

تحقیقی

اثر درمانی آزیترومايسين بر ليشمانیوز جلدی

دکتر سید محمد علوی*^۱، دکتر لیلا علوی^۲

۱- متخصص بیماری‌های عفونی و گرمسیری، دانشیار گروه آموزشی بیماری‌های عفونی و گرمسیری، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی و درمانی جندی شاپور اهواز.

۲- دکترای دامپزشکی، دانشکده دامپزشکی دانشگاه شهید چمران اهواز.

چکیده

زمینه و هدف: درمان لیشمانیوز جلدی با داروهای خوراکی، ارزان، بی‌ضرر و با تحمل بالا به شدت مورد توجه قرار دارد. این مطالعه با هدف بررسی اثربخشی آزیترومايسين بر درمان لیشمانیوز جلدی در اهواز انجام شد.

روش بررسی: در این کارآزمایی بالینی تصادفی کنترل شده ۲۸ بیمار مبتلا به لیشمانیوز جلدی (گروه درمان) و ۲۶ بیمار به عنوان گروه شاهد در یک کلینیک تخصصی بیماری‌های عفونی و گرمسیری شهر اهواز طی اردیبهشت ۱۳۸۵ تا مهر ۱۳۸۶ بررسی شدند. آزیترومايسين به مقدار ۵۰۰ میلی‌گرم یک‌بار در روز به مدت ۲۸ روز به بیماران گروه درمان داده شد. در گروه شاهد بیماران دارویی دریافت نکردند. هر دو گروه در روزهای ۱۴ و ۲۸ و ماه‌های ۲ و ۵ از نظر وضعیت زخم پیگیری شدند. داده‌ها در نرم‌افزار SPSS و با استفاده از آزمون دقیق فیشر و معذور کای تجزیه و تحلیل شدند.

یافته‌ها: میانگین سنی بیماران $20/26 \pm 8/45$ سال و نسبت سنی مذکر به مؤنث ۱/۵ به ۱ بود. نیمی از بیماران ساکن مناطق روستائی بودند. در پایان درمان ۱۳ نفر (۴۶/۴ درصد) از گروه درمان و ۴ نفر (۱۵/۴ درصد) از گروه شاهد بهبود یافتند ($P < 0/02$). فقط یک مورد عود در گروه درمان دیده شد، ولی عارضه دارویی جلدی و قابل توجهی دیده نشد.

نتیجه‌گیری: این مطالعه نشان داد که آزیترومايسين در درمان بیماران مبتلا به لیشمانیوز جلدی اثرات قابل قبولی دارد و از آن می‌توان به عنوان داروی جانشین استفاده نمود.

کلید واژه‌ها: لیشمانیوز جلدی، آزیترومايسين

* نویسنده مسؤول: دکتر سیدمحمد علوی، پست الکترونیکی: alavi1329dr@yahoo.com

نشانی: اهواز، خیابان فلسطین، بیمارستان رازی، بخش بیماری‌های عفونی، تلفن: ۳۳۸۷۷۲۴ (۰۶۱۱)، نمابر: ۳۷۳۸۳۹۲

