



الجمهورية العربية السورية
جامعة دمشق
كلية الطب البشري
قسم الأمراض الجلدية والزهرية

تقييم فعالية حقن محلول سلفات الزنك 2% في علاج الليشمانيا الجلدية

**Evaluation of Efficacy of intralesional injection of Zinc
Sulfate 2% Solution in the Treatment of cutaneous
leishmaniasis**

رسالة مقدمة لنيل درجة الماجستير في الأمراض الجلدية والزهرية
إعداد الدكتورة : فاطمة محمد الصطوف

برئاسة
أ.م.د. منال صلاح الدين محمد

بإشراف
أ.م.د. لينة الحاج ابراهيم

2018 – 2017

الإهداء

بعد حمد الله وشكره وتوفيجه في مسيرتي الدراسية الطويلة

الى ست الحبايب التي عبرت طريقي قبل أن أحبو به فوجدته نوراً
على نور من طهر خطواتها , أدامك الله لي ودامت ابتسامتك
سكينة لقلبي , الى أمي وصديقتي.

الى من رحلت روحه عني لتسكن أنفاسي , ما شعرتك بعيدا عني
بل كانت روحك تشد على قلبي كما كانت يدك تشد على ذراعي
لأرى مدى ثقتك ومحبتك , أبي رحمك الله وسأبقى دائما دكتورة
البابا التي كنت تفخر بها وسأبقى بضعة منك.

الى أختي هدى أمي الثانية رفيقة طفولتي وكتبي , رقيقة كنت
ونسمة تغمر قلبي في أقصى ظروفي , نجاحي هو لك أنت وليس
لي أنا.

الى أختي نهى غاليتي انتِ قطعةٌ مني.

الى اخي الغالي أحمد والحبيب حسين , انتما من ملأ قلبي حناناً
وحباً , دمتما لي فرحاً وذخراً مدى الحياة.

الى جميع اخوتي واخواتي الأحباء محمود , مصطفى , ابراهيم ,
حسن , يوسف , منى , خديجة حفظكم الله وبارك بكم . انتم سندي .

الى الأستاذ محمد رضوان الداغستاني , حفظك الله وأطال بعمرك ,
لكَ مني كل الود .

الى روحك الطاهرة التي آنستني رغم المسافات التي بيننا , تغمدك
الله برحمته تشارلز ولسن .

بسم الله الرحمن الرحيم

كلمة شكر

أتقدم بخالص الشكر لأصول الطب والعلم من بذوره الأولى إلى أوراقه النضرة
وأزهاره العطرية أساتذتي الكرام وأخص بالشكر والامتنان مشرفتي على هذا البحث
الدكتورة لينة حاج إبراهيم التي تفضلت بقبول الإشراف وأمدتني بصادق النصيح.
والأعضاء الذين شاركوا في لجنة التحكيم الدكتورة كندا الشوا والدكتور عمر
ليلا لكما جزيل الشكر و الامتنان .

فهرس المحتويات

الفصل الأول :

.....المقدمة	
.....معدل الوقوع والانتشار	
.....وضع الليشمانيا في سوريا	

الفصل الثاني

.....الإمراضية	
.....الوبائية ودورة حياة الطفيلي داخل العامل الناقل	
.....المستودع	
.....العامل الناقل	
.....دورة حياة الطفيلي داخل الثدييات	
.....الليشمانيا والمناعة	

الفصل الثالث

.....التظاهرات السريرية	
.....داء الليشمانيات الخفي Cryptic	
.....داء الليشمانيات الجلدي الموضع	
.....الشكل الحاد لليشمانيا الجلدية الموضعه	
.....# داء الليشمانيات الجلدي الموضع بالعالم القديم	

-! الليشمانيا الجلدية الناتجة عن طفيلي الليشمانيا الكبرى
-! الليشمانيا الجلدية الناتجة عن طفيلي الليشمانيا المدارية
-! الليشمانيا الجلدية الناتجة عن طفيلي الليشمانيا الطفلية
-! الليشمانيا الجلدية الناتجة عن طفيلي الليشمانيا الإثيوبية
-# الليشمانيا الجلدية في العالم الحديث
-! الليشمانيا الجلدية الناتجة عن معقد الليشمانيا المكسيكية
-! الليشمانيا الجلدية الناتجة عن مجموعة الليشمانيا البرازيلية
-# الليشمانيا الجلدية المخاطية
-# الليشمانيا الحشوية
-# الليشمانيا الجلدية التالية لكالا ازار
-# الليشمانيا الناكسة

الفصل الرابع

-التشخيص التفريقي
-التشخيص
-الخزعة النسيجية
-الفحص المجهرى لكشافة من الآفة
-اختبار الليشمانين الجلدي (تفاعل مونتينغرو)
-معايرة الأضداد
-التقنيات الجزيئية

الفصل الخامس

العلاج الجهازى.....

! أملاح الأنتيموان الخماسية.....

! الأمفوتريسين B.....

! الميليتيفوزين

! بارومومايسين.....

! بينتاميدين.....

! الآزولات.....

! الأللوبيورينول.....

! تاموكسيفين.....

.....2-substituted quinolone !

.....8-aminoquinoline !

! الدابسون.....

! ريفامبيسين.....

! آزيترومايسين.....

! التتراسيكلينات.....

العلاجات الموضعية.....

! الحقن الموضعي لأملاح الانتيموان.....

-! مرهم بارومومايسين
-! الإيميكيمود
-! المعالجة القرية
-! المعالجة الحرارية الموضعية
-CO2 Laser !
-Photodynamic therapy !
-! محلول كلوريد الصوديوم مفرط التوتر
-! سلفات الزنك 2%
-! حمض الخل ثلاثي الكلور
-! اللصاقات التي تحرر NO

الباب الثاني: الدراسة العملية

..... الفصل الأول: مبررات البحث

..... هدف مشروع البحث

..... الفصل الثاني: طرق ومواد الدراسة

..... نوع الدراسة

..... مكان الدراسة

..... مدة الدراسة

..... العينة المدروسة

..... معايير القبول

معايير الاستبعاد	
حجم العينة	
طريقة العمل	
متابعة المرضى	
تعريف	
الأساليب الإحصائية	
أخلاقيات الدراسة	
الفصل الثالث: مناقشة النتائج	
الفصل الرابع: النتائج	
صور حالات سريرية	
الفصل الخامس: المقارنة مع الدراسة العالمية	
الفصل السادس: الخلاصة	
الفصل السابع: التوصيات	
الباب الثالث: المراجع	
الباب الرابع: ملاحق البحث	
الموافقة المستنيرة	

قائمة الجداول والمخططات

أولاً : وصف العينة المدروسة

ثانياً : دراسة وصفية تحليلية للإندفاعات في العينة المدروسة

ثالثاً : دراسة فعالية العلاج في مجموعتي الدراسة :

رابعاً :مقارنة الفعالية العلاجية بين مجموعتي الدراسة:

خامساً: دراسة توزع أفراد عينة الدراسة حسب الآثار الجانبية للمعالجة (ألم أثناء تطبيق

العلاج - فرط التصبغ التالي) وفقاً لطريقة العلاج

سادساً: نتائج الدراسة الإحصائية لنتيجة المعالجة في مجموعتي الدراسة

سابعاً: دراسة معدل حدوث النكس

الباب الأول

الدراسة النظرية

الفصل الأول

المقدمة [1]

داء الليشمانيات هو مرض قديم [2].

تم اكتشافه على رسومات فخارية للهنود الحمر تعود للقرن الأول [3].

تم تسميتها بعد ذلك بداء الليشمانيات نسبة الى مكتشفها (لايشمان) , حيث تمكن من مشاهدة المتعضيات في لطاخه مأخوذة من طحال مريض ميت مصاب بحمى dumdum fever بالهند عام 1901 [1].

بقي المرض ذو أهمية في العقد 21 , حيث تم رصد 2 مليون حالة طورت مرضاً جهازياً , وحوالي 70,000 وفاة سنوياً [4].

الأنماط المختلفة لداء الليشمانيات محصور بمناطق البحر المتوسط, جنوب أوروبا, وسط افريقيا, أجزاء من جنوب ووسط آسيا (عالم قديم Old World), وجنوب ووسط امريكا (عالم جديد New Wold) . [1]

معدل الوقوع والانتشار:

الخمج متوطن في 88 دولة, 72 منها هي دول نامية [1].

ازداد معدل حدوث المرض بالدول الغربية لدى المصابين بفيروس عوز المناعة, العساكر , القادمين من الدول المتوطنة [5,6].

كان يعتقد أن أستراليا خالية من المرض حتى تم اكتشاف قرحات موضعه على أطراف الكناغر الحمر, يمكن أن يعود سبب الانتشار الى استيراد انواع معينة والتي اصبحت فيما بعد متوطنه, أو لأنه لم يتم اكتشاف النمط الإنساني من المرض بعد [7].

أكثر من 90% من حالات داء الليشمانيات الجلدي الموضع localized cutaneous leishmaniasis تحدث في افغانستان, الجزائر, إيران, العراق, السعودية, سوريا, البرازيل, والبيرو [8].

في اميركا معظم الحالات تكون مستوردة, بينما تعتبر الأجزاء الجنوبية والوسطى من ولاية تكساس متوطنة بالليشمانيا المكسيكية [9,10].

عوامل الخطورة التي تؤدي للإصابة تشمل, التواجد بالمناطق الموبوءة, الطوابق الأرضية, وأماكن تواجد الحيوانات الأليفة.

يزداد انتشار المرض حتى عمر 15 سنة ثم يميل للاستقرار, ربما يعود السبب للتطور المناعي [11].

بشكل عام الأطفال الذكور لديهم نسبة وقوع أعلى للمرض بسبب الاختلافات السلوكية والاختلافات الهرمونية [12].

وضع الليشمانيا في سوريا:

توجد الليشمانيا في سوريا, وتتركز بشكل أساسي في المنطقة الشمالية أي حلب وضواحيها, وعلى ضفاف نهر الفرات, وقد حدثت مؤخراً إصابات كثيرة في مناطق مختلفة وجديدة في ريف دمشق وفي محافظتي اللاذقية وطرطوس. يعود سبب ظهور

الليشمانيا في مناطق جديدة إلى الهجرة السكانية والتوسع العمراني والزراعي وإلى توافر المناخ والتربة الملائمين لحياة الفاصدة الناقلة والحيوان الخازن وإلى انعدام شروط الصحة والنظافة [13].

الفصل الثاني

الإمراضية [14]:

البائية ودورة حياة الطفيلي داخل العامل الناقل :

جنس الليشمانيا يتألف من طفيليات الأولي parasitic protozoa, شعبة الجبلاوات Phylumsarcomastigophora, رتبة ذات السياط Kinetoplastida, عائلة المثقبيات Trypanosomatidae.

يوجد على الأقل 21 نوع ممرض للإنسان, وجميعها تنتقل بشكل أساسي عن طريقة عضه أنثى ذبابة الرمل الفاصدة المخموجه [4]. سجلت حالات بالانتقال الجنسي [15], والانتقال العامودي [16,17], وكذلك عن طريق نقل الدم [18], والابر [19,20,21,22,23].

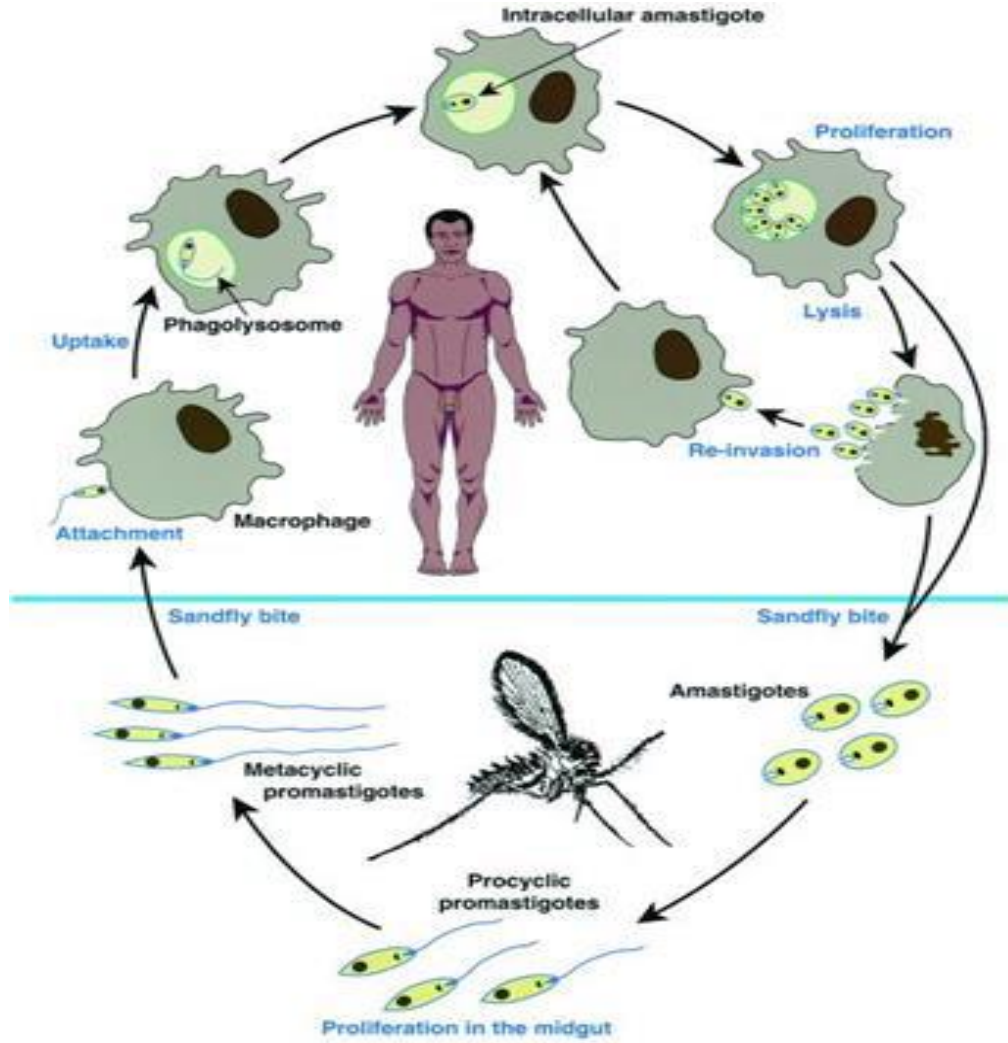
الليشمانيا هو طفيلي ثنائي الشكل dimorphic parasites, حيث يتواجد بمعي الذبابة الفاصدة أو الزرع بالشكل السوطي promastigote (سوط وحيد أمامي) وهو ذو شكل مغزلي متحرك قطره 10-20 ميكرومتر, بينما في خلايا الجهاز الشبكي البطاني للمضيف يتواجد الطفيلي بالشكل اللاسوطي amastigote وهو ذو شكل بيضوي غير متحرك قطره 2-6 ميكرومتر, ويمتلك نواه محبة للأساس ومنشأ حركة عصوي أصغر في قاعدة السوط المفقود [24].

إن دخول الطفيلي إلى أمعاء الذبابة وتغير الظروف المحيطة بها يؤدي إلى تكون الشكل أمامي السوط، ويدعى procyclic promastigote (المشيقة) وهو شكل ضعيف الحركة ويتكاثر بالانشطار ضمن peritrophic matrix (المطرق المحيط بالغازية) [25].

يبدأ انقسام الطفيلي وتكاثره بالتباطؤ بعد عدة أيام ويتميز إلى شكل متناول قوي الحركة يدعى nectomonad promastigotes والذي يهاجر إلى النهاية الأمامية لـ peritrophic matrix، ثم يتحرك الطفيلي إلى بداية المعى المتوسط حتى الوصول إلى منطقة الفؤاد الواصلة بين المعى المتوسط والمعى الأمامي [25]. يتحول الطفيلي إلى leptomonad promastigotes (الممشوقي) وهو شكل أقصر، ويستأنف الانقسام والتكاثر ويفرز مادة هلامية promastigote secretory gel.

تتميز بعض الطفيليات إلى haptomonad promastigotes وبعضها الآخر إلى metacyclic promastigotes وهي المرحلة التي تدخل المضيف وتسبب الخمج [26].

تصبح ذبابة الرمل معدية بعد 10 أيام وسطياً من التقاط العدوى [27].



الشكل (1): دورة حياة الطفيلي [27]

المستودع [28,29]

تعتبر العدوى ذات مصدر حيواني ، وتنتقل عرضاً الى الإنسان من الحيوانات الأليفة وغير الأليفة [28,30,31,32,33].

إن معرفة المستودع الحيواني هامة وبأياً، لأن القضاء على المستودع يتيح فرصة للحد من انتشار المرض عند البشر [34].

بينما الليشمانيا الدونوفانية وليشمانيا العالم القديم المحدثه بالليشمانيا المدارية تكون ذات مصدر إنساني.

العامل الناقل [35]

أنثى الذبابة الفاصدة من رتيبة Nematocera , من رتبة ذوات الجناحين Diptera يوجد 3 أجناس :

- 1) جنس الفاصدة phlebotomus بالعالم القديم OW.
- 2) جنس اللوتوزوميه Lutzomyia بالعالم الجديد NW.
- 3) جنس فراشيات المقعد Psychodopygus بالعالم الجديد NW .

حيث أن 70 نوع متهم كناقل [36] , وتكون ذات توزيع واسع مع ميل للانتشار بالمناطق المدارية والمناطق ذات الجو الدافئ.

طول ذبابة الرمل أقل من 3 ملم, ولاتطير بعيدا عن مكان تكاثرها, وهي ذات نشاط ليلي تستريح نهارا وتضع بيوضها بالمناطق الرطبة, الباردة , المعتمدة مثل أعشاش الطيور وشقوق المنازل.

تتواجد الحشرة غالباً في جحور الحيوانات وشقوق الصخور والمباني وتجاويف الأشجار في العالم القديم، وفي العالم الجديد تكثر الحشرة في الغابات ضمن أكوام الأوراق المتساقطة.

يمتلك كل نوع من أنواع الحشرة متطلبات نوعية خاصة للبيئة من حرارة ورطوبة وتغذية [37].

دورة حياة الطفيلي داخل الثدييات:

تلدغ أنثى ذبابة الرمل المعدية الجلد وتقوم بحقن اللعاب ضمن الأدمة. يحوي اللعاب

على مواد مضادة للتخثر ويحوي على الطفيليات أمامية السوط metacyclic

promastigotes، كما تتحرر العديد من المواد الجاذبة للمعتدلات والبالعات [38].

تهاجم الطفيليات البالعات وتلتصق بها عن طريق السوط الامامي أو جسم الطفيلي،

وتستطيع الخلية البالعة أن تبتلع 12 طفيلي خلال 30 دقيقة.

يتم تعرف الطفيلي على البالعات من خلال جزيئات موجودة على سطح الطفيلي مثل

lipophosphoglycans, glycoprotein 63 والتي ترتبط مع مستقبلات موجودة

على سطح البالعات كمستقبلات المتممة (CR1,CR3) ومستقبلات المانوز

(MRs) ومستقبلات الفيبرونكتين (FnRs) [38].

يدخل الطفيلي إلى البالعات عن طريق فجوة تدعى parasitophorous vacuole

والتي تلتحم لاحقاً مع الجسيمات الحالة لتشكل الجسيمات الحالة البالعة

phagolysosomes ذات الـ PH الحامضي حيث يتكاثر الطفيلي ضمنها [39].

يتحول الطفيلي ضمن البالعات من الشكل أمامي السوط إلى الشكل عديم السوط،

ويقوم بتعديل المورثات اللازمة للحياة داخل الخلية. تلتصق بعض الأشكال بغشاء

الجسيمات وبعضها الآخر يبقى حراً ضمنها، ويبدأ بالتكاثر والانقسام عدة مرات،

ونتيجة هذا الانقسام الكثيف يتمزق غشاء الخلية البالعة وتحرر الطفيليات عديمة

السوط إلى النسيج لتقوم بغزو بالعات جديدة أو تبتلع من قبل ذبابة رمل جديدة [38].

الليشمانيا والمناعة:

إن التبدلات المناعية الأساسية التي تحدث أثناء الخمج هي تثبيط انترلوكين IL-12 لما له من دور مهم في تنشيط البالعات، وتوجيه المناعة نحو الاستجابة من نمط الخلايا للمفاوية التائية المساعدة Th1 الواقية من المرض [39].

تلعب المناعة الخلوية دوراً هاماً في نتائج الخمج بالليشمانيا؛ إذ أن المظهر السريري للآفة هو نتيجة الاستجابة المناعية، كما أن المناعة المتواسطة بالخلايا ضرورية للشفاء وحدوث المناعة طويلة الأمد. على الرغم من أنه يتم إنتاج الأضداد المضادة لليشمانيا خلال الخمج إلا أنها لا تلعب دوراً في شفاء المرض [40].

يترافق تطور المرض وازدياد شدته مع النمط 2 من المفاويات التائية TH2 والتي تقوم بإنتاج الانترلوكينات IL 4,5,10 ، وعامل النمو المحوّل بيتا TGF-B [39].

تم ربط مستويات انترلوكين IL-10 مع شدة المرض، كما أن دور IL-10 في الليشمانيا الجلدية والحشوية أصبح واضحاً، ويمكن لـ IL-10 أن يكبح تفعيل البالعات [39].

تتوسط الخلايا اللمفاوية التائية من النمط الأول TH1 والتي تنتج انترفيرون غاما IFN- γ ، وانترلوكين IL-2 شفاء المرض.

يتلو الشفاء مناعة مدى الحياة تجاه النوع نفسه من طفيلي الليشمانيا، ولكن توجد مناعة متصالبة بين الأنواع في بعض الحالات.

تلعب المناعة الخلطية دوراً قليلاً في تحديد سير الداء. يلاحظ ترافق العيارات المرتفعة من الغلوبولينات المناعية IgG مع وجود داء حشوي مزمن [39].

الفصل الثالث

التظاهرات السريرية

داء الليشمانيات الخفي Cryptic

كلا الخمجين الجلدي والحشوي يمكن أن يبقيا تحت سريرين أو يتظاهرا بأعراض خفيفة غير نوعية وعابرة [8,36,41,42].

داء الليشمانيات الجلدي الموضع Localized Cutaneous LCL

[43] Leishmaniasis

تشمل 50% الى 75% من كل الحالات العرضية.

هي الشكل الأخف من داء الليشمانيات والمسيطر في العالم القديم [3].

يمكن أن يحدث الشفاء العفوي بكل أنواع الليشمانيا خلال سنة وتعرف بالشكل الحاد

. ALCL

المرض المستمر أكثر من سنة يعرف بالشكل المزمن CLCL .

الشكل الحاد لليشمانيا الجلدية الموضعه Acute Localized Cutaneous

Leishmaniasis ALCL

1) داء الليشمانيات الجلدي الموضع بالعالم القديم OW (Old World)

له تسميات أخرى (حبة حلب , حبة بغداد , داء الليشمانيا المداري , حبة دلهي ,

قرحة قندهار , الأخت الصغيرة , زهرة أريحا) .

تنجم عن أربع أنواع من الطفيليات : الليشمانيا الكبرى، الليشمانيا المدارية، الليشمانيا

الطفلية والليشمانيا الإثيوبية . تكون الآفات السريرية الناتجة عن الأنواع الأربعة

مختلفة ولكن مع وجود تداخل هام بينها بسبب اختلاف استجابة المضيف [44].

لها نوعين رئيسيين [45,46,47,48] :

- الرطب (محدث بالليشمانيا الكبرى)

- الجاف (محدث بالليشمانيا المدارية)

جدول (1) الليشمانيا الجلدية الموضعه (العالم القديم OW) [45,46,47,48].

ليشمانيا جلدية جافة	ليشمانيا جلدية رطبة	
مدارية	كبرى	
انساني	حيواني	نمط
المدينة	الريف	المكان
حتى 8 أشهر	2-8 أسابيع	مدة الحضانة
آفة وحيدة على الوجه	متعددة حتى 100 آفة في مناطق الجلد المكشوفة, معظمها يتراجع	العدد
أقل سيطرة ويحدث متأخرا	أكثر وضوحا ويحدث مبكرا	التقرح
أطول بمرتين	6 أشهر (3-12 شهر)	فترة الشفاء
خطورة التطور للشكل المزمن CLCL , الشكل الناكس , الشكل الحشوي	خفيف ومحدد لذاته, ويشكل ندبة ضمورية	سير المرض
غالبا تحتاج علاج جهازى	مراقبة أو علاج موضعي	العلاج

تتراوح فترة الحضانة من بضعة أيام حتى أكثر من سنة ، والإصابة عادة لدى الأطفال. تكون الآفات إما مفردة أو متعددة، وتتوضع على الأجزاء المكشوفة من الجسم، وأكثر الأماكن شيوعاً هي الوجه والرقبة والساعدين [49].

يكون تطور الآفات بشكل شائع وفق التسلسل: العقيدة، التجلب، التقرح، ثم الشفاء مع تشكل ندبة [49].

الليشمانيا الجلدية الناتجة عن طفيلي الليشمانيا الكبرى:

تدعى الشكل الجلدي الرطب أو الريفى أو حيواني المصدر [50,51]، توجد في أجزاء واسعة ومبعثرة من آسيا وإفريقيا وأوروبا خاصة في المناطق المدارية وتحت المدارية، وفي معظم دول الشرق الأوسط. توجد في سوريا في المناطق الشرقية الصحراوية الجافة والقاحلة وفي دير الزور وقرى حوض الفرات ومنطقة البوكمال ودمشق وريف دمشق "النبك والرحبية وجيرود وقارة ودير عطية وبيروود والضمير وعدرا والزبداني وقدسيا ودمر والهامة وجبل قاسيون" [52].

تكون فترة الحضانة قصيرة وأقل من شهرين عادة. تظهر عقيدة حمراء شبيهة بالدمل في مكان اللدغ، وبعد أسبوعين تتشكل جلبة مركزية قد تستمر أو تسقط لتترك تحتها قرحة.

تزداد القرحة بالحجم تدريجياً خلال 2-3 أشهر وتظهر حواف حمراء مرتفعة، ويصل قطر الآفة حتى 3-6 سم. قد تظهر عقيدات ثانوية صغيرة متعددة (2-4 ملم) حول الآفة وذلك عن طريق النزح اللمفي. تشفى الآفات خلال 2-6 أشهر تاركة ندبة. يتم اكتساب هذا النمط في المناطق الريفية حيث تشكل القوارض مستودع رئيس للطفيلي وهي مثال عن العدوى الحيوانية المصدر. تنتقل عن طريق الفاصدة الباباتاسية [50,51].

الليشمانيا الجلدية الناتجة عن طفيلي الليشمانيا المدارية:

تدعى الشكل الجاف أو المديني أو إنساني المنشأ. تتواجد في جمهوريات الاتحاد السوفييتي سابقاً وفي شمال إفريقيا وشمال الهند وآسيا الوسطى وتركيا واليونان والمناطق الصحراوية في فلسطين وإيران والعراق واليمن وسوريا. تنتقل عن طريق الفاصدة السرجنتية.

توجد في سوريا في المناطق الجافة ونصف الجافة "توجد في حلب وادلب خاصة في معرة النعمان ومنطقة أريحا وقرى جبل الزاوية ومنطقة جسر الشغور" كما توجد في حماة واللاذقية وطرطوس [52].

تكون فترة الحضانة أكثر من شهرين. تظهر عقيدة صغيرة بنية اللون مكان اللدغ وتتطور ببطء إلى لويحة حوالي 1-2 سم قطراً في غضون 6 أشهر، وفي هذه

المرحلة تتقترح بشكل ضحل بالمركز وتتشكل جلبة ملتصقة بإحكام. قد تظهر عقيدات ثانوية حول الآفة لكن بشكل أقل شيوعاً مما هو في الشكل الرطب. تبدأ الآفات بعد 8-12 شهراً بالتراجع وتبدأ القرحة بالشفاء تاركة ندبة. إن الزمن الوسطي لتطور الآفة من عقيدة إلى ندبة سنة تقريباً أي ضعف الفترة اللازمة في الشكل الرطب [53].

الليشمانيا الجلدية الناتجة عن طفيلي الليشمانيا الطفيلية:

تنتقل هذه الليشمانيا بواسطة الفاصدة أرياسي ariasi وتعد مسؤولة عن كل الإصابات الجلدية في البلاد الواقعة على حدود البحر المتوسط الشمالية وتشمل إسبانيا وفرنسا وإيطاليا واليونان، وبعض الحالات في شمال إفريقيا [54]. تؤدي الإصابة بهذا النوع الطفيلي عند الأطفال إلى تطور داء ليشمانيات حشوي، وعند البالغين تتطور ليشمانيا جلدية بسيطة ذات شفاء عفوي بدون أي إصابة حشوية مرافقة أو تالية [39].

قد تتطور آفات مخاطية معزولة أحياناً، وإضافة للشكل المحدد ذاتياً فإنه يوجد شكل مزمن لا يحدث فيه شفاء عفوي [39].

الليشمانيا الجلدية الناتجة عن طفيلي الليشمانيا الإثيوبية:

تتواجد هذه الليشمانيا في كينيا والسودان وإثيوبيا، وتنقلها الفاصدة longipes. تتوضع الآفات بشكل شائع على مركز الوجه وعادة تكون مفردة. تتراكم حطاطات حول الآفة لتشكل عقيدة كبيرة عادة لا تتقرح أو تتجلب، ونادراً ما تلتهب الآفات بشدة وتشفى خلال 2-5 سنوات [55].

الليشمانيا الجلدية في العالم الحديث

الليشمانيا الجلدية الناتجة عن معقد الليشمانيا المكسيكية:

إن العامل الناقل للطفيلي هو ذبابة الرمل من نوع Lutzomia وتلدغ هذه الحشرة الإنسان بشكل عابر، ويكون العمال في الغابات هم الأكثر تعرضاً للإصابة. يشبه السير السريري للآفة الناتجة عن الليشمانيا المدارية أو الكبرى. تتوضع غالبية الآفات على جوانب الوجه أو خلف الأذنين. قد تغزو الآفات المتوضعة على صيوان الأذن الغضروف وتخربه وتحتاج سنوات عديدة حتى تشفى [56].

إن الليشمانيا المكسيكية الأمازونية شائعة للغاية عند قوارض الغابة ولكن الحشرة الناقلة غير أليفة للبشر لذلك فإن الخمج الإنساني بها نادر، ولكنه عندما يحدث فإنه كثيراً ما يؤدي إلى ليشمانيا جلدية منتشرة [57].

الليشمانيا الجلدية الناتجة عن مجموعة الليشمانيا البرازيلية:

تكون الآفات غالباً على شكل قرحات كبيرة وعميقة ذات حواف مرتفعة [58].
تكون القرحات الناتجة عن الليشمانيا البرازيلية الغويانية متورمة ومنقخة وعلى الأطراف عادة، وغالباً ما تكون متعددة تشبه الداء العليقي "Pianbois" [59].
تترافق الإصابة بالليشمانيا البرازيلية الغويانية والبرازيلية البنمية بشكل خاص مع آفات على طول الأوعية اللمفية النازحة، وقد تبقى هذه الآفات بشكل عقيدات صغيرة متفرقة أو تلتهب وتفتح على الجلد لتشابه الآفة البدئية. نادراً ما يلاحظ اعتلال عقد لمفية [60].

تسمى الليشمانيا الجلدية المتسببة بالليشمانيا البرازيلية البيروفية "أوتا Uta"، وتكون آفاتها أقل شدة من الآفات الناتجة عن الليشمانيا البرازيلية الغويانية والبنمية، وتتوضع على المناطق المكشوفة وتشفى تلقائياً. لا يعرف عنها أنها تسبب ليشمانيا جلدية مخاطية [60].

