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

تقييم فعالية الألوبيورينول في علاج الليشمانيا الجلدية

Evaluation of the Efficacy of Allopurinol in the Treatment of Cutaneous Leishmaniasis

بحث علمي أعد لنيل شهادة الدراسات العليا في الأمراض الجلدية والزهرية

إعداد الدكتورة : مروة الشعار

بإشراف
أ.م.د. نضال حمادي

برئاسة
أ.م.د. كندة الشوا

2023

تصريح

أصرح بأن البحث الموصوف في الأطروحة بعنوان **(تقييم فعالية الألوبيورينول في علاج الليشمانيا الجلدية)** لا يوجد أي جزء من هذه الأطروحة أخذ بالكامل من عمل آخر أو أنجز للحصول على شهادة أخرى في هذه الجامعة أو في أي جامعة أخرى أو أي معهد تعليمي وأن الأعمال والنتائج المذكورة كلها هي نتيجة جهودي الشخصية وبتوجيه من المشرف، وأن أية معلومات أو نتائج أخرى ذكرت قد نسبت إلى مصادرها ومؤلفيها في النص وفي قائمة المراجع.

شكر وتقدير

إلى تلك النفس التي وهبني إياها الله إلى تلك الروح المصقولة بملوحة الدمع ومر الأيام

إلى مروة !

إلى المشرف على رسالتي الدكتور نضال حمادي

إلى جميع أعضاء الهيئة التدريسية في مشفى الجلدية

الإهداء

إلى روحه الطاهرة ... إلى أثر الفراشة الذي لايزول إلى ندبة القلب إلى روح والدي محمد سليم الشعار

إلى الأم والأخت والرفيقة والصديقة الصامدة الصابرة أمي فاتن كنجو

إلى الصديق الحنون و الشريك الداعم إلى ضلعي الثابت الذي لايميل زوجي محمد شعار

إلى المؤنسة الغالية توأم روحي أختي الدكتورة يسرى الشعار

إلى الصديق قبل الابن رفيق كل الدروب عفيف

إلى التي رافقت أمها قبل أن تبلغ أربعينها وخطت أولى خطواتها على أروقة المشفى ابنتي نتالي

إلى أجزاء القلب أخوتي بتول إناس أحمد

إلى عائلتي الكبيرة وعائلة زوجي

إلى أصدقائي و أساتذتي في كل مراحل دراستي

فهرس المحتويات

الملخص

الجزء التمهيدي

الباب الأول : الدراسة النظرية

الفصل الأول رقم الصفحة

I. مقدمة تاريخية.....15
II. تعريف.....16
III. وبائيات الليشمانيا عالمياً.....16
IV. وبائيات الليشمانيا في سوريا.....17
V. الاختلافات في معدل الإصابة في العمر و العرق و الجنس.....19

الفصل الثاني

I. العامل الممرض.....21
II. العامل الناقل.....22
III. المستودع.....28
IV. طريقة انتقال الطفيلي.....28
V. دورة حياة الطفيلي داخل جسم الثدييات.....29
VI. آليات نقل العدوى.....29
VII. المناعة.....32
VIII. التشريح المرضي.....33

الفصل الثالث

I. داء الليشمانيات الجلدي في العالم القديم.....33

داء الليشمانيات الجلدي المُوضّع في العالم القديم :

a. داء الليشمانيات الجلدي الناتجة عن طفيلي الليشمانيا الكبرى

b. داء الليشمانيات الجلدي الناتجة عن طفيلي الليشمانيا المدارية

c. داء الليشمانيات الجلدي الناتج عن طفيلي الليشمانيا الطفلية

d. داء الليشمانيات الجلدية الناتجة عن طفيلي الليشمانيا الإثيوبية

II. داء الليشمانيات الجلدي في العالم الجديد..... 34

a. داء الليشمانيات الجلدي الناتج عن معقد الليشمانيا المكسيكية

b. داء الليشمانيات الجلدية الناتجة عن معقد الليشمانيا البرازيلية

III. داء الليشمانيات المخاطي الجلدي.....39

IV. داء الليشمانيات الحشوي.....39

V. داء الليشمانيات الجلدي التالي لكالا آزار.....40

VI. داء الليشمانيات الناكس.....41

VII. داء الليشمانيات المترافق مع فيروس نقص المناعة البشري المكتسب HIV.....42

الفصل الرابع

I. التشاخيص التفريقية.....44

II. التشخيص.....44

III. الفحص المجهري.....45

IV. الخزعة النسيجية.....46

V. الزرع.....46

VI. اختبار الليشمانين.....46

VII. معايرة الأضداد.....47

VIII. التقنيات الجزئية.....47

الفصل الخامس

العلاجات الجهازية

I. أملاح الأنتموان خماسية التكافؤ.....52
II. الأمفوتريسين B.....54
III. ميلتفوسين.....56
IV. بنتاميدين.....57
V. باروموماسين.....57
VI. تاموكسيفين.....58
VII. الآزولات.....59
VIII. التيربنافين.....60
IX. ألوبورينول.....61
X. دابسون.....62
XI. ريفامبسين.....62
XII. آزيترومايسين.....63
XIII. تتراسيكلينات.....64
XIV. سيتاماكوين.....65
XV. أوميبرازول.....66
XVI. سيميتدين.....67

العلاجات الموضعية

I. أملاح الأنتموان خماسية التكافؤ.....68
II. باروموماسين مرهم.....68
III. إيميكيمود.....69

IV. المعالجة القرية.....69
V. المعالجة الحرارية.....71
VI. ليزر ثنائي أوكسيد الكربون CO_2.....71
VII. المعالجة الضوئية الديناميكية.....72
VIII. محلول كلوريد الصوديوم مفرط التوتر NaCl.....73
IX. كبريتات الزنك 2%.....73
X. حمض الخل ثلاثي الكلور.....74
XI. لصاقات NO.....74
XII. التيربنافين.....75
- المتابعة السريرية بعد العلاج.....75
- العناية بآفات الليشمانيا الجلدية المتقرحة.....76
- إمكانية تطوير لقاح لليشمانيا.....77

الباب الثاني : الدراسة العملية

الفصل الأول :

I. مسوغات البحث.....79

هدف مشروع البحث

الفصل الثاني :

II. طرق ومواد الدراسة.....80

نوع الدراسة

مكان الدراسة

مدة الدراسة

العينة المدروسة

معايير القبول

معايير الاستبعاد

حجم العينة

طريقة العمل

متابعة المرضى

تعاريف

أخلاقيات الدراسة

الأساليب الإحصائية

الفصل الثالث :

الدراسة الوصفية والإحصائية.....88

الفصل الرابع :

المقارنة مع الدراسة العالمية.....110

الفصل الخامس :

الخلاصة.....113

الفصل السادس :

التوصيات.....115

صور بعض الحالات السريرية 116

الباب الثالث :

المراجع.....118

الملخص

خلفية البحث: هنالك العديد من العلاجات التي استخدمت في علاج اللشمانيا الجلدية.

هدف البحث: تقييم فعالية الألوبيورينول في علاج اللشمانيا الجلدية .

طرائق البحث: دراسة مستقبلية تجريبية عشوائية ، شملت 40 مريض من مراجعي مشفى الأمراض الجلدية الجامعي بدمشق.

تم إعطاء الألوبيورينول الفموي يومياً بجرعة 20 ملغ/كغ والحد الأقصى 1200 لمدة 6 أسابيع ومراقبة استجابة الآفات للعلاج وتقييم الآثار الجانبية المرافقة للعلاج.

نتائج البحث: وجدت الدراسة الإحصائية نسبة شفاء 80% للمرضى المعالجين بالألوبيورينول لمدة 6 أسابيع.

لم تجد الدراسة الإحصائية علاقة ترابطية ذات دلالة إحصائية بين معدل الشفاء والمتغيرات المدروسة (عمر المريض وجنسه، موقع الآفة ومدتها وقطرها) ،فقيمة P– value المعنوية أكبر من مستوى الدلالة الإحصائية.

لكن وجدت الدراسة علاقة ترابطية ذات دلالة إحصائية بين نسبة الشفاء وتقرح الآفة (نسبة الشفاء في الآفات غير المتقرحة كانت أعلى) ، فقيمة P–value المعنوية أصغر من مستوى الدلالة الإحصائية.

الخلاصة: الألوبيورينول هو علاج جيد وفعال في علاج اللشمانيا الجلدية مع آثار جانبية قليلة.

الكلمات المفتاحية: داء اللشمانيات الجلدي، الألوبيورينول ،علاج.

الجزء التمهيدي

1-المقدمة :

داء الليشمانيات هو داءٌ من منشأ مداريّ وشبه مداريّ، ناتجٌ عن طفيلي داخل خلوي ينتقل للإنسان عن طريق لدغة ذبابة الرمل [2]، توجد بؤرٌ متفرقةٌ في أكثر من 98 دولة موزعة على القارات الخمس[3]، ويُقدر معدل الإصابة السنوي بين 700 ألف إلى 1.2 مليون إصابة جديدة عالمياً من ضمنها 3 مليون و 900 ألف إصابة في المرحلة الممتدة بين عامي 2002-2015 [5]، تركزت 70% من الحالات المُبلغ عنها عام 2015 في ستة بلدان [6]: أفغانستان – الجزائر – البرازيل – كولومبيا – باكستان – سوريا.

توجد عدة طرق لمعالجة داء الليشمانيات الجلدي تتضمن علاجاتٍ موضعيةً، وعلاجاتٍ جهازيةً، وعلاجاتٍ فيزيائيةً.

تعاريف WHO:[44]

تعاريف منظمة الصحة العالمية للحالات:.Click or tap here to enter text

- حالة محتملة: علامات سريرية مع اختبار تحري سلبي.
- حالة مؤكدة: علامات سريرية مع اختبار تحري إيجابي.
- حالة شفاء: عودة تظهرن تام قبل اليوم 45 من بدء العلاج.
- حالة نكس: عودة ظهور عقيدة، أو لويحة، أو تقرّح بعد الشفاء.
- فشل العلاج: زيادة حجم العقيدة، اللويحة أو التقرّح خلال 14 يوم من العلاج، أو عدم حصول إعادة تظهرن كامل خلال 45 يوماً من بدء العلاج.

العلاج:

توجد عدة طرق لمعالجة الليشمانيا الجلدية تتضمن علاجات موضعية، وعلاجات جهازية.

عند كل المرضى، يجب غسل الآفات بالماء والصابون وتغطيتها لتسريع شفاء الآفة ومنع تشكل الجلبة السميكة.

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

المجموعة الأولى : حطاطة أو عقيدة أو عقيدة متقرحة بقطر < 4 سم

- لا أمراض جهازية خطيرة
- لا حمل

العلاج: تنظيف الآفة وتغطيتها

في حال عدم الشفاء يصبح العلاج كما في المجموعة الثانية

المجموعة الثانية : حطاطة أو عقيدة أو عقيدة متقرحة بقطر < 4 سم

- عدد الآفات أقل من 4
- حالة مناعية سوية
- موقع الآفات يتناسب مع العلاج

العلاج : معالجة قرية مع حقن أملاح الأنتموان موضعياً ضمن الآفة

باروموماسين موضعي في حال الإصابة بالليشمانيا الكبرى

في حال عدم الشفاء يصبح العلاج كما في المجموعة الثالثة

المجموعة الثالثة : لويحة بقطر 4 سم أو أكثر

- لا أمراض جهازية خطيرة
- لا حمل

العلاج : أملاح الأنتموان بالطريق الجهازي أو علاجات جهازية وموضعية أخرى.

الألوبيورينول:

وُصف نشاط الألوبيورينول المضاد لليشمانيا لأول مرة عام 1974 من قبلPfaller وMarr[86].

يثبط إنزيمات سبيل اصطناع البورينات داخل الطفيلي، وبسبب اختلاف ألفة هذه الإنزيمات على الدواء تختلف حساسية أنواع الطفيلي المختلفة واستجابتها [87].

يعزّز الألوبيورينول من فعالية الغلوكانتيم لكن استخدامه علاجاً وحيداً لم يُظهر أي فائدة واضحة في الدراسات المُجراة على الكلاب [88].

- الاستخدام : يستخدم الألوبيورينول أساساً لعلاج النقرس وأنواع معينة من الحصيات الكلوية وأيضاً لتخفيض مستوى حمض البول لمتلقي العلاج الكيماوي[88] .
- الحرائك الدوائية : توافر حيوي 49–53%، البداية 2–3 يوم ،الذروة بالبلازما 0.5–2 ساعة ذروة التأثير أسبوع لاسبوعين [88].
- التأثيرات الجانبية : الغثيان والإقياء، الطفح الجلدي والفشل الكلوي.

تأثيرات أقل شيوعاً : السمية الكبدية ، ألم مفصلي ، حكة ، طفوح جلدية خطيرة، نعاس ، طنين ، أمراض دموية وقلبية [88]...

2- هدف البحث:

الهدف من البحث تقييم فعالية الألوبيورينول في علاج الليشمانيا الجلدية.

3- السؤال البحثي:

هل إعطاء الألوبيورينول بالطريق الجهازي فعال في علاج الليشمانيا الجلدية؟

4- الفرضية البحثية:

إعطاء الألوبيورينول الجهازي فعال في علاج الليشمانيا الجلدية.

5- أهمية البحث:

داء الليشمانيات مرض جلدي خمجي، مزمن ومشوه، ناتج عن خمج طفيلي بأنماط متعددة من جنس الليشمانيا.

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

توجد عدة طرق لمعالجة داء الليشمانيات الجلدي تتضمن علاجات موضعية، وعلاجات جهازية، وعلاجات فيزيائية.

إعطاء الألوبيورينول الجهازي يقدم بديلاً علاجياً متوفراً، فعالاً، غير مكلفٍ وغير مؤلمٍ مع تأثيرات جانبية قليلة لعلاج الليشمانيا الجلدية.

6- محدوديات البحث:

عدم القدرة على إجراء تنميط نوع طفيلي الليشمانيا.

انتشار جائحة كورونا خلال مرحلة الدراسة وما تبعها من صعوبات في متابعة المرضى والتواصل معهم.

7- الدراسات العالمية المرجعية:

عنوان الدراسة: [165]

Treatment of Cutaneous Leishmaniasis with Allopurinol and Stibogluconate

الباحث : Martinez ورفاقها مكان الدراسة: كولومبيا سنة النشر: 1997

أُجري اعتيان عشوائي ل 100 مريض مع لطاخة تحري إيجابية و وزعوا ضمن مجموعتين :

- المجموعة الأولى : 49 مريضاً (5 إناث + 44 ذكور) عولجوا بالغلوكانتيم بالطريق الجهازي لوحده بجرعة 20 ملغ/كغ لمدة 15 يوم.
- المجموعة الثانية : 51 مريضاً (9 إناث + 42 ذكور) عولجوا بالغلوكانتيم بالطريق الجهازي بجرعة 20 ملغ/كغ ، بالإضافة للألوبيورينول الجهازي بجرعة 20 ملغ/كغ لمدة 15 يوم.
- توبع المرضى في الأيام 0-7-15 ، ثم في الشهر 1-3-6-12 لمتابعة النكس.

الخلاصة :في هذه الدراسة سجل فارق إحصائي جيد بين مجموعتي العلاج في نسبة حدوث الشفاء فإن نسبة شفاء الآفات في المجموعة الأولى 39% ازدادت إلى 71% في المجموعة الثانية أي أن مشاركة الألوبيورينول مع الغلوكانتيم الجهازي هي مشاركة مفيدة في زيادة معدل الشفاء بنسبة الضعف تقريباً.

الباب الأول

الدراسة النظرية

الفصل الأول

I. المقدمة التاريخية [1] :

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

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

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

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

وفي عام 1862 وصل المرض لمستويات وبائية بالانتشار في بردوان .

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

ثم أطلق روس اسم Leishmania donovani على هذه الكائنات بسبب اكتشافه لوجود رابط بينها وبين داء الكالا آزار، ولكن تتطلب العثور على العامل الناقل لداء الليشمانيات وقتاً طويلاً، وذلك حتى

عام 1921 حين قام كل من إدوارد و إتيان بإثبات أن ذبابة الرمل التي تنتمي إلى جنس الفاصدة Phlebotomus هي التي تقوم بنقل الداء للإنسان و ذلك باستخدام متطوعين من البشر .

II. التعريف :

داء الليشمانيات Leishmaniasis :

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

وأبلغ استثنائياً عن حالات مسجلة لانتقال هذا المرض عن طريق خطأ بالمختبر .

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

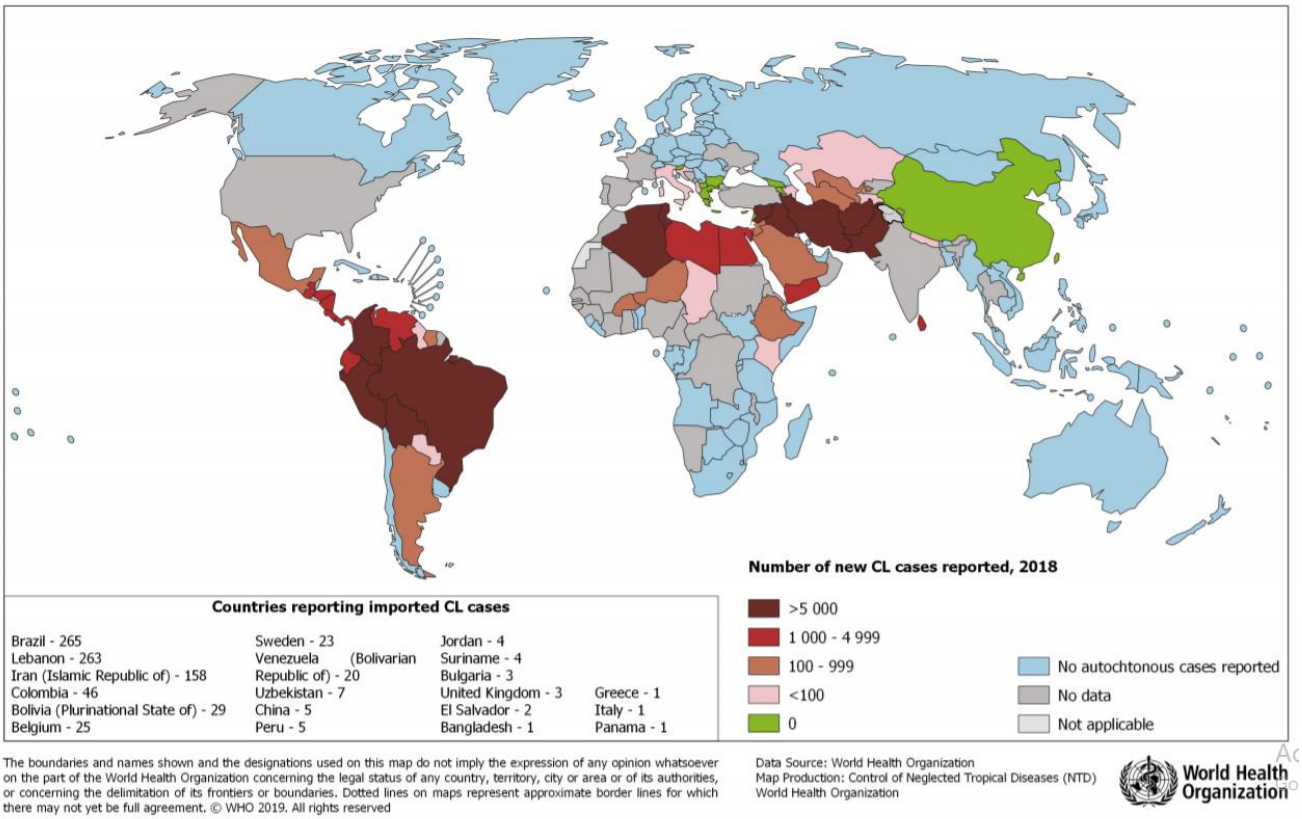
III. وبائيات اللايشمانيا عالمياً :

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

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

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

أفغانستان – الجزائر – البرازيل – كولومبيا – باكستان – سوريا



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

IV. وبائيات اللايشمانيا في سوريا :

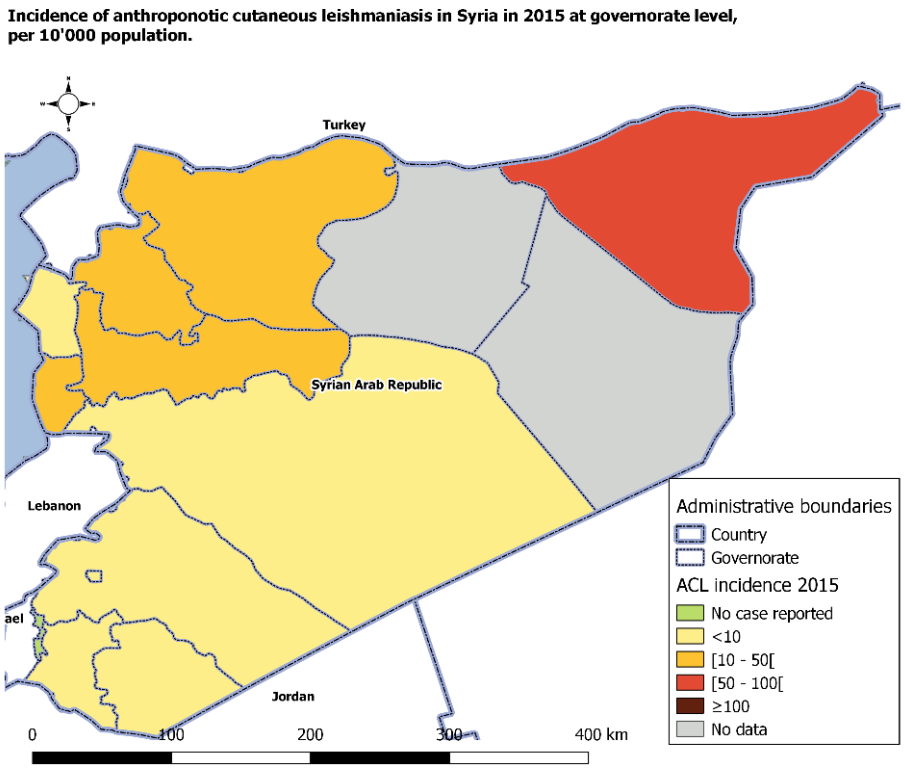
تُعد سوريا من أكثر البلدان استيطاناً لداء الليشمانيات الجلدي و تتركز أساساً في شمال البلاد خاصةً ضمن محافظة حلب وريفها .

