

میزان اثربخشی، شکست درمان و عود بیماری سالک شهری در درمان با گلوکانتیم موضعی توام با کرایوتراپی

مهران کارور^۱، ایرج شریفی^۲، محمدحسین داعی پاریزی^۳، زهرا بازاریار^۴، نوشین پوریزدانپناه^۴، امیره حشمتخواه^۵

خلاصه

مقدمه: بیش از نیم قرن است که داروی انتخابی در درمان انواع بیماری لیشمانیازیس از جمله نوع پوستی آن (سالک)، ترکیبات پنج ظرفیتی آنتی موان مثل گلوکانتیم بوده است. اما اخیراً موارد مقاوم بیماری به این داروها افزایش یافته است. مطالعه حاضر با هدف بررسی میزان اثربخشی، شکست درمان و عود در درمان سالک با گلوکانتیم به همراه کرایوتراپی در شهر کرمان، انجام گردید.

روش: این پژوهش یک مطالعه مقطعی-تحلیلی بود که نمونه آن را ۵۴۷ ضایعه متعلق به ۳۲۲ نفر از کلیه افرادی تشکیل می داد که در سال ۱۳۹۲ به مرکز سالک مرکز بهداشت دادبین شهر کرمان مراجعه نموده و تحت درمان موضعی استاندارد کشوری (تزریق داخل ضایعه ای گلوکانتیم هر هفته یک بار به همراه کرایوتراپی با نیتروژن مایع هر دو هفته یک بار تا حداکثر سه ماه) قرار گرفته بودند. داده ها از طریق پرسشنامه جمع آوری گردید و میزان اثربخشی با محاسبه نسبت موارد کاملاً بهبود یافته به موارد درمان شده تعیین شد.

یافته ها: از ۵۴۷ ضایعه، ۳۹۹ ضایعه (۷۳٪) بهبود کامل، ۸۶ مورد (۱۵/۷٪) در حال بهبودی و ۶۲ مورد (۱۱/۳٪) شکست درمان داشتند. از ۳۹۹ ضایعه بهبود یافته، ۲۱ ضایعه (۳/۵٪) دچار عود شدند. اختلاف معنی داری بین جنس بیماران با میزان شکست درمان و عود مشاهده نشد، اما میزان عود با گروه سنی و محل ضایعه ارتباط معنی دار نشان داد؛ به طوری که ضایعات در ناحیه صورت و دست و گروه سنی ۹-۰ سال با عود و شکست درمان بیشتری نسبت به ضایعات سایر محل ها و سایر سنین همراه بود.

نتیجه گیری: این مطالعه نشان داد که اثربخشی درمان استاندارد کشوری در ضایعات سالک در شهر کرمان همچنان میزان قابل قبولی (۷۳٪) می باشد. از طرفی از آنجا که اکثر موارد عود و شکست درمان در ضایعات دست و صورت و در گروه سنی ۹-۰ سال بود، اقدام برای درمان مؤثرتر این ضایعات ضروری به نظر می رسد.

واژه های کلیدی: لیشمانیازیس پوستی، گلوکانتیم، کرایوتراپی

۱- پزشک عمومی ۲- استاد انگل شناسی، مرکز تحقیقات لیشمانیوز، دانشگاه علوم پزشکی کرمان، کرمان، ایران ۳- استاد بیماری های کودکان، دانشکده پزشکی افضلی پور، دانشگاه علوم پزشکی کرمان، کرمان، ایران ۴- دانشجوی کارشناسی ارشد علوم آزمایشگاهی، دانشگاه علوم پزشکی کرمان، کرمان، ایران ۵- پزشک عمومی، مرکز بهداشت دادبین، کرمان، ایران

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

دریافت مقاله: ۱۳۹۳/۹/۲۶ دریافت مقاله اصلاح شده: ۱۳۹۴/۶/۱۵ پذیرش مقاله: ۱۳۹۴/۸/۶

مقدمه

لیشمانیازیس نوعی بیماری انگلی است که توسط گونه‌های مختلف تک یاخته داخل سلولی لیشمانیا ایجاد می‌شود. این انگل از طریق گزش پشه خاکی آلوده، به انسان منتقل می‌گردد. این بیماری به سه شکل کلاسیک بالینی شامل لیشمانیازیس پوستی، پوستی-مخاطی و احشایی دیده می‌شود (۱،۲).

