

# **Udherrefyesi te Praktikes Klinike (UPK) Leishmanioza viscerale**

**Data e publikimit: Dhjetor 2010**

**Data e rishikimit: Sipas nevojës**

## Grupi i punes:

Eli Foto	kryetar	QSUT
Hamide Bregu	sekretar	QSUT
Raida Petrela	anetar	QSUT
Esmeralda Bregu	anetar	QKCSA
Brikena Dedo	anetar	MSH
Rustem Prenika	anetar	ISKSH

## Permbajtja

1. Definicion.....	2
2. Etiologjia.....	2
3. Patogjeneza.....	3
4. Manifestimet klinike.....	4
5. Diagnoza.....	4
6. Diagnoza diferenciale.....	5
7. Trajtimi.....	6
8. Trajtimi i rasteve rezistente.....	14
9. Rekomandime.....	
10. LV dhe kujdesi paresor.....	21
11. LV dhe mjeku.....	22
12. Diagnoza laboratorike e LV.....	26
13. LV dhe shendeti publik.....	27
14. LV dhe ministria e shendetesise.....	29
15. LV dhe kerkimet shkencore.....	31
16. Prespektivat e trajtimeve te se ardhmes.....	33
17. Akronimet.....	35
18. Foto.....	36
19. Algoritmi i vendimeve.....	42
20. Literatura.....	45

## Akronimet

<b>LV</b>	<b>Leshmania Viscerale</b>
<b>ALT</b>	<b>alanine transaminaza</b>
<b>AST</b>	<b>aspartat transaminaza</b>
<b>ALP</b>	<b>fosfataza alkaline</b>
<b>DAT</b>	<b>testi i aglutinimit direct</b>
<b>DTD</b>	<b>Diametri Tele Diastolik</b>
<b>DTS</b>	<b>Diametri Tele Sistolik</b>
<b>E</b>	<b>eritrocite</b>
<b>EKG</b>	<b>elektrokardiograme</b>
<b>ELISA</b>	<b>Enzyme Linke ImmuosorbentAssay</b>
<b>FDA</b>	<b>U.S Food and Drug Administration</b>
<b>Fk</b>	<b>Frekuenca kardiake</b>
<b>Fr</b>	<b>Frekuenca respiratore</b>
<b>Hg</b>	<b>Hemoglobina</b>
<b>IFAT</b>	<b>Indirect Immunofluorescent Antibody Test</b>
<b>OBSH</b>	<b>Organizata Boterore e Shendetesise</b>
<b>PCR</b>	<b>reaksioni I ndryshimit te polimerazes</b>
<b>PCV</b>	<b>Packed Cell Volume</b>
<b>PKDL</b>	<b>Leishmanioza Kutane Post Kala-azariane</b>
<b>TA</b>	<b>Tensioni Arterial</b>
<b>WBC</b>	<b>Leukocite</b>
<b>Wastern Blots</b>	<b>Hibridizimi ADN-ADN</b>
<b>cm</b>	<b>centimeter</b>
<b>g</b>	<b>gram</b>
<b>mg</b>	<b>milligram</b>

<b>ml</b>	<b>mililiter</b>
<b>mm</b>	<b>milimeter</b>
<b>kg</b>	<b>kilogram</b>
<b>sed</b>	<b>sedimenti</b>

**Falenderime:**

Falenderoj MSH, QKCSA – ISH dhe ISKsH per ndihmen dhe suportin e dhene.

## Perkufizimi i termave te perpilimit

**Leishmaniozat** përbëjnë një grup sëmundjesh parazitare zooantroponotike të shkaktuara nga protozoar flagjellar intra qelizor të gjinisë “leishmania” të cilët i transmetohen njeriut nëpërmjet pickimit nga flebotomet sandflies të infektuara tek rezervuari. Format e ndryshme të sëmundjes me të cilat ajo shfaqet janë të përcaktuara nga:

- a) shkaktari
- b) epidemiologjia
- c) transmetimi
- d) shpërndarja gjeografike.

## Qellimet e UDHERREFYESIT:

1. Krijimi i nje udherrefyesi mbi kontrollin e LV, ekzaminimin fizik, diagnostikimin, punen e shendetit publik dhe kerkimet shkencore.
2. Udherrefyesi te jete i pershtatshem per tu perdorur ne vendet endemike, duke e lehtesuar perdorimin e tij nepermjet perkthimit ne gjuhete perkatese.

Lidhur me semundjet infektive dhe vecanerisht me LV, ka shume studime por dy karakteristikat e ketij studimi jane:

1. Gjate studimit iu dha pergjigje shume pyetjeve specifike qe konfrontonin ne nivele te ndryshme kontrollin e LV.
2. Punimi eshte i ndare ne pjese te cilat i korrespondojne roleve te secilit specialitet te perfshire ne kontrollin e LV. Secila pjese eshte lehtesisht e perdorshme dhe e pavarur nga pjeset e tjera.

## Objektivi

Te standartizohet mjekimi per formen viscerale te semundjes LV per te gjitha spitalet sekondare dhe qendrat spitalore terciare ne menyre qe te unifikohet mjekimi ne te gjithe Shqiperine

# Perdoruesit

Perdoruesit e udherrefyeshit janë mjeket e shërbimit të sëmundjeve infektive në QSUT dhe spitalet e rretheve. Subjekti që do të marrë medikamentet për LV janë fëmijet e moshës 0-14 vjeç të hospitalizuar me diagnozën Leishmanioze Viscerale si dhe mjeket e familjes.

## DEFINICIONI

Leishmaniozat përbëjnë një grup sëmundjesh parazitare zooantroponotike të shkaktuara nga protozoar flagjellar intra qelizor të gjinisë "leishmania" të cilët i transmetohen njeriut nëpërmjet pickimit nga flebotomet sandflies të infektuara tek rezervuari. Format e ndryshme të sëmundjes me të cilat ajo shfaqet janë të përcaktuara nga:

- a) shkaktari
- b) epidemiologjia
- c) transmetimi
- d) shpërndarja gjeografike.

Rezervuari i parazitit është kryesisht qeni i shtëpisë dhe kafshët e tjera të egra, si çakalli dhe dhelpira. Rolin e vektorit e luajnë insektet flebotomus prej të cilave në vendin tonë janë identifikuar Ph.Papagasi, Ph.sergenti, Ph.Sergentomya, Ph.Tobbias etj.

Leishmanioza është një zoonozë e cila vlerësohet se prek 10-50 milion njerëz në zonat endemike tropikale dhe subtropikale në të gjitha kontinentet me përjashtim të Australisë dhe Antarktidës. Incidenca vjetore (anuale) vlerësohet të jetë 1-1.5 milion njerëz raste për leishmaniozën kutane dhe 500 000 raste për formën viscerale me 90% të tyre të ndodhura në Bangladesh, Indi, Nepal dhe Sudan. Në regjionin mesdhetar 1,5-9% e pacientëve me AIDS zhvillojnë Leishmaniozën viscerale dhe 25%-70 % e adultëve me VL janë të lidhura me infeksionin e HIV, pasi LV është duke u bërë një infeksion oportunist i rëndësishëm në ato zona ku ajo bashkëjeton me infeksionin e HIV-it.

Tre format kryesore të sëmundjes janë:

- a) Leishmanioza viscerale
- b) Leishmanioza kutane
- c) Muko-kutane (espundia)

## Leishmanioza viscerale

Është quajtur ndryshe edhe kala-azar, ethja e zeze.

## Etiologjia

Forma viscerale e sëmundjes shkaktohet nga keto specie të Leishmanies:

L. donovani - kompleks përgjegjëse për leishmaniozën viscerale në Indi, Afrikën Lindore.

L. Chagasi - përgjegjëse për leishmaniozën viscerale në Amerikën Jugore.

L.infantum - përgjegjëse për leishmaniozën viscerale në pellgun e mesdheut, duke përfshirë edhe Shqipërinë.

## **Morfologjia dhe cikli jetësor**

Paraziti ekziston në dy forma morfologjike kryesore të quajtura “amastigot” dhe “promastigot”. Amastigotët janë ovoidë, të palëvizshëm dhe intraqelizorë. Promastigotët janë të zgjatur, të lëvizshëm me zhvillim jashtë-qelizor. Mënyra e qartë e transformimit të parazitit, dhe kapja nga makrofagët e lëkurës është e paqartë, por në përgjithësi mendohet që kapja shfaqet shpejt pas inokulimit dhe që transformimi nga forma promastigotë në atë amastigotë ndodh brenda qelizës strehuese. Ky proces, nga studimet e bëra invitro, mund të kompletohet brenda 24 orëve. Pastaj, paraziti mbetet në formën e amastigotit për zgjatjen e fazës normale të ciklit jetësor. Amastigotët rriten dhe ndahen brenda qelizave strehuese të tyre, herë pas here duke shpërthyer jashtë dhe duke infektuar makrofagë të rinj. Në LV mund të ketë një lezion fillestar të lëkurës, por simptomat e sëmundjes vihen re më vonë me fillimin e temperaturës dhe simptomave klinike të tjera që shoqërohen me infeksionin e organeve.

## **Patogjeneza e sëmundjes**

Mekanizmat imunë qelizorë përcaktojnë ndjeshmerinë ose rezistencën e leishmaniozës. Rezistenca është e nxitur nga ekspansioni i popullimeve të qelizave T-helper (Th 1) me prodhimin e CD4+, e interferonit gamma, gjë që çon në aktivizimin e makrofagëve dhe në vrasjen e parazitit. Interleukina 12 (IL-12) luan një rol qendror në zhvillimin e përgjigjes mbrojtëse të Th1. Ndjeshmëria është e lidhur me ekspansionin e IL-4 që çon në prodhimin e qelizave Th2 dhe prodhimin e IL-10 dhe transformimin e faktorit të rritjes Beta, të cilët janë inhibitorë të fuqishëm të aktivizimit makrofagealë. Qelizat T të nëntipit CD4+ duket se luajnë një rol të veçantë në kontrollin e infeksionit nga leishmania. Në vendin pickimit nga transmetuesi mund të formohet një lezion dermal i vogël sa një kokërr bizele, parazitët fillimisht të lokalizuar nga makrofagët dermalë, diseminoohen brenda makrofagëve në shpretkë, mëlçi, palcë kockore dhe limfonodula. N.q.s. infeksioni nuk eliminohet nga përgjigja imunitare qelizore e bujtësit, atëherë ai bëhet klinikisht evident. Pra, shihet qartë se rruga që zgjedh për t'u përgjigjur ndaj infeksionit individit është kritike dhe deçizive për dekursin e sëmundjes. Kërkime të mëtejshme kanë përcaktuar se qelizat CD4+ e vendosin atë.

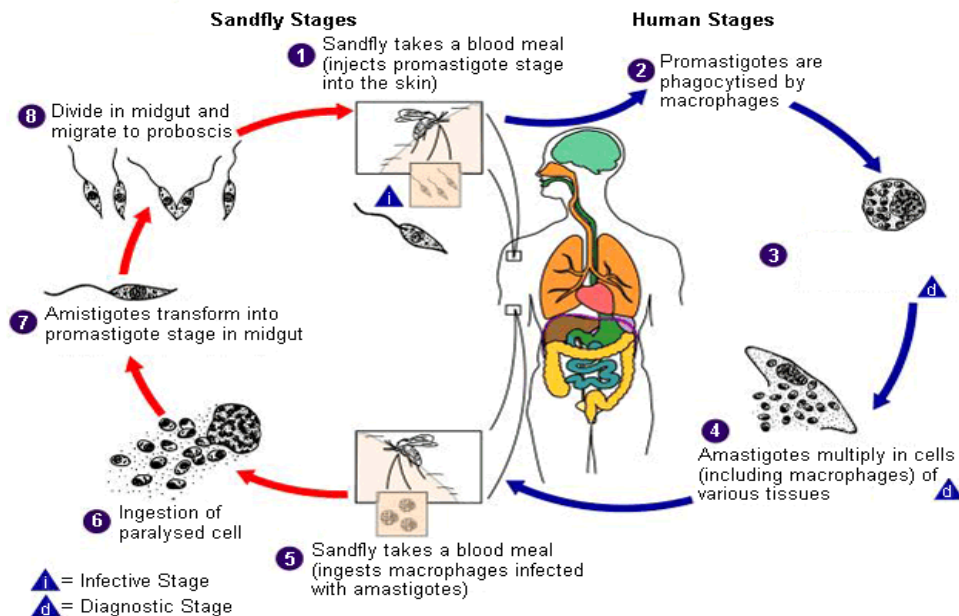
Pacientët që zhvillojnë leishmaniozën viscerale, tregojnë një përgjigje imunitare qelizore minimale ndaj infeksionit specifik, e cila rekuerohet pas një terapie të suksesshme.

Në zonat endemike, infeksioni subklinik i kaluar, mund të identifikohet nëpërmjet testit të hipersensibilitetit të lëkurës ndaj antigjenëve leishmanialë (Montenegro skin test).

Faktorët e lidhur me bujtësin (prejardhja gjenetike, faktorët nutricionalë, sëmundjet shoqëruese), faktorët e lidhur me parazitin (virulenca, madhësia e papulës në vendin e inokulimit) dhe faktorët e lidhur me vektorin (genotipi i vektorit), duket se kontribuojnë në shfaqjen e infeksionit në dy forma: si infeksioni subklinik ose si shfaqje e formës aktive të sëmundjes.

Në zonat endemike prevalenca e testit pozitiv të lëkurës, rritet me moshën dhe incidenca e sëmundjes së shfaqur klinikisht ulet me moshën. Kjo tregon se imuniteti në popullatë fitohet me kalimin e kohës. Individet me sëmundje aktive të kaluar, apo ato të cilët kanë kaluar një infeksion subklinik, janë zakonisht të imunizuar ndaj një infeksioni klinik të mëpasëm.





## Ndryshimet patologjike në leishmaniozën viscerele

Lezionet themelore patologjike të sëmundjes janë rezultat i hiperplazisë së qelizave retikuloendoteliale, sidomos në shpërkë dhe mëlçi. Më vonë palca kockore dhe limfonodulat mbushen me makrofagë të infektuar dhe paralelisht zhvillohet leukopenia dhe anemia. Në mënyrë të ngjashme edhe veshkat mund të mbushen me makrofagë të infektuar. Shpërkë gradualisht zmadhohet duke arritur shpesh herë proporcione të mëdha. Infarktët splenike janë të zakonshme, kapsula trashet, sinuset dilatohen. Qelizat Kupffer të mëlçisë të mbushura me amastigotë bëhen edematoze dhe hiperplastike dhe shpesh vihet re nekrozë centrilobulare ose infiltrime dhjamore. Limfadenopatia, sidomos e gjëndrave mesenterike jep një numër të madh të makrofagëve të mbushur me parazitë dhe është një shenjë e hershme e sëmundjes. Palca kockore shpesh është e mbushur me histiocite me parazitë, të cilët zëvendësojnë elementët normalë të palcës dhe si rrjedhojë do të kemi anemi. Në përfundim duhet thënë se ndryshimet patologjike reflektojnë balancin midis shumëzimit të parazitit, ndryshimeve degjenerative dhe përgjigjes imune të pacientit.