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

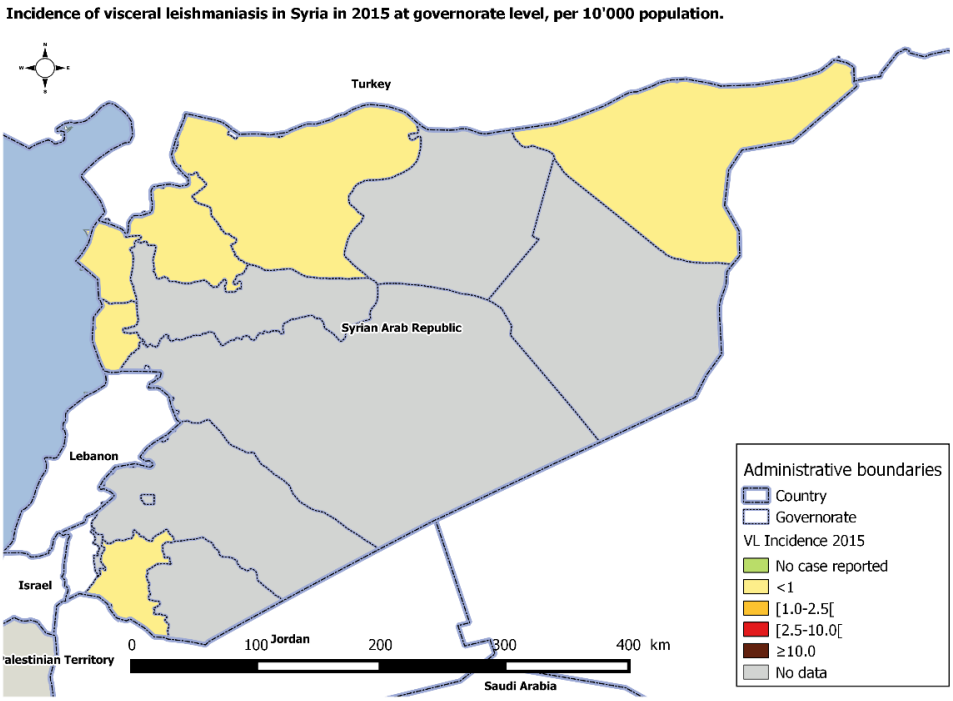
ورغم كل جهود المكافحة المبذولة للحد من الانتشار فقد ارتفع معدل الإصابة من 12 ألف حالة مسجلة عام 1997 إلى 58 ألف حالة عام 2011 .

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

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



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



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

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

الاختلافات العمرية :

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

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

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

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

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

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

الاختلافات العرقية :

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

الاختلافات من حيث الجنس :

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

الفصل الثاني

I. العامل الممرض :

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

وُصف حوالي 53 نوعاً منه، من ضمنها 31 نوعاً متطفلاً على الثدييات و20 نوعاً ممرضاً للبشر.

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

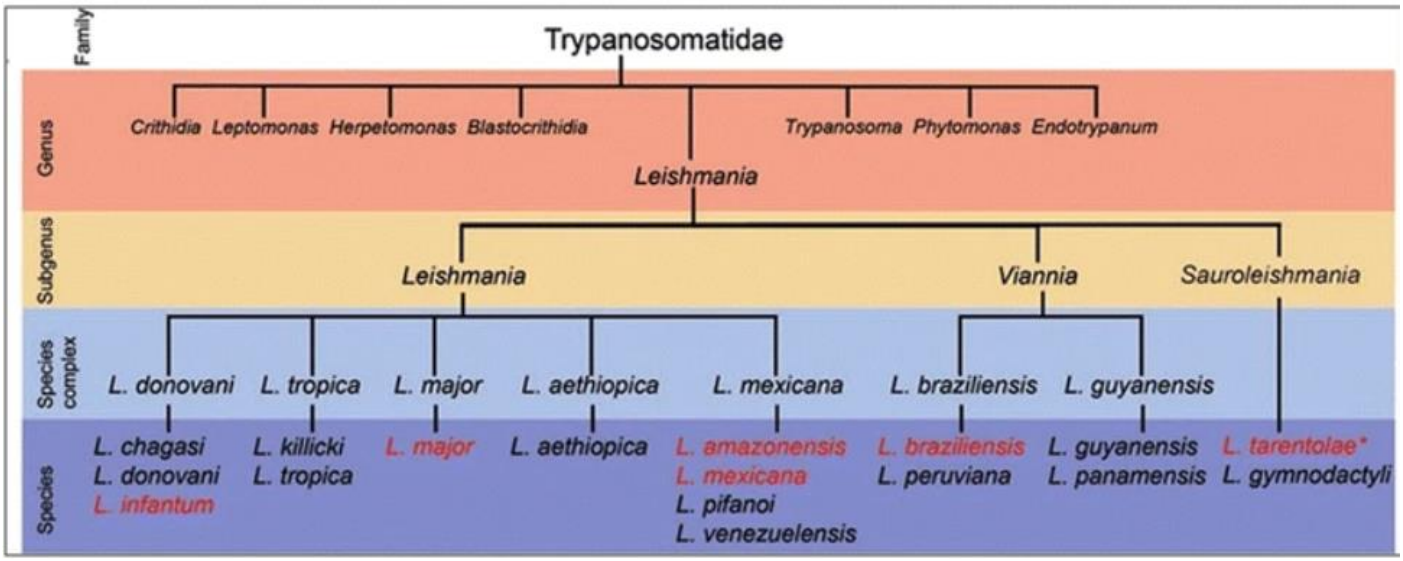
داء الليشمانيات الجلدي Cutaneous Leishmaniasis CL

داء الليشمانيات الحشوي Visceral Leishmaniasis VL

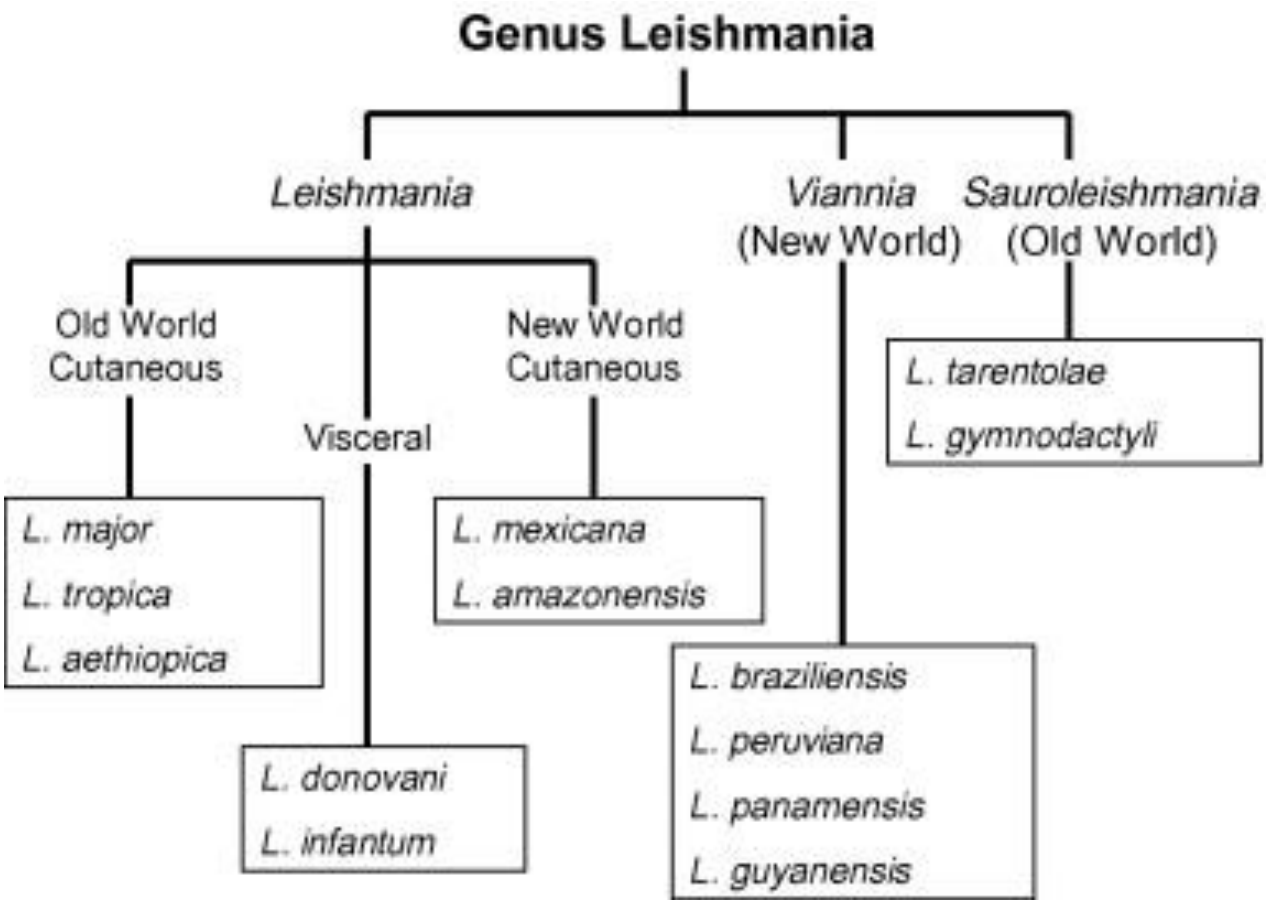
داء الليشمانيات الجلدي المنتشر Diffuse Cutaneous Leishmaniasis DCL

داء الليشمانيات المخاطي الجلدي Mucocutaneous Leishmaniasis MCL [12]

وحسب موقع الطفيلي في أمعاء ذبابة الرمل خلال دورة حياته صُنف ضمن ثلاث مجموعات :



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



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

II. العامل الناقل :

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

تمر هذه الذبابة بأربع مراحل في دورة الحياة الخاصة بها :

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

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

وعلى عكس البعوض لا تتطلب دورة الحياة وجود مياهٍ راكدةٍ .

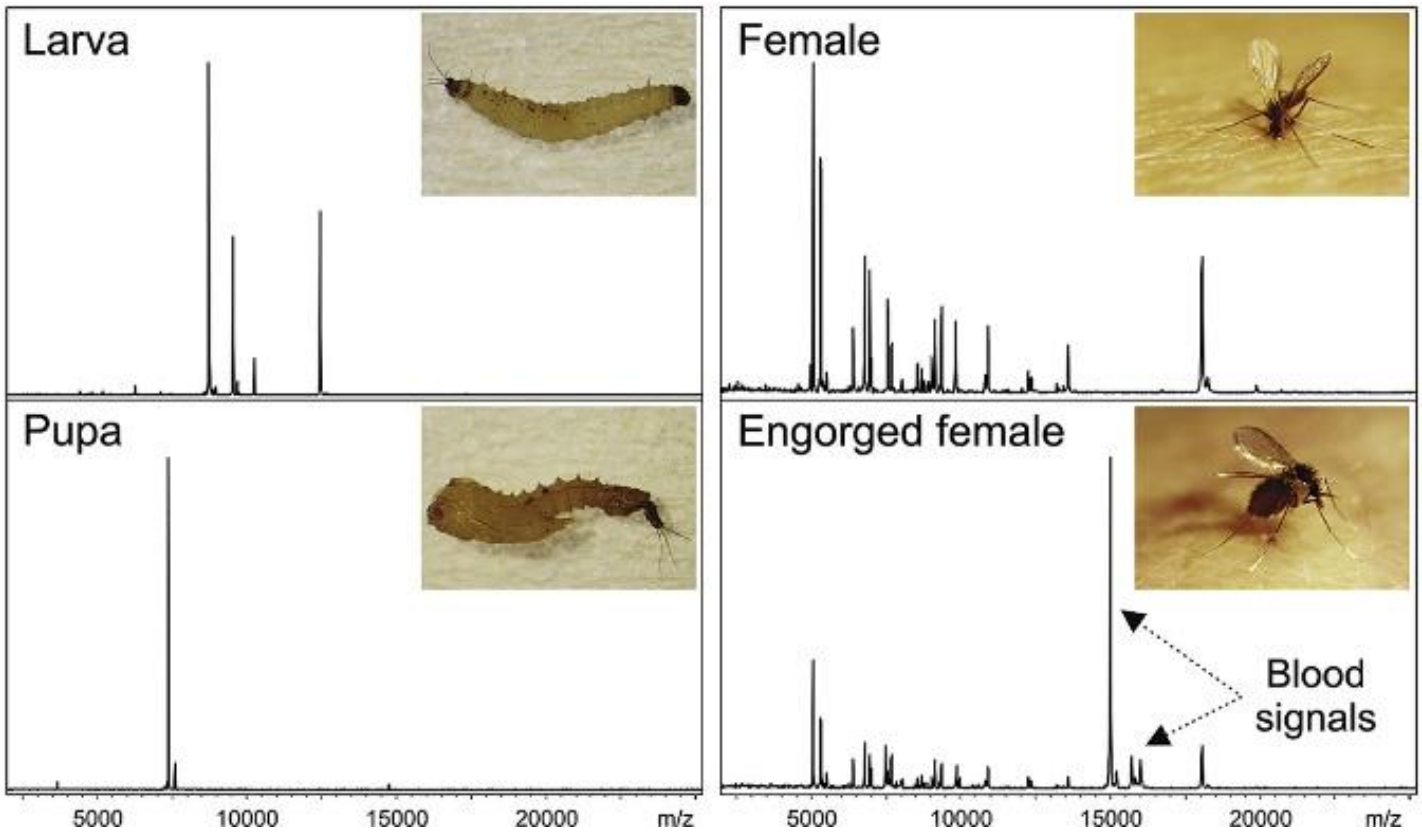
توجد الذبابة في العالم القديم قرب التُرَب الملوثة والطرق الترابية ومناطق السكن، أما في العالم الجديد فتوجد في الكهوف وتجاويف الأشجار .

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

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



شكل رقم (6) [16] صورة لذبابة الرمل



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

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

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

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

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

III. المستودع :

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

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

والإنسان هو المستودع في داء الليشمانيات بشري المنشأ وأساسياً في الشكلين :

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

IV. طريقة انتقال الطفيلي :

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

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

V. دورة حياة طفيلي الليشمانيا داخل جسم الثدييات :

يحتوى لعاب أنثى ذبابة الرمل إضافة للأشكال أمامية السوط من الطفيلي على مواد مضادة للتخثر، وفي أثناء عملية اللدغ يجري إطلاق عديد من وسائط الجذب الكيميائي .

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

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

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

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

VI. آليات نقل العدوى :

- **التلقيح Inoculation :**

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

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

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

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

- **أذية الصمام بإنزيم الكيتيناز:**

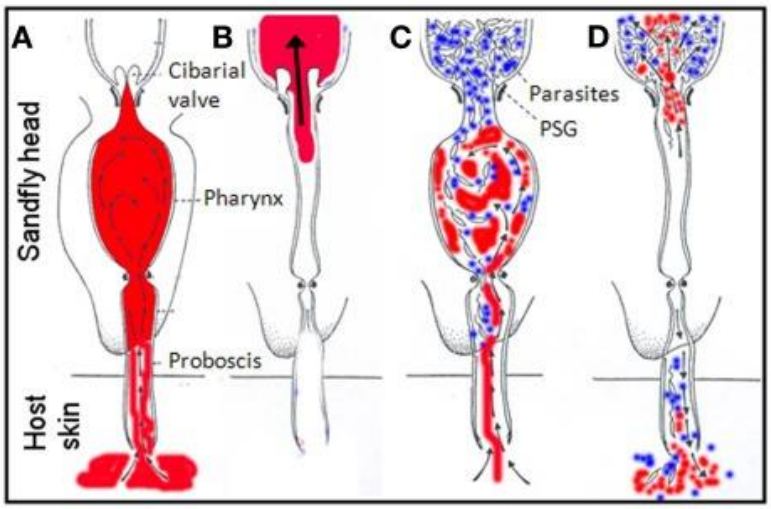
تفترض هذه النظرية أن وجود إنزيم الكيتيناز المُفرز من قبل الطفيلي يتسبب بأذية الصمام الواصل بين المعي الأمامي والمتوسط في جسم ذبابة الرمل، مما يؤدي لعودة الطفيليات من القسم المتوسط للأنبوب الهضمي إلى البلعوم بعملية القلس [14].

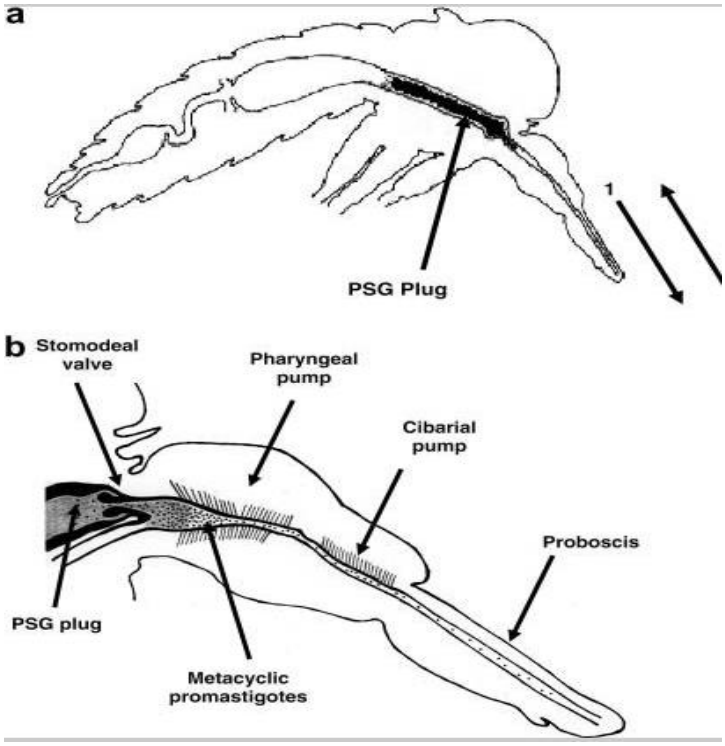
- **الهلام المفرز من قبل الطفيلي أمامي السوط promastigote secretory gel (PSG):**

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

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







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

- **الإفراز عبر الفوهة الخلفية :**

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

- **الغدد اللعابية:**

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

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

VII. المناعة :

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

تسهم المناعة الخلوية إسهاماً مهماً في سياق الخمج وفي الشكل السريري للآفة، و تُعد المناعة المتواسطة بالخلايا أساسية لتشكيل مناعة طويلة الأمد ولحصول الشفاء، على العكس من المناعة المتواسطة بالأضداد التي لا تسهم بالشفاء [23].

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

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

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

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

VIII. التشريح المرضي :

المرحلة الحادة :

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

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

المرحلة المزمنة :

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

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

داء الليشمانيات الجلدي في العالم القديم :

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

الفصل الثالث

الأشكال السريرية : [26]

يوجد ثلاثة أشكال سريرية أساسية للمرض :

داء الليشمانيات الجلدي Cutaneous Leishmaniasis CL

داء الليشمانيات المخاطي الجلدي Mucutaneous Leishmaniasis MCL

داء الليشمانيات الحشوي Visceral Leishmaniasis VL

I. داء الليشمانيات الجلدي Cutaneous Leishmaniasis CL :

يُقسم إلى داء العالم القديم وداء العالم الجديد و يختلفان في :

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

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

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

الطفيليات المُسبّبة :

الليشمانيا الكبرى *L. major*

الليشمانيا المدارية *L. tropica*

الليشمانيا الطفلية *L. infantum*

الليشمانيا الإثيوبية *L. aethiopica*

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

c. داء الليشمانيات الجلدي الناتج عن طفيلي الليشمانيا الطفلية :

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

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

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

d. داء الليشمانيات الجلدية الناتجة عن طفيلي الليشمانيا الإثيوبية :

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

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

يحدث الشفاء خلال 2–5 سنوات [36] .

II. داء الليشمانيات الجلدي في العالم الجديد :

a. داء الليشمانيات الجلدي الناتج عن معقد الليشمانيا المكسيكية :

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

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

b. داء الليشمانيات الجلدية الناتجة عن معقد الليشمانيا البرازيلية :

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

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

III. داء الليشمانيات المخاطي الجلدي Mucocutaneous Leishmaniasis MCL

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

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

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

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

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

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

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

IV. داء الليشمانيات الحشوي الكالا آزار Visceral Leishmaniasis VL :

Kala Azar / Death fever

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

العامل المسبب هو :

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

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

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

تتظاهر سريرياً على شكل عقيدةٍ غير متقرحةٍ تاليةٍ للدغ ولكنها غالباً لا تُلاحظ، ثم تتطور الحمى تطوراً مخاتلاً أو مفاجئاً مع عروءات مرافقة وتعب وتعرق وقلة ارتياح، سعال ورعاف، إسهال ونقص وزن .

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

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

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

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

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

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

V. داء الليشمانيات الجلدي التالي لداء كالا آزار :

Post Kala Azar Disease Leishmaniasis PKDL

ينتشر في السودان والهند، وهو ناتج عن داء ليشمانيات حشوي معالج أو غير معالج، ويبدأ خلال عشرين سنة من الشفاء .

يتظاهر سريرياً على شكل عقيدات بلون الجلد أو حطاطات ثؤلولية أو حمامى وجنية [27]، آفات بقعية أو بقعية حطاطية .

يُشاهد بالتشريح المرضي حبيبومات وكمية قليلة من الطفيليات .

يحدث الشفاء عفوياً بعد أشهر من الإصابة، ويُستطب العلاج بأحد أملاح الأنتموان أو بالأمفوتريسين B فقط في حال المرض الشديد أو طويل المدّة، ويستمر العلاج لمدة شهرين .

