

بررسی مقایسه‌ای اثر گلوکانتیم و تربینافین خوراکی همراه با گلوکانتیم سیستمیک بر لیشمانیوز جلدی در مرکز تحقیقات پوست و سالک اصفهان*

صبا ابراهیمیان^۱، دکتر علی اصیلیان^۲، دکتر گیتا فقیهی^۳

خلاصه

مقدمه: لیشمانیوز جلدی یکی از انواع لیشمانیوز است که در ایران به خصوص اصفهان به شکل اندمیک وجود دارد. درمان به کوتاه شدن دوره‌ی بیماری و کاهش عوارض کمک می‌کند. پنتاولان‌های آنتیمونیل، خط اول درمان را در انواع لیشمانیوز تشکیل می‌دهند، اما هزینه‌ی سنگین، عوارض زیاد و شکل تزیقی آن لزوم مطالعه برای یافتن روش‌های جدیدتر با عوارض کمتر را نشان می‌دهد. هدف از انجام این مطالعه، بررسی اثر تربینافین خوراکی به همراه گلوکانتیم سیستمیک در مقایسه با گلوکانتیم سیستمیک به تنهایی در درمان لیشمانیوز جلدی بود.

روش‌ها: این مطالعه‌ی کارآزمایی بالینی در پاییز و زمستان ۱۳۸۷ بر روی بیماران مراجعه کننده به مرکز تحقیقات پوست و درمانگاه‌های پوست انجام شد. ۹۰ بیمار به طور تصادفی وارد دو گروه مورد و شاهد شدند که از این تعداد ۸۵ نفر در گروه شاهد و ۷۵ نفر در گروه میزبان جهت پی‌گیری یک ماهه، دو ماهه و سه ماهه مراجعه کردند. تحلیل آماری داده‌ها با SPSS و آزمون آماری Mann-Whitney انجام شد.

یافته‌ها: در این مطالعه میانگین کاهش اندازه‌ی ضایعات در گروه مورد ۹/۵۵- و در گروه شاهد ۵/۳۳- بود ($P < 0/001$). میزان بهبودی کامل در گروه مورد ۸۰ درصد و در گروه شاهد ۵۲/۹ درصد بود. همچنین بهبود نسبی در گروه مورد ۸ درصد و در گروه شاهد ۱۱/۸ درصد و عدم تغییر در گروه مورد ۹ درصد و گروه شاهد ۳۵/۳ درصد بود.

نتیجه‌گیری: میزان بهبودی در گروه مورد به طور معنی‌داری از گروه شاهد بیشتر بود. این امر می‌تواند به دلیل اثر تربینافین در درمان لیشمانیوز جلدی باشد.

واژگان کلیدی: لیشمانیوز، تربینافینو گلوکانتیم.

مقدمه

اتفاقی به آن مبتلا می‌گردند. اگر چه لیشمانیا اغلب در افراد ساکن مناطق اندمیک ایجاد می‌شود، اما در افرادی که حتی برای کمتر از یک هفته به این مناطق سفر می‌کند نیز ممکن است ایجاد شود (۲-۴).

در مناطقی مانند برخوار که از کانون‌های قدیمی و هایپراندیک سالک می‌باشد و نیز مناطق اطراف آن مانند شاهین‌شهر، پایگاه هوایی شهید بابایی و قسمت‌هایی از شهرستان اردستان، نطنز، کاشان، جرقویه و قسمت‌های جنوبی و غربی کوهپایه مناطقی

ارگانیزم لیشمانیا در بیش از ۸۰ کشور جهان و تقریباً در تمام قاره‌ها به جز استرالیا و قطب جنوب به شکل اندمیک وجود دارد. شیوع کلی لیشمانیا در سرتاسر جهان حدود ۱۲ میلیون تخمین زده می‌شود و میزان بروز انواع بالینی لیشمانیا در سرتاسر جهان حدود ۲ میلیون مورد جدید در سال می‌باشد (۱).

