



УНИВЕРЗИТЕТ У НИШУ
МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ



Сања П. Меденица

**ЕПИДЕМИОЛОШКО-ЕКОЛОШКЕ
КАРАКТЕРИСТИКЕ ЛАЈШМАНИОЗЕ
У ЦРНОЈ ГОРИ**

ДОКТОРСКА ДИСЕРТАЦИЈА

Ниш, 2016



UNIVERSITY OF NIŠ
FACULTY OF MEDICINE



Sanja P. Medenica

**EPIDEMIOLOGICAL AND ECOLOGICAL
CHARACTERISTICS OF LEISHMANIOSIS
IN MONTENEGRO**

DOCTORAL DISSERTATION

Niš, 2016

Подаци о докторској дисертацији

Ментор: Проф. др Наташа Миладиновић Тасић,
лекар специјалиста микробиологије са паразитологијом,
Универзитет у Нишу, Медицински факултет

Наслов: Епидемиолошко-еколошке карактеристике лајшманиозе у Црној Гори

Лајшманиоза припада групи запостављених тропских болести са различитим клиничким спектром и великим епидемиолошким различитостима. Циљ истраживања био је одређивање еколошко-епидемиолошких карактеристика лајшманиозе у Црној Гори. Као извор података коришћене су пријавне картице оболелих/умрлих, епидемиолошке анкете, медицинска документација, резултати микробиолошке дијагностике, публиковани подаци здравствених, ветеринарских и других установа. За обраду података коришћене су стандардне статистичке методе. У периоду од 1945. до 2014. године у Црној Гори регистровано је 165 оболелих особа од лајшманиозе од којих је 6 умрло. Доминирао је висцерални облик код 164 (99%). Ова паразитоза је регистрована у 14 општина са највећим бројем оболелих у Подгорици (52) и Бару (46). Просечна стопа инциденције износила је 0,45/100000. За државу у целини (1945–1981. године) евидентиран је тренд значајног опадања броја оболелих за 3,1% годишње, док је у периоду од 1981. до 2014. године евидентиран тренд значајног повећања броја оболелих за 4,0% годишње. Деца предшколског и школског узраста чинила су 79,14% укупног броја оболелих. Утврђена је повезаност броја оболелих од лајшманиозе са просечним годишњим вредностима метеоролошких фактора у целој земљи. Регистрована је позитивна корелација броја оболелих и атмосферске температуре за један степен (°C) на годишњем нивоу у све три области. Повећањем температуре за 1°C утврђено је повећање броја оболелих за 0,150, док је пораст влажности ваздуха за 1% значајно повезан са повећањем броја оболелих у јужној и планинској области, односно са смањењем броја оболелих у централној области Црне Горе. Повећање падавина за 1 мм такође је повезано са повећањем броја оболелих од лајшманиозе у све три области. И поред најновијих достигнућа у разумевању имунологије и молекуларне биологије лајшманиозе још увек нема адекватне имунопрофилактике. Превентивне и противеписидемијске мере предузимају се у односу на уништавање преносилаца, откривању, лечењу оболелих и лечењу и уништавању анималних резервоара уз стално праћење инциденције лајшманиозе и параметара који утичу на појаву ове паразитозе.

Научна област: B007 Медицина (човек и кичмењаци)
Научна дисциплина: B680 Јавно здравље, епидемиологија

Кључне речи: Лајшманиоза, епидемиологија, климатске промене, Црна Гора

УДК: 616.993.161 - 036.22 (497.16) (043.3)

CERIF класификација:	B007 – B680
Тип лиценце Креативне заједнице:	CC BY – NC - ND

Data on Doctoral Dissertation

Doctoral Supervisor:	Prof. Nataša Tasić-Miladinović, MD, PhD, Specialist of Microbiology and Parasitology, University of Niš, Faculty of Medicine
Title:	Epidemiological and ecological characteristics of Leishmaniosis in Montenegro
Abstract:	Leishmaniasis belongs to the group of neglected diseases with diverse clinical spectrum and large epidemiological differences. The objective of this study was to determine the ecological and epidemiological characteristics of Leishmaniasis in Montenegro. As source of data, the filing cards sick/deceased, epidemiological surveys, medical records, results of microbiological diagnostics, data published by medical, veterinary and other institutions were used. For data procession, standard statistical methods were conducted. During the period 1945–2014, there were 165 affected individuals from Leishmaniasis registered in Montenegro (6 died). The Visceral form dominated in 164 (99%) cases. This parasitosis is registered in 14 municipalities with the highest number of patients in Podgorica (52) and Bar (46). The average incidence rate was 0.45/100.000. For the whole country (1945–1981) trend of significant decline in number of cases by 3.1% annually was recorded, while during 1981-2014 trend of significant increase in number of cases by 4.0% per year was recorded. Pre-school and school age children accounted 79.14% of the total number of cases. A positive correlation between the number of patients and 1°C increase of temperature (on annual basis in all three areas) was registered (the number of patients increased 0,150); on the other hand increase in humidity of 1% significantly associated with increase in number of cases in southern and mountainous area, but with decrease in number of cases in the central region of Montenegro. The increase in rainfall for 1 mm was also associated with increase in number of cases of Leishmaniasis in all three areas. Despite the progress in understanding of immunology and molecular biology of the Leishmaniasis, still there is no adequate immunoprophylaxis. Preventive measures and controls are undertaken regarding the destruction of the disease carriers, detection and treatment of patients and treatment and disposal of animal reservoirs with constant monitoring of the incidence of Leishmaniasis, and the parameters that influence on the occurrence of the parasitosis.
Scientific Field:	B007 Medicine (human and vertebrates)
Scientific Discipline:	B680 Public health, epidemiology
Key Words:	Leishmaniosis, epidemiology, climate change, Montenegro
UDC:	616.993.161 - 036.22 (497.16) (043.3)

CERIF
Classification: B007 – B680

Creative
Commons
License Type: **CC BY – NC – ND**

САДРЖАЈ

1. УВОД	1
1.1. Таксономија паразита	3
1.2. Медицински значај хумане лајшманиозе	6
1.2.1. Начин преноса инфекције	7
1.2.2. Животни циклус паразита и патогенеза инфекције	13
1.2.3. Клинички синдроми лајшманиозе	16
1.2.3.1. Кожни облик болести	16
1.2.3.2. Мукокутани (кожнослузокожни) облик болести	19
1.2.3.3. Висцерални облик лајшманиозе	20
1.2.3.4. Рецидивантна лајшманиоза	23
1.2.3.5. Пост-кала-азар дермална лајшманиоза	23
1.2.4. Лабораторијска дијагноза лајшманиозе	24
1.2.5. Лечење лајшманиозе и прогноза болести	27
1.3. Епидемиологија лајшманиозе	33
1.4. Еколошки аспект лајшманиозе	38
1.4.1. Екоепидемиолошке карактеристике појединих нозогеографских ентитета	41
1.5. Превенција и сузбијање хумане лајшманиозе	46
1.6. Значај лајшманиозе у ветеринарској медицини	51
1.6.1. Дијагностика лајшманиозе код паса	52
1.6.2. Лечење лајшманиозе паса	54
1.6.3. Превенција и сузбијање лајшманиозе паса	55
2. НАУЧНА ХИПОТЕЗА	57
3. ЦИЉЕВИ ИСТРАЖИВАЊА	58
4. МАТЕРИЈАЛ И МЕТОДЕ	59
5. РЕЗУЛТАТИ	62
5.1. Тестирање хипотезе	62
5.2. Епидемиолошка истраживања	62
5.3. Утицај климатских фактора (температуре, влажности ваздуха и падавина) на оболевање од лајшманиозе	76
5.4. Праћење резервоара инфекције	87

6. ДИСКУСИЈА.....	88
7. ЗАКЉУЧАК	117
8. ЛИТЕРАТУРА.....	121
Биографија аутора	145

1. УВОД

Археолошка истраживања су континуирано доприносила истраживању порекла лајшманиозе/лајшманиазе/лишмениозе. Ова паразитоза је приказивана на сликама, папирусима, статуама, керамици и мумифицираним људима [1]. Сlike кожних лезија и деформације људских лица су пронађене у археолошким налазиштима из првог века нове ере (после Христа) на територијама окупираним од стране пред Инка, цивилизације у Перуу и Еквадору [2]. Обољења изазвана лајшманијама била су позната и у доба Инка у 15. и 16. веку. Шпански освајачи ових подручја запазили су улцерозне промене на кожи пољопривредника на Андима које су назвали „обољење Анда” (engl. *Andean sickness*). Касније су промене на носу и устима називали „бела лепра”, због сличности са лезијама које се срећу код оболелих од лепре. У Старом Свету, индуски лекар је употребио санскритски термин „кала азар”, што значи „црна болест”. Обољење је касније означено као висцерална лајшманиоза (ВЛ) [3].

Међутим, све до открића проузроковача, наведена обољења нису сматрана озбиљним проблемом људског здравља јер су била ретка, а нису ни постојале јасна објашњења и сазнања за ову групу обољења. Тек почетком прошлог века (1901. године), William Leishman је открио паразите у слезини пацијента који је умро од тзв. „дум-дум грознице” (названа по истоименом граду у близини Калкуте). Leishman је сматрао да се ради о трипанозомијази. Готово у исто време, 1903. године, у Мадрасу, Charles Donovan је описао проузроковача обољења, као потпуно нову врсту. Нешто касније, Роналд Рос је установио да се ради о узрочнику обољења кала-азар и назвао га *Leishmania donovani* (*L. donovani*), у част научника који су га открили, док је род означен као лајшманија (*Leishmania*) [3].

Резервоар инфекције – пас је установљен од стране Charle Nicolle 1908, док су векторе, хематофагне инсекте рода *Phlebotomus* открила браћа Сергент, 1904. године [4, 5].

Историјски докази употпуњени истраживањима фосилних остатака, као и истраживањима у области биогеографије, ентомологије, екологије и последњих година молекуларним истраживањима, говоре у прилог постојања лајшманиозе, болести која је погођала људе и друге сисаре током свих ових векова у тропским и суптропским регијама планете [2, 6]. Методе савремене молекуларне биологије и генетска истраживања допринела су откривању нових врста лајшманије и употпуњавање систематике, док је

напредак у савременој дијагностици лајшманиозе омогућио бржу и поузданију дијагностику болести. Такође су много боље сагледани имунски аспекти обољења, као и међусобни односи паразит – домаћин [7].

Лајшманиоза се дефинише као спектар болести узрокован врстама протозоа из рода *Leishmania* [8]. Врсте овога рода су обавезни интрацелуларни паразити, који узрокује више клиничких манифестација, од локализованих самозарастајућих улцерација на кожи и слузницама, до системске смртоносне болести [9]. Разне животиње су природни резервоари инфекције, укључују домаће и дивље псе, глодаре, лисице, вукове, чагљеве, шакале, ракуне, лењивце, као и глодаре попут штапора и мишева [10].

Болест међу животињама и са животиња на људе преносе ситни комарци из рода *Phlebotomus* и/или *Lutzomyia* (врсте распрострањене у Америци) па се обољење чешће јавља у топлијим поднебљима [9, 11].

Хумана лајшманиоза је у првом реду антропозооза и сем путем вектора може се пренети и трансфузијом крви, коришћењем заједничких игала, трансплантацијом органа, сексуалним путем, трансплацентарно (конгентитална лајшманиоза) и хемодијализом [11, 12].

Клиничке манифестације лајшманиозе зависе од комплексне интеракције ћелијског имуног одговора домаћина, патогености и вируленције врста рода *Leishmania* које узрокују болест и генетске способности ка ћелијском имуном одговору домаћина. Лајшманиоза је ендемска болест у медитеранским земљама, Средњем Истоку, многим деловима Африке, Јужној Америци, индијском супконтиненту, Кини и малом ендемском фокусу у Тексасу.

На територији некадашње Југославије се годишње, у просеку, регистровало 2-3 случаја оболевања од висцералне форме лајшманиозе (кала-азар). Епидемиолошки подаци, што се тиче територије Црне Горе, указују да се инфекција дешава, углавном, на подручју приобаља Црне Горе и у региону око Скадарског језера. Иако су као резервоар најчешће спомињани и доказивани пси, већина аутора који су се бавили проблемом лајшманиоза је сматрала да поред пса постоји и неки други резервоар међу дивљим животињама, од којих су најчешће спомињани чагљеви и пацови [13, 14].

1.1. Таксономија паразита

Лајшманије представљају велику групу интрацелуларних паразита који су сврстани у коло Protozoa, потколо Sarcomastigophora, класу Mastigophora, ред Zoomastigophora, подред Kinetoplastida, фамилију Trypanosomatidae, род Leishmania [2, 15, 16].

Неколико врста рода Leishmania изазивају болест код сисара. Све врсте су морфолошки истоветне што може да прави забуне у таксономији. Различите врсте могу изазвати исте форме обољења, поједине врсте могу да услове више различитих форми обољења, а сваки симптом може бити узрокован са више узрочника.

Епидемиолошки „предзнак—остаје и даље битно обележје сваког клиничког облика обољења које узрокују различите врсте лајшманија. Ова карактеристика добија нове димензије, обзиром да је утврђена врло јака веза између манифестног оболевања и имунолошког стања инфициране особе. Сумирајући и апроксимирајући сложене интеракције између макро и микроорганизама, може се рећи да генерализовано, локализовано или асимптоматско обољење настаје у експониране особе на основу одсуства одговарајућег имунолошког одговора, односно преминације неког од типова целуларног (Th-1/Th-2) имунолошког одговора [17]. Комбинујући имунолошке факторе и факторе експозиције, настанак болести је у функцији бројних фактора међу којима се посебно истичу: боравак уз извор инфекције, односно преносиоце обољења; начин становања и локална комунална хигијена; професија; изложеност убодима преносиоца, односно учесталост убода преносиоца; узраст (као функција дужине боравка у ендемском региону, имунитета, експонираност убодима и друго); природна отпорност која може бити генетска или стечена у току претходних инфекција. Природну отпорност могу ослабити фактори спољашње средине: исхрањеност, природне катастрофе или пролазне интеркурентне инфекције (инфлуенца, нпр.), односно трајне супресије имунитета (ХИВ, имуносупресивна терапија и слично) [18].

Постоји више различитих класификација болести, а често се користи и њихова комбинација. Тако, у односу на:

I Клиничку слику лајшманиозе

1. Кожна лајшманиоза (КЛ)
2. Кожно слузокожна лајшманиоза (мукокутана, КСЛ)
3. Висцерална лајшманиоза (ВЛ)
4. Рецидивантна лајшманиоза (РЛ)
5. Пост-кала азар кожна лајшманиоза (ПКАКЛ) [10].

II Распрострањеност лајшманиозе

1. лајшманиозе „Старог Света” (лајшманије Европе, Африке и Азије)
2. лајшманиозе „Новог Света” (лајшманије Америке)

III Резервоаре инфекције

1. антропофилне (само врсте *L. tropica* и *L. donovani*)

Резервоар је човек, нема другог анималног резервоара, паразит се одржава између човека и вектора.

2. зоофилне (све остале врсте из рода *Leishmania*)

Резервоари су животиње. Узрочник слободно циркулише и одржава се између анималног резервоара и компетентног вектора, без потребе умножавања у човеку. Важно је напоменути да су то ипак и зоонотске врсте, односно могу инвадирати човека. Човек је тада случајна жртва.

IV Биохемијске и молекуларне карактеристике узрочника

1. зимодемска анализа

Анализа изоензима (тзв. зимодеме) електрофорезом још увек се сматра „златним стандардом—при идентификацији врсте.

2. издвајање DNK ланчаном реакцијом полимеразе (PCR).

Најчешће се циљани одсечак DNK умножи употребом двају парова почетница, тзв. угнежденим PCR протоколом. Будући да је за одсечке различитих врста познат редослед парова нуклеотидних база, ради се о изразито софистицираној и осетљивој техници детерминације.

V Биолошке, биохемијске и имунолошке карактеристике, те патогеност и географска раширеност (сврставање у групе, тзв. комплексе)

Задњих неколико година захваљујући примени метода молекуларне биологије, предлаже се издвајање рода *Leishmania* у две дивизије, *Euleishmania* и *Paraleishmania*. Прва се састоји од два подрода (субгенус) *Leishmania* (L) и *Viannia* (V), а у другој се налазе врсте: *L. hertigi*, *L. deanei*, *L. colombiensis*, *L. equatorensis*, *L. herreri*, као и сојеви *Endotrypanum* [19].

Подела лајшманија према препоруци Светске здравствене организације (СЗО) [20]:

Subgenus: *Leishmania* (L)



Комплекс

- *L. donovani* (d) → **Врсте:** *L. d. donovani*, *L. d. infantum*, *L. d. chagasi*,
L. d. archibaldi
 - *L. d. donovani* → узрокује индијски кала-азар,
 - *L. d. infantum* → узрокује медитерански кала-азар,
 - *L. d. chagasi* → узрокује јужноамерички кала-азар,
 - *L. d. archibaldi* → узрокује судански кала-азар.
- *L. tropica* → **Врсте:** *L. tropica*, *L. killicki*
- *L. major* → **Врсте:** *L. major*
- *L. aethiopica* → **Врсте:** *L. aethiopica*
- *L. mexicana* → **Врсте:** *L. m. amazonensis*, *L. m. garnhami*,
L. m. mexicana, *L. m. pifanoi*, *L. m. venezuelensis*

Subgenus: *Viannia* (V)



Комплекс

- *L. braziliensis* (b) → **Врсте:** *L. b. braziliensis*, *L. b. peruviana*
- *L. guyanensis* → **Врсте:** *L. guyanensis*, *L. panamensis*

С обзиром на морфолошку сличност врста, разлике између њих се могу уочити изoenзимским анализама, молекуларним методама и/или уз помоћ тестова с моноклоналним антителима. Лајшманије су узрочници инфекција са различитим клиничким манифестацијама и притом исте врсте могу условити различите клиничке облике, и обрнуто [19].

1.2. Медицински значај хумане лајшманиозе

Лајшманиоза је распрострањена широм света, нарочито у земљама у развоју где показује високу ендемичност. Припада групи запостављених болести, са разноликим клиничким спектром и великим епидемиолошким различитостима [2].

У ендемским подручјима, ограничене социо-економске околности омогућавају лако излагање локалног становништва векторима, што фаворизује развој и ширење болести. С друге стране, у неендемских регијама, шансе за инфекцију су смањене и ограничене на случајеве у директном контакту унутар екосистема [21].

СЗО процењује да је око 350 милиона људи тренутно у ризику од инфекције, уз приближно око 2 милиона нових случајева годишње са различим клиничким формама болести [2, 22]. Обољења изазвана лајшманијама су регистрована у 98 земаља света и представљају значајан јавноздравствени проблем. Сматра се да годишње у свету оболи од ВЛ од 0,2 до 0,4 милиона људи, а од КЛ од 0,7 до 1,2 милиона људи [23]. Висцерални облик лајшманиозе, у ендемских земљама, ако се не лечи често је фаталан, са 20.000 до 40.000 смртних случајева годишње [8].

Главни узроци за повећање инциденције су: девастација шума, раст становништва, недостатак санитарних и хигијенских услова, појединачна имуносупресија и потхрањеност људи, што значи већа осетљивост домаћина [2]. Епидемиолошке студије показују да је лајшманиоза распрострањена широм света, како у тропским зонама Јужне и Централне Америке и Африке, тако и у умереним регионима Јужне Америке, Јужне Европе и Азије [24]. Ризик за појаву лајшманиозе у Европи су чешћа путовања људи, ширење болести из ендемских региона као што је медитерански регион у суседне области где постоје вектори без болести, као и поновна појава болести у медитеранском региону због већег броја људи са имуносупресијом [25].

Инциденција у медитеранском региону за ВЛ је од 1200-2000 случајева годишње, а глобално 202200-389100 случајева годишње [23]. Ово обољење је ендемско у скоро свим земљама медитеранског басена. У бившој Југославији, ендемска подручја ВЛ су Македонија, јужна Србија, јужна Херцеговина, Далмација и приморски део Црне Горе. Први случај кала азара на територији некадашње Југославије потврђен је 1930. године код болеснице из Дубровника [4]. У Црној Гори као и у окружењу доминира висцерални облик лајшманиозе. Откриће првог случаја обољевања од ВЛ је на подручју Бара које је и ендемско жариште ове паразитозе [26].

Повећање броја инфицираних од лајшманиозе, настаје због поремећаја екосистема, повећања густине вектора и резервоара инфекције [27]. Пријемчивост на лајшманиозу је свеопшта, док манифестациони индекс болести није висок. Од лајшманиозе оболевају деца и одрасли, зависно од врсте, односно клиничког облика болести. У нелечених од ВЛ стопа смртности је висока, готово 100% након две године, док код лечења узнапредовалих случајева смртност износи 15% до 25%.

Пројектовани глобални пораст температуре на земљи, омогућиће проширење броја инсеката, вектора лајшманиозе, на нова географска подручја што може имати као последицу појаву новооболелих од лајшманиозе на подручјима која су била без ове инфекције. Векторске болести које су уско повезане са животном средином су пример негативног утицаја климатских промена на јавно здравље [28-30]. СЗО је у марту 2010. године сазвала стручну комисију о лајшманиози и истакла потребу за ажурирањем базе епидемиолошких података, а у циљу планирања одговарајуће превенције и сизбијања болести [20].

1.2.1. Начин преноса инфекције

Преношење ове болести одвија се најчешће преко вектора (инсеката), при чему се као доминантни преносилац појављује врста рода *Phlebotomus* у Европи, Африци, Индији и на Далеком Истоку, док врста *Lutzomyia (Lu.) longipalpis* из рода *Lutzomyia* преноси *L. chagasi* у Јужној Америци [11, 20].

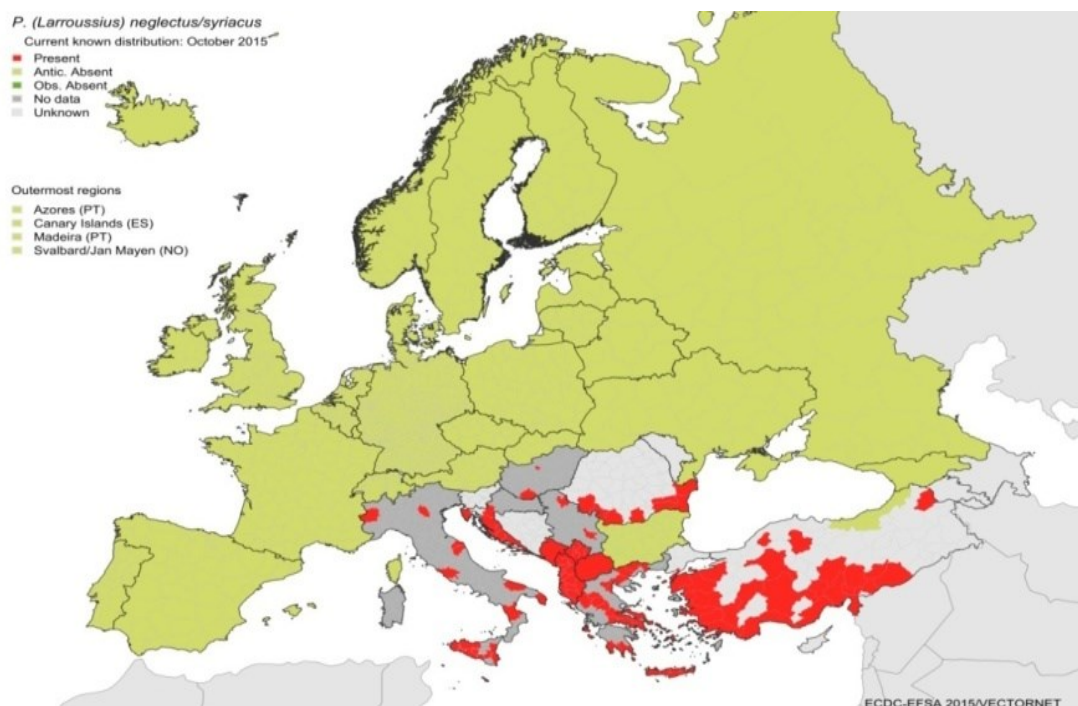
Иако је описано више родова у оквиру подфамилије *Phlebotominae*, чак преко 700 врста, сматра се да су око 30 врста из рода *Phlebotomus* и *Lutzomyia* одговорни за пренос врста из рода *Leishmania*. Често су категорисани по томе где гризу, па су означени као ендофагични (гризу у затвореном простору) или егзофагични (гризу на отвореном простору), као и по месту где мирују - ендофилични (мирују у затвореном простору) или егзофилични (мирују на отвореном) [31].

Преношење паразита врше заражене женке инсеката из рода *Phlebotomus* и/или *Lutzomyia*, са домаћих и дивљих животиња (резервоари паразита), које живе у топлотном климатском појасу - тропским и суптропским крајевима, од 50° северно до 40° јужно од екватора, које су активне током дугих, сувих и топлих лета. Због бледожућкасте боје на црногорском приморју их називају невидима, а познати су у јадранском делу Средоземља и под именом папатаци. Слични су комарцима, тз. длакаве или пешчане мушице, дужине 2–3 мм (трећина типичног комарца). Тешко су уочљиви, с обзиром да су

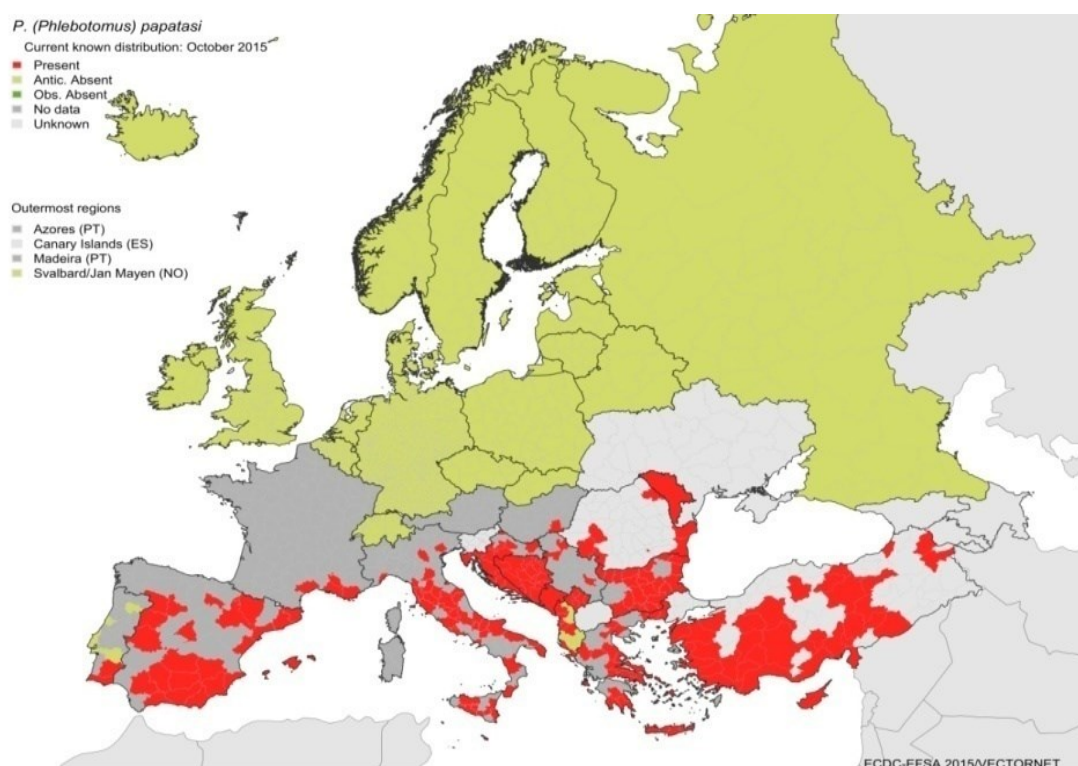
ситни и не стварају звук када лете. Кретање невиди у ваздуху подсећа на скокове. Због своје величине лако пролазе кроз обичне мреже за заштиту од комараца, те се у заштити од њих користе мреже са ситнијим отворима. Активни су лети, од сумрака до свитања, а дању се повлаче и не нападају ако нису узнемиравани. Живе у рушевинама, сметлишту, каменим међама, а радијус кретања око легла (око 100 м), за разлику од комараца који је много шири. Убод невиди је болан [5]. Крила су им јајолика, мембранозна, у стању мировања косо одигнута од прсишта и задка, тако да формирају облик латиничног слова „V”. Леђа су им изразито погрбљена, а на глави се истичу велике очи и у женке чврсто рилце којим сише крв вертебрата. Јајашца полажу на земљу богату органским материјама које труле (брлози малих глодара, пукотине у стенама, торови, стаје, и сл.). Црволике ларве пресвлачући се пролазе четири стадијума развитка и преко лутке се за отприлике 40 дана преобразе у крилатог инсекта. Одрасли облици се задржавају у топлим, тамним и влажним склоништима, залазе и у станове, али обзиром да су лоши летачи, не лете далеко од легла. Женке боду углавном ноћу. У односу на то да ли су прилагођене да узимају крв у становима људи, поред и у близини људских насеља или у слободној природи, назване су домицилне, перидомицилне и екстрадомицилне врсте [32]. Након крвног оброка женке инсеката постају заразне за здравог човека након 7–21 дан након уједа, односно крвног оброка (тзв. хематофагни инсекти).

С обзиром да већина лајшманиоза припада зоонозама, као и на наведене карактеристике вектора, да би дошло до ефикасне трансмисије, мора постојати близак контакт човека и вектора. На америчком континенту то се дешава, било увођењем човека у шумски хабитат чиме се битно повећава могућност његове експозиције флеботоминама које су део силватичног циклуса, било на подручју евроазијског и афричког континента где се највећи број инфекција остварује у руралним областима или у сиромашним периферијама градова, тј. у непосредној близини људских насеља. Овај облик трансмисије је битно условљен људским обичајима и навикама, те социоекономским факторима (примитивни облици људских насеља са врло ниским хигијенским стандардом и локацијом на ивици града тј. у непосредној близини одвијања силватичног циклуса) [33].

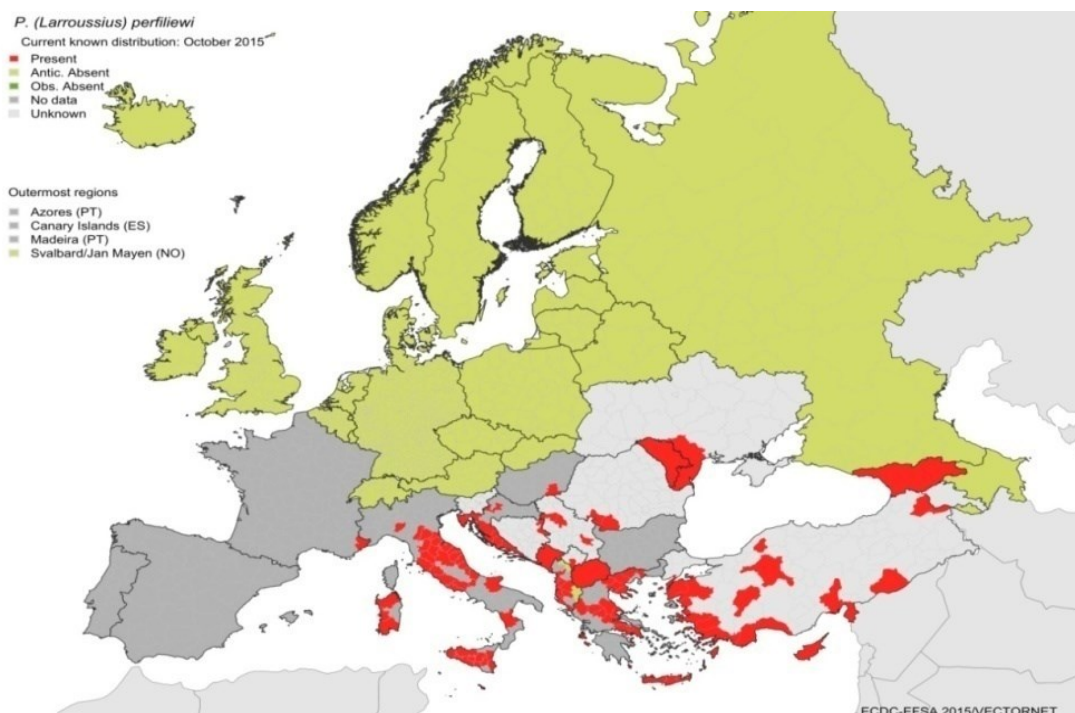
На територији некадашње Југославије су у Македонији, јужној Србији, Црногорском приморју, јужној Херцеговини и Далмацији регистроване врсте: *Phlebotomus (Ph.) papatasi*, *Ph. major neglectus*, *Ph. tobbi*, *Sergentomya minuta*, *Ph. simici*, *Ph. perfiliewi* [34]. У евроазијском делу, укључујући и Црну Гору, регистроване су 4 врсте и то *Ph. neglectus*, *Ph. papatasi*, *Ph. perfiliewi* и *Ph. Tobbi* [35] (Слике бр. 1.1, 1.2, 1.3, 1.4).



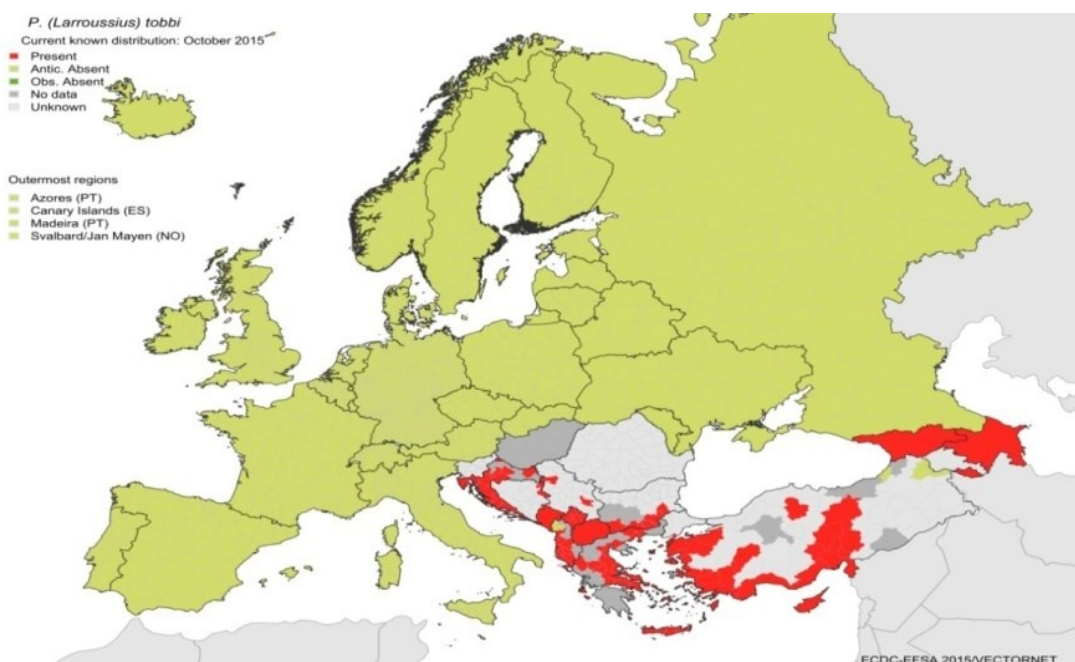
Слика 1.1. Распрострањеност *Ph. neglectus* у евроазијском региону [35]



Слика 1.2. Распрострањеност *Ph. papatasi* у евроазијском региону [35]



Слика 1.3. Распрострањеност *Ph. perfiliewi* у евроазијском региону [35]



Слика 1.4. Распрострањеност *Ph. tobii* у евроазијском региону [35]

Иако је најчешћи пут преноса преко вектора, болест се може пренети и трансплантацијом органа, трансфузијом крви, коришћењем заједничке игле, што је посебно значајно за популацију наркомана у ендемским регијама, али може имати значаја и при повредама у току лабораторијског рада [11, 12].

Током трансплантације органа, постоји неколико начина преноса паразита, укључујући реактивацију паразита у организму реципијента током терапије имуносупресивима, инфекција пренесеном од донора, пренос путем хируршких интервенција или *de novo* преносом [36, 37].

Инфекције врстама лајшманије су уочене код појединаца са слабошћу бубрега и јетре, као и код пацијената са срчаном инсуфицијенцијом, инсуфицијенцијом плућа, панкреаса, коштаних ћелија и коштаних трансплантата, мада је код њих најмање заступљена. Свеукупно, број случајева лајшманиозе код трансплантираних пацијената је око 100 укупно, мада је најчешћи код трансплантације бубрега. Примарни ризични фактор за пренос је донор који живи у подручју које је ендемично за лајшманиозу. Ово се може предупредити скринингом на лајшманиозу код донора органа на лајшманиозу коришћењем одговарајућих лабораторијских тестова. Важно је прикупити епидемиолошке податке о лајшманиози на датом подручју, као и број инфицираних особа без симптома инфекције, који може бити већи од оног са клиничком сликом лајшманиозе. Такође је извештавано о донорима органа који су били без симптома пре операције, али који су после неколико месеци од трансплантације умрли од лајшманиозе [38]. Осим тога, регистован је најмање један случај у којем је прималац органа развио симптоме лајшманиозе две године после поступка трансплантације [38]. Код случајева код којих се симптоми јаве месец дана након трансплантације, пренос се генерално сматра да је због реактивације успаваних паразита код примаоца. С друге стране, у случајевима где се симптоми лајшманиозе развију након 18 месеци од трансплантације органа, пренос се генерално сматра као *de novo* стицање паразита, тј. инфекције. Након трансплантације користе се имуносупресиви, кортикостероиди, или моноклонална антитела у склопу протокола лечења, а који погодују развоју лајшманиозе [12].

У случају појаве оболевања пацијента од лајшманиозе који је имао хируршку интервенцију, приликом које је примао трансфузију крви, лајшманиоза се сматра као инфекција настала након трансфузије крви, односно путем крви донора [39, 40].

Први случај преноса лајшманиозе путем крви био је у Кини 1948. год. када су две девојке добиле 20 ml крви интрамускуларно. Крв су примиле од мајке, која је касније хоспитализована због симптома ВЛ. Дијагноза је постављена месец дана након њене хоспитализације, а обе девојке су оболеле од исте болести након 9-10 месеци од примања крви [41]. Путем крви и крвних деривата, забележено је оболевање од лајшманиозе код пацијента са аутоимуном болешћу (идиопатска тромбоцитопенијска пурпура) [42], код новорођенчета оболелог од мијелофиброзе [41], старије жене оперисане од

жучне кесе са коморбититетима (хронична атријална фибрилација, хипертензија и хронично обољење бубрега на хемодијализном третману) која је трансфузијом добила крв од асимптоматског донора са лајшманиозом [43].

Код врста лашманије које су узрочници КЛ, попут *L. texicana*, непознато је да ли се паразит може пренети путем крви под истим условима као код висцералних врста. Међутим, постоје забележени случајеви када су HIV позитивни пацијенти развили лајшманиозу када су били заражени врстом лашманије узрочником кутаног облика болести [44]. Пријављени су и случајеви хумане лајшманиозе са променама локализованим на гениталијама људи [45]. Постоје три могућа механизма настанка лајшманиозе са променама на полним органима: 1) локална инфекција изведена из системске инфекције, 2) инфекција због изложености гениталија векторима у ендемским подручјима, и 3) инфекција услед директног контакта са улцерисаном лезијом током сексуалног односа [12, 46].

Вертикална трансмисија ВЛ је забележена узрочником *L. donovani* и *L. infantum*. Први случај је описан 1926. године код труднице са симптомима лајшманиозе током првог триместра трудноће. Након третмана, симптоми су нестали, а трудноћа настављена до краја. Порођај је изведен без компликација преко вагиналног канала и новорођенче је било нормалне тежине. Међутим, опште здравствено стање и мајке и новорођенчета је погоршано после порођаја. Испољили се симптоми грознице, дијареа и бол у трбуху. Код детета су били присутни анемија и спленомегалија. Биопсија слезине је открила присуство Лајшман-Доновани антитела што је потврдило дијагнозу лајшманиозе и вертикалну трансмисију паразита [12]. У литератури је описано више случајева вертикалне трансмисије [12, 47, 48] што указује на неопходност епидемиолошког праћења трудница и жена које планирају трудноћу, нарочито након боравка у ендемским подручјима лајшманиозе или ако су присутни други фактори ризика који могу да доведу до инфекције жене.

Оболевање од лајшманиозе може бити резултат трансмисије паразита са контаминираних предмета, најчешће коришћењем заједничких шприцева код интравенских наркомана. У једној студији у Шпанији, показало се да је 32-52% шприцева било контаминирано паразитима. Три различита генотипа идентификована су у вишеструким узорцима коришћењем PCR методе, потврђујући да су појединци користили исте шприцеве. Програми који ограничавају дељење шприцева међу корисницима дрога, треба да смање појаву инфекције међу вулнерабилним групама [49, 50].

Први описани случај лајшманиозе, као професионалне инфекције, описан је 1930. године. Описано је 12 случајева инфекције лајшманијом узроковане незгодама на послу, при чему је идентификовано шест различитих врста лајшманија, од којих је половина била заражена *L. donovani*. У овим случајевима, инкубациони период је био од 3 недеље до 8 месеци, од професионалне изложености. Мада се Сједињене Државе не сматрају ендемским подручјем, имале су више од половине случајева лајшманиозе услед трансмисије парентералним путем, а потом након уједа заражене животиње. Просечна старост оболелих од лајшманиозе због професионалне изложености била је 30 година, а четворо од инфицираних били су студенти [51].

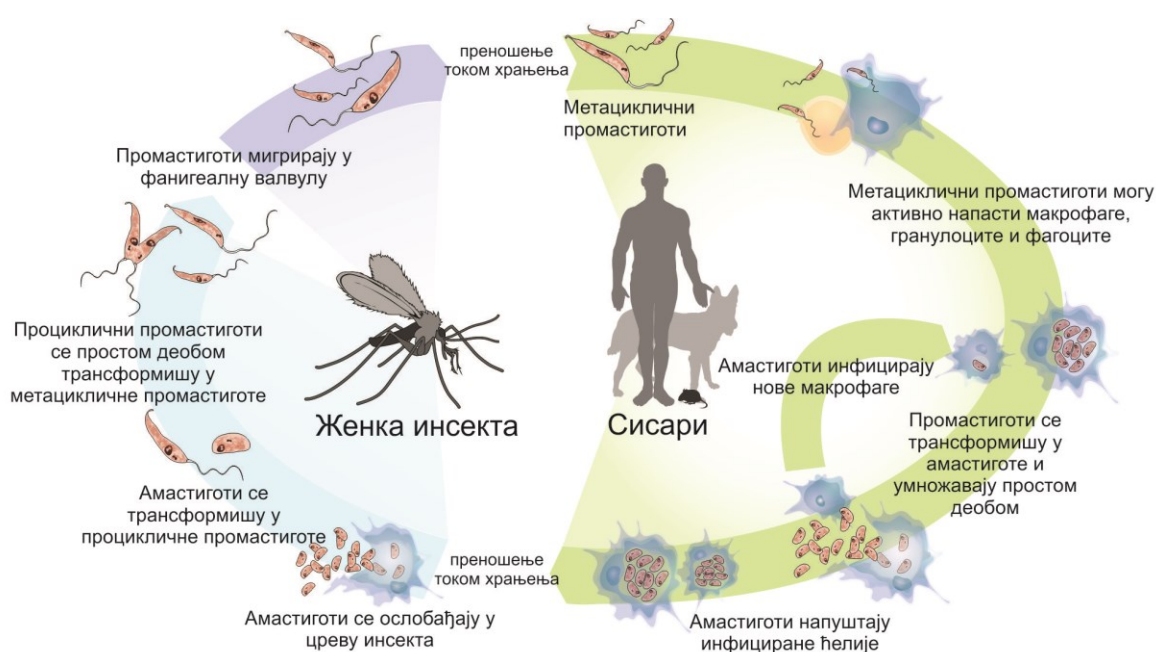
1.2.2. Животни циклус паразита и патогенеза инфекције

Данас се зна за више од 30 врста лајшманија које по доспевању у организам сисара нападају макрофаге и у њима се размножавају. Различите врсте *Leishmania spp.* које изазивају обољење код човека имају различиту географску дистрибуцију, по чему су најчешће и добиле име, а изазивају и више форми болести. Најчешће су: *L. tropica*, *L. major*, *L. aethiopica*, *L. mexicana complex*, *L. braziliensis complex*, *L. peruviana*, *L. d. donovani*, *L. d. infantum*, *L. chagasi* и др. [52].

Ови паразити имају два морфолошка облика од којих се један среће у главном домаћину – кичмењаку, тј. човеку или животињама, а други у прелазном домаћину – инсекту и на вештачким хранљивим подлогама. Први облик, амастигот-лајшманијево телашце, живи у ћелијама ретикулоендотелног система (РЕС) слезине, јетре, лимфних чворова, костне сржи, плућа, бубрега и другим органима главног домаћина [10].

Leishmania spp. је паразит са диморфним животним циклусом који је контролисан проласком кроз вектор домаћина који је развио нови начин адаптације и преживљавања у домаћину. Фаза у вектору почиње када унесе крв заражену паразитима [53]. Гутањем, након крвног оброка инсекта, паразити долазе до перитрофичног матрикса средњег црева где остају око 4 сата. Тамо се амистиготне ћелије диференцирају у мале, покретне ћелије са малим флагелама, **процикличне промастиготе** (Слика 1.5) [54]. Затим се покреће прва фаза векторског животног циклуса, која траје наредних 24-48 сати. Тело паразита се издужује у наредних 72 сата, у облик **нектономад промастигот**, пробија перитрофични матрикс средњег црева и долазе у грудни регион вектора. Ту се промастиготи диференцирају у **лептономад промастиготе**, смањује им се величина флагела, након чега следи други циклус репликације током 5–7 дана. Овај процес

доводи до масовне инфекције и паразити се диференцирају у **метацикличне промастиготе**. Да би се заштитили метациклични промастиготи, лептомонади се такође диференцирају у промастиготе које производе гел који окружује лептомонад и метацикличне промастиготе. Последњи тип ћелија се сматра инфективним обликом паразита јер поседује издужене флагеле које омогућавају бољу покретљивост и пружање отпора лизи помоћу комплемента. Када се метацикличне промастиготе диференцирају у **хептомонад промастиготе**, формирају прстенове који доводе до њихове даље дегенерације. На крају, паразити прелазе у **пробосцис облик**, који инокулирају у домаћина током храњења вектора [12].



Слика 1.5. Шема животног циклуса *Leishmania* spp. [54]

Након уласка, паразити активирају систем комплемента домаћина (класични, алтернативни, лектински и спољашњи пут). Паразит може да избегне имуни одговор домаћина инхибирањем активације лизе посредоване системом комплемента што се дешава у оквиру фаголизе макрофага. Овај заштитни ефекат је присутан захваљујући мембранском протеазном gr63 или лајшманолизину који инхибира напад на мембрану ћелија паразита придржавајући се компоненти комплемента. Промастиготи се диференцирају у мале, округле ћелије величине 3-5 μm којима недостају флагеле, па се стога називају **амастиготи**. Овај облик се лако може посматрати помоћу светлосног микроскопа у ћелијама домаћина, познат и као Лајшман-Доновани тела [10, 55].

