



الجمهورية العربية السورية

جامعة دمشق

كلية الطب البشري

قسم الأمراض الجلدية والزهرية

المعالجة الموضعية لليشمانية الجلدية
دراسة مقارنة بين
حمض الخل ثلاثي الكلور والمعالجة القرية

TOPICAL TREATMENT OF CUTANEOUS LEISHMANIASIS
COMPARATIVE STUDY BETWEEN
TRICHLOROACETIC ACID & CRYOTHERAPY

بحث علمي لنيل شهادة الدراسات العليا (الماجستير)
في الأمراض الجلدية والزهرية

أعد في قسم الأمراض الجلدية والزهرية

برئاسة وإشراف

المدرس الدكتور فايز الدغلاوي

إعداد

د. أولغا طعمة

العام الدراسي 2011 - 2012

كلمة شكر

"كن عالماً.. فإن لم تستطع فكن متعلماً، فإن لم تستطع فأحب العلماء،
فإن لم تستطع فلا تبغضهم"

أتوجّه بعظيم الفضل وجزيل الشكر والامتنان إلى من امتننوا أشرف المهن
واتصفوا بالحكمة، لكم مني كل احترام وتقدير وإجلال..

إلى الذي أكرمني وشرفني بإشرافه على بحثي المتواضع المدرس الدكتور
فايز الدغلاوي رئيس قسم الأمراض الجلدية والزهرية في جامعة دمشق..

وأتوجّه بالشكر أيضاً إلى السادة الأعضاء المدرسين الذين شاركوا في لجنة
التحكيم الدكتورة لينا الحاج إبراهيم والدكتور نضال حمادي..

وامتناني أيضاً لكافة أعضاء الهيئة التدريسية والمشرفين وطلاب الدراسات
العليا والعاملين في مشفى الأمراض الجلدية والزهرية... ولكل من ساعد في إتمام هذا
البحث..

أولغا

إهداء...

إلى الذي تعلّمت منه أكثر ممّا تعلّمت من الكتب
أتمنّى يا والدي أن أكون قد حقّقت شيئاً تفتخر به وبـي..

أبي

إلى من ضحّت كثيراً لتجدني في هذا المكان
إلى حبيبتي ورفيقتي ملاكي في الحياة..

أمي

إلى رجائي في شدّتي وتعزيتي في شقائي
إلى من تسري دمائهم في عروقي..

إخوتي

إلى من تعاهدت روحينا للمضي في طريق واحد
إلى من تصغر الكلمات أمام عظمة حبّه...

حبيبي

إلى من يصعب إيجادهم
ويصعب تركهم ويستحيل نسيانهم..

أصدقائي الأوفياء

إلى الأخت والصديقة التي ساهمت
في إنجاز عملي هذا...

أندره قره

مخطط البحث

الدراسة النظرية	
7	مقدمة
8	أولاً- الدراسة الوبائية:
8	1- تعريف
8	2- لمحة تاريخية
8	3- تصنيف داء الليشمانيات
9	4- شكلياء الطفيلي
11	5- دورة حياة الطفيلي
12	6- النواقل
14	7- الخازن
14	8- الأمراض
14	8-1 العوامل المتعلقة بالطفيلي
15	8-2 العوامل المتعلقة بالثوي
16	ثانياً- داء الليشمانيات الجلدي في العالم القديم
16	1- السبببات والوبائيات
17	1-1 وضع الليشمانيا في سوريا
18	2- الأمراض
19	3- المظاهر السريرية
19	3-1 الليشمانية الجلدية بسبب الليشمانيا الكبرى
20	3-2 الليشمانية الجلدية بسبب الليشمانيا المدارية
20	3-3 الليشمانية الجلدية بسبب الليشمانيا الأثيوبية
20	3-4 الليشمانية الجلدية بسبب الليشمانيا دونوفاني الطفلية
22	3-5 الليشمانية الجلدية الناكسة
23	3-6 الليشمانية الجلدية المنتشرة

23	4- التشريح المرضي
23	4-1-1- نسجيات الليشمانيات الجلدية الحادة
24	4-2-1-2- نسجيات الليشمانيات الجلدية المزمنة
25	4-3-1-3- نسجيات الليشمانيات الجلدية المنتشرة
27	5- التشخيص
27	6- الإجراءات التشخيصية
27	6-1- الخزعة الجلدية
28	6-2- اللطاخة
28	6-3- تلقيح الحيوانات المخبرية
29	6-4- الاختبارات المخبرية
29	6-5- الاختبارات المصلية
29	6-6- اختبار ليشمانين
30	6-7- التقنيات الجزيئية
30	7- العلاج
31	7-1- المعالجة الموضعية
31	7-1-1- المعالجة بالحقن الموضعي لأملح الأنتيموان
32	7-1-2- المعالجة الموضعية أو الحقن الموضعي بغير أملح الأنتيموان
33	7-3-1- المعالجات الفيزيائية
36	7-2- المعالجة الجهازية
36	7-2-1- المعالجة بمركبات الأنتيموان
38	7-2-2- المعالجة بثنائيات الأمين
38	7-3-2- المعالجة بمضادات الملاريا
38	7-4-2- المعالجات الجهازية الأخرى
41	8- الوقاية
42	ثالثاً- داء الليشمانيات الجلدي والجلدي المخاطي الأمريكي
42	1- السببيات والوبائيات
42	2- الأمراض

43	3- المظاهر السريرية
43	1-3- الليشمانية الجلدية بسبب المجموعة المكسيكية
43	2-3- الليشمانية الجلدية بسبب المجموعة البرازيلية
43	3-3- الليشمانية الجلدية المخاطية الأمريكية
45	4- التشخيص
45	1-4- التشخيص برؤية الطفيلي
45	2-4- التشخيص المناعي
46	5- المعالجة
46	1-5- المعالجة بمركبات الأنثيموان
47	2-5- المعالجة بالأمفوتريسين
47	3-5- المعالجة بالبنتاميدين
47	4-5- المعالجات الأخرى
48	6- الوقاية
49	رابعاً- داء الليشمانيات الحشوي
49	1- السبببات والوبئيات
50	2- الإراضية والمظاهر السريرية
50	3- التشخيص
51	4- المعالجة
51	5- الإنذار
51	- الليشمانيا الأدمية بعد كالا آزار
52	- الليشمانيا المتشاركة مع HIV
الدراسة العملية	
53	1- مبررات البحث
53	2- أهداف الدراسة
53	3- أهمية البحث

54	4- طريقة ومواد الدراسة
54	4-1- مكان وزمان الدراسة
54	4-2- معايير القبول في الدراسة
54	4-3- حجم العينات ومجموعة الدراسة
54	4-4- لمحة عن العلاجات المستخدمة
54	4-4-1- حمض الخل ثلاثي الكلور
55	4-4-2- المعالجة القرية
55	5- طريقة إجراء الدراسة
57	6- كيفية تقييم نتائج الدراسة
57	7- جمع النتائج
58	8- النتائج
58	8-1 - الوبائيات
60	8-2 - الدراسة الإحصائية الوصفية للعينات
72	8-3 - النتائج العلاجية
72	8-3-1- نتائج مجموعة العلاج بـ TCA
74	8-3-2- نتائج مجموعة العلاج بالآزوت السائل
78	9 - مقارنة النتائج
87	10- التحليل والمناقشة
87	10-1- مناقشة خواص عينات الدراسة
88	10-2- مناقشة فعالية العلاجات المطبقة وآثارها الجانبية
88	10-3- المقارنة مع الدراسات العالمية
90	11- الاستنتاجات
91	12- التوصيات والمقترحات
92	13- الخلاصة
93	Abstract -

مقدمة

يعتبر داء الليشمانيات مشكلة صحية هامة لما تحدثه من تشوهات جلدية وندبات لها أثر نفسي على المرضى علاوة على الإصابات الحشوية والمخاطية المهددة للحياة التي تسبب موت أكثر من 75 ألف شخص سنوياً. [1]

بقي الداء مهماً في القرن الواحد والعشرين بسبب الانتشار العالمي حيث بلغ عدد الإصابات حوالي 12 مليون، يقدر الوقوع السنوي حوالي 2 مليون حالة 25% منها من النمط الحشوي [1]

والداء مستوطن في 88 دولة، 72 منها دول نامية. أكثر من 90% من حالات الليشمانيا الجلدية تحدث في أفغانستان، الجزائر، العراق، إيران، السعودية، سوريا، البرازيل والبيرو. [1]

بلغ عدد إصابات الليشمانيا الجلدية المسجلة في سورية خلال النصف الأول من العام 2011 (31413 حالة) حيث سجلت أعلى النسب في محافظات حلب 17639 إصابة وادلب 3915 والحسكة 3884 وحماة 2426 فيما لم تسجل سوى حالتي ليشمانيا حشوية لنفس الفترة.

في الولايات المتحدة أغلب حالات الليشمانيا الجلدية استوردت ما عدا شكل مستوطن في تكساس بسبب الليشمانيا المكسيكية. [6,7]

ازداد الوقوع في الدول الغربية بسبب الخمج المتشارك بـ HIV مع الليشمانيا والسياحة. [4,5]

صنفت منظمة الصحة العالمية داء الليشمانيا كداء من الفئة الأولى. إن الانتشار الجغرافي للجغرافي الحالي نتيجة الهجرة الريفية المدنية، ومشاريع التقدم الصناعي الزراعي الذي يجلب المقيمين المدنيين إلى مناطق ريفية مستوطنة. تتضمن العوامل الأخرى: الكوارث الطبيعية، نقص استعمال المبيدات الحشرية، إعادة البناء، ارتفاع درجة الحرارة العالمي، الحروب وقطع الغابات. [1]

أولاً- الدراسة الوبائية:

1- تعريف:

هو مجموعة أمراض ناجمة عن أنواع متعددة من جنس الليشمانيا، والتي تعتبر طفيليات وحيدة الخلية تنتمي إلى رتبة ذوات السياط Kinetoplastida من عائلة المتقيبات Trypanosoma ولا تبدي أي مظاهر جنسية [3]

هذه الأنواع متشابهة شكلية وتفرق عن بعضها بتحليل DNA وحالة الأنزيم الأسوي يميل كل نوع لإصابة منطقة جغرافية حيوانية معينة. مبينة في الجدول (1). [31]

2- لمحة تاريخية:

عرف المرض منذ القدم وقد تمّ وصفه ووصف علاجه منذ القرن العاشر الميلادي سواء عند المسلمين أو عند الفرس الذين كانوا يعالجونه بالكي، كما وصف الأخوان راسل حبة حلب وتكلّم العالم ماك نوت عام 1882 عن الأعراض السريرية لهذا الداء ثم اكتشف العالم كونينغهام عام 1885 الطفيلي في دمل الشرق وبعده درس مارشان 1903 الطفيلي في أحشاء الجرذ. [31]

اكتشف ويليام ليشمان عام 1900 طفيليات الليشمانيا الدونوفانية في لطاخة من طحال جندي كان قد توفيّ بحمّى الداء الأسود ثم وصف الطفيلي هو والعالم دونوفان عام 1903 لذا يسمى باسميهما مع أن الطبيب الروسي باروفسكي Barovsky وصفه أولاً عام 1898. [32]

وفي عام 1921 عرف الأخوان سيرجنت الناقل هو حشرة الفاصدة كما ميّز العلماء السوفييت بين الليشمانية الجلدية الرطبة والجافة عام 1963. [31]

3- تصنيف داء الليشمانيات:

يمكن تقسيم داء الليشمانيات بالاعتماد على امتداد وشدة الإصابة البشرية إلى أربعة أقسام هي: داء الليشمانيات الجلدي. وداء الليشمانيات الجلدي المنتشر. وداء الليشمانيات الجلدي المخاطي. وداء الليشمانيات الحشوي. تنجم هذه الأقسام عن أنواع عديدة من طفيليات الليشمانيا موزعة في العالم القديم والجديد. [1]. مبينة في الجدول [1].

4- شكليات الطفيلي:

نمط حياة متعضية الليشمانيا متبدل في الفقاريات والحشرة وتبدي فيهما شكلين مختلفين لاسوتي في الأول وسوتي في الثاني. [3]

- **الشكل غير السوتي amastigote** (الشكل الليشمانيا) ويدعى جسم دونوفان ويعيش مجبراً داخل خلايا الجهاز الشبكي البطاني إما في الجلد والأغشية المخاطية أو في الكبد والطحال ونقي العظم ومخاطية المعى وأماكن أخرى في المضيف الفقاري. يلاحظ هذا الطفيلي في فجوات بلعمية داخل البالعات والخلايا المذكورة أعلاه ويكون عادة مقاوم إذ ينمو في وسط الأنزيم الحال الذي يفرغ في تلك الحويصلات البلعمية التي يتكاثر فيها الطفيلي. يكون الطفيلي دائري أو بيضوي الشكل وتكون إحدى نهايتيه مدورة أكثر من الأخرى وتتراوح أبعاده من 2 إلى 3 ميكرون، دون وجود سوط بارز. [33]. يتلون الطفيلي بلون رمادي مزرق باهت بملون الهيماتوكسيلين إيوزين بينما تتلون السيتوبلازما عند استعمال ملون غمزا بالأزرق الشاحب والنواة الكروية والضخمة باللون الأحمر وتكون محاطة بغشاء مضاعف مع وجود نوية كبيرة فيها. [34] يلاحظ بالقرب من الناحية الأمامية للطفيلي جسيم عصوي يدعى الجسيم القاعدي ويتلون بشدة باللون الأحمر الغامق أو البنفسجي باستعمال غيمزا بسبب تركيز DNA المرتفع فيه. كما تشاهد الصانعة المحركة Kinetoplast أو blepharoplast إلى جوار الجسيم القاعدي وهي وهي مكون عصوي الشكل أصغر من النواة وتحتوي DNA وكذلك يشاهد خيط محوري، [31] كما تحتوي المتعضية أيضاً على جهاز غولجي متطور وأجسام شحمية ومتقدرات، ويعتبر وجود النواة مع النوية علامة تشخيصية هامة. [35]

- **الشكل أمامي السوط Promastigote** (الممشوقة) (leptomonad) ويوجد في معي الذبابة الفاصدة وفي أوساط الزرع الصناعية ويأخذ هذا الشكل شكلاً متطاولاً أو كمثرياً أو مغزلياً اسطوانياً ويتراوح طوله من 10 إلى 15 ميكرون وعرضه من 2 إلى 3 ميكرون ويحتوي أيضاً على نواة وصانعة محرك، وسوط وحيد يتراوح طوله من 15 إلى 28 بيرز من النهاية الأمامية لجسم الطفيلي.

الناقل	المستودع	الجغرافية	المتعضية
الفاصدة Phlebotomus			العالم القديم
P. argentipes	الإنسان	شمال شرق الهند - بنغلادش - بورما	الليشمانيا الدونوفانية
P. ariasi P. perniciosus	الكلاب - الثعالب - أبناء أوى	حوض المتوسط - الشرق الأوسط - الصين - وسط آسيا	الليشمانيا الطفلية
P. orientalis P. martini	قوارض السودان - الكلاب - الإنسان	السودان - كينيا - القرن الأفريقي	الليشمانيا الدونوفانية (أفريقيا)
P. papatasi	اليرابيع (خاصة rhombomys, (meriones)	أشباه الصحاري في الشرق الأوسط - شمال الهند - باكستان - شمال أفريقيا - السودان - وسط آسيا	الليشمانيا الكبرى
P. duboscqi	القوارض خاصة arvicanthus و tatera	Sub - Saharan - sabanna - السودان	الليشمانيا الكبرى
P. sergenti	الإنسان - الكلاب	المدن في الشرق الأوسط - حوض المتوسط - وسط آسيا	الليشمانيا المدارية
P. lingipes P. pedifer	Hyraxes الزلم procavia, heterohyrax	مرتفعات كينيا - أثيوبيا	الليشمانيا الأنثروبية
Lutzomyia			العالم الجديد
Lu. longipalpis	الثعالب	أمريكا الوسطى - شمال أمريكا الجنوبية خاصة البرازيل - فنزويلا	الليشمانيا الشاغازية
Lu. Lmeca	قوارض الغابة خاصة ototylomys	ياكاتان - بيليز - غواتيمالا	الليشمانيا المكسيكية المكسيكية
Lu. Flaviscutellata	قوارض الغابة خاصة proechimys, oryzomys	الغابات الاستوائية في أمريكا الجنوبية	الليشمانيا المكسيكية الأمازونية
Lu. Spp, psychodopygus wellcoei	قوارض الغابة	الغابات الاستوائية في أمريكا الوسطى والجنوبية	الليشمانيا البرازيلية البرازيلية
Lu. umbratilis	الكسلان sloth anteaters الشجري (tamandna)	غويان - سورينام - داخل البرازيل - فنزويلا	الليشمانيا البرازيلية الغويانانية
Lu. trapidoi	الكسلان (choleopus)	بنما - كوستاريكا - كولومبيا	الليشمانيا البرازيلية البنمية
Lu. Verrucarum Lu. peruensis	الكلاب	غرب الأندز في البيرو مرتفعات الأرجنتين	الليشمانيا البرازيلية البيروفية

الجدول (1): وبائيات داء الليشمانيات

5- دورة حياة الطفيلي:

يحتاج الطفيلي لإكمال دورة حياته إلى تويين أساسيين هما الثوي المتوسط أو العامل الناقل (أنثى الفاصدة أو أنثى اللوتروميا) والثوي النهائية هو الإنسان أو الكلاب أو القوارض أو غيرها.

- دورة الحياة عند الثوي المتوسط:

بعد لدغ الحشرة للثوي المصاب بالليشمانية تمتص جزءاً من الدم المحيطي الملوث بالطفيلي عديم السوط والذي يصل إلى معي الحشرة، ليتحول بعد حوالي 62 ساعة في المعى المتوسط إلى أشكال متطاولة مغزلية، مجهزة بسوط واحد حر له طول الجسم تقريباً وتتكاثر هذه الأشكال بالانشطار الثنائي الطولي، لتهاجر بعدها إلى بلعوم الحشرة وتتراكم فيه، مشكلة حاجزاً يؤدي إلى صعوبة امتصاص الدم. وبلدغ الحشرة الحاملة للطفيلي لثوي جديد تنتقل الطفيليات المتجمعة في بلعومها عن طريق الخرطوم لتتوضع في مكان اللدغ . [3] ويساعد سحق الحشرة في مكان اللدغ على حدوث الخمج [35].

قد لا يتكاثر الطفيلي في معي الحشرة نتيجة وجود بكتيريا أو أنزيمات تثبط نموه وقد لا يستطيع الطفيلي الانتقال من البلعوم إلى الخرطوم وبالتالي ليست كل حشرة حاوية على الطفيليات قادرة على نقل الطفيلي إلى الثوي الملدوغ. [31]

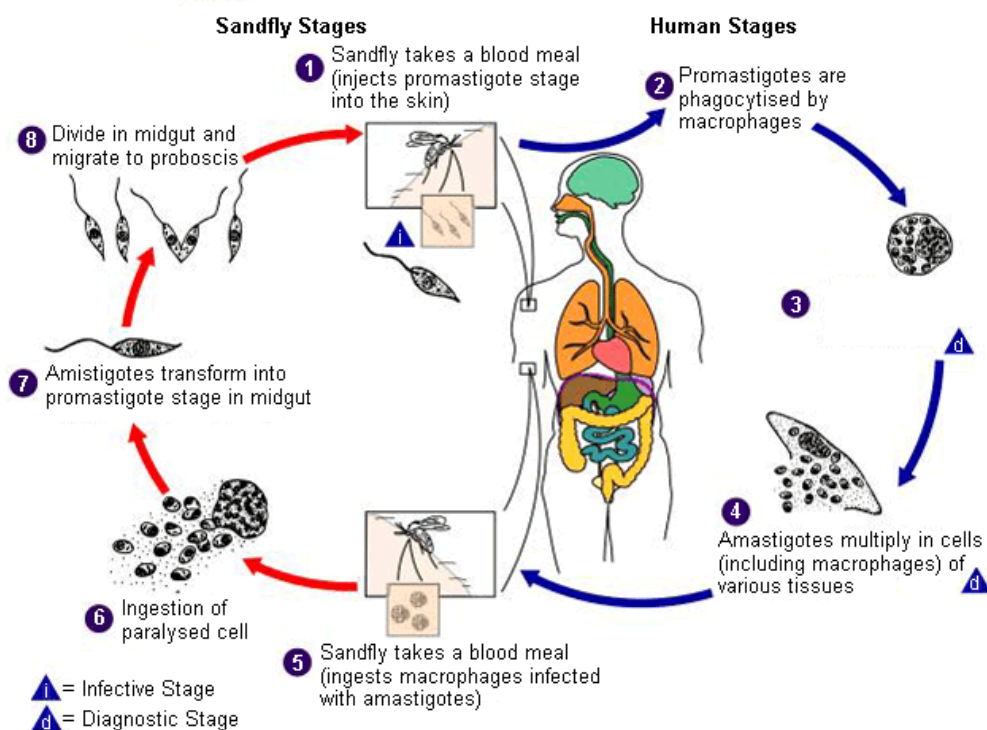
- دورة الحياة عند الثوي النهائي:

أثناء كل لدغة للإنسان أو للكلب أو للقارض أو لغيرها يدخل الأدمة ما بين 10- 200 عنصر طفيلي مسوط؛ لتبلع مباشرة عن طريق خلايا الجهاز الشبكي البطاني، وتتحول إلى أشكال حويصلية عديمة الحركة يزداد عددها بالانشطار. تؤدي هذه الزيادة إلى انفجار الخلايا المصابة وتحرر الأشكال الحويصلية التي تقوم بإصابة خلايا بلعمية جديدة. [31]

يعتمد انتشار الطفيلي من مكان اللدغ بدرجة كبيرة على نوع الليشمانيا فبعض الأنواع مثل الليشمانيا الدونوفانية والطفلية تستطيع أن تنتشر إلى البالعات في أي مكان آخر من الجهاز الشبكي البطاني في مرحلة مبكرة من المرض بينما أنواع أخرى مثل المجموعة البرازيلية تنتقل إلى أماكن خاصة عند المضيف مثل السطوح المخاطية للأنف والبلعوم والسبيل التنفسي العلوي في حين تبقى عديمات السوط التابعة لأنواع محبة للجلد مثل الليشمانيا الكبرى والمدارية في الجلد. [36]

ملاحظة: هناك احتمال لانتقال الطفيلي اللا سوطي من إنسان مصاب لآخر بالتماس

الصميمي لكن هذا لا قيمة له. [35]



شكل (1) دورة حياة الطفيلي

6- النواقل Vectors:

تخضع أنواع الليشمانيا لدورة تطوّر في أمعاء ذبابة الرمل (الأنثى) من جنس الفاصدة *Phlebotomus* (من تحت عائلة *Phlebotominae*) في العالم القديم ولها أنواع عديدة ومن جنس *Lutzomyia* و *Psychodopygus* بالإضافة إلى الفاصدة من نوع *Ph. Perniciosus* في العالم الجديد. [2]

تنتشر الفاصدة في المناطق الاستوائية والمدارية والدافئة غالباً وبشكل عام فإن كل نوع من أنواع الحشرة له احتياجاته البيئية النوعية ويمكن في بعض الحالات معرفة الظروف (من حرارة ورطوبة) التي تتواجد فيها الفاصدة داخل مساكن البشر وحولها أو قرب الحيوانات الأهلية ففي المناطق الجافة ونصف الجافة حيث توجد الليشمانية الجلدية في العالم القديم توجد الفاصدة في جحور الحيوانات وشقوق الصخور والمباني وتجاويف الأشجار. أما في العالم الجديد فتكثر هذه الحشرة في أكوام الأوراق المتساقطة في الغابات. [2]

تكون الإناث فقط ماصة للدم الذي تحتاجه من أجل تطوّر البيوض [37]. وتبقى الإناث الحاملة للطفيلي معدية طوال فترة حياتها وهي حوالي ثلاثة أسابيع (قد تمتد حياتها من 30 يوم إلى

عدّة أشهر وأحياناً سنة في حالة البيات الشتوي) [31] وتكون فعاليتها محصورة في أماكن تتاسلها وكقاعدة فإن الفاصدة لا يمكن أن تصل إلى الطوابق العلوية إلا بمساعدة تيارات هوائية شديدة وبالتالي تبقى في المناطق المنخفضة لذا تشكّل غرف النوم الواقعة على مستوى الأرض أماكن شائعة للإصابة. [34]

توجد النواقل في منطقة البحر الأبيض المتوسط والشرق الأوسط والهند والصين وجنوب الاتحاد السوفييتي وأفريقيا عادة في المناطق المنخفضة نسبياً (حتى 400 متر فوق سطح البحر) بينما يمكن أن توجد على ارتفاع حتى 3000 متر فوق سطح البحر في أثيوبيا وجنوب أفريقيا الاستوائية وجنوب أمريكا. [34]

* شكلياء الناقل:

ذبابة الرمل هي حشرة صغيرة الحجم صفراء اللون تشبه البعوضة بطول 1.5 - 4 ملم، يسمح لها حجمها الصغير بالمرور عبر عيون المناخل الخاصة بالبعوض. وتتميز الذبابة الفاصدة بأنها تحمل على جسمها أشعاراً طويلة يتألف جسمها من: [31] الرأس: ويحوي عينيّن مركبتين وقرنيّ استشعار طويلين فك قصير واخر وشفع من اللواسن الفلكية.

الصدر: يحمل ثلاثة أشفاع من الأرجل الطويلة وعليه شفع من الأجنحة على شكل V تشكل مع الجسم زاوية 45°.

البطن: وينتهي بالأعضاء التناسلية مع وجود شفعي ملاقط عند الذكر. تعد الفاصدة حشرة ليلية تنشط ليلاً وتختبئ نهاراً وتكون لدغتها قوية مؤلمة إلى درجة أنها توقظ النائم.



شكل (2) ذبابة الرمل

7- الخازن Reservoir:

الخازن أو المستودع هو الكائن الحي الذي تتجمع فيه الأطوار المعدية وهي بحالة راحة أو كمون وهو الذي يلعب الدور الأساسي في انتشار المرض. [31]
بصورة عامة داء الليشمانيات حيواني المصدر وكل نوع من الليشمانيات يفضل حيوان أو أكثر كمستودع للانتان تبعاً للمنطقة الجغرافية ولنوع الطفيلي ويكون الإنسان عادة ثوي عارض ما عدا في الليشمانيات الدونوفانية والمدارية والتي يعتقد أنها بشكل أساسي (إن لم يكن مطلقاً) إنسانية أي أنّ الإنسان هو المستودع في دورة بشرة المصدر. [2]

8- الامراضية: [8]

يعتمد الداء الناتج على مصير الأشكال غير المسبوطة المبلعمة. يوجد عوامل متعلقة بالثوي وبالطفيلي، بالإضافة الى عوامل تتعلق بالاختلافات الجغرافية [9,10]. تتضمن الأخيرة وسائط موسعة للاوعية، مضادة للتخثر ومعدلة للمناعة موجودة في لعاب ذبابة الرمل [140] وحجم التلقيح. بشكل عام تتداخل الطفيليات مع سبل الاشارة، الكيناز داخل الخلوي، عوامل الانتساخ والتعبير الجيني للماكروفاغ مؤدية الى تعطيل امكانية توليد مواد قاتلة لليشمانيات. بالإضافة الى تعطيل تنشيط الخلايا المتغصنة، الهجرة، امكانية تحرر سيتوكينات الخلايا التائية المساعدة 1.

8-1- العوامل المتعلقة بالطفيلي: [11]

تتضمن التخميج، الامراضية، الفوعة والانحياز النسيجي [12,13]. عوامل فوعة الأشكال المسبوطة هي ليبوفوسفوغليكان، gp63 التي تعطل عمل الخلايا المخموجة. أمّا فوعة الأشكال غير المسبوطة النوعية لكل نوع تتضمن نتاج موقع جين A₂ (الليشمانيات الدونوفانية)، بروتياز السيستئين (الليشمانيات المكسيكية) ومماثل ليشماني لمستقبل كيناز س المفعّل (الليشمانيات الكبرى). بشكل عام الأنواع المنحازة للأحشاء تنتشر الى الجهاز الشبكي البطاني، بينما الأنواع المحبة للجلد تنتشر فقط للعقد اللمفية/ الجلد المجاور. بعض الأنواع تصيب الأغشية المخاطية مسببة ليشمانيات جلدية مخاطية. هذا التقسيم ليس قاطع. الليشمانيات المدارية هي منحازة جلدياً لكنها قد تسبب داء حشوي [14,15]، والأنواع المنحازة للأحشاء قد تصبح منحازة جلدياً كعقاربيل للمعالجة مثل الليشمانيات الادمية بعد كالاآزار [16] أو خلال خمج مشترك مع الايدز [17].

8-2- العوامل المتعلقة بالثوي: [11,18]

تحدد المناعة التائية المكتسبة ونتيجة مقاومة الاستجابة التائية المساعدة Th1, Th2 سير الداء والاستجابة العلاجية. تؤدي الاستجابة Th1 الى انتاج انترفيرون غاما و أوكسيد النترات مؤدية الى حالة قاتلة لليشمانيا من قبل الماكروفاج ومسؤولة عن خمج تحت سريري وشفاء ذاتي لليشمانيا الجلدية. استجابة Th2 مسؤولة عن داء مترق مثلا لليشمانية الجلدية المنتشرة. بشكل عام, المناعة المتواسطة بالخلايا التائية سليمة في الليشمانية الجلدية, مضطربة في الليشمانية الحشوية و حيوية في الليشمانية الجلدية المخاطية. يبدو ان المناعة الخلطية تلعب دوراً قليلاً أو ليس لها دور في تحديد سير الداء. تترافق العيارات العالية من الغلوبولينات المناعية IgG مع داء حشوي مزمن غير شافٍ.

ثانياً- داء الليشمانيات الجلدي في العالم القديم: :CUTANEOUS LEISHMANIASIS in OLD WORLD

دمل حلب، دمل دلهي، حبة الشرق، قرحة الشرق، دمل بغداد، الليشمانية المدارية، قرحة قندهار، قرحة لاهور، حبة جرش، حبة النيل.

ORIENTAL SORE, BOUTON D'ORENT, DELYH BOIL, ALLEPO BOIL, BAGHDAD BOIL, BISKRA BUTTON, KANDAHAR SORE, LAHORDE SORE, JARASH BOIL, NILE BOIL.

الليشمانية الجلدية مرض قديم أصاب الملايين وسبب كثرة الأسماء السابقة له هو التوزع الجغرافي الواسع للآفات وتعكس هذه التسميات وجود المرض في المناطق الآسيوية والأفريقية.

1- السبببات والوبئيات Etiology and Epidemiology

ينجم داء الليشمانيات الجلدي عن الطفيلي الذي ينتمي إلى معقد الليشمانيا المدارية *L. tropica complex*. [2] وتكون الليشمانية الجلدية مستوطنة في آسيا الصغرى وبدرجة أقل من بلاد كثيرة حول البحر الأبيض المتوسط كما أن نسبة الحدوث في إيران والسعودية عالية، [3] أي أنها موجودة بصورة عامة في البلدان الدافئة. [34]

توجد الليشمانيا الكبرى *L. major* المسؤولة عن ظهور الشكل الرطب لليشمانية الجلدية في أجزاء واسعة مبعثرة من آسيا وأفريقيا (باستثناء حزام الغابات الممطر) أوروبا (وهنا توجد شرقي خط الحرارة السنوي البالغ 10° أي على الحدود الشمالية لمنطقة نمو أشجار الزيتون [34]) خاصة في المناطق المدارية وتحت المدارية وفي معظم دول الشرق الأوسط خاصة إيران والعراق وشرقي المملكة العربية السعودية ووادي الأردن وشبه جزيرة سيناء وسوريا وتنتقل من الخازن إلى الإنسان عن طريق الفاصدة الباباتاسية.

