

## **First report of visceral leishmaniasis in Kashan, Iran**

**Sharif MR<sup>1</sup>, Rangraz M<sup>2\*</sup>, Sharif AR<sup>3</sup>**

1- Department of Pediatrics, Faculty of Medicine, Kashan University of Medical Sciences, Kashan, I. R. Iran.

2- Student Research Committee, Kashan University of Medical Sciences, Kashan, I. R. Iran.

3- Department of Infectious Diseases, Faculty of Medicine, Kashan University of Medical Sciences, Kashan, I. R. Iran.

Received October 31, 2013; Accepted September 9, 2013

### **Abstract:**

**Background:** Leishmaniasis is a group of diseases caused by the intracellular protozoa of the genus *Leishmania* which are transmitted by sand flies. Visceral leishmaniasis (Kala-azar) is usually caused by *Leishmania infantum* and *Leishmania tropica* in children less than 5 years of age living in large areas of the Mediterranean basin, including Iran. Such disease accompanied by significant morbidity and mortality; if not treated it would have a mortality of 85-90%.

**Case Report:** The patient is an 18-month-old boy from the Nashalj village in Kashan, Iran, who suffered from occasional fevers of unknown origin, associated with pallor and decreased appetite since 2 months before admission. One week before the admission, he had persistent fever which was associated with splenomegaly and finally during the disease follow-up and after the two hospitalizations, the diagnosis of visceral leishmaniasis was established and he was fully recovered.

**Conclusion:** Cutaneous leishmaniasis (salak) is considered to be an endemic disease in Kashan, but so far no cases of visceral leishmaniasis have been reported in this city. This case is the first case of the disease in the region and considering the serious complications and mortality of the visceral form of the disease, careful follow-up is needed to detect the contaminated people or resources and to properly treat them.

**Keywords:** Visceral leishmaniasis, Kala-azar, Sand fly

\* **Corresponding Author.**

**Email:** masoudrangraz58@yahoo.com

**Tel:** 0098 913 743 0651

**Fax:** 0098 361 555 8900

**Conflict of Interests:** *No*

*Feyz, Journal of Kashan University of Medical Sciences November, 2013; Vol. 17, No 5, Pages 512-516*

## گزارش اولین مورد لیثمانیاز احتشایی در شهرستان کاشان

محمد رضا شریف<sup>۱</sup>، مسعود رنگرز<sup>۲\*</sup>، علیرضا شریف<sup>۳</sup>

### خلاصه:

سابقه و هدف: لیثمانیاز گروهی از بیماری‌ها هستند که توسط تک یاخته‌های داخل سلولی لیثمانیا از طریق پشه‌های حاکی انتقال می‌یابند. لیثمانیاز احتشایی (کالازار) معمولاً توسط لیثمانیا اینفانتوم و لیثمانیا تروپیکا در کودکان کمتر از ۵ سال ساکن نواحی حوزه وسیع مدیترانه و از جمله ایران ایجاد می‌شود که همراه با مرگ و میر قابل توجهی است و در صورت عدم درمان ۸۵ تا ۹۰ درصد کشندگی دارد.

معرفی بیمار: بیمار پسر ۱۸ ماهه از اهالی روستای نخلج از توابع شهرستان کاشان می‌باشد که از حدود ۲ ماه قبل از پذیرش دچار تب-های گهگاهی و با منشا نامشخص همراه رنگ پریدگی و کاهش اشتها بوده است. از یک هفته قبل از پذیرش دچار تب مداوم شده که در معاینه همراه اسپلنومگالی بود و در نهایت پس از بررسی‌های متعدد در ۲ نوبت بستری بیمارستانی با تشخیص لیثمانیاز احتشایی تحت درمان قرار گرفت و بیمار بهبود یافت.

نتیجه‌گیری: بیماری لیثمانیاز جلدی [سالک] در شهرستان کاشان یک بیماری اندمیک محسوب می‌گردد، ولی تاکنون موردی از لیثمانیاز احتشایی در این شهرستان گزارش نشده بود. مورد گزارش شده اخیر اولین مورد بیماری در این منطقه است که با توجه به عوارض جدی در فرم احتشایی بیماری، نیاز به پیگیری دقیق و شناسایی منابع و اشخاص آلوده و درمان آنها می‌باشد.