بیش از ۲۰ گونه از لیشمانیا تا کنون شناسایی شده‌اند. اکثر گونه‌ها در حیوانات ایجاد بیماری می‌کنند و انسان‌ها وقتی وارد مناطق اپیدمیکی شوند به صورت

* این مقاله حاصل پایان نامه دوره دکترای حرفه‌ای دانشگاه علوم پزشکی اصفهان می‌باشد.

^۱ دانشجوی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران.

^۲ استاد، گروه پوست، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران.

^۳ دانشیار، گروه پوست، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران.

نویسنده‌ی مسؤو: دکتر علی اصیلیان

عبارت از وجود تعداد ضایعات پوستی بیشتر از ۴ سانتی متر یا هر ضایعه بیش از ۳ سانتی متر و مدت زمان ابتلا کمتر از ۱۲ هفته و شرایط خروج از آن موارد ابتلا مجدد، زنان باردار، شیرده و کودکان زیر ۱۲ سال و کلیه کسانی که اندیکاسیون درمان سیستمیک ندارند یا هر گونه حساسیت به داروهای مورد استفاده بود.

حجم نمونه‌ی محاسبه شده در کل ۱۶۰ مورد در دو گروه بود. بیماران مراجعه کننده به درمانگاه‌های پوست و مرکز تحقیقات پوست و سالک در اصفهان که در بررسی‌های پارازیتولوژیک انجام شده برای آن‌ها لیشمانیوز تشخیص داده شده بود. پس از مراجعه در مورد ماهیت مطالعه و چگونگی انجام آن آگاه شدند و در مورد عوارض احتمالی داروی تربینافین برای آن‌ها توضیح داده شد. پس از توضیح عوارض دارو برای بیماران شرکت کننده در گروه مورد مطالعه رضایت‌نامه‌ی کتبی از آن‌ها گرفته شد. از افراد در مورد سابقه‌ی بیماری‌های کبدی کلیوی حساسیت‌های دارویی پرسش به عمل آمد و آزمایشات کارکرد کبدی کلیوی و CBC قبل از شروع درمان برای آن‌ها درخواست شد.

بیماران به صورت تصادفی در دو گروه مورد و شاهد وارد شدند. بیماران گروه شاهد گلوکانتیم سیستمیک و بیماران گروه مورد علاوه بر درمان استاندارد لیشمانیوز که شامل گلوکانتیم سیستمیک به میزان 60 mg/day/kg برای مدت ۲۰ روز بود، ۲۸ عدد کپسول تربینافین 250 mg برای مصرف روزانه ۱ عدد و به مدت ۴ هفته تجویز شد.

از بیماران خواسته شد تا جهت پی‌گیری بعدی یک

از استان اصفهان هستند که بیماری هر سال از آن‌ها گزارش می‌شود (۵). لیشمانیوز به وسیله‌ی گزش پشه‌ی خاکی ماده منتقل می‌شود. بروز سالانه‌ی بالای آن در جهان و همچنین وجود آن به شکل اندمیک در ایران به خصوص استان اصفهان و همچنین اسکار بد شکلی که بعد از بهبود ضایعه‌ی جلدی بر جای می‌ماند و مشکلات روحی که در پی آن ایجاد می‌شود، لزوم انجام مطالعات گسترده بر روی این بیماری را نشان می‌دهد.

از سوی دیگر با توجه به مطالعاتی که بر روی اثر تربینافین بر درمان لیشمانیوز انجام شده است به نظر می‌رسد این دارو بتواند درمان لیشمانیوز جلدی از طریق خوراکی مؤثر باشد. با توجه به هزینه‌ی بالای پنتاوالان‌های آنتی مونیال از جمله گلوکانتیم، عوارض بسیار زیاد آن‌ها لزوم جستجو برای روش‌های جدیدتر با عوارض کمتر آشکار می‌شود. از آن جایی که برای اثبات اثر بخشی تربینافین باید مطالعات بیشتری در مناطق مختلف و بر روی نژادهای مختلف و همین طور گونه‌های مختلف لیشمانیا صورت گیرد و تا کنون چنین مطالعه‌ای در اصفهان انجام نشده است، ضرورت انجام این مطالعه به اثبات می‌رسد.

