

Leishmaniasisin Tedavisinde Antimon Bileşiklerinin Kullanımı

Fatma ATEŞ¹ Erman OR² Mehmet Ali KÖRPİNAR¹
Remzi GÖNÜL² Taner BAHÇECİ²

¹ İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Biyofizik AD, İstanbul, Türkiye

² İstanbul Üniversitesi Veteriner Fakültesi, İç Hastalıkları AD, İstanbul, Türkiye

Geliş tarihi: 04.09.2009

Kabul Tarihi: 23.04.2010

ÖZET

Kronik ve genellikle ölümcül seyreden leishmaniasis, insan, köpek ve rodentlerin protozoal bir hastalığıdır. Leishmania cinsi protozoonlar memeli konakta hücre içinde yaşayan parazitler olup, insanlarda iç organları visseral (VL) veya deriyi tutabilen kutanous (KL) çok farklı klinik semptomlarla seyreden farklı klinik tablolara neden olabilmektedirler. Leishmaniasis, Afrika'dan Orta ve Güney Amerika'ya, Doğu ve Güney Avrupa'dan Asya'ya kadar yayılan geniş bir coğrafyayı etkilemektedir. Dünya Sağlık Teşkilatının (WHO) en önemli altı enfeksiyon hastalığından birisi olarak kabul edilmektedir. Ülkemizde sık görülmeyen bu hastalık hakkında daha çok olgu bildirimleri yapılmaktadır. Ülkemizde VL olguları, bölgelerin iklim durumuyla yakından ilişkili olarak genellikle Akdeniz, Ege ve İç Anadolu bölgelerinden bildirilmiştir. Bu derlemede Leishmaniasis tedavisinde birinci derecede etkili olduğu belirtilen antimon bileşiklerinin mekanizması hakkında bilgi verilmesi amaçlanmıştır. Enfekte olan bölgede, Antimon (V) bileşenlerinin Leishmaniaya giriş yolu ve etki mekanizması iyi açıklanamamıştır. Leishmania tedavisinde oral yoldan Miltefosin alımı, antimona cevap vermeyen hastalarda kullanılabilir. Ülkemizde de halen önemini korumakta olan Leishmaniasisin tedavisinde antimon bileşiklerinden yararlanılmasının ayrıca yanıt alınmayan vakalarda Miltefosin gibi preparatların kullanım alanına hızla sokulmasının tedavide başarı oranını arttıracığı görülmektedir.

Anahtar Kelimeler

Leishmania, Morfoloji, Tedavi, Antimon bileşikleri

Use of Antimony Compounds in Treatment of Leishmaniasis

SUMMARY

Leishmaniasis, chronic and usually fatal in prognosis, is a protozoan disease of humans, dogs and rodents. Protozoa of leishmania are parasites that live in cells of mammal hosts that may end in many various clinical pictures that progress with different clinical symptoms such as visceral (VL) and cutaneous (KL) involvement in humans. Leishmaniasis affects a wide geographic area from Africa to Central and South America, from East and South Europe to Asia. The disease is considered as one of the most important six infectious diseases by World Health Organization (WHO). There are case studies that have been reported about this disease that is not common in Turkey. In our country, VL cases have been reported mainly from Mediterranean, Aegean and Middle Anatolian parts of the country which may be closely related with climate. Aim of this review is to determine the mechanism of antimony compounds that is stated as the first level therapy in treatment of Leishmaniasis. It is not clearly explained of antimony (V) compounds entrance way to Leishmania and its effect mechanisms. Oral Miltefosin therapy in Leishmania treatment may be used in patients that have no reaction to antimony. We believe that use of Antimony compounds and use of preparations such as Miltefosin in cases that antimony is affectless will increase success in treatment of Leishmania that is still important in our country.

Key Words

Leishmania, Morphology, Treatment, Antimony compounds

GİRİŞ

Kronik ve genellikle ölümcül seyreden leishmaniasis, insan, köpek ve rodentlerin protozoal bir hastalığıdır (Gönül ve ark 2002; Ashutosh ve Goyal 2007). Leishmania cinsi protozoonlar memeli konakta hücre içinde yaşayan parazitler olup, insanlarda iç organları (VL) veya deriyi tutabilen (KL) çok farklı klinik semptomlarla seyreden farklı hastalıklara neden olabilmektedirler (Turgay ve ark 2006; Ashutosh ve Goyal 2007). VL formun etkenleri L. donovani, L. infantum ve L. chagasi, KL formun etkenleri ise L. mexicana, L. braziliens ve L. tropika, VL etkenleri ise L. donovani, L. infantum ve L. chagasi'dir (Gönül ve ark

2002).

