



**YAKIN DOĞU ÜNİVERSİTESİ  
LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ  
ÇEVRE EĞİTİMİ VE YÖNETİMİ ANABİLİM DALI**

**KUZEY KIBRIS'TA LEISHMANIA INFANTUM  
SEROPREVALANSININ VE LEISHMANIASIS BİLGİ  
DÜZEYİNİN ARAŞTIRILMASI**

**DOKTORA TEZİ**

**MEHMET ÖZDOĞAÇ**

**LEFKOŞA  
HAZİRAN, 2022**

**YAKIN DOĞU ÜNİVERSİTESİ**  
**LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ**  
**ÇEVRE EĞİTİMİ VE YÖNETİM ANABİLİM DALI**

**KUZEY KIBRIS'TA LEISHMANIA**  
**INFANTUM SEROPREVALANSININ VE LEISHMANIASIS**  
**BİLGİ DÜZEYİNİN ARAŞTIRILMASI**

**DOKTORA TEZİ**

**MEHMET ÖZDOĞAÇ**

**Tez Danışmanı**

**Prof. Dr. Aşkın KIRAZ**

**Eş Danışman**

**Prof. Dr. Şerife GÜNDÜZ**

**Lefkoşa**

**Haziran, 2022**

## Onay

Mehmet Özdoğaç tarafından hazırlanan “Kuzey Kıbrıs'ta *leishmania infantum* seroprevalansının ve leishmaniasis bilgi düzeyinin araştırılması” başlıklı tez, kapsam ve nitelik açısından kalite standartlarına uygunluğu ile ilgili Çevre Eğitimi ve Yönetimi Anabilim dalında Doktora Tezi olarak 28.06.2022 tarihinde kabul edilmiştir.

Jüri Üyeleri	Adı – Soyadı	İmza
Jüri Başkanı:	PROF. DR. KAYA SÜER	.....
Jüri Üyesi	DOÇ. DR. BEHCET ÖZNAÇAR	.....
Jüri Üyesi	DOÇ. DR. ENGİN BAYSEN	.....
Jüri Üyesi	DOÇ. DR. FİDAN ASLANOVA	.....
Jüri Üyesi	YRD. DOÇ. DR. SERHAT USANMAZ	.....
Danışman:	PROF. DR. AŞKIN KIRAZ	.....
Eş Danışman:	PROF. DR. ŞERİFE GÜNDÜZ	.....

Anabilim Dalı Başkanı Onayı

..... / 07 / 2022

Prof. Dr. Aşkın Kiraz

Lisansüstü Eğitim Enstitüsü Onayı

..... / 2022  
Prof. Dr. Kemal Hüsnü Can Başer  
Enstitü Müdürü

## **Etik İlkelere Uygunluk Beyanı**

Bu tezin içinde sunduğum verileri, bilgileri ve belgeleri akademik ve etik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi; tüm bilgi, belge, değerlendirme ve sonuçları bilimsel etik ve ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu; çalışmada bana ait olmayan tüm veri, düşünce, sonuç ve bilgilere bilimsel etik kurallar gereği olarak eksiksiz şekilde uygun atıf yaptığımı ve kaynak göstererek belirttiğimi beyan ederim.

**Mehmet Özdoğaç**

**30.06.2022**

## Teşekkür

Doktora eğitim ve tez sürecimde bana çok büyük katkı sağlayan, bilgi ve deneyimlerini paylaşan danışman hocalarım Prof. Dr. Aşkın Kiraz ve Prof. Dr. Şerife Gündüz'e,

Çalışmam boyunca her türlü desteğini esirgemeyen her zaman yanımda olan sevgili Prof. Dr. H. Kaya Süer'e,

Doktora tez sürecinde hiçbir yardımı ve emeği esirgemeyen, her türlü yardımına koşan, birlikte çalışmaktan her zaman mutluluk duyduğum Dr. Emrah Güler'e,

Tüm eğitim hayatım boyunca maddi ve manevi olarak hiçbir desteği benden esirgemeyen, bana her konuda sonsuz güvenen ve her zaman yanımda olan aileme sonsuz teşekkür ederim.

**Mehmet Özdoğaç**

## Özet

# KUZEY KIBRIS'TA *LEISHMANIA INFANTUM* SEROPREVALANSININ VE LEISHMANİASİS BİLGİ DÜZEYİNİN ARAŞTIRILMASI

Mehmet Özdoğaç

Doktora Tezi

TezDanışmanı: Prof. Dr. Aşkın KIRAZ

EşDanışman: Prof. Dr.ŞerifeGÜNDÜZ

Haziran2022,102 sayfa

Leishmaniasis hastalığı Kuzey Kıbrıs'ta az sayıda görülmektedir. Bu çalışmada, uygulanacak olan anketle halkın bilinç düzeyinin belirlenmesi ve farkındalığının artırılması aynı zamanda mikrobiyolojik açıdan seroprevalansının belirlenmesi hedeflenmektedir.Çalışma kapsamında, Kuzey Kıbrıs ilçeleri göz önünde bulundurularak Lefkoşa, Girne, Mağusa, Güzelyurt/Lefke ve İskele/Karpaz olmak üzere beş farklı bölgeden sağlıklı gönüllüler ele alınmıştır. Toplam 300 kişiden (Çiftçi/hayvancı: 100 kişi; Avcı: 100 kişi; Kontrol grubu: 100 kişi) kan örnekleri toplandı. Kontrol grubunu, avcılık ve/veya çiftçilik/hayvancılık ile uğraşmayan sağlıklı erkek kişiler oluşturmaktadır. Alınan kanlar uygun koşullarda taşınarak laboratuvar daseantrifüj edildi ve serumları ayrılmıştır. Verilerin tüm istatistiksel analizlerinde SPSS (Statistical Package of the Social Sciences) Demo Ver 22 (SPSS Inc., Chicago, IL, ABD) programı kullanılmıştır. Yapılan istatistiksel analizler sonucunda çiftçiler/hayvancılar ve avcılar gibi doğada uğraşan veya doğa aktivitelerinde bulunan insanlarda Leishmaniasis enfeksiyonunun daha sık görülebileceği tespit edilmiştir. Katılımcıların yaşam alanlarına göre (şehir içi/kırsal alan) *L. Infantum* IgG seropozitifliği karşılaştırıldığı zaman %3.8 (n: 5) oranında şehir içi ve %5.4 (n: 9) oranında ise kırsal alanda yaşayanlarda seropozitiflik tespit edilmiştir. Fakat bunun istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görülmüştür (p=0.506). Köpek besleyenlerde Leishmaniasis enfeksiyonunun görülme sıklığı istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (p=0.017). Ayrıca beslenen köpek

sayısının insanlarda Leishmaniasisenfeksiyonuna yakalanma olasılığını arttırdığı görülmüştür. Yapılan analizler sonucunda katılımcıların eğitim düzeyi arttıkça Leishmaniasis ile ilgili bilgi düzeyinin de paralel olarak arttığı tespit edilmiştir ( $p<0.001$ ). Buna göre, hastalık ile ilgili en bilgili grubun lisansüstü eğitim alan kişilerin olduğu görülmüştür.

**Anahtar Kelimeler:** Leishmaniasis, *L. Infantum*IgGsero, Seroprevalans.

## Abstract

Leishmaniasis is rarely seen in our country. In this study, it is aimed to determine the awareness level of the public and to increase their awareness with the questionnaire to be applied, as well as to determine the microbiological seroprevalence. Within the scope of the study, healthy volunteers from five different regions, namely Nicosia, Kyrenia, Famagusta, Güzelyurt/Lefke and İskele/Karpaz, were taken into consideration, considering the districts of Northern Cyprus. Blood samples were collected from a total of 300 individuals (Farmer/livestock: 100 individuals; Hunter: 100 individuals; Control group: 100 individuals). The control group consists of healthy male individuals who do not engage in hunting and/or farming/livestock breeding. The collected blood was transported under appropriate conditions and centrifuged in the laboratory, and the serum was separated. SPSS (Statistical Package of the Social Sciences) Demo Ver 22 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) program was used for all statistical analyzes of the data. As a result of the statistical analysis, it has been determined that Leishmaniasis infection can be seen more frequently in people who are engaged in nature or engaged in nature activities, such as farmers/livestock keepers or hunters. When *L. infantum* IgG seropositivity was compared according to the living areas of the participants (inner city/rural area), it was found that 3.8% (n: 5) seropositivity was found in urban and 5.4% (n: 9) rural areas. However, this was not found to be statistically significant ( $p=0.506$ ). The incidence of Leishmaniasis infection in dog breeders was found to be statistically significantly higher ( $p=0.017$ ). It has also been observed that the number of dogs fed increases the likelihood of catching Leishmaniasis infection in humans. As a result of the analysis, it was determined that as the education level of the participants increased, the level of knowledge about Leishmaniasis increased in parallel ( $p<0.001$ ). Accordingly, it was seen that the most knowledgeable group about the disease was the people who received postgraduate education.

**Keywords:** Leishmaniasis, *L. Infantum* IgG sero, Seroprevalence.



## İçindekiler

Onay.....	i
Teşekkür.....	ii
Özet.....	iii
Abstract.....	v
İçindekiler.....	vi
Tablolar.....	ix
Şekiller.....	x
Kısaltmalar.....	xi
<b>BÖLÜM I.....</b>	<b>1</b>
Giriş.....	1
1.1 Çevre Eğitimi.....	1
1.2 Çevre Eğitiminin Tarihsel Gelişimi.....	1
1.3 Çevre Sorunları.....	3
1.3.1 Çevre Sorunlarının Nedenleri.....	3
1.4. Çevre ve Halk Sağlığı.....	4
1.5. Çevre Yönetimi.....	5
1.6. Leishmaniasis.....	5
1.7. Problem Durumu.....	9
1.8. Alt Problemler.....	9
1.9. Amaç.....	9
1.10. Sınırlılıklar.....	10
1.11. Tanımlar.....	10
<b>BÖLÜM II.....</b>	<b>11</b>
Kuramsal Çerçeve ve İlgili Araştırmalar.....	11
2.1. Leishmaniasis.....	11
2.1.1    Kutanöz Leishmaniasis.....	19
2.1.2    Visseral Leishmaniasis.....	22
2.1.3    Leishmania İmmünolojisi.....	23
2.2. Leishmaniasis Tanısından Kullanılan Yöntemler.....	21
2.2.1. Parazitolojik Yöntemler.....	21
2.2.2. İmmunojenik Yöntemler.....	22
2.2.3. Antijen Saptama.....	22
2.2.4. Direkt Aglütinasyon Testi.....	23

2.2.5. Indirect Fluorescent Antibody Testi (IFAT) .....	24
2.2.6. Enzyme-Linked Immunosorbent Assay(ELISA) .....	24
2.2.7. İmmunokromatografik Strip Test (ICT) .....	25
2.2.8. Moleküler Yöntemler.....	25
2.3. Leishmaniasis Tedavisinde Güncel İlaçlar .....	29
2.3.1. Pentavalent Antimon .....	29
2.3.2. Amphotericin B .....	31
2.3.3. Liposomal Amphotericin B.....	32
2.3.4. Miltefosine .....	29
2.3.5. Diğer Yöntemler .....	31
2.4. Leishmania Morfolojisi .....	32
2.5. Leishmania Parazitinin Yaşam Döngüsü.....	33
2.6. Tanı .....	35
2.6.1. Hastadan örnek alımı .....	39
2.6.1.1. Visseral leishmaniasis .....	39
2.6.1.2. Kutanöz leishmaniasis.....	39
2.6.2.Direkt tanı yöntemleri.....	40
2.6.2.1. Kültür yöntemleri.....	41
2.6.2.2. Mikroskopik inceleme.....	42
2.6.2.3. Polimeraz zincir reaksiyonu (PZR).....	42
2.6.3. İndirekt tanı yöntemleri.....	42
2.6.3.1. Deri testi (Montenegro test, Leishmanin skin test, LST) .....	42
2.6.3.2. Rekombinant K39 (rK39 hızlı tanı testi (immunokromatografik test) .....	40
2.6.3.3. Doğrudan aglütinasyon testi (DAT).....	40
2.6.3.4. Hızlı aglütinasyon tarama testi (FAST).....	40
2.6.3.5. Western blot.....	40
2.6.3.6. Serolojik yöntemler .....	41
2.6.3.7. Moleküler yöntemler .....	42
2.7. Leishmaniasis'in Klinik Formları .....	43
2.7.1.Kutanöz Leishmaniasis .....	43
2.7.2. Mukokutanöz Leishmaniasis .....	43
2.7.3. Viseral Leishmaniasis .....	44
2.7.4. Diffüz Kutanöz Leishmaniasis (DKL, DCL) .....	45
2.7.5. Post Kala Azar Dermal Leishmaniasis (PKDL) .....	46
2.7.6. Kanin Leishmaniasis (KanL, CanL) .....	46

2.8. Leishmaniasise Karşı Aşı Geliştirilmesi.....	49
2.8.1. Birinci Nesil Leishmania Aşıları .....	50
2.8.2. İkinci Nesil Leishmania Aşıları.....	50
2.8.2.1. Leishmania LPG molekülü .....	51
2.8.2.2. Leishmania KMP-11 .....	51
2.8.3. Üçüncü Nesil Aşılar.....	50
2.9. İnsan Leishmaniasis Olgularında Tedavi.....	51
2.10. İnsan Leishmaniasis Olgularının Tedavisinde Uygulanan Alternatif/ Destekleyici Yöntemler.....	52
2.11. Leishmaniasisin Dünya ve Türkiye’deki Dağılımı.....	53
BÖLÜM III .....	56
Yöntem.....	56
3.1 Birinci Kısım: Seroprevalans’ın Belirlenmesi.....	56
3.1.1 Seroloji .....	56
3.2. İkinci Kısım: Avcı, Çiftçi/Hayvancı ve Kontrol Grubunun Leishmaniasis Hakkındaki Bilgileri.....	57
3.2.1. Araştırmanın Modeli.....	57
3.2.2. Evren ve Örneklem.....	57
3.2.3. Veri Toplama Aracı.....	57
3.2.4. Geçerlilik ve Güvenirlilik.....	58
3.2.5. Veri Toplama Süreci.....	58
3.3 İstatistiksel analizler .....	58
3.4 Etik onay.....	59
BÖLÜM IV .....	60
Bulgular ve Yorumlar .....	60
BÖLÜM V.....	65
Tartışma .....	65
BÖLÜM VI .....	65
Sonuç ve Öneriler .....	65
6.1 Sonuç.....	65
6.2 Öneriler.....	66
Kaynakça.....	69
Ekler.....	82
Özgeçmiş.....	87

**Tablolar**

Tablo 1.Yeni ve Eski Dünyalarda bulunan başlıca Leishmania türlerinin hastalık bulguları ve bulaşmaları.....	18
Tablo 2.Leishmania enfeksiyonuna karşı bağışıklık tepkisi .....	20
Tablo 3.Risk gruplarına göre <i>L. Infantum</i> IgGseropozitifliğinin dağılımı.....	60
Tablo 4.İlçelere ve yaşam alanlarına göre <i>L. Infantum</i> IgGseropozitifliğinin dağılımı .....	61

## Şekiller

Şekil 1.Kutanöz, visseral ve mukokütanöz leishmaniasis .....	12
Şekil 2.2007-2009 yılları arasında Türkiye’de Kutanöz Leishmaniasis vakalarının yaygınlığı .....	13
Şekil 3.Leishmania parazitinin yaşam döngüsü .....	13
Şekil 4.Dünya çapında Kutanöz Leishmaniasis’in Dağılımı (2010) .....	20
Şekil 5.Dünya çapında Visseral Leishmaniasis'in dağılımı (2010) .....	22
Şekil 6.Leishmaniasis e karşı kullanılan ilaçlar ve etkileri .....	30
Şekil 7.Leishmania’nın morfolojik formları (A) Promastigot formu ve (B) Amastigot formu.....	33
Şekil 8.Leishmania Parazitlerinin Yaşam Döngüsü (Berman, 2003). .....	35
Şekil 9.Dünya Sağlık Örgütü 2018 Visseral Leishmaniasis verileri .....	54
Şekil 10.Dünya Sağlık Örgütü 2018 Kutanöz Leishmaniasis verileri (WHO 2019)..	54
Şekil 11.Çalışmanın gerçekleştirildiği bölgeler: Kuzey Kıbrıs ilçeleri .....	59
Şekil 12.Risk gruplarına göre katılımcıların Leishmaniasis ile ilgili bilgi düzeyleri (%) .....	62
Şekil 13.Eğitim seviyelerine göreLeishmaniasisenfeksiyonu bilgi durumu .....	62

### Kısaltmalar

<b>AIDS</b>	: EdinilmişBağışık Yetersizliği Hastalığı
<b>AİF</b>	: Apoptoz İndükleyici Faktör
<b>AKL</b>	: AntroponotikKutanözLeishmaniasis
<b>AOPP</b>	: İleri Oksitlenmiş Protein Ürünleri
<b>C</b>	: Kompleman
<b>CPs</b>	: Sistein Proteaz
<b>DAT</b>	: Direkt Aglütinasyon Testi
<b>DC</b>	: DentritikHücreler
<b>DKL</b>	: DiffüzKutanözLeishmaniasis
<b>DNA</b>	: DeoksiriboNükleik Asit
<b>DNA</b>	: KinetoplastDeoksiribo Nükleik Asit
<b>EGF</b>	: Epidermal Büyüme Faktörü
<b>EKG</b>	: Elektrokardiografi
<b>ELİSA</b>	: Enzyme-linkedImmunosorbentAssay
<b>FGF</b>	: Fibroblast Büyüme Faktörü
<b>GIPL</b>	: Glikozil-fosfolipid
<b>GPI</b>	: Glikozilfosfatidilinositol
<b>HIV</b>	: İnsan Bağışıklık Yetmezlik Virüsü
<b>HTT</b>	: Hızlı Tanı Testi
<b>ICAM</b>	: Hücre İçi Adhezyon Molekülü
<b>IGF</b>	: İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü
<b>İFAT</b>	: İndirektFluoresan Antikor Testi
<b>iNOS</b>	: İndüklenebilir Nitrik Oksit Sentaz
<b>JAKs</b>	: JanusTirozinKinazları
<b>KL</b>	: KutanözLeishmaniasis
<b>LPG</b>	: Lipofosfo-glikan
<b>MCP</b>	: MakrofajKemotaktik Protein
<b>MIS</b>	: KemikMorfogenetik Proteinleri
<b>MKL</b>	: MukokutanözLeishmaniasis
<b>MNSF</b>	: MonoklonalNonspesifikSüpresör Faktör
<b>NANA</b>	: N-Asetilnöraminik Asit
<b>NGF</b>	: Sinir Büyüme Faktörü
<b>NNN</b>	: Novy-MacNeal ve Nicole k
<b>NT</b>	: Nitrotirozin
<b>PCO</b>	: Protein Karbonil Ürünleri
<b>PCR</b>	: Polimeraz Zincir Reaksiyonu
<b>PDGF</b>	: Platelet Kaynaklı Büyüme Faktörü
<b>PG</b>	: Fosfolipid
<b>PPG</b>	: Proteo-fosfolipid
<b>RNA</b>	: Ribonükleik Asit
<b>MRNA</b>	: Mesajcı Ribonükleik Asit
<b>RRNA</b>	: Ribozomal Ribonükleik Asit
<b>SOD</b>	: SüperoksitDismutaz

<b>STAT</b>	:	Sinyal İletici ve Transkripsiyon Aktivatörü
<b>TGF</b>	:	Dönüştürücü Büyüme Faktörü
<b>VCAM</b>	:	Vasküler Hücre Yapışma Molekülü
<b>VL</b>	:	VisseralLeishmaniasis
<b>WHO</b>	:	Dünya Sağlık Örgütü
<b>ZKL</b>	:	ZoonotikKutanözLeishmaniasis
<b>ZVL</b>	:	ZoonotikVisseralLeishmaniasis

## BÖLÜM I

### Giriş

Bu bölümde araştırmanın problemine, amacına, önemine, sınırlılıklarına ve ilgili tanımlara yer verilmiştir.

#### **Problem Durumu**

Leishmania türündeki zorunlu hücre içi parazitlerin sebep olduğu leishmaniasis, dünyanın en önemli halk sağlığı problemlerinden biridir. Leishmania'nın memeliler arasında promastigotlar şeklinde gelişimi, çoğaltılması ve aktarılması phlebotomus vektörü ile gerçekleştirilir. Bir omurgalı konakçıyı phlebotomusların sokması ve kan emmesi sırasında geçiş yapan promastigotlar makrofajlar tarafından fagositize edilir ve kamçılarını kaybedip amastigota dönüştükten sonra çoğalırlar. Enfekte olmuş makrofajların patlamasıyla ortaya çıkan amastigotlar yeni sağlıklı intakt makrofajları enfekte ederek çoğalmalarına devam ederler. Parazitin türüne bağlı olarak bulaştığı kişide kutanöz, muko-kutanöz veya visseral leishmaniasisin oluşumuna neden olur.

Leishmania hastalığı dünya sağlık örgütünün son değerlendirmelerine göre, yaklaşık 98 ülkede endemik olarak görülmektedir. Dünya genelinde her yıl 1.5 milyon insan hastalığın farklı formlarından kutanöz leishmaniasise yakalanırken, yaklaşık 500 bin kişi ise hastalığın öldürücü formu olan visseral leishmaniasise yakalanmaktadır(Daldal ve Özbel, 1997).

Kalaazar olarak da bilinen visseral leishmaniasis hastada oldukça yüksek ateşle başlar ve haftalarca ara ara ateşlenmeler görülür. Bu sırada hastanın dalağı, karaciğeri büyür, hasta günden güne zayıflar, anemiye neden olur. Hastalık bir yıl kadar sürer müdahale edilmezse hastanın ölümüne sebep olabilir. Dünyada her yıl 60.000 kişinin leishmaniasise bağlı komplikasyonlar nedeniyle hayatını kaybettiği tahmin edilmektedir. Bu vakalarının %90'ı Hint alt kıtasında görülmektedir aynı zamanda Doğu Afrikada ve Brezilya'da da görülmektedir. Bu hastalık, ağırlıklı olarak tropikal ve subtropikal bölgeler de 350 milyondan fazla kişiyi tehdit etmektedir. Bir deri hastalığı olan kutanöz leishmaniasis de tropikal ve subtropikal bölgelerde sık görülür. Güzellik yarası veya halep çıbanı gibi isimlerle bilinen halk arasında yaygın söylenen şark çıbanı daha çok yüz el, kulak, bilek, boyun ya dabacak



gibi vücudün açık kalan kısımlarında görülür. Bu hastalık 77 ülkede endemik olarak görülmektedir. Özellikle Brezilya, Kolombiya, Peru, Afganistan, Cezayir, İran, Pakistan gibi ülkelerde vakaların %90'ı oluşturmaktadır(Berman, 2003).

Türkiyede görülen vakalar daha çok kutanöz leishmaniasis olmakla birlikte sıcaklık ortalamalarının yüksek olduğu güney ve güney doğu bölgelerimizde görülmektedir. Akdeniz bölgesinin doğusunda *L. Infantum*, güneydoğu bölgemizde ise *L. tropica* türleri etkilidir.

Leishmaniasise karşı mücadelenin temelini in vitro ve in vivo modeller oluşturmaktadır. Her iki model, Leishmania parazitlerinin izolasyonuna ve biomas elde edilmesine imkan sağlamaktadır. Ancak, in vivo'dan farklı olarak in vitro bu açıdan daha çok önem taşımaktadır. Leishmania parazitleri in vitro ortamda promastigot formunda üretilirken makrofaj kültüründe ise amastigot formu üretilmektedir. Prokaryotlardan farklı olarak bu parazit kültürünün yapılması ve büyük ölçekte çoğaltılması sorunlara yol açmaktadır. Leishmania parazitlerinin in vitro kültürünün yapılması ve çoğaltılması için RPMI 1640, Brain heart, yeast extract gibi besi yerleri kullanılarak flasklarda, erlenmeyerlerde çoğaltılmaktadır. Bu yöntemlerde Leishmania parazitlerinin çoğaltılmasıyla elde edilen biomas; moleküler, genomik, immünolojik, biyokimyasal çalışmalarda ve doğal antijen temelli aşılıların geliştirilmesinde yaygın olarak kullanılmaktadır.

Klasik yöntem erlenmeyerlerde büyük ölçek mikroorganizma üretiminin; kültür pH düşmesi, buna bağlı olarak maksimum parazit yoğunluğuna ulaşamaması, sıcaklık, ekonomik nedenler, işgücü fazlalığı gibi dezavantajları vardır. Son yıllarda bu dezavantajları içermeyen kültürden maksimum biomas eldesi için gerekli olan pH, sıcaklık gibi önemli ortam koşullarının optimum düzeyde tutulmasını sağlayan maliyet, zaman ve iş gücü tasarrufuna katkıda bulunan biyoreaktörler mikroorganizmaların üretiminde daha yaygın olarak kullanılmaktadır(TC Bakanlığı, 2005).

Kültürü yapılacak hücre tipine göre biyoreaktörler de çeşitlilik göstermektedir. Süspanse kültürler için stirred, airlift, wave, membran tarzı biyoreaktörlerden uygun olanlar seçilip kullanılmaktadır. Bunlar da kendi içlerinde avantajlara ve dezavantajlara sahiplerdir. PH, sıcaklık, karıştırma, hava giriş-çıkış gibi özelliklerinin olup olmamasına göre farklılık göstermektedirler. Genellikle

protozoanların büyük ölçek çoğaltılması için büyümeyi etkileyecek pH, sıcaklık, karıştırma gibi parametrelerin kontrol edilebilir ve optimum düzeyde tutulabilecek karıştırıcı biyoreaktörler tercih edilir. *Plasmodium falciparum*, *Trypanosoma cruzi*, *L. Tarentolae* gibi Prokaryotların biomas elde edilmesinde farklı türde biyoreaktörler kullanılmış ve bu sistemlerin klasik kültür yöntemlerine göre daha avantajlı oldukları ortaya konmuştur(Riera ve ark., 2004).

Literatürde leishmania parazitlerinin biyoreaktör kullanılarak büyük ölçekli kültürlerinin yapılmasına yönelik oldukça az sayıda çalışma bulunmaktadır. Bu çalışmalardan birinde havalandırılarak karıştırılan kültürde, pH sabitken sıcaklık 24°C’de tutulmuştur. Parazitte rekombinant protein üretimi amacıyla biyoreaktörde büyük ölçek kültür yapılmıştır. Bir diğer çalışmada hava akışının sağlandığı karıştırıcı ile karıştırılan biyoreaktörde 26°C’de kültür yapılırken pH kontrol edilmemiştir. Yest extract kullanılarak bioreaktörde *L. tarentolae* paraziterinin büyük ölçekte kültürü gerçekleştirilmiştir. Başlangıç sayısına göre sayı 20 kat artış olduğu görülmüş;buna karşı özellikle visseral leishmaniasis etkeni parazitlerinden olan *L. infantum*’un bioreaktörde üretilmesine yönelik literatürde herhangi bir çalışma bulunmamaktadır(Oguzoğlu ve ark., 2000).

*L. infantum* paraziti hem visseral leishmaniasisin hem de kutanöz leishmaniasisin etkeni olması, bu türün dünya üzerinde en sık rastlanan Leishmania türlerinden biri olması ve buna karşı mücadelede geliştirilecek aşı adaylarının üretimi için büyük ölçekte parazit kültürüne gereksinim duyulması gibi faktörler bu parazitlerin çoğaltılmasında biyoreaktörlerin kullanımını zorunlu hale getirmektedir. Daha yüksek verimlilikle biomas eldesi için ise sıcaklık, pH ve karıştırma hızının kontrol edilebildiği bioreaktör kullanımı oldukça önemli olduğu düşünülmektedir. Uzun yıllardır süregelen çalışmalara rağmen leishmaniasisten korunmayı sağlayacak etkili ve güvenilir bir aşı geliştirilmesi mümkün olmamıştır(Alten ve Çağlar, 2001). Son yıllarda leishmaniasise karşı geliştirilmeye çalışılan aşılarda parazitlerin doğal moleküllerinin saflaştırılmasıyla veya rekombinant DNA teknolojisi ve ayrıca ex vivo peptid sentezi sayesinde bakterilerde veya mayalarda büyük ölçekli leishmanial antijenler üretmek suretiyle elde edilen altbirim antijenlerinden oluşuyor. Farklı altbirim aşı adayları arasında en umut verici sonuçlar, doğal olarak saflaştırılmış immünojenik parazit moleküllerinin kullanımını yoluyla elde edilmiştir. Bu aşı

adaylarının, yüksek bir bağımsıklık cevabı üretme potansiyeline sahiptir. Çok bulunmaları, immünojen olmaları nedeniyle native antijen olarak yüzey antijen önemi ortaya çıkmaktadır ve aşı çalışmalarında kullanılmaktadır. Bu moleküllerden en bilinenlerden birisi gp63 molekülüdür(Erel, 2019).

Leishmaniasis, Phlebotomus cinsi yetişkin dişi kum sineklerinin orta bağırsağında zorunlu parazit olarak yaşayan Leishmania protozoan parazitlerin, sineğin kan emme sırasında memeli konaklara bulaştırması ile ortaya çıkan bir hastalık grubudur. Leishmaniasis, Dünya Sağlık Örgütü'nün (DSÖ) belirlediği en önemli tropikal hastalıklar listesinde sıtmanın ardından ikinci sırada bulunmaktadır. Dünya Sağlık Örgütü'nün 2017'de yayınladığı rapora göre bu hastalık dünyanın 97 ülkesinde endemik olarak görülmektedir. Hastalığın kütanöz, mukokütanöz ve visseral leishmaniasis olmak üzere 3 farklı klinik formu bulunmaktadır. Bu formlar arasında visseral leishmaniasisin tedavi edilmediği durumlarda ölümlere yol açtığı bilinmektedir. Dünyada 350 milyon insan leishmaniasise yakalanma riski altında olup, enfekte kişilerin sayısı 12 milyondur. İstatistiksel verilere göre, her yıl yaklaşık 0.2-0.4 milyon yeni visseral leishmania vakası ve 0.7-1.2 milyon kütanöz leishmania vakası gözlemlenmektedir (Adini ve ark., 2017).

