

میزان اثر بخشی درمانی ژل داپسون نیوزومال توام با تزریق داخل ضایعه گلوکانتیم در مقایسه

با کرایوتراپی توام با تزریق داخل ضایعه گلوکانتیم در بیماران مبتلا به لیشمانيوز پوستی

علیرضا فکری^۱، زهرا رهنما^۱، مریم خلیلی^{۲*}، عباس پرداختی دوخانی^۳، پیام خزائی^۴، کامبیز بهالدین بیگی^۵

خلاصه

مقدمه: بیماری لیشمانيوز در بیش از نیمی از استان‌های کشور ایران مشاهده و سالیانه بیش از ۲۰ هزار مورد بیماری گزارش می‌شود. در سال‌های اخیر، درمان‌های متعددی از جمله استفاده از داروهای موضعی و روش‌های فیزیکی مورد بررسی قرار گرفته‌اند. در این مطالعه تأثیر همزمان کاربرد ژل داپسون نیوزومال و گلوکانتیم داخل ضایعه در درمان لیشمانيوز پوستی بررسی شد.

روش: مطالعه از نوع کار آزمایشی بالینی تصادفی بود که بر روی بیماران مبتلا به لیشمانيوز پوستی مراجعه کننده به بیمارستان افضل‌پور و مرکز بهداشت دادبین شهر کرمان انجام گردید. بیماران به صورت تصادفی به دو گروه تقسیم شدند و پس از اخذ رضایت آگاهانه در یک گروه تحت درمان با گلوکانتیم داخل ضایعه هفتگی و کرایوتراپی دو هفته یک‌بار و در گروه دیگر تحت درمان با گلوکانتیم داخل ضایعه هفتگی و ژل داپسون نیوزومال دو بار در روز قرار گرفتند. بیماران به مدت حداکثر ۱۶ هفته تحت درمان بودند و در هفته‌های ۴، ۸، ۱۲، ۱۶ مورد ارزیابی قرار گرفتند. نتایج به وسیله‌ی آزمون‌های چند متغیره (Random effects mixed model)، آزمون Man whitney، آزمون t و آزمون مربع کای مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفتند.

یافته‌ها: مطالعه بر روی ۶۸ بیمار با میانگین سنی بیماران $30/63 \pm 18/10$ سال انجام شد که ۳۳ نفر آنها مرد و ۳۵ نفر زن بودند. از نظر محل ضایعه، ۸۶/۳٪ از ضایعات بیماران در اندام فوقانی و بقیه ضایعات در اندام تحتانی بیماران بود. از نظر نوع ضایعه، ۶۰/۳٪ از ضایعات بیماران از نوع اولسراتیو و بقیه ضایعات به صورت اشکال غیر اولسراتیو بودند. پس از شانزده هفته، بهبودی کامل در ۸۲/۹٪ بیماران گروه داپسون دیده شد. بین دو گروه از نظر میزان بهبودی و فاصله زمانی تا بهبودی تفاوت معنی‌دار آماری مشاهده نشد.

نتیجه‌گیری: فرم نیوزومال ژل داپسون به دلیل عوارض کمتر می‌تواند به عنوان درمان جایگزین کرایوتراپی در لیشمانيوز پوستی به خصوص در مناطقی از پوست همچون نواحی پوشاننده‌ی غضروف‌ها و یا نواحی انتهایی انگشتان اندام‌ها و نیز در افراد با تیپ پوست تیره مورد استفاده قرار گیرد.

کلمات کلیدی: لیشمانيوز پوستی، داپسون، نیوزومال

۱- استاد بیماری‌های پوست و مو، مرکز تحقیقات لیشمانيوز، دانشگاه علوم پزشکی کرمان، ایران ۲- دانشیار بیماری‌های پوست و مو، مرکز تحقیقات لیشمانيوز، دانشگاه علوم پزشکی کرمان، ایران ۳- دستیار بیماری‌های پوست و مو، دانشکده پزشکی افضل‌پور و مرکز تحقیقات لیشمانيوز، دانشگاه علوم پزشکی کرمان، ایران ۴- استاد، گروه فارماسیوتیکس، دانشکده داروسازی و مرکز تحقیقات لیشمانيوز، دانشگاه علوم پزشکی کرمان، ایران ۵- استادیار، مرکز تحقیقات انفورماتیک پزشکی، پژوهشکده آینده پژوهی در سلامت، دانشگاه علوم پزشکی کرمان، کرمان، ایران

* نویسنده مسؤول، آدرس پست الکترونیک: maryam_khalili36@yahoo.com

دریافت مقاله: ۱۳۹۲/۱۱/۱۳ دریافت مقاله اصلاح شده: ۱۳۹۳/۱/۲۶ پذیرش مقاله: ۱۳۹۳/۱/۲۷

مقدمه

لیشمانیوزها (Leishmaniose) مجموعه‌ای از بیماری‌ها هستند که توسط گروهی از انگل‌های داخل سلولی مربوط به جنس لیشمانیا (Leishmania) ایجاد می‌شوند (۱). تظاهرات این بیماری به سه شکل اصلی پوستی، احشایی و پوستی - مخاطی قابل مشاهده است (۲). به علت اهمیتی که این بیماری از نظر بهداشتی دارد، همواره مورد توجه سازمان جهانی بهداشت بوده است. در حال حاضر حداقل ۸۸ کشور جهان در قاره‌های آسیا، اروپا، آفریقا و آمریکا به انواع مختلف این بیماری آلوده می‌باشند. شیوع جهانی آن ۱۴-۱۲ میلیون مورد در سال گزارش شده است و میزان بروز سالیانه آن در جهان حدود ۵/۱-۲ میلیون مورد است (۳،۴). لیشمانیوز در بیش از نیمی از استان‌های کشور ایران وجود دارد و سالیانه بیش از ۲۰ هزار مورد بیماری گزارش می‌شود (۵). همچنین انتشار جغرافیایی این بیماری به سرعت در حال افزایش می‌باشد (۶).

لیشمانیوز پوستی در ایران به دو شکل ACL خشک (شهری) و ZCL مرطوب (روستایی) دیده می‌شود. در نوع ZCL که در اثر لیشمانیا ماژور به وجود می‌آید جوندگان به عنوان مخزن مطرح هستند و ناقل اصلی بیماری پشه خاکی فلبوتوموس پاپاتاسی است اما در نوع ACL که عامل آن لیشمانیا تروپیکا است مخزن اصلی بیماری انسان و ناقل اصلی فلبوتوموس سرژانتی می‌باشد (۷، ۲۶). عامل سالک در کشورهای دنیای قدیم لیشمانیا تروپیکا و لیشمانیا ماژور می‌باشد (۳). شهر کرمان یکی از مناطق آلوده به لیشمانیوز نوع ACL بوده و بر اساس با گزارش‌های مختلف، همواره در ردیف پنج رتبه اول کشوری قرار داشته است؛ به عنوان مثال، در سال‌های ۱۳۸۰ تا ۱۳۸۴،

کرمان بعد از خراسان، فارس، اصفهان و خوزستان، پنجمین کانون عمده این نوع سالک بوده است (۸، ۹). عفونت در شهر کرمان در مقایسه با دهه گذشته روندی رو به کاهش داشته است، اما این روند در سال‌های اخیر معکوس بوده (۹، ۱۰) و همچنان آلودگی با این عفونت به عنوان یکی از معضلات بهداشتی شهر به ویژه در قسمت‌های حاشیه‌ای مورد توجه است.

