

مقایسه میزان اثربخشی تزریق داخل ضایعه محلول ۲٪ سولفات روی با مگلو مین آنتی مونات (گلو کانتیم) در درمان لیشمانیوز جلدی حاد: یک کارآزمایی بالینی تصادفی و دوسویه کور

دکتر علیرضا فیروز^۱، دکتر علیرضا خاتمی^۲، دکتر علی خامسی پور^۳، دکتر منصور نصیری کاشانی^۱، دکتر محمدعلی نیلفروش زاده^{۱،۴}، دکتر فریدون بهنیا^۵، دکتر حمیدرضا پازوکی طرودی^۶، دکتر یحیی دولتی^۷
۱- استادیار گروه پوست، ۲- متخصص پوست، ۳- استادیار ایمونولوژی، مرکز آموزش و پژوهش بیماری‌های پوست و جدام، دانشگاه علوم پزشکی تهران؛ ۴- استادیار گروه پوست، مرکز تحقیقات پوست و سالک دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، ۵- پزشک عمومی، مرکز آموزش و پژوهش بیماری‌های پوست و جدام دانشگاه علوم پزشکی تهران، ۶- استادیار، گروه فیزیولوژی، دانشگاه علوم پزشکی ایران؛ ۷- استاد گروه پوست، مرکز آموزش و پژوهش بیماری‌های پوست و جدام دانشگاه علوم پزشکی تهران

نظر قرار گرفت.

یافته‌ها: بر اساس تخصیص تصادفی، ۳۶ بیمار با ۵۳ ضایعه در هر یک از گروه‌های مورد مطالعه قرار گرفتند و ۱۳ بیمار با ۱۹ ضایعه در گروه تحت درمان با محلول ۲٪ سولفات روی و ۲۲ بیمار دارای ۳۱ ضایعه در گروه تحت درمان با گلو کانتیم مطالعه را بر اساس پروتکل به پایان رساندند. شایعترین علت خروج بیماران از مطالعه عدم دستیابی به پاسخ درمانی مناسب در ۱۲ نفر (۳۳٪) از بیماران تحت درمان با سولفات روی و ۲ نفر (۵/۵٪) از بیماران تحت درمان با گلو کانتیم بود ($P < 0/05$). یک هفته پس از پایان درمان، اپیتلیالیزاسیون کامل در ۲ (۱۰/۵٪) ضایعات بیماران تحت درمان با محلول سولفات روی و ۱۹ (۶۱/۳٪) ضایعات بیماران تحت درمان با گلو کانتیم مشاهده شد ($P < 0/05$).

نتیجه‌گیری: تزریق داخل ضایعه محلول ۲٪ سولفات روی در مقایسه با گلو کانتیم، تأثیر کمتری در درمان سالک داشته است.

واژه‌های کلیدی: کارآزمایی بالینی، لیشمانیا ماژور، لیشمانیوز جلدی

فصلنامه بیماری‌های پوست، تابستان ۲۸، ۲۸۱-۲۸۳، ۲۰۹-۲۱۸

مقدمه: تاکنون روش‌های مختلفی برای درمان لیشمانیوز جلدی (سالک) حاد مورد استفاده قرار گرفته و مطالعات برون تنی و درون تنی، اثربخشی سولفات روی را در درمان سالک نشان داده است.

هدف: مقایسه میزان اثربخشی تزریق داخل ضایعه محلول ۲٪ سولفات روی با مگلو مین آنتی مونات (گلو کانتیم) در درمان لیشمانیوز جلدی حاد

روش اجرا: در این کارآزمایی بالینی تصادفی و دوسویه کور در استان اصفهان که مربوط به نواحی اندمیک شناخته شده سالک با علت *L. major* است، ۷۲ بیمار مبتلا به سالک که از شروع بیماری آن‌ها کمتر از ۸ هفته می‌گذشت با لحاظ کردن سایر معیارهای ورود و خروج از مطالعه و اخذ رضایت نامه به طور آگاهانه داخل طرح شدند. داوطلبان، با تزریق داخل ضایعه یکی از دو داروی محلول ۲٪ سولفات روی یا گلو کانتیم که در ویال‌های متحدالشکلی آماده شده بودند، تحت درمان قرار گرفتند. تزریق‌ها به صورت هفتگی و تا حداکثر ۶ تزریق انجام شد. کامل شدن اپیتلیالیزاسیون مجدد ضایعات به عنوان معیار اصلی تأثیر درمان مد

مؤلف مسئول: دکتر علیرضا فیروز - تهران، خیابان آیت... طالقانی
غریب، شماره ۷۹، مرکز آموزش و پژوهش بیماری‌های پوست و جدام

لیشمانیوز جلدی (سالک) توسط گونه‌های مختلف انگل داخل سلول لیشمانیا ایجاد می‌شود و با نیش پشه خاکی آلوده، انتقال می‌یابد. این بیماری مسئله‌ای مهم در میان ۸۸ کشور جهان به ویژه کشورهای در حال توسعه است. هر ساله ۱/۵ میلیون مورد جدید به این بیماری مبتلا می‌شوند و ۳۵۰ میلیون نفر در خطر ابتلا قرار می‌گیرند (۱). سالک در ایران آندمیک بوده و توسط گونه‌های *L. tropica* (سالک anthroponotic در نواحی شهری) یا *L. major* (سالک zoonotic در نواحی روستایی) ایجاد می‌شود (۲).