## Manifestimet klinike.

Periudha e inkubacionit mund të variojë nga disa javë, deri në disa muaj. LV në mënyrë tipike infektin fëmijët nga 2-5 vjeç në mesdhe (L- infantum) dhe fëmijët më të mëdhenj dhe adultët në Afrikë dhe Azi. Pas inokulimit në lëkurë të parazitit nga mushkonja, fëmija mund të ketë një periudhë asimptomatike të infeksionit ose një periudhë me simptoma të pakta, e cila mund të zgjidhet në mënyrë spontane ose të zhvillohet një sëmundje aktive viscerele. Gjatë javëve të para ose muajve të evolucionit të sëmundjes, fëmija shfaq temperaturë intermitente, këputje, lodhje, anoreksi dhe shpërkë fillon të zmadhohet. Shenjat klasike të sëmundjes me temperaturë të lartë, shpërkë të zmadhuar, mëlçi të zmadhuar dhe limfadenopati zhvillohen 3-4 deri 5-6 muaj pas fillimit të sëmundjes, por forma akute, me klinikë të shpejtë e zhvilluar pas një muaji është parë te ndodhë në 20% të pacientëve. Në stadin terminal të leishmaniozes viscerele hepatosplenomegalia është masive, barku i madh, pancitopenia e thellë, ikteri, edemat dhe asciti mund të jenë prezente. Episodet e hemorragjive sidomos epistaksis janë frekvente. Stadet e vona të sëmundjes shpesh janë të komplikuar nga infeksione bakteriale sekondare të cilat shpesh përbëjnë shkaqet e vdekjes. Moshë e vogël sidomos 0-6 muaj, malnutricioni shërbejnë si faktor risku. Ndryshimet laboratorike përmbledhin :

- Gjaku komplet qe karakterizohet nga Pancitopeni (anemi, ulje e nivelit të hemoglobinës dhe numrit të eritrociteve, leukopeni, trombocitopeni)
- Limfocitozë
- ERS të rritur
- Hipergamaglobulinemia, nivele të larta të IgG dhe IgM, por sidomos të IgG-së, të cilat shkaktojnë një përmbysje të raportit albuminë/globulinë.

## **Diagnoza e LV**

Diagnoza definitive e LV-së vendoset nga demonstrimi i amastigotëve nga pjesëzat indore ose izolimi i organizmit në kulturë. Amastigotët mund të identifikohen nga seksionet indore të ngjyrosura me Giemsa ose aspiratet e marra nga shpretka, palca kockore, limfonodulat. Rezultatet nga lamat e ngjyrosura me Giemsa të para në mikroskop ose kulturat e vëna nga materialet e marra nga aspirati splenik, palca e kockave ose limfonodulat janë ato që vendosin diagnozën. Vendin e dytë për nga sensitiviteti si metodë diagnostike për LV pas aspiratit splenik që është 96-98% e zë aspirati i palcës kockore që vlerësohet të jetë në shifrat 65-68% dhe duhet theksuar se më shumë se 50% e rasteve riskojnë të mbeten të padiagnostikuara dhe të pa mjekuara n.q.s. nuk konfirmojmë diagnozën me metoda të tjera.

## **Serodiagnoza – immunodiagnoza**

Vlera e serologjisë për të vendosur diagnozën e LV-së është e madhe, sidomos në fazën akute të sëmundjes. Vlefshmeria e testeve serologjike varet nga teknika dhe pastertia e antigenit të përdorur.

**Testi Elisa:** (Enzyme linked immunosorbent assay). Ky test gjen përdorim për studime sero-epidemiologjike për shkak të ndjeshmërisë dhe specisifitetit të lartë që ka.

## **Testi i immunofluoreshencës Indirekte**

Reaksioni imunologjik vihet në dukje nga përdorimi i një globuline anti IgG e markuar me fluoreshencë. Testi konsiderohet pozitiv në rastet kur kemi fluoreshencë në hollimet më të mëdha se 1 me 160 të serumit që kontrollohet.

## **DAT-Hemaglutinimi direkt.**

Është test me sensitivitet dhe specisifitet të lartë, i lehtë për t'u kryer dhe rezultati merret brenda 24 orëve. Introduksioni i DAT-se në diagnozën e LV-së ka rritur kualitetin në deçizionet e mjekimit.

## **Western Blots (Hibridizimi ADN-ADN).**

Premton rezultate të shkëlqyera sensitiviteti dhe specisifiteti. Është e ndërlikuar si procedurë dhe kërkon laboratore kërkimore shkencore të specializuara.

## **PCR (Reaksioni i ndryshimit të polimerazës)**

Kjo metodë është zhvilluar duke përdorur fiksuesit specifike të leishmanias. Këto fiksues janë të drejtuar kundër një pjese të genit 18 SR RNA, i cili përmban sekuenca specifike të leishmanias. PCR është shumë sensitive në LV dhe jep rezultate të shpejta. Ajo ka treguar sensitivitet 90% dhe specisifitet 100% në përcaktimin e diagnozës së leishmaniozës viscerale.

Kombinimi i PCR me analizën restriktive izoenzimatiqe ka bërë të mundur diferencimin e specieve shkaktarë të leishmaniozës viscerale dhe asaj kutane.

### **Diagnoza diferenciale.**

Për formën akute duhet te bëhet me:

- Malarien
- Ethen tifoide
- Tifon abdominale
- Fazen akute të sëmundjes Kagasi
- Shistozomiazën akute
- Tuberkulozin miliar
- Abcesin amebik të shpretkës

### **Për formën subakute dhe kronike diagnoza diferenciale duhet te bëhet me:**

- Brucelozën
- Histoplazmozën
- Mononukleozën infektive
- Leukozat/limfomat
- Shistozomiazën hepatosplenike
- Baktereminë e zgjatur nga salmoneloza
- Splenomegalinë tropikale nga malaria kronike

### **Trajtimi**

Trajtimi specifik bëhet me kripërat e antimonit. Përbërësit pentavalent të antimonit që janë derivate të metalit të rëndë antimon (Sb) për herë të parë janë përdorur herët në vitin 1900 dhe vazhdojnë të jenë preparate të zgjedhur për leishmaniozën viscerale. Mekanizmi i veprimit të tyre akoma nuk njihet plotësisht, megjithatë ato duket se ndërhyjnë në inhibimin e parazitit.

- Sodium stibogluconate (Pentosam, Wellcome Foundation, Unitet Kindom) regjimi i rekomanduar është 20mg Sb/kg ne dite IV ose IM 1 here ne dite për 28 ditë.
- Meglumine antimoniate (glukantime, Rhafone – Poulenc France) regjimi i rekomanduar është 20mg Sb/kg ne dite IM 1 here ne dite për 28 ditë.
- Amfotericina B dezoksikolat dhe formulat e reja lipidike janë të suksesshme në trajtimin e formave të leishmaniozes viscerale, që nuk i përgjigjen mjekimit me kripërat e antimonit.
- Amfotericina B dezoksikolat në dozën 1mg/kg çdo ditë ose çdo dy ditë për 14-20 doza, ka një shkallë kuruese 100%.
- Amfotericina B liposomale 3mg/kg nga 1-5 ditë dhe përsëritje në ditën e 10-të ose 3mg/kg peshe nga dita 1-5-te dhe nje perseritje ne ditën e 14-te dhe ditën e 21-te ka treguar efikasitet të lartë për trajtimin e LV-së në fëmijët imunokopetentë, disa prej të cilëve kanë qenë refraktare ndaj kripërave të antimonit.

## **Alternativa te tjera Parenterale**

- Aminosidine (Aminozidina)

Njihet që në 1960, dhe më vonë i është provuar aktiviteti antileishmanial.

Aminoglikozidi injektabel, aminozidina, (identike me paromomicinën), është testuar për herë të parë e kombinuar me Sb në trajtimin e leishmaniozes viscerale në Kenia.

Përdorimi i këtij kombinimi kompeson efikasitetin e ulur të Sb dhe redukton kohëzgjatjen e terapisë.

Për këtë të fundit është provuar skema.

17 ditë Sb i.m (20 mg/kg/peshë/ditë) + Aminosidine (15mg/kg/ditë). Ky kombinim nuk duket te jete superior ne krahasim me kriperat e antimonit dhe Amfotericinen B. OBSH vazhdon ta provojë këtë agjent si mjekim të vetëm në Indi.

- Pentamidina 4mg/kg IV ose IM ne dite ose çdo 2 dite per 15-30 doza. Pentamidina per mjekimin e leishmaniozes viscerale kerkon doza te medha dhe kohezgjatje te terapise, duke e bere preparatin me pak te pelqyeshem se Amfotericina B dhe formulimet e saj lipidike.

## **Provat e Imunoterapisë me Citokina**

### **Interferon gama**

Këto tentativa kanë filluar duke parë potencialin makrofag aktivizues të tij, si dhe atë mbrojtës – induktues për infeksionet intraqelizore dhe në veçanti për Leishmaniozën.

Kombinimi i injeksioneve ditore të IFN- gama me Sb duket se japin një mbrojtje më të përforcuar. Por në një studim në Indi, ky kombinim krahas amplifikimit të mbrojtjes, rezultoi se kompromentoi shërimin “definitive”.

Megjithatë, kombinime të tilla për 14 ditë dhanë të njëjtat rezultate si dhe aplikimi 28 ditë i Sb. Kompromentimin e “shërimit definitive” në Indi e shpjegojnë me rezistencën ndaj Sb që ka kjo zonë endemike. Të sëmurët e mjekuar me kombinimin e mësipërm, efektivisht janë mjekuar vetëm me IFN-gama.

## **Amfotericina B**

Në 1900 konsiderohej si mjekim i parë për LV. Më pas kjo ide u abandonua, ndërsa sot ajo po provohet përsëri, jo vetëm si mjekim alternativ kur ka rezistencë ndaj Sb, por edhe si mjekim fillestar. Ajo ka dhënë shërim definitiv si në rezistencat ndaj Sb, ashtu edhe e përdorur që në fillim, në masën 95%. Por këto regjime janë tipikisht të zgjatura dhe jo mirë të toleruara. Një përqindje shërimi deri 99% ka dhënë përdorimi i dozave të plota (1mg/kg për 20 ditë, doza totale: 20 mg/kg). Regjimet më të fundit përfshijnë 15 infuzione 0,75 ose 1,0 mg/kg e dhënë një ditë po një ditë jo përgjatë një periudhe 30 ditore (doza totale 11-15 mg/kg).

## **Formulat Lipidike të Amfotericinës B; mjekimet me cikle të shkurtra**

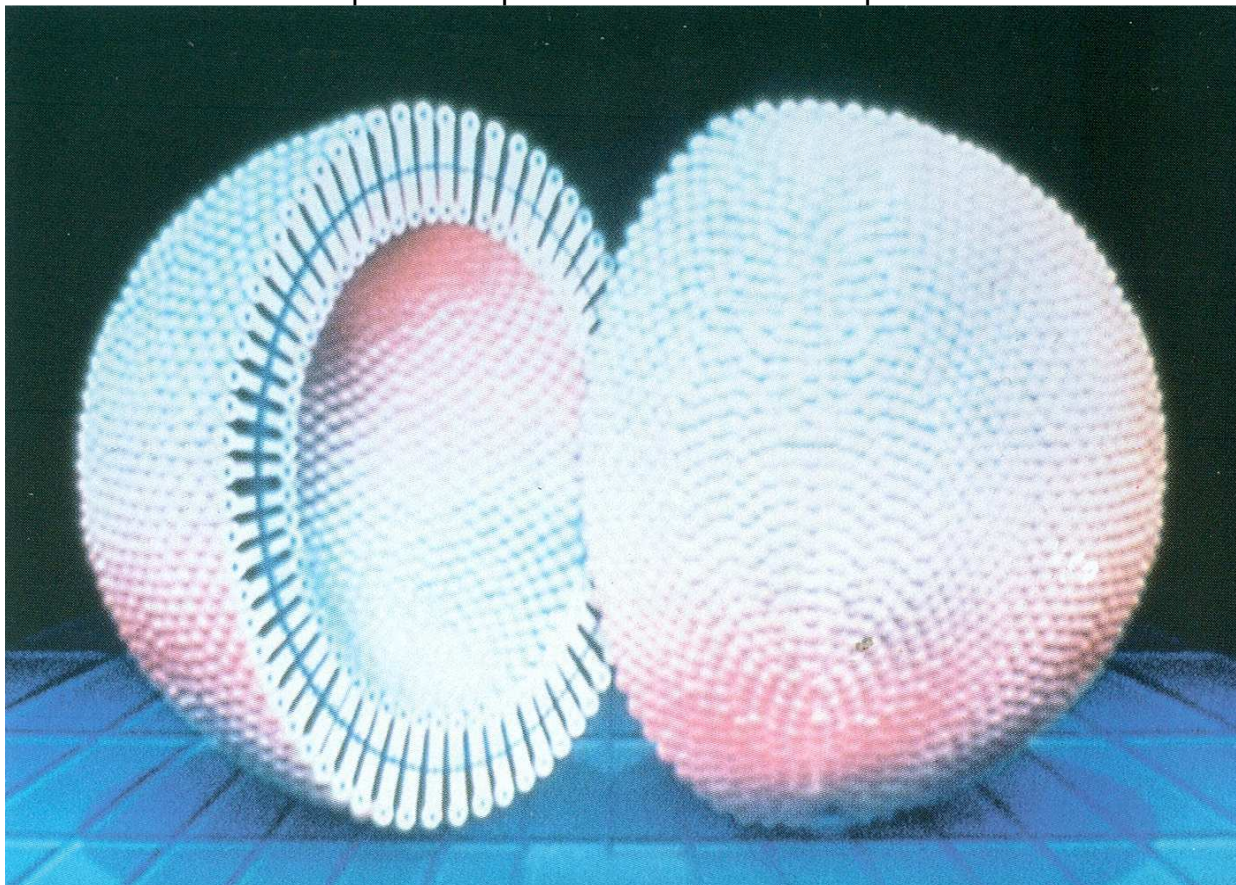
Dispersionet në kolesterol të Amfotericinës B (Amphocil, Amphotec) janë të parat e aplikuara në kala-azar. Përdorimi i Amphotec 2 mg/kg/ditë për 7-10 ditë (doza totale 14-20 mg/kg) dhe përdorimi për 5 ditë (doza totale 10 mg/kg) ka dhënë shërim të plotë në respektivisht 100% dhe 90%.