İç organlarda etkili olan (VL), tek hücreliler ile ilgili parazit Leishmania donovani'si neden olur ve virüslü Phlebotomus türüne ait kum sineklerinin ısırığı ile iletilir (Fisa ve ark 2001; Bhattacharya ve ark 2005; Maroli ve ark 2007). Doğada kertenkelelerde ve memelilerde görülen hastalığın insan dışında en yaygın görüldüğü memeli köpeklerdir. Köpeklerde görülebilen hastalığa "Kanin Leishmaniasis" (KanL, köpek leishmaniasisi) ismi verilmiştir (Balcıoğlu ve ark 2009). Köpekler, klinik olarak hastalığa yakalanmalarının yanı sıra insanlar başta olmak üzere diğer memeliler için hastalığın rezervuarı olması

açısından da önem taşımaktadır. Hastalık köpeklerde ölüme kadar giden ciddi problemlere yol açmaktadır (Gönül ve ark 2002). Köpeklerde hastalığı meydana getiren etkenler daha çok *L. canis* (*L. donovani*) ve *L. tropica* (*L. braziliensis*) dir (Alonso ve ark 1996; Fisa ve ark 2001; İça 2004; Kukul ve ark 2007). Köpeklerde inkubasyon periyodu aylar ya da yıllarca sürebilir (Gönül ve ark 2002; İça 2004).

Deriyi tutabilen (KL)'ye sebep olan etken ise *Leishmania* cinsi protozoonlardır ve enfekte kum sinekleri (*Phlebotomus*, *Lutzomyia*, *Tatarcık*, *Yakarca*) tarafından kan emme işlemi sırasında bulaştırılmaktadır. KL etkenleri diğer ülkelerde *Leishmania tropica*, *L. major* ve *L. aethiopicum* USA'de ise *Leishmania mexicana*, *L. braziliensis*, *L. peruviana*, *L. panamensis*'dir (Anonim (c) 2009).

Son 20 yılda yapılan çalışmalar sonucu *Leishmania*'nın kedilerde de hem dermal hem de sistemik formlarda fonksiyon bozukluklarına yol açtığı belirtilmektedir (Baneth ve Shaw 2002).

Dünya Sağlık Teşkilatının (WHO) en önemli altı enfeksiyon hastalığından birisi olarak kabul edilmektedir (Markel ve ark 1999; Turgay ve ark 2006). *Leishmaniasis*, Afrika'dan Orta ve Güney Amerika'ya, Doğu ve Güney Avrupa'dan Asya'ya kadar yayılan geniş bir coğrafyayı etkilemektedir. VL 80'den fazla ülkede endemik olan tedavi edilmezse %100'e varan oranda ölüme seyredebilen protozoan bir hastalıktır. Olguların %90'dan fazlası Hindistan / Bangladeş / Nepal, Sudan ve Brezilya'da görülmektedir (Murray ve ark 2005).

Ülkemizde sık görülmeyen bu hastalık hakkında daha çok olgu bildirimleri yapılmaktadır. Sağlık Bakanlığı verilerine göre olgu sayısı 1991 - 2003 yılları arasında tüm Türkiye'den yıllık ortalama 2227 KL olgusu bildirilmiştir (Anonim (f) 2009). Ülkemizde VL olguları, bölgelerin iklim durumuyla yakından ilişkili olarak genellikle Akdeniz, Ege ve İç Anadolu bölgelerinden bildirilmiştir (Ozensoy ve ark 1998) (Şekil 1). Ülkemizde Sağlık Bakanlığı verilerine göre yıllık ortalama 40 yeni VL vakası bildirilmektedir (Ok ve ark 2002). Diğer bölgelerden ise daha nadir olgu sunumları yapılmıştır (Kukul ve ark 2007).