بينما توجد الليشمانيا المدارية *L. tropica* المسؤولة عن ظهور الشكل الجاف لليشمانية الجلدية في الجمهوريات الجنوبية من الاتحاد السوفياتي سابقاً وفي شمال أفريقيا وشمال الهند وآسيا الوسطى وتركيا واليونان والمناطق الصحراوية في فلسطين وإيران والعراق واليمن وسوريا وتنتقل عن طريق الفاصدة السرجنتية.

أما الليشمانيا الطفلية فتنتقل بواسطة الفاصدة أرياسي Ph. Ariasi وتعد مسؤولة عن كلّ الإصابات الجلدية في غرب اليونان (في البلاد الواقعة على حدود البحر الأبيض المتوسط الشمالية وتشمل إسبانيا وفرنسا وإيطاليا واليونان) وعن بعض الحالات في شمال أفريقيا. [1-38-29] بينما توجد الليشمانيا الأثيوبية في كينيا والسودان وأثيوبيا وتنقلها الفاصدة Ph. Longipes. تحدث الإصابات في مناطق استيطان المرض عند الأطفال خاصة (كون الإصابة البدئية تخلف مناعة) وتقارب نسبة وجود المرض التي تعرف من خلال وجود الندب وإيجابية اختبار الليشمانين (100%) أمّا في المناطق غير المستوطنة بالمرض مثل الواحات فإن الإصابات تحدث في كلّ الأعمار ولدى الجنسين وينتقل المرض إليها عن طريق المسافرين المهاجرين والعائدين. [19]

1-1- وضع الليشمانية في سوريا

من المعروف أنّ الليشمانية موجودة في سوريا وبشكل رئيسي في حلب وضواحيها وفي المناطق الشماليّة وعلى ضفاف الفرات وقد حدثت في السنوات الأخيرة إصابات كثيرة في مناطق مختلفة وجديدة في ريف دمشق وفي محافظتي اللاذقية وطرطوس وفي بانياس ويعود سبب ظهور الليشمانية في مناطق جديدة إلى الهجرة السكانية والتوسع العمراني والزراعي وإلى توفر المناخ والتربة الملائمة لحياة الفاصدة الناقلة والحيوان الخازن (المستودع) وإلى انعدام شروط الصحة والنظافة. [31]

ينجم المرض في سوريا عن ذراري متعددة تم تصنيفها أنزيمياً من قبل فريق البحث العلمي في وزارة الصحة مع WHO وهي:

- الليشمانيا الكبرى L. major (الذرية Mon-26) والتي توجد في المناطق الشرقية الصحراوية الجافة والقاحلة وفي دير الزور وقرى حوض الفرات ومنطقة البوكمال ودمشق وريف دمشق (النبك والرحبية وجبرود وقارة ودير عطية وبيروود وضمير وعدرا والزبداني بالإضافة إلى قدسيا ودمر والهامة وجبل قاسيون [33])، وتسبب الليشمانية الجلدية الرطبة وتشكل الفاصدة الباباتاسية الناقل ويكون القارض Ps. Obesus الخازن الأساسي لها خاصة في شمال الضمير والرحبية وطريق دمر حيث يوجد غذاؤه الأساسي وهو نبات الشنان كما ينتشر بكثرة على طريق دمشق - حمص [31]، ويكون حدوث المرض مرتفعاً في المناطق القريبة من جحور الحيوان القارض.

- الليشمانيا المدارية *L. tropica* (الذرية Mon-76) وتسبب الليشمانية الجلدية الجافة ويكون خازنها بشري والعامل الناقل هو الفاصدة السرجنتية وتوجد في المناطق الجافة ونصف الجافة (وتوجد في حلب وادلب خاصة في معرة النعمان وقرى خان السبل ومنطقة أريحا وقرى جبل الزاوية ومنطقة جسر الشغور) كما توجد في حماة واللاذقية وطرطوس.

- الليشمانيا الطفيلية *L. infantum* (الذرية Mon-1) تسبب الليشمانية الحشوية وتوجد في المناطق الرطبة وشبه الرطبة أي في المناطق الساحلية وسلسلة الجبال الساحلية وجبل العرب. [33]

2- الإمبراضية Pathogenesis:

تحقن ذبابة الرمل أماميات السوط عندما تأخذ وجبة دموية من الشبكة الوعائية السطحية في الأدمة الإنسانية. تلتقط أماميات السوط الداخلة من قبل الناسجات ووحيدات النوى المهاجرة حديثاً وتتضاعف بداخلها.

معظم الحقن (العضات) لا تنتج داء سريري بسبب البلعمة والقتل المعتمد على المتممة الذي يؤدي إلى شفاء الخمج بينما الأقلية منها تنتج ليشمانيا جلدية سريرية موضعة أو منتشرة. تظهر الآفة السريرية بعد فترة من الزمن والتي تعتمد على نوع الطفيلي، عدد الطفيليات الداخلة والاستجابة المناعية الخلوية للثوي .

في المرحلة الحادة للآفة تحدث رشاحة أدمية مؤلفة من بالعات فيها طفيليات، خلايا لمفاوية وبلا سمية مع موجودات أخرى قليلة. [20]

ثم يحدث مع الوقت نخر بؤري تدريجي للخلايا الحاوية على الطفيليات في الأدمة ربما نتيجة المناعة الخلوية المعتمدة على الأضداد. بينما تصبح البشرة المغطية مفرطة التقرن وتتشق وتشكل قرحة نموذجية يكون سطحها مغطى بقشرة مؤلفة من حطام مفرط التقرن ونتحة جافة وخلايا ميتة وطفيليات حية وميتة. وتستمر هذه العملية عدة أشهر بينما تكون الآفة سريرياً ثابتة.

وفي المرحلة المزمنة تصبح الرشاحة الأدمية عقيدية وتتميز بحبيبومات ناسجة نمط درني مع لمفاويات ومصوريات محيطة ولا تكشف عادة عديمات السوط ونادراً ما يحدث تخثر. [1]

توجد في حالات أخرى، خاصة المزمّنة خلايا نظائر البشرة التقليدية وأحياناً يوجد حبيبيوم وخلايا عرطلة مع نخر خفيف نسبياً وتغيرات بشروية مشابهة وفي هذه الحالات من الصعب إيجاد الطفيلي. [21]

3- المظاهر السريرية Clinical features [12]

عادة تقاس فترة الحضانة بالأشهر إذ أنها تتراوح من عدّة أيام إلى سنة. يعد كل الأشخاص غير المصابين سابقاً معرضين للإصابة إذا ما كانوا في البيئة الموبوءة. عادة ما يصاب الأطفال وتحدث لديهم آفة أو عدّة آفات على الأجزاء المكشوفة من الجسم خاصة على الجلد الطرفي فوق البوارز العظمية، التي تلدغ بشكل أسهل من قبل الفاصدة. إن الوجه - الرقبة والساعدين هم الأشيع إصابة. تختلف القصّة المرضية للآفات الجلدية الناجمة عن الأنواع الأربعة للطفيلي في العالم القديم، ولكن يوجد تداخل كبير يعكس التبدل في استجابة المضيف [23] ، لذا لا تكون الآفات وسيرها مميز دائماً للأنواع [24]. يتطلب تمييز الأنواع تقنيات كيميائية جزيئية ولا يتم سريريا [1]. وبصورة عامة يكون تتالي حدوث عقيدة ثم تقشر فتقرح ثم شفاء مع ندبة، شائعاً في كلّ القرعات ذاتية الشفاء.

3-1- الليشمانية الجلدية بسبب الليشمانيا الكبرى (ا لشكل الريفي أو الرطب):

تسببها الليشمانيا الكبرى و تتميز بأفات متعددة , فترة حضانة قصيرة (أسبوع الى 3 أشهر), سير خفيف وسريع و استجابة جيدة للعلاج . القوارض هي المستودع الحاضن الرئيسي. بعد أن تلدغ ذبابة الرمل المصابة , تظهر واحدة أو عدّة (تصل حتى 100) آفات تشبه لدغ الحشرات, غالباً على الأماكن المكشوفة مثل الوجه, الساعدين والساقين. أكثرهم يشفى خلال أسبوع أو أسبوعين و فقط قلة منهم تتطور الى ليشمانيا جلدية [1]. ويكون تطورها على الشكل التالي: عقيدة شبيهة بالدمل في مكان العضة بعد أسبوعين تتشكل جلبة مركزية وتمتاز أنها غير مؤلمة. قد تستمر الجلبة أو تسقط تاركة تحتها قرحة . تكبر القرحة والحواف المرتفعة خلال شهرين الى ثلاثة أشهر وتصل الأفة لقطر 3-6 سم. أحياناً تظهر حول الأفة عقيدات ثانوية صغيرة متعددة (2-4ملم). يأخذ الشفاء خلال 2-6 أشهر ويترك ندبة ضمورية [25,26].

3-2- الليشمانيّة الجلدية بسبب الليشمانيّا المداريّة (الشكل المدني أو الجاف):

تتميز بأطول فترة حضانة وسير (أطول بمرتين من الشكل الرطب) واستجابة أسوأ للعلاج. الخمج محب للأنسان بشكل كبير لذا قد يستمر، يترقى، ينكس ويصيب الأحشاء [137,138]. وجود قرحة وحيد جافة على الوجه من الملامح المميزة [139]. يكون التطور على الشكل التالي : تظهر عقيدة بنية صغيرة ثم تصبح لويحة تتوسع ببطء 1-2 سم الى 6سم. في هذه المرحلة تظهر قرحة ضحلة في المركز مع جلبة ملتصقة بشدة .العقيدات الثانوية المتعددة تظهر بشكل أقل من الشكل الرطب. بعد 8-12 شهر تبدأ الأفة بالتراجع وتشفى القرحة تاركة ندبة [27]. قد يتواجد النمط الرطب والجاف عند نفس المريض [16].

3-3- الليشمانيّة الجلدية بسبب الليشمانيّا الأثيوبية:

تظهر الآفات بكل شائع في مركز الوجه وتكون وحيدة .تجتمع الحطاطات السوائل ضمن عقيدة كبيرة التي قد لا تتجلب أو تتقرح. نادراً ما تلتهب الآفات وتشفى خلال 2-5 سنوات. إذا عشت ذبابة الرمل على الحواف المخاطية للأنف والفم قد تتطور ليشمانيّا جلدية مخاطية بدئية, تؤدي إلى تورم الشفتين والأنف وتستمر لعدة سنوات بدون تخريب عياني الذي يرى في أمريكا اللاتينية بسبب الليشمانيّا البرازيلية [28]. تحمل خطراً عالياً لتتحول الى ليشمانيّا جلدية منتشرة [1].

3-4- الليشمانيّة الجلدية بسبب الليشمانيّا الدونوفانية الطفلية:

تسبب ليشمانيّا حشوية عند الأطفال في حوض البحر الأبيض المتوسط , بينما عند البالغين تسبب داء جلدي بسيط ذاتي الشفاء بدون اصابة حشوية [141,29]. إنّ مظهر وتطور الآفات بشكل نموذجي بطيء وخفيف عندما تقارن مع تلك بسبب الليشمانيّا الكبرى , التي قد تترافق معها في افريقيا الشمالية. أحياناً تسبب آفات مخاطية مفردة [29].

الطيف الشكلي لآفات الليشمانيّا الجلدية في العالم القديم واسع .تبدأ الآفات كحطاطات حمامية تكبر خلال عدة أسابيع لتصبح عقيدات \لويحات التي غالبا ما تتقرح وتتجلب. الشكل المميز هو العقيدة القرعية البركانية التي تتألف من قرحة غير مؤلمة مع حافة مدورة وقاعدة نخرية التي غالبا تغطي بجلبة ملتصقة. تتضمن التظاهرات الأخرى عقيدات جليدية [142], وآفات تشبه الأكزيما [149] ,صدافية الشكل [139], شبيهة بالحمرة [143,144] ,نطاقيّة, حلقيّة, داحسية, قريحية, راحية أخصية [145] , ثؤلولية وجدرية الشكل [146]. قد تحدث السوائل, اعتلال العقد اللمفاوية

الناحي، التهاب العقد اللمفية الموضع [147]، انتشار لمفاوي شعروي الشكل، عقيدات لمفية تحت الجلد [142,148] و نقص الحس الموضع. قد تتناول الآفات الناضجة وتتوضع موازية لخطوط الجلد [142]. كما تمت الإشارة إلى وجود حالة واحدة لآفة على الشفتين تشبه الإلتان الفطري [150] وحالة واحدة على اللسان لدى المريض (زرعت له كلية) [151]. الإلتان الثانوي شائع.



شكل (3) عقيدات متفرجة على الجذع "علامة البركان"



شكل (4) ليشمانيا جلدية شعروية الشكل

التهاب العقد اللمفاوية الليشماني الموضع:

هو كينونة سريرية مرضية تتميز بحدوث التهاب عقد لمفاوية عند مرضى قد يظهرون آفات جلدية بمختلف أشكالها النموذجية أو غير النموذجية ولكن ليس لديهم أي مؤشر على إصابة بالليشمانية الحشوية [58].

وقد سجلت عدة حالات لهذا الشكل السريري في كل من الصين وأميركا وبريطانيا ومالطا وإيران، كما تم الكشف عن العامل الممرض المسبب باستخدام طرق الزرع والتنميط الأنزيمي حيث وجد أن هذا العامل هو الليشمانيا المدارية أو الليشمانيا الكبرى.

ويجب تمييز هذه الحالة عن حالة التهاب العقد اللمفاوية المرافقة لليشمانية الحشوية والذي هو مظهر شائع لها في فنزويلا والسودان وحوض المتوسط عكس مناطق أخرى مثل الهند حيث يكون غير شائع وبالتالي لا يكون لخزعة العقد أي قيمة في تأكيد التشخيص [58].

الليشمانية الشبيهة بالحمرة Erysipeloid. L:

وهي مظهر سريري غير معتاد صنف خاص من المرضى يحدث لديهم بقع ولويحات متصلة حمامية الوجه والأنف تشبه الحمرة وأول ما وصفت عند 5 نساء إيرانيات بعمر بين 50-70 سنة [34، 135].

سبب هذا الشكل غير معروف ويمكن الشكّ بدور الأنواع الطفيلية المسببة وبلاستجابة المناعية للمضيف بالإضافة إلى التغيرات الهرمونية وتغيير الحاجز الجلدي [135]. وقد شوهد بالفحص النسيجي بالعات تحوي أعداد كبيرة من الطفيليات اللاسوطية تملأ الأدمة العليا وتمتدّ لداخل الأدمة العميقة على طول الملحقات مع عدد من اللمفاويات والمصوريات.

3-5- الليشمانية الجلدية الناكسة (المزمنة، الذبانية): [21]

تقريبا 40 % من المخموجين بالليشمانيا المدارية في إيران وأفغانستان يطورون هذا الشكل المزمن من الداء. تظهر حطاطات بنية محمرة، مصفرة، عادة قريبة من ندبة آفة قديمة لليشمانيا الجلدية أو داخل الندبة. تتجمع وتشكل لويحة تشبه الذأب الشائع وعقيدات جمد التفاح. تسوء الآفات صيفا وقد تتقرح أو تشكل حلقات متراكزة. ذكرت أشكال جذرية وثلولوية على الأطراف السفلية لكنها نادرة. يحدث أيضا نمط صدافي الشكل وقد يغطي مناطق واسعة من الجسم. الآفة الناكسة هي نتيجة رد فعل الثوي حيث تفشل المناعة الخلوية في تعقيم الآفة بالرغم من وجود فرط

حساسية .وهي ليست مخربة مثل الذأب الشائع ,قد توجد و تنتشر ببطء لعدة سنوات . تكون الاستقصاءات لظهار الطفيلي أو دنا في الجلد المصاب سلبية بشكل شائع.

3-6- الليشمانية الجلدية المنتشرة, الليشمانيا الجلدية المنتشرة Leishmaniasis

:cutis diffusa

يكون سببها في العالم القديم هو الليشمانيا الأثيوبية تملك ملامح مميزة: [28]

1. وجود آفة أولية التي تنتشر موضعيا وتشكل الداء الذي يتناثر الى أجزاء أخرى من الجسم.
2. الآفات هي عقيدات لا تتقرح .
3. وجود عدد كبير من الطفيليات ضمن الآفات .
4. التشريح المرضي مميز بالبالعات المملوءة بالاشكال غير المسوطة .
5. لا تصاب الأعضاء الداخلية و لا توجد قصة للكالآزار .
6. اختبار الليشمانين و الاختبارات الأخرى للمناعة الخلوية النوعية سلبية عادة .
7. يترقى الداء ببطء و يصبح مزمنًا .
8. تقدم المعالجة تحسنا تدريجيا فقط و النكس هو القاعدة .

تحت تأثير المعالجة يتبدل التشريح المرضي باتجاه الدرنه في نسبة من المرضى وقد يشفى بشكل كامل .قد وصفت حالات مترافقة من الليشمانيا والجذام ولكل حالة عوز مناعي نوعي [18]

4- التشريح المرضي:

تبدى الموجودات النسيجية بعض التشابه مع الحبيبومات الخمجية الأخرى من الجلد وترتبط المظاهر النسيجية بالموجودات السريرية لذات تم تقسيم الموجودات النسيجية إلى نسجيات حادة ونسجيات مزمنة (أي نسجيات الليشمانية المزمنة وتشمل نسجيات الليشمانية الناكسة والليشمانية ما بعد الكالآزار في العالم الجديد). [34]

4-1- نسجيات الليشمانية الجلدية الحادة:

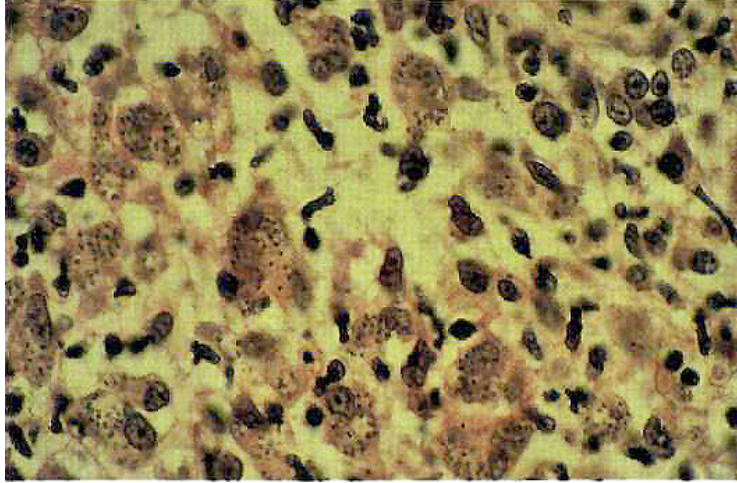
يوجد تشابه بين آفات العالم القديم والجديد الحادة حيث يحدث في المرحلة المبكرة من سير المرض رشاحة التهابية مختلطة، كثيفة ومنتشرة بكامل الأدمة مؤلفة من الناسجات وخلايا عرطلة

عديدة النوى متفرقة، لمفاويات وخلايات مصورية التي تحوي أحياناً أجسام روسل وهي مواد من غلوبولينات مناعية حبة للحمض (ايوزينية) متجانسة داخل سيتوبلاسما الخلايا المصورية. توجد منطقة غرنز (الرشاحة تعف عن الأدمة الحليمية).

أيضاً ستشاهد الحمضات والعدلات والالتهاب حول العصب لكن بشكل أقل شيوعاً. لكن الميزة الواضحة في الداء هو وجود أجسام ليشمان دونوفان وهي طفيليات اللمسوسة الموجودة ضمن الناسجات وخارج الخلية. وجدت في حوالي 70% من الحالات. [34]

تتلون الطفيليات بملون غيمزا بشكل متقدي والصانعة المحركة بلون أحمر براق. مع ترقى الآفة يقل عدد الطفيليات. في المراحل المتأخرة من داء الليشمانيات الحاد قد تشبه النسيجات الشكل المزمن الذي يمتاز بالتهاب جلد حبيبيومي درني الشكل عقيدي أو منتشر لا يوجد فيه نخر. قد يرى تندب نتيجة فقدان الألياف المرنة.

تكون التغيرات البشروية متفاوتة فقد يحدث فرط تقرن مع أو دون خلل تقرن وقد يشاهد ضمور وشواك بشروي. وقد توجد أيضاً سدادات قرنية وتنكس مائي في الطبقة القاعدية الخلوية ويشاهد في حالات نادرة خراجات مجهرية داخل البشرة أو متعضيات الليشمانيا في البشرة.



شكل(5) ليشمانيا جلدية (آفة باكرة نرى عديمات السوط داخل البالعات مع بضعة خلايا بلاسمية)

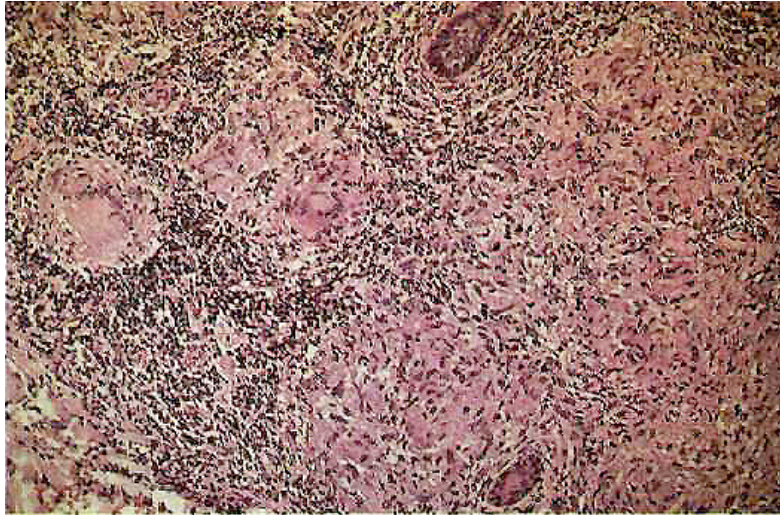
4-2- نسيجات الليشمانية الجلدية المزمنة:

تبدى البشرة في الليشمانية الناكسة تغيرات متنوعة، ففي المناطق التي تقارب فيها الرشاحة الأدمية البشرة قد يحدث فرط تصنع بشروي ورمي كاذب. وفي المناطق التي تكون فيها منطقة

غرينز موجودة قد تبدو البشرة طبيعية وقد يحدث تفاعل نسجي حزازاني يشمل ضمور بشروي وسدادات قرنية وتتكس بؤري مائي لخلايا الطبقة القاعدية مع فقد الصباغ الذي يدخل في بالعات الميلانين في الأدمة الحليمية. [34]

يوجد في الأدمة رشاحة كثيفة منتشرة في الأدمة السطحية والعميقة بنموذج منتشر أو عقدي تتألف بصورة رئيسية من حبيبومات بشرانية مميزة بوضوح ولا تحوي تجبن وقد تحاط برشاحة خفيفة إلى متوسطة من اللمفاويات. قد توجد خلايا لانغهانس العرطلة وتوجد أحياناً الخلايا المصورية العدلات والحمضات، ونادراً ما توجد المتعضيات في هذه المرحلة.

من المظاهر الأخرى الشائعة الضمور وفقد التراكيب الشعرية الزهمية والتندب والذي يكون واضح سريرياً وأفضل ما يقدر في المقاطع الملونة بملونات النسيج المرن حيث يظهر فقد واسع للألياف المرنة. [34]



شكل (6) ليشمانيا جلدية مزمنة (التهاب جلد حبيبومي)

4-3- نسيجات الليشمانية الجلدية المنتشرة:

توجد رشاحة من البالعات المنتشرة في كل الأدمة وتشاهد أعداد كبيرة من الليشمانيا عديمة السوط داخلها وخارجها وقد توجد أيضاً لمفاويات وخلايا مصورية متوضعة في بؤر خاصة إضافة لوجود عدد قليل من الخلايا العرطلة عديدة النوى. [34]

قد نجد باتجاه محيط الرشاحة الخلوية الناسجة حبيبومات بشرانية ويكون النخر الأدمي نادراً.

كما نشاهد تبدلات متنوعة في البشرة تشمل حدوث نخر موضعي وضمور وفرط تصنع بشروي وقد تكون البشرة طبيعية.

التشخيص التفريقي النسيجي لداء الليشمانيات:

يشمل التشخيص التفريقي لداء الليشمانيات الجلدي الحاد الحبيبيومات الخمجية الأخرى وهي داء الشعريات المبوغة والفطار البرعمي blastomycosis وداء النوسجات واليوز yaws وصمغ الإفرنجي والسل الجلدي والحبيبوم المغبني وصلدمة الأنف. [34]

تحتوي صلدمة الأنف وداء النوسجات والحبيبوم المغبني والفطار البرعمي على بالعات تحوي بداخلها طفيليات وتحتاج لطرق خاصة للتمييز. ففي صلدمة الأنف توجد بالعات تحوي متعضيات داخل خلوية بقطر 2-3 ميكرون (الكليبيسلات الرئوية) ويتم تميز الصلدمة بوجود عدد كبير من المصوريات في الرشاحة مع تشكّل أجسام روسل بشكل كبير جداً بينما تكون أجسام روسل قليلة في داء الليشمانيات. أما بالنسبة للفطار البرعمي فإن البالعات فيه تحوي متعضيات قطره 8-15 ميكرون وتتلوّن بالإضافة إلى داء النوسجات والحبيبوم المغبني بملونات الفطور وتشمل كاشف شيف PAS و Grocott's- methenamine- silver كما ويميز الحبيبوم المغبني بتشكّل خراجات صغيرة تحوي عدلات. [34]

قد تشبه الآفات القديمة لداء الليشمانيات الجلدي الحاد آفات الإفرنجي الثانوي أو الثالثي عندما تبدي رشاحة من المصوريات حول الأوعية.

تشبه الموجودات النسيجية في الليشمانية الناكسة إلى حدّ كبير تلك الموجودة في الذأب الشائع والجذام الجذومومي والساركوئيد وقد لا نستطيع التمييز بينها ولكن قد يكشف التلوين بغمزا متضعيات الليشمانيات الناكسة وتظهر المتفطرات الدرنية والجذامية عد التلوين المقاوم للحمض في التدرّن والجذام على التوالي، ويساعد الوسم بالتلوين المناعي باستخدام مضاد المتفطرات البقرية عديد النسائل (BCG) في تمييز المتفطرات عن الليشمانيات كما أن الجذام الدرنى يميل لتشكيل حبيبيومات على مسير الأعصاب الجلدية وهذا غير موجود في الليشمانية الناكسة أو داء الليشمانيات ما بعد الكالآزار. في الساركوئيد الجلدي يكون الحبيبوم نموذج بشرائي أكثر من رشاحة لمفاوية محيطة وقد توجد فيه الأجسام النجمية أو أجسام شومان لكنها ليست نوعية. [34]

5- التشخيص:

لا يكون التشخيص السريري صعباً في حالة القرحة النموذجي في المناطق المستوطنة أو عند المسافرين العائدين من المناطق الموبوءة. لكن تظهر الصعوبات في حالة القرحة العميقة تحت الجلد (التي تسمى آفات بركانية)، قرحة تنشأ من الانتشار اللمفاوي أو قرحة مزمنة سيطر عليها التندب. [1]

يشتبه بالتشخيص الإيجابي الليشمانيا الجلدية (سواء في العالم القديم والعالم الجديد)، ويؤكد في أغلب الحالات، بوجود واحد أو أكثر من المعايير التالية:

- 1- قصة التعرض لمنطقة مستوطنة في الأسابيع أو الأشهر السابقة.
 - 2- قصة لدغ ذبابة الرمل في الأسابيع أو الأشهر السابقة.
 - 3- قصة نشاطات عالية الخطورة مثل النوم خارجاً.
 - 4- عقيدة مزمنة غير شافية، أو قرحة بنفسجية من 4-6 أسابيع أو أكثر.
 - 5- إظهار عديمات السوط في لطاخة ملونة بالغيمزا من الجلد المصاب بواسطة مجهر ضوئي مباشر.
 - 6- إظهار عديمات السوط في الأدمة بخزعة جلد ملونة بالهيماتوكسيلين ايوزين.
 - 7- وجود الحبيبومات الليشمانية في الأدمة بعينات ملونة بالهيماتوكسيلين ايوزين.
 - 8- زرع أماميات السوط على وسط (NNN) Nicole- Novy- Macneal في عينات الأفة.
 - 9- إظهار DNA الطفيلي عن طريق PCR.
- ويكون التأكيد من خلال إظهار الطفيلي عن طريق الفحص المباشر للطاخة. [2]

6- الإجراءات التشخيصية:

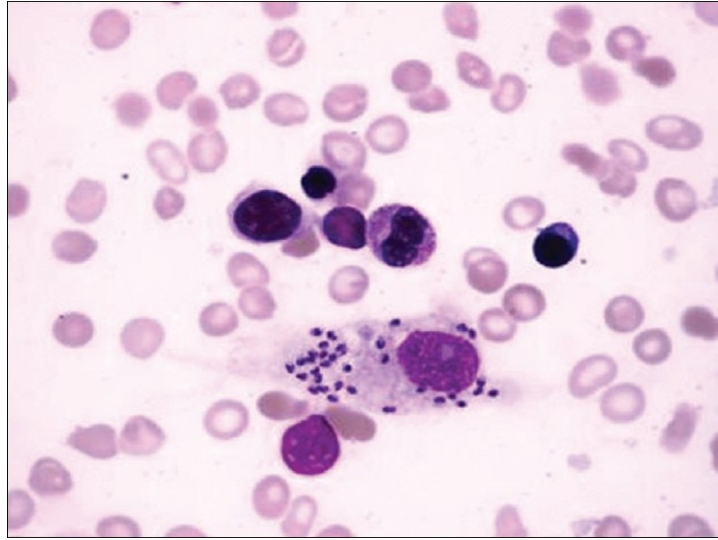
6-1- الخزعة الجلدية: [1]

تؤخذ من الحافة المرتشحة للأفة وتقسّم الخزعة الجلدية إلى 3 أجزاء، جزء من أجل اللطاخة الانطباعية باللمس التشريح المرضي والزرع.

إن رؤية وتحديد طفيلي الليشمانيا أصعب في القطع النسيجي منه في اللطاخة. [2]

2-6- اللطاخة:

قد تستخدم عدة تقنيات وتملك نسبة نجاح تتراوح من 50% - 80% [16]. يتم التحري مباشرة عن الطفيليات عديمة السوط بالفحص المجهرى الذي يعتبر بطريقة آفة وسريعة وغير مكلفة [39]، تبدو المتعضيات اللاسوطية في المراحل المبكرة للآفة بعد التلويين بغيمازا كأجسام زرقاء شاحبة بيضوية مع نواة زرقاء قاتمة وصانعة محركة صغيرة نقطية الشكل داخل سيتوبلازما البالعات النسيجية كما يمكن رؤية عدد كبير من هذه الأشكال في الفراغ خارج الخلوي. تحضر اللطاخة عبر رشافة إبرة رفيعة أو كشط النسيج، تجفف من الهواء وتثبت بالكحول المتيلي، تلون بملن غيمزا وتشاهد تحت العدسة الغاطسة بزيت الأرز. [1] اللطاخة الانطباعية باللمس نحصل عليها بضغط لطيف للخرزة الجلدية على السلايد مرتين إلى 5 مرات، هذه الطريقة تؤمن حساسية أعلى من القطع النسيجي [40]. كما يمكن تحضير اللطاخة من نتحة القرحة (من القاعدة حيث تكون كمية الطفيلي كبيرة) وغالباً ما تكون إيجابية (90.4%) حتى لو كانت الآفة متفحكة لأن الخمج الثانوي غير شائع. [2]



شكل (7) طفيليات عديمة السوط في اللطاخة

3-6- تلقيح الحيوانات المخبرية (Xenodiagnosis):

مفيد عندما يكون عدد الطفيليات قليل. [15] المجهر الالكتروني لا يمتلك ميزات أكثر من المجهر الضوئي واستخدامه محدود. [15]

6-4- الاختبارات المخبرية:

أ- أضداد وحيدة النسيلة:

تستخدم أضداد وحيدة النسيلة ضد مستضدات ليشمانية معينة التي تميز بحساسية ونوعية عالية على أماميات السوط واللاسوطيات في عينات اللطاخة، الخزعة أو الزرع. تستخدم أضداد G2Dio ضد أنواع واسعة من الليشمانيات وتعدّ اختبار مسح سريع لداء الليشمانيات [41] لكنه لا يستخدم بشكل روتيني.

