

مقایسه اثر تزریق داخل ضایعه مخلوط گلوکانتیم و استروئید با گلوکانتیم در درمان لیشمانیوز پوستی

دکتر رحمت‌اله سلمانپور^۱ دکتر محمد بهمنی^۲

^۱ دانشیار گروه پوست، ^۲ دستیار گروه پوست، دانشگاه علوم پزشکی شیراز

مجله پزشکی هرمزگان سال یازدهم شماره سوم پاییز ۸۶ صفحات ۱۷۱-۱۶۷

چکیده

مقدمه: لیشمانیوز جلدی یک بیماری انگلی است که در اثر گونه‌های مختلف انگل لیشمانیا بوجود می‌آید و می‌تواند اسکار بد شکل برجا بگذارد. بنابراین به یک درمان مؤثر برای جلوگیری از عوارض بیماری ضروری است. هدف از این مطالعه ارزیابی و مقایسه تزریق داخل ضایعه گلوکانتیم همراه با استروئید با تزریق داخل ضایعه گلوکانتیم به تنهایی در درمان لیشمانیوز پوستی است.

روش کار: در این مطالعه کارآزمایی بالینی، ۶۲ بیمار با لیشمانیوز پوستی بطور تصادفی به دو گروه تقسیم شدند. از این تعداد، ۳۲ بیمار در گروه گلوکانتیم همراه با استروئید و ۳۰ بیمار در گروه گلوکانتیم به تنهایی قرار داده شد. در گروه گلوکانتیم همراه با استروئید، مقدار 0.5 cc/cm^2 از گلوکانتیم ($48/5$ میلی‌گرم) همراه با 0.1 cc/cm^2 تریامسینولون استروئید (4 میلی‌گرم) به صورت داخل درم و در گروه گلوکانتیم به تنهایی 0.5 cc/cm^2 گلوکانتیم ($48/5$ میلی‌گرم) به صورت داخل درم تزریق شده است. دفعات تزریق ۶ مرتبه به فواصل یک هفته بوده است. ضایعات بعد از اتمام طول درمان از نظر اندازه، اریتم و ایندوراسیون ارزیابی شدند و با استفاده از آزمون t مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفتند. تفاوت بین دو گروه با $P < 0.05$ معنی‌دار تلقی گردید.

نتایج: متوسط امتیاز بهبودی بالینی بعد از ۶ هفته در گروه گلوکانتیم به همراه استروئید 0.6 (62%) و در گروه گلوکانتیم به تنهایی 0.2 (57%) بود. این اختلاف از نظر آماری معنی‌دار نبود. در گروه گلوکانتیم به همراه استروئید در ضایعات با طول مدت کمتر از ۴ ماه با پاسخ مناسب‌تر و امتیاز بالاتری نسبت به ضایعات با طول مدت بیشتر از ۴ ماه در همین گروه همراه بود.

نتیجه‌گیری: هر دو روش در مجموع تفاوت قابل توجهی با هم ندارند ولی در ضایعات با طول مدت کمتر از ۴ ماه این تفاوت محسوس است که احتمالاً به علت کاهش ادم، اریتم و ایندوراسیون در اثر مصرف استروئید بوده است.

کلیدواژه‌ها: لیشمانیوز پوستی - گلوکونات سدیم - گلوکوکورتیکوئید

نویسنده مسئول:

دکتر رحمت‌اله سلمانپور

بخش پوست - بیمارستان

شهید دکتر فقیهی - دانشگاه

علوم پزشکی شیراز

شیراز - ایران

تلفن: ۰۹۸۷۱۱۲۳۰۰۰۴۹

پست الکترونیکی:

salmanpr@sums.ac.ir

دریافت مقاله: ۸۶/۲/۱۴ اصلاح نهایی: ۸۶/۴/۱۳ پذیرش مقاله: ۸۶/۵/۲۱

مقدمه:

نتایج قاطع و قابل‌قبولی بدست نیامده است و تعداد قابل توجهی از بیماران به هیچ درمانی پاسخ نمی‌دهند (۲). از آنجایی که در اکثر موارد ضایعات لیشمانیوز پوستی در مناطق غیرپوشیده بدن است و اسکار باقی‌مانده از لحاظ زیبایی برای بیمار حائز اهمیت می‌باشد و نیز سیر

