الجمهورية العربية السورية
وزارة التعليم العالي والبحث العلمي
جامعة دمشق
كلية الطب البشري
قسم الأمراض الجلدية والزهرية

تقييم فعالية تطبيق التيربنافين الموضعي كريم 1% في علاج الليشمانيا الجلدية

Evaluation of Efficacy of topical application of Terbinafine Cream 1% in the Treatment of Cutaneous Leishmaniasis

رسالة مقدمة لنيل درجة الماجستير في الأمراض الجلدية والزهرية

إعداد طالبة الدراسات العليا : د.نايا يمان خانجي

بإشراف
الأستاذ المساعد الدكتورة
منال محمد

برئاسة
الأستاذ المساعد الدكتور
أيهم بدران

1442 هـ- 2021 م

الإهداء

إلى الطبيب الأعظم ... IHΣOYΣ

إلى أمي ... أولاً و ثانياً و عاشراً و أخيراً

إلى أبي و أختي و عائلتي الصغيرة و الكبيرة

إلى أصدقائي و أساتذتي في كل مراحل دراستي

إلى ميس التي لن تكفي جميع صفحات الإهداء لوصفها..

إلى الأب الياس ثابت .... المحارب الصامد الغيّور

Grazie molto

إلى ذبابة الرمل العزيزة التي قامت بلدغي قبل 28 سنة و التي تركت عندي أثراً لا يُمحى ، من الخارج ندبةً و من الداخل رغبةً بالقضاء على الطفيلي الذي يستغلها لمطامعه الشخصية !

فهرس المحتويات

الباب الأول : الدراسة النظرية

الفصل الأول رقم الصفحة

I. مقدمة تاريخية.....10
II. تعريف.....11
III. وبائيات الليشمانيا عالمياً.....11
IV. وبائيات الليشمانيا في سوريا.....12
V. الاختلافات في معدل الإصابة من حيث العمر و العرق و الجنس.....14

الفصل الثاني

I. العامل الممرض.....16
II. العامل الناقل.....17
III. المستودع.....23
IV. طريقة انتقال الطفيلي.....23
V. دورة حياة الطفيلي داخل جسم الثدييات.....24
VI. آليات نقل العدوى.....24
VII. المناعة.....27
VIII. التشريح المرضي.....28

الفصل الثالث

I. داء الليشمانيات الجلدي في العالم القديم.....30

داء الليشمانيات الجلدي المُوضّع في العالم القديم :

a. داء الليشمانيات الجلدي الناتجة عن طفيلي الليشمانيا الكبرى

b. داء الليشمانيات الجلدي الناتجة عن طفيلي الليشمانيا المدارية

c. داء الليشمانيات الجلدي الناتج عن طفيلي الليشمانيا الطفلية

d. داء الليشمانيات الجلدية الناتجة عن طفيلي الليشمانيا الإثيوبية

II. داء الليشمانيات الجلدي في العالم الجديد..... 33

a. داء الليشمانيات الجلدي الناتج عن معقد الليشمانيا المكسيكية

b. داء الليشمانيات الجلدية الناتجة عن معقد الليشمانيا البرازيلية

III. داء الليشمانيات المخاطي الجلدي.....34

IV. داء الليشمانيات الحشوي.....35

V. داء الليشمانيات الجلدي التالي لكالا آزار.....36

VI. داء الليشمانيات الناكس.....37

VII. داء الليشمانيات المترافق مع فيروس نقص المناعة البشري المكتسب HIV.....37

الفصل الرابع

I. التشاخيص التفريقية.....40

II. التشخيص.....40

III. الفحص المجهري.....41

IV. الخزعة النسيجية.....42

V. الزرع.....42

VI. اختبار الليشمانين.....42

VII. معايرة الأضداد.....43

VIII. التقنيات الجزئية.....44

الفصل الخامس

العلاجات الجهازية

I. أملاح الأنتموان خماسية التكافؤ.....49
II. الأمفوتريسين B.....51
III. ميلتفوسين.....53
IV. بنتاميدين.....54
V. باروموماسين.....54
VI. تاموكسيفين.....55
VII. الآزولات.....56
VIII. التيربنافين.....58
IX. ألوبورينول.....58
X. دابسون.....59
XI. ريفامبسين.....60
XII. آزيترومايسين.....60
XIII. تتراسيكلينات.....61
XIV. سيتاماكوين.....63
XV. أوميبرازول.....64
XVI. سيميتدين.....65

العلاجات الموضعية

I. أملاح الأنتموان خماسية التكافؤ.....66
II. باروموماسين مرهم.....66
III. إيميكيمود.....67
IV. المعالجة القرية.....68
V. المعالجة الحرارية.....69

VI. ليزر ثنائي أوكسيد الكربون CO2.....70
VII. المعالجة الضوئية الديناميكية.....70
VIII. محلول كلوريد الصوديوم مفرط التوتر NaCl.....71
IX. كبريتات الزنك 2%.....72
X. حمض الخل ثلاثي الكلور.....72
XI. لصاقات NO.....73
XII. التيربنافين.....73
- المتابعة السريرية بعد العلاج.....74
- العناية بآفات الليشمانيا الجلدية المتقرحة.....75
- إمكانية تطوير لقاح لليشمانيا.....75

الباب الثاني : الدراسة العملية

الفصل الأول :

I. مبررات البحث.....78

هدف مشروع البحث

الفصل الثاني :

II. طرق ومواد الدراسة.....79

نوع الدراسة

مكان الدراسة

مدة الدراسة

العينة المدروسة

معايير القبول

معايير الاستبعاد

حجم العينة

طريقة العمل
متابعة المرضى
تعاريف
أخلاقيات الدراسة
الأساليب الإحصائية

الفصل الثالث :

النتائج و مناقشتها 114

الفصل الرابع :

المقارنة مع الدراسة العالمية.....117

الفصل الخامس :

الخلاصة.....119

الفصل السادس :

التوصيات.....121
صور بعض الحالات السريرية 122

الباب الثالث :

المراجع.....128

الباب الأول

الدراسة النظرية

الفصل الأول

I. المقدمة التاريخية [1] :

توجد أدلةٌ على أن بعض الأشكال من داء الليشمانيات كانت منتشرة وسائدة في وقت مبكر من القرن الأول الميلادي في البيرو والإكوادور ما قبل عهد الإنكا، وقد عُثر على منحوتات من الفخار تمثّل الآفات الجلدية وتشوهات الوجه .

أما الأطباء العرب فقد وصفوا بالتفصيل (القرحة الشرقية)، حيث أن ابن سينا كان قد وصفها باسم قرحة بلخ Balkh sore في شمال أفغانستان، وقد أُطلق عليها العديد من الأسماء المحلية حيث لا تزال تُعرف بها في الشرق الأوسط مثل تسميات حبة بغداد وحبة أريحا .

أطلق الأطباء في الهند على مرض متواجد منذ القدم لديهم مصطلح كالا آزار باللغة السنسكريتية أي (الحمى السوداء)، الذي تم تعريفه لاحقاً باسم داء الليشمانيات الحشوي .

وفي عام 1824 في منطقة جيسور في الهند تم ملاحظة داء الكالا آزار لأول مرة وذلك عندما فشل المرضى المصابون بالحمى (التي كان يُعتقد أنها ناتجة عن الملاريا) بإبداء استجابة علاجية للكينين .

وفي عام 1862 وصل المرض لمستويات وبائية بالانتشار في بردوان .

عام 1901 قام ويليام ليشمان بأخذ لطخات من طحال مريض متوفى بحمى دوم دوم dum dum fever، وعثر على بعض الكائنات الحية في هذه اللطخات حيث اعتُبرت في البداية من فصيلة المثقبيات، ولكن دونوفان عام 1903 وصفها على أنها من فصيلة جديدة .

ثم أطلق روس اسم Leishmania donovani على هذه الكائنات بسبب اكتشافه لوجود رابط بينها وبين داء الكالا آزار، ولكن تتطلب العثور على العامل الناقل لداء الليشمانيات وقتاً طويلاً، وذلك حتى عام 1921 حيث قام كل من إدوارد و إتيان بإثبات أن ذبابة الرمل التي تنتمي إلى جنس الفاصدة Phlebotomus هي التي تقوم بنقل الداء للإنسان و ذلك باستخدام متطوعين من البشر .

II. التعريف :

داء الليشمانيات Leishmaniasis :

داءٌ من منشأ مداريّ و شبه مداريّ، ناتجٌ عن طفيلي داخل خلوي ينتقل للإنسان عن طريق لدغة ذبابة الرمل .

وتم الإبلاغ بشكل استثنائي عن حالات مسجلة لانتقال هذا المرض عن طريق خطأ بالمختبر .

وحسب منظمة الصحة العالمية WHO World Health Organization يُعتبر هذا المرض من أهم سبعة أمراضٍ مداريةٍ ويمثّل مشكلةً صحيةً عالميةً خطيرةً تتظاهر بشكل طيفٍ واسعٍ من التظاهرات السريرية مع احتمالية حدوث الوفاة [2].

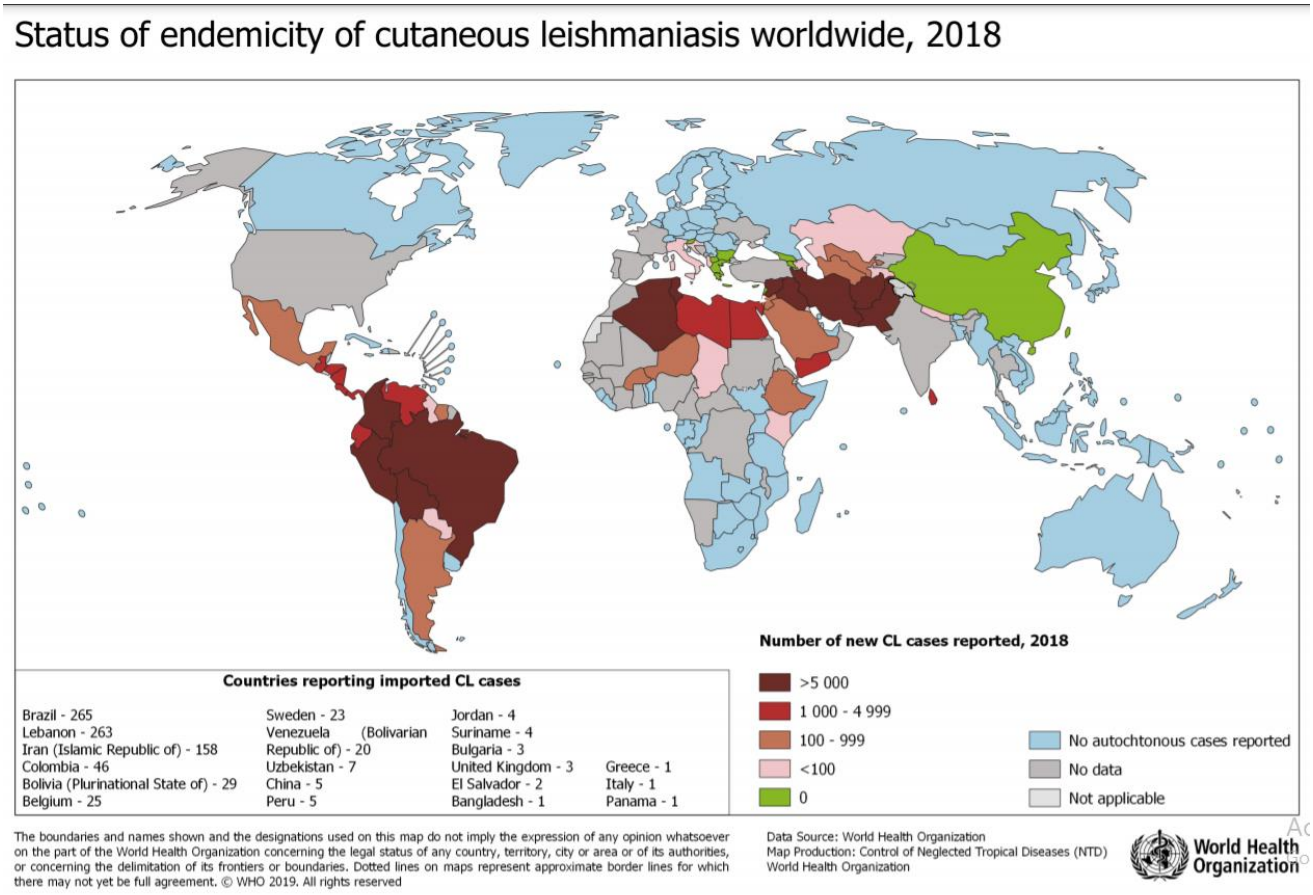
III. وبائيات اللايشمانيا عالمياً :

توجد بؤرٌ متفرقةٌ في أكثر من 98 دولة موزعة على القارات الخمس[3]، حيث أبلغت 87 دولة حول العالم حتى عام 2016 عن تواجد داء ليشمانيات جلدي Cutaneous Leishmaniasis متوطن لديها[4].

ويُقدر معدل الإصابة السنوي بين 700 ألف إلى 1.2 مليون إصابة جديدة عالمياً من ضمنها 3 مليون و 900 ألف إصابة في الفترة الممتدة بين عامي 2002–2015 [5].

حيث تركزت 70% من الحالات المُبلغ عنها عام 2015 في ستة بلدان [6]:

أفغانستان – الجزائر – البرازيل – كولومبيا – باكستان – سوريا



شكل رقم (1) يوضح الحالة الوبائية لداء الليشمانيات الجلدي حول العالم في عام 2018 [7]

IV. وبائيات اللايشمانيا في سوريا :

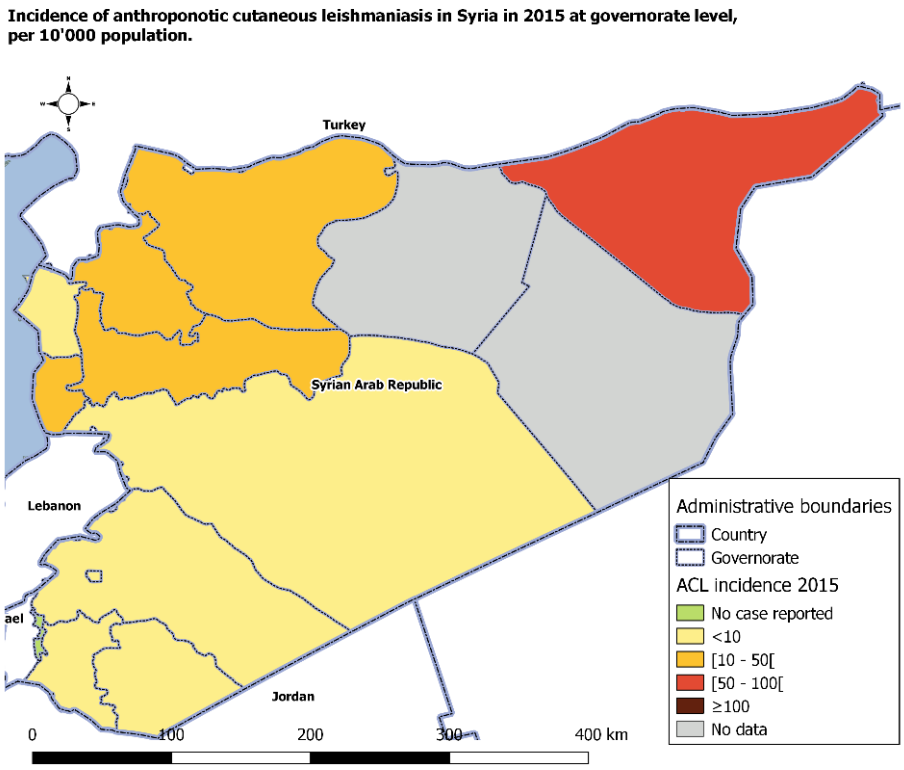
تُعتبر سوريا من أكثر البلدان استيطاناً لداء الليشمانيات الجلدي حيث تتركز بشكل أساسي في شمال البلاد خاصةً ضمن محافظة حلب وريفها .

حيث تُشكّل الليشمانيا المدارية *L. tropica* 90% من الحالات المُبلغة، وتُشكّل الليشمانيا الكبرى *L. major* نسبة 10% المتبقية .

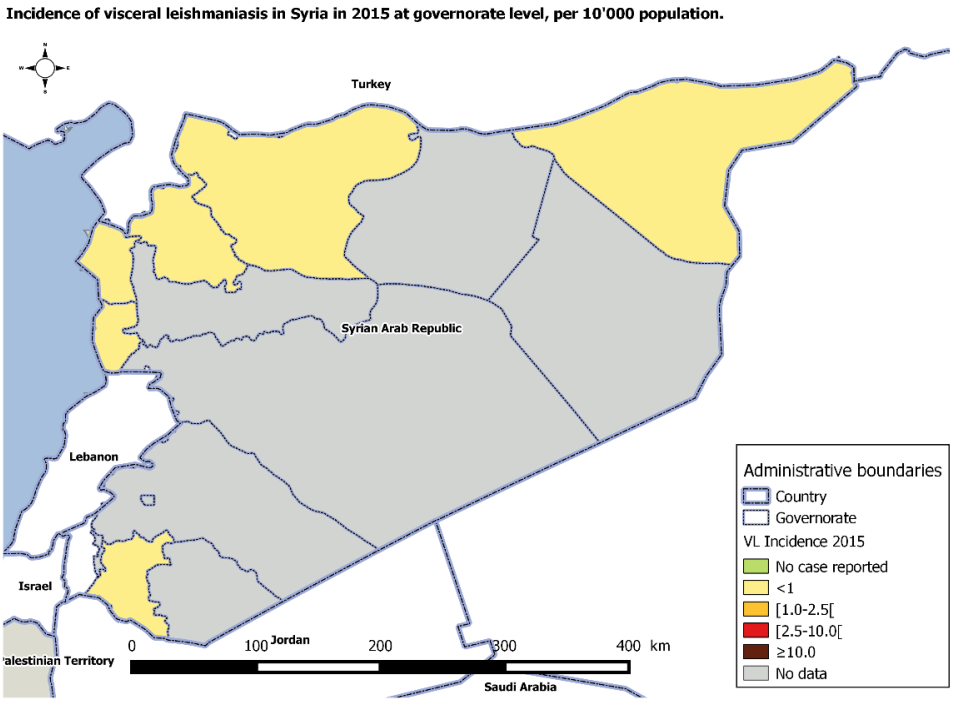
ورغم كل جهود المكافحة المبذولة للحد من الانتشار فقد ارتفع معدل الإصابة من 12 ألف حالة مسجلة عام 1997 إلى 58 ألف حالة عام 2011 .

وبعد عام 2011 أدّت الحرب والنزوح السكاني المرافق لها إلى زيادة كبيرة بمعدل الإصابة في كل من سوريا والبلدان المجاورة لها من تركيا والأردن ولبنان .

كما تم تسجيل إصابة 14 حالة سنوياً من داء الليشمانيات الحشوي والناتج عن *L. infantum* في الفترة بين عامي 2004 و 2008 وبشكل رئيسي في محافظة إدلب، ويُشتبه في أن الكلاب هي المستودع الأساسي للداء الحشوي [8].



شكل رقم (2) يبيّن معدل انتشار داء الليشمانيات الجلدي في سوريا عام 2015[9]



شكل رقم (3) يبين معدل انتشار داء الليشمانيات الحشوي في سوريا عام 2015[9]

V. الاختلافات في معدل الإصابة من حيث العمر و العرق و الجنس :

الاختلافات العمرية :

يُعتبر الأشخاص ضمن طرفي العمر أقلُّ كفاءةً وفعاليةً من ناحية الاستجابات المناعية الفعالة تجاه داء الليشمانيات وخاصة الداء الحشوي منه .

علماً أنه من الممكن أن تُصاب أي فئةٍ عمريةٍ وذلك حسب الأنواع الممرضة والمنطقة الجغرافية، المستودع والحالة المناعية للشخص المصاب .

على سبيل المثال : في بلدان كأفغانستان وكولومبيا يُعتبر المراهقون والشباب الفئة الأكثرَ عرضةً للخطر، أما في إيران فقد انحصرت أغلب الحالات ضمن فئة الأطفال .

سُجّل داء الليشمانيات الحشوي في الهند والبرازيل ضمن كل الفئات العمرية، بالمقارنة مع منطقة حوض البحر الأبيض المتوسط حيث كانت الحالات متركزةً في الأطفال بين عمر سنة وأربع سنوات .

تم تفسير تكرار الإصابة لدى اليافعين مقارنةً بالبالغين في المناطق الموبوءة بشدة، بوجود حالةٍ من المناعة الوقائية المتشكلة عند البالغين تقلل من خطر تكرار الإصابة مرة أخرى .

وسُجّلت حالاتٌ من داء الليشمانيات الحشوي الخلقي في مواليدٍ لنساء حوامل مصابات بداء الليشمانيات الحشوي وغير معالجات [10].

الاختلافات العرقية :

لُوحظ وجود بعض الارتباطات البسيطة ضمن مختلف المجموعات العرقية البشرية [10].

الاختلافات الجنسية :

معدل الإصابة عند الذكور هو ضعف معدل الإصابة عند الإناث، وقد يكون ذلك ناتجاً عن زيادةٍ في التعرض المهني والمعيشي لبيئة وموطن ذبابة الرمل [10].

الفصل الثاني

I. العامل الممرض :

هو طفيلي وحيد الخلية يدعى leishmania من رتبة ذات السياط Kinetoplastida عائلة المثقبيات Trypanosomatidae [11].

وُصف حوالي 53 نوع منه، من ضمنها 31 نوع متطفل على الثدييات و20 نوع ممرض للبشر.

وحسب موقع الطفيلي بأنسجة جسم الثدييات تم تصنيف الطفيليات في أربعة أشكالٍ سريريةٍ للمرض :

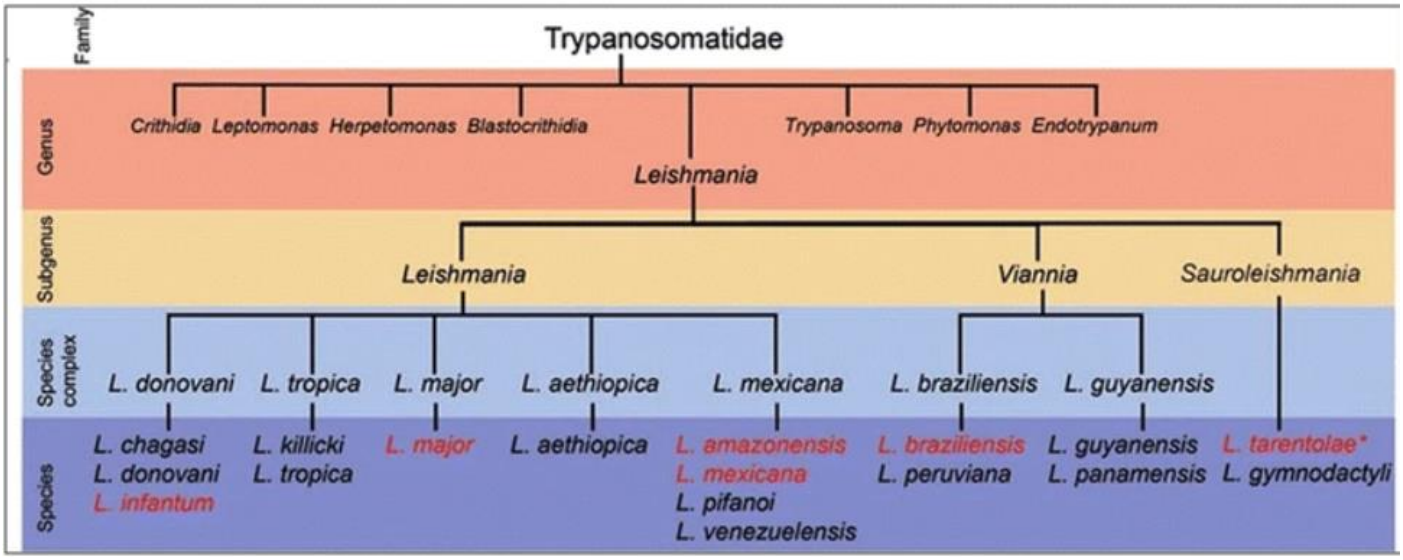
داء الليشمانيات الجلدي Cutaneous Leishmaniasis CL

داء الليشمانيات الحشوي Visceral Leishmaniasis VL

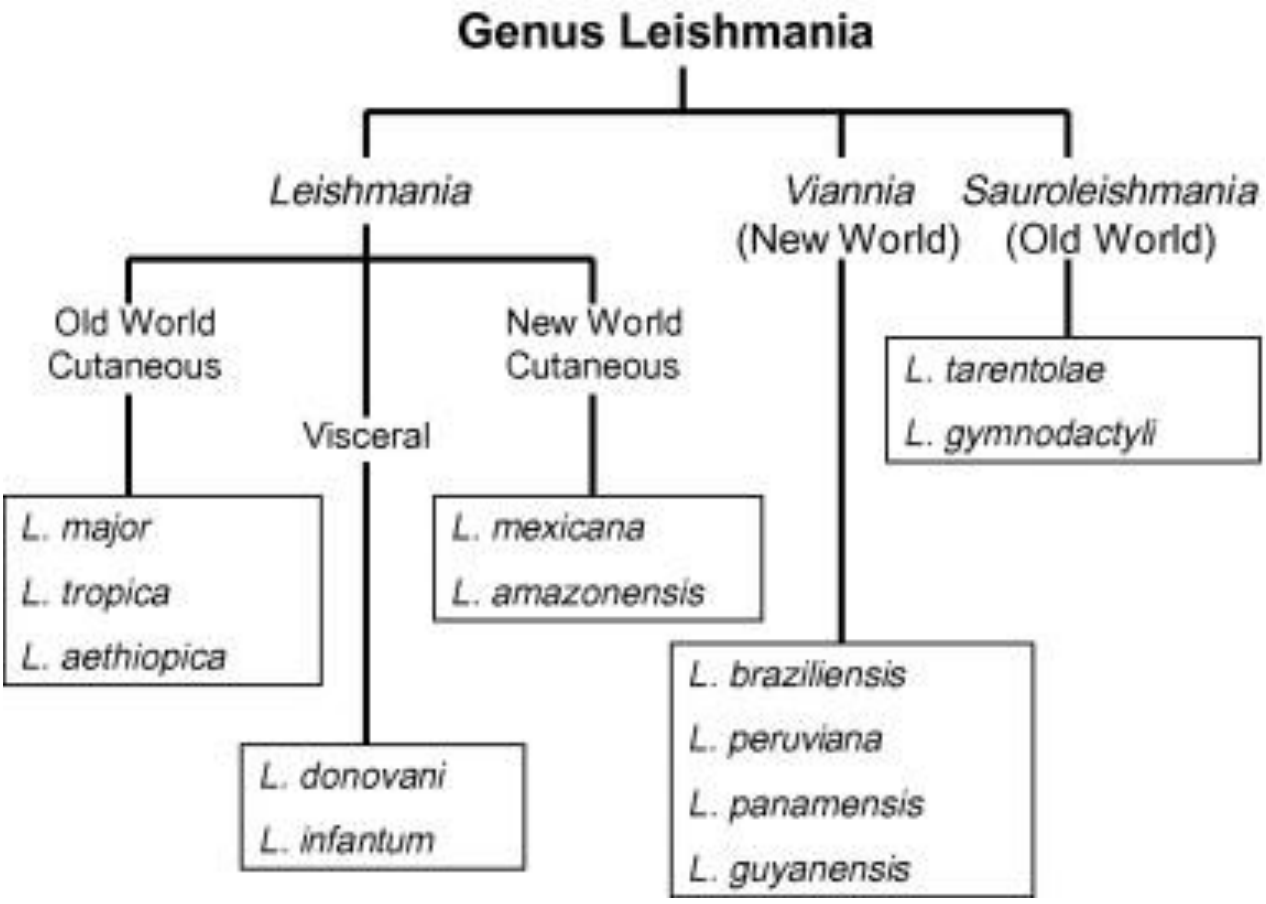
داء الليشمانيات الجلدي المنتشر Diffuse Cutaneous Leishmaniasis DCL

داء الليشمانيات المخاطي الجلدي Mucocutaneous Leishmaniasis MCL [12]

وحسب موقع الطفيلي في أمعاء ذبابة الرمل خلال دورة حياته تم تصنيفه ضمن ثلاث مجموعات كما هو مُوضّح بالشكل رقم (5) :



شكل رقم (4) يوضح تصنيف جنس الليشمانيا و تحت الأجناس الفرعية المختلفة [13]



شكل رقم (5) يوضح تصنيف الأجناس الفرعية الثلاثة لطفيلي الليشمانيا [14]

II. العامل الناقل :

أنثى الذباب ذو الجناحين dipteran والمعروفة باسم ذبابة الرمل Sand Fly .

تمر هذه الذبابة بأربع مراحل في دورة الحياة الخاصة بها :

البيضة egg – اليرقة larva – الخادرة pupa – الذبابة البالغة adult fly

يتطلب إكمال دورة الحياة وجود بيئاتٍ دافئة الحرارة ورطبة مثل تلال النمل الأبيض و جحور القوارض حيث غالباً ما يتم العثور على ذبابة الرمل في مثل هذه الجحور .

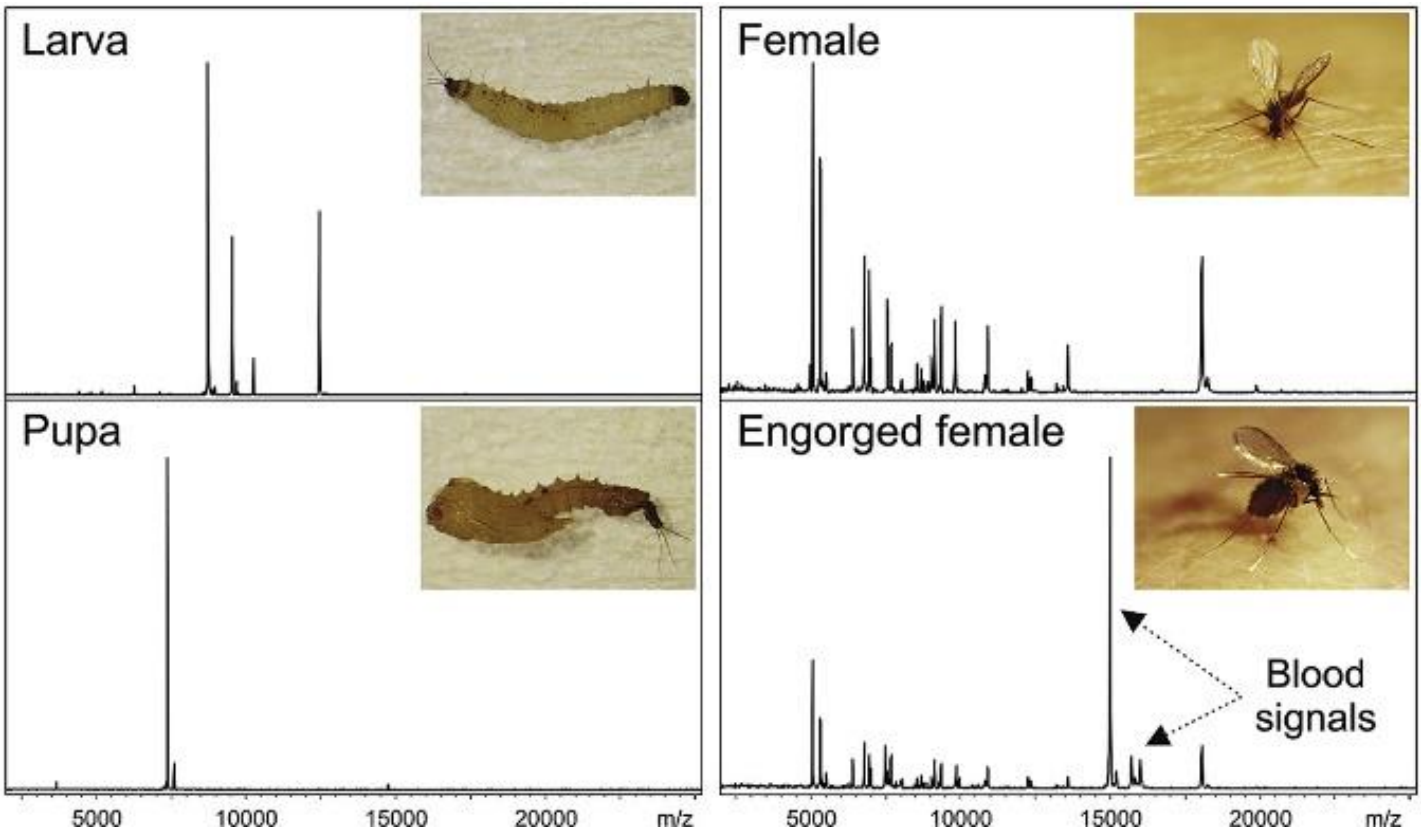
وعلى عكس البعوض لا تتطلب دورة الحياة وجود مياهٍ راكدةٍ .

تتواجد الذبابة في العالم القديم قرب التُرَب الملوثة والطرق الترابية ومناطق السكن، أما في العالم الجديد فتتواجد في الكهوف وتجاويف الأشجار .

يوجد أكثر من خمسمئة نوع من ذبابة الرمل عالمياً تُصنف في ثلاثة أجناس :

Phlebotomus (تُشكّل النسبة الأكبر) و Sergentomyia في العالم القديم – Lutzomyia حصراً في العالم الجديد [15].