بر اساس تقسیم‌بندی سازمان جهانی بهداشت، لیشمانیازیس یکی از شش بیماری مهم نواحی گرمسیری است. بنابر پیش‌بینی این سازمان، حدود ۳۵۰ میلیون نفر در جهان در معرض ابتلا به این بیماری قرار داشته و میزان بروز سالانه آن حدود ۲ میلیون نفر می‌باشد. همچنین، در سال‌های اخیر میزان شیوع و گسترش جغرافیایی این بیماری در جهان افزایش پیدا کرده است (۲،۳).

لیشمانیازیس پوستی (سالک)، بر اساس منطقه جغرافیایی و گونه‌ی ایجادکننده‌ی بیماری، به دو نوع دنیای قدیم و دنیای جدید تقسیم می‌شود. نوع دنیای قدیم خود شامل دو نوع شهری (خشک) و روستایی (مرطوب) می‌باشد (۴-۵). عامل ایجاد سالک در کشورهای خاورمیانه از نوع لیشمانیا تروپیکا (سالک شهری) و لیشمانیا ماژور (سالک روستایی) است (۳،۵). شیوع این بیماری در ایران به‌ویژه در استان‌های کرمان، خراسان، فارس، اصفهان و خوزستان بالا می‌باشد (۶). به‌طور کلی لیشمانیازیس یکی از مشکلات بهداشتی کشور محسوب می‌شود. طبق مطالعه‌ی شریفی و همکاران، گونه‌ی غالب و عامل اصلی سالک در استان کرمان لیشمانیا تروپیکا (۹۵/۶٪) بوده و فقط ۴/۴٪ از نوع لیشمانیا ماژور است (۷). از طرفی این مطالعه نشان داده

که همه‌ی موارد سالک مشاهده شده در شهر کرمان، بم، جیرفت و شهر بابک از نوع لیشمانیا تروپیکا بوده است (۷). در حال حاضر درمان انتخابی این بیماری به‌صورت تزریق عضلانی یا داخل ضایعه‌ای ترکیبات آنتی‌موان پنج ظرفیتی به‌ویژه ملح مگلو نیوم آنتی‌موان (گلو کانتیم) است (۸). طبق پروتوکول کشوری، معیارهای متعددی برای انتخاب نوع درمان در نظر گرفته می‌شود. طبق این پروتوکول، درمان موضعی بیماری، تزریق داخل ضایعه‌ای گلو کانتیم به‌همراه کرایوتراپی با نیتروژن مایع، درمان استاندارد می‌باشد (۶). اخیراً موارد مقاوم به درمان لیشمانیازیس به ترکیبات آنتی‌موان پنج ظرفیتی رو به افزایش بوده است (۹-۱۱). لذا اثر بخشی این ترکیبات اخیراً مورد بحث قرار گرفته و مطالعات مختلف، میزان‌های متفاوتی از این اثر بخشی را گزارش کرده‌اند (۹-۱۴). مطالعه‌ی حاضر با هدف بررسی میزان اثربخشی، شکست درمان و عود پس از درمان سالک با درمان موضعی استاندارد کشوری (گلو کانتیم داخل ضایعه‌ای توام با کرایوتراپی) در شهر کرمان که کانون سالک شهری است، انجام پذیرفت.