Şekil 1. Türkiye'de Leishmaniasis

Figure 1. Leishmaniasis in Turkey

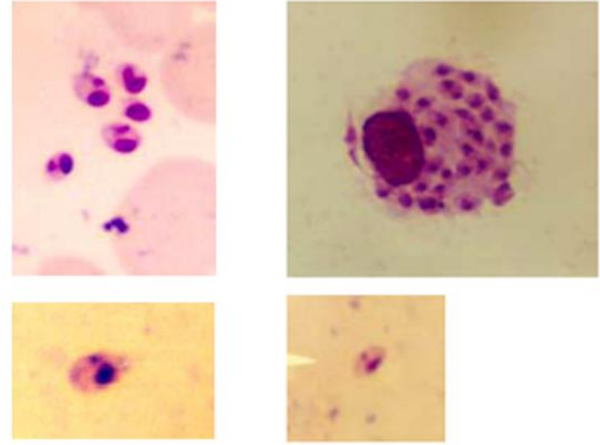
Morfoloji

Leishmania türlerinde, tek kamçılı olma özelliği taşıyan, Trypanosomatidae ailesi içinde yer alan öteki türler gibi yapısal değişiklikler yanında biçimsel değişiklikler de meydana gelir. Gelişimleri sırasında, promastigot ve amastigot olmak üzere iki ayrı morfolojik form gösterirler (İça 2004; Anonim (c) 2009).

- **Amastigot (Hücre içi):** Omurgalı konakta makrofajların fagolizozomları içinde çoğalan bu

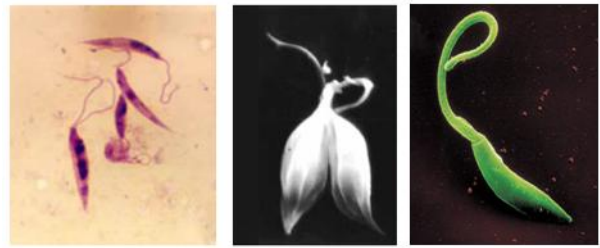
formlar hareketsiz 2-4 µm büyüklüğünde, yuvarlak veya oval formlardır (Şekil 2).

- **Promastigot (Hücre dışı):** Mekik şeklinde vücudu olan promastigot form 10-20 µm uzunluğa, 1,5-2,5 µm genişliğe sahiptir. Ön ucundan çıkan serbest kamçısı ise 15-28 µm uzunluğundadır. Aktenik kültürlerde ve omurgasız vektörün sindirim kanalında çoğalmaktadırlar (Şekil 3).



Şekil 2. Leishmania amastigot form

Figure 2. Amastigot form of Leishmania



Şekil 3. Leishmania promastigot form

Figure 3. Promastigot form of Leishmania

Giemsa ile yapılan boyamalarda, ortada koyu mora boyanan bir çekirdeği, azure ile boyanan mor çubuk şeklinde kinetoplastı görülebilir. Promastigot formun boyanma özellikleri de amastigot formu ile aynıdır (İça 2004; Anonim (c) 2009).

VL'nin Canlılara Bulaşma Riski

Leishmania paraziti *Phlebotomus* kum sinekleri ile taşınmaktadır. VL'nin yayılmasına da yol açan *phlebotomine* kum sinekleri, hayvanlar (kemirgen veya köpek) ve insanları ısırarak bulaşmasına neden olur. Parazit diagenetik olarak yaşamını devam ettirir (Ashutosh ve ark 2007).

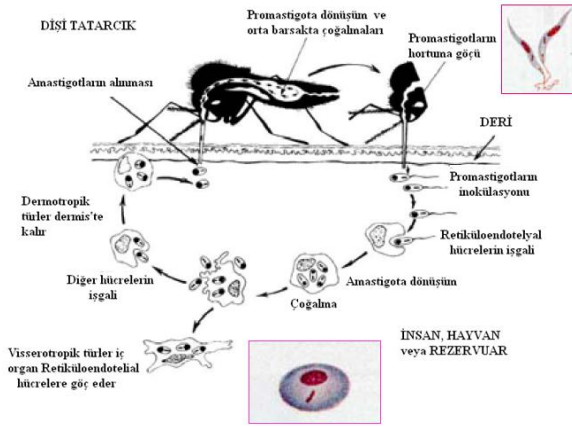
Sandfliesler uçarken ses çıkarmadıkları için canlılar yakında olduklarını fark edemezler. Çok küçük olduğundan gözle görülmeleri çok zordur. Çoğu zaman alacakaranlık, akşam ve gece yarısında aktif olup gün içerisinde sıcak olan saatlerde inaktif durumdadırlar. *Leishmaniasis* nadiren hamile bir bayandan bebeğe geçebilir. Ayrıca kan transferi ve kontamine enjektörler ile de hastalık yayılabilir (Balçoğlu ve ark 2009).