ب- الزرع:

يتم زرع العينة (السائل النسيجي المأخوذ من الآفة) بدرجة حرارة الغرفة باستخدام وسط ثنائي الطور مثل Novy- MacNea- Nicole هو المعيار الذهبي للتشخيص مع حساسية 50% [15]. ويمكن الكشف عن أماميات السوط حسب وسط الزرع المستخدم وعمر الآفة (لا تظهر الطفيليات في الليشمانية الناكسة أي أن الزرع سلبي كما هو الحال بالنسبة للفحص المباشر). ولا يعتبر الزرع سلبي إلا بعد مرور 4 أسابيع على إجراؤه. [36] لا يمكن تمييز الأنواع اعتماداً على الناحية الشكلية.

ج- تحليل الأنزيم الأسوي:

تستخدم هذه الطريقة لتمييز الأنواع وتتألف من رحلان كهربائي للأنزيم في أماميات السوط المزروعة، وتعتمد على مبدأ أن أماميات السوط متشابهة شكلياً لكنها تملك أنزيمات مختلفة. [1]

6-5- الاختبارات المصلية:

تستخدم اختبارات ELISA (enzyme- linked- immunosorbent- assays) مستضدات متقاة من طفيلي الليشمانيا للكشف عن الأضداد الجواله في مصل المريض والتي يرتفع مستواها غالباً في المراحل الباكرة لداء الليشمانيات الجلدي ولكن لا تعتبر علامة تشخيصية مفيدة [1] بسبب حساسيتها المنخفضة (الأضداد موجودة بعبارة منخفضة [43]) ونوعيتها المنخفضة (لأنها تتصالب مع الجذام، الملاريا، وبقيّة أخماج المثقبيات الأخرى). [1]

6-6- اختبار ليشمانيين:

اختبار الليشمانين مشابه لاختبار السلين ويكشف عن التعرض لليشمانيا ولا يميز بين الخمج الحالي والسابق [44] أكثر من 50% من الأشخاص القاطنين في المناطق المستوطنة يكون الاختبار عندهم إيجابياً بدون قصة داء سابق أو حالي يكون الاختبار إيجابياً عند مرحلة التجلب

(وسطياً بعد 3 أشهر) وفي كل أشكال الليشمانية الجلدية (ما عدا في الشكل المنتشر) وتكون الايجابية شديدة في الليشمانيا الناكسة وسلبيا في الحالات الخاملة. [1]

يحقن 0.5 مل من معلق الليشمانين (وهو عبارة عن مستضدات لأماميات السوط المزروعة بعد 5×10^6 \ مل في محلول الفينول الملحي 0.5%) في الدم الراجي للساعد ويقرأ ناتج الحقن بعد 48-72 ساعة فإذا حدثت صلبة بقطر 5 ملم أو أكثر فإن الاختبار يعتبر إيجابياً. [45]

6-7- التقنيات الجزيئية:

يستخدم التقنية الجزيئية بروبات قليلة النكليوتيد النوعية (لكل نوع من أنواع الليشمانيا) موجهة لـ DNA صانعة الحركة، وقد تستخدم في كل العينات. تفاعل سلسلة البوليميراز (PCR) Polymerase chain reaction وهو إجراء مفيد ويمتلك نوعية عالية وحساسية تفوق تلك المشاهدة في المجهر الضوئي والزرع، خاصة من الحالات التي يكون فيها عدد العصيات قليل. [47-46]

أحياناً قد تكون ايجابية الكاذبة وتميز الأنواع مشكلة في الليشمانية الجلدية في العالم الجديد تفضل العينات المثبتة بالإيتانول أكثر من المثبتة بالفورميلين والعينات المجمدة. [48]

* هو طريقة لنسخ متتاليات DNA النوعية إلى مستوى يمكن كشفه وتحليله بسهولة مما يسمح لكمية قليلة من DNA أن تكشف [34]. ويطبق على رشافة بزل نقي أو عقد أو جلد، وهو طريقة جيدة لتأكيد التشخيص السريري. [36]

7- العلاج:

تشفى معظم القرحات عفوياً، لكن لا يمكن التنبؤ بفترة بقاؤها عند المصاب. [2]

الحكمة من علاج خمج محدد لذاته هي تجنب تشكل ندبات مشوهة في المناطق المكشوفة خاصة الوجه وتجنّب الانتان الثانوي والسيطرة على المرض بين الناس وتجنب احتمال عدم حدوث الشفاء العفوي كما هو الحال في الأنواع الجلدية المنتشرة والناكسة حيث قد يستمر المرض 20-40 سنة إذا لم يعالج [3]. من الصعب تقرير المعالجة الأفضل أو الحاسمة عن طريق المقارنة العلاجية والسبب تعدّد أنواع ونويعات الطفيلي بالإضافة لحدوث الشفاء العفوي لآلاف وبنسبة عالية. [33]

النمط	النوع	المعالجة
ليشمانية جلدية في العالم القديم	الليشمانيا الكبرى متعددة، متفرقة شكل يشبه داء الشعريات المبوغة الليشمانيا المدارية، الأثيوبية والطفلية	المراقبة، معالجة موضعية، معالجة جهازية، معالجة جهازية.
ليشمانية جلدية في العالم الجديد	مجموعة الليشمانيا المكسيكية مجموعة الليشمانيا البرازيلية	مراقبة، معالجة جهازية معالجة جهازية

جدول (2) الخيارات العلاجية اعتماداً على أنواع الليشمانيا [1]

- أغلب القرصات بسبب ليشمانيا الكبرى تشفى عفواً خلال 4 أشهر لذا تفضل المراقبة لأنها تؤمن مناعة واقية. [1]
- يجب معالجة الآفات المتعددة، المستمرة، المتفرقة، العميقة، آفات تشبه داء الشعريات المبوغة، والمصابة بالانتان الثانوي بالإضافة إلى آفات موجودة في مناطق هامة من الناحية الجمالية والوظيفية. [1]

7-1-1- المعالجة الموضعية:

يستخدم العلاج الموضعي لآفات الصغيرة غير الملتهبة خاصة في المناطق التي لا تتطور فيها الليشمانية الجلدية الموضعة إلى الشكل الناكس أو الشكل الشعرواني المبوغاني أو إلى إصابة جلدية مخاطية. [50]

7-1-1-1- المعالجة بالحقن الموضعي لأملاح الأنتيموان :

يعتبر حقن 1-2 مل من ستيبو غلوكونات الصوديوم Na Stibogluconate- (البنتوستام) داخل الآفة أو في حدودها بفواصل اسبوعية وبجرعة 1 ملغ/ كغ من الوزن أو حقن ميغلومين الأنتيموان meglumine antimoniate (الغلوكانتيم) مرة واحدة أو مرتين بفواصل عدة أيام الأكثر نجاعة [54]. وينصح بالعلاج بهذه الطريقة عندما تكون الآفات قليلة العدد حتى لو كانت غنية بالمتعضيات. [35]

وبيّنت إحدى الدراسات أنّ حقن البننتوستام داخل الآفة يؤدّي إلى شفاء أو تحسّن ملحوظ في 92% مقابل 78% ناجمة عن المعالجة القرية [55]. وبيّنت دراسة أخرى أنّ تشارك المعالجة القرية مع حقن الغلوكانتيم داخل الآفة أدى الى نسبة شفاء 90.9% مقابل 57.15% عن المعالجة القرية و 55.63% عن حقن الغلوكانتيم داخل الآفة [56]. كما أنّ فعالية الغلوكانتيم بهذه الطريقة تعادل فعاليته إذا ما أعطي عضلياً علماً أنّ الحقن داخل الآفة آمن وفَعَال بسرعة واقتصادي في حالات CL البسيطة خاصة عند مرضى القلب أو الكبد أو الكلية [57].

قد تستجيب الليشمانيّة الناكسة لحقن البننتوستام أو البنتاميدين داخل الآفة وساعدت إضافة الستيرويديّات لهذا الحقن في بعض الحالات حيث يمكن حقن معلق ممدّد من الستيرويديّات القشريّة البلوريّة [35-42]. يُعالج التهاب العقد اللمفاويّة الليشماني الموضع بحقن الغلوكانتيم داخل الآفة [58].

7-1-2-2-المعالجة الموضعية أو الحقن الموضعي بغير أملاح الأنتيموان:

7-1-2-1-مضادات الفطور الموضعية :

قارنت إحدى الدراسات بين كريم كلوتريمازول 1% و ميكوزالين 2% حيث طبقا يوميا لمدة 30 يوم وكان كلوتريمازول فعالا أكثر ويفضل استخدامه للآفات البسيطة [64]. أما كريم كيتوكونازول أعطى نسبة شفاء قليلة لذا لا يمكن استخدامه لوحده في علاج CL [65].

7-2-2-1-بارموماميسين الموضعي:

إن العلاج الموضعي باستخدام مرهم باروموماميسين paromomycin سلفات 15% مع مثيل بنزيثونيوم كلورايد 12% methyl benzethonium chloride أو مع البولة 10% في بارافين أبيض طري أو مع مرهم جنتاميسين 0.5% يعطي نسب شفاء عالية نسبياً [60-50]. وبيّنت دراسة أنّ استخدام مرهم باروموماميسين سلفات 15% مع البولة مرتين يوميا لمدة 20 يوم أدى نسبة 66% مقابل 68% عن حقن الغلوكانتيم داخل الآفة في علاج الليشمانيّا الجلدية الناجمة عن الليشمانيّا الكبرى [61].

7-3-2-1-حقن سلفات الزنك ضمن الآفة :

أظهرت دراسة أنّ حقن (0.4-4 مل) من سلفات الزنك 2% ضمن آفات CL ناجمة عن الليشمانيّا الكبرى والمدارية مرة أسبوعيا لمدة 6 أسابيع حقق نسبة شفاء 83.3% [68]، لكنه كان أقل فاعلية من حقن الغلوكانتيم [69].

7-1-2-4- ايميكيمود الموضعي :

تمت مشاركة كريم ايميكيمود 5% يطبق 3 مرات أسبوعيا لمدة 28 يوم مع ميغلومين أنتيموان عضليا (20 ملغ/كغ/يوم لمدة 14 يوم) لكن لم يكن لهذه المشاركة تأثيرا مفيدا في مناطق مؤبوءة بالليشمانيا المدارية [70] .

7-1-2-5- حقن المحلول الملحي مفرط التوتر ضمن الآفة:

أبدى حقن 0.5-1 مل من محلول كلور الصوديوم مفرط التوتر 5% أسبوعيا استجابة جيدة في الآفات الصغيرة ويمكن استخدامه كمعالجة بديلة في حال التحسس لمركبات الأنثيموان [71]، كما استخدم بتركيز 7% وأعطى نسب عالية من الشفاء وصلت الى 96% [72].

7-1-2-6- حقن انترفيرون غاما:

سجلت فعالية INF-y عند الحقن حول الآفة لكنّه غالي الثمن [3]، وبيّنت دراسة أنّ حقن 25 مكغ من الانترفيرون غاما مرة أسبوعيا لمدة خمس أسابيع أقل فاعلية من حقن الغلوكانتيم [73].

7-1-2-7- المعالجة الضوئية الديناميكية :

يتم تطبيق دلتا أمينوليفولينيك أسيد بتركيز 10% موضعيا لمدة 4 ساعات تحت ضماد ثم تعرض الآفة للضوء الأحمر 570-670 نانومتر , بطاقة (75-100 جول/سم²)، تكرر الجلسات أسبوعياً حتى زوال عديمت السوط amastigotes من اللطاخة. وحققت هذه المعالجة فعالية كبيرة حيث تقوم على تخريب الآفة بدون اصابة النسيج السليمة المحيطة [74-75].

7-1-2-8- معالجات أخرى :

أعطى حقن 0.5-2 مل من الميترونيدازول ضمن الآفة مرة أسبوعيا لمدة 8 أسابيع نسبة شفاء قليلة 16,6% و كان مؤلما أكثر مقارنة مع حقن الغلوكانتيم [67].

سجلت فعالية المركب الايتانولي من أمفوتريسن ب عند مرضى الليشمانيا الكبرى حيث حسّن من اختراق الجلد وقتل العضيّات الحساسة [77-78].

كما ذكرت فعالية التطبيق الموضعي لثلاثي نترات الغليسيرول عند مريض مصاب ب CL [76] .

7-1-3- المعالجات الفيزيائية :

7-1-3-1- المعالجة القرية :

تتم عن طريق تجميد الآفات الصغيرة بالفحم الثلجي مع الأسيتون أو باستخدام الآزوت السائل وذلك لكون الليشمانيا حساسة للحرارة المنخفضة. [51]

تؤدي المعالجة القرية إلى حدوث فصل بشروي أدمي فوق منطقة الغشاء القاعدي لذلك لا تحدث تندب بعد عودة التبشر وتعتبر المعالجة الأفضل للحالات المحددة غير المختلطة. [33]

يمكن الحصول على ثاني أكسيد الكربون الصلب (الفحم الثلجي) بشكل أقلام أو ألواح. يمزج أثناء الاستعمال مع الأسيتون فيصبح طريق نصف ذواب ويمنح حرارة قدرها 78.5- مئوية. من العناصر المبردة أول أكسيد الآزوت ويعطي حرارة 70 °- مئوية عندما يستعمل في جهاز مغلق.

يعد الآزوت السائل أكثر العناصر المبردة المستعملة في الأمراض الجلدية وتبلغ درجة غليانه 195.6° مئوية وهو رخيص ومتوفر وسهل التخزين وسهل النقل وسريع الفعل ويطبق بطريقة الغمس Dip باستعمال حامل قطني أو بطريقة الإرذاذ بنموذج دائري أو حلزوني أو بنموذج فرشاة الدهان من طرف الآفة إلى الطرف الآخر مع مراقبة الانتشار الجانبي للتجميد حيث يساوي العمق ربع قطر كرة الجليد المتشكلة على السطح.

يؤدي التجميد إلى تحويل الماء الحر في النسيج إلى أشكال أجنبية خاملة على شكل بلورات ترفع الضغط داخل الخلية مما يؤدي إلى تمزق جدار الخلية وموتها كما أن نقص الإماهة الناجم عن تحويل الماء لبلورات يسبب تغير درجة حموضة الخلايا PH ويصبح تركيز الشوارد سام كما يحدث فرط حلوية تؤدي إلى تمزق جدار الخلية. يؤدي التجميد أيضاً لحدوث ما يدعى بالتمنيع القرية حيث يشكل النسيج المجمد مستضداً جديداً. [45]

أظهرت دراسة أن المعالجة القرية فعالة في علاج CL عند الأطفال وليس لها آثار جانبية خطيرة [66]. كما أن المعالجة القرية بفواصل أسبوعية من جلسة واحدة إلى 4 جلسات فعالة في علاج ليشمانيا جلدية ناجمة عن الليشمانيا الكبرى وخاصة الآفات الصغيرة أما الآفات الكبيرة تحتاج ثلاث جلسات إضافية وكانت النتائج الجمالية جيدة جداً ولا يوجد نكس [67].

تشمل اختلاطات المعالجة القرية الباكورة الألم والصداع وانتفاخ النسيج تحت الجلد والنزف ضمن الأدمة والوذمة والإغماء وتشكل الحويصلات والفقاعات، أما الاختلاطات المتأخرة فهي الانتان والنزف وتشكل الحبيبوم المقيح وحدث فرط تنسج بشروي ورمي كاذب وورم عصبي رضي وصفروم ليفي أما الاختلاطات المديدة فهي فرط التصبغ بسبب زيادة نشاط الخلايا الميلانية والدخينات والندبات الضخامية وقد يحدث ضمور وخاصة. يحدث نقص التصبغ دائماً بعد المعالجة القرية وهو عكوس غالباً بعد عدة أسابيع إلى أشهر. [45]

*مضادات استطباب المعالجة القرية المطلقة: عدم تحمّل البرد - فرط غلوبولينات الدم القرية - داء رينو - شرى البرد - تقيّح الجلد المواتي - أدواء الكولاجين وأدواء المناعة الذاتية - معالجة متزامنة بالتحال الكلوي أو مثبتات المناعة - أدواء نقص الصفائح - تراص الدم القري - فقد غاما غلوبين الدم - الورم النقوي العديد - الحثول الدموية غير معروفة المنشأ.

* مضادات استطباب النسبية: آفة على جوانب الأصابع أو في المنطقة خلف الأذن أو على حواف الأجفان أو نقص الخبرة والمهارة الطبية.
هناك مضادات استطباب خاصة في الليشمانية هي: الليشمانية الجلدية الناجمة عن البرازيلية والليشمانية الجلدية المخاطية ووجود مظهر لانتشار الطفيلي بالطريق للمفاوي (توابع- عقيدات تحت الجلد- اعتلال عقد لمفية) والليشمانية الناكسة والانتان الثانوي. [45]

7-1-3-2- المعالجة الحرارية:

من المعالجات الفيزيائية العلاج بالحرارة الموضعية لأنّ طفيلي الليشمانيا لا يقاوم حرارة أعلى من 37° مئوية ويعتقد أنّ الحرارة تحرض استجابة مناعية كافية للقضاء عليه [33]، لذا تشفى القرحات إذا ما سخنت إلى حرارة 40-42 درجة مئوية لعدّة ساعات كلّ يوم ومدّة إجمالية قدرها 20-30 ساعة خلال 10-14 يوم لكن هذا صعب تقنياً [35-51]. يمكن الحصول على الحرارة باستخدام منبع يعطي تيار كهربائي عالي التواتر ينتقل إلى مسبر قطره 4 ملم فيسخنه وإذا ما سُخّن إلى الدرجة 50° لمدة 30 ثانية فإنّه يؤدّي للشفاء بعد عدّة أسابيع ويترك ندبات خفيفة. كما يمكن استعمال الأشعة تحت الحمراء كمصدر حروري.

7-1-3-3- المعالجة بالليزر:

يقوم مبدأ الليزر CO₂ على تخريب الآفة حيث قيّمت إحدى الدراسات فعالية ليزر CO₂ في معالجة الليشمانيا الجلدية حيث استخدمت موجة مستمرة بطاقة عظمى هي 100 واط وزمن النبضة 0.5 - 5 ثا وقارنت النتائج مع مجموعة مرضى تلقوا الغلوكانتيم بجرعة 50 ملغ/كغ لمدة 15 يوم ثم استراحة 15 يوم ثم تكرر المعالجة. وبيّنت النتائج أنّ الليزر CO₂ فعّال أكثر (ب1.12 مرة) واسرع في تحقيق الشفاء (شهر مقابل 3 أشهر) وذات آثار جانبية أقل (4.5% مقابل 24%) ويتم جلسة واحدة [62].

7-1-3-4-المعالجة الكهربائية :

تم استخدام جهاز Baghdadin حيث تطبق جلسة أسبوعية لمدة 10 دقائق من تيار كهربائي مباشر بشدة 5-15 ميلي أمبير وفولتاج أقل من 40 فولط. تحتاج 67% من الآفات إلى جلسة واحدة أو اثنتين حتى يحدث الشفاء وفي 92.5% من الآفات يحدث شفاء كلي أو تحسن ملحوظ خلال 4-6 أسابيع ولم يلاحظ حدوث تتدّب بعد العلاج [63].

7-1-3-5-المعالجة بأشعة X:

تظهر الأشعة X نتائج جيدة في الخمج البدئي فقط ولم تحدّد جرعة الإشعاع اللازمة ويجب أن لا يطبق أكثر من 15 غراي Gy. [53]

7-2-المعالجة الجهازية:

7-2-1- المعالجة بمركبات الأنثيموان:

إنّ مادّة الأنثيموان معروفة قديماً وكانت تدخل في تركيب المستحضرات المستعملة في الطب الشعبي وفي مواد التجميل واكتشفت تأثيراتها السميّة في العصور الوسطى فلم تعد تستعمل. ثم ظهرت فعالية طرطرات البوتاسيوم الأنثيمواني في معالجة الليشمانية.

تضم مركبات الأنثيموان:

* المركبات ثلاثية التكافؤ: وينتمي لها الطرطير المقيّ Tartaemetic ويعطي وريدياً بنسبة 2% حيث يزرّق في اليوم الأوّل 2 مل وتزداد الكميّة المحقونة بمقدار 1 مل يومياً حتى تصل 5 مل يومياً وعدد الزرقات الوريديّة 30-40 زرقة. كما ينتمي لهذه المجموعة دواء Stipophen ويعطى عضلياً مرّة واحدة يومياً لمدة 8-10 أيّام [33].

* المركبات خماسية التكافؤ: Pentavalent Agents وهي عبارة عن مشتقّات حامضية للأنثيموان وتحتوي على ارتباط كربوني وهي أساس معالجة الليشمانية ونسبة الشفاء بها 73%. ينتمي لهذه المجموعة البنّتوستام (سنتيبيوغلوكونات الصوديوم) والغلوكانتيم (ميغلومين الأنثيموان أو ن - متيل غلوكامين أنثيموان) وتكون جرعة الأولى وريدياً أو عضلياً 10-20 ملغ/كغ/يوم

والثاني 60-100 ملغ/كغ/ يوم تعطى لمدة 10-15 يوم وتقسم على جرعتين ويمكن إعادة العلاج بعد فاصلة 14 يوم حتى يحدث شفاء سريري وطفيلي ومن ثم إضافة عدة أيام أخرى [79]. ينصح عند بدء المعالجة أن يعطى نصف الجرعة اليومية في اليوم الأول ثم ثلاثة أرباع الجرعة في اليوم الثاني ثم الجرعة الكلية في اليوم الثالث من العلاج.

يستطد الاستخدام الجهازي لمركبات الأنثيموان خماسية التكافؤ للقرحات المعقدة [80] والتي تشمل قرحات يكون فيها التندب مضعّف أو مشوّه بشدّة وقرحات لا تشفى بسهولة مثلاً على الساق أو فوق المفصل، وقرحات تصيب المخاطية أو الغضروف وقرحات قد تكون ناجمة عن المجموعة البرازيلية [81] وعندما يكون المريض مثبطاً مناعياً [3].

إنّ آلية تأثير هذه المركبات غير واضحة تماماً فهي تثبط عدّة أنزيمات في الطفيلي وبشكل خاص أنزيم فوسفوفروكتوكيناز Phosphofructokinase ممّا يؤدي إلى حصر إنتاج الأدينوزين ثلاثي الفوسفات ATP وتثبيط انحلال الغلوكوز وتثبيط دورة حمض الليمون [33]. يعتقد البعض أنّ تأثير هذه الأدوية يتعلّق بالحالة المناعية للمريض أكثر من كونه ذا تأثير قاتل للطفيلي. كما أنّ هذه المركبات تنتج فوق أكاسيد قد تحدث فعلها [82].

تشمل تأثيرات مركبات الأنثيموان الجانبية حدوث ضعف عام وصداع ونقص شهية قد يصل لدرجة القمه وغثيان وإقياء وإسهال ونادراً نقص الكريات البيض والتهاب البنكرياس [83]، ومن المعروف أنّه سام للقلب إذا ما أعطي بجرعة عالية ولفترة طويلة. وقد أظهرت دراسة الباحث Ribeiro عام 1999 أنّ الجرعة المنخفضة منه (15 ملغ/كغ) ولفترة قصيرة تؤثر على تخطيط القلب الكهربائي ECG [84]. قد يؤدي الأنثيموان أيضاً إلى حدوث نوب صرعية وآلام عضلية هيكلية ومفصلية وانخفاض الضغط وارتفاع خُمائر الكبد وحدث طفح جلدي وقصور كلية حاد عكوس بعد إيقاف الدواء ونقص تصنّع النقي.

يجب مراقبة المريض الذي يتناول الأنثيموان مع إجراء الفحوص التالية: تعداد بيض ومعايرة خُمائر الكبد وتقييم وظيفة الكلية بإجراء تحليل للبول ومراقبة البولة والكرياتينين بالدم؛ كما يراقب الضغط مع إجراء تخطيط قلب كهربائي. يوقف الدواء فوراً في حال حدوث إقياء أو لانظمية قلبية أو شذوذ بالوظيفة الكلوية أو ارتفاع خُمائر الكبد. وأخيراً لا يعطى الأنثيموان للحوامل ومرضى الكبد والكلى والقلب ويفضّل أن لا يعطى للأطفال إلّا عند الضرورة.

7-2-2- المعالجة بتثائيات الأمين:

ينتمي البنثاميدين لزمرة تثائيات الأمين العطرية Aromatic- Diamine ويأتي بالمرتبة الثانية في علاج الليشمانية الجلدية بعد الأنثيموان. آلية تأثيره غير واضحة وهو فعال في علاج كل أشكال الليشمانية ويعتقد أنه يؤثر على الدنا والمتقدرات. تكون الليشمانيا الأثيوبية غير حساسة للأنثيموان بالجرعة (20 ملغ/ كغ) فعندما تستطب المعالجة الجهازية فيها يجب علاج المرضى بالبنثاميدين إيزوثيونات Isothionate- pentamidine بجرعة 4 ملغ ملح/ كغ مرة واحدة أسبوعياً لفترة كافية [85]. يحتاج مرضى الليشمانية الجلدية المنتشرة لعدة شهور من العلاج بحقن البنثاميدين علاوة على الشفاء السريري والطفيلي المؤكد [86]. تشمل التأثيرات الجانبية للبنثاميدين حدوث سمية للكبد والكلية والبنكرياس وداء سكري عابر ومن التأثيرات الشائعة حدوث إقياء وانخفاض الضغط وتسرع القلب [33].

7-2-3- المعالجة بمضادات الملاريا:

ينصح بإعطاء مضادات الملاريا في الإصابات المنتشرة (وفي الليشمانية الحشوية) فيعطى الكلوروكين بجرعة 250 ملغ مرتين يومياً عن طريق الفم لمدة يومين ثم 250 ملغ يومياً لمدة 2-3 أسابيع مع نتائج جيدة. كما يمكن إعطاء الإيمتين هيدروكلورايد لكنّه سام جداً. قد تفيد سلفات البربرين والبيريميدين فموياً ويعتبر السيكلوغونيل باموات Cycloguonil pamoate فعالاً في الأخماج الحديثة الحادة وليس في الأشكال الناكسة ويكفي عند البالغين حقنة عضلية واحدة (350 ملغ) وتعاد الحقنة بعد 1-3 شهر إذا لزم الأمر [35]، ويملك هذا الدواء تأثيراً مضاداً لحمض الفوليك ولذا قد ينقص عدد الكريات الحمر والهيموغلوبين. أعطى هذا الدواء نسبة شفاء 60% في دراسة تمت في قسم الأمراض الجلدية في جامعة دمشق [33]. أهم التأثيرات الجانبية الخاصة بمضادات الملاريا الاضطرابات البصري والشذوذات الكبدية والاضطرابات العصبية المركزية بالإضافة إلى الدوار والألم البطني والإسهال والطفح الجلدي [33].

7-2-4- معالجات جهازية أخرى:

تشمل المعالجات الجهازية الأخرى الفعالة والتي لم يخضع بعضها لدراسة سريرية مراقبة مثل باقي المعالجات الموضعية:

الكيتوكونازول ويعطى بجرعة 600 ملغ/ يوم لمدة 28 يوم حيث يتدخل في الاصطناع الحيوي لجدار الخلية عن طريق تثبيط تحول اللانوستيرول إلى أرغوستيرول مما يضعف نفوذية الجدار. قد يؤدي إلى ارتفاع مستوى خماثر الكبد وانخفاض في مستوى تستوستيرون المصل ومن تأثيراته الجانبية الأخرى حدوث غثيان وإسهال ورعاف ورهاب الضوء وقلق وتبدلات عصبية وعانة وطفح حبوبى الشكل وأحمرية جلدية.

الأتراكونازول بجرعة 200 ملغ/ يوم لمدة 6 أسابيع يؤخذ مع الإفطار ويؤدي إلى شفاء بنسبة عالية [33].

الدابسون DDS (دي أمينو دي مثيل سلفون) فعال بنسب مختلفة ويعطى بجرعة 2 ملغ/ كغ يومياً لمدة 3 أسابيع ويعتقد أنه ينقص اصطناع الشحوم الفوسفورية عن طريق تثبيط تحول الكولين المرتبط بالغشاء إلى لكتين. من تأثيراته الجانبية حدوث فقر دم انحلاى وتشكل ميتهيموغلبين الدم بالإضافة لتأثيراته العصبية والكبدية ولذلك يحتاج لإجراء فحوص دموية بعد أيام من استخدامه ثم فحوص دورية.

الألوبيرينول وثبتت فعاليته عند الإنسان خاصة عندما يشارك مع الغلوكانثيم [87]. آلية تأثيره غير معروفة ويعتقد أن خلايا الأوالي تنتج مستقلب منه يقوض الرنا RNA السيتوبلاسمى ولا تنتج خلايا الثدييات هذا المستقلب. تبلغ جرعته 15-20 ملغ/ كغ/ يوم وتعطى لمدة 2-4 أسابيع [35]، وتشمل تأثيراته الجانبية حدوث إقياء وإسهال وحصىات بولية [83].

الريفامبين بجرعة 1200 ملغ/ يوم على جرعتين لعدة أسابيع مع نسبة شفاء قد تصل إلى 73.9% وهو علاج بديل سهل التناول ورخيص وجيد التحمل وأكثر فعالية وأقل سمية من الأدوية الأخرى الفموية المتوفرة. آلية تأثيره هي تثبيط انتساخ دنا الطفيلي [88]. تشمل تأثيراته الجانبية حدوث التهاب كبد وتلون البول بالأحمر ونقص صفيحات مناعي ونادراً فقر دم انحلاى [33]. الأنترفيرون ويستعمل في علاج الأنواع الجلدية الناكسة والمنتشرة حيث يعزز المناعة الخلوية لكنه غالى الثمن [33].

المونومايسين وهو من زمرة الأمينوغليكوزيد ويكون فعال في علاج الليشمانية الجلدية وجرعة 100-500 ألف وحدة عضلياً كل 12 ساعة ولمدة 10-14 يوم. تشمل تأثيراته الجانبية حدوث سمية على الكلية والعصب السمعي.

ملاحظة: أظهرت دراسة في قسم الأمراض الجلدية والزهرية في جامعة دمشق عام 1984 أن أفضل المعالجات الجهازية لداء الليشمانيات الجلدي هي أملاح الأنتيموان والمونومايسين

والكيتوكونازول حيث كانت نسبة الحالات الشافية والمتحسنة نتيجة استعمال هذه الأدوية هي 71% و 75% و 80% على التوالي [89].

الكلوبرومازين فعال في القضاء على الليشمانيا لكن بجرعات عالية تفوق بكثير الجرعات المستعملة في الأمراض النفسية [33].
الليفاميزول Livamisol وهو يعزز المناعة الخلوية حيث يحث الخلايا التائية والبالعات وبالتالي يساعدها على التخلص من الطفيليات الموجودة ضمنها. تبلغ جرعته 150 ملغ وتعطى مرة واحدة أسبوعياً لعدة أسابيع [33].

