

Přírodovědecká fakulta Univerzity Karlovy v Praze

Katedra parazitologie

Leishmanióza v Turecku

Bakalářská práce

Jitka Hlavačková

Vedoucí práce: Doc. Mgr. Milena Svobodová, Dr.

Praha 2006

Obsah

1	Úvod	3
2	Historie.....	4
3	Životní cyklus	4
4	Kožní leishmanióza	6
4.1	Jihovýchodní Anatólie	8
4.1.1	Druhy flebotomů v Sanliurfě	9
4.2	Mediterránní region.....	10
4.3	Egejský region	11
5	Viscerální leishmanióza	12
6	Závěr	15
7	Citace.....	16

1 Úvod

Leishmanióza je nemoc způsobená prvky rodu *Leishmania* (Kinetoplastida), kteří způsobují viscerální (orgánovou), kutánní (kožní) a mukokutánní (kožněslizniční) formu nemoci. Celkem 66 zemí ve Starém Světě a 22 zemí v Novém Světě je endemických pro lidskou leishmaniózu s roční incidencí 1 – 1,5 miliónů případů kožní formy a půl miliónu případů viscerální formy (Desjeux, 1996 in Gramiccia, Gradoni, 2005). Kvůli tomu je Světovou zdravotnickou organizací (WHO) řazena mezi deset nejzávažnějších lidských parazitárních onemocnění.

Turecko leží na rozhraní mezi dvěma kontinenty, Evropou a Asií, a tím představuje z hlediska leishmaniózy velmi zajímavé místo, neboť její různé formy se vyskytují v sousedních oblastech, jmenovitě na Kavkaze, v Malé Asii, Mediteránní pánvi a na Balkáně (Ozensoy et al., 1998). Díky této poloze Turecko zahrnuje různé ekologické a klimatické podmínky, což je důležité v epidemiologii leishmaniózy (Ok et al., 2002).

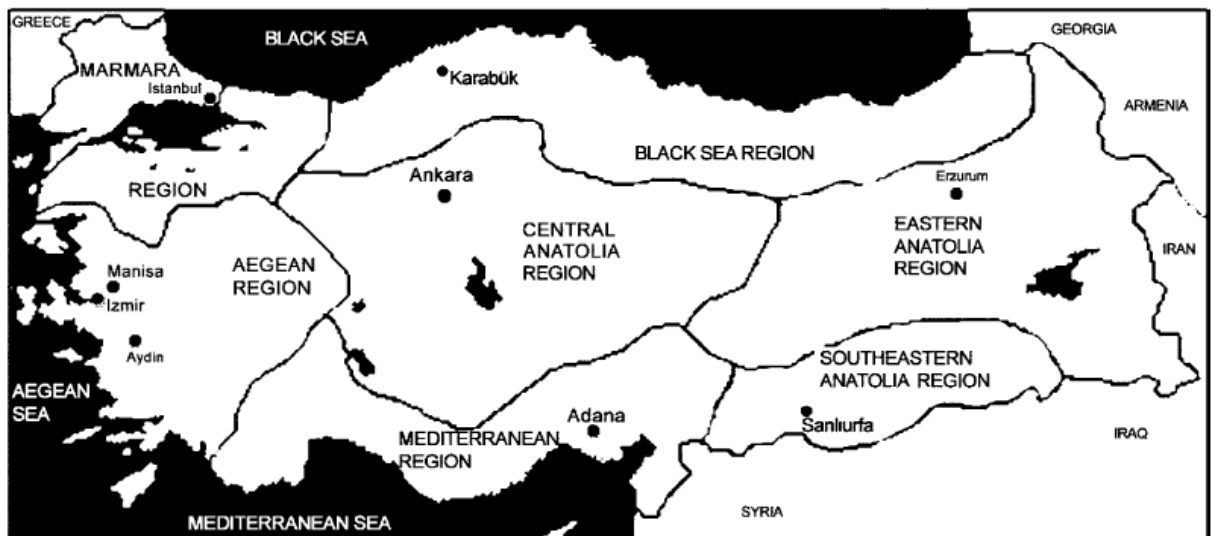
Ve své práci jsem se zaměřila na shrnutí dosavadních informací o rozšíření leishmaniózy v Turecku. Snažím se nastínit výskyt původců, vektorů a rezervoárových hostitelů leishmaniózy v této zemi.

Má diplomová práce se bude zabývat studiem flebotomů jako vektorů kožní leishmaniózy v jižním Turecku, a proto větší část své práce zaměřuji na kožní formu této nemoci.