شكل رقم (6) [16] صورة لذبابة الرمل



شكل رقم (7) [17] صورة لمراحل حياة ذبابة الرمل

جدول (1) : أهم أنواع ذبابة الرمل وأنواع طفيلي الليشمانيا التي تنقلها [14]

العامل المضيف	طرق الانتقال	الأشكال الرئيسية السريرية	أنواع الطفيلي	التوزع الجغرافي	أنواع ذبابة الرمل
فأر الرمل السمين	ريفي حيواني	داء الليشمانيات الجلدي	ليشمانيا كبرى	آسيا الغربية والوسطى شمال ووسط وغرب إفريقيا الساحل الإفريقي	*Phlebotomus papatasi* *Phlebotomus dubosqi* *Phlebotomus Salehi*
الإنسان	مدني إنساني	داء الليشمانيات الجلدي	ليشمانيا مدارية	آسيا الغربية والوسطى شمال إفريقيا	*Phlebotomus sergenti*
أرنب الصخور	ريفي حيواني	داء الليشمانيات الجلدي داء الليشمانيات	ليشمانيا إثيوبية	أثيوبيا كينيا	*Phlebotomus longipes* *Phlebotomus pedifer*

أرنب الصخور المرقط		الجلدي المنتشر			
الإنسان	إنساني	داء الليشمانيات الحشوي (كالا آزار)	ليشمانيا دونوفانية	شبه القارة الهندية شرق إفريقيا	*Phlebotomus argentipes* *Phlebotomus orientalis* *Phlebotomus martini*
الكلاب	حيواني (حيوانات تعيش بالقرب من البشر)	داء الليشمانيات الحشوي الطفلي	ليشمانيا طفلية	حوض البحر الأبيض المتوسط آسيا الغربية و الوسطى	*Phlebotomus ariasi* *Phlebotomus perniciosus*
الكلاب الثعالب	حيواني	داء الليشمانيات الحشوي الطفلي	ليشمانيا طفلية	أمريكا الوسطى والجنوبية	*Lutzomyia longipalpis*
قوارض الغابات	حيواني (حيوانات تعيش بالقرب من البشر)	داء الليشمانيات الجلدي	ليشمانيا مكسيكية	أمريكا الوسطى	*Lutzomyia olmeca olmeca*
قوارض الغابات	حيواني	داء الليشمانيات الجلدي	ليشمانيا أمازونية	أمريكا الجنوبية	*Lutzomyia flaviscutellaa*

	(حيوانات تعيش بالقرب من البشر)				
قوارض الغابات	حيواني (حيوانات تعيش بالقرب من البشر)	داء الليشمانيات المخاطي الجلدي	ليشمانيا برازيلية	أمريكا الجنوبية	*Lutzomyia wellcomei* *Lutzomyia complexus* *Lutzomyia carrerai*
مجهول– قد يكون الكلاب	حيواني	داء الليشمانيات الجلدي	ليشمانيا بيروفانية	البيرو	*Lutzomyia peruensis* *Lutzomyia verrucarum*
حيوان الكسلان حيوان آكل النمل	حيواني	داء الليشمانيات الجلدي ذو النقائل الشبيه بالداء العليقي	ليشمانيا غيانية	أمريكا الجنوبية	*Lutzomyia umbratilis*
حيوان الكسلان	حيواني	داء الليشمانيات الجلدي	ليشمانيا بنمية	أمريكا الوسطى	*Lutzomyia trapidoi*

III. المستودع :

إن الحيوانات البرية والأليفة هي المستودع في داء الليشمانيات حيواني المنشأ مثل :

القوارض، أرنب الصخور، النمس، الكلاب، القطط، الثعالب، الذئاب، الخفافيش .

والإنسان هو المستودع في داء الليشمانيات بشري المنشأ وبشكل أساسي في الشكلين :

داء الليشمانيات الحشوي الناتج عن الليشمانيا الدونوفانية *L. donovani* وداء الليشمانيات الجلدي الناجم عن الليشمانيا المدارية *L. tropica* [18].

IV. طريقة انتقال الطفيلي :

تحتوي البالعات ضمن أدمة الجلد عند الشخص المصاب على الطفيليات عديمة السوط، وعندما تأتي أنثى ذبابة الرمل وتلدغ الجلد تُحدث خدشاً مؤديةً لاختلاط مكونات الأدمة مع مكونات الدم في بحيرة دموية واحدة والتي تمتصها وتتغذى عليها، ثم تهاجر الطفيليات إلى خرطوم ومعي الحشرة الأمامي، وفي هذه المرحلة تصبح الذبابة معديةً .

لاحقاً تلدغ هذه الذبابة جلداً سليماً وتحقن اللعاب في الأدمة أثناء عملية اللدغ، يحتوي هذا اللعاب على الأشكال المُسوّطة والتي تتعرض للبلعمة من قبل البالعات، وضمن البالعات تتحول طفيليات الليشمانيا من الشكل المُسوّط للشكل عديم السوط وتبدأ بالتكاثر **[19]**.

V. دورة حياة طفيلي الليشمانيا داخل جسم الثدييات :

يحتوى لعاب أنثى ذبابة الرمل بالإضافة للأشكال أمامية السوط من الطفيلي على مواد مضادة للتخثر، وأثناء عملية اللدغ يجري إطلاق العديد من وسائط الجذب الكيميائي .

تغزو الطفيليات العدلات في المرحلة الأولى، ثم تهاجم البالعات لتلتصق بها مستخدمةً سوطها الأمامي أو جسمها، وتدخل في جسم الخلية البالعة مستخدمةً مجموعة من التفاعلات والإشارات الخلوية .

يتعرف الطفيلي على الخلية البالعة من خلال جزيئات يُعّبر عنها على سطح الطفيلي مثل البروتين السكري 63 والسكريات الفوسفورية الشحمية، التي بدورها ترتبط مع مستقبلات مختلفة موجودة على سطح البالعات مثل مستقبلات المتممة، مستقبلات المانوز، مستقبلات الفيبرونكتين .

يُحاط الطفيلي بفجوات خاصة بعد حدوث عملية الالتصاق، ومن ثم يتحول من شكله ذو السوط الأمامي للشكل غير المسوط في الفجوات، يلي ذلك اندماج الفجوات مع الجسيمات الحالة في الخلية المضيفة .

تبدأ عملية التكاثر والانقسام عدة مرات ونتيجة هذا الانقسام الكثيف يتمزّق غشاء الخلية البالعة وتتحرر الطفيليات عديمة السوط إلى النسيج المحيط بها، وبالنهاية إما أن تخضع للبلعمة من قبل بالعات جديدة أو تُبتلع من أنثى ذبابة رمل جديدة لتبدأ الدورة من جديد **[20]**.

VI. آليات نقل العدوى :

- **التلقيح Inoculation :**

تفترض هذه النظرية دخول الطفيلي عن طريق خرطوم الذبابة إلى الجلد بعملية التلقيح .

ويدعم هذه النظرية حدوث إصابة مكان اللدغ حتى لو فشلت الذبابة في سحب الدم بشكل كامل أثناء عملية التغذية، وبالملاحظة السريرية من الشائع حدوث آفاتٍ متعددة في موقع واحد من الجسم كالذراع أو الساق [14].

- **القلسRegurgitation / فرضية الذبابة المسدودة Blocked Fly Hypothesis**

تفترض هذه النظرية أن وجود الطفيلي في جسم الذبابة يشكّل عائقاً جسدياً يتسبب بانسداد الأنبوب الهضمي للحشرة، والتي تحاول التخلص منه بعملية القلس لتتمكن من التغذية والحصول على الدم [14].

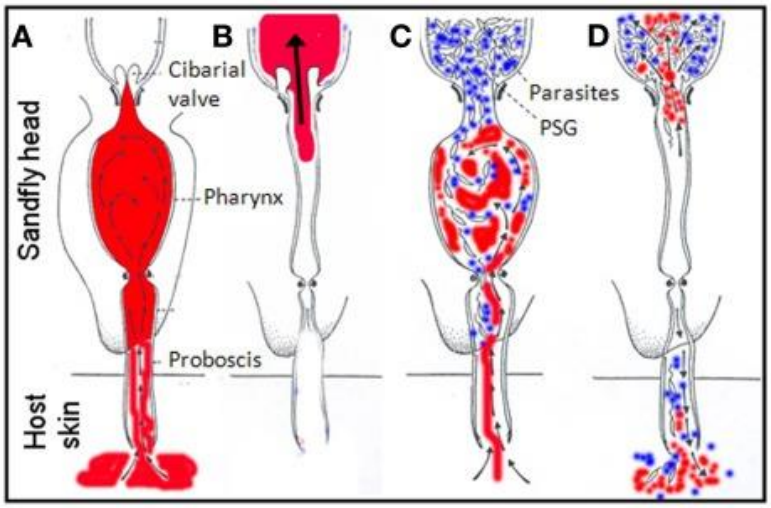
- **أذية الصمام بإنزيم الكيتيناز:**

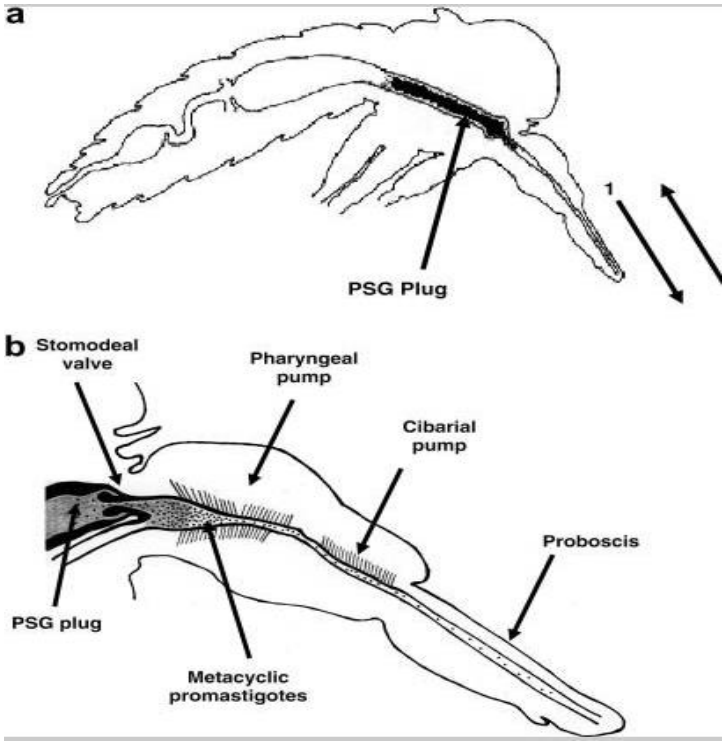
تفترض هذه النظرية أن وجود إنزيم الكيتيناز المُفرز من قبل الطفيلي يتسبب بأذية الصمام الواصل بين المعي الأمامي والمتوسط في جسم ذبابة الرمل، مما يؤدي لعودة الطفيليات من القسم المتوسط للأنبوب الهضمي إلى البلعوم بعملية القلس [14].

- **الهلام المفرز من قبل الطفيلي أمامي السوط promastigote secretory gel (PSG):**

الهلام هو مادة مكونة من بروتين سكري ذي وزنٍ جزيئي عالٍ يملأ كامل القسم الأمامي من المعي المتوسط وحتى المعي الأمامي عبر الصمام الواصل بينهما، ويتسبب بحدوث انسداد .

تحتوي السدادة في طرفيها المتقابلين على الطفيلي بشكله ذو السوط الأمامي، يتحرر الهلام بعملية القلس وتتشكل قناة يمر منها الدم، وضمن هذه القناة سينتقل كل من الطفيلي والهلام ولعاب الذبابة إلى الجلد المصاب، ويلعب كل من هذه المكونات السابقة دوراً في الخمج [14].





شكل ترسيمي رقم (8) [21] و(9) [14] يظهر وجود الهلام داخل القسم الأمامي للمعي المتوسط والمعي الأمامي

- **الإفراز عبر الفوهة الخلفية :**

يتم طرح البلازما الزائدة من الوجبة الدموية عن طريق فتحة الشرج بعد أن يتم تركيز كل المكونات الخلوية، وقد تخرج الطفيليات مع البلازما في حال إصابة الذبابة، ولكن غالباً ما تكون الطفيليات غير معدية بسبب تواجد الشكل المعدي ذي السوط الأمامي فقط ضمن المعي الأمامي [14].

- **الغدد اللعابية:**

على الرغم من وجود تقارير عن اكتشاف الطفيلي بالغدد اللعابية للذبابة، لم يُعرف آلية وصول الطفيلي للغدد، الفرضية الأولى هي هجرة الطفيلي إلى القناة اللعابية عبر الخرطوم، والفرضية الثانية هي الهجرة للقناة عبر جدار المعي المتوسط .

وبسبب صعوبة إجراء تشريح للغدد اللعابية دون قطع الأنبوب الهضمي ودون إحداث تسرّب غير مقصود للطفيليات يتسبب بتلويث العينة، لا يمكن تأكيد أو نفي الفرضيات [14].

VII. المناعة :

يدخل الطفيلي ضمن البالعات ويبقى حياً دون تحفيز الجهاز المناعي حيث يثبط الاستجابة للإشارات الخلوية ويؤثر على إنتاج سايتوكينات الخمج [22].

تلعب المناعة الخلوية دوراً هاماً في سياق الخمج وفي الشكل السريري للآفة، حيث تُعتبر المناعة المتواسطة بالخلايا أساسية لتشكيل مناعة طويلة الأمد ولحصول الشفاء، على العكس من المناعة المتواسطة بالأضداد التي لا تساهم بالشفاء [23].

بالبداية يتم تثبيط الانترلوكين الثاني عشر IL12 (منشّط البالعات) وبالتالي لا يتم تفعيل وظيفة البالعات ولا يتم قتل الطفيلي، فتتحول المناعة نحو الاستجابة من نمط الخلايا اللمفاوية التائية المساعدة النمط الأول Th1 الواقية من المرض .

ويتم تحريض إنتاج الانترلوكين العاشر IL10 من قبل الطفيلي عديم السوط، الذي يثبط الاستجابة المناعية الخاصة بخلايا Th1 ويحرض الاستجابة المناعية الخاصة باللمفاويات التائية المساعدة النمط الثاني Th2 .

وذكرت الدراسات الحديثة وجود رابطٍ بين ارتفاع مستويات IL10 وTH2 وبين شدة المرض .

يحصل الشفاء بتكوين مناعةٍ طوال الحياة تجاه النوع نفسه من الطفيلي فقط، مع إمكانية تشكيل مناعة متصالبة بين الأنواع أحياناً [21].

VIII. التشريح المرضي :

المرحلة الحادة :

يُلاحظ وجود : شواك وفرط تقرن وخطل تقرن مع خراجات دقيقة ضمن البشرة، وانحلال في الطبقة القاعدية وتنكس في الغشاء القاعدي، سدادات جريبية، فرط تصنع بشروي كاذب وأحياناً ضمور بشروي وتقرّح .

تحتوي الأدمة على عدد كبير من اللمفاويات والبلازميات دون وجود للطفيليات في البشرة و إنما تتواجد الطفيليات ضمن بالعات الأدمة ، ويحصل التنخر النسيجي عندما تتراكم الطفيليات داخل الناسجات [24].

المرحلة المزمنة :

يُلاحظ وجود فرط تصنع ظهاري أحياناً وقد تحتوي الأدمة على أعداد كبيرة من الحبيبومات الصغيرة غير المتجبنة، يصعب رؤية الطفيليات في الآفات القديمة في حين تُشاهد بكميات كبيرة داخل البالعات في الآفات الحديثة .

يشكّل التشريح المرضي للخزعات مع الفحص السريري ومع الفحص المجهري للطخٍ من الآفات أساس وضع التشخيص النهائي [24].

داء الليشمانيات الجلدي في العالم القديم :

تقوم البالعات بالقضاء على الطفيليات بواسطة المتممة وذلك بعد دخول هذه الطفيليات للأدمة ولا يتظاهر سريرياً سوى نسبة قليلة فقط، وذلك على شكل آفة جلدية موضعة أو منتشرة .

يعتمد وقت تظاهر الآفات سريرياً على نوع الطفيلي والحالة المناعية للمضيف، وحتى لو بقيت الآفة ثابتة الشكل سريرياً فإنها تخضع على المستوى المجهري لتغيرات عديدة تستمر عدة أشهر حيث تخضع البالعات الحاوية على الطفيلي لعملية تنخر تدريجي مع الزمن ناتجةٍ عن تطور كل من المناعتين الخلوية

والخلطية حيث تصبح البشرة مفرطة التقرن ثم تسقط تاركةً مكانها تقرحاً مغطىً بجلبة مؤلفة من حطام مفرط التقرن وخليط من طفيليات حية وميتة، مع خلايا ميتة ومصل جاف .

في الحالات المزمنة تتشكل حبيبومات خلايا عرطلة أحياناً، ويصبح الكشف عن الطفيلي صعباً .

في داء الليشمانيات الجلدي المنتشر يحدث فشل بتطوير استجابة مناعية خلوية كافية، ونسيجياً يُشاهد كتل من البالعات المتفجية مع رشاحة لمفاويات قليلة أو معدومة، وتكون البشرة طبيعية أو مصابة [25].

داء الليشمانيات في العالم الجديد (داء الليشمانيات الجلدي و المخاطي الجلدي)

لايوجد اختلافات كبيرة من الناحية النسيجيةً مقارنة مع العالم القديم وأشيع شكلٍ هو الشكل المتنخر مع تقرح البشرة المغطية للآفة .

تستمر المناعة التالية للشفاء بعد الحياة وتمنع الإصابة مرة أخرى بنفس نوع الطفيلي، ولكن تكمن المشكلة في أن المناعة لا تتشكل بالوقت أو بالشكل الكافي لتمنع الطفيلي من نوع الليشمانيا البرازيلية *L. brasiliensis* وبشكل خاص *L.b.brasiliensis* من الانتقال الدموي لمخاطيات الأنف والفم والحنك والحنجرة .

تتكاثر الطفيليات في هذه المخاطيات محدثة تخريباً شديداً وتتشكل آفات تدعى Spondia .

نسيجياً : تُشاهد رشاحة مؤلفة من لمفاويات وبلازميات حول الشُرينات الصغيرة ما تحت المخاطية، مع وذمة وتخثر وتكاثر بخلايا البطانة الوعائية لهذه الشُرينات، وبالنتيجة يحدث تنخرٌ في المخاطية والغضاريف المُغذّاة بتلك الشرينات [25].

الأشكال السريرية : [26]

يوجد ثلاثة أشكال سريرية أساسية للمرض :

داء الليشمانيات الجلدي Cutaneous Leishmaniasis CL

داء الليشمانيات المخاطي الجلدي Mucutaneous Leishmaniasis MCL

داء الليشمانيات الحشوي Visceral Leishmaniasis VL

I. داء الليشمانيات الجلدي Cutaneous Leishmaniasis CL :

يُقسم إلى داء العالم القديم وداء العالم الجديد حيث يختلفان من حيث :

نوع الطفيلي، الناقل والمستودع، الأشكال السريرية، الإنذار . [27]

- **داء الليشمانيات الجلدي المُوضّع في العالم القديم :**

من التسميات المشهورة والمعروفة : حبة حلب – حبة بغداد – قرحة قندهار – زهرة أريحا – حبة دلهي .

الطفيليات المُسبّبة :

الليشمانيا الكبرى *L. major*

الليشمانيا المدارية *L. tropica*

الليشمانيا الطفلية *L. infantum*

الليشمانيا الإثيوبية *L. aethiopica*

تمتد فترة الحضانة من أسبوعين لعدة أشهر، وتنتهي الإصابة بالشفاء في أكثر من 90% من الحالات بعد ثلاثة أشهر أو تطول حتى سنة ونصف [26].

تختلف استجابة المضيف المناعية مما يؤدي لاختلاف الأشكال السريرية الناتجة عن الأنواع الأربعة مع وجود تداخل بين هذه الأشكال [28].

تكون الآفات إما مفردة أو متعددة وعلى المناطق المكشوفة من الجلد، خاصةً الوجه والرقبة والساعدين، تكون إصابة الأطفال أشيع من إصابة البالغين .

تسلسل تطور الآفة : عقيدة – جلبة – قرحة – ندبة الشفاء [29].

a. داء الليشمانيات الجلدي الناتجة عن طفيلي الليشمانيا الكبرى : الجلدية الرطبة أو الريفية أو حيوانية المصدر

ينتشر بشكلٍ مبعثرٍ في المناطق المدارية وما تحت المدارية، وفي قارات آسيا وإفريقيا وأوروبا ومنطقة الشرق الأوسط [30] [31].

تنتشر في سوريا في محافظتي دمشق وريف دمشق [32]، والعامل الناقل هو الفاصدة الباباتسية *P. papatasi* [33]

تتميز بفترة حضانة تقل عن الشهرين، وتتظاهر سريرياً على شكل عقيدةٍ حمراء مكان اللدغ تتطور لجلبة مركزية بعد أسبوعين، تستمر الجلبة أو تسقط تاركةً قرحةً .

تكبر القرحة مع ظهور حواف حمامية مرتفعة وقد يصل قطر الآفة حتى 6 سم وذلك خلال فترة تتراوح بين شهرين حتى ثلاثة أشهر، وبسبب النزح اللمفاوي تظهر أحياناً عقيداتٌ صغيرة متعددة ثانوية تحيط بالآفة الرئيسية .

يحدث الشفاء بين شهرين وستة أشهر، وينتهي بتشكيل ندبة [30] [31].

b. داء الليشمانيات الجلدي الناتجة عن طفيلي الليشمانيا المدارية : الجافة أو المدنية أو إنسانية المصدر

ينتشر في شمال إفريقيا وشمال الهند، تركيا واليونان، إيران والعراق، اليمن وسوريا، فلسطين وأوروبا الشرقية .

تشكل 90% من الحالات المسجلة في سوريا، خاصةً في الشمال أي محافظة حلب وما حولها [32] والعامل الناقل هو الفاصدة السرغنتية *P. sergenti* [33]

تتميز بفترة حضانة أطول من شهرين، وتتظاهر سريرياً على شكل عقيدة صغيرة بنية اللون تتطور خلال فترة ستة أشهر لتشكل لويحة ذات تقرح مركزي صغير مع جلبة مغطية ملتصقة بقوة، قد تتشكل العقيدات الناتجة عن النزح اللمفاوي ولكن بنسبةٍ أقل مقارنةً مع الليشمانيا الكبرى .

إن الزمن الوسطي لتطور الآفة من عقيدة إلى ندبة هو سنة تقريباً، أي ضعف الفترة اللازمة في الشكل الرطب [34].

c. داء الليشمانيات الجلدي الناتج عن طفيلي الليشمانيا الطفلية :

ينتشر في دول شمال البحر المتوسط وتشمل إسبانيا وفرنسا وإيطاليا واليونان، والعامل الناقل هو الفاصدة أرياسي *P. ariasi* [35]

تسبب داء الليشمانيات الحشوي عند إصابتها للأطفال، أما عند البالغين فلا تحدث أي إصابة حشوية مرافقة أو تالية للإصابة الجلدية .

تم الإبلاغ عن إصابة مخاطيات معزولة، وعن شكل جلدي مزمن بدون شفاء عفوي [22].

d. داء الليشمانيات الجلدية الناتجة عن طفيلي الليشمانيا الإثيوبية :

تنتشر في إثيوبيا والسودان وكينيا، والعامل الناقل هو الفاصدة *P. longipes*

تكون الآفات مفردة وتتواجد في مركز الوجه، وتتظاهر سريرياً على شكل عقيدة كبيرة مؤلفة من تجمع حطاطات صغيرة متعددة خاصةً على حواف المخاطية الأنفية والفموية بدون أي تقرح أو تجلب أو التهاب .

يحدث الشفاء خلال 2–5 سنوات [36] .

II. داء الليشمانيات الجلدي في العالم الجديد :

a. داء الليشمانيات الجلدي الناتج عن معقد الليشمانيا المكسيكية :

العامل الناقل هو ذبابة الرمل من نوع Lutzomia ، هذه الذبابة قليلاً ما تلدغ البشر والخمج الإنساني نادر ولكن عند حدوثه يتظاهر بشكل داء ليشمانيات جلدي منتشر [37].

يُعتبر عمال الغابات الأكثر عرضةً للإصابة، ويتظاهر سريرياً بشكل مشابه لآفات الليشمانيا المدارية والكبرى، وغالباً ما تصيب الجزء المحيطي من الوجه والأذنين مما يؤدي لتخريب الغضروف، تحتاج الإصابة عدة سنوات لتشفى [38].

b. داء الليشمانيات الجلدية الناتجة عن معقد الليشمانيا البرازيلية :

يُدعى داء الليشمانيات الجلدي الناتج عن الليشمانيا البرازيلية البيروفية بليشمانيا أوتا Uta، وتتميز بأن آفاتها أقل شدةً مقارنةً مع الليشمانيا البرازيلية الغويانية والبنمية، حيث تتوضع على مناطق الجسم المكشوفة، لا تسبب إصابة جلدية مخاطية وتُشفى عفوياً [39] .

النوع الآخر من معقد الليشمانيا البرازيلية هو الليشمانيا البرازيلية الغويانية والبرازيلية البنمية، وتتظاهر سريرياً على شكل قرحات متعددة تُدعى Pianbois (التي تشبه آفات الداء العليقي Yaws) [40] مع وذمة مرافقة بالأطراف، وتشكّل عقيدات صغيرة متفرقة على طول الأوعية اللمفاوية بدون اعتلال عقد لمفاوية مرافق [41].

III. داء الليشمانيات المخاطي الجلدي Mucocutaneous Leishmaniasis MCL

يسبّبه طفيلي الليشمانيا البرازيلية عادةً ونادراً الليشمانيا الأمازونية أو الليشمانيا الغوانية، تتطور الإصابة بعد فترة زمنية تتراوح من بضعة أشهر حتى أكثر من عشرين سنة .

يتظاهر سريرياً بأشكال مختلفة تتراوح بين الوذمة بمخاطية الأنف والشفتين وحتى انثقاب غضروف الأنف أو الحنجرة، والذي يعطي السحنة المميزة والمشهورة باسم سبونديا Spondia [42]

تحدث الإصابة بشكل مباشر أو بالطريق الدموي اللمفاوي وتصيب الطريق التنفسي العلوي وبشكل أندر المخاطية العينية والتناسلية[43]، وتحدث الإصابة المخاطية بعد إصابة جلدية أولية [44].

وتشبه آفات المخاطيات الناتجة عن الليشمانيا الإثيوبية هذه الآفات الناتجة عن الليشمانيا البرازيلية ولكنها ذات إنذار أفضل [42].

من التظاهرات السريرية الأخرى : انسداد أنفي، رعاف وزكام، جلبات بالحاجز الأنفي ممكن أن تتطور لحالة انثقاب بالحاجز وانهدام بجسر الأنف، ونادراً ما تصاب الشفتين أو الحنك الرخو أو الحنجرة [45].

كثيراً ما تترافق الليشمانيا البرازيلية مع اعتلال أوعية لمفاوية ومع ضخامة كبدية وأعراض جهازية .

تنتج الوفاة عن القصور التنفسي وانسداد البلعوم أو الإنتان الثانوي، وكلما تقدمت الإصابة تناقصت فرص الشفاء [46].

IV. داء الليشمانيات الحشوي الكالا آزار Visceral Leishmaniasis VL :

Kala Azar / Death fever

تُسجل أكثر من نصف مليون إصابة سنوياً عالمياً، مستودع الإصابة هو الكلاب والإصابة عند الأطفال أشيع من الإصابة عند البالغين .

العامل المسبب هو :

طفيلي **الليشمانيا الدونوفانية** الذي ينتشر في شرق الهند وبنغلاديش وجنوب شرق آسيا، والسودان وإثيوبيا وكينيا.

طفيلي **الليشمانيا الطفلية** الذي ينتشر في في حوض البحر المتوسط والشرق الأوسط، وفي وسط وجنوب غرب آسيا وأفغانستان وباكستان .

طفيلي **الليشمانيا الشاغازية** الذي ينتشر في المكسيك وأمريكا الوسطى والجنوبية [47] [48].

تتظاهر سريرياً على شكل عقيدةٍ غير متقرحةٍ تاليةٍ للدغ ولكنها غالباً لا تُلاحظ، ثم تتطور الحمى بشكل مخاتل أو مفاجئ مع عروءات مرافقة وتعب وتعرق وعدم ارتياح، سعال ورعاف، إسهال ونقص وزن .

كما تترافق مع ضخامة طحالية غير مؤلمة، ضخامة كبدية واعتلال عقد لمفاوية مع علامات سوء تغذية أحياناً [48].

تتفاوت فترة الحضانة بين عشرة أيام وبين السنتين، وسطياً بين 4–6 أشهر .

الإصابة لا عرضية في 90% من الحالات، ولكن في الحالات المتبقية يغزو الطفيلي خلايا الجهاز الشبكي البطاني مثل الكبد والطحال، الجهاز اللمفاوي ونقي العظم، النسيج اللمفاوي ما تحت المخاطية المعوية .

يتم إنتاج أضداد نوعية ومستويات عالية من المعقدات المناعية والعديد من الأضداد الذاتية مع إنتاج كبير للأضداد من نمط IgG متعددة النسيلة [49].

ويحدث تثبيطٌ مناعي نوعي وغير نوعي يتسبب بإنتانات ثانوية غالبًا ما تكون مميتة، ولكن تبقى أعضاء الجسم محافظةً على وظائفها الحيوية حتى مرحلة متقدمة من المرض[50] .

ويحدث فرط تصبغ بالجبهة والبطن واليدين والقدمين، ومن هنا جاءت التسمية بالداء الأسود (كالا آزار) ، وقد يتظاهر أحياناً بآفات جلدية تشبه داء الليشمانيات الجلدي أما الآفات المخاطية فتُعتبر نادرةً [44].

V. داء الليشمانيات الجلدي التالي لداء كالا آزار :

Post Kala Azar Disease Leishmaniasis PKDL

ينتج عن داء ليشمانيات حشوي معالج أو غير معالج [51]، وينتشر في السودان والهند حيث يشكل نسبة 50% و10% على التوالي من مجموع المرضى الذين شُفيوا من داء الليشمانيات الحشوي [52]، ويبدأ خلال عشرين سنة من الشفاء [52].

يتظاهر سريرياً على شكل بقع ناقصة التصبغ أو عقيدات بلون الجلد أو حطاطات ثؤلولية أو حمامى وجنية [53] .

يُشاهد بالتشريح المرضي حبيبومات وكمية قليلة من الطفيليات، ويكون اختبار الليشمانين إيجابياً .

يحدث الشفاء بشكل عفوي بعد أشهر من الإصابة، وتكون كل من المناعة الخلوية والعلاج بأملاح الأنتموان أقل فعاليةً بعلاج الإصابة الجلدية مقارنةً مع الإصابة الحشوية [54].

ويُعتبر مرضى هذا الداء مستودعاتٍ طويلةَ الأمد للمرض [26] .

VI. داء الليشمانيات الناكس أو المزمن أو الذأباني

Recidivans-Chronic-Lupoid

يُقدّر أن 4% من الإنتانات الناتجة عن الإصابة بطفيلي الليشمانيا المدارية ضمن إيران وأفغانستان سوف تتحول إلى هذا الشكل المزمن .

يتظاهر سريرياً على شكل حطاطات حمراء بنية اللون أو صفراء بنية، ضمن ندبةٍ لآفة سابقة أو على محيطها، وتشكّل الحطاطات لويحةً شبيهةً بشكل كبير بلويحة الذأب الشائع وقد تشكّل حتى عقيدات شبيهة بجمد التفاح، تسوء الآفات في فصل الصيف وقد تتقرح أو تأخذ أشكال حلقية متراكزة .

وقد يُشاهد أحياناً آفاتٌ صدافيةُ الشكل تغطي مساحةً كبيرةً من الجسم، أو آفاتٌ تشبه الجدرات، أو آفاتٌ ثؤلولية الشكل على الطرفين السفليين [55].

تستمر وتنتشر الآفات ببطءٍ على مدى سنوات ولكن دون حدوث التخريب المُشاهد في الذأب الشائع [56].

VII. داء الليشمانيات عند المرضى المصابين بفيروس نقص المناعة المكتسب HIV

Human Immunodeficiency Virus

تغيّر الإصابة المشتركة بكل من الفيروس والطفيلي من تظاهرات وتطوّر داء الليشمانيات وخاصةً الشكل الحشوي منه [57]، حيث يزيد احتمال تطورّ الداء الحشوي من 100 ضعف إلى 2000 ضعف .

تكون التظاهرات السريرية لانموذجية، وتنخفض الاستجابة العلاجية، وتزيد نسبة الوفيات .

وإنّ التفعيل المناعي المزمن الناتج عن الخمج بالطفيلي قد يزيد من الحمل الفيروسي ويسرّع من تطور متلازمة نقص المناعة المكتسب AIDS acquired immunodeficiency syndrome، وبالمقابل تشكّل حالة التثبيط المناعي الناتجة عن الفيروس بيئةً مثاليةً لنمو الطفيلي [54].

يُوصى باستخدام أمفوتريسين Amphotericin B وخاصةً Liposomal Amphotericin B أمفوتريسين B المرتبط بالشحوم بسبب انخفاض السمية الجهازية الكلوية في هذا الشكل منه .

يُعتبر Miltefosine الفموي خياراً جيداً ولكن تقل فعاليته في حال الإصابة المشتركة بالفيروس، ولا تُعتبر أملاح الأنتموان الخماسية من خطوط العلاج الأولى بسبب تأثيراتها الجانبية العديدة .

يُوصى بالبدء الباكر للعلاج المضاد للفيروسات الرجعية highly active antiretroviral therapy HAART حيث يزيد من معدلات البقاء وينقص من معدلات النكس [58].