Leishmania Türlerinin Bulaşma Döngüsü

Leishmania türlerinin hayat siklusu *Phlebotominae* vektörle, vertebralı konak arasında birbirini takip eden bir döngüyü içerir. *Leishmania*'ların vektörü olan

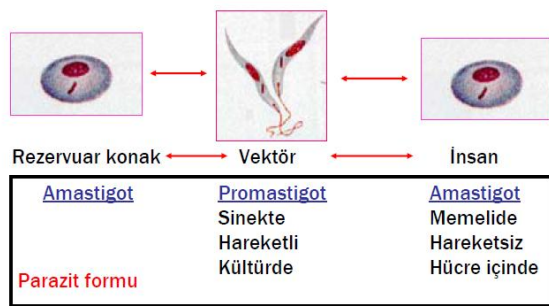
Phlebotomus veya Lutzomyia cinsi kum sinekleri leishmaniasisli omurgalı konaktan kan emerken içinde parazit bulunan makrofajları da alırlar (İça 2004; Anonim (c) 2009).

Vektör tarafından alınan amastigotların bir kısmı sindirilirken diğer bir kısmı şekil değiştirmeden bölünerek çoğalır. Bundan sonra uzun ve zayıf formlara dönüşürler, ikiye bölünerek çoğalırlar. Tekrar form değiştirerek kısa ve geniş olan formda orta barsağın ön kısmına doğru ilerlerler ve burada farinksi tıkayacak kadar çoğalırlar. Enfekte kanın alınmasından 3-7 gün sonra ilk enfektif olan safhalar hortumda görülür. Enfektif promastigotlar vektör tarafından kan emerken yeni omurgalı konağın kanına geçerler ve burada konağın çeşitli savunma mekanizmalarına karşı koyarlar. Özellikle komplemanın sitotoksik ve eritici etkisine karşı koymaktan da öte bu etkileri kendi lehine kullanarak konağın makrofajlarına girerler ve makrofaj içinde amastigot forma dönüşerek ikiye bölünme ile çoğalır ve makrofajları patlatırlar (Ashutosh ve Goyal 2007; (Anonim (c) 2009) (Şekil 4,5).



Şekil 4. Leishmania amastigot ve promastigot formlarının oluşum ve bulaşma döngüsü

Figure 4. Formation and infection cycle of amastigot and promastigot forms of Leishmania



Şekil 5. Leishmania'nın insana bulaşma döngüsü

Figure 5. Life cycle of Leishmania

Klinik Semptomlar

VL, düzensiz ateş, kilo kaybı, hepatosplenomegali ve anemi ile karakteristik bir hastalıktır. Bu tablo sıtma, pnömoni, salmonelloz, bruselloz, tifo, tüberküloz, dizanteri ve schistosomiasis ile sıklıkla karıştırılabilmektedir (Poli ve ark 1997). Kan tablosunda ise karakteristik olarak anemi, lökopeni, trombositopeni ve hipergammaglobunemi görülmektedir. Retikuloendotelial sisteme yerleşip dalak, karaciğer ve lenf bezi büyüklüğü ile seyreden VL, genellikle

tanıda en son düşünülen seçeneklerden birisidir (Davidson 1999; Gönül ve ark 2002; Kukul ve ark 2007).

Köpeklerde Visseral leishmaniasisin (KanL) ılımlı belirtilerinin kronik kilo kaybı, iştahsızlık, tüylerin opaklaşması, eksersiz toleransında azalma, ağır belirtilerinin ise periferik lenfadenopati, keratokonjunktivitis, gözlerin çevresinde tüylerde dökülme, kaslarda zayıflık, arka kaba etlerde sertleşme, aralıklı bir ateş, burun kanaması, anemi, hiperproteinemi, uyusukluk, hepatomegali ve splenomegali ile karakterize ilerleyici sistemik bir hastalık olduğu bildirilmektedir (Poli ve ark 1997; De Luna ve ark 1999; Gönül ve ark 2002; Balcıoğlu ve ark 2009). Daha sonraları epistaksis, kronik renal bozukluk, pıhtılaşma bozuklukları, nasal depigmentasyon, erozyon ve şiddetli ülserasyonların geliştiği bildirilmektedir. L. tropica ile enfekte köpeklerde gözlenen kutanöz formda ise deride aylarca devam eden ağrılı ülser ve nodüller, pul pul dökülme, periokuler alopesi ve kabuklarla karakterize dermatitis tablosu şeklinde lezyonlar görülmektedir. Visseral formda da deride ülserler görülebildiği bildirilmiştir (Alonso ve ark 1996; Davidson 1999; De Luna ve ark 1999; Gönül ve ark 2002).

