

**Univerzita Karlova
Přírodovědecká fakulta**

Studijní program: Biologie
Studijní obor: Biologie



Natálie Zelenková

Leishmaniózy a jejich přenašeči v zemích Blízkého východu
Leishmaniasis and their vectors in the Middle East

Bakalářská práce

Školitel: RNDr. Vít Dvořák, Ph.D.

Praha 2019

Prohlášení:

Prohlašuji, že jsem závěrečnou práci zpracovala samostatně a že jsem uvedla všechny použité informační zdroje a literaturu. Tato práce ani její podstatná část nebyla předložena k získání jiného nebo stejného akademického titulu.

V Praze dne 10. 5. 2019

.....
Natálie Zelenková

Chtěla bych velice poděkovat svému školiteli za jeho ochotu, pomoc a cenné rady při sepisování této práce. Dík patří také mým nejbližším za podporu při studiu.

Abstrakt

Leishmaniózy jsou parazitická onemocnění přenášená flebotomy, která patří mezi nejvýznamnější zanedbávané tropické choroby světa. Kutánní i viscerální leishmanióza je endemická i na Blízkém východě a některé ze zemí zde hlásí vzrůstající incidenci. Blízký východ je oblastí s vysokou politickou nestabilitou a stupňující se konflikty v Sýrii, Jemenu a Iráku vedly ke kolapsům místních zdravotnických systémů. V těchto zemích se následně objevily epidemie leishmaniózy. S válkami souvisí i současná uprchlická krize, která dále usnadňuje šíření onemocnění i do původně neendemických oblastí. *L. major* a *L. tropica* způsobují kutánní leishmaniózu v tomto regionu a druhy patřící do *L. donovani* komplexu zde způsobují leishmaniózu viscerální. Vyskytuje se zde množství druhů rodu *Phlebotomus*, kteří působí jako přenašeči tohoto onemocnění. Mezi nejhojněji zastoupené prokázané přenašeče patří *P. papatasi* a *P. sergenti*. Hlodavci a psi jsou považováni za hlavní rezervoárové hostitele zoonotických forem leishmaniózy. Cílem této bakalářské práce je shrnout současné poznatky o výskytu leishmanióz v jednotlivých zemích Blízkého východu s přihlédnutím k aktuální situaci v regionu.

Klíčová slova: leishmanióza, přenašeč, Blízký východ, *Leishmania*, *Phlebotomus*

Abstract

Leishmaniasis are vector-borne parasitic diseases that remain major neglected tropical diseases of the world. Both cutaneous and visceral leishmaniasis is endemic in the Middle East, with several countries reporting increasing incidence in recent years. The Middle East is a region of great political instability and the escalating conflicts in Syria, Yemen and Iraq have led to collapses of local healthcare systems. These countries have consequently seen many outbreaks of leishmaniasis. War is associated with refugee crisis that enables further spread of the disease to previously non-endemic areas. *L. major* and *L. tropica* are the main causative agents of cutaneous leishmaniasis and species of the *L. donovani* complex are the causative agents of visceral leishmaniasis in this region. Many species of the genus *Phlebotomus* occur here, with *P. papatasi* and *P. sergenti* being among the most abundant proven local vectors. Rodents and dogs are considered to be the main reservoir hosts of the infection. The aim of this bachelor thesis is to summarize the occurrence of leishmaniasis in the Middle Eastern countries in the context of the current situation in this region.

Key words: leishmaniasis, vector, Middle East, *Leishmania*, *Phlebotomus*

Obsah

1.	Úvod.....	1
2.	Popis rodu Leishmania	2
2.1.	Taxonomické zařazení	2
2.2.	Přenašeči.....	2
2.3.	Vývojový cyklus.....	4
2.4.	Klinické příznaky.....	6
3.	Leishmaniózy v zemích Blízkého východu	7
3.1.	Bahrajn	8
3.2.	Irák	8
3.3.	Izrael a Palestinská samospráva	10
3.4.	Jemen.....	14
3.5.	Jordánsko	16
3.6.	Katar	17
3.7.	Kuvajt	17
3.8.	Libanon.....	18
3.9.	Omán	19
3.10.	Saudská Arábie	19
3.11.	Spojené arabské emiráty	21
3.12.	Sýrie.....	21
4.	Vlivy válečných konfliktů na šíření leishmanióz.....	23
5.	Diskuze a závěr	26
	Použitá literatura:.....	29

1. Úvod

Leishmanióza je parazitické onemocnění způsobené prvky rodu *Leishmania*, které postihuje člověka i zvířata v 98 zemích na 5 kontinentech (Alvar *et al.* 2012). Světovou zdravotnickou organizací (WHO) je řazena mezi nejzávažnější parazitární choroby přenášené hmyzími vektory, přesto však patří na seznam takzvaných zanedbávaných tropických onemocnění (neglected tropical diseases). Leishmanióza v současné době postihuje asi 12 milionů lidí, ročně se nakazí 700 000 až 1 milion lidí a zemře 26 000 až 65 000. Zároveň více než miliarda lidí žije v zemích, kde je leishmanióza endemická a existuje tedy potenciál nákazy (WHO 2019). Nejčastěji jsou postiženi obyvatelé nejchudších oblastí světa, i proto je toto onemocnění stále často opomíjeno (Alvar *et al.* 2006).

Leishmanie jsou přenášeny bodnutím drobnými krevsajíci flebotomy, ve Starém světě rodem *Phlebotomus* a v Novém světě rodem *Lutzomyia* (Lane 1993). Vyskytují se typy zoonotické, které jako rezervoárové hostitele využívají různé druhy savců, ale jsou přenosné i na člověka, i typy antroponotické, kde vývojový cyklus probíhá pouze mezi flebotomem a člověkem. Z více než 20 druhů leishmanií, u kterých byl zatím popsán přenos na člověka, má většina zoonotický charakter. Výjimku tvoří *Leishmania donovani* a *Leishmania tropica* (Maroli *et al.* 2013; Akhoundi *et al.* 2016).

Existují čtyři klinické formy nákazy leishmaniózou, které se liší svými projevy i závažností: kutánní (kožní) forma, muko-kutánní (kožně-slizniční) forma a viscerální (útrobní) forma, někdy také nazývaná kala-azar, a post-kala-azar dermální leishmanióza. Zatímco kutánní leishmanióza je geograficky rozšířenější (Bailey *et al.* 2017), viscerální forma je nejnebezpečnější a často končí smrtí (Desjeux 2004). Vnímavost pacienta k infekci je ovlivněna mnoha faktory, jako je podvýživa, genetické pozadí nebo imunosuprese, způsobená například HIV (Reithinger *et al.* 2007).

Geografických definicí Blízkého východu je velké množství, pro účely této bakalářské práce použiji jednu z neuzších, která zahrnuje pouze Bahrajn, Irák, Izrael, Jemen, Jordánsko, Katar, Kuvajt, Libanon, Omán, Saudskou Arábii, Spojené arabské emiráty a Sýrii. Ve většině z těchto zemí je leishmanióza endemická (Khatri *et al.* 2009; Alvar *et al.* 2012; Salam *et al.* 2014; Abuzaid *et al.* 2017), Sýrie dokonce patří mezi 10 zemí s nejvyšší incidencí kutánní leishmaniózy (Alvar *et al.* 2012). Nestálá politická situace v této oblasti způsobuje po mnoho let masivní přesuny lidí a tím zvyšuje riziko onemocnění (Jacobson 2011), neboť válečné konflikty a migrace lidí a zvířat jsou hlavní faktory ovlivňující šíření infekčních nemocí včetně leishmaniózy (Hotez *et al.* 2012). Zvýšený výskyt leishmanióz přímo či nepřímo ovlivněný válkou v minulých letech byl popsán například v Iráku (AlSamarai and AlObaidi 2009), Sýrii (Hayani *et al.* 2015), Jemenu (Du *et al.* 2016) nebo v Libanonu (Alawieh *et al.* 2014).

Cílem této bakalářské práce je shrnout současné poznatky o problematice leishmanióz v oblasti Blízkého východu. Nejprve se budu zabývat mapováním výskytu leishmanií, jejich přenašečů a rezervoárových hostitelů v jednotlivých zemích, dále bych se ráda zaměřila na aktuální situaci v tomto regionu a na vliv válečných konfliktů a politické nestability na šíření leishmanií a flebotomů.

2. Popis rodu *Leishmania*

2.1. Taxonomické zařazení

Obligátně parazitické prvoci rodu *Leishmania* jsou dnes řazeni do třídy *Kinetoplastea*, podtřídy *Metakinetoplastida*, řádu *Trypanosomatida*, čeledi *Trypanosomatidae* a podčeledi *Leishmaniinae* (Akhoundi *et al.* 2016). Druhy leishmanií si jsou morfologicky velmi podobné a taxonomické určení některých z nich i přes pokročilé molekulární metody dodnes není úplně jasné (Schönian *et al.* 2010; Akhoundi *et al.* 2016).

Do současnosti bylo popsáno přes 50 druhů leishmanií, z nichž pouze okolo 20 druhů je klinicky významných pro člověka (Akhoundi *et al.* 2016). Tato čísla však nejsou konečná, neboť neustále dochází ke zpřesňování taxonomie a k popisům nových druhů, jako například *L. martiniquensis* nebo *L. orientalis*, které byly popsány teprve v nedávné době (Desbois *et al.* 2014; Jariyapan *et al.* 2018). Od prvního popisu leishmanie z roku 1903 se k taxonomickému zařazení používala zejména klinická, geografická, epidemiologická a později i biochemická a imunologická kritéria (Schönian *et al.* 2010). Klíčovým okamžikem pro klasifikaci leishmanií byl rok 1987, kdy Lainson a Shaw navrhli nový fylogenetický strom, který odlišil dva podrody, *Leishmania* a *Viannia* (Akhoundi *et al.* 2016).

V současné době se rod *Leishmania* dělí na dvě hlavní fylogenetické linie označované jako sekce *Euleishmania* a sekce *Paraleishmania* (Cupolillo *et al.* 2000). Tato klasifikace vychází z nejnovějších molekulárních dat. Sekce *Euleishmania* se skládá ze čtyř podrodů: *Leishmania*, *Viannia*, *Sauroleishmania* a *L. enriettii* komplex (dnes podrod *Mundinia* (Espinosa *et al.* 2018)). Pro člověka jsou patogenní jen druhy spadající do podrodů *Leishmania* a *Viannia*. Podrod *Viannia* se vyskytuje pouze v Novém světě, zatímco *Leishmania* se objevuje v Novém i Starém světě. Druhy podrodu *Sauroleishmania* parazitují pouze na studenokrevných obratlovcích, především na plazech. Do sekce *Paraleishmania* patří *L. hertigi*, *L. deanei*, *L. herreri*, *L. equatorensis*, *L. colombiensis* a bývalý rod *Endotrypanomum*. V této sekci byla patogenita pro člověka zjištěna pouze u *L. colombiensis* (shrnutí v Akhoundi *et al.* 2016).

Podle analýzy genu pro hsp70 (heat shock protein 70), jejíž výsledky publikovali Fraga *et al.* (2010), existuje pouze 8 monofyletických skupin. Čtyři z nich spadají pod podrod *Leishmania*: *L. donovani* komplex, *L. tropica* komplex, *L. major* a *L. mexicana* komplex. Další čtyři skupiny patří do podrodu *Viannia*: *L. naiffi*, *L. brasiliensis* komplex, *L. guayanensis* komplex a *L. lainsoni*. Metodou MLMT (multilocus microsatellite typing) bylo zase dokázáno, že druh *L. infantum* byl teprve relativně nedávno (asi před 500 lety) zavlečen z Portugalska do Ameriky, kde našel vhodného vektora a kde se nazývá *L. chagasi* (Kuhls *et al.* 2011). Moderní molekulární metody obecně naznačují, že současný systém vycházející z Lainson and Shaw (1987) by měl být upraven a že mnoho druhů leishmanií by mělo být považováno spíše za poddruhy (Akhoundi *et al.* 2016).

2.2. Přenašeči

Přenašeči leishmanií, flebotomové, jsou zařazeni do řádu *Diptera*, podřádu *Nematocera*, čeledi *Psychodidae* a podčeledi *Phlebotominae* (Maroli *et al.* 2013). V současnosti se nejčastěji používá praktická klasifikace, rozdělující *Phlebotominae* na šest rodů: *Phlebotomus* (13 podrodů), *Sergentomyia* (10 podrodů) a *Chinius* (4 druhy) ve Starém světě a *Lutzomyia* (26 podrodů),

Brumptomyia (24 druhů) a *Warileyia* (6 druhů) v Novém světě (Akhoundi *et al.* 2016), přestože pro novosvětský rod *Lutzomyia* už bylo povýšení podrodů na rody formálně provedeno (Galati 2016).

Flebotomové jsou velmi drobní hematofágní dvoukřídlí světlé až téměř černé barvy. Délka jejich těla většinou nepřesahuje 3 mm. Jejich tělo je hustě pokryto chloupky, křídla při odpočinku typicky skládají nad abdomen do tvaru písmene 'V' (Killick-Kendrick 1999). Nejsou příliš dobrými letci a většinou se nevydávají na dlouhé vzdálenosti od svého lůžiska (Sharma and Singh 2008).

Obě pohlaví se živí rostlinným nektarem nebo medovicí produkovanou mšicemi (*Aphidoidea*), samice se ale navíc musí většinou alespoň jednou nasát krve, aby došlo k dokončení vývoje vajíček (Killick-Kendrick 1999). Některé druhy mohou být i autogenní, například *Phlebotomus papatasi*, u kterého jsou sice bez příjmu krve snůšky méně početné, ale přesto produkují životaschopné potomky (Benkova and Volf 2007). Flebotomové procházejí přeměnou dokonalou přes 4 stádia: vajíčko, larva (4 apodní instary), pupa a dospělec. V laboratorních podmínkách bylo pozorováno, že kladení vajíček nastává 6–10 dní po nasátí krve. Larvy se líhnou po dalších 6–10 dnech, larvální vývoj trvá obvykle tři týdny a pupální stádium 7–10 dní. Celková délka vývoje závisí na druhu flebotoma (Volf and Volfova 2011).

Na rozdíl od larev komárů nepotřebují terestrické larvy flebotomů stojatou vodu, stačí jim chladnější, vlhké a tmavé prostředí bohaté na živiny (Maroli *et al.* 2013). Samice často kladou snůšku do nor nejrůznějších hlodavců, pod kůru stromů, do rozpadlých budov nebo na skládky odpadu (Sharma and Singh 2008). Dospělci jsou nejaktivnější za soumraku, v noci nebo brzy ráno, ačkoli mohou bodat i přes den, pokud jsou vyrušeni. Výjimkou je druh *Lutzomyia wellcomei*, který je aktivní hlavně za světla (Sharma and Singh 2008). Přilet flebotomů k hostiteli je tichý a nemusí být vůbec zpozorován (Killick-Kendrick 1999; Maroli *et al.* 2013).

Páření flebotomů může probíhat před, po i během sání, v závislosti na druhu (Killick-Kendrick 1999). U některých druhů bylo popsáno reprodukční chování zvané 'lekking', kdy samci přiletí na obratlovčího hostitele dříve než samice a vytvoří si na něm vlastní teritoria, na kterých se potom odehrává páření (Lane *et al.* 1990).

Když samice saje na hostiteli, vstříkne do něj zároveň sliny, které usnadňují sání a zabraňují srážení krve. Mají vazodilatační, antikoagulační a imunosupresivní účinky a obsahují protizánětlivé látky (Andrade *et al.* 2007). Nakažení jedinci mají také tendenci sát častěji a na více místech, což zvyšuje efektivitu infekce. Příčinou tohoto chování jsou změny na stomodeální valvě samice způsobené parazitem, které jí ztěžují sání (Schlein *et al.* 1992). Proteiny obsažené ve slinách výrazně zhoršují infekci leishmaniemi, neboť modulují jak vrozenou, tak získanou imunitní odpověď hostitele, a zabraňují efektivnímu zničení injikovaných promastigotů. Hostitelé opakovaně experimentálně vystavovaní bodnutí neinfikovanými flebotomy si však vytvoří protilátkovou i buněčnou imunitní reakci proti slinám vektora, a tak jsou chráněni i před samotnou infekcí leishmaniózy (Rohousova and Volf 2006).

Flebotomy můžeme nalézt především v teplém klimatu jižní Evropy, Asie, Afriky, Austrálie a Jižní, Střední i Severní Ameriky, do 50° s. š. na severní polokouli a 40° j. š. na jižní polokouli (Killick-Kendrick 1999). Nevyskytují se na Novém Zélandu ani na ostrovech v Pacifiku (Lane 1993). Zatímco ve Starém světě žijí flebotomové spíše v pouštích a semi-aridních zónách, v Novém světě se vyskytují ve vlhkém prostředí pralesů (Sharma and Singh 2008).

Bylo popsáno více než 800 druhů flebotomů, potvrzenými vektory leishmanií je však pouze 98 z nich. Ve Starém světě leishmaniózy přenáší 42 druhů rodu *Phlebotomus*, z nichž u 20 druhů se

předpokládá přenos *L. infantum*, *L. donovani*, *L. major*, *L. tropica* a *L. aethiopica*, v Novém světě pak 56 druhů rodu *Lutzomyia*, které přenášejí 15 různých druhů leishmanií (Maroli *et al.* 2013).

Killick-Kendrick (1990) vytvořil 5 obecně přijímaných kritérií, která musí druh všechna splňovat, aby mohl být považován za potvrzeného vektora:

- Vektor musí sít na lidech
- Pokud se jedná o zoonotickou formu, vektor musí sít na rezervoárovém hostiteli
- Vektor se musí infikovat v přírodních podmínkách tím samým druhem leishmanií, který se vyskytuje i u lidí
- Vektor musí umožnit kompletní vývoj parazita ve svém střevě
- Vektor musí být schopen přenosu parazita při bodnutí hostitele.

Kromě leishmanióz jsou flebotomové zapojeni také do přenosu některých dalších patogenů. Mezi nejvýznamnější patří bakterie *Bartonella bacilliformis*, způsobující horečku Oroya a verruga peruana v Jižní Americe (Maroli *et al.* 2013), a viry rodů *Phlebovirus* (*Bunyaviridae*), detekované v *P. papatasi* a *P. ariasi*, způsobující horečku papatacci v Evropě; *Vesiculovirus* (*Rhabdoviridae*), mezi něž patří *Chandipura virus*, způsobující akutní encefalitidu v Asii; a *Orbivirus* (*Reoviridae*), do kterého patří *Changuinola virus* vyskytující se v Americe (Depaquit *et al.* 2010).

Pro úplnost je třeba dodat, že v současné době se náhled na koncept, podle kterého jsou flebotomové výhradními hmyzími přenašeči leishmanií, mění díky studiu nových izolátů a druhů rodu *Leishmania*, u nichž zřejmě flebotomové do přenosu nejsou zapojeni (shrnuto v Cotton, 2017). Nejsou však žádné údaje o tom, že by se kterýkoliv z druhů rodu *Leishmania*, u nichž se předpokládá alternativní způsob přenosu, vyskytoval na Blízkém východě.

2.3. Vývojový cyklus

Leishmanie jsou dvouhostitelští parazité, ke svému vývoji tedy potřebují jak mezihostitele, kterým je flebotom sloužící jako horizontální přenašeč, tak definitivního hostitele, kterým je obratlovec. Z toho plyne, že leishmanie mají několik morfologicky i funkčně odlišných vývojových stádií, extracelulární v mezihostiteli a intracelulární v definitivním hostiteli (Kamhawi 2006).

V definitivním hostiteli se prvoci vyskytují ve formě drobných bezbičíkatých amastigotů ukrytých v makrofázích, které napadají receptorem zprostředkovanou endocytózou a uvnitř kterých se množí podélným dělením (Stuart *et al.* 2008). Kromě makrofágů se vyvíjí i v dendritických buňkách. Ve chvíli, kdy dojde k přeplnění hostitelské buňky amastigoty, buňka praská a parazité jsou uvolněni do okolních tkání, kde jsou pohlceni dalšími neinfikovanými imunitními buňkami (McGwire and Satoskar 2013). Samice flebotoma nasaje amastigoty společně s krví hostitele a ti se v jejím střevě přemění na promastigoty, kteří se dále množí. Po několika dnech se z nich vyvinou metacykličtí promastigoti, kteří jsou infekční pro obratlovce. Při dalším sání flebotom injikuje toto infekční stádium do dalšího hostitele, promastigoti jsou okamžitě fagocytováni makrofágy a celý cyklus se opakuje (shrnuto v Stuart *et al.* 2008). Přenos z vektora na hostitele je usnadňován regurgitací, tedy zpětným vyvrhováním krve do rány, které je způsobeno poškozením a ucpaním stomodeální valvy, ve které se parazité hromadí (Volf *et al.* 2004).

Ve flebotomovi se leishmanie vyskytují výhradně v jeho trávicím traktu. Leishmanie Nového světa, tedy podrod *Viannia*, mají takzvaný peripylariální vývoj. To znamená, že vstupují do zadního

střeva, a až poté migrují do mezenteronu. Leishmanie Starého světa, podrod *Leishmania*, tedy i ty vyskytující se na Blízkém východě, mají vývoj suprapylariální. Jejich vývoj je tak omezen pouze na oblast mezenteronu. Během suprapylariálního vývoje se amastigoti nasátí samičkou flebotoma přeměňují na první stádium, procyklického promastigota s krátkým bičíkem. Toto stádium je zatím odděleno od mezenteronu peritrofickou matrix, a je relativně odolné vůči trávicím enzymům flebotoma. Prochází také prvním dělením uvnitř meziphostitele. Dalším stádiem jsou štíhlé nektomonády, jejichž úkolem je uniknout z peritrofické matrix do mezenteronu, kde se musí uchytit na epitelálních buňkách a migrovat anteriorním směrem. Nektomonády se přeměňují na leptomonády, které se znovu dělí. Poslední dvě stádia se vyskytují v oblasti stomodeální valvy, nepohyblivé haptomonády s krátkým bičíkem, které jsou přichycené k její stěně, a metacykličti promastigoti, infekční stádium přizpůsobené k přenosu na definitivního hostitele při dalším sání flebotoma (shrnutí v Kamhawi 2006).

