

## بررسی مقایسه‌ای اثر درمانی تزریق داخل ضایعه‌ای بلئومایسین و گلوکانتیم در مبتلایان به سالک

دکتر سیمین سریزدی<sup>۱</sup> و دکتر زهرا رهنما<sup>۲</sup>

### خلاصه

روشهای درمانی مختلفی برای بیماری سالک وجود دارد که هر کدام دارای محاسن و معایبی هستند. یکی از درمانهای رایج این بیماری تزریق گلوکانتیم داخل ضایعه می‌باشد و اخیراً مواردی از درمان با بلئومایسین گزارش شده است. در این بررسی برآن شدیم تا اثر دو دارو را مقایسه کنیم. ۸۹ ضایعه سالک که قبلاً تحت هیچ درمانی قرار نگرفته و با اسمیر مستقیم به تشخیص قطعی رسیده بودند را تحت درمان با این دو دارو به فرم تزریق داخل ضایعه قرار دادیم. از ۴۸ ضایعه که تحت درمان با بلئومایسین قرار گرفت موارد بهبودی کامل ۳۹ درصد، عدم بهبودی ۳۸ درصد، و بهبودی نسبی ۲۳ درصد بود. از ۴۱ ضایعه که تحت درمان با گلوکانتیم قرار گرفت، بهبودی کامل ۱۴/۶ درصد، عدم بهبودی ۱۲/۲ درصد و بهبودی نسبی ۷۳/۲ درصد بود. تزریق بلئومایسین هر دو هفته یکبار و حداکثر سه تزریق (۶ هفته) و تزریق گلوکانتیم هفته‌ای یکبار به مدت ۵ هفته صورت گرفت. به نظر می‌آید که در روش درمانی کوتاه مدت، پاسخ درمانی با بلئومایسین بهتر است و با توجه به درصد بالای بهبودی نسبی با گلوکانتیم این دارو در روش درمانی طولانی مدت مؤثرتر می‌باشد.

واژه‌های کلیدی: بلئومایسین، گلوکانتیم، لیشمانیوز جلدی

### مقدمه

منتقل می‌شود و گونه‌های مختلف انگل لیشمانیا *infantum, aethiopica, major, tropica* می‌توانند در پوست ضایعه ایجاد کنند (۱، ۱۸). در ایران عامل بیماری گونه‌های *major, tropica, Infantum* می‌باشد (۲، ۳، ۱۳) که بصورت

سالک یکی از بیماریهای مشترک انسان و حیوان می‌باشد که در نواحی گرمسیری مختلف دنیا وجود دارد و به اشکال مختلف ابتلای پوستی، مخاطی و احشایی می‌تواند بروز کند. سالک در ایران از قدیم شناخته شده و بوسیله پشه خاکی به انسان

ریوی دارو برگشت پذیر است و با دوز بالاتر از ۴۰۰ واحد و در افراد مسن بالای ۷۰ سال با سابقه بیماری ریوی دیده می شود. عوارض پوستی پس از مصرف ۱۵۰ تا ۲۰۰ واحد بصورت خارش، قرمزی، زخم پوستی و استوماتیت می تواند باشد. در درمان زگیل به میزان ۰/۸-۰/۲ واحد در فواصل ۲ تا ۴ هفته و حداکثر به میزان ۲ واحد مصرف می شود. با این مقدار اندک فقط مواردی از پدیده رینود (Raynaud's phenomenon) متعاقب تزریق در نوک انگشتان گزارش شده است (۳). در ترکیه دو بیمار مبتلا به سالک که قبلاً با آنتیموان درمان شده و نتیجه نگرفته بودند و از لحاظ اسمیر جسم لیشمن مثبت بوده اند با بلثومایسین درمان شده اند. برای درمان از محلول ۱٪ بلثومایسین در سرم فیزیولوژی معادل ۱/۵ mg دارو در یک نوبت داخل ضایعه تزریق شده و بعد از ۴ تا ۵ هفته هر دو ضایعه بهبود یافتند (۱۷). از این جهت ما به بررسی بیشتر در مورد این دارو اقدام کردیم.

