جامعة دمشق
كلية الطب البشري
قسم الأمراض الجلدية والزهرية

فعالية الحقن الموضعي لأملاح الأنتيموان (الغلوكانتيم) في علاج الليشمانية الجلدية عند الأطفال

Efficacy of Intralesional Meglumine Antimoniate (Glucantime) For Treatment of Cutaneous Leishmaniasis in Children

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

برئاسة وإشراف

المدرسة الدكتورة منال محمد

إعداد
د.دانية الجارح

العام الدراسي ٢٠١٤-٢٠١٥

كلمة شكر

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

وأخص بالشكر من أكرمتني وشرفتني بإشرافها على بحثي المتواضع المدرسة الدكتورة منال محمد رئيسة قسم الأمراض الجلدية والزهرية في جامعة دمشق ...

وأتوجه بالشكر إلى السادة الأعضاء المدرسين الذين شاركوا في لجنة التحكيم..

وامتناني أيضا" لكافة أعضاء الهيئة التدريسية والمشرفين وطلاب الدراسات العليا والعاملين في مشفى الأمراض الجلدية والزهرية ....

إهداء

إلى تراب الوطن الحبيب الذي رغم كل جراحه لم يبخل علي بدفئه وعطائه ...

إلى المشاعل المضيئة والقلوب الكبيرة إلى أساتذتي الذين كان لهم الفضل في حاضري ومستقبلي ...

إلى أبي وأمي الغاليين الذين فتحا أمامي دروب النجاح وهيأا لي كل أسباب التفوق ...

إلى إخوتي الأعزاء الذين ساندوني وكانوا إلى جانبي في كل خطوة أخطوها نحو النجاح ...

إلى أصدقائي وزملائي الذين كانوا معي وشاركوني أحلى الذكريات...

إلى المعلم والأخ والصديق .. شكرا" لك على مساعدتك وتشجيعك ...

لكم جميعا" أهدي هذا العمل المتواضع بكل الشكر والامتنان ...

مخطط البحث

الدراسة النظرية	
مقدمة	8
أولا":الدراسة الوبائية:	9
1-تعريف	9
2-لمحة تاريخية	9
3-تصنيف داء الليشمانيات	9
4-شكلياء الطفيلي	10
5-دورة حياة الطفيلي	13
6-النواقل	15
7-الخازن	17
8-الإمراضية	17
8-1-العوامل المتعلقة بالطفيلي	17
8-2-العوامل المتعلقة بالثوي	18
ثانيا":داءاللليشمانيات الجلدي في العالم القديم :	19
1-السببيات والوبائيات	19
1-1-وضع الليشمانيا في سوريا	20
2-الإمراضية	21
3-المظاهر السريرية	22
3-1-الليشمانيا الجلدية بسبب الليشمانيا الكبرى	22
3-2-الليشمانيا الجلدية بسبب الليشمانيا المدارية	23
3-3-الليشمانيا الجلدية بسبب الليشمانيا الأثيوبية	23

3-4-الليشمانيا الجلدية بسبب الليشمانيا الدونوفانية الطفلية	24
3-5-اليشمانيا الجلدية الناكسة	26
3-6-الليشمانيا الجلدية المنتشرة	27
4-التشريح المرضي	28
4-1-نسجيات الليشمانيا الجلدية الحادة	29
4-2-نسجيات الليشمانيا الجلدية المزمنة	30
4-3-نسجيات الليشمانيا الجلدية المنتشرة	31
5-التشخيص	32
6-الإجراءات التشخيصية	33
6-1-الخزعة الجلدية	33
6-2-اللطاخة	33
6-3-تلقيح الحيوانات المخبرية	34
6-4- الاختبارات المخبرية	34
6-5-الاختبارات المصلية	35
6-6-اختبار ليشمانين	35
6-7-التقنيات الجزيئية	36
7-العلاج:	36
7-1-المعالجة الموضعية	37
7-1-1-المعالجة بالحقن الموضعي لأملاح الأنتيموان	38
7-1-2-المعالجة الموضعية أو الحقن الموضعي بغير أملاح الأنتيموان	38
7-1-3-المعالجات الفيزيائية	40
7-2-المعالجة الجهازية	43
7-2-1-المعالجة بمركبات الأنتيموان	43

7-2-2-المعالجة بثنائيات الأمين	45
7-2-3-المعالجة بمضادات الملاريا	46
7-2-4-معالجات جهازية أخرى	46
8-الوقاية	49
ثالثاً – داء الليشمانيات الجلدي والجلدي المخاطي الأميركي:	50
1-السببيات والوبائيات	50
2-الإمراضية	50
3-المظاهر السريرية	51
3-1-الليشمانيا الجلدية بسبب المجموعة المكسيكية	51
3-2-الليشمانيا الجلدية بسبب المجموعة البرازيلية	51
3-3-الليشمانيا الجلدية المخاطية الأمريكية	52
4-التشخيص	54
5-المعالجة	55
6-الوقاية	57
رابعاً – داء الليشمانيات الحشوي:	59
1-السببيات والوبائيات	59
2-الإمراضية والمظاهر السريرية	60
3-التشخيص	60
4-المعالجة	61
5-الإنذار	61
-الليشمانيا الأدمية بعد كالاآزار	61
الليشمانيا الحشوية عند مرضى HIV	63

الدراسة العملية	
1- مبررات البحث	64
2- هدف البحث	64
3-أهمية البحث	64
4-طريقة ومواد الدراسة	65
5-طريقة إجراء الدراسة	66
6-كيفية تقييم نتائج الدراسة	68
7-جمع النتائج وتحليلها	69
الدراسة الإحصائية :	70
أولاً – وصف العينة	70
ثانياً – الدراسة الإحصائية التحليلية	73
I – نتائج دراسة بعض الخصائص المتعلقة بالأطفال والآفات في عينة البحث	74
1 – نتائج دراسة بعض الخصائص المتعلقة بالأطفال في عينة البحث	74
2-نتائج دراسة بعض الخصائص المتعلقة بالآفات في عينة البحث	77
II-دراسة درجة الاستجابة السريرية في عينة البحث	83
III-دراسة حدوث التأثيرات الجانبية في عينة البحث	99
IV – دراسة نجاح المعالجة وفشلها في عينة البحث	102
V – دراسة النكس بعد ستة أشهر في حالات الشفاء التامّ	104
ثالثا"-التحليل والمناقشة	105
رابعا"-المقارنة مع الدراسات العالمية	108
خامسا"-الاستنتاجات	109
سادسا"-التوصيات والمقترحات	110

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 الإنتشار العالمي حيث بلغ عدد الإصابات حوالي 12 مليون، يقدر الوقوع السنوي حوالي 2مليون حالة 25% منها من النمط الحشوي[1].

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

في الولايات المتحدة أغلب حالات الليشمانيا الجلدية استوردت ما عدا شكل مستوطن في تكساس بسبب الليشمانيا المكسيكية[3,2].

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

صنفت منظمة الصحة العالمية داء الليشمانيا كداء من الفئة الأولى، إن الانتشار الجغرافي الحالي نتيجة الهجرة الريفية المدنية، ومشاريع التقدم الصناعي الزراعي الذي يجلب المقيمين المدنيين إلى مناطق ريفية مستوطنة. تتضمن العوامل الأخرى للكوارث الطبيعية، نقص استعمال المبيدات الحشرية، إرتفاع 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 المثقبياتTryponosoma ولا تبدي أي مظاهر جنسية[6].

هذه الأنواع متشابهة شكلية وتفرق عن بعضها بتحليل DNA وحالة الأنزيم الأسوي يميل كل نوع لإصابة منطقة جغرافية معينة، مبينة في الجدول(1).[7]

2-لمحة تاريخية:

عرف المرض منذ القدم وقد تم وصفه ووصف علاجه منذ القرن العاشر الميلادي سواء عند المسلمين أو عند الفرس الذين كانوا يعالجونه بالكي، كما وصف الأخوان راسل حبة حلب وتكلم 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 .[7]

اكتشف وليام ليشمان عام 1900 طفيليات الليشمانياالدونوفانية في لطاخة من طحال جندي كان قد توفي بحمى الداء الأسود ثم وصف الطفيلي هو والعالم دونوفان عام 1903 لذا يسمى باسميهما مع أن الطبيب الروسي باروفسكيBarovesky وصفه أولاً عام 1898.[8]

وفي عام 1921 عرف الأخوانسيرجنت الناقل هو حشرة الفاصدة كما ميز العلماء السوفييت بين الليشمانية الجلدية الرطبة والجافة عام 1963.[7]

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 المخاطي، وداء الليشمانيات الحشوي. تنجم هذه الأقسام عن أنواع عديدة من طفيليات الليشمانيا موزعة في العالم القديم والجديد.[1] مبينة في الجدول(1).

4-شكلياء الطفيلي:

نمط حياة متعضية الليشمانيا متبدل في الفقاريات والحشرة وتبدي فيهما شكلين مختلفين لاسوطي في الأول وسوطي في الثاني.[6]

-الشكل غير السوطي amastigote "الشكل الليشماني" ويدعى جسم دونوفان ويعيش مجبراً داخل خلايا الجهاز الشبكي البطاني إما في الجلد والأغشية المخاطية أو في الكبد والطحال ونقي العظم ومخاطية المعي 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[9]، يتلون الطفيلي بلون رمادي مزرق باهت بملون الهيماتوكسيلين إيوزين بينما تتلون السيتوبلازما عند استعمال ملون غمزا بالأزرق الشاحب والنواة الكروية والضخمة باللون الأحمروتكون محاطة بغشاء مضاعف مع وجود نوية كبيرة فيها[10]، 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 مكون عصوي الشكل أصغر من النواة وتحتوي DNA وكذلك يشاهد خيط محوري[7] كما تحتوي المتعضية أيضاً على جهاز غولجي متطور وأجسام شحمية ومتقدرات ،ويعتبر وجود النواة مع النوية علامة تشخيصية هامة.[11]

- الشكل أمامي السوط Promastigote "الممشوقة" leptomonad ويوجد في معي الذبابة الفاصدة وفي أوساط الزرع الصنعية 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 محركة وسوط وحيد يتراوح طوله من 15 إلى 28 يبرز من النهاية الأمامية لجسم الطفيلي.

المتعضية	الجغرافية	المستودع	الناقل
العالم القديم			**الفاصدةPhlebotomus**
الليشمانياالدوندوفانية	شمال شرق الهند – بنغلادش – بورما	الإنسان	P.argentpes
الليشمانيا الطفلية	حوض المتوسط – الشرق الأوسط –الصين – وسط آسيا	الكلاب – الثعالب – أبناء آوى	p. ariasi p.peniciosus
الليشمانيا الدونوفانية "افريقيا"	السودان – كينيا – القرن الأفريقي	قوارض السودان – الكلاب – الانسان	p. orientalis p.martini
الليشمانيا الكبرى	أشباه الصحارى في الشرق الأوسط – شمال الهند – باكستان – شمال أفريقيا – السودان – وسط آسيا	اليرابيع "خاصة rhombomys,meriones	p.papatasii
الليشمانيا الكبرى	Saharan– –sabanna	القوارض خاصة arvicanthus – tatera	p.duboscqi

	السودان		
الليشمانيا المدارية	المدن في الشرق الأوسط – حوض المتوسط – وسط آسيا	الانسان – الكلاب	p. sergenti
الليشمانيا الأثيوبية	مرتفعات كينيا – أثيوبيا	الزلم Hyraxes procavia , heterohyrax	p. lingipes p. pedifer
العالم الجديد			**Lutzomyia**
الليشمانياالشاغازية	أمريكا الوسطى – شمال أمريكا الجنوبية خاصة البرازيل – فنزويلا	الثعالب	Lu logipalpis
الليشمانيا المكسيكية المكسيكية	ياكاتان– بيليز– غواتيمالا	قوارض الغابة خاصة ototylomys	Lu lmeca
الليشمانيا المكسيكية الأمازونية	الغابات الاستوائية في أمريكا الجنوبية	قوارض الغابة خاصة proechimys,oryzomys	lu.flaviscutellata
الليشمانيا البرازيلية البرازيلية	الغابات الاستوائية في أميركا الوسطى والجنوبية	قوارض الغابة	Lu spp Psychodopygus wellcoei
الليشمانيا البرازيلية الغويانانية	غويان – سورينام –	الكسلان sloth الشجريanteaters	Lu umbratilis

	داخل البرازيل – فنزويلا	(tamandna)	
الليشمانيا البرازيلية البنمية	بنما – كوستاريكا – كولومبيا	الكسلان choleopus	Lu trapidoi

الجدول (1) وبائيات داء الليشمانيات

5–دورة حياة الطفيلي:

يحتاج الطفيلي لإكمال دورة حياته إلى ثويين رئيسيين هما الثوي المتوسط أو العامل الناقل "أنثى الفاصدة أو أنثى اللوتزوميا" والثوي النهائي هو الإنسان أو الكلاب أو القوارض أو غيرها.

- **دورة الحياة عند الثوي المتوسط:**

بعد لدغ الحشرة للثوي المصاب بالليشمانيا تمتص جزءاً من الدم المحيطي الملوث بالطفيلي عديم السوط والذي يصل إلى معي الحشرة ليتحول بعد حوالي 62 ساعة في المعي 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[6] ويساعد سحق الحشرة في مكان اللدغ على حدوث الخمج[11].

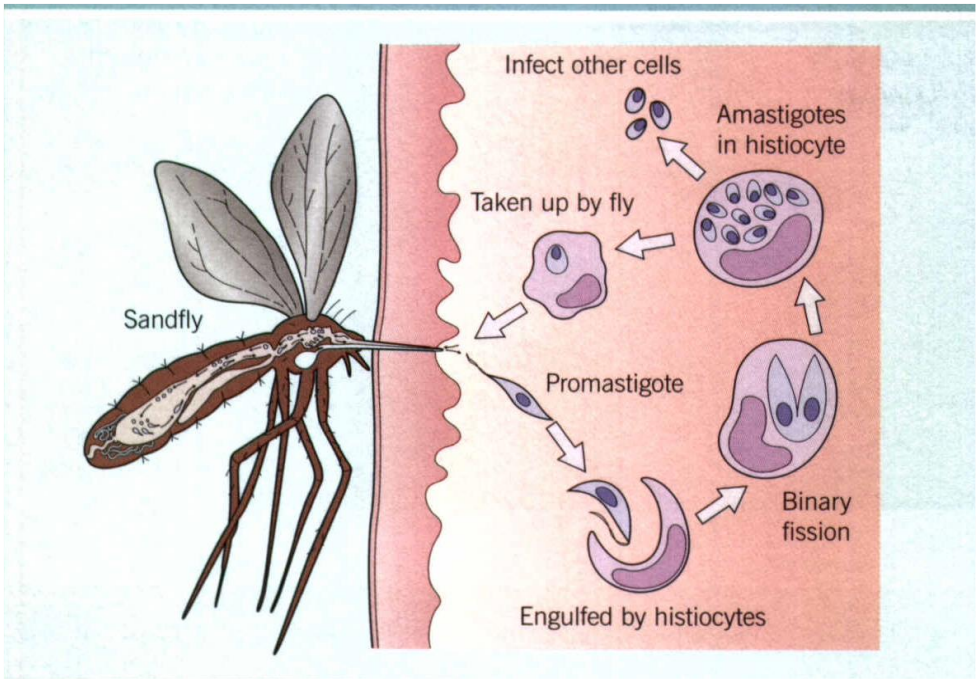
قد لا يتكاثر الطفيلي في معي الحشرة نتيجة وجود بكتريا أو أنزيمات تثبط نموه، وقد لا يستطيع الطفيلي الانتقال من البلعوم إلى الخرطوم وبالتالي ليست كل حشرة حاوية على الطفيليات قادرة على نقل الطفيلي إلى الثوي الملدوغ[7].

- **دورة الحياة عند الثوي النهائي:**

أثناء كل لدغة للإنسان أو الكلب أو القارض أو غيرها يدخل الأدمة ما بين 10-200 عنصر طفيلي مسوط، لتبلعم 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[7].

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[12].

ملاحظة: هناك احتمال لانتقال الطفيلي اللاسوطي من إنسان مصاب لآخر بالتماس الصميمي لكن هذا لا قيمة له[11].



شكل(1)دورة حياة الطفيلي

6-النواقل vectors:

تخضع أنواع الليشمانيا لدورة تطور في أمعاء ذبابة الرمل "الأنثى" من جنس الفاصدة Phlebotomus "من تحت عائلة Phelbotominae" في العالم القديم ولها أنواع عديدة ومن جنس lutzomyia و psychodopygusبالإضافة إلى الفاصدة من نوع ph.perniciosus في العالم الجديد[13].

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 تتواجد الليشمانيا 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[13].

تكون الإناث فقط ماصة للدم الذي تحتاجه من أجل تطور البيوض[14] وتبقى الإناث الحاملة للطفيلي معدية طوال فترة حياتها وهي حوالي ثلاثة أسابيع "وقد تمتد حياتها من 30 يوم إلى عدة أشهر وأحياناً سنة في حالة البيات الشتوي"[7] وتكون فعاليتها محصورة في أماكن تناسلها وكقاعدة فإن الفاصدة لا يمكن أن تصل إلى الطوابق العلوية إلا بمساعدة تيارات هوائية شديدة وبالتالي تبقى في المناطق المنخفضة لذا تشكل غرف النوم الواقعة على مستوى الأرض أماكن شائعة الإصابة[10].

توجد النواقل في منطقة البحر الأبيض المتوسط والشرق الأوسط والهند والصين وجنوب الاتحاد السوفيتي وافريقيا 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.[10]

شكلياء الناقل:

ذبابة الرمل هي حشرة صغيرة 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:[7]

الرأس: ويحوي عينين مركبتين وقرني استشعار طويلين فك قصير واخز وشفع من اللواسن الفكية.

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

البطن: وينتهي بالأعضاء التناسلية مع وجود شفعي ملاقط عند الذكر.

تعد الفاصدة حشرة ليلية تنشط ليلاً وتختبئ نهاراً وتكون لدغتها قوية مؤلمة لدرجة أنها توقظ النائم.

شكل(2) ذبابة الرمل

7-الخازن:

الخازن أو المستودع هو الكائن الحي الذي تتجمع فيه الأطوار المعدية وهي بحالة راحة أو كمون وهو الذي يلعب الدور الأساسي في انتشار المرض[7].

بصورة عامة داء الليشمانيات حيواني المصدر وكل نوع من الليشمانيا يفضل حيوان أو أكثر كمستودع للانتان تبعاً للمنطقة الجغرافية ولنوع الطفيلي ويكون الإنسان عادة ثوي عارض ما عدا في الليشمانيا الدونوفانية والمدارية والتي يعتقد أنها بشكل أساسي "إن لم يكن مطلق" إنسانية أي أن الإنسان هو المستودع الأساسي.[13]

8-الإمراضية:[15]

يعتمد الداء الناتج على مصير الأشكال غير المسوطة المبلعمة، يوجد عوامل متعلقة بالثوي وبالطفيلي، بالإضافة إلى عوامل تتعلق بالاختلافات الجغرافية[17,16]، تتضمن الأخيرة وسائط موسعة للأوعية، مضادة للتخثر، ومعدلة للمناعة موجودة في لعاب ذبابة الرمل[18]، وحجم التلقيح. بشكل عام تتداخل الطفيليات مع سبل الإشارة، الكيناز داخل الخلوي، عوامل الانتساخ والتعبير الجيني للماكروفاج مؤدية إلى تعطيل إمكانية توليد مواد قاتلة لليشمانيا، بالاضافة إلى تعطيل تنشيط الخلايا المتغصنة، الهجرة، امكانية تحرر سيتوكينات الخلايا التائية المساعدة[1].

8-1-العوامل المتعلقة بالطفيلي:[19]

تتضمن التخميج، الامراضية، الفوعة والانحياز النسيجي[20-21]، عوامل فوعة الأشكال المسوطة هي ليبوفوسفوغليكان،gp63 التي تعطل عمل الخلايا المخموجة،أما فوعة الأشكال غير المسوطةالنوعية لكل نوع تتضمن نتاج موقع جين A2 "الليشمانيا الدونوفانية"،بروتيازالسيستئين "الليشمانيا المكسيكية" ومماثل ليشماني لمستقبل كيناز س المفعل "الليشمانيا الكبرى".

بشكل عام الأنواع المنحازة للأحشاء تنتشر إلى الجهاز الشبكي البطاني، بينما الأنواع المحبة للجلد تنتشر فقط للعقد اللمفية / الجلد المجاور. بعض الأنواع تصيب الأغشية المخاطية مسببة ليشمانية جلدية مخاطية، هذا التقسيم ليس قاطع، الليشمانيا المدارية هي منحازة جلدياً لكنها قد تسبب داء حشوي[22–23]، والأنواع المنحازة للأحشاء قد تصبح منحازة جلدياً كعقابيل للمعالجة مثل الليشمانيا الأدمية بعد كالاآزار[24] أو خلال خمج متشارك مع الايدز.[25]

2-8 -**العوامل المتعلقة بالثوي:**[26,19]

تحدد المناعة التائية المكتسبة ونتيجة مقاومة الاستجابة التائية للمساعدة TH1، TH2سير الداء والاستجابة العلاجية. تؤدي الاستجابة TH1 إلى انتاج انترفيرون غاما و أوكسيد النترات مؤدية في حالة قاتلة لليشمانيا من قبل الماكروفاج ومسؤولة عن خمج تحت سريري وشفاء ذاتي لليشمانيا الجلدية، استجابة TH2 مسؤولة عن داء مترق مثلا" لليشمانيا الجلدية المنتشرة، بشكل عام المناعة المتواسطة بالخلايا التائية سليمة في الليشمانيا الجلدية و مضطربة في الليشمانيا الحشوية وحيوية في الليشمانيا الجلدية المخاطية.

يبدو أن المناعة الخلطية تلعب دوراً قليلاً أو ليس لها دور في تحديد سير الداء، تترفق العيارات العالية من الغلوبولينات المناعية IgG مع داء حشوي مزمن غير شاف.

ثانياً – داء الليشمانيات الجلدي في العالم القديم:

Cutaneous leishmaniasis in old world:

دمل حب، دمل دلهي، حبة الشرق، قرحة الشرق، دمل بغداد، الليشمانيا المدارية، قرحة قندهار، قرحة لاهور، حبة جرش، حبة النيل

Oriental sore, boutond'orent, delyh boil, allepo boil, Baghdad boil, biskra button, Kandahar sore, lahorde sore, jarash boil, nile boil

الليشمانيا 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-المسببات والوبائيات etiology and epidemiology:

ينجم داء الليشمانيات الجلدي عن الطفيلي الذي ينتمي إلى معقد الليشمانيا المدارية L. tropica complex [13]، وتكون الليشمانيا الجلدية مستوطنة في آسيا الصغرى وبدرجة أقل في بلاد كثيرة حول البحر المتوسط كما أن نسبة الحدوث في إيران والسعودية عالية[6] أي أنها موجودة بصورة عامة في البلدان الدافئة.[10]

توجد الليشمانيا الكبرى L. major المسؤولة عن ظهور الشكل الرطب لليشمانيا الجلدية في أجزاء واسعة مبعثرة من آسيا ،أفريقيا "باستثناء حزام الغابات الممطر" وأوروبا 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 لليشمانيا الجلدية في الجمهوريات الجنوبية من الاتحاد السوفييتي 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 أرياسيph.ariasi وتعد مسؤولة عن كل الإصابات الجلدية في غرب اليونان "في البلاد الواقعة على حدود البحر المتوسط الشمالية وتشمل إسبانيا وفرنسا وإيطاليا واليونان" وعن بعض الحالات في شمال أفريقيا[1-27-28] بينما توجد الليشمانياالأثيوبية 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 الليشمانين100%، أما في المناطق غير المستوطنة بالمرض مثل الواحات فإن الإصابات تحدث في كل الأعمار ولدى الجنسين وينقل المرض إليها عن طريق المسافرين [29].

1-1-وضع الليشمانيا في سوريا:

من المعروف أن الليشمانيا موجودة في سوريا وبشكل رئيسي في حلب وضواحيها وفي المناطق الشمالية 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 الليشمانيا 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[7].

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 26-mon" والتي توجد في المناطق الشرقية الصحراوية الجافة والقاحلة وفي دير الزور وقرى حوض الفرات ومنطقة البوكمال ودمشق وريف دمشق "النبك والرحيبة وجيرود وقارة وديرعطية ويبرود وضمير وعدرا والزبداني بالإضافة إلى قدسيا ودمر والهامة وجبل قاسيون[9]"، وتسبب الليشمانيا الجلدية الرطبة وتشكل الفاصدة الباباتاسية الناقل ويكون القارض ps.obesus الخازن الأساسي لها خاصة في شمال الضمير والرحيبة وطريق دمر حيث يوجد

غذاؤه الأساسي وهو نبات الشنان كما ينتشر بكثرة على طريق دمشق – حمص[7] ويكون حدوث المرض مرتفعاً في المناطق القريبة من جحور الحيوان القارض.

- الليشمانيا المداريةL. tropica "الذرية 76-mon" وتسبب الليشمانيا 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 الطفلية L. infantum "الذرية 1-mon" تسبب الليشمانياالحشوية وتوجد في المناطق الرطبة وشبه الرطبة أي في المناطق الساحلية وسلسلة الجبال الساحلية وجبل العرب[33].

2-الإمراضيةpathogenesis:

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 وبلاسمية مع موجودات أخرى قليلة.[30]

ثم يحدث مع الوقت نخري بؤري تدريجي للخلايا الحاوية على الطفيليات في الأدمة ربما نتيجة المناعة الخلوية المعتمدة على الأضداد، بينما تصبح البشرة المغطية مفرطة التقرن وتنشق

وتشكل قرحة نموذجية يكون سطحها مغطى بقشرة مؤلفة من حطام مفرط التقرن ونتحة جافة وخلايا ميتة وطفيليات حية وميتة، وتستمر هذه العملية عدة أشهر 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 مايحدث تنخر.[1]

توجد في حالات أخرى، خاصة المزمنة خلايا نظائر البشرة التقليدية وأحياناً حبيبوم وخلايا عرطلة مع نخر خفيف نسبياً وتغيرات بشروية مشابهة وفي هذه الحالات من الصعب إيجاد الطفيلي.[31]

3-**المظاهر السريرية clinical features**:[20]

عادة تقاس فترة الحضانة بالأشهر إذ أنها تتراوح من عدة 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 عدة آفات على الأجزاء المكشوفة من الجسم خاصة على الجلد الطرفي فوق البوارز العظمية، التي تلدغ بشكل آسهل من قبل الفاصدة، إن الوجه – الرقبة والساعدين هم الأشيع إصابة.

تختلف القصة المرضية للآفات الجلدية الناجمة عن الأنواع الأربعة للطفيلي في العالم القديم، ولكن يوجد تداخل كبير يعكس التبدل في استجابة المضيف[32]، لذا لا تكون الآفات وسيرها مميز دائماً للأنواع[33]، يتطلب تمييز الأنواع تقنيات كيميائية جزيئية ولا يتم سريرياً.[1]

وبصورة عامة يكون تتالي حدوث عقيدة ثم تقشر فتقرح ثم شفاء مع ندبة، شائعاً في كل القرحات ذاتية الشفاء.

3-1-**الليشمانيا الجلدية بسبب الليشمانيا الكبرى "الشكل الريفي أو الرطب"**:

تسببها الليشمانيا الكبرى وتتميز بآفات متعددة، فترة حضانة قصيرة "أسبوع إلى 3 أشهر" سير خفيف ،سريع واستجابة جيدة للعلاج. القوارض هي المستودع الحاضن الرئيسي.

بعد أن تلدغ ذبابة الرمل المصابة، تظهر واحدة أو عدة (تصل حتى 100) آفات تشبه لدغ الحشرات، غالباً على الأماكن المكشوفة مثل الوجه، الساعدين والساقين، أكثرهم يشفى خلال

أسبوع أو أسبوعين، وفقط قلة منهم تتطور إلى ليشمانيا جلدية، 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 إلى ثلاثة أشهر وتصل الآفة لقطر3-6 سم، أحياناً تظهر حول الآفة عقيدات ثانوية صغيرة متعددة 2-4 ملم ،يحدث الشفاء خلال2-6 أشهر ويترك ندبة ضمورية.[34-35]

3-2-**الليشمانيا الجلدية بسبب الليشمانيا المدارية "الشكل المدني أو الجاف"**:

تتيمز بأطول فترة حضانة وسير "أطول بمرتين من الشكل الرطب" واستجابة أسوأ للعلاج، الخمج محب للإنسان بشكل كبير لذا قد يستمر، يترقى، ينكس ويصيب الأحشاء [36-37].

وجود قرحة وحيد جافة على الوجه من الملامح المميزة [38].

يكون التطور على الشكل التالي: تظهر عقيدة بنية صغيرة ثم تصبح لويحة تتوسع ببطء 1-2 سم إلى 6 سم ،في هذه المرحلة تظهر قرحة ضحلة في المركز مع جلبة ملتصقة بشدة، العقيدات الثانوية المتعددة تظهر بشكل أقل من الشكل الرطب، بعد 8-12 شهراً تبدأ الآفة بالتراجع وتشفى القرحة تاركة ندبة[39].

قد يتواجد النمط الرطب والجاف عند نفس المريض.[24]

3-3-**الليشمانيا الجلدية بسبب الليشمانيا الأثيوبية:**

تظهر الآفات بشكل شائع في مركز الوجه وتكون وحيدة، تجتمع الحطاطات السوائل ضمن عقيدة كبيرة التي قد لا تنجلب أو تتقرح ،نادراً ما تلتهب الآفات وتشفى خلال 2-5سنوات، إذا عضت ذبابة الرمل على الحواف المخاطية للأنف والفم قد تتطور ليشمانيا جلدية مخاطية بدئية، تؤدي إلى تورم الشفتين والأنف وتستمر لعدة سنوات بدون التخريب العياني الذي يرى في أمريكا اللاتينية بسبب الليشمانيا البرازيلية[40]، تحمر خطراً عالياً لتتحول إلى ليشمانيا جلدية منتشرة.[1]

3-4-الليشمانيا الجلدية بسبب الليشمانيا الدونوفانية الطفلية:

تسبب ليشمانياحشوية عند الأطفال في حوض البحر الأبيض المتوسط، بينما عند البالغين تسبب داء جلدي بسيط ذاتي الشفاء بدون إصابة حشوية[28-41]، إن مظهر وتطور الآفات بشكل نموذجي بطيء وخفيف عندما تقارن مع تلك بسبب الليشمانيا الكبرى ،والتي قد تترافق معها في أفريقيا الشمالية، أحياناً تسبب آفات مخاطية مفردة.[28]

الطيف الشكلي لآفات الليشمانيا الجلدية في العالم القديم واسع تبدأ الآفات كحطاطات حمامية تكبر خلال عدة أسابيع لتصبح عقيدات / لويحات والتي غالباً ما تتقرح وتتجلب، الشكل المميز هو العقيدة التقرحية البركانية التي تتألف من قرحة غير مؤلمة مع حافة مدورة وقاعدة نخرية التي غالباً تتغطى بجلبة ملتصقة .تتضمن التظاهرات الأخرى عقيدات جليدية[42] وآفات تشبه الأكزيما[43]، صدافية الشكل [38]،شبيهة بالحمرة[44-45]، نطاقية، حلقية، داحسية، قريحية، راحية أخمصية[46]، ثؤلولية وجدرية الشكل[47] قد تحدث السواتل،اعتلال العقد اللمفاوية الناحي، التهاب العقد اللمفية الموضع[48]،انتشار لمفاوي شعروي الشكل، عقيدات لمفية تحت الجلد[42-49]، ونقص الحس الموضع .

قد تتطاول الآفات الناضجة وتتوضع موازية لخطوط الجلد[42]،كما تمت الإشارة إلى وجود حالة واحدة لآفة على الشفتين تشبه الإنتان الفطري[50] وحالة واحدة على اللسان لدى مريض "زرعت له كلية"[51]،الإنتان الثانوي شائع.