Rezervoárovým hostitelem je druh, ve kterém dlouhodobě přežívá populace infekčních přenašečů a slouží tak jako zdroj nákazy pro ostatní zvířata nebo lidi. Ačkoliv jen relativně málo druhů savců je považovaných za rezervoárové hostitele leishmanií, mnoho jiných druhů může být infikováno a trpět nakažitelnými lézemi, a tím hrát roli v koloběhu šíření infekce (Ashford 1996). Pes domácí je hlavním rezervoárovým hostitelem *L. infantum*, respektive *L. chagasi* (Alvar *et al.* 2004). Desjeux (1996) zmiňuje, že infikovaní jedinci by měli být likvidováni, aby se zabránilo přenosu na člověka, ale zejména v Evropě se toto často nedaří. Dále varoval, že psi jsou v mnoha případech opakovaně neefektivně léčeni, a tento postup jen zvyšuje riziko vzniku rezistencí. V současné době se však pohled na tuto problematiku mění. Dantas-Torres *et al.* (2018) poukazují na neetičnost a nízkou efektivitu těchto opatření, a jako argumenty proti utrácení psů uvádějí existenci potenciálních alternativních rezervoárů infekce nebo fakt, že utrácení psi jsou často nahrazeni mladými jedinci, kteří jsou náchylnější k nákaze. Hlavní kontrolní strategií proti šíření infekce mezi psi by tedy měla být hlavně prevence, používání přípravků proti bodnutí flebotomy a vakcinace.

Mezi další rezervoárové hostitele patří různí zástupci lokální divoké fauny. Některé druhy jsou specifickými hostiteli jednoho druhu leishmanie, jiné mohou hrát roli v přenosových cyklech několika druhů; v Jižní Americe např. lenochodi, kteří jsou spojeni s minimálně pěti druhy leishmanií, ve Starém světě damani, kteří svým společenským způsobem života tvoří vhodného rezervoárového hostitele pro druhy *L. tropica* a *L. aethiopica*, a hlavně mnoho druhů hlodavců, jejichž nory tvoří často ideální podmínky pro líhnutí flebotomů (Ashford 1996). Ve Starém světě se zoonotický cyklus *L. donovani* odehrává mezi *P. orientalis* a mangustami, rurální zoonotický cyklus *L. major* mezi *P. duboscqi* a místními hlodavci nebo mezi *P. papatasi* a pískomily či jinými hlodavci, rurální zoonotický cyklus *L. tropica* mezi *P. arabicus* nebo *P. guggisbergi* a damany a hlodavci, *L. aethiopica* je přenášena *P. longipes* a *P. pedifer* na damany, a hlavním rezervoárovým hostitelem *L. infantum* přenášena *P. ariasi* a *P. perniciosus* jsou domácí psi (shrnutí v Ready 2013). Jak už bylo zmíněno výše, *L. donovani* a *L. tropica* mohou mít antroponotický cyklus, a v takovém případě je jejich jediným rezervoárovým hostitelem člověk (Ready 2013).

Na Blízkém východě jsou nejčastějšími rezervoárovými hostiteli zoonotické kutánní leishmaniózy hlodavci *Psammomys obesus*, *Meriones libycus*, *Nesokia indica* a *Rhombomys opimus* nesoucí *L. major* přenášenou *P. papatasi*. Zoonotickou viscerální leishmaniózu způsobovanou *L. infantum* a přenášenou *P. galilaeus*, *P. syriacus*, *P. tobbi* a *P. halepensis* v sobě nejčastěji ukrývají domácí psi (Salam *et al.* 2014).

2.4. Klinické příznaky

Leishmaniózy jsou podle svých klinických příznaků děleny na kutánní, mukokutánní, viscerální a post-kala-azar dermální leishmaniózu. Mezi parazitickými infekcemi jsou leishmaniózy zodpovědné za druhé nejvyšší číslo DALY (disability adjusted life years), tedy míru zátěže způsobenou nemocí, hned po malárii (McGwire and Satoskar 2013). Kvůli absenci vakcíny a rychlému nárůstu rezistencí vůči lékům je leishmanióza přetrvávajícím problémem v mnoha oblastech (Salam *et al.* 2014; Ghorbani and Farhoudi 2018). Diagnostika leishmanióz je nejen kvůli velké variabilitě v klinických projevech i v dnešní době velmi náročná, a nezdědka tedy dochází k záměně za jiné onemocnění a k nasazení nesprávné léčby vedoucí ke vzniku komplikací. Čím dál dostupnější cestování po světě navíc přináší případy nákazy i do neendemických zemí, kde často způsobují diagnostické dilema (Handler *et al.* 2015). Mansueto *et al.* (2014) ve své práci zmiňují, že importovaná leishmanióza je infekce mezi cestovateli sice nepříliš běžná, ale zato na vzestupu. Zdůrazňují, že lékaři by měli brát zřetel na historii cest svých pacientů, a turisté, výzkumníci nebo vojáci v endemických oblastech by měli mít přístup k informacím o leishmanióze a vhodné ochraně proti ní.

Ačkoli infekce kutánní leishmaniózou často probíhají i bez jakýchkoli symptomů, prvním příznakem kutánní leishmaniózy bývá nenápadný erythem v místě vpichu infikovaným vektorem, který se postupně vyvine v papulku. Ta se zvětšuje, hnisá a vznikají kožní léze. Tento typ kutánní leishmaniózy se nazývá lokalizovaná kutánní leishmanióza a je způsobován druhy *L. major*, *L. tropica*, *L. aethiopica*, *L. mexicana*, *L. braziliensis*, *L. guyanensis*, *L. panamensis*, *L. peruviana*, a *L. amazonensis* (Reithinger *et al.* 2007). Kožní léze se vytvářejí hlavně na nezakrytých částech těla, tedy na obličeji, nebo horních či dolních končetinách, a jejich vývoj může trvat týdny až měsíce (McGwire and Satoskar 2013). Většinou se i bez léčby samy zahojí, ale zůstávají po nich celoživotní jizvy, které mohou u pacientů vést k rozvoji deprese či úzkosti a celkově snížit kvalitu života (Yanik *et al.* 2004). Spontánním zhojením většinou vzniká celoživotní imunita vůči kutánní leishmanióze. Dále existuje takzvaná diseminovaná kutánní leishmanióza, u které je léčba mnohem obtížnější a nikdy nedochází k samovolnému vyléčení. Projevuje se nehnisajícími lézemi, které jsou rozšířeny i mimo místo infekce a mohou pokrývat celé tělo nakaženého (Reithinger *et al.* 2007).

Mukokutánní forma leishmaniózy se vyskytuje především v Jižní Americe (Reithinger *et al.* 2007), kde je spojována hlavně s *L. brasiliensis*, případně s *L. panamensis* (Reithinger *et al.* 2007; Davies *et al.* 2000). Objevila se však například i v Saudské Arábii, kde ji způsobila *L. tropica* (Morsy *et al.* 1995, citováno podle Al-Tawfiq and AbuKhamis 2004). Mukokutánní leishmanióza se vyznačuje schopností parazita prostupovat do sliznic, především v oblasti nosu a úst, a někdy i hrtanu a hltanu, v závislosti na vážnosti infekce (Reithinger *et al.* 2007). Může se rozvinout několik měsíců až let po prodělání primární kutánní infekce (McGwire and Satoskar 2013). Obvykle začíná jako zánět nosních dutin. Následuje vznik destruktivních vředů na nosní sliznici, často dochází k perforaci nosní přepážky (Reithinger *et al.* 2007). Léčba je složitá, mnohdy ztěžovaná sekundárními bakteriálními infekcemi (Marsden 1986). Pacienti mohou zemřít i na podvýživu způsobenou ztížením příjmu potravy chronickou destrukcí horní části trávicí soustavy (Marsden 1986; McGwire and Satoskar 2013).

Viscerální leishmanióza, známá také pod názvem kala-azar, je způsobována dvěma druhy leishmanií, antroponotickou *L. donovani* a zoonotickou *L. infantum*. Je to nejnebezpečnější forma leishmaniózy, která napadá vnitřní orgány a velmi často končí smrtí. Parazité metastázuje a z okolí primární kutánní léze vstupují do krve a retikuloendoteliálního systému (McGwire and Satoskar 2013). Inkubační doba je mezi dvěma týdny až šesti měsíci. Mezi příznaky patří horečka, únava, ztráta

hmotnosti, a později také zvětšené lymfatické uzliny, splenomegalie, hepatomegalie (Chappuis *et al.* 2007). Pokud není viscerální leishmanióza léčena, dochází k imunosupresi, pacient je náchylný k sekundárním super-infekcím a nemoci podléhá (McGwire and Satoskar 2013).

Post-kala-azar dermální leishmanióza je kožní dermatitida, která vzniká jako komplikace viscerální leishmaniózy, buď v průběhu léčby nebo až po vyléčení. Tato forma leishmaniózy je charakteristická makulárními, papulárními či nodulárními lézemi na kůži, v nichž je přítomno mnoho parazitů, a tak slouží jako rezervoár k dalšímu šíření nákazy. Nejvíce případů se vyskytuje na indickém subkontinentu a ve východní Africe, především v Súdánu, kde infekci způsobuje *L. donovani* (Zijlstra *et al.* 2003).

Volbou číslo jedna pro léčbu leishmanióz je po desítky let pentavalentní antimon, který se však vyznačuje vysokou toxicitou, a navíc se čím dál častěji objevují rezistence a snižuje se jeho efektivita. Dalšími používanými léčivy jsou amfotericin B a jeho liposomální forma, paromycin, pentamidin, miltefosin a další. Často se však objevují vážné vedlejší účinky. Na kutánní léze se občas využívá i kryoterapie a termoterapie (McGwire and Satoskar 2013). Velkým problémem je vzrůstající počet případů koinfekce leishmaniózy s HIV v mnoha zemích světa. U HIV pacientů mohou mít všechny formy leishmaniózy neobvyklé příznaky, častěji dochází k recidivě a nákaza je v mnoha případech letální. Kvůli imunosupresi je méně spolehlivá diagnostika založená na sérologii, spektrum vhodných léků je rovněž omezené a obvykle dochází k silným vedlejším účinkům (Lindoso *et al.* 2016).

Desjeux (1996) ve své práci sepsal rizikové faktory, které přispívají k šíření leishmanióz ve světě a které komplikují snahy o jejich eradikaci. Mezi ně patří nové osidlování endemických oblastí jako důsledek přelidnění; masové migrace lidí způsobené například válečnými konflikty; rozvoj nejrůznějších průmyslových projektů či turismu v endemických oblastech, který způsobuje další stěhování neimunních lidí do ohnisek infekce; urbanizace rurálních území, kde se běžně vyskytují zoonotické cykly parazita; zhoršování sociálních a ekonomických podmínek v chudých oblastech s vysokou koncentrací lidí; civilizační stavby měnící životní prostředí, jako jsou přehrady nebo zavlažovací systémy; a v neposlední řadě také ukončení boje proti přenašečům za použití insekticidů.

3. Leishmaniózy v zemích Blízkého východu

V dnešní době je kutánní leishmanióza endemická téměř ve všech státech Blízkého východu, podobně jako některé další zanedbávané tropické choroby (Hotez *et al.* 2012). Výjimku tvoří pouze Bahrajn, Katar a Spojené Arabské emiráty (Alvar *et al.* 2012). Zejména ve státech zmítaných nejrůznějšími konflikty, jako je Irák, Sýrie a Jemen, vykazuje kutánní leishmanióza vzrůstající tendenci a představuje v nich závažný zdravotní problém (Salam *et al.* 2014; Du *et al.* 2016). Viscerální leishmanióza se sice na Blízkém východě nevyskytuje v takové míře jako kutánní, nicméně například v Iráku stále představuje hrozbu (Majeed *et al.* 2013; Salam *et al.* 2014).

Blízký východ je oblastí procházející prudkou urbanizací spojenou s masivní migrací lidí. Oba tyto faktory přispívají k šíření leishmanióz a jejich vektorů. V mnoha státech není k dispozici příliš mnoho spolehlivých dat týkajících se leishmaniózy a často navíc dochází k výraznému podhodnocování skutečného počtu případů, což vede k nedostatečné připravenosti pro boj s touto nemocí (Jacobson 2011; Salam *et al.* 2014). Druhy způsobujícími leishmaniózy v zemích Blízkého východu jsou *L. tropica*, *L. major*, *L. infantum* a *L. donovani* (Jacobson 2011). Následující kapitoly podrobněji shrnují dostupné informace o leishmaniózách v jednotlivých státech.

3.1. Bahrajn

Podle dat WHO (2019) se v dnešní době leishmanióza v Bahrajnu nevyskytuje. Pouze Al-Hilli (1982) dokumentuje 15 případů nákazy, které se zde objevily během let 1953–1982. U všech patnácti pacientů byla histologicky potvrzena kutánní forma leishmaniózy. Viscerální leishmanióza nebyla diagnostikována ani v jednom případě. Nakažených bylo více mužů než žen, a to v poměru 4:1. Pouze u 27 % pacientů šlo o mnohonásobné kutánní léze, u zbytku se vyskytla jen jedna. Důležitým faktem je, že většina pacientů pocházela z cizích zemí, z Jemenu, Íránu, Ománu, Saudské Arábie a Kypru. Výjimku tvořili dva Bahrajnci, oba však v předchozích měsících vycestovali do endemických oblastí v Sýrii a Iráku. Autor usuzuje, že navzdory tomu, že Bahrajn je obklopen státy s endemickým výskytem leishmanióz, leishmanióza se v bahrajnské populaci nevyskytuje pravděpodobně v důsledku kombinace ekologických, geomorfologických, biologických a environmentálních faktorů. Na území Bahrajnu nebyli nalezeni ani žádní flebotomové. Dříve se tam sice mohli vyskytovat, ale pravděpodobně byli vyhubeni díky likvidaci vhodných habitatů v 50. letech v rámci rekultivace země, zúrodnování pouště a kampaně za vymýcení malárie, stejně jako byly eliminovány populace divokých psů. Absencí vhodných líhnišť i rezervoárových hostitelů byl tedy přenosový cyklus leishmanióz v Bahrajnu přerušen.

3.2. Irák

V Iráku, kde téměř 23 % obyvatel žije pod hranicí chudoby, je leishmanióza endemická (Alvar *et al.* 2012). Vyskytuje se zde jak její kutánní forma, místními označovaná jako 'Baghdad boil' nebo také 'ukhut' (sestra) (Jabbar and Junaid 1986), tak viscerální forma (Salam *et al.* 2014). Jsou zde přítomné dva druhy zodpovědné za kutánní infekce, *L. tropica* způsobující antroponotickou kutánní leishmaniózu a *L. major* způsobující zoonotickou kutánní leishmaniózu (Al-Hucheimi *et al.* 2009; AlSamarai and AlObaidi 2009), a dva druhy způsobující viscerální leishmaniózu, antroponotická *L. donovani* a zoonotická *L. infantum* (Majeed *et al.* 2013). Co se týče fauny flebotomů v Iráku, její nejrozsáhlejší prozkoumání provedli Coleman *et al.* (2007) v jižním Iráku, v letecké základně americké armády Tallil, kde sesbírali 61 630 flebotomů, mezi kterými dominoval *P. alexandri* se 30 %, další byl *P. papatasi*, kterých bylo 24 %, a v méně než v 1 % případů šlo o *P. sergenti*. Největší množství flebotomů se vyskytovalo v letních měsících, od června do září. *P. alexandri* je vektorem antroponotické *L. donovani*, *P. papatasi* vektorem zoonotické *L. major* a *P. sergenti* antroponotické *L. tropica*. Vektor *L. infantum* zde není jasný (Alvar *et al.* 2012). Nejvýznamnějšími potenciálními rezervoárovými hostiteli leishmanií v Iráku jsou divocí psi, šakalové, lišky a mnoho druhů hlodavců (Coleman *et al.* 2006). Kutánní leishmanióza je rozšířená téměř po celé zemi s výjimkou severovýchodu. Viscerální leishmanióza se vyskytuje převážně v centrálním Iráku a v okolí Bagdádu, po válce v Zálivu se ale začala objevovat i na jihovýchodě země v provinciích Basra, Masján a Dhikár (Alvar *et al.* 2012).

Jednou z prvních zmínek o leishmanióze v Iráku je už článek z roku 1927 zabývající se výskytem psí leishmaniózy v této zemi. Autoři v něm popisují kutánní infekce psů způsobené *L. tropica*, a zároveň zmiňují, že parazité odebraní z lézí na psech se zdají být identičtí s těmi z lidských lézí. Nejvíce případů bylo nalezeno v Bagdádu. Hlavním poznatkem výzkumu bylo, že kutánní leishmanióza je v Iráku běžná, zatímco viscerální forma nebyla prokázána ani v jednom případě. Autoři pozorovali také výraznou sezónní incidenci. Prevalence leishmaniózy byla v zimních měsících vysoká, během léta se však infekce v podstatě nevyskytovala (Chadwick and McHattie 1927). V práci z roku 1980 je naopak viscerální leishmanióza v Iráku považována významnou. Autoři v ní popsali 3 rozdílné

podtypy *L. donovani* získané z deseti iráckých dětských pacientů (Aljeboori and Evans 1980). Obecně se výskyt leishmaniózy snižoval během prováděných postřiků DDT v rámci boje proti malárii, ale když toto v polovině 60. let minulého století ustalo, incidence začala znovu stoupat (Alvar *et al.* 2012).

Od října 2004 do dubna 2005 proběhla studie ve venkovské oblasti Alhaweja čítající v té době téměř 237 000 obyvatel, a ve které byla kutánní leishmanióza diagnostikována u 107 pacientů. Z nich 57 % procent tvořili muži, což autoři vysvětlují rozdíly v expozici hmyzímu kousnutí, a 43 % pacientů bylo ve věku od 1 roku do 15 let. Incidence byla 45/10 000, tedy číslo vyšší, než v jiných regionech Iráku, vliv na to podle autorů článku může mít množství flebotomů a rezervoárových hostitelů, jako jsou psi a hlodavci, především pískomilové, kteří se hojně vyskytují v místních polích, a fakt, že obyvatelé často pracují do pozdních hodin venku na svých farmách, kde mohou být za soumraku vystaveni flebotomům. Ve 42 % případů také došlo k sekundární bakteriální infekci způsobené stafylokoky, streptokoky nebo bakterií *Escherichia coli*, které dále zhoršují poškození kůže pacienta (AlSamarai and AlObaidi 2009).

Irák je zemí zmítanou konflikty a politickými nepokoji, která se dodnes potýká s ničivými dopady několika válek, vnitřních konfliktů a ekonomických sankcí, a vyskytují se zde obrovské výkyvy v počtech hlášených případů leishmanióz (Al-Bajalan, Al-Jaf, *et al.* 2018). Podvýživa je rizikovým faktorem pro obě formy leishmanióz a migrace obyvatel způsobené válkami, ubohé hygienické podmínky a nárůst populací flebotomů stojí za zvyšováním počtu nálezů. Kvůli nedostatku financí a malé angažovanosti irácké vlády jsou programy pro kontrolu kutánní i viscerální leishmaniózy velmi neefektivní (Alvar *et al.* 2012). Obrovský nárůst případů se objevil po válce v Zálivu v roce 1990, jejichž počet začal klesat až po roce 1997 a zůstal nízký do roku 2003 (Alvar *et al.* 2012; Al-Bajalan, Al-Jaf, *et al.* 2018). Mezi lety 1989 a 2001 se hlášená incidence kutánní leishmaniózy pohybovala od 45,5/100 000, tedy celkových 8 779 případů v roce 1992 do 2,3/100 000, tedy celkových 625 případů v roce 2001 (WHO 2003). Mezi lety 2004 až 2008 bylo v Iráku nahlášeno 1711 případů viscerální leishmaniózy a 1655 případů kutánní leishmaniózy (Alvar *et al.* 2012). Autoři však uvádí, že tato čísla jsou pravděpodobně hrubým podhodnocením skutečné situace. Od roku 2004 počty nakažených sice pomalu klesaly, koncem desetiletí však zase začalo docházet k jejich nárůstu (Salam *et al.* 2014). V roce 2008 došlo k epidemii kutánní formy v provincii Kádísíja s téměř 300 případy a v roce 2009 k epidemii o 400 případech v oblasti Bagdád/Rahmania. V témže roce také došlo ke zdvojnásobení incidence viscerální leishmaniózy v provincii Dijála (Alvar *et al.* 2012).

Leishmanióza hraje roli i v nálezích mezi vojáky cizích armád, které byly dočasně či dlouhodobě dislokovány v Iráku v důsledku první (1990–1991) a druhé (2003–2011) války proti režimu Saddáma Husajna. Například v letech 2002–2003 byla prokázána kutánní leishmanióza u 22 příslušníků americké armády, z nichž 18 se pravděpodobně nakazilo právě v Iráku (CDC, 2003). V března roku 2004 už bylo nahlášeno 653 případů mezi americkými vojáky sloužícími v Iráku v letech 2003–2004, předpokládané počty ale dosahují až 1250 případů. Za stejné období bylo zároveň nahlášeno 5 případů kutánní leishmaniózy mezi ukrajinskými vojáky, sloužícími v irácké provincii Wasit (Korzeniewski and Olszanski 2004). Množství informací o leishmanióze a jejích vektorech přinesla série studií na letecké základně Tallil, která v letech 2003–2011 sloužila jednotkám amerického letectva a jejíž personál se potýkal s problémem leishmaniózy. Výzkum zabývající se efektivitou pastí pro sběr flebotomů v Iráku ukázal, že nejefektivnější jsou světelné CDC (Centers for Disease Control and Prevention) pasti s UV zářivkou, především pro sběr *P. alexandri*, a tato past je tedy efektivní alternativou ke standardní světelné CDC pasti. Účinnost lepových pastí se také zvýšila přidáním atraktantu v podobě chemického světla (Burkett *et al.* 2007). Dále byly provedeny detekce a identifikace druhů leishmanií nalezených ve

flebotomech, většinu tvořila lékařsky nevýznamná *L. tarentolae* (91,9 %), dále šlo o *L. donovani* komplex (6,3 %) a *L. tropica* (1,1 %) (Coleman *et al.* 2009a). Další studie se zabývala kontrolními strategiemi a prevencí proti přenašečům infekčních nemocí. V rámci tohoto výzkumu bylo také sesbíráno 148 096 flebotomů, u 57696 z nich byla testována přítomnost leishmanií metodou real-time PCR. Všechny infekce druhů rodu *Sergentomyia* a 11 z 12 infekcí druhů rodu *Phlebotomus* však bylo způsobeno nepatogenním druhem *L. tarentolae*, který ale nebyl odlišen od patogenních druhů, což vedlo k nadhodnocení rizik pro nasazené vojenské jednotky. Autoři proto zdůrazňovali nutnost vývoje a používání takových metod, které identifikují lékařsky významné druhy leishmanií (Coleman *et al.* 2009b).