Përdorimi i AmBisome ose i Abelect kanë demonstruar shërime në masën 90-100% duke përdorur doza suficiente totale (10-15 mg/kg për Abelect; 10-20 mg/kg për AmBisome, gjithmonë në varësi nga regjioni).

## **Ambisome dhe përdorimi i tij në LV**

- **Ambisome** është formulimi liposomal unik unilamelar i amfotericinës B dhe ka qenë i pari preparat liposomal intravenoz i vlefshëm nga ana komerciale.
- Në mjaft studime Ambisome ka treguar efektivitet në pacientet me sëmundje mykotike të rënda dhe të diseminuara si dhe ka qenë më i tolerueshëm se amfotericina B konvencionale.
- AmBisomi injektabel që përdoret për infuzionet intravenoze është një produkt steril, jo pirogjën dhe i liofilizuar.

Liposomet jane vezikula te mbyllura, sferike te formuara nga perzierja e porcioneve specifike te substancave amfofilike si fosfolipidet dhe kolesteroli, keshtu ato organizohen ne membrana koncentrike dyshtresore kur jane ne solucionet ujore/hidrofile. Me pas formohen liposomet e vecuara dyshtresore nga mikroemulsifikimi i vezikulave multilamelare. Ambisome perbehet nga keto liposome unilamelare dyshtresore me amfotericinen B te vendosur brenda membranës. Ambisome permban liposome me diameter me pak se 100 nm



- **Mekanizmi i veprimit**

- Amfotericina B eshte nje antibiotik antifungal makrociklik polien i prodhuar nga shtame te *Streptomyces nodosus*.
- Amfotericina B, perberesi aktiv i AmBisomit, vepron duke u lidhur me komponentin sterolitik te membranës qelizore, duke cuar ne alterim te permeabilitet qelizor dhe ne vdekje qelizore. Nderkohe qe amfotericina B ka nje afinitet te larte per ergosterolin, komponent i membranës qelizore fungale, ajo mund te lidhet gjithashtu me kolesterolin e qelizave te gjitareve duke dhene citotoksicitet.
- AmBisomi eshte aprovuar ne Evrope ne 1990, ku eshte tregtuar nga Gilead dhe NeXstar.
- Ne vitin 1997 u perligj perdorimi i AmBisomit ne SHBA, ku Gilead tregtoi preparatin ne bashkepunim me kompanine Fujisawa Healthcare.
- AmBisomi eshte i disponueshem ne me teper se 42 vende ne gjithe boten.

- **AmBisomi indikohet ne:**

Terapine empirike per infeksionet fungale tek pacientet febrile dhe neutropenike.

- Trajtimi i meningitit nga Cryptococcus ne pacientet e infektuar me HIV.
- Trajtimi i infeksioneve me shtamet Aspergillus, Candida, dhe/ose Cryptococcus refraktare ndaj amfotericin B deoxycholate, ne pacientet me crregullime te funksionit renal ose ne rastet ku toksiciteti i vrojtuar nga perdorimi i amfotericines B deoxycholate nuk lejon dhenien e saj.
- Trajtimi i leishmaniozes viscerale (Ne pacientet e imunokompromentuar dhe ata me imunitet normal)
- **Perdorimi i Ambisomit ne trajtimin e LV.**
- Eshte trajtim i zgjedhur tek femijet imunokompetente me LV, ose ne femijet qe nuk mund te tolerojne efektet anesore te terapise standarte.
- Rastet kur paraqitet rezistenca ndaj preparateve antimoniale (refraktare ndaj mjekimit si Glukantima, stiboglukonati i sodiumit)
- Rastet qe paraqesin relaps pas trajtimit te meparshem
- Koinfeksionet VL/HIV
- **C'eshte relapsi klinik**
- Studimet eksperimentale kane demonstruar qe pavaresisht nga trajtimi efektiv i LV, parazitit ngelet i heshtur ne organe te ndryshme.
- Nderkohe ky parazit mund te induktojte imunodepresion tek bujtasi, i cili ndiqet nga reaktivizimi dhe rishfaqja e manifestimeve klinike
- Nga ana tjetere, parazitet e leishmanias mund te zhvillojne rezistence ndaj preparateve antileishmaniale, si pasoje e nderprerjes se mjekimit apo dozave jo te pershtatshme mjekuese.
- Ne pacientet e infektuar me HIV, crregullimet e sistemit imun duket se kontribuojne ne fenomenin 'relaps'
- Me shume se 50% e pacienteve mund te zhvillojne relapsin 6 muaj pas trajtimit dhe 90% pas nje viti. Gjithsesi efikasiteti i perdorimit te preparatit ne rastet e koifektuara me HIV duhet te dallohet nga zhvillimi i rezistences antimoniale.
- Qe para 50 vjetesh, nga studimet e bera ishte e qarte se megjithese pacientet sheroheshin klinikisht dhe ne baze te kritereve parazitologjike, afersisht 20% prej tyre pesonin relaps 6-12 muaj pas terapise.
- Parashikimi se cili mjekim eshte i destinuar te jape relaps akoma nuk eshte i mundur.

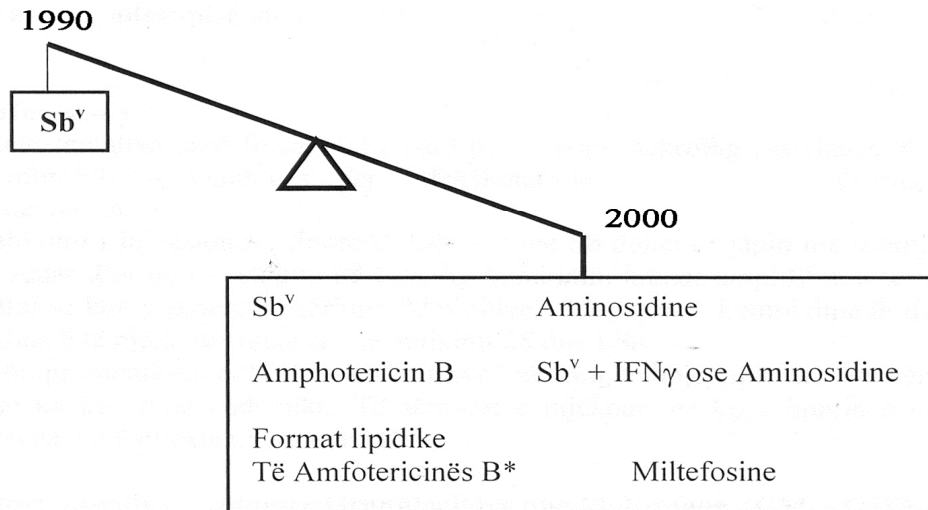
- Disa evidenca sugjerojne qe deshtimi per te treguar nje renie thelbesore te antitropave anti K39 ose persistencen e ADN-se se parazitit me PCR(Polymerase Chain Reaction) te indeve te prekura, mund te jene shenja te nje risku per relaps pas trajtimit.
- Per kete arsye mendimet per relaps te mundshem cuan ne formulimin e dy koncepteve: 'i sheruar' ne aparence dhe 'i sheruar' perfundimisht (long term cure)
- I sheruar ne aparence, do te thote permiresim klinik, renie e temperatures, reduktimi i dukshem i hepari, lienit, evidence e sherimit parazitologjik
- ( negativizimi i mielogrames)
- Megenese mendohet se relapset ndodhin brenda harkut kohor 6 muaj deri ne 1 vit, atehere termi 'i sheruar definitiv' percakton statusin e te semurit kur ai kthehet ne shendet te plote, pa shenja ose simptoma sugjeruese te nje relapsi
- Ne mbledhjen e OBSH ne 1995, AmBisomi u perfshi ne rekomandimet e tyre si linje e pare e mjekimit te LV (3mg/kg/dite ne ditet 0, 1, 2, 3, 4 dhe ditet e 10 duke dhene nje doze totale 18mg/kg). (Gradoni et al)
- AmBisomi tregoi nje superioritet ndaj kriperave te antimonit pentavalent, persa l perket toksicitetit, lehtesise se administrimit dhe kohes se qendrimit ne spital.
- Pacientet imunokompetente, perfshire infantet dhe ata me relaps te meparshem, mund t'i aplikohen kurse te shkurtra trajtimi dhe diteqendrimi ne spital mund te jete deri ne 5 dite.



- **Vleresimi I pergjigjes se LV rezistente nga kriperat e antimonit, ndaj dozave te ndryshme te AmBisome**

	<b>Grupi A 0.75mg/kg/dite</b>	<b>Grupi B 1.5mg/kg/dite</b>	<b>GrupiC 3mg/kg/dite</b>
<b>Kurim</b>	<b>25(89%)</b>	<b>26(93%)</b>	<b>27(96%)</b>
<b>Deshtim</b>	<b>1(4%)</b>	<b>1(4%)</b>	<b>1(4%)</b>
<b>Relaps</b>	<b>2(7%)</b>	<b>1(4%)</b>	<b>0(0%)</b>

- Pas vitit 1990 dolen veshtiresi te reja ne menaxhimin e kala-azarit te cilat pasqyronin eksperienat e trajtimeve te semundjeve infektive ne gjithe boten.
- Zhvillimi I rezistences ndaj terapise konvencionale me Sb ne vendet ku semundja shfaqet me shpesh(Indi, Bangaldesh,Sudan) nderveprimi me virusin e HIV, dhe nje rritje te paparashikueshme ne deshtimin e trajtimit, kostoja e larte e medikamenteve te reja, jane tre veshtiresite me proeminente ne trajtimin e LV.



progresi i bërë që nga 1990 në zhvillimin e trajtimevetë reja për kala – azar.

Sb = antimon pentavalent; IFN  $\gamma$  = interferon gama;

\*Formulat lipidike të Amfotericinës B: kompleksi lipidik i Amfotericinës B (Abelcet); Amfotericina B lipozomale (AmBisome);

Dispersioni i amfotericinës B në kolesterol (Amphotec); emulsioni yndyror i Amfotericinës B.

### ▪ Epersite e mjekimit me Ambisome

- Toksiteti me I ulet ne raport me kriperat e antimonit
- E lehte per tu administruar ne raport me glukantimen
- Diteqendrimi ne spital me I shkurter
- Reduktimi I deshtimeve terapeutike ne rastet e kombinuara me infeksionin e HIV
- Shkalla e larte e sherimit ne rastet e rezistences nga preparatet e perdorura me pare.

### ▪ Veshtiresia e perdorimit te AmBisomit

- Kostoja e larte e preparatit
- Mjekimi me AmBisome I aprovuar nga FDA(U.S Food and Drug Administration) ne 1997 per pacientet e pacenuar imunologjikisht konsistoi ne 6 infuzione 3mg/kg ne dite, ne ditet 1-5 dhe ditet 10. Per femijen 25 kg kostoja 2068 \$.

### ▪ Vlerat klinike laboratorike qe duhet te kihen kujdes:

- Nefrotoksiteti percaktohet si rritje e vlerave te kreatinines 100% ose me teper ne krahasim me vlerat e para trajtimit ne pacientet pediatrike.
- Hipokalemia percaktohet nga nivelet e kaliumit  $\leq 2.5$  mmol/L ne cdo kohe gjate trajtimit

- Infuzioni duhet te pergatitet sipas rregullit te indikuar ne menyren e pergatitjes dhe duhet te behet per 1-2 ore me shiringe elektrike
- Pacientet e trajtuar me ambizom kane nje incidence me te ulet te reaksioneve te lidhura me infuzionin si: ethe, kolle dhe te vjella ne krahasim me paciente qe kane perdorur Amfotericin B deoxycoholate.

### **Protokolli mjekimit**

- Ambisomi arrin shkalle te larte te klerances te parazitit ne pacientet imunokompetente kur administrohen doza totale nga 12 deri 30 mg/kg peshe.
- Dozat e rekomanduara per trajtim te LV ne pacientet imunokompetente jane 3mg/kg/dite nga 1-5-te dhe ditën e 10 (6 doza ) ose 3mg/kg /dite nga dita 1-5 dhe ditën e 17 dhe 21 (7 doza).
- Dozat e rekomanduara te ambizomit per trajtim te LV ne pacientet e imunokompromentuar jane 4mg/kg/dite (totali 40mg) ne ditet 1-5 dhe ditet 10,17,24,31,38. Kur kleranca e parazitit nuk eshte arritur te te semuret ose kur te semuret zhvillojne relaps trajtimi eshte me i zgjatur .

**Chemotherapy and trends in leishmaniasis  
WHO-EURO Program Managers Meeting on Leishmaniasis Control,  
Istanbul, 17-19 November 2009**

**Leishmanioza Viscerale  
(current first line regimen)**

- Europa: ambisome 3-5 mg/kg/dite per 3-10 dite, ose forma te tjera lipidike te amphotericines B (Amphotec, Amphocil)
- Amerika e Jugut dhe Qendrore: antimonialet
- Indi: antimonialet, amphotercine B, miltefosine.
- Rajoni i Lindjes se mesme: antimonialet

### **Antimonialet (sodium stibogluconate/meglumine antimoniate)**

- Trajtimi : 20 mg/kg/dite per 28-30 dite
- Terapi e perdorur qe prej 70 vjetesh
- Efektivitet te larte pervec Indise dhe Nepalit
- Kosto e perballueshme.
- Dizavantazhet : toksiciteti, injeksione te dhimbshme dhe zgjatje e kohes se terapise

### **Amfotericina B (per LV)**

- Trajtimi: 1mg/kg/dite per 15 dite
- Forma konvencionale ka efektivitet dhe kosto te perballueshme, por kerkon monitorim intraspitalor per shkak te toksicitetit
- Format lipidike jane zgjedhja e pare per trajtimin LV nder te cilat ambisome eshte me efektshem, bariere eshte kostoja (Ambisome ®).
- Forma te tjera lipidike afersisht

5-10 here cmimi me i lire se ambisome.

- **Paromomycin** : trajtimi 15 mg/kg per 21 dite
- Efektivitet te larte ne Indi, variabel ne Afrike. I licensuar vetem ne Indi
- **Miltefosina**: trajtimi 1.5-2.5 mg/kg per os per 28 dite, i vetmi preparat oral per trajtimin e LV( perdorim i limituar, ne femije mbi 12 vjec per shkak te teratogjenicitetit).

### **Terapi e kombinuar (skemat ne studim)**

- Indi (finished 2010 in India)
- Ambisome 5mg/kg +7 dite MF
- Ambisome 5mg/kg + 10 dite PM

- MF + PM per 10 dite
- Afrika Perendimore (multi-center finished 2014) SSG + PM/17 dite
- Ambisome 10mg /kg + 10 dite MF
- Ambisome 10mg/kg + 10 dite SSG

### **Trajtimi i rasteve me rezistence nga kriperat e antimonit**

#### ***NJE RAST ME LEISHMANIOZE REZISTENTE E MJEKUAR ME AMBISOME DHE E KOMPLIKUAR ME MYOKARDIT DHE PLEUROPNEUMONI***

***DHJETOR 2009***

#### **Shtrimi i pare**

- Emri : Naxhie
- Mbiemri : Troci
- Mosha : 4 vjec
- Vendbanimi : Rec- Peshkopi
- Pesha : 12 kg
- Diagnoza e shtrimit te I: Date 28/8/2006  
Suspekt Leshmania
- Histori e semundjes
- Femija kishte rreth 1 muaj me temperature deri ne 38-39°C, keputje, djerse, anorexi, dhimbje barku, te vjella.

