

ZONGULDAK'TA ERİŞKİN VİSERAL LEİŞMANİYAZ OLGUSU

AN ADULT CASE OF VISCERAL LEISHMANIASIS IN A PROVINCE OF BLACK-SEA REGION, TURKEY

Nefise ÖZTOPRAK¹, Hande AYDEMİR¹, Nihal PİŞKİN¹, Ayşegül SEREMET KESKİN¹, Mehmet ARASLI², Ayla GÖKMEN³, Güven ÇELEBİ¹, Aslıhan KÜLEKÇİ UÇUR⁴, Ayşegül TAYLAN ÖZKAN⁵

¹ Zonguldak Karaelmas Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı, Zonguldak (nefiseoztoprak@yahoo.com).

² Zonguldak Karaelmas Üniversitesi Tıp Fakültesi, Immünoloji Anabilim Dalı, Zonguldak.

³ Zonguldak Karaelmas Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Anabilim Dalı, Zonguldak.

⁴ Zonguldak İl Sağlık Müdürlüğü, Bulaşıcı Hastalıklar Şubesi, Zonguldak.

⁵ Refik Saydam Hıfzıssıhha Merkezi Başkanlığı, Parazitoloji Laboratuvarı, Ankara.

ÖZET

Viseral leişmaniyaz (Visceral leishmaniasis, VL), *Leishmania* protozoonunun neden olduğu, tüm dünyada ve Akdeniz bölgesindeki pek çok ülkede yaygın görülen kronik bir hastalıktır. Vektör olan tatarcık sineği (*Phlebotomus*) ile bulaşan enfeksiyonun inkübasyon süresi uzun olup başlangıcı sinsidir. Daha ziyade çocuk yaş grubunda görülen VL, tedavi edilmediği takdirde ölümcül seyretmektedir. Bu raporda, Zonguldak'ta saptanan ilk erişkin VL olgusu olan 31 yaşında bir erkek hasta sunulmaktadır. Hastanemize iki aydır devam eden yüksek ateş, üşüme/titrete, terleme ve kilo kaybı şikayetleri ile başvuran hastanın hikayesinde, son 6 ayda il dışına seyahat öyküsü, sinek/böcek ısırma öyküsü yoktur. Ancak kömür madenlerinde çalıştığı öğrenilen hastadan, çalıştığı madenlerin içinde ve çevresinde tatarcıkların olduğu ve bunlar tarafından sokulmuş olabileceği bilgisi alınmıştır. Hastanın fizik muayenesinde, ateşi 39.2°C olup hepatosplenomegalisi mevcuttur. Laboratuvar incelemelerinde anemi, lökopeni, hipoalbuminemi ve hipergamaglobulinemi varlığı tespit edilmiş; eritrosit sedimentasyon hızı 62 mm/saat, C-reaktif protein düzeyi 113 mg/L, karaciğer enzimleri (alanin aminotransferaz, aspartat aminotransferaz) ise normalden 2-5 kat yüksek olarak belirlenmiştir. Ultrasonografi ve bilgisayarlı tomografide hepatosplenomegali dışında patolojik bir bulgu saptanmamıştır. Hasta, ayırıcı tanı amacıyla benzer semptomlar veren enfeksiyonlar, kanser ve kollajen doku hastalıkları açısından irdelenmiş ve herhangi bir sonuç alınamamıştır. Kemik iliği aspirasyonunda hiperselüler kemik iliği tespit edilmiş ve VL ön tanısı ile hastanın kemik iliği yaymaları, NNN besiyerine ekilmiş kemik iliği örnekleri ve serumu, Refik Saydam Hıfzıssıhha Merkezi Başkanlığı (RSHMB) Parazitoloji Laboratuvarına gönderilmiştir. Hastaya VL tanısı; "in-house" IFAT testi ile *Leishmania* IgG titresinin 1/512 bulunması, rK39 Dipstick (InBios, ABD) testinin pozitif olması ve kemik iliği yaymalarında amastigot formunda *Leishmania* parazitlerinin görülmesi üzerine konulmuş; ayrıca, kemik iliği örneklerinin ekildiği NNN besiyerinde 7. günde parazitin hareketli promastigot formları belirlenmiştir. Hastaya, ilk olarak 5-değerli antimon bileşiği [glucantime 1 x 10 mg/kg/gün intramusküler (IM)] başlanmış, ancak yan etkiler nedeniyle