V roce 2013 došlo k vypuknutí infekce kutánní leishmaniózy v původně neendemické oblasti jihovýchodního Kurdistanu ležícího na severovýchodě Iráku, kde je tato infekce známá pod lidovým označením 'Bagdádský vřed'. Pocházela pravděpodobně z endemických území Dijála, Saladdín, Kirkúk a Mosul. Celá tato oblast severního až středního Iráku byla v nedávné době vystavena ekonomické a humanitární krizi způsobené iráckou občanskou válkou. Propuknutí infekce v jihovýchodním Kurdistanu tak slouží jako model rizika plynoucího z přesunů obyvatel z endemických oblastí do těch neendemických, neboť od roku 2014 docházelo ke stěhování lidí z endemického centrálního Iráku právě do neendemického Kurdistanu (Al-Bajalan, Al-Jaf, *et al.* 2018). V této části Iráku byla také nedávno poprvé popsána kutánní infekce *L. major* v psovi, ve kterém prostoupila až do sliznic. Autoři této studie upozorňují, že psi by v této oblasti mohli sloužit jako rezervoár lidské kutánní leishmaniózy a varují před dalším šířením nákazy na neendemická území přes domestikované i divoké psy (Al-Bajalan, Niranji, *et al.* 2018). Že kutánní leishmanióza je v Kurdistanu na vzestupu, dokazuje i výzkum provedený od srpna 2016 do srpna 2017 v provincii Erbil, kterého se zúčastnilo 124 pacientů ve věkovém rozmezí 2–73 let. V 75 % šlo o muže a velká část všech zúčastněných byli členové ozbrojených sil (40,3 %). Druhy leishmanií v tomto regionu zatím nebyly identifikovány, klinické projevy však byly odlišné od projevů popsaných v jiných částech Iráku. Autor tedy uvažuje, že by mohlo jít o mutace známých druhů nebo dokonce o zcela nové druhy, což se však nezdá být příliš pravděpodobné. Spíše tedy jde o v Iráku neobvyklé zymodemy které mají klinickou manifestaci odlišnou od dříve popsaných místních případů (Qurtas 2018).

Co se týče diagnostiky a léčby leishmanióz v Iráku, Jabbar & Junaid (1986) ve své práci popsali úspěchy, jaké měla léčba kutánních lézí termoterapií infračerveným zářením u 178 pacientů v Bagdádu. 162 pacientů bylo vyléčeno už po jedné aplikaci a celkově léčba vykazovala rychlé a efektivní výsledky v krátkém čase a bez vedlejších účinků. Studie od Al-Hucheimi *et al.* (2009) i Qader *et al.* (2009) ukázaly, že PCR je užitečnou metodou pro diagnostiku kutánní leishmaniózy v Iráku, ačkoli ta přesto často zůstává nediodagnostikovaná a neléčená (Alvar *et al.* 2012).

3.3. Izrael a Palestinská samospráva

I v Izraeli a na palestinských územích je leishmanióza dlouhodobě endemická a první vědecky popsané případy kutánní leishmaniózy, zde nazývané jako 'růže z Jericha', pocházejí už z počátku 20. století (Jaffe *et al.* 2004; Gandacu *et al.* 2014). Kutánní forma leishmaniózy se v této zemi historicky vyskytovala především v oblasti Negevské pouště, v oblasti Arava a v Jordánském údolí, hlavně v okolí Jericha (Schlein *et al.* 1984; Jaffe *et al.* 2004). Viscerální leishmanióza se v první polovině minulého století vyskytovala i ve středu země, odtamtud později zmizela a občasné případy byly hlášeny jen ze severní části Izraele, z Galileje (Ephros *et al.* 1994; Jaffe *et al.* 2004). V dnešní době se situace mění

a nemoc se objevuje i v nových, původně neendemických oblastech (e.g. Jacobson *et al.* 2003; Faiman *et al.* 2013).

Kutánní leishmanióza je v této zemi způsobována druhy *L. major* a *L. tropica*, zatímco *L. infantum* způsobuje viscerální leishmaniózu (Jaffe *et al.* 2004). *L. major* přenáší *P. papatasi* a její cyklus je zoonotického charakteru, jejími hlavními rezervoárovými hostiteli jsou *Psammomys obesus* ve vlhčích oblastech a *Meriones crassus* v sušších zónách (Schlein *et al.* 1982, 1984). V nedávné době byly za rezervoárové hostitele označeny i druhy *Meriones guentheri* a *Meriones tristrami* (Faiman *et al.* 2013). Vektory *L. tropica* jsou *P. sergenti* (Schnur *et al.* 2004) a *P. arabicus* (Jacobson *et al.* 2003), a ačkoliv *L. tropica* je klasicky antroponotická, v Izraeli má zoonotický cyklus a za rezervoárového hostitele je zde považován daman skalní (*Procapra capensis*) (Jacobson *et al.* 2003; Svobodova *et al.* 2006; Talmi-Frank, Jaffe, *et al.* 2010). Pravděpodobným vektorem *L. infantum* je *P. syriacus*, u kterého se předpokládá přenos i v sousedních zemích Středozeří (Killick-Kendrick 1990; Sawalha *et al.* 2003) a rezervoárovými hostiteli infekce jsou opět domácí psi a další psovitě šelmy (Baneth *et al.* 1998).

Jedny z prvních vědeckých prací zmiňující výskyt leishmaniózy v této zemi pochází již z 20. let minulého století. Autoři mimo jiné popisují svůj výzkum zabývající se přenosem leishmanií z *P. papatasi* na člověka a obecně roli flebotomů v souvislosti s kutánní leishmaniózou v tomto regionu (Adler and Theodor 1925, 1929). Následovalo období, kdy se zdálo, že se zde leishmanióza díky DDT sprejování téměř nevyskytuje, ale poté, co v roce 1967 přišly Izraelské obranné síly do Jordánského údolí, se ukázalo, že leishmanióza je zde stále hyperendemická. Po měsíčním pobytu v oblasti v blízkosti řeky Jordán totiž dosáhla incidence kutánní leishmaniózy mezi vojáky 50 %. Významnou roli v ekoepidemiologii leishmaniózy zde hraje právě hojný výskyt druhu *Psammomys obesus*, který slouží jako rezervoár infekce (Naggan *et al.* 1970). Obecně se mezi lety 1961–2000 objevily 2 nárůsty incidence kutánní leishmaniózy, jeden mezi lety 1967–1969 a další v letech 1980–1982, kdy incidence dosáhla až 250 případů za rok. Oba tyto nárůsty souvisely především s příchodem neimunních lidí do endemických oblastí. V 90. letech se pak incidence ustálila na 0.5–2.5/100 000 (Anis *et al.* 2001). Nové ohnisko *L. major* bylo nedávno popsáno v kibucu Sde Eljahu, kde bylo mezi lety 2006–2011 infikováno 106 obyvatel, tedy 16.3 % celé místní populace (Faiman *et al.* 2013). Gandacu *et al.* (2014) provedli rozsáhlou studii mapující výskyt leishmaniózy v Izraeli mezi lety 2001–2012. Celkem bylo za toto období nahlášeno 2061 případů kutánní leishmaniózy, z toho 42 % se objevilo až mezi lety 2010–2012. Ve všech věkových skupinách, kromě 65+ let, bylo nakažených více mužů než žen. Incidence od roku 2001 do roku 2012 stoupla více než desetkrát, z 0.4/100 000 na 4.4/100 000. Autoři studie tento nárůst vysvětlují šířením nákazy do středních a severních částí země, kde se původně vyskytovala jen minimálně, a na mnoha místech také vypuknutím kutánní leishmaniózy způsobené *L. tropica*, která dříve nebyla považována za běžný zdroj leishmaniózy v Izraeli. Stejně jako v mnoha sousedních zemích za rozšiřování onemocnění stojí lidské zásahy do životního prostředí, zástavba, expanze zalidněných ploch, změny ve využívání půdy, i klimatické změny.

Na vypuknutí *L. tropica* infekcí v Izraeli upozorňují v posledních desetiletích mnohé práce. Problémem tohoto onemocnění je, že je většinou obtížněji léčitelné než leishmanióza způsobená *L. major*, a občas může vést i k chroničtějším formám nemoci, vzácně až k viscerální leishmanióze (Gandacu *et al.* 2014). Nové ohnisko zoonotické kutánní leishmaniózy způsobované *L. tropica* bylo popsáno v Galileji v severním Izraeli, kde byl za hlavního vektora označen *P. arabicus* a za rezervoárového hostitele daman skalní (Jacobson *et al.* 2003; Svobodova *et al.* 2006). Shani-Adir *et al.* (2005) studovali 49 pacientů infikovaných *L. tropica* ve městě Tiberias a jeho okolí. Zdůraznili neefektivitu dostupných léčebných metod a potřebu nového léku pro tento typ kutánní

leishmaniózy. V této oblasti je hlavním vektorem *P. sergenti* (Svobodova *et al.* 2006). Že výskyt *L. tropica* není omezený pouze na severní Izrael, ukázala práce od Singer *et al.* (2008), ve které bylo popsáno 161 případů nahlášených v letech 2004–2005 v Jeruzalémě a hlavně jeho přiléhajících oblastech. Podle autorů pravděpodobně nárůst počtu případů souvisí s globálním oteplováním, které umožňuje šíření flebotomů do dalších oblastí. Roli damanů coby hlavních rezervoárových hostitelů potvrzuje studie, určující zdroje krve nasátých samic několika druhů flebotomů a komárů v Tiberiasu a Judské poušti, kde damani skalní byli nejčastějšími hostiteli flebotomů, přestože ti v menší míře sáli i na dalších divokých i domácích savcích (Valinsky *et al.* 2014). Zapojení do cyklu *L. tropica* by mohli být i šakalové a lišky, ve kterých byla infekce prokázána a v nichž navíc parazité mohou napadat i vnitřní orgány (Talmi-Frank, Kedem-Vaanunu, *et al.* 2010).

Viscerální leishmanióza způsobená *L. infantum* je endemická hlavně v severním Izraeli. Celkem 68 případů viscerální leishmaniózy, především u dětí v arabských vesnicích, bylo zdokumentováno mezi lety 1960–1989 v západní Galileji (Ephros *et al.* 1994). V roce 1994 se viscerální leishmanióza po 30 letech znovu objevila v centrálním Izraeli, ve vesnicích mezi Tel-Avivem a Jeruzalémem. Infekce zde byla diagnostikována u jednoho dítěte a pěti psů, což odstartovalo studii, ve které bylo celkem 6,8 % ze všech otestovaných psů séropozitivních. Výzkum tak ukázal, že i v této oblasti Izraele je *L. infantum* rozšířená, a také naznačil možnou roli divokých psovitých šelem v epidemiologii onemocnění (Baneth *et al.* 1998).

Poté, co se izraelská státní správa v roce 1994 stáhla ze Západního břehu a došlo ke zřízení Palestinské samosprávy, prošel tento region mnoha ekonomickými i demografickými změnami. V návaznosti na tyto změny byla v oblasti Jericha a uprchlického tábora Aqbat-Jaber provedena epidemiologická studie kutánní leishmaniózy způsobené *L. major*. Celkem 152 případů bylo zaregistrováno v letech 1994–1999, z nichž 1/3 se objevila v roce 1995, kdy do této oblasti s vysokou endemickou příšlo množství imunologicky naivních lidí z ostatních palestinských území v důsledku implementace mírové dohody z Osla z roku 1993 (Al-Jawabreh *et al.*, 2003, 2017). V tomto roce byl také zaznamenán nejvyšší roční srážkový úhrn za celé sledované období. 92 (60,5 %) z těchto 152 pacientů byly děti, z toho 52 dětí bylo ve věku 0–4 roky. 53 z 92 nakažených dětí a 39 z 60 nakažených dospělých bylo mužského pohlaví. Nízká incidence u žen nejspíš plyne z místních kulturních a sociálních zvyků, podle nichž si ženy v této oblasti zakrývají hlavu i končetiny, a zároveň po setmění nesmí vycházet z domu. Případové studie, která byla také součástí tohoto výzkumu a jejímž cílem bylo identifikovat rizikové faktory spojené s kutánní leishmaniózou, se zúčastnilo 247 lidí ve 37 místních domácnostech. Z poznatků této části studie vyplývalo, že pokud měla hlava domácnosti méně než deset let vzdělání, pravděpodobnost, že se nějaký člen této domácnosti nakazí leishmaniózou, byla vyšší. Pravděpodobnost získání infekce byla také 3x vyšší u lidí jiných etnických skupin, než jsou místní domorodci a beduíni. Riziko nákazy bylo signifikantně sníženo, pokud děti spaly pod moskytiéry. V rámci celé této epidemiologické studie byla také odebrána séra od 190 osob, která byla následně otestována metodou ELISA. Ukázalo se, že celková séroprevalence *L. major* v místní populaci je 26,3 % (Al-Jawabreh *et al.* 2003). Další výrazný nárůst incidence se v tomto regionu vyskytl v roce 2001, tentokrát byly případy způsobené vedle *L. major* i druhem *L. tropica* (Al-Jawabreh *et al.* 2004), a poslední vrchol incidence způsobený opět především *L. major* se objevil v roce 2004. Poté už byly případy *L. major* infekce jen sporadické a *L. tropica* způsobila další lokální epidemii v roce 2012. Průměrná roční incidence kutánní leishmaniózy na celém Západním břehu mezi lety 1994–2015 dosahovala hodnoty 7,9/100 000. Během této doby byl pozorován posun, během něhož počty *L. tropica* infekcí významně převýšily počty *L. major* infekcí. Pokud má v této oblasti *L. tropica* také zoonotický

charakter, potenciálním kandidátem na rezervoárového hostitele je opět daman skalní (Al-Jawabreh *et al.* 2017). Celkem 466 pacientů s kutánní leishmaniózou bylo zaregistrováno v guvernoratech Jenin od ledna 2002 do července 2009, průměrná roční incidence zde během těchto let byla 23/100 000. 55,2 % byli muži, pohlaví tedy nemělo žádný významný vliv. Děti pod 15 let tvořily 49,6 % a incidence u nich stoupala s věkem. Pro identifikaci druhů z izolátů bylo použito ITS1 PCR-RFLP. Z 138 testovaných vzorků se u 40 nepodařilo druh určit, u 70 šlo o *L. tropica*, u 24 šlo o *L. major* a 4 byly identifikovány jako *L. donovani* komplex, pravděpodobně *L. infantum*. Jde tedy o první záznam o lidské kutánní leishmanióze způsobené *L. infantum* v Palestině. U druhu *L. tropica* se i zde předpokládá zoonotický cyklus s možným rezervoárovým hostitelem v podobě hojně se vyskytující křavy obecné (*Rattus rattus*), u které byl laboratorně potvrzen přenos na *P. sergenti* (Svobodová *et al.* 2003), který je v této oblasti také široce rozšířený. *P. tobbi* a *P. perfiliewi*, prokázání vektory *L. infantum* z jiných zemí, byli v Jeninu také odchyceni, stejně jako *P. papatasi*, vektor *L. major*. Známí rezervoároví hostitelé *L. major* se tady ale neobjevují (Azmi *et al.* 2012).

I viscerální leishmanióza se stále vyskytuje na palestinských územích. Mezi lety 1990–1998 byla viscerální leishmanióza diagnostikována u 127 lidí v palestinské populaci Západního břehu Jordánu. Nejvíce případů, 50, se vyskytlo v okrese Jenin, 49 z nich byly děti. Zároveň 5,3 % psů v okrese Jenin a 5,6 % psů v okrese Ramalláh bylo séropozitivních (Abdeen *et al.* 2002). Další výzkum testoval séra 148 psů v severní Palestině, v guvernoratech Nábulus, Jenin, Tulkarm a Túbás. Devět psů z Jeninu a jeden z Tulkarmu bylo vyšetřeno metodou ELISA pozitivních, celková prevalence v severní Palestině tak byla 6,8 % (Nasereddin *et al.* 2006). Viscerální leishmanióza je přítomná i v jižní části Palestinské samosprávy. V guvernoratech Hebron bylo v letech 1993–2007 zaznamenáno celkem 76 případů, všechny byly diagnostikovány u dětí mladších devíti let, 63 dětí bylo dokonce mladších pěti let. Vrcholu dosáhla incidence v roce 1996 (8,31/100 000), kdy se vyskytlo 11 případů. Parazitě byli identifikováni metodou ITS1 PCR-RFLP jako *L. infantum*. Také zde byla testována séra 455 jedinců, z nichž 38 (8,4 %) bylo pozitivních. Předběžný průzkum flebofauny provedený v rámci této studie poukázal na hojný výskyt druhů *P. syriacus* a *P. tobbi*, předpokládaných vektorů *L. infantum*, v Biet Ulla, vesnici s nejvyšší endemicitou. *P. perfiliewi* se zde příliš nevyskytoval. V této oblasti se předpokládá zoonotický cyklus *L. infantum*, ačkoliv rezervoárový hostitel zatím nebyl identifikován (Amro *et al.* 2009).

Flebofauna je na palestinských územích bohatá, v nedávné době byla provedena entomologická studie v Jeninu. Bylo odchyceno celkem 13 druhů a poddruhů patřících do rodu *Phlebotomus*. Nejhojnější byl *P. sergenti* (13,4 %) a *P. tobbi* (11,8 %), dále *P. papatasi*, *P. syriacus*, *P. canaaniticus*, *P. perfiliewi transcaucasicus*, *P. halepensis*, *P. alexandri*, *P. kazeruni*, *P. saltiae*, *P. jacusieli* a *P. major* (Sawalha *et al.* 2017). Bylo odchyceno i 51 zástupců druhu *P. neglectus* (Sawalha *et al.* 2017), ačkoliv *P. syriacus* a *P. neglectus*, oba patřící do *P. major* komplexu, mají alopatrickou distribuci a jejich sympatrický výskyt se předpokládal jen v jihovýchodní Anatolii v Turecku blízko syrských hranic (Kasap *et al.* 2013). *P. major* také patří do tohoto komplexu a tento druh se obvykle vyskytuje hlavně na indickém subkontinentu (Kasap *et al.* 2013), pouze jeden zástupce tohoto druhu byl zaznamenán v této studii. Rod *Sergentomyia* byl zastoupen devíti druhy, z nichž nejrozšířenější byla *S. dentata* (Sawalha *et al.* 2017).

3.4. Jemen

Leishmanióza je v Jemenu zanedbávanou nemocí a její skutečná incidence není příliš reflektována, neboť existuje jen málo dostupných publikací na toto téma (Mahdy *et al.* 2010). V Jemenu jsou endemické všechny tři formy leishmaniózy, kutánní, mukokutánní i viscerální (Al-Kamel 2016a). Nejrozšířenější je kutánní forma, přičemž jedním z nejendemičtějších regionů je guvernorat Hajjah a potažmo celý severozápad země (Khatri *et al.* 2009, 2016). Nejohroženější skupinou jsou ženy a děti, které v mnoha případech nemají přístup k adekvátní lékařské péči ani lékům, zejména pokud žijí ve venkovských oblastech. Ženy a děti jsou také obvykle zodpovědné za péči o hospodářská zvířata, čímž jsou více vystavené vektorům. Ženy v Jemenu navíc často nemají vlastní příjem, jsou tedy mnohem více ohroženy chudobou, a s ní spojenými problémy, než muži (Al-Kamel 2016b).

Kutánní leishmaniózu v Jemenu nejčastěji způsobuje *L. tropica*, která má v této zemi pravděpodobně antroponotický cyklus a jejím předpokládaným vektorem je *P. sergenti* (Khatri *et al.* 2009; Mahdy *et al.* 2010; Postigo 2010). Zoonotickou kutánní leishmaniózu, a také mukokutánní leishmaniózu způsobuje *L. major*, vektorem je *P. papatasi* a potenciálním rezervoárovým hostitelem daman skalní (Postigo 2010; Al-Kamel 2013). Jako infekční agens kutánní leishmaniózy zde občas působí i *L. infantum* a *L. donovani* (Khatri *et al.* 2009). Antroponotickou viscerální leishmaniózu způsobuje *L. donovani* a zoonotickou *L. infantum*, a jako vektoři fungují nejspíše druhy *P. orientalis* resp. *P. arabicus* (Postigo 2010; Al-Kamel 2016a; El Sawaf *et al.* 2016). Rezervoárem *L. infantum* jsou pravděpodobně psi, je však potřeba další výzkum tímto směrem pro zavedení efektivních kontrolních opatření (Al-Shamahy 1998; Mahdy *et al.* 2016).

Jedna z prvních zmínek o leishmanióze v Jemenu pochází z roku 1933, kdy bylo popsáno 5 případů její mukokutánní formy v hlavním městě San'á (Sarnelli 1933, citováno podle Khatri *et al.* 2016). V 80. letech zaregistrovalo jemenské Ministerstvo zdravotnictví asi 4047 případů viscerální leishmaniózy, zejména mezi dětmi (Al-Kamel 2013). Od ledna do června 1999 bylo v guvernorátu Hajjah na severozápadě země v jediné nemocnici hospitalizováno 32 dětských pacientů s viscerální leishmaniózou, což poukazuje na vysokou endemicitu v této oblasti. Děti byly ve věku 12–144 měsíců, polovina z nich byla mladší pěti let, prevalence tedy byla stejná mezi mladšími i staršími dětmi. Dívky tvořily 53 %. Dětská viscerální leishmanióza je v tomto regionu vážným problémem a diagnóza navíc může být zpožděná kvůli špatným socioekonomickým podmínkám i souběžné endemicitě malárie (Haidar *et al.* 2001). Situaci zhoršuje také fakt, že v této zemi působí oba druhy *L. donovani* komplexu, tedy *L. donovani*, která má antroponotický cyklus, a *L. infantum*, která má cyklus zoonotický. Určení těchto druhů je složité zejména proto, že se liší svou epidemiologií i klinickou manifestací. Tyto druhy však nelze rozlišit morfologicky a ani tradičně používaná izoenzymová analýza v tomto případě není příliš vhodná. Naopak jako účinná metoda se ukázala molekulární charakterizace pomocí analýzy genu pro ITS1 (Mahdy *et al.* 2016).

V severozápadním Jemenu je vysoce endemická i kutánní leishmanióza, což dokazuje další výzkum z této oblasti, ze stejné nemocnice. Studie se zúčastnilo celkem 265 pacientů, 176 mužů a 89 žen, všichni původem z deseti guvernoratů na severozápadě Jemenu, 18 z nich však uvedlo, že v minulosti vycestovali do endemických oblastí v sousední Saudské Arábii. Z analýzy klinických projevů vyplývá, že v 258 případech šlo o suchý vřed, v šesti případech o vlhký vřed a v jednom případě o chronickou kutánní leishmaniózu. PCR byla pozitivní na leishmanie ve všech 198 testovaných vzorcích, PCR-RFLP analýza ale byla pozitivní jen ve 155 případech, 133 (85,80 %) z těchto vzorků bylo identifikovaných jako *L. tropica*, 17 (10,97 %) jako *L. infantum* a 5 (3,23 %) jako

L. donovani. (Khatri *et al.* 2009). Během let 1997–2012 bylo v severozápadním Jemenu zaznamenáno celkových 1343 případů kutánní leishmaniózy. Většina (94 %) případů byla způsobena druhem *L. tropica*, zbývající případy byly identifikovány jako infekce druhem *L. infantum*, *L. donovani*, a dalšími druhy *L. donovani* komplexu. Průměrná roční incidence dosahovala 84 případů, v roce 2008 však začala prudce stoupat. V letech 2008–2012 šlo o 192,2 případů za rok, a tento nárůst je vysvětlován nedostatečnou kontrolou přenašečů plynoucí z nestabilní politické situace (Khatri *et al.* 2016).