روش‌ها

این مطالعه یک مطالعه‌ی کارآزمایی بالینی (Clinical trial) که در دانشگاه علوم پزشکی اصفهان و با استفاده از بیماران مبتلا به لیشمانیوز جلدی مراجعه کننده به درمانگاه‌های پوست و مرکز تحقیقات پوست و سالک اصفهان انجام گرفت. جامعه‌ی مورد مطالعه یک جامعه‌ی انسانی بود که به روش نمونه‌گیری تصادفی انجام شد و شرایط ورود بیماران به مطالعه

در مورد مشکوک در مورد Cure آزمایش پارازیتولوژیک ارسال شد.

به دلیل پرداخت هزینه توسط خود بیماران، برای همه بیماران امکان انجام آزمایشات پارازیتولوژیک وجود نداشت. پرسشنامه‌ای که در بدو مراجعه به بیماران داده می‌شد شامل مشخصات، سن، آدرس، تلفن بیمار، سبب، ایندوراسیون و تعداد ضایعه بود. سبب و ایندوراسیون ضایعات با استفاده از خط‌کش اندازه‌گیری شد.

مشکلات این طرح اول پی‌گیری دشوار بود؛ چرا که تعدادی از شماره تلفن‌ها اشتباه و تعدادی تغییر کرده یا مسدود شده بود. از سوی دیگر، برخی بیماران با وجود تماس‌های پی‌گیری مبتنی بر لزوم پی‌گیری مراجعه نمی‌کردند.

داده‌های به دست آمده شامل اندازه و ایندوراسیون ضایعه در دو گروه در ماه‌های ۱، ۲ و ۳ و درجه‌ی بهبود بالینی در این گروه‌ها بود که داده‌ها وارد نرم‌افزار SPSS شد و گروه بندی گردید. میانگین اندازه و ایندوراسیون ضایعات در دو گروه و در سه ماه متوالی محاسبه و با یکدیگر مقایسه و P مربوط محاسبه گردید. از سوی دیگر، با استفاده از آزمون Mann-Whitney درجه‌ی بالینی در مورد ایندوراسیون و سبب ضایعه در دو گروه مقایسه گردید.

ماه بعد حتماً مراجعه کنند. در فرم پرسش‌نامه‌ای که توسط بیماران پر شده بود، محل سکونت و تلفن درخواست شده بود. اگر چه بیماران قبل از یک ماه برای دریافت آمپول‌های گلوکانتیم می‌بایست ۱۰ روز بعد مراجعه کنند.

در همان مراجعه‌ی اول و قبل از شروع درمان، تعداد ضایعات و اندازه‌ی ضایعات بر حسب سانتی‌متر و میزان ایندوراسیون ضایعات اندازه‌گیری و ثبت گردید.

از بین بیماران شرکت کننده در مطالعه ۳ نفر به درمان با گلوکانتیم سیستمیک عوارض نشان داده، از مطالعه حذف شدند.

برای تأکید بر لزوم پی‌گیری درمان برای مراجعه‌ی ۱ ماه بعد طی تماس تلفنی با آنها بر لزوم پی‌گیری تأکید شد. اما از میان بیماران شرکت کننده در مطالعه تنها ۷۵ مورد جهت پی‌گیری مراجعه کردند. دوباره اندازه‌ی ضایعات و ایندوراسیون ضایعات اندازه‌گیری و ثبت گردید.

در گروه افرادی که درمان گلوکانتیم سیستمیک و پلاسیبو برای آنها آغاز شده بود، موفق به پی‌گیری ۸۵ مورد شدیم.

