

مقایسه اثر درمانی تزریق محلول کلرید سدیم هیپرتونیک با مگلو مین آنتی مونیات (گلوکانتیم) در داخل ضایعه در درمان لیشمانیوز جلدی

دکتر گیتی صادقیان^۱، دکتر محمدعلی نیلفروش زاده^{۱،۲}، مهندس محمد متولی امامی^۳

۱- متخصص پوست، مرکز تحقیقات بیماری‌های پوستی و سالک، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان؛ ۲- استادیار پوست، مرکز آموزش و پژوهش بیماری‌های پوست و جذام دانشگاه علوم پزشکی تهران؛ ۳- MPH، مرکز تحقیقات بیماری‌های پوستی و سالک، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان

مقدمه: اگرچه درمان‌های سیستمیک و موضعی مختلفی برای لیشمانیوز جلدی پیشنهاد می‌شود، اما ترکیب‌های پنج ظرفیتی آنتیموان به عنوان خط اول درمان در این بیماری به کار می‌رود. با توجه به افزایش نبود پاسخ به درمان و وجود عوارض جدی این ترکیبات، تلاش برای یافتن داروی مناسب‌تر با عوارض کم‌تر در درمان لیشمانیوز جلدی ادامه دارد. هدف از این مطالعه مقایسه اثر درمانی تزریق محلول کلرید سدیم هیپرتونیک با تزریق گلوکانتیم در داخل ضایعه بیماران مبتلا به لیشمانیوز جلدی بود.

روش اجرا: این مطالعه از نوع کارآزمایی بالینی تصادفی کنترل شده با روش نمونه‌گیری آسان صورت گرفت. ۷۲ بیمار مبتلا به لیشمانیوز جلدی به طور تصادفی به دو گروه مساوی تفکیک شدند، یک گروه با تزریق گلوکانتیم و گروه دیگر با تزریق محلول کلرید سدیم هیپرتونیک در داخل ضایعه تحت درمان قرار گرفتند. درمان به طور هفتگی به مدت ۶ تا ۱۰ هفته صورت گرفته و پی‌گیری بیماران به مدت ۶ ماه بعد از درمان ادامه یافت.

یافته‌ها: بعد از ۶ هفته در بیماران تحت درمان با تزریق گلوکانتیم در داخل ضایعه ۳۳٪ بهبودی کامل، ۴۵٪ بهبودی متوسط و ۲۲٪ عدم پاسخ به درمان مشاهده شد. در حالی که در گروه درمان شده با کلرید سدیم هیپرتونیک ۲۶٪ بهبودی کامل، ۲۳٪ بهبودی متوسط و ۵۱٪ عدم پاسخ به درمان مشاهده شد ($P < 0.05$). در این مرحله در هر دو گروه تمام ضایعه‌های کوچک‌تر از دو سانتی متر مربع، بهبود یافتند. با تداوم درمان تا ۱۰ هفته در ضایعه‌های با بهبودی متوسط و با پی‌گیری بیماران به مدت ۶ ماه بعد از درمان، نهایتاً در گروه تحت درمان با گلوکانتیم در ۱۵ نفر (۴۲٪) و در گروه تحت درمان با محلول کلرید سدیم هیپرتونیک در ۹ نفر (۲۶٪) بهبودی کامل مشاهده شد.

نتیجه‌گیری: ارزش درمانی تزریق محلول کلرید سدیم هیپرتونیک در داخل ضایعه در درمان لیشمانیوز جلدی کم‌تر از گلوکانتیم است، ولی با توجه به این که در ضایعات کوچک‌تر از ۲ سانتی متر مربع با تزریق محلول کلرید سدیم هیپرتونیک در داخل ضایعه پاسخ خوب مشاهده شد، می‌توان توصیه کرد در مواردی نظیر وجود ضایعات کوچک اولیه و حساسیت به گلوکانتیم - با نظر پزشک متخصص مسوول - به عنوان یک درمان جایگزین به کار برده شود.