Kutánní leishmanióza se však vyskytuje i ve východních hornatých částech Jemenu, jak bylo zjištěno ve studii provedené v roce 2013 v guvernorate Hadramout. V tomto roce byla v místní nemocnici ve městě Seiyun diagnostikována kutánní leishmanióza u 122 lidí. Z toho 58,9 % pacientů bylo mužského pohlaví, což je vysvětlováno tím, že obyvatelé této oblasti jsou převážně farmáři, a muži se více vyskytují na palmových plantážích, kde jsou více vystaveni flebotomům. 51,6 % lézí bylo lokalizovaných na dolních končetinách, 30,5 % na horních končetinách a 9 % na obličeji. Věk pacientů byl v rozsahu od 1 do 61 let, nejvíce nakažených (45,9 %) však bylo mezi lidmi mladšími 20 let (Al-Zou and Omer 2016).

V okrese Shara'b Salam v guvernorate Taiz byla v letech 2012–2013 mezi místním obyvatelstvem zjištěna vysoká prevalence kutánní leishmaniózy, 18,8 %. Prevalence mezi muži (19,3 %) byla o něco vyšší než mezi ženami (18,4 %), nejvyšší ale byla mezi dětmi pod 15 let (20,3 %). Více případů nákazy se vyskytovalo mezi lidmi bez vzdělání (Asmaa *et al.* 2017). Epidemiologický výzkum byl proveden také v centrálním Jemenu, kde odhalil výskyt mukokutánní, kutánní i viscerální leishmaniózy. Celkem 152 pacientů s potvrzenou leishmaniózou se zúčastnilo tohoto výzkumu, 59,9 % z nich pocházelo z guvernorate Al Bayda, který vykazuje nejvyšší endemicitu. V 94,1 % šlo o chudé obyvatele venkova. Nejvíce pacientů tvořily děti (57,2 %) a ženy (32,9 %). Mukokutánní forma (49,3 %) měla o něco vyšší prevalenci než kutánní forma (47,4 %), tím se výsledky tohoto výzkumu liší od většiny ostatních studií provedených v této zemi. Viscerální leishmanióza se tady objevila jen u pěti pacientů (Al-Kamel 2016a).

V nedávné době byla v severozápadním Jemenu provedena první systematická entomologická studie. Celkem byl identifikováno 16 druhů flebotomů rodů *Phlebotomus* a *Sergentomyia*. Z prokázaných nebo předpokládaných vektorů leishmaniózy se tu vyskytují *P. sergenti*, *P. papatasi*, *P. bergeroti*, *P. orientalis*, *P. arabicus* a *P. alexandri*. Dále bylo odchyceno 10 druhů z rodu *Sergentomyia*. Nejhojnějším druhem byla *S. fallax*, která tvořila 26,8 % všech vzorků. Nejrozšířenějším lékařsky významným druhem byl *P. alexandri*, který tvořil 22,9 %, následovaný druhy *P. arabicus* (12,2 %), *P. bergeroti* (7,8 %), *P. orientalis* (6,6 %), *P. sergenti* (2,7 %) a *P. papatasi* (0,5 %). *P. alexandri* se vyskytoval výhradně v nížinách a jeho role v přenosu viscerální leishmaniózy v severozápadním Jemenu čeká na objasnění (El Sawaf *et al.* 2016).

V Jemenu neexistuje žádný národní systém, který by se zabýval registrací případů, a stejně tak neexistuje ani žádný celostátní kontrolní program pro boj s leishmaniózou (Mahdy *et al.* 2010). Spolehlivá data tedy nejsou dostupná, předpokládá se však, že roční incidence leishmaniózy by mohla přesahovat 10 000 případů a celková prevalence může tvořit okolo 180 000 případů (k červnu 2013), tedy asi 0,72 % populace (Al-Kamel 2013). V březnu roku 2015 vypukla v Jemenu válka a mnoho lidí odešlo z velkých měst do endemických venkovských oblastí. Následně začal být pozorován postupný nárůst incidence leishmaniózy (Al-Kamel 2016b). Přístup k lékařské pomoci byl kvůli konfliktu významně redukován. Hromadění odpadu a ničení kanalizačních systémů tvoří nové vhodné prostředí pro množení *P. sergenti*, vektora antroponotické kutánní leishmaniózy, a zvyšuje se tak riziko epidemií.

Mnoho lidí také v důsledku války migruje do sousední Saudské Arábie, kde hrozí vznik nových ohnisek infekce (Du *et al.* 2016).

3.5. Jordánsko

Kutánní leishmanióza je v Jordánsku endemická. Vyskytuje se v mnoha oblastech, přičemž nejvíce zasažené je Jordánské údolí, které je považováno za hyperendemické (Houry *et al.* 1996; Mosleh *et al.* 2018). Případy viscerální leishmaniózy z Jordánska ale v současnosti hlášeny nejsou (Alvar *et al.* 2012). Podobně jako v mnoha okolních státech je v této zemi velkým problémem hrubé podhodnocování skutečného počtu případů, což negativně ovlivňuje pokusy zdravotnických organizací o eradikaci onemocnění (Mosleh *et al.* 2008).

Kutánní leishmaniózu v Jordánsku způsobuje hlavně *L. major*, za některé případy je však odpovědná *L. tropica* (Saliba *et al.* 1988, 1994). Ze studie od Nimri *et al.* (2002) vyplývá, že *L. major* je dominantním druhem (75 %) v celé zemi, kromě její severní části. I v Jordánsku je vektorem *L. major* *P. papatasi*, který je zároveň nejrozšířenějším druhem v zemi (Janini *et al.* 1995; Kanani *et al.* 2015), a hlavním rezervoárovým hostitelem je, podobně jako v sousedních státech, *Psammomys obesus* (Saliba *et al.* 1994). *P. sergenti*, který je častým přenašečem *L. tropica* na Blízkém východě, se vyskytuje v Jordánském údolí, v oblasti Wadi Rum, nebo v provincii Balqa, ačkoli není příliš hojný (Lane *et al.* 1988; Janini *et al.* 1995; Kanani *et al.* 2015). Do dnešní doby byl na území Jordánska popsán výskyt 11 druhů rodu *Phlebotomus*: *P. alexandri*, *P. arabicus*, *P. halepensis*, *P. jacusieli*, *P. kazeruni*, *P. syriacus*, *P. mascittii*, *P. papatasi*, *P. perfiliewi galilaeus*, *P. sergenti* a *P. tobbi* (Oumeish *et al.* 1982; Lane *et al.* 1988; Saliba *et al.* 1988; Kamhawi *et al.* 1995; Kanani *et al.* 2015)

Poprvé byla leishmanióza v této zemi popsána už v roce 1929 (Adler and Theodor 1929). Za endemickou zde ale byla označena až po zdokumentování 524 případů objevujících se v letech 1973–1978, z nichž se téměř polovina vyskytla v Jordánském údolí (Oumeish *et al.* 1982, citováno podle Nimri *et al.* 2002). V roce 1983 vypukla epidemie kutánní leishmaniózy v oblasti zvané Mowaqqar, vzdálené 15 kilometrů od hlavního města Ammán. Od prosince do dubna následujícího roku se zde nakazilo 193 obyvatel, 114 mužů a 79 žen, ve věku v rozmezí 1–70 let. 51 % pacientů bylo mladších patnácti let (Saliba *et al.*, 1985). Další vysoce endemickou oblastí je Wadi Araba, ve kterém 36 z 80 vojáků, kteří zde v roce 1995 strávili jen několik měsíců, vykazovalo klinické příznaky a dalších 11 bylo séropozitivních (Jumaian *et al.* 1998). Dvě sobě podobné, avšak časově oddělené epidemie *L. major* nákazy se vyskytly v letech 2004–2005 a 2007–2008 u Mrtvého moře. V obou případech onemocnění propuklo mezi zahraničními pracovníky, kteří byli nasazeni v jinak neobydlených oblastech. U 19,8 % lidí v prvním a 21 % lidí v druhém případě se objevily kutánní léze. Studie poukázala na rizika spojená s příchodem lidí do ohnisek infekce (Mosleh *et al.* 2009)

V roce 1992 byla v této zemi poprvé izolována *L. tropica*. Pocházela z lézí z obličeje sedmiletého dítěte žijícího ve vesnici Eira, 30 km západně od Ammánu. Autoři studie zmínili úvahu, že *L. tropica* může mít i v této zemi zoonotický cyklus (Saliba *et al.* 1993). Rozsáhlejší svědectví o přítomnosti *L. tropica* přinesl článek od Kamhawi *et al.* (1995), ve kterém autoři popsali 55 potvrzených autochtonních případů. Všechny se vyskytly v roce 1994 v okrese Bani Kinana na severu Jordánska a nakažených bylo více žen než mužů. 2/3 infikovaných lidí obývaly okrajové části vesnic, a tento fakt vedl opět k předpokladu, že se jedná o zoonózu, ačkoliv tento předpoklad zatím nebyl vědecky potvrzen. Za možného rezervoárového hostitele byl označen daman skalní (Postigo 2010).

V souvislosti se syrskou uprchlickou krizí do Jordánska přišlo přes 600 000 Syřanů. Mezi nimi je zaznamenána vyšší prevalence kutánní leishmaniózy než jakou vykazuje jordánská

populace (Ozaras *et al.* 2016). Od října 2012 do května 2013 WHO hlásila celkem 138 případů onemocnění v uprchlických táborech. Jordánské ministerstvo zdravotnictví registrovalo v roce 2012 103 případů kutánní leishmaniózy (z toho 12 mezi syrskými uprchlíky), v roce 2013 146 případů (103 mezi Syřany) a v roce 2014 180 případů (81 mezi Syřany) (Ozaras *et al.* 2016).

Jak už bylo zmíněno výše, oficiální data mapující výskyt leishmaniózy v Jordánsku bývají podhodnocena. Incidence leishmaniózy v Jordánském údolí může být až 47x vyšší, než uvádí oficiální zdroje (Mosleh *et al.* 2008). Přestože je v Jordánsku endemicita leishmaniózy vysoká, neexistuje zde žádný národní kontrolní program. Diagnostika je založena na vyšetřování lézí a pokročilejší metody, jako je PCR, nejsou v této zemi dostupné. Nedostatek specialistů a občasný nedostatek léčiv spolu s nízkým povědomím veřejnosti o této nemoci tvoří složité podmínky pro boj s leishmaniózou (Salam *et al.* 2014).

3.6. Katar

Ačkoliv Katar sousedí se Saudskou Arábií, kde je leishmanióza široce rozšířená (Abuzaid *et al.* 2017), jediná dohledatelná práce zabývající se leishmaniózou v této zemi podává informace o výskytu infekce jen mezi psy a kočkami. Krevní vzorky z celkem 199 zvířat (120 psů a 79 koček) byly testovány pomocí kvantitativní real-time PCR na přítomnost leishmanií. Tři psi a jedna kočka byli pozitivní na *Leishmania* spp. Autoři předpokládají, že šlo o lokální nákazu, neboť všechna tato zvířata se narodila v Kataru a nikdy necestovala ze země, a je tedy třeba další monitorování situace v této zemi (Lima *et al.* 2019).

3.7. Kuvajt

V Kuvajtu je endemická pouze kutánní leishmanióza, vyskytují se zde však občasné importované případy viscerální leishmaniózy (Al-Taqi and Evans 1978; Iqbal *et al.* 2002).

O leishmanióze v Kuvajtu je jen velmi málo dostupných dat. První epidemiologickou studii v této zemi provedli Al-Taqi a Evans (1978), kteří studovali leishmanie izolované z 26 pacientů a porovnávali je na základě izoenzymové analýzy. U 15 z těchto pacientů šlo o *L. tropica major* (= nyní *L. major*), u 7 o *L. tropica minor* (= *L. tropica*) a u tří pacientů, kteří nebyli původem z Kuvajtu, ale z Egypta, Saudské Arábie a Libanonu, se jednalo o *L. tropica*, která se izoenzymově lišila od předchozích dvou. Poslední pacient byl infikován druhem, který byl identifikován jako *L. donovani*. Alsaleh *et al.* (1995) v Kuvajtu zkoumali účinnost ketokonazolu při léčbě kutánní leishmaniózy. Ve dvou skupinách po 15 a 11 pacientech, kteří dokončili léčbu, byla účinnost 80 % resp. 82 %. Autoři určili dávkování 600 mg ketokonazolu na den po dobu 4 až 6 týdnů jako nejefektivnější a bezpečné. V letech 2002–2003 byla kutánní leishmanióza diagnostikována u 22 amerických vojáků, pouze dva z nich se však nakazili v Kuvajtu, a to v blízkosti iráckých hranic, zbytek byl infekci vystaven v Iráku a Afganistánu (CDC 2003).

Iqbal *et al.* (2002) ve své práci zmiňují, že do Kuvajtu každoročně proudí desetitisíce lidí za prací a většina těchto lidí pochází ze zemí s vysokou endemicitou leishmanióz. Popisují 36 případů importované viscerální leishmaniózy. 17 z těchto pacientů pocházelo z Bangladéše, 5 z Afganistánu, 3 z Indie, 2 ze Srí Lanky a zbytek z jiných států. Jediné dva autochtonní případy viscerální leishmaniózy byly popsány v práci z roku 1967 u dvou kuvajtských dětí (Abu-Sittah and Dahabrah 1967, citováno podle Lane and Al-Taqi 1983).

Výskyt flebotomů v této zemi byl zmapován ve studii z roku 1983. Nejpočetnějším a široce rozšířeným druhem je v Kuvajtu *P. papatasi*, který je hojně nacházen v blízkosti lidských obydlí. Poprvé byl také odchycen druh *P. alexandri*, který zde však pravděpodobně nehraje významnou roli v přenosu leishmaniózy. Posledním odchyceným druhem pak byla lékařsky nevýznamná *Sergentomyia antennata*. Flebofauna v Kuvajtu není příliš bohatá, autoři však zmiňují, že vzhledem k velikosti a uniformitě země se to dalo očekávat. Rezervoároví hostitelé leishmanií zatím v této zemi nebyli identifikováni (Lane and Al-Taqi 1983).

3.8. Libanon

V této zemi se vždy vyskytovala kutánní i viscerální leishmanióza, ale šlo spíše o sporadické případy (Nuwayri-Salti *et al.* 2000). To se změnilo v roce 2013, kdy incidence prudce stoupla v souvislosti s příchodem syrských uprchlíků (Alawieh *et al.* 2014; Saroufim *et al.* 2014). Na rozdíl od sousedních zemí je kutánní, stejně jako viscerální leishmanióza v Libanonu způsobována druhem *L. infantum* a předpokládaným vektorem je *P. syriacus* (Desjeux and WHO, 1991; Knio *et al.* 2000). Za rezervoárového hostitele jsou považováni psi (Nuwayri-Salti *et al.* 1997).

V Libanonu byl dříve hlášen pouze občasný výskyt leishmaniózy, v letech 1962–1964 se objevilo 72 případů viscerální leishmaniózy u dětí v oblasti okolo západního pobřeží (Desjeux and WHO, 1991). Epidemiologie tohoto onemocnění v Libanonu byla neznámá až do konce 20. století, kdy Nuwayri-Salti *et al.* (2000) provedli studii zabývající se prevalencí leishmaniózy v této zemi. Celkem 81 000 lidí (asi 3,4 % celé libanonské populace) z městského i venkovského prostředí se zúčastnilo tohoto výzkumu. Prevalence kutánní leishmaniózy ve venkovském prostředí byla 0,18 % a v městském 0,41 % z celkového vzorku. Viscerální leishmanióza se téměř nevyskytovala, byla prokázána pouze u 2 lidí na venkově a u jednoho ve městě. Analýza 22 vzorků izolátů odhalila, že ve všech případech šlo o *L. donovani* komplex blízky *L. infantum* a *L. donovani sensu lato*. Tyto poznatky byly potvrzeny výzkumem, který provedli Knio *et al.* (2000). Ti analyzovali 22 izolátů z kutánních lézí libanonských pacientů a 20 z nich bylo identifikováno jako *L. donovani* komplex, konkrétně *L. infantum*. Ve zbylých dvou případech šlo o *L. tropica*, oba pacienti se však mohli nakazit v sousední Sýrii.

Flebofaunu v Libanonu studovali Haddad *et al.* (2003). V letech 1995–1997 posbírali 43 570 exemplářů patřících do 13 druhů rodu *Phlebotomus* a 6 druhů rodu *Sergentomyia*. Zdaleka nejhojněji byl zastoupen druh *S. dentata*, který tvořil 95,96 % všech odchycených vzorků. Rod *Phlebotomus*, do kterého patří lékařsky významné druhy, byl zastoupen mnohem méně, celkem jen 1712 jedinci. Dominantním druhem byl *P. syriacus*, který počtem 839 zástupců tvořil 49 %. Dále byl relativně hojně zastoupen *P. tobbi* (226 jedinců), *P. papatasi* (189), *P. simici* (186) a *P. jacusieli* (143). Méně se vyskytovaly druhy *P. canaaniticus* (36 jedinců), *P. brevis* (27), *P. alexandri* (19), *P. sergenti*, *P. balcanicus* (13), *P. saltiae* (11), *P. neglectus* (6) a *P. langeroni* (1). Zooantropofilní druhy rodu *Phlebotomus* v Libanonu nejsou časté zřejmě kvůli rozšířenému používání insekticidů a nízká hustota výskytu přenašečů lidských leishmanióz vysvětluje, proč se onemocnění v této zemi objevuje spíše sporadicky.

Mezi lety 2000–2012 se podle údajů ESDMOH (Epidemiological Surveillance Department, Lebanese Ministry of Public Health) roční incidence leishmaniózy pohybovala mezi 0 až 6 případy, jen za rok 2013 ale bylo registrováno 1033 případů, z toho 96,6 % mezi syrskými uprchlíky a zbylých 3,4 % mezi Libanonci a palestinskými uprchlíky (Alawieh *et al.* 2014). 85 % syrských pacientů bylo nakažených druhem *L. tropica*, který je typický pro Aleppo v Sýrii, a u 15 % šlo o *L. major*, druh taktéž

rozšířený v mnoha částech Sýrie (Saroufim *et al.* 2014). Během let 2014–2017 zemřelo pět dětí pocházejících ze severu Sýrie ve věku 2–11 let na viscerální leishmaniózu způsobenou *L. infantum*. Všech pět případů bylo nejdříve chybně diagnostikováno, a zpoždění v léčbě tak mělo fatální následky (El Hajj *et al.* 2018).

3.9. Omán

Literární zdroje o leishmanióze v Ománu nejsou příliš početné. Vyskytuje se zde kutánní i viscerální leishmanióza, v posledních letech však jde pouze o sporadické případy (Alvar *et al.* 2012). Předpokládá se, že kutánní leishmaniózu v této zemi způsobuje *L. tropica* (Scrimgeour, Windsor, *et al.* 1999) a viscerální leishmaniózu zde způsobuje pravděpodobně *L. infantum* (Scrimgeour *et al.* 1998; Elnour *et al.* 2001). Vektoři ani rezervoároví hostitelé zatím nebyli určeni (Roberts 1996).

V letech 1992–1995 se v Ománu roční incidence viscerální leishmaniózy pohybovala mezi 14 až 40 případy (Scrimgeour, Mehta, *et al.* 1999). Mezi lety 1993–1999 bylo diagnostikováno 33 případů dětské viscerální leishmaniózy (Elnour *et al.* 2001). V roce 1998 bylo nahlášeno 25 případů kutánní leishmaniózy (Scrimgeour, Mehta, *et al.* 1999). V roce 1997 byl testován vzorek kostní dřevě HIV pacienta s rozvinutou viscerální leishmaniózou a parazité byli identifikováni jako *L. donovani* komplex, pravděpodobně *L. infantum* (Scrimgeour *et al.* 1998). Další případ viscerální leishmaniózy u HIV pacienta byl popsán o dekádu později, u tohoto pacienta se objevila kutánní a žaludeční diseminace (Balkhair and Abid 2008). V současnosti se leishmanióza v Ománu vyskytuje jen výjimečně. Důvodem jsou zřejmě aktivity spojené s bojem proti malárii (Alvar *et al.* 2012).

Flebofauna byla studována na počátku 90. let v severním Ománu, kde bylo odchyceno 2216 jedinců patřících do 7 druhů. Nejhojnější byl druh *S. clydei*, který tvořil 34 %, následovaný lékařsky významným druhem *P. alexandri*, který tvořil 29 %. 18 % zástupců bylo identifikovaných jako *S. tiberiadis* a 15 % jako *S. fallax*. Pouze ve 3 % šlo o *P. bergeroti*, v 1 % o *P. sergenti* a jediný zástupce patřil druhu *P. orientalis* (Roberts 1996).

3.10. Saudská Arábie

Saudská Arábie je největší zemí Blízkého východu, pokrývá 80 % plochy Arabského poloostrova. Kutánní leishmanióza je stále endemická v mnoha jejích částech, v některých regionech však dodnes nebyly identifikovány druhy zodpovědné za toto onemocnění, ani jejich vektoři (Abuzaid *et al.* 2017). Nejvíce případů se vyskytuje v provinciích Al-Hasa, Al-Quasim, Rijád, Asir, Ha'il a Al-Madinah (Al-Tawfiq and AbuKhamsin 2004; Abuzaid *et al.* 2017). Viscerální leishmanióza se zde také objevuje, i když méně často, a je endemická na jihu země, hlavně v provincii Gizan (Al-Orainey *et al.*, 1994).

Kutánní leishmanióza je způsobována druhy *L. major* a *L. tropica* (El-Beshbishy *et al.* 2013), *L. tropica* navíc v této zemi vzácně způsobuje i viscerální infekci, tzv. viscerotropickou leishmaniózu, jak bylo pozorováno u veteránů z války v Zálivu (Magill *et al.* 1993). Kromě toho byly v Saudské Arábii popsány i případy mukokutánní leishmaniózy způsobené právě druhem *L. tropica* (Morsy *et al.* 1995, citováno podle Al-Tawfiq and AbuKhamsin 2004). Vektorem zoonotické *L. major* je *P. papatasi* a hlavním rezervoárovým hostitelem je *Psammomys obesus* a *Meriones libycus* (Killick-Kendrick *et al.* 1985; Ibrahim *et al.* 1994; Postigo 2010). Jako vektor *L. tropica* působí *P. sergenti* (Al-Zahrani *et al.* 1988a). Viscerální leishmaniózu způsobuje *L. donovani* (Al-Orainey *et al.* 1994).