از حدود ۵۰ سال پیش آنتی‌مونیل‌های ۵ ظرفیتی سیستمیک (meglumine antimonate [Glucantime])، به عنوان درمان استاندارد سالک شناخته شده‌اند. این داروهای گران قیمت فقط به صورت تزریقی عرضه می‌شوند که هم دردناک و هم سمی (به ویژه برای قلب و کبد) هستند. عوامل فیزیکی، ایمونولوژیک و موضعی دیگری نیز در درمان سالک مورد استفاده قرار گرفته که نتایج متغیری به همراه داشته است (۳)، علت این امر متفاوت بودن گونه‌های لیشمانیا، عدم طراحی صحیح مطالعه و بی‌توجهی به بهبود خودبه‌خودی ضایعات در صورت فقدان درمان بوده است. در این میان، مطالعاتی که طراحی آن‌ها صحیح بوده و به صورت تصادفی، دو سویه کور و با گروه شاهدی که دریافت کننده دارو نبوده به اجرا درآمده است می‌تواند اثربخشی یک درمان را نشان دهد.

روی، از عناصر ضروری تغذیه بوده و مقادیر اندک آن در بسیاری از غذاها وجود دارد. این عنصر که در تمام بافت‌های بدن وجود دارد در فعالیت بسیاری از سیستم‌های آنزیمی دخیل است. کمبود موقتی روی می‌تواند بر روی عملکرد سیستم ایمنی تأثیر گذاشته و آن را از پاسخ ایمنی

سلولی Th1 به طرف پاسخ ایمنی هومورال که Th2 در آن دخیل است سوق دهد (۴). مطالعات برون تنی و درون تنی محدودی اثربخشی سولفات روی را چه بصورت خوراکی و چه به صورت تزریق داخل ضایعه بر روی لیشمانیوز نشان داده است. در سال ۱۹۹۷ مطالعه‌ای برای مقایسه میزان اثربخشی تزریق داخل ضایعه محلول ۲٪ سولفات روی، محلول ۷٪ کلرید سدیم و sodium stibogluconate با یکدیگر در درمان سالک توسط Sharquie و همکاران وی انجام شد که نتیجه آن بیانگر تأثیر تزریق سولفات روی در داخل ضایعه در درمان سالک در ۹۴/۸٪ موارد با یک تزریق بوده است (۵). در مطالعه دیگری، Najim و همکاران وی تأثیر سولفات روی خوراکی را در درمان لیشمانیوز نشان دادند (۶) و در یک مطالعه دیگر که توسط Sharquie و همکاران او صورت گرفت، میزان اثربخشی سولفات روی خوراکی به میزان ۱۰ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن در هر روز در ۹۶/۹٪ بیماران مبتلا به سالک گزارش شده است (۷). مطالعه حاضر برای تعیین میزان اثربخشی محلول ۲٪ سولفات روی بصورت تزریق داخل ضایعه در درمان سالک حاد انجام شد.

روش اجرا

این مطالعه به منظور بررسی میزان تأثیر تزریق محلول ۲٪ سولفات روی در داخل ضایعه به عنوان یک داروی ارزان، در دسترس و کم‌عارضه در درمان سالک حاد به صورت کارآزمایی بالینی تصادفی دو سویه کور و با مدنظر قرار دادن اصول Good Clinical Practice (GCP) طراحی و در ۳ مرکز درمانی استان اصفهان - ناحیه آندمیک شناخته شده برای سالک با عامل *L. major* - به اجرا درآمد.

برای محاسبه حجم نمونه، با مراجعه به نرم افزار آماری

EPI.Info6، با در نظر گرفتن مقدار خطای نوع اول (α) معادل ۰/۰۵، قدرت (power) برابر ۸۰٪، بهبودی ضایعات با گلوکانتیم معادل ۵۰٪ و با تزریق محلول سولفات روی ۲٪ در داخل ضایعه برابر ۹۰٪، حجم نمونه هر گروه ۲۴ نفر تعیین شد. برای جبران موارد خروج از مطالعه ۲۰٪ به حجم نمونه اضافه شد و با توجه به ناممکن بودن پیگیری مناسب، نهایتاً ۳۶ نفر در هر گروه وارد مطالعه شدند. برای مقایسه یافته‌های کمی، از آزمون χ^2 استفاده شد و یافته‌های کیفی، از آزمون χ^2 استفاده شد و $P < 0/05$ ارزشمند تلقی گردید.

معیارهای ورود به مطالعه عبارت بودند از: ۱) تأیید ابتلا به لیشمانیوز جلدی بر اساس اسمیر مستقیم یا کشت در محیط NNN از نمونه برداشته شده از حاشیه زخم، ۲) سن ۶۰-۱۲ سال، ۳) تمایل به شرکت در مطالعه، ۴) امضای رضایت نامه به صورت آگاهانه توسط بیمار (یا والدین بیمار از زیر ۱۸ سال).

معیارهای خروج از مطالعه عبارت بودند از: ۱) زنان باردار یا شیرده، ۲) ضایعات روی گوش، بینی، مفاصل، ۳) تعداد ضایعات بیشتر از ۵ مورد، ۴) قطر ضایعات بیشتر از ۵ سانتی متر، ۵) دوره بیماری طولانی‌تر از ۸ هفته، ۶) استفاده از هر نوع درمان برای لیشمانیوز جلدی در یک ماه اخیر، ۷) شرکت در هر نوع طرح تحقیقاتی در دو ماه اخیر.