شكل (3)عقيدة متقرحة على الخد "علامة البركان"

شكل(4) لويحة مرتشحة مع وجود سواتل

التهاب العقد اللمفاوية الليشماني الموضع:

هو كينونة سريرية مرضية تتميز بحدوث التهاب عقد لمفاوية عند مرضى قد يظهرون آفات جلدية بمختلف أشكالها النموذجية ولكن ليس لديهم أي مؤشر على إصابة بالليشمانيا الحشوية.[52]

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

ويجب تمييز هذه الحالة عن حالة إلتهاب العقد اللمفاوية المرافقة لليشمانيا 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.[52]

الليشمانيا الشبيهة بالحمرة Erysipeloid:

وهي مظهر سريري غير معتاد، صنف خاص من المرضى يحدث لديهم بقع ولويحات متصلبة حمامية على الوجه والأنف تشبه الحمرة وأول ما وصفت عند 5 نساء إيرانيات بعمر بين 50-70 سنة.[10-53]

سبب هذا الشكل غير معروف ويمكن الشك بدور الأنواع الطفيلية المسببة وبالاستجابة المناعية للمضيف بالإضافة إلى التغيرات الهرمونية وتغيير الحاجز الجلدي.[53]

وقد شوهد بالفحص النسيجي بالعات تحوي أعداد كبيرة من الطفيليات اللاسوطية تملأ الأدمة العليا وتمتد لداخل الأدمة العميقة على طول الملحقات مع عدد من اللمفاويات والمصوريات.

3-5-**الليشمانيا الجلدية الناكسة "المزمنة، الذأبانية"**:[31]

تقريباً 40% من المخموجين بالليشمانيا المدارية في إيران وأفغانستان يطورون هذا الشكل المزمن من الداء، تظهر حطاطات بنية محمرة، عادة قريبة من ندبة آفة قديمة لليشمانيا الجلدية أو داخل الندبة، تتجمع وتشكل لويحة تشبه الذأب الشائع وعقيدات جمد التفاح، تسوء الآفات صيفاً وقد تتقرح أو تشكل حلقات متراكزة، ذكرت أشكال جدرية وثؤلولية على الأطراف السفلية لكنها نادرة، يحدث أيضاً 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 وتنتشر ببطء لعدة سنوات، تكون الاستقصاءات لإظهار الطفيلي أو دنا في الجلد المصاب سلبية بشكل شائع.

شكل(5) ليشمانيا جلدية مزمنة

3-6-**الليشمانيا الجلدية المنتشرة leishmaniasis cutis diffusa:**

يكون سببها في العالم القديم هو الليشمانيا الأثيوبية تملك ملامح مميزة:[40]

1-وجود آفة أولية تنتشر موضعياً وتشكل الداء الذي يتناثر إلى أجزاء أخرى من الجسم.

2-الآفات هي عقيدات لا تتقرح.

3-وجود عدد كبير من الطفيليات ضمن الآفات.

4-التشريح المرضي مميز بالبالعات المملوءة بالأشكال غير المسوطة.

5-لا تصاب الأعضاء الداخلية ولا توجد قصة للكالاآزر.

6-اختبار الليشمانين والاختبارات الأخرى للمناعة الخلوية النوعية سلبية عادة.

7-يترقى الداء ببطء ويصبح مزمناً.

8-تقدم المعالجة تحسناً تدريجياً فقط والنكس هو القاعدة.

تحت تأثير المعالجة يتبدل التشريح المرضي باتجاه الدرنة في نسبة من المرضى وقد يشفى بشكل كامل،وصفت حالات مترافقة من الليشمانيا والجذام.[26]

شكل (6) ليشمانيا جلدية منتشرة

4-التشريح المرضي:

تبدي الموجودات النسيجية بعض التشابه مع الحبيبومات الخمجية الأخرى من الجلد وترتبط المظاهر النسيجية بالموجودات السريرية لذا تم تقسيم الموجودات النسيجية إلى نسجيات حادة ونسجيات مزمنة "أي نسجيات الليشمانيا المزمنة وتشمل نسجيات الليشمانيا الناكسة والليشمانيا ما بعد الكالاآزار في العالم الجديد".[10]

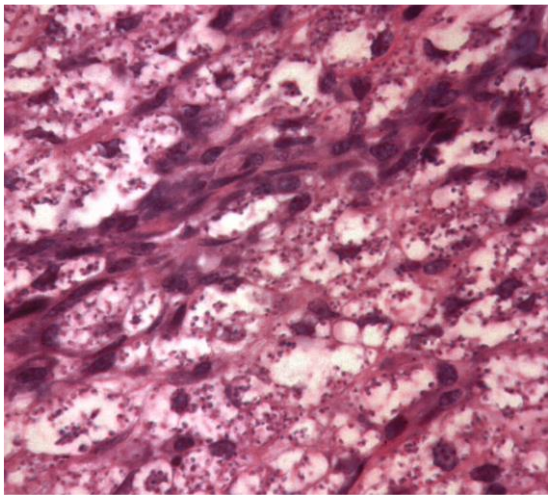
4-1-نسجيات الليشمانيا الجلدية الحادة:

يوجد تشابه بين آفات العالم القديم والجديد حيث يحدث في المرحلة المبكرة من سير المرض رشاحة التهابية مختلطة، كثيفة ومنتشرة بكامل الأدمة مؤلفة من الناسجات وخلايا عرطلة عديدة النوى متفرقة ،لمفاويات وخلايا مصورية التي تحوي أحياناً أجسام روسل وهي مواد من غلوبولينات مناعية محبة للحمض "ايوزينية" متجانسة داخل سيتوبلاسما الخلايا المصورية، توجد منطقة غرنز "الرشاحة الالتهابية تعف عن الأدمة الحليمية".

أيضاً ستشاهد الحمضات والعدلات والالتهاب حول العصب لكل بشكل أقل شيوعاً، ولكن الميزة الواسمة في الداء هو وجود أجسام ليشمان دونوفان وهي الطفيليات اللامسوطة الموجودة ضمن الناسجات وخارج الخلية، وجدت في حوالي 70% من الحالات.[10]

تتلون الطفيليات بملون غيمزا بشكل متقدري والصانعة المحركة بلون أحمر براق، مع ترقي الآفة يقل عدد الطفيليات، في المراحل المتأخرة من داء الليشمانيات الحاد قد تشبه النسجيات الشكل المزمن الذي يمتاز بالتهاب جلد حبيبومي 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 خطل 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.



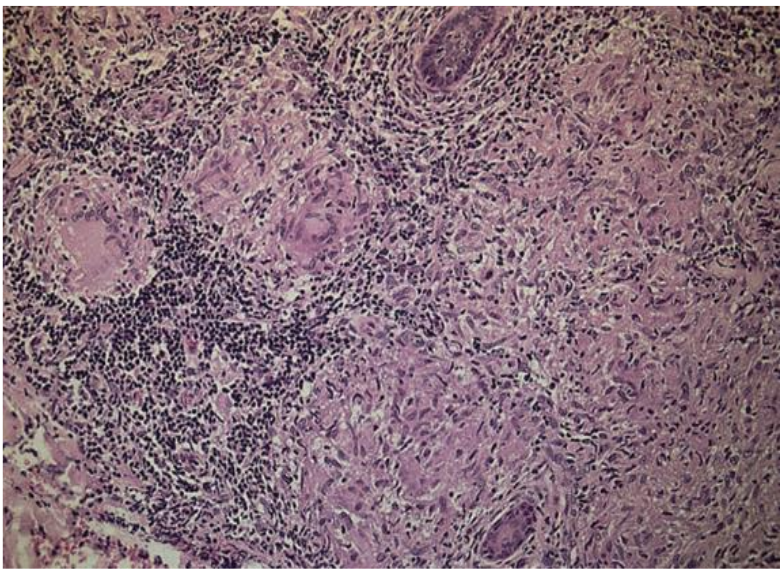
شكل(7) ليشمانيا جلدية (آفة باكرة نرى عديمات السوط داخل البالعات)

4-2-نسجيات الليشمانيا الجلدية المزمنة:

تبدي البشرة في الليشمانيا الناكسة تغيرات متنوعة، ففي المناطق التي تقارب فيها الرشاحة الأدمية البشرة قد يحدث فرط تصنع بشروي ورمي كاذب، وفي المناطق التي تكون فيها منطقة غرنز موجودة قد تبدو البشرة طبيعية وقد يحدث تفاعل نسجي حزازاني يشمل ضمور بشروي وسدادات قرنية وتنكس بؤري مائي لخلايا الطبقة القاعدية مع فقد الصباغ الذي يدخل في بالعات الميلانين في الأدمة الحليمية.[10]

يوجد في الأدمة رشاحة كثيفة منتشرة في الأدمة السطحية والعميقة بنموذج منتشر أو عقيدي 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 الذي يكون واضح سريرياً وأفضل ما يقدر في المقاطع الملونة بملونات النسيج المرن حيث يظهر فقد واسع للألياف المرنة.[10]



شكل(8) ليشمانيا جلدية مزمنة (التهاب جلد حبيبومي)

4-3-نسجيات الليشمانيا 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.[10]

قد نجد بإتجاه 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 الحبيبومات الخمجية الأخرى وهي داء الشعريات المبوغة والفطار البرعميblastomycosis وداء النوسجات واليوزyaws وصمغ الافرنجي والسل الجلدي والحبيبوم المغبني وصلدمة الأنف.[10]

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 "الكلبسيلات الرئوية" ويتم تمييز الصلدمة بوجود عدد كبير من المصوريات في الرشاحة مع تشكل أجسام روسل بشكل كبير جداً بينما تكون أجسام روسل قليلة في داء الليشمانيات، أما بالنسبة للفطار البرعمي فإن البالعات فيه تحوي متعضيات قطرها5-18ميكرون وتتلون بالإضافة إلى داء النوسجات والحبيبوم المغبني بملونات الفطور وتشمل كاشف شيف PAS و methenaminesilverGrocott's-كما ويميز الحبيبوم المغبني بتشكل خراجات صغيرة تحوي عدلات.[10]

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

تشبه الموجودات النسيجية في الليشمانيا الناكسة إلى حد كبير تلك الموجودة في الذأب الشائع والجذام الجذمومي والساركوئيد وقد لا نستطيع التمييز بينها ولكن قد يكشف التلوين بغمزا متعضيات الليشمانيا في الليشمانيا الناكسة وتظهر المتفطرات الدرنية والجذامية عند التلوين المقاوم للحمض في التدرن والجذام على التوالي، ويساعد الوسم بالتلوين المناعي بإستخدام مضاد المتفطرات البقرية عديد النسائل BCG في تمييز المتفطرات عن الليشمانيا كما أن الجذام الدرني يميل لتشكيل حبيبومات على مسير الأعصاب الجلدية وهذا غير موجود في الليشمانيا الناكسة أو داء الليشمانيات ما بعد الكالاآزار، في الساركوئيد الجلدي يكون الحبيبوم نموذج بشراني أكثر من رشاحة لمفاوية محيطة وقد توجد فيه الأجسام النجمية أو أجسام شومان لكنها ليست نوعية.[10]

5-**التشخيص:**

لا يكون التشخيص السريري صعباً في حالة القرحات النموذجية في المناطق المستوطنة أو عند المسافرين العائدين من المناطق الموبوءة. لكن تظهر الصعوبات في حالة القرحات العميقة تحت الجلد "التي تسمى آفات بركانية" ،قرحات تنشأ عن الانتشار اللمفاوي أو قرحات مزمنة سيطر عليها التندب.[1]

يشتبه بالتشخيص الإيجابي لليشمانيا 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 حبيبومات الليشمانيا في الأدمة بعينات ملونة بالهيماتوكسيلين ايوزين.

8-زرع أماميات السوط على وسط Nicole-Novy-Macneal "NNN" في عينات الآفة.

9-إظهار DNA الطفيلي عن طريق PCR.

ويكون التأكيد من خلال إظهار الطفيلي عن طريق الفحص المباشر للطاخة.[13]

6-الإجراءات التشخيصية:

6-1-الخزعة الجلدية:[1]

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

إن رؤية وتحديد طفيلي الليشمانيا أصعب في القطع النسيجي منه في اللطاخة.[13]

6-2-اللطاخة:

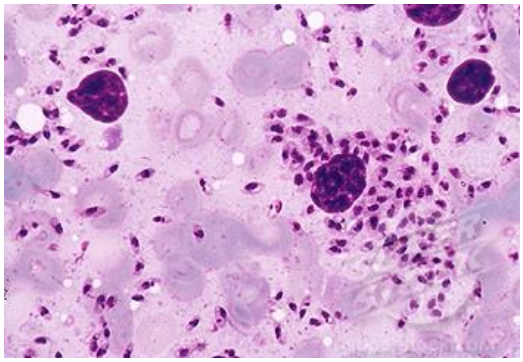
قد تستخدم عدة تقنيات وتملك نسبة نجاح تتراوح من50-80 %.[24]

يتم التحري مباشرة عن الطفيليات عديمة السوط بالفحص المجهري الذي يعتبر طريقة آمنة وسريعة وغير مكلفة [54] ،تبدو المتعضيات اللاسوطية في المراحل المبكرة للآفة بعد التلوين بغيمزا كأجسام زرقاء شاحبة بيضوية مع نواة زرقاء قاتمة وصانعة محركة صغيرة نقطية الشكل داخل سيتوبلاسما البالعات النسجية 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 الميتيلي، تلون بملون غيمزا وتشاهد تحت العدسة الغاطسة بزيت الأرز.[1]

اللطاخة الانطباعية باللمس نحصل عليها بضغط لطيف للخزعة الجلدية على السلايد مرتين إلى 5 مرات، هذه الطريقة تؤمن حساسية أعلى من القطع النسيجي.[55]

كما يمكن تحضير اللطاخة من نتحة القرحة "من القاعدة حيث تكون كمية الطفيلي كبيرة" وغالباً ماتكون إيجابية 90.4% حتى لو كانت الآفة متقيحة لأن الخمج الثانوي غير شائع.[13]



شكل(9) طفيليات عديمة السوط في اللطاخة

6-3-تلقيح الحيوانات المخبرية Xenodiagnosis:

مفيد عندما يكون عدد الطفيليات قليل.[23]

المجهر الالكتروني لا يمتلك ميزات أكثر من المجهر الضوئي واستخدامه محدود.[23]

6-4- الاختبارات المخبرية:

أ. أضداد وحيدة النسيلة:

تستخدم أضداد وحيدة النسيلة ضد مستضدات ليشمانيا معينة التي تتميز بحساسية ونوعية عالية على أماميات السوط واللاسوطيات في عينات اللطاخة،الخزعة أو الزرع.

تستخدم أضداد G2Dio ضد أنواع واسعة من الليشمانيات وتعد اختبار مسح سريع لداء الليشمانيات[56] ولكنه 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%[23]. ويمكن الكشف عن أماميات السوط حسب وسط الزرع المستخدم وعمر الآفة

"لا تظهر الطفيليات في الليشمانيا الناكسة أي أن الزرع سلبي كما هو الحال بالنسبة للفحص المباشر" ولا يعتبر الزرع سلبي إلا بعد مرور 4أسابيع على اجراؤه[12] ،ولا 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 منقاة من طفيلي الليشمانيا للكشف عن الأضداد الجوالة 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 بعيارات منخفضة[57]" ونوعيتها منخفضة "لأنها تتصالب مع الجذام، الملاريا، وبقية أخماج المثقبيات الأخرى".[1]

6-6-اختبار ليشمانين:

اختبار الليشمانين مشابه لاختبار السلين ويكشف عن التعرض لليشمانيا ولا يميز بين الخمج الحالي والسابق[58] 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 الليشمانيا الجلدية (ماعدا في الشكل المنتشر) وتكون الإيجابية شديدة في الليشمانيا الناكسة وسلبياً في الحالات الخاملة.[1]

يحقن 0.5 مل من معلق الليشمانين (وهو عبارة عن مستضدات لأماميات السوط المزروعة بعدد $5x10^6$ / مل في محلول الفينول الملحي 0.5% في الوجه الراحي للساعد ويقرأ ناتج الحقن بعد 48–72 ساعة فإذا حدثت صلابة بقطر 5 ملم أو أكثر فإن الاختبار يعتبر إيجابي.[59]

6–7–التقنيات الجزيئية:

يستخدم التقنية الجزيئية بروبات قليلة النكليوتيد النوعية "لكل نوع من أنواع الليشمانيا" موجهة ل DNA صانعة الحركة، وقد تستخدم في كل العينات.

تفاعل سلسلة البوليمراز PCR (Polymerase chair reaction) وهو إجراء مفيد ويمتلك نوعية عالية وحساسية تفوق تلك المشاهدة في المجهر الضوئي والزرع ، خاصة في الحالات التي يكون فيها عدد العصيات قليل.[60–61]

أحياناً قد تكون إيجابية كاذبة وتمييز الأنواع مشكلة في الليشمانيا الجلدية في العالم الجديد، تفضل العينات المثبتة بالإيتانول أكثر من المثبتة بالفورمولين والعينات المجمدة.[62]

هو طريقة لنسخ متتاليات DNA النوعية إلى مستوى يمكن كشفه وتحليله بسهولة مما يسمح لكمية قليلة من DNA أن تكشف [10].ويطبق على رشافة بزل نقي أو عقد أو جلد، وهو طريقة جيدة لتأكيد التشخيص السريري.[12]

7–العلاج:

تشفى معظم القرحات عفوياً لكن لا يمكن التنبؤ بفترة بقائها عند المصاب.[13]

الحكمة من علاج خمج محدد لذاته هي تجنب تشكل ندبات مشوهة في المناطق المكشوفة خاصة الوجه وتجنب الإنتان 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[6]، من الصعب تقرير المعالجة الأفضل أو الحاسمة عن

طريق المقارنة العلاجية والسبب تعدد أنواع ونويعات الطفيلي بالإضافة لحدوث الشفاء العفوي للآفات وبنسبة عالية.[9]

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

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

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

7-1-المعالجة الموضعية:

يستخدم العلاج الموضعي للآفات الصغيرة غير الملتهبة خاصة في المناطق التي لا تتطور فيها الليشمانيا الجلدية الموضعة إلى الشكل الناكس أو الشكل الشعرواني المبوغاني أو إلى إصابة جلدية مخاطية.[63]

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

يعتبر حقن 1-2 مل من ستيبوغلوكونات الصوديوم Stibogluconate – Na (البنتوستام) داخل الآفة أو في حدودها بفواصل أسبوعية وبجرعة 1 ملغ / كغ من الوزن أو حقن ميغلومين الأنتيموانmeglumine antimoniate (الغلوكانتيم) مرة واحدة أو مرتين بفاصل عدة أيام الأكثر نجاعة[64]. وينصح بالعلاج بهذه الطريقة عندما تكون الآفات قليلة العدد حتى لو كانت غنية بالمتعضيات.[11]

وبينت إحدى الدراسات أن حقن البنتوستام داخل الآفة يؤدي إلى شفاء أو تحسن ملحوظ في 92% مقابل 78% ناجمة عن المعالجة القرية[65]، وبينت دراسة أخرى أن تشارك المعالجة القرية مع حقن الغلوكانتيم داخل الآفة أدى إلى نسبة شفاء 90.9% مقابل 57.15% عن المعالجة القرية و 55.63% عن حقن الغلوكانتيم داخل الآفة [66].كما أن فعالية الغلوكانتيم بهذه الطريقة تعادل فعاليته إذا ما أعطي عضلياً علماً أن الحقن داخل الآفة آمن وفعال بسرعة واقتصادي في حالات CL البسيطة خاصة عند مرضى القلب أو الكبد أو الكلية.[67]

قد تستجيب الليشمانياالناكسة لحقن البنتوستام أو البنتاميدين داخل الآفة ،وساعدت إضافة الستيروئيدات لهذا الحقن في بعض الحالات حيث يمكن حقن معلق مدد من الستيروئيدات القشرية البلورية[11-68]،يعالج التهاب العقد اللمفاوية الليشماني الموضع بحقن الغلوكانتيم داخل الآفة.[52]

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

7-1-2-1-مضادات الفطور الموضعية:

قارنت إحدى الدراسات بين كريم كلوتريمازول1% وميكوزالين2% حيث طبقا يومياً لمدة 30يوم وكان الكلوتريمازول فعالاً أكثر ويفضل استخدامه للآفات البسيطة[69]، أما كريم كيتوكونازول أعطى نسبة شفاء قليلة لذا لا يمكن استخدامه لوحده في علاج CL.[70]

7-1-2-2-بارومومايسين الموضعي:

إن العلاج الموضعي باستخدم مرهم بارومومايسينParmomycin سلفات 15% مع ميثيل بنزيثونيومكلورايد12% methyl benzethonium chloride أو مع البولة 10% في بارافين أبيض طري أو مع مرهم جنتاميسين0.5% يعطي نسب شفاء عالية نسبياً[63-71].

وبينت دراسة أن استخدام مرهم بارومومايسين سلفات 15% مع البولة مرتين يوميا"لمدة20 يوم أعطى نسبة شفاء66% مقابل 68% عن حقن الغلوكانتيم داخل الآفة في علاج الليشمانيا الجلدية الناجمة عن الليشمانيا الكبرى.[72]

7-1-2-3-حقن سلفات الزنك ضمن الآفة:

أظهرت دراسة أن حقن 0.4-4 مل من سلفات الزنك 2% ضمن آفات CLالناجمة عن الليشمانيا الكبرى والمدارية مرة أسبوعياً لمدة 6 أسابيع حقق نسبة شفاء 83.3% [73]،لكنه كان أقل فاعلية من حقن الغلوكانتيم.[74]

7-1-2-4-ايميكيمود الموضعي:

تمت مشاركة كريم ايميكيمود5% يطبق 3 مرات أسبوعياً لمدة 28 يوم مع ميغلومين أنتيموان عضلياً "20 ملغ / كغ / يوم لمدة 14 يوم" لكن لم يكن لهذه المشاركة تأثيراً مفيداً في مناطق موبوءة بالليشمانيا المدارية.[75]

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

أبدى حقن 0.5-1 مل من محلول كلور الصوديوم مفرط التوتر5% أسبوعياً استجابة جيدة في الآفات الصغيرة ويمكن استخدامه كمعالجة بديلة في حال التحسس لمركبات الأنتيموان[76]،كما استخدم بتركيز 7% وأعطى نسبة عالية من الشفاء وصلت إلى 96%.[77]

7-1-2-6-حقن انترفيرون غاما:

سجلت فعالية INF –y عند الحقن حول الآفة لكنه غالي الثمن[6] وبينت دراسة أن حقن 25مكغ من الانترفيرون غاما مرة أسبوعياً لمدة خمس أسابيع أقل فاعلية من حقن الغلوكانتيم.[78]

7-1-2-7-المعالجة الضوئية الديناميكية:

يتم تطبيق دلتا أمينوليفولينيك أسيد بتركيز 10% موضعياً لمدة 4 ساعات تحت ضماد ثم تعرض الآفة للضوء الأحمر 570-670 بطاقة "75-100 جول/ سم^2" تكرر الجلسات أسبوعياً حتى زوال عديمات السوط amastigotes من اللطاخة،وحققت هذه المعالجة فعالية كبيرة حيث تقوم على تخريب الآفة بدون إصابة النسج السليمة المحيطة.[79-80]

7-1-2-8-معالجات أخرى:

أعطى حقن 0.5-2 مل من الميترونيدازول ضمن الآفة مرة أسبوعياً لمدة 8 أسابيع نسبة شفاء قليلة 16.6% وكان مؤلماً أكثر مقارنة مع حقن الغلوكانتيم.[81]

سجلت فعالية المركب الإيتانولي من أمفوتريسين ب عند مرضى الليشمانيا الكبرى حيث حسن من اختراق الجلد وقتل العضيات الحساسة.[82-83]

كما ذكرت فعالية التطبيق الموضعي لثلاثي نترات الغليسيرول عند مريض مصاب بـCL.[84]

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.[85]

تؤدي المعالجة القرية إلى حدوث فصل بشروي أدمي فوق منطقة الغشاء القاعدي لذلك لا تحدث تندب بعد عودة التبشرن وتعتبر المعالجة الأفضل للحالات المحددة غير المختلطة.[9]

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 78.5مئوية.

من العناصر المبردة أول أكسيد الآزوت ويعطي حرارة 70درجة مئوية عندما يستعمل في جهاز مغلق.

يعد الآزوت السائل أكثر العناصر المبردة المستعملة في الأمراض الجلدية وتبلغ درجة غليانه 195.6 درجة 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 تحول الماء يسبب تغير درجة حموضة الخلايا PH ويصبح تركيز الشوارد سام، كما يحدث فرط حلولية تؤدي إلى تمزق جدار الخلية ،يؤدي التجميد أيضاً لحدوث ما يدعى بالتمنيع القري حيث يشكل النسيج المجمد مستضداً جديداً.[59]

أظهرت دراسة أن المعالجة القرية فعالة في علاج CL عند الأطفال وليس لها آثار جانبية خطيرة[86]، كما أن المعالجة القرية بفواصل أسبوعية من جلسة واحدة إلى 4 جلسات فعالة في علاج الليشمانيا الجلدية الناجمة عن الليشمانيا الكبرى وخاصة الآفات الصغيرة أما الآفات الكبيرة تحتاج ثلاث جلسات إضافية وكانت النتائج الجمالية جيدة جداً ولا يوجد نكس.[81]

تشمل اختلاطات المعالجة القرية الباكرة الألم والصداع وانتفاخ النسيج تحت الجلد والنزف ضمن الأدمة والوذمة والإغماء وتشكل الحويصلات والفقاعات، أما الاختلاطات المتأخرة فهي الإنتان والنزف وتشكل الحبيبوم المقيح وحدوث فرط تنسج بشروي ورمي كاذب وورم عصبي رضي وصفروم ليفي أما الاختلاطات المديدة فهي فرط التصبغ بسبب زيادة نشاط الخلايا الميلانية والدخنيات والندبات الضخامية وقد يحدث ضمور وحاصة، يحدث نقص التصبغ دائماً بعد المعالجة القرية وهو عكوس غالباً بعد عدة أسابيع إلى أشهر.[59]

مضادات استطبات المعالجة القرية المطلقة:

- عدم تحمل البرد.
- فرط غلوبولينات الدم القرية.
- داء رينو.

- شري البرد.
- تقيح الجلد المواتي.
- أدواء الكولاجين وأدواء المناعة الذاتية.
- معالجة متزامنة بالتحال الكلوي أو مثبطات المناعة.
- أدواء نقص الصفيحات.
- تراص الدم القري.
- فقد غاما غلوبولين الدم.
- الورم النقوي العديد.
- الحثول الدموية غير معروفة المنشأ.

مضادات الاستطباب النسبية: آفة على جوانب الأصابع أو في المنطقة خلف الأذن أو على حواف الأجفان أو نقص الخبرة والمهارة الطبية.

هناك مستضادات استطباب خاصة في الليشمانيا هي: الليشمانيا الجلدية الناجمة عن البرازيلية والليشمانيا الجلدية المخاطية ووجود مظهر لانتشار الطفيلي بالطريق اللمفاوي

"توابع – عقيدات تحت الجلد – اعتلال عقد لمفية" والليشمانياالناكسة والإنتان الثانوي.[59]

7-1-3-2-المعالجة الحرارية:

من المعالجات الفيزيائية العلاج بالحرارة الموضعية لأن طفيلي الليشمانيا لا يقاوم الحرارة أعلى من 37 درجة مئوية ويعتقد أن الحرارة تحرض استجابة مناعية كافية للقضاء عليه[9]، إذ تشفى القرحات إذا ما سخنت إلى حرارة 40-42 درجة مئوية لعدة ساعات كل يوم ومدة إجمالية قدرها 20-30 ساعة خلال 10-14 يوم لكن هذا صعب تقنياً[11-85]،يمكن الحصول على الحرارة باستخدام منبع يعطي تيار كهربائي عالي التوتر ينتقل إلى مسبر قطره 4 ملم فيسخنه وإذا

ما سخن إلى الدرجة 50درجة مئوية لمدة 30 ثانية فإنه يؤدي للشفاء بعد عدة 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 قيمت إحدى الدراسات فعالية ليزر Co2 في معالجة الليشمانيا الجلدية، حيث استخدمت موجة مستمرة بطاقة عظمى هي 100 واط وزمن النبضة 0.5-5ثانية وقارنت النتائج مع مجموعة مرضى تلقوا الغلوكانتيم بجرعة 50 ملغ / كغ لمدة 15 يوم ثم استراحة 15 يوم ثم تكرر المعالجة، وبينت النتائج أن الليزر CO2 فعال أكثر ب 1.12مرة وأسرع في تحقيق الشفاء "شهر مقابل 3 أشهر" وذات آثار جانبية أقل 4.5% مقابل 24% ويتم بجلسة واحدة.[87]

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 تندب بعد العلاج.[88]

7-1-3-5-المعالجة بأشعة X:

تظهر الأشعة X نتائج جيدة في الخمج البدئي فقط ولم تحدد جرعة الإشعاع اللازمة ويجب أن لا يطبق أكثر من 15 غراي GY.[89]

7-2-المعالجة الجهازية:

7-2-1-المعالجة بمركبات الأنتيموان:

إن مادة الأنيتموان معروفة قديماً وكانت تدخل في تركيب المستحضرات المستعملة في الطب الشعبي وفي مواد التجميل واكتشفت تأثيراتها السمية في العصور الوسطى فلم تعد تستعمل ثم ظهرت فعالية طرطرات البوتاسيوم الأنتيموانى في معالجة الليشمانيا.

تضم مركبات الأنتيموان:

- المركبات ثلاثية التكافؤ: وينتمي لها الطرطير المقئTartaemetic ويعطى وريدياً بنسبة 2% حيث يزرق في اليوم الأول 2 مل وتزاد الكمية المحقونة بمقدار 1 مل يومياً حتى تصل5 مل يومياً ،وعدد الزرقات الوريدية 30-40 زرقة، كما ينتمي لهذه المجموعة دواء Stipophen ويعطى عضلياً مرة واحدة يومياً لمدة 8-10أيام.[9]
- المركبات خماسية التكافؤ: pentavalent agents وهي عبارة عن مشتقات حامضية للأنتيموان وتحتوي على ارتباط كربوني وهي أساس معالجة الليشمانيا ونسبة الشفاء بها 73% ينتمي لهذه المجموعة البنتوستام "ستيبوغلوكونات الصوديوم" والغلوكانتيم "ميغلومين الأنتيموان أو ن –ميتيل غلوكامين أنتيموان" وتكون الجرعة الأولى وريدياً أو عضلياً 10-20 ملغ / كغ / يوم.

والثانية60-100 ملغ / كغ / يوم تعطى لمدة 10-15يوم وتقسم على جرعتين ويمكن إعادة العلاج بعد فاصلة 14 يوم حتى إحداث شفاء سريري وطفيلي ومن ثم إضافة عدة أيام أخرى.[90]

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.

يستطب الاستخدام الجهازي لمركبات الأنتيموان خماسية التكافؤ للقرحات المعقدة [91] والتي تشمل قرحات يكون فيها التندب مضعف أو مشوه بشدة، وقرحات لا تشفى بسهولة مثلاً على الساق أو فوق المفصل، وقرحات تصيب المخاطية أو الغضروف ،وقرحات قد تكون ناجمة عن المجموعة البرازيلية [92]، وعندما يكون المريض مثبطاً مناعياً[6].

إن آلية تأثير هذه المركبات غير واضحة تماماً فهي تثبط عدة أنزيمات في الطفيلي وبشكل خاص أنزيم فوسفو فركتوكيناز Phospho fructokinase مما يؤدي إلى حصر إنتاج الأدينوزين ثلاثي الفوسفات ATP وتثبيط انحلال الغلوكوز وتثبيط دورة حمض الليمون[9].