وصول مقاله: ۸۶/۱۱/۳۰، اصلاح نهایی: ۸۷/۲/۶، پذیرش مقاله: ۸۷/۹/۵

مقدمه

لیشمانوز جلدی یا سالک عفونت ناشی از انگلی تک‌یاخته‌ای به نام لیشمانیا می‌باشد. عامل سالک در کشورهای دنیای قدیم شامل لیشمانیا تروپیکا ماژور اتیفنوم و اتیوپیکا است (۱). این بیماری در بسیاری از کشورهای آسیائی از جمله ایران شیوع دارد (۴-۲). بعد از جنگ تحمیلی بروز سالک در خوزستان فزونی گرفت و در حال حاضر با گذشت حدود دودهمه هنوز این بیماری در خوزستان بومی است و انواع خشک و مرطوب آن گزارش می‌شود (۵-۳). عود بیماری در برخی گزارش‌ها تا ۱۲ ماه (۱۳) و در برخی دیگر تا ۶-۵ ماه بعد از بهبودی (۱۱و۵) رخ می‌دهد. درمان سالک بسته به نوع و شدت ضایعات حاصله متفاوت می‌باشد. اگر ضایعه خفیف و در نقاط مخفی بدن باشد، پانسمان معمولی انجام می‌گردد. اگر ضایعات در نقاط حساس و یا متعدد و بزرگ باشند، درمان با تزریق موضعی یا سیستمیک ترکیبات آنتی‌موان پنج ظرفیتی نظیر گلوکانتیم یا پنتوستام انجام می‌شود (۳-۱). به‌علت مشکلات ناشی از تزریقات روزانه، محدودیت تسهیلات تزریقی در مناطق محروم روستائی و علاقه‌مندی بیماران به داروهای خوراکی توجه پزشکان به داروهای خوراکی، ارزان، مطمئن، قابل تحمل، کم‌عارضه و مؤثر معطوف شده است. در سال‌های اخیر داروهای متعددی از قبیل کتوکونازول، فلوکونازول، ایتراکونازول، داپسون و آلپورینول مورد بررسی قرار گرفته و نتایج متفاوتی نیز کسب شده است (۶). اثربخشی این داروها در مطالعات بالینی مورد بررسی قرار گرفته‌اند، ولی به علل گوناگونی گونه‌های لیشمانیا و ماهیت خودمحدودشونگی برخی از انواع بالینی سالک و مناطق جغرافیائی مختلف با تردیدهایی مواجه بوده است (۱). آزیترومايسين از گروه ماکرولیدهای جدید با طیف اثر وسیع، طولانی، قابلیت تحمل بالا و عوارض جانبی کم می‌باشد (۷) و از داروهائی است که در زمینه درمان سالک مورد توجه قرار گرفته است. گزارش‌هایی در مورد اثرات ضدالتهابی و تحریک سیستم ایمنی سلولی (۸و۹) و اثربخشی این دارو در درمان لیشمانیوز (۱۶-۱۰) منتشر شده است که با نتایج متفاوتی همراه بوده است. برخی اثربخشی آن را خوب و قابل قبول دانسته (۱۰و۱۵) و برخی آن را فاقد ارزش نامیده‌اند (۱۱و۱۶).

لایق میزان درمان با آزیترومايسين را در درمان لیشمانیوز جلدی ۱۰/۳ درصد موارد کامل و در ۲۷/۶ درصد موارد ناقص گزارش کرده است که در مقایسه با گلوکانتیم کمتر است (۱۱). مومن میزان درمان کامل با آزیترومايسين را در بیماران مبتلا به لیشمانیوز جلدی ۱۱/۸ درصد و درمان ناقص را ۲۳/۶ درصد گزارش کرده است (۱۶). در این دو مطالعه آزیترومايسين گرچه در مقایسه با گلوکانتیم اثرات درمانی کمتری داشت، ولی در مجموع (درمان کامل و ناقص) بین ۳۵ تا ۳۸ درصد اثرات درمانی داشته است. در اکثر این گزارش‌ها عوارض جانبی دارو به صورت اسهال و سردرد خفیف و گذرا بروز کرد و نیازی به قطع دارو نبود (۱۴-۸). با توجه به نتایج متفاوت در اثربخشی آزیترومايسين در نواحی مختلف جهان، این مطالعه به منظور بررسی اثربخشی آزیترومايسين در درمان سالک بیماران در اهواز انجام شد.

روش بررسی

این کارآزمائی بالینی در یک کلینیک تخصصی بیماری‌های عفونی و گرمسیری در شهر اهواز از اردیبهشت ۱۳۸۵ تا مهر ۱۳۸۶ انجام شد. بیمارانی که زخم پوستی سالک داشتند و از طرف پزشکان مختلف و شهرستان‌های استان به این کلینیک ارجاع شده بودند، پس از کسب رضایت کتبی و رعایت اخلاق پزشکی و عدم مغایرت با مصوبات شورای پژوهشی مرکز تحقیقات بیماری‌های عفونی دانشگاه علوم پزشکی جندی‌شاپور اهواز، بررسی شدند. از ۹۸ بیمار معرفی شده به طور تصادفی ۳۲ نفر که معیارهای ورود به مطالعه را داشتند، به عنوان گروه درمان و ۳۲ نفر با یکسان‌سازی سنی، جنسی و نوع ضایعه (خشک یا مرطوب) به عنوان شاهد انتخاب و مورد مطالعه قرار گرفتند. ابتدا برای آنها هدف مطالعه شرح داده شد. به افراد شاهد توضیح داده شد که این بیماری خود محدود شونده است و در ظرف چند هفته خودبه‌خود بهبود می‌یابد. سپس چنانچه مایل بودند، وارد مطالعه شدند. از تمامی بیماران بالغ و والدین بیماران نابالغ رضایت کتبی اخذ گردید.

معیارهای ورود به مطالعه شامل موارد زیر بود.