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

VI. داء الليشمانيات الناكس أو المزمن أو الذأباني

Recidivans-Chronic-Lupoid

يشكّل نسبة 3–10% من حالات داء الليشمانيات الجلدي الموضّع ، وقد يتظاهر حتى بعد 15 عاماً من الشفاء .

يحدث في الإصابة الناتجة عن طفيلي الليشمانيا المدارية في العالم القديم، وبشكلٍ أقل شيوعاً في الإصابة الناتجة عن طفيلي الليشمانيا البرازيلية في العالم الجديد .

لا يُعد خمجاً جديداً بسلالة جديدة، وإنما يمثّل إعادة تفعيل للخمج الكامن نتيجة رضٍ أو تطبيقٍ لستيروئيد موضعي أو محرضٍ مجهولٍ .

وفي حال العلاج غير المناسب أو غير الكافي، يستمر وجود الطفيليات داخل الخلايا حتى بالآفات الشافية [51] [52].

يتظاهر سريرياً على شكل حطاطات حمراء بنية اللون أو صفراء بنية، ضمن ندبةٍ لآفة سابقة أو على محيطها، وتشكّل الحطاطات لويحةً شبيهةً شبهاً كبيراً بلويحة الذأب الشائع، وقد يُشاهد أحياناً آفاتٌ

صدافيةُ الشكل تغطي مساحةً كبيرةً من الجسم، أو آفاتٌ تشبه الجدرات، أو آفاتٌ ثؤلولية الشكل على الطرفين السفليين [53].

وقد تتقرح أو تأخذ أشكالاً حلقية متراكزة، تستمر وتنتشر الآفات ببطءٍ على مدى سنوات ولكن دون حدوث التخريب المُشاهد في الذأب الشائع [30].

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

تكون كل من نسب النكس والإمراضية والوفاة وفشل العلاج أعلى عند هؤلاء المرضى مقارنةً بالمرضى غير المصابين بالفيروس .

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

يُعد Miltefosine الفموي خياراً جيداً ولكن تقل فعاليته في حال الإصابة المشتركة بالفيروس، ولا تُعد أملاح الأنتموان الخماسية من خطوط العلاج الأولى بسبب تأثيراتها الجانبية العديدة [54].

يُوصى بالبدء الباكر للعلاج المضاد للفيروسات الرجعية highly active antiretroviral therapy HAART و يزيد من معدلات البقاء وينقص من معدلات النكس مما يشير لأثر الخلايا اللمفاوية CD4 في السيطرة على المرض .

وفي حال ترافق الإصابة بداء ليشمانيات حشوي مع فيروس نقص المناعة المكتسب HIV تكون الاستجابة المناعية ضعيفة والحمل من الطفيليات عالٍ مما يؤدي لحدوث مقاومة دوائية [55].

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

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

الفصل الرابع

I. التشاخيص التفريقية :

داء الليشمانيات الجلدي :

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

داء الليشمانيات المخاطي الجلدي :

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

II. التشخيص :

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

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

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

Novy-MacNeal-Nicolle NNN

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

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

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

III. الفحص المجهري :

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

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

لذا يعد فحصاً بسيطاً وشائع الاستخدام، ولكن ذو حساسية منخفضة 70–75% .

طريقة إجراء التحري : يتم التخدير الموضعي للآفة بعد تنظيفها، تُزال الجلبة ثم تُجفف بشاش، تُؤخذ كشاطةٌ من مركز وحواف القرحة، تُمدّ على 3 شرائح زجاجية مع تثبيت بالكحول الميتيلي وتلوين بصبغة غيمزا، تُفحص باستعمال العدسة الغاطسة [44].

IV. الخزعة النسيجية :

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

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

يعتمد العثور على الطفيلي بالخزعة على عمر الآفة والحالة المناعية للمصاب، وعلى حدوث إنتان جرثومي مرافق، ومستوى الحمل الطفيلي [56].

V. الزرع :

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

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

وسط الزرع هو NNN Novy-MacNeal-Nicolle [56] .

VI. تفاعل مونتينغرو – اختبار الليشمانين الجلدي : Montenegro Test

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

يُحقن المعلق في الوجه الأمامي للساعد وتقرأ النتيجة بعد 48–72 ساعة، يُعد الاختبار إيجابياً إذا كان قطر الجساءة 5 ملم أو أكثر [57].

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

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

سلبياً في حالة داء الليشمانيات الجلدي المنتشر [25].

VII. معايرة الأضداد :

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

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

وتكمن الفائدة الأكبر لمعايرة الأضداد في مراقبة مدى الاستجابة للعلاج [55].

VIII. التقنيات الجزئية [58]:

يُكشف الحمض النووي الخاص بالطفيلي عن طريق إجراء تفاعل سلسة البوليميراز Polymerase Chain Reaction PCR للحمض داخل النواة، أو للحمض الخاص بجزيء منشأ الحركة kinetoplast وهو الأفضل والأكثر حساسية .

تُؤخذ العينات عن طريق الماسحات القطنية أو الخزعات الجلدية الموضوعة بالبارافين أو المسحات الأرشيفية .

تتراوح حساسية الإجراء بين 92-98%، والنوعية 100% .

الفصل الخامس

العلاج :

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

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

من الصعب تحديد ما هي أفضل العلاجات بسبب قلة الدراسات القائمة على أدلة، فجربت عديد من الأدوية والإجراءات .

بقيت أملاح الأنتموان الخماسية التكافؤ الخيار الذهبي للعلاج لعدة سنوات مع نسبة شفاء بلغت 80 % [59]

يُنصح بالاحتفاظ بالعلاج الجهازي بأملاح الأنتموان الخماسية للحالات المعقّدة التي تسبب تندباً وتشوهً شديداً أو تؤثر على الحركة، وفي الآفات الموجودة بأماكن بطيئة الشفاء مثل أسفل الساق والمفاصل والمخاطيات والغضاريف، وفي الآفات الناتجة عن الطفيلي من نوع الليشمانيا البرازيلية *L. brasiliensis* . [60]

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

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

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

1) المجموعة الأولى [19]:

حطاطة أو عقيدة أو عقيدة متقرحة بقطر < 4 سم

إضافة إلى:

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

التوصيات هي :

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

وفي حال عدم التحسن يُوضع المريض على علاج مضاد لليشمانيا .

2) المجموعة الثانية [19]:

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

التوصيات هي :

- ✓ معالجة قريّة بالنيتروجين السائل بدرجة حرارة −195° إضافة إلى حقن موضعي لأملاح الأنتموان .
- ✓ حقن موضعي لأملاح الأنتموان مرتين أسبوعياً لمدة شهر حتى شفاء الآفات شفاءً تاماً .
- ✓ تطبيق موضعي لمرهم الباروموما يسين مرتين يومياً لمدة 20 يوماً في حال الإصابة بطفيلي الليشمانيا الكبرى .
- ✓ العلاج الحراري .

3) المجموعة الثالثة [19]:

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

التوصيات هي :

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

من العلاجات الأخرى المستخدمة حسب توصيات منظمة الصحة العالمية :

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

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

العلاج الجهازي :

I. أملاح الأنتموان الخماسية التكافؤ:

Sodium Stibogluconate (Pentostam)

Meglumine antimoniate (Glucantime)

لا زالت الخط الأول في العلاج وتُستعمل منذ سنوات عديدة بمعدل شفاء 80 % [59].

جميع أملاح الأنتموان خماسية التكافؤ هي طلائع دوائية تتطلب تخفيضاً بيولوجياً للشكل الثلاثي التكافؤ وهو الذي يملك الفعالية المضادة للطفيلي، ويحدث هذا التخفيض داخل الطفيلي فاقد السوط وداخل البالعات أما الشكل أمامي السوط فلا يستطيع القيام بهذه العملية مما يفسّر حساسية الشكل فاقد السوط وحده للعلاج [55].

كما تؤثر أملاح الأنتموان على المناعة الخلوية والخلطية[60]، وتثبّط اصطناع الأدينوزين ثلاثي الفوسفات [42] ، وبالمحصلة لها تأثير قاتل على طفيلي الليشمانيا [59].

يكون التأثير المناعي من خلال تحريض إفراز أحادي أكسيد النتريك NO المسؤول عن عملية قتل الطفيلي من البالعات بواسطة السيتوكينات، ولُوحظ زيادة إنتاج كل من TNFa العامل المنخر الورمي ألفا – IL6 – IL8 – IL1 β مما يحرّض عملية الجذب الكيميائي وإنتاج الوسائط الأوكسجينية الحرة [61].

تؤثر الحالة المناعية للمضيف في فعالية الدواء وهذا ما يُلاحظ بوضوح في حال الخمج المشترك مع HIV حين تغيب الاستجابة المناعية المتواسطة بالخلايا اللمفاوية التائية التي تعتمد عليها فعالية الدواء [55].

وإن حساسية طفيلي الليشمانيا الدونوفانية والبرازيلية على البنتوستام تفوق حساسية طفيلي الليشمانيا الكبرى والمدارية والمكسيكية بثلاثة أضعاف أو خمسة [55].

حالات خاصة من المقاومة الدوائية : أثبتت الدراسات أن طفيلي الليشمانيا الدونوفانية يملك مقاومةً على الشكل الخماسي التكافؤ وليس على الشكل ثلاثي التكافؤ بسبب افتقاد الطفيلي لعملية التخفيض البيولوجي الداخلية المذكورة سابقاً .

حيث يوجد في الأغشية القريبة من موقع البلعمة والإطراح داخل الطفيلي جزيئاتٌ سكرية بروتينية تقوم بعزل الشكل الثلاثي التكافؤ ضمن فجوات داخل خلوية ولهذا نجد مقاومة بالرغم من المستويات المرتفعة للدواء [55].

وتبيّن بدراسةٍ إيرانيةٍ وجود نوعين من الطفرات، الأولى تؤدي لحدوث مقاومة معتدلة والأخرى تؤدي لحدوث مقاومة عالية التي تؤثر بالمقاومة الحاصلة في حال الإصابة بطفيلي الليشمانيا الكبرى ولم يُعرف فيما إذا كانت الطفرتان منفصلتين أو تؤدي الأولى لحدوث الثانية [62].

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

التأثيرات الجانبية : ألم موضعي عند الحقن الذي يزول عادةً بعد أسبوع من إيقاف العلاج ولكنه يمكن أن يستمر لشهرين، تأثيرات جانبية جهازية مثل الغثيان والإقياء، الانزعاج هضمي والإسهال، الآلام المفصلية والتعب، الطفح جلدي، السمية الكبدية والقلبية [63] ، ارتفاع إنزيمات الأميلاز والليباز، فقر الدم ونقص في الكريات البيض، ارتفاع خمائر الكبد، تبدلات بتخطيط القلب الكهربائي ECG [44].

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

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

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

II. الأمفوتريسين Amphotricine B :

هو الدواء الأساسي في علاج الفطور الجهازية، والخط الثاني في علاج داء الليشمانيات الحشوي المُقاوِم على أملاح الأنتموان الخماسية [59] .

واستُعمل لمدة طويلة في علاج داء الليشمانيات المنتشر الحشوي والمخاطي الجلدي بالطريق الوريدي، ولكنه يُستخدم عند فشل العلاجات الأخرى فقط بسبب تأثيراته السمية الجهازية خاصةً الكلوية [64]، و عادةً ما يُعطى بالطريق الجهازي من خلال الوريد[65] .

ولذلك رُكب شكل جديد مرتبط بالدهون Liposomal، يتميّز هذا الشكل بأنه أكثر تحملاً و أقل سميةً وبنفس درجة الفعالية المثبتة، خاصةً في علاج داء الليشمانيات الحشوي في العالم القديم والعالم الجديد [59]، وهو الخيار الأفضل بعلاج الإصابة المشتركة HIV-VL .

أُجريت دراسة حديثة على أطفالٍ مصابين بداء الليشمانيات الجلدي المُسبّب بطفيلي الليشمانيا المدارية ومُعالجين بالشكل المرتبط بالشحوم، أظهرت النتائج فعاليةً بنسبة 83% [66]، ولكن استخدامه في علاج داء الليشمانيات الجلدي في العالم القديم والعالم الجديد لا زال محدوداً [59].

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

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

لذلك يُعد حقن الأمفوتريسين الموضعي داخل الآفة خياراً بديلاً بعلاج داء الليشمانيات الجلدي خاصةً في المناطق التي ينتشر فيها المقاومة على أملاح الأنتموان انتشاراً كبيراً [64].

آلية التأثير : له طيف واسع من التأثيرات ضد العضيات الحاوية على مركب الإرغسترول ergosterol في أغشيتها فهو مضاد فطري ومضاد طفيلي لطفيليات الليشمانيا والمثقبيات [64].

يرتبط مع الكوليسترول فإن الدواء محبٌّ للستيرول فيشكّل ثقوباً ومساماتٍ في غشاء الخلية الهدف مما يؤدي إلى تسرب محتوى الخلية إلى الخارج وحدوث الموت الخلوي كما يزيد من تركيب الجذور الأوكسجينية الحرة [67].

وبسبب اختلاف نوع الستيرولات وكميتها في غشاء الأنواع المختلفة من الليشمانيا قد تتفاوت استجابة الطفيلي للعلاج، و يُعد طفيلي الليشمانيا المكسيكية الأقل حساسيةً [68]، وطفيلي الليشمانيا الدونوفانية أكثر حساسيةً مقارنة مع طفيلي الطفلية والشاغازية .

ولكن لُوحظ أن كمية الطفيليات ومناعة المضيف تسهم الإسهام الأكبر في الحساسية على العلاج [65].

وتنشأ المقاومة من وجود عيب بتكوين الإرغسترول نتيجة طفرات في الإنزيمات الداخلة بسبيل اصطناعه [55].

الجرعة و طريقة الإعطاء [59] : 3–10 ملغ / كغ باليوم لمدة 5–7 أيام بالتسريب الوريدي . الجرعات المنخفضة والمدة الأقصر لها نفس فعالية الجرعات العالية والمدة الأطول للعلاج .

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

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

التأثيرات الجانبية : أهمها السمية الكلوية وتفاعلات التسريب infusion reactions التي تحدث خاصةً مع الشكل ثنائي أوكسيد الكولات deoxycholate وقد تُسفِر عن تطوّر حمى حادةٍ وعرواءات، ومن المُرجّح أن يكون السبب في هذه السمية المتعلّقة بالتسريب هو حدوث تفاعلاتٍ للسايتوكينات ما قبل الالتهابية [69].

تأثيرات أخرى : انخفاض في بوتاسيوم الدم والتهاب العضلة القلبية والتي تحدث عند علاج داء الليشمانيات الجلدي التالي لكالآزار، ولذلك نحتاج لمراقبة دقيقة واستشفاء لمدة شهر مما يزيد من تكلفة العلاج [66].

III. الميلتفوسين Miltefosine : هيكساديكيل فوسفوكولين

هو دواء فموي لعلاج السرطان يملك تأثيراً مضاداً للأوالي، واستُخدم أول دواء فموي لعلاج داء الليشمانيات الحشوي عند المرضى غير المستجيبين على أملاح الأنتموان [70].

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

وهو العلاج الفعّال المُوصى به في داء الليشمانيات الحشوي المُسبّب بطفيلي الليشمانيا الإثيوبية والهندية، وفي داء الليشمانيات الجلدي المُسبّب بطفيلي الليشمانيا الكولومبية والبوليفية، وهو أيضًا الخيار العلاجي المفضّل للأشكال غير الاعتيادية من داء الليشمانيات التي تتطلب أوقات طويلة من العلاج كما هو الحال في داء الليشمانيات الجلدي المنتشر وداء الليشمانيات الجلدي التالي لكالآزار [57]، كما أشارت الدراسات إلى أنه علاج فعال وآمن لداء الليشمانيات الجلدي عند المرضى المصابين بنقص المناعة [70].

آلية التأثير : يرتبط الدواء مع غشاء الخلية ويدخل ضمنها بمساعدة نوعين من البروتينات الغشائية، وفي داخل الطفيلي يقوم الدواء بتثبيط عملية استقلاب الشحوم ويتسبّب بحدوث موت خلوي مبرمج [71].

ويُعد طفيلي الليشمانيا الدونوفانية الأكثرُ حساسيةً، وطفيلي الليشمانيا الكبرى الأقلُ حساسيةً [55] . تحدث المقاومة بسبب طفرات وراثية في البروتينات الغشائية وبالتالي تتسبب بتثبيط عملية التقاط الدواء ودخوله [72].

الجرعة و طريقة الإعطاء : 50 ملغ مرتين يومياً إذا كان وزن المريض بين 30–44 كغ لمدة 28 يوماً و50 ملغ ثلاث مرات يومياً إذا كان وزن المريض 45 كغ أو أكثر لمدة 28 يوماً [73].

يُمنع الاستخدام في حال الحمل والإرضاع، ويجب منع الحمل طول مدة العلاج وحتى 3 أشهر بعده [70].

IV. بنتاميدين Pentamidine :

هو الخط الثاني في علاج داء الليشمانيات الجلدي والحشوي والجلدي المنتشر، يُستعمل منذ أكثر من أربعين عاماً، يقوم بتثبيط التركيب الحيوي لمركبات عديدات الأمين ويؤثر على فعالية الغشاء الخلوي الداخلي للمتقدرات واصطناع الحمض النووي [74].

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

ولأنه لا يُستعمل استعمالاً كبيراً بعلاج الداء الجلدي لم يُلاحظ تطور مقاومة في هذه الحالة [75].

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

في دراسة مقارنة بين فعالية البنتاميدين وأملاح الأنتموان في علاج داء الليشمانيات الجلدي الأمريكي، كانت فعالية البنتاميدين مشابهة لفعالية الأملاح مع مدة علاج أقل [76].

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

وبسبب هذه التأثيرات تناقص استعماله في داء الليشمانيات الحشوي [66].

V. بارومومايسين Paromomycin :

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

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

يثبط تركيب البروتينات الطفيلية، ومن الأفضل تحميل الدواء على جزيئات صغيرة مثل الألبومين والجسيمات الشحمية لتفادي المقاومة التي تحدث عليه بالشكل المفرد [77].

يكون الامتصاص الفموي سيئاً أما الامتصاص العضلي فهو سريع، يتراوح عمر النصف بين 2-3 ساعات و الإطراح كلوي [78].

ويُعد طفيلي الليشمانيا الكبرى والمدارية الأكثرُ حساسيةً على الدواء مقارنةً مع طفيلي الليشمانيا المكسيكية والبرازيلية والدونوفانية [55].

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

يُلاحظ انخفاض في حجم الكبد والطحال بعد عامين وسطياً من العلاج، وزيادة الوزن المُلاحظة علامة على استجابة جيدة .
وعامة يمكن ملاحظة الاختفاء الكامل للطفيلي بعد 6 إلى 7 أشهر من تناول الدواء [77].

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

التأثيرات الجانبية : الأشيع هو السمية السمعية واضطراب وظائف الكبد، وبالنسبة للشكل الموضعي شملت التأثيرات تطور طفوح جلدية وإحساساً بالحكة [78].

وأبلغ عن حالة تطور داء ليشمانيات جلدي بعد علاج داء ليشمانيات حشوي [77].

VI. تاموكسفين Tamoxifen :

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

أُثبتت فعاليته بعلاج داء الليشمانيات الجلدي النمط الحيواني وذلك بالمشاركة مع العلاجات الأخرى مثل الأمفوتريسين B والميلتفوسين وأملاح الأنتموان [79].

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

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

كل من زيادة الجرعة أو زيادة مدة الإعطاء يتسبّب بتثبيط نمو الطفيلي [80].

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

وعند إعطاء الدواء بجرعة 40 مغ / كغ يومياً لمدة شهر في التجارب على الفئران، تبيّن حدوث ضعف بنمو العظام مما يستدعي الحذر باستخدامه لدى فئة الأطفال [79].

VII. الآزولات Azoles :

هي مضادات فطور تثبط إنزيم 14 ألفا دي ميتيلاز [81]، وفي طفيلي الليشمانيا تمنع تشكيل الإرغسترول وهو الستيرول الأساسي بالطفيلي .

أُجريت عديد من الدراسات على استخدام الكيتوكونازول والإتراكونازول والفلوكونازول في علاج داء الليشمانيات الجلدي [66].

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

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

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

الفلوكونازول فعّال تجاه طفيلي الليشمانيا الكبرى و**الإتراكونازول** فعّال تجاه طفيلي الليشمانيا المدارية [55].

الجرعة و طريقة الإعطاء :

الفلوكونازول في الليشمانيا الكبرى : فموياً بجرعة 200–600 مغ باليوم لمدة 4–6 أسابيع [66].

أُجريت الدراسات التالية [66] :

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

التأثيرات الجانبية : الأعراض الهضمية هي الأشيع والسمية الكبدية هي الأخطر[66].

VIII. أليلات الأمين – التيربنافين Terbinafine :

عُثر على أجسامٍ متعددةِ الفجواتِ كبيرةُ الحجم داخل الطفيلي بعد استخدام الأليلات أمين مثل التيربنافين [82].

يثبط التيربنافين إنزيم سكوالين أوكسيداز الذي يحول السكوالين إلى فوق أكاسيد السكوالين، وبالنتيجة ينقص هذا التثبيط من تشكيل الإرغسترول، الذي يُعد مكوناً أساسياً من مكونات غشاء الطفيلي، كما أن السكوالين الزائد يتسبب بأذية الأغشية الخلوية وبإطلاق الإنزيمات الحالة من الفجوات الخلوية [83].

التأثيرات الجانبية : التهاب الكبد، نقص عدلات ونقص خلوي شامل، متلازمة ستيفن جونسون وحمامى عديدة الأشكال وانحلال البشرة النخري السمي، فقدان حاسة التذوق [84].