#### روش بررسی

تعداد ۶۴ بیمار مبتلا به سالک از بین بیماران مبتلا به سالک که به درمانگاه پوست بیمارستان شماره یک دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی کرمان مراجعه کردند بطور تصادفی انتخاب شدند. این بیماران ۳۲ نفر مذکر و ۳۲ نفر مؤنث بودند و قبلاً هیچ نوع دارویی برای درمان بیماری سالک دریافت نکرده بودند. ۷ نفر از بیماران به علت عدم مراجعه بعدی از مطالعه خارج شدند که سه نفر از گروه بلثومایسین و ۴ نفر از گروه گلوکانتیم بودند. سن بیماران از یک تا ۶۵ سال بود. تعداد کل ضایعات در این بیماران ۸۹ ضایعه بود که ضایعات از یک ماه تا حداکثر ۲ سال طول کشیده بود.

۴۹٪ موارد ضایعات روی مچ دستها، ۴۰٪ در صورت (بینی، لب) و گردن و ۱۱ درصد موارد در مچ و پشت پا قرار داشتند. در تنه و نواحی ران و بازو ضایعه وجود نداشت.

از لحاظ فرم کلینیکی ۵۵ ضایعه (۶۳٪) به فرم پاپولی، ۲۰ ضایعه (۲۲٪) به فرم ندولی، ۱۱ ضایعه (۱۲٪) به فرم زخمی و ۳ ضایعه (۳٪) به فرم پلاک بود. در این بیماران ضایعه به فرم لوپوئید وجود نداشت.

بیماران پس از معاینه در درمانگاه به آزمایشگاه فرستاده می شدند. همه ضایعات از لحاظ اسمیر و وجود جسم لیشمن مثبت بودند. بنابراین نیازی به انجام بیوپسی از ضایعات نبود. بیماران به دو گروه تقسیم شدند که از لحاظ سن و جنس با هم همخوانی داشتند و گروه اول تحت درمان با بلثومایسین و گروه دوم تحت درمان با گلوکانتیم قرار گرفتند. برای تزریق بلثومایسین