الأمفوتريسين - ب B - Amphotericin وهو صاد سام من مجموعة Polyene- microlide ناتج عن أيض نوع من الفطور العفدية التي تعيش في التربة. يستخدم عند المرضى المقاومين للأنتيموان ويعطى بجرعة 0.5 - 1 ملغ/كغ/ كل يومين تسريباً وريدياً. آلية تأثيره في الليشمانية غير واضحة أما على الفطور فهو يؤثر على تركيب الأروغوستيرول.
إن الأمفوتريسين - ب سام جداً للكلية ويجب إجراء فحص يومي للبولية الدموية ولبروتين البول ولشوارد الدم خاصة البوتاسيوم كما أن له تأثير سام على القلب ومن التأثيرات الأخرى الحمى والصداع والغثيان والإقياء والوذمة الأنفية وقد يحدث التهاب وريد خثري ويمكن الوقاية من ذلك بإضافة مقدار صغير من الهيبارين إلى الأمفوتريسين أثناء التسريب [33].

الألبندازول لكنه لم يثبت فعالية كافية لكي يعتبر كبديل في علاجات CL [90].

التريميتوبريم - سلفاميتوكسازول ويستعمل لفترة طويلة (3 - 10 أسابيع).

لوحظ أن مثبطات أنزيم بروتياز السيستئين Cysteine protease النوعية تقتل الطفيلي في الزجاج بتركيز لا تؤثر على خلايا الثدي حيث يؤدي تثبيط بروتياز السيستئين الخاص بالليشمانيا إلى خلل في منطقة الجسيم الحال والباطن فيه بما يشبه ما يحدث بأمراض خزن الجسيمات الحالة. تحتاج هذه المعالجة الكيماوية إلى دراسات أخرى في المستقبل [33].

يمكن استخدام عيار تركيز neopterin وهو منتج من البالعات المفعلة بغما انترفيرون كاختبار واسم لفعالية المرض والعلاج حيث ينخفض إلى مستواه الطبيعي وهو 10 نانومول أثناء العلاج [91].

يكون المرضى بعد الشفاء منيعين ضد عودة الإلتان لنفس النوع مع أنه قد تحدث قرحات ثانية عند المتقدمين بالعمر أو بسبب طفيلي له سيماء أنزيمي مختلف [80]. لا يترافق الشفاء السريري دائماً مع شفاء نسجي [92].

8- الوقاية:

وتعتمد بشكل أساسي على نجاح الإجراءات المضادة للذباب المتخذة من قبل مسؤولي الصحة [3]، وقد يكون للسيطرة على المستودع أثر عميق على وبئيات المرض فمثلاً في جنوب فرنسا وإسبانيا حيث تشكّل الكلاب المستودع الأساسي لليشمانيا الطفلية أدّى القضاء على الحيوانات المصابة إلى انخفاض واضح في تواتر المرض عند الإنسان وأدّى القضاء على القوارض التي تأوي الlishmania المدارية في منطقة في تركمنستان إلى نقص حدوث الlishmania الجلدية من 70% إلى أقل من 1% [36]

لقد أجريت محاولات صنع اللقاح من الشكل المشقوق ذي الحمة القوية والفعالية الأكبر من الشكل الlishماني وأظهرت دراسة أجريت على الكلاب والتي حقنت بأماميات السوط الخاصة بالlishماني الكبرى والمقتولة بالصاد الموصد (ALM) autoclaved L. major مع B.C.G (bacilli Calmentte Gurerin) تشكّل أضداد لمستضد واحد فقط 85 ك.د مع حدوث تكاثر لمفاوي والذي كان لا يزال موجوداً بعد تسعة أشهر ممّا يشير لإمكانية استخدام ALM و B.C.G معاً لحماية الكلاب من المرض [93]. لم تحدث تأثيرات جانبية خطيرة لهذا اللقاح وحدث انقلاب اختبار مونتينغرو إلى إيجابي في 85.1% ونقص حدوث CL بنسبة 72.9% [94].

يمكن الحصول على لقاح حي من مستتبت لطيفلي الlishماني المدارية ويزرق داخل الأدمة ويعطي بعد أسابيع آفة تستمر شهور وتكسب مناعة جيدة [89]. كما يمكن استعمال جرعة منخفضة من أماميات السوط الخاصة بالlishماني الكبرى وحقنها تحت الجلد [95].

يجري أحياناً تلقيح متعمّد للطيفلي على الفخذ لمنع حدوث تندّب على الوجه في حالة الإصابة [3].

ثالثاً- داء الليشمانيات الجلدي الأمريكي والجلدي المخاطي: (داء الليشمانيات الجلدي في العالم الجديد)

1- السبببات والوبئيات:

إنّ الليشمانيّة الأمريكيّة داء مستوطن بشكل رئيسي في الريف والمناطق الحرجية والرطبة في جنوب ووسط أمريكا [96] شمالاً حتى شبه جزيرة ياكاتان (25° شمالاً) وجنوباً حتى شمال الأرجنتين (30° جنوباً) مع معدّل حدوث مرتفع في البرازيل والبيرو بشكل خاص [35]. كما أصبح المرض مستوطن بين الياfecين الذين يعملون في الغابات وظهر حديثاً انتقال المرض في المناطق المأهولة [97]. ويمكن للمرض أن يحدث في أيّ وقت من السنة خاصة بعد الفصل الماطر وتكون الإصابة متساوية في كلّ الأعمار والعروق وبين الجنسين [98]. وبالنسبة للعامل الناقل وللمستودعات فقد ذكرت في الجدول (1).

2- الأمراض:

لا يختلف التشريح المرضي لقرحات هذا الداء عن قرحات العالم القديم. إنّ النموذج النخري مع تقرح البشرة المغطيّة شائع [20]. مع أنّ الشفاء من الإنتان يعطي مناعة طويلة الحياة ضد نفس النوع من الطفيلي، لكن هذه المناعة قد تتطوّر متأخراً أو تكون غير كافية لتمنع انتشار نقائل من الطفيليات محمولة بالدم إلى مخاطية الأنف، الفم، الحنك أو البلعوم في الليشمانيّة البرازيلية وخاصة ليشمانيا برازيلية برازيلية. حيث تبدأ بالتكاثر متأخراً وأيضاً تميّز مناعياً بشكل متأخر مما يسبب حدوث آفات مخربة بشدّة تسمى espundia (Portuguese asperge) [99].
يبيد التشريح المرضي للآفات المخاطية تجمع اللمفاويات والخلايا البلاسمية حول الشريانات الصغيرة تحت مخاطية الأنف. أحياناً توجد الطفيليات في الخلايا الأندوتليالية الوعائية [100,34].

تحصل الودمة، الاحتقان وتكاثر البطانة الوعائية مؤدياً إلى تقشّر وتنحّز المخاطية المغطيّة والغضروف المبطن. التهاب بطانة الشريان والخثار لذا ينقص الدعم الوعائي ويبقى النسيج الليفي فقط [2].

3- المظاهر السريرية:

وتختلف حسب نوع الليشمانيا الأمريكية [101]:

3-1- الليشمانية الجلدية بسبب المجموعة المكسيكية L. mexicana complex:

يشبه مسير الآفة مسير الليشمانية الكبرى أو المدارية وتحدث عادة حطاطات صغيرة حمامية في مكان اللدغ وهو غالباً الوجه أو خلف الأذنين ثم تتطور بالتدرج لعقيدة متقرحة تندمل تلقائياً بعد عدة أشهر من ظهور الإصابة تاركة ندبة منخفضة [102]. وبالنسبة لإصابة الأذن فإنها تكون غير مؤلمة متقرحة تغزو الغضروف وتخرب الصيوان ولا تترافق مع التهاب أوعية لمفاوية أو اعتلال عقد لمفاوية وتدعى قرحة شكلير وتحتاج إلى عدة سنوات لتشفى [103]. لا تحدث الليشمانيا المكسيكية إصابة مخاطية [3]. إلا أن الليشمانيا المكسيكية الأمازونية تؤدي إلى حدوث ليشمانية جلدية منتشرة D. C. L عند ناقصي المناعة والتي لا تختلف كثيراً عن مقابلتها في العالم القديم [104].

3-2- الليشمانية الجلدية بسبب المجموعة البرازيلية L. brasiliensis complex:

تشبه الأعراض السريرية للآفات الجلدية تلك الناجمة عن ليشمانيا العالم القديم ولكن تكون القرحة غالباً أعمق وأكبر [105]. وتكون القرحة الناجمة عن الليشمانيا البرازيلية الغوياناية غالباً على الأطراف ومتعددة وتشبه تلك الناجمة عن داء اليوز Yaws، وتدعى هذه الآفات مرض بيان بوا (pian bois). وتترافق الليشمانيا الغوياناية والبنمية مع آفات على مسير الأوعية اللمفاوية الناضجة على شكل عقيدات غير مكشوفة أو قد تلتهب وتأخذ مظهر الآفة البدئية ونادراً ما يلاحظ اعتلال العقد اللمفاوية [106]. في حين أن الليشمانيا البرازيلية البيروفية L. b. peruviana تتسبب في حدوث قرحة UTA التي تشفى عفوية بعد عدة أشهر [101]. كما يعزى حدوث DCL في جنوب أمريكا إلى هذه المجموعة، والتي تتسبب أيضاً كما سيذكر أدناه في حدوث آفات مخاطية ما عدا الليشمانيا البرازيلية البيروفية [3, 107].

3-3- الليشمانية الجلدية المخاطية الأمريكية American Mucocutaneous MCL

:Leishmaniasis

وهي إصابة خطيرة وأحياناً مهددة للحياة تحدث في أكثر من 40% من مرضى قرحات الليشمانيا البرازيلية L. b. b وعند نسبة قليلة لا تتجاوز 5% من مرضى قرحات

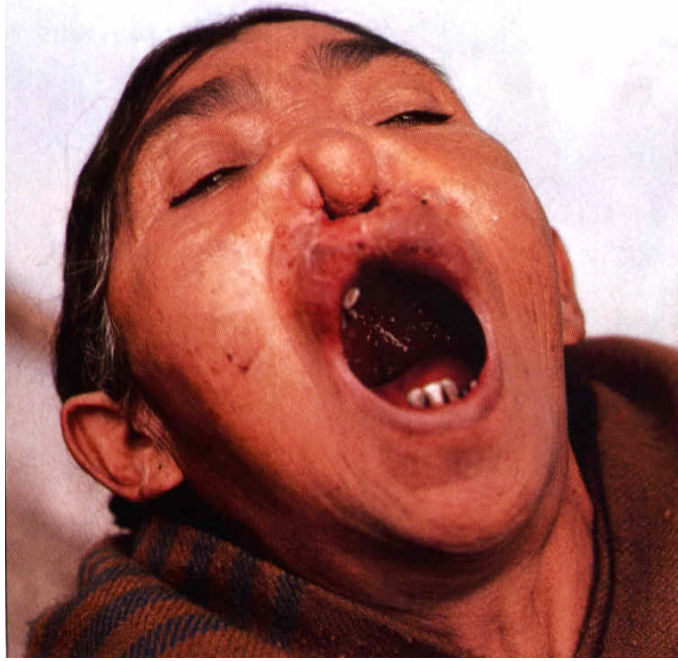
الليشمانيا البرازيلية البنمية والبرازيلية الغويانانية [108,109]. وتحدث 50% من الآفات المخاطية خلال سنتين من ظهور الآفة الجلدية و90% خلال عشر سنوات، لا يبدي حوالي 15% من المرضى أي قصة سابقة لقرحة جلدية [99].

يصيب هذا المرض دائماً مخاطية الأنف ويصاب في ثلث المرضى المكان الثاني وهو البلعوم أو الحنك أو الحنجرة أو الشفة العليا حسب الترتيب ويبدو أن تحوّل الشكل الجلدي إلى شكل مخاطي يتبع طريق دموي [80].

وبصورة عامة تحدث قرحة مخربة بدئية مكان اللدغ وتنشفى بالنهاية ثم تحدث الآفات الثانوية المخاطية والتي تكون في البداية على شكل تبيغ في الحاجز الأنفي ثم تتشكّل عقيدة حمراء لامعة على هذا الحاجز والتي تسبّب انسداد ونزوف صغيرة، ثم يحدث تقرّح للعقيدة يترقى حتى يثقب الحاجز ويخرّبه وبالتالي تهبط ذروة الأنف وقصبته Bridge مما يعطيه مظهر أنف البيغاء. ومع مرور الزمن يغزو المرض الجيوب الأنفية ويخرّب الأنف والشفيتين واللثة واللسان وأرض الفم ويستمر بالتقدّم نحو البلعوم الفموي ونادراً الحنجرة ويهاجم الحنك الرخو واللهاة واللوزتين وقد يصبح معمم أو محدّد ندبي مما يسبّب صعوبات في الأكل والكلام. تدعى هذه الإصابة اسبونديا، وعلى الرغم من مظهرها الجادع والمخرّب فإنّها لا تصيب عظام الأنف أبداً [3].

ويمكن التنبؤ باحتمال حدوث إصابة مخاطية عند مريض لديه إصابة جلدية بالليشمانيا البرازيلية بمعاملة مصل هذا المريض مع مستضدات ليشمانيا مجهّزة مسبقاً فإذا تفاعل المصل بشدّة مع المستضدات ذات الوزن الجزيئي 66 (والذي يوجد في مخاطية الشفة الطبيعية للإنسان) و75 و45 كيلو دالتون، وتفاعل بضعف مع المستضدات ذات الوزن الجزيئي 48 و50 كيلو دالتون فإنّ الأغشية المخاطية للمريض ستصاب وإذا كان التفاعل مع هذه المستضدات بشكل معاكس فإنّ الإصابة ستكون جلدية فقط [110].

يحدث الموت نتيجة الخمج الثانوي أو نتيجة سوء التغذية بسبب انسداد البلعوم أو نتيجة انسداد الحنجرة وحدوث قصور تنفّسي حاد ومن غير المعروف إمكانية حدوث الشفاء العفوي.



شكل (8) ليشمانية جلدية مخاطية

4- التشخيص:

المبادئ هي نفسها الموجودة في CL في العالم القديم سواء بالنسبة للآفات الجلدية أو للآفات المخاطية مع بعض الخصوصيات التي سنذكرها.

4-1- التشخيص برؤية الطفيلي:

يتم التحري مباشرة عن الطفيليات عديمة السوط Amastigotes وملاحظتها في مجموعات كبيرة داخل البالعات وبشكل أقل خارجها وذلك في لطاخات مأخوذة من كشطة إصابة جلدية مخاطية وملونة بغمزا؛ وتؤدي قلة الطفيليات في الآفات المخاطية المتقدمة إلى صعوبة كشفها لذا يعتمد تشخيص MCL خاصة على الأرضية السريرية بالإضافة إلى الخزعة من الآفة الأنفية بعد التنظيف الجيد والاستنبات على أحد الأوساط الصناعية المستخدمة مثل N.N.N [3].

4-2- التشخيص المناعي:

يعطي اختبار مونتينغرو داخل الأدمة (بمعلق أماميات السوط 0.1-0.2 مل) إيجابية بنسبة 95% وقد يكون سلبى في المراحل المبكرة للمرض والتي نجد فيها الطفيلي دائماً بسهولة.

وجد أيضاً أنّ الإصابة بهذا المرض تؤدي لتشكّل أضداد في المصل (كما هو الحال بالنسبة لليشمانية الجلدية والحشوية) والتي يمكن كشفها بعدّة اختبارات مصلية مناعية نذكر منها على سبيل المثال اختبار التبرص المناعي Immunoblot والمقايضة المناعية الأنزيمية ELISA والتي يمكن بواسطتها تشخيص الlishمانية الناجمة عن الlishمانيا البرازيلية مع استخدام المستضدات البرازيلية المنحلة ذات الوزن الجزيئي 27 و 30 ك. د [111]، كما يمكن تشخيص MCL بنفس الطريقة وباستخدام بروتين يدعى Hsp 70 خاص بالlishمانيا الطفلية [112]. ويمكن استخدام PCR و ELISA معاً لتشخيص داء الlishمانيات الجلدي المخاطي وتكون الإيجابية بنسبة 83.3% دون أي إيجابية كاذبة [113].

5- المعالجة:

تتطبق أسس المعالجة مع ما ذكر سابقاً في ليشمانية العالم القديم مع بعض المميزات الخاصة. يشفى الشكل الجلدي غالباً خلال 12-18 شهر عفوياً ولكن هناك ميل خاص لنكس الآفات الناجمة عن الlishمانيا البرازيلية الغويانانية L. b. guyanensis [22].

5-1- المعالجة بمركبات الأنثيموان:

يستجيب مرضى داء الlishمانيات الجلدي المخاطي MCL غير المعالجين سابقاً لأُملاح الأنثيموان خماسي التكافؤ بعد حقنهم جهازياً وبجرعة 20 ملغ/كغ/ اليوم لمدة 3-4 أسابيع [114]. بينما يحتاج المصابون بقرحه شكليرو عند علاجهم بالميجلومين أنثيموان داخلاً وبجرعة 425 ملغ/ اليوم لمدة علاجية تتراوح بين 5 و 60 يوم للوصول إلى مرحلة الشفاء [103]. أما القرحات الناجمة عن الlishمانيا البرازيلية فتحتاج إلى 21 يوم من العلاج الجهازى أو إلى إضافة أسبوع بعد الشفاء الطفيلي (أي سلبية الفحوص الخاصة بكشف الطفيلي) لمنع حدوث آفة جلدية مخاطية MCL [81,115] وقد تعاد المعالجة عند الضرورة بعد شهر مع مراقبة التأثيرات الجانبية للدواء [35].

وفي حالات الlishمانية الناكسة فإن 20% منها فقط تستجيب على الميجلومين أنثيموان وذلك بسبب المقاومة، ويمكن اللجوء عندها إلى المعالجة المشاركة بين الأنثيموان وأدوية أخرى مثل الريفامبين أو المعدلات المناعية مثل IFN- γ أو IL-2 والتي قد تؤدي إلى الشفاء [2].

5-2- المعالجة بالأمفوتريسين - ب:

الأمفوتريسين هو الخيار العلاجي الثاني وبجرعة 1ملغ/ كغ على أيام متتالية لمدة شهرين ويعطى فقط لمرضى المشافي أو المرضى الخاضعين لرقابة طبية جيدة وذلك بسبب سميته الشديدة والاستطباب الرئيسي لإعطائه هو إصابة الأغشية المخاطية لأنها مقاومة للمعالجة بالأنثيموان ويعطى بمقدار 50 ملغ منه محلول في 500 مل من محلول الدكستروز 5% زرقاً وريدياً وببطء على مدى 3- 4 ساعات في الظلام وتتراوح الجرعة الكلية بين 1200 - 1800 ملغ وتؤدي المعالجة غير الكافية (سواء أكان ذلك في الجرعة أم المدة) إلى النكس أو إلى مقاومة الدواء [35].

5-3- المعالجة بالبنتاميدين:

تعدل معالجة الليشمانية الجلدية المنتشرة DCL الناجمة عن الليشمانيا المكسيكية بالبنتاميدين الصورة النسجية المناعية ولا تؤثر على نتيجة المرض النهائية حيث ينكس بعد العلاج [116].

في حين أن استعمال البنتاميدين إيزوثيونات في علاج MCL بجرعة تعادل 4 ملغ/ كغ كل 48 ساعة ولفترة 22 يوم وسطياً (12- 32 يوم) كان شافياً في 94% من المرضى مع حدوث نادر للنكس [117].

5-4- معالجات أخرى:

تفيد الكورتيكو ستيروئيدات في منع الوذمة الحنجرية التي قد تحدث عند البدء بعلاج الإصابة الحنجرية ويجب علاج الخمج الثانوي في حالة وجوده. يعتقد أن للميترونيدازول فعالية في علاج المجموعة المكسيكية، كما ذكرت حالات شُفيت بإعطاء الكيتوكونازول 400 ملغ يومياً ولمدة 6 أشهر [35].

يمكن استخدام مرهم بارومومايسين مع مثيل بنزوثيونوم مع حقن الميغلومين أنثيموان في علاج ACL [118].

وقد أثبتت دراسة أجريت على الفئران فعالية KY62 (وهو مضاد فطري بوليني Polyen جديد منحل بالماء) في علاج الليشمانية الجلدية الناجمة عن الليشمانيا الأمازونية والليشمانية الحشوية الناجمة عن الليشمانيا الدونوفانية بجرعة 30 ملغ/ كغ/ يوم وهي تعادل فعالية الأمفوتريسين - ب بجرعته 1 ملغ/ كغ/ يوم [119].

وتفيد الدراسة الخلوية الكمية لغسول الأنف (QNCs) في تقييم العلاج والشفاء في داء الليشمانيات المخاطي حيث يكون في البداية تعداد الخلايا الالتهابية مرتفع مع سيطرة العدلات وأثناء العلاج ينخفض عدد هذه الخلايا مع حدوث تبدل في نوعها وذلك عند الاستجابة لمركبات الأنثيموان بينما لا تتغير الخلوية في حل عدم حدوث أي استجابة [120].

6- الوقاية:

مع أنه من الصعب القضاء على العامل الناقل فإن التخلص منه لا يزال الوسيلة الوحيدة الممكنة للسيطرة على انتان. وقد أدت عملية رش المنازل في البيرو بمادة Lambda-cyhalothrin لحماية القاطنين بنسبة 54% من الإصابة بالليشمانية الجلدية [121]. كما أجريت محاولات تلقح صناعي على الفئران عن طريق تمنيعها إما بطفيليات الليشمانيا المدارية المشعة، أو بحقنها بأماميات السوط الميتة لليشمانيا الدونوفانية بوجود مساعد فروند [31] وعلى متطوعين سلبين الاختبار الجلدي باستخدام طفيليات الليشمانيا الأمازونية المقتولة والمجهزة إما بالتجفيد lyophilized أو باستخدام thimersol أو الصاد الموصد [122,123]. وتلعب الطريقة التي يتم وفقها التمنيع ضد داء الليشمانيات دوراً مهماً، حيث تتشكّل مناعة مكتسبة لدى حقن طفيليات الليشمانيا المدارية المشعة عبر الوريد أو الصفاق، بينما الحقن عبر الجلد أو عبر العضل لا يوصل إلى نتيجة مفيدة. كما أن التمنيع بواسطة خلاصة مستضدية لطفيليات الليشمانيا الكبرى يحمي من الإصابة بالطفيلي نفسه، وهذه الحماية مرتبطة بالمناعة المتوسطة بالخلايا. ويبدو أن هناك نوعين من الخلايا التائية من النمط CD4+ يمكن توليدها بواسطة التمنيع إما بأماميات سوط ميتة أو بمستضدات نقية وذلك عن طريق:

- الحقن عبر الصفاق أو الوريد والذي يؤدي إلى توليد خلايا Th1 المسؤولة عن الحماية والتي تفرز الأنترفيرون غما في الزجاج ويعتبر هذا المركب مسؤولاً عن تنشيط الخلايا البالعة مما يؤدي لقتل الطفيليات داخل الخلايا [31].
- الحقن عبر الجلد أو العضل يؤدي إلى توليد خلايا Th2 المسؤولة عن تفاقم المرض والتي تفرز في الزجاج الانترلوكينات IL-5 ولا تفرز الانترفيرونات [31].

رابعاً- داء الليشمانيات الحشوي:

(VL) VISCERAL LEISHMANIASIS

Dum-dum fever, death fever, kala- azar

وهو إنتان جهازى شديد يصيب خلايا الجهاز الشبكي البطاني وقد يسبب أعراض جلدية. وتعني كلمة الكالآزار الداء الأسود وسبب التسمية هو حدوث تصبغات جلدية لظخية بقعية في المرحلة الأخيرة للمرض والتي تنجم عن ترسب الميلانين وتكون أكثر وضوحاً في الجبهة والصدغين وحول الفم وعلى منتصف البطن [3].

1- السببيات والوبئيات:

تنجم الليشمانية الحشوية عن طفيليات الليشمانيا الدونوفانية بنوعاتها [3]: الليشمانية الدونوفانية الدونوفانية والليشمانيا الدونوفانية الطفلية والليشمانيا الدونوفانية الشاغازية. ويحدد توزع هذه النواعات أماكن انتشار الليشمانية الحشوية، فنجد أن الليشمانيا الدونوفانية الدونوفانية تتسبب في حدوث هذا المرض في الهند حيث يلعب الإنسان دور المستودع للطفيلي وتكون الفاصدة Ph. Argentipes هي الناقل ويصيب هذا الطفيلي كل الفئات العمرية وغالباً ما ينتشر المرض في المدن عكس ما سيذكر أدناه والذي يكون فيه المرض ريفي [36].

أما الليشمانيا الدونوفانية الطفلية فإنها تكون المسؤولة عن حدوث المرض في منطقة البحر الأبيض المتوسط والشرق الأدنى والشرق الأوسط وشرق أفريقيا، وتكون الكلاب هي المستودع والنواقل هي الفاصدة Ph. Perniciosus والفاصدة Ph. Ariasi وتحدث معظم الحالات عند الأطفال ويميل البالغين للإصابة بقرحات لجيدة ذاتية الشفاء [2].

في حين أن الليشمانيا الدونوفانية الشاغازية تتسبب في حدوث المرض في أمريكا الجنوبية واللاتينية (حيث تغزر في المناطق الجافة والأحراج)، وتلعب الكلاب الأهلية والثعالب (التي تهاجم المناطق المأهولة) دور المستودع ويكن الناقل هو اللوتزوميا Lu. Longipalis و Lu. Evansi ويصيب المرض الأطفال في عمر أصغر من 5 سنوات خاصة الأطفال سيئي التغذية [3].

2- الإلراضية والمظاهر السريرية:

تكون الإصابة بالليشمانية الحشوية في أكثر من 90% من الحالات تحت سريرية وتحدث مناعة وفرط حساسية جلدية [124]. وفي باقي الحالات وبعد انقضاء فترة حضانة تمتد من أسابيع لأشهر وأحياناً تزيد عن سنة (1-4 أشهر وسطياً) تتشكّل عقيدة أو ورم ليشماني Leishmanioma جلدي في مكان لدغ الحشرة الناقلة ثم تغزو الطفيليات خلايا الجهاز الشبكي البطاني للطحال والكبد والنسيج اللمفاوي ونقي العظم وتحت مخاطية الأمعاء لتبدأ بالتكاثر والتضاعف، وتحدث حمى مختلة أو مفاجئة متقطعة 39-40 م [35,3]. إضافة إلى التعب والانزعاج البطني والسعال والإسهال والرعاف والعرواءات.

وتكون ضخامة الطحال المعمة هي العلامة الفيزيائية المسيطرة وبشكل أقل ضخامة الكبد ويتلو ذلك فرط الطحالية مما يسبب فقر دم ونقص الكريات البيض والصفائح واضطراب في بروتينات المصل [80]. كما يحدث اعتلال العقد اللمفاوية وكذلك علامات سوء التغذية التي تشمل وذمة بالقدمية وفقدان الشعر ودنف ونحول.

علاوة على ذلك، يلاحظ عند المرضى الأفريقيين ظهور حطاطات جلدية حمراء داكنة صغيرة متعددة على الساقين مع تصبغات بشكل بقع سوداء بنية وقد تأخذ هذه الآفات شكلاً جافاً قاسياً مع خشونة سطح الجلد ووجود ضمور لمّاع في الأجزاء السفلية من الساقين. وقد توجد في حالات نادرة إصابة مخاطية مرافقة مع شحوب في الغشاء المخاطي الفموي والتهاب فم ولثة [35]. أمّا عند الهنود فإنّه يحدث فرط تصبغ وحتى اسوداد الجلد خاصة جلد الوجه واليدين والقدمين والبطن ولا يوجد دليل على حدوث نزف جلدي على الرغم من حدوث الرعاف وأحياناً اليرقان [125].

3- التشخيص:

من أجل تشخيص الإصابة بالليشمانية الحشوية يمكن تطبيق الطرق السابقة آنفة الذكر والمستخدمه في تشخيص الإصابة بالليشمانية الجلدية سواء أكانت طرق الفحص المباشرة أم الاستنبات على الأوساط الصناعية، أو الاختبارات المصلية النوعية. مع الإشارة إلى أنّه من أجل الفحص المباشر والاستنبات تؤخذ عينات بزل نقي العظم أو رشفة الطحال أو الكبد أو العقد اللمفاوية.

4- المعالجة:

يستخدم ستيبوغلوكونات الصوديوم (البنتوستام) في علاج الليشمانية الحشوية VL كما في علاج الليشمانية الجلدية CL لمدة 21-30 يوم حسب المنطقة الموبوءة [79]. وقد يعطى البنتاميدين أو الستلبياميدين Stilbamidine. أما الأمفوتريسين - ب فإنه قد يؤدي إلى الشفاء إذا ما أعطي بجرعة 1 ملغ/كغ/ يوم لمدة 20-25 يوم زرقاً ولكن قد تنكس الإصابة في حالة استعمال جرعات قليلة [126]. كما أن العلاج بالأمبيسوم Ambisome (معدن الأمفوتريسين - ب الشحمي) بجرعة واحدة مرتفعة تبلغ 15 ملغ/كغ على مدى ساعتين زرقاً يؤدي إلى نسبة شفاء عالية، علماً أنه أكثر تحملاً وأقل تأثيرات جانبية من المعالجة بالمركبات الأخرى [127].

5- الإنذار:

يموت 75-95% من مرضى VL خلال سنتين في حال عدم المعالجة وذلك بسبب الأخماج الثانوية حيث يحدث إنتان رئوي معدي معوي [1]، أما إذا أعطي المرضى المعالجة النوعية في الوقت المناسب فإن الشفاء يحدث في 95% من الحالات [35].

Post Kala Azar Dermal (PKDL) الليشمانيا الأدمية بعد كالاآزار

:Leshmaniasis

يتطور الطفح بعد شفاء الداء الحشوي إما عفوياً أو بالمعالجة عند 5% من الأفارقة الشرقيين و 20% من الهنود. قسم صغير من المرضى مع PKDL لا يذكر قصة سابقة للداء الحشوي. في إفريقيا [35]، يبدأ الطفح خلال مرحلة النقاهة، على الخدين، الذقن، الأذنين والوجوه الباسطة للساعدين، الآليتين وأسفل الساقين. عادة يتضمن الطفح حطاطات متفرقة تبدي بالتشريح المرضي مظهر درني مع عدد قليل من الطفيليات، يكون اختبار الليشمانين إيجابياً.

يشفى الطفح عفوياً خلال عدة أشهر. قد يتم اكتساب مناعة خلوية نوعية التي تقضي على الطفيليات الباقية في الجلد. كلا المناعة الخلوية وأملاح الأنثيموان أقل فعالية في الجلد من الأحشاء. في الهند، على العكس، يظهر الطفح بعد 1-2 سنة من الشفاء كلطخ ناقصة الصباغ، تشبه بمنظرها وتوزعها الجذام الجمومي. بعد فترة متغيرة من سنوات أو أشهر، تبدأ عقيدات منتشرة

بالتطور ضمن هذه اللطخ. الطفح مترقٍ خلال سنوات ونادراً ما يشفى عفوياً. قد يصاب اللسان، الحنك والمنطقة التناسلية. قد يحدث اعتلال عقد لمفية لكن يعف عن الأحشاء. ولا يوجد نكس الخمج الجهازى السابق [2].

قد تمثل هذه الحالة مناعة خلوية ضد النوع الطافر المحب للجلد من الليشمانيا الدونوفانية. يعتبر PKDL أنه يمثل خازن الخمج لليشمانيا الحشوية في الهند. يظهر التشريح المرضي ارتشاح متمايز من خلال التهابية مزمنة، مع عدد متبدل من الطفيليات داخل البالعات الأدمية [129]. عادة يكون اختبار الليشمانيين سلبياً ويصبح إيجابياً بعد المعالجة الناجحة [130]. لا يحتاج الشكل الإفريقي من PKDL لمعالجة طويلة الأمد أما الشكل الهندي يحتاج لكورس طويل من ستيبوغلوكونات الصوديوم (البنستام) [2].

