



چکیده

زمینه و هدف: لیشمانیوز جلدی یکی از بیماری‌های اندمیک در ایران می‌باشد. درمان‌های سیستمیک و موضعی مختلفی برای بیماری استفاده می‌شود. جستجو برای یافتن روش موثر، ارزان و با حداقل عوارض جانبی برای این بیماری ادامه دارد. برای این منظور تصمیم گرفته شد مقایسه‌ای بین روش تزریق داخل ضایعه گلوکانتیم و روش کرایوتراپی در درمان لیشمانیوز پوستی پاپولر انجام شود.

روش بررسی: در این کارآزمایی بالینی ۴۷ بیمار مبتلا به سالک پاپولر مراجعه کننده به درمانگاه پوست بیمارستان قائم (عج) مشهد مورد ارزیابی قرار گرفتند. همه بیماران اسمیر مستقیم مثبت از نظر جسم لیشمن داشتند. بیماران به صورت تصادفی به دو گروه تقسیم شدند. گروه اول تحت درمان با گلوکانتیم به روش تزریق داخل ضایعه به طور هفتگی و گروه دوم تحت درمان با کرایوتراپی هفته‌ای یک‌بار قرار گرفتند که در هر دو گروه دوره درمان ۵ هفته تکرار شد. هر دو گروه ۱/۵ ماه پس از آخرین نوبت درمان پیگیری شدند.

یافته‌ها: ۳۸ بیمار مطالعه را کامل نمودند که ۲۱ بیمار با ۳۵ ضایعه در گروه تزریق داخل ضایعه گلوکانتیم و ۱۷ بیمار با ۳۶ ضایعه در گروه کرایوتراپی قرار داشتند. در گروه گلوکانتیم با تزریق داخل ضایعه ۳۷/۱ درصد ضایعات و در گروه کرایوتراپی ۲۲/۲ درصد ضایعات از نظر بالینی، بهبود کامل یافتند (بهبود ۱۰۰ درصد ضایعه) که با استفاده از آزمون کای اسکوئر اختلاف آماری معنی‌داری بین دو روش درمانی وجود نداشت. نتیجه‌گیری: کرایوتراپی در مقایسه با روش تزریق داخل ضایعه گلوکانتیم به همان اندازه موثر و در عین حال ارزان‌تر و با عوارض جانبی کمتر می‌باشد.

کلید واژه‌ها: لیشمانیوز جلدی - گلوکانتیم - کرایوتراپی

دکتر محمدجواد یزدان‌پناه

استادیار گروه پوست بیمارستان قائم (عج) مشهد

دکتر محمد ابراهیمی‌راد

رزیدنت پوست بیمارستان قائم (عج) مشهد

دکتر سلیمه خزاعی‌نژاد

پزشک عمومی

نویسنده مسئول: دکتر محمدجواد یزدان‌پناه

پست الکترونیکی: m-yazdanpanah@mums.ac.ir

نشانی: مشهد، خیابان احمدآباد، بیمارستان قائم (عج)

دفتر گروه پوست

تلفن: ۲۸۶۱-۰۵۱۱-۸۴۰۰۰۱

نمبر: ۸۴۰۹۶۱۲

وصول مقاله: ۸۴/۹/۲۸

اصلاح نهایی: ۸۵/۲/۲۰

پذیرش مقاله: ۸۵/۶/۲۸

مقدمه

لیشمانیوز از بیماری‌های مهم انگلی در بسیاری از کشورهای جهان می‌باشد. بیماری توسط گونه‌های مختلف انگل داخل سلولی لیشمانیا ایجاد می‌شود و با نیش پشه‌خاکی آلوده منتقل می‌شود. بیماری در ۸۸ کشور جهان اندمیک می‌باشد و هر ساله یک و نیم میلیون نفر مورد جدید به این بیماری مبتلا می‌شوند (۱) و ۳۵۰ میلیون نفر در خطر ابتلاء قرار می‌گیرند (۲). بیش از ۸۰ درصد بیماران در کشورهای در حال توسعه زندگی می‌کنند و در کشورهای برزیل، ایران، افغانستان و سودان بیشترین شیوع بیماری وجود دارد. این بیماری یک مسأله بسیار بااهمیت در سلامت جامعه این کشورها می‌باشد (۱). خراسان از جمله استان‌های ایران می‌باشد که هر دوشکل لیشمانیوز جلدی در بسیاری از شهرهای آن دیده می‌شود. فرم خشک لیشمانیوز جلدی که توسط گونه *L. tropica* در شهرهای مشهد، نیشابور، سبزوار و فرم مرطوب که توسط گونه *L. major* ایجاد می‌شود، در شهرهای سرخس، درگز و اسفراین به صورت اندمیک وجود دارد (۳ و ۴).