ضایعه زخمی با اشکال متفاوت بروز می کنند. شهرهای تهران، شیراز، کرمان و مشهد کانونهای سالک از نوع خشک و اصفهان، ترکمن صحرا و برخی از نقاط خراسان و خوزستان بیشتر از نوع مرطوب می باشند (۱). دوره کمون بیماری بسته به تعداد انگل تلقیح شده در پوست و دفاع بدن میزبان و گونه انگل می تواند از چند روز تا حداکثر یکسال باشد (۳). اکثر ضایعات بهبودی خودبخود دارند و مدت بیماری بسته به گونه انگل، ترکیب آنتی ژن، ویرولانس آن و واکنش ایمنی بیمار متفاوت است. درمان ضایعه به منظور اجتناب از ایجاد اسکارهای بدشکل در مناطق در معرض دید، کاهش تعداد مخزن در رابطه با سالک خشک و اجتناب از عفونتهای ثانویه و در مورد ضایعاتی که بهبود خودبخود ندارند، مورد دارد. روشهای درمانی متفاوت برای این بیماری استفاده شده است. گلوکانتیم ترکیب ۵ ظرفیتی آنتیموان است که بطور شایع به فرم سیستمیک و تزریق داخل ضایعه مصرف می شود (۱۹) و بدلیل اثرات سمی این دارو بهتر است در بیماران مبتلا به بیماریهای کبدی، کلیوی و قلبی استفاده نشود. اثرات سمی آن بصورت علائم گوارشی، سردرد، دردهای مفصلی، عضلانی و گاهی صدمات کلیوی و کاردیو میوپاتی، تغییرات ECG بصورت صاف شدن موج T یا معکوس شدن آن و طولانی شدن فاصله QT است که معمولاً برگشت پذیر می باشند ولی مواردی از آریتمی نیز دیده شده است. افزایش میزان آنزیمهای کبدی نیز ذکر شده است که بعد از قطع دارو تصحیح می گردد. ندرتاً شوک و مرگ آبی گزارش شده است که البته این عوارض با مصرف دارو بصورت تزریق داخل ضایعه بسیار کمتر دیده می شود. داروهای دیگری که در درمان سالک ذکر شده آمفوتریسین B (۹)، گاما اینترفرون (۱۰)، پارامومایسین (۸)، کلرپرومازین ۲ درصد موضعی (۱۴)، مترونیدازول (۱۶)، ایزونیازید (۱۲)، کستوکونازول (۷)، ریفامپین سین (۱۵)، منومایسین مخلوط با متیل اوراسیل (۱۱)، داپسون (۷)، ترانسرفراکتور (۶)، لوامیزول (۴)، و واکسن BCG مخلوط با پروماستیگوت *L. major* بصورت تزریق داخل جلدی (۵) می باشند. روشهای فیزیکی کرایوتراپی، اشعه مادون قرمز، جراحی و کوتریزاسیون (۳)، و استفاده از لیزر کربن دی اکسید (۱۸) نیز بکار رفته است. بلثومایسین از داروهای ضد سرطان است که از تخریب *Verticillium streptomycetes* بدست آمده و در مقایسه با سایر داروهای ضد سرطان کمترین عارضه تضعیف مغز استخوان را دارد ولی سمیت پوستی و ریوی دارد. دارو معمولاً بصورت وریدی تجویز می شود و ۲/۳ آن در ادرار ترشح می گردد. فرم دارو بصورت پودر در ویال ۱۵ واحدی است. اثر سمیت

در سه بیمار با ضایعه پاپولی متعاقب ۲ تزریق و در یک بیمار فقط متعاقب یک تزریق بلثومایسین بهبودی کامل ایجاد شد و در بقیه موارد سه تزریق انجام پذیرفت. از لحاظ شکل کلینیکی ۲۹ ضایعه از نوع پاپولی بود که ۲۴/۵٪ موارد بهبودی کامل نشان دادند. ۲۷/۵٪ بهبودی نسبی و ۴۸٪ عدم بهبودی وجود داشت. ۱۳ ضایعه دیگر به فرم ندولی بود که ۴۵/۵٪ بهبودی کامل، ۳۶/۳٪ عدم بهبودی و ۱۸/۲٪ بهبودی نسبی وجود داشت و ۶ ضایعه زخمی بود که ۱۰۰٪ موارد بهبودی نشان داد (نمودار ۱).

در گروه دوم ۴۱ ضایعه تحت درمان با گلوکاتیم قرار گرفتند. یک ضایعه متعاقب ۲ تزریق بهبودی نشان داد و در بقیه موارد ۵ تزریق انجام شد؛ ۶ ضایعه بهبودی کامل، ۵ ضایعه عدم بهبودی و ۳۰ ضایعه بهبودی نسبی داشته است. از ۲۶ ضایعه‌ای که به فرم پاپول بودند؛ ۱۹/۲٪ بهبودی کامل، ۶۹/۲٪ بهبودی نسبی و ۱۱/۵٪ عدم بهبودی داشتند. از ۹ ضایعه‌ای که به فرم ندول بودند ۱۱٪ بهبودی کامل، ۶۶/۶٪ بهبودی نسبی و ۲۲٪ عدم بهبودی نشان دادند. از ۵ ضایعه زخمی ۱۰۰٪ موارد بهبودی نسبی نشان دادند و یک ضایعه به فرم پلاک بود که آن نیز بهبودی نسبی نشان داد (نمودار ۱).