واژگان کلیدی: لیثمانیاز احتشایی، کالازار، پشه‌های حاکی

دو ماه‌نامه علمی - پژوهشی فیض، دوره هفدهم، شماره ۵، آذر و دی ۱۳۹۲، صفحات ۵۱۶-۵۱۲

### مقدمه

پشه‌های حاکی عوامل مهم انتقال بیماری به انسان و حیوان می‌باشند [۱، ۶]. بعد از تلقیح ارگانیسم به پوست توسط پشه حاکی، فرد می‌تواند کاملاً بدون علامت بوده یا دچار یک ناخوشی کم علامت شود که یا خود به‌خود بهبود می‌یابد یا به کالازار فعال تبدیل می‌شود. کودکان دچار عفونت بدون علامت به‌صورت موقت سرم مثبت می‌شوند ولی نشانی از علایم بالینی بیماری نمی‌دهند. کودکان با علایم کم عموماً کسالت، اسهال گهگاه، بی‌حالی، تب منقطع و کبد بزرگ دارند. در اکثر این کودکان بیماری بدون درمان خوب می‌شود، ولی در حدود ۲۵ درصد آنها به شکل کالازار فعال بعد از ۲ تا ۸ ماه تبدیل می‌شود. در حین اولین هفته‌ها یا ماه‌های بیماری وجود تب به‌صورت گهگاه است ولی ضعف و بی‌حالی وجود دارد و به‌علت درگیری سیستم رتی‌کولواندوتلیالطحال به تدریج بزرگ می‌شود. یافته‌های کلاسیک بیماری شامل تب بالا، اسپلنومگالی واضح، هپاتومگالی و لاغری شدید به‌طور معمول ۶ ماه بعد از آغاز بیماری روی می‌دهد، ولی سیر سریع بالینی طی یک ماه در حداکثر ۲۰ درصد بیماران ذکر شده است [۱، ۳، ۷، ۸]. در مراحل پایانی کالازار هپاتواسپلنومگالی شدید و تحلیل بدنی وجود دارد. گاهی نیز زردی، ادم و آسیت بروز می‌کند و پان‌سیتوپنی شدید به‌علت درگیری مغز استخوان رخ می‌دهد و آنمی ممکن است آن‌قدر شدید باشد که منجر به نارسایی قلبی شود [۳، ۸]. ترومبوسیتوپنی نیز می‌تواند منجر به تظاهرات نادری مثل هماتوم شود [۹]. مرحله آخر بیماری با عفونت‌های ثانویه باکتریال

لیثمانیازیز گروهی پراکنده از بیماری‌ها هستند که به واسطه تک یاخته‌های داخل سلولی لیثمانیا توسط پشه‌های حاکی انتقال می‌یابند. این بیماری جزو بیماری‌های مهم مشترک بین انسان و حیوان می‌باشد و از جمله مشکلات بهداشتی مناطق وسیعی از جهان در آسیا، آفریقا، اروپا و آمریکا می‌باشد [۱]؛ به‌طوری‌که عامل بیماری در حد اقل ۲ میلیون نفر در سال، در ۹۸ کشور جهان است و حدود ۳۵۰ میلیون نفر در این کشورها در معرض خطر بیماری قرار دارند [۲، ۳]. لیثمانیازیز انواع جلدی موضعی، جلدی منشر، مخاطی و احتشایی دارد. فرم احتشایی این بیماری از مواردی است که پیشگیری، تشخیص و درمان آن بسیار مشکل است [۲]. لیثمانیاز احتشایی معمولاً توسط لیثمانیا اینفانتوم و تروپیکا در کودکان کمتر از ۵ سال ساکن آمریکا و نواحی مدیترانه ایجاد می‌شود ولی کودکان بزرگ‌تر و بزرگ‌سالان جوان در آفریقا و آسیا به لیثمانیا دونووانی دچار می‌شوند [۱، ۴، ۵].