جدول (2) : الأشكال السريرية لأدواء الليشمانيات المختلفة [26]

نوع داء الليشمانيات	مدة الحضانة	الخزعة النسيجية	الشكل السريري
داء الليشمانيات الجلدي	بين أسبوعين وعدة أشهر نادراً ما تصل لثلاث سنوات		حطاطة مكان اللدغ يزداد حجمها ثم تتجلب وتتقرح
داء الليشمانيات الجلدي المنتشر		طفيليات كثيرة بالخزعة بسبب الاستجابة المناعية الخلوية الضعيفة	آفات جلدية منتشرة على الوجه والأطراف
داء الليشمانيات المخاطي الجلدي	بين شهر وثلاثة أشهر من الممكن أن تطول لعدة سنوات بعد شفاء الآفة الجلدية البدئية		تشمل الأنف والفم والبلعوم تسبب صعوبة بالأكل
داء الليشمانيات الناكس		طفيليات قليلة بالخزعة	آفات ذأبانية الشكل حول ندبة شافية أو ضمنها
داء الليشمانيات الحشوي	بين عشرة أيام حتى ثلاث سنوات		فرط تصبغ جلدي مع حرارة وتعب وضخامة كبدية طحالية واعتلال عقد لمفاوية نقص عناصر الدم الثلاث وفرط الغلوبولينات المناعية من النوع غاما IGg
داء الليشمانيات الجلدي التالي لداء كالا آزار	تحدث بعد شفاء الداء الحشوي بفترات مختلفة		آفات حول الفم ومناطق أخرى من الجسم

الفصل الرابع

I. التشاخيص التفريقية :

داء الليشمانيات الجلدي :

إنتانات الجلد الجرثومية – الجمرة الخبيثة – الإكزيما – الجذام – داء النغف – الساركوئيد – أورام الجلد– داء الشعريات المبوغة – الفطار البرعمي – السفلس – السلّ – الداء العليقي [44]

داء الليشمانيات المخاطي الجلدي :

داء بهجت – الذئبة الحمامية القريصية – داء النوسجات – الأورام – السلّ – السفلس – الساركوئيد – حبيبوم واغنر – الورم الصلب الأنفي – الفطار نظير الكرواني [44]

II. التشخيص :

يُشتبه بالتشخيص الإيجابي لداء الليشمانيات الجلدي في أغلب الحالات بوجود واحد أو أكثر من المعايير التالية [44]:

- ✓ قصة تواجد في منطقة جغرافية موبوءة في الأسابيع أو الأشهر الماضية .
- ✓ قصة تعرضٍ للدغٍ من ذبابة الرمل في الأسابيع أو الأشهر الماضية .
- ✓ قصة مبيت بالخارج في منطقة مكشوفة أو رحلات إلى الأحراج أو الصحراء .
- ✓ عقيدة مزمنة غير شافية أو قرحة ذات لون بنفسجي منذ 4–6 أسابيع أو أكثر .
- ✓ تواجد طفيليات عديمة السوط بالفحص المباشر لمسحة من الآفة ملونة بصبغة الغيمزا
- ✓ تواجد طفيليات عديمة السوط في الأدمة بخزعة من الآفة ملونة بالهيماتوكسيلين أيوزين .
- ✓ تواجد حبيبومات الليشمانيا في الأدمة بخزعة جلد من الآفة ملونة بالهيماتوكسيلين أيوزين

✓ نمو طفيليات أمامية السوط عند زرع عينة من الآفة على وسط

Novy-MacNeal-Nicolle NNN

✓ العثور على الحمض النووي الخاص بالطفيلي عند إجراء تفاعل سلسة البوليميراز PCR
Polymerase Chain Reaction

ويمكن كشف الطفيلي بالفحص المجهري بتلوين غيمزا أو بالفحص النسيجي في أكثر من 70٪ من حالات داء الليشمانيات الجلدي .

ولا يُعتبر التشخيص السريري صعباً في حالة تواجد آفات نموذجية عند قاطني المناطق الموبوءة أو عند المسافرين العائدين من المناطق الموبوءة [44].

III. الفحص المجهري :

تظهر الطفيليات عديمة السوط داخل البالعات أو في الحيز خارج الخلوي، ويجب رؤية النواة ومنشأ الحركة العصوي الشكل لإثبات التشخيص .

وكلما قدم عمر الآفة كلما قلّ عدد الطفيليات المتواجدة فيها وأصبح من الأصعب كشفها، خاصةً في الآفات المتواجدة منذ أكثر من أربعة أشهر .

لذا يعتبر فحصاً بسيطاً وشائع الاستخدام، ولكن ذو حساسية منخفضة 70–75% [44].

طريقة إجراء التحري : يتم التخدير الموضعي للآفة باستعمال الكزيلوكائين (الليدوكائين) مع الأدرينالين ما عدا منطقة الأطراف تجنباً لحدوث النخر المُسبّب بالأدرينالين .

حيث أن وجود الأدرينالين يساعد على خلوّ العينة من الدم مما يسهّل ويسرّع من العثور على الطفيلي تحت عدسة المجهر، وكطريقة بديلة يمكن قرص الآفة بقوة أثناء الكشط .

يتم كشط جزء من الجلبة بعناية مع كشط حواف وقاعدة التقرح باستعمال شفرة جراحية منحنية، يجب أن تكون العينة المستخلصة كافيةً لتغطية نصف مساحة الشريحة الزجاجية .

وإن تحضير ثلاث عيناتٍ يزيد من حساسية القراءة [19].

يتم التثبيت بواسطة الكحول الميتيلي والتلوين باستخدام صبغة غيمزا، ويتم الفحص بالعدسة الغاطسة [44].

IV. الخزعة النسيجية :

يُستخدم تلوين الهيماتوكسيلين أيوزين، وتُؤخذ الخزعة من الحافة المرتشحة الفعالة حيث توجد الطفيليات مع تجنب أخذ الخزعة من المركز النخري للآفة .

وتُؤخذ الخزعة في الآفة الجلدية المخاطية من الحبيبوم المخاطي، غالباً ما يوجد ارتكاس حبيبومي غير نوعي ويمكن إظهار الطفيلي بصبغة غيمزا .

يعتمد العثور على الطفيلي بالخزعة على عمر الآفة والحالة المناعية للمصاب، وعلى حدوث إنتان جرثومي مرافق، ومستوى الحمل الطفيلي [10].

V. الزرع :

يُعتبر وسيلةً مساعدةً في التشخيص والتعرف على نوع الطفيلي ولكنه صعب ويتطلب خبرات وتقنيات خاصة .

ولا يعتبر خياراً موثوقاً بسبب صعوبة عزل الطفيليات الحية من الآفات خاصةً القديمة منها، يصبح الزرع إيجابياً بين أسبوع و ثلاثة أسابيع بنسبة حساسية تبلغ 40 % .

وسط الزرع هو NNN Novy-MacNeal-Nicolle [10] .

VI. تفاعل مونتينغرو – اختبار الليشمانين الجلدي : Montenegro Test

يُجرى الاختبار بحقن 0.1 مل من المعلّق المؤلّف من ($5*10^6$) من الطفيليات أمامية السوط المأخوذة من وسط الزرع في 1 مل بتركيز 0.5% من المحلول الملحي للفينول .

يُحقن المعلق في الوجه الأمامي للساعد وتقرأ النتيجة بعد 48–72 ساعة، يُعتبر الاختبار إيجابياً إذا كان قطر الجساءة 5 ملم أو أكثر [59].

لا يستطيع الاختبار التمييز بين الإصابة الحديثة والقديمة حيث تشير الإيجابية إلى تعرّض سابق للطفيلي فقط، وقد تحدث إيجابية كاذبة ناتجة عن إنتانات جلدية أخرى [26].

يكون الاختبار : **إيجابياً** في كل حالات داء الليشمانيات الجلدي عند الوصول إلى مرحلة التجلّب.

سلبياً في حالة داء الليشمانيات الجلدي المنتشر [25].

VII. معايرة الأضداد :

يُعتبر إجراء قليل الحساسية بسبب إنتاج الأضداد المنخفض، وبسبب وجود تفاعل متصالب بين مستضدات الليشمانيا ومستضدات لطفيليات أخرى مثل المثقبيات [26]، وتختلف الحساسية بين المصابين، فلا تدل على وجود خمج فعال بالضرورة، كما أنها تكون سلبية عند المثبطين مناعياً .

يمكن استخدام معايرة الأضداد وحيدة النسيلة لتمييز الأنواع في المزارع، ولكن يُعتبر الـ PCR أفضل منها.

وتكمن الفائدة الأكبر لمعايرة الأضداد في مراقبة مدى الاستجابة للعلاج [60].

VIII. التقنيات الجزئية :

يتم كشف الحمض النووي الخاص بالطفيلي عن طريق إجراء تفاعل سلسة البوليميراز Polymerase Chain Reaction PCR .

وحديثاً تتزايد شعبية استخدام تقنية تفاعل سلسة البوليميراز بالوقت الفعلي Real Time PCR والتي تُسمى أيضاً تفاعل سلسة البوليميراز الكمّي quantitative PCR (qPCR)، بسبب سرعتها ومجالها الحيوي الواسع وإنقاصها من احتمالية حدوث تلوّث للعينات [61].

الفصل الخامس

العلاج :

عند تقييم فعالية العلاج، يجب الأخذ بعين الاعتبار المسار الطبيعي للمرض ومساهمة العوامل العديدة في الشفاء مثل سلالة ونوع الطفيلي والحالة المناعية للمضيف، حيث أن داء الليشمانيات الجلدي غالباً ما يُشفى تلقائياً خلال عام واحد .

ويجب أيضاً مراعاة التكلفة المادية، إمكانية تأمين وتوافر الأدوية، التأثيرات الجانبية والخبرة المحلية .

من الصعب تحديد من هي أفضل العلاجات بسبب قلة الدراسات القائمة على أدلة، حيث تم تجربة العديد من الأدوية والإجراءات .

بقيت أملاح الأنتموان الخماسية التكافؤ الخيار الذهبي للعلاج لعدة سنوات مع نسبة شفاء بلغت 80 % [62]

يُنصح بالاحتفاظ بالعلاج الجهازي بأملاح الأنتموان الخماسية للحالات المعقّدة التي تسبب تندباً وتشوهً شديداً أو تؤثر على الحركة، وفي الآفات المتواجدة بأماكن بطيئة الشفاء مثل أسفل الساق والمفاصل والمخاطيات والغضاريف، وفي الآفات الناتجة عن الطفيلي من نوع الليشمانيا البرازيلية *L. brasiliensis* [63] .

وحسب توصيات منظمة الصحة العالمية تم تصنيف المرضى المصابين بداء الليشمانيات الجلدي (المُسبّب بطفيلي الليشمانيا الكبرى أو المدارية أو الطفلية) في ثلاث مجموعات وفقاً لمعايير محددة وخطوط علاجية خاصة بكل مجموعة [19].

جدول رقم (3) يوضح الخطة العلاجية الخاصة بكل مجموعة تصنيف حسب توصيات منظمة الصحة العالمية [19]

المجموعة الأولى	حطاطة أو عقيدة أو عقيدة متقرحة بقطر < 4 سم	• لا أمراض جهازية خطيرة • لا حمل	• تنظيف الآفة وتغطيتها ⟵ في حال عدم الشفاء يصبح العلاج كما في المجموعة الثانية
المجموعة الثانية	حطاطة أو عقيدة أو عقيدة متقرحة بقطر < 4 سم	• عدد الآفات أقل من 4 • حالة مناعية سوية • موقع الآفات يتناسب مع العلاج	• معالجة قرية مع حقن أملاح الأنتموان موضعياً ضمن الآفة • باروموماسين موضعي في حال الإصابة بالليشمانيا الكبرى ⟵ في حال عدم الشفاء يصبح العلاج كما في المجموعة الثالثة
المجموعة الثالثة	لويحة بقطر 4 سم أو أكثر	• لا أمراض جهازية خطيرة • لا حمل	• أملاح الأنتموان بالطريق الجهازي • علاجات جهازية وموضعية أخرى

1) المجموعة الأولى [19]:

حطاطة أو عقيدة أو عقيدة متقرحة بقطر < 4 سم

بالإضافة إلى:

- × عدد الآفات أقل من 4 آفات .
- × المسبب هو الليشمانيا الكبرى أو الآفة قريبة من الشفاء .
- × موقع الآفة غير مشوه أي ليس في الوجه أو الأصابع .
- × المريض غير مثبط مناعياً ولا يعاني من داء سكري غير مضبوط .

التوصيات هي :

غسل الآفات ووضع ضمادة على الآفة بدون تطبيق علاج مع التأكيد على المريض بالالتزام، مع تقييم الحالة بجدول متابعة وزيارات في الأيام 180/45/30/14 .

وفي حال عدم التحسن يُوضع المريض على علاج مضاد لليشمانيا .

2) المجموعة الثانية [19]:

- × قطر الآفة < 4 سم .
- × عدد الآفات أقل من 4 آفات .
- × الآفات في أماكن ملائمة للحقن الموضعي .
- × آفة واحدة أو اكثر ناتجة عن *L. tropica* أو *L. infantum* .
- × المريض غير مثبط مناعياً ولا يعاني من داء سكري غير مضبوط .
- × مريض لديه معايير المجموعة الأولى ولكنه غير مُعالجٍ .

التوصيات هي :

- ✓ معالجة قريّة بالنيتروجين السائل بدرجة حرارة −195 ْ بالإضافة إلى حقن موضعي لأملاح الأنتموان .
- ✓ حقن موضعي لأملاح الأنتموان مرتين أسبوعياً لمدة شهر حتى شفاء الآفات بشكل تام .
- ✓ تطبيق موضعي لمرهم الباروموماسين مرتين يومياً لمدة 20 يوماً في حال الإصابة بطفيلي الليشمانيا الكبرى .
- ✓ العلاج الحراري .

3) المجموعة الثالثة [19]:

- × قطر الآفة > 4 سم .
- × عدد الآفات أكثر من 4 آفات .
- × الآفات في أماكن غير ملائمة للحقن الموضعي .
- × المريض غير مثبط مناعياً ولا يعاني من داء سكري غير مضبوط .

التوصيات هي :

العلاج الجهازي بأملاح الأنتموان بجرعة 20 مغ/كغ باليوم لمدة 21 يوم بشرط عدم وجود مضاد استطباب لها .

من العلاجات الأخرى المستخدمة حسب توصيات منظمة الصحة العالمية :

- ✓ فلوكونازول فموي بجرعة 200−600 مغ في اليوم لمدة 4−6 أسابيع لعلاج داء الليشمانيات الجلدي المُسبَب بطفيلي الليشمانيا الكبرى .
- ✓ الإتراكونازول لعلاج داء الليشمانيات الجلدي المُسبّب بطفيلي الليشمانيا المدارية عند البالغين .
- ✓ باروموماسين موضعي على شكل مرهم، تطبيق مرة أو مرتين يومياً لمدة 20−28 يوم (حيث يمكن تطبيقه على عدد كبير من الآفات بنفس الوقت) .

- ✓ ميلتيفوسين فموي بجرعة 2–2.5 ملغ / كغ لمدة 28 يوم .
- ✓ الأمفوتريسين B المرتبط بالشحم بجرعة 20 ملغ / كغ جرعة تراكمية خلال 4–6 جلسات من التسريب البطيء [19].

العلاج الجهازي :

I. أملاح الأنتموان الخماسية التكافؤ:

Sodium Stibogluconate (Pentostam)

Meglumine antimoniate (Glucantime)

لا زالت الخط الأول في العلاج وتُستعمل منذ سنوات عديدة بمعدل شفاء 80 % [62].

جميع أملاح الأنتموان خماسية التكافؤ هي طلائع دوائية تتطلب تخفيضاً بيولوجياً للشكل الثلاثي التكافؤ وهو الذي يملك الفعالية المضادة للطفيلي، ويحدث هذا التخفيض داخل الطفيلي عديم السوط وداخل البالعات أما الشكل أمامي السوط فلا يستطيع القيام بهذه العملية مما يفسّر حساسية الشكل عديم السوط وحده للعلاج [60].

كما تؤثر أملاح الأنتموان على المناعة الخلوية والخلطية[63]، وتثبّط اصطناع الأدينوزين ثلاثي الفوسفات [42] ، وبالمحصلة لها تأثير قاتل على طفيلي الليشمانيا [62].

يكون التأثير المناعي من خلال تحريض إفراز أحادي أكسيد النتريك NO المسؤول عن عملية قتل الطفيلي من البالعات بواسطة السيتوكينات، ولُوحظ زيادة إنتاج كل من TNFa العامل المنخر الورمي ألفا – IL6 – IL8 – IL1 β مما يحرّض عملية الجذب الكيميائي وإنتاج الوسائط الأوكسجينية الحرة [64].

تؤثر الحالة المناعية للمضيف في فعالية الدواء وهذا ما يُلاحظ بوضوح في حال الخمج المشترك مع HIV حيث تغيب الاستجابة المناعية المتواسطة بالخلايا اللمفاوية التائية والتي تعتمد عليها فعالية الدواء [60].

وإن حساسية طفيلي الليشمانيا الدونوفانية والبرازيلية على البنتوستام تفوق حساسية طفيلي الليشمانيا الكبرى والمدارية والمكسيكية بثلاثة أو خمسة أضعاف [60].

حالات خاصة من المقاومة الدوائية : أثبتت الدراسات أن طفيلي الليشمانيا الدونوفانية يملك مقاومةً على الشكل الخماسي التكافؤ وليس على الشكل ثلاثي التكافؤ بسبب افتقاد الطفيلي لعملية التحويل الحيوي الداخلية من الشكل خماسي التكافؤ للشكل ثلاثي التكافؤ [60].

وتبيّن بدراسةٍ إيرانيةٍ وجود نوعين من الطفرات، الأولى تؤدي لحدوث مقاومة معتدلة والأخرى تؤدي لحدوث مقاومة عالية التي تلعب دوراً بالمقاومة الحاصلة في حال الإصابة بطفيلي الليشمانيا الكبرى ولم يُعرف فيما إذا كانت الطفرتان منفصلتين أو تؤدي الأولى لحدوث الثانية [65].

الجرعة و طريقة الإعطاء : 20 ملغ / كغ باليوم يومياً لمدة 21 يوم بالطريق الخلالي [19].

التأثيرات الجانبية : ألم موضعي عند الحقن والذي يزول عادةً بعد أسبوع من إيقاف العلاج ولكنه يمكن أن يستمر لشهرين، تأثيرات جانبية جهازية مثل الغثيان والإقياء، الانزعاج هضمي والإسهال، الآلام المفصلية والتعب، الطفح جلدي، السمية الكبدية والقلبية [66] ، ارتفاع إنزيمات الأميلاز والليباز، فقر الدم ونقص في الكريات البيض، ارتفاع خمائر الكبد، تبدلات بتخطيط القلب الكهربائي ECG [44].

يجب تجنب الكحول والأدوية التي تؤدي لتطاول QT، ويجب منع الحمل لمدة شهرين بعد العلاج .

كما يجب تجنب إجراء الجراحة الموضعية مكان الآفة لمدة سنة لأن الرض قد يحرض إعادة تفعيل الخمج [4].

مضادات الاستطباب : عمر المريض يتجاوز الخمسين عاماً، وجود أمراض قلبية أو كبدية أو كلوية، الحمل [19]

II. الأمفوتريسين Amphotricine B :

هو الدواء الأساسي في علاج الفطور الجهازية، والخط الثاني في علاج داء الليشمانيات الحشوي المُقاوِم على أملاح الأنتموان الخماسية [62] .

واستُعمل لمدة طويلة في علاج داء الليشمانيات المنتشر الحشوي والمخاطي الجلدي بالطريق الوريدي، ولكنه يُستخدم عند فشل العلاجات الأخرى فقط بسبب تأثيراته السمية الجهازية خاصةً الكلوية [67]، حيث عادةً ما يُعطى بالطريق الجهازي من خلال الوريد[68] .

ولذلك تم تركيب شكل جديد مرتبط بالدهون Liposomal، يتميّز هذا الشكل بأنه أكثر تحملاً أقل سميةً وبنفس درجة الفعالية المثبتة، خاصةً في علاج داء الليشمانيات الحشوي في العالم القديم والعالم الجديد [62]، وهو الخيار الأفضل بعلاج الإصابة المشتركة HIV-VL .

تم إجراء دراسةٍ حديثةٍ على أطفالٍ مصابين بداء الليشمانيات الجلدي المُسبّب بطفيلي الليشمانيا المدارية ومُعالجين بالشكل المرتبط بالشحوم، أظهرت النتائج فعاليةً بنسبة 83% [69]، ولكن استخدامه في علاج داء الليشمانيات الجلدي في العالم القديم والعالم الجديد لا زال محدوداً [62].

وفي دراسةٍ أخرى بدأت منذ عام 2007 في قسم الأمراض الجلدية في مستشفى الإمام رضا في محافظة مشهد في إيران، تم حقن الأمفوتريسين B موضعياً ضمن الآفة كعلاج بديل لداء الليشمانيات الجلدي .

تبيّن بالنتائج وجود نسبة شفاء كاملة عند المرضى بالمصابين بطفيلي الليشمانيا الكبرى وعند المرضى المعالجين خلال فترة لا تتجاوز 6 أشهر من بدء الإصابة، وتبيّن انخفاض سمية الدواء بالحقن الموضعي مقارنةً مع الجهازي .

لذلك يُعتبر حقن الأمفوتريسين الموضعي داخل الآفة خياراً بديلاً بعلاج داء الليشمانيات الجلدي خاصةً في المناطق التي ينتشر فيها المقاومة على أملاح الأنتموان بشكلٍ كبير [67].

آلية التأثير : له طيف واسع من التأثيرات ضد العضيات الحاوية على مركب الإرغسترول ergosterol في أغشيتها فهو مضاد فطري ومضاد طفيلي لطفيليات الليشمانيا والمثقبيات [67].

يرتبط مع الكوليسترول حيث أن الدواء محبٌّ للستيرول فيشكّل ثقوباً ومساماتٍ في غشاء الخلية الهدف مما يؤدي إلى تسرب محتوى الخلية إلى الخارج وحدوث الموت الخلوي كما يزيد من تركيب الجذور الأوكسجينية الحرة [70].

وبسبب اختلاف نوع وكمية الستيرولات في غشاء الأنواع المختلفة من الليشمانيا قد تتفاوت استجابة الطفيلي للعلاج، حيث يُعتبر طفيلي الليشمانيا المكسيكية الأقل حساسيةً [71]، وطفيلي الليشمانيا الدونوفانية أكثر حساسيةً مقارنة مع طفيلي الطفلية والشاغازية .

ولكن لُوحظ أن كمية الطفيليات ومناعة المضيف تلعب الدور الأكبر في الحساسية على العلاج [68].

وتنشأ المقاومة من وجود عيب بتكوين الإرغسترول نتيجة طفرات في الإنزيمات الداخلة بسبيل اصطناعه [60].

الجرعة و طريقة الإعطاء [62] : 3–10 ملغ / كغ باليوم لمدة 5–7 أيام بالتسريب الوريدي . الجرعات المنخفضة والمدة الأقصر لها نفس فعالية الجرعات العالية والمدة الأطول للعلاج .

أما في حال الحقن الموضعي يتم حلّ الدواء ضمن 10 مل من الماء المقطر ويُحفظ بمكان بعيد عن الضوء ضمن وعاء غير شفاف ضمن درجات حرارةٍ بين 4°–8° لمدة تصل إلى أسبوع واحد .

يُؤخذ حجم بين 0.3–0.1 مل من هذا المحلول ثم يتم تمديده مرة أخرى مع 2–3 أجزاء من الماء المقطر ثم يُحقن ضمن الآفة بمعدل جلسة واحدة أسبوعياً حتى الشفاء [64].

التأثيرات الجانبية : أهمها السمية الكلوية وتفاعلات التسريب infusion reactions التي تحدث خاصةً مع الشكل ثنائي أوكسيد الكولات deoxycholate وقد تُسفِر عن تطوّر حمى حادةٍ وعرواءات، ومن المُرجّح أن يكون السبب في هذه السمية المتعلّقة بالتسريب هو حدوث تفاعلاتٍ للسايتوكينات ما قبل الالتهابية [72].

تأثيرات أخرى : انخفاض في بوتاسيوم الدم والتهاب العضلة القلبية والتي تحدث عند علاج داء الليشمانيات الجلدي التالي لكالآزار، ولذلك نحتاج لمراقبة دقيقة واستشفاء لمدة شهر مما يزيد من تكلفة العلاج [69].

III. الميلتفوسين Miltefosine : هيكساديكيل فوسفوكولين

هو دواء فموي لعلاج السرطان يملك تأثيراً مضاداً للأوالي، واستُخدم كأول دواء فموي لعلاج داء الليشمانيات الحشوي عند المرضى غير المستجيبين على أملاح الأنتموان [73].

تم تسجيله عام 2002 في الهند لعلاج داء الليشمانيات الحشوي وهو قيد الاستخدام حاليًا في كل أنواع داء الليشمانيات السريري .

وهو العلاج الفعّال المُوصى به في داء الليشمانيات الحشوي المُسبّب بطفيلي الليشمانيا الإثيوبية والهندية، وفي داء الليشمانيات الجلدي المُسبّب بطفيلي الليشمانيا الكولومبية والبوليفية، وهو أيضًا الخيار العلاجي المفضّل للأشكال غير الاعتيادية من داء الليشمانيات التي تتطلب فترات طويلة من العلاج كما هو الحال في داء الليشمانيات الجلدي المنتشر وداء الليشمانيات الجلدي التالي لكالآزار [59]، كما أشارت الدراسات إلى أنه علاج فعال وآمن لداء الليشمانيات الجلدي عند المرضى المصابين بنقص المناعة [73].

آلية التأثير : يرتبط الدواء مع غشاء الخلية ويدخل ضمنها بمساعدة نوعين من البروتينات الغشائية، وفي داخل الطفيلي يقوم الدواء بتثبيط عملية استقلاب الشحوم ويتسبّب بحدوث موت خلوي مبرمج [74].

ويُعتبر طفيلي الليشمانيا الدونوفانية الأكثرُ حساسيةً، وطفيلي الليشمانيا الكبرى الأقلُ حساسيةً [60] . تحدث المقاومة بسبب طفرات وراثية في البروتينات الغشائية وبالتالي تتسبب بتثبيط عملية التقاط ودخول الدواء [75].

الجرعة و طريقة الإعطاء : 50 ملغ مرتين يومياً إذا كان وزن المريض بين 30–44 كغ لمدة 28 يوم و50 ملغ ثلاث مرات يومياً إذا كان وزن المريض 45 كغ أو أكثر لمدة 28 يوم [76].

يُمنع الاستخدام في حال الحمل والإرضاع، ويجب منع الحمل طول فترة العلاج وحتى 3 أشهر بعده [73].

IV. بنتاميدين Pentamidine :

هو الخط الثاني في علاج داء الليشمانيات الجلدي والحشوي والجلدي المنتشر، يُستعمل منذ أكثر من أربعين عاماً، حيث يقوم بتثبيط التركيب الحيوي لمركبات عديدات الأمين ويؤثر على فعالية الغشاء الخلوي الداخلي للمتقدرات واصطناع الحمض النووي [77].

ولكن لُوحظ انخفاض معدلات الشفاء في الهند عند مرضى داء الليشمانيات الحشوي من 95% إلى أقل من 70%، مما يقترح إمكانية حدوث مقاومة على الدواء .

وبما أنه لا يُستعمل بشكل كبير بعلاج الداء الجلدي لم يُلاحظ تطور مقاومة في هذه الحالة [78].

الجرعة و طريقة الإعطاء : 4 ملغ / كغ باليوم الواحد مرة كل يومين لمدة أسبوع أي 3 جرعات، وفي دراسة أخرى حقن عضلي بجرعة وحيدة 7 مغ / كغ مع فعالية مشابهة لنظام الثلاث جرعات .

في دراسة مقارنة بين فعالية البنتاميدين وأملاح الأنتموان في علاج داء الليشمانيات الجلدي الأمريكي، كانت فعالية البنتاميدين مشابهة لفعالية الأملاح مع مدة علاج أقل [79].

التأثيرات الجانبية : الألم والخراجات العميقة مكان الحقن العضلي، غثيان وإقياء، صداع و نخفاض الضغط الدموي، دوار وإغماء، فرط أو نقص سكر الدم بشكل عابر، آلام عضلية، داء سكري معتمد على الإنسولين .

وبسبب هذه التأثيرات تناقص استعماله في داء الليشمانيات الحشوي [69].

V. بارومومايسين Paromomycin :

صاد حيوي واسع الطيف من مجموعة الأمينوغليكوزيدات، وله تأثيرٌ مضادٌّ للطفيليات .

عام 2006 تم إثبات فعاليته وأمانه بعلاج داء الليشمانيات الحشوي، كما يفيد أيضاً بالحالات المقاومة على الأدوية الأخرى .

يثبط تركيب البروتينات الطفيلية، ومن الأفضل تحميل الدواء على جزيئات صغيرة مثل الألبومين والجسيمات الشحمية لتفادي المقاومة التي تحدث عليه بالشكل المفرد [80].

يكون الامتصاص الفموي سيئاً أما الامتصاص العضلي فهو سريع، يتراوح عمر النصف بين 2-3 ساعات و الإطراح كلوي [81].

ويُعتبر طفيلي الليشمانيا الكبرى والمدارية الأكثرُ حساسيةً على الدواء مقارنةً مع طفيلي الليشمانيا المكسيكية والبرازيلية والدونوفانية [60].

الجرعة و طريقة الإعطاء : 20 ملغ / كغ يومياً بالطريق العضلي أو الخلالي لمدة 21 يوم بعلاج داء الليشمانيات الحشوي، وهو ضمن الخطوط العلاجية الأولى .

يُلاحظ انخفاض في حجم الكبد والطحال بعد عامين وسطياً من العلاج، وزيادة الوزن المُلاحظة علامة على استجابة جيدة .
وبشكل عام يمكن ملاحظة الاختفاء الكامل للطفيلي بعد 6 إلى 7 أشهر من تناول الدواء [80].

يُستعمل بالشكل الخلالي والموضعي بعلاج الداء الجلدي، يتم تطبيقه موضعياً بشكل مرهم يُدهن مرة أو مرتين يومياً لمدة 20-28 يوم [19].

التأثيرات الجانبية : الأشيع هو السمية السمعية واضطراب وظائف الكبد، وبالنسبة للشكل الموضعي شملت التأثيرات تطور طفوح جلدية وإحساساً بالحكة [81].

وتم الإبلاغ عن حالة تطور داء ليشمانيات جلدي بعد علاج داء ليشمانيات حشوي [80].

VI. تاموكسفين Tamoxifen :

دواء فموي يُستخدم لعلاج سرطان الثدي منذ أكثر من أربعين عام .

أُثبتت فعاليته بعلاج داء الليشمانيات الجلدي النمط الحيواني وذلك بالمشاركة مع العلاجات الأخرى مثل الأمفوتريسين B والميلتفوسين وأملاح الأنتموان [82].

له تأثير قاتل مباشر على طفيلي الليشمانيا، حيث يحّول الوسط ضمن الفجوات الطفيلية من الحامضي للمعتدل الذي يزيد من تأثير الدواء على الطفيلي .

كما يفعّل إنتاج أنزيمات تتواسط عملية الموت الخلوي المبرمج (الذي يتعلق بالجرعة المعطاة) ، ويسبّب اضطراباً في استقلاب السيراميد .

كل من زيادة الجرعة أو زيادة مدة الإعطاء يتسبّب بتثبيط نمو الطفيلي [83].

التأثيرات الجانبية : أخطر تأثير هو زيادة نسبة الإصابة بسرطان البطانة الرحمية بعد مدة طويلة من الاستخدام، علماً أن العلاج المضاد لليشمانيا لا يتطلب كل هذه المدة .

وعند إعطاء الدواء بجرعة 40 مغ / كغ يومياً لمدة شهر في التجارب على الفئران، تبيّن حدوث ضعف بنمو العظام مما يستدعي الحذر باستخدامه لدى فئة الأطفال [82].

VII. الآزولات Azoles :

هي مضادات فطور تثبط إنزيم 14 ألفا دي ميتيلاز [84]، وفي طفيلي الليشمانيا تمنع تشكيل الإرغسترول وهو الستيرول الأساسي بالطفيلي .

أُجريت العديد من الدراسات على استخدام الكيتوكونازول والإتراكونازول والفلوكونازول في علاج داء الليشمانيات الجلدي [69].

وإن الطفيلي عديم السوط أقل حساسيةً على الآزولات من الشكل أمامي السوط لأنه يقوم بتخزينٍ للستيرول عن طريق الكوليسترول الموجود في بالعات المضيف .

يُعتبر **الكيتوكونازول** الأكثر فعاليةً في أنواع طفيليات الليشمانيا : الدونوفانية – الأمازونية – البرازيلية

وذو فعاليةٍ أقل في أنواع طفيليات الليشمانيا : المكسيكية – الإثيوبية – الكبرى – المدارية

الفلوكونازول فعّال تجاه طفيلي الليشمانيا الكبرى و**الإتراكونازول** فعّال تجاه طفيلي الليشمانيا المدارية [60].

الجرعة و طريقة الإعطاء :

الفلوكونازول في الليشمانيا الكبرى : فموياً بجرعة 200–600 مغ باليوم لمدة 4–6 أسابيع [69].

تم إجراء الدراسات التالية [69] :

- في المملكة العربية السعودية تبيّن أن علاج طفيلي الليشمانيا الكبرى بالفلوكونازول الفموي بجرعة 200 ملغ باليوم لمدة ستة أسابيع أكثر فعاليةً من الدواء الوهمي (معدل شفاء 59% للفلوكونازول مقابل 22% للدواء الوهمي)
- في تجربة صغيرة واحدة في الهند تبيّن أن الإتراكونازول أكثر فعاليةً من الدواء الوهمي بعلاج طفيلي الليشمانيا المدارية، ولكن لم يظهر ذات الفعالية بعلاج طفيلي الليشمانيا الكبرى في تجربة مماثلة في إيران .
- في دراسة كولومبية لم تثبت فعالية الإتراكونازول المُعطى بجرعة 400 ملغ يومياً لمدة 28 يوم بعلاج داء الليشمانيات الجلدي بالعالم الجديد .
- في إيران والكويت أثبت الكيتوكونازول فعاليته بعلاج داء الليشمانيات الجلدي في العالم القديم بجرعة 600 ملغ باليوم للبالغين و10 ملغ / كغ باليوم للأطفال لمدة 4–6 أسابيع حيث كانت الفعالية 89% و80% على التوالي، بينما كان الدواء غير فعالاً في دراسة بتركيا .
- في مصر، كانت المشاركة بين أملاح الأنتموان والكيتوكونازول الفموي فعالةً بنسبة 92% .
- وأخيراً في دراسةٍ على فعالية كريم الكيتوكونازول لعلاج داء الليشمانيات الجلدي كان معدل الشفاء منخفضاً والتوصيات بأن لا يستخدم الشكل الموضعي كعلاج وحيد .

