



مقاله اصلی

مقایسه اثر گلوکانتیم سیستمیک به همراه پنتوکسی فیلین با گلوکانتیم سیستمیک به تنهایی در درمان سالک جلدی

تاریخ دریافت: ۹۶/۰۲/۱۰ - تاریخ پذیرش: ۹۶/۰۴/۱۰

خلاصه

مقدمه

پنتوکسی فیلین با اثرات ایمنومودولیتوری و مهار α -TNF در گروهی از بیماری‌ها موثر نشان داده است. در پاتورژن لیشمانیوز جلدی نیز سیتوکاین α -TNF موثر دانسته شده است. هدف مطالعه حاضر نشان دادن افزایش تاثیر درمانی گلوکانتیم سیستمیک و کاهش دوز درمانی گلوکانتیم با استفاده از پنتوکسی فیلین خوراکی می‌باشد.

روش کار

در ۱۵ بیمار سالک جلدی (گروه ۱) گلوکانتیم عضلانی روزانه ۲۰ mg/kg به مدت ۲۰ روز و به ۱۶ بیمار (گروه ۲) گلوکانتیم عضلانی روزانه ۱۵mg/kg (حداکثر ۲ آمپول) همراه با پنتوکسی فیلین روزانه ۲۰mg/kg (حداکثر ۳ قرص ۴۰۰ میلی‌گرمی) به مدت ۲۰ روز تجویز گردید و ضایعات ۴۰ روز پس از اتمام درمان ارزیابی شدند.

نتایج

تعداد ۷ نفر از بیماران گروه اول و ۷ نفر از بیماران گروه دوم بهبود صددرصد داشتند که تفاوت معنی‌داری بین دو گروه وجود نداشت ($p=0/87$)، بهبود نسبی در هیچ کدام از بیماران گروه اول مشاهده نشد ولی در ۶ نفر از بیماران گروه دوم مشاهده شد و اختلاف قابل توجه بود ($p=0/008$). تعداد بیماران بدون بهبود (کمتر از ۷۰٪) در گروه اول ۸ نفر و در گروه دوم ۶ نفر بود و تفاوت قابل توجهی دیده نشد ($p=0/37$). تعداد ضایعات با بهبود نسبی در گروه اول صفر و در گروه دوم $0/7 \pm 1/4$ بود ($p=0/01$).

نتیجه‌گیری

پنتوکسی فیلین همراه با دوزهای کمتر گلوکانتیم، بخصوص در افراد با وزن بیشتر از ۶۰ کیلوگرم که بر اساس وزنشان نیازمند دوزهای بالاتری از گلوکانتیم هستند، توانسته است اثرات درمانی خوبی ایجاد کند.

کلیدواژه‌ها

لیشمانیازیس جلدی، گلوکانتیم سیستمیک، پنتوکسی فیلین

بی‌نوشته: این مطالعه فاقد تضاد منافع می‌باشد.

مسعود ملکی^۱

زری جاویدی^۱

وحید مشایخی قویونلو^۲

یلدا ناهیدی^{۳*}

سید مسعود دادخواه^۳

۱-استاد بیماری‌های پوست، مرکز تحقیقات سالک جلدی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران.

۲- دانشیار بیماری‌های پوست، مرکز تحقیقات سالک جلدی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران.

۳- متخصص پوست، مشهد، ایران.

* مرکز تحقیقات سالک جلدی، دانشگاه علوم

پزشکی مشهد، مشهد، ایران

تلفن: ۰۵۱۳۸۵۸۳۸۴۵

Email: nahidiy@mums.ac.ir

مقدمه

بیماری لیشمانیازیس جلدی یکی از بیماری‌های آندمیک در کشور ایران و منطقه شمال شرق آن می‌باشد. این بیماری گرچه اغلب خودمحدود شونده است، به علت بد شکلی به‌جای مانده از آن و نیز زمان طولانی لازم برای بهبود، غالباً نیازمند درمان می‌باشد. از طرفی درمان این بیماری از اقدامات مهم در جهت کنترل آن می‌باشد.