- في دراسة عشوائية مُجراة بين عامي 2011 و2012 في جامعة كرمان في إيران على عينة من 80 مريضاً مُقسّمة على مجموعتين، المجموعة الأولى من 40 مريضاً تلقت العلاج بالتيربنافين الفموي بجرعة (125 ملغ للمرضى بوزن <20 كغ – 250 ملغ لوزن بين 20 و40 كغ – 500 ملغ لوزن > 40 كغ) لمدة 4 أسابيع مع تطبيق جلسة علاج قري بالنتروجين السائل N2 كل أسبوعين، المجموعة الثانية من 40 مريضاً تلقت العلاج بأملاح الأنتموان بجرعة 15 ملغ / كغ لمدة 3 أسابيع مع تطبيق جلسة علاج قري بالنتروجين السائل N2 كل أسبوعين، تبيّن بالنتائج تماثل الفعالية بين المجموعتين وتمت التوصية باستخدام التيربنافين الفموي في حال وجود حساسية أو مقاومة على أملاح الأنتموان [85].

IX. الألوبيورينول Allopurinol :

وُصف نشاط الألوبيورينول المضاد لليشمانيا لأول مرة عام 1974 من قبل Pfaller وMarr[86].

يثبط إنزيمات سبيل اصطناع البورينات داخل الطفيلي، وبسبب اختلاف ألفة هذه الإنزيمات على الدواء تختلف حساسية أنواع الطفيلي المختلفة واستجابتها [87].

يعزّز الألوبيورينول من فعالية الغلوكانتيم لكن استخدامه علاجاً وحيداً لم يُظهر أي فائدة واضحة في الدراسات المُجراة على الكلاب [88].

- الاستخدام : يستخدم الألوبيورينول أساساً لعلاج النقرس وأنواع معينة من الحصيات الكلوية وأيضاً لتخفيض مستوى حمض البول لمتلقي العلاج الكيماوي[88] .

- الحرائك الدوائية : توافر حيوي 49–53%، البداية 2–3 يوم ،الذروة بالبلازما 0.5–2 ساعة ذروة التأثير أسبوع لاسبوعين [88].
- التأثيرات الجانبية : الغثيان والإقياء، الطفح الجلدي والفشل الكلوي.

تأثيرات أقل شيوعاً : السمية الكبدية ، ألم مفصلي ، حكة ، طفوح جلدية خطيرة، نعاس ، طنين ، أمراض دموية وقلبية [88]...

X. الدابسون Dapsone :

صادٌّ حيوي مشتق من السلفون له تأثير مضاد للطفيليات، مضاد للجذام ومضاد للملاريا، وطُبق بعلاج داء الليشمانيات الجلدي عند المرضى الهنود لأول مرة عام 1986 [91].

أُجريت الدراسات التالية :

- في دراسة هندية أُستخدم الدابسون بجرعة 2 ملغ / كغ فموياً لمدة 21 يومًا بمعدل شفاء 80% وبدون نكس لمدة 6 أشهر .
- في دراسة هندية أخرى شُفي 82٪ من المرضى الذين تلقوا 100 ملغ من الدابسون أي بجرعة 4 ملغ / كغ مرتين يوميًا لمدة 6 أسابيع، أدت هذه النتائج إلى التوصية باستخدام الدابسون الفموي دواء من الخطوط العلاجية الأولى في الهند .
- في دراسة هندية ثالثة عولج الأطفال المصابين بآفات ناتجة عن طفيلي الليشمانيا المدارية بجرعة 20 ملغ / كغ يوميًا لمدة 4–6 أسابيع ، مع شفاء كامل في 67٪ من المرضى [91].

التأثيرات الجانبية : آثار سامة شديدة : فقر دم انحلالي وتشكّل خضابٍ متيلي، تأثيرات عصبية وكبدية [91]، لذا يجب مراقبة قيم كل من خضاب الدم وكريات الدم البيضاء وخمائر الكبد خلال مدة العلاج [92].

ولكن على الرغم من فعاليته، فإنّ استخدامه بالشكل الفموي محدودٌ بسبب انخفاض قابليته للذوبان في الماء وتوافره الحيوي المنخفض وكثرة آثاره الجانبية الخطيرة [91].

XI. ريفامبسين Rifampicin :

يمنع اصطناع الحمض النووي الريبي من خلال تثبيط إنزيم البوليمراز .

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

وفي دراسة استُخدم الريفامبسين بنفس الجرعة السابقة بالمشاركة مع الأوميبرازول 20 ملغ لمدة 6 أسابيع وكانت النتائج جيدةً [93].

التأثيرات الجانبية : اضطرابات هضمية واضطراب وظائف الكبد [94].

يجب مراقبة قيم كل من خضاب الدم وتعداد الكريات الدم البيضاء وخمائر الكبد والبيلروبين قبل البدء العلاج وكل أسبوعين خلال مدة العلاج [93].

XII. الأزيثرومايسين Azithromycin :

صادٌّ حيوي من الماكروليدات يُعطى فموياً .

آلية تأثيره غير واضحة قد تكون نتيجة تأثيرٍ مباشرٍ، و أظهرت الدراسات قدرة الأزيترومايسين على قتل الطفيلي فاقد السوط، أو قد تكون نتيجة تعديل الاستجابة المناعية والالتهابية من خلال تحفيز البلعمة والجذب الكيميائي ومن خلال التأثير السام الخلوي والفعالية المُعدّلة للمناعة [95].

الجرعة و طريقة الإعطاء : أجريت الدراسات التالية :

- قورنت فعالية إعطاء الأزيترومايسين بجرعة 500 ملغ باليوم لمدة 5 أيام من كل شهر (البالغين) وبجرعة 10 ملغ / كغ باليوم لمدة 5 أيام من كل شهر (الأطفال) وذلك لمدة 4 أشهر، مع العلاج بأملاح الأنتموان بجرعة 60 ملغ / كغ باليوم لمدة 20 يوم، كانت فعالية الأزيترومايسين أقلّ مع حدوث تحسن جزئي فقط لذلك اقتُرح إعطاؤه علاجاً مشاركاً [96].
- قورن إعطاء الأزيثرومايسين الفموي بجرعة 500 ملغ لمدة 10/5/3 أيام من كل شهر وبجرعة 1000 ملغ لمدة يومين من كل شهر أيضاً ولعدة أشهر حتى حصول الشفاء التام،

حصل الشفاء لدى 85% من المرضى، (خلال 60 يوماًعند 30% من المرضى وخلال 90 يوماً عند 35% منهم وخلال 120 يوماً عند 20% منهم)[97].

XIII. التتراسيكلينات Tetracyclines:

صادات تثبّط اصطناع البروتين الجرثومي عبر الارتباط بتحت الوحدة 30s للريبوزوم [98]، وتملك تأثيراً مضاداً للطفيليات مثل الملاريا من خلال تأثيرها على الميتوكوندريا [99]، ولها خصائص معدّلة للمناعة [100].

وللتتراسيكلينات تأثيرٌ مثبطٌّ قوي على اللمفاويات عن طريق إيقاف تطورها في المرحلة الأرومية[101]، حيث تثبّط كل من اللمفاويات التائية ووظيفة اللمفاويات البائية و إنتاج الأضداد [102] [103]، ويُعد الدوكسيسيكلين الأكثر إحداثاً لهذا التأثير [104].

كما أنها تثبّط إنتاج حمض الأراشيدونيك وبالتالي تثبط إنتاج الوسائط الالتهابية المشتقة منه [101]، وتثبّط اصطناع البروستاغلاندين [105] وإنتاج أوكسيد النتريك NO Nitric oxide [98] وانحلال البروتينات المتواسط بإنزيمات ميتالوبروتيناز المطرق والتي تفرزها العدلات النشطة [101].

ومن خلال تثبيط إنزيم الكولاجيناز ينقُص حطام الكولاجين الذي يُعد جاذباً كيميائياً للخلايا الالتهابية [105].

التأثيرات الجانبية : انزعاج هضمي، غثيان وإقياء وإسهال، التهاب مري ومعدة، حساسية ضيائية، حكة وطفح جلدي [101].

يُمنع استخدامه في حال الحمل والإرضاع، وعند الأشخاص بعمر أقل من 8 سنوات، وعند وجود فرط حساسية عليه [101].

أُجريت الدراسات التالية :

- في دراسة مستقبلية Prospective أُجريت عام 2008 في قسم الجلدية في مشفى الهادي شاكر الجامعي في تونس، توبع 14 مريضاً عُولجوا بالدوكسيسيكلين الفموي بجرعة 200 ملغ باليوم لمدة 15 – 30 يوم، مع متابعة المرضى أسبوعياً حتى اليوم 45 وكانت نسبة الشفاء 71% [106] .

XIV. سيتاماكوين Sitamaquine :

تركيبه 8 أمينوكوينولين، دواء مضاد للأوالي وللملاريا، أظهر فعاليته تجاه طفيلي الليشمانيا الدونوفانية في كل من الهند وكينيا [107].

يحرّض أذيةً في الكروماتين وتشكيلاً لجذورٍ أوكسجينية حرة وارتفاعاً بتركيز شوارد الكالسيوم ضمن الطفيلي مما يؤدي لموته [108]، ويستخدم بالمشاركة مع باقي العلاجات .

أُجريت الدراسات التالية :

- اِستُخدم في دراسات ضمن كينيا والهند بعلاج داء الليشمانيات الحشوي بجرعة 1.5 إلى 3 ملغ / كغ باليوم، مع حدوث تأثيرات جانبية شملت الإقياء والصداع والآلام البطنية، وتطوّر خضابٌ ميتيلي عند بعض مرضى الدراسة الهندية فقط، كما لوحظ بعض التأثيرات

الكلوية الضارة مثل متلازمة الالتهاب الكلوي والتهاب الكبيبات الكلوية عند جرعات تتجاوز 2.5 ملغ / كغ باليوم، ولكن هذه التأثيرات بحاجة لمزيد من الاستقصاءات [109].

XV. الأوميبرازول Omeprazole :

دواءٌ من مركبات البنزإيميدازول يُستخدم لعلاج القرحات الهضمية [110].

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

لُوحظ انخفاضٌ بنسبة 90% أو أكثر في كل من الأشكال الطفيلية أمامية السوط (المزروعة بوسط حامضي) والأشكال عديمة السوط (داخل البالعات المخموجة)، وذلك بجرعة 150 µM ميكرو ميترون [111].

- في دراسةٍ ضمن قسم الأمراض الجلدية بجامعة طهران عام 2008 على عينة من 150 مريضاً مصاباً بآفات داء الليشمانيات الجلدي، قُسموا ضمن 3 مجموعات، المجموعة الأولى تلقت أملاح الأنتموان جهازياً بجرعة 60 ملغ / كغ مع دواءٍ غُفلٍ فموي لمدة 3 أسابيع وكانت نسبة الشفاء فيها 93%، المجموعة الثانية تلقت أملاح الأنتموان جهازياً بجرعة 30 ملغ / كغ مع الأوميبرازول فموياً بجرعة 40 ملغ باليوم لمدة 3 أسابيع وكانت نسبة الشفاء فيها 89%، المجموعة الثالثة تلقت أملاح الأنتموان جهازياً بجرعة 30 ملغ / كغ مع دواء غُفل فموي لمدة 3 أسابيع وكانت نسبة الشفاء فيها 80%، واقترحت التوصيات استخدام الأوميبرازول علاجاً بديلاً

في المرضى عاليّ الخطورة (مثل المصابين بالأمراض القلبية أو الكبدية أو الكلوية) مع الحاجة لدراسات إضافية حول جرعات مختلفة من الأوميبرازول [112].

XVI. السيميتدين Cimetidine :

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

ويُستخدم لعلاج عدة أمراض جلدية مثل الشرى وأدواء البدينات والثآليل، و يملك تأثيرات معدّلة للمناعة من حصرٍ للخلايا اللمفاوية المثبطّة التائية وتنشيطٍ لعمل المناعة المتواسطة بالخلايا [113].

يخفض تخفيضاً بسيطاً من إنتاج الجذور الأوكسيجينة الحرة من قبل العدلات بآلية معتمدة على الجرعة [114]، وينقِص من إنتاج الإنترلوكين السادس من قبل الخلايا الكيراتينية [115] .

- في دراسة ضمن قسم الأمراض الجلدية بجامعة حلب عام 2009 على عينة من 120 مريضاً مصاباً بآفات داء الليشمانيات الجلدي، قُسموا ضمن 3 مجموعات، المجموعة الأولى تلقت أملاح الأنتموان جهازياً بجرعة 60 ملغ / كغ مع دواء غُفل فموي لمدة 3 أسابيع وكانت نسبة الشفاء فيها 91%، المجموعة الثانية تلقت أملاح الأنتموان جهازياً بجرعة 30 ملغ / كغ مع السيميتدين فموياً بجرعة 1200 ملغ باليوم لمدة 3 أسابيع وكانت نسبة الشفاء فيها 84%، المجموعة الثالثة تلقت أملاح الأنتموان جهازياً بجرعة 30 ملغ / كغ مع دواء غُفل فموي لمدة 3 أسابيع وكانت نسبة الشفاء فيها 78%، واقترحت التوصيات استخدام السيميتدين علاجاً بديلاً في المرضى عاليي الخطورة (مثل المصابين بالأمراض القلبية أو الكبدية أو الكلوية) مع الحاجة لدراساتٍ إضافيةٍ في المستقبل [116].

العلاجات الموضعية :

I. الحقن الموضعي لأملاح الأنتموان خماسية التكافؤ :

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

- تراوحت نسبة شفاء الآفات الجلدية الناتجة عن الليشمانيا الكبرى بين 72%–97% ، وذلك في عدة دراسات مُجراة .
- في دراسة تبين أن مشاركة الحقن الموضعي للصوديوم ستيبوغلوكونات مع المعالجة القرية زادت من نسبة الشفاء أكثر من استخدام كل من العلاجين بمفرده [117].

II. باروموماسين مرهم :

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

يتوافر منه ثلاثة أشكال دوائية :

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

أظهرت هذه التركيبات نتائج متغيرة حسب نوع الطفيلي و الحالة الوبائية [78].

III. الإيميكيمود Aldara : Imiquimod

معدّل مناعي موضعي [57]، يعدّل الاستجابة المناعية ويستهدف وحيدات النوى والبالعات .

يحرّض استجابة الخلايا اللمفاوية التائية المساعدة النمط الأول Th1، ويزيد من مستويات الإنترفرون ألفا IFNa – العامل المنخر الورمي ألفا TNF–a – الإنترلوكين السادس والثامن ، وهو قاتلٌ لطفيلي الليشمانيا من خلال زيادة تحرير أحادي أوكسيد النتريك NO [118].

فإن تحرير NO هو الذي يتسبّب بإحداث توسعٍ وعائي مسؤولٍ عن التأثيرات الجانبية من حمامى واحتقان ووذمة [119].

أُجريت الدراسات التالية :

- تم مشاركة كريم إيميكيمود بتركيز 5 % بتطبيق طبقة رقيقة منه كل يومين لمدة 20 يوماً مع الغلوكانتيم بجرعة 20 ملغ / كغ باليوم لمدة 20 يوماً بعلاج طفيلي الليشمانيا البرازيلية والبيروفية، أظهرت النتائج حدوث الشفاء حدوثاً أسرع وتشكّلٍ أقلّ للندبات [120].
- دراسة أخرى شملت داء الليشمانيات الجلدي بالعالم القديم أظهرت أن تطبيق الإيميكيمود بتركيز 5 % لثلاث مرات أسبوعياً لمدة 8 أسابيع بمفرده غير فعالٍ في العلاج [121].

IV. المعالجة القريّة Cryotherapy :

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

تراوحت نسب الفعالية بين 27% بدراسات و9% بدراسات أخرى مما تسببّ بحدوث جدلٍ حول حقيقة الفعالية [122].

تم إجراء الدراسات التالية :

- اِستُخدم سائل ثاني أكسيد الكربون (الثلج الجاف) بدرجة حرارة −78.5° بنجاحٍ لعلاج داء الليشمانيات الجلدي في اليمن .
- أظهرت دراسة حول مقارنة ما بين فعالية المعالجة القرية باستخدام النتروجين السائل N2 وبين المعالجة القرية باستخدام غاز ثنائي أوكسيد الكربون CO2 على فئران مصابة بداء الليشمانيات الجلدي أن استخدام N2 للعلاج بالتبريد كان أكثر فعاليةً من CO2 [122].
- في دراسة يونانية تبين أن دورتين تجميد 10−30 ثانية كانت كافية لعلاج الآفات المُسبّبة بطفيلي الليشمانيا المدارية [123].
- في دراسة أردنية على آفاتٍ مُسبّبةٍ بطفيلي الليشمانيا الكبرى والمدارية كانت المدة اللازمة دورتي تجميد 15−20 ثانية خلال جلسة أو ثلاث جلسات [124].
- في دراسة ضمن تركيا باستخدام النتروجين السائل N2 بلغت نسبة الشفاء 90% لآفاتٍ ناتجةٍ عن طفيلي الليشمانيا المدراية وبعد جلسة واحدة فقط، لكن نتج نقص تصبغٍ تالٍ عند 68% من المرضى واستغرقت عودة التصبغ بين 2−3 أشهر [125]

يُستخدم العلاج بالتبريد في بعض المناطق مثل سريلانكا والأردن وتركيا واليمن وخاصةً في إيران علاجاً مساعداً إلى جانب مركبات الأنتموان الخماسية، وحتى في بعض الحالات علاجاً بديلاً وحيداً [122].

كما أن مشاركة المعالجة القرية مع الحقن الموضعي لأملاح الأنتموان يزيد من نسبة الشفاء بالمقارنة مع استخدام كل من العلاجين بمفرده وذلك في معالجة الآفات الناتجة عن طفيلي الليشمانيا الكبرى والمدارية [126].

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

طبقّت الدراسات المختلفة عددًا مختلفًا من جلسات العلاج، وعادةً ما يستخدم الباحثون إرشادات بلادهم أو قد يقرروا مدة العلاج بناءً على خبرتهم السريرية الخاصة [122].

التأثيرات الجانبية : ألم في موقع التطبيق ، وتشكّل فقاعاتٍ [122].

V. المعالجة الحرارية Thermotherapy :

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

تُضبط الحرارة على درجة حرارة 30° غالباً ولمدة 30 ثانية ، ولكن هذا الإجراء مؤلم ويحتاج لتخدير موضعي [127].

هذه المعالجة فعالة في علاج داء الليشمانيات الجلدي في العالم القديم [128]، كما سجّلت فعاليةً مشابهة لفعالية الحقن الموضعي للغلوكانتيم ضمن الآفات الناتجة عن طفيلي الليشمانيا المكسيكية [127].

VI. ليزر ثنائي أوكسيد الكربون CO2 LASER :

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

تلتئم الآفة في غضون 3–4 أسابيع مع نتائج تجميلية مقبولة تمامًا، ويتميز بكونه فعالاً في التكلفة المادية لأن جلسةً واحدةً عادةً ما تكون كافية [129].

أُجريت الدراسات التالية :

- في دراسة شملت 108 مرضى في روسيا خفضت مدة العلاج 1.5 مرة بالمقارنة مع العلاجات الأخرى وشفيت جميع الآفات خلال أسبوعين لأربعة أسابيع .
- في دراسة كوبية مماثلة لم يحدث أي نكس بعد عام .
- في إيران طُبق العلاج بالليزر على آفات مُسبّبة بطفيلي الليشمانيا المدارية بعد التخدير الموضعي بالليدوكائين بتركيز 1–2%، نقطة نهاية العلاج هي تلوّن سرير القرحة باللون البني وحدوث الإرقاء الدموي، كانت نسبة الشفاء 94% والاختلاطات 4.5% (فرط تصبغ تالي وحمامى دائمة وندبات ضخامية) [129].
- توجد حتى تقارير عن فعالية العلاج بالليزر عند مرضى داء الليشمانيات الجلدي الذأباني الشكل [130].

VII. المعالجة الضوئية الديناميكية Photodynamic therapy PDT :

تتضمن هذه الطريقة استخدام مركبات البورفيرين مثل 5 حمض أمينو ليفولينيك بتركيز 10% موضعياً تحت ضماد لمدة 4 ساعات ثم تعرض لأشعة بطول موجة بين 570–670 نانومتر في كل جلسة مع تكرار الجلسات أسبوعياً [131].

يؤدي التعرض لمصدر ضوئي مناسب مع وجود الأوكسجين لتشكّل الجذور الأوكسيجينة الحرة التي تقوم بتخريب الخلايا المستهدفة [132].

VIII. محلول كلوريد الصوديوم مفرط التوتر NaCl :

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

كما يحدث انخفاض في مستوى الإنترلوكين الثالث عشر IL13 بعد حقن المحلول، وهو سيتوكين يُفرز من الخلايا اللمفاوية التائية المساعدة النمط الثاني TH2 ويسهم في تطور الحدثية الإمراضية لليشمانيا، وقد لُوحظ وجود ارتباطٍ بين زيادة تركيز المحلول الملحي المستخدم في العلاج وانخفاض مستوى هذا السيتوكين [133].

التراكيز المستخدمة في العلاج : 5% – 7% – 10% أسبوعياً لمدة 6 أسابيع وسطياً [134] [135]، بينما يعد تركيز 15% أو أكثر غير آمنٍ في العلاج وذلك بسبب التنخر الجلدي الحاصل [136].

يعد علاجاً فعالاً وآمناً ومتوفراً بسهولة، والتأثيرات الجانبية هي الألم في أثناء الحقن وفرط التصبغ التالي دون تسجيل أي تأثيرات جانبية جهازية [134].

IX. كبريتات الزنك 2% :

معدن ثقيل قليل السمية وله تأثير على التفعيل المناعي [137]، يثبّط الشكل فاقد السوط للطفيلي عن طريق إحداث أذية نسيجية وتبدلات التهابية شديدة [138].

يعزّز استجابة المناعة المتواسطة بالخلايا التائية المساعدة من النمط الأول TH1 [139]، والزنك إشارة جزيئية داخل خلوية تسهم إسهاماً مهماً في تحسين وظائف البالعات والمتغصنات والوحيدات والمناعة المتواسطة بالخلايا [140] [141].

أظهرت عديد من الدراسات أن مستوى الزنك المصلي منخفض عند مصابي الليشمانيا [142] [143]، وبعد العلاج عاد إلى مستواه الطبيعي [144].