التأثيرات الجانبية : الأعراض الهضمية هي الأشيع والسمية الكبدية هي الأخطر[69].

VIII. أليلات الأمين – التيربنافين Terbinafine :

تم العثور على أجسامٍ متعددةِ الفجواتِ كبيرةُ الحجم داخل الطفيلي بعد استخدام الأليلات أمين مثل التيربنافين [85].

يثبط التيربنافين إنزيم سكوالين أوكسيداز الذي يحول السكوالين إلى فوق أكاسيد السكوالين، وبالنتيجة ينقص هذا التثبيط من تشكيل الإرغسترول، الذي يُعتبر مكون أساسي من مكونات غشاء الطفيلي، كما أن السكوالين الزائد يتسبب بأذية الأغشية الخلوية وبإطلاق الإنزيمات الحالة من الفجوات الخلوية [86].

التأثيرات الجانبية : التهاب الكبد، نقص عدلات ونقص خلوي شامل، متلازمة ستيفن جونسون وحمامى عديدة الأشكال وانحلال البشرة النخري السمي، فقدان حاسة التذوق [87].

- في دراسة عشوائية مُجراة بين عامي 2011 و2012 في جامعة كرمان في إيران على عينة من 80 مريض مُقسّمة على مجموعتين، المجموعة الأولى من 40 مريض تلقت العلاج بالتيربنافين الفموي بجرعة (125 ملغ للمرضى بوزن <20 كغ – 250 ملغ لوزن بين 20 و40 كغ – 500 ملغ لوزن > 40 كغ) لمدة 4 أسابيع مع تطبيق جلسة علاج قري بالنتروجين السائل N2 كل أسبوعين، المجموعة الثانية من 40 مريض تلقت العلاج بأملاح الأنتموان بجرعة 15 ملغ / كغ لمدة 3 أسابيع مع تطبيق جلسة علاج قري بالنتروجين السائل N2 كل أسبوعين، تبيّن بالنتائج تماثل الفعالية بين المجموعتين وتمت التوصية باستخدام التيربنافين الفموي في حال وجود حساسية أو مقاومة على أملاح الأنتموان [88].

IX. الألوبيورينول Allopurinol :

وُصف نشاط الألوبيورينول المضاد لليشمانيا لأول مرة عام 1974 من قبل Pfaller وMarr[89].

حيث يثبط إنزيمات سبيل اصطناع البورينات داخل الطفيلي، وبسبب اختلاف ألفة هذه الإنزيمات على الدواء تختلف حساسية واستجابة أنواع الطفيلي المختلفة [90].

يعزّز الألوبيورينول من فعالية الغلوكانتيم لكن استخدامه كعلاج وحيد لم يُظهر أي فائدة واضحة في الدراسات المُجراة على الكلاب [91].

- في دراسة أُجريت على مرضى داء ليشمانيات ناكس سبق لهم تلقي علاجات مختلفة، تم إعطاؤهم الألوبيورنول بجرعة 20 ملغ / كغ باليوم لمدة 30 يوم بالمشاركة مع أملاح الأنتموان بجرعة 70 ملغ / كغ باليوم لمدة 15 يوم، بلغت الاستجابة 96 % مع عدم حصول أي نكس لمدة سنة [92].
- في دراسة ثانية اِستُخدم الألوبيورنول بجرعة 20 ملغ / كغ باليوم لمدة 30 يوم بالمشاركة مع أملاح الأنتموان بجرعة 60 ملغ / كغ لمدة 20 يوم عند 37 مريض داء ليشمانيات جلدي 26 منهم لديه الشكل الذأباني، حصل الشفاء لدى 35 مريض مع عدم حصول النكس لمدة سنتين [93].

X. الدابسون Dapsone :

صادٌّ حيوي مشتق من السلفون له تأثير مضاد للطفيليات، مضاد للجذام ومضاد للملاريا، وتم تطبيقه بعلاج داء الليشمانيات الجلدي عند المرضى الهنود لأول مرة عام 1986 [94].

تم إجراء الدراسات التالية :

- في دراسة هندية تم استخدام الدابسون بجرعة 2 ملغ / كغ فموياً لمدة 21 يومًا بمعدل شفاء 80% وبدون نكس لمدة 6 أشهر .
- في دراسة هندية أخرى تم شفاء 82٪ من المرضى الذين تلقوا 100 ملغ من الدابسون أي بجرعة 4 ملغ / كغ مرتين يوميًا لمدة 6 أسابيع، أدت هذه النتائج إلى التوصية باستخدام الدابسون الفموي كدواء من الخطوط العلاجية الأولى في الهند .
- في دراسة هندية ثالثة تم علاج الأطفال المصابين بآفات ناتجة عن طفيلي الليشمانيا المدارية بجرعة 20 ملغ / كغ يوميًا لمدة 4–6 أسابيع ، مع شفاء كامل في 67٪ من المرضى [94].

التأثيرات الجانبية : آثار سامة شديدة : فقر دم انحلالي وتشكّل خضابٍ متيلي، تأثيرات عصبية وكبدية [94]، لذا يجب مراقبة قيم كل من خضاب الدم وكريات الدم البيضاء وخمائر الكبد خلال فترة العلاج [95].

ولكن على الرغم من فعاليته، فإنّ استخدامه بالشكل الفموي محدودٌ بسبب انخفاض قابليته للذوبان في الماء وتوافره الحيوي المنخفض وكثرة آثاره الجانبية الخطيرة [94].

XI. ريفامبسين Rifampicin :

يمنع اصطناع الحمض النووي الريبي من خلال تثبيط إنزيم البوليمراز .

الجرعة و طريقة الإعطاء : 1200 ملغ باليوم مُقسّمة على جرعتين لمدة شهر .

وفي دراسة استُخدم الريفامبسين بنفس الجرعة السابقة بالمشاركة مع الأوميبرازول 20 ملغ لمدة 6 أسابيع وكانت النتائج جيدةً [96].

التأثيرات الجانبية : اضطرابات هضمية واضطراب وظائف الكبد [97].

يجب مراقبة قيم كل من خضاب الدم وتعداد الكريات الدم البيضاء وخمائر الكبد والبيلروبين قبل البدء العلاج وكل أسبوعين خلال فترة العلاج [96].

XII. الأزيثرومايسين Azithromycin :

صادٌّ حيوي من الماكروليدات يُعطى فموياً .

آلية تأثيره غير واضحة قد تكون نتيجة تأثيرٍ مباشرٍ، حيث أظهرت الدراسات قدرة الأزيترومايسين على قتل الطفيلي عديم السوط، أو قد تكون نتيجة تعديل الاستجابة المناعية والالتهابية من خلال تحفيز البلعمة والجذب الكيميائي ومن خلال التأثير السام الخلوي والفعالية المُعدّلة للمناعة [98].

الجرعة و طريقة الإعطاء : تم إجراء الدراسات التالية :

- تم مقارنة فعالية إعطاء الأزيترومايسين بجرعة 500 ملغ باليوم لمدة 5 أيام من كل شهر (البالغين) وبجرعة 10 ملغ / كغ باليوم لمدة 5 أيام من كل شهر (الأطفال) وذلك لمدة 4 أشهر، مع العلاج بأملاح الأنتموان بجرعة 60 ملغ / كغ باليوم لمدة 20 يوم، كانت فعالية الأزيترومايسين أقلّ مع حدوث تحسن جزئي فقط لذلك اقتُرح إعطاؤه كعلاج مشارك [99].
- تم مقارنة إعطاء الأزيثرومايسين الفموي بجرعة 500 ملغ لمدة 10/5/3 أيام من كل شهر وبجرعة 1000 ملغ لمدة يومين من كل شهر أيضاً ولعدة أشهر حتى حصول الشفاء التام، حصل الشفاء لدى 85% من المرضى خلال 60 يوماً عند 30% من المرضى وخلال 90 يوماً عند 35% منهم وخلال 120 يوماً عند 20% منهم [100].

XIII. التتراسيكلينات Tetracyclines:

صادات تثبّط اصطناع البروتين الجرثومي عبر الارتباط بتحت الوحدة s30 للريبوزوم [100]، وتملك تأثيراً مضاداً للطفيليات مثل الملاريا من خلال تأثيرها على الميتوكوندريا [101]، ولها خصائص معدّلة للمناعة [102].

وللتتراسيكلينات تأثيرٌ مثبطٌّ قوي على اللمفاويات عن طريق إيقاف تطورها في المرحلة الأرومية[104]، حيث تثبّط كل من اللمفاويات التائية ووظيفة اللمفاويات البائية و إنتاج الأضداد [105] [106]، ويُعتبر الدوكسيسيكلين الأكثر إحداثاً لهذا التأثير [107].

كما أنها تثبّط إنتاج حمض الأراشيدونيك وبالتالي تثبط إنتاج الوسائط الالتهابية المشتقة منه [104]، وتثبّط اصطناع البروستاغلاندين [108] وإنتاج أوكسيد النتريك NO Nitric oxide [101] وانحلال البروتينات المتواسط بإنزيمات ميتالوبروتيناز المطرق والتي تفرزها العدلات النشطة [104].

ومن خلال تثبيط إنزيم الكولاجيناز ينقُص حطام الكولاجين الذي يُعتبر جاذب كيميائي للخلايا الالتهابية [108].

التأثيرات الجانبية : انزعاج هضمي، غثيان وإقياء وإسهال، التهاب مري ومعدة، حساسية ضيائية، حكة وطفح جلدي [104].

يُمنع استخدامه في حال الحمل والإرضاع، وعند الأشخاص بعمر أقل من 8 سنوات، وعند وجود فرط حساسية عليه [104].

تم إجراء الدراسات التالية :

- في دراسة مستقبلية Prospective أُجريت عام 2008 في قسم الجلدية في مشفى الهادي شاكر الجامعي في تونس، تم متابعة 14 مريضاً عُولجوا بالدوكسيسيكلين الفموي بجرعة 200 ملغ باليوم لمدة 15 – 30 يوم، مع متابعة المرضى أسبوعياً حتى اليوم 45 وكانت نسبة الشفاء 71% [109] .
- وفي دراسة أخرى تمت عام 2016 ضمن مشفى الأمراض الجلدية والزهرية بجامعة دمشق على عينة من 84 مريضاً تم تقسيمهم إلى مجموعتين الأولى شملت 42 مريضاً تم علاجهم بالدوكسيسيكلين الفموي بجرعة 200 ملغ يومياً لمدة 45 يوماً، والمجموعة الثانية شملت 42 مريضاً تم علاجهم بالحقن الموضعي للغلوكانتيم لمدة 45 يوماً، حصل الشفاء السريري بنسبة

6.25% (عند مريضين اثنين) في المجموعة الأولى في نهاية العلاج وبنسبة 86.67% في المجموعة الثانية .

نتائج هذه الدراسة أظهرت عدم فعالية الدوكسيسيكلين بعلاج داء الليشمانيات الجلدي وتم تفسير حدوث الشفاء لدى المريضين بمجموعة الدوكسيسيكلين بكونه شفاءً عفوياً نظراً لصغر قطر الآفات لديهم ولكون عمرها لا يتجاوز الثلاثة أشهر [110].

- وفي دراسة أخرى تمت عام 2019 ضمن مشفى الأمراض الجلدية والزهرية بجامعة دمشق على عينة من 80 مريضاً تم تقسيمهم إلى مجموعتين الأولى شملت 40 مريضاً تم علاجهم بمشاركة الدوكسيسيكلين الفموي بجرعة 200 ملغ يومياً مع الحقن الموضعي للغلوكانتيم مرة واحدة أسبوعياً، والمجموعة الثانية شملت 40 مريضاً تم علاجهم بالحقن الموضعي للغلوكانتيم بمفرده مرة واحدة أسبوعياً، بلغت مدة العلاج 60 يوماً لكل من المجموعتين، نتائج هذه الدراسة أظهرت أن إضافة الدوكسيسيكلين إلى العلاج بالغلوكانتيم الموضعي لم يشكل أي أهمية من ناحية شفاء الآفة، إلا أنه يحسّن من تقرح الآفات المعالجة، كما أظهرت هذه الدراسة أن تمديد فترة العلاج يزيد نسبة الشفاء بشكل عام [111].

XIV. سيتاماكوين Sitamaquine :

تركيبه 8 أمينوكوينولين، دواء مضاد للأوالي وللملاريا، أظهر فعاليته تجاه طفيلي الليشمانيا الدونوفانية في كل من الهند وكينيا [112].

يحرّض أذيةً في الكروماتين وتشكيلاً لجذورٍ أوكسجينية حرة وارتفاعاً بتركيز شوارد الكالسيوم ضمن الطفيلي مما يؤدي لموته [113]، ويتم استخدامه بالمشاركة مع باقي العلاجات .

تم إجراء الدراسات التالية :

- اِستُخدم في دراسات ضمن كينيا والهند بعلاج داء الليشمانيات الحشوي بجرعة 1.5 إلى 3 ملغ / كغ باليوم، مع حدوث تأثيرات جانبية شملت الإقياء والصداع والآلام البطنية، وتطوّر خضابٌ ميتيلي عند بعض مرضى الدراسة الهندية فقط، كما تم ملاحظة بعض التأثيرات الكلوية الضارة مثل متلازمة الالتهاب الكلوي والتهاب الكبيبات الكلوية عند جرعات تتجاوز 2.5 ملغ / كغ باليوم، ولكن هذه التأثيرات بحاجة لمزيد من الاستقصاءات [114].

XV. الأوميبرازول Omeprazole :

دواءٌ من مركبات البنزإيميدازول يُستخدم لعلاج القرحات الهضمية [115].

تتميز البالعات الحاوية على الطفيلي بالوسط الحامضي لفجواتها الحالة، ويستطيع الأوميبرازول التأثير على هذا الوسط من خلال تثبيط مضخة بوتاسيوم/هيدروجين .

لُوحظ انخفاضٌ بنسبة 90% أو أكثر في كل من الأشكال الطفيلية أمامية السوط (المزروعة بوسط حامضي) والأشكال عديمة السوط (داخل البالعات المخموجة)، وذلك بجرعة 150 µM ميكرو ميترون [116].

- في دراسةٍ ضمن قسم الأمراض الجلدية بجامعة طهران عام 2008 على عينة من 150 مريض مصاب بآفات داء الليشمانيات الجلدي، تم تقسيمهم ضمن 3 مجموعات، المجموعة الأولى تلقت أملاح الأنتموان جهازياً بجرعة 60 ملغ / كغ مع دواءٍ غُفلٍ فموي لمدة 3 أسابيع وكانت نسبة الشفاء فيها 93%، المجموعة الثانية تلقت أملاح الأنتموان جهازياً بجرعة 30 ملغ / كغ مع

الأوميبرازول فموياً بجرعة 40 ملغ باليوم لمدة 3 أسابيع وكانت نسبة الشفاء فيها 89%، المجموعة الثالثة تلقت أملاح الأنتموان جهازياً بجرعة 30 ملغ / كغ مع دواء غُفل فموي لمدة 3 أسابيع وكانت نسبة الشفاء فيها 80%، واقترحت التوصيات استخدام الأوميبرازول كعلاج بديل في المرضى عاليّ الخطورة (مثل المصابين بالأمراض القلبية أو الكبدية أو الكلوية) مع الحاجة لدراسات إضافية حول جرعات مختلفة من الأوميبرازول [117].

XVI. السيميتدين Cimetidine :

حاصر مستقبلات الهيستامين H2 يُستخدم لعلاج القرحات الهضمية وعدة أمراض هضمية أخرى بجرعة 20–40 ملغ / كغ باليوم .

ويُستخدم لعلاج عدة أمراض جلدية مثل الشرى وأدواء البدينات والثآليل، حيث يملك تأثيرات معدّلة للمناعة من حصرٍ للخلايا اللمفاوية المثبطّة التائية وتنشيطٍ لعمل المناعة المتواسطة بالخلايا [118].

يخفض بشكلٍ بسيط من إنتاج الجذور الأوكسيجينة الحرة من قبل العدلات بآلية معتمدة على الجرعة [119]، وينقِص من إنتاج الإنترلوكين السادس من قبل الخلايا الكيراتينية [120] .

- في دراسة ضمن قسم الأمراض الجلدية بجامعة حلب عام 2009 على عينة من 120 مريض مصاب بآفات داء الليشمانيات الجلدي، تم تقسيمهم ضمن 3 مجموعات، المجموعة الأولى تلقت أملاح الأنتموان جهازياً بجرعة 60 ملغ / كغ مع دواء غُفل فموي لمدة 3 أسابيع وكانت نسبة الشفاء فيها 91%، المجموعة الثانية تلقت أملاح الأنتموان جهازياً بجرعة 30 ملغ / كغ مع السيميتدين فموياً بجرعة 1200 ملغ باليوم لمدة 3 أسابيع وكانت نسبة الشفاء فيها 84%،

المجموعة الثالثة تلقت أملاح الأنتموان جهازياً بجرعة 30 ملغ / كغ مع دواء غُفل فموي لمدة 3 أسابيع وكانت نسبة الشفاء فيها 78%، واقترحت التوصيات استخدام السيميتدين كعلاج بديل في المرضى عاليي الخطورة (مثل المصابين بالأمراض القلبية أو الكبدية أو الكلوية) مع الحاجة لدراساتٍ إضافيةٍ في المستقبل [121].

العلاجات الموضعية :

I. الحقن الموضعي لأملاح الأنتموان خماسية التكافؤ :

حسب توصيات منظمة الصحة العالمية يتم حقن 1–5 مل من الصوديوم ستيبوغلوكونات أو من الميغلومين أنتموان تحت حواف الآفة ويستمر الحقن حتى ابيضاض سطح الآفة، يُكرر الحقن كل 5–7 أيام لمدة 3–4 أسابيع حتى الشفاء [19].

- تراوحت نسبة شفاء الآفات الجلدية الناتجة عن الليشمانيا الكبرى بين 72%–97% ، وذلك في عدة دراسات مُجراة .
- في دراسة تبين أن مشاركة الحقن الموضعي للصوديوم ستيبوغلوكونات مع المعالجة القرية زادت من نسبة الشفاء أكثر من استخدام كل من العلاجين بمفرده [122].

II. بارومومايسين مرهم :

يُستخدم بعلاج داء الليشمانيات الجلدي بالتطبيق اليومي مرة أو مرتين و لمدة 20–28 يوم [19].

يتوافر منه ثلاثة أشكال دوائية :

باروموماسين 15% مع ميثيل بنزيثونيوم كلوريد 12% – باروموماسين 15% مع اليوريا 10% – باروموماسين مع جنتاميسين 0.5%

أظهرت هذه التركيبات نتائج متغيرة حسب نوع الطفيلي و الحالة الوبائية [81].

III. الإيميكيمود Aldara : Imiquimod

معدّل مناعي موضعي [59]، يعدّل الاستجابة المناعية ويستهدف وحيدات النوى والبالعات .

يحرّض استجابة الخلايا اللمفاوية التائية المساعدة النمط الأول Th1، ويزيد من مستويات الإنترفرون ألفا IFNa – العامل المنخر الورمي ألفا TNF–a – الإنترلوكين السادس والثامن ، وهو قاتلٌ لطفيلي الليشمانيا من خلال زيادة تحرير أحادي أوكسيد النتريك NO [123].

حيث أن تحرير NO هو الذي يتسبّب بإحداث توسعٍ وعائي مسؤولٍ عن التأثيرات الجانبية من حمامى واحتقان ووذمة [124].

تم إجراء الدراسات التالية :

- تم مشاركة كريم إيميكيمود بتركيز 5 % بتطبيق طبقة رقيقة منه كل يومين لمدة 20 يوم مع الغلوكانتيم بجرعة 20 ملغ / كغ باليوم لمدة 20 يوم بعلاج طفيلي الليشمانيا البرازيلية والبيروفية، أظهرت النتائج حدوث الشفاء بشكلٍ أسرع وتشكّلٍ أقلّ للندبات [125].
- دراسة أخرى شملت داء الليشمانيات الجلدي بالعالم القديم أظهرت أن تطبيق الإيميكيمود بتركيز 5 % لثلاث مرات أسبوعياً لمدة 8 أسابيع بمفرده غير فعالٍ في العلاج [126].

IV. المعالجة القريّة Cryotherapy :

يُستخدم النتروجين (الآزوت) السائل N2 بدرجة حرارة −196° .

تراوحت نسب الفعالية بين 27% بدراسات و9% بدراسات أخرى مما تسببّ بحدوث جدلٍ حول حقيقة الفعالية [127].

تم إجراء الدراسات التالية :

- إستُخدم سائل ثاني أكسيد الكربون (الثلج الجاف) بدرجة حرارة −78.5° بنجاحٍ لعلاج داء الليشمانيات الجلدي في اليمن .
- أظهرت دراسة حول مقارنة ما بين فعالية المعالجة القرية باستخدام النتروجين السائل N2 وبين المعالجة القرية باستخدام غاز ثنائي أوكسيد الكربون CO2 على فئران مصابة بداء الليشمانيات الجلدي أن استخدام N2 للعلاج بالتبريد كان أكثر فعاليةً من CO2 [127].
- في دراسة يونانية تبين أن دورتين تجميد 10−30 ثانية كانت كافية لعلاج الآفات المُسبّبة بطفيلي الليشمانيا المدارية [128].
- في دراسة أردنية على آفاتٍ مُسبّبةٍ بطفيلي الليشمانيا الكبرى والمدارية كانت المدة اللازمة دورتين تجميد 15−20 ثانية خلال جلسة أو ثلاث جلسات [129].
- في دراسة ضمن تركيا باستخدام النتروجين السائل N2 بلغت نسبة الشفاء 90% لآفاتٍ ناتجةٍ عن طفيلي الليشمانيا المدراية وبعد جلسة واحدة فقط، لكن نتج نقص تصبغٍ تالٍ عند 68% من المرضى واستغرقت عودة التصبغ بين 2−3 أشهر [130]

يُستخدم العلاج بالتبريد في بعض المناطق مثل سريلانكا والأردن وتركيا واليمن وخاصةً في إيران كعلاج مساعد إلى جانب مركبات الأنتموان الخماسية، وحتى في بعض الحالات كعلاجٍ بديلٍ وحيدٍ [127].

كما أن مشاركة المعالجة القرية مع الحقن الموضعي لأملاح الأنتموان يزيد من نسبة الشفاء بالمقارنة مع استخدام كل من العلاجين بمفرده وذلك في معالجة الآفات الناتجة عن طفيلي الليشمانيا الكبرى والمدارية [131].

طريقة التطبيق : يُستخدم فترات علاج مختلفة من جلسة مرة واحدة بالأسبوع وحتى جلسة واحدة مرة كل أسبوعين، ومن الضروري أن يُترك فاصلٌ زمني بين جلسات العلاج لتقليل الآثار الجانبية .

طبقّت الدراسات المختلفة عددًا مختلفًا من جلسات العلاج، وعادةً ما يستخدم الباحثون إرشادات بلادهم أو قد يقرروا مدة العلاج بناءً على خبرتهم السريرية الخاصة [127].

التأثيرات الجانبية : ألم في موقع التطبيق قد يستمر لعدة أيام ، وتشكّل فقاعاتٍ [127].

V. المعالجة الحرارية Thermotherapy :

يتم تسخين الآفة عبر ترددات موجات الراديو التي يتم إيصالها من خلال أسلاكٍ تُوضع ضمن الآفة، وهو علاجٌ موافق عليه من قبل هيئة الأغذية والأدوية الأمريكية .

تُضبط الحرارة على درجة حرارة 30° غالباً ولمدة 30 ثانية ، ولكن هذا الإجراء مؤلم ويحتاج لتخدير موضعي [132].

هذه العلاج فعالٌ في علاج داء الليشمانيات الجلدي في العالم القديم [133]، كما سجّل فعاليةً مشابهة لفعالية الحقن الموضعي للغلوكانتيم ضمن الآفات الناتجة عن طفيلي الليشمانيا المكسيكية [132].

VI. ليزر ثنائي أوكسيد الكربون CO2 LASER :

إن آلية عمل الليزر بعلاج آفات الليشمانيا الجلدية هي إحداث حالةٍ من التحلل الحراري المحدد للأنسجة المصابة بدون آثار جانبية كبيرة في الأنسجة الطبيعية المجاورة .

تلتئم الآفة في غضون 3–4 أسابيع مع نتائج تجميلية مقبولة تمامًا، ويتميز بكونه فعالاً من حيث التكلفة المادية لأن جلسةً واحدةً عادةً ما تكون كافية [134].

تم إجراء الدراسات التالية :

- في دراسة شملت 108 مرضى في روسيا تم تخفيض مدة العلاج 1.5 مرة بالمقارنة مع العلاجات الأخرى وتم شفاء جميع الآفات خلال أسبوعين لأربعة أسابيع .
- في دراسة كوبية مماثلة لم يحدث أي نكس بعد عام .
- في إيران تم تطبيق العلاج بالليزر على آفات مُسبّبة بطفيلي الليشمانيا المدارية بعد التخدير الموضعي بالليدوكائين بتركيز 1–2%، نقطة نهاية العلاج هي تلوّن سرير القرحة باللون البني وحدوث الإرقاء الدموي، كانت نسبة الشفاء 94% والاختلاطات 4.5% (فرط تصبغ تالي وحمامى دائمة وندبات ضخامية) [134].
- توجد حتى تقارير عن فعالية العلاج بالليزر عند مرضى داء الليشمانيات الجلدي الذأباني الشكل [135].

VII. المعالجة الضوئية الديناميكية Photodynamic therapy PDT :

تتضمن هذه الطريقة استخدام مركبات البورفيرين مثل 5 حمض أمينو ليفولينيك بتركيز 10% موضعياً تحت ضماد لمدة 4 ساعات ثم يتم تعريضها لأشعة بطول موجة بين 570–670 نانومتر في كل جلسة مع تكرار الجلسات بشكل أسبوعي [136].

يؤدي التعرض لمصدر ضوئي مناسب مع وجود الأوكسجين لتشكّل الجذور الأوكسيجينة الحرة التي تقوم بتخريب الخلايا المستهدفة [137].

VIII. محلول كلوريد الصوديوم مفرط التوتر NaCl :

يؤدي حقن المحلول الملحي مفرط التوتر ضمن الآفة إلى اضطراب توازن الضغط التناضحي داخل السيتوبلاسما الخلوية للطفيلي وبالنتيجة انكماش وموت الخلايا .

كما يحدث انخفاض في مستوى الإنترلوكين الثالث عشر IL13 بعد حقن المحلول، وهو سيتوكين يُفرز من الخلايا اللمفاوية التائية المساعدة النمط الثاني TH2 ويلعب دوراً في تطور الحدثية الإمراضية لليشمانيا، وقد لُوحظ وجود ارتباطٍ بين زيادة تركيز المحلول الملحي المستخدم في العلاج وانخفاض مستوى هذا السيتوكين [138].

التراكيز المستخدمة في العلاج : 5% – 7% – 10% أسبوعياً لمدة 6 أسابيع وسطياً [139] [140]، بينما يعتبر تركيز 15% أو أكثر غير آمنٍ في العلاج وذلك بسبب التنخر الجلدي الحاصل [141].

يعتبر علاجاً فعالاً وآمناً ومتوفراً بسهولة، والتأثيرات الجانبية هي عبارة عن الألم أثناء الحقن وفرط التصبغ التالي دون تسجيل أي تأثيرات جانبية جهازية [139].

IX. كبريتات الزنك 2% :

معدن ثقيل قليل السمية وله تأثير على التفعيل المناعي [142]، يثبّط الشكل عديم السوط للطفيلي عن طريق إحداث أذية نسيجية وتبدلات التهابية شديدة [143].

يعزّز استجابة المناعة المتواسطة بالخلايا التائية المساعدة من النمط الأول TH1 [144]، والزنك عبارة عن إشارة جزيئية داخل خلوية تلعب دوراً هاماً في تحسين وظائف البالعات والمتغصنات والوحيدات والمناعة المتواسطة بالخلايا [145] [146].

أظهرت العديد من الدراسات أن مستوى الزنك المصلي منخفض عند مصابي الليشمانيا [147] [148]، وبعد العلاج عاد إلى مستواه الطبيعي [149].

يُحقن موضعياً بتركيز 2% [150]، ويُعطى جهازياً بجرعات 2.5-5-10 ملغ / كغ [151].

X. حمض الخل ثلاثي الكلور Trichloroacetic acid TCA:

في دراسةٍ على مجموعةٍ من 60 مريض داء ليشمانيات جلدي ذأباني الشكل تلقت حقناً موضعياً لأملاح الأنتموان ومجموعة أخرى عُولجت بتطبيق TCA بتركيز 50 % بشكل موضعي كانت النتائج العلاجية متشابهة تقريباً، والتأثير الجانبي الأشيع هو التندب [152].

وفي دراسةٍ أخرى استخدم الـ TCA 5 % كريم مرتين يومياً لمدة 8 أسابيع [153].

XI. لصاقات NO:

يتم تحرير NO بشكلٍ مستمرٍ من اللصاقات مما يعوّض نقصه الحاصل في البالعات المصابة [154]، وكانت نسبة الشفاء في إحده الدراسات هي 40 %، وفي دراسة أخرى تم مقارنة تطبيق NO كريم بتركيز 3 % بالمشاركة مع المعالجة القرية مع المعالجة القرية لوحدها، ولم تبدي المشاركة أي فائدة [155].

XII. التيربنافين Terbinafine :

مضادٌ فطري من عائلة الأليل أمين، يدمّر الغشاء الخلوي للطفيلي من خلال إيقاف صنع الإرغسترول عبر تثبيط إنزيم سكوالين إيبوكسيداز، وقد قام الباحثون خلال بداية القرن الحادي والعشرين بتصميم العديد من الدراسات التجريبية لدراسة تأثير التيربنافين على مختلف أنواع الطفيليات، وأشارت النتائج الأولية إلى فعاليته تجاه كل من طفيلي المثقبية الكروزية و طفيلي الليشمانيا الكبرى [156].

حيث أن الإرغسترول مكوّنٌ أساسي لغشاء الطفيلي، والسكوالين الزائد يسبّب إطلاق الإنزيمات الحالة من الفجوات الخلوية [157]، أكثر ما يميز الدواء كونه آمناً للاستعمال وكون تأثيراته الجانبية قليلةً مقارنةً مع باقي العلاجات خاصةً لدى فئة الأطفال [158].

- **المتابعة السريرية بعد العلاج :**

يجب أن تستمر المتابعة كل 6 أو 12 شهر لتقييم النكس، وذلك عند مرضى داء الليشمانيات الجلدي، أما داء الليشمانيات المخاطي فتستمر المتابعة لفترة لا تقل عن سنتين [159].

تُقيّم الاستجابة العلاجية من خلال المظهر الشكلي، ولا حاجة لتقييم مخبري للآفة في حال كانت تبدو شافية سريرياً، ويُعتبر الشفاء بطيئاً للآفات الجلدية، حتى أنها نادراً ما تُشفى بالشكل الكامل عند نهاية العلاج .

أولى علامات الشفاء هي تسطح الآفة، ولكن يمكن ملاحظة زيادة بشكل تناقضي في الاستجابة الالتهابية الموضعية خلال الأسبوعين أو الثلاث الأولى من العلاج، والتي قد تُفسّر بشكلٍ خاطئٍ على أنها فشل علاجي .

يجب أن ينقص حجم الآفة بأكثر من 50% بعد أربع لستة أسابيع، مع تحسّن بالوذمة والالتهاب، مع عدم تطور أي آفات جديدة [160].

ويجب أن يحدث إعادةُ تظهرنٍ للقرحات والذي يستغرق ثلاثة أشهر تقريباً [161].

عند ظهور أي أعراض مثل شعورٍ مزمنٍ بالانسداد الأنفي، الرعاف، أو بحة الصوت أو أي أعراض توحي بانثقاب حاجز الأنف، يجب الإحالة لأخصائي أذنية من أجل إجراء تنظير للبحث عن آفاتٍ تدل على داء ليشمانيات مخاطي [162].

- **العناية بآفات الليشمانيا الجلدية المتقرحة :**

تُعتبر هذه الآفات مثل جرحٍ مزمنٍ [163]، ويجب الوقاية من حدوث أي إنتان ثانوي أو التهاب نسيج خلوي مجاور، والذي يتسبب بإعاقة عملية الشفاء و زيادة حجم الآفة .

عند ملاحظة أي نضح يجب إزالة الخشارة المغطية حتى الوصول لقاع نظيف للقرحة، بعد تنظيف الآفة تُطبق طبقة رقيقة من مرهم ذو تركيب نفطي Petroleum-based، ولا حاجة لضمادات ضاغطة إلا في حال وجود نزّ [164].

كما يجب تجنب أي رضوض يمكن أن تعيق عملية الشفاء، وعند الحاجة لإجراء عمليات جراحة تجميلية من طعوم جلدية وغيرها على الندبات، يُنصح بتأجيلها لسنة على الأقل بعد الشفاء [165].

- **إمكانية تطوير لقاح لليشمانيا :**

إن التعرض المتكرر للدغات ذبابة الرمل أو التعرض لمفرزات غددها اللعابية يتسبّب بتحريض تفاعل فرط حساسية من النمط المتأخر لمكونات هذه المفرزات، وهذا التفاعل يعيق عملية خمج المضيف [166] [167].

إن هذه الموجودات شجّعت على بذل المزيد من الجهود لاكتشاف التفاعلات الحاصلة بين العامل الناقل والمضيف كاستراتيجية محتملة لتطور لقاحات .

وبالتعاون مع معهد الصحة الوطني الأمريكي، تم التعرّف على بروتين لعابي ذو وزن جزيئي 15KDa كيلو دالتون في المفرزات اللعابية للفاصدة الببتاسية *Phlebotomus papatasi*، سُميّ البروتين باسم PpSP15 اختصاراً [168] [169]، واعتُبِر مستضداً واعداً لتشكيل لقاحٍ مضادٍ لليشمانيا، حيث حرّض تشكيل المناعة الوقائية ضد طفيلي الليشمانيا الكبرى في الفئران [170].