ترکیبات پنج ظرفیتی آنتی موان همچنان به عنوان خط اول درمان می‌باشند ولی به علت عوارض جانبی متعدد، نیاز به تزریق عضلانی دردناک و شکست درمانی در برخی از بیماران، جستجو در جهت یافتن درمان‌های کمکی در جهت کاهش دوز گلوکانتیم و افزایش اثرات درمانی آن ادامه دارد. در بررسی‌های مختلف نشان داده شده است که $TNF-\alpha$ یکی از سیتو کین‌های موثر در پیشرفت بیماری لیشمانیازیس جلدی و احشایی است (۲-۱). داروی پنتوکسی فیلین که عمدتاً در درمان اختلالات عروق محیطی استفاده می‌شود، ترجمه ژن $TNF-\alpha$ را مهار می‌کند، اثرات $IFN\gamma$ را تقویت می‌کند (۸-۳). باعث تقویت بیان نیتریک اکسید سنتتاز قابل القا (iNOS) می‌شود که خود اثر ضد لیشمانیا دارد (۱۰-۹). از طرفی این دارو باعث افزایش مکانیسم‌های تخریبی انگل توسط ماکروفاژها می‌شود و شاید با این مکانیسم‌ها در درمان لیشمانیا نقش داشته باشد (۱۱). در مطالعه صادقیان اثر بیشتر درمان با گلوکانتیم همراه پنتوکسی فیلین نسبت به گلوکانتیم تنها نشان داده شده است (۱۲). ماچادو^۱ نیز اثرات مفید اضافه کردن درمان پنتوکسی فیلین به گلوکانتیم را از طریق پسرقت واکنش التهابی و در نتیجه کاهش آسیب بافتی در میزبان با لیشمانیوز مقاوم به درمان نشان داده است (۱۳). با توجه به اثرات ضد التهابی و ضد لیشمانیایی پنتوکسی فیلین و همچنین عوارض داروی گلوکانتیم که منجر به محدودیت دوز گلوکانتیم مصرفی در برخی از بیماران می‌شود، بر آن شدیم تا اثر گلوکانتیم سیستمیک با دوز پائین همراه با پنتوکسی فیلین را،

با گلوکانتیم سیستمیک با دوز معمول به تنهایی در درمان سالک جلدی مقایسه نماییم.

روش کار

این مطالعه مداخله‌ای به روش کارآزمایی بالینی و با هدف تعیین و مقایسه اثر درمانی پنتوکسی فیلین خوراکی همراه گلوکانتیم سیستمیک با دوز پائین با گلوکانتیم سیستمیک با دوز استاندارد به تنهایی در لیشمانیوز جلدی در یک بازه زمانی دو ساله انجام شد.

معیارهای ورود به مطالعه شامل: ۱- تایید لیشمانیوز با اسمیر یا بیوپسی ۲- سن ضایعات کمتر از ۶ ماه ۳- ضایعات با نمای بالینی لیشمانیوز شهری (خشک) ۴- وجود اندیکاسیون درمان سیستمیک لیشمانیازیس جلدی شامل (تعداد ضایعات بیشتر از ۳ عدد، اندازه بزرگ ضایعات به طوری که درمان داخل ضایعه‌ای ممکن نباشد، گسترش لنفاتیکی ضایعات، عدم پاسخ به درمان- های قبلی، وجود ضایعات در ناحیه تحتانی ساق پا، ضایعات روی صورت، ضایعات روی غضروف‌ها و مفاصل و مخاط، ضایعات چین ناخن‌ها و رضایت بیمار به درمان سیستمیک) معیارهای خروج از مطالعه شامل: ۱- وجود ممنوعیت‌های درمان گلوکانتیم سیستمیک شامل (بیماری‌های قلبی، کلیوی، کبدی، حاملگی، حساسیت قبلی به گلوکانتیم سیستمیک) ۲- وجود ممنوعیت‌های درمان با پنتوکسی فیلین شامل (بیماری خونریزی دهنده، سابقه حساسیت دارویی به پنتوکسی فیلین، حاملگی، مصرف همزمان داروهایی که با پنتوکسی فیلین تداخل دارویی دارند شامل: داروهای ماکرولیدی خوراکی، ترکیبات آزول خوراکی) ۳- درمان سالک جلدی طی ۲ ماه گذشته ۴- غیر قابل اعتماد بودن بیمار و عدم مراجعه و عدم امکان پیگیری وی ۵- افراد با سن کمتر از ۱۲ سال.