يعتقد البعض أن تأثير هذه الأدوية يتعلق بالحالة المناعية للمريض أكثر من كونه ذا تأثير قاتل للطفيلي، كما أن هذه المركبات تنتج فوق أكاسيد قد تحدث فعلها[93].

تشمل تأثيرات مركبات الأنيتموان الجانبية حدوث ضعف عام وصداع ونقص شهية قد يصل لدرجة القمه وغثيان وإقياء وإسهال ونادراً نقص الكريات البيض والتهاب البنكرياس [94]، ومن المعروف أنه سام للقلب إذا ما أعطي بجرعة عالية ولفترة طويلة. وقد أظهرت دراسة الباحث Ribeiro عام 1999 أن الجرعة المنخفضة منه "15 ملغ / كغ" ولفترة قصيرة تؤثر على تخطيط االقلب الكهربائي [95].ECG قد يؤدي الأنتيموان أيضاً إلى حدوث نوب صرعية وآلام عضلية هيكلية ومفصلية وانخفاض الضغط وارتفاع خمائر الكبد وحدوث طفح جلدي وقصور كلية حاد عكوس بعد إيقاف الدواء ونقص تصنع النقي.

يجب مراقبة المريض الذي يتناول الأنتيموان مع إجراء الفحوص التالية:

تعداد بيض ومعايرة خمائر 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 لا نظمية قلبية أو شذوذ بالوظيفة الكلوية أو ارتفاع خمائر الكبد، وأخيرا" لا يعطى الأنتيموان للحوامل ومرضى الكبد والكلية والقلب ويفضل أن لا يعطى للأطفال إلا عند الضرورة.

7-2-2-المعالجة بثنائيات الأمين:

ينتمي البنتاميدين لزمرة ثنائيات الأمين العطرية aromatic- diamine ويأتي بالمرتبة الثانية في علاج الليشمانيا الجلدية بعد الأنتيموان، آلية تأثيره غير واضحة وهو فعال في علاج كل أشكال الليشمانيا ويعتقد أنه يؤثر على الدنا والمتقدرات.

تكون الليشمانيا الأثيوبية غير حساسة للأنتيموان بالجرعة "20ملغ / كغ" فعندما تستطب المعالجة الجهازية فيها يجب علاج المرضى بالبنتاميدين ايزوثيونات

Isothionate – pentamidine بجرعة 4 ملغ / كغ مرة واحدة أسبوعياً لفترة كافية.[96]

يحتاج مرضى الليشمانيا الجلدية المنتشرة لعدة أشهر من العلاج بحقن البنتاميدين للحصول على الشفاء السريري والطفيلي المؤكد[97].

تشمل التأثيرات الجانبية للبنتاميدين حدوث سمية للكبد والكلية والبنكرياس وداء سكري عابر ومن التأثيرات الشائعة حدوث إقياء وانخفاض الضغط وتسرع القلب[9].

7-2-3-المعالجة بمضادات الملاريا:

ينصح بإعطاء مضادات الملاريا في الإصابات المنتشرة "وفي الليشمانيا الحشوية" فيعطى الكلوروكين بجرعة 250ملغ مرتين يومياً عن طريق الفم لمدة يومين ثم 250 ملغ يومياً لمدة 2-3أسابيع مع نتائج جيدة ، كما يمكن إعطاء الإيميتين هيدروكلورايد لكنه سام جداً ، قد تفيد سلفات البريدين والبيريميدين فموياً ويعتبر السيكلوغونيل باموات pamoateCycloguonil فعالاً في الأخماج الحديثة الحادة وليس في الأشكال الناكسة ويكفي عند البالغين حقنة عضلية واحدة"350 ملغ" وتعاد الحقنة بعد 1-3 أشهر إذا لزم الأمر[11]. 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[9].

أهم التأثيرات الجانبية الخاصة بمضادات الملاريا الاضطرابات البصرية والشذوذات الكبدية والاضطرابات العصبية المركزية بالإضافة إلى الدوار والألم البطني والإسهال والطفح الجلدي[9].

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 الأرغوستيرول مما يضعف نفوذية الجدار. قد يؤدي إلى ارتفاع مستوى خمائر الكبد وانخفاض في مستوى تستوستيرون المصل ومن تأثيراته الجانبية الأخرى حدوث غثيان وإسهال ورعاف ورهاب الضوء وقلق وتبدلات عصبية وعنانة وطفح حصبوي الشكل وأحمرية جلدية.

-الإتراكونازول بجرعة 200ملغ / يوم لمدة6 أسابيع يؤخذ مع الإفطار ويؤدي إلى شفاء بنسبة عالية[9].

-الدابسونDDS "دي أمينو دي ميتيلسلفون" 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 انحلالي وتشكل ميتهيموغلوبين الدم بالإضافة لتأثيراته العصبية والكبدية ولذلك يحتاج لإجراء فحوص دموية بعد أيام من استخدامه ثم فحوص دورية.

-الألوبورينول وثبتت فعاليته عند الإنسان خاصة عندما يشارك مع الغلوكانتيم[98]، آلية تأثيره غير معروفة ويعتقد أن خلايا الأوالي تنتج مستقلب منه يقوض الرناRNAالسيتوبلاسمي ولا تنتج خلايا الثديات هذا المستقلب، تبلغ جرعته15-20 ملغ / كغ / يوم وتعطى لمدة 2-4 أسابيع[11]، وتشمل تأثيراته الجانبية حدوث إقياء وإسهال وحصيات بولية[94].

-الريفامبين بجرعة 1200ملغ / 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[99]. تشمل تأثيراته الجانبية حدوث التهاب كبد وتلون البول بالأحمر ونقص صفيحات مناعي ونادراً فقر دم انحلالي[9].

-الأنترفيرون ويستعمل في علاج الأنواع الجلدية الناكسة والمنتشرة حيث يعزز المناعة الخلوية لكنه غالي الثمن[9].

-المونومايسين وهو من زمرة الأمينوغليكوزيد ويكون فعال في علاج الليشمانيا الجلدية وبجرعة 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 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% و80% على التوالي[100].

-الكلوربرومايزين فعال في القضاء على الليشمانيا لكن بجرعات عالية تفوق بكثير الجرعات المستعملة في الأمراض النفسية[9].

-الليفاميزولLivamisol وهو يعزز المناعة الخلوية حيث يحث الخلايا التائيةوالبالعات وبالتالي يساعدها على التخلص من الطفيليات الموجودة ضمنها، تبلغ جرعته 150 ملغ وتعطى مرة واحدة أسبوعياً لعدة أسابيع[9].

-الأمفوتريسين ب Amphotericine – B وهو صاد سام من مجموعة

Polyene – macrolide ناتج عن نوع من الفطور العقدية التي تعيش في التربة يستخدم عند المرضى المقاومين للأنتيموان ويعطى بجرعة 0.5-1 ملغ / كغ كل يومين تسريباً وريدياً آلية تأثيره في الليشمانيا غير واضحة أما على الفطور فهو يؤثر على تركيب الأرغوستيرول.

إن الأمفوتريسين ب سام جداً للكلية ويجب إجراء فحص يومي للبولة 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[9].

-الألبندازول لكنه لم يثبت فعالية كافية لكي يعتبر كبديل في علاجات CL.[101]

-التريميتوبريم-سلفاميتوكسازول ويستعمل لفترة طويلة3-10 أسابيع.

لوحظ أن مثبطات أنزيم بروتياز السيستئينCysteine Protease النوعية تقتل الطفيلي في الزجاج بتراكيز لا تؤثر على خلايا الثوي الثديي حيث يؤدي تثبيط بروتيازالسيستئين الخاص بالليشمانيا إلى خلل في منطقة الجسيم الحال فيه بما يشبه ما يحدث بأمراض خزن الجسيمات الحالة، تحتاج هذه المعالجة الكيماوية إلى دراسات أخرى في المستقبل[9].

يمكن استخدام عيار تركيز neopterin وهو منتج من البالعات المفعلة بغما انترفيرون كاختبار واسم لفعالية المرض والعلاج حيث ينخفض إلى مستواه الطبيعي وهو 10نانومول أثناء العلاج[102].

يكون المرضى بعد الشفاء منيعين ضد عودة الإنتان لنفس النوع مع أنه قد تحدث قرحات ثانية عند المتقدمين بالعمر أو بسبب طفيلي له سيماء أنزيمي مختلف[91].

لا يترافق الشفاء السريري دائماً مع شفاء نسجي[103].

الوقاية:

وتعتمد بشكل أساسي على نجاح الإجراءات المضادة للذباب المتخذة من قبل مسؤولي الصحة[3]. وقد يكون للسيطرة على المستودع أثر عميق على وبائيات المرض فمثلاً في جنوب فرنسا وإسبانيا حيث تشكل الكلاب المستودع الأساسي لليشمانيا الطفلية أدى القضاء على الحيوانات المصابة إلى انخفاض واضح في تواتر المرض عند الإنسان ، وأدى القضاء على القوارض التي تأوي الليشمانيا المدارية في منطقة تركمنستان إلى نقص حدوث الليشمانيا الجلدية من 70% إلى أقل من 1%[12].

لقد أجريت محاولات لصنع اللقاح من الشكل الممشوق ذي اللحمة القوية والفعالية الأكبر من الشكل الليشماني وأظهرت دراسة أجريت على الكلاب والتي حقنت بأماميات السوط الخاصة بالليشمانيا الكبرى والمقتولة بالصاد الموصد autoclaved L major(ALM) مع B.C.G(bacillicalmenttegurerin) تشكل أضداد لمستضد واحد فقط 85 ك. د مع حدوث تكاثر لمفاوي والذي كان لا يزال موجوداً بعد تسعة أشهر مما يشير لإمكانية استخدم , ALM BCG معاً لحماية الكلاب من المرض[104] ،لم تحدث تأثيرات جانبية خطيرة لهذا اللقاح وحدث انقلاب اختبار مونتينغرو إلى إيجابي في 85.1% ونقص حدوث CL بنسبة 72.9% [105].

يمكن الحصول على لقاح حي من مستنبت لطفيلي الليشمانيا المدارية ويزرق داخل الأدمة ويعطي بعد أسابيع آفة تستمر شهور وتكسب مناعة جيدة[100]، كما يمكن استعمال جرعة منخفضة من أماميات السوط الخاصة بالليشمانيا الكبرى وحقنها تحت الجلد[106].

يجري أحياناً تلقيح متعمد للطفيلي على الفخذ لمنع حدوث تندب على الوجه في حالة الإصابة[6].

ثالثاً – داء الليشمانيات الجلدي الأمريكي والجلدي المخاطي:

(داء الليشمانيات الجلدي في العالم الجديد)

1–السببيات والوبائيات:

إن الليشمانيا الأمريكية داء مستوطن بشكل رئيسي في الريف والمناطق الحرجية والرطبة في جنوب ووسط أمريكا[107]، شمالاً حتى شبه جزيرة ياكاتان (25درجة شمالاً) وجنوباً حتى شمال الأرجنتين (30درجة جنوباً) مع معدل حدوث مرتفع في البرازيل والبيرو بشكل خاص [11]، كما أصبح المرض مستوطن بين اليافعين الذي يعملون في الغابات وظهر حديثاً انتقال المرض في المناطق المأهولة[108].

ويمكن للمرض أن يحدث في أي وقت من السنة خاصة بعد الفصل الماطر وتكون الإصابة متساوية في كل الأعمار والعروق وبين الجنسين[109]، وبالنسبة للعامل الناقل وللمستودعات فقد ذكرت في الجدول "1".

2–الإمراضية:

لا يختلف التشريح المرضي لقرحات هذا الداء عن قرحات العالم القديم، إن النموذج النخري مع تقرح البشرة المغطية شائع[30] مع أن الشفاء من الإنتان يعطي مناعة طيلة الحياة ضد نفس النوع من الطفيلي، لكن هذه المناعة قد تتطور متأخراً أو تكون غير كافية لتمنع انتشار نقائل من الطفيليات محمولة بالدم إلى مخاطية الأنف، الفم، الحنك أو البلعوم في الليشمانيا البرازيلية وخاصة الليشمانيا البرازيلية البرازيلية، حيث تبدأ بالتكاثر متأخراً وأيضاً تميز مناعياً بشكل متأخر مما يسبب حدوث آفات مخربة بشدة تسمى (Portuguese asporge) espundia.[119]

يبدي التشريح المرضي للآفات المخاطية تجمع اللمفاويات والخلايا البلاسمية حول الشرينات الصغيرة تحت مخاطية الأنف، أحياناً توجد الطفيليات في الخلايا الأندوتياليالية الوعائية[10–111].

تحصل الوذمة، الاحتقان، وتكاثر البطانة الوعائية مؤدياً إلى تقشر وتنخر المخاطية المغطية والغضروف المبطن، التهاب بطانة االشريان والخثار لذا ينقص الدعم الوعائي ويبقى النسيج الليفي فقط[3].

3-المظاهر السريرية:

وتختلف حسب نوع الليشمانيا الأمريكية[112]:

3-1-الليشمانيا الجلدية بسبب المجموعة المكسيكية Lmexicana complex:

يشبه مسير الآفة مسير الليشمانيا الكبرى أو المدارية وتحدث عادة حطاطات صغيرة حمامية في مكان اللدغ وهو غالباً الوجه أو خلف الأذنين ثم تتطور بالتدريج لعقيدة متقرحة تندمل تلقائياً بعد عدة أشهر من ظهور الإصابة تاركة ندبة منخفضة[113] ،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[114].

لا تحدث الليشمانيا المكسيكية إصابة مخاطية[6]، إلا أن الليشمانيا المكسيكية الأمازونية تؤدي إلى حدوث ليشمانيا جلدية منتشرة DCL عند ناقصي المناعة والتي لا تختلف كثيراً عن مقابلتها في العالم القديم[115].

3-2-الليشمانيا الجلدية بسبب المجموعة البرازيلية L brasiliensis complex:

تشبه الأعراض السريرية للآفات الجلدية تلك الناجمة عن ليشمانيا العالم القديم ولكن تكون القرحات غالباً أعمق وأكبر[116] ، وتكون القرحات الناجمة عن الليشمانيا البرازيلية الغويانانية غالباً على الأطراف ومتعددة وتشبه تلك الناجمة عن داء اليوز Yaws وتدعى هذه الآفات مرض بيان بوس Pian bois، وتترافق الليشمانيا الغويانانية والبنمية مع آفات على مسير الأوعية اللمفاوية الناضحة على شكل عقيدات غير مكشوفة أو قد تلتهب وتأخذ مظهر الآفة البدئية ونادراً ما يلاحظ اعتلال العقد اللمفاوية[117] ، في حين أن الليشمانيا البرازيلية البيروفية L b peruviana تتسبب في حدوث قرحة UTA التي تشفى عفوياً بعد عدة أشهر[112].

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.[6-118]

3-3-الليشمانيا الجلدية المخاطية الأمريكية:

American MucocutaneousLeishmaniasis MCL

وهي إصابة خطيرة وأحياناً مهددة للحياة تحدث في أكثر من 40% من مرضى قرحات الليشمانيا البرازيلية البرازيليةL b وعند نسبة قليلة لا تتجاوز 5% من مرضى قرحات الليشمانيا البرزايلية البنمية والبرازيلية الغويانانية[119-120] ، وتحدث 50% من الآفات المخاطية خلال سنتين من ظهور الآفة الجلدية و 90% خلال عشر سنوات ،لا يبدي حوالي 15% من المرضى أي قصة سابقة لقرحة جلدية[110].

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 تحول الشكل الجلدي إلى شكل مخاطي يتبع طريق دموي[91].

وبصورة عامة تحدث قرحة مخربة بدئية مكان اللدغ وتشفى بالنهاية ثم تحدث الآفات الثانوية المخاطية والتي تكون في البداية على شكل تبيغ في الحاجز الأنفي ثم تتشكل عقيدة حمراء لامعة على هذا الحاجز والتي تسبب انسداد ونزوف صغيرة، ثم يحدث تقرح العقيدة يترقى حتى يثقب الحاجز ويخربه وبالتالي تهبط ذروة الأنف وقصبته مما يعطيه مظهر أنف الببغاء.

ومع مرور الزمن يغزو المرض الجيوب الأنفية ويخرب الأنف والشفتين واللثة واللسان وأرض الفم ويستمر بالتقدم نحو البلعوم الفموي ونادراً للحنجرة ويهاجم الحنك الرخو واللهاة واللوزتين وقد يصبح معمم أو محدد ندبي مما يسبب صعوبات في الأكل والكلام، تدعى هذه الإصابة أسبونديا ، وعلى الرغم من مظهرها الجادع والمخرب فإنها لا تصيب عظام الأنف أبداً[6].

ويمكن التنبؤ باحتمال حدوث إصابة مخاطية عند مريض لديه إصابة جلدية بالليشمانيا البرازيلية بمعاملة مصل هذا المريض مع مستضدات ليشمانيا مجهزة مسبقاً فإذا تفاعل المصل بشدة مع المستضدات ذات الوزن الجزيئي66 "والذي يوجد في مخاطية الشفة الطبيعية للإنسان"

و 75 و 45 كيلو دالتون، وتفاعل بضعف مع المستضدات ذات الوزن الجزئي 48 و 50 كيلو دالتون فإن الأغشية المخاطية للمريض ستصاب وإذا كان التفاعل مع هذه المستضدات بشكل معاكس فإن الإصابة ستكون جلدية فقط[121].

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

شكل(10) ليشمانيا جلدية مخاطية

شكل(11) ليشمانيا جلدية مخاطية

4-التشخيص:

مبادئ التشخيص 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 ولذلك في لطاخات مأخوذة من كشاطة 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 الصنعية المستخدمة مثل NNN.[6]

4-2-التشخيص المناعي:

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

وجد أيضاً أن الإصابة بهذا المرض تؤدي لتشكل أضداد في المصل "كما هو الحال بالنسبة لليشمانيا الجلدية والحشوية" والتي يمكن كشفها بعدة اختبارات مصلية مناعية نذكر منها

على سبيل المثال اختبار التبصيم المناعي Immunoblot والمقايسة المناعية الأنزيمية ELISA والتي يمكن بواسطتها تشخيص الليشمانيا الناجمة عن الليشمانيا البرازيلية مع استخدام المستضدات البرازيلية المنحلة ذات الوزن الجزيئي 27 و 30 ك.د [122].

كما يمكن تشخيص MCL بنفس الطريقة وباستخدام بروتين يدعى HSP 70 خاص بالليشمانيا الطفلية[123].

ويمكن استخدام PCR و ELISA معاً لتشخيص داء الليشمانيات الجلدي المخاطي وتكون الإيجابية بنسبة 83.3% دون أي إيجابية كاذبة[124].

5-المعالجة:

تنطبق أسس المعالجة مع ما ذكر سابقاً في ليشمانيا العالم القديم مع بعض المميزات الخاصة، يشفى الشكل الجلدي غالباً خلال 12-18 شهر عفوياً ولكن هناك ميل خاص لنكس الآفات الناجمة عن الليشمانيا البرازيلية الغويانانية L. b. guyanesis .[125]

5-1-المعالجة بمركبات الأنتيموان:

يستجيب مرضى داء الليشمانيات الجلدي المخاطي MCL غير المعالجين سابقاً لأملاح الأنتيموان خماسي التكافؤ بعد حقنهم جهازياً بجرعة 20 ملغ / كغ / اليوم لمدة 3-4 أسابيع.[126]

بينما يحتاج المصابون بقرحة شكليرو عند علاجهم بالميغلومين أنتيموان داخلاً وبجرعة 425 ملغ / اليوم لمدة علاجية تتراوح بين 5 و 60 يوم للوصول إلى مرحلة الشفاء.[114]

أما القرحات الناجمة عن الليشمانيا البرازيلية فتحتاج إلى 21 يوم من العلاج الجهازي أو إلى إضافة أسبوع بعد الشفاء الطفيلي أي سلبية الفحوص الخاصة بكشف الطفيلي لمنع حدوث آفة جلدية مخاطية [92-127] ، وقد تعاد المعالجة عند الضرورة بعد شهر مع مراقبة التأثيرات الجانبية للدواء[11].

وفي حالات الليشمانيا الناكسة فإن 20% منها فقط تستجيب على الميغلومين أنتيموان وذلك بسبب المقاومة، ويمكن اللجوء عندها إلى المعالجة المشاركة بين الأنتيموان وأدوية أخرى مثل الريفامبين أو المعدلات المناعية مثل IFN – y أو IL– 2 والتي قد تؤدي إلى الشفاء[13].

5–2–المعالجة بالأمفوتريسين – ب:

الأمفوتريسين هو الخيار العلاجي الثاني وبجرعة 1 ملغ / كغ على أيام متناوبة 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 بالأنتيموان 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[11].

5–3–المعالجة بالبنتاميدين:

تعدل معالجة الليشمانيا الجلدية المنتشرة DCL الناجمة عن الليشمانيا المكسيسكية بالبنتاميدين الصورة النسجية المناعية ولا تؤثر على نتيجة المرض النهائية حيث ينكس بعد العلاج[128].

في حين أن استعمال البنتاميدين ايزوثيونات 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[129].

5–4–معالجات أخرى:

تفيد الكورتيكوستيروئيدات في منع الوذمة الحنجرية التي قد تحدث عن البدء بعلاج الإصابة الحنجرية ويجب علاج الخمج الثانوي في حال وجوده.

يعتقد أن للميترونيدازول فعالية في علاج المجموعة المكسيكية ، كما ذكرت حالات شفيت بإعطاء الكيتوكنازول400 ملغ يومياً ولمدة 6 أشهر[11].

يمكن استخدام مرهم بارومومايسين مع ميثيل بنزيثونيوم مع حقن الميغلومين أنتيموان في علاج ACL.[130]

وقد أثبتت دراسة أجريت على الفئران فعالية KY62 "وهو مضاد فطري بوليني Polyen جديد منحل بالماء" في علاج الليشمانيا الجلدية الناجمة عن الليشمانيا الأمازونية والليشمانيا الحشوية الناجمة عن الليشمانيا الدونوفانية بجرعة 30 ملغ / كغ / يوم وهي تعادل فعالية الأمفوتريسين– ب بجرعته 1ملغ / كغ / يوم[131].

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 الأنيتموان بينما لا تتغير الخلوية في حال عدم حدوث أي استجابة.[132]

6–الوقاية:

مع أنه من الصعب القضاء على العامل الناقل فإن التخلص منه لا يزال الوسيلة الوحيدة الممكنة للسيطرة على الإنتان، وقد أدت عملية رش المنازل في البيرو بمادة

lambda – cyhalothrin لحماية القاطنين بنسبة 54% من الإصابة بالليشمانيا الجلدية[133].

كما أجريت محاولات تلقيح صنعي على الفئران عن طريق تمنيعها إما بطفيليات الليشمانيا المدارية المشعة ، أو بحقنها بأماميات السوط الميتة لليشمانيا الدونوفانية بوجود مساعد فروند[7]. وعلى متطوعين سلبي الاختبار الجلدي باستخدام طفيليات الليشمانيا الأمازونية المقتولة والمجهزة إما بالتجفيد lyophilized أو باستخدام thimersol أو الصاد الموصد [135– 134].

وتلعب الطريقة التي يتم وفقها التمنيع ضد داء الليشمانيات دوراً مهماً حيث تتشكل 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 بوساطة 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 غاما في الزجاج ويعتبر هذا المركب مسؤولاً عن تثبيط الخلايا البالعة مما يؤدي لقتل الطفيليات داخل الخلايا[7].

- الحقن عبر الجلد أو العضل يؤدي إلى توليد خلايا TH2 المسؤولة عن تفاقم المرض والتي تفرز في الزجاج الانترلوكينات IL – 5 ولا تفرز الانترفيرونات[7].

رابعاً – داء الليشمانيات الحشوي:

"VL" Visceral Leishmaniasis

Dum – dum fever , death fever , kala – azar

وهو إنتان جهازي شديد يصيب خلايا الجهاز الشبكي البطاني وقد يسبب أعراض جلدية، وتعني كلمة الكالاآزار الداء الأسود وسبب التسمية هو حدوث تصبغات جلدية لطخية بقعية في المرحلة الأخيرة للمرض والتي تنجم عن ترسب الميلانين وتكون أكثر وضوحاً في الجبهة والصدغين وحول الفم وعلى منتصف البطن[6].

1-السببيات والوبائيات:

تنجم الليشمانيا الحشوية عن طفيليات الليشمانيا الدونوفانية بنويعاتها[6]، الليشمانيا الدونوفانية والليشمانيا الدونوفانية الطفلية والليشمانيا الدونوفانية الشاغازية، ويحدد توزع هذه النويعات أماكن انتشار الليشمانيا الحشوية، فنجد أن الليشمانيا 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 [12].

أما الليشمانيا الدونوفانية الطفلية فإنها تكون مسؤولة عن حدوث المرض في منطقة البحر الأبيض المتوسط والشرق الأدنى والشرق الأوسط وشرق افريقيا، وتكون الكلاب هي المستودع والنواقل هي الفاصدة ph perniciosus والفاصدة Ariasi . ph وتحدث معظم الحالات عند الأطفال ويميل البالغين للإصابة بقرحات جلدية ذاتية الشفاء[13].

في حين أن الليشمانيا الدونوفانية الشاغازية تتسبب في حدوث المرض في أمريكا الجنوبية واللاتينية "حيث تعزز في المناطق الجافة والأحراج" وتلعب الكلاب الأهلية والثعالب "التي تهاجم المناطق المأهولة" دور المستودع ويكون الناقل هو اللوتوزوميا longipalis . Lu و Evansi . lu ويصيب المرض الأطفال في عمر أصغر من 5 سنوات خاصة الأطفال سيئي التغذية[6].

2-الإمراضية والمظاهر السريرية:

تكون الإصابة بالليشمانيا الحشوية في أكثر من 90% من الحالات تحت سريرية وتحدث مناعة وفرط حساسية جلدية[136]، وفي باقي الحالات وبعد انقضاء فترة حضانة تمتد من أسابيع لأشهر وأحياناً تزيد عن سنة "1-4 أشهر وسطياً" تتشكل عقيدة أو ورم ليشماني 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 مخاتلة أو مفاجئة متقطعة39-40 درجة مئوية [11-6]، إضافة إلى التعب والانزعاج البطني والسعال والإسهال والرعاف والعرواءات.

وتكون ضخامة الطحال المعممة هي العلامة الفيزيائية المسيطرة وبشكل أقل ضخامة الكبد ويتلو ذلك فرط الطحالية مما يسبب فقر دم ونقص الكريات البيض والصفيحات واضطراب في بروتينات المصل[91]، كما يحدث اعتلال العقد اللمفاوية وكذلك علامات سوء التغذية التي تشمل وذمة بالقدمين 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 لماع في الأجزاء السفلية من الساقين، وقد توجد في حالات نادرة إصابة مخاطية مرافقة مع شحوب في الغشاء المخاطي الفموي والتهاب فم ولثة[11].

أما عند الهنود فإنه يحدث فرط تصبغ وحتى اسوداد الجلد وخاصة جلد الوجه واليدين والقدمين والبطن ولا يوجد دليل على حدوث نزف جلدي على الرغم من حدوث الرعاف وأحياناً اليرقان[137].

3-التشخيص:

من أجل تشخيص الإصابة بالليشمانيا الحشوية يمكن تطبيق الطرق السابقة آنفة الذكر والمستخدمة في تشخيص الإصابة بالليشمانيا الجلدية سواء أكانت طرق الفحص المباشرة أم الاستنبات على الأوساط الصنعية، أو الاختبارات المصلية النوعية، مع الإشارة إلى أنه من أجل

الفحص المباشر والاستنبات تؤخذ عينات بزل نقي العظم أو رشافة الطحال أو الكبد أو العقد اللمفاوية.

4-المعالجة:

يستخدم ستيبوغلوكونات الصوديوم "البنتوستام" في علاج الليشمانيا الحشوية VL كما في علاج الليشمانيا الجلدية CL لمدة 21-30 يوم حسب المنطقة الموبوءة[90]، وقد يعطى البنتاميدين أو الستلباميدينStilbamidine.

أما الأمفوتريسين- ب فإنه قد يؤدي إلى الشفاء إذا ما أعطي بجرعة 1ملغ / كغ / يوم لمدة20-25يوم زرقاً ولكن قد تنكس الإصابة في حالة استعمال جرعات قليلة[138].

كما أن العلاج بالأمبيسومAmbisome "معقد 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[139].

5-الإنذار:

يموت 75-90%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.[11]

الليشمانيا الأدمية بعد كالآزار Post Kala Azar Dermal Leishmaniasis (PKDL):

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 أفريقيا[11].

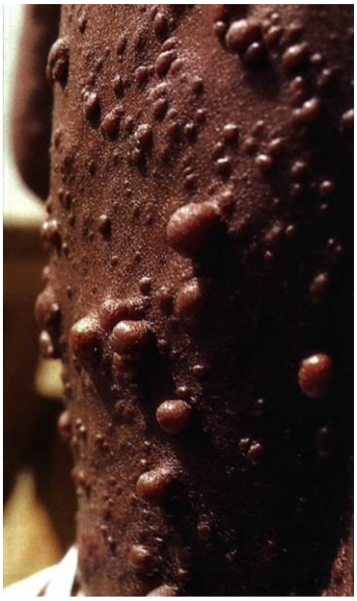
يبدأ الطفح خلال مرحلة النقاهة على الخدين، الذقن، الأذنين ،الوجوه الباسطة للساعدين،الإليتين وأسفل الساقين، عادة يتضمن الطفح حطاطات متفرقة تبدي بالتشريح المرضي مظهر درني مع عدد قليل من الطفيليات، يكون اختبار الليشمانين إيجابياً.

يشفى الطفح عفوياً خلال عدة أشهر، قد يتم اكتساب مناعة خلوية نوعية والتي تقضي على الطفيليات الباقية في الجلد ، كلا المناعة الخلوية وأملاح الأنتيموان أقل فعالية في الجلد من الأحشاء.

في الهند على العكس يظهر الطفح بعد 1–2سنة من الشفاء كلطخ ناقصة الصباغ، تشبه بمظهرها وتوزعها الجذام الجذمومي بعد فترة متغيرة من سنوات أو أشهر تبدأ عقيدات منتشرة بالتطور ضمن هذه اللطخ، الطفح مترق 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 الجهازي السابق[13].

قد تمثل هذه الحالة مناعة خلوية ضد النوع الطافر المحب للجلد من الليشمانيا الدونوفانية يعتبر PDKL 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[149]، عادة يكون اختبار الليشمانين سلبياً ويصبح إيجابياً بعد المعالجة الناجحة[141].

لا يحتاج الشكل الإفريقي من PKDL لمعالجة طويلة الأمد أما الشكل الهندي يحتاج لكورس طويل من ستيبوغلوكونات الصوديوم "البنتوستام"[13].



شكل (12) ليشمانيا أدمية بعد كالا آزار

الليشمانيا الحشوية عند مرضى HIV:[142]

المنطقة الرئيسية لتراكب هذين المرضين هي جنوب أوروبا، بخاصة اسبانيا قد تكتسب الليشمانيا قبل أو بعد الإصابة بالخمج بـ 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 صدفة على سبيل المثال في خزعة ساركوما كابوزي ، آفات تشبه ورم ليفي جلدي متناثر تتضمن أماميات السوط قد شوهدت عند مرضى نقص المناعة المكتسب HIV مع خمج متشارك co-infection بالليشمانيا الحشوية الدونوفانية[143]. تظهر رشافة نقي العظم والطحال طفيليات كثيرة جداً، معدل النكس والوفيات عالي، يجب أن تكون المعالجة طويلة ويتم مراقبتها بالرشافة الطحالية.