tedavi aynı gün lipozomal amfoterisin B'ye (3 mg/kg/gün) değiştirilmiştir. Bu tedavi ile hasta sekel kalmaksızın iyileşmiştir. Sonuç olarak, uzun süreli ateş, hepatosplenomegali ve pansitopenisi olan erişkin yaştaki hastalarda ayırıcı tanıda VL akılda tutulmalıdır.

Anahtar sözcükler: Viseral leşmaniya, *Leishmania*, tanı, Türkiye.

ABSTRACT

Visceral leishmaniasis (VL) which is a chronic disease caused by the protozoon, *Leishmania*, occurs widely worldwide and it is widespread in most of the countries in the Mediterranean basin. The infection which is transmitted by a sandfly (*Phlebotomus*) vector, has a prolonged incubation period and insidious onset. VL generally affects children and may be fatal if not treated. In this report, a 31 years old male patient, who was the first adult VL case from Zonguldak (a province located at western Black-Sea region of Turkey) was presented. He was admitted to the hospital with two-months history of fever, chills, sweating and weight loss. There was no history of travel outside the city nor insect bites, however, he indicated that there would be unnoticed sandfly bites since sandflies were very common in the coal mines he worked. His physical examination revealed body temperature of 39.2°C and hepatosplenomegaly, while laboratory findings yielded anemia, leucopenia, hypoalbuminemia and hypergammaglobulinemia. Erythrocyte sedimentation rate was 62 mm/h, C-reactive protein was 113 mg/L and liver transaminases were 2 to 5 folds higher than the reference values. The only pathological finding was hepatosplenomegaly in the abdominal ultrasound and computerized tomography. He was further examined to rule out infections with similar signs and symptoms, connective tissue diseases and malignancies and all were found negative. Hypercellular bone marrow were detected in the aspiration material. Bone marrow smears, bone marrow samples inoculated in NNN medium and serum samples of the patient were sent to the reference parasitology laboratory of Refik Saydam National Public Health Agency for evaluation in terms of VL. The diagnosis was confirmed by the detection of *Leishmania* IgG titer as 1/512 with in-house indirect immunofluorescence antibody test, by positive rK39 Dipstick (InBios, USA) test and by the observation of *Leishmania* amastigote forms in the bone marrow smears. Bone marrow culture in NNN medium also revealed positive result by the determination of *Leishmania* promastigote forms on the 7th day. The treatment was initiated by pentavalent antimony [glucantime 1 x 10 mg/kg/day intramuscular (IM)] however, due to severe adverse effects it has switched to liposomal amphotericin B (3 mg/kg/day). The patient completely recovered without complication. In conclusion VL should be considered in the differential diagnosis of patients, even adults, with persistent fever, hepatosplenomegaly and pancytopenia, in endemic countries such as Turkey.

Key words: Visceral leishmaniasis, *Leishmania*, diagnosis, Turkey.

GİRİŞ

İç organ leşmaniyası (Visceral leishmaniasis, VL; kala-azar), tatarcık sineği (*Phlebotomus*) tarafından bulaştırılan, retiküloendotelial sistemi tutan zorunlu hücre içi bir protozoal enfeksiyondur¹. Ülkemizde en sık rastlanan etken *Leishmania infantum*, rezervuar ise köpeklerdir². VL dünya genelinde en sık Bangladeş, Hindistan, Nepal, Sudan, Etiyopya ve Brezilya'da görülmektedir. Özellikle HIV/AIDS hastaları gibi immün sistem yetmezliği olan hastalarda fırsatçı enfeksiyonlara yol açması nedeniyle son yıllarda tüm dünyada önemli bir sorun haline almıştır¹. Daha ziyade çocuk yaş grubunda görülen bu hastalık sinsi başlar, inkübasyon süresi uzundur (2-6 ay) ve tedavi edilmezse ölümcül seyreder^{1,3,4}. Sistemik bir hastalık olan VL'de en sık rastlanan semptomlar; halsizlik, ateş yüksekliği, solukluk, kilo kaybı ve karın şişliğidir. En sık saptanan bulgular ise hepatosplenomegali, pansitopeni ve hipergammaglobulinemidir⁵.