بیماران واجد شرایط در بدو ورود، پس از ارائه توضیحات لازم درباره عوارض جانبی احتمالی داروهای تجویز شده و تداخلات دارویی، و نیز اثرات درمانی آن‌ها و تکمیل رضایت نامه، به صورت نیمه تصادفی سازی^۲ و به ترتیب مراجعه در یکی از دو

¹ Machado² Semi-randomization

متغیرهای کیفی) و با استفاده از نرم افزار SPSS (نسخه ۱۱/۵) مورد تجزیه و تحلیل آماری قرار گرفتند.

نتایج

در این بررسی تعداد ۶۳ بیمار براساس معیارهای ورود و خروج، وارد مطالعه شدند که تعداد ۳۱ بیمار مطالعه را تکمیل نمودند. ۱۵ بیمار در گروه یک و ۱۶ بیمار در گروه ۲ قرار گرفتند.

میانگین وزنی بیماران در گروه اول ($18/9 \pm 55/9$ kg) (حداقل وزن ۳۷ کیلوگرم) و برای گروه دوم ($16/7 \pm 36/6$ kg) (حداقل ۴۶/۹ کیلوگرم) بود که بین دو گروه تفاوت معنی داری وجود نداشت ($p=0/35$). میانگین سنی بیماران برای گروه اول ($22/4 \pm 10/4$) سال و برای گروه دوم ($24/4 \pm 9/5$) سال بود که تفاوتی بین دو گروه دیده نشد ($p=0/58$). از نقطه نظر تعداد ضایعه در هر فرد، میانگین برای گروه اول ($2/4 \pm 1/5$) ضایعه و برای گروه دوم ($3/4 \pm 2/8$) ضایعه بود که از این نظر تفاوت معنی داری بین دو گروه مشاهده نشد ($p=0/20$)، از طرفی میانگین تعداد ضایعات در نواحی باز^۱ و پوشیده^۲ بدن برای گروه اول به ترتیب ($2 \pm 1/5$) و ($1/1 \pm 0/4$) عدد و برای گروه دوم به ترتیب $2/3 \pm 2/37$ و $1/8 \pm 1/8$ عدد حاصل شد و از این نظر نیز تفاوت معنی داری بین دو گروه حاصل نشد، برای نواحی باز ($p=0/60$) و برای نواحی پوشیده ($p=0/23$) بنابراین از نظر سایر عوامل موثر بر نتیجه درمان مانند وزن، سن، تعداد ضایعات و محل ضایعات دو گروه همسان بودند.

تعداد ۷ نفر از بیماران گروه اول و ۷ نفر از بیماران گروه دوم بهبود کامل داشتند که تفاوت معنی داری بین دو گروه وجود نداشت ($p=0/87$)، اما میزان بهبود نسبی ($99-70\%$) در هیچکدام از بیماران گروه اول مشاهده نشد ولی در ۶ نفر از بیماران گروه دوم مشاهده گردید که تفاوت آماری ($p=0/008$) معنی دار بود. در مقایسه تعداد بیماران با بهبود کمتر از 70% (عدم بهبود) در گروه اول ۸ نفر و در گروه دوم ۶ نفر وجود داشتند که تفاوت آماری معنی دار نبود ($p=0/37$).

گروه مورد مطالعه قرار گرفتند. به بیماران گروه ۱، گلوکانتیم سیستمیک با دوز روزانه 20mg/kg و حداکثر ۳ آمپول و به بیماران گروه ۲، گلوکانتیم سیستمیک با دوز روزانه 15mg/kg و حداکثر ۲ آمپول به همراه پنتوکسی فیلین خوراکی 400 میلی گرم سه بار در روز تجویز گردید.

بیماران در بدو ورود و در طی درمان هر هفته و سپس ۲۰ و ۴۰ روز پس از اتمام درمان ویزیت و معاینه شدند و از لحاظ عوارض جانبی درمان و معیارهای بهبود ضایعات که شامل میزان اندوراسیون و اریتم ضایعات مورد بررسی قرار گرفتند. معاینات تمام بیماران توسط یک نفر انجام شده و ثبت گردید.

