

Journal of the Hellenic Veterinary Medical Society

Vol 55, No 3 (2004)



Visceral Leishmaniosis and Canine Leishmaniosis in Greece and other mediterranean countries

S. CHARALABIDIS (Σ. Θ. ΧΑΡΑΛΑΜΠΙΔΗΣ), A. DIAKOU (Α. Ν. ΔΙΑΚΟΥ)

doi: [10.12681/jhvms.15100](https://doi.org/10.12681/jhvms.15100)

To cite this article:

CHARALABIDIS (Σ. Θ. ΧΑΡΑΛΑΜΠΙΔΗΣ) S., & DIAKOU (Α. Ν. ΔΙΑΚΟΥ) A. (2017). Visceral Leishmaniosis and Canine Leishmaniosis in Greece and other mediterranean countries. *Journal of the Hellenic Veterinary Medical Society*, 55(3), 247-261. <https://doi.org/10.12681/jhvms.15100>

Σπλαχνική λείσμανίωση και λείσμανίωση του σκύλου στην Ελλάδα και τις άλλες μεσογειακές χώρες

Σ. Θ. Χαραλαμπίδης, Α. Ν. Διάκου

ΠΕΡΙΛΗΨΗ. Η λείσμανίωση του σκύλου (*Leishmania infantum*) στις μεσογειακές χώρες κειμήνεται από 0.2% έως 67% των ζώων και ετησίως αναφέρονται 1.4-300 κρούσματα σπλαχνικής λείσμανίωσης στον άνθρωπο (*L. infantum*)/χώρα. Στην Ελλάδα, η παρασίτωση απαντάται στο σκύλο (0.7-48.7%), τη γάτα (3.9%), τον κρικτιό (1.2%) και τον άνθρωπο (3.9-9.2%, κατά μ.ό. 25 κρούσματα ετησίως). Στη χώρα μας η μόλυνση του ανθρώπου φαίνεται να μη σχετίζεται με τη μόλυνση του σκύλου, επειδή δεν απαντώνται οι γνωστοί μεταδότες του παρασίτου (*Phlebotomus ariasi* και *P. perniciosus*), που απομυζούν αίμα από άνθρωπο και σκύλο. Μεταδότης του παρασίτου στον άνθρωπο στην Ελλάδα θεωρείται ο *P. neglectus* (*L. infantum* βρέθηκαν στο 0.12% των εντόμων), παρά το γεγονός ότι επιτίθεται σπανίως στον άνθρωπο και ως πιθανοί μεταδότες είναι δυνατόν να θεωρηθούν οι *P. sergenti*, *P. balcanicus* και *P. simici* (παρά το γεγονός ότι δεν βρέθηκε *L. infantum* στα είδη αυτά σκνιπών). Ως πιθανοί μεταδότες του παρασίτου στο σκύλο είναι δυνατόν να θεωρηθούν οι *P. perfliewi* και *P. tobbi* (παρά το γεγονός ότι δεν βρέθηκε *L. infantum* στα είδη αυτά των σκνιπών). Τα είδη των σκνιπών στην Ελλάδα και ο ξενιστής από τον οποίο οι σκνίπες αυτές απομυζούν αίμα είναι ο *P. neglectus* (βοοειδή, ίππος, χοίρος, επίμυς, σπανίως άνθρωπος), ο *P. perfliewi* (σκύλος, αλεπού, βοοειδή, πρόβατο, ίππος, χοίρος, λαγός, κόνικλος, τρωκτικά), ο *P. tobbi* (πρόβατο, σκύλος, κόνικλος), ο *P. balcanicus* (νυχτερίδα, άνθρωπος), ο *P. simici* (κόνικλος, νυχτερίδα, άνθρωπος), ο *P. papatasi* (άνθρωπος), ο *P. sergenti* (άνθρωπος, κόνικλος, νυχτερίδα), ο *P. similis* (νυχτερίδα, σπανίως άνθρωπος), ο *P. alexandri* (άνθρωπος, τρωκτικά), ο *P. mascittii* (σκύλος, αλεπού, άνθρωπος), η *Sergentomyia minuta* (σαύρες, πιθανόν πτηνά) και η *S. dentata* (σαύρες, πιθανόν πτηνά). Στη λείσμανίωση του σκύλου και τη σπλαχνική λείσμανίωση του ανθρώπου παρατηρείται ενεργοποίηση των Th2 λεμφοκυττάρων (η ενεργοποίηση των Th1 συνοδεύεται από αυτοφαγία στο 10-20% των μολυσμένων σκύλων), καταστροφή των μονοκύτταρων/μακροφάγων και χρόνια, υψηλή συγκέντρωση ανοσοσυμπλεγμάτων στην κυκλοφορία του αίματος. Η κλινική εικόνα του νοσήματος χαρακτηρίζεται από αλλοιώσεις και λειτουργικές διαταραχές σε σπλήνα, μυελό των οστών, νεφρούς, ήπαρ, λεμφογάγγλια, κερατοειδή, αρθρώσεις κ.α., λόγω της προσκόλλησης των ανοσοσυμπλεγμάτων σε βασικές μεμβράνες, υμένες, ενδοθήλιο, ερυθροκύτταρα κ.α., της

Visceral Leishmaniosis and Canine Leishmaniosis in Greece and other mediterranean countries

Haralabidis S., Diakou A.

ABSTRACT. The prevalence of canine leishmaniosis in mediterranean countries varies from 0.2% to 67% and annually, 1.4-300 cases of human infection are reported in each country. In Greece, 0.7-48.7% of dogs, 3.9% of cats, 1.2% of rodents (*Citellus citellus*) and 3.9-9.2% of inhabitants are seropositive, whereas 25 cases (mean annual rate) of visceral leishmaniosis are reported each year. As vector of the visceral leishmaniosis in Greece is considered the sand fly *P. neglectus* (0.12% infected by *L. infantum*) and additionally, as possible vectors the species *P. sergenti*, *P. balcanicus* and *P. simici*. No proven vector for the transmission of canine leishmaniosis has been found in Greece. As possible vectors are suspected *P. perfliewi* and *P. tobbi*. No direct relation has been found between the incidence of canine leishmaniosis and the cases of the human infection in Greece. The sand flies and its preferable hosts in Greece are: *P. neglectus* (cattle, horse, swine, rat, rarely human and never the dog), *P. perfliewi* (dog, fox, cattle, sheep, horse, swine, hare, rabbit, rodents), *P. tobbi* (sheep, dog, rabbit), *P. balcanicus* (bat, human), *P. simici* (rabbit, bat, human), *P. papatasi* (human), *P. sergenti* (human, rabbit, bat), *P. similis* (bat, rarely the human), *P. alexandri* (human, rodents), *P. mascittii* (dog, fox, human), *Sergentomyia minuta* (lizard, probably the fowls) and *S. dentata* (lizard, probably the fowls). The outcome of the disease is determined by a Th2 pattern (while Th1 pattern results an effective cellular response and the self limitation of the disease) and the rupture of monocytes/ macrophages (multiplication of parasite), which is resulting in the lesions and the disfunction of spleen, bone marrow, liver, skin, lymphnodes, intestine, eye, membrans e.t.c., through the chronically high concentrations of immunocomplexes and the activation of complement (classic way) e.t.c. Mostly, diagnosis is established by the detection of the parasite and the detection of anti-leishmanial antibodies. The commonly used drugs to treat canine leishmaniosis are leishmanicids (meglumine antimoniate, aminosidine sulphate), leishmanostatics (allopurinol, ketoconazole), immunostimulants e.t.c. Repellents and insecticides (collars, shampoos, sprays) should be used to protect the dogs from May to November, while the infected dogs should be early diagnosed and treated.

Key words: leishmaniosis, dog, human, vectors, Greece.

Εργαστήριο Παρασιτολογίας και Παρασιτικών Νοσημάτων,
Τμήμα Κτηνιατρικής, Α.Π.Θ., 541 24 Θεσσαλονίκη
(τηλ. 2310 999933, fax 2310 999947, e-mail: harala@vet.auth.gr).

Ημερομηνία υποβολής: 29.05.2003
Ημερομηνία εγκρίσεως: 21.09.2004

Laboratory of Parasitology and Parasitic Diseases, Vet.Med.Faculty,
Aristotle University of Thessaloniki, 541 24 Thessaloniki, Greece
(tel. 2310 999933, fax 2310 999947, e-mail: harala@vet.auth.gr).

Submission date: 29.05.2003
Approval date: 21.09.2004

ενεργοποίησης του συμπληρώματος («κλασική οδός») και της φλεγμονής των ιστών κ.ά. Η διάγνωση του νοσήματος στηρίζεται στην κλινική εικόνα, τις ορολογικές δοκιμασίες, την ανεύρεση του παρασίτου ή γενετικού υλικού στους ιστούς κ.ά. Η φαρμακευτική αγωγή είναι αποτελεσματική στο 40-90% των ζώων και στο 80-90% των μολυσμένων ατόμων και γίνεται με τη χορήγηση λείσμανιοκτόνων (αντιμονιούχα κ.ά.), λείσμανιοστατικών (allorunipol κ.ά.), ανοσοενισχυτικών κ.ά. Η μόλυνση των ξενιστών προλαμβάνεται με τη χρησιμοποίηση εντομοαπωθητικών (Μάιος-Νοέμβριος), την έγκαιρη διάγνωση και τη θεραπεία των μολυσμένων ξενιστών κ.ά.

Λέξεις ευρετηρίασης: λείσμανίωση, σκύλος, άνθρωπος, μεταδότες, Ελλάδα

Η λείσμανίωση είναι πρωτοζωικό νόσημα των ζώων και του ανθρώπου (ξενιστές) και μεταδίδεται με το τσίμπημα μολυσμένων σκνιπών (μεταδότες). Το 90% των κρουσμάτων της σπλαχνικής λείσμανίωσης στον άνθρωπο απαντάται στις Ινδίες, το Σουδάν και τη Βραζιλία (Davidson 1999, WHO 2000), ενώ στη νοτιοδυτική Ευρώπη το 25-70% των κρουσμάτων του νοσήματος αφορά ασθενείς και φορείς HIV (Alvar 1999).

Ο παθογόνος παράγοντας του νοσήματος ποικίλλει ανάλογα με τη γεωγραφική περιοχή. Στις μεσογειακές χώρες, καθώς και στο Ιράκ, το Ιράν, τη Ρωσία, την Κίνα, τη Σενεγάλη, το Σουδάν και τις χώρες της λατινικής Αμερικής απαντάται η *Leishmania infantum* (συν. *Leishmania chagasi*) στον άνθρωπο, το σκύλο, το λύκο, την αλεπού, το τσακάλι, τη γάτα, τα τρωκτικά κ.ά. και μεταδίδεται από μολυσμένες σκνίπες *Phlebotomus* spp. (στη λατινική Αμερική από σκνίπες *Lutzomyia* spp.). Στις Ινδίες απαντάται η *Leishmania donovani* στον άνθρωπο (πυρετός dum-dum, kala-azar) και μεταδίδεται από τις σκνίπες *Phlebotomus* spp. Στην Κένυα, την Αιθιοπία, τη Σομαλία και την Ουγκάντα απαντάται, επίσης, η *L. donovani* σε παιδιά, εφήβους και πιθανόν σε τρωκτικά και μεταδίδεται από τις σκνίπες *Phlebotomus* spp. (Fayet 1999, WHO 2000).

Στην Ελλάδα απαντάται η *L. infantum* (Frank 1991), στην οποία διαπιστώθηκε γενετικός πολυμορφισμός (Διάκου 2000, Diakou and Dovas 2001).

1. Το παράσιτο

Το παράσιτο εμφανίζεται με την αμαστιγωτή μορφή (2-5 X 1.5-2.5 μm) στα κύτταρα του ξενιστή (αποθήκη/φορέας παρασίτου) και με την προμαστιγωτή μορφή (12-25 X 1.5-3.5 μm) στο μεσέντερο της θηλυκής σκνίπας/μεταδότη του παρασίτου (Boch and Supperer 1992, WHO 2000).

Η θηλυκή σκνίπα προσλαμβάνει το παράσιτο μαζί με τα μονοκύτταρα/μακροφάγα κατά την απομύζηση αίματος από μολυσμένο άνθρωπο ή ζώο. Στο πρόσθιο τμήμα του μεσεντέρου της σκνίπας, το παράσιτο εξελίσσεται σε προμαστιγωτή μορφή σε διάστημα 8-10 ημερών, τρέφεται με το περιεχόμενο του μεσεντέρου της σκνίπας και πολλαπλασιάζεται. Κατά τις 2-3 τελευταίες ημέρες της εξέλιξής

του, το παράσιτο περιβάλλεται από λιποφωσφογλυκάνες και γλυκοπρωτεΐνες, που παράγονται από τα επιθηλιακά κύτταρα του μεσεντέρου της σκνίπας (Sacks και συν. 1990, Santos-Gomes και συν. 2000, Killick-Kendrick 2002). Περίπου ½ ώρα μετά τον ενοφθαλμισμό της στο δέρμα του ξενιστή, η προμαστιγωτή μορφή του παρασίτου εξελίσσεται σε αμαστιγωτή μορφή, προσλαμβάνεται από τα φαγοκύτταρα και μετά 24 ώρες εισέρχεται στην κυκλοφορία του αίματος, όπου πολλαπλασιάζεται (Naucke 1998, WHO 2000, Santos-Gomes και συν. 2000).

2. Ο μεταδότης

Μεταδότης του παρασίτου είναι οι σκνίπες *Phlebotomus* spp. (1-5 mm), που επιτίθενται στο θύμα τους, όταν αυτό είναι ακίνητο ή κοιμάται και απομυζούν αίμα γύρω από τα μάτια, τα βλεννογονοδερματικά όρια του ακρορρινίου, μεταξύ των βλεφαρίδων, την περιφέρεια των πτερυγίων των ώτων των ζώων ή από τα ακάλυπτα μέρη του σώματος στον άνθρωπο. Το νήγμα είναι επώδυνο και συνοδεύεται από ερυθρή, κνησμό κ.ά. (Manson and Bell 1987, Boch and Supperer 1992, Killick-Kendrick and Killick-Kendrick 1999, Χαραλαμπίδης 2003).