الليشمانيا الجلدية المخاطية

الليشمانيا الجلدية المخاطية تحدث عند حوالي 10% من مرضى الليشمانيا الجلدية الموضوعة تتصف بالازمان وتصيب الأنف , البلعوم , والمخاطية اللثوية وتظهر الآفات خلال 1 الى 5 سنوات بعد شفاء الآفات البدئية, وبشكل أقل تظهر أثناء

وجود الآفات البدئية. هي غالبا اختلاط لليشمانيا العالم الجديد (الليشمانيا البرازيلية

, الليشمانيا البيئيه , الليشمانيا الأمازونية , الليشمانيا الغوانية) حيث أن 90%

منها تحدث بالبرازيل والبيرو[61].

تكون الآفات المخاطية بنمط ليشمانيا العالم القديم (الليشمانيا الاثيوبية) مشابهه

للعالم الجديد لكنها أفضل انداراً [62].

تحدث إما بشكل مباشر أو عن الطريق الدموي المفي وتنتشر الى الطريق التنفسي

العلوي, وبشكل نادر تصيب المخاطية العينية والتناسلية [63].

تتظاهر عادة على شكل انسداد أنف, رعاف, زكام , وجلبات وتقرحات بالحاجز

الأنفي, وإذا لم تعالج تتطور إلى انتقاب حاجز الأنف وانهدام جسر الأنف وفي

حالات نادرة قد تصاب الشفتين, الحنك الرخو , أو الحنجرة [11].

اعتلال الأوعية اللمفي شائع بالليشمانيا البرازيلية والتي تترافق مع ضخامة كبدية

وأعراض جهازية [4].

السبب الرئيسي للوفاة هي الخمج الثانوي, انسداد البلعوم, والقصور التنفسي ,

وتتناقص نسبة الشفاء في الحالات المتقدمة [4].

الليشمانيا الحشوية

تدعى Death fever، Kala azar. تحدث أكثر من 500000 حالة سنوياً. وتكون العدوى ذات مصدر حيواني وتعد الكلاب هي مستودع العدوى، وإصابة الأطفال هي الأشيع [64].

العامل المسبب هو الليشمانيا الدونوفانية donovani "تتوزع في شرق الهند وبنغلاديش وجنوب شرق آسيا، والسودان وإثيوبيا وكينيا، وبؤر متفرقة في تحت صحارى إفريقيا، ووسط الجزء الآسيوي من روسيا، وشمال وشرق الصين"، والليشمانيا الطفلية infantum "تتوزع في حوض البحر المتوسط والشرق الأوسط، ووسط وجنوب غرب آسيا وأفغانستان وباكستان، وإثيوبيا والسودان"، والليشمانيا الشاغازية chagasi "تتوزع في وسط وجنوب أمريكا والمكسيك" [65].

يكون الخمج غير عرضي في 90% من الحالات. أما الحالات الأخرى فيغزو الطفيلي ويتكاثر ضمن خلايا الجهاز الشبكي البطاني "الطحال، الكبد، النسيج اللمفي، نقي العظم، وتحت مخاطية المعى" ويحدث فرط إنتاج للأضداد IgG متعددة النسيلة وإنتاج أضداد نوعية ومستويات عالية من المعقدات المناعية والعديد من الأضداد الذاتية [66].

الموجودات السريرية:

تكون فترة الحضانة متفاوتة بين 10 أيام وحتى 24 شهراً، وغالباً تتراوح بين 4-6 أشهر. قد يسبق التظاهرات الجهازية ظهور عقيدة غير متقرحة متوضعة مكان اللدغة ولكنها لا تلاحظ عادة. تتطور حمى إما مخاتلة أو مفاجئة، وتكون ذات ذروتين باليوم عادة مترافقة مع عرواءات، تعرق، تعب، عدم ارتياح، نقص وزن، سعال، إسهال ورعاف. يصبح الطحال ضخماً قاسياً دون أن يكون مؤلماً، وتترافق مع ضخامة كبدية واعتلال عقد لمفية، وأحياناً تظهر علامات سوء التغذية [65].

تحافظ الأعضاء على وظيفتها حتى مراحل متقدمة من المرض، ولكن يحدث تثبيط مناعي نوعي وغير نوعي مما يؤدي لتطور أخماج ثانوية وهي غالباً مميتة [67].

تحدث آفات جلدية في بعض الحالات تشبه الليشمانيا الجلدية، ونادراً تحدث آفات مخاطية. يحدث فرط تصبغ بالجلد وخاصة في اليدين والقدمين والبطن والجبهة وهو سبب تسميته بالداء الأسود "معنى كالا آزار".

يبلغ معدل الوفيات في حالة عدم المعالجة 90%، وينقص بالتشخيص والمعالجة الباكرين إلى 2-5%. يحدث النكس غالباً خلال 6 أشهر بعد انتهاء المعالجة

"10% في الهند، و30% في كينيا" [61].

الليشمانيا الجلدية التالية لكالا ازار (PKDL):

تتطور نتيجة لليشمانيا حشوية معالجة أو غير معالجة وأكثر ما تشاهد في الهند والسودان. و يكون البدء خلال 20 سنة من الشفاء أو أكثر. يمكن أن تتضمن الموجودات الجلدية عقيدات بلون الجلد، حطاطات ثؤلولية وحمامى وجنية [68]. قد تتظاهر بآفات بقعية أو بقعية حطاطية، وتنتشر عادة من المنطقة المحيطة بالفم إلى الأماكن الأخرى من الجسم [69].

يتضمن التشريح المرضي للآفات حبيبومات والقليل من الطفيليات، وفحص الليشمانيا إيجابي. تشفى الآفات عادة عفويًا بعد عدة أشهر والعلاج هو للمرضى الذين لديهم مرض شديد وطويل وعادة يكون باستخدام أملاح الأنتيموان لمدة شهرين وكذلك الأمفوتريسين-ب. يشكل مرضى PKDL خزانات طويلة الأمد للمرض [69].

الليشمانيا الناكسة Recidivans

هي شكل نادر من الليشمانيا الجلدية الموضعية المزمنة حيث تشمل حوالي 3-10% من كل الحالات.

تحدث بشكل رئيسي بالليشمانيا المدارية بالعالم القديم, وبشكل أقل شيوعا بالليشمانيا البرازيلية بالعالم الجديد.

تتظاهر على حواف الآفات الشافية بشكل تام او جزئي بحطاطات وسفية حمامية, لها مظهر هلام التفاح.

وتكون ناجمة عن إعادة تفعيل الخمج الكامن (حتى 15 سنة بعد الشفاء الظاهر)
بمعرض غير معروف كالرض أو الستيروئيدات الموضعية, أكثر من كونه خمج جديد بسلالات مختلفة.

أظهرت العديد من الدراسات بقاء متعضيات داخل خلوية بآفات الليشمانيا الشافية في حال العلاج الغير ملائم او في حال العلاج غير الكامل [70,71].

الفصل الرابع

التشخيص التفريقي [72]

يدخل في التشخيص التفريقي لليشمانيا الجلدية: إنتانات الجلد الجرثومية والفطرية،
الفطار البرعمي، الجمرة الخبيثة، الإكزيما، الجذام، الخمج بالمتقطرة المارينية، داء
النفخ، الساركويد، داء الشعريات المبوغة، السفلس، السل، الداء العليقي، الآفات
الثلولية وأورام الجلد .

أما الليشمانيا المخاطية الجلدية فيدخل في تشخيصها التفريقي: داء بهجت، الذأب
الحمامي القريصي، داء النوسجات، حبييوم الخط الناصف المमित، الفطار نظير

الكرواني، الورم الصلب الأنفي، الساركوئيد، السفلس، السل، الداء العلقي، حببيوم
واغندر والأورام .

التشخيص [73]

إن التشخيص السريري ليس صعباً في حالة الآفات النموذجية في المناطق الموبوءة
أو عند المسافرين العائدين من مناطق موبوءة. يشتهر بالتشخيص الإيجابي لليشمانيا
الجلدية في أغلب الحالات بوجود واحد أو أكثر من المعايير التالية:

- قصة تواجد في منطقة موبوءة في الأسابيع أو الأشهر الماضية.
- قصة لدغ ذبابة الرمل في الأسابيع أو الأشهر الماضية.
- قصة نشاطات عالية الخطورة "النوم خارجاً أو رحلات إلى الأحياء أو
الصحراء".
- عقيدة مزمنة غير شافية أو قرحة بنفسجية منذ 4-6 أسابيع أو أكثر.
- إظهار عديمت السوط بالفحص المباشر لمسحة من الآفة ملونة بالغميما.
- إظهار عديمت السوط في الأدمة بخزعة جلد ملونة بالهيماتوكسيلين أيوزين.
- وجود حببيومات اليشمانيا في الأدمة في عينات ملونة بالهيماتوكسيلين
أيوزين.

○ نمو أماميات السوط عند زرع عينة من الآفة على وسط Nicolle Novy

"McNeal "NNN"

○ إظهار DNA الطفيلي عن طريق PCR.

الخزعة النسيجية [74]

تؤخذ الخزعة في الليشمانيا الجلدية من الحافة المرتشحة الفعالة حيث توجد الطفيليات مع تجنب أخذ الخزعة من المركز النخري للآفة. تقسم الخزعة إلى جزء من أجل اللطاخة الانطباعية باللمس حيث يستخدم تلوين غيمزا، وجزء من أجل التشريح المرضي حيث يستخدم هنا تلوين الهيماتوكسيلين أيوزين. يعتمد الكشف عن الطفيلي بالخزعة النسيجية على درجة الحمل الطفيلي، ودرجة الاستجابة المناعية للمضيف، ووجود أي إنتان جرثومي مرافق في القرحة، وعمر الآفة.

تؤخذ الخزعة في الليشمانيا الجلدية المخاطية من الحبيبوم المخاطي وعلى الرغم من أن إظهار الطفيلي صعب لكن يوجد غالباً ارتكاس حبيبيومي غير نوعي ويمكن إظهار الطفيلي بتلوين غيمزا.

الفحص المجهرى لكشافة من الآفة [72]

يعتبر فحص بسيط وشائع الاستخدام، ولكن حساسيته منخفضة 70-75%. تظهر الطفيليات عديمة السوط داخل البالعات أو بالفراغ خارج الخلوي، ويجب رؤية النواة

ومنشأ الحركة العصوي الشكل حتى نثبت التشخيص. يكون تحري الطفيليات في الآفات القديمة "أكثر من 4 أشهر" أصعب لأن عدد الطفيليات أقل.

الطريقة: تنظف الآفة ويجرى تخدير موضعي، تزال الجلبة وتجفف الآفة بشاشة ثم تؤخذ كشاطة من مركز وحواف القرحة، تفرش على 3 سلايدات وتثبت بالميتانول وتلون بغيمازا ثم تفحص بالعدسة الغاطسة.

الزرع [74]

يعتبر وسيلة مساعدة في التشخيص كما يساعد في التعرف على النوع الطفيلي، ولكنه صعب الإجراء ويتطلب خبرة وتقنيات مخبرية خاصة.

يتم الزرع على وسط NNN حيث ينمو الطفيلي بعد بضعة أيام حتى أسبوعين ويتحول إلى الشكل أمامي السوط. تبلغ إيجابية الزرع 75% تقريباً.

اختبار الليشمانين الجلدي (تفاعل مونتينغرو)

يستخدم للكشف عن الاستجابة المناعية المتأخرة، يصبح إيجابياً في كل حالات الليشمانيا الجلدية عند الوصول إلى مرحلة تجلب الآفة، ويكون الاختبار سلبياً في حالة الليشمانيا الجلدية المنتشرة [73].

يجرى الاختبار عن طريق حقن 0.1 مل من المعلق المؤلف من (5×10^6) من الطفيليات أمامية السوط المأخوذة من وسط الزرع في 1 مل من Phenol saline 0.5%. يتم الحقن على الوجه الأمامي من الساعد وتقرأ النتيجة بعد 48-72 ساعة. يعتبر الاختبار إيجابياً إذا كان قطر الجساة 5 ملم أو أكثر [75].

لا يميّز هذا الاختبار الخمج الحديث عن القديم، وتشير الإيجابية فقط إلى تعرّض سابق للطفيلي. قد تحدث إيجابية كاذبة ناتجة عن أخماج جلدية أخرى [69].

معايرة الأضداد

تختلف حساسيتها بين الأشخاص، ولا تدل على الخمج الفعال دائماً، كما أنه عديم القيمة عند المرضى المضعفين مناعياً حيث قد يكون سلبياً [76].

إن كشف الأضداد قليل الحساسية في الlishmania الجلدية نتيجة للإنتاج المنخفض لها بالإضافة إلى وجود تفاعل متصالب بين مستضدات الlishmania وأضداد طفيليات أخرى من رتبة ذوات منشأ الحركة كالمثقيبات [69].

يمكن استخدام الأضداد وحيدة النسيلة لتمييز الأنواع في المزارع، ولكن ال PCR أفضل منها.

إن الفائدة الأكبر للأضداد هي مراقبة الاستجابة للعلاج [76].

التقنيات الجزيئية [77]

يتم الحري عن DNA الطفيلي عن طريق تفاعل سلسلة البوليميراز PCR؛ إما باستخدام nuclear DNA أو باستخدام minicircle kinetoplast DNA وهو الأكثر حساسية.

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

تؤخذ العينات بعدة طرق منها: cotton swabs (ماسحات قطنية), archival smears (المسحات الأرشيفية), paraffin embedded skin sections (خزعات جلدية مضمنة بالبارافين).

الفصل الخامس

العلاج Treatment

تشفى أغلب آفات الليشمانيا الجلدية عفويًا لكن لا يمكن معرفة المدة اللازمة لحدوث الشفاء عند المرضى، ينصح بتطبيق العلاج الموضعي في حال الآفات البسيطة و الاحتفاظ بالعلاج الجهازى بأملح الأنتموان الخماسية في الحالات الصعبة و التي تتضمن الآفات التي يسبب تندبها تشوه شكلي شديد أو عسر حركة، الآفات بطيئة الشفاء مثل الآفات أسفل الساق أو المتوضعة على المفاصل و المخاطيات و الغضاريف، و الآفات الناتجة عن الطفيلي من

مجموعة *L. brasiliensis* [78]

تقسم العلاجات إلى موضعية و جهازية:

العلاج الجهازى:

(1) أملاح الأنتمون الخماسية: (Sb v) Pentavalent antimony

○ Sodium stibogluconate (Pentostam)

○ Meglumine antimoniate (Glucantime)

استخدمت في علاج داء الليشمانيات منذ سنوات عديدة وما زالت الخط الأول في العلاج، حيث أكدت الدراسات أن معدل الشفاء لا يقل عن 80% [79].

آلية التأثير:

تعتبر أملاح الأنتمون الخماسية طليعة دواء، حيث تخضع لعملية تخفيض بيولوجية إلى شكل أكثر فعالية وسمية ثلاثي التكافؤ (Sb(III) و الذي يملك فعالية مضادة للليشمانيا، يحدث هذا التخفيض داخل الطفيلي عديم السوط و داخل البالعات أما الشكل أمامي السوط غير قادر على اجراء التخفيض و هذا يفسر حساسية الشكل عديم السوط فقط للعلاج بأملاح الأنتمون الخماسية. [80,81].

تعتمد عملية التخفيض على مشاركة مركبات (Thiol) داخل الطفيلي و داخل

خلايا الثدي، و تتألف مركبات (thiol) داخل الثدي من الغلوتاثيون

glutathione الموجود داخل العصارة الخلوية ومن السيستئين و السيستئين

جليسين cysteine و cysteinyl-glycine داخل الجسيمات الحالة [82].

أما مركبات (thiol) داخل الطفيلي تتضمن trypanothione الذي يحمي

الطفيلي من الأذية التأكسدية و ضروري لتكوين DNA الطفيلي [83].

الدراسات الأولية اقترحت أن الصوديوم ستيوغلوكونات يثبط الاصطناع

الحيوي للجزيئات الكبيرة في الطفيلي عديم السوط و ذلك عن طريق تثبيط

تحلل السكر و أكسدة الأحماض الدسمة [84].

كما أن المستحضر السائل من الصوديوم ستيوغلوكونات يحوي المادة

الحافظة *m*-chlorocresol وهي بحد ذاتها عامل مضاد لليشمانيا [85].

أما تأثير أملاح الأنتيموان على المناعة:

الحالة المناعية للمضيف تؤثر في فعالية الدواء وهذا ما يبدو في الخمج

المشترك HIV/ VL بسبب غياب الاستجابة المناعية المتواسطة بالخلايا T

cell وفعالية الـ Sb(V) تعتمد على T cell [85].

يفترض أن Sb(V) تحرض إفراز الساييتوكينات التي تحرض البالعات والتي

بدورها تفرز (NO) المسؤول عن قتل الطفيلي، وفي دراسة وجد أنه بعد

العلاج بـ Sb(v) حدث زيادة في إنتاج $TNF-\alpha$ و $IL-1\beta$ (3 أضعاف) وهما يتواسطان إنتاج (NO) وكذلك $IL-6$ (10 أضعاف) و $IL-8$ (20 ضعف) الذي يحرض إنتاج reactive oxygen species و الجذب الكيميائي، وهذه السابتوكينات تكون أساساً مرتفعة لدى المرضى المصابين كرد فعل على الخمج لكنها تزداد أكثر بعد العلاج نتيجةً لتحريض دفاعات المضيف اتجاه الطفيلي [86].

في دراسة نسيجية تبين أن العلاج بالـ meglumine antimoniate (MA) يؤدي إلى نقص T -cells ($CD3+$) في البشرة وزيادتها في الأدمة، ونقص بسيط في خلايا لانغرهانس ($CD1a+$) في البشرة وخلايا البالعات ($CD68+$) في الأدمة، وزيادة بسيطة لـ B -cells ($CD20+$) في الأدمة، مما يدل أن الـ MA تؤدي لزيادة اللمفاويات في الأدمة ونقص الناسجات [87].

اختلاف الحساسية بين الأنواع [85] :

L. donovani, *L. braziliensis* أكثر حساسية بـ 3 - 5 أضعاف على البنتوستام من *L. Mexicana*, *L. tropica*, *L. major*.

طريقة اعطاء الدواء :

تعطى أملاح الأنتيموان الخماسية عبر الطريق الخلالي بجرعة 20 مغ/ كغ/
يوم يومياً لمدة 21 يوم [88].

التأثيرات الجانبية:

يترافق الحقن ضمن العضل غالباً مع ألم موضعي خلال الحقن و تأثيرات
جانبية جهازية و تتضمن غثيان، اقياء، تعب وألم مفصلي، انزعاج هضمي،
اسهال، طفح جلدي، سمية كبدية و سمية قلبية [89].
مخبرياً يحدث ارتفاع الليباز، ارتفاع الأميلاز، فقر دم، نقص الكريات
البيضاء، ارتفاع خمائر الكبد و تبدلات بتخطيط القلب الكهربائي [90].
الألم عادةً يزول بعد أسبوع من إيقاف العلاج لكنه يمكن أن يستمر لشهرين،
يجب تجنب الكحول والأدوية التي تؤدي لتطاول QT، و من المستحسن منع
الحمل لمدة شهرين بعد العلاج وتجنب اجراء الجراحة الانتخائية الموضعية (مكان الآفة)
لمدة سنة لأن الرض قد يحرض إعادة تفعيل المرض [90].

مضادات الاستطباب [88] :

- ✓ عمر المريض < 50 سنة.
- ✓ وجود أمراض قلبية، كبدية , كلوية.
- ✓ الحمل.

آليات المقاومة:

في دراسة إيرانية تبين أن الطفرات هي من آليات حدوث المقاومة في الـ *L. major* حيث تبين وجود طفرتين الأولى تؤدي لمقاومة معتدلة والأخرى تؤدي إلى مقاومة عالية، ومن غير المعروف إذا كانت الطفرة الأولى ضرورية

لتطور الطفرة الثانية أم أنهما تحدثان بشكل منفصل [91].

- نقص التحول الحيوي لـ $Sb(V)$ إلى $Sb(III)$ تم إثباته في طفيلي *L. donovani* المقاوم للبينتوستام الذي لديه مقاومة على $Sb(V)$ لكنه حساس على $Sb(III)$ [85].

- (PgpA) يلعب دوراً صغيراً في المقاومة وهو موجود في الأغشية القريبة من flagellar pocket (موقع البلعمة والإطراح في الطفيلي) وهو يقوم بعزل $Sb(III)$ ضمن فجوة داخل خلوية بالطفيلي، ولهذا نجد مقاومة بالرغم من وجود مستويات مرتفعة من $Sb(III)$ داخل الطفيلي بدلاً من أن تكون منخفضة [58].

- الاصطناع الزائد لـ glutathione و الـ trypanothione من السستين يساعد في استبدال خسارة الـ Thiol وإعادة تخزينه و لقد لوحظت مستويات مرتفعة من الـ trypanothione عند الطفيلي المقاوم لـ $Sb(III)$ [85].

(2) الأمفوتريسين B (Amphotericin B):

مضاد فطري ينتمي إلى مجموعة البولين Polyene و يستخلص من نوع من البكتيريا الخيطية تدعى *Streptomyces nodusus*، استخدم كخط ثاني في علاج داء الليشمانيات منذ عام 1960، ومتوفر بشكلين plain و Amp B و Liposomal Amp B و هو الشكل الأكثر تحملاً والأقل سمية [92].

آلية التأثير:

متعددة العوامل حيث يعتبر Amp B عامل محب للستيرول يرتبط مع الكوليسترول و يشكل مسام في غشاء الخلية الهدف مما يؤدي إلى تسرب محتوى الخلية إلى الخارج و حدوث الموت الخلوي، وأيضاً يزيد من تركيب الجذور الأوكسجينية الحرة التي تؤذي الخلية و تسبب موتها [93]. يوجد اختلاف في حساسية أنواع طفيلي الليشمانيا على العلاج بسبب الاختلاف في نمط وكمية الستيرويدات في غشاء الأنواع المختلفة حيث *L. mexicana* هي الأقل حساسية [94]، والـ *L. donovani* هي أكثر حساسية من *L. infantum* و *L. Chagasi* وربما كمية الطفيليات و مناعة المضيف تلعب الدور الأكبر في الحساسية على العلاج [95].

المقاومة على الدواء [96]:

في دراسة على *L. donovani* مقاوم للأمفوتريسين - ب وجد عيب في

عمل أنزيم: $S\text{-adenosyl-l-methionine-C}_{24}\text{-}\Delta\text{-sterol}$

methyltransferase (SCMT)

الأمر الذي يؤدي إلى استبدال الإرغوستيرول

بسليفه:

cholesta-5,7,24-trien-3 β - ol.

التطبيق السريري:

جهازياً :

حقن ضمن الوريد بجرعة بين 3-10 مغ / كغ/ يوم لمدة 5-7 أيام، تملك

الجرعات المنخفضة و مدة العلاج القصيرة نفس الفعالية العلاجية للجرعات

الأعلى و المدة الأطول [79].

موضعيًا :

حقن ضمن الآفات بجرعة 2 مغ/ مل أسبوعياً لمدة 12 أسبوع و ذلك في

الآفات المعنّدة على العلاج بأملاح الانتموان، و حسب دراسة أجريت على

93 مريض ليشمانيا في ايران عام 2007 بحقن الأمفوتريسين - ب موضعياً ضمن الآفات نسبة الشفاء التام في نهاية الاسبوع 12 كانت 61,4% و معدلات الشفاء الأكبر كانت للآفات من الشكل الريفي الرطب و عند المرضى مع مدة الإصابة أقل من 6 أشهر [97].

(3) الميلتيفوزين Miltefosine:

اعتبر أول دواء جهازي حقق استخدامه نسبة شفاء 94% عند مرضى اليشمانيا الحشوية [98], و أعطى نتائج جيدة في علاج داء اليشمانيا الحشوي المعند على العلاج بأملاح الأنتموان و في حالات اليشمانيا الجلدية التالية لكالا-آزار [99].

آلية تأثير الدواء:

غير واضحة تماماً ، لكن يرتبط الدواء مع غشاء الخلية و يندخل ضمنها بمساعدة نوعين من البروتينات الغشائية: الأول L.donovani miltefosine transporter (LdMt) و الثاني L.donovani Ros3 (LdRos3) [100], داخل الطفيلي يقوم الدواء بتنشيط عملية استقلاب الليبيدات و يسبب موت خلوي مبرمج [101].

تعتبر *L. donovani* هو الأكثر حساسية على الدواء بين الأنواع الأخرى و *L. major* هو الأقل حساسية، تحدث المقاومة على الدواء بسبب طفرات وراثية في البروتينات الغشائية (LdMt, LdRos3) و بالتالي تثبيط عملية التقاط و دخول الدواء [102].

التطبيق السريري [103]:

يعطى فموياً بجرعة 50 ملغ/ مرتين باليوم للمرضى الذي يتراوح وزنهم من 30-44 كغ.

و بجرعة 50 ملغ/ 3 مرات باليوم للمرضى الذين يبلغ وزنهم 45 كغ أو أكثر.

ومدة العلاج 28 يوماً .

(4) بارومومايسين Paromomycin:

صاد واسع الطيف من مجموعة الأمينوغليكوزيدات و يعتبر فعال تجاه العديد من الطفيليات، استخدم أولاً في عام 2002 كدواء مضاد لليشمانيا بشكله paromomycin sulfate [104].

آلية تأثيره :

تنشيط تركيب البروتينات، تحدث المقاومة على الدواء عند استخدامه بشكل مفرد و لتفادي حدوث المقاومة تم تحميل الدواء على جزيئات صغيرة مثل الألبومين والليبوزوم و كانت النتائج أفضل [105].

بالتجارب السريرية تبين أن الآفات التي سببها *L. major* و عولجت بمرهم البارومومايسين حققت شفاء أفضل وأسرع من *L. amazonensis* و *L. Panamensis* والتجارب على الفئران أظهرت أن *L. major* و *L. tropica* أكثر حساسية من *L. Mexicana* , *L. braziliensis* و *L. Donovanii* [106].

التطبيق السريري:

الدواء يستخدم بالشكل الخلالي لعلاج الليشمانيا الحشوية VL وبالشكل الموضعي والخلالي لعلاج الليشمانيا الجلدية CL، موضعياً يدهن 1-2 مرة يومياً لمدة 20-28 يوم [88].

(5) بينتاميدين pentamidine:

استخدم كخط ثاني في علاج الليشمانيا الجلدية و الحشوية و الجلدية المنتشرة منذ أكثر من 40 سنة، وآلية تأثيره غير واضحة تماماً و لكنه يقوم بتنشيط

التركيب الحيوي لعديدات الأمين و يؤثر على فعالية الغشاء الخلوي الداخلي للمتقدرات و اصطناع DNA [107].

و لم يستعمل على نطاق واسع لليشمانيا الجلدية مما يقترح أن تطور المقاومة عليه لا ينبغي أن يكون مشكلة، أما بالنسبة لليشمانيا الحشوية فيوجد اقتراحات أن المقاومة قد تتطور، وفي الهند انخفض معدل الشفاء عند مرضى اليشمانيا الحشوية من $< 95\%$ إلى $> 70\%$ [108].

تبين أن الطفيلي أمامي السوط المقاوم ينخفض لديه قبط الدواء ويزداد إخراجة (efflux) و وصفت نواقل خاصة لقبط البنتاميدين ربما هي تلعب دوراً في المقاومة من خلال التأثير على تراكمه في الميتاكوندريا [109].

التطبيق السريري:

في مقارنة بين البنتاميدين بجرعة 4 ملغ / كغ / يوم مرة كل يومين لمدة أسبوع (3 جرعات) مع MA لعلاج اليشمانيا الجلدية الأمريكية، كانت فعالية البنتاميدين مشابهة لـ MA مع مدة علاج أقصر [110].

(6) الآزولات AZOLES:

من مضادات الفطور التي تثبط C14 α -demethylase، آلية تأثيرها تثبط سبيل الإصطناع الحيوي للإرغوستيرول وهو الستيروول الأساسي في الفطور والليشمانيا، فعالية الكيتوكونازول على *L. braziliensis* , *L. donovani* و *L. amazonensis* هي أكثر من *L. aethiopica* , *L. major* , *L. tropica* و *L. Mexicana* [111].

الفلوكونازول فعال تجاه *L. major* و الإتراكونازول فعال تجاه *L. tropica* [88].

إن الطفيلي عديم السوط هو أقل حساسية على الآزولات من الشكل أمامي السوط لأنه يستطيع القيام بعملية إنقاذ للستيروول عن طريق الكولسترول في خلايا بالعات المضيف [112].

التطبيق السريري:

يعطى الفلوكونازول فمويًا بجرعة 200-600 مغ/ اليوم لمدة 4-6 أسابيع و ذلك في علاج الليشمانيا الجلدية الناتجة عن *L. major* [88].

في دراسة على فعالية كريم الكيتوكونازول لعلاج الليشمانيا الجلدية كان معدل الشفاء منخفض والتوصيات بأن لا يستخدم كعلاج وحيد [113].

(Nucleoside analogues): Allopurinol (7) الألوپورينول

بدأ استخدام الألوپورينول في التجارب السريرية منذ عام 1980 في معالجة

الليشمانيا الحشوية و الليشمانيا الجلدية بمفرده أو بالمشاركة مع أملاح

الأنتموان [114].

حيث يثبط الألوپورينول الأنزيمات في سبيل purine salvage في طفيلي

الليشمانيا [115].

في دراسات مقارنة وجد اختلاف في الحساسية على العلاج بين الأنواع

الطفيلية و ذلك بسبب اختلاف ألفة هذه الأنزيمات على الدواء [115].

آلية التأثير:

يثبط الاصطناع الحيوي للجزيئات الكبيرة من خلال تبديل مضاهئات

الريبونوكليوزيد ثلاثي الفوسفات واندماجها مع RNA [116].

الحرائك الدوائية له تحد من استخدامه في علاج الليشمانيا عند الإنسان،

حيث المستويات البلازمية عند الإنسان منخفضة مقارنةً مع الكلاب بسبب

الامتصاص الغير كامل للدواء واستقلابه من الفلورا المعوية عند الإنسان

[117].

التطبيق السريري:

الألوبيرينول يعزز من فعالية الغلوكانتيم لكن استخدامه كعلاج وحيد لم يظهر فائدة واضحة [118].

في دراسة أجريت على مرضى ليشمانيا ناكسة سبق لهم تلقي علاجات مختلفة تم إعطاؤهم AL (20 ملغ / كغ / يوم) لمدة 30 يوم + MA (70 ملغ / كغ / يوم) لمدة 15 يوم حدثت استجابة لدى 96 % منهم مع عدم نكس لمدة سنة [119].

في دراسة استخدم AL (20 ملغ / كغ / يوم) لمدة 30 يوم + MA (60 ملغ / كغ / يوم) لمدة 20 يوم عند 37 مريض ليشمانيا جلدية 26 منهم لديه ليشمانيا ذبانية، حدث شفاء لدى 35 مريض مع عدم نكس لسنتين [120].

(8) تاموكسيفين Tamoxifen:

هو دواء يستخدم لعلاج سرطان الثدي وهو يزيد تفعيل و إنتاج أنزيمات معينة لها علاقة بالموت الخلوي المبرمج مثل: calmodulin ,caspases و cellular kinase كما أنه يسبب اضطراب استقلاب السيراميد ويثبط حموضة (acidification) العضيات داخل الخلية [121].

آلية عمل الدواء:

الدواء له تأثير مثبت لنمو الطفيلي وزيادة الجرعة أو مدة الإعطاء تنقص نمو

الطفيلي والموت الخلوي المبرمج يعتمد على الجرعة [121].

الطفيلي موجود ضمن فجوات في البالعات ذات وسط حامضي $PH = 5$

مناسب لحياة الطفيلي والدواء يستهدف $H^+-ATPase$ لغشاء هذه الفجوات

مما يؤدي إلى قلونة الوسط ضمن الفجوات وبالتالي اضطراب التوازن

الشاردي ضمن الطفيلي [122].