2 Historie

První případ viscerální leishmaniózy v Turecku je zaznamenán ze začátku 19. století z Trabzonu, který leží ve východní části Černomořského regionu. Amastigotní formy leishmanie byly identifikovány v roce 1916 ze slezinných a jaterních biopsií z 11 tureckých vojáků v Bagdádu. Z roku 1918 jsou záznamy o viscerální leishmanióze z Izmiru, který leží v Egejském regionu (Ok et al., 2002).

Endemická kožní leishmanióza byla zaznamenána po roce 1833 hlavně z asijské části Turecka a Iránu. V roce 1911 byl parazit poprvé úspěšně vyizolován z leishmaniové léze. Hulusi Behcet, turecký dermatolog, popsal epiteloidní buněčnou vrstvu pod vředem a poukázal na její diagnostický význam v roce 1916 (Ok et al., 2002).



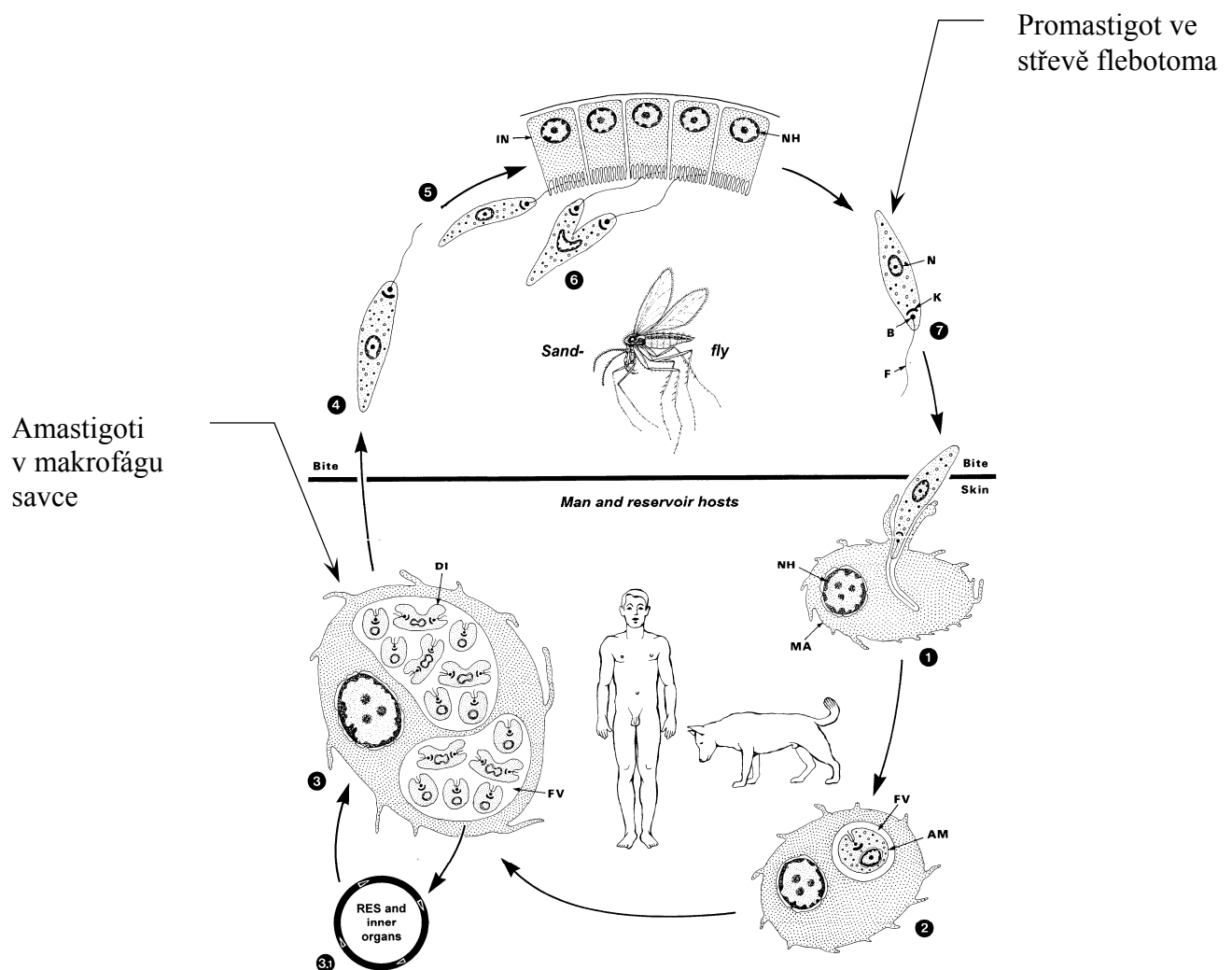
Obrázek 1: Mapka Turecka. Převzato od Ok et al. (2002). Vysvětlivky: Southeastern Anatolia region – Jihovýchodní Anatólie; Mediterranean region – Mediteránní region; Central Anatolia region – Centrální Anatólie; Aegean region – Egejský region; Black sea region – Černomořský region; Eastern Anatolia region – Východní Anatólie; Marmara region – region Marmarský