VL'nin çocuklarda rastlanan klinik semptomları yetişkinler ile aynı özellik taşımaktadır. Artan ateş, iştah kaybı ve anoreksi ilk olarak görülmektedir. Karaciğer ve dalak büyümesi (dalak karaciğerden daha büyük), ile şiddetli anemi, pancytopeni ve saçlarda değişim meydana gelir. Öksürük ve haemoptysis akciğerde tüberkülozun co-enfeksiyonundan dolayı olabilir. Bakteriyel enfeksiyonlar (zatürre, septisemi, otitis media, idrar yolları enfeksiyonları ve cilt enfeksiyonları gibi) en belirgin semptomlardır. Bakteriyel süper enfeksiyonlar VL'nin çocuklarda ölümüne yol açmaktadır (Fisa ve ark 2001; Gönül ve ark 2002).

Tanı

Klinik tanı son derece önemlidir ancak kesin tanı için mutlaka lezyondan alınan örnekte Leishmania amastigotlarının görülmesi gereklidir. Bunun için lezyon iki parmak arasında sıkılır ve lezyonun kenarı, yara ile sağlam derinin birleştiği yer, bir lanset ile delinerek çıkan sıvı bir lama alınır ve metanol fiksasyonu ardından giemsa ile boyanarak incelenir. Serolojik tanı değerli olmamakla birlikte kullanılan birçok yöntem bulunmaktadır (Davidson 1999) (Şekil 6).



Şekil 6. Direkt Tanı Yöntemleri

Figure 6. Direct diagnosis methods of Promastigot and amastigot forms of Leishmaniasis

İndirekt Floresan Antikor Testi (IFAT): (promastigot veya amastigot): Otoantikorların saptanmasında en sık kullanılan yöntemidir (Anonim (e) 2009).

Enzime Bağlı İmmün Assay (ELİSA): Antijen-antikor ilişkisini, antikora bağlanmış bir enzimin aktivitesini araştırmak temelinde dayanan kantitatif ölçüm yöntemidir. Virüs ve parazit enfeksiyonlarında kullanılan bir tanı yöntemidir; immobilize edilmiş (sabitlenmiş) antijen kullanılarak kompetitif olmayan indirek boyama yöntemi kullanılmaktadır (Anonim (a) 2009).

Direkt Aglutinasyon Testi (DAT): Kanda antikor mevcudiyetini belirlemede kullanılan yöntem (Anonim (a) 2009).

Dipstick Yöntemi: İdrardaki protein miktarını saptamak amacı ile kullanılan yöntem (Anonim (d) 2009).

Western Blott: Özel proteinlerin saptanması amacı ile uygulanan bir teknik.

Tedavi

KL sıklıkla kendiliğinden iyileşir. Ancak, derideki lezyonlar görünümü bozacak şekildeyse veya VL'de tedavi endikasyonu vardır. VL'de ilk seçilecek tedavi organik antimon bileşiği olan sodyum stiboglukonat ve meglümin antimonattır. Çeşitli araştırmacılar (Ashutosh ve Goyal 2007; Kukul ve ark 2007; Sundar ve Chatterjee 2006; Hepburn 2003; Ok ve ark 2002; Davidson 1999; Davidson 1998) sodyum stiboglukonat ve meglümin antimonatın günde 20 mg/kg dozda 20-30 gün süre ile yavaş intravenöz kullanılmasıyla tedavide başarılı olacağını bildirmişlerdir. Dirençli vakalarda pentamidin isetionat kullanılabilir. 1-4 ay süresince 12 saatlik periyodlar ile oral yolla günde 10-20 mg/kg dozda alınan Allopürinol'ün de tedavide başarılı olabileceği bulunmuştur. Amfoterisin-B 0,75-1,0 mg/kg dozunda 15 gün süre ile infüzyon şeklinde kullanılarak, tek başına antimon bileşiğine yanıt vermeyen VL'de onunla birlikte ya da ondan sonra kullanılır. Pentamidin ve amfoterisin-b içeren ilaçların toksik etkileri fazla ve bununla beraber pahalı olduklarından kullanımları kısıtlıdır. KL'de flukanazol ve ketokonazol da kullanılabilir (Ashutosh ve Goyal 2007; Kukul ve ark 2007). Ketokonazol oral yolla günde 3 defa 200 mg ile 4 hafta süreyle kullanılır (Ozbel ve ark 2000).

