الجمهورية العربية السورية
وزارة التعليم العالي
جامعة دمشق
كلية الطب البشري
قسم الامراض الجلدية و الزهرية

فعالية الحقن الموضعي لمحلول كلوريد الصوديوم مفرط التوتر ٧% في معالجة الليشمانيا الجلدية

The efficacy of intralesional hypertonic sodium chloride solution 7% in the treatment of cutaneous leishmaniasis

بحث علمي أعد لنيل شهادة الدراسات العليا

إعداد:

طالبة الدراسات العليا: لبنى غسان حمزة

Lubna Ghassan Hamza

إشراف:

م.د: أيهم بدران

Dr.Ayham Badran

رئاسة:

أ.د: منال صلاح الدين محمد

Dr.Manal Salah Al-Den Muhammad

2016-2017

بسم الله الرّحمن الرّحيم

بعد حمد الله وشكره

أتقدم بخالص الشكر لأصول الطب والعلم من بذوره الأولى إلى أوراقه النضرة و أزهاره العطرة أساتذتي الكرام و أخص مشرفي على هذا البحث الدكتور أيهم بدران الذي تفضل بقبول الإشراف و أمدني بصادق النصح فله فائق الاحترام

و الأعضاء الذين شاركوا في لجنة التحكيم الأستاذة الدكتورة منال محمد رئيسة قسم الأمراض الجلدية و الزهرية في جامعة دمشق، و المدرسة الدكتورة آمال عساف لكم جزيل الشكر و الامتنان .....

TABLE OF CONTENTS

داء الليشمانيات ٦

Leishmaniasis ٦

- ❖ تعريف ٦
- ❖ مقدمة ووصف عام ٦

أولاً: وبائيات داء الليشمانيات ٩

- ❖ معدل الوقوع و الانتشار ٩
- ❖ السراية ١٠
- ❖ العامل المسبب ١٠
- ❖ العامل الناقل ١٠
- ❖ المستودع ١٠
- ❖ طريقة انتقال داء الليشمانيات ١٢
- ❖ دورة حياة الطفيلي داخل الناقل ١٣
- ❖ آليات نقل العدوى ١٤
- ❖ دورة حياة الطفيلي داخل الثدييات ١٦
- ❖ داء الليشمانيات و المناعة ١٨

ثانياً: الإمراضية النسيجية ١٩

- ❖ داء الليشمانيات الجلدي في العالم القديم ١٩
- ❖ داء الليشمانيات الجلدي و الجلدي المخاطي الأميريكي ٢٠

ثالثاً: التظاهرات السريرية ٢١

A. داء الليشمانيات الجلدي العالم القديم ٢١

A. .1. الليشمانيا الجلدية الناتجة عن L.major ٢١

A. 2. الليشمانيا الجلدية الناتجة عن L.tropica ٢٣

A. 3. الليشمانيا الجلدية الناتجة عن L. aethiopica ٢٤

A. 4. الليشمانيا الجلدية الناتجة عن L.donovani infantum ٢٥

A. 5. الليشمانيا الجلدية الناكسة، المزمنة، الذأبانية ٢٥

A. 6. الليشمانيا الجلدية المنتشرة ٢٦

B. داء الليشمانيات الجلدي و المخاطي الجلدي الأمريكي ٢٧

B. 1. الليشمانيا الجلدية الناتجة عن معقد L.mexicana ٢٧

B 2 . الليشمانيا الجلدية الناتجة عن معقد L.brasiliensis ٢٧

B 3 . الليشمانيا الجلدية الناتجة عن L.b.peruviana ٢٧

- ❖ التشخيص التفريقي ٢٩

C. الليشمانيا الحشوية ٣٠

- ❖ الموجودات السريرية ٣٠
- ❖ الأنماط السريرية ٣١
- ❖ الإختلاطات و الأمراض المرافقة ٣١

رابعاً: التشخيص ٣٢

- ❖ الإجراءات التشخيصية ٣٢

الخزعة النسيجية ٣٢

الفحص المجهري لكشاطة من الآفة ٣٣

الزرع ٣٤

اختبار الليشمانين الجلدي أو تفاعل مونتنغرو ٣٤

معايرة الأضداد ٣٥

التقنيات الجزيئية ٣٥
خامساً: العلاج ٣٦
❖ العلاج الجهازي ٣٦
❖ أملاح الأنتموان الخماسية ٣٦
آلية التأثير ٣٦
طريقة إعطاء الدواء ٣٨
التأثيرات الجانبية ٣٨
مضادات الاستطباب ٣٨
آليات المقاومة ٣٨
❖ الأمفوتريسين B ٣٩
آلية التأثير ٣٩
المقاومة على الدواء ٣٩
التطبيق السريري ٣٩
❖ الميلتيفوزين ٤٠
آلية تأثير الدواء ٤٠
التطبيق السريري ٤٠
❖ باروموماسين ٤٠
آلية التأثير ٤١
التطبيق السريري ٤١
❖ بنتاميدين ٤١
آلية التأثير ٤١
التطبيق السريري ٤١
❖ الآزولات ٤١
آلية التأثير ٤٢
التطبيق السريري ٤٢
❖ الأللوبورينول ٤٢
آلية التأثير ٤٢
التطبيق السريري ٤٣
❖ تاموكسيفين ٤٣
آلية عمل الدواء ٤٣
التطبيق السريري ٤٣
❖ 2.substituted quinolone ٤٤
❖ &-aminoquinoline ٤٤
❖ معالجات جهازية أخرى ٤٤
الدابسون ٤٤
ريفامبيسين ٤٤
آزيثرومايسين ٤٤
التتراسيكلينات ٤٥
❖ العلاجات الموضعية ٤٦
الحقن الموضعي لأملاح الأنتموان ٤٦
مرهم باروموماسين ٤٦
الإيميكيمود ٤٧
المعالجة القرية ٤٧
المعالجة الحرارية الموضعية ٤٨
Co2 laser ٤٨
Photodynamic therapy ٤٨
محلول كلوريد الصوديوم مفرط التوتر ٤٩

❖ علاجات موضعية أخرى ..... ٥٠.
سلفات الزنك ٥٠
حمض الخل ثلاثي الكلور ٥٠
اللصاقات التي تحرر NO ٥١
القسم العملي ٥٢
مبررات البحث ..... ٥٣.
هدف البحث ٥٤
طريقة الدراسة ٥٥
مكان و زمان الدراسة ٥٥
معايير القبول ٥٥
معايير الاستبعاد ٥٥
حجم العينة ومجموعات الدراسة ٥٦
موافقة مستنيرة ٥٧
كيفية إجراء الدراسة ٥٨
استمارة المريض ٥٩
جمع النتائج و تحليلها ٦٠
الدراسة الإحصائية و الوصفية للمجموعتين العلاجيتين ٦٢
أولاً: وصف العينة المدروسة ٦٢
ثانياً: دراسة وصفية تحليلية للاندفاعات في العينة المدروسة ٦٦
ثالثاً: دراسة فعالية العلاج في مجموعتي الدراسة و مقارنة الفعالية بينهما ٧٢
رابعاً: نتائج الدراسة الاحصائية لنتيجة المعالجة في مجموعتي الدراسة ٨٣
خامساً: دراسة معدل حدوث النكس ٨٤
سادساً: دراسة تأثير المتغيرات المدروسة على نتيجة العلاج ٨٥
سابعاً: النتائج الاحصائية للآثار الجانبية للعلاج ٨٨
مناقشة النتائج..... ٨٩
المقارنة مع الدراسات العالمية ٩٠
الخلاصة ٩٤
التوصيات ٩٥
References ٩٦

داء الليشمانيات

Leishmaniasis

❖ تعريف DEFINITION

داء الليشمانيات leishmaniasis هو مجموعة أمراض ناجمة عن أنواع متعددة من طفيلي من جنس الليشمانيا.[1] تنتقل عن طريق عدة أنواع من العامل الناقل (vector) وهو ذبابة الرمل حيث يشغل كل نوع منها منطقة جغرافية محددة، الداء مستوطن في 88 دولة والأكثر شيوعاً في المناطق المدارية و شبه المدارية.[2]

❖مقدمة و وصف عام

INTRODUCTION AND GENERAL DESCRIPTION

* يصنف عادة داء الليشمانيات عند الإنسان إلى جلدي أو حشوي، لكن الأنواع الطفيلية التي تسبب داء حشوي قد تسبب أيضاً آفات جلدية، في وسط و جنوب أميريكا الداء الجلدي الناجم عن الأنواع الطفيلية التي تنتمي إلى معقد الليشمانيا البرازيلية *L.brasiliensis* قد يختلط بتطور نقائل مخاطية أو جلدية مخاطية، و الداء المخاطي نادر نسبياً مع الأنواع الأخرى من الطفيلي.[2]
* يعتبر الشكل السريري للآفات الجلدية مؤشر ضعيف للنوع الطفيلي المسبب على الرغم من وجود خصائص سريرية محددة تترافق بشكل شائع مع أنواع محددة من الطفيلي.[3]
* خلال دورة حياة الطفيلي يخضع لمرحلة تطور ضمن أمعاء أنثى ذبابة الرمل التي تنتمي إلى جنس الفاصدة Phlebotomus في العالم القديم، وجنس اللوتزوميا Lutzomyia وجنس فراشيات المقعد Psychodopygus في العالم الجديد.[1]
* جميع الأنواع الطفيلية متشابهة شكلياً و تفرق عن بعضها عن طريق تحليل DNA و نمط النظير الأنزيمي Isoenzyme، و أيضاً يساعد تحري الأضداد وحيدة النسيلة في التعرف على النوع الطفيلي المسبب.[1]

* **داخل الثوي الفقاري**، يوجد الطفيلي بالشكل عديم السوط Amastigote ضمن خلايا الجهاز الشبكي البطاني أو ضمن الأدمة و ذلك عندما يزداد الحمل الطفيلي و تتنخر الخلايا وحيدات النوى، يتميز الطفيلي عديم السوط بأنه دائري أو بيضوي الشكل و يبلغ قطره 3-2 ميكرومتر و هو لا يملك سوط، تتلون النواة و منشأ الحركة جيداً باستخدام ملون Romanovsky مما يعطي الطفيلي مظهر مميز.[4]
* **داخل ذبابة الرمل و في أوساط الزرع الصنعية**، يوجد الطفيلي بالشكل المتطاول السوطي promastigote و يتميز بأنه متحرك مع سوط أمامي.[4]
* في العالم القديم، توجد ذبابة الرمل بكثرة في جحور الحيوانات وشقوق الصخور والمباني و تجاويف الأشجار، أما في العالم الجديد تكثر في أكوام الأوراق المتساقطة في الغابات.[4]
* تنتقل العدوى عن طريق لدغ ذبابة الرمل و تحدث عادة ليلاً وفي العراء.
* تعتبر العدوى غالباً حيوانية المصدر حيث يترافق كل نوع من الطفيلي مع واحد أو أكثر من الثوي الفقاري الطبيعي و الذي يشكل مستودع للعدوى، أما الإنسان يشكل غالباً ثوي عارض على الرغم من وجود بعض الحالات التي يشكل فيها الإنسان مستودع للعدوى و هنا تدعى هذه الحالات إنسانية المنشأ.[5]
* و لهذه الأسباب يمتلك داء الليشمانيات توزع جغرافي واسع و وبائيات مختلفة.[5]

Vector	**Reservoir**	**geography**	**organism**
Phlebotomus			**Old world**
Phlebotomus argentipes	Humans	North-East India,Bangladesh, Burma	*Leishmania.donovani*
p.ariasis, p.perniciosus	Dogs, foxes, jackals	Mediterranean basin, Middle-East, China, Central Asia	*L.infantum*
p.orientalis, *p.martini*	Rodents , canines, human	Sudan, Kenya, Horn of Africa	*L.donovani (Africa*)
P.papatasi	Gerbils(especially Rhombomys, Meriones)	Semi-deserts in Middle East,North India, Pakistan, North Africa, Sudan, Central Asia	*L.major*

P.duboscqi	Rodents(especially Arvicanthus, Tatera)	Sub-Saharan savanna, Sudan	*L.major*
P.sergenti	Humans, dogs?	Towns in Middle East, Mediterranean basin, CentraL Asia	*L.tropica*
P.longipes, *P.pedifer*	Hyraxes(Procavia, Heterohyrax)	Highlands of Kenya, Ethiopica	*L.aethiopica*
Lutzomyia			**New World**
Lu.longipalpis	Foxes	Central America, northen south America, esp.Brazil, Venezuela	*L.chagasi*
Lu.olmeca, *Lu.cruciata*	Forest rodents (esp. Ototylomys)	Yucatan, Belize, Guatemala	*L.mexicana mexicana*
Lu.flaviscutellata	Forest rodents (esp. Proechimys, Oryzomys)	Tropical forests of South Amrica	*L.m.amazonesis*
Lu.spp, *Psychodopygus wellcomei*	Forest rodents	Tropical forests of South and Central America	*L.brasiliensis brasiliensis*
Lu.umbratilis	Sloths, arboreal anteaters(Tamandna)	Guyanas, Surinam, Brazil, Venezuela	*L.b.guyanensis*
Lu.trapidoi	Sloths	Panama, Costa Rica, Colombia	*L.b.panamensis*
Lu.verrucarum, *Lu.perunesis*	Dogs	West Andes of Peru, Argentine highlands	*L.b.peruviana*

جدول رقم (١) وبائيات داء الليشمانيات[5]

أولاً: وبائيات داء الليشمانيات

Epidemiology of leishmaniasis

- **معدل الوقوع و الانتشار: Incidence and prevalence**

* الليشمانيا الجلدية ذات انتشار عالمي، متوطنة في ٨٧ منطقة حول العالم.[6]
* تنتشر في ٢٠ منطقة في العالم الجديد (جنوب و وسط أميريكا) و ٦٧ منطقة في العالم القديم (أوروبا، افريقيا، الشرق الأوسط، وسط آسيا، أجزاء من الهند).[6]
* يقدر عدد الحالات الجديدة ب ٥٠٠٠٠٠-١٠٠٠٠٠٠ حالة جديدة سنوياً.[6]
* تشكل حالات الليشمانيا الجلدية في منطقة الشرق الأوسط ٥٧% من كل حالات الليشمانيا الجلدية حول العالم.[6]
* الليشمانيا الجلدية الناتجة عن *L.tropica* و *L.major* متوطنة في ١٨ بلد في منطقة الشرق الأوسط: افغانستان، مصر، العراق، ايران، الأردن، الكويت، ليبيا، المغرب، عُمان، الباكستان، السعودية، السودان، سوريا، تونس، اليمن. في لبنان سجلت حالات ليشمانيا جلدية ناتجة فقط عن *L.infantum*.[6]
* الليشمانيا الجلدية تصيب كل الأعمار و كلا الجنسين لكن في المناطق الموبوءة تشيع الإصابة عند الأطفال بشكل خاص.[7]

- **سراية المرض:**

- العامل الممرض في داء الليشمانيات هو طفيلي وحيد الخلية يدعى Leishmania ينتمي إلى رتبة ذوات السياط kinetoplastide عائلة المثقبيات Tryponosoma.[8]

يوجد أكثر من ٣٠ نوع من طفيلي الليشمانيا مسؤولة عن تطور ثلاث متلازمات سريرية أساسية عند الانسان: جلدية، مخاطية جلدية و حشوية و لكن كل متلازمة منها تتظاهر بعدة أشكال مختلفة.[9]

حديثاً، تم تصنيف الأنواع الطفيلية في ثلاث مجموعات و ذلك حسب المكان الذي يشغله الطفيلي ضمن أمعاء ذبابة الرمل خلال دورة حياته، هذه المجموعات مبينة في الجدول رقم (٢).[9]

- العامل الناقل the vector هو أنثى ذبابة الرمل من جنس الفاصدة phlebotomus من تحت عائلة phelbotominae في العالم القديم و تملك عدة أنواع، ومن جنس

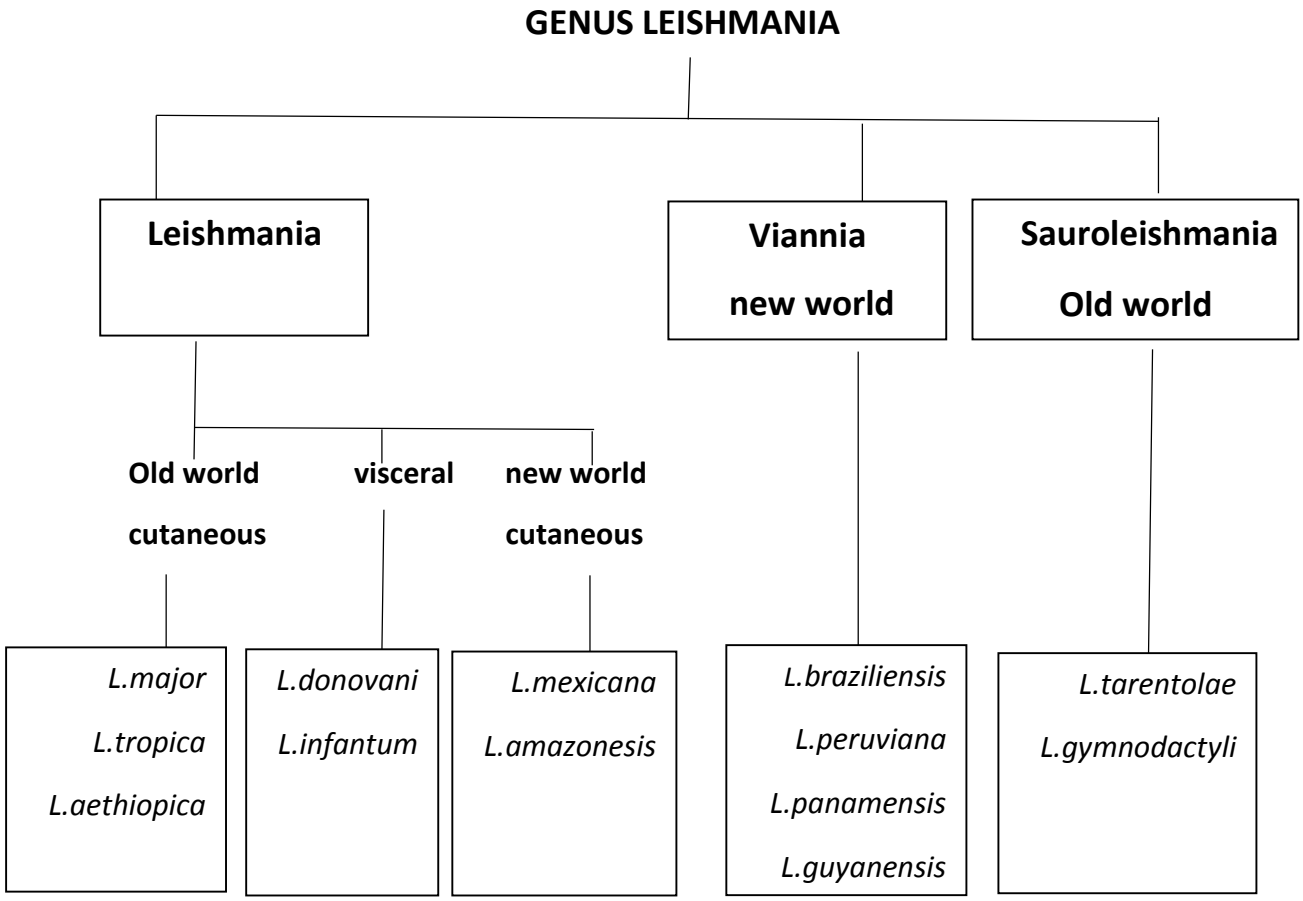
اللوتزوميا lutzomyia و جنس فراشيات المقعد psychodopygus بالإضافة إلى الفاصدة من نوع ph.perniciosus في العالم الجديد.[10]

كل نوع من أنواع الحشرة له احتياجاته البيئية النوعية من الحرارة و الرطوبة و التغذية وغالباً توجد في جحور الحيوانات و شقوق الصخور و المباني و تجاويف الأشجار في العالم القديم، أما في العالم الجديد فتكثر الحشرة في أكوام الأوراق المتساقطة في الغابات.[4]

تحدث العدوى عن طريق لدغ ذبابة الرمل غالباً في الليل و في العراء.[5]

تعتبر العدوى حيوانية المصدر حيث كل نوع من الطفيلي يترافق عادة مع واحد أو أكثر من الثوي الفقاري الطبيعي و الذي يخدم كمستودع للعدوى - مبينة في الجدول رقم (١) - أما الإنسان يشكل غالباً ثوي عارض.[5]

أهم أنواع ذبابة الرمل و أنواع الليشمانيا التي تنقلها مبينة في الجدول رقم (٣).



جدول رقم (٢): تصنيف حديث لأنواع طفيلي الليشمانيا.[9]

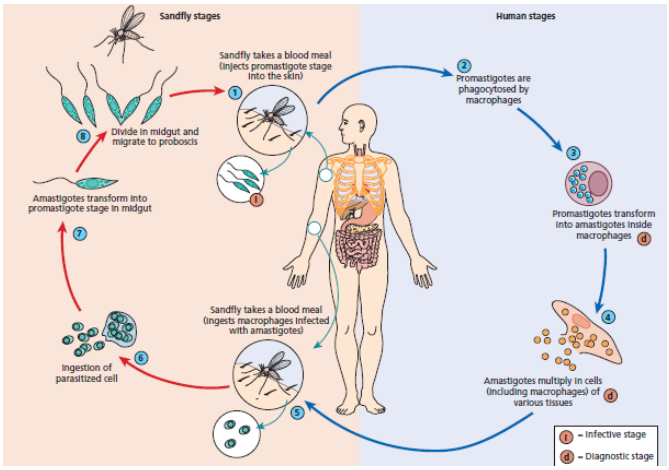
جدول رقم (٣) أهم أنواع ذبابة الرمل و أنواع الليشمانيا التي تنقلها.[9]

Important mammalian hosts	**Main disease(s) in humans**	**Species of Leishmania**	**Geographical distribution**	**Sand fly species**
Great gerbil (Rhombomys opimus), fat sand rat (Psammomys (obesus	Cutaneous (oriental sore)	*Leishmania (Leishmania) major*	Central and West Asia, North Africa, Sahel of Africa, Central and West Africa	Phlebotomus papatasi, Phlebotomus dubosqi, Phlebotomus salehi
Humans, rock hyraxes	Cutaneous (oriental sore)	*Leishmania (Leishmania) tropica*	Central and West Asia, North Africa	*Phlebotomus sergenti*
Rock hyraxes (Heterohyrax brucei, Procavia (.spp	Cutaneous diffuse cutaneous	*Leishmania (Leishmania) aethiopica*	Ethiopia, Kenya	*Phlebotomus longipes*,*Phlebotomus pedifer*
Humans	Visceral (kala azar)	*Leishmania (Leishmania) donovani*	Indian subcontinent, East Africa	*Phlebotomus argentipes*,*Phlebotomus orientalis*,*Phlebotomus martini*
Domestic dog	Infantile visceral	*Leishmania (Leishmania) infantum*	Mediterranean basin, Central and West Asia	*Phlebotomus ariasi*, *Phlebotomus perniciosus*
Domestic dog, foxes (*Lycalopex vetulus*,*Cerdocyon thous*)	Infantile visceral	*L. (L.) infantum (syn. chagasi)*	Central and South America	*Lutzomyia longipalpis*
Forest rodents (*Ototylomys phyllotis* + others)	Cutaneous (chiclero's ulcer)	*Leishmania (Leishmania) mexicana*	Central America	*Lutzomyia olmeca olmeca*
Forest rodents (*Proechimys*spp. + others)	Cutaneous	*Leishmania (Leishmania) amazonensis*	South America	*Lutzomyia flaviscutellata*
Forest rodents (*Akodon* spp.,*Proechimys* spp. + others)	Cutaneous mucocutaneous (espundia)	*Leishmania (Viannia) braziliensis*	Central and South America	*Lutzomyia wellcomei, Lutzomyia complexus, Lutzomyia carrerai*
Reservoir unknown, dog?	Cutaneous (uta)	*Leishmania (Viannia) peruviana*	Peru	*Lutzomyia peruensis, Lutzomyia verrucarum*
Sloth (*Choloepus didactylus*), anteater	Cutaneous, often metastatic (pian-bois)	*Leishmania (Viannia) guyanensis*	South America	*Lutzomyia umbratilis*

(*Tamandua tetradactyla*)				
Sloth (*Choloepus hoffmanni*)	Cutaneous	*Leishmania (Viannia) panamensis*	Central America	*Lutzomyia trapidoi*

- **طريقة انتقال داء الليشمانيات: Transmission of leishmaniasis**

- عندما تلدغ أنثى ذبابة الرمل الجلد المصاب تقوم بواسطة أجزائها الفموية بخدش النسيج الأدمي الذي يحتوي بالعات متعددة بداخلها الطفيليات عديمة السوط وتقوم بخلطه مع الدم لتشكل بركة دموية، ثم تقوم بامتصاص الدم والنسيج الأدمي الحاوي على البالعات من هذه البركة وهي تحتاج لهذه الوجبة الدموية لتضع بيوضها، داخل أمعاء الذبابة يتحول الشكل عديم السوط إلى الشكل أمامي السوط ويبدأ بالانقسام الثنائي و تستمر بالانقسام لمدة ٥-٧ أيام حتى يمتلئ المعي بالأشكال أمامية السوط ثم تهاجر إلى الجزء الأمامي من المعي والخرطوم وهنا تصبح الذبابة مُعدية، عندما تقوم الذبابة المُعدية بلدغ الجلد السليم تقوم بحقن اللعاب الذي يحوي الطفيليات أمامية السوط ضمن الأدمة حيث تهاجم هنا من قبل البالعات التي تقوم ببلعمة أماميات السوط وتتحول داخلها إلى الشكل عديم السوط وتبدأ بالتكاثر ضمنها .[6]

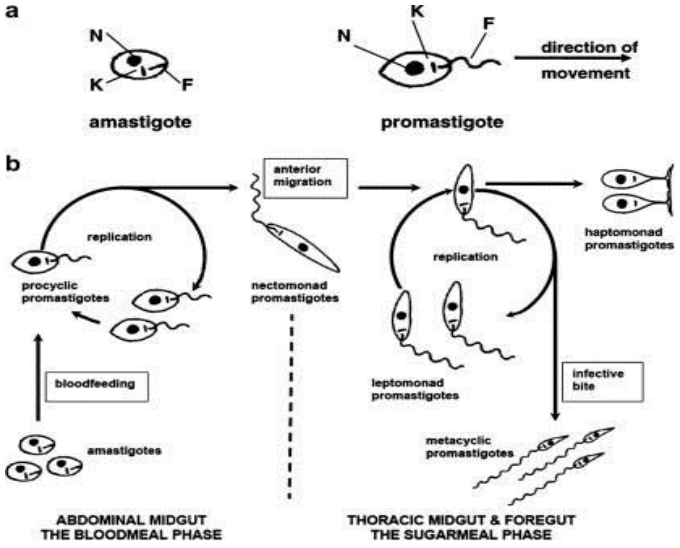


شكل ترسيمي (١) يوضح دورة حياة الطفيلي.[11]

A. دورة حياة الطفيلي داخل الناقل: Development in the vector

- عندما تتغذى ذبابة الرمل فإنها تدخل أجزاء من فمها تشبه المنشار إلى داخل الجلد المصاب و تقوم بتحريكها لتنتج جرح صغير يتدفق إليه الدم من الأوعية الشعرية السطحية ليشكل بركة دموية، و هذه الأذية النسيجية التي تحدث عند تشكيل الجرح تؤدي إلى جذب البالعات والطفيلي عديم السوط إلى داخل البركة ليدخل إلى أمعاء الذبابة مع الوجبة الدموية.[9]
- بعد دخول الطفيلي فإن تغير الظروف المحيطة (انخفاض درجة الحرارة و الـ PH) يحرض تحوله إلى الشكل أمامي السوط، وهذه المرحلة التطورية للطفيلي تدعى (procyclic promastigote) وهو شكل ضعيف الحركة ينقسم و يتكاثر بالانشطار ضمن الوجبة الدموية لذلك تسمى مرحلة الوجبة الدموية bloodmeal phase و هنا الطفيلي ينقسم ضمن ما يدعى (peritrophic matrix) وهو شبكة من الكيتين و البروتين المفرزة من ظهارة المعي المتوسط تغلف الوجبة الدموية و يتم هضم الدم ضمنها.[9]
- بعد عدة أيام يبدأ انقسام الطفيلي وتكاثره بالانخفاض ويتمايز إلى شكل متطاول قوي الحركة يدعى (nectomonad promastigotes) يهاجر و يتجمع في النهاية الأمامية من الـ peritrophic matrix و ما يساعده في حركته وهجرته هذه هو افرازه لأنزيم الكيتيناز إضافة لإفراز الكيتيناز الداخلي من الذبابة، ثم يتحرك الطفيلي حتى يصل إلى بداية المعي المتوسط و بعض الطفيليات تلتصق بظهارة المعي المتوسط حتى تصل إلى منطقة الصمام الثغيري (الفؤاد) الذي يصل المعي المتوسط بالمعي الأمامي.[9]
- بمجرد أن يصل nectomonad promastigotes إلى الصمام يتحول إلى leptomonad promastigotes وهو شكل أقصر يستأنف الانقسام و التكاثر ويقوم بإفراز مادة هلامية (جيل) Promastigote secretory gel (PSG).[9].
- بعض الطفيليات الـ nectomonad promastigotes والـ leptomonad promastigotes تربط نفسها بالصمام عن طريق ادخال السوط الأمامي ضمن بنية شبيهة بنصف الجسيم الواصل في الصمام و تتمايز إلى (haptomonad promastigotes).[9]