يُحقن موضعياً بتركيز 2% [145]، ويُعطى جهازياً بجرعات 2.5-5-10 ملغ / كغ [146].

X. حمض الخل ثلاثي الكلور Trichloroacetic acid TCA:

في دراسةٍ على مجموعةٍ من 60 مريض داء ليشمانيات جلدي ذأباني الشكل تلقت حقناً موضعياً لأملاح الأنتموان ومجموعة أخرى عُولجت بتطبيق TCA بتركيز 50 % بشكل موضعي كانت النتائج العلاجية متشابهة تقريباً، والتأثير الجانبي الأشيع هو التندب [147].

وفي دراسةٍ أخرى استخدم الـ TCA 5 % كريم مرتين يومياً لمدة 8 أسابيع [148].

XI. لصاقات NO:

يحرر NO تحريراً مستمراً من اللصاقات مما يعوّض نقصه الحاصل في البالعات المصابة [149]، وكانت نسبة الشفاء في إحدى الدراسات هي 40 %، وفي دراسة أخرى قورن تطبيق NO كريم بتركيز 3 % بالمشاركة مع المعالجة القرية مع المعالجة القرية لوحدها، ولم تبد المشاركة أي فائدة [150].

XII. التيربنافين Terbinafine :

مضادٌ فطري من عائلة الأليل أمين، يدمّر الغشاء الخلوي للطفيلي من خلال إيقاف صنع الإرغسترول عبر تثبيط إنزيم سكوالين إيبوكسيداز، وقد قام الباحثون خلال بداية القرن الحادي والعشرين بتصميم عديد من الدراسات التجريبية لدراسة تأثير التيربنافين على مختلف أنواع الطفيليات، وأشارت النتائج الأولية إلى فعاليته تجاه كل من طفيلي المثقبية الكروزية و طفيلي الليشمانيا الكبرى [151].

فإن الإرغسترول مكوّنٌ أساسي لغشاء الطفيلي، والسكوالين الزائد يسبّب إطلاق الإنزيمات الحالة من الفجوات الخلوية [152]، أكثر ما يميز الدواء كونه آمناً للاستعمال وكون تأثيراته الجانبية قليلةً مقارنةً مع باقي العلاجات خاصةً لدى فئة الأطفال [153].

- **المتابعة السريرية بعد العلاج :**

يجب أن تستمر المتابعة كل 6 أو 12 شهراً لتقييم النكس، وذلك عند مرضى داء الليشمانيات الجلدي، أما داء الليشمانيات المخاطي فتستمر المتابعة لمدة لا تقل عن سنتين [154].

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

أولى علامات الشفاء هي تسطح الآفة، ولكن يمكن ملاحظة زيادة تناقضية في الاستجابة الالتهابية الموضعية خلال الأسبوعين أو الثلاث الأولى من العلاج، التي قد تُفسّر تفسيراً خاطئاً خاطئٍ على أنها فشل علاجي .

يجب أن ينقص حجم الآفة بأكثر من 50% بعد أربع لستة أسابيع، مع تحسّن بالوذمة والالتهاب، مع وقف تطور أي آفات جديدة [155].

ويجب أن يحدث إعادةُ تظهرنٍ للقرحات الذي يستغرق ثلاثة أشهر تقريباً [156].

عند ظهور أي أعراض مثل شعورٍ مزمنٍ بالانسداد الأنفي، الرعاف، أو بحة الصوت أو أي أعراض توحي بانثقاب حاجز الأنف، يجب الإحالة لأخصائي أذنية من أجل إجراء تنظير للبحث عن آفاتٍ تدل على داء ليشمانيات مخاطي [157].

- **العناية بآفات الليشمانيا الجلدية المتقرحة :**

تُعد هذه الآفات مثل جرحٍ مزمنٍ [158]، ويجب الوقاية من حدوث أي إنتان ثانوي أو التهاب نسيج خلوي مجاور، الذي يتسبب بإعاقة عملية الشفاء و زيادة حجم الآفة .

عند ملاحظة أي نضح يجب إزالة الخشارة المغطية حتى الوصول لقاع نظيف للقرحة، بعد تنظيف الآفة تُطبق طبقة رقيقة من مرهم ذي تركيب نفطي Petroleum-based، ولا حاجة لضمادات ضاغطة إلا في حال وجود نزّ [159].

كما يجب تجنب أي رضوض يمكن أن تعيق عملية الشفاء، وعند الحاجة لإجراء عمليات جراحة تجميلية من طعوم جلدية وغيرها على الندبات، يُنصح بتأجيلها لسنة على الأقل بعد الشفاء [160].

- **إمكانية تطوير لقاح لليشمانيا :**

إن التعرض المتكرر للدغات ذبابة الرمل أو التعرض لمفرزات غددها اللعابية يتسبّب بتحريض تفاعل فرط حساسية من النمط المتأخر لمكونات هذه المفرزات، وهذا التفاعل يعيق عملية خمج المضيف [161] [162].

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

وبالتعاون مع معهد الصحة الوطني الأمريكي، تم التعرّف على بروتين لعابي ذي وزن جزيئي 15KDa كيلو دالتون في المفرزات اللعابية للفاصدة الببتاسية *Phlebotomus papatasi*، سُميّ البروتين باسم PpSP15 اختصاراً [163] [164]، وعُد مستضداً واعداً لتشكيل لقاحٍ مضادٍ لليشمانيا، فقد حرّض تشكيل المناعة الوقائية ضد طفيلي الليشمانيا الكبرى في الفئران [165].

وفي دراسةٍ مُجراةٍ بتاريخ كانون الثاني من عام 2021 على المكوّن السكري الفوسفوري الشحمي المدعو lipophosphoglycan-3 (LPG3) المُستخلَص من طفيلي الليشمانيا الطفلية الشاغازية مُضافاً إليه المكوّن المساعد saponin (SAP) لقاحاً واقياً من داء الليشمانيات الحشوي، أظهرت نتائج التجارب المُجراة على الفئران انخفاضاً بنسبة 98% تقريباً بالحِمل الطفيلي الكبدي والطحالي [166].

الباب الثاني

الدراسة العملية

الفصل الأول

مسوغات البحث :

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

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

توجد عدة طرق لمعالجة داء الليشمانيات الجلدي تتضمن علاجاتٍ موضعيةً، وعلاجاتٍ جهازيةً، وعلاجاتٍ فيزيائيةً [19].

هدف البحث :

تقييم فعالية الألوبيورينول في علاج داء الليشمانيات الجلدي .

الفصل الثاني :

I. طرائق الدراسة وموادها:

- **نوع الدراسة :**

دراسة علاجية تجريبية غير مضبوطة بشاهد غير معماة

- **مكان الدراسة :**

مستشفى الأمراض الجلدية والزهرية الجامعي

- **مدة الدراسة :**

سنة كاملة بين عامي 2021- 2020

- **عينة الدراسة :**

مراجعو مستشفى الأمراض الجلدية ممن تتوافر لديهم شروط الدراسة

- **معايير القبول :**

1) عمر المرضى أكثر من 12 سنة.
2) عدد الآفات أكثر من 4 آفات.
3) قطر الآفة أكثر من 4 سم بحال آفة وحيدة أو أي قطر بحال تحقق شرط العدد.
4) إيجابية الفحص المباشر من الآفة (مشاهدة اثنين على الأقل من جسيمات الليشمانين).
5) عمر ظهور الآفات أقل من 12 أسبوع.
6) أخذ موافقة المريض على الدخول بالدراسة بعد إعلامه بكل المعلومات الضرورية عن مرضه.

- **معايير الاستبعاد :**

1) المرضى بعمر أقل من 12 سنة.

2) عدد الآفات أقل من 4.

3) قطر الآفة أقل من 4 سم بحال آفة وحيدة .

4) وجود أمراض مزمنة مثل الامراض الكلوية أو الكبدية.

5) عمر ظهور الآفات أكثر من 12 أسبوع.

6) قصة معالجة سابقة بأي خيار علاجي آخر لليشمانيا.

7) الحوامل والمرضعات.

8) رفض المريض.

9) الحساسية تجاه الالوبيورينول.

- **حجم العينات ومجموعتا الدراسة :**

بلغ حجم العينة 40 مريضاً من المرضى المراجعين لمستشفى الأمراض الجلدية والزهرية في جامعة دمشق والذين حققوا معايير الدخول في الدراسة وذلك خلال مدة الدراسة، علماً أنه حُسب حجم العينة اعتمادا على الموقع www.powerandsamplesize.com وفق المعادلة التالية :

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

حجم المجتمع : N

الدرجة المعيارية المقابلة لمستوى الدلالة 0.95 وتساوي 1.96 : Z

نسبة الخطأ وهي تساوي 0.05 :d

- **كيفية اجراء الدراسة:**

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

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

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

بعد أخذ الموافقة المستنيرة رُتب المرضى في مجموعة واحدة .

البدء بإعطاء الألوبيورينول بربع الجرعة العلاجية يومياً و الرفع التدريجي خلال 3 أسابيع (5 ملغ/كغ كل أسبوع) وصولاً لجرعة 20 ملغ/كغ (الحد الأعلى 1200 ملغ) والزيارة الثانية بعد أسبوع من الوصول للجرعة العلاجية ثم كل أسبوع (المدة الكاملة 6 أسابيع)، المراقبة بإجراء تعداد الدم الكامل ووظائف الكبد قبل البدء بالعلاج وأسبوعياً خلال مدة العلاج.

أكمل 40 مريضاً الدراسة ولم ينسحب أي مريض .

- ✓ أُخذت قصة سريرية مفصلة وأُجري فحص سريري للمريض من خلال التأمل للآفات من خلال **قياس قطر الآفات وتسجيله** بواسطة مسطرة ميليمترية، وسجل وجود **التقرح** في الآفات أو غيابه مع تصوير فوتوغرافي لجميع الآفات وذلك في كل جلسة علاجية حتى الانتهاء من تطبيق العلاج، وتم **تأكيد التشخيص مخبرياً** عن طريق التحري المباشر لمسحة من الآفة حيث يعد إيجابياً عند رؤية اثنين على الأقل من جسيمات الليشمانين .
- ✓ سُجلت الآثار الجانبية للمعالجة في حال ظهورها.

- **متابعة المرضى :**

توبع المرضى **لتقييم الاستجابة** على العلاج كل أسبوع خلال مدة العلاج، ثم بعد 3 أشهر من الانتهاء من العلاج لتقييم النكس، وذلك من **خلال التحسن في شدة الارتشاح وقياس قطر الاندفاعات وشفاء التقرحات** من الاندفاعات، وقيمت نتيجة العلاج من خلال حدوث الشفاء أو التحسن الجزئي أو فشل المعالجة.

- جلسة (1) : إعطاء الألوبيورينول الجهازي والرفع التدريجي وصولاً للجرعة العلاجية 20 ملغ/كغ
- جلسة (2) : تسجيل نتائج جلسة (1) – الجلسة الثانية بعد أسبوع من الوصول للجرعة العلاجية
- جلسة (3) : تسجيل نتائج جلسة (2) – الجلسة الثالثة بعد أسبوع من الجلسة الثانية
- جلسة (4) : تسجيل نتائج جلسة (3) – الجلسة الرابعة بعد أسبوع من الجلسة الثالثة
- زيارة (5) : تسجيل نتائج جلسة (4) بعد أسبوع من الجلسة الرابعة
- زيارة (6) : تسجيل نتائج جلسة(5) بعد أسبوع من الجلسة الخامسة
- زيارة (7) : تسجيل نتائج جلسة (6) بعد أسبوع من الجلسة السادسة
- زيارة (8) : تقييم النكس بعد ثلاثة أشهر من الشفاء

- **التعاريف** [167]:

1. **التحسن الجزئي Partially Improved :** نقص ارتشاح الآفة بنسبة بين 25% و75% من حجم الآفة الأصلية بعد ست جلسات علاجية .
2. **الشفاء Cured Case :** إعادة تبشرن كامل للآفات المتقرحة ونقص ارتشاح الآفة بنسبة أكثر من 75% من الحجم الأصلي بعد ست جلسات علاجية .
3. **فشل العلاج Treatment Failure :** نقص ارتشاح الآفة بنسبةٍ أقلّ من 25% من الحجم الأصلي بعد ست جلسات علاجية .
4. **النكس Relapse Case :** عودة ظهور الاندفاعات الموجهة لليشمانيا في نفس منطقة الإصابة عند المصاب بعد شفائها ومن الأفضل وجود تأكيدٍ مخبري مرافق [19].

- **أخلاقيات البحث :**

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

شروط المشاركة في البحث:

المشاركة في البحث طوعية لا إكراه فيها.

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

لا يترتب على المشارك في البحث أي تكاليف.

سيفحص المشارك فحصاً سريرياً مع جمع المعلومات المتعلقة باستمارة البحث.

تبقى هوية المشارك في البحث ومعلوماته الشخصية طي السر والكتمان.

أُعلم المريض وأُخذت موافقته الخطية على الدخول في الدراسة.

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

عنوان البحث : تقييم فعالية الألوبيورينول الجهازي في علاج الليشمانيا الجلدية

وصف البحث : فُحص مرضى الليشمانيا الجلدية المراجعين لمستشفى الأمراض الجلدية والزهرية فحصاً سريرياً ومخبرياً وعولجوا بالألوبيورينول الجهازي بجرعة 20 ملغ/كغ لمدة 6 أسابيع وروقب العلاج والنتائج بفاصل أسبوع وجُمعت المعلومات المتعلقة بالرسالة ثم أُجريت دراسة إحصائية مناسبة.

يُملأ من قبل المشارك في البحث:

اسم المشارك .....

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

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

.....

يُملأ من قبل الباحث

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

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

استمارة مرضى اللشمانيا

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

المعلومات الشخصية:

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

سريرياً:

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

وبائياً:

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

مخبرياً:

تاريخ تشخيص الشريحة	نتيجة فحص الشريحة	مركز فحص الشريحة

الفحص السريري للآفات خلال الجلسات العلاجية :

رقم الزيارة	التاريخ	قطر الآفة	وجود التقرح	الآثار الجانبية
الأولى				
الثانية				
الثالثة				
الرابعة				
الخامسة				
السادسة				
السابعة				
الثامنة				

- **جمع النتائج و تحليلها :**

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

- **المتوسط الحسابي (Mean):**

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

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

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

- **Normality Tests**

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

- **Frequencies**

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

- **Descriptive**

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

- **Chi Square**

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

- **Wilcoxon Signed Ranks Test**

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

- **Mann Whitney**

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

- **تدل قيمة P–value:**

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

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

الفصل الثالث:

الدراسة الوصفية والإحصائية للبيانات الأولية للمجموعة العلاجية ودراسة الفعالية العلاجية والآثار الجانبية

1.وصف العينة المدروسة :

دُرست جميع الآفات عند كل مريض و بلغ عددها 160 آفة وبالتالي عدد المرضى لايساوي عدد الآفات ، وشرحت العينة بكل المتغيرات الداخلة في الدراسة ووصفها وصفاً إحصائياً باستخدام الأعداد والنسب المئوية وذلك لإيضاح النسبة الأكبر والمسيطرة كما دُرس العلاج بحسب المتغيرات التالية :

1. الجنس
2. عمر المريض
3. مكان الاندفاعات
4. متوسط قطر الاندفاعات
5. عمر الاندفاعات
6. وجود تقرحات
7. النتيجة
8. التأثيرات الجانبية
9. النكس

دُرس 40 مريض ضمن مشفى الجلدية من مرضى الليشمانيا الجلدية الحادة النموذجية المشخصة بإيجابية الفحص المباشر من الآفة و كانوا يتوزعون وفق المتغيرات (الجنس – العمر – قطر الآفة – عدد الآفات- مكان الاندفاعات)، كما يلي:

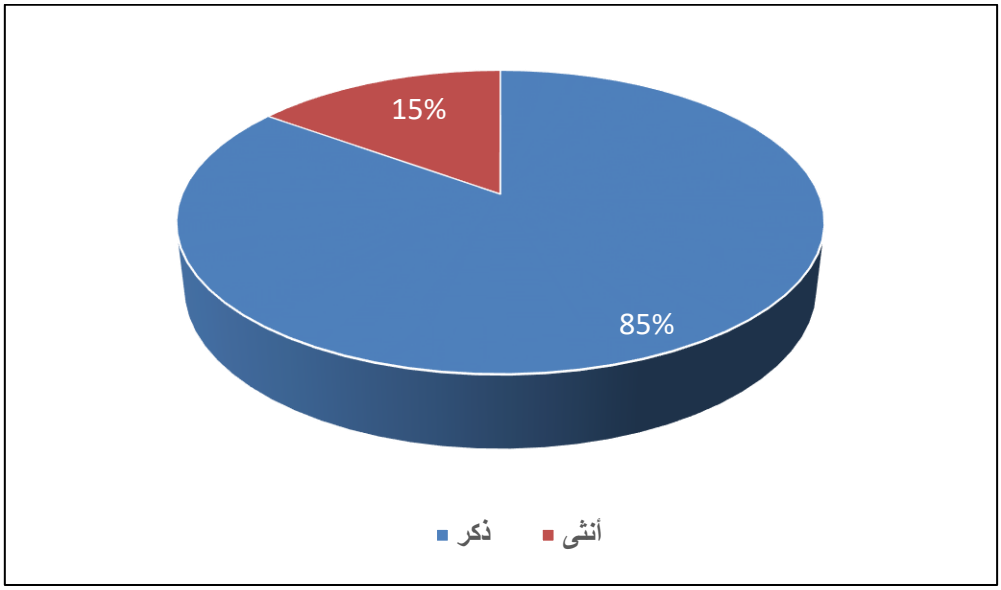
1. وصف العينة حسب متغير الجنس:

الجدول رقم (1)
التوزع التكراري والنسبي لأفراد العينة حسب الجنس

الجنس	التكرار	النسبة المئوية
ذكر	34	85%
أنثى	6	15%
المجموع	40	100%

من الجدول رقم (1) نجد أن نسبة الذكور بلغت (85%) مقابل نسبة الاناث بلغت (15%)، والشكل التالي يبين ذلك:

الشكل رقم (1)
التوزع النسبي لأفراد العينة حسب الجنس



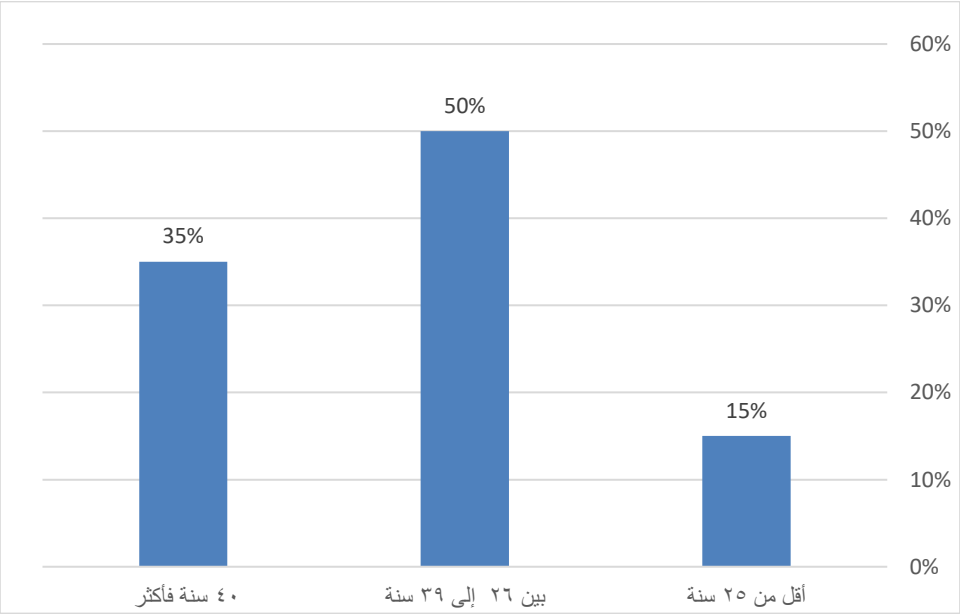
2. وصف العينة حسب متغير العمر:

الجدول رقم (2)
التوزع التكراري والنسبي لأفراد العينة حسب العمر

فئات العمر	التكرار	النسبة المئوية
25 سنة فأقل	6	15%
بين 26 إلى 39 سنة	20	50%
40 سنة فأكبر	14	35%
المجموع	40	100%

من الجدول رقم (2) نجد أن أكثر أفراد العينة تكراراً من الفئة العمرية بين 26 إلى 39 سنة و بلغت نسبتهم (50 %) وفي المرتبة الثانية أفراد العينة من الفئة العمرية 40 سنة فأكبر و بلغت نسبتهم (35 %) وفي المرتبة الأخيرة أفراد العينة الذين أعمارهم أقل أو يساوي25 سنة و بلغت نسبتهم (15%)، وبلغ متوسط العمر عند أفراد العينة (37 ± 10.112) وأقل عمر في العينة المدروسة 23 سنة وأكبر عمر 55 سنة.