- Lindur nga nje barre normale, pesha e lindjes 3200g, ushqyer me gji deri ne 7 muajsh, vaksinuar rregullisht, ka kaluar varicelen ne moshen 2 vjec te komplikuar nga nje bronchopneumoni, shtruar ne spitalin e Peshkopise, gjendja e femijes deri ne 1 muaj para paraqitjes ne spital e mire.
- Anamneza familjare: Asgje me rendesi.
- Anamneza morbi: Femija kishte rreth 3 jave me temperature here pas here, kishte filluar te zbehej, kishte djerse, anoreksi dhe here pas here dhimbje bark; vizitohet ambulatorisht dhe mjekohet me Amoxyciline + Gentamicine, gjendja e papermirsuar, shtrohet per determinim diagnoze.
- Diagnoza: Suspekt Leshmania
- Ekzaminimi Objektiv:

Gjendja ne hyrje, jo e mire e keputur, e lodhur, temperature 38°C, qafa e lire, pa shenja meningeale, lekura e zbehte, frymemarrja e qete. Ne pulmone respiracioni i ashper, zemra me tone te qarta ritmike, FR=86min, barku i bute, hepari preket 2-3cm, lieni 4cm.

- Indekset laboratorike:

E=3.940.000 L=7400 Hg=8.29g/dl Sed=40  
 Trombocitet=82.000 limfocitet=68% garnulocitet=21% monocitet=40.2 urea=19.2mg/dl  
 kreatinina=0.41mg/dl ALP=68U/l AST=21U/l BT=95mg/dl Na+=129mmol/l  
 K+=4.6mmol/l

Urine komplet: Normal

- Echo abdominale:
- Hepar i zmadhuar 126mm. Lieni i zmadhuar 133mm
- Radiografi pulmoni – Pulmon negativ
- Mielograma: Leshmania pozitive ne grupe
- Fillohet Glukantime 3cc I.M dhe mjekohet per per 2 jave, Mjekimi eshte toleruar mire, femija gjate qendrimit ka perdorur perfuzione dhe vitaminoterapi.
- Femija del date 14/9/2006 per te vazhduar ciklin e dyte te mjekimit pas 2 javesh. Gjendja ne dalje e permirsuar, hepatosplenomegali e reduktuar, pa temperature, indekse laboratorike me te permirsuara.
- Femija ka vazhduar ciklin e dyte te mjekimit ne spitalin e rrethit 13 dite me Glukantime, gjendja eshte permirsuar por per pamundesesi kushtesh femija nuk ka ardhur per kontroll pas mbarimit te mjekimit, gjendja ka qene me e mire deri ne fillim te nentorit, ku femija paraqitet ne Tirane 2/11/2006 me diagnoze ne hyrje: Bronchopneumoni sinistra, gjendje post Leshmanie.
- Ne shtrimin e dyte: Gjendja e femijes ne hyrje jo e mire, temperature e larte deri ne 40 grade, kolle, e lodhur e zbehte, sipas prindit femija kishte rreth 5 dite me keto ankesa. Ne ekzaminimin objektiv femija paraqet: nje lekure te zbehte, te thate,

- frymemarrja e qete, Ne auskulatacion degjohen rale krepitante dhe bronchiale, zemra tonet e qarta, ritmike. Paraqet hepatosplenomegali. Hepari 4cm; lieni 3 cm me konsistence te forte.
- Radiografi pulmoni: pneumoni lobare sinistra
- Date 07.11.2006 aplikohet Mielograma per te perjashtuar Leishmanian dhe rezulton Leishmania negativ.
- Femija ka vazhduar ne gjendje jo te mire, grafikisht me bronkopneumoni dekster dhe pneumoni sinistra, dhe me dt. 17.12.2006 gjendja e femijes eshte renduar mjaft me kolle spazmodike, dispne, terheqje epigastrike dhe ne auskultacion degjohet ritem galopi.
- Echo e zemres rezulton: VM ne kufijte e siperm te normes por me fluks sistolik te ulur (tkurrje jo te mira). DTD=33.6mm, DTS=26.4mm FS=21% AO/AM=14mm/25mm. Nuk shihen defekte septale. Fluksi mitral, aortik, Pulmonar, Trikuspidal normal, pa regurgitacion mitral, VD lehtesisht i dilatuar 16.8mm. Perikardi i thate pa likid.
- EKG: takikardi sinusale, cregullime te repolarizimit, sheshim i ST.
- Konkluzion: Nga te dhenat klinike dhe ekokardiografike mendojme per interesim te miokardit dhe miokardit acut. Femija transferohet ne reanimacion ku ka filluar mjekim me:

Digoxine tb., Enalapril dhe Lasix (per os). Ne reanimacion femija eshte mbeshtetur me dopamine i.v. O2, dhe eshte monitoruar per Fk, Fr, dhe TA, ka vazhduar mjekimin ne pneumologji, ku eshte kryer dhe fibroskopia (dt.04.12.2006) e cila ka rezultuar : majtas bronku i majte i lire, bronku lingual me mukoze hiperemike edematoze dhe sekrecione mukopurulente. Gjithashtu edhe bronku i djathte me sekrecione purulente Femija gjate qendrimit ne reanimacion dhe pneumologji eshte mjekuar me Rocefine, Amikacine, Ceftazidine, dhe Eritromicine dhe ne dt. 20.12.2006, gjendja e femijes eshte permiresuar dhe ne konsulte me kardiopediatrin vendoset qe ne kuadrin e miokarditit te vazhdoje mjekimin me tonikokardiak, diuretike dhe vazodilatator, nen efektin e te cilave vihet re nje permiresim klinik dhe mbeten per t'u vleresuar te dhena ekografike te cilat mbeten ende te alteruara.

- Vazhdon mjekim ambulatorisht me digoxine, enalapril dhe lasix. Rikontroll pas 3 javesh.
- Date 12/4/2007 Femija paraqitet per nje shtrim te trete ne spital.
- Diagnoza e hyrjes: Bronchopneumoni bilaterale, gjendje post Leshmania ne Pneumologji. Gjendja e femijes sipas prindit 1 jave perpara paraqitjes ne spital ka qene e mire, 5 ditet e fundit femija me temperature te larte 39-40°C, keputje zbehje, anorexi, dhimbje barku, kolle me sekrecione. Ne ekzaminimin objektiv femija paraqitet mjaft i lodhur, i zbehte, degjoheshin rale bronchiale dhe krepitacione.
- Ne auskultacionin e zemres zhurme sistolike ne apex dhe terheqje subkostale. Barku i madh mbi nivelin e thoraxit, me vizatim te theksuar venoz kolateral. Hepari 4-5cm, Lieni i zmadhuar deri ne kristen iliake.

- Ekzaminimet e bera: Echo e zemres: tkurrjet e zemres me te ulura, VM i dilatuar, DTD 39.5mm dhe DTS 30mm, FS 21%. Aorta me hapje te mire, fluks normal, AM 29mm, AO 15mm. Minimal regurgitacion trikuspidal, pa likid ne perikard.
- Konkluzion: kardiomiopati e dilatuar me performance te ulur ventrikulare me bronchopneumoni bazale sinister.
- Femija nga sherbimi i pneumologjise transferohet ne kardiologji ku dhe ndiqet me diagnoze: Kardiomiopati e dilatuar, Bronchopneumoni bilaterale.
- Sugjerohet ne konsulte me infeksionistin nje mielogramme pasi hidhet ideja e nje relapsi klinik te Leishmaniozes.
- Mielograma : Pozitiv per Leshmania.
- Femija paraqitet me anemi ne gjakun periferik:

E=2820000      L=3100      Tr=188000      Sed=40      Hg=6.1g/dl  
 Limf=71.8%      Mono=9.3%      Gra=18.9%  
 ▪ Analizat Bio-Kimike: glicemia=93mg/dl      K+=3.8mmol/l      Na+ =129mmol/l  
 AST=37U/l

ALT=64U/l      kreatina=95mg/dl      TB=05mg/dl

Proteinograma e plote:      Albumina 33.1%  
 alfa1globulina=4.2%      alfa2globulina=8.7%  
 betaglobulina=5.8%      gamaglobulina=48.3%

- Ne keto kushte femija paraqet nje bronchopneumoni bilaterale me insuficienc respiratore dhe kardiomiopati e dilatuar pas nje miokarditi dhe LV forme rezistente.
- Femija gjate kesaj kohe eshte trajtuar me Digoxin I.V me pas eshte kthyer per os dhe Enalapril per os dhe lasix. Gjithashtu mjekuar me Ceftazidine+ Amikacine per Bronchopneumonine; femija eshte monitoruar me ndjekje te FK, FR dhe Sat e O2, pasi gjendja e femijes ka qene e rende dhe ne konsulten e perbashket eshte konkluduar per nje prognoze te rezervuar.
- Ne keto kushte eshte vendosur qe femija per mjekimin e LV te marre Amphotericine B(ambisome), deri ne sigurimin e mjekimit femija ka bere 2 here transfuzione gjaku, eshte mbeshtetur gjithe kohen me mjekimin e miokardipatise, eshte ndjekur niveli i elektroliteve ne gjak, duke ruajtur vlerat optimale te kaliumit, eshte ndjekur diureza dhe eshte monitoruar.
- Date 3/5/2007 femija eshte transferuar ne sherbimin e infektivit, ku gjendja ka qene me e permirsuar dhe femija ka vazhduar mjekimin mbeshtetur per miokardiopatine (enap, lasix, per os).
- Kontrollohet me Echo kardiake cdo 5-6 dite dhe reperti perseri ka treguar nje ventrikul te majte te dilatuar, me tkurrje me te dobesuara. DTD=38.8mm, PTS=29mm, FS=25%. Radiografi pulmoni ka treguar nje permirsim te repertit



- radiologjik duke pershkruar nje theksim hiliar bilateral.Treguesit e gjakut periferik jane me te permirsuar, dhe niveli i elektroliteve ne gjak normal.
- Perpara fillimit te mjekimit me Ambisome femija ka kryer testin serologjik per te perjashtuar infeksionin e HIV, i cili ka rezultuar negativ.
- Date 28/5/2007 femija ka filluar dozen e I-re me 3mg/kg peshe (pesha 13kg) ( 39mg). Protokolli i perdorur ka qene 7 doza dita 1-5 doza e 6 diten e 14 dhe doza e 7 diten e 21. Gjate gjithë kohes se marrjes se mjekimit femijes i eshte monitoruar niveli i kreatinines dhe urea, niveli i K+, Na+, dhe ALT eshte ndjekur per fenomene alergjike apo reaksione te lidhura me infuzionin si temperature, kolle, urtikarie etj. Femija e ka toleruar mjaft mire mjekimin.
- Indekset laboratorike normale pas mjekimit
- Mielograma e aplikuar pas mbarimit te mjekimit: Negativ per Leshmania
- Hepatosplenomegalia me e reduktuar pas mjekimit, por jo ne kufijte e normes
- Ne Echokardiografine perpara daljes femija paraqet perseri VM te dilatuar me tkurrje me te ulura, DTD=39mm, DTS=88mm, FS=25-26%, atriumi i majte lehtesisht i dilatuar. AO/AM=15.4mm/27mm. Flukset valvulare normale, pa likid ne perikard, te vazhdoje mjekim ambulatorisht me (digoxine,lasix,enalapril), rikontroll pas 3 muajsh.
- Femija eshte rikontrolluar pas 3 javesh, dhe pas 1 muaji. Klinikisht ka qene ne gjendje te mire, pa temperature dhe hepari e lieni te reduktuar dhe indekse laboratorike mjaft te permirsuara.

Me tej eshte ndjekur nga sherbimi i kardiologjise ku ekzaminimi echokardiografik ka treguar kardiomiopati drejt permirsimit me FS 28%. Aktualisht femija ne gjendje te mire

## Monitorimi-Rekomandime

### Gjate trajtimit:

Gjate trajtimit te pacientit me kriperat e antimunit behet vleresimi klinik cdo dite.EKG nje here ne jave dhe ne rast rreziku te rritur per kardiotoksicitet cdo 2-3 dite,transaminazat,funksioni rena ldhe amilaza/lipaza behen nje here ne jave ose sipas rastit dhe me shpesh.

Amfotericina B: funksioni renal dhe kalemia testohen dy here ne jave.

Miltefosine and paromomycin:funksioni renal dhe hepatic kontrollohen cdo jave.

### Pas trajtimit:

- Duhet bere vleresim klinik,gjak komplet dhe duhet kontrolluar pacienti nrm (PCR),reaksionit te ndryshimit te polimerazes,i cili eshte nje indikator shume I rendesishem ne rastet e relapsit klinik,ne muajt 0, 1, 3 dhe 6.

- Tek personat me imunosupresion duhet bere ndjekje e vazhdueshme gjate 6 muajve.
- Ekzaminimi mikroskopik i asprateve indore behet vetem ne rast mospergjigjeje ndaj trajtimit ose ne relaps.
- Terapia mbajtese te personat e imunodeprimuar nderpritet vetem nese gjendja klinike eshte stabel dhe niveli i CD4 qendron mbi 200/mikroliter per me teper se 6 muaj.

### Instruktimi i pacientit-Rekomandime

Gjate trajtimit, pacienti duhet ti raportoje mjekut nese i shfaqet nje nga gjendjet e meposhtme:

- Palpitacione
- Mbajtje te frymemarrjes
- Dhimbje abdominale
- Te vjella
- Cdo simptome e re

Pas trajtimit pacienti duhet te konsultohet tek mjeku nese ka:

- Ethe
- Simptoma te tjera te ngjashme me episodin e pare

Ne mars te 1995, ne Londer, nga London School of Tropical Medicine, u be nje studim mbi kontrollin e leishmaniozes viscerale.

Studimi u organizua dhe u financua nga qeveria angleze, Organizata Boterore e Shendetesise, Shoqata Panamerikane e Shendetesise dhe me mbeshtetjen e Komisionit European dhe Qendres Nderkombetare te Zhvillimit e Kerkimeve (Kanada)

# **1: LV dhe kujdesi paresor**

## **1.1 Cilat jane shenjat e mundshme te LV ?**

Shenjat kryesore jane splenomegalia dhe nje ethe e zgjatur. Shenja te tjera jane renie ne peshe, zbehje, zmadhim i heparit, zmadhim i limfonodujve, kolla dhe diarreja. Keto simptoma mund te imitojne shenjat e malaries, tifos, tuberkulozit, shistozomiazes, malnutricionit, histoplazmozes etj. Persa i perket moshave me te prekura nga LV, eshte pare qe ne Amerike dhe ne Mesdhe( me perjashtim te Europes jugore) preken me shpesh infantet sesa femijet me te rritur. Ndersa ne regjionin e Europes jugore moshja me e prekur eshte femijet 2-5 vjec.

