

بررسی اثر درمانی تزریق داخل ضایعه‌ی نیمودپین در بیماران مبتلا به لیشمانیوز جلدی مقاوم به یک دوره‌ی درمان با آنتی‌موان داخل ضایعه

محمدجواد یزدان پناه^۱، وحید مشایخی^۲، نگار مروت‌دار^۳، سپیده الیاسی^۴، زینب معمارزاده^۵، مرضیه پیشگوی^۶

مقاله پژوهشی

چکیده

مقدمه: این مطالعه، با هدف ارزیابی اثربخشی تزریق داخل ضایعه‌ی نیمودپین در درمان مواردی از لیشمانیوز جلدی که با یک دوره‌ی درمان داخل ضایعه با گلوکانتیم شکست خورده بود، انجام شد.

روش‌ها: در این مطالعه‌ی کارآزمایی بالینی نیمه تجربی که در سال‌های ۹۷-۱۳۹۶ در درمانگاه تخصصی سالک دانشگاه علوم پزشکی مشهد انجام شد، جهت بیمارانی که درمان آن‌ها با یک دوره‌ی کامل تزریق داخل ضایعه با گلوکانتیم شکست خورده بود، تزریق داخل ضایعه‌ی نیمودپین هفته‌ای یک بار به مدت ۶ هفته انجام شد.

یافته‌ها: ۱۰ بیمار مورد بررسی قرار گرفتند که میانگین اندازه‌ی ضایعات در اولین روز مراجعه ۱/۳۵ سانتی‌متر و در هفته‌های ۶-۲ به ترتیب ۱/۳۵، ۱/۳۳، ۱/۳۳ و ۱/۳۲ سانتی‌متر بود. میانگین اندازه‌ی ضایعات یک ماه پس از پایان درمان نیز ۱/۳۲ سانتی‌متر بود. میزان تغییر سفتی ضایعات در ۸ بیمار کمتر از ۲۵ درصد بود و در ۲ بیمار، از هفته‌ی چهارم به بعد، بین ۵۰-۲۵ درصد بود که این تغییرات معنی‌دار نبود.

نتیجه‌گیری: اندازه و میزان سفتی ضایعات یک ماه پس از درمان در مقایسه با جلسه‌ی اول درمان تفاوت معنی‌داری نداشت. ممکن است غلظت دارو یا انتخاب بیماران با شکست درمان در نتیجه‌ی به دست آمده دخیل باشد که بهتر است در مطالعات بعدی در نظر گرفته شود.

واژگان کلیدی: لیشمانیوز جلدی، نیمودپین، درمان

ارجاع: یزدان پناه محمدجواد، مشایخی وحید، مروت‌دار نگار، الیاسی سپیده، معمارزاده زینب، پیشگوی مرضیه. بررسی اثر درمانی تزریق داخل ضایعه‌ی نیمودپین در بیماران مبتلا به لیشمانیوز جلدی مقاوم به یک دوره‌ی درمان با آنتی‌موان داخل ضایعه. مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۳۹۸؛ ۳۷ (۵۴۴): ۱۱۱۶-۱۱۱۲

مقدمه

با وجود پیشنهاد روش‌های مختلف درمانی، هنوز روش درمان قاطع و مؤثری برای لیشمانیوز شناخته نشده است. ترکیبات پنج ظرفیتی آنتی‌موان به عنوان خط اول درمان این بیماری به صورت تزریق داخل ضایعه یا سیستمیک مورد استفاده قرار می‌گیرند، اما عوارض بالقوه جدی این داروها نظیر عوارض قلبی، کلیوی، کبدی، عضلانی و اسکلتی گاهی استفاده از آن‌ها را با مشکل روبه‌رو می‌کند (۱-۲).

همچنین، افزایش موارد مقاومت بالینی انگل به این داروها، لزوم روش‌های درمانی دیگر به عنوان درمان‌های جایگزین یا درمان‌های ترکیبی با این داروها را خاطر نشان می‌سازد (۳). نیمودپین، بلوک کننده ی کانال کلسیم ۱ و ۴ دی‌هیدروپیریدینی است که باعث شل شدن عضلات صاف جداره‌ی شریان‌ها می‌شود. به تازگی، نشان داده شده است که دی‌هیدروپیریدین‌ها، فعالیت ضد میکروبی و ضد انگلی گسترده‌ای دارند (۴-۵).