وكذلك التاموكسيفين يستهدف الـ $P\text{-type } H^+-ATPase$ على الغشاء

البلازمي للطفيلي وهو ضروري للحفاظ على الـ PH الداخلي المعتدل المهم

لحياة الطفيلي [122].

التطبيق:

في دراسات أجريت على الفئران تم إعطاؤه فمويًا بجرعة 20 ملغ/كغ/يوم

لمدة 15 يوم وكان العلاج فعال [123].

2-substituted quinolone (9)

مشتق طبي نباتي يملك فعالية ممتازة في علاج الليشمانيا الجلدية في العالم

الجديد [124]. في دراسات على الفئران أبدى فعالية نوعية تجاه *L.*

donovani كما يمتلك فعالية تجاه الأشكال المسوطة و عديمة السوط من

L. infantum , *L. amazonensis* [125].

8-aminoquinoline (10)

دواء مضاد للأوالي استخدم بداية كعلاج مضاد للملاريا، أظهرت دراسات

حديثة في الهند و كينيا فعاليتها تجاه *L. donovani* [126]. حيث يحرض

أذية في الكروماتين، تشكل جذور أوكسجينية حرة و ارتفاع تركيز شوارد

الكالسيوم ضمن الطفيلي مما يؤدي إلى موت الطفيلي [127]. حديثاً يتم

استخدامه بالمشاركة مع العلاجات الأخرى.

(11) معالجات جهازية أخرى:

• الدابسون Dapson:

فعال بنسب مختلفة، يعطى بجرعة 2 مغ/ كغ/ يوم لمدة 21 يوم [128].

من تآثيراته الجانبية حدوث فقر دم انحلاي و تشكل ميتهيموغلوبين الدم
بالإضافة لتآثيراته العصبية و الكبدية لذا يجب مراقبة خضاب الدم و كريات
الدم البيضاء و خمائر الكبد خلال فترة العلاج [128].

• ريفامبيسين Refampicin [129]:

يمنع اصطناع الـ RNA عبر تثبيط بلمرة الـ RNA المعتمدة على الـ DNA
(dependent RNA polymerase DNA) و يستخدم بجرعة 1200 ملغ
/ يوم مقسمة على جرعتين لمدة 4 أسابيع، في دراسة استخدم الريفامبيسين
1200 ملغ / يوم على جرعتين + أوميبرازول 20 ملغ لمدة 6 أسابيع وكانت
النتائج جيدة.

• آزيثرومايسين Azithromycin:

هو صاد من الماكروليدات يعطى فمويًا ، آلية تأثيره غير واضحة قد تكون
بسبب التأثير المباشر للدواء على الطفيلي أو بسبب تعديل الاستجابة المناعية
والالتهابية، ذكرت Tanyuksel وغيرها أن الآزيترومايسين قادر على قتل
الطفيلي عديم السوط، أما التأثيرات على المناعة تتضمن تحفيز البلعمة،
الجذب الكيميائي، التأثير السام الخلوي وفعالية معدلة للمناعة [130].

في دراسة تم مقارنة الأزيترومايسين بجرعة 500 ملغ / يوم لمدة 5 أيام من كل شهر للبالغين وجرعة 10 ملغ / كغ / يوم لمدة 5 أيام من كل شهر عند الأطفال وذلك لمدة 4 أشهر حد أقصى مع الـ MA (60 ملغ / كغ / يوم) لمدة 20 يوم، وكانت فعالية الأزيترومايسين أقل مع حدوث تحسن جزئي لذلك اقترح إعطاؤه كعلاج مشترك. [130].

في دراسة استخدم الأزيترومايسين الفموي بجرعة 500 ملغ لمدة 3, 5 و 10 أيام وجرعة 1000 ملغ لمدة يومين وذلك من كل شهر ولعدة أشهر حتى حصول الشفاء التام, حصل الشفاء لدى 85% من المرضى خلال مدة علاج أقصاها 120 يوم [132].

في دراسة أخرى تبين أن الأزيترومايسين غير فعال في علاج الليشمانيا الجلدية CL [132].

• التتراسيكلينات:

إن آلية عمل التتراسيكلينات على الليشمانيا غير معروفة و يوجد عدة

فرضيات:

التأثير المباشر على الطفيلي بآلية مشابهة لتأثيرها على البكتريا بفضل

النفوذية داخل الخلوية الجيدة للدواء [133].

التأثير المضاد للإلتهاب والذي نراه في العديد من الأمراض الجلدية التي

تتميز بوجود حبيبوم مثل الوردية حيث أن الليشمانيا أيضاً تحوي حبيبومات

نسيجياً [133].

في دراسة مستقبلية Prospective أجريت عام 2008 في قسم الجلدية في

مشفى الهادي شاكر الجامعي في تونس، في هذه الدراسة تم متابعة 14

مريض عولجوا بالدوكسي سيكلين الفموي بجرعة 200 ملغ/ يوم لمدة 15 -

30 يوم مع متابعة المرضى أسبوعياً حتى اليوم 45 و كانت نسبة الشفاء

71% [133].

و في دراسة تجريبية أجريت عام 2015 في قسم الأمراض الجلدية و الزهرية

جامعة دمشق حيث تم متابعة 32 مريض عولجوا بالدوكسي سيكلين

200مغ/ يوم لمدة 45 يوم مع مراقبة النكس لمدة 3 أشهر بعد المعالجة

أثبتت الدراسة عدم فعالية العلاج حيث كانت نسبة الشفاء فقط 6,25% [134].

× العلاجات الموضعية:

يستطب العلاج الموضعي لليشمانيا الجلدية في الحالات التالية [88]:

- حجم الآفات > 4 سم
- و عددها أقل من أربع آفات
- و الآفات متوزعة في أماكن ملائمة للحقن الموضعي
- آفة واحدة أو أكثر ناتجة عن *L.tropica* أو *L.infantum*
- المريض غير مثبط مناعياً و لا يعاني من سكري غير مضبوط

من العلاجات الموضعية:

1. الحقن الموضعي لأملاح الانتمون:

حسب توصيات منظمة الصحة العالمية يتم حقن 1-5 مل من الصوديوم ستيبوغلوكونات أو من الميغلومين أنتمون تحت حواف الآفة و حتى يصبح

سطح الآفة أبيض، يكرر الحقن كل 5-7 أيام لمدة 3-4 أسابيع حتى تشفى الآفة [88].

بينت دراسات عديدة أن نسبة الشفاء عند حقن أملاح الأنتيموان موضعياً ضمن آفات الليشمانيا الناتجة عن *L.major* كانت 72-97 % [136]. في دراسة أجري فيها مشاركة الحقن الموضعي للصوديوم ستيبوغلوكونات مع المعالجة القرية زادت من نسبة الشفاء أكثر من استخدام كلا العلاجين بمفرده [136].

في دراسة تم مقارنة العلاج بالـ MA حقن ضمن الآفة بالطريقة الكلاسيكية مع حقنه بطريقة الميزو وكانت النتيجة أن كلا الطريقتين لهما نفس الفعالية لكن طريقة الميزو كانت أقل ايلاًماً وكمية الدواء المحقونة أقل [137].

2. مرهم بارومومايسين:

يتوافر شكلين من البارومومايسين الموضعي لعلاج الليشمانيا الجلدية

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

تراوحت نسبة فعالية كلا الشكليين في علاج الليشمانيا الجلدية الناتجة عن *L. major* بين 74% إلى 86% و ذلك عند استخدام المرهم يومياً لمدة 10-30 يوم مع ارتفاع نسبة التحسن عند زيادة عدد مرات تطبيق المرهم [138,139]

و لوحظ أن فعالية البارومومايسين أقل في الآفات الناتجة عن *L. tropica* [140].

3. الإيميكيمود (Aldara) Imiquimod :

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

استخدم أولاً في معالجة الليشمانيا الجلدية الناتجة عن *L. peruviana* بالمشاركة مع أملاح الانتمونان [142]. في دراسة حديثة على الأنواع الطفيلية *L. braziliensis*, *L. peruviana* أظهرت أن مشاركة كريم

ايميكيمود 5% دهن طبقة رقيقة كل يومين لمدة 20 يوم مع الغلوكانتييم
بجرعة 20 مغ/كغ/ يوم لمدة 20 يوم أدى إلى الشفاء بشكل أسرع و
الندبات أخف [143]. في دراسات على الليشمانيا الجلدية العالم القديم
أظهرت أن الايميكيمود 5% دهن 3 مرات أسبوعيا لمدة 8 أسابيع بمفرده
غير فعال في العلاج [144].

4. المعالجة القرية cryotherapy:

استخدمت في علاج الليشمانيا الجلدية في العالم القديم فقط، حيث سجلت
دراسة في تركيا نسبة شفاء 90% عند معالجة المرضى المخبوجين ب
L. tropica بالآزوت السائل و ذلك بعد جلسة واحدة فقط لكن حدث نقص
تصبغ تالي عند 68% من المرضى ثم عودة التصبغ خلال 2-3 أشهر
[145].

مدة تطبيق العلاج و الفاصل بين الجلسات غير محددة، في دراسة يونانية
دورتين تجميد 10-30 ثانية كانت كافية لعلاج آفات *L. tropica* [146].
بينما في دراسة في الأردن على آفات *L. major* , *L. tropica* كانت المدة
اللازمة دورتين تجميد 15-20 ثانية خلال 1-3 جلسات [147].

كما أن مشاركة المعالجة القرية مع الحقن الموضعي لأملح الانتمون يزيد من نسبة الشفاء بالمقارنة مع استخدام كلا المعالجتين بمفرده و ذلك في معالجة الآفات الناتجة عن *L.tropica* , *L.major* [148].

5. المعالجة الحرارية الموضعية:

طريقة للعلاج موافق عليها من قبل FDA، يتم تسخين الآفة عبر ترددات راديوية يتم ايصالها عبر أسلاك توضع ضمن الآفة، يتم ضبط الحرارة الموضعية و غالباً تستخدم حرارة بدرجة 50 °C و لمدة 30 ثانية، و هذه الطريقة مؤلمة جداً و تحتاج إلى تخدير موضعي، فعالية التسخين الموضعي مشابهة لفعالية الحقن الموضعي للغلوكانتيم ضمن آفات الليشمانيا الجلدية الناتجة عن *L.mexicana* [149]. أيضا العلاج بالتسخين الموضعي فعال في معالجة الليشمانيا الجلدية في العالم القديم [150].

6. CO2 Laser:

استخدم ليزر CO2 في علاج آفات الليشمانيا الجلدية في ايران، حيث كان النوع المسبب هو *L. tropica* و بلغت نسبة الشفاء 94% عند استخدام ليزر CO2 (power:30 w, pulse width:0.5–5s) و ذلك حتى يصبح

سرير القرحة بني اللون و حدوث الإرقاء الدموي، تم تخدير الآفات قبل الإجراء بواسطة حقن الليدوكائين 1-2%، الاختلاطات كانت بنسبة 4,5% من المرضى و هي عبارة عن فرط تصبغ تالي، حمامى دائمة و ندبات مفرطة الضخامة [151].

توجد تقارير حديثة عن فعالية العلاج بالليزر عند مرضى الليمفانما الجلدية الذأبانية [152].

7. PDT) Photodynamic therapy) :

تستخدم المعالجة الضوئية الديناميكية في علاج الثآليل الناتجة عن HPV و بعض الآفات الجلدية الخبيثة، تتضمن هذه الطريقة استخدام مركبات البورفيرين (aminolevulinic acid & 10 %) موضعياً تحت ضماد لمدة 4 ساعات ثم يتم تعريضها لأشعة بطول موجة من (570-670 nm) و بسعة 100 j/ cm^2 في كل جلسة و تكرر الجلسات أسبوعياً [153].

آلية التأثير إن التعرض لمصدر ضوئي مناسب مع وجود الأوكسجين يؤدي لتشكيل reactive oxygen species التي تخرب الخلايا المستهدفة [154].

8. محلول كلوريد الصوديوم مفرط التوتر:

التركيز المستخدمة في علاج الليشمانيا الجلدية: 5%، 7%، 10%

[155,156].

آلية التأثير:

يؤدي حقن المحلول الملحي مفرط التوتر ضمن آفة الليشمانيا الجلدية إلى اضطراب توازن الضغط التناضحي داخل السيتوبلازما الخلوية للطفيلي و نسيج الآفة مما يؤدي إلى حدوث انكماش و موت هذه الخلايا [156], في دراسة أخرى أظهرت حدوث انخفاض في مستوى IL.13 بعد حقن المحلول الملحي مفرط التوتر و هو عبارة عن سيتوكين يفرز من TH2 و يلعب دوراً في تطور الحثية الأمراض لـليشمانيا الجلدية [157]. وله دور في الآفات غير الشافية [158]. ولوحظ وجود ارتباط بين مستوى انخفاض IL.13 و زيادة تركيز المحلول الملحي المستخدم في العلاج [157].

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

حدث موت الطفيلي بعد دقيقتين عند استخدام 15% Nacl

حدث موت الطفيلي بعد 5 دقائق عند استخدام 15%, 10% Nacl

و بعد 9 دقائق عند استخدام 15%, 10%, 7% Nacl

و في نفس البحث، أجري حقن الفئران المخموجة بطفيلي الليشمانيا بالمحلول

الملحي مفرط التوتر 6% و كانت النتائج جيدة حيث حدث تراجع في

الحمامى و حجم الآفات بالمقارنة مع المجموعة الشاهد [159].

هناك عدة دراسات ذكرت فعالية المحلول الملحي مفرط التوتر في معالجة

الليشمانيا الجلدية حيث استخدم بتركيزات 5% , 7% , 10%، و تم الحقن

أسبوعياً لمدة 6 أسابيع وسطياً [155,156,160].

و اعتبر علاج فعال و آمن و متوفر بسهولة قليل التأثيرات الجانبية باستثناء

الألم أثناء الحقن و فرط التصبغ التالي دون أي تأثيرات جانبية جهازية

[155].

أما المحلول الملحي بتركيز 15% أو أكثر يعتبر علاج غير آمن في

الليشمانيا الجلدية و ذلك بسبب حدوث التئخ الجلدي [161].

9) سلفات الزنك 2%

معدن ثقيل قليل السمية وله تأثير على التفعيل المناعي [162], وله القدرة على ترتيب البروتينات [163].

له القدرة على تثبيط الشكل عديم السوط لطيفلي الليشمانيا عن طريق احداث أذية نسيجية وتبدلات التهابية شديدة [164].

له تأثير مباشر على الوظائف الانزيمية لطيفلي الليشمانيا [165].

يعزز استجابة المناعة المتوسطة بالخلايا التائية المساعدة 1 مما يساعد على قتل العامل الممرض داخل الخلوي [166].

الزنك عبارة عن اشارة جزيئية داخل خلوية تلعب دور مهم في تحسين وظائف الماكروفاج, المتغصنات, الوحيدات والمناعة المتوسطة بالخلايا [167,168].

العديد من الدراسات أوجدت ان مستوى الزنك المصلي منخفض عند مرضى الليشمانيا [169,170], وبعد العلاج تم عودته الى المستوى الطبيعي [172].

آلية عمل الدواء: عند حقن الأرانب بالـ ($ZnSo_4$) أو بالبنتوستام لوحظ حدوث

ارتشاح بالخلايا الإلتهابية بدءاً بالإيوزينيات ثم اللمفاويات وأخيراً تكاثر

الفيبروبلاست مكان الحقن، مما يدل على أن المحتوى المعدني لسلفات الزنك

والبنتوستام قد تسبب أذية نسيجية مكان الحقن، وبالتالي تحرض تبدلات إلهابية

شديدة هي المسؤولة عن الفعالية المضادة لليشمانيا [172].

التطبيق السريري:

موضعيًا : تحقن سلفات الزنك 2 % [173].

جهازياً : في دراسة تم علاج الليشمانيا الجلدية بسلفات الزنك بجرعة: 2.5،
5، 10 ملغ / كغ / يوم كانت نسبة الشفاء بالترتيب: 83.9 %، 93.1 %،
96.9 % [174].

○ حمض الخل ثلاثي الكلور TCA:

في دراسة على 60 مريض ليشمانيا ذأبانية بعضهم تلقى حقناً موضعياً
لميغلوامين الأنتموان والمجموعة الأخرى تلقت TCA 50 % تطبيق موضعي
كانت النتائج العلاجية متشابهة تقريباً ، والتأثير الجانبي الأشيع هو التندب
[175].

في دراسة أخرى استخدم الـ TCA 5 % كريم مرتين يومياً لمدة 8 أسابيع
[176].

○ اللصاقات التي تحرر NO:

آلية عمل الدواء:

يتم تحرير NO بشكل مستمر من اللصاقات مما يعوض نقصه في البالعات
المصابة عن طريق (inducible nitric oxide synthase (iNOS
[177].

التطبيق السريري:

كانت نسبة الشفاء في دراسة اجريت هي 40 % [177].

وفي دراسة تم مقارنة تطبيق NO كريم 3 % مشاركة مع المعالجة القرية مع المعالجة القرية لوحدها و لم تبدي المشاركة أي فائدة [178].

الباب الثاني

الدراسة العملية

الفصل الأول

مبررات البحث:

داء الليشمانيا مرض جلدي خمجي، مزمن ومشوه، ناتج عن خمج طفيلي بأنماط متعددة من جنس الليشمانيا [88].

يعتبر مشكلة صحية هامة وخاصة في سوريا حيث معدلات الوقوع في ازدياد مستمر خاصة في ظل الظروف الحالية، بالإضافة الى مدة الشفاء الطويلة والتدب التالي مما يسبب مشكلة جمالية ونفسية للمريض ويؤثر على نوعية الحياة أيضا، وفي حال عدم المعالجة يؤدي أيضا إلى تفشي المرض باعتبار المرضى غير المعالجين هم مصدر لانتقال الخمج عبر لدغ الحشرة. توجد عدة طرق لمعالجة الليشمانيا الجلدية تتضمن علاجات موضعية، وعلاجات جهازية، وعلاجات فيزيائية (العلاج بالتبريد والعلاج بالحرارة) [88].

يعد الحقن الموضعي بمحلول سلفات الزنك 2% أحد طرق العلاج الموضعية [172] .

هدف البحث:

دراسة فعالية حقن محلول سلفات الزنك 2% في علاج الليشمانيا الجلدية .

الفصل الثاني :

طرق ومواد الدراسة

نوع الدراسة:

دراسة تجريبية مستقبلية عشوائية مقارنة

مكان الدراسة :

مستشفى الأمراض الجلدية و الزهرية الجامعي

مدة الدراسة :

سنة كاملة بين عامي 2017 - 2018

عينة الدراسة :

مراجعي مستشفى الأمراض الجلدية ممن تتوافر لديهم شروط الدراسة

معايير القبول

1. عمر المرضى بين 7-60 سنة.
2. عدد الآفات أقل او يساوي 4.
3. قطر الآفة أقل من 5سم (حيث الآفات بقطر أكبر من 5 سم تحول للعلاج الجهازي).
4. إيجابية الفحص المباشر من الآفة (مشاهدة اثنين على الأقل من جسيمات الليشمانين).
5. عمر ظهور الآفات أقل من 12 أسبوع.
6. أخذ موافقة المريض على الدخول بالدراسة بعد إعلامه بكافة المعلومات الضرورية عن مرضه.

معايير الاستبعاد:

- 1) المرضى أقل من 7 سنوات أو فوق 60 سنة.
- 2) عدد الآفات أكثر من 4.
- 3) قطر الآفة يزيد عن 5 سم.
- 4) الآفات المتوضعة على الأنف والأذن .
- 5) عمر ظهور الآفات أكثر من 12 أسبوع.
- 6) تطبيق اي نوع آخر من العلاجات مسبقا.
- 7) الحوامل والمرضعات.
- 8) رفض المريض.

حجم العينات ومجموعتي الدراسة:

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

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

N : حجم المجتمع

الدرجة المعيارية المقابلة لمستوى الدلالة 0.95 وتساوي Z : 1.96

d: 0.05 نسبة الخطأ وهي تساوي

كيفية إجراء الدراسة:

الزيارة الأولى: إطلاع المريض على الدراسة والتأكد من توفر شروط الدراسة عند المريض وغياب شروط الاستبعاد وذلك من خلال أخذ قصة سريرية مفصلة وفحص سريري للمريض، مع إجراء الفحص المباشر لمسحة من الآفة لتأكيد التشخيص.

ثم قياس وتسجيل قطر الآفات بواسطة مسطرة ميليمترية، وتقدير حجم الارتشاح في الآفات وتصوير فوتوغرافي لجميع الآفات، وذلك في كل جلسة علاجية أيضاً.

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

بعد أخذ الموافقة المستنيرة تم توزيع المرضى في مجموعتين عشوائياً:

• المجموعة الأولى :

شملت 22 مريض تمت معالجتهم بالحقن الموضعي بمحلول سلفات الزنك 2% مرة كل اسبوعين لمدة 10 أسابيع (أي 6 جلسات)

طريقة تحضير محلول سلفات الزنك 2% :

حل 2 غ من ZS ($ZnSO_4 \cdot 7H_2O$) في 100 مل من الماء المقطر منزوع الأيونات ، وتم تعقيمه في المحم autoclave بحرارة 121 درجة لمدة 20 دقيقة .

طريقة الحقن: أولاً تعقيم الآفة بالبوفيدون، ثم حقن محلول سلفات الزنك 2% بمعدل 1مل/1سم². وذلك بالدخول من محيط الآفة تماماً. طبق ضماد عقيم بعد الانتهاء من الحقن.

أكمل 18 مريض الدراسة و 4 مرضى لم يكملوا الدراسة (لم يراجعوا).

• المجموعة الثانية :

شملت 22 مريض تمت معالجتهم بالحقن الموضعي بالغلوكانتيم مرة كل اسبوعين لمدة 10 أسابيع (أي 6 جلسات).

طريقة الحقن: أولاً تعقيم الآفة بالبوفيدون، ثم حقن الغلوكانتيم بمعدل 1مل/1سم². وذلك بالدخول من محيط الآفة تماماً. طبق ضماد عقيم بعد الانتهاء من الحقن.

أكمل 20 مريض الدراسة و مريضين لم يكملوا الدراسة (لم يراجعوا) .

- أخذت قصة سريرية مفصلة وفحص سريري للمريض من خلال التأمل للآفات من خلال قياس و تسجيل قطر الآفات بواسطة مسطرة ميليمترية، تقدير حجم الارتشاح و قياس التقرح في الآفات وتصوير فوتوغرافي لجميع الآفات وذلك في كل جلسة علاجية حتى الانتهاء من تطبيق العلاج، و تم تأكيد التشخيص مخبرياً عن طريق التحري المباشر

لمسحة من الآفة حيث يعتبر إيجابي عند رؤية اثنين على الأقل من جسيمات الليشمانين.

- تم تسجيل الآثار الجانبية لكلا المعالجتين في حال ظهورها.

متابعة المرضى:

- تمت متابعة المرضى لتقييم الاستجابة على العلاج كل أسبوعين خلال فترة العلاج وبعد أسبوعين من الشفاء أو بعد أسبوعين من آخر جلسة علاج .وذلك من خلال التحسن في شدة الارتشاح و قياس قطر الاندفاعات و شفاء التقرحات من الاندفاعات، و تم تقييم نتيجة العلاج من خلال حدوث الشفاء أو تحسن جزئي أو فشل المعالجة.

- جلسة (1) : جلسة الحقن الأولى
- جلسة (2) : جلسة الحقن الثانية وتسجيل نتائج جلسة (1)
- جلسة (3) : جلسة الحقن الثالثة وتسجيل نتائج جلسة (2)
- جلسة (4) : جلسة الحقن الرابعة وتسجيل نتائج جلسة (3)
- جلسة (5) : جلسة الحقن الخامسة وتسجيل نتائج جلسة (4)
- جلسة (6) : جلسة الحقن السادسة وتسجيل نتائج جلسة (5)
- زيارة (7) : تسجيل نتائج جلسة (6)

- تم متابعة المرضى لتقييم النكس بعد شهر ونصف من الشفاء ثم ثلاثة أشهر من الشفاء.

تعريف [179] :

- شفاء الآفة **complete recovery**: استجابة سريرية 100% (تشمل غياب كامل القطر , الارتشاح والتقرح) بالإضافة الى سلبية اللطاخة .
- التحسن الجزئي **partial improvement**: نقص أكثر من 75% من حجم الآفة مقارنة بالحجم الأساسي لها.
- فشل العلاج: نقص أقل او يساوي 75% من حجم الآفة الأساسي .
- النكس: عودة ظهور عقيدة أو حطاطة أو تقرح بعد شفاء الآفة وسيتم تقييمه بعد شهر ونصف، ثم بعد ثلاثة أشهر من الانتهاء من العلاج.

جمع النتائج و تحليلها:

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

■ المتوسط الحسابي (Mean):

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

■ الانحراف المعياري (Standard Deviation):

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

■ Normality Tests

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

■ Frequencies

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

■ Descriptive

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

■ Chi Square

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

■ Wilcoxon Signed Ranks Test

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

▪ Mann Whitney

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

▪ حيث تدل قيمة P-value:

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

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

أولاً : وصف العينة المدروسة:

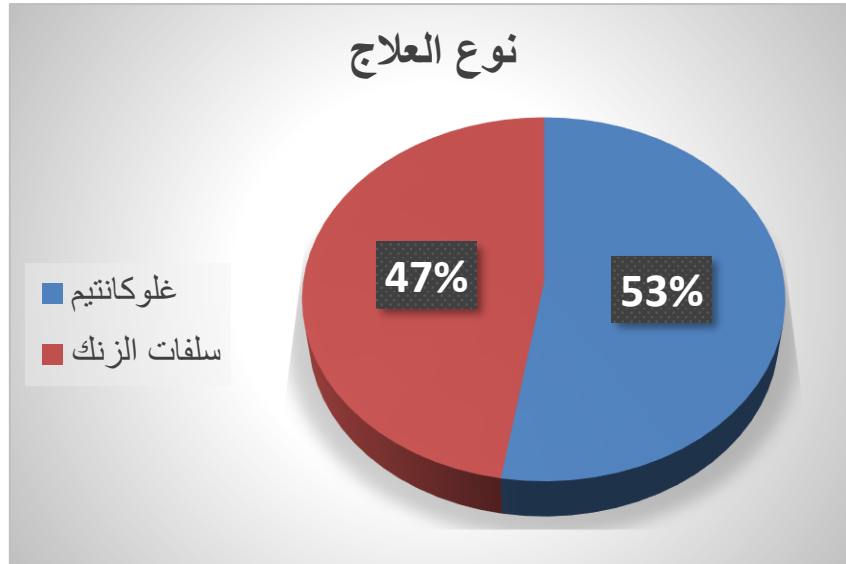
شملت الدراسة البدئية 44 مريض، تم توزيعهم بشكل عشوائي رقمي (الأرقام الفردية للمجموعة الأولى والزوجية للمجموعة الثانية) منعا للإنحياز. فقد التواصل لدى 6 مرضى وتم استبعادهم لعدم المراجعة . استقر حجم العينة النهائي على 38 مريض. 18 مريض ضمن مجموعة محلول سلفات الزنك 2% و 20 مريض ضمن مجموعة الغلوكانتيم

1-1: توزيع العينة حسب نوع العلاج:

جدول (1) توزيع العينة حسب نوع العلاج.

نوع العلاج	العدد	النسبة المئوية
غلوكانتيم	20	52.6%
سلفات الزنك	18	47.4%
المجموع	38	100%

مخطط (1) توزيع العينة حسب نوع العلاج



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

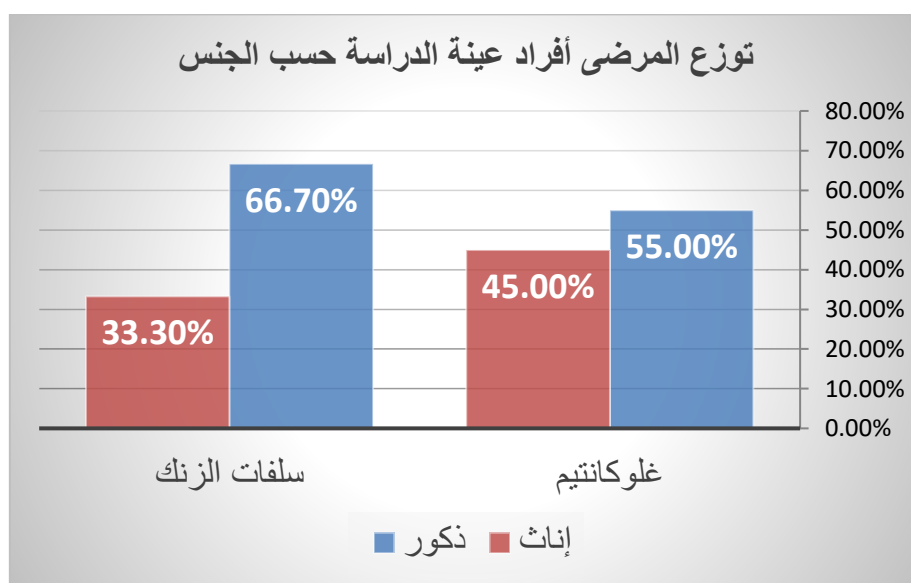
جدول (2) توزيع العينة حسب الجنس وفقاً لنوع العلاج.

كاي مربع	المجموع		نوع العلاج				الجنس
	النسبة المئوية	العدد	سلفات الزنك		غلوكانتيم		
0,463	%60.5	23	%66.7	12	%55	11	ذكور
	%39.5	15	%33.3	6	%45	9	إناث
	%100	38	%100	18	%100	20	المجموع

يتبين من خلال الجدول رقم (2) أن النسب المئوية لتوزيع كل من المرضى الذكور والإناث في مجموعتي طريقتي العلاج المستخدمة في الدراسة الحالية متقاربة، حيث بلغ عدد المرضى الذكور الذين عولجوا بطريقة الحقن الموضعي (Glucantime) 11 مريض بنسبة مئوية قدرها (55%) من أفراد عينة الدراسة، وبلغ عدد المرضى الذكور الذين عولجوا بطريقة الحقن الموضعي (zinc sulfate 2%) 12 مريضاً بنسبة مئوية قدرها (66.7%). بلغ عدد المرضى الإناث اللواتي عولجن بطريقة الحقن الموضعي (Glucantime) 9 مرضى بنسبة مئوية قدرها (45%)، في حين بلغ عدد المرضى الإناث اللواتي عولجن بطريقة الحقن الموضعي (zinc sulfate 2%) 6 مريضات بنسبة مئوية قدرها (33.3%) من أفراد عينة الدراسة.

باستخدام الاختبار الإحصائي كاي مربع نجد أن قيمة الدلالة الإحصائية (P-Value=0.463) أكبر من مستوى الدلالة الإحصائية ($\alpha=0.05$) أي لا يوجد فروق ذات دلالة إحصائية في جنس المرضى عند مستوى دلالة إحصائية ($\alpha=0.05$)

مخطط (2) توزيع العينة حسب الجنس وفقاً لنوع العلاج.