Ne zonat endemike te malarias, kala-azar duhet dyshuar kur ethja zgjat dy ose me shume jave megjithe trajtimin me antimalarike.

## **1.2 Cfare masash duhen marre tek pacientet qe dyshohen per LV ?**

Duhet pasur parasysh anamneza dhe arsyet pse duhet dyshuar LV. Hapi tjetër varet nga mundesite qe te ofron struktura shendetesore. Ne qofte se nuk ka mundesi per te konfirmuar dyshimin klinik, atehere pa vonese i referohemi pacientit dhe shembujve te pacienteve te tjere ne qofte se ka.( shih 2.6 dhe 2.7).

## **1.3 Cilet jane treguesit qe te orientojne per pranine e insekteve sandfli ?**

Pyeten njerezit e zones nga vjen pacienti nese jane pickuar nga ndonje insekt, qofte gjate ekspozimit ne diell, qofte gjate nates. Pyeten se si e quajne ata kete insekt. Ne disa zona keto insekte njihen per pickime serioze, ne periudha te vecanta te vitit. Me kalimin e kohes sandflies mund te gjenden dhe ne ambientetet brenda shtepive, ne oret e para te mbremjes. Keto insekte duhet te kapen dhe te izolohen per identifikim te mevonshem.

## **1.4 Cilat jane masat qe duhen marre per te reduktuar pickimet nga sandflieset ?**

Perpjekjet duhet te behen ne drejtim te uljes se numrit te ketyre insekteve duke veshur rroba te pastra dhe nese eshte e mundur te flihet me mbulesa me mbrojtese ndaj mushkonjave ose te bera me insekticide te pershtatshme. Nese dihet se ka njerez ne shtepi qe po pickohen nga insektet, duhen lyer muret e shtepise me insekticid. Duke pasur parasysh qe disa specie te sandflies vendosen ne materiale organike qofshin keto brenda apo jashte shtepise, atehere nje pastrim i territorit perreth mund te jete efektiv.

## **1.5 Cilet jane mjetet dhe sherbimet minimale dhe speciale qe kerkohen ?**

1.5.1 Duhet te jete detyrim ligjor shpallja e te gjithë rasteve me Leishmania.

1.5.2 Duhet dokumentuar sipas formave standarte te gjithë rastet e dyshuar apo te provuar te LV.

1.5.3 Nese nuk ekziston nje harte e shperndarjes lokale atehere duhet pregatitur nje e tille ku te tregohen te gjitha shtepite dhe rruget qe kane lidhje me to. Keto harta duhet te krijohen ne menyre te tille qe te vlejne per studimet epidemiologjike dhe planifikimin e nderhyrjeve te mundshme.

## 2: LV dhe mjeku

### 2.1 Cfare karakteristika jane perdorur per te bere diagnozen diferenciale ?

Si shembull jane marre karakteristikat klinike te dokumentuara tek pacientet me LV ne Sudan, Brazil dhe Indi.

	<b>Sudan</b>	<b>Brazil</b>	<b>Indi</b>
<b>Ethe</b>	95%	95%	99%
<b>Splenomegali</b>	95%	99%	98%
<b>Renie peshe</b>	80%	98%	87%
<b>Anemi</b>	75%	98%	96%
<b>Zmadhim te limfonodujve</b>	75%	30%	90%
<b>Humbje te oreksit</b>	70%	20%	30%
<b>Kolle</b>	75%	40%	50%
<b>Hepatomegali</b>	60%	90%	98%
<b>Epistaksis</b>	50%	30%	10%
<b>Diarre</b>	40%	60%	50%
<b>Te vjella</b>	15%	te ralla	te ralla
<b>Ikter</b>	5%	10%	
<b>Edema</b>	5%	40%	

Keto shenja jane me te shpeshtat ne te gjitha vendet endemike, por disa prej tyre si per shembull zmadhimi i limfonodujve jane me te shpeshta ne Sudan dhe Indi.

Zakonisht periudha e inkubacionit eshte 2-6 muaj, por mund te jete dhe me e gjate apo me e shkurter. Fillimi mund te jete gradual ose akut.

Ne vendet endemike per malarien prezantimi klinik i LV mund te jete i ngjashem me ate te malaries. Pacienti konsiderohet me LV kur ka nje ethe te zgjatur, te shoqeruar me shenja te tjera, qe nuk i pergjigjet trajtimit me antimalarike dhe kur ne ekzaminimet e perseritura te gjakut nuk jane gjetur parazite te malaries.

Ne te gjitha vendet diagnoza diferenciale duhet bere me tifon,tuberkulozin, SIDA-n, brucelozen, hepatitin kronik, cirrozen, limfomat dhe leucemite. Splenomegalia mund te jete karakteristike e LV, hipertensionit portal (ne cirroze e shistozomiaze), dhe e malaries.

Per te konfirmuar diagnozen jane te rendesishme testet laboratorike tek te cilat zbulohet leukopeni (85% e pacienteve ne Sudan), trombocitopenia (75% e pacienteve ne Sudan) dhe prania e antitropave ne serum (95% e pacienteve qe nuk kane AIDS). (shiko pjesen 3)

## **2.2 Cilat jane prezantimet klinike atipike?**

Nje prezantim klinik atipik mund te jete pa splenomegali, por me ethe, lodhje, diarre, kolle ose kombinimin e tyre. Ne perendim te Bengalit ne Indi eshte raportuar paraqitje klinike me prekje te gjeneralizuar te limfonodujve pa prekje viscerale.

Infeksionet nga *L.infantum/L.chagasi* shpesh jane asimptomatike. Nje pjese e madhe e personave te ekspozuar ndaj *Leishmanias* dhe me test kutan pozitiv ose me serologji pozitive shpesh nuk zhvillojne klinikesht semundjen.

## **2.3 Kur eshte diagnoza klinike baze per fillimin e trajtimit ?**

Shenjat klinike baze te shfaqura tek femijet sic jane:hepatosplenomegalia,limfoadenopatia,anemia,djersa,keputja,anoreksia sugjerojme diagnozen suspekt leshmania ecila percaktohet mbei bazen e ekzaminimit parazitologjik dhe ekzaminimeve serologjike

## **2.4 Cilet jane efektet anesore dhe infeksionet sekondare qe shoqerojne LV ?**

Infeksionet sekondare ne LV jane te shpeshta, ato perfshijne pneumonine, bronkitet, tuberkulozin,enteritet, infeksionet virale, infeksionet kutane bakteriale, otitin media,gjendjet septike etj.

Trombocitopenia mund te shkaktoje epistaksis apo hemoragji te tjera qe mund te cojne deri ne vdekje.Vdekja tek keta persona mund te vije nga infeksionet sekondare ose hemorragjia.

## **2.5 Cilat jane pergjigjet klinike imediate te pershtatshme ?**

- a) Pacienti duhet ti drejtohet nje qendre te specializuar per diagnostikimin dhe trajtimin e LV. Ne qofte se kjo eshte e pamundur atehere trajtimi duhet bere ne cdo vend, sa me shpejt qe te mundemi.
- b) Ne qofte se ka bashkeekzistence te malaries, tuberkulozit, anemise, trajtimi i tyre duhet bere njekoheesisht me ate te LV.
- c) Pacienti duhet te ushqehet mire gjate trajtimit.
- d) Mjeku duhet te kerkoje per raste te tjera me LV ne familje dhe ne fshat, dhe te njoftoje autoritetet perkatese.

## **2.6 Si realizohet marrja e mostrave per testet serologjike ?**

- a) DAT-testi i aglutinimit direkt

Pasi pastrohet gishti i pacientit me alkool, e shpohet me nje lancete dhe pikohen 2 pika gjak ne filter Whatman numer 3,secilen pike me nje largesi 1 cm. duhet pasur kujdes qe gishti te mos takoje ne filter.

Shenohet tek filteri emrin e pacientit, kodin dhe daten.

Lihen pikat e gjakut te thahen ne temperaturen e dhomes per disa ore dhe me pas i vendosim filtrat te ndare ne leter te paster te thate.

Filtrat mund te qendrojne ne temperaturen e ambientit per nje jave, ne 4°C per disa muaj, ne -20°C per vite. Nje nga pikat e gjakut duhet perdorur per vendosjen e diagnozes, ndersa tjetra ruhet per tu referuar ne te ardhmen ose per te riperseritur testin.

Kjo metode mund te perdoret dhe per marrjen e gjakut per te kryer teste te tjera si ELISA dhe IFAT.

b) IFAT dhe ELISA. Merret gjak venoz e hidhet ne tuba te sterilizuar dhe pa antikoagulant. Nga gjaku nxirret serumi i cili ruhet ne frigorifer ne 4°C ose ne -20°C nese do te ruhet per kohe te gjate.

## **2.7 Si merren mostrat per diagnoze parazitologjike ?**

a) Aspirimi i palces se kockave:

Nen anestezi lokale aspirohet material nga palca kockore ne nivel te kristes iliake ose ne sternum duke perdorur age te posacme dhe shiringe 10 ml. Materiali i aspiruar hapet shpejt ne tre lama mikroskopi, thahen ne ajer, fiksohen me methanol 100%, thahen, shenohen e me pas ngjyosen me Giemsa. Ekzaminohen te pakten 1000 fusha per lame me imersion vaji ne zmadhimin X100.

b) Punksioni i limfonodujve:

Me te pershtatshem jane limfonodujt inguinale dhe epitrokleare. Fiksohet limfonoduli midis gishtave dhe shpohet me age 21 gauge me shiringe 5ml dhe aspirohet, mund edhe te levizim agen para- mbrapa per te marre material dhe me pas e heqim. Materialin e aspiruar e trajtojme si ne piken (a).

c) Aspirimi ne shpretke:

### **KJO PROCEDURE DUHET BERE NGA NJEREZ TE TRAJNUAR DHE ME EKSPERIENCE: NESE NUK BEHET SIC DUHET MUND TE SHKAKTOJE HEMORRAGJI FATALE**

Ne radhe te pare duhet te sigurohemi qe nuk ka rrezik hemoragjie. Trombocitet duhet te jene mbi 40.000 koha e protrombines te jete mbi 50%. Fiksohet shpretka midis gishtit te madh dhe kater gishtave te tjere, me dore te hapur. Futet nje age 21 gauge me shiringe 5 ml, fillimisht nen lekure dhe me pas per te realizuar aspirimin me nje levizje te shpejte shtyhet agia me brenda, ne thellesi 3cm dhe aspirohet e hiqet menjehere plotesisht. Trajektorja e futjes dhe nxjerrjes se ages duhet te jete e njejta dhe te jete perpendikulare me shpretken.

## **2.8 Cilat jane mjetet dhe sherbimet minimale qe nevojiten per kryerjen e nje diagnoze klinike dhe laboratorike ?**

Ekzaminimi i ambientit; termometer; mikroskop; lama mikroskopi; ngjyues Giemsa; age per aspirim te palces se kockave; shiringa 5 dhe 10 ml; age; anestetik lokal; lanceta; leter filtri; kuti plastike; tuba per serumin dhe gjakun; pipeta pasteur; trajtimi i te gjithë rasteve te detektuar.

## **2.9 Kujt i duhen referuar rastet me LV ?**

Diagnostikimi i nje rasti me LV i duhet referuar autoriteteve shendetesore lokale, regjionale dhe kombetare. Te dhenat duhet te perfshijne emrin e pacientit, moshen, seksin, adresen, rezultatet e testeve nese dihen, nese pacienti ka udhetuar ne ndonje zone endemike (kur, ku dhe per sa kohe), nese pacienti ka imunitet te kompromentuar.

## **2.10 Cfare veprime te tjera duhet te ndermarre mjeku ?**

Mjeku duhet te perpiqet te zbuloje nese ka raste te tjera me LV ne familje ose tek fqinjet, te kontaktoje me autoritetet e zones fqinje dhe te diskutoje problemin.

Ne te gjitha rrethanat mjeku duhet te sigurohet se pacienti i diagnostikuar me LV ka marre rregullisht medikamentet, me dozen e duhur dhe pa ndonje nderprerje, per te evituar keshtu rezistencat medikamentoze, riperseritjen dhe zhvillimin e leishmaniozes kutane post-kalazariane.

## **Raste me LV (imunokompetente)**

### **Rasti 1:**

Nje vajze 13 vjecare nga nje zone endemike per LV ne Kenia u paraqit ne spital me ankesat: ethe per tre muaj, dhimbje abdominale ne anen e majte, lodhje, dhe renie peshe.

Ne ekzaminim fizik shihej zbehje, shpretke qe palpohej deri 12 cm, hepar i palpueshem deri 5 cm dhe limfadenopati te gjeneralizuar.

Testet treguan Hb 6.6mg/dl, WBC 2.000/ml dhe nje gjak negativ per malaria. Titri I DAT ishte 64.000. Aspirimi i nje limfonoduli dha test pozitiv per *Leishmania*.

Pacientja u trajtua me perberes pentavalente te antimonit me dozen 20mg/kg/dite per 30 dite, me multivitamina dhe hekur. Temperature u normalizua, shpretka u zvogelua me 2cm javen e pare te trajtimit. Pacientja filloi te shtonte ne peshe dhe gjendja e pergjithshme u permiresua. Pas trajtimit te plote vajza e rimorri veten plotesisht. Shpretka qendroi e palpueshme per 12 muaj por nuk u vune re shenja te nje rifillimi.

### **Rasti 2:**

Nje djale 10 vjecar nga Sudani paraqitet ne spital me ethe, diarre dhe epistaksis per 2 jave.

Ne ekzaminim ishte i zbehte dhe i lodhur. Palpohej shpretka, ndersa heparin dhe limfonodujt nuk ishin te zmadhuar.

Testet laboratorike treguan pancitopeni dhe gjak negative per malaria. Titri i DAT ishte 102.400. Mielograma ishte positive per *Leishmania*. Pacienti u trajtua per 30 dite me kripra te antimonit me doze 20mg/kg, me multivitamina dhe hekur. Pas nje jave trajtim nuk kishte me ethe, ndjehej me mire dhe po i vinte oreksi. Pas 30 ditesh trajtimi ai del ne gjendje te mire, kthehet per kontroll pas 3 dhe 6 muaj dhe ishte ne shendet te plote.