Када умножавање паразита пређе капацитете фагоцитних ћелија, ослобађају се паразити који инфицирају нове ћелије. По неким проценама, вектор може ослободити од 1–1000 метацикличних промастигота у домаћину током храњења. Друге процене су базиране на молекуларној биологији да се у вектору могу обавити процеси диференцијације метацикличних промастигота 600–100.000 и да тај број варира у функцији времена узимања хране [12]. Ови облици се могу повремено наћи у крвотоку, као и у урину [12].

Промастиготе фагоцитирају макрофаги у којима се развијају у амастиготе и мултиплицирају се унутар фаголизозома. Интрацелуларно се паразит налази у паразитофорној вакуоли и осим механичког уништавања ћелија RES-а, инхибира производњу азот монооксида/азот оксид (NO) и подстиче макрофаге и лимфоците на производњу IL-10, што доводи до имуносупресије. Долази до дисеминације паразита и инфекције ћелија RES-а у различитим ткивима, преодминантно инфилтрирајући слезину, коштану срж, јетру и лимфне чворове [56-58].

Међутим, инфекција не прогредира у симптоматску болест, у већини случајева, а у неким високо ендемским подручјима код 30% становника доказано је присуство асимптоматске инфекције. Асимптоматска инфекција може бити рано детектована серолошким тестовима. Врло вероватно, паразити перзистирају после примарне инфекције доводећи до реактивације болести код имуносупресивних особа, попут HIV инфицираних и особа са малнутрицијом. Иако је прогресија болести после примарне инфекције само делимично разјашњена, сматра се да болести доприносе и вируленција паразита, нутритивни статус, старост и генетски фактори домаћина [59].

Контрола инфекције зависи од активираних лајшманицидалних макрофага и одговора интактних хелпер ћелија Th1 (engl. *T-helper cell type1*). Развој болести се повезује са комбинованим одговором Th1 и Th2 ћелија. Сматра се да висок ниво регулаторних Т ћелија доприноси наглашеној имуносупресији код ВЛ. Успешним третманом повећава се производња Th1 цитокина и смањује ниво интерлеукина IL-10. Тренутни докази указују, да после лечења ВЛ долази до значајног опоравка имуног система [11].

Неколико недеља, до неколико месеци након убода инфициране женке инсекта из рода *Phlebotomus*, развије се типична еритематозна папула која се врло често јавља на откривеним деловима тела. Лезије могу бити мултипле, многе од њих гроздасте или поразбацане по телу. Типично, папула расте споро и евентуално се централно појављује улцерација. Ивица улкуса је издигнута и чврста, а улкус релативно безболан. Постоје

многобројне варијације у клиничкој слици, међутим, мора се посумњати на лајшманиозу код свих кожных промена које дуго трају. Све промене не улцерирају. Неке могу бити кератотичке, верукозне или инфилтрати. Сателитски нодули нису реткост. Такође се често виђа регионални лимфаденитис. Појединачне промене могу зарастати и спонтано након неколико месеци, али рана терапија је важна због превенције настанка касних компликација, ожиљака или развоја промена на слузокожи [9].

Еритематозни, грануломатозни инфилтрати захватају првенствено назални септум и временом еродирају хрскавицу. Овим деструктивним процесом, такође и горња усна, непце, увула и меко ткиво горњег респираторног тракта могу бити захваћени. Анамнеза о боравку у тропским подручјима и присутност типичних кожных ожиљака код КЛ могу бити од помоћи у разликовању овог ентитета од осталих инфективних и неопластичких болести које центрофацијално доводе до деформација [60].

Дифузна кутана лајшманиоза је редак облик болести, а виђа се код анергије на антигене лајшманије. Дисеминирани инфилтрирани нодули и плакови подсећају на лепроматозну лепру [60]. Понекад ју је тешко разликовати од пост кала-азар дермалне лајшманиозе која се углавном виђа у болесника из Индије. Пост кала-азар дермална лајшманиоза уобичајено захвата лице као дифузни инфилтрат од папула до нодуса [61].

1.2.3. Клинички синдроми лајшманиозе

У зависности од одређених фактора као што су инвазивност, тропизам и патогеност паразита са једне стране и генетски детерминисаног имуног одговора домаћина са друге стране, као и чињенице да један исти сој паразита може изазвати различите клиничке манифестације болести, лајшманиозе су клинички подељене у три синдрома: синдром кутане (кожне) лајшманиозе (*Leishmaniasis cutis*), синдром мукокутане (кожнослузокожна) лајшманиозе (*Leishmaniasis mucocutanea*) и синдром висцералне лајшманиозе (*Leishmaniasis visceralis*). Говори се и о рецидивантној лајшманиози (*Leishmaniasis recidivans*) и пост-кала азар кожној лајшманиози (*Post-kala-azar dermal leishmaniasis*) [10, 62].

1.2.3.1. Кожни облик болести

Кожна лајшманиоза (КЛ) је најмање тежак облик болести и узрокована је са више проузроковача као што су *L. major* и *L. tropica* у Старом Свету и *L. mexicana*, *L. amazonensis*, *L. guyanensis*, *L. panamensis* и *L. braziliensis* у различитим регијама Централне и Јужне Америке. Кожне промене се јављају као појединачне улцеративне или нодуларне

лезије на или у близини места убода инсекта. Обично се налазе на непокривеним деловима тела као што су лице, подлактице и потколенице и развијају се неколико недеља или месеци након уједа. Код дифузне кожне болести, узроковане *L. amazonensis*, нодуларне лезије могу бити промењиве величине и на различитим местима на телу, често удаљене од места угриза инсекта. Појединачне кожне лезије су најчешће есамоизлечиве, али у неким случајевима, као што су оне изазване *L. panamensis* и *L. braziliensis*, могу напредовати до мукокутаног облика. Резолуција кожних лезија се често може убрзати третманом [10].

Синдром кутане лајшманиозе, на основу врсте лајшманија и географске дистрибуције, подељен је на две основне групе: кожна лајшманиоза Старог и кожна лајшманиоза Новог Света [63].

Кожна лајшманиоза Старог Света („*Oriental sore*—, *Bouton d'orient*—, *Bouton de Crete*—, „*Bouton d' Alep*—, *Bouton de Biscra*—, *Aleppo evil*—, *Baghdad boil*—, *Dehli boil*—) се најчешће јавља у виду једне или ограниченог броја кожних промена. Узрочници су: *L. major* (Средњи Исток, северозападна Кина, северозападна Индија, Пакистан и Африка), *L. tropica* (медитерански басен, Средњи Исток, западна Азија и субконтинентална Индија), *L. aethiopica* (Етиопија, висоравни Кеније и Јемен), *L. infantum* (медитерански басен), *L. archibaldi* (Судан, источна Африка), *L. spp.* (Кенија, Етиопија и Сомалија). Ређе се јавља у виду дифузних кожних промена, а узрочник је *L. aethiopica* (Етиопија, висоравни Кеније и Јемен) [62]. Након инкубационог периода од две недеље до неколико месеци, па чак и до годину дана, јављају се карактеристичне промене на кожи откривених делова тела (најчешће на лицу и на екстремитетима), а на местима убода инфицираних пешчаних мушица, флеботома. У зависности од врсте унетих паразита, кожна лајшманиоза Старог Света се манифестује у виду урбане, суве форме или у виду руралне, влажне форме болести [62].

- Урбана (сува) форма болести је најчешћа, углавном је изазива *L. tropica* и после инкубације од два до 12 месеци на откривеним деловима коже се, на месту убода инсекта, јавља црвенкаста папула, која мање или више сврби, прогресивно и споро расте у ширину и дубину, улцерира. Улцерација је обично плитка, испуњена гранулационим ткивом, округла и са инфилтрованим и уздигнутим ивицама, еритематозне околине. Овакве промене су најчешће појединачне, али могу бити и у ограничено већем броју (у различитом еволутивном стадијуму), а у зависности да ли је био један или већи број убода или је пак до-

шло до аутоинокулације чешањем. Еволуција ових промена је дуга, више месеци, годину и више дана и увек се завршава неизбрисивим и неестетским ожиљком. Поред ових типичних, постоје и атипичне форме ових промена, па диференцијално дијагностички треба искључити екцем и неке врсте малигних тумора коже [62].

- Рурална (влажна) форма болести је најчешће изазвана *L. major*. Инкубација је знатно краћа, обично две до три недеље. Постоји обично централна вегетантна улцерација са околним сателитским лезијама, које се стапају са основном и чине јединствену промену у виду плака, покривену често серозним или серопурулентним садржајем. Централни део улцерације је испуњен гранулационим ткивом и често из њега штрчи израслина (тзв. Montpellierov znak знак). У око 70% случајева, ове промене су праћене регионалном лимфаденопатијом, а секундарна стафилококна или стрептококна инфекција је уобичајена. Еволуција ових промена је знатно бржа у односу на урбану форму, обично за пар месеци, у просеку за шест месеци, остављајући раван, атрофични и депигментисани ожиљак. У случају ових промена и насталих секундарних инфекција диференцијално дијагностички треба искључити баналне пиодермије, неке микозе и туберкулозне и луeticне промене на кожи [62].

Дифузна КЛ Старог Света коју изазива *L. aethiopica* почиње са папулом која не улцерира. Сателитске лезије се развијају око иницијалне папуле, а паразити се метастатски шире у удаљене делове коже, захватајући чак и кожу лица и екстремитета. Болест прогредира веома споро и може да траје 20 и више година [10].

Кожна лајшманиоза Новог Света (америчка КЛ) (*„pian bois—bush yaws—uta—Chiclero's ulcer—* је такође јавља у виду једне или ограниченог броја кожных промена, а узрочници су: *L. mexicana* (Мексико, Централна Америка и Тексас), *L. amazonensis* (басен Амазона, суседни региони Бахие и друге државе Бразила), *L. pifanoi* (Венецуела), *L. garnharni* (Венецуела), *L. venezuelensis* (Венецуела), *L. (Viannia) braziliensis* (многа подручја Латинске Америке), *L. (Viannia) guyanensis* (Гвајана, Суринам, северни басен Амазона), *L. (V.) peruviana* (Перу-западни Анди, висоравни Аргентине), *L. (V.) panamensis* (Париама, Коста Рика, Колумбија), *L. chagasi* (Латинска Америка).

Постоји и кожна лајшманиоза Новог Света у виду дифузних кожных промена, а узрочници су: *L. amazonensis* (басен Амазона, суседни региони Бахие и друге државе Бразила), *L. pifanoi* (Венецуела), *L. mexicana* (Мексико, Централна Америка и Тексас) и

L. spp. (Доминиканска Република). Карактерише се широким спектром кожных манифестација, од малих, сувих и крустозних промена до широких, дубоких, мутилирајућих улцерација. Промене са различитим карактеристикама могу се видети на истом болеснику и обично на откривеним деловима тела. Инкубација је између две и осам недеља, а болест почиње на месту убода малом црвенкастом папулом, која прогредира споро до типичне улцерације покривене ексудатом. Улцерација може перзистирати месецима, чак и годинама [62].

Када је у питању инфекција са *L. (V.) braziliensis* карактеристичне промене на кожи су праћене чак и масивном регионалном лимфаденопатијом, слабошћу, анорексијом и губитком телесне тежине. Код инфекције са *L. (V.) guyanensis* примарне лезије су на шапи и/или стопалу и праћене су регионалном лимфаденопатијом [62].

Дифузна КЛ Новог Света је релативно ретка болест. Карактерише се расутиим нодуларним променама, прво на лицу и екстремитетима. Промене не улцерирају и могу перзистирати до краја живота. Овај облик лајшманиозе је у ствари анергијска варијанта КЛ [62].

1.2.3.2. Мукокутани (кожнослузокожни) облик болести

Мукокутана лајшманиоза (МКЛ) је проузрокована *L. braziliensis* што може бити последица напредовања или метастазирања паразита од локалне кожно лезије у мукокутано ткиво. МКЛ може настати месецима или годинама након примарне лезије. Услед деструкције ткива, често долази до унакажености особе. Сем локалног уништења ткива носа, оро и назо-фаринкса, очних капака, инфекција може напредовати и утицати на респираторне функције и сметње у исхрани, често неспојиве са животом [10].

Патогенеза ових промена није добро разјашњена и вероватно је резултат сложеног међуделовања домаћина и фактора паразита [64]. Инфекција је често отпорна на хемотерапију, а пацијенти обично умиру од средње супер-инфекције и неухрањености. МКЛ је регистрована у земљама Јужне Америке. Већина оболелих је у Бразилу, Перуу и Боливији, али се такође региструје у мањој мери у Колумбији, Еквадору, Парагвају и Венецуели. У Еквадору, већина случајева налазе се у амазонским равницама, а мање у Андима и приобалним регионима Пацифика [65].

Најчешћи узрочник је *L. (V.) braziliensis* и веома ретко друге врсте лајшманија. Инфекција, односно примарна болест у виду кожно лајшманиозе се одиграва код особа узраста од 10 до 30 година, која траје у просеку шест година. Појава промена на слу-

зницама после прележане примарне болести може бити јако кратка (један месец) до веома дуга, чак и 24 године. Рани знаци болести су запушен нос и епистакса. Како болест прогредира, бива захваћен и септум носа, који пропада, долази до деформације носа, јавља се или перфорација коже носа или перфорација меког непца. Патолошки процес може да обухвати горњу усну, језик, букалну, фарингеалну или ларингеалну слузокожу, а аспирациона пнеумонија у задњем стадијуму болести доводи до смрти болесника. Описани су веома ретки случајеви са оштећењем и трахеје и гениталија [62]. Прогресивна деструкција назалног септума и захваћеност слузокоже горњег респираторног тракта може бити мутилирајућа и евентуално животно угрожавајућа. Сваки болесник заражен *L. braziliensis* мора добити одговарајућу терапију због могућих компликација током живота [66].

Код МКЛ треба искључити: споротрихозу, хромомикозу, лобомикозу, кожную туберкулозу, атипичне микобактеријске инфекције, сифилис, лепру, саркоидозу, малигна обољења, параксидиомикозу, хистоплазмозу, риноспоридиозу, базоцелуларни карцином [67].

1.2.3.3. Висцерални облик лајшманиозе

Висцерална лајшманиоза је резултат инфекције фагоцита кроз један од RES, метастазом паразита и паразитима инфицираних макрофага, са почетног места инфекције на кожи. У Старом Свету, ВЛ је узрокована *L. donovani* (у регионима Индије, Пакистана, Кине и Африке) и *L. infantum* (медитерански регион). У Новом Свету ВЛ је такође узрокована *L. infantum*, која је првенствено присутна у Бразилу. Висцерална болест пријављена на Блиском Истоку проузрокована је висцеротропним сојем *L. tropicae* где долази до пролиферације паразита у макрофагима у јетри, слезини и коштаном сржи, која може довести до прогресивне хепатоспленомегалије и супресије коштане сржи. Уколико лечени пацијенти развију панцитопенију и имуносупресију могу бити подложни суперинфекцијама другим микроорганизмима. Без терапије пацијенти са ВЛ имају лош исход болести [10]. Висцерална инфекција може остати супклиничка или постаје симптоматска, са акутним субакутним или хроничним током системске болести. Инапаратне инфекције значајно надмашују клинички јасне болести [68].

Клиничка презентација развијене висцералне форме болести остаје непромењена деценијама и мање-више слична је у свим регионима света [69]. Обично је изазивају три врсте паразита: *L. donovani*, *L. infantum* и *L. chagasi*. Паразит напушта кожу и напа-

да органе имуног система. ВЛ је тешка системска хронична ретикулоендотелиоза, па клиничком сликом доминирају фебрилност, хепатомегалија (јетра је тврда и безболна), спленомегалија (иде до пупка, препоне, стидне кости, чак прелази на десну страну), анемија - бледило коже и слузнице (боја старог воска), гранулоцитопенија, лимфаденопатија (некада буде неопажена). Нестални знаци су дифузни отоци због диспротеинемije и хеморагијски синдром због тромбоцитопеније [11]. Инкубација варира између 3 и 12 месеци. Почетак болести је неупадљив: губитак апетита и телесне тежине, маласалост, безвољност, бледило, увећање слезине, температура на коју не утичу антипиретици и антибиотици. У каснијој фази болести долази до слабокрвности, кожа је боје воска, слезина и јетра су повећане и тврде. Болесници изразито мршаве, јављају се крварења по кожи и слузницама, а честе су и сметње од стране пробавног система. Због пада опште отпорности организма болест могу закомпликовати и друге специфичне и неспецифичне инфекције. Даљи ток болести је тешка кахексија и смрт у 90% нелечених болесника. Болест траје шест до 12 месеци, а ређе две године и дуже [11].

У почетку личи на многа инфективна обољења (грип, септикемија, салмонелоза, лептоспироза, вирусни хепатитис, бруцелоза, моноклеоза), а после три до шест недеља клиничка слика је много јаснија и дијагноза болести могућа. У поодмаклом стадијуму болести треба искључити сва обољења са спленомегалијом (малигне хемопатије, маларију, туберкулозу, ретикулоендотелиозу).

Лабораторијски параметри код висцеларне форме лајшманиозе указују на анемију, леукопенију и хипергамаглобулинемију. Анемија је полиетиолошка: хемолиза, хипопродукција због инфилтрације костне сржи, секвестрација у слезини, хемодилуција и крвављења са различитих места главни су разлози њеног настанка. Леукопенија у одмаклим формама болести може бити изразита (1000 и мање леукоцита у mm^3), при чему је посебно значајно одсуство гранулоцита, што чини подлогу тешким инфекцијама. Коагулациони поремећаји срећу се у око 10% оболелих, док је појава дифузне интраваскуларне коагулопатије ређа. Хипербилурбинемиија је обично одсутна или блага, док је активност трансаминаза умерено повишена [70].

Хистопатолошка слика болести носи обележје мултипликације паразита у моноклеарним фагоцитима, односно ћелијама RES слезине, јетре, костне сржи и лимфних жлезда и имунолошког, најчешће грануломатозног инфламаторног одговора [70]. У слезини је „црвена пулпа“ масовно инфилтрисана, а герминативни центри су атрофични. У јетри су хипертрофичне Купферове ћелије, препуњене паразитима и потиснуте према синусоидима. Ако је венска конгестија тешка, појављују се некрозе хепатоцита,

али су тешка хепатоцелуларна оштећења ретка. Дискретна грануломатоза се јавља у лобулусима и портном тракту. Чине је макрофагне ћелије, плазмоцити и лимфоцити, док епителоидних ћелија нема. Постоји интралобуларна пролиферација везива која доводи до перисинусоидалне фиброзе. Цироза, као компликација дуготрајне болести се ретко јавља [70].

Лимфне жлезде показују синусоидну пролиферацију, инфилтрацију паразитима и деплецију герминалних центара. Служница дуоденума и јејунума је задебљала, а чупице су атрофичне. Субмукоза је инфилтрисана паразитима, макрофагним ћелијама и лимфоцитима. Костна срж је обично хиперпластична, посебно у деце, са знацима диеритропоезе и неадекватног сазревања [70]. Паразити могу да се нађу у наизглед нормалној кожи и циркулишућој крви [70]. У три четвртине пацијената који су обдуковани након смртог исхода нађена је интерстицијални пнеумонитис, којег карактерише инфилтрација моноклеарним ћелијама које „носе“ лајшманија-амастиготе или њихове антигене [70].

Посебна форма олигосимптоматског генерализованог обољења означена је као „висцеротропна лајшманиоза—[71]. Она је одраз олигопаразитне инвазије и израженијег имунолошког одговора. Поред набројаних „класичних—узročника ВЛ, могу је узроковати лајшманије мање инвазивности, раније везиване за кутане форме болести, као што је *L. tropica*. Болест протиче најчешће под сликом субфебрилног стања са умереним увећањем јетре и слезине. Често је прате кашаљ, пролив и малаксалост. До спонтаног опоравка обично прође више месеци, па и више од годину дана. Дијагноза болести најчешће изостаје, обзиром да се лајшманије по правилу не налазе у узорцима костне сржи узетим за дијагностички поступак. Према становиштима многих аутора ова форма болести и потпуно одсуство клиничких знакова обољења најчешће су форме манифестовања инфекција висцеротропним сојевима лајшманије [71].

Особе инфициране вирусом хумане имунодефицијенције (ХИВ) имају посебну подложност развоју атипичне презентације болести, тежу клиничку слику ВЛ и брзи развој терминалног стадијума болести. Ово је вероватно због ефеката дисрегулације оба фактора на имуни систем домаћина [72]. Типични симптоми попут спленомегалије могу бити одсутни код пацијената са ВЛ/ HIV коинфекцијом [73]. Врло често, су пре захваћени други органи, као нпр. плућа или дигестивни систем, такође може доћи до затајења бубрега због амилоидозе. Код пацијената инфицираних HIV-ом, смањена имуна функција може довести до реактивације латентних лајшманијских инфекција.

Лајшманиоза може стимулирати репликацију ХИВ вируса и довести до напредовања синдрома стечене имунодефицијенције (АИДС) [74].

1.2.3.4. Рецидивантна лајшманиоза

Овај облик се карактерише релапсом кожног облика болести на местима претходно излечене лезије КЛ. То је туберкулоидна форма КЛ, обично на лицу, хроничног тока, може трајати и 20 до 30 година. Честа је у Ирану и уопште на Средњем Истоку и неретко захвата слузокожу носа што резултира деформитетом и деструкцијом носа. Може се јавити деценијама након решавања примарне лезије и оне се најчешће формирају на рубу претходне кожне промене [75]. Лезије код *L. recidivans* често захтевају лечење двоструком терапијом [10].

1.2.3.5. Пост-кала-азар дермална лајшманиоза

У подгрупи пацијената успешно лечених од ВЛ који остају без симптома болести месецима и годинама, може доћи до развоја прогресивне и фулминантне пролиферације паразита унутар коже који доводе до настанка дифузних макула, макуло-папула или нодуларних лезија [10]. Ране лезије у оквиру ове форме болести (хипопигментације, еритематозне макуле и црвенило на лицу у облику лептира) одраз су олигопаразитне инфилтрације, док је појава инфилитрисаних нодуса знак масивније паразитне афекције, па овакве особе могу бити у ендемским крајевима потенцијални извор инфекције [71].

ПКАКЛ се јавља углавном у Индији и Судану код пацијената инфицираних *L. donovani* [76]. У Судану, ово обољење може настати у 50% пацијената и јавити се раније (до 6 месеци) него код пацијената у Индији где има учесталост од 5-10% у року од 2-3 године након настанка ВЛ. Патогенеза ПЛАКЛ није у потпуности јасна. Биопсија лезија показује макрофаге богате амастиготима који су генотипски идентични паразитима који потичу од висцералне форме болести. Код ХИВ/АИДС појава ПКАКЛ захтева спровођење лечења по протоколу високоактивне антиретровирусне терапије (eng. *Highly Active Antiretroviral Therapy*, HART) и може бити манифестација имуног реконституцијалног синдрома [77].

1.2.4. Лабораторијска дијагноза лајшманиозе

Дијагноза висцералне лајшманиозе. За клиничко испитивање суспектних случајева лајшманиозе, паразитолошка и имунодијагностика су рутинске методе дијагностике. Доказивање паразита у различитим узорцима је једини поуздани начин да се потврди болест. Идентификација узрочника се може постићи у аспиратима и пунктатима узоркованим из костне сржи, слезине, јетре, лимфних чворова и крви [19].

Највећи број позитивних налаза добија се прегледом пунктата костне сржи. Приликом пункције обавезно је коришћење сувих инструмената због осетљивости лајшманија на промену осмотског притиска. Грудвице костне сржи се користе за припремања размаза који се боје трајном методом бојења (Giemsa). Лајшманије се могу култивисати *in vitro* и то најчешће на NNN (Novy, McNeal, Nicolle) подлози (слани агар, свежа зечја крв, кондензна вода) када се инокулација болесничког материјала врши у кондензну воду. Култивација траје око две недеље на собној температури када се у кондензној води контролише присуство промастигота [19]. Избор метода за култивацију и изолацију паразита зависи од непосредних околности, техничких могућности, односно опремљености лабораторије, знања и искуства лабораторијског особља [78]. Још увек не постоји „универзални—медијум у којем ће све различите врсте лајшманија лако расти и скоро је немогуће предвидети који медијум ће најбоље одговарати за раст појединих врста лајшманије. Код пацијената са хроничним формама КЛ и МКЛ, култивација паразита може бити веома тешка. Паразити понекад угину када се субкултивишу, чак и када је иницијална изолација успешна [79].

Серолошко тестирање је такође могуће, али су доступни тестови слабе осетљивости (IFT, ELISA). Развијено је неколико серолошких тестова за детекцију специфичних анти-лајшманијалних антитела, али ниједан није довољно специфичан и сви имају два главна ограничења. Прво, иако ниво антитела у серуму опада након успешног третмана они остају детектибилни неколико година након лечења. Према томе, релапс ВЛ не може бити дијагностикован коришћењем тестова за серолошку дијагностику. Друго, значајан број здравих особа које живе у ендемским областима лајшманиозе без историје ВЛ су позитивни на антилајшманијална антитела захваљујући асимптоматским инфекцијама. Серопреваленција у здравим популацијама варира од мање од 10% у ниским до умерено ендемичним областима, до више од 30% у високо ендемским подручјима [80, 81]. Висок проценат пацијената са ВЛ коинфицираних HIV инфекцијом је серонегативан за анти-лајшманија антитела [79]. Серолошки тестови се према томе увек морају користити у комбинацији са конвенционалним паразитолошким методама за дијагнозу ВЛ.

Постоје неколико врста серолошких тестова који се користе у лабораторијама за дијагнозу ове паразитозе:

- Тест индиректне имунофлуоресценције антитела (IFA, engl. *Indirect fluorescent antibody*) се доста користи у рутинској дијагностици, пре свега због брзине и некопликоване процедуре. Тест је специфичан за род *Leishmania*, мада постоје значајне унакрсне реакције код особа инфицираних *Trypanosoma cruzi*. У акутној хуманој ВЛ детекциони титар антитела се обично креће од 1/80 до 1/160, док је код асимптоматске или субклиничке лајшманиозе титар обично мањи од 1/80 [82].
- Имуноензимски тест, ELISA (engl. *Enzyme-linked immunosorbent assay*) има сензитивност од 86% до 99% у зависности од врсте лајшманија. Тест може да да лажно позитивне резултате јер показује унакрсну реакцију са другим обољењима [83]. Код ХИВ позитивних пацијената K39-ELISA показује већу сензитивност (82%) него IFA тест (54%). Рекомбинантни антиген K9-K39-K26 је евалуиран као један ELISA протокол за серолошку дијагностику лајшманиозе код људи и паса [84]. Брзи имунохроматографски тестови (ICT, engl. *Immunochromatographic assay*) који користе rK39 као антиген су комерцијано доступни. Ови тестови су једноставни и брзи за извођење (10–20 мин), јефтини и дају поновљиве резултате. Они су тренутно најдоступније дијагностичко средство за ВЛ. Евалуирани су ICT у различитим ендемским подручјима ВЛ и валидирани су за употребе на терену, одосно као скрининг тестови [81, 85–87]. Код паразитолошки доказаних, асимптоматских и симптоматских случајева лајшманиозе, сензитивност rK39 стрип теста је била 97% и специфичност 100% [88]. Међутим, овај тест се показао мање поуздан у Источној Африци. Разлози за то остају нејасни. Судански пацијенти изгледа да развијају ниже титрове антитела против rK39 антигена него индијски пацијенти, мада формат овог теста може бити разлог јер су се други произвођачи ових тестова показали бољи у овом региону [87].
- Тест директне аглутинације (DAT, engl. *direct agglutination test*) је семиквантитативни тест који се користи за дијагнозу хумане ВЛ и псеће лајшманиозе (CanL) и валидиран је као специфичан и сензитиван тест за теренска испитивања [89]. Ако су специфична антитела присутна, аглутинација је видљива голим оком након 18 сати. DAT је једноставнији за извођење од других тестова, али захтева специфичну опрему, добро обучено лабораторијско особље и регу-

ларну контролу квалитета [87]. Модификовани DAT за детекцију специфичних антилајшманијалних антитела код паса као резервоара се сматра високо погодним за епидемиолошки и еколошки рад на терену и дијагнозу лајшманиозе паса (100% сензитивност и 98,9% специфичност) [79].

- Помоћу PCR (engl. *Polymerase chain reaction*) може да се открије лајшманијом инфицирани макрофаг (довољно 1) у 8 ml периферне крви. Користи се за дијагнозу и/или идентификацију лајшманија из различитих типова хуманих и анималних узорака (свежи или замрзнути, формалином фиксирани и парафински узорци биопсија ткива). Постоје *in house* PCR протоколи и реагенси, као и PCR комерцијални китови који су широко доступни [90]. У акутној хуманој ВЛ, PCR има сензитивност компарабилну са методама култивације, али даје резултате много брже. На другој страни, код субклиничких благих форми и имуносупримираних пацијената PCR метода је више осетљива, у односу на друге директне и серолошке технике. Real-Time PCR методе које омогућавају континуирани мониторинг акумулације PCR производа током амплификације су осетљивије у односу на конвенционални PCR. Омогућавају квантитативно одређивање паразита и већином су намењене за испитивање кинетике инфекције и мониторинг терапијског одговора [91].
- Интрадермални тест (LST, eng. *Leishmanin skin test*) познат и као Монтенегро тест са антигеном промастигота, позитиван је код оболелих обично након 6-8 недеља, али нема користи код лезија у раној фази или у случају анергије. Тест је показатељ прокужености становништва. Лажно позитивна реакција, код иначе здравих људи је приближно 1%, мада може бити и виши у областима са лајшманиозом [79].
- Неспецифични тестови (нпр. формол-гел тест, уреастибамински тест) се користе као помоћне методе јер указују на повећане вредности гама глобулина [19].
- Биолошки оглед на осетљивој лабораторијској животињи (текуница, златни хрчак, миш) се не користе у рутинској дијагностици [79].

Ако је инфекција ниског степена, детекција паразита је могућа само *in vitro* изолацијом или PCR идетификацијом. С обзиром на то да постоји мало морфолошких разлика међу различитим врстама лајшманија идентификација било које изоловане лајшманије заснива се на биохемијским и/или молекуларним методама. Неколико центара у свету тренутно користе изоензимску и DNK карактеризацију за идентификацију

агенса. Карактеризација изoenзима/мутилокусна ензим електрофореза (engl. *Multi-locus enzyme electrophoresis*, MLEE) је референтна метода за идентификацију врста, мада ова техника захтева култивацију великог броја паразита ($5 \times 10^9 - 1 \times 10^{10}$). СЗО је 2010. године дала листу 15 центара у свету за идентификацију лајшманија [78].

Дијагноза кожне лајшманиозе. У ендемским крајевима дијагноза је заснована на клиничким манифестацијама обољења, а коначна дијагноза се поставља директним доказивањем паразита у болесничком материјалу и/или након култивације. Узорци за лабораторијску обраду се узимају са ивице кожне промене скарификацијом и пункцијом, а може се узорковати материјал за биопсију. Препорука је да се поред ових узорака у исто време узоркују и пункцирати регионалних лимфних жлезда (већа осетљивост, мања контаминација подлога при култивацији). У дијагностици се могу користити и интрадермални/Монтенегро тест (негативан у раној фази и у анергији), као и серолошке методе (IFT, ELISA). Идентификација врсте захтева опсежна истраживања и укључује бројне биолошке, имунолошке, молекуларне и биохемијске методе [19].

Дијагноза мукокутане лајшманиозе. Анамнеза и клиничке манифестације МКЛ су пресудне у дијагнози болести. Карактеристичан пораст на култури може бити коришћен за разликовање *L. braziliensis complex*-а од других врста. Паразити се ретко налазе у узорцима са ивице примарног улкуса и/или са лезија на слузокожи оболелог. Болесници су серопозитивни, а такође је позитиван и интрадермални тест [19].

Дијагноза дифузне кожне лајшманиозе. Паразитолошка дијагноза поставља се прегледом биоптата коже. С обзиром да је по мишљењу бројних аутора ова болест последица депресије ћелијског имунитета, тако је и интрадермални тест негативан код оболелих, као и тест пролиферације лимфоцита *in vitro* [19].

1.2.5. Лечење лајшманиозе и прогноза болести

Одлука о терапијском приступу и његов учинак, пре свега, зависе од клиничке форме обољења и имунолошког стања оболелог, што је неретко занемаривано, врсте узрочника као и од могућности набавке лека и цене његовог коштања [92].

Постоји бројна терапија за разне облике лајшманиозе и преферирање одређеног третмана варира од врсте болести и често је вођена регионалном праксом [10]. Према препорукама СЗО терапија избора се разликује у зависности од ендемске регије, што се може објаснити постојањем разлике у осетљивости паразита [93].

Антимонски препарати, иако им начин дејства није познат, и данас остају средства избора за лечење висцералних, мукозних и тежих кутаних форми лајшманиозе [10, 18, 69, 94].

Петовалентни антимон. Први петовалентни антимонски лајшманицид је дериват урее, створен у Brahmachari 1920. године. Schmidt је 1936. године описао antimonial natrijum stibogluconate као терапијску алтернативу. Пентавалентни антимон, као што је natrijum stibogluconate (Pentostam®) и N-methylglucamine antimoniate (Glucantime®), састоји се од супстанце која се мора претворити у тровалентни антимон (SBIII) да би испољио своју антилајшманијску активност. Ова терапија је уведена у фармацеутско тржиште 40.-их година прошлог века, а представља главну антилајшманијалну терапију у клиничкој пракси [2]. Прецизан механизам деловања петовалентног антимона код лајшманиозе још увек није довољно јасан, али се вероватно ради о више факторијалном утицају на молекуларне процесе паразита који директно утичу на активност паразита у макрофагима [95]. Иако се деценијама сматра ослоном терапије код лајшманиозе има вишеструку токсичност и постаје неефикасан због развоја повећане отпорности паразита [10]. Док се Glucantime® користи у Француској и Бразилу, на енглеском говорном подручју Pentostan® представља најпопуларнији третман. Осетљивост амастигота на Pentostan® је у корелацији са инхибицијом гликолитичких ензима и бета-оксидацијом масних киселина. Антимон може бити откривен у коси пацијената годину дана након завршетка лечења [2].

За системску примену, ова једињења се могу ординирати интравенски (iv) или интрамускуларно (im), као и интралезионо (il) за КЛ. Код ВЛ, 20 mg Pentostam®/kg телесне тежине се даје дневно током 28–30 дана. Он се користи и као прва линија агенса, до 60 дана у источно афричкој ПКАКЛ. Када се користи као системска терапија за кутану форму, дужина терапије је краћа, од 10 до 20 дана, а када се користи за МКЛ, дужина трајања терапије се продужава до 30 дана. Системска терапија се користи у комбинацији са другим агенсима у неким случајевима. За источно афричку ВЛ комбинује се са Paromomycinom (15 mg/kg/dan i.m.) да би се скратила укупна дужина терапије до 17 дана. Ова терапија се користи и код кутане форме и дифузне кожне лајшманиозе изазване агенсом *L. aethiopica*. Такође се користи заједно са пентоксифилином, TNF-а инхибитором (400 mg орално/дан), за третман КЛ узроковане *L. major*. И код лечења МКЛ је показано да је ефикаснији од монотерапије антимоном. Ова комбинација представља комплетнији лек и скраћује време до излечења [96].

Alopurinol. Користи се као додатак са системским антимоном код лечења КЛ изазване врстом *L. tropica* у дози 20 mg орално/kg/дан за 30 дана [97]. Нежељени ефекти су уобичајени код коришћења системске антимононе терапије, од којих је свакако најозбиљна кардиотоксичност (аритмије, Q-T продужење и изненадна срчана смрт), нежељени ефекти на панкреас и бубреге [98, 99], али и многи други (високи јетрини и панкреасни ензими, панцитопенија и електролитне абнормалности) захтевају пажљиво праћење пацијената током примене терапије [10].

Amfotericin B. Амфотерицин Б (АБ) је антифунгални антибиотик изолован из *Streptomyces nodosus* и често користи за лечење системских гљивичних инфекција. Може се применити као терапеутска алтернатива у лечењу лајшманиозе, када постоји резистенција на лекове првог избора. Овај природни производ је у стању да реагује са ергостеролом у ћелијској мембрани лајшманије, чиме се повећава пропустљивост и истисање моновалентних јона, као што су K⁺ катјони [2].

Деоксихолатне и липозомалне инкапсулиране формулације амфотерицина Б (AmBisom®) се клинички користе код лајшманиозе. Amfotericin B deoksiholat се користи i.v. у дози од 0.75–1 mg/kg /дан у 15–20 доза за ВЛ проузроковане *L. donovani* или до 30 дана за ВЛ проузроковану врстом *L. infantum*. Дозирање код ПКАКЛ је свакодневно до 4 месеца трајања терапије. За КЛ изазвану *L. braziliensis* дужина терапије је 25–30 дана, а за МКЛ је до 45 дана. Липозомални АБ се обично користи у дози од 2.5–5 mg/kg/дан, а ова формулација смањује укупну дужину терапије на половину дана од нелипозомалног облика. Једна доза липозомалног АБ од 10 mg/kg код ВЛ изазване *L. donovani* или mg/kg у комбинацији са Miltefosinom за свакодневну примену у трајању од 10 дана односно Paromomicinom, показала се као ефикасна у лечењу [100].

Међутим, АБ има смањену гастроинтестиналну апсорпцију, а због своје хидрофобне природе може комуницирати са другим ћелијским структурама проузрокујући дисфункцију, изазивајући, нпр. нефротоксичне нежељене ефекте [101]. Тако су нежељена дејства овог лека, ренална инсуфицијенција и електролитна абнормалност, од којих су оба мања код липозомалне форме, што и ограничава његову широку примену [10].

Paromomicin. Паромомицин је аминокликозидни антибиотик који испољава дејство тако што блокира синтезу протеина везивањем за 16S рибозомску РНК. Тестиран је широм света, показујући ефективност, ниску цену, смањену токсичност и кратко време примене [102].

Антилајшманијална активност се испољава повећаном пропустљивошћу плазма мембране, изменама у функционисању рибозома и оштећењу митохондријалног акционог потенцијала [103]. У терапији лајшманиозе се користи *i.m.* за системску примену (15mg/kg) у трајању до 21 дан у индијској ВЛ или у комбинацији са липозомалним АБ за индијску или источно афричку ВЛ [104]. Нежељени ефекти од системског коришћења паромомицина су слични као и код осталих аминогликозида, а то су ототоксичност, вестибуларна нестабилност, нефротоксичност и хепатотоксичност [10, 105]. Користи се у Новом и Старом Свету за лечење КЛ као 15% маст, заједно са 12% metil benzothionium-hloridom, дневно, у трајању до 20 дана. Paromomicin са/без Gentamicina се показао да може бити ефикасан у убрзавању нестанка лезија проузрокованих врстом *L. major* [106].

Pentamidin. Пентамидин је bisamidin који се користи као терапеутска алтернатива код болесника који не реагују на конвенционални третман антимономским лековима [2]. Тачни антимикуробни механизми пентамидина (Pentacrinat® и Pentam®) су непознати. Вероватно омета биосинтезу макромолекула DNK, RNK, фосфолипида и протеина. Користи се (*i.v.*, сваки други дан у трајању од 3–5 дана са 4 mg/kg телесне тежине) за третман јужно америчке КЛ узроковане врстама *L. guianensis* и *L. panamensis*, а такође постоје неки подаци који показују да је ефикасан у Старом Свету за КЛ узроковану врстама *L. tropicom* и *L. major*, као и код кутаних лезија *L. Infantum*. Две врсте соли пентамидина су доступне на фармацеутском тржишту: pentamidin isethionate (Pentam®) и pentamidin mesilat (Lomidine®) [2].

Широк спектар нежељених реакција је пријављен код употребе пентамидина, а најчешће су хипогликемија и/или погоршање дијабетеса, абнормалности ензима јетре, ефекти на коштану сржи у виду леукопеније и анемије, нефротоксичност и кардиотоксичност као што су аритмија, срчана инсуфицијенција и хипотензија. Пацијенти на терапији овим леком захтевају пажљиво посматрање [10].

Miltefosin. Велики напредак у лечењу лајшманиозе је развој милтефозина који је представљен на фармацеутском тржишту 2002. године као први антилајшманијални лек за оралну примену [107, 108]. Оригиналном истражен као анти-неопластично средство, Alkifosfoholin miltefosin (Impavido® и Miltek®) је једини орални препарат који се користити за индијску и источно афричку ВЛ код деце и одраслих где се доза поступно одређује на основу тежине (узраст 4–12 година 2,5 mg/kg дневно, код особа >12 година и <25 kg тежине, доза је 50 mg/kg; код оних са тежином од 25–50 kg дозирање је 100 mg/kg и код оних > 50 kg доза је 150 mg/kg укупно за 28 дана). Милтефозин је тако-

ђе употребљаван у комбинацији са паромомицином за индијску ВЛ. Недавно је приказано да је милтефозин ефикасан код ПКАКЛ и терапија се може продужити до 12 недеља [109]. У Новом Свету код КЛ изазване врстама *L. mexicana*, *L. guianensis* и *L. panamensis* овај препарат може бити ефикасан у дози од 2,5 mg/kg за 28 дана, али није од користи за кожную инфекцију изазвану врстом *L. braziliensis*. Међутим, боливијској МКЛ одговара терапија милтефозином у трајању од 4–6 недеља са стопом излечења до 75%.

Овај лек се веома добро подноси и главни нежељени ефекти су неспецифични (мучнина и повраћање). Овај лек је тератоген и контраиндикован у трудноћи па је потребна примена контрацептивних мера три месеца након завршетка лечења [10, 110, 111].

Imikuimod. Имикуимод (Aldara® или Ziclara®) је топични imidazol kvinolon који изазива активирање макрофага на производњу проинфламаторних цитокина (IL-2, IFN- γ и TN- α). Може се користити заједно са петовалентним антимоном у Новом Свету за релапсе КЛ и може бити ефикасан код антимоно-резистентних случајева. Имикуимод није доказано ефикасан у случајевима узрокованим врстом *L. tropicom*, док недавни извештаји сугеришу на добар терапијски одговор код случајева КЛ изазване врстом *L. chagasi* у Старом Свету [112]. Овај лек се углавном добро подноси и најчешће се наводе иритације на месту примене као штетно дејство лека [10].

Azoli. Азоли (инхибитори синтезе ергостерола) имају *in vitro* антипаразитску активност против разних врста лајшманије али се нису показали ефикасни, за разлику од других средстава, за клиничку употребу. Орални кетоконазол (Nizoral® – 600 mg, *per os*, дневна доза за 28–30 дана) и флуконазол (Diflukan®, *per os*, дневна доза 200 mg током 6 недеља) су се показали као средства која убрзавају зарастање лезија код КЛ изазване врстама *L. mexicana* и *L. major* [113]. Пацијенти на дуготрајној терапији препаратима азола захтевају рутинске тестове крви због поремећене функције јетре [10].

Криотерапија. Апликација течног азота директно на лезију код кутаног облика лајшманиозе било једном или више пута, до пет пута на дан, сваких 3–7 дана је коришћена у Старом Свету и то код КЛ изазване врстама *L. tropica*, *L. aethiopica* и *L. infantum* или у комбинацији са антимоном унутар лезија изазваних врстом *L. major* [10, 114].

Топлотна терапија. Грејање лезије на 50° С у трајању од 30 секунди до три пута може се користити да се убрза репарација лезија КЛ у Старом и Новом Свету и упоређује се са интралезионом или системском терапијом антимоном. Овај третман се такође потврдио ефикасним против КЛ код HIV инфицираних пацијената који не реагују на терапију антимоном [10, 115].

Имунотерапија. Коришћена је код малог броја пацијената са упорном МКЛ или ДКЛ. Вакцина се састоји од топлотом убијене лајшманије, плус BCG или дефинисаних рекомбинантних антигена [10, 116].

Врсте лајшманија, клинички синдром који изазивају, географска локација на којој се јављају и режими лечења приказани су на табели број 1.1.

Табела 1.1. Врсте лајшманија, клинички синдроми и режими лечења по регионима [10]

Врста	Болест	Географска локализација ^а	Терапија ^б
СТАРИ СВЕТ			
<i>L. major</i>	КЛ	Средњи Исток, Африка	Локална: t-paro, il-Sb, il-Sb+CT, HT, CT Системска: Flu, s-Sb, s-Sb+ptxf
<i>L. tropica</i> , <i>L. infantum</i>	КЛ	Средњи Исток, Медитеран, Африка	Локална: t-paro, il-Sb, il-Sb+CT, HT, CT Системска: s-Sb, s-Sb+Allo
<i>L. aethiopica</i>	КЛ	Африка	s-SB + im-paro
<i>L. donovani</i>	ВЛ	Далеки Исток	L-AmB, L-AmB + Mil, L-AmB + im-paro, Mil +im-pao, AmB, Mil, im-pao, s-Sb
		Африка	s-Sb + im-paro, s-Sb, L-AmB, AmB, Mil
	ПКАКЛ	Далеки Исток	AmB, Mil
		Афрички	L-AmB, s-Sb
<i>L. infantum</i>	ВЛ	Медитеран, Источна Европа, Далеки Исток	L-AmB, AmB, s-Sb
НОВИ СВЕТ			
<i>L. infantum /chagasi</i>	ВЛ	Централна и Јужна Америка	L-AmB, AmB, s-Sb
<i>L. mexicana</i>	КЛ	Северна, Централна и Јужна Америка	Локална: t-paro, HT, il-Sb, Системска: Ket, Mil
			Локална: t-paro, HT, il-Sb, Системска: s-Sb
<i>L. amazonensis</i>	КЛ, ДКЛ	Јужна Америка	Локална: t-paro, HT, il-Sb, Системска: s-Sb
<i>L. panamensis</i>	КЛ	Централна и Јужна Америка	Локална: t-paro, HT, il-Sb, Системска: Pent, s-Sb, Mil
			Локална: t-paro, HT, il-Sb, Системака: AmB, L-AmB, s-Sb
<i>L. braziliensis</i>	КЛ, МКЛ	Централна и Јужна Америка	Локална: t-paro, HT, il-Sb, Системака: AmB, L-AmB, s-Sb
<i>L. guyanensis</i>	КЛ	Јужна Америка	Локална: t-paro, HT, il-Sb, Системска: Pent, s-Sb, Mil
			Локална: t-paro, HT, il-Sb, Системска: s-Sb
<i>L. peruviana</i> , <i>L. venezelensis</i>	КЛ	Јужна Америка	Локална: t-paro, HT, il-Sb, Системска: s-Sb
Сви специјеси	Релапс КЛ, ДКЛ или МКЛ		AmB, L-AmB, s-Sb+t-imi или имунотерапија

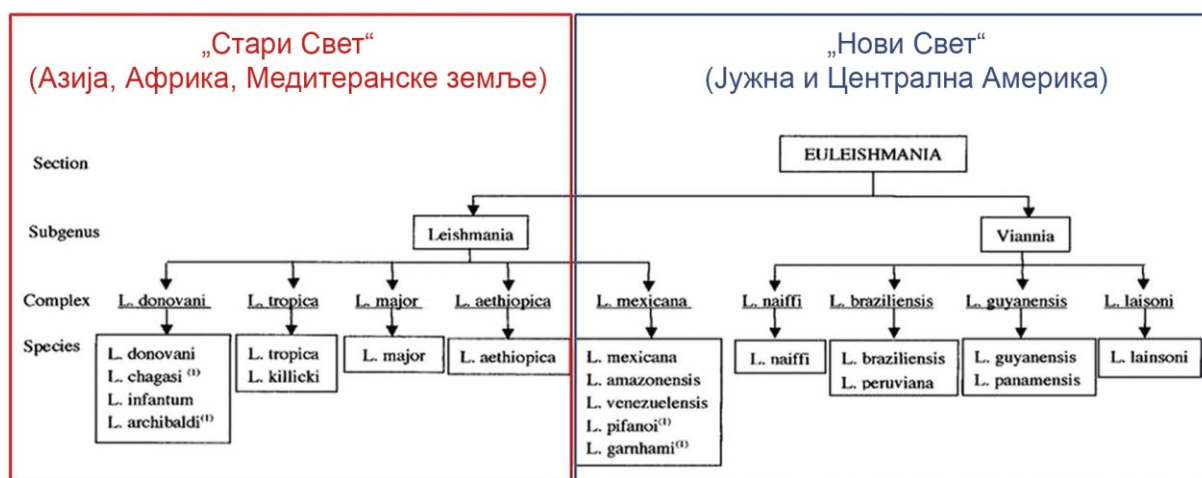
а) Земље у регионалној области где је пронађена болест; нису укључене земље у којима се лајшманиоза не заснива на дефинитивној спецификацији.