1-3: توزيع العينة حسب متوسط العمر وفقاً لنوع العلاج:

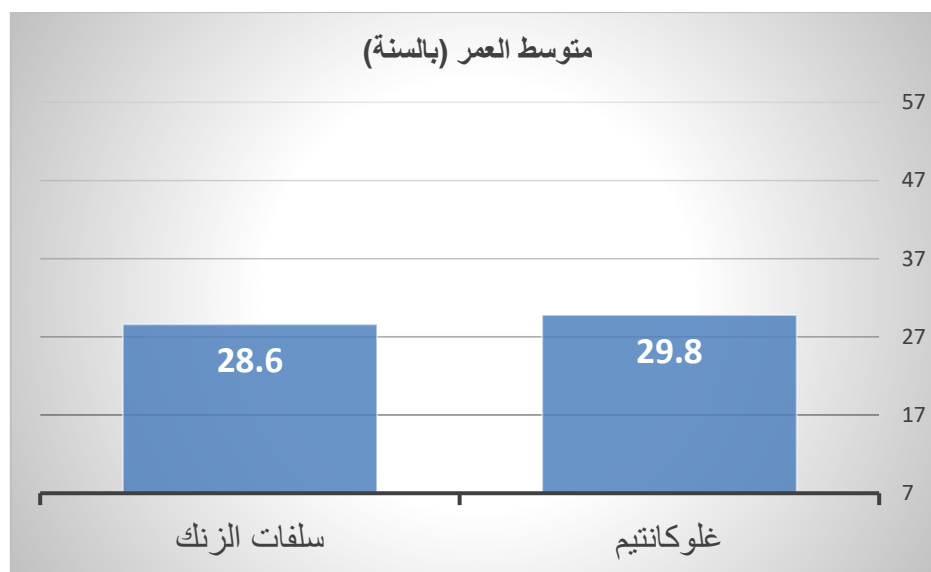
جدول (3) توزيع العينة حسب متوسط العمر وفقاً لنوع العلاج

العمر	المتوسط	الانحراف المعياري	Min	Max	P value مان ويتني
غلوكانتيم	29.8	14.5	7	56	0,710
سلفات الزنك	28.6	16	8	59	

يتبين من خلال الجدول (3) أن متوسط أعمار مرضى مجموعتي طريقتي العلاج المستخدمة في الدراسة الحالية متقاربة، حيث بلغ متوسط أعمار المرضى الذين عولجوا بطريقة (Glucantime) 29.8 سنة، بالمقابل بلغ متوسط أعمار المرضى الذين عولجوا بطريقة الحقن الموضعي (zinc sulfate 2%) 28.6 سنة

باستخدام الاختبار الإحصائي مان ويتني نجد أن قيمة الدلالة الإحصائية (P-Value=0.710) أكبر من مستوى الدلالة الإحصائية ($\alpha=0.05$) أي لا يوجد فروق ذات دلالة إحصائية في متوسط أعمار المرضى عند مستوى دلالة إحصائية ($\alpha=0.05$)

مخطط (3) توزيع العينة حسب متوسط العمر وفقاً لنوع العلاج



ثانياً : دراسة وصفية تحليلية للاندفاعات في العينة المدروسة:

1-2: توزيع اندفاعات عينة الدراسة حسب عدد الاندفاعات :

تراوح عدد الإندفاعات عند المرضى في العينة المدروسة من 1 - 4 اندفاعات و ذلك بناءً على الشروط المحددة للدخول في الدراسة، و كانت النسبة الأكبر من المرضى لديهم اندفاع واحد.

جدول (4) يبين توزيع اندفاعات عينة الدراسة حسب عدد الاندفاعات

عدد الإندفاعات لدى المرضى	نوع العلاج		مجموع المرضى		مجموع الإندفاعات		كاي مربع
	غلوكانتيم	سلفات الزنك	النسبة المئوية	العدد	النسبة المئوية	العدد	
اندفاع واحد	16	80%	12	66.7%	28	73.7%	0,067
اندفاعين	1	5%	5	27.8%	6	15.8%	
3 اندفاعات	0	0%	1	5.5%	1	2.6%	
4 اندفاعات	3	15%	0	0%	3	7.9%	
المجموع (عدد المرضى)	20	100%	18	100%	38	100%	
مجموع (عدد الإندفاعات)	30	54.5%	25	45.5%	-	-	

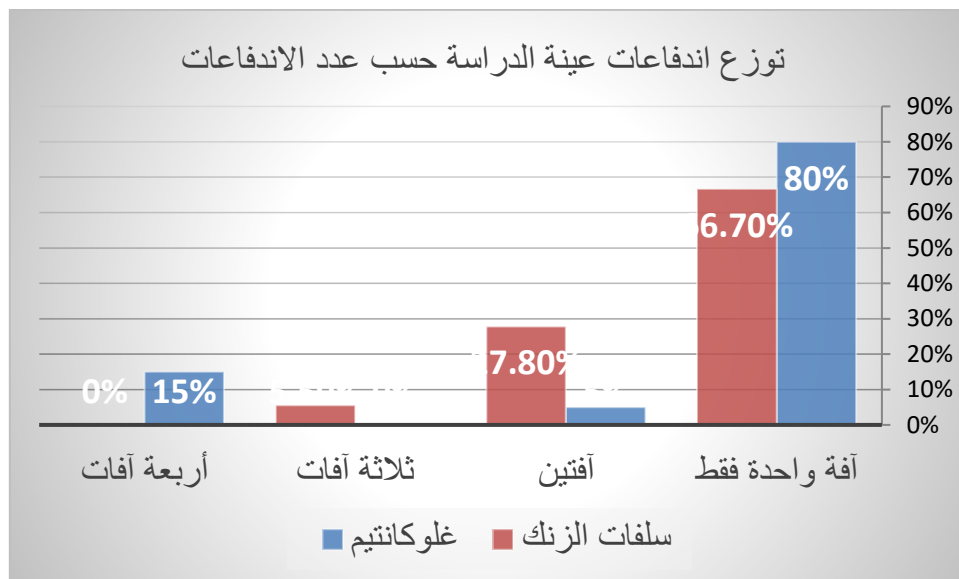
من الجدول السابق نلاحظ أن (73.7 %) من أفراد العينة لديهم اندفاع واحد، و(15.8 %) من أفراد العينة لديهم اندفاعين و(2.6 %) من أفراد العينة لديهم 3 اندفاعات، و(7.9 %) من أفراد العينة لديهم 4 اندفاعات.

في مجموعة الغلوكانتيم كان (80%) من المرضى لديهم اندفاع واحد ، و(5%) منهم لديه اندفاعين، و (0%) لديهم 3 آفات، و(15%) لديهم 4 آفات ، وبذلك يكون مجموع الاندفاعات الكلي في مجموعة (glucantime) هو 30 اندفاع.

أما مجموعة (zinc sulfate 2%) فكان (66.7%) من المرضى لديهم اندفاع واحد ، و(27.8%) منهم لديهم اندفاعين ، و (5.5%) لديهم 3 اندفاعات، و(0%) لديهم 4 اندفاعات، وبذلك يكون مجموع الاندفاعات الكلي في مجموعة (zinc sulfate 2%) هو 25 اندفاع.

- وباستخدام الاختبار الإحصائي كاي مربع نجد أن قيمة الدلالة الإحصائية (P-Value=0.067) أكبر من مستوى الدلالة الإحصائية ($\alpha=0.05$) أي لا يوجد فروق ذات دلالة إحصائية في عدد الاندفاعات عند مستوى دلالة إحصائية ($\alpha=0.05$)

مخطط (4) يبين توزيع اندفاعات عينة الدراسة حسب عدد الاندفاعات

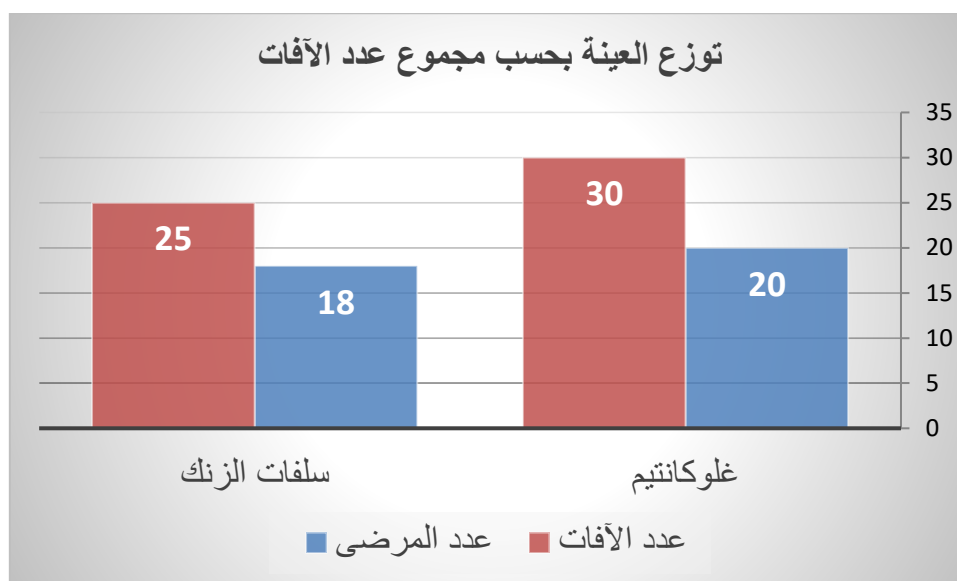


2-2 : توزيع العينة بحسب مجموع عدد الإندفاعات وفقاً لنوع العلاج:

جدول (5) يبين توزيع العينة بحسب مجموع عدد الإندفاعات وفقاً لنوع العلاج.

نوع العلاج	عدد المرضى	عدد الإندفاعات
غلوكانتيم	20	30
سلفات الزنك	18	25
المجموع	38	55

مخطط (5) يبين توزيع العينة بحسب مجموع عدد الإندفاعات وفقاً لنوع العلاج



2-3: توزيع اندفاعات عينة الدراسة حسب عمر الاندفاعات :

جدول (6) يبين توزيع اندفاعات عينة الدراسة حسب عمر الاندفاعات

عمر الاندفاعات	نوع العلاج		المجموع		كاي مربع	
					سلفات الزنك	غلوكانتيم
أقل من شهر من شهر إلى شهرين من شهرين إلى ثلاثة أشهر المجموع	العدد	النسبة المئوية	العدد	النسبة المئوية	العدد	النسبة المئوية
	7	%24.5	6	%23	13	%15.8
	16	%51	11	%45	27	%65.8
	7	%24.5	8	% 32	15	%18.4
	30	%100	25	%100	55	%100

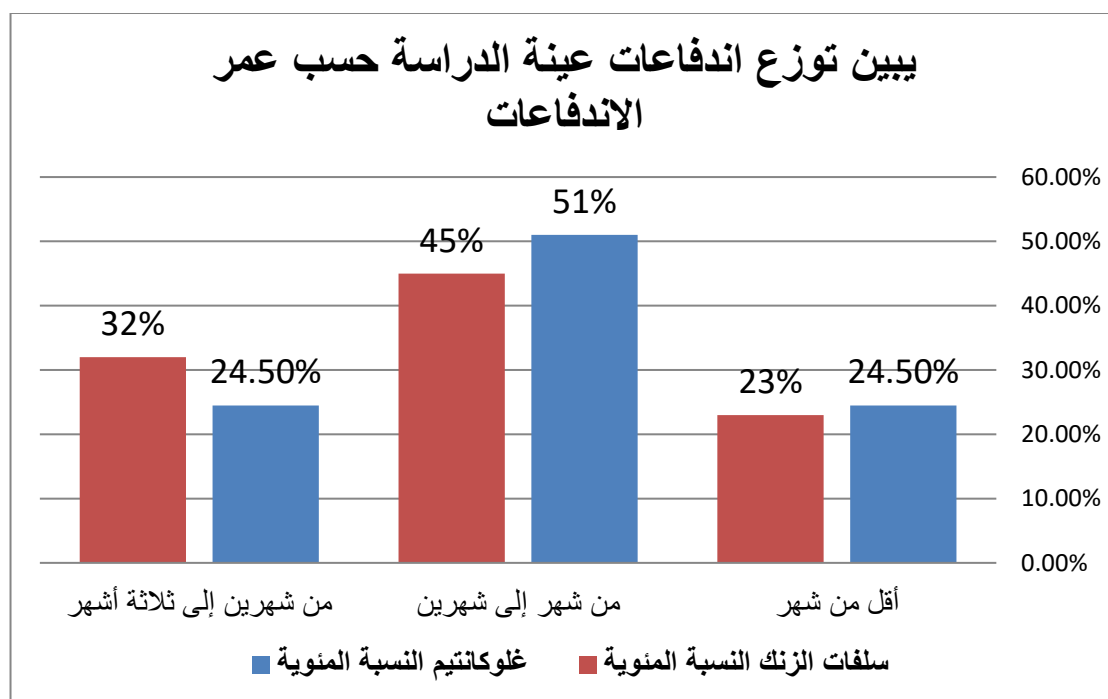
يتبين من الجدول رقم (6) النتائج الآتية:

يوجد 13 اندفاع من أفراد عينة الدراسة عمر الاندفاعات لديهم أقل من شهر، وبنسبة مئوية قدرها (15.8%)، عولج 7 منهم بطريقة الحقن الموضعي (Glucantime) بنسبة مئوية قدرها (24.5%) و6 منهم بطريقة الحقن الموضعي (zinc sulfate 2%) بنسبة مئوية قدرها (23%).

- يوجد 27 اندفاع من أفراد عينة الدراسة عمر الاندفاعات لديهم من شهر إلى شهرين بنسبة مئوية قدرها (65.8%) من أفراد عينة الدراسة، عولج 16 اندفاعاً منهم بطريقة الحقن الموضعي (Glucantime) بنسبة مئوية قدرها (51%)، وعولج 11 اندفاعاً منهم بطريقة الحقن الموضعي (zinc sulfate 2%) بنسبة مئوية قدرها (45%).

- يوجد 15 اندفاع من أفراد عينة الدراسة عمر الاندفاعات لديهم من شهرين إلى ثلاثة أشهر بنسبة مئوية قدرها (18.4%)، عولج 7 اندفاعات منهم بطريقة الحقن الموضعي (Glucantime) بنسبة مئوية قدرها (24.5%)، وعولج 8 اندفاعات منهم بطريقة الحقن الموضعي (zinc sulfate 2%) بنسبة مئوية قدرها (32%).
- وباستخدام الاختبار الإحصائي كاي مربع نجد أن قيمة الدلالة الإحصائية (P-Value=0.142) أكبر من مستوى الدلالة الإحصائية ($\alpha=0.05$) أي لا يوجد فروق ذات دلالة إحصائية عمر الاندفاعات عند مستوى دلالة إحصائية ($\alpha=0.05$)

مخطط (6) يبين توزع اندفاعات عينة الدراسة حسب عمر الاندفاعات



2-4: توزيع اندفاعات عينة الدراسة حسب متوسط قطر الاندفاعات:

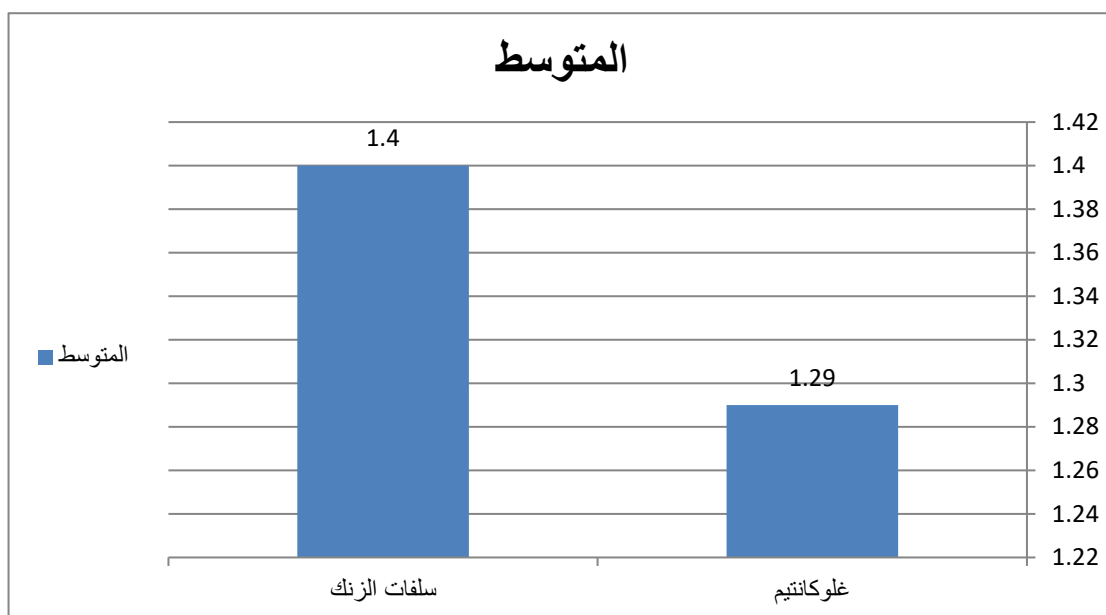
جدول (7) يبين توزيع اندفاعات عينة الدراسة حسب متوسط قطر الاندفاعات

طريقة العلاج	عدد الاندفاعات	المتوسط	الانحراف المعياري	Min	Max	P-value
غلوكانتيم	30	1.29	0.71	0.5	3	0,727
سلفات الزنك	25	1.40	0.82	0.5	3	

يُلاحظ من خلال النتائج في الجدول رقم (7) أن متوسط قياس قطر الاندفاعات قبل المعالجة لدى المرضى الذين عولجوا بطريقة الحقن الموضعي (Glucantime) قد بلغ 1.29 سم، بالمقابل بلغ متوسط قياس قطر الاندفاعات قبل المعالجة لدى المرضى الذين عولجوا بطريقة الحقن الموضعي (zinc sulfate 2%) 1.40 سم. وقد تراوح قياس قطر الاندفاعات لدى أفراد عينة الدراسة بين (0.5 - 3) سم.

مبدئياً وقبل النظر الى بقية تفاصيل الدراسة، قارنا متوسط قطر الآفة لدى المرضى المعالجين بالغلوكانتيم والمعالجين بسلفات الزنك باستخدام اختبار مان ويتني ونتجت قيمة احتمالية قدرها (P-value=0.727) وهي أكبر من مستوى الدلالة (0.05) وبالتالي لا يوجد فروق معنوية إحصائية بين متوسطي قطر الآفة بالنسبة للمجموعتين.

مخطط (7) يبين توزيع اندفاعات عينة الدراسة حسب متوسط الاندفاعات



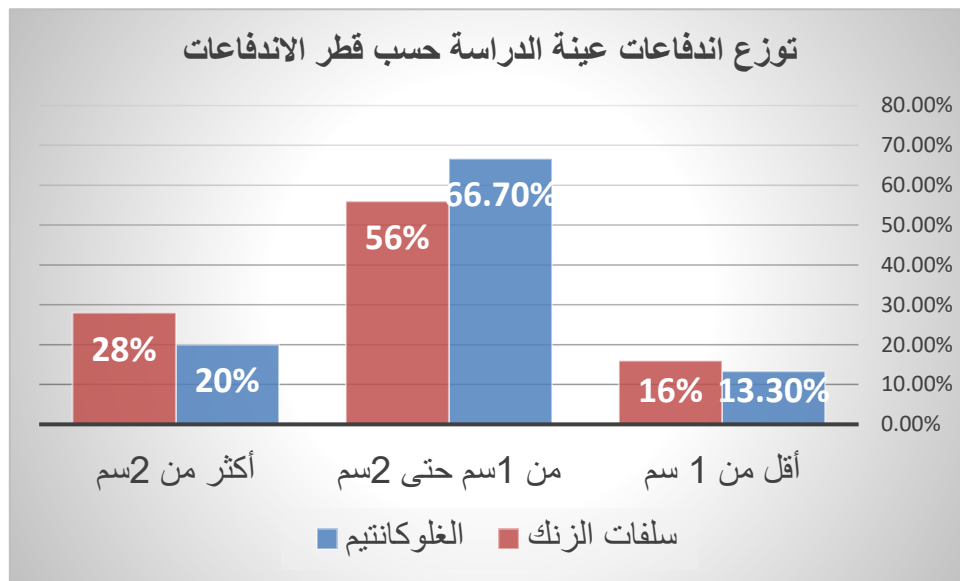
2-5: توزيع اندفاعات عينة الدراسة حسب قطر الاندفاعات:

جدول (8) يبين توزيع اندفاعات عينة الدراسة حسب قطر الاندفاعات

كاي مربع	المجموع		سلفات الزنك		الغلوكانتيم		قطر الآفة
	النسبة المئوية	العدد	النسبة المئوية	العدد	النسبة المئوية	العدد	
0,709	14.5%	8	16%	4	13.3%	4	أقل من 1 سم
	61.8%	34	56%	14	66.7%	20	من 1 سم حتى 2 سم
	23.7%	13	28%	7	20%	6	أكثر من 2 سم
	100%	55	100%	25	100%	30	المجموع

- وباستخدام الاختبار الإحصائي كاي مربع نجد أن قيمة الدلالة الإحصائية ($P=0.709$) أكبر من مستوى الدلالة الإحصائية ($\alpha=0.05$) أي لا يوجد فروق ذات دلالة إحصائية في قطر الإندفاعات قبل العلاج عند مستوى دلالة إحصائية ($\alpha=0.05$)

مخطط (8) يبين توزيع اندفاعات عينة الدراسة حسب قطر الاندفاعات



2-6: توزيع اندفاعات عينة الدراسة حسب مكان الاندفاع:

جدول (9) يبين توزيع اندفاعات عينة الدراسة حسب مكان الاندفاع.

P- Value	المجموع		نوع العلاج				مكان التوضع
			سلفات الزنك		غلوكانتيم		
0,401	النسبة المئوية	العدد	النسبة المئوية	العدد	النسبة المئوية	العدد	
	%18.2	10	%16	4	%20	6	وجه
	%3.6	2	%8	2	%0	0	رقبة
	%54.5	30	%44	11	%63.3	19	ساعد
	%5.4	3	%8	2	%3.3	1	ساق
	%11	6	%16	4	%6.7	2	يد
	%7.3	4	%8	2	%6.7	2	قدم
	%100	55	%100	25	%100	30	المجموع

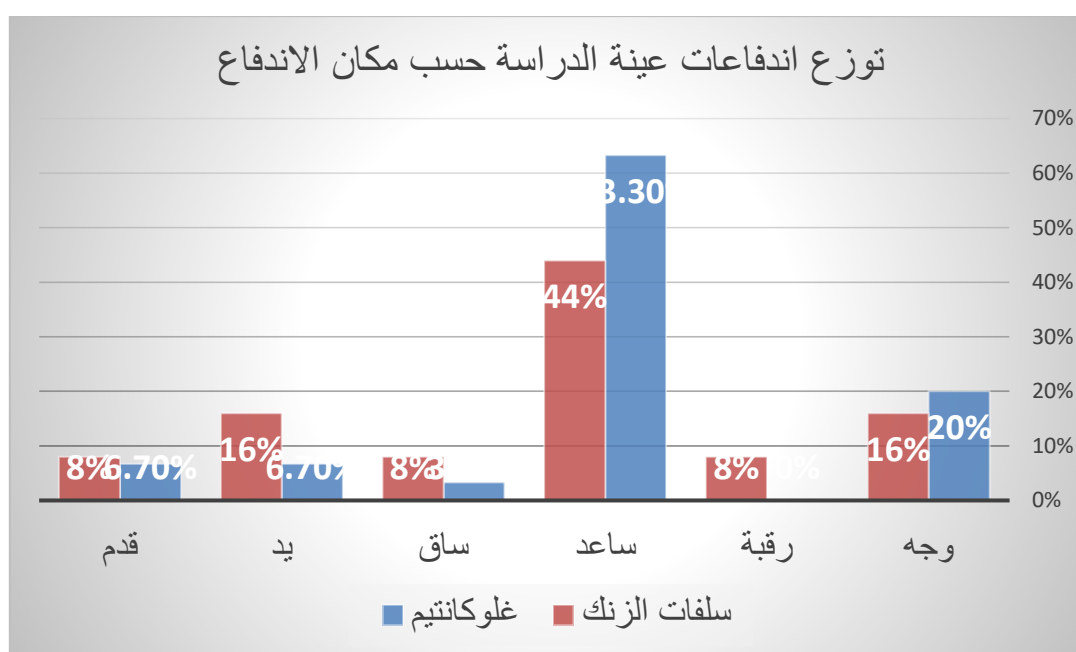
توضعت الإندفاعات في العينة المدروسة في 6 مواقع مختلفة حيث كانت (18.2%) من الإندفاعات متوضعة على الوجه، و(3.6%) على الرقبة، و(54.5%) على الساعد، و(5.4%) على الساق، و(11%) على اليد، و (7.3%) على القدم .

في مجموعة الغلوكانتيم (Glucantime) كان (20%) من الإندفاعات متوضعة على الوجه، و(0%) على الرقبة، و(63,3%) على الساعد، و(3,3%) على الساق، و(6,7%) على اليد، و (6,7%) على القدم .

أما مجموعة سلفات الزنك (zinc sulfate 2%) كان (16%) من الإندفاعات متوضعة على الوجه، و(8%) على الرقبة، و(44%) على الساعد، و(8%) على الساق، و(16%) على اليد، و (8%) على القدم .

وبإجراء المقارنة بين تكرارات موقع الإندفاعات في كل مجموعة من مجموعتي العلاج نجد أن قيمة الدلالة الإحصائية بكاي مربع هي ($P\text{-Value}=0.401$) أكبر من مستوى الدلالة الإحصائية ($\alpha=0.05$) أي لا يوجد فروق ذات دلالة إحصائية بين تكرارات موقع الإندفاعات وفقاً لنوع العلاج عند مستوى دلالة إحصائية ($\alpha=0.05$)

مخطط (9) يبين توزع اندفاعات عينة الدراسة حسب مكان الاندفاع.



ثالثاً : دراسة فعالية العلاج في مجموعتي الدراسة :

تم تقييم فعالية العلاج في كل مجموعة من المجموعتين العلاجيتين من خلال دراسة التحسن في شدة الارتشاح في الإندفاعات وقياس قطر الإندفاعات و التقرح في الإندفاعات بعد العلاج في كلا المجموعتين العلاجيتين (أي بعد اسبوعين من شفاء الآفة أو بعد أسبوعين من آخر جلسة حقن), و من ثم اجراء دراسة مقارنة فعالية العلاج بين المجموعتين.

تقييم الفعالية العلاجية في كلا المجموعتين العلاجيتين:

3-1: نتائج دراسة تغيرات شدة الارتشاح في الاندفاعات قبل و بعد اسبوعين من الجلسة الأخيرة للمعالجة:

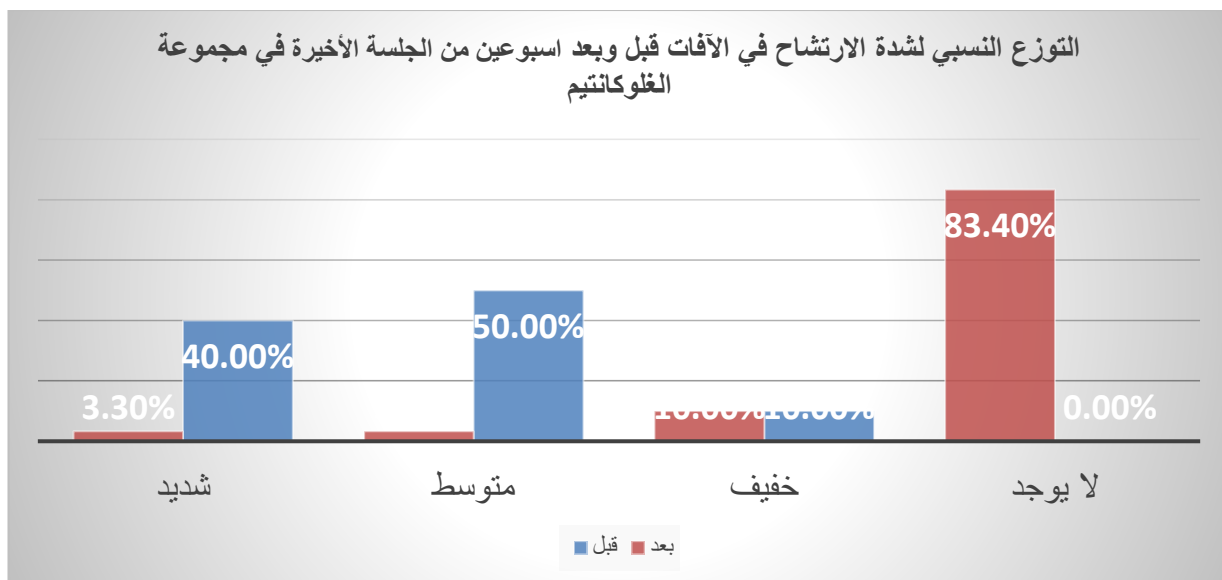
بالنسبة لمجموعة الغلوكانتييم:

الجدول رقم (10) يبين التوزيع النسبي لشدة الارتشاح في الإندفاعات قبل وبعد اسبوعين من الجلسة الأخيرة في مجموعة الغلوكانتييم

كاي مربع	شدة الارتشاح					غلوكانتييم	
	المجموع	شديد	متوسط	خفيف	لا يوجد ارتشاح		
0,000	30	12	15	3	0	العدد	قبل
	%100	%40	%50	%10	%0	النسبة المئوية	
	30	1	1	3	25	العدد	بعد اسبوعين من الجلسة الأخيرة
	%100	%3,3	%3,3	%10	%83,4	النسبة المئوية	

الإنذافات قبل المعالجة كانت جميعها مرتشحة ، بينما بعد العلاج أصبحت (83,4 %) من الإنذافات عديمة الارتشاح، و(10%) من الإنذافات خفيفة الارتشاح، و (3,3 %) من الإنذافات متوسطة الارتشاح، وبقي (3,3%) من الإنذافات شديدة الارتشاح ، وبإجراء المقارنة بين شدة الارتشاح قبل وبعد المعالجة في مجموعة الغلوكانتييم وباستخدام الاختبار الإحصائي كاي مربع نجد أن قيمة الدلالة الإحصائية ($P\text{-Value}=0.000$) أصغر من مستوى الدلالة الإحصائية ($\alpha=0.05$) أي يوجد فروق ذات دلالة إحصائية في شدة الارتشاح في الإنذافات قبل وبعد المعالجة في مجموعة الغلوكانتييم عند مستوى دلالة إحصائية ($\alpha=0.05$)

مخطط رقم (10) يبين التوزيع النسبي لشدة الارتشاح في الإنذافات قبل وبعد اسبوعين من الجلسة الأخيرة في مجموعة الغلوكانتييم



متابعة شدة الارتشاح في الجلسات الستة وبعد اسبوعين من الجلسة الأخيرة :

جدول (11) نتيجة شدة الارتشاح للمرضى المعالجين بالغلوكانتيم في جلسات الحقن الستة وبعد اسبوعين من الجلسة الأخيرة

زيارة 7		جلسة 6		جلسة 5		جلسة 4		جلسة 3		جلسة 2		جلسة 1		
الارتشاح														
21.7%	5	46.7%	14	86.7%	26	100%	30	100%	30	100%	30	100%	30	يوجد
83.3%	25	53.3%	16	13.3%	4	0%	0	0%	0	0%	0	0%	0	لا يوجد

جلسة 1 : يوجد ارتشاح في جميع الآفات 100%

جلسة 2 : يوجد ارتشاح في جميع الآفات 100%

جلسة 3 : يوجد ارتشاح في جميع الآفات 100%

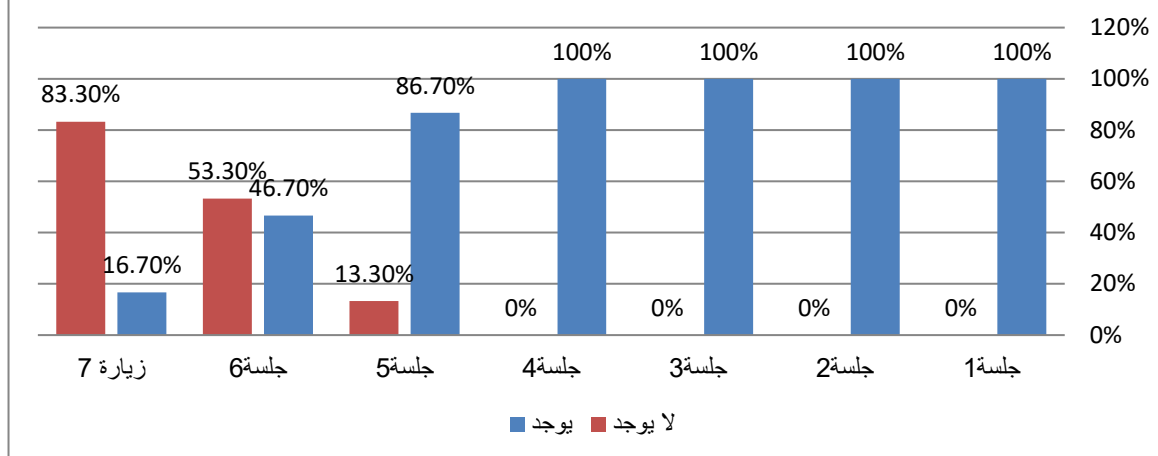
جلسة 4 : : يوجد ارتشاح في جميع الآفات 100%