وفي دراسةٍ مُجراةٍ بتاريخ كانون الثاني من عام 2021 على المكوّن السكري الفوسفوري الشحمي المدعو lipophosphoglycan-3 (LPG3) المُستخلَص من طفيلي الليشمانيا الطفلية الشاغازية مُضافاً إليه المكوّن المساعد saponin (SAP) كلقاحٍ واقٍ من داء الليشمانيات الحشوي، أظهرت نتائج التجارب المُجراة على الفئران انخفاضاً بنسبة 98% تقريباً بالحِمل الطفيلي الكبدي والطحالي [171].

الباب الثاني

الدراسة العملية

الفصل الأول

مبررّات البحث :

داء الليشـــمانيات مرض جلدي خمجي، مزمنٌ ومشـــوهٌ، ناتجٌ عن خمجٍ طفيلي بأنماط متعددة من جنس الليشمانيا .

يُعتبر مشكلةً صحيةً هامةً وخاصةً في سوريا حيث معدلات الوقوع في ازدياد مستمر خاصةً في ظل الظروف الحالية، بالإضافة الى مدة الشفاء الطويلة والتندب التالي مما يتسبب بمشكلة جمالية ونفسية للمريض ويؤثر على نوعية الحياة أيضاً، كما يتسبب المرضى غير المعالجين بتفشي المرض بسبب كونهم مصدراً لانتقال الخمج عبر لدغ الحشرة .

توجد عدة طرق لمعالجة داء الليشـــمانيات الجلدي تتضـــمن علاجاتٍ موضـــعيةً، وعلاجاتٍ جهازيةً، وعلاجاتٍ فيزيائيةً (مثل المعالجة القريّة – المعالجة الحرارية – المعالجة الضوئية الديناميكية) [19].

هدف البحث :

تقييم فعالية تطبيق التيربنافين الموضعي كريم 1% في علاج داء الليشمانيات الجلدي .

الفصل الثاني :

I. طرق ومواد الدراسة

- **نوع الدراسة :**

دراسة تجريبية مستقبلية عشوائية مُقارِنة غير مُعمّاة

- **مكان الدراسة :**

مستشفى الأمراض الجلدية والزهرية الجامعي

- **مدة الدراسة :**

سنة كاملة بين عامي 2019- 2020

- **عينة الدراسة :**

مراجعي مستشفى الأمراض الجلدية ممن تتوافر لديهم شروط الدراسة

- **معايير القبول :**

1) عمر المرضى بين 5-60 سنة .
2) عدد الآفات لا يتجاوز 4 آفات .
3) قطر الآفة الواحدة لا يتجاوز 4 سم .
4) إيجابية الفحص المباشر من الآفة (مشاهدة اثنين على الأقل من جسيمات الليشمانين).
5) عمر ظهور الآفات أقل من 12 أسبوع.
6) أخذ موافقة المريض على الدخول بالدراسة بعد إعلامه بكافة المعلومات الضرورية عن مرضه.

- **معايير الاستبعاد :**

1) الآفات المتوضعة على الأنف أو الأذن أو الوجه أو المفاصل.

2) قصة معالجة سابقة بأي خيار علاجي آخر لليشمانيا.

3) الحوامل والمرضعات.

4) رفض المريض.

- **حجم العينات ومجموعتي الدراسة :**

بلغ حجم العينة 44 مريض (22 لكل ذراع) من المرضى المراجعين لمستشفى الأمراض الجلدية والزهرية في جامعة دمشق والذين حققوا معايير الدخول في الدراسة وذلك خلال فترة الدراسة، علماً أنه تم حساب حجم العينة اعتمادا على الموقع www.powerandsamplesize.com وفق المعادلة التالية :

$$n = \frac{\left(\frac{z}{d}\right)^2 \times (0.50)^2}{1 + \frac{1}{N}\left[\left(\frac{z}{d}\right)^2 \times (0.50)^2 - 1\right]}$$

N : حجم المجتمع

Z : 1.96 الدرجة المعيارية المقابلة لمستوى الدلالة 0.95 وتساوي

d: 0.05 نسبة الخطأ وهي تساوي

- **كيفية اجراء الدراسة:**

الزيارة الأولى : إطلاع المريض على الدراسة والتأكّد من توفّر شروط الدراسة عند المريض وغياب شروط الاستبعاد وذلك من خلال أخذ قصةٍ سريريةٍ مفصلةٍ وفحصٍ سريري للمريض، مع إجراء الفحص المباشر لمسحةٍ من الآفة لتأكيد التشخيص.

ثم قياس وتسجيل قطر الآفات بواسطة مسطرةٍ ميليمتريةٍ، وتقدير حجم الارتشاح في الآفات وإجراء تصويرٍ فوتوغرافي لجميع الآفات، وذلك في كل جلسةٍ علاجيةٍ أيضاً.

إجراء اختبار التحري المباشر لليشمانيا من مسحةٍ من الآفة قبل البدء بالدراسة وفي الجلسة الأخيرة.

بعد أخذ الموافقة المستنيرة تم توزيع المرضى في مجموعتين عشوائياً:

المجموعة الأولى :

شملت 22 مريض تمت معالجتهم بالحقن الموضعي بالغلوكانتيم يليه التطبيق الموضعي لكريم التيربنافين 1%، وذلك على 4 جلسات بفاصل أسبوعين بين كل جلسة أي 8 أسابيع .

طريقة الحقن : أولاً تُعقم الآفة بالبوفيدون، و تُحقن الآفة حتى تبيض بشكل كامل حيث أن كمية الحقن تتراوح من 0.1–1 مل وأحيانا أكثر حسب حجم الآفة، حيث يتم الدخول عبر عدة نقاط بمحيط الآفة بزاوية تتراوح بين °30-45° درجة، ثم يُطبّق ضمادٌ عقيمٌ بعد الانتهاء من الحقن .

ثم يُوصف التيربنافين الموضعي كريم 1% ليتم تطبيقه من قبل المريض مرة واحدة يومياً ابتداءً من يوم العلاج حتى اليوم السابق للجلسة القادمة .

أكمل 22 مريض الدراسة ولم ينسحب أي مريض .

المجموعة الثانية :

شملت 22 مريض تمت معالجتهم بالحقن الموضعي بالغلوكانتيم يليه التطبيق الموضعي للدواء الغُفَل بانتينول كريم، وذلك على 4 جلسات بفاصل أسبوعين بين كل جلسة أي 8 أسابيع .

طريقة الحقن : أولاً تُعقم الآفة بالبوفيدون، وتُحقن الآفة حتى تبيّض بشكل كامل حيث أن كمية الحقن تتراوح من 0.1–1 مل وأحياناً أكثر حسب حجم الآفة، حيث يتم الدخول عبر عدة نقاط بمحيط الآفة بزاوية تتراوح بين °30-45° درجة، ثم يُطبّق ضمادٌ عقيمٌ بعد الانتهاء من الحقن .

ثم يُوصف الدواء الغُفَل بانتينول كريم ليتم تطبيقه من قبل المريض مرة واحدة يومياً ابتداءً من يوم العلاج حتى اليوم السابق للجلسة القادمة.

أكمل 22 مريض الدراسة ولم ينسحب أي مريض .

- ✓ أُخذت قصة سريرية مفصلة وأُجري فحص سريري للمريض من خلال التأمل للآفات من خلال **قياس وتسجيل قطر الآفات** بواسطة مسطرة ميليمترية، وتم تسجيل وجود أو غياب **التقرح** في الآفات و وجود أو غياب **الجلبة** المغطية للآفة .
- ✓ **وتم تقدير الارتشاح من خلال قياس حافة الحطاطة أو العقيدة المجسوسة من قبل الباحث وذلك بواسطة مسطرة ميليمترية بأقصى قطر طولي للآفة ثم تم قياس الحافة المجسوسة بأقصى قطر عرضي للآفة بحيث يشكلّ القياسان السابقان محورين متعامدين بالطول و العرض يلتقيان ضمن نقطة في مركز الآفة**، مع تصوير فوتوغرافي لجميع الآفات وذلك في كل جلسة علاجية حتى الانتهاء من تطبيق العلاج، وتم **تأكيد التشخيص مخبريا** ًعن طريق التحري المباشر لمسحة من الآفة حيث يعتبر إيجابياً عند رؤية اثنين على الأقل من جسيمات الليشمانين.
- ✓ تم تسجيل الآثار الجانبية لكلا المعالجتين في حال ظهورها.

- **متابعة المرضى :**

تمت متابعة المرضى **لتقييم الاستجابة** على العلاج كل أسبوعين خلال فترة العلاج، ثم في الأسبوع 10-14 على التوالي بعد الانتهاء من تطبيق العلاج لمراقبة النتائج العلاجية، وذلك من **خلال التحسن في شدة الارتشاح وقياس قطر الاندفاعات وشفاء التقرحات وزوال الجلبات** من الاندفاعات، وتم تقييم نتيجة العلاج من خلال حدوث الشفاء أو التحسن الجزئي أو فشل المعالجة.

- جلسة (1) : جلسة الحقن الأولى
- جلسة (2) : تسجيل نتائج جلسة (1) – جلسة الحقن الثانية بعد أسبوعين من الجلسة الأولى
- جلسة (3) : تسجيل نتائج جلسة (2) – جلسة الحقن الثالثة بعد أسبوعين من الجلسة الثانية
- جلسة (4) : تسجيل نتائج جلسة (3) – جلسة الحقن الرابعة بعد أسبوعين من الجلسة الثالثة
- زيارة (5) : تسجيل نتائج جلسة (4) بعد أسبوعين من الجلسة الرابعة
- زيارة (6) : مراقبة النتائج العلاجية بعد أسبوعين من الزيارة الخامسة
- زيارة (7) : مراقبة النتائج العلاجية بعد أربع أسابيع من الزيارة السادسة

- **التعاريف** [172]:

1. **التحسن الجزئي Partially Improved :** نقص ارتشاح الآفة بنسبة بين 25% و75% من ارتشاح الآفة الأصلية بعد أربع جلسات علاجية .
2. **الشفاء Cured Case :** إعادة تبشرن كامل للآفات المتقرحة ونقص ارتشاح الآفة بنسبة أكثر من 75% من الارتشاح الأصلي بعد أربع جلسات علاجية .
3. **فشل العلاج Treatment Failure :** نقص ارتشاح الآفة بنسبةٍ أقلّ من 25% من الارتشاح الأصلي بعد أربع جلسات علاجية .

- **أخلاقيات البحث :**

تم أخذ موافقة المريض على الدخول بالدراسة بعد إعلامه بكافة المعلومات الضرورية عن مرضه، والطرق العلاجية الممكنة، والآثار الجانبية الممكنة، والإجابة على كافة تساؤلاته بوضوح، وإعلامه بإمكانية الخروج من الدراسة متى شاء وأنه لن يترتب عليه أي تكاليف وأن معلوماته الشخصية ستبقى سرية تماماً، وذلك عبر موافقة مستنيرة ستوقع من قبل المريض والباحث.

شروط المشاركة في البحث:

المشاركة في البحث طوعية لا إكراه فيها.

لن تتأثر رعاية المريض الصحية إن اعتذر عن المشاركة في البحث أو انسحب من الدراسة.

لا يترتب على المشارك في البحث أي تكاليف.

سيتم فحص المشارك فحصاً سريرياً مع جمع المعلومات المتعلقة باستمارة البحث.

تبقى هوية المشارك في البحث ومعلوماته الشخصية طي السر والكتمان.

تم إعلام المريض وأخذ موافقته الخطية على الدخول في الدراسة.

- **استمارة الموافقة على المشاركة في بحث بعد تفهم فحواه**

عنوان البحث : فعالية تطبيق التيربنافين الموضعي كريم 1% في علاج الليشمانيا الجلدية

وصف البحث : فُحص مرضى الليشمانيا الجلدية المراجعين لمستشفى الأمراض الجلدية والزهرية فحصاً سريرياً ومخبرياً ومن ثم تقسيم المرضى في مجموعتين، المجموعة الأولى تُعالج بالحقن الموضعي لميغلومين الأنتموان خلال أربع جلسات بفاصل أسبوعين بالمشاركة مع التطبيق الموضعي للتيربنافين كريم 1%، المجموعة الثانية تُعالج بالحقن الموضعي ميغلومين الأنتموان خلال أربع جلسات بفاصل أسبوعين بالمشاركة مع التطبيق الموضعي لكريم البانتينول وتم جمع المعلومات المتعلقة بالرسالة ثم إجراء دراسة إحصائية مناسبة.

يُملأ من قبل المشارك في البحث:

اسم المشارك .....

أقر بأنني قرأتُ/قُرئت على هذه المعلومات الواردة أعلاه، وشُرحت لي بلغة مفهومة، وفهمتها وقد أُتيح لي أن أسأل جميع الأسئلة المتعلقة بموضوع الدراسة، وتلقيتُ إجابات شافية، وعليه أتطوع بكامل إرادتي وأهليتي للمشاركة في هذا البحث الذي تجريه الطبيبة نايا خانجي في مشفى الأمراض الجلدية والزهرية وأوافق على إعطاء المعلومات المطلوبة لأغراض البحث.

دمشق في ...../...../..... توقيع المشارك:

.....

يُملأ من قبل الباحث

أقر بأنني شرحت للمشارك/لأهله هذه المعلومات الواردة أعلاه بلغة مفهومة، وقد رحبت بتلقي أي أسئلة تتعلق بموضوع الدراسة، وقدمت إجابات شافية عن جميع الأسئلة المطروحة بهذا الخصوص.

دمشق في ..../ ...../..... توقيع الباحث

استمارة مرضى اللشمانيا

رقم بطاقة المريض:
المحافظة:
المنطقة:
القرية أو الحي:

المعلومات الشخصية:

الاسم الثلاثي:	الهاتف:	الجنس:
العنوان:	المهنة:	العمر:
السوابق المرضية:	السوابق الجراحية:	السوابق التحسسية:

سريرياً:

مكان الاندفاعات:	تاريخ بدء الإصابة:
عدد الاندفاعات:	أشكال الاندفاعات:
عمر الاندفاعات:	أعراض مرافقة:

وبائياً:

الأماكن الموبوءة المزارة أو مصدر الإصابة المتوقع:	نوع الإصابة وبائياً:
نفايات و صرف صحي سيء:	وجود قوارض:
وجود إصابات جلدية في المنزل:	وجود إصابات جلدية في الجوار:
وجود لدغ حشري (ذبابة رمل):	تاريخ رش المنزل:

مخبرياً:

تاريخ تشخيص الشريحة	نتيجة فحص الشريحة	مركز فحص الشريحة

الفحص السريري للآفات خلال الجلسات العلاجية : نوع العلاج المستخدم :

رقم الزيارة	التاريخ	شدة الارتشاح	وجود التقرح	وجود الجلبات	الآثار الجانبية
الأولى					
الثانية					
الثالثة					
الرابعة					
الخامسة					
السادسة					
السابعة					

- **جمع النتائج و تحليلها :**

تم تحليل البيانات باستخدام برنامج الحزمة الإحصائية (SPSS V24)، وجرى التحليل الاحصائي للبيانات لتحقيق أهداف الدراسة والتوصل إلى النتائج باستخدام الأساليب الإحصائية التالية :

- **المتوسط الحسابي (Mean):**

وهو أحد مقاييس النزعة المركزية ويعتبر من أكثر القيم شيوعاً في الدراسات الإحصائية وأفضل المؤشرات لتمثيل البيانات المدروسة بالشكل المناسب .

- **الانحراف المعياري (Standard Deviation):**

يعتبر الانحراف المعياري واحداً من أهم المقاييس التي تحدد مقدار انحراف البيانات عن متوسطها .

- **Normality Tests**

هو اختبار لنتأكد من توزيع العينة المدروسة إذا كان توزيعها طبيعي او غير طبيعي وعلى أساس ذلك نقوم باختيار الاختبار المناسب لاختبار الفروق .

- **Frequencies**

أحد خيارات البرامج الإحصائية ليقوم بإظهار الاعداد والنسب المئوية المتعلقة بكل متغير في العينة.

- **Descriptive**

خيار في البرنامج الإحصائي يعطينا التفاصيل الإحصائية الخاصة بالمتحولات القياسية مثل المتوسط–الانحراف المعياري–القيمة الدنيا–القيمة العليا–...

- **Chi Square**

اختبار يدرس وجود فروق او وجود علاقة بين متحولين فئويين وذلك باستخدام معادلات إحصائية وتكون نتيجته ممثلة بقيمة احتمالية نقارنها بمستوى الدلالة /0.05/ لنحكم بالنتيجة

- **Wilcoxon Signed Ranks Test**

اختبار لإيجاد الفروق لمتغير في مرحلتين مختلفتين كما في دراستنا (قطر الآفة في البداية ومقارنته بقطر الآفة في نهاية العلاج) ونستخدم هذا الاختبار في حالة التوزع الغير طبيعي للمتحولات .

- **Mann Whitney**

اختبار لإيجاد الفروق بين متحولين قياسيين لا يتعلقان ببعضهما ونستخدم هذا الاختبار في حالة التوزيع الغير طبيعي .

- **حيث تدل قيمة P–value:**

إذا كانت قيمة P–value **أصغر** من **(0.05)** هذا يدل على وجود فروق ذات دلالة إحصائية بين المجموعات المدروسة .

أما إذا كانت قيمة P–value **أكبر** من **(0.05)** هذا يدل على عدم وجود فروق ذات دلالة إحصائية بين المجموعات المدروسة .

الدراسة الوصفية والإحصائية للبيانات الأولية للمجموعتين العلاجيتين والاختلاف بينهما من حيث الفعالية العلاجية والآثار الجانبية

- **وصف العينة المدروسة :**

شملت الدراسة البدئية 44 مريض، تم توزيعهم بشكلٍ عشوائي رقمي (الأرقام الفردية للمجموعة الأولى والزوجية للمجموعة الثانية) منعاً للانحياز، لم ينسحبَ أي مريضٍ من الدراسة، استقرّ حجم العينة النهائي على 44 مريض، 22 مريض ضمن مجموعة الغلوكانتيم والتيربنافين، 22 مريض ضمن مجموعة الغلوكانتيم والبانتينول .

تم دراسة آفة واحدة فقط عند كل مريض بالتالي عدد المرضى = عدد الآفات .

تم شرح العينة بكل المتغيرات الداخلة في الدراسة ووصفها بشكل إحصائي باستخدام الأعداد والنسب المئوية وذلك لإيضاح النسبة الأكبر والمسيطرة كما تم مقارنة نوعي العلاج بحسب المتغيرات التالية :

1. نوع العلاج
2. الجنس
3. عمر المريض
4. متوسط قطر الاندفاعات
5. عمر الاندفاعات
6. وجود تقرحات

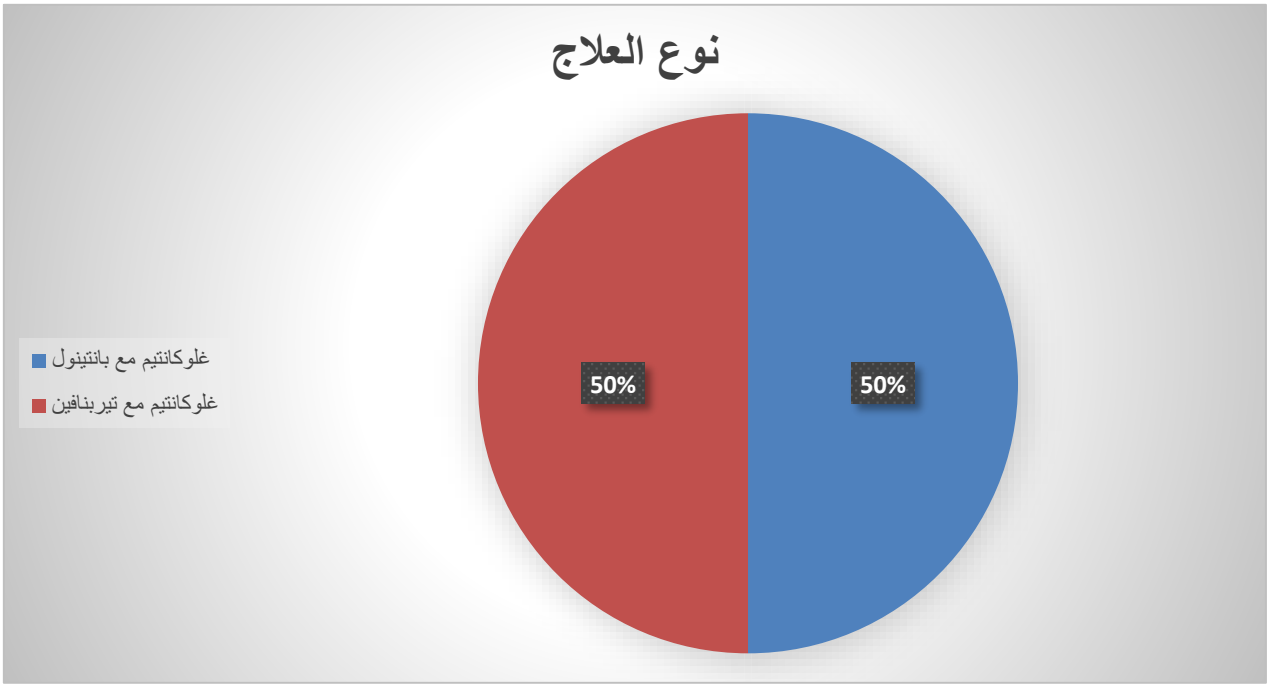
7. وجود جلبات
8. النتيجة
9. مراقبة النتائج
10. التأثيرات الجانبية

1. توزع العينة حسب نوع العلاج :

جدول (1) توزع العينة حسب نوع العلاج

نوع العلاج	العدد	النسبة المئوية
غلوكانتيم مع بانتينول	22	%50
غلوكانتيم مع تيربنافين	22	%50
المجموع	44	%100

مخطط (1) توزع العينة حسب نوع العلاج



2. توزع العينة حسب الجنس وفقاً لنوع العلاج :

جدول (2) توزع العينة حسب الجنس

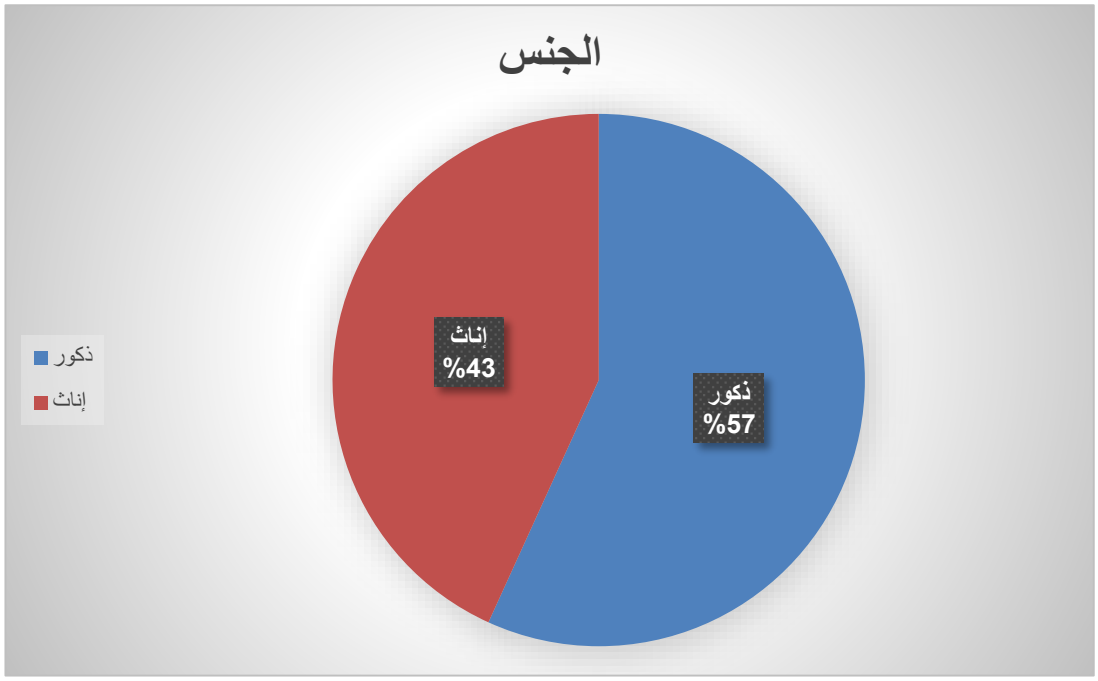
الجنس	العدد	النسبة المئوية
ذكور	25	%56.8
إناث	19	%43.2
المجموع	44	%100

جدول (3) توزع العينة حسب الجنس وفقاً لنوع العلاج

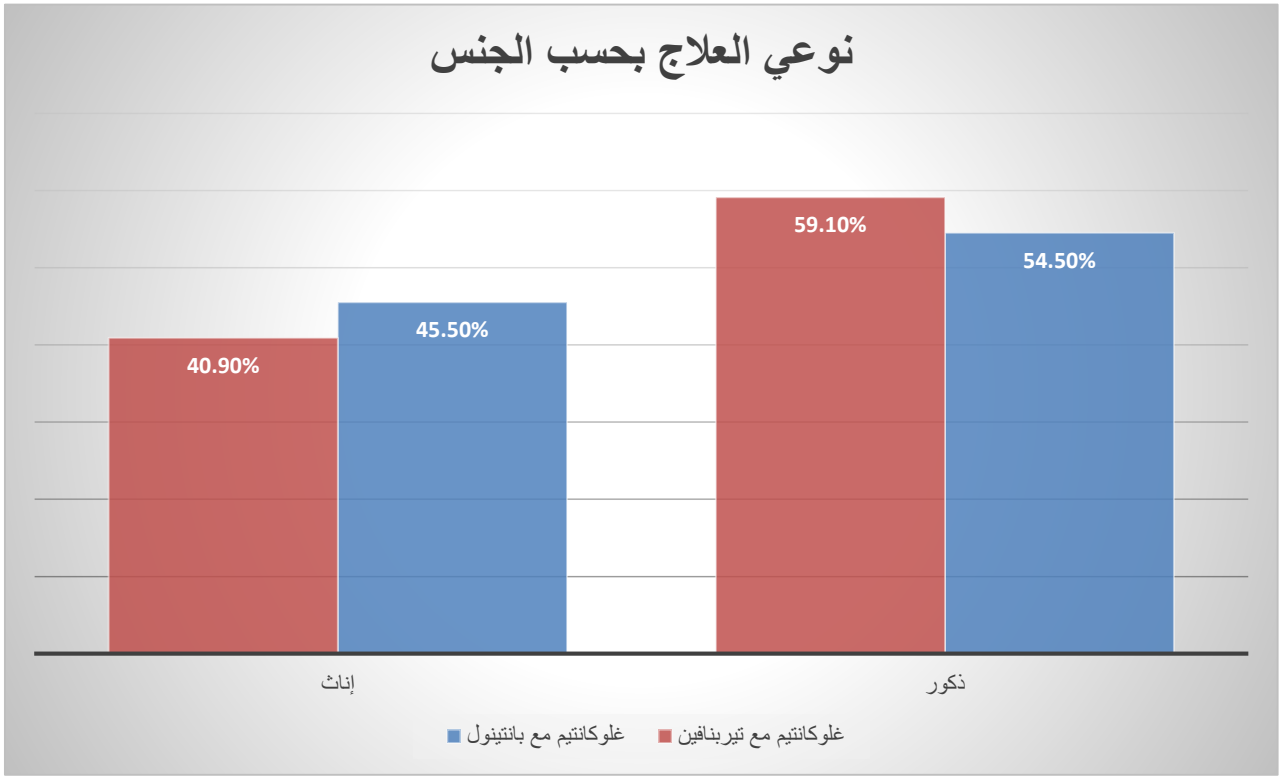
الجنس	نوع العلاج			
	غلوكانتيم مع بانتينول		غلوكانتيم مع تيربنافين	
ذكور	12	%54.5	13	%59.1
إناث	10	%45.5	9	%40.9

نوعي العلاج	مع	الجنس	P-Value	النتيجة
			0.761	لا يوجد علاقة إحصائية معنوية بين نوعي العلاج والجنس

مخطط (2) توزع العينة حسب الجنس



مخطط (3) توزع العينة حسب الجنس وفقاً لنوع العلاج



يتبيّن من خلال الجدول رقم (2) ورقم (3) أن النسب المئوية لتوزع كل من المرضى الذكور والإناث في مجموعتي طريقتي العلاج المستخدمة في الدراسة الحالية متقاربة .

حيث بلغ عدد المرضى الذكور الذين عولجوا في مجموعة الغلوكانتيم والتيربنافين **13** مريض بنسبة مئوية قدرها **(59.1%)** من أفراد عينة الدراسة .

وبلغ عدد المرضى الذكور الذين عولجوا في مجموعة الغلوكانتيم والبانتينول **12** مريض بنسبة مئوية قدرها **(54.5%)** .

بلغ عدد المرضى الإناث الذين عولجوا في مجموعة الغلوكانتيم والتيربنافين **9** مرضى بنسبة مئوية قدرها **(40.9%)** .

وبلغ عدد المرضى الإناث الذين عولجوا في مجموعة الغلوكانتيم والتيربنافين **10** مرضى بنسبة مئوية قدرها **(45.5%)** .

باستخدام الاختبار الإحصائي كاي مربع نجد أن قيمة الدلالة الإحصائية (P-Value=0.761) أكبر من مستوى الدلالة الإحصائية (α=0.05) أي لا يوجد فروق ذات دلالة إحصائية في جنس المرضى عند مستوى دلالة إحصائية (α=0.05)

3. توزع العينة حسب متوسط العمر وفقاً لنوع العلاج :

جدول (4) يبيّن متوسط العمر بحسب نوع العلاج

العمر (بالسنة)	المتوسط	الانحراف المعياري	Min	Max
كامل العينة	25.1 سنة	15 سنة	7 سنوات	60 سنة
غلوكانتيم مع بانتينول	22.7 سنة	10 سنوات	10 سنوات	43 سنة
غلوكانتيم مع تيربنافين	27.4 سنة	19 سنة	7 سنوات	60 سنة

العمر (بالسنة)	نوع العلاج		P-Value	النتيجة
	غلوكانتيم مع بانتينول	غلوكانتيم مع تيربنافين		
	22.7	27.4	0.320	لا يوجد فروق هامة إحصائية بين نوعي العلاج من حيث العمر

يتبيّن من خلال الجدول (4) أن متوسط أعمار مرضى مجموعتي طريقتي العلاج المستخدمة في الدراسة الحالية متقاربة .