درمان‌های سیستمیک و موضعی متفاوتی برای بیماری وجود دارد. ترکیبات آنتیموان پنج ظرفیتی درمان توصیه شده می‌باشد (۵). برای به حداقل رساندن سمیت ناشی از ترکیبات آنتیموان از تزریق داخل ضایعه آنها در درمان سالک می‌توان استفاده کرد (۶)، که آمار گزارش شده در مورد بهبود ضایعات نیز در مطالعات مختلف متغیر و تا بیش از ۹۰ درصد گزارش شده است (۷). مشکل راه تجویز دارو (تزریق)، هزینه دارو و عوارض بالقوه جدی آن (به‌ویژه برای قلب و کبد) از نکات منفی و از طرفی ظهور موارد مقاوم مجموعاً نیاز به جستجو برای روشی مؤثر باهزینه و عارضه کم را الزامی می‌نماید. در چندین مطالعه کوچک مؤثر بودن کرایوتراپی در درمان لیشمانیوز جلدی دنیای قدیم در بعضی نقاط دنیا گزارش شده است (۸-۱۱). برتری ارزان بودن و کم‌عارضه بودن کرایوتراپی نسبت به تزریق داخل ضایعه گلوکانتیم و همچنین عدم پژوهش مستند به صورت بررسی مقایسه اثربخشی این دو روش به تنهایی در بیماران ایرانی، انگیزه طراحی این مطالعه برای مقایسه اثر درمان گلوکانتیم داخل ضایعه با کرایوتراپی به منظور دست یافتن به روش مؤثر و

روش بررسی

این مطالعه به صورت کارآزمایی بالینی تصادفی در درمانگاه پوست بیمارستان قائم (عج) شهرستان مشهد طی سال ۸۰ به مدت یک سال روی مبتلایان به سالک نوع پاپولر انجام شد. تشخیص بیماری در بیماران توسط اسمیر مستقیم مثبت تأیید گردید. ۴۷ بیمار مبتلا به سالک پاپولر (قطر ضایعه کمتر از یک سانتی‌متر) مراجعه کننده به درمانگاه پوست وارد مطالعه شدند. از تمام بیماران یا والدین آنها رضایت‌نامه کتبی پس از شرح کامل مطالعه گرفته شد. بیماران به طور تصادفی به دو گروه تقسیم شدند. گروه اول تحت درمان با تزریق داخل ضایعه گلوکانتیم و گروه دوم تحت درمان با کرایوتراپی قرار گرفتند. معیارهای خروج از مطالعه عبارت بودند از (الف) سالک به اشکال غیرپاپولر، (ب) سابقه درمان قبلی، (ج) زنان حامله، (د) عدم تحمل هر یک از روش‌های درمانی (عوارض شدید)، (ه) استفاده هم‌زمان از سایر روش‌های درمانی، (و) عدم مراجعه ۱/۵ ماه بعد از اتمام درمان برای کنترل پاسخ به درمان، (ز) عدم مراجعه در زمان‌های تعیین شده و عدم تکمیل دوره درمان (۵ جلسه).

از مجموع ۳۸ بیمار مبتلا به سالک پاپولر که مطالعه را کامل نمودند، در گروه تحت درمان با گلوکانتیم ۲۱ نفر با ۳۵ ضایعه و در گروه تحت درمان با کرایوتراپی ۱۷ نفر با ۳۶ ضایعه قرارداشتند.