3 Životní cyklus

Leishmanióza je nemoc způsobená prvky rodu *Leishmania* (Kinetoplastida). Ti jsou infekční pro celou řadu savčích hostitelů, včetně člověka. Vektorem leishmanií jsou samice

flebotomů – dvoukřídlého hmyzu z čeledi Psychodidae, a to rod *Phlebotomus* ve Starém Světě a *Lutzomyia* v Novém Světě. Lidská leishmanióza má různé klinické projevy, které se liší podle druhu parazita, druhu přenašeče a genů hostitele. Existuje kutánní (kožní), mukokutánní (kožněslizniční) a viscerální (orgánová) leishmanióza.

Ve flebotomovi se vyvíjí bičíkaté stádium zvané promastigot, které je přeneseno při sání regurgitací do savčího hostitele. V něm jsou leishmanie pohlceny makrofágy a mění se v nich v amastigotní, bezbičíkaté stádium, které se uvnitř makrofágu dělí. Po prasknutí makrofágu jsou uvolnění amastigoti pohlceni dalšími makrofágy. Pokud je infikovaný makrofág nasát flebotomem, cyklus se uzavírá (viz obr. 2).



Obrázek 2: Životní cyklus leishmanií. Převzato od Mehlhorn (2001) – upraveno.



Obrázek 3: Ulcerující nodul kožní leishmaniózy. Ukázka odumřelého základu se ztvrdlým okrajem a přiléhajícím strupem. Převzato od Uzun et al. (1999).

4 Kožní leishmanióza

Kožní leishmanióza má většinou charakter ostře ohraničené, vředovité léze s následným vznikem vtažené jizvy (Vokurka et al., 2003). Vzácně se může rozvinout v difúzní kožní leishmaniózu s násobnými nevředovitými uzlíky, které pokrývají velkou oblast kůže, nebo v mukokutánní leishmaniózu s komplikacemi, které postihují oronasopharyngeální sliznici a chrupavku (Gramiccia, Gradoni, 2005).

V Turecku léze obvykle začínají jako erythema (rudé pupínky na kůži), postupně se zvětšují až na 1 - 2 cm během 6 měsíců a ulcerují. Vřed je bezbolestný s odumřelým základem a často se ztvrdlými okraji. Je krytý pevně přiléhajícím strupem (Uzun et al., 1999; viz obr. 3). Infekce se nejčastěji vyskytuje u věkové skupiny 10 – 19 let. Většinou mají pacienti jedinou lézi lokalizovanou na hlavě, krku nebo horních končetinách (Memisoglu et al., 1995 in Ok et al., 2002; Uzun et al., 1999). Nízký podíl nemocných dospělých pacientů je způsoben dříve získanou imunitou nebo tím, že dospělí méně vyhledávají léčbu a nejsou tedy zahrnuti ve statistických údajích (Ok et al., 2002).

Gramiccia a Gradoni (2005) píší, že je dobře popsáno okolo 15 druhů *Leishmania*. Z toho 13 druhů je zoonotických a pouze 2 druhy jsou antroponotické. V Turecku se vyskytují *L. tropica*, *L. major* a *L. infantum* (Özbel et al., 1995; Akman et al., 2000). Za antroponotickou formu se považuje *L. tropica*, zbylé dvě jsou zodpovědné za zoonotickou formu leishmaniózy (Gramiccia, Gradoni, 2005).

L. tropica a *L. major* jsou obvykle zodpovědné za kožní leishmaniózu, zatímco *L. infantum* obvykle způsobuje viscerální leishmaniózu, ale jsou známy i sporadické případy kožní formy (Ok et al., 2002).

L. tropica byla identifikována z pacientů postižených kožní leishmaniózou ze Sanliurfy (Le Pont et al., 1996; Alptekin et al., 1999; Akman et al., 2000; Volf et al., 2002; Gurel et al., 2002; Ok et al., 2002). Byla také popsána z Mediteránního regionu, převážně z města Adany (Özpoyraz et al., 1995 in Uzun et al., 1999; Saylan et al., 1986 in Uzun et al., 1999; Akman et al., 2000).

L. major je popisována sporadicky po celém území Turecka (Özbel et al., 1995; Akman et al., 2000), ale je otázkou, nakolik jsou tyto údaje pravdivé (Volf, osobní sdělení).