Οι σκνίπες συζεύγνυνται τις πρώτες 24-48 ώρες της ζωής τους και μετά 3-8 ημέρες γεννούν αυγά (300-400 μm) κατά ομάδες (40-70 αυγά/ομάδα), σε σκοτεινά, υγρά μέρη, σε σωρούς χόρτων, σε φωλιές ζώων, σε πέτρινους τοίχους, σε ρωγμές του εδάφους κ.α. Σε 3-13 ημέρες, εκκολάπτεται από το αυγό η προνύμφη α' σταδίου, που τρέφεται με αποσυντεθειμένες φυτικές ύλες, με κόπρανα σαύρας, νυχτερίδας κ.ά. και εξελίσσεται σε β', γ', δ' σταδίου προνύμφη και νύμφη σε διάστημα 20-28 ημερών. Το ενήλικο έντομο εμφανίζεται μετά 6-30 ημέρες και στη χώρα μας επιβιώνει 14-25 ημέρες (έως 45 ημέρες ο *Phlebotomus perfiliewi*). Ο βιολογικός κύκλος των σκνιπών ολοκληρώνεται σε 28-82 ημέρες (5-7 ημέρες/προνυμφικό στάδιο και σε 6-30 ημέρες το νυμφικό στάδιο). Ορισμένες προνύμφες και νύμφες διαχειμάζουν (αντέχουν έως -3°C) και συνεχίζουν την εξέλιξή τους τον επόμενο Μάιο. Στην περίπτωση αυτή, ο βιολογικός κύκλος του εντόμου ολοκληρώνεται σε 6-12 μήνες. Ο πολλαπλασιασμός του εντόμου εξαρτάται από το είδος της σκνίπας, τις συνθήκες του περιβάλλοντος (υγρασία, θερμοκρασία, υψόμετρο κ.ά.), την παρουσία ξενιστών κ.ά. Έτσι, π.χ. σε περιοχές της Χαλκιδικής με υψόμετρο 50-429 μέτρα, ο *P. perfiliewi* αναπτύσσει ετησίως 2 γενεές (Ιούνιο και Σεπτέμβριο) και ο *Phlebotomus neglectus* 1 γενεά (από Αύγουστο έως και Σεπτέμβριο ή και Οκτώβριο μέσα σε σπηλιές), ενώ ο *P. neglectus* στο Ν.Δράμας σε υψόμετρο 405 μέτρων αναπτύσσει 2 γενεές (Ιούνιο και Αύγουστο). Σε υψόμετρο 150-600 μέτρων και θερμοκρασία περιβάλλοντος υψηλότερη των 20°C, οι *P. perfiliewi* και *P. neglectus* επιβιώνουν και το Νοέμβριο. Ο *P. neglectus* είναι το μόνο είδος που επιβιώνει στη χώρα μας σε υψόμετρο μεγαλύτερο των 1.000 μέτρων, ακόμη και στους 13°C (Leger και συν. 1977, Naucke 1998). Οι σκνίπες είναι νυχτόβια έντομα. Την ημέρα κρύβονται σε στάβλους, πηγάδια, ρωγμές τοίχων,

Πίνακας 1. Γεωγραφική εξάπλωση των σκνιπών στις μεσογειακές χώρες

Είδος σκνίπας	Χώρα*
1. <i>Phlebotomus (Larroussius) ariasi</i> Tonnoir 1921	ES, FR, IT, DZ, MT, TN
2. <i>Phlebotomus (Larroussius) perniciosus</i> Newstead 1911	ES, FR, IT, FYR, TR, SY, CY, MT, LY, TN, DZ, MA
3. <i>Phlebotomus (Larroussius) langeroni</i> Nitzulescu 1930	ES, DZ, MA, TN, EG
4. <i>Phlebotomus (Larroussius) longicuspis</i> Nitzulescu 1930	ES, DZ, MA, TN, LY
5. <i>Phlebotomus (Larroussius) neglectus</i> Tonnoir 1921	IT, FY, AL, GR, BG, TR, SY, IL
6. <i>Phlebotomus (Adlerius) balcanicus</i> Theodor 1958	GR, TR
7. <i>Phlebotomus (Adlerius) simici</i> Nitzulescu & Nitzulescu 1931	GR, FY, TR
8. <i>Phlebotomus (Paraphlebotomus) sergenti</i> Parrot 1917	ES, FR, IT, MT, FY, GR, TR, SY, LB, IL, CY, EG, LB, TN, DZ, MA
9. <i>Phlebotomus (Larroussius) perfiliewi</i> Parrot 1930	IT, GR, FY, TR, CY, TN, DZ, MA
10. <i>Phlebotomus (Larroussius) tobbi</i> Adler et al. 1930	GR, FY, TR, SY, LB, IL
11. <i>Phlebotomus (Paraphlebotomus) similis</i> Perfiliew 1963	GR, FY, TR, BG
12. <i>Phlebotomus (Phlebotomus) papatasi</i> Scopoli 1786	ES, FR, IT, GR, FY, IL, EG, LB, TN, DZ, MA
13. <i>Phlebotomus (Transphlebotomus) mascittii</i> Grassi 1908	ES, FR, IT, GR, TR, CY, DZ
14. <i>Phlebotomus (Paraphlebotomus) alexandri</i> Sinton 1928	ES, GR, TR, TN
15. <i>Phlebotomus (Paraphlebotomus) chabaudi</i> Croset et al. 1970	IL, LB, TN, DZ, MA
16. <i>Phlebotomus (Anaphlebotomus) fortunatarum</i> Uboda Ontiveros et al 1982	ES (Κανάρια νησιά)
17. <i>Phlebotomus (Paraphlebotomus) jacusieli</i> Theodor 1947	CY, TR, IL
18. <i>Phlebotomus (Transphlebotomus) economidesi</i> Leger et al 2000	CY
19. <i>Sergentomyia (Sergentomyia) dentata</i> Sinton 1933	GR, TR
20. <i>Sergentomyia (Sergentomyia) minuta</i> Rondani 1843	ES, FR, IT, MT, GR, FY
21. <i>Sergentomyia (Sergentomyia) fallax</i> Parrot 1921	ES (Κανάρια νησιά)

*ES-Ισπανία, FR-Γαλλία, IT-Ιταλία, MT-Μάλτα, AL-Αλβανία, FY-FYROM (Former Yugoslavian Republic of Macedonia), GR-Ελλάδα, BG-Βουλγαρία, TR-Τουρκία, SY-Συρία, LB-Λίβανος, IL-Ισραήλ, CY-Κύπρος, EG-Αίγυπτος, LY-Λιβύη, TN-Τυνησία, DZ-Αλγερία, MA-Μαρόκο.

κοιλώματα δένδρων, σωρούς σκουπιδιών, θάμνους με πυκνό φύλλωμα, δένδρα με κολλώδες έκκριμα (αμυγδαλιές, ροδακινιές κ.ά.) κ.α. Δραστηριοποιούνται μετά τη δύση του ήλιου ή κατά τις συννεφιασμένες ημέρες, πετούν σε μικρές αποστάσεις και σε χαμηλό ύψος με ταχύτητα έως 1 m/δευτερόλεπτο (με ρεύματα αέρα φθάνουν σε ύψος 20-25 μέτρων ή απομακρύνονται πολλά χιλιόμετρα). Οι σκνίπες αναρριχώνται σε κορμούς δένδρων, σε τοίχους κ.ά. και διακρίνονται σε ηλεκτρικό φως, καθώς και το κίτρινο, το πορτοκαλί και το κόκκινο χρώμα σε απόσταση έως και 2 μέτρα. Οι αρσενικές σκνίπες τρέφονται με εκκρίματα αφίδων, μέλι, χυμό από ώριμα ροδάκινα, βερίκοκα κ.ά. και οι θηλυκές απομυζούν επιπλέον αίμα κάθε 3-5 ημέρες (είναι απαραίτητο για την ωρίμανση των αυγών). Οι μολυσμένες σκνίπες προσλαμβάνουν έως 200 *L.infantum*/απομύζηση αίματος και γεννούν μικρό αριθμό αυγών (El Sawaf και συν. 1994, Naucke 1998). Ανάλογα με τη γεωγραφική περιοχή, το είδος σκνίπας κ.ά., οι σκνίπες έλκονται ή απωθούνται από τις φωτεινές πηγές, εισέρχονται ή όχι σε κλειστούς χώρους, επιλέγουν συγκεκριμένους ξενιστές κ.ά. (Πίνακας 3, Naucke 1998).

Στις μεσογειακές χώρες απαντώνται 21 είδη σκνιπών (Πίνακας 1) και η εξάπλωσή τους ποικίλλει σημαντικά από χώρα σε χώρα (Naucke 1998, WHO 2000). Από αυτά, στην Ελλάδα απαντώνται 12 είδη (Πίνακας 2 και 3), για τα οποία έχει διαπιστωθεί ότι:

1) Ο *Phlebotomus (Larroussius) neglectus* (πρώην

Phlebotomus major) απαντάται σε Ελλάδα, Ιταλία, Αλβανία, πρώην Γιουγκοσλαβία, Βουλγαρία, Ρουμανία, Τουρκία, Συρία, Ισραήλ κ.α. (Leger και συν. 1977, Pesson και συν. 1984, Lane και συν. 1984, Biocca and Constantini 1986, Schmale και συν. 1993, Pesson και συν. 1994, Papadopoulos and Tselentis 1994, Papadopoulos και συν. 1994, Naucke 1998, Karanis και συν. 2000). Επιτίθεται στον άνθρωπο και τα ζώα (βοοειδή, ίππος, χοίρος, επίμυς), με εξαίρεση το σκύλο (Kostic 1951, Miscovic and Milutinovic 1986, Naucke 1998). Υπό πειραματικές συνθήκες επιτίθεται στον κόνικλο, όχι όμως στον άνθρωπο (Naucke 1998). Είναι μεταδότης της *L.infantum* στην Ελλάδα και η προμαστιγώτη μορφή του παρασίτου βρέθηκε στο 0.12% από 2.470 σκνίπες στην Κέρκυρα (Leger και συν. 1988) και σε 2 σκνίπες στις Σέρρες (Χαραλαμπίδης 1997).

2) Ο *Phlebotomus (Larroussius) perfiliewi* (πρώην *Phlebotomus macedonicus*) απαντάται σε Ελλάδα, Ιταλία, Ουγγαρία, πρώην Γιουγκοσλαβία, Ρουμανία, Τουρκία, Κύπρο (υποείδος *P.perfiliewi galilaeus*), Αλγερία, Μαρόκο, Τυνησία κ.α. (Leger και συν. 1977, Pesson και συν. 1984, Lane και συν. 1984, Biocca and Constantini 1986, Naucke 1998, Schmale και συν. 1993, Karanis και συν. 2000). Επιτίθεται σε ζώα (σκύλος, αλεπού, ίππος, βοοειδή, χοίρος, πρόβατο, κόνικλος, λαγός, επίμυς). Στη FYROM (Former Yugoslavian Republic of Macedonia) αναφέρθηκε ότι σπανίως επιτίθεται και στον άνθρωπο. Υπό πειραματικές συνθήκες επιτίθεται στον κόνικλο (έως

Πίνακας 2. Είδη και συχνότητα των σκνιπών στην Ελλάδα

Συχνότητα (%) κατά γεωγραφική περιοχή (*)								
Είδος σκνίπας	ΘΡΑΚΗ	ΜΑΚΕΔΟΝΙΑ	ΘΕΣΣΑΛΙΑ	ΗΠΕΙΡΟΣ	ΣΤ.ΕΛΛΑΔΑ	ΠΕΛΟΠ/ΣΟΣ	ΙΟΝΙΟ	ΑΙΓΑΙΟ
<i>P. neglectus</i>	6.7 ^[1α]	6.6-80.2 ^[1β] 8.3 ^[2α] 0.6-1.9 ^[3α] 41.1 ^[3β] 95.4 ^[1γ]	23.1 ^[2β]	+(**)	34.1 ^[6] 19.9 ^[2γ] 27.3 ^[7]	+(**)	6.7 ^[4α] -17.2 ^[5] 0.5 ^[4γ] 2.3 ^[4β] 1.7 ^[4]	4.1 ^[4ε] -19.2 ^[4δ]
<i>P. perfiliewi</i>	79.0 ^[1α]	1.1-52.7 ^[1β] 33.3 ^[2α] 67.7-69.9 ^[3α] 2.3 ^[3β] 3.0 ^[3γ]	28.1 ^[2β]	+(**)	16.5 ^[2γ]	+(**)	4.8 ^[4α] 4.9 ^[5] 0.4 ^[4β] 0.2 ^[4γ] 41.8 ^[8]	0 ^[4δ] 0.05 ^[4ε]
<i>P. tobbi</i>	12.2 ^[1α]	13.8-18.9 ^[1β] 1.6 ^[3γ] 2.8-18.3 ^[3α] 7.3 ^[3β]	0.9 ^[2β]	+(**)	6.2 ^[6] 1.1 ^[2γ] 12.2 ^[7]	+(**)	3.6 ^[4α] -8.1 ^[5] 1.0 ^[4β] 1.0 ^[4γ] 43.6 ^[8]	2.2 ^[4δ] 0.7 ^[4ε] 94.1 ^[9]
<i>P. balcanicus</i>			0.3 ^[2β]		0.07 ^[2γ]			
<i>P. simici</i>	0.2 ^[1α]	1.9-15.7 ^[1β] 8.2-26.3 ^[3α] 2.5 ^[3β]	3.4 ^[2β]		1.7 ^[6] 2.6 ^[2γ] 14.5 ^[7]		0.4 ^[5] -1.6 ^[4α] 0 ^[4β] 0 ^[4γ]	22.2 ^[4δ] 4.5 ^[4ε]
<i>P. papatasi</i>		0.1 ^[1β]	0.05 ^[2β]		18.4 ^[6] 14.2 ^[7]	+(**)	0.008 ^[4α] -0.1 ^[5] 0.008 ^[4β] 0 ^[4γ]	0 ^[4δ] 0 ^[4ε]
<i>P. sergenti</i>	0.03 ^[1α]	0.5-3.0 ^[1β] 0.4-1.6 ^[3α] 46.1 ^[3β]	1.6 ^[2β]		0.4 ^[6] 2.5 ^[7]	+(**)	0.5 ^[5] -0.3 ^[4α] 2.2 ^[4β] 1.4 ^[4γ] 0.4 ^[8]	41.1 ^[4δ] 12.7 ^[4ε]
<i>P. alexandri</i>					4 ^[7]		1.0 ^[6]	
<i>P. similis</i>	+(**)	+(**)	+(**)					
<i>P. mascittii</i>								+(**)
<i>S. dentata</i>	1.0 ^[1α]	0.3-4.1 ^[1β] 2.1 ^[2α] 2.8-5.1 ^[3α] 0.8 ^[3β]	29.7 ^[2β]	+(**)	57.6 ^[2γ]	+(**)	30.5 ^[5] 57.7 ^[4α] 17.3 ^[4β] 51.5 ^[4γ]	0 ^[4δ] 66.8 ^[4ε]
<i>S. minuta</i>	0.8 ^[1α]	0.7-1.4 ^[1β] 54.2 ^[2α] 0.1-1.4 ^[3α] 0 ^[3β]	12.9 ^[2β]	+(**)	38.2 ^[6] 1.4 ^[2γ] 25.3 ^[7]	+(**)	38.2 ^[5] 25.3 ^[4α] 76.7 ^[4β] 45.3 ^[4γ]	19.7 ^[4δ] 11.1 ^[4ε]

(*) Οι διαφορές στα δεδομένα οφείλονται στη διαφορετική χρονική περίοδο της έρευνας και τις διαφορετικές μεθόδους που χρησιμοποιήθηκαν για τη σύλληψη των σκνιπών.

(**) Δεν αναφέρεται η συχνότητα.