واژه‌های کلیدی: لیشمانیوز جلدی، گلوکانتیم، محلول کلرید سدیم هیپرتونیک

مقدمه

لیشمانیوز جلدی دنیای قدیم عمدتاً توسط لیشمانیا ماژور، لیشمانیا تروپیکا، لیشمانیا اینفانتوم و لیشمانیا اتیوپیکا ایجاد می‌شود. ناقل بیماری، پشه فلبوتوموس می‌باشد. عفونت به دنبال گزش آن در شب، ایجاد می‌شود (۱). ضایعه بعد از دوره کمون یک هفته تا سه ماه به صورت یک پاپول قرمز رنگ در محل نیش پشه ظاهر و به تدریج بزرگ‌تر شده و به پلاک یا ندول تبدیل می‌شود. ضایعه اغلب به یک زخم با حاشیه مشخص و بنفس رنگ تبدیل می‌شود. زخم بعد از مدت ۶ تا ۱۲ ماه با به جای گذاشتن جوشگاه بهبود می‌یابد (۲). بنابراین به رغم بهبودی خودبه خود یافتن درمان مناسبی برای آن - به دلیل طولانی بودن زمان بیماری و برجا گذاشتن جوشگاه - ضروری می‌باشد.

ترکیب‌های پنج ظرفیتی آنتی‌موان شامل سدیم استیو گلوکونات (پنتوستام) و مگلو مین آنتیمونیات (گلوکانتیم) داروهای معمول درمان لیشمانیوز جلدی هستند (۱،۲) اما مقاومت انگل در مناطق مختلف، نسبت به این داروها در حال افزایش است و علاوه بر این، گلوکانتیم، دارویی گران قیمت و تزریق آن دردناک است و عوارض سیستمیک به همراه دارد (۳،۴).

یکی از روش‌های درمانی، تزریق گلوکانتیم در داخل ضایعه است. تزریق داخل ضایعه گاهی در محل حساسیت موضعی، ادم و اریتم قابل توجهی ایجاد می‌کند به طوری که مانع از ادامه درمان با این روش می‌شود.

در پی دست یافتن به درمانی مؤثر و بی‌ضرر در مواردی این چنینی، با استفاده از محلول کلرید سدیم هیپرتونیک به صورت تزریق داخل ضایعه روی ضایعات لیشمانیوز جلدی، مطالعه‌ای صورت گرفته که میزان بهبودی در آن ۹۶/۰۵٪ گزارش شده است. مکانیسم اثر سدیم کلرید هیپرتونیک از طریق تداخل با فشار اسموتیک سیئوپلاسمی

انگل‌ها و بافت گرفتار بوده است. قابل ذکر این که جوشگاه باقی مانده در این مطالعه بسیار مختصر گزارش شده است (۵). در مطالعه دیگری ضایعات لیشمانیوز جلدی با تزریق محلول کلرید سدیم هیپرتونیک ۷٪ همراه با سولفات روی ۲٪ در داخل ضایعه درمان شده و میزان بهبودی ۹۴/۸٪ - به دنبال یک بار تزریق - گزارش شده است (۶). همچنین در مطالعه دیگری مکانیسم اثر کلرید سدیم هیپرتونیک با غلظت‌های متفاوت در درمان لیشمانیوز جلدی در موش از نظر بالینی، انگل شناسی، بافت شناسی و ایمن شناسی بررسی و نشان داده شد mRNA اینترلوکین ۱۳ که در تداوم عفونت لیشمانیوز جلدی مؤثر است بعد از درمان با این محلول به طور مشخص کاهش یافت که این کاهش با افزایش غلظت دارو ارتباط داشته است (۷).

هدف از انجام این مطالعه ارزیابی میزان تأثیر تزریق محلول سدیم کلرید هیپرتونیک در داخل ضایعه در مقایسه با گلوکانتیم به عنوان یک درمان موضعی مؤثر و ارزان و بدون عارضه جانبی در درمان لیشمانیوز جلدی بود.

روش اجرا

این کار آزمایی بالینی تصادفی کنترل شده با روش نمونه‌گیری آسان در مرکز تحقیقات بیماری‌های پوستی و سالک دانشگاه علوم پزشکی اصفهان انجام گرفت و طی آن مبتلایان به لیشمانیوز جلدی تشخیص داده شده با آزمایش گسترش مستقیم که سابقه درمان برای این بیماری و اندیکاسیون درمان سیستمیک را نداشتند مورد بررسی قرار گرفتند. معیارهای خروج از مطالعه شامل موارد زیر بود:

- ۱- اشکال غیر معمول بالینی بیماری مانند اشکال اسپوروتریکوئید، راجعه، بادسرخ، تومورال و زگیلی
- ۲- درگیری صورت یا مفاصل
- ۳- ضایعه‌های بیش از یک عدد

۴- حاملگی

۵- سن زیر ۵ سال

۶- ابتلا به بیماری‌های قلبی و کلیوی

بعد از تشریح کامل موضوع مطالعه و اخذ رضایت نامه کتبی از بیماران یا والدین آنان، افراد مورد مطالعه بر اساس جدول اعداد تصادفی به دو گروه آزمون (دریافت کنندگان محلول کلرید سدیم هیپرتونیک) و شاهد (دریافت کنندگان گلوکانتیم داخل ضایعه) تقسیم شدند و به مدت ۶ الی ۱۰ هفته تا زمان بهبودی نسبی یا کامل تحت مداخله قرار گرفتند.