60 yıldan uzun süreden bu yana Sb (V) tuzları bütün Leishmania formlarında ilk kullanılan tedavi ilaçlarıdır. Ancak son yıllarda, Sb (V) tuzlarına klinik ile ilgili dirençte muazzam bir artış olduğu rapor edilmiştir (Anonim (b) 2006; Ashutosh ve Goyal 2007).

Antimon (V) Bileşiklerinin Etki Mekanizması

Sb (V)'nin Leishmaniaya karşı aktif olması için konak hücre içine girmesi, fagolizomal membranı geçerek intraselüler ortamda parazite karşı etki göstermesi gerekmektedir. Enfekte olan bölgede, Sb (V) bileşenlerinin Leishmaniaya giriş yolu ve etki mekanizması iyi açıklanamamıştır. Açıklanamayan sorun Sb (V)'in konak ya da parazite bağlanıp bağlanmadığı ve Sb (V)'in reaksiyonda tepkisiz kalmasıdır. Sb direncinin ise Leishmania parazitinin yapısından kaynaklandığı açıklığa kavuşturulmuştur. Sb (V) Leishmania parazitlerinin glikoliz, yağ asidi ve β -oksidasyonunu inhibe ederek parazitlerin biyoenerjetiklerine etki ettiği belirlenmiştir. Aynı zamanda Sb (V) bileşenlerinin amastigot proteinlerinin SH gruplarını bloke etmesi ve DNA topozomeras-I enzimlerinde inhibisyona neden olduğu ifade edilmektedir. Antimon tiolun, glutatyon ve trypanothionenin akışkanlığını arttırdığı bundan dolayı parazitin tiyol-redoks potansiyelini değiştirdiği ve parazit

oksidativ strese daha hassasiyet kazandığı bildirilmiştir (Ok ve ark 2002; Sundar ve Chatterjee 2006; Ashutosh ve Goyal 2007).

Bununla birlikte Sb (V) ile ilişkili bir metal olan As (V)'in fosfat taşıyıcı yolu ile hücreye girdiği bilinmektedir. As (V)'in, Sb (III) formuna karşı direnç gösterdiği de belirtilmektedir.

Direncin asıl mekanizması, parazit hücresindeki aktif ilaç konsantrasyonundaki azalmadır. Parazit ilaç seviyesini çeşitli mekanizmalara bağlı olarak azaltabilir;

- İlaç alım düzeyindeki azalma,
- Artan akışkanlık,
- İlaç aktivasyonunun inhibisyonu,
- Metabolizma veya sekestrasyona bağlı olarak ilacın inaktif hale getirilmesi ve
- By-pass mekanizmasının geliştirilmesidir.

Sb'nin direnç mekanizması multifaktöryel olduğu bildirilmektedir (Ok ve ark 2002; Hepburn 2003; Pasa ve ark 2005; Singh ve ark 2006; Ashutosh ve Goyal 2007; Anonim (c) 2009). Sb (V) türevleri sodyum stiboglukonat ve meglümin antimonat 1940'lı yıllardan bu güne kadar Leishmania sistemik tedavisinde kullanılan birinci derecede etkili ilaçlardır. Her iki Sb türevinin de etki ve toksikasyon değerleri benzerlik göstermektedir. Leishmanianın glikoliz inhibisyon ve yağ asidi oksidasyonunda etkili olmalarına karşın nasıl etki gösterdiği tam olarak açıklanamamıştır. Uygun doz ve uygulama süreci ile beraber sodyum stiboglukonat ve meglümin antimonatın tedavide pozitif sonuçlar ortaya çıkardığı kanıtlanmıştır. Sb(V) tuzlarını içeren ilaçlar ile yapılan tedavilerde 1ml/cm² dozu haftada 3 kez ve toplam 10 gün süre ile kullanımı önerilmektedir (Ok ve ark 2002; Singh ve ark 2006). Doz miktarına bağlı olarak 14 günlük bir tedavi sonrasında birçok hastada sıtma, anoreksi, miyalji, artralji gözlenmiştir. Bu oluşumlar serumda aminotransferaz, kimyasal pankreatitis, lökopeni, trompositopeni ve EKG'de T-dalgalarında yassılaşma ile ilişkilendirilmiştir (Ok ve ark 2002).