^[1] (Καράνης και συν. 2000, ^[1α] Ξάνθη: 3.465 σκνίπες, ^[1β] Χαλκιδική: 5.075 σκνίπες), ^[2] (Leger και συν. 1977, ^[2α] Κοζάνη-Γρεβενά: 48 σκνίπες, ^[2β] Θεσσαλία: 2.148 σκνίπες, ^[2γ] Στερεά Ελλάδα: 4.437 σκνίπες) ^[3] (Biocca and Constantini 1986, ^[3α] Χαλκιδική: 45.394 σκνίπες, ^[3β] Δράμα-σηλιά Μαρά: 800 σκνίπες, ^[3γ] Δράμα-Καλλιθέα: 2.596 σκνίπες), ^[4] (Pesson και συν. 1984, ^[4α] Κέρκυρα: 12.478 σκνίπες, ^[4β] Κεφαλληνία: 2.662 σκνίπες, ^[4γ] Ζάκυνθος: 6.776 σκνίπες, ^[4δ] Άνδρος-Τήνος: 360 σκνίπες, ^[4ε] Ιακάρια-Σάμος: 1.908 σκνίπες), ^[5] (Papadopoulos and Tselentis 1998, Κέρκυρα, 2.615 σκνίπες), ^[6] (Papadopoulos and Tselentis 1994, Αθήνα: 3.015 σκνίπες), ^[7] (Papadopoulos και συν. 1994, Αθήνα: 1.621 σκνίπες), ^[8] (Lane και συν. 1984, Ζάκυνθος: 1.467 σκνίπες), ^[9] (Leger και συν. 1986, Λέσβος: 34 σκνίπες).

Πίνακας 3. Βιολογικές συνήθειες των ειδών σκνιπών στην Ελλάδα

Είδος σκνίπας	Ξενιστής	Έλξη από φως ^[1]	Έλξη από σκοτάδι	Απομύζηση αίματος ^[2] εντός οικίας	Απομύζηση αίματος ^[2] εκτός οικίας
1. <i>P. neglectus</i>	Άνθρωπος, θηλαστικά ^[3]	OXI	NAI	NAI	OXI
2. <i>P. perfliewi</i>	Θηλαστικά ^[4]	NAI	OXI	OXI	NAI
3. <i>P. tobbi</i>	Θηλαστικά	NAI	OXI	OXI	NAI
4. <i>P. balcanicus</i>	Άνθρωπος, πτηνά	NAI	NAI	NAI	NAI
5. <i>P. simici</i>	Άνθρωπος, θηλαστικά ^[3]			NAI	
6. <i>P. papatasi</i>	Άνθρωπος	NAI	NAI	NAI	OXI
7. <i>P. sergenti</i>	Άνθρωπος (ζώα) ^[5]	NAI	OXI	NAI	NAI
8. <i>P. alexandri</i>	Άνθρωπος	OXI	NAI	NAI	NAI
9. <i>P. similis</i>	Άνθρωπος, νυχτερίδα	NAI	OXI	OXI	ΣΠΗΛΙΕΣ
10. <i>P. mascittii</i>	Άνθρωπος, σαρκοφάγα	NAI	OXI	NAI	NAI
11. <i>S. dentata</i>	Ερπετά, πτηνά			OXI	ΠΗΓΑΔΙΑ
12. <i>S. minuta</i>	Ερπετά, πτηνά			OXI	ΠΗΓΑΔΙΑ

^[1]Τεχνητός φωτισμός, ^[2]Οι *P. neglectus*, *P. perfliewi*, *P. tobbi*, *P. sergenti* και *S. dentata*, όταν βρίσκονται σε σπηλιές, είναι δραστήριες ολόκληρο το 24ωρο (Naucke 1998), ^[3]Με εξαίρεση το σκύλο, ^[4]Υπό πειραματικές συνθήκες και άνθρωπος ^[5]Κόνικλος, νυχτερίδα (Naucke 1998).

332/1000 σκνίπες), στον επίμυ (έως 17/1000 σκνίπες), στον άνθρωπο (2/1000 σκνίπες), όχι όμως στο μυ, το χάμστερ, τη γάτα και στα ωδικά πτηνά. Για κάθε γεύμα επιτίθεται στον ξενιστή έως 100 φορές σε μία ώρα και είναι μεταδότης της *L. infantum* (Ιταλία και Αλγερία) και πιθανός μεταδότης της *L. infantum* σε Ελλάδα, FYROM, Ρουμανία και Τυνησία (Boch and Supperer 1992, Naucke 1998, Karanis και συν. 2000).

3) Ο *Phlebotomus (Larroussius) tobbi* απαντάται σε Ελλάδα, πρώην Γιουγκοσλαβία, Τουρκία, Συρία, Λίβανο, Ιορδανία, Ισραήλ κ.α. (Leger και συν. 1977, Pesson και συν. 1984, Lane και συν. 1984, Biocca and Constantini 1986, Leger και συν. 1986, Papadopoulos and Tselentis 1994, Naucke 1998, Papadopoulos and Tselentis 1998, Karanis και συν. 2000). Επιτίθεται σε ζώα (πρόβατο, κόνικλος, σκύλος) και θεωρείται πιθανός μεταδότης της *L. infantum* στην ανατολική Μεσόγειο παρό το γεγονός ότι δεν βρέθηκε *L. infantum* στο είδος αυτό σκνίπας (Naucke 1998, Karanis και συν. 2000).

4) Ο *Phlebotomus (Adlerius) balcanicus* απαντάται στην Ελλάδα, τις άλλες βαλκανικές χώρες και σε χώρες της Ασίας. Επιτίθεται στη νυχτερίδα, τα πτηνά και τον άνθρωπο και θεωρείται πιθανός μεταδότης της *L. infantum* στη Θράκη, τη Μακεδονία, τη Θεσσαλία και τη FYROM (Leger και συν. 1977, Naucke 1998).

5) Ο *Phlebotomus (Adlerius) simici* απαντάται σε Ελλάδα (κυρίως Αττική, Μακεδονία, Θράκη), Αλβανία, πρώην Γιουγκοσλαβία, Τουρκία κ.α. και συγχέεται μορφολογικά με τον *P. balcanicus* (Leger και συν. 1977, Pesson και συν. 1984, Lane και συν. 1984, Leger και συν. 1986, Biocca and Constantini 1986, Papadopoulos and Tselentis 1994, Papadopoulos και συν. 1994, Naucke 1998, Karanis και συν. 2000). Επιτίθεται στον κόνικλο, τη νυχτερίδα και τον άνθρωπο, εισέρχεται σε οικίες και θεωρείται πιθανός μεταδότης της *L. infantum* στην Αττική, τη Θράκη, τη Μα-

κεδονία, τη Θεσσαλία και τη FYROM. Υπό πειραματικές συνθήκες δεν επιτίθεται σε άνθρωπο ή ζώα (Naucke 1998, Karanis και συν. 2000).

6) Ο *Phlebotomus (Phlebotomus) papatasi* απαντάται σε Ελλάδα, Ισπανία, Ν. Γαλλία, Ιταλία, πρώην Γιουγκοσλαβία, Ισραήλ, Αίγυπτο, Λιβύη, Τυνησία, Αλγερία, Μαρόκο, Πορτογαλία, Ουγγαρία, Ρουμανία, αραβικές, αφρικανικές και ασιατικές χώρες (Leger και συν. 1977, Pesson και συν. 1984, Biocca and Constantini 1986, Papadopoulos and Tselentis 1994, Papadopoulos και συν. 1994, Naucke 1998, Karanis και συν. 2000). Επιτίθεται στον άνθρωπο και είναι μεταδότης της *L. major* σε Ισραήλ, Μαρόκο, Τυνησία και Ελλάδα, όπου είναι υπό εξαφάνιση και ειδικά στη Μακεδονία και τη Θράκη έχει σχεδόν εξαφανιστεί (Naucke 1998, Karanis και συν. 2000).

7) Ο *Phlebotomus (Paraphlebotomus) sergenti* απαντάται σε Ελλάδα, Ισπανία, Γαλλία, Ιταλία, Τουρκία, Συρία, Λίβανο, Ιορδανία, Ισραήλ, Αίγυπτο, Κύπρο, Λιβύη, Τυνησία, Μάλτα, Αλγερία, Μαρόκο κ.α. (Leger και συν. 1977, Lane και συν. 1984, Pesson και συν. 1984, Biocca and Constantini 1986, Boch and Supperer 1992, Papadopoulos and Tselentis 1994, Papadopoulos και συν. 1994, Naucke 1998, Karanis και συν. 2000). Επιτίθεται στον άνθρωπο και σπανίως σε κόνικλο και νυχτερίδα. Είναι πιθανός μεταδότης της *L. infantum* στην Ελλάδα (Naucke 1998, Karanis και συν. 2000).

8) Ο *Phlebotomus (Paraphlebotomus) similis* απαντάται στη Β.Ελλάδα, Δ.Τουρκία, Βουλγαρία, Ρουμανία, Ουκρανία, Κριμαία κ.α. (Leger και συν. 1977, Papadopoulos and Tselentis 1994, Papadopoulos και συν. 1994, Naucke 1998). Μορφολογικά συγχέεται με τον *P. sergenti*. Επιτίθεται στη νυχτερίδα και σπανίως στον άνθρωπο (σε σπηλιές). Θεωρείται πιθανός μεταδότης της *L. tropica* (Naucke 1998).

9) Ο *Phlebotomus (Paraphlebotomus) alexandri* απαντάται σε Ελλάδα, Ισπανία, Τυνησία, Τουρκία, Κίνα κ.α.

Πίνακας 4. Αναφορές στη λείσμανίωση (κρούσματα και συχνότητα %) σε χώρες της Μεσογείου

Χώρα	Σκύλος	Άνθρωπος (σπλαχνική μορφή)
Ισπανία	1.6-67.0 ^[1,2,3,4]	100-300 κρούσματα/έτος
Ν.Γαλλία	3.2-50.0 ^[1]	8-16 κρούσματα/έτος
Ν.Ιταλία	1.4-40.0 ^[1]	30-200 κρούσματα/έτος ^[5]
Μάλτα	7.7-30.9 ^[1,2,3]	
Βοσνία	45.2 ^[2,3]	
Αλβανία	12.9 ^[6]	200 κρούσματα (δερμ. & σπλαχν.) /έτος ^[6]
Ελλάδα	0.7-48.7 ^[7]	3.9-9.2% (18-106 κρούσματα/έτος) ^[8,9,10,11]
Τουρκία	1.6-40.0 ^[2,3]	3.6-19.0% (54 κρούσματα/έτος)
Συρία	5/24 ^[2,3]	
Λίβανος	2 ^[2,3]	
Ισραήλ	1.4-21.0 ^[2,3]	1.4-13%
Κύπρος	1.7-15.1 ^[2,3]	
Αίγυπτος	7 ^[2,3]	5 κρούσματα/έτος
Λιβύη	1.4-1.7 ^[2,3]	
Τυνησία	1.6-6.2 ^[2,3]	
Αλγερία	1.6-37.5 ^[2,3]	
Μαρόκο	4.2-25.33 ^[2,3]	

^[1](Fayet 1999), ^[2](Dereure και συν. 1999), ^[3](Gradoni 1999), ^[4](Solano-Gallego και συν. 2001), ^[5](WHO 2000), ^[6](Sotira 2000), ^[7](Sideris και συν. 1996), ^[8](Χαραλαμπίδης και Φρύδας 1993), ^[9](Χαραλαμπίδης 1997), ^[10](Maltezou και συν. 2000), ^[11](Χαραλαμπίδης 2003)

(Leger και συν. 1977, Naucke 1998, Karanis και συν. 2000). Επιτίθεται στον άνθρωπο και σπανίως στον επίμυ και το χάμστερ και θεωρείται πιθανός μεταδότης της *L. major* και της *L. tropica killicki* στην Τυνησία (Naucke 1998).

10) Ο *Phlebotomus (Transphlebotomus) mascittii* απαντάται σε Ελλάδα (μόνο σε Κρήτη και Ρόδο), Γαλλία, Ισπανία, Ιταλία, Τουρκία, Κύπρο, Αλγερία, Ελβετία, Γερμανία κ.α. (Naucke 1998, Karanis και συν. 2000) και επιτίθεται στο σκύλο, την αλεπού και τον άνθρωπο (Naucke 1998).

11) Η *Sergentomyia (Sergentomyia) dentata* απαντάται σε Ελλάδα, Τουρκία και ασιατικές χώρες (Leger και συν. 1977, Pesson και συν. 1984, Biocca and Constantini 1986, Naucke 1998). Επιτίθεται σε σαύρες και πιθανόν σε πτηνά (Naucke 1998, Karanis και συν. 2000).

12) Η *Sergentomyia (Sergentomyia) minuta* απαντάται σε Ελλάδα, Ισπανία, Γαλλία, Ιταλία, Μάλτα, πρώην Γιουγκοσλαβία, Πορτογαλία κ.α. (Leger και συν. 1977, Pesson και συν. 1984, Biocca and Constantini 1986, Papadopoulos and Tselentis 1994, Papadopoulos και συν. 1994, Naucke 1998, Karanis και συν. 2000). Επιτίθεται σε σαύρες και πιθανόν σε πτηνά και είναι μεταδότης των *Sauroleishmania tarentolae* και *Trypanosoma platydactyli* στη Γαλλία, την Ιταλία και τη Μάλτα (Naucke 1998, WHO 2000).

Η περίοδος των σκνιπών στην Ελλάδα εκτείνεται από το Μάιο έως το Νοέμβριο, όταν η θερμοκρασία περιβάλλοντος είναι υψηλότερη των 15 °C (Naucke 1998).

3. Ο ξενιστής

Ξενιστής (αποθήκη/φορέας) της *L. infantum* στη φύση είναι ο άνθρωπος και τα ζώα, όπως σκύλος, αλεπού, τσάκλι, γάτα, κρικητός, επίμυς κ.ά. (Naucke 1998, WHO 2000, Χαραλαμπίδης 2003). Η μόλυνση του ξενιστή γίνε-

ται από σκνίπες που προσέλαβαν το παράσιτο πριν 8-10 ημέρες κατά την απομύζηση αίματος από μολυσμένο ξενιστή. Σε ανοσοκατεσταλμένους ξενιστές είναι δυνατόν να συμβεί ενδομητρική μόλυνση (Le Fichoux και συν. 1999, WHO 2000). Σε ανοσοϊκανούς ξενιστές τα παράσιτα συνήθως καταστρέφονται μετά την είσοδό τους στον οργανισμό (Slappendel and Teske 1999).

Στις χώρες της Μεσογείου η μόλυνση του σκύλου είναι 0.2% έως 67% (Πίνακας 4), ενώ στον άνθρωπο αναφέρονται 8-300 κρούσματα ετησίως (Ισπανία, Γαλλία, Ιταλία) ή 1.4-106 κρούσματα/ χώρα στην ανατολική Μεσόγειο ετησίως (Le Fichoux και συν. 1999, Χαραλαμπίδης 1997, WHO 2000). Στην Ισπανία (100-300 κρούσματα ετησίως) υπολογίζεται ότι σε κάθε μολυσμένο άνθρωπο αντιστοιχούν 133-400 μολυσμένοι σκύλοι, ενώ στην Ελλάδα (18-106 κρούσματα ετησίως) 940-5.550 μολυσμένοι σκύλοι (Χαραλαμπίδης 1997). Παρά το γεγονός ότι τα δεδομένα αυτά δεν αποδίδουν απόλυτα την πραγματική έκταση της μόλυνσης (ύπαρξη ασυμπτωματικών φορέων του παρασίτου κ.ά.), συμφωνούν με τη γεωγραφική εξάπλωση και τις βιολογικές συνθήκες των σκνιπών στις χώρες της Μεσογείου. Η βελτίωση του επιπέδου διαβίωσης περιορίζει τη δυνατότητα προσβολής των ξενιστών, χωρίς όμως να δικαιολογεί τις διαφορές που παρατηρούνται στον αριθμό των κρουσμάτων μόλυνσης σε γεωγραφικές περιοχές, όπου οι ξενιστές έχουν το ίδιο επίπεδο υγιεινής και διατροφής.