- بعض الطفيليات الـ leptomonad promastigotes تتمايز إلى الـ metacyclic promastigotes و هي المرحلة التي تدخل المضيف وتسبب الخمج. [9]
- ذبابة الرمل تصبح مُعدية بعد ١٠ أيام من أخذ العدوى وسطياً.[12]



شكل ترسيمي (٢) يوضح مراحل تطور الطفيلي داخل الناقل.[9]

• آليات نقل العدوى: Transmission mechanisms

i. التلقيح أو القلس:[9]

يوجد نظريتين لحدوث العدوى الأولى هي القلس حيث أن الطفيلي يسبب انسداد القناة الهضمية للحشرة مما يستدعي إزالته بالقلس لتتمكن من تناول الوجبة الدموية، والنظرية الثانية هي التلقيح حيث يدخل الطفيلي عبر خرطوم الحشرة ويدعم هذه النظرية أنه عندما تدخل الحشرة خرطومها وتفشل في سحب الدم وتأخذ وجبة ناقصة فإنها مع ذلك تحدث إصابة في مكان اللدغ ولذلك نجد عدة آفات على ذراع المصاب مثلاً.

ii. أذية الصمام بأنزيم الكيتيناز:[9]

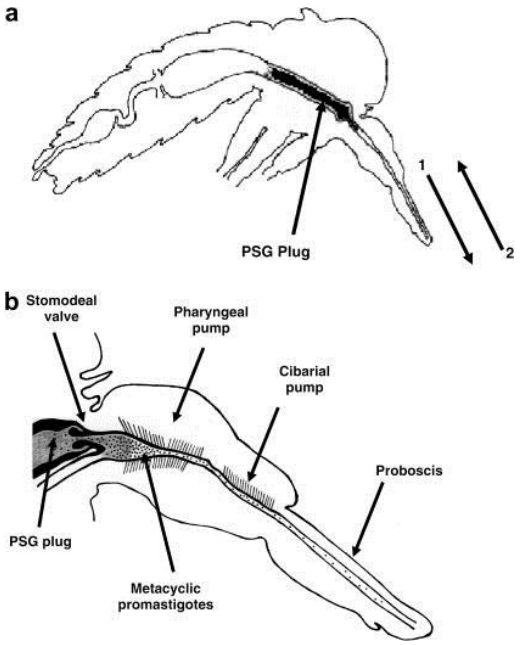
النظرية تفترض أن الكيتيناز يسبب أذية في بشرة الصمام الثغيري باعتبار أن الكيتين هو مكون أساسي فيها مما يسبب حدوث قلس من المعي المتوسط للبلعوم وهذا يدعم نظرية القلس.

iii. الجيل الذي يفرزه الطفيلي:

الطفيلي يفرز مادة هلامية تشبه الجيل يتألف بشكل أساسي من غليكوبروتين عالي الوزن الجزيئي وهذه المادة تدعى Promastigote secretory gel (PSG) تأخذ شكل شبيه بالنقانق يملأ القسم الأمامي من المعي المتوسط ويتمدد عبر الصمام إلى المعي الأمامي ويسبب انسداد فيزيائي، والسدادة تحتوي الطفيلي بالطور الـ metacyclic promastigotes الذي يتوضع في قطبي السدادة والغليكوبروتين الموجود فيها له دور في انتقال المرض وتحريض حدوث الخمج وهذه الآلية تدعم نظرية القلس، حيث تقوم الحشرة بقلس الـ PSG لتشكيل قناة يمر منها الدم.[9] و بهذا تنتقل ٣ مكونات إلى الجلد المصاب لها دور في العدوى:

PSG، metacyclic promastigotes، لعاب الحشرة.[9]

حيث لعاب الحشرة له تأثير موسع وعائي و مضاد للتخثر و معدل للمناعة بما يناسب حياة الطفيلي،[9] و يوجد أدلة أن اللعاب يزيد قدرة الطفيلي على إحداث الخمج أكثر بـ ١٠٠٠ مرة[13]، كما أن الـ PSG له دور مفاقم للمرض أيضاً ويعزز حدوث الخمج.[9]



شكل ترسيمي (٣) لمقطع سهمي لذبابة الرمل المصابة يظهر الـ PSG داخل القسم الأمامي للمعي المتوسط والمعي الأمامي.[9]

iv. الغدد اللعابية:[9]

تم الإبلاغ عن وجود الطفيلي ضمن الغدد اللعابية للحشرة و الآلية التي يصل بها الطفيلي إلى الغدد اللعابية غير معروفة و يوجد فرضيتين الأولى أن الطفيلي يهاجر عبر الخرطوم نحو الأعلى إلى القناة اللعابية، والثانية أنه يهاجر عبر جدار المعي المتوسط ثم عبر جدار الغدد اللعابية.

في الوقت الحاضر لا يوجد أدلة تدعم هذه النظرية بالإضافة إلى صعوبة تشريح الغدد اللعابية دون حدوث تلوث من الأمعاء.

v. الإفراز عبر الفوهة الخلفية:[9]

الطفيليات قد تخرج مع البول من فتحة الشرج حيث أن الذبابة الغير مصابة في الحالة الطبيعية تمر بعملية pre-diuresis و هي عملية تركيز للمكونات الخلوية في الدم خلال عملية التغذية والبلازما الزائدة يتم اطراحها عبر فتحة الشرج و هكذا يمكن أن تخرج الطفيليات معها، هذه الفكرة لم يتم اثباتها كما أن الطفيلي بالشكل المعدي الـ metacyclic promastigotes موجود بالمعي الأمامي.

B. دورة حياة الطفيلي داخل الثدييات: Development in the mammalian host cell

- تبدأ العدوى عندما تلدغ أنثى ذبابة الرمل المُعدية الجلد من أجل أن تحصل على الوجبة الدموية، حيث تقوم بحقن اللعاب ضمن الأدمة و الذي يحوي على مواد تمنع التخثر و يحوي على الطفيليات أمامية السوط metacyclic promastigote و تتحرر العديد من المواد تؤدي إلى جذب العدلات و البالعات إلى المنطقة.[14]
- و بسبب الطبيعة الداخل خلوية للطفيلي، تهاجم الطفيليات البالعات و تدخل ضمنها عبر تفاعلات خلوية تتضمن التعرف و الإلتصاق ثم سلسلة من الإشارات الخلوية تتبع بحدوث الاجتياح و الغزو.[14]
- يلتصق الطفيلي بالبالعات إما عن طريق السوط الأمامي أو جسم الطفيلي.[14]
- هذا الإلتصاق يتم عن طريق تعرف الطفيلي على الخلية البالعة من خلال جزيئات يعبر عنها على سطح الطفيلي مثل Lipophosphoglycans (LPGs) و Glycoprptein

(gp63) و هذه الجزيئات ترتبط مع مستقبلات مختلفة موجودة على سطح البالعات تتضمن مستقبلات المتممة (CR1, CR3) و مستقبلات المانوز (MRS) و مستقبلات الفيبرونكتين (FnRs).[14]

- فمثلاً مستقبلات الفيبرونكتين على البالعات تستطيع أن ترتبط بالجزيء (gp63) على الطفيلي، وبالرغم من أنها ذات ولع ضعيف بهذا الارتباط إلا أن الخلايا التي ينقصها مستقبل الفبرونكتين (FnR) أوالطفيلي الذي لديه طفرة تؤثر في تمييز الفيبرونكتين للـ (gp63) تؤدي لتأخير واضح في بلعمة الطفيلي.[15]
- بعد حدوث الالتصاق يدخل الطفيلي الخلية البالعة عن طريق فجوة تدعى (Parasitophorous vacuole) حيث PH هنا حامضي داخل الفجوة، ثم تلتحم هذه الفجوة مع الـ lysosomes لتشكل الـ phagolysosomes ذات الـ PH الحامضي التي يتكاثر فيها الطفيلي.[15]
- يوجد دليل على حدوث تأخير في نضج الـ phagosomes وفترة التأخير هذه تدعى (pregnant pause) تعطي الوقت الكافي للطفيلي ليتحول من الشكل أمامي السوط إلى الشكل عديم السوط وليقوم بتعديل الجينات اللازمة للحياة داخل الخلية، ويعتقد أن الـ Lipophosphoglycan على سطح الطفيلي أمامي السوط تساهم في تأخير النضج كما أن إدخال الـ LPG داخل غشاء الـ phagosomes يؤخر عملية الاندماج هذه ويؤخر النضج بشكل كافي لينجو الطفيلي، وهذا التأخير ليس متواسطاً فقط بالـ LPG حيث بعض أنواع الليشمانيا لا تملك LPG مثل *L. Mexicana*.[15]
- بعض الأشكال عديمة السوط تلتصق بغشاء الفجوة و بعضها الآخر يبقى حراً ضمن الفجوة و يبدأ بالتكاثر و الانقسام عدة مرات، و نتيجة هذا الانقسام الكثيف يتمزق غشاء الخلية البالعة و تتحرر الطفيليات عديمة السوط إلى النسيج لتقوم بغزو بالعات جديدة أو تبتلع من قبل ذبابة رمل جديدة أثناء أخذها للوجبة الدموية.[14]
- البالعات تستطيع أن تُدخِل ١٢ طفيلي عديم السوط خلال ٣٠ د، والطفيلي عديم السوط يستخدم بعض المستقبلات التي يستخدمها الشكل أمامي السوط ليدخل البالعات إضافة لوجود بعض الاختلافات، حيث الطفيلي عديم السوط لديه القدرة على الارتباط بالهيبارين heparin binding activity مما يسمح له بالالتصاق بالبروتوغليكان وهذا

الالتصاق يزيد من عملية البلعمة المتواسطة بالمستقبلات، كما أن مستقبلات المتممة ومستقبلات المانوز أيضاً تساهم في عملية البلعمة.[15]

- **داء الليشمانيات و المناعة: Leishmania and immune response [16]**

استجابة الـ Th1 :

١. خلايا الـ T-helper CD4 تنتج الـ IFNγ، IL2 وIL3 .
٢. تعزز الإستجابة المناعية الخلوية بتفعيلها للخلايا التائية السامة، الخلايا القاتلة الطبيعية والبالعات.
٣. و هي تتوافق مع شفاء المرض

استجابة الـ Th2:

- خلايا الـ Th2 تنتج الـ IL4، IL5، IL6، IL10 والتي تحث على انتاج الأضداد من الخلايا البائية.
- و هي تترافق مع تفاقم المرض

ثانياً: الإمراضية النسيجية

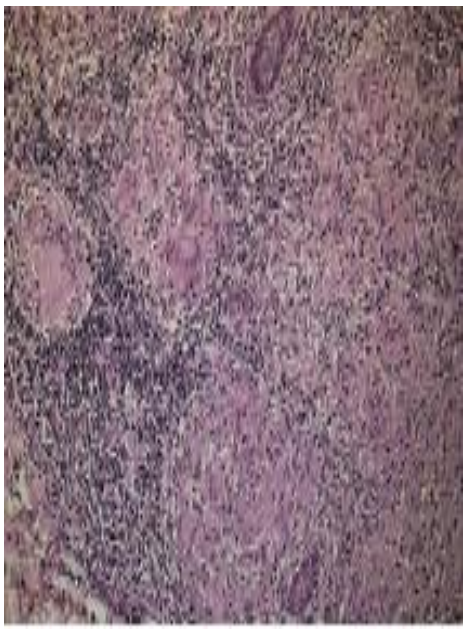
HISTOPATHOLOGY

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

عندما تلدغ ذبابة الرمل الجلد لتأخذ وجبتها الدموية من الشبكة الوريدية السطحية ضمن الأدمة، تقوم بحقن الطفيليات أمامية السوط المعدية و التي تُهاجَم مباشرة من قبل الناسجات ووحيدات النوى المهاجرة حديثاً لمكان اللدغ و تبدأ بالتكاثر داخلها، في أغلب الحالات تقوم البالعات وبواسطة القتل المتواسط بالمتممة بالقضاء على الطفيليات و بالتالي لا يحدث مرض سريري، نسبة قليلة فقط من الحالات ينتج عنها سريرياً ليشمانيا جلدية موضعة أو منتشرة، بعد فترة من الوقت تعتمد على نوع الطفيلي و الاستجابة المناعية للمضيف تبدأ الآفات بالتظاهر سريرياً و تتألف الآفات تحت المجهر من بالعات مخموجة بالطفيلي، لمفاويات وخلايا بلازمية.[17]

مع الوقت، يحدث تنخر بؤري تدريجي بالخلايا المخموجة بالطفيلي ناتج عن تطور المناعة الخلوية المتواسطة و المعتمدة على الأضداد و هنا تصبح البشرة المغطية للآفة مفرطة التقرن ثم تسقط وينتج عن ذلك قرحة ذات سطح مغطى بجلبة مؤلفة من حطام مفرط التقرن، نضح جاف، خلايا ميتة و طفيليات حية و ميتة و تستمر هذه العملية عدة شهور بينما تبدو الآفة مستقرة سريرياً و في حالات أخرى خاصة المزمنة تسيطر خلايا بشرانية وأحياناً تتشكل حبيبومات خلية عرطلة مع نخر بسيط نسبياً لكن مع نفس التغيرات البشروية و في هذه الحالات من الصعوبة الكشف عن الطفيلي.[18]

في حالات نادرة، عندما يفشل تطور المناعة الخلوية كما في الليشمانيا الجلدية المنتشرة تبدي الآفات نسيجياً كتل من البالعات المتفجية المخموجة بالطفيلي مع رشاحة قليلة لمفاوية أو بدونها والبشرة طبيعية أو مصابة.[19]



الصورة رقم ١
ليشمانيا جلدية مزمنة . التهاب جلد حبيبومي دون تنخر لا يمكن مشاهدة الطفيلي عديم السوط هنا.

الصورة رقم ٢
خزعة نسيجية من آفة ليشمانيا جلدية بالمرحلة الباكرة تظهر الطفيليلت عديمة السوط بغزارة ضمن البالعات و يوجد عدد قليل من البلازميات

- **داء الليشمانيات الجلدي و الجلدي المخاطي الأميركي:**

التبدلات النسيجية في الآفات الجلدية هنا لا تختلف عنها في الآفات الجلدية في العالم القديم و الشكل التنخري مع تقرح البشرة فوق الآفة هو الأكثر شيوعاً.[17]

على الرغم من أن المناعة المتشكلة تستمر بعد الشفاء مدى الحياة وتمنع عودة الإنتان بنفس النوع الطفيلي، إلا أنها لا تتشكل باكراً ما أمكن أو بشكل كافي لتمنع اعطاء انتقالات دموية من الطفيلي من نوع *L.brasiliensis* و بشكل خاص *L.b.brasiliensis* إلى المخاطية الأنفية، الفموية، الحنك أو الحنجرة، و التي في وقت لاحق قد تبدأ بالتكاثر في هذه الأماكن و تسبب آفات شديدة مخربة تعرف ب اسبوندیا (espundia (Portuguese:a sponge. [20]

نسيجياً الآفات المخاطية تبدي رشاحة من اللمفاويات و الخلايا البلازمية حول الشرينات الصغيرة تحت المخاطية، تحدث وذمة واحتقان وتكاثر بالبطانة الوعائية ينتج عنها تنخر و توسف بالمخاطية و الغضاريف تحتها، التهاب بطانة الأوعية و الخثار من أسباب التخرب النسيجي أيضاً.[21]

ثالثاً: التظاهرات السريرية

CLINICAL FEATURES

A. داء الليشمانيات الجلدي العالم القديم:

- تمتد فترة الحضانة عادة عدة أشهر لكن قد تتراوح من بضعة أيام حتى أكثر من سنة و تكون الآفات إما مفردة أو متعددة و تتوضع على الأجزاء المكشوفة من الجسم خاصة على جلد النهايات و فوق النتوءات العظمية حيث تشكل مناطق سهلة اللدغ، و عادة الإصابة عند الأطفال و أشيع أماكن توضع الإصابة هي الوجه، الرقبة و الساعدين.[22]
- الآفات السريرية الناتجة عن الأنواع الأربعة من الطفيلي مختلفة لكن يوجد تداخل كبير بينها و هذا يعكس الإختلاف باستجابة المضيف.[3]
- تطور الآفات بشكل شائع يكون وفق التسلسل: العقيدة، التجلب، التقرح ثم الشفاء مع تشكل ندبة.[22]

☒ الأنماط السريرية: Clinical variants

A-1- الليشمانيا الجلدية الناتجة عن *L.major*: (الشكل الرطب، الريفي أو الحيواني).[23,24]

- بعد فترة حضانة قصيرة عادة أقل من شهرين، تظهر عقيدة حمراء شبيهة بالدمل في مكان اللدغ و بعد أسبوعين تتشكل جلبة مركزية قد تستمر أو تسقط لتترك تحتها قرحة.
- تزداد القرحة بالحجم تدريجياً خلال ٢-٣ أشهر و تظهر الحواف حمراء مرتفعة و يصل قطر الآفة حتى ٣-٦ سم.
- قد تظهر عقيدات ثانوية صغيرة متعددة (٢-٤ ملم) حول الآفة و ذلك عن طريق النزح اللمفاوي.

- تشفى الآفات خلال ٢-٦ أشهر تاركة ندبة.
- هذا النمط يتم اكتسابه في المناطق الريفية حيث تشكل القوارض مستودع رئيسي للطفيلي و هي مثال عن العدوى حيوانية المصدر zoonosis.

الصورة رقم ٣

ليشمانيا جلدية ناتجة عن *L.major*. حطاطة مبكرة وهناك آفة تبدي تجلب مركزي.

الصورة رقم ٤

ليشمانيا جلدية ناتجة عن *L.major*. قرحة ذات حواف مرتفعة.

A-2- الليشمانيا الجلدية الناتجة عن *L.tropica*: (الشكل الجاف، المدني أو الإنسانية المنشأ).

- بعد فترة حضانة أكثر من شهرين، تظهر عقيدة صغيرة بنية اللون مكان اللدغ والتي تتطور ببطء إلى لويحة حوالي ١-٢ سم قطراً في غضون ٦ أشهر و في هذه المرحلة تتقرح بشكل ضحل بالمركز و تتشكل جلبة ملتصقة بإحكام، قد تظهر عقيدات ثانوية حول الآفة لكن بشكل أقل شيوعاً مما هو في الشكل الرطب، بعد فترة ٨-١٢ شهر تبدأ الآفات بالتراجع و تبدأ القرحة بالشفاء تاركة ندبة، الزمن الوسطي لتطور الآفة من عقيدة إلى ندبة سنة تقريباً أي ضعف الفترة اللازمة في الشكل الرطب.[25]
- سجلت حالات نادرة من الإصابة الحشوية الناتجة عن *L.tropica*.[26]

A -3- الليشمانيا الجلدية الناتجة عن *L.aethiopica*: [19]

- تتوضع الآفات بشكل شائع على مركز الوجه و عادة تكون مفردة.
- تتراكم حطاطات (سواتل) حول الآفة لتشكل عقيدة كبيرة عادة لا تتقرح أو تتجلب و نادراً ما تلتهب الآفات بشدة و تشفى عادة خلال ٢-٥ سنوات.
- اذا لدغت ذبابة الرمل حواف مخاطية الأنف أو الفم تتطور عندها ليشمانيا جلدية مخاطية بدئية، تؤدي إلى تورم بالشفة أو الأنف و قد يستمر عدة سنوات لكن دون أن تسبب تخرب.

الصورة رقم ٥

ليشمانيا جلدية ناتجة عن *L.aethiopica*.

عقيدة كبيرة مع سواتل متعددة

A -4- الليشمانيا الجلدية الناتجة عن *L.donovani infantum*:

- تؤدي الإصابة بهذا النوع الطفيلي عند الأطفال إلى تطور داء ليشمانيات حشوي أما عند الكبار البالغين فإن الإصابة تؤدي إلى تطور ليشمانيا جلدية بسيطة ذات شفاء عفوي بدون أي إصابة حشوية مرافقة أو تالية.[15]
- ظهور وتطور الآفات الجلدية بطيء بالمقارنة مع الآفات الناتجة عن *L.major* و التي قد تترافق معها في شمال افريقيا.[27]
- قد تتطور آفات مخاطية معزولة أحياناً.[2]
- بالإضافة لهذا الشكل المحدد ذاتياً من الإصابة، يوجد شكل مزمن ولا يحدث فيه شفاء عفوي.[15]

الصورة رقم ٦

ليشمانيا جلدية ناتجة عن *L.infantum*.

عقيدة لحمية fleshy مع التهاب قليل نسبيا هو علامة مميزة

A -5- الليشمانيا الجلدية الناكسة، المزمنة، الذأبانية:(recidivans, (chronic, lupoid leishmaniasis

- تتظاهر سريرياً بحطاطات بنية- حمراء أو صفراء– بنية تتوضع حول ندبة لآفة ليشمانيا جلدية قديمة أو ضمنها مباشرة، تتجمع هذه الحطاطات لتشكل لويحة شبيهة جداً بالذأب الشائع حتى بتشكل العقيدات الشبيهة بجمد التفاح، الآفات تسوء عادة في الصيف و قد تتقرح أو تشكل حلقات متراكزة، وصفت أحياناً آفات ثؤلولية الشكل أو آفات شبيهة

بالجدرات بتوضع عادة على الأطراف السفلية، و وصفت آفات صدافية الشكل أيضاً بتوضع على مساحات كبيرة من الجسم، يحدث النكس نتيجة للارتكاس المختلف للمضيف حيث تفشل المناعة الخلوية هنا بالقضاء على الطفيلي على الرغم من تحريض تفاعل فرط حساسية عند المضيف. [18]

- الليشمانيا الذأبانية تستمر و تنتشر ببطء خلال عدة سنوات دون أن تسبب تخريب كما في الذأب الشائع.[23]
- جميع الإستقصاءات للكشف عن الطفيلي أو DNA الطفيلي في الآفات سلبية وسجلت الدراسات في ايران و افغانستان حوالي ٤% من الإصابات بالنوع الطفيلي *L.tropica* سوف تتطور إلى آفات مزمنة.[18]

الصورة رقم ٧

ليشمانيا جلدية ناكسة (ذأبانية)، تظهر مجموعة من الحطاطات الفعالة على حواف ندبة آفة سابقة.

A-6- الليشمانيا الجلدية المنتشرة: (Diffuse cutaneous leishmaniasis)

- في العالم القديم، يحدث هذا النمط من الليشمانيا الجلدية نتيجة للخمج بالطفيلي من النوع *L.aethiopica*و يتميز هذا النمط بخصائص مميزة:[19]

a) وجود آفة بدئية تنتشر موضعياً ومنها تنتشر الإصابة إلى مناطق أخرى من الجلد وغالباً تشمل مساحات واسعة.

b) الآفات عبارة عن عقيدات لا تتقرح.

c) ضمن الآفات يوجد كميات غزيرة من الطفيلي.

d) التبدلات النسيجية تظهر البالعات ممتلئة بشكل كامل بالطفيليات عديمة السوط.

e) لا تصاب الأحشاء الداخلية و لا توجد قصة داء حشوي.

f) اختبار الليشمانين و فحوص المناعة الخلوية النوعية كلها سلبية.

g) تطور الآفات بطيء والمرض مزمن.

h) العلاج يؤدي إلى تحسن تدريجي فقط لكن النكس هو القاعدة.

- تحت تأثير المعالجة يتبدل التشريح المرضي باتجاه الدرنة في نسبة من المرضى و قد يشفى بشكل كامل، كما وصفت حالات مترافقة من الليشمانيا و الجذام.[28]

الصورة رقم ٨

ليشمانيا جلدية منتشرة ناتجة عن *L.aethiopica*. الوجه مليء بعقيدات و ارتشاحات لكن دون تقرحات.

B – داء الليشمانيات الجلدي و المخاطي الجلدي الأمريكي:

B- 1- الليشمانيا الجلدية الناتجة عن معقد *L.mexicana*:

- العامل الناقل للطفيلي *L.m.mexicana* عادة لا يلدغ الإنسان، لكن العاملين في الغابات لفترة طويلة معرضين لخطورة اللدغ، السير السريري للآفات يشبه الآفات الناتجة عن *L.major, L.tropica* و غالبية الآفات تتوضع على جوانب الوجه أو خلف الأذنين، الآفات المتوضعة على فصيص الأذن قد تغزو الغضروف و تخرب الفصيص و تحتاج سنوات عديدة حتى تشفى.[29]
- *L.mexicana.amazonensis* تكثر بشدة في القوارض لكن العامل الناقل لها ليس أليف للإنسان، لذا إصابة الإنسان نادرة و في حال الإصابة تسبب ليشمانيا جلدية منتشرة.[30]

B- 2- الليشمانيا الجلدية الناتجة عن معقد *L.brasiliensis*:

- الآفات غالباً قرحات كبيرة عميقة مرتفعة الحواف.[31]
- الآفات الناتجة عن *L.b.guyanensis* عقيدات لحمية ناشزة عادة على الأطراف وغالباً متعددة تشبه الآفات في الداء العليقي Yaws، "pianbois".[32]
- الآفات الناتجة عن *L.b.guyanensis* و *L.b.panamensis* تتوضع بشكل خاص على طول النزح اللمفاوي و تكون عقيدات صغيرة منفصلة أو قد تلتهب و تنفتح عبر الجلد وتشبه هنا الآفة البدئية، اعتلال العقد اللمفاوية نادر.[31]

B- 3- الليشمانيا الجلدية الناتجة عن *L.b.peruviana* "uta":

- الآفات أقل شدة من *L.b.brasiliensis* و لا تسبب آفات مخاطية و تشفى عفوياً.[33]

الجدول رقم (٤): التظاهرات السريرية لليشمانيا الجلدية[5]

Natural outcome	lesion	Parasite
تستمر ٣-٥ أشهر تاركة ندبة	آفات رطبة ريفية ذات شفاء عفوي	*Leishmania major*
○ تستمر ١٠-١٤ شهر ○ ١٠< سنوات مخربة	○ آفات جافة مدينية ذات شفاء عفوي ○ ليشمانيا جلدية ناكسة	*L.tropica*
○ تستمر ٢-٥ سنوات ○ ١٠< سنوات مخربة ○ مستمر ومشوه	○ آفات عقيدية ذات شفاء عفوي ○ آفات مخاطية جلدية ○ ليشمانيا جلدية منتشرة	*L.aethiopica*
○ تستمر ٦-٨ أشهر ○ ١٠ < سنوات مخربة	○ آفات ذات شفاء عفوي ○ أذن شيكليرو ○ chiclero ear	*L.m.mexicana*
○ المدة؟؟ ○ مستمرة، ناكسة، مشوهة	○ آفات ذات شفاء عفوي ○ ليشمانيا جلدية منتشرة	*L.m.amazonensis*
○ المدة؟؟ لاحقا تتطور آفات مخاطية ○ مستمرة و مخربة	○ آفات ذات شفاء عفوي ○ آفات جلدية مخاطية	*L.b.brasiliensis*

L.b.guyanensis	○ آفات ذات شفاء عفوي ○ عقيدات على مسير الأوعية اللمفاوية pianbois	○ تستمر ٦-٨ أشهر ○ Late espundia
L.b.panamensis	آفات ذات شفاء عفوي	المدة؟؟ late espundia؟؟
L.b.peruviana	آفات ذات شفاء عفوي	المدة؟؟

❖ التشخيص التفريقي: Differential Diagnosis

الليشمانيا الجلدية	الليشمانيا المخاطية الجلدية
انتانات الجلد الجرثومية الفطار البرعمي الجمرة الخبيثة اكزيما انتانات الجلد الفطرية الجذام الخمج بالمتفطرة المارينية داء النغف الساركوئيد أورام الجلد داء الشعريات المبوغة السفلس السل الداء العليقي yaws الآفات الثؤلولية	داء بهجت الذأب الحمامي القريصي داء النوسجات حبيبوم الخط الناصف المميت الأورام الفطار نظير الكرواني الورم الصلب الأنفي الساركوئيد السفلس السل Yaws حبيبوم واغنر

الجدول رقم (٥) التشخيص التفريقي لداء الليشمانيات [34]

C - الليشمانيا الحشوية: VISCERAL LEISHMANIASIS

المرادفات : Kala azar, Death fever, DUM-dum fever

العدوى ذات مصدر حيواني، الكلاب هي مستودع العدوى و إصابة الأطفال هي الأشيع.