الليشمانيا الحشوية عند مرضى HIV [131]:

المنطقة الرئيسية لتراكم هذين المرضين هي جنوب أوروبا، وخاصة إسبانيا. قد تكتسب الليشمانيا قبل أو بعد الإصابة بالخمج ب HIV، وقد يكون بدئياً أو ثانوياً لخمج HIV. عند بعض المرضى، قد لا تكون التظاهرات النموذجية من حرارة وضخامة طحالية موجودة والاختبارات المصلية قد تكون سلبية. أحياناً، يكشف الطفيلي صدفةً على سبيل المثال في خزعة ساركوما كابوزي آفات تشبه ورم ليفي جلدي متناثر تتضمن أمميات السوط قد شوهدت عند مرضى نقص المناعة المكتسب HIV مع خمج متشارك (co-infection) بالليشمانيا الحشوية الدونوفانية [132]. تظهر رشافة نقي العظم والطحال طفيليات كثيرة جداً. معدل النكس والوفيات عالي. يجب أن تكون المعالجة طويلة ويتم مراقبتها بالرشافة الطحالية.

الدراسة العملية:

مقدمة:

نتناول في هذه المقدمة مبررات وأهداف الدراسة، أهمية البحث، ثم لمحة عن العلاجات التي تمحورت حول هذه الرسالة وهي الآزوت السائل - حمض الخل ثلاثي الكلور.

1- مبررات البحث

الليشمانيّة الجلدية من الأمراض الجلدية الشائعة في دول حوض البحر المتوسط وخاصة سوريا. وهو داء طفيلي مزمن، غالباً ما يترك ندب سيئة ما يؤدي إلى آثار نفسية سلبية عند المريض. أظهرت المعالجة بأملّاح الأنتيموان مقاومةً في الفترة الأخيرة ومنه كان الاهتمام بإيجاد خيارات علاجية بديلة كالمعالجة القرية وحمض الخل ثلاثي الكلور.

2- أهداف الدراسة

مقارنة فاعلية حمض الخل ثلاثي الكلور الموضعي بتركيز 50% مع المعالجة القرية باستخدام الآزوت السائل للوصول إلى الطريقة العلاجية الأفضل التي تحقق الشفاء وتُجنّب تشكّل ندبات مشوهة ولا سيما في الوجه.

3- أهمية البحث

يعدّ هذا البحث أول دراسة تطبّق حمض الخل ثلاثي الكلور على مرضى الليشمانيّة الجلدية ومقارنته مع الآزوت السائل من حيث الفعالية والتأثيرات الجانبية.

4- طريقة ومواد الدراسة

4-1- مكان وزمان الدراسة:

تمّت الدراسة في مشفى الأمراض الجلدية والزهرية الجامعي بدمشق وذلك على المرضى المراجعين للمشفى خلال العامين 2010-2011 ممن تتحقّق فيهم الشروط المطلوبة لدخول الدراسة.

4-2- معايير القبول في الدراسة:

- (1) أن يكون المريض غير معالج سابقاً.
- (2) ألا يكون هناك حمل أو إرضاع.
- (3) أن يكون عدد الآفات أقل من 5 آفات، وحجمها أقل من 3 سم.
- (4) ألا تكون الآفات على الأجزاء، الأذن، الأنف وجوانب الأصابع.
- (5) ألا تزيد مدة ظهور الآفات على ثلاثة أشهر لتلافي حدوث الشفاء العفوي.
- (6) أن يكون مقيماً في الجمهورية العربية السورية خلال فترة الدراسة.
- (7) أن يكون هناك وسيلة للتواصل المستمر مع المريض.

4-3- حجم العينات ومجموعة الدراسة

بلغ حجم العينة 71 مريض هم الذين أكملوا الدراسة التي بدأت بـ 84 مريض تم فرزهم عشوائياً إلى مجموعتين:

المجموعة الأولى (مجموعة حمض الخل ثلاثي الكلور) 38 مريض - تمّت معالجتهم بـ 50% TCA بواسطة ماسحة قطنية حتى حصول تجمّد ثم يدهن مرهم فازلين بعد الانتهاء. المجموعة الثانية (مجموعة الآزوت السائل) 33 مريض تمّت معالجتهم بتطبيق الآزوت السائل بواسطة جهاز بخ الآزوت أو ماسحة قطنية مدة 15-20 ثانية بدورة واحدة.

4-4- لمحة عن العلاجات المستخدمة:

4-4-1- حمض الخلّ ثلاثي الكلور:

هو حمض كحولي، يدعى أيضاً حمض الاتيانول ثلاثي الكلور يوجد بشكل لا مائي، كريستالات بيضاء. [132].

يستخدم في التقشير الكيميائي الذي يصنّف تبعاً لعمق الاختراق يستخدم TCA بتركيزه 25-30% في التقشير السطحي الذي يصل إلى الأدمة الحليمية السطحية أو بتركيز 35-

40% في التقشير متوسط العمق الذي يصل الأدمة الحليمية إلى الأدمة الشبكية ويتركز أكثر من 50% في التقشير العميق الذي يصل إلى الأدمة الشبكية المتوسطة [133].
يركب محلول TCA بنسبة الوزن إلى الحجم. مثلاً لتحضير محلول بتركيز 25% نحتاج إلى 25 غ من كريستالات TCA تحل في كمية صغيرة من الماء ثم يضاف الماء بحجم كلي 100 مل. يكون المحلول ثابتاً ضمن درجة حرارة الغرفة أو ضمن البرد وهو غير حساس للضوء وله نصف عمر 6 أشهر.

يطبق بواسطة فرشاة، شاش أو مساحات قطنية. إن الضغط الزائد والفرك المتكرر يزيد عمق الاختراق. يحضر الجلد قبل الإجراء بفركه بالكحول أو الأسيتون أو كلور هكسيدين غلوكونات لإزالة الإفرازات الدهنية والعرقية والطبقة السطحية في الطبقة المتقرنة [134].
لا يحتاج TCA للتعديل لكنه ممكن خلال 30 - 90 ثانية تعديله بواسطة الكحول في حال حصول تجمد سريع وشديد بشكل غير متوقع. ويستخدم في التقشير لعلاج آفات متعددة مثل التتسكس الضيائي وآثار حب الشباب حيث يعمل على إعادة تشكيل البشرة وإعادة توليد كولاجين جديد في الأدمة. قد يكون مفيداً في معالجة الليشمانيات الجلدية اعتماداً على ميزته الأساسية في أحداث تخريب للآفة وتوليد استجابة التهابية تؤدي إلى الشفاء وإعادة تبشرن الآفات.

4-4-2- المعالجة القرية Cryotherapy:

يعتبر Liquid Nitrogen (-196) هو الأكثر برودة في المعالجات القرية والأكثر قدرة على التجميد.

تعتمد آلية العلاج فيه على تخفيض درجة الحرارة بتجميد الخلايا حيث تحصل تنخر بالأنسجة. إن الآلية الميكانيكية التي تحدث فيها الأذية للنسج تعود إلى الركودة الوعائية - تجمد الأنسجة نتيجة تجمع الكريستالات الثلجية داخل وخارج الخلايا - الصدمة الحرارية - تغير PH.

5- طريقة إجراء الدراسة:

أ- فرز المرضى إلى كل مجموعة من مجموعات الدراسة: ثم إعطاء كل مريض دخل الدراسة رقماً حسب تاريخ مراجعته (أي ترتيب المرضى حسب تاريخ المراجعة الأولى للمشفى) ثم فرز المريض رقم (1) إلى المجموعة الأولى. والمريض رقم (2) إلى المجموعة الثانية. والمريض رقم (3) إلى المجموعة الأولى. والمريض رقم (4) إلى الثانية. والخامسة... وهكذا.

ب- استمارة المريض:

اسم المريض :	رقم الهاتف :
الجنس : ذكر أنثى	العادات الشخصية :
العمر :	السوابق المرضية :
السكن :	تحسس :
افراد مصابين ضمن العائلة نفسها :	
فترة الإصابة :	
تحري الطفيلي : + -	
توصيف الآفة :	لويحة
	عقيدة
	متجلبة
	لا
عدد الآفات : 1 2 3 4 5	
توضعها :	الوجه (جبهة - وجنة - انف - ذقن)
	الذراع (صدر - بطن - ظهر - رقبة)
	ط.ع (ظهراليد - ساعد - عضد - مرفق)
	ط.س (ظهر القدم - ساق - فخذ - ركبة)
	أصابع (اليد - القدم)
قطر الآفات : 0.5 > 1-0.5 1.5-1 2-1.5 3-2	مناطق اخرى
المعالجة :	
cryotherapy	TCA 50%
عدد الجلسات :	
التحسن : زوال الارتشاح - الحمامي - التقرح	
التأثيرات الجانبية :	
أثناء العلاج : حس حرقه	- حس ألم
بعد العلاج:	

ج- المداخلات المجرأة للمرضى :

إضافة للاستجواب والفحص السريري الجلدي تم إجراء تحري مباشر عن الطفيلي في اللطاخات المأخوذة عبر رشافة دموية من الآفة.

د- متابعة المرضى:

راجع المرضى خلال فترة العلاج كل أسبوعين لاستكمال العلاج، تمّ خلالها مراقبة الاستجابة السريرية، بدء ظهور علامات الشفاء (تراجع الحمى والإرتشاح - اندمال - تقلص في حجم الآفة)، وظهور أية آثار جانبية. أجري اختبار تحري الليشمانيا المباشر بعد انتهاء مدة العلاج وشفاء الآفات الجلدية. تمّت مراجعة المرضى شهرياً لمدة 5 أشهر بعد انتهاء العلاج.

6- كيفية تقييم نتائج الدراسة:

في نهاية الدراسة تمّ تقييم نتائج كل طريقة من هذه الطرق العلاجية من حيث الفاعلية والآثار الجانبية.

* من حيث الفاعلية: صنّفت النتائج حسب نوع العلاج المطبق إلى:
المجموعة الأولى (مجموعة حمض الخل ثلاثي الكلور): شفاء أو عدم تحسّن.
المجموعة الثانية (مجموعة الآزوت السائل): شفاء أو عدم تحسّن.

* من حيث الآثار الجانبية: تم تسجيل الأعراض والعلامات التي شكا منها المرضى والمرتبطة بتطبيق العلاج.

7- جمع النتائج وتحليلها:

تمّ هنا استخدام طرائق الإحصاء الوصفي للتعبير عن البيانات، حيث تم استخدام الجداول العشوائية والتكرارية المناسبة، مع حساب النسب والمتوسطات التي تلخص هذه المعطيات، وتساعد على فهم أفضل لها. كما لجأنا أيضاً إلى استخدام المخططات البيانية التي تحوّل الأرقام من بيانات نظرية إلى معطيات مادية وملموسة.

وطبق اختبار كاي مربع للمعطيات وذلك من أجل المقارنة بين المجموعات العلاجية للحصول على قيم P- Value أعلى من 0.05 من الأهمية وهو المعتمد عالمياً في تقييم الدراسات، وهكذا فإن أي قيمة لـ P- Value أعلى من 0.05 يعتبر الفرق المشاهد لأجلها محض الصدفة أو بتعبير أدق غير مهم إحصائياً وقد قمنا بتقسيم نتائج الدراسة إلى 4 أقسام:

1- الوبائيات

2- الدراسة الإحصائية الوصفية للعينة والمجموعات.

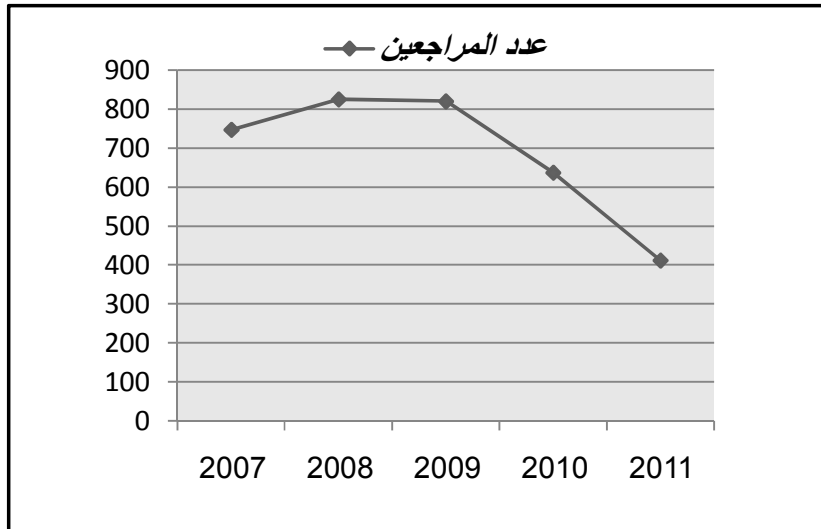
3- نتائج مجموعات الدراسة.

4- مقارنة النتائج بين المجموعات.

8- النتائج:

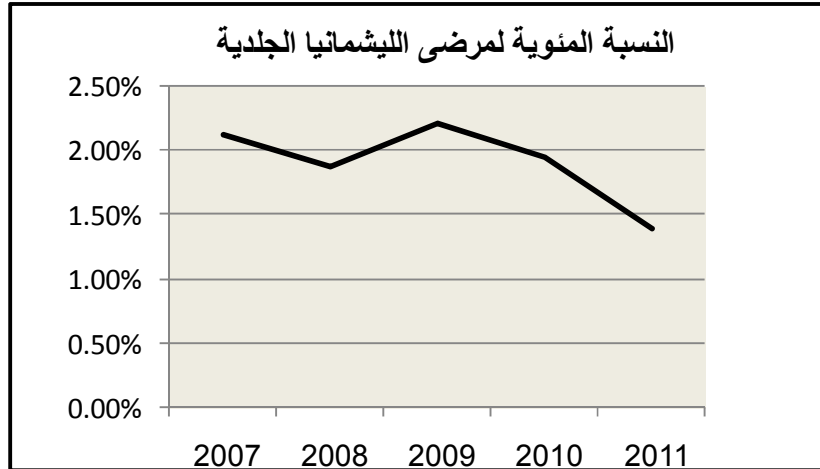
8-1- الوبائيات:

بلغ عدد المرضى الذين راجعوا مشفى الأمراض الجلدية والزهرية بشكوى ليشمانيا جلدية خلال الأعوام 2007-2008-2009-2010-2011 على التوالي 747، 825، 820، 637، 412 - مخطط بياني (1) - تم الحصول على البيانات من خلال مراجعة سجلات المرضى.



مخطط بياني (1) يبين عدد حالات (ل.ج) التي راجعت المشفى خلال الأعوام الخمسة الماضية

وكان العدد الكلي للمرضى المراجعين في تلك السنوات على التوالي: 35876، 43685، 34974، 29393، 32670. وبالتالي كانت النسبة المئوية لمرضى الليشمانيا الجلدية المراجعين في كل سنة من السنوات الخمس الماضية: 2.13، 1.88، 2.22، 1.95، 1.40. مخطط بياني (2).



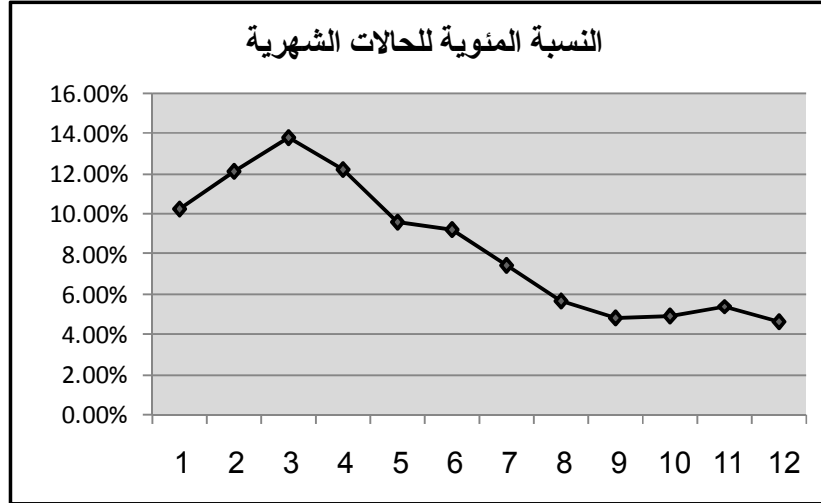
مخطط بياني (2) يبين النسبة المئوية لحالات (ل.ج) من مراجعي المشفى خلال السنوات الخمس الماضية

كانت نسبة حالات الليشمانيا الجلدية في كل شهر من أشهر السنة خلال السنوات الخمس الماضية حسب الجدول (3).

الشهر	2007	2008	2009	2010	2011	المجموع	%
كانون الثاني	79	60	88	77	50	354	10.2%
شباط	84	81	116	89	44	414	12.1%
آذار	91	85	150	96	54	476	13.8%
نيسان	98	68	136	74	41	417	12.2%
أيار	97	95	42	45	49	328	9.6%
حزيران	74	78	55	51	61	319	9.2%
تموز	65	70	53	42	28	258	7.4%
آب	49	52	41	32	21	195	5.6%
أيلول	23	39	46	33	25	166	4.8%
تشرين الأول	29	63	18	35	27	172	4.9%
تشرين الثاني	30	77	37	35	4	183	5.4%
كانون الأول	28	57	38	28	8	159	4.6%
المجموع	747	825	820	637	412	3441	100%

جدول (3): عدد الحالات الشهرية والنسبة المئوية لكل شهر خلال السنوات الخمس الماضية

حيث لوحظت أعلى نسبة في عدد الاصابات المسجلة في أشهر: آذار، نيسان، شباط، كانون الثاني، أيار (مرتبة تنازلياً)، كما يبين المخطط البياني (3).



مخطط بياني (3): النسبة المئوية لمتوسط الاصابات الشهرية خلال السنوات الخمس الماضية

2-8- الدراسة الإحصائية الوصفية للعينة:

ندرس فيها خواص العينة الإجمالية، ثم خواص كل مجموعة على حدة ومقارنتها مع بعضها.

شارك في الدراسة 71 مريضاً من أصل 84 مريضاً بدأت بهم الدراسة. يبين الجدول (4) عدد المرضى الذين تابعوا الدراسة، والمرضى الذين انسحبوا إما بسبب عدم المتابعة أو عدم تحمل العلاج والمرضى الذين تم تحويلهم للعلاج الجهازي نتيجة ظهور آفات جديدة.

مجموعة العلاج	عدد المرضى	انسحاب وعدم متابعة العلاج	تحويل للعلاج الجهازي	متابعة العلاج
TCA	43	4	1	38
الآزوت السائل	41	6	2	33
المجموع	84	10	3	71

جدول (4) يبين توزع المرضى حسب المجموعات العلاجية

- علاقة حدوث المرض بالبيئة السكنية للمرضى:

ينتشر داء الليشمانيات الجلدي بنسب مختلفة متعلقة بعوامل عديدة في سوريا، كما يبين الجدول رقم (5) والذي يظهر المناطق السكنية لمرضى الدراسة :

المحافظة	عدد المرضى	%
دمشق	18	21.4%
ريف دمشق	58	69%
حلب	5	6%
طرطوس (مصياف)	2	2.4%
درعا	1	1.2%
المجموع	84	100%

جدول (5) توزع المرضى حسب السكن (المحافظة)

إنَّ معظم المرضى المدروسين يقطنون حالياً في محافظة ريف دمشق ودمشق، نلاحظ أنَّ نسبة ريف دمشق: دمشق تعادل تقريباً 1:2. تركزت الإصابات في دمشق كما هو مبين في الجدول رقم (6) حيث نجد أنَّ المرض ينتشر في مناطق سكنية عديدة منها: عش الورور، القابون، مساكن برزة، مشروع دمر، مزة جبل.

السكن	عدد المرضى	النسبة المئوية
عش الورور	4	22.2%
القابون	3	16.6%
مساكن برزة	2	11.1%
مشروع دمر	2	11.1%
مزة جبل	2	11.1%
حي تشرين	2	11.1%
مخيم اليرموك	1	5.6%
التضامن	1	5.6%
مهاجرين	1	5.6%
المجموع	18	100%

جدول (6) توزع المرضى حسب أماكن السكن في دمشق

أما في محافظة ريف دمشق فقد بلغ عدد الاصابات بداء الليشمانيا الجلدية كما هو مبين في الجدول (7) 58 اصابة موزعة في أغلب مناطق المحافظة حيث سجلت أعلى نسبة في جديدة عرطوز (14%) و المعضمية (10.4%).

النسبة المئوية	عدد المرضى	السكن
14%	8	جديدة عرطوز
10.4%	6	المعضمية
8.7%	5	قدسيا
8.7%	5	السومرية
8.7%	5	التل
6.8%	4	عين الفيجة
5.2%	3	الصبورة
5.2%	3	الهامة
3.4%	2	سبينة
3.4%	2	النشابة
3.4%	2	السيدة زينب
3.4%	2	قطنا
3.4%	2	الزبداني
3.4%	2	يبرود
1.7%	1	جرمانا
1.7%	1	بيبيلا
1.7%	1	معربا
1.7%	1	معرونة
1.7%	1	صحنايا
1.7%	1	داريا
1.7%	1	قرى الأسد
100%	58	المجموع

جدول (7) توزع المرضى حسب أماكن السكن في ريف دمشق

ولا بد من التنويه الى دور المرضى المصابين بداء الليشمانيات الجلدية في نقل المرض الى مناطق عديدة قد تصبح موبوءة نظراً لاحتمال وجود زيادة في أعداد الحشرات الناقلة بسبب الظروف المناخية الملائمة. وبشكل عام فإنّ الداء موجود في كل محافظات القطر دون استثناء بسبب عوامل عديدة نذكر منها الجفاف، السفر وانتشار الحشرة.

* الإصابة حسب الجنس:

يبيّن الجدول (8) توزع المرضى حسب الجنس في العينة الإجمالية والمجموعتين العلاجيتين.

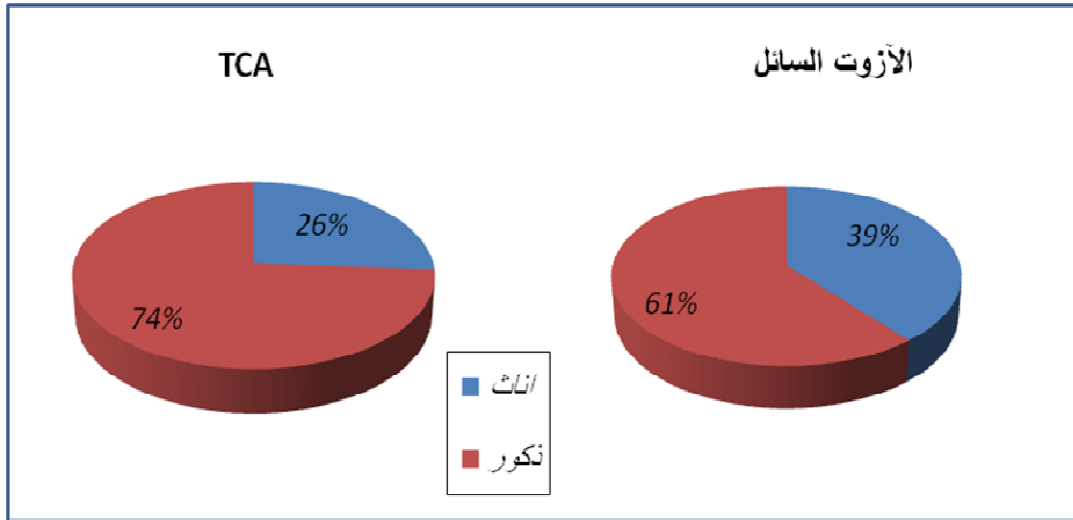
مجموعة العلاج	الجنس	العدد	%
TCA	إناث	10	26%
	ذكور	28	74%
	المجموع	38	100%
الآزوت السائل	إناث	13	39%
	ذكور	20	61%
	المجموع	33	100%
عام	إناث	23	32.4%
	ذكور	48	67.6%
	المجموع	71	100%

جدول (8) التركيبة الجنسية لمجموعتي العلاج

نلاحظ من خلال الجدول أنّ نسبة الإناث بلغت 32.4%، ونسبة الذكور 67.6%، أي أنّ الذكور أكثر إصابة من الإناث.

تمّ إجراء اختبار كاي مربع لجودة التوافق (Chi- square goodness of fit test)، حيث بلغت قيمة كاي مربع χ^2 Chi- square بدرجة حرية 1 عند قيمة $(0.05 > P)$ لمجموعتي العلاج (1.26) وهي أصغر من 3.84 أي أنّها غير معنوية (غير مهمة من الناحية الإحصائية)

هذا يعني أنّ التركيبة الجنسية لمجموعتي العلاج متجانسة ولا يوجد علاقة بين الجنس والمجموعة العلاجية.



شكل (9) التركيبة الجنسية للمجموعتين العلاجيتين

* الإصابة حسب العمر:

تراوحت الأعمار في العينة الإجمالية من 6 إلى 64 سنة.

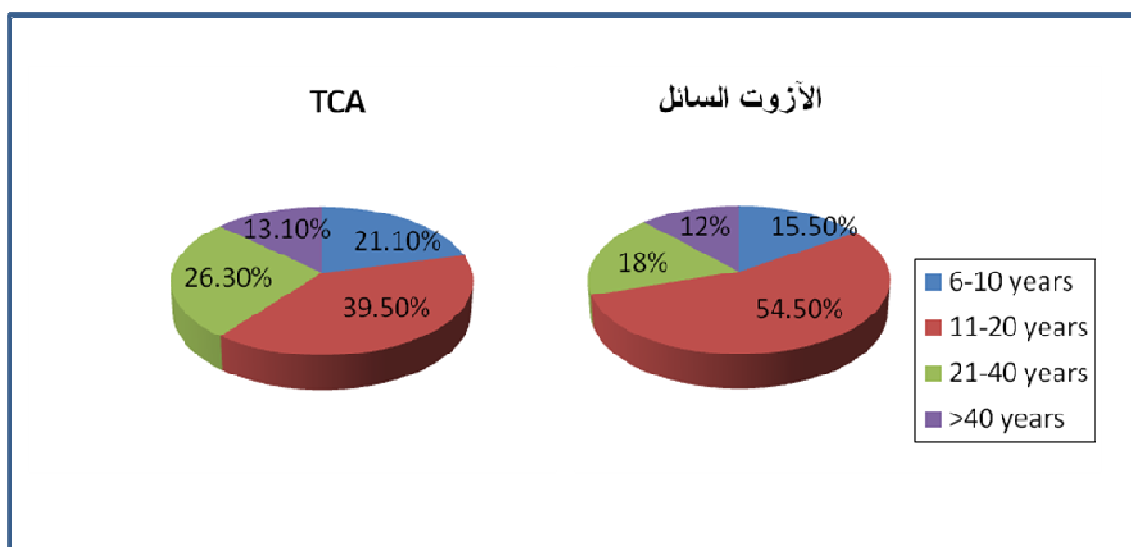
يبين الجدول رقم (6) توزع الفئات العمرية في العينة الإجمالية والمجموعتين العلاجيتين.

نلاحظ من الجدول أن ذروة الإصابة عند مرضى الدراسة كانت في الفئة العمرية (11-20 سنة) إذ شكلوا 46.5% وأنّ 87% من المرضى هم دون الأربعين سنة مما يشير أنّ الإصابة غالباً ما تتركز في مجموعة الأطفال و الشباب .

وبنتيجة اختبار كاي مربع لجودة التوافق (chi- square goodness of fit test) بلغت قيمة كاي مربع χ^2 Chi- square بدرجة حرية 3 لمجموعتي العلاج (3.3) وهذه أصغر من 7.81 أي أن القيمة غير معنوية (غير مهمة إحصائياً) وهذا يعني أنّ الفئة العمرية لمجموعتي الدراسة متجانسة، أي لا يوجد علاقة بين العمر ونوع العلاج المطبق.

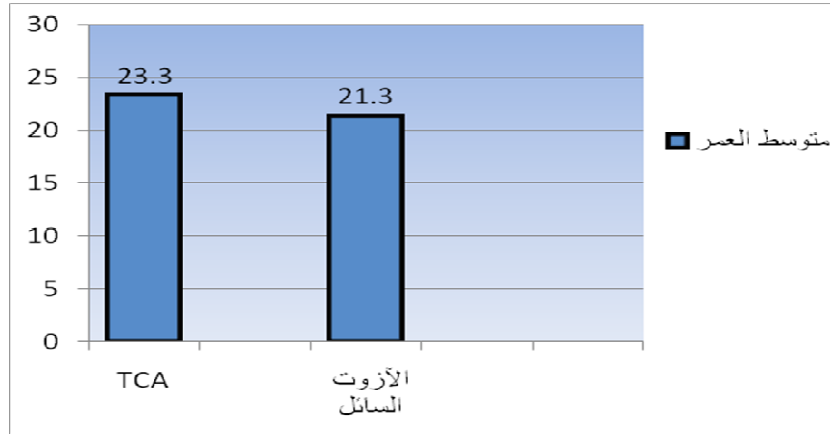
مجموعة العلاج	الفئة العمرية	عدد	%
TCA	من 6- 10 سنوات	8	21.1%
	11- 20 سنة	15	39.5%
	21- 40 سنة	10	26.3%
	< 40 سنة	5	13.1%
	المجموع	38	100%
الآزوت السائل	من 6- 10 سنوات	5	15.5%
	11- 20 سنة	18	54.5%
	21- 40 سنة	6	18%
	< 40 سنة	4	12%
	المجموع	33	100%
عام	من 6- 10 سنوات	13	18.3%
	11- 20 سنة	33	46.5%
	21- 40 سنة	16	22.5%
	< 40 سنة	9	12.7%
	المجموع	71	100%

جدول (9) يبين توزع الفئات العمرية للمجموعتين العلاجيتين



شكل (10) الفئات العمرية للمجموعتين العلاجيتين

وقد بلغ المتوسط الحسابي للمجموعتين العلاجيتين (22.3) سنة، ونتيجة تحليل التباين تبين عدم وجود فروق معنوية بين متوسطات أعمار المجموعتين العلاجيتين. حيث بلغ متوسط العمر لمجموعة العلاج: ب TCA (23.3) سنة. بالآزوت السائل (21.3) سنة.



شكل (11) متوسط العمر عند مجموعتي العلاج

* شكل الآفات:

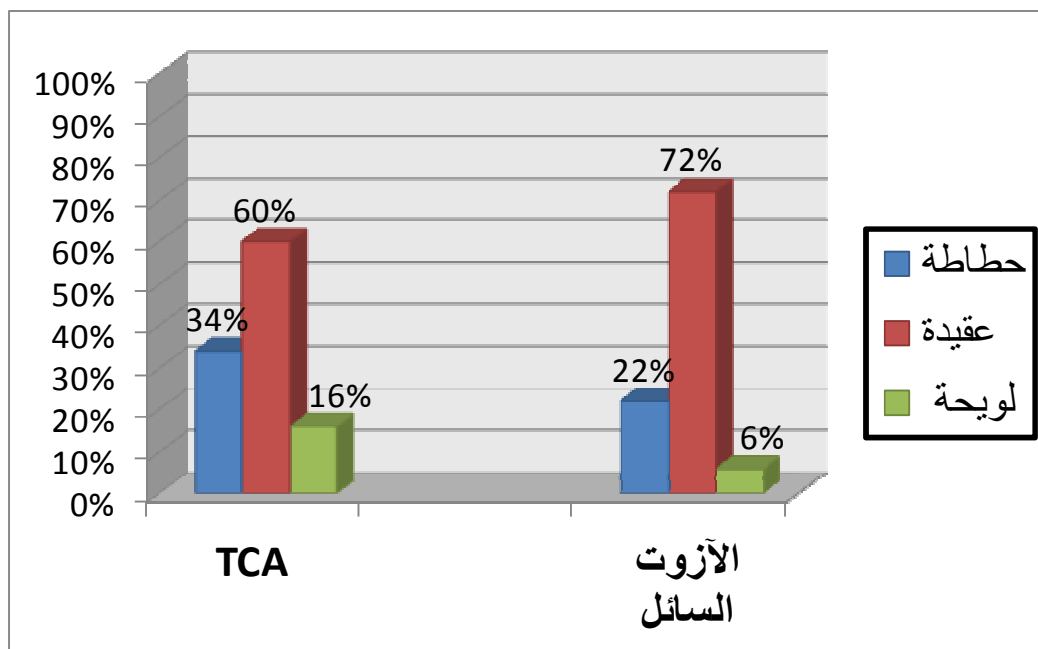
قسّمت الآفات إلى آفات حطاطية (>0.5سم)، آفات عقيدية (1-0.5سم). ولويحات مرتشحة (حتى 3سم). ويبين جدول (10) توزع شكل الآفات على المجموعتين العلاجيتين.