تشخیص بیماری از طریق مشاهده انگل لیشمانیا در ضایعات می‌باشد. تهیه گسترش از طریق تراشیدن قاعده یا اطراف زخم صورت می‌گیرد یا می‌توان به وسیله سرنگ با سر سوزن نازک از طریق پوست سالم به ناحیه حاشیه‌ای و برجسته زخم وارد شد و مواد آسپیره شده را روی لام گسترده و رنگ آمیزی نمود (۱۱).

اگرچه بیماری لیشمانیازیس پوستی بیماری کشنده‌ای نیست ولی باید درمان شود تا از انتقال بیماری جلوگیری کرده و از بدشکلی ناشی از جوشگاه حاصله مخصوصاً در ناحیه صورت کاسته شود (۱۲).

توصیه سازمان جهانی بهداشت در درمان لیشمانیوز پوستی، به استثنای ایمونوتراپی و درمان پنتامدین در *fermch guyana* و *surinama* بر تزریق عضلانی ترکیبات آنتی‌موان پنج ظرفیتی نظیر گلوکانتیم یا پنتوستام با دوز ۲۰ mg/kg از ماده مؤثر آنتی‌موآن در ۲۰ تا ۲۸ روز به صورت متوالی می‌باشد. اثر بخشی این ترکیبات در بیشتر مطالعات بیش از ۹۰٪ است اگر چه درجه بهبودی بین ۳۰٪ تا ۱۰۰٪ متغیر است که بستگی به گونه لیشمانیا، دوز درمان، طول مدت درمان و دیگر عوامل دارد. اما مصرف این دارو به دلیل مشکلات ناشی از تزریقات روزانه، محدودیت تسهیلات تزریقی در مناطق محروم روستایی، قیمت بالا، سمیت و عوارض جانبی دارای محدودیت‌هایی می‌باشد.

واکنش ایمنی سلولی تأثیر مثبتی دارد. جذب این دارو از راه خوراکی آهسته است. پس از جذب در تمام بافت‌ها و به‌ویژه کبد، عضلات، کلیه‌ها و پوست یافت می‌شود. عوارض جانبی این دارو وابسته به مقدار مصرف بوده و عبارتند از همولیز، متهموگلوبینمی، نوروپاتی، درماتیت آلرژیک، بی‌اشتهایی، تهوع، استفراغ، سردرد، بی‌خوابی، کم‌خونی، هپاتیت، آگرانولوسیتوز (۲۰).

داپسون به‌صورت خوراکی در درمان لیشمانیا مورد استفاده قرار گرفته است و نتایج بهتری نسبت به درمان‌های رایج به‌دست داده است. در مطالعه‌ای که در سال ۱۹۹۱ در مورد اثر بخشی داپسون خوراکی در مقایسه با پلاسبو روی ۱۲۰ بیمار انجام شد، میزان بهبودی با ۱۰۰ میلی‌گرم داپسون برای ۶ هفته ۸۲٪ بود (۱۴). در مطالعه دیگری در سال ۱۹۸۶ که روی ۵۰ بیمار انجام شد، میزان بهبودی با داپسون خوراکی به میزان ۲ mg/Kg/Day برای ۲۱ روز، ۸۰٪ بود که در پیگیری بعد از ۶ ماه هیچ مورد عودی مشاهده نشد (۱۷). همچنین درمان مؤثر، بدون عوارض و سریع‌تر از داپسون ۵٪ به‌صورت موضعی در بیماری آکنه در مطالعات بسیاری ثابت شده است (۲۰-۲۲). به‌رحال با توجه به اینکه لیشمانیا از جمله عفونت‌های درون سلولی (Intracellular) محسوب گردیده و افزایش جذب پوستی داروهای موضعی با استفاده از افزایش دهنده‌های نفوذ (Penetration enhancers) در اینگونه موارد ضروری می‌باشد، در این تحقیق برای اولین بار از سامانه‌های دارورسانی نیوزومی که از سورفکتانت‌های غیر یونی و کلسترول تشکیل شده‌اند، برای افزایش نفوذ داپسون در پوست و ماکروفاژهای آلوده استفاده شده است.

به‌علت مزیت‌های ذکر شده در مورد داروهای موضعی نسبت به داروهای سیستمیک و علاقمندی بیشتر بیماران به

در این بین مطالعات متعددی نشان داده‌اند که تزریق داخل ضایعه ترکیبات آنتی‌موآن پنج ظرفیتی در درمان لیشمانیوز پوستی لوکالیزه با عامل لیشمانیا ماژور و تروپیکا مؤثرتر می‌باشد (۲،۷،۸،۱۱،۱۳).

در سال‌های اخیر، درمان‌های متعدد سیستمیک از جمله داروهای کتوکونازول، فلوکونازول، ایتراکونازول، آمفوتریپسین، داپسون و همچنین روش‌های فیزیکی از جمله کرایوتراپی و درمان‌های موضعی مثل کرم پاروموماپسین مورد بررسی قرار گرفته و البته نتایج متفاوتی کسب شده است که نتایج برخی مطالعات نشان دهنده برتری روش‌های موضعی نسبت به روش‌های سیستمیک می‌باشد (۱۸-۱۴، ۱۲).

روش کرایوتراپی با تکنیک dipstick و با استفاده از گاز نیتروژن مایع انجام می‌شود که اغلب در لیشمانیوز پوستی دنیای قدیم استفاده می‌شود. در یک کار آزمایشی بالینی کرایوتراپی به‌صورت تک‌درمانی، ۳۰٪ پاسخ به درمان داشت و عارضه ناخوشایند آن هیپوپیگماتاسیون بود (۱۰). به‌علت عوارض استفاده از کرایوتراپی در مناطق غسروفی و انتها در این نواحی باید با احتیاط استفاده شود. لازم به ذکر است که با توجه به پروتکل‌های درمانی WHO و خصوصیات این منطقه (پاسخ ندادن گونه انگل شایع یعنی لیشمانیا تروپیکا به رژیم تک‌درمانی با گلوکانتیم) در حال حاضر درمان استاندارد توصیه شده تزریق گلوکانتیم به همراه کرایوتراپی می‌باشد (۱،۱۸).

یکی از داروهای به‌کار گرفته شده به‌عنوان درمان آلترناتیو لیشمانیوز، داپسون است که در درمان جذام، مالاریا و درماتیت تبخالی استفاده می‌شود (۱۹). داپسون از طریق تأثیر بر گرانولوسیت‌ها و سایتوکاین‌ها و فرضیه اثرگذاری بر روی مسیر سیستم آلترناتیو کمپلمان بر

نمی‌شوند و از آنها خواسته شد تا فرم رضایت نامه شرکت در مطالعه را به صورت کتبی امضا نمایند.

سپس اطلاعات دموگرافیک بیماران شامل سن، جنس، وضعیت تأهل، اندازه و محل ضایعات، میزان اندوراسیون ضایعه و شکل ضایعه ثبت گردید، اندوراسیون ضایعه با استفاده از خط کش مدرج انعطاف پذیر بر حسب میلی‌متر از یک لبه تا لبه دیگر ضایعه (کمترین قطر در بیشترین قطر) به روش Sokal توسط مشاهده گر مستقل اندازه‌گیری شد.

در ادامه بیماران بر اساس جدول اعداد تصادفی در یکی از گروه‌های مداخله شامل گروه داپسون A و گروه کرایو تراپی B تقسیم گردیدند.