العامل المسبب: *L. donovani donovan*i و *L. donovani infantum*

في ٩٠ % من الحالات يكون الخمج غير عرضي و تتطور استجابة مناعية، أما الحالات الأخرى وخاصة سوء التغذية يغزو الطفيلي و يتكاثر ضمن خلايا الجهاز الشبكي البطاني الطحال، الكبد، النسيج اللمفي، نقي العظم و تحت مخاطية المعي ويحدث فرط انتاج للأضداد IgG متعددة النسيلة و انتاج أضداد نوعية و مستويات عالية من المعقدات المناعية و العديد من الأضداد الذاتية.[35]

الموجودات السريرية:

بعد فترة حضانة عدة أسابيع أو أشهر و أحياناً أكثر من سنة، تتطور حمى إما تدريجية أو مفاجئة مترافقة مع تعب و عدم ارتياح ناجم عن ضخامة الطحال، السعال، الاسهال والرعاف و تعتبر الضخامة الطحالية المصالبة GROSS علامة سريرية مميزة، و تترافق مع ضخامة كبدية و اعتلال عقد لمفية و أحياناً تظهر علامات سوء التغذية مثل وذمة وهزال.[36]

تحافظ الأعضاء على وظيفتها حتى مراحل متقدمة من المرض، لكن يحدث تثبيط مناعي نوعي و غير نوعي مما يؤدي لتطور أخماج ثانوية و هي غالباً مميتة.[37]

في بعض الحالات تحدث آفات جلدية تشبه الليشمانيا الجلدية و نادراً تحدث آفات مخاطية، عند المرضى الهنود يحدث فرط تصبغ على الوجه و اليدين والقدمين و البطن ومن هنا جاءت تسمية الداء الأسود Black sickness.[36]

المرض قد ينتقل عن طريق تشارك الإبر عند متعاطي المخدرات.[16]

الأنماط السريرية:

- الليشمانيا الجلدية التالية لكالا- آزار (PKDL):

تتطور كنتيجة لليشمانيا حشوية معالجة أوغير معالجة وأكثر ما تشاهد في الهند والسودان و البدء يكون خلال أو حتى بعد ٢٠ سنة من الشفاء.[38]

الموجودات الجلدية: يمكن أن تتضمن عقيدات بلون الجلد، حطاطات ثؤلولية، حمامى وجنية. [38]

و قد تتظاهر آفات بقعية أو بقعية حطاطية وعادةً تنتشر من المنطقة المحيطة بالفم إلى الأماكن الأخرى من الجسم.[16]

التشريح المرضي للآفات يتضمن حبيبومات tuberculoid و القليل من الطفيليات، فحص الليشمانين ايجابي، و تشفى الآفات عادة عفوياً بعد عدة أشهر و العلاج هو للمرضى للذين لديهم مرض شديد و طويل وعادةً العلاج يكون بأملاح الأنتموان لمدة شهرين وكذلك الأمفوتريسين - ب فعَّال، ومرضى (PKDL) يشكلون خزانات طويلة الأمد للمرض.[16]

الاختلاطات و الأمراض المرافقة:

الليشمانيا الحشوية عند مرضى HIV

Visceral leishmaniasis in patients with HIV: [39]

يحدث الخمج بالليشمانيا قبل أو بعد الخمج ب HIV، و قد تكون بدئية أو ثانوية لل HIV

و قد لا تظهر الأعراض المميزة الحمى و ضخامة طحال عند المرضى و الفحوص المصلية جميعها سلبية هنا، رشافة نقي العظم و الطحال تظهر وجود الكثير من الطفيليات، معدل النكس و الوفيات عالي و العلاج يجب أن يكون طويل و تراقب الاستجابة من خلال رشافة الطحال.

رابعاً: التشخيص Diagnosis [40]

- لا يكون التشخيص السريري صعباً في حالة الآفات النموذجية في المناطق الموبوءة أو عند المسافرين العائدين من مناطق موبوءة، يشتبه بالتشخيص الإيجابي لليشمانيا الجلدية "سواء في العالم القديم و العالم الجديد" في أغلب الحالات بوجود واحد أو أكثر من المعايير التالية:

١. قصة تعرض سابق لمنطقة موبوءة في الأسابيع أو الأشهر السابقة.
٢. قصة لدغ ذبابة الرمل في الأسابيع أو الأشهر السابقة.
٣. قصة نشاطات عالية الخطورة مثل النوم خارجاً أو رحلات إلى الأحراج أو الصحراء.
٤. عقيدة مزمنة غير شافية أو قرحة بنفسجية منذ ٤-٦ أسابيع أو أكثر.
٥. إظهار عديمات السوط بالفحص المباشر لمسحة من الآفة ملونة بالغيمزا.
٦. إظهار عديمات السوط في الأدمة بخزعة جلد ملونة بالهيماتوكسيلين أيوزين.
٧. وجود حبيبومات الليشمانيا في الأدمة في عينات ملونة بالهيماتوكسيلين أيوزين.
٨. نمو أماميات السوط عند زرع عينة من الآفة على وسط Nicolle-Novy-Macneal"NNN"
٩. إظهار DNA الطفيلي عن طريق PCR.

❖ الإجراءات التشخيصية: Investigation

I. الخزعة النسيجية:[41]

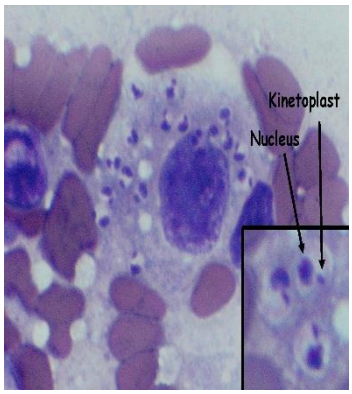
- تؤخذ الخزعة في الليشمانيا الجلدية من الحافة المرتشحة الفعالة حيث توجد الطفيليات، مع تجنب أخذ الخزعة من المركز النخري للآفة.
- تقسم الخزعة إلى جزء من أجل اللطاخة الإنطباعية باللمس (حيث نحصل عليها من خلال ضغط خفيف للخزعة الجلدية على الشريحة الزجاجية مرتين إلى خمس مرات)

حيث يستخدم تلوين غيمزا، و جزء من أجل التشريح المرضي حيث يستخدم هنا تلوين الهيماتوكسيلين أيوزين.

- الكشف عن الطفيلي بالخزعة النسيجية يعتمد على درجة الحمل الطفيلي، درجة الاستجابة المناعية للمضيف، وجود أي انتان جرثومي مرافق في القرحة و عمر الآفة (من الصعب اظهار الطفيلي بالآفات القديمة).
- في الليشمانيا الجلدية المخاطية، تؤخذ الخزعة من الحبيبوم المخاطي و على الرغم من أن اظهار الطفيلي صعب لكن غالباً يوجد ارتكاس حبيبومي غير نوعي و يمكن اظهار الطفيلي بتلوين غيمزا.

II. الفحص المجهري لكشاطة من الآفة:[34]

- يعتبر فحص بسيط و شائع الاستخدام، لكن حساسيته ٧٠-٧٥% فقط (منخفضة).
- تظهر الطفيليات عديمة السوط داخل البالعات أو بالفراغ خارج الخلوي، و يجب رؤية النواة و منشأ الحركة العصوي الشكل حتى نثبت التشخيص.
- الآفات القديمة (أكثر من ٤ أشهر) يكون التحري فيها أصعب والطفيليات فيها أقل من الآفات الحديثة.
- آفات *L. mexicana* تظهر فيها الطفيليات بالساحة بأعداد أكبر من*L. braziliensis*.
- التكنيك: بعد تنظيف الآفة وإجراء التخدير الموضعي يتم إزالة الجلبة وتجفيف الآفة بشاشة ثم تؤخذ كشاطة من مركز وحواف القرحة وتفرش على ٣ سلايدات وتثبت بالميتانول وتلون بغيمزا ثم تفحص بالعدسة الغاطسة.



الصورة رقم ٩

الطفيلي عديم السوط داخل الخلية البالعة بتكبير ١٠٠٠، حيث تظهر النواة ومنشأ الحركة محاطة بغشاء خلوي ضمن الخلية البالعة.

III. الزرع:[41]

- يعتبر وسيلة مساعدة في التشخيص كما يساعد في التعرف على النوع الطفيلي، لكن اجراؤه صعب و يتتطلب خبرة وتقنيات مخبرية خاصة.
- يتم الزرع على وسط Novy-MacNea-Nicole(NNN) حيث ينمو الطفيلي بعد بضعة أيام حتى أسبوعين و يتحول إلى الشكل أمامي السوط.
- إيجابية الزرع تبلغ تقريباً ٧٥ % مع الوقت.
- أهمية الزرع من خلال القدرة على التعرف على نوع الطفيلي، و ذلك من خلال التعرف على نمط النظير الإنزيمي عن طريق اجراء الرحلان الكهربائي على الطفيليات بعد نموها.

IV. اختبار الليشمانين الجلدي(Leishmania Skin Test(LST أو تفاعل مونتينغرو Montenegro test :

- يستخدم للكشف عن الاستجابة المناعية المتأخرة DTH، حيث يصبح إيجابي في كل حالات الليشمانيا الجلدية عند الوصول لمرحلة تجلب الآفات، ويكون الاختبار سلبي في حالة الليشمانيا الجلدية المنتشرة.[40]
- يجرى الاختبار عن طريق حقن ٠،١ مل من المعلق المؤلف من (٥*٦١٠) من الطفيليات أمامية السوط المأخوذة من وسط الزرع في ١ مل من Phenol saline 0.5%، يتم الحقن على الوجه الأمامي من الساعد و تقرأ النتيجة بعد ٤٨-٧٢ ساعة و يعتبر الاختبار إيجابي اذا كان قطر الجساوة ٥ ملم أو أكثر.[1]
- هذا الاختبار لا يميز الخمج الحديث عن القديم، إنما الايجابية تشير فقط إلى تعرض سابق للطفيلي.[42]
- الإيجابية الكاذبة: قد تكون ناجمة عن أخماج جلدية أخرى.[16]

V. معايرة الأضداد:

- سلبيته أنه لا يدل على الخمج الفعَّال دوماً و تختلف حساسيته بين الأشخاص. [43] كما أنه عديم القيمة عند مرضى الـ HIV/ VL حيث قد يكون سلبياً، وكشف الأضداد

قليل الحساسية في الليشمانيا الجلدية نتيجةً للإنتاج المنخفض لها بالإضافة إلى وجود تفاعل متصالب بين مستضدات الليشمانيا وأضداد طفيليات أخرى من رتبة ذوات منشأ الحركة مثل المثقبيات.[16]

- والأضداد وحيدة النسيلة يمكن أن تستخدم لتمييز الأنواع في المزارع لكن الـ PCR أفضل منها [16]
- وتبقى الفائدة الأكبر للأضداد هي مراقبة الإستجابة على العلاج. [43]

VI. التقنيات الجزيئية:[42]

- يتم التحري عن DNA الطفيلي عن طريق تفاعل سلسلة البوليميراز PCR، إما باستخدام nuclear DNA و حديثاً عن طريق استخدام minicircle kinetoplast DNA و هو الأكثر حساسية.
- و هو اجراء مفيد ذو حساسية تتراوح من ٩٢-٩٨% و نوعية ١٠٠%.
- تؤخذ العينات بعدة طرق منها -Cotton swabs, archival smears, paraffin embedded skin sections.

خامساً: العلاج Treatment

تشفى أغلب آفات الليشمانيا الجلدية عفوياً لكن لا يمكن معرفة المدة اللازمة لحدوث الشفاء عند المرضى، ينصح بتطبيق العلاج الموضعي في حال الآفات البسيطة و الاحتفاظ بالعلاج الجهازي بأملاح الأنتموان الخماسية في الحالات الصعبة و التي تتضمن الآفات التي يسبب تندبها تشوه شكلي شديد أو عسر حركة، الآفات بطيئة الشفاء مثل الآفات أسفل الساق أو المتوضعة على المفاصل و المخاطيات و الغضاريف، و الآفات الناتجة عن الطفيلي من مجموعة *L. brasiliensis*. [44]

تقسم العلاجات إلى موضعية و جهازية:

- **العلاج الجهازي:**

١) أملاح الأنتموان الخماسية: Pentavalent antimony (Sb v)

- Sodium stibogluconate (Pentostam)
- Meglumine antimoniate (Glucantime)

استخدمت في علاج داء الليشمانيات منذ سنوات عديدة وما زالت الخط الأول في العلاج، حيث أكدت الدراسات أن معدل الشفاء لا يقل عن ٨٠%.[45]

<u>آلية التأثير:</u>

تعتبر أملاح الأنتموان الخماسية طليعة دواء، حيث تخضع لعملية تخفيض بيولوجية إلى شكل أكثر فعالية و سمية ثلاثي التكافؤ Sb(III) و الذي يملك فعالية مضادة لليشمانيا، يحدث هذا التخفيض داخل الطفيلي عديم السوط و داخل البالعات أما الشكل أمامي السوط غير قادر على اجراء التخفيض و هذا يفسر حساسية الشكل عديم السوط فقط للعلاج بأملاح الأنتموان الخماسية. [46][47]

تعتمد عملية التخفيض على مشاركة مركبات (Thiol) داخل الطفيلي و داخل خلايا الثوي، و تتألف مركبات (thiol) داخل الثوي من الغلوتاثيون glutathione الموجود داخل العصارة الخلوية ومن السيستئين و السيستئين غليسين cysteine و -cysteinyl glycine داخل الجسيمات الحالة .[48]

أما مركبات (thiol) داخل الطفيلي تتضمن trypanothione الذي يحمي الطفيلي من الأذية التأكسدية و ضروري لتركيب DNA الطفيلي. [49]

الدراسات الأولية اقترحت أن الصوديوم ستيبوغلوكونات يثبط الاصطناع الحيوي للجزيئات الكبيرة في الطفيلي عديم السوط و ذلك عن طريق تثبيط تحلل السكر و أكسدة الأحماض الدسمة.[50]

كما أن المستحضر السائل من الصوديوم ستيبوغلوكونات يحوي المادة الحافظة *m*-chlorocresol وهي بحد ذاتها عامل مضاد لليشمانيا.[43]

أما تأثير أملاح الأنتموان على المناعة:

الحالة المناعية للمضيف تؤثر في فعالية الدواء وهذا ما يبدو في الخمج المشترك HIV/VL بسبب غياب الاستجابة المناعية المتواسطة بالخلايا T cell وفعالية الـ Sb(V) تعتمد على T cell.[43]

يفترض أن Sb(v) تحرض إفراز السايتوكينات التي تحرض البالعات والتي بدورها تفرز (NO) المسؤول عن قتل الطفيلي، وفي دراسة وجد أنه بعد العلاج بـ Sb(v) حدث زيادة في انتاج TNF-α و IL-1β (٣ أضعاف) وهما يتواسطان إنتاج (NO) وكذلك IL-6 (١٠ أضعاف) و IL-8 (٢٠ ضعف) الذي يحرض إنتاج reactive oxygen species و الجذب الكيميائي، وهذه السايتوكينات تكون أساساً مرتفعة لدى المرضى المصابين كرد فعل على الخمج لكنها تزداد أكثر بعد العلاج نتيجةً لتحريض دفاعات المضيف اتجاه الطفيلي.[51]

في دراسة نسيجية تبين أن العلاج بالـ meglumine antimoniate (MA) يؤدي إلى نقص T-cells (CD3+) في البشرة وزيادتها في الأدمة، ونقص بسيط في خلايا لانغرهانس (CD1a+) في البشرة وخلايا البالعات (CD68+) في الأدمة، وزيادة بسيطة للـ B-cells (CD20+) في الأدمة، مما يدل أن الـ MA تؤدي لزيادة اللمفاويات في الأدمة ونقص الناسجات.[52]

<u>اختلاف الحساسية بين الأنواع:</u>[43]

L. donovani ,L. braziliensis أكثر حساسية بـ ٣ - ٥ أضعاف على البنتوستام من *L. major*، *L. tropica*، *L. Mexicana*.

<u>طريقة اعطاء الدواء:</u>

تعطى أملاح الأنتموان الخماسية عبر الطريق الخلالي بجرعة ٢٠ مغ/ كغ/ يوم يومياً لمدة ٢١ يوم.[6]

التأثيرات الجانبية:

يترافق الحقن ضمن العضل غالباً مع ألم موضعي خلال الحقن و تأثيرات جانبية جهازية و تتضمن غثيان، اقياء، تعب وألم مفصلي، انزعاج هضمي، اسهال، طفح جلدي، سمية كبدية و سمية قلبية.[53]

مخبرياً يحدث ارتفاع الليباز، ارتفاع الأميلاز، فقر دم، نقص الكريات البيض، ارتفاع خمائر الكبد و تبدلات بتخطيط القلب الكهربائي.[34]

الألم عادةً يزول بعد أسبوع من إيقاف العلاج لكنه يمكن أن يستمر لشهرين، يجب تجنب الكحول والأدوية التي تؤدي لتطاول QT، و من المستحسن منع الحمل لمدة شهرين بعد العلاج وتجنب اجراء الجراحة الانتخابية الموضعية (مكان الآفة) لمدة سنة لأن الرض قد يحرض إعادة تفعيل المرض.[34]

مضادات الاستطباب:[6]

- ✓ عمر المريض > ٥٠ سنة.
- ✓ وجود أمراض قلبية، كبدية و كلوية.
- ✓ الحمل.

آليات المقاومة:

في دراسة إيرانية تبين أن الطفرات هي من آليات حدوث المقاومة في الـ *L. major* حيث تبين وجود طفرتين الأولى تؤدي لمقاومة معتدلة والأخرى تؤدي إلى مقاومة عالية، ومن غير المعروف إذا كانت الطفرة الأولى ضرورية لتطور الطفرة الثانية أم أنهما تحدثان بشكل منفصل.[54]

- نقص التحول الحيوي للـ Sb(V) إلى Sb(III) تم إثباته في طفيلي *L. donovani* المقاوم للبنتوستام الذي لديه مقاومة على Sb(V) لكنه حساس على Sb(III).[43]
- (PgpA) يلعب دوراً صغيراً في المقاومة وهو موجود في الأغشية القريبة من flagellar pocket (موقع البلعمة والإطراح في الطفيلي) وهو يقوم بعزل Sb(III) ضمن فجوة داخل خلوية بالطفيلي، ولهذا نجد مقاومة بالرغم من وجود مستويات مرتفعة من Sb(III)داخل الطفيلي بدلاً من أن تكون منخفضة.[43]

- الاصطناع الزائد للـ glutathione و الـ trypanothione من السستين يساعد في استبدال خسارة الـ Thiol و إعادة تخزينه و لقد لوحظت مستويات مرتفعة من الـ trypanothione عند الطفيلي المقاوم للـ Sb(III).[43]

٢) الأمفوتريسين B (Amphotericine B):

مضاد فطري ينتمي إلى مجموعة البولين Polyene و يستخلص من نوع من البكتيريا الخيطية تدعى Streptomyces nodusus، استخدم كخط ثاني في علاج داء الليشمانيات منذ عام ١٩٦٠، ومتوفر بشكلين plain Amp B و Liposomal Amp B و هو الشكل الأكثر تحملا والأقل سمية.[55]

آلية التأثير: متعددة العوامل حيث يعتبر Amp B عامل محب للستيرول يرتبط مع الكوليسترول و يشكل مسام في غشاء الخلية الهدف مما يؤدي إلى تسرب محتوى الخلية إلى الخارج و حدوث الموت الخلوي، وأيضاً يزيد من تركيب الجذور الأوكسجينية الحرة التي تؤذي الخلية و تسبب موتها[56]. يوجد اختلاف في حساسية أنواع طفيلي الليشمانيا على العلاج بسبب الاختلاف في نمط وكمية الستيرولات في غشاء الأنواع المختلفة حيث *L. mexicana* هي الأقل حساسية [57]، والـ *L. donovani* هي أكثر حساسية من *L. infantum* و*L. Chagasi* وربما كمية الطفيليات و مناعة المضيف تلعب الدور الأكبر في الحساسية على العلاج.[58]

المقاومة على الدواء:[59]

في دراسة على *L. donovani* مقاوم للأمفوتريسين - ب وجد عيب في عمل أنزيم:-*S*-adenosyl-l-methionine-C_{24}-Δ-sterol-methyltransferase (SCMT)

الأمر الذي يؤدي إلى استبدال الإرغوستيرول بسليفه:

cholesta-5,7,24-trien-3β- ol.

التطبيق السريري:

جهازياً: حقن ضمن الوريد بجرعة بين ٣-١٠ مغ / كغ/ يوم لمدة ٥-٧ أيام، تملك الجرعات المنخفضة و مدة العلاج القصيرة نفس الفعالية العلاجية للجرعات الأعلى و المدة الأطول.[45]

موضعياً: حقن ضمن الآفات بجرعة ٢ مغ/ مل أسبوعياً لمدة ١٢ أسبوع و ذلك في الآفات المعندة على العلاج بأملاح الانتموان، و حسب دراسة أجريت على ٩٣ مريض

ليشمانيا في ايران عام ٢٠٠٧ بحقن الأمفوتريسين- ب موضعياً ضمن الآفات نسبة الشفاء التام في نهاية الاسبوع ١٢ كانت ٦١،٤% و معدلات الشفاء الأكبر كانت للآفات من الشكل الريفي الرطب و عند المرضى مع مدة الإصابة أقل من ٦ أشهر.[60]

٣) الميلتيفوزين Miltefosine:

اعتبر أول دواء جهازي حقق استخدامه نسبة شفاء ٩٤% عند مرضى الليشمانيا الحشوية [61],و أعطى نتائج جيدة في علاج داء الليشمانيا الحشوي المعند على العلاج بأملاح الأنتموان و في حالات الليشمانيا الجلدية التالية لكالا-آزار. [62]

آلية تأثير الدواء: غير واضحة تماماً، لكن يرتبط الدواء مع غشاء الخلية و يندخل ضمنها بمساعدة نوعين من البروتينات الغشائية: الأول L.donovani miltefosine transporter (LdMt) و الثاني L.donovani Ros3 (LdRos3).[63] داخل الطفيلي يقوم الدواء بتثبيط عملية استقلاب الليبيدات و يسبب موت خلوي مبرمج.[64]

تعتبر *L. donovani* هو الأكثر حساسية على الدواء بين الأنواع الأخرى و*L. major* هو الأقل حساسية، تحدث المقاومة على الدواء بسبب طفرات وراثية في البروتينات الغشائية (LdMt, LdRos3) و بالتالي تثبيط عملية التقاط و دخول الدواء.[65]

التطبيق السريري:[66]

يعطى فموياً بجرعة ٥٠ ملغ/ مرتين باليوم للمرضى الذي يتراوح وزنهم من ٣٠-٤٤ كغ.

و بجرعة ٥٠ ملغ/ ٣ مرات باليوم للمرضى الذين يبلغ وزنهم ٤٥ كغ أو أكثر.

ومدة العلاج ٢٨ يوماً .

٤) باروموماسين Paromomycin:

صاد واسع الطيف من مجموعة الأمينوغليكوزيدات و يعتبر فعال تجاه العديد من الطفيليات، استخدم أولاً في عام ٢٠٠٢ كدواء مضاد لليشمانيا بشكله paromomycin. sulfate [67]

آلية تأثيره : تثبيط تركيب البروتينات، تحدث المقاومة على الدواء عند استخدامه بشكل مفرد و لتفادي حدوث المقاومة تم تحميل الدواء على جزيئات صغيرة مثل الألبومين والليبوزوم و كانت النتائج أفضل.[68]

بالتجارب السريرية تبين أن الآفات التي سببها *L. major* و عولجت بمرهم الباروموميسين حققت شفاء أفضل وأسرع من *L. amazonensis* و*L. Panamensis* والتجارب على الفئران أظهرت أن *L. major* و*L. tropica* أكثر حساسية من *L. Mexicana*، *L. braziliensis* و*L. donovani*.[69]

<u>التطبيق السريري:</u>

الدواء يستخدم بالشكل الخلالي لعلاج الليشمانيا الحشوية VL وبالشكل الموضعي والخلالي لعلاج الليشمانيا الجلدية CL، موضعياً يدهن ١-٢ مرة يومياً لمدة ٢٠-٢٨ يوم .[6]

٥) بينتاميدين pentamidine:

استخدم كخط ثاني في علاج الليشمانيا الجلدية و الحشوية و الجلدية المنتشرة منذ أكثر من ٤٠ سنة، وآلية تأثيره غير واضحة تماماً و لكنه يقوم بتثبيط التركيب الحيوي لعديدات الأمين و يؤثر على فعالية الغشاء الخلوي الداخلي للمتقدرات و اصطناع DNA.[70]

و لم يستعمل على نطاق واسع لليشمانيا الجلدية مما يقترح أن تطور المقاومة عليه لا ينبغي أن يكون مشكلة، أما بالنسبة لليشمانيا الحشوية فيوجد اقتراحات أن المقاومة قد تتطور، وفي الهند انخفض معدل الشفاء عند مرضى الليشمانيا الحشوية من >٩٥% إلى < ٧٠ %.[71]

تبين أن الطفيلي أمامي السوط المقاوم ينخفض لديه قبط الدواء ويزداد إخراجه (efflux) و وصفت نواقل خاصة لقبط البنتاميدين ربما هي تلعب دوراً في المقاومة من خلال التأثير على تراكمه في الميتاكوندريا.[72]

<u>التطبيق السريري:</u>

في مقارنة بين البنتاميدين بجرعة ٤ ملغ / كغ / يوم مرة كل يومين لمدة أسبوع (٣ جرعات) مع MA لعلاج الليشمانيا الجلدية الأمريكية، كانت فعالية البنتاميدين مشابهة للـ MA مع مدة علاج أقصر.[73]

٦) الآزولات AZOLES:

من مضادات الفطور التي تثبط C14α-demethylase، آلية تأثيرها تثبط سبيل الإصطناع الحيوي للإرغوستيرول وهو الستيرول الأساسي في الفطور والليشمانيا، فعالية

الكيتوكونازول على *L. donovani* ، *L. braziliensis* و*L. amazonensis* هي أكثر من*L.aethiopica* ، *L. major* ، *L. tropica* و*L. Mexicana*.[74]

الفلوكونازول فعال تجاه *L. major* و الإتراكونازول فعال تجاه *L.tropica*.[6]

إن الطفيلي عديم السوط هو أقل حساسية على الآزولات من الشكل أمامي السوط لأنه يستطيع القيام بعملية إنقاذ للستيرول عن طريق الكولسترول في خلايا بالعات المضيف.[75]

التطبيق السريري:

يعطى الفلوكونازول فموياً بجرعة ٢٠٠-٦٠٠ مغ/ اليوم لمدة ٤-٦ أسابيع و ذلك في علاج الليشمانيا الجلدية الناتجة عن*L.major*.[6]

في دراسة على فعالية كريم الكيتوكونازول لعلاج الليشمانيا الجلدية كان معدل الشفاء منخفض والتوصيات بأن لا يستخدم كعلاج وحيد.[76]

٧) الألوبورينول Allopurinol: (Nucleoside analogues)

بدأ استخدام الألوبورينول في التجارب السريرية منذ عام ١٩٨٠ في معالجة الليشمانيا الحشوية و الليشمانيا الجلدية بمفرده أو بالمشاركة مع أملاح الأنتموان.[77]

حيث يثبط الألوبورينول الأنزيمات في سبيل purine sulvage في طفيلي الليشمانيا.[78]

في دراسات مقارنة وجد اختلاف في الحساسية على العلاج بين الأنواع الطفيلية و ذلك بسبب اختلاف ألفة هذه الأنزيمات على الدواء.[78]

آلية التاثير: يثبط الاصطناع الحيوي للجزيئات الكبيرة من خلال تبديل مضاهئات الريبونكليوزيد ثلاثي الفوسفات واندماجها مع RNA.[79]

الحرائك الدوائية له تحد من استخدامه في علاج الليشمانيا عند الإنسان، حيث المستويات البلازمية عند الإنسان منخفضة مقارنةً مع الكلاب بسبب الامتصاص الغير كامل للدواء واستقلابه من الفلورا المعوية عند الإنسان.[80]

التطبيق السريري:

الألوبيرينول يعزز من فعالية الغلوكانتيم لكن استخدامه كعلاج وحيد لم يظهر فائدة واضحة.[81]

في دراسة أجريت على مرضى ليشمانيا ناكسة سبق لهم تلقي علاجات مختلفة تم إعطاؤهم AL (٢٠ ملغ / كغ / يوم) لمدة ٣٠ يوم + MA (٧٠ ملغ / كغ / يوم) لمدة ١٥ يوم حدثت استجابة لدى ٩٦ % منهم مع عدم نكس لمدة سنة.[82]

في دراسة استخدم AL (٢٠ ملغ / كغ / يوم) لمدة ٣٠ يوم + MA (٦٠ ملغ / كغ / يوم) لمدة ٢٠ يوم عند ٣٧ مريض ليشمانيا جلدية ٢٦ منهم لديه ليشمانيا ذأبانية، حدث شفاء لدى ٣٥ مريض مع عدم نكس لسنتين.[83]

و من العلاجات الحديثة:

٨) تاموكسيفين Tamoxifen:

هو دواء يستخدم لعلاج سرطان الثدي وهو يزيد تفعيل و إنتاج أنزيمات معينة لها علاقة بالموت الخلوي المبرمج مثل: calmodulin، caspases وcellular kinase كما أنه يسبب اضطراب استقلاب السيراميد ويثبط حموضة (acidification) العضيات داخل الخلوية.[84]

آلية عمل الدواء:

الدواء له تأثير مثبط لنموالطفيلي وزيادة الجرعة أو مدة الإعطاء تنقص نمو الطفيلي والموت الخلوي المبرمج يعتمد على الجرعة.[84]

الطفيلي موجود ضمن فجوات في البالعات ذات وسط حامضي PH = ٥ مناسب لحياة الطفيلي والدواء يستهدف H^+-ATPase لغشاء هذه الفجوات مما يؤدي إلى قلونة الوسط ضمن الفجوات وبالتالي اضطراب التوازن الشاردي ضمن الطفيلي.[85]
وكذلك التاموكسيفين يستهدف الـ P-type H^+-ATPase على الغشاء البلازمي للطفيلي وهو ضروري للحفاظ على الـ PH الداخلي المعتدل المهم لحياة الطفيلي.[85]

التطبيق:

في دراسات أجريت على الفئران تم إعطاؤه فموياً بجرعة ٢٠ ملغ/ كغ/ يوم لمدة ١٥ يوم وكان العلاج فعال.[86]

٩) 2-substituted quinolone:

مشتق طبي نباتي يملك فعالية ممتازة في علاج الليشمانيا الجلدية في العالم الجديد.[87] في دراسات على الفئران أبدى فعالية نوعية تجاه *L. donovani* كما يمتلك فعالية تجاة الأشكال المسوطة و عديمة السوط من *L. infantum , L.amazonesis*.[88]

١٠) 8-aminoquinoline:

دواء مضاد للأوالي استخدم بداية كعلاج مضاد للملاريا، أظهرت دراسات حديثة في الهند و كينيا فعاليته تجاه *L.donovani*.[89] حيث يحرض أذية في الكروماتين، تشكل جذور أوكسجينية حرة و ارتفاع تركيز شوارد الكالسيوم ضمن الطفيلي مما يؤدي إلى موت الطفيلي.[90] حديثاً يتم استخدامه بالمشاركة مع العلاجات الأخرى.