<sup>۱</sup> دانشیار، گروه کودکان، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی کاشان

<sup>۲</sup> دستیار بیماری‌های اطفال، کمیته‌ی تحقیقات دانشجویی، دانشگاه علوم پزشکی کاشان

<sup>۳</sup> دانشیار، گروه عفونی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی کاشان

### \* نشانی نویسنده مسئول:

کاشان، بلوار قطب روانی، دانشگاه علوم پزشکی کاشان کمیته‌ی تحقیقات دانشجویی

تلفن: ۰۹۱۳۷۴۳۰۶۵۱ | دوره‌نویس: ۰۳۶۱۵۵۵۸۹۰۰

پست الکترونیک: masoudrangraz58@yahoo.com

تاریخ دریافت: ۹۲/۵/۹ | تاریخ پذیرش نهایی: ۹۲/۶/۱۸

تشدید می‌شود که معمولاً علت مرگ هستند [۸،۳،۱]؛ به طوری که در صورت عدم درمان ۸۵ تا ۹۰ درصد کشندگی دارد [۲،۱]. تشخیص بیماری با توجه به علائم بالینی غیراختصاصی و تشخیص افتراقی‌های متعدد مشکل است. تشخیص افتراقی‌های بیماری شامل مالاریا، تب تیفوئید، سل ارزنی، شیتومیمازیز، بروسلوزیس، آبه آمیبی کبد، مونونوکلئوز عفونی، لنفوما و لوسمی می‌باشد؛ بنابراین احتمال عدم تشخیص بیماری در مناطق غیر اندمیک بالا است [۱]. تست‌های سرولوژی با ایمونواسی آنزیمی، بررسی فلورسانس غیرمستقیم یا آگلوتیناسیون مستقیم جهت تشخیص کالآزار بسیار مفید می‌باشند، زیرا معمولاً میزان بالای آنتی‌بادی ضد لیشمانیا وجود دارد. در برخی موارد عامل بیماری از اندام‌های درگیر جدا می‌شود، ولی گاهی علی‌رغم وجود بیماری حتی نمونه مغز استخوان منفی است [۱۱،۱۰،۱]. ترکیبات پنتاوالان آنتیموان اساس شیمی درمانی لیشمانیاز در طی ۴۰ سال گذشته بوده است و در حال حاضر سدیم استیبوگلوکونات در حد ۲۰ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن در هر روز به صورت وریدی یا عضلانی برای ۲۸ روز در درمان کالآزار به کار می‌رود. پاسخ اولیه بالینی به درمان معمولاً در هفته‌های اول درمان روی می‌دهد و بهبود کامل معمولاً هفته‌ها یا ماه‌ها بعد از پایان درمان رخ می‌دهد [۱]. فرمولاسیون‌های آموتریسین نیز در درمان لیشمانیاز احشایی موثر بوده و در برخی نقاط جایگزین ترکیبات آنتیموان شده‌اند [۱۴-۱۲]. سایر ترکیبات به کار رفته شامل آمینوگلیکوزید پارومومایسن - به خصوص در افراد دارای نقص ایمنی - و اینترفرون گامای انسانی می‌باشند [۱۵]. داروی Miltefosine اخیراً به عنوان اولین درمان خوراکی برای لیشمانیوز احشایی به کار رفته است [۱۶]. از موارد مهم در کنترل بیماری انجام اقدامات پیشگیری‌کننده است که شامل کنترل مخازن حیوانی بیماری، کنترل جمعیت پشه‌های ناقل بیماری و در نهایت کنترل مخازن انسانی بیماری می‌باشد [۸،۱].