Pískomilové (*Psammomys obesus* a *Meriones* sp.) jsou hlavní rezervoáři *L. major* na Blízkém východě, ale v Turecku jakékoli informace o rezervoárech *L. tropica* i *L. major* chybí (Budak et al., 1991 in Özbel et al., 1995). Uzun et al. (2004) považují za hlavní hostitele *L. tropica* nemocné lidské pacienty. Avšak Svobodová et al. (2003) uvažují o možné roli hlodavců v přenosu *L. tropica*.

Prokázaným vektorem *L. tropica* je *P. sergenti* a vektorem *L. major* je *P. papatasi* (Killick - Kendrick et al., 1999).

V Turecku jsou případy kožní leishmaniózy hlášeny ze šesti regionů, jmenovitě Jihovýchodní Anatólie, Mediteránního, Centrální Anatólie, Egejského, Černomořského a

Východní Anatolie (viz obr. 1). Tyto případy byly hlášeny Ministerstvu zdravotnictví v Turecku od roku 1994 do roku 2000 (Ok et al., 2002; tab. 1).

Nejvíce informací existuje o Jihovýchodním, Mediteránním a Egejském regionu. Situaci v nich se nyní pokusím blíže rozebrat.

Tabulka 1: Distribuce případů kožní leishmaniózy mezi geografickými regiony v letech 1994 – 2000 (data z Ministerstva zdravotnictví in Ok et al., 2002).

	1994	1995	1996	1997	1998	1999	2000	celkem	%
Jihovýchodní Anatolie	4185	2810	2410	482	802	275	272	11236	61,7
Mediteránní region	1494	1036	1447	714	606	708	818	6823	37,5
Centrální Anatolie	13	4	0	6	10	17	22	72	0,4
Egejský region	0	0	0	30	22	6	12	70	0,4
Černomořský region	0	0	0	0	0	2	9	11	0,1
Východní Anatolie	0	0	0	0	0	2	2	4	0,0
Marmarský region	0	0	0	0	0	0	0	0	0,0
celkem	5692	3850	3857	1232	1440	1010	1135	18216	100,0

4.1 Jihovýchodní Anatolie

Nejvíce zpráv je z města Sanliurfa (dříve Urfa). Sanliurfa se nachází v semiaridní rovině ve výšce 550 m. n. m.; klima je subtropické s horkým, suchým létem a chladnou, vlhkou zimou (Toprak, Ozer, 2005). V Jihovýchodní Anatolii byl nedávno dokončen velký zavlažovací projekt (GAP), který zahrnuje hráze a zavlažovací kanály, a měl zásadní vliv na změny v hustotě obyvatel, klimatu, využití půdy a bohatost sklizně. Bohužel také zvýšil riziko malárie a kožní leishmaniózy (Ok et al., 2002).

V roce 1950 byla zaznamenána antroponotická epidemie kožní leishmaniózy z jihovýchodního Turecka (Gurel et al., 2002). Po kampani proti komárům, pořádané pro potlačení malárie, došlo k značnému poklesu kožní leishmaniózy (Gurel et al., 2002). V roce 1980 začala ovšem incidence kožní leishmaniózy v Sanliurfě opět růst. Epidemie vrcholila v roce 1983, kdy bylo pozorováno 1741 případů (Gurel et al., 2002). Pak došlo opět k útlumu

a v roce 1990 bylo zaznamenáno 552 případů; následoval náhlý vzrůst zaznamenaných případů na více než 3000 v roce 1994 (Aksoy et al., 1995 in Özcel et al., 1999). V roce 1997 došlo k poklesu na 790 případů a v roce 1999 bylo zaznamenáno 277 případů (Gurel et al., 2002). Většina případů je ze staré části města s nízkou sociální úrovní (Volf et al., 2002; Gurel et al., 2002) a ve všech případech se jednalo o *L. tropica*, jejímž vektorem je *P. sergenti* (Gramiccia et al., 1984; Le Pont et al., 1996; Alptekin et al., 1999; Özcel et al., 1999; Volf et al., 2002).

K poklesu poslední epidemie došlo, dle mínění Özcela et al. (1999), díky lepší informovanosti dospělých lidí a školních dětí, lepší diagnostice a léčbě. Nejdůležitějším faktorem je pravděpodobně přirozená imunizace lidí díky dřívější infekci (Özcel et al., 1999; Volf et al., 2002). Cyklický vznik a pokles epidemie v této oblasti je přičítán migraci nové vnímavé populace nebo kolísání populace rezervoárů (Ashford, 1999 in Volf et al., 2002). Tuto teorii potvrzuje i zjištění, že *P. sergenti*, nejdůležitější přenašeč *L. tropica*, zůstal nejpočetnějším druhem flebotomů i po odeznění epidemie (Alptekin et al., 1999; Volf et al., 2002).