الشكل رقم (2)
التوزع النسبي لأفراد العينة حسب فئات العمر



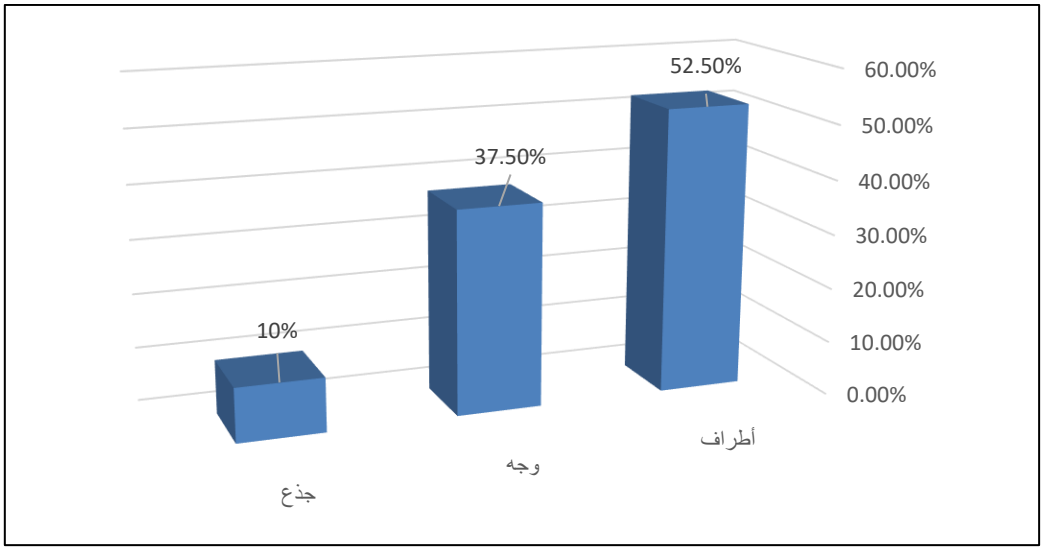
3. وصف العينة حسب مكان الآفات:

الجدول رقم (3)
التوزع التكراري والنسبي لأفراد العينة حسب مكان الآفة

مكان الآفة	التكرار	النسبة المئوية
أطراف	21	52.50%
وجه	15	37.50%
جذع	4	10%
المجموع	40	100%

شملت الدراسة الحالية على مرضى اللشمانيا في أماكن إصابة مختلفة، و بلغت نسبة المرضى في الأطراف (52.5%)، و(37.5%) من مرضى اللشمانيا في الوجه و(10 %) من مرضى اللشمانيا في الجذع .

الشكل رقم (3)
التوزع النسبي لأفراد العينة حسب مكان الآفة



4. وصف العينة حسب عمر الآفة:

الجدول رقم (4)

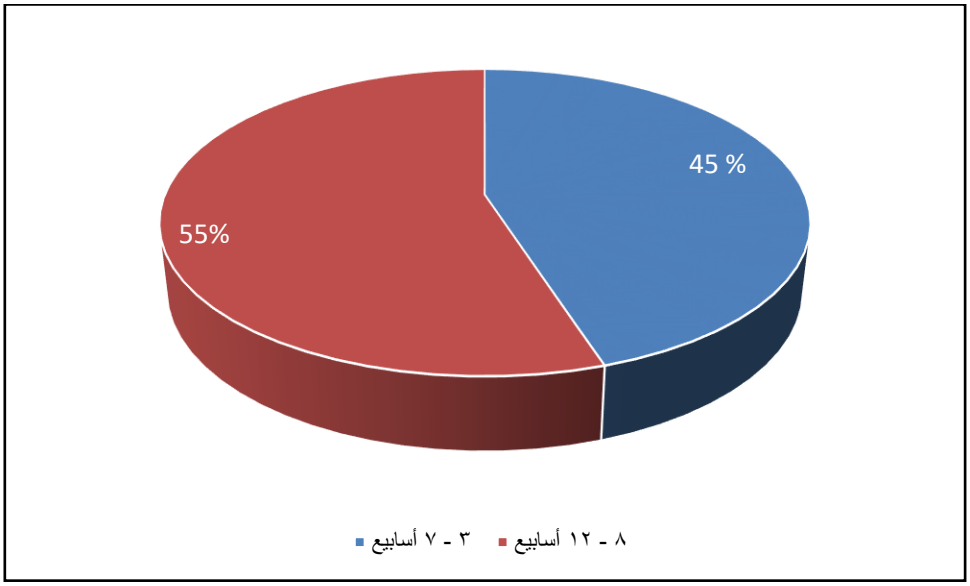
التوزع التكراري والنسبي لأفراد العينة حسب عمر الآفة

عمر الآفة	التكرار	النسبة المئوية
3 – 7 أسابيع	18	45%
8 – 12 أسابيع	22	55%
المجموع	40	100%

بلغ متوسط عمر الآفة عند أفراد العينة (8±2.612) أسبوع وأقل عمر للآفة في العينة المدروسة 4 أسابيع وأكبر عمر للآفة في العينة المدروسة 12 أسبوعاً، و بلغت نسبة أفراد العينة الذين عمر الآفة عندهم بين 3 أسابيع و7 أسابيع (45%)، وبلغت نسبة أفراد العينة الذين عمر الآفة عندهم بين 8 أسابيع و12 أسبوعاً (55%).

الشكل رقم (4)

التوزع النسبي لأفراد العينة حسب عمر الآفة



5. وصف العينة حسب عدد الآفات عند المريض الواحد:

الجدول رقم (5)

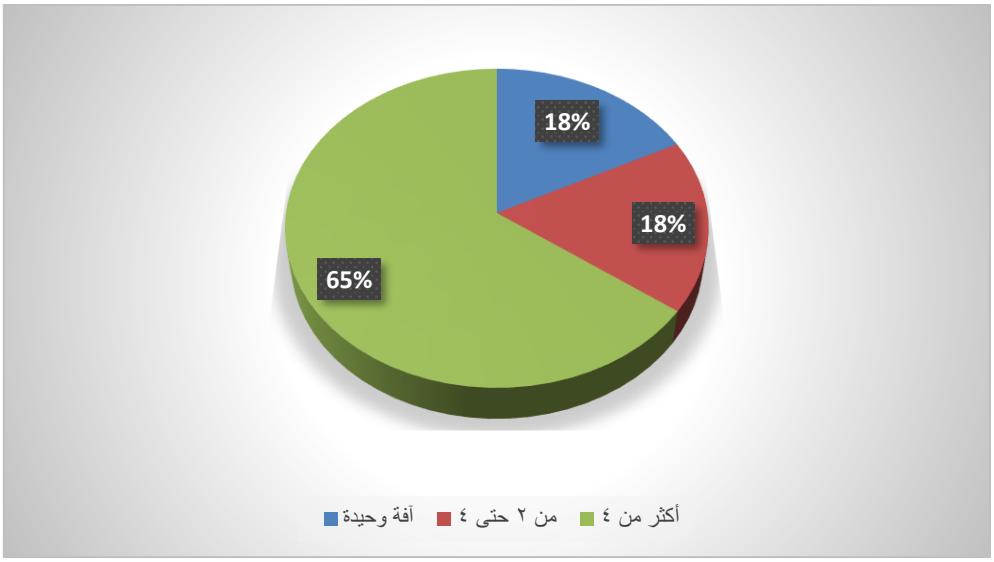
التوزع التكراري والنسبي لأفراد العينة حسب عدد الآفات عند المريض الواحد

عدد الآفات	التكرار	النسبة المئوية
آفة وحيدة	7	18%
من 2 حتى 4	7	18%
أكثر من 4	26	65%
المجموع	40	100%

بلغ عدد المرضى الذين لديهم آفة وحيدة (7) مرضى وبلغت نسبتهم (18%) ، وبلغ عدد الذين لديهم من 2 ل4 آفات (7) مرضى وبلغت نسبتهم (18%)،وبلغ عدد الذين لديهم أكثر من 4 آفات (26) مريضاً وبلغت نسبتهم(65%).

الشكل رقم (5)

التوزع النسبي لأفراد العينة حسب عدد الآفات



2. بيانات التقييم قبل المعالجة (الزيارة الأولى):

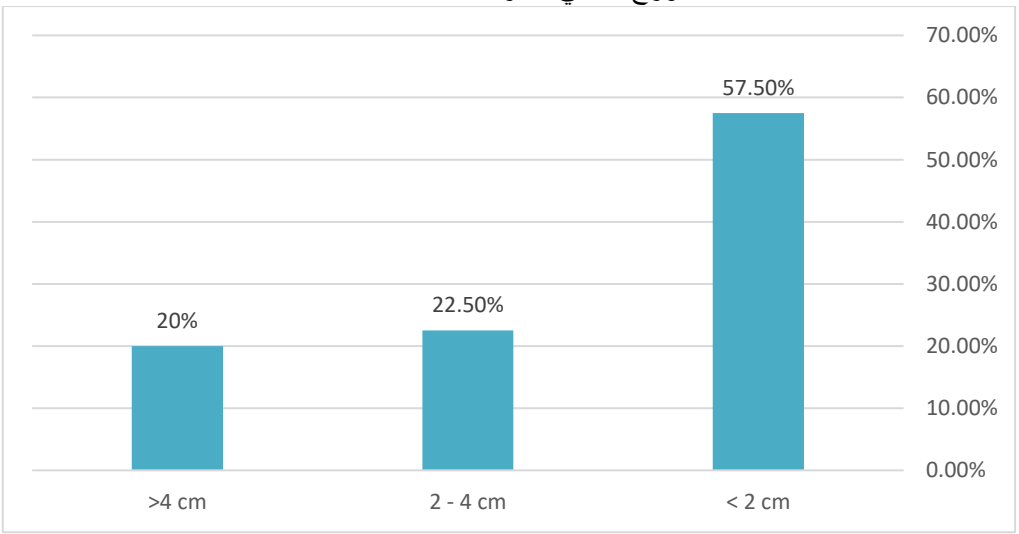
1. قطر الآفات: تم دراسة قطر الآفة بحال وجود آفة واحدة لدى المريض ،ومتوسط قطر الآفات بحال وجود أكثر من آفة لدى المريض.

الجدول رقم (**6**)
التوزع التكراري والنسبي لقطر الآفة قبل المعالجة

قطر الآفة قبل المعالجة	التكرار	النسبة المئوية
< 2 cm	23	57.50%
2 – 4 cm	9	22.50%
>4 cm	8	20%
المجموع	40	100%

أظهرت بيانات التقييم قبل المعالجة أن متوسط قطر الآفة بلغ (2.046 ± 2.274) و بلغ أصغر قطر للآفة (0.5) وأكبر قطر للآفة (4)، حيث (57.5%) من أفراد العينة قطر الآفة عندهم أقل من 2 سم و(22.5%) من أفراد العينة قطر الآفة عندهم بين 2 سم و4 سم و (20%) من أفراد العينة قطر الآفة عندهم أكبر من 4 سم

الشكل رقم (**6**)
التوزع النسبي لقطر الآفة قبل المعالجة



2. وجود التقرحات:

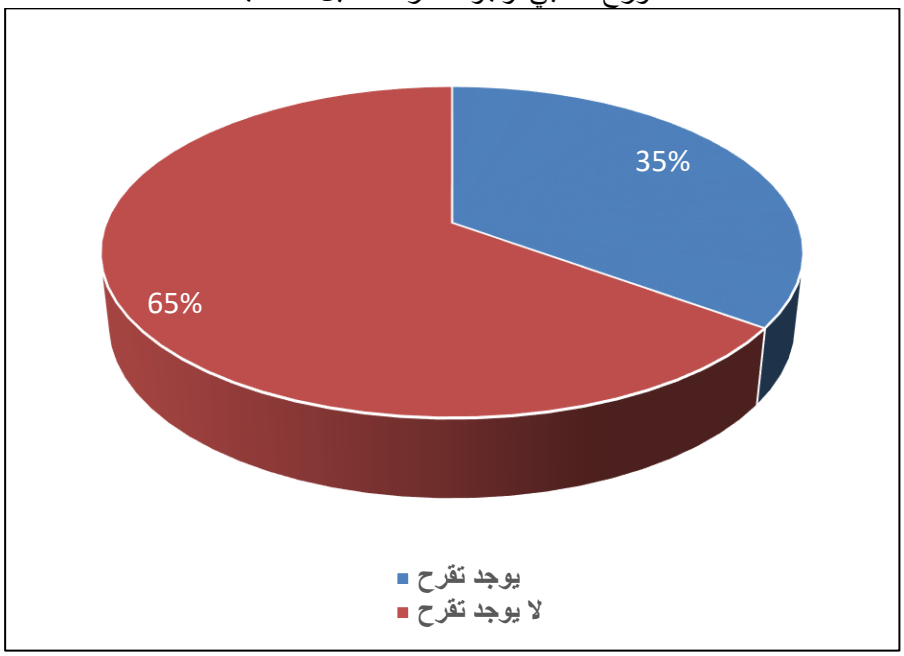
دُرست التقرحات على جميع الآفات بسبب الاختلاف بين الآفات بوجود التقرح أو غيابه عند المريض نفسه فعدد الآفات لا يساوي عدد المرضى و بلغ عدد الآفات 160 آفة .

الجدول رقم (**7**)
التوزع التكراري والنسبي لوجود التقرحات قبل المعالجة

وجود تقرح قبل المعالجة	التكرار	النسبة المئوية
يوجد تقرح	56	35%
لا يوجد تقرح	104	65%
المجموع	160	100%

أظهرت بيانات التقييم قبل المعالجة أن (35%) من الآفات متقرحة مقابل (65 %) منها ليست متقرحة .

الشكل رقم (**7**)
التوزع النسبي لوجود التقرحات قبل المعالجة



3. بيانات التقييم بعد المعالجة:

1. متوسط قطر الآفة:

الجدول رقم (**8**)
متوسط قطر الآفة خلال مدة المعالجة وقيمة المعنوية الإحصائية لاختبار ت ستيودنت لمقارنة متوسطي عينتين

الزيارة	العدد	أصغر قيمة	أكبر قيمة	المتوسط ± الانحراف المعياري	**P–Value**
الزيارة2	40	0.4	5.0	2.005 ± 2.254	0.00001
الزيارة3	40	0.3	4.5	1.79 ± 1.918	0.000000003
الزيارة4	40	0.3	4.1	1.46 ± 1.312	0.000000001
الزيارة5	40	0.2	4.1	1.079 ± 0.893	0.00000003
الزيارة6	40	0.1	4.1	0.69 ± 0.741	0.00000003
الزيارة7	8	0.0	4.1	0.3 ± 0.849	0.00000003

من الجدول السابق نجد:

1. في الزيارة الثانية من المعالجة بلغ متوسط قطر الآفة (2.005 ± 2.254)، وقيمة (P–Value = 0.00001) أي يوجد فروق ذات دلالة إحصائية بين متوسط قطر الآفة قبل المعالجة ومتوسط قطر الآفة بعد الزيارة الثانية من المعالجة.

2. في الزيارة الثالثة من المعالجة بلغ متوسط قطر الآفة (1.79 ± 1.918)، وقيمة (P–Value = 0.00003) أي يوجد فروق ذات دلالة إحصائية بين متوسط قطر الآفة قبل المعالجة ومتوسط قطر الآفة بعد الزيارة الثالثة من المعالجة.

3. في الزيارة الرابعة من المعالجة بلغ متوسط قطر الآفة (1.46 ± 1.312)، وقيمة (P–Value = 0.0000001) أي يوجد فروق ذات دلالة إحصائية بين متوسط قطر الآفة قبل المعالجة ومتوسط قطر الآفة بعد الزيارة الرابعة من المعالجة.

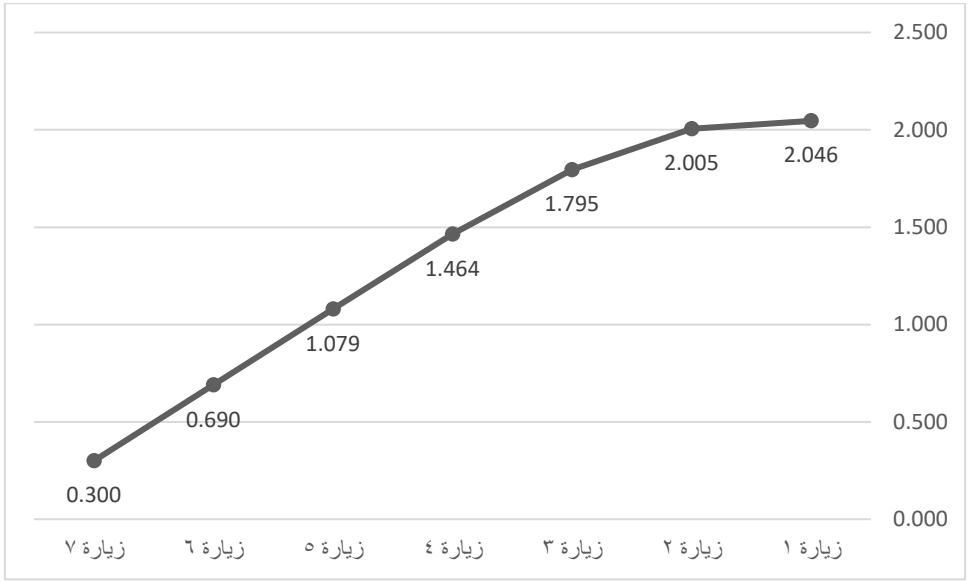
4. في الزيارة الخامسة من المعالجة بلغ متوسط قطر الآفة (1.079 ± 0.893)، وقيمة (P-Value = 0.00000003) أي يوجد فروق ذات دلالة إحصائية بين متوسط قطر الآفة قبل المعالجة ومتوسط قطر الآفة بعد الزيارة الخامسة من المعالجة.

5. في الزيارة السادسة من المعالجة بلغ متوسط قطر الآفة (0.69 ± 0.741)، وقيمة(P-Value = 0.00000003) أي يوجد فروق ذات دلالة إحصائية بين متوسط قطر الآفة قبل المعالجة ومتوسط قطر الآفة بعد الزيارة السادسة من المعالجة.

6. في الزيارة السابعة من المعالجة بلغ متوسط قطر الآفة (0.3 ± 0.849)، وقيمة (P-Value = 0.0000003) أي يوجد فروق ذات دلالة إحصائية بين متوسط قطر الآفة قبل المعالجة ومتوسط قطر الآفة بعد الزيارة السابعة من المعالجة.

والشكل التالي يبين ذلك:

الشكل رقم (**8**)
متوسط قطر الآفة خلال فترة المعالجة



2. وجود التقرحات:

الجدول رقم (9)

وجود تقرحات الآفة خلال مدة المعالجة وقيمة المعنوية الإحصائية لاختبار ويلكوكسون لمقارنة وجود التقرح أو غيابه

الأسبوع		يوجد تقرح	لا يوجد تقرح	المجموع	P-Value
الزيارة الثانية	العدد	56	104	160	0.205
	النسبة المئوية	35.00%	65.00%	100.00%	
الزيارة الثالثة	العدد	53	99	152	0.180
	النسبة المئوية	34.87%	65.13%	100.00%	
الزيارة الرابعة	العدد	52	76	128	0.157
	النسبة المئوية	40.63%	59.38%	100.00%	
الزيارة الخامسة	العدد	52	76	128	0.02
	النسبة المئوية	40.63%	59.38%	100.00%	
الزيارة السادسة	العدد	30	50	80	0.001
	النسبة المئوية	37.50%	62.50%	100.00%	
الزيارة السابعة	العدد	17	13	30	0.001
	النسبة المئوية	56.67%	43.33%	100.00%	

من الجدول السابق نجد:

1. في الزيارة الثانية من المعالجة بلغ عدد الآفات المتقرحة (56) بنسبة (35%)، وقيمة (P-Value = 0.180) أي لا يوجد فروق ذات دلالة إحصائية بين عدد الآفات المتقرحة قبل المعالجة وعدد الآفات المتقرحة بعد الزيارة الثانية من المعالجة.

2. في الزيارة الثالثة من المعالجة بلغ عدد الآفات المتقرحة (53) بنسبة (35%)، وقيمة (P-Value = 0.180) أي لا يوجد فروق ذات دلالة إحصائية بين عدد الآفات المتقرحة قبل المعالجة وعدد الآفات المتقرحة بعد الزيارة الثالثة من المعالجة.

3. في الزيارة الرابعة من المعالجة بلغ عدد الآفات المتقرحة (52) بنسبة (40.6%) وقيمة (P-Value 0.157 =) أي لا يوجد فروق ذات دلالة إحصائية بين عدد الآفات المتقرحة قبل المعالجة وعدد الآفات المتقرحة بعد الزيارة الرابعة من المعالجة.

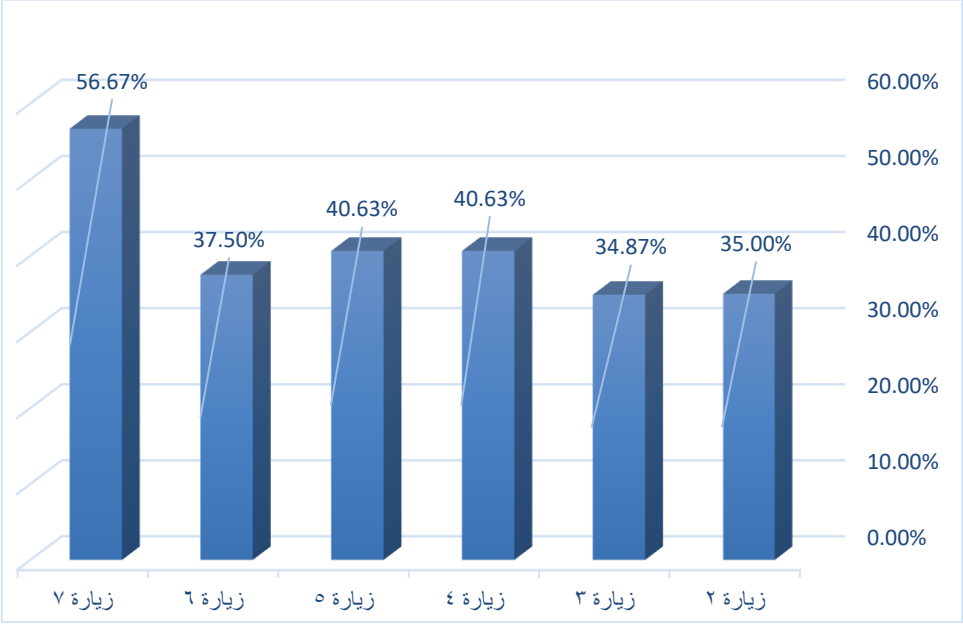
4. في الزيارة الخامسة من المعالجة بلغ عدد الآفات المتقرحة (52) بنسبة (40.6%)، وقيمة (P-Value = 0.020) أي يوجد فروق ذات دلالة إحصائية بين عدد الآفات المتقرحة قبل المعالجة وعدد الآفات المتقرحة بعد الزيارة الخامسة من المعالجة.