Hastalığın kesin tanısı kemik iliği, dalak, karaciğer veya lenf nodüllerinden alınan örneklerden yapılan yayma preparatlarda parazitin amastigot formlarının gösterilmesi veya bu dokulardan elde edilen materyallerin steril şartlarda ekildiği NNN (Novy-MacNeal-Nicolle) besiyerinde promastigot formlarının üretilmesi ile konmaktadır. %10 fetal sığır serumu içeren Schneider's Drosophila medium, RPMI-1640 gibi besiyerleri de kültür için kullanılabilir. Günümüzde VL'nin tanısında serolojik yöntemler de oldukça yaygın olarak kullanılmaktadır. Enzim immunoassay (ELISA), indirekt immüno floresan antikor testi (IFAT), direkt aglütinasyon testi (DAT) ve rekombinant K39 antijeninin kullanıldığı immünokromatografik (rK39 dipstick) hızlı tanı yöntemleri, gerek ülkemizde gerekse yurt dışında leishmaniyaz tanısında sıklıkla tercih edilmektedir. Son zamanlarda moleküler yöntemlerden de yararlanılmakta olup, özellikle polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) ve restriksiyon fragment uzunluk polimorfizmi (RFLP) yöntemlerinin kombinasyonu ile hastalığın epidemiyolojik özellikleri ortaya konulmaktadır^{1,2,6-8}.

Ülkemizde VL tedavisinde ilk seçenek ilaç antimon bileşikleridir; ancak bu ilaçlara karşı direnç ve sık yan etki gelişmesi nedeniyle son yıllarda amfoterisin B daha çok tercih edilmektedir. Bu raporda, ateş, üşüme, titreme ve kilo kaybı şikayetleri ile kliniğimize başvuran; kemik iliği yaymasında amastigotların görülmesi, IFAT ve dipstick testi pozitifliği ve NNN besiyerinde parazitin üretilmesi ile VL tanısı konulan ve amfoterisin B ile tedavi edilen erişkin bir olgu sunulmaktadır.