در گروه آزمون در هر هفته ۰/۵-۱ میلی لیتر محلول کلرید سدیم هیپرتونیک و در گروه شاهد ۰/۵-۱ میلی لیتر گلوکانتیم داخل ضایعه تزریق شد. به طور هفتگی سطح زخم، مقدار سفتی و وجود re-epithelialization ضایعه‌ها، توسط پزشک متخصص پوست بر اساس معیارهای زیر ارزیابی شد:

الف - re-epithelialization کامل بدون علامتی از التهاب یا سفتی = بهبودی کامل
ب - کوچک شدن ضایعه بدون re-epithelialization کامل = بهبودی نسبی

ج - بزرگ شدن ضایعه یا کوچک نشدن آن = بدون پاسخ

تمامی اطلاعات به دست آمده، پس از ثبت در پرسشنامه با استفاده از نرم افزار SPSS و آزمون‌های t و chi-square یا دقیق فیشر با قبول حد معنی داری روی $P < 0/05$ مورد تحلیل قرار گرفت.

یافته‌ها

در این تحقیق ۷۲ بیمار، ۱۷ زن و ۱۹ مرد در گروه آزمون و ۱۸ زن و ۱۸ مرد در گروه شاهد، مورد بررسی قرار گرفتند. میانگین سنی گروه آزمون $20/5 \pm 0/3$ سال و

گروه شاهد $18/7 \pm 0/2$ سال بود. در گروه آزمون و شاهد به ترتیب ۱۴ و ۱۵ نفر درگیری دست و ۷ و ۱۰ نفر درگیری تنه داشتند. میانگین اندازه ضایعات در گروه آزمون و شاهد به ترتیب $4 \pm 0/4$ و $4 \pm 0/6$ سانتی متر مربع بود. در مورد هیچ یک از متغیرهای مزبور اختلاف آماری معنی دار نبود. بیماران گروه آزمون در طی ۲ تا ۸ هفته بعد از شروع علائم مراجعه کردند و ۲ تا ۶ جلسه تحت درمان قرار گرفتند. بیماران گروه شاهد پس از ۲ تا ۶ هفته از ظهور علائم بالینی مراجعه و ۴ تا ۶ جلسه درمانی را پی گیری کردند.

یک نفر از گروه تحت درمان با کلرید سدیم هیپرتونیک به علت خودداری از پی گیری از مطالعه حذف شد. در گروه تحت درمان با محلول کلرید سدیم هیپرتونیک بعد از ۶ جلسه درمانی در ۹ نفر (۲۶٪) بهبودی کامل، ۸ نفر (۲۳٪) بهبودی متوسط و در ۱۸ نفر (۵۱٪) نبود پاسخ به درمان و در گروه تحت درمان با گلوکانتیم در ۱۲ نفر (۳۳٪) بهبودی کامل، ۱۶ نفر (۴۵٪) بهبودی متوسط و ۸ نفر (۲۲٪) نبود پاسخ به درمان مشاهده شد ($P < 0/05$). در این مرحله تمام ضایعه‌ها کوچک تر از ۲ سانتی متر مربع در هر دو گروه، بهبودی کامل پیدا کردند.

با ادامه درمان در ضایعه‌های با بهبودی نسبی، تا مدت ۱۰ هفته و پی گیری بیماران تا ۳ ماه بعد از اتمام درمان در گروه گلوکانتیم جمعاً ۱۵ نفر (۴۲٪) بهبودی کامل، ۱۳ نفر (۳۶٪) بهبودی نسبی داشتند و ۸ نفر (۲۲٪) بدون پاسخ باقی ماندند. در گروه دریافت کننده محلول کلرید سدیم هیپرتونیک تفاوتی از نظر پاسخ به درمان نسبت به قبل دیده نشد. در پی گیری شش ماه بعد از درمان نیز در وضعیت فوق تغییری حاصل نشد. اختلاف دو گروه از نظر پاسخ به درمان در پایان ماه سوم و ششم پی گیری به لحاظ آماری معنی دار بود ($P < 0/05$). به عبارتی گلوکانتیم نسبت به محلول کلرید سدیم هیپرتونیک در درمان ضایعه‌ها مؤثر

بوده است.