б) Опције лечења које се користе за наведене синдроме болести: il-SB, унутар лезија stibogluconat (sb); a-sb, системски SB; Ket, ketokonazol; flu, fluconazol; Mil, miltefosin; T-Paro, aktuelno Paromomicin; IM-Paro, im paromomicin; L-AmB, lipozomalni amfotericin B; AmB, amfotericin deoksiholat; CT криотерапија; HT топлотна терапија; Pent, pentamidin; Ptkf, pentoksifilin; Alo, alopurinol; t-imi, топилани imiquimod.

1.3. Епидемиологија лајшманиозе

Лајшманиоза представљаја комплекс неколико обољења различитих манифестација, како по клиничким карактеристикама, тако и по тежини обољења и здравственом значају који имају. Обољења изазвана лајшманијама представљају значајан здравствени проблем у свету, обзиром да је око 350 милиона људи изложено ризику да оболи од неке форме лајшманиозе. Сматра се да је око 12 милиона особа инфицирано неком врстом из рода *Leishmania* [93]. У последњих десетак година, број увезених случајева лајшманиозе је порастао у земљама западне Еуропе. Тренд је повезан с повећањем путовања, екутуристичким активностима, војним операцијама и имиграцијом [117].

Ова паразитоза припада групи тропских, занемарених, болести [118]. Процењује се да је по учесталости на деветом месту оболевања од заразних болести у свету [23]. Може изазвати интензивну епидемију која је примарно повезана са нутритивним и миграторним факторима [119]. У епидемиолошки процес лајшманиозе, поред великог броја различитих врста лајшманија, као потврђени или суспектни вектори, укључено је више десетина различитих врста флеботомина, а поред човека, неких стотинак различитих врста животиња, као познати или могући резервоар паразита [120]. Обзиром да и у склопу основних форми лајшманиозе постоје изражене разлике у клиничкој манифестацији везане, како за различите врсте лајшманија као узрочника, тако, вероватно и за неке карактеристике популације у тим подручјима, врши се подела и по нозогеографским ареалима на: лајшманиозе Старог Света и лајшманиозе Новог Света [121]. Вектори из рода *Lutzomya* су одговорни за пренос на америчком континенту, а врсте из рода *Phlebotomus* широм света (Слика 1.6) [122].



Слика 1.6. Појава различитих врста лајшманија у Старом и Новом Свету [122]

Без обзира на тип лајшманиозе, ова паразитоза се најчешће преноси путем угриза женке инсекта из рода *Phlebotomus* и географска дистрибуција ове болести је директно повезана са стаништем ових вектора. Станишта врста флеботомина су врући и влажни тропски региони са регуларним кишним индексом, међутим, понекад живе на сувим и врућим местима. Географска ниша и ниша животне средине ових вектора је повезана са кичмењацима-домаћинима који одређују трансмисију болести [123]. Повезаност ових вектора са природним резервоаром, постаје погодан фактор за одржавање ендемског статуса лајшманиозе [119]. Резервоар лајшманија су човек и бројне врсте дивљих и домаћих животиња широм планете, осим на аустралијском континенту, где обољење није регистровано [124, 125]. Природни резервоари лајшманија (пас, птица, говече, коњ, коза, овца, свиња, мачка) живе на истом региону као и врсте флеботомуса [119].

У циљу лакшег сагледавања проблема, лајшманиозе се у односу на резервоар могу поделити на две групе:

- а) зоонотске лајшманиозе (резервоар су дивље и домаће животиње)
- б) антропоноотске лајшманиозе (резервоар паразита је човек).

Потребно је, ипак, напоменути да генерализације попут ове треба узети са извесном дозом опрезности јер је могуће да поједине форме имају мешовите резервоаре, па тако кутана форма лајшманиозе Старог Света изазвана врстом *L. tropica* може бити де-ривирана не само из хуманог резервоара већ и из глодара или пса, а лајшманиоза изазвана врстом *L. major*, иако типична зооноза, може у човеку имати секундарни резервоар у одсуству примарног животињског резервоара (глодар) [121].

Еколошки систем у коме се одржавају лајшманије се обично састоји од једне или неколико врста флеботомуса као вектора, и једног или више врста вертебрата као резервоара. Обично, постоји један примарни резервоар за дату врсту лајшманије на дефинисаном географском подручју, али и други сисари у истој области могу бити инфицирани и то су тзв. секундарни резервоари и случајни (инцидентални) домаћини. Секундарни резервоари могу играти извесну улогу у одржавању лајшманија у датом екосистему или, пак, повремено изнети паразита из његовог ензоотичног жаришта у интимнији контакт са човеком. Случајни домаћини су сисари који, иако инфицирани, немају улогу у одржавању узрочника у датом екосистему [13]. Животиње, било домаће или дивље, могу, али и не морају имати клиничке манифестације инфекције. Често, постоји релативно мало амастигота у кожи и/или унутрашњим органима, и последично томе реакција домаћина је минимална или је уопште нема. Међутим, неки сисари, по-

пут пса могу подлећи инфекцији јер се паразити налазе у великом броју у њиховим унутрашњим органима или кожи [126, 127]. Важно је напоменути да локализација лајшманија у животињама, а тиме и клиничке манифестације инфекције, не морају обавезно корелирати са локализацијом и клиничким манифестацијама инфекције код човека. Тако, нпр. *L. guyanensis* инфицира унутрашње органе лењивца са врло мало утицаја на кожу, а код човека исти узрочник изазива, првенствено, кожне лезије [121]. Да би нека животињска врста била значајан резервоар за лајшманије, она мора бити присутна у довољном броју на дефинисаној територији, као и довољно дугоживећа како би представљала значајан извор хране за флехотомусе. Затим, неопходан је интензиван контакт између целокупне или барем већег дела популације дате животињске врсте као резервоара и флехотомомуса, како би се обезбедило да флехотомуси, након убода једне заражене јединке дате животињске врсте, имају шансу да убоду и друге јединке исте врсте и тако унесу паразита у већи дио популације те животињске врсте. Ток инфекције у домаћину-резервоару би требало да је релативно дуг, да је инфекција релативно не-патогена за њега, а да су паразити присутни у довољном броју било у кожи, било у крви, како би их женке флехотомуса приликом узимања крвног оброка могле унети у свој дигестивни систем. Најчешће врсте лајшманија у Старом Свету са одговарајућим клиничким формама болести, регионима јављања, векторима и домаћинима – сисарима приказани су у табела 1.2 [128].

Табела 1.2. Најчешће врсте лајшманија у Старом Свету са одговарајућим клиничким формама, регионима, векторима и домаћинима – сисарима (*, непознат вектор)

Врста	Клиничке форме	Регион	Вектор	Домаћин
<i>L. major</i>	КЛ	Азија, Африка	<i>Ph. papatasi</i>	Човек, глодари
<i>L. tropica</i>	КЛ	Европа, Азија, Африка	<i>Ph. sergenti</i>	Човек, пас, дамани - пећинар
<i>L. aethiopica</i>	КЛ, МКЛ	Африка	<i>Ph. longipes</i> , <i>Ph. pedifer</i>	Човек, дамани
<i>L. infantum</i>	ВЛ	Европа, Азија, Африка	<i>Ph. perniciosus</i> , <i>Ph. ariasi</i>	Човек, пас, сивлатични пси
<i>L. donovani</i>	ВЛ, ПКАКЛ	Азија, Африка	<i>Ph. argentipes</i> , <i>Ph. orientalis</i>	Човек
<i>L. siamensis</i>	ВЛ	Европа, Азија, Африка	?*	Човек, коњ, крава

Најчешће врсте лајшманија у Новом Свету са одговарајућим клиничким формама, регионима јављања, векторима и сисарима-домаћинима приказане су на табели 1.3 [128].

Табела 1.3. Најчешће врсте лајшманија у Новом Свету са одговарајућим клиничким формама, регионима, векторима и домаћинима - сисарима (*, претпостављено)

Врста	Клиничке форме	Регион	Вектор	Домаћин
<i>L (V) braziliensis</i>	КЛ, МКЛ	Јужна и Централна Америка	<i>Nyssomyia intermedia</i> , <i>N. whitmani</i> , <i>Migonemyia migonei</i>	Човек, копнени глодари, торбари, коњи, пси, мачке
<i>L (V) peruviana</i>	КЛ	Јужна Америка	<i>L. peruensis</i> , <i>L. verrucarum</i>	Човек, пси, глодари* опосуми
<i>L (V) guyanensis</i>	КЛ	Јужна Америка	<i>L. umbratilis</i>	Човек, лењивац, мравојед, глодари, опосуми
<i>L (V) panamensis</i>	КЛ	Јужна и Централна Америка	<i>L. panamensis</i> , <i>L. trapidoi</i>	Човек, лењивац, животиње на дрвећу, мајмуни, глодари, ловачки пси
<i>L (L) mexicana</i>	КЛ, ДКЛ	Јужна, Централна и Северна Америка	<i>L. olmeca</i>	Човек, шумски глодари
<i>L (L) amazonensis</i>	КЛ, ДКЛ	Јужна Америка	<i>L. flaviscutellata</i> , <i>L. panamensis</i>	Човек, шумски глодари, торбари, лисица
<i>L (L) pifanoi</i>	КЛ, ДКЛ	Јужна Америка (Венецуела)	<i>L. flaviscutellata</i> *	Човек, глодари?
<i>L (L) venezuelensis</i>	КЛ	Јужна Америка (Венецуела)	<i>L. olmeca</i> *	Човек, домаћа мачка, глодари?
<i>L (L) infantum</i>	ВЛ	Јужна, Централна, Северна Америка	<i>L. longipalpis</i> , <i>L. cruzi</i> , <i>L. evans</i>	Човек, силватични пси, дивље мачке, опосуми, пси

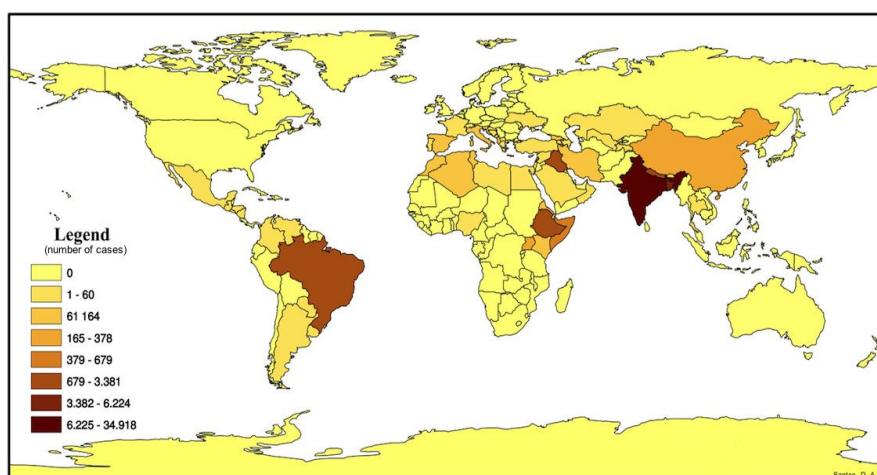
Инкубација. Време које протекне од инфекције (уједа зараженог флеботомуса) до појаве првих симптома болести (време инкубације) износи:

- од 7 дана до неколико месеци за КЛ,
- од 10 дана до неколико година за ВЛ.

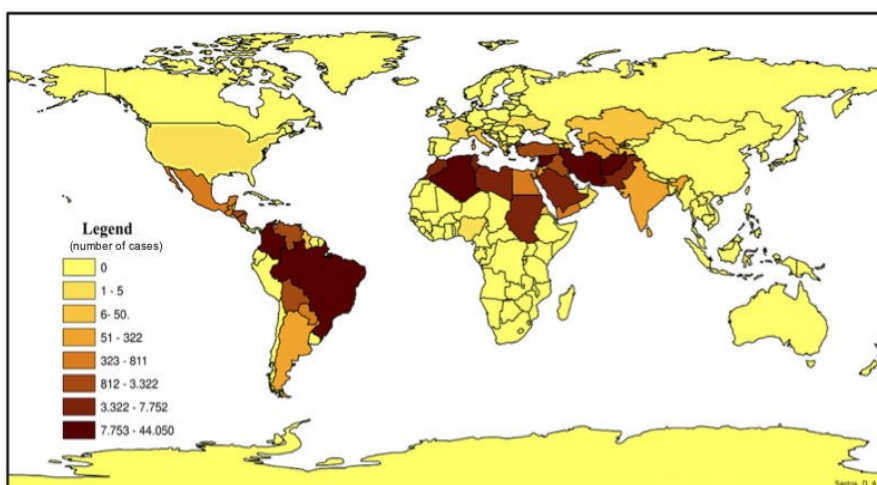
Осетљивост и отпорност. На кутане и мукокутане форме осетљивост је, вероватно, општа. Дуготрајан имунитет може настати након прележаних болести изазваних врстама *L. tropica* и *L. major*, који не штити код изложености другим врстама лајшманија. Фактори одговорни за касне форме обољења (еспундија) нису најбоље познати. Окултне инфекције се могу активирати годинама након примарне инфекције. Најважнији фактор имунитета је развој адекватног Т ћелијског имуног одговора.

Осетљивост код ВЛ је општа. Сматра се да оставља дуготрајан хомологни имунитет. Инапаратне и субклиничке инфекције су честе, а сматра се да малнутриција представља предиспозицију за клиничко манифестовање болести и активирање инапаратних инфекција. Међу оболелим од АИДС-а се појављују манифестни случајеви обољења, углавном као реактивација латентне инфекције услед пада одбрамбених снага организма.

Распрострањеност. Лајшманиоза је регистрована у 98 земаља света у којима представља значајан јавноздравствени проблем. Ипак, не зна се тачан број оболелих, мада се сматра да годишње у свету оболи око 0,7 до 1,2 милиона особа од КЛ и око 0,2 до 0,4 милиона особа од ВЛ, а да је око 12 милиона особа инфицирано неком од бројних врста протозоа које припадају роду лајшманија. Ендемска (и ензоотска) подручја увек су погодна за преживљавање инсекта–посредника. Највећи број земаља захваћених лајшманиозом налази се у тропском и суптропском подручју [23, 117, 129]. Распрострањеност лајшманиозе је условљена присуством флеботомуса на одређеној територији, као и у пределима где има дужих периода топлог и сувог времена, тј. у умереном, суптропском и тропском климатском појасу. У смислу биосфере, географске варијабле трансмисије лајшманиозе су повезане са тропским зонама где влада топла и влажна клима са регуларним кишним индексом [119]. Дистрибуција висцералне и кожне форме лајшманиозе у свету приказана је на сликама 1.7 и 1.8 [119].



Слика 1.7. Дистрибуција ВЛ у свету у последњих 10 година [119]



Слика 1.8. Дистрибуција КЛ у свету у последњих 10 година [119]

1.4. Еколошки аспект лајшманиозе

Медицинска екологија изучава аспекте здравља и болести људи који су детерминисани чиниоцима из животне средине. Ова научна грана бави се и теоријом и праксом процене и контроле фактора животне средине који могу да угрозе људско здравље. Светска здравствена организација прати превасходно директне патолошке ефекте физичких, хемијских, радиолошких и биолошких еколошких чинилаца. Ефекти еколошких чинилаца на здравље људи неодвојиви су од ефеката на целокупну биоценозу у животном простору на Земљи, који се назива биосфера.

Екосистем је основна функционална и топографска јединица у медицинској екологији; чине га биотоп или животно станиште и биоценоза или животна заједница. У сваком екосистему влада одређена равнотежа или хомеостаза, све док она не постане угрожена неким спољашњим утицајем. Увођењем нових елемената, било абиотских или биотских, у екосистем може довести до поремећаја његове хомеостазе.

Лајшманиоза и даље представља велики проблем за јавно здравље многих земаља широм света. Економски развој доводи до промена интеракције између људи и њиховог физичког и биолошког окружења. У свету, постојећи обрасци људског насеља у урбаним срединама довели су у многим земљама у развоју до наглог пораста мегалополиса, а у многим од њих не постоје адекватни објекти за становање, питка вода, канализација и сл., стварајући могућности за пренос заразних болести. Повећање фактора ризика омогућава да лајшманиоза буду растући јавно здравствени проблем. Одређени фактори ризика су нови, док други претходно познати, постају значајни. Док су неки фактори ризика у вези са одређеним екоепидемиолошким ентитетима, други утичу на све облике лајшманиозе [125].

Лајшманиоза је повезана са тропским и екваторским зонама, лошим санитарним условима и лошим надзором у регијама где су вектори и паразити затворени у резервоарима. Од велике важности за разумевање узрока епидемије и трансмисије болести је познавање географских варијабли и варијабли животне средине. Међутим, обе се могу посматрати на глобалном нивоу и регионалном нивоу.

У географском смислу, варијабле распрострањене широм света одређују географско подручје где је станиште вектора и где клима подстиче развој болести. Ова места и фактори животне средине су релативно погоднији за трансмисију болести него други фактори, као што је повећана популација инсеката који се сматрају регионалним варијаблама које су одговорне за учесталост болести [119].

Висцерални и кожни тип хумане лајшманиозе прате географску дистрибуцију инсекта вектора. Обе форме болест су откривене у тропским подручјима, али су детектоване и у регионима са релативно оштром климом, нпр. Француска [130], Португалија, Русија и Кина [23].

Географска дистрибуција лајшманиозе у свету је подложна променама. Прво, због варијација глобалне климе које би могле повећати подручје ниша флеботомуса, и друго, глобализација економије која повећава миграцију људи међу земљама, чиме се повећава контакт међу људима са нишом флеботомуса где је лајшманиоза у зачетку или уопште не постоји [119].

СЗО је известила да је лајшманиоза у свету крајње потцењена паразитоза већ више година, с обзиром да је 2001. и 2004. године извештено да су се у претходној деценији ендемска подручја лајшманиозе проширила и преваленција се повећавала. Број нерегистрованих случајева лајшманиозе би морао бити знатан јер је обавештавање о оболелим обавезно у само 32 од 88 земаља у којима је 350 милиона људи било у опасности од ове болести. Око два милиона нових случајева лајшманиозе код људи, од тога пола милиона висцералне, дешавају се сваке године у ендемским зонама Латинске Америке, Африке, индијског потконтинента, Блиског Истока и Медитерана [131].

Потенцијални фактори промене дистрибуције ове болести укључују: увоз или ширење вектора и резервоара домаћина, путовања, климатске промене и промене у животној средини. Ризик од ширења лајшманиозе у земље Европске Уније (ЕУ) оцењено је као краткорочно (2–3 године) и дугорочно (15–20 година). Постоји само мали ризик од увођења егзотичних врста *Leishmania spp.*, због одсуства доказаних вектора и/или резервоара инфекције. Главна претња долази од ширења *L. infantum* која изазива зоонотску ВЛ и КЛ код људи и домаћих паса (резервоар домаћин), као и *L. tropica* која изазива антропонотску КЛ чији се природни вектор јавља на југу Европе (периодичне епидемије у Грчкој). Ширење инфекције изазване врстом *L. infantum* ка северу из медитеранског региона зависи од временских прилика и покривености земље векторима, односно климатске варијације ће омогућити или неомогућити, да се успостави сезонски ниво убода женке флеботомуса који је присутан на југу Европе. Повећана учесталост путовања паса ван станишта представља значајан ризик ширења инфекције узроковане врстом *L. infantum* у северну Европу, и претњу од неекторских трансмисија тј. преноса са пса на пса [131].

Два циклуса преноса лајшманиозе су била ендемска у земљама ЕУ која су допринела ширењу инфекције на суседне земље Средњег Истока и у северној Африци: зо-

онотска КЛ и ВЛ изазвана врстом *L. infantum* и антропоноотска КЛ изазвана *L. tropica*. Прва је ендемична, аутохтона присутна на Медитерану (биоми „медитеранске шуме“), мада вектори *L. infantum* такође обилују у суседним деловима умереног региона (биоми умерених широколисних шума), на северу Шпаније и централној Француској. Појава „вектора без болести—представља значајан ризик за појаву лајшманиозе у умереним регионима Европе [131].

Најчешћи начин ширења лајшманиозе је уједом женке пешчане мушице, те зато климатске промене имају директан ефекат на ширење болести, као нпр. дејство температуре на развој пешчане мушице, или индиректно дејство на животну средину од којег зависи сезонска заступљеност ове векторске врсте. Женка флеботомуса тражи адекватно станиште ради исхране крвљу, јер у јужној Европи температуре ових микро-станишта се разликују значајно од спољних температура ваздуха.

Биоклиматске зоне и њихови вегетацијски индикатори варирају регионално, те спољашње климатске промене могу да мењају облик земљишта, као и њихово коришћење. Географски информациони систем (ГИС) заснива се на просторном моделу ванредних болести и утицајем на промене животне средине, те тај пројекат дозвољава анализу промена климе и земљишта који покривају и њихов ефекат на пешчане мушице [131].

Векторски капацитет инсеката је израчунаван једино посредно. Релативно мале измене температуре могу имати велики утицај на векторски капацитет јер се пренос јавља само током другог или каснијег уједа и зато температура утиче на ниво активности пешчане мушице, као и на фреквенцију уједа. Континентално ширење вектора мало је вероватно због тога што пешчане мушице нису тако робусне врсте као неки комарци и непознато је да могу бити раширене ветром.

Туризам и путовања су довела до повећања броја случајева хумане лајшманиозе које треба лечити, нпр. у Француској, Немачкој, Италији и Великој Британији. Путовања представљају ризик од појаве антропоноотске врсте *L. donovani* и *L. tropica* у јужној Европи, као и уношење врсте *L. infantum* у северну Европу и то преко паса који су боравили у региону Медитерана или су удомљени из наведених области [131]. Лајшманиоза у Гијани (у прекоморском региону Француске) главни је извор „егзотичних—случајева лајшманиозе важних за копнени део Француске, а врста *L. infantum* се преноси у обрнутом смеру, на пса. Изоензимским и молекуларним маркерима може да се идентификује порекло лајшманиозе [131].

Познато је да крчење шума и урбанизација утичу на ширење лајшманиозе због удруживања много вектора и резервоара са природним или руралним подручјима. Од

1945. године, већина друштвено-економских промена фаворизовала је смањење ВЛ узроковане врстом *L. infantum* у јужној Европи, укључујући бољу исхрану, широко прскање инсектицидима (против комараца који преносе маларију), боље становање и смањење руралног становништва [131].

Због специфичних прохтева за микроклимом, карактеристична је жаришна дистрибуција вектора, а последично и ензоотских/ендемских подручја лајшманиозе. Да би могло настати жариште, морају бити задовољени одређени услови неопходни за преживљавање и размножавање вектора и резервоара. Такође мора доћи и до сложене комбинације тих услова:

- клима која погодује вектору (тропски и суптропски крајеви),
- извор крвног оброка (сисар на којем се вектор храни),
- микроклима (довољно влаге, одсуство ветра, довољна количина органске материје на тлу за преживљавање ларви),
- подржавање развојног циклуса паразита (само у цреву „компетентног вектора— долази до прихватања промастигота за ресице црева, остали дефецирају промастиготе пре завршеног развоја, ако уопште и дође до њиховог умножавања); само неке врсте флеботомуса могу бити биолошки вектори појединим врстама лајшманија,
- резервоар је онај сисар код којег је узрочник присутан у кожи и/или крви, а ток болести, изразито спор, често траје месецима, па и годинама,
- животни век резервоара мора бити довољно дуг да се омогући размножавање и доступност узрочника,
- резервоар мора живети у непосредној близини биолошког вектора (стално доступан извор крвног оброка) и мора бити заступљен у довољном броју.

1.4.1. Екоепидемиолошке карактеристике појединих нозогеографских ентитета

I Висцерална лајшманиоза изазвана врстама

L. donovani, *L. infantum* и *L. chagasi*

- ВЛ на индијском потконтиненту изазвана врстом *L. donovani*. Обољење се региструје на подручју Бангладеша, Индије, Непала и Пакистана, а све чињенице указују да се узрочник шири са човека на човека преко стриктно синантропне

врсте *Ph. argentipes*. У ендемској форми се региструје са повременим епидемијама које могу бити врло масовне (држава Бихар у Индији је у периоду 1977. – 87. године регистровала преко 185.000 оболелих, као и у 2008. години, 33233 случајева је званично пријављено, од чега је 28 125 било у држави Бихар, 3690 у Јхаркханду и 1256 у Западном Бенгалу). [13, 20].

ПКАКЛ се готово искључиво јавља на подручју индијског потконтинента, и то обично у периоду од шест месеци до више година после манифестног облика висцералне форме, иако се може јавити, мада изузетно ретко, у исто време када и висцерална форма лајшманиозе [13, 20].

- ВЛ у источној Африци и југозападу арабијског полуострва узрокована врстама *L. donovani* и *L. infantum*.

Земље са регистрованим случајевима су: Етиопија, Кенија, југозападни делови Саудијске Арабије, Сомалија, Судан, северно-источна Уганда и Јемен. Паразити су изоловани из три врсте глодара и три врсте карнивоара, укључујући и пса, али су даље студије неопходне да би поменуте врсте биле потврђене као анимални резервоари и извори инфекције за људе. Вероватни вектори су врсте *Ph. martini* и *Ph. orientalis* [13, 20].

- ВЛ изазвана врстама *L. infantum* и *L. chagasi* са познатим или претпостављеним резервоаром међу дивљим и домаћим канинама.

Области у којима су пси резервоари ВЛ су: Алжир, Боливија, Бразил, Чад, Кина, Колумбија, Египат, Француска, Гамбија, Грчка, Хрватска, Иран, Ирак, Израел, Италија, Јордан, Либан, Либија, Македонија, Малта, Мароко, Португалија, Саудијска Арабија, Сенегал, Шпанија, Сирија, Тунис, Турска, централно азијске републике бившег СССР-а, Венецуела, Јемен, Србија и Црна Гора.

Области у којима се претпоставља да су канине резервоари ВЛ: Аргентина, Камерун, Демократска република Јемен, Цибути, Ел Салвадор, Гватемала, Хондурас, Мексико, Никарагва, Панама и Парагвај [13, 20].

Обољење је зооноза, а резервоари су или дивље (лисица, шакал) или домаће канине (пас). Човек може бити случајни домаћин, али као такав нема важности у одржавању жаришта. Вектори су врло бројни, од којих само неки улећу и у људске станове [13, 20].

На медитеранском подручју и Португалији, резервоари су првенствено пси и евентуално лисице, а вектори су врсте *Ph. ariasi*, *Ph. pemiciosus*, *Ph. perfdiewi*, *Ph. neglectus* који боду људе и у кућним просторијама и ван њих. Обољење се региструје и код деце и код одраслих у различитим пропорцијама у појединим земљама, а постоје и еви-

денције да је доста честа субклиничка инфекција дугог трајања. На подручју бивших република СССР-а (Азербејџан, Грузија, Казахстан и Туркменија) резервоар су лисице, шакали и пси, а вектори врсте *Ph. smimovi* (примарно егзофилан), али и *Ph. longiductus* (ендофилан) који улази у кућне просторије привучени светлом [13, 20].

У Ирану и Ираку, шакал и пас су главни резервоари, а трансмисија се одвија преко врста *Ph. major*, *Ph. papatam* и *Ph. alexandri*. У Кини пас је главни резервоар, а вектор *Ph. chinensis* и изгледа *Ph. alexandri*. Обољевају, углавном, деца испод 5 година старости [13, 20].

У Латинској Америци пас и, евентуално, лисица су резервоари паразита, а главни вектор је врста *Lu. longipalpis*. У бившој Југославији се кала-азар највише јављао у сеоским насељима и на периферији градских насеља који се налазе крај Јадранског мора, језера и дуж река. Обично у једном домаћинству оболева по један члан, врло ретко два лица, али и тада готово никад истовремено, већ између појаве случајева прође пола године или више [13, 20].

II Антропонотска кутана лајшманиоза изазвана врстом *L. tropica*

Географска распрострањеност обољења је у оквиру земаља евроазијског и афричког континента: Авганистан, Етиопија, Грчка, Индија, Иран, Ирак, Израел, Кенија, Кувајт, Либан, Мароко, Пакистан, Саудијска Арабија, Сирија, Тунис, Турска, бивше републике СССР-а, Јемен. [13].

Обољење се углавном региструје у густо насељеним областима, где се трансмисија са човека на човека одржава преко *Ph. sergenti*. Значајно је напоменути да врста *L. recidivans* било у лупоидној или у туберкулоидној хроничној форми може трајати више година па пацијенти могу више година бити носиоци паразита [13, 20].

III Зоонотска кутана лајшманиоза изазвана врстом *L. major*

Обољење се региструје у Авганистану, Алжиру, Буркини Фасо, Камеруну, Чаду, ДР Јемену, Џибутију, Египту, Етиопији, Гамбији, Индији, Ирану, Ираку, Израелу, Јордану, Кенији, Кувајту, Либану, Либији, Малију, Мауританији, Мароку, Нигеру, Нигерији, Оману, Пакистану, Саудијској Арабији, Сенегалу, Сомалији, Судану, Сирији, Тунису, Турској, државама бившег СССР-а и Јемену.

На бази домаћина који служи као резервоар и врсте вектора могу се у овим областима идентификовати четири трансмисиона система [13].

- а) *Rhombotnys opimus* (велики гербил) и *Ph. papatasi*,
- б) *Psammomys spp* (пешчани пацов) и *Ph. papatasi*,
- в) *Meriones spp.* и *Ph. napatasi/Ph. salehi* и
- г) *Arvicanthis spp./Tatera spp.* и *Ph. duboscgi/Ph. papatasi*.

IV Зоонотска кутана лајшманиоза источно афричких висоравни изазвана врстом *L. aethiopica*

Географска дистрибуција обољења се односи на Етиопију, Кенију, Уганду и Танзанију. Стабилна жаришта ниског ендемитета се одржавају у мармотима (*Procavia spp.*, *Heterohyrax spp.* и *Dendrohyrax spp.*), а вектори су *Ph. longipes* и *Ph. pedifer* [13, 20].

Обољења међу људима су значајно повезана са мрмотима (људска насеља на каменитим брдима која су природно станиште мрмота). Лезије обично трају дуго и саме зацељују, иако се у малом проценту случајева развија и ДКЛ [13, 20].

V Кутана лајшманиоза - „*Uta*“ изазвана врстом *L. peruviana*

Обољење се региструје у Еквадору и Перуу (на подручју долина у високим Анди-ма). Резервоар су, вероватно, дивљи глодари (*Phyllotis andium* и *Akodon spp.*). Пси се сматрају основним перидомицилним резервоаром, али за сада недостају потпунији докази за то. *Lu. peruensis* је природно инфициран и сматра се највероватнијим вектором, иако су и друге антропофилне врсте регистроване у региону. Трансмисија узрочника је сезонског карактера јер су флеботомуси одсутни из насељених места за време суве и хладне сезоне, иако се могу наћи у неким руралним областима где се култивише земља на терасастим пољима. Због врло високе преваленције, број озбиљних случајева обољења је висок, иако они представљају ниску пропорцију у односу на све случајеве. Обољење се, иначе, региструје углавном код деце предшколског узраста [13, 20].

VI Кутана лајшманиоза – „*Pian-bois*“ изазвана врстом *L. guyanensis*

Обољење се јавља у Бразилу, Колумбији, Француској, Гвајани, Гвајани, Перуу и Суринаму. Трансмисија узрочника и инфекција човека су везани за људске активности у шумама, а трансмисија у близини људских насеља је могућа једино ако су оне у непосредној близини шуме. Трансмисија се одвија у току целе године, али је величина ризика ипак везана за сезону. Осим уобичајене трансмисије у предвечерје и ноћу, могуће је да се иста дешава и дању. Стопа инфицираности међу осетљивом популацијом је вр-

ло висока и достиже и до 90% у експонираним војним јединицама или код радника који раде на крчењу шуме, а први пут су на таквом послу.

Лењивци (*Choloepus didactylus*) и мравоједи (*Tamandua tetradactyla*) су примарни резервоари, а опосуми који су секундарни резервоари, могу имати већи значај у областима где је нарушена еколошка равнотежа. Глодари су инфицирани али, вероватно, немају значајнију улогу као резервоари паразита.

Доказани вектор је *Lu. umbratilis* који у великом броју одмара на стаблу великог дрвећа, док је улога *Lu. whitnani* и *Lu. anduzei*, код којих је узрочник нађен, још увек нејасна [13, 20].

VII Кутана и мукокутана лајшманиоза изазвана врстом *L. panamensis*

Географска дистрибуција обољења обухвата следеће земље: Колумбија, Коста Рика, Еквадор, Хондурас, Никарагва, Панама и Венецуела. И овде је трансмисија узрочника првенствено везана за активности људи у џунглама, али постоје и подаци који указују да се одвија и у областима где су првобитне шуме у потпуности уништене. Ризик инфекције није униформан у свим прашумским областима, али стопа инфицираности достиже 60–70% у опсервираним популационим групама. Узрочник у мањем проценту може довести до мукокутане форме (еспундије).

Основни резервоари су лењивци: *Choloepus hoffmani* у Панами, а *Bradypus griseus* у Коста Рици. За две врсте мајмуна (*Aotus trivirgatus* и *Saguinus geoffroyi*), домаћег пса и неколико врста глодара пронађено је да су инфицирани овом врстом лајшманије, али се не сматрају резервоаром.

Четири врсте флеботомуса су инкриминисани као вектори: *Lu. trapidoi*, *Lu. gomezi*, *Lu. ylephiletor* и *Lu. panamensis* [13,20].

VIII Кутана и мукокутана лајшманиоза изазвана врстом *L. braziliensis*

Обољење се региструје у Аргентини, Боливији, Бразилу, Колумбији, Коста Рики, Еквадору, Француској Гвајани, Гватемали, Хондурасу, Мексику, Панами, Парагвају, Перуу и Венецуели. Инфекција је везана за активности у џунгли, а нарочито за чишћење земље. Трансмисија је присутна у току целе године са блажим сезонским флукуацијама. Ризик за инфекцију, иако неуниформан, износи 70–80% за особе које раде у џунгли. Пропорција особа која развија еспундију (развија се након периода од неколико недеља до 20 година од дана инфекције) варира од области до области [13, 20].

Резервоар је непознат, иако су лајшманије нађене у лењивцима, опосумима и неким глодарима. *Lu. wellcomei* је доказани вектор, али је још 14 других врста флехотомуса осумњичено је као могући вектор.

Осим сивлатичних жаришта, егзистирају и друга која немају заједничких карактеристика, осим да се појављују у близини хуманих популација. Налазе се у остацима шума или чак плантажама кафе и какаоа. Резервоар је, такође, непознат иако је нађено да су у Рио Де Жанеиру пси често инфицирани [13, 20].

IX Кутана лајшманиоза - „*Chicler's ulcer*“ изазвана комплексом *L. mexicana*

Обољење се јавља у: Боливији, Бразилу, Колумбији, Коста Рики, Доминиканској Републици, Еквадору, Ел Салвадору, Француској Гвајани, Гватемали, Хондурасу, Мексику, Панами, Парагвају, Перуу, УСА (Тексас) и Венецуели. Регистрована су жаришта на врло различитим теренима, од влажних шума у Бразилу, или сувљих поднебља на Јукатанском полуострву, или сувих шипражних терена на тексашко-мексичкој граници.

Општа карактеристика је низак ниво ендемичности са разбацаним случајевима на ширем простору. Резервоар чине различити шумски глодари и опосуми, али они нису идентификовани у Доминиканској Републици и на граници Мексика и УСА.

Познати вектори су: *Lu. olmeca* (три подврсте) и *Lu. flaviscutellata*, а још пет врста флехотомуса је осумњичено да могу преносити узрочника [13, 20].

1.5. Превенција и сузбијање хумане лајшманиозе

Превенција, сузбијање и менаџмент лајшманиозе се заснивају на профилактичким мерама током трансмисије, укључујући проверу следећих фактора: присуство животиња и могућих извора хране што повољно утиче на повећање броја вектора; присуство смећа које би могло привући животиње у околном простору; појаву услова који омогућавају лакши контакт са векторима; дефинисање и карактеристике трансмисије у ризичном подручју. Осим тога, потребно је нагласити важност ране дијагнозе и одговарајући третман оболелих и едукацију људи као приоритет за спречавање ширења лајшманиозе. Такође, требало би указати на постојање других терапеутских алтернатива (Amfotericin B, Miltefosine) и могућност истовремене примене више лекова. На располагању су лекови велике токсичност што може отежати лечење [2]. Лајшманиоза има

велики друштвено-економски утицај на погођене појединца и заједнице, па се намеће потреба за наставак истраживања у циљу развијања ефективне вакцине [125, 132].

Од стране сваке земље у којој је лајшманиоза јавноздравствени проблем, требала би да буде развијена национална стратегија и план деловања против ове паразитозе. Планирање, имплементација и евалуација програма превенције и сузбијања лајшманиозе требају бити јасно дефинисани и периодично преиспитивани а нарочито, циљеви програма, одговорност, ауторитети, ресурси који се користе и исходи постигнути на свим нивоима. Стратешки оквир за превенцију и сузбијање лајшманиозе и регионалне смернице за дијагностику и лечење треба континуирано развијати и објављивати. Доносиоци одлука и особље специјализованих здравствених институција требају бити обучени у управљању програмом на националном и међудржавном нивоу у циљу пружања техничких и оперативних смерница на задовољавајући начин. Стратешке смернице и техничку помоћ је могуће затражити од СЗО како би се осигурао успех националних програма у превенцији и сузбијању лајшманиозе [132].

Откривање случајева и надзор. Темељни елементи програма сузбијања лајшманиозе обухватају успостављено и правилно функционирање система за рано откривање случајева, поуздану дијагнозу и одговарајуће и приступачно лечење пријављених случајева ВЛ и КЛ и праћење резултата лечења оболелих. Пасивна детекција случајева, која се састоји од прегледа на лајшманиозу у здравственим установама, и активно откривање нових случајева, кућне посете или досезање до локалних заједница може се користити за претраживање.

Иако клинички знаци и симптоми, појединачни или у комбинацији, нису довољно специфични за разликовање ове болести од неких других инфекција, стандардна паразитолошка дијагностика је неопходна за рано откривање инфицираних особа, као и друге савремене дијагностичке методе.

Треба развити националне смернице за сузбијања лајшманиозе, за дијагностику и лечење на темељу регионалних политика и норми, ажурирати их и објављивати на локалним језицима. Јавно здравствено особље ангажовано у дијагностици и лечењу лајшманиозе на свим нивоима треба бити оспособљено и едуковано. Дијагностички потрошни материјал и лекови за лечење лајшманиозе требају бити доступни за целокупну популације, укључујући и онај део популације који је у ризику од инфекције [132].

Развој поузданог и осетљивог надзора је од виталног значаја за успех било којег програма јавног здравства. Надзор над овом болешћу, дефинисан као систематско при-

купљање, анализу и тумачење специфичних података битних за планирање, имплементацију и евалуацију програма сузбијања лајшманиозе, има за циљ да пружи тачне релевантне податке и информације доносиоцима одлука у што краћем периоду. Успостављање доброг надзора са одговарајућим системом идентификације случајева, извештавањем и функционисањем информационог система, кључни је приоритет.

Механизми за надзор флeботомуса и резервоара инфекције такође би требало успоставити. ГИС мапирање омогућава здравственим властима да прате еволуцију проблема лајшманиозе, идентификују погођених подручја и мапирању старих и нових активна жаришта ВЛ и КЛ. Истраживања за процену локалне ситуације, проблеме и потребе везане за лајшманиозу треба спроводити у редовним интервалима. Подаци истраживања заједно с рутинским праћењем дају одговор да ли су приступи и интервенције прикладне и довољне за постизање наведених циљева.

Оба надзора, и пасивни и активни, треба спроводити зависно од локалне епидемиолошке ситуације са утврђеним механизмом за редовни проток и размену информација [132].

Мере према резервоару - домаћину. Стратегија за превенцију и сузбијање болести је круцијална за кантролу антропоноотских лајшманиоза. Људи су доказани резервоар *L. tropica* инфекције у неким земљама регије. Неопходно је активно и рано откривање случајева, делотворни третман уз спровођење мера за спречавање поновне инфекције. Коришћење инсектицида код лечених пацијената, мрежа на креветима пацијената с хроничним лезијама коже узрокованих врстом *L. tropica* такође може смањити вероватноћу да ће се вектори хранити на зараженим особама. Ово се углавном препоручује за узрочнике ВЛ и КЛ [132].

Контрола паса као резервоара лајшманиозе је сложен подухват, који би требао бити прилагођен локалним условима. Употреба топијалних инсектицида с доказаним учинком против убода флeботомуса може бити ефикасна у смањењу појаве ВЛ код паса, а самим тим и у смањењу преноса на људе. Неколико вакцина против лајшманиозе паса су у развоју или су лиценциране и дизајниране првенствено за смањење озбиљних манифестација ВЛ код паса. Неке легалне мере могу помоћи у сузбијању болести, укључујући обавезно сертификавање од стране ветеринара и регистрација и лиценцирање кућних паса. Сузбијање ВЛ код паса може бити повезана са кампањама против беснила [132].

Укупно уклањање великих глодара може се постићи само у подручјима где њихова реинвазија може бити спречена физичким препрекама, као што су копање канала или претварање предела где их има у велике пољопривредне површине. Привремено сузбијање, уништавање глодара из дела подручја, може се постићи у ненаводњаваним подручјима, али не и у оазама или наводњаваним подручјима. Планирање животне средине и санација жаришта требали би бити предуслови развојних пољопривредних пројеката [132].

Мере према векторима. Циљ превенције и сузбијања вектора је смањење или прекид преноса болести. Ефикасна стратегија за смањење лајшманиозе код људи је сузбијање вектора, нарочито у стаништима. Сузбијање и превенција ове инфекције, често је интегрисана с оном против других векторских болести, укључујући и покушаје за искорењавањем маларије. Бројне методе превенције и сузбијања су на располагању, укључујући коришћење хемикалија, управљање животном средином и коришћење личне заштите. Иако неке методе могу имати снажан независан утицај на популацију вектора, пожељно је укључити више од једне методе на интегрисани начин. Такав приступ захтева одговарајуће познавање локалне епидемиологије ове болести (укључујући било да је пренос антропоноски или зооноски), познавање векторских врста на том подручју, њихових станишта (перидоместична, рурална или дивља), распон лета, склоности према домаћину на којем се хране, одмарање, циркадијални ритам и сезоност [132].

Лична заштита. Препоручује се да особе које иду или живе у ендемским подручјима користе личне заштитне мере како би се избегла експозиција убодима флеботомуса. Те мере укључују избегавање времена и места највеће активности вектора и примену средстава на кожи за одбијање вектора [132].

Појава епидемије и одговор на епидемију. Локализоване епидемије КЛ узроковане врстом *L. major* могу се појавити у неким земљама. Појаву епидемије тешко је предвидети. Чиниоци који могу утицати на повећање броја оболелих су промене у векторским стаништима, масовне миграције људи и смањен имунитет. Као одговор на ову јавноздравствену претњу неопходно је припремити план брзог деловања и механизме за предвиђање избијања епидемије, откривање случајева и брзо реаговање на хитне ситуације, дефинисати задатке за сваког члана заједнице, за потребе надзора, сузбијања и превенције. Све здравствене установе треба да осигурају минималне залихе основних дијагностичких и терапијских средстава [132].

Едукација. Обука је битна компонента било којег програма адекватног сузбијања и превенције заразних болести. Одговорно здравствено особље, ентомолози, ветеринари и други који се баве сузбијањем лајшманиозе, требало би едуковати и упознати са епидемиолошким и биолошким карактеристикама болести, факторима ризика, дијагностиком и лечењем лајшманиозе, као и мерама превенције и сузбијања. Треба развити националне смернице за сузбијање лајшманиозе, за дијагностику и лечење ове болести и ажурирати их. Едукација треба да буде практична и усмерена ка ажурирању знања и развијању вештина и способности. Тренинзи се могу одвијати унутар државе, а по потреби обезбедити додатну обуку у иностранству и регионалним центрима. Препоручује се да сви запослени који имају контакт са потенцијално инфективним материјалом, користе заштитну опрему и да се правилно рукује потенцијално заразним отпадом у складу са одговарајућим прописима и добром клиничком/лабораторијском праксом [133].

Учествовање заједнице и подизање здравствене културе. Укљученост целокупне заједнице је неопходна у циљу превенције оболевања од лајшманиозе. Неопходна је едукација популације о овој болести, едукација о сузбијању и превенцији и приступу одговарајућим здравственим установама. Постојеће праксе откривања, дијагностиковања и лечења лајшманиозе треба унапредити.

Едукацију популације и превентивну праксу треба ојачати кроз пружање информација, образовање и комуникацију, изградњу локалних капацитета, медијску подршку. Подизање свести грађанства о потенцијалним факторима ризика за настанак ове болести и превентивним мерама које треба спроводити као део здравственог васпитања [132].

Прекогранична сарадња. Неопходно је успоставити и унапредити прекограничну сарадњу на превенцији и сузбијању лајшманиозе. Очекивана је инпортовање оболелих из ендемских земаља лајшманиозе у земље у које се не региструје или се ретко региструје лајшманиоза, било кроз миграције или туризам. Неопходно је развити механизме за континуирану и тренутну размену релевантних информација, вршити заједничка епидемиолошка истраживања и процене, развијати заједничке акционе планове и ускладити заједничке активности за превенцију и спречавање лајшманиозе у пограничним подручјима. С обзиром на бројне сличности у екоепидемиологији везаних за векторске болести, укључујући лајшманиозу, веома је важно промовисати и успоставити заједничку сарадњу институција појединих европских и медитеранских регија [132].

Међусекторска сарадња. Министарство здравља требало би да иницира заједничко деловање здравственог и нездравственог сектора, укључујући представнике

националних и локалних ветеринарских служби, представнике служби за заштиту животне средине, пољопривреде, ентомолога и других сектора који би активно учествовали у превенцији и сузбијању лајшманиозе [132].