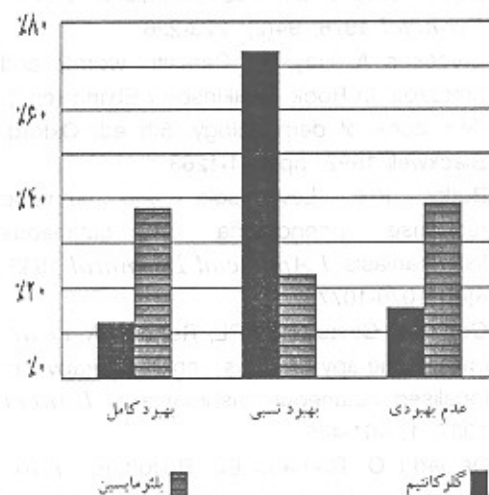
### بحث و نتیجه‌گیری

در مقایسه بین اثر درمانی این دو دارو در مدت زمان تقریباً مشابه براساس تستهای آماری آزمون مجذور کای اختلاف معنی‌داری وجود دارد ( $P < 0/001$ ) و بلثومایسین به مراتب مؤثرتر از گلوکاتیم است ولی با توجه به اینکه درصد زیادی از بیمارانی که تحت درمان با گلوکاتیم بودند بهبودی نسبی در ضایعات نشان دادند این احتمال وجود دارد که در صورت ادامه درمان با گلوکاتیم به مدت طولانی‌تر نهایتاً درمان با گلوکاتیم مؤثرتر باشد. از لحاظ پاسخ به درمان براساس فرم کلینیکی ضایعه هر چند که اختلاف معنی‌داری پیدا شد ولی با توجه به اینکه تعداد ضایعات زخمی در هر دو گروه بسیار کم بود و این بدین جهت بود که هیچ کدام از بیماران قبلاً درمان نشده و در اولین مراجعه انتخاب می‌شدند و اکثراً قبل از مرحله زخمی شدن مراجعه نموده بودند، از این جهت تفسیر پاسخ به درمان در این بررسی براساس شکل کلینیکی باید با احتیاط باشد و نیاز به بررسی بیشتر دارد. در بررسی قبلی انجام شده در کشور ترکیه فقط دو بیمار که درمانهای متداول در مورد ایشان مؤثر نبوده تحت درمان با بلثومایسین قرار گرفته‌اند (۱۷) که هر دو مورد بهبودی کامل داشته‌اند. در این بررسی که در آن بیماران ما هیچ کدام تحت درمان با داروی

ویال ۱۵ واحدی بلثومایسین سولفات را در ۵۰ سی‌سی از محلول ۲٪ گزیلوکائین حل کردیم. این کار صرفاً به جهت از بین بردن درد بیمار حین تزریق و بعد از آن بود. از محلول بدست آمده که حاوی ۰/۳۳ واحد بلثومایسین سولفات در هر سی‌سی بود، یک سی‌سی با سرنگ انسولین در ضایعه تزریق گردید. حداکثر میزان تزریق بعد از ۳ تزریق به فاصله دو هفته ۱ واحد بلثومایسین بود. در مورد گلوکاتیم در هر نوبت ۰/۵ تا یک سی‌سی از آمپول ۵ سی‌سی حاوی ۱/۵ گرم گلوکاتیم به فاصله یک هفته و حداکثر ۵ تزریق صورت گرفت. حداکثر میزان تزریق گلوکاتیم ۵ سی‌سی معادل ۱/۵ گرم بود. لازم به ذکر است که بیمار و تزریق‌کننده هیچ‌کدام از نوع تزریق مطلع نبودند فقط پزشک معالج برای کنترل عوارض احتمالی، از نوع ماده تزریقی اطلاع داشت. ارزیابی ضایعات براساس اندازه‌گیری سفتی (induration) و بهبودی ظاهری زخم بود و بعد از آخرین تزریق با فواصل ۲ هفته و ۴ هفته بیماران معاینه شدند. جهت اطلاع از عود، تا ۴ ماه بعد بیماران پیگیری و وضعیت زخمها یادداشت گردید. به بیماران توصیه شد در صورت درد از داروهای مسکن خوراکی استفاده نمایند ولی هیچ کدام در مراجعه بعدی درد را متذکر نشدند. فقط در سه بیمار که تحت درمان با بلثومایسین بودند ضایعه آگزمایی در محل تزریق ایجاد شد که با مصرف پماد استروئید برطرف شد. در مورد تزریق گلوکاتیم هیچ نوع عارضه بالینی وجود نداشت.