### معرفی بیمار

بیمار کودک پسر ۱۸ ماهه‌ای است که از خرداد ماه ۱۳۹۱ (حدود ۲ ماه قبل از پذیرش) دچار تب‌های متناوب و گهگاهی همراه با رنگ پریدگی، ضعف، بی‌حالی و کاهش اشتها شده بود. بیمار از یک‌هفته قبل از بستری دچار تب مداوم شده بود که در مراجعه سرپایی به پزشک جهت وی CBC diff درخواست شده و به علت پانسیتوپنی [WBC: 3200 Neu: 33% Hb: 8.5] جهت بستری ارجاع شده بود. در زمان مراجعه درجه حرارت زیربغلی ۳۸ درجه سانتی‌گراد داشت. ظاهر بیمار رنگ پریده بود. در معاینه، گلو و گوش‌ها طبیعی بود و لنفادنوپاتی

نداشت. معاینه قلب و سمع ریه‌ها طبیعی بود. شکم در لمس نرم بود و کبد لمس نشد، ولی طحال تا ۴ سانتی‌متر زیر لبه دنده لمس می‌شد. در سونوگرافی انجام شده کبد اکو و پارانشیم نرمال داشت ولی اسپن طحال ۱۴۳ میلی‌متر (اسپلنومگالی) گزارش شد. در آزمایش ESR: ۷۴ و CRP: ۲+ داشت و تست‌های عملکردی کبد نرمال گزارش شد. با توجه به تب و حال عمومی نامناسب آنتی-بیوتیک وسیع الطیف شروع شد. بررسی از نظر علل عفونی مثل مونونوکلئوز عفونی، سایتومگالوویروس، هپاتیت‌های ویرال، تیفو-بید، بروسلوز و لیشمانیوز منفی گزارش شد. اکوی قلب از نظر احتمال اندوکاردیت انجام شد که نرمال بود. در بررسی لام خون محیطی آنتی هیپوکروم، میکروسیت غیر پرولیفراتیو همراه انیزو-سیتوز و کاهش تعداد گلبول‌های سفید و پلاکت‌ها گزارش شد. بالاخره به علت پانسیتوپنی تحت نمونه برداری از مغز استخوان قرار گرفت که بلاست دیده نشد و نکته‌ای به نفع بدخیمی نداشت و نمونه‌ی مغز استخوان طبیعی گزارش شد. در نهایت با کاهش تب و بهبود حال عمومی بدون دست‌یابی به علت مشخص با توصیه به پیگیری سرپایی ترخیص شد. مجدداً یک‌ماه بعد بیمار با تب، ضعف، بی‌حالی و بی‌اشتهایی بستری گردید. در این بستری نیز بیمار رنگ پریده و ناخوش بود. معاینات گلو و گوش‌ها طبیعی بود و لنفادنوپاتی نداشت. معاینه قلب و ریه‌ها طبیعی بود. طحال تا ۳ سانتی‌متر زیر لبه دنده ملموس بود، ولی کبد زیر لبه دنده لمس نشد. بیمار ایکتریک نبود. در آزمایش‌های انجام شده هنوز پان-سیتوپنی وجود داشت [WBC: 3100 Neu: 37% Hb: 8.9] و [PLT: 83000] و ESR: 60, CRP: 2+ گزارش شد. تست‌های کبد نرمال بود و بیلی‌روبین نیز در حد طبیعی گزارش شد. در سونوگرافی مجدد، کبد اکو و پارانشیم نرمال داشت، ولی اسپن طحال در حد ۱۲۶ میلی‌متر (اسپلنومگالی) گزارش شد. تست‌های مجدد از نظر مونونوکلئوز، تیفوئید، پاراتیفوئید، ایدز و بروسلوز منفی گزارش شد، ولی این‌بار در دو مرتبه تست‌های سرولوژیک (IFAT > 1/640) از نظر لیشمانیوز مثبت گزارش شد و بیمار با تشخیص لیشمانیاز احشایی تحت درمان با گلوکانتیم به مدت ۲۸ روز قرار گرفت که پاسخ بالینی بیمار به درمان بسیار مناسب بود و پس از طی دوره درمان و با حال عمومی مناسب مرخص گردید. در ضمن، در پیگیری‌های دوره‌ای شواهدی از بیماری در کودک وجود نداشت و بهبودی کامل حاصل شده بود. با در نظر گرفتن این نکته که بیمار مذکور اولین مورد گزارش شده در منطقه بود، کمیته‌ای در مرکز بهداشت شهرستان کشان تشکیل گردید که در نهایت پیگیری‌ها در روستای نسلج و مناطق اطراف منجر به پیدا شدن سگ ولگرد و بیماری شد که نمونه خون حیوان مذکور از