Партнерска акција. Међународна и политичка пажња на сузбијању лајшманиозе требала би да буде усмерена на обавезама и деловању. Партнерска акција треба хитно да мобилише ресурсе на локалном и националном нивоу. СЗО би требала да има активну улогу у овом процесу. Неопходна је континуирана интеракција, размена информација и сарадња свих актера, укључујући академске истраживачке институте, мрежу за сузбијање лајшманиозе и регионалне центре [132].

Мониторинг и евалуација. Земље редовно треба да врше мониторинг и евалуацију програме спречавања и сузбијања лајшманиозе у складу са циљевима који се желе постићи. Неопходно је пратити: сузбијање вектора и резервоара, изградњу капацитета, учествовање свих актера заједнице, међусекторску сарадњу, стара и нова активна жаришта лајшманиозе, стопе инциденције и леталитета, релевантне екоепидемиолошке податке и терапијске одговоре. Ове врсте података обично се прикупљају путем националног информативног система за надзор над заразним болестима и здравственог менаџмента.

Циљеви мониторинга су да утврде статус и напредак предузиманих акција, осигурају одговорност, откривају проблеме и ограничења, планирају будуће акције и пруже брзу повратну информацију [132].

1.6. Значај лајшманиозе у ветеринарској медицини

Лајшманиоза паса је мултисистемска болест, која се не може класификовати као само кожна или само висцерална. Иако се сматрало да је у Европи и Азији узрочник врста *L. infantum*, а у Јужној Америци *L. chagasi*, сад је познато да се ради о истој врсти (с Медитерана, током „освајања—Америке са псима је импортована лајшманиоза, где је затечен компетентни вектор, инсект из рода *Lutzomya*) [134].

Врста *L. infantum* узрокује тешку зоонозу код паса и људи. Домаћи пси се сматрају главним резервоаром за људску инфекцију узроковану овом врстом. Због зоонотске природе болести, пси заражени *L. infantum* су озбиљна брига за здравље паса, а наравно и за јавно здравље [135].

На људе и животиње ову болест преноси женка инсекта флеботомуса која се храни крвљу домаћина. На ову болест су пси нарочито осетљиви. Брзо и лако оболе пси

свих раса, без обзира на узраст и пол. Болест се често не открије одмах, већ за неколико месеци када се код пса уочавају клиничке манифестације болести: мршављење до појаве кахексије (најчешће последица секундарне инфекције), увећане лимфне жлезде, отпадању длаке и губитак њеног сјаја, промене на кожи у облику чирева, промене на очима у виду запаљењских реакција, артропатије (због болности и/или отицања једног или више зглобова, власници паса примећују храмање пса и чешће подвлачење задњих ногу и пребацивање тежине на предњу страну трупа због растерећења задњих екстремитета), промене на ноктима - *onychogryphosis*, атрофија фацијалне и темпоралне мускулатуре, крварење из носа, упала желуца и црева, отказивање рада бубрега, итд. [134, 136–140].

У ендемским пределима, број инфицираних паса је значајно већи него стопа јасних клиничких случајева болести. Чак 50% паса не мора имати клиничке знакове болести. Зависно о пријемчивости животиње и трајању болести, израженост клиничких знакова варира од дискретних до врло изражених. Могу се манифестовати засебно или у комбинацији, а редослед њиховог јављања није карактеристичан [140].

1.6.1. Дијагностика лајшманиозе код паса

Широк спектар клиничких знакова лајшманиозе паса указује да је листа болести за диференцијалну дијагнозу екстензивна и да захтева интегрисани приступ да би се поставила тачна дијагноза болести [139, 141]. Овај приступ мора бити заснован на: епизоотиолошким подацима, физикалном прегледу, комплетним лабораторијским налазима (крвна слика, биохемијски профил, анализа урина), паразитолошкој дијагностици и примени новијих дијагностичких процедура (имунодијагностика, молекуларна анализа, итд.) [135].

Познавање епизоотиолошке ситуације у региону (ензоотска подручја) је неопходно да би се уопште поставила сумња на лајшманиозу. Такође је важно исцрпно узимање анамнезе, посебно од власника паса који живе у неензоотском подручју (боравак у ензоотском подручју током топлог доба године у време активности комараца) [134]. Због велике мобилности власника и њихових паса (летовања, изложбе, лов, такмичења), али и трговине псима који неретко долазе из жаришта лајшманиозе, у неензоотском подручју ветеринари такође морају поставити сумњу на лајшманиозу и спровести дијагностички поступак [142]. У добро узетој анамнези неопходно је и питање, одакле је пас набављен (узгајивачнице у ензоотском подручју). Због хроничног тока болести, животиња може показивати знакове болести годинама након боравка у ензо-

отском подручју. Налази хематолошких и биохемијских анализа су индикативни, иако нису патогномонични (високи укупни серумски протеини и снижени албумини, анемија /нормохромна, нормоцитна/ и тромбоцитопенија). Упутно би било, код паса с таквим хематолошким и биохемијским налазима искључити лајшманиозу [139, 143].

I Паразитолошка анализа

За паразитолошки преглед се узима биоптат поткожног лимфног чвора или коштане сржи у циљу:

1. микроскопског прегледа обојеног размаза (трајно бојење по Giemsa) биоптата и налаза амастигота у макрофагима или екстрацелуларно.
2. култивације и изолације паразита *in vitro* на специјалним хранљивим подлогама [144, 145].

II Серолошка анализа

У свакодневној употреби су различите серолошке методе у којима се користе различити лајшманијски антигени. За доказивање специфичних серумских антитела (IgG) уобичајено се користе квантитативне серолошке методе као што су IFAT и ELISA. Међутим, само присуство антилајшманијских антитела није сигуран знак болести. Стога је препоручљиво извести више серолошких тестова да би се дијагноза потврдила [146], наставити праћење и поновити тестирање након 3 месеца [144]. Модификовани тест се сматра високо погодним за епидемиолошки и еколошки рад на терену и дијагнозу CanL и има 100% сензитивност и 98,9% специфичност [79].

III Молекуларна дијагностика

У употреби три различите PCR методе: класични (*conventional*) PCR, угнеждени (*nested*) PCR и *real-time* PCR [145, 147, 148]. *Real-time* PCR је напредна квантитативна метода којом се може открити изузетно мала количина паразита у упоређењу са класичним PCR [149]. Омогућава квантификацију (одређивање количине) лајшманија у ткивима што је од велике важности за дијагностику и праћење делотворности терапије [150, 151].

Постмортална дијагностика лајшманиозе код паса. Из узорака органа и ткива (отисци коже, паренхимских органа, коштане сржи и лимфних чворова) узетих из свежих лешева може се урадити паразитолошка дијагностика. Такође се могу узорковати материјали (ткиво коже, лимфних чворова, паренхимских органа, коштане сржи) за патохистолошку, цитолошку или имунохистохемијску анализу DNK паразита која се може доказати и у узорцима након дужег времена од угинућа животиње [142].

1.6.2. Лечење лајшманиозе паса

Тренутно доступни лекови за лечење лајшманиозе побољшавају клиничке знаке болести након терапије. Клинички одговор на лечење варира у зависности од почетног клиничког статуса и специфичног одговора сваке животиње на терапију [139,152,153].

Успешно лечење подразумева нестанак симптома, односно убијање паразита. То ме би требала претходити пролиферација лимфоцита, производња цитокина (IFN- γ и TNF), активација макрофага и последично убијање интрацелуларних паразита. Међутим, код болесних паса то је изразито ретко. Иако након неколико седмица лечења обично долази до значајног побољшања општег стања животиње, код пса се (без обзира на избор лека) и надаље може доказати присутност паразита у кожи, крви, лимфним чворовима или коштаној сржи. Уобичајено је враћање симптома болести убрзо по престанку лечења или касније [142, 154].

Циклусе лечења обично треба понављати, животиња треба бити под надзором ветеринара и на то треба упозорити власника. Еутаназијом болесних паса није могуће елиминисати лајшманиозу у ензоотском подручју. Болесни пси се врло брзо замењују новима, а чак 50% инвадираних паса не показује знакове болести (хронични или супклинички ток болести) [134].

Доказано је да пси који су имали повишене вредности урее и креатинина на почетку лечења често угину због отказивања бубрега, јер се ради махом о иреверзибилном процесу. С друге стране, прогностички је врло повољно кад животиња има добро сачувану функцију бубрега на почетку лечења. Пре почетка лечења важно је проценити степен оштећења функције бубрега с обзиром на токсичне нуспојаве лека, али и због прогнозе исхода лечења, односно болести [155, 156].

Данас на тржишту постоји више група лекова регистрованих за лечење лајшманиозе паса. Многи од њих су скупи, многи су и токсични, тако да се дуготрајна терапија не препоручује [139].

Најчешће коришћени лекови у терапији лајшманиозе паса:

1. Meglumin antimonat (Glucantime®) и Na-stiboglukonat (Pentostam ®): обично се примењује у дози од 75–100 mg/kg s/c једном дневно или 40–75 mg/kg s/c два пута дневно 4 седмице; не убијају све паразите код пса и брзо по престанку лечења долази до рецидива болести. Потенцијално је нефротоксичан, након његове примене, могу се јавити кожни апсцеси/целулитиси [139].

2. Липосомска формулација АБ (AmBisome ®): примена је парентерална, у дози 3–4 mg/kg; не убија све паразите код пса и брзо по престанку лечења такође долази до рецидива болести.

3. Aminoimidin (Paramomycin ®): парентерална примена, 10–20 mg/kg дневно током 14–30 дана, изразито ототоксичан и нефротоксичан; не убија све паразите код пса и брзо по престанку лечења долази до враћања симптома болести.

4. Miltefosin (Impavido®, Miltex ®): перорална примена, 2 mg/kg једном дневно за 28 дана осим деловања на паразите, делује и имуномодулирајуће (подстиче активацију Т-лимфоцита и макрофага); код паса узрокује тешке нуспојаве. Не убија све паразите и брзо по престанку лечења долази до враћања симптома болести [139].

5. Alopurinol (Alopurinol®): перорална примена показала се врло делотворном у дози од 10 mg/kg два пута дневно кроз најмање 6–12 месеци; паразитостатког је учинка, јефтин, доступан у апотекама, а нуспојаве су изразито ретке па је могућа и дуготрајна терапија [139,143].

Ако дође до рецидива болести (или само до пораста титра антитела), могуће је поновно започети дуготрајну терапију. Постоји тенденција настанка ксантинских кристала у бубрезима током лечења алопуринолом, што је могуће превенирати, па и кориговати прилагођеном исхраном [134]. Комбинације меглумин антимиониата или милтефозина са алопуринолом (лајшманиостатик) су широко коришћене и сматрају се првом линијом лечења против лајшманиозе паса јер су најефективнији [139,157].

1.6.3. Превенција и сузбијање лајшманиозе паса

Према резултатима лабораторијских и теренских истраживања, најбољи начин да се смањи ширење инфекције *L. infantum* врстом у ендемичним пределима је заштита паса топикалним инсектицидима [154,158]. Топикалне формуле против *sand flies* за псе су обично у форми оковратника. Оно што се може учинити како би се спречила појава лајшманиозе код кућних љубимаца је стављање заштите против комараца (*spot-on*

припремак или огрлица са репелентним деловањем) пре одласка у угрожена подручја и обезбеђивање услова за боравак пса у вечерњем сатима у затвореном простору (не остављати пса по ноћи напољу!). Дужност је ветеринара да информише и едукује власнике, узгајиваче и ловце како најбоље могу заштитити своје псе у ензоотском подручју лајшманиозе [134,158]. Неколико вакцина против инфекције паса лајшманијом је тестирано [158–160]. У Европи је лиценцирана вакцина заснована на секреторно-екскреторним антигенима *L. infantum* [161], и доступна је у неким европским земљама од 2011. године. Тврди се да CaniLeish вакцина стимулише ћелијски имунитет промовишући Th1 одговор [162,163]. Ипак, потребне су велике теренске студије да би се могло одредити да ли ова вакцина може помоћи превенцији и сузбијању лајшманиозе паса у Европи [135].

2. НАУЧНА ХИПОТЕЗА

Постоји повезаност узрочника лајшманиозе са екологијом бројних врста сисара и инсеката (вектора) укључених у животни циклус паразита, као и са узајамним односом свих ових организама као јединки и као врсте са спољашњом средином.

Код оболелих од лајшманиозе на подручју Црне Горе, очекују се подаци о:

- предходном убоду инсекта,
- путовању/боравку оболелих на ендемском подручју лајшманиозе,
- присуству паса луталица у месту живљења и окружењу или месту путовања што представља специфичну чињеницу која потврђује контакт са извором/резервоаром инфекције за време претпостављене експозиције.

3. ЦИЉЕВИ ИСТРАЖИВАЊА

Због свог медицинског, здравственог и ветеринарског значаја за јавно здравље у Црној Гори, лајшманиоза захтева свеобухватно истраживање еколошко-епидемиолошких, ензоотолошких и ентомолошких карактеристика ове болести.

1. Одредити основне еколошке и епидемиолошке карактеристике лајшманиозе у Црној Гори.
2. Утврдити постојећа природна жаришта ове болести и одредити нозоареал лајшманиозе.
3. Проучити могуће изворе/резервоаре заразе и анализирати значај присутних врста вектора.
4. Установити карактеристике животне средине користећи различите изворе података.
5. Проучити најчешће моделе клиничког тока оболелих од лајшманиозе у Црној Гори.
6. Утврдити карактеристике оболелих од лајшманиозе у односу на време, место оболевања и узраст.
7. Проучити досадашњи ефекат предузетих превентивних мера у циљу спречавања и сузбијања оболевања од лајшманиозе.
8. Проценити значај и ризике заражавања и оболевања, тј. дефинисати територију и факторе ризика и предложити одговарајуће превентивне мере.

4. МАТЕРИЈАЛ И МЕТОДЕ

Подручје истраживања

Истраживање је планирано и реализовано као дескриптивна епидемиолошка студија. Истраживањем су обухваћени оболели од лајшманиозе на територији Црне Горе у периоду од 1945. до 2014. године са посебним освртом на оболеле у периоду 1990. до 2014. године.

Прикупљање података

По Општем Закону о спречавању и сузбијању заразних болести [164, 165], Закону о заштити становништва од заразних болести [166] и Правилнику о пријављивању заразних болести и болничких инфекција [167], лајшманиоза је на листи болести које се обавезно пријављују (пријавне картице). База података о оболевању од заразних болести налази се у Центру за контролу и превенцију болести, Института за јавно здравље Црне Горе. Од 1945. године до 1994. године постоје писани извештаји о оболевању од заразних болести, а од 1995. до данас постоји електронска база података [168, 169].

У овом истраживању, као извор података о оболелима од лајшманиозе у Црној Гори у периоду од 1945. до 2014. године коришћене су пријавне картице из базе података Центра за контролу и превенцију болести, Института за јавно здравље Црне Горе, епидемиолошке анкете надлежних хигијенско-епидемиолошких служби домова здравља и медицинска документација оболелих.

Паразитолошка дијагностика лајшманиозе рађена је у лабораторији Центра за медицинску микробиологију, Института за јавно здравље Црне Горе. У овом центру, паразитолошка потврда обољења тј. присуства паразита вршена је конвенционалном микроскопијом (КВМ), као и применом имунодијагностичких метода, применом ELISA и ИНА теста за утврђивање специфичних антитела према *Leishmania spp.* Такође, коришћени су подаци из медицинске документације (историје болести, отпусне листе пацијената лечених у здравственим установама ван територије Црне Горе и електронска база података).

Такође, као извор података коришћени се публиковани подаци о оболевању и умирању од лајшманиозе, подаци одговарајућих здравствених и ветеринарских

установа из Црне Горе, доступна истраживања о векторима лајшманиозе на територији Црне Горе, као и радови у стручној и научној литератури који су са различитих аспеката сагледали ову болест.

Геопросторни подаци

Метеролошки подаци за просечне атмосферске температуре, релативну влажност ваздуха и падавине, на мерним местима по градовима и месецима, у току година праћења за северни (планински), централни и јужни (приморски) део Црне Горе преузет је из Завода за хидрометеорологију и сеизмологију Црне Горе (Табела 4.1).

Табела 4.1. Општине у Црној Гори по областима [170]

Црна Гора	
Приморска/јужна област	Улцињ, Бар, Будва, Тиват, Котор, Херцег Нови
Централна област	Подгорица, Цетиње, Даниловград, Никшић
Северна/планинска област	Андријевица, Бијело Поље, Беране, Колашин, Пљевља, Жабљак, Мојковац, Плав, Плужине, Рожаје, Шавник

Статистичка обрада података

Квантитативна статистичка анализа је спроведена на рачунару. За уписивање, рангирање, груписање, табеларно и графичко приказивање података коришћен је Excel програм из Microsoft Office 2010 програмског пакета. За прорачуне су коришћени SPSS програми у верзији 18.0 (SPSS Inc., Chicago, Illinois) и Joinpoint Regression Program у верзији 4.2.0.2. (Statistical Methodology and Applications Branch, Surveillance Research Program, US National Cancer Institute).

Поређење стопа оболевања и умирања од лајшманиозе између регија вршено је Мантел-Хенцеловим χ^2 тестом (Mantel-Haenszel Chi square test).

Испитивање повезаности између броја оболелих, календарских месеци и метеоролошких фактора вршено је мултиваријантном линеарном регресионом анализом. Израчунаване су вредности коефицијената регресије (B) и њихових 95% интервала поверења (95% IP). Процена статистичке значајности вредности B вршена је т (t) тестом.

Трендови кретања броја оболелих анализирани су доинтпоинт (eng. *jointpoint*) регресионом анализом. Ова анализа прилагођава серије праволинијских трендова за временске периоде и детектује тачке у времену (*points*) у којима наступају промене у кре-

тању неких појава, у овом случају године у којима се мењао тренд броја оболелих од лајшманиозе. Израчунаване су вредности просечних годишњих процентуалних промена и њихови 95% IP за сваки период.

За испитивање учесталости испитаника различите старости у посматраној групи оболелих коришћен је χ^2 тест.

Као праг статистичке значајности у закључивању коришћен је ниво грешке процене мањи од 5% ($p < 0,05$). Резултати статистичке анализе приказани су табеларно и графички.

5. РЕЗУЛТАТИ

5.1. Тестирање хипотезе

Анализом анамнестичких података оболелих од лајшманиозе о убоду инсекта у посматраном временском периоду добијен је резултат да је полазна хипотеза испуњена у проценту од 90%. Хипотеза о путовању или живљењу на ендемском подручју је испуњена у 93%, а о присуству паса луталица у месту живљења и окружењу или месту путовања оболелих особа, што представља специфичну чињеницу која потврђује контакт са извором/резервоаром инфекције за време претпостављене експозиције у 73%. Ови резултати су омогућили несметано настављање анализе добијених резултата (Табела 5.1).

Табела 5.1. Анамнестички подаци оболелих у периоду 1990–2014. године везани за преносиоца, резервоар и путовање или живљење на ендемском подручју

Анамнеза	Да	Не	Не знам	Укупно	Да %
Анамнестички податак о убоду инсекта	62	-	7	69	90
Анамнестички подаци о путовању/живљењу на ендемском подручју	64	-	5	69	93
Анамнестички податак о присуству паса луталица у месту живљења и окружењу или месту путовања	50	2	17	69	73

5.2. Епидемиолошка истраживања

Укупан број оболелих за целокупни период праћења износио је 165; у приморској регији 83, централној 76 и у планинској 6. Највећи број оболелих евидентиран је 2003. године (9 оболелих), 1948, 1949. и 1959. године (8), 1952, 2002. и 2004. године (7), 1958. и 2001. године (6). Највећи број евидентираних у приморској регији је био 1948, 1959, 1967, 2001 и 2004. године (5), 1952. и 2003. године (4) док је осталих година био мањи. Највећи број оболелих у централној регији евидентиран је 1949. године (6), 2002. и 2003. године (5) и 1948. године (4), а у осталим годинама је био у паду. У планинској регији 1958. године 2, док је у осталим случајевима био мањи (1). Оболели нису

евидентирани у 1945–47, 1955, 1963, 1969, 1970, 1972, 1976, 1978–79, 1981–82, 1988, 1990–91. и 1996. године посматраног периода (Графикон 5.1).



Графикон 5.1. Број оболелих од лајшманиозе по годинама и регијама

Праћено је оболевање становништва Црне Горе од лајшманиозе од 1945. до 2014. године при чему су упоређивани подаци о стопи оболелих у три области: планинској, централној и приморској. Стопа инциденције у **1948.** је значајно мања у планинској области у односу на приморску (7,16/100000; χ^2 тест: $p < 0,001$) и централну (2,33/100000; χ^2 тест: $p < 0,05$), у **1949.** је значајно мања у планинској у односу на приморску (2,87/100000; χ^2 тест: $p < 0,05$), и централну (4,66/100000; χ^2 тест: $p < 0,01$), у **1950.** је значајно мања у планинској у односу на приморску (2,87/100000; χ^2 тест: $p < 0,05$), у **1952.** је значајно мања у планинској у односу на приморску (5,73/100000; χ^2 тест: $p < 0,01$) и централну (2,33/100000; χ^2 тест: $p < 0,05$), **1954.** је значајно мања у планинској у односу на централну (2,07/100000; χ^2 тест: $p < 0,05$), **1956.** је значајно мања у планинској у односу на централну (2,07/100000; χ^2 тест: $p < 0,05$), **1959.** је значајно мања у планинској у односу на приморску (6,57/100000; χ^2 тест: $p < 0,01$) и у централној у односу на приморску (6,57/100000; χ^2 тест: $p < 0,05$), **1960.** је значајно мања у планинској у односу на приморску (3,94/100000; χ^2 тест: $p < 0,01$), **1967.** је значајно мања у планинској у односу на приморску (5,99/100000; χ^2 тест: $p < 0,001$) и у централној у односу на приморску (5,99/100000; χ^2 тест: $p < 0,05$), **1974.** је значајно мања у планинској у односу на приморску (2,07/100000; χ^2 тест: $p < 0,05$), **1975.** је значајно мања у планинској у односу на приморску (2,07/100000; χ^2 тест: $p < 0,05$) и у централној у односу на приморску (2,07/100000; χ^2 тест: $p < 0,05$), **1980.** је значајно мања у планинској у односу на приморску (2,07/100000; χ^2 тест: $p < 0,05$) и

Табела 5.2. Стопе инциденције лајшманиозе у приморској области, централној области, планинској области и укупно у целој Црној Гори

Година	Приморска	Централна	Планинска	Укупно	χ^2 квадрат	Година	Приморска	Централна	Планинска	Укупно	χ^2 квадрат
1945	0,00	0,00	0,00	0,00	n.s.	1980	2,07	0,00	0,00	0,38	A*, B*
1946	0,00	0,00	0,00	0,00	n.s.	1981	0,00	0,00	0,00	0,00	n.s.
1947	0,00	0,00	0,00	0,00	n.s.	1982	0,00	0,00	0,00	0,00	n.s.
1948	7,16	2,33	0,00	2,12	n.s.	1983	0,86	0,42	0,00	0,34	n.s.
1949	2,87	4,66	0,00	2,12	B‡; C*	1984	0,86	0,42	0,00	0,34	n.s.
1950	2,87	0,78	0,00	0,80	B*, C†	1985	0,86	0,42	0,00	0,34	n.s.
1951	1,43	1,55	0,00	0,80	B*	1986	0,86	0,00	0,00	0,17	n.s.
1952	5,73	2,33	0,00	1,86	n.s.	1987	1,73	0,00	0,00	0,34	A*, B*
1953	1,31	0,69	0,00	0,48	B‡; C*	1988	0,00	0,00	0,00	0,00	n.s.
1954	1,31	2,07	0,00	0,95	n.s.	1989	1,73	0,00	0,00	0,34	A*, B*
1955	0,00	0,00	0,00	0,00	C*	1990	0,00	0,00	0,00	0,00	n.s.
1956	0,00	2,07	0,00	0,71	n.s.	1991	0,00	0,00	0,00	0,00	n.s.
1957	1,31	0,00	0,00	0,24	C*	1992	1,48	0,38	0,00	0,49	n.s.
1958	0,00	2,76	1,01	1,43	n.s.	1993	0,00	0,76	0,00	0,33	n.s.
1959	6,57	1,38	0,50	1,91	n.s.	1994	0,74	0,00	0,00	0,16	n.s.
1960	3,94	0,69	0,00	0,95	A*, B†	1995	0,74	0,38	0,00	0,33	n.s.
1961	1,20	0,00	0,00	0,21	B†	1996	0,00	0,00	0,00	0,00	n.s.
1962	1,20	0,00	0,00	0,21	n.s.	1997	0,00	0,76	0,00	0,33	n.s.
1963	0,00	0,00	0,00	0,00	n.s.	1998	0,00	0,38	0,00	0,16	n.s.
1964	0,00	1,17	0,00	0,42	n.s.	1999	0,74	0,00	0,00	0,16	n.s.
1965	1,20	1,17	0,00	0,64	n.s.	2000	0,00	0,38	0,46	0,33	n.s.
1966	1,20	0,59	0,00	0,42	n.s.	2001	3,71	0,38	0,00	0,98	A†; B†
1967	5,99	0,59	0,00	1,27	n.s.	2002	1,48	1,91	0,00	1,14	C*
1968	1,20	0,59	0,00	0,42	A*, B‡	2003	2,74	1,79	0,00	1,45	B*
1969	0,00	0,00	0,00	0,00	n.s.	2004	3,43	0,72	0,00	1,13	A*, B†
1970	0,00	0,00	0,00	0,00	n.s.	2005	1,37	0,00	0,00	0,32	n.s.
1971	0,00	0,99	0,00	0,38	n.s.	2006	0,69	1,07	0,00	0,65	n.s.
1972	0,00	0,00	0,00	0,00	n.s.	2007	0,00	0,36	0,00	0,16	n.s.
1973	1,03	0,00	0,00	0,19	n.s.	2008	0,69	0,72	0,00	0,48	n.s.
1974	2,07	0,49	0,00	0,57	n.s.	2009	0,69	0,36	0,00	0,32	n.s.
1975	2,07	0,00	0,00	0,38	B*	2010	0,00	0,36	0,00	0,16	n.s.
1976	0,00	0,00	0,00	0,00	A*, B*	2011	1,35	0,68	0,00	0,65	n.s.
1977	0,00	0,49	0,00	0,19	n.s.	2012	0,00	0,34	0,56	0,32	n.s.
1978	0,00	0,00	0,00	0,00	n.s.	2013	2,02	0,34	0,00	0,65	n.s.
1979	0,00	0,00	0,00	0,00	n.s.	2014	1,35	0,00	0,56	0,48	A*

Напомена: А – приморска vs централна; В – приморска vs планинска; С – централна vs планинска,

* – $p < 0,05$, † – $p < 0,01$, ‡ – $p < 0,001$, n.s.

у централној у односу на приморску (2,07/100000; χ^2 тест: $p < 0,05$), **1987.** је значајно мања у планинској у односу на приморску (1,73/100000; χ^2 тест: $p < 0,05$) и у централној у односу

на приморску (1,73/100000; χ^2 тест: $p < 0,05$), **1989.** је значајно мања у планинској у односу на приморску (1,73/100000; χ^2 тест $p < 0,05$) и у централној у односу на приморску (1,73/100000; χ^2 тест: $p < 0,05$), **2001.** је значајно мања у планинској у односу на приморску (3,71/100000; χ^2 test: $p < 0,01$) и у централној у односу на приморску (3,71/100000; χ^2 тест: $p < 0,01$), **2002.** је значајно мања у планинској у односу на централну (1,91/100000; χ^2 тест: $p < 0,05$), **2003.** је значајно мања у планинској у односу на приморску (2,74/100000; χ^2 тест: $p < 0,05$), **2004.** је значајно мања у планинској у односу на приморску (3,43/100000; χ^2 тест: $p < 0,01$) и у централној у односу на приморску (3,43/100000; χ^2 тест: $p < 0,05$) и **2014.** је значајно мања у централној у односу на приморску (1,35/100000; χ^2 тест: $p < 0,05$) (Табела 5.2).

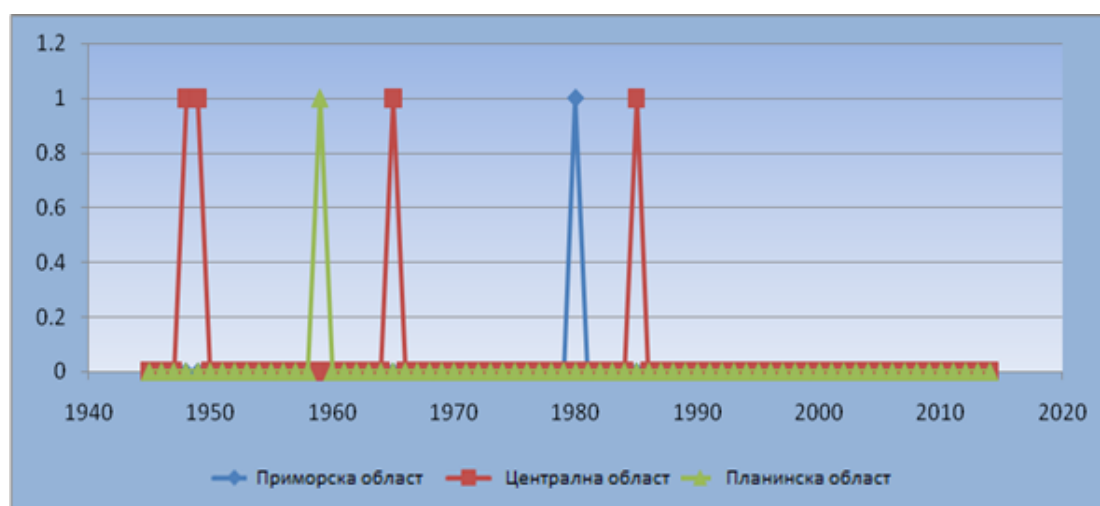
Стопе инциденције у: 1951, 1953, 1957, 1958, 1961, 1962, 1964–66, 1968, 1971, 1973, 1977, 1983–86, 1992–95, 1997–99, 2000, 2005–13. нису биле значајне (Табела 5.2). У осталим годинама није било забележених случајева (Табела 5.2).

На слици 5.1. приказан је број оболелих и просечна стопе инциденције на 100000 становника по општинама у периоду 1945–2014. Највећи број оболелих забележен је у Подгорици (52 оболела, са просечном стопом инциденције од 0,66/100000), Бару (46 оболелих, просечна стопа инциденције 2,15/100000) и Улцињу (16 оболелих, просечна стопа 1,25/100000). На подручју општине Котор утврђено је 9 оболелих и просечна стопа инциденције 0,68/100000, исти број оболелих (9) утврђен је у Цетињу са просечном стопом инциденције 0,61/100000, као и у Даниловграду (просечна стопа инциденције 0,79/100000). На подручју општине Херцег Нови било је 8 оболелих са просечном стопом инциденције 0,53/100000, Никшићу 6 оболелих са просечном стопом инциденције од 0,14/100000, а мањи број оболелих (3) у Тивту са просечном стопом инциденције од 0,48/100000, Бијелом Пољу (2 оболела са просечном стопом инциденције од 0,06 /100000), Рожајама (2 оболела са просечном стопом инциденције од 0,16/100000) и по 1 регистрован случај у Будви (просечна стопа инциденције од 0,16/100000, Беранама (просечна стопа инциденције од 0,04/100000) и Плаву (просечна стопа инциденције од 0,08/100000).

Укупан број умрлих за целокупни период праћења износио је 6; у приморској регији 1, централној 4 и планинској 1. Умрлих је било: 1948, 1949, 1965. и 1985. године (по 1) у централној области, 1959. године (1) у планинској области 1980. године (1) у приморској области. Умрли нису евидентирани у свим осталим годинама посматраног периода (Графикон 5.2).



Слика 5.1. Број оболелих од лајшманиозе и просечна стопа инциденције по општинама у Црној Гори у периоду 1945–2014. година



Графикон 5.2. Број умрлих од лајшманиозе по годинама и регијама

Случајеви лајшманиозе са смртним исходом су били забележени у: 1948. и 1949. у централној области Црне Горе (стопа-0,78/100000), 1959. у планинској области

(стопа-0,50/100000), 1965. у централној области (0,59/100000), 1980. у приморској области (стопа-1,03/100000) и 1985. у централној области (стопа-0,42/100000). Стопа морталитета није била статистички значајна (χ^2 тест: $p > 0,05$) (Табела 5.3).

Табела 5.3. Стопе морталитета од лајшманиозе у приморској области, централној области, планинској области и укупно у целој Црној Гори

Година	Приморска	Централна	Планинска	Укупно	χ^2 квадрат	Година	Приморска	Централна	Планинска	Укупно	χ^2 квадрат
1945	0,00	0,00	0,00	0,00	n.s.	1980	1,03	0,00	0,00	0,19	n.s.
1946	0,00	0,00	0,00	0,00	n.s.	1981	0,00	0,00	0,00	0,00	n.s.
1947	0,00	0,00	0,00	0,00	n.s.	1982	0,00	0,00	0,00	0,00	n.s.
1948	0,00	0,78	0,00	0,27	n.s.	1983	0,00	0,00	0,00	0,00	n.s.
1949	0,00	0,78	0,00	0,27	n.s.	1984	0,00	0,00	0,00	0,00	n.s.
1950	0,00	0,00	0,00	0,00	n.s.	1985	0,00	0,42	0,00	0,17	n.s.
1951	0,00	0,00	0,00	0,00	n.s.	1986	0,00	0,00	0,00	0,00	n.s.
1952	0,00	0,00	0,00	0,00	n.s.	1987	0,00	0,00	0,00	0,00	n.s.
1953	0,00	0,00	0,00	0,00	n.s.	1988	0,00	0,00	0,00	0,00	n.s.
1954	0,00	0,00	0,00	0,00	n.s.	1989	0,00	0,00	0,00	0,00	n.s.
1955	0,00	0,00	0,00	0,00	n.s.	1990	0,00	0,00	0,00	0,00	n.s.
1956	0,00	0,00	0,00	0,00	n.s.	1991	0,00	0,00	0,00	0,00	n.s.
1957	0,00	0,00	0,00	0,00	n.s.	1992	0,00	0,00	0,00	0,00	n.s.
1958	0,00	0,00	0,00	0,00	n.s.	1993	0,00	0,00	0,00	0,00	n.s.
1959	0,00	0,00	0,50	0,24	n.s.	1994	0,00	0,00	0,00	0,00	n.s.
1960	0,00	0,00	0,00	0,00	n.s.	1995	0,00	0,00	0,00	0,00	n.s.
1961	0,00	0,00	0,00	0,00	n.s.	1996	0,00	0,00	0,00	0,00	n.s.
1962	0,00	0,00	0,00	0,00	n.s.	1997	0,00	0,00	0,00	0,00	n.s.
1963	0,00	0,00	0,00	0,00	n.s.	1998	0,00	0,00	0,00	0,00	n.s.
1964	0,00	0,00	0,00	0,00	n.s.	1999	0,00	0,00	0,00	0,00	n.s.
1965	0,00	0,59	0,00	0,21	n.s.	2000	0,00	0,00	0,00	0,00	n.s.
1966	0,00	0,00	0,00	0,00	n.s.	2001	0,00	0,00	0,00	0,00	n.s.
1967	0,00	0,00	0,00	0,00	n.s.	2002	0,00	0,00	0,00	0,00	n.s.
1968	0,00	0,00	0,00	0,00	n.s.	2003	0,00	0,00	0,00	0,00	n.s.
1969	0,00	0,00	0,00	0,00	n.s.	2004	0,00	0,00	0,00	0,00	n.s.
1970	0,00	0,00	0,00	0,00	n.s.	2005	0,00	0,00	0,00	0,00	n.s.
1971	0,00	0,00	0,00	0,00	n.s.	2006	0,00	0,00	0,00	0,00	n.s.
1972	0,00	0,00	0,00	0,00	n.s.	2007	0,00	0,00	0,00	0,00	n.s.
1973	0,00	0,00	0,00	0,00	n.s.	2008	0,00	0,00	0,00	0,00	n.s.
1974	0,00	0,00	0,00	0,00	n.s.	2009	0,00	0,00	0,00	0,00	n.s.
1975	0,00	0,00	0,00	0,00	n.s.	2010	0,00	0,00	0,00	0,00	n.s.
1976	0,00	0,00	0,00	0,00	n.s.	2011	0,00	0,00	0,00	0,00	n.s.
1977	0,00	0,00	0,00	0,00	n.s.	2012	0,00	0,00	0,00	0,00	n.s.
1978	0,00	0,00	0,00	0,00	n.s.	2013	0,00	0,00	0,00	0,00	n.s.
1979	0,00	0,00	0,00	0,00	n.s.	2014	0,00	0,00	0,00	0,00	n.s.

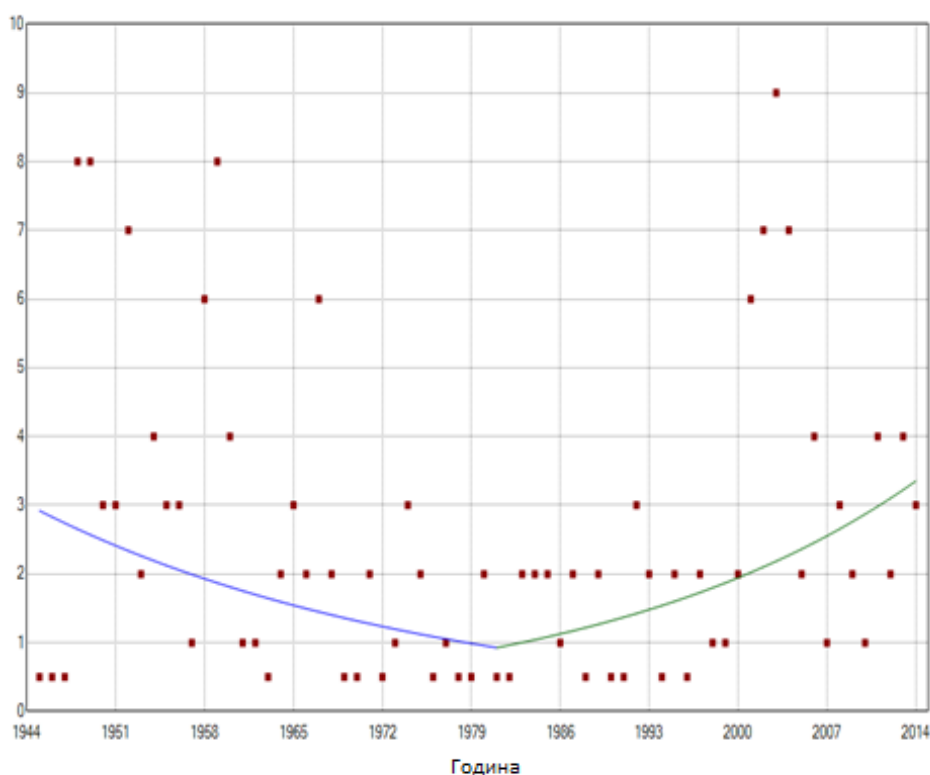
Напомена: А –Приморска vs Централна; В-Приморска vs Планинска; С-Центална vs Планинска,

* – $p < 0,05$, † – $p < 0,01$, ‡ – $p < 0,001$, n.s

За државу у целини, коинпоинт регресиона анализа дефинисала је два издвојена временска периода са различитим трендовима кретања броја оболелих од лајшманиозе. У првом периоду, од 1945. до 1981. године, евидентиран је тренд значајног опадања броја оболелих и то за 3,1% годишње (0,5 до 5,7%; $p=0,022$), док је у другом периоду, од 1981. до 2014. године, евидентиран тренд значајног повећања броја оболелих и то за 4,0% годишње (0,8 до 7,2%; $p=0,014$) (Табела 5.4 и Графикон 5.3).

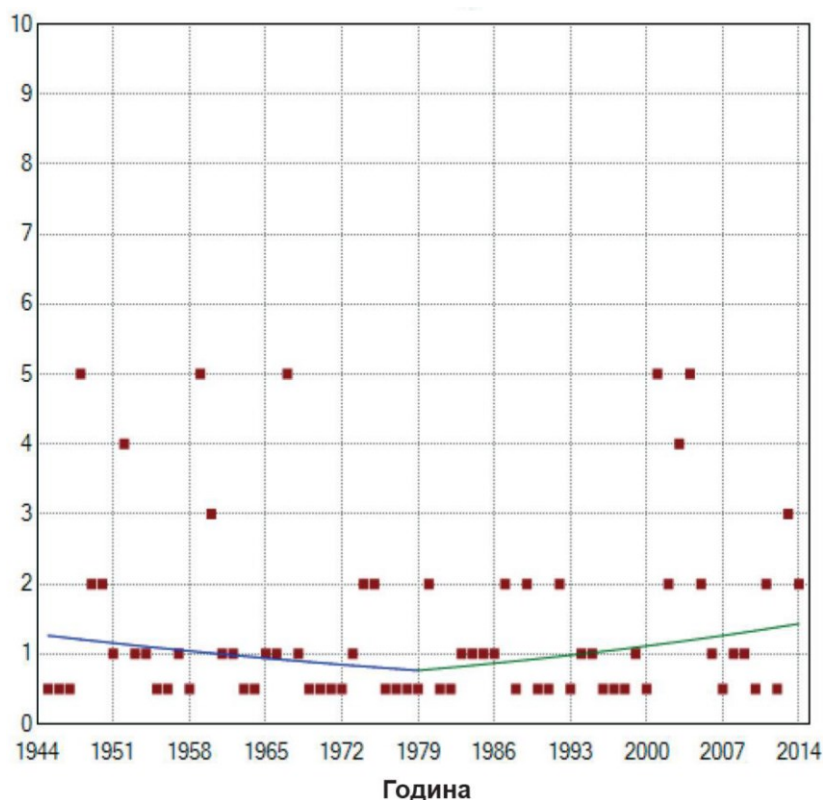
Табела 5.4. Трендови кретања броја оболелих од лајшманиозе
у периоду од 1945–2014. године

Регија	Први период		Просечна годишња процентуална промена			p	Други период		Просечна годишња процентуална промена			p
	Почетак	Крај	Вредност	Границе 95% IP			Почетак	Крај	Вредност	Границе 95% IP		
				Доња	Горња					Доња	Горња	
Укупно	1945	1981	-3,1	-5,7	-0,5	0,022	1981	2014	4,0	0,8	7,2	0,014
Јужна	1945	1979	-1,5	-4,0	1,2	0,264	1979	2014	1,8	-0,7	4,4	0,158
Централна	1945	1980	-2,9	-5,0	-0,7	0,012	1980	2014	2,7	0,4	5,2	0,024
Северна	1945	2010	-0,2	-0,6	0,1	0,204	2010	2014	15,3	-9,5	47	0,245



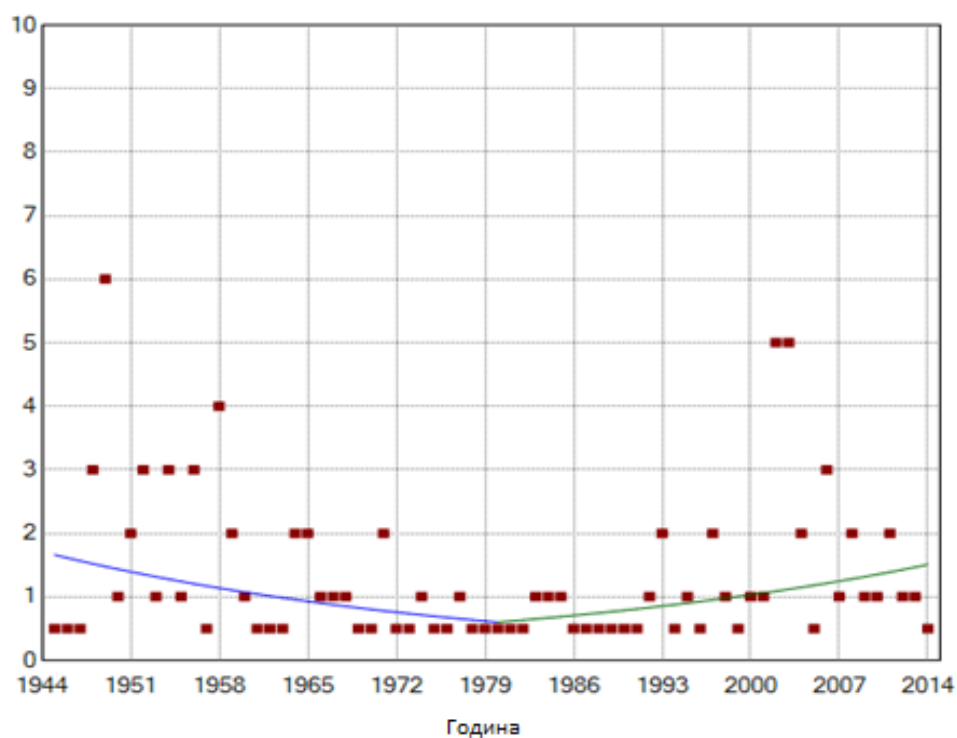
Графикон 5.3. Кретање броја оболелих у целој земљи

У појединим областима такође су дефинисана по два периода са различитим трендовима кретања броја оболелих. У **јужној области** је у периоду од 1945. до 1979. године број оболелих опадао за 1,5%, док је у периоду од 1979. до 2014. године растао за 1,8% годишње, али ове промене нису биле статистички значајне (Табела 5.4. и Графikon 5.4).

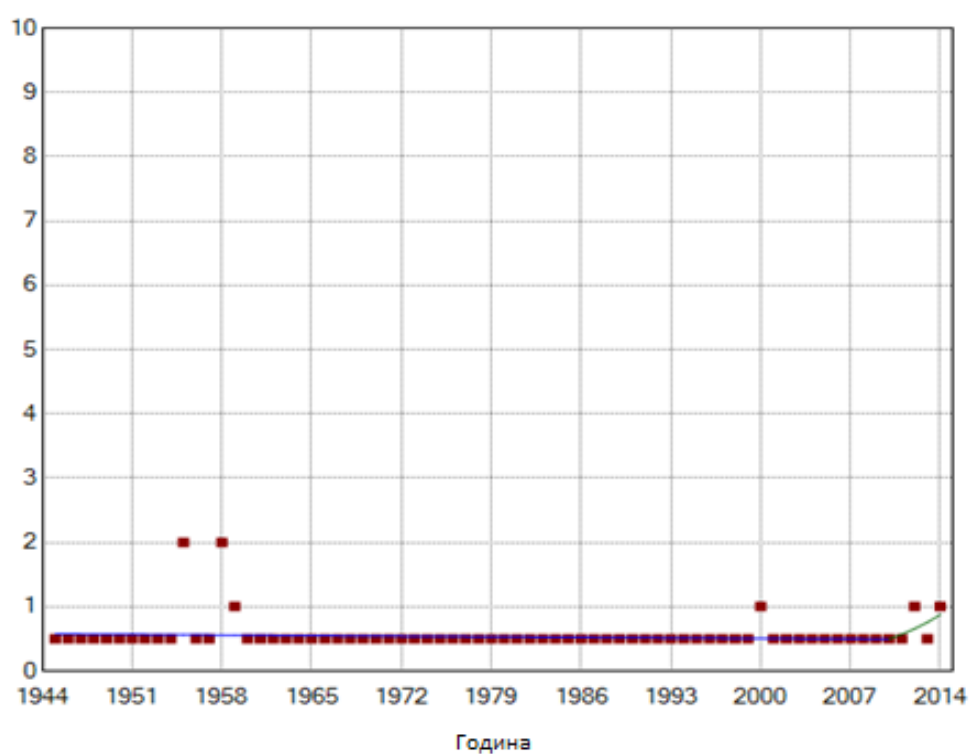


Графикон 5.4. Кретање броја оболелих у јужној области Црне Горе

У **централној области** је број оболелих у периоду од 1945. до 1980. године значајно опадао и то за 2,9% годишње (0,7 до 5,0%; $p=0,012$), док је у периоду од 1980. до 2014. године број оболелих значајно растао и то за 2,7% годишње (0,4 до 5,2%; $p=0,024$) (Табела 5.4 и Графикон 5.5). У **северној области** је у периоду од 1945. до 2010. године број оболелих опадао за 0,2%, док је у периоду од 2010. до 2014. године растао за 15,3% годишње, али ове промене нису биле статистички значајне (Табела 5. 4 и Графикон 5.6).