### نتایج

در گروه اول ۴۸ ضایعه تحت درمان با بلثومایسین قرار گرفت که ۱۹ ضایعه بهبودی کامل، ۱۸ ضایعه عدم بهبودی و ۱۱ ضایعه بهبودی نسبی داشت.



نمودار ۱: ضایعات بر اساس پاسخ به نوع درمان

دیگری قرار نگرفته بودند، بلثومايسين در مقايسه با گلوکانتيم که داروی متداول در درمان سالک است مؤثرتر بود. در مورد انواع

سالک مقاوم به درمان بررسیهای بعدی ضرورت دارد.

### Summary

A Comparative Study of Therapeutic Effect of Intralesional Injection of Bleomycine and Glucantime in Patients Infected with Cutaneous Leishmaniasis

S. Saryazdi, MD<sup>1</sup>; and Z. Rahnama, MD<sup>2</sup>

1. Assistant Professor of Dermatology 2. Resident of Dermatology, Kerman University of Medical Sciences and Health Services, Kerman, Iran

Various therapeutic methods have been used in treatment of cutaneous leishmaniasis. Each of these methods has its own advantages and disadvantages. One of the old treatments is intralesional injection of glucantime. Recently, a few cases of treatment by bleomycine have been reported. In this study, the effects of these two drugs were compared. Eighty nine cutaneous leishmaniasis, diagnose by direct smear method, and with previous treatment were treated with either of the two drugs. Forty eight lesions were treated with bleomycine, from which 39% showed complete and 23% relative recovery, while 38% of cases had no recovery. From 41 lesions treated by glucantime, 14.6% showed complete, 73.2% relative, and 12.2% no recovery. It seems that bleomycine was more effective in short term, while glucantime was more effective in long term treatment of leishmaniasis due to its high rate of relative recovery effect found in this study.

Journal of Kerman University of Medical Sciences, 1995; 2(3): 144-148

**Key Words:** Cutaneous leishmaniasis, Bleomycine, Glucantime

### References

1. اردحالی، صدرالدین، رضایی، حمیدرضا، ندیم، ابوالحسن: انگل لیشمانیا و لیشمانیوزها. مرکز نشر دانشگاهی، تهران، ۱۳۶۴، ص ۳-۶.
2. Bryceson A: Cutaneous leishmaniasis. *Br J Dermatol* 1976; 94(2): 223-226.
3. Bryceson A, Hay RJ: Parasitic worms and protozoa. In Rook / Wilkinson / Ebling (eds): Text book of dermatology. 5th ed. Oxford, Blackwell 1992; pp1251-1263.
4. Butler PG: Levamisole and immune response phenomena in cutaneous leishmaniasis. *J Am Acad Dermatol* 1982; 6(6): 1070-1077.
5. Convit J, Castellanos PL, Rondon A, et al: Immunotherapy versus chemotherapy in localised cutaneous leishmaniasis. *Lancet* 1987; 1; 401-405
6. Delgado O, Romano EL, Belfort E, et al: Dialyzable leukocyte extract therapy in immunodepressed patients with cutaneous leishmaniasis. *Clin Immunol Immunopathol* 1981; 19(3): 351-359.
7. Dogra J: Current therapies for treatment of cutaneous leishmaniasis in India. *Infection* 1992; 20(4): 189-191.
8. el-On J, Cawich F, Evans DA, Weinrauch L: Topical treatment of cutaneous leishmaniasis in Belize: in vitro and in vivo studies with leishmaniasis mexicana. *Int J Parasitol* 1993; 23(1): 121-127.
9. Ganor S: The treatment of leishmaniasis recidivans with local injections of amphotericin B. *J Dermatol Int* 1967; 6(3): 141-143.
10. Harms G, Chehade AK, Douba M, et al: A randomized trial comparing a pentavalent antimonial drug and recombinant interferon gamma in the local treatment of cutaneous leishmaniasis. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1991; 85(2): 214-216.