Türkiye'de de özellikle doğu akdenizde, Çukurova ve güneydoğu Anadolu bölgesinde hastalığın farklı klinik formlarından olan kütanöz leishmaniasis hiperendemik olarak seyretmekte olup ülkenin farklı illerinde visseral leishmaniasis olguları da rapor edilmektedir. Son yıllarda komşu olan ülkelerde yaşanan savaşlar, göçler ve aynı zamanda küresel ısınmanın etkisini arttırmasıyla birlikte hastalığın prevalans değerlerinin daha da yükseleceği tahmin edilmektedir. Leishmaniasisin tedavisinin 70 yılı aşkın süredir pentavalent antimonlar altın standart olarak kullanılmaktadır. Bunların yanı sıra Amfoterisin B, miltefosin, pentamidin gibi farklı antileishmanial ilaçlar da hastalığın tedavisinde kullanılmaktadır. Buna karşın son yıllarda mevcut antileishmanial ilaçlara karşı parazitlerde gelişen direnç, bu ilaçların tedavideki başarı oranını giderek düşürmektedir. Bunun yanısıra kullanılan ilaçların toksik ve pahalı olması, stabilitelerinin düşük çözünürlüklerinin az olması bu tedavi yöntemlerinin diğer dezavantajlarını oluşturmaktadır. Bu nedenle son yıllarda leishmaniasisin tedavisinde immunoterapötik yaklaşımlardan faydalanılmaya başlanmıştır. Ayrıca yapılan tüm çalışmalara rağmen şimdiye kadar etkin bir aşının

geliştirilememiş olması da hastalığın tedavisinde kullanılmak üzere etkin bir aşının geliştirilmesini gerekli kılmaktadır (Alten ve Çağlar, 2001) .

Ölü veya zayıflatılmış parazit aşılarının etkinliğinin düşük olması ve aşı uygulamalarından sonra parazitlerin sonradan virülanslık kazanıp hastalığı tekrardan nüks etmesi leishmaniasise karşı geliştirilen birinci nesil aşuların başarısızlığına sebep olmuştur. DNA aşularının da maliyetinin yüksek olmasına rağmen düşük etki gösterdiği ve yeterli koruma sağlayamadığı belirlenmiştir. Son yıllarda gelişen teknoloji ile beraber leishmania doğal antijen moleküllerinin eldesi biraz daha kolaylaşması bu yönde yapılan çalışmaların da artmasına sebep olmuştur. Leishmania parazitlerinin yüzeyinde bulunan LPG, gp63, KMP-11 gibi antijenler hastalığın patogenezinde önemli bir rol oynamakla birlikte immunojenik özellikleri sayesinde aşı ve immunoterapi uygulamalarında son yıllarda sıklıkla kullanılmaya başlanmıştır. Bu antijenlerin mevcut antileishmanial ilaçlarla kombinasyon halinde uygulanmasının immunoterapideki başarı oranını arttırabileceği tahmin edilmektedir. Bu antijenler birer patojenez etkeni olup parazitin makrofaj reseptörleri tarafından tanınmasını, makrofajlarda hayatta kalmasını sağlar (Cihakova ve Volf, 2017).

Diğer yandan son yıllarda nanoteknoloji alanında yaşanan gelişmeler hastalıkların tedavisinde yeni nesil ilaç formülasyonlarının geliştirilmesine olanak sağlamaktadır. Özellikle ilaç taşıyıcı sistemlerin geliştirilmesiyle kullanılan ilaçların istenilen bölgeye hedeflendirilmesi, yüksek verimlilikle ve uzun süreli olarak salımlarının sağlanması, uygulanan dozların düşürülerek biyolojik etkinliklerinin arttırılması bu sistemlerin en büyük avantajlarını oluşturmaktadır. Biyobozunur, biyoyumlu non-toksik ve FDI onaylı bir polimer olan polikaprolakton da ilaç taşıyıcı sistemlerde başarıyla kullanılmaktadır. Nanopartiküllerin oldukça küçük boyutlarına rağmen sahip oldukları fiziksel ve kimyasal özellikleri, geniş yüzey alanları nanopartiküllerin aşı çalışmalarında kullanımına yönelik çalışmaları da arttırmıştır.

Leishmaniasisten sorumlu mikroorganizma yüz yıldan daha uzun süredir keşfedilmesine karşın leishmaniasis özellikle gelişmekte olan ülkeler başta olmak üzere pek çok ülkede hala önemli bir halk sağlığı problemi olarak devam etmektedir.

Kuzey Kıbrıs'ın sosyo ekonomik durumu yüksek olduğundan bu tür parazitik hastalıklar az görülmektedir ve az görüldüğü için klinisyenlerin de gözünden kaçması mümkün olabilmektedir.

Halkın leishmania hastalığı ile ilgili bilgisi ve korunması açısından yeterli bilgiye sahip olmadıklarını düşüncesiyle bu araştırmanın problemi Kuzey Kıbrıs'ta Leishmania Seroprevalansının saptanması ve bu hastalıkla ilgili halkın bilgi düzeyinin belirlenmesi oluşturmaktadır. Bu bağlamda aşağıdaki alt problemler belirlenmiştir:

1. Belirlenen risk gruplarından olan hayvancılık, çiftçilik ve avcılık Leishmania enfeksiyonu için risk faktörü oluşturmakta mıdır?
2. Yaş grupları ile leishmania enfeksiyonu arasında anlamlı bir ilişki var mıdır?
3. Köpek sahibi olmak leishmania enfeksiyonu için risk faktörü oluşturmakta mıdır?
4. Leishmania enfeksiyonu ile bölgesel dağılım arasında ilişki var mıdır?
5. Şehir içi veya kırsal alanda yaşamak leishmania enfeksiyonu için risk faktörü oluşturmakta mıdır?

### **Amaç**

Leishmaniasis hastalığı Kuzey Kıbrıs'ta az sayıda görülmektedir. Uygulanacak ölçme aracı ile halkın bilinç düzeyinin belirlenmesi ve farkındalığının artırılması aynı zamanda mikrobiyolojik açıdan seroprevalansının belirlenmesi hedeflenmektedir. Leishmania hastalığı ile ilgili yapılmış az sayıda çalışma olduğundan elde edilecek veriler ile literatüre katkı sağlamak, aynı zamanda hastalığın ekolojik dağılımını belirlemek bu çalışmanın ana amacıdır.

### **Sınırlılıklar**

*L. infantum* dışı VL etkenlerine bakılmaması, çalışmanın sınırlılığı olarak görülmektedir.

## Tanımlar

**Leishmania:** Enfekte dişi kum sineklerinin (phlebotomin sandfly) ısırığı ile bulaşan paraziter bir hastalıktır. Vektör olan kum sinekleri, bu parazitleri enfekte olmuş insan ve hayvanları ısırarak alırlar.

***Leishmaniainfantum:*** Dişi kum sineği (Phlebotomus ve Lutzomyia) sineklerinin kan emmesi esnasında insana bulaştırdığı bir hastalıktır. Dünya Sağlık Örgütü'ne göre en önemli yedi tropikal hastalıktan birisidir ve dünya üzerinde yaklaşık olarak 98 ülkede endemik olarak görülmektedir.

## BÖLÜM II

### Kuramsal Çerçeve ve İlgili Araştırmalar

Bu bölümde araştırma ile ilgili kavramsal açıklamalara, tanımlamalara ve araştırma ile ilgili literatürde geçen ve daha önce yapılmış olan araştırmalara ilişkin bilgilere yer verilmiştir.

#### **Çevre Eğitimi**

Çevre eğitiminin önemi gün geçtikçe artmaktadır. Birçok kurum ve kuruluş bu konunun önemini kavrayarak, çevre eğitimini desteklemeye başlamışlardır. Çevre ve çevre eğitimi ile ilgili yapılan araştırmalarda (Karatekin ve Aksoy, 2012) genellikle çevre okur-yazarlığı veya çevre tanımlarından bahsedilmektedir. Ancak, bireylerin bilgiyi tüketmek yerine, iyice sindirerek yeni bilgiler oluşturması hedeflenmelidir. Çünkü Dünya sürekli bir değişim halindedir ve kendini geliştirip sorumluluğunun farkında olan bireylere ihtiyaç gün geçtikçe artmaktadır. Bu nedenle de çağdaş dünyada okulların görevleri de değişmektedir. Bu sebep dolayısı ile üreten, geliştiren ve bilinçli kişileri yetiştirmek için okullara büyük iş düşmektedir (Şimşekli, 2004).

#### **Çevre Eğitiminin Tarihsel Gelişimi**

1930'lu yıllarda Amerika'da görülen doğal felaketler sonucunda insanları çevre önemi hakkında bilinçlendirmek üzere büyük bir eğitim hareketi başlatılmıştır (Karataş, 2013). 1970'li yıllarda çevre sorunlarının giderek arttığını gören bilim adamları ve siyasetçiler "çevre eğitimi" programlarını tasarlamaya başlamışlardır. Bu eğitim hareketi yeni oluşturulduğu için yerel düzeydeydi ancak 1972 yılında Stockholm'de düzenlenen Birleşmiş Milletler İnsan Çevresi Konferansı (UN, 1972) sonrasında küresel bir boyut kazanmıştır. Konferans yapıldıktan sonra ortaya çıkan görüş tüm ülkelerin birleşip çevreyi koruma amaçlı hareket etmeleri yönündedir. Yayınlanan bildiri de aynı zamanda şu an ve gelecekteki yaşam için dünyanın korunmasına yönelik bilincin gelişmesine dikkat çekilmiştir (Ünal ve Dımışkı, 1998).

1977 yılında Birleşmiş Milletler tarafında düzenlenen konferans sonucunda çevre eğitiminin amaçları ve bu amaçlar doğrultusunda neler yapılması gerektiği konuşulmuş ve konferans sonuçları Tiflis Bildirgesi'nde sunulmuştur. Bildirgeye göre çevre eğitimi:

- Hayat boyu devam eder.
- Çevre eğitimi bütünseldir ve disiplinler arasıdır.
- Çevre eğitimi eğitim yaklaşımıdır.
- Doğal sistem ve insanların aralarındaki ilişkilerle ilgilenir.
- Çevreye kendi bütünlüğü içerisinde politik, ekonomik, sosyal, teknolojik, ahlaki, estetik ve manevi açılardan bakar.
- Aktif sorumluluğa vurgu yapar.
- Öğrenmede aktif katılım için yönlendirir.
- Enerjinin ve doğal kaynakların sınırlı olduğunu farkındadır.
- Çevre etik ve bilincinin oluşmasıyla ilgilenir.
- Çevreye yönelik pozitif tutumların oluşmasını ve bunun kalıcı davranışlara dönüşmesine özendirir.
- Öğreti tekniklerini, uygulamalı etkinlikleri ve kuramsal olmayan deneyimleri geniş bir şekilde kullanır. (Palmer ve Neal, 1996).

Rio de Janeiro'da 1992 yılında düzenlenen Birleşmiş Milletler Çevre ve Kalkınma Konferansı'nda çevre eğitimine sürdürülebilir kalkınma boyutunu getirmek üzere Avrupa Çevre Politikası Enstitüsü (IEEP) görevlendirilmiştir (Çavuş, 2013). Yapılan Birleşmiş Milletler Rio zirvesinden sonra "çevre eğitimi" tanımı değişmiş ve "sürdürülebilir kalkınma için çevre eğitimi (SKÇE)" ifadesinin kullanılmasının daha doğru olacağı sonucuna varılmıştır. Rio Zirvesi çevre eğitiminin önemini vurgulanması açısından önemli bir yere sahiptir. SKÇE'nin temel görüşü, "bütünsel" bakış açısı ve buna sahip birey, hem kendi davranışlarından sorumlu olacak hem de çevresel konuların çözümünde aktif rol alacaktır (Berberoğlu ve Uygun, 2013).

### **Çevre Sorunları**

Çevre sorunları, insanoğlunun doğal çevre üzerinde kendi faaliyetlerini kolaylaştırmak için değişiklikler yapması ile ortaya çıkmıştır. Yapay çevre oluştururken insanların yaptığı faaliyetler sonuncunca doğal kaynakların aşırı ve yanlış kullanılması ile doğal çevre üzerine olumsuz etkiler yapmaktadırlar. Aynı zamanda bu yapay çevre de sağlık koşullarına uygun değildir bu sebepten dolayı çevre sorunları görülmektedir (Atasoy, 2006).



### ***Çevre Sorunlarının Nedenleri***

İnsanoğlunun, müdahalesi sonucu doğanın şekillenmeye başlaması, yaklaşık 10 bin yıl önce yerleşik yaşama geçerek tarımsal faaliyetler ile başlamıştır. Bu zamana kadar avcı toplayıcı olarak yaşayan insan, yerleşik yaşam ile çeşitli bitki ve hayvan türlerini kendi himayesinde muhafaza ederek kendi himayesine almıştır. Doğal alanları, tarım alanlarına çevirerek, evcilleştirdiği tohumlar ile bitki yetiştirmiştir. Yapılan tarımsal faaliyetler son yüzyılda ciddi doğal tahribatlara sebep olmuştur. Azot gübresinin ve tarım ilaçlarının kullanılmaya başlanması, ekosistemi etkilemiş ve böcek-bitki popülasyonunda ciddi azalmalara sebep olmuştur. Hızlı nüfus artışının sonucu olarak ortaya çıkan kentleşme, doğal yaşam alanlarının tahrip edilmesine neden olmaktadır. Toplumsal ve ekonomik gelişmelerin etkisi ile ortaya çıkan insan faaliyetleri çevre bozulmalarının ana sebeplerindendir. Dünya nüfusu, 19 yüzyıldan itibaren salgın hastalıkların önlenmesi ve tüketim ürünlerinininsaklanabilmesi ile hızlı bir şekilde artış göstermiştir. Tarım, sanayi ve kentleşme bu artışın en önemli çevresel sonuçlarını oluşturur. 19. yüzyılda buharlı makinaların icat edilmesi ile başlayan sanayileşme süreci, atmosfere salınan karbon miktarını olağandışı artırmaya başlamıştır. Bu artış ciddi rakamlara ulaşmıştır (Özdemir, 2010).

### **Çevre ve Halk Sağlığı**

Çevre sağlığı, hastalıkların engellenmesi, kişi ve toplum sağlığınının, canlıların varlığını ve gelecek nesilleri doğrudan veya dolaylı olarak etkileyen fiziksel, kimyasal, biyolojik, sosyokültürel ve psikolojik etkenlerin belirlenmesi ve kontrol altına alınmasını hedefleyen bir bilim dalıdır (Babayiğit vd., 2011).

Hayatın tüm evresinde istemli veya istem dışı çevreden dolayı olumlu veya olumsuz etkilenebilmektedir. Kimyasalların kullanımı, sanayinin gelişmesi sonucunda çevre ve sağlık arasındaki ilişki giderek artmıştır. Bireyin biyolojik, fizikojeokimyasal ve sosyal çevresi sağlığını etkileyebilecek faktörlerin başında gelmektedir. Çevresel faktörlerden dolayı bazı insanlar etkilenip hasta olurken bazı insanlar ise etkilenemeyebilmektedirler (Bahar ve Aydoğdu, 2015).

Gelişen modern sağlık sistemleri sonucunda, kişilerin kendi ve başkaları sağlıkları açısından sorumlulukluk almaları, bilgiyi araştırıp anlamak gibi roller

üstlenmeleri gerekebilmektedir. Sağlık sisteminin talepleri doğrultusunda kişilerin sağlık okuryazarlığı becerileri önemli bir yere sahiptir. Kişilerin kendi vücutlarındaki sağlık problemlerini fark edip etkileşime girebilmeleri için öngörülen tanım şu şekildedir: Sağlık okuryazarlığı, “bireylerin, sağlıkla ilgili uygun kararlar alması için gerekli olan temel sağlık bilgisini ve hizmetlerini edinme, işleme ve anlama kapasitesine sahip olma derecesidir. DSÖ tarafından, toplumlarda sağlık okuryazarlığı bilincinin geliştirilmesine yönelik şu yaklaşımlar önerilmektedir:

- Sağlık okuryazarlığı eğitimi erken yaştan itibaren yapılmalıdır: Sağlıkla ilgili temel kavramlar erken çocukluk döneminden başlayarak çocuk bakımı, çocuk oyunları sırasında veya çocukla konuşmalar içinde sağlıkla ilgili temel kavramlar da aktarılmalıdır.
- Sağlığın geliştirilmesi kavramı özellikle okul ortamında yapılmalıdır: Okul eğitim programı sırasında sağlık üzerinde belirleyici olan bireysel ve çevresel faktörlerin üzerinde durulmalı, ders ve ders dışı etkinlikler içinde bu konulara da yer verilmelidir.
- Yetişkin dönemdeki eğitimde olası engellerle baş etme yolları geliştirilmelidir: Yetişkinlere eğitim vermenin çeşitli güçlükleri vardır. Öncelikle eğitim için talep yaratmak ve uygun ortam sağlamak gerekir. Ayrıca yetişkinlerin eğitime zaman ayırması da kolay değildir. Bütün bu güçlükleri doğru olarak tespit edip bunların çözümü için uygun yaklaşımlar geliştirilmelidir.
- Bireylerin özelliklerine ve kapasitelerine uygun çok yönlü programlar yapılmalıdır: Eğitime katılacak grupların benzer ilgileri olan, benzer eğitim düzeyinde olan ve anlama kapasiteleri de birbirine yakın olan kişilerden oluşması önemlidir.
- Katılımcı eğitim yöntemleri kullanılmalıdır: Eğitimler “anlatım ve dinleme” şeklinde olmamalı, katılımcılar da eğitim süreci içinde aktif olarak yer almalı, rol üstlenmelidir.
- Sağlıklı olmak ve iyilik hali için yeni yöntemler geliştirilmelidir: Hem sağlık ve iyilik anlayışı bakımından hem de eğitim yöntemleri bakımından gelişmeler izlenmeli ve yeni kavramlar ve yeni yöntemler uygulanmalıdır (Yılmazel ve Çetinkaya , 2016).

Toplum sağlığının korunması ve sürdürülmesi için sürdürülebilir destekleyici sosyal, ekonomik ve çevresel koşullar gereklidir. Dünya genelinde meydana gelen iklim değişikliği, biyoçeşitliliğin kaybolması gibi çevresel değişimler enfeksiyon hastalıkları gibi fiziksel tehlikeleri, gıda ve su kıtlığını, çatışmaları beraberinde getirmektedir. Bireylerin sağlığını iyileştirmek için onların sağlıklarını etkileyen faktörler üzerinde kontrollerini arttırmayı sağlayan bir süreç olarak tanımlanan sağlığı geliştirme kavramı, hem bireylerin yetenek ve becerilerini geliştirmeye, hem de bireylerin ve toplumun sağlığını etkileyen sosyal, çevresel ve ekonomik koşulları

değiştirmeye odaklanır. Bu nedenle sağlığı geliştirme uygulamalarını şekillendiren anahtar yaklaşım, bireysel, kurumsal ve toplumsal düzeyde güçlendirme yaklaşımıdır(Şimşek, 2013).

### **Çevre Yönetimi**

Çevre sorunlarının etkileri artık ulusal olmaktan çıkmışuluslararası bir ölçüğe taşınmıştır. Dünyamızı tehdit eden başlıca çevre sorunlarıormanların azalması, nüfus artışı, çölleşme, balık yataklarının kuruması,zehirli ve tehlikeli atıklardaki artışın görülmesi, bazı canlıtürlerinin azalması,sera gazlarının etkisi, iklim değişikliği, küresel ısınma olarakgörülmemektedir.Çevre sorunlarının artması sebebi ile uluslararası tepkiler sonucunda iklim değişikliği, atık azaltma gibi çevresel konularda çevre ile ilgili yeni ve önemli yasalar, yönetmelikler ve vergiler yayınlanmış ve çevre yönetiminin önemi vurgulanmıştır(Çavuş ve Tancı, 2013).

Çevredeki olumlu ya da olumsuz değişiklikler, ortamda yaşayan canlıları doğrudan etkilemektedir. Canlıların yaşamlarının sürdürebilmesi, gelecek kuşakların da yaşamsal faaliyetlerin karşılanabilmesi için doğal yaşamın korunması, bireysel çabaları aşan bir durumdur. Çevresel bozulmanın önüne geçmek bir kamu gücüne gereksinim duymakta ile birlikte kamusal örgütlenme gerekli görülmektedir. Bu durumda çevre koruma, kamu yönetimlerinin önemli bir sorumluluk alanı haline gelmektedir.Etkili bir çevre yönetimi, doğru örgütlenmenin yanısıra, bunu destekleyecek yasal altyapısının da hazırlanmış olması, mali kaynaklarının oluşturulmuş, gerekli katılım desteğinin sağlanmış ve gerektiği gibi denetim kuruluşlarının olması gerekir. Çevre koruma politikalarının uygulanmasından sorumlu örgütlü yapılar, merkezi ve yerel yapılar, yasal ve yönetsel bağlamda farklı iş bölümünden sorumludur(Şengün, 2015).

1983 yılında kabul edilen 2872 sayılı Çevre Kanunu çevre yönetimini “idari, teknik,hukuki, politik, ekonomik, sosyal ve kültürel araçları kullanarak doğal ve yapay çevreunsurlarının sürdürülebilir kullanımını ve gelişimini sağlamak üzere yerel, bölgesel, ulusal ve küresel düzeyde belirlenen politika ve stratejilerin uygulanması” olarak ifade etmektedir. Ayrıca çevre yönetim sistemi, TS ISO 14004’te: “Genel yönetim sisteminin; çevre politikasının geliştirilmesi, uygulanması, başarıya ulaştırılması, gözden geçirilmesi ve idamesi amacını güden; kuruluş yapısı,

planlama faaliyetleri, sorumluluklar, uygulamalar, usuller, işlemleri de barındıran parçasıdır” şeklinde ifade edilmektedir. Çevre yönetimi, doğada ki tüm canlıların insan tarafından bozulmuş bir çevrede yaşamaları, doğal kaynakların korunması, değerlendirilmesi ve geliştirilmesi amacıyla hem kamuda hem de özel kesimde uygun bir iletişim, planlama, koordinasyon ve denetim sürecinin ve bunu işlevsel kılacak bir yapının oluşturulmasını kapsamaktadır. Çevre yönetimi, “Organizasyonların çevre ve doğal kaynaklar üzerindeki potansiyel etkilerini nasıl yöneteceğini açıklayan yasal prosedürler ve politikalar bütünü olması yanısıra insan ve insan varlığının devamına olanak sağlayan tüm ekosistemin bozulmasını ve gelecekte de yok edilmesini amaçlayan işlevler bütünü olarak tanımlanabilir(Zeytin ve Kirlioglu, 2014).

#### ***Çevre Yönetim Sisteminin Faydaları***

- Çevre kirliliğinin azalması ve atıkların azaltılması
- Ekonomik ve diğer kaynakların etkin kullanılması ile kazanç elde edilmesi
- Gelişen ve değişen koşullara uyum sağlayarak mevcut rekabet ortamında öne geçmek
- Pozitif bir imaj çizmek
- Bertaraf maliyetlerinin azaltılarak geri dönüşüm sağlanması(Ankaya vd, 2018).

#### ***Çevre Yönetim Sisteminin Kurulması***

ISO 14001’e göre bir çevre yönetim sistemi kurmak için aşağıdaki aşamalardan geçilir.

- **Çevre sorumlularının atanması:** İşletme içinde çevre sorumlularının seçilmesi.
- Temsilciler kendi bölümü ile ilgili çevre çalışmalarını yürütmek ve diğer bölüm çalışanlarına gelişmeleri aktarmakla yükümlüdür.
- **Çevre yönetim temsilcisinin atanması:** Üst yönetim tarafından sistemin kurulması, uygulanması ve üst yönetime raporlanmasında sorumlu bir kişinin atanması.
- **Çevre yönetim sistemi temel eğitiminin verilmesi:** ISO 14000 temel eğitimin tüm çevresorumlularına aktarılması.
- **Çevre politikası oluşturulması:** Üst yönetimin işletme ve çevre ile ilgili desteğinin, çalışmalarının beyan edilmesi.
- **Çevre boyutlarının belirlenmesi:** Tüm bölümlerin faaliyetleri incelenerek çevre boyutlarıve çevre boyutlarının oluşturduğu etkilerin belirlenmesi.

- **Çevre boyutlarını değerlendirme yöntemi oluşturulması ve analizi:** Çevre boyutlarının önem derecesinin belirlenmesi, önemli çevre etkileri yaratabilen çevre boyutlarını ortaya çıkarabilecek yöntem oluşturulması.
- **Çevre mevzuatının değerlendirilmesi:** İşletmeyi ilgilendiren çevre mevzuatı ve bu mevzuata göre işletme yükümlülüklerinin belirlenmesi.
- **Çevre amaç ve hedeflerinin oluşturulması:** Önemli çevre boyutlarının çevre etkilerinin azaltılması ile ilgili amaç ve hedeflerin belirlenmesi.
- **Çevre yönetim programlarının hazırlanması:** Amaç ve hedeflere ulaşmak için faaliyet planları hazırlanması. Faaliyet sorumlusu ve gerekli kaynakların belirlenmesi.
- **Dokümantasyon:** Çevre ile ilgili faaliyetlerin belirlenmesi ve bu faaliyetlerin çevre etkilerini kontrol altına alınması ile ilgili prosedürlerin hazırlanması.
- **Uygulama:** Özellikle alt seviye çalışanlardan başlayarak talimat/prosedürlerin çevre sorumluları tarafından personele anlatılması.
- **Denetim:** Uygulama sonuçlarını kontrol edebilmek amacıyla denetimin yapılması. Denetimde ISO 14001 standardı mevzuat ve işletme dokümanları dikkate alınarak eksiklikler ve geliştirilmesi gereken noktaların raporlanması.
- **Yönetimce yapılan gözden geçirme:** Üst yönetim tarafından çevre politikasını, hedefleri, çevre yönetim programlarını dikkate alarak dışarıdan gelen şikayetleri, denetim sonuçlarını, istatistik sonuçlarını, düzeltici ve önleyici faaliyetleri, geliştirme önerilerini ve bunların mevzuata uyum durumlarının incelenerek sistemin geliştirilmesi için kararların alınması.
- **Belgelendirme denetimi:** Belgelendirme firmasının prosedürüne göre hareket edilerek başvuru yapılması (Korul, 2004).

Teknolojinin gelişmesiyle birlikte doğal kaynaklardan daha çok yararlanılırken diğer yandan ekosistemde bulunan denge koşulları zorlanmaktadır. Doğal gelişim hızının aşılması ve dengenin bozulması ile ortaya çıkan atıkların sistem tarafından kendi kendini temizleyemediği, mutlaka insan müdahalesinin ihtiyaç duyulan bir yapı olduğu görülmektedir. Atıklar insanlığı tehdit eden bir boyuta ulaşmış ve çevre sorunlarına karşı artık toplumlar ciddi çözüm yolları üretmek zorunda kalmışlardır. Vatandaşların çevre yönetimine aktif olarak katılmasının önündeki engeller, çevre eğitiminin yeterli düzeyde ve herkesimde verilememesi, çevresel maliyetlerin işletmeler açısından büyük meblalar tutması, çevresel planlama ve çevre denetimi ile ilgili uygulamalarda yeterince başarılı olunamaması en büyük sebeplerdendir. Çevre yönetiminin etkin bir şekilde sürdürülemediğini görülmekle birlikte devlet tarafından oluşturulacak yasal düzenlemeler çevre yönetiminde etkili olsa da esas olan bütün toplum kesimlerinin sosyal sorumluluk kapsamında doğal kaynakların korunması ve çevre sorunlarına karşı duyarlı ve bilinçli bir davranış tarzını benimsemeleridir (Yılmaz vd, 2005).

## **Leishmaniasis**

Leishmania türündeki zorunlu hücre içi parazitlerin sebep olduğu leishmaniasis, dünyanın en önemli halk sağlığı problemlerinden biridir. Leishmania'nın memeliler arasında promastigotlar şeklinde gelişimi, çoğaltılması ve aktarılması tatarcık böcek vektörü ile gerçekleştirilir. Bir omurgalı konakçıya inokülasyondan sonra, promastigotlar makrofajlar tarafından fagositize edilir ve amastigota dönüştükten sonra çoğalırlar. Makrofajlar içinde çoğalan amastigotlar makrofajın liziz olmasıyla serbest kalır. Parazitin bulaştığı kişide kutanöz lezyonların gelişmesinden, muko-kutanöz hastalıkların ve ölümcül visseral leishmaniasisin oluşumuna kadar uzanan patolojilere neden olur (Uzun ve ark., 2004).

Dünya sağlık örgütünün son değerlendirmelerine göre, yaklaşık 98 ülkede endemik olarak görülmektedir. Dünya genelinde her yıl 1.5 milyon insan hastalığın farklı formlarından kütanoz leishmaniasise yakalanırken, yaklaşık 500 bin kişi ise hastalığın öldürücü formu olan visseral leishmaniasise yakalanmaktadır (Riera ve ark., 2008). Kala-azar olarak da bilinen visseral leishmaniasis oldukça yüksek bir ateşle başlar ve yükselip alçalarak haftalarca sürer. Bu sırada hastanın dalağı, karaciğeri büyür, hasta günden güne zayıflar, kansızlık gelişir, derisi kararır. Hastalık bir yıl kadar sürer müdahale edilmezse hastanın ölümüne sebep olabilir. Dünyada her yıl 60.000 kişinin leishmaniasise bağlı komplikasyonlar nedeniyle hayatını kaybettiği tahmin edilmektedir (Atasoy, 2005). Bu vakalarının %90'ı Hint alt kıtasında, Doğu Afrikada ve Brezilya'da görülmektedir. Bu hastalık tropikal, subtropikal ve ılıman bölgelerde 350 milyondan fazla kişiyi tehdit etmektedir. Bir deri hastalığı olan kütanoz leishmaniasis de tropikal ve subtropik bölgelerde sık görülür. Halk arasında şark çıbanı güzellik yarası, halep çıbanı gibi isimlerle bilinen hastalık daha çok yüz el, kulak bilek boyun bacak gibi vücudün açık kalan kısımlarında görülür. Bu hastalık 77 ülkede endemik olduğu ve Brezilya, Kolombiya, Peru, Afganistan Cezayir, İran, Pakistan gib ülkelerinin bulunduğu bölgelerde vakaların %90'ı görülür (Unat, 2018).