Στη χώρα μας, το διάστημα 1977-1998, ανιχνεύθηκαν αντισώματα *L. infantum* στο 0.7-48.7% των σκύλων (Πίνακας 5), στο 1.2% των κρικητών (*Citellus citellus*) και το 3.9% των γατών (Κοντός 1986, Χαραλαμπίδης 1997, Kontos and Spais 1989, Διάκου και συν. 2002). Επίσης, αναφέρθηκαν στον άνθρωπο 4.015 κρούσματα σπλαχνι-

Πίνακας 5. Αναφορές στη λείσμανίωση του σκύλου στην Ελλάδα

Περιοχή	Συχνότητα (%), δοκιμασία, περίοδος
Θεσσαλονίκη	1.6* (από 11.501, IIF, 1977-1987) ^[1,2,3]
Θεσσαλονίκη	10.8 (από 305, IIF, 1979-1981) ^[2]
Θεσσαλονίκη	3.2* (από 4.257, ELISA, 1988-1998) ^[4]
Θεσσαλονίκη	23.1* (από 659, ELISA, 1992-1995) ^[1,5]
Θεσσαλονίκη	18.2* (από 492, ELISA, 1995-1997) ^[6]
Θεσσαλονίκη-Καβάλα	0.7 (από 300, ELISA, 1994) ^[1]
Καβάλα-Δράμα	48.7* (από 152, IIF, 1987-1989) ^[7]
Καβάλα	14.8 (από 136, ELISA, 1996) ^[1]
Δράμα	2.2 (από 19.671, IIF, 1984-1996) ^[8]
Σέρρες	16.0* (από 621, IIF, 1987-1989) ^[7]
Ήπειρος	24.4 (από 597, IIF, 1991-1993) ^[9]
Κεφαλληνία	3.2* (από 1.800, Formol, 1982) ^[10]
Κεφαλληνία	0.7 (από 1.800, Formol, 1982) ^[10]
Ζάκυνθος	9.3 (από 215, IIF, 1989) ^[11]
Αττική	48.4* (από 1.175, IIF, 1994) ^[12]
Αττική	23.1 (από 250, IIF, 1994) ^[12]
Αττική	22.4 (από 1.638, IIF, 1986-1994) ^[13]
Ηράκλειο	0 (από 150, ELISA, 1996) ^[1]

* Ύποπτα ζώα για λείσμανίωση

^[1](Χαραλαμπίδης 1997), ^[2](Κοντός 1986), ^[3](Kontos and Spais 1989), ^[4](Χαραλαμπίδης 2003), ^[5](Καράνης και συν. 2000), ^[6](Χαραλαμπίδης και Διάκου 1998), ^[7](Αργυριάδης και Λίτκε 1991), ^[8](Dangendorf 1997), ^[9](Παπαδοπούλου και συν. 1995), ^[10](Chaniotis and Tselentis 1994), ^[11](Garifallou και συν. 1989), ^[12](Sideris και συν. 1996), ^[13](Sideris και συν. 1999).

κής λείσμανίωσης το διάστημα 1940-1992 (Chaniotis and Tselentis 1994, Χαραλαμπίδης 1997), 1.395 κρούσματα το 1951-1979 και 781 κρούσματα το 1976-1990 (Κοντός 1986, Frank 1991) ή ετησίως 42-106 κρούσματα το 1951-1994 και 18-67 κρούσματα το 1984-1994 (ΕΔΛΝΕ 2000) σε ολόκληρη τη χώρα (Πίνακας 6). Επιπλέον, ανιχνεύθηκαν ειδικά αντισώματα στο 3.9-8.6% φαινομενικά υγιών αιμοδοτών (Χαραλαμπίδης και Φρύδας 1993) και στο 6-8.9% ασθενών (Χαραλαμπίδης 2003), ενώ δηλώθηκαν 23 κρούσματα σπλαχνικής λείσμανίωσης το 1998 και το 2003, που αντιστοιχούν στο 0.2/100.000 κατοίκους (Dangendorf 1997, ΕΔΛΝΕ 2000, ΚΕΕΛ 2004). Σύμφωνα με τελευταία επιδημιολογικά δεδομένα, ο αριθμός των κρουσμάτων του νοσήματος στον άνθρωπο στη χώρα μας ανέρχεται κατά μ.ό. σε 25 κρούσματα ετησίως (Χαραλαμπίδης 2003).

Ο αριθμός των κρουσμάτων του νοσήματος ποικίλλει στις διάφορες περιοχές της χώρας και συνήθως, ο αριθμός των κρουσμάτων στον άνθρωπο δεν σχετίζεται με τον αριθμό των κρουσμάτων στο σκύλο. Έτσι, π.χ. τα κρούσματα του νοσήματος στους νομούς Καστοριάς, Φλώρινας, Γρεβενών, Θεσσαλονίκης, Χαλκιδικής, Αγίου Όρους, Έβρου κ.α. είναι συχνά στο σκύλο, όχι όμως και στον άνθρωπο (Dangendorf 1997, Naucke 1998, ΕΔΛΝΕ 2000). Στο Ν. Χαλκιδικής και γύρω από την πόλη της Θεσσαλονίκης, οι οροθετικοί σκύλοι είναι 6.4-6.6% (Αργυριάδης και Λίτκε 1991), ενώ στον άνθρωπο αναφέρθηκαν μόνο 9 κρούσματα σπλαχνικής λείσμανίωσης την τελευταία 50ετία (Leger και συν. 1977, Dangendorf 1997, Naucke 1998, Χαραλαμπίδης 2003).

4. Το νόσημα

Η λείσμανίωση είναι χρόνιο νόσημα που εμφανίζεται συνήθως σε ανοσοκατεσταλμένους ξενιστές (ευκαιριακό νόσημα).

Σύμφωνα με τα έως σήμερα δεδομένα και αντίθετα με ότι ισχύει σε άλλες μεσογειακές χώρες, στην Ελλάδα το νόσημα φαίνεται να απαντάται: 1) ως ανθρωπονόσος (άνθρωπος-σκνίπα-άνθρωπος, με μεταδότη τον *P.neglectus*), και 2) ως ζωννόσος (σκύλος-σκνίπα-σκύλος, με πιθανό μεταδότη τον *P.perfiliewi*) τουλάχιστον στις περιοχές, όπου: α) το υψόμετρο είναι έως 200 μέτρα και δεν απαντάται ο *P.neglectus*, β) το ποσοστό μόλυνσης του σκύλου είναι υψηλό, και γ) τα κρούσματα του νοσήματος στον άνθρωπο είναι σπάνια (Naucke 1998). Η ύπαρξη δύο, πιθανότατα ανεξάρτητων μεταξύ τους, κύκλων εξέλιξης του παρασίτου στην Ελλάδα ενισχύεται από τη διαπίστωση ότι: α) σε περιοχές, όπως οι νομοί Γρεβενών, Θεσσαλονίκης, Χαλκιδικής κ.α., αναφέρονται σπανίως κρούσματα λείσμανίωσης στον άνθρωπο και συχνά κρούσματα στο σκύλο (Leger και συν. 1977, Αργυριάδης και Λίτκε 1991, Dangendorf 1997, Naucke 1998), β) ο *P.neglectus*, που θεωρείται μεταδότης της *L.infantum* στον άνθρωπο, παρά το γεγονός ότι δεν προτιμά ως θύμα τον άνθρωπο (Chaniotis and Tselentis 1994, Naucke 1998), δεν επιτίθεται στο σκύλο (Kostic 1951, Miscevic and Milutinovic 1986, Naucke 1998), και γ) το διάστημα 1951-2001 αναφέρθηκαν στον άνθρωπο στη χώρα μας 18-106 κρούσματα ετησίως (μετά το 1994 κατά μ.ό. 25 ετησίως), ενώ τα κρούσματα του νοσήματος στο σκύλο ξεπερνούν τα 100.000 ετησίως (Χαραλαμπίδης 1997, ΕΔΛΝΕ 2000).

Πίνακας 6. Αναφορές στη σπλαχνική λεισμανίωση του ανθρώπου στην Ελλάδα

Γεωγραφική περιοχή	Σύνολο κρουσμάτων	Κρούσματα/έτος
Θράκη	4 ασθενείς (1984-1994) ^[2]	0.4
Μακεδονία	46 ασθενείς (1984-1999) ^[2,3]	3.1
Θεσσαλία	21 ασθενείς (1984-1994) ^[2]	2.1
Ήπειρος ^[1]	12 ασθενείς (1984-1994) ^[2]	1.2
Στερεά Ελλάδα	329 ασθενείς (1984-1994) ^[2]	32.9
Αττική	109 ασθενείς (1984-1994) ^[2]	10.9
Πελοπόννησος	25 ασθενείς (1984-1994) ^[2]	2.5
Κρήτη	2 ασθενείς (1984-1994) ^[2]	0.2
Νησιά του Αιγαίου	13 ασθενείς (1984-1994) ^[2]	1.3
Ιόνια νησιά	74 ασθενείς (1951-1995) ^[2]	1.7
Ολόκληρη η χώρα	602 ασθενείς (1970-1979) ^[4,5]	60.2

^[1]Κατά την εξέταση 3.500 ατόμων δεν ανιχνεύθηκαν αντισώματα-*L.infantum* (Tselentis και συν. 1980), ^[2](ΕΔΛΝΕ 2000), ^[3](Chaniotis and Tselentis 1994), ^[4](Frank 1991), ^[5](Κοντός 1986)

Παθογόνος δράση

Η ένταση της παθογόνου δράσης του παρασίτου εξαρτάται από το μεταδότη και τον ξενιστή. Ορισμένα είδη σκνιπών εκκρίνουν αναισθητικές, αντιπηκτικές, αγγειοδιασταλτικές και ανοσοκατασταλτικές ουσίες στο δέρμα του ξενιστή (Minodier και συν. 1999, Killick-Kendrick 2002), ενώ μετά την καταστροφή των κυττάρων ελευθερώνονται ισχυρά οξέα και ένζυμα, που προκαλούν αλλοιώσεις σε δέρμα, βλεννογόνους κ.α. Οι σημαντικότερες αλλοιώσεις σε όργανα και ιστούς (σπλήνα, λεμφογάγγλια, μυελός των οστών, νεφροί, κερατοειδής, μυϊκός ιστός κ.ά.) οφείλονται στις αντιδράσεις υπερευαισθησίας και κυρίως στις γλυκοπρωτεΐνες του συμπληρώματος που ενεργοποιούνται από τη χρόνια υψηλή συγκέντρωση ανοσοσυμπλεγμάτων στην κυκλοφορία του αίματος. Επιπλέον, η παρουσία ανοσοσυμπλεγμάτων εντείνει την ανοσοφραγοκυττάρωση, την καταστροφή κυττάρων και την παραγωγή αυτοαντισωμάτων (Eckert 1986, Frank 1991, Fayet 1999, Ruitenberg και συν. 2001).

Αλλοιώσεις, συμπτώματα, εργαστηριακά ευρήματα

Στο σκύλο οι αλλοιώσεις εμφανίζονται συνήθως 4-18 μήνες μετά τη μόλυνση (Fayet 1999), στην επιφάνεια των περυγίων, στα βλέφαρα («ματογυάλια»), στο επιρρόνιο, στα άκρα κ.α., με τριχόπτωση, ερύθημα (1-2 cm), δερματικές αλλοιώσεις, οζίδια 0.1-10 cm κ.ά. Οι αλλοιώσεις διηθούνται από παράσιτα, μακροφάγα, λεμφοκύτταρα, πλασμοκύτταρα και σπανίως από εωσινόφιλα (Leger και συν. 1986, Brondonisio και συν. 1996, Fayet 1999, Ruitenberg και συν. 2001), ενώ παρατηρούνται, λεμφαδενοπάθεια, σπληνομεγαλία, ηπατομεγαλία, πυρετός, βλεφαρίτιδα, ενδοφθαλμίτιδα, κερατοεπιπεφυκίτιδα, ωχροί βλεννογόνοι, μυίτιδα, ατροφία μυϊκών μαζών, καχεξία, αλλοιώσεις σε μυκήτρες και βλεννογόνους, ρινικό έγκριμα, επίσταξη κ.ά., σηψηματώδης, τριχόπτωση, ονυχόγρυπωση, αύξηση ή μείωση της όρεξης, απίσχανση, κατάρπωση, αναιμία, θρομβοκυτταροπενία κ.ά. Επίσης, διαπιστώνεται αύξηση της ταχύτητας καθίζησης, μείωση

της τιμής αιματοκρίτη, ουραιμία, λευκοπενία, αύξηση των τιμών αλκαλικής φωσφατάσης (AP) και αλανινο-αμινοτρανσφεράσης (ALAT), υπερωτεϊναιμία, αζωθαμία, υπολευκωματαιμία, πρωτεϊνουρία, αιματουρία κ.ά. και θάνατος του ζώου, 3-24 μήνες μετά την εμφάνιση των συμπτωμάτων (Κοντός 1986, Gonzalez και συν. 1990, Kontos and Koutinas 1993, Ferrer 1999, Koutinas και συν. 1999, Koutinas και συν. 2001, Παπαδογιαννάκης 2003).

Στον **άνθρωπο**, συνήθως 2 εβδομάδες έως 7 έτη μετά τη μόλυνση, εμφανίζονται παράσιτα στα λεμφογάγγλια και το περιφερικό αίμα και παρατηρείται πυρετός (συνήθως δύο εξάρσεις το 24ωρο για 2-6 εβδομάδες), σπληνομεγαλία, δυσφορία ή άλγος στο αριστερό υποχόνδριο, αδυναμία, βήχας, ανορεξία, ηπατομεγαλία, επίσταξη, διάρροια, εμετός, ίκτερος, πολυκλωνική παραγωγή γσφαιρινών (>30 g/l), μείωση λευκοματινών (<30 g/l), λευκοκυτταροπενία, θρομβοκυτταροπενία, αναιμία, αύξηση αλκαλικής φωσφατάσης, τρανσαμινασών κ.ά. και σπανίως, εωσινοφιλία κ.ά. (Eckert 1986, Frank 1991, Maltezu και συν. 2000).

Μηχανισμοί άμυνας

Τα περισσότερα από τα παράσιτα που ενοφθαλμίζονται στο δέρμα, καταστρέφονται στην περιοχή του νήγματος από τους μηχανισμούς της φυσικής ανοσίας του ξενιστή. Τα ελάχιστα παράσιτα που φθάνουν στην κυκλοφορία του αίματος, αντιμετωπίζονται από τους επίκτητους μηχανισμούς άμυνας, η έκβαση των οποίων εξαρτάται από παράγοντες που προέρχονται στην πλειονότητά τους από τον ξενιστή (ενεργοποίηση άξονα φλοιού-υποθαλάμου-υπόφυσης-επινεφριδίων) κ.ά. (Bier κ.συν. 1986). Ειδικότερα, μετά την παρουσίαση του αντιγόνου στα Τ-βοηθητικά λεμφοκύτταρα (Th0, helper cells 0), αυτά διαφοροποιούνται σε Th1 ή σε Th2. Η εμφάνιση των Th1 ευνοείται από την IFN-γ που εκλύεται από τα Th0 και εντείνει την παραγωγή των μορίων MHC II για την καλύτερη παρουσίαση του αντιγόνου από τα μονοκύτταρα/μακροφάγα (επίσης, ευνοείται από τη χαμηλή συγκέντρωση του

αντιγόνου και την παρουσίαση του αντιγόνου από τα μονοκύτταρα/μακροφάγα), ενώ η εμφάνιση των Th2 ευνοείται από την IL-4, την υψηλή συγκέντρωση του αντιγόνου και την παρουσίασή του από τα Β λεμφοκύτταρα (Fitch και συν. 1992, Martinez-Moreno και συν. 1995).