مجموعة العلاج	شكل الآفة	العدد	%
TCA	حطاطات	25	34%
	عقيدات	44	60%
	لويحات	4	6%
	المجموع	73	100%
الآزوت السائل	حطاطات	18	22%
	عقيدات	59	72%
	لويحات	5	6%
	المجموع	82	100%
عام	حطاطات	43	28%
	عقيدات	103	66%
	لويحات	9	6%
	المجموع	155	100%

جدول (10) شكل الآفات للمجموعتين العلاجيتين

نلاحظ من خلال الجدول أنّ الشكل العقيدي بلغ النسبة الأكبر (66%) من بين الأشكال الأخرى يليه الشكل الحطاطي بنسبة (28%) ثم اللويحي بنسبة (6%).

وبإجراء اختبار كاي مربع لجودة التوافق (Chi- square goodness) بلغت قيمة كاي مربع χ^2 Chi- square بدرجة حرية 2 لمجموعي العلاج 3.67 وهي أصغر 5.99 عند ($P > 0.05$) وهذا يعني أنّ شكل الآفة لا علاقة له بنوع العلاج إذاً التركيبة الشكلية للمجموعتين العلاجيتين متجانسة.



شكل (12) شكل الآفات للمجموعتين العلاجيتين

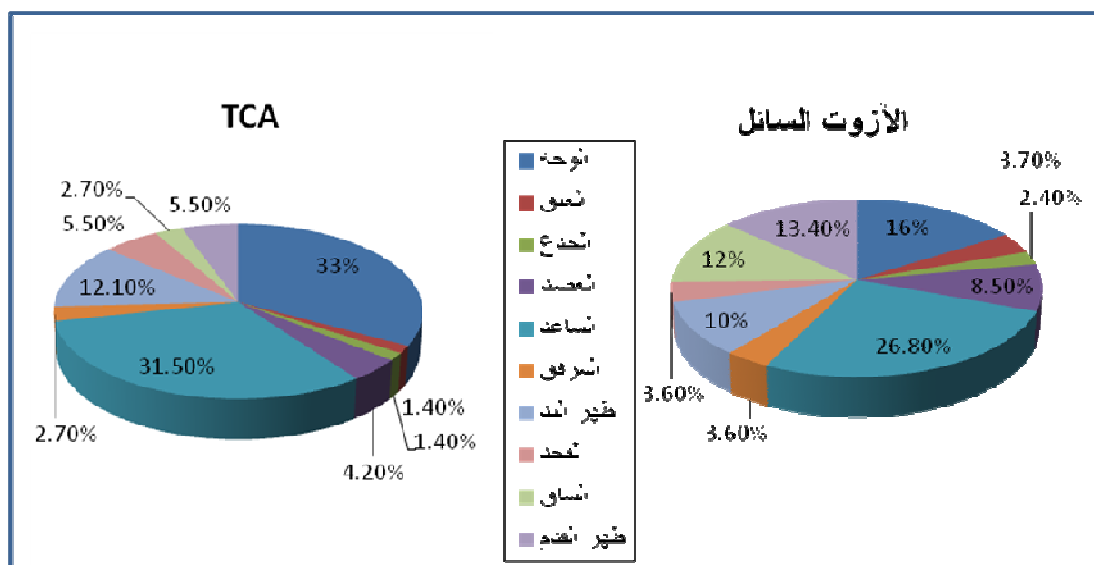
* التوضع:

تم دراسة توضع آفات الليشمانية الجلدية عند المرضى وبيّن الجدول (11) توزع الآفات حسب المناطق المصابة:

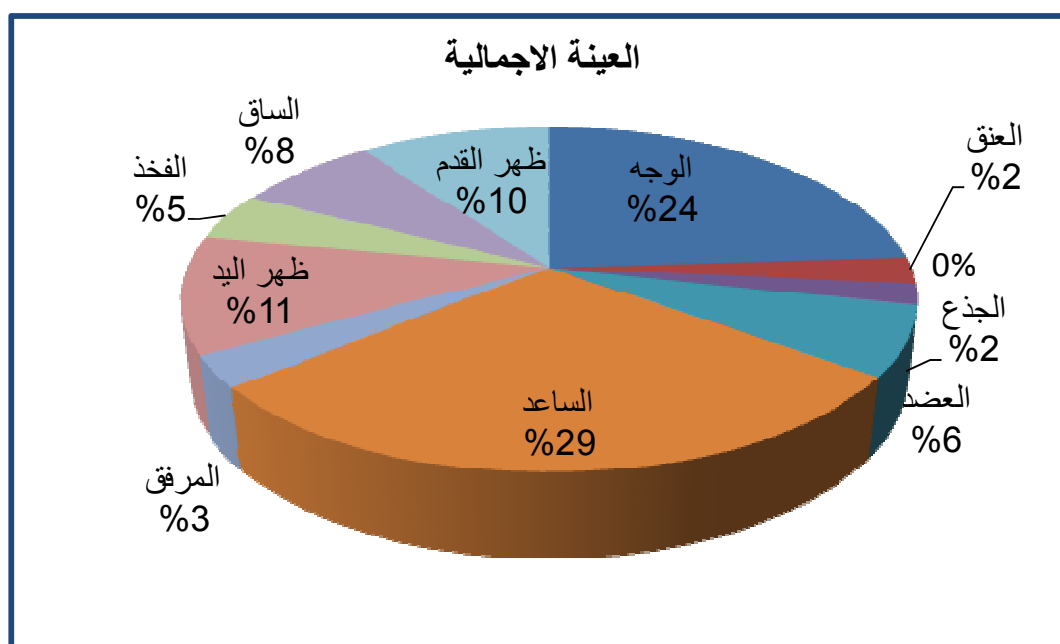
المجموع		الآزوت السائل		TCA		مكان الإصابة
النسبة	العدد	النسبة	العدد	النسبة	العدد	
%24	37	%16	13	%33	24	الوجه
%2.5	4	%3.7	3	%1.4	1	العنق
%2	3	%2.4	2	%1.4	1	الجذع
%6.5	10	%8.5	7	%4.2	3	العضد
%29	45	%26.8	22	%31.5	23	الساعد
%3	5	%3.6	3	%2.7	2	المرفق
%11	17	%10	8	%12.1	9	ظهر اليد
%4.5	7	%3.6	3	%5.5	4	الفخذ
%7.5	12	%12	10	%2.7	2	الساق
%10	15	%13.4	11	%5.5	4	ظهر القدم
%100	155	%100	82	%100	73	المجموع

جدول (11) توزع الآفات حسب مكان الإصابة

نلاحظ من خلال الجدول أن منطقة الساعدين شكلت النسبة الأكبر (29%) ثم الوجه (24%) والأقل إصابة هو الجذع (2%) والعنق. وبالمجمل توضع الآفات على الأطراف العلوية يليها الوجه فالأطراف السفلية أي أن الأماكن المكشوفة هي الأكثر إصابة. وبلغت قيمة χ^2 square لمجموعتي العلاج بدرجة حرية 9 هي 14.63 وهذه القيمة غير معنوية (غير مهمة إحصائياً) على مستوى $P > 0.05$ أي أن حالات التوضع ضمن المجموعتين العلاجتين متجانسة.



شكل (13) توزيع الأفات حسب مكان الإصابة في المجموعتين العلاجيتين



شكل (14) توزيع الأفات حسب مكان الإصابة في العينة الاجمالية

* عدد الآفات:

يبين الجدول (12) عدد المرضى حسب عدد الاندفاعات

مجموعة العلاج	عدد الآفات	عدد المرضى	%
TCA	آفة	20	%52.7
	2 آفة	8	%21
	3 آفات	5	%13
	4 آفات	3	%8
	5 آفات	2	%5.3
	المجموع	38	%100
آزوت السائل	آفة	10	%30.3
	2 آفة	10	%30.3
	3 آفات	5	%15.2
	4 آفات	3	%9
	5 آفات	5	%15.2
	المجموع	33	%100
عام	آفة	30	%42.2
	2 آفة	18	%25.3
	3 آفات	10	%14.3
	4 آفات	6	%8.4
	5 آفات	7	%9.8
	المجموع	71	%100

جدول (12) توزع المرضى حسب عدد الآفات

تبيّن أن عدد الآفات تراوح بين 1-5 آفات , وذلك بناء على الشروط المحددة للدخول في الدراسة. وقد سجّلت أعلى نسبة للمرضى الذين لديهم آفة واحدة (42.2%)، وكانت في مجموعة العلاج بـ TCA النسبة الأكبر هي المرضى الذين لديهم آفة واحدة (52.7%) بينما في مجموعة العلاج بالآزوت السائل تساوت النسبة بين المرضى الذين لديهم آفة واحدة مع المرضى الذين لديهم

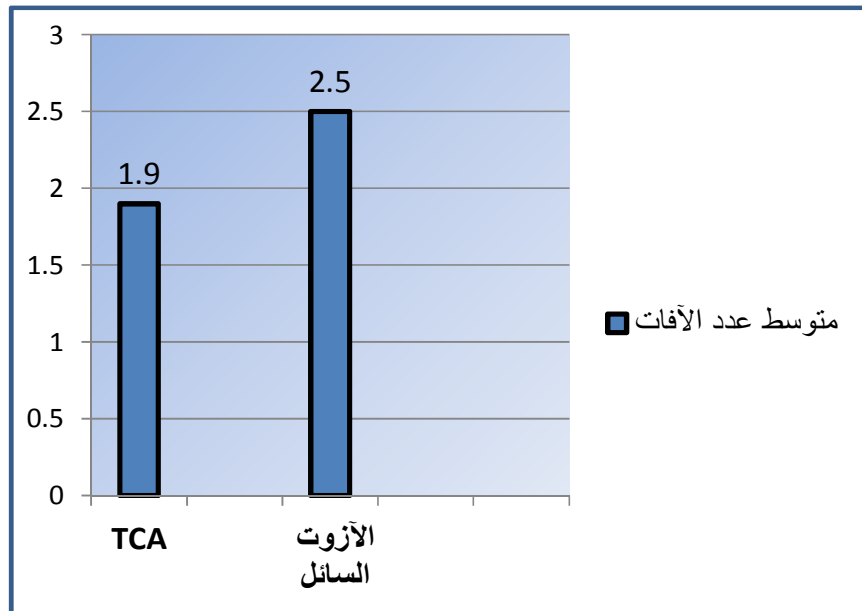
آفتين (30.3%). وبإجراء اختبار كاي مربع لمجموعتي العلاج حيث بلغت قيمة X^2 3.92 وهذه القيمة غير معنوية.

* متوسط عدد الآفات:

بلغ عدد الآفات الكلي 155 آفة بمعدل 2.2 آفة لكل مريض حيث بلغ في المجموعة الأولى (TCA) 73 آفة عند 38 مريض بمعدل آفة 1.9 أما في المجموعة الثانية (الآزوت السائل) كان عدد الآفات 82 آفة عند 33 مريض بمعدل 2.5 آفة.

مجموعة العلاج	عدد المرضى	عدد الآفات	متوسط عدد الآفات
TCA	38	73	1.9
الآزوت السائل	33	82	2.5
عام	71	155	2.2

جدول (13) متوسط عدد الآفات في المجموعتين العلاجيتين



شكل (15) متوسط عدد الآفات

إن تحليل البيانات توضّح عدم وجود فارق إحصائي مهم بين المجموعتين العلاجيتين من حيث العمر، الجنس، شكل الآفات، التوضّع وعدد الآفات، وبالتالي يكون نوع العلاج المطبق هو الفارق الإحصائي الوحيد بين المجموعتين العلاجيتين.

8-3- النتائج العلاجية:

8-3-1- نتائج المجموعة الأولى (مجموعة العلاج بـ TCA):

أ- من حيث الفاعلية:

- التحسن السريري

المجموع	النتيجة		مجموعة العلاج بـ TCA
	عدم تحسن	شفاء	
38	17	21	عدد المرضى
%100	%45	%55	النسبة المئوية
%54	%24	%29.5	من المجموع الكلي

جدول (14) نتيجة المعالجة لمجموعة TCA

- العلاقة مع الجنس:

المجموع	عدم تحسن		شفاء		الجنس	مجموعة العلاج بـ TCA
	%	العدد	%	العدد		
10	%70	7	%30	3	اناث	
28	%36	10	%64	18	ذكور	
38		17		21	المجموع	

جدول (15) العلاقة بين التركيبة الجنسية والنتيجة العلاجية في مجموعة TCA

- العلاقة مع العمر:

المجموع	عدم تحسن		شفاء		العمر	مجموعة العلاج بـ TCA
	%	العدد	%	العدد		
8	%37.5	3	%62.5	5	10-6 سنة	
15	%47	7	%53	8	20-11 سنة	
10	%50	5	%50	5	40-21 سنة	
5	%40	2	%60	3	<40 سنة	
38		17		21	المجموع	

جدول (16) العلاقة بين التركيبة العمرية والنتيجة العلاجية في مجموعة TCA

• العلاقة مع شكل الآفات:

المجموع	عدم تحسن		شفاء		شكل الآفة	مجموعة العلاج ب TCA
	%	العدد	%	العدد		
25	%44	11	%56	14	حطاطة	
44	%57	25	%43	19	عقيدة	
4	%50	2	%50	2	لويحة	
73	%52	38	%48	35	المجموع	

جدول (17) العلاقة بين شكل الآفة والنتيجة العلاجية في مجموعة TCA

كما هو واضح من الجداول السابقة، فإن 21 مريضاً حققوا شفاءً تاماً بزوال كل الآفات نهائياً بنسبة 55%، فقد حصل الشفاء عند ثلاث إناث بمعدل (30%) و18 ذكر بمعدل (64%). أما بالنسبة للفئة العمرية تحقق الشفاء عند 5 مرضى من الفئة (6- 10 سنة) بنسبة (62.5%) وعند 3 مرضى أكبر من 40 سنة بمعدل 60%.

وتمّ شفاء 35 آفة بمعدل (48%)، منها 14 حطاطة بمعدل (56%) ولويحتان بمعدل (50%).

وتبين أنّ جنس المريض أو عمره أو شكل الآفة لا يؤثر على نتيجة المعالجة بـ TCA حيث بلغت قيمة كاي مربع على التوالي (3.49 - 0.325 - 1.048) بدرجة حرية (2 - 3 - 1) على التوالي وجميع هذه القيم غير معنوية ($P > 0.05$).

ب- من حيث عدد الجلسات (تم حسابهم من المرضى المتحسنين):

عدد الجلسات العلاجية	العدد	%	مجموعة العلاج ب TCA
1	0	0	
2	2	%10	
3	7	%33	
4	7	%33	
5	4	%19	
6	1	%5	
المجموع	21	%100	

جدول (18) عدد الجلسات العلاجية في مجموعة TCA

تراوح عدد الجلسات من (2- 6) جلسات كما هو مبين في الجدول وتحقق الشفاء عند 7 مرضى خلال 3 جلسات بمعدل (33%) و 7 آخرين خلال 4 جلسات بمعدل (33%).

ج- من حيث التأثيرات الجانبية:

مجموعة العلاج	التأثيرات الجانبية	عدد	%
TCA	نقص تصبغ	2	9.5%
	فرط تصبغ تالي	18	86%
	تقيح ثانوي	1	4.5%
	المجموع	21	100%

جدول (19) التأثيرات الجانبية في مجموعة TCA

شكا المرضى أثناء تطبيق العلاج من حس حرق خفيف لكنّه كان محمولاً ويزول خلال دقائق من تطبيق مرهم فازلين. حصلت التأثيرات الجانبية عند كلّ المرضى الشافين وسيطر فرط التصبغ عند 18 مريض بمعدل (86%) مع حصول خمج ثانوي عند مريض واحد والاضطرار إلى إيقاف المعالجة واستعمال الصادات.

أما المرضى غير المتحسنين تمّ تحويلهم إلى علاجات أخرى مثل الآزوت السائل وحقن الأنتموان ضمن الآفة. تمّ معالجة 4 مرضى بتركيز 70% من TCA وحصل الشفاء في مريضين أما المريضين الآخرين لم يراجعوا.

لم نتمكن من دراسة النكس بسبب صعوبة متابعة المرضى وعدم التزامهم، والفترة المحدودة للدراسة.

8-3-2- نتائج المجموعة الثانية (مجموعة العلاج بالأزوت السائل)

أ- من حيث الفاعلية:

• التحسن السريري :

مجموعة العلاج بالأزوت السائل	النتيجة		المجموع
	شفاء	عدم تحسن	
عدد المرضى	29	4	33
النسبة المئوية	88%	12%	100%
من المجموع	41%	5.5%	46%

جدول (20) نتيجة المعالجة لمجموعة الأزوت السائل

• العلاقة مع الجنس:

مجموعة العلاج بالآزوت السائل	الجنس	شفاء		عدم تحسن		المجموع
		العدد	%	العدد	%	
مجموعة العلاج بالآزوت السائل	اناث	11	%85	2	%15	13
	ذكور	18	%90	2	%10	20
	من المجموع	29	%88	4	%12	33

جدول (21) العلاقة بين التركيبة الجنسية والنتيجة العلاجية في مجموعة الآزوت السائل

• العلاقة مع العمر:

مجموعة العلاج بالآزوت السائل	العمر	شفاء		عدم تحسن		المجموع
		العدد	%	العدد	%	
مجموعة العلاج بالآزوت السائل	10-6 سنة	4	%80	1	%20	5
	20-11 سنة	16	%89	2	%11	18
	40-21 سنة	5	%83	1	%17	6
	<40 سنة	4	%100	0	%0	4
	المجموع	29	%100	4	%100	33

جدول (22) العلاقة بين التركيبة العمرية والنتيجة العلاجية في مجموعة الآزوت السائل

• العلاقة مع شكل الآفة:

مجموعة العلاج بالآزوت السائل	شكل الآفة	شفاء		عدم تحسن		المجموع
		العدد	%	العدد	%	
مجموعة العلاج بالآزوت السائل	حطاطة	16	%89	2	%11	18
	عقيدة	53	%90	6	%10	59
	لويحة	4	%80	1	%20	5
	المجموع	73	%89	9	%11	82

جدول (23) العلاقة بين شكل الآفة والنتيجة العلاجية في مجموعة الآزوت السائل

في الجدول السابق يتبين أنّ 29 مريض حقّقوا الشفاء التّام بزوال كلّ الآفات نهائياً بنسبة (88%)، حيث حصل الشفاء في 11 أنثى بنسبة (85%) و18 ذكر بنسبة (90%). وكلّ المرضى الذين عمرهم فوق الأربعين سنة حقّقوا الشفاء بنسبة (100%) و16 مريض من الفئة العمرية (11- 20 سنة) بمعدّل (89%). وتمّ شفاء 73 آفة بمعدّل (89%) أكثرهم من العقيدات بنسبة (90%) ثم الحطاطات وأخيراً اللويحات.

وتبيّن أنه لا يوجد تأثير لجنس المريض أو عمره أو شكل الآفة على نتيجة المعالجة بالآزوت السائل وكانت قيمة كاي مربع (0.151 - 0.991 - 0.465) بدرجة حرية (1 - 3 - 2) وجميع هذه القيم غير معنوية ($P > 0.05$).

ب- من حيث عدد الجلسات:

النسبة المئوية	عدد المرضى	عدد الجلسات العلاجية	مجموعة العلاج
%0	0	1	بالآزوت السائل
%4	1	2	
%14	4	3	
%39	12	4	
%32	9	5	
%11	3	6	
%100	29		المجموع

جدول (24) عدد الجلسات العلاجية في مجموعة الأزوت السائل

تراوح عدد الجلسات من (2- 6) جلسات، وتبيّن أنّ 12 مريض حقّقوا الشفاء التّام خلال 4 جلسات بنسبة (39%)، و5 مرضى شفيوا خلال 5 جلسات بنسبة (32%).

ج- من حيث التأثيرات الجانبية:

مجموعة العلاج	التأثيرات الجانبية	العدد	%
الآزوت السائل	نقص تصبغ	27	93%
	فرط تصبغ تالي	0	0%
	تقيح ثانوي	2	7%
	المجموع	29	100%

جدول (25) التأثيرات الجانبية في مجموعة الآزوت السائل

شكا المرضى من ألم أثناء تطبيق العلاج مع تشكل وذمة وفقاعة خلال اليوم التالي، كما وجد صعوبة في تطبيق العلاج بالآزوت السائل عند الأطفال، وحصلت التأثيرات الجانبية عند كل المرضى حيث سيطر نقص التصبغ عند 27 مريض بمعدل (93%) وحصول خمج ثانوي عند مريضين مع الاضطرار إلى وقف المعالجة واستعمال الصادات.

أما المرضى غير المتحسنين تم تحويلهم إلى علاجات أخرى مثل حقن الأنثيموان ضمن الآفة، وتمت مشاركة المعالجة بالآزوت السائل مع حقن الغلوكانثيم ضمن الآفة عند ثلاث مرضى وحصل الشفاء.

لم نتمكن من متابعة المرضى بعد فترة العلاج ولذلك لا أستطيع أن أحكم على التأثير الجانبي (نقص التصبغ) لأنه قد يكون عابر ويحتاج فترة زمنية حتى يتراجع.

9- مقارنة النتائج بين المجموعات:

9-1- من حيث الفاعلية:

مجموعة العلاج	المقارنة	النتيجة		المجموع
		شفاء	عدم تحسن	
TCA	عدد المرضى	21	17	38
	ضمن نفس الصف (مجموعة العلاج)	%55	%45	%100
	ضمن نفس العمود (النتيجة)	%42	%81	%53.5
	من المجموع الكلي للمرضى	%29.5	%24	%53.5
الآزوت السائل	عدد المرضى	29	4	33
	ضمن نفس الصف (مجموعة العلاج)	%88	%12	%100
	ضمن نفس العمود (النتيجة)	%58	%19	%46.5
	من المجموع الكلي للمرضى	%41	%5.5	%46.5
عام	عدد المرضى	50	21	71
	ضمن نفس الصف (مجموعة العلاج)	%70	%30	%100
	ضمن نفس العمود (النتيجة)	%100	%100	%100
	من المجموع الكلي للمرضى	%70	%30	%100

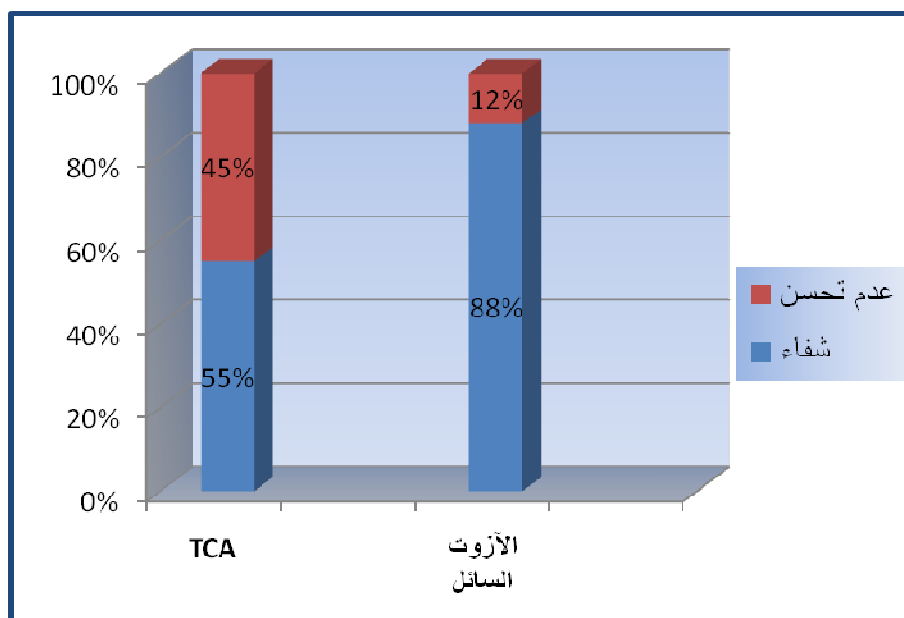
جدول (26) تقاطع مجموعة العلاج مع نتيجة العلاج

يبين الجدول (26) نتيجة العلاج حيث بلغت نسبة التحسن أو الشفاء في المجموعتين العلاجيتين حمص الخل ثلاثي الكلور (TCA)، الأزوت السائل هي على التوالي (55%، 88%) وكذلك توزعت حالات التحسن أو الشفاء وفق (42%، 58%) على مجموعة العلاج بـ TCA، الأزوت السائل على التوالي.

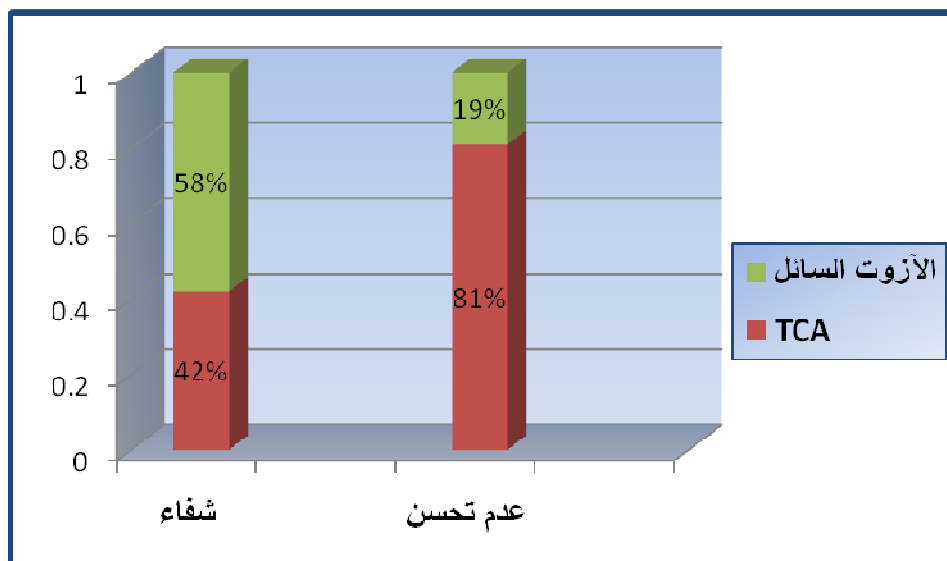
و بلغت قيمة كاي مربع χ^2 6.49 بدرجة حرية 1 وهذه القيمة معنوية إذًا نتيجة العلاج مرتبطة بالمجموعة العلاجية أي أنه يوجد علاقة بين نتيجة العلاج والمجموعة العلاجية.