در گروه A، ضایعات تحت درمان با تزریق داخل ضایعه گلوکانتیم و ژل داپسون نیوزومال به صورت موضعی قرار گرفتند و در گروه B ضایعات تحت درمان با تزریق داخل ضایعه گلوکانتیم به همراه کرایوتراپی قرار گرفتند) قابل ذکر است که ابتدا کرایوتراپی و سپس تزریق داخل ضایعه گلوکانتیم صورت می‌گرفت.

برای تهیه نیوزوم‌ها به روش هیدراتاسیون لایه نازک چربی، کلسترو و سورفاکتانت‌های غیر یونی در کلروفرم و داپسون در استون حل و مخلوط گردیدند. پس از تبخیر حلال الی در دستگاه rotary evaporator فیلم لپیدی حاصله در دمای ۷۰ درجه سانتیگراد با ۵ میلی‌متر آب دیونیزه هیدراته گردیدند. نیوزوم‌های حاصله با ژل یک درصد کاربومر ۹۳۴ به نسبت مساوی مخلوط و ژل نیوزومی در قوطی‌های مناسب بسته‌بندی شدند. مطالعات تعیین اندازه ذره‌ای، درصد محبوس‌سازی داپسون، پایداری دارو و نیوزوم‌ها، درصد آزادسازی دارو و درصد نفوذ دارو به پوست جدا شده شکم Rat در دانشکده داروسازی (مرکز تحقیقات فارماسیوتیکس) انجام گردید. دلیل استفاده از ژل

این امر، و با توجه به یافته‌های موفقیت‌آمیز در استفاده از داپسون به صورت خوراکی در درمان لیشمانیوز پوستی در این مطالعه تأثیر همزمان ژل موضعی داپسون نیوزومی و تزریق داخل ضایعه گلوکانتیم در بیماران با لیشمانیوز پوستی بررسی شد.

روش بررسی

این مطالعه یک کارآزمایی بالینی تصادفی باز می‌باشد که بر روی بیماران مبتلا به لیشمانیوز پوستی مراجعه‌کننده به دو مرکز بیمارستان افضل‌پور وابسته به دانشگاه علوم پزشکی کرمان و مرکز بهداشت دادبین شهر کرمان انجام گردید.

تمامی بیماران با سن بیشتر از ۷ سال که دارای آزمایش اسمیر مثبت یا تأیید اجسام لیشمن در بیوپسی پوستی بودند پس از رضایت آگاهانه خود یا تصمیم‌گیرنده جایگزین مناسب وارد این مطالعه گردیدند و بیماران باردار یا شیرده، دارای ضایعات در ناحیه صورت، بیماران با تعداد ضایعات بیشتر از ۵ عدد، افراد با دوره بیماری بیشتر از یک سال، ضایعات بزرگتر از ۳ سانتیمتر، استفاده از هر نوع درمان برای سالک در یک‌ماه اخیر، سابقه حساسیت به گلوکانتیم یا داپسون، بیماران مبتلا به بیماری‌های سیستمیک مانند بیماری کبدی، قلبی و کلیوی، پانکراتیت، سرکوب ایمنی، بیماری‌های خونی، مصرف داروهای سرکوب‌کننده سیستم ایمنی در ۶ ماه گذشته و بیماران با لیشمانیوز فرم لوپوئید و اسپوروتریکوئید از مطالعه خارج گردیدند.

پس از اعمال معیارهای ورود و خروج و توضیحات پژوهشگر در مورد مراحل انجام مطالعه، به بیماران این اطمینان داده شد که در صورت عدم تمایل به شرکت در مطالعه از درمان استاندارد و سیر عادی درمان محروم

بدون تغییر: تغییر قابل ملاحظه‌ای در اندازه ضایعه دیده نشود

بدتر: هر گونه افزایش در اندازه ضایعه

که در این مطالعه ما به سه دسته این موارد را ادغام نمودیم به طوری که اگر میزان بهبود ضایعه در فرد کاهش ۱۰۰ درصدی داشت در گروه درمان کامل و اگر بهبود ۵۰ تا ۹۹ درصدی داشته در گروه درمان ناقص و مابقی در گروه بدون جواب قرار گرفته‌اند. البته در هیچکدام از بیماران افزایش در اندازه ضایعه دیده نشد.

این مطالعه با مجوز کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی کرمان با کد ۹۰/۵۰۳/ک انجام شد و قبل از شروع مطالعه تمامی اصول اخلاقی مطالعات کار آزمایی بالینی در بیانیه هلسینکی ۲۰۰۹ در نظر گرفته شد. لازم به ذکر است که استفاده از کرایوتراپی و ژل داپسون هیچ گونه عوارض غیر کنترلی ندارد.

در نهایت کلیه اطلاعات جمع آوری شده در پرسش‌نامه و چک لیست‌ها با شاخص‌های توصیفی مرکزی و پراکنندگی توصیف و برای تحلیل نهایی با توجه به اندازه‌گیری‌های مکرر در یک نفر و در نظر گرفتن اثر خوشه‌ای چند اندازه‌گیری در یک فرد از روش Random Effects Mixed Model استفاده شد. کد فرد به‌عنوان متغیر ایجاد خوشه در نظر گرفته شد. همچنین از آزمون Man Whitney، t و مربع کای نیز استفاده گردید.

نتایج

در مجموع ۷۳ بیمار وارد مطالعه گردیدند و در نهایت ۶۸ بیمار (۳۳ مرد و ۳۵ زن) تا پایان مطالعه به مدت ۱۶ هفته به‌طور کامل پیگیری شدند که اطلاعات آنها در نقشه عملیاتی شماره یک نشان داده شده است.

به‌عنوان پایه دارو این است که داپسون یک داروی محلول در چربی است و برای آزاد شدن بهتر در بافت پوست لازم است پایه‌ای انتخاب شود که تمایل نداشته باشد دارو را در خود نگه دارد. در ضمن کاربرد ژل در پوست مقبولیت بیشتری از نظر بیمار دارد.

در گروه مورد بیماران روزی دو بار، صبح و عصر به مدت حداکثر ۱۶ هفته از ژل داپسون نیوزومال به صورت موضعی استفاده می‌کردند و هر هفته یک بار تحت درمان با گلوکانتیم به صورت تزریق داخل ضایعه در تمامی جهات قرار می‌گرفتند تا ضایعه کاملاً رنگ پریده شود.

در گروه شاهد، بیماران مانند گروه مورد، تحت درمان با گلوکانتیم و هر دو هفته یکبار تحت درمان با کرایوتراپی قرار می‌گرفتند. برای کرایوتراپی، نیتروژن مایع با استفاده از cotton bud به صورت عمودی روی ضایعه گذاشته می‌شد تا هنگامی که یک حلقه تغییر رنگ سفید با اندازه حدود ۱ میلی‌متر در پوست سالم اطراف ضایعه ایجاد شود و این کار به صورت یک یا دو سیکل در هر مرحله از کرایوتراپی تکرار می‌گردید.