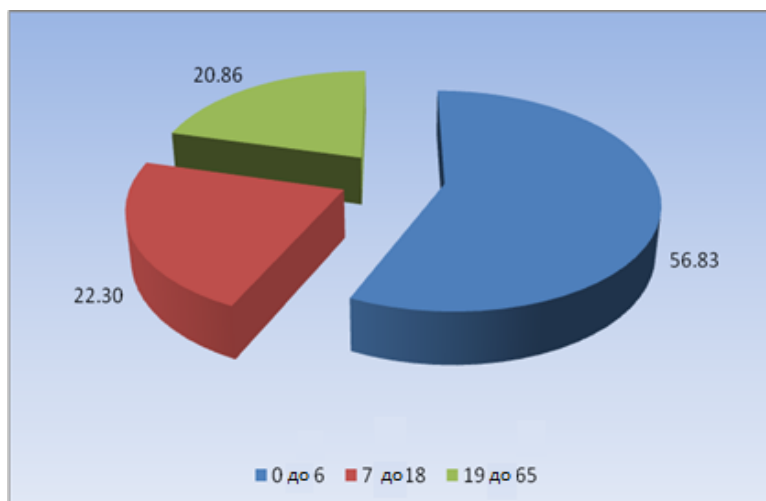


Графикон 5.5. Кретање броја оболелих у централној области Црне Горе



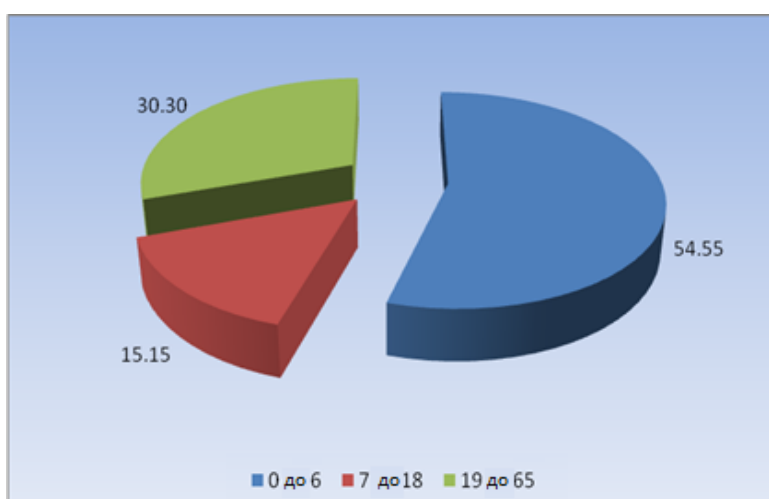
Графикон 5.6. Кретање броја оболелих у северној области Црне Горе

Запажа се да је највећи број оболелих од лајшманиозе у групи предшколске деце (0–6) и то 79 оболелих што чини 56,83% укупног оболевања. У школској популацији (7–18) су била 31 оболела што је 22,30% и у радно способном становништву (19–65) је било 29 оболелих што чини 20,86% укупног оболевања (Графикон 5.7).



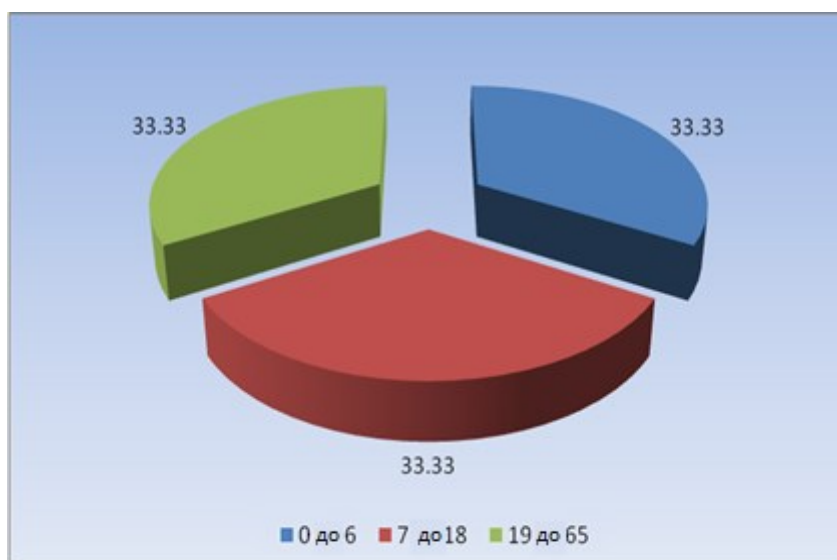
Графикон 5.7. Добна структура оболелих од лајшманиозе у Црној Гори од 1945. до 2014. године

Највећи број оболелих од лајшманиозе у **приморској области** је у групи предшколске деце (0–6) и то 18 оболелих, што чини 54,55% укупно оболелих; следи добна група радно способног становништва (19–65) где је било 10 оболелих што представља 30,30% од укупно оболелих. У школској популацији је било 5 оболелих што представља 15,15% укупно оболелих (Графикон 5.8).



Графикон 5.8. Добна структура оболелих од лајшманиозе у приморској области Црне Горе од 1990. до 2014. године

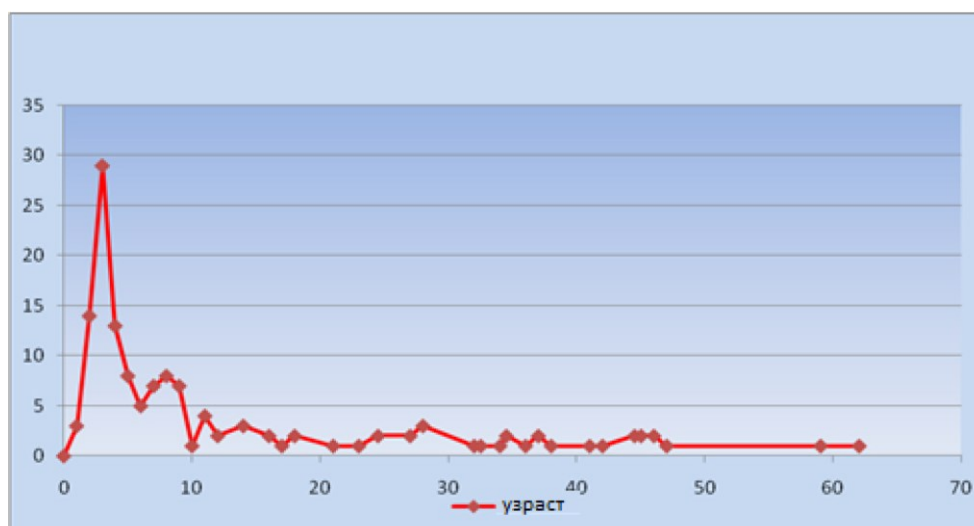
Подједнак је број оболелих у **централној области** у све три добне групе, и то: у предшколској групи (0–6) где је било 11 оболелих што чини 33,33%, у групи школске деце (7–18) је било 11 оболелих што је 33,3% и у групи радно способног становништва (19–65) 11 оболелих што је такође 33,33% (Графикон 5.9).



Графикон 5.9. Добна структура оболелих од лајшманиозе у централној области Црне Горе од 1990. до 2014. године

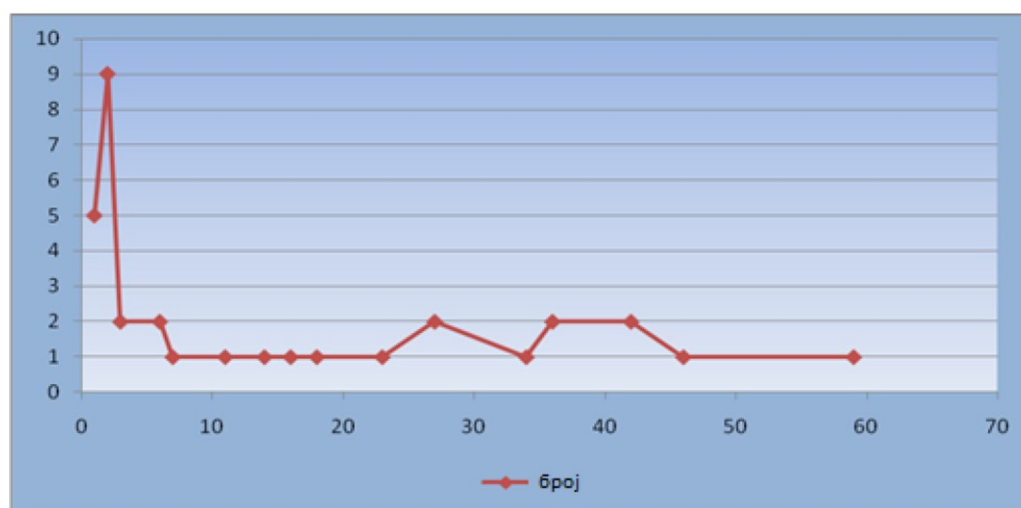
У **планинској области** је забележено 3 случаја оболевања од лајшманиозе у периоду од 1990–2014. године, у групи предшколске деце (0–6) 2 случаја и у групи радно способног становништва (19–65) 1 случај.

Највећи број оболелих се запажа код деце у узрасту од 0–8 година старости, при чему је највећи број оболелих код деце од две године (29), знатно мање оболелих је било код деце од годину дана (14) и код деце од три године (13), следи пад броја оболелих и то: код деце од четри године (8), код деце од пет година (5), код деце од шест година (7), код деце од седам година (8) и код деце од осам година (7). У старијем узрасту се примећује да је број оболелих знатно мањи (Графикон 5.10).



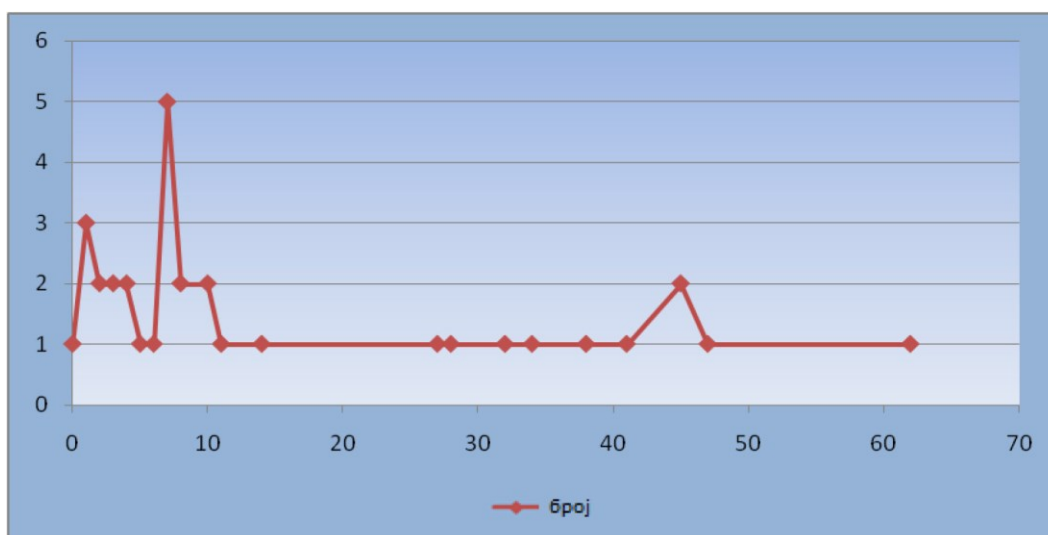
Графикон 5.10. Број оболелих у зависности од година
у Црној Гори од 1945. до 2014. године

У приморској области, највећи број оболелих је код деце у узрасту од 2 године (9 случајева) и 1 године (5 случајева), код старије деце и код одраслих број случајева је у опсегу 1 и 2 (Графикон 5.11).



Графикон 5.11. Број оболелих у зависности од година
у приморској области Црне Горе од 1990. до 2014. године

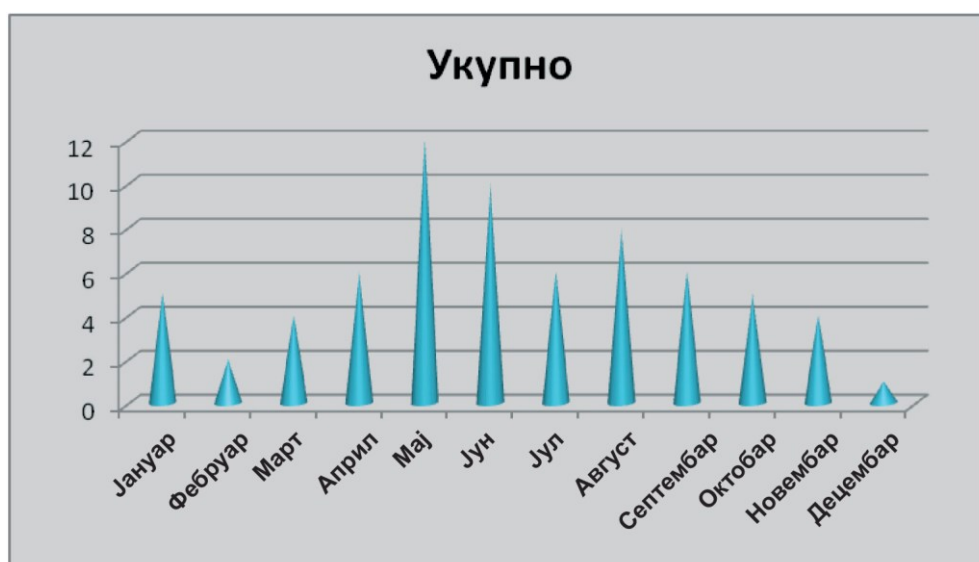
У централној области највећи број оболелих је код деце од 7 година и то 5 оболелих код деце од 1 године је било 3 оболела, док је код осталих узраста број варирао од 1 оболелог до 2 оболела (Графикон 5.12).



Графикон 5.12. Број оболелих у зависности од година у централној области Црне Горе од 1990. до 2014. године

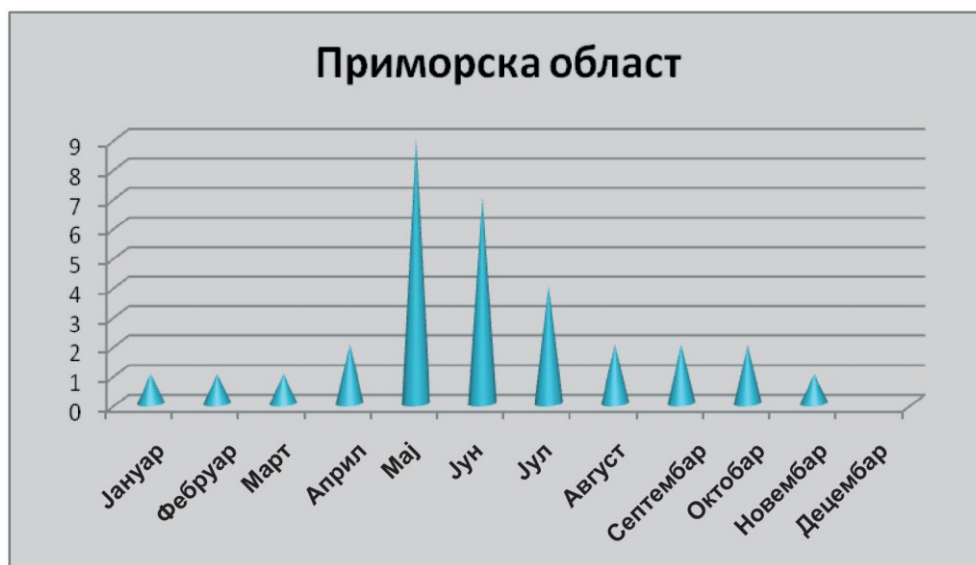
У планинској области су забележена три случаја од чега је двоје деце од 2 године и 6 година и једна особа од 21 године.

Највећи број оболелих од лајшманиозе је регистрован: у мају 12 и јуну 10, затим у августу 8, у априлу, јулу и септембру по 6, у јануару и октобру по 5, у марту и новембру по 4, у фебруару 2 док је у децембру забележен 1 случај (Графикон 5.13).



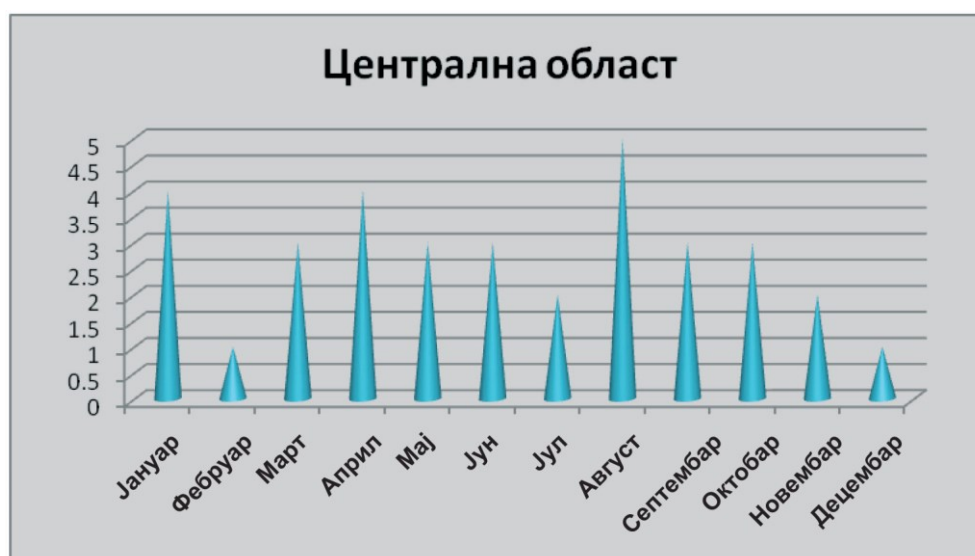
Графикон 5.13. Сезонски карактер оболевања од лајшманиозе у Црној Гори од 1990. до 2014. године

Највише оболелих у **приморској области** забележен је: у мају 9, у јуну 7, у јулу 4, у априлу, августу, септембру и октобру по 2, у јануару, марту и новембру по 1 (Графикон 5.14).



Графикон 5.14. Сезонски карактер оболевања од лајшманиозе у приморској области од 1990. до 2014. године

Највише оболелих је забележено: у августу 5, у јануару и априлу по 4, у марту, мају, јуну, септембру и октобру по 3, у новембру и јулу по 2, у децембру и фебруару по 1 (Графикон 5.15).



Графикон 5.15. Сезонски карактер оболевања од лајшманиозе у централној области од 1990. до 2014. године

5.3. Утицај климатских фактора (температуре, влажности ваздуха и падавина) на оболевање од лајшманиозе

Униваријантна регресиона анализа је потврдила да је са сваким повећањем температуре за 1 степен повезано значајно повећање броја оболелих од лајшманиозе у приморској области Црне Горе и то: у марту за 1,086 (0,147 до 2,025 $p<0,05$), у априлу за 0,895 (0,223 до 1,567 $p<0,01$), у јулу за 0,530 (0,057 до 1,003 $p<0,05$) и код годишњег просека за 1,068 (0,117 до 2,019 $p<0,05$) (Табела 5.5).

Табела 5.5. Процена повезаности броја оболелих од лајшманиозе и температуре (°C) у приморској области Црне Горе, резултати униваријантне линеарне регресионе анализе

Фактор	В	Границе 95% IP		t	p
		Доња	Горња		
Температура у јануару	0,499	-0,652	1,649	0,867	0,389
Температура у фебруару	0,161	-0,827	1,150	0,326	0,745
Температура у марту	1,086	0,147	2,025	2,312	0,024
Температура у априлу	0,895	0,223	1,567	2,662	0,010
Температура у мају	0,514	-0,104	1,132	1,661	0,102
Температура у јуну	0,474	-0,020	0,968	1,920	0,060
Температура у јулу	0,530	0,057	1,003	2,238	0,029
Температура у августу	0,339	-0,122	0,801	1,471	0,146
Температура у септембру	0,338	-0,447	1,123	0,861	0,393
Температура у октобру	0,098	-0,682	0,879	0,252	0,802
Температура у новембру	0,260	-0,347	0,866	0,856	0,396
Температура у децембру	0,428	-0,380	1,237	1,059	0,294
Температура годишња	1,068	0,117	2,019	2,246	0,028

Сваки пораст температуре за 1 степен значајно је повезан са повећањем броја оболелих од лајшманиозе у **централној области** Црне Горе и то: у јануару за 1,016 (0,416 до 1,616 $p < 0,001$), у априлу за 0,728 (0,239 до 1,216 $p < 0,01$), у мају за 0,983 (0,415 до 1,550 $p < 0,001$), у јуну за 0,631 (0,268 до 0,994 $p < 0,001$), у јулу за 0,702 (0,318 до 1,087 $p < 0,001$), у августу за 0,538 (0,216 до 0,861 $p < 0,001$), у децембру за 0,842 (0,336 до 1,347 $p < 0,001$) и на нивоу годишње температуре за 1,326 (0,652 до 2,000 $p < 0,001$) (Табела 5.6).

Табела 5.6. Процена повезаности броја оболелих од лајшманиозе и температуре ($^{\circ}\text{C}$) у централној области Црне Горе, резултати униваријантне линеарне регресионе анализе

Фактор	В	Границе 95% IP		t	p
		Доња	Горња		
Температура у јануару	1,016	0,416	1,616	3,384	0,001
Температура у фебруару	-0,017	-0,806	0,772	-0,043	0,966
Температура у марту	0,378	-0,588	1,344	0,782	0,437
Температура у априлу	0,728	0,239	1,216	2,979	0,004
Температура у мају	0,983	0,415	1,550	3,460	0,001
Температура у јуну	0,631	0,268	0,994	3,471	0,001
Температура у јулу	0,702	0,318	1,087	3,656	0,001
Температура у августу	0,538	0,216	0,861	3,337	0,001
Температура у септембру	0,242	-0,242	0,726	0,999	0,322
Температура у октобру	0,471	-0,098	1,039	1,655	0,103
Температура у новембру	0,412	-0,029	0,852	1,869	0,066
Температура у децембру	0,842	0,336	1,347	3,327	0,001
Температура годишња	1,326	0,652	2,000	3,932	0,000

Пораст температуре за 1 степен значајно је повезан са повећањем броја оболелих од лајшманиозе у септембру за 0,143 (0,018 до 0,268 $p < 0,05$) и у децембру за 0,143 (0,029 до 0,258 $p < 0,05$) у планинској области Црне Горе (Табела 5.7).

Табела 5.7. Процена повезаности броја оболелих од лајшманиозе и температуре ($^{\circ}\text{C}$) у планинској области Црне Горе, резултати униваријантне линеарне регресионе анализе

Фактор	В	Границе 95% IP		t	p
		Доња	Горња		
Температура у јануару	0,070	-0,034	0,173	1,347	0,183
Температура у фебруару	0,060	-0,104	0,223	0,728	0,469
Температура у марту	0,054	-0,093	0,201	0,729	0,469
Температура у априлу	0,038	-0,090	0,166	0,601	0,550
Температура у мају	0,018	-0,124	0,159	0,248	0,805
Температура у јуну	0,066	-0,033	0,165	1,333	0,187
Температура у јулу	0,070	-0,018	0,157	1,589	0,117
Температура у августу	0,079	0,000	0,157	1,989	0,051
Температура у септембру	0,143	0,018	0,268	2,288	0,026
Температура у октобру	0,079	-0,056	0,214	1,167	0,248
Температура у новембру	0,069	-0,012	0,150	1,700	0,094
Температура у децембру	0,143	0,029	0,258	2,496	0,015
Температура годишња	0,141	-0,006	0,288	1,920	0,060

Униваријантна регресиона анализа је потврдила да сваки пораст влажности ваздуха за 1% значајно је повезан са повећањем броја оболелих од лајшманиозе у приморској области, и то: у марту за 0,225 (0,021 до 0,429; $p < 0,05$) и у октобру за 0,271 (0,070 до 0,473; $p < 0,01$) (Табела 5.8).

Табела 5.8. Процена повезаности оболелих од лајшманиозе и влажности ваздуха (%) у приморској области Црне Горе, резултати униваријантне линеарне регресионе анализе

Фактор	В	Границе 95% IP		t	p
		Доња	Горња		
Влажност ваздуха у јануару	0,226	-0,063	0,515	1,564	0,123
Влажност ваздуха у фебруару	0,065	-0,080	0,210	0,901	0,371
Влажност ваздуха у марту	0,225	0,021	0,429	2,202	0,031
Влажност ваздуха у априлу	0,003	-0,322	0,327	0,016	0,987
Влажност ваздуха у мају	-0,107	-0,297	0,084	-1,121	0,266
Влажност ваздуха у јуну	-0,131	-0,315	0,052	-1,428	0,158
Влажност ваздуха у јулу	-0,056	-0,320	0,208	-0,422	0,674
Влажност ваздуха у августу	-0,048	-0,358	0,262	-0,311	0,757
Влажност ваз. у септембру	-0,714	-1,617	0,190	-1,579	0,119
Влажност ваздуха у октобру	0,271	0,070	0,473	2,694	0,009
Влажност ваздуха у новембру	0,022	-0,128	0,172	0,295	0,769
Влажност ваздуха у децембру	-0,167	-0,395	0,062	-1,458	0,150
Влажност ваздуха годишња	0,099	-0,310	0,509	0,485	0,630

Униваријантна регресиона анализа је потврдила да је сваки пораст влажности ваздуха за 1% значајно повезан са смањењем броја оболелих од лајшманиозе у **централној области**, и то: у априлу за -0.226 (-0.071 до -0.380 $p<0.01$), у мају за -0.317 (-0.140 до -0.494 $p<0.001$), у јуну за -0.114 (-0.009 до -0.219 $p<0.05$), у јулу за -0.168 (-0.036 до -0.300 $p<0.05$), у августу за -0.104 (-0.000 до 0.208 $p<0.05$) и у септембру за -0.123 (-0.006 до -0.240 $p<0.05$) (Табела 5.9).

Пораст влажности ваздуха за 1% значајно је повезан са повећањем броја оболелих у децембру за 0.935 ($0,277$ до $1,594$ $p<0.01$).

Табела 5.9. Процена повезаности оболелих од лајшманиозе и влажности ваздуха (%) у централној области Црне Горе, резултати униваријантне линеарне регресионе анализе

Фактор	В	Границе 95% IP		t	p
		Доња	Горња		
Влажност ваздуха у јануару	0,044	-0,148	0,235	0,456	0,650
Влажност ваздуха у фебруару	0,141	-0,011	0,294	1,850	0,069
Влажност ваздуха у марту	0,245	-0,012	0,503	1,908	0,061
Влажност ваздуха у априлу	-0,226	-0,380	-0,071	-2,923	0,005
Влажност ваздуха у мају	-0,317	-0,494	-0,140	-3,585	0,001
Влажност ваздуха у јуну	-0,114	-0,219	-0,009	-2,163	0,034
Влажност ваздуха у јулу	-0,168	-0,300	-0,036	-2,542	0,014
Влажност ваздуха у августу	-0,104	-0,208	0,000	-1,996	0,050
Влажност ваз. у септембру	-0,123	-0,240	-0,006	-2,098	0,040
Влажност ваздуха у октобру	0,041	-0,153	0,235	0,423	0,674
Влажност ваздуха у новембру	0,126	-0,086	0,338	1,191	0,238
Влажност ваздуха у децембру	0,935	0,277	1,594	2,840	0,006
Влажност ваздуха годишња	-0,251	-0,521	0,019	-1,857	0,068

Сваки пораст влажности ваздуха за 1% значајно је повезан са повећањем броја оболелих у планинској области Црне Горе, и то: у јануару за 0,107 (0,030 до 0,184 $p<0,01$), у мају за 0,131 (0,045 до 0,218 $p<0,01$) и у новембру за 0,184 (0,058 до 0,311 $p<0,01$) (Табела 5.10).

Табела 5.10. Процена повезаности оболелих од лајшманиозе и влажности ваздуха (%) у планинској области Црне Горе, резултати униваријантне линеарне регресионе анализе

Фактор	В	Границе 95% IP		t	p
		Доња	Горња		
Влажност ваздуха у јануару	0,107	0,030	0,184	2,771	0,007
Влажност ваз. у фебруару	0,061	-0,009	0,131	1,745	0,086
Влажност ваздуха у марту	0,026	-0,038	0,090	0,808	0,422
Влажност ваздуха у априлу	0,002	-0,057	0,061	0,066	0,948
Влажност ваздуха у мају	0,131	0,045	0,218	3,056	0,003
Влажност ваздуха у јуну	-0,024	-0,086	0,039	-0,751	0,456
Влажност ваздуха у јулу	-0,038	-0,094	0,019	-1,337	0,186
Влажност ваздуха у августу	-0,046	-0,084	-0,009	-2,453	0,017
Влажност ваз. у септембру	-0,045	-0,100	0,011	-1,606	0,113
Влажност ваздуха у октобру	0,012	-0,122	0,147	0,186	0,853
Влажност ваз. у новембру	0,184	0,058	0,311	2,907	0,005
Влажност ваз. у децембру	0,057	-0,053	0,167	1,031	0,306
Влажност ваздуха годишња	-0,012	-0,176	0,151	-0,151	0,881

Униваријантна регресиона анализа је потврдила да је са сваким повећањем падавина за 1 мм повезано значајно повећање броја оболелих од лајшманиозе у **приморској области**, и то: у јануару за 0,009 (0,000 до 0,017 $p<0,05$), у фебруару за 0,017 (0,004 до 0,030 $p<0,01$), у јуну за 0,035 (0,011 до 0,059 $p<0,01$), у децембру за 0,015 (0,003 до 0,028 $p<0,05$) и на нивоу годишњих падавина за 0,003 (0,000 до 0,005 $p<0,05$) (Табела 5.11). Повећање падавина за 1 мм повезано је са значајним смањењем броја оболелих у августу за -0,035 (-0,005 до -0,064 $p<0,05$) (Табела 5.11).

Табела 5.11. Процена повезаности броја оболелих од лајшманиозе и падавина (mm) у приморској области Црне Горе, резултати униваријантне линеарне регресионе анализе

Фактор	В	Границе 95% IP		t	p
		Доња	Горња		
Падавине у јануару	0,009	0,000	0,017	2,072	0,042
Падавине у фебруару	0,017	0,004	0,030	2,683	0,009
Падавине у марту	0,015	-0,001	0,032	1,840	0,070
Падавине у априлу	-0,011	-0,032	0,010	-1,032	0,306
Падавине у мају	0,016	-0,010	0,043	1,224	0,226
Падавине у јуну	0,035	0,011	0,059	2,888	0,005
Падавине у јулу	-0,016	-0,060	0,028	-0,745	0,459
Падавине у августу	-0,035	-0,064	-0,005	-2,360	0,021
Падавине у септембру	0,005	-0,011	0,020	0,615	0,541
Падавине у октобру	0,007	-0,023	0,037	0,467	0,642
Падавине у новембру	0,007	-0,009	0,023	0,888	0,378
Падавине у децембру	0,015	0,003	0,028	2,425	0,018
Падавине годишње	0,003	0,000	0,005	2,259	0,027

Сваки пораст падавина за 1 mm значајно је повезан са повећањем броја оболелих у централној области Црне Горе, и то: у фебруару за 0,012 (0,004 до 0,019 $p<0,01$), у јуну за 0,034 (0,009 до 0,059 $p<0,01$) и у децембру за 0,009 (0,004 до 0,015 $p<0,001$) (Табела 5.12).

Повећање падавина за 1 мм повезано је са значајним смањењем броја оболелих у априлу за -0,011 (-0,002 до -0,019 $p<0,05$) и у августу за -0,020 (-0,002 до -0,038 $p<0,05$) (Табела 5.12).

Табела 5.12. Процена повезаности броја оболелих од лајшманиозе и падавина (mm) у централној области Црне Горе, резултати униваријантне линеарне регресионе анализе

Фактор	В	Границе 95% IP		t	p
		Доња	Горња		
Падавине у јануару	0,004	-0,002	0,009	1,328	0,189
Падавине у фебруару	0,012	0,004	0,019	3,135	0,003
Падавине у марту	0,000	-0,008	0,008	0,028	0,978
Падавине у априлу	-0,011	-0,019	-0,002	-2,569	0,013
Падавине у мају	-0,017	-0,044	0,009	-1,290	0,202
Падавине у јуну	0,034	0,009	0,059	2,751	0,008
Падавине у јулу	-0,022	-0,048	0,003	-1,758	0,084
Падавине у августу	-0,020	-0,038	-0,002	-2,189	0,032
Падавине у септембру	0,000	-0,010	0,010	-0,035	0,972
Падавине у октобру	0,004	-0,004	0,012	1,075	0,287
Падавине у новембру	0,000	-0,012	0,011	-0,058	0,954
Падавине у децембру	0,009	0,004	0,015	3,425	0,001
Падавине годишње	0,002	0,000	0,004	1,919	0,060

Сваки пораст падавина за 1 мм значајно је повезан са повећањем броја оболелих у фебруару за 0,009 (0,002 до 0,017 $p<0,05$) и у мају за 0,014 (0,005 до 0,023 $p<0,01$) у планинској области Црне Горе (Табела 5.13).

Повећање падавина за 1 мм значајно је повезано са смањењем броја оболелих у истој области, и то: у јуну за -0,009 (-0,001 до -0,016 $p<0,05$), у августу за -0,007 (-0,001 до -0,013 $p<0,05$) и у новембру за -0,005 (0,000 до -0,010 $p<0,05$) (Табела 5.13).

Табела 5.13. Процена повезаности броја оболелих од лајшманиозе и падавина (mm) у планинској области Црне Горе, резултати униваријантне линеарне регресионе анализе

Фактор	В	Границе 95% IP		t	p
		Доња	Горња		
Падавине у јануару	-0,001	-0,005	0,003	-0,523	0,603
Падавине у фебруару	0,009	0,002	0,017	2,433	0,018
Падавине у марту	-0,004	-0,012	0,003	-1,208	0,232
Падавине у априлу	-0,003	-0,007	0,002	-1,094	0,278
Падавине у мају	0,014	0,005	0,023	3,195	0,002
Падавине у јуну	-0,009	-0,016	-0,001	-2,224	0,030
Падавине у јулу	-0,005	-0,013	0,003	-1,171	0,246
Падавине у августу	-0,007	-0,013	-0,001	-2,231	0,029
Падавине у септембру	-0,002	-0,006	0,002	-0,935	0,353
Падавине у октобру	0,000	-0,003	0,003	-0,113	0,910
Падавине у новембру	-0,005	-0,010	0,000	-2,201	0,031
Падавине у децембру	0,002	-0,002	0,005	0,931	0,355
Падавине годишње	-0,001	-0,002	0,001	-0,954	0,344

Мултиваријантна регресиона анализа није потврдила значајну повезаност броја оболелих од лајшманиозе и метеоролошких фактора у приморској области Црне Горе (Табела 5.14).

Табела 5.14. Процена повезаности броја оболелих од лајшманиозе од 1945. до 2014. године у приморској области са просечним годишњим вредностима метеоролошких фактора (температура, влажност и падавине)

Фактор	В	Границе 95% IP		t	p
		Доња	Горња		
Температура (°C)	0,658	-0,654	1,971	1,001	0.320
Влажност (%)	-0,113	-0,780	0,554	-0,339	0.736
Падавине (mm)	0,003	-0,002	0,007	1,225	0.225

Мултиваријантна регресиона анализа је као факторе значајно повезане са бројем оболелих од лајшманиозе потврдила температуру и влажност ваздуха у **централној области** Црне Горе (Табела 5.15). Са повећањем температуре за 1 степен повезано је значајно повећање броја оболелих и то за 1,178 (0,421 до 1,935 $p < 0,01$), док је повећањем влажности за 1% повезано смањење броја оболелих за -0,314 (-0,029 до -0,599 $p < 0,05$) (Табела 5.15).

Регресиони модел који садржи наведена 3 фактора и константу регресије ($B=3.103$), објашњава 22,5% варијабилитета вредности броја оболелих (коэффициент детерминације $R^2=0,225$).

Табела 5.15. Процена повезаности броја оболелих од лајшманиозе од 1945. до 2014. године у централној области са просечним годишњим вредностима метеоролошких фактора (температура, влажност и падавине)

Фактор	В	Границе 95% IP		t	p
		Доња	Горња		
Температура (°C)	1,178	0,421	1,935	3,107	0,003
Влажност (%)	-0,314	-0,599	-0,029	-2,201	0,031
Падавине (mm)	0,002	0,000	0,005	1,820	0,073
Constant	3,103				

Мултиваријантна регресиона анализа је као фактор значајно повезан са бројем оболелих од лајшманиозе потврдила температуру у **планинској области** (Табела 5.16). Са повећањем температуре за 1 степен повезано је значајно повећање броја оболелих и то за 0,174 (0,028 до 0,319 $p < 0,05$) (Табела 5.16).

Табела 5.16. Процена повезаности броја оболелих од лајшманиозе од 1945. до 2014. године у планинској области са просечним годишњим вредностима метеоролошких фактора (температура, влажност и падавине)

Фактор	В	Границе 95% IP		t	p
		Доња	Горња		
Температура (°C)	0,174	0,028	0,319	2,382	0,020
Влажност (%)	0,073	-0,101	0,248	0,840	0,404
Падавине (mm)	-0,001	-0,002	0,000	-1,669	0,100
Constant	-5,552				

Регресиони модел који садржи наведена 3 фактора и константу регресије ($B=-5,552$), објашњава 9,4% варијабилитета вредности броја оболелих (коэффициент детерминације $R^2=0,094$).

Мултиваријантна регресиона анализа је као фактор значајно повезан са бројем оболелих од лајшманиозе потврдила температуру (Табела 5.17). Са повећањем температуре за 1 степен повезано је значајно повећање броја оболелих и то за 0,150 (0,013 до 0,287; $p<0,05$) (Табела 5.17).

Регресиони модел који садржи наведена 3 фактора и константу регресије ($B=-4,039$), објашњава 16% варијабилитета вредности броја оболелих (коэффициент детерминације $R^2=0,160$).

Табела 5.17. Процена повезаности броја оболелих од лајшманиозе од 1945. до 2014. године у Црној Гори са просечним годишњим вредностима метеоролошких фактора (температура, влажност и падавине)

Фактор	В	Границе 95% IP		t	p
		Доња	Горња		
Температура (°C)	0,150	0,013	0,287	2,166	0,031
Влажност (%)	0,031	-0,129	0,190	0,377	0,707
Падавине (mm)	0,00005	-0,000002	0,001	1,911	0,057
Constant	-4,039				

5.4. Праћење резервоара инфекције

Запажа се велики број паса код којих су лабораторијске анализе на лајшманиозу потврдиле позитиван налаз од 47,5% у 2011. години до 72,7% у 2013. години (Табела 5.18). Највећи број позитивних резултата добијених испитивањем узорака серума клинички суспектних паса на лајшманиозу је од паса са територије општина Подгорица (220/45,9%), Бар (79/16,5%), Улцињ (65/13,6%) и Котор (39/8,1%) (Табела 5.19).

Табела 5.18. Однос броја позитивних у односу на број прегледаних паса у Црној Гори

Година	Бр. прегледаних паса	Бр. позитивних резултата	% позитивних резултата
2006	32	16	50
2007	83	43	51,8
2008	109	65	59,6
2009	97	60	61,8
2010	132	74	56,1
2011	160	76	47,5
2012	140	67	47,9
2013	33	24	72,7
2014	104	54	52

Табела 5.19. Број позитивних узорка серума паса на лашманиозу и порекло паса по општинама у периоду 2006. - 2014. година

Године											
Општине	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	Укупно	%
Подгорица	7	19	18	30	31	28	31	15	41	220	45,9
Улцињ	5	6	21	3	9	12	4	-	5	65	13,6
Бар	2	12	6	13	17	17	8	1	3	79	16,5
Херцег Нови	1	1	1	5	2	4	3	5	1	23	4,9
Цетиње	1	2	3	2	7	2	2	-	1	20	4,2
Котор	-	1	8	5	2	8	11	3	1	39	8,1
Будва	-	2	3	1	4	1	4	-	-	15	3,1
Даниловград	-	-	4	1	1	4	3	-	1	14	2,9
Тиват	-	-	1	-	1	-	-	-	-	2	0,4
Никшић	-	-	-	-	-	-	1	-	-	1	0,2
Ван ЦГ	-	-	-	-	-	-	-	-	1	1	0,2
Укупно	16	43	65	60	74	76	67	24	54	479	100%

6. ДИСКУСИЈА

Сходно законској регулативи лајшманиоза припада групи болести које се обавезно пријављују на Законом прописаном образцу (пријавне картице оболевања/смрти од заразних болести) [164–167]. Црна Гора је једна од 98 земаља у којима је регистрована лајшманиоза [23].

Откриће првог случаја обољења од ВЛ у Црној Гори везано је за име др Георгија Абрамова, у Старом Бару, 1932. год. То је уједно и први случај откривене и доказане ВЛ на јужном делу црногорског приморја, тј. територија Бара и Улциња. Одмах после тога, др Абрамов открива нове случајеве на подручју од Будве до Бојане. Њега подједнако интересује и епидемиологија ове новооткривене болести, па је и први налаз *L. donovani* из стерналног пунктата паса луталица из Старог Бара, везан за име овог лекара и истраживача.

О ВЛ на Црногорском приморју скоро у исто време о овој паразитози пише и др Милан Гвозденовић, нарочито о патогенези, клиничкој слици, терапији и епидемиологији ове болести. Кроз 14 саопштених (и штампаних) радова у земљи и иностранству, он говори о висцералном кала-азару на подручју Црне Горе. Његов картограм ендемичног јављања ВЛ у Црној Гори је, може се казати, у потпуности актуелан и данас [171].

И у другим земљама некадашње Југославије први описани случајеви лајшманиозе су регистровани почетком XX века. Први случај кала азара потврђен је 1930. године код болеснице из Дубровника [4], док је први аутохтони случај ВЛ у Србији на територији Нишког и Добричког среза утврђен 1945. године [4], а у Херцеговини 1949. године [172].

Почетком прошлог века откривени су и пријављени ретки случајеви оболевања од ВЛ и КЛ у многим земљама старог континента. У Египту, 1904. године (неки увезени, а неки вероватно аутохтони случајеви хумане лајшманиозе) [173]; у Либији 1910. године [174]; у Грузији 1913. године [175]; у Турској, у источном делу Црноморског региона, 1916. године [176]. Кутана лајшманиоза у Израелу први пут је документована такође почетком XX века [177].

Први увезени случај ВЛ у Бугарској описује др. В. Молов 1921. године, а први аутохтони случај забележио је Б. Братанов 1932. године [178, 179]. У Француској хумана ВЛ је регистрована још пре 1920. године [180], а у Грчкој се региструје од 1935. године [181]. Први случај ВЛ узрокован *L. infantum* у Абанији регистрован је 1938. године [182].

На Медитерану је ензоотски/ендемски присутна врста *L. infantum* и представља како ветеринарски, тако и јавно-здравствени проблем [14, 183].

Будући да нема података о ВЛ на подручју Латинске Америке пре првог паразитолошког доказаног случаја у Парагвају 1913. године, вероватно је паразит донесен из Средоземља у време освајања Новог Света где је затекао прикладне посреднике и резервоаре [184].

Новијим опсежним истраживањима узрочника спроведеним применом високо варијабилних микросателитских маркера утврђене су незнатне генетске разлике између сојева *L. infantum* Новог и Старог Света. Истраживања су показала да је врста *L. infantum* из југозападне Европе, више пута уношена на амерички континент, те да су *L. d. infantum* и *L. chagasi* синоними јединственог узрочника [185].

Зимодема MON-1 *L. d. infantum* је узрочник већине случајева ВЛ код људи у подручју Средоземља и такође је најчешће изолована код паса [186]. Она је узрочник висцералне и кожне лајшманиозе код човека, зоофилна је лајшманиоза „Старог Света—и спада у комплекс *L. donovani*. *L. d. infantum* код деце и имунокомпромитованих одраслих је узрочник ВЛ (тзв. зоонотска ВЛ) [25].

У Црној Гори једино је присутна ова врста, док остале зоофилне врсте из рода *Leishmania* нису утврђене. Могуће је да нема врсте сисара који може бити резервоар, или нема специфичног вектора, или обоје. У Црној Гори нема ни антропофилних врста *L. donovani* и *L. tropica*.

Паразит *L. d. infantum* утврђен је и у Србији [187, 188], Хрватској [189], Босни и Херцеговини [172], Македонији [190], Француској [180], Италији [191], Бугарској [179], Шпанији [192], Либану [193].

У Египту и Јордану су присутне врсте *L. infantum*, *L. major* и *L. tropica* [173, 194]; Кипру и Украјини *L. donovani* и *L. infantum* [195, 196]; Грузији и Албанији *L. infantum* и *L. major* [197, 198]; Грчкој и Турској *L. infantum* и *L. tropica* [199, 200]; Израелу *L. major*, *L. tropica*, *L. infantum* и *L. donovani* [201]; Словенији *L. infantum* [202]; Тунису, Либији и Алжиру *L. infantum*, *L. major* и *L. killicki* [203, 174, 204].

У овој студији представљени су резултати епидемиолошког надзора над лајшманиозом код људи у Црној Гори у периоду од 1945. до 2014. године. Упоредивани су подаци о оболевању у три регије Црне Горе: приморској/јужној регији, централној регији и северној/планинској регији. Приморској/јужној регији припадају следеће општине: Улцињ, Бар, Будва, Тиват, Котор и Херцег Нови. Централној регији припадају општине: Подгорица, Цетиње, Даниловград и Никшић, док северној/планинској области при-

падају: Андријевица, Бијело Поље, Беране, Колашин, Пљевља, Жабљак, Мојковац, Плав, Плужине, Рожаје и Шавник [170].

У бази података Центра за контролу и превенцију болести Института за јавно здравље у Црној Гори у периоду од 1945. до 2014. године регистровано је 165 оболелих лица од лајшманиозе. Од тог броја у приморској регији је регистровано 83, централној 76 и у планинској 6 оболелих лица. Оболевање у приморској и централној регији чини 96,4% укупног оболевања у Црној Гори за посматрани временски период. Учесталост оболевања по годинама је различита, док у 16 година није било регистрованих оболелих (од укупно 69 година праћења). Највећи број оболелих евидентиран је 2003. године (9 оболелих), 1948, 1949. и 1959. године (8), 1952, 2002. и 2004. године (7), 1958. и 2001. године (6), док је осталих година праћења евидентиран мањи број оболелих. Оболели нису евидентирани у 1945–47, 1955, 1963, 1969, 1970, 1972, 1976, 1978–79, 1981–82, 1988, 1990–91. и 1996. године посматраног периода.