روش بررسی

این مطالعه یک مطالعه‌ی مقطعی-تحلیلی گذشته‌نگر بود که نمونه‌ی آن را ضایعات کلیه‌ی افرادی تشکیل می‌داد که در سال ۱۳۹۲ به دلیل ابتلا به سالک به مرکز سالک مرکز بهداشت دادبین مراجعه کرده و تحت درمان استاندارد گلو کانتیم داخل ضایعه‌ای هفته‌ای یک بار به همراه کرایوتراپی با نیتروژن مایع هر دو هفته یک بار قرار گرفته بودند. این درمان تا زمان بهبود کامل ضایعه یا حداکثر تا

نتایج

داده‌های مربوط به ۵۴۷ ضایعه از ۳۲۲ بیمار برای آنالیز مورد استفاده قرار گرفت. جدول ۱ اطلاعات دموگرافیک و مشخصات ضایعات مورد مطالعه را نشان می‌دهد. میانگین سنی بیماران ۲۸/۳ سال (کمترین و بیشترین سن به ترتیب شش ماه و ۸۶ سال) بود. در مجموع، در پایان دوره درمان، از ۵۴۷ ضایعه مورد مطالعه، ۳۹۹ ضایعه (۷۳٪) بهبودی کامل یافتند، ۸۶ ضایعه (۱۵/۷٪) در حال بهبودی و ۶۲ ضایعه (۱۱/۳٪) دچار شکست درمان شدند. طبق تعریف، میزان اثر بخشی درمان استاندارد موضعی ۷۳٪ بوده است. از ۳۹۹ ضایعه‌ای که بهبودی کامل یافتند، ۲۱ مورد (۵/۳٪) دچار عود شدند. در جدول ۲ میزان شکست درمان و عود به تفکیک گروه‌های سنی، جنس، و محل ضایعه و همچنین درصد کسر این میزان‌ها به نسبت کل ضایعات در هر گروه (اعداد داخل پرانتز) نشان داده شده است. با استفاده از روش chi-square مشاهده شد که میزان شکست درمان و عود با توزیع جنس بیماران اختلافی نداشت. اما میزان عود با محل ضایعات ($P=0/015$) و گروه سنی بیماران ($P=0/0001$) اختلاف معنی‌داری داشت. همچنین اختلاف معنی‌داری بین میزان شکست درمان با محل ضایعات ($P=0/0001$) و گروه سنی بیماران ($P=0/0001$) مشاهده شد. لذا می‌توان اظهار داشت که شکست درمان و عود در ضایعات افراد با گروه سنی ۹-۰ سال نسبت به سایر گروه‌های سنی بیشتر مشاهده می‌شود. همچنین ضایعات دست (از مچ به پایین) و صورت نیز نسبت به ضایعات سایر محل‌ها با شکست درمان و عود بیشتری همراه بود.

سه ماه توسط یکی از نویسندگان این مقاله که پزشک مسئول مرکز سالک می‌باشد، انجام می‌گرفت. برای اندازه‌گیری محدوده سفتی ضایعه (اندوراسیون) از خط کش مدرج استفاده می‌گردید و در پرونده ثبت می‌شد.

اطلاعات افراد شامل سن، جنس، تعداد ضایعه، محل ضایعه، و نتیجه‌ی درمان از طریق پرسش‌نامه جمع‌آوری گردید. نتیجه‌ی درمان بر اساس راهنمای مراقبت لیشمانیازیس پوستی (سالک) در ایران (۶)، به صورت موارد ذیل تعریف شد:

بهبود یافته: از بین رفتن کامل سفتی و اپیتیلیازسیون مجدد ضایعه

در حال بهبودی: از بین رفتن بیش از ۵۰٪ سفتی ضایعه شکست درمان: وجود ضایعه فعال (ضایعه با اندوراسیون باقی مانده) ۴ هفته پس از دوره کامل درمان موضعی عود: موردی که قبلاً یک دوره درمان موضعی دریافت کرده و نتیجه درمان آن بهبودی بوده است، ولی علایم (هر گونه ضایعه فعال) در محل ضایعه قبلی بیمار بازگشته است. نرم افزار به کار برده شده در تحلیل داده‌ها IBM SPSS 22 بود. برای توصیف ویژگی‌های دموگرافیک فراوانی، درصد و میانگین استفاده گردید. اثر بخشی به صورت نسبت موارد بهبود کامل یافته به موارد درمان شده تعریف شد. برای بررسی ارتباط شکست درمان و عود با مشخصات دموگرافیک از آزمون chi-square استفاده شد و در این مطالعه سطح معنی‌داری $P<0/05$ در نظر گرفته شد.