جلسة 5 : غياب الارتشاح في 4 آفات 13.3%

جلسة 6 : غياب الارتشاح في 16 آفة 53,5%

زيارة 7 : غياب الارتشاح في 25 آفة 83.8%

مخطط (11) نتيجة شدة الارتشاح للمرضى المعالجين بالغلوكانتيم في الجلسات الستة وبعد اسبوعين من الجلسة الأخيرة



بالنسبة لمجموعة سلفات الزنك :

الجدول رقم (12) يبين التوزيع النسبي لشدة الارتشاح في الإندفاعات قبل وبعد اسبوعين من الجلسة الأخيرة في مجموعة سلفات الزنك

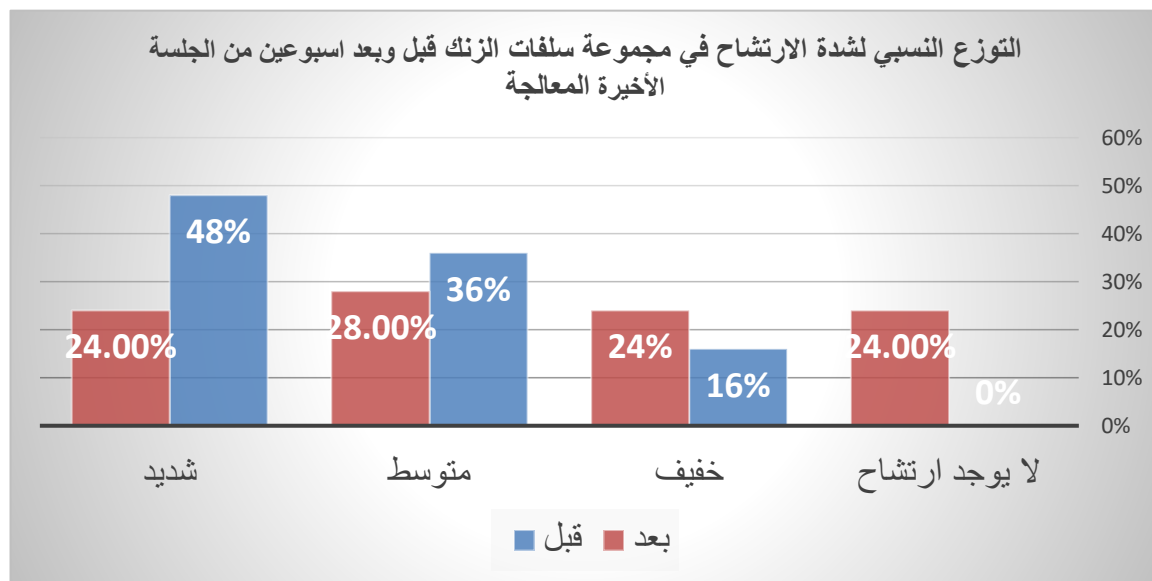
كاي مربع	شدة الارتشاح					سلفات الزنك	
	المجموع	شديد	متوسط	خفيف	لا يوجد ارتشاح		
0.034	25	12	9	4	0	العدد	قبل
	%100	%48	%36	%16	%0	النسبة المئوية	
	25	6	7	6	6	العدد	بعد اسبوعين من الجلسة الأخيرة
	%100	%24	%28	%24	%24	النسبة المئوية	

من الجدول السابق نجد:

الإنذافات قبل المعالجة كانت جميعها مرتشحة ، بينما بعد العلاج أصبحت (24%) من الإنذافات عديمة الارتشاح، و(24%) من الإنذافات خفيفة الارتشاح، و(28%) من الإنذافات متوسطة الارتشاح، و(24%) من الإنذافات بقيت شديدة الارتشاح، وبإجراء المقارنة بين شدة الارتشاح قبل وبعد المعالجة في مجموعة سلفات الزنك وباستخدام الاختبار الإحصائي كاي مربع نجد أن قيمة الدلالة الإحصائية ($P\text{-Value}=0.034$) أصغر من مستوى الدلالة الإحصائية ($\alpha=0.05$) أي يوجد فروق ذات دلالة إحصائية بين شدة الارتشاح في الإنذافات قبل وبعد المعالجة بمحلول سلفات الزنك عند مستوى دلالة إحصائية ($\alpha=0.05$)

مخطط رقم (12) يبين التوزيع النسبي لشدة الارتشاح في الإنذافات قبل وبعد اسبوعين من

الجلسة الأخيرة في مجموعة سلفات الزنك



متابعة شدة الارتشاح في الجلسات الستة وبعد اسبوعين من الجلسة الأخيرة:

جدول (13) نتيجة شدة الارتشاح للمرضى المعالجين بسلفات الزنك في الجلسات الستة وبعد اسبوعين من

الجلسة الأخيرة

زيارة 7	جلسة 6	جلسة 5	جلسة 4	جلسة 3	جلسة 2	جلسة 1	
الارتشاح							
76%	19	100%	25	100%	25	100%	يوجد
24%	6	0%	0	0%	0	0%	لا يوجد

جلسة 1 : يوجد ارتشاح في جميع الآفات 100%

جلسة 2 : يوجد ارتشاح في جميع الآفات 100%

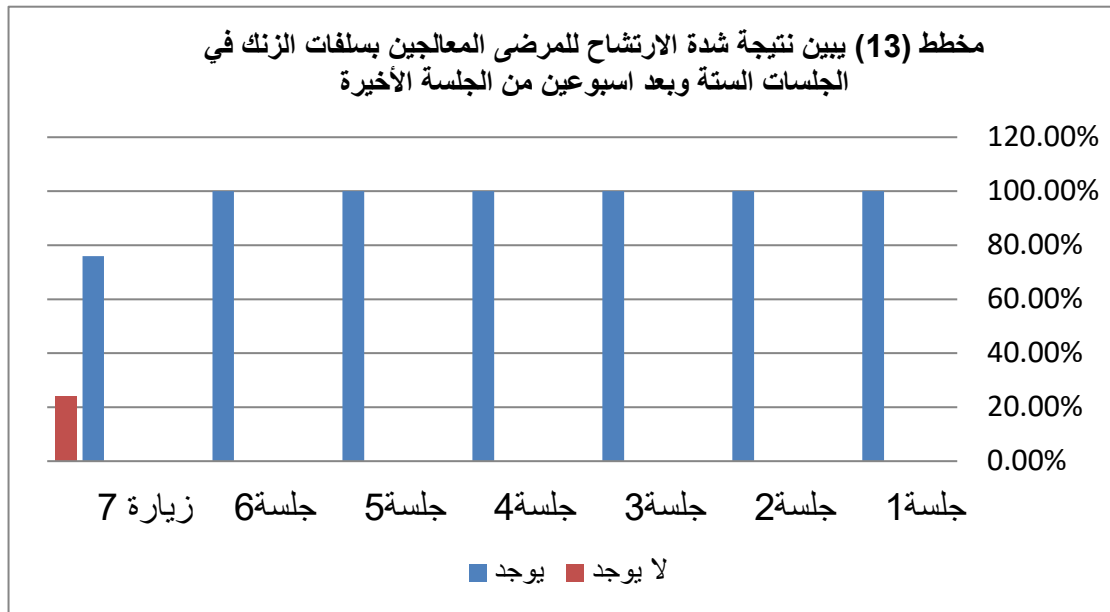
جلسة 3 : يوجد ارتشاح في جميع الآفات 100%

جلسة 4 : يوجد ارتشاح في جميع الآفات 100%

جلسة 5 : يوجد ارتشاح في جميع الآفات 100%

جلسة 6 : يوجد ارتشاح في جميع الآفات 100%

زيارة 7 : غياب الارتشاح في 6 آفات بنسبة 24%



3-2: نتائج دراسة تغيرات متوسط قطر الإندفاعات قبل و بعد اسبوعين من اخر جلسة علاج :

بالنسبة لمجموعة الغلوكانتييم :

الجدول رقم (14) يبين متوسط قطر الإندفاعات قبل و بعد اسبوعين من اخر جلسة علاج بالغلوكانتييم

النتيجة	P-value	درجة الحرية	الانحراف المعياري	المتوسط	العدد	قطر الآفة
يوجد فروق معنوية	0.000	29	0.71	1.29	30	قبل العلاج
		29	0.74	0.29	30	بعد اسبوعين من اخر جلسة علاج

بلغ متوسط قطر الإندفاعات قبل العلاج (1,29) سم وبعد المعالجة أصبح متوسط قطر

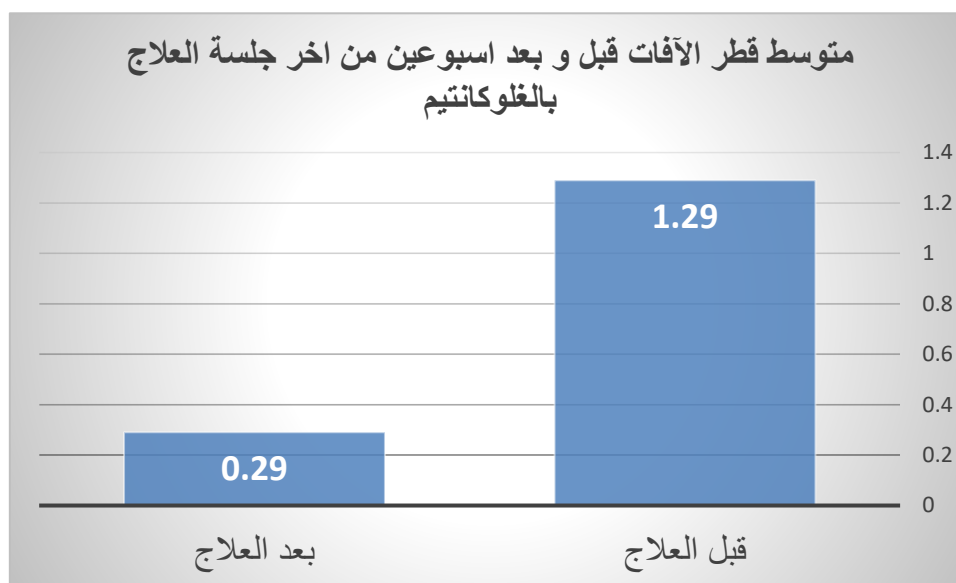
الإندفاعات (0,29) سم، وباستخدام الاختبار الإحصائي اختبار ويلكسون نجد أن قيمة

الدلالة الإحصائية (P-Value= 0.000) أصغر من مستوى الدلالة الإحصائية ($\alpha=0.05$)

أي يوجد فروق ذات دلالة إحصائية بين متوسط قطر الإندفاعات قبل وبعد المعالجة

بالغلوكانتييم عند مستوى دلالة إحصائية ($\alpha=0.05$).

المخطط رقم (14) يبين متوسط قطر الإندفاعات قبل وبعد اسبوعين من اخر جلسة علاج بالغلوكانتيم



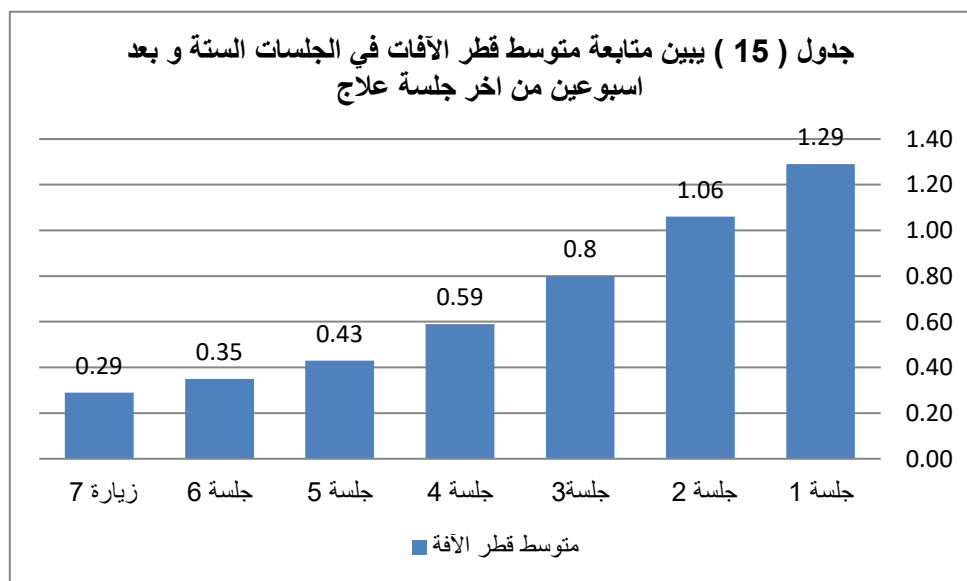
متابعة متوسط قطر الآفات في الجلسات الستة و بعد اسبوعين من اخر جلسة علاج :

جدول (15) يبين متابعة متوسط قطر الآفات في الجلسات الستة و بعد اسبوعين من اخر جلسة علاج

جلسة 1	جلسة 2	جلسة 3	جلسة 4	جلسة 5	جلسة 6	زيارة 7	
1.29	1.06	0.80	0.59	0.43	0.35	0.29	متوسط قطر الآفة

الدالة	P-Value=	مقارنة متوسط قطر الآفة بين	
يوجد تحسن واضح بمتوسط قطر الآفة	0.000	جلسة 2	جلسة 1
يوجد تحسن واضح بمتوسط قطر الآفة	0.000	جلسة 3	جلسة 1
يوجد تحسن واضح بمتوسط قطر الآفة	0.000	جلسة 4	جلسة 1
يوجد تحسن واضح بمتوسط قطر الآفة	0.000	جلسة 5	جلسة 1
يوجد تحسن واضح بمتوسط قطر الآفة	0.000	جلسة 6	جلسة 1
يوجد تحسن واضح بمتوسط قطر الآفة	0.000	زيارة 7	جلسة 1

يوجد تحسن واضح بمتوسط قطر الآفات من الجلسة 2



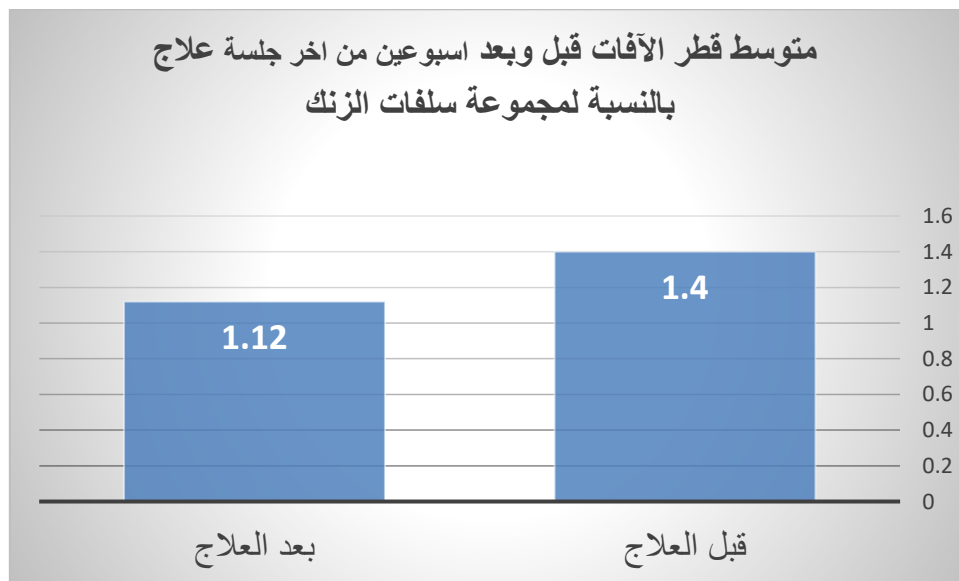
بالنسبة لمجموعة سلفات الزنك:

الجدول رقم (16) يبين متوسط قطر الإندفاعات قبل وبعد اسبوعين من اخر جلسة علاج في مجموعة محلول سلفات الزنك 2%

النتيجة	P-value	درجة الحرية	الانحراف المعياري	المتوسط	العدد	قطر الآفة
يوجد فروق معنوية	0.001	24	0.82	1.4	25	قبل العلاج
		24	0.944	1.12	25	بعد اسبوعين من اخر علاج

بلغ متوسط قطر الإندفاعات قبل العلاج (1.4) سم وبعد المعالجة بمحلول سلفات الزنك 2% أصبح متوسط قطر الإندفاعات (1.12) سم، وباستخدام الاختبار الإحصائي اختبار ويلكسون نجد أن قيمة الدلالة الإحصائية ($P\text{-Value}=0.001$) أصغر من مستوى الدلالة الإحصائية ($\alpha=0.05$) أي يوجد فروق ذات دلالة إحصائية بين متوسط قطر الإندفاعات قبل وبعد المعالجة بمحلول سلفات الزنك عند مستوى دلالة إحصائية ($\alpha=0.05$).

المخطط رقم (16) يبين متوسط قطر الإندفاعات قبل وبعد اسبوعين من اخر جلسة علاج في مجموعة محلول سلفات الزنك 2%



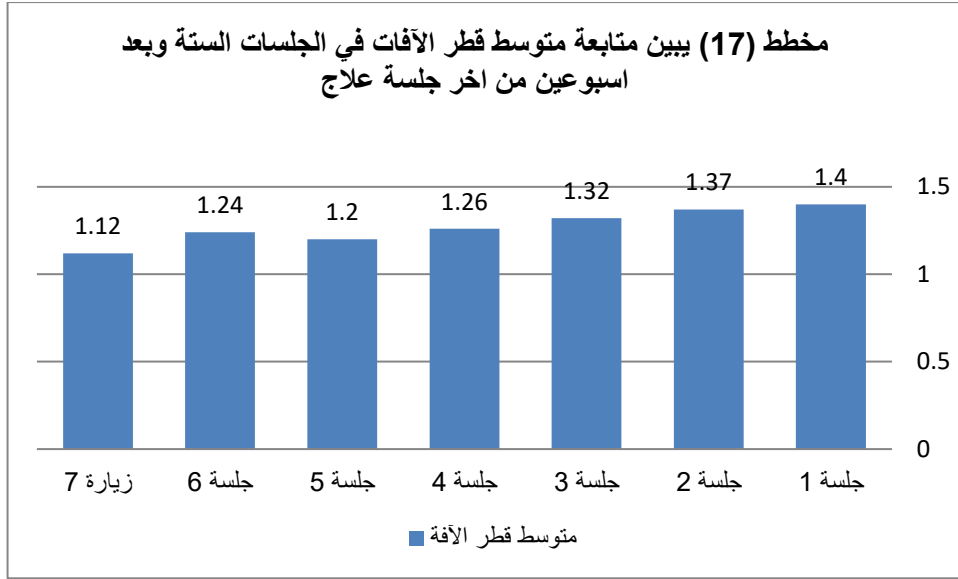
متابعة متوسط قطر الآفات في الجلسات الستة وبعد اسبوعين من اخر جلسة علاج:

جدول (17) يبين متابعة متوسط قطر الآفات في الجلسات الستة وبعد اسبوعين من اخر جلسة علاج

جلسة 1	جلسة 2	جلسة 3	جلسة 4	جلسة 5	جلسة 6	زيارة 7	
متوسط قطر الآفة	1.40	1.37	1.32	1.26	1.20	1.24	1.12

مقارنة متوسط قطر الآفة بين		P-Value=	الدلالة
جلسة 1	جلسة 2	0.063	لا يوجد تحسن
جلسة 1	جلسة 3	0.011	يوجد تحسن واضح بمتوسط قطر الآفة
جلسة 1	جلسة 4	0.005	يوجد تحسن واضح بمتوسط قطر الآفة
جلسة 1	جلسة 5	0.002	يوجد تحسن واضح بمتوسط قطر الآفة
جلسة 1	جلسة 6	0.001	يوجد تحسن واضح بمتوسط قطر الآفة
جلسة 1	زيارة 7	0.001	يوجد تحسن واضح بمتوسط قطر الآفة

• يوجد تحسن واضح بمتوسط قطر الآفات من الجلسة 3



3-3: نتائج دراسة تغيرات التفرح في الإندفاعات قبل و بعد اسبوعين من اخر جلسة علاج:

بالنسبة لمجموعة الغلوكانتييم:

الجدول رقم (18) يبين نسبة تغيرات التفرح في الإندفاعات قبل وبعد اسبوعين من اخر جلسة علاج بالغلوكانتييم

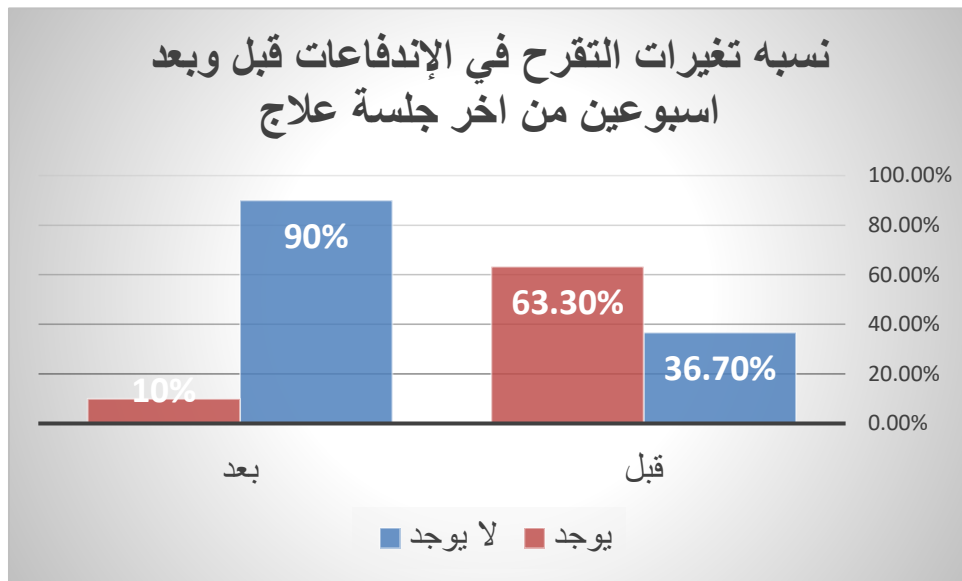
طريقة العلاج	التفرح			كاي مربع
	لا يوجد	يوجد	المجموع	
غلوكانتييم	العدد	11	19	0.000
	قبل	%36,7	%63,3	
	النسبة المئوية			
	بعد اسبوعين من اخر جلسة	%90	%10	
غلوكانتييم	العدد	27	3	0.000
	بعد اسبوعين من اخر جلسة	%90	%10	
	النسبة المئوية			
	العدد	11	19	

من الجدول السابق نجد أن (%36,7) من الإندفاعات قبل العلاج لا يوجد فيها تفرح

و(%63,3) من الإندفاعات كانت متفرحة، وبعد المعالجة بالغلوكانتييم أصبح (%90) من

الإنذافات لا يوجد فيها تقرح بينما بقي (10%) من الإنذافات لديهم تقرح، وبإجراء المقارنة بين وجود التقرح قبل وبعد المعالجة وباستخدام الاختبار الإحصائي كاي مربع نجد أن قيمة الدلالة الإحصائية ($P\text{-Value} = 0.000$) أصغر من مستوى الدلالة الإحصائية ($\alpha=0.05$) أي يوجد فروق ذات دلالة إحصائية بين وجود التقرح قبل وبعد المعالجة عند مستوى دلالة إحصائية ($\alpha=0.05$)،

المخطط رقم (18) يبين نسبة تغيرات التقرح في الإنذافات قبل وبعد اسبوعين من اخر جلسة علاج

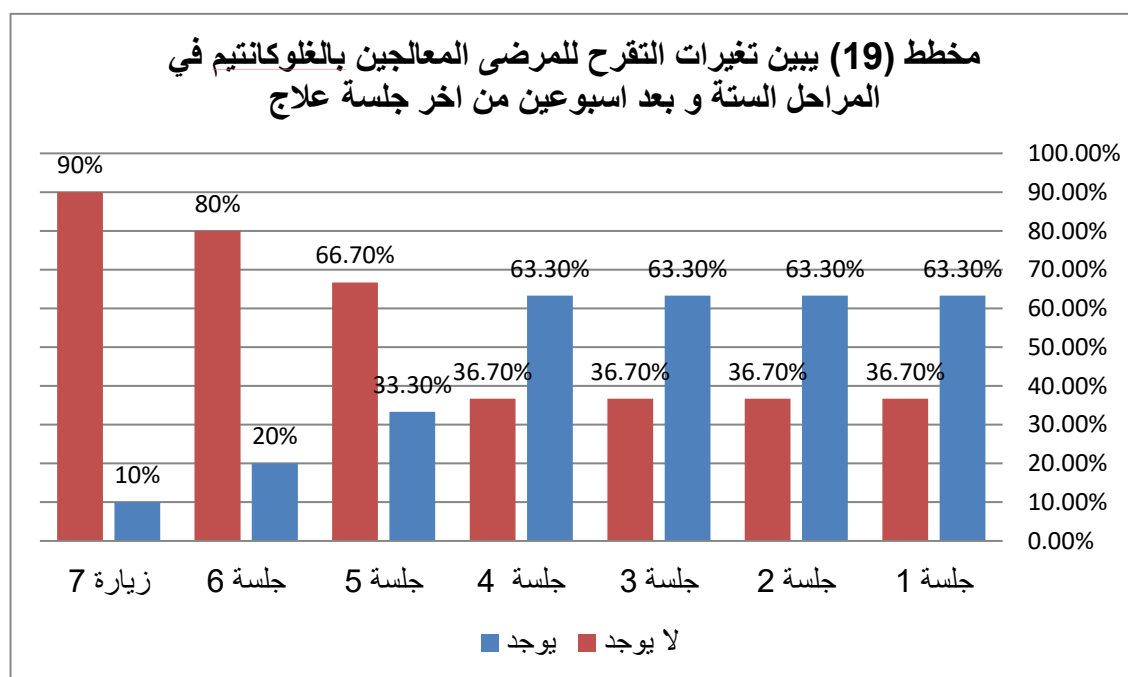


متابعة تغيرات التقرح في المراحل الستة وبعد اسبوعين من اخر جلسة علاج :

جدول (19) يبين تغيرات التقرح للمرضى المعالجين بالغلوكانتيم في المراحل الستة وبعد اسبوعين من اخر

جلسة علاج

جلسة 1	جلسة 2	جلسة 3	جلسة 4	جلسة 5	جلسة 6	زيارة 7	
التقرح							
19	19	19	19	10	6	3	يوجد
%63.3	%63.3	%63.3	%63.3	%33.3	%20	%10	
11	11	11	11	20	24	27	لا يوجد
%36.7	%36.7	%36.7	%36.7	%66.7	%80	%90	



كانت نسبة الآفات المتقرحة :

بالجلسة (1) هي 63.30%

بالجلسة (2) هي 63.30%

بالجلسة (3) هي 63.30%

بالجلسة (4) هي 63.30%

بالجلسة (5) هي 33.3%

بالجلسة (6) هي 20%

بالزيارة (7) هي 10%

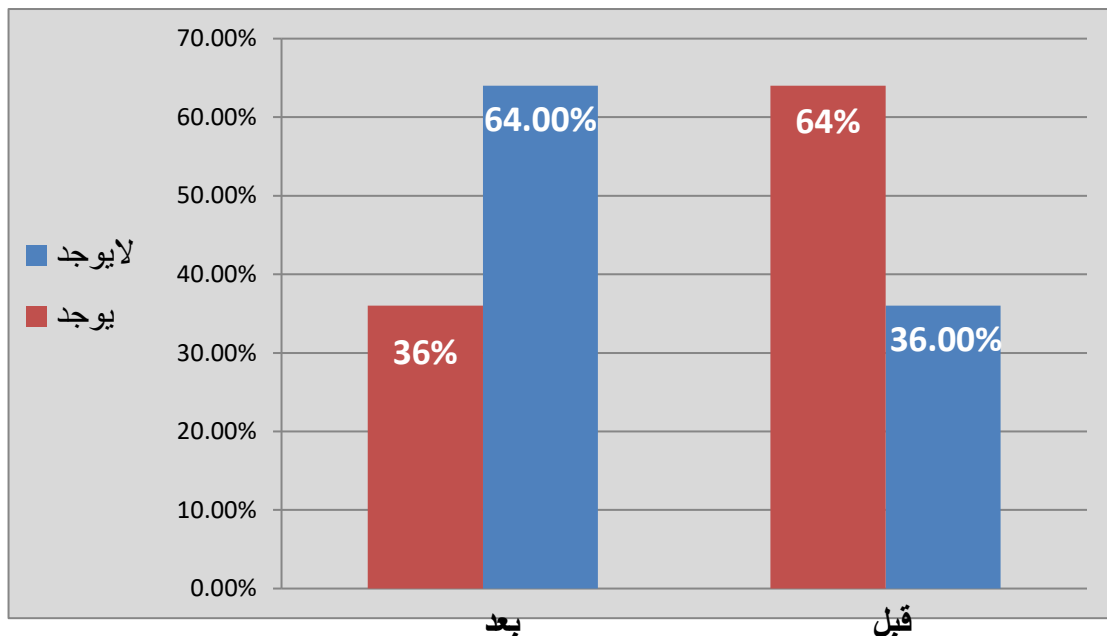
بالنسبة لمجموعة سلفات الزنك :

الجدول رقم (20) يبين نسبه تغيرات التقرح في الإندفاعات قبل وبعد اسبوعين من اخر جلسة علاج بسلفات الزنك

كاي مربع	التقرح			سلفات الزنك	
	المجموع	يوجد	لا يوجد	العدد	قبل
0,156	25	١٦	٩	النسبة المئوية	
	%100	%64	%36		
	25	9	16	العدد	بعد اسبوعين من اخر جلسة علاج
	%100	%36	%64	النسبة المئوية	

من الجدول السابق نجد أن (36%) من الإندفاعات قبل العلاج لا يوجد فيها تقرح و(64%) من الإندفاعات كانت متقرحة، وبعد المعالجة أصبح (64%) من الإندفاعات لا يوجد فيها تقرح بينما (36%) من الإندفاعات لديهم تقرح، وبإجراء المقارنة بين وجود التقرح قبل وبعد المعالجة وباستخدام الاختبار الإحصائي كاي مربع نجد أن قيمة الدلالة الإحصائية (P-Value= 0.156) أكبر من مستوى الدلالة الإحصائية ($\alpha=0.05$) أي لا يوجد فروق ذات دلالة إحصائية بين وجود التقرح قبل وبعد المعالجة بمحلول سلفات الزنك عند مستوى دلالة إحصائية ($\alpha=0.05$)

المخطط رقم (20) يبين نسبته تغيرات التقرح في الإندفاعات قبل وبعد اسبوعين من اخر جلسة علاج