Z obsáhlé retrospektivní studie vyplývá, že mezi lety 1956–2002 se ve východních provinciích Saudské Arábie vyskytlo 1862 případů kutánní leishmaniózy, většina z nich v provincii Al-Hasa. Nemoc dosáhla epidemických rozměrů v roce 1973, kdy se objevilo 90 případů, a poměr byl 100/100 000. Poté incidence začala pomalu klesat a v roce 1987 se poměr případů ustálil na 20–40/100 000. Nákaza se vyskytovala rovnoměrně u obou pohlaví. Pouze 85 % kožních lézí bylo lokalizovaných na odhalených částech těla, nejzasazenějším místem u žen nebyl obličej, jak by se dalo očekávat, ale nohy. Toto autoři vysvětlují tím, že flebotomové jsou špatní letci, a létají spíše při zemi. Věkový rozsah pacientů byl od šesti měsíců do 83 let, 76 % všech případů se však vyskytlo u dětí pod 15 let. Nejzasazenější byla věková skupina 1–4 roky, což je pravděpodobně způsobeno tím, že takto malé děti zatím nemají vyvinutou imunitu proti kutánní leishmanióze. Tato studie nezaznamenala žádný případ diseminace do vnitřních orgánů (Al-Tawfiq and AbuKhamzin 2004).

Viscerální leishmanióza se na jihu Saudské Arábie objevuje u lidí i psů. Výzkum v provinciích Asir a Gizan na jihu země však odhalil, že zatímco izoláty z jater a sleziny odchycených psů byly na základě izoenzymové analýzy identifikovány jako *L. infantum*, izoláty z kostní dřene nemocných dětí byly identifikovány jako *L. donovani sensu lato*. Původní předpoklad, že psi zde tvoří rezervoár infekce, byl tedy vyvrácen (Al-Zahrani *et al.* 1988b). Další 121 lidí s viscerální leishmaniózou bylo studováno v provincii Gizan, 100 z nich byli Saudové a zbytek Jemenci. Všichni pacienti byli děti ve věku od šesti měsíců do deseti let, 95 % bylo mladších sedmi let. Obě pohlaví byla opět téměř stejně zasazena, nakažených bylo 62 chlapců a 59 dívek. U všech jedinců byly testovány vzorky kostní dřene, ve 110 případech byly pozitivní na *L. donovani*. Pacienti podstoupili léčbu stiboglukonátem sodným, která měla výbornou odezvu. 96,7 % dětí se uzdravilo, 4 zemřely, důvodem úmrtí však pravděpodobně byla sekundární bakteriální infekce (Al-Orainey *et al.* 1994). Nedávný průzkum ukázal, že v provincii Gizan je stále endemická jak viscerální, tak kutánní leishmanióza. Během let 2007–2015 bylo registrováno celkem 390 případů kutánní formy, což tvořilo 1,8 % případů v celé zemi za sledované období. Nejvíce nakažených se objevilo v roce 2010 (82) a nejméně v roce 2015 (8). Na rozdíl od výše zmíněných studií bylo více pacientů mezi muži (64 %). Nejvíce případů bylo ve věkové skupině nad 15 let (38,9 %), věková skupina 10–14 let tvořila 22,5 %, děti ve věku 5–9 let 18,5 % a děti ve věku 1–4 roky 17,8 %. Nejméně pacientů bylo ve věkové skupině mladší jednoho roku (2,3 %). Případů viscerální leishmaniózy se za to samé období objevilo 120, tedy 87 % všech případů v Saudské Arábii. Nejvíce případů se vyskytlo v roce 2007 (36) a nejméně v roce 2015 (4). Muži tvořili 58,3 % nakažených. Nejvíce pacientů bylo ve věku 1–4 rok (53,3 %), dále ve věkové skupině 5–9 let (24,2 %) a ve věkové skupině 0–1 rok (16,7 %). Nejméně pacientů bylo ve věku 10–14 let (5,8 %) a mezi dospělými se neobjevil žádný případ (Sirdar *et al.* 2018). Existuje předpoklad, že druh *Rattus rattus* by v tomto regionu mohl fungovat jako rezervoárový hostitel viscerální leishmaniózy. Jeden z 22 odchycených jedinců byl pozitivní na *L. infantum*, která zde však u lidí zatím nebyla identifikována. Další tři jedinci ale byli pozitivní na *L. donovani s.l.*. Šlo o první izolaci této leishmanie z jiného než lidského hostitele v této zemi (Ibrahim *et al.* 1992).

Saudská Arábie má velmi bohatou flebofaunu. V oblasti Asir bylo odchyceno celkem 1896 jedinců patřících do šesti druhů: *P. bergeroti* (86,65 %), *P. sergenti* (10,97 %), *P. alexandri* (1,11 %), *P. papatasi* (0,95 %), *P. orientalis* (0,84 %) a *P. arabicus* (0,48 %) (Ibrahim a Abdoon, 2005). V provincii Al-Baha ležící vedle Asiru bylo odchyceno celkových 6095 zástupců 9 druhů: *P. bergeroti* (54,4 %), *P. sergenti* (14,8 %), *P. arabicus* (13,2 %), *P. alexandri* (5,3 %), *P. papatasi* (1,5 %), *P. orientalis* (1,3 %), *S. tiberiadis* (4,9 %), *S. antennata* (2,4 %) a *S. clydei* (2,1 %) (Doha 2009). V El-Nakheil v regionu Al-Madinah Al-Munawwarah na západě země bylo odchyceno 621 jedinců

patřících do šesti druhů. V kontrastu s výše zmíněnými oblastmi byl na tomto území dominantním druhem *P. papatasi*, potvrzený vektor *L. major*, který tvořil 73,9 % celé sbírky. Následovaly ho druhy *S. antennata* (12,9 %), *S. sergenti* (5,8 %), *P. sergenti* (4,5 %), *P. bergeroti* (2,6 %) a *S. schwetzi* (0,3 %) (El-Badry *et al.* 2008).

V roce 1983 se v celé Saudské Arábii objevilo 18 318 nových případů kutánní leishmaniózy, což vedlo Ministerstvo zdravotnictví k zavedení kontrolního programu pro boj s nemocí a jejími vektory, a zároveň začalo být povinné ohlašování případů. Díky těmto opatřením následovalo strmé snížení incidence a v roce 2015 bylo registrováno jen 1490 nových případů (Alvar *et al.* 2012; Abuzaid *et al.* 2017). Přesto však leishmanióza stále přetrvává v této zemi, jak dokazuje nejnovější práce zabývající se prevalencí druhů leishmanií mezi pacienty v provincii Al-Quasim. Z 206 kožních biopsií bylo 49,5 % pozitivních na *L. major*, 28,6 % na *L. tropica* a 3,9 % na *L. donovani* komplex (Rasheed *et al.* 2019). Přes všechna opatření je zde totiž mnoho faktorů, které usnadňují šíření této nemoci. Saudská Arábie prochází velmi rychlou urbanizací, přichází sem množství přistěhovalců za prací a neimunní lidé se dostávají do endemických oblastí. I tradiční každoroční putování lidí do Mekky a dalších posvátných míst s sebou nese riziko nákazy (Abuzaid *et al.* 2017).

3.11. Spojené arabské emiráty

O leishmanióze v této zemi neexistují prakticky žádné dostupné informace. V roce 1980 zde byl, v návaznosti na absenci dat, proveden výzkum flebofauny. Pomocí lepových pastí bylo odchyceno 6 druhů flebotomů: *S. antennata*, *S. clydei*, *S. fallax*, *S. adleri*, *P. bergeroti* a *P. alexandri* (Lane and White 1981). Žádné další studie, které by se zabývaly přímo leishmaniózou však nebyly provedeny. Obecně se ale předpokládá, že by se i zde leishmanióza mohla vyskytovat, vzhledem k přítomnosti některých druhů flebotomů (*P. bergeroti* a *P. alexandri*), které ji přenášejí v sousedních zemích (Howarth 2006).

3.12. Sýrie

Kutánní leishmanióza je v Sýrii endemická již po staletí, přičemž první případ byl popsán už v polovině 18. století, kdy bylo toto onemocnění nazýváno mimo jiné 'Hallepský vřed' (Hayani *et al.* 2015; Du *et al.* 2016). Dnes Sýrie patří mezi deset zemí s největším počtem případů kutánní leishmaniózy (Alvar *et al.* 2012). Nejvíce případů (56 %) je hlášeno ze severu země z provincie Aleppo, dalšími provinciemi s vysokou incidencí jsou Hama a Idlib ve středozápadní části Sýrie, ve kterých se dohromady vyskytuje 20 % všech oznamovaných případů (Haddad *et al.* 2015).

Zoonotická kutánní leishmanióza je v Sýrii způsobována *L. major*, kterou přenáší *P. papatasi* a hlavním zvířecím rezervoárem jsou hlodavci rodu *Rhombomys*, *Meriones*, a pak především druh *Psammomys obesus*, který se vyskytuje hlavně v semi-aridním prostředí v okolí Damašku a vykazuje vysokou parazitěmii (Rioux *et al.* 1992; Postigo 2010; Al-Salem *et al.* 2016). Antroponotickou kutánní leishmaniózu způsobuje *L. tropica*, jejímž přenašečem je *P. sergenti* (Postigo 2010; Al-Salem *et al.* 2016), a která má podle údajů syrského ministerstva zdravotnictví na svědomí až 90 % všech případů leishmaniózy v této zemi (Haddad *et al.* 2015). Podle studie od Maroli *et al.* (2009) je *P. papatasi* hojnější než *P. sergenti* ve všech zkoumaných oblastech v provincii Aleppo, z celkového počtu odchycených flebotomů tvořil *P. papatasi* 68 % a *P. sergenti* 25,4 %, pouze v jednotkách případů šlo o *P. tobbi* a *P. canaaniticus* a v 6,4 % o lékařsky nevýznamnou *Sergentomyia minuta*. Rozdílné výsledky přinesla nedávná studie z centrálních provincií Idlib a Hama od Haddad *et al.* (2015), kde byl

dominantním druhem *P. sergenti*, který tvořil 43 % ze všech posbíraných flebotomů. Dalšími druhy přítomnými v obou provinciích byly *P. papatasi*, *P. tobbi* a *P. jacusieli*, v provincii Hama byly navíc nalezeny 2 jedinci druhu *P. galilaeus* a v provincii Idlib 2 jedinci druhu *P. alexandri*. Ačkoliv v některých regionech Sýrie bylo podle výzkumu Al-Nahas *et al.* (2003) až 23 % ze studovaných lidí séropozitivních na viscerální leishmaniózu, rozvinutí choroby není příliš časté a je hlášeno jen několik případů ročně, především z provincie Idlib (Alvar *et al.* 2012). Tuto formu leishmaniózy zde přenáší, jako v jiných částech Blízkého východu, *L. infantum*, jejímiž vektory mohou být *P. galilaeus*, *P. syriacus*, *P. tobbi*, *P. halepensis* a rezervoárovým hostitelem je pes domácí (Postigo 2010; Alvar *et al.* 2012; Rehman *et al.* 2018).

Do roku 1960 se leishmanióza vyskytovala pouze v Aleppu, Damašku a na březích řeky Eufrat (Hayani *et al.* 2015). Používání antimalarického DDT sprejování v 50. letech vedlo ke snížení incidence (Hayani *et al.* 2015) a mezi lety 1962–1971 bylo ročně hlášeno pouze okolo 217 případů (Salam *et al.* 2014). Mezi lety 1976–1983 se objevovalo průměrně 43 případů ročně, v dalších třech letech byl zaznamenán náhlý nárůst infekcí na 210, 403 a 523 případů za rok, v letech 1986–1987 bylo nahlášeno 544 případů ročně, v roce 1988 incidence prudce vzrostla na 3664 případů, a růst pokračoval až do roku 1991 s 9522 případy. V roce 1991 začalo insekticidní sprejování, v jehož důsledku došlo k významnému snížení incidence v několika následujících letech (Tayeh *et al.* 1997), jeho účinky však nebyly dostatečné, zřejmě i kvůli jeho neefektivitě proti *P. sergenti* (Maroli *et al.* 2009). V Aleppu z 3900 případů nahlášených za rok 1998 tak incidence znovu začala stoupat na 6275 případů v roce 2002, a mezi lety 2004–2008 se v už celé Sýrii každoročně vyskytovalo okolo 23 000 případů, v roce 2010 bylo zdokumentováno v Aleppu více než 18 000 případů z celkových 25 000 v celé zemi, tato čísla navíc pravděpodobně podléhají významnému podhodnocení (Hayani *et al.* 2015).

Před vypuknutím občanské války se syrský zdravotnický systém několik desetiletí konstantně zlepšoval, ale po březnu 2011, kdy v Sýrii začaly nepokoje a následně ozbrojená povstání inspirovaná Arabským jarem v ostatních arabských zemích, došlo k celkovému zhoršení zdravotnické infrastruktury kvůli systematické destrukci zdravotnických zařízení, nedostatku léčiv a zdravotnického personálu i nedostatku bezpečné dopravy (Sharara and Kanj, 2014; Taleb *et al.*, 2015; Ozaras *et al.*, 2016). Občanská válka a s ní související omezení vládních opatření pro boj s nemocí způsobily epidemii leishmaniózy, především v obléhaných oblastech, kam nedosáhne lékařská pomoc (Hayani *et al.* 2015). Zároveň se nové případy začaly objevovat i v regionech, které byly původně považovány za neendemické (Du *et al.* 2016). Protože vládní úřady ztratily přístup k územím, kde se leishmanióza vyskytuje, od začátku občanské války nebyla publikována žádná oficiální epidemiologická data o skutečné incidenci (Rehman *et al.* 2018). Podle údajů syrského ministerstva zdravotnictví se za rok 2012 vyskytlo okolo 53 000 případů a jen za první polovinu roku 2013 už 41 000 případů, předpokládá se však, že tato čísla jsou opět značně podhodnocena a opravdový počet případů by mohl ročně přesáhnout 100 000 (Du *et al.* 2016). Nejméně zasaženými územími byly provincie Rakka, Dajr az-Zaur a Hasaka, což jsou regiony, které historicky netvořily hotspots leishmaniózy, tato změna je tak připisována hlavně masivní migraci lidí uvnitř Sýrie (Al-Salem *et al.* 2016). V září roku 2013 začala leishmaniózu v Sýrii monitorovat mezinárodní humanitární organizace The MENTOR Initiative a přes obtížnou bezpečnostní situaci se jí podařilo rozvinout kontrolní program. Na základě epidemiologických dat byla odhadnutá incidence na 64498 případů kutánní leishmaniózy za rok. Bylo také zaznamenáno 11 případů viscerální leishmaniózy, která se v této zemi vyskytuje jen vzácně. Sedm případů pocházelo z Aleppa a 4 z provincie Idlib. Izoláty odebrané z kostní dřene pěti pacientů byly metodou PCR označeny jako pozitivní na *L. infantum* (Rehman *et al.* 2018).

Podle aktuálních dat UNHCR (The UN Refugee Agency – Úřad Vysokého komisaře OSN pro uprchlíky) bylo dodnes vysídleno již 6,6 milionů Syřanů a přes 5,6 milionů z nich uprchlo ze země. Nejvíce lidí (přes 3,6 milionů) odešlo do Turecka, dalšími státy hostíci největší počty uprchlíků jsou Libanon, Jordánsko, Irák a Egypt a další státy severní Afriky (UNHCR 2019). V těchto zemích se následně významně zvýšil počet případů leishmanióz (Alawieh *et al.* 2014; Al-Salem *et al.* 2016; Ozaras *et al.* 2016). Počty nakažených navíc mohou dále stoupat vzhledem k dlouhé inkubační době kutánní leishmaniózy (Ozaras *et al.* 2016). Mnoho z dočasných uprchlických táborů má predispozice pro šíření infekčních onemocnění vzhledem k přítomné podvýživě, nedostatku čisté vody a nedostačujícím hygienickým podmínkám. Koexistence leishmanií a vektorů společně v kombinaci s vhodným klimatem a absencí adekvátní lékařské péče tvoří z těchto míst ideální prostředí pro vypuknutí epidemie leishmaniózy (Al-Salem *et al.* 2016; Chambers and Tabor 2018). Vysídlení a migrace přivedly lidi i do původně neosídlených rizikových území s hojným výskytem flebotomů, při plánování pomoci v konfliktních zónách by se proto mělo využívat dálkové snímání pro vhodné umístění center této pomoci (Chambers and Tabor 2018).

4. Vlivy válečných konfliktů na šíření leishmanióz

Blízký východ je oblastí opakovaně zmítanou nejrůznějšími konflikty, válkami a politickými převraty, které způsobují vysokou nestabilitu tohoto regionu (Jacobson 2011; Hotez *et al.* 2012; Salam *et al.* 2014). Situace se ještě více zkomplikovala po takzvaném Arabském jaru, které iniciovalo revoluce a povstání ve většině arabských států a odstartovalo občanskou válku v Sýrii, která od března roku 2011 zuří dodnes a která významně ovlivňuje šíření leishmaniózy (Sharara and Kanj 2014; Du *et al.* 2016). V současnosti probíhá válečný konflikt i v Jemenu a ozbrojené nepokoje pokračují v Iráku. I v obou těchto zemích je leishmanióza na vzestupu (Al-Kamel 2016; Al-Bajalan *et al.* 2018).

Válečné konflikty ovlivňují epidemiologii leishmanióz několika aspekty. V prvé řadě mají ničivý dopad na celkovou infrastrukturu zemí během probíhajícího konfliktu. Ruiny budov, akumulace skládek odpadu a zničené kanalizační systémy ve městech umožňují vznik dokonalých lůžek flebotomů, i vhodných podmínek pro rezervoárové hostitele (Du *et al.* 2016). V souvislosti se zhroutil zdravotnický systém a přerušil boj proti vektorům a rezervoárovým hostitelům pak prudce stoupá riziko vypuknutí nové epidemie leishmaniózy (Hayani *et al.* 2015; Du *et al.* 2016). V poslední době se objevovalo mnoho dezinformací o šíření leishmaniózy z mrtvol obětí války v Sýrii, které však vycházejí z nepochopení charakteru tohoto onemocnění, které závisí výhradně na hmyzích vektorech. Tyto případy poukazují na to, že je potřeba zvyšovat povědomí veřejnosti o této nemoci (Mondragon-Shem and Acosta-Serrano 2016).

Migrace lidí je dlouhodobě označována za jeden z hlavních rizikových faktorů ovlivňujících šíření leishmaniózy, hlavně jejích antropotických forem. Migrace ze socio-ekonomických, environmentálních či jiných, třeba právě bezpečnostních důvodů souvisejících s válkami, často vede k rozšíření leishmaniózy do původně neendemických oblastí. Migranti obvykle žijí na velmi špatných podmínkách, které mohou vést ke zvýšené expozici vektorům. Přenos zejména kutánní antropotické leishmaniózy je pak velmi častý (Desjeux 2001). Příkladem podobné situace je nyní Sýrie, kde například v Aleppu byly statisíce lidí kvůli občanské válce donuceny opustit svá obydlí a hledat útočiště v bezpečnějších částech města. Tyto přesuny však způsobily šíření leishmaniózy z endemických částí Aleppa do částí, které do té doby nebyly leishmaniózou zasaženy (Hayani *et al.* 2015). Vzhledem k přílivu uprchlíků do evropských zemí existuje potenciál rizika expanze

leishmaniózy do těch zemí Evropy, kde se vyskytují její přenašeči. Tato problematika bylo zkoumána v uprchlických táborech v Řecku (Fotakis *et al.* 2019), autoři však uvádí neobvykle vysokou míru infekce leishmaniózy ve flebotomech. Zjištěná míra výskytu infekce v *P. tobbi*, *P. perfiliewi* a *P. simici* v okolí dvou uprchlických táborů dosahovala 43 %, resp. 52 %, což jsou hodnoty nepravděpodobně vysoké ve srovnání s mírou infekce v přenašečích z jiných přírodních ohnisek, například v Izraeli, kde nejvyšší hodnota dosahovala 19,6 % (Svobodova *et al.* 2006), nebo třeba v Súdánu, kde míra infekce *L. donovani* v *P. orientalis* dosahovala nejvíce 7,1 % (Elnaiem *et al.* 1998). Nabízí se tedy otázka, zda v případě tohoto výzkumu nejde o nějakou experimentální chybu. Leishmanióza je sice mezi migranty ze Sýrie nejčastěji hlášeným infekčním onemocněním, a existuje tedy riziko importu těchto případů (Isenring *et al.* 2018), například v Drážďanech v Sasku, kde se vyskytují desetitisíce syrských migrantů, však mezi nimi bylo od roku 2013 zaregistrováno pouze pět případů kutánní leishmaniózy (Wollina *et al.* 2018).

Probíhající klimatické změny, které ovlivňují geografickou distribuci flebotomů, by však mohly v budoucnu usnadnit rozšíření vektorů, a tím i zvýšit riziko přenosu leishmaniózy v některých evropských zemích, kde dosud přenašeči přítomni nejsou. Studie zabývající se modelováním vývoje rozšíření flebotomů, které vycházejí z předpokládaných scénářů změny klimatu, uvádějí hypotézu, že klimatické podmínky ve střední Evropě začnou být během tohoto století vhodné pro ty flebotomy, kteří se nyní vyskytují v jihozápadní Evropě (např. *P. ariasi*, *P. mascittii*, *P. perniciosus*) (Fischer *et al.* 2011; Trájer *et al.* 2013). Tyto předpovědi však mají své limity, například neberou v potaz některé důležité faktory, jako třeba budoucí změny v půdním krytu a ve využití půdy, či biotické interakce, které mohou budoucí distribuci flebotomů významně ovlivňovat (Fischer *et al.* 2011). Tyto práce také nezohledňují lidské faktory, jako je cestování nebo transport zvířat, neboť jejich efekt zatím nebyl zcela prozkoumán. Navíc je třeba zmínit, že expanze flebotomů může být tlumena jejich omezenou schopností pohybu (Fischer *et al.* 2011; Trájer *et al.* 2013). I v současnosti se však některé druhy objevují v zemích severněji položených. V Německu byl ojediněle zaznamenán středomořský druh *P. perniciosus* (Naucke and Schmitt 2004), který je potvrzeným přenašečem, a *P. mascittii*, který je pravděpodobným přenašečem, jde však spíše o sporadické nálezy (Melaun *et al.* 2014). Naopak v Rakousku byla potvrzena existence malé stabilní populace *P. mascittii* (Obwaller *et al.* 2014). Nález *P. mascittii* byl v nedávné době zaznamenán i na Slovensku, ačkoliv v tomto případě zatím šlo o jedinou samici a je zapotřebí dalších průzkumů pro objasnění celkového rozsahu rozšíření flebotomů v těchto oblastech (Dvorak *et al.* 2016). V každém případě je žádoucí, aby i zdravotnická zařízení v evropských zemích byla v budoucnu na možnost onemocnění leishmaniózou připravena (Mondragon-Shem and Acosta-Serrano 2016).