Leishmania cinsi protozoonlar leishmaniasis adı verilen, klinik belirtileri kutanöz, mukokutanöz ve visseral olmak üzere üç ana tipe ayrılmış, farklı

derecelerde ciddiye ve mortalite sergileyen kompleks bir hastalığa neden olurlar (Zijlstra ve ark, 2003).

Şekil 1

Kutanöz, Visseral ve Mukokütanöz Leishmaniasis

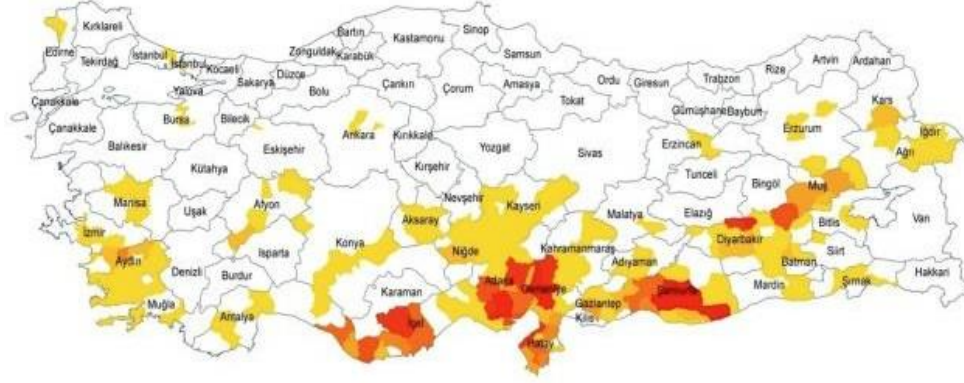


Leishmania parazitleri, Akdeniz'in çevresindeki ülkeler gibi daha ılıman bölgeler de dahil olmak üzere dünyanın tropikal ve alt tropikal bölgelerinde yaşayan milyonlarca insana bulaşmaktadır. Bu hastalık, tropikal, subtropikal ve ılıman bölgelerde 88 ülkede 350 milyondan fazla kişiyi tehdit etmektedir. Türkiye'de leishmaniasis daha çok kütanoz leishmaniasis olmakla birlikte sıcaklık ortalamalarının yüksek olduğu güney ve güney doğu bölgelerimizde görülmektedir. Akdeniz Bölgesinin doğusunda *L. infantum*, Güneydoğu Bölgesinde ise *L. tropica* türleri etkilidir (Özcel ve Özbilgin, 2019).

Leishmania'nın memeliler arasında promastigotlar şeklinde gelişimi, çoğaltılması ve aktarılması tatarcık böcek vektörü ile gerçekleştirilir. Bir omurgalı konakçıya inokülasyondan sonra, promastigotlar makrofajlar tarafından fagositize edilir ve amastigota dönüştükten sonra çoğalırlar.

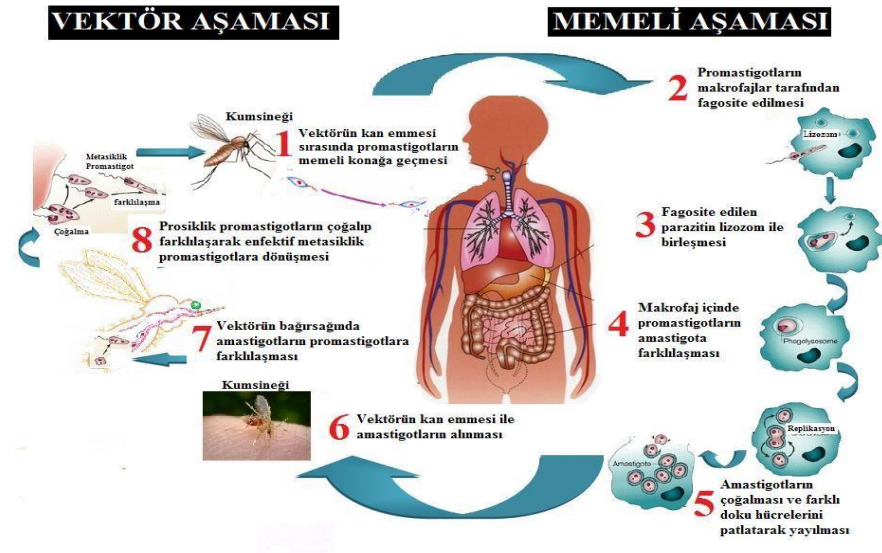
Şekil 2.

## 2007-2009 Yılları Arasında Türkiye’de Kütanöz Leishmaniasis Vakalarının Yaygınlığı



Şekil 3.

### Leishmania Parazitinin Yaşam Döngüsü



Makrofajlar tarafından fagosite edildikten sonra promastigotlar, amastigotlara dönüşür ve makrofajlar içinde hayatta kalır ve bölünür. Ev sahibinde kütanöz lezyonların gelişmesinden, muko-kutanöz hastalıkların ve ölümcül visseral leishmaniasisin oluşumuna kadar uzanan patolojilere neden olur (Organization., 2010).



Nitrik oksit (NO), tümör nekroz faktör-alfa (TNF $\alpha$ ), interlökin-12 (IL-12), radikal oksijen türleri (ROS) üretimi de dahil olmak üzere ana konakçı hücre fonksiyonlarının indüksiyon ve regülasyonunu hızla bloke ederek konakçının içinde çoğalma fırsatı bulur. Bu protozoon parazit Jamus kinaz (JAK) ve mitojen activated protein kinaz (MAPK) ailelerinden çeşitli kinazların fosforilasyon ve aktivasyon durumuna müdahale ederek makrofajın sinyal yollarını hızla etkileyebilir (Riera ve ark., 2008).

Dolayısıyla, parazitler çeşitli anti-mikrobiyallerin tam aktivasyonu için kritik olan transkripsiyon faktörlerini ve inflamatuvar ajanları kontrol etmek ve koruyucu uyarlanabilir bağışıklık tepkisini daha da indüklemek için gerekli olan enflamatuvar mediatörleri etkilerler.

Tablo 1

*Yeni ve Eski Dünyalarda Bulunan Başlıca Leishmania Türlerinin Hastalık Bulguları ve Bulaşmaları*

<i>Leishmania</i> (L) türleri	Vektör tatarcık (Phlebotomus [P] or Lutzomyia [L]) türleri	Etkilediği bölgeler	Konak	Hastalık türü
<i>L. aethiopica</i>	<i>P. longipes</i> <i>P. pedifer</i>	Etiyopya, Kenya	Kemirgen	Kütanoz, Mukozal
<i>L. amazonensis</i>	<i>L. flaviscutellata</i>	Doğu And dağları	Kemirgen	Kütanoz,
<i>L. braziliensis</i>	<i>L. ovallesi</i> <i>L. wellcomei</i> <i>L. neivai</i> <i>L. whitmani</i>	Doğu ve Batı And dağları	Kemirgen, keseli Sıçanlar, Köpek	Kütanoz, Mukozal
<i>L. donovani</i>	<i>P. argentipes</i>  <i>P. martini</i> <i>P. orientalis</i>	Hindistan, Bangladeş, Nepal Butan Sudan, Etiyopya	İnsan	Visseral
<i>Leishmania</i> (L) türleri	Vektör tatarcık (Phlebotomus [P] or Lutzomyia [L]) türleri	Etkilediği bölgeler	Konak	Hastalık türü

<i>L. guyanensis</i>	<i>L. umbratilis</i>	Doğu And dağları	Orman memelileri	Kütanoz, Mukozal
<i>L. infantum</i> (same as <i>L. P. ariasi</i> <i>chagasii</i> in the New World)	<i>P. perniciosus</i> <i>L. longipalpis</i>	Akdeniz bölgesi Güney Amerika	Köpek	Visseral, Kütanoz
<i>L. major</i>	<i>P. duboscqi</i>	Sahra altı Afrika	Kemirgen	Kütanoz
	<i>P. papatasi</i>	Kuzey Afrika, orta doğu İran, Pakistan, Hindistan	Kemirgen	
<i>L. mexicana</i>	<i>L. olmeca olmeca</i>	Doğu and dağları	Kemirgen, Keseli Sıçanlar	Kütanoz, Mukozal
<i>L. panamensis</i>	None proven	Doğu and dağları	Orman memelileri	Kütanoz, Mukozal
<i>L. peruviana</i>	None proven	Peru	Kemirgen, Keseli sıçanlar, Köpek	Kütanoz, Mukozal
<i>L. tropica</i>	<i>P. sergenti</i>	kuzey Afrika, orta doğu, iran Afganistan	İnsan	Kütanoz
	<i>P. arabicus</i> <i>P. guggisbergi</i>	Kuzey ve Sahra altı Afrika	Kemirgen	

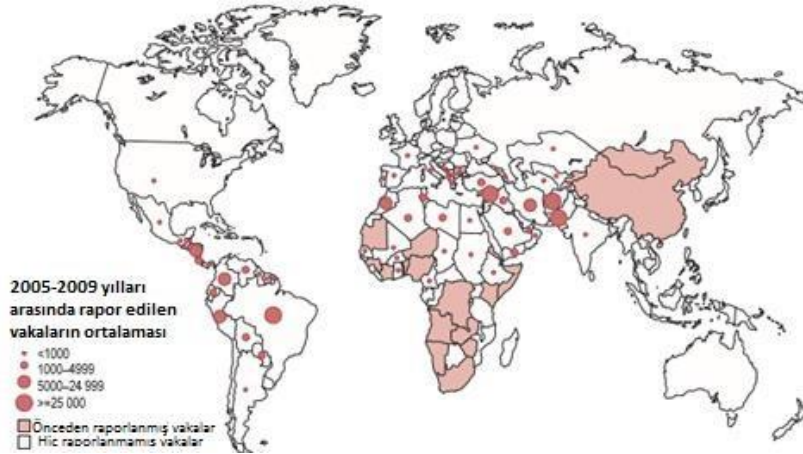
### ***Kütanoz Leishmaniasis***

KL tüm leishmaniasis formlarının en yaygın olanıdır. Leishmaniasis'in yayınlanan vakalarında son 25 yıldaki yayılımının neredeyse % 80'inin KL ile ilgili olduğu görülmektedir. Son tahminlere göre, KL, 88 farklı ülkede endemiktir; bunların 72'si gelişmekte olan ülkelerdir ve yaklaşık 350 milyon kişi enfeksiyon ve hastalık riski altındadır, her yıl 1.5 milyon yeni vaka bulunmaktadır. Vakaların% 90'dan fazlası Eski Dünyadaki beş ülkede (Cezayir, Suudi Arabistan, İran, Irak ve Afganistan) ve Yeni Dünyadaki iki ülkede (Brezilya ve Peru) meydana geliyor. KL, kırsal alanlarda, yağmur ormanlarından (orman ortamları) kurak bölgeler arasında değişen oranlarda daha sık görülür; Bununla birlikte Eski ve Yeni Dünyadaki kent ve

banliyö bölgelerinde, Akdeniz havzasındaki *L. infantum*'un neden olduğu VL'ye benzer bir model oluşturduğu bildirilmektedir (Kuman & Altıntaş, 2019).

#### Şekil 4

#### Dünya Çapında Kutanöz Leishmaniasis'in Dağılımı (2010)



KL'de yer alan başlıca türleri: Eski Dünyada *L. tropica*, *L. aethiopica*, *L. major* ve *L. infantum* ve *Leishmania*'ya ait parazitler (*L. amazonensis*, *L. mexicana*, *L. Venezuelensis*) ve *Viannia* (*L. braziliensis*, *L. [V.] braziliensis* ve Yeni Dünya'da (New World veya American CL, ACL) *L. [V.] peruviana*, *L. adamanensis* kompleksi, üç tür, *L. [V.] guyanensis*, *L. [V.] shawi* ve *L. [V.] panamensis*), *L. [V.] naiffi*, *L. lanesoni* ve *L. Subgenus* dir. Eski Dünya türlerinin çoğu iyi huylu kutanöz hastalığa neden olmakla birlikte, Yeni Dünya türleri, konakçı ve enfekte olan türlerin bağışıklık durumu da dahil olmak üzere birden fazla parametreye bağlı olarak hafif kutanöz hastalıktan şiddetli mukozal lezyonlara kadar uzanan bir hastalık yelpazesine neden olmaktadır.

Daha detaylı olarak, AKL'nin belirtileri lokalize kutanöz leishmaniasis (LKL), anergik diffüz kutanöz leishmaniasis (DKL) ve aynı zamanda literatürde yayılmış kutanöz leishmaniasis ve mukokutanöz leishmaniasis (ML) olarak anılır. Bu geniş klinik spektrumun ortasında LKL, AKL'nin en yaygın şeklidir. *Leishmania* enfeksiyonu kontrol altına alınmadığında (yetersiz tedavi, kötü uyuma veya immünosüpresif bir durumun gelişmesi), DKL vakalarında olduğu gibi ML'de de hücrel hipo-duyarlılığı gösteren veya hücrel hipersensitivite gösteren iki polar formdan birine ilerleyebilir (Banuls Hide & Prugnolle, 2007). Buna ek olarak, son

zamanlarda, kronik evrim eğilimi nüksetmesi için DKL'ye benzer DKL ve ML aşırı formlarının LKL ile arasında bir ara maddeyi temsil eden ayrı bir nazolojik varlık olarak bir orta / sınırdaki yaygın deri leishmaniasis örneği ve standart antiliskemik tedaviye kısmi direnç tanımlanmıştır. *Leishmania* enfeksiyonuna karşı immünolojik yanıtta hücresel bağışıklık, özellikle de T-hücresi aracılı bir bağışıklık önemlidir (Elçicek, 2009). Bir tip 1 T yardımcı (TH1) baskın yanıt tedavi ile ilişkili iken, bir TH2 baskın yanıtı veya yeterli bir TH1 cevabı olmaması hem hastalığın kötüleşmesi ve / veya tedavi başarısızlığı ile ilişkilidir. LKL ile ortaya çıkan AKL'den etkilenen kişiler, bağışık yanıt veren kişiler olarak karakterize edilirken, yaygın hastalığı (DKL) olan kişiler, yanıt vermeyen kişiler olarak tanımlanmaktadır. IKL ile tezahür edenler orta derecede bir yanıt vericidirler. LKL, TH1 ile ilişkili sitokinlerin üretimi ile LKL'nin baskın bir cevabı geliştirmesi durumunda, DKL'nin baskın olan bir TH2'ye sahip olduğu ve TH2 ile ilişkili sitokinlerin üretildiği görülmüştür (çoğunlukla IL- 4 ve IL-10). Bunun aksine, beklendiği gibi IKL alt kümesinde, en azından kısmen korunmuş TH1 bağışıklık tepkisi ile karışık bir sitokin profili vardır (Töre, 1996).

*Leishmania* ve *Viannia* alttürünün herhangi bir üyesi, LKL'nin olası etyolojik ajanlarını temsil eder. Bununla birlikte, *L. [V.] braziliensis*, Amerika'daki bu hastalık formuyla ilişkili en önemli parazit olarak kabul edilmektedir. *L. [V.] braziliensis*'in neden olduğu LKL vakalarında, lezyonların histopatolojisi, ülserli lezyon ve kısıtlı makrofajları çevreleyen deride mütevazı bir infiltrasyonu kanıtlar. Daha seyrek olarak, eğer LKL *L. amazonensis*'den kaynaklanıyorsa, patoloğlar lezyonun kenarında büyük bir infiltrasyonu ve amastigotlarla dolu dermisdeki vakuolize makrofajların yoğun infiltrasyonunu vurgularlar (Unat, 2015).

DKL vakalarında, *L. [L.] amazonensis* ve *L. [L.] mexicana*, başlıca nedensel ajanlardır. Dermiste, histopatolojik özellikler, bol miktarda amastigot içeren makrofajların ciddi bir infiltrasyonudur; buna karşın, lenfositler ve plazma hücreleri nadirdir. Son olarak, *Viannia* alt geninin parazitleri, özellikle *L. [V.] braziliensis*, ICL'nin başlıca etyolojik ajanı olarak tanımlanmıştır (Elçicek, 2009).

### *Visseral Leishmaniasis*

VL, Akdeniz ülkelerinin yanı sıra tropikal ve subtropikal bölgelerde 60'dan fazla ülkede endemiktir. Her yıl yaklaşık 2 milyon vaka ve % 90'ı sadece Hindistan, Nepal, Bangladeş, Etiyopya, Sudan ve Brezilya olmak üzere altı ülkeyi ilgilendiren yılda 500.000 vakanın görülme sıklığına sahiptir. Güney Amerika'daki Akdeniz havzasındaki *L. infantum*, Hint altındaki kıtada *Leishmania donovani*, Asya ve doğu Afrika ve *Leishmania chagasi* (*L. infantum* MON 1) VL'nin ana nedenleridir. En yaygın olanı Çin Halk Cumhuriyeti'nden Yeni Dünyaya kadar uzanan *L. infantum*'dur. Akdeniz ülkelerinde ve Güney Amerika'da hastalık zoonotiktir ve özellikle bebekler ve küçük çocukları etkilemektedir. Bununla birlikte, Akdeniz havzasında, HIV ile birlikte enfekte hastalar ve herhangi bir immüno-supressif tedavi altındaki hastalar gibi, bağışıklık sistemi zayıflamış ve bağışık baskılanmış erişkin bireylerin oranı artmaktadır (Bryceson, 2017).

### Şekil 5

Dünya Çapında Visseral Leishmaniasis'in Dağılımı (2010)



Bu ülkelerde başıboş ve evcil köpekler ve bol miktarda kum sinekleri enfeksiyon için ana kaynaktır. Sonuç olarak, bu alanlarda profilaktik ilaçlar ve köpek leishmaniasisinin tedavisi için geniş bir pazar vardır. Hint alt kıtasında ve Afrika'da, VL antroponotiktir (bir rezervuar barınağının katılımı olmaksızın kum sinekleri yoluyla insandan insana geçiş) hem yetişkinleri hem de çocukları etkiler (Çakır, 2020). Uluslararası turizm, askeri operasyonlar, endemik ülkelerden gelen göçmen

akını ve HIV ile enfekte olmuş kişiler arasında son on yılda gelişmiş, endüstrileşmiş, endemik olmayan ülkelerdeki ithal edilen vakalarda artış olmuştur (Garcia, 2001).

### ***Leishmania İmmünolojisi***

Leishmania enfeksiyonuna karşı bağışıklık tepkisi (Çizelge 2.2) hücre aracılıdır. Enfeksiyonun sonucu, konakçının (T helper) Th1 veya Th2'ye bağlanıp bağlanmadığına bağlı olacaktır. Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalarda, aynı parazit epitopunun, hastalığın ilerlemesiyle hayvanlarda Th1 yanıtını veya diğerleri arasında Th2 yanıtını indükleyebildiğini göstermektedir. Diğer hayvan çalışmalarında, interlökin (IL) 4 üreten Th2 hücreleri enfeksiyona yatkınlık kazandırırken, Th1 ve doğal öldürücü hücrelerin direnci oluşturan interferon c (IFNc) ürettiğini göstermiştir. İnsan çalışmaları ayrıca, Th2 yanıtının bir bileşeni olan IL4'ün hastalık ilerlemesi ile ilişkili olabileceğini göstermiştir (Despommier, 2000).

Tablo 2

#### ***Leishmania Enfeksiyonuna Karşı Bağışıklık Tepkisi***

---

Th1 bağışıklık yanıtı:

IL2, IL3, IFNc üreten T yardımcı CD4 hücreleri

Sitotoksik T hücrelerini, doğal öldürücü hücreleri ve makrofajları harekete geçirerek öncelikle hücre aracılı / inflamatuvar olan bağışıklık tepkilerini teşvik edecektir.

Leishmaniasis'de hastalıkların çözülmesi ile ilişkilidir.

---

Th2 bağışıklık yanıtı:

Th2 hücreleri,

B hücreleri tarafından antikor yanıtlarının uyarılmasını destekleyen IL4, IL5, IL6, IL10 üretir.

Leishmaniasis'de hastalık ilerlemesi ile ilişkilidir.

---

Th1 yanıtında, promastigotlar retiküloendotelyal hücrelere bağlanır ve T yardımcı CD4 hücreleri makrofajları aktive eden IL2, IL3 ve IFNc üretir. IL12 ve tümör nekroz faktörü (TNF) de bu tip cevapta önemlidir. Promastigotlar daha sonra aktif hale getirilmiş makrofajlar tarafından vakuollere fagositize edilir ve daha sonra lizozomlarla kaynaşırlar (Akman ve ark., 2007).

Kaçınılmaz olarak konakçı genetiği bağışıklık yanıtının türünü etkiler. Farelerde ve insanlarda yapılan çalışmalar, doğal direnç ile ilişkili makrofaj protein 1, TNF veya majör histokompatibilite kompleksini kodlayan genlerin enfeksiyonun sonucunda önemli bir rol oynadığı düşünülmektedir (Desjeux, 2004).

Parazitin kendisi makrofaj ve dendritik hücre yanıtlarını etkileyebilir. A2 geni gibi özel gen lokusu, L. donovani etkinliğini destekleyen ürünleri kodlayabilir. Böylece, konakçı tarafından belirlenen gecikmeli tip hipersensitivite, antijen spesifik T hücre aktivitesi ve sitokin salgısı arasındaki etkileşim ve enfeksiyona neden olan Leishmania türü konakta hangi hastalık ekspresyonunun tipinin gelişeceğinde rol oynar (Akman ve ark., 2007).

Bazı vakaların hastalık bildirilmeden önce belirsiz dönemler için Leishmania organizmalarına sahip olduğu düşünülür ve gizli enfeksiyona işaret eder. Klinik iyileşmeden sonra da lenf düğümlerinde parazitler tespit edilmiştir. Bu da muhtemelen, hücre aracılı bağışıklık bozulursa, ilk enfeksiyondan on yıllar sonra ortaya çıkabilen leishmaniasisin yeniden nüksetmesinin temelini oluşturur. Viserale enfeksiyonda tam bağışıklığın muhtemelen nadiren geliştiği düşünülmektedir (Sundar ve Rai, 2002).

### **Leishmaniasis Tanısından Kullanılan Yöntemler**

VL'nin teşhisi için mevcut yöntemler, dokularda parazitin gösterilmesi, in vitro kültür, hayvan inokülasyonu, serolojik ve moleküler teknikler gibi çeşitli teknikleri içerir.

#### ***Parazitolojik Yöntemler***

Parazitolojik teşhis, dokularda parazitin amastigot formunun gösterilmesi, promastigot formun kültürlerde izole edilmesi veya moleküler analizlerle teyit edilebilir. Yüksek özgüllüğü nedeniyle bu VL teşhisinde altın standart olmaya devam etmektedir.

Değişken duyarlılığı olan mikroskopik muayene ile amastigotların doğrudan görselleştirilmesi için dalak, lenf nodu ve kemik iliği aspirasyonları, periferik kanın buffy coat'u ve karaciğer biyopsisi kullanılmıştır. Amastigotlar, Giemsa boyalı kanı

veya aspirat numunelerinin mikroskopik muayenesinde mononükleer veya makrofaj hücrelerinde görülebilir (Organization., 2010).

Duyarlılık, incelenen aspiratlara göre değişirken yöntemin özgüllüğü yüksektir. Klinik örnekler aynı zamanda monofazik (Schneider's böcek ortamı, M199 veya Grace ortamı) veya bifazik kültür ortamı (Novy-McNeal- Nicolle orta ve Evans modifiye Tobie orta) içine de kültürlenebilir. 22-28°C'de inkübasyondan sonra, kültürler amastigotlar promastigotlara dönüşene kadar haftalık olarak dört hafta boyunca incelenir. Dalak veya kemik iliği aspiratlarının kültürü yüksek özgüllüğe sahiptir, ancak zaman harcayan, uzmanlaşmış, pahalı ekipman gerektiren ve bu nedenle sevk araştırma merkezleri ve hastanelerle sınırlıdır (Naser Rezaei Azizi, 2008).

Tanısal duyarlılık, özellikle periferik kan mononükleer hücreler VL hastalarının kanından izole edilerek parazit izolasyonu için daha hassas mikro kültür yöntemi (MCM) geliştirilerek iyileştirilebilir. Allahverdiyev ve arkadaşları tarafından geliştirilen mikro kültür yöntemi (MKY), klasik yöntemden farklı olarak VL ve KL'nin tanısında en kısa sürede (1-3 gün), ortamdaki parazit sayısına bağlı olmaksızın yüksek duyarlılık gösteren ve daha ekonomik olan bir yöntemdir. Mikrokültür aynı zamanda dünyanın çeşitli ülkelerinde hem tanı hem de moleküler tiplirmede de kullanılmaktadır(Mahboudi ve ark., 2002).

### ***İmmunojenik Yöntemler***

Farklı antijenleri kullanan birkaç tahlil, spesifik anti-leishmanial antikorların saptanması için kullanılmıştır. Son yıllarda, sayısız rekombinant antijen, VL serolojik tanıda kullanılmıştır, çünkü ham antijenlerin kullanımı genellikle sınırlıdır. VL tanısında doğrudan aglütinasyon testi (DAT), indirekt floresan antikor testi (IFAT), dolaylı hemagglutinasyon testi (IHA), enzim bağlı immunosorbent assay (ELISA) ve immünokromatografik testler (ICT) kullanılmaktadır. Serolojik testler en sık VL tanısı için kullanılır ve genellikle oldukça duyarlıdır, ancak bu yöntemlerin özgüllüğü değişebilir(Hajjaran ve ark., 2011).



### ***Antijen Saptama***

VL hastalarında antijenler belirlenirken aglütinasyon testleri kullanıldı. Antijen saptama testleri, antikor üretiminde eksiklik bulunan Leishmania-HIV ile enfekte hastalarda olduğu gibi immün sistemi baskılanmış hastalarda antikor tespit yöntemlerine alternatif oluşturmaktadır. Teorik olarak, bu yöntemler çapraz reaktiviteyi önlediğinden ve şimdiki enfeksiyonlardan ayırt edebileceğinden antikor tespit testlerinden daha spesifik olmalıdır (Schoone ve ark., 2001). Bununla birlikte, çeşitli immünolojik faktörler önemli antijenik belirleyicileri kapsayabileceği veya antikorların serbest antijenle bağlanmasını rekabette inhibe edebildiği için, serum en uygun örnek değildir. Bu nedenle, idrarda antijen tespit yöntemleri, çoğunlukla VL tanısı için basit, noninvaziv, hızlı, güvenilir ve kolaylıkla uygulanabilir bir test olan lateks aglütinasyon testi (KAtex) kullanılmaktadır. KAtex, VL hastalarının idrarında düşük molekül ağırlıklı (5-20 kD) glikosonjugat, ısıya dayanıklı, karbonhidrat antijeni tespit eder ve bu da parazitin promastigot ve amastigot formlarında bulunur (Klaus ve ark., 2003).

### ***Direkt Aglütinasyon Testi***

Direkt Aglütinasyon Testi (DAT), özellikle gelişmekte olan ülkelerde en endemik alanlarda yaygın olarak geçerliliği olan, yarı niceliksel, basit, güvenilir ve maliyet etkin bir testtir. Antijen genellikle promastigotlardan oluşur ve test serum, plazma ve tam kanda yürütülebilir. Bütün, tripsinize edilmiş, coomassie boyalı promastigotlar süspansiyon olarak veya dondurularak kurutulmuş formda kullanılabilir. Test, bir hastanın numunesinin seyreltilmelerinin boyanarak öldürülmüş promastigotlarla karıştırıldığı mikro titre plakalarını kullanıyor. Spesifik antikorlar varsa, aglütinasyon 18 saat sonra görülür. DAT titeri, aglütinasyonun halen görünür olduğu en yüksek seyreltme olarak gösterilir ve 1: 3200'de pozitif olarak kabul edilir, ancak pozitif testin eşik titreleri 1: 800 ila 1: 6400 arasında değişen farklı tanımları bildirilmiştir. Bu yöntem, bazıları çapraz reaktif olabilen kullanılan antijenler mozaik nedeniyle düşük antikor seviyeleri tespit etme avantajına sahiptir. Bu nedenle, pozitif bir test için kesme değerlerinin belirlenmesine dikkat edilmelidir. DAT oldukça hassas ve spesifik bir yöntem olarak düşünülür; Bununla birlikte, kesme değeri sadece duyarlılık ve özgüllüğe dayandırılmamalıdır, zira testin

prediktif değerleri epidemiyolojik bağlam ve enfeksiyon prevalansına da bağlıdır (Reithinger ve ark., 2007).

### ***Indirect Fluorescent Antibody Testi (IFAT)***

IFAT, enfeksiyözün erken evrelerinde gösterilebilen ve tedaviden altı ila dokuz ay sonra saptanamayan antikorların tespit edilmesine dayanmaktadır, buna karşın düşük titrelerin varlığı genellikle nüks olasılığının bir göstergesidir (Dimri ve ark., 1995). Duyarlılık (% 87-100) ve özgüllük (% 77-100) için kabul edilebilir tahminler göstermiştir. IFAT tarafından kullanılan antijenler için promastigot veya amastigot formları kullanılmıştır. 1: 160'dan yüksek bir titre, pozitif bir reaksiyon gösterir (Grimaldi ve ark., 1989). IFAT, floresan mikroskopları ve nispeten iyi donanımlı laboratuvarlar gerektirmesine rağmen bazı endemik bölgelerde rutin serolojik bir test olmaya devam etmektedir. Doğrudan yöntemlerin kısıtlılıkları nedeniyle IFAT, Brezilya Leishmaniasis Kontrol Programı tarafından kullanılan yöntemdir ve duyarlılık ve özgüllük değerleri sırasıyla% 88-92 ve% 81-92'dir. Çapraz reaktivite, tripanozomiyazis, sıtma, tüberküloz, bruselloz ve tifo hastasında bildirilmiştir (Yemisen ve ark., 2012).