الدراسة العملية :

1- مبررات البحث:

اللايشمانيا الجلدية هي مرض طفيلي مزمن ينتشر في العديد من المناطق حول العالم وهي من الأمراض الجلدية الشائعة وخاصة في الدول النامية و دول حوض البحر المتوسط ، أما بالنسبة لسوريا فإن الإصابات تنتشر في معظم المناطق والمحافظات وقد شكلت الوقاية والعلاج مشكلة على مستوى الهيئات الحكومية الطبية وخاصة في السنوات الأخيرة بسبب زيادة انتشار المرض وقلة أساليب الوقاية والهجرة السكانية العشوائية.

يهدف علاج اللايشمانيا إلى تسريع الشفاء والوقاية من الخمج الجرثومي الثانوي وتجنب تشكل ندبات مشوهة وإلى الحد من انتشار العدوى.

لا زالت الطرائق العلاجية موضع بحث دائم لإيجاد المعالجة المثلى حيث توجد علاجات مختلفة لليشمانيا تتضمن طرق موضعية وجهازية وتعتبر المعالجة القرية بالآزوت السائل والحقن الموضعي لأملاح الأنتموان الأكثر استخداماً، وبسبب انتشار الليشمانيا بشكل كبير عند الفئات العمرية الصغيرة لذا كان من الضروري اختيار العلاج الأعلى فعالية والأقل تأثيرا جانبياً والأكثر ملائمةً عند الأطفال.

2- هدف البحث:

مقارنة فعالية الحقن الموضعي لأملاح الأنتيموان (الغلوكانتيم) مع المعالجة القرية بالآزوت السائل في علاج اللايشمانيا الجلدية عند الأطفال للوصول إلى الطريقة العلاجية الأفضل والأكثر ملائمة التي تحقق الشفاء وتجنب تشكل ندبات مشوهة.

3-أهمية البحث:

يعد هذا البحث من أوائل الأبحاث التي تقارن بين فعالية أكثر الطرق الموضعية المستخدمة في علاج الليشمانية الجلدية وهي الحقن الموضعي للغلوكانتيم والمعالجة القرية بالآزوت السائل عند الفئات العمرية الصغيرة.

4-طريقة ومواد الدراسة:

4-1- مكان الدراسة:

تمت الدراسة في مشفى الأمراض الجلدية والزهرية الجامعي بدمشق.

4-2-مدة الدراسة:

تمتد هذه الدراسة على مدى عام واحد (من بداية العام 2014وحتى نهاية عام2014).

4-3- معايير القبول في الدراسة:

1-أن يكون المريض مصاب بالليشمانيا الجلدية.

2-إثبات التشخيص مخبرياً عن طريق كشف الطفيلي بالفحص المباشر للطاخة من الآفات الجلدية.

3-العمر من 2-13 سنة .

4-مدة ظهور الآفات أقل من 5 أشهر ،لاستبعاد حالات الشفاء العفوي خلال فترة المتابعة.

5-ألا يكون المريض معالج سابقا".

6-عدم وجود قصة تحسسية لأملاح الأنتموان .

7-ألا تكون الآفات متوضعة على الأجفان، الأذن، الأنف ، نهايات الأصابع.

8-ألا يتجاوز عدد الآفات أربعة أفات.

9-ألا يتجاوز قطر الآفة 4سم.

10-أن تتواجد وسيلة للتواصل المستمر مع ذوي المرضى.

4-4- حجم العينة ومجموعات الدراسة:

بلغ حجم العينة 67 مريض هم الذين أكملوا الدراسة التي بدأت بـ 72 مريض.

تم فرزهم عشوائيا"إلى مجموعتين:

-المجموعة الأولى (مجموعة العلاج بالحقن الموضعي للغلوكانتيم) :تضم 35 مريض ويتم العلاج بحقن (0.5-2سم3) من المادة الدوائية باستخدام محقنة أنسولين حول الاندفاع ومن عدة جهات حتى يتم شحوب الاندفاع أو ابيضاض الآفة أثناء الحقن ، تكرر الجلسات بشكل أسبوعي حتى حدوث الشفاء التام أو انتهاء فترة الدراسة (6 أسابيع).

-المجموعة الثانية (مجموعة العلاج بالآزوت السائل):تضم 32 مريض عولجوا بتطبيق الآزوت السائل (-196) بواسطة جهاز ارذاذ أو ماسحة قطنية مدة 10-15ثانية ،بدورتين متتاليتين بفاصل 20ثانية، بفاصل أسبوع بين الجلسات حتى حدوث الشفاء أو انتهاء فترة الدراسة.

5-طريقة إجراء الدراسة:

أ-فرز المرضى إلى كل مجموعة من مجموعات الدراسة :تم إعطاء كل مريض دخل الدراسة رقما" حسب تاريخ مراجعته ثم فرز المريض رقم 1 إلى المجموعة الأولى ،والمريض رقم 2إلى المجموعة الثانية ،والمريض رقم 3إلى المجموعة الأولى ،والمريض رقم 4إلى الثانية..... وهكذا.

ب-استمارة المريض:

- رقم بطاقة المريض:
- المعلومات الشخصية:

الاسم الثلاثي: الهاتف: الجنس :

العنوان: العمر: السوابق المرضية والتحسسية:

- سريرياً: مكان الآفات : قطر الآفات :

عدد الآفات : أشكال الآفات : عمر الآفات :

- وبائياً: مصدر الإصابة المتوقع: وجود لدغ حشري (ذبابة الرمل):

وجود نفايات و صرف صحي سيء: وجود قوارض: وجود إصابات جلدية في المنزل:

- مخبرياً: نتيجة فحص الشريحة:
- علاجيا":

رقم المريض: العلاج المطبق:

- التقييم و المتابعة الأسبوعية :

التحسن السريري :

التأثيرات الجانبية :

النكس:

ج-تم أخذ موافقة خطية من قبل ذوي المرضى على دخول أبنائهم في الدراسة.

استمارة الموافقة على المشاركة في بحث بعد تفهم فحواه

عنوان البحث:فعالية حمض الصفصاف الموضعي 12% كعلاج للمليساء السارية عند الأطفال

وصف البحث: فحص مرضى المليساء السارية المراجعين لمشفى الامراض الجلدية والزهرية فحصا" سريريا" ثم تطبيق المعالجة و إجراء دراسة إحصائية مناسبة.

هدف البحث:دراسة فعالية حمض الصفصاف 12%عند الاطفال.

شروط المشاركة في البحث:

1. المشاركة في البحث **طوعية** لا إكراه فيها.
2. لن تتأثر رعاية المريض الصحيةإن اعتذر عن المشاركة في البحث أو انسحب من الدراسة.
3. لا يترتب على المشارك في البحث أي**تكاليف**.
4. سيتم فحص المشارك فحصا" سريريا"ومخبرياًمع تطبيق العلاج .
5. تبقى هوية المشارك في البحث ومعلوماته الشخصية طي **السر**والكتمان.

يُملأ من قبل والداوالدة المشارك في البحث

اسم والداوالدة المشارك .....

أقر بأنني قرأتُ/قُرئت علي هذه المعلومات الواردة أعلاه، وشُرحت لي بلغة مفهومة، وفهمتها وقد أُتيح لي أن أسأل جميع الأسئلة المتعلقة بموضوع الدراسة، وتلقيتُ إجابات شافية، وعليه أتطوع بكامل إرادتي وأهليتي لمشاركة ابني \ابنتي في هذا البحث الذي تجريه الطبيبة سيمازا عثمان في مشفىالامراض الجلديةوالزهريةوأوافق على إعطاء المعلومات المطلوبة لأغراض البحث.

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

يُملأ من قبل الباحث

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

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

د-المداخلات المجراة للمرضى:

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

هـ-متابعة المرضى:

راجع المرضى خلال فترة العلاج كل أسبوع لاستكمال العلاج ،تم خلالها مراقبة الاستجابة السريرية ،بدء ظهور علامات الشفاء (عود التبشرن الكامل واختفاء الوذمة والارتشاح والعلامات الأخرى للالتهاب) ،وظهور أي آثار جانبية.

كما أجري اختبار تحري الليشمانيا المباشر بعد انتهاء مدة العلاج وشفاء الآفات الجلدية.

و تمت متابعة المرضى بعد ستة أشهر من انتهاء العلاج لتقييم النكس.

6-كيفية تقييم نتائج الدراسة :

في نهاية الدراسة تم تقييم كل طريقة من الطرق العلاجية:

أ-من حيث الفاعلية : حيث قسمت درجة الاستجابة والتحسن السريرية إلى:

- الشفاء التام: وهو عود التبشرن التام ،غياب الوذمة والارتشاح وباقي العلامات الالتهابية ،نتيجة تحري الطفيلي المباشر سلبي.
- التحسن الجيد :وهوتراجع الارتشاح بنسبة أكبر من75%.
- التحسن الجزئي:تراجع الارتشاح بنسبة بين 50-75%.
- التحسن الخفيف:تراجع الارتشاح بنسبة بين 25-50%.
- عدم التحسن :تراجع الارتشاح بنسبة أقل من 25%.

وقد اعتبر العلاج ناجح عند حدوث شفاء تام أو تحسن جيد ،وفاشل في حالات التحسن الجزئي أو الخفيف أوعدم التحسن.

ب-من حيث التأثيرات الجانبية :تم تسجيل الأعراض والعلامات التي شكا منها المريض والمرتبطة بتطبيق العلاج.

ج- من حيث النكس :وهو عودة الحمامى والارتشاح مكان الآفات الشافية أو حولها مع إيجابية اختبار تحري الليشمانيا المباشر.

7-جمع النتائج وتحليلها:

تم 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 إلى استخدام المخططات البيانية التي تحول الأرقام من بيانات نظرية إلى معطيات مادية ملموسة .

وطبق اختبار Kruskal–Wallis واختبار Mann–Whitney U ،يُستخدم كل من الاختبارين المذكورين أعلاه مع متغيرات من طبيعة فئوية متدرّجة كما في حالة درجة الاستجابة السريرية ، إن جميع الحسابات التي تتم في هذا النوع من الاختبارات تعتمد بشكل رئيس على مفهوم الرتب وحساب متوسط الرتب ومجموع الرتب لكل مجموعة، ثم بعد ذلك يتم حساب كاي مربع وقيمة مستوى الدلالة.

وتستخدم قيمة مستوى الدلالة للإقرار فيما إذا كان المتغيران مستقلان أو مرتبطان، فعند مستوى الثقة 95% نقارن قيمة مستوى الدلالة مع القيمة 0.05، فإذا كانت أصغر منها أو تساويها فإننا نقرر أن المتغيرين مرتبطان ببعضهما ونقرر وجود الفروق الدالة بين المجموعات المدروسة في التكرارات.

وقد تم تقسيم النتائج إلى خمسة أقسام:

I- نتائج دراسة بعض الخصائص المتعلقة بالأطفال والآفات في عينة البحث.

II-دراسة درجة الاستجابة السريرية في عينة البحث.

III-دراسة حدوث التأثيرات الجانبية في عينة البحث.

IV -دراسة نجاح المعالجة وفشلها في عينة البحث.

V – دراسة النكس بعد ستة أشهر في حالات الشفاء التامّ.

الدراسة الإحصائية :

أولاً – وصف العينة:

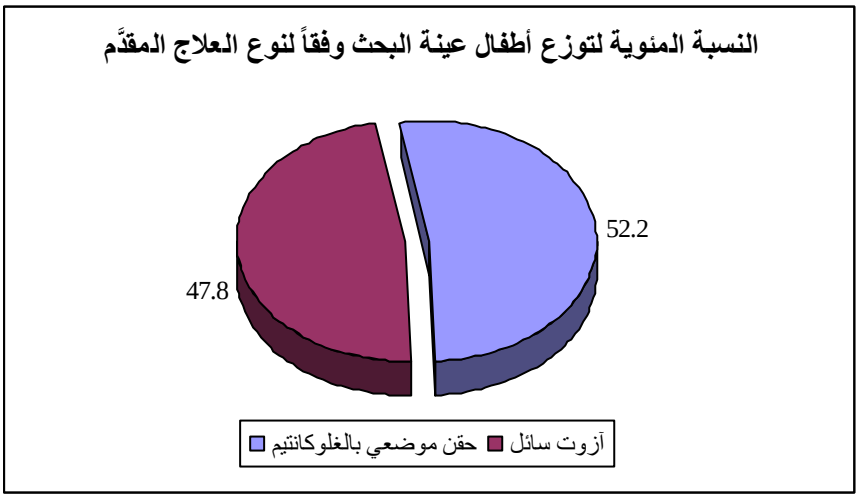
كانت عينة البحث مؤلفةً من 112 آفة لايشمانية جلدية أصيب بها 72 طفلاً وطفلةً تراوحت أعمارهم بين عامين اثنين و13 عاماً تمت معالجتهم جميعاً ولم يتم التمكن من متابعة 6 آفات لدى 5 أطفال فأصبحت عينة البحث مؤلفةً من 106 آفات لايشمانية جلدية أصيب بها 67 طفلاً وطفلةً تراوحت أعمارهم بين عامين اثنين و13 عاماً تمت معالجتهم ومتابعتهم جميعاً، وكان الأطفال في عينة البحث مقسمين إلى مجموعتين اثنتين وفقاً لنوع العلاج المقدَّم (مجموعة الحقن الموضعي بالغلوكانتيم، مجموعة المعالجة بالآزوت السائل) وقد كان توزع الأطفال في العينة وفقاً لنوع العلاج المقدّم والجنس والعمر والمتغيرات الأخرى في عينة البحث كما يلي:

1 – توزع عينة البحث وفقاً لنوع العلاج المقدّم:

بلغ العدد الكلي للأطفال في الدراسة 67 طفل وطفلة ،35 منهم عولجوا بالحقن الموضعي لأملاح الغلوكانتيم بنسبة (52.2%)،و32عولجوا بالآزوت السائل بنسبة (47.8%).

نوع العلاج المقدّم	عدد الأطفال	النسبة المئوية
حقن موضعي بالغلوكانتيم	35	52.2
آزوت سائل	32	47.8
المجموع	67	100

جدول رقم(1) يبين توزع عينة البحث وفقاً لنوع العلاج المقدّم.



مخطط رقم(1) يمثل النسبة المئوية لتوزع عينة البحث وفقاً لنوع العلاج المقدّم.

2- توزع عينة البحث وفقاً لجنس الطفل ونوع العلاج المقدّم:

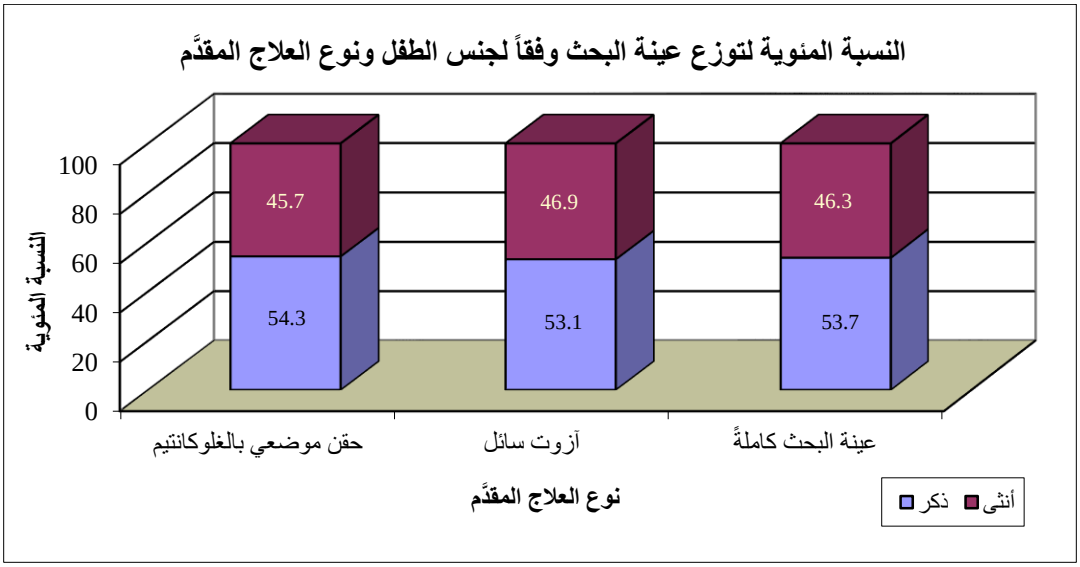
بلغ عدد الأطفال الذكور في العينة الكلية 36 طفل بنسبة (53.7%)، 19 طفل عولجوا بالحقن الموضعي للغلوكانتيم بنسبة (54.3%) مقابل 17 طفل عولجوا بالآزوت السائل بنسبة (53.1%).

بينما بلغ عدد الإناث في العينة 31 طفلة بنسبة(46.3%) ،16 طفلة عولجت بالحقن الموضعي للغلوكانتيم بنسبة (45.7%)

مقابل 15طفلة عولجت بالآزوت السائل بنسبة (46.9%).

نوع العلاج المقدّم	عدد الأطفال			النسبة المئوية		
	ذكر	أنثى	المجموع	ذكر	أنثى	المجموع
حقن موضعي بالغلوكانتيم	19	16	35	54.3	45.7	100
آزوت سائل	17	15	32	53.1	46.9	100
عينة البحث كاملةً	36	31	67	53.7	46.3	100

جدول رقم (2) يبين توزع عينة البحث وفقاً لجنس الطفل ونوع العلاج المقدّم.



مخطط رقم(2) يمثل النسبة المئوية لتوزع عينة البحث وفقاً لجنس الطفل ونوع العلاج المقدّم.

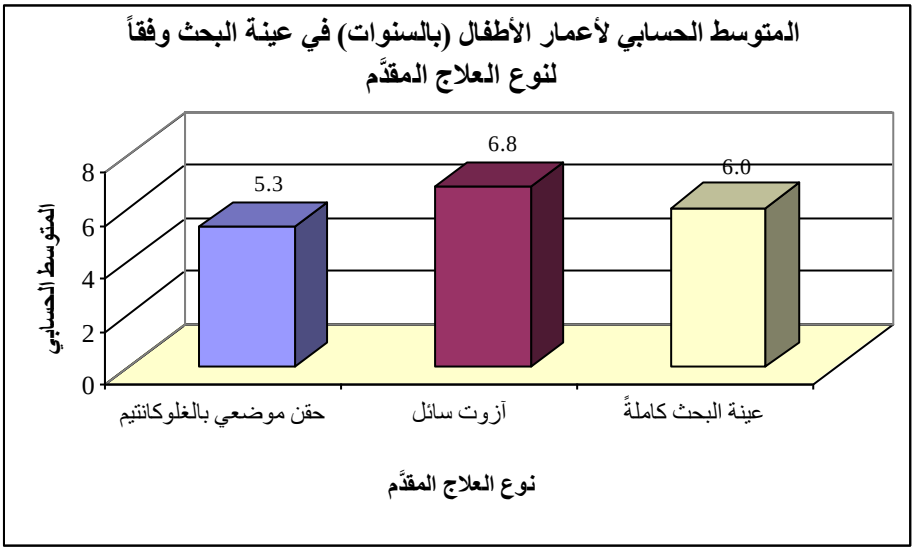
3-المتوسط الحسابي لأعمار الأطفال في عينة البحث وفقاً لنوع العلاج المقدّم:

تراوحت أعمار المرضى بين سنتين و13سنة في عينة البحث وفي كلا المجموعتين العلاجيتين ، وقد بلغ المتوسط الحسابي لأعمار الأطفال في العينة الكاملة (6) سنوات والانحراف المعياري (3.1)سنة.

أما المتوسط الحسابي لمجموعة الحقن الموضعي للغلوكانتيم فقد بلغ (5.3) سنة والانحراف المعياري (2.5) سنة ،والمتوسط الحسابي لمجموعة الآزوت السائل (6.8)سنة والانحراف المعياري (3.6)سنة .

المتغير المدروس	نوع العلاج المقدّم	عدد الأطفال	الحد الأدنى	الحد الأعلى	المتوسط الحسابي	الانحراف المعياري
عمر الطفل (بالسنوات)	حقن موضعي بالغلوكانتيم	35	2	13	5.3	2.5
	آزوت سائل	32	2	13	6.8	3.6
	أطفال عينة البحث كاملةً	67	2	13	6.0	3.1

جدول رقم(3) يبين الحد الأدنى والحد الأعلى والمتوسط الحسابي والانحراف المعياري لأعمار الأطفال (بالسنوات) في عينة البحث وفقاً لنوع العلاج المقدّم.



مخطط رقم (3) يمثل المتوسط الحسابي لأعمار الأطفال (بالسنوات) في عينة البحث وفقاً لنوع العلاج المقدّم.

ثانياً – الدراسة الإحصائية التحليلية:

تمت دراسة بعض الخصائص المتعلقة بالمرضى من حيث (مكان الإقامة، مكان الإصابة المتوقّع، وجود إصابة لدى أحد الأفراد في المنزل، إصابة الطفل بلدغ حشري) .

كما تم إجراء الفحص السريري ودراسة بعض خصائص الآفات (عدد الآفات لدى الطفل، مكان الآفات في الجسم، شكل الآفات، عمر الآفات (بالأسابيع)، قطر الآفات (بالسنتمترات)).

كما تم تحديد عدد الجلسات العلاجية التي خضع لها الطفل لكل طفل وطفلة في عينة البحث.

ثم تم تحديد الاستجابة السريرية ودرجة الاستجابة السريرية والآثار الجانبية للمجموعتين العلاجيتين عند كل طفل وطفلة في عينة البحث.

وقد تم إعطاء كل درجة من درجات الاستجابة السريرية قيمة متزايدة تصاعدياً وفقاً لشدة المتغير المدروس، وقد اعتبرت الحالات ناجحة من حيث الاستجابة السريرية للعلاج إن حدث فيها تحسّن جيّد أو شفاء تام كما هو موضّح في الجدول التالي:

نتيجة المعالجة	درجة الاستجابة السريرية	القيمة الموافقة المعطاة
فشل المعالجة	لم يحدث تحسّن	0
	تحسّن خفيف	1
	تحسّن جزئي	2
نجاح المعالجة	تحسّن جيد	3
	شفاء تام	4

جدول رقم (4) يبين الدرجات المعتمدة للاستجابة السريرية للعلاج في عينة البحث والقيم الموافقة المعطاة لكل درجة.

كما تمت مراقبة حدوث النكس بعد ستة أشهر من المعالجة لكل طفل من الأطفال الذين حدث لديهم شفاء تامّ.

ثم تمت دراسة تأثير نوع العلاج المقدّم وكل من المتغيرات الأخرى المدروسة في تكرارات حدوث الاستجابة السريرية وتكرارات درجة الاستجابة السريرية وحدوث الآثار الجانبية في عينة البحث وكانت نتائج التحليل كما يلي:

I – نتائج دراسة بعض الخصائص المتعلقة بالأطفال والآفات في عينة البحث:

1 – نتائج دراسة بعض الخصائص المتعلقة بالأطفال في عينة البحث:

- **نتائج دراسة مكان إقامة الطفل في عينة البحث:**

إقامة مكان الطفل	عدد الاطفال	النسبة المئوية
صحنايا	10	14.9
المزة	6	9.0
دمر	5	7.5
معربا	5	7.5
وادي المشاريع	4	6.0
المهاجرين	3	4.5
دويلعة	3	4.5
ضاحية قدسيا	3	4.5
قرى الأسد	3	4.5
البرامكة	2	3.0
كفرسوسة	2	3.0
السومرية	2	3.0
معضمية	2	3.0
الكسوة	2	3.0
التجارة	1	1.5
الزاهرة	1	1.5
مساكن برزة	1	1.5
برزة	1	1.5
المرجة	1	1.5
جرمانا	1	1.5
الصبورة	1	1.5
جديدة عرطوز	1	1.5
عش الورور	1	1.5
السيدة زينب	1	1.5
سرغايا	1	1.5
قطنا	1	1.5
سعسع	1	1.5
صيدنايا	1	1.5
قارة	1	1.5
المجموع	67	100

جدول رقم (5) يبين نتائج دراسة مكان إقامة الطفل في عينة البحث.

نلاحظ من الجدول السابق انتشار داء الليشمانية الجلدية بنسب مختلفة في مناطق عديدة ، وإن معظم المرضى المدروسين يقطنون حاليا"في محافظة ريف دمشق ودمشق ،وقد

تركزت الإصابات لدى أفراد عينة الدراسة في مناطق سكنية عديدة منها :صحنايا –المزة –دمر معربا –وادي المشاريع .

- **نتائج دراسة مكان الإصابة المتوقّع في عينة البحث:**

مكان الإصابة المتوقّع	عددالأطفال	النسبة المئوية
حلب	11	16.4
صحنايا	8	11.9
ادلب	5	7.5
معربا	4	6.0
وادي المشاريع	3	4.5
معضمية	3	4.5
المزة	2	3.0
المهاجرين	2	3.0
الكسوة	2	3.0
مصياف	2	3.0
دير عطية	2	3.0
القامشلي	2	3.0
دمر	1	1.5
الزاهرة	1	1.5
برزة	1	1.5
جرمانا	1	1.5
الصبورة	1	1.5
جديدة عرطوز	1	1.5
عش الورور	1	1.5
كفرسوسة	1	1.5
ضاحية قدسيا	1	1.5
السومرية	1	1.5
قرى الأسد	1	1.5
قطنا	1	1.5
سعسع	1	1.5
صيدنايا	1	1.5
قارة	1	1.5
مشتى الحلو	1	1.5
حمص	1	1.5
معرّة النعمان	1	1.5
دير الزور	1	1.5
عفرين	1	1.5
البوكمال	1	1.5
المجموع	67	100

جدول رقم (6) يبين نتائج دراسة مكان الإصابة المتوقّع في عينة البحث.

وبالنظر إلى أماكن الإصابة المتوقعة لدى أفراد العينة في الجدول السابق يلاحظ أن نسبة مهمة من المرضى كان مصدر الإصابة لديهم من محافظات أخرى في القطر وخاصة محافظة حلب وادلب وغيرها من المحافظات ،فقد ساعدت الهجرة السكانية العشوائية على انتشار العدوى ،وكان للمرضى المصابين بداء الليشمانية الجلدية دور في نقل المرض إلى مناطق عديدة إضافة لوجود زيادة في أعداد الحشرات الناقلة والخوازن بسبب الظروف المناخية الملائمة .

- **نتائج دراسة وجود إصابة لدى أحد الأفراد في المنزل في عينة البحث :**

يوضح الجدول عدد الأطفال الذين ترافقت الإصابة بالليشمانية لديهم مع إصابة لدى أحد أفراد العائلة وكان عددهم 39 طفل بنسبة (58.2%).

عدد الأطفال			النسبة المئوية		
لا توجد إصابة لدى أحد الأفراد في المنزل	توجد إصابة لدى أحد الأفراد في المنزل	المجموع	لا توجد إصابة لدى أحد الأفراد في المنزل	توجد إصابة لدى أحد الأفراد في المنزل	المجموع
28	39	67	41.8	58.2	100

جدول رقم (7) يبين نتائج دراسة وجود إصابة لدى أحد الأفراد في المنزل في عينة البحث .

- **نتائج دراسة وجود قصة لدغ حشري في عينة البحث:**

نلاحظ من الجدول وجود قصة لدغ حشري عند 13 طفل مصاب بالليشمانية الجلدية بنسبة (19.4%).

عدد الأطفال			النسبة المئوية		
لا توجد قصة لدغ حشري	توجد قصة لدغ حشري	المجموع	لا توجد قصة لدغ حشري	توجد قصة لدغ حشري	المجموع
54	13	67	80.6	19.4	100

جدول رقم (8) يبين نتائج دراسة وجود قصة لدغ حشري في عينة البحث.

2-نتائج دراسة بعض الخصائص المتعلقة بالآفات في عينة البحث:

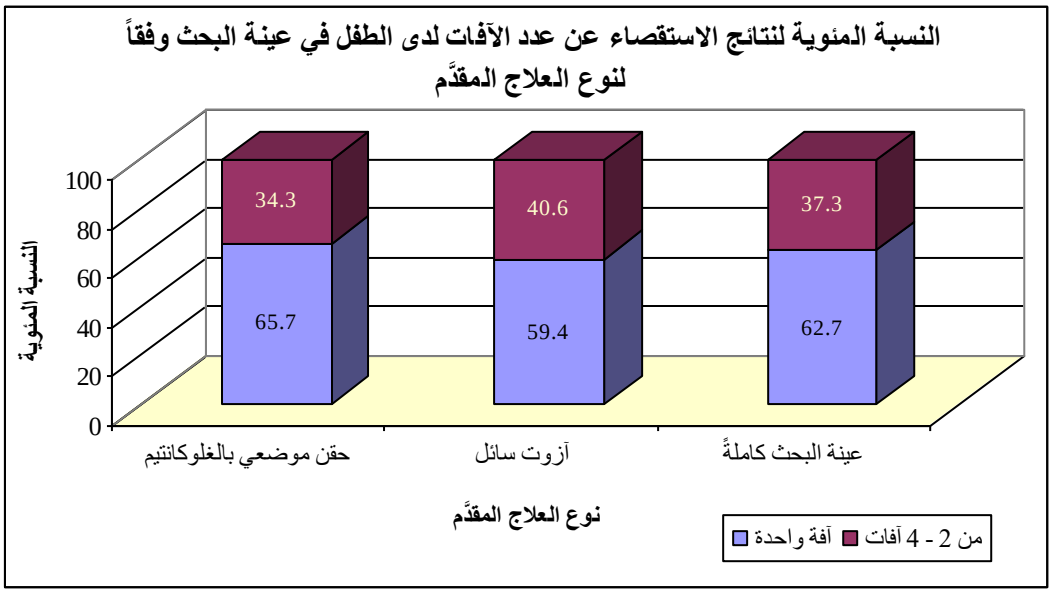
➢ نتائج دراسة عدد الآفات لدى الطفل في عينة البحث وفقاً لنوع العلاج المقدّم:

تراوح عدد الآفات بين 1-4 آفات وذلك بناء على الشروط المحددة للدخول في الدراسة حيث حول المرضى الذين لديهم أكثر من 4آفات للمعالجة الجهازية بالغلوكانتيم.

وقد سجلت أعلى نسبة للمرضى الذين لديهم آفة واحدة (62.7%)،وكانت في مجموعة الحقن الموضعي للغلوكانتيم (65.7%) بينما في مجموعة الآزوت السائل (59.4%).

عدد الآفات	عدد الأطفال			النسبة المئوية		
	آفة واحدة	من 2 – 4 آفات	المجموع	آفة واحدة	من 2 – 4 آفات	المجموع
حقن موضعي	23	12	35	65.7	34.3	100
آزوت سائل	19	13	32	59.4	40.6	100
عينة البحث كاملة	42	25	67	62.7	37.3	100

جدول رقم (11) يبين نتائج دراسة عدد الآفات لدى الطفل في عينة البحث وفقاً لنوع العلاج المقدّم



مخطط رقم(4) يمثل النسبة المئوية لنتائج الاستقصاء عن عدد الآفات لدى الطفل في عينة البحث وفقاً لنوع العلاج المقدَّم.

- **نتائج دراسة عدد الآفات التفصيلي لدى الطفل في عينة البحث وفقاً لنوع العلاج المقدّم:**

كانت الإصابة بآفة واحدة هي الأشيع حيث بلغ عدد المرضى الذين لديهم آفة وحيدة في عينة البحث 42 مريض،23 منهم في مجموعة الحقن الموضعي للغلوكانتيم و 19 في مجموعة الآزوت السائل .

بينما عدد المرضى الذين لديهم آفتين في عينة البحث 16مريض ، والمرضى الذين لديهم ثلاث آفات 4 مرضى ،و5مرضى كان لديهم اربعة آفات .