در گروه اول از آمپول گلوکانتیم (غلظت ۱/۵ گرم در ۵ میلی‌لیتر) به روش تزریق داخل ضایعه و بسته به اندازه ضایعه بین ۱/۵-۰/۵ سی‌سی استفاده گردید. به نحوی که ضایعه در هنگام تزریق سفید می‌شد. تزریق هفته‌ای یک بار تا ۵ نوبت ادامه یافت.

در گروه دوم کرایوتراپی با استفاده از کرایوگان N20 با دو سیکل ۵-۱۰ ثانیه‌ای به حدی که ضایعه و حدود یک میلی‌متر از اطراف ضایعه سفید می‌شد، انجام شد. کرایوتراپی هفته‌ای یک بار تا ۵ نوبت تکرار شد. شش هفته پس از آخرین نوبت درمان ضایعات از نظر بهبود مورد ارزیابی قرار گرفتند. برطرف شدن کامل پاپول به همراه از بین رفتن علائم التهابی و سفتی ضایعات ۶ هفته پس از درمان، بهبود کامل در نظر

جدول ۱: مقایسه میزان بهبود کامل یافته و بهبود کامل نیافته در دو گروه درمان

روش درمان	تعداد بیماران	تعداد ضایعات	تعداد ضایعه بهبود کامل یافته ۱/۵ ماه پس از آخرین نوبت درمان (درصد)	تعداد ضایعه بهبود کامل نیافته ۱/۵ ماه پس از آخرین نوبت درمان (درصد)
تزریق داخل ضایعه گلوکانتیم	۲۱	۳۵	۱۳ (۳۷/۱)	۲۲ (۶۲/۹)
کرایوترابی	۱۷	۳۶	۸ (۲۲/۲)	۲۸ (۷۷/۸)
جمع	۳۸	۷۱	۲۱	۵۰
نتیجه	$\chi^2=1/897, P=0/168$			

گرفته شد. مقایسه یافته‌ها با آزمون کای اسکوتر صورت گرفته و $P < 0/05$ معنی‌دار تلقی گردید.

یافته‌ها

در مجموع ۳۸ بیمار با ۷۱ ضایعه سالک پاپولر مطالعه را تکمیل نمودند. ۱۷ نفر (۳۶ ضایعه) در گروه کرایوترابی و ۲۱ نفر (۳۵ ضایعه) در گروه درمان با تزریق داخل ضایعه گلوکانتیم قرار گرفتند. بیشتر بیماران تحت مطالعه در گروه سنی ۲۰-۵۰ سال قرار داشتند که میانگین سنی در گروه کرایوترابی $23/9 \pm 12/19$ سال و در گروه تزریق داخل ضایعه $20/22 \pm 18/1$ بود. مدت پیدایش ضایعه از یک ماه تا ۱۲ ماه متغیر بود و بیشتر از همه ۳ ماه بود که در گروه کرایوترابی ۲۳/۱ درصد ضایعات و در گروه گلوکانتیم ۲۰/۸ درصد ضایعات را تشکیل می‌داد. جایگزینی ضایعات بیشتر در دست و اندام فوقانی (۳۶ مورد از ۷۱ ضایعه) و در درجه دوم در صورت (۲۳ مورد از ۷۱ ضایعه) بود. شش هفته پس از آخرین نوبت درمان در گروه تحت درمان به روش تزریق داخل ضایعه گلوکانتیم ۱۳ ضایعه (۳۷/۱ درصد) و در گروه تحت درمان به روش کرایوترابی ۸ ضایعه (۲۲/۲ درصد) بهبود کامل نشان دادند که با استفاده از آزمون کای اسکوتر تفاوت معنی‌داری بین میزان بهبودی با دو روش وجود نداشت (جدول ۱). بین بیماران این دو گروه از لحاظ جنس، سن، جایگزینی ضایعات روی نواحی مختلف پوست و مدت پیدایش ضایعات تفاوت معنی‌داری وجود نداشت.