- ۱- استاد، مرکز تحقیقات سالک جلدی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران
 - ۲- دانشیار، مرکز تحقیقات سالک جلدی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران
 - ۳- استادیار، واحد توسعه‌ی تحقیقات بالینی، بیمارستان امام رضا (ع)، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران
 - ۴- استادیار، گروه داروسازی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران
 - ۵- متخصص پوست، گروه پوست، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران
 - ۶- دستیار تخصصی، گروه پوست، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران
- نویسنده‌ی مسؤؤل: مرضیه پیشگوی

Email: pishgouym951@mums.ac.ir

معیارهای خروج از مطالعه، شامل ابتلا به سایر اشکال آتیبیک نظیر لپوتید، اسپروتريکوتید، اریزپلوئید، زوستری فرم و غیره، بیماریانی که در یک ماه اخیر سکنه‌ی قلبی داشته‌اند، بیماران مبتلا به آئزین ناپایدار، بیماران با فشار خون سیستول کمتر از ۱۰۰ میلی‌متر جیوه و مصرف داروهایی نظیر آژول‌ها، سدیم والپروات، ماکرولید و فلوکستین به دلیل منع مصرف نيموديبين در این افراد، بروز عوارض دارویی حین درمان همانند فلیبت، افت فشار خون، سردرد و تهوع و استفراغ شدید، حاملگی، شیردهی و محل ضایعه در صورت بودند.

بیماران با تزریق داخل ضایعه‌ی داروی نيموديبين به صورت هفتگی به مدت ۶ هفته (۶ جلسه تزریق داخل ضایعه) تحت درمان قرار گرفتند. میزان داروی مورد نیاز برای تزریق داخل ضایعات، ۳۰ میکروگرم/میلی‌لیتر بود و با توجه به این که ویال‌های نيموديبين ۱۰ میلی‌گرم در ۵۰ سی‌سی می‌باشند و هر سی‌سی حاوی ۲۰۰ میکروگرم می‌باشد، بنابراین، هر ویال ۶ برابر رقیق شد که این کار با استفاده از نرمال سالین صورت گرفت و سپس در هر ضایعه، تا حداکثر یک سی‌سی از دارو تزریق گردید (۸). بیماران هر هفته و یک ماه پس از پایان درمان، از نظر میزان بهبود ضایعه (بر اساس اندازه و میزان سفتی) تحت بررسی قرار گرفتند و تا یک ماه پس از پایان درمان بیماران پی‌گیری شدند. تزریق توسط محقق انجام شد و معاینات و تحلیل داده‌ها توسط محقق و همکار طرح انجام گردید.

میزان سفتی، با لمس و تخمین بالینی و اندازه‌ی ضایعات، با اندازه‌گیری بزرگ‌ترین قطر ضایعه با خط‌کش ارزیابی شد. تغییرات سفتی به صورت بدون پاسخ (کمتر از ۲۵ درصد)، تغییر خفیف (۲۵-۵۰ درصد)، تغییر متوسط (۵۰-۷۵ درصد) و تغییر قابل توجه (بالای ۷۵ درصد) ثبت شدند. با در نظر گرفتن میزان بهبودی ۵۰ درصد، حجم نمونه برای جامعه محدود به ۱۷ ضایعه در نظر گرفته شد.

داده‌ها جهت تحلیل وارد نرم‌افزار SPSS نسخه‌ی ۱۳ (version 13, SPSS Inc., Chicago, IL) گردید. جهت بررسی توزیع طبیعی داده‌ها، از آزمون Kolmogorov-Smirnov استفاده شد. در صورت طبیعی بودن توزیع داده‌ها جهت مقایسه‌ی یافته‌های کمی در طول درمان از آزمون Repeated measures ANOVA و در صورت غیر طبیعی بودن توزیع داده‌ها، از آزمون Friedman استفاده شد.

یافته‌ها

یافته‌های دموگرافیک: بیماران شامل ۱۰ نفر مبتلا به لیشتمانیوز جلدی با حداکثر ۴ ضایعه بودند که در مجموع، ۱۸ ضایعه تحت درمان با نيموديبين قرار گرفتند. بیماران شامل ۵ مرد و ۵ زن با میانگین سنی

در مطالعه‌ی نشان داده شد که اثر سینرژیک بین مصرف ترکیبات آنتی‌موان و وراپامیل در محیط *In vitro* روی *Leishmania tropica* وجود دارد (۶).