موارد مثبت بودند [۲۱]. در مطالعه Jetley و همکاران در هندوستان در یک مورد کالا آزار نمونه مربوط به طحال مثبت گزارش شد، ولی نمونه مغز استخوان منفی بود [۱۱]. در مطالعه براتی و همکاران نیز نمونه مغز استخوان در ۵۸/۸ درصد مثبت گزارش شده است [۲۰]. در مطالعه درست کار مقدم در مازندران ۶۹ درصد موارد کالا آزار نمونه مغز استخوان مثبت داشتند [۲۲]. به نظر می‌رسد در صورتی که در تست‌های سرولوژی سویه استفاده شده آنتی ژنی از مناطق اندمیک تهیه شده باشد، احتمالاً عدم تطابق بین سایت‌های آنتی‌ژن با این نمونه‌ها باعث واکنش‌های سرولوژیک ضعیف و کاهش تراز آنتی‌بادی اختصاصی می‌شود [۲۳]. در مورد بیمار ذکر شده عامل انتقال سگ بود. در تمام مطالعات ذکر شده در بالا نیز عامل انتقال عمدتاً سگ یا سگ‌سانان بوده‌اند [۱۹-۲۱].

#### نتیجه‌گیری

در مجموع بیماری کالا آزار از نظر سازمان جهانی بهداشت یکی از بیماری‌های فراموش شده محسوب می‌شود. این بیماری در کودکان و افراد نقص ایمنی مرگ‌بار می‌باشد. از سوی دیگر عدم اطلاع پزشکان از وجود بیماری در منطقه و همچنین ناشایع بودن بیماری منجر به عدم تشخیص به موقع و صحیح بیماری و در برخی مواقع تشخیص نادرست خواهد شد، زیرا در بسیاری موارد با سایر بیماری‌ها مثل لوکمی، لنفوم، آنمی، هموگلوبینوپاتی‌ها، اختلالات میلوپرولیفراتیو و سایر بیماری‌های عفونی اشتباه شده و درمان نامناسب انجام می‌شود. بنابراین، ضروری است اطلاع رسانی مناسب به مراکز درمانی و پزشکان صورت گیرد که در موارد بیماران با علائم مشابه به فکر این بیماری نیز باشند. با توجه به این نکته که قبلاً لیشمائیز احشایی در شهرستان کاشان وجود نداشته است، ضروری است علاوه بر غربالگری کودکان و نوجوانان مناطق اطراف ناحیه درگیر از نظر بیماری، تشدید برنامه اتلاف سگ‌های ولگرد با همکاری سازمان حفاظت محیط زیست و اداره بهداشت محیط شهرستان کاشان انجام گردد و نمونه‌های آلوده شده انسانی هرچه سریع‌تر تحت درمان و پیگیری مناسب قرار گیرند.

#### تشکر و قدردانی

بدین وسیله از کلیه همکارانی که در گزارش و ارائه اطلاعات لازم نهایت همکاری را داشتند، تشکر و قدردانی می‌نمایم.

نظر لیشمائیز مثبت گزارش شد که نشان‌دهنده وجود مخزن اصلی بیماری بود.