## **3 Diagnoza laboratorike e LV.**

### **3.1 Si behet nga ana mikroskopike diagnoza parazitologjike**

Materiali i aspiruar ose biopsia vjen nga qendra terciare ose klinika ku eshte kryer ekzaminimi. Nqs strishot kane me shume se nje nate ato duhet te ruhen ne nje ene te mbyllur e te thate ne temperaturen e dhomes. Nqs materiali merret direkt ne laborator me pranine e pacientit, strishot duhet te thahen menjehere dhe te fiksohen ne methanol 100% per nje minut. metanoli duhet te jete ruajtur ne nje shishe te mbyllur mire qe te shmanget absorbimi i ujit.

Per vezhgimin e mostres me metoden e giemsa perdoret objektivi me madhesi 100Xm. Leshmania amastigotes jane organizma te vegjel ne forme te rrumbullaket ose ovale me dimensione 3X5 qe gjenden brenda ose jashte qel.fagocitare sic jane makrofaget. cdo amastigot permban nje berthame dhe kinetoplast me ngjyre te kuqe te rrethuara nga citoplazma me ngjyre blu. Ne vendosjen e diagnoses per LV eshte e rendesishme te shikohet per pranine e berthames dhe te kinetoplastit ne keto organizma

### **3.2 Cilat jane shenjat hematologjike te cilat lidhen me VL?**

Testet hematologjike te vlefshme per percaktimin e VL jane hematokriti, PCV, hemoglobin, leukocitet, proteinat totale ne serum. Keto teste mund te sugjerojne per: anemi kryesisht ne rastet e renda te VL, leukopeni dhe rritje te proteinave totale ne serum gjithashtu mund te kete rritje te eritrosedimentit dhe trombocitopeni qe con ne rritjen e kohes se koagulimit te gjakut.

### **3.3 Cfare testesh serologjike jane te nevojshme per diagnozen e VL?**

Testet serologjike me te perdorshme jane testi i aglutinimit direkt (DAT), testi i imunofluoroshences indirekte (IFAT), testi ELISA (Enzyme linked immunosorbent assay). Testet IFAT dhe ELISA dhe Western Blots (hibritizimi I AND-AND, i cili premtan rezultate te shkelqyera sensitiviteti dhe specificiteti) te gjitha keto kerkojne laboratore dhe nje staf te pergatitur.

### **3.4 Cfare metodash diagnostikuese mund te perdoren per ndjekjen e pacienteve te cilet jane trajtuar?**

Tek pacientet e trajtuar te cilet nuk kane permirsim klinik dhe serologjik eshte e rendesishme perseritja e testeve parazitologjike per te pare nese leshmania eshte akoma e pranishme. Pacientet qe shfaqen perseri pozitiv me leshmania duhet nje ritrajtim me ndryshime ne skemen e mjekimit me barna te linjes se dyte ose nje kombinim mes barnave .

### **3.5 Cilat jane paisjet dhe sherbimet e nevojshme per diagnozen laboratorike?**

Per ekzaminimin mikroskopik te materialit te ngjyrosur nevojitet:mikroskop me objektiv zmadhues 50X ose 100X, strisho per mikroskop, shiringe, age, klorur natriumi, hidroksid fosfat i natriumit, ngjyrosja Giemsa.

## **5. LV dhe Shendetit Publik**

### **5.1 Si mund te kontrollohen vektoret sendfli ?**

Sandfliet qe qendrojne brenda ndertesave (vektoret endofile) mund te kontrollohen duke lyer me insekticide shtepite, vendet e zogjve dhe te kafsheve. Ndersa sandfliet qe jetojne jashte ndertesave (vektoret ekzofile) nuk mund te kontrollohen me kete menyre.

### **5.2 Cfare masash personale mund te merren per tu mbrojtur nga ataku i sandflies ?**

*Perdorimi i rrjetave kunder mushkonjave siguron nje mbrojtje personale.*

Duhet evituar vendosja e banoreve ne zona te njohura per rrezik te larte.

### **5.3 Si behet mbikqyrja epidemiologjike ?**

#### ***Detektimi pasiv i rasteve:***

Detektimi pasiv varet nga:

- a) Sistemi i dokumentimit dhe njoftimit te autoriteteve te shendetit publik per secilin rast te zbuluar (dhe grumbullimi i te gjitha rasteve se bashku).
- b) Sherbimi diagnostik i standartizuar (pjesa 1,2 dhe 3).
- c) Furnizimi konstant me medikamente.

*Te gjitha rastet e diagnostikuar duhen trajtuar dhe me pas te ndiqen.*

#### ***Detektimi aktiv i rasteve:***

Perdoret per te diagnostikuar rastet e pazbuluar.

Behen studime ne komunitet per te zbuluar persona me shenja dhe simptoma te LV. Merret gjak per diagnozen serologjike dhe te personat me dyshim te forte klinik mund te behet dhe diagnoza parazitologjike.

Metodat diagnostike te aplikueshme per detektimin aktiv jane pershkruar te pjesa 3. Te personat qe kane kaluar infeksionin mund te rezultojne vetem nje test kutan pozitiv per *Leishmanian*, kjo sherben per te dalluar rastet e tanishme me ato te kaluar.

Te gjitha pacientet ku eshte gjetur LV e shfaqur klinikesht duhen trajtuar dhe ndjekur me pas.

### **5.4 Cilat jane masat qe duhen marre per edukimin shendetesor ?**

Ne radhe te pare duhen trajtuar punonjesit e shendetesise te kryejne funksionin e tyre ne cdo nivel te diagnostikimit te LV, (punonjesit e kujdesit paresor, mjeket, punonjesit e laboratorit etj).

Pikat kyce te informimit dhe motivimit te komunitetit per zbulimin e LV jane shkollat dhe organizatat e ndryshme, te cileve u duhen shpjeguar perfitimet nga kontrolli i LV tek njerezit.

Edukimi shendetesor duhet te shoqerohet me suportin klinik dhe nderhyrjen e hershme.

Per edukimin shendetesor duhen perdorur te gjitha menytrat e komunikimit ( postera, fletepalosje, radio, TV, videot etj).

### **5.5 Cilat nga masat e marra kane prioritet ne kontrollin e LV ?**

Prioriteti i pare eshte trajtimi i hershem i i rasteve te zbuluar ne menyre pasive.

Prioriteti i dyte eshte permiresimi i vazhdueshem i menyrave te zbulimit, te diagnostikimit dhe trajtimit te LV.

Prioriteti i trete eshte trajnimi i gjithe personelit te perfshire ne kontroll.

Ne vendet ku vektori eshte endofil dhe numri i rasteve eshte i larte merr prioritet lysterja e shtepive me insekticide.

Ne vende ku dihet se eshte qeni rezervuari i parazitit diskutohet eliminimi i qeneve te infektuar.

### **5.6 Si mund te integrohet kontrolli i LV ne programet e kontrollit te semundjeve te tjera ?**

Sperkatja me insekticide e shtepive duhet te koordinohet me programe te tjera qe kane qellim mbrojtjen nga semundje te tjera qe shperndahen nga artropodet si per shembull malaria, semundja Chagas, encefaliti Japonez B etj.

Kontrolli per qen me LV duhet te integrohet me kontrollin mbi semundjen e terbimit dhe semundjen hidatike.

### **5.7 Cfare masa speciale duhen marre ne rast epidemie ?**

Nje plan veprimi duhet te jete gati me qellim ndalimin e epidemise. Ky plan duhet rinovuar cdo vit duke pasur parasysh informacionet e reja. Plani duhet te perfshije mbledhjen e sa me shume fondeve, shperndarjen e tyre lokale, regjionale dhe kombetare per tu perdorur me qellim vendosjen e shpejte te diagnozes, trajtimin dhe nderhyrjen. Nje mase per kontrollin e epidemise eshte shperndarja ne ambient e dozave shume te vogla te insekticideve, me qellim reduktimin e vektoreve. Per te zgjatur efektin eshte e nevojshme riperseritja e ketyre dozave (pas disa ditesh, me pas, pas nje ose dy javesh per disa muaj). Popullsise ne risk i duhen dhene instruksione praktike mbi diagnozen dhe trajtimin.

### **5.8 Si mund te kontrollohet efektshmeria e programeve te kontrollit ?**

Ulja e numrit te sandfli mund te jete i veshtire te llogaritetet dhe mund te mos jete i mjaftueshem per vleresimin e efektshmerise se kontrollit.

*Kriteri me i mire per vleresim eshte evidentimi cdo vit i uljes se numrit te rasteve klinike ne popullaten njerezore.*

### **5.9 Cilat jane pajisjet speciale dhe sherbimet minimale qe duhen per nderhyrjen e Shendetit Publik?**

Furnizimi me barna, reagente dhe mjete per vendosjen e diagnozes; insekticide; pajisje per mbrojtje individuale; pajisje per sperkatje; materiale trajnimi; fletepalosje, postera dhe nese eshte e mundur menyra audiovizive per edukimin publik; pajisje dhe reagente per eliminimin e qenve te infektuar.

## **6: LV dhe Ministria e Shendetesise**

### **6.1 Cili eshte minimumi i infrastruktures dhe personelit qe duhet te siguroje sherbimi shendetesor paresor, sekondar dhe terciar ?**

**Sherbimi paresor** duhet te kete punonjes shendetesie te afte te zbulojne dhe dokumentojne rastet e dyshuara me LV.

**Sherbimi dytesor** (qendrat shendetesore) duhet te kete mjek, infermier, laborante dhe nje grup teknik per te kontrolluar semundjen. Ata kane pergjegjesine e konfirmimit te rasteve te dyshuar klinikisht dhe trajtimin e tyre. Gjithashtu duhet te bejne kontrollin e vektoreve dhe kafsheve te infektuara. Ata duhet te sigurojne ndjekje te sigurte te pacienteve te trajtuar.

**Sherbimi terciar** (spitalet) jane pergjegjes per trajtimin e rasteve te rende qe kerkojne hospitalizim. Ata kane per detyre grumbullimin e te dhenave dhe realizimin e mbikqyrjes aktive.

**Niveli qendror** (Ministria e Shendetesise) eshte pergjegjese per:

- nxjerrjen e politikave shendetesore dhe protokolleve per strategji kombetare
- administrimin financiar, analizen kosto-efektivitet
- administrimin e personelit
- furnizimin me medikamente, insekticide, reagente per diagnoze, pajisje te sperkatjes me insekticide
- trajnimin
- nxjerrjen dhe shperndarjen e materialeve per trajnim
- grumbullimin dhe analizimin e te dhenave
- mbikqyrjen dhe vleresimin e programit te kontrollit dhe lidhjen e tij me programe te tjera kontrolli
- masat e kontrollit ne rast epidemie
- kooperimin bilateral dhe multilateral
- lidhjen me institucionet e kerkimit

### **6.2 Cfare pajisjesh dhe sherbimesh minimale speciale duhen siguruar per cdo aktivitet ne secilin nivel ?**

Ky informacion eshte dhene ne pjeset e mesiperme .

### **6.3 Cfare material duhet per edukimin shendetesor dhe si duhet shperndare ai ?**

Duhet shfrytezuar cdo mundesi per edukimin shendetesor dhe cdo menyre komunikimi. Njerezit duhet te kene perceptim te qarte mbi avantazhet e asaj qe ata dyshojne. Duhet te shperndahen protokolle te posacme te cilet duhet te perfshihen ne programet e trajnimit.

### **6.4 Si mund te sigurohet nje furnizim me medikamente, insekticide dhe reagente esenciale ?**

- a) Keto medikamente duhet te perfshihen ne listen e Barnave Esenciale
- b) Negocimi dhe realizimi i kontratave afatgjata per furnizimin me insekticide.
- c) Duhet te kete nje buxhet te vecante per barnat dhe insekticidet per kontrollin e LV

- d) Duhet siguruar ruajtja e pershtatshme e barnave dhe insekticideve.
- e) Vecanerisht ne rast epidemie duhet te krijohet nje task force lokale per te koordinuar dhe mbikqyrur shperndarjen dhe perdorimin e medikamenteve, reagenteve dhe insekticideve.

### **6.5 Cfare burime duhen per t`iu pergjigjur nje epidemie ?**

- a) Hartimi i nje plani strategjik dhe krijimim inje task force.
- b) Rezerva ne medikamente, reagente, insecticide dhe mjete te nevojshme.
- c) Nje personel i afte te zbatoje planin e emergjences.
- d) Suport logjistik, perfshire dhe transportin.
- e) Struktura speciale per raportimin e rasteve.
- f) Materiale per edukim shendetesor dhe trajnim.

### **6.6 Cfare rrjet komunikimi minimal per njoftim te semundjes eshte i nevojshem ?**

- a) Komunikimi minimal duhet bere nepermjet zerit me radio apo telefon, duke perfshire te gjithe nivelet
- b) Komunikimit i shtohet njoftimi me shkrim i te gjithe niveleve, nepermjet postes, faksit etj.
- c) Ne nivel qendror eshte i nevojshem perdorimi i kompjuterit per grumbullimin dhe analizimin e te dhenave (dhe per e-mail)

### **6.7 Si duhet te behet monitorimi I gjithe aktivitetit ?**

- a) Regjistrimi i numrit te rasteve cdo muaj dhe vit, dhe studimi i ndryshimit te incidences ne populate.
- b) Kontroll cilesor i jashtem, per diagnozen.
- c) Ndjekja e pacienteve te trajtuar.
- d) Monitorimi i perdorimit te burimeve.
- e) Kontrolli i aftesive te personelit.

### **6.8 Cilat jane perfitimet nga kontrolli dhe parandalimi i semundjes ?**

- Reduktim i kosos se trajtimit ose hospitalizimit.
  - Kontrolli i mundesise se prekjes se familjes.
  - Ulja e semundshmerise dhe vdekshmerise.
  - Edukimi i vazhdueshem i femijeve.
  - Nuk ka pasoja sociale.

- Kosto-efektivitet me i larte ne kujdesin shendetesor.

## **7: LV dhe kerkimet shkencore.**

### **7.1 A nevojiten me shume kerkime shkencore mbi LV ?**

Sigurisht qe po, nevojiten studime shkencore net e dy nivelet sin e ate baze dhe ne ate te avancuar.

### **7.2 Atehere, cilet jane objektivat qe rekomandohen ?**

Prioritetet e nevojshme ne kerkime shkencore jane:

- a) Zbulimi i terapive te reja per trajtimin e LV, preferohen barna qe jepen per os me nje doze te vetme ose disa doza, me nje cmim te pershtatshem dhe me sa me pak efekte anesore.
- b) Prodhimi i testeve qe zbulojne antitruapat, keto teste duhet te jene te thjeshte, specifike, me sensitivitet te larte, te shpejte dhe jo te shtrenjte.
- c) Zbulimi i vaksinave efektive per LV.
- d) Hartimi i strategjive per kontrollin mbi vektoret e transmetimit te semundjes.
- e) Analiza e kosto-efektivitetit te strategjive te kontrollit te LV.
- f) Identifikimi dhe llogaritja e faktoreve te riskut.
- g) Zbulimi i indikatorëve te densitetit te vektoreve per ti perdorur ne zona epidemike dhe endemike.
- h) Te kuptohen mekanizmat e rezistences medikamentoze te *Leishmania*.
- i) Te kuptohen mekanizmat e epidemise.