Oral yoldan Miltefosin kullanımının tedavide ilk seçenek olarak değerlendirilmesi uygun görülmüştür. Leishmania tedavisinde oral yoldan Miltefosin alımı, antimona cevap vermeyen hastalarda kullanılabilir. Sodyum antimon glukonat (SAG) ve miltefosin Leishmania tedavisinde birlikte kullanıldığında hastalarda trombositopeni ve hemoraji oluşumu gözlenmiştir (Hepburn 2003; Pasa ve ark 2005). Miltefosin pozitif sonuç vermesine rağmen, pahalı ve organizmada uzun yarılanma ömrüne sahiptir (Ozbel ve ark 2000; Pasa ve ark 2005; Maroli ve ark 2007; Thakur ve ark 2007; Thakur ve ark 2008). Antimonlu bileşiklere yönelme ve direncin atlatılması WHO tarafından önem kazanmıştır (WHO 1993).

Profilaksi

Leishmaniasis görülen bölgelerdeki seropozitif bulunan köpeklerin tedavisi mümkündür (De Luna ve ark 1999). Ancak parazit direnç kazanma olasılığı nedeniyle tedavinin serolojik olarak 3 ayda bir izlenmesi, ilacın yaşam boyu kullanılması ve parazit taşıdıkları için vektör kum sineklerinin kan emmesini engelleyen insektisit içeren tasmanın yaşam boyu takılması önerilmektedir. Eğer tedavi olanağı bulunmuyorsa veya klinik olarak ağır ise hayvan hakları ve etik kurallar gözetilerek uyutulması tavsiye edilmektedir (Alonso ve ark 1996; Hepburn 2003; Thakur ve ark 2007; Balcioglu ve ark 2009).

SONUÇ

Ülkemizde de halen önemini korumakta olan Leishmaniasisin beşeri ve veteriner sahada tedavisinde antimon bileşiklerinden yararlanılmasının ayrıca yanıt alınamayan vakalarda toksik etkileri dikkate alınarak Miltefosin gibi preparatların kullanım alanına hızla sokulmasının tedavide başarı oranını arttıracığı görüşüne varılmıştır.

KAYNAKLAR

- Alonso MG, Blanco A, Reina D, Serrano FJ, Alonso C, Nieto JG (1996).** Immunopathology of the uveitis in canine leishmaniasis. *P Immunology*, 18, 617-623.
- Anonim(a)** <http://ansiklopedi.turkcebilgi.com/Enzyme.Linked.Immunosorbent.Assay>. Erişim tarihi: 04.09.2009
- Anonim (b)** Antiamibik ilaçlar Diğer Antiprotozoal İlaçlar, 2006 web erişim: <http://tip.cumhuriyet.edu.tr/cutf/Donem3/KomiteliHastalıklarınBiyolojikTemelleriII/Farmakoloji/antiprotozoalilaclar.ppt>. Erişim Tarihi: 04.09.2009
- Anonim (c)** <http://www.abveteriner.org/dosyalar/Leishmaniasis.pdf> Erişim Tarihi: 04.09.2009
- Anonim (d)** <http://www.gata.edu.tr/dahilibilimler/ichastaliklari/files/kitaplar/123.pdf>. Erişim Tarihi: 04.09.2009
- Anonim (e)** Mikrobiyoloji laboratuvarında bir yıllık süreçte ifat ile çalışılan otoantikorların değerlendirilmesi, 2005 web erişim: <http://www.iah.gov.tr/dergi/2005%204/177-180.pdf>. Erişim tarihi: 04.09.2009
- Anonim (f)** T.C Sağlık Bakanlığı, 2009 Web erişim: www.saglik.gov.tr.
- Ashutosh Sander S, Goyal N (2007).** Molecular mechanisms of antimony resistance in Leishmania. *J Med Microbiol*, 56, 143-153.
- Balçoğlu İC, Ertabaklar H, Paşa S, Özbel Y, Özensoy Toz S (2009).** Antalya ili ve ilçelerindeki dört köpek barınağında leishmaniasis seroprevalansının araştırılması. *Turk Parazit Derg*, 33 (1), 4-7.
- Baneth G, Shaw SE (2002).** Chemotherapy of canine leishmaniasis. *Vet Parasitol*, 106, 315-324.
- Bhattacharya SK, Sur D, Karbwang, J (2005).** Childhood visceral leishmaniasis. *Indian J Med Res*, 123, 353-356.
- Davidson RN (1999).** Visceral leishmaniasis in clinical practice. *J Infect Disease*, 39, 112-116.
- Davidson RN (1998).** Practical guide to the treatment of leishmaniasis. *Drugs*, 56,1009-1018.
- De Luna R, Vuottob ML, Ielpo MTL, et al. (1999).** Early suppression of lymphoproliferative response in dogs with natural infection by Leishmania infantum. *Vet Immunol and Immunopathol*, 70, 95-103.
- Fisa R, Riera J, Gallego M, Manubens J, Portus M (2001).** Nested PCR for diagnosis of canine leishmaniasis in peripheral blood, lymph node and bone marrow aspirates. *Vet Par*, 99, 105-111.