جدول ۱. فراوانی بیماران مورد مطالعه بر اساس مشخصات دموگرافیک و محل ضایعات

تعداد (%)	فراوانی	
	مشخصه	
۲۶۱ (۴۷/۷)	مرد	جنس
۲۸۶ (۵۲/۳)	زن	
۱۳۳ (۲۴/۳)	۰-۹	گروه سنی (سال)
۱۰۹ (۱۹/۹)	۱۰-۱۹	
۹۵ (۱۷/۴)	۲۰-۲۹	
۷۴ (۱۳/۵)	۳۰-۳۹	
۵۳ (۹/۷)	۴۰-۴۹	
۴۶ (۸/۴)	۵۰-۵۹	
۳۷ (۶/۸)	>۶۰	
۲۱۲ (۳۸/۸)	دستها	محل ضایعه
۱۳۱ (۲۴)	صورت	
۹۷ (۱۷/۷)	ساعد/بازو	
۷۶ (۱۳/۹)	پاها	
۲۱ (۳/۸)	گردن	
۱۰ (۱/۸)	تنه	

جدول ۲. میزان عود و شکست درمان به تفکیک مشخصات دموگرافیک بیماران و محل ضایعات

عود	شکست درمان	فراوانی	
		مشخصه	
۱۰ (۳/۸)	۲۹ (۱/۱۱)	مرد	جنس
۱۱ (۳/۸)	۳۳ (۵/۱۱)	زن	
۱۲ (۹)	۳۳ (۷/۲۴)	۰-۹	گروه سنی (سال)
۳ (۲/۷)	۱۰ (۱/۹)	۱۰-۱۹	
۰ (۰)	۶ (۳/۶)	۲۰-۲۹	
۴ (۵/۴)	۴ (۴/۵)	۳۰-۳۹	
۰ (۰)	۳ (۷/۵)	۴۰-۴۹	
۲ (۴/۳)	۴ (۷/۸)	۵۰-۵۹	
۰ (۰)	۲ (۴/۵)	>۶۰	
۱۱ (۵/۲)	۲۴ (۳/۱۱)	دستها	محل ضایعه
۱۰ (۷/۶)	۳۱ (۷/۲۳)	صورت	
۰ (۰)	۳ (۱/۳)	ساعد/بازو	
۰ (۰)	۲ (۶/۲)	پاها	
۰ (۰)	۱ (۸/۴)	گردن	
۰ (۰)	۱ (۱۰)	تنه	

* اعداد داخل پرانتز درصد نسبت میزانها در تعداد کل ضایعات در شاخص مربوطه می باشد

بحث

نتایج این مطالعه نشان داد که در بیماران مراجعه کننده به مرکز مورد مطالعه در سال ۱۳۹۲، میزان اثر بخشی درمان موضعی سالک با استفاده از تزریق داخل ضایعه‌ای گلوکانتیم به همراه کرایوتراپی ۷۳٪ بوده است. همچنین میزان عود و شکست درمان در این روش، به ترتیب ۵/۳٪ و ۱۱/۳٪ به دست آمد.

تا کنون میزان اثربخشی درمان داخل ضایعه‌ای گلوکانتیم و کرایوتراپی هر یک به تنهایی در مطالعات متعدد بررسی شده است اما در زمینه میزان اثربخشی، عود و شکست درمان توام تزریق داخل ضایعه‌ای گلوکانتیم و کرایوتراپی مطالعات معدودی صورت گرفته است.

در کارآزمایی بالینی که ثقفی پور و همکاران در آن به مقایسه‌ی تزریق داخل ضایعه‌ای گلوکانتیم به تنهایی و همراه با کرایوتراپی در درمان لیشمانيوز پوستی روستایی در قم پرداختند، میزان اثربخشی درمان توام، ۱۰۰٪ گزارش شده است (۱۲). مطالعه‌ی حاضر اثر بخشی درمان توام در کرمان که کانون گونه‌ی شهری سالک است را مورد بررسی قرار داد که مقایسه‌ی نتایج آن با مطالعه‌ی ثقفی پور و همکاران نشان دهنده‌ی پاسخ کمتر نوع شهری در مقایسه با روستایی به درمان توام است.