به منظور تهیه محلول سولفات روی ۲٪، ۲ گرم سولفات روی ($ZnSO_4 \cdot 7H_2O$) تولید شده توسط شرکت آمریکایی سیگما - آلدریج (Sigma-Aldrich, Inc, St. Louise, MO, U.S.A) که از نمایندگی این شرکت در کشور آلمان تهیه شده بود، در آب فاقد یون ۲ بار تقطیر شده مخلوط شد. آمپول‌های ۵ میلی لیتری مگلو مین آنتی مونات (گلوکانتیم) نیز در ویال‌های ۵ میلی لیتری مشابه ریخته شد. برای استریل کردن محلول از دو روش عبور محلول از صافی‌های مخصوص با قطر منفذ ۰/۴۵ میکرومتر

و قرار دادن ویال‌ها در اتوکلاو با ۱۲۱ درجه سانتی‌گراد به مدت ۲۰ دقیقه استفاده شد. استریلیتی داروها با تهیه کشت‌های هوازی و بی‌هوازی مورد تایید قرار گرفت. ویال‌ها بطور تصادفی توسط یک پزشک مستقل از مطالعه به نحوی که تمامی افراد گروه تحقیق و نیز بیماران از محتوای ویال‌ها بی‌اطلاع باشند (دو سویه کور) کدگذاری شدند. برای هر بیمار دو ویال ۵ میلی لیتری از محلول ۲٪ سولفات روی یا گلوکانتیم تخصیص یافت.

۷۲ بیمار دارای شرایط فوق، بر اساس فهرست تصادفی تهیه شده توسط نرم افزار رایانه‌ای در دو گروه تحت درمان با تزریق محلول ۲٪ سولفات روی یا گلوکانتیم در داخل ضایعه قرار گرفتند. در هر پی‌گیری سن بیمار، تعداد ضایعات، محل ضایعات، مدت زمان ابتلا، اندازه اریتم، اندوراسیون، اولسراسیون و اسکار (بزرگترین قطر ضربدر قطر عمود بر آن به میلی‌متر) ثبت شد. درمان ضایعات با تزریق یکی از داروها در داخل ضایعه با سرنگ انسولین صورت گرفت. پس از تمیز کردن ضایعه با استفاده از الکل اتیلیک ۷۰ درجه، نوک سوزن از نقطه‌ای خارج از محیط ضایعه با زاویه ۴۵-۳۰ درجه وارد حاشیه ضایعه شده و تزریق تا سفید شدن محل تزریق در درم و سپس در دور تا دور ضایعه تا سفید شدن کل ضایعه ادامه داشت. حجم لازم برای تزریق در کل برای هر ضایعه در هر نوبت تزریق ثبت شد. میزان درد هنگام تزریق بر اساس گفته بیمار به صورت

عددی بین ۰ تا ۱۰ بر اساس Verbal Assessment Scale (VAS) به ثبت رسید. بیماران هر هفته پی‌گیری شدند و در صورت عدم بهبودی، تزریق تا بهبودی کامل، یا حداکثر ۶ نوبت تکرار شد. در صورت گسترش ضایعات یا بروز ضایعات جدید یا تمایل شخصی داوطلب، بیمار از مطالعه خارج و بر اساس تشخیص پزشک تحت درمان مناسب دیگری قرار گرفته است. بیماران خارج شده از مطالعه در آنالیز نهایی محاسبه شده‌اند (intension to)

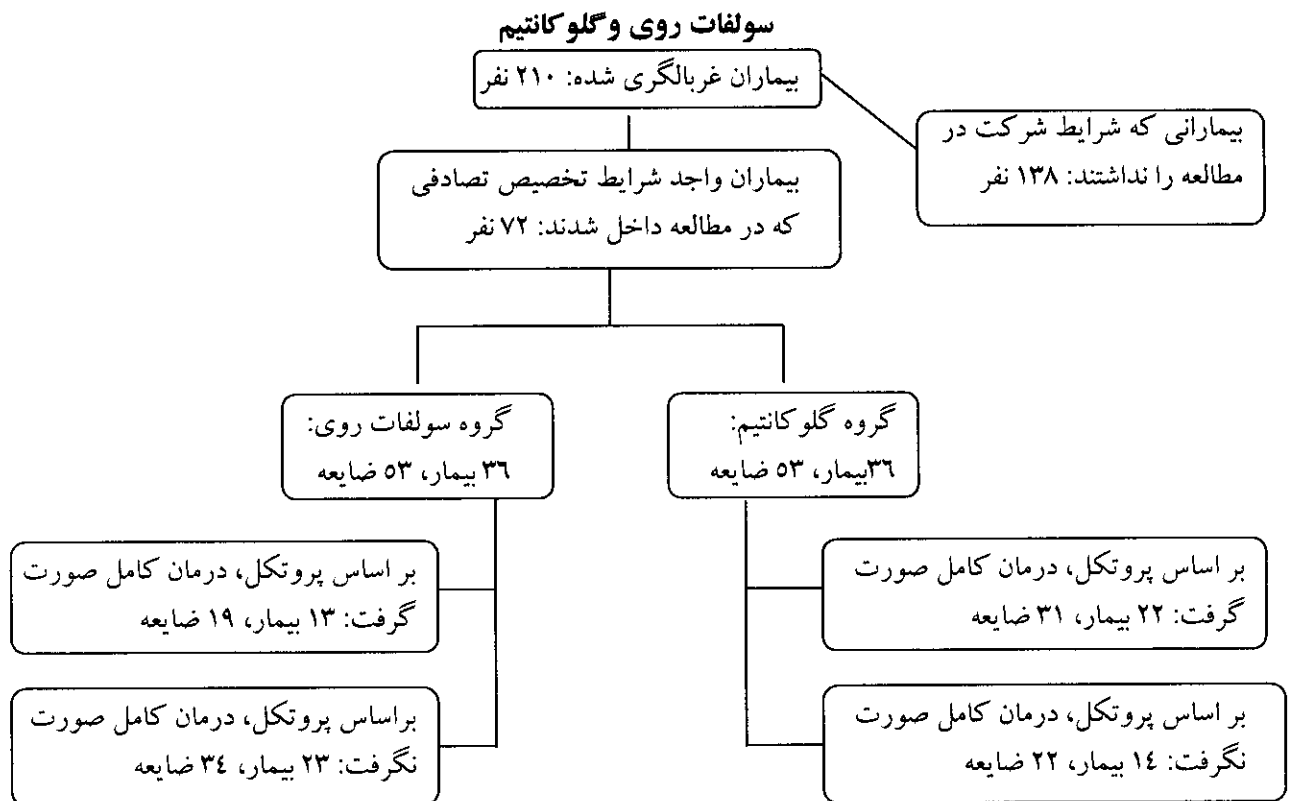
ارزیابی بهبودی بالینی بر اساس کامل شدن ایتیلیزاسیون مجدد ضایعات به عنوان معیار اصلی تأثیر درمان، در آخرین جلسه تزریق و دوره پی گیری (۱ و ۴ هفته، و ۶ ماه بعد از آخرین تزریق) بر روی هر یک از ضایعات درمان شده، انجام گرفت.