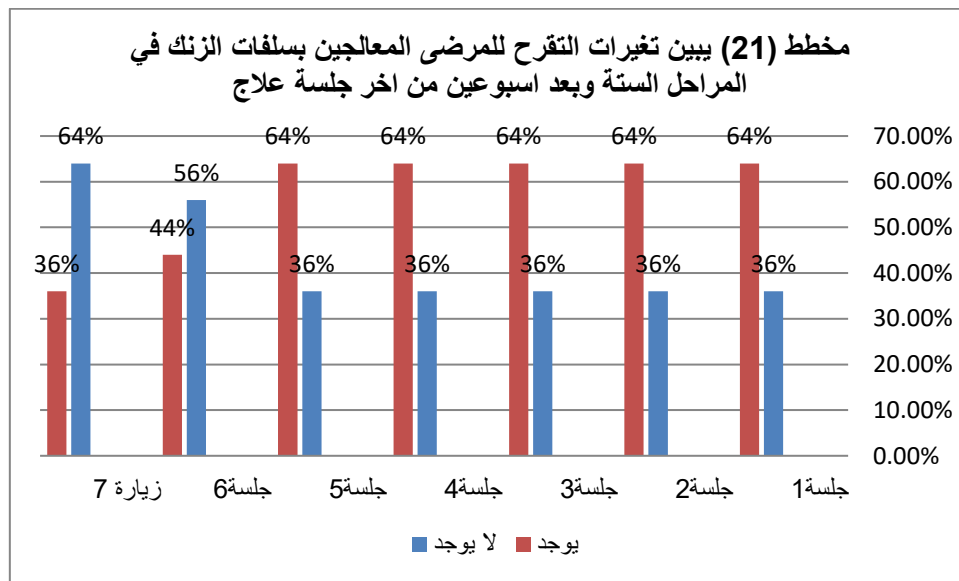


متابعة تغيرات التقرح في الجلسات الستة وبعد اسبوعين من اخر جلسة علاج :

جدول (21) يبين تغيرات التقرح للمرضى المعالجين بسلفات الزنك في المراحل الستة وبعد اسبوعين من اخر

جلسة علاج

زيارة 7		جلسة6		جلسة5		جلسة4		جلسة3		جلسة2		جلسة1		
التقرح														
64%	16	56%	14	36%	9	36%	9	36%	9	36%	9	36%	9	لا يوجد
36%	9	44%	11	64%	16	64%	16	64%	16	64%	16	64%	16	يوجد



رابعاً: مقارنة الفعالية العلاجية بين مجموعتي الدراسة:

4-1: المقارنة بين شدة الارتشاح في الإندفاعات بعد العلاج وفقاً لنوع العلاج:

الجدول رقم (22) يبين التوزيع النسبي لشدة الارتشاح في الإندفاعات بعد العلاج حسب نوع العلاج

كاي مربع	المجموع	نوع العلاج				
		سلفات الزنك	غلوكانتيم			
0,000	31	6	25	العدد	لا يوجد ارتشاح	شدة الارتشاح بعد العلاج
	%56,4	%24	%83,4	النسبة المئوية		
	9	6	3	العدد	خفيف	
	%16,4	%24	%10	النسبة المئوية		
	8	7	1	العدد	متوسط	
	%14,5	%28	%3,3	النسبة المئوية		
	7	6	1	العدد	شديد	
	%12,7	%24	%3,3	النسبة المئوية		
	55	25	30	العدد	المجموع	
	%100,0	%0,100	%100,0	النسبة المئوية		

يُجرى المقارنة بين شدة الارتشاح في الإندفاعات بعد العلاج بين المجموعتين باستخدام

الاختبار الإحصائي كاي مربع نجد أن قيمة الدلالة الإحصائية ($P\text{-Value} = 0.000$) أصغر

من مستوى الدلالة الإحصائية ($\alpha = 0.05$) أي يوجد فروق ذات دلالة إحصائية في شدة

الارتشاح بعد العلاج بين المجموعتين العلاجيتين عند مستوى دلالة إحصائية ($\alpha=0.05$)،

نجد أن نسبة الإندفاعات التي لا يوجد فيها ارتشاح بعد العلاج باستخدام الغلوكانتيم قد بلغت

(83,4 %) مقابل (24 %) للإندفاعات التي عولجت بمحلول سلفات الزنك 2%، ونسبة

الارتشاح الخفيف بمجموعة الغلوكانتيم قد بلغت (10%) مقابل (24 %) للآفات التي عولجت

بالحقن الموضعي بمحلول سلفات الزنك 2%، ونسبة الارتشاح المتوسط الخفيف بمجموعة

الغلوكانتيم قد بلغت (3,3) مقابل (28 %) للآفات التي عولجت بالحقن الموضعي بمحلول

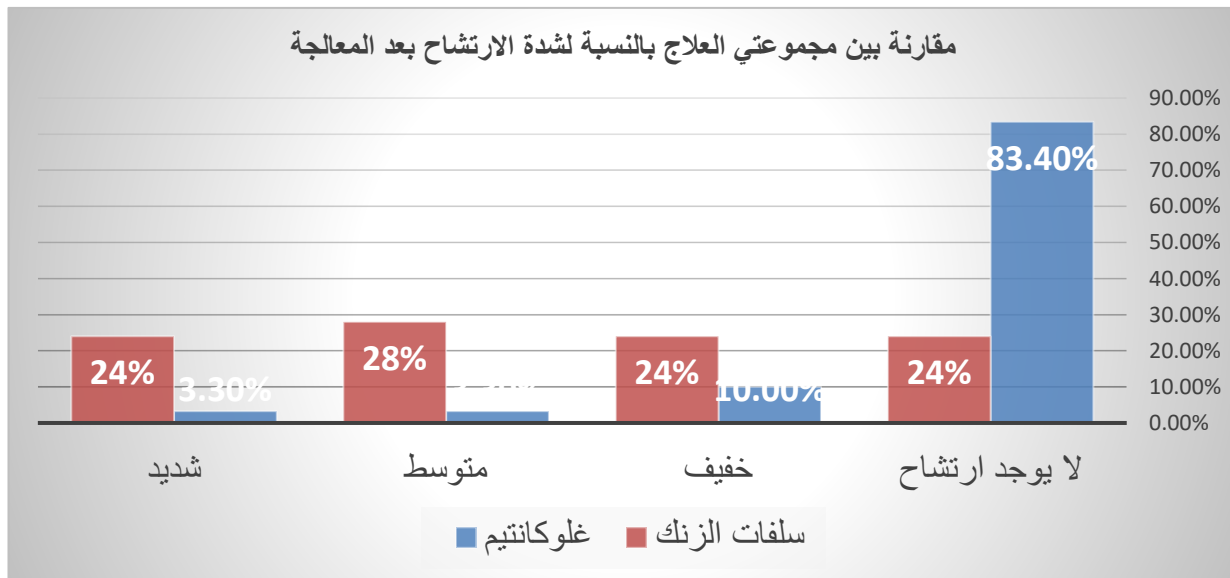
سلفات الزنك 2%، ونسبة الارتشاح الشديد بمجموعة الغلوكانتيم قد بلغت (3,3 %) مقابل

(24 %) للآفات التي عولجت بالحقن الموضعي بمحلول سلفات الزنك 2%، ومن خلال وجود

فارق إحصائي نجد أن التحسن بشدة الارتشاحات بعد العلاج بالحقن الموضعي بالغلوكانتيم أكثر

منه بعد العلاج بالحقن الموضعي بمحلول سلفات الزنك 2%.

مخطط رقم (22) يبين التوزيع النسبي لشدة الارتشاح في الإندفاعات بعد العلاج حسب نوع العلاج

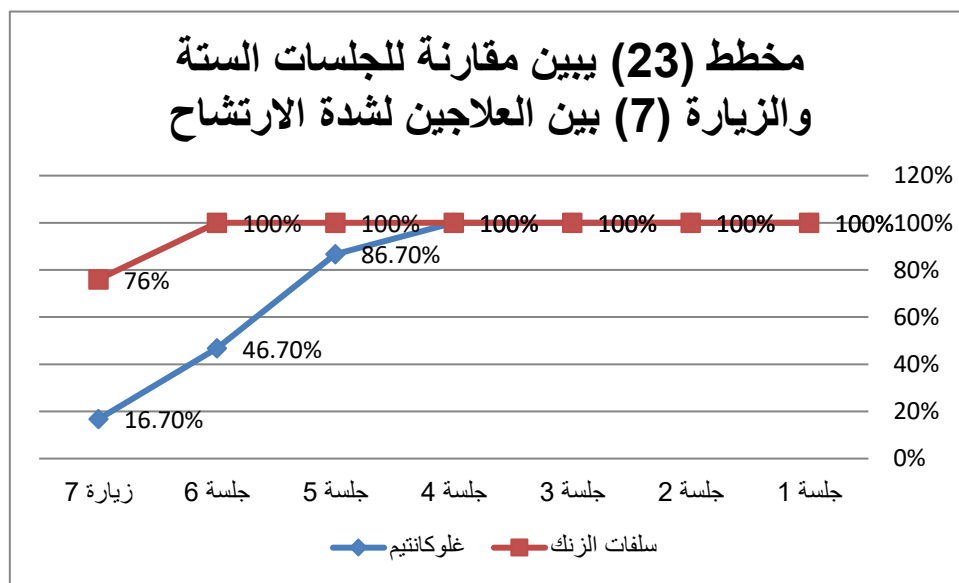


مقارنة للجلسات الستة بين العلاجين لشدة الارتشاح :

جدول (23) يبين مقارنة للجلسات الستة والزيارة (7) بين العلاجين لشدة الارتشاح

شدة الارتشاح	جلسة 1	جلسة 2	جلسة 3	جلسة 4	جلسة 5	جلسة 6	زيارة 7
غلوكانتيم	%100	%100	%100	%100	%86.70	%46.70	%16.70
سلفات الزنك	%100	%100	%100	%100	%100	%100	%76

- بدء التحسن بشدة الارتشاح بمجموعة الغلوكانتيم بالجلسة 5
- بينما بدء التحسن بشدة الارتشاح بمجموعة سلفات الزنك بالزيارة 7



4-2: المقارنة بين متوسط قطر الإندفاعات بعد العلاج وفقاً لنوع العلاج:

الجدول رقم (24) يبين المتوسط الحسابي لقطر لاندفاعات بعد العلاج حسب نوع العلاج

النتيجة	P-value مان وتني	درجة الحرية	الانحراف المعياري	المتوسط	العدد	قطر الآفة
يوجد فروق معنوية	0.000	29	0.74	0.293	30	غلوكانتيم
		24	0.94	1.124	25	سلفات الزنك

باستخدام الاختبار الاحصائي مان وتني نجد أن قيمة الدلالة الإحصائية (P-Value=

0.000) أصغر من مستوى الدلالة الإحصائية ($\alpha=0.05$) أي يوجد فروق ذات دلالة

إحصائية في متوسط قطر الإندفاعات بعد العلاج بين المجموعتين العلاجيتين عند مستوى

دلالة إحصائية ($\alpha=0.05$)، وكما هو واضح من الجدول السابق نجد أن متوسط قطر

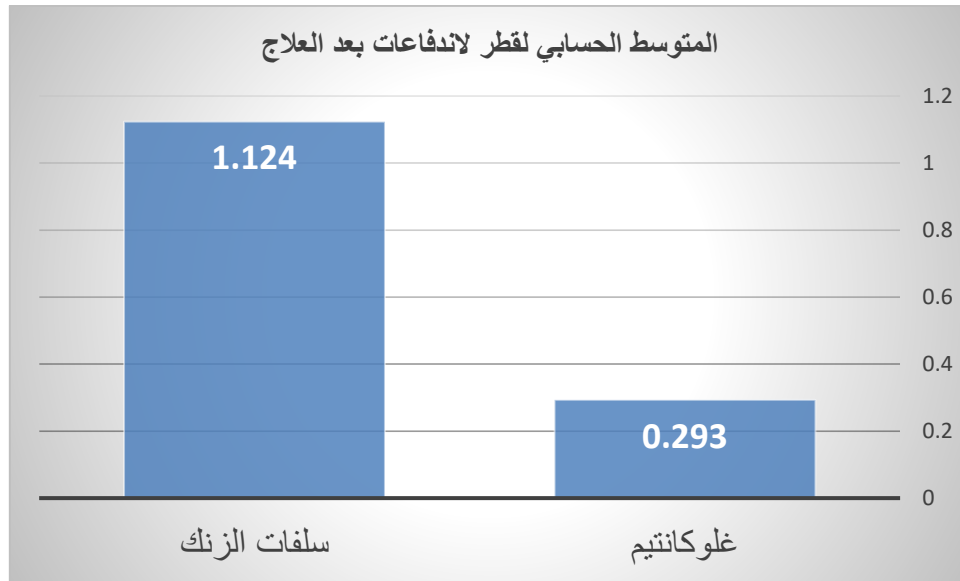
الإندفاعات بعد العلاج بالحقن الموضعي بالغلوكانتيم بلغ (0,29) سم ومتوسط قطر الإندفاعات

بعد العلاج بالحقن الموضعي بمحلول سلفات الزنك بلغ (1,12) سم أي أن التحسن بقطر

الإندفاعات بعد العلاج بالحقن الموضعي بالغلوكانتيم أكثر منه بعد العلاج بالحقن الموضعي

بمحلول سلفات الزنك

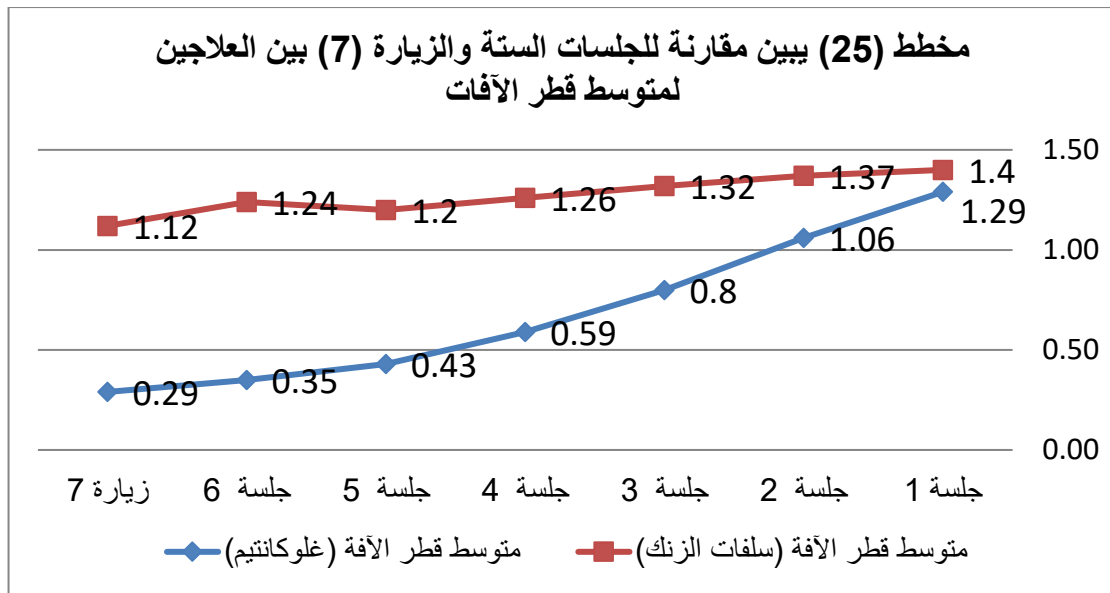
مخطط رقم (24) يبين المتوسط الحسابي لقطر لاندفاعات بعد العلاج حسب نوع العلاج



مقارنة للجلسات الستة بين العلاجين لمتوسط قطر الآفات:

جدول (25) يبين مقارنة للجلسات الستة والزيارة (7) بين العلاجين لمتوسط قطر الآفات

زيارة 7	جلسة 6	جلسة 5	جلسة 4	جلسة 3	جلسة 2	جلسة 1	
0.29	0.35	0.43	0.59	0.8	1.06	1.29	متوسط قطر الآفة (غلوكانتيم)
1.12	1.24	1.2	1.26	1.32	1.37	1.4	متوسط قطر الآفة (سلفات الزنك)



4-3: توزيع أفراد عينة الدراسة حسب قطر الآفة (بعد العلاج) وفقاً لنوع العلاج:

جدول (26) يبين توزيع أفراد عينة الدراسة حسب قطر الآفة (بعد العلاج) وفقاً لنوع العلاج

كاي مربع	المجموع		سلفات الزنك		غلوكانتيم		قطر الآفة
	النسبة المئوية	العدد	النسبة المئوية	العدد	النسبة المئوية	العدد	
0,003	%67.3	37	%44	11	%86.7	26	أقل من 1 سم
	%18.2	10	%32	8	%6.7	2	من 1 سم حتى 2 سم
	%14.5	8	%24	6	%6.7	2	أكثر من 2 سم
	%100	55	%100	25	%100	30	المجموع

وباستخدام الاختبار الإحصائي كاي مربع نجد أن قيمة الدلالة الإحصائية (P-))

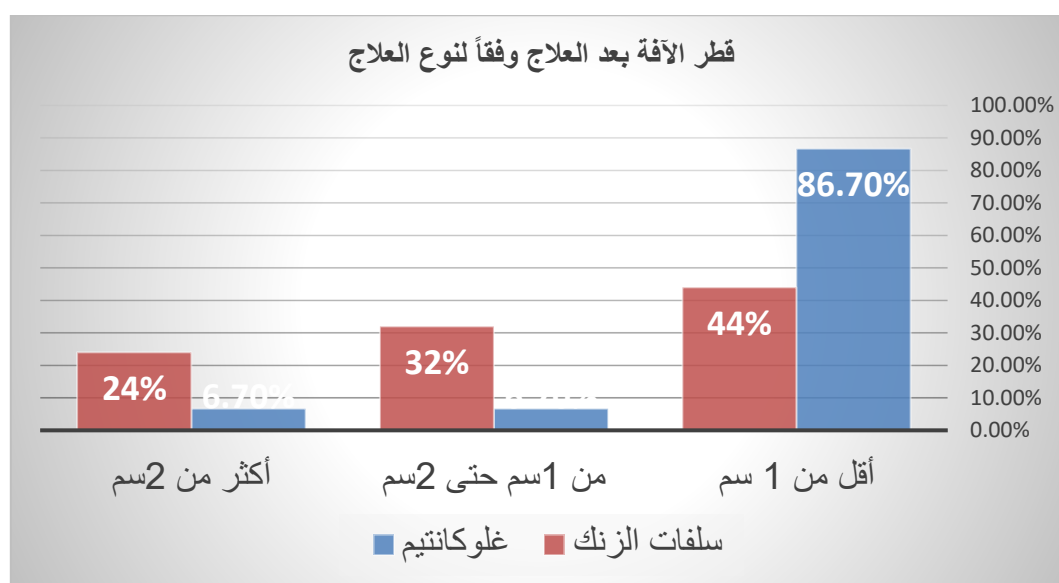
(Value=0.003) أصغر من مستوى الدلالة الإحصائية ($\alpha=0.05$) أي يوجد فروق

ذات دلالة إحصائية في قطر الإندفاعات بعد العلاج عند مستوى دلالة إحصائية

$(\alpha=0.05)$, بالتالي فإن التحسن بقطر الإندفاعات بالحقن الموضعي بالغلوكانتيم أفضل

منه بالحقن الموضعي بسلفات الزنك 2%.

مخطط (26) يبين توزيع أفراد عينة الدراسة حسب قطر الآفة (بعد العلاج) وفقاً لنوع العلاج



4-4: دراسة مقارنة التفرح في الإندفاعات بعد العلاج وفقاً لنوع العلاج:

الجدول رقم (27) يبين التوزيع النسبي للتفرح في الإندفاعات بعد العلاج حسب نوع العلاج

كاي مربع	المجموع	نوع العلاج				
		سلفات الزنك	غلوكانتيم			
0,020	43	١٦	27	العدد	لا يوجد	التفرح
	%87,2	%64	%90	النسبة المئوية		
	12	٩	3	العدد	يوجد	
	%21,8	%36	%10	النسبة المئوية		
	55	25	30	العدد	المجموع	
	%100	%100	%100	النسبة المئوية		

باستخدام الاختبار الاحصائي كاي مربع نجد أن قيمة الدلالة الإحصائية ($P\text{-Value}=0.020$) أصغر من مستوى الدلالة الإحصائية ($\alpha=0.05$) أي يوجد فروق ذات دلالة

إحصائية في تفرح الإندفاعات بعد العلاج بين المجموعتين عند مستوى دلالة إحصائية

($\alpha=0.05$)، وكما هو واضح من الجدول السابق نجد أن (90%) من الإندفاعات التي عولجت

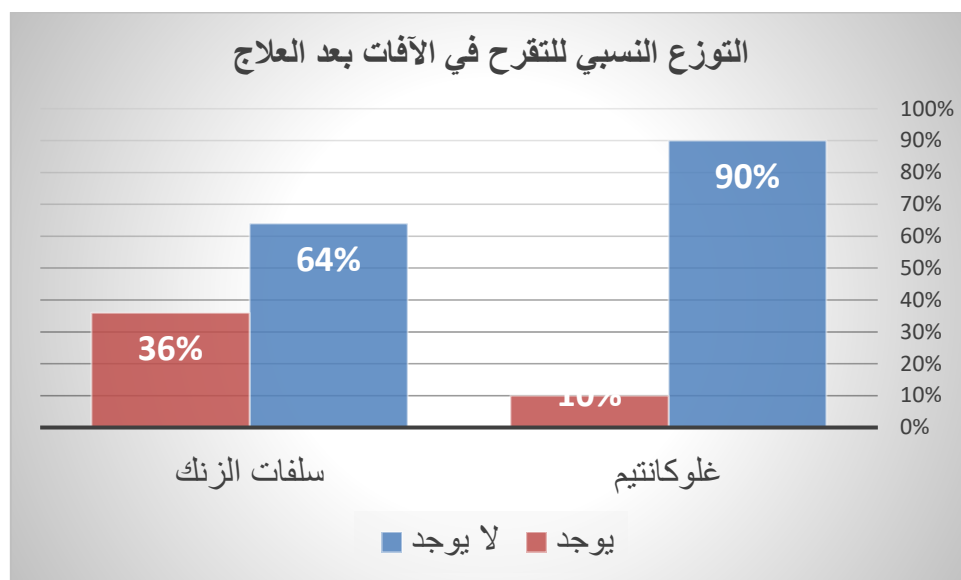
بالحقن الموضعي بالغلوكانتيم لا يوجد فيها تفرح مقابل (64%) من الإندفاعات التي عولجت

بالحقن الموضعي بمحلول سلفات الزنك، ومن خلال الفرق بالنسب بالإضافة لوجود فارق

إحصائي بين نوعي العلاج نجد أن التحسن في تفرح الإندفاعات بعد العلاج بالحقن الموضعي

بالغلوكانتيم أفضل منه بعد العلاج بالحقن الموضعي بمحلول سلفات الزنك

المخطط رقم (27) يبين التوزيع النسبي للتقرح في الإندفاعات بعد العلاج حسب نوع العلاج

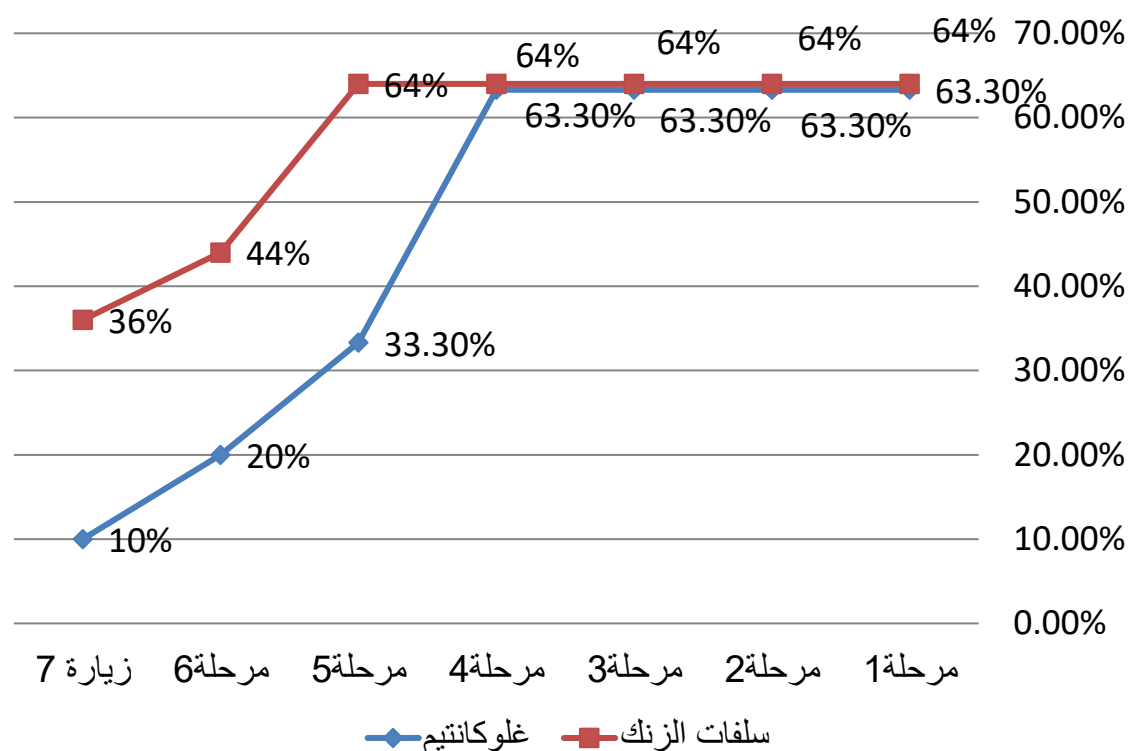


مقارنة للجلسات الستة والزيارة (7) بين العلاجين للتقرح :

جدول (29) يبين مقارنة بين مجموعتي العلاج التقرح للمراحل الستة والزيارة (7)

التقرح	مرحلة 1	مرحلة 2	مرحلة 3	مرحلة 4	مرحلة 5	مرحلة 6	زيارة 7
غلوكانتيم	%63.30	%63.30	%63.30	%63.30	%33.30	%20	%10
سلفات الزنك	%64	%64	%64	%64	%64	%44	%36

**مخطط (29) يبين مقارنة بين مجموعتي العلاج المقترح
للجلسات الستة والزيارة (7)**



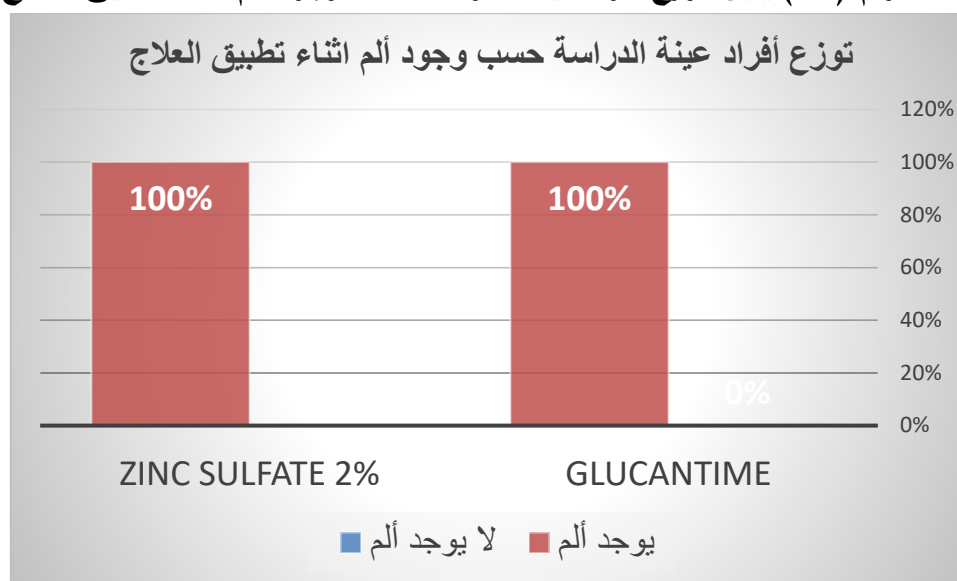
خامسا: دراسة توزع أفراد عينة الدراسة حسب الآثار الجانبية للمعالجة (ألم أثناء تطبيق العلاج - فرط التصبغ التالي) وفقاً لطريقة العلاج:

5-1: دراسة توزع أفراد عينة الدراسة تبعا لحدوث ألم أثناء تطبيق العلاج:

الجدول (30) يبين توزع أفراد عينة الدراسة حسب وجود ألم أثناء تطبيق العلاج وفقاً لنوع العلاج

المجموع	نوع العلاج					
	Zinc sulfate 2%	Glucantime				
0	0	0	العدد	لا يوجد ألم	وجود ألم أثناء تطبيق العلاج	
%0	%0	%0	النسبة المئوية			
55	25	30	العدد	يوجد ألم		
%100	%100	%100	النسبة المئوية			
55	25	30	العدد	المجموع		
%100	%100	%100	النسبة المئوية			

المخطط رقم (30) يبين توزيع أفراد عينة الدراسة حسب وجود ألم أثناء تطبيق العلاج.



5-2: دراسة توزيع أفراد عينة الدراسة تبعاً لوجود فرط تصبغ تالي:

جدول (31) يبين توزيع أفراد عينة الدراسة تبعاً لوجود فرط تصبغ تالي وفقاً لنوع العلاج

كاي مربع	المجموع		نوع العلاج				تأثيرات جانبية
			سلفات الزنك		غلوكانتيم		
0,183	النسبة المئوية	العدد	النسبة المئوية	العدد	النسبة المئوية	العدد	
	%23.6	13	%32	8	%16.7	5	فرط تصبغ
	%76.4	42	%68	17	%83.3	25	لا يوجد
	%100	55	%100	25	%100	30	المجموع

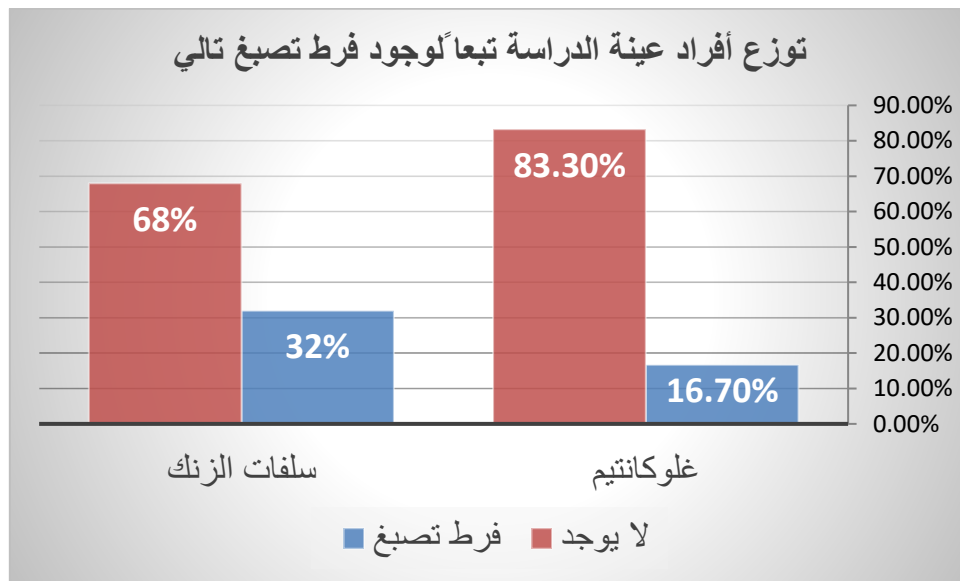
وباستخدام الاختبار الإحصائي كاي مربع نجد أن قيمة الدلالة الإحصائية (P-

Value=0.183) أكبر من مستوى الدلالة الإحصائية ($\alpha=0.05$) أي لا يوجد فروق

ذات دلالة إحصائية في فرط التصبغ التالي في الاندفاعات قبل وبعد المعالجة بين المجموعتين عند مستوى دلالة إحصائية ($\alpha=0.05$).

مخطط رقم (31) يبين توزيع أفراد عينة الدراسة تبعاً لوجود فرط تصبغ تالي وفقاً لنوع

العلاج



سادسا: نتائج الدراسة الإحصائية لنتيجة المعالجة في مجموعتي الدراسة:

تمت دراسة توزيع النسب المئوية للشفاء والتحسن الجزئي والفشل في كل من مجموعة المعالجة بطريقة الحقن الموضعي (Glucantime) ومجموعة المعالجة بطريقة الحقن الموضعي (zinc sulfate 2%) على حدة، والنتائج موضحة في الجدول التالي :

الجدول رقم (32) يبين توزيع نسبة الشفاء والتحسن الجزئي والفشل ضمن كل مجموعة.