عدد الآفات التفصيلي	عدد الأطفال			النسبة المئوية		
	حقن موضعي بالغلوكانتيم	آزوت سائل	عينة البحث كاملةً	حقن موضعي بالغلوكانتيم	آزوت سائل	عينة البحث كاملةً
آفة واحدة	23	19	42	65.7	59.4	62.7
آفتان اثنتان	7	9	16	20.0	28.1	23.9
ثلاث آفات	3	1	4	8.6	3.1	6.0
أربع آفات	2	3	5	5.7	9.4	7.5
المجموع	35	32	67	100	100	100

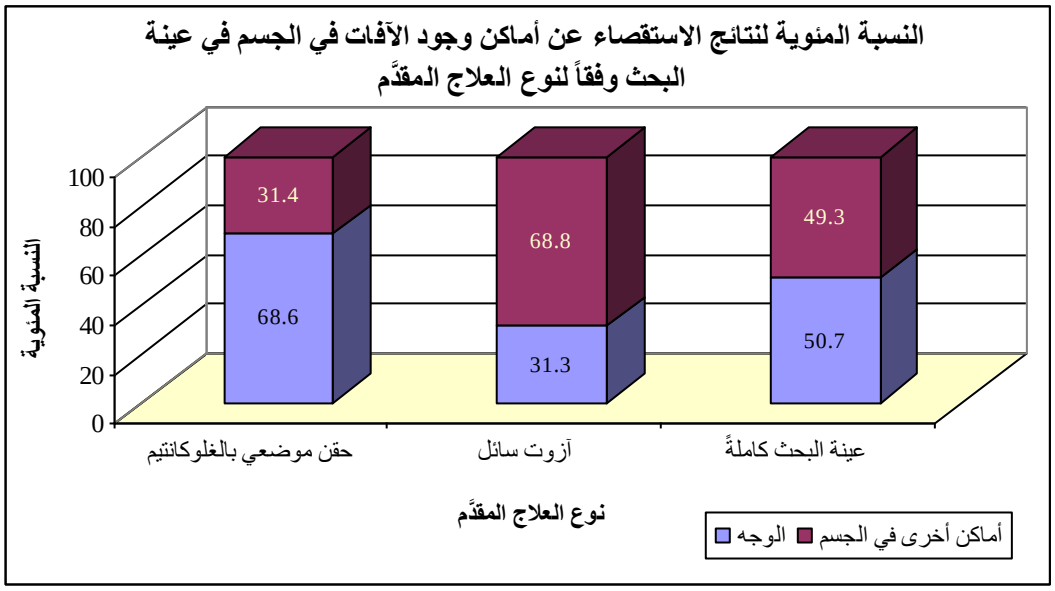
جدول رقم (12) يبين نتائج دراسة عدد الآفات التفصيلي لدى الطفل في عينة البحث وفقاً لنوع العلاج المقدّم.

- **نتائج دراسة مكان الآفات في الجسم لدى الطفل في عينة البحث وفقاً لنوع العلاج المقدّم:**

تم دراسة توضع آفات الليشمانيا الجلدية عند المرضى وكانت أعلى نسبة لتوضع الإصابة في عينة البحث في منطقة الوجه (50.7%) ،بينما نسبة إصابة باقي المناطق في الجسم (49.3%).

مكان الآفات في الجسم	عدد الأطفال			النسبة المئوية		
	في الوجه	في أماكن أخرى من الجسم	المجموع	في الوجه	في أماكن أخرى من الجسم	المجموع
حقن موضعي	24	11	35	68.6	31.4	100
آزوت سائل	10	22	32	31.3	68.8	100
عينة البحث كاملةً	34	33	67	50.7	49.3	100

جدول رقم(13) يبين نتائج دراسة مكان الآفات في الجسم لدى الطفل في عينة البحث وفقاً لنوع العلاج المقدّم.



مخطط رقم(5) يمثل النسبة المئوية لنتائج الاستقصاء عن مكان الآفات في الجسم لدى الطفل في عينة البحث وفقاً لنوع العلاج المقدَّم.

- **نتائج دراسة مكان الآفات التفصيلي في الجسم لدى الطفل في عينة البحث وفقاً لنوع العلاج المقدّم:**

يوضح الجدول(14) توضع الآفات التفصيلي في الجسم حيث يمكن أن تتوضع عند المريض في أكثر من عضو واحد ،تبين أن أشيع الأماكن لتوضع الآفات هي الأماكن المكشوفة من الجسم حيث بلغت نسبة إصابة الوجه (46.3%)،يليه الساعدين (11.9%) ثم الساقين (10.4%) ،أما العنق والجذع فكانت الإصابة فيها أقل ،ويلاحظ أن الإصابة في أكثر من عضو بلغت النسبة الأقل (1.5%).

مكان الآفات التفصيلي في الجسم	عدد الأطفال			النسبة المئوية		
	حقن موضعي بالغلوكانتيم	آزوت سائل	عينة البحث كاملةً	حقن موضعي بالغلوكانتيم	آزوت سائل	عينة البحث كاملةً
الوجه	22	9	31	62.9	28.1	46.3
الساعد	4	4	8	11.4	12.5	11.9
الساق	3	4	7	8.6	12.5	10.4
اليد	2	4	6	5.7	12.5	9.0
العضد	1	2	3	2.9	6.3	4.5
العنق	0	2	2	0	6.3	3.0
الجذع	0	2	2	0	6.3	3.0
الركبة	1	1	2	2.9	3.1	3.0
الوجه والساعد	1	0	1	2.9	0	1.5

مكان الآفات التفصيلي في الجسم	عدد الأطفال			النسبة المئوية		
	حقن موضعي بالغلوكانتيم	آزوت سائل	عينة البحث كاملةً	حقن موضعي بالغلوكانتيم	آزوت سائل	عينة البحث كاملةً
الوجه واليد	1	0	1	2.9	0	1.5
الوجه والساق	0	1	1	0	3.1	1.5
المرفق والعضد	0	1	1	0	3.1	1.5
الساعد والفخذ	0	1	1	0	3.1	1.5
اليد والساق	0	1	1	0	3.1	1.5
المجموع	35	32	67	100	100	100

جدول رقم(14) يبين نتائج دراسة مكان الآفات التفصيلي في الجسم لدى الطفل في عينة البحث وفقاً لنوع العلاج المقدّم.

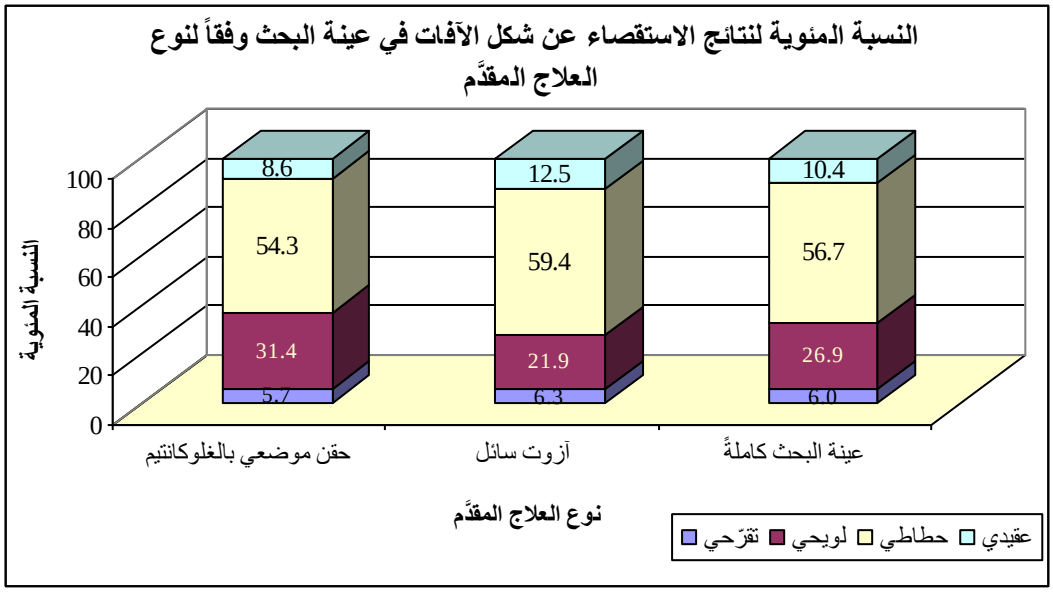
- **نتائج دراسة شكل الآفات في عينة البحث وفقاً لنوع العلاج المقدّم:**

قسمت الآفات إلى آفات حطاطية (أقل من 0.5سم)،آفات عقيدية (1-0.5سم)،لويحات مرتشحة (حتى 4سم)،إضافة للآفات المتقرحة .

ويبين الجدول (15) توزع شكل الآفات على المجموعتين العلاجيتين ،حيث نلاحظ أن الشكل الحطاطي بلغ النسبة الأكبر (56.7%) من بيت الأشكال الأخرى يليه الشكل اللويحي بنسبة (26.9%) ثم العقيدي بنسبة (10.4%) ،والأقل نسبة هو الشكل التقرحي (6%).

شكل الآفات	عدد الأطفال			النسبة المئوية		
	حقن موضعي بالغلوكانتيم	آزوت سائل	عينة البحث كاملةً	حقن موضعي بالغلوكانتيم	آزوت سائل	عينة البحث كاملةً
حطاطي	19	19	38	54.3	59.4	56.7
لويحي	11	7	18	31.4	21.9	26.9
عقيدي	3	4	7	8.6	12.5	10.4
تقرّحي	2	2	4	5.7	6.3	6.0
المجموع	35	32	67	100	100	100

جدول رقم (15) يبين نتائج دراسة شكل الآفات في عينة البحث وفقاً لنوع العلاج المقدّم.



مخطط رقم (6) يمثل النسبة المئوية لنتائج الاستقصاء عن شكل الآفات في عينة البحث وفقاً لنوع العلاج المقدّم.

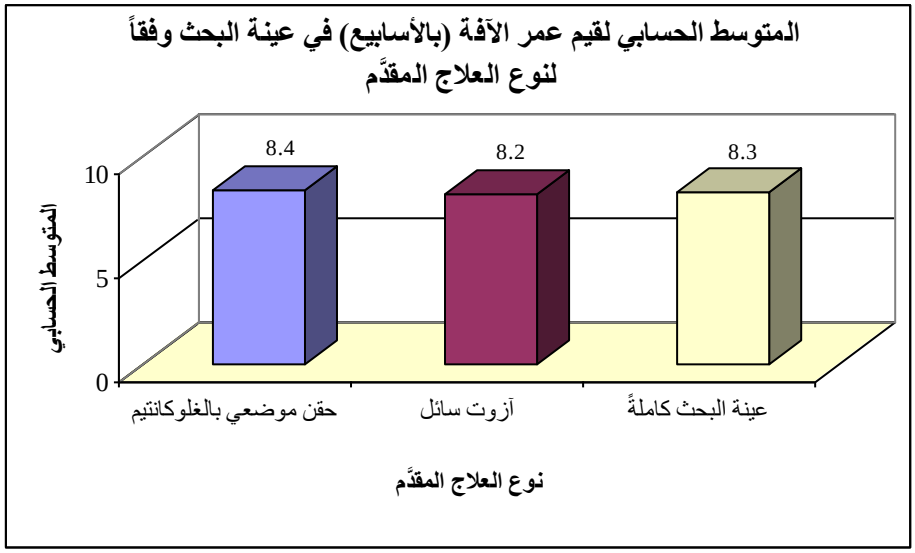
- **المتوسط الحسابي لعمر الآفات في عينة البحث وفقاً لنوع العلاج المقدّم:**

تراوحت فترة ظهور الآفات بين أسبوعين وخمسة أشهر بناء على شروط الدخول في الدراسة وذلك لاستبعاد حالات الشفاء العفوي التي قد تحدث بعد هذه الفترة .

بلغ المتوسط الحسابي لعمر الآفات في عينة البحث (8.3)اسبوع والانحراف المعياري (6.1)اسبوع.

المتغير المدروس	نوع العلاج المقدّم	عدد الأطفال	الحد الأدنى	الحد الأعلى	المتوسط الحسابي	الانحراف المعياري
عمر الآفات (بالأسابيع)	حقن موضعي بالغلوكانتيم	35	2	20	8.4	6.3
	آزوت سائل	32	2	20	8.2	6.0
	أطفال عينة البحث كاملةً	67	2	20	8.3	6.1

جدول رقم(16) يبين الحد الأدنى والحد الأعلى والمتوسط الحسابي والانحراف المعياري لعمر الآفات (بالأسابيع) في عينة البحث وفقاً لنوع العلاج المقدّم.



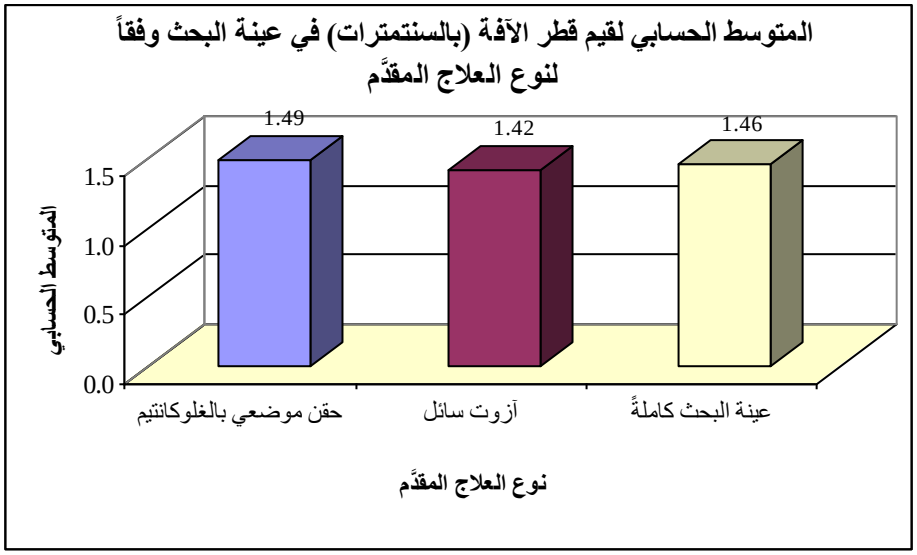
مخطط رقم(7) يمثل المتوسط الحسابي لعمر الآفات (بالأسابيع) في عينة البحث وفقاً لنوع العلاج المقدّم.

- **المتوسط الحسابي لقطر الآفات في عينة البحث وفقاً لنوع العلاج المقدّم:**

تراوح قطر الآفات بين 0.5-4 سم حسب شروط الدخول في الدراسة حيث حولت الآفات ذات الأقطار الأكبر من 4سم إلى المعالجة الجهازية ، بلغ المتوسط الحسابي لقطر الآفات في عينة الدراسة (1.46)سم والانحراف المعياري (0.79)سم .

المتغير المدروس	نوع العلاج المقدّم	عدد الأطفال	الحد الأدنى	الحد الأعلى	المتوسط الحسابي	الانحراف المعياري
قطر الآفات (بالسنتمترات)	حقن موضعي بالغلوكانتيم	35	0.5	4	1.49	0.81
	آزوت سائل	32	0.5	3	1.42	0.78
	أطفال عينة البحث كاملةً	67	0.5	4	1.46	0.79

جدول رقم(17) يبين الحد الأدنى والحد الأعلى والمتوسط الحسابي والانحراف المعياري لقطر الآفات (بالسنتمترات) في عينة البحث وفقاً لنوع العلاج المقدّم.



مخطط رقم (8) يمثل المتوسط الحسابي لقطر الآفات (بالسنتمترات) في عينة البحث وفقاً لنوع العلاج المقدّم.

II–دراسة درجة الاستجابة السريرية في عينة البحث:

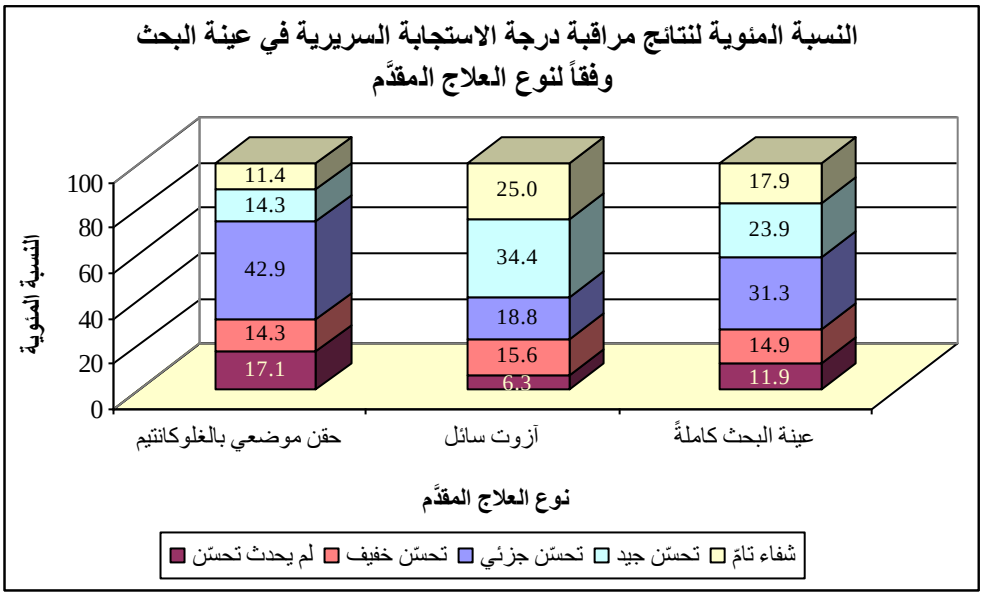
➢ نتائج مراقبة درجة الاستجابة السريرية في عينة البحث وفقاً لنوع العلاج المقدّم:

نوع العلاج المقدّم	عدد الأطفال						النسبة المئوية					
	لم يحدث تحسّن	تحسّن خفيف	تحسّن جزئي	تحسّن جيد	شفاء تامّ	المجموع	لم يحدث تحسّن	تحسّن خفيف	تحسّن جزئي	تحسّن جيد	شفاء تامّ	المجموع
حقن موضعي بالغلوكانتيم	6	5	15	5	4	35	17.1	14.3	42.9	14.3	11.4	100
آزوت سائل	2	5	6	11	8	32	6.3	15.6	18.8	34.4	25.0	100
عينة البحث كاملةً	8	10	21	16	12	67	11.9	14.9	31.3	23.9	17.9	100

جدول رقم(19) يبين نتائج مراقبة درجة الاستجابة السريرية في عينة البحث وفقاً لنوع العلاج المقدّم.

يبين الجدول السابق درجة الاستجابة السريرية حسب نوع العلاج المقدم ، ففي المجموعة التي تلقت معالجة بالحقن الموضعي للغلوكانتيم لم يحدث تحسن عند 6 مرضى بنسبة (17.1%) حدث تحسن خفيف عند 5 مرضى بنسبة(14.3%)،تحسن جزئي عند 15 مريض بنسبة(42.9%)،تحسن جيد عند 5 مرضى بنسبة (14.3%) وحدث شفاء تام عند 4 مرضى بنسبة (11.4%).

أما المجموعة التي تلقت المعالجة بالآزوت السائل فلم يحدث تحسن عند مريضين بنسبة (6.3%)،وحدث تحسن خفيف عند 5 مرضى بنسبة (15.6%)،تحسن جزئي عند 6 مرضى بنسبة (18.8%)،تحسن جيد عند 11 مريض بنسبة (34.4%)،الشفاء التام عند 8 مرضى بنسبة (25%).



مخطط رقم(9) يمثل النسبة المئوية لنتائج مراقبة درجة الاستجابة السريرية في عينة البحث وفقاً لنوع العلاج المقدّم.

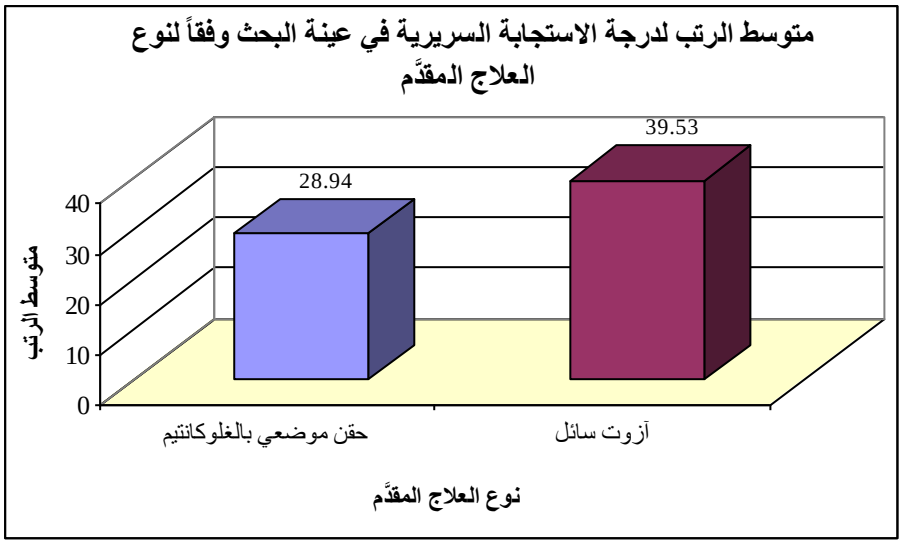
- **دراسة تأثير نوع العلاج المقدّم في درجة الاستجابة السريرية في عينة البحث:**

تم إجراء اختبار Mann-Whitney U لدراسة دلالة الفروق في تكرارات درجة الاستجابة السريرية بين مجموعة الحقن الموضعي بالغلوكانتيم ومجموعة المعالجة بالآزوت السائل في عينة البحث كما يلي:

المتغير المدروس = درجة الاستجابة السريرية					
نوع العلاج المقدّم	عدد الأطفال	متوسط الرتب	قيمة U	قيمة مستوى الدلالة	دلالة الفروق
حقن موضعي بالغلوكانتيم	35	28.94	383.0	0.022	توجد فروق دالة
آزوت سائل	32	39.53			

جدول رقم (20) يبين نتائج دراسة دلالة الفروق في تكرارات درجة الاستجابة السريرية بين مجموعة الحقن الموضعي بالغلوكانتيم ومجموعة المعالجة بالآزوت السائل في عينة البحث.

يُلاحظ في الجدول أعلاه أن قيمة مستوى الدلالة أصغر من القيمة 0.05، أي أنه عند مستوى الثقة 95% توجد فروق ذات دلالة إحصائية في تكرارات درجة الاستجابة السريرية بين مجموعة الحقن الموضعي بالغلوكانتيم ومجموعة المعالجة بالآزوت السائل في عينة البحث، وبدراسة قيم متوسطات الرتب نستنتج أن درجة الاستجابة السريرية في مجموعة الحقن الموضعي بالغلوكانتيم كانت أقل منها في مجموعة المعالجة بالآزوت السائل في عينة البحث.



مخطط رقم(10) يمثل متوسط الرتب لدرجة الاستجابة السريرية في عينة البحث وفقاً لنوع العلاج المقدّم.

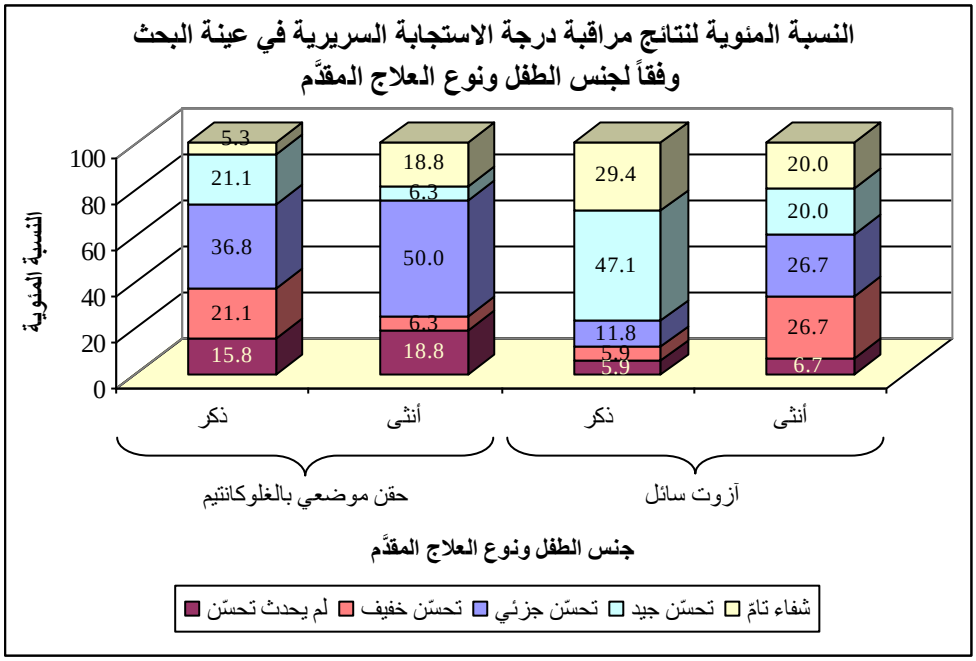
- **نتائج مراقبة درجة الاستجابة السريرية في عينة البحث وفقاً لجنس الطفل ونوع العلاج المقدّم:**

نوع العلاج المقدّم	جنس الطفل	عدد الأطفال						النسبة المئوية					
		لم يحدث تحسّن	تحسّن خفيف	تحسّن جزئي	تحسّن جيد	شفاء تامّ	المجموع	لم يحدث تحسّن	تحسّن خفيف	تحسّن جزئي	تحسّن جيد	شفاء تامّ	المجموع
حقن موضعي بالغلوكانتيم	ذكر	3	4	7	4	1	19	15.8	21.1	36.8	21.1	5.3	100
	أنثى	3	1	8	1	3	16	18.8	6.3	50.0	6.3	18.8	100
آزوت سائل	ذكر	1	1	2	8	5	17	5.9	5.9	11.8	47.1	29.4	100
	أنثى	1	4	4	3	3	15	6.7	26.7	26.7	20.0	20.0	100

جدول رقم(21) يبين نتائج مراقبة درجة الاستجابة السريرية في عينة البحث وفقاً لجنس الطفل ونوع العلاج المقدّم.

نلاحظ من الجدول السابق حدوث الشفاء التام في المجموعة العلاج بالحقن الموضعي للغلوكانتيم عند طفل ذكر واحد بنسبة (5.3%) و3اناث بنسبة (18.8%) ، وحدث تحسن جيد عند 4أطفال ذكور بنسبة (21.1%) وطفلة واحدة بنسبة (6.3%).

أما في المجموعة العلاج بالآزوت السائل فقد حدث الشفاء التام لدى 5أطفال ذكور بنسبة (29.4%) و 3اناث بنسبة (20%) ، وحدث تحسن جيد عند 8أطفال ذكور بنسبة (47.1%) و3 اناث بنسبة (20%).



مخطط رقم(11) يمثل النسبة المئوية لنتائج مراقبة درجة الاستجابة السريرية في عينة البحث وفقاً لجنس الطفل ونوع العلاج المقدّم.

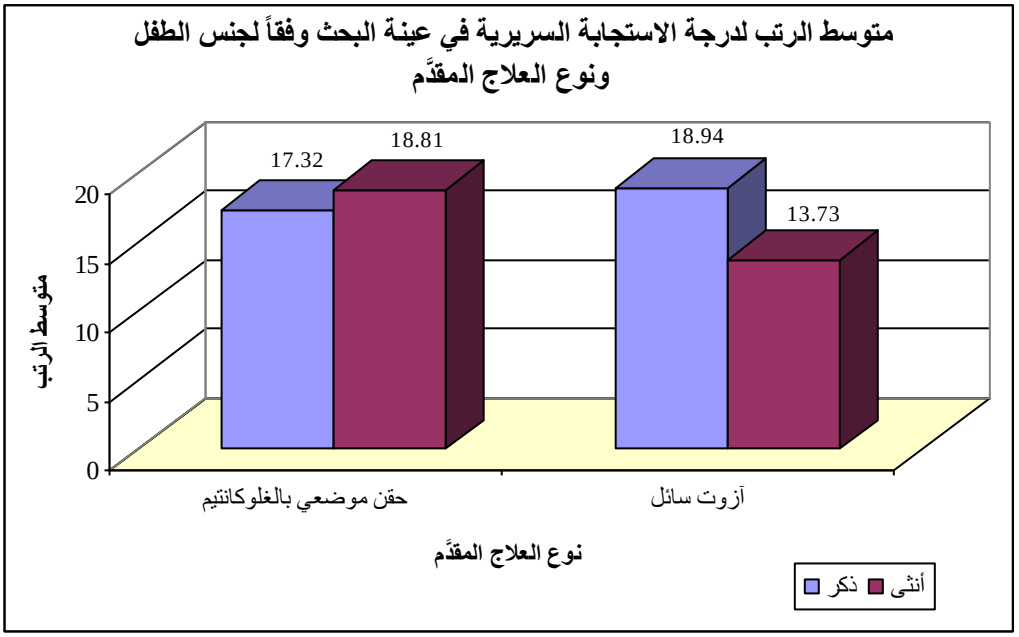
- **دراسة تأثير جنس الطفل في درجة الاستجابة السريرية في عينة البحث وفقاً لنوع العلاج المقدّم:**

تم إجراء اختبار Mann-Whitney U لدراسة دلالة الفروق في تكرارات درجة الاستجابة السريرية بين مجموعة الذكور ومجموعة الإناث في عينة البحث، وذلك وفقاً لنوع العلاج المقدّم كما يلي:

المتغير المدروس = درجة الاستجابة السريرية						
نوع العلاج المقدّم	جنس الطفل	عدد الأطفال	متوسط الرتب	قيمة U	قيمة مستوى الدلالة	دلالة الفروق
حقن موضعي بالغلوكانتيم	ذكر	19	17.32	139.0	0.652	لا توجد فروق دالة
	أنثى	16	18.81			
آزوت سائل	ذكر	17	18.94	86.0	0.105	لا توجد فروق دالة
	أنثى	15	13.73			

جدول رقم (22) يبين نتائج دراسة دلالة الفروق في تكرارات درجة الاستجابة السريرية بين مجموعة الذكور ومجموعة الإناث في عينة البحث، وذلك وفقاً لنوع العلاج المقدّم.

يُلاحظ في الجدول أعلاه أن قيمة مستوى الدلالة أكبر بكثير من القيمة 0.05 مهما كان نوع العلاج المقدّم، أي أنه عند مستوى الثقة 95% لا توجد فروق ذات دلالة إحصائية في تكرارات درجة الاستجابة السريرية بين مجموعة الذكور ومجموعة الإناث، وذلك في كل من مجموعة الحقن الموضعي بالغلوكانتيم ومجموعة المعالجة بالآزوت السائل على حدة.



مخطط رقم(12) يمثل متوسط الرتب لدرجة الاستجابة السريرية في عينة البحث وفقاً لجنس الطفل ونوع العلاج المقدّم.