یافته‌ها

در حد فاصل آبان تا بهمن ۱۳۸۱ از مجموع ۲۱۰ بیمار

غربالگری شده مبتلا به سالک، ۷۲ بیمار دارای معیارهای ورود و فاقد معیارهای خروج از مطالعه به صورت تصادفی (random) در دو گروه تحت درمان با تزریق داخل ضایعه محلول ۲٪ سولفات روی یا گلوکانتیم قرار گرفتند. توزیع بیماران در دو گروه و خلاصه روند مطالعه در نمودار شماره ۱ نمایش داده شده است.

نمودار شماره ۱ - توزیع بیماران و خلاصه روند مطالعه در دو گروه تحت درمان با تزریق داخل ضایعه محلول ۲٪



قطر عمود بر آن در خصوص اولسراسیون بیماران دو گروه یکسان بوده است ($P>0/05$ ، جداول شماره ۱ و ۲). در انتهای مطالعه، ۶ مرد در گروه تحت درمان با محلول ۲٪ سولفات روی در مقابل ۵ مرد در گروه تحت درمان با

در ارزیابی ابتدایی، متغیرهای دموگرافیک (سن و جنس) و خصوصیات ضایعات شامل محل، تعداد، مدت، میانگین مجموع بزرگترین قطر و قطر عمود بر آن در خصوص اندوراسیون و میانگین مجموع بزرگترین قطر و

گلوکانتیم و ۷ زن در گروه تحت درمان با محلول ۰.۲٪ سولفات روی در مقابل ۱۷ زن در گروه تحت درمان با گلوکانتیم، بر اساس پروتکل، مطالعه را به پایان رساندند و اختلاف آماری معنی‌دار در توزیع جنسی در بیماران دو گروه مشهود نبود، ($P > 0.05$). متوسط سن، تعداد، مدت، میانگین مجموع بزرگترین قطر و قطر عمود بر آن قطر در خصوص اندوراسیون و میانگین مجموع بزرگترین قطر و قطر عمود بر آن قطر در خصوص اولسراسیون ضایعات بیماران، همچنین حجم متوسط تزریق در هر ضایعه و متوسط شدت درد احساس شده در هنگام تزریق در بیمارانی که در دو گروه مطالعه را به پایان بردند، در جدول شماره ۳ نمایش داده شده است. در هیچ یک از موارد اختلاف آماری معنی‌داری بین دو گروه مشاهده نشد ($P > 0.05$).

در مجموع، شایع‌ترین علت خروج بیماران از مطالعه عدم دستیابی به پاسخ درمانی مناسب در ۱۴ مورد (۱۹/۴٪) بود. در گروه سولفات روی، ۱۲ بیمار (۳۳/۳٪) و در گروه گلوکانتیم، ۲ بیمار (۵/۵٪) به این دلیل از مطالعه خارج شدند ($P < 0.05$). شایع‌ترین علت خروج بیماران از مطالعه در گروه تحت درمان با سولفات روی، عدم دستیابی به پاسخ درمانی مناسب در ۱۲ مورد (۵۲/۲٪) از این گروه بود. سایر علل خروج از مطالعه در این گروه شامل عدم پی‌گیری در ۵ مورد (۲۱/۷٪)، موارد غیرپزشکی در ۲ مورد (۸/۷٪)، نقض پروتکل در ۲ مورد (۸/۷٪)، تمایل بیمار به خروج از مطالعه در ۱ مورد (۴/۳٪) و عوارض جانبی در ۱ مورد (۴/۳٪) بود.

شایع‌ترین علت خروج بیماران از گروه تحت درمان با گلوکانتیم عدم پی‌گیری [۱۰ مورد (۷۱/۵٪)] بود. سایر علل خروج از مطالعه در این گروه شامل عدم دستیابی به پاسخ درمانی مناسب [۲ مورد (۱۴/۳٪)]، موارد غیرپزشکی

[۱ مورد (۷/۱٪)] و تمایل بیمار به خروج از مطالعه (۱ مورد (۷/۱٪)) بود.