Dalším faktorem, který v oblastech konfliktů prohlubuje náchylnost lidí k leishmanióze je válkou vyvolaná potravinová krize a následná podvýživa spojená se sníženou imunitou (Saroufim *et al.* 2014; Taleb *et al.* 2015). Vznik uprchlických táborů v reakci na migrační krizi s sebou nese riziko šíření nejrůznějších infekčních onemocnění včetně leishmaniózy kvůli špatným hygienickým podmínkám, nedostatku pitné vody a potravin, nedostatku nebo úplné absenci lékařské péče a špatným podmínkám ubytování, kvůli nimž jsou lidé více vystaveni bodnutí flebotomů. Přítomnost vektorů v takovýchto oblastech nestability pak snadno dává vznik novým ohniskům infekce (Al-Salem *et al.* 2016).

V Sýrii již sedmým rokem probíhá občanská válka, která odstartovala rozsáhlou migrační vlnu, a tamní situace zároveň ukazuje, jak mohou ozbrojené konflikty přispívat k šíření leishmanióz. Kutánní leishmanióza byla v Sýrii endemická po staletí, občanská válka však způsobila obrovský nárůst počtu jejích případů. Autoři se shodují, že se jedná o epidemii nebývalého historického rozsahu, která však

z velké části zůstává skrytá kvůli nedostatku informací (Hayani *et al.* 2015; Du *et al.* 2016). Konflikty úzce souvisí s kolapsem zdravotnických systémů v zasažených zemích. Velkým problémem, který znesnadňuje situaci pacientů s leishmaniózou a dalšími nemocemi v Sýrii, je kritický nedostatek zdravotnických zařízení a zdravotnického personálu. Mnoho z těchto zařízení bylo kompletně zničeno bombovými útoky, při nichž zemřelo spousta zdravotníků a další byli zastřeleni nebo umučeni. Některým se podařilo opustit zemi (Heisler *et al.* 2015; Taleb *et al.* 2015). Rozvrácený zdravotnický systém v Sýrii se nyní nezvládá vypořádat s obrovskými počty pacientů s leishmaniózou, protože zbývající prostředky pochopitelně soustředí jiným směrem (Mondragon-Shem and Acosta-Serrano, 2016). Jak jsem uvedla, migrace lidí patří mezi hlavní determinanty způsobující šíření leishmaniózy (Desjeux, 2001). Jak již bylo zmíněno výše v kapitole o Sýrii (3.12), v důsledku syrské občanské války bylo uvnitř země vysídleno přes 6,6 milionů lidí a ze země uprchlo již přes 5,6 milionů lidí. Nejvíce z těchto lidí, již přes 3,6 milionu, se nyní nachází v Turecku. Dalších téměř 950 000 Syřanů odešlo do Libanonu, téměř 700 000 do Jordánska, okolo 250 000 do Iráku, 130 000 do Egypta a dalších asi 35 000 do některých zemí severní Afriky (UNHCR, 2019). V mnoha z těchto zemí od té doby začala podle doposud publikovaných informací stoupat incidence kutánní leishmaniózy (Alawieh *et al.* 2014; Al-Salem *et al.* 2016; Ozaras *et al.* 2016), jak bylo již dříve některými autory predikováno (Hayani *et al.* 2015). Podle dat tureckého ministerstva zdravotnictví se mezi lety 2012–2015 objevilo 5495 případů kutánní leishmaniózy mezi místními syrskými uprchlíky (Doganay and Demiraslan, 2016). Alarmující je například strmý nárůst počtu případů v provincii Gaziantep v jihovýchodním Turecku, kde bylo v roce 2012 zaznamenáno pouhých 13 pacientů, v období let 2013–2015 jich však bylo už 900. Celých 93,8 % těchto případů se objevilo právě mezi Syřany, z nichž většina pocházela v vysoce endemického Aleppa vzdáleného pouze 97 km (Eroglu and Ozgoztasi 2019). Podobně prudký nárůst incidence byl už dříve popsán v Libanonu, který do roku 2012 hlásil maximálně 6 případů kutánní leishmaniózy ročně, v roce 2013 se jich ale objevilo 1033, 96,6 % z toho opět mezi syrskými migranty (Alawieh *et al.* 2014). Vznik uprchlických táborů v sousedních zemích zvyšuje riziko zavlečení leishmaniózy, nebo neobvyklých druhů či zymodemů i na původně neendemická území. Taková situace se nyní pravděpodobně odehrává například v severním Jordánsku, kde se tradičně vyskytovala převážně zoonotická kutánní leishmanióza způsobovaná druhem *L. major*, v poslední době se však zdá, že se zde s přílivem syrských uprchlíků rozšiřuje i antroponotická *L. tropica* (Hijawi *et al.* 2019).

V Jemenu vypukla válka v roce 2015, která taktéž trvá dodnes, a jejímž následkem je jedna z nejhorších humanitárních krizí současnosti. I zde se odehrává podobná situace jako v Sýrii, totiž obrovský nárůst počtu případů nejrůznějších onemocnění, včetně kutánní a viscerální leishmaniózy (Al-Kamel 2016; Du *et al.* 2016). I v této zemi je mnoho lidí odříznutých od lékařské péče a odhadovaná incidence leishmaniózy je 10 000 případů ročně. Navíc se předpokládá, že prevalence by zde mohla dál rychle narůstat, neboť leishmanióza v Jemenu má antroponotický cyklus. Přestože zatím nevznikají takové uprchlické tábory, jako v případě Sýrie, mnoho lidí utíká z Jemenu do Saudské Arábie, která je endemickou zemí s vysokým výskytem přenašečů, a kde tedy hrozí další šíření antroponotické kutánní leishmaniózy (Du *et al.* 2016).

Irák prošel v posledních desetiletích několika válkami. Po první válce v Zálivu byl i v této zemi pozorován strmý nárůst počtu případů leishmaniózy, zřejmě kvůli přerušení kontrolních programů. Dále incidence fluktovala v závislosti na politické a ekonomické situaci země. V roce 2015 opět velmi prudce stoupla, zřejmě v důsledku občanské války, kvůli které došlo ke kolapsu zdravotnického systému a k vysídlení milionů lidí. Mnoho z těchto lidí bylo donuceno odejít z endemických oblastí do neendemických, ve kterých byla následně pozorována vlna případů nákazy způsobené *L. major*

(Al-Bajalan, Al-Jaf, *et al.* 2018). Válečné konflikty s sebou nenesou riziko infekčních nemocí jen pro místní obyvatele, ale samozřejmě i pro vojáky spojeneckých armád, jak bylo zdokumentováno například v letech 1990–1991, a poté 2002–2003 mezi americkými vojáky nasazenými v Afganistánu, Iráku a Kuvajtu. Mezi nimi byly popsány desítky případů kutánní i neobvyklé viscerotropní leishmaniózy způsobené druhem *L. tropica* (CDC 2003).

Celkový rozsah epidemie leishmaniózy v Sýrii, Jemenu a sousedních zemích zůstává z velké části neznámý (Du *et al.* 2016). Bylo by zapotřebí mezinárodní spolupráce pro vytvoření programů pro monitorování skutečných počtů případů v těchto zemích, aby bylo možné proti leishmanióze efektivně bojovat a aby se zabránilo jejímu dalšímu šíření (Hayani *et al.* 2015). Pacientům se také často nedostane správné diagnózy a následné adekvátní péče, neboť klinická manifestace kutánní leishmaniózy může být zaměněna za některou jinou chorobu, která je v těchto místech běžná, například sarkoidózu nebo tuberkulózu kůže. Lékaři a ostatní zdravotnický personál působící v těchto zemích a v uprchlických táborech by tedy měli být vhodně vyškoleni, aby byli schopni kutánní leishmaniózu diagnostikovat (Al-Salem *et al.* 2016). Odborníci však svorně upozorňují, že dokud neustanou ozbrojené konflikty a politická situace se neuklidní, mnoho pokusů o obnovení zdravotnické infrastruktury a kontrolních programů pro boj proti leishmanióze zůstane z větší či menší části marných (Sharara and Kanj, 2014; Du *et al.*, 2016)

5. Diskuze a závěr

Ve své bakalářské práci jsem se pokusila shrnout současné poznatky o leishmaniózách a jejich přenašečích v jednotlivých zemích Blízkého východu. V této oblasti leží jak jedny z nejbohatších států světa, tak i státy ve velmi špatné politické a ekonomické situaci. Kutánní leishmanióza je v tomto regionu dominantní formou, ovšem i viscerální leishmanióza se v některých státech stále vyskytuje (Hotez *et al.* 2012). Za hlavní přenašeče jsou v oblasti Blízkého východu nejčastěji označováni *P. papatasi* a *P. sergenti*, ačkoliv potvrzených přenašečů se zde kromě těchto dvou vyskytuje více (Postigo 2010; Jacobson 2011). Potvrzených rezervoárových hostitelů, hlavně mezi hlodavci, je zde také velké množství, a další jsou popisováni (Postigo 2010; Talmi-Frank, Jaffe, *et al.* 2010; Jacobson 2011). Hlavní známí přenašeči a rezervoároví hostitelé jsou shrnuti v tabulce níže (Tab. 1).

Jednou z překážek při sepisování této práce bylo, že jednotlivé země Blízkého východu jsou velmi rozdílné co do počtu dostupných a aktuálních zdrojů na téma leishmaniózy. Jednotlivé státy se výrazně liší i prevalencí kutánní a viscerální leishmaniózy. Zatímco v některých bohatých a vyspělých státech, jako je Bahrajn, Katar nebo Spojené Arabské emiráty, se v současnosti autochtonní případy leishmanióz prakticky nevyskytují, v jiných zemích je leishmanióza aktuálně na vzestupu. Kutánní leishmaniózou je jednoznačně nejzasáženější Sýrie, která sice tradičně tvořila „hotspot“ této infekce, v souvislosti s občanskou válkou však počty případů začaly obrovsky narůstat a odhadovaná roční incidence přesahuje jen v severních provinciích 60 000 případů (Rehman *et al.* 2018), v celé Sýrii se pak odhaduje počet na až 100 000 případů za rok (Du *et al.* 2016). Mnoho případů kutánní leishmaniózy se vyskytuje i v Saudské Arábii, přestože tamní ministerstvo zdravotnictví zavedlo kontrolní program, díky kterému se daří počty případů snižovat (Abuzaid *et al.* 2017). Viscerální leishmanióza na Blízkém východě sice není takovou hrozbou, jako v některých jiných částech světa, hlavně v Iráku, v Saudské Arábii a v poslední době i v Jemenu však představuje významný zdravotní problém (Alvar *et al.* 2012; Majeed *et al.* 2013; Al-Kamel 2016).

Stát	Leishmania	Klinická forma	Hlavní přenašeč (potvrzený či předpokládaný)	Rezervoárový hostitel	Výskyt leishmaniózy
Bahrajn					∅
Irák	<i>L. major</i>	ZCL	<i>P. papatasi</i>	hlodavci	vysoká endemicita
	<i>L. tropica</i>	ACL	<i>P. sergenti</i>	člověk	
	<i>L. donovani</i>	AVL	<i>P. alexandri</i>	člověk	
	<i>L. infantum</i>	ZVL			
Izrael	<i>L. major</i>	ZCL	<i>P. papatasi</i>	<i>Psammomys obesus</i> , <i>Meriones</i> spp., <i>Nesokia indica</i>	vysoká endemicita
	<i>L. tropica</i>	ZCL	<i>P. sergenti</i> , <i>P. arabicus</i>	<i>Procapra capensis</i>	
	<i>L. infantum</i>	AVL	<i>P. syriacus</i> , <i>P. tobbi</i> <i>P. perfiliewi</i>	psi	
Jemen	<i>L. major</i>	ZCL	<i>P. papatasi</i> , <i>P. bergeroti</i> , <i>P. duboscqi</i>	<i>Procapra capensis</i>	na vzestupu
	<i>L. tropica</i>	ACL	<i>P. sergenti</i>	člověk	
	<i>L. donovani</i>	AVL	<i>P. orientalis</i>	člověk	
	<i>L. infantum</i>	ZVL	<i>P. arabicus</i>	psi	
Jordánsko	<i>L. major</i>	ZCL	<i>P. papatasi</i>	<i>Ps. obesus</i>	vysoká endemicita
	<i>L. tropica</i>	ACL/ZCL ?	<i>P. sergenti</i>	<i>Procapra capensis</i> ?	
	<i>L. donovani</i>	AVL			
	<i>L. infantum</i>	ZVL		psi	
Katar					∅
Kuvajt	<i>L. major</i>	ZCL	<i>P. papatasi</i>		sporadicky
Libanon	<i>L. infantum</i>	ZCL/ZVL	<i>P. syriacus</i>	psi	na vzestupu
Omán	<i>L. tropica</i>	ACL			sporadicky
	<i>L. infantum</i>	ZVL			
Saudská Arábie	<i>L. major</i>	ZCL	<i>P. papatasi</i>	<i>Ps. obesus</i> , <i>Meriones libycus</i>	vysoká endemicita
	<i>L. tropica</i>	ACL	<i>P. sergenti</i>	člověk	
	<i>L. donovani</i>	AVL		<i>Rattus rattus</i> ?	
	<i>L. infantum</i>	ZVL			
SAE					∅
Sýrie	<i>L. major</i>	ZCL	<i>P. papatasi</i>	<i>Ps. obesus</i> , <i>Meriones</i> spp., <i>Rhombomys</i> spp.	vysoká endemicita
	<i>L. tropica</i>	ACL	<i>P. sergenti</i>	člověk	
	<i>L. infantum</i>	ZVL	<i>P. syriacus</i> , <i>P. galilaeus</i> , <i>P. tobbi</i> , <i>P. halepensis</i>	psi	

Tab. 1 Shrnutí dostupných dat k leishmaniózám v jednotlivých zemích Blízkého východu.

Leishmanióza tradičně zasahuje především nejchudší a nejzranitelnější vrstvy obyvatelstva, kterým se jen obtížně dostává správné diagnózy a lékařské péče. Farmaceutický průmysl tuto zanedbávanou tropickou chorobu často ignoruje a nezvládá vhodně reagovat na potřebu léčiv proti tomuto onemocnění (Alvar *et al.* 2006; Maroli *et al.* 2013). Leishmanióza zároveň sama chudobu prohlubuje, neboť její léčba je ve srovnání s některými jinými infekčními onemocněními finančně náročná i poměrně dlouhodobá, a postižení lidé mají často problém udržet si práci. Pokud je živitel rodiny neschopný pracovat, pak se tato rodina dostává do vážných problémů (Alvar *et al.* 2006).

Leishmanióza negativně ovlivňuje nejen fyzické zdraví postižených osob a jejich sociální a ekonomickou prosperitu. Navíc má také často velký dopad na psychické zdraví pacientů a významně ovlivňuje kvalitu jejich života jak v období aktivního stádia nemoci, tak po jejím vyléčení, neboť zanechává často viditelné jizvy (Yanik *et al.* 2004). Kutánní i mukokutánní leishmanióza je spojená s nedávno popsaným fenoménem zvaným stigma kutánní leishmaniózy (CLS – cutaneous leishmaniasis stigma), které se rozvíjí jako následek viditelných aktivních vředů, deformit a jizev. Je rozpoznáváno několik typů těchto stigmat, tedy sociální, estetické a psychologické (Al-Kamel 2017). Problémem je hlavně nízká informovanost lidí o charakteru této nemoci, která vede k mnoha předsudkům a nesprávným závěrům. Ačkoli se stigmatizace týká obou pohlaví a všech věkových skupin, dívky a mladé ženy se zdají být zasaženy nejvíce, neboť jsou často vyvrženy na okraj společnosti, která je neuznává za vhodné pro manželství či práci. V některých kulturách jsou ženy také oddělovány od vlastních dětí a není jim dovoleno kojit po čas nemoci, ze strachu před šířením infekce a přenosem na dítě. Stigmatizovaní pacienti podle různých studií vykazují vyšší náchylnost k rozvoji deprese, úzkostných poruch nebo jiných psychických onemocnění, nevyjímaje ani sebevražedné tendence (Yanik *et al.* 2004; Al-Kamel 2016b, 2017).

Válečné konflikty a politická nestabilita společně s migrací jak lidí tak zvířat jsou hlavní faktory negativně ovlivňující snahy o kontrolu a eliminaci leishmaniózy stejně jako ostatních zanedbávaných tropických onemocnění v tomto regionu (Hotez *et al.* 2012). Mezi další rizikové faktory patří změny prováděné v krajině, jako je stavba hrází a zavlažovacích systémů polí, které umožňují pěstování nových plodin, což má často za následek velký nárůst populací některých rezervoárových hostitelů zoonotické leishmaniózy, například pískomilů či jiných hlodavců (Desjeux 2001). Rychlá urbanizace a příliv pracovníků, často sezónní, z jiných částí světa zase přináší rizika v podobě vystavení imunologicky naivních lidí do endemických oblastí, ve kterých pak hrozí vypuknutí epidemií leishmaniózy (Abuzaid *et al.* 2017). V neposlední řadě bylo naznačeno, že šíření leishmanióz ovlivňují i klimatické změny prostřednictvím socio-ekonomických změn, které opět vedou k migraci lidí i zvířat (Ready 2008).

Zatím bohužel není dostupná žádná vakcína proti leishmanióze, která by lidem zajišťovala dlouhotrvající ochranu proti tomuto onemocnění, pacienti se tedy stále musí spoléhat na nákladnou a často bolestivou a časově náročnou léčbu (Ghorbani and Farhoudi 2018). I diagnostika má své limity, například tradičně používaná izoenzymová analýza se nehodí pro rozlišování druhů patřících do *L. donovani* komplexu, a měla by být tedy nahrazována jinými molekulárními metodami (Mahdy *et al.* 2016). Nezanedbatelnou komplikací v boji proti leishmanióze v tomto regionu je také značné

podhodnocování skutečných počtů případů (Mosleh *et al.* 2008; Hayani *et al.* 2015; Du *et al.* 2016). V mnoha zemích Blízkého východu dosud nejsou potvrzeny a zdokumentovány všechny druhy způsobující toto onemocnění, ani všichni jejich přenašeči či rezervoároví hostitelé (Al-Kamel 2016; Abuzaid *et al.* 2017). Nejdůležitějším faktorem v kontrole a boji proti tomuto onemocnění na Blízkém

východě je tedy jak pokračování výzkumu infekčních agens leishmaniózy, tak studium flebofauny a rezervoárových hostitelů (Jacobson 2011; Du *et al.* 2016).

Použitá literatura:

- Abdeen, Z.A., Sawalha, S.S., Eisenberger, C.L., Khanfar, H.M., Greenblatt, C.L., Yousef, O., Schnur, L.F., Azmi, K., Warburg, A., Bader, K.A. (2002) Epidemiology of visceral leishmaniasis in the Jenin District, West Bank: 1989-1998. *The American journal of tropical medicine and hygiene*, 66(4), 329–333.
- *Abu-Sittah, S., Dahabrah, S. (1967) Infantile kala-azar in Kuwait. A report of 2 cases. *Journal of the Kuwait Medical Association*, 1(2), 118–122.
- Abuzaid, A.A., Abdoon, A.M., Aldahan, M.A., Alzahrani, A.G., Alhakeem, R.F., Asiri, A.M., Alzahrani, M.H., Memish, Z.A. (2017) Cutaneous leishmaniasis in Saudi Arabia: a comprehensive overview. *Vector-Borne and Zoonotic Diseases*, 17(10), 673–684.
- Adler, S., Theodor, O. (1925) The experimental transmission of cutaneous leishmaniasis to man from *Phlebotomus papatasi*. *Annals of Tropical Medicine & Parasitology*, 19(3), 365–371.
- Adler, S., Theodor, O. (1929) The distribution of sandflies and leishmaniasis in Palestine, Syria and Mesopotamia. *Annals of Tropical Medicine & Parasitology*, 23(2), 269–306.
- Akhoundi, M., Kuhls, K., Cannet, A., Votýpka, J., Marty, P., Delaunay, P., Sereno, D. (2016) A Historical Overview of the Classification, Evolution, and Dispersion of *Leishmania* Parasites and Sandflies. *PLoS Neglected Tropical Diseases*.
- Al-Bajalan, M.M.M., Al-Jaf, S.M.A., Niranji, S.S., Abdulkareem, D.R., Al-Kayali, K.K., Kato, H. (2018) An outbreak of *Leishmania major* from an endemic to a non-endemic region posed a public health threat in Iraq from 2014-2017: Epidemiological, molecular and phylogenetic studies. *PLOS Neglected Tropical Diseases*, 12(3), e0006255.
- Al-Bajalan, M.M.M., Niranji, S.S., Al-Jaf, S.M.A., Kato, H. (2018) First identification of *L. major* in a dog in an endemic area of human cutaneous leishmaniasis in Iraq: molecular and phylogenetic studies. *Parasitology research*, 117(2), 585–590.
- Al-Hilli, F. (1982) Leishmaniasis in Bahrain. *Bahrain Medical Bulletin*, 4, 88–91.
- Al-Jawabreh, A., Barghuthy, F., F Schnur, L., L Jacobson, R., Schönián, G., Abdeen, Z. (2003) Epidemiology of Cutaneous Leishmaniasis in the Endemic Area of Jericho, Palestine. *Eastern Mediterranean health journal = La revue de santé de la Méditerranée orientale = al-Majallah al-šihhīyah li-sharq al-mutawassit*.
- Al-Jawabreh, A., Dumaidi, K., Ereqat, S., Al-Jawabreh, H., Nasereddin, A., Azmi, K., Barghuthy, F., Sawalha, S., Salah, I., Abdeen, Z. (2017) Molecular epidemiology of human cutaneous leishmaniasis in Jericho and its vicinity in Palestine from 1994 to 2015. *Infection, Genetics and Evolution*, 50, 95–101.
- Al-Kamel, M.A. (2013) Regional leishmaniasis control center (RLCC) Yemen. in *22nd Congress of the European Academy of Dermatology and Venereology, Istanbul, Turkey*.
- Al-Kamel, M.A. (2016a) Leishmaniasis in Yemen: a clinicoepidemiological study of leishmaniasis in central Yemen. *International journal of dermatology*, 55(8), 849–855.
- Al-Kamel, M.A. (2016b) Impact of leishmaniasis in women: a practical review with an update on my ISDsupported initiative to combat leishmaniasis in Yemen (ELYP). *International Journal of Women's Dermatology*.
- Al-Kamel, M.A. (2017) Stigmata in cutaneous leishmaniasis: Historical and new evidence-based concepts. *Our Dermatology Online/Nasza Dermatologia Online*, 8(1).
- Al-Nahas, S., Shabaan, M., Hammoud, L., Al-Taweel, A., Al-Jorf, S. (2003) Visceral leishmaniasis in the Syrian Arab Republic: early detection using rK39. *East Mediterr Health J*, 9(4), 856–862.
- Al-Orainey, I.O., Gasim, I.Y., Singh, L.M., Ibrahim, B., Ukabam, S.O., Gonchikar, D., Shekhawat, B.S. (1994) Visceral leishmaniasis in Gizan, Saudi Arabia. *Annals of Saudi medicine*, 14(5), 396–398.
- Al-Salem, W.S., Pigott, D.M., Subramaniam, K., Haines, L.R., Kelly-Hope, L., Molyneux, D.H., Hay, S.I., Acosta-Serrano, A. (2016) Cutaneous leishmaniasis and conflict in Syria. *Emerging infectious diseases*, 22(5), 931.
- Al-Shamahy, H.A. (1998) Seroprevalence of Kala-Azar among humans and dogs in Yemen. *Annals of Saudi medicine*, 18(1), 66–68.
- Al-Taqi, M., Evans, D.A. (1978) Characterization of *Leishmania* spp. from Kuwait by isoenzyme electrophoresis. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 72(1), 56–65.
- Al-Tawfiq, J.A., AbuKhamis, A. (2004) Cutaneous leishmaniasis: a 46-year study of the epidemiology and clinical features in Saudi Arabia (1956–2002). *International journal of infectious diseases*, 8(4), 244–250.
- Al-Zahrani, M.A., Peters, W., Evans, D.A. (1988b) Visceral leishmaniasis in man and dogs in south-west Saudi Arabia. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 82(6), 857.
- Al-Zahrani, M.A., Peters, W., Evans, D.A., Chin, C., Smith, V., Lane, R.P. (1988a) *Phlebotomus sergenti*, a vector of *Leishmania tropica* in Saudi Arabia. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*,