### ***Enzyme-Linked Immunosorbent Assay(ELISA)***

ELISA leishmaniasis de dahil olmak üzere neredeyse tüm bulaşıcı hastalıklar için tanı yöntemi olarak kullanılmaktadır. Teknik, spesifik bir antikoru yakalamak için başlangıç reaktifi olarak yüksek oranda spesifik bir antijen gerektirir; Bu nedenle, yüzey antijenleri, ribozomal veya nükleer proteinler, histonlar ve kinesin ile ilgili proteinler gibi birkaç antijenik moleküle dayanır. ELISA'nın duyarlılığı ve özgüllüğü, kullanılan antijene bağlıdır. En çok kullanılan antijenlerden biri çözünen bir antijen olan (CSA)'dir. Tüberküloz, tripanozomiaz ve toksoplazmozlu hastalar arasındaki çapraz reaktivite bildirilirken, CSA kullanan yöntemin duyarlılığı ve özgüllüğü sırasıyla% 80 ila 100 ve% 84 ila% 95 arasında değişmektedir. Son zamanlarda, özgüllüğü yüksek (% 95), ancak daha düşük hassasiyet (% 88) olan bir L. donovani spesifik 12.6 kDa çözünebilir (fosfat tamponlu salin) promastigot antijeni olan BHUP3 kullanılmıştır. Buna ek olarak, sıtma ve tüberküloz geçiren hastalarla çapraz reaktivitenin% 3'ü bildirilmiştir. L.donovani'nin ısı şok protein

ailesinden 70 kDa'luk BHUP1 olarak adlandırılan bir üyenin VL'nin teşhisinde iyi bir potansiyele sahip olduğu bulunmuştur (Garcia, 2001). BHUP1'in duyarlılığı% 95, özgüllüğü% 96 bulundu. Ayrıca bir yıl sonra tedavi edilen VL hastalarının% 54'ünde negatif, DAT'nin ise bir yıllık izlem sonrasında tedavi edilen bireylerin% 93'ünde pozitif kaldığı görülmüştür.

### ***İmmunokromatografik Strip Test (ICT)***

VL serodiyagnosisinde rK39 antijenine dayanan basit, hızlı ve doğru bir ICT geliştirilmiştir. RK39 hızlı test, düşük VL endemiklik bölgelerinde bile% 100'e kadar yüksek hassasiyet ve özgüllük gösteren noninvaziv ve maliyet etkin bir yöntemdir [90]. HIV ile enfekte hastaların serodiagnozunda da kullanılmıştır; Bununla birlikte, bu hastalarda düşük sensitivite VL tanısı için kullanımı sınırlamıştır. VL serodiagnozu için birkaç rekombinant antijen mevcut olmasına rağmen, en hızlı testler esas olarak rK39'a dayanıyorlar, çünkü Brezilya'da ve Hint alt kıtasında VL teşhisinde oldukça etkilidirler, ancak Doğu Afrika'da kullanımı tatmin edici değildir[91] . Anti-rK39 antikoları idrar ve balgamdan da tespit edilmiştir, bu da VL teşhisinde faydalı olmaktadır. Son zamanlarda tükürük kullanan bir rK39 hızlı testi düşük duyarlılık gösterdi; Bu nedenle tükürük, VL tanısı için uygun bir numune değildir (Eroğlu, 2008).

### ***Moleküler Yöntemler***

Moleküler teknikler, dikkate değer hassaslık, özgüllük, kullanılan örneklerin çeşitli seçenekleri ve genellikle konvansiyonel parazitolojik ve serolojik yöntemlerle gösterilen sınırlamalar nedeniyle giderek daha fazla alakalı hale gelmektedir. Asemptomatik Leishmania enfeksiyonunu saptamak ve VL hastalarının teşhisi ve takibi için başarıyla kullanılmıştır, tedavi edilen VL hastalarında nöksler ve enfeksiyonları saptayabilirler. Geleneksel PCR ve nested PCR, seminested-PCR ve RT-PCR gibi varyasyonlar önemli tanı araçları olarak gösterilmiştir. Bunlar kemik iliği, dalak, lenf nodu bulguları, periferik kan ve serum örnekleri üzerinde yapılabilir [94]. PCR Kan ve kemik iliği örnekleri üzerinde çok hassas bir yöntemdir; İmmünopetanif bireylerde her iki örnek için duyarlılık neredeyse eşittir. Son on yılda, immün yetmezlik görülen hastalardan alınan idrar örnekleri üzerine yeni

tanıtılan PCR, yüksek duyarlılık (% 96.6) ve özgüllük (% 100) göstermiştir. Daha yakın zamanlarda, oral sıvı bazlı birrt-PCR,% 94.6 sensitivite gösterdi ve özgüllüğü% 90 idi (Pearson ve ark., 2005). Kinetoplastid DNA, rRNA, mini ekson türevi RNA genleri, â-tübülün gen bölgesi, gp63 gen lokusu bölgeleri de dahil olmak üzere çeşitli hedef sekanslar kullanılmıştır.

### **Leishmaniasis Tedavisinde Güncel İlaçlar**

Yüksek maliyetli ilaçlar, yüksek ilaç dozajı, ilaç direnci insidansı ve yaygınlığı, yan etkileri ve uygun fiyatlı yeni antiliskimyasal ilaçların olmaması gibi birçok problem olduğu için leishmaniasisin tedavisi hala bir zorluktur (Gholamhosseinian ve Vassef, 1988). Şimdiye kadar, düşük maliyetli ve asgari olumsuz yan etkilere sahip ilaçlar geliştirmeye yönelik çok sayıda girişim yapılmasına rağmen hala leishmaniasisten kaynaklanan morbidite ve mortalite azalıyor değildir. Leishmaniasis'i tedavi etmek için ideal bir ajan ihtiyacı kaçınılmazdır. İdeal bir ilaç minimum dozlarda etkili olmalı, ilaç direnci oluşturmamalı, düşük maliyetli olması, teratojen olmaması ve yan etkileri bulunmaması gerekir. Son yıllarda leishmaniasis tedavisinde iyileştirmeler yapılmıştır. Yeni ilaçlar, yeni doğum sistemleri ve yeni tedavi rejimleri tasarlanmış ve uygulanmıştır (Markell ve ark., 1992).

### ***Pentavalent Antimon***

Çoğu leishmaniasis için tercih edilen meglumin antimonyaller ("Glucantim" ticari adı) veya sodyum stibogluconate ("Pentostam" ticari adı) olan pentavalent antimonyaller (Sb) sistemik olarak kullanılmaktadır. Lishmaniasis'te Sb'nin kesin etki mekanizması iyi anlaşılmamıştır, ancak muhtemelen doğrudan parazitinin moleküler süreçlerine etki eden ve makrofaj parazitisidal aktivitesini etkileyen çok faktörlü bir kimyasaldır. Sistemik kullanım için, bu bileşikler intravenöz veya intramüsküler olarak uygulanabilir ve ayrıca CL için intravezikal olarak kullanılabilir. VL'in tedavisi için, günde 20 mg Sb / kg vücut ağırlığı 28-30 gün boyunca günlük olarak verilir ve Doğu Afrika PKDL'sinde 60 güne kadar ilk basamak ajanı olarak kullanılır. CL için sistemik tedavi olarak kullanıldığında, tedavi

uzunluğu 10 ila 20 gün arasında daha kısadır ve MCL için kullanıldığında, tedavi süresi 30 güne kadar uzatılır (Jackson, ve ark., 1989).

Sistemik terapi, bazı tedavilerin tüm seyrini 17 güne kısaltmak için paromomisin (15 mg / kg / gün im) ile kombine edildiği Doğu Afrika VL dahil olmak üzere diğer ajanlarla birlikte ve CL'de ve kutanözde yaygın olarak kullanılır. Tam kürlenmeye yol açan tek başına antimondan daha etkili olduğu gösterilen MCL'de ve MCL'nin neden olduğu CL tedavisi ve iyileşme süresini kısaltmak için bir TNF-a inhibitörü (400 mg oral / gün) olan pentoksifilin ile birlikte kullanılmıştır. Allopurinol (30 gün boyunca 20 mg oral / kg / gün) L. tropica'nın neden olduğu CL'de sistemik antimon ile bir yardımcı olarak da kullanılmaktadır (Sundar ve Rai, 2002).

Leishmaniasis'e karşı beş değerli antimonyal (Sb veya SbV) kullanılmıştır. Dünyanın birçok yerinde, sodyum stiboglukonat (Pentostam®, C12H38O26Sb) ve meglumin antimoniat (Glucantime®, C14H29O10N2Sb) de dahil olmak üzere beş değerli antimonialler, leishmaniasis hastalığının tedavisinde ilk ilaç ve altın standart olarak kabul edilmektedir. Bununla birlikte, bu ilaçlar uzun süreli uygulama yollarına (30 güne kadar) ihtiyaç duymakta ve insanlar için çok toksiktir. Kas içine tolere edildiğinde kardiyotoksisite, hepatotoksisite, pankreatit, reversibl renal yetmezlik, anemi, lökopeni, trombositopeni, karın ağrısı, mide bulantısı, kusma, kan bozuklukları ve enjeksiyon yerindeki ağrı bazı istenmeyen olumsuz yan etkilerdir. Bu tedavi rejimi hamile kadınlar ve yaşlılar için kısıtlama ve yüksek maliyet, parenteral uygulama ve benzeri diğer dezavantajlara sahiptir. Şu anda birkaç rapor bu ilaçların etkinliğinin önemli ölçüde azaldığını göstermiştir. Dahası, son yıllarda büyük ölçekli ilaç direnci ve tedavi başarısızlıkları bildirilmiştir. Genellikle bu ilaçlar leishmaniasisin sistemik tedavisinde ve bazen de diğer ajanlarla kombinasyon halinde tek başına kullanılırlar. Bununla birlikte, pentavalent antimonyallerin uygulanmasında tedavi başarısızlığı gibi bir sınırlama olduğunda, amfoterisin B, paromomisin ve pentamidin gibi alternatif ilaçlar kullanılmalıdır (Yemisen ve ark., 2012).

### ***Amphotericin B***

Amfoterisin B veya fungizon (C47H73NO17), Leishmania'nın farklı türlerine karşı etkili antileishmanyal aktivite gösteren bir antibiyotik ve antifungal ilaçtır. Amfoterisin B genellikle leishmaniasis için ikinci basamak tedavisi olarak uygulanır ve genellikle iyi klinik sonuçlar verir. Bu ilaç, ilk tercih edilen tedavi olarak kullanılmış ve beş değerli antimoniyallere karşı yaygın direnişin sürdüğü Hindistan'da yaklaşık %100 iyileşme oranına ulaşılmıştır. Bununla birlikte, advers yan etkiler Amfoterisin B'nin verilmesinde başlıca kısıtlayıcı faktörlerdir. Ateş, mide bulantısı, kusma, anemi, hipokalemi, nefrotoksisite, hepatotoksisite, kardiyotoksisite, aşırı duyarlılık ve anafilaksi gibi ortak yan etkilerle ilişkilidir. Her ne kadar amfoterisin B kötü gastrointestinal absorpsiyon göstermesine rağmen günlük ya da alternatif günlerde intravenöz infüzyon olarak uygulanır ve hastanede yatış süresinin uzun olması gerekir. Üstelik kullanımının yüksek frekansı nedeniyle direnç oluşabilir (Garcia, 2001).

Polien amfoterisin B, membran ergosterolüne bağlanarak membran kararsızlığına neden olan etkili bir anti-leishmanialdır. Deoksikolat ve lipozom olarak kapsüllenmiş amfoterisin B formülasyonları ('AmBisome' unvanı) klinik olarak leishmaniasis'de kullanılmıştır. Amfoterisin B deoksikolat, VL için 15-20 dozunda iv olarak 0.75-1 mg / kg / gün dozunda kullanılmıştır. L. donovani tarafından veya L. infantum'un neden olduğu VL için 30 güne kadar. L. braziliensis'in neden olduğu CL için tedavi süresi 25-30 gündür ve MCL için 45 güne kadardır. Lipozomal amfoterisin B tipik olarak 2.5-5 mg / kg / gün dozunda kullanılır ve bu formülasyon, toplam tedavi uzunluğunu lipozomal olmayan formun yarısına kadar azaltır. L. donovani'nin neden olduğu VL'de 10 mg / kg veya 10 gün boyunca günlük miltefosin ile kombinasyon halinde 5 mg / kg veya paromomisin tek doz lipozomal amfoterisin B ile birlikte kullanımının tedavide etkili olduğu çalışmalarca gösterilmiştir. Amfoterisin B'nin yaygın yan etkileri, her ikisi de lipozomal formda daha az olan böbrek yetmezliği ve elektrolit anormallikleridir (Chang ve McGwire, 2002).

### ***Liposomal Amphotericin B***

Son yıllarda gelişen lipozomal amfoterisin B, amfoterisin B sorunlarını azalttı. Dünya Sağlık Örgütü, yüksek etkinlik ve güvenilirliğine dayanan lipozomal amfoterisin B'nin uygulanmasını önerdi. Bu amfoterisin B formu daha az toksiktir, daha biyolojik olarak bulunur ve hastalar tarafından daha iyi tolere edilir. Ek olarak, amfoterisin B'nin lipit formu makrofajlar tarafından seçici olarak alınır ve daha az nefrotoksiktir. Konvansiyonel amfoterisin B'ye kıyasla, lipozomal amfoterisin B'nin tedaviden sonra çözülen üriküler döküntü ve böbrek yetmezliği gibi hafif yan etkileri vardır. Bununla birlikte, lipozomal amfoterisin B'nin uygulanmasındaki ana sınırlayıcı faktör yüksek maliyetlidir. Dahası, amfoterisin B'nin lipit formu kısa devridaim yarılanma ömrüne sahiptir ve karaciğer ve dalaktaki yüksek konsantrasyonlarına hızla ulaşır (Atasoy, 2005). Amfoterisin B ve lipid formu etkili bir şekilde leishmaniasis'e karşı terapötik dayanak oluşturmuştur, ancak son zamanlardaki kısıtlılık raporlarında alternatif tedavi yöntemlerinin değerlendirilmesi gerekmiştir. Paromomisin, pentamidin ve sitamaquin bazı durumlarda kullanılır, ancak her biri kullanıma uygunluk, şu an kullanılan ilaçlara direnç, toksisite gibi kısıtlamalara sahiptir ve parenteral uygulama gerektirir. Bununla birlikte, bu hastalığa karşı savaşmak için yeni terapötik anti-Leishmania ajanları ve yeni tedavi yöntemleri gereklidir (Köktürk ve ark., 2002).

### ***Miltefosine***

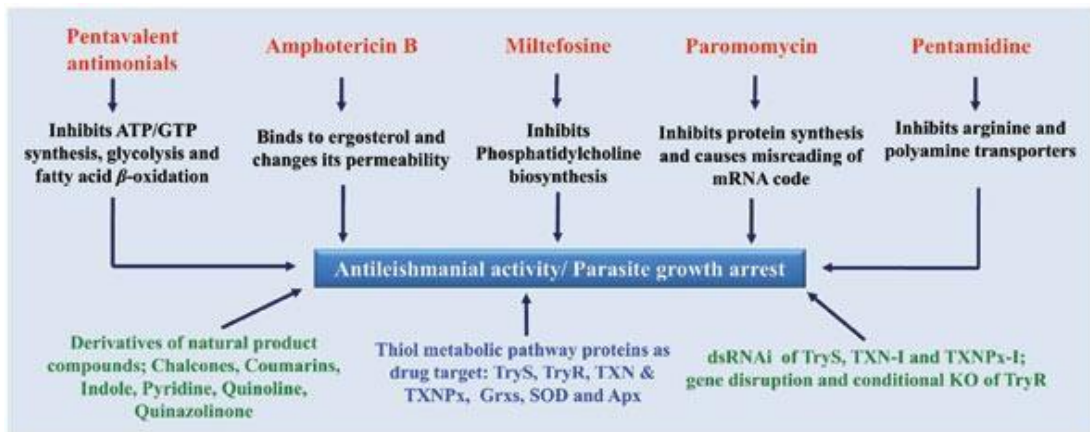
Miltefosin (hekza desil fosfokolin, Impavido®), mikrobiyal ve mantar enfeksiyonu, göğüs kanserinin kutanöz metastazları, katı tümörler, şistozomiyazis ve kutanöz ve visseral leishmaniasis tedavisinde kullanılan bir alkil fosfokolin bileşimidir (Chang ve ark., 1985). Miltefosinin leishmaniasis tedavisinde girişi belirgin bir olay olarak düşünülmüştür, çünkü miltefosin ilk non-parenteral ilaçtır ve leishmaniasis tedavisinde ağız yoluyla ve lokal olarak uygulanabilir. Bu ilaçla yapılan tedavide hastanın hastaneye kaldırılması gerekmez ve evde tedavisi mümkündür; Bu nedenle hastaneye kaldırma ve hemşirelik ile ilgili masraflar ortadan kalkar. Buna ek olarak, beş değerli antimoniyal dirençli hastalarda miltefosinin etkinliği bildirilmiştir. Dahası, miltefosine ile tedavi maliyeti beş değerli antimonialardan düşüktür. Genel olarak, oral miltefosin kullanan klinik sonuçlar

tatmin edicidir ancak bu ilaç yaygın kullanım üzerine direncin gelişmesini desteklemektedir (Agut, 2003).

Miltefosinin yanlış kullanımı, 7 günlük uzun yarılanma ömrü ve uyuşturucu alımında sorumlu genlerin inaktivasyonu, miltefosine karşı direnç gelişmesinin üç nedeni olmuştur. Bununla birlikte, mide-barsak, karaciğer ve böbrek sistemlerinde kusma, diyare, toksisite gibi miltefosinin çeşitli yan etkileri literatürde bildirilmiştir. Bu bileşik gastrointestinal rahatsızlıkları olan hastalarda intravenöz yolla uygulanmalıdır. Fakat reçeteli bu yol, tromboflebit ve hemoliz gibi yan etkiler nedeniyle sınırlıdır. Bazı durumlarda bu ilaçla tedavi edilen tedavide başarısızlık ve relaps raporları da gözlemlenmiştir. Buna ek olarak, miltefosin teratojeniktir ve hamile kadınlarda ve çocuk sahibi yaştaki bireylerde uygulanmamalıdır (Gama ve ark., 2004).

## Şekil 6

### Leishmaniasis'e Karşı Kullanılan İlaçlar ve Etkileri



Başlangıçta bir anti-neoplastik ajan olarak araştırılan alkilfosfokolin miltefosin ('Miltefosin' ticari adıyla da bilinir), dozun kademeli olarak ağırlık bazlı olduğu yaşlarda ve yetişkinlerde Hint ve Doğu Afrika VL için kullanılan tek oral ajandır. Miltefosin ayrıca Hint VL için paromomisin ile birlikte kullanılmıştır. *L. mexicana*, *L. guyanensis* ve *L. panamensis* miltefosinin neden olduğu Yeni Dünya CL'sinde 2.5 mg'lık bir dozda etkili olabilir, ancak *L. braziliensis* deri enfeksiyonu için yararlı değildir. Bununla birlikte, Bolivya MCL miltefosin tedavisine 4-6 hafta



boyunca %75'e varan tedavi oranları ile cevap verir. Bu ilaç çok iyi tolere edilir ve ana yan etkiler spesifik olmayan bulantı ve kusmadır. Bu ajan teratojeniktir ve gebelikte kontrendikedir (Markell ve ark., 1992).

### ***Diğer Yöntemler***

Leishmanin deri testi, bir diğer adıyla Montenegro testi olarak da bilinen bu yöntemde hastaya intradermal leishmanin antijeni enjekte edilmektedir.

Enjeksiyondan 48 – 72 saat sonra ciltte 5 mm'den büyük endürasyon ortaya çıkarsa test pozitif kabul edilmektedir. Özellikle KL tanısında uygulanan bu yöntem hastalardaki anerji sebebi ile akut VL'de negatif sonuç vermektedir. KL lezyonun ortaya çıktığı 2 – 3 ay içerisinde pozitif sonuç veren test, hayat boyu pozitif olarak kalmaktadır (Burza ve Croft 2018).

Ksenodiyagnoz, enfekte olduğundan şüphelenilen dokuları veya lezyonları vektör dışı kum sineğine maruz bırakarak tanı koyma yöntemidir. Bu yöntem, kum sineğinin beslenmesinin ardından bağırsağın *Leishmania* spp. varlığı açısından incelenmesi ile gerçekleştirilmektedir. Yöntem, yüksek özgüllük ve kabul edilebilir derecede duyarlılık göstermekte, ancak parazitin tür ayrımını yapamamaktadır. Ayrıca ksenodiyagnoz yöntemi zaman alıcı olmakla birlikte, kantitatif ve özel hayvan/insekt araştırma merkezlerinin yokluğunda uygulanması mümkün değildir (Sadlova ve ark. 2015).

Mevcut kemoterapilerin leishmaniasis tedavisinde yüksek maliyet, parenteral reçete, yüksek toksisite, direnç gelişimi ve istenmeyen birçok olumsuz yan etki gibi bir dizi kısıtlılığın vardır. Bu nedenle, bu tedavinin tedavisinde diğer terapilerin geliştirilmesi önemlidir. Nanoteknolojideki gelişmeler son yıllarda leishmaniasis tedavisinde yeni yaklaşımlar sağlamaktadır. Nanoteknoloji, bu enfeksiyonun tedavisinde iki prosedür üretir. Birincisi, yaygın ve konvansiyonel ilaçlar için nano-ilaç dağıtım sistemlerinin tasarımıdır. Bu yöntem, ilaç geliştirme alanında dikkate değer bir ilgi gösterdi ve güçlendirilmiş farmakokinetik özelliklerden dolayı en umut verici antileishmaniyal terapilerden birini sunuyor. Dahası, bu tür ilaç iletim sistemi etkinliği artırır ve emilim, dağıtım ve boşaltımı içeren ilacın metabolizması üzerinde toksisiteyi azaltır. Böylece, nano-ilaç dağıtım sistemleri, yüksek etkinlik, yüksek hedef teslim etkisi, düşük toksisite, yüksek konsantrasyon, kontrollü sistemli

uyuşturucuları bırakma ve uzamış sistemik dolaşım ömrü ile sonuçlanır (Memişoğlu ve ark., 2016).

Tipik olarak, nano ve mikro taşıyıcılar kullanılarak verilen doğum, biyoyararlanımı arttırır ve karaciğer, böbrekler ve dalak gibi memelilerin vücut organlarında uyuşturucu kalışının uzatılması ile kombine edilmiş olan ilaçları metabolizmaya karşı korur ve reçeteler arasındaki zamanı uzatır. İlaç formülasyonuna ikinci yaklaşım ilacın nanonizasyonudur. Makrofajlar makrofajlar içerisinde *Leishmania* için spesifik doğumu hedefleyen yabancı cisimler olarak nanopartikülleri fagositozlamaktadır. Nanopartiküllerin, geniş yüzey alanlarına ve normal formlara veya yığın boyutlarına kıyasla özel kimyasal, fiziksel ve mekanik özelliklere sahip oldukları kadar hastalıkların tanı ve tedavisinde kullanılmaktadır. Allahverdiyev ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmalarda Gümüş, TiO<sub>2</sub>@Ag, Meglumine antimon-TiO<sub>2</sub>@Ag ve Çörek otu yağı-TiO<sub>2</sub>@Ag nanopartiküllerinin *L. tropica* ve *L. infantum* parazitlere karşı antileishmanyal etkileri olduğu görülmüştür. (Marty ve ark., 2004).

### **Leishmania Morfolojisi**

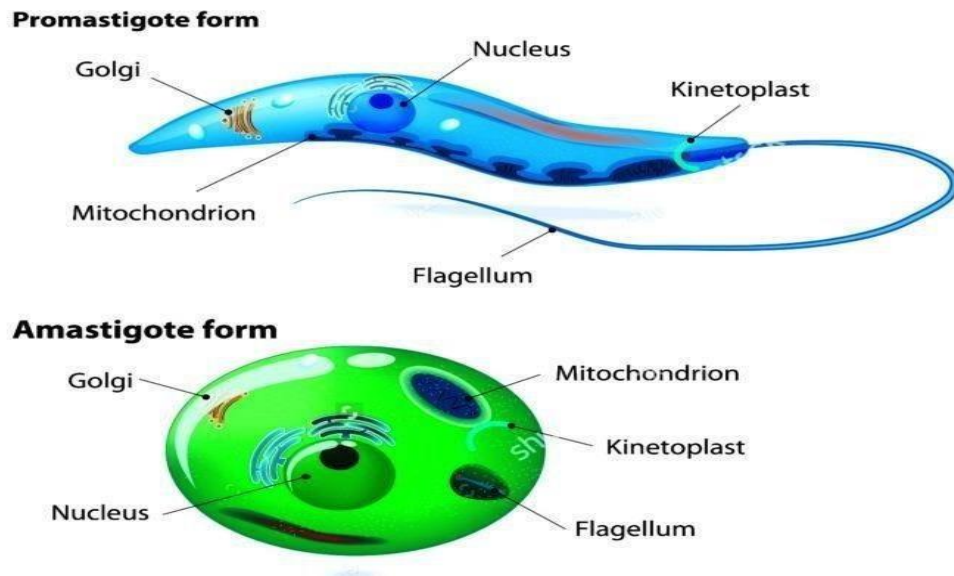
*Leishmania* Kinetoplastida takımından ve Trypanosomatidae ailesinden bir parazittir. Bu aile içerisindeki diğer türlerde olduğu gibi *Leishmania*'da da yapısal ve biçimsel değişiklikler gözlemlenmektedir. *Leishmania* parazitleri yaşamları boyunca iki ayrı morfolojik görünümde bulunurlar. Bunlar sırasıyla, konağın makrofaj hücreleri içinde görülen amastigot formu ve Vektör kumsineklerinin sindirim sisteminde görülen promastigot formudur. Amastigot formu 2x5 µm büyüklüğünde oval yapıda, kamçısız ve dolayısıyla hareketsizdir. Promastigot formu yaklaşık ise 20 µm'ye kadar bir büyüklüğe 1.5-3.5 µm kadar genişliğe ulaşabilen parazitin tek kamçılı ve hareketli halidir(Lane, 2015).

Promastigotlarda, amastigotlardan bir başka farkı da nukleuslarının daha küçük ve merkeze yakın olmasıdır. Bunun dışında, paramastigot adı verilen iki form arasında bir geçiş formundan da söz edilmektedir. Her iki form da giemsa ile boyandığında, parazitin mor renkli çekirdeği, mor bir çubuk şeklinde kinetoplastı ve açık pembe bir renge boyanan sitoplazma görülür. Promastigotlarda çekirdeğin önünde, flagellumun uzandığı bazal gövdeye bağlanmış mitokondriyal DNA kütlesi

olan kinetoplast bulunmaktadır. Ayrıca parazitin içerisinde çekirdeğin yanısıra ve mitokondri ve golgi aygıtı gibi bir dizi organel bulunur. Flagellumun tabanında, endositoz ve ekzositozun bölgesi olan ve bu nedenle parazit ile konak hücre ortamı arasında kritik bir arayüz oluşturan flagellar cep adı verilen bir hücre zarı yapısı da mevcuttur.

Şekil 7.

Leishmania'nın Morfolojik Formları (A) Promastigot Formu ve (B) Amastigot Formu



### Leishmania Parazitinin Yaşam Döngüsü

Leishmania ile enfekte olmuş dişi bir kum sineği memeli bir canlıyı ısırığında, ısırık bölgesine metasiklik promastigotlar birikir. Kum sineğinin neden olduğu hasar, parazitin konak olarak kullanacağı makrofajların ısırık bölgesine hareket etmesine neden olur. Fakat buna rağmen Leishmania paraziti ve makrofaj arasında konak-istilacı etkileşimin tam olarak nerede gerçekleştiğine yönelik kesin kanıt bulunmamaktadır. Çünkü metasiklik promastigotlar oldukça hareketli hücreler olduklarından dolayı ısırık bölgesinden daha uzak bir bölgede de ortaya çıkması mümkündür. Konak istilası; parazitlerin makrofajlara bağlanması, sonrasında

makrofajlar tarafından fagosite olmaları ve fagolizozom çoğalıp konak oldukları makrofajı parçalayıp diğer makrofajları enfekte etmekle sonuçlanır (Lane, 2015).

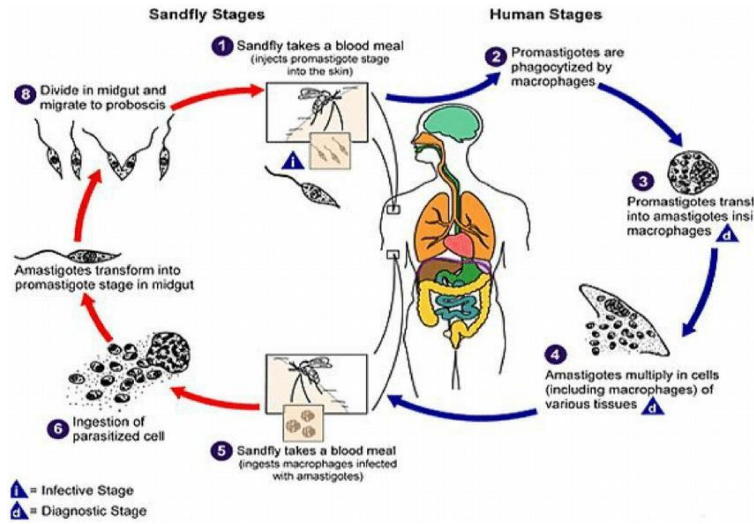
Isırık sonrası bölgeye yerleşen promastigotların bazıları yok edilir ve kalanı makrofajlar tarafından fagosite edilir (Sadigursky ve Brodskyn, 1986). Konak makrofaj reseptör-aracılı endositoz ile promastigotları fagosite etmek için fagozom ve lizozomu birleştirerek fagolizozomu oluşturur. Daha sonraki fazda promastigotlar lizozom içindeki hidrolitik çevreden etkilenmemek için amastigot olarak adlandırılan kamçısız, hareketsiz ve yuvarlak bir forma geçiş yapar (Hepburn ve Omer, 1999).