حيث بلغ متوسط أعمار المرضى الذين عولجوا في مجموعة الغلوكانتيم والتيربنافين **27.4 سنة**

والذين عولجوا في مجموعة الغلوكانتيم والبانتينول **22.7 سنة**

باستخدام الاختبار الإحصائي Independent T Test **نجد أن قيمة الدلالة الإحصائية (P-Value=0.320) أكبر من مستوى الدلالة الإحصائية (α=0.05) أي لا يوجد فروق ذات دلالة إحصائية في متوسط اعمار المرضى عند مستوى دلالة إحصائية (α=0.05)**

4. توزع اندفاعات عينة الدراسة حسب قطر الاندفاعات :

جدول (7) متوسط قطر الاندفاعات بحسب نوع العلاج

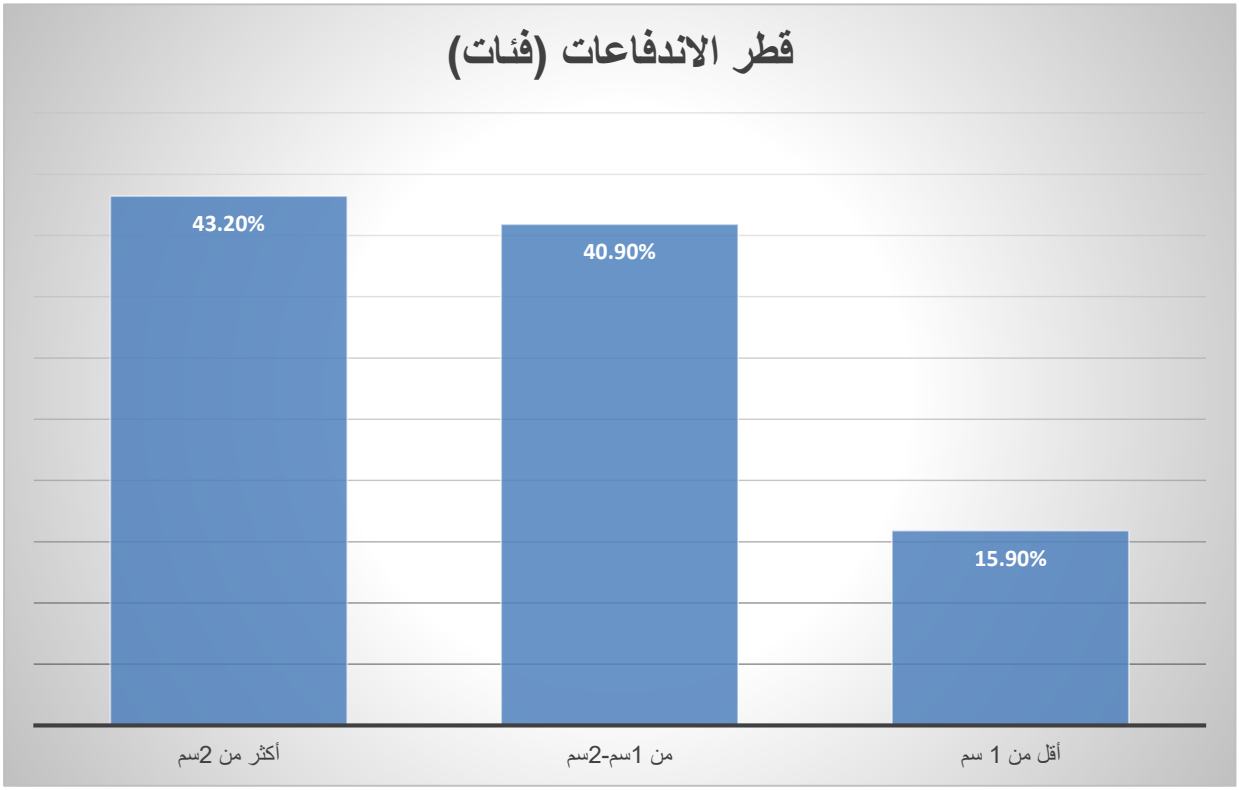
متوسط قطر الاندفاعات	المتوسط	الانحراف المعياري	Min	Max
كامل العينة	1.96	0.91	0.4	4
غلوكانتيم مع بانتينول	1.84	0.89	0.4	3.6
غلوكانتيم مع تيربنافين	2.08	0.93	0.4	4

متوسط قطر الاندفاعات	نوع العلاج		P-Value	النتيجة
	غلوكانتيم مع بانتينول	غلوكانتيم مع تيربنافين		
	1.84	2.08	0.401	لا يوجد فروق هامة إحصائية بين نوعي العلاج من حيث متوسط قطر الاندفاعات

جدول (8) يبيّن توزع العينة بحسب قطر الاندفاعات (فئات)

قطر الاندفاعات (فئات)	العدد	النسبة المئوية
أقل من 1 سم	7	%15.9
من 1 سم-2 سم	18	%40.9
أكثر من 2 سم	19	%43.2
المجموع	44	%100

مخطط (6) يبيّن توزع العينة بحسب قطر الاندفاعات (فئات)

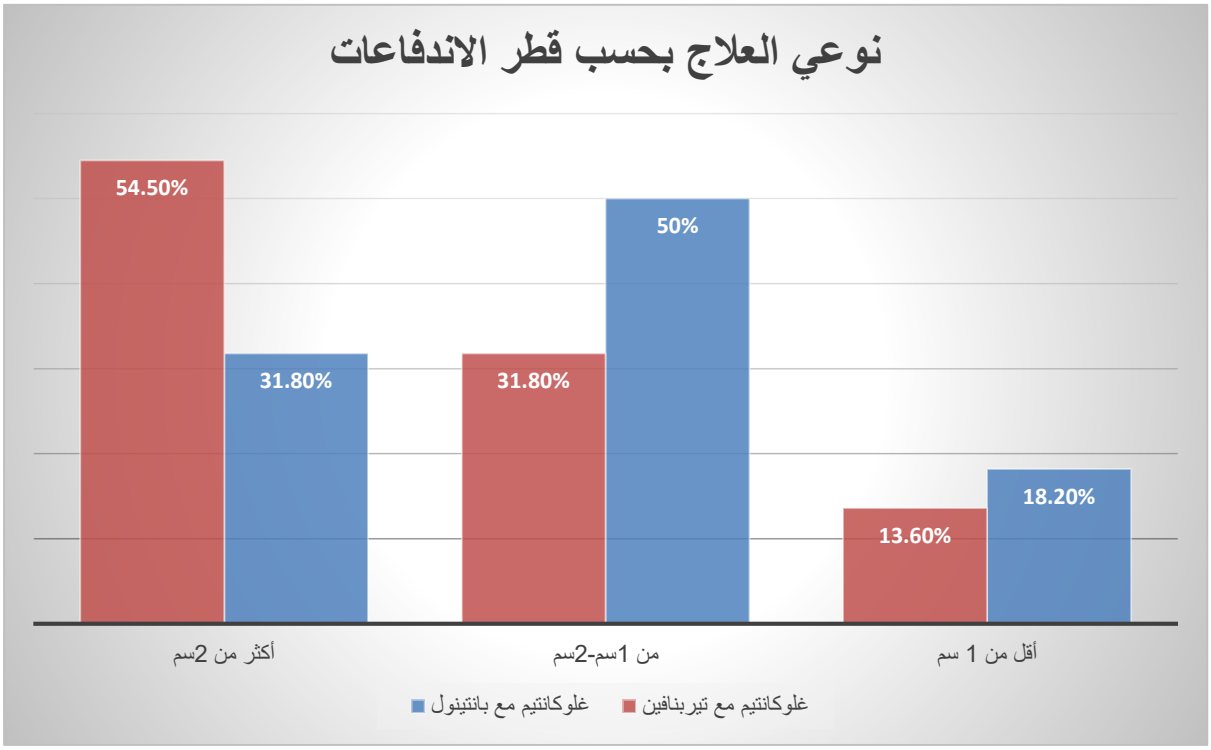


جدول (9) يقارن بين نوعي العلاج بحسب قطر الاندفاعات (فئات)

قطر الاندفاعات (فئات)	نوع العلاج			
	غلوكانتيم مع بانتينول		غلوكانتيم مع تيربنافين	
أقل من 1 سم	4	%18.2	3	%13.6
من 1 سم- 2 سم	11	%50	7	%31.8
أكثر من 2 سم	7	%31.8	12	%54.5

نوعي العلاج	مع	قطر الاندفاعات	P-Value	النتيجة
			0.309	لا يوجد علاقة إحصائية معنوية بين نوعي العلاج وقطر الاندفاعات

مخطط (7) يقارن بين نوعي العلاج بحسب قطر الاندفاعات (فئات)



يُلاحظ من خلال النتائج في الجدول أنّ متوسط قياس قطر الاندفاعات قبل المعالجة لدى المرضى في مجموعة بالغلوكانتيم والتيربنافين قد بلغ **2.08 سم**، بالمقابل بلغ متوسط قياس قطر الاندفاعات قبل المعالجة لدى المرضى في مجموعة الحقن الموضعي بالغلوكانتيم والبانتينول **1.84 سم** .

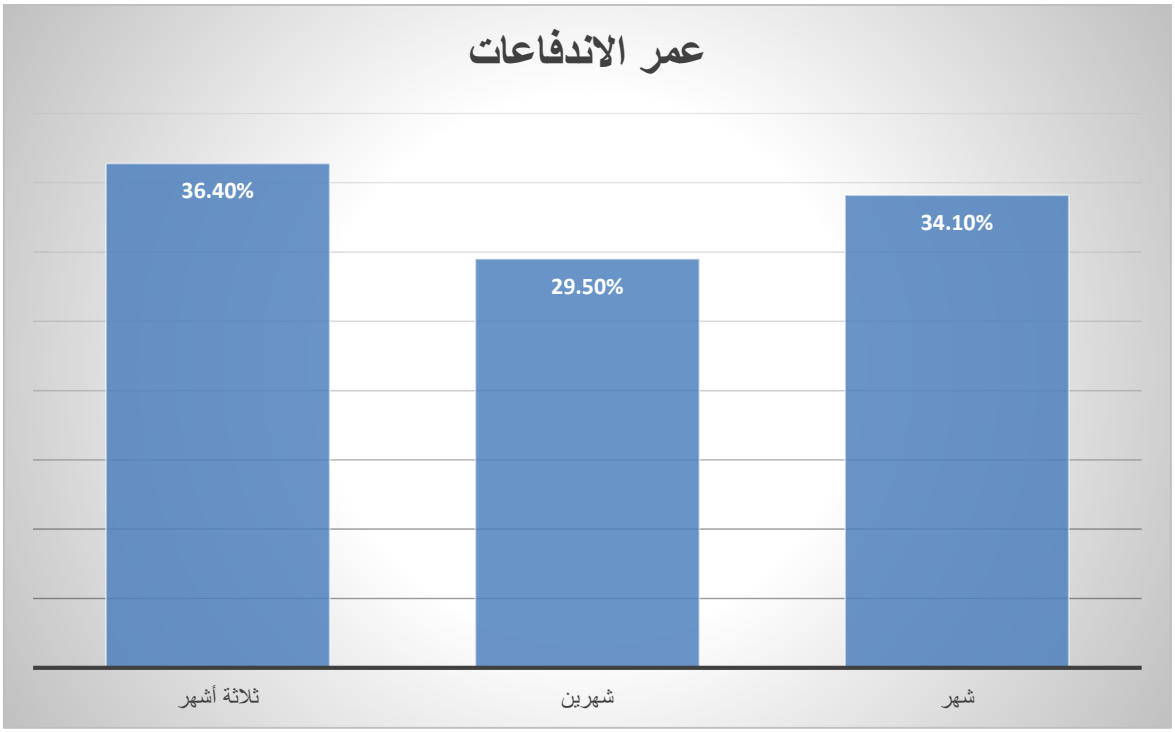
باستخدام اختبار مان ويتني ونتجت قيمة احتمالية قدرها (P−value=0.309) وهي أكبر من مستوى الدلالة (0.05) وبالتالي لا يوجد فروق معنوية إحصائية بين متوسطي قطر الآفة بالنسبة للمجموعتين .

5. توزع اندفاعات عينة الدراسة حسب عمر الاندفاعات :

جدول (10) يبيّن توزع العينة بحسب عمر الاندفاعات

عمر الاندفاعات	العدد	النسبة المئوية
أقل من شهر	15	%34.1
بين الشهر والشهرين	13	%29.5
بين الشهرين والثلاثة أشهر	16	%36.4
المجموع	44	%100

مخطط (8) يبيّن توزع العينة بحسب عمر الاندفاعات

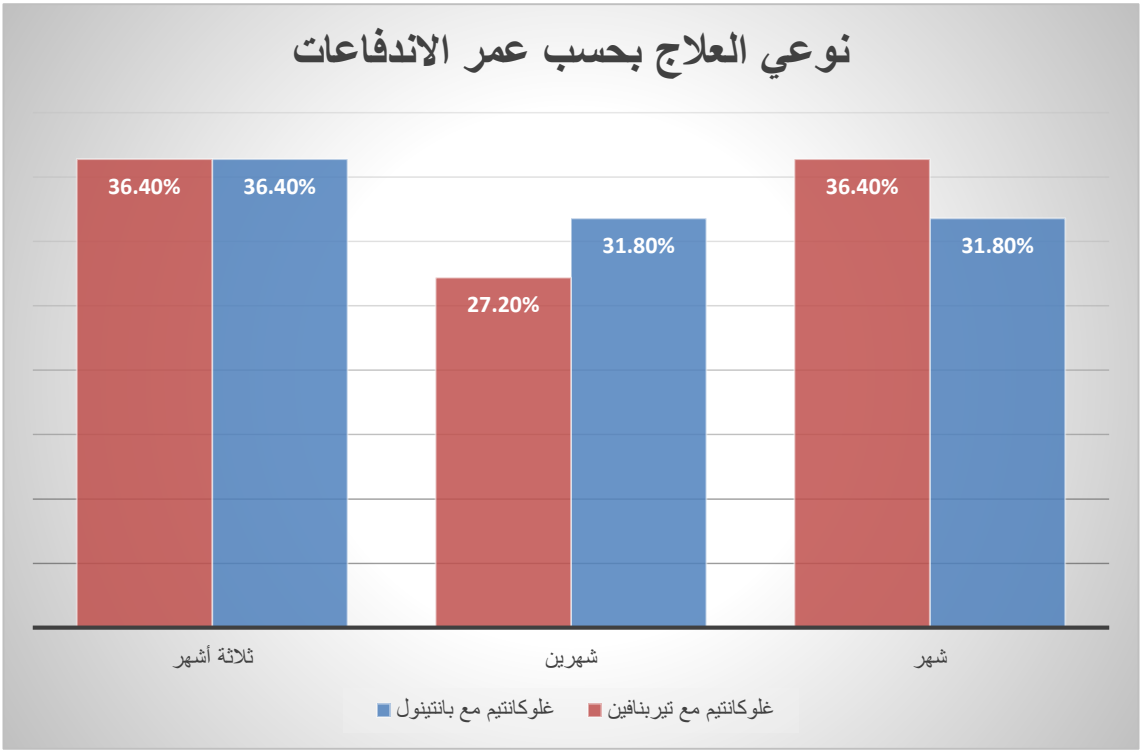


جدول (11) يقارن بين نوعي العلاج بحسب عمر الاندفاعات

عمر الاندفاعات	نوع العلاج			
	غلوكانتيم مع بانتينول		غلوكانتيم مع تيربنافين	
أقل من شهر	7	%31.8	8	%36.4
بين الشهر والشهرين	7	%31.8	6	%27.2
بين الشهرين والثلاثة أشهر	8	%36.4	8	%36.4

نوعي العلاج	مع	عمر الاندفاعات	P-Value	النتيجة
			0.931	لا يوجد علاقة إحصائية معنوية بين نوعي العلاج وعمر الاندفاعات

مخطط (9) يقارن بين نوعي العلاج بحسب عمر الاندفاعات



لدى **15** مريض من أفراد عينة الدراسة اندفاعات عمرها أقل من شهر، وبنسبة مئوية قدرها **(34.1%)**، عُولج **8** منهم بجموعة الغلوكانتيم والتيربنافين بنسبة مئوية قدرها **(36.4%)** و**7** منهم بجموعة الغلوكانتيم والبانتينول بنسبة مئوية قدرها **(31.8%)** .

ولدى **13** مريض من أفراد عينة الدراسة اندفاعات عمرها يترواح بين الشهر والشهرين، وبنسبة مئوية قدرها **(29.5%)**، عُولج **6** منهم بجموعة الغلوكانتيم والتيربنافين بنسبة مئوية قدرها **(27.2%)** و**7** منهم بجموعة الغلوكانتيم والبانتينول بنسبة مئوية قدرها **(31.8%)** .

ولدى **16** مريض من أفراد عينة الدراسة اندفاعات عمرها يتراوح بين الشهرين والثلاثة أشهر، وبنسبة مئوية قدرها **(36.4%)**، عُولج **8** منهم بجموعة الغلوكانتيم والتيربنافين بنسبة مئوية قدرها **(36.4%)** و**8** منهم بجموعة الغلوكانتيم والبانتينول بنسبة مئوية قدرها **(36.4%)** .

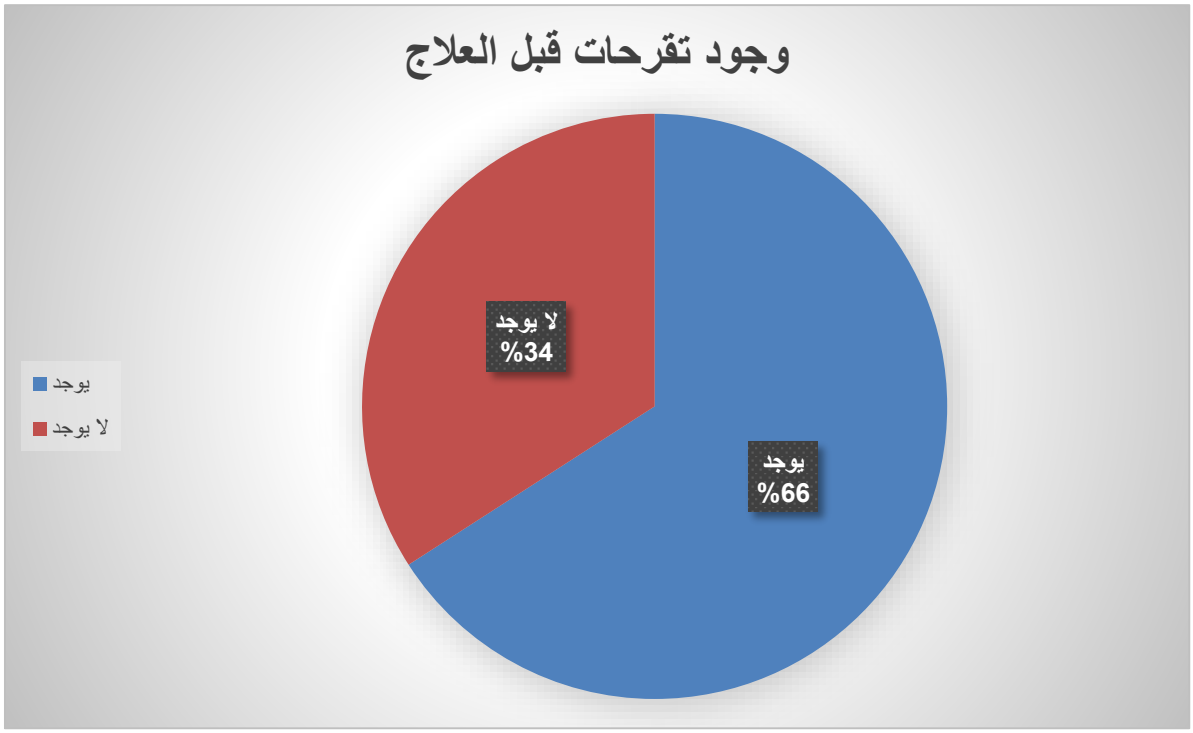
وباستخدام الاختبار الإحصائي كاي مربع نجد أن قيمة الدلالة الإحصائية (P-Value=0.931) أكبر من مستوى الدلالة الإحصائية (α=0.05) أي لا يوجد فروق ذات دلالة إحصائية في عمر الاندفاعات عند مستوى دلالة إحصائية (α=0.05)

6. توزع اندفاعات عينة الدراسة حسب وجود التقرحات :

جدول (12) يبيّن توزع العينة بحسب وجود تقرحات قبل العلاج

وجود تقرحات قبل العلاج	العدد	النسبة المئوية
يوجد	29	%65.9
لا يوجد	15	%34.1
المجموع	44	%100

مخطط (14) يبيّن توزع العينة بحسب وجود تقرحات قبل العلاج

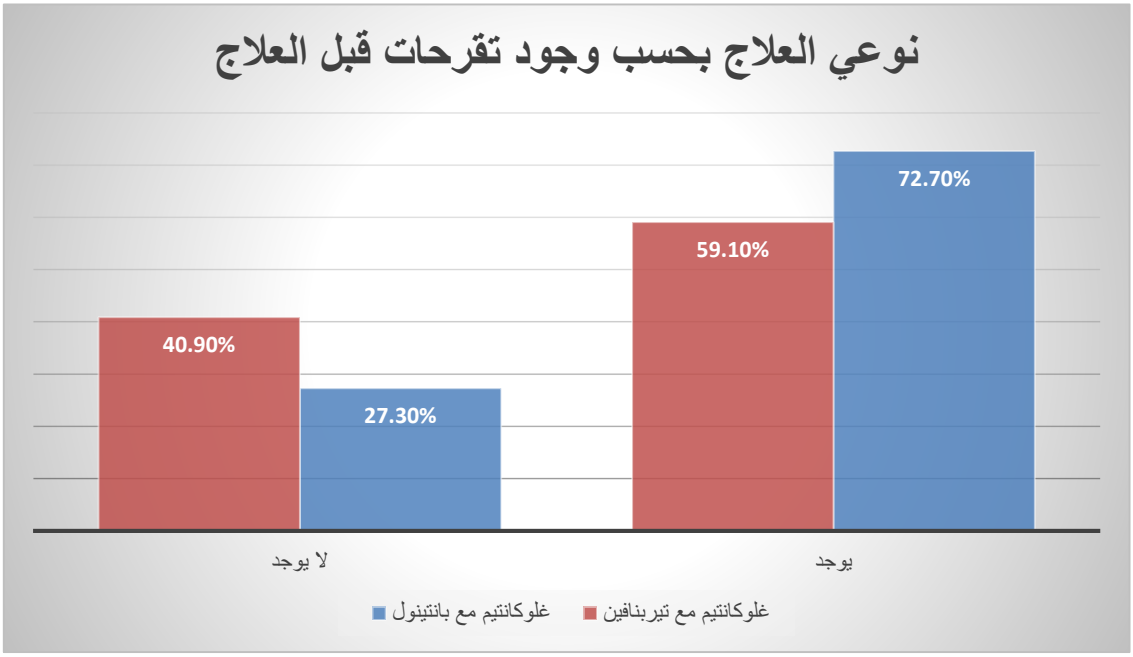


جدول (13) يقارن بين نوعي العلاج بحسب وجود تقرحات قبل العلاج

وجود تقرحات قبل العلاج	نوع العلاج			
	غلوكانتيم مع بانتينول		غلوكانتيم مع تيربنافين	
يوجد	16	%72.7	13	%59.1
لا يوجد	6	%27.3	9	%40.9

نوعي العلاج	مع	وجود تقرحات قبل العلاج	P-Value	النتيجة
			0.340	لا يوجد علاقة إحصائية معنوية بين نوعي العلاج ووجود تقرحات قبل العلاج

مخطط (15) يقارن بين نوعي العلاج بحسب وجود تقرحات قبل العلاج



يوجد لدى **29** مريض من أفراد عينة الدراسة آفات متقرحة أي بنسبة **(65.9%)**، حيث يوجد **13** مرضى منهم في مجموعة الغلوكانتيم والتيربنافين بنسبة **(59.1%)** و**16** منهم في مجموعة الغلوكانتيم والبانتينول بنسبة **(72.7%)** .

و**15** مريض من أفراد عينة الدراسة لديهم آفات غير متقرحة بنسبة **(34.1%)**، حيث يوجد **9** مرضى منهم في مجموعة الغلوكانتيم والتيربنافين بنسبة **(40.9%)** و**6** منهم في مجموعة الغلوكانتيم والبانتينول بنسبة **(27.3%)** .

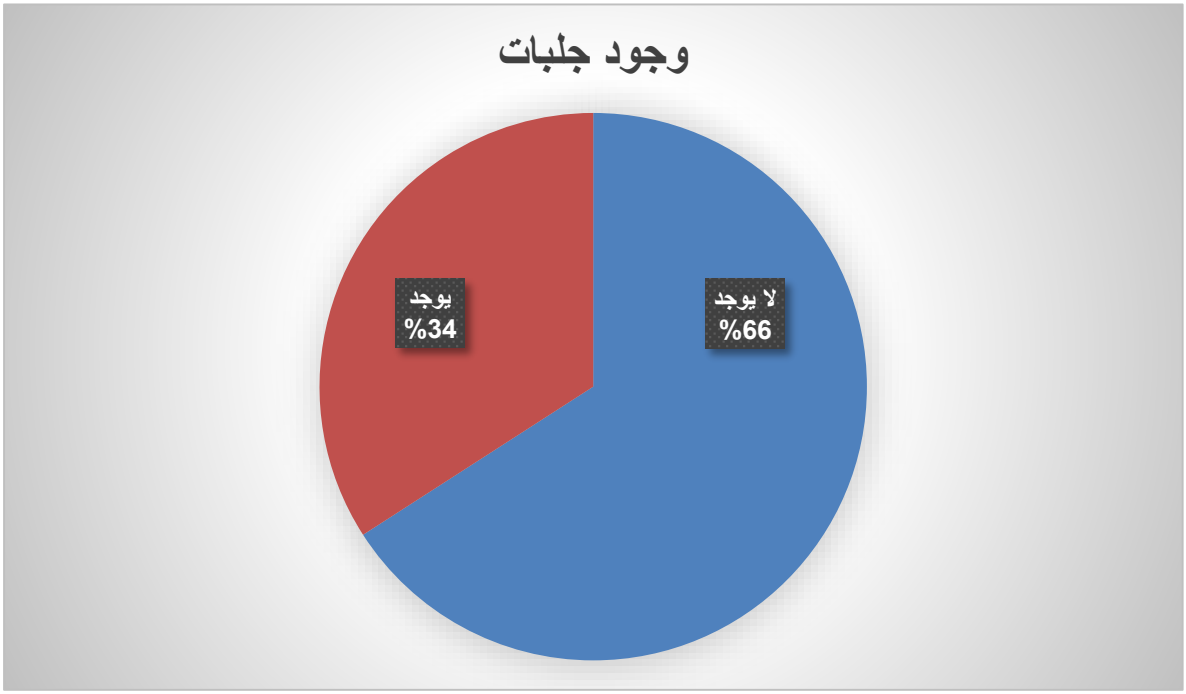
وباستخدام الاختبار الإحصائي كاي مربع نجد أن قيمة الدلالة الإحصائية (P-Value=0.340) أكبر من مستوى الدلالة الإحصائية (α=0.05) أي لا يوجد فروق ذات دلالة إحصائية عند مستوى دلالة إحصائية (α=0.05)

7. توزع اندفاعات عينة الدراسة حسب وجود الجلبات :

جدول (14) يبيّن توزع العينة بحسب وجود جلبات

وجود جلبات	العدد	النسبة المئوية
يوجد	15	%34.1
لا يوجد	29	%65.9
المجموع	44	%100

مخطط (16) يبيّن توزع العينة بحسب وجود جلبات

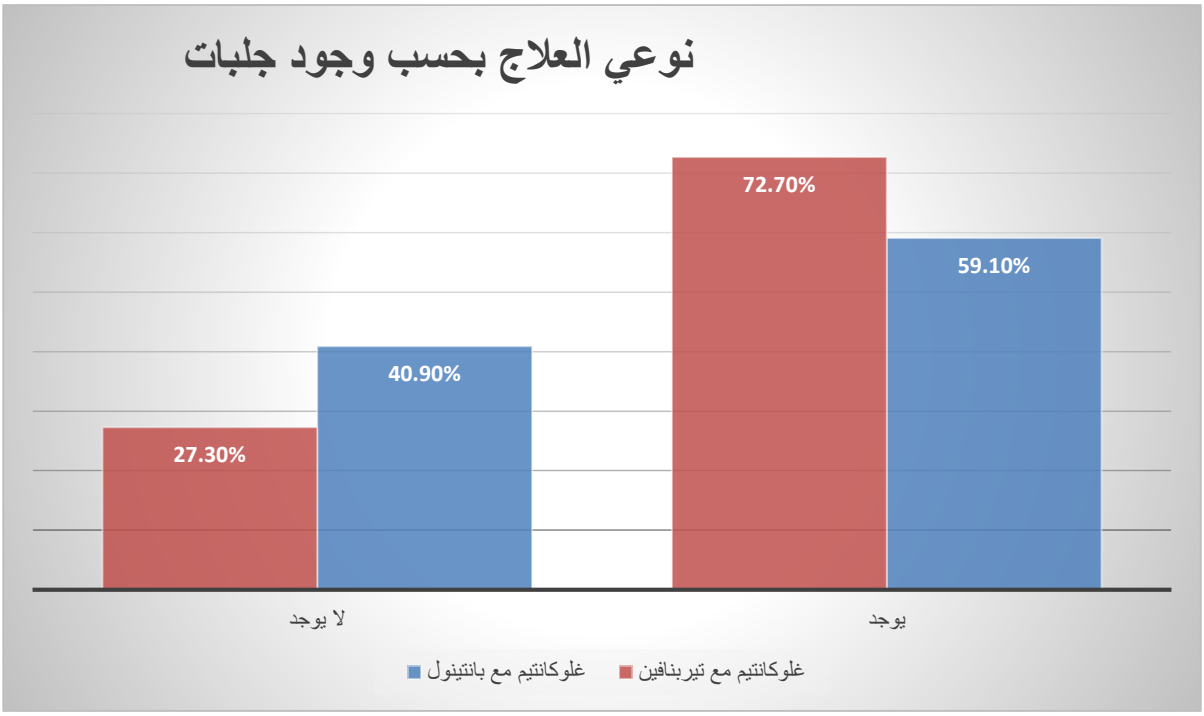


جدول (15) يقارن بين نوعي العلاج بحسب وجود جلبات

وجود جلبات	نوع العلاج			
	غلوكانتيم مع بانتينول		غلوكانتيم مع تيربنافين	
يوجد	6	%27.3	9	%40.9
لا يوجد	16	%72.7	13	%59.1

نوعي العلاج	مع	وجود جلبات	P-Value	النتيجة
			0.340	لا يوجد علاقة إحصائية معنوية بين نوعي العلاج ووجود جلبات

مخطط (17) يقارن بين نوعي العلاج بحسب وجود جلبات



يوجد لدى **15** مريضٍ من أفراد عينة الدراسة آفات متجلبة أي بنسبة **(34.1%)** حيث يوجد **9** مرضى منهم في مجموعة الغلوكانتيم والتيربنافين بنسبة **(40.9%)**، و**6** منهم في مجموعة الغلوكانتيم والبانتينول بنسبة **(27.3%)** .

و**29** مريض من أفراد عينة الدراسة لديهم آفات غير متجلبة بنسبة **(65.9%)** حيث يوجد **13** مرضى منهم في مجموعة الغلوكانتيم والتيربنافين بنسبة **(59.1%)**، و**16** منهم في مجموعة الغلوكانتيم والبانتينول بنسبة **(72.7%)** .

وباستخدام الاختبار الإحصائي كاي مربع نجد أن قيمة الدلالة الإحصائية (P-Value=0.340) أكبر من مستوى الدلالة الإحصائية (α=0.05) أي لا يوجد فروق ذات دلالة إحصائية عند مستوى دلالة إحصائية (α=0.05)

- **دراسة فعالية العلاج في مجموعتي الدراسة :**

تمّ تقييم فعالية العلاج في كل مجموعة من المجموعتين العلاجيتين من خلال دراسة التحسن في شدة الارتشاح في الاندفاعات بعد العلاج (بعد أسبوعين من آخر جلسة حقن = الزيارة الخامسة)، ومن ثم تم إجراء دراسة مقارنة لفعالية العلاج بين المجموعتين .