- Al-Zou, B., Omer, A. (2016) Cutaneous Leishmania in Wadi Hadramout, Yemen. *Middle East Journal of Internal Medicine*, 63(4023), 1–8.
- Al-Hucheimi, S.N., Sultan, B.A., Al-Dhalimi, M.A. (2009) A comparative study of the diagnosis of Old World cutaneous leishmaniasis in Iraq by polymerase chain reaction and microbiologic and histopathologic methods. *International journal of dermatology*, 48(4), 404–408.
- Al-Jawabreh, A., Schnur, L.F., Nasereddin, A., Schwenkenbecher, J.M., Abdeen, Z., Barghuthy, F., Khanfar, H., Presber, W., Schönian, G. (2004) The recent emergence of *Leishmania tropica* in Jericho (A'riha) and its environs, a classical focus of *L. major*. *Tropical Medicine & International Health*, 9(7), 812–816.
- Alawieh, A., Musharrafieh, U., Jaber, A., Berry, A., Ghosn, N., Bizri, A.R. (2014) Revisiting leishmaniasis in the time of war: The Syrian conflict and the Lebanese outbreak. *International Journal of Infectious Diseases*.
- Aljeboori, T.I., Evans, D.A. (1980) *Leishmania* spp. in Iraq. Electrophoretic isoenzyme patterns. I. Visceral leishmaniasis. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 74(2), 169–177.
- Alsaleh, Q.A., Dvorak, R., Nanda, A. (1995) Ketoconazole in the treatment of cutaneous leishmaniasis in Kuwait. *International journal of dermatology*, 34(7), 495–497.
- AlSamarai, A.M., AlObaidi, H.S. (2009) Cutaneous leishmaniasis in Iraq. *Journal of Infection in Developing Countries*, 3(2), 123–129.
- Alvar, J., Canavate, C., Molina, R., Moreno, J. (2004) Canine leishmaniasis. *Advances in parasitology*, 57(3), 1–88.
- Alvar, J., Vélez, I.D., Bern, C., Herrero, M., Desjeux, P., Cano, J., Jannin, J., de Boer, M. (2012) Leishmaniasis worldwide and global estimates of its incidence. *PLoS ONE*.
- Alvar, J., Yactayo, S., Bern, C. (2006) Leishmaniasis and poverty. *Trends in Parasitology*.
- Amro, A., Azmi, K., Schönian, G., Nasereddin, A., Alsharabati, M.B., Sawalha, S., Hamarsheh, O., Erekat, S., Abdeen, Z. (2009) Epidemiology of paediatric visceral leishmaniasis in Hebron district, Palestine. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 103(7), 731–736.
- Andrade, B.B., De Oliveira, C.I., Brodskyn, C.I., Barral, A., Barral-Netto, M. (2007) Role of Sand Fly Saliva in Human and Experimental Leishmaniasis: Current Insights. *Scandinavian Journal of Immunology*, 66(2-3), 122–127.
- Anis, E., Leventhal, A., Elkana, Y., Wilamowski, A., Pener, H. (2001) Cutaneous leishmaniasis in Israel in the era of changing environment. *Public health reviews*, 29(1), 37–47.
- Ashford, R.W. (1996) Leishmaniasis reservoirs and their significance in control. *Clinics in Dermatology*.
- Asmaa, Q., Salwa, A.-S., Al-Tag, M., Adam, A.-S., Li, Y., Osman, B.H. (2017) Parasitological and biochemical studies on cutaneous leishmaniasis in Shara'b District, Taiz, Yemen. *Annals of clinical microbiology and antimicrobials*, 16(1), 47.
- Azmi, K., Schönian, G., Nasereddin, A., Schnur, L.F., Sawalha, S., Hamarsheh, O., Erekat, S., Amro, A., Qaddomi, S.E., Abdeen, Z. (2012) Epidemiological and clinical features of cutaneous leishmaniasis in Jenin District, Palestine, including characterisation of the causative agents in clinical samples. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 106(9), 554–562.
- Bailey, F., Mondragon-Shem, K., Hotez, P., Ruiz-Postigo, J.A., Al-Salem, W., Acosta-Serrano, Á., Molyneux, D.H. (2017) A new perspective on cutaneous leishmaniasis—Implications for global prevalence and burden of disease estimates. *PLoS Neglected Tropical Diseases*, 11(8), e0005739.
- Balkhair, A., Abid, F. Ben (2008) Gastric and cutaneous dissemination of visceral leishmaniasis in a patient with advanced HIV. *International Journal of Infectious Diseases*, 12(1), 111–113.
- Baneth, G., Dank, G., Keren-Kornblatt, E., Sekeles, E., Adini, I., Eisenberger, C.L., Schnur, L.F., King, R., Jaffe, C.L. (1998) Emergence of visceral leishmaniasis in central Israel. *The American journal of tropical medicine and hygiene*, 59(5), 722–725.
- Benkova, I., Volf, P. (2007) Effect of temperature on metabolism of *Phlebotomus papatasi* (Diptera: Psychodidae). *Journal of medical entomology*, 44(1), 150–154.
- Burkett, D.A., Knight, R., Dennett, J.A., Sherwood, V., Rowton, E., Coleman, R.E. (2007) Impact of phlebotomine sand flies on US military operations at Tallil Air Base, Iraq: 3. Evaluation of surveillance devices for the collection of adult sand flies. *Journal of medical entomology*, 44(2), 381–384.
- CDC, C. for D.C. and P. (2003) Cutaneous leishmaniasis in US military personnel--Southwest/Central Asia, 2002-2003. *MMWR. Morbidity and mortality weekly report*, 52(42), 1009.
- Chadwick, C.R., McHattie, C. (1927) Notes on Cutaneous Leishmaniasis of Dogs in Iraq. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 20(7).
- Chambers, S.N., Tabor, J.A. (2018) Remotely identifying potential vector habitat in areas of refugee and displaced person populations due to the Syrian civil war. *Geospatial health*, 13(2).
- Chappuis, F., Sundar, S., Hailu, A., Ghalib, H., Rijal, S., Peeling, R.W., Alvar, J., Boelaert, M. (2007) Visceral leishmaniasis: What are the needs for diagnosis, treatment and control? *Nature Reviews Microbiology*.
- Coleman, R.E., Burkett, D.A., Putnam, J.L., Sherwood, V., Caci, J.B., Jennings, B.T., Hochberg, L.P., Spradling, S.L., Rowton, E.D., Blount, K. (2006) Impact of Phlebotomine Sand Flies on US Military Operations at

- Tallil Air Base, Iraq: 1. Background, Military Situation, and Development of a "Leishmaniasis Control Program". *Journal of medical entomology*, 43(4), 647–662.
- Coleman, R.E., Burkett, D.A., Sherwood, V., Caci, J., Spradling, S., Jennings, B.T., Rowton, E., Gilmore, W., Blount, K., White, C.E. (2007) Impact of phlebotomine sand flies on US Military operations at Tallil Air Base, Iraq: 2. Temporal and geographic distribution of sand flies. *Journal of medical entomology*, 44(1), 29–41.
- Coleman, R.E., Hochberg, L.P., Putnam, J.L., Swanson, K.I., Lee, J.S., McAvin, J.C., Chan, A.S., Oguinn, M.L., Ryan, J.R., Wirtz, R. a, Moulton, J.K., Dave, K., Faulde, M.K. (2009a) Use of Vector Diagnostics during Military Deployments: Recent Experience in Iraq and Afghanistan. *Military medicine*.
- Coleman, R.E., Hochberg, L.P., Swanson, K.I., Lee, J.S., Mcavlin, J.C., Moulton, J.K., Eddington, D.O., Groebner, J.L., O'guinn, M.L., Putnam, J.L. (2009b) Impact of Phlebotomine Sand Flies on U.S. Military Operations at Tallil Air Base, Iraq: 4. Detection and Identification of *Leishmania* Parasites in Sand Flies. *Journal of Medical Entomology*.
- Cotton, J.A. (2017) The expanding world of human leishmaniasis. *Trends in parasitology*, 33(5), 341–344.
- Cupolillo, E., Medina-Acosta, E., Noyes, H., Momen, H., Grimaldi, G. (2000) A revised classification for *Leishmania* and *Endotrypanum*. *Parasitology Today*.
- Dantas-Torres, F., Miró, G., Bowman, D.D., Gradoni, L., Otranto, D. (2018) Culling Dogs for Zoonotic Visceral Leishmaniasis Control: The Wind of Change. *Trends in parasitology*.
- Davies, C.R., Reithinger, R., Campbell-Lendrum, D., Feliciangeli, D., Borges, R., Rodriguez, N. (2000) The epidemiology and control of leishmaniasis in Andean countries. *Cadernos de Saúde Pública*.
- Depaquit, J., Grandadam, M., Fouque, F., Andry, P.E., Peyrefitte, C. (2010) Arthropod-borne viruses transmitted by Phlebotomine sandflies in Europe: A review. *Eurosurveillance*.
- Desbois, N., Pratlong, F., Quist, D., Dedet, J.-P. (2014) *Leishmania (Leishmania) martiniquensis* n. sp.(Kinetoplastida: Trypanosomatidae), description of the parasite responsible for cutaneous leishmaniasis in Martinique Island (French West Indies). *Parasite*, 21.
- Desjeux, P. (1996) Leishmaniasis: public health aspects and control. *Clinics in dermatology*, 14(5), 417–423.
- Desjeux, P. (2001) The increase in risk factors for leishmaniasis worldwide. *Transactions of the royal society of tropical medicine and hygiene*, 95(3), 239–243.
- Desjeux, P. (2004) Leishmaniasis: Current situation and new perspectives. *Comparative Immunology, Microbiology and Infectious Diseases*, 27(5), 305–318.
- Desjeux, P., Organization, W.H. (1991) Information on the Epidemiology and Control of the Leishmaniasis by Country or Territory. *Geneva: World Health Organization*.
- Doganay, M., Demiraslan, H. (2016) Refugees of the Syrian civil war: impact on reemerging infections, health services, and biosecurity in Turkey. *Health security*, 14(4), 220–225.
- Doha, S.A. (2009) Phlebotomine sand flies (Diptera, Psychodidae) in different localities of Al-Baha province, Saudi Arabia. *Egyptian Academic Journal of Biological Sciences*, 1(1), 31–37.
- Du, R., Hotez, P.J., Al-Salem, W.S., Acosta-Serrano, A. (2016) Old World Cutaneous Leishmaniasis and Refugee Crises in the Middle East and North Africa. *PLOS Neglected Tropical Diseases*, 10(5), e0004545.
- Dvorak, V., Hlavackova, K., Kocisova, A., Volf, P. (2016) First record of *Phlebotomus (Transphlebotomus) mascittii* in Slovakia. *Parasite*, 23.
- El-Badry, A., Al-Juhani, A., Ibrahim, E.-K., Al-Zubiany, S. (2008) Distribution of sand flies in El-Nekheil province, in Al-Madinah Al-Munawwarah region, western of Saudi Arabia. *Parasitology research*, 103(1), 151.
- El-Beshbishy, H.A., Al-Ali, K.H., El-Badry, A.A. (2013) Molecular characterization of cutaneous leishmaniasis in Al-Madinah Al-Munawwarah province, western Saudi Arabia. *International Journal of Infectious Diseases*, 17(5), e334–e338.
- Elnaiem, D.A., Ward, R.D., Hassan, H.K., Miles, M.A., Frame, I.A. (1998) Infection rates of *Leishmania donovani* in *Phlebotomus orientalis* from a focus of visceral leishmaniasis in eastern Sudan. *Annals of Tropical Medicine & Parasitology*, 92(2), 229–232.
- Elnour, I.B., Akinbami, F.O., Shakeel, A., Venugopalan, P. (2001) Visceral leishmaniasis in Omani children: a review. *Annals of tropical paediatrics*, 21(2), 159–163.
- Ephros, M., Paz, A., Jaffe, C.L. (1994) Asymptomatic visceral leishmaniasis in Israel. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 88(6), 651–652.
- Eroglu, F., Ozgoztasi, O. (2019) The increase of neglected cutaneous leishmaniasis in Gaziantep province of Turkey after mass human migration. *Acta tropica*.
- Espinosa, O.A., Serrano, M.G., Camargo, E.P., Teixeira, M.M.G., Shaw, J.J. (2018) An appraisal of the taxonomy and nomenclature of trypanosomatids presently classified as *Leishmania* and *Endotrypanum*. *Parasitology*, 145(4), 430–442.
- Faiman, R., Abbasi, I., Jaffe, C., Motro, Y., Nasereddin, A., Schnur, L.F., Torem, M., Pratlong, F., Dedet, J.-P., Warburg, A. (2013) A newly emerged cutaneous leishmaniasis focus in northern Israel and two new reservoir hosts of *Leishmania major*. *PLoS neglected tropical diseases*, 7(2), e2058.

- Fischer, D., Moeller, P., Thomas, S.M., Naucke, T.J., Beierkuhnlein, C. (2011) Combining climatic projections and dispersal ability: a method for estimating the responses of sandfly vector species to climate change. *PLoS neglected tropical diseases*, 5(11), e1407.
- Fotakis, E.A., Giantsis, I.A., Avgerinou, A., Kourtidis, S., Agathagelidou, E., Kapoula, C., Dadakou, G., Vontas, J., Chaskopoulou, A. (2019) Identification of Leishmania Species in Naturally Infected Sand Flies from Refugee Camps, Greece. *Emerging infectious diseases*, 25(2), 361.
- Fraga, J., Montalvo, A.M., De Doncker, S., Dujardin, J.C., Van der Auwera, G. (2010) Phylogeny of Leishmania species based on the heat-shock protein 70 gene. *Infection, Genetics and Evolution*.
- Galati, E.A.B. (2016) Phlebotominae (Diptera, Psychodidae) classificação, morfologia, terminologia e identificação de adultos. *Apostila. Bioecologia e Identificação de Phlebotominae*, 1, 131.
- Gandacu, D., Glazer, Y., Anis, E., Karakis, I., Warshavsky, B., Slater, P., Grotto, I. (2014) Resurgence of cutaneous leishmaniasis in Israel, 2001–2012. *Emerging infectious diseases*, 20(10), 1605.
- Ghorbani, M., Farhoudi, R. (2018) Leishmaniasis in humans: drug or vaccine therapy? *Drug design, development and therapy*, 12, 25.
- Haddad, N., Léger, N., Sadek, R. (2003) Les phlébotomes du Liban inventaire faunistique. *Parasite*, 10(2), 99–110.
- Haddad, N., Saliba, H., Altawil, A., Villinsky, J., Al-Nahhas, S. (2015) Cutaneous leishmaniasis in the central provinces of Hama and Edlib in Syria: Vector identification and parasite typing. *Parasites & vectors*, 8(1), 524.
- Haidar, N.A., Diab, A.B., El-Sheik, A.M. (2001) Visceral Leishmaniasis in children in the Yemen. *Saudi medical journal*, 22(6), 516–519.
- El Hajj, R., El Hajj, H., Khalifeh, I. (2018) Fatal Visceral Leishmaniasis Caused by Leishmania infantum, Lebanon. *Emerging infectious diseases*, 24(5), 906–907.
- Handler, M.Z., Patel, P.A., Kapila, R., Al-Qubati, Y., Schwartz, R.A. (2015) Cutaneous and mucocutaneous leishmaniasis: Differential diagnosis, diagnosis, histopathology, and management. *Journal of the American Academy of Dermatology*.
- Hayani, K., Dandashli, A., Weissshaar, E. (2015) Cutaneous Leishmaniasis in Syria: Clinical Features, Current Status and the Effects of War. *Acta Dermato-Venereologica*.
- Heisler, M., Baker, E., McKay, D. (2015) Attacks on health care in Syria—normalizing violations of medical neutrality? *New England journal of medicine*, 373(26), 2489–2491.
- Hijawi, K.J.F., Hijjawi, N.S., Ibbini, J.H. (2019) Detection, genotyping, and phylogenetic analysis of Leishmania isolates collected from infected Jordanian residents and Syrian refugees who suffered from cutaneous leishmaniasis. *Parasitology research*, 1–13.
- Hotez, P.J., Savioli, L., Fenwick, Alan, et al. (2012) Neglected tropical diseases of the Middle East and North Africa: review of their prevalence, distribution, and opportunities for control. *PLoS neglected tropical diseases*.
- Howarth, B. (2006) Diptera of the UAE-collated records from the literature with additions of new records, accompanied by some notes on Mydidae and Stratiomyidae new to the UAE. *Tribulus*, 16(2), 24–29.
- Ibrahim, A.A., Abdoon, A.M. (2005) Distribution and population dynamics of Phlebotomus sand flies (Diptera: Psychodidae) in an endemic area of cutaneous leishmaniasis in Asir Region, Southwestern Saudi Arabia. *J Entomol*, 2(Suppl 1), 102–108.
- Ibrahim, E.A., Al-Zahrani, M.A., Al-Tuwaigri, A.S., Al-Shammari, F.J., Evans, D.A. (1992) Leishmania infecting man and wild animals in Saudi Arabia. 9. The black rat (Rattus rattus) a probable reservoir of visceral leishmaniasis in Gizan province, south-west Saudi Arabia. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 86(5), 513–514.
- Ibrahim, E.A., Mustafa, M.B., Al Amri, S.A., AlSeghayer, S.M., Hussein, S.M., Gradoni, L. (1994) Meriones libycus (Rodentia: Gerbillidae), a possible reservoir host of zoonotic cutaneous leishmaniasis in Riyadh province, Saudi Arabia. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 88(1), 39.
- Iqbal, J., Hira, P.R., Saroj, G., Philip, R., Al-Ali, F., Madda, P.J., Sher, A. (2002) Imported visceral leishmaniasis: diagnostic dilemmas and comparative analysis of three assays. *Journal of clinical microbiology*, 40(2), 475–479.
- Isenring, E., Fehr, J., Gültekin, N., Schlagenhauf, P. (2018) Infectious disease profiles of Syrian and Eritrean migrants presenting in Europe: a systematic review. *Travel Medicine and Infectious Disease*, 25, 65–76.
- Jabbar, A., Junaid, N. (1986) Treatment of cutaneous leishmaniasis with infrared heat. *International Journal of Dermatology*, 25(7), 470–472.
- Jacobson, R.L. (2011) Leishmaniasis in an Era of Conflict in the Middle East. *Vector-Borne and Zoonotic Diseases*.
- Jacobson, R.L., Eisenberger, C.L., Svobodova, M., Baneth, G., Sztern, J., Carvalho, J., Nasereddin, A., Fari, M., El, Shalom, U., Volf, P., Votypka, J., Dedet, J.-P., Pratlong, F., Schonian, G., Schnur, L.F., Jaffe, C.L., Warburg, A. (2003) Outbreak of Cutaneous Leishmaniasis in Northern Israel. *The Journal of Infectious Diseases*, 188(7), 1065–1073.