١١) معالجات جهازية أخرى:

- الدابسون Dapson:

فعال بنسب مختلفة، يعطى بجرعة ٢ مغ/ كغ/ يوم لمدة ٢١ يوم.[91]

من تاثيراته الجانبية حدوث فقر دم انحلالي و تشكل ميتهيموغلوبين الدم بالإضافة لتأثيراته العصبية و الكبدية لذا يجب مراقبة خضاب الدم و كريات الدم البيضاء و خمائر الكبد خلال فترة العلاج .[91]

- ريفامبيسين Refampicin:[92]

يمنع اصطناع الـ RNA عبر تثبيط بلمرة الـ RNA المعتمدة على الـ DNA (DNA dependent RNA polymerase) و يستخدم بجرعة ١٢٠٠ ملغ / يوم مقسمة على جرعتين لمدة ٤ أسابيع، في دراسة استخدم الريفامبسين ١٢٠٠ ملغ / يوم على جرعتين + أوميبرازول ٢٠ ملغ لمدة ٦ أسابيع وكانت النتائج جيدة.

- آزيثرومايسين Azithromycin:

هو صاد من الماكروليدات يعطى فمويا ً، آلية تأثيره غير واضحة قد تكون بسبب التأثير المباشر للدواء على الطفيلي أوبسبب تعديل الاستجابة المناعية والالتهابية، ذكرت Tanyuksel وغيرها أن الآزيترومايسين قادر على قتل الطفيلي عديم السوط، أما التأثيرات على المناعة تتضمن تحفيز البلعمة، الجذب الكيميائي، التأثير السام الخلوي وفعالية معدلة للمناعة.[93]

في دراسة تم مقارنة الأزيترومايسين بجرعة ٥٠٠ ملغ / يوم لمدة ٥ أيام من كل شهر للبالغين وجرعة ١٠ ملغ / كغ / يوم لمدة ٥ أيام من كل شهر عند الأطفال وذلك لمدة ٤ أشهر حد أقصى مع الـ MA (٦٠ ملغ / كغ / يوم) لمدة ٢٠ يوم، وكانت فعالية الأزيترومايسين أقل مع حدوث تحسن جزئي لذلك اقترح إعطاؤه كعلاج مشارك. [93]

في دراسة استخدم الأزيترومايسين الفموي بجرعة ٥٠٠ ملغ لمدة ٣، ٥ و١٠ أيام وبجرعة ١٠٠٠ ملغ لمدة يومين وذلك من كل شهر ولعدة أشهر حتى حصول الشفاء التام، حصل الشفاء لدى ٨٥% من المرضى خلال مدة علاج أقصاها ١٢٠ يوم.[94]

في دراسة أخرى تبين أن الأزيترومايسين غير فعال في علاج الليشمانيا الجلدية CL.[95]

- التتراسيكلينات:

إن آلية عمل التتراسيكلينات على الليشمانيا غير معروفة و يوجد عدة فرضيات:

التأثير المباشر على الطفيلي بآلية مشابهة لتأثيرها على البكتريا بفضل النفوذية داخل الخلوية الجيدة للدواء.[96]
التأثير المضاد للإلتهاب والذي نراه في العديد من الأمراض الجلدية التي تتميز بوجود حبيبوم مثل الوردية حيث أن الليشمانيا أيضاً تحوي حبيبومات نسيجياً.[96]

في دراسة مستقبلية Prospective أجريت عام ٢٠٠٨ في قسم الجلدية في مشفى الهادي شاكر الجامعي في تونس، في هذه الدراسة تم متابعة ١٤ مريض عولجوا بالدوكسي سيكلين الفموي بجرعة ٢٠٠ ملغ/ يوم لمدة ١٥ – ٣٠ يوم مع متابعة المرضى أسبوعيا ً حتى اليوم ٤٥ و كانت نسبة الشفاء ٧١%.[96]

و في دراسة تجريبية أجريت عام ٢٠١٥ في قسم الأمراض الجلدية و الزهرية جامعة دمشق حيث تم متابعة ٣٢ مريض عولجو بالدوكسي سيكلين ٢٠٠مغ/ يوم لمدة ٤٥ يوم مع مراقبة النكس لمدة ٣ أشهر بعد المعالجة أثبتت الدراسة عدم فعالية العلاج حيث كانت نسبة الشفاء فقط ٦،٢٥% .[97]

- **العلاجات الموضعية:**

يستطب العلاج الموضعي لليشمانيا الجلدية في الحالات التالية:[6]

- حجم الآفات < ٤ سم
- و عددها أقل من أربع آفات
- و الآفات متوضعة في أماكن ملائمة للحقن الموضعي
- آفة واحدة أو اكثر ناتجة عن *L.tropica* أو *L.infantum*
- المريض غير مثبط مناعياً و لا يعاني من سكري غير مضبوط

و من العلاجات الموضعية:

١. الحقن الموضعي لأملاح الانتموان:

حسب توصيات منظمة الصحة العالمية يتم حقن ١-٥ مل من الصوديوم ستيبوغلوكونات أو من الميغلومين أنتموان تحت حواف الآفة و حتى يصبح سطح الآفة أبيض، يكرر الحقن كل ٥-٧ أيام لمدة ٣-٤ أسابيع حتى تشفى الآفة.[6]

بينت دراسات عديدة أن نسبة الشفاء عند حقن أملاح الأنتموان موضعياً ضمن آفات الليشمانيا الناتجة عن *L.major* كانت ٧٢-٩٧ % .[98]

في دراسة أجري فيها مشاركة الحقن الموضعي للصوديوم ستيبوغلوكونات مع المعالجة القرية زادت من نسبة الشفاء أكثر من استخدام كلا العلاجين بمفرده.[99]

في دراسة تم مقارنة العلاج بالـ MA حقن ضمن الآفة بالطريقة الكلاسيكية مع حقنه بطريقة الميزو وكانت النتيجة أن كلا الطريقتين لهما نفس الفعالية لكن طريقة الميزو كانت أقل ايلاماً وكمية الدواء المحقونة أقل.[100]

٢. مرهم باروموماسين:

يتوافر شكلين من الباروموماسين الموضعي لعلاج الليشمانيا الجلدية

- 15% paromomycin+12% methyl-benzothenium chloride
- 15% paromomycin+ 10% urea

تراوحت نسبة فعالية كلا الشكلين في علاج الليشمانيا الجلدية الناتجة عن *L.major* بين ٧٤% إلى ٨٦% و ذلك عند استخدام المرهم يومياً لمدة ١٠-٣٠ يوم مع ارتفاع نسبة التحسن عند زيادة عدد مرات تطبيق المرهم.[102][101]

و لوحظ أن فعالية الباروموماسين أقل في الآفات الناتجة عن *L.tropica* .[103]

٣. الإيميكيمود Imiquimod (Aldara) :

يستخدم في علاج الآفات الجلدية الناتجة عن hpv، الثآليل التناسلية و آفات قبل خبيثة حيث يعتبر معدل للاستجابة المناعية يستهدف الخلايا وحيدات النوى و البالعات و يحرض استجابة Th1 و بالتالي يرفع مستويات Interferon-a (IFNa) و TNF-a ،IL.1B، IL.6، IL.8، و في دراسات عديدة تبين أن الإيميكيمود قاتل لطفيلي الليشمانيا من خلال زيادة تحرير Nitric Oxide(NO).[104]

استخدم أولاً في معالجة الليشمانيا الجلدية الناتجة عن *L. peruviana* بالمشاركة مع أملاح الانتموان. [105] في دراسة حديثة على الأنواع الطفيلية *L.braziliensis, L.peruviana* أظهرت أن مشاركة كريم ايميكيمود ٥% دهن طبقة رقيقة كل يومين لمدة ٢٠ يوم مع الغلوكانتيم بجرعة ٢٠ مغ/ كغ/ يوم لمدة ٢٠ يوم أدى إلى شفاء بشكل أسرع و الندبات أخف.[106] في دراسات على الليشمانيا الجلدية العالم القديم أظهرت أن الايميكيمود ٥% دهن ٣ مرات أسبوعيا لمدة ٨ أسابيع بمفرده غير فعال في العلاج [107].

٤. المعالجة القرية cryotherapy:

استخدمت في علاج الليشمانيا الجلدية في العالم القديم فقط، حيث سجلت دراسة في تركيا نسبة شفاء ٩٠% عند معالجة المرضى المخموجين ب *L.tropica* بالآزوت السائل و ذلك بعد جلسة واحدة فقط لكن حدث نقص تصبغ تالي عند ٦٨% من المرضى ثم عودة التصبغ خلال ٢-٣ أشهر.[108]

مدة تطبيق العلاج و الفاصل بين الجلسات غير محددة، في دراسة يونانية دورتين تجميد ١٠-٣٠ ثانية كانت كافية لعلاج آفات *L.tropica*.[109] بينما في دراسة في الأردن على آفات *L.tropica , L.major* كانت المدة اللازمة دورتين تجميد ١٥-٢٠ ثانية خلال ١-٣ جلسات .[110].

كما أن مشاركة المعالجة القرية مع الحقن الموضعي لأملاح الانتموان يزيد من نسبة الشفاء بالمقارنة مع استخام كلا المعالجتين بمفرده و ذلك في معالجة الآفات الناتجة عن *L.tropica , L.major*.[111]

٥. المعالجة الحرارية الموضعية:

طريقة للعلاج موافق عليها من قبل FDA، يتم تسخين الآفة عبر ترددات راديوية يتم ايصالها عبر أسلاك توضع ضمن الآفة، يتم ضبط الحرارة الموضعية و غالباً تستخدم حرارة بدرجة ٥٠ $^{\circ}C$ و لمدة ٣٠ ثانية، و هذه الطريقة مؤلمة جداً و تحتاج إلى تخدير موضعي، فعالية التسخين الموضعي مشابهة لفعالية الحقن الموضعي للغلوكانتيم ضمن آفات الليشمانيا الجلدية الناتجة عن *L.mexicana*.[112] أيضا العلاج بالتسخين الموضعي فعال في معالجة الليشمانيا الجلدية في العالم القديم.[113]

٦. CO2 Laser:

استخدم ليزر co2 في علاج آفات الليشمانيا الجلدية في ايران، حيث كان النوع المسبب هو *L. tropica* و بلغت نسبة الشفاء ٩٤% عند استخدام ليزر co2 (power:30 w, pulse width:0.5-5s) و ذلك حتى يصبح سرير القرحة بني اللون و حدوث الإرقاء الدموي، تم تخدير الآفات قبل الإجراء بواسطة حقن الليدوكائين ١-٢%، الاختلاطات كانت بنسبة ٤،٥% من المرضى و هي عبارة عن فرط تصبغ تالي، حمامى دائمة و ندبات مفرطة الضخامة.[114]

توجد تقارير حديثة عن فعالية العلاج بالليزر عند مرضى الليشمانيا الجلدية الذأبانية.[115]

٧. (PDT) :Photodynamic therapy

تستخدم المعالجة الضوئية الديناميكية في علاج الثآليل الناتجة عن hpv و بعض الآفات الجلدية الخبيثة، تتضمن هذه الطريقة استخدام مركبات البورفيرين (-& 10 % aminolevulinic acid) موضعياً ً تحت ضماد لمدة ٤ ساعات ثم يتم تعريضها لأشعة بطول موجة من (٥٧٠-٦٧٠ nm) و بسعة $100\ j/\ cm^2$ في كل جلسة و تكرر الجلسات أسبوعياً ً.[116]

آلية التأثير إن التعرض لمصدر ضوئي مناسب مع وجود الأوكسجين يؤدي لتشكل reactive oxygen species التي تخرب الخلايا المستهدفة.[117]

٨. محلول كلوريد الصوديوم مفرط التوتر:

التراكيز المستخدمة في علاج الليشمانيا الجلدية: ٥%، ٧%، ١٠% .[118][119]

آلية التاثير:

يؤدي حقن المحلول الملحي مفرط التوتر ضمن آفة الليشمانيا الجلدية إلى اضطراب توازن الضغط التناضحي داخل السيتوبلاسما الخلوية للطفيلي و نسيج الآفة مما يؤدي إلى حدوث انكماش و موت هذه الخلايا،[119] في دراسة أخرى أظهرت حدوث انخفاض في مستوى IL.13 بعد حقن المحلول الملحي مفرط التوتر و هو عبارة عن سيتوكين يفرز من TH2 و يلعب دوراً ً في تطور الحدثية الإمراضية لليشمانيا الجلدية. [120] وله دور في الآفات غير الشافية .[121] ولوحظ وجود ارتباط بين مستوى انخفاض IL.13 و زيادة تركيز المحلول الملحي المستخدم في العلاج .[120]

وفي احدى الأبحاث حول فعالية المحلول الملحي مفرط التوتر اتجاه طفيلي الليشمانيا على الزجاج (in vitro)، حيث أجريت دراسة على الأشكال أمامية السوط من*L. major* الناتجة بعد الزرع على وسط NNN و استخدم المحلول الملحي بالتراكيز (3% ,0.5% 5%, 7%, 10%, 15% ,) و كانت النتائج:

حدث موت الطفيلي بعد دقيقتين عند استخدام Nacl 15%

حدث موت الطفيلي بعد ٥ دقائق عند استخدام Nacl 15%,10%

و بعد ٩ دقائق عند استخدام Nacl 15%, 10%, 7%

و في نفس البحث، أجري حقن الفئران المخموجة بطفيلي الليشمانيا بالمحلول الملحي مفرط التوتر 6% و كانت النتائج جيدة حيث حدث تراجع في الحمامى و حجم الآفات بالمقارنة مع المجموعة الشاهد.[122]

هناك عدة دراسات ذكرت فعالية المحلول الملحي مفرط التواتر في معالجة الليشمانيا الجلدية حيث استخدم بتراكيز ٥% ، ٧%، ١٠%، و تم الحقن أسبوعياً لمدة ٦ أسابيع وسطياً.[118][119][123]

و اعتبر علاج فعال و آمن و متوفربسهولة قليل التأثيرات الجانبية باستثناء الألم أثناء الحقن و فرط التصبغ التالي دون أي تأثيرات جانبية جهازية.[118]

أما المحلول الملحي بتركيز ١٥% أو أكثر يعتبر علاج غير آمن في الليشمانيا الجلدية و ذلك بسبب حدوث التنخر الجلدي.[124]

٩. علاجات موضعية أخرى:

- سلفات الزنك: zinc sulfate:

آلية عمل الدواء: عند حقن الأرانب بالـ (ZnSo4) أو بالبنتوستام لوحظ حدوث ارتشاح بالخلايا الإلتهابية بدءاً بالإيوزينيات ثم اللمفاويات وأخيراً تكاثر الفيبروبلاست مكان الحقن، مما يدل على أن المحتوى المعدني لسلفات الزنك والبنتوستام قد تسبب أذية نسيجية مكان الحقن، وبالتالي تحرض تبدلات إلتهابية شديدة هي المسؤولة عن الفعالية المضادة لليشمانيا.[125]

التطبيق السريري:

موضعياً: تحقن سلفات الزنك ٢ %.[126]

جهازياً: في دراسة تم علاج الليشمانيا الجلدية بسلفات الزنك بجرعة: ٢,٥، ٥، ١٠ ملغ / كغ / يوم كانت نسبة الشفاء بالترتيب: ٨٣,٩ %، ٩٣,١ %، ٩٦,٩ %.[127]

- حمض الخل ثلاثي الكلور TCA:

في دراسة على ٦٠ مريض ليشمانيا ذأبانية بعضهم تلقى حقن موضعي لميغلومين الأنتموان والمجموعة الأخرى تلقت TCA ٥٠ % تطبيق موضعي كانت النتائج العلاجية متشابهة تقريباً، والتأثير الجانبي الأشيع هو التندب.[128]

في دراسة أخرى استخدم الـ TCA ٥ % كريم مرتين يومياً لمدة ٨ أسابيع.[129]

- اللصاقات التي تحرر NO:

آلية عمل الدواء:

هذه اللصاقات تحرر بشكل مستمر NO و المبدأ أنها تعوض النقص في الـ NO المتحرر من البالعات المصابة عن طريق inducible nitric oxide synthase (iNOS).[130]

التطبيق السريري:

في دراسة كانت نسبة الشفاء على هذه اللصاقات ٤٠ %.[130]

وفي دراسة تم تطبيق NO كريم ٣ % مشاركة مع المعالجة القرية و تم مقارنتها مع المعالجة القرية لوحدها و لم تظهر الدراسة أي فائدة إضافية لهذه المشاركة.[131]

القسم العملي

خلفيات الدراسة:

- مبررات البحث
- هدف البحث

مبررات البحث:

داء الليشمانيات خمج شائع منتشر عالمياً و يعتبر مشكلة صحية هامة و خاصة في سوريا حيث معدلات الوقوع في ازدياد مستمر خاصةً في ظل الظروف الحالية و نقص وسائل الوقاية و المكافحة. و بالرغم من أن الإصابات الشائعة لدينا هي الإصابة الجلدية و هي لا تشكل خطراً على الحياة كما أنها تشفى عفوياً، إلا أن مدة الشفاء الطويلة و التندب التالي يشكل مشكلة جمالية و نفسية للمريض و يؤثر على نوعية الحياة أيضاً. و في حال عدم المعالجة يؤدي أيضاً إلى تفشي المرض باعتبار المرضى الغير معالجين هم مصدر لانتقال الخمج عبر لدغ الحشرة خاصةً في الظروف الحالية نتيجةً لعدم إمكانية مكافحة العامل الناقل و المستودع بالشكل الكافي.

علاجات الليشمانيا الرئيسية و هي أملاح الأنتموان بشكل رئيسي و تليها الأدوية الأخرى مثل البنتاميدين والليبوزومال أمفوتريسين – ب، وبالرغم من فعاليتها إلا أن هناك العديد من المشاكل المتعلقة بهذه العلاجات مثل تطور المقاومة على هذه الأدوية، كلفتها المادية العالية، سميتها الجهازية و تأثيراتها الجانبية العديدة، صعوبة تأمين هذه الأدوية محلياً و عدم ضمان توافرها بشكل دائم. و بالتالي لا بد من البحث عن بدائل علاجية متوافرة بسهولة أكثر و بكلفة أقل- مع عدم إهمال الفعالية و الأمان– و قد حقق محلول كلوريد الصوديوم مفرط التوتر هذه الخصائص:

- متوافر بسهولة و بشكل دائم حيث يمكن تحضيره محلياً من خلال إضافة ٧ غرامات من ملح كلوريد الصوديوم إلى ١٠٠ مل ماء مقطر ثم يتم تعقيم المحلول باستخدام الحرارة الرطبة الأوتوغلاف ١٢٠ درجة مئوية لمدة نصف ساعة ثم يوزع على أنابيب عقيمة .
- كلفته المادية قليلة جداً مقارنة مع العلاجات الأخرى- يبين الجدول بالأسفل أسعار الأدوية المستخدمة في علاج داء الليشمانيات-
- يعتبر علاج آمن حيث لا يملك الحقن الموضعي لمحلول كلوريد الصوديوم مفرط التوتر أي تأثيرات جانبية جهازية.

- ومن الناحية الجمالية لا يترك محلول كلوريد الصوديوم مفرط التوتر أثر مندب بالمقارنة مع العلاج بالآزوت السائل و العلاجات الفيزيائية الأخرى.

هدف البحث:

تقييم فعالية محلول كلوريد الصوديوم مفرط التوتر بتركيز ٧% في معالجة الليشمانيا الجلدية.

طريقة الدراسة:

مكان و زمان الدراسة:

تمت الدراسة في مستشفى الأمراض الجلدية و الزهرية الجامعي بدمشق، وذلك على المرضى المراجعين للمستشفى ممن تتحقق فيهم الشروط المطلوبة للدخول في الدراسة بين ٣/ ٢٠١٦ وحتى ٣/ ٢٠١٧.

❖ معايير القبول:

مرضى الليشمانيا الجلدية الذين يحققون المعايير التالية:

- ✓ أعمار أكبر من خمس سنوات
- ✓ ايجابية التحري المباشر لمسحة من الآفات (مشاهدة اثنين على الأقل من جسيمات الليشمانين)
- ✓ مدة الإصابة ≥ ٣ أشهر
- ✓ المرضى مرشحين للعلاج الموضعي (عدد الآفات أقل من ٤، قطر الآفات أقل من ٤ سم، الآفات متوضعة بمناطق تشريحية قابلة للحقن الموضعي)
- ✓ المرضى غير المعالجين سابقاً
- ✓ موافقة المريض بعد الاطلاع على محاور الدراسة

تم الاستبعاد من الدراسة:

- × الحوامل و المرضعات
- × وجود أي استطباب للمعالجة الجهازية
- × المرضى المثبطين مناعياً و مرضى الداء السكري الغير مضبوط
- × الآفات المتوضعة بمناطق صعبة الحقن الموضعي (الأذنين، الأنف، الأجفان، الشفتين، أصابع اليدين و القدمين)
- × اللشمانيا الذأبانية أو ذات الانتشار اللمفاوي الشديد

حجم العينة و مجموعات الدراسة:

بلغ حجم العينة ٧٠ مريض من المرضى المراجعين لمستشفى الأمراض الجلدية والزهرية في جامعة دمشق و الذين حققوا معايير الدخول في الدراسة و ذلك خلال فترة الدراسة و تم فرزهم عشوائيا إلى مجموعتين.

☒ المجموعة الأولى و هي مجموعة ميغلومين الأنتموان (meglumine antimoniate) حيث تم حقنهم موضعياً بميغلومين الأنتموان كل أسبوع لمدة ٦ أسابيع.

☒ المجموعة الثانية و هي مجموعة محلول كلوريد الصوديوم مفرط التوتر بتركيز ٧% (hyper tonic sodium chloride solution) حيث تم حقنهم موضعياً بمحلول كلوريد الصوديوم مفرط التوتر بتركيز ٧% كل أسبوع لمدة ٦ أسابيع.

- تم تقييم المرضى أسبوعياً خلال فترة المعالجة لتقييم فعالية العلاج و نتيجة المعالجة حيث تم التقييم على أساس حصول الشفاء أو فشل علاج.
- و تم متابعة المرضى الذين حصل عندهم الشفاء لمدة ٣ أشهر بعد الإنتهاء من المعالجة وذلك لتقييم النكس.

✓ **ملاحظات:**

- **تعريف الشفاء cured case: إعادة تبشرن كاملة قبل ٤٥ يوم اعتباراً من بداية المعالجة (زوال القرحة و الارتشاح).**
- **تعريف فشل العلاج treatment failure: ازدياد حجم العقيدة أو اللويحة أو التقرح خلال ١٤ يوم من تطبيق العلاج أو عدم حدوث تبشرن كامل خلال ٤٥ يوم من تطبيق العلاج.**
- **تم تقييم المرضى على أساس حدوث الشفاء أو فشل معالجة و لم يدخل بالتقييم التحسن الجزئي.**
- **النكس relapse case: عودة ظهور عقيدة، حطاطة أو تقرح بعد الشفاء.**

تم إعلام المريض وأخذ موافقته الخطية على الدخول فى الدراسة.

استمارة الموافقة على المشاركة في بحث بعد تفهم فحواه

عنوان البحث: **فعالية الحقن الموضعي لمحلول كلوريد الصوديوم مفرط التوتر ٧% في معالجة الليشمانيا الجلدية**

وصف البحث: فحص مرضى الليشمانيا الجلدية المراجعين لمستشفى الأمراض الجلدية والزهرية فحصا " سريرياً ومخبرياً " ومن ثم تقسيم المرضى في مجموعتين، المجموعة الأولى تعالج بالحقن الموضعي لميغلومين الأنتموان خلال ست جلسات بفاصل أسبوع، المجموعة الثانية تعالج بالحقن الموضعي لمحلول كلوريد الصوديوم مفرط التوتر ٧% خلال ست جلسات بفاصل أسبوع وسيتم جمع المعلومات المتعلقة بالرسالة ثم إجراء دراسة إحصائية مناسبة.

شروط المشاركة في البحث:

١. المشاركة في البحث طوعية لا إكراه فيها.
٢. لن تتأثر رعاية المريض الصحية إن اعتذر عن المشاركة في البحث أو انسحب من الدراسة.
٣. لا يترتب على المشارك في البحث أي تكاليف.
٤. سيتم فحص المشارك فحصا" سريريا "مع جمع المعلومات المتعلقة باستمارة البحث.
٥. تبقى هوية المشارك في البحث ومعلوماته الشخصية طي السر والكتمان.

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 يجريه الطبيب لبنى حمزة في مشفى الامراض 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
.....

كيفية اجراء الدراسة:

❖ **فرز المرضى إلى مجموعات الدراسة:**

تم توزيع المرضى إلى مجموعات الدراسة بالطريقة العشوائية البسيطة. حيث تم ترتيب المرضى حسب قدومهم، تم وضع المرضى ذوي الرّقم الفرديّ ضمن المجموعة الأولى و هي مجموعة ميغلومين الأنتموان (MA) والمرضى ذوي التّرتيب الزّوجيّ ضمن المجموعة الثّانية و هي مجموعة محلول كلوريد الصوديوم مفرط التوتر (HSCS).

❖ **الاستجواب و الفحص السريري:**

أخذت قصة سريرية مفصلة وفحص سريري للمريض من خلال التأمل للآفات و جس الارتشاح، و تم تأكيد التشخيص مخبرياً عن طريق التحري المباشر لمسحة من الآفة حيث يعتبر إيجابي عند رؤية اثنين على الأقل من جسيمات الليشمانين.

ومن ثم تم قياس و تسجيل قطر الآفات بواسطة مسطرة ميليمترية، تقدير حجم الارتشاح و قياس التقرح في الآفات وتصوير فوتوغرافي لجميع الآفات وذلك في كل جلسة علاجية حتى الانتهاء من تطبيق العلاج.

- تم حقن المجموعة الأولى موضعياً بميغلومين الأنتموان، حيث تم تعقيم الآفة موضعياً بالبوفيدون ثم الدخول من محيط الارتشاح تماماً و حقن الميغلومين الأنتموان بمعدل ١مل لكل ١ سم من قطر الآفة و ذلك حتى ابيضاض الآفة.
- تم حقن المجموعة الثانية موضعياً بالمحلول الملحي مفرط التوتر ٧% و حيث تم تعقيم الآفة موضعياً بالبوفيدون ثم الدخول من محيط الارتشاح تماماً و الحقن بمعدل ١مل ١ سم من قطر الآفة و ذلك حتى ابيضاض الآفة.
- تم تسجيل الآثار الجانبية لكلا المعالجتين في كل جلسة علاجية.

❖ **متابعة المرضى:**

تم تقييم المرضى أسبوعياً خلال فترة المعالجة و ذلك لتقييم فعالية العلاج من خلال التحسن في شدة الارتشاح و قياس قطر الاندفاعات و شفاء التقرحات من الاندفاعات، و تم تقييم نتيجة العلاج من خلال حدوث الشفاء أو فشل المعالجة.

و تم متابعة المرضى الذين حصل لديهم الشفاء لمدة ٣ أشهر بعد الانتهاء من العلاج لتقييم النكس حيث تم التقييم في الأسبوع ١٢ و الأسبوع ١٨ من بدء المعالجة.

❖ **استمارة المريض:**

استبيان مرضى اللشمانيا

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

المعلومات الشخصية:

الاسم الثلاثي:	**الهاتف:**	**الجنس:**
العنوان:	**المهنة:**	**العمر:**

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:

رقم الزيارة	**التاريخ**	**قطر الآفة**	**شدة الارتشاح**	**وجود التقرح**	**الآثار الجانبية للعلاج**
الأولى					
الثانية					
الثالثة					
الرابعة					
الخامسة					
السادسة					

العلاج المطبق:

- **الغلوكانتيم**
- **المحلول الملحي مفرط التوتر ٧%**

التقييم و المتابعة:

الفترة الزمنية	**شفاء**	**فشل علاج**	**نكس**
بعد ٢ أسابيع			
بعد ٤ أسبوع			
بعد ٦ أسابيع			
بعد ٨ أسابيع			
بعد ١٢ اسبوع			
بعد ١٨ أسبوع			

❖ **جمع النتائج و تحليلها:**

عولجت البيانات باستخدام البرنامج الإحصائي (SPSS V18) وجرى التحليل الاحصائي باستخدام الأساليب الإحصائية التالية:

- الجداول التكرارية المزدوجة (Cross Tables): وهي جداول تبين التكرار والنسب المئوية لمتغيرين من متغيرات الدراسة.
- المخططات البيانية (Charts): تم استخدام مخططات الأعمدة (Bar charts) لتوضيح المقارنات بين المتغيرات المدروسة، ومخطط القرص (Pie Charts) لإظهار الجزء من الكل.
- **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 من مقدار انحراف البيانات عن مركز البيانات.
- **أساليب الاستدلال الإحصائي:**
  - **اختبار Mann– Whitney** لدراسة دلالة الفروق بين متغيرين مستقلين وإذا كان المتغيرين من النوع الإسمي، ويعتمد هذا الاختبار على قيمة P–Value.
  - **اختبار Wilcoxon Test** لدراسة دلالة الفروق بين متغيرين مرتبطين من النوع الإسمي، ويعتمد هذا الاختبار على قيمة P–Value.
  - **اختبار Parried Sample T–Test** لدراسة دلالة الفروق بين متغيرين مرتبطين من النوع الكمي (الرقمي)، ويعتمد هذا الاختبار على قيمة P–Value.
  - **اختبار Independent Sample T–Test÷** لدراسة دلالة الفروق بين متغيرين مستقلين من النوع الكمي (الرقمي)، ويعتمد هذا الاختبار على قيمة P–Value.
  - **الانحدار اللوجستي (Logistic Regression)**: إن الانحدار اللوجستي من أهم الأدوات البحثية في المجالات الطبية ويهدف للوصول إلى أفضل نموذج انحدار من بين العديد من النماذج التي يمكن بناؤها والتي تصف العلاقة بين المتغيرات المستقلة والمتغير التابع، وهو أسلوب يستخدم لمعرفة تأثير متغير أو مجموعة من المتغيرات المستقلة على متغير تابع ثنائي الاستجابة يتبع التوزيع البرنولي ويأخذ قيمين (1) باحتمال (P) ويعبر عن حدوث الاستجابة (شفاء) والقيمة الثانية (0) باحتمال (q=1–p) ويعبر عن عدم حدوث الاستجابة (عدم شفاء)، كما يمكن استخدام الانحدار اللوجستي لمعرفة مدى قدرة

مجموعة من المتغيرات المستقلة (كمية أو نوعية) على التنبؤ بنتيجة معينة ، وسيستخدم البحث الطريقة الاعتيادية (Enter) أي إدخال جميع المتغيرات المستقلة في المعادلة في الوقت نفسه ويتم تقييم كل متغير مستقل بناءً على قدرته التنبؤية بالنسبة لقدرة كل المتغيرات المستقلة الأخرى، وقد اعتمدنا في التحقق من صحة فرضيات البحث على قيمة الدلالة (P-value).