به‌منظور پیگیری، بیماران هر هفته معاینه، مشخصات ضایعه ثبت و پیشرفت ضایعه مطابق با ESL (Evaluation of lesions scheme) در هفته‌های ۴، ۸، ۱۶، ۲۳ می‌شد (۲۳). ارزیابی شامل پنج معیار زیر می‌شد:

درمان کامل: re-epitelialization کامل و بهبودی کامل

ایندوراسیون

درمان ناقص: re-epitelialization و بهبودی ایندوراسیون

بیش از ۵۰٪

بهبود: re-epitelialization و بهبودی ایندوراسیون کمتر از

۵۰٪

با توجه به معنی‌داری متغیر زمان آنالیز دوباره با وارد کردن اثر متقابل گروه و زمان انجام و مشخص شد که این اثر متقابل معنی‌دار نیست؛ به عبارتی بهبودی افراد بین دو گروه درمانی در طول زمان‌های مختلف، تفاوت معنی‌داری نداشت ($P=0/244$). در ضمن برای گروه‌های پاسخ کامل به درمان و پاسخ نسبی به درمان به‌طور جداگانه روند بهبودی بیماران در زمان‌های مختلف بررسی و دیده شد که با آنکه در طول زمان بهبودی افراد بیشتر می‌شود اما تفاوت معنی‌داری در زمان‌های مختلف در دو گروه درمانی وجود ندارد (نمودارهای ۱ و ۲). همچنین بیماران به مدت ۱۲ ماه مورد پیگیری قرار گرفتند که تنها یک بیمار بهبود یافته در گروه B دچار عود ضایعه در اسکار (لیشمانیا لوپوئید) گردید که تحت درمان با گلوکانتیم سیستمیک قرار گرفت.

اثر متغیرهای مستقل سن، جنس، وضعیت تأهل و طول مدت بروز به‌عنوان عوامل مخدوش کننده در افراد در دو گروه درمانی مقایسه شد که در مورد هیچ کدام از متغیرهای مذکور تفاوت معنی‌داری بین دو گروه مشاهده نشد. اما برای شکل ضایعه میان دو گروه در ابتدای درمان تفاوت معنی‌داری دیده شد ($P=0/003$). بنابراین آنالیزها با وارد کردن متغیر شکل ضایعه به‌عنوان متغیر مخدوش کننده انجام شد که با توجه به نتایج باز هم تفاوت معنی‌داری در بهبودی افراد در دو گروه مورد و شاهد مشاهده نشد (جدول ۲).

از نظر سن کمترین سن بیماران مورد بررسی ۷ سال و بیشترین سن ۸۰ سال و میانگین سنی $30/63 \pm 18/10$ سال بود. تعداد کل ضایعات ۷۳ ضایعه بود که از این میان ۴۴ ($60/3\%$) ضایعه از نوع اولسراتیو و ۲۹ ($39/7\%$) ضایعه از نوع غیر اولسراتیو شامل (پاپول، پلاک و ندول) بود. در میان بیماران ۳۹/۹۴ درصد مجرد و ۶۰/۰۶ متأهل بودند. از کل ضایعات موجود ۶۳ ($86/3\%$) ضایعه در اندام فوقانی و ۱۰ ($13/7\%$) ضایعه در ناحیه اندام تحتانی بیماران قرار داشت.

تعداد ۳۵ بیمار (با ۳۸ ضایعه) در گروه A و تعداد ۳۳ بیمار (۳۵ ضایعه) در گروه B وارد شدند. همان‌طور که در جدول شماره ۱ دیده می‌شود بیماران دو گروه از نظر سن، جنس، مدت ابتلا به ضایعه و اندازه ضایعه با یکدیگر از نظر آماری تفاوت معنی‌داری ندارند ($P>0.05$).

از آنجا که میزان همبستگی درونی داده‌ها کم می‌باشد، برای افرادی که بیشتر از یک زخم داشتند (۴ نفر)، هر زخم به‌عنوان یک نمونه مستقل وارد محاسبات شد.

بر اساس آنالیز آماری انجام گرفته تفاوت معنی‌داری در بهبودی بیماران بین دو گروه درمانی مشاهده نشد ($P=0/665$). اما مشخص شد که متغیر زمان باعث تغییر معنی‌دار می‌شود ($P=0/000$). یعنی میزان بهبودی افراد در طول زمان‌های اندازه‌گیری متفاوت بود؛ به‌طوری‌که با گذشتن یک واحد زمان اندازه‌گیری شانس بهبودی افراد تقریباً سه برابر می‌شود ($OR=2.92, CI95\%=1.95-4.18$).

جدول ۱. مقایسه خصوصیات جمعیت شناختی و پاسخ به درمان بیماران دو گروه مورد مطالعه

P-value	داپسون و گلوکانتیم		متغیر
	A=(n=۳۳)	B=(n=۳۵)	
۰/۶۵۳*	۲۹/۶±۱۵/۴	۳۱/۶±۲۰/۴	سن (سال)
۰/۲۱۸**	۴/۶±۹/۳	۳/۷±۱/۹	مدت زمان ابتلا به ضایعه
۰/۸۸۰**	۲ (۱/۴-۲/۹)	۱/۵ (۱/۱-۳)	اندازه ضایعه (میلی متر مربع)
			جنسیت
۰/۱۳۵ †	۱۷ (۵۱/۵۱)	۱۴ (۴۰/۰)	مرد
	۱۶ (۴۸/۴۹)	۲۱ (۶۰/۰)	زن
			پاسخ به درمان
۰/۵۰۰ †	۱ (۲/۹)	۱ (۲/۹)	بدن پاسخ
	۵ (۱۴/۳)	۴ (۱۰/۵)	پاسخ نسبی
	۲۹ (۸۲/۹)	۳۳ (۹۸/۸)	پاسخ کامل
			محل ضایعه
۰/۵۷۰ †	۳۱ (۹۳/۹)	۲۷ (۷۷/۱)	اندام فوقانی
	۲ (۶/۱)	۸ (۲۲/۹)	اندام تحتانی
			شکل ضایعات
۰/۰۰۵ †	۸ (۲۲/۹)	۲۱ (۵۵/۳)	غیر اولسراتیو
	۲۷ (۷۷/۱)	۱۷ (۴۴/۷)	اولسراتیو

* Independent t-test;