Burada fagolizozomdan etkilenmeyen amastigotlar çoğalmaya başlar ve oluşturdukları sheer stresten dolayı ya da eksositoz yoluyla dışarı çıkarlar ve diğer makrofajlara saldırmaya başlarlar. Oksidatif burst inhibisyonu, MHC sınıf 2 vasıtasıyla parazit-antijen sunumu gibi immune sistem mekanizmasını inhibe eder. Bunun sonucunda dalak ve karaciğer başta olmak üzere bütün retiküloendotelial sistem enfekte olur (Garcia, 2001).

Kanda bulunan bazı amostigatlar da başka bir kumsineğinin tekrar ısırması sonucunda sinek tarafından geri alınırlar. Kum sineği tarafından yutulduktan sonra amastigotlar, kumsineklerinin orta bağırsağında zorunlu parazit olarak yaşamaya devam etmek için kamçılı ve hareketli bir form olan promastigot formuna dönüşmeye başlar (Wenyon, 1932). Farklılaşma için kesin ipuçları henüz belirlenememesine rağmen, belirli bir sıcaklık ve pH değeri görüldüğü gibi bir kombinasyon olması düşünülmektedir. Ayrıca, farklılaşmanın konak olduğu makrofajlarda değil de, sadece vektör görevi gören dişi kumsineklerinde gerçekleşmesini sağlamak için spesifik bir kimyasal tetikleyicinin varlığı da düşünülmektedir. Daha sonra kum sineğinin beslenme borusunda ekstraselüler olarak yaşayıp eşeysiz olarak bölünerek sineğin ısırığıyla tekrar bir memeli konağına doğru göç eder (Güneş, 2006).

Şekil 8.

Leishmania Parazitlerinin Yaşam Döngüsü (Berman, 2003).



## Tanı

Enfeksiyon ısırık bölgesinde küçük bir kızarıklık ile başlar ve KL'de kızarıklık açık ülser dönüşür veya VL'de parazitin dalak ve karaciğer gibi organlara yayılımı ile enflamatuvar reaksiyona neden olur. Enflamatuvar reaksiyonlar, parazit türü ve konak bağışıklığı gibi faktörlere bağlıdır (Gholamhosseinian ve Vassef, 1988).

Şu anda, KL rutin tanısı 4 genellikle klinik ve epidemiyolojik parametrelere dayanmakta, kesin teşhis hala kültür veya yayma örneklerinde parazitin gözlemine dayanmaktadır. Klinik bulgular, konağın bağışıklık tepkisine ve parazit türüne bağlı değişebilir ve Leishmania türünün tanımlanması, tıbbi takibin daha iyi yönlendirilmesini sağlar. Leishmaniasis teşhisi için kullanılan yöntemlerin sınırlılıkları bulunmaktadır. Kullanılan yöntemler, mikroskopta dokularda parazitin gösterilmesi, hasta serumunda Leishmania antikorlarının tespiti, doku, kan veya idrar örneklerinde parazit antijeninin tespiti, doku örneklerinde parazit DNA'sının tespiti ve hücre aracılı spesifik bağışıklığın tespitidir (Boggild ve ark., 2008).

### ***Hastadan örnek alımı***

***Visseral leishmaniasis.*** Lenf bezi, dalak, karaciğer gibi parazitin yerleştiği organlardan aspirasyon ve biyopsi örnekleri alınarak kültür, mikroskopik tanı ve polimeraz zincir reaksiyonu (PZR) gibi direkt tanı yöntemleri ve serum örneği ile de indirekt serolojik tanı yöntemleri uygulanır (Eroğlu, 2008).

***Kutanöz leishmaniasis.*** Derideki lezyonun sağlam deriyle birleştiği kenarından lezyon %70'lik alkol ile silinip başparmak ve işaret parmakları arasında lezyon kenarı sıkıştırılarak kansız hale getirilir ve bistüri, insülin enjektörü veya lanset ile alınan ilk kanlı örnek silinir ve sonraki gelen eksuda sıvısından örnek alınarak yukarıda VL'de anlatıldığı gibi kültür, mikroskopik bakı ve PZR yöntemleri ve hastanın serum örneği ile de serolojik yöntemler uygulanır (Rosenblatt, 2009).

Kutanöz leishmaniasis, halk arasında Şark çıbanı, Halep çıbanı, güzellik çıbanı, yıl çıbanı gibi isimlerle bilinen, dünyada en sık karşılaşılan ve dermal lezyonlarla kendini gösteren leishmaniasis klinik formudur. KL enfeksiyonunun ilerleyişini ve iyileşme sürecini parazitin türü ile virülansı belirlemektedir (Kumar ve ark., 2001).

KL vücudun açık kalan kısımlarında, kum sineğinin kan emdiği yüz, boyun ve ekstremiteler gibi bölgelerde eritemli bir papül şeklinde başlamaktadır. Parazitin inkübasyon dönemi türlerine göre değişiklik göstermekte ve yaklaşık 1 – 8 ay sürmektedir. Papül haftalar veya aylar sonra büyüyerek ülserleşmekte, sert bir kabukla kaplı ağrısız bir nodül haline gelmektedir. Kabuk yapısı kaldırıldığında kabuğun alt kısmında çiviyi andıran çıkıntılar görülmekte ve bu çıkıntılara “Hulusi Behçet'in çivi belirtisi” adı verilmektedir (Uzun ve ark., 2004).

KL lezyonlarında sekonder bakteriyel enfeksiyonlarla sıklıkla karşılaşırken, bakteri enfeksiyonu sebebiyle lezyonda ağrılar meydana gelebilmektedir. Lezyon boyutları 0,5 – 3 cm çapında değişebilmektedir. Bazı durumlarda lenfatik yayılım sonucu lezyonlar ülserleşmemekte ve parazit, sattelit dağılım gösteren lezyonlarla karakterize bir mantar enfeksiyonu olan sporotrikoza hastalığına benzer klinik tablo oluşturmaktadır (Bern ve ark., 2000).

Akut KL'de genellikle etkenin *L. tropica* olduğu olgularda karşılaşılan yavaş seyirli, kuru, ülser nodül ve plaklara klinik olarak “kuru tip” adı verilmektedir.

Kırsaldan uzak bölgelerde ve şehir merkezlerinde daha sık görülmesi sebebi ile “antroponotik tip” olarak da bilinmektedir. Daha çok kırsalda karşımıza çıkan *L. major* türünün meydana getirdiği lezyonlar şiddetli inflamasyon göstererek ülserleşmekte ve genelde akıntılı olduğu için klinik açıdan “yaş tip” olarak isimlendirilmektedir (Sundar ve ark., 2006). Akdeniz havzasında insan ve köpek rezervuarlarda sıklıkla karşılaşılan *L. infantum* ile birlikte “zoonotik tip” olarak da bilinmektedir. İnkübasyon süresi *L. tropica*’ya göre çok daha kısadır ve tedavi edilmese bile yaklaşık 2 – 8 ayda kendiliğinden skar bırakarak iyileşmektedir. Kuru tip lezyonlar 1 yılı geçen sürelerde tedavi edilmeden iyileşebilmekteyken, yaş tip lezyonlar yaklaşık 2 – 8 ayda tedavi edilmeden iyileşebilmektedir. Lezyonlar kendiliğinden iyileştiğinde estetik açısından kötü görünen atrofik skarlar bırakmakta, bu skarlar göz ve ağıza yakın bölgelerde fonksiyon bozukluklarına neden olabilmektedir. *L. aethiopica*’nın meydana getirdiği lezyonların iyileşmesi yıllar almakta ve mukokutanöz leishmaniasise dönüşebilmektedir (Fikre ve ark. 2017). Birkaç yıl içerisinde kendiliğinden iyileşmeyen lezyonların bulunduğu olgular Kronik KL olarak değerlendirilmektedir. İki yıl içerisinde iyileşmeyen olgular lupus vulgaris hastalığına benzer formlara dönüşebilmekte, bu sebeple bu tür olgular Lupoid leishmaniasis olarak isimlendirilmektedir. İyileşen KL olgularında skarın üzerinde ya da sınırlarında parazitin reaktive olmasıyla tekrar ortaya çıkan ve genellikle *L. tropica*’nın sebep olduğu klinik formu ise Rezidivan leishmaniasis olarak isimlendirilmektedir (Toz ve ark., 2004).

***Direkt tanı yöntemleri.*** Leishmaniasisin direkt tanısında birçok boya bulunmakla birlikte bunlardan en sık kullanılanı Giemsa boyasıdır. Bu boya ile hazırlanan preparatlarda sitoplazma soluk mavi, nukleus ve kinetoplast ise kırmızı-mor gözükmetedir. Boyama yöntemleri, çok küçük boyuttaki amastigot formların 100’lük objektif ile incelenebilmesine olanak sağlamakta ve tanıyı kolaylaştırmaktadır. Amastigotlar, boya artıkları ve trombositler ile karıştırılmamalıdır. Boyalı preparatların mikroskopik incelemesi ve kültürasyonu, leishmaniasis tanısında altın standart olarak kabul edilmektedir (Kilic ve ark., 2008).

Leishmaniasiste in vitro kültür ortamları, vektör kum sineğinin fizyolojisini taklit eden ve parazitin promastigot formlarının çoğalmasını sağlayan besiyerleri ile

oluşturulmaktadır. İlk kez 1904 yılında Novy, McNeal ve Nicolle tarafından hazırlanan, agar, pepton ve defibrine tavşan kanı içerikli NNN besiyerinde promastigot kültürasyonu yapılmıştır. İlerleyen senelerde sitratlı insan plazması ile hazırlanan Weinman besiyeri ve difazik bir kültür ortamı sağlayan Tobie besiyerinde promastigotların başarıyla üretildiği bildirilmiştir (Schoone ve ark., 2001)

Bir diğer direkt tanı yönteminde, hayvan modellerinin, *Leishmania* spp. ile enfekte edildiğinde insanlarda gözlenen patolojik özellikleri ve immünolojik yanıtları taklit etmesi beklenmektedir. *Leishmaniasis* in vivo modeli oluşturmak için BALB/C fareler ve Suriye altın hamsteri kullanılmaktadır. Ayak tabanı, burun ve kulaklara yapılan enjeksiyonlar ile kutanöz ve mukokutanöz modeller, kuyruk kılcal damarından yapılan enjeksiyonlar ile visseral modeller oluşturulabilmektedir. Yöntem zaman alıcıdır, kantitatif değildir ve bir deney hayvanları merkezi olmadan gerçekleştirilememektedir (Akhoundi ve ark. 2017). Bunun yanı sıra ilaç denemelerinde önemli avantajlar sağlamaktadır. In vivo kültürasyonda, hayvan modelinde oluşturulan enfeksiyona karşı uygulanan deneysel etken maddelerin absorpsiyonunun, metabolizmaya etkisinin ve toksisitesinin takip edilebilmesi sağlanmaktadır (Gupta ve Nishi 2011).

***Kültür yöntemleri.*** NNN (Novy-MacNeal-Nicolle) besiyerinde promastigotların üretilmesi laboratuvar tanısında altın standart yöntemler arasında bulunmaktadır. Sodyum klorür ve agar distile su içinde homojenize edilerek otoklavda sterilize edilir ve soğutulur. Daha sonra içerisine defibrine hayvan veya insan kanı eklenir ve eğik biçimde donması sağlanır. Besiyeri kullanılacağı zaman içerisine serum fizyolojik veya %10 FCS içeren RPMI 1640 besiyeri eklenir (Singh, 2006).



**Mikroskopik inceleme.** Yukarıda anlatıldığı gibi hazırlanan doku yayma preparatlarının mikroskopik incelemesi ile tek bir amastigotun gösterilmesi bile hastalığın pozitif tanısı için yeterlidir. Duyarlılığı örneğin kalitesine bağlı düşük olabilmektedir. Ayrıca, amastigotların belirlenmesi önemli ölçüde gözlemcinin deneyimine bağlıdır (Rosenblatt, 2009).

**Polimeraz zincir reaksiyonu (PZR).** Leishmania parazitlerinin tespiti ve tanımlanması amacıyla DNA temelli teknikler üzerine birçok çalışma yapılmıştır. Biyopsiler, lenf düğümü aspiratları, kemik iliği ve kan dahil olmak üzere birçok farklı örnekte parazit ve türü tanımlanabilmektedir (Schallig ve Oskam, 2002).

### **İndirekt Tanı Yöntemleri**

**Deri testi (Montenegro test, Leishmanin skin test, LST).** Deri testi, bir bölgede yaşayan kişilerin parazitlerle karşılaşma oranlarının tespit edilmesinde önem taşımaktadır, ancak uygulamasında vücuda antijen verilmesi gerektiği için Sağlık Bakanlığı'ndan izin alınması gereklidir ve Türkiye'de uygulanmamaktadır. İnaktif promastigot antijeni deriye enjekte edilir ve 48 saat sonunda reaksiyon bölgesi gözlemlenir (Allahverdiyev ve ark., 2004).

**Rekombinant K39 (rK39 hızlı tanı testi (immünokromatografik test)).** Herhangi bir özel deneyime ihtiyaç duyulmadan saha koşullarında kullanılmak üzere basit ve doğru bir teste ihtiyaç duyulduğundan, rekombinant K39 (rK39) antijenine dayanan hızlı bir immünokromatografik testi geliştirilmiştir (Uzun ve ark., 2002).

**Doğrudan aglütinasyon testi (DAT).** Son 15 yılda yapılan çalışmalar ile DAT'ın, yüksek seviyelerde duyarlılık ve performans kolaylığını birleştiren önemli bir serolojik tanı aracı olduğu kanıtlanmıştır. Ancak bu test ile enfeksiyon zamanı belirlenememektedir (Desjeux, 2001).

**Hızlı aglütinasyon tarama testi (FAST).** Son zamanlarda, DAT'ın değiştirilmiş bir versiyonu olan hızlı aglütinasyon tarama testi (FAST) geliştirilmiştir. Bu test, temel olarak sonuçlarının üç saat içinde alınabildiği, tek bir serum dilüsyonu kullanmak üzere tasarlanmıştır. Test, özellikle salgın durumlarında ve büyük popülasyonların taranması için geliştirilmiştir (Oguzoğlu ve ark., 2000).

**Western blot.** Serolojide kullanılan diğer bir tanı yöntemi ise western blot yöntemidir. Bu yöntem serolojik tanıda denenmiş ve oldukça hassas ve özgül olduğu bildirilmiş, bant modeli hastalık evreleri ile ilişkilendirilmiştir (Erel, 2019).

**Serolojik yöntemler.** İndirekt Floresan Antikor Testi, duyarlılığı %87 – 100 ve özgüllüğü %77 – 100 gibi yüksek oranlar gösteren serolojik bir yöntemdir. Antikor yanıtı ile erken safhada dahi tanı koydurucu olabilmektedir. Yöntemde promastigot formunun kullanımı ile trypanosomal çapraz reaksiyonların önüne geçilebilmektedir. IFAT testinin uygulanabilmesi için floresan mikroskobu gerekmektedir (Boelaert ve ark. 2004).

ELISA testi, VL tanısı için tercih edilen, uygulanması kolay bir yöntemdir. Duyarlılığı oldukça yüksek olmakla birlikte özgüllüğü kullanılan antijene göre değişiklik göstermektedir. ELISA testinde kullanılan, promastigotların kriyoprezervasyonu ile elde edilen çözünür promastigot antijeni (CSA), %80 – 100 oranlarında duyarlılık ve %84 – 95 oranlarında özgüllük göstermektedir. Bu yöntemin tüberküloz, trypanosomiasis ve toxoplasmosis hastalarının serumlarında çapraz reaksiyon gözlemlendiği bildirilmiştir. *L. chagasi*'nin klonlanmış bir proteininden kinesinle ilişkili protein rK39 adı verilen rekombinant antijeninin, bir ELISA testinde VL ve KanL hastası serumlarına karşı oldukça reaktif olduğu bildirilmektedir. Bu antijen, dünyanın farklı yerlerinde yapılan çalışmalarda %75 – 98 oranlarında duyarlılık ve %77 – 99 oranlarında özgüllük gösterdiği gözlemlenmiştir. HIV pozitif hastalarda rK39 antijeni ile çalışan ELISA testinin IFAT testine göre daha duyarlılık gösterdiği bildirilmektedir (Elmahallawy ve ark. 2014).

Direkt aglütinasyon testi, serum örneğindeki antileishmanial antikorlar ile spesifik olarak reaksiyona giren ve promastigotların aglütinasyonu ile sonuçlanan, VL ve KanL hastalarında uygulanabilen bir yöntemdir. Coomassie blue ile boyanan, tripsinize edilmiş promastigotların antijenleri uzun süre kolaylıkla saklanabilmektedir (Özyer, Mirioğlu & Köksal, 2009). Özel konjuge ve ekipman gereksinimi göstermeyen yöntem, basit ve ekonomik olması sebebiyle hastanelerin rutin laboratuvarlarında kullanılabilir. Literatürde bulunan 30 DAT çalışmasının analizini yapan Chappuis ve arkadaşlarına göre, testin duyarlılığı %94,8 özgüllüğü ise %97,1 oranındadır. (Fakhar ve ark. 2012; Chappuis ve ark. 2006).

Lateks aglütinasyon testi, amastigot formundan elde edilen A2 antijeni ve ayrıca *L. infantum* türünün promastigot formundan elde edilen ham antijenleri ile uygulanan hızlı tanı testlerinden biridir. Bir DAT uygulaması ile karşılaştırmalı olarak yapılan araştırmada, A2 antijenleri ile çalışılan testin %88,4 duyarlılık ve %93,5 özgüllük gösterdiği bildirilmektedir (Akhoundi ve ark. 2013).

Immunoblotting (Western Blot) test tipinde kültürde logaritmik faza girmiş promastigotlar kullanılmaktadır. Promastigotlardan elde edilen proteinler SDS-PAGE gel elektroforezinde birbirinden ayrılmaktadır. Test, ayrılan proteinlerin nitroselüloz bir zar üzerinde hasta serumları ile problanması prosedürüyle çalışılmaktadır. HIV pozitif hastalarda duyarlılığın IFAT ve ELISA'dan daha yüksek olduğu bildirilmektedir. Ancak test, özel ekipman gerektirmesi, zaman alması ve yüksek maliyeti gibi dezavantajları sebebiyle rutinde sık kullanılmamakta ve araştırma laboratuvarıyla sınırlı kalmaktadır (Cota ve ark. 2012).

Lateral Flow Testi, rk39 antijeni emdirilmiş nitroselüloz pedli şeritlerin kullanıldığı kalitatif membran bazlı bir hızlı tanı testidir. Pedler üzerine bir damla kan veya serum damlatılarak tampon içerisine batırılarak uygulanan oldukça basit bir testtir. Birkaç dakika içerisinde sonuç veren test ile tanı oldukça kolaylaşmaktadır (Özcel ve Özbilgin, 2019).

**Moleküler yöntemler.** Leishmaniasisin tanısında birçok moleküler yöntem kullanılmakla birlikte özellikle immün sistemi baskılanmış hastalarda ek sık tercih edilen polimeraz zincir reaksiyonudur. VL tanısında dalak, lenf düğümü, kemik iliği aspirasyon materyalleri, buffy coat ve kandan PZR protokolleri ile *Leishmania* spp. DNA'sı saptanabilmektedir. Hedef diziler arasında ribosomal RNA genleri, kinetoplastik DNA (kDNA), miniexon-derived RNA (medRNA), ve  $\beta$ -tubulina gen bölgesi bulunmaktadır. VL tanısında uygulanan çeşitli PZR yöntemleri farklı duyarlılık ve özgüllük sergilemekte, duyarlılık oranı kullanılan klinik materyale göre değişik göstermektedir. Dalak ve kemik iliği aspirasyon materyali %100 ile en yüksek duyarlılığı göstermesine rağmen, en ideal materyal non-invaziv olması sebebiyle periferik kan olarak kabul edilmektedir. Periferik kan ile yapılan çalışmalarda duyarlılığın %70 – 100 oranlarında olduğu bildirilmektedir. Tüm avantajlarının yanı sıra kompleks bir yöntem olan PZR'nin kullanımı, yüksek maliyeti nedeniyle araştırma merkezleri ile sınırlı kalmaktadır (Antinori ve ark. 2007).

## **Leishmaniasis'in Klinik Formları**

### ***Kutanöz Leishmaniasis***

Kutanöz leishmaniasis (CL), hastalığın en az şiddetli şeklidir ve Eski Dünya'daki *Leishmania major* ve *Leishmania tropica* ve Orta ve Güney Amerikanın çeşitli bölgelerinde *Leishmania mexicana*, *Leishmania amazonensis* ve *Leishmania braziliensis* gibi çeşitli parazit türlerinden kaynaklanır. Basit kutanöz hastalık, böcek ısırığı bölgesinde veya yakınında tekil ülseratif veya nodüler lezyonlar olarak ortaya çıkar. Bunlar genellikle yüz, önkol ve alt bacaklar gibi vücudun açıkta kalan bölgelerinde bulunur ve haftalar ila aylar içinde gelişir. *L. amazonensis*'in neden olduğu gibi dağınık kutanöz hastalıkta, değişken büyüklükteki nodüler lezyonlar, sıklıkla böcek ısırığı bölgesinden uzakındaki çeşitli bölgelerde görülebilir. Basit kutanöz lezyonlar çoğunlukla kendi kendini iyileştirir, ancak *L. braziliensis*'in neden olduğu bazı durumlarda mukokutanöz doku içerisinde ilerleyebilir. Kutanöz lezyonların çözümü genellikle tedavi ile hızlandırılabilir (Kumar ve ark., 2001).

### ***Mukokutanöz Leishmaniasis***

Türkiye’de rastlanmayan ve genellikle Yeni Dünya’da görülen bu klinik formun başlıca etken türü *L. braziliensis* olmak üzere, *L. panamensis*, *L. guyanensis*, ve *L. amazonensis* türlerinin de mukokutanöz leishmaniasise neden olabildiği bildirilmektedir (Goto ve Lindoso 2010).

Mukokutanöz leishmaniasis, nazal septumda, dudaklarda ve damakta şiddetli lezyonları ile karakterizedir. Lezyonlar tipik olarak mukozal bölgede burun deliklerinde veya dudaklarda başlamakta, kötüleşen burun tıkanıklığı, burun kanaması ve akıntı gibi semptomlar yaygın olarak görülmektedir. Özellikle *L. braziliensis*’in etken olduğu olgularda lezyonun ülserleşmesinden önce lenfadenopati oluşabilmekte ve bu durumda, ateş ile hepatomegali gibi sistemik semptomlar görülebilmektedir. İlerleyen safhalarda, burun deliklerinde eritem ve ödem, burun septum perforasyonu, palatal ülserasyon, dişeti ödemi ve periodontit meydana gelmektedir (Unat, 2018).

Mukokutanöz leishmaniasis (MCL), lokal cilt hastalığının mukokutan dokuya genişlemesine veya parazit metastazına bağlı olabilen *L. braziliensis* paraziti neden olur. MCL primer lezyonların iyileşmesinden aylar veya yıllar sonra ortaya çıkabilir. Bu genellikle burun, ağız oro- ve nazo-farenks ve göz kapaklarının dokusunun kronik lokal yıkımından kaynaklanan korkunç bir şekil bozukluğudur ve solunum fonksiyonunu etkilemek ve beslenmeyi engellemek için ilerleyebilir. MCL ile sonuçlanan altta yatan patogenezi iyi anlaşılmamıştır ve muhtemelen konakçı ve parazit faktörlerinin karmaşık bir etkileşiminin sonucudur. Hastalık genellikle kemoterapiye dirençlidir ve hastalar genellikle sekonder süper enfeksiyonlardan ve yetersiz beslenmeden ölür. Bu hastalığın çoğunluğu Brezilya, Peru ve Bolivya gibi Güney Amerika’daki ülkelerde gözlenmektedir (Sundar ve Rai, 2002).

### ***Viseral Leishmaniasis***

Hintçe’de kara ateş anlamına gelen Kala-Azar adıyla da bilinen VL kliniğinde parazit iç organ tutulumu göstermektedir. Genellikle *L. donovani* ve *L. infantum* türleri tarafından meydana getirilen enfeksiyonun nadir olarak *L. mexicana*, *L. tropica* türleri ile *L. infantum/donovani* hibritleri tarafından da oluşturulduğu bildirilmiştir (Özbilgin ve ark. 2017).

Klinik semptomların başlangıcı akut, subakut veya sinsi olabilmektedir. Parazitin inkübasyon dönemi 2 hafta ile 8 ay arasında değişebilmekte ve etkin immun sistemi sağlıklı bireylerde aylarca asemptomatik olarak seyredabilmektedir. Hastalık tedavi edilmediğinde sekonder enfeksiyonlar ve şiddetli anemi ile birlikte yüksek oranda ölümle sonuçlanmaktadır (Ready 2014). VL kliniği, sürekli düzensiz ateş ve splenomegali ile karakteristiktir. Hastalık genellikle ateş, kilo kaybı ve halsizlik semptomlarıyla hafif seyirli başlamaktadır. Enfeksiyonun geç safhasında pansitopeni, hipergamaglobulinemi, hepatomegaliye bağlı karaciğerde sertleşme meydana gelmekte ve bunun sonucunda karaciğerde fonksiyon bozuklukları ile sarılık gelişmektedir. Hastalığın non-spesifik semptomlarından biri olan anemi, retiküloendotelyal sistem elemanları içerisinde çoğalan parazitlerin, kemik iliği supresyonu, hemoliz ve dalakta amastigot birikmesi sebebiyle ortaya çıkmaktadır (Unat, 2018).

Viseral leishmaniasis (kala-azar olarak da bilinen VL), kutanöz enfeksiyonun başlangıç bölgesinden parazitlerin ve parazitle enfekte olmuş makrofajların metastazı nedeniyle retiküloendotelyal sistemdeki fagositlerin enfeksiyonundan kaynaklanır. Eski dünyada VL'ye *Leishmania donovani* (Hindistan, Pakistan, Çin ve Afrika bölgelerinde) ve *Leishmania infantum* (Akdeniz bölgesinde) neden olmaktadır. Yeni Dünyada, VL'ye özellikle Brezilya'da bulunan *L. infantum* neden olur. Orta Doğu'da, klasik olarak CL'nin bir ajanı olarak düşünülen *L. tropica*'nın visserotropik suşlarının neden olduğu visseral hastalık bildirilmiştir. VL'li hastaların karaciğer, dalak ve kemik iliğindeki makrofajlardaki parazitlerin proliferasyonu, ileri hepatosplenomegali ve kemik iliği supresyonuna yol açar. Tedavi edilmediği sürece, hastalar pansitopeni ve immünsüpresyon geliştirir ve diğer mikroplarla süper enfeksiyonlara eğilimlidir. Tedavi edilmeyen VL'li hastaların ölümle sonuçlanması muhtemeldir (Ohan ve Yasarol, 2018).

### ***Diffüz Kutanöz Leishmaniasis (DKL, DCL)***

Diffüz kutanöz leishmaniasis, immun sistemi baskılanmış bireylerde ortaya çıkmaktadır. DKL 'de etkin Yeni Dünya'da *L. mexicana* ve *L. amazonensis*, Eski Dünya'da ise *L. aethiopica*'dır. Hastalık birden fazla alanda yaygın yayılım gösteren, lepromatöz leprayı andıran, ülserleşmeyen, ağrısız papül ve nodüllerle kendini

göstermektedir. Yüz, ekstremiteler ve kalçalar en sık etkilenen vücut bölgeleridir. Nadiren baş derisi ve genital organ tutulumu da gösterebilmektedir. Parazitlerin lenfatik yayılımı nedeniyle bir mantar enfeksiyonu olan sporotrikoz ile karıştırılabilmektedir (Atasoy, 2005).

### ***Post Kala Azar Dermal Leishmaniasis (PKDL)***

Post Kala Azar Dermal Leishmaniasis, bir VL geç komplikasyonudur. PKDL, başarılı bir VL tedavisi almış sağlıklı bireylerde aylar ve yıllar sonra ortaya çıkan maküler, makulopapüler ve nodüler lezyonlar ile karakteristiktir. VL sırasında, IFN- $\gamma$  üretmeyen periferik kan mononükleer hücreleri, VL tedavisinden sonra inokülasyon belgesinde canlı kalan parazitlere bir reaksiyon olarak IFN- $\gamma$  üretmekte ve ciltte PKDL lezyonlarının ortaya çıkmasına neden olmaktadır (Zijlstra ve ark. 2003).

### ***Kanin Leishmaniasis (KanL, CanL)***

Köpeklerde klinik semptomların ortaya çıkması veya asemptomatik seyretmesi parazitin türüne, köpeğin sağlık durumuna göre değişiklik göstermektedir. Etkenle en sık 3 – 7 yaşlarındaki başıboş köpekler enfekte olmaktadır. Köpeklerde inkübasyon süresinin 2 – 8 ay arasında değiştiği, ancak bu sürenin 15 aya kadar uzayabildiği bildirilmiştir (Gaeta ve ark. 1993). KanL’de etken Eski Dünya’da *L. infantum*, Yeni Dünya’da ise *L. chagasi*’dir. Ancak *L. tropica* ve *L. major*’un da enfeksiyon oluşturduğu olgular bildirilmektedir (Baneth ve ark. 2017).

Çok çeşitli semptomlar ile karşımıza çıkmakta olan KanL’nin klinik safhaları farklı şekilde sınıflandırılmaktadır. Lanotte ve arkadaşları KanL kliniğini akut, subakut, kronik ve latent regresif şeklinde tanımlarken, bazı diğer araştırmacılar enfeksiyonu polisemptomatik, oligosemptomatik ve asemptomatik olarak sınıflandırmaktadır (Naser Rezaei Azizi, 2008).

Hastalığın erken safhasında klinik semptomlar belirgin değildir ve enfeksiyon sinsi bir şekilde başlamaktadır. Köpeklerde ilk belirtiler halsizlik ve kilo kaybıdır. İlerleyen aylarda periorbital ve auriküler bölgelerde tüylerin dökülmesi gibi dermal belirtiler ile hafif kalp krizi, konjonktivit ve böbrek palpasyonunda ağrı semptomları görülmektedir (Alvar ve ark. 2004).