- **دراسة تأثير نوع العلاج المقدّم في درجة الاستجابة السريرية في عينة البحث وفقاً لجنس الطفل:**

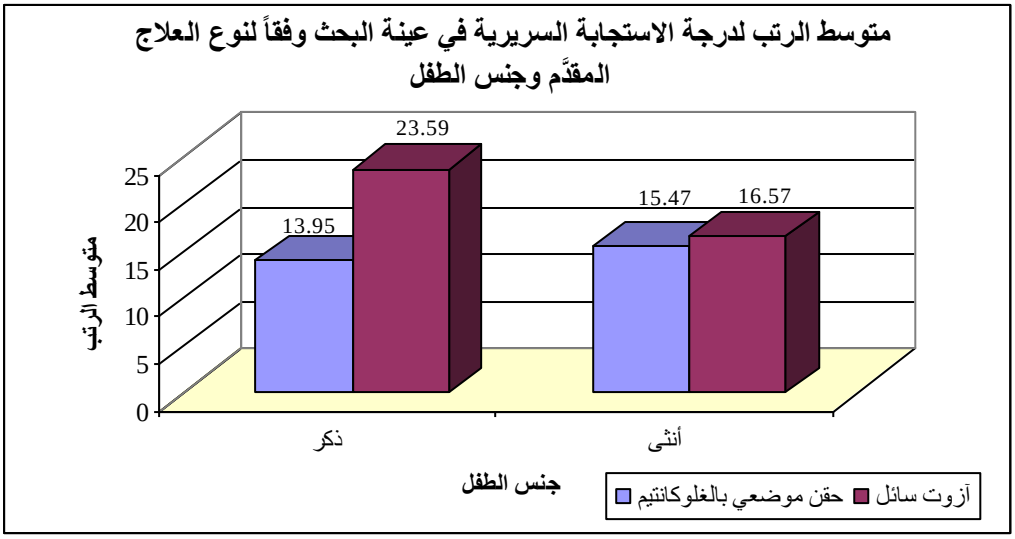
تم إجراء اختبار Mann-Whitney U لدراسة دلالة الفروق في تكرارات درجة الاستجابة السريرية بين مجموعة الحقن الموضعي بالغلوكانتيم ومجموعة المعالجة بالآزوت السائل في عينة البحث وفقاً لجنس الطفل كما يلي:

المتغير المدروس = درجة الاستجابة السريرية						
جنس الطفل	نوع العلاج المقدّم	عدد الأطفال	متوسط الرتب	قيمة U	قيمة مستوى الدلالة	دلالة الفروق
ذكر	حقن موضعي بالغلوكانتيم	19	13.95	75	0.005	**توجد فروق دالة**
	آزوت سائل	17	23.59			
أنثى	حقن موضعي بالغلوكانتيم	16	15.47	111.5	0.727	لا توجد فروق دالة
	آزوت سائل	15	16.57			

جدول رقم(23) يبين نتائج دراسة دلالة الفروق في تكرارات درجة الاستجابة السريرية بين مجموعة الحقن الموضعي بالغلوكانتيم ومجموعة المعالجة بالآزوت السائل في عينة البحث وفقاً لجنس الطفل.

يُلاحظ في الجدول أعلاه أن قيمة مستوى الدلالة أصغر بكثير من القيمة 0.05 في مجموعة الذكور، أي أنه عند مستوى الثقة 95% توجد فروق ذات دلالة إحصائية في تكرارات درجة الاستجابة السريرية بين مجموعة الحقن الموضعي بالغلوكانتيم ومجموعة المعالجة بالآزوت السائل في مجموعة الذكور من عينة البحث، وبدراسة قيم متوسطات الرتب نستنتج أن درجة الاستجابة السريرية في مجموعة الحقن الموضعي بالغلوكانتيم كانت أقل منها في مجموعة المعالجة بالآزوت السائل في مجموعة الذكور من عينة البحث.

أما بالنسبة لمجموعة الإناث فيُلاحظ في الجدول أعلاه أن قيمة مستوى الدلالة أكبر بكثير من القيمة 0.05، أي أنه عند مستوى الثقة 95% لا توجد فروق ذات دلالة إحصائية في تكرارات درجة الاستجابة السريرية بين مجموعة الحقن الموضعي بالغلوكانتيم ومجموعة المعالجة بالآزوت السائل في مجموعة الإناث من عينة البحث.



مخطط رقم(13) يمثل متوسط الرتب لدرجة الاستجابة السريرية في عينة البحث وفقاً لنوع العلاج المقدّم وجنس الطفل.

- **دراسة العلاقة بين درجة الاستجابة السريرية وقيم عمر الطفل في عينة البحث وفقاً لنوع العلاج المقدّم:**

تم حساب قيم معامل الارتباط سبيرمان لدراسة طبيعة العلاقة بين درجة الاستجابة السريرية وقيم عمر الطفل (بالسنوات) في عينة البحث وفقاً لنوع العلاج المقدّم كما يلي:

المتغير الثاني	نوع العلاج المقدّم	المتغير الأول = درجة الاستجابة السريرية			دلالة وجود العلاقة
		قيمة معامل الارتباط	عدد الأطفال	قيمة مستوى الدلالة	
عمر الطفل (بالسنوات)	حقن موضعي بالغلوكانتيم	0.196	35	0.259	لا توجد علاقة دالة
	آزوت سائل	-0.258	32	0.154	لا توجد علاقة دالة
	عينة البحث كاملة	0.014	67	0.912	لا توجد علاقة دالة

جدول رقم(24) يبين نتائج دراسة طبيعة العلاقة بين درجة الاستجابة السريرية وكل من عمر الطفل في عينة البحث وفقاً لنوع العلاج المقدّم.

يُلاحظ في الجدول أعلاه أن قيمة مستوى الدلالة أكبر بكثير من القيمة 0.05 بالنسبة لجميع معاملات الارتباط المدروسة، أي أنه عند مستوى الثقة 95% لا توجد علاقة ارتباط ذات دلالة إحصائية بين درجة الاستجابة السريرية وقيم عمر الطفل (بالسنوات) في كل من مجموعة الحقن الموضعي بالغلوكانتيم ومجموعة المعالجة بالآزوت السائل على حدة وفي عينة البحث كاملةً.

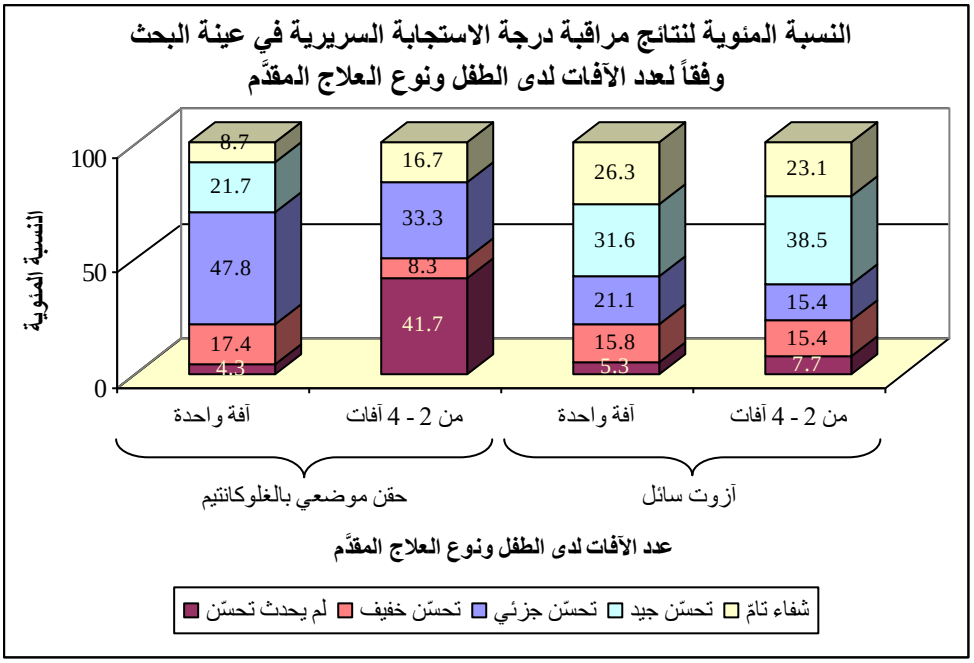
➢ **نتائج مراقبة درجة الاستجابة السريرية في عينة البحث وفقاً لعدد الآفات لدى الطفل ونوع العلاج المقدّم:**

نوع العلاج المقدّم	عدد الآفات لدى الطفل	عدد الأطفال						النسبة المئوية					
		لم يحدث تحسّن	تحسّن خفيف	تحسّن جزئي	تحسّن جيد	شفاء تامّ	المجموع	لم يحدث تحسّن	تحسّن خفيف	تحسّن جزئي	تحسّن جيد	شفاء تامّ	المجموع
حقن موضعي بالغلوكانتيم	آفة واحدة	1	4	11	5	2	23	4.3	17.4	47.8	21.7	8.7	100
	من 2-4 آفات	5	1	4	0	2	12	41.7	8.3	33.3	0	16.7	100
آزوت سائل	آفة واحدة	1	3	4	6	5	19	5.3	15.8	21.1	31.6	26.3	100
	من 2-4آفات	1	2	2	5	3	13	7.7	15.4	15.4	38.5	23.1	100

جدول رقم(25) يبين نتائج مراقبة درجة الاستجابة السريرية في عينة البحث وفقاً لعدد الآفات لدى الطفل ونوع العلاج المقدّم

كما هو واضح في الجدول فقد حدث الشفاء التام عند طفلين لديهم آفة ليشمانية واحدة بنسبة (8.7%) وطفلين لديهم 2-4آفات بنسبة (16.7%) في مجموعة العلاج بالحقن الموضعي للغلوكانتيم ، وحدث تحسن جيد لدى 5 أطفال لديهم آفة واحدة بنسبة (21.7%).

أما المجموعة التي تلقت العلاج بالآزوت السائل فقد حدث الشفاء التام عند 5 أطفال لديهم آفة ليشمانية واحدة بنسبة (26.3%) وعند 3أطفال لديهم 2-4آفات بنسبة (23.1%) ،بينما حدث تحسن جيد عند 6أطفال لديهم آفة ليشمانية واحدة بنسبة(31.6%) وعند 5أطفال لديهم 2-4 افات بنسبة (38.5%).



مخطط رقم(14) يمثل النسبة المئوية لنتائج مراقبة درجة الاستجابة السريرية في عينة البحث وفقاً لعدد الآفات لدى الطفل ونوع العلاج المقدّم.

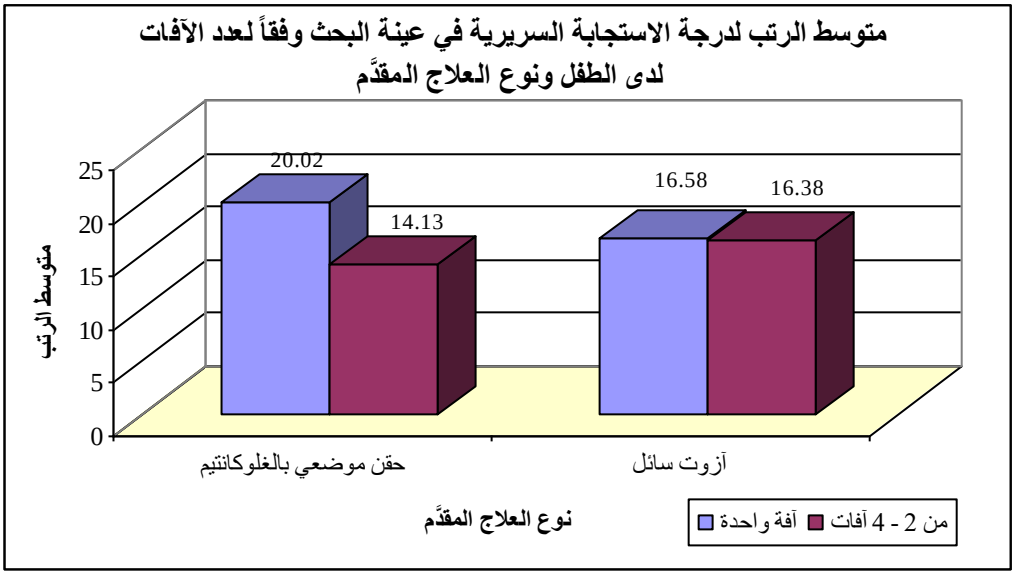
➢ **دراسة تأثير عدد الآفات لدى الطفل في درجة الاستجابة السريرية في عينة البحث وفقاً لنوع العلاج المقدّم:**

- تم إجراء اختبار Mann-Whitney U لدراسة دلالة الفروق في تكرارات درجة الاستجابة السريرية بين مجموعة الأطفال المصابين بآفة واحدة فقط ومجموعة الأطفال المصابين بآفتين اثنتين أو أكثر في عينة البحث، وذلك وفقاً لنوع العلاج المقدّم كما يلي:

المتغير المدروس = درجة الاستجابة السريرية						
نوع العلاج المقدّم	عدد الآفات لدى الطفل	عدد الأطفال	متوسط الرتب	قيمة U	قيمة مستوى الدلالة	دلالة الفروق
حقن موضعي بالغلوكانتيم	آفة واحدة	23	20.02	91.5	0.090	لا توجد فروق دالة
	2-4آفات	12	14.13			
آزوت سائل	آفة واحدة	19	16.58	122.0	0.953	لا توجد فروق دالة
	2-4آفات	13	16.38			

جدول رقم (26) يبين نتائج دراسة دلالة الفروق في تكرارات درجة الاستجابة السريرية بين مجموعة الأطفال المصابين بآفة واحدة فقط ومجموعة الأطفال المصابين بآفتين اثنتين أو أكثر في عينة البحث، وذلك وفقاً لنوع العلاج المقدّم.

يُلاحظ في الجدول أعلاه أن قيمة مستوى الدلالة أكبر من القيمة 0.05 مهما كان نوع العلاج المقدّم، أي أنه عند مستوى الثقة 95% لا توجد فروق ذات دلالة إحصائية في تكرارات درجة الاستجابة السريرية بين مجموعة الأطفال المصابين بآفة واحدة فقط ومجموعة الأطفال المصابين بآفتين اثنتين أو أكثر، وذلك في كل من مجموعة الحقن الموضعي بالغلوكانتيم ومجموعة المعالجة بالآزوت السائل على حدة في عينة البحث.



مخطط رقم (15) يمثل متوسط الرتب لدرجة الاستجابة السريرية في عينة البحث وفقاً لعدد الآفات لدى الطفل ونوع العلاج المقدّم.

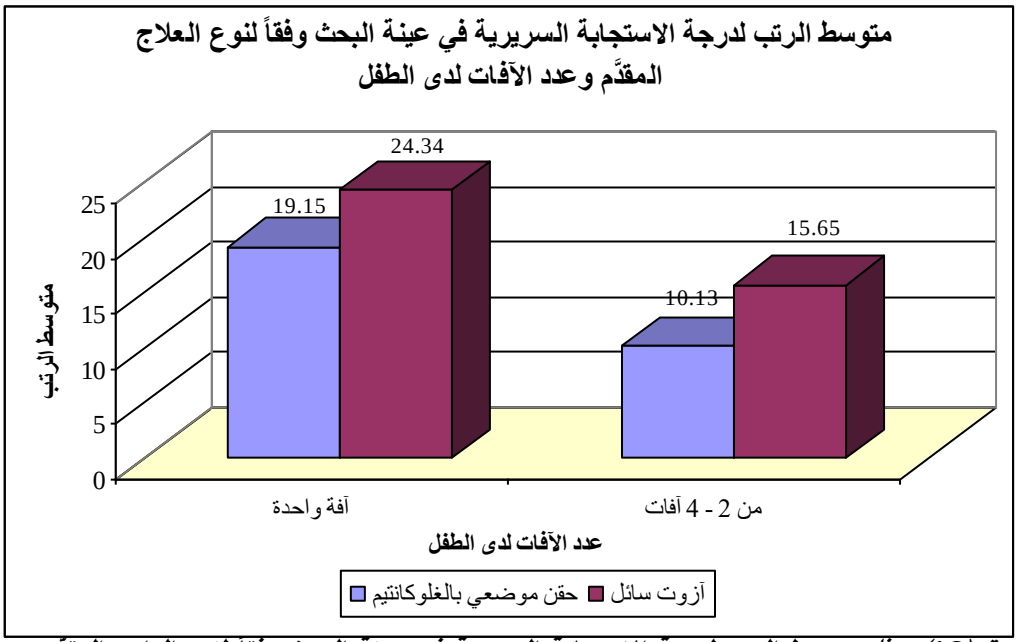
➢ **دراسة تأثير نوع العلاج المقدّم في درجة الاستجابة السريرية في عينة البحث وفقاً لعدد الآفات لدى الطفل:**

- تم إجراء اختبار Mann-Whitney U لدراسة دلالة الفروق في تكرارات درجة الاستجابة السريرية بين مجموعة الحقن الموضعي بالغلوكانتيم ومجموعة المعالجة بالآزوت السائل في عينة البحث وفقاً لعدد الآفات لدى الطفل كما يلي:

المتغير المدروس = درجة الاستجابة السريرية						
عدد الآفات لدى الطفل	نوع العلاج المقدّم	عدد الأطفال	متوسط الرتب	قيمة U	قيمة مستوى الدلالة	دلالة الفروق
آفة واحدة	حقن موضعي بالغلوكانتيم	23	19.15	164.5	0.157	لا توجد فروق دالة
	آزوت سائل	19	24.34			
من 2-4آفات	حقن موضعي بالغلوكانتيم	12	10.13	43.5	0.055	لا توجد فروق دالة
	آزوت سائل	13	15.65			

جدول رقم (27) يبين نتائج دراسة دلالة الفروق في تكرارات درجة الاستجابة السريرية بين مجموعة الحقن الموضعي بالغلوكانتيم ومجموعة المعالجة بالآزوت السائل في عينة البحث وفقاً لعدد الآفات لدى الطفل.

يُلاحظ في الجدول أعلاه أن قيمة مستوى الدلالة أكبر من القيمة 0.05 مهما كان عدد الآفات لدى الطفل، أي أنه عند مستوى الثقة 95% لا توجد فروق ذات دلالة إحصائية في تكرارات درجة الاستجابة السريرية بين مجموعة الحقن الموضعي بالغلوكانتيم ومجموعة المعالجة بالآزوت السائل في كل من مجموعة الأطفال المصابين بآفة واحدة فقط ومجموعة الأطفال المصابين بآفتين اثنتين أو أكثر على حدة في عينة البحث.



مخطط رقم(16) يمثل متوسط الرتب لدرجة الاستجابة السريرية في عينة البحث وفقاً لنوع العلاج المقدّم وعدد الآفات لدى الطفل.

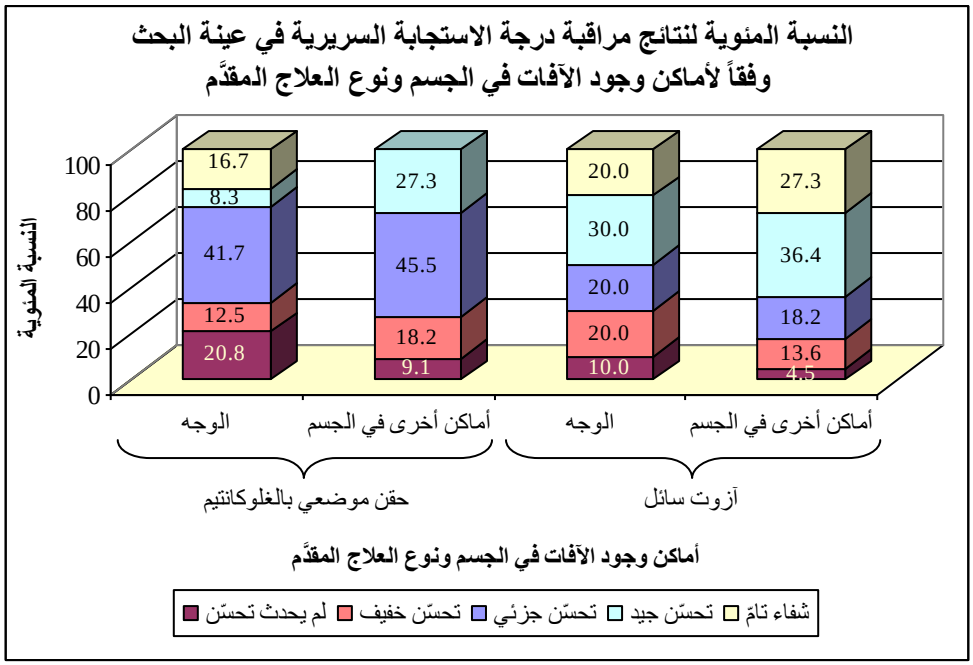
- **نتائج مراقبة درجة الاستجابة السريرية في عينة البحث وفقاً لمكان الآفات في الجسم ونوع العلاج المقدّم:**

يبين الجدول (28) حدوث شفاء تام عند 4أطفال لديهم آفات ليشمانية على الوجه بنسبة (16.7%) في مجموعة العلاج بالحقن الموضعي للغلوكانتيم مقابل طفلين لديهم آفات على الوجه بنسبة (20%) في مجموعة العلاج بالآزوت السائل .

بينما حدث تحسن جيد عند طفلين لديهم آفات ليشمانية على الوجه بنسبة (8.3%) في مجموعة العلاج بالحقن الموضعي للغلوكانتيم مقابل 3أطفال لديهم آفات على الوجه بنسبة(30%) في مجموعة العلاج بالآزوت السائل.

نوع العلاج المقدّم	مكان الآفات في الجسم	عدد الأطفال						النسبة المئوية					
		لم يحدث تحسّن	تحسّن خفيف	تحسّن جزئي	تحسّن جيد	شفاء تامّ	المجموع	لم يحدث تحسّن	تحسّن خفيف	تحسّن جزئي	تحسّن جيد	شفاء تامّ	المجموع
حقن موضعي بالغلوكانتيم	في الوجه	5	3	10	2	4	24	20.8	12.5	41.7	8.3	16.7	100
	في أماكن أخرى	1	2	5	3	0	11	9.1	18.2	45.5	27.3	0	100
آزوت سائل	في الوجه	1	2	2	3	2	10	10.0	20.0	20.0	30.0	20.0	100
	في أماكن أخرى	1	3	4	8	6	22	4.5	13.6	18.2	36.4	27.3	100

جدول رقم(28) يبين نتائج مراقبة درجة الاستجابة السريرية في عينة البحث وفقاً لمكان الآفات في الجسم ونوع العلاج المقدّم.



مخطط رقم(17) يمثل النسبة المئوية لنتائج مراقبة درجة الاستجابة السريرية في عينة البحث وفقاً لمكان الآفات في الجسم ونوع العلاج المقدّم.

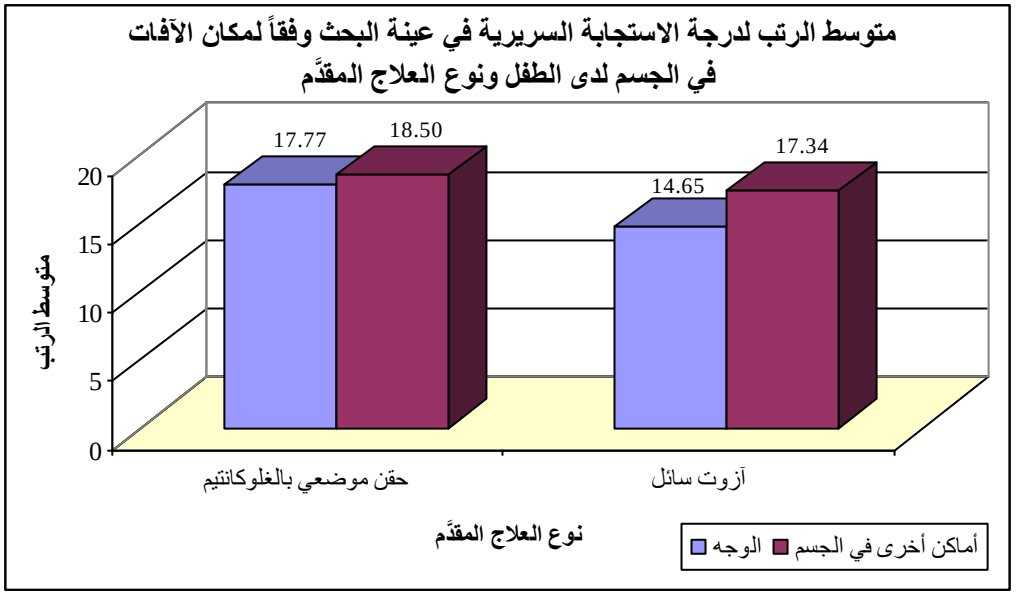
➢ **دراسة تأثير مكان الآفات في الجسم في درجة الاستجابة السريرية في عينة البحث وفقاً لنوع العلاج المقدّم:**

تم إجراء اختبار Mann-Whitney U لدراسة دلالة الفروق في تكرارات درجة الاستجابة السريرية بين مجموعة الأطفال المصابين بآفات في الوجه ومجموعة الأطفال المصابين بآفات في أماكن أخرى من الجسم في عينة البحث، وذلك وفقاً لنوع العلاج المقدّم كما يلي:

المتغير المدروس = درجة الاستجابة السريرية						
نوع العلاج المقدّم	مكان الآفات في الجسم	عدد الأطفال	متوسط الرتب	قيمة U	قيمة مستوى الدلالة	دلالة الفروق
حقن موضعي بالغلوكانتيم	الوجه	24	17.77	126.5	0.838	لا توجد فروق دالة
	أماكن أخرى	11	18.50			
آزوت سائل	الوجه	10	14.65	91.5	0.436	لا توجد فروق دالة
	أماكن أخرى	22	17.34			

جدول رقم(29) يبين نتائج دراسة دلالة الفروق في تكرارات درجة الاستجابة السريرية بين مجموعة الأطفال المصابين بآفات في الوجه ومجموعة الأطفال المصابين بآفات في أماكن أخرى من الجسم في عينة البحث، وذلك وفقاً لنوع العلاج المقدّم.

يُلاحظ في الجدول أعلاه أن قيمة مستوى الدلالة أكبر بكثير من القيمة 0.05 مهما كان نوع العلاج المقدّم، أي أنه عند مستوى الثقة 95% لا توجد فروق ذات دلالة إحصائية في تكرارات درجة الاستجابة السريرية بين مجموعة الأطفال المصابين بآفات في الوجه ومجموعة الأطفال المصابين بآفات في أماكن أخرى من الجسم، وذلك في كل من مجموعة الحقن الموضعي بالغلوكانتيم ومجموعة المعالجة بالآزوت السائل على حدة في عينة البحث.



مخطط رقم(18) يمثل متوسط الرتب لدرجة الاستجابة السريرية في عينة البحث وفقاً لمكان الآفات في الجسم ونوع العلاج المقدّم.

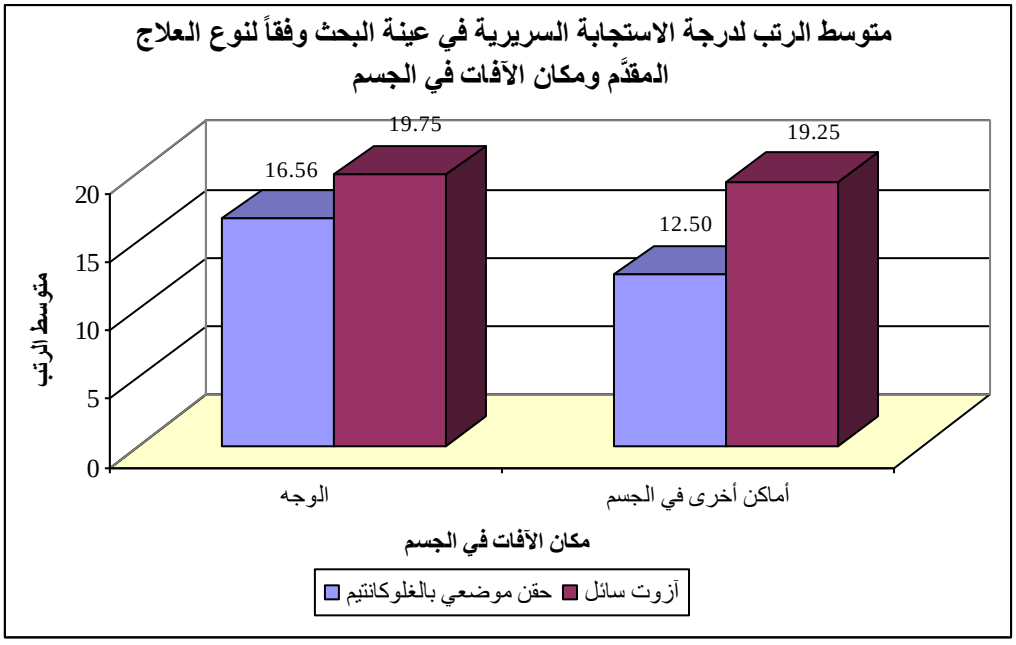
➢ **دراسة تأثير نوع العلاج المقدّم في درجة الاستجابة السريرية في عينة البحث وفقاً لمكان الآفات في الجسم:**

- تم إجراء اختبار Mann-Whitney U لدراسة دلالة الفروق في تكرارات درجة الاستجابة السريرية بين مجموعة الحقن الموضعي بالغلوكانتيم ومجموعة المعالجة بالآزوت السائل في عينة البحث وفقاً لمكان الآفات في الجسم كما يلي:

المتغير المدروس = درجة الاستجابة السريرية						
مكان الآفات في الجسم	نوع العلاج المقدّم	عدد الأطفال	متوسط الرتب	قيمة U	قيمة مستوى الدلالة	دلالة الفروق
في الوجه	حقن موضعي بالغلوكانتيم	24	16.56	97.5	0.380	لا توجد فروق دالة
	آزوت سائل	10	19.75			
في أماكن أخرى في الجسم	حقن موضعي بالغلوكانتيم	11	12.50	71.5	0.0504	لا توجد فروق دالة
	آزوت سائل	22	19.25			

جدول رقم (30) يبين نتائج دراسة دلالة الفروق في تكرارات درجة الاستجابة السريرية بين مجموعة الحقن الموضعي بالغلوكانتيم ومجموعة المعالجة بالآزوت السائل في عينة البحث وفقاً لمكان الآفات في الجسم.

يُلاحظ في الجدول أعلاه أن قيمة مستوى الدلالة أكبر من القيمة 0.05 مهما كان مكان الآفات في الجسم، أي أنه عند مستوى الثقة 95% لا توجد فروق ذات دلالة إحصائية في تكرارات درجة الاستجابة السريرية بين مجموعة الحقن الموضعي بالغلوكانتيم ومجموعة المعالجة بالآزوت السائل في كل من مجموعة الأطفال المصابين بآفات في الوجه ومجموعة الأطفال المصابين بآفات في أماكن أخرى من الجسم على حدة في عينة البحث.



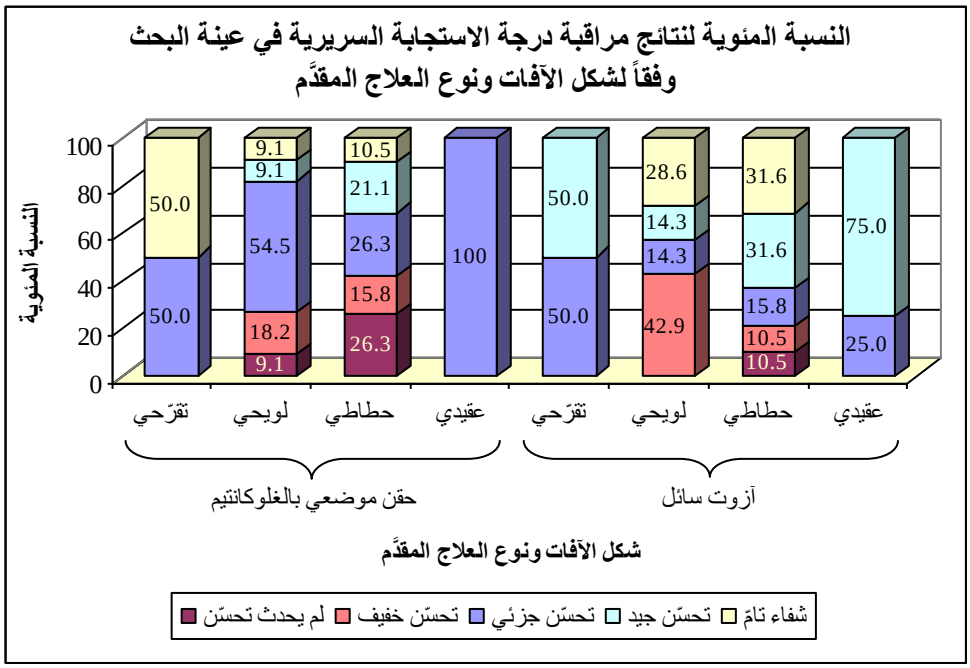
مخطط رقم (19) يمثل متوسط الرتب لدرجة الاستجابة السريرية في عينة البحث وفقاً لنوع العلاج المقدّم ومكان الآفات في الجسم.