برای پی‌گیری ماه دوم و سوم نیز همین امر تکرار شد و ماه سوم علاوه بر ثبت اندازه‌ی ضایعه‌ی ایندوراسیون، درجه‌ی بهبود بالینی نیز محاسبه گردید و

جدول ۱. مقایسه‌ی میانگین اندازه‌ی ضایعات بین دو گروه در زمان‌های مختلف

P value	گروه شاهد		گروه مورد		اندازه‌ی ضایعه
	انحراف معیار	میانگین	انحراف معیار	میانگین	
۰/۰۰۷	۹/۴۸	۹/۳۷	۸/۲۲	۱۳/۲۶	قبل از درمان
۰/۶۴	۷/۶۳	۵/۶۰	۷/۸۱	۶/۱۷	یک ماه بعد
۰/۷۲	۶/۴۴	۳/۹۰	۸	۳/۴۹	دو ماه بعد
۰/۹۸	۵/۹۶	۳/۲۲	۸/۱۴	۳/۱۹	سه ماه بعد
۰/۰۰۱	۶/۵۰	-۵/۳۳	۶/۴۸	-۹/۵۵	تغییر در سه ماه بعد

جدول ۲. مقایسه‌ی میانگین اندازه‌ای ایندوراسیون ضایعه بین دو گروه در زمان‌های مختلف

P value	گروه شاهد		گروه مورد		اندازه‌ی ضایعه
	میانگین	انحراف معیار	میانگین	انحراف معیار	
۰/۰۰۳	۱۱/۰۶	۹/۸۷	۸	۱۴/۵۲	قبل از درمان
۰/۹۴۶	۸/۸۰	۵/۴۸	۵/۳۸	۵/۴۰	یک ماه بعد
۰/۱۱۱	۷/۷۵	۴/۳۰	۴/۶۲	۲/۶۴	دو ماه بعد
۰/۱۲۵	۶/۹۴	۳/۶۹	۴/۸۶	۲/۱۹	سه ماه بعد
۰/۰۰۰	۷/۱۷	-۵/۲	۷/۶۰	-۱۱/۷۴	تغییر در سه ماه بعد

یافته‌ها

میزان کاهش اندازه‌ی ضایعه در گروه مورد به طور قابل ملاحظه‌ای از گروه شاهد بیشتر بوده است که با آزمون t اثبات شده است.

در جدول شماره‌ی ۲ آزمون t نشان می‌دهد که اندازه‌ی ایندوراسیون ضایعه در گروه مورد به طور معنی‌داری بیش از گروه شاهد کاهش یافته است.

در این جدول نیز اندازه‌ی ایندوراسیون ابتدایی گروه مورد بیش از گروه شاهد بوده است، اما به طور معنی‌داری نسبت به گروه شاهد کاهش یافته است.

آزمون آنالیز کوواریانس انجام شده نشان داد که

در جدول شماره‌ی ۱ میانگین اندازه‌ی ضایعات قبل از درمان، ۱ ماه بعد از درمان، ۲ و ۳ ماه بعد از درمان و مقایسه‌ی اندازه‌ی آن در دو گروه مورد و شاهد ذکر شده است. آزمون t در این جدول نشان می‌دهد که اندازه‌ی ضایعات در گروه مورد به طور معنی‌داری بیش از گروه شاهد کاهش یافته است.

این جدول نشان می‌دهد که میانگین ضایعات اولیه در گروه مورد بیشتر از گروه شاهد بوده است، اما در نهایت میانگین ضایعات با هم برابر شده‌اند. بنابراین

جدول ۳. مقایسه‌ی وضعیت بهبود ضایعه در دو گروه.