- Jaffe, C.L., Baneth, G., Abdeen, Z.A., Schlein, Y., Warburg, A. (2004) Leishmaniasis in Israel and the Palestinian Authority. *Trends in Parasitology*.
- Janini, R., Saliba, E., Khoury, S., Oumeish, O., Adwan, S., Kamhawi, S. (1995) Incrimination of *Phlebotomus papatasi* as vector of *Leishmania major* in the southern Jordan Valley. *Medical and veterinary entomology*, 9(4), 420–422.
- Jariyapan, N., Daroontum, T., Jaiwong, K., Chanmol, W., Intakhan, N., Sor-suwan, S., Siriyasatien, P., Somboon, P., Bates, M.D., Bates, P.A. (2018) *Leishmania (Mundinia) orientalis* n. sp.(Trypanosomatidae), a parasite from Thailand responsible for localised cutaneous leishmaniasis. *Parasites & vectors*, 11(1), 351.
- Jumaian, N., Kamhawi, S.A., Halalsheh, M., Abdel-Hafez, S.K. (1998) Outbreak of cutaneous leishmaniasis in a nonimmune population of soldiers in Wadi Araba, Jordan. *The American journal of tropical medicine and hygiene*, 58(2), 160–162.
- Kamhawi, S. (2006) Phlebotomine sand flies and *Leishmania* parasites: friends or foes? *Trends in Parasitology*.
- Kamhawi, S., Abdel-Hafez, S.K., Arbagi, A. (1995) A new focus of cutaneous leishmaniasis caused by *Leishmania tropica* in northern Jordan. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 89(3), 355–357.
- Kamhawi, S., Abdel-Hafez, S.K., Molyneux, D.H. (1995) A comprehensive account of species composition, distribution and ecology of phlebotomine sandflies in Jordan. *Parasite*, 2(2), 163–172.
- Kanani, K.A., Amr, Z.S., Shadfan, B., Al-Abdallat, M. (2015) Recent Collection of Sandflies of the Genus *Phlebotomus* (Diptera: Psychodidae) from Jordan, with a Checklist of Previous Records. *Jordan Journal of Biological Sciences*, 147(3380), 1–5.
- Kasap, O.E., Votýpka, J., Alten, B. (2013) The distribution of the *Phlebotomus major* complex (Diptera: Psychodidae) in Turkey. *Acta tropica*, 127(3), 204–211.
- Khatri, M.L., Di Muccio, T., Fiorentino, E., Gramiccia, M. (2016) Ongoing outbreak of cutaneous leishmaniasis in northwestern Yemen: clinicoepidemiologic, geographic, and taxonomic study. *International journal of dermatology*, 55(11), 1210–1218.
- Khatri, M.L., Muccio, T. Di, Gramiccia, M. (2009) Cutaneous leishmaniasis in North-Western Yemen: A clinicoepidemiologic study and *Leishmania* species identification by polymerase chain reaction–restriction fragment length polymorphism analysis. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 61(4), e15–e21.
- Khoury, S., Saliba, E.K., Oumeish, O.Y., Tawfig, M.R. (1996) Epidemiology of cutaneous leishmaniasis in Jordan: 1983–1992. *International journal of dermatology*, 35(8), 566–569.
- Killick-Kendrick, R. (1999) The biology and control of Phlebotomine sand flies. *Clinics in Dermatology*.
- Killick-Kendrick, R., Leaney, A.J., Peters, W., Rioux, J.-A., Bray, R.S. (1985) Zoonotic cutaneous leishmaniasis in Saudi Arabia: the incrimination of *Phlebotomus papatasi* as the vector in the Al-Hassa oasis. *Transactions of The Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 79(2), 252–255.
- Killick-Kendrick, R. (1990) Phlebotomine vectors of the leishmaniasis: a review. *Medical and Veterinary Entomology*.
- Knio, K.N., Baydoun, E., Tawk, R., Nuwayri-Salti, N. (2000) Isoenzyme characterization of *Leishmania* isolates from Lebanon and Syria. *The American journal of tropical medicine and hygiene*, 63(1), 43–47.
- Korzeniewski, K., Olszanski, R. (2004) Leishmaniasis among soldiers of stabilization forces in Iraq. *Int Marit Health*, 4, 155–163.
- Kuhls, K., Alam, M.Z., Cupolillo, E., Ferreira, G.E.M., Mauricio, I.L., Oddone, R., Feliciangeli, M.D., Wirth, T., Miles, M.A., Schönian, G. (2011) Comparative microsatellite typing of new world *Leishmania infantum* reveals low heterogeneity among populations and its recent old world origin. *PLoS neglected tropical diseases*, 5(6), e1155.
- Lainson, R., Shaw, J.J. (1987) Evolution, classification and geographical distribution. in *The Leishmaniasis in Biology and Medicine. Volume I. Biology and Epidemiology*.
- Lane, R.P. (1993) Sandflies (Phlebotominae). in *Medical Insects and Arachnids*.
- Lane, R.P., Abdel-Hafez, S., Kamhawi, S. (1988) The distribution of phlebotomine sandflies in the principal ecological zones of Jordan. *Medical and veterinary entomology*, 2(3), 237–246.
- Lane, R.P., Al-Taqi, M. (1983) Sandflies (Diptera: Phlebotominae) and leishmaniasis in Kuwait. *Bulletin of entomological research*, 73(4), 633–644.
- Lane, R.P., Pile, M.M., Amerasinghe, F.P. (1990) Anthropophagy and aggregation behaviour of the sandfly *Phlebotomus argentipes* in Sri Lanka. *Medical and Veterinary Entomology*.
- Lane, R.P., White, G.B. (1981) Phlebotomine sandflies from the United Arab Emirates. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 75(4), 615.
- Lima, C., Colella, V., Latrofa, M.S., Cardoso, L., Otranto, D., Alho, A.M. (2019) Molecular detection of *Leishmania* spp. in dogs and a cat from Doha, Qatar. *Parasites & vectors*, 12(1), 125.
- Lindoso, J.A.L., Cunha, M.A., Queiroz, I.T., Moreira, C.H.V. (2016) Leishmaniasis–HIV coinfection: current challenges. *HIV/AIDS (Auckland, NZ)*, 8, 147.
- Magill, A.J., Grogl, M., Gasser Jr, R.A., Sun, W., Oster, C.N. (1993) Visceral infection caused by *Leishmania tropica* in veterans of Operation Desert Storm. *New England Journal of Medicine*, 328(19), 1383–1387.

- Mahdy, M.A.K., Al-Mekhlafi, A.M., Abdul-Ghani, R., Saif-Ali, R., Al-Mekhlafi, H.M., Al-Eryani, S.M., Lim, Y.A.L., Mahmud, R. (2016) First molecular characterization of *Leishmania* species causing visceral leishmaniasis among children in Yemen. *PLoS one*, 11(3), e0151265.
- Mahdy, M.A.K., Al-Mekhlafi, H.M., Al-Mekhlafi, A.M., Lim, Y.A.L., Shuaib, N.O.M. Bin, Azazy, A.A., Mahmud, R. (2010) Molecular characterization of *Leishmania* species isolated from cutaneous leishmaniasis in Yemen. *PLoS One*, 5(9), e12879.
- Majeed, B., Sobel, J., Nawar, A., Badri, S., Muslim, H. (2013) The persisting burden of visceral leishmaniasis in Iraq: Data of the National Surveillance System, 1990-2009. *Epidemiology and Infection*.
- Mansueto, P., Seidita, A., Vitale, G., Cascio, A. (2014) Leishmaniasis in travelers: a literature review. *Travel medicine and infectious disease*, 12(6), 563–581.
- Maroli, M., Feliciangeli, M.D., Bichaud, L., Charrel, R.N., Gradoni, L. (2013) Phlebotomine sandflies and the spreading of leishmaniasis and other diseases of public health concern. *Medical and Veterinary Entomology*.
- Maroli, M., Jalouk, L., Al Ahmed, M., Bianchi, R., Bongiorno, G., Khoury, C., Gradoni, L. (2009) Aspects of the bionomics of *Phlebotomus sergenti* sandflies from an endemic area of anthroponotic cutaneous leishmaniasis in Aleppo Governorate, Syria. *Medical and veterinary entomology*, 23(2), 148–154.
- Marsden, P. (1986) Mucosal leishmaniasis (“espundia” Escomel, 1911). *Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*.
- McGwire, B.S., Satoskar, A.R. (2013) Leishmaniasis: clinical syndromes and treatment. *QJM: An International Journal of Medicine*, 107(1), 7–14.
- Melaun, C., Krüger, A., Werblow, A., Klimpel, S. (2014) New record of the suspected leishmaniasis vector *Phlebotomus* (*Transphlebotomus*) *mascittii* Grassi, 1908 (Diptera: Psychodidae: Phlebotominae)—the northernmost phlebotomine sandfly occurrence in the Palearctic region. *Parasitology research*, 113(6), 2295–2301.
- Mondragon-Shem, K., Acosta-Serrano, A. (2016) Cutaneous leishmaniasis: the truth about the ‘flesh-eating disease’ in Syria. *Trends in parasitology*, 32(6), 432–435.
- *Morsy, T.A., Khalil, N.M., Salama, M.M., Hamdi, K.N., al Shamrany, Y.A., Abdalla, K.F. (1995) Mucosal leishmaniasis caused by *Leishmania tropica* in Saudi Arabia. *J Egypt Soc Parasitol*.
- Mosleh, I.M., Geith, E., Natsheh, L., Abdul-Dayem, M., Abotteen, N. (2008) Cutaneous leishmaniasis in the Jordanian side of the Jordan Valley: severe under-reporting and consequences on public health management. *Tropical Medicine & International Health*, 13(6), 855–860.
- Mosleh, I.M., Geith, E., Schönián, G., Kanani, K.A. (2009) Two recent but temporally distinct outbreaks of cutaneous leishmaniasis among foreign workers in the Dead-Sea area of Jordan. *Annals of Tropical Medicine & Parasitology*, 103(5), 393–400.
- Mosleh, I.M., Schönián, G., Kanani, K., Shadfán, B. (2018) *Leishmania major* cutaneous leishmaniasis outbreak in the Jordanian side of the Northern Jordan Valley. *Pathogens and Global Health*, 7724, 1–7.
- Naggan, L., Gunders, A.E., Dizian, R., Dannon, Y., Shibolet, S., Ronen, A., Schneeweiss, R., Michaeli, D. (1970) Ecology and attempted control of cutaneous leishmaniasis around Jericho, in the Jordan Valley. *The Journal of infectious diseases*, 427–432.
- Nasreddin, A., Ereqat, S., Azmi, K., Baneth, G., Jaffe, C.L., Abdeen, Z. (2006) Serological survey with PCR validation for canine visceral leishmaniasis in northern Palestine. *Journal of Parasitology*, 92(1), 178–183.
- Naucke, T.J., Schmitt, C. (2004) Is leishmaniasis becoming endemic in Germany? *International Journal of Medical Microbiology*, 293, 179.
- Nimri, L., Soubani, R., Gramiccia, M. (2002) *Leishmania* species and zymodemes isolated from endemic areas of cutaneous leishmaniasis in Jordan. *Kinetoplastid biology and disease*, 1(1), 7.
- Nuwayri-Salti, N., Baydoun, E., El-Tawk, R., Makki, R.F., Knio, K. (2000) The epidemiology of leishmaniasis in Lebanon. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 94(2), 164–166.
- Nuwayri-Salti, N., Nasr, R., Haddad, K., Chamat, S., Usta, J. (1997) Canine leishmaniasis in northern Lebanon. *Annals of Tropical Medicine & Parasitology*, 91(2), 221–222.
- Obwallner, A., Poepl, W., Naucke, T., Luksch, U., Moeseder, G., Aspöck, H., Walochnik, J. (2014) Stable populations of sandflies (Phlebotominae) in Eastern Austria: a comparison of the trapping seasons 2012 and 2013. *Trends in Entomology*, 10, 49–53.
- *Oumeish, O.Y., Saliba, E.K., Allawi, T.F. (1982) Cutaneous leishmaniasis: an endemic disease in Jordan. *Jordan Medical Journal*, 16(1), 55–61.
- Ozars, R., Leblebicioglu, H., Sunbul, M., Tabak, F., Balkan, I.I., Yemisen, M., Sencan, I., Ozturk, R. (2016) The Syrian conflict and infectious diseases. *Expert review of anti-infective therapy*, 14(6), 547–555.
- Postigo, J.A.R. (2010) Leishmaniasis in the world health organization eastern mediterranean region. *International journal of antimicrobial agents*, 36, S62–S65.
- Qader, A.M., Abood, M.K., Bakir, T.Y. (2009) Identification of *Leishmania* parasites in clinical samples obtained from Cutaneous Leishmaniasis patients using PCR technique in Iraq. *Iraqi Journal of Science*, 50(1), 32–36.
- Qurtas, D.S. (2018) Cutaneous Leishmaniasis in Erbil Governorate: Clinical manifestations and disease course. *Medical journal of the Islamic Republic of Iran*, 32, 71.

- Rasheed, Z., Ahmed, A.A., Salem, T., Al-Dhubaibi, M.S., Al Robaee, A.A., Alzolibani, A.A. (2019) Prevalence of Leishmania species among patients with cutaneous leishmaniasis in Qassim province of Saudi Arabia. *BMC public health*, 19(1), 384.
- Ready, P.D. (2008) Leishmaniasis emergence and climate change. *Rev Sci Tech*, 27(2), 399–412.
- Ready, P.D. (2013) Biology of Phlebotomine Sand Flies as Vectors of Disease Agents. *Annual Review of Entomology*, 58(1), 227–250.
- Rehman, K., Walochnik, J., Mischlinger, J., Alassil, B., Allan, R., Ramharter, M. (2018) Leishmaniasis in Northern Syria during Civil War. *Emerging infectious diseases*, 24(11), 1973.
- Reithinger, R., Dujardin, J.-C., Louzir, H., Pirmez, C., Alexander, B., Brooker, S. (2007) Cutaneous leishmaniasis. *Lancet Infectious Diseases*.
- Rioux, J.-A., Ashford, R.W., Khiami, A. (1992) Ecoepidemiology of leishmaniasis in Syria. 3. Leishmania major infection in Psammomys obesus provides clues to life history of the rodent and possible control measures. *Annales de parasitologie humaine et comparée*, 67(6), 163–165.
- Roberts, D. (1996) Circadian Flight Activity of Arabian Sandflies (Diptera: Psychodidae) Using a Vehicle-Mounted Net. *Bulletin of Entomological Research*.
- Rohousova, I., Volf, P. (2006) Sand Fly Saliva: Effects on Host Immune Response and Leishmania Transmission. *Folia parasitologica*.
- Salam, N., Al-Shaqha, W.M., Azzi, A. (2014) Leishmaniasis in the Middle East: Incidence and Epidemiology. *PLoS Neglected Tropical Diseases*.
- Saliba, E.K., Disi, A.M., Ayed, R.E., Saleh, N., Al-Younes, H., Oumeish, O., Al-Ouran, R. (1994) Rodents as reservoir hosts of cutaneous leishmaniasis in Jordan. *Annals of Tropical Medicine & Parasitology*, 88(6), 617–622.
- Saliba, E.K., Higashi, G.I., Yates, J.A., Oumeish, O.Y. (1988) Cutaneous leishmaniasis in Jordan: biochemical identification of human and Psammomys obesus isolates as Leishmania major. *Annals of Tropical Medicine & Parasitology*, 82(1), 21–25.
- Saliba, E.K., Oumeish, O.Y., Haddadin, J., Amr, Z., Ashford, R.W. (1985) Cutaneous Leishmaniasis in Mowaqqar Area, Amman Governorate, Jordan. *Annals of tropical medicine and parasitology*.
- Saliba, E.K., Saleh, N., Bisharat, Z., Oumeish, O., Houry, S., Gramiccia, M., Gradoni, L. (1993) Cutaneous leishmaniasis due to Leishmania tropica in Jordan. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 87(6), 633.
- *Sarnelli, T. (1933) Mucocutaneous Leishmaniasis in the Uplands of South-west Arabia. *Arch. ital. Sci. med. colon.*, 14(3).
- Saroufim, M., Charafeddine, K., Issa, G., Khalifeh, H., Habib, R.H., Berry, A., Ghosn, N., Rady, A., Khalifeh, I. (2014) Ongoing epidemic of cutaneous leishmaniasis among Syrian refugees, Lebanon. *Emerging infectious diseases*, 20(10), 1712–1715.
- El Sawaf, B.M., Kassem, H.A., Mogalli, N.M., El Hossary, S.S., Ramadan, N.F. (2016) Current knowledge of sand fly fauna (Diptera: Psychodidae) of northwestern Yemen and how it relates to leishmaniasis transmission. *Acta tropica*, 162, 11–19.
- Sawalha, S.S., Ramlawi, A., Sansur, R.M., Salem, I.M., Amr, Z.S. (2017) Diversity, ecology, and seasonality of sand flies (Diptera: Psychodidae) of the Jenin District (Palestinian Territories). *Journal of Vector Ecology*, 42(1), 120–129.
- Sawalha, S.S., Shtayeh, M.S., Khanfar, H.M., Warburg, A., Abdeen, Z.A. (2003) Phlebotomine sand flies (Diptera: Psychodidae) of the Palestinian West Bank: potential vectors of leishmaniasis. *Journal of medical entomology*, 40(3), 321–328.
- Schlein, Y., Jacobson, R.L., Messert, G. (1992) Leishmania infections damage the feeding mechanism of the sandfly vector and implement parasite transmission by bite (chitinase inhibition). *Microbiology*.
- Schlein, Y., Warburg, A., Schnur, L.F., Le Blancq, S.M., Gunders, A.E. (1984) Leishmaniasis in Israel: reservoir hosts, sandfly vectors and leishmanial strains in the Negev, Central Arava and along the Dead Sea. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 78(4), 480–484.
- Schlein, Y., Warburg, A., Schnur, L.F., Gunders, A.E. (1982) Leishmaniasis in the Jordan Valley II. Sandflies and transmission in the central endemic area. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 76(5), 582–586.
- Schnur, L.F., Naserehddin, A., Eisenberger, C.L., Jaffe, C.L., El Fari, M., Azmi, K., Anders, G., Killick-Kendrick, M., Killick-Kendrick, R., Dedet, J. (2004) Multifarious characterization of Leishmania tropica from a Judean desert focus, exposing intraspecific diversity and incriminating Phlebotomus sergenti as its vector. *The American journal of tropical medicine and hygiene*, 70(4), 364–372.
- Schönian, G., Mauricio, I., Cupolillo, E. (2010) Is it time to revise the nomenclature of Leishmania? *Trends in Parasitology*, 26(10), 466–469.
- Scrimgeour, E.M., Barker, D.C., Al-Waily, A., Idris, M., Lambson, B., Nirmala, V., Windsor, J.J. (1998) First identification of a species of Leishmania causing visceral leishmaniasis in the Sultanate of Oman, in a patient with AIDS. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 92(3), 356–357.

- Scrimgeour, E.M., Mehta, F.R., Suleiman, A.J. (1999) Infectious and tropical diseases in Oman: a review. *The American journal of tropical medicine and hygiene*, 61(6), 920–925.
- Scrimgeour, E.M., Windsor, J.J., Shetty, M.K., Banodkar, D.D., Lambson, B., Barker, D.C., Idris, M.A., McCann, S.H.E., Al-Suwaid, A.R. (1999) Leishmania tropica is a probable cause of cutaneous leishmaniasis in the Sultanate of Oman: Case report in a Pakistani resident. *Transactions of The Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 93(3), 233–234.
- Shani-Adir, A., Kamil, S., Rozenman, D., Schwartz, E., Ramon, M., Zalman, L., Nasereddin, A., Jaffe, C.L., Ephros, M. (2005) Leishmania tropica in northern Israel: A clinical overview of an emerging focus. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 53(5), 810–815.
- Sharara, S.L., Kanj, S.S. (2014) War and infectious diseases: challenges of the Syrian civil war. *PLoS Pathogens*, 10(11), e1004438.
- Sharma, U., Singh, S. (2008) Insect vectors of Leishmania: Distribution, physiology and their control. *Journal of Vector Borne Diseases*.
- Singer, S.R., Abramson, N., Shoob, H., Zaken, O., Zentner, G., Stein-Zamir, C. (2008) Ecoepidemiology of cutaneous leishmaniasis outbreak, Israel. *Emerging infectious diseases*, 14(9), 1424–1426.
- Sirdar, M. K., Al-Zahrani, M. H., Dahlan, A. A., Sahli, A. A., Mohamed, W. S., Hejri, Y. M., Dafalla, O. M., Alattass, M. S., Hayder, A., Noureldin, E. M. (2018). Epidemiology and incidence of leishmaniasis in Jazan region, Saudi Arabia (2007-2015): An overview. *Journal of Entomology and Zoology Studies*, 6(5): 859-864.
- Stuart, K., Brun, R., Croft, S., Fairlamb, A., Gürtler, R.E., McKerrow, J., Reed, S., Tarleton, R. (2008) Kinetoplastids: related protozoan pathogens, different diseases *The Journal of Clinical Investigation*, 118(4), 1301–1310.
- Svobodová, M., Votýpka, J., Nicolas, L., Volf, P. (2003) Leishmania tropica in the black rat (Rattus rattus): persistence and transmission from asymptomatic host to sand fly vector Phlebotomus sergenti. *Microbes and infection*, 5(5), 361–364.
- Svobodova, M., Votypka, J., Peckova, J., Dvorak, V., Nasereddin, A., Baneth, G., Sztern, J., Kravchenko, V., Orr, A., Meir, D. (2006) Distinct transmission cycles of Leishmania tropica in 2 adjacent foci, Northern Israel. *Emerging infectious diseases*, 12(12), 1860.
- Taleb, Z. Ben, Bahelah, R., Fouad, F.M., Coutts, A., Wilcox, M., Maziak, W. (2015) Syria: health in a country undergoing tragic transition. *International journal of public health*, 60(1), 63–72.
- Talmi-Frank, D., Jaffe, C.L., Nasereddin, A., Warburg, A., King, R., Svobodova, M., Peleg, O., Baneth, G. (2010) Leishmania tropica in rock hyraxes (Procyon capensis) in a focus of human cutaneous leishmaniasis. *The American journal of tropical medicine and hygiene*, 82(5), 814–818.
- Talmi-Frank, D., Kedem-Vaanunu, N., King, R., Bar-Gal, G.K., Edery, N., Jaffe, C.L., Baneth, G. (2010) Leishmania tropica infection in golden jackals and red foxes, Israel. *Emerging infectious diseases*, 16(12), 1973.
- Tayeh, A., Jalouk, L., Cairncross, S. (1997) Twenty years of cutaneous leishmaniasis in Aleppo, Syria. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 91(6), 657–659.
- Trájer, A.J., Bede-Fazekas, Á., Hufnagel, L., Horváth, L., Bobvos, J. (2013) The effect of climate change on the potential distribution of the European Phlebotomus species. *Applied Ecology and Environmental Research*, 11(2), 189–208.
- Valinsky, L., Ettinger, G., Bar-Gal, G.K., Orshan, L. (2014) Molecular identification of bloodmeals from sand flies and mosquitoes collected in Israel. *Journal of medical entomology*, 51(3), 678–685.
- Volf, P., Hajmova, M., Sadlova, J., Votypka, J. (2004) Blocked stomodeal valve of the insect vector: Similar mechanism of transmission in two trypanosomatid models. *International Journal for Parasitology*.
- Volf, P., Volfova, V. (2011) Establishment and maintenance of sand fly colonies. *Journal of Vector Ecology*.
- Wollina, U., Koch, A., Guarneri, C., Tchernev, G., Lotti, T. (2018) Cutaneous Leishmaniasis—A Case Series from Dresden. *Open access Macedonian journal of medical sciences*, 6(1), 89.
- Yanik, M., Gurel, M.S., Simsek, Z., Kati, M. (2004) The psychological impact of cutaneous leishmaniasis. *Clinical and Experimental Dermatology*.
- Zijlstra, E.E., Musa, A.M., Khalil, E.A.G., El Hassan, I.M., El-Hassan, A.M. (2003) Post-kala-azar dermal leishmaniasis. *Lancet Infectious Diseases*.

*sekundární citace

Internetové zdroje:

World Health Organization (2019) [online]. Leishmaniasis. Copyright © [cit. 24.04.2019]. Dostupné z: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/leishmaniasis>

World Health Organization (2003) [online]. Communicable Disease Toolkit - Iraq Crisis. Copyright © [cit. 28.04.2019]. Dostupné z: www.who.int/diseasecontrol_emergencies/toolkits/Iraq_profile_ok.pdf

The UN Refugee Agency (2019) [online]. Situation Syria Regional Refugee Response. | [cit. 28.04.2019]. Dostupné z: <https://data2.unhcr.org/en/situations/syria>