- **نتائج مراقبة درجة الاستجابة السريرية في عينة البحث وفقاً لشكل الآفات ونوع العلاج المقدّم:**

نوع العلاج المقدّم	شكل الآفات	عدد الأطفال						النسبة المئوية					
		لم يحدث تحسّن	تحسّن خفيف	تحسّن جزئي	تحسّن جيد	شفاء تامّ	المجموع	لم يحدث تحسّن	تحسّن خفيف	تحسّن جزئي	تحسّن جيد	شفاء تامّ	المجموع
حقن موضعي بالغلوكانتيم	تقرّحي	0	0	1	0	1	2	0	0	50.0	0	50.0	100
	لويحي	1	2	6	1	1	11	9.1	18.2	54.5	9.1	9.1	100
	حطاطي	5	3	5	4	2	19	26.3	15.8	26.3	21.1	10.5	100
	عقيدي	0	0	3	0	0	3	0	0	100	0	0	100
آزوت سائل	تقرّحي	0	0	1	1	0	2	0	0	50.0	50.0	0	100
	لويحي	0	3	1	1	2	7	0	42.9	14.3	14.3	28.6	100
	حطاطي	2	2	3	6	6	19	10.5	10.5	15.8	31.6	31.6	100
	عقيدي	0	0	1	3	0	4	0	0	25.0	75.0	0	100

جدول رقم(31) يبين نتائج مراقبة درجة الاستجابة السريرية في عينة البحث وفقاً لشكل الآفات ونوع العلاج المقدّم.

بلغت نسبة الشفاء التام للشكل اللويحي لآفات الليشمانية في مجموعة الحقن الموضعي للغلوكانتيم (9.1%) بينما بلغت النسبة في مجموعة الآزوت السائل (28.6%)،أما نسبة شفاء الشكل الحطاطي فكانت (10.5%) في مجموعة الحقن الموضعي و(31.6%) في مجموعةالآزوت السائل ، وقد بلغت نسبة التحسن جيد بالشكل اللويحي لآفات الليشمانية (9.1%) في مجموعة الحقن الموضعي للغلوكانتيم بينما بلغت (14.3%) في مجموعة الآزوت السائل ،أما نسبة التحسن الجيد للآفات ذات الشكل الحطاطي فقد بلغت (21.1%) في مجموعة الحقن الموضعي و (31.6%) في مجموعة الآزوت السائل .



مخطط رقم(20) يمثل النسبة المئوية لنتائج مراقبة درجة الاستجابة السريرية في عينة البحث وفقاً لشكل الآفات ونوع العلاج المقدّم.

➢ دراسة تأثير شكل الآفات في درجة الاستجابة السريرية في عينة البحث وفقاً لنوع العلاج المقدّم:

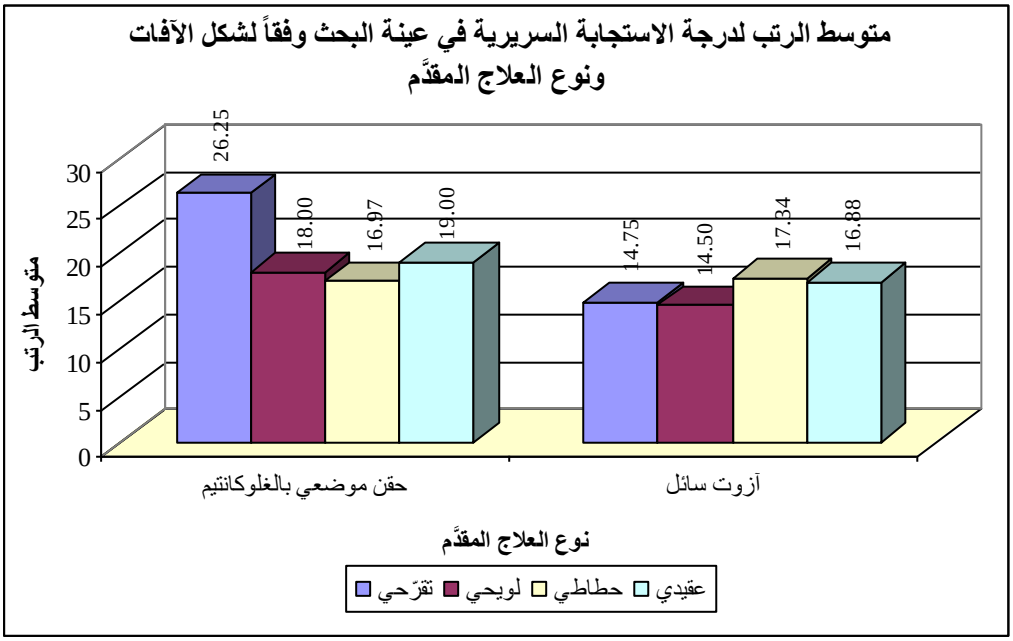
- تم إجراء اختبار Kruskal-Wallis لدراسة دلالة الفروق في تكرارات درجة الاستجابة السريرية بين مجموعات شكل الآفات في عينة البحث، وذلك وفقاً لنوع العلاج المقدّم كما يلي:

المتغير المدروس = درجة الاستجابة السريرية							
نوع العلاج المقدّم	شكل الآفات	عدد الأطفال	متوسط الرتب	قيمة كاي مربع	درجات الحرية	قيمة مستوى الدلالة	دلالة الفروق
حقن موضعي بالغلوكانتيم	تقرّحي	2	26.25	1.666	3	0.644	لا توجد فروق دالة
	لويحي	11	18.00				
	حطاطي	19	16.97				
	عقيدي	3	19.00				
آزوت سائل	تقرّحي	2	14.75	0.586	3	0.900	لا توجد فروق دالة
	لويحي	7	14.50				
	حطاطي	19	17.34				
	عقيدي	4	16.88				

جدول رقم (32) يبين نتائج دراسة دلالة الفروق في تكرارات درجة الاستجابة السريرية بين مجموعات شكل الآفات في عينة البحث، وذلك وفقاً لنوع العلاج المقدّم.

يُلاحظ في الجدول أعلاه أن قيمة مستوى الدلالة أكبر بكثير من القيمة 0.05 مهما كان نوع العلاج المقدّم، أي أنه عند مستوى الثقة 95% لا توجد فروق ذات دلالة إحصائية في تكرارات

درجة الاستجابة السريرية بين مجموعات شكل الآفات، وذلك في كل من مجموعة الحقن الموضعي بالغلوكانتيم ومجموعة المعالجة بالآزوت السائل على حدة في عينة البحث.



مخطط رقم (21) يمثل متوسط الرتب لدرجة الاستجابة السريرية في عينة البحث وفقاً لشكل الآفات ونوع العلاج المقدّم.

- **دراسة تأثير نوع العلاج المقدّم في درجة الاستجابة السريرية في عينة البحث وفقاً لشكل الآفات:**

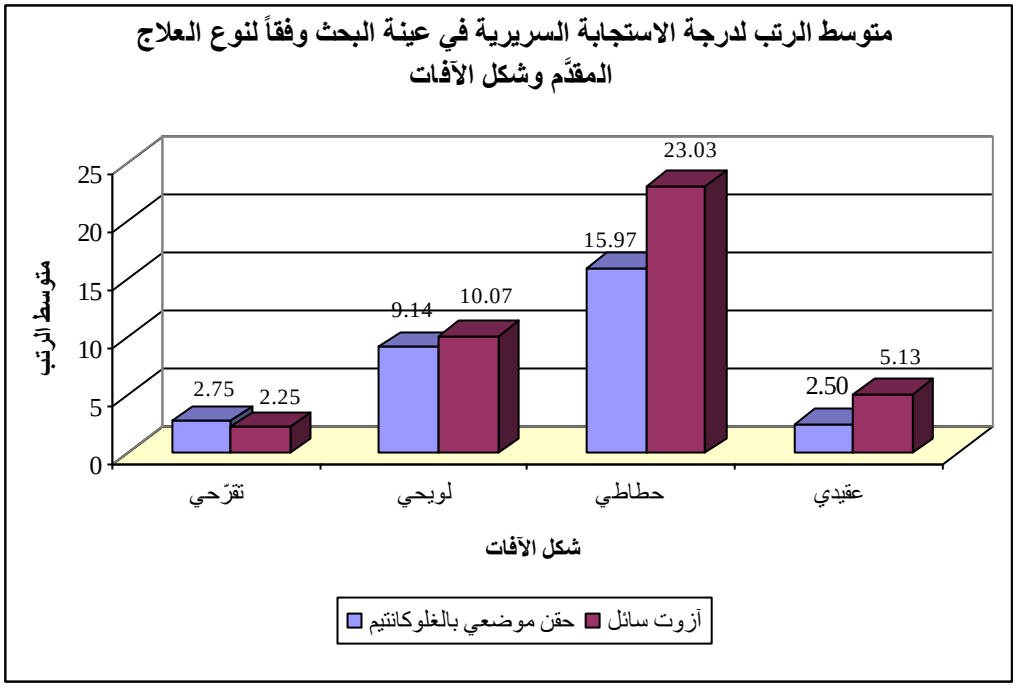
تم إجراء اختبار Mann-Whitney U لدراسة دلالة الفروق في تكرارات درجة الاستجابة السريرية بين مجموعة الحقن الموضعي بالغلوكانتيم ومجموعة المعالجة بالآزوت السائل في عينة البحث وفقاً لشكل الآفات كما يلي:

المتغير المدروس = درجة الاستجابة السريرية						
شكل الآفات	نوع العلاج المقدّم	عدد الأطفال	متوسط الرتب	قيمة U	قيمة مستوى الدلالة	دلالة الفروق
تقرّحي	حقن موضعي بالغلوكانتيم	2	2.75	1.5	0.683	لا توجد فروق دالة
	آزوت سائل	2	2.25			
لويحي	حقن موضعي بالغلوكانتيم	11	9.14	34.5	0.705	لا توجد فروق دالة
	آزوت سائل	7	10.07			
حطاطي	حقن موضعي بالغلوكانتيم	19	15.97	113.5	0.045	**توجد فروق دالة**
	آزوت سائل	19	23.03			
عقيدي	حقن موضعي بالغلوكانتيم	3	2.50	1.5	0.066	لا توجد فروق دالة
	آزوت سائل	4	5.13			

جدول رقم(33) يبين نتائج دراسة دلالة الفروق في تكرارات درجة الاستجابة السريرية بين مجموعة الحقن الموضعي بالغلوكانتيم ومجموعة المعالجة بالآزوت السائل في عينة البحث وفقاً لشكل الآفات.

يُلاحظ في الجدول السابق أن قيمة مستوى الدلالة أصغر من القيمة 0.05 في مجموعة الأطفال المصابين بآفات حطاطية الشكل، أي أنه عند مستوى الثقة 95% توجد فروق ذات دلالة إحصائية في تكرارات درجة الاستجابة السريرية بين مجموعة الحقن الموضعي بالغلوكانتيم ومجموعة المعالجة بالآزوت السائل في مجموعة الأطفال المصابين بآفات حطاطية الشكل من عينة البحث، وبدراسة قيم متوسطات الرتب نستنتج أن تكرارات درجة الاستجابة السريرية في مجموعة الحقن الموضعي بالغلوكانتيم كانت أقل منها في مجموعة المعالجة بالآزوت السائل في مجموعة الأطفال المصابين بآفات حطاطية الشكل من عينة البحث.

أما بالنسبة لباقي مجموعات شكل الآفات المدروسة فيُلاحظ أن قيمة مستوى الدلالة أكبر من القيمة 0.05، أي أنه عند مستوى الثقة 95% لا توجد فروق ذات دلالة إحصائية في تكرارات درجة الاستجابة السريرية بين مجموعة الحقن الموضعي بالغلوكانتيم ومجموعة المعالجة بالآزوت السائل في كل من مجموعات شكل الآفات المعنية (تقرّحي، لويحي، عقيدي) على حدة في عينة البحث.



مخطط رقم (22) يمثل متوسط الرتب لدرجة الاستجابة السريرية في عينة البحث وفقاً لنوع العلاج المقدّم وشكل الآفات.

- **دراسة العلاقة بين درجة الاستجابة السريرية وكل من عمر الآفات وقطر الآفات في عينة البحث وفقاً لنوع العلاج المقدّم:**

تم حساب قيم معامل الارتباط سبيرمان لدراسة طبيعة العلاقة بين درجة الاستجابة السريرية

وقيم كل من عمر الآفات (بالأسابيع) وقطر الآفات (بالسنتمترات) في عينة البحث وفقاً لنوع العلاج المقدّم كما يلي:

المتغير الثاني	نوع العلاج المقدّم	المتغير الأول = درجة الاستجابة السريرية			دلالة وجود العلاقة
		قيمة معامل الارتباط	عدد الأطفال	قيمة مستوى الدلالة	
عمر الآفات (بالأسابيع)	حقن موضعي بالغلوكانتيم	-0.136	35	0.435	لا توجد علاقة دالة
	آزوت سائل	-0.031	32	0.864	لا توجد علاقة دالة
	عينة البحث كاملة	-0.098	67	0.432	لا توجد علاقة دالة
قطر الآفات (بالسنتمترات)	حقن موضعي بالغلوكانتيم	-0.100	35	0.566	لا توجد علاقة دالة
	آزوت سائل	-0.087	32	0.634	لا توجد علاقة دالة
	عينة البحث كاملة	-0.094	67	0.451	لا توجد علاقة دالة

جدول رقم (34) يبين نتائج حساب قيم معامل الارتباط سبيرمان لدراسة طبيعة العلاقة بين درجة الاستجابة السريرية وكل من عمر الآفات (بالأسابيع) وقطر الآفات (بالسنتمترات) في عينة البحث وفقاً لنوع العلاج المقدّم.

يُلاحظ في الجدول أعلاه أن قيمة مستوى الدلالة أكبر بكثير من القيمة 0.05 بالنسبة لجميع معاملات الارتباط المدروسة، أي أنه عند مستوى الثقة 95% لا توجد علاقة ارتباط ذات دلالة إحصائية بين درجة الاستجابة السريرية وكل من قيم عمر الآفات (بالأسابيع) وقطر الآفات (بالسنتمترات) في كل من مجموعة الحقن الموضعي بالغلوكانتيم ومجموعة المعالجة بالآزوت السائل على حدة وفي عينة البحث كاملةً.

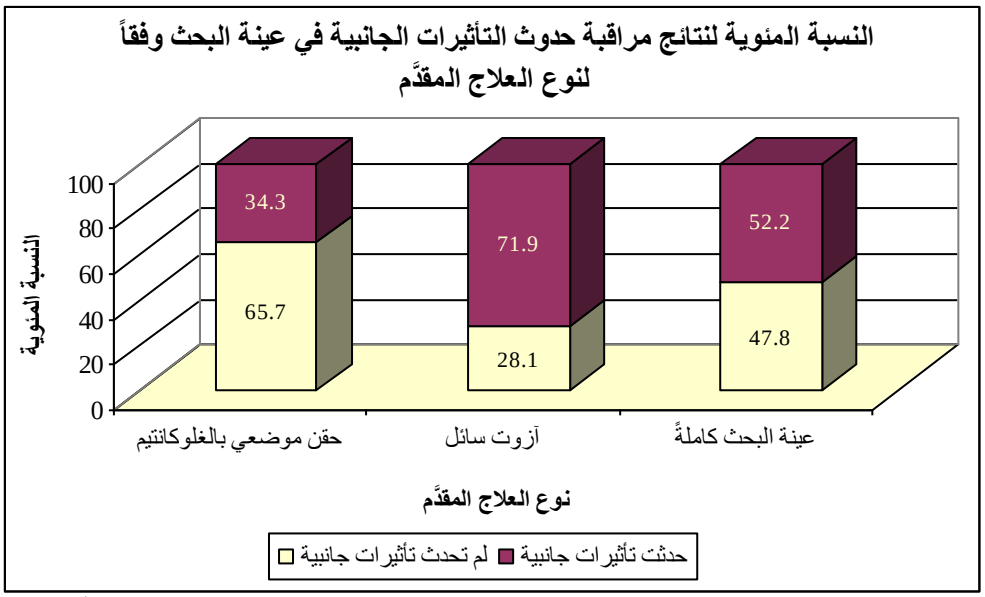
III-دراسة حدوث التأثيرات الجانبية في عينة البحث:

- **نتائج مراقبة حدوث التأثيرات الجانبية في عينة البحث وفقاً لنوع العلاج المقدّم:**

كان عدد الأطفال الذين حدثت لديهم تأثيرات جانبية في عينة البحث 35 طفل بلغت نسبتهم (52.2%) ،12 طفل منهم عولجوا بالحقن الموضعي للغلوكانتيم بنسبة (34.3%) مقابل 23 طفل عولجوا بالآزوت السائل بنسبة (71.9%).

نوع العلاج المقدّم	عدد الأطفال			النسبة المئوية		
	لم تحدث تأثيرات جانبية	حدثت تأثيرات جانبية	المجموع	لم تحدث تأثيرات جانبية	حدثت تأثيرات جانبية	المجموع
حقن موضعي بالغلوكانتيم	23	12	35	65.7	34.3	100
آزوت سائل	9	23	32	28.1	71.9	100
عينة البحث كاملة	32	35	67	47.8	52.2	100

جدول رقم(35) يبين نتائج مراقبة حدوث التأثيرات الجانبية في عينة البحث وفقاً لنوع العلاج المقدّم.



مخطط رقم(23) يمثل النسبة المئوية لنتائج مراقبة حدوث التأثيرات الجانبية في عينة البحث وفقاً لنوع العلاج المقدّم.

- **دراسة تأثير نوع العلاج المقدّم في حدوث التأثيرات الجانبية في عينة البحث:**

- تم إجراء اختبار كاي مربع لدراسة دلالة الفروق في تكرارات حدوث التأثيرات الجانبية بين مجموعة الحقن الموضعي بالغلوكانتيم ومجموعة المعالجة بالآزوت السائل في عينة البحث كما يلي:

المتغيران المدروسان = حدوث التأثيرات الجانبية × نوع العلاج المقدّم				
عدد الأطفال	قيمة كاي مربع	درجات الحرية	قيمة مستوى الدلالة المقدرة	دلالة الفروق
67	9.467	1	0.002	**توجد فروق دالة**

جدول رقم(36) يبين نتائج دراسة دلالة الفروق في تكرارات حدوث التأثيرات الجانبية بين مجموعة الحقن الموضعي بالغلوكانتيم ومجموعة المعالجة بالآزوت السائل في عينة البحث.

يُلاحظ في الجدول أعلاه أن قيمة مستوى الدلالة أصغر بكثير من القيمة 0.05، أي أنه عند مستوى الثقة 95% توجد فروق ذات دلالة إحصائية في تكرارات حدوث التأثيرات الجانبية بين مجموعة الحقن الموضعي بالغلوكانتيم ومجموعة المعالجة بالآزوت السائل في عينة البحث، وبدراسة جدول التكرارات والنسب المئوية الموافقة (الجدول رقم35) يُلاحظ أن نسبة حدوث التأثيرات الجانبية في مجموعة الحقن الموضعي بالغلوكانتيم كانت أصغر منها في مجموعة المعالجة بالآزوت السائل في عينة البحث.

➢ **نتائج دراسة التأثيرات الجانبية الحاصلة في عينة البحث وفقاً لنوع العلاج المقدّم:**

التأثيرات الجانبية الحاصلة	عدد الأطفال			النسبة المئوية		
	حقن موضعي بالغلوكانتيم	آزوت سائل	عينة البحث كاملةً	حقن موضعي بالغلوكانتيم	آزوت سائل	عينة البحث كاملةً
نقص تصبّغ	0	13	13	0	56.5	37.1
فرط تصبّغ	1	5	6	8.3	21.7	17.1
إنتان ثانوي	2	2	4	16.7	8.7	11.4
حكّة	3	0	3	25.0	0	8.6
حمامى	2	0	2	16.7	0	5.7
وذمة	2	0	2	16.7	0	5.7
نقص تصبّغ وفرط تصبّغ	0	2	2	0	8.7	5.7
تندّب	1	0	1	8.3	0	2.9
وذمة وحمامى	1	0	1	8.3	0	2.9
تندّب وفرط تصبّغ	0	1	1	0	4.3	2.9
المجموع	12	23	35	100	100	100

جدول رقم(37) يبين نتائج دراسة التأثيرات الجانبية الحاصلة في عينة البحث وفقاً لنوع العلاج المقدّم

أشيع التأثيرات الجانبية المشاهدة لدى الأطفال المعالجين بالحقن الموضعي للغلوكانتيم هي الحكة لدى 3أطفال بنسبة (25%)،الحمامى لدى طفلين بنسبة (16.7%) ،والوذمة لدى طفلين بنسبة (16.7%) ، كانت هذه التأثيرات تحدث بعد الحقن مباشرة أو في اليوم التالي وتتراجع خلال أسبوعين.

كانت اضطرابات التصبغ أكثر التأثيرات الجانبية التالية للمعالجة بالآزوت السائل وكان نقص التصبغ هو الأشيع فقد حدث لدى 13طفل بنسبة (56.5%)،أما فرط التصبغ فقد حدث لدى 5 أطفال بنسبة (21.7%) ، وحدث لدى طفلين فرط ونقص تصبغ معا" بنسبة (8.7%) ،أغلبية الحالات كان اضطراب التصبغ فيها عابر وعكوس خلال أسابيع لأشهر .

وقد حصل إنتان ثانوي عند طفلين عولجوا بالحقن الموضعي للغلوكانتيم وطفلين عولجوا بالآزوت السائل وتمت معالجته بصاد موضعي.

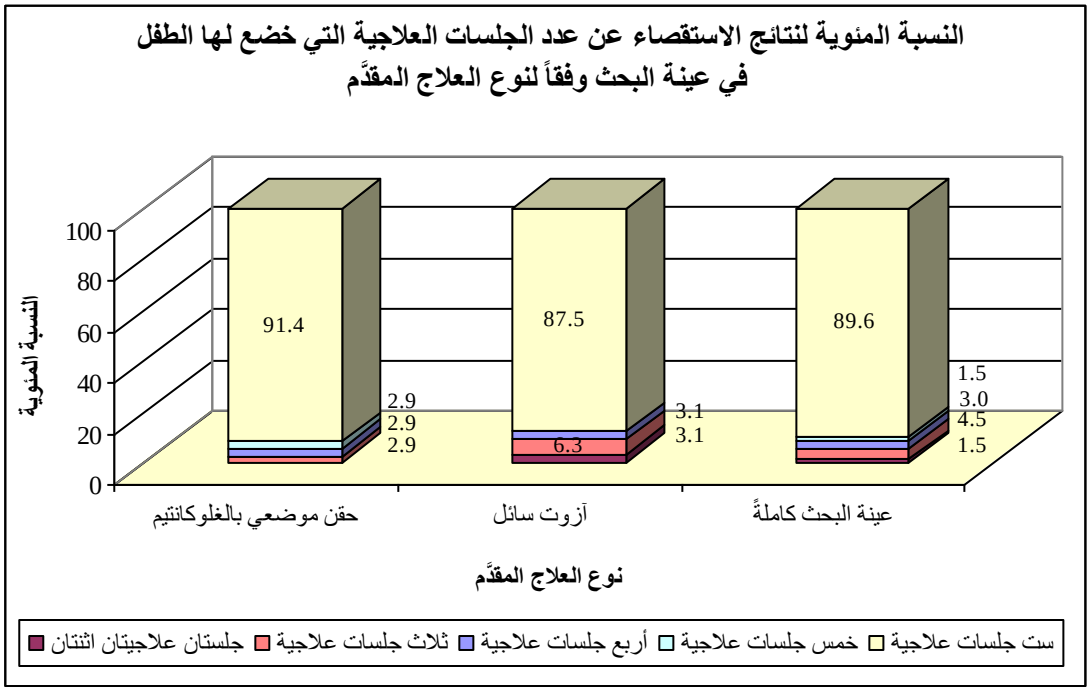
أما التندب فقد حدث لدى طفل واحد عولج بالحقن الموضعي للغلوكانتيم وطفل واحد عولج بالآزوت السائل ترافق مع فرط تصبغ .

IV – دراسة نجاح المعالجة وفشلها في عينة البحث:

➢ نتائج دراسة عدد الجلسات العلاجية التي خضع لها الطفل في عينة البحث وفقاً لنوع العلاج المقدّم:

الجلسات العلاجية التي خضع لها الطفل	عدد الأطفال			النسبة المئوية		
	حقن موضعي بالغلوكانتيم	آزوت سائل	عينة البحث كاملةً	حقن موضعي بالغلوكانتيم	آزوت سائل	عينة البحث كاملةً
جلستان علاجيتان اثنتان	0	1	1	0	3.1	1.5
ثلاث جلسات علاجية	1	2	3	2.9	6.3	4.5
أربع جلسات علاجية	1	1	2	2.9	3.1	3.0
خمس جلسات علاجية	1	0	1	2.9	0.0	1.5
ست جلسات علاجية	32	28	60	91.4	87.5	89.6
المجموع	35	32	67	100	100	100

جدول رقم(38) يبين نتائج دراسة عدد الجلسات العلاجية التي خضع لها الطفل في عينة البحث وفقاً لنوع العلاج المقدّم.



مخطط رقم(24) يمثل النسبة المئوية لنتائج الاستقصاء عن عدد الجلسات العلاجية التي خضع لها الطفل في عينة البحث وفقاً لنوع العلاج المقدَّم.

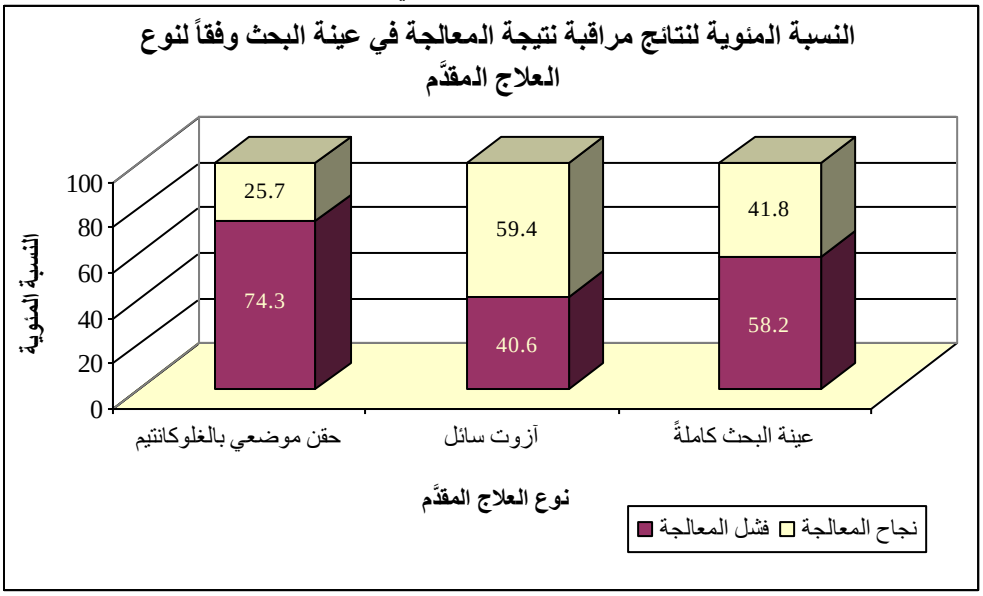
➢ نتائج مراقبة نجاح المعالجة وفشلها في عينة البحث وفقاً لنوع العلاج المقدّم:

اعتبرت المعالجة ناجحة عند حدوث الشفاء التام أو التحسن الجيد لآفات الليشمانيا بعد ستة أسابيع من المعالجة وقد بلغت نسبة نجاح المعالجة في المجموعة التي تلقت العلاج بالحقن الموضعي للغلوكانتيم (25.7%) وذلك عند 9أطفال من أصل 35 طفل بينما بلغت النسبة في

المجموعة التي تلقت العلاج بالآزوت السائل (59.4%) وذلك عند 19 طفل من أصل 32 طفل.

نوع العلاج المقدّم	عدد الأطفال			النسبة المئوية		
	فشل المعالجة	نجاح المعالجة	المجموع	فشل المعالجة	نجاح المعالجة	المجموع
حقن موضعي بالغلوكانتيم	26	9	35	74.3	25.7	100
آزوت سائل	13	19	32	40.6	59.4	100
عينة البحث كاملة	39	28	67	58.2	41.8	100

جدول رقم(39) يبين نتائج مراقبة نجاح المعالجة وفشلها في عينة البحث وفقاً لنوع العلاج المقدّم.



مخطط رقم(25) يمثل النسبة المئوية لنتائج مراقبة نجاح المعالجة وفشلها في عينة البحث وفقاً لنوع العلاج المقدّم.

- **دراسة تأثير نوع العلاج المقدّم على نجاح المعالجة وفشلها في عينة البحث:**

تم إجراء اختبار كاي مربع لدراسة دلالة الفروق في تكرارات نجاح المعالجة وفشلها بين مجموعة الحقن الموضعي بالغلوكانتيم ومجموعة المعالجة بالآزوت السائل في عينة البحث كما يلي:

المتغيران المدروسان = نجاح المعالجة وفشلها × نوع العلاج المقدّم				
عدد الأطفال	قيمة كاي مربع	درجات الحرية	قيمة مستوى الدلالة المقدرة	دلالة الفروق
67	7.786	1	0.005	**توجد فروق دالة**

جدول رقم (40) يبين نتائج دراسة دلالة الفروق في تكرارات نجاح المعالجة وفشلها بين مجموعة الحقن الموضعي بالغلوكانتيم ومجموعة المعالجة بالآزوت السائل في عينة البحث.

يُلاحظ في الجدول أعلاه أن قيمة مستوى الدلالة أصغر بكثير من القيمة 0.05، أي أنه عند مستوى الثقة 95% توجد فروق ذات دلالة إحصائية في تكرارات نجاح المعالجة وفشلها بين مجموعة الحقن الموضعي بالغلوكانتيم ومجموعة المعالجة بالآزوت السائل في عينة البحث، وبدراسة جدول التكرارات والنسب المئوية الموافقة (الجدول رقم39) يُلاحظ أن نسبة نجاح المعالجة في مجموعة الحقن الموضعي بالغلوكانتيم كانت أصغر منها في مجموعة المعالجة بالآزوت السائل في عينة البحث.

V – دراسة النكس بعد ستة أشهر في حالات الشفاء التامّ:

➢ نتائج مراقبة حدوث النكس بعد ستة أشهر في مجموعة الأطفال ذوي الآفات ذات الشفاء التامّ بعد المعالجة من عينة البحث وفقاً لنوع العلاج المقدّم:

درجة الاستجابة السريرية (بعد المعالجة) = شفاء تامّ						
نوع العلاج المقدّم	عدد الأطفال			النسبة المئوية		
	لم يحدث نكس بعد ستة أشهر	حدث نكس بعد ستة أشهر	المجموع	لم يحدث نكس بعد ستة أشهر	حدث نكس بعد ستة أشهر	المجموع
حقن موضعي بالغلوكانتيم	4	0	4	100	0	100
آزوت سائل	8	0	8	100	0	100
مجموعة حالات الشفاء التامّ كاملةً	12	0	12	100	0	100

جدول رقم (41) يبين نتائج مراقبة حدوث النكس بعد ستة أشهر في مجموعة الأطفال ذوي الآفات ذات الشفاء التامّ بعد المعالجة من عينة البحث وفقاً لنوع العلاج المقدّم.

يُلاحظ في الجدول أعلاه أنه لم تحدث أية حالة نكس في مجموعة الأطفال ذوي الآفات ذات الشفاء التامّ بعد المعالجة مهما كان نوع العلاج المقدّم، وبالتالي نقرر أنه لا توجد فروق ذات دلالة إحصائية في تكرارات حدوث النكس بعد ستة أشهر بين مجموعة الحقن الموضعي بالغلوكانتيم ومجموعة المعالجة بالآزوت السائل في مجموعة الأطفال ذوي الآفات ذات الشفاء التامّ بعد المعالجة من عينة البحث.