شدت اندوراسیون و میزان اریتم ضایعات از صفر تا ۳+ درجه بندی شد که جهت اریتم معیار صفر برای عدم اریتم (برنگ پوست نرمال) و معیار ۳+ بشکل اریتم شدید؛ و جهت اندوراسیون نیز معیار صفر برای عدم اندوراسیون (مانند پوست سالم مجاور) یا اندوراسیون فیروتیک ضایعه بهبود یافته بدون سایر شواهد التهاب، و معیار ۳+ نیز برای اندوراسیون واضح (مشخصه ضایعه برجسته فعال سالک) تعریف شدند.

معیارهای ۰ و ۱+ و ۲+ و ۳+ به ترتیب برای بهبود صددرصد (کامل)، 70% ، 30% و 0% تفسیر شدند و نتیجه معاینات روز ۴۰ (آخرین معاینه) به عنوان نتیجه اصلی مطالعه مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت.

پس از اتمام پیگیری (۴۰ روز پس از اتمام درمان) میزان بهبود به شکل زیر تقسیم بندی شد:

عدم بهبود ضایعه: اندوراسیون و اریتم ضایعه بیشتر از ۱+ باشد (بهبود کمتر از 70%)

بهبود نسبی ضایعه: اندوراسیون و اریتم ۱+ بوده ولی علائم بهبود صددرصد را نداشته باشد (بهبود $70\%-99\%$).

بهبود کامل ضایعه: محو اندوراسیون (بجز اندوراسیون فیروتیک پس از بهبود) محو اریتم (یا اریتم مختصر مشابه پوست اطراف) ایجاد هیپر یا هیپوپیگمانتاسیون پس از التهاب و همسطح شدن ضایعه با پوست مجاور

نتایج حاصله از دو گروه با استفاده از آزمون T مستقل (در خصوص متغیرهای کمی) و آزمون کای دو (در خصوص

¹ exposed

² non-exposed

گروه اول $1/7 \pm 1/4$ و در گروه دوم $2/9 \pm 1/7$ ضایعه مشاهده گردید که تفاوتی بین دو گروه وجود نداشت ($p=0/76$). مقایسه میزان بهبود از نقطه نظر ضایعات نواحی باز و پوشیده در هر گروه و مقایسه پاسخ درمانی در افراد با وزن کمتر از ۶۰ کیلوگرم با افراد بیشتر از ۶۰ کیلوگرم در جدول ۱ خلاصه شده است.

در مقایسه تعداد ضایعات با بهبود کامل در گروه اول به طور متوسط $(1/5 \pm 0/9)$ و در گروه دوم $(1/7 \pm 1)$ ضایعه وجود داشت که تفاوت آماری معنی دار نبود ($p=0/82$). در مقایسه تعداد ضایعات با بهبود نسبی در گروه اول صفر ضایعه و در گروه دوم به طور متوسط $0/7 \pm 1/4$ ضایعه وجود داشت بنابراین اختلاف بین دو گروه محرز بود ($p=0/01$). در مقایسه تعداد ضایعات با بهبود کمتر از ۷۰٪ (عدم بهبود) در

جدول ۱. بررسی رابطه بین میزان پاسخ درمانی بیماران با ناحیه درگیر از بدن و همچنین وزن بیماران

متغیر مورد بررسی	بهبودی	گروه ۱	گروه ۲	نتیجه آزمون آماری	P-value
ناحیه درگیر	بهبود ۱۰۰٪	$1/3 \pm 0/7$	$1/1 \pm 0/6$		۰/۸۱
	بهبود ۹۹-۷۰٪	۰	$1/12 \pm 0/6$	باز	۰/۰۰۸
	بهبود کمتر از ۷۰٪	$1/6 \pm 1/3$	$2/4 \pm 1/2$		۰/۸۴
	بهبود ۱۰۰٪	$1 \pm 0/27$	$1/5 \pm 0/5$		۰/۶۲
پوشیده	بهبود ۹۹-۷۰٪	۰	$0/25 \pm 0/06$		۰/۰۲۴
	بهبود کمتر از ۷۰٪	$1/3 \pm 0/5$	$1/2 \pm 0/5$		۰/۲۸۱
وزن بیماران	بهبود ۱۰۰٪	۰	$2/0 \pm 1/3$		۰/۰۱۶
	بهبود ۹۹-۷۰٪	۰	$0/9 \pm 0/6$	وزن کمتر از ۶۰ کیلوگرم	۰/۰۳۲
	بهبود کمتر از ۷۰٪	$2/6 \pm 1/5$	$3/4 \pm 2/3$		۰/۸۶۱
	بهبود ۱۰۰٪	$1/2 \pm 0/7$	$1/1 \pm 0/4$		۰/۴۷۷
وزن بیشتر از ۶۰ کیلوگرم	بهبود ۹۹-۷۰٪	۰	$2/3 \pm 1/5$		۰/۰۲
	بهبود کمتر از ۷۰٪	$1/5 \pm 1/1$	$1/8 \pm 1/0$		۰/۵۱۴