بحث

نتایج این مطالعه نشان داد که اثربخشی دو روش کرایوترابی و تزریق داخل ضایعه گلوکانتیم در درمان بیماری سالک یکسان می‌باشد. به طور کلی در مطالعات مختلف

کارآیی درمان داخل ضایعه با املاح آنتیموان پنج‌ظرفیتی را ۱۰۰-۶۸ گزارش کرده‌اند (۱۴-۱۲)، ولی در مطالعه دکتر فقیهی و همکارانش در اصفهان بهبود کامل ضایعات در روش تزریق داخل ضایعه گلوکانتیم ۴۱/۷ درصد گزارش شده بود (۱۵). در مطالعه ما بهبود کامل در روش درمان با تزریق داخل ضایعه گلوکانتیم ۳۷/۱ درصد بود که نتیجه آن تقریباً مشابه مطالعه دکتر فقیهی در اصفهان است، ولی نسبت به نتایج مطالعات نقاط دیگر دنیا و همچنین مطالعه دکتر سلمان‌پور و همکارانش (۱۶) که بهبودی کامل به روش درمان با تزریق داخل ضایعه گلوکانتیم را ۷۲ درصد گزارش کرده بودند، کمتر می‌باشد.

با توجه به این که انگل لیشمائیا به سرما حساس است، روش کرایوترابی نیز از روش‌های فیزیکی مورد استفاده در لیشمائیوز جلدی می‌باشد (۱۷). در یک بررسی با استفاده از کرایوترابی در ۳۰ بیمار مبتلا به سالک همگی طی ۴-۵ هفته به طور موثر درمان شدند (۱۰). در بررسی دیگری در ترکیه روی کارآیی کرایوترابی در پایان سه ماه پیگیری ۷۸ درصد ضایعات بهبود قابل توجه یا کامل نشان دادند (۱۸). نتیجه بررسی دیگری که در اصفهان توسط دکتر اصیلان و همکاران در مورد مقایسه اثر کرایوترابی و تزریق هم‌زمان گلوکانتیم داخل ضایعه با کرایوترابی به تنهایی در درمان سالک پاپولو ندولر انجام شد، در گروه بیماران تحت درمان به روش کرایوترابی به تنهایی ۵۷/۳ درصد بیماران بهبود یافتند (۱۹). نتیجه مطالعه ما در مورد کرایوترابی تقریباً مشابه مطالعه انجام شده در عربستان سعودی که بهبودی حدود ۳۰ درصد در سالک نوع مرطوب در روش کرایوترابی گزارش کرده بودند، می‌باشد (۷)، ولی نسبت به نتایج مطالعات دیگر درصد بهبودی

کرایو تراپی و عدم وجود واکنش‌های موضعی جدی در روش کرایو تراپی (۱۹ و ۱)، در مقایسه با روش تزریق داخل ضایعه گلوکانتیم به نظر می‌رسد که کرایو تراپی مناسب‌تر از روش تزریق داخل ضایعه در درمان سالک پاپولر باشد، ولی برای اثبات این نتایج طراحی مطالعات و کارآزمایی‌های بالینی تصادفی دیگری، با تعداد بیماران بیشتر و پیگیری‌های طولانی مدت لازم می‌باشد.

تشکر و قدردانی

بدین وسیله از زحمات کارکنان محترم آزمایشگاه انگل شناسی بیمارستان قائم (عج) تشکر می‌گردد.

