الجمهورية العربية السورية

وزارة التعليم العالي و البحث العلمي

جامعة دمشق

كلية الطب البشري

قسم الأمراض الجلدية والزهرية

مقارنة بين فعالية البليوميسين حقن موضعي وبين فعالية ميغلومين أنتيمونات (الغلوكانتيم) حقن موضعي في علاج اللشمانيا الجلدية

أطروحة قدمت إلى جامعة دمشق لنيل درجة الماجستير في اختصاص الأمراض الجلدية والزهرية

إعداد: الطالبة رغد خليل إبراهيم

إشراف : الأستاذة المساعدة الدكتورة كندة الشوا

1445 هـ / 2024 م

نوقشت هذه الأطروحة و أجيزت بتاريخ 28 / 1/ 2024 م

قرار لجنة الحكم

شكر وتقدير

الى الداعم الأول و الأخير السند و القوة : والديّ العزيزين و اختي

الى أساتذة قسم الأمراض الجلدية الأكارم : الشكر على علمكم و فضلكم

الى الأستاذة كندة الشوا التي قامت مكرمة بالإشراف على هذا البحث

تصريح خطي

أنا الموقع أدناه أصرح بعلمي الكامل وقبولي:

أ. أنّ كل ما ينتج عن البحث والأطروحة هو ملكية فكرية ومالية بالتشارك مع جامعة دمشق، وأنني ألتزم بأخذ موافقة الجامعة في حال رغبتي بنشر البحث أو الأطروحة أو جزء منها، نصاً أو مضموناً، خارج إطار الجامعة (من دور نشر أو مكتبات أو مواقع الكترونية أو غيرها).

ب. أنَه لا يوجد أي جزء من هذه الأطروحة مقتبس من عمل علمي آخر أو أنجز للحصول على شهادة أخرى في جامعة دمشق أو أية جامعة أخرى أو معهد تعليمي داخل أو خارج الجمهورية العربية السورية, وأن الأعمال والنتائج المذكورة كلها هي نتيجة جهودي الشخصية وبتوجيه من المشرف، وأن أية معلومات أو نتائج أخرى ذكرت قد نسبت إلى مصادرها ومؤلفيها في النص وفي قائمة المراجع.

الاسم والتوقيع

رغد خليل إبراهيم

جدول المحتويات

قرار لجنة الحكم..... 2

تصريح خطي..... 4

الملخص 17

الجزء التمهيدي..... 19

أ. مقدمة..... 20

ب. إشكالية البحث..... 21

ج. تساؤلات..... 21

د. فرضيات..... 22

هـ. حدود البحث..... 22

و. هدف البحث..... 22

ز. أهمية البحث..... 23

ح. مبررات البحث..... 23

ط. الدراسات السابقة والخلفية النظرية..... 23

ي. منهج البحث وأدواته..... 24

ك. تبويب البحث وهيكليته 24

الفصل الأول: داء اللشمانيا Leishmaniasis 26

1.1 مقدمة..... 26

1.2 الإمراضية..... 26

1.3 طريقة انتقال المرض ودورة حياة الطفيلي..... 27

1.3.1 دورة حياة الطفيلي داخل الحشرة..... 28

1.4 آليات نقل العدوى.. 29

1.4.1 التلقيح أو القلس..... 29

1.4.2 أذية الفؤاد بأنزيم الكيتيناز 30

1.4.3 الهلام الذي يفرزه الطفيلي..... 30

1.4.4 لعاب الحشرة 30

1.4.5 الغدد اللعابية 31

1.4.6 الإفراز عبر الفوهة الخلفية..... 31

1.5 دورة حياة الطفيلي ضمن الثدييات 32

1.5.1 الشكل أمامي السوط الممشوق 32

1.5.2 الشكل عديم السوط..... 33

1.6 التظاهرات السريرية 34

1.7 الفحص السريري لتحديد الآفات الجلدية التي توحي بداء اللشمانيا الجلدي 34

1.8 التشخيص الطفيلي... 38

1.9 التشخيص التفريقي: 39

1.10 تحري الطفيلي بالكشاطة من حواف الآفة..... 41

1.11 رؤية الطفيليات أو مكونات الطفيليات 42

1.12 تحديد أنواع اللشمانيا 42

1.13اختبارات أخرى..... 42

1.13.1 معايرة الأضداد 42

1.13.2تفاعل مونتيغرو (Montenegro) أو اختبار اللايشمانين الجلدي (LST) leishmania skin test:..... 43