- حيث تدل **قيمة P-value**:
  - فإذا كانت قيمة P-value أصغر من (.05) هذا يدل على وجود فروق ذات دلالة إحصائية بين المجموعات المدروسة.
  - أما إذا كانت قيمة P-value أكبر من (.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

أولاً: وصف العينة المدروسة:

شملت الدراسة البدئية ٧٠ مريضاً، تم توزيعهم بشكل عشوائي رقمي (الأرقام الفردية للمجموعة الأولى و الزوجية للمجموعة الثانية) منعاً للأنحياز، تم استبعاد ١٥ مريض من الدراسة بسبب عدم التزامهم و عدم استكمالهم الجلسات العلاجية، لتصبح العينة البدئية المعتمدة ٥٥ مريضاً أكملوا المرحلة العلاجية للدراسة، موزعين على مجموعتي العلاج.

شملت المجموعة الأولى ٣٠ مريض و هي المجموعة التي تم علاجها بالحقن الموضعي لميغلومين الأنتموان Meglumine Antimoniate (الغلوكانتيم) و دعيت اختصاراً كما هو معتمد بعدة دراسات عالمية مجموعة (MA)، و شملت المجموعة الثانية ٢٥ مريض و التي تم علاجها بالحقن الموضعي لمحلول كلوريد الصوديوم مفرط التوتر بتركيز ٧% Hypertonic sodium chloride solution و دعيت اختصاراً كما هو معتمد بعدة دراسات عالمية مجموعة (HSCS).

1-1: توزع العينة حسب نوع العلاج:

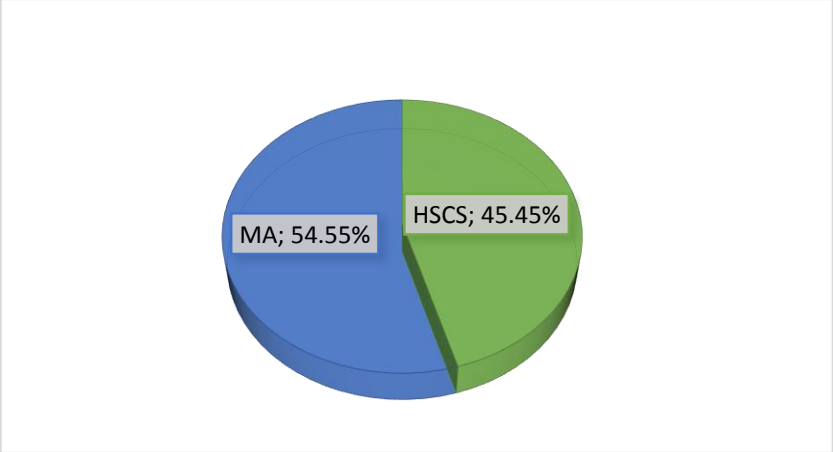
الجدول رقم (١) يبين التوزع التكراري والنسبي للمرضى حسب نوع العلاج ونتائج اختبار كاي مربع لمقارنة تكرارات توزع المرضى حسب نوع العلاج

نوع العلاج	التكرار	النسبة المئوية	Chi-Square Tests	
			Chi-Square	P-Value
MA	30	54.55%	.455	.500
HSCS	25	45.45%		
Total	55	100%		

يبين الجدول توزع المرضى على مجموعتي الدراسة، حيث شملت المجموعة الأولى (MA) التي تلقت العلاج باستخدام ميغلومين الأنتموان ٣٠ مريض بنسبة (54.55%)، أما المجموعة الثانية (HSCS) التي تلقت العلاج باستخدام محلول كلوريد الصوديوم ٧% شملت ٢٥ مريض بنسبة (45.45%)، وبتطبيق اختبار كاي مربع لمعرفة إذا كان هناك فرق بين تكرارات توزع المرضى حسب نوع العلاج كانت قيمة الدلالة الإحصائية (P-Value= 0.500) أكبر من مستوى الدلالة

الإحصائية (α=0.05) أي **لا يوجد فروق ذات دلالة إحصائية بين تكرارات توزع المرضى حسب نوع العلاج في العينة المدروسة عند مستوى دلالة إحصائية (α=0.05)**، والشكل التالي يبين ذلك:

الشكل رقم (١) يبين التوزع النسبي للمرضى حسب نوع العلاج



1-2: توزع العينة حسب الجنس وفقاً لنوع العلاج:

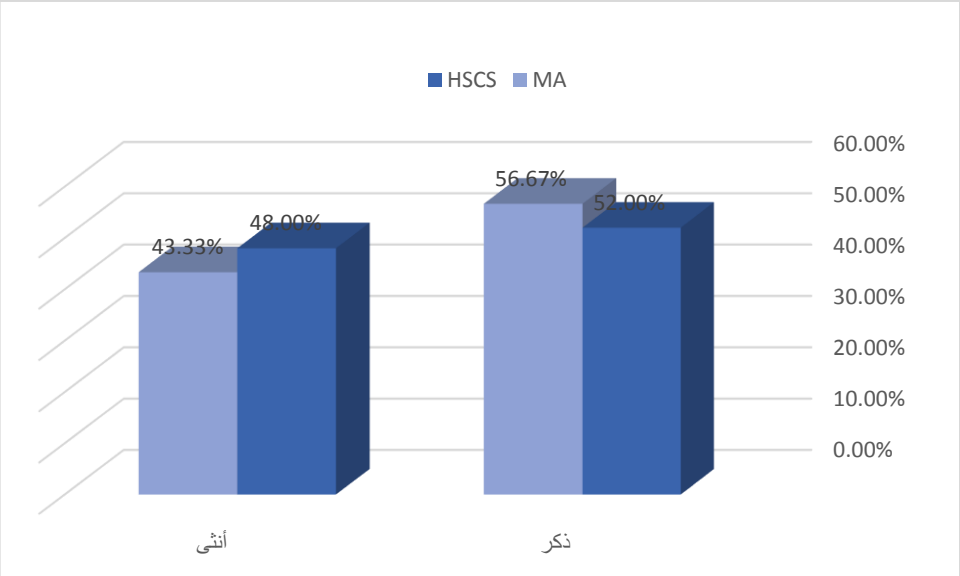
الجدول رقم (٢) يبين التوزع التكراري والنسبي للمرضى حسب الجنس وفقاً لنوع العلاج المقدم ونتائج اختبار كاي مربع لمقارنة تكرارات متغير الجنس وفقاً لنوع العلاج

			نوع العلاج		المجموع	Chi-Square Tests	
			HSCS	MA		Chi-Square	P-Value
الجنس	ذكر	العدد	13	17	**30**	0.12	0.729
		النسبة المئوية	52.00%	56.67%	**54.55%**		
	أنثى	العدد	12	13	**25**		
		النسبة المئوية	48.00%	43.33%	**45.45%**		
المجموع		العدد	**25**	**30**	**55**		
		النسبة المئوية	**100.00%**	**100.00%**	**100.00%**		

بلغت نسبة الذكور في العينة المدروسة (54.55%) مقابل (45.45%) من الإناث، و في مجموعة محلول كلوريد الصوديوم مفرط التوتر (HSCS) كانت نسبة الذكور (52.00%) و نسبة الإناث (48.00%)، أما في مجموعة ميغلومين الأنتموان (MA) كانت نسبة الذكور (56.67%) و نسبة الإناث (43.33%)، وبتطبيق اختبار كاي مربع لمعرفة إذا كان هناك فرق بين تكرارات

الذكور والإناث وفقاً لنوع العلاج كانت قيمة الدلالة الإحصائية (P-Value= 0.729) أكبر من مستوى الدلالة الإحصائية (α=0.05) أي **لا يوجد فروق ذات دلالة إحصائية بين تكرارات الذكور والإناث وفقاً لنوع العلاج عند مستوى دلالة إحصائية (α=0.05)**، والشكل التالي يبين ذلك:

الشكل رقم (٢) يبين التوزع النسبي لجنس المرضى وفقاً لنوع العلاج



3-1: توزع العينة حسب العمر وفقاً لنوع العلاج:

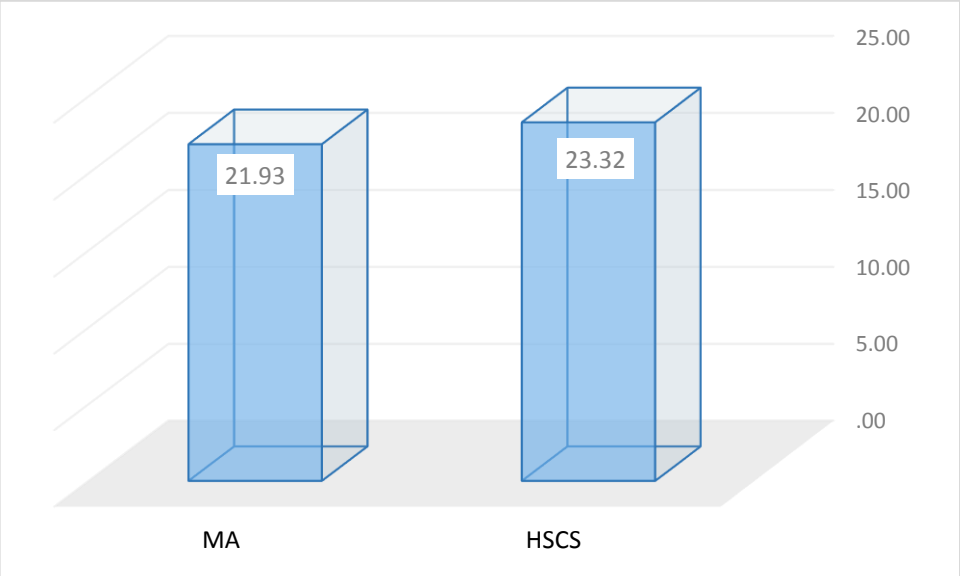
الجدول رقم (٣) يبين المتوسط والانحراف المعياري لعمر المرضى وفقاً لنوع العلاج ونتائج اختبار Independent T-Test لمقارنة متوسط العمر وفقاً لنوع العلاج

العمر	نوع العلاج	N	Mean	Std. Deviation	Minimum	Maximum	Independent T-Test	
							t	P-Value
	HSCS	25	23.32	14.346	5	60	0.355	0.724
	MA	30	21.93	15.139	5	61		

تراوح أعمار المرضى في العينة المدروسة من 5 سنوات إلى 61 سنة، في مجموعة محلول كلوريد الصوديوم مفرط التوتر (HSCS) كانت أعمار المرضى بين 5 سنوات و 60 سنة بمتوسط (23.32±14.346) سنة، أما في مجموعة ميغلومين الأنتموان (MA) كان العمر بين 5 سنة و 61 سنة بمتوسط (21.93±15.139) سنة.

وبإجراء المقارنة بين أعمار مجموعتي الدراسة باستخدام اختبار Independent T-Test نجد أن قيمة الدلالة الإحصائية (P-Value = 0.724) أكبر من مستوى الدلالة الإحصائية (α = 0.05) وبالتالي **لا يوجد فروق ذات دلالة إحصائية بين متوسط أعمار أفراد العينة وفقاً لنوع العلاج (MA – HSCS) عند مستوى الدلالة الإحصائية (α = 0.05)**، والشكل التالي يبين ذلك:

الشكل رقم (٣) يبين متوسط عمر المرضى وفقاً لنوع العلاج



ثانياً : دراسة وصفية تحليلية للإندفاعات في العينة المدروسة:

2-1: توزع العينة حسب عدد الإندفاعات عند المرضى وفقاً لنوع العلاج:

تراوح عدد الإندفاعات عند المرضى في العينة المدروسة من ١ – ٤ اندفاعات و ذلك بناءً على الشروط المحددة للدخول في الدراسة، و كانت النسبة الأكبر من المرضى لديهم اندفاع واحد.

الجدول رقم (٤) يبين التوزع التكراري والنسبي لعدد الاندفاعات عند المرضى وفقاً لنوع العلاج ونتائج اختبار كاي مربع لمقارنة تكرارات متغير عدد الاندفاعات وفقاً لنوع العلاج

			نوع العلاج		Total	Chi-Square Tests	
			HSCS	MA		Chi-Square	P-Value
عدد الاندفاعات	1	العدد	16	16	**32**	2.038	0.564
		النسبة المئوية	64.00%	53.33%	**58.18%**		
	2	العدد	4	3	**7**		
		النسبة المئوية	16.00%	10.00%	**12.73%**		
	3	العدد	4	8	**12**		
		النسبة المئوية	16.00%	26.67%	**21.82%**		
	4	العدد	1	3	**4**		
		النسبة المئوية	4.00%	10.00%	**7.27%**		
Total		العدد	**25**	**30**	**55**		
		النسبة المئوية	**100.00%**	**100.00%**	**100.00%**		
مجموع الاندفاعات			**40**	**58**	**98**		

من الجدول السابق نلاحظ أن (58.18%) من أفراد العينة لديهم اندفاع واحد، و(12.73%) من أفراد العينة لديهم 2 اندفاع، و(21.82%) من أفراد العينة لديهم 3 اندفاع، و(7.27%) من أفراد العينة لديهم 4 اندفاع.

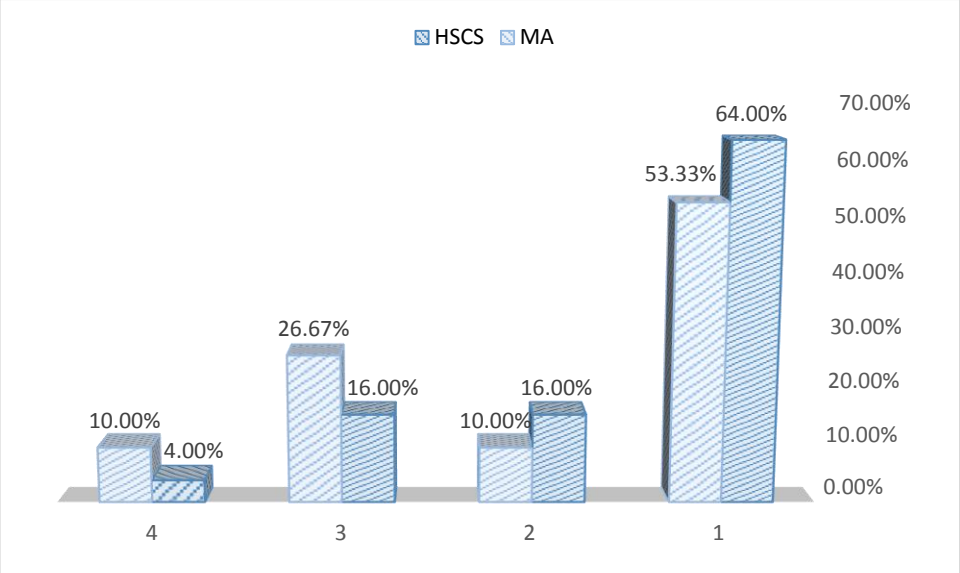
في مجموعة محلول كلوريد الصوديوم مفرط التوتر (HSCS) كان (64.00%) من المرضى لديهم اندفاع واحد، و(16.00%) منهم لديه 2 اندفاع، وأيضاً (16.00%) لديهم 3 اندفاع،

و(4.00%) لديهم 4 اندفاع، وبذلك يكون مجموع الاندفاعات الكلي في مجموعة (HSCS) هو 40 اندفاع.

أما مجموعة ميغلومين الأنتموان (MA) فكان (53.33%) من المرضى لديهم اندفاع واحد، و(10.00%) منهم لديه 2 اندفاع، وأيضاً (26.67%) لديهم 3 اندفاع، و(10.00%) لديهم 4 اندفاع، وبذلك يكون مجموع الاندفاعات الكلي في مجموعة (MA) هو 58 اندفاع.

وبمقارنة تكرارات عدد الاندفاعات عند المرضى في كل مجموعة من مجموعتي العلاج نجد أن قيمة الدلالة الإحصائية (P-Value= 0.564) أكبر من مستوى الدلالة الإحصائية (α=0.05) أي **لا يوجد فروق ذات دلالة إحصائية بين تكرارات عدد الاندفاعات عند المرضى وفقاً لنوع العلاج عند مستوى دلالة إحصائية (α=0.05)**، والشكل التالي يبين ذلك:

الشكل رقم (٤) يبين التوزع النسبي لعدد الاندفاعات عند المرضى وفقاً لنوع العلاج



2-2: توزع العينة حسب قياس قطر الإندفاعات وفقاً لنوع العلاج:

تراوح قياس قطر الإندفاعات في العينة المدروسة من ٠،٤ – ٤ سم و ذلك بناءً على الشروط المحددة للدخول في الدراسة.

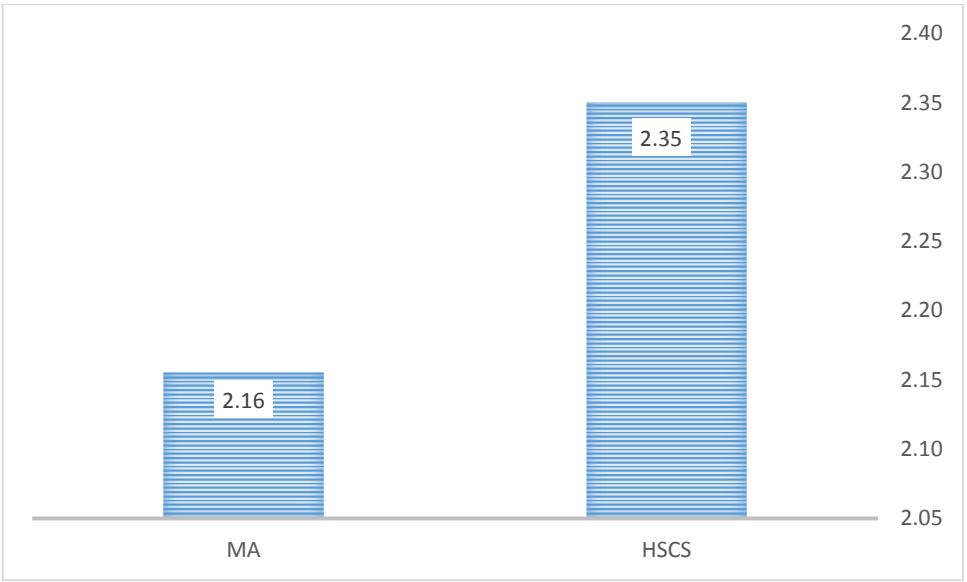
الجدول رقم (٥) يبين المتوسط والانحراف المعياري لقطر الاندفاعات وفقاً لنوع العلاج ونتائج اختبار Independent T-Test لمقارنة قطر الاندفاعات وفقاً لنوع العلاج

قطر الاندفاع قبل المعالجة	نوع العلاج	N	Mean	Std. Deviation	Independent T-Test	
					t	P-Value
	HSCS	40	2.35	1.167	.908	.366
	MA	58	2.16	.951		

في مجموعة كلوريد الصوديوم مفرط التوتر (HSCS) كان متوسط قطر الاندفاع (2.35±1.167) سم، أما في مجموعة ميغلومين الأنتموان (MA) كان متوسط قطر الاندفاع (2.16±.951) سم.

وبإجراء المقارنة بين متوسط قطر الاندفاع باستخدام اختبار Independent T-Test نجد أن قيمة الدلالة الإحصائية (P-Value = 0.366) أكبر من مستوى الدلالة الإحصائية (α = 0.05) وبالتالي **لا يوجد فروق ذات دلالة إحصائية بين متوسط قطر الاندفاعات حسب نوع العلاج (HSCS – MA) عند مستوى الدلالة الإحصائية (α = 0.05)**، والشكل التالي يبين ذلك:

الشكل رقم (٥) يبين متوسط قطر الاندفاع وفقاً لنوع العلاج



2-3: توزع العينة حسب مكان توضع الإندفاعات وفقاً لنوع العلاج:

الجدول رقم (٦) يبين التوزع التكراري والنسبي لموقع الاندفاعات وفقاً لنوع العلاج ونتائج اختبار كاي مربع لمقارنة تكرارات متغير موقع الاندفاعات وفقاً لنوع العلاج

Chi-Square Tests		Total	نوع العلاج				
P-Value	Chi-Square		MA	HSCS			
0.774	1.793	25	14	11	العدد	الرأس	موقع الاندفاع
		25.51%	24.14%	27.50%	النسبة المئوية		
		32	18	14	العدد	الأطراف العلوية	
		32.65%	31.03%	35.00%	النسبة المئوية		
		19	13	6	العدد	الأطراف السفلية	
		19.39%	22.41%	15.00%	النسبة المئوية		
		12	6	6	العدد	ظهر اليدين	
		12.24%	10.34%	15.00%	النسبة المئوية		
		10	7	3	العدد	ظهر القدمين	
		10.20%	12.07%	7.50%	النسبة المئوية		
		98	58	40	العدد	Total	
		100.00%	100.00%	100.00%	النسبة المئوية		

توضعت الاندفاعات في العينة المدروسة في 5 مواقع مختلفة حيث كانت (25.51%) من الاندفاعات متوضعة على الرأس، و(32.65%) على الأطراف العلوية، و(19.39%) على الأطراف السفلية، و(12.24%) على ظهر اليدين، و(10.20%) على ظهر القدمين.

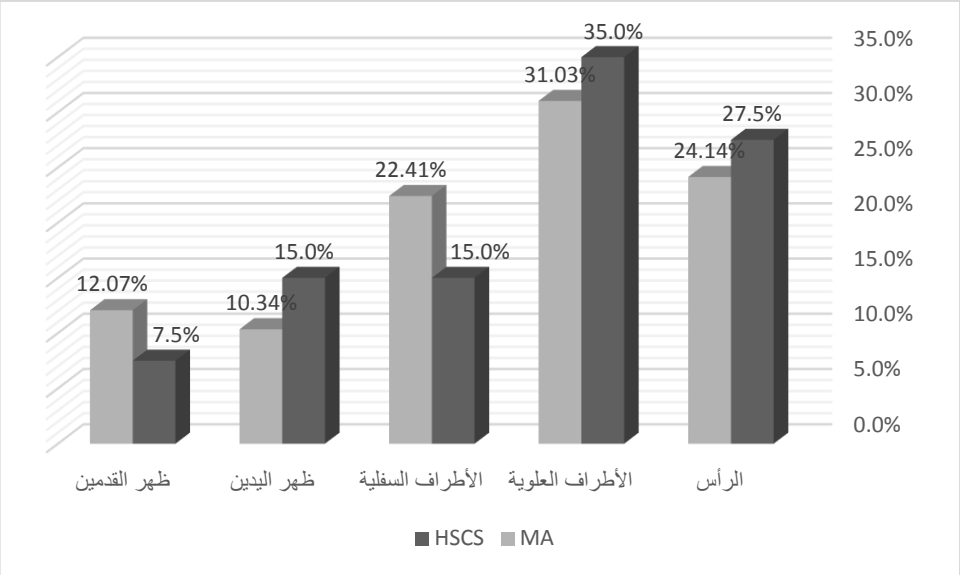
في مجموعة كلوريد الصوديوم مفرط التوتر (HSCS) كان (27.5%) من الاندفاعات متوضعة على الرأس، و(35%) على الأطراف العلوية، و(15%) على الأطراف السفلية، و(15%) على ظهر اليدين، و(7.5%) على ظهر القدمين.

أما مجموعة ميغلومين الانتموان (MA) كانت (24.14%) من الإندفاعات متوضعة على الرأس، و(31.03%) على الأطراف العلوية، و(22.41%) على الأطراف السفلية، و(10.34%) على ظهر اليدين، و(12.07%) على ظهر القدمين.

وبإجراء المقارنة بين تكرارات موقع الاندفاعات في كل مجموعة من مجموعتي العلاج نجد أن قيمة الدلالة الإحصائية (P-Value= 0.774) أكبر من مستوى الدلالة الإحصائية (α=0.05) أي

لا يوجد فروق ذات دلالة إحصائية بين تكرارات موقع الاندفاعات وفقاً لنوع العلاج عند مستوى دلالة إحصائية (α=0.05)، والشكل التالي يبين ذلك:

الشكل رقم (٦) يبين التوزع النسبي لمكان توضع الاندفاعات وفقاً لنوع العلاج



2-4: توزع العينة حسب عمر الإندفاعات وفقاً لنوع العلاج:

تراوحت أعمار الاندفاعات المدروسة بين أسبوعين و٣ أشهر وتم تقسيمهم إلى ٣ مجالات: عمر الاندفاع حتى الشهر، من شهر لشهرين، من شهرين لثلاثة أشهر، وكانت النسبة الأكبر من الاندفاعات في العينة المدروسة ضمن المجال الثاني أي عمر الآفات من ١ -٢ شهر

الجدول رقم (٧) يبين التوزع التكراري والنسبي لعمر الاندفاعات وفقاً لنوع العلاج ونتائج اختبار كاي مربع لمقارنة تكرارات متغير عمر الاندفاعات وفقاً لنوع العلاج

			نوع العلاج		Total	Chi-Square Tests	
			HSCS	MA		Chi-Square	P-Value
عمر اندفاع	١٥-٣٠ يوم	العدد	9	20	**29**	3.005	0.222
		النسبة المئوية	22.50%	34.48%	**29.59%**		
	من ٣٠-٦٠ يوم	العدد	17	26	**43**		
		النسبة المئوية	42.50%	44.83%	**43.88%**		
	من ٦٠-٩٠ يوم	العدد	14	12	**26**		
		النسبة المئوية	35.00%	20.69%	**26.53%**		
Total		العدد	**40**	**58**	**98**		
		النسبة المئوية	**100.00%**	**100.00%**	**100.00%**		

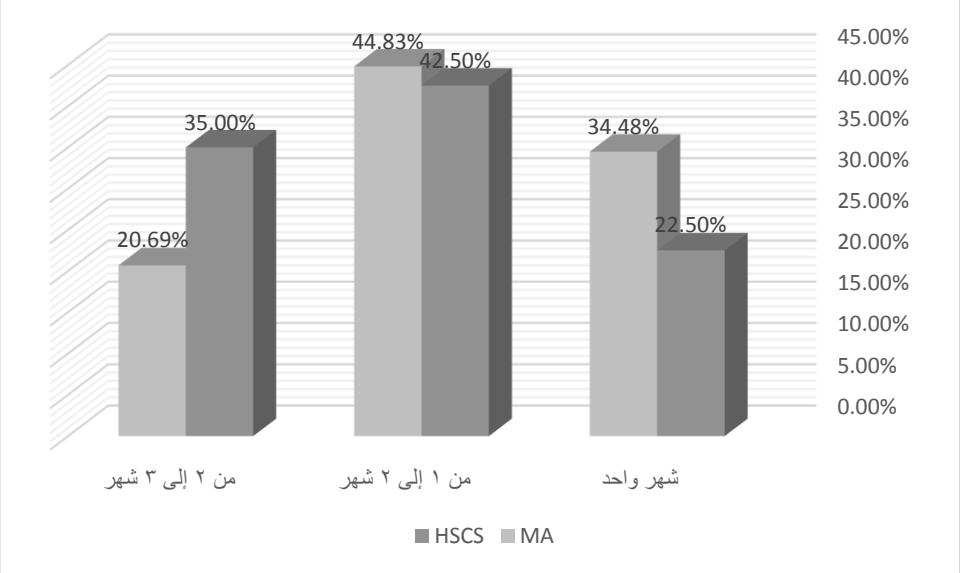
من الجدول السابق نلاحظ أن (29.59%) من الاندفاعات عمرهم حتى الشهر، و(43.88%) من الاندفاعات أعمارهم من ١ حتى ٢ شهر، و(26.53%) من الاندفاعات أعمارهم من ٢ حتى ٣ شهر.

في مجموعة كلوريد الصوديوم مفرط التوتر (HSCS) كان (22.50%) من الاندفاعات عمرهم حتى شهر واحد، و(42.50%) من الاندفاعات أعمارهم من ١ حتى ٢ شهر، و(35.00%) من الاندفاعات أعمارهم من ٢ حتى ٣ شهر.