لیشمانیوز پوستی (سالک) یکی از شایع‌ترین عفونتهای انگلی در جهان می‌باشد. در ایران سالک یک بیماری اندمیک محسوب می‌شود و استان فارس یکی از مراکز آلوده کشور می‌باشد (۱). اگرچه بیماری لیشمانیوز از زمانهای قدیم شناخته شده است ولی در زمینه درمان این بیماری هنوز

طولانی بیماری که در مواردی حتی سالها به طول می‌انجامد، لذا درمان فعال لیشمانیوز ضروری به نظر می‌رسد (۳، ۴). ترکیبات پنج‌ظرفیتی آنتی‌موان (گلوکانتیم) از سالهای گذشته به عنوان درمان اصلی لیشمانیوز مطرح بوده است (۵). ولی با توجه به مقاومت روزافزون گونه‌های شایع این انگل در ایران نسبت به این دارو، نیاز به درمانهای جایگزین یا کمکی دیگر می‌باشد (۶، ۷). استروئید داروی ضدالتهاب و ایمنوساپرسیو و وازوکسنترکتیو می‌باشد که باعث کاهش ادم، اریتما و ایندوراسیون می‌شود. هدف از این مطالعه، مقایسه تزریق داخل ضایعه مخلوط گلوکانتیم و استروئید با تزریق داخل ضایعه گلوکانتیم به تنهایی می‌باشد تا شاید به روش مؤثرتر و با دوره درمان کوتاهتر دسترسی پیدا کنیم.

روش کار:

این مطالعه از نوع کارآزمایی بالینی است که بیماران مبتلا به لیشمانیوز پوستی که از اوایل آبان‌ماه ۱۳۸۳ لغایت اواخر شهریور ۱۳۸۴ به درمانگاه پوست بیمارستان شهید دکتر فقیهی شیراز و کلینیک والفجر مراجعه نموده‌اند، بطور تصادفی انتخاب شدند. بیماری این بیماران با استفاده از آزمایش اسمیر با رنگ‌آمیزی گیمسا و در موارد مشکوک با بیوپسی یا آزمایش PCR ثابت شد. از ۶۲ بیمار تحت مطالعه، ۳۲ بیمار در گروه گلوکانتیم به همراه استروئید و ۳۰ بیمار در گروه گلوکانتیم به تنهایی قرار گرفتند. تمام بیماران دارای اسمیر مثبت جهت لیشمانیوز بوده‌اند.

از نظر اخلاقی قبل از شروع درمان با بیماران صحبت و به آنان اطمینان داده می‌شد که داروی اصلی ضدسالک (گلوکانتیم) دریافت می‌کنند ولی از لحاظ استفاده از داروی کمکی به شکل تصادفی در دو گروه قرار می‌گیرند و آنان که رضایت کامل داشتند، رضایت‌نامه را امضاء می‌کردند و وارد مطالعه می‌شدند.

در این تحقیق، سعی بر آن شده است که سن افراد گنجانده شده و همچنین طول مدت عمر ضایعات در هر دو گروه در حد امکان مشابه باشند. افرادی که در طی ۱۰ هفته گذشته تحت هر گونه درمانی جهت لیشمانیوز پوستی

بوده‌اند و همچنین کسانی که تعداد ضایعات آنها بیشتر از ۴ عدد بود و ضایعات آنها بر روی مفاصل و یا غضروف قرار داشته و یا ضایعات عفونی داشتند، از مطالعه حذف شدند. در گروه گلوکانتیم به همراه استروئید، مخلوطی از 0.5 cc/cm^2 گلوکانتیم (۴/۸ میلی‌گرم) و 0.1 cc/cm^2 تریامیسنولون استئوئید (۴ میلی‌گرم) به صورت داخل درم و با استفاده از سرنگ انسولین تزریق شد. ملاک جهت درستی تزریق رنگ پریده و برجسته شدن ناحیه تزریق بود. تزریق در گروه گلوکانتیم به تنهایی به مقدار 0.5 cc/cm^2 (۴/۸ میلی‌گرم) گلوکانتیم به صورت داخل درم و با سرنگ انسولین انجام شد. دفعات تزریق ۶ مرتبه به فواصل یک هفته بود.