** Mann-withney U;

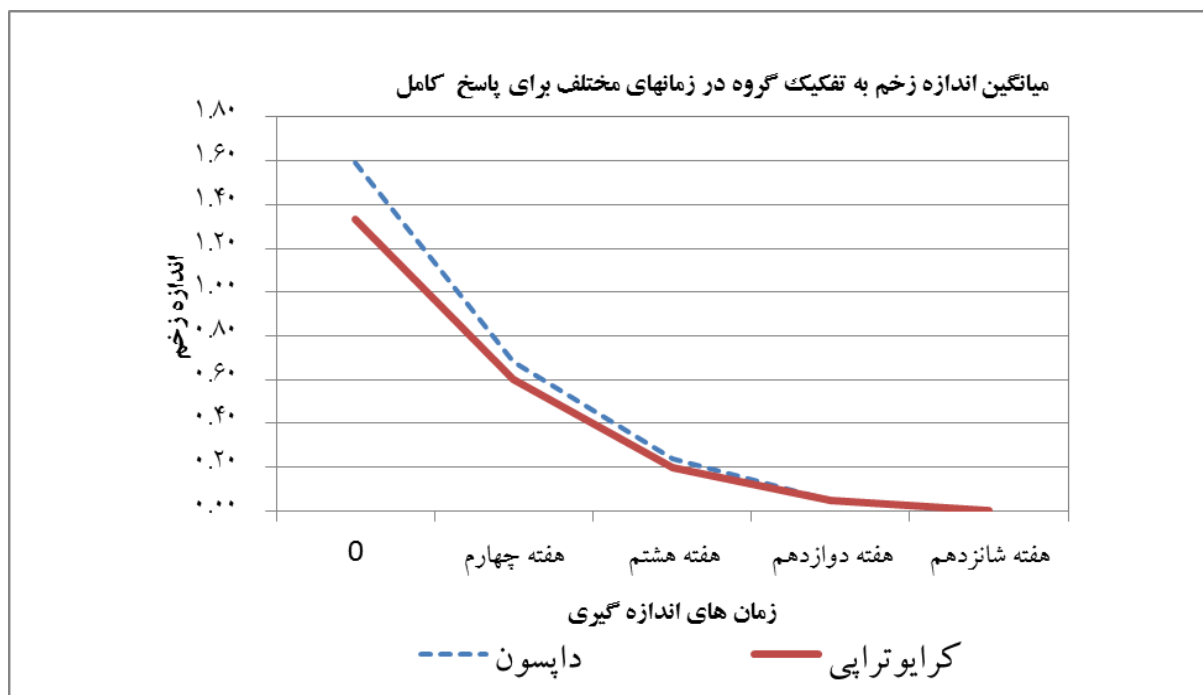
† chi2; ‡ از آنجا که بعضی بیماران بیشتر از یک ضایعه داشتند، مجموع اعداد بیشتر از تعداد کل بیماران است.

جدول ۲. مقایسه پاسخ به درمان در دو گروه A و B

P-value	OR (%95 CI)	پاسخ به درمان
۰/۸۸۵	۱/۰۳ (۰/۶۴-۱/۶۵)	خام
۰/۸۶۶	۱/۰۴ (۰/۶۴-۱/۶۹)	جنسیت
۰/۹۵۲	۱/۰۱ (۰/۶۲-۱/۶۴)	سن
۰/۲۷۱	۱/۳۲ (۰/۸-۲/۱۸)	شکل ضایعه
۰/۵۹۵	۱/۱۵ (۰/۶۸-۱/۹۳)	محل ضایعه
۰/۵۴۵	۱/۱۴ (۰/۷۳-۱/۷۹)	اندازه اولیه

جدول ۳. فراوانی افراد بر حسب نوع بهبودی در زمان‌های مختلف پیگیری بیماران

گروه و زمان پیگیری		هفته چهارم		هفته هشتم		هفته دوازدهم		هفته شانزدهم		پاسخ به درمان
B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	
-	-	-	-	۷ (۱۸/۴)	۱۱ (۳۱/۴)	۲۳ (۶۵/۷)	۲۳ (۶۵/۷)	۲۳ (۶۰/۵)	۲۹ (۸۲/۹)	بهبودی کامل
۲۶ (۶۸/۴)	۲۶ (۷۴/۳)	۲۶ (۶۸/۴)	۲۳ (۶۵/۷)	۳۰ (۷۸/۹)	۲۳ (۶۵/۷)	۱۴ (۳۶/۸)	۱۱ (۳۱/۴)	۱۴ (۳۶/۸)	۵ (۱۴/۳)	بهبودی نسبی
۱۲ (۳۱/۶)	۹ (۲۵/۷)	۱۲ (۳۱/۶)	۱ (۲/۹)	۱ (۲/۶)	۱ (۲/۹)	۱ (۲/۶)	۱ (۲/۹)	۱ (۲/۶)	۱ (۲/۹)	بدون پاسخ به درمان



نمودار ۱



نمودار ۲

بحث

دارو نظیر پانکراتیت، هپاتیت، کاردیوتوکسیسیته، پان سائیتوپنی، نوروپاتی محیطی و دردناک بودن تزریق موضعی آن، محققان به فکر استفاده از روش های درمانی جدیدتری افتاده اند و درمان های فیزیکی و موضعی اخیراً در مطالعات مختلف مورد توجه بیشتری قرار گرفته اند (۲۷-۲۹).

به طور کلی ترکیب کرایوترابی و تزریق داخل ضایعه یا عضلانی گلوکانتیم مؤثر تر از درمان های ذکر شده به تنهایی می باشد. از مزایای ای روش می توان به دوز دارویی کمتر، دوره بیماری کوتاه تر، هزینه درمانی کمتر و همچنین کاهش عوارض دارویی نسبت به رژیم های درمانی سیستمیک تک دارویی اشاره کرد (۳۱، ۳۰، ۲۳).

در مطالعه ای که توسط اصیلیان و همکاران در سال ۲۰۰۴ انجام شد، میزان بهبودی کامل با روش درمانی گلوکانتیم داخل ضایعه و کرایوترابی ۹۰٪ گزارش گردیده که با نتایج مطالعه ی حاضر که بهبودی کامل در ۸/۸۶٪

با وجود آنکه لیشمانیوز پوستی بیماری خود محدود شونده می باشد، به علت خطر ایجاد اسکار و انتقال بیماری و نیز دوره طولانی بیماری توصیه به درمان می شود. درمان انتخابی توصیه شده برای سالک، تزریق آنتی موآن ۵ ظرفیتی به صورت داخل ضایعه می باشد (۱۸). در مطالعات انجام شده میزان مؤثر بودن این درمان بین ۸۱ تا ۹۷ درصد گزارش شده است (۲۴، ۲۵). البته میزان پایین تر بهبودی در مصرف ترکیبات آنتی موآن نیز گزارش شده است که می تواند تا حدی مربوط به تعاریف مختلف پاسخ درمانی و زیر گونه لیشمانیای عامل باشد (۲۴، ۱۵). از جمله شواهدی از مقاومت زیر گونه لیشمانیا تروپیکا به گلوکانتیم در برخی نقاط آندمیک ایران دیده شده است (۱).

البته با مشاهده هزینه نسبتاً بالا و گزارشاتی مبنی بر ظهور گونه های مقاوم به آنتی موآن ۵ ظرفیتی (۲۶) همچنین بالا بودن عوارض جانبی تجویز وریدی یا عضلانی

بیماران در گروه تحت درمان با گلو کانتیم داخل ضایعه و کرایوتراپی دیده شد، مطابقت دارد (۲۳).

درمان‌های موضعی، یک سری درمان‌های ثابت شده برای از بین بردن موضعی و ریشه کنی انگل‌های لیشمانیا از راه پوست می‌باشند، اگرچه در نتایج درمانی داروهای مختلف تناقضات مختلفی وجود دارد، اما در بیماران که تحمل درد را نداشته باشند و یا اینکه از عوارض درمان‌های سیستمیک در آنها نگرانی‌هایی داشته باشیم این نوع درمان‌ها جزو اولویت‌های اول درمانی قرار می‌گیرند (۲۹). درمان‌های موضعی که به صورت ژل، پماد و محلول در بیماران مبتلا به لیشمانیوز پوستی استفاده شده است شامل ایمی دازول، پاروموایسین، آمفوتریپسین B، Sitamaquine و Buparvaquone می‌باشند (۲۹). در بین این داروها، آمفوتریپسین B فرم لیپوزومال، در مطالعات کار آزمایی بالینی انجام شده، نتایج درمانی مشابهی در مقایسه با فرم داخل ضایعه گلو کانتیم داشته است (۳۲).