### **7.3 Cila eshte radha e ketyre prioritetëve ?**

Kjo varet nga nevojat e cdo vendi dhe secili duhet ti rendise keto prioritete ne menyre te tille qe te perfitoje sa me shume.

Prioritet iu jepet atyre kerkimeve qe kane impakt me te larte ne kontrollin e LV, te cilet jane: zbulimi i medikamenteve te rinj, diagnostike e re dhe zbulimi i vaksinave se bashku me analizimin e kostoefektivitetit te nderhyrjes. Megjithate renditja e kerkimeve sipas prioritetit eshte ajo e paraqitur tek pika 8.2.

### **7.4 Cilet jane burimet e realizimit te secilit kerkim ?**

Shembuj qe tashme njihen jane :

- Agjensite qeveritare dhe vete qeveria e cdo shteti.
- Komisioni European
- International Development Research Center (Kanada)
- Institutet Kombetare te Shendetesise.

- Programi Special per Kerkime dhe Trajnime mbi Semundjet Tropikale (OBSh).

Ka dhe burime te tjera financiare perfshire dhe organizata jo qeveritare nderkombetare.

## **Chemotherapy and trends in leishmaniasis WHO-EURO Program Managers Meeting on Leishmaniasis Control, Istanbul, 17-19 November 2009**

### **Leishmanioza Viscerale (current first line regimen)**

- Europa: ambisome 3-5 mg/kg/dite per 3-10 dite, ose forma te tjera lipidike te amphotericines B (Amphotec, Amphocil)
- Amerika e Jugut dhe Qendrore: antimonioalet
- Indi: antimonioalet, amphotercine B, miltefosine.
- Rajoni i Lindjes se mesme: antimonioalet

#### **Antimonioalet (sodium stibogluconate/meglumine antimoniate)**

- Trajtimi : 20 mg/kg/dite per 28-30 dite
- Terapi e perdorur qe prej 70 vjetesh
- Efektivitet te larte pervec Indise dhe Nepalit
- Kosto e perballueshme.
- Dizavantazhet : toksiciteti, injeksione te dhimbshme dhe zgjatje e kohes se terapise

#### **Amfotericina B (per LV)**

- Trajtimi: 1mg/kg/dite per 15 dite
- Forma konvencionale ka efektivitet dhe kosto te perballueshme, por kerkon monitorim intraspitalor per shkak te toksicitetit
- Format lipidike jane zgjedhja e pare per trajtimin LV nder te cilat ambisome eshte me I efektshem, bariere eshte kostoja (Ambisome ®).
- Forma te tjera lipidike afersisht 5-10 here cmimi me i lire se ambisome.
- **Paromomycin** : trajtimi 15 mg/kg per 21 dite
- Efektivitet te larte ne Indi, variabel ne Afrike. I licensuar vetem ne Indi
- **Miltefosina**: trajtimi 1.5-2.5 mg/kg per os per 28 dite, i vetmi preparat oral per trajtimin e LV( perdorim I limituar, ne femije mbi 12 vjec per shkak te teratogjenicitetit).

## Terapi e kombinuar (skemat ne studim)

- Indi (finished 2010 in India)
- Ambisome 5mg/kg +7 dite MF
- Ambisome 5mg/kg + 10 dite PM
- MF + PM per 10 dite
- Afrika Perendimore (multi-center finished 2014) SSG + PM/17 dite
- Ambisome 10mg /kg + 10 dite MF
- Ambisome 10mg/kg + 10 dite SSG

## Studimet dhe strategjite e se ardhmes

- HIV/VL co-infection: trajtime te efektshme
- Preparate te reja (orale)
- Kombinimi i terapive ne regjionin e Europes (terapi afatshkurtra dhe me pak te kushtueshme)
- Per te gjitha rastet me LV: perdorimi i ambisome per rastet ne risk ne vend te antimonialeve me qellim uljen e mortalitetit.
- Studimet krahasuese te skemave te perdorimit te ambisome ne regjionin e Europes me qellim uljen e diteqendrimit te te semureve me LV ne spital.

## Terapi premtuese

- VL
- Amfotericine B orale (akoma nuk ka nje preparat te ri)
- Sitamaquine (WR-6026, active 8-aminoquinoline analog), ne zhvillim qe prej 20 vjetesh.

## Network of Diagnosis





Health Centers	Clinical, direct microscopy	-
Secondary (regional) Hospital	Clinical diagnosis Parasitological diagnosis (giemsa staining of lesion asp. Samples )	Clinical diagnosis Serological diagnosis (rK39 dipstik)
Tertiary (specialized) Hospital	Clinical diagnosis Parasitological diagnosis (Giemsa staining of lesion asp.samples and culture)	Clinical diagnosis Serological diagnosis, (IFAT,ELISA, rK39 dipstik) Parasitological diagnosis (giemsa staining of bone marrow asp.samples culture)
Reference Labs	Molecular diagnosis (PCR)	Molecular diagnosis (PCR)

### Treatment Guidelines

	CL	VL
Health center s	Meglumine antimonate Sodium stibogluconate	-
Secondary (regional) Hospital	Meglumine antimonate Sodium stibogluconate Amphotericine B	Meglumine antimoniaie Sodium stibogluconate Liposomal amphotericine B
Tertiary (specialized) Hospital	Meglumine antimoniate Sodium stibogluconate Amphotericine B	Meglumine antimoniate Sodium stibogluconate Liposomal amphotericin B

## ***Foto***













## **Algoritmi i vendimeve te diagnozes dhe mjekimit**

### **Algoritmi i Diagnozes**



# LESHMANIA

**SHEIJAT:** 1.Temperatur e zgjatur 2-3 jave  
2.Hepatosplenomaegali  
3.Limfadenopati e lokalizuar ose e gjeneralizuar  
4.Anemi,pancitopeni  
5.Dobesi  
6.Anoreksi  
7.Zbehje  
8.Djerse  
9.Iodhje  
10.Diarre,te vjelta

Suspekt LV

Sherbimi Paresor  
(mjeku i famijles)

Sherbimi Sekondar

Diagnoze klinike

Diagnoze parazitologjike:  
-Leshmania  
-Mielograma

Diagnoza Serologjike:  
-ELISA  
-IFAT  
-rK 39 dipstick test

E PAMUNDUR

Sherbimi Terciar

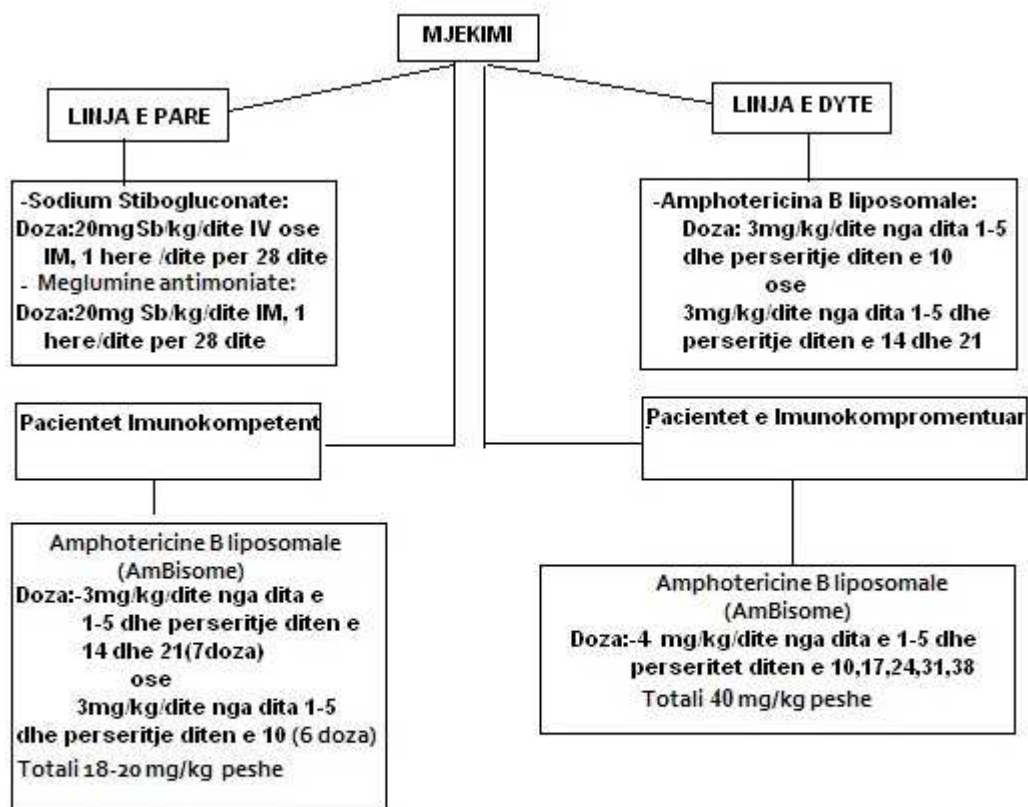
Diagnoze klinike

Diagnoze parazitologjike:  
-Leshmania  
-Mielograma

Diagnoza Serologjike:  
-ELISA  
-IFAT  
-rK 39 dipstick test

Diagnoze e konfirmuar = Trajtim

## Algoritmi I Mjekimit



## Referencat

1. **WHO/LEISH/96.40 Manual on Visceral Leishmaniasis Control/VL and Primary Health Care, page 3.**
2. **WHO/LEISH/96.40 Manual on Visceral Leishmaniasis Control/VL and the Physician,page 6.**
3. **WHO/LEISH/96.40 Manual on Visceral Leishmaniasis Control/VL and Laboratory Diagnosis, page 13**
4. **WHO/LEISH/96.40 Manual on Visceral Leishmaniasis Control/VL and Public Health Interventions, page 33.**
5. **WHO/LEISH/96.40 Manual on Visceral Leishmaniasis Control/VL and The Ministry of Health, page 37.**
6. **WHO/LEISH/96.40 Manual on Visceral Leishmaniasis Control/VL and The Research Scientist, page 40.**
7. **WHO. World Health Organization Expert Committee Control of the leishmaniasis. 1990; 793:1**
8. **Ashford R. W; Desjeux P; Raacht P: Estimation of population of risk of infection and number of cases of leishmaniasis. Parasitology today. 1992;8: 104-105.**
9. **Berman JD: Human leishmaniasis; Clinical diagnostic and chemotherapeutic developments in the last 10 years. Clin. Infect. Dis. 1997;24:684-703.**
10. **Desfeux P: Leishmaniasis; public health aspects and control. 1996; 14:417-23**
11. **Hohenschild S.; Feldmeier H. Imported kala-azar in the children and adults-**
  1. **comparison of medical history, clinical and diagnostic findings. Journal of tropical pediatrics. 41(6) 378-379**
12. **Laguna F; Adrados M; Alvar J; Soniano V; Valencia ME; Moreno V; Polo R; Verdego J; Martines P. Visceral leishmaniasis in the patients infected with the human immunodeficiency virus. European Journal of Clinic Microbiology and Infectious diseases. Dec. 1997 16(12): 898-903**
13. **Gaugneux JP; Inlahian A; gavin YJ; Deronin F. Efficacy of aminosidine administered alone or in combination with meglumine antimoniate for the treatment of experimental visceral leishmaniasis caused by leishmania infantum. Journal of Antimicrobial chemotherapy. Aug. 1997. 40(2): 287-9**
14. **Gradoni L; Bryceson A; Desjeux P. Treatment of Mediterranean visceral leishmaniasis. Bulletin of the World Health Organisation 1995. 73(2): 191-7**
15. **Murray HW. Kala-azar as an AIDS – related opportunistic infection. AIDS patient Care and STDS. Aug. 1999. 13(8):459-65**

16. Buyukasik Y. Ileri NS; Haznedaroghi IC; Demiroglu H. Fever, hepatosplenomegaly and pancytopenia in the Mediterranean region. *Postgraduate Medical Journal*. Apr. 1998 74(870):237-9
17. Therapeutic effects of Infectious diseases. Sep. 1998. 178(3):908-11.
18. Bekteshi S.; Leishmanioza viscerale. *Pediatrics* 2 1974 f. 848.
19. Kager PA.; Rees PH. Splenic aspiration, review of the literature. *Tropical and geographical medicine*. 1993. 35: 111-124.
20. Anez N.; Tang J.; Killick – Kendrenik P. Leishmania amastigote – like forms in the valve of experimentally infected phlebotomus sandflies. *Third Inf. Symp. On Pheb. Sandflies* 1999.
21. Carreira P.F.; Macingon R.; Hard R.D et al. Molekular techniques in the characterization of leishmania isolates from central America, *Annals of Tropical Medicine and Parasitology*. 1985. 89.(SUP) 31-36.
22. Ailson S.M. DNA – based methods in the detection of leishmania parasites: field applications and practicalities. *Annals of Tropical Medicine and Parasitology* 1995. 89 (Sup 1) 95-100.
23. Pearson RD.; Navin TR.; De Sousa AQ. et al. Leishmaniasis; Current therapy in infection
24. diseases. Burlington, Ontario: BC Becker; 1989:384.
25. Schnur LF.; Charce ML.; Elbert F. et al. The biochemical and serological taxonomy of visceralizing leishmania. *Ann. Trop. Med. Parasitology* 1991. 75: 131.
26. Peters W.; Killick – Kendrick Reds. The leishmaniasis in biology and medicine. New York Academic Press 1990. 235.
27. Aleksander B.; Lozano C.; Barker DC.; McCam SH.; Adler GH. Detection of leishmania brasiliens complex by PCR and DNA hybridization. *Acta Trop.* 1998.69: 41-50.
28. Piarroux R.; Azaies R.; Lossi AM. Isolation and characterization of a repetitive DNA sequence from leishmania infantum, development of a visceral leishmaniasis polymerase chain reaction. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 48: 264-369.
29. Person RD.; Wheeler DA.; Harrison LH et al. The immunobiology of leishmaniasis. *Inf. Dis. Journal*. 1983. 5: 907-927.
30. Carvalho EM.; Badaru R.; Reed SG. et al. Absence of gamma interferon and interleukin-2 production during active visceral leishmaniasis. *I. Clin. Invest.* 1995. 76: 266-269.
31. Carvalho EM.; Baral-Netoh M.; Baral A. Immunoregulation in leishmaniasis. *Scienca e cultura*. 46:441-445.
32. Nabors GS.; Alfonso LCC.; Farell JP.; Scott P. switch from a type 2 to a type 1 helper cell response and cure of established L. major infection by combined thrapy with IL-12 and Pentosam. *Proceedings of the National Accademy of Science, USA*. 1995. 92: 3142-3146.
33. Pirmez C.; Yamanura M.; Hyemura R. Cytokine patterns in the pathogenesis of human leishmaniasis *Journal of Clinic Investigation*. 1995. 91: 1390-1395.
34. Cillani E.; Vitale G.; Arcoleo F.; D’Agostino P.; Giordano C. In vivo e in vitro cytokine profiles and nuclear subsets in Sicillian patients with VL. *Cytokine* 7; 740-745.