Τα Th1 ενεργοποιούν τους μηχανισμούς της κυτταρικής ανοσίας και προκαλούν την καταστροφή του παρασίτου (Fayet 1999). Επίσης, καταστέλλουν (με την IFN- γ) τα Th2, τα σιτευτικά κύτταρα και τον άξονα υπόφυση-επινεφρίδια (διακοπή ανοσοκαταστολής και ίαση) κ.ά., ενεργοποιούν (με την IL-2) τα NK λεμφοκύτταρα (παραγωγή IFN- γ , TNF- α κ.ά.), τα CD8+ Τ κυτταροτοξικά λεμφοκύτταρα (καταστροφή παρασίτων) κ.ά. (Fitch και συν. 1992, Ruitenberg και συν. 2001).

Τα Th2 ενεργοποιούν τους μηχανισμούς της χυμικής ανοσίας, που όμως δεν αρκούν για αντιμετώπιση του παρασίτου (ενδοκυτταρική ανάπτυξη). Επιπλέον, ευνοούν τις αντιδράσεις υπερευαισθησίας (τύποι I, II, III), που ευνοούν το παράσιτο και όχι τον ξενιστή, εντείνουν την παραγωγή αντισωμάτων (= άφθονα ανοσοσύνπλοκα, οψωνινοποίηση), εντείνεται η παραγωγή μορίων MHC II στα Β λεμφοκύτταρα (παρουσίαση αντιγόνου από τα Β λεμφοκύτταρα), ενώ καταστέλλεται η δραστηριότητα των Th1, NK, μονοκυττάρων/μακροφάγων κ.ά. (Minodier και συν. 1999, Killick-Kendrick και Killick-Kendrick 1999, Ruitenberg και συν. 2001). Η επικράτηση των Th2 ευνοείται και από ουσίες που περιέχονται στους σιελογόνους αδένες της σκνίτσας, καθώς και από τις λιποφωσφογλυκάνες και τις γλυκοπρωτεΐνες του παρασίτου, οι οποίες μειώνουν την παραγωγή των μορίων MHC I και II στα μονοκύτταρα/μακροφάγα και την ενεργοποίηση των γλυκοπρωτεϊνών του συμπληρώματος του ξενιστή (Minodier και συν. 1999).

Στο σκύλο, ένα μήνα μετά τη μόλυνση με *L. infantum*, μειώνονται τα Th0 και αυξάνονται τα Β λεμφοκύτταρα και δύο μήνες μετά τη μόλυνση διαπιστώνεται σημαντική ανοσοκαταστολή (Martinez-Moreno και συν. 1995, De Luna και συν. 1999). Παρά ταύτα, στις ενζωτικές περιοχές πολλά από τα μολυσμένα ζώα αυτοιώνται και αποκτούν ανοσία (Κοντός 1986, Boch and Supperer 1992) ή εμφανίζουν ήπιο κλινικό νόσημα (Guarga και συν. 2000). Στους ασυμπτωματικούς φορείς του παρασίτου ανιχνεύονται άφθονες κυτταροκίνες των Th1, όπως IL-2, TNF- α , IFN- γ κ.ά. (Ruitenberg και συν. 2001).

Διάγνωση

Η διάγνωση της λείσμανίωσης στο **σκύλο** στηρίζεται: α) στο αναμνηστικό, την κλινική εικόνα και τα αποτελέσματα των εργαστηριακών εξετάσεων (Kontos 1986, Boch and Supperer 1992, Koutinas και συν. 1999, Διάκου 2000, Gradoni 2002), β) στην ανίχνευση των ειδικών αντισωμάτων (ELISA, IIF, Dot-ELISA, DAT, LA, kit εμπορίου κ.ά.) στο μεγαλύτερο ποσοστό των μολυσμένων ζώων (επίσης, αντιγόνα του παρασίτου), 1-3 μήνες μετά τη μόλυνση (Κοντός 1986, Attar και συν. 2001, Gradoni 2002, Koutinas και συν. 2001). Ειδικά αντισώματα ανιχνεύονται

στον ορό του 60% των ασυμπτωματικών φορέων και του 62-100% των ζώων με κλινική εικόνα του νοσήματος (Reale και συν. 1999). Στις ενζωτικές περιοχές, οι ασυμπτωματικοί φορείς του παρασίτου (απουσία κλινικής εικόνας και ειδικών αντισωμάτων) είναι συνήθως 2πλάσιοι (Solano-Gallego και συν. 2001) έως 30πλάσιοι σε σύγκριση με τα ζώα που εμφανίζουν κλινική εικόνα του νοσήματος (Ephros και συν. 1994, Abranches και συν. 1998). Όταν τα δείγματα των ορών προέρχονται από ανοσοκατεσταλμένα ζώα είναι δυνατόν να παρατηρηθούν λανθασμένα αποτελέσματα και πρέπει, στις περιπτώσεις αυτές, η εξέταση να επαναλαμβάνεται σε 4-6 εβδομάδες (Fayet 1999), γ) στην ανεύρεση της αμαστιγωτής μορφής του παρασίτου (23.1-38.5%) σε χρωματισμένα επιχρίσματα (π.χ. Giemsa) από πολφό λεμφογαγγλίων, μυελό των οστών κ.ά. (Fayet 1999, Solano-Gallego και συν. 2001, Gradoni 2002), δ) στην ανίχνευση γενετικού υλικού του παρασίτου (PCR, 17.8-100%) σε υλικό από λεμφογαγγλία, μυελό των οστών, δέρμα, επιπεφυκότα, περιφερικό αίμα κ.ά. (Solano-Gallego και συν. 2001, Gradoni 2002, Lachaud και συν. 2002, Leontides και συν. 2002). Στις ενζωτικές περιοχές, γενετικό υλικό του παρασίτου ανιχνεύεται στο περιφερικό αίμα του 10-80% των ασυμπτωματικών φορέων και του 20-60% των ζώων με κλινικό νόσημα (De Luna και συν. 1999). Επίσης, ανιχνεύεται στο 88% των ζώων κατά τα αρχικά στάδια και στο 50% των ζώων κατά τους επόμενους μήνες της μόλυνσης, γεγονός που καθιστά απαραίτητη την εφαρμογή και άλλων τεχνικών για να εξασφαλισθεί η διάγνωση του 100% των κρουσμάτων του νοσήματος (Gradoni 2002), και ε) στην ανάπτυξη της προμαστιγωτής μορφής του παρασίτου (υλικό από λεμφογαγγλία, μυελό των οστών κ.ά.) σε καλλιεργητικό υλικό (NNN-αγαρόζη κ.ά.) ή σε πειραματόζωα (χάμστερ). Η λείσμανίωση είναι πολυσυστηματικό νόσημα με ποικίλες κλινικές εκδηλώσεις και πρέπει να διαφοροποιείται από ένα μεγάλο αριθμό νοσημάτων (Fayet 1999).

Στον **άνθρωπο** η διάγνωση της σπλαχνικής λείσμανίωσης στηρίζεται: α) στο αναμνηστικό, την κλινική εικόνα και τα αποτελέσματα των εργαστηριακών εξετάσεων (Eckert 1986), β) στην ανίχνευση των ειδικών IgG στον ορό (ELISA, IIF, DAT, kit εμπορίου) στο 95% των ασθενών, καθώς και αντιγόνων του παρασίτου στα ούρα (Eckert 1986, Davies και συν. 2003). Ειδικά αντισώματα ανιχνεύονται σε ασυμπτωματικούς φορείς, π.χ. στο 13.5% των αιμοδοτών στη Ν. Γαλλία και στο 3.9-8.6% των αιμοδοτών στην Ελλάδα (Χαραλαμπίδης και Φρύδας 1993, Frydas και συν. 2001), γ) στην ανεύρεση του παρασίτου σε επιχρίσματα (π.χ. Giemsa) από υλικό βιοψίας σπληνός (>95%), ήπατος και μυελού των οστών (60-90%), μετά τη φυγοκέντρηση (buffy coat) περιφερικού αίματος (70%) και, σπανίως από ρινοφαρυγγικό έκκριμα, πολφό λεμφογαγγλίων κ.ά. (Manson-Bahr and Bell 1987), και δ) στην ανάπτυξη του παρασίτου σε καλλιεργητικό υλικό (NNN-αγαρόζη κ.ά.) ή σε πειραματόζωα (χάμστερ), με τη χρησιμοποίηση υλικού βιοψίας από ήπαρ, σπλήνα, λεμφογαγγλία, μυελό των οστών κ.ά. Όταν δεν ανιχνεύονται

ειδικά αντισώματα και δεν διαπιστώνονται παράσιτα στο υλικό βιοψίας, η διάγνωση στηρίζεται στη σπληνομεγαλία, τον πυρετό (συνήθως δύο εξάρσεις/24ωρο για 2-6 εβδομάδες) και στο αποτέλεσμα της διαγνωστικής χορήγησης αντιλειτουργικών φαρμάκων. Η σπλαχνική λεισμανίωση πρέπει να διαφοροποιείται από τη φυματίωση, τη βρουκέλλωση, τη βακτηριακή ενδοκαρδίτιδα, τον τυφοειδή πυρετό, την ελονοσία, τη λευχαιμία, τα νοσήματα αυτοανοσίας κ.ά. (Solbach και συν. 1992).

Πρόγνωση

Όταν δεν ακολουθείται έγκαιρα η φαρμακευτική αγωγή, το 80-90% των μολυσμένων **σκύλων** πεθαίνει 3-24 μήνες μετά την εμφάνιση των συμπτωμάτων, ενώ παρατηρείται αυτοίωση στο 10-20% των ζώων (Κοντός 1986, Fayet 1999). Στον **άνθρωπο**, όταν δεν ακολουθείται φαρμακευτική αγωγή, η πρόγνωση του νοσήματος είναι δυσμενής στο 75-95% των ασθενών (ιδιαίτερα σε φορείς HIV), 3-20 μήνες μετά την εμφάνιση του νοσήματος, ενώ παρατηρείται αυτοίωση του νοσήματος στο 5-25% των ασθενών (Eckert 1986).

Φαρμακευτική αγωγή

Η φαρμακευτική αγωγή είναι αποτελεσματική στο 40-90% των **ζώων** (η πρόγνωση του νοσήματος είναι δυσμενής, όταν υπάρχει νεφρική ανεπάρκεια) και στο 80-90% των **ασθενών** (Κοντός 1986, Eckert 1986, Fayet 1999, Davies και συν. 2003).

Με δεδομένο ότι η *L. infantum* καταστρέφεται κυρίως όταν βρίσκεται εκτός των κυττάρων (έξοδος κάθε 10-24 ώρες), η αποτελεσματικότητα της αγωγής εξαρτάται από: α) τη μεγάλη διάρκεια παραμονής των φαρμάκων στα υγρά των ιστών, και β) την επίδραση των φαρμάκων στους μηχανισμούς άμυνας του ξενιστή.

Στο **σκύλο** χορηγούνται λεισμανιοκτόνα (παράγωγα αντιμονίου, aminosidine sulphate κ.ά.), λεισμανιοστατικά (ketoconazole, allopurinol) και ανοσοενισχυτικά (levamisole). Κατά την τελευταία 12ετία στη χώρα μας χρησιμοποιήθηκαν διάφορα φαρμακευτικά σχήματα, ορισμένα από τα οποία είναι:

Φαρμακευτικό σχήμα Α (4 σκευάσματα, διάρκεια αγωγής 21 ημέρες). Χορηγούνται 100 mg meglumine antimoniate (0.33 ml GLUCANTIME®)/Kg σ.β./ημέρα, υπδ. (όχι σε ζώα με νεφρική ή ηπατική ανεπάρκεια), 17.5 mg aminosidine sulphate (0.1 ml AMMINOFARMA®, GABBROCOL®)/Kg σ.β./ημέρα, υπδ. (όχι σε ζώα με νεφρική/ηπατική ανεπάρκεια και βλάβες στην 8^η εγκεφαλική συζυγία), 50 mg ketoconazole (FUNGORAL®)/20 Kg σ.β./ημέρα, από το στόμα (όχι σε ζώα με νεφρική ανεπάρκεια) και 5 mg levamisole (LEVOPLIX®, STOZZON-L®, TRIDICINE®)/Kg σ.β./3 ημέρες, από το στόμα ή ενδμ. (όταν κρίνεται απαραίτητο).

Το σχήμα αυτό προτάθηκε από το Εργαστήριο Παρασιτολογίας και Παρασιτικών Νοσημάτων του Τμήματος Κτηνιατρικής του Α.Π.Θ., εφαρμόστηκε από κτηνιάτρους, ελεύθερους επαγγελματίες, σε ολόκληρη την Ελλάδα, κα-

τά το χρονικό διάστημα 1992-2001 και η αποτελεσματικότητα της αγωγής ελέγχθηκε, εκτός των άλλων, με την ορολογική εξέταση των ζώων κάθε 1-2 μήνες (ELISA). Στην πλειονότητα των ζώων παρατηρήθηκε κλινική ίαση, μετά 1-4 κύκλους αγωγής (βελτίωση των αλλοιώσεων και των συμπτωμάτων ήδη μετά τις πρώτες 1-2 εβδομάδες αγωγής) και ειδικά IgG (ELISA) ανιχνεύθηκαν για 4-52 μήνες μετά τη λήξη της αγωγής (Χαραλαμπίδης 1997, Χαραλαμπίδης 2003).

Πλεονεκτήματα του φαρμακευτικού αυτού σχήματος είναι η ταχεία κλινική ίαση (βελτίωση ήδη μετά 1-2 εβδομάδες αγωγής) και η μικρή διάρκεια της αγωγής (συνήθως, όμως, απαιτούνται περισσότεροι κύκλοι αγωγής, Χαραλαμπίδης 2003). Επιπλέον, η χορήγηση του meglumine antimoniate προκαλεί διακοπή της παρασιταϊμίας για τουλάχιστον 4 μήνες (Alvar και συν. 1994).

Μειονεκτήματα του φαρμακευτικού αυτού σχήματος είναι η πρόκληση νεφρικής, ηπατικής ανεπάρκειας, βλαβών στην 8^η εγκεφαλική συζυγία κ.ά. (aminosidine sulphate), η ηπατο- και νεφροτοξικότητα (ketoconazole) κ.ά., το υψηλό κόστος των φαρμάκων και των υποχρεωτικών εξετάσεων (συχνός αιματολογικός και βιοχημικός έλεγχος), η καθημερινή, επώδυνη, παρεντερική χορήγηση φαρμάκων, η χρησιμοποίηση φαρμάκων που χρησιμοποιούνται στη λεισμανίωση του ανθρώπου, η αδυναμία εισόδου της meglumine antimoniate στα μολυσμένα κύτταρα κ.ά.