بحث

اما موارد با بهبود ۹۹٪-۷۰٪ که تفاوت قابل توجهی را بین دو گروه و به نفع گروه دوم نشان دادند، احتمالاً مواردی بوده‌اند که داروی گلوکانتیم به تنهایی نمی‌توانسته سبب درمان آن‌ها شود و پنتوکسی فیلین با اثرات ضد $TNF-\alpha$ خود و اثرات اصلاح کننده ضعف ایمنی حاصل از UVB توانسته است به طور نسبی سبب بهبود آن‌ها شود. بدین ترتیب باید انتظار داشته باشیم که در صورت عدم تجویز پنتوکسی فیلین به عنوان اجوانت برای گلوکانتیم این تعداد موارد، جزو موارد درمان نشده (بهبود کمتر از ۷۰٪) قرار بگیرند و این موضوع نیز با توجه به دوز کمتر گلوکانتیم در این گروه (گروه دوم) که ۷۵٪ دوز پیشنهاد شده برای سالک است قابل توجه می‌باشد.

از سوی دیگر، علت عدم بهبود کامل ضایعاتی که میزان بهبود ۹۹٪-۷۰٪ را در گروه دوم نشان دادند، به دو صورت می‌توان توجه نمود: ۱- اثر داروی پنتوکسی فیلین در خصوص

در مطالعه حاضر پس از ۴۰ روز پی گیری، تعداد ضایعات با بهبود کامل و تعداد ضایعات با عدم بهبود در دو گروه، تفاوتی نشان ندادند. درحالی‌که تعداد ضایعات با بهبود نسبی (۹۹٪-۷۰٪) چه در نواحی باز و چه در نواحی پوشیده، بین دو گروه تفاوت آماری چشمگیر داشت. با توجه به یکسان بودن اثرات درمانی دو گروه از نظر تعداد موارد با بهبود کامل و نیز موارد با عدم بهبود طی دوره پی گیری ۴۰ روزه مطالعه، می‌توان چنین استنتاج کرد که در شروع درمان در هر دو گروه داروی موثر اصلی همان گلوکانتیم است که اثر سریعتری در کشتن انگل از خود نشان می‌دهد و موارد قابل درمان سالک را در کوتاه مدت درمان می‌نماید اما بر حسب وضعیت ایمنی بدن فرد، مواردی را نمی‌تواند درمان نماید که این موارد یعنی موارد با بهبود کمتر از ۷۰٪ نیز در هر دو گروه مورد مطالعه برابر بودند.

بود به سه گروه تقسیم شدند. به گروه اول از ابتدای آلوده شدن، به گروه دوم ۴۰ روز پس از تلقیح، پنتوکسی فیلین با دوز ۸ mg/kg هر ۱۲ ساعت داده شد و به گروه سوم نیز هیچ دارویی داده نشد. سپس گوش‌های حیوانات از لحاظ هیستوپاتولوژیک و بررسی‌های کمی تعداد پارازیت مورد بررسی قرار گرفت. در این مطالعه پنتوکسی فیلین سبب کاهش قابل توجه تعداد انگل و کاهش وزن گوش شد. بعلاوه این دارو سبب کاهش تمایل ماکروفاژها برای واکنش شدن شد و تخریب موثر انگل‌ها توسط این سلول‌ها را باعث شد. علاوه بر این در گروهی که درمان دیرتر شروع شده بود چنین اثربخشی مشاهده نشد (۹).