Географска дистрибуција оболелих од лајшманиозе на подручју Црне Горе указује да је ова болест регистрована у 14 општина од укупно 21 општине. Резултати нашег истраживања броја оболелих и просечних стопа инциденције по општинама у Црној Гори: 52 оболела у Подгорици (просечна стопа инциденције 0,66/100000), 46 у Бару (просечна стопа инциденције 2,15/100000), 16 оболелих у Улцињу (просечна стопа инциденције 1,25/100000), 9 оболелих у Котору, Цетињу и Даниловграду (просечне стопе инциденције 0,68/100000; 0,61/100000 и 0,79/100000), 8 оболелих у Херцег Новом (просечна стопа инциденције 0,53/100000), 6 оболелих у Никшићу (просечна стопа инциденције 0,14/100000), 3 оболела у Тивту (просечна стопа инциденције 0,48/100000) у Бијелом Пољу и Рожају по 2 оболела (просечна стопа инциденције 0,06 /100000 и 0,16/100000) у Будви, Беранама и Плаву по 1 оболео (просечна стопа инциденције 0,16/100000; 0,04/100000 и 0,08/100000).

У Црној Гори у посматраном временском периоду доминирао је висцерални облик лајшманиозе код 164 оболела лица (99%). Од 165 оболелих регистрованих у посматраном периоду у Центру за контролу и превенцију болести, постоји потврда о само једном случају кутане форме болести (1999. године, особа женског пола, старости 36 година). У архивираним писаним извештајима од 1945. до 1994. године не постоји евиденција о регистрованој кутаној форми лајшманиозе, као ни у електронској бази података од 1995. године (осим за оболелу 1999. године). С обзиром да су за обе форме лајшманиозе исти вектори, мало је вероватно да је у протеклом периоду само једна особа оболела од

КЛ. Вероватно се радило о лакшим облицима обољења па се оболели нису јављали лекару или ако су се јавили, онда вероватно нису препознати као оболели од ове болести или нису пријављени. За посматрани период праћења од 69 година, просечна стопа инциденције износи 0,45/100000, тј. у просеку су се јављала 2 до 3 оболела годишње.

На територији јужне, источне и западне Србије у периоду 1946.-1948. године регистровано је 350 случајева оболелих од ВЛ, а 1949. године неколико случајева у околини Београда [4]. Појединачни аутохтони случајеви ВЛ су регистровани 1968. и 1969. године у општини Ниш [205]. У Србији је у периоду од 1980.-1996. године регистрован по један случај оболевања само у три године, а сви оболели су навели да су боравили или у Црној Гори или у Ираку [206]. Нешто већи број оболелих се бележи од 1997. до 2001. год., међутим у званичним публикацијама нема података да ли су оболели боравили ван територије Србије [207]. У периоду од 1991. до 2000. године, регистровано је 39 случајева ВЛ у Србији и Црној Гори (при чему је један случај ВЛ био импортован). Од 2001. до 2007. године регистрована су 22 оболела (1 из јужне Србије) [187].

У Хрватској се висцерална и кутана форма лајшманиозе јављају спорадично и хипоендемски. Укупно 124 случаја су пријављена од 1954. године до 2006. године. Током 1999-2009. године пријављено је 49 случајева, од којих је 32 случаја ВЛ, а 17 случајева кутане форме болести [189, 208]. У периоду од 1994. до 2009. године у Македонији је регистровано 101 оболело лице од ВЛ, док КЛ није забележена [190]. Висцерална лајшманиоза је спорадична и хипоендемска у јужној и југоисточној Херцеговини. Током последњих 10 година, 7 пацијената је хоспитализовано са сумњом на инфекцију *L. infantum* и регистрован је један случај КЛ [172]. У Словенији се лајшманиоза ретко региструје. Током 2010. године забележен је случај КЛ, вероватно импортоване, код 10-годишњег дечака [202], а 2000. године откривен је случај кутане форме обољења, импортован из Перуа [209].

У Албанији се региструје и висцерална и кожна форма обољења. До 1962. године извештавано је у просеку 8 случајева годишње [198]. Након 1962. године, број регистрованих случајева се повећао на 50-100 годишње. Од 1984. до 2001. године, око 85 случајева годишње је забележено у 35 од 36 албанских округа. Укупан број регистрованих случајева ВЛ од 1994. до 2008. године је 1803 случаја, а кутане форме болести 154 [198].

У Грчкој се такође региструје и висцерална и кожна форма болести. Током 1940.-тих година просечно је било забележено 160 случајева сваке године, током 1950.-тих, 32 случаја годишње, а од 1962. до 1978. године, регистровано је око 60 случајева го-

дишње. Од 1979. до 1981. године, 153 случаја ВЛ је забележено у Атици (близу Атине) и неким другим острвима. Од 2004. до 2008. у Грчкој је регистровано 211 случаја ВЛ и 14 случаја кутане форме болести [199].

Иако се у Италији региструју обе форме болести, доминира ВЛ. У периоду од 1994. до 2009. године регистровано су 2111 случаја ВЛ и 540 случајева КЛ [191, 204].

У Француској се региструје висцерална, кожна и мукокутана лајшманиоза. Пријављено је укупно 267 случајева лајшманиозе између 1999. и 2010. године и то: 232 случаја ВЛ, 29 случајева КЛ и 6 случајева МКЛ [180, 204].

У Шпанији лајшманиоза је хипоендемска. Између фебруара 1982. године када је лајшманиоза постала обавезна за пријављивање и децембра 1995. године пријављено је укупно 1574 случаја овог обољења. Висцерална и кутана лајшманиоза нису пријављиване одвојено. У јулу 1996. године имплементиран је нови децентрализован систем за надзор и лајшманиоза није више била обавезна за пријављивање ни у једном од 17 региона Шпаније. Како би се добиле тачне информације, анализирани су случајеви ВЛ регистровани у болничким базама података. У периоду од 1994. до 2008. године регистрован је 2271 случај ВЛ и КЛ. Случајеви кутане форме се ретко пријављују, само 2% свих случајева између 1989. и 2008. године је регистровано. Претпоставља се да ови случајеви представљају само трећину стварног броја, а лече их дерматолози изван болница [192].

У Бугарској је у периоду од 1937. до 1953. године описано 57 аутохтоних случајева ВЛ. Од 1953. до 1988. године нема доступних података, да би у периоду од 1988. до 2008. године било регистровано 110 пацијената са висцералним обликом болести [179].

У Израелу се региструје и висцерална и кожна форма болести са преминацијом КЛ. У периоду од 1994. до 2007. године регистровано је 25 случајева ВЛ, а у периоду од 2000. до 2008. године регистровано је 4019 случајева КЛ [210].

У Египту доминира кутана форма болести. У периоду од 2005. до 2010. године регистрована су 1653 случаја КЛ [204, 211]. Од 1904. године у Египту су пријављивани ретки случајеви оболевања од ВЛ (увезени, а неки вероватно аутохтони). Фокус ВЛ у Египту је откривен 1982. године у Ел Алагами, 25км западно од Александрије [212]. Последњи случај забележен је 2005. године и од тада је још само један случај пријављен у Суецком региону 2008. године [212, 213].

У Тунису се региструју обе форме болести (КЛ и ВЛ) са преминацијом кутане форме лајшманиозе. ВЛ је била ендемска на северу земље, али је број случајева значајно смањен током кампање запрашивања против маларије (ДДТ) током 70.-их година

прошлог века (1968–1974. године). Касније долази до пораста броја регистрованих случајева, па је између 1996. и 2006. године око 100 случајева годишње пријављивано. Укупан број регистрованих случајева у Тунису од 1996. до 2008. године је 892 случаја ВЛ и 72503 случаја кутане форме болести [203].

У Турској се такође региструју обе форме болести, ВЛ и КЛ, са преминацијом кутане форме. У периоду од 1995. до 2007. године укупно су регистрована 2910 оболела од ВЛ, а од 2004. до 2010. године 36068 случајева кутане форме болести [200].

У Јордану су присутне обе форме болести. ВЛ је ретко обољење и само је око 15 случајева пријављено од 1960. године. Последњи случај регистрован је 2013. године. Кутана форма је доминантнија и у периоду од 1994. до 2010. године регистровано је 1995 случајева КЛ [194, 204].

У Либији се спорадично региструје висцерална форма болести. У послератном периоду за четири деценије регистровано је укупно 153 случаја ВЛ [174], док је 2007. и 2008. године регистровано 5 случајева [204]. Зоонотска КЛ је ендемична у Либији са ретким епидемијама. Процењени укупан број случајева између 1971. и 2009. године је био преко 55000. У 2006. години у осам дистриката је било пријављено укупно 7000 случајева оболелих, са епидемијом у којој је оболело 3961 лице када је дошло до ширења обољења у неендемична подручја. Од 2004. до 2010. године у Либији је регистровано укупно 21664 случаја кутане форме болести [204, 214].

У Алжиру између 1965. и 1974. године забележено је 497 случајева ВЛ. Између 1975. и 1984. године, регистрован је 721 случај. У прошлости, ендемско подручје је било у влажним пределима [215]. Касније је дошло до нових жаришта, па је у периоду од 1985. до 1990. године пријављен 1121 случај висцералне форме болести [216, 217]. У овој земљи КЛ је озбиљан јавно здравствени проблем, при чему је други фокус по величини у свету, после Авганистана. Ова веома стара болест коже раније је називана „Бискра чир—Ендемска места су била подсахарске степе где се налазе влажна подручја. У скорије време, дошло је до ширења према северу и западу. У периоду од 1984. до 1985. године регистровано је неколико случајева, вероватно због примене ДДТ осамдесетих година прошлог века [218]. Од 1986. године број оболелих је нагло порастао на више од 2000 оболелих годишње [219]. Три епидемије КЛ регистроване су од 2004.–2006. године са 17100, 32200 и 15000 оболелих [204]. У периоду од 1997. до 2008. године у Алжиру су регистрована 1652 случаја ВЛ, а у периоду од 1998. до 2008. године укупно 28857 случајева КЛ [204].

Наша студија је показала да су **стопе инциденције лајшманиозе** у периоду од 1945. до 2014. године статистички значајно мање у планинској области у односу на приморску и централну 1948, 1949. и 1952. године. Оне су статистички значајно мање у планинској у односу на приморску област 1950, 1959, 1960, 1967, 1974, 1975, 1980, 1987, 1989, 2001, 2003. и 2004. године, док су стопе инциденције статистички значајно мање у планинској области у односу на централну 1954, 1956. и 2002. године. Стопе оболевања су статистички значајно мање у централној у односу на приморску област 1959, 1967, 1980, 1987, 1989, 2001, 2004. и 2014. године.

Сви добијени подаци указују да су током горе наведених година праћења, **стопе инциденције статистички значајно мање у планинској у односу на приморску и централну регију.**

Упоредивањем стопа инциденције ове болести: 1951, 1953, 1957, 1958, 1961, 1962, 1964–66, 1968, 1971, 1973, 1977, 1983–86, 1992–95, 1997–99, 2000, 2005–13, за приморску, централну и планинску регију Црне Горе нису добијени статистички значајни резултати. У осталим годинама које нису обрађиване није било забележених случајева.

Резултати овог истраживања су у корелацији са резултатима других публикованих истраживања. Просечна стопа инциденције лајшманиозе у Црној Гори, за период 1992. до 2013. године износи 0,48 на 100.000 становника [168], што је у сагласности са ниском стопом инциденције болести која је карактеристична за државе јужне Европе и креће се од 0,02 до 0,49 на 100.000 становника [219]. Ниске вредности инциденције су утврђене и у другим земљама у овом региону, као на пример у Грчкој 0,36 [220], Алжиру 0,45 [221], Италији и Шпанији 0,23 и Француској 0,24 [222].

И друга публикована истраживања ове болести на територији Црне Горе последњих година показују да су већи број оболелих и више стопе инциденције (0,96–1,44 на 100.000 становника) забележене у четворогодишњем периоду од 2001. до 2004. године [168]. Слично је било и у суседној Италији где је у периоду од 2000. до 2004. године, годишњи број случајева достигао врхунац, а затим почео да опада. Такође, су слични резултати добијени и у Бугарској иако је ниска стопа инциденције за ВЛ (0,06 на 100.000 становника) у односу на друге државе у регион [223, 224]. У Албанији је нпр., од јануара 1997. до децембра 2001. године потврђено 867 случајева ВЛ са кумулативном инциденцијом од 2.8/10.000 становника. У 2001. години, инциденција је порасла на 0.7/10.000 становника, што је 20–40 пута већа него у другим европским ендемским земљама. Учесталост овог обољења се смањила на 0.4/10.000 у 2004. и 0.3/10.000 у 2007. години [198].

Највеће стопе инциденције у Црној Гори су забележене баш у другом делу дефинисаног периода [168] који је доказан у нашој студији, а који указује на повећање броја оболелих од ове болести.

У периоду од 1945. до 2014. године у Црној Гори је умрло 6 оболелих од лајшманиозе, од којих у приморској регији 1, централној 4 и планинској 1. Пацијенти који су умрли од лајшманиозе, регистровани су 1948, 1949, 1965. и 1985. године (по 1) у централној области, 1959. године (1) у планинској области и 1980. године (1) у приморској области. Умрли нису евидентирани у свим осталим годинама посматраног периода.

Стопа mortalитета по годинама када су регистровани умрли од ове болести је била 0.78/100000 1948. и 1949. године у централној области Црне Горе; 0.50/100000 у планинској области 1959. године; 0.59/100000 у централној области 1965. године; 1.03/100000 у приморској области 1980. године и 0.42/100000 у централној области 1985. Године. У овом истраживању регистроване стопе mortalитета нису показивале статистичку значајност упоређивањем приморског, централног и северног региона Црне Горе, највероватније из разлога што је евидентиран мали број умрлих. Од 1986. до 2014. године није регистрован ниједан смртни исход што се може објаснити благовременим откривањем оболелих и предузимањем раног и адекватног лечења.

Стопе леталитета по годинама када су регистровани умрли од лајшманиозе су износиле: 1948. године 12.5% (8 оболелих, 1 умрли), 1949. године 12.5% (8 оболелих, 1 умрли), 1959. године 12.5% (8 оболелих, 1 умрли), 1965. године 33% (3 оболела, 1 умрли), 1980. године 50% (2 оболела, 1 умрли), 1985. године 50% (2 оболела, 1 умрли). **Кумулативна стопа леталитета** за посматрани период (од 1945. до 2014.) износи 3.64%.

У Бугарској је у периоду од 1988. до 2008. године умрло 17 болесника (16%) од ВЛ [179]. У Хрватској је забележена стопа смртности од 9% [189], у Македонији од 2% [190], у Либији од 4% [204]. У Алжиру је стопа смртности мања од 6% [204], док у Шпанији износи 5% [192]. Кумулативни mortalитет од ВЛ у Албанији од 1997–2001. године био је 0.5% [182].

У нашем истраживању за државу у целини, коинпоинт регресиона анализа дефинисала је два издвојена временска периода са различитим **трендовима кретања броја оболелих** од лајшманиозе. У првом периоду, **од 1945. до 1981. године**, евидентиран је **тренд значајног опадања броја оболелих и то за 3,1% годишње**, док је у другом периоду, **од 1981. до 2014. године**, евидентиран **тренд значајног повећања броја оболелих и то за 4,0% годишње**.

У појединим областима такође су дефинисана по два периода са различитим трендовима кретања броја оболелих. У јужној области је у периоду од 1945. до 1979. године број оболелих опадао за 1,5%, док је у периоду од 1979. до 2014. године растао за 1,8% годишње, али ове промене нису биле статистички значајне. У централној области је број оболелих у периоду од 1945. до 1980. године значајно опадао и то за 2,9% годишње, док је у периоду од 1980. до 2014. године број оболелих значајно растао и то за 2,7% годишње. У северној области је у периоду од 1945. до 2010. године број оболелих опадао за 0,2%, док је у периоду од 2010. до 2014. године растао за 15,3% годишње, али ни ове промене нису биле статистички значајне.

Дефинисање тренда оболевања у Црној Гори као целини, а такође и дефинисање овог тренда у појединим областима, при чему су јасно издиференцирана два периода: први који региструје пад броја оболелих и други који региструје његово повећање, највероватније је резултат спровођења ДДТ мера, после другог светског рата, које су резултирале ерадикацијом маларије на просторима бивше Југославије, а којом приликом су уништавани и флеботомуси. О значају ДДТ мера у ерадикацији маларије, а посредно и смањењу броја оболелих од лајшманиозе после другог светског рата пишу и други аутори [13, 225]. Према литературним подацима, 1947. године на територији Црне Горе вршено је ДДТ емулзијом масовно резидуално прскање домаћинства, школа, споредних просторија, водених површина и околине насеља. Исте године је вршено прскање водених површина Скадарског и Шаског језера (околина Улциња). Исте активности вршене су и наредних година (1948–1950, 1951, 1955–1961.). У периоду 1948–1950. године прскана површина инсектицидима је износила 2 500 000–2 900 000 м² [226].

Кала азар је ендемичан у Бангладешу. Током шездесетих и раних седамдесетих година прошлог века ДДТ запрашивање које је спроведено у циљу антималяричног програма је успешно ставило под контролу трансмисију кала азара [227, 228]. Такође и у Тунису је забележен пад броја оболелих од лајшманиозе током кампање запрашивања (ДДТ) против маларије током 70.-их година (1968–1974.), док након тога долази до повећања броја регистрованих случајева хумане лајшманиозе [203].

У периоду праћења оболевања од лајшманиозе на територији Црне Горе од 1945. године до 2014. године за поједине године посматрања нису уписани подаци о старости оболелих. У архивираним писаним извештајима за поједине године, постојали су подаци о годишњем броју оболелих и општини где су они регистровани, али не и о добној дистрибуцији. Године за које не постоје подаци о добној дистрибуцији су: 1948.

година за 8 оболелих, 1949. година за 8 оболелих, 1950. година за 3 оболела, 1951. година за 3 оболела, 1971. година за 2 оболела и 1975. години за 2 оболела (укупно 26). За остале године праћења у којима је регистровано оболевање од ове болести, постоје подаци о доброј дистрибуцији оболелих (139 оболелих или 84,24%) и они су статистички обрађивани и анализирани.

Анализом **добне дистрибуције оболелих од лајшманиозе** (139) запажа се да је највећи број оболелих у групи предшколске деце (0–6) и то 79 оболелих што чини 56,83% укупног оболевања. У школској популацији (7–18) је било 31 (22,30%) оболело лице, док је у популацији радно способног становништва (19–65) било 29 оболелих што чини 20,86% укупног оболевања у посматраном периоду. Укупан број оболеле деце предшколског и школског узраста чини 79,14% укупног оболевања за посматрани период праћења.

Анализом добне дистрибуције оболелих од лајшманиозе у Црној Гори у периоду од 1990. до 2014. године по регијама запажа се да је највећи број оболелих од лајшманиозе у приморској регији у групи предшколске деце (0–6) и то 18 оболелих, што чини 54,55% укупно оболелих; следи добна група радно способног становништва (19–65) где је било 10 оболелих што представља 30,30% од укупног броја оболелих. У школској популацији је било 5 оболелих што представља 15,15% укупно оболелих.

У приморској регији укупан број оболеле деце предшколског и школског узраста чини 69,7% од укупног оболевања од лајшманиозе за посматрани период праћења.

У централној регији запажа се подједнак број оболелих све три добне групе, и то по 11 оболелих (33,3%). У централној регији Црне Горе, за посматрани период праћења, укупан број оболеле деце предшколског и школског узраста чини 66,6% од укупног броја регистрованих оболелих од ове болести.

У планинској регији је забележено 3 случаја оболевања од лајшманиозе у периоду од 1990–2014. године, у групи предшколске деце (0–6) 2 случаја и у групи радно способног становништва (19–65) 1 случај.

Што се тиче анализе добне дистрибуције за целу земљу у периоду 1990. до 2014. године, **највећи број оболелих је регистрован у узрастној групи предшколске деце** (31), затим у узрастној групи школске популације (16), што укупно представља 68% од укупног броја оболелих од лајшманиозе за посматрани период.

Посматрајући добну дистрибуцију оболелих **од 1945. до 2014. године** у Црној Гори уочено је да је највећи број оболелих код деце у узрасту од 0–8 година старости, при чему је највећи број оболелих код деце од две године (29), знатно мање оболелих је би-

ло код деце од годину дана (14) и код деце од три године (13), следи пад броја оболелих и то: код деце од четири године (8), код деце од пет година (5), код деце од шест година (7), код деце од седам година (8) и код деце од осам година (7). У старијем узрасту се примећује да је број оболелих знатно мањи. Регистровани број оболеле деце у узрасту од 0–3 године (56) чини 61.5% од укупног броја регистрованих у узрасту од 0–8 година (91), а укупан број регистрованих од 0–5 година (69) чини 75,8% од укупног броја регистрованих у узрасту од 0–8 година.

У приморској области (праћење од 1990. до 2014. године), највећи број оболелих се запажа код деце у узрасту од 2 године (9 случајева) и 1 године (5 случајева), код старије деце и код одраслих број случајева је у опсегу 1 и 2. У централној области запажа се да је највећи број оболелих код деце од 7 година (5 оболелих), код деце од 1 године (3 оболела), док је код деце осталих узраста број варирао од 1 оболелог до 2 оболела. У планинској области су забележена три случаја од чега су два детета од 2 године и 6 година и једна особа од 21 године.

Што се тиче **добне дистрибуције** ово истраживање је показало да је болест присутна у свим добним групама, са преминацијом оболевања деце. Добијени резултати у све три регије Црне Горе говоре у прилог чињеници да су **деца најугроженији део популације** на шта могу да утичу бројни фактори: слабији имунолошки одговор, дужи боравак у природи и чешћа изложеност инсектима, блиски контакт са псима.

Чешће оболевање деце од лајшманизе забележено је и у Хрватској где је од 49 случајева, пријављених у периоду од 1999–2009. године њих 39% било млађе од 15 година [189, 204]. У Албанији је такође, већина случајева (68%) регистрована код деце млађе од 5 година и 80% случајева код деце млађе од 10 година старости [182]. У периоду 1975–1984. године у Алжиру су од 721 регистрована случаја, 84% била деца од 6 месеци до 4 године старости [204]. Слични резултати су забележени и у Тунису где су од укупног броја регистрованих случајева лајшманиозе, 80% деца узраста 1 до 5 година [229]. И друге публиковане студије које су обрађивале и анализирале добно специфичне стопе инциденције лајшманиозе су показале сличне резултате. У периоду од 1992. до 2013. године највиша просечна добно специфична стопа инциденције у Црној Гори је забележена у узрасту до 7 година и то 3.5 на 100.000 становника [168]. Слични резултати су добијени у Шпанији, Турској и Малти [230–232].

Супротно нашем истраживању и наведеним истраживањима, у појединим земљама је дошло до померања границе оболевања. Тако је у Бугарској у периоду од 1937. до

1953. године од укупног броја (57) регистрованих случајева ВЛ 88% (50) су особе децјег узраста. Такође и од 110 случајева који су регистровани у периоду од 1988. и 2008. године, 53% су деца. Међутим, након тога, оболевање се региструје у свим узрастним групама и нема доминације код деце [179, 204]. Слично као у Бугарској, и у Македонији је дошло до померања границе оболевања. Између 1924. и 1948. године, у овој земљи скоро сви случајеви регистровани су код деце и новорођенчади. Овај модел се мењао током времена и између 1996. и 2009. године од 85 дијагностикованих случајева лајшманиозе 52% су били оболели узраста од 20 до 40 година и ниједан случај није регистрован код деце [190]. У Грчкој је највећи број оболелих био старији од 14 година [233], а у Италији старији од 17 година [223]. У Израелу је, нпр. у 2005. години инциденција лајшманиозе код војника била 200 на 100.000 становника. Доступни подаци указују, да се и након овог периода највећа инциденција лајшманиозе у овој земљи региструје код војника [201].

Сезонска варијација регистрованих оболевања, повезана је са променама годишњих доба и показује да се болест јавља током целе године, са предоминацијом **крај пролећа и почетак лета**, тако да се 76,8% свих регистрованих случајева лајшманиозе јавило у периоду од априла до октобра, док је зими број оболелих био много мањи.

Највећи број оболелих од 1990. до 2014. године у Црној Гори регистрован је током маја и јуна месеца. С обзиром да се инкубација креће од 2–12 месеци (најкраћа забележена је 10 дана), у Црној Гори обољење протиче или са минималном или максималном инкубацијом. Како је активност вектора највећа у топлим месецима, могуће заражавање је или у рано пролеће, ако се ради о краћој инкубацији, или крајем топле сезоне претходне године, ако је инкубација најдужа.

Што се тиче сезонске дистрибуције оболевања од лајшманиозе у приморској области за исти период посматрања забележено је да је највећи број оболелих забележен такође у периоду од априла до октобра (њих 28) што представља 90% оболелих. У централној области регистровано је скоро уједначено оболевање у свим месецима и оболели су регистровани у распону од 1 случаја (децембар и фебруар) до 5 случајева (јануар и август).

У раду Đakić-а и сар. је такође показано да су највећи број оболелих у Србији од ВЛ у периоду од 2001. до 2007. године били на одмору на Црногорском приморју [187].

У Бугарској су већина аутохтони случајеви који су заражени у топлијим месецима (јун–октобар), а први клинички симптоми су забележени од октобра до јануара [224].

У Холандији је праћењем оболевања од лајшманиозе у периоду од 2005. до 2012. године забележено уједначено оболевање по месецима за цивилне пацијенте са благим повећањем оболевања у новембру и децембру, за разлику од војника код којих је највећи број регистрованих случајева у септембру. Сви регистровани случајеви су импортовани, цивилни пацијенти су оболевали након туристичких путовања, а војници након обављаних војних дужности у иностранству [234].

Највећи број случајева зоонотске ВЛ у Кини, у периоду од 2005. до 2010. године, регистрован је између октобра и децембра, док су пикови јављања антропоноотске лајшманиозе регистровани у априлу и мају, а потом у септембру и октобру [235].

Дијагноза лајшманиозе у Црној Гори се поставља и ослања на клиничким прегледима, хематолошким истраживањима, као и на лабораторијским потврдама. У Центру за медицинску микробиологију Института за јавно здравље, паразитолошка потврда обољења тј. идентификација присуства паразита врши се КВМ размаза костне сржи, а ELISA и ИНА методом се доказују специфична IgG антитела према паразиту.

Сличне дијагностичке методе се користе и у Србији, Македонији, Бугарској и Албанији [179, 188, 190, 198]. За дијагностику лајшманиозе, поред наведених метода, PCR дијагностика лајшманиозе се примењује у Хрватској, Француској, Италији, Турској [180, 189, 191, 200].

Оболели из Црне Горе лечени су углавном на 3 места: у Клиничком центру Црне Горе (КЦЦГ), Општој болници у Бару и клиникама у Београду (Србија). Иако лајшманиоза припада групи обољења која се обавезно пријављују, у Црној Гори сигурно постоји велики број непријављених случајева (посебно кутаних форми), највероватније због немања свести лекара о значају правовременог и адекватног регистравања ове болести. Да је евидентна субрегистрација случајева оболевања од лајшманиозе говоре и неки публиковани подаци у којима се наводи већи број лечених пацијената него пријављених, тј. регистрованих у бази података Центра за контролу и превенцију болести Института за јавно здравље Црне Горе [236, 237].

И друге земље пријављују проблем субрегистрације случајева: Хрватска [189], Босна и Херцеговина [172], Египат [173], Кипар [195], Француска [180], Италија [191], Турска [200], Албанија [198], Шпанија [192].

Свако пријављено оболевање од лајшманиозе у Црној Гори, на законски прописаном образцу (пријавне картице), изискује епидемиолошко испитивање случаја. За територије Подгорице, Даниловграда и Цетиња то обављају епидемиолошке екипе Инсти-

тута за јавно здравље, а са територија других општина испитивање врше надлежне хигијенско-епидемиолошке службе.

Проучавајући доступне историје болести и сам ток болести пријављених оболелих лица од ВЛ у периоду од 1990. до 2014. године, лечених у КЦЦГ и Институту за болести деце КЦЦГ, утврдили смо да је ВЛ код болесника почињала постепено и неупадљиво, са помањкањем и губитком апетита, малаксалошћу, губитком телесне тежине, повременим проливима и непродуктивним кашљем и постепеним порастом температуре, безвољношћу, бледилом коже и слузница. Код свих оболелих регистрован је општи инфективни синдром: грозница, исцрпљеност, мишићно-коштани бол, главобоља.

У даљем току болести оболели су имали дуготрајну неправилну повишену температуру, ремитентног и интермитентног типа, обично појачану ноћу, праћену профузним знојењем. Повремено су оболели имали краћи афебрилни период са краткотрајним побољшањем општег стања да би касније дошло до испољавања клиничких карактеристика тешке системске хроничне ретикулоендотелиозе. Код свих праћених пацијената дошло је до драматичног повећања слезине, а увећање јетре је имало око половине оболелих. Услед повећане слезина чији је доњи руб достигао до пупка и ниже и код неких оболелих прелазио десну страну трбуха оболели су осећали тупе болове у трбуху. Јетра је показивала мања увећања, мада је код једног броја оболелих достигала до пупка. Лимфне жлезде биле су умерено повећане. Кожа оболелих је у току болести постојала сивожута, боје воска, сува и танка са љуспицама и депигментацијом и пигментацијом на појединим местима. Половина праћених особа оболелих од лајшманиозе имало је изразиту и прогресивну анемију, упадљиво бледило коже и слузокожа праћено мањим едемима и крварењима по телу. Панцитопенија и повећане активности серумске аминотрансферазе нађене су у око 40% оболелих. Већина је имала бактеријске суперинфекције, нарочито плућа, што је и поред адекватног лечења погоршавало ток болести.

Клиничка слика и ток болести код наших болесника имали су карактеристичан ток за ВЛ медитеранског типа, али на измењени развој патолошких збивања и сам ток болести утицали су примењивани лекови који су уз помоћ одбрамбених снага оболелих довели до излечења.

За лечење лајшманиозе у Црној Гори уобичајена је употреба петовалентног антимаона (Glucantime®) који је коришћен током дугог временског периода у дози 20 mg SbV/kg/ на дан. Током 2008. и 2009. године доказана је резистенција на Glucantime®, па је лечење настављено АБ. Током прогресивне фазе у једном случају, употреба милтефозина није дала добре резултате [183, 237].

У Црној Гори не постоји национални програм за превенцију и сузбијање оболевања од лајшманиозе, као ни програм за превенцију и сузбијање вектора, нити програм за превенцију и сузбијање резервоара ове болести. Ни у многим другим земљама ови програми не постоје, као нпр. Босни и Херцеговини [172], Словенији [204], Бугарској [179], Кипру [195], Француској [180], Грчкој [199], Албанији [198], Шпанији [192].

У Хрватској постоји национални програм превенције и сузбијања ВЛ и КЛ, као и програм превенције и сузбијања резервоара инфекције. Серолошка испитивања паса се редовно обављају, а позитивни пси се не жртвују. Не постоји програм превенције и сузбијања вектора лајшманиозе [189].

У Македонији не постоји национални програм превенције и сузбијања лајшманиозе, нити програм превенције и сузбијања вектора, али постоји програм превенције и сузбијања резервоара лајшманиозе. Серолошки надзор паса се регуларно спроводи и при томе се препоручује да се позитивни пси жртвују [190].

У Италији, такође не постоји национални програм превенције и сузбијања лајшманиозе и не постоји национални програм за превенције и сузбијања вектора, сем у 2 региона Италије где се врши праћења лајшманиозе паса (серолошки надзор паса). Серопозитивни пси се не жртвују, већ се лече и прате [191].

У Тунису, превенција и сузбијање лајшманиозе је укључена у национални програм здравствене заштите. Не постоји програм превенције и сузбијања вектора, али постоји програм превенције и сузбијања резервоара са редовним контролама популација паса и глодара [238].

У Израелу од 2005. године постоји програм националне превенције и сузбијања КЛ, као и програм превенције и сузбијања вектора лајшманиозе. У овој земљи постоји програм резервоара лајшманиозе за кутану форму болести и позитивни пси се жртвују уз сагласност власника [201].

У Турској је национални програм за превенцију и сузбијање лајшманиозе успостављен 1996. године. Не постоји програм за превенцију и сузбијање вектора лајшманиозе, али су стратегије за превенцију и сузбијање вектора интегрисане у програм за превенцију и сузбијање маларије и обухватају коришћење инсектицида и промоцију коришћења малих замки и импрегнираних заштитних мрежа за кревете. Не постоји програм за превенцију и сузбијање резервоара лајшманиозе [200].

Клима у Црној Гори је сем географском ширином и надморском висином одређена и присуством великих водених површина (Јадранско море, Скадарско језеро), дубоким залажењем мора у копно (Бококоторски залив), умерено високим планинским

залеђем у близини обале (Орјен, Ловћен, Румија), улцињским пољем на крајњем југоистоку и планинским масивом Дурмитора, Бјеласице и Проклетија. Јужни део Црне Горе (приморска област) и Зетско-бјелопавлићка равница (централна област) су области медитеранске климе, што значи да то подручје карактеришу дуга, врела и сува лета и релативно благе и кишовите зиме. Места у долинама, попут Подгорице и Даниловграда, имају у јануару нижу температуру од приморских места на приближно истој географској ширини, док у току лета имају нешто вишу температуру. Крајњи север Црне Горе има континентални тип климе, који осим великих дневних и годишњих амплитуда температуре карактерише мала годишња количина падавина уз прилично равномерну расподелу по месецима. У планинским областима на северу Републике лета су релативно хладна и влажна, а зиме дуге и оштре, са честим мразевима и ниским температурама, које нагло опадају са висином [239].

Подручје Зетско-бјелопавлићке равнице (централни део Црне Горе) има највећи број летњих дана, са просечним годишњим бројем од око 129 дана. Приморје има око 100 до 110 летњих дана, а планински део између 8 и 40 летњих дана. Летњим даном проглашава се дан када температура (Т) ваздуха достигне 25°C или више [240].

Црна Гора је једна од европских земаља са најбогатијом флором и фауном и веома разноврсним екосистемима. Сматра се једним од најразноврснијих флористичких подручја на Балканском полуострву са око 3.250 биљних врста, док је индекс врста и површине за васкуларну флору од 0,837 највиши у Европи. Од укупно 526 европских птичјих врста, 297 (57%) се може редовно наћи у Црној Гори, док је одређени број осталих врста (око 29) повремено присутан. Укупан удео заштићених подручја у националној територији је 9,21% и углавном се односи на пет националних паркова. На основу критеријума Резолуција 4 и 6 Конвенције о заштити европских дивљих врста и природних станишта и Анекса I и II Директива о стаништима и птицама, на територији Црне Горе је идентификовано 156 типова станишта, 5 биљних врста, 5 врста маховине и 162 врсте бескичмењака и кичмењака које је важно заштитити [241].

Од 2000. године спроводи се програм мониторинга биодиверзитета који је преваходно усмерен на најрепрезентативније врсте и станишта од међународног и националног значаја. Спроводи се и посебан подпрограм који се односи на биодиверзитет Скадарског језера. Резултати мониторинг програма указују на интензивирање притисака којима су изложене одређене компоненте биодиверзитета. Шумска вегетација је изложена највећем притиску услед непрестане експлоатације. Обални екосистеми су такође изложени ризику због претварања природних станишта у градске/изграђене

области. Услед различитих врста загађења (која смањују њихову продуктивност), и водени екосистеми су изложени значајном притиску [241]. Функционисање многих екосистема може бити под утицајем климатских промена чије деловање је један од најважнијих проблема заштите животне средине у садашњости [228].

Врсте *Leishmania spp.* имају антропоноске, зооноске и сивлатичке циклусе трансмисије у природи [20, 138]. Поред тога, постоје неке кључне особине спољашње средине које су битне у одређивању дистрибуције болести широм земље. Бројни су модели направљени да би се представили локални сценарији трансмисије који подразумевају разне карактеристике спољашње средине, од температуре и падавина, до социоекономских фактора који су у вези са начином живота у селима у ендемичним подручјима [242].

Лајшманиоза је климатски сензитивна болест због тога што је размножавање и понашање вектора пешчане мушице **под снажним утицајем метеоролошких параметара: падавине, температуре и влажности ваздуха** [20, 138, 243]. Овим истраживањем је по први пут у Црној Гори, вршена процена повезаности броја оболелих од лајшманиозе и наведених метеоролошких фактора.

Наше истраживање је показало да се **са сваким повећањем температуре за 1 степен (°C)** значајно повећава број оболелих од лајшманиозе **у приморској области Црне Горе**, и то: у марту за 1,086, у априлу за 0,895, у јулу за 0,530 и код годишњег просека за 1,068.

У процени повезаности броја оболелих од лајшманиозе и температуре (°C) **у централној области Црне Горе**, резултати ове студије су потврдили да је **сваки пораст температуре за 1 степен** значајно повезан са повећањем броја оболелих од лајшманиозе, и то: у јануару за 1,016, у априлу за 0,728, у мају за 0,983, у јуну за 0,631, у јулу за 0,702, у августу за 0,538, у децембру за 0,842 и на нивоу годишње температуре за 1.326.

Процена повезаности броја оболелих од лајшманиозе и температуре (°C) **у планинској области Црне Горе** је потврдила да је **сваки пораст температуре за 1 степен** значајно повезан са повећањем броја оболелих од лајшманиозе у септембру за 0,143 и у децембру за 0,143.

Наша студија је доказала да за сваки пораст температуре за један степен у јужној и централној регији на годишњем нивоу, постоји статистички значајна позитивна корелација са порастом броја оболелих од лајшманиозе.

Бројне студије су показале да температура утиче како на развој инфективног паразита лајшманије у пешчаним мушицама [244], тако и на животни циклус вектора -

пешчаних мушица. С једне стране, студије су показале да се са порастом температуре убрзава и метаболизам пешчаних мушица, утичући при том на полагање јаја, дефекацију, излегање из јаја и стопу појаве одраслих врста [245, 246], а са друге стране, да пораст температуре може да доведе до повећаног морталитета одраслих јединки вектора [246]. Бројне студије су, такође, указивале на температуру (подразумевајући максималну, минималну и средњу температуру) као кључни фактор како за пешчане мушице тако и за дистрибуцију болести [247–252].

Ова епидемиолошка студија је, такође, обрађивала процену повезаности оболелих од **лајшманиозе и влажности ваздуха** у наведене три области у Црној Гори.

У приморској области, је униваријантна регресиона анализа потврдила да је сваки пораст влажности ваздуха за 1% значајно повезан са повећањем броја оболелих од лајшманиозе и то: у марту за 0,225 и у октобру за 0,271.

Наше истраживање је потврдило у **централној области** да је **сваки пораст влажности ваздуха за 1%** значајно повезан са смањењем броја оболелих од лајшманиозе, и то: у априлу за – 0,226, у мају за -0,317, у јуну за – 0,114, у јулу за -0,168, у августу за -0,104 и у септембру за -0,123. Пораст влажности ваздуха за 1% значајно је повезан са повећањем броја оболелих у децембру за 0,935.

У планинској области Црне Горе, проценом повезаности оболелих од лајшманиозе и влажности ваздуха (%) дошло се до резултата да **сваки пораст влажности ваздуха за 1%** значајно је повезан са повећањем броја оболелих, и то: у јануару за 0,107, у мају за 0,131 и у новембру за 0,184.

У нашој студији вршена је процена **повезаности падавина (мм)** и оболевања од лајшманиозе у приморској, централној и северној регији Црне Горе.

Проценом повезаности броја оболелих од лајшманиозе и падавина (mm) у **приморској области** Црне Горе, резултати униваријантне линеарне регресионе анализе су потврдили да је **са сваким повећањем падавина за 1 mm** значајно повезано повећање броја оболелих од лајшманиозе, и то: у јануару за 0,009, у фебруару за 0,017, у јуну за 0,035, у децембру за 0,015 и на нивоу годишњих падавина за 0,003. Студија је доказала и да повећање падавина за 1 mm је повезано са значајним смањењем броја оболелих у августу за -0,035.

Што се тиче повезаности броја оболелих од лајшманиозе и падавина (mm) у **централној области** Црне Горе, резултати наше студије показују да је **сваки пораст падавина за 1 mm** значајно повезан са повећањем броја оболелих, и то: у фебруару за

0,012, у јуну за 0,034 и у децембру за 0,009. Повећање падавина за 1 mm повезано је са значајним смањењем броја оболелих у априлу за -0,011 и у августу за -0,020.

У планинској области Црне Горе, процена повезаности броја оболелих од лајшманиозе и падавина (mm) је довела до резултата да **сваки пораст падавина за 1 mm значајно је повезан са повећањем броја оболелих у фебруару за 0,009 и у мају за 0,014.** Повећање падавина за 1 mm значајно је повезано са смањењем броја оболелих у истој области, и то: у јуну за -0,009, у августу за -0,007 и у новембру за -0,005.

Ова студија је проучавала и процену повезаности броја оболелих од лајшманиозе од 1945. до 2014. године, са просечним годишњим вредностима метеоролошких фактора (температура, влажност и падавине).

Мултиваријантна регресиона анализа није потврдила значајну повезаност броја оболелих од лајшманиозе и метеоролошких фактора (температура, влажност и падавине) у приморској области Црне Горе.

У студији је такође вршена процена повезаности броја оболелих од лајшманиозе од 1945. до 2014. године у **централној области** са просечним годишњим вредностима метеоролошких фактора при чему је мултиваријантна регресиона анализа **потврдила температуру и влажност ваздуха као факторе значајно повезане са бројем оболелих од лајшманиозе.** Са повећањем температуре за 1 степен повезано је значајно повећање броја оболелих за 1,178, док је са повећањем влажности за 1% повезано смањење броја оболелих за -0,314.

Резултати нашег истраживања су потврдили да је **температура значајан фактор који је утицао на број оболелих од лајшманиозе у планинској области Црне Горе** у посматраном временском периоду. Са повећањем температуре за 1 степен повезано је значајно повећање броја оболелих и то за 0,174.

Вршена је процена повезаности броја оболелих од лајшманиозе **на целој територији Црне Горе** са просечним годишњим вредностима метеоролошких фактора (температура, влажност и падавине) при чему је мултиваријантна регресиона анализа као **фактор значајно повезан са бројем оболелих од лајшманиозе потврдила температуру.** Са повећањем температуре за 1 степен повезано је значајно повећање броја оболелих, и то за 0,150.

Ове просторне различитости повезаности ВЛ и климе које су евидентирани у нашој студији, највероватније су резултат, поред утицаја климатских фактора, и саме различитости регија које се анализирају. Многе студије су показале да климатске варијабле имају

утицај на инциденцију лајшманиозе. Утицај специфичних климатских фактора може бити позитиван или негативан у зависности од географских карактеристика и сезоне [253].

У једној студији у Бангладешу анализиран је утицај Т, влажности ваздуха и падавина на учесталост оболевања од лајшманиозе где је утврђена такође различитост деловања појединих климатских фактора. Супротно нашем истраживању, у горе наведеној студији нађена је негативна корелација са просечном годишњом температуром и годишњим укупним падавинама, а позитивна корелација са годишњим просеком влажности ваздуха [228].

У истраживањима Mohameda и сар. у Ирану вршено је испитивање утицаја метеоролошких компоненти (Т, испарења, влажност ваздуха, падавине) на оболевање од КЛ где је утврђена позитивна корелација између Т и испарења са порастом броја оболелих, а негативна између релативне влажности и количине падавина са порастом инциденције КЛ. Аутори указују да су климатске промене пре активног периода болести (развијена клиничка слика болести) јако битан утицајни фактор који има значај ако се климатске промене прате најмање месец дана пре појаве симптома КЛ код људи. Значајно је напоменути да поменута временска веза може варирати у различитим географским областима због различитих сезонских образаца у различитим еколошким зонама [254].

Студије у Француској Гвајани (јужна Америка) [255] и у Рајастхану (Индија) [256] показују да инциденција лајшманиозе расте са порастом температуре и смањује се са смањењем количине падавина и релативне влажности ваздуха.

Просторна повезаност ВЛ и климе указује да промена климе може изменити или модификовати просторну дистрибуцију или учесталост болести, мада је образац специфичан за регион где се одређена студија изводи. Варијабилност климе може имати различите ефекте на ширење болести и оно зависи од конкретних вектора и различитих врста лајшманија у различитим регионима света [257, 258].

Многи аутори говоре о утицају климатских фактора на оболевање од лајшманиозе преко утицаја климатских фактора на саме векторе преносиоце обољења. Како се наводи у литератури, дистрибуција ВЛ је значајно мања него дистрибуција флеботомуса јер је трансмисија и дистрибуција болести базирана на концентрацији вектора, њиховом преживљавању у окружењу, трансмисији и стопи уједа. Такође, зависи и од времена инкубације паразита и дужине периода трансмисије. Сви ови параметри су базирани на климатским условима. У местима где је забележен пораст температуре због климатских промена, заступљеност болести је у вишеструком порасту [29].

Температура и влажност играју важну улогу у преживљавању, развоју и активности пешчане мушице. Оне могу преживети на нижим температурама у хибернацији, која је иницирана комбинацијом ниске температуре и краћег трајања дана и може трајати од 4 до 8 месеци у зависности од локације. Температура такође утиче на активност и развој паразита. Дистрибуција пешчаних мушица у свету је ограничена на подручја која имају просечну температуру 20°C, макар један месец. Пешчане мушице су осетљиве на нагле температурне промене и обично им одговарају региони са малом разликом између минималне и максималне дневне температуре. Њихово преживљавање може опати у случају да клима постане сувише топла и сува, иако пешчане мушице могу наћи заклон на хладним и влажним местима током дана. Неке врсте живе у рупама у дрвећу, у пањевима. Периодичне врсте се смештају на зидове и у току топлијег дела дана се повлаче у пукотине зидова и камења. Грађевине од порозног камена обезбеђују повољне услове за развој пешчане мушице јер скупљају влагу током ноћи и испаравају током дана. Ово показује да клима директно утиче на њен развој, а уједно и дистрибуцију ВЛ, а индиректно на ширење болести и размножавање пешчане мушице, односно на дистрибуцију резервоара (домаћина) и локалну вегетацију (која им је станиште). Са климатским променама подручје дистрибуције, вектора и паразита, може се проширити ка северу и ка већим надморским висинама. У постојећим ендемичним подручјима, више сезонске температуре би довеле до продужења периода њихове активности и скраћења периода хибернације (неактивности). То би могло резултирати повећаним бројем нових генерација пешчаних мушица годишње. Међутим, уколико су климатски услови сувише топли и суви, степен преживљавања вектора опада и болест може нестати са неких локалитета [29].

Пораст температуре у току дана и влажности током ноћи, снажно утиче на размножавање вектора и дистрибуцију лајшманиозе. Али супротно томе, у земљама са хладном климом, учесталост болести је ограничена јер је развој пешчаних мушица такође ограничен (њихова активност је умањена или је нема због неспособности да сишу крв). Висок ниво просечних падавина такође има важну улогу у ширењу болести. Такође и поплаве могу раширити векторе ове болести и ларве пешчане мушице ка удаљеним подручјима у којима раније није идентификована болест [29].