Orta safha diye adlandırabileceğimiz dönemde köpeklerde 39 – 40 °C ateş, halsizlik, iştah ve kilo kaybı, polidipsi gibi spesifik olmayan semptomlar yaygın olarak görülmektedir. Bu safhada karakteristik olarak lenfadenopati, popliteal, preskapüler ve submaksillar lenf düğümlerinde büyüme meydana gelmekte, hepatosplenomegali gözlemlenmektedir. Yine bu dönemde köpeklerde farklı formlarda kutanöz lezyonlar ortaya çıkmaktadır. Kulak ve göz etrafında başlayan lezyonlar, vücudun her tarafına yayılabilmektedir. Yapılan detaylı çalışmalarda köpeklerde alopsi, ülseratif dermatöz, nodüler dermatit, püstüler dermatit ve egzantem gibi çeşitli kutanöz semptomlar görülmüştür (Lachaud ve ark., 2001).

Oküler semptomlar arasında lakrimal marjda biriken sarımsı bir sekresyon sıvısı ile mukuslu veya mukopürülan konjonktivit sıklıkla görülmektedir. Mukoza anemi sebebiyle soluk renklidir. İlerleyen aşamalarda ülserleşme ile körlüğe varan keratitler meydana gelebilmektedir. Burundan seröz ve mukopürülan akıntı oldukça yaygındır. Ayrıca aralıklı ya da devamlı kanama şeklinde epitaksis görülebilmektedir (De Almeida Silva ve ark., 2006).

Kas atrofisi, enfeksiyonun ilerleyen dönemlerinde daha sık görülmektedir. Köpeklerin tırnaklarında kalınlaşma, kırılma, kıvrılma ve tırnak etrafındaki dokuda iltihaplanma gibi semptomlar gözlemlenmektedir (Slappenden 1988). Ayrıca titreme, motor nöronların düzgün çalışmamasına bağlı olarak arka uzuvların felci gibi sinir sistemi belirtileri de ortaya çıkabilmektedir. Bazı olgularda artrit ve topallık görüldüğü bildirilmiştir. Osteomyelit ve artrosinovit semptomları ile şüpheli bir KanL olgusunda, uygulanan antileishmanial tedavi ile semptomların hafiflediği gözlemlenmiştir .

### **Leishmaniasise Karşı Aşı Geliştirilmesi**

Leishmaniasis için tedavi seçeneklerinden biri kemoterapitik tedavidir. Bu tedavi türünde de ilk kullanılan ilaçlar pentavalent antimonyaller olmuştur. Daha sonra pentamidin, amfoterisin B gibi toksik ilaçların kullanımı süregelmiştir. Parazitlerin pentavalent antimonyallere karşı dirençliliğin kazanması ve amfoterisin B, pentamidin gibi ilaçların da vücutta gösterdikleri toksik etkileri nedeniyle hastalığa etkili olabilecek bir aşı geliştirilmesinin gerekliliğini gösterir. Aşıların kemoterapiye göre belirli avantajları bulunmaktadır. Hem profilaktik hem de



terapötik olarak kullanılabilirmeleri, uzun süreli etkiyi tetiklemeleri ve parazitlerin direnç geliştirememeleri aşuların avantajlarından bazılarıdır. Fakat şimdiye kadar etkin bir Leishmania aşısının gelişmesi mümkün olmamıştır. Bu nedenle, Leishmaniasis için bir aşının geliştirilmesi gerçekçi bir halk sağlığı hedefidir. Bir antileishmanial aşı, güvenlik, düşük üretim maliyeti, dirençli bağışıklığın indüksiyonu ve uzun süreli T hücreleri yanıtı gibi birkaç önemli özelliğe sahip olmalıdır. Leishmaniasis'e karşı şimdiye kadar geliştirilen aşı adayları, birinci nesil, ikinci nesil ve üçüncü nesil aşular olarak belirtilen üç sınıfa ayrılır. Her bir sınıfın belirli avantajları ve dezavantajları bulunmaktadır (Byrceson, 2017).

### ***Birinci Nesil Leishmania Aşuları***

Leishmaniasis'e karşı geliştirilen birinci nesil aşuları zayıflatılmış ve/veya ölü leishmania parazitleri oluşturmaktadır. In vitro olarak kültürü yapılan leishmania parazitlerinden zayıflatılmış aşının eldesi için bir takım işlemler uygulanır. Parazitlerin, gama ışınlarıyla, sıcaklıkla, gentamisinli ortamda fazla tutulmalarıyla ve kimyasal mutajenez yoluyla parazitlerde mutasyonel bir değişikliğe sebep olarak etkinliklerin azalmasını ve bir aşı adayı olarak kullanılmasını sağlamaktadır. Fakat bu zayıflatılmış aşular güvenilir bir aşı adayı olmamaktadır. Bunun sebebi ise immün sistemi zayıflamış bireylerde parazitin tekrardan aktif hale geçmesine ve virülanslıklarının tekrardan kazanmalarına sebep olmaktadır (Kuman, 1996). Ölü leishmania parazitleri ile yapılan ilk aşılama da 1940' yıllarda Brezilya'ya dayanmaktadır. 5 farklı leishmania izolatının birleştirilmesi sonucunda oluşan bu aşının güvenli olmasına rağmen sağladığı korumanın düşük olduğu kaydedilmiştir. Sudan'da otoklavlanmış L. major antijenlerinden oluşan aşının düşük etki gösterdiği ve Ekvator'da ise Leishvacin diye adlandırılan ölü L. amazonensis antijenlerinden oluşan aşı da klinik faz I, II ve III'te denenmesine rağmen aynı şekilde pek etki göstermediği görülmüştür (Unat, 2006).

### ***İkincil Nesil Leishmania Aşuları***

İkinci nesil aşular rekombinant DNA teknolojisi sayesinde ve doğal leishmania antijen moleküllerinin saflaştırılması sonucu oluşan alt birim antijenlerden oluşmaktadır. En umut verici sonuçların da doğal leishmania antijen

moleküllerinin saflaştırılması sonucu elde edilen aşı adaylarında gözlenmiştir. Fakat bu aşı adaylarının da en büyük dez avantajı klinik uygulamada istenilen başarıyı sağlayamamasıdır. Yüksek immün yanıt oluşturmalarına rağmen klinik faz II'yi geçememişlerdir (Wenyon, 1932).

***Leishmania LPG molekülü.*** En çok çalışılan Leishmania doğal antijen molekülü, tüm protozoan yüzeyini ve flagellumu kapsayan çok değişkenli bir faktör olan lipofosfolglikandır (LPG). LPG'nin çeşitli biyokimyasal analizleri, tekrarlı birimlere tutturulan şekerlerin dizilimi ve bileşimindeki tür içi ve türler arası polimorfizmleri ortaya çıkardı. İlk çalışmalar, bu türler arası varyasyonların vektöre bağlanma ve omurgalı konaklarındaki virülans için önemli olduğunu belirlemiştir. LPG molekülleri tarafından fagozom-endozom birleşmesinin inhibisyonunun, oksidatif solunum metabolitlerinin inhibisyonunun ve fagolizozom içindeki hidrolitik enzimlerin inhibisyonunun sağlanması parazitlerin makrofaj içinde sağkalımını sağlar. Bunlara ek olarak parazitler tarafından makrofaj üzerinde kalsiyum mobilizasyonunun değiştirilmesine, sinyal iletiminin ve konak sinyalizasyon yollarının engellenmesine de sebep olur. *L. donovani* ve *L. major* parazitlerinden izole edilen lipofosfolglikan doğal antijen molekülü üzerinde yapılmış araştırmalarda, LPG'nin ciddi bir aşı adayı olabileceği düşünülmüştür (Ak ve ark., 1995).

***Leishmania KMP-11.*** İkinci nesil aşılarda için potansiyel aday antijenler olarak tanımlanan çeşitli Leishmania molekülleri arasında, kinetoplastid membran proteini (KMP) -11, sıçan, köpek ve insan T hücreleri için yüksek antijenikliği nedeniyle büyük ilgi görmüştür. KMP-11, Kinetoplastidae'nin tüm üyeleri arasında, zar yapısı ile sıkıca ilişkili olan ve korunmuş bir moleküldür ve Leishmania parazitlerinin hem promastigot hem de amastigot formunda farklı şekilde eksprese edilir. T-lenfositlerinin proliferasyonunu ve antikor cevaplarını uyararak parazite yüksek bir koruma sağlar. Ayrıca, yüzey ekspresyonu amastigotlarda promastigotlara göre daha yüksektir ve metasikogenez sırasında artmaktadır ve bu molekül için memeli konakçıları ile parazit ilişkisinde çok önemli bir rol olduğunu göstermektedir (Özcel, 2018).

### ***Üçüncü Nesil Aşular***

Yabancı protein kodlayan Plazmid DNA'larının yabancı proteinleri kodlayacak şekilde modifiye olması ve geliştirilen bu dnaların direk enjeksiyonunun keşfedilmesiyle beraber geliştirme çalışmalarına yeni yaklaşım getirmiştir. Bu modifikasyonun sağladığı en önemli avantajlı ise endojen protein biyosentezine rağmen yeni üretilen proteinlerin spesifik olarak immün yanıt oluşturmamasıdır. DNA aşularının birçok geni bir araya getirilmesiyle oluşması, yönlendirilmesinin kolay olması, kolay bir şekilde üretilibilmeleri, stabil özellikte olmaları, immünojenlik göstermemeleri ve taşınması sırasında soğuk ortama ihtiyaç duymamaları gibi birçok avantajları bulunmaktadır. Rekombinant aşı adaylarında kullanıldığı gibi DNA aşularında da genel olarak antijen dizileri de kullanılmaktadır. DNA aşularında, birçok farklı genin kombinasyonu olarak, Vaccinia virüsüne rekombinant proteinin ekspresyonu sağlanarak uygulanmıştır. Yapılan bu çalışmalardan sadece ikisinde adjuvan kullanılmıştır. Birkaç tanesi dışında çoğu multigenik aşular olarak uygulanmıştır. DNA ve protein ile immün cevabın daha da artırılmasının sağlanması heterolog prime boost stratejisi denilen bir strateji ile sağlanabilir. Bunun için yoğun bir çaba ve araştırma yapılması gereklidir. İnsanlarda DNA aşularını test etmek için faz- II'nin ötesine geçen klinik çalışmaların eksikliği olmasına rağmen, leishmaniasis'e karşı bir aşı olarak güçlerini kanıtladılar. Sonuç olarak, bugüne kadar yapılan çalışmalar, üçüncü nesil aşı adaylarının leishmaniasis'e karşı yeterli bağışıklık koruması sağlayamadığını göstermiştir. Bu nedenle, etkili, güvenli ve uygun bir Leishmania aşısı elde etmek için yeni yaklaşımlar geliştirmek çok önemlidir (Naser Rezaei Azizi, 2008).

### **İnsan Leishmaniasis Olgularında Tedavi**

Leishmaniasis tedavisinde ilk basamak olarak kullanılan ilaçlar antimon bileşikleridir. Antimonlar leishmaniasis tedavisinde ilk kez 1913 yılında KL ve 1915 yılında VL için trivalent bileşikler kullanımı ile gerçekleştirilmiştir. İlerleyen senelerde daha az toksik olan pentavalent antimon bileşikleri geliştirilmiştir. Bunlardan en sık kullanılanları mililitrede 100 mg bileşik içeren, Pentostam® ticari adıyla bilinen sodyum stiboglukonat ve mililitrede 85 mg bileşik içeren ve Glucantime® ticari adıyla bilinen meglumin antimonattır. Absorpsiyonu ve vücuttan

atılımı hızlı olan bu bileşiklerin etki mekanizması çok iyi bilinmemekle birlikte, parazit in moleküler yapısına ve makrofaj-konak ilişkisini etkilediği düşünülmektedir (Baiocco ve ark. 2009).

Tedavide bir diğer seçenek olan Amfoterisin B (AmpB), *Streptomyces nodosus* türü bakterilerden izole edilen polien bir antibiyotiktir. Etkinliği 1960'lardan beri bilinen, parazit in ergosterolüne bağlanarak membran kararsızlığına sebep olan etkili bir antileishmanial ilaçtır. AmBiosome® ticari adıyla bilinen ilaç deoksilat ve liposomal formülleriyle leishmaniasiste kullanılmaktadır (Eroğlu, 2008).

Paromomisin, *Streptomyces* spp. türlerinden elde edilen ve asıl olarak antibakteriyel ajan amacıyla kullanılan aminoglikozit bir bileşiktir. Protozoonlarda antileishmanial etkisinin yanı sıra *Entamoeba* spp. ve *Cryptosporidium* spp. Türlerine de etki ettiği bilinmektedir. Parazitin 16S ribozomal RNA'sına bağlanarak protein sentezini bloke ederek etki göstermektedir. Hindistan'daki VL olgularından tek başına 15 mg/kg dozu ile sistemik tedavide kullanılırken, Doğu Afrika VL olgularında liposomal AmpB kombinasyonu ile kullanılmaktadır (Sundar ve ark. 2011).

Pentamidin, Pentacarinat® ve Pentam® ticari adlarıyla bilinen, antimikrobiyal ajan olarak kullanılan bileşiklerdir. 1952 yılından bu yana VL ve KL olgularında alternatif seçenek olarak kullanılmakta, *L. aethhiopica*'nın etken olduğu DKL olgularında ise ilk seçenek olarak kullanılmaktadır. Hindistan ve Kenya'da yapılan çalışmalarda antimon dirençli olguların tedavisinde ikinci basamak olarak kullanılan bileşiğin parazite etkili olduğu bildirilmektedir (Sundar ve Rai, 2002).

Antineoplastik ajan olarak geliştirilen alkilfosfokolin miltefosinin antileishmanial etkisi, ilk kez 1987 yılında Achterberg ve Gercken tarafından rapor edilmiştir. Miltex® ticari adlarıyla bilinen ilaç, Hindistan ile Doğu Afrika'da yetişkin ve çocuk hastalarda oral yolla, dozu kademeli olarak arttırılarak alınabilen tek antileishmanial ajandır. İlacın dozu yaşa ve kiloya göre değişiklik gösterirken, ilaç genellikle 2,5 – 150 mg/kg aralığında dozlarda ve en fazla 28 gün uygulanmaktadır (Güneş, 2006).

Aldara® veya Zyclara® ticari adlarıyla da bilinen İmikuimod, IL 2, IFN-γ ve TNF-a gibi pro-inflamatuar sitokinlerin üretimi yoluyla makrofaj aktivasyonunu indükleyen topikal bir imidazol kinolonudur. Relaps gösteren Yeni Dünya KL

olgularında pentavalent antimon bileşikleri ile birlikte kullanılabilen ve antimon dirençli olgularda etkili olabilmektedir (Arevalo ve ark. 2007). Azoller, ergosterol sentezinhibitörleridir ve antifungal ajan olarak kullanılmaktadır. In vitro ortamda çeşitli *Leishmania* spp. türüne karşı etkili olmasına rağmen, klinik kullanımda diğer ajanlar kadar etkili olamamaktadır. Nizoral® ticari adıyla bilinen, 28 – 30 gün boyunca oral yolla alınan ketokonazol ve Diflucan® ticari adıyla bilinen, 6 hafta boyunca oral yolla alınan günlük 200 mg flukonazolün *L. mexicana* ve *L. major*'un meydana getirdiği lezyonlarda tedaviyi hızlandırdığı bildirilmektedir. (Morales ve ark., 2001).

### **İnsan Leishmaniasis Olgularının Tedavisinde Uygulanan Alternatif/ Destekleyici Yöntemler**

Kriyoterapi, *L. tropica*, *L. aethiopica* ve *L. infantum*'un neden olduğu Eski Dünya KL olgularında, tek başına ya da intralezyonel antimon tedavisi kombinasyonu ile uygulanmaktadır. İşlem lezyona sıvı azot uygulanması temeline dayanmaktadır. En fazla 5 defa uygulanabilen yöntem, her 3 – 7 günde bir tekrarlanabilmektedir (Quispe Tintaya ve ark., 2004). Termoterapi, Eski ve Yeni Dünya KL olgularında, lezyona 30 saniye boyunca 50°C ısı uygulanması ile gerçekleştirilen destekleyici tedavi yöntemidir. Lezyon iyileşmesini hızlandırmak amacıyla uygulanan bu yöntem 3 kere tekrarlanabilmekte, intralezyonel ve sistemik antimon tedavisinde benzer sonuçlar vermektedir (Reithinger ve ark. 2005; Bumb ve ark. 2013). Ayrıca antimon tedavisine yanıt vermeyen HIV pozitif hastalardaki lezyonlarda da etkili olduğu bildirilmektedir (Berman, 2003).

İmmünoterapi, ısı ile öldürülmüş *Leishmania* spp., tanımlanmış rekombinant antijenler ve granülosit – makrofaj uyarıcı faktörlerin bir arada bulunduğu aşı uygulamaları ile gerçekleştirilmektedir. Dirençli MKL ve DKL olgularında uygulandığı bildirilmektedir (Murray, 2001).

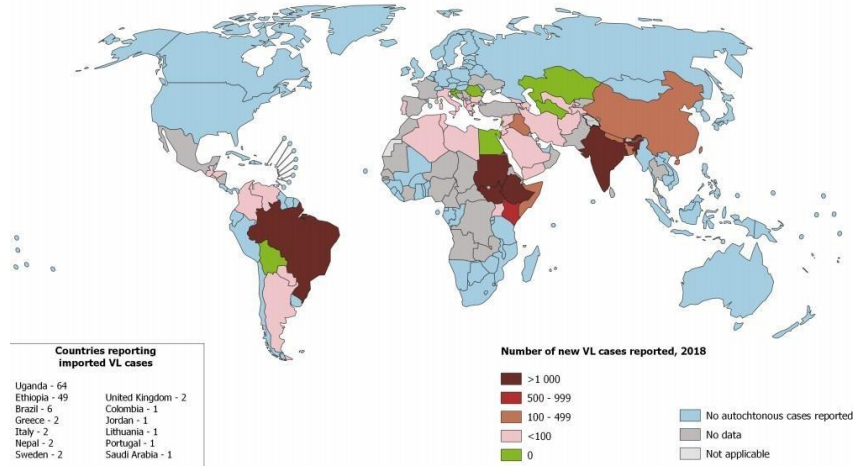
### **Leishmaniasisin Dünya ve Türkiye'deki Dağılımı**

Leishmaniasis, dünyada tropik ve subtropik bölgelerde 98 ülkede endemik olarak görülmektedir. 20 farklı *Leishmania* spp. türü kamçılı parazitin sebep olduğu paraziter enfeksiyonun en sık görülen formu kutanöz leishmaniasisidir. Hastalık,

dünyada Afrika, Asya ve Güney Amerika’da yaşayan özellikle sosyoekonomik durumu düşük insanları etkilemektedir. Her yıl yaklaşık 1 – 1,5 milyon yeni olgunun ortaya çıktığı ve 26 bin – 65 bin kişinin hastalık sebebiyle hayatını kaybettiği tahmin edilmektedir. Endemik bölgelerde yaşayan 1 milyar insanın risk altında olduğu düşünülmektedir. Hastalığı Dünya Sağlık Örgütü’ne rapor eden 200 ülkenin 68’inde hem VL hem de KL, 8’inde yalnızca VL ve 21’inde de yalnızca KL endemik olarak görülmektedir. Dünya Sağlık Örgütü, 2013 yılında tüm dünyadaki vakaların verilerinin kaydedildiği “WHO Küresel Leishmaniasis Programı” adlı bir program başlatmıştır. Bu program, bölgesel insidans değerlerinin gözlemlenmesi ile birlikte yerli ve impote vakaların takibi amacıyla oluşturulmuştur. Aralık 2019 itibariyle, 52 VL endemik ve 59 KL endemik bölgeden ülke 2018 yılı verilerini programa bildirmiştir. VL olgularının %90’ı Brezilya, Etiyopya, Hindistan, Kenya, Somali, Güney Sudan ve Sudan olmak üzere 7 ülkeden rapor edilmiştir.

#### Şekil 9

#### Dünya Sağlık Örgütü 2018 Visseral Leishmaniasis Verileri



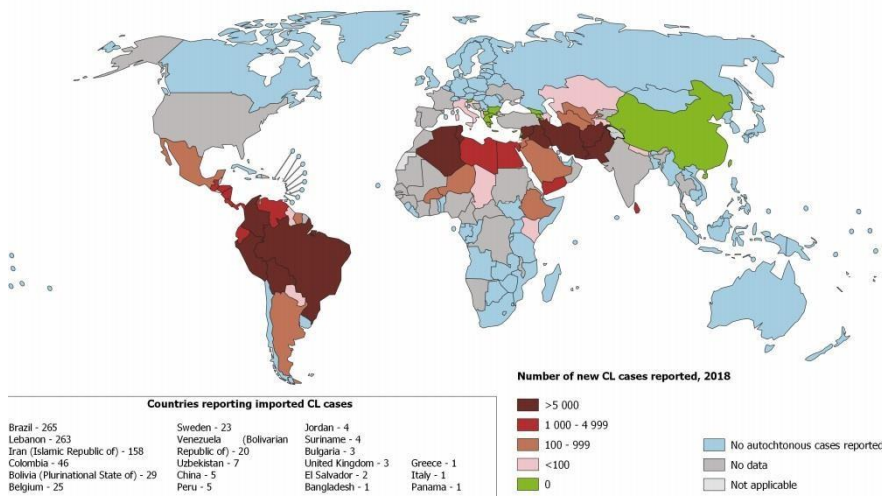
2018 yılı içerisinde, dünya KL insidansının %88’ini oluşturan Afganistan, Cezayir, Bolivya, Brezilya, Kolombiya, İran, Irak, Pakistan, Peru, Suriye ve Tunus olmak üzere 11 ülke kendi bölgeleri için 5000’den fazla KL olgusu rapor etmiştir. Yine 2018 yılı içerisinde tüm dünya için 1089 impote KL olgusu rapor edilmiştir

ancak rapor edilmeyen olgularla birlikte bu sayının çok daha yüksek olduğu düşünülmektedir (Şekil 9)(WHO 2019).

Türkiye’de leishmaniasis hastalığı uzun yıllardır bilinmektedir. Özellikle Akdeniz, Ege ve İç Anadolu bölgeleri başta olmak üzere 1989 – 1996 yılları arasında 5111 olgu, 1997 – 2003 yılları arasında ise 222 VL olgusu bildirilmiştir. KL, 1950 yılı öncesinde yaygın olarak görülürken, yürütülen sıtma savaşı çalışmalarında dikloro difenil trikloroethan (DDT) kullanımını sonucunda kum sineği popülasyonunun azalması sebebi ile Güneydoğu Anadolu bölgesi ile sınırlanmıştır ve olgu sayısında düşüş meydana gelmiştir (Harman 2015).

Şekil 10

Dünya Sağlık Örgütü 2018 Kutanöz Leishmaniasis Verileri (WHO 2019)



İlerleyen yıllarda sineklerle mücadelede gerekli özenin gösterilmemesi, insektisitlere karşı gelişen direnç, iklim değişiklikleri ve göçler gibi sebeplerle olgu sayısı tekrar artışa geçmiştir (Yemisen ve ark. 2012). 1980’li yıllardan itibaren Şanlıurfa ve Çukurova’da rapor edilen olgu sayısında önemli derece bir artış gözlemlenmiştir Suriye’de ortaya çıkan iç çatışmalar sebebiyle göç eden sığınmacılarla birlikte hastalığın kutanöz formu özellikle Güneydoğu Anadolu bölgesi illeri için önemli bir halk sağlığı problemi haline gelmiştir (Korkmaz ve ark. 2015). KL’nin endemik olarak görüldüğü Güneydoğu Anadolu bölgesi ve

Çukurova’da 1988 – 2010 yılları arasında karşılaşılan 50381 olgunun %96’sı Şanlıurfa, Adana, Osmaniye, Hatay, Diyarbakır, İçel ve Kahramanmaraş illerinden bildirilmiştir (Gürel ve ark. 2012).



## BÖLÜM III

### Yöntem

Bu bölümde araştırmanın yöntemine ilişkin bilgiler iki kısımda sunulmuştur. İlk kısım olan Kuzey Kıbrıs'ta leishmania seroprevalansının belirlenmesi için materyal ve yönteme dair bilgiler; ikinci kısım olan avcılar, çiftçi/ hayvancılar ve kontrol grubunun leishmaniasis hakkındaki bilgilerinin ölçülmesi için model, çalışma grubu, verilerin toplanması ve çözümlenmesine dair bilgiler sunulmuştur.

#### **Birinci Kısım: Seroprevalans'ın Belirlenmesi**

Kıbrıs adası, Akdeniz'in doğusunda yer alan, tipik Akdeniz ikliminin hakim olduğu bir adadır. Çalışma kapsamında, Kuzey Kıbrıs ilçeleri göz önünde bulundurularak Lefkoşa, Girne, Mağusa, Güzelyurt/Lefke ve İskele/Karpaz olmak üzere beş farklı bölgeden sağlıklı gönüllüler ele alındı.

Toplam 300 kişiden (Çiftçi/hayvancı: 100 kişi; Avcı: 100 kişi; Kontrol grubu: 100 kişi) kan örnekleri toplandı. Kontrol grubunu, avcılık ve/veya çiftçilik/hayvancılık ile uğraşmayan sağlıklı erkek kişiler oluşturmaktaydı. Alınan kanlar uygun koşullarda taşınarak laboratuvar daseantrifüj edildive serumları ayrıldı. Serumlar kullanılacakları güne kadar -80°C'de muhafaza edildi. Kan örnekleri istenilen sayıya ulaştığı zaman her örnekte *L. Infantum* IgG spesifik antikorları bakıldı.

#### **Seroloji**

Çalışma, *Leishmania* parazite karşı antikorların kalitatif immünoenzimatik tespitini yapmak amacıyla ELISA (enzim bağlı immünosorbent testi) yöntemi ile *Leishmania infantum* IgG-ELISA (NovaTec, Immundiagnostica GmbH, Germany) kiti, üretici firmanın önerileri doğrultusunda kullanıldı. Test kitimizin duyarlılık ve özgüllüğü sırasıyla %91 ve %85 idi. Kitin prospektüsünde de belirtildiği gibi >11 NTU (NovaTec-Units) değerine sahip örnekler pozitif olarak kabul edildi.

## İkinci Kısım: Avcı, Çiftçi/Hayvancı ve Kontrol Grubunun Leishmaniasis Hakkındaki Bilgileri

### *Araştırmanın Modeli*

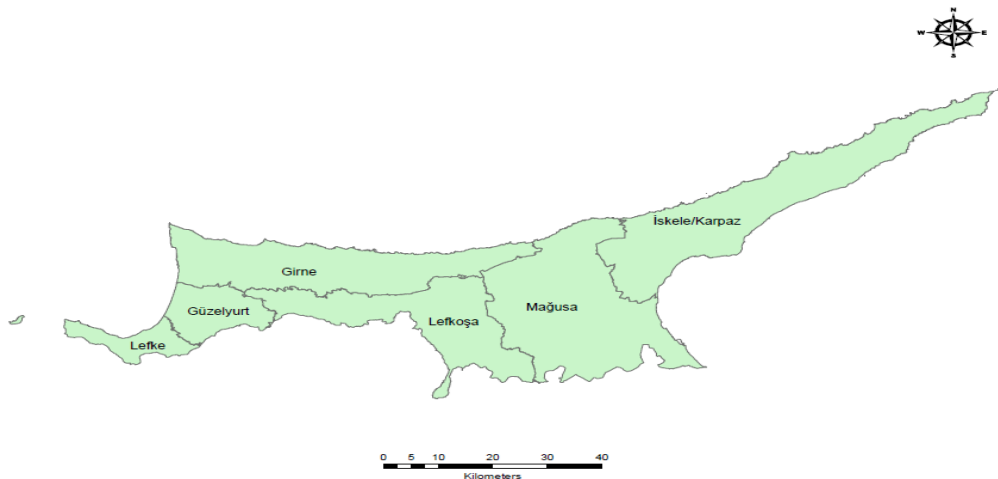
Çalışmanın ikinci kısmı olan avcı, hayvancı/çiftçi ve kontrol grubunun leishmaniasis hakkındaki bilgileri nicel yöntemle yürütülen tarama modeli esasında belirlenmiştir. Bu tür araştırmalar çözülmesi hedeflenen problemlerle ilgili çok yönlü olarak veri toplanabilmesi amacıyla yürütülür. Nicel araştırmayı üstün kılan özelliği objektif olmasıdır. Nicel araştırma yöntemlerinin işleyiş aşamasında bir araştırma grubu inceleme yapar ve yorumlar. Bu çalışmada tarama modeli kullanılmasının başlıca nedeni; seçilmiş risk grubundaki kişilerin hastalık ile ilgili farkındalıklarını arttırmak ve kişilerin bilinçlenmelerini sağlamaktır.

### *Evren ve Örneklem*

Araştırma evrenini Kuzey Kıbrıs'ın Lefkoşa, Girne, Mağusa, Güzelyurt/Lefke ve İskele/Karpaz ilçelerinde ikamet eden avcı, çiftçi/hayvancı ve kontrol grubu olmak üzere gönüllü kişiler oluşturmaktadır. Araştırmanın örneklemini ise 5 ilçeden rastgele seçilmiş 100 avcı, 100 çiftçi/hayvancı ve 100 kontrol grubu olmak üzere toplamda 300 kişi oluşturmaktadır.

### Şekil 11

Çalışmanın Gerçekleştirildiği Bölgeler: Kuzey Kıbrıs ilçeleri



### ***Veri Toplama Aracı***

Araştırmada nicel veri toplama aracı olarak Kuzey Kıbrıs'ta seçilmiş risk grubundaki kişilerin leishmaniasis bilgi düzeylerini ölçmek amacı ile anket kullanılmıştır. Veri toplama aracı, kişisel bilgilerin ölçüldüğü Demografik Bilgi Formundan ve leishmaniasis hastalığına ilişkin sorulardan oluşmaktadır.

### ***Geçerlilik ve Güvenirlilik***

Araştırma kapsamına alınan risk grubundaki kişilerin leishmaniasis hastalığına ilişkin bilgi düzeylerinin belirlenmesi için kullanılan anket geçerliliğinin sağlanması konusunda uzman görüşleri alınmıştır.