4.1.1 Druhy flebotomů v Sanliurfě

Existuje několik studií popisujících flebotomí faunu v Sanliurfě. Většina chycených flebotomů patřila k druhu *P. sergenti* nebo *P. papatasi* (Le Pont et al., 1996; Alptekin et al., 1999; Volf et al., 2002; Svobodová et al., 2003).

Jeden z prvních článků, který se zabývá druhy flebotomů v Sanliurfě, publikovali Le Pont et al. (1996). Uvádějí, že ve stájích a domech byli chyceni *P. papatasi* (66 %) a *P. sergenti* (33 %). Uzavírají, že flebotomové chycení ve stájích a domech pravděpodobně potvrzují městský cyklus *Leishmania tropica*, již přenáší *Phlebotomus sergenti*.

Alptekin et al. (1999) se v letech 1994 – 1996 zabývali též druhovým složením flebotomů a hojností jednotlivých druhů. Během roku 1995 více jak 99 % flebotomů tvořili *P.*

papatasi (72 %) a *P. sergenti* (28 %). Dále byli chyceni *P. major syriacus*, *P. brevis*, *P. halepensis*, *P. kazeruni*. V případě popsaném jako *P. major syriacus* se zřejmě jednalo o *P. neglectus* (Volf, osobní sdělení).

Další studie provedená v Sanliurfě v letech 1997 – 1999 (Volf et al., 2002), tedy po odeznění epidemie, zaznamenává znovu druhy flebotomů a popisuje i nové minoritní druhy z této oblasti dříve nepopsané. Celkově identifikovali osm druhů flebotomů, 99 % opět tvořili *P. sergenti* (72 %) a *P. papatasi* (27 %). Ostatní druhy byly zastoupeny méně než v jednom procentu, a to *P. brevis*, *P. neglectus*, *P. perfiliewi*, *P. mascitti*, *P. halepensis* a *P. alexandri*. *P. mascitti* a *P. neglectus* nebyli nikdy dříve zaznamenáni z této oblasti.

Ve studii Svobodová et al. (2003) je opět zaznamenáno, že 99 % chycených flebotomů byli *P. sergenti* a *P. papatasi*, přitom *P. sergenti* představoval 65 % z celkového množství chycených flebotomů.

Toprak a Ozer (2005) svou studii prováděli v letech 2000 – 2002. V jejich odchycích byl nejvíce zastoupen *P. papatasi* (45 %), *P. perfiliewi* (22 %) a *P. sergenti* (19 %). Dále pak byli nalezeni *P. major* (3 %), *P. neglectus* (2 %), *P. brevis* (2 %), *P. alexandri* (2 %), *P. galilaeus* (syn. *P. perfiliewi galilaeus*) (2 %). Méně než v jednom procentu byli zastoupeni *P. halepensis*, *P. kazeruni*, *P. mascitti*. V případě *P. major* jde o špatnou identifikaci (Volf, osobní sdělení).

4.2 Mediteránní region

Ve východní části Mediteránního regionu leží oblast Cukurova, jejíž největší město je Adana. Po Jihovýchodní Anatolii je zde zaznamenáno nejvíce případů kožní leishmaniózy (Ok et al., 2002). Od roku 1985 je Cukurova považována za nový endemický region kožní leishmaniózy (hlavně Adana a přilehlé oblasti) (Özpoyraz et al., 1995 in Uzun et al., 1999; Saylan et al., 1986 in Uzun et al., 1999). V tomto regionu bylo v letech 1987 - 1997

identifikováno 3074 pacientů s kožní leishmaniózou (Uzun et al., 1999) a 1030 pacientů v letech 1998 - 2002 (Uzun et al., 2004).

Region je deštivý v zimě, velmi horký v létě a má vysokou vlhkost (okolo 90%) (Özcel et al., 1999). Se vznikem velkého zavlažovacího Projektu Jihovýchodní Anatólie (GAP projekt) v roce 1997 došlo k rozsáhlým ekologickým změnám v této oblasti (Uzun et al., 1999; Uzun et al., 2004). Uzun et al. (2004) se zmiňují o nárůstu případů kožní leishmaniózy od roku 1998. K nárůstu pacientů s kožní leishmaniózou přispívá též cestování a migrace obyvatel, nepravidelné používání insekticidních sprejů proti flebotomům a neúspěšná léčba pacientů s kožní leishmaniózou. (Uzun et al., 2004). Mediteránní region, a hlavně město Adana, je nejdůležitější centrum zemědělství a průmyslu v Turecku (Uzun et al., 2004). Imigruje sem mnoho sezónních i stálých dělníků, lidí s nízkou sociálně-ekonomickou úrovní, většinou z jihovýchodního Turecka, kde je kožní leishmanióza hyperendemická (Uzun et al., 2004).