Group		وضعیت بهبود ضایعه
شاهد	مورد	
۴۵	۶۰	بهبودی کامل-۱
۵۲/۹٪	۸۰٪	
۶	۳	بهبودی بیش از ۵۰٪-۲
۷/۱٪	۴/۰٪	
۴	۳	بهبودی کمتر از ۵۰٪-۳
۴/۷٪	۴٪	
۳۰	۹	عدم تغییر-۴
۳۵/۳٪	۱۲٪	
۸۵	۷۵	تعداد کل در هر گروه
۱۰۰٪	۱۰۰٪	

جدول ۴. مقایسه‌ی معین بهبود اندازه‌ی ایندوراسیون ضایعه در دو گروه

Group		وضعیت بهبود ضایعه
شاهد	مورد	
۴۵	۶۰	بهبودی کامل-۱
۵۲/۹٪	۸۰٪	
۶	۳	بهبودی بیش از ۵۰٪-۲
۷/۱٪	۴/۰٪	
۴	۳	بهبودی کمتر از ۵۰٪-۳
۴/۷٪	۴٪	
۳۰	۹	عدم تغییر-۴
۳۵/۳٪	۱۲٪	
۸۵	۷۵	تعداد کل در هر گروه
۱۰۰٪	۱۰۰٪	

سیستمیک به تنهایی در درمان لیشمانیوز جلدی بود. بررسی‌های قبلی که بر روی اثر درمانی تربینافین در لیشمانیوز انجام شده است، اثر بخشی آن را نشان داده‌اند.

در مطالعه‌ای که توسط Vannier stons و همکاران بر روی اثر درمانی تربینافین و کتوکونازول انجام شد، نشان داد که این داروها در *in vitro* بر درمان لیشمانیوز مؤثر می‌باشد که تأیید کننده نتایج به دست آمده در مطالعه‌ی حاضر می‌باشد (۶).

مطالعه‌ی انجام شده توسط Benhaman و همکاران به شکل Pilot study که روی ۲۷ بیمار با دوز تربینافین ۲۵۰-۳۰۰ mg/day برای ۴ هفته انجام شد و در پی‌گیری انجام شده بعد از ۴ هفته، بهبودی بین ۷۰-۰ گزارش شد. بهبودی کامل ۲۸/۵ درصد، بهبودی نسبی ۴۳ درصد، عدم بهبود ۲۸/۵ درصد که به طور کلی پاسخ بالینی ۷۱/۵ گزارش شد که تنها مورد *Clinical trial* انجام شده بر روی اثر بخشی تربینافین همین مطالعه می‌باشد. در مطالعه‌ی بالینی حاضر، پاسخ بالینی ۸۸ درصد گزارش شد که می‌تواند به دلیل

اگر اندازه‌ی ایندوراسیون ضایعات از ابتدا یکسان شود، بهبود بالینی در گروه مورد به طور معنی‌داری نسبت به گروه شاهد بیشتر می‌شود.

آزمون Mann-Whitney نشان داد که ضایعات در گروه مورد به طور معنی‌داری بهتر از گروه شاهد بهبود یافته‌اند ($P < 0/001$).

در جدول شماره‌ی ۳ فراوانی موارد بهبود در دو گروه مورد و شاهد بر اساس بهبود اندازه‌ی ضایعه بررسی شده است و نشان می‌دهد که بهبود به طور معنی‌داری در گروه مورد بیشتر است.

جدول شماره‌ی ۴ فراوانی موارد بهبود (در دو گروه مورد و شاهد بر اساس بهبود ایندوراسیون ضایعه بررسی شده است و نشان می‌دهد که فراوانی بهبود در گروه مورد به طور معنی‌داری بیش از گروه شاهد است.

بحث

هدف از این مطالعه، بررسی اثر تربینافین خوراکی به همراه گلوکانتیم سیستمیک در مقایسه با گلوکانتیم

علت استفاده از تربینافین در درمان لیشمانیوز جلدی به همراه گلوکانتیم سیستمیک باشد.

البته در مطالعه‌ی انجام شده اندازه‌ی ضایعات در گروه مورد اگر چه بیش از گروه شاهد بوده است و پس از آن اندازه‌ی ضایعات به تدریج برابر شده‌اند، اما آزمون t انجام شده نشان داد که کاهش اندازه‌ی ضایعات به طور معنی‌داری بیش از گروه شاهد بوده است.