الف) تشخیص لیشمانیوز براساس مشاهده جسم لیژمن در نمونه تهیه شده از ضایعه توسط انگل‌شناس با تجربه،

آزمون مجذور کای و تست دقیق فیشر تجزیه و تحلیل شد. سطح معنی داری کمتر از ۰/۰۵ در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

در روز ۲۸ بعد از شروع درمان ۱۰ نفر (از گروه درمان ۱ نفر به علت عدم مصرف مرتب دارو و ۳ نفر به علت بدتر شدن ضایعات و شروع درمان با گلوکانتیم و از گروه شاهد ۴ نفر به علت دریافت گلوکانتیم و ۲ نفر به علت عدم مراجعه) از مطالعه خارج شدند. در مجموع ۵۴ نفر (۲۸ نفر در گروه درمان و ۲۶ نفر در گروه شاهد) مورد بررسی قرار گرفتند. میانگین سنی افراد تحت مطالعه ۲۰/۲۶ سال با انحراف معیار ۸/۴۵ و دامنه سنی ۴ تا ۴۰ سال و نسبت مرد به زن ۱/۵ به ۱ بود. نیمی از افراد در مناطق روستائی و مناطق محروم زندگی می کردند که اکثراً ضایعات از نوع مرطوب داشتند. به استثنای یک مورد عود بیماری در گروه درمان عود دیگری مشاهده نشد. عوارض جانبی آزیترومايسين خفيف و گذرا بودند و نیازی به انجام آزمایش‌ها (تست‌های کبدی یا کلیوی یا هماتولوژی) یا قطع دارو نبود که شامل اسهال در ۴ نفر (۱۴/۳ درصد) و سردرد در ۳ نفر (۱۰/۷ درصد) می شد. همان‌طور که در جدول یک آمده است، میزان پاسخ بالینی و بهبودی بعد از ۲۸ روز در گروه درمان ۴۶/۴ درصد و در گروه شاهد ۱۵/۴ درصد به دست آمد که اختلاف معنی داری را نشان می دهد ($P < 0.02$).

جدول ۱: مقایسه بهبود ضایعات لیثمانیوز جلدی

در بیماران تحت درمان و افراد شاهد پس از ۲۸ روز

وضعیت زخم	گروه درمان	گروه شاهد	تست
	تعداد(درصد)	تعداد(درصد)	دقیق فیشر
بهبود یافته	۱۳(۴۶/۴)	۴(۱۵/۴)	$P < 0.02$
عدم بهبودی	۱۵(۵۳/۶)	۲۲(۸۴/۶)	
تعداد کل	۲۸(۱۰۰)	۲۶(۱۰۰)	

بحث

در مطالعه حاضر پاسخ درمانی و بهبودی در گروه تحت درمان با آزیترومايسين و مقایسه آن با گروه شاهد که از نظر سن، جنس، محل زندگی و مرطوب یا خشک بودن ضایعه (به عنوان شاخصه بالینی گونه‌های لیثمانیا مازور و لیثمانیا

(ب) سن بالای ۷ سال، ج) شروع بیماری کمتر از ۴ هفته.

معیارهای خروج از مطالعه شامل موارد زیر بود.

الف) دریافت هرگونه آنتی‌بیوتیک یا داروی ضدانگل لیثمانیا در یک‌ماهه اخیر، ب) زنان شیرده یا حامله، ج) تعداد ضایعات وسیع یا بیشتر از ۳ تا، د) بیماری زمینه‌ای به تشخیص بالینی پزشک یا بر اساس مدارک پزشکی یا گفته بیمار، ه) ضایعات روی پلک یا مجاور چشم یا روی بینی و کناره لب‌ها که شکست درمان و اسکار حاصله مشکلاتی را برای بیمار داشته باشد.