5. في الزيارة السادسة من المعالجة بلغ عدد الآفات المتقرحة (30) بنسبة (37.5%)، وقيمة (P-Value = 0.001) أي يوجد فروق ذات دلالة إحصائية بين عدد الآفات المتقرحة قبل المعالجة وعدد الآفات المتقرحة بعد الزيارة السادسة من المعالجة.

6. في الزيارة السابعة من المعالجة بلغ عدد الآفات المتقرحة(17) بنسبة (56.6%)، وقيمة (P-Value = 0.001) أي يوجد فروق ذات دلالة إحصائية بين عدد الآفات المتقرحة قبل المعالجة وعدد الآفات المتقرحة بعد الزيارة السابعة من المعالجة.

والشكل التالي يبين ذلك:

الشكل رقم (9)
وجود تقرحات الآفة خلال فترة المعالجة



3. نسبة الشفاء :

3,1. نسب الشفاء للمرضى خلال مدة المعالجة:

الجدول رقم (10)

نسب الشفاء خلال مدة المعالجة وقيمة المعنوية الإحصائية لاختبار ويلكوكسون لمقارنة نسب الشفاء للمرضى خلال مدة المعالجة

الأسبوع		فشل العلاج	تحسن جزئي	شفاء	P–Value
الزيارة الثانية	العدد	24	16	0	0.65
	النسبة المئوية	60.00%	40.00%	0.00%	
الزيارة الثالثة	العدد	7	33	0	0.41
	النسبة المئوية	17.50%	82.50%	0.00%	
الزيارة الرابعة	العدد	7	33	0	0.41
	النسبة المئوية	17.50%	82.50%	0.00%	
الزيارة الخامسة	العدد	6	34	0	0.32
	النسبة المئوية	15.00%	85.00%	0.00%	
الزيارة السادسة	العدد	6	34	0	0.31
	النسبة المئوية	15.00%	85.00%	0.00%	
الزيارة السابعة	العدد	6	2	32	0.001
	النسبة المئوية	15.00%	5.00%	80.00%	

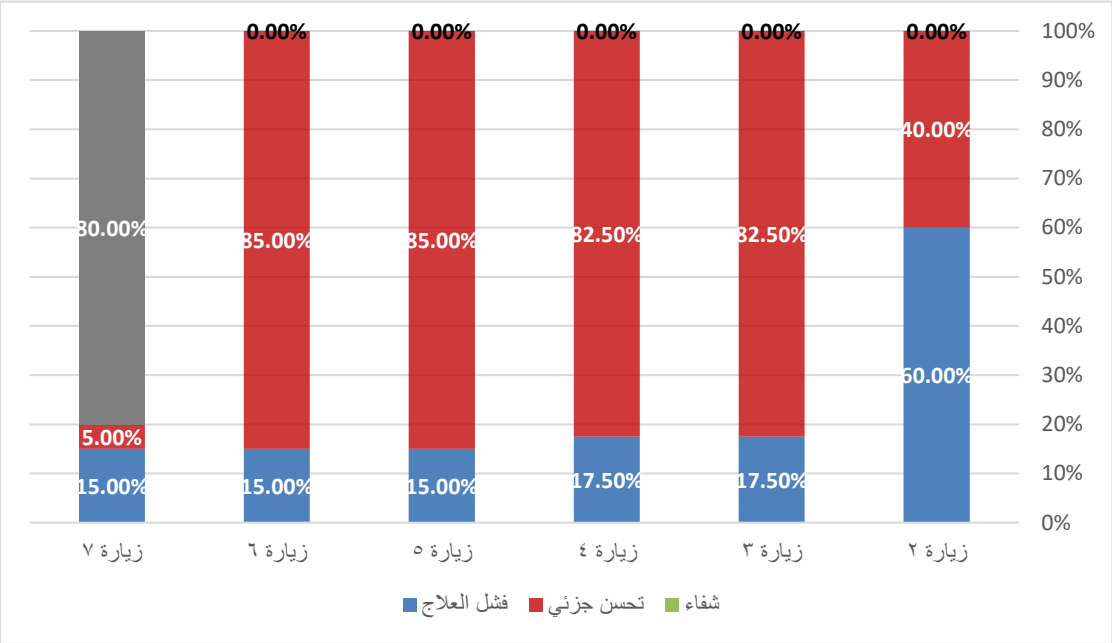
من الجدول السابق نجد:

1. من الزيارة الثانية حتى الزيارة السادسة من المعالجة بلغ عدد المرضى الذين شُفيوا (0) بنسبة (0%)، وقيمة (P–Value > 0.05) أي لا يوجد فروق ذات دلالة إحصائية بين عدد حالات الشفاء قبل المعالجة وعدد حالات الشفاء حتى الزيارة السادسة من المعالجة.

2. في الزيارة السابعة من المعالجة بلغ عدد المرضى الذين شُفيوا (32) بنسبة (80%)، وقيمة (P–Value = 0.001) أي يوجد فروق ذات دلالة إحصائية بين عدد حالات الشفاء قبل المعالجة وعدد حالات الشفاء بعد الزيارة السابعة من المعالجة.

والشكل التالي يبين ذلك:

الشكل رقم (10)
نسب الشفاء خلال مدة المعالجة



3,2 . نسب الشفاء للآفات خلال مدة المعالجة:

الجدول رقم (11)

نسب الشفاء خلال مدة المعالجة وقيمة المعنوية الإحصائية لاختبار ويلكوكسون لمقارنة نسب الشفاء خلال مدة المعالجة

الأسبوع		فشل العلاج	تحسن جزئي	شفاء	P-Value
الزيارة الثانية	العدد	144	16	0	0.65
	النسبة المئوية	90.00%	10.00%	0.00%	
الزيارة الثالثة	العدد	60	92	8	0.001
	النسبة المئوية	37.50%	57.50%	5.00%	
الزيارة الرابعة	العدد	48	80	32	0.001
	النسبة المئوية	30.00%	50.00%	20.00%	
الزيارة الخامسة	العدد	40	88	32	0.001
	النسبة المئوية	25.00%	55.00%	20.00%	
الزيارة السادسة	العدد	28	52	80	0.001
	النسبة المئوية	17.50%	32.50%	50.00%	
الزيارة السابعة	العدد	24	6	130	0.001
	النسبة المئوية	15.00%	3.75%	81.25%	

من الجدول السابق نجد:

1. في الزيارة الثالثة من المعالجة بلغ عدد الآفات التي شُفيت (8) بنسبة (5%)، وقيمة (P-Value = 0.001) أي يوجد فروق ذات دلالة إحصائية بين عدد حالات الشفاء قبل المعالجة وعدد حالات الشفاء بعد الزيارة الثالثة من المعالجة.

3. في الزيارة الرابعة من المعالجة بلغ عدد الآفات التي شُفيت (24) ليصبح عدد الآفات التي شُفيت (32) بنسبة (20%)، وقيمة (P-Value = 0.001) أي يوجد فروق ذات دلالة إحصائية بين عدد حالات الشفاء قبل المعالجة وعدد حالات الشفاء بعد الزيارة الرابعة من المعالجة.

4. في الزيارة الخامسة من المعالجة بلغ عدد الآفات التي شُفيت (0) ليصبح عدد الآفات التي شُفيت (32) بنسبة (20%)، وقيمة (P-Value = 0.001) أي يوجد فروق ذات دلالة إحصائية بين عدد حالات الشفاء قبل المعالجة وعدد حالات الشفاء بعد الزيارة الخامسة من المعالجة.

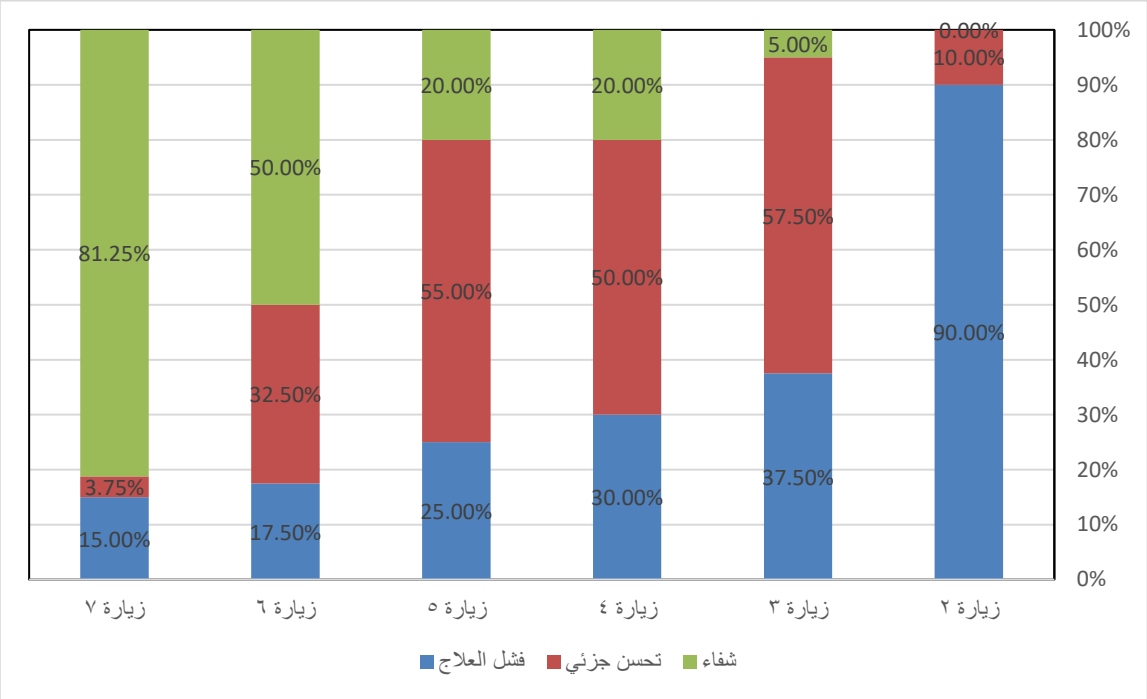
5. في الزيارة السادسة من المعالجة بلغ عدد الآفات التي شُفيت (48) ليصبح عدد الآفات التي شُفيت (80) بنسبة (50%)، وقيمة (P-Value = 0.001) أي يوجد فروق ذات دلالة إحصائية بين عدد حالات الشفاء قبل المعالجة وعدد حالات الشفاء بعد الزيارة السادسة من المعالجة.

6. في الزيارة السابعة من المعالجة بلغ عدد الآفات التي شُفيت (50) ليصبح عدد الآفات التي شُفيت (130) بنسبة (81.25%)، وقيمة (P-Value = 0.001) أي يوجد فروق ذات دلالة إحصائية بين عدد حالات الشفاء قبل المعالجة وعدد حالات الشفاء بعد الزيارة السابعة من المعالجة.

والشكل التالي يبين ذلك:

الشكل رقم (11)

شفاء الآفات خلال مدة المعالجة



4. الآثار الجانبية:

الجدول رقم (12)

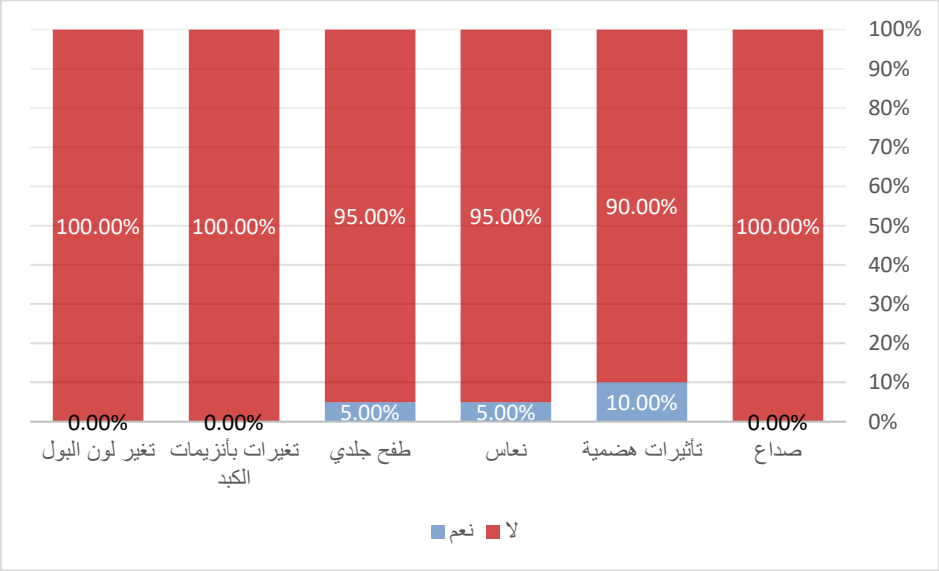
التوزع التكراري والنسبي للآثار الجانبية بعد المعالجة

الآثار الجانبية		نعم	لا
صداع	العدد	0	40
	النسبة المئوية	0.00%	100.00%
تأثيرات هضمية	العدد	4	36
	النسبة المئوية	10.00%	90.00%
نعاس	العدد	2	38
	النسبة المئوية	5.00%	95.00%
طفح جلدي	العدد	2	38
	النسبة المئوية	5.00%	95.00%
تغيرات بأنزيمات الكبد	العدد	0	40
	النسبة المئوية	0.00%	100.00%
تغير لون البول	العدد	0	40
	النسبة المئوية	0.00%	100.00%

من الجدول السابق نجد أن (10%) من أفراد العينة حدث لديهم تأثيرات هضمية، و(5%) من أفراد العينة حدث لديهم نعاس، و(5%) حدث لديهم طفح جلدي.

الشكل رقم (12)

التوزع النسبي للآثار الجانبية بعد المعالجة



5. النكس:

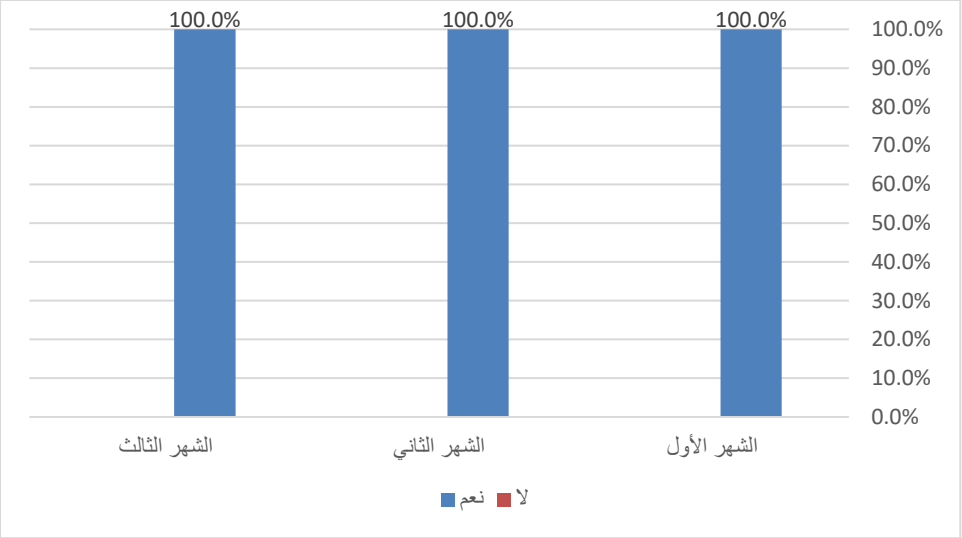
لم يلاحظ نكس لدى أي مريض بعد الشفاء.

الجدول رقم (13)

التوزع النسبي للنكس بعد المعالجة

النكس		نعم	لا
الشهر الأول	العدد	0	32
	النسبة المئوية	0%	100.0%
الشهر الثاني	العدد	0	32
	النسبة المئوية	0%	100.0%
الشهر الثالث	العدد	0	32
	النسبة المئوية	0%	100.0%

الشكل رقم (13)
التوزع النسبي للنكس بعد المعالجة



5. الارتباط بين نتيجة المعالجة وبعض المتغيرات:

لدراسة الارتباط بين نتيجة المعالجة (فشل علاج – تحسن جزئي – شفاء) وبعض المتغيرات، استخدم اختبار كاي مربع (Chi-square) كما يبينه الجدول التالي:

الجدول رقم (12)
العلاقة بين نتيجة المعالجة وبعض المتغيرات ونتائج اختبار معنوية العلاقة

			نتائج المعالجة			المجموع	اختبار كاي مربع	P-Value
			فشل العلاج	تحسن جزئي	شفاء			
العمر	25 سنة فأقل	التكرار	2	0	4	6	6.861	0.143
		النسبة المئوية	5.00%	0.00%	10.00%	15.00%		
	بين 26 إلى 39 سنة	التكرار	4	2	14	20		
		النسبة المئوية	10.00%	5.00%	35.00%	50.00%		
	40 سنة فأكثر	التكرار	0	0	14	14		
		النسبة المئوية	0.00%	0.00%	35.00%	35.00%		
المجموع		التكرار	6	2	32	40		
		النسبة المئوية	15.00%	5.00%	80.00%	100.00%		

الجنس	ذكر	التكرار	6	2	26	34	1.765	0.414
		النسبة المئوية	15.00%	5.00%	65.00%	85.00%		
	أنثى	التكرار	0	0	6	6		
		النسبة المئوية	0.00%	0.00%	15.00%	15.00%		
المجموع		التكرار	6	2	32	40		
		النسبة المئوية	15.00%	5.00%	80.00%	100.00%		
مكان الافة	أطراف	التكرار	4	1	16	21	1.381	0.847
		النسبة المئوية	10.00%	2.50%	40.00%	52.50%		
	جذع	التكرار	0	0	4	4		
		النسبة المئوية	0.00%	0.00%	10.00%	10.00%		
	وجه	التكرار	2	1	12	15		
		النسبة المئوية	5.00%	2.50%	30.00%	37.50%		
المجموع		التكرار	6	2	32	40		
		النسبة المئوية	15.00%	5.00%	80.00%	100.00%		
فئات عمر الافة	3 – 7 أسابيع	التكرار	4	1	13	18	1.406	0.495
		النسبة المئوية	10.00%	2.50%	32.50%	45.00%		
	8 – 12 أسابيع	التكرار	2	1	19	22		
		النسبة المئوية	5.00%	2.50%	47.50%	55.00%		
المجموع		التكرار	6	2	32	40		
		النسبة المئوية	15.00%	15.00%	67.50%	100.00%		
قطر الآفة	**< 2cm**	التكرار	4	2	17	23	1.942	0.746
		النسبة المئوية	10.00%	5.00%	42.50%	57.50%		
	2 – 4 cm	التكرار	1	0	8	9		
		النسبة المئوية	2.50%	0.00%	20.00%	22.50%		
	>4 cm	التكرار	1	0	7	8		
		النسبة المئوية	2.50%	0.00%	17.50%	20.00%		
المجموع		التكرار	6	2	32	40		
		النسبة المئوية	15.00%	5.00%	80.00%	100.00%		

من الجدول السابق نجد:

1. العلاقة بين نتيجة المعالجة والعمر:

نجد أن قيمة المعنوية (P-Value= 0.143) أكبر من مستوى الدلالة الإحصائية (α= 0.05) أي لا يوجد علاقة ارتباطية ذات دلالة إحصائية بين نتيجة المعالجة والعمر عند مستوى الدلالة الإحصائية (α= 0.05).

2. العلاقة بين نتيجة المعالجة والجنس:

نجد أن قيمة المعنوية (P-Value = 0.414) أكبر من مستوى الدلالة الإحصائية (α= 0.05) أي لا يوجد علاقة ارتباطية ذات دلالة إحصائية بين نتيجة المعالجة والجنس عند مستوى الدلالة الإحصائية (α= 0.05).

3. العلاقة بين نتيجة المعالجة ومكان الآفة:

نجد أن قيمة المعنوية (P-Value = 0.847) أكبر من مستوى الدلالة الإحصائية (α= 0.05) أي لا يوجد علاقة ارتباطية ذات دلالة إحصائية بين نتيجة المعالجة ومكان الآفة عند مستوى الدلالة الإحصائية (α= 0.05).

4. العلاقة بين نتيجة المعالجة وعمر الآفة:

نجد أن قيمة المعنوية (P-Value = 0.495) أكبر من مستوى الدلالة الإحصائية (α= 0.05) أي لا يوجد علاقة ارتباطية ذات دلالة إحصائية بين نتيجة المعالجة وعمر الآفة عند مستوى الدلالة الإحصائية (α= 0.05).

5. العلاقة بين نتيجة المعالجة وقطر الآفة:

نجد أن قيمة المعنوية (P-Value = 0.746) أكبر من مستوى الدلالة الإحصائية (α= 0.05) أي لا يوجد علاقة ارتباطية ذات دلالة إحصائية بين نتيجة المعالجة وقطر الآفة عند مستوى الدلالة الإحصائية (α= 0.05).

6. الارتباط بين نتيجة المعالجة و متغير تقرح الآفة:

لدراسة الارتباط بين نتيجة المعالجة (فشل علاج – تحسن جزئي – شفاء) ومتغير تقرح الآفة ، استخدم اختبار كاي مربع (Chi-square) كما يبينه الجدول التالي:

الجدول رقم (12)

العلاقة بين نتيجة المعالجة و متغير تقرح الآفة ونتائج اختبار معنوية العلاقة

			نتائج المعالجة			المجموع	اختبار كاي مربع	P–Value
			فشل العلاج	تحسن جزئي	شفاء			
تقرح الأفة	يوجد تقرح	التكرار	14	3	39	56	8.77	0.012
		النسبة المئوية	8.75%	1.88%	24.38%	35.00%		
	لا يوجد تقرح	التكرار	10	3	91	104		
		النسبة المئوية	6.25%	1.88%	56.88%	65.00%		
المجموع		التكرار	24	6	130	160		
		النسبة المئوية	15.00%	3.75%	81.25%	100.00%		

من الجدول السابق نجد:

العلاقة بين نتيجة المعالجة و تقرح الآفة:

نجد أن قيمة المعنوية (P–Value=0.012) أصغر من مستوى الدلالة الإحصائية (α= 0.05) أي يوجد علاقة ارتباطية ذات دلالة إحصائية بين نتيجة المعالجة و تقرح الآفة عند مستوى الدلالة الإحصائية

(α= 0.05) فنسبة الشفاء في الآفات غير المتقرحة كانت أعلى.