References

- 1) Vega-lopez F, Hay RJ. Parasitic worms and protozoa. In: Burns T, Breathnach S, Cox N, Griffiths C. Rook's textbook of Dermatology. 7th Ed. Oxford. Blackwell publishing. 2004; pp: 21,32,48.
- 2) Desjeux P. Leishmaniasis. Public health aspects and control. Clin Dermatol. 1996;14(5):417-23.
- ۳) اصیلان، ع. لیسمانیوز جلدی و روش‌های درمانی و پیشگیری آن. چاپ اول. اصفهان. انتشارات دانشگاه علوم پزشکی اصفهان. ۱۳۷۱. صفحات ۵ تا ۱۵.
- ۴) الهی، ر. فتی، ع. برنجی، ف. مقایسه روش‌های تشخیص سالک. مجله دانشکده پزشکی مشهد. بهار ۱۳۷۴. دوره ۳۸. صفحات ۶۲ تا ۶۸.
- 5) World Health Organization (WHO). Report of expert committee. The leishmaniasis: world health organization technical report series 701. WHO. Geneva 1984.
- 6) Faris RM, Jarallah JS, Khoja TA, al-Yamani MJ. Intraleisional treatment of cutaneous leishmaniasis with sodium stibogluconate antimony. Int J Dermatol. 1993;32(8): 610-2.
- 7) Moskowit PF, Kurban AK. Treatment of cutaneous leishmaniasis: retrospectives and advances for the 21st century. Clin Dermatol. 1999;17(3):305-15.
- 8) Morsy TA, Abdel Rahman EG, Ahmed MM. Treatment of cutaneous leishmaniasis with Pentostam or cryosurgery. J Egypt Soc Parasitol. 1989;19(2):533-43.
- 9) al-Majali O, Routh HB, Abuloham O, Bhowmik KR, Muhsen M, Hebeheba H. A 2-year study of liquid nitrogen therapy in cutaneous leishmaniasis. Int J Dermatol. 1997;36(6):460-2.
- 10) Bassiouny A, El Meshad M, Talaat M, Kutty K, Metawaa B. Cryosurgery in cutaneous leishmaniasis. Br J Dermatol. 1982; 107(4):467-74.
- 11) Leibovici V, Aram H. Cryotherapy in acute cutaneous

در مطالعات ما پایین است (۷).

از جمله علل اختلاف در بین نتایج حاصله در مطالعات مختلف با یک روش درمانی عواملی مثل متفاوت بودن گونه‌های لیسمانیایی عامل بیماری، تفاوت میزان مقاومت دارو در گونه‌های لیسمانیا در نواحی مختلف، اختلاف در معیارهای ورود یا خروج از مطالعه، شرایط بالینی و سیر بهبود خودبه‌خودی بیماری است که می‌تواند توجه کننده اختلاف بین نتایج مطالعات مختلف باشد.

نتیجه‌گیری

در نهایت با توجه به نتایج مطالعه حاضر و هزینه ناچیز

leishmaniasis. Int J Dermatol. 1986;25(7):473-5.

- 12) Alkhawajah AM, Larbi E, al-Gindan Y, Abahussein A, Jain S. Treatment of cutaneous leishmaniasis with antimony: intramuscular versus intraleisional administration. Ann Trop Med Parasitol. 1997;91(8):899-905.
- 13) Sharquie KE, Al-Talib KK, Chu AC. Intraleisional therapy of cutaneous leishmaniasis with sodium stibogluconate antimony. Br J Dermatol. 1988; 119(1):53-7.
- 14) Oliveira-Neto M, Pirmez C, Coutinho S, Grimaldi G. Intraleisional pentavalent antimonial therapy in american cutaneous lishmaniasis: a two -year follow- up study. Presented at 17th world congress of Dermatology. Berlin 1987. part 1: 25(Abstr).
- 15) Faghihi G, Tavakoli-kia R. Treatment of cutaneous leishmaniasis with either topical paromomycin or intraleisional meglumine antimoniate. Clin Exp Dermatol. 2003;28(1):13-6.
- 16) Salmanpour R, Handjani F, Nouhpsheh MK. Comparative study of the efficacy of oral ketoconazole with intra-lesional meglumine antimoniate (Glucantime) for the treatment of cutaneous leishmaniasis. J Dermatolog Treat. 2001;12(3):159-62.
- 17) Al-Gindan Y, Kubba R, Omer AH, el-Hassan AM. Cryosurgery in old world cutaneous leishmaniasis. Br J Dermatol. 1988;118(6):851-4.
- 18) Gurei MS, Tatli N, Ozbilge H, Erel O, Seyrek A, Kocyigit A, et al. Efficacy of cryotherapy and intraleisional pentostam in treatment of cutaneous leishmaniasis. J Egypt Soc Parasitol. 2000; 30(1):169-76.

۱۹) اصیلان، ع و همکاران. مقایسه اثر کرایو تراپی و تزریق هم‌زمان گلوکانتیم داخل ضایعه با کرایو تراپی به تنهایی در درمان سالک پاپولر ندولر. فصلنامه بیماری‌های پوست. زمستان ۱۳۸۱. سال ششم. شماره ۲ (۲۲). صفحات ۳۰ تا ۳۳.