در هر جلسه بیمار از نظر پسرقت یا پیشرفت ضایعه و میزان رخداد عوارض احتمالی تحت معاینه و بررسی قرار گرفت. در صورت بهبودی ضایعه یا اتمام دفعات تزریق، مطالعه بر روی آن فرد به پایان می‌رسید. بیمارانی که پس از اتمام دوره درمان بهبودی قابل‌توجهی بدست نیاورده بودند، جهت ادامه درمان به روش دیگر از جمله کرایوتراپی یا درمان دارویی به خصوص درمان با کتوکونازول سیستمیک معرفی شدند. میزان پاسخ‌دهی ضایعات بر اساس تغییر در اندازه ضایعه، میزان اریتم و میزان ایندوراسیون ضایعه در پایان دوره درمان بود و سپس این نتایج با نتایج معاینات قبل از شروع درمان مقایسه گردید. بدین صورت که بعد از کامل شدن دفعات تزریق به هر بیمار امتیاز خاص خود داده شد پاسخ مناسب (امتیاز ۹-۷) پاسخ نسبی (امتیاز ۶-۴) و امتیاز کمتر از ۴ پاسخ ضعیف به حساب آورده شد. حداکثر امتیاز هر فرد ۹ (بهبودی کامل) در نظر گرفته شد (۷).

بر اساس تغییر در اندازه ضایعه، اگر اندازه آن دو برابر شود امتیاز ۳-، اگر دوسوم افزایش در اندازه ضایعه داشته باشیم، امتیاز ۲-، اگر یک سوم افزایش در اندازه ضایعه داشته باشیم، ۱- و اگر ضایعه بدون تغییر باشد صفر در نظر گرفته می‌شود. به همین ترتیب، اگر یک سوم کاهش در اندازه ضایعه داشته باشیم، امتیاز ۱+، دوم سوم کاهش در اندازه ضایعه امتیاز ۲+ و بهبودی کامل امتیاز ۳+ داریم.

در گروه گلوکانتیم به تنهایی، پاسخ مناسب به درمان (امتیاز بیشتر یا مساوی ۷) در ۴ بیمار (۱۳/۳٪) پاسخ نسبی به درمان (امتیاز بین ۶-۴) در ۲۳ بیمار (۷۶/۷٪) و پاسخ ضعیف به درمان (امتیاز کمتر از ۴) در ۳ بیمار (۱۰٪) مشاهده شد. متوسط امتیاز بهبودی در گروه گلوکانتیم به همراه استروئید ۵/۶۲ با انحراف معیار ۱/۶۶ و در گروه گلوکانتیم به تنهایی متوسط امتیاز ۵/۲۵ با انحراف معیار ۱/۰۴ بود. آزمون آماری نشان می‌دهد که تفاوت معنی‌داری بین دو روش وجود ندارد.

تعداد بیماران مبتلا به لیشمانیوز پوستی با (طول مدت عمر ضایعه کمتر از ۴ ماه)، در گروه گلوکانتیم به همراه استروئید، ۲۱ نفر (۶۵/۶۲٪) و در گروه گلوکانتیم به تنهایی ۱۵ نفر (۵۰٪) بود.

متوسط امتیاز بهبودی در این بیماران (طول مدت کمتر از ۴ ماه) با توجه به نتایج فوق در گروه گلوکانتیم به همراه استروئید ۶/۲ با انحراف معیار ۱/۴۸ و در گروه گلوکانتیم به تنهایی ۵/۲ با انحراف معیار ۱/۱۴ بدست آمد که از لحاظ آماری معنی‌دار بود ($P < 0/05$) و بیانگر این مطلب است که ضایعات طول مدت کمتر از ۴ ماه در گروه گلوکانتیم به همراه استروئید نسبت به گروه گلوکانتیم به تنهایی با پاسخ مناسب‌تر و امتیاز بالاتری همراه است.

بر اساس اریتم و اندوراسیون اگر ضایعه بدون اریتم یا اندوراسیون باشد، امتیاز صفر، اگر کاهش خفیف باشد +۱، اگر متوسط باشد +۲ و اگر شدید باشد امتیاز +۳ تعلق می‌گیرد. در هر جلسه بیمار از نظر پیشرفت یا بهبودی ضایعات و نیز بروز عوارض احتمالی مورد بررسی قرار گرفت. در صورت مشاهده عوارض جلدی بیمار از مطالعه حذف و برای درمان به روش دیگر راهنمایی می‌شد. نتایج با استفاده از آزمون t مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفتند.