ثالثا"–التحليل والمناقشة:

أ–مناقشة علاقة حدوث المرض بالبيئة السكنية والظروف المعيشية للمرضى:

– قسم كبير من المرضى كان مصدر الإصابة لديهم من محافظات أخرى :11مريض من حلب، 5مرضى من إدلب ، مريض من معرة النعمان ،مريض من دير الزور ،مريض من البوكمال و مريض من حمص وذلك بسبب الهجرة السكانية العشوائية التي ساعدت في انتشار العدوى وزيادة عدد الإصابات في محافظة دمشق وريفها .

ب–مناقشة الخصائص المتعلقة بالآفات في عينة البحث :

–أشيع أماكن توضع آفات الليشمانيا هي المناطق المكشوفة من الجسم حيث بلغت نسبة إصابة الوجه (46.3%) يليه الساعدين (11.9%) ثم الساقين (10.4%) ،وذلك لأن المرض ينتقل عبر لدغ حشرة طائرة (ذبابة الرمل) والتي لا تستطيع أن تلدغ فوق الملابس.

ج–مناقشة فعالية العلاجات المطبقة :

–أبدى العلاجان المطبقان فعالية علاجية متفاوتة ، وقد قيمت الفعالية العلاجية بين المجموعتين حسب درجة التحسن والاستجابة السريرية (عدم تحسن –تحسن خفيف –تحسن جزئي –تحسن جيد –شفاء تام).

–لم توجد فروق ذات دلائل إحصائية هامة في تكرارات درجة الاستجابة السريرية في كل من مجموعتي العلاج بالنسبة لجنس المريض وعمره وعدد الآفات ومكانها وقطرها وشكلها ،كل على حدا.

–حصل شفاء تام بنسبة (11.4%) في المجموعة المعالجة بالحقن الموضعي للغلوكانتيم بينما كانت النسبة (25%) في المجموعة المعالجة بالآزوت السائل ، أما التحسن الجيد فقد بلغت نسبته (14.3%) في مجموعة الحقن الموضعي و (34.4%) في مجموعة الآزوت السائل ، وكان الفارق مهم إحصائيا" بين المجموعتين حيث كانت درجة الاستجابة السريرية في مجموعة الحقن الموضعي للغلوكانتيم أقل منها في مجموعة الآزوت السائل ، قد يعزى ذلك إلى إمراضية العامل الممرض أو إلى الحرائك الدوائية التي تسبب معدل استجابة أقل عند هذه الفئة العمرية إضافة" لعوامل تتعلق بالمضيف والتي تؤثر في الاستجابة المناعية عند الأطفال.

–اعتبرت المعالجة ناجحة عند حدوث الشفاء التام أو التحسن الجيد لآفات الليشمانيا بعد ستة أسابيع من المعالجة بفاصل أسبوع بين الجلسات ، وقد بلغت نسبة نجاح المعالجة في مجموعة العلاج بالحقن الموضعي للغلوكانتيم (25.7%) بينما بلغت النسبة في مجموعة العلاج بالآزوت السائل (59.4%)، نلاحظ أن نسبة نجاح المعالجة في مجموعة الحقن الموضعي بالغلوكانتيم أقل منها في مجموعة المعالجة بالآزوت السائل وكان هذا الفارق مهم من الناحية الإحصائية.

– لدى تقييم الاستجابة السريرية بين مجموعتي العلاج تبين وجود فارق مهم إحصائيا" في مجموعة الذكور حيث كانت درجة الاستجابة السريرية في مجموعة الحقن الموضعي أقل منها في مجموعة الآزوت السائل ،أما بالنسبة لمجموعة الإناث فلا يوجد فارق هام إحصائيا" بالاستجابة السريرية بين المجموعتين.

كما وجد فارق هام إحصائيا" بين مجموعتي العلاج في الشكل الحطاطي للآفات حيث كانت الاستجابة السريرية في مجموعة الحقن الموضعي أقل منها في مجموعة الآزوت السائل ، أما بالنسبة لباقي الأشكال فلا يوجد فارق مهم بين المجموعتين .

بينما لم يكون هناك فارق إحصائي هام من حيث الاستجابة السريرية بين المجموعتين العلاجيتين بالنسبة لعدد الآفات ومكان توضعها.

د-مناقشة حدوث التأثيرات الجانبية:

-كان عدد الأطفال الذين حدثت لديهم تأثيرات جانبية 12 طفل عولجوا بالحقن الموضعي للغلوكانتيم بنسبة (34.3%) مقابل 23 طفل عولجوا بالآزوت السائل بنسبة (71.9%)، يُلاحظ أن نسبة حدوث التأثيرات الجانبية في مجموعة الحقن الموضعي بالغلوكانتيم كانت أصغر منها في مجموعة المعالجة بالآزوت السائل في عينة البحث وكان الفارق مهم من الناحية الإحصائية.

-معظم التأثيرات الجانبية الحاصلة بعد المعالجة بالآزوت السائل هي اضطرابات التصبغ والأشيع هو حدوث نقص التصبغ وقد بلغت نسبته (56.5%) وذلك بسبب حساسية الخلايا الميلانينية التي تتخرب بدرجة حرارة (-4درجة مئوية) فهي أقل مقاومة من الخلايا المالبيكية عادة يكون فقد التصبغ عابر ويتم عود التصبغ خلال عدة أشهر من المعالجة ويعزى ذلك إلى نشاط الخلايا الميلانينية السليمة في الأجربة الشعرية أو إلى هجرة الخلايا الميلانينية من حواف المنطقة المعالجة .

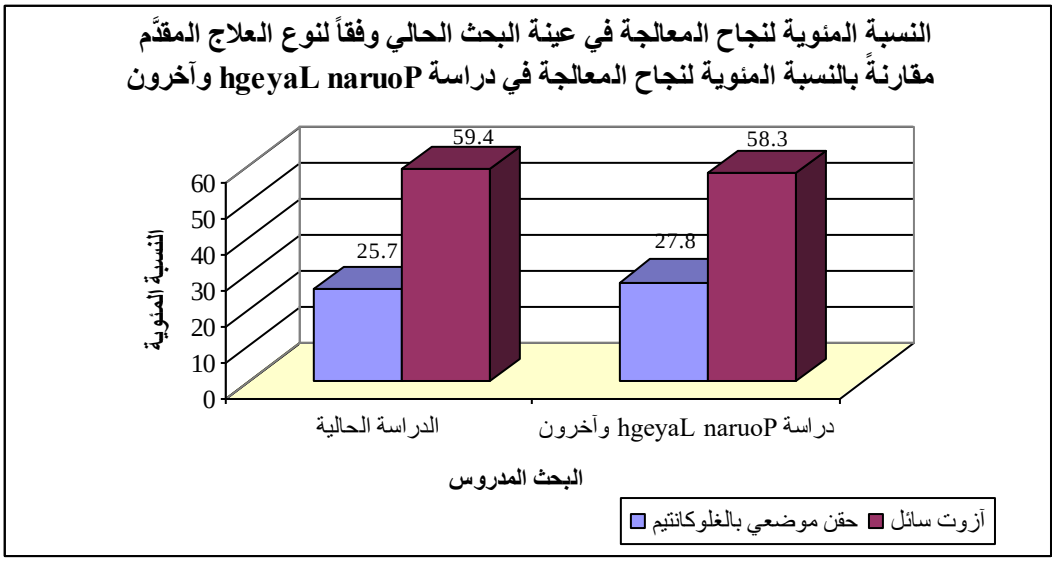
هـ-النكس:

لم تسجل أي حالة نكس للآفات الشافية في كل من المجموعتين العلاجيتين بعد 6أشهر من المراقبة.

رابعا"–المقارنة مع الدراسات العالمية :

– مقارنة نتائج البحث الحالي بنتائج الدراسة الإيرانية التي أجراها Pouran Layegh وآخرون عام 2009:[86]

كانت نسب النجاح والفشل السريري في كل من مجموعتي العلاج المقدّم المدروستين في البحث الحالي متقاربة مع نسب النجاح والفشل السريري في دراسة Pouran Layegh وآخرون كما هو موضّح في المخطط (26) ،حيث بلغت نسبة نجاح العلاج في مجموعة الآزوت السائل (59.4%) في دراستنا و(58.3%) في الدراسة الإيرانية ،بينما كانت هذه النسبة في مجموعة الحقن الموضعي للغلوكانتيم (25.7%) في دراستنا و(27.8%) في الدراسة الإيرانية .



مخطط رقم(26) يمثل النسبة المئوية لنجاح المعالجة في عينة البحث الحالي وفقاً لنوع العلاج المقدَّم مقارنةً بالنسبة المئوية لنجاح المعالجة في دراسة Pouran Layegh وآخرون.

وكانت نتائج الاختبارات الخاصة بالمقارنة في تكرارات نجاح المعالجة وفشلها بين مجموعة الحقن الموضعي بالغلوكانتيم ومجموعة المعالجة بالآزوت السائل في البحث الحالي مطابقة لنتائج الاختبارات المماثلة في دراسة Pouran Layegh وآخرون، فعند دراسة دلالة الفروق في تكرارات نجاح المعالجة وفشلها بين مجموعة الحقن الموضعي بالغلوكانتيم ومجموعة المعالجة بالآزوت السائل بلغت قيمة كاي مربع 7.786 وبلغت قيمة مستوى الدلالة 0.005 في عينة البحث الحالي، بينما بلغت قيمة كاي مربع 7.319وبلغت قيمة مستوى الدلالة 0.007 في دراسة Pouran Layegh وآخرون ،وكان هذا الفارق هام إحصائيا" بين مجموعتي العلاج المقدم المدروستين في كلا الدراستين .

خامسا"-الاستنتاجات :

-ينتشر داء الليشمانيا الجلدية في سورية بشكل كبير وفي غالبية محافظات القطر،وقد تزايدت الإصابة به في السنوات الأخيرة يعود ذلك إلى الهجرة السكانية العشوائية وتوفر المناخ والجو الملائم لحياة الفاصدة الناقلة والحيوان الخازن.

-معظم الإصابات كانت من الشكل الحطاطي وتوضعت على المناطق المكشوفة من الجسم خاصة الوجه والأطراف .

-كان الفرق بين المجموعتين العلاجيتين من حيث الفعالية العلاجية (درجة الاستجابة السريرية) ونجاح المعالجة والتأثيرات الجانبية مهما"من الناحية الإحصائية.

-أبدى العلاج بالآزوت السائل نسبة نجاح و فعالية علاجية (درجة الاستجابة السريرية) أفضل مقارنة مع الحقن الموضعي للغلوكانتيم وامتاز بسهولة تطبيقه عند الطفل ، وكانت درجة الاستجابة السريرية للعلاج بالآزوت السائل أعلى من الحقن الموضعي للغلوكانتيم عند الأطفال الذكور من عينة الدراسة وفي الأشكال الحطاطية للآفات .

-أما التأثيرات الجانبية فقد كانت أقل عند المعالجة بالحقن الموضعي للغلوكانتيم مقارنة بالآزوت السائل ،علما"أن معظم التأثيرات التالية للمعالجة القرية بالآزوت السائل (اضطرابات التصبغ) هي تأثيرات موضعية وعكوسة تتراجع مع الزمن .

-لذا تعتبر المعالجة القرية بالآزوت السائل الخيار العلاجي المفضل عند الأطفال كونها رخيصة الثمن ،آمنة ،متوفرة ،سهلة التطبيق و ليس لها اختلاطات خطيرة ونتائجها الجمالية مقبولة .

سادسا"-التوصيات والمقترحات :

-العمل على مكافحة انتشار الليشمانيا الجلدية عبر نشر التوعية الطبية حول طرق انتقال المرض وسبل الوقاية منه .

-التأكيد على ضرورة الوقاية الشخصية والتشخيص والعلاج الباكرين ومتابعة العلاج حتى الشفاء التام .

-ضرورة عمل الهيئات الحكومية والبلديات في مكافحة الليشمانيا عن طريق ضبط العامل الناقل باستعمال المبيدات الحشرية وانقاص مواضع تكاثره بالإضافة إلى ضبط المستودعات الحيوانية للداء والعمل على إيجاد اللقاح المناسب للمرضى خاصة في المناطق الموبوءة .

-الاستفادة من وفرة العلاجات الموجودة والتشجيع على استخدامها موضعيا".

- التأكيد على إجراء دراسات كافية عن فعالية العلاجات والتأثيرات الجانبية المرافقة .

-الحاجة إلى إجراء دراسات أوسع خاصة بالفئات العمرية الصغيرة وذلك بسبب الانتشار الواسع لهذا الداء عند الأطفال وقلة الدراسات العالمية ومحدودية دراستنا بسبب حجم العينة الصغير الذي يمنع إمكانية تعميم النتائج والحصول على استنتاج نهائي بأن العلاج بالآزوت السائل هو الأفضل والأكثر فعالية وأمان عند جميع الأطفال المصابين بالليشمانيا الجلدية .

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- Nelson DA, Gustafson TL, Spielvogel RL (1985): Clinical aspects of cutaneous leishmaniasis acquired in Texas. J Am Acad Dermatol 12:985.

3- Furner BB (1990): Cutaneous leishmaniasis in Texas: Report of a case and review of the literature. J Am Acad Dermatol 23:368.

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- Richard, B. O. et al. (2000): "Parasitic Infestations, Stings and Bites". Andrews' Diseases of the Skin, 9th ed, Clinical Dermatology, USA: 527-534.

7- Nahhas, S. (1997): "Immunologi Study of Cutaneous Leishmaniasis in Damascus" In Ed. Shaban, M.for M. D research, Damascus.

8- Herwaldt BL, (1999): Leishmaniasis, Lancet Oct 2,354(9185):1191-9.

9- Daoud, S. (1994): "Treatment of Cutaneos Leishmaniasis by Physical Methods" Ax Ed. Zeizaphon, SH. For M. D research, Damascus.

10- Mehregan, D. R. Et al. (1999): "histological Diagnosis of Cutaneous Leishmaniasis "Pinkus Dermatopathology Laboratory" Elsevir, Newyork: 297-304.

11- Braun Falco, O. Et al. (1995): 'Diseases caused by Protozoa" Ar Ed. Daoud, S et al. Dermatology, first Arabic edition, Syria: 180-5

12- Fitzpatrick, T. B. Et al. (1993): "Protozoan and Helminth Infections" In ed. Fuad, S. Et al. Dermatology in General Medicine, 4th ed, Me Graw Hill USA: 2772-7.

13- Rook, A. et al. (2004): "Parasitie Worms and Protozoa" In Ed. Champion, R et al. Textbook of Dermatology, 7th ed, Blackwell Seience, UK;32.35-32.48.

14- Lainson R. (1983): The American leishmaniases: some observations on their ecology and epidemiology. Trans R Soc Trop Med Hyg; 77: 569-96.

15- Murray HW et al: Advances in leishmaniasis. Lancet 366:1561, 2005.

16- Desjeux P. (2004): Leishmaniasis: Current situation and new perspectives. Comp Immunol Microbiol Infect Dis 27:305.

17- Desjeux P (2001): The increase in risk factors for leishmaniasis worldwide. Trans R Soc Trop Med Hyg 95:239.

18- Wahba M et al (2005): Immunomodulatory properties of sand fly saliva and its role on vertebrate host. J Egypt Soc Parasitol 35:1135.[PMIB: 16363290].

19- Chang KP, Akman L, Nielsen JS (1999): Leishmania virulence and genetic heterogeneity. Clin Dermatol 17:269.

20- Weigle K, Saravia NG (1996): Natural history, clinical evolution, and the host-parasite Interaction in New World cutaneous leishmaniasis. Clin Dermatol 14:433.

21- Engwerda CR, Ato M, Kaye PM (2004): Macrophages, pathology and parasite persistence in experimental visceral leishmaniasis. Trends Parasitol 20:524.

22- Magill AJ et al, (1993): Visceral infection caused by Leishmania tropica in veterans of Operation Desert Storm. N Engl J Med 328:1383.

23- Mebrahtu Y et al (1989): Visceral leishmaniasis unresponsive to Pentostam caused by Leishmania tropica in Kenya. Am J Trop Med Hyg 41:289.

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

25- Ara M et al, (1998): Visceral leishmaniasis with cutaneous lesions in a patient infected with imanimmuno deficiency virus. Br J Dermatol 139:114.

26- Solbach W, Laskay T, (2000): The host response to leishmania infection. Adv Immunol 74:275.

27- Bellazoug S, Ammar Khodja A, Belkoid M et al.(1985): La leishmaniose cutanee du nord d'Algerie. Bull Soc pathol Exot FII;75: 615-22.

28- Briffa CV. (1985): Cutaneous leishmaniasis in the Maltese Island. 8r j Dermatol; 113; 370-1.

29- Bellazoug S. (1983): Une epidemie de leishmaniose cutanee dans la region de M'Sila (Algerie). Bull Soc Pathol Exol;75: 497-504.

30- Ridley DS, (1980): A histological classification of cutaneous leishumaniasis and its geographical expression. Trans R Soc Trop Med Hyg; 74: 515-21.

31- Petit JHS. (1962): Chronic (lupoid) leishmaniasis. Br j Dermatol; 74: 127-31.

32- Bryceson ADM. (1986): Clinical variations associated with various taxa of Leishmania. In: coll Int CNRS/INSERM 19S4 Montpelier: IMEEE, 221-8.

33- Weatherall DJ, Ledingham JGG, Warrell DA, eds. (1987): Oxford Textbook of Medicine, 2nd edn. Oxford: University Press.

34- Nadim A, Fagih M, (1968): The epidemiology of cutaneous leishmaniasis in Infahan province of Iran. Trails R Soc Trop Med Hyg; 61:534-49.

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

36- 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].

37- Sacks DL et al (1995): Indian kala-azar caused by Leishmania tropica. Lancet 345:959.[PMID: 7715298].

38- Veraldi S et al (2006): Psoriasiform cutaneous leishmaniasis. Intl Soc Dermatol 45:129.[PMIB: 16445503].

39- Kozevnikov PK. (1963): Two nosological forms of cutaneous jeishmaniasis. Am j Trap Med Hyg; 12;719-24.

40- Bryceson ADM. (1969): Diffuse cutaneous leishmaniasis in Ethiopia. I. The clinical and histological features of the disease. Trans R Soc Trap Mde Hyg;63: 708-37.

41- Nuwayri-Salti N et al (1994): Identification of leishmania isolates from a Lebanese population. Am J Trop Med Hyg 51:98.[PMBD: 8059921].

42- Kubba R et al (1987): Clinical diagnosis of cutaneous leishmaniasis (oriental sore). J Am Acad Dermatol 16:1183.[PMID: 3597860].

43- Uzun, S. et al. (1999): "Uncommon presentation of cutaneous leishmaniasis as eczema-like eruption" J Eur Acad. Dermatol Venereol May; 12(3): 266-8.

44- Zerehsaz F et al (2003): Erysipeloid cutaneous leishmaniasis: Treatment with a new topical, pure herbal extract. Eur J Dermatol 13:145.[PMID: 12695130].

45- Salmanpour R et al (1999): Erysipeloid leishmaniasis: An unusual clinical presentation. Eur J Dermatol 9:458.[PMID: 10491503].

46- Raja KM et al (1998): Unusual clinical variants of cutaneous leishmaniasis in Pakistan. Br J Dermatol 139:111.[PMID: 9764160].

47- Lahiry A (2002): Unusual presentation of cutaneous leishmaniasis. Indian J Dermatol Venereal Leprol 68:145.[PMID: 17656914].

48- Azadeh B (1985): "Localized" leishmania lymphadenitis: A light and electron micro scopic study.Am J Trop Med Hyg34:447 .[PMID: 4003662].

49- Kubba R et al (1987): Dissemination in cutaneous leishmaniasis. I Subcutaneous nodules. Int J Dermatol 26:300.[PMID: 3610435].

50- Linss, G. et al. (1998) "Leishmaniasis of the lips mimicking amycotic infection" Mycoses; 41 Suppl 2: 78-80.

51- Alraji,A.et al.(1998): "Leishmaniasis of the tongue in a renal transplant recipient" Clin Infect Dis Nov;27(5): 1332-3.

52- Selim, M. et al. (2000): "Local Leishmaniatic Lymphoadenitis" Gulf Journal of Dermatology & venereology April 6(1): 22-3.

53- Salmanpour, R. et al. (1999): "Erysipeloid leishmaniasis:

an unusual clinical presentation" Eur J Dermatol Sep; 9(6);458-9.

54- Couppie, P. Et al. (1997): "Rapid diagnosis of cutaneous leishmaniasis and histoplasmosis by direct microscopic tests" Ann Dermatol Venereol; 124(12): 849-51.

55- Berger RS, Perez-Figaredo RA, Spielvogel RL, (1987): Leishmaniasis The touch preparation as a rapid means of diagnosis. J Am Acad' Dermatol 16:1096, [PMBD: 3584589].

56- Kenner JR et al, (1999): Immuno histochemistry to identify leishmania parasites in fixed tissues. J Cutan Pathol 26:130, [PMJD: 10235378].

57- Herwaldt, BL. (1999): "Leishmaniasis" Lancet 354: 1191, [PMID:10513726].

58- 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].

59- Daud S: Laboratory and Histologic Study of Cutaneous Leishmaniasis. Arabic edition. Shomary R. for MD research, Damascus; 2002.

60- Oliveira-Neto MP et al, (1998): Leishmaniasis reddiva cutis in New World cutaneous leishmaniasis. Int J Dermatol 37:846, [PMID: 9865872].

61- 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.

62- 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,.[PMBD: 9830259].,

63- Grog, M. et al. (1999): "Successful topical treatment of murine cutaneous leishmaniasis with acombination of paromomycin (Aminosidine) and genamicin" J Parasito Apr; 85(2): 354-9.

64- Duperrat, B. et al. (1966): Leishmaniose cutanee plurifocale traitee par glucantime intralesionelle. Bull Soc Franc Dermatol Syph; 73: 219-20.

65- 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.

66- 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].

67- Alkhawajah,AM.et al.(1998): "N-methylglucamine antimonite (SbV+):intralesional cnine tegumentary leishmaniasis therapy" Parasite Jun;5(2): 175-80.

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

69- Larbi EB et al, (1995): Arandomized, 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].

70- Momeni AZ, Aminjavaheri M, Omidghaemi MR, (2003): Treatment of cutaneous leishmaniasis with ketoconazole cream Jan; 14(1):26-9.

71- El-On J. et al. (1985): Topical treatment of recurrent cutaneous leishmaniasis with ointment containing paromomycin

and methyllben-zathonium chloride. Br Med J; 291: 704-5.

72- 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,[PMBD: 15757817].

73- Iraji 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].

74- Firooz A, (2005): Intralesional injection of 2% zinc sulfate solution in the treatment of acute old world cutaneous leishmaniasis: arandomized, double-blind, controlled clinical trial. J Drugs Dermatol. Jan-Feb; 4(l):73-9.

75- Firooz A (2006): Imiquimod in Combination With Meglumine Antimoniate for Cutaneous Leishmaniasis Arch Dermatol. 142: 1575-1579.

76- Sadeghian G (2006): A comparison between intralesional hypertonic sodium chloride solution and megluomine antimonite in the treatment of cutaneous 1eishmaniasis. Egyptian dermatology online j vol. 2No 1: 8, june.

77- 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 Parasiton 100: 33.

78- Harms G (1991): Arandomized trial comparing a pentavalent antimonial drug and recombinant interferon-y in the local treatment of cutaneous leishmaniasis. Tran R Soc Trop Med Hyg 85: 214.

79- Aasilian A, Davarai M (2006): Comparison between the efficacy of photo dynamic therapy and topical paromomycin in the treatment of Old World cutaneous leishmaniasis: a placebo-controlled, randomized clinical trial. Clin Exp Dermatol 31: 634.

80- Claes D (2003): Treatment of Cutaneous Leishmaniasis With Photodynamic Therapy Arch Dermatol. 139:432-434.

81- 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.

82- 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].

83- Frankenburg S et al (1998): Efficacious topical treatment for murine cutaneous leishmaniasis with ethanolic formulations of amphotericinB. Antimicrob Agents Chemother 42:3092.[PMID: 9835496].

84- Zeina B, Banfield C, al-Assad S(1997): Topical glyceryl trinitrate: A possible treatment for cutaneous leishmaniasis. Clin Exp Dermatol 22:244. [PMID: 9536549].

85- Bassiouny, A. et al. (1982): Cryosurgery in cuta-neous leishmaniasis.Br J Dermatol;107: 467-74.

86- 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.

87- Asilian A et al,(2004): Evaluation of C02 laser efficacy in the treatment of cutaneous leishmaniasis.Int J Dermatol43: 736,[PMID: 15485530].

88- Sharquie KE, al-Hamaray H, el-Yassin D, (1998): Treatment of cutaneous leishmaniasis by direct current electrotherapy: The Baghdadin device. J Dermatol 25:234,[PMID: 9609980].

89- Currie MA. (1983): Rreatment of cutaneous leishmaniasis by curettage. Br Med J; 287: 1053-6.

90- WHO. (1984): The Leishmaniases. Report of WHO Expert Committee. Technical Report Series, 701.Geneva: WHO.

91- Rook, A. et al. (1998)" Parasitic Worms and Protozoa" In Ed. Champion, R et al. Textbook of Dermatology, 6th .

92- Ballou WR. E al. (1987): Safety and efficacy of high dose sodum stibogluconate therapy of American cutaneous leishmaniasis.Lancet: ii: 12-16.

93- 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.

94- Morits, A. Et al. (1998): "Clinical Follow-Up Examination After Treatment Of Canine Leishmaniasis" Tokai J Exp Clin Med Dec; 23(6): 279-83.

95- Ribeiro, Al. Et al. (1999): "Electrocardiographic changes during low dose short-term therapy of cutaneous leishmaniasis with the pentavalent antimonial meglumine" Braz J Med Biol Res Mar; 32(3): 297-301.

96- Chulay, JD. Et al. (1983): High dose sodium stibogluconate treatment of cutaneous leishmaniasis in Kenya. Trans R Soc Trop Med Hyg; 77: 717-21.

97- Bryceson ADM. (1970): Diffuse cutaneous leishmaniasis. II. Treatment. Trans R Soc Trop Med Hyg; 64: 369-79.

98- Steuber, S. Et al. (1998): "PCR Follow-Up Examination After Treatment Of Canine Leishmaniosis (CaL)" Tokai J Exp Clin Med Dec; 23(6): 285-92.

99- Kochar, DK. Et al. (2000): "The role of rifampicin in the management of cutaneous leishmaniasis" QJM Nov; 93(11): 733-7.

100- Daoud, S. (1984): "Cutaneos Leishmaniasis" Ar Ed. Hubei, R. For M. D research, Damascus.

101- Travi, B. Et al. (1998): "Failure of albendazole as an alternative treatment of cutaneous leishmaniasis in the hamster moder" Mem Inst Oswaldo Cruz Jul-Aug; 93(4): 515.

102- 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.

103- 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.

104- Lasri, S. et al. (1999): "Immune Responses I Vaccinated Dogs With Autoclaved Leishmania Major Promastigotes" Vet Res Sep-Oct;30)5):441-9.

105- Armijjos,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 DisMay;177(5): 1352-7.

106- 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.

107- 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.

108- Campbell- Lendrum, D. et al.(2001): Domestic and peridomestic transmission of American cutaneous leishmanias: changing epidemiological patterns present new control opportunities" Mem Inst Oswaldo Cruz Feb;96(2):159-62.

109- Machado- Coelho, G. et al. (1999): "American Cutaneous Leishmaniasis in Southeast Brazil: Space Time Clustering" Im J Epidemiol Oct; 28(5): 982-9.

110- 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.

111- Klotz O, Lindenberg H. (1923): The pathology of leishmaniasis of the nose. Am J Trop Med; 3: 117-41.

112- Walton BC. (1987): American cutaneous and mucocutaneous leishmaniasis. In: Peters W, Killick-Kendrick R, eds. The Leishmaniases in Biology and Medicine, Vol. II. London: Academic Press: 637-44.

113- Biagi FF. (1953): The treatment of Mexican cutaneous leishmaniasis (chicle ulcer). Med Mex;33: 436-8.

114- 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.

115- Terabe, M. et al. (1999): "Leishmania amazonensis infection in nude mice" Exp Aim Apr; 48(2): 119-23.

116- Lianos- Cuentas, EA. Et al. (1984): Human mucocuta- neous leishmaniasis in Tres Bracos, Bahia- Brazil: an area of

Leishmania braziliensis braziliensis infection. III. Cutaneous disease, presentation and evolution. Rev Soc Bras, Med Trop; 17: 169-77.

117- Foch PH. (1954): Sur deux observation interessantes de leishmaniose forestiere americaine. Bull Soc Pathol Exot; 47: 509-13.

118- 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.

119- Marsen PD. (1986): Mucosal leishmaniasis ('espundia' Escomel, 1911). Trans R Soc Trop Med Hyg; 80: 859-76.

120- Marsden, P. et al. (1984): Human mucocutaneous leishmaniasis in Tres Bracos, Bahia- Brazil: an area of Leishmania braziliensis braziliensis transmission. III. Mucosal disease, presentation and initial, evolution. Rev Soc Bras Med Trop; 17: 179-86.

121- 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.

122- 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.

123- Quijada, L. et al. (1998): "Analysis of the antigenic properties of the L.infantum Hsp70: design of synthetic peptides for specific serodiagnosis of human leishmaniasis" Immunol Lett Oct; 63(3): 169-74.

124- Picero, J. et al. (1999): "PCR-ELISA for diagnosis of mucocutaneous leishmaniasis" Acta Trop May 25;73(1): 21-9.

125- Dowlati Y. (1979): Cutaneous leishmaniasis. Int j Dermatol; 18: 362-8.

126- Marsden, PD. Et al. (1985): High continuous antimony therapy in two patients with unresponsive mucosal lesions. Am J Trop Med Hyg; 34: 710-13.

127- Stanimirovic, A. et al. (1999): "Treatment Of Cutaneous Leishmaniasis With 20% Paromomycin Ointment" J Eur Acad Dermatol Venereol Nov; 13(3): 214-7.

128- 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.

129- Amato,V.et al.(1998): "Treatment of mucocutaneous leishmaniasis with pentamidin eisothionate" Ann Dermatol Venereol Aug;125(8): 492-5.

130- Krause, G. et al. (1999): "Topical paromomycin / methyl benzethonium choride plus parenteral meglumine antimonite as treatment of American cutaneous leishmaniasis: controlled study" Clin Infect Dis. Aug; 29(2): 466-7.

131- AlAbdely,HM.Etal.(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.

132- 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.

133- 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.

134- 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.

135- De Luca, PM. Et al. (1999): "Evaluation of the stability and immunogenicity of avaccine against American tegumentary leishmaniasis" Vaccine Mar5; 17(90-10): 1179-85.

136- 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.

137- 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.

138- Thalkur, 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.

139- Thakur, CP. Et a1. (2001): "A single high dose treatment of kala-azar with Ambisonme(amphotericin B lipid complex): a pilot sudy": Int J Antimicrob Agents Jan; 17(1): 67-70.

140- Sen Gupta P C, Bhattacharjee (1953): B. Histopathology of post kala-azar dermal leishmaniasis. I Trop Med Hyg; 56: 110-6.

141- Haldar JP, Ghose S, Saha KC et al (1983): Cell mediated immune response in Indian Kala-azar and post kala azar dermal leishmaineasis-Infect Immune: 42: 702-7.

142- Montalban CK, Martineyz- Fermandez R, Calleja JL et al

(1959): Visceral leishmaniasis (Kala-azar) as an opportunistic infection in patients infected with the humen immunodeficiency virus in Spaim. Rev Infect D/s;11: 600-60.

143- 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.