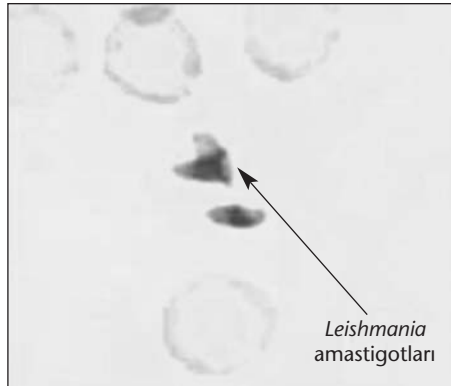
OLGU SUNUMU

Otuz bir yaşında Zonguldak'lı erkek hasta iki aydır devam eden ateş, üşüme, titreme, halsizlik, kilo kaybı, gece terlemesi ve karında şişlik şikayetleri ile kliniğimize başvurdu. Son iki ayda yaklaşık 5 kg kilo kaybı vardı. Bilinen sistemik bir hastalığı veya sürekli kullandığı bir ilaç yoktu. Hastanın Zonguldak'ta kaçak kömür madenlerinde çalışma öyküsü olup, son altı ayda il dışına seyahat öyküsü, böcek veya sinek ısırması öyküsü yoktu. Hastanın yapılan ayrıntılı sorgulamasında, çalıştığı madenlerin içinde ve çevresinde tatarcıkların olduğu ve bunlar tarafından sokulmuş olabileceği bilgisi alındı. Hasta bu şikayetler ile birçok doktora başvurmuş ve üç hafta süreyle ismini bilmediği antibiyotik tedavileri kullanmıştı. Başvurusunda yapılan fizik muayenesinde genel durumu iyi, bilinci açık, cilt ve mukozalar soluktu; ateş 39.2°C, nabız 84/dakika kan basıncı 120/80 mmHg idi. Hepatomegali ve ağrısız, yumuşak kıvamda masif splenomegali mevcuttu. Laboratuvar incelemesinde; hemoglobin 10.3 g/dl, beyaz küre 1700/mm³, trombosit 184.000/mm³, MCV (Mean Corpuscular Volume) 70 ve retikülosit %1.5 olarak saptandı. Periferik kan yaymasında %64 polimorfonükleer lökosit, %25 lenfosit, %7 monosit %3 eozinofil ve %1 bazofil görüldü. Eritrositler hipokromik olup, *Plasmodium* görülmedi. Eritrosit sedimentasyon hızı 62 mm/saat, C-reaktif protein (CRP) 113 mg/L olarak tespit edildi. Biyokimyasal incelemede; albumin 3 g/dl (N: 3.4-5.4), aspartat aminotransferaz 193 UI/L (N: 15-40), alanin aminotransferaz 198 UI/L (N:10-40), gamaglutamil transferaz 108 U/L (N: 10-66), total IgG 24.6 g/l (N: 7-16); protein elektroforezinde albumin 36.04 (%55-65), alfa-1 globulin 7.64 (%2.2-4.6) ve gamaglobulin 36.4 (%11.5-

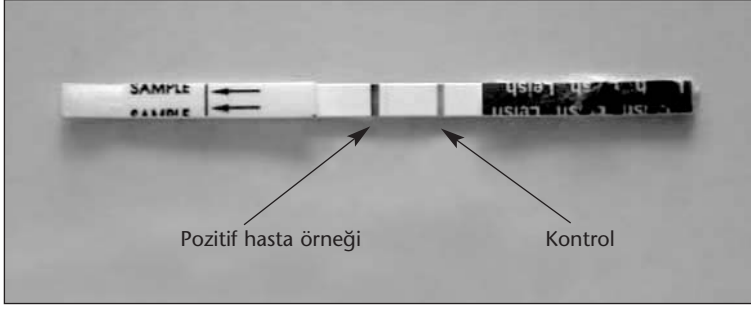
18.6) olarak saptandı. Diğer biyokimyasal parametreler normal sınırlardaydı. Batın ultrasonografisi incelemesinde, dalak 195 mm ve karaciğer 191 mm ile normalden büyük olarak izlendi. Batın bilgisayarlı tomografi incelemesinde ise hepatosplenomegali dışında bir patoloji saptanmadı.

Hastanın uzun süreli yüksek ateşinin olması, hepatosplenomegalinin yanı sıra anemi, lökopeni, hipoalbuminemi ve hipergamaglobulinemi gibi bulguları olması nedeniyle ayırıcı tanıda sıtma, tifo, miliyer tüberküloz, şistozomiyaz, bruselloz, enfeksiyöz mononükleoz, leişmaniyaz, lenfoma, lösemi, kollajen doku hastalıkları ve enfektif endokardit düşünülmektedir. Gerekli incelemeler yapıldı. Direkt Coombs testi pozitif. Brucella serum aglütinasyon testi, Gruber Widal testi, Toxoplasma IgM, CMV IgM, anti-HIV ve EBV VCA IgM ve IgG negatif. Ekokardiyografik incelemesi normaldi. Kollajen doku hastalığı göstergeleri ve viral hepatit göstergeleri negatifti. Alınan kan ve idrar kültürlerinde herhangi bir üreme olmadı.