مقایسه موارد بهبودی کامل (complete re-epithelialization) در پی‌گیریهای هفته‌های ۵، ۶، ۷ و ۱۱ بعد از آغاز درمان، بر وجود موارد بیشتر بهبودی کامل در تمامی پی‌گیری‌های مزبور، هم در تحلیل بر اساس پروتکل و هم در تحلیل intension to treat، به گونه‌ای معنی‌دار بر تأثیر بیشتر گلوکانتیم دلالت داشت ($P < 0.05$ ، نمودار شماره ۲).

در مجموع، شایع‌ترین عارضه مشاهده شده، درد پس از تزریق در ۱۸ مورد (۲۵٪) بود که در گروه تحت درمان با سولفات روی در ۱۳ مورد (۳۲/۶٪) و در گروه تحت درمان با گلوکانتیم در ۵ مورد (۱۳/۹٪) مشاهده شد ($P > 0.05$). سوزش متعاقب تزریق تنها در ۳ مورد (۸/۴٪) از گروه تحت درمان با سولفات روی مشاهده شد. خارش و التهاب پس از تزریق در گروه تحت درمان با سولفات روی به ترتیب در ۳ مورد (۸/۴٪) و ۷ مورد (۱۹/۴٪) و در گروه تحت درمان با گلوکانتیم به ترتیب در ۹ مورد (۲۵/۰٪) و ۸ مورد (۲۲/۲٪) بود. فراوانی نکروز در محل قرار گرفتن سوزن تزریق، ۱۰ مورد (۲۷/۸٪) در گروه تحت درمان با سولفات روی و ۲ مورد (۵/۶٪) در گروه گلوکانتیم بوده است که اختلاف آماری معنی‌داری را بین دو گروه نشان می‌داد ($P < 0.05$). اختلاف آماری معنی‌داری میان سایر عوارض جانبی مشاهده شده در دو گروه وجود نداشت ($P > 0.05$).

در پی‌گیری که ۶ ماه پس از آغاز درمان به عمل آمد مجموعاً ۳۶ نفر (۱۸ نفر از بیماران هر گروه) مورد معاینه قرار گرفتند که در همه‌ی موارد، ضایعات بهبود کامل یافته بودند و موردی از عود بیماری مشاهده نشد.

جدول شماره ۱- مشخصات دموگرافیک و محل ضایعات در بیماران تخصیص یافته در دو گروه در ابتدای مطالعه

متغیر / گروه	سن متوسط (سال) \pm انحراف معیار	جنسیت				محل قرار گرفتن ضایعات	
		مذکر (درصد)	مؤنث (درصد)	سروگردن (درصد)	تنه (درصد)	اندام فوقانی (درصد)	اندام تحتانی (درصد)
سولفات روی	$18/1 \pm 6/1$	۱۹ (۵۲/۸)	۱۷ (۴۷/۲)	۷ (۱۳/۲)	۳ (۵/۷)	۲۸ (۵۲/۸)	۱۵ (۲۸/۳)
گلوکانتیم	$22/3 \pm 11/2$	۱۴ (۳۸/۹)	۲۲ (۶۱/۱)	۱ (۱/۹)	۱ (۱/۹)	۳۲ (۶۰/۴)	۱۹ (۳۵/۸)
مجموع	$20/2 \pm 9/6$	۳۳ (۴۵/۸)	۳۹ (۵۴/۲)	۸ (۷/۶)	۴ (۳/۸)	۶۰ (۵۶/۶)	۳۴ (۳۲/۰)

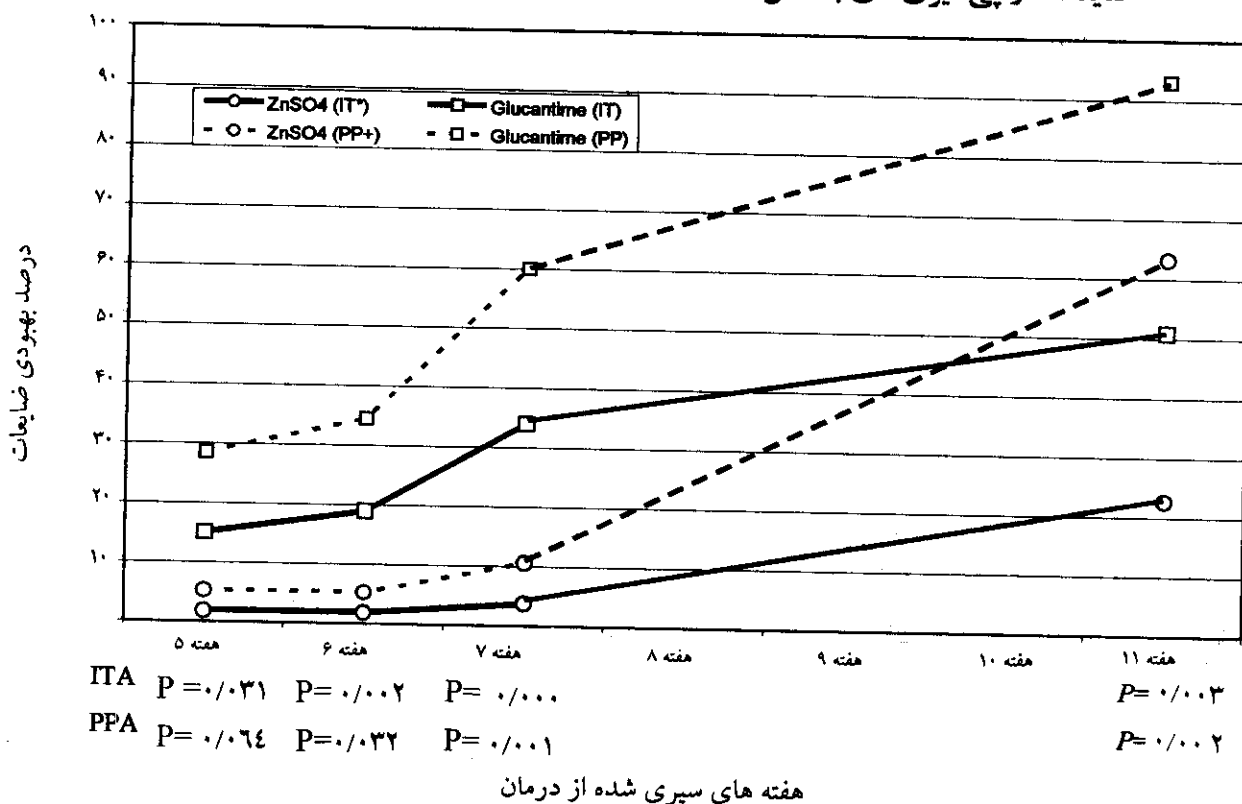
جدول شماره ۲- مشخصات ضایعات بیماران تخصیص یافته در دو گروه در ابتدای مطالعه

