

# فراوانی مقاومت به مگلو مین آنتی مونیات (گلو کانتیم) سیستمیک در درمان لیشمانیوز جلدی حاد: مطالعه ای مقطعی

دکتر محمد علی نیلفروش زاده<sup>۱</sup>، دکتر نازلی انصاری<sup>۲</sup>، دکتر رویا درخشان<sup>۲</sup>

۱- استادیار، مرکز تحقیقات بیماری های پوستی و سالک، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان و مرکز آموزش و پژوهش بیماری های پوست و جذام، دانشگاه علوم پزشکی تهران؛ ۲- پزشک عمومی، مرکز تحقیقات بیماری های پوستی و سالک، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان

**زمینه و هدف:** ترکیب های پنج ظرفیتی آنتی موان، خط اول درمان لیشمانیوز جلدی هستند. مقاومت دارویی به درمان های موجود نیز از ملاحظه های درمان این بیماری است. در این بررسی مقاومت به این دارو در بیماران مبتلا به لیشمانیوز جلدی مورد بررسی قرار گرفته است.

**روش اجرا:** در مطالعه ای مقطعی، ۳۷۰ بیمار مبتلا به لیشمانیوز جلدی واجد شرایط، با گلو کانتیم سیستمیک به مقدار ۵۰ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن در روز به مدت ۲ تا ۳ هفته تحت درمان قرار گرفتند و هر هفته به مدت ۳ هفته متوالی ویزیت و ۳ ماه پس از اتمام درمان پی گیری شدند. پاسخ به درمان بر اساس شواهد بالینی و انگل شناسی به صورت بهبودی کامل، بهبودی نسبی و عدم بهبودی گزارش شد.

**یافته ها:** ۲۴۷ مرد و ۱۲۳ زن با میانگین سنی  $36/7 \pm 16$  سال پی گیری شدند. در هفته دوم و سوم بهبودی نسبی به ترتیب در ۶۴/۱٪ و ۷۳٪ ضایعه ها دیده شد. پاسخ ندادن به درمان در انتهای دوره درمان در ۱۱/۶٪ و در انتهای هفته دوازدهم ۸/۱٪ بود. **نتیجه گیری:** با توجه به مقاومت بیماری لیشمانیوز به درمان های موجود، لازم است در برخورد با این بیماران با شناخت مکانیسم های ایجاد مقاومت، درمان های مکمل ارایه شود.

**واژه های کلیدی:** لیشمانیوز جلدی، مقاومت دارویی، گلو کانتیم، ایران

فصلنامه بیماری های پوست ۱۳۸۴؛ دوره ۸ (۶): ۴۵۷-۴۶۱

وصول مقاله ۱۴/۱/۱۶ پذیرش ۱۴/۳/۵

## مقدمه

مهم ترین عوامل انتقال دهنده هستند (۱-۳). اقدام های پیش گیری از جمله کنترل جوندگان تاکنون بی فایده بوده است (۳). درمان های متعددی برای این بیماری پیشنهاد شده است ولی هنوز درمان قاطعی برای آن وجود ندارد. مهم ترین درمانی که تاکنون برای سالک پیشنهاد شده است ترکیب های آنتی موان پنج ظرفیتی (گلو کانتیم و پنتوستام)

بیماری لیشمانیوز جلدی (سالک) حاد یکی از بیماری های بومی ایران و یک معضل بزرگ بهداشتی - درمانی در سطح کشور است به طوری که در برخی از روستاها در ۷۰٪ جمعیت، جوشگاه سالک مشاهده می شود (۱). *Rhombomys opimus* مخزن اصلی این بیماری است. فلپوتوموس سرزانتی و فلپوتوموس انصاری

مؤلف مسؤل: دکتر محمد علی نیلفروش زاده - اصفهان، مجتمع مراکز تحقیقاتی صدیقه طاهره (س)، مرکز تحقیقات بیماری های پوستی و سالک

پست الکترونیک: nilfroushzadeh@mui.ac.ir

که نشانه گسترش زخم‌ها بوده، ضایعه‌های همراه گرفتاری مخاط و غضروف‌ها، لیشمانیوز جلدی منتشر، خانم‌های حامله یا شیرده و بیماران دارای سابقه ناراحتی قلبی، کلیوی و کبدی از مطالعه خارج شدند.