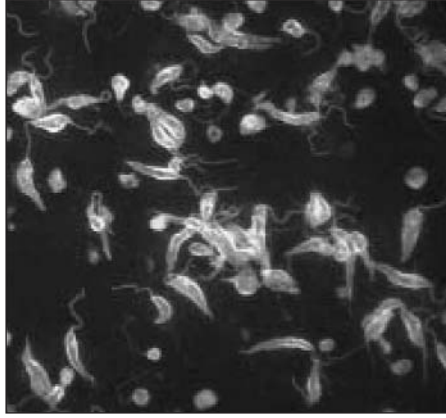
Kemik iliği aspirasyonunda hiperselüler kemik iliği tespit edildi; atipik hücre infiltrasyonu saptanmadı. Kemik iliği akım sitometrisi analizinde CD4/CD8 oranının düştüğü izlendi. Hastanın IgG düzeyinin yüksek olması nedeniyle ek olarak multipl miyelom paneli de çalışıldı; ancak bu hücrelerin, öncül plazma hücreleri olduğu anlaşıldı. Periferik kan akım sitometrik analizinde, T lenfositlerin oranının hafif derecede arttığı ve CD4/CD8 oranının 1.1'e düştüğü belirlendi. T lenfositlerin %6.7'si aktivasyon belirteci olan HLA DR pozitif, CD8 T lenfositlerinin %40'ı sitotoksik, %60'ı süpresör karakterdeydi. VL ön tanısı ile hastanın kemik iliği yaymaları, NNN besiyerine ekilmiş kemik iliği örnekleri ve serumu Refik Saydam Hıfzısıhha Merkezi Başkanlığı (RSHMB) Parazitoloji Laboratuvarına gönderildi. Hastaya VL tanısı; RSHMB tarafından gerçekleştirilen "in-house" IFAT testi ile *Leishmania* IgG titresinin 1/512 bulunması, rK39 Dipstick (In-Bios, ABD) testinin pozitif olması ve kemik iliği yaymalarında amastigot formunda *Leishmania* parazitlerinin görülmesi üzerine konuldu (Resim 1-3). Kemik iliği örneklerinin steril olarak ekildiği NNN besiyeri gün aşırı kontrol edildi ve 7. günde parazitin hareketli promastigot formları belirlendi (Resim 4).



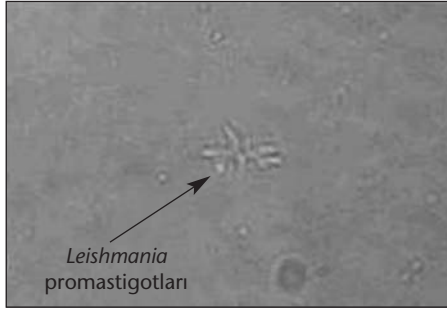
Resim 1. Yayma preparatta Giemsa ile boyanmış *Leishmania* amastigotları (X100).



Resim 2. Hasta örneğinin dipstik testi sonucu.



Resim 3. Leishmania IFAT ile saptanan antikor pozitifliği (X100).



Resim 4. NNN besiyerinde üreyen küme halindeki Leishmania promastigotları (X40).

Hastaya 5 değerlikli antimon bileşiği (glucantime 1 x 10 mg/kg/gün IM) başlandı. Aynı gün şiddetli göğüs ağrısı ve öksürük gelişmesi nedeniyle tedavisi kesildi ve lipozomal amfoterisin B 3 mg/kg/gün dozunda 0, 1, 2, 3, 4, 14 ve 21. günlerde uygulandı. Tedavinin 5. gününde fizik muayenede karaciğer normal boyutlarına gerilemiş, dalak ise küçülmüştü. Tedavinin 14. gününde hepatosplenomegali ve pansitopeni bulguları düzel-

di. Hastanın, tedavi sonrası 1, 3 ve 6. ayda yapılan kontrollerinde herhangi bir komplikasyon tespit edilmedi. Dipstik testi negatifleşti, IFAT ise tedrici olarak düştü ve 6. ayın sonunda 1/64 sınır değere geriledi. Hasta sekel kalmadan iyileşerek taburcu edildi.

TARTIŞMA

Ülkemizde VL insidansı tam olarak bilinmemekle birlikte, sporadik olgular çoğunlukla Ege, Akdeniz ve İç Anadolu bölgelerinde görülmektedir^{2,6}. Ok ve arkadaşlarının² çalışmasında, 1997-2000 yılları arasında ülkemizde bildirilen VL olgularının %8.5'i Ege, %18.6'sı Akdeniz bölgesinde iken sadece %3.1'i Karadeniz bölgesinde saptanmıştır. Enfeksiyonun daha ziyade Ege ve Akdeniz bölgelerinde görülmesi; kışların ılık ve yağışlı, yazların ise sıcak ve yağışsız geçmesine ve nem oranının yüksek olmasına bağlanmaktadır².