مجموعة العلاج	حسب عدد المرضى	حسب عدد الآفات
TCA	55%	48%
الآزوت السائل	88%	89%

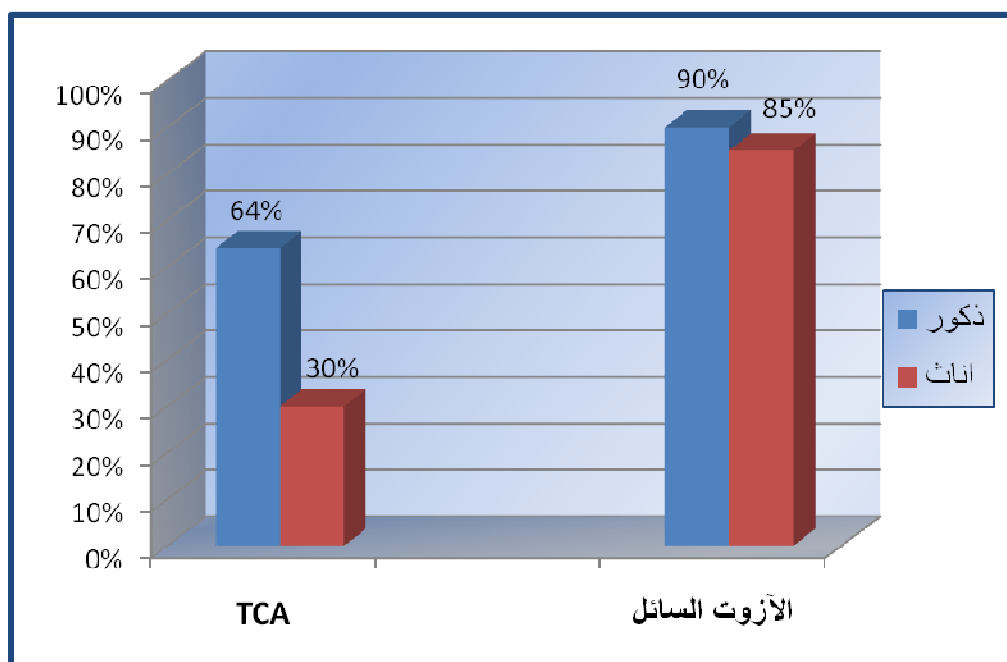
جدول (27) المقارنة بين نسب الشفاء في المجموعتين العلاجيتين



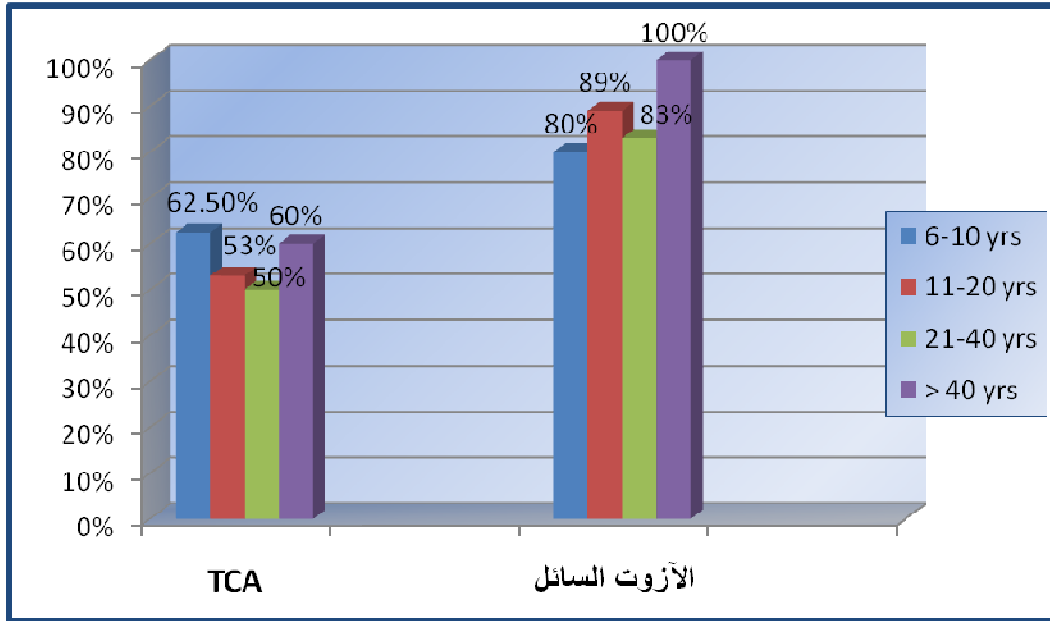
شكل (16) النسبة المئوية للمجموعتين العلاجيتين



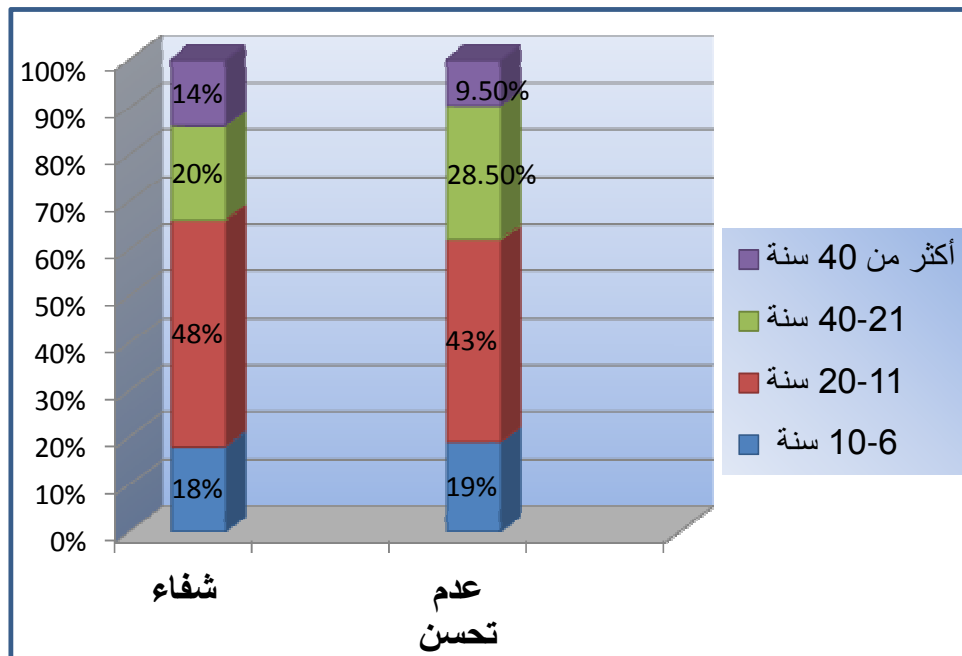
شكل (17) النسب المئوية للشفاء و عدم التحسن في المجموعتين العلاجيتين



شكل (18) مقارنة نسبة الشفاء في المجموعتين العلاجيتين مع التركيبة الجنسية



شكل (19) مقارنة نسبة الشفاء في المجموعتين العلاجيتين مع التركيبة العمرية



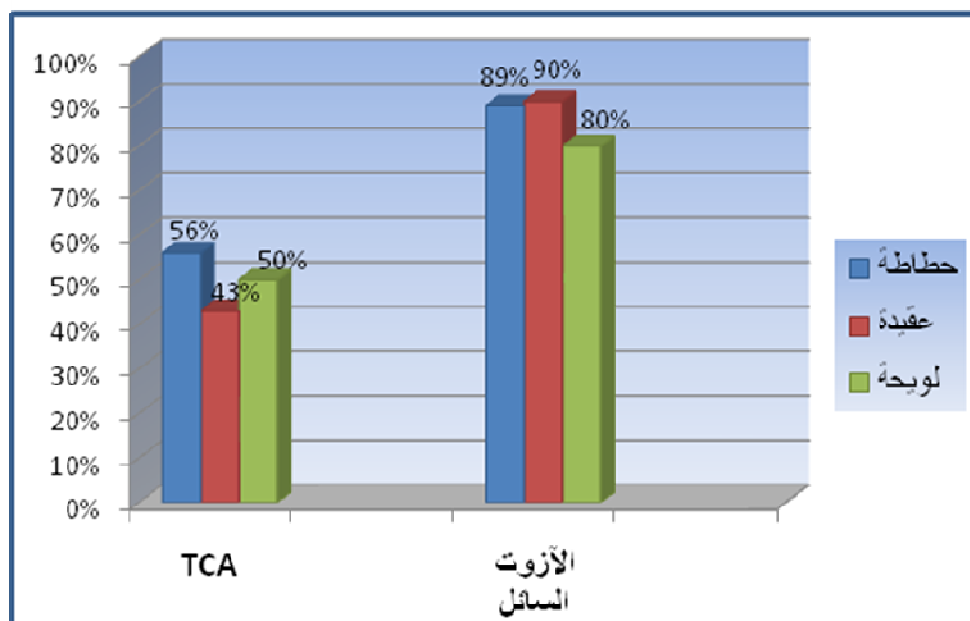
شكل (20) العلاقة بين عمر المريض و نتيجة العلاج

9-2- من حيث شكل الآفات:

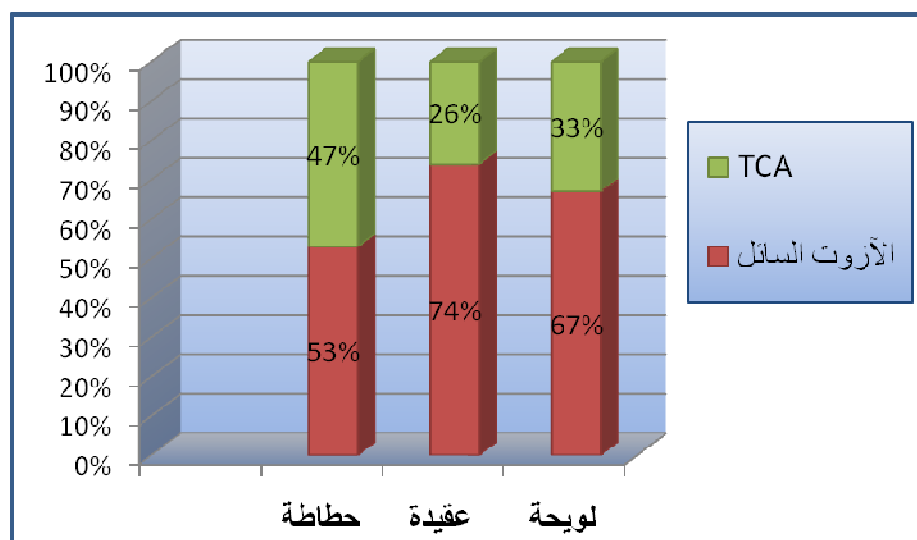
مجموعة العلاج	المقارنة	حطاطة		عقيدة		لوحة مرتشحة > 3 سم	
		شفاء	عدم تحسن	شفاء	عدم تحسن	شفاء	عدم تحسن
TCA	العدد	14	11	19	25	2	2
	ضمن نفس الشكل	56%	44%	43%	57%	50%	50%
	ضمن نفس النتيجة	47%	85%	26%	81%	33%	67%
	من المجموع	32.5%	25.5%	18.5%	24%	22%	22%
الآزوت السائل	العدد	16	2	53	6	4	1
	ضمن نفس الشكل	89%	11%	90%	10%	80%	20%
	ضمن نفس النتيجة	53%	15%	74%	19%	67%	33%
	من المجموع	37%	5%	51.5%	6%	45%	11%
عام	العدد	30	13	72	31	6	3
	ضمن نفس الشكل	70%	30%	67%	33%	56%	44%
	ضمن نفس النتيجة	100%	100%	100%	100%	100%	100%
	من المجموع	65%	35%	67%	33%	56%	44%

جدول (28) شكل الآفات في المجموعتين العلاجيتين

بلغت نسبة شفاء الحطاطات في مجموعة العلاج ب TCA (56%) بينما في مجموعة الآزوت السائل (89%) أما نسبة شفاء العقيدات في مجموعة العلاج TCA والآزوت السائل هي على التوالي (43%, 90%) أما نسبة شفاء اللويحات هي 50% في مجموعة TCA و 80% في مجموعة الآزوت السائل ونجد أنّ الآزوت السائل يمتاز بفاعلية أكبر على العقيدات والحطاطات أكثر من اللويحات بينما TCA على الحطاطات و اللويحات أكثر من العقيدات.



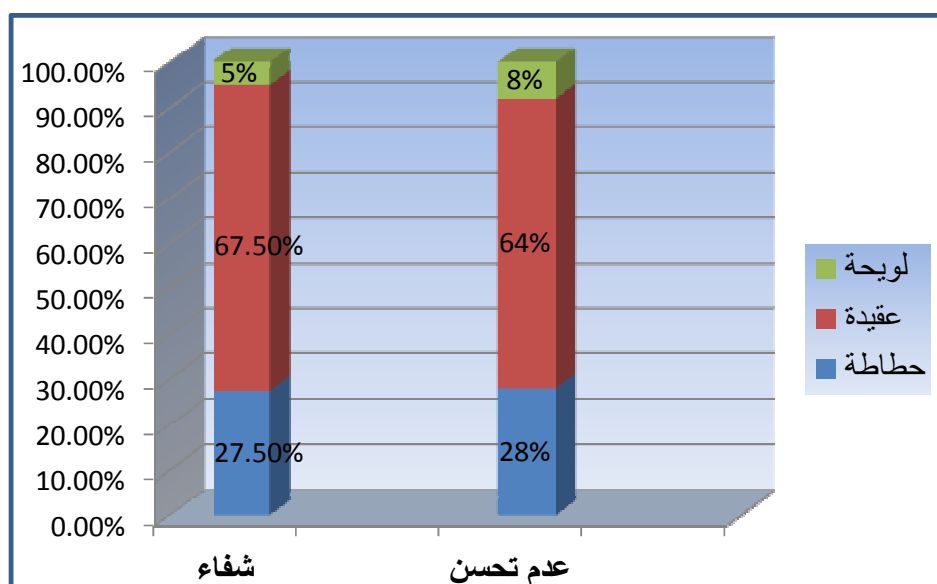
شكل (21) المقارنة بين نسب الشفاء وشكل الآفات في المجموعتين العلاجيتين



شكل (22) العلاقة بين حالات الشفاء وشكل الآفات

المجموع	النتيجة		المقارنة	شكل الآفة
	عدم تحسن	شفاء		
43	15	28	العدد	حطاطة
%100	%35	%65	ضمن نفس الصف (الشكل)	
%28	%28	%27.5	ضمن نفس العمود (النتيجة)	
%28	%10	%18	من المجموع	
103	34	69	العدد	عقيدة
%100	%33	%67	ضمن نفس الصف (الشكل)	
%66.5	%64	%67.5	ضمن نفس العمود (النتيجة)	
%66.5	%22	%44.5	من المجموع	
9	4	5	العدد	لوحة مرتشحة > 3 سم
%100	%44	%56	ضمن نفس الصف (الشكل)	
%5.5	%8	%5	ضمن نفس العمود (النتيجة)	
%5.5	%2.5	%3	من المجموع	
155	53	102	العدد	عام
%100	%34	%66	ضمن نفس الصف (الشكل)	
%100	%100	%100	ضمن نفس العمود (النتيجة)	
%100	%34	%66	من المجموع	

جدول (29) تقاطع شكل الآفة مع نتيجة المعالجة



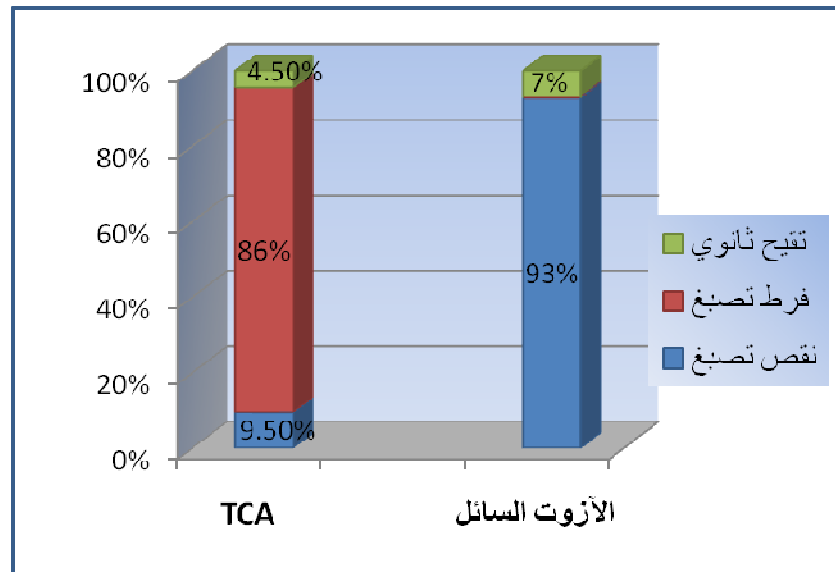
شكل (23) العلاقة بين فعالية العلاج مع شكل الآفة

9-3 من حيث التأثيرات الجانبية:

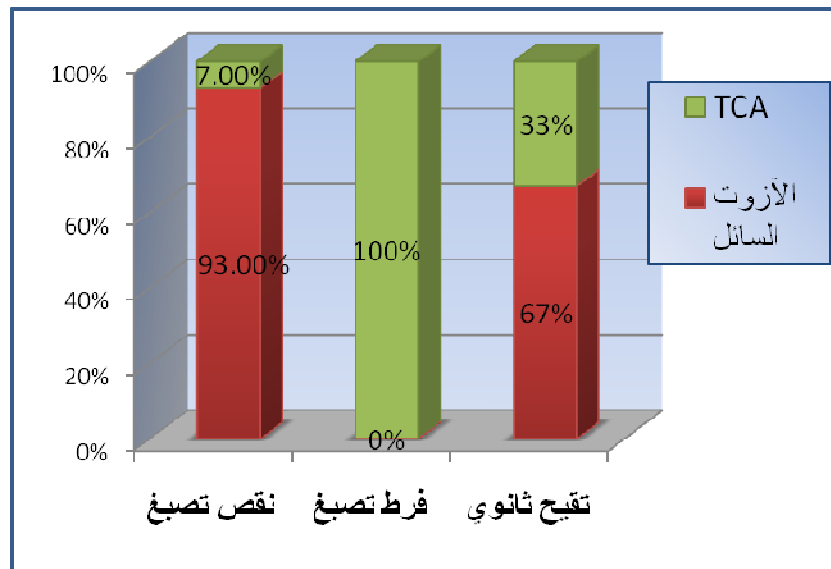
مجموعة العلاج	التأثيرات الجانبية	عدد	%
TCA	نقص تصبغ	2	9.5%
	فرط تصبغ تالي	18	86%
	تقيح ثانوي	1	4.5%
	المجموع	21	10%
الآزوت السائل	نقص تصبغ	27	93%
	فرط تصبغ تالي	0	0%
	تقيح ثانوي	2	7%
	المجموع	29	100%
عام	نقص تصبغ	29	58%
	فرط تصبغ تالي	18	36%
	تقيح ثانوي	3	6%
	المجموع	50	100%

جدول (30) التأثيرات الجانبية للمجموعتين العلاجيتين

تبيّن أنّ نوع التأثيرات الجانبية مرتبط بنوع العلاج المطبق فقد حيث بلغت قيمة كاي مربع χ^2 (40.2) بدرجة حرية 2 على مستوى $P > 0.05$.
 نجد من الجدول السابق أنّ 58% من المرضى حدث لديهم نقص تصبّع، بينما حدث فرط تصبّع عند 36% والتقيح الثانوي عند 6%.



شكل (24) توزيع التأثيرات الجانبية على المجموعتين العلاجيتين



شكل (25) توزيع التأثيرات الجانبية على المجموعتين العلاجيتين

10- التحليل والمناقشة

سنقوم في هذا الفصل بمناقشة صفات العينة المدروسة، ونتائج الطرائق العلاجية المطبقة، ومن ثم مقارنتها مع النتائج المحلية والعالمية.

10-1- مناقشة خواص عينة الدراسة:

أ- التوزع حسب الجنس:

شكل الذكور في هذه الدراسة حوالي ثلثي المرضى أي بنسبة (67.6%) ونسبة الذكور إلى الإناث هي 1/2، يمكن تفسير ذلك إلى أن الذكور أكثر تعرضاً للدغ خارج المنزل بسبب السفر والمهنة، كما أن المساحات المكشوفة من الجسم عند الذكور تبعاً لعامل اللباس في بلادنا أكبر من الإناث. هذه النتيجة تتوافق مع نتائج العديد من الدراسات التي أجريت في إيران [153]، الهند [156]، السعودية [157]، الكويت [158] وسوريا [45، 154]. بينما أظهرت الدراسات التي أجريت في إيران [62، 69] أن الإناث أكثر من الذكور.

ب- التوزع حسب العمر:

شكل الشباب معظم مرضى الدراسة كما يدلّ على ذلك متوسط الأعمار الواقع في فئة صغار الشباب (22.3) وكانت النسبة العالية للمرضى الذين دون الأربعين (87%) لوحظت ذروة الإصابة في الفئة العمرية ما بين (11 - 20 سنة) بنسبة (46.5%).

هذه النتائج تتوافق مع الدراسة التي أجريت في إيران وتركيا [69-159]، أما في الدراسة المحلية [154] بلغ متوسط العمر (24.36 سنة)، وفي الدراستين الإيرانيّتين [161 - 160] بلغ متوسط العمر (14 - 16 سنة)، ويعود السبب إلى أن المجتمعات النامية هي مجتمعات شابة، معظم سكّانها من الشباب والأطفال وهم أكثر عرضة للدغ خارج المنزل بحكم متطلبات العمل، الدراسة، السفر والتنقل من المناطق غير الموبوءة إلى المناطق الموبوءة أو إلى مناطق يوجد فيها أشخاص مصابون يلعبون دور المستودع، وقد يدلّ ذلك على حدوث مناطق جديدة لاستيطان المرض وبالتالي إصابة سكّان هذه المناطق كباراً وصغاراً.

ج- التوزع حسب توضع الآفات:

توضّعت الأغلبية الساحقة من الآفات (95.5%) على المناطق المكشوفة (الوجه والأطراف) وخاصة الطرفين العلويين (49.5%) ثم الوجه (24%) وهم أكثر إصابة من الطرفين السفليين. تتوافق هذه النتيجة مع الدراسات التي أجريت في إيران [62 - 70]، الهند [162] وسوريا

[152-154]، وكان الوجه هو الأكثر إصابة في الدراسة الإيرانية [160]. ويعود السبب إلى أن المرض ينتقل عبر لدغ حشرة طائرة (ذبابة الرمل) التي لا تستطيع أن تلدغ فوق الملابس.

د- التوزع حسب عدد وشكل الآفات:

بلغ عدد الآفات عند جميع مرضى الدراسة 155 آفة أي بمعدل 2.2 آفة لكل مريض وهو يقارب معدل الدراسات السابقة. وكان لدى [62] بينت نسبتهم (46%) وفي الهند [161] وسوريا [154] ونسبتهم (56%).

كان الشكل العقيدى هو المسيطر (68%) وتوافقت هذه النتيجة مع الدراسة السعودية [163] والهندية [156] بينما الدراسة الإيرانية [161] بينت أن الشكل الحطاطي هو الأكثر وفي دراسة إيرانية أخرى [160] اللويحي الشكل كان هو المسيطر.

10-2- مناقشة فعالية العلاجات المطبقة:

أبدى العلاجان المطبقان فعالية علاجية متفاوتة. إنَّ المجموعة التي تلقت العلاج بحمض الخل ثلاثي الكلور (بتركيز 50% مرة كل أسبوعين حتى حصول الشفاء) وصلت إلى شفاء تام بمعدل (55%)، أمَّا المجموعة التي تلقت المعالجة القرية بالآزوت السائل (15 - 20 ثانية مرّة كل أسبوعين حتى حصول الشفاء) وصلت إلى الشفاء بمعدل (88%) وكان الفارق بين المجموعتين مهماً من الناحية الاحصائية.

10-3- المقارنة مع الدراسات العالمية:

إنَّ دراستنا هي الأولى من نوعها التي قاربت بين العلاجين الموضعيين ضمن عيّنة واحدة، أمَّا الدراسات التي تتشابه مع دراستنا:

* دراسة [164] أجريت في جامعة أصفهان في إيران عام 2006 حيث تم تطبيق حمض الخل ثلاثي الكلور تركيز 50% مرة كل أسبوعين حتى 3 جلسات على 38 مريض وتم حقن الغلوكانتيم ضمن الآفة عند 35 مريض آخر، حيث بلغت نسبة الشفاء الكامل عند مجموعة TCA (65.7%) أي عند 26 مريض بينما في مجموعة حقن الغلوكانتيم كانت نسبة الشفاء الكامل هي (65.7%) أي عند 23 مريض.

دراسة المشفى	الدراسة الإيرانية	فعالية العلاج بـ TCA
55%	68.6%	الشفاء التام

جدول (31) مقارنة فعالية العلاج بـ TCA مع الدراسة الإيرانية

* دراسة [56] أجريت في جامعة أصفهان في إيران عام 2004 حيث قارنت بين فعالية المشاركة بين الغلوكانتييم الموضعي حقناً مع المعالجة القرية. وبين كلٍّ منهما على حدى في علاج الليشمانيا الجلدية. كان تطبيق الآزوت السائل (10-25) ثانية كل أسبوعين حتى 3 جلسات. في المجموعة الأولى طبّق العلاج الثنائي على 100 مريض (149 آفة) وفي المجموعة الثانية طبّق الآزوت السائل على 200 مريض (230 آفة) وفي المجموعة الثالثة حقن الغلوكانتييم ضمن الآفة لـ 100 مريض (160 آفة) وكانت نتائج المجموعات الثلاث هي نسبة الشفاء التام (90.9%) (57.15%) (55.63%).

دراسة [165] أجريت في جامعة ماشاد في إيران عام 2008 على (40) طفلاً مصاباً بالليشمانيا الجلدية حيث تمّ تطبيق الآزوت السائل (10 - 15 ثانية) على عدّة جلسات وسطياً (4 جلسات) وتحقّق الشفاء الكامل عند 31 طفلاً بمعدّل (77.5%).
أمّا الدراسة [166] التي أجريت في جامعة حرّان في تركيا عام 2000 على 42 مريض لديهم 60 آفة ليشمانيا جلدية. فيها تمّ تطبيق الآزوت السائل مرّتين خلال شهرين وتحقّق الشفاء عند 47 آفة بمعدّل (78%).

فاعلية العلاج بالآزوت السائل	الدراسة الإيرانية أصفهان	الدراسة الإيرانية ماشاد	الدراسة التركية	دراسة المشفى
الشفاء التام حسب عدد المرضى	57.15%	77.5%		88%
الشفاء التام حسب عدد الآفات			78%	89%

جدول (32) مقارنة فعالية العلاج بالآزوت السائل مع الدراسات العالمية

أمّا الدراسة المحليّة [152] التي أجريت في جامعة دمشق عام 2002، بيّنت أنّ تطبيق الآزوت السائل مدّة 15 ثانية على دورتين، مرّة كل 10 أيام، وكان متوسط الجلسات 2 أدّى إلى شفاء جميع المرضى.

إنّ الاختلاف في معدّلات الشفاء من داء الليشمانيا الجلدي بواسطة المعالجة القرية المبيّن في دراسات مختلفة يعود إلى عدّة عوامل منها:

نمط الليشمانيا الجلدية - الطفيلي المسبب - حجم الآفة - الفترة - موقع الآفة - اختلافات عرقية وبروتوكول المعالجة القرية، كلّها قد تكون مسؤولة وتؤخذ بين الاعتبار.

11- الاستنتاجات:

- * تزداد الإصابة بالليشمانيا بشكل مستمر في الجمهورية العربية السورية.
- * تظهر معظم حالات الليشمانيا في فصل الشتاء تقريباً.
- * يصاب الذكور أكثر من الإناث بداء الليشمانيات الجلدي.
- * تظهر النسبة العظمى من الإصابات على المناطق المكشوفة من الجسم (95.5%) وخاصة الساعدين (29%) والوجه (24%).
- * أكثر الأشخاص المصابين هم من الفئة العمرية (11 - 20 سنة) ثم الفئة العمرية (21 - 40 سنة).
- * ينتشر المرض في كل محافظات سوريا نذكر منها ريف دمشق (خاصة جديدة عرطوز، معصمية، قدسيا) ودمشق (خاصة برزة، القابون، دمر ومزة جبل).
- * الشكل الأشيع للآفات هو الشكل العقيدي (66%) ثم الحطاطي وأخيراً اللويحي.
- * إنّ المعالجة الموضعية بحمض الخل ثلاثي الكلور تركز 50% حققت شفاءً مقبولاً 55% وامتازت بسهولة تطبيقها وتحملها الجيد عند المريض، لذا يمكن أن تكون خياراً علاجياً في معالجة الليشمانيا الجلدية كونها رخيصة الثمن وآمنة لا تملك أي تأثيرات جانبية ونتائجها الجمالية جيدة إذ تركت فرط تصبغ عند أغلب المرضى، ويمكن مشاركتها مع علاجات أخرى أو رفع تركيزها بالنسبة للحالات المعندة والمقاومة على العلاج.
- * مازال المعالجة القرية خياراً علاجياً مفضلاً في الليشمانيا الجلدية غير المختلطة مع أنّه إجراء مؤلم لكنه آمن، رخيص الثمن، ليس له اختلاطات خطيرة ونتائجها الجمالية مقبولة عند المرضى.
- * كان الفرق بين المجموعتين العلاجتين من حيث الفاعلية العلاجية والتأثيرات الجانبية مهما من الناحية الإحصائية.
- * لم نتمكن من تقييم النكس بعد إيقاف هذه المعالجات عند المرضى المتحسنين بسبب عدم التزام المرضى بالمراجعات وميل المرضى لمراجعة أطباء جلد في حالات النكس أو لسبب لجوئهم إلى سبل علاجية شعبية بديلة.

12- التوصيات والمقترحات:

- العمل على مكافحة انتشار الليشمانية الجلدية عبر نشر التوعية الطبية عن طرق انتقال المرض وسبل الوقاية منه.
 - التأكيد على العلاج في بداية الإصابة ومتابعة العلاج حتى الشفاء التّام.
 - بذل الجهد المطلوب في مكافحة الفردية، وعمل الهيئات الحكومية والبلديات في تطبيق ورش المبيدات الحشرية للقضاء على ناقل المرض مع إيجاد اللقاح المناسب للمرضى خاصة في المناطق الموبوءة.
 - الاستفادة من وفرة العلاجات المدروسة والتشجيع على استخدامها موضعياً.
 - العمل على تطوير وسائل العلاج عن طريق إحضار التجهيزات غير المتوفرة في المشفى والمستخدم في الكثير من الدراسات مثل (المعالجة الضوئية الديناميكية - المعالجة بالليزر - المعالجة الحرارية).
- وأخيراً توجيه العمل نحو رفع سوية الأطباء فيما يخص العلاجات الجديدة لليشمانيا الجلدية والتأكيد على إجراء دراسات كافية عن فعالية العلاجات والتأثيرات الجانبية المرافقة.

13- الخلاصة:

مقدمة:

الليشمانية الجلدية هي داء طفيلي منتشر في العالم وخاصة سوريا، يعتبر العلاج الجهازي بأملاح الأنثيموان والعلاجات الموضعية مثل المعالجة القرية دعامة أساسية في العلاج. إنّ التقشير بحمض الخل ثلاثي الكلور هو طريقة جديدة في المعالجة. صمّمت هذه الدراسة لبيان فعالية حمض الخل ثلاثي الكلور موضعياً ومقارنته بالمعالجة القرية.

الطرائق والمواد:

شارك 84 مريض يتراوح عمرهم من 6 حتى 64 سنة، مع انسحاب 13 مريض. في مجموعة TCA 38 مريض عولجوا بمحلول من حمض الخل ثلاثي الكلور تركيز 50%، وفي مجموعة الآزوت السائل 33 مريض طبق لهم بواسطة البخ أو ماسحات قطنية 15-20 ثانية. وكلا المجموعتين تلقّتا العلاج مرّة كلّ أسبوعين حتّى الشفاء أو لمدة 6 أسابيع.

النتائج:

أغلب المرضى كانوا دون الأربعين سنة (87%)، (68%) منهم ذكور، العدد الكلي للآفات 155 آفة، أغلبهم يتوضّع على المناطق المكشوفة من الجسم (الوجه، الساعدين، اليدين)، وكان لدى أغلب المرضى آفة واحدة. في نهاية الدراسة: 21 مريض (55%) من مجموعة TCA و 29 مريض (88%) من مجموعة الآزوت السائل حقّقوا الشفاء التّام. 17 مريض مقابل 4 مرضى لم يحقّقوا أيّ استجابة بعد 6 أسابيع من العلاج في كلتا المجموعتين على التوالي. بعد الشفاء كان لدى 18 مريض (86%) من مجموعة TCA فرط تصبغ، بينما 27 مريض (93%) من مجموعة الآزوت السائل كان لديهم نقص تصبغ. فكان الفرق بين المجموعتين مهماً من الناحية الاحصائية.

الخلاصة:

إنّ المعالجة القرية فعالة أكثر من التقشير بحمض الخل ثلاثي الكلور. كلا العلاجين آمنين ورخيصي الثمن وذات تحمّل. نقترح المعالجة القرية كخط أول للعلاج والتقشير بحمض الخل ثلاثي الكلور معالجة بديلة. ويجب إجراء دراسات كافية حول فعالية التقشير بحمض الخل ثلاثي الكلور في معالجة الليشمانية الجلدية.

Abstract

Introduction: Cutaneous Leishmaniasis (CL) is a prevalent parasitic disease throughout the world, including Syria. Systemic treatment as pentavalent antimonials and local methods as cryotherapy are one of the mainstay treatments of this disease, and both have side effects and disadvantages. Trichloroacetic Acid (TCA) peeling is a new method of treatment effects. This randomized clinical trial was designed to evaluate the effect of topical TCA in the treatment of CL compared to cryotherapy.

Methods and materials: 84 patients between 6-64 years were recruited with 13 patients dropping during course. In TCA group, 38 patients treated with a solution of TCA 50% and 33 patients received liquid nitrogen (LN) spraying or using cotton swabs 15-20 sec one cycle, all patients treated every two weeks up to healing or maximum 6 weeks.

Results: most of patients were young (87% < 40 yrs), (68%) of them males, and a total numbers of lesions was 155 lesions, most of them distributed on exposed areas of the body (face, arms and hands) and most of patients have only one lesion. At the end of the study, 21 patients (55%) in TCA group and 29 patients (88%) in LN group had complete clinical care. There were 17 patients versus 4 patients with no response after six week treatment in each group, respectively. After cure, 18 patients (86%) had hyperpigmentation in TCA group while 27 patients (93%) had hypopigmentation in LN group. The differences were statistically significant ($p < 0.05$).

Conclusion: Cryotherapy was more effective than TCA peeling. Both treatments were safe, tolerable and cheap. We recommended cryotherapy as first line therapy and TCA peeling as alternative one. More trials must be conducted to prove the efficacy of TCA peeling in the treatment of cutaneous leishmaniasis.

References:

- 1- Fitzpatrick, T. B. et al. (2008): "Leishmaniasis and other Protozoan Infections" In Ed. Ghosn S. H, Kurban A. k. et al. *Dermatology in General Medicine*, 7th ed, The McGraw-Hill Companies USA; 2001-7.
- 2- Rook, A. et al. (2004): "Parasitic Worms and Protozoa" In Ed. Champion, R et al. *Textbook of Dermatology*, 7th ed, Blackwell Science, UK; 32.35- 32.48.
- 3- Richard, B. O. et al. (2000): "Parasitic Infestations, Stings and Bites". *Andrews' Diseases of the Skin*, 9th ed, Clinical Dermatology, USA: 527- 534.
- 4- Herwaldt BL, Stokes SL, Juranek DD. (1993): American cutaneous leishmaniasis in U.S. travelers. *Ann Intern Med* 118:779. [PMID: 7682386].
- 5- Norton SA, Frankenburg S, Klaus SN (1992): Cutaneous leishmaniasis acquired during military service in the Middle East. *Arch Dermatol* 128:83.
- 6- Nelson DA, Gustafson TL, Spielvogel RL (1985): Clinical aspects of cutaneous leishmaniasis acquired in Texas. *J Am Acad Dermatol* 12:985.
- 7- Furner BB (1990): Cutaneous leishmaniasis in Texas: Report of a case and review of the literature. *J Am Acad Dermatol* 23:368.
- 8- Murray HW et al: Advances in leishmaniasis. *Lancet* 366:1561, 2005.
- 9- Desjeux P. (2004): Leishmaniasis: Current situation and new perspectives. *Comp Immunol Microbiol Infect Dis* 27:305.
- 10- Desjeux P (2001): The increase in risk factors for leishmaniasis worldwide. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 95:239.
- 11- Chang KP, Akman L, Nielsen JS (1999): Leishmania virulence and genetic heterogeneity. *Clin Dermatol* 17:269.
- 12- Weigle K, Saravia NG (1996): Natural history, clinical evolution, and the host-parasite interaction in New World cutaneous leishmaniasis. *Clin Dermatol* 14:433.
- 13- Engwerda CR, Ato M, Kaye PM (2004): Macrophages, pathology and parasite persistence in experimental visceral leishmaniasis. *Trends Parasitol* 20:524.
- 14- Magill AJ et al, (1993): Visceral infection caused by *Leishmania tropica* in veterans of Operation Desert Storm. *N Engl J Med* 328:1383.