همکاران، اثر آمیلودیبین بر روی پروماستیگوت‌های *Leishmania infantum* را مورد مطالعه قرار دادند. این دارو در محیط کشت موجب کلاپس غشای میتوکندریال انگل و در نهایت، مرگ انگل می‌شود. همچنین، پروماستیگوت‌های این انگل در مواجهه با نيموديبين نیز دچار آسیب میتوکندریال می‌شوند (۷).

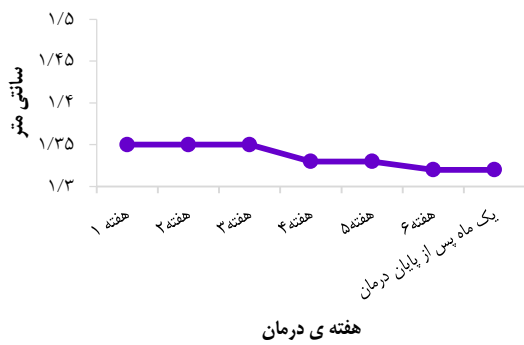
موارد شکست درمانی با گلوکانتیم، عدم تحمل دارو و گاهی در دسترس نبودن دارو، مشکلات جدی جهت درمان لیشتمانیوز ایجاد کرده است. گزارش‌های پراکنده از تأثیر بلوک کننده‌های کانال کلسیم بر انگل *Leishmania* در محیط کشت و در مطالعات تجربی وجود دارد. با توجه به این که منطقه‌ی ما یک منطقه‌ی اندمیک لیشتمانیوز شهری است و موارد مزمن و مقاوم به درمان متعددی به درمانگاه تخصصی مرکز تحقیقات سالک مراجعه می‌کنند، در این مطالعه، تأثیر نيموديبين برای مواردی که یک دوره‌ی درمان با گلوکانتیم موضعی شکست خورده داشتند، مورد بررسی قرار گرفت.

روش‌ها

مطالعه‌ی حاضر با کد IRCT20160215026563N2 در مرکز ثبت کارآزمایی بالینی ایران ثبت شد و همچنین، کد اخلاق IR.MUMS.fm.REC.1397.101 جهت تأیید ملاحظات اخلاقی در این مطالعه به آن اختصاص یافت.

در این مطالعه‌ی مقدماتی (Pilot) که به صورت کارآزمایی بالینی نیمه تجربی از دی ماه سال ۱۳۹۶ تا اسفند ماه سال ۱۳۹۷ در درمانگاه تخصصی مرکز تحقیقات سالک دانشگاه علوم پزشکی مشهد انجام شد، بیمارانی که تحت یک دوره‌ی درمان کامل با گلوکانتیم به صورت تزریق داخل ضایعه قرار گرفتند و شکست درمان داشتند، با در نظر گرفتن معیارهای ورود و اخذ رضایت آگاهانه به صورت نمونه‌گیری در دسترس وارد مطالعه شدند. شکست درمان، به عنوان عدم بهبود بالینی ضایعات بعد از ۱۲ جلسه تزریق داخل ضایعه‌ی گلوکانتیم در نظر گرفته شد.

معیارهای ورود به مطالعه، شامل سن بیشتر از ۱۸ سال، تعداد ضایعات حداکثر ۴ ضایعه، مدت ابتلا به بیماری کمتر از یک سال، نوع ضایعه‌ی لیشتمانیوز خشک و شکست یک دوره‌ی درمان با گلوکانتیم بودند. لیشتمانیوز خشک با معیارهایی نظیر نمای بالینی لیشتمانیوز شهری، گذشتن بیش از دو ماه از زمان بروز ضایعه تا ایجاد زخم، نداشتن نمای مترشح و زخم وسیع و عدم وجود لئفانژیت و اسپروتريکوتید شناخته می‌شود.