У истраживању Dokhan и сар., које је вршено у Либији, утврђена је директна повезаност повећања спољашње температуре и влажности ваздуха са порастом популације пешчаних мушица, док је брзина ветра имала супротан ефекат [259].

Одвојена и комбинована анализа утицаја временских фактора температуре, влажности ваздуха и количина падавина на флeботомусе у њиховим стаништима, посебно је важна за боље разумевање њиховог понашања и сезонских промена. Прилагодљивост пешчаних мушица на температуре и влажност ваздуха варира у зависности од врсте мушице и њене биоклиматске дистрибуције. Истраживања такође показују да промена температуре, количине падавина и влажности ваздуха могу имати снажан утицај на екологију самих вектора кроз правце њихове дистрибуције и утицај на њихов опстанак и величину популације [260].

Како се наводи у литератури, влажност тла и ваздуха, било да су последица падања киша или засићености тла водом, често су идентификоване као битне за пешчане мушице, при чему влажност ваздуха посебно утиче на њихово размножавање и живот [138]. Иако се мало зна о местима погодним за размножавање узрочника, за пар идентификованих врста, високи проценат влажности је заједничка особина која погодује размножавању, и под тим се подразумева влажно амазонско тло, пећине, животињске јазбине и извесна насеља у којима живе људи [261, 262]. Истраживања су показала да врста тла и његова засићеност водом детерминишу дистрибуцију пешчаних мушица [247, 263]. Количина падавина представља добар параметер за одређивање влажности и показало се да игра значајну улогу у досадашњим напорима моделирања дистрибуције лајшманиозе [247, 248, 263–266].

Означене сезонске и међугодишње флукуације учесталости оболевања су главне карактеристике епидемиологије лајшманиозе. Флукуације су зависне од климатских фактора, динамике популације вектора и резервоара домаћина, као и људског понашања и кретања. Лајшманиоза је болест осетљива на климатске промене и на њу утичу промене у падавинама, атмосферска температура и влажност ваздуха. Очекује се да ће заједничко деловање глобалног загревања и деградација земљишта, утицати на епидемиологију лајшманиозе бројним механизмима. Праћење утицаја климатских промена и везе са сезонским флукуацијама у учесталости болести је, дакле, важно за контролу јављања и поновног појављивања болести [132].

Треба имати у виду да је наша студија проучавала утицај климатских фактора (просечне температуре, влажности ваздуха и падавине) на оболевање од лајшманиозе у Црној Гори без обрађивања социоекономских услова, колективног имунитета, индивидуалних фактора оболелих, итд. Стога је потребно извести и даље истраживање које би укључило и друге факторе животне средине, социо-економске карактеристике попула-

ције у области извођења студије, које такође могу имати утицај на оболевање од ове паразитозе.

Биолошки вектори лајшманиозе на Медитерану су инсекти из рода *Phlebotomus* (папатачи), а само подрод *Larroussius* је компетентни вектор [258].

У некадашњој Југославији су у Македонији, Јужној Србији, Црногорском приморју, Јужној Херцеговини и Далмацији регистроване врсте: *Phlebotomus (Ph.) papatasi*, *Ph. major neglectus*, *Ph. tobbi*, *Sergentomyia minuta*, *Ph. simici*, *Ph. perfiliewi* [34].

Према Европском Центру за контролу и превенцију болести (ECDC) у Црној Гори су регистроване 4 врсте и то: *Ph. neglectus*, *Ph. papatasi*, *Ph. perfiliewi* и *Ph. tobbi* [35]. У Црној Гори је вршено мало ентомолошких истраживања. Истраживани су вектори за период 1996–1999. године и доказани су флеботомуси у подручју Бара које је ендемско жариште ВЛ [26]. У приморском региону Црне Горе (Бар, Улцињ) за 4 године, током месеца јула и августа прикупљено је 4.770 флеботомуса, и то: *Ph. perfiliewi* (1%), први пут доказан у Црној Гори; *Ph. papatasi* (11%); *Sergentomyia minuta* (12%); *Ph. tobbi* (16%); *Ph. neglectus* (60%) који је доминантан [26].

Постоје публиковани подаци о ентомолошком истраживању, такође у Бару и околини, које је вршено од 31. јула до 12. августа 2003. године, при чему је у 84,5% нађен *Ph. neglectus*, *Ph. tobbi* у 11,3%, *Ph. (Larrouissius) kandelakii* у 0,5%, *Ph. papatasi* у 0,2% и *Sergentomyia minuta* у 3,6%. Овим истраживањем је по први пут у Црној Гори регистрован *Ph. kandelakii* који је у земљама азијског континета врста која учествује у преношењу *L. infantum*. С обзиром да је *Ph. neglectus* најчешћа регистрована врста на подручју Црне Горе, и да је она доказани вектор *L. infantum* у Грчкој, највероватније и у Црној Гори игра кључну улогу у ширењу ВЛ [267].

У Хрватској је утврђена присутност више врста флеботомуса. Заступљено је 5 врста из рода *Phlebotomus* од којих 3 спадају у подрод *Larroussius* и доказани су вектори *L. infantum* (*Ph. tobbi*, *Ph. neglectus* и *Ph. perfiliewi*). Према временским периодима у којима су прикупљени, може се закључити да су у подручјима укљученим у истраживање инсекти активни барем од маја до средине октобра [268].

У Египту су присутне врсте *Ph. langeroni*, *Ph. papatasi* [173, 204], у Француској *Ph. perniciosus*, *Ph. ariasi* [180], Грузији *Ph. kandelakii*, *Ph. balcanicus*, *Ph. halepensi* [197], Грчкој *Ph. neglectus*, *Ph. tobbi*, *Ph. perfiliewi*, *Ph. sergenti* [199], Израелу *Ph. papatasi*, *Ph. sergenti*, *Ph. syriacus*, *Ph. perfiliewi*, *Ph. tobbi arabicus* [201], Италији *Ph. perniciosus*, *Ph. perfiliewi*, *Ph. neglectus*, *Ph. ariasi* [191], Тунису *Ph. langeroni*, *Ph. perniciosus*, *Ph. perfiliewi*, *Ph.*

longicuspis, *Ph. papatasi* [203], Турској *Ph. neglectus*, *Ph. syriacus*, *Ph. tobbi*, *Ph. alexandri*, *Ph. sergenti* [200], Украјини *Ph. neglectus*, *Ph. longiductus* [196], Шпанији *Ph. perniciosus*, *Ph. ariasi* [192], Алжиру *Ph. longicuspis*, *Ph. perniciosus*, *Ph. perfiliewi* *Ph. papatasi* [204].

Као једна од мера за сузбијање лајшманиозе препоручују се инсектициди. Ендофилне и перидоместичне врсте могу се третирати инсектицидима, као и сви локалитети и домаћинства где је регистрован пренос. Треба третирати и спољне површине склоништа домаћих животиња и објекте у непосредној близини. Различите класе инсектицида могу се користити за ту сврху, иако спектар осетљивости флеботомус -инсектици није у потпуности познат. Такође се препоручује употреба оковратника за псе импрегнисаних пиретроидним инсектицидима, што може смањити појаву болести. Комбинација различитих метода превенције и сузбијања вектора може компензовати недостатке сваке поједине опције. Интегрисана превенције и сузбијање вектора може одговарати локалним условима и осигурати максималну исплативост и корист. Примена мера превенције и сузбијања вектора и њихових комбинација треба бити вођена у зависности од њихове техничке изводљивости, оперативне примене, економичности и одрживости [132].

Треба припремити добро осмишљен програм за праћење интегрисаног програма превенције и сузбијања вектора са јасно дефинисаним показатељима. Програм треба да садржи и методе за процену краткорочних и дугорочних мера контроле векторске популације. У процену ефикасности предузетих мера треба укључити и ентомолошка и епидемиолошка истраживања [132].

Управљање животном средином подразумева смањење контакта флеботомуса и хумане популације или смањење популације вектора. То се може реализовати пресељењем људских насеља из близине векторских станишта и физичком модификацијом станишта. Такође је препоручљиво припремање санитарних програма локалних заједница посебно у урбаним подручјима. При томе је неопходно водити рачуна о заштити животне средине и локалној екологији [132].

Висока **инциденција лајшманиозе код паса** у југозападној Европи је опште позната и процењује се да би најмање 2,5 милиона паса могло бити инфицирано (16,7%) [135, 269]. Такође, чини се да се болест шири од Медитеранског басена према северу Европе [25, 270]. Ово ширење ка северу се приписује климатским променама и глобализацији (углавном сељењу паса између држава) у последњој деценији [271]. Ови фактори су могли довести до појаве нових средишта болести ка северу, од класичних ендемичних региона широм Европе, према подножју Алпа [272] и Пиринејима [273].

У Црној Гори лајшманиоза је ензоотски присутна на Црногорском приморју. Од 2006. године у Специјалистичкој ветеринарској лабораторији у Подгорици врши се испитивање узорака серума клинички суспектних паса на оболевање од лајшманиозе. У периоду од 2006. године до 2014. године прегледано је 890 узорака серума паса са/без типичних симптома болести. У посматраном деветогодишњем периоду проценат позитивних налаза је само две године био испод 50% и то 2011. године (47,5%) и 2012. године (47,9%). У осталим годинама проценат позитивности је био изнад 50%. Број позитивних налаза на присуство паразита је варирао од 47,5% у 2011. години до 72,7% у 2013. години. Иако проценат позитивних налаза показује одређени тренд раста, а узорковани су углавном суспектни случајеви на оболевање од лајшманиозе, те резултате треба прихватити са резервом или их сматрати као позитивне код оболелих и сумњивих на болест.

Према подацима из литературе у Црној Гори је вршено сероепидемиолошко истраживање резервоара ове болести у периоду од 2006. до 2010. године када је прегледано 433 узорка серума паса са клиничким симптомима (пси са видљивим знацима болести: алопесија, губитак телесне масе и лимфаденопатија) и 68 узорака серума паса без симптома болести (пси су били у доброј кондицији, од којих су 45 службених паса у употреби у војсци и полицији и 23 пса из азила). Методом IFT и DAT одређивано је присуство специфичних антитела на антигене *L. infantum*. Позитиван налаз утврђен је у 258 узорака (59,58%) од укупно 433 испитана узорка у групи паса са клиничким симптомима и у 5,9% код испитиваних асимптоматских паса. Иако се не занемарује чињеница да серонегативан налаз и непостојање симптома болести не искључује инфекцију, као и да серопозитиван налаз не значи само постојање инфекције, висок ниво серопреваленције (59,58%) код паса у урбаним регијама Црне Горе, потврђен у низу од 5 година, алармантан је епизоотиолошки и епидемиолошки податак [14]. Нашим истраживањем су добијени резултати да је највећи број позитивних налаза на лајшманиозу добијен испитивањем узорака серума клинички суспектних паса на лајшманиозу са територије општина Подгорица, Бар, Улцињ и Котор, што укупно представља 84,1% од укупног броја позитивних резултата за посматрани период испитивања и у корелацији је са публикованим подацима сероепидемиолошких истраживања код паса [14].

Главни резервоари инфекције у Хрватској су пси [274], али су и вукови установљени као резервоари [275]. Серолошким истраживањем 306 паса (у Сплиту), утврђена је просечна учесталост инфекције од 15% [189]. У Македонији је под надзором, који је спроведен 2005. године, пронађено је 13% заражених паса [190].

У јужном делу Кипра пре 1945. године ВЛ је била веома распрострањена код паса. Након опсежног прскања инсектицидима 1950. године и смањењем броја паса са 46.000 на 6.000 током антиехинококне кампање између 1970. и 1975. године, сматрало се да ће ВЛ паса бити искорењена. Међутим, и поред предузиманих мера превенције и сузбијања лајшманиозе, ВЛ паса се поново јавила 1996. године [276]. Анкета спроведена у периоду 2005–2006. године показала је пораст серопреваленције паса 9 пута у периоду од десет година (1.7% на 14.9%) [195].

У Грчкој је ВЛ паса била преобладајућа пре Другог светског рата (5–15% је било заражено на Криту). Различити надзори су били спроведени између 1934. и 1938. године и они су показивали стопу инфекције паса од 6,5% до 22,5%. Просек серопреваленције паса на ендемичним подручјима варира између 25% и 50% (највише израчунатих података са Атике и Крита) са значајним порастом инциденције асимптоматских инфекција у Великој Атини и у северном делу Грчке [181, 277]. Између 1999. и 2006. године (засновано на моделирању), серопреваленција код паса је повећана за 2,4% [278].

У Израелу је на основу истраживања из 1995. године више од 11,5% паса било заражено *L. infantum* у селима између Јерусалима и Тел Авива што је фокус нових ендемичних подручја ВЛ [279].

У сероепидемиолошким истраживањима резервоара у Бугарској, серопреваленција паса који нису имали клиничке манифестације болести је 10% [179].

Италија, у зависности од области, бележи преваленцију лајшманиозе код паса од 1,7 до 48,4%, а Француска од 2,5 до 23% [269]. Утврђено присуство неких врста *Leishmania spp.* код неколико врста дивљих животиња (шумски глодари, лисица, шакал, вук) [280] и неких домаћих (мачка, коњ) [281], разлог је још веће забринутости због постојања и секундарних извора болести. Чињеница, да је регистрована висока преваленција асимптоматских носилаца инфекције указује да је болест латентна опасност за оболевање људи [14, 282].

Дистрибуција и учесталост инфекције код паса луталица и дивљих паса требала би бити одређена од самог почетка. Као скрининг, код домаћих паса се обично раде серолошка испитивања на лајшманиозу. Истовремено, сваки пас се може испитати и клинички. Анти-лајшманијски лекови који се користе примарно за лечење болести код људи, не смеју се користити за третирање лајшманиозе код паса због ниске делотворности лекова и подстицања резистенције паразита на исте [132].

Крајна сложеност паразитских система предодређује и у извесној мери објашњава многе особености епидемиологије различитих облика лајшманиозе. Појава обољења од лајшманиозе повезана је, како са екологијом њеног узрочника тако и са екологијом свих врста сисара и инсеката који су укључени у ланац кружења узрочника у природи, и са узајамним односом свих ових организама као јединки и као врсте са спољашњом средином.

У Црној Гори узрочник лајшманиозе се одржава у сложеној биоценози у виду тихог ензоотског процеса који се непрекидно одвија у карактеристичним биотоповима, тј. природним жариштима лајшманиозе у приморском и средњем региону Црне Горе. Оболели од лајшманиозе су схваћени као индикатори постојања лајшманија у њиховој околини, а учесталост њиховог инфицирања и оболевања као одраз интензитета кружења узрочника обољења у пријемчивој популацији. Услови под којима је дошло до инфекције појединца, као и манифестације те инфекције послужили су као индикатор путева кружења узрочника лајшманиозе.

Коришћење досадашњих резултата истраживања као и добијањем нових резултата утврђени су услови у којима се одигравају ензоотски и ендемоепидемијски процеси са посебним истраживањем карактеристика групе људи који се на директан и индиректан начин укључују у патобиоценозу лајшманиозе у Црној Гори.

Забринутост за регију Црне Горе је оправдана с обзиром на регистровано одржање и ширење лајшманиозе. Подручја општина Подгорица и Даниловград (централни део Црне Горе), област око Скадарског језера и територије општина Бар и Улцињ (јужни део), са средњом годишњом температуром ваздуха од 14,6°C до 17,8°C и медитеранском климом са дугим, топлим и сувим летима и благим и кишовитим зимама и средњом годишњом количином падавина од 900 до 1300 l/m² имају важан климатски предуслов за одржавање ове паразитске инфекције [14].

Наше истраживање, као и друга публикована истраживања [168], је показало да су највеће просечне стопе оболевања и највећи број регистрованих случајева оболевања од лајшманиозе са територија Бара, Улциња (јужна област) и Даниловграда и Подгорице (централна област) што је у сагласности са бројем серопозитивних паса на антигене *L. infantum*. Од укупног броја позитивних узорака серума паса 78,9% је са територије ових општина. И друга истраживања су дала сличне резултате [14]. С обзиром да је у ендемској регији Медитеранског базена серопреваленција лајшманиозе паса 67%, која је много виша него преваленција болести, генетика домаћина и развој хуморалног или целуларног имунитета има велики значај на исход болести [283].

У Црној Гори нису вршена хумана сероепидемиолошка истраживања лајшманиозе. Неопходно би било да се изгради организован мултисекторски приступ кроз формалну и/или неформалну радну групу (инфектолози, педијатри, микробиолози, епидемиолози, као и ветеринари и ентомолози) како би се могле вршити истраживања у циљу побољшања дијагностике и лечења и прављења програма за ову, као и за остале тропске болести.

Досадашња истраживања лајшманиозе у Црној Гори су малобројна, због малобројног кадра и материјалних могућности, тако и скромним резултатима. Темелјитијим изучавањем епидемиологије лајшманиозе код људи и епизоотологије код природних животних носилаца и вектора, у Црној Гори би се омогућило, с једне стране, реалније постављање краткорочних и дугорочних епидемиолошких прогноза, а са друге стране би се створиле пожељне основе за примену правилне и правовремене дијагностике, благовремене терапије и профилаксе.

Таквим истраживањима би се испитала проширеност болести зависно од економског развоја и климатских промена на земљи, као и све учесталије оболевање старијег становништва које настаје због природног или стеченог губитка имунитета, или услед шире примене имуносупресивних средстава или због присутне инфекције ХИВ-ом.

Значај и интересовање за *Phlebotomus spp.* из године у годину расте, јер су флеботомуси основни резервоари и вектори инфекције бројних вирусних, бактеријских, паразитарних инфекција из комплекса трансмисивно артроподних зооноза (TAZ) [284]. Еволуциона прилагодљивост флеботомуса континуирано им обезбеђује значајно проширивање потенцијала векторског и директног патогеног учешћа у експанзији и дијагностицирању TAZ што је у корелацији са глобалним променама еколошке средине и климатских промена.

Предлог мера и активности за унапређење превенције и сузбијања лајшманиозе у Црној Гори:

- Припрема Програма сузбијања лајшманиозе који би поседовао разрађене системе за рано откривање новооболелих, поуздану дијагностику и адекватно и благовремено лечење.
- Континуирана едукација свих који су укључени у сузбијању ове болести (здравствено особље, ентомолози, ветеринари).
- Омогућити доступност дијагностикума и лекова.
- Унапредити надзор над овом болешћу.

- Вршити континуирану контролу паса као резервоара инфекције.
- Вршити ефикасно сузбијање вектора.
- Коришћење личне заштитне опреме како би се избегла експозиција.
- Едукација популације о овој болести, сузбијању и превенцији и приступу одговарајућим здравственим установама.
- Унапредити међусекторку сарадњу у циљу адекватне превенције и сузбијања лајшманиозе (јавно здравље, представници националних и локалних ветеринарских служби, представници служби за заштиту животне средине, пољопривреде, ентомолози).
- Успоставити и унапредити прекограничну сарадњу на сузбијању лајшманиозе са суседним земљама у којима је ендемски присутно ово обољење. Успоставити систем континуиране размене информација, вршити заједничка епидемиолошка, ентомолошка и ветеринарска истраживања.
- Вршити континуирани мониторинг и евалуацију програма сузбијања лајшманиозе.

7. ЗАКЉУЧАК

Сprovedено истраживање је показало основне епидемиолошко-еколошке карактеристике лајшманиозе у Црној Гори, утврдило природна жаришта ове болести и дало карактеристике овог обољења. Предложене мере и активности за унапређење превенције и сузбијања лајшманиозе у Црној Гори неопходно је доследно спроводити.

- У испитиваном периоду у Црној Гори је регистровано **165 оболелих особа од лајшманиозе**. У приморској и централној регији је 96,4% од укупног оболевања од ове паразитозе. **Доминирао је висцерални облик лајшманиозе код 99% оболелих лица** и само један случај кутане форме болести. Највећи број оболелих евидентиран је 2003. године, док 16 година није било регистрованих оболелих од испитиване паразитозе.
- **Географска дистрибуција** оболелих од лајшманиозе указује да је ова паразитоза регистрована у 14 општина и **највећи број оболелих забележен је у Подгорици** са просечном стопом инциденције од 0,66/100000 и **Бару** (просечна стопа инциденције 2,15/100000).
- **Просечна стопа инциденције** лајшманиозе износи **0,45/100000** (у просеку 2 до 3 оболела годишње) и она је статистички значајно мања у планинској у односу на приморску и централну област Црне Горе. У посматраном периоду **умрло је 6 оболелих**, а у периоду од 1986. до 2014. године није регистрован смртни исход.
- **Кумулативна стопа леталитета** износи **3,64%**. Стопе леталитета по годинама када су регистровани умрли од лајшманиозе су: 1948. године 12,5%, 1949. године 12,5%, 1959. године 12,5%, 1965. године 33%, 1980. године 50%, 1985. године 50%.
- За државу у целини евидентиран је **тренд значајног опадања броја оболелих за 3,1% годишње** у периоду 1945–1981, док је у периоду од 1981. до 2014. године евидентиран **тренд значајног повећања броја оболелих за 4,0% годишње**.
- **Добна дистрибуција оболелих (139)** од лајшманиозе у групи предшколске деце износи 56,83% (79), школске деце 22,30% (31), популацији радно способног становништва 20,86% (29). Укупан број оболеле **деце предшколског и школског узраста чини 79,14%** укупног оболевања за посматрани период праћења.

У периоду 1990. до 2014. године највећи број оболелих је регистрован у узрастној групи предшколске и школске деце, што укупно представља 68% од укупног броја оболелих од лајшманиозе. Највећи број оболелих је у приморској регији у групи предшколске деце (18/54,55%).

- **Сезонска варијација** показује да се болест јавља током целе године са преминацијом крај пролећа и почетак лета; 76,8% свих регистрованих случајева лајшманиозе био је у периоду од априла до октобра, док је зими број оболелих био много мањи.

Највећи број оболелих од 1990. до 2014. године у Црној Гори регистрован је током маја и јуна месеца. Сезонска дистрибуција оболевања од лајшманиозе у приморској области за исти период посматрања показује да је највећи број оболелих забележен од априла до октобра, што представља 90% оболелих. У централној области регистровано је скоро уједначено оболевање у свим месецима.

- **Дијагноза** лајшманиозе је постављена на основу клиничких манифестација, хематолошких истраживања и лабораторијских потврда. Клиничка слика и ток болести имају карактеристике ВЛ медитеранског типа.
- **За лечење** лајшманиозе у Црној Гори уобичајена је употреба петовалентног антимоноа и липозомалног АБ.
- **Лајшманиоза је климатски сензитивна болест** и под утицајем је метеоролошких параметара: температуре, влажности ваздуха и падавина.
 - Статистички је значајна позитивна корелација броја оболелих од лајшманиозе и температуре у све три области Црне Горе за један степен на годишњем нивоу.
 - Сваки пораст влажности ваздуха за 1% значајно је повезан са повећањем броја оболелих у јужној и планинској области, односно са смањењем броја оболелих од лајшманиозе у централној области.
 - Са сваким повећањем падавина за 1 мм значајно је повезано повећање броја оболелих од лајшманиозе у све три области Црне Горе.

- Утврђена је повезаност броја оболелих од лајшманиозе на целој територији Црне Горе са просечним годишњим вредностима метеоролошких фактора (температура, влажност и падавине). **Повећањем температуре за 1°C утврђено је повећање броја оболелих за 0,150.**
- Није потврђена значајна повезаност броја оболелих и метеоролошких фактора у приморској области, док се у централној потврђене температура и влажност ваздуха као факторе значајно повезане са бројем оболелих. Повећањем температуре за 1°C значајно је повећање броја оболелих за 1,178, док је са повећањем влажности за 1% повезано смањење броја оболелих за -0,314. Температура је такође значајан фактор који је утицао на број оболелих од лајшманиозе у планинској области. Повећањем температуре за 1°C повезано је повећање броја оболелих за 0,174.
- У Црној Гори је регистровано неколико врста флеботомуса, а **најчешће регистрована врста је *Ph. neglectus*** која игра кључну улогу у ширењу ВЛ.
- **Лајшманиоза је ензоотски присутна на Црногорском приморју.** У периоду од 2006. године до 2014. године проценат позитивних налаза на *Leishmania spp.* код паса кретао се од 47,5% до 72,7% (2011–2013. године).
Висок ниво серопреваленције (59,58%) у периоду 2006–2010. година код паса у урбаним регијама Црне Горе алармантан је епизоотиолошки и епидемиолошки податак.

Мере заштите од лајшманиозе морају бити прилагођене ризику од оболевања, популацији која се штити, климатским и социо-економским условима ендемске регије. За путнике у ендемске крајеве, како још нема ефикасне вакцине ни хемопрофилактике, заштита од убода инсеката, употребом репелената и избегавањем станишта вектора, остају као рационалне могућности.

У оквиру смањења ризика у ендемским регијама, поред инсектицида, који у већини случајева имају централну улогу, уништење, лечење и перспективна вакцинација животиња, могу се сматрати важним противепидемијским мерама.

Подизање нивоа комуналне хигијене и стварање „протективних—зона у насељима ендемских регија уз побољшање здравственог стања и исхрањености становништва (нарочито у земљама ниског социо-економског стандарда) такође су важне мере које дају резултате у заштити од ове болести.

И поред најновијих достигнућа у разумевању имунологије и молекуларне биологије лајшманиозе, нема ефикасних облика имунопрофилактике, па се због тога основне мере и даље предузимају у односу на уништавање преносилаца, откривању, лечењу оболелих и лечењу и уништавању анималних резервоара.

У ендемским регијама неопходно је радити на здравственом васпитању становништва, укључујући и здравствене раднике, вршити едукацију о значају, правовременој и адекватној дијагностици, лечењу и регистравању оболелих од лајшманиозе.

8. ЛИТЕРАТУРА

1. Altamirano-Enciso AJ, Marzochi MC, Moreira JS, Schubach AO, Marzochi KB. On the origin and spread of cutaneous and mucosal leishmaniasis, baseado n pré- and post-colombian historical source. *Hist Cienc Saude Manguinhos* 2003; 10: 852–882.
2. Cardoso EA, da Silva AR, de Carvalho GC, Fraga AGM, de Castro Barbosa ML, dos Santos ALS, Castro HC, Lione V. Leishmaniasis: history, evolution of treatment and the need for new drugs. *Curr Biotechnol* 2014; 3(4): 279–288. DOI: 10.2174/2211550104666150303231736
3. Oumeish OY. Cutaneous leishmaniasis: a historical perspective. *Clin Dermatol* 1999; 17: 249–254.
4. Simić Č. Protozoe paraziti čoveka i domaćih životinja. Beograd: Naučna knjiga; 1957.
5. Richter B. Psychodidae-Nevidi. Medicinska parazitologija. Četvrto izdanje. Zagreb: SNL; 1987: 150–151.
6. Toun FF, Neto VA, Amato VS. Leishmania: origin, evolution and future since the Precambrian. *FEMS Immunol Med Microbiol* 2008; 54(2): 158–166.
7. Murray PR, Baron EJ, Pfaller MA, Tenover FC, Tenover RH. Manual of clinical microbiology. 6th ed. Washington: ASM Press; 1995.
8. Ghatee MA, Sharifi I, Haghdoust AA, Kanannejad Z, Taabody Z, Hatam G, Abdollahpanah A. Spatial correlations of population and ecological factors with distribution of visceral leishmaniasis cases in southwestern Iran. *J Vector Borne Dis* 2013; 50(3): 179–187.
9. Husar K. Lajšmanijaza. *Paediatr Croat* 2001; 45(Suppl 1): 229–231.
10. McGwire BS, Satoskar AR. Leishmaniasis: clinical syndromes and treatment. *QJM* 2014; 107: 7–14. DOI:10.1093/qjmed/hct116.
11. Griensven J, Diro E. Visceral leishmaniasis. *Infect Dis Clin N Am* 2012; 26: 309–322.
12. Avila-García M, Mancilla J, Segura-Cervantes E, Galindo-Sevilla N. Transmission to humans. In: Claborn DM, editor. *Leishmaniasis - trends in epidemiology, diagnosis and treatment*. InTech; 2014. p. 27–44. <http://cdn.intechopen.com/pdfs-wm/46025.pdf>
13. Laušević D. Epidemiološke karakteristike lajšmanijaza. Zbornik radova jugoslovenskog simpozijuma o lajšaminozama. Podgorica 1997; 48–70.

14. Pavićević Z, Laušević D, Pejović N. Seroprevalencija pasa na antigene leishmania infantum na teritoriji Crne Gore. Vet glasnik 2014; 68(5–6): 301–309.
15. Finegold SM, Baron EJ. Diagnostic Microbiology. 7th ed. St. Louis: CV Mosby Co; 1986.
16. Leishmaniosis <http://www.cvbd.org/en/sand-fly-borne-diseases/leishmaniosis/pathogens/>
17. Pichler WJ. Regulation der Immunantwort: TH1/TH2-Konzept Schweiz, Med. Wochenschr 1997; 127: 341–348.
18. Bryceson ADM. Leishmaniasis In: Cook G, editor. Manson, s tropical diseases. 20th ed. London: W. B. Saunders; 1996; 1213–1245.
19. Otašević S, Miladinović Tasić N, Tasić A. Medicinska parazitologija. Udžbenik sa CD-om, 1. izdanje. Medicinski fakultet Niš: Galaksija; 2011.
20. World Health Organization (WHO). Library Cataloguing-in-Publication Data: Control of the leishmaniasis: report of a meeting of the WHO Expert Committee on the Control of Leishmaniasis. Geneva, 2010.
21. Daumerie D, Savioli L. Working to overcome the global impact of neglected tropical diseases: First WHO report on neglected tropical diseases. Geneva: WHO; 2010.
22. Ministério da S. Manual de Vigilância da Leishmaniose Tegumentar Americana. Normas e Manuais Técnicos. 2007; 2: Edição.
23. Alvar J, Velez ID, Bern C, Herrero M, Desjeux P, Cano J, et al. Leishmaniasis worldwide and global estimates of its incidence. PLoS One 2012; 7(5): e35671.
24. Dawit G, Girma Z, Simenew K. A review on biology, epidemiology and public health significance of leishmaniasis. J Bacteriol Parasitol 2013; 4(2): 166.
25. Ready PD. Leishmaniasis emergence in Europe. Euro Surveill 2010; 15(10): 19505.
26. Ivović V, Ivović M, Mišćević Z. Sandflies (Diptera: Psychodidae) in the Bar area of Montenegro (Yugoslavia). Ann Trop Med and Parasit 2003; 97: 193–197.
27. Andric B, Mijovic G, Terzic D, Dupanovic B. Vector borne transmissible zoonoses in Montenegro. J of IMAB 2012; 18(1): 220–225.
28. Hlavacova J, Votypka J, Volf P. The effect of temperature on Leishmania (Kinetoplastida: Trypanosomatidae) development in sand flies. J Med Entom 2013; 50(5): 955–958.
29. Rajesh K, Sanjay K. Change in global climate and prevalence of Visceral Leishmaniasis. Int J Sci Res Pub 2013; 3: 1–3.

30. Salomón OD, Quintana MG, Mastrángelo AV, Fernández MS. Leishmaniasis and Climate Change-Case Study: Argentina. *J Trop Med* 2012; ID 601242. <http://dx.doi.org/10.1155/2012/601242>
31. Stockdale L, Newton R. A Review of Preventative Methods against Human Leishmaniasis Infection. *PLoS Negl Trop Dis* 2013; 7(6): e2278. doi:10.1371/journal.pntd.0002278.
32. Ristić S. Phlebotominae, Osnovi opšte epidemiologije. Drugo izdanje. Kragujevac: Grafopromet; 1995. p. 128–129.
33. Davis A. Epidemiology and Control of Leishmaniasis. In: Cruickshank R, Standard LK, Russell LBH, eds. *Epidemiology and community health in warm climate countries*. Edinburgh London and New York: Churchill Livingstone; 1976. p. 302–316.
34. Gligić A, Mišćević Z, Tech RB, Travassos da Rosa A, Tivković V. First isolation of Naples sandfly fever virus in Yugoslavia. *Mikrobiologija* 1982; 19(2): 167–175.
35. ECDC, Phlebotomine sandflies: Distribution maps. [www document]. 2015; URL http://ecdc.europa.eu/en/healthtopics/vectors/vectormaps/Pages/VBORNET_maps_sandflies.aspx
36. Coster LO. Parasitic infections in solid organ transplant recipients. *Infect Dis Clin North Am* 2013; 27: 395–427.
37. Miro JM, Blanes M, Norman F, Martin-Davila P. Infections in solid organ transplantation in special situations: HIV-infection and immigration. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2012; 30(Suppl 2): 76–85.
38. Munoz P, Valerio M, Puga D, Bouza E. Parasitic infections in solid organ transplant recipients. *Infect Dis Clin North Am* 2010; 24: 461–495.
39. Oliveira RA, Silva LS, Carvalho VP, Coutinho AF, Pinheiro FG, Lima CG, et al. Visceral leishmaniasis after renal transplantation: report of 4 cases in northeastern Brazil. *Transpl Infect Dis* 2008; 10: 364–368.
40. Sagnelli C, Di Martino F, Coppola N, Crisci A, Sagnelli E. Acute liver failure: a rare clinical presentation of visceral leishmaniasis. *New Microbiol* 2012; 35: 93–95.
41. Dey A, Singh S. Transfusion transmitted leishmaniasis: a case report and review of literature. *Indian J Med Microbiol* 2006; 24: 165–170.
42. Mathur P, Samantaray JC. The first probable case of platelet transfusion-transmitted visceral leishmaniasis. *Transfus Med* 2004; 14: 319–321.

43. Mpaka MA, Daniil Z, Kyriakou DS, Zakynthinos E. Septic shock due to visceral leishmaniasis, probably transmitted from blood transfusion. *J Infect Dev Ctries* 2009; 3: 479–483.
44. Mestra L, Lopez L, Robledo SM, Muskus CE, Nicholls RS, Velez ID. Transfusion transmitted visceral leishmaniasis caused by *Leishmania (Leishmania) mexicana* in an immunocompromised patient: a case report. *Transfusion* 2011; 51: 1919–1923.
45. Cabello I, Caraballo A, Millan Y. Leishmaniasis in the genital area. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo* 2002; 44: 105–107.
46. Rosen T, Brown TJ. Genital ulcers. Evaluation and treatment. *Dermatol Clin* 1998; 16: 673–685.
47. Zinchuk A, Nadraga A. Congenital visceral leishmaniasis in Ukraine: case report. *Ann Trop Paediatr* 2010; 30: 161–164.
48. Meinecke CK, Schottelius J, Oskam L, Fleischer B. Congenital transmission of visceral leishmaniasis (Kala Azar) from an asymptomatic mother to her child. *Pediatrics* 1999; 104: e65.
49. Cruz I, Morales MA, Noguer I, Rodriguez A, Alvar J. *Leishmania* in discarded syringes from intravenous drug users. *Lancet* 2002; 359: 1124–1125.
50. Pineda JA, Martin-Sanchez J, Macias J, Morillas F. *Leishmania* spp infection in injecting drug users. *Lancet* 2002; 360: 950–951.
51. Herwaldt BL. Laboratory-acquired parasitic infections from accidental exposures. *Clin Microbiol Rev* 2001; 14: 659–688.
52. <http://www.goldbamboo.com/topic-t1492-a1-6Leishmaniasis.html>, 2010.
53. Rosal Rabes Td, Baquero-Artigao F, García Miguel MJ. Leishmaniasis cutánea. *Pediatría Atención Primaria* 2010; 12: 263–271.
54. https://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/e/e0/Leishmaniasis_life_cycle_diagram_en.svg
55. Wheeler RJ, Gluenz E, Gull K. The cell cycle of *Leishmania*: morphogenetic events and their implications for parasite biology. *Mol Microbiol* 2011; 79: 647–662.
56. Chappuis F, Sundar S, Hailu A. Visceral leishmaniasis: what are the needs for diagnosis, treatment and control? *Nat Rev Microbiol* 2007; 5: 873–882.
57. Murray HW, Berman JD, Davies CR, et al. Advances in leishmaniasis. *Lancet* 2005; 366: 1561–1577.

58. Guerin PJ, Oliaro P, Sundar S, et al. Visceral leishmaniasis: current status of control, diagnosis, and treatment, and a proposed research and development agenda. *Lancet Infect Dis* 2002; 2: 494–501.
59. Alvar J, Aparicio P, Aseffa A, et al. The relationship between leishmaniasis and AIDS: the second 10 years. *Clin Microbiol Rev* 2008; 21:334–359.
60. Kalter DC. Laboratory tests for the diagnosis and evaluation of Leishmaniasis. *Derm Clin* 1994; 12; 37–50.
61. Weigle KA, de Davalos M, Heredia P, et al. Diagnosis of cutaneous and mucocutaneous leishmaniasis in Colombia: A comparison of seven methods. *Am J Trop Med Hyg* 1987; 36: 489.
62. Ћivković-Lesić L. Klinička slika kožne lajšmanijaze i lajšmanijaze sluznica. Zbornik radova jugoslovenskog simpozijuma o lajšmaniozama. Podgorica 1997; 118–123.
63. Mandell LG, Bennett EJ, Dolin R. Principles and practice of infectious diseases. Fourth edition. New York: Churchill Livingstone; 1995. p. 2428–2442.
64. de Oliveira CI, Brodskyn CI. The immunobiology of *Leishmania braziliensis* infection. *Front Immunol* 2012; 3: 145.
65. Calvopina M, Armijos RX, Hashiguchi Y. Epidemiology of leishmaniasis in Ecuador: current status of knowledge—a review. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 2004; 99: 663–672.
66. <http://www.medicinenet.com/leishmaniasis/article.htm>, 2010.
67. Bastin R, Charmot G. Hopital Claude-Bernard. 75 - Paris (France). *Clinique des Maladies Infectieuses B* 1981.
68. Božić M, Brmbolić B, Delić D, Dokić LJ, Dragojlović Krušedolac J, Dulović O, Gvozdenović E, Jevtović DJ, Nikolić P, Nikolić S, Pavlović M, Pelemiš M, Stojković Švrtlih N, Šašić M. Infektivne bolesti. Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu: CIBID; 2004. p. 326–330.
69. Pearson R, De Queroz Sousa A. *Leishmania* species: visceral (Kala-Azar) cutaneous, and mucosal leishmaniasis. In: Mandell LG, Bennett EJ, Dolin R, eds. Principles and practice of infectious diseases. 4th ed. New York: Churchill Livingstone; 1995. p. 2428–2442.
70. Al-Jurayyan NA, al-Nasser MN, al-Fawaz IM, et al. The hematological manifestation of visceral leishmaniasis in infancy and childhood. *J Trop Pediatr* 1995; 41(3): 143–148.
71. Magill AJ. Epidemiology of the leishmaniasis. *Dermatologic Clinics* 1995; 13(3): 505–523.

72. Okwor I, Uzonna JE. The immunology of Leishmania/HIV co-infection. *Immunol Res* 2013; 56: 163–171.
73. Mondain-Miton V, Toussaint-Gari M, Hofman P, Marty P, Carles M, et al. Atypical leishmaniasis in a patient infected with human immunodeficiency virus. *Clin Infect Dis* 1995; 21: 663–665.
74. Monge-Maillo B, Norman FF, Cruz I, Alvar J, Lopez-Velez R. Visceral leishmaniasis and HIV coinfection in the Mediterranean Region. *PLoS Negl Trop Dis* 2014; 8(8): e3021. DOI: 10.1371/journal.pntd.0003021
75. Marovich MA, Lira R, Shepard M, Fuchs GH, Kruetzer R, Nutman TB, et al. Leishmaniasis recidivans recurrence after 43 years: a clinical and immunologic report after successful treatment. *Clin Infect Dis* 2001; 33: 1076–1079.
76. Zijlstra EE, Musa AM, Khalil EA, el-Hassan IM, el-Hassan AM. Post-kala-azar dermal leishmaniasis. *Lancet Infect Dis* 2003; 3: 87–98.
77. Antinori S, Longhi E, Bestetti G, Piolini R, Acquaviva V, Foschi A, et al. Post-kala-azar dermal leishmaniasis as an immune reconstitution inflammatory syndrome in a patient with acquired immune deficiency syndrome. *Br J Dermatol* 2007; 157: 1032–1036.
78. World Health Organization (WHO). Control of the leishmaniasis. WHO Technical Report Series 949. Geneva, Switzerland: WHO; 2010.
79. Leishmaniosis. Chapter 2.1.8. International Standard Setting. NB: Version adopted by the World Assembly of Delegates of the OIE in May 2014. OIE Terrestrial Manual 2014.
80. Sundar S, Singh RK, Maurya R, Kumar B, Chhabra A, Singh V, Rai M. Serological diagnosis of Indian visceral leishmaniasis: direct agglutination test versus rK39 strip test. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2006; 100: 533–537.
81. Sundar S, Maurya R, Singh RK, Bharti K, Chakravarty J, Parekh A, Rai M, Kumar K, Murray HW. Rapid, noninvasive diagnosis of visceral leishmaniasis in India: comparison of two immunochromatographic strip tests for detection of anti-K39 antibody. *J Clin Microbiol* 2006; 44: 251–253.
82. Paltrinieri S, Solano-Gallego L, Fondati A, Lubas G, Gradoni L, Castagnaro M, Crotti A, Maroli M, Oliva G, Roura X, Zatelli A, Zini E. Canine Leishmaniasis Working Group, Italian Society of Veterinarians of Companion Animals. Guidelines for diagnosis and clinical classification of leishmaniasis in dogs. *J Am Vet Med Assoc* 2010; 236(11): 1184–1191.

83. Hamarsheh O, Nasereddin A, Damaj S, Sawalha S, Al-Jawabreh H, Azmi K, Amro A, Arekat S, Abdeen Z, Al-Jawabreh A. Serological and molecular survey of *Leishmania* parasites in apparently healthy dogs in the West Bank, Palestine. *Parasit Vectors* 2012; 5: 183.
84. Daprà F, Scalone A, Mignone W, Ferroglia E, Mannelli A, Biglino A, Zanatta R, Gradoni L, Rosati S. Validation of a recombinant based antibody ELISA for diagnosis of human and canine leishmaniasis. *J Immunoassay Immunochem* 2008; 29: 244–256.
85. Brandonisio O, Fumarola L, Maggi P, Cavaliere R, Spinelli R, Pastore G. Evaluation of a rapid immunochromatographic test for serodiagnosis of visceral leishmaniasis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2002; 21: 461–464.
86. Carvalho SF, Lemos EM, Corey R, Dietze R. Performance of recombinant K39 antigen in the diagnosis of Brazilian visceral leishmaniasis. *Am J Trop Med Hyg* 2003; 68: 321–324.
87. Chappuis F, Sundar S, Hailu A, Ghalib H, Rijal S, Peeling RW, Alvar J, Boelaert M. Visceral leishmaniasis: what are the needs for diagnosis, treatment and control? *Nat Rev Microbiol* 2007; 5(11): 873–882.
88. Otranto D, Paradies P, Sasanelli M, Leone N, De Caprariis D, Chirico J, Spinelli R, Capelli G, Brandonisio O. Recombinant K39 dipstick immunochromatographic test: a new tool for the serodiagnosis of canine leishmaniasis. *J Vet Diagn Invest* 2005; 17: 32–37.
89. Cardoso L, Schallig HD, Neto F, Kroon N, Rodrigues M. Serological survey of *Leishmania* infection in dogs from the municipality of Peso da Regua (Alto Douro, Portugal) using the direct agglutination test (DAT) and fast agglutination screening test (FAST). *Acta Trop* 2004; 91: 95–100.
90. Bulle B, Millon L, Bart J.M, Gallego M, Gambarelli F, Portus M, Schnur L, Jaffe C.L, Fernandezbarredos, Alunda JM, Piarroux R. Practical approach for typing strains of *Leishmania infantum* by microsatellite analysis. *J Clin Microbiol* 2002; 40: 3391–3397.
91. Reithinger R, Dujardin J-C. Molecular diagnosis of leishmaniasis: current status and future applications. *J Clin Microbiol* 2007; 45: 21–25.
92. Koff AB, Rosen T. Treatment of cutaneous leishmaniasis. *J Am Acad Dermatol* 1994; 31: 693–708.
93. WHO. Coinfection with visceral leishmaniasis and HIV. Neglected tropical diseases. Hidden successes. Emerging opportunities 2009.

94. Chance ML. New developments in the chemotherapy of leishmaniasis. *Ann Trop Med Parasitol* 1995; 89(1): 37–43.
95. Baiocco P, Colotti G, Franceschini S, Ilari A. Molecular basis of antimony treatment in leishmaniasis. *J Med Chem* 2009; 52: 2603–2612.
96. Lessa HA, Machado P, Lima F, Cruz AA, Bacellar O, Guerreiro J, et al. Successful treatment of refractory mucosal leishmaniasis with pentoxifylline plus antimony. *Am J Trop Med Hyg* 2001; 65: 87–89.
97. Esfandiarpour I, Dabiri SH. Treatment of cutaneous leishmaniasis recidivans with a combination of allopurinol and meglumine antimoniate: a clinical and histologic study. *Int J Dermatol* 2007; 46: 848–852.
98. Matoussi N, Ameer HB, Amor SB, Fitouri Z, Becher SB. Cardiotoxicity of n- methyl-glucamine antimoniate (glucantime). A case report. *Med Mal Infect* 2007; 37: 257–259.
99. Zaghloul IY, Al-Jasser M. Effect of renal impairment on the pharmacokinetics of antimony in hamsters. *Ann Trop Med Parasitol* 2004; 98(8): 793–800.
100. Sinha PK, Rai M, Verma DK, Nawin K, Alam S, et al. Comparison of short-course multidrug treatment with standard therapy for visceral leishmaniasis in India: an openlabel, non-inferiority, randomised controlled trial. *Lancet* 2011; 377: 477–486.
101. Roy P, Das S, Auddy RG, Mukherjee A. Biological targeting and drug delivery in control of leishmaniasis. *J Cell Anim Biol* 2012; 6: 73–87.
102. Sosa N, Capitán Z, Nieto J, Nieto M, Calzada J, Paz H, et al. Randomized, double-blinded, phase 2 trial of WR 279,396 (paromomycin and gentamicin) for cutaneous leishmaniasis in Panama. *Am J Trop Med Hyg* 2013; 89(3): 557–563.
103. Fernandez MM, Malchiodi EL, Algranati ID. Differential effects of paromomycin on ribosomes of *Leishmania Mexicana* and mammalian cells. *Antimicrob Agents Chemother* 2011; 55(1): 86–93.
104. Sundar S, Sinha PK, Rai M, Verma DK, Nawin K, Alam S, et al. Comparison of short-course multidrug treatment with standard therapy for visceral leishmaniasis in India: an openlabel, non-inferiority, randomised controlled trial. *Lancet* 2011; 377: 477–486.
105. Sundar S, Jha TK, Thakur CP, et al. Injectable paromomycin for visceral leishmaniasis in India. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2006; 100: 26–33.
106. Ben Salah A, Ben Messaoud N, Guedri E, Zaatour A, Ben Alaya N, Bettaieb J, et al. Topical paromomycin with or without gentamicin for cutaneous leishmaniasis. *N Engl J Med* 2013; 368: 524–532.