بیماران گروه درمان به مدت ۲۸ روز تحت درمان با آزیترومايسين خوراکی به مقدار ۵۰۰ میلی‌گرم یک‌بار در روز (در افراد زیر ۱۵ سال مقدار دارو ۲۵۰ میلی‌گرم در روز) قرار گرفتند. به بیماران گروه شاهد دارویی داده نشد و فقط تحت نظر قرار گرفتند. به افراد تحت مطالعه اطمینان داده شد که این مطالعه ضرری برای آنها نخواهد داشت و در طی آن چنانچه ضایعات پیشرفت کند و یا تعداد آنها به ۴ یا بیشتر افزایش یابد (۵ و ۴) و یا نیاز به درمان با گلوکانتیم یافتند، به طور رایگان برای آنها اقدام می‌شود. از بیماران خواسته شد که در روزهای ۱۴ و ۲۸ و پایان ماه دوم برای ویزیت مراجعه نمایند. در هر ویزیت وضعیت زخم، اندازه آن و قطر سفیدی اندازه‌گیری و به میلی‌متر یادداشت شد. اگر کاهش حداقل ۵۰ درصد در قطر زخم، حاشیه و سفیدی آن در ضایعات خشک و ترشحات، دلمه، قطر و عمق زخم در ضایعات مرطوب ایجاد شده و یا کاملاً از بین رفته بود، به عنوان بهبودی و اگر تغییری نکرده یا بدتر شده بود، به عنوان عدم بهبودی تلقی شد. از بیماران بهبود یافته خواسته شد که ۴ ماه بعد برای بررسی عود بیماری (چنانچه در محل قبلی یا در اطراف آن زخم یا ضایعه‌ای ایجاد شد) مراجعه نمایند. گرچه در برخی مطالعات مدت پیگیری بیماران را ۱۲ ماه در نظر گرفته‌اند، ولی با توجه به سابقه بیماری در خوزستان (۵) و مطالعه دیگران در ایران (۱۱) مدت پیگیری ۵ ماه در نظر گرفته شد. برای هر بیمار پرسشنامه‌ای حاوی اطلاعات فردی، محل سکونت، مشخصات زخم، داروهای دریافتی، عارضه دارویی و نتایج درمانی تنظیم و سپس در پایان مطالعه داده‌های استخراج شده در نرم‌افزار SPSS-11.5 وارد و با استفاده از آمار توصیفی و

بود. این یافته در توافق با یافته لایق (۱۱) می‌باشد. مطالعه حاضر دارای بعضی محدودیت‌های اجتناب‌ناپذیر به دلیل امکانات فعلی در منطقه تحت مطالعه به شرح زیر می‌باشد: الف) تشخیص براساس مشاهده لیژمن بادی بود، در حالی که تشخیص قطعی براساس اسمیر و کشت و شناسایی نوع انگل استوار است. ب) تشخیص نوع انگل در مطالعه ما براساس گزارش‌های قبلی و نه حاصل این مطالعه است که می‌تواند ایجاد تورش نماید. ج) کوچک بودن حجم نمونه. لذا برای دستیابی به نتایج بهتر و دقیق‌تر انجام مطالعات در مقیاس بزرگ‌تر توصیه می‌شود.

نتیجه‌گیری

این مطالعه نشان داد که در گروه قابل توجهی از بیماران مبتلا به لیشمانیوز جلدی، آزیترومایسین با اثرات درمانی خوب و با بهبودی همراه است. لذا در مواردی که به هر دلیل محدودیت مصرف یا عدم تمایل به تزریق گلوکانتیم یا پنتوستام وجود دارد، یا نسبت به داروهای اصلی حساسیت و آلرژی دیده شود، می‌توان از این داروی خوراکی به‌عنوان جانشین استفاده کرد.

تشکر و قدردانی

بدین وسیله از پزشکان محترم مراکز بهداشتی درمانی شهری و روستائی سراسر استان و کارکنان آزمایشگاه فرانس و آزمایشگاه ایران زمین اهواز و سایر آزمایشگاه‌هایی که در زمینه‌های مختلف با ما همکاری کردند، سپاسگزاری می‌نمایم.

References

- 1) Jeronimo SB, Sousa A, Pearson RD. Leishmaniasis species. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R: Principles and Practice of Infections Diseases. 6th. Philadelphia. Churchill Livingstone. 2005; pp: 3145-65.
- 2) Dowlati Y. Cutaneous leishmaniasis: clinical aspect. Clin Dermatol. 1996; 14(5):425-31.
- 3) Nadim AH. Leishmaniasis. In: Azizi F, Hatami H, Janghorbani M: Epidemiology and common disorders in Iran, Tehran. Tehran. Nashre Eshtiaq. 2000; pp: 524-33. [Persian]
- 4) Tabatabaei SM, Zahraei M, Ahmadnia H, Ghotbi M, Rahimi F. Principles of Disease Prevention and Surveillance. 2nd. Tehran. Roohghalam. 2006; pp: 249-55. [Persian]
- 5) Khuzestan health centre. [Annual report on common diseases.] JAUMS. Ahvaz. 1997; 38-110. [Article in Persian]