#### بحث

اولین مورد لیشمائیز احشایی در ایران در سال ۱۳۲۸ توسط پویا در مازندران گزارش شده است [۱۷]. لیشمائیز احشایی در ایران عموماً در مناطق اردبیل، فارس، آذربایجان شرقی و بوشهر به‌عنوان یک بیماری اندمیک مطرح می‌باشد و پشه ناقل آن عمدتاً فلبتوموس ماژور می‌باشد. مخازن بیماری نیز عمدتاً سگ و سگ‌سانان -گرس، روباه و شغال- هستند [۱۸]. در حالی که بیمار لیشمائیز جلدی یا سالک در شهرستان کاشان به‌عنوان یک بیماری اندمیک شناخته شده است، ولی تاکنون در سطح این شهرستان موردی از بیماری لیشمائیز احشایی گزارش نشده بود. سن بیمار ما ۱۸ ماه بود. در مطالعه مولایی و همکاران نیز ۷۶ درصد بیماران در محدوده سنی ۴-۱ سال بوده‌اند [۱۹]. به علاوه، در مطالعه براتی و همکاران نیز ۵۳ درصد موارد بیماری در محدوده ۴-۱ سال بوده است [۲۰]. و در مطالعه چوبینه و همکاران ۸۲/۵ درصد بیماران ۵ سال و کمتر سن داشته‌اند [۲۱]. به‌طور کلی فرم مدیترانه‌ای کالا آزار بیماری دوره کودکی است [۱]. در بیمار مذکور عمده علائم، تب متناوب، اسپلنومگالی، پانسیتوپنی و ضعف بود، ولی کبد بزرگ نبود. در مطالعه مولایی و همکاران تب، کم خونی و بزرگی کبد و طحال از علائم مهم بوده‌اند [۱۹]. در مطالعه براتی و همکاران نیز اگرچه تب طولانی، بزرگی کبد و طحال از علائم اصلی بوده‌اند، ولی ۳۵ درصد موارد بزرگی کبد نداشتند [۲۰]. در مطالعه چوبینه و همکاران نیز تب و بزرگی کبد و طحال از علائم مهم بوده‌اند، ولی حدود ۳۰ درصد موارد بزرگی کبد نداشتند [۲۱]. در بیمار مورد مطالعه افزایش ESR وجود داشت که در مطالعه چوبینه و همکاران نیز ۱۰۰ درصد موارد همراه افزایش ESR بودند و میانگین ESR ۹۰/۹ گزارش شده است [۲۱]. در مطالعه براتی و همکاران نیز میانگین ESR ۵۸ ذکر شده است [۲۰]. در بیمار ما مدت زمان بین شروع علائم و زمان مراجعه حدود ۲ ماه بود. در مطالعه چوبینه و همکاران میانگین زمان بین شروع علائم تا مراجعه حدود ۳/۷ ماه بوده است [۲۱]. به‌طور کلی در ۲۵ درصد موارد بعد از حدود ۲ تا ۸ ماه از انتقال، کالا آزار فعال بروز می‌کند [۱]. در بیمار مورد مطالعه در مراجعه اول تست سرولوژی و بررسی مغز استخوان منفی بود، ولی در بار دوم تست سرولوژی مثبت گزارش شده است. در مطالعه چوبینه و همکاران نیز تست سرولوژی در ۸۶/۵ درصد و نمونه مغز استخوان در ۷۷/۳ درصد