VL, erişkin yaş grubunda nadir görülür ve bu olgular çoğunlukla HIV koenfeksiyonu şeklindedir⁹. Ülkemizdeki olgular sporadik olarak görülmekte ve genellikle olgu bildirimleri şeklinde rapor edilmektedir^{3,4,10,11}. Bu raporda sunulan olgu, Batı Karadeniz bölgesinde yer alan Zonguldak'tan bildirilen ilk erişkin VL olgusu olması açısından önem taşımaktadır. Olgumuzda anti-HIV pozitifliği tespit edilmemiş olmakla birlikte, kaçak maddelerde kötü koşullarda çalışma öyküsü mevcuttur. Hastamızda saptanan uzun süreli yüksek ateş, halsizlik, kilo kaybı, solukluk, hepatosplenomegali, anemi, lökopeni, hipotalbuminemi ve hipergamaglobulinemi gibi bulgular, sıtma, tifo, miliyer tüberküloz, şistozomiyaz, bruselloz, enfeksiyöz mononükleoz, leşşmaniyaz, enfektif endokardit, lenfoma ve lösemi gibi pek çok hastalıkta görülebilir^{1,10}.

VL tanısında en duyarlı yöntemler, kemik iliği aspiratından yapılan kültürde parazitin üretilmesi veya PCR gibi moleküler yöntemlerle parazit DNA'sının saptanmasıdır^{1,7}. Kemik iliği, dalak veya lenf nodu aspiratlarında amastigotların görülmesi, yüksek özgüllükte olmasına rağmen, duyarlılığı, alındığı dokuya göre değişiklik gösteren (%53-99) bir yöntemdir¹. Kemik iliğinde parazitin görölme olasılığının %50-85 arasında olduğu bildirilmiştir⁶. Tanıda en sık kullanılan serolojik yöntemler arasında IFAT ve rK39 dipstik testleri bulunmaktadır^{1,2,6}. Dipstik yönteminin duyarlılığı %100, özgüllüğü ise %93-98 olarak bildirilmektedir^{8,10}. Olgumuzda VL tanısı, referans merkez olan RSHMB Parazitoloji Laboratuvarı tarafından parazitin kemik iliği yaymalarında görülmesi, NNN besiyerinde üretilmesi, rK39 dipstik ve IFAT testlerinin pozitifliği ile konulmuştur.

Üç olgunun tespit edilmesinin ardından, 1998 yılında Daldal ve arkadaşlarının Karabük ve yöresinde yaptıkları bir çalışmada, toplanan 123 tatarcığın tamamının *Phlebotomus m. syriacus*, olarak tanımlandığı ve yüksek rakımlı kayalık alanlarda bulunan bu parazitin VL'nin olası vektörü olabileceği bildirilmiştir. Hastamızda, herhangi bir böcek veya sinek sokma öyküsü bulunmamasına karşın, ayrıntılı sorgulamasında, çalıştığı maddelerin içinde ve çevresinde tatarcıkların olduğu ve bunlar tarafından sokulmuş olabileceği bilgisi alınmıştır.

Avrupa ve Amerika'da VL için en etkili ve ilk seçenek ilaç olarak liposomal amfoterisin B (Lamp-B) önerilmektedir^{1,12}. Lamp-B preparatlarının dalak ve karaciğerde yarılanma