متغیر / مشخصات ضایعات	گروه	سولفات روی	گلوکانتیم
متوسط تعداد ضایعات هر بیمار \pm انحراف معیار	$1/4 \pm 0/8$	$1/4 \pm 0/8$	$1/5 \pm 0/8$
زمان متوسط ضایعات (هفته) \pm انحراف معیار	$5/8 \pm 2/0$	$5/8 \pm 2/0$	$5/5 \pm 2/3$
متوسط قطر اندوراسیون (میلی متر) \pm انحراف معیار	$19/0 \pm 10/1$	$19/0 \pm 10/1$	$20/0 \pm 10/6$
متوسط قطر اولسراسیون (میلی متر) \pm انحراف معیار	$7/6 \pm 5/5$	$7/6 \pm 5/5$	$7/9 \pm 7/5$

جدول شماره ۳- مشخصات دموگرافیک، مشخصات ضایعات، همچنین متوسط حجم تزریق در هر ضایعه و متوسط شدت درد احساس شده در هنگام تزریق در بیمارانی که در دو گروه مطالعه را به پایان بردند

متغیر (مقیاس)	گروه درمانی	سولفات روی (متوسط \pm انحراف معیار)	گلوکانتیم (متوسط \pm انحراف معیار)
سن متوسط (سال)	$18/8 \pm 7/7$	$18/8 \pm 7/7$	$22/3 \pm 12/6$
متوسط تعداد ضایعات هر بیمار	$1/4 \pm 0/7$	$1/4 \pm 0/7$	$1/4 \pm 0/7$
متوسط زمان ضایعات (هفته)	$5/9 \pm 1/9$	$5/9 \pm 1/9$	$6/0 \pm 2/3$
متوسط قطر اندوراسیون (میلی متر)	$10/0 \pm 11/4$	$10/0 \pm 11/4$	$2/4 \pm 8/7$
متوسط قطر اولسراسیون (میلی متر)	$2/7 \pm 4/6$	$2/7 \pm 4/6$	$0/6 \pm 3/6$
متوسط شدت درد در هنگام تزریق (VAS)	$3/9 \pm 1/9$	$3/9 \pm 1/9$	$3/7 \pm 1/4$
متوسط حجم تزریق (میلی متر)	$0/4 \pm 0/3$	$0/4 \pm 0/3$	$0/6 \pm 0/3$

نمودار شماره ۲- مقایسه تأثیر تزریق داخل ضایعه محلول ۲٪ سولفات روی و گلوکانتیم بر روی اپیتلیزاسیون کامل ضایعات در پی گیری‌های به عمل آمده در هفته‌های ۵، ۶، ۷، ۸، ۹، ۱۰، ۱۱ بعد از آغاز درمان



* ITA: Intention to treat analysis
 + PPA: Per protocol analysis
 P: P-value

بحث

نتایج مطالعه حاضر که در نواحی آندمیک شناخته شده سالک با عامل *L. major* بر روی ۷۲ بیمار مبتلا به سالک حاد انجام شد، بر تأثیر بیشتر تزریق گلوکانتیم در داخل ضایعه در مقایسه با محلول ۲٪ سولفات روی دلالت داشت. ملاک ارزیابی بهبودی ضایعات، اپیتلیزاسیون کامل بود که در پی گیری‌های انجام شده در هفته‌های ۵، ۶، ۷، ۸، ۹ پس از آغاز درمان، در نزد بیمارانی که تحت درمان با تزریق گلوکانتیم در داخل ضایعه قرار داشتند بیشتر از بیمارانی تحت درمان با محلول سولفات روی بود ($P < 0.05$)، نمودار شماره ۱).