تروپیکا) یکسان انتخاب شده بودند، اختلاف معنی‌داری را نشان داد. گرچه میزان اثربخشی در این مطالعه (۴۶/۶ درصد) به مراتب از اثربخشی ترکیبات آنتی‌مؤان که در مطالعات قبلی و کتاب مرجع (۱) اشاره شده (۴۶/۶ درصد در مقابل ۸۵/۲ درصد) کمتر بود، ولی مشابه اثر درمانی در مطالعه Krolewiecki (۴۵/۵ درصد) می‌باشد (۱۰). لایق (۱۱) و مومنی (۱۶) میزان بهبودی کامل با آزیترومایسین را به ترتیب ۱۰/۳ درصد و ۱۱/۸ درصد گزارش کردند. میزان بهبودی لیشمانیوز جلدی با آزیترومایسین در مطالعه Teixeira ضعیف و غیرقابل قبول (۷ درصد) بود (۶). تفاوت در نتایج درمانی را می‌توان به خاطر اختلاف در گونه لیشمانیا، روش مطالعه، تفسیر نتیجه درمانی و مقدار داروی تجویز شده دانست. متأسفانه هنوز مقدار داروی آزیترومایسین برای درمان سالک به درستی تعیین نشده و اکثر محققان با مقادیر و روش‌های مختلف اثربخشی دارو را بررسی کرده‌اند. در مطالعه Teixeira گونه لیشمانیای مسؤل بیماری، لیشمانیا برازیلنسیس بود. در حالی که در مطالعه ما لیشمانیا تروپیکا و لیشمانیا ماژور (لیشمانیاهای موجود در منطقه طبق گزارش‌های رسمی مرکز مدیریت بیماری‌ها) بود (۴-۲). مقدار داروی مصرف شده در مطالعات Teixeira و لایق ۵۰۰ میلی‌گرم روزانه به مدت ۵ روز (۱۱ و ۶) و در مطالعه مومنی ۵۰۰ میلی‌گرم روزانه به مدت ۲۱ روز (۱۶) بود. در حالی که در مطالعه حاضر و Krolewiecki ۵۰۰ میلی‌گرم روزانه به مدت ۲۸ روز بود (۱۰). عوارض جانبی و ناخواسته آزیترومایسین در مطالعه ما ناچیز و قابل اغماض

- 6) Teixeira AC, Paes MG, Guerra Jde O, Prata A, Silva-Vergara ML. Low efficacy of azithromycin to treat cutaneous leishmaniasis in Manaus, AM, Brazil. Rev Inst Med Trop Sao Paulo. 2007;49(4):235-8.
- 7) Sivapalasingam S, Steigbigel NH. Macrolides, clindamycin and ketolides. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R: Principles and Practice of Infections Diseases. 6th. Philadelphia. Churchill Livingstone. 2005; pp: 396-417.
- 8) Ianaro A, Ialenti A, Maffia P, Sautebin L, Rombolà L, Carnuccio R, et al. Anti-inflammatory activity of macrolide antibiotics. J Pharmacol Exp Ther. 2000; 292(1):156-63.
- 9) Xu G, Fujita J, Negayama K, Yuube K, Hojo S, Yamaji Y, et al. Effect of macrolide antibiotics on macrophage functions. Microbiol Immunol. 1996;40(7):473-9.
- 10) Krolewiecki AJ, Romero HD, Cajal SP, Abraham D, Mimori

T, Matsumoto T, et al. A Randomized Clinical Trial Comparing Oral Azithromycin and Meglumine Antimoniate for the Treatment of American Cutaneous Leishmaniasis Caused by *Leishmania (Viannia) braziliensis* Am J Trop Med Hyg. 2007; 77(4):640-646.

11) Layegh P, Yazdanpanah MJ, Vosugh EM, Pezeshkpoor F, Shakeri MT, Moghiman T. Efficacy of azithromycin versus systemic meglumine antimoniate (Glucantime) in the treatment of cutaneous leishmaniasis. Am J Trop Med Hyg. 2007; 77(1):99-101.

12) Minodier P, Parola P. Cutaneous leishmaniasis treatment. Travel Med Infect Dis. 2007;5(3):150-8.

13) Prata A, Silva-Vergara ML, Costa L, Rocha A, Krolewiecki A,

Silva JC, et al. Efficacy of azithromycin in the treatment of cutaneous leishmaniasis. Rev Soc Bras Med Trop. 2003;36(1):65-9.

14) Silva-Vergara ML, Silva Lde A, Maneira FR, da Silva AG, Prata A. Azithromycin in the treatment of mucosal leishmaniasis. Rev Inst Med Trop Sao Paulo. 2004; 46(3):175-7.

15) Minodier P, Zambelli L, Mary C, Faraut F, Garnier JM, Berbis P. Cutaneous leishmaniasis treated with azithromycin in a child. Pediatr Infect Dis J. 2008;27(1):80-1

16) Momeni AZ, Shafiei A, Emamjoeh M, Aminjavaheri M, Momeni A. Azithromycin is not effective in the treatment of old world cutaneous leishmaniasis. Eur J Dermatol. 2006;16(6):701-2.