Dle Akman et al. (2000) se v Adaně vyskytují pacienti, z kterých byla izolována *L. tropica* a v jednom případě *L. major*. Vektor kožní leishmaniózy v tomto regionu není definitivně prokázán; flebotomové chycení v Osmaniye (město blízko Adany) byli identifikováni jako *P. sergenti* a údajně byli pozitivní na *L. tropica* (M. Kasap, osobní sdělení in Uzun et al., 2004). *P. sergenti* je také považován za vektora *L. tropica* při poslední epidemii kožní leishmaniózy v Sanliurfě (viz kapitola 4.1) (Gramiccia et al., 1984; Le Pont et al., 1996; Alptekin et al., 1999; Özcel et al., 1999; Volf et al., 2002).

4.3 Egejský region

Egejský region leží v západní části Turecka. Je to hornatá oblast s deštivou zimou a horkým létem s vysokou vlhkostí (okolo 80 %) (Özcel et al., 1999).

První zmínky o pacientech s kožní leishmaniózou ze západní části Turecka od roku 1989 popisují Savk et al. (1999). Píší o 23 případech z Aydinu (Egejský region)

diagnostikovaných od roku 1996 do roku 1998. Ertabaklar et al. (2005) již popisují 159 pacientů diagnostikovaných od roku 1996 do roku 2003. Maximum případů zaznamenávají během let 2000 - 2001. Socio-ekonomický průzkum ukázal, že většina pacientů žije v nejistých sociálních podmínkách. Někteří dospělí pacienti byli negramotní. Ve srovnání s východní částí Turecka je tento region více sociálně-ekonomicky vyvinutý. Aydın je turisticky atraktivní město a každý rok ho navštíví množství lidí z Turecka i z jiných zemí. V poslední době do této části imigrovali tisíce lidí z východní části země a pravděpodobně sem zavlekli i kožní leishmaniózu. Tento region se díky tomu stal prvním místem s ohniskem kožní leishmaniózy v západním Turecku (Ertabaklar et al., 2005). Identifikace parazita do druhu ovšem nebyla provedena, a proto není vyloučeno, že původcem této kožní leishmaniózy je *L. infantum*, která v okolních oblastech působí viscerální leishmaniózu (Volf, osobní sdělení).

5 Viscerální leishmanióza

Viscerální leishmanióza je nemoc, jejíž příčinou je diseminace parazita po celém retikuloendotelovém systému a pokud se neléčí, je obvykle smrtelná (Herwaldt, 1999 in Tanir, 2006).

Gramiccia a Gradoni (2005) píší, že lidská náchylnost k *L. infantum* je nízká, a proto jsou asymptomatické infekce běžné ve zdravé populaci. Klinické projevy nemoci jsou ovlivněny věkem (většinou jsou postiženy děti pod 2 roky), podvýživou a imunosupresí (koinfekce s HIV).

Klinické rysy viscerální leishmaniózy v Turecku jsou shodné s mediteránním typem, který je většinou viděn u dětí mladších 11 let. Inkubace je obvykle 2 – 8 měsíců a hlavní klinické symptomy jsou horečka, hepatosplenomegalie, pancytopenie a úbytek hmotnosti (Ok

et al., 2002). Tyto rysy pozoroval také Tanir et al. (2006) v Ankaře (region Centrální Anatólie) u 19 dětí mezi roky 2000 – 2003.

V Turecku jsou případy viscerální leishmaniózy hlášeny ze všech sedmi regionů, jmenovitě Mediteránního, Egejského, Centrální Anatólie, Marmarského, Jihovýchodní Anatólie, Černomořského a Východní Anatólie. Tyto případy byly hlášeny Ministerstvu zdravotnictví v Turecku od roku 1997 do roku 2000 (Ok et al., 2002; viz tab. 2).

V Turecku se za původce viscerální leishmaniózy považuje *L. infantum*. *L. infantum* je hlášena v Egejském a Mediteránním regionu (Özbel et al., 1995; Ozensoy et al., 1998; Akman et al., 2000).

Tabulka 2: Distribuce případů viscerální leishmaniózy mezi geografickými regiony v letech 1997 – 2000 (data z Ministerstva zdravotnictví in Ok et al., 2002).