### ***Veri Toplama Süreci***

Araştırma sürecinde veri toplama çalışması öncelikle literatür detaylı bir şekilde taranmış ve benzer olan, yol gösteren çalışmalar ve ölçme araçları incelenmiştir. Bu çalışma için hazırlanan anketin kapsam geçerlilik çalışması için uzman görüşlerine başvurulmuştur. Uzman görüşleri neticesinde veri toplama aracına içeriksel ve biçimsel olarak son şekli verilmiştir. Belirlenen çalışma grubuna uygulama yapılırken araştırmacı tarafından anket verilen kişilerin yanında olunmuş; soruların, açık ve anlaşılır olup olmadığının, verilen yanıtların, sorulan soruların yanıtlarını yansıtıp yansıtmadığının belirlenmesi sağlanmıştır. Gönüllü olarak çalışmaya dahil olan katılımcılar ile görüşme öncesinde randevular belirlenmiş ve veri toplama sürecine geçilmiştir. Anket formlarının doldurulması için katılımcılar ile yüz yüze görüşülmüş, her bir görüşme ortalama 15 dakika sürmüştür.

### ***İstatistiksel analizler***

Verilerin tüm istatistiksel analizlerinde SPSS (Statistical Package of the Social Sciences) Demo Ver 22 (SPSS Inc., Chicago, IL, ABD) programı kullanıldı. İstatistiksel anlamlılıkları belirleme için Pearson Chi kare ve One-Way ANOVA testlerinden yararlanıldı ve  $p < 0.05$  değerleri anlamlı kabul edildi.

**Etik onay**

Yakın Doğu Üniversitesi Bilimsel Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 28.05.2021 tarihinde dzenlenen toplantısında YDÜ/EB/2021/674 proje numarası ile etik kurul onayı alınmıştır.

## BÖLÜM IV

### Bulgular ve Yorumlar

Çalışmaya katılan 100 avcı, 100 çiftçi/hayvancı ve 100 kontrol grubunun yaş ortalamaları sırasıyla  $43.11 \pm 14.85$ ,  $42.22 \pm 15.20$  ve  $41.40 \pm 12.47$  idi. Üç yüz kişinin 14'ünde (%4.7) *L. infantum* IgG pozitifliği tespit edilmiştir. *L. infantum* IgG pozitif ve negatif saptananların yaş ortalamaları sırasıyla  $43.64 \pm 11.74$  ve  $42.17 \pm 14.32$  idi. *L. Infantum* IgG seropozitifliği ile yaş ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmadı ( $p=0.706$ ).

Yapılan istatistiksel analizler sonucunda çiftçiler/hayvancılar veya avcılar gibi doğada uğraşan veya doğa aktivitelerinde bulunan insanlarda Leishmaniasis enfeksiyonunun daha sık görülebileceği tespit edilmiştir. Buna göre, herhangi bir doğa uğraşı veya aktivitesi olmayan kontrol grubunda hiçbir pozitifliğe rastlanmazken, çiftçi/hayvancı grubunda %6, avcılarda ise %8 oranında *L. Infantum* IgG seropozitifliği görülmüştür. Çiftçi/hayvancı ve avcılarda kontrol grubuna göre *L. Infantum* IgG seropozitifliği istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ( $p=0.020$ ).

Tablo 3

*Risk Gruplarına Göre L. Infantum IgG Seropozitifliğinin Dağılımı*

	Avcı n (%)	Çiftçi/Hayvancı n (%)	Kontrol grubu n (%)	p değeri
<i>L. infantum</i> IgG negatif	92 (92.0)	94 (94.0)	100 (100.0)	<b>0.020*</b>
<i>L. infantum</i> IgG pozitif	8 (8.0)	6 (6.0)	0 (0.0)	
Toplam	100 (100)	100 (100)	100 (100)	

\*İstatistiksel olarak anlamlı.

Kuzey Kıbrıs ilçelerine göre *L. Infantum* IgG seropozitifliği Tablo 2'de gösterilmektedir. Buna göre, ilçelere ile seropozitiflik arasında herhangi bir ilişki saptanmadı ( $p=0.897$ ). Katılımcıların yaşam alanlarına göre (şehir içi/kırsal alan) *L. Infantum* IgG seropozitifliği karşılaştırıldığı zaman %3.8 (n: 5) oranında şehir içi ve

%5.4 (n: 9) oranında ise kırsal alanda yaşayanlarda seropozitiflik tespit edilmiştir. Fakat bunun istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görülmüştür (p=0.506).

Tablo 4

*İlçelere ve Yaşam Alanlarına Göre L. InfantumIgG Seropozitifliğinin Dağılımı*

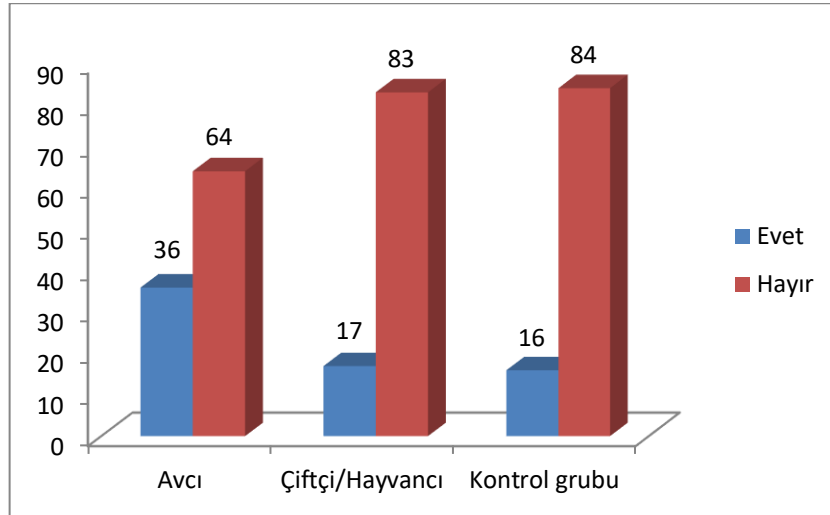
	Lefkoşa n (%)	Girne n (%)	Mağusa n (%)	Güzelyurt/Lefke n (%)	İskele/Karpaz n (%)	p değeri
<i>L. infantum</i> IgG negatif	56 (93.3)	56 (94.9)	57 (95.0)	58 (96.7)	59 (96.7)	0.897
<i>L. infantum</i> IgG pozitif	4 (6.7)	3 (5.1)	3 (5.0)	2 (3.3)	2 (3.3)	
Toplam	60 (100)	59 (100)	60 (100)	60 (100)	61 (100)	
	<b>Şehir içi n (%)</b>		<b>Kırsal alan n (%)</b>		p değeri	
<i>L. infantum</i> IgG negatif	128 (96.2)		158 (94.6)		0.506	
<i>L. infantum</i> IgG pozitif	5 (3.8)		9 (5.4)			
Toplam	133 (100)		167 (100)			

Yapılan anket sonuçlarına göre, 164 (%54.7) kişinin köpek sahibi olduğu, 136 (%45.3) kişinin ise köpek beslemediği tespit edilmiştir. Köpek sahibi olanların 12'si (%7.3) *L. Infantum*IgG pozitif iken, köpek beslemeyenlerin yalnızca 2'si (%1.5) pozitif. Köpek besleyenlerde Leishmaniasisenfeksiyonunun görülme sıklığı istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (p=0.017). Ayrıca beslenen köpek sayısının insanlarda Leishmaniasisenfeksiyonuna yakalanma olasılığını arttırdığı görülmüştür. Köpek sayısı arttıkça *L. Infantum*IgG seropozitifliğinin de arttığı ve bunun istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptanmıştır (p=0.020).

Çalışmaya dahil edilen katılımcıların 69'u (%23) Leishmaniasis hakkında bilgi sahibi iken, 231'inin (%77) bu hastalık hakkında bilgisi bulunmamaktaydı. Risk gruplarına bakıldığı zaman ise en fazla avcılarının (%36) Leishmaniasis hakkında bilgili oldukları görülmüştür. Diğer gruplara göre bu oran istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksekti (p=0.001). Ayrıca, *Leishmania* parazitlerinin vektörü olan kum sineklerinin yaşam alanlarını katılımcılarımızın %80.3'ü bilmemekte veya yanlış bilmekteydi.

Şekil 12

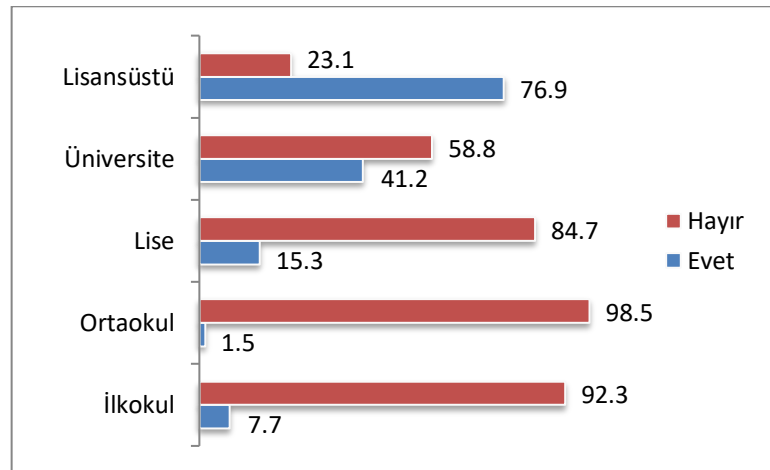
Risk Gruplarına Göre Katılımcıların Leishmaniasis İle İlgili Bilgi Düzeyleri (%)



Yapılan analizler sonucunda katılımcıların eğitim düzeyi arttıkça Leishmaniasis ile ilgili bilgi düzeyinin de paralel olarak arttığı tespit edilmiştir ( $p < 0.001$ ). Buna göre, hastalık ile ilgili en bilgili grubun lisansüstü eğitim alan kişilerin olduğu görülmüştür.

Şekil 13

Eğitim Seviyelerine Göre Leishmaniasis Enfeksiyonu Bilgi Durumu



## BÖLÜM V

### Tartışma

Bu çalışma Kuzey Kıbrıs'ta leishmania infantum seroprevalansı ve leishmaniasis bilgi düzeylerinin araştırılması amacıyla yapılmıştır. Araştırma sonunda katılımcıların % 4.7'inin *L. Infantum* IgG pozitif olduğu görülmüştür. Hastalığın, dünya genelinde Asya, Afrika ve Güney Amerika'da özellikle sosyoekonomik durumu düşük insanları etkilediği kayıtlara geçmiştir. Her yıl yaklaşık olarak 1 – 1,5 milyon yeni olgunun görüldüğü ve 26 bin – 65 bin kişinin de hastalık nedeniyle hayatını kaybettiği tahmin edilmektedir (WHO, 2019). Türkiye'de VL hastalığının en çok rastlandığı bölgeler Akdeniz ve Ege bölgeleridir. Bununla birlikte bölgelerin tümünden rapor edilmiş vakalara ratlanmaktadır. Özbel ve Töz (2007) tarafından yapılan çalışmada insan ve köpeklerden izole edilen parazitlerden izoenzim analizi gibi yöntemler kullanılarak Akdeniz etrafındaki ülkelerde etken türün *L. infantum* olduğu bulunmuştur. Nalçacı (2018)'nin Türkiye'de yaptığı çalışmada İncelenen 29 örnekten (24 *Leishmania tropica*, 3 *L. major* ve 2 *L. infantum*) 10 tanesi (7 *L. tropica*, 3 *L. major* ) LRV varlığı açısından pozitif bulunmuştur. İran'da yapılan bir çalışmada da *L. major*, *L. tropica* ve *L. infantum* çeşitlerinin olduğu 50 izolattan, bir VL hastasından elde edilmiştir (Hajjaran ve ark., 2016).

Yapılan çalışmada *L. Infantum* IgG seropozitifliğiyle yaş ortalamalarının arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamamıştır. Buna karşın Gradoni ve ark. (1995) *L. infantum* sıklıkla beş yaş altı çocukları etkilediğini aktarmışlardır. Ege ve 30'u (%18.6) da İç Anadolu Bölgesi'nden rapor edilmiş olup, bu olguların büyük bir bölümünü 12 yaş ve altı çocuklar oluşturmaktadır (Özbel ve ark., 1995; Özensoy ve ark., 1998; Ok ve ark., 2002). Bunların yanında bazı çalışmalarda hastalığın sessiz seyrinde hastaların yaşları ve immün durumları belirleyici olduğu aktarılmıştır (Desjeux, 2004; Abranches, 1991). Tok ve ark. (2009)'nın belirttiği gibi hastalık erişkin yaşlarda daha nadir görülmektedir. Bu nedenle yapılan bu çalışmada yaş ile *L. Infantum* IgG seropozitifliği arasında anlamlı ilişki bulunamamıştır.

Yapılan istatistiksel analizler sonucunda çiftçiler/hayvancılar veya avcılar gibi doğada uğraşan veya doğa aktivitelerinde bulunan insanlarda Leishmaniasis



enfeksiyonunun daha sık görülebileceği tespit edilmiştir. Katılımcıların yaşam alanlarına göre (şehir içi/kırsal alan) *L. Infantum* IgG seropozitifliği karşılaştırıldığı zaman %3.8 oranında şehir içi ve %5.4 oranında ise kırsal alanda yaşayanlarda seropozitiflik tespit edilmiştir. Bu Akdeniz bölgesi, Kuzey Afrika, Orta Doğu, Orta ve Doğu Afrika ve Güney Amerika'da yayılım göstermesini kanıtlar niteliktedir (Ashford ve ark., 1991). Elde edilen verilere göre Tropikal ve subtropikal bölgelerde bulunan bütün ülkelerde (Avustralya, Yeni Zelanda ve Pasifik adaları dışında) görüldüğü rapor edilmiştir (Desjeux, 2001). Gürel ve ark. (2012) da KL vakalarının %90'ı Afganistan, Sudan, İran, Irak, Suriye, Suudi Arabistan, Cezayir, Peru, Kolombiya, Bolivya ve Brezilya'da görüldüğünü aktarmıştır.

Çalışmada katılımcılardan köpek sahibi olanların %7.3'ü *L. infantum* IgG pozitif iken, köpek beslemeyenlerin yalnızca %1.5'i pozitif bulunmuştur. Köpek besleyenlerde Leishmaniasis enfeksiyonunun görülme sıklığı istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Köpek sayısı arttıkça *L. Infantum* IgG seropozitifliğinin de arttığı ve bunun istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptanmıştır. Bunun nedeni, *L. infantum*'un rezervuarı köpekler olması, seroprevalansı bu hayvanlarda %0,72-%33 olarak belirlenmesidir (Sundar ve Rai, 2002; Garcia, 2001; Elçiçek, 2009; Santos ve ark. 2018). Yapılan incelemelerde, köpeklerin az bulunduğu bir bölgede, bunların %2'si bile enfekte olsa parazitin canlılığı ve evrimi sürdürebilmektedir. Yapılan bir çalışmada, Akdeniz havzasındaki bazı bölgelerde köpeklerdeki VL'in tırmanışta olduğu; hastalığın seroprevalansının yer yer %30–40'lara kadar ulaştığı bildirilmiştir (Vouldoukis ve ark., 2006).

Yapılan çalışmanın son bulgusu katılımcıların % 23'ünün Leishmaniasis hakkında bilgi sahibiyken, %77'sinin bu hastalık hakkında bilgisinin olmamasıdır. Yapılan analizler sonucunda katılımcıların eğitim düzeyi arttıkça Leishmaniasis ile ilgili bilgi düzeyinin de paralel olarak arttığı tespit edilmiştir. Literatürde incelenen kaynaklarda bu bulguyu destekleyen ya da reddeden herhangi bir çalışmaya rastlanmamıştır.

## BÖLÜM VI

### Sonuç ve Öneriler

#### Sonuç

Bu çalışmada Kuzey Kıbrıs'ta leishmania infantum seroprevalansının ve leishmaniasis bilgi düzeyi araştırılmıştır. Çalışmaya 100 avcı, 100 çiftçi/hayvancı ve 100 kontrol grubu dahil edilmiştir. Katılımcıların % 4.7'inin *L. infantum* IgG pozitif olduğu görülmüştür. *L. Infantum* IgG pozitif ve negatif saptananların yaş ortalamaları sırasıyla  $43.64 \pm 11.74$  ve  $42.17 \pm 14.32$  olarak belirlenmiştir. *L. infantum* IgG sero pozitifliğiyle yaş ortalamalarının arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamamıştır.

Yapılan istatistiksel analizler sonucunda çiftçiler/hayvancılar veya avcılar gibi doğada uğraşan veya doğa aktivitelerinde bulunan insanlarda Leishmaniasis enfeksiyonunun daha sık görülebileceği tespit edilmiştir. Buna göre, herhangi bir doğa uğraşı veya aktivitesi olmayan kontrol grubunda hiçbir pozitifliğe rastlanmazken, çiftçi/hayvancı grubunda %6, avcılarda ise %8 oranında *L. Infantum* IgG sero pozitifliği görülmüştür. Çiftçi/hayvancı ve avcılarda kontrol grubuna göre *L. Infantum* IgG sero pozitifliği istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur.

Kuzey Kıbrıs ilçelerine göre *L. Infantum* IgG sero pozitifliği; ilçelere ile sero pozitiflik arasında herhangi bir ilişki saptanmamıştır. Katılımcıların yaşam alanlarına göre (şehir içi/kırsal alan) *L. Infantum* IgG sero pozitifliği karşılaştırıldığı zaman %3.8 oranında şehir içi ve %5.4 oranında ise kırsal alanda yaşayanlarda sero pozitiflik tespit edilmiştir. Fakat bunun istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görülmüştür.

Çalışmada yapılan anket sonuçlarına göre, katılımcıların %54.7'sinin köpek sahibi olduğu, %45.3'ünün köpek beslemediği tespit edilmiştir. Köpek sahibi olanların %7.3'ü *L. infantum* IgG pozitif iken, köpek beslemeyenlerin yalnızca %1.5'i pozitif bulunmuştur. Köpek besleyenlerde Leishmaniasis enfeksiyonunun görülme sıklığı istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Ayrıca beslenen köpek sayısının insanlarda Leishmaniasis enfeksiyonuna yakalanma olasılığını

arttırdığı görülmüştür. Köpek sayısı arttıkça *L. Infantum* IgG seropozitifliğinin de arttığı ve bunun istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptanmıştır.

Yapılan çalışmadaki katılımcıların % 23'ünün Leishmaniasis hakkında bilgi sahibiyken, %77'sinin bu hastalık hakkında bilgisinin olmadığı görülmüştür. Risk grupları ise en fazla avcılarının %36'sı Leishmaniasis hakkında bilgili oldukları görülmüştür. Diğer gruplara göre bu oran istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksektir. Ayrıca, *Leishmania* parazitlerinin vektörü olan kum sineklerinin yaşam alanlarını katılımcılarımızın %80.3'ü bilmemekte veya yanlış bilmekteydi. Yapılan analizler sonucunda katılımcıların eğitim düzeyi arttıkça Leishmaniasis ile ilgili bilgi düzeyinin de paralel olarak arttığı tespit edilmiştir. Buna göre, hastalıkla ilgili en bilgili grubun lisansüstü eğitim alan kişilerin olduğu görülmüştür.

## Öneriler

Araştırma kapsamında geliştirilen öneriler aşağıdaki gibidir:

Yapılan araştırma sonucunda katılımcıların önemli bir kısmında *Leishmania* hakkında bilgi sahibi olmadığı görülmüştür. Buradan hareketle özellikle risk grubunun tespit edilmesi ve konuyla ilgili gerekli bilgilendirme yapılması önerilmektedir.

*Leishmania* hastalığının dünya genelinde de daha fazla araştırılması gerekmektedir. Bu konuyla ilgili yapılan araştırma sayısının artırılması önerilmektedir.

Özellikle köpek sahibi olan bireylerin bu konu hakkında bilgilendirilmesi önerilmektedir.

Sahipli köpeklerde ya da barınakta yaşayan köpeklerde hastalıktan şüphelendiğinde konuyla ilgili çalışanlara ulaşarak gerekli materyallerin gönderilmesi ve hastalığın değerlendirilmesi sağlanmalıdır.

Köpeklerin yaşam alanlarının belirli periyotlarda insektisitlerle ilaçlanması önerilmektedir.

Tedavi sürecinde psikososyal etkilenmenin daha fazla devamlılık gösterdiği yaş gruplarının özellikle önemsenmesi ve risk grubu olarak alınarak izlenmesi önerilmektedir.

### Kaynakça

- Abranches, P., Silva-Pereira, M.C.D., Conceicao-Silva, F.M., Santos-Gomes, G.M., Janz, J.G., (1997). Canine leishmaniasis, pathological and ecological factors influencing transmission of infection. *J Parasitol*, 77: 557-61.
- Adini I, Jacobson RL, Kasap M, Schlein Y, Jaffe CL. (2017). Species-Specific Detection of Leishmania in sandflies Using an Enzyme -Linked Immunosorbent Assay. *Trans R Soc Trop Med Hyg*.92(1): 35-37
- Agut A. (2003). Clinical and radiographic study of bone and joint lesions in 26 dogs with leishmaniasis. *Vet Rec*. 153: 648-652
- Ak, M., Özbel, Y., Özensoy, S., ve Turgay, N., (1995). Visseral Leishmaniasis immun yetmezlikte Önemi Artan Parazit Hastalıkları, *Türkiye Parazitoloji Derneği*, Yayın No: 12:69-119.
- Akhoundi M., Downing T., Votýpka J., Kuhls K., Lukeš J., Cannet A., Ravel C., Marty P., Delaunay P., Kasbari M., Granouillac B., Gradoni L., Sereno D. (2017). Leishmania infections: Molecular targets and diagnosis. *Mol Aspects Med.*, 57:1-29
- Akman, A., Durusoy, Ç., Seçkin, D., ve Alpsoy, E., (2007). Antalya'da Görülen Kutanöz Layflmanyazis Olgularının Epidemiyolojik Özellikleri, *Turkderm*,41:93-96.
- Allahverdiyev, A.M., Uzun, S., Bagirova, M., Durdu, M., ve Memisoglu, H.R., (2004). A sensitive new microculture method for diagnosis of cutaneous leishmaniasis. *Am J Trop Med Hyg*, 70:294-297.
- Alten, B. ve Çağlar, S.S. (2001). Malaria and Cutaneous leishmaniasis control trial using pyrethroid impregnated bednets in Southeast Anatolia (Şanlıurfa)-Turkey. *AVENTİS Environmental Science and Hacettepe University*. 63: 151.
- Alvar J., Cañavate C., Molina R., Moreno J., Nieto J. (2004). Canine leishmaniasis. *Adv Parasitol*. 57:1-88.
- Ankaya, F.Ü., Yazıcı, K., Aslan, B.G. (2018). Havaalanlarının Çevreye Olan Etkilerinde Çevre Yönetim Sisteminin Önemi. *Ulusal Çevre Bilimleri Araştırma Dergisi*,1(4) 162-169.

- Ashford RW, Desjeux P, Raadt P. (1991). Estimation of population at risk of infection with, *Immunol.* 9: 951-958.
- Atasoy, A., (2005). *Ege Bölgesinde Köpeklerde Visseral Leishmaniasis'in Seroprevalansı*, Yüksek Lisans Tezi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Adnan Menderes Üniversitesi, Aydın.
- Atasoy, E. (2006). Çevre için eğitim çocuk doğa etkileşimi. Bursa: Ezgi.
- Azizi, S., (2008). *Bodrum Yarımadasında Leishmaniasis Epidemiyolojisinin Araştırılması*. Yüksek Lisans Tezi, Ege Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, İzmir
- Babayiğit, M.A., Vaizoğlu, S.A., Evcı, D., Tekbaş, Ö.D., Çağatay, Ö. (2011). Halk Sağlığı Uzmanlık Eğitiminde Çevre Sağlığı Eğitimi: Kavramsal Çerçeve, *TAF Prev Med Bull*, 10(6).621-630.
- Bahar, Z., Aydoğdu, N.G.(2015). Çevre, Sağlık, Araştırma ve Hemşirelik, *Dokuz Eylül Üniversitesi Hemşirelik Fakültesi Elektronik Dergisi*, 8(2).119-122.
- Baiocco P., Colotti G., Franceschini S., Ilari A. (2009). Molecular basis of antimony treatment in leishmaniasis. *J Med Chem*, 52:2603–12.
- Baneth G., Yasur-Landau D., Gilad M., Nachum-Biala Y. (2017). Canine leishmaniosis caused by *Leishmania major* and *Leishmania tropica*: comparative findings and serology. *Parasit Vectors*. 10(1):113
- Banuls, A.L., Hide, M., ve Prugnolle, F., (2007). *Leishmania* and the leishmaniases: a parasite genetic update and advances in taxonomy, epidemiology and pathogenicity in humans, *Adv Parasitol*, 64:1-109.
- Berman, J., (2003). Current treatment approaches to leishmaniasis, *Curr Opin Infect Dis*, 16:397-401.
- Bern, C., Jha, S.N., Joshi, A.B., Thakur, G., ve Bista, M.B., (2000). Use of the recombinant K39 dipstick test and the direct agglutination test in a setting endemic for visceral leishmaniasis in Nepal, *The American journal of tropical medicine and hygiene*, 63:153-157.
- Biglino, A., Bolla, C., Concialdi, E., Trisciuglio, A., Romano, A., ve Ferroglio, E., (2010). Asymptomatic *Leishmania infantum* infection in an area of northwestern Italy (Piedmont region) where such infections are traditionally nonendemic, *J Clin Microbiol*, 48:131-136.

- Boelaert M., Rijal S., Regmi S., Singh R., Karki B., Jacquet D., Chappuis F., Campino L., Desjeux P., Le Ray D., Koirala S., Van der Stuyft P. (2004). A comparative study of the effectiveness of diagnostic tests for visceral leishmaniasis. *Am J Trop Med Hyg*, 70: 72-77.
- Boggild, A.K., Miranda-Verastegui, C., Espinosa, D., Arevalo, J., Martinez-Medina, D., Llanos-Cuentas, A., ve Low, D.E., (2008). Optimization of microculture and evaluation of miniculture for the isolation of *Leishmania* parasites from cutaneous lesions in Peru, *Am J Trop Med Hyg*, 79:847-852.
- Berberoğlu, E. O.,& Uygun, S. (2013). Tübitak 4004 projelerinin, 'sürdürülebilir kalkınma için çevre eğitimi' kapsamında değerlendirilmesi. *Abant İzzet Baysal Üniversitesi Eğitim Fakültesi Dergisi*, 13(2).107-133.
- Byrceson, A.D.M. (2017). *Leishmaniasis, Manson's Tropical Diseases*. Cook GC, ed. Twentieth Edition, WB Saunders Company Ltd. London, 1213-1245.
- Cattand, P., Desjeux, P., Guzman, M.G., Jannin, J., Kroeger, A., Medici, A., Musgrove, P., Nathan, M.B., Shaw, A., ve Schofield, C.J., (2006). *Tropical Diseases Lacking Adequate Control Measures: Dengue, Leishmaniasis, and African Trypanosomiasis*.
- Chang, K., Fong, D., ve Bray, R., (1985). Biology of *Leishmania* and leishmaniasis. *Leishmaniasis, Human Parasitic Diseases*, 1:1-30
- Chang, K.P. ve McGwire, B.S. (2002). Molecular determinants and regulation of *Leishmania* virulence. *Kinetoplastid Biol Dis*. 1(1): 1
- Cihakova, J. ve Volf, P. (2017). Development of different *Leishmania* major strains in the Vector sandflies *Phlebotomus papatasi* and *P. duboscqi*. *Ann Trop Med Parasitol*. 91(3): 267-280
- Cota GF., de Sousa MR., Demarqui FN., Rabello A. (2012) The Diagnostic Accuracy of Serologic and Molecular Methods for Detecting Visceral Leishmaniasis in HIV Infected Patients: Meta-Analysis. *PLoS Neg Trop Dis* 6: e1665.
- Çakır, R. (2008). Polimerlerin Toksisitesinin İncelenmesinde Yeni Kültür Modelinin Geliştirilmesi. *Yüksek Lisans Tezi*, Yıldız Teknik Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, İstanbul.