بیماران واجد شرایط پس از معاینه توسط پزشک و تکمیل پرونده، تحت درمان با گلوکانتیم سیستمیک قرار گرفتند. تزریق سیستمیک گلوکانتیم با دوز ۵۰ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن و حداکثر به میزان ۱۰ سی سی در روز بود که به صورت عمیق در داخل عضله صورت می‌گرفت. مدت درمان ۲ تا ۳ هفته بود. از آن جایی که بعد از قطع درمان، آثار دارو ادامه می‌یابد، به همین دلیل بیماران به مدت ۲ هفته پس از خاتمه درمان، هیچ دارویی دریافت نکردند ولی پس از آن و در صورت بهبود نیافتن ضایعه‌ها، درمان، یک دوره دیگر تکرار شد. در این مطالعه، بیماران، هر هفته، تا ۳ هفته متوالی توسط پزشک مربوط ویزیت و سه ماه پس از اتمام درمان، پی‌گیری شدند.

پاسخ به درمان بر اساس تعاریف زیر مشخص شد:

بهبودی کامل سالک: بهبودی کامل ضایعه از نظر بالینی و انگل‌شناسی (اسمیر مستقیم منفی)

بهبودی نسبی: کاهش اندازه یا سفتی ضایعه، بهبودی بالینی ولی با عدم بهبودی انگل‌شناسی، عود مجدد در زمان پی‌گیری

عدم بهبودی: یعنی عدم تغییر بالینی ضایعه.

#### یافته‌ها

از مجموع ۳۷۰ نفر بیمار مبتلا به سالک ۲۴۷ مرد (۶۶/۸٪) و ۱۲۳ زن (۳۳/۲٪) مورد بررسی قرار گرفتند. میانگین تعداد ضایعه‌ها  $2/6 \pm 3/28$  عدد بود. حداکثر تعداد ضایعه‌ها، ۲۰ ضایعه در یک فرد بود. ۴ نفر (۱/۱٪) به طور هم زمان ۴ ضایعه و ۲۶ نفر (۷٪) به طور هم زمان ۳ ضایعه داشتند.

است (۵-۱). متأسفانه تغییرهایی که در پاسخ به گلوکانتیم مشاهده شده (مقاومت دارویی) به صورت یک مشکل پایدار در درمان لیشمانیوز در ۵۰ سال گذشته درآمده است. در چند دهه اخیر مقاومت به ترکیب‌های آنتی‌موان پنج ظرفیتی به خصوص در مورد لیشمانیا donovani دیده شده است (۸-۶). مطالعه‌هایی که به صورت *in vitro* در مورد لیشمانیا viannia صورت گرفته است، نشان داده که کربوهیدرات‌های سطح سلولی و نبود واکنش به لکتین (lectin) غشا، در مقاومت به گلوکانتیم تأثیر داشته‌اند (۹). کاهش پاسخ ایمنی سلولی و کاهش اینترفرون گاما فاکتورهای دیگری هستند که سبب کاهش حساسیت به داروهای آنتی‌موان می‌شوند (۱۱ و ۱۰). با توجه به این که گلوکانتیم هنوز خط اول درمان لیشمانیوز جلدی در ایران است، در این بررسی مقاومت به این دارو در بیماران مبتلا به لیشمانیوز جلدی مورد بررسی قرار گرفته است.

#### روش اجرا

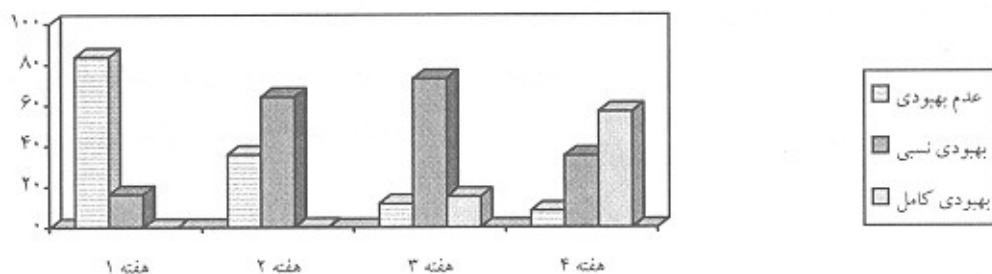
در مطالعه‌ای مقطعی، تعداد ۳۷۰ نفر از بیماران در گروه سنی ۵ تا ۷۵ سال که در سال‌های ۱۳۸۰ تا ۱۳۸۲ به درمانگاه مرکز تحقیقات بیماری‌های پوستی و سالک اصفهان مراجعه کرده و مشکوک به لیشمانیوز جلدی بودند، تحت آزمایش اسمیر مستقیم قرار گرفتند که در صورت مثبت بودن اسمیر و تمایل آن‌ها به شرکت در مطالعه به شرط دارا بودن شرایط ورود به مطالعه، وارد مطالعه شدند.