در گذشته نقش عنصر روی در تغییر پاسخ ایمنی نشان داده شده است. کمبود این عنصر می‌تواند پاسخ ایمنی Th1 را به سوی پاسخ ایمنی Th2 تغییر دهد. با توجه به آن که پاسخ ایمنی Th1 منجر به تولید سایتوکاین‌هایی نظیر

اینترلوکین - ۲ (interleukin-2 [IL-2]) و اینترفرون گاما (γ -interferon) می‌شود که در کنترل عفونت‌های ناشی از ویروس‌ها و سایر پاتوژن‌های داخل سلولی نسبت به پاسخ Th2 تأثیر بیشتری دارند، امکان سودمند بودن درمان سالک با استفاده از مشتقات روی مطرح می‌شود (۴). همچنین نقش روی در تعیین خصوصیات ساختمانی مولکول لیسمانولیزین (*Leishmanolysin*) که در اتصال و داخل شدن انگل لیسمانیا به داخل سلول‌های سفید دخالت دارد، حایز اهمیت است (۸). در یکی از مطالعات پایین تر بودن سطح سرمی روی، سلیوم و آهن در کنار پایین تر بودن سطح فعالیت آنزیم‌های مرتبط با آن‌ها از جمله گلوتاتیون پراکسیداز (*gluthatione peroxidase [GSH-Px]*) و کاتالاز (*Catalase [CAT]*) در نزد مبتلایان به سالک، در مقایسه با گروه شاهد نشان داده شده است (۹). یکی دیگر از مطالعات علاوه بر تایید پایین بودن سطح سرمی روی و

آهن در مبتلایان به سالک بر افزایش سطح سرمی این عناصر متعاقب درمان با ترکیبات آنتی موان ۵ ظرفیتی دلالت داشته است (۱۰). دو مطالعه انجام گرفته، یکی بر روی سگ‌های مبتلا به لیشمانیوز احشایی و دیگری بر روی انسان‌های مبتلا به سالک، سطح پایین روی و آهن، نیز تفاوت غلظت برخی سایتوکاین‌ها را در ارتباط با این عناصر نشان داده‌اند (۱۱، ۱۲).

دکتر Najim و همکاران وی تأثیر سولفات روی خوراکی را در مطالعه‌ای برون تنی و نیز در حیوانات مبتلا به لیشمانیوز نشان داده‌اند (۶). دکتر Sharquie و همکاران او با انجام کارآزمایی بالینی بر روی ۱۳۰ بیمار مبتلا به سالک تأثیر درمان با دوزهای متفاوت سولفات روی خوراکی را مورد ارزیابی قرار دادند. در این مطالعه ۸۳/۹٪ بیماران که روزانه ۲/۵ میلی‌گرم برای هر کیلوگرم وزن بدن سولفات روی خوراکی به طور متوسط برای $31/8 \pm 1/8$ روز دریافت کرده بودند بهبودی کامل ضایعات را نشان دادند. در دو گروه دیگر از بیماران که ۵ میلی‌گرم در روز برای هر کیلوگرم وزن بدن طور متوسط برای $29/9 \pm 1/7$ روز و ۱۰ میلی‌گرم در روز برای هر کیلوگرم وزن بدن به طور متوسط برای $28/3 \pm 1/4$ روز از این دارو را دریافت کرده بودند میزان بهبودی به ترتیب برابر $93/1\%$ و $96/9\%$ بود (۷). در کارآزمایی بالینی دیگر، تأثیر تزریق محلول ۲٪ سولفات روی در درمان مبتلایان به سالک حاد بررسی شده است. در این مطالعه علاوه بر گروه دریافت کننده محلول سولفات روی، دو گروه دیگر از مبتلایان یکی تحت درمان با sodium stibogluconate و دیگری تحت درمان با محلول ۷٪ کلرید سدیم قرار گرفتند و گروهی از بیماران نیز بدون رعایت تخصیص تصادفی هیچ درمانی دریافت نداشتند. بر اساس نتایج این مطالعه، ۳۳ مورد ضایعه از ۳۸ مورد ضایعه مبتلایان به سالک حاد تحت درمان با سولفات روی (۸۴/۸٪ کل ضایعات این گروه) متعاقب فقط یک بار تزریق در داخل ضایعه، بهبود کامل داشته‌اند. همچنین عنوان شده است که

نهایتاً ۹۴/۷٪ کل ضایعات با دوز تزریق داخل ضایعه به فاصله ۱۵-۱۰ روز بهبود یافته‌اند (۵).

یافته‌های مطالعه حاضر با نتایج مطالعات پیشین مطابقت ندارد. در مطالعه حاضر حتی تداوم تزریق هفتگی محلول ۲٪ سولفات روی تا ۶ هفته در مقایسه با تزریق گلوکانتیم در داخل ضایعه تأثیر کمتری داشته است (نمودار شماره ۱). در یکی از مطالعات انجام شده در ایران، میزان بهبودی بیماران دریافت کننده ۶ تا ۸ تزریق گلوکانتیم در داخل ضایعه برابر ۷۲٪ گزارش شده است (۱۳). در دو مطالعه در عربستان سعودی تأثیر درمان داخل ضایعه با sodium stibogluconate به صورت هفتگی و به مدت ۳ هفته برابر ۹۱٪ و به صورت یک روز در میان بین ۷۲٪ تا ۹۷٪ گزارش شده است (۱۴، ۱۵). در بازوی دریافت کننده sodium stibogluconate در مطالعه‌ای که به منظور ارزیابی تأثیر تزریق داخل ضایعه محلول ۲٪ سولفات روی انجام شده به بهبودی کامل ۸۸/۱٪ از ۳۵ ضایعه بیماران تحت درمان با sodium stibogluconate متعاقب حداکثر دو تزریق اشاره شده است (۵). نتایج حاصل از تزریق گلوکانتیم در داخل ضایعه در مطالعه حاضر کم و بیش با سایر مطالعات صورت گرفته مطابقت دارد (۱۵-۱۳). در مطالعه‌ای در ایران، ۳۱ بیمار مبتلا به سالک حاد (مدت ضایعات کمتر از ۳ ماه) تحت درمان روزانه با سولفات روی خوراکی به میزان ۱۰ میلی‌گرم در روز برای هر کیلوگرم وزن بدن به مدت ۴۵ روز قرار گرفتند و تنها در ۲ بیمار (۹٪ موارد) بهبودی کامل مشاهده شد (۱۶). نتایج این مطالعه با نتایج مطالعه دیگر Sharquie و همکاران وی مغایر است (۷).