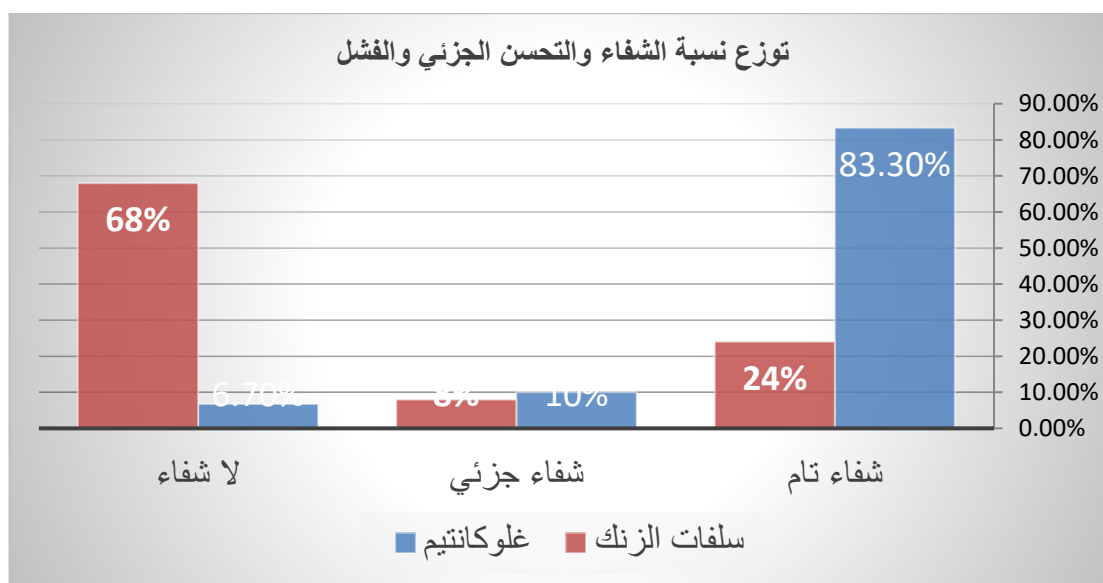
نوع الشفاء	نوع العلاج						كاي مربع
	غلوكانتييم				سلفات الزنك		
	العدد	النسبة المئوية	العدد	النسبة المئوية	العدد	النسبة المئوية	
شفاء تام	25	%83.3	6	%24	31	%56.4	0.000
تحسن جزئي	3	%10	2	%8	5	%9.1	
فشل	2	%6.7	17	%68	19	%34.5	
المجموع	30	%100	25	%100	55	%100	

- باستخدام الاختبار الاحصائي كاي مربع نجد أن قيمة الدلالة الإحصائية $P=0.000$ أصغر من مستوى الدلالة الإحصائية $(\alpha=0.05)$ أي يوجد فروق ذات دلالة إحصائية في نوع الشفاء بعد العلاج بين المجموعتين عند مستوى دلالة إحصائية $(\alpha=0.05)$
- وبالتالي فإن الأفضلية لمجموعة الحقن الموضعي بالغلوكانتييم

يتبين من خلال الجدول رقم (22) أن 25 آفة من مرضى المعالجة بطريقة الحقن الموضعي (Glucantime) وبنسبة مئوية قدرها (83,3%) قد تم شفاؤهم , وهناك 3 آفات عولجوا بالحقن الموضعي (Glucantime) وبنسبة مئوية قدرها (10%) تحسناً جزئياً نتيجة العلاج، بينما فشل علاج آفتين فقط بنسبة مئوية قدرها (6,7%) بالحقن الموضعي (Glucantime).

يلاحظ أن 6 آفات من المرضى المعالجين بالحقن الموضعي بمحلول سلفات الزنك (zinc sulfate 2%) وبنسبة مئوية قدرها (24%) قد تم شفاؤه ، وهناك آفتين من المرضى المعالجين بالحقن الموضعي بمحلول سلفات الزنك (zinc sulfate 2%) وبنسبة مئوية قدرها (8%) تحسناً جزئياً نتيجة العلاج، بينما فشل علاج 17 آفة من المعالجين بالحقن الموضعي بمحلول سلفات الزنك (zinc sulfate 2%) بنسبة مئوية قدرها (68%).

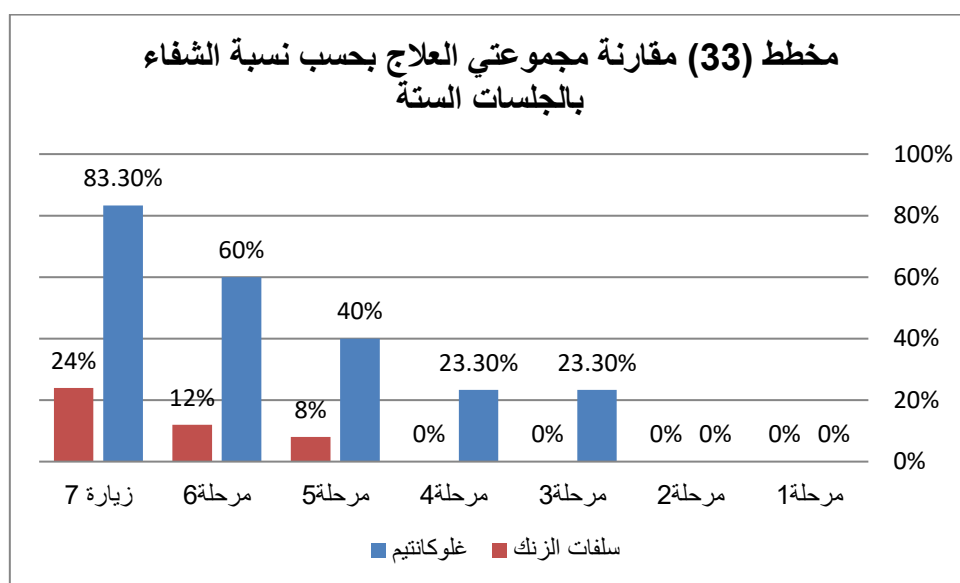
المخطط رقم (32) يبين توزيع نسبة الشفاء والتحسّن الجزئي والفشل ضمن كل مجموعة.



مقارنة مجموعتي العلاج بحسب نسبة الشفاء بالجلسات الستة :

جدول (33) مقارنة مجموعتي العلاج بحسب نسبة الشفاء بالجلسات الستة

نسبة الشفاء	مرحلة 1	مرحلة 2	مرحلة 3	مرحلة 4	مرحلة 5	مرحلة 6	زيارة 7
غلوكانتيم	%0	%0	%23.30	%23.30	%40	%60	%83.30
سلفات الزنك	%0	%0	%0	%0	%8	%12	%24



سابعا: دراسة معدل حدوث النكس:

في مجموعة الحقن الموضعي بالغلوكانتييم تم تحقيق الشفاء التام في 25 من الإندفاعات, حيث راجع المرضى في الأسبوع 6 بعد الشفاء , ثم في الأسبوع 12 بعد الشفاء وذلك لمراقبة النكس.

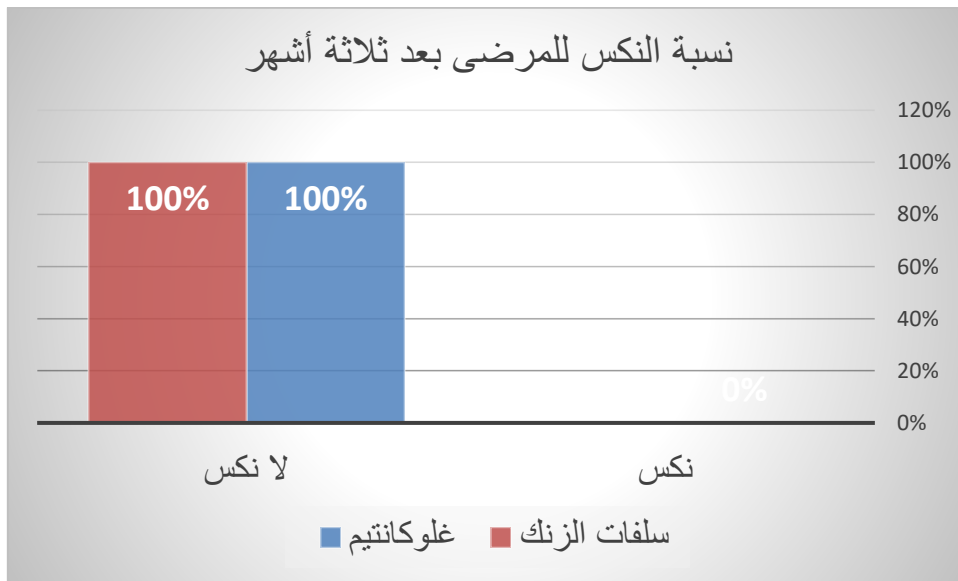
اما في مجموعة الحقن الموضعي بمحلول سلفات الزنك 2% تم تحقيق الشفاء التام في 6 من الإندفاعات, حيث راجع المرضى في الأسبوع 6 بعد الشفاء , ثم في الأسبوع 12 بعد الشفاء وذلك لمراقبة النكس.

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

جدول (34) يبين نسبة النكس للمرضى وفقا لنوع العلاج

نوع العلاج				النكس بعد ثلاثة أشهر
سلفات الزنك		غلوكانتيم		
0%	0	0%	0	نكس
100%	6	100%	25	لا نكس

مخطط (34) يبين نسبة النكس للمرضى وفقا لنوع العلاج



لفصل الثالث: النتائج

إن التقييم النهائي للآفات :

- أظهر حدوث الشفاء لدى 83,3% من المرضى الذين عولجوا بالحقن الموضعي بالغلوكانتييم مقارنة بـ 24% من المرضى الذين عولجوا بالحقن الموضعي بمحلول سلفات الزنك 2% وقد كان الفارق هاماً جداً إحصائياً.
- كما أظهر حدوث تحسن جزئي لدى 10% من المرضى الذين عولجوا بالحقن الموضعي بالغلوكانتييم مقارنة بـ 8% من المرضى الذين عولجوا بالحقن الموضعي بمحلول سلفات الزنك 2%.
- كما أظهر فشل العلاج لدى 6,7% من المرضى في مجموعة الحقن الموضعي بالغلوكانتييم مقارنة بـ 68% في مجموعة الحقن الموضعي بمحلول سلفات الزنك 2%.
- و بالتالي أظهرت النتائج أن العلاج الموضعي بحقن محلول سلفات الزنك 2% كان ذو فعالية محدودة بإحداث الشفاء التام (نسبة الشفاء التام كانت 24%) على الرغم من آثاره الجانبية القليلة و هو علاج رخيص غير مكلف، متوافر بسهولة ويمكن تحضيره محلياً بشكل دائم , وبالتالي يمكن اللجوء للعلاج بالحقن الموضعي بسلفات الزنك في حال عدم توافر علاجات أخرى.

الفصل الرابع: مناقشة النتائج

- شملت الدراسة البدئية 44 مريض، تم توزيعهم بشكل عشوائي رقمي (الأرقام الفردية للمجموعة الأولى والزوجية للمجموعة الثانية) منعا للإنحياز. فقد التواصل لدى 6 مرضى وتم استبعادهم لعدم المراجعة. استقر حجم العينة النهائي على 38 مريض. 18 مريض (25 آفة) ضمن مجموعة محلول سلفات الزنك 2% و 20 مريض (30 آفة) ضمن مجموعة الغلوكانتيم
- توزع أفراد العينة الى ذكور وإناث حيث كانت نسبة الذكور في العينة (60.5%) مقابل (39.5%) من أفراد العينة إناث، ففي مجموعة الحقن الموضعي بسلفات الزنك 2% بلغت نسبة الذكور (66.7%) والإناث (33.3%)، وفي مجموعة الحقن الموضعي بالغلوكانتيم كانت نسبة الذكور (55%) والإناث (45%).
- تراوحت أعمار المجموعتين بين (7-59 سنة) وكان متوسط العمر في مجموعة سلفات الزنك (28.6) و في مجموعة الغلوكانتيم (29.8).
- تراوح عدد الإندفاعات عند المرضى في العينة المدروسة من 1 - 4 اندفاعات و ذلك بناءً على الشروط المحددة للدخول في الدراسة، و كانت النسبة الأكبر من المرضى لديهم اندفاع واحد، في مجموعة سلفات الزنك كانت النسبة المئوية للآفة الواحدة هي (66.7%)، نسبة الآفتين (27.8%)، نسبة الثلاث آفات (5.5%) ونسبة الأربع آفات (0%)، بينما في مجموعة الغلوكانتيم كانت النسبة المئوية للآفة الواحدة هي (80%)، نسبة الآفتين (5%)، نسبة الثلاث آفات (0%) ونسبة الأربع آفات (15%).
- كان أفراد عينة الدراسة الذين لديهم عمر الاندفاعات أقل من شهر بنسبة (15.8%)، و أفراد عينة الدراسة الذين لديهم عمر الاندفاعات من شهر إلى شهرين بنسبة (65.8%) و أفراد عينة الدراسة الذين لديهم عمر الاندفاعات من شهرين إلى ثلاثة أشهر بنسبة (18.4%). أي ان النسبة الأكبر أفراد عينة الدراسة الذين لديهم عمر الاندفاعات من شهر إلى شهرين.

- كان متوسط قطر الآفات لمجموعة سلفات الزنك (1.40) وفي مجموعة الغلوكانتيم (1.29).
- كان قطر الآفات لا يتجاوز 4 سم حيث كانت نسبة الآفات الأقل من 1 سم (14,5%)، والآفات التي تتراوح من 1 سم حتى 2 سم (61,8%) وهي الأكبر ونسبة الآفات الأكبر من 2 سم وأصغر من 4 سم (28%).
- توضع الاندفاعات في العينة المدروسة في 6 مواقع مختلفة حيث كانت (18.2%) من الاندفاعات متوضعة على الوجه، (3.6%) على الرقبة ، (54.5%) على الساعد وهي النسبة الأكبر ، (5.4%) على الساق ، (11%) على اليد و (7.3%) على القدم .
- من خلال الاختبارات الإحصائية المناسبة نجد أنه لا يوجد فروق ذات دلالة إحصائية بين أفراد العينة حبيب متغيرات (العمر – الجنس – عدد الآفات – مكان الآفات – قطر الآفات – مدة المرض) وفقا لطبيعة المعالجة عند مستوى الدلالة الإحصائية (0.05) أي أن المجموعتين متجانستين حسب المتغيرات السابقة.
- من خلال متابعة المرضى كان التحسن بالارتشاح بمجموعة سلفات الزنك يبدأ بالزيارة 7 بينما كان التحسن بمجموعة الغلوكانتيم بالجلسة 5. ولم نشاهد التحسن بمتوسط قطر الآفات بمجموعة سلفات الزنك بالجلسة 1 بينما وجدنا تحسن واضح بمتوسط قطر الآفات منذ الجلسة 1 . في مجموعة سلفات الزنك كان عدد الآفات المقترحة (16 آفة) بالجلسة 1 ثم وصل عدد الآفات المقترحة الى (9 آفات) بالزيارة 7 بينما في مجموعة الغلوكانتيم كان عدد الآفات المقترحة بالجلسة 1 (19 آفة) ثم تناقص العدد وبلغ (3 آفات) بالزيارة 7 . ومن خلال وجود فارق إحصائي نجد أن التحسن بشدة الارتشاحات بعد العلاج بالحقن الموضعي بالغلوكانتيم أكثر منه بعد العلاج بالحقن الموضعي بمحلول سلفات الزنك 2% ، أن التحسن بمتوسط قطر الآفات بعد العلاج بالحقن الموضعي بالغلوكانتيم أكثر منه بعد العلاج بالحقن الموضعي بمحلول سلفات الزنك 2% ، أن التحسن بمتوسط قطر الآفات بعد العلاج بالحقن الموضعي بالغلوكانتيم أفضل منه بعد العلاج بمحلول سلفات الزنك.

- قمنا بدراسة الآثار الجانبية للمعالجة حيث كان الألم أثناء الحقن موجود عن كل المرضى لكلا المجموعتين , وقمنا بدراسة فرط التصبغ التالي وكانت النسبة متقاربة لكلا المجموعتين.
- تمت دراسة توزيع النسب المئوية للشفاء والتحسن الجزئي والفشل في كل من مجموعة المعالجة بطريقة الحقن الموضعي (Glucantime) ومجموعة المعالجة بطريقة الحقن الموضعي (zinc sulfate 2%) على حدا وكانت كما يلي :
 1- 25 آفة من الآفات المعالجة بطريقة الحقن الموضعي (Glucantime) ونسبة مئوية قدرها (83,3%) شفاء تام
 2- 3 آفات عولجوا بالحقن الموضعي (Glucantime) ونسبة مئوية قدرها (10%) تحسنوا جزئياً نتيجة العلاج
 3- فشل علاج آفتين فقط بنسبة مئوية قدرها (6,7%) بالحقن الموضعي (Glucantime).
 4- 6 من الآفات المعالجة بمحلول سلفات الزنك (zinc sulfate 2%) ونسبة مئوية قدرها (24%) شفاء تام
 5- 2 من الآفات المعالجة بمحلول سلفات الزنك (zinc sulfate 2%) ونسبة مئوية قدرها (8%) تحسنوا جزئياً
 6- فشل علاج 17 آفة من الآفات المعالجة بمحلول سلفات الزنك (zinc sulfate 2%) بنسبة مئوية قدرها (68%).
- بدء حدوث الشفاء التام لبعض الآفات بمجموعة الغلوكانتيم بالجلسة 3 أي قبل مجموعة سلفات الزنك الذي كان بالزيارة 7.
- في مجموعة الحقن الموضعي بالغلوكانتيم تم تحقيق الشفاء التام في 25 من الآفات, حيث راجع المرضى في الأسبوع 6 بعد الشفاء , ثم في الأسبوع 12 بعد الشفاء وذلك لمراقبة النكس. اما في مجموعة الحقن الموضعي بمحلول سلفات الزنك 2% تم تحقيق الشفاء التام في 6 من الآفات, حيث راجع المرضى في الأسبوع 6 بعد الشفاء , ثم في الأسبوع 12 بعد الشفاء وذلك لمراقبة النكس. لم يحدث نكس عند أي مريض من كلا المجموعتين أي نسبة حدوث النكس (0%) عند المجموعتين، وبالتالي نقرر أنه لا

يوجد فروق ذات دلالة إحصائية في تكرارات النكس بعد فترة متابعة 3 أشهر بين المجموعتين

صور حالات سريرية

الحالة الأولى: حالة شفاء تام للعلاج بالحقن الموضعي بمحلول سلفات الزنك 2% :



قبل بدء العلاج



بعد 3 أشهر من بدء العلاج

الحالة الثانية: حالة شفاء تام للعلاج بالحقن الموضعي بمحلول سلفات الزنك 2%



قبل بدء العلاج



بعد 3 أشهر من بدء العلاج

الحالة الثالثة: حالة تحسن جزئي للعلاج بالحقن الموضعي بمحلول سلفات الزنك 2%



قبل بدء العلاج



بعد 3 أشهر من بدء العلاج

الحالة الرابعة: حالة عدم شفاء للعلاج بالحقن الموضعي بمحلول سلفات الزنك 2%



قبل بدء العلاج



بعد 3 أشهر من بدء العلاج

الفصل الخامس

المقارنة مع الدراسة العالمية 1 [179] :

عنوان الدراسة:

Comparison between intralesional injection of zinc sulfate 2 % solution and intralesional meglumine antimoniate in the treatment of acute old world dry type cutaneous leishmaniasis: a randomized double-blind clinical trial

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

تم اجراء اعتيان عشوائي ل 80 مريض مع لطاخة ايجابية لتحري ليشمانيا تم قسمهم الى مجموعتين , تابع العلاج 46 مريض

- المجموعة الأولى : 24 مريض (12 ذكور + 12 إناث) تم الحقن الموضعي للغلوكانتيم بفاصل اسبوع حتى الأسبوع 10 او حتى الشفاء التالي بالاضافة الى الكي بالآزوت السائل لمدة 5-10 ثواني مرة كل اسبوعين
- المجموعة الثانية : 22 مريض (10 ذكور + 12 إناث) تم الحقن الموضعي لسلفات الزنك 2% بفاصل اسبوع حتى الأسبوع 10 او حتى الشفاء التالي بالاضافة الى الكي بالآزوت السائل لمدة 5-10 ثواني مرة كل اسبوعين

المتغير	الدراسة الحالية	دراسة Saeedeh
سنة الدراسة	2019	2016
المكان	سوريا	إيران
حجم العينة	18 مريض	22 مريض
الدواء المطبق	حقن موضعي بمحلول سلفات الزنك 2% كل اسبوعين ل 6 جلسات (10 اسبوع) وبعد اسبوعين زيارة 7 للتقييم	الحقن الموضعي لسلفات الزنك 2% بفاصل اسبوع حتى الأسبوع 10 او حتى الشفاء التالي بالإضافة الى الكي بالآزوت السائل لمدة 5-10 ثواني مرة كل اسبوعين
الشفاء الكامل	سلفات الزنك 24% الغلوكانتييم 83.3 %	سلفات الزنك 50% الغلوكانتييم 47.5%

النتائج :

- في هذه الدراسة كانت نسبة الشفاء التام للمعالجين بالحقن الموضعي لمحلول سلفات الزنك هي 50% قريبة للحقن الموضعي بالغلوكانتيم هي 47.5% وبالتالي كنتيجة يوصى بإستخدام محلول سلفات الزنك 2% حقن موضعي في حال فرط الحساسية والمقاومة على الحقن الموضعي بالغلوكانتيم. مع ملاحظة ان مركب الغلوكانتيم ذو تكلفة عالية . ولكنه لايزال الخط الأول في علاج الليشمانيا.

Comparison of Intralesionally Injected Zinc Sulfate with Meglumine Antimoniate in the Treatment of Acute Cutaneous Leishmaniasis

الباحث : Fariba Irajى ورفاقه. مكان الدراسة: ايران. سنة النشر: 2004م

تم اجراء اعتيان عشوائي ل 104 مريض مع لطاخة ايجابية لتحري ليشمانيا تم قسمهم الى مجموعتين , تابع العلاج 66 مريض

المجموعة الأولى : 35 مريض (14 ذكور + 21 إناث) تم الحقن الموضعي للغلوكانتيم بفاصل اسبوعين لمدة 6 أسابيع

المجموعة الثانية : 31 مريض (17 ذكور + 14 إناث) تم الحقن الموضعي لسلفات الزنك 2% بفاصل اسبوعين لمدة 6 أسابيع

المتابعه :

بعد الاسبوع 2 , 4 , 6 من العلاج

النتائج :

- في هذه الدراسة كانت نسبة الشفاء التام للمعالجين بالحقن الموضعي لمحلول سلفات الزنك 83,9% والغلوكانتيم هي 60%. وبالتالي كنتيجة يوصى بإستخدام محلول سلفات الزنك 2% حقن موضعي كعلاج فعال في الليشمانيا الجلدية الحادة.

المتغير	الدراسة الحالية	دراسة Fariba Iraj
سنة الدراسة	2019	2004
المكان	سوريا	إيران
حجم العينة	18 مريض	31 مريض
الدواء المطبق	حقن موضعي بمحلول سلفات الزنك 2% كل اسبوعين ل 6 جلسات (10 اسابيع) وبعد اسبوعين زيارة 7 للتقييم	حقن موضعي بمحلول سلفات الزنك 2% كل اسبوعين ل 3 جلسات 6 اسابيع)
الشفاء الكامل	سلفات الزنك 24% الغلوكانتييم 83.3 %	سلفات الزنك 83,9% الغلوكانتييم 60%

- قد يعود سبب الاختلاف بين نتيجة دراستي ونتائج الدراسات العالمية الأخرى هو الاختلاف بنوع سلالة الطفيلي, اختلاف حساسية الطفيلي للعلاج في المناطق الجغرافية المختلفة , والاختلاف الجيني واختلاف الحالة المناعية للمرضى.

الفصل السادس

الخلاصة

- أظهرت نتائجنا أن العلاج بالحقن الموضعي بمحلول سلفات الزنك 2% كان ذو فعالية محدودة بإحداث الشفاء التام (حيث كانت نسبة الشفاء التام 24%) وعلى الرغم من آثاره الجانبية القليلة و هو علاج رخيص غير مكلف، متوافر بسهولة ويمكن تحضيره محلياً بشكل دائم , وبالتالي يمكن اللجوء للعلاج بالحقن الموضعي بسلفات الزنك في حال عدم توافر علاج بالغلوكانتيم.

الفصل السابع

التوصيات

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

1. عدم اللجوء للعلاج بالحقن الموضعي بسلفات الزنك 2% إلا في حال عدم توافر الغلوكانتيم.
2. إجراء دراسات أوسع مع مدة علاج و مدة متابعة أطول.
3. نوصي بإجراء دراسات حول استخدام تراكيز أعلى من محلول سلفات الزنك و الأمانة بنفس الوقت، نظراً لوجود ارتباط بين آلية التأثير والتركيز المستخدم و بالتالي زيادة فعالية المعالجة.
4. إجراء دراسات حول امكانية استخدام محلول سلفات الزنك كعلاج مشارك مع المعالجات الأخرى و ليس وحيدا من أجل زيادة الفعالية.
5. تقييم فعالية العلاج بالحقن الموضعي لسلفات الزنك 2% اعتمادا على تنميط نوع طفيلي الليشمانيا.

الباب الثالث

المراجع

REFERENCES

1. Klaus SN, Frankenburg S, Ingber A: Epidemiology of cutaneous leishmaniasis. *Clin Dermatol* 17(3):257–260, 1999
2. Oumeish OY: Cutaneous leishmaniasis: A historical perspective. *Clin Dermatol* 17(3):249–254, 1999
3. Lupi O et al: Tropical dermatology: Tropical diseases caused by protozoa. *J Am Acad Dermatol* 60(6):897–925, 2009; quiz 926–898
4. David CV, Craft N: Cutaneous and mucocutaneous leishmaniasis. *Dermatol Ther* 22(6):491–502, 2009
5. Herwaldt BL, Stokes SL, Juranek DD: American cutaneous leishmaniasis in U.S. travelers. *Ann Intern Med* 118(10):779–784, 1993
6. Norton SA, Frankenburg S, Klaus SN: Cutaneous leishmaniasis acquired during military service in the Middle East. *Arch Dermatol* 128(1):83–87, 1992
7. Rose K et al: Cutaneous leishmaniasis in red kangaroos: Isolation and characterisation of the causative organisms. *Int J Parasitol* 34(6):655–664, 2004

8. Desjeux P: Leishmaniasis: Current situation and new perspectives. *Comp Immunol Microbiol Infect Dis* 27(5):305–318, 2004
9. Nelson DA, Gustafson TL, Spielvogel RL: Clinical aspects of cutaneous leishmaniasis acquired in Texas. *J Am Acad Dermatol* 12(6):985–992, 1985
10. Furner BB: Cutaneous leishmaniasis in Texas: Report of a case and review of the literature. *J Am Acad Dermatol* 23(2 Pt 2):368–371, 1990
11. Reithinger R et al: Cutaneous leishmaniasis. *Lancet Infect Dis* 7(9):581–596, 2007
12. Snider H et al: Sex hormones and modulation of immunity against leishmaniasis. *Neuroimmunomodulation* 16(2):106–113, 2009
13. Nahhas S. "IMMUNOLOGi study of cutaneous Leishmaniasis in Damascus, 2009. In Ed. Shaban, M.for. MD research; Damascus, 2009.
14. Dedet JP et al: Cutaneous leishmaniasis. The parasite. *Clin Dermatol* 17(3):261–268, 1999
15. Symmers WS: Leishmaniasis acquired by contagion: A case of marital infection in Britain. *Lancet* 1:127–132, 1960
16. Eltoun IA et al: Congenital kala-azar and leishmaniasis in the placenta. *Am J Trop Med Hyg* 46(1):57–62, 1992

17. Pagliano P et al: Visceral leishmaniasis in pregnancy: A case series and a systematic review of the literature. *J Antimicrob Chemother* 55(2):229–233, 2005
18. Bruce–Chwatt LJ: Blood transfusion and tropical disease. *Trop Dis Bull* 69(9):825–862, 1972
19. Pineda JA et al: Leishmania spp infection in injecting drug users. *Lancet* 360(9337):950–951, 2002
20. Pineda JA et al: Evidence of increased risk for leishmania infantum infection among HIV–seronegative intravenous drug users from southern Spain. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 20(5):354–357, 2001
21. Cruz I et al: Leishmania in discarded syringes from intravenous drug users. *Lancet* 359(9312):1124– 1125, 2002
22. Amela C et al: Injecting drug use as risk factor for visceral leishmaniasis in AIDS patients. *Eur J Epidemiol* 12(1):91–92, 1996
23. Morillas–Marquez F et al: Leishmania infantum (Protozoa, kinetoplastida): transmission from infected patients to experimental animal under conditions that simulate needle–sharing. *Exp Parasitol* 100(1):71–74, 2002
24. Uezato H et al: The attachment and entry of Leishmania (Leishmania) major into macrophages: Observation by scanning electron microscope. *J Dermatol* 32(7):534–540, 2005

25. Bates. P.A., "Transmission of Leishmania metacyclic promastigotes by phlebotomine sand flies," *International journal for parasitology*, 37(10): 1097–1106, 2007.
26. Claborn. D, " The biology and Control of Leishmaniasis Vectors," J Glob Infect Dis, 2(2): 127–134, 2010
27. Handman. E, "Leishmaniasis: current status of vaccine development," *Clinical microbiology reviews*, 14(2): 229–243, 2001.
28. Saliba EK, Oumeish OY: Reservoir hosts of cutaneous leishmaniasis. *Clin Dermatol* 17(3):275–277, 1999
29. Ghersetich I et al: Immune response to Leishmania infection in human skin. *Clin Dermatol* 17(3):333–338, 1999
30. Konecny P, Stark DJ: An Australian case of New World cutaneous leishmaniasis. *Med J Aust* 186(6):315–317, 2007
31. Davies CR et al: The epidemiology and control of leishmaniasis in Andean countries. *Cad Saude Publica* 16(4):925–950, 2000
32. Rotureau B: Are New World leishmaniasis becoming anthroponoses? *Med Hypotheses* 67(5):1235– 1241, 2006
33. Rodriguez–Bonfante C et al: Genotypically distinct Leishmania colombiensis isolates from Venezuela cause both cutaneous and visceral leishmaniasis in humans. *Infect Genet Evol* 3(2):119–124, 2003

34. Weatherall DJ, Ledingham JGG, Warrell DA, eds, "*Oxford Textbook of Medicine*, 2nd edn," Oxford: Oxford University Press, 1987.
35. Killick-Kendrick R et al: The ultrastructure of *Leishmania major* in the foregut and proboscis of *Phlebotomus papatasi*. *Parasitol Res* 74(6):586– 590, 1988
36. Murray HW et al: Advances in leishmaniasis. *Lancet* 366(9496):1561–1577, 2005
37. Lainson. R, "The American leishmaniasis. Some observations on their ecology and Epidemiology," *Trans R Soc Trop Med Hyg*, 77: 569–96, 1983.
38. Teixeira. D.E., Benchimol. M, Rodrigues. J and et al, "The Cell Biology of *Leishmania*: How to Teach Using Animations," *PLoS Pathogens Journal*, 9(10): e1003594, 2013.
39. Mosser DM. Miles SA. Avoidance of innate immune mechanisms by the protozoan parasite, *Leishmania* spp, Madame Curie Bioscience Database [Internet], 7:26–31, 2000.