شرایط ورود به مطالعه شامل اندازه‌ی ضایعه بزرگ‌تر از ۳ سانتی‌متر، تعداد ضایعه بیش‌تر از ۵ عدد، دوره بیماری کم‌تر از ۱۲ هفته بود. شایان ذکر این که افراد با زخم نزدیک به اعضای حیاتی یا با اسکار ناتوان‌کننده و بدشکل، اشکال به خصوص لیشمانیوز جلدی مثل اسپوروتریکوئید یا لنفانزوتیک به همراه ضایعه‌های اقماری

در انتهای درمان، ۱۱/۶٪ ضایعه‌ها فاقد بهبودی بودند که این میزان در هفته ۱۲ به ۸/۱٪ رسید. در هفته دوم و سوم بهبودی نسبی به ترتیب در ۶۴/۱٪ و ۷۳٪ ضایعه‌ها مشاهده شد. در هفته دوازدهم پی گیری ۵۶/۸٪ ضایعه‌ها بهبودی کامل نشان دادند (نمودار شماره ۱). میانگین و انحراف معیار زمان بهبودی در مردان

در زنان  $9/5 \pm 4/0$  هفته و در زنان  $9/6 \pm 3/9$  هفته و در کل جمعیت بیماران  $9/59 \pm 3/9$  هفته بود. بین میانگین زمان بهبودی در دو جنس اختلاف آماری معنی‌داری مشاهده نشد. در جدول شماره ۱ توزیع بیماران بر اساس محل ضایعه و پاسخ به درمان نشان داده شده است که رابطه معنی‌داری بین محل ضایعه و پاسخ به درمان وجود نداشت.

نمودار شماره ۱- توزیع مبتلایان به سالک بر اساس پاسخ درمانی در فواصل پی گیری



جدول شماره ۱- توزیع مبتلایان به سالک بر اساس محل ضایعه و پاسخ به درمان در هفته دوازدهم پی گیری

محل ضایعه	تعداد	بهبودی کامل (%)	بهبودی نسبی (%)	عدم بهبودی (%)
دست	۲۰۸	۱۰۹ (۵۲/۴)	۸۰ (۳۸/۵)	۱۹ (۹/۱)
صورت	۱۰۷	۵۸ (۵۴/۲)	۴۰ (۳۷/۴)	۹ (۸/۴)
پا	۱۹۱	۱۱۰ (۵۷/۴)	۶۸ (۳۵/۶)	۱۳ (۶/۸)
تنه	۵۴	۲۹ (۵۳/۷)	۱۹ (۳۵/۲)	۶ (۱۱/۱)

می‌شود (۱). مطالعات نشان می‌دهد مقاومت دارویی مسئله مهمی است که می‌تواند از فاکتورهای مربوط به انگل یا بیمار ناشی باشد (۱۱).

پی گیری بیماران نشان داد که در پایان ۱۲ هفته ۵۶/۸٪ ضایعه‌های آن‌ها بر اساس معیارهای بالینی و آزمایشگاهی

## بحث

بیماری لیشرمانیوز جلدی (سالک) حاد یکی از بیماری‌های بومی ایران و یک معضل بزرگ بهداشتی - درمانی در سطح کشور است به طوری که در برخی از روستاها در ۷۰٪ جمعیت جوشگاه سالک مشاهده