Η meglumine antimoniate και η aminosidine sulphate διαταράσσουν τη διατροφή των παρασίτων που βρίσκονται εκτός των κυττάρων, ενώ η ketoconazole παρεμποδίζει τη σύνθεση της εργοστερόλης στη μεμβράνη του παρασίτου (διακοπή ανάπτυξης και πολλαπλασιασμού του παρασίτου μέσα στα κύτταρα) και η levamisole ενεργοποιεί τα μονοκύτταρα/μακροφάγα και προάγει τη διαφοροποίηση των Th1 (Bier κ.συν. 1986). Υψηλές συγκεντρώσεις meglumine antimoniate επιτυγχάνονται στο πλάσμα περίπου 30' λεπτά της ώρας μετά την έγχυση και διατηρούνται 4-6 ώρες, ενώ το 78-93% της ουσίας αποβάλλεται σε 3-9 ώρες από τους νεφρούς και μόνο ίχνη ανιχνεύονται μετά 12 ώρες (Valladares και συν. 1996, Fayet 1999, Belloli και συν. 1999). Οι απαιτούμενες συγκεντρώσεις για την καταστροφή των παρασίτων επιτυγχάνονται, όταν η meglumine antimoniate χορηγείται στο ζώο κάθε 8-12 ώρες. Περίπου 45' λεπτά της ώρας μετά την έγχυση meglumine antimoniate και aminosidine sulphate επιτυγχάνονται 5πλάσιες συγκεντρώσεις meglumine antimoniate στο πλάσμα, οι οποίες διατηρούνται υψηλές για 12 ώρες (Fayet 1999).

Η χορήγηση της meglumine antimoniate είναι πιθανόν να προκαλέσει κατάπνωση, ανορεξία, αλλοιώσεις στην περιοχή της έγχυσης, διάρροια, εμετό, μυαλγία, υπερθερμία κ.ά. (κυρίως λόγω ευαισθησίας του ζώου στο αντιμόνιο), ενώ η σταδιακή αύξηση της ποσότητας του φαρμάκου κατά τις 3 πρώτες ημέρες αγωγής καθιστά το φάρμακο καλύτερα ανεκτό από τον οργανισμό (Fayet 1999).

Η υποδοσία της meglumine antimoniate επιτρέπει τον

πολλαπλασιασμό του παρασίτου και πιθανόν την ανάπτυξη ανθεκτικών στελεχών της *L. infantum*, οπότε απαιτούνται υψηλότερες δόσεις του φαρμάκου. Επισημαίνεται ότι πρέπει να αποφεύγεται η χορήγηση των ίδιων φαρμάκων στον άνθρωπο και το σκύλο, ώστε να υπάρχουν εναλλακτικές αγωγές σε περίπτωση ανάπτυξης ανθεκτικών στελεχών του παρασίτου (Fayet 1999, Baneth 2002). Γι' αυτό άλλωστε, ο WHO δεν συνιστά τη χρησιμοποίηση αντιμολυστικών φαρμάκων στη λείσμανίωση του σκύλου (Schettini κ.συν. 2003).

Στη βιβλιογραφία αναφέρεται ότι μετά τη χορήγηση: α) 200 mg meglumine antimoniate/kg σ.β./48ωρο για περίπου 7 μήνες (>100 εγχύσεις έως τη μείωση των αντισωμάτων στον τίτλο 1/50 IFA) παρατηρήθηκε κλινική ίαση στο 53% των ζώων, απουσία αντισωμάτων στο 32% και ουδεμία βελτίωση στο 47% των ζώων μετά 5 έτη (Fayet 1999), β) 100 mg meglumine antimoniate/Kg σ.β./24ωρο για 3-6 εβδομάδες παρατηρήθηκε κλινική ίαση στο 85.4% των ζώων και σε διάστημα ενός έτους αναζωπύρωση του νοσήματος στο 74.3% από αυτά, το 75% των οποίων επιβίωσε για τουλάχιστον 4 έτη μετά την επανάληψη της αγωγής (Slappendel and Teske 1999), γ) 300 mg meglumine antimoniate/Kg σ.β./ημέρα, αργά ενδφλ. (1 ml/20' λεπτά της ώρας) για 2 εβδομάδες (επανάληψη 3 φορές/2 εβδομάδες) και 10 mg ketoconazole/Kg σ.β./ημέρα, από το στόμα, για 70 ημέρες διαπιστώθηκε μετά 4 έτη (ELISA, IFA, PCR) η πλήρης ίαση του ζώου (Naucke 1997), και δ) 15 mg aminosidine sulphate/kg σ.β./24 ώρες, υπδ. ή ενδφλ., για 21 συνεχόμενες ημέρες, βελτίωσε την κλινική εικόνα του ζώου, μείωσε το επίπεδο των ειδικών αντισωμάτων και μείωσε ή εξαφάνισε τα παράσιτα από τα λεμφογάγγλια και το μυελό των οστών ορισμένων από τα μολυσμένα ζώα (Αθανασίου 2004).

Φαρμακευτικό σχήμα Β (2 σκευάσματα, 6μηνη διάρκεια αγωγής). Χορηγούνται για 6 μήνες 15 mg allopurinol (SOLURIC®, ZYLORIC®, ZYLAPUR®)/Kg σ.β./12ωρο (πρωί-βράδυ) από το στόμα και 5 mg levamisole/Kg σ.β./3 ημέρες από το στόμα ή ενδμ. (όταν κρίνεται απαραίτητο). Η levamisole χορηγείται 4-5 ώρες πριν ή μετά το γεύμα, επειδή σε ορισμένα ζώα προκαλείται εμετός.

Το σχήμα αυτό εφαρμόστηκε, όπως και το σχήμα Α, από κτηνιάτρους σε ολόκληρη την Ελλάδα, με την εποπτεία του Εργαστηρίου Παρασιτολογίας και Παρασιτικών Νοσημάτων του Τμήματος Κτηνιατρικής του Α.Π.Θ. (μη δημοσιευμένα στοιχεία).

Η δράση της allopurinol οφείλεται στο προϊόν υδρόλυσης allopurinol riboside, που ανταγωνίζεται το ATP στη σύνδεση με το RNA του παρασίτου και παρεμποδίζεται η σύνθεση των πρωτεϊνών και ο πολλαπλασιασμός του παρασίτου (Baneth 2002).

Σε 15 από 16 ζώα παρατηρήθηκε κλινική βελτίωση σε 15 ημέρες και εξαφάνιση των ειδικών αντισωμάτων 5-8 μήνες μετά την αγωγή (Loukaki και συν. 1999). Επίσης, σε 70 μολυσμένα ζώα παρατηρήθηκε μετά 1-4 κύκλους αγωγής, κλινική βελτίωση από τις πρώτες 1-2 εβδομάδες

της αγωγής και φθίνουσες τιμές ειδικών IgG (ELISA) για 2-23 μήνες (Χαραλαμπίδης 2003).

Στη βιβλιογραφία αναφέρεται ότι μετά τη χορήγηση: α) 10 mg allopurinol/Kg σ.β./12ωρο, για 4 μήνες, παρατηρήθηκε βελτίωση της κλινικής και της αιματολογικής εικόνας στα ζώα, αλλά διαπιστώθηκαν παράσιτα στο μυελό των οστών (Koutinas και συν. 2001), β) 20 mg allopurinol/Kg σ.β./ημέρα, για 6 μήνες, παρατηρήθηκε κλινική ίαση στα ζώα, αλλά στο 21% από αυτά βρέθηκαν παράσιτα στα λεμφογάγγλια. Σε διάστημα ενός έτους το νόσημα αναζωπυρώθηκε στα περισσότερα ζώα, αλλά μετά την επανάληψη της αγωγής το 78% των ζώων επιβίωσε για 4-6 έτη (Slappendel and Teske 1999), γ) 10 mg allopurinol/Kg σ.β./ημέρα, για 2-24 μήνες, παρατηρήθηκε κλινική ίαση στο 90% των ζώων, χωρίς αναζωπυρώσεις του νοσήματος για 20 μήνες, ενώ στο 10% των ζώων που εμφάνισαν αναζωπυρώσεις βρέθηκε γενετικό υλικό του παρασίτου στα λεμφογάγγλια (PCR) και στο 50% των ζώων στο περιφερικό αίμα (Cavaliero και συν. 1999), και δ) allopurinol και ομοιοπαθητικών, για 3-9 μήνες, παρατηρήθηκε κλινική βελτίωση σε 15 ημέρες, σε 4 από τα 5 μολυσμένα ζώα και εξαφάνιση των αντισωμάτων σε 3-9 μήνες (Loukaki και συν. 1999).

Πλεονεκτήματα του σχήματος αυτού είναι η ταχεία κλινική βελτίωση του ζώου (ήδη μετά 1-2 εβδομάδες αγωγής), οι σπάνιες παρενέργειες (χορήγηση και σε ζώα με νεφρική και ηπατική ανεπάρκεια κ.ά.), η χορήγηση από το στόμα, η ένδειξη αποκλειστικά για το σκύλο, το χαμηλό κόστος αγωγής, η βελτίωση των σχέσεων μεταξύ κτηνιάτρου, ιδιοκτήτη και μολυσμένου ζώου (λόγω του τρόπου χορήγησης) κ.ά.

Μειονεκτήματα του σχήματος αυτού (χωρίς levamisole) είναι η 6μηνη διάρκεια αγωγής, η χορήγηση ανά 12ωρο και η πιθανή δημιουργία ουρολίθων σε ορισμένα ζώα (Baneth 2002).

Φαρμακευτικό σχήμα Γ (2 σκευάσματα, διάρκεια αγωγής 9-12 μήνες). Χορήγηση στο ζώο 100 mg meglumine antimoniate/Kg σ.β./ημέρα, υπδ., για 20-30 ημέρες (όχι σε ζώα με νεφρική ή ηπατική ανεπάρκεια), 15 mg allopurinol/Kg σ.β./12ωρο, από το στόμα, για 9-12 μήνες (Denerolle and Bourdoiseau 1999, Fayet 1999).

Στη βιβλιογραφία αναφέρεται ότι: α) η συνδυασμένη χορήγηση meglumine antimoniate (100 mg/kg σ.β./ημέρα, υπδ., για 30 ημέρες) και allopurinol (15 mg/kg σ.β./ημέρα, από το στόμα, για 8 μήνες) είναι καλύτερη σε σύγκριση με τα αποτελέσματα που παρατηρούνται μετά τη χορήγηση μόνο 200 mg meglumine antimoniate/kg σ.β./ημέρα/48ωρο, υπδ., για 3-6 μήνες ή μόνο 15 mg allopurinol/kg σ.β./12ωρο, από το στόμα, για 1-20 μήνες (Denerolle and Bourdoiseau 1999), και β) πέντε έτη μετά τη χορήγηση meglumine antimoniate (100 mg/kg σ.β./ημέρα, υπδ., για 30-60 ημέρες) και allopurinol (10 mg/kg σ.β./ημέρα/3 ημέρες, από το στόμα, για πολλούς μήνες) παρατηρείται κλινική ίαση στο 81.5%, απουσία αντισωμάτων στο 7.4% και ουδεμία βελτίωση στο 18.5% των ζώων (Fayet 1999).

Φαρμακευτικό σχήμα Δ (1 σκεύασμα, 4-5 εβδομάδες αγωγής). Χορηγούνται ενδοφλεβίως στο ζώο 0.8-2.5 mg Amphotericin B ενσωματωμένης σε λιποσωμάτια (AMBISOME®)/Kg σ.β./3 ημέρες για 8-10 φορές. Παρά το αρχικό καλό αποτέλεσμα, δεν αποφεύγονται οι αναζωπυρώσεις του νοσήματος στα ζώα (Cortadellas, 2003).

Πρόσφατα, αναφέρθηκαν ικανοποιητικά αποτελέσματα μετά τη χορήγηση σε φυσικώς μολυσμένους σκύλους ενός συνθετικού αντιμικροβιακού πεπτιδίου (Alberola κ.συν., 2004). Τέλος, σε πειραματικό στάδιο βρίσκεται η χορήγηση του Oleyl-PC [octadecyl-PC, παράγωγο της miltefosine (hexadecyl-PC)], που έχει ικανοποιητικά αποτελέσματα στην αντιμετώπιση της λείσμανιωσης του σκύλου, προκαλεί όμως ακόμη σοβαρές παρενέργειες στο ζώο (προσωπική πληροφορία).

Γενικά, στη λείσμανιωση του σκύλου: α) η κλινική βελτίωση παρατηρείται συνήθως μετά τις πρώτες 1-2 εβδομάδες της αγωγής, β) το αποτέλεσμα της αγωγής πρέπει να ελέγχεται με την ορολογική εξέταση του ζώου σε τακτά χρονικά διαστήματα για 24 μήνες μετά τη λήξη της αγωγής, και γ) οι αναζωπυρώσεις του νοσήματος εμφανίζονται έως ένα έτος μετά την αγωγή και πρέπει να επαναλαμβάνεται η αγωγή. Παράλληλα με τη χορήγηση των αντιλειτουργικών φαρμάκων, πρέπει να ενισχύεται η άμυνα του οργανισμού (Ievamisole, βιταμίνη E, ιχνοστοιχεία κ.ά.), να υπάρχει στη διάθεση του ζώου άφθονο νερό και όταν διαπιστώνεται νεφρική δυσλειτουργία, να μειώνεται η περιεκτικότητα της τροφής σε πρωτεΐνες (π.χ. χορήγηση κοτόπουλου αντί για κόκκινο κρέας). Σε διάστημα λίγων εβδομάδων και ανεξάρτητα από το φαρμακευτικό σχήμα, οι μηχανισμοί άμυνας του μολυσμένου ζώου ενισχύονται, ο ρυθμός καταστροφής των παρασίτων αυξάνεται και η παρασιταμία μειώνεται ή διακόπτεται (Ephros και συν. 1994).

Στη σπλαχνική λείσμανιωση του ανθρώπου χρησιμοποιούνται διάφορα φαρμακευτικά σχήματα, ορισμένα από τα οποία είναι:

Φαρμακευτικό σχήμα Α. Χορηγούνται, ενδμ. ή αργά ενδφλ., 60-70 mg meglumine antimoniate (GLUCANTIME®)/Kg σ.β./ημέρα (έως 3.000 mg/ημέρα) για 30 ημέρες ή 10-20 mg antimony sodium gluconate (PENTOSTAM®, SOLUSTIBOSAN®)/Kg σ.β./ημέρα (έως 850 mg/ημέρα) για 20-40 ημέρες. Στις ενδημικές χώρες, η αγωγή διαρκεί έως 40 ημέρες και επαναλαμβάνεται τουλάχιστον 2 φορές. Στο 10-25% των ασθενών εμφανίζονται διαταραχές στη λειτουργία οργάνων (ήπαρ, πάγκρεας, καρδιά), μυαλγίες, αρθραλγίες, ναυτία, εμετός, κοιλιακό άλγος, αναιμία, θρομβοκυτταροπενία κ.ά. (Eckert 1986, Maltezou και συν. 2000).

Φαρμακευτικό σχήμα Β. Χορηγούνται, ενδμ. ή αργά ενδφλ., 2-4 mg pentamidine isethionate (PENTAMIDINE®)/ημέρα για 15 ημέρες ή pentamidine dimethane sulphonate (LOMIDINE®)/ημέρα για 10-15 φορές. Η αγωγή επαναλαμβάνεται 1-3 φορές/2 εβδομάδες. Οι διαμιδίνες δεσμεύονται σε ήπαρ και νεφρούς και αποβάλλονται με τα κόπρανα και τα ούρα (50% σε 5 ημέρες, ίχνη φαρμάκου παραμένουν στους νεφρούς για 240 ημέρες). Είναι ηπατοτοξικές και προκαλούν υπεργλυκαιμία, οξεία παγκρεατίτιδα, κεφαλαλγία, ναυτία, ίλιγγο κ.ά. (Eckert 1986).