107. Dorlo TPC, Balasegaram M, Beijnen JH, Vries PJ. Miltefosine: a review of its pharmacology and therapeutic efficacy in the treatment of leishmaniasis. *J Antimicrob Chemother* 2012; 11: 2576–2597.
108. WHO. Application for inclusion of Miltefosine on WHO model list of essential medicines. Paladin Labs Inc 2010.
109. Sundar S, Sinha P, Jha TK, Chakravarty J, Rai M, Kumar N, et al. Oral miltefosine for Indian post-kala-azar dermal leishmaniasis: a randomised trial. *Trop Med Int Health* 2013; 18: 96–100.
110. Soto JI, Arana BA, Toledo J, Rizzo N, Vega JC, Diaz A, et al. Miltefosine for new world cutaneous leishmaniasis. *Clin Infect Dis* 2004; 38: 1266–1272.
111. Sundar S, Singh A, Rai M. Efficacy of Miltefosine in the treatment of visceral leishmaniasis after a decade of use in India. *Clin Dis* 2012; 4: 543–550.
112. Hervas JA, Martin-Santiago A, Hervas D, Rojo E, Mena A, Rocamora V, et al. Old world *Leishmania infantum* cutaneous leishmaniasis unresponsive to liposomal amphotericin B treated with topical imiquimod. *Pediatr Infect Dis J* 2012; 31: 97–100.
113. Gonzalez U, Pinart M, Rengifo-Pardo M, Macaya A, Alvar J, Tweed JA. Interventions for American cutaneous and mucocutaneous leishmaniasis. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; 2: CD004834.
114. Negera E, Gadisa E, Hussein J, Engers H, Kuru T, Gedamu L, et al. Treatment response of cutaneous leishmaniasis due to *Leishmania aethiopica* to cryotherapy and generic sodium stibogluconate from patients in Silti, Ethiopia. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2012; 106: 496–503.
115. Prasad N, Ghiya BC, Bumb RA, Kaushal H, Saboskar AA, Lezama-Davila CM, et al. Heat, oriental sore, and HIV. *Lancet* 2011; 377: 610.
116. Garcia Bustos MF, Barrio AB, Parodi Ramoneda CM, Ramos F, Mora MC, Convit J, et al. Immunological correlates of cure in the first American cutaneous leishmaniasis patient treated by immunotherapy in Argentina. A case report. *Invest Clin* 2011; 52: 365–375.
117. Di Muccio T, Scalone A, Bruno A, Marangi M, Grande R, Armignacco O, et al. Epidemiology of Imported Leishmaniasis in Italy: Implications for a European Endemic Country. *PLoS One* 2015; 10(6): e0129418.

118. Custodio E, Gadisa E, Sordo L, Cruz I, Moreno J, Nieto J, Chicharro C, Aseffa A, Abraham Z, Hailu T, Canãvate C. Factors associated with leishmania asymptomatic infection: results from a cross-sectional survey in highland northern Ethiopia. *PLoS Negl Trop Dis* 2012; 9(6): e1813.
119. Aversi-Ferreira R A.G.M.F., Galvão JD, da Silva SF, Cavalcante GF, da Silva EV, Bhatia-Dey N, Aversi-Ferreira TA. Geographical and Environmental Variables of Leishmaniasis Transmission. In: Claborn DM, eds. *Leishmaniasis - trends in epidemiology, diagnosis and treatment*. InTech; 2014. p. 105–124.
120. Benenson AS. *Priručnik za sprečavanje i suzbijanje zaraznih bolesti*. Beograd: Data Status; 1995. p. 284–289.
121. WHO. Control of the Leishmaniasis. Report of WHO Expert Committee, WHO Technical Report Series No 793. Geneva: WHO; 1990.
122. Von Stebut E. Leishmaniasis. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2014; 191–201.
123. Rebelo JMM, Oliveira ST, Silva FS, Barros VLL, Costa JML. Sandflies (diptera: psychodidae) of the Amazonia of Maranhao v. seasonal occurrence in ancient colonization area and endemic for cutaneous leishmaniasis. *Rev Brasil Biol* 2001; 61(1): 107–115.
124. Grimaldi G Jr, Tesh RB, McMahon-Pratt DM. A review of the geographic distribution and epidemiology of leishmaniasis in the new world. *Am J Trop Med Hyg* 1989; 41: 687–725.
125. Desjeux P. Public health aspects and control. *Clin Dermatol* 1996; 14(5): 417–423.
126. Dantas-Torres F, Brandão-Filho SP. Visceral leishmaniasis in Brazil: revisiting paradigms of epidemiology and control. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo* 2006; 48(3): 151–156.
127. Moreno J, Alvar J. Canine leishmaniasis: epidemiological risk and the experimental model. *Trends Parasitol* 2002; 18(9): 399–405.
128. Carreira JCA, Magalhães MAF, Silva AVM. The geospatial approach on eco-epidemiological studies of leishmaniasis. In: Claborn D, editor. *Leishmaniasis – Trends in Epidemiology, Diagnosis and Treatment*. Rijeka: InTech; 2014. pp. 125–145. [dx.doi.org/10.5772/57210](https://doi.org/10.5772/57210).
129. Madabber F. Leishmaniasis. In: *Tropical Disease Research: Progress 1991–1992. Eleventh Program Report*. UNDP/WORLD BANK/WHO Special Programme for Research and Training in Tropical Diseases, WHO, Geneva 1993; 77–87.

130. Hartemink N, Vanwambeke SO, Heesterbeek H, Rogers D, Morley, Pesson B, Davies C, Mahamdallie S, Ready P. Integrated mapping of establishment risk for emerging vector-borne infections: a case study of canine leishmaniasis in southwest France. *PLoS One* 2011; 6(8): e20817.
131. ECDC. Eurosurveillance, Europe's journal on infectious disease, epidemiology, prevention and control, Lishmaniasis emergence in Europe. Special edition: Vector-born disease Jan–Dec 2010; 2011. <http://www.eurosurveillance.org/images/dynamic/ES/V13N08/V13N08.pdf>
132. Ejov M, Dagne D. Strategic framework for leishmaniasis control in the WHO European Region 2014–2020. Copenhagen: World Health Organization Regional Office for Europe; 2014.
133. Chosewood LC, Wilson DE. Centers for Disease Control and Prevention (U.S.). National Institutes of Health (U.S.). Biosafety in microbiological and biomedical laboratories. 5th ed. Washington, D.C.: U.S. Dept. of Health and Human Services, Public Health Service, Centers for Disease Control and Prevention, National Institutes of Health; 2009.
134. Slappendel RJ, Ferrer L, Greene CE. Infectious diseases of the dog and cat. Philadelphia: WB Saunders Co; 1998; 450–458.
135. Bourdeau P, Saridomichelakis MN, Oliveira A, Oliva G, Kotnik T, Gálvez R, Foglia Manzillo V, Koutinas AF, Pereira da Fonseca I, Miró G. Management of canine leishmaniosis in endemic SW European regions: a questionnaire-based multinational survey. *Parasit Vectors* 2014; 7: 110.
136. Eddlestone SM. Visceral leishmaniasis in a dog from Maryland. *J Am Vet Med Assoc* 2000; 217: 1686–1688.
137. McConkey, SE, López A, Shaw D, Calder J. Leishmanial polyarthritis in a dog. *Canine Vet J* 2002; 43: 607–609.
138. Ready PD. Biology of phlebotomine sand flies as vectors of disease agents. *Annu Rev Entomol* 2013; 58: 227–250.
139. Solano-Gallego L, Miró G, Koutinas A, Cardoso L, Pennisi MG, Ferrer L, Bourdeau P, Oliva G, Baneth G, The LeishVet Group. LeishVet guidelines for the practical management of canine leishmaniosis. *Parasit Vectors* 2011; 4: 86.

140. Baneth G, Koutinas AF, Solano-Gallego L, Bourdeau P, Ferrer L. Canine leishmaniosis - new concepts and insights on an expanding zoonosis: part one. *Trends Parasitol* 2008; 24(7): 324–330.
141. De Tommasi AS, Otranto D, Dantas-Torres F, Capelli G, Breitschwerdt EB, de Caprariis D. Are vector-borne pathogen co-infections complicating the clinical presentation in dogs? *Parasite Vectors* 2013; 6: 97.
142. Moreno P. Evaluation of secondary haemostasis in canine leishmaniasis. *Vet Recn* 1999; 144: 169–171.
143. Martínez-Subiela S, Tecles F, Eckersall PD, Cerón JJ. Serum concentrations of acute phase proteins in dogs with leishmaniasis. *Vet Rec* 2002; 150: 241–244.
144. Baneth G, Aroch I. Canine leishmaniasis: a diagnostic and clinical challenge. *Vet J* 2008; 175: 14–15.
145. Maia C, Campino L. Methods for diagnosis of canine leishmaniasis and immune response to infection. *Vet Parasitol* 2008; 158: 274–287.
146. Campino L. Canine reservoirs and leishmaniasis: Epidemiology and disease. In: Farrel JP, Ed. *World class parasites: Leishmania* vol. 4. Boston, Dordrech, London: Kluwer Academic Publishers; 2002. p. 45–57.
147. Gomes YM, Paiva Cavalcanti M, Lira RA, Abath FG, Alves LC. Diagnosis of canine visceral leishmaniasis: biotechnological advances. *Vet J* 2008; 175: 45–52.
148. Miró G, Cardoso L, Pennisi MG, Oliva G, Baneth G. Canine leishmaniosis - new concepts and insights on an expanding zoonosis: part two. *Trends Parasitol* 2008; 24: 371–377.
149. Francino O, Altet L, Sanchez-Robert E, Rodriguez A, Solano-Gallego L, Alberola J, Ferrer L, Sanchez A, Roura X. Advantages of realtime PCR assay for diagnosis and monitoring of canine leishmaniosis. *Vet Parasitol* 2006; 137: 214–221.
150. Pennisi MG, Reale S, Giudice SL, Masucci M, Caracappa S, Vitale M, Vitale F. Real-time PCR in dogs treated for leishmaniasis with allopurinol. *Vet Res Commun* 2005; 29(2): 301–303.
151. Manna L, Vitale F, Reale S, Picillo E, Neglia G, Vescio F, Gravino AE. Study of efficacy of miltefosine and allopurinol in dogs with leishmaniosis. *Vet J* 2008; 182(3): 441–445.

152. Ribeiro RR, Moura EP, Pimentel VM, Sampaio WM, Silva SM, Schettini DA, Alves CF, Melo FA, Tafuri WL, Demicheli C, Melo MN, Frezard F, Michalick MS. Reduced tissue parasitic load and infectivity to sand flies in dogs naturally infected by *Leishmania (Leishmania) chagasi* following treatment with a liposome formulation of meglumine antimoniate. *Antimicrob Agents Chemother* 2008; 52: 2564–2572.
153. Oliva G, Roura X, Crotti A, Maroli M, Castagnaro M, Gradoni L, Lubas G, Paltrinieri S, Zatelli A, Zini E. Guidelines for treatment of leishmaniasis in dogs. *J Am Vet Med Assoc* 2010; 236: 1192–1198.
154. Solano-Gallego L, Koutinas A, Miró G, Cardoso L, Pennisi MG, Ferrer L, Bourdeau P, Oliva G, Baneth G. Directions for the diagnosis, clinical staging, treatment and prevention of canine leishmaniosis. *Vet Parasitol* 2009; 165: 1–18.
155. Costa FA, Goto H, Saldanha LC, Silva SM, Sinhorini IL, Silva TC, Guerra JL. Histopathologic patterns of nephropathy in naturally acquired canine visceral leishmaniasis. *Vet Pathol* 2003; 40: 677–684.
156. Zatelli A, Borgarelli M, Santilli R, Bonfanti U, Nigrisoli E, Zanatta R, Tarducci A, Guarraci A. Glomerular lesions in dogs infected with *Leishmania* organisms. *Am J Vet Res* 2003; 64: 558–561.
157. Manna L, Reale S, Vitale F, Picillo E, Pavone LM, Gravino AE. Real-time PCR assay in *Leishmania*-infected dogs treated with meglumine antimoniate and allopurinol. *Vet J* 2008; 177: 279–282.
158. Otranto D, Dantas-Torres F. The prevention of canine leishmaniasis and its impact on public health. *Trends Parasitol* 2013; 29: 339–345.
159. Palatnik-de-Sousa CB. Vaccines for leishmaniasis in the fore coming 25 years. *Vaccine* 2008; 26: 1709–1724.
160. Reis AB, Giunchetti RC, Carrillo E, Martins-Filho OA, Moreno J. Immunity to *Leishmania* and the rational search for vaccines against canine leishmaniasis. *Trends Parasitol* 2010; 26: 341–349.
161. Lemesre JL, Holzmuller P, Cavaleyra M, Goncalves RB, Hottin G, Papierok G. Protection against experimental visceral leishmaniasis infection in dogs immunized with purified excreted secreted antigens of *Leishmania infantum* promastigotes. *Vaccine* 2005; 23: 2825–2840.

162. Bongiorno G, Paparcone R, Foglia Manzillo V, Oliva G, Cuisinier AM, Gradoni L. Vaccination with LiESP/QA-21 (CaniLeish®) reduces the intensity of infection in *Phlebotomus perniciosus* fed on *Leishmania infantum* infected dogs--a preliminary xenodiagnosis study. *Vet Parasitol* 2013; 197: 691–695.
163. Moreno J, Vouldoukis I, Martin V, McGahie D, Cuisinier AM, Gueguen S. Use of a LiESP/QA-21 vaccine (CaniLeish) stimulates an appropriate Th1-dominated cell-mediated immune response in dogs. *PLoS Negl Trop Dis* 2012; 6: e1683.
164. Zakon o sprečavanju i suzbijanju zaraznih bolesti. Službeni list FNRJ, br. 37/48.
165. Zakon o sprečavanju i suzbijanju zaraznih bolesti. Službeni list SFRJ, br. 17/64.
166. Zakon o zaštiti stanovništva od zaraznih bolesti. Službeni list RCG, Podgorica, br. 51/84, 63/90, 45/92, 46/96, 32/2005, 14/2010, 40/2011 i 30/12.
167. Pravilnik o prijavljivanju zaraznih bolesti i bolničkih infekcija. Službeni list RCG, Podgorica, br. 45/07.
168. Medenica S, Jovanović S, Dođić I, Miličić B, Lakićević N, Rakočević B. Epidemiological Surveillance of Leishmaniasis in Montenegro, 1992–2013. *Srp Arh Celok Lek* 2015; 143(11–12): 707–711.
169. Statistički godišnjak Crne Gore 2011. Zavod za statistiku Crne Gore, Podgorica, 2011.
170. Ministarstvo ekonomije. Crna Gora. Strategija regionalnog razvoja Crne Gore za period 2014–2020. godina. 2014.
171. Pejović S, Raičević B, Jovović T, Martinović D. Visceralna lajšmanioza kroz rad opšte bolnice Bar. Nepublikovani podaci.
172. Durda A. Clinic for Infectious Diseases Sarajevo. WHO exploratory meeting on Leishmaniasis in the Balkan Countries. Dubrovnik, Croatia, 10–12 February 2010. <http://www.who.int/leishmaniasis/resources/BOSNIA.pdf>
173. Zink AR, Spigelman M, Schraut B, Greenblatt CL, Nerlich AG, Donoghue HD. Leishmaniasis in Ancient Egypt and Upper Nubia. *Emerg Infect Dis* 2006; 12(10): 1616–1617.
174. Mehabresh MI. Visceral leishmaniasis: new foci of infection in Libya. *J Trop Med Hyg* 1994; 97(5): 282–285.
175. Chubabria GA, Zenanshvili OP. Modern peculiarities of VL in Georgia. *Med Parazitol (Mosk)* 2002; 2: 27–30.
176. Ozensoy S, Özbel Y, Turgay N, Alkan MZ, Gul K, et al. Serodiagnosis and epidemiology of visceral leishmaniasis in Turkey. *Am J Trop Med Hyg* 1998; 59(3): 363–9.

177. Desjeux P. Information on the epidemiology and control of the leishmaniasis by country or territory. Geneva: WHO/LEISH 1991; 91: 30. http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/62132/1/WHO_LEISH_91.30.pdf
178. Chakarova B, Tsachev I, Filipov G, Filipova V, Chakarov S, et al. New cases of leishmaniasis viscerals in southeast Bulgaria. *Trakia Journal of Sciences* 2005; 3(4): 75–77.
179. Tcherveniakova T, Yancheva, N. Visceral leishmaniasis in Bulgaria. Exploratory meeting on Leishmaniasis on Balkan Countries. Dubrovnik, Croatia 2010. <http://www.who.int/leishmaniasis/resources/BULGARIA.pdf>
180. Marty P, Izri A, Ozon C, Haas P, Rosenthal E, Del Giudice P, Godenir J, Coulibaly E, Gari-Toussaint M, Delaunay P, Ferrua B, Haas H, Pratlong F, Le Fichoux Y. A century of leishmaniasis in Alpes-Maritimes, France. *Ann Trop Med Parasitol* 2007; 101(7): 563–574.
181. Papadopoulou C, Kostoula A, Dimitriou D, Panagiou A, Bobojianni C, Antoniadis G. Human and canine leishmaniasis in asymptomatic and symptomatic population in Northwestern Greece. *J Infect* 2005; 50(1): 53–60.
182. Velo E, Bino S, Kuli-Lito G, Pano K, Gradoni L, Maroli M, Velo E, Bino S, Kuli-Lito G, Pano K, Gradoni L, Maroli M. Recrudescence of visceral leishmaniasis in Albania: retrospective analysis of cases during 1997 to 2001 and results of an entomological survey carried out during 2001 in some districts. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2003; 97(3): 288–290.
183. Beatović V. Institute of Public Health. Ministry of Health. WHO exploratory meeting on Leishmaniasis in the Balkan Countries. Dubrovnik, Croatia, 10–12 February 2010. <http://www.who.int/leishmaniasis/resources/MONTENEGRO.pdf>
184. Lainson R. Leishmaniasis. In: Steele JH, ed. CRC handbook series in zoonoses. Section C: Parasitic zoonoses Volume I. Eds. Jacobs, L, Arambulo, P. Boca Raton, Florida: CRC Press Inc. 1982: 41–103.
185. Kuhls K, Alam MZ, Cupolillo E, Ferreira GE, Mauricio IL, Oddone R, Feliciangeli MD, Wirth T, Miles MA, Schönian G. Comparative microsatellite typing of new world leishmania infantum reveals low heterogeneity among populations and its recent old world origin. *PLoS Negl Trop Dis* 2011; 5(6): e1155. doi:10.1371/journal.pntd.0001155

186. Pratlong F, Rioux JA, Marty P, Faraut-Gambarelli F, Dereure J, Lanotte G, Dedet JP. Isoenzymatic analysis of 712 strains of *Leishmania infantum* in the south of France and relationship of enzymatic polymorphism to clinical and epidemiological features. *J Clin Microbiol* 2004; 42: 4077–4082.
187. Dakic ZD, Pelemis MR, Stevanovic GD, Poluga JL, Lavadinovic LS, Milosevic IS, Indjic NK, Ofori-Belic IV, Pavlovic MD. Epidemiology and diagnostics of visceral leishmaniasis in Serbia. *Clin Microbiol Infect* 2009; 15: 1173–1176.
188. Marjanović G, Miladinović Tasić N, Gabrielli S, Otašević S, Popović Dragonjić L, Kocić B, Arsić Arsenijević V, Tadić Lj, Cancrini G. First case of visceral leishmaniosis/HIV coinfection in Niš - Southeastern Serbia. *Arch Biol Sci* 2012; 64(4): 1271–1276.
189. Lukas D. University Hospital for Infectious Diseases –“Dr Fran Mihaljević” Zagreb. Leishmaniasis in the European Region, a WHO consultative intercountry meeting. Istanbul, Turkey 17–19 November 2009. <http://www.who.int/leishmaniasis/resources/CROATIA.pdf>
190. Sopova T. University Hospital for Infectious Diseases and Febrile Conditions, Medical Faculty, University "St. Cyril and Methodius", Skopje. WHO exploratory meeting on Leishmaniasis in the Balkan Countries. Dubrovnik, Croatia, 10–12 February 2010. http://www.who.int/leishmaniasis/resources/THE_FORMER_YUGOSLAV_REPUBLIC_OF_MACEDONIA.pdf
191. Gradoni L. Istituto Superiore di Sanità, Rome. Leishmaniasis in the European Region, a WHO consultative intercountry meeting. Istanbul, Turkey 17–19 November 2009. <http://www.who.int/leishmaniasis/resources/ITALY.pdf>
192. Serrano LS. National Center of Epidemiology, Instituto de Salud Carlos III, Ministerio de Ciencia e Innovación. Leishmaniasis in the European Region, a WHO consultative intercountry meeting. Istanbul, Turkey, 17–19 November 2009. <http://www.who.int/leishmaniasis/resources/SPAIN.pdf>
193. Nuwayri-Salti N, Baydoun E, El-Tawk R, Fakhoury R, Knio K. The epidemiology of leishmaniasis in Lebanon. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2000; 94: 164–166.
194. Hicks L, Kant P, Tay PH, Vincini V, Schuster H, et al. Visceral Leishmaniasis presenting with intestinal failure: a case report and literature review. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2009; 21(1): 117–122.
195. Mazeris A, Soteriadou K, Dedet JP, Haralambous C, Tsatsaris A, et al. Leishmaniasis and the Cyprus paradox. *Am J Trop Med Hyg* 2010; 82(3): 441–448.

196. Pavlikovska T. Central Sanitary and Epidemiological Station of the Ministry of Health. Kiev. Leishmaniasis in the European Region, a WHO consultative intercountry meeting. Istanbul, Turkey 17–19 November 2009. <http://www.who.int/leishmaniasis/resources/UKRAINE.pdf>
197. Iosava M. National Center for Disease Control and Public Health, Tbilisi. Leishmaniasis in the European Region, a WHO consultative intercountry meeting. Istanbul, Turkey, 17–19 November 2009. <http://www.who.int/leishmaniasis/resources/GEORGIA.pdf>
198. Bino S, Petrela R, Dikolli K, Myrseli T, Como N. Institute of Public Health, Tirana. Leishmaniasis in the European Region, a WHO consultative intercountry meeting. Istanbul, Turkey 17–19 November 2009. <http://www.who.int/leishmaniasis/resources/ALBANIA.pdf>
199. Nicolaidou K. Hellenic Pasteur Institute. Leishmaniasis in the European Region, a WHO consultative intercountry meeting. Istanbul, Turkey, 17–19 November 2009. <http://www.who.int/leishmaniasis/resources/GREECE.pdf>
200. Özbel Y. University Medical School, Department of Parasitology, Izmir. Leishmaniasis in the European Region, a WHO consultative intercountry meeting. Istanbul, Turkey, 17–19 November 2009. <http://www.who.int/leishmaniasis/resources/TURKEY.pdf>
201. Jaffe CL. Hebrew University-Hadassah. Jerusalem. Leishmaniasis in the European Region, a consultative intercountry meeting. Istanbul, Turkey 17–19 November 2009. <http://www.who.int/leishmaniasis/resources/ISRAEL.pdf>
202. Marovt M, Kokol R, Stanimirović A, Miljković J. Cutaneous leishmaniasis: A case report. *Acta Dermatovenerol Alp Panonica Adriat* 2010; 19(2): 41–43.
203. Aoun K, Jeddi F, Amri F, Ghrab J, Bouratbine A. Current epidemiological data on visceral leishmaniasis in Tunisia. *Med Mal Infect* 2009; 39(10): 775–779.
204. ECDC. Regional meeting on West Nile fever real time surveillance and exchange of good practices on vector-borne diseases. Belgrade, 2–3 December 2015.
205. Petrovic, Z. Epidemiology of kala-azar in Serbia. Institute for Medical Research, Belgrade; 1980. (Serbian)
206. Zavod za zaštitu zdravlja Srbije. Zarazne i parazitarne bolesti na teritoriji Republike Srbije 1980–1990. Beograd 2001.
207. Institut za zaštitu zdravlja Srbije. Zarazne i parazitarne bolesti na teritoriji Republike Srbije. Beograd 2001.

208. Mulić R, Custović A, Ropac D, Tripković I, Stojanović D, Klismanić Z. Occurrence of visceral and cutaneous leishmaniasis in Croatia. *Mil Med* 2009; 174(2): 206–211.
209. Brecelj M, Pikelj F, Gubensek F, Anderluh G. Polymerase chain reaction as a diagnostic tool for detecting *Leishmania*. *Infection* 2000; 28(2): 111–113.
210. Talmi-Frank D, Jaffe CL, Nasereddin A, Warburg A, King R, et al. *Leishmania tropica* in rock hyraxes (*Procavia capensis*) in a focus of human cutaneous leishmaniasis. *Am J Trop Med Hyg* 2010; 82(5): 814–818.
211. Postigo JA. Leishmaniasis in the World Health Organization Eastern Mediterranean Region. *Int J Antimicrob Agents* 2010; 36 (Suppl 1): S62–5.
212. Morsy TA. Visceral leishmaniasis with special reference to Egypt (review and comment). *J Egypt Soc Parasitol* 1997; 27(2):373-396.
213. WHO. Report of the consultative meeting on cutaneous leishmaniasis. 30 April–2 May 2007; Geneva, World Health Organization, Geneva. 2008; WHO/HTM/NTD/IDM/2008.7.
214. el-Buni AA, Jabeal I, Ben-Darif AT. Cutaneous leishmaniasis in the Libyan Arab Jamahiriya: a study of the Yafran area. *East Mediterr Health J* 2000; 6(5–6): 884–887.
215. Addadi K, Dedet JP. Epidemiology of leishmaniasis in Algeria. 6. Survey of clinical cases of infantile visceral leishmaniasis from 1965 to 1974. *Bull Soc Pathol Exot Filiales* 1976; 69(1): 68–75. (French)
216. Harrat Z, Addadi K, Belkaid M, Tabet-Derraz O. Visceral leishmaniasis in Algeria. Cases reported of visceral leishmaniasis (1985–1990). *Bull Soc Pathol Exot* 1992; 85(4): 296–301.
217. Harrat Z, Pratlong F, Belazzoug S, Dereure J, Deniau M, et al. *Leishmania infantum* and *L. major* in Algeria. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1996; 90(6): 625–629.
218. Benzerroug EH, Benhabylles N, Izri MA, Belahcene EK. Indoor and outdoor nebulization of DDT in the campaign against cutaneous zoonotic leishmaniasis in Algeria. *Ann Soc Belg Med Trop* 1992; 72(1): 5–12.
219. Dujardin JC, Campino L, Canavate C, Dedet JP, Gradoni L, Soteriadou K, et al. Spread of vector-borne diseases and neglect of Leishmaniasis, Europa. *Emerg Infect Dis* 2008; 14(7): 1013–1018.
220. Gkolfinopoulou K, Bitsolas N, Patrinos S, Veneti L, Marka A, Dougas G, et al. Epidemiology of human leishmaniasis in Greece, 1981–2011. *Euro Surveill* 2013; 18(29); 18(29): 20532.

221. Adel A, Boughoufalah A, Saegerman C, Deken RD, Bouchene Z, Soukehal A, et al. Epidemiology of visceral leishmaniasis in Algeria: an update. *PLoS One*. 2014; 9(6): e99207.
222. World Health Organization (WHO). Centralized information system for infectious diseases. Geneva: WHO; 2012.
223. Gramiccia M, Scalone A, Di Muccio T, Orsini S, Fiorentino E, Gradoni L. The burden of visceral leishmaniasis in Italy from 1982 to 2012: a retrospective analysis of the multi-annual epidemic that occurred from 1989 to 2009. *Euro Surveill* 2013; 18(29): 29–37.
224. Harizanov R, Rainova I, Tzvetkova N, Kaftandjiev I, Bikov I, Mikov O. Geographical distribution and epidemiological characteristics of visceral leishmaniasis in Bulgaria, 1988 to 2012. *Euro Surveill* 2013; 18(29): 7–12.
225. Stajković N. Profilaksa kala-azara. Zbornik radova jugoslovenskog simpozijuma o lajšaminozama. Podgorica 1997; 71–80.
226. Vujošević N. Od stalne bakteriološke stanice Cetinje i Higijenskog zavoda Cetinje do Instituta za javno zdravlje Podgorica: 1922–2012. Podgorica: Narodna knjiga; 2014.
227. Burton I. Vulnerability and adaptive response in the context of climate and climate change. *Climatic Change* 1997; 36: 185–196.
228. Amin MR, Tareq SM, Rahman SH, Uddin MR. Effects of temperature, rainfall and relative humidity on visceral leishmaniasis prevalence at two highly affected upazilas in Bangladesh. *Life Sci J* 2013; 10(4): 1440–1446.
229. Pousse H, Besbes A, Ben Said M, Ghenimi L, Kharrat H. Epidemiology of human visceral leishmaniasis in Tunisia. *J Trop Pediatr* 1995; 41: 191–192.
230. Arce A, Estirado A, Ordobas M, Sevilla S, García N, Moratilla L, et al. Re-emergence of leishmaniasis in Spain: community outbreak in Madrid, Spain, 2009 to 2012. *Euro Surveill* 2013; 18(30): 5–13.
231. Fenech FF. Leishmaniasis in Malta and the Mediterranean basin. *Ann Trop Med Parasitol* 1997; 91(7): 747–53.
232. Ok UZ, Balcioglu IC, Taylan Ozkan A, Ozensoy S, Ozbei Y. Leishmaniasis in Turkey. *Acta Trop* 2002; 84(1): 43–48.
233. Gkolfinopoulou K, Bitsolas N, Patrinos S, Veneti L, Marka A, Dougas G, et al. Epidemiology of human leishmaniasis in Greece, 1981–2011. *Euro Surveill* 2013; 18(29): 13–20.

234. Bart A, van Thiel PP, de Vries HJ, Hodiament CJ, Van Gool T. Imported leishmaniasis in the Netherlands from 2005 to 2012: epidemiology, diagnostic techniques and sequence-based species typing from 195 patients. *Euro Surveill* 2013; 18(30): 18(30): 20544. <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=20544>.
235. Wang JY, Cui G, Chen HT, Zhou XN, Gao CH, Yang YT. Current epidemiological profile and features of visceral leishmaniasis in People's Republic of China. *Parasit Vectors* 2012; 5: 31. doi: 10.1186/1756-3305-5-31.
236. Mujovic TJ. Klinika, dijagnostika i lecenje dece obolele od kala-azara u dječijoj klinici KBC-a Crne Gore (1984–1995.) Zbornik radova jugoslovenskog simpozijuma o lajšaminozama. Podgorica. 1997; 81–88.
237. Andric B, Terzic D, Dupanovic B, Andric A. Public health aspects of visceral leishmaniasis in Montenegro. *Open J Clin Diagn* 2013; 3: 195–201. doi: 10.4236/ojcd.2013.34035.
238. Bejaoui M, Sekrafi MM. National Programme for Leishmaniasis. Direction des Primary Health Care, Ministère de la Santé publique. WHO Consultative meeting on Cutaneous Leishmaniasis in EMRO countries. Geneva, 30 April to 2 May 2007. <http://www.who.int/leishmaniasis/resources/TUNISIA.pdf>
239. <http://www.hmz.gov.me/misc.php?text=27&sektor=1>
240. Burić M, Micev B, Mitrović L. Atlas klime Crne Gore. Podgorica: CANU; 2012.
241. Ministarstvo uređenja prostora i zaštite životne sredine. Prvi nacionalni izvještaj Crne Gore o klimatskim promjenama prema okvirnoj konvenciji Ujedinjenih Nacija o klimatskim promjenama. UNFCCC. Podgorica, maj 2010.
242. Pigott DM, Bhatt S, Golding N, Duda KA, Battle KE, Brady OJ, Messina JP, Balard Y, Bastien P, Pratlong F, Brownstein JS, Freifeld CC, Mekar SR, Gething PW, George DB, Myers MF, Reithinger R, Hay SI. Global distribution maps of the leishmaniasis. *Epidemiology and global health | Microbiology and infectious disease. eLife* 2014; 3: e02851.
243. Carvalho BM, Rangel EF, Ready PD, Vale MMEcological Niche Modelling Predicts Southward Expansion of *Lutzomyia* (*Nyssomyia*) *flaviscutellata* (Diptera: Psychodidae: Phlebotominae), Vector of *Leishmania* (*Leishmania*) *amazonensis* in South America, under Climate Change. *PLoS One* 2015; 10(11): e0143282.
244. Hlavacova J, Votypka J, Volf P. The effect of temperature on *Leishmania* (Kinetoplastida: Trypanosomatidae) development in sand flies. *J Med Entomol* 2013; 50: 955–958.

245. Kasap OE, Alten B. Laboratory estimation of degree-day developmental requirements of *Phlebotomus papatasi* (Diptera: Psychodidae). J Vector Ecol 2005; 30: 328–333.
246. Benkova I, Volf P. Effect of temperature on metabolism of *Phlebotomus papatasi* (Diptera: Psychodidae). J Med Entomol 2007; 44: 150–154.
247. Bhunia GS, Kumar V, Kumar AJ, Das P, Kesari S. The use of remote sensing in the identification of the eco-environmental factors associated with the risk of human visceral leishmaniasis (kala-azar) on the Gangetic plain, in north-eastern India. Ann Trop Med Parasitol 2010; 104: 35–53.
248. Chamailé L, Tran A, Meunier A, Bourdoiseau G, Ready P, Dedet JP. Environmental risk mapping of canine leishmaniasis in France. Parasit Vectors 2010; 3: 31.
249. Fischer D, Thomas SM, Beierkuhnlein C. Temperature-derived potential for the establishment of phlebotomine sandflies and visceral leishmaniasis in Germany. Geospat Health 2010; 5: 59–69.
250. Gálvez R, Descalzo MA, Guerrero I, Miró G, Molina R. Mapping the current distribution and predicted spread of the leishmaniosis sand fly vector in the Madrid region (Spain) based on environmental variables and expected climate change. Vector Borne Zoonotic Dis 2011; 11: 799–806.
251. Fernandez MS, Lestani EA, Cavia R, Salomon OD. Phlebotominae fauna in a recent deforested area with american tegumentary leishmaniasis transmission (Puerto Iguazu, Misiones, Argentina): seasonal distribution in domestic and peridomestic environments. Acta Tropica 2012; 122: 16–23.
252. Branco S, Alves-Pires C, Maia C, Cortes S, Cristovão JM, Gonçalves L, Campino L, Afonso MO. Entomological and ecological studies in a new potential zoonotic leishmaniasis focus in Torres Novas municipality, Central region, Portugal. Acta Trop 2013; 125: 339–348.
253. Turki K, Faraj, Iain R. Lake. The seasonality of cutaneous leishmaniasis in Asir Region, Saudi Arabia. IJES 2014; 3(3): 1–13.
254. Shirzadi MR, Mollalo A, Yaghoobi-Ershadi MR. Dynamic relations between incidence of zoonotic cutaneous leishmaniasis and climatic factors in Golestan Province, Iran. J Arthropod-Borne Dis 2015; 9(2): 148–160.
255. Roger A, Nacher M, Hanf M, Drogoul AS, Adenis A, Basurko C, Dufour J, Sainte-Marie D, Blanchet D, Simon S, Carme B, Couppié P. Climate and leishmaniasis in French Guiana. Am J Trop Med Hyg 2013; 89(3): 564–569.

256. Singh KV. Studies on the role of climatological factors in the distribution of Phlebotomine sandflies (Diptera: Psychodidae) in semi-arid areas of Rajasthan, India. *J Arid Environ* 1999; 42(1): 43–48.
257. Cardenas R, Sandoval CM, Rodriguez-Morales AJ, Franco- Paredes C. Impact of the climate variability in the occurrence of leishmaniasis in northeastern Colombia. *Am J Trop Med Hyg* 2006; 75: 273–277.
258. Ben-Ahmed K, Aoun K, Jeddi F, Ghrab J, El-Aroui MA, Bouratbine A. Visceral Leishmaniasis in Tunisia: Spatial Distribution and Association with Climatic Factors. *Am J Trop Med Hyg* 2009; 81(1): 40–45.
259. Dokhan MR, Kenawy MA, Doha SA, El-Hosary SS, Shaibi T, Annajar BB. Entomological studies of phlebotomine sand flies (Diptera: Psychodidae) in relation to cutaneous leishmaniasis transmission in Al Rabta, North West of Libya. *Acta Tropica* 2016; 154: 95–101. <http://dx.doi.org/10.1016/j.actatropica.2015.11.004>
260. Dawit, G, Girma, Z, Simenew, K. A review on biology, epidemiology and public health significance of leishmaniasis. *J Bacteriol Parasitol* 2013; 4: 166. <http://dx.doi.org/10.4172/2155-9597.1000166>.
261. Killick-Kendrick R. The biology and control of phlebotomine sand flies. *Clin Dermatol* 1999; 17: 279–289.
262. Feliciangeli MD. Natural breeding places of phlebotomine sandflies. *Med Vet Entomol* 2004; 18: 71–80. doi: 10.1111/j.0269-283X.2004.0487.x.
263. Elnaiem DEA. Ecology and control of the sand fly vectors of *Leishmania donovani* in East Africa, with special emphasis on *Phlebotomus orientalis*. *J Vector Ecol* 2011; 36: S23–S31.
264. Gonzalez C, Rebollar-Tellez EA, Ibanez-Bernal S, Becker-Fauser I, Martinez-Meyer E, Peterson AT, Sánchez- Cordero V. Current knowledge of *Leishmania* vectors in Mexico: how geographic distributions of species relate to transmission areas. *Am J Trop Med Hyg* 2011; 85: 839–846.
265. Gonzalez C, Wang O, Strutz SE, Gonzalez-Salazar C, Sanchez-Cordero V, Sarkar S. Climate change and risk of leishmaniasis in North America: predictions from ecological niche models of vector and reservoir species. *PLoS Negl Trop Dis* 2010; 4: e585.
266. Malaviya P, Picado A, Singh P, Hasker E, Singh RP, Boelaert M, Sundar S. Visceral leishmaniasis in Muzaffarpur district, Bihar, India from 1990 to 2008. *PLoS One* 2011; 6: e14751.

267. Ivović V, Depaquit J, Léger N, Urano A, Papadopoulos B. Sandflies (Diptera: Psychodidae) in the Bar area of Montenegro (Yugoslavia). 2. Presence of promastigotes in *Phlebotomus neglectus* and first record of *P. kandelakii*. *Ann Trop Med Parasitol* 2004; 98(4): 425-427.
268. Bosnic S, Gradoni L, Khoury C, Maroli M. A review of leishmaniasis in Dalmatia (Croatia) and results from recent surveys on phlebotomine sandflies in three southern counties. *Acta Trop* 2006; 99: 42-49.
269. Moreno J, Alvar J. Canine leishmaniasis: epidemiological risk and the experimental model. *Trends Parasitol* 2002; 18: 399-405.
270. Antoniou M, Gramiccia M, Molina R, Dvorak V, Volf P. The role of indigenous phlebotomine sandflies and mammals in the spreading of leishmaniasis agents in the Mediterranean region. *Euro Surveill* 2013; 18: 20540.
271. Impact of pet travel on animal and public health. *Vet Rec* 2008; 162(14): 429-430.
272. Maroli M, Rossi L, Baldelli R, Capelli G, Ferroglia E, Genchi C, Gramiccia M, Mortarino M, Pietrobelli M, Gradoni L. The northward spread of leishmaniasis in Italy: evidence from retrospective and ongoing studies on the canine reservoir and phlebotomine vectors. *Trop Med Int Health* 2008; 13: 256-264.
273. Dereure J, Vanwambeke SO, Male P, Martinez S, Pratlong F, Balard Y, Dedet JP. The potential effects of global warming on changes in canine leishmaniasis in a focus outside the classical area of the disease in southern France. *Vector Borne Zoonotic Dis* 2009; 9: 687-694.
274. Tivičnjak T, Martinković F, Marinculić A, Mrljak V, Kucer N, et al. A seroepidemiologic survey of canine visceral leishmaniosis among apparently healthy dogs in Croatia. *Vet Parasitol* 2005; 131(1-2): 35-43.
275. Beck A, Beck R, Kusak J, Gudan A, Martinkovic F, et al. A case of visceral leishmaniosis in a gray wolf (*Canis lupus*) from Croatia. *J Wildl Dis* 2008; 44(2): 451-456.
276. Deplazes P, Grimm F, Papaprodromou M, Cavaliero T, Gramiccia M, et al. Canine leishmaniosis in Cyprus due to *Leishmania infantum* MON 1. *Acta Trop* 1998; 71(2): 169-178.
277. Sideris V, Papadopoulou G, Dotsika E, Karagouni E. Asymptomatic canine leishmaniasis in Greater Athens area, Greece. *Eur J Epidemiol* 1999; 15(3): 271-276.
278. Antoniou M, Messaritakis I, Christodoulou V, Ascoksilaki I, Kanavakis N, et al. Increasing incidence of zoonotic visceral leishmaniasis on Crete, Greece. *Emerg Infect Dis* 2009; 15(6): 932-934.

279. Baneth G, Dank G, Keren-Kornblatt E, Sekeles E, Adini I, et al. Emergence of visceral leishmaniasis in central Israel. *Am J Trop Med Hyg* 1998; 59(5): 722–725.
280. Torres-Dantas F. The role of dogs as reservoirs of *Leishmania* parasites, with emphasis on *Leishmania* (*Leishmania infantum*) and *Leishmania* (*Viannia*) *braziliensis*. *Vet Parasitol* 2007; 149: 134–146.
281. Center for Food Security and Public Health, Department for Parasitology. Leishmaniasis (Cutaneous and Visceral). Iowa State University 2009. www.cfsph.iastate.edu/Factsheets/pdfs/leishmaniasis.pdf;
282. Martin-Sanches J, Pineda JA, Morillas-Marguez F, Garcia-Garcia JA, Acedo C, Macias J. Detection of *Leishmania infantum* kinetoplast DNA in peripheral blood from asymptomatic individuals at risk for parenterally transmitted infections: relationship between polymerase chain reaction results and other *Leishmania* infection markers. *Am J Trop Med Hyg* 2004; 70(5): 545–548.
283. Sanchez-Robert E, Atlet L, Sanchez A, Francino O. Polymorphism of *Slc11a1* (*Nramp1*) gene and canine leishmaniasis in a case-control study. *J Hered* 2005; 96(7): 755–758.
284. Andrić B, Laušević D, Lako B, Ratković M. Spekatar transmisivnih zoonoza dijagnostikovanih u Crnoj Gori. *Medicinski zapisi* 2010; 59(1): 47–57.

Биографија аутора

Сања Лакићевић Меденица рођена је 12. 10. 1971. године у Колашину, општина Колашин, Република Црна Гора. Основну школу је завршила у Колашину, а Гимназију „Слободан Шкеровић—у Подгорици. Дипломирала је на Медицинском факултету Универзитета у Београду, децембра 1997. године просечном оценом 8.09 (осам нула девет).

Марта 1998. године заснива радни однос у Дому здравља Подгорица у Служби кућног лечења. Од августа 2001. године ради у Институту за јавно здравље Црне Горе у Центру за контролу и превенцију болести. Специјализацију из епидемиологије је завршила фебруара 2007. године на Медицинском факултету у Београду са одличним успехом. Од јула 2011. године обављала је послове Шефа Одсека за цревне и паразитарне болести са саветовалиштем за клицоноше, а од марта 2012. године до септембра 2013. године обављала је послове Начелника Одељења за епидемиологију заразних болести. Од септембра 2013. године до фебруара 2015. године обављала је послове Директора Центра за контролу и превенцију болести Института за јавно здравље Црне Горе. Тренутно обавља послове Начелника Одељења за ДДД и превентивно медицинску заштиту у ванредним условима.

Магистарски рад на тему: „Еколошко-епидемиолошке карактеристике лајшманијазе у Црној Гори и њен значај за народно здравље од 1990–2008. године—је одбранила 01. 10. 2012. године. Ментор магистарског рада јој је био проф. др Новица Вујошевић, специјалиста епидемиолог.

У току свог досадашњег рада више пута је учествовала на стручним скуповима, семинарима, конгресима у земљи и иностранству у оквиру своје струке, као предавач или слушалац. Школске 2001/2002. године је била шест месеци на стручном усавршавању у Риму на Институту Хигијене „G. Sanarelli—Универзитета „La Sapienza—Аутор и коаутор је бројних стручних и научних радова.

ИЗЈАВА О АУТОРСТВУ

Изјављујем да је докторска дисертација, под насловом

ЕПИДЕМИОЛОШКО-ЕКОЛОШКЕ КАРАКТЕРИСТИКЕ ЛАЈШМАНИОЗЕ У ЦРНОЈ ГОРИ

која је одбрањена на Медицинском факултету Универзитета у Нишу:

- резултат сопственог истраживачког рада;
- да ову дисертацију, ни у целини, нити у деловима, нисам пријављивао/ла на другим факултетима, нити универзитетима;
- да нисам повредио/ла ауторска права, нити злоупотребио/ла интелектуалну својину других лица.

Дозвољавам да се објаве моји лични подаци, који су у вези са ауторством и добијањем академског звања доктора наука, као што су име и презиме, година и место рођења и датум одбране рада, и то у каталогу Библиотеке, Дигиталном репозиторијуму Универзитета у Нишу, као и у публикацијама Универзитета у Нишу.

У Нишу, 06.05.2016. године

Потпис аутора дисертације:

Sanja Medenica

Др Сања П. Меденица

**ИЗЈАВА О ИСТОВЕТНОСТИ ШТАМПАНОГ И ЕЛЕКТРОНСКОГ ОБЛИКА
ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ**

Наслов дисертације: **ЕПИДЕМИОЛОШКО-ЕКОЛОШКЕ КАРАКТЕРИСТИКЕ
ЛАЈШМАНИОЗЕ У ЦРНОЈ ГОРИ**

Изјављујем да је електронски облик моје докторске дисертације, коју сам предао/ла за уношење у Дигитални репозиторијум Универзитета у Нишу, истоветан штампаном облику.

У Нишу, 06.05.2016. године

Потпис аутора дисертације:

Sanja Medenica

Др Сања П. Мединица

ИЗЈАВА О КОРИШЋЕЊУ

Овлашћујем Универзитетску библиотеку „Никола Тесла“ да у Дигитални репозиторијум Универзитета у Нишу унесе моју докторску дисертацију, под насловом:

ЕПИДЕМИОЛОШКО-ЕКОЛОШКЕ КАРАКТЕРИСТИКЕ ЛАЈШМАНИОЗЕ У ЦРНОЈ ГОРИ

Дисертацију са свим прилозима предао/ла сам у електронском облику, погодном за трајно архивирање.

Моју докторску дисертацију, унету у Дигитални репозиторијум Универзитета у Нишу, могу користити сви који поштују одредбе садржане у одабраном типу лиценце Креативне заједнице (Creative Commons), за коју сам се одлучио/ла.

1. Ауторство (CC BY)

2. Ауторство – некомерцијално (CC BY-NC)

3. Ауторство – некомерцијално – без прераде (CC BY-NC-ND)

4. Ауторство – некомерцијално – делити под истим условима (CC BY-NC-SA)

5. Ауторство – без прераде (CC BY-ND)

6. Ауторство – делити под истим условима (CC BY-SA)

У Нишу, 06.05.2016. године

Потпис аутора дисертације:

Sanja Medenica

Др Сања П. Меденица