بهبودی کامل داشتند، در مقابل تنها ۸/۱٪ به ترکیب‌های آنتی‌موان هیچ پاسخی نشان ندادند. در کنار فرضیه تغییرهای مولکولی مؤثر در ایجاد مقاومت به دارو از قبیل نقش کربوهیدرات‌های سطح سلولی، کاهش پاسخ ایمنی سلولی و اینترفرون گاما، که موجب کاهش حساسیت به داروهای آنتی‌موان می‌شوند، در ۳۵/۱٪ از بیماران پاسخ نسبی به درمان وجود دارد. در این بررسی، بین عدم پاسخ به درمان در دو جنس و برحسب محل ضایعه اختلاف معنی‌داری دیده نشد که مؤثر بودن تغییرهای مولکولی و شیمیایی در انگل‌های لیشمانیا را در ایجاد مقاومت دارویی مطرح می‌کند. درصد بالای پاسخ نسبی به درمان و متعدد بودن مکانیسم‌های مؤثر، لزوم استفاده از درمان‌های مکمل را به طور هم‌زمان ضروری می‌نماید که به کاهش طول

مدت درمان و کاهش مقاومت دارویی منجر می‌شود. افزایش مقاومت دارویی نسبت به ترکیب‌های آنتی‌موان به عنوان خط اول درمان مؤثر ضایعه‌های پوستی سالک به صورت یک معضل درمانی باقی است. شناخت عوامل دارویی مؤثر در ایجاد مقاومت انگل می‌تواند در مقابله با این معضل مؤثر باشد. نبود اختلاف در پاسخ به درمان در ضایعه‌های در محل‌های مختلف و در دو جنس با توجه به استفاده از یک نوع دارو در مدت مطالعه نیاز به تحقیق‌های پایه در شناخت عوامل مقاومت انگلی و شناخت گونه‌های مقاوم را در منطقه آندمیک سالک اصفهان که بالطبع با تصمیم‌گیری درمانی به‌تر همراه خواهد بود ضروری می‌نماید.

## References

- 1- اردهالی ص، رضایی خ، ندیم ا. انگل لیشمانیا و لیشمانیوزها. تهران، مرکز نشر دانشگاهی ۱۳۶۴، ۱۴۹-۱۶۰.
- 2- مؤمنی ع، امین جواهری م، تجدیدی م، امام جمعه م. بررسی آثار درمانی و عوارض جانبی گلوکانتیم در بیماری سالک. مجله فیض ۱۳۷۲؛ شماره ۲: ۵-۱۰.
- 3- اصیلیان ع. لیشمانیوز جلدی و روش‌های درمانی و پیش‌گیری آن. انتشارات دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، ۱۳۷۱، ۱۸-۱۹.
- 4-Jolliffe DS, Evans DA, Bryceson A. Cutaneous leishmaniasis. Br J Dermatol 1986 Jun; 114: 745-6.
- 5-Lerner EA, Grevelink SA. Leishmaniasis. In: Arndt KA, LeBoit PE, Robinson JK, Wintroub BU, editors. Cutaneous medicine and surgery. 1<sup>st</sup> ed. Philadelphia: W.B. Saunders Company: 1996; p. 1163-70.
- 6-Croft SL. Monitoring drug resistance in leishmaniasis. Trop Med Int Health 2001 Nov; 6 (11): 899.
- 7-Bryceson ADM. Diffuse cutaneous leishmaniasis in Ethiopia. I. Clinical and histological features of disease. Trans R Soc Trop Med Hyg 1969; 63(6): 708-37.
- 8- نیلفروش زاده م ع، صادقیان گک. لیشمانیوز جلدی. اصفهان، انتشارات دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، ۱۳۸۱؛ ۱۱۸-۱۱۹.
- 9-Gazola KC, Ferreira AV, Anacleto C, et al. Cell surface carbohydrates and in vivo infectivity of Glucantime-sensitive and resistant *Leishmania (Viannia) guyanensis* cell lines. Parasitol Resear 2001 Nov; 87(11): 935-40.

- 10-Piarrox R, Garnier JM, Gambarelli F, et al. Resistance de Leishmania infantum au Glucantime: circonstances de survenue et prise en charge therapeutique. Arch Pediatr 1996 Apr; 3(4): 352-6.
- 11-Grogl M, Thomason TN, Franke ED. Drug resistance in leishmaniasis: its implication in systemic chemotherapy of cutaneous and mucocutaneous diseases. Am J Trop Hyg 1992 Jul; 47(1): 117-26.