تأثیر ایمیدازول‌های موضعی از جمله (کلوتریمازول، مایکونازول، کتوکنازول) در مطالعات مختلف با عامل لیشمانیا مازور مورد بررسی قرار گرفته است (۲۴) و میزان بهبودی کامل و نسبی در مصرف کلوتریمازول و مایکونازول به ترتیب ۶۵٪ و ۳۵٪ بوده است (۳۳) و کتوکنازول در مقایسه با پلاسبو اثر سودمندی نداشته است (۳۳، ۲۴).

تأثیر پاروموایسین موضعی که مکانیسم آن مهار پروتئین‌سازی انگل لیشمانیا در مرحله پروماستیگوت می‌باشد (۳۰)، در مطالعات مختلفی که روی گونه لیشمانیا مازور انجام شده است مورد بررسی قرار گرفته است و میزان پاسخ درمانی از ۴۲٪ تا ۶۸٪ و حتی ۸۶٪ نیز گزارش شده است (۳۴-۳۶) البته در برخی از مطالعات کار آزمایی

بالینی این دارو اثر کمتری در مقایسه با تزریق داخل ضایعه گلو کانتیم داشته است (۲۸). شواهدی از تأثیر مناسب فرم لیپوزومال و نیوزومال پاروموایسین به صورت Invivo در درمان لیشمانیوز پوستی نیز به دست آمده است (۳۶، ۳۷). البته عوارضی همچون تورم و درد در محل استفاده پاروموایسین گزارش شده است (۳۶)؛ همه این مسائل باعث گردیده تا همچنان روش‌های نو و کارآمد با عوارض و هزینه کمتر مورد استفاده قرار گیرد (۲۹). یکی از داروهایی که در درمان بیماری‌های پوستی مانند آکنه، جذام و بولوس پمفیگوئید مورد استفاده قرار می‌گیرد داپسون می‌باشد (۳۸، ۳۹).

داپسون یک داروی آنتی باکتریال است که باعث مهار سنتز دی هیدرو فولیک اسید باکتریال از طریق رقابت با پارا آمینوبنزوات می‌شود. این دارو دارای خاصیت ضد التهاب و اثرات ایمنو مدولاتور نیز می‌باشد که به علت بلوک میلوپراکسیداز می‌باشد (۴۰). داروی داپسون به صورت خوراکی در درمان لیشمانیوز مورد استفاده قرار گرفته که میزان بهبودی آن ۸۰٪ گزارش شده است (۱۴، ۱۷) مکانیسم اثر داپسون در لیشمانیوز پوستی مهار choline incorporate into lecithin دیواره سلولی انگل می‌باشد (۳۹).

به دلیل عوارض فرم خوراکی داپسون، فرم موضعی آن به صورت ژل ۵٪ مورد توجه قرار گرفته است که مزیت آن غلظت سیستمیک کم می‌باشد به طوری که پیک پلاسمایی حدود ۱۰۰ مرتبه کمتر از نوع خوراکی این دارو می‌باشد (۳۹). ژل داپسون موضعی در درمان آکنه نیز مورد بررسی قرار گرفته است که دارای اثر بخشی مؤثر و مطلوب بوده است (۲۰-۲۲).

از سامانه‌های جدید داروسازی نوع نیوزومال می‌باشد، این نوع شامل مخلوط هیدراته کلسترول و سورفاکتانت‌های

جایگزین و کمکی کم هزینه و نسبتاً بدون عارضه در درمان لیشمانیوز پوستی به ویژه در کودکان به دلیل دردناک نبودن و همچنین در برخی از مناطق پوست که انجام کرایو تراپی با محدودیت‌هایی روبرو می‌باشد از جمله ضایعات روی گوش، بینی، انگشتان و نواحی نزدیک اعصاب سطحی و در افراد با تیپ پوستی تیره‌تر به دلیل عوارضی همچون هیپو و هیپر پیگماتاسیون مخصوصاً در ناحیه صورت استفاده نمود.

در نهایت برای انتخاب درمان مناسب در بیماران با لیشمانیوز پوستی بایستی به فاکتورهای مختلفی توجه نمود که نوع و گونه انگل لیشمانیا، وضعیت سیستم ایمنی بیمار، نمای بالینی ضایعات و همچنین مناطق درگیری از مهمترین آنها می‌باشد. استفاده از روش‌های فیزیکی و موضعی از نظر میزان پایین عوارض جدی باعث جلب توجه بسیاری از پزشکان و بیماران شده است.

در این مطالعه به دلیل محدودیت‌های موجود آزمایشگاهی امکان کنترل کردن گونه لیشمانیا در تمامی بیماران میسر نبود ولی با توجه به یکی از مطالعات قبلی لیشمانیا تروپیکا در کرمان گونه غالب می‌باشد (۴۳) که با چند نمونه کنترل شده در این مطالعه مطابقت دارد.

از نقاط قوت مطالعه حاضر تصادفی سازی، حجم نمونه مناسب برای مقایسه نتایج پاسخ به درمان و همچنین همسانی بین خصوصیات دموگرافیک بیماران می‌باشد که نسبت به سایر مطالعات مشابه انجام شده از اهمیت ویژه جهت روایی و پایایی یافته‌ها برخوردار است. از محدودیت‌های مطالعه کور نبودن مطالعه با توجه به متفاوت بودن نحوه درمان و همچنین عدم امکان قرار دادن بازوی دیگری در گروه کنترل برای بررسی ضایعات خود محدود شونده لیشمانیوز پوستی و دوره پیگیری کوتاه مدت

غیر یونی مانند الکیل اتر و الکیل استر و الکیل اسید می‌باشد، که باعث پایداری بیشتر و افزایش جذب دارو و آزادسازی آهسته ماده مؤثر می‌گردد. نیوزوم‌ها ساختاری مشابه دو لایه فسفولیپیدی غشا بیولوژیک دارند که این ساختار دو لایه سبب افزایش نفوذپذیری داروهای مختلف به پوست از طریق ذوب نیوزوم در استراتژوم کورنئوم و آزادسازی دارو در لایه‌های عمقی تراپیدرم می‌شود و از سوی دیگر به دلیل همین ساختار ورود ترکیبات مختلف به درون سلول‌ها از جمله سلول‌های لانگرهانس پوستی را تسهیل می‌نماید از این رو برای درمان عفونت‌های داخل سلولی مورد مطالعه و استفاده وسیع قرار گرفته است. از مزایای دیگر آن می‌توان به کاهش سمیت دارو هزینه کمتر و روش تهیه صنعتی آسان آن اشاره نمود (۴۱، ۴۲).

مطالعه‌ی حاضر نخستین مطالعه‌ای می‌باشد که به بررسی اثر ژل داپسون نئوزومال در بیماری لیشمانیوز پوستی پرداخته و بر اساس یافته‌های این مطالعه نتایج حاصل از درمان استاندارد رایج در منطقه یعنی کرایو تراپی و تزریق داخل ضایعه گلوکانتیم قابل مقایسه با روش درمانی ژل داپسون نیوزومال و تزریق داخل ضایعه گلوکانتیم است و میزان بهبودی کامل و نسبی در دو گروه تفاوت معنی‌دار از نظر آماری ندارد. در ضمن هر دو تکنیک درمانی دارای اثر بخشی مشابه در طول زمان بودند.