نتایج:

۶۲ بیمار دوره درمانی را به پایان رساندند. مشخصات بیماران دو گروه از نظر تعداد بیماران، سن، جنس و تعداد و محل ضایعات در جدول شماره ۱ خلاصه شده است. قبل از درمان دو گروه از نظر میزان ایندوراسیون، اریتم و اندازه با یکدیگر مقایسه شدند که اختلاف معنی‌داری مشاهده نگردید. سپس با استفاده از معیارهای بهبودی و مقایسه قبل و بعد از درمان نتایج زیر بدست آمد. در گروه گلوکانتیم به همراه استروئید پاسخ مناسب به درمان (مساوی ۷ یا بیشتر) در ۱۱ بیمار (۳۴/۴٪) پاسخ نسبی به درمان (امتیاز بین ۶-۴) در ۱۹ بیمار (۵۹/۴٪) و پاسخ ضعیف به درمان (امتیاز کمتر از ۴) در ۲ بیمار (۶/۲٪) دیده شد.

جدول شماره ۱- مشخصات بیماران از نظر تعداد بیماران، سن، جنس، تعداد و محل ضایعات پوستی

| مشخصات بیماران و ضایعات | گروه گلوکانتیم به همراه استروئید داخل ضایعه | گروه گلوکانتیم به تنهایی | مجموع |
|-------------------------|---|--------------------------|-------------|
| تعداد بیماران | ۳۲ | ۳۰ | ۶۲ |
| سن بیماران (سال) | ۵ - ۵۵ | ۳ - ۵۹ | ۳ - ۵۹ |
| جنس بیماران | مؤنث (%) | ۱۳ (۴۳/۳۳٪) | ۲۷ (۴۳/۵۵٪) |
| | مذکر (%) | ۱۸ (۵۶/۲۵٪) | ۳۵ (۵۶/۴۵٪) |
| تعداد ضایعات | ۶۳ | ۶۶ | ۱۲۹ |
| محل قرارگیری ضایعات | سر و گردن | ۲۸ (۴۴/۴۴٪) | ۶۰ (۴۶/۵۰٪) |
| | تنه | ۲ (۳/۱۷٪) | ۶ (۴/۶۵٪) |
| | اندام فوقانی | ۲۹ (۴۶/۰۴٪) | ۵۴ (۴۱/۸۸٪) |
| | اندام تحتانی | ۴ (۶/۳۵٪) | ۹ (۶/۹۷٪) |

جدول شماره ۲- مقایسه پاسخ‌دهی در دو گروه

| گروه | پاسخ مناسب امتیاز مساوی یا بیشتر از ۷ | پاسخ نسبی امتیاز ۴-۶ | پاسخ ضعیف امتیاز کمتر از ۴ | متوسط امتیاز | P-value |
|-----------------------------|---------------------------------------|----------------------|----------------------------|---------------------------|---------|
| گلوکانتیم همراه با استروئید | ۱۱ بیمار (۳۴/۳۷۵٪) | ۱۹ (۵۹/۳۷۵٪) | ۲ (۶/۲۵۰٪) | ۵/۶۲ با انحراف معیار ۱/۶۶ | P=۰/۳۱۱ |
| گلوکانتیم به تنهایی | ۴ بیمار (۱۲/۲۲٪) | ۲۲ (۷۶/۶۷٪) | ۳ (۱۰٪) | ۵/۲۵ با انحراف معیار ۱/۰۴ | |

جدول شماره ۳- مقایسه میزان پاسخ‌دهی دو گروه در

ضایعات با طول مدت کمتر از ۴ ماه

| گروه | تعداد بیماران | متوسط امتیاز | P-value |
|-----------------------------|---------------|--------------------------|---------|
| گلوکانتیم به همراه استروئید | ۲۱ (۶۵/۶۲٪) | ۶/۲ با انحراف معیار ۱/۴۸ | P=۰/۰۲۴ |
| گلوکانتیم به تنهایی | ۱۵ (۵۰٪) | ۵/۲ با انحراف معیار ۱/۱۴ | |