در مطالعه تصادفی کنترل شده دوسوکور که در ایران انجام شده است، ۶۴ بیمار با لیشمانیوز جلدی را به دو گروه مساوی تقسیم کرده و به یک گروه گلوکانتیم سیستمیک توام با پنتوکسی فیلین و به گروه دیگر گلوکانتیم سیستمیک و پلاسبو به مدت ۲۰ روز تجویز شد و بیماران به مدت ۳ ماه پیگیری شدند. در گروه دریافت کننده گلوکانتیم و پنتوکسی فیلین ۸۱/۳٪ بهبود کامل، ۱۲/۵٪ بهبود نسبی و ۶/۲٪ عدم پاسخ؛ در گروه دریافت کننده گلوکانتیم تنها ۵۱/۶٪ بهبود کامل، ۲۹٪ بهبود نسبی و ۱۹/۴٪ عدم بهبود؛ در مقایسه بین دو گروه تفاوت آماری معنی دار بود و به نفع گروه درمان شده با گلوکانتیم و پنتوکسی فیلین گزارش شد (۱۲) (p=۰/۰۴).

در مطالعه حاضر با افزودن پنتوکسی فیلین به گلوکانتیم سیستمیک برای سالک نه تنها موارد بهبود بیشتری حاصل شده است بلکه توانستیم با مقادیر کمتر گلوکانتیم از موربیدیت و عوارض این دارو بکاهیم و هم‌چنین پذیرش و همکاری بیمار را افزایش دهیم، چرا که تزریق روزانه سه آمپول در طی دوره درمان، برای بیمار ناخوشایند خواهد بود.

در مطالعه صادقیان و همکاران نیز موارد با بهبود کامل، سایر موارد حتی ضایعات با تغییرات جزئی نیز جزء گروه بهبود نسبی ذکر شده است در صورتی که در مطالعه حاضر موارد با بهبود کمتر از ۷۰٪ جزء گروه با عدم بهبود ذکر شده است، از سوی دیگر در مطالعات و گزارش‌های پیشین، دوز گلوکانتیم در

بهبود خون‌رسانی (پرفوزیون) در افراد مختلف متفاوت است به طوری که شروع اثر آن ممکن است پس از ۲ تا ۸ هفته ظاهر شود، گرچه در مورد زمان شروع اثرات ایمونولوژیک این دارو بررسی منتشر نشده است.

۲- ممکن است داروی پنتوکسی فیلین نیز در بعضی موارد نتواند اثر درمانی از خود نشان دهد که این را می‌توان با توجه به وضعیت ایمونولوژیک زمینه ای افراد، قابل قبول دانست.

بدین ترتیب، شاید مدت زمان ادامه درمان با پنتوکسی فیلین در این مطالعه کوتاه بوده است و احتمالاً در صورت تداوم درمان برای مدت طولانی‌تر، تعداد موارد بهبود نسبی نیز به گروه با بهبود کامل بیونندند که این نیاز به مطالعات دیگر دارد.

اثرات داروی پنتوکسی فیلین خوراکی در لیشمانیازیس جلدی که در مطالعات و گزارشات پیشین (۹، ۱۴، ۱۵) نشان داده شده است را می‌توان به مهار تولید $TNF-\alpha$ (۳-۷) افزایش اثرات $IFN-\gamma$ (۸)، افزایش بیان iNOS و در نتیجه نیتریک اکسید که اثر ضد لیشمانیا دارد (۹ و ۱۰)، اصلاح اثرات مهار کننده سیستم ایمنی حاصل از UVB (۱۶) که ممکن است سبب ابقاء انگل لیشمانیا در پوست شده باشد و نیز احتمالاً بهبود خون-رسانی در ضایعه و دسترسی بیشتر به گلوکانتیم در سلول‌های دارای انگل، نسبت داد.

در دو بیمار با لیشمانیازیس جلدی آمریکایی مقاوم به داروهای آنتی مونیال، پنتوکسی فیلین با دوز ۴۰۰ میلی گرم دو تا سه بار در روز به همراه N-متیل گلوکامین آنتی مونیات با دوز روزانه ۱۵mg/kg سبب پاسخ مطلوب با علاج سریع ضایعات پوست شد و توصیه شد این درمان در موارد سالک مقاوم مدنظر قرار گیرد (۱۴).