ömrü 2 hafta olduğu için tedavi protokollerinde aralıklı kullanım önerilmektedir^{3,13}. *L.donovani* ile enfekte farelerde yapılan bir çalışmada, LAmp-B, klasik amfoterisin B'ye göre beş kat daha etkili bulunmuştur¹³. LAmp-B, maliyeti yüksek bir ilaç olmasına rağmen hastanede yatış süresini kısaltması ve yan etkilerinin daha az olması nedeniyle ilaç maliyetinin karşılanabileceği bildirilmiştir¹⁴. Ülkemizde VL için ilk tedavi seçeneği pentavalan antimon bileşikleridir [sodium stibogluconate (Pentostam) veya meglumine antimoniate (Glucantime)]. Pentavalan bileşiklerinin dezavantajları arasında, hastaların en az 3 hafta süreyle hastanede yatarak tedavi almalarını gerektirmesi ile miyalji, öksürük, kusma, renal ve kardiyak yan etkileri sayılabilir¹⁵. Olgumuzun tedavisinde kullanılan glukantim, ilk doz uygulama sonrasında yan etkilerin gelişmesi nedeniyle kesilmiş ve tedaviye LAmp-B ile devam edilmiştir. Bu tedavi sırasında herhangi bir yan etki gözlenmemiş ve olgu sekel gelişmeksizin iyileşmiştir. Sonuç olarak, altta immünyetmezlik durumu olmaksızın VL gelişen erişkin yaşta bir olgu olması açısından olgumuz dikkat çekici bulunarak sunulmuştur.

KAYNAKLAR

1. Chappuis F, Sundar S, Hailu A, et al. Visceral leishmaniasis: what are the needs for diagnosis, treatment and control? Nat Rev Microbiol 2007; 5: 873-82.
2. Ok UZ, Balcioglu IC, Ozkan AT, Ozensoy S, Ozbek Y. Leishmaniasis in Turkey. Acta Tropica 2002; 84: 43-8.
3. Güneş AM, Sevinir B, Baytan B, Günay Ü, Aynacı DÇ. Kala-azar ve lipozomal amfoterisin B ile tedavi. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Derg 2004; 47: 103-6.
4. Meric M, Aydoğan A, Sarper N, Arisoy ES. A sporadic case of visceral leishmaniasis from Kocaeli, Turkey. AP-MIS 2006; 114: 818-20.
5. Büyükaşık Y, İleri NS, Haznedaroğlu IC, Demiroğlu H, Dündar S. Fever, hepatosplenomegaly and pancytopenia in a patient living in the Mediterranean region. Postgrad Med J 1998; 74: 237-9.
6. Özensoy S, Ozbek Y, Turgay N, et al. Serodiagnosis and epidemiology of visceral leishmaniasis in Turkey. Am J Trop Med Hyg 1998; 59: 363-9.
7. Reithinger R, Dujardin JC. Molecular diagnosis of leishmaniasis: current status and future applications. J Clin Microbiol 2007; 45: 21-5.
8. Sundar S, Pai K, Sahu M, Kumar V, Murray HW. Immunochromatographic strip-test detection of anti-K39 antibody in Indian visceral leishmaniasis. Ann Trop Med Parasitol 2002; 96: 19-23.
9. Ozkan AT, Yalçinkaya T, Kiliç S, Babür C, Schallig HD. Investigation of *Leishmania infantum* seropositivity in HIV/AIDS patients. Mikrobiyol Bul 2008; 42: 113-7.
10. Bay A, Doğan M, Açıkgöz M, Okur M, Öner AF. Endemik bölge dışında (Patnos) görülen bir Kala-azar olgusu. Van Tıp Dergisi 2005; 12: 252-4.
11. Köse Ş, Özensoy S, Korkmaz M, Özbek Y. Visceral leishmaniasis: a rarely diagnosed adult case in Turkey. Türkiye Parazitoloji Derg 2005; 29: 1-2.
12. Daldal N, Ozbek Y, Babaoglu A, et al. *Phlebotomus major syriacus*: a possible vector of visceral leishmaniasis in Western Black Sea Region of Turkey. J Egypt Soc Parasitol 1998; 28: 271-5.
13. Brogden RN, Goa KL, Coukell AJ. Amphotericin-B colloidal dispersion. A review of its use against systemic fungal infections and visceral leishmaniasis. Drugs 1998; 56: 365-83.
14. Davidson RN, Di Martino L, Gradoni L, et al. Liposomal amphotericin B (AmBisome) in Mediterranean visceral leishmaniasis: a multi-centre trial. Q J Med 1994; 87: 75-81.
15. Smith OP, Hann IM, Cox H, Novelli V. Visceral leishmaniasis: rapid response to ambisome treatment. Arch Dis Child 1995; 73: 157-9.