با توجه به نتایج به دست آمده به نظر می‌رسد تربینافین می‌تواند به شکل مؤثری در درمان لیشمانیوز جلدی در اصفهان مؤثر باشد.

پی‌گیری ۳ ماهه‌ی بیماران و همین‌طور هم‌زمانی درمان با گلوکانتیم سیستمیک و تعداد بیشتر بیماران باشد (۷).

در مطالعه‌ی توسط Zimmo, Zakai بررسی روی ۶۰ موش آلوده به لیشمانیوز جلدی *L. major* انجام شد. گروه تربینافین در مقایسه با حیوانات گروه شاهد ضایعات کوچک‌تری داشتند و آزمون t انجام شده نشان دهنده‌ی کاهش معنی‌دار گروه مورد نسبت به گروه شاهد بود که تأیید کننده آزمون حاضر می‌باشد (۸).

علت کاهش معنی‌دار اندازه‌ی ایندوراسیون ضایعات در گروه مورد نسبت به شاهد می‌تواند به

References

1. Karin L , Weller Pf. Epidemiology and clinical manifestation of leishmaniasis. 2009. Uptodate. Available at: URL: <http://www.Uptodate.com.mar 20, 2009>.
2. Herwalt B1, Stokes SI, Juranek Dd. American cutaneous leishmaniasis in U.S travelers. Ann Intern med 1993; 118: 779.
3. Epidemiology of the leishmaniasis. Dermatol clin 1995; 13:505.
4. Scrope A, Trau H , Balcon M, etal. Experience with new world cutaneous leishmaniasis in travelers. J AM Acad Dermatol 2003; 49:6
5. Nilforoush Zadeh A, Sadeghian G. Cutaneous Leishmaniasis. Isfahan : Isfahan University of Medical Sciences; 2002. 52-9.
6. Vanniersantons MA. Alternations induced by antifungal compound ketokonazole and terbinafin in leishmania. J eukaryote Microbiol, 1995, 42(4):337-346.
7. Benhamdan KH. Terbinafin in treatment of cutaneous leishmaniasis: a pilot study. International J of Dermatology, 1997, 36:50-60.
8. Zakai HA, Zimmo SK. Effects of itraconazole and terbinafine on leishmania major lesions in BALB/c mice. J of tropical medicin and parasitology, 2000, 94(8):787-791.

A Comparative Study on Glucantime and Oral Terbinafine along with Systemic Glucantime on Cutaneous Leishmaniasis*

Saba Ebrahimian¹, Ali Asilian MD², Gita Faghihi MD³

Abstract

Background: Cutaneous leishmaniasis is the endemic type of leishmaniasis in Iran especially Isfahan province. Pentavalent antimonials are the first line treatment in all kind of leishmaniasis; but their high cost side effect and also injection form, shows the necessity of finding new ways of treatment with more affectivity and lower side effect.

Methods: A clinical trial that was performed in autumn and winter of 1387 on patients coming to center of skin investigation and skin clinics. 90 patients entered randomizely into case and control group, 85 of control group and 75 of case group referred for follow up. Statistical analysis was done with SPSS. In this investigation the mean reduce in size of lesions in case group was - 9.55 and in control group was -5.33 and p 0.001 so it was meaning full.

Finding: The mean reduce in duration of lesions in case group was -5.2 and pvalue under 0.001 so it was meaning full. Complete cure in case group was %80 partial improvement %8 and no change %9 and control group cure was %52.9 partial improvement was %11.8 and no change was %35.3 compare of improvement in two groups shows That improvement in case group has been meaning fully more than Control group that can be because of the effect of terbinafin on treatment of cutaneous leishmaniasis.

Keywords: Leishmaniasis, terbinafin, Glucantime.

*This paper derived from a medical Doctorate thesis in Isfahan University of Medical Sciences.

¹ Student of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran.

² Professor, Department of Dermatology, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran.

³ Associate Professor, Department of Dermatology, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran.

Corresponding Author: Ali Asilian MD, Email: asilian@med.mui.ac.ir