هفته‌ی درمان

شکل ۱. تغییرات اندازه‌ی ضایعات، ۱۸ ضایعه‌ی لیشمانیوز مقاوم به درمان در طی ۶ تزریق هفتگی نیمودیبین داخل ضایعه و بررسی یک ماه پس از پایان درمان

بحث

تا زمان اجرای این مطالعه، هیچ مطالعه‌ی انسانی در زمینه‌ی تزریق داخل ضایعه‌ی بلوک کننده‌ی کانال کلسیم (نیمودیبین) در موارد سالک با شکست یک دوره‌ی درمان موضعی با گلوکانتیم، منتشر نشده بود. مطالعات مختلفی به صورت *In vivo* انجام شده است که یافته‌های آن به طور عمده مبنی بر مؤثر بودن این دارو بوده است.

Neal و همکاران، به دنبال مطالعات قبلی انجام شده بر روی وراپامیل به مطالعه‌ی قابلیت این دارو در کاهش مقاومت دارویی در *Trypanosoma cruzi* مقاوم به Nifurtimox و *Leishmania donovani* مقاوم به ترکیبات آنتی‌موان پرداختند و به این نتیجه رسیدند که اگر چه وراپامیل به تنهایی بر علیه هیچ یک از دو انگل مؤثر نبود، اما در ترکیب با Nifurtimox، توانست مقاومت در ترکیب با *Trypanosoma cruzi* به این دارو را از بین ببرد. همچنین، وراپامیل در ترکیب با سدیم استیوگلوکونات توانست مقاومت *Leishmania donovani* به این دارو را در مدل ماکروفاز-آماستیگوت در موش‌های balb/c کاهش دهد (۹).

در مطالعه‌ی دیگری نشان داده شد که ترکیب آمیلودیبین، بیپریدیل، لرکانیدیبین، نیکاردیبین و نیمودیبین با داروهای ضد لیشمانیای آمفوتریسین B و پنتامیدین، بر روی پروماستیگوت‌های

۵/۷ ± ۳۵/۰ سال بودند. اطلاعات دموگرافیک بیماران در جدول ۱ آمده است.

جدول ۱. اطلاعات دموگرافیک بیماران مبتلا به لیشمانیوز جلدی مقاوم به درمان تحت درمان با نیمودیبین تزریقی به صورت داخل ضایعه

متغیر	تعداد
جنس	مرد ۵
	زن ۵
تحصیلات	بی‌سواد ۱
	کمتر از دیپلم ۳
	دانشگاهی ۶
سکونت	شهری ۱۰
	روستایی ۰
شغل	خانه‌دار ۰
	محصل ۰
	کارمند ۲
	شغل آزاد ۴
	بی‌کار/بازنشسته ۴

معاینات بالینی: میانگین اندازه‌ی ضایعات محاسبه شده در اولین

روز مراجعه، ۱/۳۵ سانتی‌متر و در هفته‌های ۲-۶ به ترتیب ۱/۳۵، ۱/۳۳، ۱/۳۳، ۱/۳۳ و ۱/۳۲ بود. میانگین اندازه‌ی ضایعات، یک ماه پس از پایان درمان نیز ۱/۳۲ سانتی‌متر بود (شکل ۱). از آن جایی که درمان شکست خورد و ضایعات فعال بودند، بیماران حاضر به پی‌گیری طولانی‌تر بدون درمان نشدند و از مطالعه خارج شدند.

همچنین، در واکاوی با بزرگ‌ترین اندازه‌ی ضایعات نیز تفاوت معنی‌داری در بزرگ‌ترین اندازه‌ی ضایعات قبل و بعد از درمان در بیماران مشاهده نشد ($P = ۰/۰۹۰$).

در محاسبه بر اساس آزمون Friedman، ۲ ضایعه از ۱۸ ضایعه (۱۱ درصد) درمان شد. در هفته‌ی چهارم، ۲۵-۵۰ درصد در میزان سفتی بهبود داشتند، اما این تفاوت معنی‌دار نبود ($P = ۰/۰۶۰$) (جدول ۲).

جدول ۲. تغییرات سفتی ضایعات در ۱۸ ضایعه‌ی لیشمانیوز مقاوم به درمان در طی ۶ تزریق هفتگی نیمودیبین داخل ضایعه و بررسی یک ماه پس از پایان درمان

میزان تغییر سفتی	هفته‌ی اول	هفته‌ی دوم	هفته‌ی سوم	هفته‌ی چهارم	هفته‌ی پنجم	هفته‌ی ششم	یک ماه پس از پایان درمان
۲۵ درصد <	(۱۰۰)۱۸	(۱۰۰)۱۸	(۱۰۰)۱۸	(۸۹)۱۸	(۸۹)۱۸	(۸۹)۱۸	(۸۹)۱۸
۲۵-۵۰ درصد				(۱۱)۲	(۱۱)۲	(۱۱)۲	(۱۱)۲
۵۰-۷۵ درصد							
> ۷۵ درصد							

مقادیر این جدول به صورت تعداد (درصد) آمده است و نشانگر تعداد ضایعات با یک میزان تغییر سفتی خاص می‌باشد.