	1997	1998	1999	2000	celkem	%
Mediterránní region	51	13	5	9	78	48,4
Egejský region	8	8	4	10	30	18,6
Centrální Anatólie	8	10	9	3	30	18,6
Marmarský region	1	1	1	9	12	7,5
Jihovýchodní Anatólie	1	1	1	2	5	3,1
Černomořský region	2	1	1	1	5	3,1
Východní Anatólie	0	0	1	0	1	0,6
celkem	71	34	22	34	161	100,0

Psi jsou hlavní rezervoáři *L. infantum*, ale rezervoárem mohou být i divoké psovitě šelmy (Özbel et al., 1995). Jeden z rysů dětské viscerální leishmaniózy je, že infekce mezi psi populací může dosáhnout až 40 %, přičemž lidských případů je velmi málo (Ashford, Bettini, 1987; Gradoni, 1995 in Ozensoy et al., 1998). Psi viscerální leishmanióza je více pozorována v oblastech, kde je také endemická lidská viscerální leishmanióza (Ozbel et al., 2000).

Vektorem *L. infantum* ve Starém Světě jsou druhy flebotomů patřící do podrodu *Larrousius* např. *P. perniciosus*, *P. ariasi*, *P. neglectus* (Gramiccia a Gradoni, 2005).

Daldal et al. (1998 in Ok et al. 2002) se domnívají, že *P. syriacus* je vektorem *L. infantum* v západní části Černomořského regionu. Žádný promastigot však nebyl nalezen v chycených flebotomech (Ok et al., 2002). Volf (osobní sdělení) ovšem podotýká, že *P. syriacus* se v této oblasti nevyskytuje.

P. perfiliewi (patřící do podrodu *Larroussius*) je uváděn jako nejhojnější druh v Centrální Anatolii, kde byly zaznamenány sporadické případy viscerální leishmaniózy (Yagci et al., 1997 in Özcel et al., 1999).

6 Závěr

Leishmanióza je závažné onemocnění, jehož neléčená viscerální forma může vést až ke smrti. Kožní forma, pokud nedojde ke komplikacím, způsobuje doživotní jizvy, zejména na obličeji. Starší generace je na tyto jizvy zvyklá, ale zejména mladší generace těžko přijímá fakt doživotního zohyzdění (Gurel et al., 2002).

Toto onemocnění si zaslouhuje další zkoumání. Především jsou důležité další entomologické studie. Nejvíce je prozkoumaná flebotomí fauna v Sanliurfě, ale i další oblasti si zaslouhují podrobnější zkoumání. Dosud bylo nalezeno málo nakažených flebotomů, přičemž jejich nalezení by posloužilo k lepšímu porozumění epidemiologii leishmanióz.

Druh parazita byl určen pouze u malého počtu pacientů s diagnostikovanou leishmaniózou. Přitom vztah mezi druhem parazita a typem onemocnění není vždy jasný. Například u dvou případů viscerální leishmaniózy byl izolát identifikován jako *L. major* (Akman et al., 2000). Naopak z Turecka jsou zaznamenány případy kožní leishmaniózy, jejímž původcem je *L. infantum* (Svobodová, osobní sdělení). V některých zemích byla *L. tropica* zaznamenána jako visceralizující (Magill et al., 1993). Projevy onemocnění mohou ovlivnit různé faktory, včetně druhu přenašeče, kmene leishmanie a genotypu hostitele.

Věřím, že informace, které jsem nastudovala k sepsání této práce, budou přínosem k mé budoucí práci.

7 Citace

- Akman L., H. S. Z. Aksu, R. Q. Wang, S. Ozensoy, Y. Ozbel, Z. Alkan, M. A. Ozcel, G. Culha, K. Ozcan, S. Uzun, H. R. Memisoglu, K. P. Chang. Multi-site DNA polymorphism analyses of *Leishmania* isolates define their genotypes predicting clinical epidemiology of leishmaniasis in a specific region. *Journal of Eukaryotic Microbiology* 47: 545-554, 2000.
- Alptekin D., M. Kasap, U. Luleyap, H. Kasap, S. Aksoy, M. L. Wilson. Sandflies (Diptera: Psychodidae) associated with epidemic cutaneous leishmaniasis in Sanliurfa, Turkey. *Journal of Medical Entomology* 36: 277-281, 1999.
- Ashford R. W., S. Bettini. Ecology and epidemiology: Old World. In: *The Leishmaniases in Biology and Medicine*, W. Peters a R. Killick-Kendrick (Eds.), London: Academic Press, 1987, p. 366-424.
- Ertabaklar H., S. Oncu, S. Ertug. A new focus for cutaneous leishmaniasis in the West Coast of Turkey. *Tropical Doctor* 35: 189-189, 2005.
- Gramiccia M., L. Gradoni. The current status of zoonotic leishmaniases and approaches to disease control. *International Journal for Parasitology* 35: 1169-1180, 2005.
- Gramiccia M., S. Bettini, S. Yasarol. Isoenzyme characterization of *Leishmania* isolates from human cases of cutaneous leishmaniasis in Urfa, south-east Turkey. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene* 78: 568-568, 1984.
- Gurel M. S., M. Ulukanligil, and H. Ozbilge. Cutaneous leishmaniasis in Sanliurfa: epidemiologic and clinical features of the last four years (1997-2000). *International Journal of Dermatology* 41: 32-37, 2002.
- Killick-Kendrick R. The Biology and Control of Phlebotomine Sand Flies. *Clinics in Dermatology* 17: 279-289, 1999.