- 15- Mebrahtu Y et al (1989): Visceral leishmaniasis unresponsive to Pentostam caused by *Leishmania tropica* in Kenya. *Am J Trop Med Hyg* 41:289.
- 16- Kubba R, Al-Gindan Y (1989): Leishmaniasis. *Dermatol Clin* 7:331.
- 17- Ara M et al, (1998): Visceral leishmaniasis with cutaneous lesions in a patient infected with human immunodeficiency virus. *Br J Dermatol* 139:114.
- 18- Solbach W, Laskay T, (2000): The host response to leishmania infection. *Adv Immunol* 74:275.
- 19- Bellazoug S. (1983): Une epidemie de leishmaniose cutanee dans la region de M'Sila (Algerie). *Bull Soc Pathol Exol*; 75: 497- 504.
- 20- Ridley DS, (1980): A histological classification of cutaneous leishmaniasis and its geographical expression. *Trans R Soc Trop Med Hyg*; 74: 515- 21.
- 21- Petit JHS. (1962): Chronic (lupoid) leishmaniasis. *Br j Dermatol*; 74: 127- 31.
- 22- Dowlati Y. (1979): Cutaneous leishmaniasis. *Int j Dermatol*; 18: 362-8.
- 23- Bryceson ADM. (1986): Clinical variations associated with various taxa of *Leishmania*. In: coll Int CNRS/INSERM 1984 Montpellier: IMEEE, 221- 8.
- 24- Weatherall DJ, Ledingham JGG, Warrell DA, eds. (1987): *Oxford Textbook of Medicine*, 2nd edn. Oxford: University Press.
- 25- Nadim A, Fagih M, (1968): The epidemiology of cutaneous leishmaniasis in Infahan province of Iran. *Trans R Soc Trop Med Hyg*; 61: 534- 49.
- 26- Rahim GF, Tatar IH, (1966): Oriental sore in Iraq, *Bull Endem Dis (Baghdad)*; 8: 29- 54.
- 27- Kozevnikov PK. (1963): Two nosological forms of cutaneous leishmaniasis. *Am j Trop Med Hyg*; 12; 719- 24.
- 28- Bryceson ADM. (1969): Diffuse cutaneous leishmaniasis in Ethiopia. I. The clinical and histological features of the disease. *Trans R Soc Trop Med Hyg*; 63: 708- 37.
- 29- Briffa CV. (1985): Cutaneous leishmaniasis in the Maltese Island. *Br j Dermatol*; 113: 370-1.
- 30- Barnetson RS, Bryceson ADM. (1978): Cutaneous leishmaniasis and leprosy. *Trans R Soc Trop de Hyg*; 72: 160-3.
- 31- Nahhas, S. (1997): "Immunologi Study of Cutaneous Leishmaniasis in Damascus" In Ed. Shaban, M. for M. D research, Damascus.
- 32- Herwaldt, BL.(1999): "Leishmaniasis" *Lancet* Oct 2;354 (9185): 1191-9.
- 33- Daoud, S. (1994): "Treatment of Cutaneous Leishmaniasis by Physical Methods" Ar Ed. Zeizaphon, SH. For M. D research, Damascus.

- 34- Mehregan, D. R. Et al. (1999): "histological Diagnosis of Cutaneous Leishmaniasis "Pinkus Dermatopathology Laboratory" Elsevir, Newyork: 297- 304.
- 35- Braun Falco, O. Et al. (1995): 'Diseases caused by Protozoa" Ar Ed. Daoud, S et al. Dermatology, first Arabic edition, Syria: 180- 5.
- 36- Fitzpatrick, T. B. Et al. (1993): "Protozoan and Helminth Infections" In ed. Fuad, S. Et al. Dermatology in General Medicine, 4th ed, Mc Graw Hill USA: 2772- 7.
- 37- Lainson R. (1983): The American leishmaniasis: some observations on their ecology and epidemiology. Trans R Soc Trop Med Hyg; 77: 569-96.
- 38- Bellazoug S, Ammar- Khodja A, Belkoid M et al. (1985): La leishmaniose cutanee du nord d'Algerie. Bull Soc pathol Exot Fil; 75: 615- 22.
- 39- Couppie, P. Et al. (1997): "Rapid diagnosis of cutaneous leishmaniasis and histoplasmosis by direct microscopic tests" Ann Dermatol Venereol; 124 (12): 849- 51.
- 40- Berger RS, Perez-Figaredo RA, Spielvogel RL, (1987): Leishmaniasis: The touch preparation as a rapid means of diagnosis. J Am Acad Dermatol 16:1096, [PMID: 3584589].
- 41- Kenner JR et al, (1999): Immunohistochemistry to identify leishmania parasites in fixed tissues. J Cutan Pathol 26:130, [PMID: 10235378].
- 42- Rahim GF, Tatar IH. (1966): Oriental sore in Iraq. Bull End Dis; 8:29-54.
- 43- Herwaldt BL, (1999): Leishmaniasis. Lancet 354:1191, [PMID: 10513726].
- 44- Weigle KA et al, (1991): Leishmanin skin test standardization and evaluation of safety, dose, storage, longevity of reaction and sensitization. Am J Trop Med Hyg 44:260, [PMID: 2035747].
- 45- Daud S: Laboratory and Histologic Study of Cutaneous Leishmaniasis. Arabic edition. Shomary R. for MD research, Damascus; 2002.
- 46- Oliveira-Neto MP et al, (1998): Leishmaniasis recidiva cutis in New World cutaneous leishmaniasis. Int J Dermatol 37:846, [PMID: 9865872].
- 47- de Oliveira CI et al (2003): Clinical utility of polymerase chain reaction-based detection of leishmania in the diagnosis of American cutaneous leishmaniasis. Clin Infect Dis 37:e149.
- 48- Uezato H et al (1998): Comparative studies of the detection rates of leishmania parasites from formalin, ethanol-fixed, frozen human skin specimens by polymerase chain reaction and Southern blotting. J Dermatol 25:623, [PMID: 9830259].

- 49- Bryceson A, (1987): Therapy in man. In Peters W, Killick- Kendrick R, eds. *The Leishmaniasis in Biology and Medicine*, Vol. 2. London: Academic Press.
- 50- Grogl, M. et al. (1999): "Successful topical treatment of murine cutaneous leishmaniasis with a combination of paromomycin (Aminosidine) and genamicin" *J Parasito* Apr; 85(2): 354- 9.
- 51- Bassiouny, A. et al. (1982): Cryosurgery in cutaneous leishmaniasis. *Br J Dermatol*; 107: 467- 74.
- 52- Neva FA, Petersen EA, Corsey R et al. (1984): Observations on local heat treatment for cutaneous leishmaniasis. *Am J Trop Med Hyg*; 33: 800- 4.
- 53- Currie MA. (1983): Rreatment of cutaneous leishmaniasis by curettage. *Br Med J*; 287: 1053- 6.
- 54- Duperrat, B. et al. (1966): Leishmaniose cutanee plurifocale traitee par glucantime intralesionelle. *Bull Soc Franc Dermatol Syph*; 73: 219- 20.
- 55- Gurei, MS. Et al. (2000): "Efficacy of cryotherapy and intralesional pentostam in treatment of cutaneous leishmaniasis" *J Egypt Soc Parasitol* Apr; 30 (1): 169- 76.
- 56- Asilian A et al, (2004): 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, [PMID: 15090013].
- 57- Alkhawajah, AM. et al. (1998): "N- methylglucamine antimonite (SbV+): intralesional canine tegumentary leishmaniasis therapy" *Parasite* Jun; 5 (2): 175- 80.
- 58- Selim, M. et al. (2000): "Local Leishmaniatic Lymphadenitis" *Gulf Journal of Dermatology & venereology* April 6(1): 22- 3.
- 59- Couppie, P. Et al. (1997): "Rapid diagnosis of cutaneous leishmaniasis and histoplasmosis by direct microscopic tests" *Ann Dermatol Venereol* May; 12 (3): 266- 8.
- 60- El-On J. et al. (1985): Topical treatment of recurrent cutaneous leishmaniasis with ointment containing paromomycin and methylbenzathonium chloride. *Br Med J*; 291: 704- 5.
- 61- Shazad B, Abbaszadeh B, Khamesipour A, (2005): Comparison of topical paromomycin sulfate (twice/day) with intralesional meglumine antimoniate for the treatment of cutaneous leishmaniasis caused by *L. major*. *Eur J Dermatol* 15: 85, [PMID: 15757817].

- 62- Asilian A et al, (2004): Evaluation of CO₂ laser efficacy in the treatment of cutaneous leishmaniasis. *Int J Dermatol* 43: 736, [PMID: 15485530].
- 63- Sharquie KE, al- Hamamy H, el- Yassin D, (1998): Treatment of cutaneous leishmaniasis by direct current electrotherapy: The Baghdadin device. *J Dermatol* 25:234, [PMID: 9609980].
- 64- Larbi EB et al, (1995): A randomized, double- blind, clinical trial of topical clotrimazole versus miconazole for treatment of cutaneous leishmaniasis in the eastern province of Saudi Arabia. *Am J Trop Med Hyg* 52:166, [PMID: 7872446].
- 65- Momeni AZ, Aminjavaheri M, Omidghaemi MR, (2003): Treatment of cutaneous leishmaniasis with ketoconazole cream *Jan*; 14(1):26-9.
- 66- Layegh P, Pezeshkpoor F, Soruri AH, Naviafar P, Moghiman T, (2009): Efficacy of cryotherapy versus intralesional meglumine antimoniate (glucantime) for treatment of cutaneous leishmaniasis in children. *Am J Trop Med Hyg*. Feb;80 (2):172-5.
- 67- Mapar MA, Omidian M. (2010): Intralesional injections of metronidazole versus meglumine antimoniate for the treatment of cutaneous leishmaniasis. *Jundishapur J Microbiol*. 3(2): 79-83.
- 68- Iraj F (2004): Comparison of intralesionally injected zinc sulfate with meglumine antimoniate in the treatment of acute cutaneous leishmaniasis. *Dermatology*. 209 (1):46- 9. PMID: [15237267].
- 69- Firooz A, (2005): Intralesional injection of 2% zinc sulfate solution in the treatment of acute old world cutaneous leishmaniasis: a randomized, double-blind, controlled clinical trial. *J Drugs Dermatol*. Jan- Feb; 4 (1):73-9.
- 70- Firooz A (2006): Imiquimod in Combination With Meglumine Antimoniate for Cutaneous Leishmaniasis *Arch Dermatol*. 142: 1575-1579.
- 71- Sadeghian G (2006): A comparison between intralesional hypertonic sodium chloride solution and meglumine antimonite in the treatment of cutaneous leishmaniasis. *Egyptian dermatology online j* vol.2 No 1:8, june.
- 72- Najim RA, Sharquie KE, Al- Zubaidy SA (2006): 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 Parasit* 100: 33.
- 73- Harms G (1991): A randomized trial comparing a pentavalent antimonial drug and recombinant interferon- γ in the local treatment of cutaneous leishmaniasis. *Tran R Soc Trop Med Hyg* 85: 214.

- 74- Asilian A, Davami M (2006): Comparison between the efficacy of photodynamic therapy and topical paromomycin in the treatment of Old World cutaneous leishmaniasis: a placebo-controlled, randomized clinical trial . Clin Exp Dermatol 31: 634.
- 75- Claes D (2003): Treatment of Cutaneous Leishmaniasis With Photodynamic Therapy Arch Dermatol. 139:432-434.
- 76- Zeina B, Banfield C, al- Assad S (1997): Topical glyceryl trinitrate: A possible treatment for cutaneous leishmaniasis. Clin Exp Dermatol 22:244. [PMID: 9536549].
- 77- Vardy D et al (2001): Efficacious topical treatment for human cutaneous leishmaniasis with ethanolic lipid amphotericin B. Trans R Soc Trop Med Hyg 95:184. [PMID: 11355557].
- 78- Frankenburg S et al (1998): Efficacious topical treatment for murine cutaneous leishmaniasis with ethanolic formulations of amphotericin B. Antimicrob Agents Chemother 42:3092. [PMID: 9835496].
- 79- WHO. (1984): The Leishmaniasis. Report of WHO Expert Committee. Technical Report Series, 701. Geneva: WHO.
- 80- Rook, A. et al. (1998) "Parasitic Worms and Protozoa" In Ed. Champion, R et al. Textbook of Dermatology, 6th.
- 81- Ballou WR. E al. (1987): Safety and efficacy of high dose sodium stibogluconate therapy of American cutaneous leishmaniasis. Lancet: ii: 12- 16.
- 82- Rais, S. et al. (2000): "Sodium stibogluconate (Pentostam) potentiates oxidant production in murine visceral leishmaniasis and in human blood" Antimicrob Agents Chemother 2000 Sep; 44 (9): 2406- 10.
- 83- Morits, A. Et al. (1998): "Clinical Follow- Up Examination After Treatment Of Canine Leishmaniasis" Tokai J Exp Clin Med Dec; 23(6): 279- 83.
- 84- Ribeiro, Al. Et al. (1999): "Electrocardiographic changes during lowdose short-term therapy of cutaneous leishmaniasis with the pentavalent antimonial meglumine" Braz J Med Biol Res Mar; 32(3): 297- 301.
- 85- Chulay, JD. Et al. (1983): High dose sodium stibogluconate treatment of cutaneous leishmaniasis in Kenya. Trans R Soc Trop Med Hyg; 77: 717- 21.
- 86- Bryceson ADM. (1970): Diffuse cutaneous leishmaniasis. II. Treatment. Trans R Soc Trop Med Hyg; 64: 369- 79.
- 87- Steuber, S. Etal. (1998): "PCR Follow-Up Examination After Treatment Of Canine Leishmaniosis (CaL) "Tokai J Exp Clin Med Dec; 23(6): 285- 92.

- 88- Kochar, DK. Et al. (2000): "The role of rifampicin in the management of cutaneous leishmaniasis" QJM Nov; 93(11): 733- 7.
- 89- Daoud, S. (1984): "Cutaneous Leishmaniasis" Ar Ed. Hubel, R. For M. D research, Damascus.
- 90- Travi, B. Et al. (1998): "Failure of albendazole as an alternative treatment of cutaneous leishmaniasis in the hamster model" Mem Inst Oswaldo Cruz Jul- Aug; 93(4): 515.
- 91- Hamerlinck, FF. Et al. (2000): "Serum Neopterin Concentration During Treatment Of Leishmaniasis: Useful as test of cure?" FEMS Immunol Med Microbiol Jan; 27(1): 31- 4.
- 92- Botelho, AC. Et al. (1998): "Histopathology of human American cutaneous leishmaniasis before and after treatment" Rev Soc Bras Med Trop an-Feb; 31 (1): 11- 8.
- 93- Lasri, S. et al. (1999): "Immune Responses In Vaccinated Dogs With Autoclaved Leishmania Major Promastigotes" Vet Res Sep- Oct; 30 (5): 441- 9.
- 94- Armijos, RX. Et al. (1998): "Field trial of a vaccine against New World cutaneous leishmaniasis in an at- risk child population: safety, immunogenicity, and efficacy during the first 12 months of follow-up" J Infect Dis May; 177 (5): 1352-7.
- 95- Streit, JA. Et al. (2001): "Protective immunity against the protozoan Leishmania chagasi is induced by subclinical cutaneous infection with virulent but not avirulent organisms" J Immunol Feb 1; 166 (3): 1921- 9.
- 96- Lainson R, Shaw JJ. (1987): Evolution, classification and geographical distribution. In: Peters W, Killick- Kendrick R, eds. The Leishmaniases in Biology and Medicine, Vol. 1. London: Academic Press: 1- 120.
- 97- Campbell- Lendrum, D. et al. (2001): "Domestic and peridomestic transmission of American cutaneous leishmaniasis: changing epidemiological patterns present new control opportunities" Mem Inst Oswaldo Cruz Feb; 96 (2): 159- 62.
- 98- Machado- Coelho, G. et al. (1999): "American Cutaneous Leishmaniasis in Southeast Brazil: Space Time Clustering" Im J Epidemiol Oct; 28 (5): 982- 9.
- 99- Walton, BC. Et al. (1973): Onset of espundia after many years of occult infection with Leishmania braziliensis. Am J Trop Med Hyg; 22: 696- 8.
- 100- Klotz O, Lindenberg H. (1923): The pathology of leishmaniasis of the nose. Am J Trop Med; 3: 117- 41.
- 101- Walton BC. (1987): American cutaneous and mucocutaneous leishmaniasis. In: Peters W, Killick- Kendrick R, eds. The

- Leishmaniasis in Biology and Medicine, Vol. II. London: Academic Press: 637- 44.
- 102- Biagi FF. (1953): The treatment of Mexican cutaneous leishmaniasis (chicle ulcer). *Med Mex*; 33: 436- 8.
 - 103- Vagas- Gonzalez, A. et al. (1999): "Response of cutaneous leishmaniasis (Chiclero's Ulcer) To Treatment With meglumine Antimoniate in Southeast Mexico" *Am J Trop Med Hyg* Dec; 61 (6): 960- 3.
 - 104- Terabe, M. et al. (1999): "Leishmania amazonensis infection in nude mice" *Exp Aim* Apr; 48 (2): 119- 23.
 - 105- Lianos- Cuentas, EA. Et al. (1984): Human mucocutaneous leishmaniasis in Tres Bracos, Bahia- Brazil: an area of *Leishmania braziliensis* infection. III. Cutaneous disease, presentation and evolution. *Rev Soc Bras Med Trop*; 17: 169- 77.
 - 106- Foch PH. (1954): Sur deux observation interessantes de leishmaniose forestiere americaine. *Bull Soc Pathol Exot*; 47: 509- 13.
 - 107- Osorio, LE. Et al (1998): "Mucosal leishmaniasis due to *Leishmania* (*Viannia*) *panamensis* in Colombia: clinical characteristics" *Am J Trop Med Hyg* Jul; 59 (1): 49- 52.
 - 108- Marsden PD. (1986): Mucosal leishmaniasis ('espundia' Escomel, 1911). *Trans R Soc Trop Med Hyg*; 80: 859- 76.
 - 109- Marsden, P. et al. (1984): Human mucocutaneous leishmaniasis in Tres Bracos, Bahia- Brazil: an area of *Leishmania braziliensis* transmission. III. Mucosal disease, presentation and initial evolution. *Rev Soc Bras Med Trop*; 17: 179- 86.
 - 110- Valli, LC. Et al. (1999): "Humoral Immune Responses Among Mucosal And Cutaneous Leishmaniasis Patients Caused By *Leishmania Braziliensis*" *J Parasitol* Dec; 85 (6): 1076- 83.
 - 111- Brito, ME. Et al. (2000): "Identification of Potentially Diagnostic *Leishmania Braziliensis* Antigens in Human Cutaneous Leishmaniasis by Immunoblot Analysis" *Clin Diagn Lab Immunol* Mar; 7 (2): 318- 321.
 - 112- Quijada, L. et al. (1998): "Analysis of the antigenic properties of the *L. infantum* Hsp 70: design of synthetic peptides for specific serodiagnosis of human leishmaniasis" *Immunol Lett* Oct; 63 (3): 169- 74.
 - 113- Picero, J. et al. (1999): "PCR- ELISA for diagnosis of mucocutaneous leishmaniasis" *Acta Trop* May 25; 73 (1): 21- 9.
 - 114- Marsden, PD. Et al. (1985): High continuous antimony therapy in two patients with unresponsive mucosal lesions. *Am J Trop Med Hyg*; 34: 710- 13.

- 115- Stanimirovic, A. et al. (1999): "Treatment Of Cutaneous Leishmaniasis With 20% Paromomycin Ointment" *J Eur Acad Dermatol Venereol* Nov; 13 (3): 214- 7.
- 116- Salaiza- Suazo, N. et al. (1999): "Treatment Of Two Patients With Diffuse Cutaneous Leishmaniasis Caused By *Leishmanian Mexicana* Modifies The Immunohistological Profile But not The Disease Outcome" *Tro Med Int Health* Dec; 4 (12): 801- 11.
- 117- Amato, V. et al. (1998): "Treatment of mucocutaneous leishmaniasis with pentamidine isothionate" *Ann Dermatol Venereol* Aug; 125 (8): 492- 5.
- 118- Krause, G. et al. (1999): "Topical paromomycin/ methylbenzethonium choride plus parenteral meglumine antimonite as treatment of American cutaneous leishmaniasis: controlled study" *Clin Infect Dis* Aug; 29 (2): 466- 7.
- 119- AlAbdely, HM. Et al. (1998): "Efficacies of KY 62 against *Leishmania amazonensis* and *Leishmania donovani* in experimental murine cutaneous leishmaniansis and visceral leishmaniasis" *Antimicrob Agents Chemother* Oct; 42 (10): 2542- 8.
- 120- Guerreiro, JB. Et al. (2000): "Mucosal Leishmaniasis: Quantitative Nasal Cytology As a Marker Of Disease Activity And Indicator Of Healing" *Ann Otol Rhinol Laryngol* Jan; 109 (1): 89- 94.
- 121- Davies, Cr. Et al. (2000): "Spraying houses in the Peruvian Andes with lambda- cyhalothrin protects residents against cutaneous leishmaniasis" *Trans R Soc Trop Med Hyg* Nov- Dec; 94 (6): 631- 6.
- 122- Mayrink, W. et al. (1999): "Short report: evaluation of the potency and stability of a candidate vaccine against American cutaneous leishmaniasis" *Am J Trop Med Hyg* Aug; 61 (2): 294- 5.
- 123- De Luca, PM. Et al. (1999): "Evaluation of the stability and immunogenicity of a vaccine against American tegumentary leishmaniasis" *Vaccine* Mar 5; 17 (90- 10): 1179- 85.
- 124- Pampiglione, S. et al. (1975): Studies on Mediterranean leishmaniasis. 3. The leishmanin test in kala-azar. *Trans R Soc Trop Med Hyg*; 69: 60- 8.
- 125- Rees PH, Kager PA. (1987): Visceral leishmaniasis and post- kala-azar dermal leishmaniasis. In: Peter W, Killick- Kendrick R, eds. *The Leishmaniases in Biology and Medicine*, Vol. 2. London: Academic Press: 848- 907.
- 126- Thakur, CP. Et al. (2001): "Observations on amphotericin B treatment of Kala- azar given in a rural set up in Bihar, India" *Indian J Med Res* Jan; 113: 14- 8.

- 127- Thakur, CP. Et al. (2001): "A single high dose treatment of kala- azar with Ambisonme (amphotericin B lipid complex): a pilot study": *Int J Antimicrob Agents* Jan; 17 (1): 67- 70.
- 128-Rashid JR, Chungo CV, Oater CN et al (1986): Post kala- azar dermal leishmaniasis occurring after long cure of visceral leishmaniasis in Kenya. *EA fr Med*: 63;365-71.
- 129-Sen Gupta P C, Bhattacharjee (1953): B. Histopathology of post kala- azar dermal leishmaniasis. *I Trop Med Hyg*; 56: 110-6.
- 130- Halder JP, Ghose S, Saha KC et al (1983): Cell mediated immune response in Indian Kala-azar and postkala azar dermal leishmaniasis-*Infect Immune*: 42: 702- 7.
- 131- Montalban CK, Martiney- Fernandez R, Calleja JL et al (1959): Visceral leishmaniasis (Kala- azar) as an opportunistic infection in patients infected with the human immunodeficiency virus in Spain. *Rev Infect Dis*; 11: 600- 60.
- 132- Dewandre luc (2006): "The chemistry of peels and a hypothesis of Action Mechanisms" In ed. *Chemical peels* ed Rubin MG, Elsevier Saunders, 1st ed: p7.
- 133-Bolognia, J. L (2008): "Chemical and Mechanical skin resurfacing" In ed. Monheit, G. D. Chastain, MA. Et al. *Dermatology*, 2nd ed Mosby Elsevier:p 2313.
- 134- Leanhardt, W. Lawrence N (2006): "Trichloroacetic acid peels" In ed. *Chemical peels*, ed Rubin MG, Elsevier saunders, 1st ed: p73.
- 135-Salmanpour, R. et al. (1999): "Erysipeloid leishmaniasis: an unusual clinical presentation " *Eur J Dermatol* Sep;9 (6); 458-9.
- 136- Raja, KM. et al. (1998): "Unusual clinical variants of cutaneous leishmaniasis in Pakistan" *Br J Dermatol* Jul; 139 (1): 111- 3.
- 137- Magill AJ et al (1994): Visceral infection due to *Leishmania tropica* in a veteran of Operation Desert Storm who presented 2 years after leaving Saudi Arabia. *Clin Infect Dis* 19:805. [PMID: 7803664].
- 138- Sacks DL et al (1995): Indian kala-azar caused by *Leishmania tropica*. *Lancet* 345:959. [PMID: 7715298].
- 139- Veraldi S et al (2006): Psoriasiform cutaneous leishmaniasis. *Intl Soc Dermatol* 45:129. [PMID: 16445503].
- 140- Wahba M et al (2005): Immunomodulatory properties of sand fly saliva and its role on vertebrate host. *J Egypt Soc Parasitol* 35:1135. [PMID: 16363290].
- 141- Nuwayri-Salti N et al (1994): Identification of leishmania isolates from a Lebanese population. *Am J Trop Med Hyg* 51:98. [PMID: 8059921].

- 142- Kubba R et al (1987): Clinical diagnosis of cutaneous leishmaniasis (oriental sore). *J Am Acad Dermatol* 16:1183. [PMID: 3597860].
- 143- Zerehsaz F et al (2003): Erysipeloid cutaneous leishmaniasis: Treatment with a new, topical, pure herbal extract. *Eur J Dermatol* 13:145. [PMID: 12695130].
- 144- Salmanpour R et al (1999): Erysipeloid leishmaniasis: An unusual clinical presentation. *Eur J Dermatol* 9:458. [PMID: 10491503].
- 145- Raja KM et al (1998): Unusual clinical variants of cutaneous leishmaniasis in Pakistan. *Br J Dermatol* 139:111. [PMID: 9764160].
- 146- Lahiry A (2002): Unusual presentation of cutaneous leishmaniasis. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 68:145. [PMID: 17656914].
- 147- Azadeh B (1985): "Localized" leishmania lymphadenitis: A light and electron microscopic study. *Am J Trop Med Hyg* 34:447. [PMID: 4003662].
- 148- Kubba R et al (1987): Dissemination in cutaneous leishmaniasis. I. Subcutaneous nodules. *Int J Dermatol* 26:300. [PMID: 3610435].
- 149- Uzun, S. et al. (1999): "Uncommon presentation of cutaneous leishmaniasis as eczema-like eruption" *J Eur Acad Dermatol Venereol* May; 12 (3): 266- 8.
- 150- Linss, G. et al. (1998) "Leishmaniasis of the lips mimicking amycotic infection" *Mycoses*; 41 Suppl 2: 78- 80.
- 151- Alraji, A. et al. (1998): "Leishmaniasis of the tongue in a renal transplant recipient" *Clin Infect Dis* Nov; 27 (5): 1332- 3.
- 152- Daoud, S. (2003): Topical Treatment of Cutaneous Leishmaniasis. Arabic edition. Koutayni, S. For MD research, Damascus.
- 153- Nilforoushzadeh, M.A. Jaffary, F. Reiszadeh, M. R. (2006): Comparative Effect of Topical Trichloroacetic Acid and Intralesional Meglumine Antimoniate in the treatment of acute cutaneous leishmaniasis. *Inter Jou of pharm* 2 (6): 633-636.
- 154- Daoud, S. (2009): Comparative study between the efficacy of the local injection of Antimonite, Zinc Sulphate 2% and Hypertonic solution of Sodium Chloride 7% in the treatment of cutaneuos leishmaniasis. Arabic edition. Hussein, K. For MD research, Damascus.
- 155- Asilian A, Sadeghinia A, Faghihi G, Momeni A, Amini Harandi A, (2003): The efficacy of treatment with intralesional meglumine antimoniate alone, compared with that of cryotherapy combined with the meglumine antimoniate or intralesional sodium stibogluconate, in the treatment of cutaneous leishmaniasis. *Ann Trop Med Parasitol* 97: 493- 498.
- 156-Kochar DK, Saini G, Kochar SK, Sirohi P, Bumb RA, Mehta RD, et al (2006): A double blind, randomized placebo trial of rifampicin with

- omperazole in the treatment of human cutaneous leishmaniasis. *Journal of vector borne disease* 43: 161-7.
- 157- Alkhawajah AM, LArbi E, Al- Gaidan Y, Abahussein A, Jain S. (1997): Treatment of cutaneous leishmaniasis with antimony: intramuscular versus intralesional administration. *Annals of Tropical and Parasitology* 91(8): 899- 905.
 - 158- Alsaleh QA, Dvorak R, Nanda A. (1995): Ketoconazole in the treatment of cutaneous leishmaniasis in Kuwait. *Inter J Dermatol* 34 (7): 495-7.
 - 159- Uzun, S. et al. (1999): Cutaneous leishmaniasis: evaluation of 3074 cases in the cukurova region of Turkey. *Br J Dermatol* Feb; 140(2): 347-50.
 - 160- Esfandiarpour I, Alavi A. (2002): Evaluating the efficacy of allopurinol and meglumine antimoniate (glucantime) in the treatment of cutaneous leishmaniasis. *Inter J Dermatol*; 41:521-4.
 - 161- Faghihi G, Tavakoli- .kia R. (2003): Topical paromomycin vs intralesional meglumine antimoniate in cutaneous leishmiansis. *Clin Exper Dermatol*; 28 (1): 13-6.
 - 162- Dogra J, Saxena VN. (1996): Itraconazole and leishmaniasis: A randomized double- blind trial in cutaneous disease. *Inter J Parasit*: 26(12): 1413-5.
 - 163- Jaffar H. (2006): Rifampine in cutaneous leishmaniasis- a therapeutic trial in Saudi Arabia. *J of Pakistan Association of Dermatologists*; 16: 4-9.
 - 164- Nilforoushzadeh MA, Jaffary F, Reiszadeh MR. (2006): Comparative effect of topical trichloroacetic acid and intralesional meglumine antimoniate in the treatment of acute cutaneous leishmaniasis. *Inter J Pharma*; 2 (6): 633-6.
 - 165- Layegh P, Pezeshkpoor F, Soruri A H, Naviafar P, Moghiman T (2009): Efficacy of Cryotherapy versus Intralesional Meglumine Antimoniate (Glucantime) for Treatment of Cutaneous Leishmaniasis in Children. *American J Trop Med Hyg*; 80(2):172-175.
 - 166- Gurei MS, Tatli N, Ozbilge H, Erel O, Seyrek A, Kocyigit A, Ulukanligil M, (2000): Efficacy of cryotherapy and intralesional Pentostam in treatment of cutaneous leishmaniasis. *J Egypt Soc Parasitol* 30: 169–176.