أما الاندفاعات التي تمت معالجتها باستخدام ميغلومين الانتموان (MA) فقد كان (34.48%) من الاندفاعات عمرهم حتى شهر واحد، و(44.83%) من الاندفاعات أعمارهم من ١ حتى ٢ شهر، و(20.69%) من الاندفاعات أعمارهم من ٢ حتى ٣ شهر.

وبإجراء المقارنة بين تكرارات عمر الاندفاعات في كل مجموعة من مجموعتي العلاج نجد أن قيمة الدلالة الإحصائية (P-Value= 0.222) أكبر من مستوى الدلالة الإحصائية (α=0.05) أي **لا يوجد فروق ذات دلالة إحصائية بين تكرارات عمر الاندفاعات وفقاً لنوع العلاج عند مستوى دلالة إحصائية (α=0.05)**، والشكل التالي يبين ذلك:

الشكل رقم (٧) يبين التوزع النسبي لعمر الاندفاعات وفقاً لنوع العلاج



ثالثاً: دراسة فعالية العلاج في مجموعتي الدراسة و مقارنة الفعالية بينهما:

تم تقييم فعالية العلاج في كل مجموعة من المجموعتين العلاجيتين من خلال دراسة التحسن في شدة الارتشاح في الإندفاعات وقياس قطر الإندفاعات و التقرح في الاندفاعات بعد العلاج في كلا المجموعتين العلاجيتين و من ثم اجراء دراسة مقارنة فعالية العلاج بين المجموعتين.

☒ تقييم الفعالية العلاجية في كلا المجموعتين العلاجيتين:

3-1: نتائج دراسة تغيرات شدة الارتشاح في الاندفاعات قبل و بعد المعالجة:

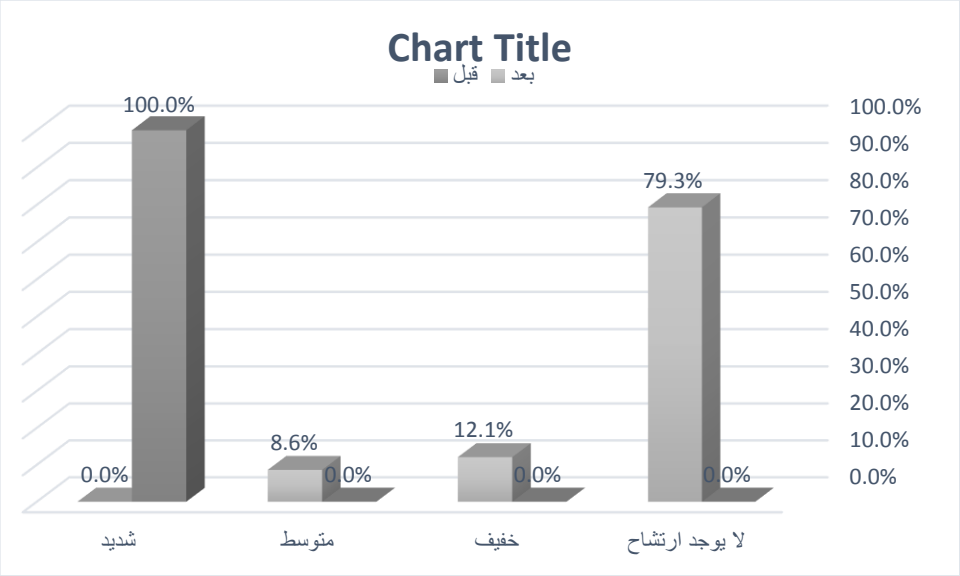
. بالنسبة لمجموعة ميغلومين الانتموان MA:

الجدول رقم (٨) يبين التوزع التكراري والنسبي لشدة الارتشاح في الاندفاعات قبل وبعد العلاج ونتائج اختبار ويلكوكسون لمقارنة شدة الارتشاح قبل وبعد العلاج في مجموعة MA

MA		شدة الارتشاح					Wilcoxon Test	
		لا يوجد ارتشاح	خفيف	متوسط	شديد	المجموع	Z	P-Value
قبل	العدد	0	0	0	58	**58**	-7.069	.000
	النسبة المئوية	0.0%	0.0%	0.0%	100.0%	**100.0%**		
بعد	العدد	46	7	5	0	**58**		
	النسبة المئوية	79.3%	12.1%	8.6%	0.0%	**100.0%**		

جميع الاندفاعات قبل المعالجة كانت شديدة الارتشاح، بينما بعد العلاج أصبحت (79.3%) من الاندفاعات عديمة الارتشاح، و(12.1%) من الاندفاعات خفيفة الارتشاح، و(8.6%) من الاندفاعات متوسطة الارتشاح، ولم يبقى أي اندفاع شديد الارتشاح، وبإجراء المقارنة بين شدة الارتشاح قبل وبعد المعالجة في مجموعة MA وباستخدام الاختبار الإحصائي ويلكوكسون نجد أن قيمة الدلالة الإحصائية (P−Value= 0.00) أصغر من مستوى الدلالة الإحصائية (α=0.05) **أي يوجد فروق ذات دلالة إحصائية في شدة الارتشاح في الاندفاعات قبل وبعد المعالجة في مجموعة MA عند مستوى دلالة إحصائية (α=0.05)**، والشكل التالي يبين ذلك:

الشكل رقم (٨) يبين التوزع النسبي لشدة الارتشاح في الاندفاعات قبل وبعد العلاج في مجموعة MA



بالنسبة لمجموعة محلول كلوريد الصوديوم مفرط التوتر HSCS:

الجدول رقم (٩) يبين التوزع التكراري والنسبي لشدة الارتشاح في الاندفاعات قبل وبعد العلاج ونتائج اختبار ويلكوكسون لمقارنة شدة الارتشاح قبل وبعد العلاج في مجموعة HSCS

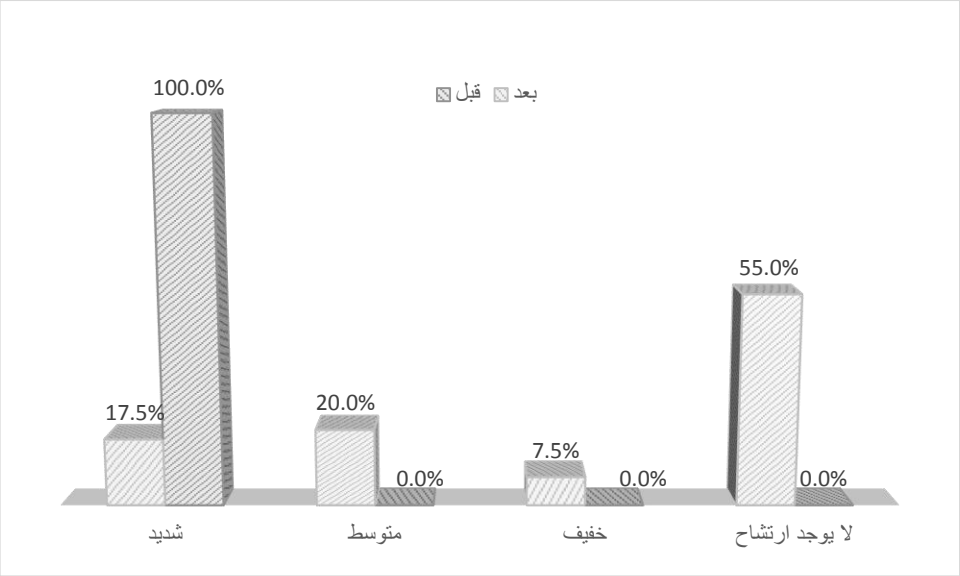
HSCS		شدة الارتشاح					Wilcoxon Test	
		لا يوجد ارتشاح	خفيف	متوسط	شديد	المجموع	Z	P-Value
قبل	العدد	0	0	0	40	**40**	-5.209	.000
	النسبة المئوية	0.0%	0.0%	0.0%	100.0%	**100.0%**		
بعد	العدد	22	3	8	7	**40**		
	النسبة المئوية	55.0%	7.5%	20.0%	17.5%	**100.0%**		

من الجدول السابق نجد:

جميع الاندفاعات قبل المعالجة كانت شديدة الارتشاح، بينما بعد العلاج أصبحت (55%) من الاندفاعات عديمة الارتشاح، و(7.5%) من الاندفاعات خفيفة الارتشاح، و(20%) من الاندفاعات متوسطة الارتشاح، و(17.5%) من الاندفاعات بقيت شديدة الارتشاح، وبإجراء المقارنة بين شدة الارتشاح قبل وبعد المعالجة في مجموعة HSCS وباستخدام الاختبار الإحصائي ويلكوكسون نجد أن قيمة الدلالة الإحصائية (P-Value= 0.00) أصغر من مستوى الدلالة الإحصائية (α=0.05) أي **يوجد فروق ذات دلالة إحصائية بين شدة الارتشاح في الاندفاعات**

قبل وبعد المعالجة بمحلول كلوريد الصوديوم مفرط التوتر عند مستوى دلالة إحصائية (α=0.05)، والشكل التالي يبين ذلك:

الشكل رقم (٩) يبين التوزع النسبي لشدة الارتشاح في الاندفاعات قبل وبعد العلاج في مجموعة HSCS



3-2: نتائج دراسة تغيرات قطر الإندفاعات قبل و بعد المعالجة:

بالنسبة لمجموعة ميغلومين الانتموان MA:

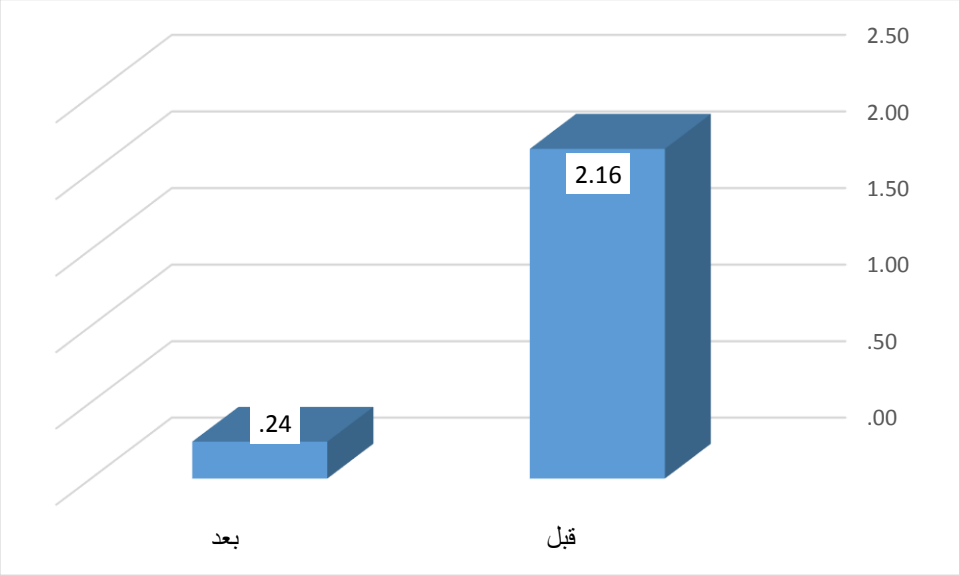
الجدول رقم (١٠) يبين المتوسط والانحراف المعياري لقطر الاندفاع قبل وبعد العلاج ونتائج اختبار T-Test لمقارنة قطر الاندفاع قبل وبعد العلاج في مجموعة MA

T-Test		Std. Deviation	N	Mean	قطر الآفة	
P-Value	t					
.000	16.124	.951	58	2.16	قبل	MA
		.506	58	.24	بعد	

بلغ متوسط قطر الاندفاعات قبل العلاج (2.16) سم وبعد المعالجة أصبح متوسط قطر الاندفاع (0.24) سم، وباستخدام الاختبار الإحصائي T-Test نجد أن قيمة الدلالة الإحصائية (P-Value= 0.00) أصغر من مستوى الدلالة الإحصائية (α=0.05) **أي يوجد فروق ذات دلالة**

إحصائية بين متوسط قطر الاندفاعات قبل وبعد المعالجة بميغلومين الانتموان عند مستوى دلالة إحصائية (α=0.05)، والشكل التالي يبين ذلك:

الشكل رقم (١٠) يبين متوسط قطر الاندفاعات قبل وبعد العلاج بميغلومين الانتموان



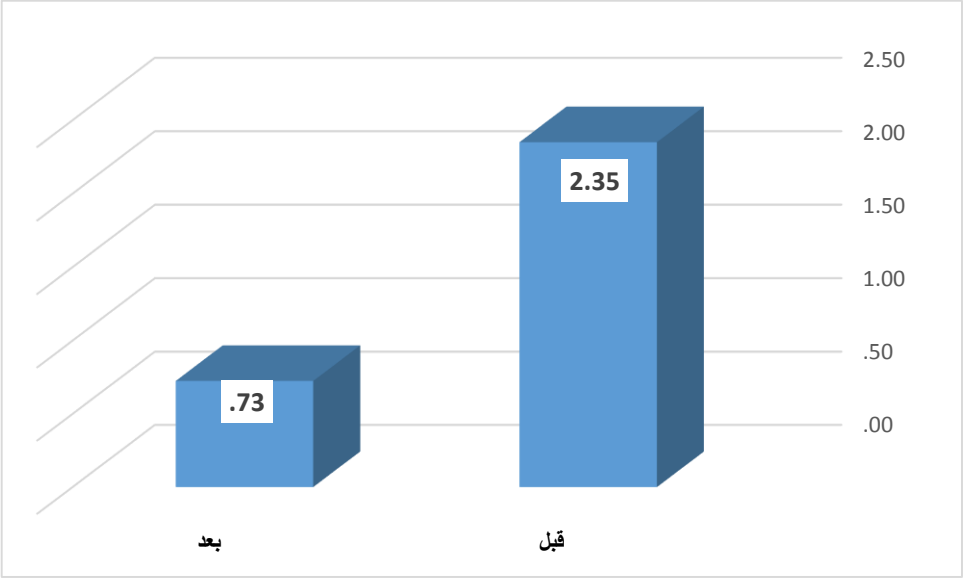
بالنسبة لمجموعة محلول كلوريد الصوديوم مفرط التوتر HSCS:

الجدول رقم (١١) يبين المتوسط والانحراف المعياري لقطر الاندفاع قبل وبعد العلاج ونتائج اختبار T-Test لمقارنة قطر الاندفاع قبل وبعد العلاج في مجموعة HSCS

T-Test		Std. Deviation	N	Mean	قطر الآفة	
P-Value	t					
.000	6.946	1.167	40	2.35	قبل	HSCS
		1.037	40	.73	بعد	

بلغ متوسط قطر الاندفاعات قبل العلاج (2.35) سم وبعد المعالجة بمحلول كلوريد الصوديوم مفرط التوتر أصبح متوسط قطر الاندفاعات (0.73) سم، وباستخدام الاختبار الإحصائي T-Test نجد أن قيمة الدلالة الإحصائية (P-Value= 0.00) أصغر من مستوى الدلالة الإحصائية (α=0.05) أي **يوجد فروق ذات دلالة إحصائية بين متوسط قطر الاندفاعات قبل وبعد المعالجة بمحلول كلوريد الصوديوم مفرط التوتر عند مستوى دلالة إحصائية (α=0.05)**، والشكل التالي يبين ذلك:

الشكل رقم (١١) يبين متوسط قطر الاندفاعات قبل وبعد العلاج في مجموعة HSCS



3-3: نتائج دراسة تغيرات التقرح في الإندفاعات قبل و بعد المعالجة:

بالنسبة لمجموعة ميغلومين الانتموان MA:

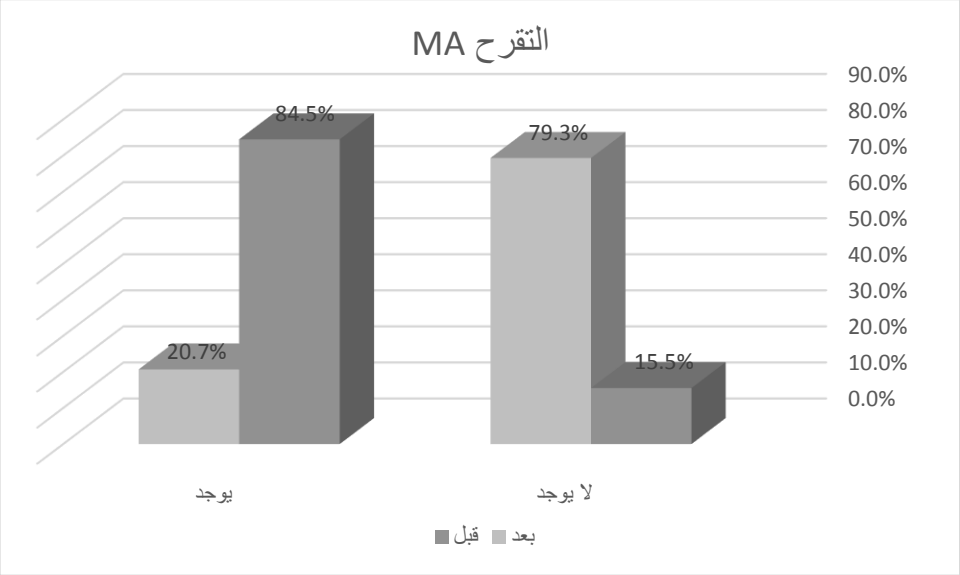
الجدول رقم (١٢) يبين التوزع التكراري والنسبي للتقرح في الاندفاعات قبل وبعد العلاج ونتائج اختبار ويلكوكسون لمقارنة التقرح في الاندفاعات قبل و بعد العلاج

طريقة العلاج			التقرح			Wilcoxon Test	
			لا يوجد	يوجد	المجموع	Z	P-Value
MA	قبل	العدد	9	49	**58**	-6.082	.000
		النسبة المئوية	15.5%	84.5%	**100.0%**		
	بعد	العدد	46	12	**58**		
		النسبة المئوية	79.3%	20.7%	**100.0%**		

من الجدول السابق نجد أن (15.5%) من الاندفاعات قبل العلاج لا يوجد فيها تقرح و(84.5%) من الاندفاعات كانت متقرحة، وبعد المعالجة بميغلومين الانتموان أصبح (79.3%) من الاندفاعات لا يوجد فيها تقرح بينما بقي (20.7%) من الاندفاعات لديهم تقرح، وبإجراء المقارنة بين وجود التقرح قبل وبعد المعالجة وباستخدام الاختبار الإحصائي ويلكوكسون نجد أن قيمة

الدلالة الإحصائية (P–Value= 0.00) أصغر من مستوى الدلالة الإحصائية (α=0.05) **أي يوجد فروق ذات دلالة إحصائية بين وجود التقرح قبل وبعد المعالجة عند مستوى دلالة إحصائية (α=0.05)**، والشكل التالي يبين ذلك:

الشكل رقم (١٢) يبين التوزع النسبي لوجود التقرح في الاندفاعات قبل وبعد العلاج



. بالنسبة لمجموعة محلول كلوريد الصوديوم مفرط التوتر HSCS:

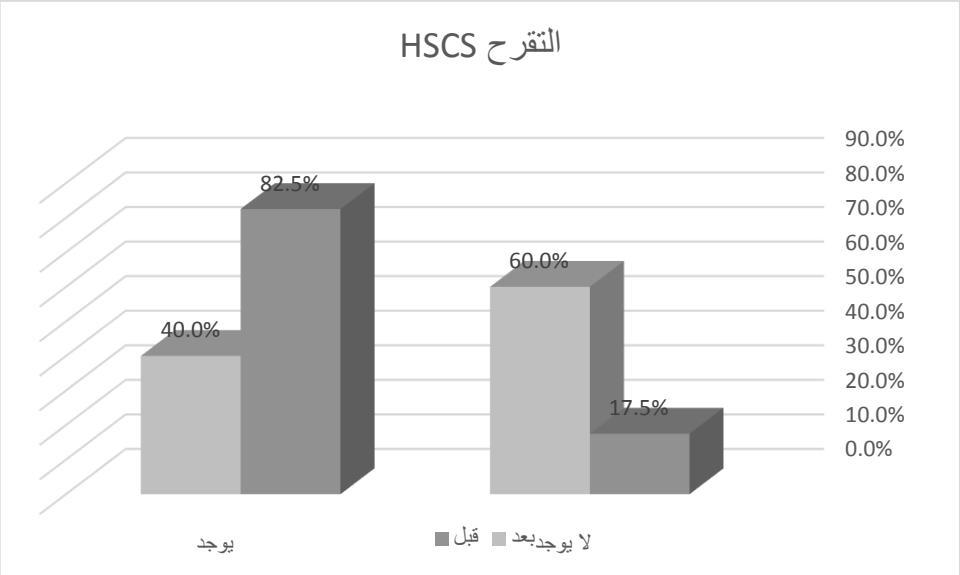
الجدول رقم (١٣) يبين التوزع التكراري والنسبي للتقرح في الاندفاعات قبل وبعد العلاج ونتائج اختبار ويلكوكسون لمقارنة التقرح قبل و بعد العلاج

HSCS		التقرح			Wilcoxon Test	
		لا يوجد	يوجد	المجموع	Z	P-Value
قبل	العدد	7	33	**40**	-4.123	.000
	النسبة المنوية	17.5%	82.5%	**100.0%**		
بعد	العدد	24	16	**40**		
	النسبة المنوية	60.0%	40.0%	**100.0%**		

من الجدول السابق نجد أن (17.5%) من الاندفاعات قبل العلاج لا يوجد فيها تقرح و(82.5%) من الاندفاعات كانت متقرحة، وبعد المعالجة أصبح (60%) من الاندفاعات لا يوجد فيها تقرح بينما بقي (40%) من الاندفاعات لديهم تقرح، وبإجراء المقارنة بين وجود التقرح قبل وبعد المعالجة

وباستخدام الاختبار الإحصائي ويلكوكسون نجد أن قيمة الدلالة الإحصائية (P−Value= 0.00) أصغر من مستوى الدلالة الإحصائية (α=0.05) أي **يوجد فروق ذات دلالة إحصائية بين وجود التقرح قبل وبعد المعالجة بمحلول كلوريد الصوديوم مفرط التوتر عند مستوى دلالة إحصائية (α=0.05)**، والشكل التالي يبين ذلك:

الشكل رقم (١٣) يبين التوزع النسبي يبين التوزع التكراري والنسبي للتقرح في الاندفاعات قبل وبعد العلاج



☒ مقارنة الفعالية العلاجية بين مجموعتي الدراسة:

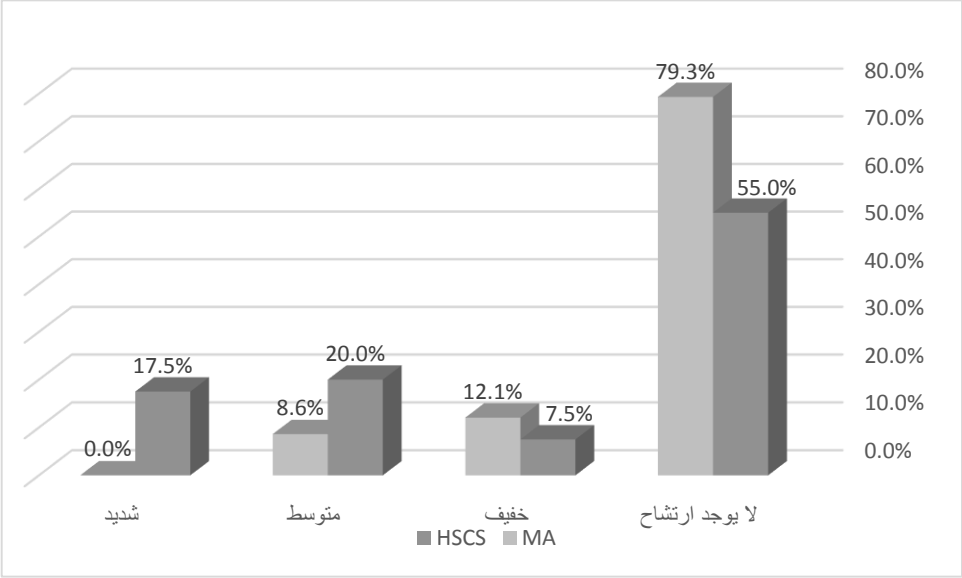
3-4: المقارنة بين شدة الارتشاح في الاندفاعات بعد العلاج وفقاً لنوع العلاج:

الجدول رقم (١٤) يبين التوزع التكراري والنسبي لشدة الارتشاح في الاندفاعات بعد العلاج ونتائج اختبار مان وتني لمقارنة شدة الارتشاح بعد العلاج حسب نوع العلاج

			نوع العلاج		المجموع	Mann-Whitney Test	
			HSCS	MA		U	P-Value
شدة الارتشاح بعد العلاج	لا يوجد ارتشاح	العدد	22	46	68	815.500	.002
		النسبة المئوية	55.0%	79.3%	69.4%		
	خفيف	العدد	3	7	10		
		النسبة المئوية	7.5%	12.1%	10.2%		
	متوسط	العدد	8	5	13		
		النسبة المئوية	20.0%	8.6%	13.3%		
	شديد	العدد	7	0	7		
		النسبة المئوية	17.5%	0.0%	7.1%		
المجموع		العدد	40	58	98		
		النسبة المئوية	100.0%	100.0%	100.0%		

بإجراء المقارنة بين شدة الارتشاح في الاندفاعات بعد العلاج بين المجموعتين باستخدام الاختبار الإحصائي مان وتني نجد أن قيمة الدلالة الإحصائية (P-Value= 0.002) أصغر من مستوى الدلالة الإحصائية (α=0.05) **أي يوجد فروق ذات دلالة إحصائية في شدة الارتشاح بعد العلاج بين المجموعتين العلاجيتين عند مستوى دلالة إحصائية (α=0.05)**، كما تبينه النسب المئوية في الجدول السابق نجد أن نسبة الاندفاعات التي لا يوجد فيها ارتشاح بعد العلاج باستخدام محلول كلوريد الصوديوم (HSCS) قد بلغت (55%) مقابل (79.3%) للاندفاعات التي عولجت بميغلومين الانتموان (MA)، ونسبة الارتشاح الخفيف بمجموعة (HSCS) قد بلغت (7.5%) مقابل (12.1%) للاندفاعات التي عولجت بميغلومين الانتموان (MA)، ومن خلال النسب الفرق بالإضافة لوجود فارق إحصائي نجد أن **التحسن بشدة الارتشاحات بعد العلاج بميغلومين الانتموان (MA) أكثر منه بعد العلاج بمحلول كلوريد الصوديوم مفرط التوتر(HSCS)**، والشكل التالي يبين ذلك:

الشكل رقم (١٤) يبين التوزع النسبي لشدة الارتشاح في الاندفاعات بعد العلاج حسب نوع العلاج



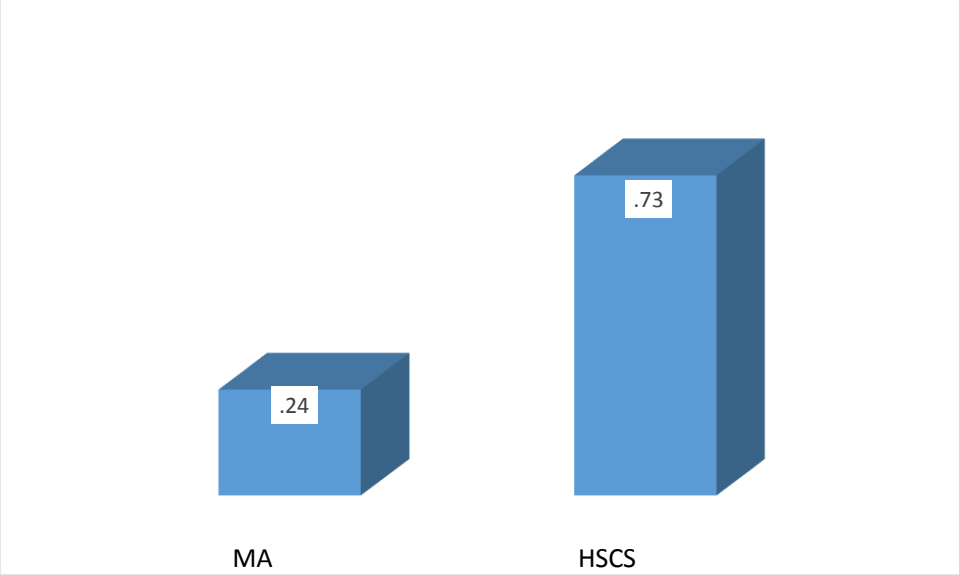
3-5: المقارنة بين متوسط قطر الاندفاعات بعد العلاج وفقاً لنوع العلاج:

الجدول رقم (١٥) المتوسط والانحراف المعياري لقطر الاندفاعات بعد العلاج ونتائج اختبار T-Test لمقارنة قطر الاندفاعات بعد العلاج حسب نوع العلاج

قطر الآفة بعد العلاج	نوع العلاج	N	Mean	Std. Deviation	T-Test	
					t	P-Value
	HSCS	40.00	.73	1.04	3.065	.003
	MA	58.00	.24	.51		

نجد أن قيمة الدلالة الإحصائية (P-Value= 0.003) أصغر من مستوى الدلالة الإحصائية (α=0.05) **أي يوجد فروق ذات دلالة إحصائية في متوسط قطر الاندفاعات بعد العلاج بين المجموعتين العلاجيتين عند مستوى دلالة إحصائية (α=0.05)**، وكما هو واضح من الجدول السابق نجد أن متوسط قطر الاندفاعات بعد العلاج بطريقة (HSCS) بلغ (0.73) سم و متوسط قطر الاندفاعات بعد العلاج بطريقة (MA) بلغ (0.24) سم أي **أن التحسن بقطر الاندفاعات بعد العلاج بميغلومين الانتموان أكثر منه بعد العلاج بمحلول كلوريد الصوديوم مفرط التوتر** وهذا ما يبينه الشكل التالي:

الشكل رقم (١٥) يبين المتوسط الحسابي لقطر لاندفاعات بعد العلاج حسب نوع العلاج



3-6: دراسة مقارنة التقرح في الاندفاعات بعد العلاج وفقاً لنوع العلاج:

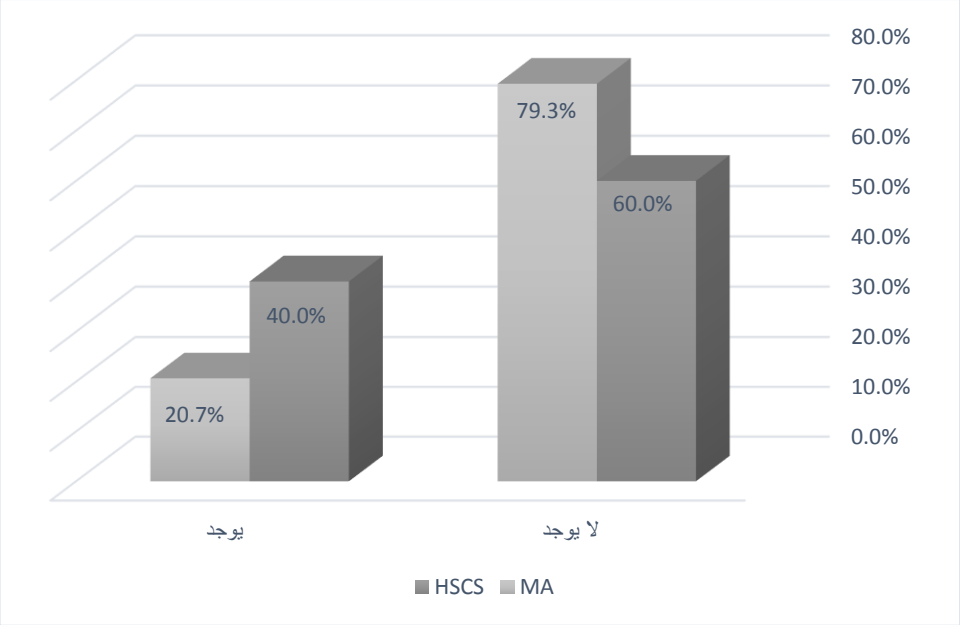
الجدول رقم (١٦) يبين التوزع التكراري والنسبي للتقرح في الاندفاعات بعد العلاج ونتائج اختبار مان ويتني لمقارنة التقرح بعد العلاج حسب نوع العلاج

			نوع العلاج		المجموع	Mann-whitney test	
			HSCS	MA		Z	P-Value
التقرح	لا يوجد	العدد	24	46	70	-6.082	.000
		النسبة المنوية	60.0%	79.3%	71.4%		
	يوجد	العدد	16	12	28		
		النسبة المنوية	40.0%	20.7%	28.6%		
المجموع		العدد	40	58	98		
		النسبة المنوية	100.0%	100.0%	100.0%		

نجد أن قيمة الدلالة الإحصائية (P-Value= 0.000) أصغر من مستوى الدلالة الإحصائية (α=0.05) أي **يوجد فروق ذات دلالة إحصائية في تقرح الاندفاعات بعد العلاج بين المجموعتين (HSCS – MA) عند مستوى دلالة إحصائية (α=0.05)**، وكما هو واضح من الجدول السابق نجد أن (60%) من الاندفاعات التي عولجت بطريقة (HSCS) لا يوجد فيها تقرح مقابل (79.3%) من الاندفاعات التي عولجت بطريقة (MA)، ومن خلال الفرق بالنسب بالإضافة

لوجود فارق إحصائي بين طريقتي المعالجة نجد **أن التحسن في تقرح الاندفاعات بعد العلاج بميغلومين الانتموان أكثر منه بعد العلاج بمحلول كلوريد الصوديوم مفرط التوتر**، والشكل التالي يبين ذلك:

الشكل رقم (١٦) يبين التوزع النسبي للتقرح في الاندفاعات بعد العلاج حسب نوع العلاج



رابعاً : نتائج الدراسة الإحصائية لنتيجة المعالجة في مجموعتي الدراسة:

حقق ٢٤ مريض من مجموعة ميغلومين الانتموان (لديهم ٤٦ اندفاع) تعريف الشفاء و هو زوال تام للارتشاح و التقرح قبل ٤٥ يوم اعتبارا من بدء تطبيق العلاج، و ١٤ مريض من مجموعة محلول كلوريد الصوديوم مفرط التوتر (لديهم ٢٢ اندفاع) تعريف الشفاء.

الجدول رقم (١٧) يبين التوزع التكراري والنسبي للشفاء و فشل العلاج وفقاً لنوع العلاج ونتائج اختبار كاي مربع لمقارنة تكرارات نتيجة العلاج وفقاً لنوع العلاج

Chi-Square Tests		Total	نوع العلاج				
P-Value	Chi-Square		MA	HSCS			
0.01	6.587	**30**	12	18	**العدد**	**فشل علاج**	**نتيجة العلاج**
		30.61%	20.69%	45.00%	**النسبة المئوية**		
		68	46	22	**العدد**	**شفاء**	
		69.39%	79.31%	55.00%	**النسبة المئوية**		
		98	**58**	**40**	**العدد**	**Total**	
		100.00%	**100.00%**	**100.00%**	**النسبة المئوية**		

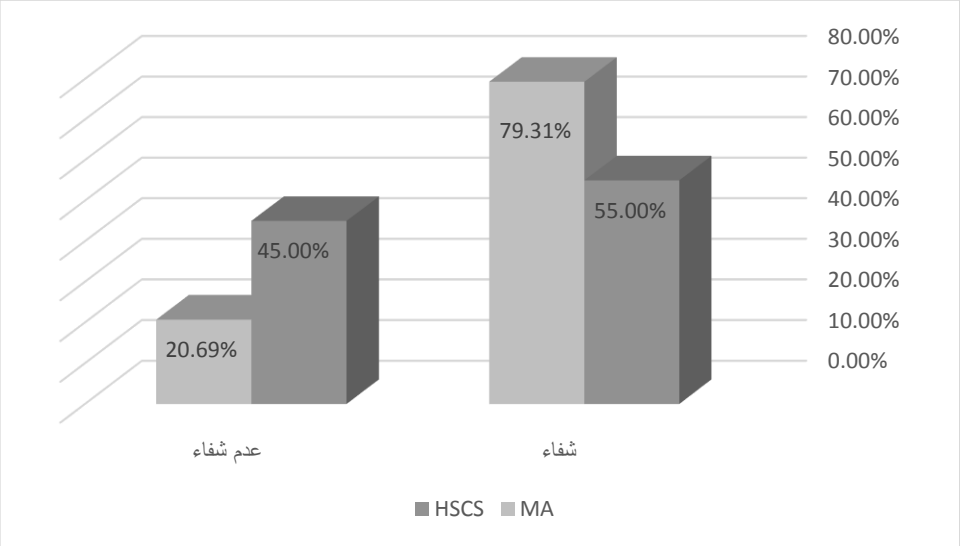
بلغت نسبة الشفاء في كامل الاندفاعات المدروسة (69.39%) مقابل (30.61%) من الاندفاعات لم يتم شفاءهم.

في مجموعة محلول كلوريد الصوديوم مفرط التوتر(HSCS) بلغت نسبة الشفاء (55.00%) مقابل (45.00%) فشل علاج.

وفي مجموعة ميغلومين الانتموان (MA) بلغت نسبة الشفاء (79.31%) مقابل (20.69%) فشل علاج.

وبإجراء المقارنة بين تكرارات الشفاء في كل مجموعة من مجموعتي العلاج نجد أن قيمة الدلالة الإحصائية (P−Value= 0.01) أصغر من مستوى الدلالة الإحصائية (α=0.05) **أي يوجد فروق ذات دلالة إحصائية بين تكرارات الشفاء وفقاً لنوع العلاج عند مستوى دلالة إحصائية (α=0.05)، ونتيجة الفرق واضح في نسبة الشفاء وبلغ (24.31%) زيادة لصالح مجموعة ميغلومين الأنتموان MA**، والشكل التالي يبين ذلك:

الشكل رقم (١٧) يبين التوزع النسبي لحالات الشفاء وفشل العلاج وفقاً لنوع العلاج



خامساً : دراسة معدل حدوث النكس:

أكمل فترة المتابعة 24 مريض من مجموعة (MA) وهم المرضى الذين حدث لديهم شفاء تام و14 مريض من مجموعة (HSCS) الذين حدث لديهم شفاء تام، حيث راجع المرضى في الأسبوع السادس والأسبوع الثاني عشر بعد انتهاء المعالجة وذلك لتحري حدوث النكس والذي يعرف بعودة ظهور حطاطة أو عقيدة أو تقرح بعد الشفاء.

لم يحدث نكس عند أي مريض من كلا المجموعتين أي نسبة حدوث النكس (0%) عند المجموعتين، وبالتالي نقرر أنه لا يوجد فروق ذات دلالة إحصائية في تكرارات النكس بعد فترة متابعة 3 أشهر بين المجموعتين.

سادساً : دراسة تأثير المتغيرات المدروسة على فعالية العلاج:

تم استخدام أسلوب الانحدار اللوجستي لدراسة تأثير المتغيرات المدروسة التالية: الجنس (ذكر–أنثى)، والعمر (متغير كمي)، عمر الاندفاع (حتى شهر واحد–من ١ إلى ٢ شهر–من ٢ إلى ٣ شهر)، قياس قطر الاندفاع، موقع الاندفاع (الرأس–الأطراف العلوية–الأطراف السفلية–ظهر اليدين–ظهر القدمين)، عدد الاندفاعات (١–٢–٣–٤) على فعالية العلاج (شفاء –عدم الشفاء) ، والجداول التالية تبين ذلك:

الجدول رقم (١٨) يبين يوضح تقديرات معالم المتغيرات المستقلة لنموذج الانحدار المقترح وفقاً لكل نوع من أنواع العلاج

Variables in the Equation

نوع_العلاج			B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)
HSCS	Step 1[a]	الجنس	-1555.758-	365.041	.803	1	.965	.000
		العمر	-17.395-	658.154	.571	1	.108	.674
		عمر اندفاع	-.088-	421.749	.014	1	.906	.916
		قياس الاندفاع	9.900	3.626	7.454	1	.125	19923.746
		موقع الاندفاع	.514	.506	1.031	1	.310	1.672
		عدد الاندفاعات	.502	.566	.787	1	.375	1.652
		Constant	9.352	3.898	5.756	1	.165	11525.626
MA	Step 1[a]	الجنس	-1227.295-	30144.229	.002	1	.968	.000
		العمر	-26.077-	658.285	.002	1	.968	.000
		عمر اندفاع	-79.052-	3098.596	.001	1	.980	.000
		قياس الاندفاع	417.252	10464.757	.002	1	.968	1.623E181
		موقع الاندفاع	-26.883-	1401.189	.000	1	.985	.000
		عدد الاندفاعات	.280	4010.551	.000	1	1.000	1.324
		Constant	2106.176	58340.130	.001	1	.971	.

a. Variable(s) entered on step 1: الجنس, العمر, عمراندفاع, قياس الاندفاع, الاندفاع_موقع, الاندفاعات_عدد.

من الجدول السابق نجد:

بالنسبة لمجموعة محلول كلوريد الصوديوم مفرط التوتر (HSCS) نلاحظ أن قيمة الدلالة الإحصائية للمتغيرات المستقلة (الجنس – العمر – عمر الاندفاع – قياس الاندفاع –موقع الاندفاع – عدد الاندفاعات) أكبر من مستوى الدلالة الإحصائية (α=0.05) أي لا يوجد تأثير ذو دلالة

إحصائية لهذه المتغيرات المستقلة على العلاج عند مستوى دلالة إحصائية (α=0.05) بالنسبة لمجموعة العلاج (hscs).

بالنسبة لمجموعة ميغلومين الانتموان (MA) نلاحظ أن قيمة الدلالة الإحصائية للمتغيرات المستقلة (الجنس – العمر – عمر الاندفاع – قياس الاندفاع – موقع الاندفاع – عدد الاندفاعات) أكبر من مستوى الدلالة الإحصائية (α=0.05) أي لا يوجد تأثير ذو دلالة إحصائية للمتغيرات المستقلة على فعالية العلاج عند مستوى دلالة إحصائية (α=0.05) بالنسبة لمجموعة العلاج (MA).

صورة الآفة بعد ست جلسات من حقن المحلول الملحي

صورة الآفة في الزيارة الأولى قبل حقن المحلول الملحي

صورة الآفة بعد ٦ جلسات من حقن المحلول الملحي

صورة الآفة في الزيارة الأولى قبل حقن المحلول الملحي

سابعاً: النتائج الإحصائية للآثار الجانبية للعلاج:

تم فحص و استجواب المرضى خلال فترة المعالجة الممتدة ٦ أسابيع، وذلك خلال جلسات الحقن الست بحثاً عن الآثار الجانبية للمعالجة، والجداول التكرارية والمخططات البيانية التالية تبين نسب المرضى الذين عانوا من الأثر الجانبي في كل مجموعة.

الجدول رقم (١٩) يبين التوزع التكراري والنسبي للتأثيرات الجانبية للعلاج وفقاً لنوع العلاج

				نوع العلاج		Total
				HSCS	MA	
الآثار الجانبية	الألم أثناء الحقن	نعم	العدد	25	30	**55**
			النسبة المئوية	100.00%	100.00%	**100.00%**
		لا	العدد	0.00%	0.00%	**0.00%**
			النسبة المئوية	0.00%	0.00%	**0.00%**
	اكزيما أرجية	نعم	العدد	0	3	**3**
			النسبة المئوية	0.00%	10.00%	**5.45%**
		لا	العدد	25	27	**52**
			النسبة المئوية	100.00%	90.00%	**94.55%**
	فرط تصبغ تالي	نعم	العدد	13	10	**23**
			النسبة المئوية	52.00%	33.33%	**41.82%**
		لا	العدد	12	20	**32**
			النسبة المئوية	48.00%	66.67%	**58.18%**

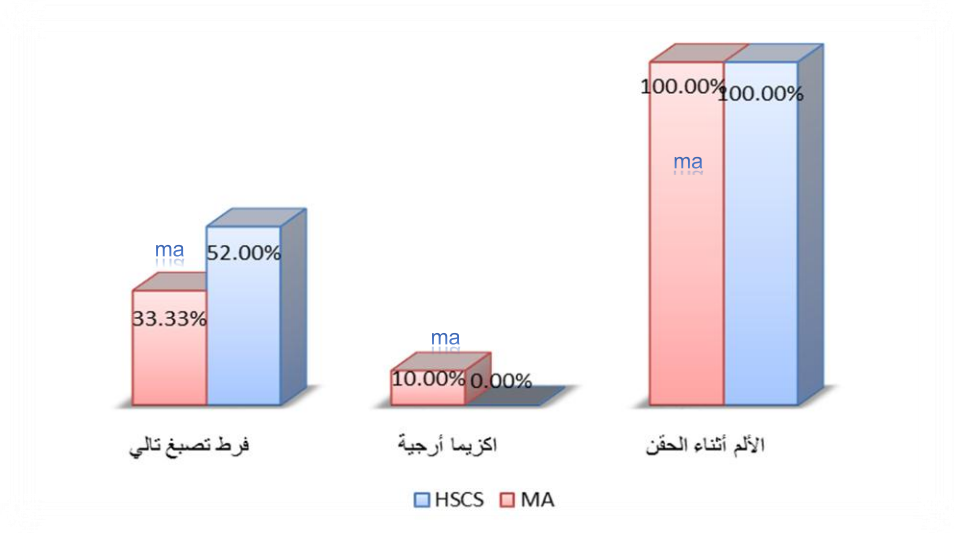
من الجدول نلاحظ أن الأثر الجانبي الأكثر تواتراً هو الألم أثناء الحقن حيث ظهر عند جميع المرضى بنسبة ١٠٠% في مجموعة الميغلومين الأنتموان و ١٠٠% في مجموعة محلول كلوريد الصوديوم مفرط التوتر. و بالنسبة لشدة الألم كانت متوسطة و لم تمنع أي من المرضى من استكمال المعالجة.

الأثر الجانبي الذي ترافق مع حقن ميغلومين الأنتموان هو الارتكاس الآرجي بنسبة ١٠ % من الحالات، وعند حدوثه أوقفنا العلاج بالميغلومين الأنتموان واستبدل بعلاج آخر حسب حالة المريض، و لم تسجل مجموعة كلوريد الصوديوم مفرط التوتر أي ارتكاس آرجي على الحقن.

و بالنسبة لفرط التصبغ التالي للعلاج حدث بنسبة ٥٢% في مجموعة محلول كلوريد الصوديوم مفرط التوتر أما مجموعة ميغلومين الأنتموان حدث بنسبة ٣٣% ، و بعض حالات فرط التصبغ تراجعت خلال فترة متابعة المرضى التي امتدت ثلاثة أشهر.

والشكل التالي يبين ذلك:

الشكل رقم (١٨) يبين التوزع النسبي لتكرارات الآثار الجانبية وفقاً لنوع العلاج



.

مناقشة النتائج

لم يوجد أي فرق احصائي بين المجموعتين من حيث العمر و الجنس و عدد الإندفاعات وقياس قطر الإندفاعات و مكان توضع الإندفاعات و عمر الإندفاعات.

تم تقييم فعالية العلاج في كلا المجموعتين العلاجيتين و ذلك من خلال التحسن في شدة الارتشاح، قياس قطر و التقرح في الاندفاعات بعد تطبيق العلاج في كلا المجموعتين العلاجيتين، و تبين وجود فروق احصائية هامة في شدة الارتشاح و قياس قطر و التقرح في الاندفاعات قبل و بعد تطبيق العلاج في كلا المجموعتين و هذا يثبت أن كلا المعالجتين فعال في الليشمانيا الجلدية. ثم تم المقارنة بين المجموعتين من حيث فعالية العلاج فتبين أن ميغلومين الأنتموان أكثر فعالية من محلول كلوريد الصوديوم مفرط التوتر في علاج الليشمانيا الجلدية.

تم مقارنة معدل نجاح المعالجة (الشفاء) في كلا المجموعتين و تبين وجود فرق احصائي هام بينهما لصالح مجموعة ميغلومين الأنتموان، حيث بلغت نسبة حدوث الشفاء في مجموعة الميغلومين الأنتموان (MA) في نهاية فترة العلاج ٧٩،٣١% و بلغت نسبة الشفاء في مجموعة محلول كلوريد الصوديوم مفرط التوتر ٧% (HSCS) في نهاية فترة العلاج ٥٥%، حيث عُرف الشفاء بإعادة تبشرن كاملة مع زوال الارتشاح و القرحات قبل ٤٥ يوم اعتباراً من بدء تطبيق العلاج.

و لم يكن للمتغيرات المدروسة أي تأثير على نتيجة المعالجة عند اجراء الاختبارات الإحصائية في كلا مجموعتي الدراسة.

تم متابعة جميع المرضى الذين حصل لديهم شفاء من كلا المجموعتين لمدة ٣ أشهر و خلال فترة المتابعة لم يحدث نكس عند أي مريض من كلا المجموعتين و بالتالي لا يوجد فرق إحصائي بين المجموعتين من حيث معدل حدوث النكس.

و فيما يتعلق بالآثار الجانبية لكلا المعالجتين سجلت مجموعة الميغلومين الأنتموان حدوث ألم أثناء الحقن (١٠٠%) واكزيما آرجية (١٠%) و فرط تصبغ تالي (٣٣،٣٣%) و سجلت مجموعة محلول كلوريد الصوديوم مفرط التوتر ٧% حدوث ألم اثناء الحقن (١٠٠%) و فرط تصبغ تالي (٥٢%) و لم تترافق مع أي ارتكاس أرجي، و بالنسبة لفرط التصبغ تراجعت بعض الحالات خلال فترة المتابعة التي امتدت ثلاثة أشهر.

و بالتالي يعتبر علاج الليشمانيا الجلدية باستخدام ميغلومين الأنتموان و كلوريد الصوديوم مفرط التوتر ٧% هو علاج فعال مع فعالية أكبر و نسبة شفاء أكبر لصالح ميغلومين الأنتموان، و بالتالي يمكن استخدام محلول كلوريد الصوديوم مفرط التوتر كعلاج بديل عن أملاح الأنتموان في حالات وجود أي مضاد استطباب لحقن أملاح الأنتموان كما في حالات الارتكاس الأرجي على الأنتموان، أيضاً يعتبر علاج آمن حيث كانت الآثار الجانبية خفيفة و لم تمنع أي من المرضى من متابعة العلاج مما يقدم دليل إضافي على أمان المعالجة و تحملها الجيد من قبل المريض، و يعتبر بديل جيد للتقليل من حدوث التندب التالي لاستخدام العلاجات الفيزيائية الأخرى، و بنفس الوقت يعتبر علاج رخيص غير مكلف، متوافر بسهولة ويمكن تحضيره محلياً بشكل دائم.

المقارنة مع الدراسات العالمية:

- الدراسة الأولى في بغداد نشرت نتائجها في عام ١٩٩٥ مجراة من قبل :
Khalifa E. Sharquie

بعنوان:
A New Intralesional Therapy of Cutaneous Leishmaniasis with Hypertonic Sodium Chloride Solution

- الدراسة الثانية في ايران نشرت نتائجها في عام ٢٠٠٦ مجراة من قبل :
Sadeghian G, Nilfroushzadeh MA, Siadat AH

بعنوان:
A comparison between intralesional hypertonic sodium chloride solution and meglomine antimoniate in the treatment of cutaneous leishmaniasis

مقارنة نتائج دراستنا مع دراسة Sharqui 1995:

شملت هذه الدراسة ٧٠ مريضاً تراوحت أعمارهم من ٢-٦٠ سنة (٣١ أنثى و ٣٩ ذكر)، مع إيجابية التشخيص السريري و المخبري (الفحص المباشر أو الزرع)، و بلغ عمر الإندفاعات من ١-٣ أشهر و مجموع الاندفاعات لديهم (١٥٨) تم تقسيمهم في ٣ مجموعات مجموعة شملت ٨٨ آفة تم حقنها بكلوريد الصوديوم مفرط التوتر بتركيز ٧% بمعدل ١- ٤مل أسبوعياً حسب حجم الآفات و لمدة ٦ أسابيع و مجموعة شملت ٥٠ آفة تم حقنها بالبنتوستام بمعدل ١-٤ مل أسبوعياً و لمدة ٦ أسابيع و مجموعة شاهد شملت ٢٠ آفة تركت بدون أي علاج.

تم تقييم فعالية العلاج على أساس تحسن خفيف و تحسن متوسط وشفاء تام حيث:

التحسن الخفيف: نقص في الحمامى و الوذمة.

تحسن متوسط: نقص > ٣٠% من حجم الاندفاع.

شفاء تام: نقص > ٦٠% من حجم الاندفاع مع سلبية التحري المباشر.

بالمقارنة مع دراستنا حيث تم التقييم على أساس الشفاء و هو إعادة التبشرن الكاملة مع زوال تام للقرحة و الارتشاح ، و فشل العلاج وهو زيادة حجم الآفات أو عدم حدوث إعادة تبشرن كاملة خلال ٤٥ يوم من المعالجة.

و كانت نتائج تلك الدراسة :

مجموعة البنتوستام: نسبة الشفاء التام ٩٦،٤٢% (٧١،٤٣% من حالات الشفاء بعد جلسة واحدة من الحقن، ١٧,٨٥% بعد جلستين، ١٠،٧١% بعد ٣ جلسات علاجية)

مجموعة المحلول الملحي ٧% حيث تم حقن كمية من ١- ٤ مل من المحلول حسب حجم الآفة كل ٧-١٠ أيام و كان معدل الشفاء التام ٩٦،٠٥% خلال فترة المتابعة ٢-٦ أسابيع حيث حدث الشفاء بنسبة (٧٢،٣٦ % بعد جلسة واحدة من الحقن، وبنسبة ١٩،٧٣% بعد جلستين علاجيتين، و بنسبة ٧،٩٠% بعد ثلاث جلسات علاجية)، أي أن المحلول الملحي يملك نفس فعالية البنتوستام في العلاج و هذا لا يتماشى مع نتيجة دراستنا والسبب واضح و هو اختلاف طريقة تقييم الشفاء حيث اعتبرت تلك الدراسة أن النقص في حجم الاندفاع >٦٠% هو شفاء تام و هذا يختلف عن تعريف الشفاء التام في دراستنا.

بالنسبة للآثار الجانبية كانت نسبة الألم أثناء الحقن ١٠٠% من المرضى في كلا المجموعتين و هذا يتماشى مع نتيجة دراستنا و لم يحدث تندب تالي للحقن باستثناء فرط تصبغ عند جميع المرضى في كلا المجموعتين و تراجع فرط التصبغ بعد عدة أشهر من المتابعة.

مقارنة نتائج دراستنا مع دراسة Sadeghian 2006:

شملت تلك الدراسة على ٧٢ مريض مشخصين ليشماينا جلدية ناتجة عن *L.major* بالمقارنة مع دراستنا حيث لم يتم تحديد النوع الطفيلي، تضمنت معايير دخول الدراسة التشخيص المخبري الايجابي لمسحة من الآفات، أعمار أكبر من خمس سنوات، عدم وجود أي استطباب للعلاج الجهازي و تم استبعاد الحوامل و الآفات غير النموذجية و الليشمانيا الذأبانية و ذات الانتشار اللمفاوي، والآفات المتوضعة بمناطق صعبة الحقن الموضعي وهذا يتشابه مع معايير الدخول و الاستبعاد في دراستنا.

ثم تم تقسيمهم بشكل عشوائي إلى مجموعتين :

المجموعة الأولى شملت ٣٢ مريض تم حقنهم بالمحلول االملحي مفرط التوتر بتركيز ٥% بمعدل (٠،٥-١ مل) أسبوعياً لمدة ٦-١٠ أسابيع أما في دراستنا استخدمنا المحلول الملحي بتركيز ٧ % بمعدل ١ مل لكل ١ سم من قطر الآفة أسبوعياً لمدة ٦ أسابيع، و المجموعة الثانية شملت ٣٢ مريض تم حقنهم بالميغلومين الأنتموان بمعدل (٠،٥-١ مل) أسبوعياً لمدة ٦-١٠ أسابيع بالمقارنة مع دراستنا تم الحقن الغلوكانتيم بمعدل ١ مل لكل ١ سم من قطر الآفة أسبوعياً لمدة ٦ أسابيع.

في دراسة Sadeghian تم تقييم فعالية العلاج على أساس: الشفاء التام، التحسن الجزئي، فشل العلاج. حيث عُرف الشفاء التام على أنه إعادة تبشرن كاملة وزوال الارتشاح و الالتهاب، و التحسن الجزئي عُرف على أنه اعادة تبشرن جزئية وصغر حجم الآفة، عدم الاستجابة على العلاج زيادة حجم الآفات أو عدم حدوث أي تغيير فيها بعد المعالجة في حين اعتمدنا في دراستنا تقييم فعالية العلاج على أساس الشفاء أو فشل العلاج و لم يدخل التحسن الجزئي من ضمن التقييم، و حيث عرفنا الشفاء التام على أنه اعادة تبشرن كاملة وزوال الارتشاح و الالتهاب، و فشل العلاج على أنه زيادة حجم الآفة بعد ١٤ يوم من بدء العلاج أو عدم حدوث تبشرن كامل خلال ٤٥ يوم من العلاج وهذه التعاريف معتمدة من قبل منظمة الصحة العالمية ٢٠١٤ .

و كانت نتائج تلك الدراسة: مجموعة MA و بعد ٦ جلسات علاجية حدث الشفاء التام بنسبة ٣٣،٣% و التحسن الجزئي بنسبة ٤٤،٥% و عدم الاستجابة على العلاج بنسبة ٢٢،٣% و لكن بعد متابعة حالات التحسن الجزئي فترة ٦ أشهرحدث شفاء بعض الحالات فزادت معدل الشفاء التام إلى ٥٢%، أما مجموعة HSCS حدث الشفاء التام بنسبة ٢٥% و التحسن الجزئي بنسبة ٢٢،٢% و عدم الاستجابة على العلاج بنسبة ٥٠% و بعد متابعة حالات التحسن الجزئي فترة ٦ أشهر لم تتغير نسبة التحسن. سوف نقارن معدلات الشفاء فقط مع دراستنا لأننا لم نعتمد على التحسن الجزئي في دراستنا.

كانت نسبة الشفاء عند استخدام الغلوكانتيم منخفضة بالمقارنة مع دراستنا و يمكن تفسير هذا الاختلاف باختلاف معدل الحقن حيث لم يتجاوز معدل الحقن في تلك الدراسة ١ مل في كل جلسة في حين اعتمدنا في دراستنا معدل حقن ١ مل لكل ١ سم من قطر الآفة.

و كانت نسب الشفاء عند استخدام كلوريد الصوديوم مفرط التوتر في تلك الدراسة أقل من من نسبة الشفاء في دراستنا و قد يكون السبب هو التركيز المستخدم في تلك الدراسة ٥ % في حين استخدمنا تركيز ٧ % في دراستنا حيث يوجد ارتباط بين آلية تأثير كلوريد الصوديوم مفرط التوتر في علاج الليشمانيا الجلدية و التركيز المستخدم .