آماستیگوت ها با مدل حیوانی بیماری و با اثر دارو در بدن انسان متفاوت باشد.

نتیجه گیری نهایی این که استفاده از تزریق داخل ضایعه‌ی نیمودیپین جهت ضایعات سالک مقاوم به یک دوره‌ی درمان با گلوکانتیم داخل ضایعه، بهبودی بالینی قابل توجهی را نشان نداده است. با توجه به این که در مطالعات حیوانی انجام شده نتایج مثبت نیز گزارش شده است، گمان می‌رود عدم پاسخ ممکن است به دلیل غلظت پایین داروی استفاده شده و حجم نمونه‌ی کوچک مطالعه باشد. به همین دلیل، توصیه می‌شود در مطالعات تکمیلی بعدی، مطالعه در موارد اولیه‌ی بیماری و با غلظت‌های بالاتر دارو با حجم نمونه‌ی بیشتر انجام شود و همچنین، از ترکیب داروهای بلوک کننده‌ی کانال کلسیم همراه با ترکیبات آنتی‌موان استفاده شود. انجام این قبیل مطالعات، می‌تواند برای یافتن درمان‌های مؤثر برای بیماران با بیماری لیشمانیوز که به درمان‌های معمول مقاومت نشان می‌دهند، راه‌گشا باشد.

تشکر و قدردانی

مقاله‌ی حاضر برگرفته از طرح پژوهشی با کد ۹۶۰۳۴۹ مصوب معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی مشهد می‌باشد. بدین وسیله، از این معاونت بابت پشتیبانی مالی در اجرای مطالعه و نیز بیماران محترم به جهت همکاری در پی‌گیری‌های انجام شده، سپاسگزاری می‌گردد.

Leishmania chagasi اثر سینرژیک داشته و همچنین، ترکیب نیمودیپین و گلوکانتیم نیز اثر سینرژیک داشته است (۵).

در مطالعه‌ای، نشان داده شد که اثر سینرژیک بین مصرف ترکیبات آنتی‌موان و وراپامیل در محیط برون‌تنی روی *Leishmania tropica* وجود دارد (۶).



Reimao و همکاران، اثر آمیلودیپین بر روی پروماستیگوت‌های *Leishmania infantum* را مورد ارزیابی قرار دادند. این داروها، در محیط کشت موجب کلاپس غشای میتوکندریال انگل و در نهایت، مرگ آن می‌شوند. همچنین، پروماستیگوت‌های این انگل در مواجهه با نیمودیپین نیز دچار آسیب میتوکندریال می‌شوند (۷).

با توجه به این که در مطالعات قبلی که بر روی نمونه‌های حیوانی انجام شده است، مواردی از بهبود گزارش شده است، ممکن است پاسخ به درمان به دلیل استفاده از نوع دیگری از داروهای بلوک کننده‌ی کانال کلسیم به غیر از نیمودیپین، غلظت بالاتر داروهای استفاده شده و همچنین، استفاده‌ی سیستمیک از دارو باشد. به علاوه، کوچک بودن حجم نمونه‌ی مطالعه‌ی حاضر نیز به عنوان یکی از محدودیت‌های مطالعه مطرح است. شاید بتوان با افزایش تعداد جلسات تزریق در هفته (برای مثال دو جلسه در هفته) و استفاده از غلظت بالاتر دارو، به حل این مشکل کمک کرد. همچنین، همان گونه که در مورد داروهای ضد لیشمانیایی دیگر نیز مشاهده می‌شود، ممکن است اثر یک دارو در محیط کشت و بر روی پروماستیگوت‌ها و