الفصل الرابع :

المقارنة مع الدراسة العالمية [165] :

عنوان الدراسة:

Treatment of Cutaneous Leishmaniasis with Allopurinol and Stibogluconate

الباحث : Martinez ورفاقها مكان الدراسة: كولومبيا سنة النشر : 1997

أُجري اعتيان عشوائي ل 100 مريض مع لطاخة تحري إيجابية و وزعوا ضمن مجموعتين :

- المجموعة الأولى : 49 مريضاً (5 إناث + 44 ذكور) عولجوا بالغلوكانتيم بالطريق الجهازي لوحده بجرعة 20 ملغ/كغ لمدة 15 يوم.
- المجموعة الثانية : 51 مريضاً (9 إناث + 42 ذكور) عولجوا بالغلوكانتيم بالطريق الجهازي بجرعة 20 ملغ/كغ لمدة 15 يوم، بالإضافة للألوبيورينول الجهازي بجرعة 20 ملغ/كغ
- توبع المرضى في الأيام 0–7–15 ، ثم في الشهر 1–3–6–12 لمتابعة النكس.

المتغير	الدراسة الحالية	دراسة Martiniz
سنة الدراسة	2022-2021	1997-1996
المكان	سوريا	كولومبيا
حجم العينة	40 مريض	100 مريض
الدواء المطبق	الألوبيورينول الجهازي بجرعة 20 ملغ/كغ لمدة 6 أسابيع مع زيارات متابعة لتقييم النكس بعد ثلاثة أشهر من الشفاء	غلوكانتيم بالطريق الجهازي بجرعة 20 ملغ/كغ لوحده مقارنة مع مشاركته بالألوبيورينول الجهازي بجرعة 20 ملغ/كغ لمدة أسبوعين مع زيارات متابعة في الأيام : 14-7-0 وفي الشهر 12-6-3-1 لتقييم النكس
P Value لنسبة حدوث الشفاء	0.001	0.005

النتائج :

في هذه الدراسة سجل فارق إحصائي جيد بين مجموعتي العلاج في نسبة حدوث الشفاء فإن نسبة شفاء الآفات في المجموعة الأولى 39% ازدادت إلى 71% في المجموعة الثانية أي أن مشاركة الألوبيورينول مع الغلوكانتيم الجهازي هي مشاركة مفيدة في زيادة معدل الشفاء بنسبة الضعف تقريباً.

بينما نسبة الشفاء في دراستنا الحالية هي 80% للألوبيورينول لوحده دون مشاركة لكن لمدة أطول (6 أسابيع) .

وفي دراسة أخرى مختلفة عن طريقة الدراسة الحالية توضح الفعل التآزري للألوبيورينول مع الغلوكانتيم وتأثيره على تقليص فترة العلاج.

عنوان الدراسة:[178]

Synergistic Effect Of Oral Allopurinol And Intralesional Sodium _ Stibogluconate In The Treatment Of Cutaneous Leishmaniasis

الباحث : هارون الرشيد ورفاقه **مكان الدراسة:** باكستان **سنة النشر:** 2020

الطريقة: تم اعتيان عشوائي لمجموعة مؤلفة من 164 مريضاً قسمت لمجموعتين.

المجموعة الأولى: 82 مريضاً عولجوا بالحقن الموضعي للغلوكانتيم بكمية 1-5 مل حسب حجم الآفة بجرعة (100ملغ /مل) حتى تمام الشفاء.

المجموعة الثانية : 82 مريضاً عولجوا بنفس الطريقة مع مشاركة الألوبيورينول بجرعة(20 ملغ/كغ) حتى تمام الشفاء.

النتائج: المشاركة مع الألوبيورينول ساهم في تقليص مدة العلاج حيث المرضى في المجموعة الأولى تطلبوا فترة علاج مطولة من 6-9 أسابيع ، بينما مرضى المجموعة الثانية الذين تلقوا العلاج المشارك استجابوا بسرعة أكبر وتم علاج آفاتهم في 3-6 أسابيع.

الفصل الخامس :

الخلاصة

أظهرت النتائج أن العلاج بالألوبيورينول الجهازي علاج فعال بمفرده بنسبة شفاء 80% وهو خيار جيد مع آثار جانبية قليلة ،غير مشوه جمالياً ، متوفر ، محتمل من قبل المرضى، ومتاح بحال وجود مضاد استطباب للعلاجات الأخرى .

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

طريقة العلاج	نسبة الشفاء في الدراسات العالمية	نسبة الشفاء في دراسات المستشفى
الحقن الموضعي لأملاح الأنتموان	**66.7 %** [168]	
الحقن الجهازي لأملاح الأنتموان	**80 %** [59]	
النتروجين السائل	**68.18 %** [169]	
النتروجين السائل بالمشاركة مع الحقن الموضعي لأملاح الأنتموان	**90.9 %** [126]	

طريقة العلاج	نسبة الشفاء في الدراسات العالمية	نسبة الشفاء في دراسات المستشفى
الحقن الموضعي لمحلول كلوريد الصوديوم مفرط التوتر	**25 %** [172] تركيز 5%	**55 %** [173] تركيز 7%
الحقن الموضعي لمحلول كبريتات الزنك 2%	**50 %** [174]	**24 %** [175]
الدوكسيسيكلين الفموي	**71 %** [176]	**6.25 %** [177]

الفصل السادس :

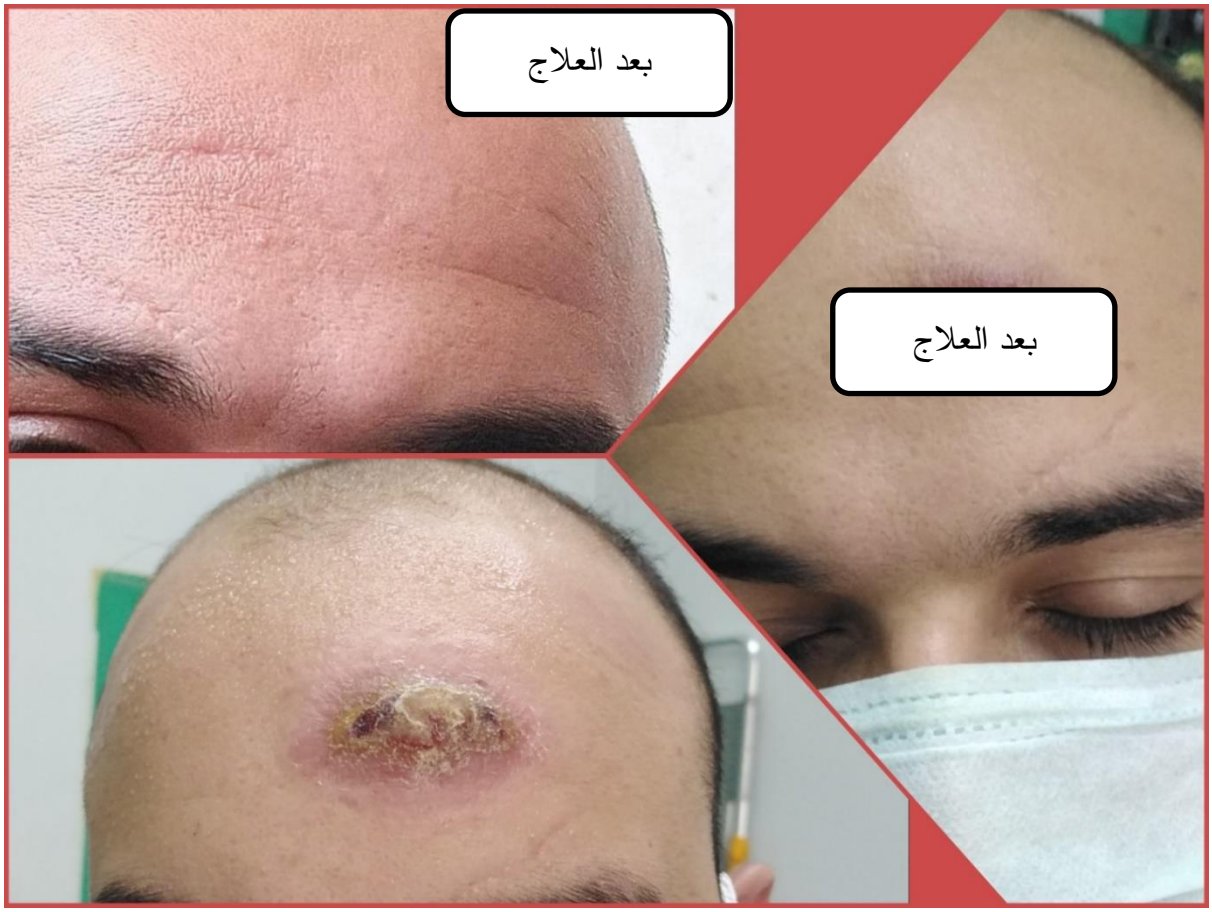
التوصيات

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

1. إجراء دراساتٍ أوسعَ مع مدة علاجٍ ومدة متابعةٍ أطولَ وحجم عينةٍ أكبرَ.
2. إجراء دراساتٍ حول إمكانية استخدام الألوبيورينول علاجاً مشاركاً مع المعالجات الأخرى .
3. تقييم فعالية العلاج بالألوبيورينول اعتماداً على تنميط نوع طفيلي الليشمانيا .

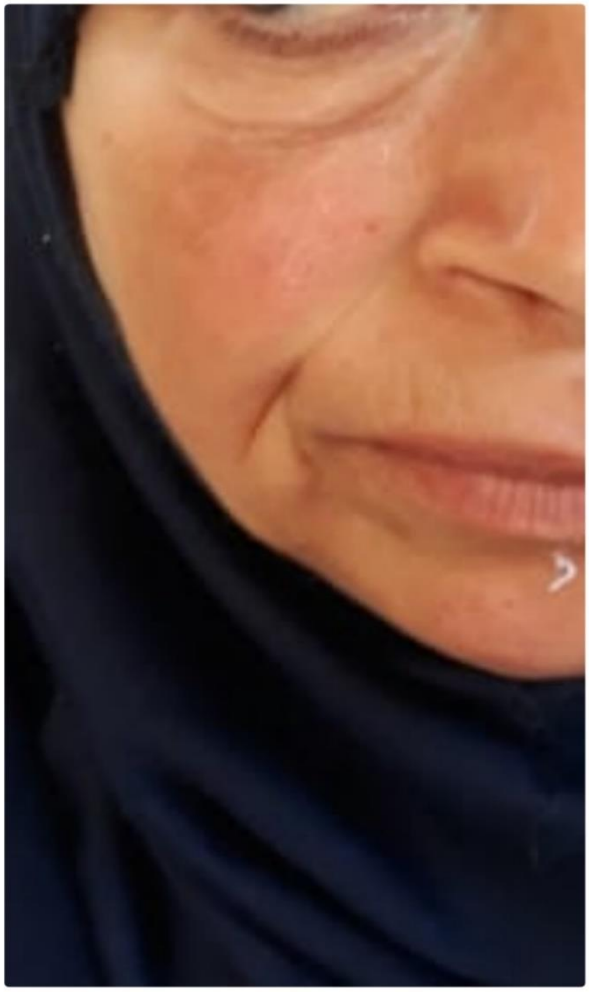
صور لبعض الحالات السريرية:

حالة شفاء (1)



حالة شفاء (2)





قبل العلاج

الباب الثالث

المراجع

المراجع

1. Kumar A . Introduction.Leishmania and Leishmaniasis.New York:Springer Science+Business Media;2013: 1.
2. Torres-Guerrero E, Quintanilla-Cedillo MR, Ruiz-Esmenjaud J,et al.Leishmaniasis: a review. F1000Res. May 2017; 6: 750.
3. World Health Organization. Essential leishmaniasis maps. http://www.who.i nt/leishmaniasis/leishmaniasis_maps/en/
4. World Health Organization, Global leishmaniasis surveillance update, 19982016. Wkly Epidemiol Rec,40:530, 2018.
5. GBD 2015 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 310 diseases and injuries, 1990-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. Lancet Oct 2016; 388(10053): 1545-1602.
6. Alvar J, Vélez ID, Bern C, et al. Leishmaniasis worldwide and global estimates of its incidence. PLoS One . 2012;7(5).
7. World health organization.Leishmaniasis Epidemiological .WHO. 2019; Availablefrom:https://www.who.int/leishmaniasis/burden/GHO_CL_2018.pd f?ua=1.
8. Haddad N, Saliba H, Altawi At,et al.Cutaneous leishmaniasis in the central provinces of Hama and Edlib in Syria: Vector identification and parasite typing.Parasit Vectors. 2015; 8: 524.

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

MS and mapping of mass spectra during sand fly life cycle. Insect biochemistry and molecular biology. 2018 Feb 1;93:47-56.

18. Alemayehu B and Alemayehu M.Leishmaniasis: A Review on Parasite, Vector and Reservoir Host.Health Science Journal . January 2017;11(4) .

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

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

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

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

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

24. Koçarslan S , Turan E, Ekinci T,et al. Clinical and histopathological characteristics of cutaneous Leishmaniasis in

Sanliurfa City of Turkey including Syrian refugees. Indian J Pathol Microbiol.Oct 2013; 56(3):211_215.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

45. Reithinger R et al: Cutaneous leishmaniasis. Lancet Infect Dis 7(9):581596, 2007.

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

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

48. Rees PH. Kager PA, Visceral leishmaniasis and postkala-azar dermal leishmaniasis,The Leishmaniases in Biology and Medicine, 2: 114–22, 1987. 49. Pampiglione. S, Manson-Bahr. PEC, La Placa. M and et al," Studies on Mediterranean leishmaniasis.3. The leishmanin test in kala-azar," Trans R Soc Trop Med Hyg, 69: 60–8, 1975.

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

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

52. Calvopina M, Uezato H, Gomez EA,et al. Leishmaniasis recidiva cutis due to Leishmania (Viannia) panamensis in subtropical

Ecuador: Isoenzymatic characterization. Int J Dermatol. Feb 2006;45(2):116-20.

53. Bowling JC, Vega-Lopez F. Lupoid leishmaniasis .Clin and Exp Derm. 2003;28(6):683-5.

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

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

56. Stark CG. Medscape. Leishmaniasis Workup.Infectious Diseases: Parasitic Infections. Available at: https://emedicine.medscape.com/article/220298workup#c10,Updated: Feb 18, 2020.

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

58. Vega-Lopez F. Diagnosis of cutaneous leishmaniasis.Curr Opin Infect Dis. Apr 2003;16(2):97-101.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

68. Escobar P, Matu S, Marques C,et al.Sensitivities of Leishmania species to hexadecylphosphocholine

(miltefosine), ET-18-OCH(3) (edelfosine) and amphotericin B. Acta Trop. Feb 2002; 81(2):151-157.

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

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

71. Bhandari V, Kulshrestha A, Deep DK ,et al. Drug susceptibility in Leishmania isolates following miltefosine treatment in cases of visceral leishmaniasis and post kala-azar dermal leishmaniasis.PLoS Negl Trop Dis. May 2012; 6(5).

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

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

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

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

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

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

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

79. Trinconia CT, Miguela DC, Silbera AM, et al.Tamoxifen inhibits the biosynthesis of inositolphosphorylceramide in Leishmania.International Journal for Parasitology: Drugs and Drug Resistance. Dec 2018; 8(3): 475487.

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

81. Beach DH, Goad LJ and Holz GG Jr.Effects of antimycotic azoles on growth and sterol biosynthesis of Leishmania

promastigotes. Mol. Biochem. Parasitol. Nov 1988;31(2):149-62.

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

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

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

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

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

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

88. https://refernce.medscape.com/drug/zyloprim-aloprim-allopurinol-342811#4 .

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

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

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

92. Dogra J, Lal BB and Misra SN. Dapsone in the treatment of cutaneous leishmaniasis. International journal of dermatology. July1986; 25(6): 398400.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

102. Kloppenburg M, Verweij C L, Miltenburg A M,et al. The influence of tetracyclines on T cell activation. Clin Exp Immunol. Dec1995; 102 (3): 63541.

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

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

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

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

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

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

109. Loiseau PM, Cojean S and Schrével J. Sitamaquine as a putative antileishmanial drug candidate: from the mechanism of

action to the risk of drug resistance. Europe PMC. May 2011;18(2):115-119

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

128. NavinTR, Arana BA, Arana FE ,et al.Placebo-controlled clinical trial of meglumine antimonite (glucantime) vs. localized

controlled heat in the treatment of cutaneous leishmaniasis in Guatemala. Am J Trop Med Hyg. Jan 1990;42(1):43-50.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

138. Najim RA, Sharquie KE, Al-Zubaidy SA. Possible mechanisms of action of the compounds injected intralesionally in the treatment of cutaneous leishmaniasis, in addition to their direct effects on the parasites. Ann Trop Med Parasitol. Jan.2006;100(1):33–8.

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

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

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

142. Kocyigit A, Erel O, Gurel MS, Avci S, Aktepe N. Alterations of serum selenium, zinc, copper, and iron concentrations and some

related antioxidant enzyme activities in patients with cutaneous leishmaniasis. Biol Trace Elem Res. 1998;65:271–81.

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

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

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

146. Sharquie KE, Najim RA, Farjou IB, et al. Oral zinc sulphate in the treatment of acute cutaneous leishmaniasis. Clin Exp Dermatol.Jan 2001; 26(1): 2126.

147. 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.

148. 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.

149. . 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.

150. 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): 131135, 2012.

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

152. Ryder NS. Terbinafine: mode of action and properties of the squalene epoxidase inhibition. Br J Dermatol. 1992;39:2–7. doi: 10.1111/j.13652133.1992.tb00001.x.

153. Gubta S, Jain VK, Aggarwal K. Comparing the efficiency of topical paromomycin with intralesional meglumine antimoniate for cutaneous leishmaniasis. Int J Dermatol. 2005;44:1064–1065. doi: 10.1111/j.13654632.2004.02597.x.

154. Aronson N, Herwaldt BL, Libman M, et al. Diagnosis and Treatment of Leishmaniasis: Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America (IDSA) and the American

Society of Tropical Medicine and Hygiene (ASTMH). Clin Infect Dis 2016; 63:e202.

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

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

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

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

159. Khatami A, Talaee R, Rahshenas M, et al. Dressings combined with injection of meglumine antimoniate in the treatment of cutaneous leishmaniasis: a randomized controlled clinical trial. PLoS One 2013; 8:e66123.

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

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

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

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

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

165. Martinez S, Gonazalez M, Vernaza ME. Treatment of cutaneous leishmaniasis with allopurinol and stibogluconate. Clin Infect Dis. 1997 Feb;24(2):165-9. Doi: 10.1093/clinids/24.2.165. PMID:9114142.

166. de Oliveira Emerick S, de Carvalho TV, Miranda BM, da Silva AC, Martins TV, de Oliveira LL, de Almeida Marques-da-Silva E. Lipophosphoglycan-3 protein from Leishmania infantum chagasi plus saponin adjuvant: A new promising vaccine against visceral leishmaniasis. Vaccine. 2021 Jan 8;39(2):282-91.

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

168. Rodrigues BC, Ferreira MF, Barroso DH, da Motta JO, de Paula CD, Porto C, Martins SS, Gomes CM, Sampaio RN. A retrospective cohort study of the effectiveness and adverse events of intralesional pentavalent antimonials in the treatment of cutaneous leishmaniasis. International Journal for Parasitology: Drugs and Drug Resistance. 2020 Dec 1;14:25763.

169. Al-Mutairi N, Alshiltawy M, Khalawany ME, Joshi A, Eassa BI, Manchanda Y, Gomaa S, Darwish I, Rijhwani M. Treatment of Old World cutaneous leishmaniasis with dapsone, itraconazole, cryotherapy, and imiquimod, alone and in combination. International journal of dermatology. 2009 Aug;48(8):862-9.

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

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

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

173. Hamza LG, "The efficacy of intralesional hypertonic sodium chloride solution 7% in the treatment of cutaneous

leishmaniasis," Dermatology & venereology department, Damascus University, 2017.

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

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

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

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

178. Rashid HU, Ullah I, Adeeb H, Zeb M, Mohammad A, Rehman N. Synergistic Effect Of Oral Allopurinol And Intralesional Sodium Stibogluconat In The Treatment Of Cutaneous Leishmaniasis. J Ayub Med Coll Abbottabad. 2020 Oct–Dec;32(4):5580561 .

Abstract

Research background: There are many therapies that had been used to treat cutaneous leishmaniasis.

Aim of the research: the aim of this reaserch is to evaluate the effectiveness of allopurinol in the treatment of cutaneous leishmaniasis.

Research methods: Prospective experimental randomized uncontrolled unblinded trial, included 40 patients with cutaneous leishmaniasis in the hospital of dermatology and venereology-Damascus.

Administration of oral allopurinol daily with dose(20 mg/kg) and maximum dose 1200mg for 6 weeks.

Weekly evalution of lesions response to treatment and the accompanying side effects.

Results: The statistical study found a 80% cure rate for patients treated with oral allopurinol (20 mg/kg) after 6 weeks.

The study had not found any associative relation between the cure rate and the studied variables (patient: age, sex ; lesion: location, duration, size) [P-value more than 0.05], But had found an associative relation between the cure rate and ulceration of lesions (cure rate was lower in ulcerated lesions) [P-value less than 0.05]

Conclusion: allopurinol is a new effective systemic therapy for cutaneous leishmaniasis, with few side effects.

Keywords: Cutaneous leishmaniasis, Allopurinol, Treatment

Syrian Arab Republic
Ministry of Higher Education and Scientific Research
Damascus University
Faculty of Medicine
Department of Dermatology and Venereology

Evaluation of the Efficacy of Allopurinol in the Treatment of Cutaneous Leishmaniasis

A dissertation submitted in partial fulfillment of the requirements for the Postgraduate Studies Certificate (MSC) in Dermatology and Venereology

By

Marwa Mohamad Salim Al SHaar

Supervised by

Ass.Prof.Dr.Nidal Hamady

2023