- Gönül R, Arun SS, Dodurka T, Handemir E (2002).** Bir köpekte leishmania infantum olgusu. *Turk J Vet Anim Sci*, 26, 689-694,
- Hepburn NC (2003).** Cutaneous leishmaniasis: an overview. *J Postgrad Med*, 49 (1), 50-54.
- İça A (2004).** Köpeklerde leishmaniosis. *Erciyes Üniv Vet Fak Derg*, 1(2), 119-124.
- Kukal S, Poyrazoğlu G, Arslan FN, Erensoy A, Akarsu S (2007).** Bir çocukta VL olgusu. *Fırat Üniv Fırat Tıp Dergisi*, 12 (3), 237-238.
- Markell EK, John DT, Krotoski WA (1999).** Markell and Vogle's Medical Parasitology. 8th ed. Philadelphia: WB Saunders.
- Maroli M, Pennisi MG, Muccio TD, Khoury C, Gradoni L, Gramiccia M (2007).** Infection of sandflies by a cat naturally infected with leishmania infantum. *Vet Par*, 145, 357-360.
- Murray HW, Berman JD, Davies CR, Saravia NG (2005).** Advances in leishmaniasis. *Lancet*, 366, 1561-1577.
- Ok ÜZ, Balçoğlu İC, Taylan Özkan A, Özensoy S, Özbel Y (2002).** Leishmaniasis in Turkey. *Acta Tropica*, 84, 43- 48.
- Ozbel Y, Oskam L, Ozensoy S, et al. (2000).** A survey on canine leishmaniasis in western Turkey by parasite, DNA and antibody detection assays. *Acta Tropica*, 74, 1-6.
- Ozensoy S, Ozbel Y, Turgay N et al. (1998).** Serodiagnosis and epidemiology of visceral leishmaniasis in Turkey. *Am J Trop Med Hyg*, 59, 363-369.
- Pasa S, Ozensoy Toz S, Voyvoda H, Ozbel Y (2005).** Clinical and serological follow-up in dogs with visceral leishmaniasis treated with allopurinol and sodium stibogluconate. *Vet Parasitol*, 128 (3-4), 243-249.
- Poli A, Sozzi S, Guidi G, Bandinelli P, Mancianti F (1997).** Comparison of aminosidine (paromomycin) and sodium stibogluconate for treatment of canine leishmaniasis. *Vet Parasitol*, 71, 263-271.
- Singh RK, Pandey HP, Sundar S (2006).** Visceral leishmaniasis (Kala-azar): Challenges ahead. *Indian J Med Res*, 123, 331-334.
- Sundar S, Chatterjee M (2006).** Visceral leishmaniasis - current therapeutic modalities *Indian J Med Res*, 123, 345- 352.
- Thakur CP, Kumar A, Mitra G, Thakur S, Thakur M (2007).** Pharmacovigilance in kala-azar patients with severe thrombocytopenia caused by sodium antimony gluconate and miltefosine. *Indian J Med Res*, 126, 73-75.
- Thakur CP, Thakur S, Narayan S, Sinha A (2008).** Comparison of treatment regimens of kala-azar based on culture and sensitivity amostigotes to sodium antimony gluconate. *Indian J Med Res*, 127, 582-588.
- Turgay N, Bayram Delibaş S, Dirim Erdoğan D, Özbel Y (2006).** Şanlıurfa'da antroponotik kutanöz leishmaniasis hastalarının hücrel immun cevabı. *Türkiye Parazit Derg*, 30 (1), 7-10.
- WHO (1993).** Epidemiology, diagnosis and control of leishmaniasis in the Mediterranean area. MZCP/LEISH/ 93.3.