درمان سالک مقایسه شد.

در گروه گلوکانتیم، عوارض جانبی به صورت ضایعه‌های اسپوروتریکوئید (۳ مورد)، اقماری (۲ مورد) و قرمزی، تورم و خارش (۲ مورد) دیده شد. در گروه دیگر تنها در ۳ مورد ضایعات اسپوروتریکوئید دیده شد.

بین دو گروه مورد آزمون از لحاظ متغیرهای سن، جنس، اندازه ضایعه‌ها، تعداد جلسات درمانی و مدت زمان شروع علائم تا مراجعه برای درمان اختلاف آماری معنی‌داری وجود نداشت.

بحث

لیشمانیوز جلدی بیماری انگلی است که در بعضی از کشورهای جهان از جمله ایران آندمیک است و عمدتاً توسط لیشمانیا ماژور، لیشمانیا تروپیکا، لیشمانیا اینفانتوم و لیشمانیا اتیوپیکا ایجاد می‌شود (۱۸).

لیشمانیوز جلدی بیماری خودبه خود محدودشونده‌ای است که بر حسب نوع بالینی (شهری یا روستایی) طی ۶ تا ۱۲ ماه بهبود می‌یابد و از خود جوشگاهی نازیبا برجای می‌گذارد. چون معمولاً نواحی باز و در معرض دید از جمله صورت و دست‌ها گرفتار می‌شوند، وجود این جوشگاه از نظر ظاهر و زیبایی به خصوص در دختران و زنان جوان مشکلاتی را ایجاد می‌کند. از طرفی گاهی با ضایعه‌های مزمن شده سالک و پاسخ ندادن به درمان معمول روبه‌رو می‌شویم. طبق مطالعات گذشته ارزیابی پاسخ درمانی به تزریق گلوکانتیم داخل ضایعه در حدود ۴۰ تا ۶۵ درصد گزارش شده است (۸-۱۰)، بنابراین در حدود نیمی از موارد با پاسخ ندادن به این درمان روبرو هستیم که این مسأله را می‌توان به علت پیدایش مقاومت دارویی توجیه کرد. لذا در این مطالعه با در نظر گرفتن این مسأله و نیز مطالعه‌های انجام شده در مورد مؤثر بودن کلرید سدیم هیپرتونیک در درمان ضایعه‌های لیشمانیوز جلدی با مکانیسم تداخل در فشار اسموتیک سلول‌های بافت گرفتار و انگل‌ها و نیز با توجه به بی‌خطر، بی‌عارضه و همچنین ارزان و در دسترس بودن آن، این محلول در یک کارآزمایی بالینی با تزریق گلوکانتیم در داخل ضایعه در

در پایان ششمین هفته‌ی درمان، تعداد ضایعه‌ها با بهبودی کامل در گروه دریافت‌کننده گلوکانتیم نسبت به گروه دریافت‌کننده کلرید سدیم هیپرتونیک بیشتر (۳۳ نفر در برابر ۲۶ نفر) و تعداد ضایعات با بهبودی متوسط بارز بود (۴۴ نفر در برابر ۲۳ نفر، $P < 0.05$). با اضافه کردن ۴ هفته دیگر به درمان در موارد با بهبودی متوسط و پی‌گیری بیماران به مدت ۶ ماه بعد از اتمام درمان نهایتاً ضایعه‌ها بهبود یافته در گروه گلوکانتیم بیشتر از گروه کلرید سدیم هیپرتونیک بود ($P < 0.05$).