40. Eresh S et al. Identification and diagnosis of *Leishmania Mexicana* complex isolates by polymerase chain reaction. *Parasitology* 109:423,1994
41. Riera C et al: Detection of *Leishmania infantum* cryptic infection in asymptomatic blood donors living in an endemic area (Eivissa, Balearic Islands, Spain) by different diagnostic methods. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 98(2):102–110, 2004
42. le Fichoux Y et al: Occurrence of *Leishmania infantum* parasitemia in asymptomatic blood donors living in an area of endemicity in southern France. *J Clin Microbiol* 37(6):1953–1957, 1999
43. Salman SM, Rubeiz NG, Kibbi AG: Cutaneous leishmaniasis: Clinical features and diagnosis. *Clin Dermatol* 17(3):291–296, 1999
44. Bryceson. ADM, "Clinical variations associated with various taxa of *Leishmania*,"In: *Coll Int CNRS/INSERM, 1984*. Montpellier, France: IMEEE, 221–8, 1986.
45. Akilov OE, Khachemoune A, Hasan T: Clinical manifestations and classification of Old World cutaneous leishmaniasis. *Int J Dermatol* 46(2):132– 142, 2007
46. Magill AJ et al: Visceral infection due to *Leishmania tropica* in a veteran of Operation Desert Storm who presented 2 years after leaving Saudi Arabia. *Clin Infect Dis* 19(4):805–806, 1994

47. Sacks DL et al: Indian kala-azar caused by *Leishmania tropica*. *Lancet* 345(8955):959-961, 1995
48. Veraldi S et al: Psoriasiform cutaneous leishmaniasis. *Int Soc Dermatol* 45:129-130, 2006
49. Dowlati. Y, "Cutaneous leishmaniasis," *Int J Dermatol*, 18: 362-8, 1979.
50. Nadim A. Fagih M, "The epidemiology of cutaneous leishmaniasis in Isfahan province of Iran," *Trans R Soc Trop Med Hyg*, 61: 534-49, 1968.
51. Rahim GF. Tatar IH, Oriental sore in Iraq. *Bull Endem Dis (Baghdad)*, 8:29-54, 1966.
52. Daoud S. Treatment of cutaneous leishmaniasis by physical methods. Ax Ed. Zeizaphon, SH. For MD research. Damascus 1994.
53. Kozevnikov PK, Two nosological forms of cutaneous leishmaniasis," *Am J Trop Med Hyg*, 12: 719-24, 1963.

54. Fitzpatrick TB et al. Leishmaniasis and other Protozoan infections.
In Ed. Ghosn SH, Kurban AK et al. Dermatology in General Medicine,
7th ed. The McGraw-Hill Companies US; 2008. 2001–2007
55. Klotz. O, Lindenberg. H, "The pathology of leishmaniasis of the
nose," *Am J Trop Med Hyg*, 3: 117–41, 1923.
56. Biagi FF, The treatment of Mexican cutaneous leishmaniasis (chicle
ulcer)," *Med Mex*, 33: 435–8, 1953.
57. Chulay JD, Anzeze EM, Koech DK.et al, High dose sodium
stibogluconate treatment of cutaneous leishmaniasis in Kenya, *Trans R
Soc Trop Med Hyg*, 77:717–21, 1983.
58. 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*, 17: 169–77, 1984.
59. Floch. P. H., "Sur deux observations interessantes de leishmaniose
forestiere americaine," *Bull Soc Path Exot*, 47: 509–13, 1954.

60. Richard B. Odom, et al. Parasitic infestations. Stings and Bites. In Andrews Diseases of the skin. 9th ed. WB Saunders Company. P527–34. 2000.
61. WHO: The leishmaniasis and Leishmania/HIV co-infections, <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs116/en/index.html>.
62. 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.
63. Kubba R, Al-Gindan Y: Leishmaniasis. *Dermatol Clin* 7(2):331–351, 1989.
64. 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.
65. Rees PH. Kager PA, Visceral leishmaniasis and postkala-azar dermal leishmaniasis, *The Leishmaniasis in Biology and Medicine*, 2: 114–22, 1987.

66. 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.
67. Ho M, Koech DK., Iha DW.et al," Immunosuppression in Kenyan visceral leishmaniasis," *Clin Exp Immunol*, 51: 207–14, 1983.
68. Bologna. J, Jorizzo. J. L. and Schaffer. J. V., "Protozoa and Worms. In *Dermatology* (3rded., Vol.2, pp.1391–1420). Edinburgh: Elsevier/Saunders, 2012.
69. Piscopo TV. Mallia CM., *Leishmaniasis*," *Postgrad Med J*, 83(976): 649–657, 2007.
70. Stefanidou MP et al: A rare case of leishmaniasis recidiva cutis evolving for 31 years caused by *Leishmania tropica*. *Int J Dermatol* 47(6):588–589, 2008
71. Calvopina M et al: Leishmaniasis recidiva cutis due to *Leishmania* (Viannia) panamensis in subtropical Ecuador: Isoenzymatic characterization. *Int J Dermatol* 45(2):116–120, 2006
72. Markle WH. Makhoul K, "Cutaneous leishmaniasis: recognition and treatment," *American family physician*, 69(6): 1455–1464, 2004.

73. Griffiths WA, Dutz W, Repeated tissue sampling with a dental broach. A trial in cutaneous leishmaniasis, *Br J Dermatol*, 93:43–5, 1975
74. Medscape. Infectious Diseases: Parasitic Infections, Leishmaniasis Workup. Available at: [http: / www. Emedicine. 154edscape. Com/ article/ 220298– workup](http://www.Emedicine.154edscape.Com/article/220298-workup). Retrieved March 27, 2017.
75. Leewenberg. J, Bryceson. ADM, Mbugua. GG and et al, "The use of the leishmanin test to define transmission in Baringo District, Kenya," *E Afr Med J*, 60: 81–4, 1983.
76. Croft SL, Sundar S, Fairlamb AH, Drug resistance in leishmaniasis, *Clinical microbiology reviews*, 19(1): 111–126, 2006.
77. Vega-Lopez. F, " Diagnosis of cutaneous leishmaniasis," *Curr Opin Infect Dis*, 16: 97–101, 2003.
78. Bryceson. A. Therapy in man. In: Peters W, Killick–Kendrick R, eds. *The Leishmaniasis in Biology and Medicine*, Vol. 2. London: Academic Press, 56–61, 1987.
79. Al– Natour. SH, " Update in the treatment of cutaneous leishmaniasis," *Journal of family community medicine*, 16(2):41–47, 2009.

80. Goyard. S, Segawa. H, Gordon. J and et al, "An in vitro system for developmental and genetic studies of *Leishmania donovani* phosphoglycans," *Molecular and Biochemical Parasitology*, 130 (1): 31–42, 2003.
81. Burguera. JL, Burguera. M, Petit de Peña. Y and et al, "Selective determination of antimony (III) and antimony (V) in serum and urine and of total antimony in skin biopsies of patients with cutaneous leishmaniasis treated with meglumine antimonate," *Trace Elements in Medicine*, 10 (2): 66–70, 1993.
82. Gaaney. D, Short. S and Mccoy KL, "Intracellular location of cysteine transport activity correlates with productive processing of antigen disulfide," *Journal of Cellular Physiology*, 168(2): 248–254, 1996.
83. Krauth–Siegel. R. L. and Comini. M. A., "Redox control in trypanosomatids, parasitic protozoa with trypanothione–based thiol metabolism," *Biochimica et Biophysica Acta*, 1780(11): 1236–1248, 2008.
84. Berman. J. D., Gallalee. J. V. and Best. J. M., "Sodium stibogluconate (Pentostam) inhibition of glucose catabolism via the glycolytic pathway, and fatty acid β -oxidation in *Leishmania mexicana* amastigotes," *Biochemical Pharmacology*, 36(2): 197–201, 1987.
85. Croft. S. L., Sundar. S and Fairlamb. A.H., " Drug resistance in leishmaniasis," *Clinical microbiology reviews*, 19(1): 111–126, 2006.

86. Kocyigit. A, Gur. S, Gurel. M. S and et al, "Antimonial therapy induces circulating proinflammatory cytokines in patients with cutaneous leishmaniasis," *Infection and immunity*, 70(12): 6589–6591, 2002.
87. Meymandi. SS, Javadi. A, Dabiri. S and et al, "Comparative histological and immunohistochemical changes of dry type cutaneous leishmaniasis after administration of meglumine antimoniate, imiquimod or combination therapy," *Archives of Iranian medicine*, 14(4): 238, 2011.
88. World Health Organization. Regional Office for the Eastern, Manual for case management of cutaneous leishmaniasis in the WHO Eastern, Cairo: WHO Regional Office for the Eastern Mediterranean, 2014.
89. Frezard. F, Demicheli. C and Ribeiro. R, " Pentavalent Antimonials: New Perspectives for Old Drugs," *Molecules J*, 14: 2317–2336, 2009.
90. Markle. W. H. and Makhoul. K, "Cutaneous leishmaniasis: recognition and treatment," *American family physician*, 69(6): 1455–1464, 2004.
91. Hadighi. R, Mohebbali. M, Boucher. P and et al, "Unresponsiveness to Glucantime treatment in Iranian cutaneous leishmaniasis due to drug-resistant *Leishmania tropica* parasites," *PLoS Med*, 3(5): e162, 2006.
92. Sundar. S, Gupta. LB, Rastogi. V and et al, " Short-course, cost-effective treatment with amphotericin B-fat emulsion cures visceral leishmaniasis," *Trans R Soc Trop Med Hyg*, 94(2): 200–4, 2000.

93. Purkait. B, Kumar. A, Nandi. N and et al, " Mechanism of amphotericin B resistance in clinical isolates of *Leishmania donovani*," *Antimicrob Agents Chemother*, 56: 1031–41, 2012.
94. Escobar. PS, Matu. C and Croft. SL, " *Sensitivities of Leishmania species to hexadecylphosphocholine (miltefosine), ET-18-OCH(3) (edelfosine) and amphotericin B*," *Acta Trop*, 81: 151–157, 2002.
95. Berman. JD, Weerasuriya. K, Bryceson. AD and et al, "Efficacy and safety of liposomal amphotericin B (AmBisome) for visceral leishmaniasis in endemic developing countries," *Bull. W. H. O.*, 76: 25–32, 1998.
96. Mbongo. N, Loiseau. PM, Billion. MA and et al, "Mechanism of amphotericin B resistance in *Leishmania donovani* promastigotes," *Antimicrob. Agents Chemother*, 42: 352–357, 1998.
97. Goyonlo. V, Vosoughi. E, Kiafar. B and et al, "Efficacy of Intralesional Amphotericin B for the Treatment of Cutaneous Leishmaniasis," *Indian Journal Of Dermatology*, 59(6): 631, 2014.
98. Sundar. S, Jha. TK, Thakur. CP and et al, "Oral miltefosine for Indian visceral leishmaniasis," *N Engl J Med*, 347: 1739–46, 2002.
99. Sundar. S, Kumar. K, Chakravarty. J and et al, "Cure of antimony–unresponsive Indian post–kala–azar dermal leishmaniasis with oral miltefosine," *Trans R Soc Trop Med Hyg*, 100: 698–700, 2006.

100. Maltezou. HC, " Drug resistance in visceral leishmaniasis," *J Biomed Biotechnol*, 2010 (617521), 2010.
101. Bhandari. V, Kulshrestha. A, Deep. DK and et al, "Drug susceptibility in *Leishmania* isolates following miltefosine treatment in cases of visceral leishmaniasis and post kala-azar dermal leishmaniasis," *PLoS Negl Trop Dis*, 6: e1657, 2012.
102. Seifert. K, Matu. S, Javier Pérez-Victoria. F and et al, "Characterisation of *Leishmania donovani* promastigotes resistant to hexadecylphosphocholine (miltefosine)," *Int J Antimicrob Agents*, 22: 380–7, 2003.
103. Miltefosine medical facts. Available at <https://www.drugs.com › Conditions › Leishmaniasis>. [on line]
104. Williams. D, Mullen. AB, Baillie. AJ and et al, "Comparison of the efficacy of free and non-ionic-surfactant vesicular formulations of paromomycin in a murine model of visceral leishmaniasis," *J Pharm Pharmacol*, 50: 1351–6, 1998.
105. Wiwanitkit. V, "Interest in paromomycin for the treatment of visceral leishmaniasis (kala-azar)," *Ther Clin Risk Manag*, 8: 323–8, 2012.
106. el-On. J and Hamburger. AD, "Topical treatment of New and Old World cutaneous leishmaniasis in experimental animals," *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg*, 81: 734–737, 1987.

107. Bray. P. G., Barrett. M. P., Ward. S. A. and et al, " Pentamidine uptake and resistance in pathogenic protozoa: past, present and future," *Trends Parasitol*, 19: 232–239, 2003.
108. Jha. S. N., Singh. N. K. and Jha. T. K., 'Changing response to diamidine compounds in cases of kala-azar unresponsive to antimonial," *J. Assoc. Physicians India* 39(4): 314–6, 1991.
109. Basselin. M, Denise. H, Coombs. GH and et al, "Resistance to pentamidine in *Leishmania mexicana* involves exclusion of the drug from the mitochondrion," *Antimicrob. Agents Chemother*, 46: 3731–3738, 2002 .
110. Paula. C. D. R. D., Sampaio. J. H. D., Cardoso. D. R. and et al, "A comparative study between the efficacy of pentamidine isothionate given in three doses for one week and N-methyl-glucamine in a dose of 20mgSbV/day for 20 days to treat cutaneous leishmaniasis," *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, 36(3): 365–371, 2003.
111. Beach. D. H., Goad. L. J. and Holz. Jr. G.G., "Effects of antimycotic azoles on growth and sterol biosynthesis of *Leishmania* promastigotes," *Mol. Biochem. Parasitol*, 31: 149–162, 1988.
112. Roberts. C. W., Chance. M. L., Goad. L.G. and et al, "Fatty acid and sterol metabolism: potential antimicrobial targets in apicomplexan and trypanosomatid parasitic protozoa," *Mol. Biochem. Parasitol*, 126: 129–142, 2003.

113. Munir. A, A Janjua. S and Hussain. I, "Clinical efficacy of intramuscular meglumine antimoniate alone and in combination with intralesional meglumine antimoniate in the treatment of old world cutaneous leishmaniasis," *Acta Dermatovenereologica Croatica*, 16(2), 2008.
114. Croft. S. L. and Yardley. V, " *Chemotherapy of leishmaniasis*," *Curr. Pharm. Des*, 8: 319–342.
115. Nelson. D. J., LaFon. S. W., Tuttle. J. V. and et al, "Allopurinol ribonucleoside as an antileishmanial agent. Biological effects, metabolism, and enzymatic phosphorylation," *J. Biol. Chem*, 254: 11544–11549, 1979.
116. Marr. J. J, " *Purine analogs as chemotherapeutic agents in leishmaniasis and American trypanosomiasis*," *J. Lab. Clin. Med*, 118: 111–119, 1991.
117. Shapiro. T. A., Were. J. B., Danso. K and et al, "Pharmacokinetics and metabolism of allopurinol riboside," *Clin. Pharmacol. Ther*, 49: 506–514, 1991.
118. Koutinas. A. F., Saridomichelakis. M. N., Mylonakis. M. E. and et al, "A randomised, blinded, placebo–controlled clinical trial with allopurinol in canine leishmaniosis," *Vet Parasitol*, 98: 247–261, 2001.

119. MOMENI. A. Z. and Aminjavaheri. M, "Treatment of recurrent cutaneous leishmaniasis," *International journal of dermatology*, 34(2): 129–133, 1995.
120. Momeni. A. Z. and Aminjavaheri. M, " Successful treatment of non–healing cases of cutaneous leishmaniasis, using a combination of meglumine antimoniate plus allopurinol," *European journal of dermatology: EJD*, 13(1): 40–43, 2002.
121. Miguel. D. C., Yokoyama–Yasunaka. J. K. and Uliana. S. R., "Tamoxifen is effective in the treatment of *Leishmania amazonensis* infections in mice," *PLoS Negl Trop Dis*, 2(6): e249, 2008.
122. Miguel. D. C., Yokoyama–Yasunaka. J. K., Andreoli. W. K. and et al, "Tamoxifen is effective against *Leishmania* and induces a rapid alkalinization of parasitophorous vacuoles harbouring *Leishmania* (*Leishmania*) *amazonensis* amastigotes," *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 60(3): 526–534, 2007.
123. Eissa. M. M., Amer. E. I. and ElSawy. S. M., "Leishmania major: activity of tamoxifen against experimental cutaneous leishmaniasis," *Experimental parasitology*, 128(4): 382–390, 2011.
124. Fournet. A, Barrios. A. A., Muñoz. V and et al, "2–substituted quinoline alkaloids as potential antileishmanial drugs," *Antimicrob Agents Chemother*, 37: 859–63, 1993.

125. Seifert. K, "Structures, targets and recent approaches in anti-leishmanial drug discovery and development," *Open Med Chem J*, 5: 31–9, 2011.
126. Jha. T. K., Sundar. S, Thakur. C. P. and et al, "A phase II dose-ranging study of sitamaquine for the treatment of visceral leishmaniasis in India," *Am J Trop Med Hyg*, 73: 1005–11, 2005.
127. Carvalho. L, Luque-Ortega. J. R., López-Martín. C and et al, "The 8-aminoquinoline analogue sitamaquine causes oxidative stress in *Leishmania donovani* promastigotes by targeting succinate dehydrogenase," *Antimicrob Agents Chemother*, 55: 4204–10, 2011.
128. Dogra. J, Lal. B. B. and Misra. S. N., "Dapsone in the treatment of cutaneous leishmaniasis," *International journal of dermatology*, 25(6): 398–400, 1986.
129. Kochar. D. K., Saini. G, Kochar. S. K. and et al, "A double blind, randomised placebo controlled trial of rifampicin with omeprazole in the treatment of human cutaneous leishmaniasis," *Journal of vector borne diseases*, 43(4): 161, 2006.
130. Layegh. P, Yazdanpanah. M. J., Vosugh. E. M. and et al, "Efficacy of azithromycin versus systemic meglumine antimoniate (Glucantime) in the treatment of cutaneous leishmaniasis," *The American journal of tropical medicine and hygiene*, 77(1): 99–101, 2007.
131. Prata. A, Silva-Vergara. M. L., Costa. L and et al, "Efficacy of azithromycin in the treatment of cutaneous leishmaniasis," *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, 36(1): 65–69, 2003.

132. Momeni. A. Z., Shafiei. A, Emamjoeh. M and et al, "Azithromycin is not effective in the treatment of old world cutaneous leishmaniasis," *European Journal of Dermatology*, 16(6): 701–702, 2006.
133. Masmoudi. A, Dammak. A, Chaaben. H and et al, "Doxycycline for the treatment of cutaneous leishmaniasis," *Dermatology online journal*, 14(8): 22, 2008.
134. kashour SH, "Doxycycline for the treatment of cutaneous leishmaniasis," Dermatology & venereology department, Damascus University, 2016.
135. Moskowitz. P.F and Kurban. A. K, "Treatment of cutaneous leishmaniasis: retrospectives and advances for the 21st century," *Clin Dermatol* 17: 305–15, 1999.
136. El Darouti. M. A and Al Rubaie. S. M, "Cutaneous leishmaniasis. Treatment with combined cryotherapy and intralesional stibogluconate injection," *Int J Dermatol*, 29(1): 56–9, 1990.
137. Kashani. M. N, Sadr. B, Nilforoushzadeh. M. A and et al, "Tropical medicine rounds: Treatment of acute cutaneous leishmaniasis with intralesional injection of meglumine antimoniate: comparison of conventional technique with mesotherapy gun," *International journal of dermatology*, 49(9): 1034–1037, 2010.

138. Moosavi. Z, Nakhli. A and Rassaii. S, "Comparing the efficiency of topical paromomycine with intralesional meglumine antimoniate for cutaneous leishmaniasis," *Int J Dermatol*, 44: 1064–5, 2005.
139. El-On. J, Halevy. S, Grunwald. M. H and et al, "Topical treatment of Old World cutaneous leishmaniasis caused by *Leishmania major*: a double-blind control study," *J Am Acad Dermatol*, 27: 227–31, 1992.
140. Faghihi. G and Tavakoli-kia. R, "Treatment of cutaneous leishmaniasis with either topical paromomycin or intralesional meglumine antimoniate," *Clin Exp Dermatol*, 28: 13–6, 2003.
141. Buates. S and Matlashewski. G, "Treatment of experimental leishmaniasis with the immunomodulators imiquimod and S-28463: efficacy and mode of action," *J Infect Dis* 179: 1485–94, 1999.
142. Arevalo. I, Ward. B, Miller. R and et al, " Successful treatment of drug-resistant cutaneous leishmaniasis in humans by use of imiquimod, an immunomodulator," *Clin Infect Dis*, 33: 1847–51, 2001.
143. Miranda-Verastegui. C, Llanos-Cuentas. A, Arevalo. I and et al "Randomized, double-blind clinical trial of topical imiquimod 5% with parenteral meglumine antimoniate in the treatment of cutaneous leishmaniasis in Peru," *Clin Infect Dis*, 40: 1395–403, 2005.
144. Seeberger. J, Daoud. S and Pammer. J, "Transient effect of topical treatment of cutaneous leishmaniasis with imiquimod," *Int J Dermatol*, 42: 576–9, 2003.

145. Uzun. S, Uslular. C, Yucel. A and et al, " Cutaneous leishmaniasis: evaluation of 3074 cases in the Cukurova region of Turkey," *Br J Dermatol*, 140: 347–50, 1999.
146. Panagiotopoulos. A, Stavropoulos. P. G, Hasapi. V and et al, "Treatment of cutaneous leishmaniasis with cryosurgery," *Int J Dermatol*, 44: 749–52, 2005.
147. Al-Majali. O, Routh. H. B, Abuloham. O and et al, "2-year study of liquid nitrogen therapy in cutaneous leishmaniasis," *Int J Dermatol*, 36: 460–2, 1997.
148. Asilian. A, Sadeghinia. A, Faghihi. G and et al, "Comparative study of the efficacy of combined cryotherapy and intralesional meglumine antimoniate (Glucantime) vs. cryotherapy and intralesional meglumine antimoniate (Glucantime) alone for the treatment of cutaneous leishmaniasis," *Int J Dermatol*, 43: 281–3, 2004.
149. Navin. T. R, Arana, B. A, Arana. F. E and et al, "Placebo-controlled clinical trial of meglumine antimonite (glucantime) vs. localized controlled heat in the treatment of cutaneous leishmaniasis in Guatemala," *Am J Trop Med Hyg*, 42: 43–50, 1990.
150. Velasco-Castrejon. O, Walton. B. C, Rivas-Sanchez. B and et al, "Treatment of cutaneous leishmaniasis with localized current field (radio frequency) in Tabasco, Mexico," *Am J Trop Med Hyg*, 57: 309–12, 1997.

151. Asilian. A, Sharif. A, Faghihi. G and et al, "Evaluation of CO2 laser efficacy in the treatment of cutaneous leishmaniasis," *Int J Dermatol*, 43: 736–8, 2004.
152. Asilian. A, Iraj. F, Hedaiti. H. R and et al, "Carbon dioxide laser for the treatment of lupoid cutaneous leishmaniasis (LCL): a case series of 24 patients," *Dermatol Online J*, 12(2): 3, 2006.
153. Enk. C. D, Fritsch. C, Jonas. F and et al, "Treatment of cutaneous leishmaniasis with photodynamic therapy," *Arch Dermatol*, 139: 432–4, 2003.
154. Evangelou. G, Krasagakis. K, Giannikaki. E and et al, "Successful treatment of cutaneous leishmaniasis with intralesional aminolevulinic acid photodynamic therapy," *Photodermatology, photoimmunology & photomedicine*, 27(5): 254–256, 2011.
155. Sadeghian. G, Nilfroushzadeh. M. A and Siadat. A. H, "A comparison between intralesional hypertonic sodium chloride solution and meglumine antimoniate in the treatment of cutaneous leishmaniasis," *Egyptian Dermatology Online Journal*, 2(1): 8, 2006.
156. Sharquie. K. E, "A new intralesional therapy of cutaneous leishmaniasis with hypertonic sodium chloride solution," *J Dermatol*, 22(10): 732–7, 1995.
157. Eissa. M. M, Soliman. A. S and Nassar. S. O, "Ultrastructural and immunological features of experimental cutaneous leishmaniasis after treatment with intralesional hypertonic sodium, chloride and Co2 laser rays," *J Egypt Soc Parasitol*, 33(1): 329–52, 2003.

158. Alexander. J, Brombacher. F, Megachy. H. A and et al, "An essential role for IL-13 in maintainig a non-healing response following Leishmania mexicana Infection," *Eur J Immunol*, 32(10): 2923-33, 2002.
159. Jarallah. H. M, "Antileishmanial activity of hypertonic sodium chloride solution on experimental cutaneous leishmaniasis in vitro and in vivo models," ResearchGate, 2014.
160. Ranawaka. R. R and Weerakoon. H. S, "Randomized, double-blind, comparative clinical trial on the efficacy and safety of intralesional sodium stibogluconate and intralesional 7% hypertonic sodium chloride against cutaneous leishmaniasis caused by L. donovani," *J Dermatolog Treat*, 21(5): 286-93, 2010.
161. Ranawaka. R. R, Weerakoon. H. S and de Silva. S. H, "Randomized, double-blind, controlled, comparative study on intralesional 10% and 15% hypertonic saline versus intralesional sodium stibogluconate in Leishmania donovani cutaneous leishmaniasis," *Int J Dermatol*, 54(5): 555-63, 2015.
162. Faris RM, Jarallah JS, Khoja TA, al-Yamani MJ. Intralesional treatment of cutaneous leishmaniasis with sodium stibogluconate antimony. *Int J Dermatol*. 1993;32:610-2. [[PubMed](#)]
163. Brody I. Topical treatment of recurrent herpes simplex and post-herpetic erythema multiforme with low concentrations of zinc sulphate solution. *Br J Dermatol*. 1981;104:191-4. [[PubMed](#)]

164. 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*. 2006;100:33–8. [[PubMed](#)]
165. Sharquie KE, Al-Azzawi KE. Intralesional therapy of cutaneous leishmaniasis with 2% zinc sulphate solution. *J Pan-Arab League. Dermatologists*. 1996;7:41–6.
166. Wintergerst ES, Maggini S, Hornig DH. Contribution of selected vitamins and trace elements to immune function. *Ann Nutr Metab*. 2007;51:301–23. [[PubMed](#)]
167. Prasad AS. Impact of the discovery of human zinc deficiency on health. *J Am Coll Nutr*. 2009;28:257–65. [[PubMed](#)]
168. Prasad AS. Zinc: Role in immunity, oxidative stress and chronic inflammation. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2009;12:646–52. [[PubMed](#)]
169. 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. [[PubMed](#)]
170. 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. [[PubMed](#)]

171. Kocyigit A, Erel O, Seyrek A, Gurel MS, Aktepe N, Avci S, et al. Effects of antimonial therapy on serum zinc, copper and iron concentrations in patients with cutaneous Leishmaniasis in Turkey. *J Egypt Soc Parasitol.* 1998;28:133–42. [[PubMed](#)]
172. Nazim. R. A, Sharquie. K. E and Al-Zubaidy. S. A, "Possible mechanism of action of the compounds injected intralesionally in the treatment of cutaneous leishmaniasis, in addition to their direct effects on the parasite," *Ann Trop Med Parasitol*, 100: 33–8, 2006.
173. Firooz. A, Khatami. A, Khamesipour. A and et al, "Intralesional injection of 2% zinc sulfate solution in the treatment of acute old world cutaneous leishmaniasis: a randomized, double-blind, controlled clinical trial," *Journal of drugs in dermatology: JDD*, 4(1): 73–79, 2004.
174. Sharquie. K. E, Najim. R. A, Farjou. I. B and et al, "Oral zinc sulphate in the treatment of acute cutaneous leishmaniasis," *Clinical and experimental dermatology*, 26(1): 21–26, 2001.
175. 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.
176. 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.

177. 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.
178. Jowkar. F, Dehghani. F and Jamshidzadeh. A, "Is topical nitric oxide and cryotherapy more effective than cryotherapy in the treatment of old world cutaneous leishmaniasis?" *Journal of Dermatological Treatment*, 23(2): 131–135, 2012.
179. Fariba Iraj, Anahita Vali, Ali Asilian, Mohamad Ali Shahtalebi, "Comparison of Intralesionally Injected Zinc Sulfate with Meglumine Antimoniate in the Treatment of Acute Cutaneous Leishmaniasis" in iran; 209:46–49, 2004.
180. . Firooz A, Khatami A, Khamesipour A, Nassiri-Kashani M, Behnia F, Nilforoushzadeh M, Pazoki-Toroudi H, Dowlati Y. Intralesional injection of 2 % zinc sulfate solution in the treatment of acute old world cutaneous leishmaniasis: a randomized, double-blinded, controlled clinical trial. *J Drug Dermatol*. 2016;4:7377. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

الباب الرابع

ملاحق البحث

الموافقة المستنيرة للبحث العلمي

الموافقة المستنيرة على المشاركة بالبحث الذي عنوانه

تقييم فعالية حقن محلول سلفات الزنك 2% في علاج الليشمانيا الجلدية .

أنا الطبيبة **فاطمة محمد الصطوف** طالبة الدراسات العليا (ماجستير) في اختصاص الأمراض الجلدية و الزهرية في كلية الطب البشري – جامعة دمشق، أنفذ هذا البحث الذي يهدف إلى معرفة فعالية العلاج بالحقن بسلفات الزنك 2% في علاج آفات الليشمانيا الجلدية.

و يتضمن هذا البحث إجراء فحص سريري ومخبري لمرضى الليشمانيا المراجعين لمستشفى الأمراض الجلدية والزهرية، ثم معالجة هذه الآفات موضعياً بالحقن الموضعي للغلوكانتيم أو بالحقن بسلفات الزنك 2%.

إن موافقتكم على الاشتراك في بحثنا هذا يعني تزويدنا بالمعلومات المتعلقة بمرضكم لملء استبيان خاص بالبحث، علماً بأن هذه المعلومات ضرورية لمتابعة حالتكم الصحية، وأودّ أن أؤكد أن هذه المعلومات ستبقى سرية ولا يمكن لأحد الاطلاع عليها، كما سيتم ترميز المشاركين (إعطاؤهم أرقام دون ذكر أسماء). كذلك أتعهد بعدم إجراء أي استقصاء غير ضروري لحالة المريض وعدم اعطاء أي دواء تجريبي أو أي تدخل دوائي أو استقصائي من شأنه أن يؤذي المريض بقصد أو بغير قصد.

كما أود أن أشير إلى أن المشارك (المريض / الشاهد) لن يحصل على أية تعويضات أو أي مقابل مادي، كما أن رفض المشاركة ليس له أية تبعات وسينال حقه من العناية الطبية اللازمة.

وعليه فإن المشاركة ليست إلزامية ولك الحرية الكاملة في اختيار المشاركة من عدمها ولك حق الانسحاب متى شئت، فمن يرغب المشاركة فليسجل اسمه مع التوقيع أسفل هذه الاستمارة .

- لا توجد أي مخاطر للعلاجات الموضعية المطبقة لدى المرضى المشاركين في البحث.

الموافقة على المشاركة

لقد اطلعت وأدركت محتوى الموافقة المستنيرة وأوافق طوعاً على أن أكون مشاركاً في هذا البحث وأدرك أنني أملك فرصة الاستفسار عن أيّ أمر مع ضرورة الاجابة كما وأملك الحق في الانسحاب في أيّ وقت أشاء ودون أن يعرضني ذلك لأي ضرر وعليه أوقع .

الرقم المتسلسل للمشارك ()

التوقيع

التاريخ / / .

ملاحظة بالنسبة للأشخاص الذين لا يجيدون القراءة والكتابة، تم شرح هدف البحث لهم وأخذت موافقتهم الشفهية بحضور فرد من عائلته.