- Çavuş, A. (2013). Ortaokul 7. Sınıf fen ve teknoloji dersinin çevre eğitimi açısından etkililiğine ilişkin öğretmen görüşlerinin değerlendirilmesi: Bingöl ili örneği *Yüksek lisans tezi*. İnönü Üniversitesi. Eğitim Bilimleri Enstitüsü, Malatya.
- Çavuş, M.F., Tancı, N. (2013). Yeşil İşletme ve Çevre Yönetim Sistemleri. *Üçüncü Sektör Sosyal Ekonomi*, 48(1), 73-82.
- Daldal N, Özbel Y. (1997). *Phlebotomus spp., Vektörlükleri ve Kontrolü*. Özcel MA, Daldal N, eds. Parazitolojide Artropod Hastalıkları, Vektörler: Türkiye Parazitoloji Derneği Yayınları.
- De Almeida Silva, L., Romero, H.D., Prata, A., Costa, R.T., Nascimento, E., Carvalho, S.F., ve Rodrigues, V., (2006). Immunologic tests in patients after clinical cure of visceral leishmaniasis, *Am J Trop Med Hyg*, 75:739-743.
- Desjeux P. (2004). Leishmaniasis: current situation and new perspectives. *Comp Immunol Microbiol Infect Dis*, 27: 305-18.
- Desjeux, P. (2001). *The increase in risk factors for leishmaniasis worldwide*. Trans R Soc
- Desjeux, P., (2001). The increase in risk factors for leishmaniasis worldwide, *Trans R Soc Trop Med Hyg*, 95:239-243.
- Desjeux, P., (2004). Leishmaniasis: current situation and new perspectives, *Comp Immunol Microbiol Infect Dis*, 27:305-318.
- Despommier, D.D., (2000). *Parasitic Diseases*, Apple Trees Corporation LLC. S.
- Dimri, G. P., Lee, X., Basile, G., Acosta, M., Scott, G., Roskelley, C., ... & Pereira-Smith, O. (1995). A biomarker that identifies senescent human cells in culture and in aging skin in vivo. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 92(20), 9363-9367.
- Elçicek, S., (2009). *Polimerlerin Leishmania-Konak Hücre Etkileşimi Üzerine Etkisinin İncelenmesi*, Yüksek Lisans Tezi, Yıldız Teknik Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, İstanbul.
- Elmahallawy EK., (2014). Sampedro Martinez A., Rodriguez Granger J., vd. Diagnosis of leishmaniasis *J Infect Dev Ctries*. 8(8):961–972.
- Ephros M., Waldman E., Zilberstein D. (1997). Pentostam induces resistance to antimony and the preservative chlorocresol in *Leishmania donovani*

- promastigotes and axenically grown amastigotes. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 41(5):1064-1068.
- Erel, D. (2019). *Anadolu Vektörleri ve Mücadele Metodları*. SSYB Hıfz Okulu Yayınları.
- Eroğlu, F., (2008). *Kutanöz Leyişmanyozlu Hastalarda Etken Türlerin PCR-RFLP Yöntemi ile Tanımlanması*, Yüksek Lisans Tezi, Çukurova Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Adana.
- Fikre H., Mohammed R., Atinafu S., vd. (2017). Clinical features and treatment response of cutaneous leishmaniasis in north-west Ethiopia. *Trop Med Int Health*, 22: 1293–301.
- Gaeta GB., Gradoni L., Gramiccia M., Martino L., Pizzuti R., Pempinello R., Scotti S., Maisto A. (1994). Leishmaniosi viscerale in Italia. *Epidemiologia, clinica, terapia. Recenti Progressi di Medicina*, 85, 340–347.
- Gama, M.E., Costa, J.M., Gomes, C.M., ve Corbett, C.E., (2004). Subclinical form of the American visceral leishmaniasis, *Mem Inst Oswaldo Cruz*, 99:889-893.
- Garcia, L.S. (2001). *Diagnostic medical parasitology*. 4th Edition, D.C.: ASM Press., Washington.
- Gholamhosseinian, A., ve Vassef, A., (1988). Superiority of hemoglobin to hemin for cultivation of *Leishmania tropica* promastigotes in serum-free media, *J Protozool*, 35:446-449.
- Goto H., Lindoso JA. (2010). Current diagnosis and treatment of cutaneous and mucocutaneous leishmaniasis. *Expert Rev Anti Infect Ther*, 8:419–33.
- Gradoni L, Bryceson A, Desjeux P. (1995). *Treatment of Mediterranean visceral leishmaniasis*. Bull.
- Grimaldi, G., Jr., Tesh, R.B., ve McMahon-Pratt, D., (1989). A review of the geographic distribution and epidemiology of leishmaniasis in the New World, *Am J Trop Med Hyg*, 41:687-725.
- Gupta S., Nishi. (2011). Visceral leishmaniasis: experimental models for drug discovery. *Indian J Med Res*. 133(1):27–39.
- Güneş, K., (2006). *Klinik örneklerde PZR – RFLP (Polimeraz Zincir Reaksiyonu – Restriksiyon Bölümünün Uzunluk Değişkenliği) Yöntemi kullanılarak*



- Leishmania Parazitlerinin TÜR Tayini*, Doktora Tezi, Ege Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü.
- Gürel, M.S., Yeşilova, Y., Ölgen, M.K., Özbel, Y., (2012). Türkiye’de kutanöz leishmaniasisin durumu. *Türkiye Parazitol Derg.* 36: 121-9.
- Hajjaran H, M Mahdi, M Mohebbali et al. (2016) Detection and Molecular Identification of Leishmania RNA Virus (LRV) in Iranian Leishmania Species. *Archives of Virolog*, 161 (12), 3385–3390.
- Hajjaran H, Vasigheh F, Mohebbali M, Rezaei S, Mamishi S, Charedar S. (2011). Direct diagnosis of Leishmania species on serosity materials punctured from cutaneous leishmaniasis patients using PCR-RFLP. *J Clin Lab Anal.* 2011; 25: 20-24.
- Hepburn, N.C. ve Omer, A.H.S.,(1999). *Old world cutaneous leishmaniasis: pathology, clinical features, differential diagnosis and therapy*. Gilles Hm, ed. Protozoal Diseases, 10th Ed, London Oxford unv. Press.
- Jackson, J.E., Tally, J.D., ve Tang, D.B., (1989). An in vitro micromethod for drug sensitivity testing of Leishmania, *Am J Trop Med Hyg*, 41:318-330.
- Kamiura, A.,(2011). *Immune Evasion*. In Analysis, Leishmania, Volume. (Parasites and Pestilence). Isolation of naturally infecting *Leishmaniainfantum* from canine samples in NovyMacNeal-Nicolle medium prepared with defibrinated blood from different animal species. *Vet. Parasitol.* 257, 10–14.
- Karataş, A. (2013). Çevre bilincinin geliştirilmesinde çevre eğitiminin rolü ve Niğde Üniversitesi Eğitim Fakültesi örneği. Doktora tezi, Ankara Üniversitesi, Sosyal Bilimler Enstitüsü, Ankara.
- Karatekin, K.,& Aksoy, B. (2012). Sosyal bilgiler öğretmen adaylarının çevre okuryazarlık düzeylerinin çeşitli değişkenler açısından incelenmesi. *Turkish Studies-International Periodical For The Languages, Literature and History of Turkish or Turkic*, 7(1), 1423-1438.
- Kilic, S., Özkan, A. T., Babür, C., Tanir, G., ve Schallig, H. D. (2008). Evaluation of serological tests for the diagnosis of visceral leishmaniasis. *Turkish Journal of Medical Sciences*, 38(1), 13-19.

- Klaus SN, Frankenburg S, Dhar AD. (2003). *Leishmaniasis and Other Protozoan Infections*. Freedberg IM, Eisen AZ, Wolff K, Austen KF, Goldsmith LA, Katz SI, eds. Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine, 2215-2224.
- Korul, V. (2004). Havaalanı Çevre Yönetim Sistemi. *Sosyal Bilimler Dergisi*, 2003-2004.
- Köktürk A, Baz K, Aslan G, Kaya T, Yazıcı C A, İkizoğlu G, Camdeviren H. (2002). İçel'de Kutanöz Leishmaniasis'in Durumu. *Türkiye Parazitoloji Dergisi*, 26(4): 367-369.
- Kuman, H.A., ve Altıntaş, N., (2019). *Protozoon Hastalıklar*, İzmir, Ege Üniversitesi Basımevi.
- Kumar, R., Pai, K., Pathak, K., ve Sundar, S., (2001). Enzyme-linked immunosorbent assay for recombinant K39 antigen in diagnosis and prognosis of Indian visceral leishmaniasis, *Clin Diagn Lab Immunol*, 8:1220-1224.
- Lachaud, L., Chabbert, E., Dubessay, P., Reynes, J., Lamothe, J., ve Bastien, P., (2001). Comparison of various sample preparation methods for PCR diagnosis of visceral leishmaniasis using peripheral blood, *J Clin Microbiol*, 39:613-617.
- Lane, R.P. (2015) Sandflies(Phlebotomidae). *Medical Insects and Arachnids. Springer Netherlands*, 78-119.
- Lewis, D.J. (1973). *Phlebotomidae and Psychodidae* (Sandflies and Moth flies ). Smith GV, ed. *Insects and other Arthropods of Medical Importance*.
- Mahboudi, F., Abolhassani, M., Tehrani, S.R., Azimi, M., Asmar, M. (2002). Differentiation of old and new world Leishmania Species at Complex and Species Levels by PCR. *Scand J Infect Dis*. 34(10): 756-758.
- Manson-Bahr, P.E.C., (1987). *Diagnosis, Late of Overseas Development Administrastion*, Volume II, (London ).
- Markell, E.K., John, D.T., Krotoski, W.A.,(1992). *Markell and Voge's Medical Parasitology. W.B. Saunders Company*, 7 th Edition, 148-160.
- Marty, P., Lelievre, A., Quaranta, J.F., Rahal, A., Gari-Toussaint, M., ve Le Fichoux, Y., (2004). 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*, 88:658-659.
- Memişoğlu HR, Kotogyan, A., Acar MA, ve Özpoyraz M., (2016). *Leishmaniasis. In Dermatoloji*, K.A. Tüzün Y, Aydemir EH, Baransü O, ed., İstanbul,Nobel Tıp Kitabevleri.
- Morales, M.A., Chicharro, C., Ares, M., Canavate, C., Barker, D.C., ve Alvar, J., (2001). Molecular tracking of infections by *Leishmania infantum*, *Trans R Soc Trop Med Hyg*,95:104-107.
- Murray, H.W., (2001). Clinical and experimental advances in treatment of visceral leishmaniasis, *Antimicrob Agents Chemother*, 45:2185-2197.
- Nalçacı, M. (2018). *Türkiye’de Görülen Leishmania Türlerinde Leishmania Rna Virüsünün (Lrv) Belirlenmesi*, Yüksek Lisans Tezi, Ege Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü.
- Oguzoğlu I, Toprak Ş, Özer N. (2000). *Entomopathogenik nematodes versus Musca domestica* ,*Aedes aegypti* and *Phlebotomus papatasi*. Çağlar S, Alten B, Özer N, eds. Proceeding of the 13th European SOVE Meeting.
- Ohan, V.,ve Yasarol, S.,(2018). *Leishmania'ların Morfolojisi, Fizyolojisi ve Evrimi, Leishmaniasis*. Yasarol S, ed. Türkiye Parazitoloji Derneği Yayını.
- Ok, U. Z, Balcıoğlu, I. C., Taylan, Özkan A, Özensoy, S. ve Özbel, Y. (2002). Leishmaniasis in Turkey. *Acta Trop*, 84: 43-8.
- Organization., W.H., (2010). Expert Committee on the Control of Leishmaniases, *Technical Report Series*, 949.
- Özbel Y, Ruhuyan N, Budak S. (1993). İzmir Bölgesinde *Phlebotomus* Türleri Üzerinde İncelemeler. *T Par Der*. 17(3-4): 101-107.
- Özbel Y, Turgay N, Özensoy S, et al. (1995). Epidemiology, diagnosis and control of leishmaniasis in the Mediterranean region. *Ann Trop Med Parasitol*, 89 (Suppl 1): 89-93.
- Özbel, Y. ve Töz O.S. (2007). *Leishmaniasis*, Özcel MA. Tıbbi Parazit Hastalıkları 1. Baskı, İzmir: Mete Basım Matbaacılık Hizmetleri.
- Özcel, M.A. (2018).*Parazit Hastalıklarında Tanı*. 1. Baskı, Ege Üniversitesi Basımevi, İzmir.

- Özcel, M.A., ve Özbilgin, A., (2019). *Güney Doğu Anadolu Projesini Tehdit Eden Parazit Hastalıkları*, Bornova-İzmir: Ege Üniversitesi Basımevi.
- Özdemir, O. (2010). Doğa deneyimine dayalı çevre eğitiminin ilköğretim öğrencilerinin çevrelerine yönelik algı ve davranışlarına etkisi. Pamukkale Üniversitesi Eğitim Fakültesi Dergisi. <https://pauegitimdergi.pau.edu.tr/DergiPdfDetay.aspx?ID=19> sayfasından erişilmiştir.
- Özensoy S, Özbel Y, Turgay N, et al. (1998). Serodiagnosis and epidemiology of visceral leishmaniasis in Turkey. *Am J Trop Med Hyg*, 59: 363-9.
- Özyer, M., Mirioğlu, M., ve Köksal, F. (2009). Çukurova bölgesinde yaşayan insan ve hayvanlarda Q fever infeksiyonu insidansının komplement fiksasyon testi ile araştırılması. *Pendik Hay Hast Merk Araşt Enst Derg*, 21, 28-39.
- Palmer, J. & Neal, P. (1996). The handbook of environmental education. London: Routledge.
- Pan, A.A., ve Pan, S.C., (1986). Leishmania mexicana: comparative fine structure of amastigotes and promastigotes in vitro and in vivo, *Exp Parasitol*, 62:254-265.
- Pearson RD, Saosa AD, Jeronimo SM. (2005). Leishmania species: Visceral (Kala-Azar), Cutaneous and Mucosal Leishmaniasis. G.L. Mandell., J.E. Bennett, R. Dolin, eds. *Principles and Practise Of Infectious Diseases*. Philadelphia: Churchill-Livingstone, 2831-2841.
- Piarroux R, Gambarelli F, Duman H, Fontes M, Dunan S, Mary C, Toga B, Qulici M. (1994). Comparison of PCR with Direct Examination of Bone Marrow Aspiration, Myeloculture and Serology for Diagnosis of Visceral Leishmaniasis in Immunocompromised Patients. *J Clin Microbiol*. 746-749.
- Quispe Tintaya, K.W., Ying, X., Dedet, J.P., Rijal, S., De Bolle, X., ve Dujardin, J.C., (2004). Antigen genes for molecular epidemiology of leishmaniasis: polymorphism of cysteine proteinase B and surface metalloprotease glycoprotein 63 in the Leishmania donovani complex, *J Infect Dis*, 189:1035-1043.
- Ready PD. (2013). Biology of phlebotomine sand flies as vectors of disease agents. *Annu Rev Entomol*, 58: 227-250

- Reithinger R, Dujardin JC, Louzir H, Pirmez C, Alexander B, Brooker S. (2007). Cutaneous leishmaniasis. *Lancet Infect Dis*. 7: 581–596.
- Riera, C., Fisa, R., Lopez-Chejade, P., Serra, T., Girona, E., Jimenez, M., Muncunill, J., Sedenó, M., Mascaro, M., Udina, M., Gallego, M., Carrio, J., Forteza, A., ve Portus, M., (2008). Asymptomatic infection by *Leishmania infantum* in blood donors from the Balearic Islands (Spain). *Transfusion*, 48:1383-1389.
- Roberts, L.J., Handman, E., ve Foote, S.J., (2000). Science, medicine, and the future: Leishmaniasis. *BMJ*, 321:801-804.
- Rodriguez-Cortes, A., Ojeda, A., Francino, O., Lopez-Fuertes, L., Timon, M., ve Alberola, J., (2010). Leishmania infection: laboratory diagnosing in the absence of a "gold standard, *Am J Trop Med Hyg*, 82:251-256.
- Rosenblatt, J.E., (2009). Laboratory diagnosis of infections due to blood and tissue parasites, *Clin Infect Dis*, 49:1103-1108.
- Sadigursky, M., ve Brodskyn, C.I., (1986). A new liquid medium without blood and serum for culture of hemoflagellates, *Am J Trop Med Hyg*, 35:942-944.
- Sadlova J., Seblova V., Votypka J., Warburg A., Volf P. (2015). Xenodiagnosis of *Leishmania donovani* in BALB/c mice using *Phlebotomus orientalis*: a new laboratory model. *Parasite Vectors*. 8, 158
- Santos, R.C.D., Pinho, F.A de, Passos, G.P., Larangeira, D.F. ve Barrouin-Melo, S.M. (2018), *Le Pont F. Report of a Mission to the Leishmaniasis Foci Düziçi and Şanlıurfa in Turkey*. IRD, Département Santé.
- Schallig, H.D., ve Oskam, L., (2002). Molecular biological applications in the diagnosis and control of leishmaniasis and parasite identification, *Trop Med Int Health*, 7:641-651.
- Schoone, G.J., Hailu, A., Kroon, C.C., Nieuwenhuys, J.L., Schallig, H.D., ve Oskam, L., (2001). A fast agglutination screening test (FAST) for the detection of antiLeishmania antibodies, *Trans R Soc Trop Med Hyg*, 95:400-401.
- Singh, S., (2006). New developments in diagnosis of leishmaniasis, *Indian J Med Res*, 123:311-330
- Smith DF, Peacock CS, Cruz AK. (2007). Comparative genomics: from genotype to disease phenotype in the leishmaniasis. *Int J Parasitol*. 37(11): 1173-1186.

- Sundar, S. ve Rai, M. (2002). Laboratory diagnosis of visceral leishmaniasis", *Clin Diagn Lab leishmaniasis. Immunol Today*, 8: 104-105.
- Sundar, S., Maurya, R., Singh, R.K., Bharti, K., Chakravarty, J., Parekh, A., Rai, M., Kumar, K., ve Murray, H.W., (2006). Rapid, noninvasive diagnosis of visceral leishmaniasis in India: comparison of two immunochromatographic strip tests for detection of anti-K39 antibody, *J Clin Microbiol*, 44:251-253.
- Sundar, S., Reed, S.G., Singh, V.P., Kumar, P.C., ve Murray, H.W., (1998). Rapid accurate field diagnosis of Indian visceral leishmaniasis, *Lancet*, 351:563-565.
- Sundar, S., ve Rai, M., (2002). Laboratory diagnosis of visceral leishmaniasis, *Clin Diagn Lab Immunol*, 9:951-958.
- Şengün, H. (2015). Türkiye’de Çevre Yönetimi ve Çevre ve Şehircilik Bakanlığının Uygulamaları. *Strategic Public Management Journal (SPMJ)*, 1, 109-130.
- Şimşekli, Y. (2004). Çevre bilincinin geliştirilmesine yönelik çevre eğitimi etkinliklerine ilköğretim okullarının duyarlılığı. *Uludağ Üniversitesi Eğitim Fakültesi Dergisi*, 17(1), 83-92.
- Şimşek, Z. (2013). Sağlık Geliştirmenin Tarihsel Gelişimi ve Örneklerle Sağlık Geliştirme Stratejileri. *TAF Prev Med Bull*, 12 (3), 343-358.
- T.C.Sağlık Bakanlığı, (2005). Temel Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü <http://www.saglik.gov.tr/istatistikler/temel2005/sekil-57-58.htm>. 26 Nisan 2011,
- Tok, H., Sevil, N., Özensoy Töz, S., Ertabaklar, H. ve ark. (2009). Çanakkale İli Ayvacık Bölgesinde Zoonotik Visseral Leishmaniasisin Serolojik ve Entomolojik Olarak Araştırılması, *Türkiye Parazitoloji Dergisi*, 33 (2), 109 - 113.
- Toz, S.O., Chang, K.P., Ozbel, Y., ve Alkan, M.Z., (2004). Diagnostic value of rK39 dipstick in zoonotic visceral leishmaniasis in Turkey, *J Parasitol*, 90:1484-1486.
- Töre, O., (1996). *Protozooloji*, İstanbul: Bursa Güneş&Nobel Tıp Kitabevleri.
- Unat EK. (2006). *Tıp Parazitolojisi*. Ist Univ Cerr Tıp Fak Yayın.
- Unat, E.K., (2018). *Leyimanyazların tarihçesi*. In *Leishmaniasis*, Ş. Yaşarol, ed. Ankara: Ulusal Parazitoloji Kongresi

- Uzun, S., Durdu, M., Culha, G., Allahverdiyev, A.M., ve Memisoglu, H.R., (2004). Clinical features, epidemiology, and efficacy and safety of intralesional antimony treatment of cutaneous leishmaniasis: recent experience in Turkey, *J Parasitol*, 90:853-859.
- Ünal, S., ve Dımışkı, E. (1998). Unesco uluslararası çevre eğitim programına (IEEP) göre ortaöğretim çevre eğitimi için öğretmenlerin yetiştirilmesi. *Eğitim Bilimleri Dergisi*, 10(10), 299-308.
- Vouldoukis, I., Dugas, B., Rougier, S., Pino, P., Mazier, D., Woehrle, F. (2006). Canin visceral leishmaniasis: Comparison of in vitro leishmanicidal activity of marbofloxacin, meglumine antimoniate and sodium stibogluconate. *Veterinary Parasitology*. 135, 137-146.
- W.H.O. (2011) Leishmaniasis. <http://www.who.int/leishmaniasis/surveillance/en/>. World Health Organ, 73: 191-7
- W.H.O., (1990). *Control of leishmaniasis: Report of a WHO Expert Committee*, Technical Report Series 793. (World Health Organization).
- Wenyon CM. (1932). The transmission of Leishmania Infections a Review. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 25(5): 319-348.
- WHO (2019) <https://www.who.int/leishmaniasis/en/> ; Son erişim tarihi: 10 Ocak 2022.
- 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(3), 300-304
- Yılmaz, A., Bozkurt, Y., Taşkın, E. (2005). Doğal Kaynakların Korunmasında Çevre Yönetiminin Etkinliği. *Dumlupınar Üniversitesi Sosyal Bilimler Dergisi*, 13, 2005.
- Yılmazel, G., Çetinkaya, F. (2016). Sağlık okuryazarlığının toplum sağlığı açısından önemi. *TAF Prev Med Bull*, 15(1).
- Zeytin, M., Kırılıoğlu, H. (2014). Çevre Yönetim Sistemive Yerel Yönetimler. *Akademik Sosyal Araştırmalar Dergisi*, 2(5), 238-254.
- Zijlstra EE., Musa AM., Khalil EAG., El Hassan IM., El-Hassan AM. (2003). Postkala-azar dermal leishmaniasis. *Infectious Diseases Vol 3*.

Zijlstra, E.E., Musa, A.M., Khalil, E.A., el-Hassan, I.M., ve el-Hassan, A.M., (2003).  
Post-kala-azar dermal leishmaniasis, *Lancet Infect Dis*, 3:87-98.

## **EKLER**

### **Ek 1. Veri Toplama Aracı (Örnek Maddeler)**

#### **Kuzey Kıbrıs'ta Leishmania Seroprevalansının Belirlenmesi Ve Halkın Bilgi Düzeyinin Ölçülmesi İçin, Bilgi Tutum Anketi**

Bu anket çalışması Yakın Doğu Üniversitesi Çevre Eğitimi ve Yönetimi Anabilim Dalı doktora tezinde kullanılmak amacı ile yapılmaktadır. Soruların yanıtlanması yaklaşık 10 dakikalık bir zamanı almaktadır. Verilen cevaplar gizli tutulacaktır. Vereceğiniz cevapların doğru olması çalışmanın sağlığı açısından önem taşımaktadır. Katkılarınız için teşekkür ederim.

Mehmet Özdoğaç

\*LÜTFEN AÇIKÇA BELİRTİNİZ

**İsim Soyisim:**

**Cinsiyet:** K / E

**Yaş :**

**Uyruk:** KKTC / TC / Diğer\*:

**Meslek\*:**

**Yaşadığınız Bölge:** Mağusa / İskele-Karpaz / Lefkoşa / Girne / Güzelyurt-Lefke

**Yaşadığınız Köy/Kasaba\*:**

**Evinizin Bulunduğu Yer:** Şehir içi / Kırsal alan

**Yaşadığınız yerden son 6 ay içerisinde taşındınız mı?** EVET / HAYIR.

Cevap EVET ise nereden nereye olduğunu belirtiniz:.....

**Ailenizdeki Birey Sayısı:** 1 / 2 / 3 / 4 / >5

**Medeni Haliniz:** Evli / Bekar

**Eğitim Düzeyiniz:** İlkokul / Ortaokul / Lise / Üniversite / Lisansüstü



**Çiftçilik ile uğraşıyor musunuz? EVET / HAYIR**

**Hayvancılık ile uğraşıyor musunuz? EVET / HAYIR**

**Avcılık yapıyor musunuz? EVET / HAYIR**

**Leishmania hakkında bilgi sahibi misiniz?EVET / HAYIR / BİLMİYORUM**

**Leishmanianın bir sağlık sorunu olduğunu düşünüyor musunuz?**

EVET / HAYIR / BİLMİYORUM

**Leishmania enfeksiyonunun semptomları nelerdir?(Birden fazla seçeneği işaretleyebilirsiniz)**

Kaşıntı / İyileşmeyen yaralar / Zayıflama /Ateş / Güçsüzlük / Şişkinlik / Bilmiyorum / Diğer\*:

**Sizce Leishmaniaolan bir kişinin , vücudunun hangi bölgelerinde iyileşmeyen yaralar oluşur? (Birden fazla seçeneği işaretleyebilirsiniz)**

Alın / Yüz / Burun / Kollar / Ayaklar/ Kulak / İç organlar / Bilmiyorum

**Köpek sahibi misiniz? EVET / HAYIR**

Cevabınız EVET ise kaç tane köpeğiniz vardır?.....

**Kedi sahibi misiniz? EVET / HAYIR**

Cevabınız EVET ise kaç tane kediniz vardır?.....

**Leishmanianın yaşadığınız bölgede sağlık sorunu olduğunu düşünüyor musunuz?**

EVET / HAYIR / BİLMİYORUM

**Leishmania sizce tedavi edilebilen bir hastalık mı? EVET / HAYIR / BİLMİYORUM**

**Leishmania erken tedavi edilemez ise, sizce nelere sebep olabilmektedir?(Birden fazla seçeneği işaretleyebilirsiniz)**

Kendi kendine iyileşir / Ölüm / Sakatlık / Bilmiyorum / Diğer\*:

**Leishmania tedaviden sonra tamamen iyileşir mi? EVET / HAYIR / BİLMİYORUM**

**Leishmanianın nasıl bulaştığını biliyor musunuz?(Birden fazla seçeneği işaretleyebilirsiniz)**

Sinek ısırığı / Kötü hijyen / Kedi-Köpek ile temas / Hasta olan biri ile temas / Bilmiyorum / Diğer\*:

**Küpdüşen sineklerin yaşam alanları sizce nereleridir?(Birden fazla seçeneği işaretleyebilirsiniz)**

Ormanlık alanlar / Ev / Sulak yerler / Bilmiyorum / Diğer\*:

**Leishmania kontrolü sebebi ile herhangi bir çalışmada bulundunuz mu?**

EVET / HAYIR / BİLMİYORUM

**Leishmania hastalığı sizce nasıl engellenebilir?(Birden fazla seçeneği işaretleyebilirsiniz)**

Sineklik-Cibinlik / İlaçlama (DDT) / Önlenemez / Bilmiyorum / Diğer\*:

**Sıcak havalarda günün hangi saatleri daha sıklıkla dışarıda bulunuyorsunuz?**

**(Birden fazla seçeneği işaretleyebilirsiniz)**

Sabah / Öğlen / İkinci / Akşam

**Açık havada uyuyor musunuz? EVET / HAYIR**

**Daha önce Leishmania enfeksiyonu geçirdiniz mi? EVET / HAYIR /**

**BİLMİYORUM**

**Leishmania enfeksiyonu hakkında herhangi bir eğitim aldınız mı?**

EVET / HAYIR / BİLMİYORUM

**Ek 2. Etik Kurul Raporu**



28.05.2021

Sayın Mehmet Özdoğaç

Bilimsel Araştırmalar Etik Kurulu'na yapmış olduğunuz YDÜ/EB/2021/674 proje numaralı ve "Kuzey Kıbrıs'ta Leishmania Seroprevalansı ve Halkın Bilgi Düzeyinin Belirlenmesi" başlıklı proje önerisi kurulumuzca değerlendirilmiş olup, etik olarak uygun bulunmuştur. Bu yazı ile birlikte, başvuru formunuzda belirttiğiniz bilgilerin dışına çıkmamak suretiyle araştırmaya başlayabilirsiniz.

Doçent Doktor Direnç Kanol

Bilimsel Araştırmalar Etik Kurulu Raportörü

A handwritten signature in black ink, reading "Direnç Kanol". The signature is written in a cursive style.

**Not:** Eğer bir kuruma resmi bir kabul yazısı sunmak istiyorsanız, Yakın Doğu Üniversitesi Bilimsel Araştırmalar Etik Kurulu'na bu yazı ile başvurup, kurulun başkanının imzasını taşıyan resmi bir yazı temin edebilirsiniz.

### Ek 3. İntihal Raporu

## leishmania tez

## ORJİNALLİK RAPORU

% <b>15</b>	% <b>15</b>	% <b>7</b>	%
BENZERLİK ENDEKSİ	İNTERNET KAYNAKLARI	YAYINLAR	ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ

## BİRİNCİL KAYNAKLAR

<b>1</b>	<b>acikbilim.yok.gov.tr</b> İnternet Kaynağı	% <b>2</b>
<b>2</b>	<b>adudspace.adu.edu.tr:8080</b> İnternet Kaynağı	% <b>2</b>
<b>3</b>	<b>www.cmo.org.tr</b> İnternet Kaynağı	% <b>2</b>
<b>4</b>	<b>docs.neu.edu.tr</b> İnternet Kaynağı	% <b>1</b>
<b>5</b>	<b>9lib.net</b> İnternet Kaynağı	% <b>1</b>
<b>6</b>	<b>sbe.dumlupinar.edu.tr</b> İnternet Kaynağı	% <b>1</b>
<b>7</b>	<b>docplayer.biz.tr</b> İnternet Kaynağı	% <b>1</b>
<b>8</b>	<b>acikerisim.sakarya.edu.tr</b> İnternet Kaynağı	% <b>1</b>
<b>9</b>	<b>www.researchgate.net</b> İnternet Kaynağı	% <b>1</b>

ÖZ GEÇMİŞ

Tonya sokak no: 5 Yeniboğaziçi/Magosa  
Ev: 378 98 39 Cep: 05338496289  
Email: ozdogacmehmet@gmail.com

### **KİŞİSEL BİLGİLER**

Uyruğu: KKTC  
Doğum Yeri: Lefkoşa  
Doğum Tarihi: 25:03:1992  
Medeni Durum: Bekar

### **EĞİTİM DURUMU**

Yüksek lisans: 2014-2017 YDÜ  
Lisans:2010-2014 MSKÜ  
2006-2010: Namık Kemal Lisesi  
2003-2006: Çanakkale Ortaokulu  
Yeniboğaziçi ilkokulu

### **SERTİFİKALAR**

GMP- İyi Üretim Uygulamaları  
GLP- İyi Laboratuvar Uygulamaları  
ISO/IEC 17025: 2005 Deney Ve Kalibrasyon Laboratuvarlarının Yeterliliği

### **STAJ**

2012- Gazimagosa Devlet Hastanesi Laboratuvarı/ Yaz Stajı

### **İŞ TECRÜBESİ**

27/06/2014-30/11/2014 tarihleri arasında LANCET tıbbi tahlil laboratuvarında kan alımı ve rutin tahlillerin yapılması.  
2015- Halen Yakındoğu Üniversitesi Hastanesi Mikrobiyoloji Laboratuvarı

### **YABANCI DİL**

İngilice: Orta

### **BİLGİSAYAR**

Microsoft Office Yazılımları

### **İLGİ ALANLARI**

Scuba Diving, Yüzme, Sinema,