35. Reimer SL.; Zheng S.; Wang Z-E.; Stowring L. Leishmania promastigotes evade interleukin 12 (IL 12) induction by macrophages and stimulate a broad range of cytokines from CD4 + T cells during initiation of infection. *Journal of Experimental Medicine*. 1994. 179: 447-456.
36. Nelson textbook of Pediatrics 2000. 18<sup>th</sup> edition f.
37. Kreutzer RD.; Curistensen HA. Characterization of leishmania spp. By isoenzyme electrophoresis. *Am. Trop. Med. Hyg* 1990. 29:199.
38. Lopez M.; Inga R.; Cangalaya N et al. Diagnosis of leishmania using the polymerase chain reaction: a simplified procedure for field work. *Am. J. Trop. Med. Hyg*. 1993. 49:348-356.
39. El Safi SH.; Evans DA. A comparison of the DAT and ELISA in the serodiagnosis of LV in Sudan. 1989. 83: 334-337.
40. Okong 'O Odera EA et al. Field application of an ELISA using redefined leishmania antigen for the detection of visceral leishmaniasis. *Trans. Royal Society of Trop. Med. And Hyg*. 1993. 87: 423-424.
41. Hanish AE; Kolk AHS.; Krager PA. Et al. Evaluation of a newly developed of DAT for serodiagnosis and sero-epidemiological studies of VL, comparison with IFAT and ELISA. *Trans R.. Soc. Trop. Med. Hyg*. 1997. 81: 603-6.
42. Marty P.; Lelievre A.; Quaranto JE et al. Use of the leishmanian skin test Western blot analysis for epidemiological studies in visceral leishmaniasis areas: experience in a highly endemic focus in Alpes-Maritimes (France). *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg*. 1994. 88: 658-659.
43. Di Martino L.; Davidson RN et al. Treatment of VL in children with liposomal amphotericin B. *Journal of Pediatrics*. Aug. 1998. 131 (2): 271-7
44. Sundar S.; Agrawal NR.; Sinha PR. Short-course, low dose amphotericin B lipid complex therapy for VL nresponsive to antimony. *Annals of Internal Medicine*. Jul 1997. 127(2): 133-7.
45. Mullen AB.; Carter HL.; Baillie AS. Comparison of the efficacies of various formulations of amphotericin B against murine VL. *Antimicrobial agents and therapy*. Oct. 1997. 41(10): 2089-92.
46. Mullen AB.; Baillie AS. VL in the BALB/C mouse: a comparison of efficacy of a nonionic surfactant formulation of sodiumstibogluconate with those of three proprietary formulations of amphotericin B. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. Oct. 1998. 41(10): 2722-5.
47. Meyerhoff A. Food and drug administration approval of AmBisone (liposomal amphotericin B) for treatment of VL. *Clinical Inf. Dis*. Jan. 1999. 28(1): 42-8, discussion 49-51.
48. Murray HW.; Pepin J.; Nertman TB.; Hoffman SL.; Mahmond AAF. Recent advances in tropical medicine. *BNJ* 2000. 320:490-494.
49. Berman JD. Human leishmaniasis: clinical, diagnostic and chemotherapeutic developments in the last years. *Clinic infections Dis*. 1997.24; 6684-703.
50. Gangreux JP. Treatment of VL: recent modalities. *Presse Medicale*. Nov. 1999. 28(37): 2057-66.

51. EI Hassan A.M.; EI Hassan Lamyaa Ahmed. Recent advances in visceral leishmaniasis. Rivew article. Alpe Adria Microbiology Journal. 1997.6(1- 2): 23 - 33.
52. GM.; Abdalla R.E.; Alknawy B.; Abdalla S.E. Lymphoma as a cause of false positive serology for VL using the indirect haemagglutination (DAT) method. J. Trop. Med. Hyg. Malik 1995.98: 285 - 286.
53. Pinero J.; Aragon Z.; Martinez E et al. PCR - ELISA for the diagnosis of cutaneous leishmaniasis. VII European Multicollonium of Parasitology. Parasitologia 1996. vol 38; N1 - 2; 165.
54. Scott J.M.; Shreffler W.o.; Ghallb H. W. Et al. A rapid and simple diagnostic test for active visceral leishmaniasis. Am. J. Trop. Med. Hyg. 1991. 44: 272277.
55. Leres B.; EI Hassan A.M. Vascular changes in human leishmaniasis: a light microscope and imunohistological study. Am.J. Ttrop. Med. Hyg. 1986.80 :183 - 188.
56. Jacobson R.H. Vallditation of serological assays for diagnosis of Infectious disease. ScL Tech. Off. Info Epiz. 1998. 17(2) : 469 - 486.
57. Cascio A.; Giordano 5.; Scarlata F et al. Evaluation of immune response in serum of pediatric patients with active VL. VII European Multicollocium of Parasitology. Parasitologia. 1996. vol 38. N1 - 2: 193.
58. Aragan Z.; Alouso V.; Pinero F de Arumes et al. A Western blot pattern for the diagnosis of leishmaniasis due to leishmania infantum. VII EMOP Parasitologia 1996. 38 N 1 - 2: 317.
59. Abdalla Sh.; Watherall 0.5. Haematological features of kala - azar. Mauson Trop. Dis. By Mauson - Bahr P.E.C. bell Boillierre. Tindall - London, Philadelphia 1987.954 - 972.
60. Perbetl L.; Minerva - pedlatrica 1985 Jun 30.37 (1 - 12) : 479 - 87.
61. AyachIR.; Bendla M.; Galdlche R.; et al. Syndrome nephrotique In cours of kala - azar. Arch. Fr. red. 1985.45: 943 - 495.
62. Barkow R.; Fletcher A. Leishmaniasis. The Merch Manual of diagnosis and therapy. Mere. And Co. J.N.C 1992. 196.
63. Cacciola E. Splenopatie infetive, as petti hematologic!. Glornale dl malatia infetive e parasitaria 1977. vol 29 Nr. 2: 64 - 70.
64. Cerkozl H. Shperndarja e lalshmaniozes se organeve ne rrethin e

**Krujes per vitet**

**1962 - 1979. Higjena Epidemiologjia. Nr. 11981.49. I**

**65.Cerkozi H. Ecuria e ndryshimeve proteinike ne leishmaniozen e organeve.**

**Shendetesla popullore. Nr 1.1981; 52.**

**66.Dutra M et al. renal involvement In VL. An. J. Kidney Disease. 1985, Jul6**

**1):22-2 .**

**67.Harrison LH et al. Reciprocal relationships between under nutrition and the**

**parasitic disease visceralleishmaniasis.Inf. Dis, J. 1996.8(3): 447 - 53.**

**68.Kager PA. Haematological investigations In VL. Trop. J. Med. 1986.38 (4):**

**371 - 9.**

**69.Khalid F. Severe forms of liver involvement in VL. A propos of 7 cases. Arch.**

**Fr. Pediatr1990 47(4): 257 - 260.**

**70.Markall E.K. Medical parasitology. W.B. sounders Company, Philadelphia.**

**Toronto 1986.274.**

**71.Pearson RD.; Navin TR.; De Sousa AQ. Et al. Leishmaniasis: Current therapy**

**In Infection diseases. Burlington, Ontario: BC Becker; 1989: 384.**

**72.Evants TG. Leishmaniasis; Infectious diseases Clinic North America. 1993; 7:**

**527-546.**

**73.Lalnsor R. Our present knowledge of the ecology and control of leishmaniasis**

**in the Amason region of Brasil. Rev Soc Bras Med Trop. 1985; 18: 47.**

**74. Jimenez MI.; Ferrer - Dufol M. Canavate C. et ale Variability of leishmania**

**infantum among stocks from immunocompromised, Immunocompetent patients**

**In Spain FEMS Microbiology Lett. 1995. 131: 197 - 204.**

**75. Gramiccla M.; Graglioni L.; Troiani M. Heterogeneity among zymodemes of**

**leishmania infantumvfrom HIV patients with visceral leishmaniasis In South**

**Italy. FEMS Microb. Lett. 1995. 128:33 - 38.**

**76. Beachwell J. Leishmaniasis epidemiology: all down to the DNA. Parasitology**

**1992.104:S19**

**77. Splthill T.; Gremont R. Identification of species strains, and clones of leishmania**

**by characterization of kinetoplast DNA minicircles. Mol Blochem Parasitology**

**1984. 12: 217.**

**78. Mebrahtu Y.; Lanyer P.; Githure J. et ale Visceral leishmaniasis unresponsive**

**to pentosam caused by leishmania tropica In Kenya. Am. J. Trop. Med. Hyg.**

79. Schnur LF.; Charce ML.: Elbert F. et al The biochemical and serological taxonomy of visceralizing leishmania. *Ann. Trop. Med. Parasitology* 1991. 75:131.
80. Miralles ES.; Nues M.; Hllara Y. et al Mucocutaneous leishmaniasis and HIV. *Dermatology* 1994.189: 275 - 277. 71. Alvar J. Leishmaniasis In Spain. *Parasitology Today* 1994. 10: 160 - 163. 72. Badaro R.; Janes TC.; Carvalho EM. et al New perspectives on a subclinical form of visceral leishmaniasis. *Inf. Dis.* 1986. 154: 1003 -1011.
81. Alvar J.; Gublerrez - Solar B.; Molina R. et al Prevalence of leishmania Infection among AIDS patients. *Lancet* 1992. 339 -1427. 74. Lewis DS.; World RD. Transmission and vectors. 1992. 75. Peters W.; Killick - Kendrick Red. The leishmaniasis In biology and medicine. New York Academic Press 1990. 235.
82. Evans T.; Tllvira M.; McAnliffe I et al Epidemiology of visceral leishmaniasis in Northern Brasil. *J. Info Dis.* 1992. 166: 1124.
83. Belazzong S. Leishmaniasis In Mediterranean countries. *Vet. Pathol.* 1992.44: 15
84. Aggarval P. Prakash - Aall J. Profile of kala -azar In India, Asia - Pacific. *J. Public health* 1991. 5:90.
86. RavelS.; Cuny G.; Reynes J et al A highly sensitive and rapid procedure for direct PCR detection of leishmania Infantum with perl plural blood mononuclear cells. *Acta tropica* 1995. 59: 187 - 196.
88. Gutierrez J. Prevalence of antileishmanla antibodies in parenteral drug addicts: Yield value of 2 studies techniques. *Shed. Clin.* 1993 100:168.
89. Cohen C.; Carazza F.; Hol PP. et al Leishmaniasis acquired In Belgium. *Lancet* 1991. 338:128.
90. AJeksander B.; Lozano C.; Barker DC.; McCam SH.; Adler GH. Detection of leishmania brasiliens complex by PCR and DNA hybridization. *Acta Trop.* 1998. 69: 41-50.
91. Pla"oux R.; Azalea R.; Lossl AM. Isolation and characterization of a repetitive DNA sequence from leishmania Infantum. development of a visceral leishmaniasis polymerase chain reaction. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 48: 264 369.
92. Smyth AS.; Choth A.; Hassan MA.; Bath D.; De Brugln MHL.; Adhya S. Rapid and sensitive detection of leishmania kinetoplast DNA from spleen and blood samples of kala - azar patients. *Parasitology* 1992. 105:183 - 192.
93. De Bryln MHL.; Barker DC. Diagnosis of New World leishmaniasis: specific detection of species of the leishmania brasiliens complex by amplification of kinetoplast DNA. *Acta Tropica.* 1992. 52: 54 - 58.
94. Hernandez P.; Rodrigues N.; Wessolassky M. Visceral leishmaniasis due to a leishmania variant that shares kinetoplast DNA sequences with leishmania brasiliens and leishmania mexicana. Identification of leishmania species with use of polymerase chain reaction. *Clin. Info Dis.*



95. Monteon - Padilla VM.; Reyes - Lopez PA.; Rosares - Enelna JL. Detection de Trypanosoma cruzi em muaestras experimentales por el metodo de reaccion en caden de la ADN polymerase. Archivos dellnstituto de Cardiologia, Mexico 1994.64: 135 -143.

96. Hernandez - Montes O.; Mouray - Ostrla A.; McCam S.; Barker. IdentificatIonof leishmania mexlcana species by analysis of PCR amplified DNA. Mem Inst Oswaldo. Cruz Rio de Janeiro. Sept.; Oct.; 2000. Vol 95(5) : 730 - 733.

97. Many I.; Branchot I.; Degelul B. et al. Leishmanioze viscerale chez un non mason en Bretagne: discussion sur fez modes de trasmlssJon hors des zones endemlques. Pediatric 1993. 48: 237.

98. Herwaldt B.; Jaranek P. Laboratory acquired malaria. leishmaniasis. trypanosomiasis and toxoplasmosis. Am. J. Broop. Med. Hyg. 1993.48:313.  
91. Person RD.; Wheeler DA.; Harrision LH et al. The Immunobiology of leishmaniasis. Info Dis. Journal. 1983.5: 907 - 927.

99. Carvalho EM.; Telyelra RS.; Jonson WD. Cell mediated Immunity In American visceral leishmaniasis: reverslble immunosuppreslon during acute Infection.Infect Immology 1981; 33:498-500.

100. Carvalho EM.; Badaru R.j Reed Sa. et al. Absence of gamma Interferon and Interleukln-2 production during active visceral leishmaniasis. I. Clln.Invest. 1995.76:266-269.

101. Carvalho EM.; Baral-Netoh M.; Baral A. Immunoregulatlon In leishmaniasis.Science e cultura. 46:441-445.

102. Nabors GS.j Farell JP. Depletion of IL-4 In BALB/C Mice with established L.major Infection In creases the efficacy of antimony therapy and promotes TH 1 like responses. Infection and Immunity. 1994.62:5498-5504 .

103. Nabors GS.; Alfonso LCC.j FareleU JP.; Scott P. switch from a type 2 to a type 1 helper cell response and cure of established L. major Infection py combined thrapy with IL - 12 and Pentosam. Proceedings of the National Accademy of Science. USA.1995. 92: 3142 - 3146.

104. Plrmez C.; Yamanure M.; Hyemura R. Cytoklne patterns In the pathogenesis of human leishmaniasis Journal of Clinic Investigation. 1995. 91: 1390 -1395.8. Clllani E.; VItale G.; Areoleo F.; D'Agostlno P.; Giordano C.In vivo e In vitro cytoklne profiles and nuclear subsets In Sicilian patients with VL. Cytoklne 7;