Χορηγούνται 1-4 mg Amphotericin B ενσωματωμένης σε λιποσωμάτια (AMBISOME®)/Kg σ.β./ημέρα για 30 ημέρες (ενδφλ., για ~ 4 ώρες σε διάλυμα γλυκόζης 5%). Στο 26% των ασθενών παρατηρούνται αναζωπυρώσεις σε διάστημα 3-22 μηνών. Η δράση του φαρμάκου εμφανίζεται μετά τη σύνδεσή του με την εργοστερόλη και τα φωσφολιπίδια της μεμβράνης του παρασίτου και επεκτείνεται και μέσα στο κύτταρο μετά τη φαγοκυττάρωση των λιποσωματίων. Εμφανίζονται παρενέργειες μετά τη σύνδεση του φαρμάκου με τη χολεστερόλη της μεμβράνης των κυττάρων του ξενιστή (Χαραλαμπίδης 2003).

Φαρμακευτικό σχήμα Γ. Χορηγούνται 1-4 mg Amphotericin B ενσωματωμένης σε λιποσωμάτια (AMBISOME®)/Kg σ.β./ημέρα για 30 ημέρες (ενδφλ., για ~ 4 ώρες σε διάλυμα γλυκόζης 5%). Στο 26% των ασθενών παρατηρούνται αναζωπυρώσεις σε διάστημα 3-22 μηνών. Η δράση του φαρμάκου εμφανίζεται μετά τη σύνδεσή του με την εργοστερόλη και τα φωσφολιπίδια της μεμβράνης του παρασίτου και επεκτείνεται και μέσα στο κύτταρο μετά τη φαγοκυττάρωση των λιποσωματίων. Εμφανίζονται παρενέργειες μετά τη σύνδεση του φαρμάκου με τη χολεστερόλη της μεμβράνης των κυττάρων του ξενιστή (Χαραλαμπίδης 2003).

Φαρμακευτικό σχήμα Δ. Χορηγούνται από το στόμα 100 mg hexadecylphosphocholine (MILTEFOSINE®)/ημέρα (2.5 mg/kg σ.β.) για 30 ημέρες. Στις Ινδίες χρησιμοποιήθηκε επιτυχώς στο 97% των ασθενών με σπλαχνική λείσμανιωση (*L. donovani*). Καταστρέφει το παράσιτο χωρίς τη βοήθεια των μηχανισμών άμυνας (Murray and Delph-Etienne 2000), αλλά δεν χορηγείται σε εγκύους επειδή εμφανίζει τερατογόνο δράση (Jha και συν. 1999, Davies και συν. 2003).

Γενικά, στη λείσμανιωση του ανθρώπου: α) η κλινική ίαση επιτυγχάνεται στο 95% των ασθενών (ή το 20% των ασθενών HIV) από τις πρώτες ημέρες αγωγής (παρατηρείται ήπια σπληνομεγαλία έως 1 έτος μετά την αγωγή), β) στο 95% των ασθενών (ή το 20% των ασθενών HIV) ανιχνεύονται φθίνουσες τιμές ειδικών αντισωμάτων για 6-12 μήνες μετά την αγωγή, γ) στο 5% των ασθενών (ή το 80% των ασθενών HIV) εμφανίζονται αναζωπυρώσεις του νοσήματος (συνήθως το πρώτο 6μηνο μετά την αγωγή και απαιτείται επανάληψη της), και δ) η επιτυχία της αγωγής ελέγχεται με ορολογική εξέταση 1, 3, 6, 12 και 24 μήνες μετά την αγωγή (Davidson 1999).

Πρόληψη

Για να προληφθεί η μόλυνση των ζώων και του ανθρώπου στη χώρα μας, είναι απαραίτητη η κατανόηση του βιολογικού κύκλου του παρασίτου. Κάθε μολυσμένος άνθρωπος και κάθε μολυσμένο ζώο είναι αποθήκη/φορέας του παρασίτου στη φύση και γ' αυτό επιβάλλεται η έγκαιρη διάγνωση, η έγκαιρη φαρμακευτική αγωγή και η έγκαιρη λήψη μέτρων πρόληψης της διασποράς του παρασίτου. Η μετάδοση του παρασίτου γίνεται από σκνίπες, αργά το απόγευμα και στη διάρκεια της νύκτας, από το Μάιο έως το Νοέμβριο (Naucke 1998).

Η μόλυνση του σκύλου προλαμβάνεται με τη χρησιμοποίηση εντομοαπωθητικών, από το Μάιο έως το Νοέμβριο, όπως: α) περιλαίμιο ή σαμπουάν (SCALIBOR®), το οποίο ελευθερώνει deltamethrin που συνδέεται στο λίπος του δέρματος και απομακρύνει τις σκνίπες από το ζώο για περίπου 8 μήνες (Killick-Kendrick και συν. 1997,

Davies και συν. 2003), β) υγρό ή σπρέι με diethyltoluamide (AUTAN®, ANTI-PHLEBOTOME®), μετά τη δύση του ηλίου, στο κεφάλι και τον τράχηλο του ζώου, που απωθεί τις σκνίπες για 3-4 ώρες, γ) ψεκασμός του χώρου, όπου κοιμάται το ζώο, με εντομοκτόνα (π.χ. PHLEBOTEX®, SOLFAC EW50®, CYFLUTHRIN® κ.ά.). Επίσης, είναι σημαντικό να αποφεύγεται η συσσώρευση **άχρηστων υλικών** (πέτρες, ξύλα, φύλλα, χόρτα κ.ά.) κοντά σε κατοικίες, όπου φωλιάζουν και εξελίσσονται οι σκνίπες. Κάθε σκύλος πρέπει να εξετάζεται ορολογικά, δύο φορές ετησίως (το Μάιο και το Νοέμβριο), για να τίθεται **έγκαιρα η διάγνωση και να θεραπεύονται** τα μολυσμένα ζώα, επειδή ακόμη και μόνο η φαρμακευτική αγωγή στα μολυσμένα ζώα αρκεί για να μειωθεί η συχνότητα της μόλυνσης των σκύλων σε μία περιοχή (Gradoni και συν. 1988).

Η μόλυνση του **ανθρώπου** στη χώρα μας προλαμβάνεται με τη χρησιμοποίηση **εντομοαπωθητικού** στα ακάλυπτα μέρη του σώματος ή στα ρούχα, αργά το απόγευμα, από το Μάιο έως το Νοέμβριο. Σημαντική είναι η **ενημέρωση** του κοινού για το βιολογικό κύκλο του παρασίτου στη χώρα μας, η **απενοδοποίηση** του σκύλου για τη μόλυνση του ανθρώπου και κυρίως η **έγκαιρη διάγνωση και η έγκαιρη φαρμακευτική αγωγή των ασθενών απόμων**.

Η λείσμανίωση δεν είναι δυνατόν να εξαλειφθεί από τη χώρα μας και τις άλλες μεσογειακές χώρες. Όμως είναι δυνατόν να περιοριστεί ως απειλή για την υγεία των ζώων και του ανθρώπου, με την προϋπόθεση να κατανοηθεί ο βιολογικός κύκλος του παρασίτου και ο πραγματικός ρόλος του μολυσμένου σκύλου, του μολυσμένου ανθρώπου και των μολυσμένων σκνιπών στις συνθήκες που επικρατούν στη χώρα μας. □

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ - REFERENCES

- Abranches P, Campino L, Santos-Gomes GM (1998). Canine leishmaniasis. New concepts of epidemiology and immunopathology: their impact in the control of human visceral leishmaniasis. *Acta Med. Port.*, 11: 871-875.
- Αθανασίου Α (2004). Συμβολή στην επιζωοτιολογία, τη διάγνωση και τη φαρμακευτική αντιμετώπιση της λείσμανίωσης του σκύλου. Διδακτορική διατριβή. Τμήμα Κτηνιατρικής του Α.Π.Θ. Θεσσαλονίκη.
- Alberola J, Rodriguez A, Francino O, Roura X, Rivas L, Andreu D (2004). Safety and efficacy of antimicrobial peptides against naturally acquired leishmaniasis. *Antimicrob Agents Chemother.*, 48: 641-643.
- Alvar J (1999). *Leishmania* and HIV co-infection in the Mediterranean countries. Proceedings of the International Canine Leishmaniasis Forum, Barcelona.
- Alvar J, Molina R, San Andres M, Tesouro M, Nieto J, Vitutia M, Gonzalez F, San Antres MD, Boggio J, Rodriguez F, Sainz A, Escacena C (1994). Canine leishmaniasis: clinical, parasitological and entomological follow-up after chemotherapy. *Ann. Trop. Med. Parasitol.*, 88: 371-378.
- Αργυριάδης Δ, Λίτκε Ο (1991). Επιζωοτιολογική έρευνα της λείσμανιάσης του σκύλου στην κεντρική και ανατολική Μακεδονία και στη Θεσσαλία. *Δελτίον Ελλ.Κτην.Εταιρείας*, 42: 30-34.
- Attar ZJ, Chance ML, el-Safi S, Carney J, Azazy A, El-Hadi M, Dourado C, Hommel M (2001). Latex agglutination test for the detection of urinary antigens in visceral leishmaniasis. *Acta Trop.*, 78: 11-16.
- Baneth G (2002). A review of the treatment of canine leishmaniasis. Proceedings of the Second International Canine Leishmaniasis Forum, Sevilla.
- Baneth G, Jaffe CL (1999). Canine visceral leishmaniasis in Israel: an overview of an emerging disease with reference to wild canids and human infection. Canine Leishmaniasis: an update. Proceedings of the International Canine Leishmaniasis Forum, Barcelona.
- Belloli C, Crescenzo G, Carli S, Zaghini A, Mengozzi G, Bertini S, Ormas P (1999). Disposition of antimony and aminosidine combination after multiple subcutaneous injections in dogs. *Vet. J.*, 157: 315-321.
- Bier OG, da Silva DW, Goetze D, Mota I (1986). Fundamentals of Immunology. 6nd Ed., Springer-Verlag, Berlin.
- Biocca E, Constantini R (1986). I pozzi come possibili focolai larvali di flebotomi nell'isola di Zante. *Annali dell' Istituto Superiore di Sanita*, 22: 59-60.
- Boch J, Supperer R (1992). *Veterinärmedizinische Parasitologie*. Verlag Paul Parey, Berlin.
- Brondonisio O, Panunzio M, Faliero SM, Ceci L, Fasanella A, Puccini V (1996). Evaluation of polymorphonuclear cell and monocyte functions in *Leishmania infantum*-infected dogs. *Vet. Immunol. Immunopathol.*, 53: 95-103.
- Cavaliero T, Arnold P, Mathis A, Glaus T, Hofmann-Lehmann R, Deplazes P (1999). Clinical, serologic, and parasitologic follow-up after long-term allopurinol therapy of dogs naturally infected with *Leishmania infantum*. *J. Vet. Intern. Med.*, 13: 330-334.
- Chaniotis B, Tselentis Y (1994). Leishmaniasis, sandfly fever and phlebotomine sandflies in Greece: an annotated bibliography. *WHO/Leish/94.34*.
- Cortadellas O (2003). Initial and long-term efficacy of a lipid emulsion of amphotericin B desoxycholate in the management of canine leishmaniasis. *J. Vet. Intern. Med.*, 17: 808-812.
- Dangendorf F (1997). Zur geographischen Verbreitung der Leishmaniasen und der Phlebotomen als ihre Überträger in Griechenland seit 1958. Diplomarbeit. Geographische Institute der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn.
- Davidson RN (1999). Leishmaniasis in humans, with particular reference to leishmaniasis with a canine reservoir. Proceedings of the International Canine Leishmaniasis Forum, Barcelona.
- Davies CR, Kaye P, Croft SI, Sundar S (2003). Leishmaniasis: new approaches to disease control. *BMJ*, 326: 377-382.
- De Luna R, Vuotto ML, Ielpo MT, Ambrosio R, Piantadosi D, Moscatiello V, Ciaramella P, Scalone A, Gradoni L, Mascino D (1999). Early suppression of lymphoproliferative response in dogs with natural infection by *Leishmania infantum*. *Vet. Immunol. Immunopathol.*, 70: 95-103.
- Denerolle P, Bourdoiseau G (1999). Combination allopurinol and antimony treatment versus antimony alone and allopurinol alone in the treatment of canine leishmaniasis (96 cases). *J. Vet. Intern. Med.*, 13: 413-415.
- Dereure J, Pratlong F, Debet JP (1999). Geographical distribution and the identification of parasites causing canine leishmaniasis in the Mediterranean Basin. Canine Leishmaniasis: an update. Proceedings of the International Canine Leishmaniasis Forum, Barcelona.