در طول دوازده ماه پیگیری بیماران بهبود یافته تنها یک مورد عود در گروه شاهد دیده شد که با تشخیص لیشمانیوز لوپوئید تحت درمان با گلوکانتیم سیستمیک قرار گرفت ولی در گروه مورد هیچ عودی مشاهده نگردید. هیچگونه عوارض جانبی در مصرف موضعی ژل داپسون نئوزومال در طول مدت درمان و پیگیری بیماران گزارش نگردید. بنابراین می‌توان از ژل داپسون نئوزومال به عنوان داروی

به دلیل عوارضی همچون هیپر و هیپوپیکمانتاسیون مورد استفاده قرار گیرد البته لازم است مطالعات بیشتری در مورد تأثیر ژل داپسون نیوزومال به تنهایی بر روی لیشمانیوز پستی انجام پذیرد.

سپاسگزاری

بدینوسیله از مرکز تحقیقات لیشمانیوز و معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی کرمان به دلیل حمایت مالی این طرح قدردانی می‌شود.

می‌باشد. برای مطالعات آینده پیشنهاد می‌گردد نتایج درمانی و عوارض داپسون نیوزومال نسبت به سایر روش‌های درمان موضعی مورد بررسی قرار گیرد.

نتیجه‌گیری

فرم نیوزومال ژل داپسون می‌تواند به‌عنوان درمان جایگزین کرایوتراپی در لیشمانیوز پستی به‌ویژه در مناطقی از پوست همچون نواحی پوشاننده‌ی غضروف‌ها و یا نواحی انتهایی انگشتان دست و پا که بایستی کرایوتراپی با احتیاط انجام شود و همچنین در افراد باتیپ پوستی تیره

References

1. Reithinger R, Mohebbali M, Boucher B, et al. unresponsiveness to glucantime treatment in Iranian cutaneous leishmaniasis due to drug-resistant *Leishmania tropica* parasites. *PLoS Med* 2006; 3:e162.
2. Desjeux P. the increase in risk factors for leishmaniasis worldwide. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2001; 95(3): 239-43.
3. Jeronimo SB, Sousa A, Pearson RD. Leishmaniasis species. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R. Principles and Practice of infections Diseases. 6th ed., Philadelphia, Churchill livingston 2005; PP 3145-65.
4. Dowlati Y. Cutaneous leishmaniasis: clinical aspect. *Clin Dermatol* 1996;14(5):425-31
5. Mohajery M, Bolur saz M, Shamsian S A A, [A survey on the prevalence of cutaneous leishmaniasis in the students of Mashhad district. *Journal of Mashhad faculty of medicine* 2001; 44(72): 54-60 [In Persian].
6. Markle W.H, Makhoul K. cutaneous leishmaniasis: Recognition and treatment. *Am Fam Phisician* 2004; 69(6):1455-60.
7. Al-Jaser M, el-Yazigi A, Kojan M, croft SL. Skin uptake, distribution and elimination of antimony following administration of sodium stibogluconate to patients with cutaneous leishmaniasis. *Antimicrob Agents cehmother* 1995; 39(2): 516-9.
8. Azizi f, Hatam H, Janghorbani M. Epidemiology and control of common disorders in Iran. Tehran, Khosravi Pub, 2003; PP 524-32 [In Persian].
9. Athari A, Jalaloo N. Epidomiology of five year of cutaneuse Leishmanaiasis in Iran (2001-2005), *Isfahan faculty of medicine journal* 2006; 24: 8-13 [In Persian].

10. ShamsiMeimandi S, Zandi S, Dabiri SH. Efficacy of topical 5% imiquimod with cryotherapy versus intralesional meglumine antimoniate in treatment of anthroponotic cutaneous leishmaniasis. *Iran Journal of Dermatology* 2001; 14: 42-7.
11. Al-Jaser MH. Treatment trends of cutaneous leishmaniasis in Saudi Arabia. *Saudi Med J* 2005; 26(8): 1220 - 4.
12. Vardy D, Barenholz Y, Cohen R Zvulunov A, Biton A, Klaus S, et al. Topical amphotericin B for cutaneous leishmaniasis. *Arch Dermatol* 1999; 135(7):856-7.
13. Akilov OE, Kosaka S, O' Riordan K, Hasan T. Parasitocidal effect of delta-aminolevulinic acid-based photodynamic therapy for cutaneous leishmaniasis is direct and mediated through the killing of host cells. *Exp Dermatol* 2007; 16(8):651-60.
14. Dogra J. A double-blind study on the efficacy of oral dapson in cutaneous leishmaniasis. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1991;85(2):212-3.
15. Esfandiarpour I, Alavi A. Evaluating the efficacy of allopurinol and meglumine antimoniate (Glucantime) in the treatment of cutaneous leishmaniasis: *Int J Dermatol* 2003; 41(8): 521-4.
16. Magill AJ. Cutaneous leishmaniasis in the returning traveler. *Infect Dis Clin North Am* 2005; 19(1): 241- 66.
17. Dogra J, Lal BB, Misra SN Dapson in the treatment of cutaneous leishmaniasis. *Int J Dermatol* 1986; 25(6):398-400.
18. Al-Mutairi N., Alshiltawy M., El Khalawany M., Joshi A., Eassa B. I., Manchanda Y., et al. Tropical medicine rounds: Treatment of Old World cutaneous leishmaniasis with dapson, itraconazole, cryotherapy, and imiquimod, alone and in combination. *Int J Dermatol* 2009; 48(8): 862-9.
19. Zhu Y.I, Stiller M.J. Dapsone and sulfones in dermatology: overview and update. *J Am Acad Dermatol* 2001; 45(3): 420-34.
20. Raimer S, Maloney JM, Bourcier M, Wilson D, Papp K, Siegfried E, et al. Efficacy and safety of dapson gel 5% for the treatment of acne vulgaris in adolescents. *Cutis* 2008;81(2):171-8.
21. Draelos ZD, Carter E, Maloney JM, Elewski B, Poulin Y, Lynde C, et al. Two randomized studies demonstrate the efficacy and safety of dapson gel 5%, for the treatment of acne vulgaris. *J Am Acad Dermatol* 2007; 56(3):439.e1-10.
22. Lucky AW, Maloney JM, Roberts J, Taylor S, Jones T, Ling M, et al. Dapsone gel 5% for the treatment of acne vulgaris: safety and efficacy of long-term (1 year) treatment. *J Drug Dermatol* 2007; 6(10):981-7.
23. Asilian A, Sadeghinia A, Faghihi G, Momeni A. Comparative study of the efficacy of combined cryotherapy and intralesional meglumine antimoniate (Glucantime) vs. cryotherapy and intralesional meglumine antimoniate