از جمله علل احتمالی تفاوت‌های مشاهده شده می‌توان به تفاوت احتمالی در گونه انگل مولد بیماری در نواحی مختلف (ایران و عراق) اشاره کرد. در هیچ یک از مطالعات انجام شده در کشور عراق، گونه انگل مولد بیماری به صراحت مشخص نشده است. همچنین ممکن است تفاوت در حساسیت پذیری (susceptibility) انگل

قدردانی

این مطالعه بر اساس طرح تحقیقاتی موضوع قرارداد شماره ۱۳۰/۶۹۱۱ مورخ ۱۳۸۰/۱۱/۹ مصوب معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی تهران و مرکز آموزش و پژوهش بیماری‌های پوست و جدام به انجام رسیده است. ضمن تشکر از مساعدت‌های به عمل آمده از جانب آن معاونت محترم، حقوق طرفین بر اساس مفاد قرارداد محفوظ است.

همچنین از زحمات کارکنان محترم مراکز بهداشت دستگرد اصفهان، نوش آباد و آب شیرین کاشان قدردانی به عمل می‌آید.

نسبت به درمان با سولفات روی در دو کشور باعث پدید آمدن این اختلافات شده باشد.

در نهایت می‌توان چنین عنوان کرد که تزریق گلوکانتیم در داخل ضایعه در مقایسه با محلول ۲٪ سولفات روی در بهبودی ضایعات سالک حاد مؤثرتر بوده ($P < 0.05$) و به رغم تلاش‌های انجام پذیرفته هنوز هم ترکیبات ۵ ظرفیتی آنتی‌مون، داروهای خط اول درمان سالک را تشکیل می‌دهند. طراحی و اجرای کارآزمایی‌های بالینی تصادفی، دارای گروه شاهد و دو سویه کور به منظور ارزیابی صحیح روش‌های درمانی جدید سالک حائز اهمیت است.

منابع

- 1-Desjeux P. Cutaneous leishmaniasis: Public health aspects and control. *Clin Dermatol* 1996; 14:417-23.
- 2-Dowlati Y. Cutaneous leishmaniasis: Clinical aspect. *Clin Dermatol* 1996; 14: 425-31.
- 3-Dowlati Y. Treatment of cutaneous Leishmaniasis (Old World). *Clin Dermatol* 1996; 14: 513-18.
- 4-Sprietsma JE. Zinc-controlled Th1/Th2 switch significantly determines development of diseases. *Med Hypotheses* 1997; 49: 1-14.
- 5-Sharquie KL, Najim RA, Farouj IB. Comparative controlled trial of intralesionally administered zinc sulfate hypertonic sodium chloride and pentavalent antimony compound against acute cutaneous leishmaniasis. *Clin Exp Dermatol* 1997; 22: 169-73.
- 6-Najim RA. Zinc sulfate in the treatment of cutaneous leishmaniasis: an invitro and animal study. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 1998; 93: 831-33.
- 7-Sharquie KB, Najim RA, Farjou IB, et al. Oral zinc sulfate in the treatment of acute cutaneous leishmaniasis. *Clin Exp Dermatol* 2001; 26: 21-26.
- 8-Puentes F, Guzman F, Marin V, et al. Leishmania: fine mapping of the Leishmanolysin molecule's conserved core domains involved in binding and internalization. *Exp Parasitol* 1999; 93: 7-22.
- 9-Kocyigit A, Erel O, Gurel MS, et al. Alterations of serum selenium, zinc, copper,

- and iron concentrations and some related antioxidant enzyme activities in patients with cutaneous leishmaniasis. *Biol Trace Elem Res* 1998; 65: 271-81.
- 10-Kocyigit A, Erel O, Seyrek A, et al. Effects of antimonial therapy on serum zinc, copper and iron concentrations in patients with cutaneous leishmaniasis in Turkey. *J Egypt Soc Parasitol* 1998; 28: 133-42.
- 11-Kocyigit A, Gur S, Erel O, et al. Associations among plasma selenium, zinc, copper, and iron concentrations and immunoregulatory cytokine levels in patients with cutaneous leishmaniasis. *Biol Trace Elem Res* 2002; 90: 47-55.
- 12-Pasa S, kargin F, Bildik A, et al. Serum and hair levels of zinc and other elements in dogs with visceral leishmaniasis. *Biol Trace Elem Res* 2003; 94: 141-47.
- 13-Salmanpour R, Handjani F, Nouhpisheh MK. Comparative study of the efficacy of oral ketoconazole with intra-lesional meglumine antimoniate (Glucantime) for the treatment of cutaneous leishmaniasis. *J Dermatol Treat* 2001; 12: 159-62.
- 14-Tallab TM, Bahamdah KA, Mirdad S, et al. Cutaneous leishmaniasis: schedules for intralesional treatment with sodium stibogluconate. *Int J Dermatol* 1996; 35: 594-97.
- 15-Faris RM, Jarallah JS, Khoja TA, et al. Intralesional treatment of cutaneous leishmaniasis with sodium stibogluconate antimony. *Int J Dermatol* 1993; 32: 610-12.
- ۱۶- یزدان پناه م، مستوفی س ک، سلیمانی صالح آبادی م. سولفات روی خوراکی در درمان لیشمانیوز جلدی حاد. فصلنامه بیماری‌های پوست ۱۳۸۱؛ ۲: ۲۴-۲۰.