References

1. Mohebbali M, Fotouhi A, Hooshmand B, Zarei Z, Akhouni B, Rahnama A, et al. Comparison of miltefosine and meglumine antimoniate for the treatment of zoonotic cutaneous leishmaniasis (ZCL) by a randomized clinical trial in Iran. *Acta Trop* 2007; 103(1): 33-40.
2. Yazdanpanah MJ, Mostofi K, Soleimani M, Ebrahimirad M. Oral administration of zinc sulphate in treatment of acute cutaneous leishmaniasis. *Iran Red Crescent Med J* 2007; 9(4): 205-8.
3. Chakravarty J, Sundar S. Drug resistance in leishmaniasis. *J Glob Infect Dis* 2010; 2(2): 167-76.
4. Reimao JQ, Scotti MT, Tempone AG. Anti-leishmanial and anti-trypanosomal activities of 1,4-dihydropyridines: In vitro evaluation and structure-activity relationship study. *Bioorg Med Chem* 2010; 18(22): 8044-53.
5. Reimao JQ, Tempone AG. Investigation into in vitro anti-leishmanial combinations of calcium channel blockers and current anti-leishmanial drugs. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 2011; 106(8): 1032-8.
6. Shokri A, Sharifi I, Khamesipour A, Nakhaee N, Fasihi HM, Nosratabadi J, et al. The effect of verapamil on in vitro susceptibility of promastigote and amastigote stages of *Leishmania tropica* to meglumine antimoniate. *Parasitol Res* 2012; 110(3): 1113-7.
7. Reimao JQ, Mesquita JT, Ferreira DD, Tempone AG. Investigation of calcium channel blockers as antiprotozoal agents and their interference in the metabolism of *Leishmania (L.) infantum*. *Evid Based Complement Alternat Med* 2016; 2016: 1523691.
8. Tempone AG, Taniwaki NN, Reimao JQ. Antileishmanial activity and ultrastructural alterations of *Leishmania (L.) chagasi* treated with the calcium channel blocker nimodipine. *Parasitol Res* 2009; 105(2): 499-505.
9. Neal RA, van Bueren J, McCoy NG, Iwobi M. Reversal of drug resistance in *Trypanosoma cruzi* and *Leishmania donovani* by verapamil. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1989; 83(2): 197-8.

The Therapeutic Effects of Intralesional Injection of Nimodipine on the Treatment of Resistant Cases of Cutaneous Leishmaniasis

Mohammad Javad Yazdanpanah¹, Vahid Mashayekhi², Negar Morovatdar³,
Sepideh Elyasi⁴, Zeinab Memarzadeh⁵, Marzieh Pishgouy⁶

Original Article

Abstract

Background: In this study, we evaluated the efficacy of intralesional injection of nimodipine in treatment of some cases of cutaneous leishmaniasis failed by a course of intralesional meglumine antimoniate (Glucantime).

Methods: This semi-experimental clinical trial study was done at the leishmaniasis research center of Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran, from 2017 to 2018. For the patients whom their treatment had failed after a complete course of intralesional injection of meglumine antimoniate, intralesional injection of nimodipine was administered once a week for 6 weeks.

Findings: Ten patients were assessed. The mean size of the lesions were 1.35 cm at the first day of treatment, and became subsequently 1.35, 1.35, 1.33, 1.33, and 1.32 cm at the end of 2nd to 6th weeks of the treatment. Moreover, one month after the end of the treatment, the mean size of the lesions was 1.32 cm. The induration change of lesions was less than 25% for eight patients, and 25-50 percent for two other patients, after the fourth week; these changes were not statistically significant.

Conclusion: There was no significant difference in size and induration of the lesions one month after the treatment with nimodipine compared to the first session of treatment. The concentration of the drug, or the selection of specific patients, may affect the results. This should be considered in the future studies.

Keywords: Leishmaniasis, Cutaneous, Nimodipine, Treatment

Citation: Yazdanpanah MJ, Mashayekhi V, Morovatdar N, Elyasi S, Memarzadeh Z, Pishgouy M. **The Therapeutic Effects of Intralesional Injection of Nimodipine on the Treatment of Resistant Cases of Cutaneous Leishmaniasis.** J Isfahan Med Sch 2019; 37(544): 1112-6.

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

2- Associate Professor, Cutaneous Leishmaniasis Research Center, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran

3- Assistant Professor, Clinical Research Unit, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran

4- Assistant Professor, Department of Pharmacy, School of Pharmacy, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran

5- Dermatologist, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran

6- Resident, Department of Dermatology, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran

Corresponding Author: Marzieh Pishgouy, Email: pishgouym951@mums.ac.ir