- Διάκου Α (2000). Βελτιστοποίηση της τεχνικής RAPD-PCR (random amplified polymorphic DNA-PCR) και εφαρμογή της στη μελέτη απομονώσεων *Leishmania* του σκύλου στην Ελλάδα. Διδακτορική διατριβή. Τμήμα Κτηνιατρικής του Α.Π.Θ. Θεσσαλονίκη.
- Diakou A, Dovas CI (2001). Optimization of Random-Amplified Polymorphic DNA Producing Amplicons up to 8500 bp and Revealing Intraspecies Polymorphism in *Leishmania infantum* Isolates. *Anal.Biochem.*, 288: 195-200.
- Διάκου Α, Παπαδόπουλος Η, Λαζαρίδης Κ (2002). Ανίχνευση ειδικών IgG κατά των *Leishmania* spp. σε γάτες. 9ο Παν.Κτηνιατρ.Συν., Θεσσαλονίκη.
- Eckert J (1986). Protozoologie. In: Wiesmann E, Kayser FH, Bienz KA, Eckert J, Lindenmann J. Medizinische Mikrobiologie, Immunologie, Bacteriologie, Mykologie, Virologie, Parasitologie. Georg Thieme Verlag, Stuttgart.
- ΕΔΑΝΕ-Επιδημιολογικό Δελτίο Λοιμωδών Νοσημάτων Ελλάδος (2000). Ε.Κ.Ε.ΠΑ.Π. και Κ.Ε.Ε.Α. Υπουργείο Υγείας και Πρόνοιας, Αθήνα (1998-2000).
- El Sawaf BM, el Sattar SA, Shehata MG, Lane RP, Morsy TA (1994). Reduced longevity and fecundity in *Leishmania*-infected sandflies. *Am.J.Trop.Med.Hyg.*, 51: 767-770.
- Ephros M, Paz A, Jaffe CL (1994). Asymptomatic visceral leishmaniasis in Israel. *Trans.R.Soc.Trop. Med.Hyg.*, 88: 651-652.
- Fayet G (1999). Canine leishmaniasis. Meril Ltd., Lyon.
- Ferrer LM (1999). Clinical aspects of canine leishmaniasis. Proceedings of the International Canine Leishmaniasis Forum, Barcelona.
- Fitch FW, McKisic MD, Lancki DW, Gajewski TF (1992). Differential regulation of murine T lymphocytes subsets. Proceedings of the 8th International Congress of Immunology. Budapest.
- Frank C (1991). Serologische Klassifizierung und biochemische Identifizierung von in Griechenland isolierten *Leishmania*-Stämmen (Kinetoplastida: Trypanosomatidae). Inaugural-Dissertation. Fakultät für Biologie der Eberhard-Karle-Universität Tübingen.
- Frank C, Hadziandoniou M, Pratlong F, Garifallou A, Rioux JA (1993). *Leishmania tropica* and *Leishmania infantum* responsible for cutaneous leishmaniasis in Greece: sixteen autochthonous cases. *Trans. R. Soc. Trop. Med. & Hyg.*, 87: 184-185.
- Frydas S, Theodoridis Y, Rallis TS, Hatzistilianou M, Adamama-Moraitou KK, Reale M, Barbacane RC, Conti P (2001). *Leishmania* antibodies in children's serum samples in correlation with the disease in dogs. *International Journal of Immunopathology and Pharmacology*, 14: 173-178.
- Garifallou A, Hadjiantoniou M, Schnur LF, Yuval B, Warburg A, Jacobson RL, Pateraki E, Patrikoussis M, Schlein Y, Serie C (1989). Epidemiology of human and canine leishmaniasis of the island of Zakynthos. In: Leishmaniasis. Hart DT, ed., Plenum Press, New York; 1011-1015.
- Gonzalez JL, Fermin ML, Garcia P, Rollan E, Castano M (1990). Erosive colitis in experimental canine Leishmaniasis. *Zentralbl.Veterinarmed. B*, 37: 377-382.
- Gradoni L (1999). Epizootiology of canine leishmaniasis in Southern Europe. Canine Leishmaniasis: an update. Proceedings of the International Canine Leishmaniasis Forum, Barcelona.
- Gradoni L (2002). The diagnosis of canine leishmaniasis. Proceedings of the Second International Canine Leishmaniasis Forum, Sevilla.
- Gradoni L, Gramiccia M, Mancianti F, Pieri S (1988). Studies on canine leishmaniasis control. 2. Effectiveness of control measures against canine leishmaniasis in the Isle of Elba, Italy. *Trans.R.Soc.Trop.Med. & Hyg.*, 82: 568-571.
- Guarga JL, Moreno J, Lucientes J, Gracia MJ, Peribanez MA, Alvar J, Castillo JA (2000). Canine leishmaniasis transmission: higher infectivity amongst naturally infected dogs to sand flies is associated with lower proportions of T helper cells. *Res.Vet.Sci.*, 69: 249-253.
- Χαραλαμπίδης ΣΘ (1997). Λείσμανίωση, τοξοπλάσμωση, υδατίδωση-εχινόκοκκωση. Προκατάληψη και πραγματικότητα. I. Σπλαχνική λείσμανίωση. *ANIMA*, 5: 24-31.
- Χαραλαμπίδης ΣΘ (2003). Παρασιτικά νοσήματα των ζώων και του ανθρώπου. Πρωτοζώωσεις. Ελμινθώσεις. Αρθροποδώσεις. University Studio Press, Θεσσαλονίκη.
- Χαραλαμπίδης Σ, Φρύδας Σ (1993). Ανίχνευση IgG-, IgM-, IgE-*Leishmania infantum* στους κατοίκους της Μακεδονίας. *Δελτίο Ελλ.Μικροβιολ.Εταιρ.*, 38:40-46.
- Χαραλαμπίδης ΣΘ, Διάκου ΑΝ (1998). Τοξοπλάσμωση, λείσμανίωση, τοξοκάρωση και φιλαρίωση του σκύλου, στη Μακεδονία και τη Θράκη. 5ο Παν.Συν.Κτηνιατρ.Μικρών Ζώων, Αθήνα.
- Jha TK, Sundar S, Thakur CP, Bachmann P, Karbwang J, Fischer C, Voss A, Berman J (1999). Miltefosine, an oral agent, for the treatment of Indian visceral leishmaniasis. *N.Engl.J.Med.*, 341: 1795-1800.
- Karanis P, Frank C, Schmale H, Naucke TJ, Jörden U, Metallinou C, Haralabidis S, Maier WA, Seitz SM, Himonas C (2000). Studies on sandfly distribution in Northern Greece. *Entomol.Hellenica*, 3: 13-16.
- ΚΕΕΛ-Κέντρο Ελέγχου Ειδικών Λοιμώξεων (2004). Υπουργείο Υγείας και Κοινωνικής Αλληλεγγύης, τεύχος 1, σελ. 13, Αθήνα.
- Killick-Kendrick R (2002). The life-cycles of *Leishmania* in the sand fly and transmission of leishmaniasis by bite. Proceedings of the Second International Canine Leishmaniasis Forum, Sevilla.
- Killick-Kendrick R, Killick-Kendrick M (1999). Biology of sand fly vectors of Mediterranean canine leishmaniasis. Proceedings of the International Canine Leishmaniasis Forum, Barcelona.
- Killick-Kendrick R, Killick-Kendrick M, Focheux C, Dereure J, Puch M-P, Cadiergues MC (1997). Protection of dogs from bites of phlebotomine sandflies by deltamethrin collars for control of canine leishmaniasis. *Med.Vet.Entomol.*, 11: 105-111.
- Κοντός Β (1986). Συμβολή στη μελέτη της λείσμανίωσης του σκύλου. Κλινική, ορολογική και πειραματική διερεύνηση. Διδακτορική διατριβή. Επιστ.Επετ.Τμημ.Κτηνιατρ., Α.Π.Θ., 22: 9-155.
- Kontos VI, Spais AG (1989). The incidence of canine leishmaniasis on Northern Greece. A epizootiological study of the decade 1977-1987. In: The current status and new strategies for control. Ed.: Hart DT., NATO ASI series, Springer Verlag, pp. 77-82.
- Kontos VI, Koutinas AF (1993). Old World Canine Leishmaniasis. *Compendium*, 15: 949-960.
- Kostic D (1951). Source determination of blood meal in sandflies (Phlebotominae) in Yugoslavia (Dobrecky Country). 2760 haemoprecipitin tests. *Acta Trop.*, 8: 131-135.
- Koutinas AF, Polizopoulou ZS, Saridomichelakis MN, Argyriadis D, Fytianou A, Plevraki KG (1999). Clinical considerations on canine visceral leishmaniasis in Greece: a retrospective study of 158 cases (1989-1996). *J.Am.Anim.Hosp.Assoc.*, 35: 376-383.
- Koutinas AF, Saridomichelakis MN, Mylonakis ME, Leontides L, Polizopoulou Z, Billinis C, Argyriadis D, Diakou N, Papadopoulos O (2001). A randomised, blinded, placebo-controlled clinical trial with allopurinol in canine leishmaniosis. *Vet. Parasitol.*, 98: 247-261.
- Lane RP, Boorman J, Wilkinson P (1984). *Phlebotomus tobbi* on the Greek island of Lesbos. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.*, 78: 413.
- Lachaud L, Marchegui-Hammami S, Chabbert E, Dereure J, Dedet JP, Bastien P (2002). Comparison of Six PCR Methods Using Peripheral Blood for Detection of Canine Visceral Leishmaniasis. *J. Clin. Microbiol.* 40: 210-215.
- Leger N, Saratsiotis A, Pesson B, Leger P (1977). La leishmaniose en Grèce. Résultats d'une enquête entomologique effectuée en juin

1977. Ann.Parasitol.Hum.Comp., 54: 11-29.
- Leger N, Pesson B, Madulo-Leblond G (1986). Les phlébotomes de Grèce. Biol.Gallo-Hellenica, 11: 165-192.
- Leger N, Gramiccia M, Gradoni L, Madulo-Leblond G, Pesson B, Ferté H, Boulanger N, Killick-Kendrick R, Killick-Kendrick M (1988). Isolation and typing of *Leishmania infantum* from *Phlebotomus neglectus* on the island of Corfu, Greece. Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg., 82: 419-420.
- Le Fichoux Y, Quaranta JF, Aufeuve JP, Lelievre A, Marty P, Suffia I, Rousseau D, Kubar J (1999). Occurrence of *Leishmania infantum* parasitemia in asymptomatic blood donors living in an area of endemicity in southern France. J.Clin.Microbiol., 37: 1953-1957.
- Leontides LS, Saridomichelakis MN, Billinis C, Kontos V, Koutinas AF, Galatos AD, Mylonakis ME (2002). A cross-sectional study of *Leishmania* spp. infection in clinically healthy dogs with polymerase chain reaction and serology in Greece. Vet.Parasitol., 109: 19-27.
- Loukaki K, Kirkilessi G, Haralabidis S, Diakou A (1999). Idiosyncratic homeopathy and canine leishmaniosis. Mondial Vet. Congress, Lyon.
- Maltezos HC, Sifas C, Mavrikou M, Spyridis P, Stavriniadis C, Karpachios T, Kafetzis DA (2000). Visceral Leishmaniasis during Childhood in Southern Greece. Clin.Infect.Dis., 31: 1139-1143.
- Manson-Bahr PEC, Bell DR (1987). Visceral leishmaniasis. In: Manson's Tropical Diseases. 19th Ed., Bailliere Tindal, London.
- Martinez-Moreno A, Moreno T, Martinez-Moreno FJ, Acosta I, Hernandez S (1995). Humoral and cell-mediated immunity in natural and experimental canine leishmaniasis. Vet.Immunol. Immunopathol., 48: 209-220.
- Minodier P, Piarroux R, Garnier JM, Unal D (1999). Mediterranean visceral leishmaniasis: physiopathology. Presse Med., 28: 33-39.
- Miscevic Z, Milutinovic M (1986). The dynamics of the sandfly populations density (Diptera: Phlebotomidae) in human dwellings and animal quarters in the region of Dobric, South-east Serbia, Yugoslavia. Acta Veterinaria, 36: 229-234.
- Murray HW, Delph-Etienne S (2000). Visceral leishmanicidal activity of hexadecylphosphocholine (miltefosine) in mice deficient in T cells and activated macrophage microbicidal mechanisms. J.Infect.Dis., 181: 795-799.
- Naucke TJ (1997). Περίπτωση λεισμανίωσης σε σκύλο. Τέσσερα χρόνια μετά τη φαρμακευτική αγωγή. ANIMA, 5: 47-50.
- Naucke TJ (1998). Untersuchungen zur Vektorkontrolle von Sandmücken (Diptera: Psychodidae) in Nordostgriechenland. Inaugural-Dissertation. Fakultät der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn.
- Παπαδογιαννάκης Ε (2003). Συμβολή στη μελέτη της ανοσοπαθογένειας της αποφολιδοτικής δερματίτιδας της λεισμανίωσης του σκύλου (*Leishmania infantum*). Διδακτορική διατριβή, Τμήμα Κτηνιατρικής, Α.Π.Θ., Θεσσαλονίκη.
- Papadopoulos B, Tselentis Y (1994). Sandflies in the greater Athens region, Greece. Parasite, 1: 131-140.
- Papadopoulos B, Tselentis Y (1998). Sandflies on the island of Corfu, Greece. Parasite, 5: 387-391.
- Papadopoulos B, Gozalo G, Aransay AM, Tselentis I (1994). The sandfly population in the greater Athens region, Greece. Bios (Macedonia, Greece), 2: 245-249.
- Παπαδοπούλου Χ, Δημητρίου Δ, Πανάγιου Α, Μάνης Η, Αντωνιάδης Γ (1995). Μελέτη του επιπολασμού της *Leishmania infantum* σε σκύλους της βορειοδυτικής Ελλάδας. Δελτίο Ελλ.Μικροβιολ.Εταιρ., 40: 54-57.
- Pesson B, Leger N, Madulo-Leblond G (1984). La leishmaniose en Grèce: Les Phlébotomes des Iles Ioniennes et de la mer Égée. Ann.Parasitol.Hum.Comp., 59: 277-296.
- Pesson B, Leger N, Madulo-Leblond G, Ferte H, Tselentis I, Papadopoulos B, Perieres J (1994). Speciation et variance chez les Phlébotomes des Iles Grecques (référence à *Phlebotomus neglectus* et au sous-genre Larrousius). Bios (Macedonia, Greece), 2: 233-243.
- Reale S, Maxia L, Vitale F, Glorioso NS, Caracappa S, Vesco G (1999). Detection of *Leishmania infantum* in dogs by PCR with lymph node aspirates and blood. J.Clin.Microbiol., 37: 2931-2935.
- Ruitenbergh EJ, Solano-Gallego L, Monen J, Pinelli E, Rutten VPMG (2001). Immune responses in canine leishmaniasis. International Canine Leishmaniasis Forum, Crete, Greece.
- Sacks DL, Brodin TN, Turco SJ (1990). Development modification of the lipophosphoglycan from *Leishmania major* promastigotes during metacyclogenesis. Mol.Biochem.Parasitol., 42: 225-234.
- Santos-Gomes GM, Campino L, Abranches P (2000). Canine experimental infection: intradermal inoculation of *Leishmania infantum* promastigotes. Mem.Inst.Oswaldo Cruz, 95: 193-198.
- Schettini DA, Costa Val AP, Souza LF, Demicheli C, Rocha OGF, Melo MN, Michalick MSM, Frézard F (2003). Distribution of liposome-encapsulated antimony in dogs. Braz.J.Med.Biol.Res., 36: 269-272.
- Schmale H, Karanis P, Maier WA, Haralabidis S, Seitz HM (1993). Untersuchungen zur Verbreitung von *Phlebotomus*-Arten in Neos Marmaras, Nord-Griechenland. Entomologen-Tagung, Deutsche Gesellschaft für allgemeine und angewandte Entomologie e.V.(DGaE), Jena.
- Sideris V, Papadopoulou G, Dotsika E, Karagouni E (1999). Asymptomatic canine leishmaniasis in greater Athens area, Greece. Eur.J.Epidemiol., 15: 271-276.
- Sideris V, Karagouni E, Papadopoulou G, Garifallou A, Dotsika E (1996). Canine visceral leishmaniasis in the great Athens area, Greece. Parasite, 3: 125-130.
- Slappendel RJ, Teske E (1999). A review of canine leishmaniasis presenting outside endemic areas. Proceedings of the International Canine Leishmaniasis Forum, Barcelona.
- Solano-Gallego L, Morell P, Arboix M, Alberola J, Ferrer L (2001). Prevalence of *Leishmania infantum* Infection in Dogs Living in an Area of Canine Leishmaniasis Endemicity Using PCR on Several Tissues and Serology. Clin.Microbiol., 39: 560-563.
- Solbach W, Rollinghoff M, Kern P (1992). Differentialdiagnose: Leishmaniose. Dt.Arztbl., 89(C): 1602-1607.
- Sotira B (2000). Zoonotic diseases of major concern in Albania. Epidemiological overview. WHO Mediterranean Zoonoses Control Centre, No.49: 6-9.
- Tselentis Y, Gordossis Th, Stefanou Th, Melissinos K (1980). Biogeographic distribution of visceral leishmaniasis in Greece. 10th International Congress of Tropical Medicine and Malariology, Manila.
- Valladares JE, Alberola J, Esteban M, Arboix M (1996). Disposition of antimony after the administration of N-methylglucamine antimoniate to dogs. Vet.Rec., 138: 181-183.
- WHO (2000). Leishmania/HIV co-infection in south-western Europe 1990-1998: Retrospective analysis of 965 cases. WHO/LEISH/2000.42. Division of Control of Tropical Diseases. Geneva.