در یک مطالعه، استفاده همزمان پنتوکسی فیلین با دوز ۴۰۰ میلی گرم هر ۸ ساعت و آنتی مونی روزانه ۲۰ mg/kg برای ۳۰ روز در ۱۰ بیمار با ضایعات سالک مخاطی مقاوم سبب ری ایتیلیزیه شدن کامل ضایعات مخاطی ۹۰ روز پس از شروع درمان در ۹ نفر از ۱۰ نفر شد و تا یکسال پیگیری عودی مشاهده نشد (۱۵). در یک مطالعه حیوانی، موش‌های مونث C5BL/6 ایزوژنیک که گوششان توسط لیشمانیا آمازونینسیس آلوده شده

و توصیه می‌گردد مطالعه‌ای با حجم نمونه بیشتر و مدت زمان پیگیری طولانی‌تر (حداقل ۶ ماه) و نیز با تعیین نوع گونه انگل قبل از درمان انجام گردد.

تقدیر و تشکر

از معاونت محترم پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی مشهد جهت تامین منابع مالی این مطالعه و همچنین از جناب آقای مهندس ابراهیم زاده که مطالعات آماری مطالعه را بر عهده داشتند سپاسگزاری می‌شود.

گروه‌های مورد بررسی یکسان بوده است و اثر سینرژیستیک پنتوکسی فیلین در آن‌ها مشخص شده است (۱۲).

نتیجه گیری

بر اساس نتایج مطالعه حاضر پنتوکسی فیلین همراه با دوزهای کمتر گلوکانتیم، بخصوص در افراد با وزن بیشتر از ۶۰ کیلوگرم که بر اساس وزنشان نیازمند دوزهای بالاتری از گلوکانتیم هستند، توانسته است اثرات درمانی خوبی ایجاد کند. با توجه به عدم همکاری همه بیماران جهت مراجعه و نیز محدودیت زمان اجرای طرح که پایان نامه دانشجویی می‌باشد امکان پیگیری بیماران در زمانهای طولانی‌تر وجود نداشت

References

- 1) Scott P, Novais FO. Cutaneous leishmaniasis: immune responses in protection and pathogenesis. *Nat Rev Immunol* 2016; 16:581-92.
- 2) Oliveira WN, Ribeiro LE, Schieffer A, Machado P, Carvalho EM, Bacellar O. The role of inflammatory and anti-inflammatory cytokines in the pathogenesis of human tegumentary leishmaniasis. *Cytokine* 2014; 66:127-32.
- 3) Wilt SG, Milward E, Zhou JM, Nagasato K, Patton H, Rusten R, et al. In vitro evidence for a dual role of tumor necrosis factor-alpha in human immunodeficiency virus type 1 encephalopathy. *Ann Neurol* 2004; 37:381-94.
- 4) Jean Harry G, Bruccoleri A, Lefebvre d'Hellencourt C. Differential modulation of hippocampal chemical-induced injury response by ebselen, pentoxifylline, and TNF α -, IL-1 α -, and IL-6-neutralizing antibodies. *J Neurosci Res* 2003; 73:526-36.
- 5) Armstrong AM, Foulkes R, Jennings G, Gannon C, Kirk SJ, Gardiner KR. Tumour necrosis factor inhibitors reduce the acute-phase response in haptan-induced colitis. *Br J Surg* 2002; 88:235-40.
- 6) Bahra PS, Rainger GE, Wautier JL, Nash GB. Effects of pentoxifylline on the different steps during adhesion and transendothelial migration of flowing neutrophils. *Cell Bichem Fun* 2001; 19:249-57.
- 7) Swartbol P, Truedsson L, Pärsson H, Norgren L. Tumor necrosis factor- α and interleukin-6 release from white blood cells induced by different graft materials in vitro are affected by pentoxifylline and iloprost. *J Biomed Mat Res* 1997; 36:400-6.
- 8) Weber F, Polak T, Gunther A, Kubuschok B, Janovskaja J, Bitsch A, et al. Synergistic immunomodulatory effects of interferon-beta1b and the phosphodiesterase inhibitor pentoxifylline in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. *Ann Neurol* 1998; 44:27-34.
- 9) Hoebe KH, Gonzalez-Pamon N, Nijmeiger SM, Witkamp RF, van Leengoed LA, van Miert AS. Differential effect of pentoxifylline on the hepatic inflammatory response in porcine liver cell cultures. Increase in inducible nitric oxide synthase expression. *Biochem Pharmacol* 2001; 61:1137-44.
- 10) Davidson RN, Yardley V, Croft SL, Konecny P, Benjamin N. A topical nitric oxide-generating therapy for cutaneous leishmaniasis. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2000; 94:319-22.