- (Glucantime) alone for the treatment of cutaneous leishmaniasis. *Int J Dermatol* 2004; 43(4): 281-3.
24. Khatami A, Firooz A, Gorouhi F, Dowlati Y. Treatment of acute Old World cutaneous leishmaniasis: a systematic review of the randomized controlled trials. *J Am Acad Dermatol* 2007; 57(2): 335. e1-. e29.
 25. Munir A, Janjua SA, Hussain I. Clinical efficacy of intramuscular meglumine antimoniate alone and in combination with intralesional meglumine antimoniate in the treatment of old world cutaneous leishmaniasis. *Acta Dermatovenerol Croat* 2008;16(2):60-4.
 26. Croft SL, Sundar S, Fairlamb AH. Drug resistance in leishmaniasis. *Clin Microbiol Rev* 2006;19(1):111-26.
 27. Faghihi G, Tavakoli-kia R. Treatment of cutaneous leishmaniasis with either topical paromomycin or intralesional meglumine antimoniate. *Clin Exp Dermatol* 2003; 28(1): 13-6.
 28. Shazad B, Abbaszadeh B, Khamesipour A. Comparison of topical paromomycin sulfate (twice/day) with intralesional meglumine antimoniate for the treatment of cutaneous leishmaniasis caused by *L. major*. *Eur J Dermatol* 2005; 15(2): 85-7.
 29. Alavi-Naini R, Fazaeli A, O'Dempsey T. Topical treatment modalities for old world cutaneous leishmaniasis: a review. *Prague Med Rep* 2012; 113(2): 105-18.
 30. Nilforooshzadeh MA, Jaffari F, Malekafzali B. Efficacy of combined triple therapy (paramomycin ointment, cryotherapy and intralesional Glucantime) in comparison with intralesional Glucantime for the treatment of acute cutaneous leishmaniasis. *Iran J Dermatol* 2004; 7: 136-9 [In Persian].
 31. Asilian A, Sadeghinia A, Faghihi G, Momeni A, Amini Harandi A. 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(5): 493-8
 32. Layegh P, Rajabi O, Jafari MR, Emamgholi Tabar Malekshah P, Moghiman T, Ashraf H, et al. Efficacy of topical liposomal amphotericin B versus intralesional meglumine antimoniate (Glucantime) in the treatment of cutaneous leishmaniasis. *J Parasitol Res* 2011; 2011 doi: 10. 2011/ 656323.
 33. Larbi EB, al-Khawajah A, al-Gindan Y, Jain S, Abahusain A, al-Zayer A. A randomized, double-blind, clinical trial of topical clotrimazole versus miconazole for treatment of cutaneous leishmaniasis in the eastern province of Saudi Arabia. *Am J Trop Med Hyg* 1995; 52(2):166-8
 34. El-On J, Halevy S, Grunwald MH, Weinrauch L. Topical treatment of Old World cutaneous leishmaniasis caused by *Leishmania major*: A double-blind control study. *J Am Acad Dermatol* 1992;27(2):227-31.
 35. Asilian A, Davami M. Comparison between the efficacy of photodynamic

- therapy and topical paromomycin in the treatment of Old World cutaneous leishmaniasis: a placebo-controlled, randomized clinical trial. *Clin Exp Dermatol* 2006; 31: 634-7.
36. Carneiro G, Santos DC, Oliveira MC, Fernandes AP, Ferreira LS, Ramaldes GA, et al. Topical delivery and in vivo antileishmanial activity of paromomycin-loaded liposomes for treatment of cutaneous leishmaniasis. *J Liposome Res* 2010; 20(1): 16-23.
37. Asadi, Pardakhti A, Moshafi M, Sharifi I. Preparation and in vivo administration of paromomycin niosomes in balb/c mice. *Research in Pharmaceutical Sciences* 2012;7(5):S373.
38. Ji B., Perani E.G, Petinom C, N Deli L, Grosset J.H. Clinical trial of ofloxacin alone and in combination with dapsone plus clofazimine for treatment of lepromatous leprosy. *Antimicrob agents Chemother* 1994; 38(4): 662-7.
39. Paniker U, Levine N. Dapsone and sulfapyridine. *Dermatol Clin* 2001; 19(1): 79-86.
40. Wadher S.J, Puranik M.P, Karande N.A, Yeole P.G. Synthesis and biological evaluation of Schiff base of dapsone and their derivative as antimicrobial agents. *International Journal of PharmTech Research* 2009; 1(1): 22-33.
41. Raeiszadeh M. Preparation and Characterization of Dapsone-Loaded Niosomal Gel for Local Treatment of Cutaneous Leishmaniasis: Kerman, Iran: School of Pharmacy, Kerman University of Medical Sciences; 2012 [updated 26 Nov 2012 18:17; cited PhD 7 april 2014]. 11-9]. Available from: <http://eprints.kmu.ac.ir/5252/1/134.pdf>
42. Manconi M., Sinico C, Valenti D, Lai F, Fadda A.M. Niosomes as carriers for tretinoin: III. A study into the in vitro cutaneous delivery of vesicle-incorporated tretinoin. *Int J Pharm* 2006; 311(1): 11-9.
43. Fazaeli A, Fouladi B, Sharifi I. Emergence of cutaneous leishmaniasis in a border area at south-east of Iran: an epidemiological survey. *J Vector Borne Dis* 2009; 46(1): 36-42.

The Efficacy of Co-administration of Topical Niosomal Dapsone Gel and Intralesional Injection of Glucantime in Cutaneous Leishmaniasis in Comparison with Cryotherapy Plus Intralesional Injection of Glucantime

Alireza Fekri, M.D.¹, Zahra Rahnama, M.D.², Maryam Khalili, M.D.^{3*}, Abbas Pardakhti Dookhani, Ph.D.⁴, Payam Khazaeli, Ph.D.⁴, Kambiz Bahaadin Beigi, Ph.D.⁵

1. Professor of Dermatology, Leishmaniasis Research Center, Kerman University of Medical Sciences, Kerman, Iran

2. Associate Professor of Dermatology, Leishmaniasis Research Center, Kerman University of Medical Sciences, Kerman, Iran

3. Resident of Dermatology, Afzalipour School of Medicine & Leishmaniasis Research Center, Kerman University of Medical Sciences, Kerman, Iran

4. Professor of Pharmaceutics, School of Pharmacy & Leishmaniasis Research Center, Kerman University of Medical Sciences, Kerman, Iran

5. Assistant Professor of Bioinformatics, Bioinformatic Research Center, Institute for Future Studies in Health, Kerman University of Medical Sciences, Kerman, Iran

* Corresponding author; e-mail: maryam_khalili36@yahoo.com

(Received: 1 Feb. 2014 Accepted: 16 April 2014)

Abstract

Background & Aims: Leishmaniasis exists in more than half of Iran provinces and more than 20,000 cases are reported annually. In the recent years, several therapeutic approaches such as topical and physical treatments have been investigated. In the present study, the efficacy of co-administration of topical Niosomal Dapsone gel and Glucantime intralesional injection has been evaluated.

Method: This randomized clinical trial was performed on patients with leishmaniasis admitted in Afzalipour hospital affiliated to Kerman University of Medical Sciences and Dadbin Health Center, Kerman/Iran. After taking informed consent, patients were divided into the two groups. The first group was treated with weekly intralesional injection of Glucantime plus cryotherapy every two weeks and the second group was treated with weekly intralesional injection of Glucantime plus niosomal Dapsone gel twice a day. The patients were treated for at most 16 weeks and monitored in the 4th, 8th, 12th and 16th weeks of treatment. Data were analyzed using Random effects mixed model, Man Whitney, t-test and Chi-square test.

Results: A total of 68 patients (33 males and 35 females) with mean age of 30.63 ± 18.10 years were participated in this study. From all lesions, 86.3% were in upper extremities and the rest were in lower extremities and 60.3% of lesions were ulcerative. After 16 weeks, 82.9% of Dapsone-received group showed complete response. There was no significant difference between the two groups in regard to the rate and duration of response to the treatment.

Conclusion: Niosomal topical Dapsone gel, due to its fewer side effects, can be used efficiently as an alternative treatment for cryotherapy in cutaneous leishmaniasis, especially in parts covering cartilages or finger tips and in patients with dark skin.

Keywords: Leishmaniasis, Dapsone, Niosomal