اصیلیان و همکاران در یک مطالعه کارآزمایی بالینی در شهر اصفهان (که کانون گونه روستایی سالک می‌باشد)، تأثیر درمان توام تزریق داخل ضایعه‌ای گلوکانتیم به همراه

کرایوتراپی را ۹۰/۹٪ گزارش کرده‌اند (۱۳). در مطالعه‌ی دیگری توسط اصیلیان و همکاران، میزان اثربخشی این درمان توام ۸۹/۵٪ گزارش شده است (۱۴).

در مطالعه‌ی شمسی میمندی و همکاران که به منظور مقایسه‌ی اثر تزریق داخل ضایعه‌ای گلوکانتیم به همراه کرایوتراپی با لیزر CO₂ در درمان لیشمانيوز پوستی در کرمان صورت گرفت، میزان اثربخشی روش توام تزریق داخل ضایعه‌ای ۷۸٪ گزارش شد (۱۵) که با نتایج حاصل از مطالعه‌ی حاضر تقریباً هم‌خوانی دارد.

نتایج مطالعه حاضر حاکی از آن است که ضایعات سالک در صورت و دست‌ها در مقایسه با سایر نقاط بدن پاسخ کمتری به درمان استاندارد می‌دهند و از آنجا که این نواحی از لحاظ زیبایی اهمیت ویژه دارند، اقدامات لازم برای درمان مؤثرتر ضایعات صورت و دست ضروری به نظر می‌رسد. از طرفی گروه سنی ۰ تا ۹ سال بیشترین میزان عود و شکست درمان را نشان دادند که این می‌تواند ناشی از همکاری نکردن این گروه سنی به دلیل تزریقی دردناک بودن درمان استاندارد باشد. بنابراین، تلاش برای یافتن درمان موضعی و بدون درد برای سالک با پذیرش بهتر به ویژه در این گروه سنی، ضروری است. همچنین برای مشخص نمودن علت بالاتر بودن میزان عود و شکست درمان در ضایعات صورت و دست‌ها و یافتن درمان مؤثرتر این ضایعات، انجام پژوهش‌های بیشتر توصیه می‌شود.

References

- Goto H, Lindoso JA. Current diagnosis and treatment of cutaneous and mucocutaneous leishmaniasis. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2010; 8(4): 419-33.
- Control of the leishmaniasis: WHO technical report series no. 949. Geneva: World Health Organization, 2010; Available at URL:http://whqlibdoc.who.int/trs/WHO_TRS_949_eng.pdf (last accessed: 1 October 2014).
- World Health Organization. Essential leishmaniasis maps. Available at URL:http://www.who.int/leishmaniasis/leishmaniasis_maps/en/ (Accessed on September 06, 2012).
- Masmoudi A, Hariz W, Marrekchi S, Amouri M, Turki H. Old World cutaneous leishmaniasis: diagnosis and treatment. *J Dermatol Case Rep* 2013; 7(2): 31-41.
- Jeronimo SB, Sousa A, Pearson RD. Leishmaniasis species. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (editors),. Principles and Practice of Infections Diseases., 6th ed., Philadelphia, Churchill Livingstone, 2005; PP 3145-65.
- Shirzadi MR Mohebalı M, Yaghoubi Ershadi MR, Firooz A, Sharifi I, Fekri A. Principles of cutaneous leishmaniasis prevention & surveillance. Department of Zoonotic diseases, center for Contagious Diseases Management, Ministry of Health and Medical Education (I.R.Iran). Tehran, last edition, 2011 [Persian].
- Sharifi F, Sharifi I, Zarean M, Hakimi Parizi M, Aflatoonian MR, Fasihi Harandi M *et al.* Spatial Distribution and Molecular Identification of Leishmania Species from Endemic Foci of South Eastern Iran. *Iran J Parasitol* 2012;7(1) : 45-52.
- Singh S., Sivakumar R. Challenges and new discoveries in the treatment of leishmaniasis. *J Infect Chemother* 2004; 10(6): 307-15.
- Alizadeh R, Hooshyar H, Bandehpor M, Arbabi M, Kazemi F, Talari A *et al.* Detection of Drug Resistance Gene in Cutaneous Leishmaniasis by PCR in Some Endemic Areas of Iran. *Iran Red Crescent Med J* 2011; 13(12):863-7.
- Hadighi R, Mohebalı M, Boucher P, Hajjaran H, Khamesipour A, Ouellette M. Unresponsiveness to Glucantime Treatment in Iranian Cutaneous Leishmaniasis due to Drug-Resistant Leishmania tropica Parasites. *PLoS Med* 2006; 3(5): e162.
- Lira R, Sundar S, Makharia A, Kenney R, Gam A, Saraiva E *et al.* Evidence that the high incidence of treatment failures in Indian Kala-Azar is due to the emergence of antimony-resistant strains of Leishmania donovani . *J Infect Dis* 1999;180(2): 564-7.
- Saghafipour A, Rassi Y, Norooze M. Comparison of Efficacy of Intercessional Injection of Glucantime and Cryotherapy with Intralesional Injection in the Treatment of Zoonotic Cutaneous leishmaniasis:a Randomized Clinical Trial. *Knowledge & Health* 2013; 8(2): 62-6.
- 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.
14. 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.
15. Shamsi Meymandi S, Zandi S, Aghaie H, Heshmatkhah A. Efficacy of CO(2) laser for treatment of anthroponotic cutaneous leishmaniasis, compared with combination of cryotherapy and intralesional meglumine antimoniate. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2011; 25(5): 1587-91.