و بالنسبة للآثار الجانبية سجلت مجموعة الغلوكانتيم حالتين من الارتكاس الأرجي (حمامى و حكة وذمة) أما مجموعة المحلول الملحي لم تسجل أي حالة ارتكاس آرجي و هذا يتماشى مع الآثار الجانبية التي تم تسجيلها في دراستنا و لكن لم تذكر الدراسة حدوث ألم أثناء الحقن أو فرط تصبغ تالي.

	Sharquie1995	Sadeghian2006	Our study
مجوعتي الدراسة	**Hscs 7%** **Pentostam** **Control**	**Hscs 5%** **Glucantime**	**HSCS 7%** **Glucantime**
عدد المرضى	**Total:70(158 lesions)** **Hscs:88 lesion** **Pentostam:50** **Control:20**	**Total:72** **Hscs:36** **Glucantime:36**	**Total:55(98 lesions)** **HSCS:25(40 lesions)** **Glucantime:30(58 lesions)**
حجم الآفات	---------	**تراوح من ٠،٥-٤ سم**	**تراوح من ٠،٤-٤ سم**
معدل الحقن في الجلسة الواحدة	**حسب حجم الآفة من ١-٤ مل في الجلسة (نفس الطريقة بكلا المجموعتين)**	**٠،٥-١ مل في الجلسة الواحدة (نفس الطريقة بكلا المجموعتين)**	**حقن ١مل لكل ١ سم من قطر الآفة بالجلسة الواحدة و حتى ابيضاض الآفة (نفس الطريقة بكلا المجموعتين)**
طريقة تقييم المعالجة	**تحسن خفيف** **تحسن متوسط** **شفاء تام**	**شفاء تام** **تحسن جزئي** **فشل علاج**	**شفاء تام** **فشل علاج**
معدل الشفاء التام	**Hscs:96.05%** **Pentostam:96.42%**	**Hscs:25%** **Gluc:33.3%**	**Hscs:55%** **Gluc:79.3%**
الآثار الجانبية	**ألم أثناء الحقن عند جميع المرضى و فرط تصبغ تالي عند جميع المرضى**	**اكزيما آرجية عند مريضين من مجموعة ma**	**ألم أثناء الحقن عند جميع المرضى** **فرط تصبغ(٥٢%عند hscs ، ٣٣% عند ma) اكزيما أرجية (١٠% عند ma)**

الخلاصة

أثبتت دراستنا فعالية و آمان محلول كلوريد الصوديوم مفرط التوتر في معالجة الليشمانيا الجلدية حيث بلغت معدلات الشفاء ٥٥%، مع مستوى آثار جانبية موضعية مقبولة من قبل المريض، و لم تمنع أياً من المرضى من متابعة العلاج. و لم يترك أي آثار ندبية تالية باستثناء فرط تصبغ تالي لكنه تراجع خلال عدة أشهر .

و بالتالي يمكن اعتبار محلول كلوريد الصوديوم مفرط التوتر علاج بديل في حال وجود أي مضاد استطباب للعلاج بأملاح الأنتموان مثل الارتكاس الآرجي، و هو علاج آمن، رخيص التكلفة، متوافر بشكل سهل.

التوصيات

في ضوء نتائج الفعالية و سجل الأمان التي توصلنا إليها و المعوقات التي حالت دون تحقيق نتائج أعمق نوصي بما يلي:

١. **اعتبار محلول كلوريد الصوديوم مفرط التوتر خط علاجي بديل عن أملاح الانتموان في حال وجود أي مضاد استطباب لحقنها كما في حالات الارتكاس الآرجي على العلاج.**

٢. **إجراء دراسات أوسع مع مدة علاج و مدة متابعة أطول، كما نوصي بإجراء دراسات حول فعالية و آمان العلاج بمحلول كلوريد الصوديوم مفرط التوترعند الحوامل و المرضعات.**

٣. **نوصي بإجراء دراسات حول استخدام تراكيز أعلى من محلول كلوريد الصوديوم و الآمنة بنفس الوقت، نظراً لوجود ارتباط بين آلية التأثير والتركيز المستخدم و بالتالي زيادة فعالية المعالجة.**

٤. **إجراء دراسات حول امكانية استخدام محلول كلوريد الصوديوم مفرط التوتر كعلاج مشارك مع المعالجات الأخرى و ليس وحيدا من أجل زيادة الفعالية.**

References

[1] Leewenberg. J, Bryceson. ADM, Mbugua. GG and et al, "The use of the leishmanin test to define transmission in Baringo District, Kenya," *E Afr Med J,* 60: 81–4, 1983.

[2] Rioux. JA, Groubert. JR, Lanotte. G and et al, "Un cas de leishmaniose autochtone de la muqueuse nasale," *Les Cahiers D'orl,* 15: 423–5, 1980.

[3] Bryceson. ADM, "Clinical variations associated with various taxa of Leishmania," In: *Coll Int CNRS/INSERM, 1984*. Montpelier, France: IMEEE, 221–8, 1986.

[4] Lainson. R, "The American leishmaniases. Some observations on their ecology and Epidemiology," *Trans R Soc Trop Med Hyg,* 77: 569–96, 1983.

[5] Weatherall. D. J., Ledingham. J. G. G., Warrell. D. A., eds, "*Oxford Textbook of Medicine*, 2nd edn," Oxford: Oxford University Press, 1987.

[6] 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, 2014.

[7] Bellazoug. S, "Une epidemie de leishmaniose cutanee dans la region de M'Sila (Algerie)," *Bull Soc Pathol Exot,* 75: 497–504, 1983.

[8] Dostálová. A and Volf. P, " Leishmania development in sand flies: parasite-vector interactions overview," *BioMed Central*, 5:276, 2012.

[9] Bates. P.A., "Transmission of Leishmania metacyclic promastigotes by phlebotomine sand flies," *International journal for parasitology*, *37*(10): 1097-1106, 2007.

[10] Claborn. D, " The biology and Control of Leishmaniasis Vectors," *J Glob Infect Dis,* 2(2): 127–134*,* 2010.

[11] Courtesy of the Centers for Disease Control and Prevention. http://www.cdc.gov/parasites/leishmaniasis/biology.html. Last accessed November 2014.

[12] Handman. E, "Leishmaniasis: current status of vaccine development," *Clinical microbiology reviews*, *14*(2): 229-243, 2001.

[13] Abdallah. D. S. A., Bitar. A. P., Oliveira. F and et al, "A Listeria monocytogenes-based vaccine that secretes sand fly salivary protein LJM11 confers long-term protection against vector-transmitted Leishmania major," *Infection and immunity*, *82*(7): 2736-2745, 2014.

[14] Teixeira. D.E., Benchimol. M, Rodrigues. J and et al, "The Cell Biology of Leishmania: How to Teach Using Animations," *PLoS Pathogens Journal*, 9(10): e1003594, 2013.

[15] Mosser. D. M. and Miles. S. A., "Avoidance of innate immune mechanisms by the protozoan parasite, Leishmania spp," Madame Curie Bioscience Database [Internet], 7:26–31, 2000.

[16] Piscopo. T. V. and Mallia. C. M., "Leishmaniasis," *Postgrad Med J,* 83(976): 649–657, 2007.

[17] Ridley. D. S., "A histological classification of cutaneous leishmaniasis and its geographical expression," *Trans R Soc Trop Med Hyg,* 74: 515–21, 1980.

[18] Bowling. J and Vega-Lopez. F., "Lupoid leishmaniasis," *Clin Exp Dermatol,* 28: 683–5, 2003.

[19] Bryceson. ADM, "Diffuse cutaneous leishmaniasis in Ethiopia. I. The clinical and Histological features of the disease," *Trans R Soc Trop Med Hyg,* 63: 708–37, 1969.

[20] Walton. B. C., Chinel. L.V. and Eguia. O, "Onset of espundia after many years of occult infection with Leishmania braziliensis," *Am J Trop Med Hyg,* 22: 696–8, 1973.

[21] Klotz. O and Lindenberg. H, "The pathology of leishmaniasis of the nose," *Am J Trop Med Hyg,* 3: 117–41, 1923.

[22] Dowlati. Y, "Cutaneous leishmaniasis," *Int J Dermatol,* 18: 362–8, 1979.

[23] Nadim. A and Fagih. M, "The epidemiology of cutaneous leishmaniasis in Isfahan province of Iran," *Trans R Soc Trop Med Hyg,* 61: 534–49, 1968.

[24] Rahim. G. F. and Tatar. I. H., "Oriental sore in Iraq," *Bull Endem Dis (Baghdad),* 8:29–54, 1966.

[25] Kozevnikov. P. K., "Two nosological forms of cutaneous leishmaniasis," *Am J Trop Med Hyg,* 12: 719–24, 1963.

[26] Sacks. D. L., Kenney. R. T., Kreutzer. R. D. and et al, "Indian kala-azar caused by *Leishmania Tropica*," *Lancet,* 345: 959–61, 1995.

[27] Bellazoug. S, Ammar-Khodja. A, Belkoid. M and et al, "La leishmaniose cutanee du nord d'Algerie," *Bull Soc Pathol Exot Filiales,* 75: 615–22, 1985.

[28] Barnetson. R. S. and Bryceson. ADM, "Cutaneous leishmaniasis and leprosy," *Trans R Soc Trop Med Hyg,* 72: 160–3, 1978.

[29] Biagi. F. F., "The treatment of Mexican cutaneous leishmaniasis (chicle ulcer)," *Med Mex,* 33: 435–8, 1953.

[30] Chulay. J. D., Anzeze. E. M., Koech. D. K. and et al," High dose sodium stibogluconate treatment of cutaneous leishmaniasis in Kenya," *Trans R Soc Trop Med Hyg,* 77:717–21, 1983.

[31] Llanos-Cuentas. E. A., Marsden. P. D., Lago. E. L. and et al, "Human mucocutaneous leishmaniasis in Tres Bracos, Bahia-Brazil: an area of *Leishmania braziliensis braziliensis* infection. III. Cutaneous disease, presentation and evolution," *Rev Soc Bras Med Trop,* 17: 169–77, 1984.

[32] Floch. P. H., "Sur deux observations interessantes de leishmaniose forestiere americaine," *Bull Soc Path Exot,* 47: 509–13, 1954.

[33] Walton. B. C., "American cutaneous and mucocutaneous leishmaniasis. In: Peters W, Killick-Kendrick R, eds," *The Leishmaniases in Biology and Medicine*, Vol. 2. London: Academic Press, 637–44, 1987.

[34] Markle. W. H. and Makhoul. K, "Cutaneous leishmaniasis: recognition and treatment," *American family physician*, *69*(6): 1455-1464, 2004.

[35] 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.

[36] Rees. P. H. and Kager. P. A., " Visceral leishmaniasis and postkala-azar dermal leishmaniasis," *The Leishmaniases in Biology and Medicine*, 2: 114–22, 1987.

[37] Ho. M, Koech. D. K., Iha. D. W. and et al," Immunosuppression in Kenyan visceral leishmaniasis," *Clin Exp Immunol,* 51: 207–14, 1983.

[38] Bolognia. J, Jorizzo. J. L. and Schaffer. J. V., "Protozoa and Worms. In *Dermatology* (3rd ed., Vol. 2, pp. 1391-1420). Edinburgh?: Elsevier/Saunders, 2012.

[39] 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.

[40] Griffiths. W. A and Dutz. W, "Repeated tissue sampling with a dental broach. A trial in cutaneous leishmaniasis,'' *Br J Dermatol,* 93: 43–5, 1975.

[41] Medscape. Infectious Diseases: Parasitic Infections, Leishmaniasis Workup. Available at: http: / www. emedicine. medscape. Com/ article/ 220298- workup. Retrieved March 27, 2017.

[42] Vega-Lopez. F, " Diagnosis of cutaneous leishmaniasis," *Curr Opin Infect Dis,* 16: 97–101, 2003.

[43] Croft. S. L., Sundar. S and Fairlamb. A.H., " Drug resistance in leishmaniasis," *Clinical microbiology reviews*, *19*(1): 111-126, 2006.

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

[45] Al- Natour. SH, " Update in the treatment of cutaneous leishmaniasis," *Journal of family community medicine,* 16(2):41-47, 2009.

[46] Goyard. S, Segawa. H, Gordon. J and et al, “An in vitro system for developmental and genetic studies of Leishmania donovani phosphoglycans,” *Molecular and Biochemical Parasitology*, 130 (1): 31–42, 2003.

[47] Burguera. JL, Burguera. M, Petit de Peña. Y and et al, “Selective determination of antimony (III) and antimony (V) in serum and urine and of total antimony in skin biopsies of patients with cutaneous leishmaniasis treated with meglumine antimonate,” *Trace Elements in Medicine*, 10 (2): 66–70, 1993.

[48] Gainey. D, Short. S and Mccoy KL, “Intracellular location of cysteine transport activity correlates with productive processing of antigen disulfide,” *Journal of Cellular Physiology*, 168(2): 248–254, 1996.

[49] Krauth-Siegel. R. L. and Comini. M. A., “Redox control in trypanosomatids, parasitic protozoa with trypanothione-based thiol metabolism,” *Biochimica et Biophysica Acta*, 1780(11): 1236–1248, 2008.

[50] Berman. J. D., Gallalee. J. V. and Best. J. M., “Sodium stibogluconate (Pentostam) inhibition of glucose catabolism via the glycolytic pathway, and fatty acid β-oxidation in Leishmania mexicana amastigotes,” *Biochemical Pharmacology*, 36(2): 197–201, 1987.

[51] Kocyigit. A, Gur. S, Gurel. M. S and et al, "Antimonial therapy induces circulating proinflammatory cytokines in patients with cutaneous leishmaniasis," *Infection and immunity*, *70*(12): 6589-6591, 2002.

[52] 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," *Archives of Iranian medicine*, *14*(4): 238, 2011.

[53] Frezard. F, Demicheli. C and Ribeiro. R, " Pentavalent Antimonials: New Perspectives for Old Drugs," *Molecules J,* 14: 2317-2336, 2009.

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

[55] Sundar. S, Gupta. LB, Rastogi. V and et al, " Short-course, cost-effective treatment with amphotericin B-fat emulsion cures visceral leishmaniasis," *Trans R Soc Trop Med Hyg*, 94(2): 200–4, 2000.

[56] Purkait. B, Kumar. A, Nandi. N and et al," Mechanism of amphotericin B resistance in clinical isolates of *Leishmania donovani*," *Antimicrob Agents Chemother*, 56: 1031–41, 2012.

[57] Escobar. PS, Matu. C and Croft. SL," Sensitivities of Leishmania species to hexadecylphosphocholine (miltefosine), ET-18-OCH(3) (edelfosine) and amphotericin B*," Acta Trop,* 81**:** 151-*157, 2002.*

[58] Berman. JD, Weerasuriya. K, Bryceson. AD and et al, "Efficacy and safety of liposomal amphotericin B (AmBisome) for visceral leishmaniasis in endemic developing countries," *Bull. W. H. O.*, 76**:** 25-32, 1998.

[59] Mbongo. N, Loiseau. PM, Billion. MA and et al**,** "Mechanism of amphotericin B resistance in *Leishmania donovani*promastigotes," *Antimicrob. Agents Chemother,* 42**:** 352-357, 1998.

[60] Goyonlo. V, Vosoughi. E, Kiafar. B and et al, "Efficacy of Intralesional Amphotericin B for the Treatment of Cutaneous Leishmaniasis," *Indian Journal Of Dermatology,* 59(6): 631, 2014.

[61] Sundar. S, Jha. TK, Thakur. CP and et al, "Oral miltefosine for Indian visceral leishmaniasis," *N Engl J Med*, 347: 1739–46, 2002.

[62] Sundar. S, Kumar. K, Chakravarty. J and et al, "Cure of antimony-unresponsive Indian post-kala-azar dermal leishmaniasis with oral miltefosine," *Trans R Soc Trop Med Hyg,* 100: 698–700, 2006.

[63] Maltezou. HC, " Drug resistance in visceral leishmaniasis," *J Biomed Biotechnol,* 2010 (617521), 2010.

[64] Bhandari. V, Kulshrestha. A, Deep. DK and 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,* 6: e1657, 2012.

[65] Seifert. K, Matu. S, Javier Pérez-Victoria. F and et al, "Characterisation of *Leishmania donovani* promastigotes resistant to hexadecylphosphocholine (miltefosine)," *Int J Antimicrob Agents*, 22: 380–7, 2003.

[66] Miltefosine medical facts. Available at *https://www.drugs.com › Conditions › Leishmaniasis*. [on line]

[67] Williams. D, Mullen. AB, Baillie. AJ and et al, "Comparison of the efficacy of free and non-ionic-surfactant vesicular formulations of paromomycin in a murine model of visceral leishmaniasis," *J Pharm Pharmacol*, 50: 1351–6, 1998.

[68] Wiwanitkit. V, "Interest in paromomycin for the treatment of visceral leishmaniasis (kala-azar)," *Ther Clin Risk Manag*, 8: 323–8, 2012.

[69] el-On. J and Hamburger. AD**,** **"** Topical treatment of New and Old World cutaneous leishmaniasis in experimental animals*," Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg,* 81**:** 734-737, 1987.

[70] Bray. P. G., Barrett. M. P., Ward. S. A. and et al, " Pentamidine uptake and resistance in pathogenic protozoa: past, present and future," *Trends Parasitol,* 19: 232-239, 2003.

[71] Jha. S. N., Singh. N. K. and Jha. T. K.*, "*Changing response to diamidine compounds in cases of kala-azar unresponsive to antimonial," *J. Assoc. Physicians India* 39(4): 314-6, 1991.

[72] Basselin. M, Denise. H, Coombs. GH and et al, "Resistance to pentamidine in Leishmania mexicana involves exclusion of the drug from the mitochondrion," *Antimicrob. Agents Chemother*, 46**:** 3731-3738, 2002 .

[73] Paula. C. D. R. D., Sampaio. J. H. D., Cardoso. D. R. and 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*, *36*(3): 365-371, 2003.

[74] Beach. D. H., Goad. L. J. and Holz. Jr. G.G., "Effects of antimycotic azoles on growth and sterol biosynthesis of Leishmania promastigotes," *Mol. Biochem. Parasitol,* 31**:** 149-162*,* 1988.

[75] Roberts. C. W., Chance. M. L., Goad. L.G. and et al, "Fatty acid and sterol metabolism: potential antimicrobial targets in apicomplexan and trypanosomatid parasitic protozoa," *Mol. Biochem. Parasitol,* 126: 129-142, 2003.

[76] Munir. A, A Janjua. S and Hussain. I, "Clinical efficacy of intramuscular meglumine antimoniate alone and in combination with intralesional meglumine antimoniate in the treatment of old world cutaneous leishmaniasis," *Acta Dermatovenerologica Croatica*, *16*(2), 2008.

[77] Croft. S. L. and Yardley. V**,**" Chemotherapy of leishmaniasis*,*" *Curr. Pharm. Des*, 8: 319-342.

[78] Nelson. D. J., LaFon. S. W., Tuttle. J. V. and et al**,** "Allopurinol ribonucleoside as an antileishmanial agent. Biological effects, metabolism, and enzymatic phosphorylation," *J. Biol. Chem*, 254**:** 11544-11549, 1979.

[79] Marr. J. J**,** "Purine analogs as chemotherapeutic agents in leishmaniasis and American trypanosomiasis*," J. Lab. Clin. Med*, 118: 111-119, 1991.

[80] Shapiro. T. A., Were. J. B., Danso. K and et al, "Pharmacokinetics and metabolism of allopurinol riboside," *Clin. Pharmacol. Ther, 49: 506-514, 1991.*

[81] Koutinas. A. F., Saridomichelakis. M. N., Mylonakis. M. E. and et al, "A randomised, blinded, placebo-controlled clinical trial with allopurinol in canine leishmaniosis," *Vet Parasitol*, 98: 247-261, 2001.

[82] MOMENI. A. Z. and Aminjavaheri. M, "Treatment of recurrent cutaneous leishmaniasis," *International journal of dermatology*, *34*(2): 129-133, 1995.

[83] Momeni. A. Z. and Aminjavaheri. M, " Successful treatment of non-healing cases of cutaneous leishmaniasis, using a combination of meglumine antimoniate plus allopurinol," *European journal of dermatology: EJD*, *13*(1): 40-43, 2002.

[84] Miguel. D. C., Yokoyama-Yasunaka. J. K. and Uliana. S. R., "Tamoxifen is effective in the treatment of Leishmania amazonensis infections in mice," *PLoS Negl Trop Dis*, *2*(6): e249, 2008.

[85] Miguel. D. C., Yokoyama-Yasunaka. J. K., Andreoli. W. K. and et al, "Tamoxifen is effective against Leishmania and induces a rapid alkalinization of parasitophorous vacuoles harbouring Leishmania (Leishmania) amazonensis amastigotes," *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, *60*(3): 526-534, 2007.

[86] Eissa. M. M., Amer. E. I. and ElSawy. S. M., "Leishmania major: activity of tamoxifen against experimental cutaneous leishmaniasis," *Experimental parasitology*, *128*(4): 382-390, 2011.

[87] Fournet. A, Barrios. A. A., Muñoz. V and et al, "2-substituted quinoline alkaloids as potential antileishmanial drugs," *Antimicrob Agents Chemother*, 37: 859–63, 1993.

[88] Seifert. K, "Structures, targets and recent approaches in anti-leishmanial drug discovery and development," *Open Med Chem J*, 5: 31–9, 2011.

[89] Jha. T. K., Sundar. S, Thakur. C. P. and et al, "A phase II dose-ranging study of sitamaquine for the treatment of visceral leishmaniasis in India," *Am J Trop Med Hyg*, 73: 1005–11, 2005.

[90] Carvalho. L, Luque-Ortega. J. R., López-Martín. C and et al, "The 8-aminoquinoline analogue sitamaquine causes oxidative stress in *Leishmania donovani* promastigotes by targeting succinate dehydrogenase," *Antimicrob Agents Chemother*, 55: 4204–10, 2011.

[91] Dogra. J, Lal. B. B. and Misra. S. N., "Dapsone in the treatment of cutaneous leishmaniasis," *International journal of dermatology*, *25*(6): 398-400, 1986.

[92] Kochar. D. K., Saini. G, Kochar. S. K. and et al, "A double blind, randomised placebo controlled trial of rifampicin with omeprazole in the treatment of human cutaneous leishmaniasis," *Journal of vector borne diseases*, *43*(4): 161, 2006.

[93] Layegh. P, Yazdanpanah. M. J., Vosugh. E. M. and et al, "Efficacy of azithromycin versus systemic meglumine antimoniate (Glucantime) in the treatment of cutaneous leishmaniasis," *The American journal of tropical medicine and hygiene*, *77*(1): 99-101, 2007.

[94] Prata. A, Silva-Vergara. M. L., Costa. L and et al, "Efficacy of azithromycin in the treatment of cutaneous leishmaniasis," *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, *36*(1): 65-69, 2003.

[95] Momeni. A. Z., Shafiei. A, Emamjoeh. M and et al, "Azithromycin is not effective in the treatment of old world cutaneous leishmaniasis," *European Journal of Dermatology*, *16*(6): 701-702, 2006.

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

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

[98] Moskowitz. P.F and Kurban. A. K, "Treatment of cutaneous leishmaniasis: retrospectives and advances for the 21st century*," Clin Dermatol* 17: 305–15, 1999.

[99] El Darouti. M. A and Al Rubaie. S. M, "Cutaneous leishmaniasis. Treatment with combined cryotherapy and intralesional stibogluconate injection," *Int J Dermatol,* 29(1): 56-9, 1990.

[100] Kashani. M. N, Sadr. B, Nilforoushzadeh. M. A and et al, "Tropical medicine rounds: Treatment of acute cutaneous leishmaniasis with intralesional injection of meglumine antimoniate: comparison of conventional technique with mesotherapy gun," *International journal of dermatology*, *49*(9): 1034-1037, 2010.

[101] Moosavi. Z, Nakhli. A and Rassaii. S, "Comparing the efficiency of topical paromomycine with intralesional meglumine antimoniate for cutaneous leishmaniasis," *Int J Dermatol*, 44: 1064–5, 2005.

[102] El-On. J, Halevy. S, Grunwald. M. H and et al, "Topical treatment of Old World cutaneous leishmaniasis caused by Leishmania major: a double-blind control study," *J Am Acad Dermatol,* 27: 227–31, 1992.

[103] Faghihi. G and Tavakoli-kia. R, "Treatment of cutaneous leishmaniasis with either topical paromomycin or intralesional meglumine antimoniate," *Clin Exp Dermatol*, 28: 13–6, 2003.

[104] Buates. S and Matlashewski. G, "Treatment of experimental leishmaniasis with the immunomodulators imiquimod and S-28463: efficacy and mode of action," *J Infect Dis* 179: 1485–94, 1999.

[105] Arevalo. I, Ward. B, Miller. R and et al, " Successful treatment of drug-resistant cutaneous leishmaniasis in humans by use of imiquimod, an immunomodulator," *Clin Infect Dis*, 33: 1847–51, 2001.

[106] Miranda-Verastegui. C, Llanos-Cuentas. A, Arevalo. I and 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*, 40: 1395–403, 2005.

[107] Seeberger. J, Daoud. S and Pammer. J, "Transient effect of topical treatment of cutaneous leishmaniasis with imiquimod," *Int J Dermatol*, 42: 576–9, 2003.

[108] Uzun. S, Uslular. C, Yucel. A and et al, " Cutaneous leishmaniasis: evaluation of 3074 cases in the Cukurova region of Turkey," *Br J Dermatol*, 140: 347–50, 1999.

[109] Panagiotopoulos. A, Stavropoulos. P. G, Hasapi. V and et al, "Treatment of cutaneous leishmaniasis with cryosurgery," *Int J Dermatol*, 44: 749–52, 2005.

[110] Al-Majali. O, Routh. H. B, Abuloham. O and et al, "2-year study of liquid nitrogen therapy in cutaneous leishmaniasis," *Int J Dermatol*, 36: 460–2, 1997.

[111] Asilian. A, Sadeghinia. A, Faghihi. G and 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*, 43: 281–3, 2004.

[112] Navin. T. R, Arana, B. A, Arana. F. E and 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*, 42: 43–50, 1990.

[113] Velasco-Castrejon. O, Walton. B. C, Rivas-Sanchez. B and et al, "Treatment of cutaneous leishmaniasis with localized current field (radio frequency) in Tabasco, Mexico," *Am J Trop Med Hyg*, 57: 309–12, 1997.

[114] Asilian. A, Sharif. A, Faghihi. G and et al, "Evaluation of CO2 laser efficacy in the treatment of cutaneous leishmaniasis," *Int J Dermatol*, 43: 736–8, 2004.

[115] Asilian. A, Iraji. F, Hedaiti. H. R and et al, "Carbon dioxide laser for the treatment of lupoid cutaneous leishmaniasis (LCL): a case series of 24 patients," *Dermatol Online J*, 12(2): 3, 2006.

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

[117] Evangelou. G, Krasagakis. K, Giannikaki. E and et al, "Successful treatment of cutaneous leishmaniasis with intralesional aminolevulinic acid photodynamic therapy, *Photodermatology, photoimmunology & photomedicine*, *27*(5): 254-256, 2011.

[118] Sadeghian. G, Nilfroushzadeh. M. A and Siadat. A. H, "A comparison between intralesional hypertonic sodium chloride solution and meglomine antimoniate in the treatment of cutaneous leishmaniasis," *Egyptian Dermatology Online Journal,* 2(1): 8, 2006.

[119] Sharquie. K. E, "A new intralesional therapy of cutaneous leishmaniasis with hypertonic sodium chloride solution," *J Dermatol*, 22(10): 732-7, 1995.

[120] Eissa. M. M, Soliman. A. S and Nassar. S. O, "Ultrastructural and immunological features of experimental cutaneous leishmaniasis after treatment with intralesional hypertonic sodium, chloride and Co2 laser rays," *J Egypt Soc Parasitol*, 33(1): 329-52, 2003.

[121] Alexender. J, Brombacher. F, Megachy. H. A and et al, "An essential role for IL-13 in maintainig a non-healing response following Leishmania mexicona Infection," *Eur J Jmmunal*, 32(10): 2923-33, 2002.

[122] Jarallah. H. M, "Antileishmanial activity of hypertonic sodium chloride solution on experimental cutaneous leishmaniasis in vitro and in vivo models," ResearchGate, 2014.

[123] Ranawaka. R. R and Weerakoon. H. S, "Randomized, double-blind, comparative clinical trial on the efficacy and safety of intralesional sodium stibogluconate and intralesional 7% hypertonic sodium chloride against cutaneous leishmaniasis caused by L. donovani," *J Dermatolog Treat,* 21(5): 286-93, 2010.

[124] Ranawaka. R. R, Weerakoon. H. S and de Silva. S. H, "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*, 54(5): 555-63, 2015.

[125] Nazim. R. A, Sharquie. K. E and Al-Zubaidy. S. A, "Possible mechanism of action of the compounds injected intralesionally in the treatment of cutaneous leishmaniasis, in addition to their direct effects on the parasite," *Ann Trop Med Parasitol*, *100*: 33-8, 2006.

[126] Firooz. A, Khatami. A, Khamesipour. A and 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," *Journal of drugs in dermatology: JDD*, *4*(1): 73-79, 2004.

[127] Sharquie. K. E, Najim. R. A, Farjou. I. B and et al, "Oral zinc sulphate in the treatment of acute cutaneous leishmaniasis," *Clinical and experimental dermatology*, *26*(1): 21-26, 2001.

[128] 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.

[129] 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.

[130] 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.

[131] 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.