## References:

- [1] Melby P. Leishmaniasis [Leishmania]. In: Nelson Textbook of Pediatrics. 19<sup>th</sup> ed. Philadelphia, Elsevier Saunders; 2011. p. 1186-90.
- [2] Stockdale L, Newton R. A Review of Preventative Methods against Human Leishmaniasis Infection. *PLoS Negl Trop Dis* 2013; 7(6): e2278.
- [3] McGwire BS, Satoskar AR. Leishmaniasis: clinical syndromes and treatment. *QJM* 2013. [Epub ahead of print]
- [4] Mohebbali M, Javadian E, Yaghoobi-Ershadi MR, Akhavan AA, Hajjaran H, Abaei MR. Characterization of leishmania infection in rodents from endemic areas of the Islamic Republic of Iran. *East Mediterr Health J* 2004; 10(4-5): 591-9.
- [5] Gomes YM, Paiva Cavalcanti M, Lira RA, Abath FG, Alves LC. Diagnosis of canine visceral leishmaniasis: Biotechnological advances. *Vet J* 2008; 175(1): 45-52.
- [6] Zahraei-Ramazani AR, Kumar D, Yaghoobi-Ershadi MR, Naghian A, Jafari R, Shirzadi MR, et al. Sand Flies of the Subgenus *Adlerius* (Diptera: Psychodidae) in an Endemic Focus of Visceral Leishmaniasis and Introduction of *Phlebotomus [Adlerius] comatus* as a New Record for Iran. *J Arthropod Borne Dis* 2013 10; 7(1): 1-7.
- [7] Murray HW, Berman JD, Davies CR. Advances in leishmaniasis. *Lancet* 2005; 366(9496): 1561-77.
- [8] Chappuis F, Sundar S, Hailu A. Visceral leishmaniasis: what are the needs for diagnosis, treatment and control?. *Nat Rev Microbiol* 2007; 5(11): 873-82.
- [9] Keramati MR, Khooei A, Aelami MH. Visceral leishmaniasis with massive hematemeses and peripheral blood involvement. *Clin Lab* 2013; 59(3-4): 425-7.
- [10] da Silva DA, Madeira Mde F, Abrantes TR, Filho CJ, Figueiredo FB. Assessment of serological tests for the diagnosis of canine visceral leishmaniasis. *Vet J* 2013; 195(2): 252-3.
- [11] Jetley S, Rana S, Khan S, Zeeba J, Hassan M, Kapoor P. Bone marrow negative visceral leishmaniasis in an adolescent male. *Iran J Parasitol* 2013; 8(1): 182-5.
- [12] Bern C, Adler-Moore J, Berenguer J, Boelaert M, den Boer M, Davidson RN, et al. Liposomal amphotericin B for the treatment of visceral leishmaniasis. *Clin Infect Dis* 2006; 43(7): 917-24.
- [13] Sundar S, Cakravarty J, Agarwal D. Single-dose liposomal amphotericin B for visceral leishmaniasis in India. *N Engl J Med* 2010; 362(6): 504-12.
- [14] Mohamed-Ahmed AH, Seifert K, Yardley V, Burrell-Saward H, Brocchini S, Croft SL. Anti-leishmanial activity, uptake and biodistribution of an amphotericin B - poly[ $\alpha$ -glutamic acid] complex. *Antimicrob Agents Chemother* 2013; 57(10): 4608-14.
- [15] Wiwanitkit V. Interest in paromomycin for the treatment of visceral leishmaniasis (kala-azar). *Ther Clin Risk Manag* 2012; 8: 323-8.
- [16] Munoz C, Zoubi KA, Jacobi J, Abed M, Lang F. Effect of miltefosine on erythrocytes. *Toxicol In Vitro* 2013; 27(6): 1913-9.
- [17] Pouya Y. Studies on visceral leishmaniasis in the Caspian area. *J Med Fac Tehran* 1950; 7: 355.
- [18] Mohebbali M, Hamzavi Y, Edrissian GH, forouzani A. Seroepidemiological study of visceral leishmaniasis among humans and animal reservoirs in Bushehr province, Islamic republic of Iran. *East Mediterr Health J* 2001; 7(6): 912-7.
- [19] Molaie S, Mohebbali M, Gangi A, Pourfarzi F, Emdadi D, Modarres-sadrani N. Seroepidemiological Study of Visceral Leishmaniasis (Kala-azar) in Ardabil, Province Iran, 1986 – 2009. *Armaghane-danesh* 2009; 15(3): 262-72. [in Persian]
- [20] Barati M, Daie Parizi MH, Sharifi I. Epidemiological and Clinical Aspects of Kala-azar in Hospitalized Children of Kerman Province, during 1991-2006. *J Kerman Univ Med Sci* 2008; 15(2): 148-55. [in Persian]
- [21] Choobineh H, Mamishi S, Bahonar A, Safdari R, Rezaian M, Vaez Zadeh F. Clinical and epidemiological aspects of Kala-azar in hospitalized cases in Children's Medical Center. *Iran J Pediatr* 2005; 15(4): 327-32. [in Persian]
- [22] Dorostkar-Moghadam D, Hejazi H, Ghasemi M. Evaluation and comparison of indirect immunofluorescent antibody test (IFAT) and Direct agglutination test (DAT) using standardized antigen in diagnosis of visceral leishmaniasis. *J Mazandaran Univ Med Sci* 2005; 15(49): 1-8. [in Persian]
- [23] Kafetzis DA, Velissariou IM, Stabouli S. Treatment of Pediatric Visceral leishmaniasis Amphotericin B or parenteral Antimoan compounds? *Int J Anti Microb Agents* 2005; 25(1): 26-30.