The Efficacy, Relapse and Failure in the Treatment of Anthroponotic Cutaneous Leishmaniosis with Intralesional Glucantime Along with Cryotherapy

Mehran Karvar, M.D.¹, Iraj Sharifi Ph.D.², Mohammad Hossein Daie Parizi M.D.³, Zahra Baziar M.D.^{1*},
Noushin Pouryazdanpanah B.Sc.⁴, Amireh Heshmatkhah M.D.⁵

1. General Practitioner, Kerman University of Medical Sciences, Kerman, Iran

2. Professor of Parasitology, Kerman Leishmaniosis Research Center, Kerman University of Medical Sciences, Kerman, Iran

3. Professor of Pediatrics, Department of Pediatrics, Afzalipour School of Medicine, Kerman University of Medical Sciences, Kerman, Iran

4. Postgraduate Student of Laboratory Sciences, Kerman University of Medical Sciences. Kerman, Iran

5. General Practitioner, Dadbin Health Clinic, Kerman, Iran

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

(Received: 17 Dec. 2014 Accepted: 28 Oct. 2015)

Abstract

Background & Aims: It is more than half of a century that the drug of choice for treatment of cutaneous leishmaniosis (CL) has been pentavalent antimony compounds such as meglumine antimoniate (Glucantime). The aim of the present study was to evaluate the efficacy, relapse and treatment failure of intralesional Glucantime plus cryotherapy in the treatment of anthroponotic CL (ACL).

Methods: The sample of this analytic cross-sectional study included 547 lesions belonged to 322 patients who had referred to Dadbin Health Clinic affiliated to Kerman University of Medical Sciences, from March 2013 to March 2014. They received the local treatment with intralesional Glucantime once a week coupled with cryotherapy using liquid nitrogen once every two weeks and for at most three months. The effectiveness was defined as the proportion of cured lesions to the treatment- received lesions.

Results: Of 547 lesions, 399 lesions (73%) were cured, 86 lesions (15.7%) were partially cured, and 62 lesions (11.3%) had treatment failure. From 399 lesions which were cured completely, 21 (5.3%) lesions had developed with relapse. The rates of treatment failure and relapse were not associated with the sex of patients. While, these two variables showed significant relationships with lesions' location and the age group of patients ($p < 0.05$).

Conclusion: This study showed that the efficacy of the intralesional injection of Glucantime combined with cryotherapy was 73%. Since the relapse and treatment failure were mostly observed in the age group of 0-9 year old and in lesions on face and hands, more attention to these lesions is necessary.

Keywords: Meglumine antimoniate, Cutaneous leishmaniosis, Cryotherapy