بر اساس نتایج به دست آمده در این مطالعه معلوم شد که در هر دو گروه، در ضایعه‌های کوچک‌تر از ۲ سانتی‌متر مربع بهبودی کامل صورت گرفته است و نیز قابل ذکر است که طبق نتایج نهایی - از نظر عوارض - در گروه گلوکانتیم ۳ مورد ضایعه‌ی اسپوروتریکوئید، ۲ مورد ضایعات اقماری و ۲ مورد واکنش حساسیت به شکل قرمزی، تورم و خارش شدید در اطراف ضایعه مشاهده شد در صورتی که در گروه تحت درمان با سدیم کلراید هیپرتونیک تنها ۳ مورد ضایعه‌ی اسپوروتریکوئید مشاهده شد ولی هیچ‌گونه واکنش حساسیت دیده نشد. به طور کلی می‌توان نتیجه گرفت که اگر چه ارزش درمانی تزریق محلول کلرید سدیم هیپرتونیک در داخل ضایعه در درمان لیشمانیوز جلدی کم‌تر از گلوکانتیم است ولی با توجه به این که در ضایعه‌های کوچک با تزریق این محلول در داخل ضایعه پاسخ خوبی مشاهده شد می‌توان توصیه کرد که در مواردی، نظیر ضایعه‌های کوچک اولیه و حساسیت به گلوکانتیم این محلول می‌تواند با نظر پزشک متخصص

به عنوان یک درمان جایگزین به کار برده شود. از طرفی با توجه به مطالعه انجام شده توسط Soliman و Elissa (۷) و تعیین ارتباط مثبت مابین غلظت کلرید سدیم هیپرتونیک و کاهش mRNA اینترلوکین ۱۳ و همچنین نقش اساسی که برای IL-13 در التیام نگرفتن ضایعه‌های لیشمانیوز جلدی گزارش شده، (۱۱) پیشنهاد می‌شود در خصوص ارزشیابی تأثیر افزایش غلظت محلول کلرید سدیم هیپرتونیک (۷٪) به منظور تکمیل مطالعه‌ی حاضر و دستیابی به یک درمان مؤثر، پژوهش‌های دیگری نیز در این زمینه طراحی شود.

References

- ۱- اردهالی ص، رضایی ح، ندیم ا. انگل لیشمانیوز. تهران: مرکز نشر دانشگاهی، ۱۳۶۴: ص ۴۱-۶۵.
- ۲- اصیلیان ع. لیشمانیوز جلدی و روش‌های درمان و پیش‌گیری آن ۱۳۷۱: ص ۱۸-۵۲.
- ۳- مؤمنی ع، امین جواهری م، تجویدی م، امام جمعه م. بررسی اثرات درمانی و عوارض جانبی گلوکانتیم در بیماران سالک. مجله فیض شماره ۱۳۷۲؛ شماره دوم: ص ۶-۱۰.
- 4-Alkawahaj AM, Larbi E, Al-Gindan Y, et al. Treatment of cutaneous leishmaniasis with antimony intramuscular versus intralesional. *Ann Trop Med Parasitol* 1997; 9: 899-95.
- 5-Sharquie KE. A new intralesional therapy of cutaneous leishmaniasis with hypertonic sodium chloride solution. *J Dermatol* 1995; 22: 732-37.
- 6-Sharquie KE, Najim RA, Farjou IB. A comparative controlled trial of intralesionally administered zinc sulphate, hypertonic sodium chloride and pentavalent antimony compound against acute cutaneous leishmaniasis. *Clin Exp Dermatol* 1997; 22: 169.
- 7-Eissa MM, Soliman AS, Nassar SO. Ultrastructural and immunological features of experimental cutaneous leishmaniasis after treatment with intralesional hypertonic sodium chloride and CO₂ laser rays. *J Egypt Soc Parasitol* 2003; 33: 329-52.
- 8-Faghihi G, Tavakoli-Kia R. Treatment of cutaneous leishmaniasis with either topical paromomycin or intralesional meglumine antimoniate. *Clin Exp Dermatol* 2003; 28: 13-16.
- 9-Asilian A, Sadeghi-nia G, Faghihi A, et al. The efficacy of treatment with intralesional meglumine antimoniate alone, compared with that of cryotherapy combined with the meglumine antimoniate or intralesional sodium stibogluconate, in the treatment of cutaneous leishmaniasis. *Ann Trop Med Parasitol* 2003; 97: 493-98.
- ۱۰- نیلفروش زاده م ع، رییس زاده م ر، جعفری ف. درمان موضعی با اسید تری کلرواستیک در مقایسه با تزریق گلوکانتیم در داخل ضایعه در درمان لیشمانیوز جلدی حاد نوع مرطوب. فصلنامه بیماری‌های پوست ۱۳۸۲؛ دوره ششم شماره ۲: ص ۳۶-۳۹.
- 11-Alexander J, Brombacher F, Megachy HA, et al. An essential role for IL-13 in maintaining a non-healing response following *Leishmania mexicana* infection. *Eur J Immunol* 2002; 32: 2923-33.