11. Hossain MZ: Combination therapy monomycine and methyluracil in leishmaniasis cutis. *Int J Dermatol* 1988; 27(10): 720-722.
12. Ingber A, Sterry W, Feuerman EJ: Treatment of acute cutaneous leishmaniasis with isoniazid (German). *Z Hautkr* 1982; 57(24): 1819-1822.
13. Lever WF, Schumburg LG: Diseases caused by protozoa, histopathology of the skin. 7th ed. Philadelphia, Lippincott Co, 1990; pp394-396.
14. Markell EK, Voge M: Medical parasitology. 7th ed. Philadelphia, WB Saunders CO, 1992; pp148-160.
15. Pareek SS: Combination of therapy sodium stibogluconate and rifampin in cutaneous leishmaniasis. *Int J Dermatol* 1984; 23(1): 70-71.
16. Pedersen JK, Sawicki S: Metronidazole therapy for cutaneous leishmaniasis. *Arch Dermatol* 1975; 111(10): 1343-1344.
17. Soyuer U, Aktas E: Intralesional, bleomycin therapy for leishmaniasis cutis. *Arch Dermatol* 1988; 124(10): 1571.
18. Wenyon CM: Notes on the occurrence of Leptomonas in phlebotomus of alepo. *J of London School of Hygien and Tropical Medicine* 1911; 1: 98.
19. WHO report of expert committee the leishmaniasis. World Health Organization, The Clinical Report Series, 701 Geneva WHO 1984.

درمان سالک با استفاده از ترکیب استیباگلوکونات سدیم و ریفامپین

مقاله علمی-پژوهشی

چکیده  
 در این مطالعه، اثربخشی ترکیب استیباگلوکونات سدیم و ریفامپین در درمان سالک مقایسه با درمان استاندارد با استیباگلوکونات سدیم به تنهایی انجام شد. در مجموع، ۳۰ بیمار مبتلا به سالک در بیمارستان تخصصی پوست و مو کرمان در سال ۱۳۸۵ وارد مطالعه شدند. بیماران به صورت تصادفی به دو گروه درمان تقسیم شدند: گروه اول شامل ۱۵ بیمار بود که با استیباگلوکونات سدیم ۲۰۰ میلی‌گرم در روز به مدت ۳۰ روز درمان شدند و گروه دوم شامل ۱۵ بیمار بود که با ترکیب استیباگلوکونات سدیم ۲۰۰ میلی‌گرم در روز و ریفامپین ۶۰۰ میلی‌گرم در روز به مدت ۳۰ روز درمان شدند. در پایان دوره درمان، درصد بهبودی در هر دو گروه ۱۰۰٪ بود. هیچ عارضه جانبی جدی در هیچ یک از بیماران مشاهده نشد. نتایج این مطالعه نشان می‌دهد که ترکیب استیباگلوکونات سدیم و ریفامپین در درمان سالک به اندازه درمان استاندارد با استیباگلوکونات سدیم به تنهایی موثر است و می‌تواند به عنوان یک گزینه درمانی جایگزین در نظر گرفته شود.

کلیدواژه‌ها: سالک، استیباگلوکونات سدیم، ریفامپین