- 11) de Sá Oliveira T, Capp Neto M, Martins BJ, Rodrigues HA, Antonino RM, Magalhães AV. Action of pentoxifylline on experimental cutaneous leishmaniasis due to *Leishmania (Leishmania) amazonensis*. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 2000; 95:477-82.
- 12) Sadeghian G, Nilforoushzadeh MA. Effect of combination therapy with systemic glucantime and pentoxifylline in the treatment of cutaneous leishmaniasis. *Int J Dermatol* 2006; 45:819-21.
- 13) Machado PR, Lessa H, Lessa M, Guimarães LH, Bang H, Ho JL, et al. Oral pentoxifylline combined with pentavalent antimony: a randomized trial for mucosal leishmaniasis. *Clin Infect Dis* 2007; 44:788-93.
- 14) Bafica A, Oliveira F, Freitas LA, Nascimento EG, Barral A. American cutaneous leishmaniasis unresponsive to antimonial drugs: successful treatment using combination of N-methylglucamine antimoniate plus pentoxifylline. *Int J Dermatol* 2003; 42:203-7.
- 15) Lessa HA, Machado P, Lima F, Cruz AA, Bacellar O, Guerreiro J, et al. Successful treatment of refractory mucosal leishmaniasis with pentoxifylline plus antimony. *Am J Trop Med Hyg* 2001; 65:87-9.
- 16) Oberyszyn TM, Tober KL, Ross MS, Robertson FM. Inhibitory effects of pentoxifylline on ultraviolet B light-induced cutaneous inflammation. *Mol Carcinog* 1998; 22:16-25.

*Original Article***Comparison of the Effect of Systemic Glucantime Alone and in Combination with Oral Pentoxifylline in Treatment of Cutaneous Leishmaniasis**

Received:30/04/2017 - Accepted: 01/07/2017

Masoud Maleki¹
 Zari Javidi¹
 Vahid Mashayekhi Ghoyunloo²
 Yalda Nahidi^{2*}
 Seyyed Masoud Dadkhah³

1- Professor of Dermatology
 Cutaneous Leishmaniasis Research
 Center, Mashhad University of Medical
 Sciences, Mashhad, Iran.

2- Associate professor of Dermatology
 Cutaneous Leishmaniasis Research
 Center, Mashhad University of Medical
 Sciences, Mashhad, Iran.

3- Dermatologist, Mashhad, Iran.

* Cutaneous
 Leishmaniasis Research Center,
 Mashhad University of Medical
 Sciences, Mashhad, Iran

Tel: 0513858345
 Email: nahidiy@mums.ac.ir

Abstract

Introduction: Pentoxifylline has been effective in a group of diseases by its immunomodulatory effects and inhibition on TNF- α . In the pathogenesis of cutaneous leishmaniasis, cytokine-TNF has also been shown to be effective. The goal of this study was to show the increased therapeutic efficacy and reduced systemic dose of Glucantime by using oral pentoxifylline.

Materials and Methods: Intramuscular Glucantime at a dose of 20mg/kg was given to 15 patients (group I) with cutaneous leishmaniasis for 20 days. The remaining 16 patients (group II) were given 15mg/kg daily intramuscular Glucantime (maximum two ampoule) together with oral pentoxifylline at a dose of 20 mg/kg (maximum 400 mg, three times a day) for 20 days. Lesions results were assessed 90 days after completion of the treatment.

Results: A total of 7 patients in group I and 7 patients in group II had complete remission, and there was no significant difference between the two groups ($p=0.87$). Relative remission was not observed in any of the patients of the first group, while it was seen in 6 patients of the second group and the difference was significant ($p=0.008$). The number of patients without remission (less than 70%) was 8 patients in the first group and 6 patients in the second group without significant difference ($p=0.37$). The number of lesions with relative remission in group I was zero, and in group II was 1.4 ± 0.7 ($PV=0.01$)

Conclusion: pentoxifylline in combination with Glucantime with less than standard doses can cause good therapeutic effects especially in those over 60 kg of weight who needs higher doses of Glucantime due to their weight.

Keywords: Cutaneous Leishmaniasis, Systemic Glucantime, Pentoxifylline

Acknowledgement: There is no conflict of interest.