- Le Pont F., Y. Bayazit, M. Konyar, H. Demirhindi. Dermal leishmaniasis in the urban focus of Sanliurfa (Turkey). *Bulletin de la Société de Pathologie Exotique*. 89: 274-275, 1996.
- Magill A. J., M. Grogl, R. A Gasser, S. Wellington, C. N. Oster. Visceral infection caused by *Leishmania tropica* in veterans of operation desert storm. *New England Journal of Medicine* 328: 1383-1387, 1993.
- Mehlhorn H. (Ed.). Encyclopedic Reference of Parasitology: Biology, Structure, Function. Second Edition. *Springer*, 2001.
- Ok U. Z., I. C. Balcioglu, A. T. Ozkan, S. Ozensoy, Y. Ozbel. Leishmaniasis in Turkey. *Acta Tropica* 84: 43-48, 2002.
- Ozbel Y., L. Oskam, S. Ozensoy, N. Turgay, M. Z. Alkan, C. L. Jaffe, M. A. Ozcel. A survey on canine leishmaniasis in western Turkey by parasite, DNA and antibody detection assays. *Acta Tropica* 74: 1-6, 2000.
- Ozbel Y., N. Turgay, S. Ozensoy, A. Ozbilgin, M. Z. Alkan, M. A. Ozcel, C. L. Jaffe, L. Schnur, L. Oskam, P. Abranches. Epidemiology, diagnosis and control of leishmaniasis in the Mediterranean region. *Annals of Tropical Medicine and Parasitology*. 89: 89-93, 1995.
- Ozcel M. A., Y. Ozbel, S. Ozensoy, N. Turgay, N. Daldal, M. Z. Alkan. The Current Status of Leishmaniasis in Turkey. In: *Epidemiology and Control of Leishmaniasis in Central Eurasia*, Y. Matsumoto (Ed.), Tokyo: Int. Press Editing Centre Incorporation, 1999, p. 27-30.
- Ozensoy S., Y. Ozbel, N. Turgay, M. Z. Alkan, K. Gul, A. Gilman-Sachs, K. P. Chang, S. G. Reed, M. A. Ozcel. Serodiagnosis and epidemiology of visceral leishmaniasis in Turkey. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene* 59: 363-369, 1998.

- Savk E., N. Sendur, G. Karaman. Cutaneous leishmaniasis in Aydin, Turkey. *International Journal of Dermatology* 38: 949-950, 1999.
- Svobodova M., J. Sadlova, K. P. Chang, P. Volf. Short report: Distribution and feeding preference of the sand flies *Phlebotomus sergenti* and *P. papatasi* in a cutaneous leishmaniasis focus in Sanliurfa, Turkey. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene* 68: 6-9, 2003.
- Tanir G., A. T. Ozkan, E. Daglar. Pediatric visceral Leishmaniasis in Turkey. *Pediatrics International* 48: 66-69, 2006.
- Toprak S., N. Ozer. Sand fly species of Sanliurfa province in Turkey. *Medical and Veterinary Entomology* 19: 107-110, 2005.
- Uzun S., C. Uslular, A. Yucel, M. A. Acar, M. Ozpoyraz, H. R. Memisoglu. Cutaneous leishmaniasis: evaluation of 3074 cases in the Cukurova region of Turkey. *British Journal of Dermatology* 140: 347-350, 1999.
- Uzun S., M. Durdu, G. Culha, et al. Clinical features, epidemiology, and efficacy and safety of intralesional antimony treatment of cutaneous leishmaniasis: Recent experience in Turkey. *Journal of Parasitology* 90: 853-859, 2004.
- Vokurka M., J. Hugo a kolektiv. Velký lékařský slovník. 3. vydání. *Maxdorf – Jessenius*, Praha 2003.
- Volf P., Y. Ozbel, F. Akkafa, M. Svobodova, J. Votypka, K. P. Chang. Sand flies (Diptera: Phlebotominae) in Sanliurfa, Turkey: Relationship of *Phlebotomus sergenti* with the epidemic of anthroponotic cutaneous leishmaniasis. *Journal of Medical Entomology*. 39: 12-15, 2002.