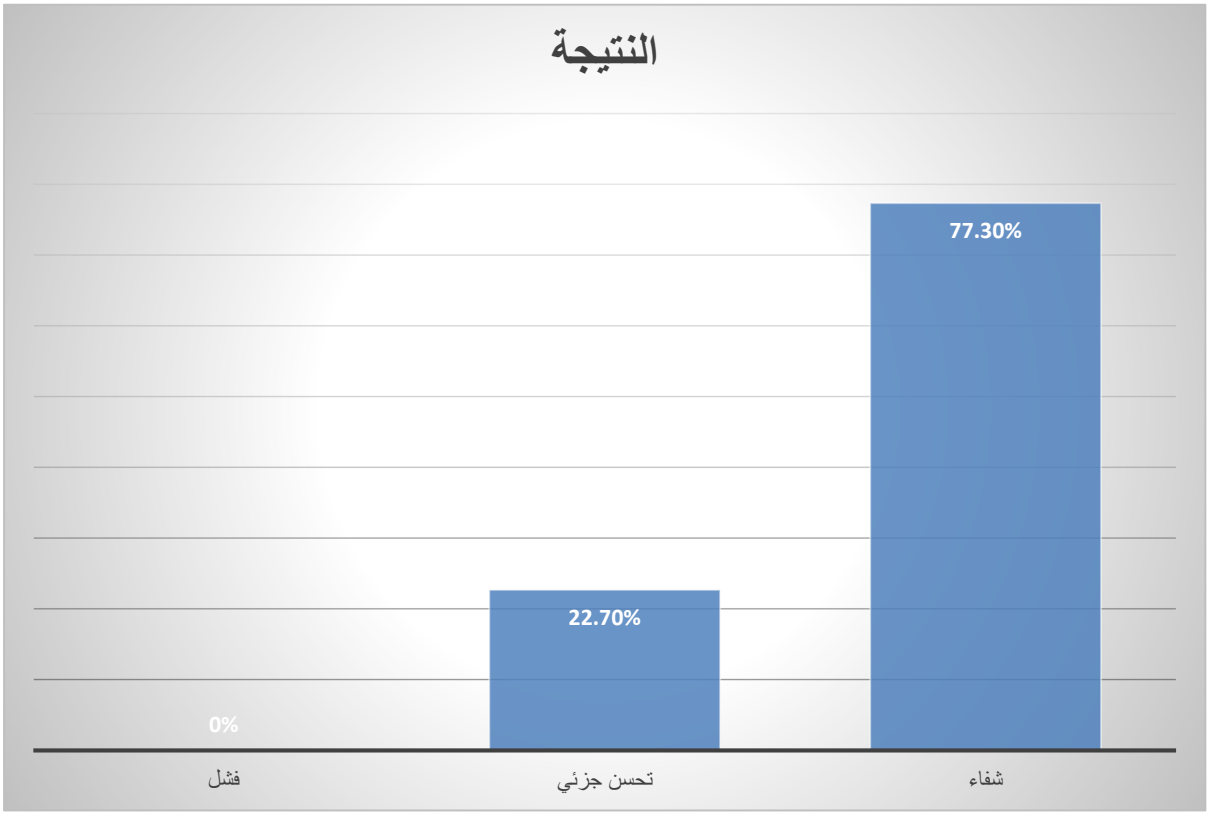
8. نتائج الدراسة الإحصائية لنتيجة المعالجة في مجموعتي الدراسة :

تمت دراسة توزع النسب المئوية للشفاء والتحسن الجزئي والفشل في كلٍّ من مجموعة المعالجة بالغلوكانتيم والتيربنافين، ومجموعة المعالجة بالغلوكانتيم والبانتينول على حده، والنتائج موضحة في الجدول التالي :

جدول (16) يبيّن توزع العينة بحسب النتيجة في الزيارة الخامسة

النتيجة	العدد	النسبة المئوية
شفاء	34	%77.3
تحسن جزئي	10	%22.7
فشل	0	%0
المجموع	44	%100

مخطط (18) يبيّن توزع العينة بحسب النتيجة في الزيارة الخامسة

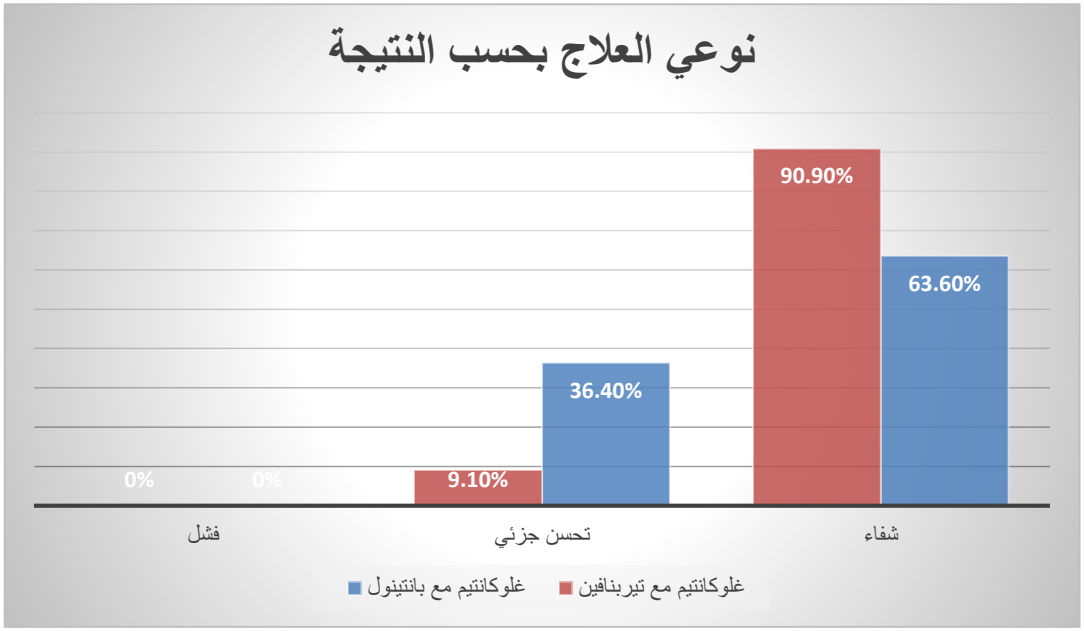


جدول (17) يقارن بين نوعي العلاج بحسب النتيجة في الزيارة الخامسة

النتيجة	نوع العلاج			
	غلوكانتيم مع بانتينول		غلوكانتيم مع تيربنافين	
شفاء	14	%63.6	20	%90.9
تحسن جزئي	8	%36.4	2	%9.1
فشل	0	%0	0	%0

نوعي العلاج	مع	النتيجة	P-Value	النتيجة
			0.635	لا يوجد علاقة إحصائية معنوية بين نوعي العلاج والنتيجة

مخطط (19) يقارن بين نوعي العلاج بحسب النتيجة في الزيارة الخامسة



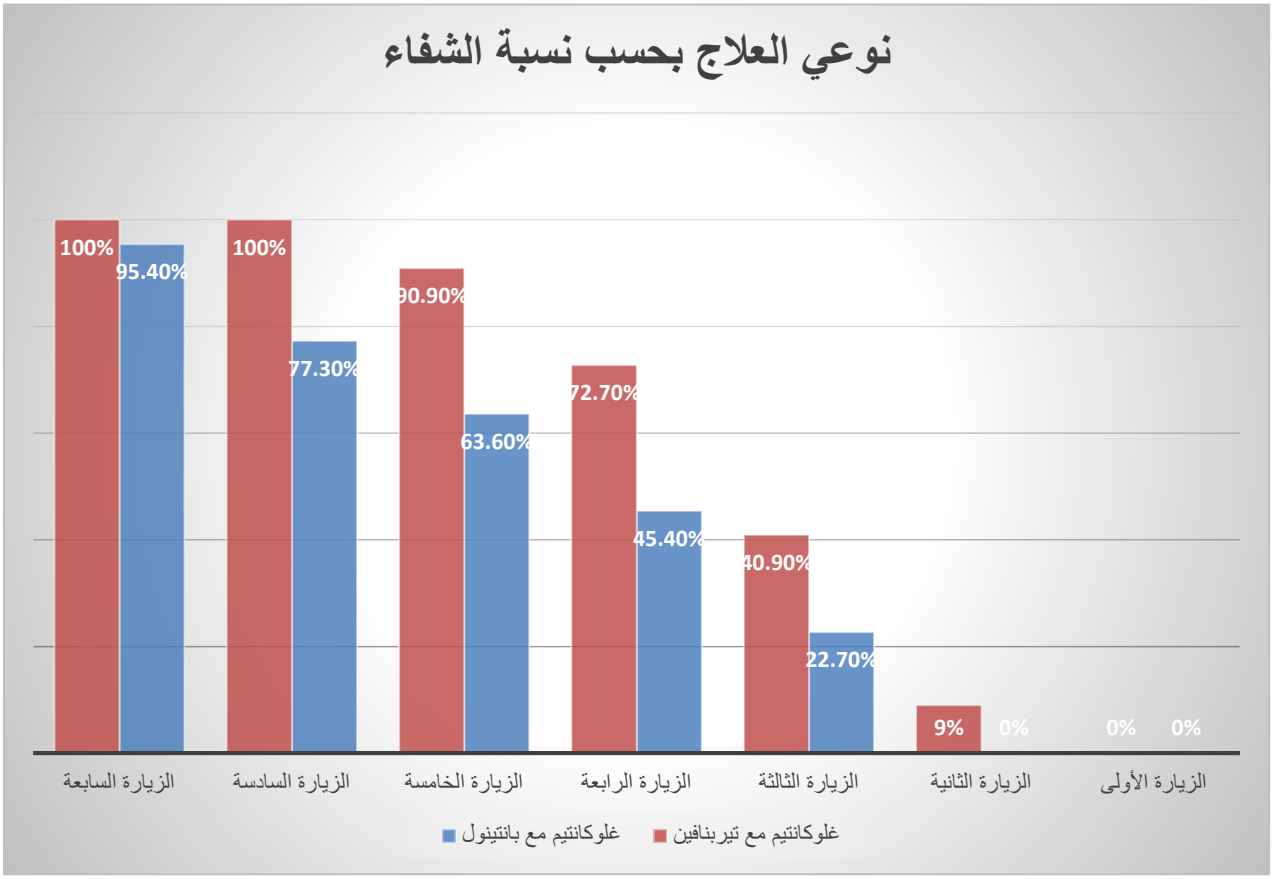
- **مقارنة مجموعتي العلاج بحسب نسبة الشفاء بالزيارات السبعة :**

جدول (18) يقارن بين نوعي العلاج بحسب نسبة الشفاء والزيارة

نسبة الشفاء بحسب الزيارة	نوع العلاج			
	غلوكانتيم مع بانتينول		غلوكانتيم مع تيربنافين	
الزيارة الأولى	0	%0	0	%0
الزيارة الثانية (الأسبوع الثاني)	0	%0	2	%9
الزيارة الثالثة (الأسبوع الرابع)	5	%22.7	9	%40.9
الزيارة الرابعة (الأسبوع السادس)	10	%45.4	16	%72.7
الزيارة الخامسة (الأسبوع الثامن)	14	%63.6	20	%90.9
الزيارة السادسة (الأسبوع العاشر)	17	%77.3	22	**%100**
الزيارة السابعة (الأسبوع الرابع عشر)	21	%95.4	22	**%100**

نوعي العلاج	مع	نسبة الشفاء بحسب الزيارة	P-Value	النتيجة
			0.752	لا يوجد علاقة إحصائية معنوية بين نوعي العلاج ونسبة الشفاء بحسب الزيارة

مخطط (20) يقارن بين نوعي العلاج بحسب نسبة الشفاء والزيارة



يتبيّن من خلال الجداول السابقة أنه قد تم شفاء الآفات عند **34** من المرضى بنسبة مئوية قدرها (**77.3**%)، كان منهم **20** مريضاً من ضمن 22 مريضاً في مجموعة الغلوكانتيم والتيربنافين بنسبة مئوية قدرها (**90.9**%)، و**14** مريضاً من ضمن 22 مريضاً في مجموعة الغلوكانتيم والبانتينول بنسبة مئوية قدرها (**63.6**%) في الزيارة الخامسة .

وتمّ التحسن الجزئي عند **10** من المرضى بنسبة مئوية قدرها (**22.7**%)، كان منهم **مريضان** من ضمن 22 مريضاً في مجموعة الغلوكانتيم والتيربنافين بنسبة مئوية قدرها (**9.1**%)، و**8** مرضى من ضمن 22 مريضاً في مجموعة الغلوكانتيم والبانتينول بنسبة مئوية قدرها (**36.4**%) في الزيارة الخامسة .

ولم يحدث فشلٌ للعلاج عند أيٍّ من المجموعتين .

تمّ تحقيق الشـــفاء عند جميع المرضـــى أي بنســـبة مئوية قدرها **(100%)** في مجموعة الغلوكانتيم والتيربنافين عند **الزيارتين السادسة والسابعة** (بعد 10 أسابيع و14 أسبوع من بدء العلاج) .

في حين أن الشـــفاء حدث عند **21** مريض في مجموعة الغلوكانتيم والبانتينول بنســـبة مئوية قدرها **(95.4%)** عند **الزيارتين السادسة والسابعة** .

بحسب القيمة الاحتمالية الناتجة عن اختبار الارتباط (كاي مربع) (**P-Value=0.752**)، **نستنتج عدم وجود علاقةٍ ما بين نوعي العلاج ونسبة الشفاء** .

- **مراقبة النتائج العلاجية (بعد 10 و 14 أسبوع من بدء العلاج):**

عند متابعة المرضى المعالجين في مجموعتي الدراسة في كل من الأسبوع العاشر والرابع عشر منذ بداية العلاج، تبيّن عدم عودة ظهور أية اندفاعات جديدة في حالات الشفاء التام وعدم زيادة ارتشاح الاندفاعات التي تحسنت تحسناً جزئياً .

- **دراسة توزع أفراد عينة الدراسة حسب الآثار الجانبية للمعالجة**

تم ملاحظة حدوث أثرٍ جانبي وحيد عند مريضٍ واحدٍ فقط تالٍ لتطبيق كريم التيربنافين 1% لمدة أسبوعين وهو حدوث التهاب جلدٍ تخريشي ، والذي تراجع وشُفيَ بعد تطبيق ستيروئيد موضعي متوسط القوة لمدة 5 أيام .

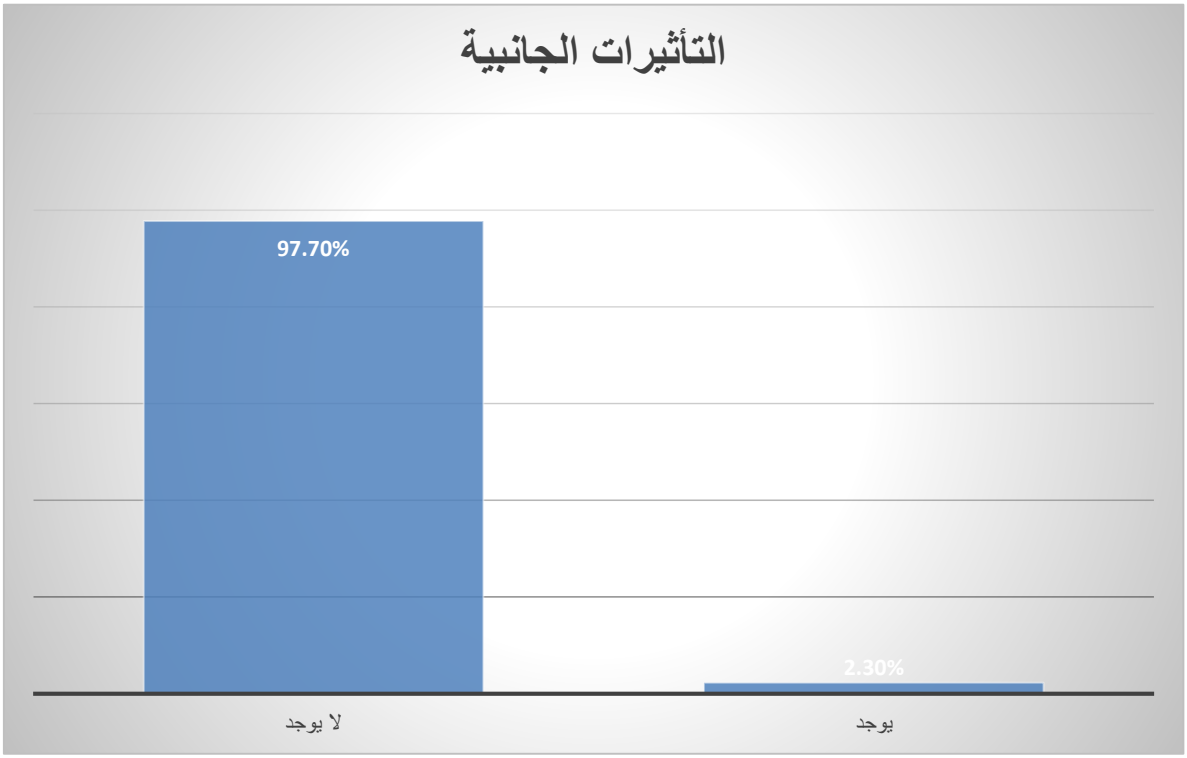
علماً أنّ الآفة كانت متوضعة على ظهر اليد اليمنى، ويمكن تفسير حدوث هذا التأثير بكونِ المصاب يقيم في منطقة جافة صحراوية ويتعامل أثناء قيامه بعمله مع مواد ترابية وصخرية .

وباستخدام الاختبار الإحصائي كاي مربع نجد أن قيمة الدلالة الإحصائية (P-Value=0.312) أكبر من مستوى الدلالة الإحصائية (α=0.05) أي لا يوجد فروق ذات دلالة إحصائية عند مستوى دلالة إحصائية (α=0.05)

جدول (21) يبيّن توزع العينة بحسب التأثيرات الجانبية

التأثيرات الجانبية	العدد	النسبة المئوية
يوجد	1	%2.3
لا يوجد	43	%97.7
المجموع	44	%100

مخطط (23) يبيّن توزع العينة بحسب التأثيرات الجانبية

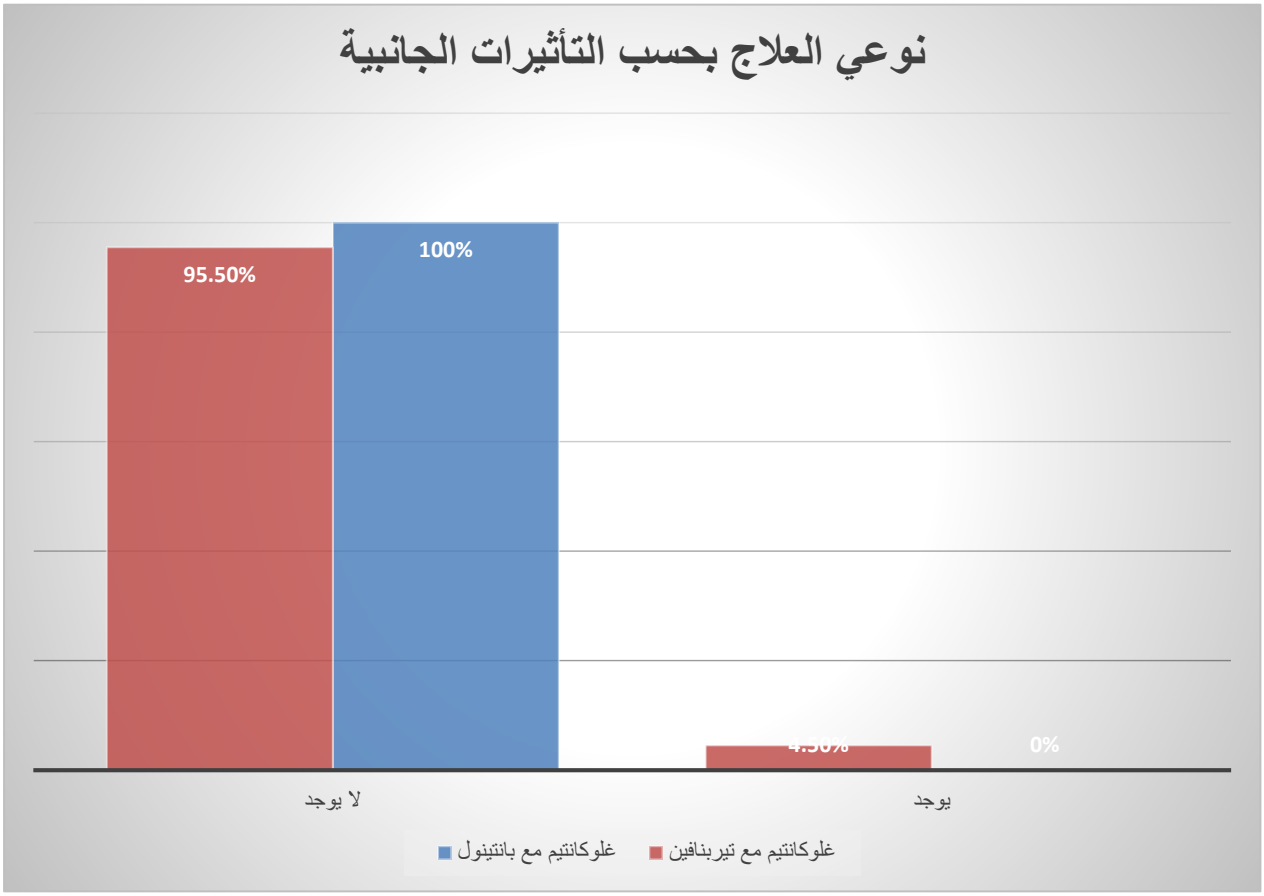


جدول (22) يقارن بين نوعي العلاج بحسب التأثيرات الجانبية

التأثيرات الجانبية	نوع العلاج			
	غلوكانتيم مع بانتينول		غلوكانتيم مع تيربنافين	
يوجد	0	%0	1	%4.5
لا يوجد	22	%100	21	%95.5

نوعي العلاج	مع	التأثيرات الجانبية	P-Value	النتيجة
			0.312	لا يوجد علاقة إحصائية معنوية بين نوعي العلاج والتأثيرات الجانبية

مخطط (24) يقارن بين نوعي العلاج بحسب التأثيرات الجانبية



الفصل الثالث:

النتائج و مناقشتها

- شملت الدراسة البدئية **44** مريض، تم توزيعهم بشكل عشوائي رقمي (الأرقام الفردية للمجموعة الأولى والزوجية للمجموعة الثانية) منعاً للانحياز ولم يُفقد التواصل مع أي من المرضى .
استقر حجم العينة النهائي على **44** مريض، **22** مريض ضمن مجموعة الغلوكانتيم مع تطبيق التيربنافين الموضعي 1%، و**22** مريض ضمن مجموعة الغلوكانتيم مع تطبيق البانتينول .
- **تمّ دراسة ومتابعة آفةٍ واحدةٍ عند كل مريض.**

- توزّع أفراد العينة الى ذكور وإناث حيث كانت نسبة الذكور في العينة (**56.8**%) مقابل (**43.2**%) من أفراد العينة كانوا إناثاً، ففي مجموعة الحقن الموضعي بالغلوكانتيم مع تطبيق التيربنافين الموضعي 1% بلغت نسبة الذكور(**59.1**%) والإناث (**40.9**%)، وفي مجموعة الحقن الموضعي بالغلوكانتيم مع تطبيق البانتينول كانت نسبة الذكور (**54.5**%) والإناث (**45.5**%).

- تراوحت أعمار المجموعتين بين (**7**–**60** سنة) وكان متوسط العمر في مجموعة التيربنافين (**27.4**) وفي مجموعة البانتينول (**22.7**).

- شكّل أفراد عينة الدراسة ذوي الاندفاعات التي ظهرت من أقل من شهرٍ من موعد الزيارة الأولى نسبة (**34.1**%)، وأفراد عينة الدراسة الذي تراوح عمر الاندفاعات لديهم بين الشهر والشهرين نسبة (**29.5**%)، وأفراد عينة الدراسة الذي تراوح عمر الاندفاعات لديهم بين الشهرين والثلاثة أشهر نسبة (**36.4**%) . أي أنّ النسبة الأكبر من أفراد عينة الدراسة هم الذين لديهم اندفاعاتٌ بعمرٍ بين الشهرين والثلاثة أشهر .

- كان متوسط قطر الآفات لمجموعة التيربنافين (**2.08** سم) ولمجموعة البانتينول (**1.84** سم) .

- كان قطر الآفات لايتجاوز 4 سم حيث كانت نسبة الآفات ذات القطر الأقل من 1 سم (**15.9%**)، والآفات ذات القطر الذي يتراوح بين 1 سم حتى 2 سم (**40.9%**)، ونسبة الآفات ذات القطر الأكبر الذي يتجاوز 2 سم ولكن الأصغر من 4 سم (**43.2%**)، وهي تشكّل النسبة الأكبر.

- من خلال الاختبارات الإحصائية المناسبة نجد أنه لا يوجد فروق ذات دلالة إحصائية بين أفراد العينة حسب متغيرات (العمر – الجنس – قطر الآفات – مدة المرض) وفقاً لطبيعة المعالجة عند مستوى الدلالة الإحصائية (0.05) أي أن المجموعتين متجانستين حسب المتغيرات السابقة.

إن التقييم النهائي للآفات : (نسب الشفاء و التحسن الجزئي المُسجّلة عند الزيارة الخامسة بعد أربع جلسات علاجية سابقة أي بعد 8 أسابيع)

- أظهر حدوث **الشفاء** لدى **90.9 %** من المرضى الذين عولجوا بالحقن الموضعي بالغلوكانتيم مع تطبيق التيربنافين الموضعي 1%، مقارنةً بـ **63.6%** من المرضى الذين عولجوا بالحقن الموضعي بالغلوكانتيم مع تطبيق البانتينول .

- كما أظهر حدوث **التحسن الجزئي** لدى **9.1 %** من المرضى الذين عُولجوا بالحقن الموضعي بالغلوكانتيم مع تطبيق التيربنافين الموضعي 1%، مقارنةً بـ **36.4%** من المرضى الذين عولجوا بالحقن الموضعي بالغلوكانتيم مع تطبيق البانتينول .

- ولم يحدث **فشل** للعلاج في أي من المجموعتين .

- وبالتالي أظهرت النتائج أن العلاج بالحقن الموضعي بالغلوكانتيم مع تطبيق التيربنافين الموضعي 1% رغم كونه علاجاً رخيصــاً غير مكلفٍ متوافراً بســهولة وآثاره الجانبية قليلة، لم يُحدث فارقاً إحصــائياً معتبراً بالمقارنة مع مجموعة الغلوكانتيم والدواء الغُفل ســواءٌ من حيث إحداث الشــفاء التام والتحسن الجزئي أو من حيث الزمن اللازم لتحقيق الشفاء .

- بدء حدوث الشفاء التام لبعض الآفات بمجموعة الغلوكانتيم والتيربنافين كان بالجلسة **2** أي قبل مجموعة الغلوكانتيم والبانتينول والتي كان بدء حدوث الشفاء فيها بالجلسة **3** .

- في مجموعة الحقن الموضعي بالغلوكانتيم والتيربنافين تم تحقيق الشفاء التام عند جميع المرضى في الزيارة السابعة والأخيرة، حيث راجع المرضى **في الأسبوع 10** بعد الشفاء، ثم **في الأسبوع 14** بعد الشفاء وذلك لمتابعة نتائج العلاج .

- أما في مجموعة الحقن الموضعي بالغلوكانتيم و البانتينول تم تحقيق الشفاء التام في **21** من المرضى، حيث راجع المرضى **في الأسبوع 10** بعد الشفاء، ثم **في الأسبوع 14** بعد الشفاء وذلك لمتابعة نتائج العلاج .
- حيث تبيّن عدم عودة ظهور أية اندفاعات جديدة في حالات الشفاء التام وعدم زيادة ارتشاح الاندفاعات التي تحسنت تحسناً جزئياً .

الفصل الرابع :

المقارنة مع الدراسة العالمية [170] :

عنوان الدراسة:

Topical terbinafine in the treatment of cutaneous leishmaniasis: triple blind randomized clinical trial

الباحث : Saeedeh Farajzadeh ورفاقها مكان الدراسة: ايران سنة النشر : 2016

تم اجراء اعتيان عشوائي ل 88 مريض مع لطاخة تحري إيجابية وتم توزيعهم ضمن مجموعتين :

- المجموعة الأولى : 44 مريض (32 إناث + 12 ذكور) تم علاجهم بالغلوكانتيم بالطريق الجهازي بجرعة 20 ملغ/كغ لمدة 20 يوم، بالإضافة للتطبيق اليومي لكريم التيربنافين 1%
- المجموعة الثانية : 44 مريض (19 إناث + 25 ذكور) تم علاجهم بالغلوكانتيم بالطريق الجهازي بجرعة 20 ملغ/كغ لمدة 20 يوم، بالإضافة للتطبيق اليومي لمرهم غُفل (فازلين)
- تم متابعة المرضى في الأيام 0–14–33–45 ، ثم في اليوم 110 لمتابعة النكس

المتغير	الدراسة الحالية	دراسة Saeedeh
سنة الدراسة	2019-2020	2008-2010
المكان	سوريا	إيران
حجم العينة	44 مريض	88 مريض
الدواء المطبق	غلوكانتيم حقن موضعي مع تطبيق التيربنافين الموضعي كريم 1% أو الدواء الغُفل بانتينول كريم يومياً بفاصل أسبوعين بين كل جلسة لمدة أربع جلسات علاجية=8 أسابيع مع زيارات متابعة لتقييم النكس في : الأسبوع 10 / 14	غلوكانتيم بالطريق الجهازي مع تطبيق التيربنافين الموضعي كريم 1% أو الدواء الغُفل فازلين مرهم يومياً لمدة 20 يوم مع زيارات متابعة في الأيام : 14-33-45 وفي اليوم 110 لتقييم النكس
P Value للزمن اللازم لحدوث الشفاء التام	0.752	0.018

النتائج :

في هذه الدراسة لم يُسجل فارق إحصائي معتبر بين مجموعتي العلاج في حدوث الشفاء الكامل أو التحسن الجزئي، ولكن تم تسجيل فارقٍ إحصائي معتبر بين مجموعتي العلاج في الزمن اللازم لحدوث الشفاء، حيث أن الآفات في المجموعة الأولى شُفيت بوقتٍ **أسرع بمرتين** من المجموعة الثانية مع تسجيل فارق إحصائي معتبر، ورغم حدوث التحسن الجزئي في المجموعة الأولى بوقت أسرع أيضاً لكن لم يُسجّل فارقٌ إحصائيٌّ .

الفصل الخامس :

الخلاصة

أظهرت النتائج أن العلاج بالحقن الموضعي بالغلوكانتيم مع تطبيق كريم التيربنافين الموضعي 1% لم يظهر فعاليةً بالمقارنة مع الحقن الموضعي للغلوكانتيم بمفرده .

وبالمقارنة مع نسب الشفاء في طرق العلاج الأخرى بين الدراسات العالمية وبين الدراسات السابقة المُجراة في مستشفى الأمراض الجلدية و الزهرية بجامعة دمشق :

طريقة العلاج	نسبة الشفاء في الدراسات العالمية	نسبة الشفاء في دراسات المستشفى
الحقن الموضعي لأملاح الأنتموان	**66.7 %** [173]	
الحقن الجهازي لأملاح الأنتموان	**80 %** [62]	
النتروجين السائل	**68.18 %** [174]	
النتروجين السائل بالمشاركة مع الحقن الموضعي لأملاح الأنتموان	**90.9 %** [131]	

طريقة العلاج	نسبة الشفاء في الدراسات العالمية	نسبة الشفاء في دراسات المستشفى
الحقن الموضعي للأمفوتريسين B	**61.4 %** [175]	**74.1 %** [176]
الحقن الموضعي لمحلول كلوريد الصوديوم مفرط التوتر	**25 %** [177] تركيز 5%	**55 %** [178] تركيز 7%
الحقن الموضعي لمحلول كبريتات الزنك 2%	**50 %** [179]	**24 %** [180]
الدوكسيسيكلين الفموي	**71 %** [181]	**6.25 %** [110]

الفصل السادس :

التوصيات

في ضوء نتائج الفعالية وسجل الأمان التي توصلنا إليها والمعوقات التي حالت دون تحقيق نتائج أعمق نوصي بما يلي:

1. عدم تطبيق التيربنافين الموضعي كريم 1% بعلاج داء الليشمانيات الجلدي .
2. إجراء دراساتٍ أوسعَ مع مدة علاجٍ ومدة متابعةٍ أطولَ وحجم عينةٍ أكبرَ.
3. إجراء دراساتٍ حول إمكانية استخدام التيربنافين الموضعي كريم 1% كعلاج مشارك مع المعالجات الأخرى .
4. تقييم فعالية العلاج بالتيربنافين الموضعي كريم 1% مع الحقن الموضعي لأملاح الأنتموان اعتماداً على تنميط نوع طفيلي الليشمانيا .

- **صور لبعض الحالات السريرية :**

<u>الحالة الأولى :</u> حالة شفاء تام على العلاج بالحقن الموضعي بالغلوكانتيم مع تطبيق التيربنافين الموضعي 1%

قبل البدء بالعلاج

بعد جلسة واحدة

الحالة الثانية : حالة شفاء تام على العلاج بالحقن الموضعي بالغلوكانتيم مع تطبيق التيربنافين الموضعي 1% :

قبل البدء بالعلاج

بعد ثلاث جلسات

<u>الحالة الثالثة :</u> حالة شفاء تام على العلاج بالحقن الموضعي بالغلوكانتيم مع تطبيق التيربنافين الموضعي 1% :

قبل البدء بالعلاج

بعد جلستين

الحالة الرابعة : حالة تحسن جزئي على العلاج بالحقن الموضعي بالغلوكانتيم مع تطبيق التيربنافين الموضعي 1%:

قبل البدء بالعلاج

بعد أربع جلسات علاجية

<u>الحالة الخامسة :</u> حالة شفاء تام على العلاج بالحقن الموضعي بالغلوكانتيم مع تطبيق كريم البانتينول :

قبل البدء بالعلاج

بعد جلستين

<u>الحالة السادسة :</u> حالة تحسنٍ جزئي على العلاج بالحقن الموضعي بالغلوكانتيم مع تطبيق كريم البانتينول :

قبل البدء بالعلاج

الزيارة السابعة (الأخيرة)

الباب الثالث

المراجع

المراجع

1. Kumar A . Introduction.Leishmania and Leishmaniasis.New York:Springer Science+Business Media;2013: 1.
2. Torres-Guerrero E, Quintanilla-Cedillo MR, Ruiz-Esmenjaud J,et al.Leishmaniasis: a review. *F1000Res*. May 2017; 6: 750.
3. World Health Organization. Essential leishmaniasis maps. http://www.who.int/leishmaniasis/leishmaniasis_maps/en/
4. World Health Organization, Global leishmaniasis surveillance update, 1998-2016. Wkly Epidemiol Rec,40:530, 2018.
5. Vos T, Barber RM, Bell B, et al. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 301 acute and chronic diseases and injuries in 188 countries, 1990–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. The Lancet. 2015 Aug 22;386(9995):743-800.
6. Alvar J, Vélez ID, Bern C, et al. Leishmaniasis worldwide and global estimates of its incidence. *PLoS One* . 2012;7(5).
7. World health organization.Leishmaniasis Epidemiological .WHO. 2019; Availablefrom:https://www.who.int/leishmaniasis/burden/GHO_CL_2018.pdf?ua=1.
8. Haddad N, Saliba H, Altawi Al,et al.Cutaneous leishmaniasis in the central provinces of Hama and Edlib in Syria: Vector identification and parasite typing.*Parasit Vectors*. 2015; 8: 524.

9. World Health Organization.Disease distribution of new cases in Syrian Arab Republic.WHO.2019;Availablefrom:https://www.who.int/leishmaniasis/Map-ACL-Syria-2015.png
10. Craig G Stark.Leishmaniasis Epidemiology.Medscape.Feb 18, 2020; Available from: https://emedicine.medscape.com/article/220298-overview.
11. Dostálová A and Volf P .Leishmania development in sand flies: parasite-vector interactions overview .*BMC.* Dec 2012; 5(276) .
12. Akhoundi M, Kuhls K, Cannet A, et al. A Historical Overview of the Classification, Evolution, and Dispersion of Leishmania Parasites and Sandflies. *PLoS Negl Trop Dis* .Mar 2016; 10(3) .
13. Chauhan IS, Kaur J, Krishna S, Ghosh A, Singh P, Siddiqi MI, Singh N. Evolutionary comparison of prenylation pathway in kinetoplastid Leishmania and its sister Leptomonas. BMC evolutionary biology. 2015 Dec;15(1):1-9.
14. Bates PA.Transmission of Leishmania metacyclic promastigotes by phlebotomine sand flies.*Parasitol J Int*. Apr 2007, 37(10):1097-1106.
15. Claborn DM.The Biology and Control of Leishmaniasis Vectors . *J Glob Infect Dis*. May-Aug 2010; 2(2): 127-134.
16. Munstermann LE. Phlebotomine sand flies and moth flies (Psychodidae). InMedical and veterinary entomology 2019 Jan 1 (pp. 191-211). Academic Press.
17. Halada P, Hlavackova K, Dvorak V, Volf P. Identification of immature stages of phlebotomine sand flies using MALDI-TOF MS and mapping of mass spectra during sand fly life cycle. Insect biochemistry and molecular biology. 2018 Feb 1;93:47-56.
18. Alemayehu B and Alemayehu M.Leishmaniasis: A Review on Parasite, Vector and Reservoir Host.Health Science Journal . January 2017;11(4) .

19. World Health Organization, Regional Office for the Eastern. Manual for case management of cutaneous leishmaniasis in the WHO Eastern.Cairo: WHO Regional Office for the Eastern Mediterranean Region;2014.

20. Teixeira DE, Benchimol M, Rodrigues J, et al.The Cell Biology of Leishmania: How to Teach Using Animations.PLoS Pathogens Journal.Oct 2013; 9(10).

21. Rogers ME. The role of leishmania proteophosphoglycans in sand fly transmission and infection of the Mammalian host. Frontiers in microbiology. 2012 Jun 28;3:223.

22. Mosser DM and Miles SA. Avoidance of innate immune mechanisms by the protozoan parasite, Leishmania spp.Madame Curie Bioscience Database [Internet]. 2000;7:26–31.

23. Eresh S , Mccallum SM and Barker DC. Identification and diagnosis of Leishmania Mexicana complex isolates by polymerase chain reaction. Parasitology . Nov 1994;109 (Pt 4):423-33.

24. Koçarslan S , Turan E, Ekinci T,et al. Clinical and histopathological characteristics of cutaneous Leishmaniasis in Sanliurfa City of Turkey including Syrian refugees. Indian J Pathol Microbiol.Oct 2013; 56(3):211_215.