بحث و نتیجه‌گیری:

مطالعه انجام شده یک کارآزمایی بالینی بوده که در بیمارستان شهید دکتر فقیهی شیراز انجام گرفت. استروئید به علت خواص ضدالتهابی و وازوکنستریکتیو و کاهش اریتم و ادم ضایعه سبب می‌شود که پاسخ مناسب به درمان در گروه گلوکانتیم به همراه استروئید بیشتر از گروه گلوکانتیم تنها به خصوص در ضایعات با طول عمر کمتر از ۴ ماه باشد ($P=۰/۰۲۴$). پاسخ ضعیف به درمان در گروه گلوکانتیم به همراه استروئید کمتر از گروه گلوکانتیم به تنهایی می‌باشد. این تفاوت به علت شدیدتر بودن اریتم و ادم ضایعه در ضایعات طول عمر کمتر از ۴ ماه محسوس‌تر است. در مطالعه Bassili در کویت انجام شده است، در ۱۲ بیمار مبتلا به لیشمانیازیس پوستی تزریق استروئید داخل ضایعه به همراه گلوکانتیم به فواصل ۵ روز انجام گرفت.

حداکثر دفعات تزریق ۶ بار ولی از ۳-۶ بار متغیر بود. تمامی بیماران بعد از این درمان دچار بهبودی ضایعات شدند (۷). مطالعات دیگر نیز در کشورهای مختلف با نتایج متفاوت گزارش شده است (۲).

از نظر عوارض در گروه تزریق داخل ضایعه گلوکانتیم به تنهایی در ۲ مورد ادم موضعی و اریتم اطراف تزریق و در گروه گلوکانتیم به همراه استروئید یک مورد عفونت میکروبی ثانویه مشاهده گردید. احتمال است که استفاده از درمان گلوکانتیم به همراه استروئید داخل ضایعه، نسبت به گلوکانتیم داخل ضایعه به تنهایی با افزایش ریسک عفونت و کاهش اریتم و ادم ضایعه همراه می‌باشد. در نهایت هر دو روش در مجموع تفاوت معنی‌داری از لحاظ آماری با هم ندارند. هر چند در ضایعات با طول عمر کمتر از ۴ ماه این تفاوت محسوس است. بنابراین در ضایعات با طول عمر بیشتر از ۴ ماه لیشمانیوز، روش درمانی گلوکانتیم به همراه استروئید داخل ضایعه توصیه نمی‌شود اما در ضایعات کمتر از ۴ ماه، درمان گلوکانتیم به همراه استروئید توصیه می‌شود. مشروط بر اینکه بیماران از نظر عوارض ثانویه مرتباً بررسی شوند. بدیهی است که انجام مطالعات آینده با حجم نمونه‌های بزرگ‌تر می‌تواند در ارزیابی بهتر نتایج تحقیق مفید باشد.

References

منابع

۱. اردهالی، صدرالدین. رضایی، حمیدرضا. ندیم، ابوالحسن. انگل لیشمانیا و لیشمانیوز، ویرایش دوم، مرکز نشر دانشگاهی، ۱۳۷۳.
2. EL-Hassan AM, Zijlstra EE. Lishmaniasis in Sudan. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 2000;95:1-17.
3. Bryceson ADM, Hay RJ. Parasitic worms and protozoa; Lishmaniasis. In: *Textbook of Dermatology* 6th ed. Oxford: Blackwell science Co. 1998;14:10-21.
4. Kalus S, Frankeburg. Leishmaniasis and other protozoal infections. In: *fitzpartick's dermatology in general medicine*, 5th ed. New York: McGraw-Hill Co; 1999:9-19.

5. Lerner A, Grevelink S. Leishmaniasis. In: Cutaneous medicine and Surgery 1st ed. W.B.Saunders; 1996: 63-67.
6. Perason RD, Queiroz DE, Jeronim MB. Leishmaniasis In: principle and practice of infectious disease 5th ed. London: Churchill Livingstone; 2000: 31-45.
7. Bassili F, Kandil E. Treatment of cutaneous leishmaniasis by local infiltration of triamcinolone acetonide. Acta derm-venereol. 1989;48:64-69.