25. Downing C and Tyring S.Parasitic Diseases, Leishmaniasis. Rook's Textbook of Dermatology, 9 ed. UK: Wiley J;2016: 1059_1061

26. Piscopo TV and Mallia AC. Leishmaniasis.Postgrad Med J. Feb 2007; 83(976): 649–657.

27. Nelson SA and Warschaw KE. protozoa and worms. Dermatology,3ed. Edinburgh:Elsevier;2012:1391-1420.

28. Bryceson. ADM.Clinical variations associated with various taxa of Leishmania. Coll Int CNRS INSERM. 1986; 221–8,.

29. Dowlati Y.Cutaneous leishmaniasis. *Int J Dermatol.* Jun 1979; 18(5): 362–8.

30. Nadim A. Fagih M.The epidemiology of cutaneous leishmaniasis in Isfahan province of Iran.Trans R Soc Trop Med Hyg. 1968;62(4):534–42.

31. Rahim GF. Tatar IH. Oriental sore in Iraq.Bull Endem Dis (Baghdad). Nov 1966; 8(1):29–54.

32. M A Ghatee, Taylor WR ,and Karamian M.The Geographical Distribution of Cutaneous Leishmaniasis Causative Agents in Iran and Its Neighboring Countries, A Review.Front Public Health. 2020; 8: 11.

33. Hayani K, Dandashli A, and Weisshaar E.Cutaneous Leishmaniasis in Syria: Clinical Features, Current Status and the Effects of War.Acta Derm Venereol .2015; 95: 62–66

34. Kozevnikov PK.Two nosological forms of cutaneous leishmaniasis. Am J Trop Med Hyg.1963; 12(5): 719–24.

35. Ghosen SH, Kuban AK.Leishmaniasis and other Protozoan infections. Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine, 7th ed. USA.The McGrow-Hill Companies; 2008: 2001-2007.

36. Bryceson. ADM.Diffuse cutaneous leishmaniasis in Ethiopia.I. The clinical and The Histological features of the disease. Trans R Soc Trop Med Hyg.1969;63:708-37.

37. Chulay JD, Anzeze EM, Koech DK,et al. High dose sodium stibogluconate treatment of cutaneous leishmaniasis in Kenya.Trans R Soc Trop Med Hyg. 1983;77(5):717-21.

38. Biagi FF.The treatment of Mexican cutaneous leishmaniasis (chicle ulcer).Med Mex. 1953; 33: 435-8.

39. Richard B. Odom, et al.Parasitic infestations Stings and Bites.In Andrews Diseases of the skin, 9th ed. Philadelphia:WB Saunders Company; 2000: 527-34.

40. Floch PH. Sur deux observations interessantes de leishmaniose forestiere americaine. Bull Soc Path Exot. 1954; 47: 509-13.

41. Llanos-Cuentas EA, Marsden PD, Lago EL,et al.Human muco-cutaneous leishmaniasis in Tres Bracos, Bahia-Brazil: an area of Leishmania braziliensis braziliensis infection. III. Cutaneous disease, presentation and evolution.Rev Soc Bras MedTrop. 1984; 17: 169-77.

42. Al-Gindan Y et al," A case of mucocutaneous leishmaniasis in Saudi Arabia caused by Leishmania major and its response to treatment", Clin Exp Dermatol 8(2):185-188, 1983.

43. Kubba R, Al-Gindan Y: Leishmaniasis. Dermatol Clin 7(2):331-351, 1989.

44. Markle WH and Makhoul K. Cutaneous leishmaniasis: recognition and treatment. Am Fam Physician. Mar 2004;69(6):1455-1460.

45. Reithinger R et al: Cutaneous leishmaniasis. Lancet Infect Dis 7(9):581-596, 2007.

46. David CV, Craft N: Cutaneous and mucocutaneous leishmaniasis. Dermatol Ther 22(6):491-502, 2009

47. Montalban. C. K., Martinez-Fernandez. R, Calleja. J. L. and et al, "Visceral leishmaniasis (kala-azar) as an opportunistic infection in patients infected with the human Immune deficiency virus in Spain," Rev Infect Dis, 11: 655–60, 1989.

48. Rees PH. Kager PA, Visceral leishmaniasis and postkala-azar dermal leishmaniasis,The Leishmaniases in Biology and Medicine, 2: 114–22, 1987.

49. Pampiglione. S, Manson-Bahr. PEC, La Placa. M and et al," Studies on Mediterranean leishmaniasis.3. The leishmanin test in kala-azar," Trans R Soc Trop Med Hyg, 69: 60–8, 1975.

50. Ho M, Koech DK, Iha DW,et al," Immunosuppression in Kenyan visceral leishmaniasis," Clin Exp Immunol, 51: 207–14, 1983.

51. Stefanidou MP, Antoniou M, Koutsopoulos AV,et al. A rare case of leishmaniasis recidiva cutis evolving for 31 years caused by Leishmania tropica. Int J Dermatol .Jun 2008; 47(6):588-9.

52. Lupi O, Barlett BL, Haugen RN, et al. Tropical dermatology: tropical diseases caused by protozoa. J Am Acad Dermatol 2009;60:897–925.

53. Salotra P, Sreenivas G, Beena KR, et al. Parasite detection in patients with post kala-azar dermal leishmaniasis in India: a comparison between molecular and immunological methods. J Clin Pathol 2003;56:840–3.

54. Berman JD. Human leishmaniasis: clinical, diagnostic,and chemotherapeutic developments in the last 10 years. Clin Infect Dis 1997;24:684–703.

55. Bellazoug S, Ammar-Khodja A, Belkoid M, et al. La leishmaniose cutanée du nord d'Algerie. Bull Soc Pathol Exot Filiales 1985;75:615–22.

56. Ezzedine K, Malvy D, Dhaussy I, et al. Onchocerciasis-associated limb swelling in a traveler returning from Cameroon. J Travel Med 2006;13:50–3

57. Alvar J, Aparicio P, Aseffa A, et al. The relationship between leishmaniasis and AIDS: the second 10 years. Clin Microbiol Rev 2008;21:334–59.

58. Jarvis JN, Lockwood DN. Clinical aspects of visceral leishmaniasis in HIV infection.Curr Opin Infect Dis . Feb 2013;26(1):1-9.

59. Leewenberg J, Bryceson ADM, Mbugua GG, et al.The use of the leishmanin test to define transmission in Baringo District, Kenya. *E Afr Med J.* Feb 1983;60(2):81-4.

60. Croft SL, Sundar S and Fairlamb AH.Drug resistance in leishmaniasis. ASM. Jan2006; 19 (1): 111-126.

61. Galluzzi L, Ceccarelli M, Diotallevi A, etc al . Real-time PCR applications for diagnosis of leishmaniasis. Parasites & vectors. 2018 Dec;11(1):1-3.

62. Al-Natour SH.UPDATE IN THE TREATMENT OF CUTANEOUS LEISHMANIASIS.*J Family Community Med*. May-Aug 2009; 16(2): 41–47.

63. Bryceson A. Therapy in man. In: Peters W, Killick-Kendrick R, eds. *The Leishmaniases in Biology and Medicine*, Vol. 2. London: Academic Press:1987; 56–61.

64. Kocyigit A, Gur S, Gurel MS ,et al.Antimonial therapy induces circulating proinflammatory cytokines in patients with cutaneous leishmaniasis. *Infect Immun.* Dec 2002; 70(12): 6589–6591.

65. Hadighi R, Mohebali M, Boucher P , et al. Unresponsiveness to Glucantime treatment in Iranian cutaneous leishmaniasis due to drug-resistant Leishmania tropica parasites.*PLoS Med*. May 2006; *3*(5): e162.

66. Frezard F, Demicheli C and Ribeiro R. Pentavalent Antimonials: New Perspectives for Old Drugs. *Molecules J*. 2009 Jun 30;14(7):2317-36.

67. Goyonlo VM, Vosoughi E, Kiafar B,et al. Efficacy of Intralesional Amphotericin B for the Treatment of Cutaneous Leishmaniasis. *Indian J Dermatol*. Nov 2014; 59(6):631.

68. Berman JD, Badaro R, Thakur CP,et al.Efficacy and safety of liposomal amphotericin B (AmBisome) for visceral leishmaniasis in endemic developing countries. *Bull World Health Organ*. 1998;76(1):25-32.

69. Sundar S and Chakravarty J.An Update on Pharmacotherapy for Leishmaniasis. *Expert Opinion on Pharmacotherapy.*Feb 2015;16(2): 237-252.

70. Purkait B, Kumar A, NandiN, et al. Mechanism of amphotericin B resistance in clinical isolates of *Leishmania donovani*. Antimicrob Agents Chemother. Feb 2012; 56(2): 1031-1041.

71. *Escobar P, Matu S, Marques C,et al.*Sensitivities of Leishmania species to hexadecylphosphocholine (miltefosine), ET-18-OCH(3) (edelfosine) and amphotericin B. *Acta Trop.* Feb 2002; 81(2):151-157.

72. Sau K, Mambula SS, Latz E, Henneke P, Golenbock DT, Levitz SM. The antifungal drug amphotericin B promotes inflammatory cytokine release by a Toll-like receptor-and CD14-dependent mechanism. Journal of Biological Chemistry. 2003 Sep 26;278(39):37561-8.

73. Rahman SB, Ul Bari A, Mumtaz N. MILTEFOSINE IN CUTANEOUS LEISHMANIASIS. *J Coll Physicians Surg Pak* . Mar 2007;17(3):132-5.

74. Bhandari V, Kulshrestha A, Deep DK ,et al. Drug susceptibility in *Leishmania* isolates following miltefosine treatment in cases of visceral

leishmaniasis and post kala-azar dermal leishmaniasis. *PLoS Negl Trop Dis.* May 2012; 6(5).

75. Seifert K, Matu S, Javier Pérez-Victoria F,et al.Characterisation of *Leishmania donovani* promastigotes resistant to hexadecylphosphocholine (miltefosine). *Int J Antimicrob Agents*. Oct 2003;22(4):380-7.

76. Medscape.miltefosine (Rx).Available at: https://reference.medscape.com/drug/impavido-miltefosine-999893.

77. Bray PG, Barrett MP, Ward SA,et al. Pentamidine uptake and resistance in pathogenic protozoa: past, present and future. *Trends Parasitol.* May 2003;19(5):232-9.

78. Jha SN, Singh NK and Jha TK. Changing response to diamidine compounds in cases of kala-azar unresponsive to antimonial. *J Assoc Physicians India*. Apr1991;39(4):314-6.

79. Paula CD, Sampaio JHD, Cardoso DR, et al.A comparative study between the efficacy of pentamidine isothionate given in three doses for one week and N-methil-glucamine in a dose of 20mgSbV/day for 20 days to treat cutaneous leishmaniasis. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*. 2003; *36*(3): 365-371.

80. Wiwanitkit V.Interest in paromomycin for the treatment of visceral leishmaniasis (kala-azar). *Ther Clin Risk Manag*. 2012;8:323-8.

81. Lianet Monzote.Current Treatment of Leishmaniasis: A Review. *The Open Antimicrobial Agents Journal*. July 2009; 1: 9-19.

82. Trinconia CT, Miguela DC, Silbera AM, et al.Tamoxifen inhibits the biosynthesis of inositolphosphorylceramide in *Leishmania.*International

Journal for Parasitology: Drugs and Drug Resistance. Dec 2018; 8(3): 475-487.

83. Miguel DC, Yokoyama-Yasunaka JK, Uliana SR,et al. Tamoxifen Is Effective in the Treatment of Leishmania amazonensis Infections in Mice.*PLoS Negl Trop Dis*. Jun 2008;2(6).

84. Beach DH, Goad LJ and Holz GG Jr.Effects of antimycotic azoles on growth and sterol biosynthesis of Leishmania promastigotes. *Mol. Biochem. Parasitol.* Nov 1988;31(2):149-62.

85. Vanniersantons MA.Alternations induced by antifungal compound ketoconazole and terbinafin in leishmania. J Eukaryote Microbial. 1995; 42 (4): 337- 46.

86. Ryder N.Terbinafine: mode of action and properties of the squalene epoxidase inhibition. Br J Dermatol. 2006; 126 (39): 2- 7

87. Ottevanger V, Petersen CS.Terbinafine. A new allylamine derivative for local and peroral use in fungal infections. Ugeskrift for Laeger. 1991; 153 (48): 3421- 4.

88. Farajzadeh S, Esfandiarpour I, Haghdoost AA, Mohammadi S, Mohebbi A, Mohebbi E, Mostafavi M. Comparison between combination therapy of oral terbinafine and cryotherapy versus systemic meglumine antimoniate and cryotherapy in cutaneous leishmaniasis: a randomized clinical trial. Iranian journal of parasitology. 2015 Jan;10(1):1.

89. Yasur-LandauD, Jaffe CL, David L, Allopurinol Resistance in *Leishmania infantum* from Dogs with Disease Relapse. *PLoS Negl Trop Dis*. Jan 2016; 10(1):

90. Nelson DJ, LaFon SW, Tuttle J V,et al.Allopurinol ribonucleoside as an antileishmanial agent. Biological effects, metabolism, and enzymatic phosphorylation.*J Biol Chem*. 254: 11544-11549, 1979.

91. Koutinas AF, Saridomichelakis MN, Mylonakis ME,et al. A randomised, blinded, placebo-controlled clinical trial with allopurinol in canine leishmaniosis. *Vet Parasitol*. 2001 Jul 27;98(4):247-61.

92. MOMENI AZ and Aminjavaheri M.Treatment of recurrent cutaneous leishmaniasis.*International journal of dermatology*. Feb 1995; *34* (2): 129-133.

93. Momeni A Z and Aminjavaheri M. Successful treatment of non-healing cases of cutaneous leishmaniasis, using a combination of meglumine antimoniate plus allopurinol. *EJD*. Nov 2002;*13* (1): 40-43.

94. Moreno E, Calvo A, Schwartz J ,et al.Evaluation of Skin Permeation and Retention of Topical Dapsone in Murine Cutaneous Leishmaniasis Lesions. *Pharmaceutics.* Nov 2019;*11*(11):607.

95. Dogra J, Lal BB and Misra SN. Dapsone in the treatment of cutaneous leishmaniasis. *International journal of dermatology*. July1986; *25*(6): 398-400.

96. Kochar DK, Saini G, Kocha SK, et al. A double blind, randomised placebo controlled trial of rifampicin with omeprazole in the treatment of human cutaneous leishmaniasis. *J Vector Borne Dis* . Dec 2006;*43* (4):161-7.

97. Kochar DK, Aseri S, Sharma BV, et al. The role of rifampicin in the management of cutaneous leishmaniasis. QJM. Nov 2000 ;93(11):733-7.

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

99. Layegh P, Yazdanpanah MJ, Vosugh EM, et al.Efficacy of azithromycin versus systemic meglumine antimoniate (Glucantime) in the treatment of cutaneous leishmaniasis. *Am J Trop Med Hyg* . Jul 2007;77(1):99-101.

100. Prata A, Silva Vergara ML, Costa L ,et al.Efficacy of azithromycin in the treatment of cutaneous leishmaniasis. *Rev. Soc. Bras. Med. Trop*. Jan-feb 2003; 36 (1):65-69.

101. Griffin MO, Fricovsky E, Ceballos G, Villarreal F,et al. Tetracyclines: a pleitropic family of compounds with promising therapeutic properties. Review of the literature. *AJP Cell Physiol*. Sep 2010; 299(3): 539-48.

102. Dahl EL , Shock JL, Shenai BR,et al.Tetracyclines Specifically Target the Apicoplast of the Malaria Parasite Plasmodium falciparum.*AAC.* Jan2006; 50(9): 3124-3131.

103. Van Vlem B ,Vanholder R ,Paepe P,et al. Immunomodulating Effects of Antibiotics: Literature Review. national library of medicine . July1996; 24(4):275-91.

104. Valentín S, Morales A, Sánchez J L, et al. Safety and efficacy of doxycycline in the treatment of rosacea.*Clin Cosmet Investig Dermatol*. Aug 2009; 2: 129-140.

105. Kloppenburg M, Verweij C L, Miltenburg A M,et al. The influence of tetracyclines on T cell activation. *Clin Exp Immunol*. Dec1995; 102 (3): 635-41.

106. Kuzin I I , Snyder J E, Ugine G D. Tetracyclines Inhibit Activated B Cell Function. *Int Immunol*. Jul2001; 13(7): 921-31.

107. THONG Y H and FERRANTE A. Inhibition of mitogen-induced human lymphocyte proliferativeresponses by tetracycline analogues. *Clin. exp. Immunol*. Mar 1979; 35(3): 443-446.

108. Golub LM, Ramamurthy NS, McNamara TF,et al. Tetracyclines Inhibit Connective Tissue Breakdown: New Therapeutic Implications for an Old Family of Drugs. *Critical Reviews in Oral Biology and Medicine*.1991; 2(2): 297-322.

109. Masmoudi. A, Dammak. A, Chaaben. H and et al, "Doxycycline for the treatment of cutaneous leishmaniasis," Dermatology online journal, 14(8): 22, 2008.

110. kashour SH, "Doxycycline for the treatment of cutaneous leishmaniasis," Dermatology & venereology department, Damascus University, 2016.

111. Yaghi WZ, "Efficacy of co-administration of doxycycline with glucantim intralesion injection or alone in the treatment of cutaneous leishmaniasis", Dermatology & venereology department, Damascus University, 2020.

112. Jha TK, Sundar S, Thakur CP,et al.A phase II dose-ranging study of sitamaquine for the treatment of visceral leishmaniasis in India. *Am J Trop Med Hyg* .Dec 2005;73(6):1005-11.

113. Carvalho L, Luque-Ortega JR, López-Martín C , et al.The 8-aminoquinoline analogue sitamaquine causes oxidative stress in Leishmania donovani promastigotes by targeting succinate dehydrogenase. *AAC* . Sep 2011;55(9):4204-10.

114. Loiseau PM, Cojean S and Schrével J. Sitamaquine as a putative antileishmanial drug candidate: from the mechanism of action to the risk of drug resistance. *Europe PMC*. May 2011;18(2):115-119

115. Puscas I, Coltau M, Baican M, Domuta G. Omeprazole has a dual mechanism of action: it inhibits both H+/K+-ATPase and gastric mucosa carbonic anhydrase enzyme in humans in vitro and in vivo experiments. J Pharmacol Exp Ther 1999; 290(2): 530–4

116. Jiang S, Meadows J, Anderson SA, Mukkada AJ. Antileishmanial activity of the antiulcer agent omeprazole. Antimicrobial Agent Chemother 2002; 46: 2569–74.

117. Nilforoushzadeh MA, Jaffary F, Ansari N,et al. A comparative study between the efficacy of systemic meglumine antimoniate therapy with standard or low dose plus oral omeprazole in the treatment of cutaneous leishmaniasis. J Vector Borne Dis. 2008 Dec 1;45(4):287-91.

118. Kohda F, Koga T, Uchi H, et al. Histamine-induced IL-6 and IL-8 production are differentially modulated by IFNgamma and IL-4 in human keratinocytes. J Dermatol Sci 2002; 28: 34–41.

119. Mikawa K, Akamatsu H, Nishina K, et al. The effects of cimetidine, ranitidine, and famotidine on human neutrophil functions. Anesth Analg 1999; 89: 218–224 .

120. Shinoda S, Kameyoshi Y, Hide M, et al. Histamine enhances UVB-induced IL-6 production by human keratinocytes. Arch Dermatol Res 1998; 290: 429–434.

121. Shanehsaz SM, Ishkhanian S. A comparative study between the efficacy of oral cimetidine and low-dose systemic meglumine antimoniate (MA) with a standard dose of systemic MA in the treatment of cutaneous leishmaniasis. Int J Dermatol. 2015 Jul;54(7):834-8. doi: 10.1111/ijd.12709. PMID: 26108265

122. El Darouti MA and Al Rubaie SM.Cutaneous leishmaniasisTreatment with combined cryotherapy and intralesional stibogluconate injection.Int J Dermatol, Jan-Feb 1990;29(1):56-9.

123. Buates S and Matlashewski G.Treatment of experimental leishmaniasis with the immunomodulators imiquimod and S-28463: efficacy and mode of action. J Infect Dis. 1999;179:1485-1494.

124. Meymandi SS, Javadi A, Dabiri S and et al.Comparative histological and immunohistochemical changes of dry type cutaneous leishmaniasis after administration of meglumine antimoniate, imiquimod or combination therapy. *Arch Iran Med* . Jul 2011;14(4):238-43.

125. Miranda-Verastegui C, Llanos-Cuentas A, Arevalo I ,et al.Randomized, double-blind clinical trial of topical imiquimod 5% with parenteral meglumine antimoniate in the treatment of cutaneous leishmaniasis in Peru. *Clin Infect Dis*. May 2005; 40(10):1395-403.

126. Seeberger J, Daoud S and Pammer J.Transient effect of topical treatment of cutaneous leishmaniasis with imiquimod. *Int J Dermatol*. July 2003; 42(7):576-9.

127. Minoo Shaddel, Iraj Sharifi, Mehran Karvar, et al. Cryotherapy of cutaneous leishmaniasis caused by Leishmania major in BALB/c mice: A comparative experimental study. *J Vector Borne Dis*. March 2018; 55(1):42_46.

128. Panagiotopoulos A, Stavropoulos PG, Hasapi V , et al.Treatment of cutaneous leishmaniasis with cryosurgery. *Int J Dermatol*. Sep 2005;44(9):749-52.

129. Al-Majali O, Routh HB, Abuloham O ,et al.2-year study of liquid nitrogen therapy in cutaneous leishmaniasis. *Int J Dermatol*. Jun 1997;36(6):460-2.

130. Uzun S, Uslular C, Yucel A ,et al. Cutaneous leishmaniasis: evaluation of 3074 cases in the Cukurova region of Turkey. *Br J Dermatol*. Feb 1999;140(2):347-50.

131. Asilian A, Sadeghinia A, Faghihi G ,et al.Comparative study of the efficacy of combined cryotherapy and intralesional meglumine antimoniate (Glucantimes) vs. cryotherapy and intralesional meglumine antimoniate (Glucantimes) alone for the treatment of cutaneous leishmaniasis. *Int J Dermatol*. Apr 2004 ;43(4):281-3.

132. Velasco-Castrejon O, Walton BC, Rivas-Sanchez B , et al. Treatment of cutaneous leishmaniasis with localized current field (radio frequency) in Tabasco, Mexico. *Am J Trop Med Hyg*. Sep 1997;57(3):309-12.

133. NavinTR, Arana BA, Arana FE ,et al.Placebo-controlled clinical trial of meglumine antimonite (glucantime) vs. localized controlled heat in the treatment of cutaneous leishmaniasis in Guatemala. Am J Trop Med Hyg. Jan 1990;42(1):43-50.

134. Asilian A, Sharif A, Faghihi G , et al.Evaluation of CO2 laser efficacy in the treatment of cutaneous leishmaniasis,. *Int J Dermatol*. Oct 2004;43(10):736-8.

135. Asilian A, Iraji F, Hedaiti HR ,et al.Carbon dioxide laser for the treatment of lupoid cutaneous leishmaniasis (LCL): a case series of 24 patients. *Dermatol Online J*. 2006 Feb;12(2):3.

136. Enk. C. D, Fritsch. C, Jonas. F and et al, "Treatment of cutaneous leishmaniasis with photodynamic therapy," *Arch Dermatol*, 139: 432–4, 2003.

137. Evangelou G, Krasagakis K, Giannikaki E ,et al.Successful treatment of cutaneous leishmaniasis with intralesional aminolevulinic acid photodynamic therapy, Photodermatology, photoimmunology & photomedicine. Oct 2011;27(5): 254-256.

138. Eissa MM, Soliman AS and Nassar SO.Ultrastructural and immunological features of experimental cutaneous leishmaniasis after treatment with intralesional hypertonic sodium, chloride and Co2 laser rays. *J Egypt Soc Parasitol*. Apr 2003; 33(1): 329-52.

139. Sadeghian G, Nilfroushzadeh MA and Siadat AH. A comparison between intralesional hypertonic sodium chloride solution and meglomine antimoniate in the treatment of cutaneous leishmaniasis. *EDOJ*. June 2006; 2(1): 8.

140. Sharquie KE. A new intralesional therapy of cutaneous leishmaniasis with hypertonic sodium chloride solution.*J Dermatol*. Oct 1995; 22(10): 732-7.

141. Ranawaka RR, Weerakoon HS and de Silva SH. Randomized, double-blind, controlled, comparative study on intralesional 10% and 15% hypertonic saline versus intralesional sodium stibogluconate in Leishmania donovani cutaneous leishmaniasis. Int J Dermatol. Jan 2015; 54(5): 555-63.

142. Faris RM, Jarallah JS, Khoja TA, al-Yamani MJ. Intralesional treatment of cutaneous leishmaniasis with sodium stibogluconate antimony. *Int J Dermatol*. Aug 1993; 32:610–2.

143. Najim RA, Sharquie KE, Al-Zubaidy SA. Possible mechanisms of action of the compounds injected intralesionally in the treatment of cutaneous

leishmaniasis, in addition to their direct effects on the parasites. *Ann Trop Med Parasitol*. Jan.2006;100(1):33–8.

144. Wintergerst ES, Maggini S, Hornig DH. Contribution of selected vitamins and trace elements to immune function. Ann Nutr Metab. Sep2007;51(4):301–23.

145. Prasad AS. Impact of the discovery of human zinc deficiency on health. *J Am Coll Nutr*.Aug 2009;28(3):257–65.

146. Prasad AS. Zinc: Role in immunity, oxidative stress and chronic inflammation. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. Nov 2009 ;12(6):646–52.

147. Kocyigit A, Erel O, Gurel MS, et al. Alterations of serum selenium, zinc, copper, and iron concentrations and some related antioxidant enzyme activities in patients with cutaneous leishmaniasis. *Biol Trace Elem Res*. 1998;65:271–81.

148. Kocyigit A, Gur S, Erel O, Gurel MS. Associations among plasma selenium, zinc, copper, and iron concentrations and immunoregulatory cytokine levels in patients with cutaneous leishmaniasis. *Biol Trace Elem Res*. 2002;90:47–55.

149. Kocyigit A, Erel O, Seyrek A, et al. Effects of antimonial therapy on serum zinc, copper and iron concentrations in patients with cutaneous Leishmaniasis in Turkey. Eastern J Med. 1998; 3(2): 58–61.

150. Firooz A, Khatami.A, Khamesipour A ,et al.Intralesional injection of 2% zinc sulfate solution in the treatment of acute old world cutaneous leishmaniasis: a randomized, double-blind, controlled clinical trial. *JDD*. Jan-Feb 2005;4(1):73-9.

151. Sharquie KE, Najim RA, Farjou IB, et al. Oral zinc sulphate in the treatment of acute cutaneous leishmaniasis. *Clin Exp Dermatol*.Jan 2001; 26(1): 21-26.

152. Banihashemi. M, Yazdanpanah. M. J, Amirsolymani. H and et al, "Comparison of Lesion Improvement in Lupoid Leishmaniasis Patients with Two Treatment Approaches Trichloroacetic Acid and Intralesional Meglumine Antimoniate," *Journal of cutaneous medicine and surgery*, *19*(1): 35-39, 2015.

153. Ali. N. M, Fariba. J and Elaheh. H, "The efficacy of 5% trichloroacetic acid cream in the treatment of cutaneous leishmaniasis lesions," *Journal of Dermatological Treatment*, *23*(2): 136-139, 2012.

154. . López-Jaramillo. P, Rincón. M. Y, García. R. G and et al, "A controlled, randomized-blinded clinical trial to assess the efficacy of a nitric oxide releasing patch in the treatment of cutaneous leishmaniasis by Leishmania (V.) panamensis," The American journal of tropical medicine and hygiene, 83(1): 97-101, 2010.

155. Jowkar. F, Dehghani. F and Jamshidzadeh. A, "Is topical nitric oxide and cryotherapy more effective than cryotherapy in the treatment of old world cutaneous leishmaniasis?" Journal of Dermatological Treatment, 23(2): 131-135, 2012.

156. Zakai HA, Zimoo SK. Effect of itraconazole and terbinafine on *Leishmania major* promastigotes. J Kau Med Sci. 2002;10:73-80.

157. Ryder NS. Terbinafine: mode of action and properties of the squalene epoxidase inhibition. Br J Dermatol. 1992;39:2–7. doi: 10.1111/j.1365-2133.1992.tb00001.x.

158. Gubta S, Jain VK, Aggarwal K. Comparing the efficiency of topical paromomycin with intralesional meglumine antimoniate for cutaneous leishmaniasis. Int J Dermatol. 2005;44:1064–1065. doi: 10.1111/j.1365-4632.2004.02597.x.

159. Aronson N, Herwaldt BL, Libman M, et al. Diagnosis and Treatment of Leishmaniasis: Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America (IDSA) and the American Society of Tropical Medicine and Hygiene (ASTMH). Clin Infect Dis 2016; 63:e202.

160. Murray HW. Leishmaniasis in the United States: treatment in 2012. Am J Trop Med Hyg 2012; 86:434.

161. Pinart M, Rueda JR, Romero GA, et al. Interventions for American cutaneous and mucocutaneous leishmaniasis. Cochrane Database Syst Rev 2020; 8:CD004834.

162. Heras-Mosteiro J, Monge-Maillo B, Pinart M, et al. Interventions for Old World cutaneous leishmaniasis. Cochrane Database Syst Rev 2017; 12:CD005067.

163. Sakthianandeswaren A, Elso CM, Simpson K, et al. The wound repair response controls outcome to cutaneous leishmaniasis. Proc Natl Acad Sci U S A 2005; 102:15551.

164. Khatami A, Talaee R, Rahshenas M, et al. Dressings combined with injection of meglumine antimoniate in the treatment of cutaneous

leishmaniasis: a randomized controlled clinical trial. PLoS One 2013; 8:e66123.

165. Wortmann GW, Aronson NE, Miller RS, et al. Cutaneous leishmaniasis following local trauma: a clinical pearl. Clin Infect Dis 2000; 31:199.

166. Belkaid Y, Kamhawi S, Modi G, et al. Development of a natural model of cutaneous leishmaniasis: powerful effects of vector saliva and saliva preexposure on the long-term outcome of Leishmania major infection in the mouse ear dermis. J Exp Med. 1998;188(10):1941-1953.

167. Kamhawi S, Belkaid Y, Modi G, Rowton E, Sacks D. Protection against cutaneous leishmaniasis resulting from bites of uninfected sand flies. Science. 2000;290(5495):1351-1354

168. Valenzuela JG, Belkaid Y, Garfield MK, et al. Toward a defined anti-Leishmania vaccine targeting vector antigens: characterization of a protective salivary protein. J Exp Med. 2001;194(3):331-342.

169. Katebi A, Gholami E, Taheri T, et al. Leishmania tarentolae secreting the sand fly salivary antigen PpSP15 confers protection against Leishmania major infection in a susceptible BALB/c mice model. Mol Immunol. 2015;67(2 Pt B):501-511.

170. Chen WH, Nyon MP, Poongavanam MV, Liu Z, Biter AB, Kundu RT, Strych U, Hotez PJ, Bottazzi ME. Process Characterization and Biophysical Analysis for a Yeast-Expressed Phlebotomus papatasi Salivary Protein (PpSP15) as a Leishmania Vaccine Candidate. Journal of pharmaceutical sciences. 2020 May 1;109(5):1673-80.

171. de Oliveira Emerick S, de Carvalho TV, Miranda BM, etc al. Lipophosphoglycan-3 protein from Leishmania infantum chagasi plus saponin adjuvant: A new promising vaccine against visceral leishmaniasis. Vaccine. 2021 Jan 8;39(2):282-91.

172. Farajzadeh S, Heshmatkhah A, Vares B, Mohebbi E, Mohebbi A, Aflatoonian M, Eybpoosh S, Sharifi I, Aflatoonian MR, Meymandi SS, Fekri AR. Topical terbinafine in the treatment of cutaneous leishmaniasis: triple blind randomized clinical trial. Journal of parasitic diseases. 2016 Dec;40(4):1159-64.

173. Rodrigues BC, Ferreira MF, Barroso DH, etc al. A retrospective cohort study of the effectiveness and adverse events of intralesional pentavalent antimonials in the treatment of cutaneous leishmaniasis. International Journal for Parasitology: Drugs and Drug Resistance. 2020 Dec 1;14:257-63.

174. Al-Mutairi N, Alshiltawy M, Khalawany ME, etc al . Treatment of Old World cutaneous leishmaniasis with dapsone, itraconazole, cryotherapy, and imiquimod, alone and in combination. International journal of dermatology. 2009 Aug;48(8):862-9.

175. Goyonlo VM, Vosoughi E, Kiafar B, Nahidi Y, Momenzadeh A, Taheri AR. Efficacy of intralesional amphotericin B for the treatment of cutaneous leishmaniasis. Indian journal of dermatology. 2014 Nov;59(6):631.

176. Kass Butros OB, "The efficacy of intralesional amphotericin B in the treatment of cutaneous leishmaniasis," Dermatology & venereology department, Damascus University, 2018.

177. Sadeghian G, Zadeh N, Motevali Emami M. A comparison between intralesional hypertonic sodium chloride solution and meglumine antimoniate (Glucantime) injections in the treatment of cutaneous leishmaniasis. Iranian Journal of Dermatology. 2005 Jul 1;8(4):251-5.

178. Hamza LG, "The efficacy of intralesional hypertonic sodium chloride solution 7% in the treatment of cutaneous leishmaniasis," Dermatology & venereology department, Damascus University, 2017.

179. Fariba Iraji,Anahita Vali,Ali Asilian,Mohamad Ali Shahtalebi, "Comparison of Intralesionally Injected Zinc Sulfate with Meglumine Antimoniate in the Treatment of Acute Cutaneous Leishmaniasis" in iran;209:46–49, 2004.

180. Satouf FA, "Evaluation of Efficacy of intralesional injection of Zinc Sulfate 2% Solution in the Treatment of cutaneous leishmaniasis," Dermatology & venereology department, Damascus University, 2018.

181. Masmoudi A, Dammak A, Chaaben H ,et al.Doxycycline for the treatment of cutaneous leishmaniasis. DOJ. 2008 ;14(8):22.