1.13.3 طريقة (PIS) Press – imprint – smear:..... 43

1.14 اللشمانيا وفيروس عوز المناعة المكتسب HIV (مرضى الخمج المشتركVL /HIV):. 43

الفصل الثاني: علاج داء اللشمانيا الجلدي 44

2.1 لمحة عامة..... 44

2.2 أملاح الأنتموان الخماسية Sb (V) : 47

2.3 الأمفوتريسين– ب الشحمي Liposomal Amphotericin–B (L–AmB) : 49

2.4 البنتاميدين Pentamidine:..... 49

2.5 الميلتفوسين:..... 50

2.6 كريم إيميكيمودImiquimode cream : 50

2.7 الآزولات Azoles:..... 50

2.8 الباراموماسين Paromomycin:..... 51

2.9 التاموكسيفينTamoxifen 51

2.10 الدابسونDapsone : 52

2.11 الأوميبرازول Omperazole: 52

2.12 الريفامبسين Rifampicine: 52

2.13 السيتاماكين Sitamaquine:..... 52

2.14 الألوبيرينول Allopurinol: 53

2.15 العلاج القري (التبريد) Cryotherapy: 53

2.16 المحلول الملحي مفرط التوتر 7 %: 54

2.17 الأزيتروميسين Azithromycin : 54

2.18 حمض الخل ثلاثي الكلور TCA : 54

2.19 بنتوكسيفيلين Pentoxifyline: 54

2.20 سلفات الزنك Zinc sulfate: 55

2.21 ليزر ثنائي أكسيد الكربون CO2 laser: 55

2.22 التخثير الكهربائي ثنائي القطب High bipolar frequency electrocuterization: 55

2.23 العلاج الضوئي الحركي Photodynamic therapy (PDT): 56

2.24 اللقاحات: 56

الفصل الثالث: البليوميسين في الأمراض الجلدية 58

3.1 مقدمة 58

3.2 التطبيقات السريرية لبليوميسين في الأمراض الجلدية 60

3.2.1 الجدرة والندبات الضخامية 60

3.2.2 الثآليل الجلدية 60

3.2.3 الورم الوعائي 61

3.2.4 الأورام الخبيثة الجلدية 61

3.2.4 تطبيقات أخرى لبليوميسين في الأمراض الجلدية 62

3.3 التأثيرات الجانبية الجلدية لبليوميسين حقناً داخل الآفة 63

3.3.1 الحمامى السوطية Flagellate erythema..... 63

3.3.2 ظاهرة رينو..... 64

3.3.3 صلابة الجلد الناجمة عن بليوميسين 65

3.3.4 التهاب الغدد العرقية بالعدلات Neutrophilic eccrine hidradenitis (NEH)..... 65

3.3.5 البثار الطفحي الحاد المعمم(Acute generalized exanthematous pustulosis (AGEP 66

3.3.6 تغيرات الأظافر المحرضة بالبليوميسين..... 66

3.4 مضادات الاستطباب 67

الفصل الرابع: منهج البحث..... 69

4.1 الفرضية البحثية..... 69

4.2 تصميم البحث..... 69

4.3 منهجية البحث..... 69

المواد والطرائق:..... 69

4.4-حجم العينة..... 70

4.5 معايير القبول والاستبعاد..... 70

4.6 المنهجية المتبعة (خطة البحث) 71

متابعة المرضى: 71

تقييم الاستجابة على العلاج: 72

تقييم التأثيرات الجانبية: 72

4.8 الأجهزة والأدوات المستعملة في البحث:..... 73

4.9 أخلاقيات البحث..... 73

4.10 جمع البيانات وتحليلها: 74

الفصل الخامس: نتائج البحث والدراسة الإحصائية..... 77

5.1المتغيرات الاسمية (الكيفية)..... 77

5.1.1 متغير الجنس 77

5.1.2 متغير مكان الإصابة..... 78

5.1.3 متغير الموقع الجغرافي للعدوى..... 79

5.1.4 متغير التقرح 80

5.1.5 متغير التجلب 81

5.2 المتغيرات الكمية 82

5.2.1 عمر المريض 82

5.2.2 عمر الآفة..... 85

5.2.3 قطر الاندفاع القاعدي 86

5.3 نتائج متابعة آفة اللشمانيا ومقارنة الفاعلية العلاجية بين مجموعتي الدراسة..... 88

5.3.1 تغيرات قطر الآفة بعد 4 و 6 أسابيع 88

5.3.2 متغير الاستجابة للعلاج بعد 6 أسابيع 95

5.3.3 متغير النكس بعد 3 أشهر من انتهاء العلاج 96

5.3.4 متغير التأثيرات الجانبية 97

5.3.5 تحديد الفروق في الاستجابة حسب: عمر المريض, مكان و عمر و قطر الآفة 99

الفصل السادس: مناقشة النتائج 101

الفصل السابع: المقارنة مع الدراسات العالمية 103

الفصل الثامن: الخلاصة والمحددات والتوصيات 105

8.1 الخلاصة..... 105

8.2 المحددات..... 105

8.3 التوصيات..... 105

حالات سريرية 106

المراجع 112

الملحق رقم (1): الموافقة المستنيرة 119

الملحق رقم (2): استمارة المريض الخاصة بالبحث 121

Abstract..... 122

قائمة الأشكال والرسوم التوضيحية

القسم النظري

الشكل 1_1: شكل ترسيمي يبين دورة حياة الطفيلي الناقل للشمانيا صفحة 27

الشكل 1_2: شكل ترسيمي يوضح انتقال العدوى من الحشرة للمضيف صفحة 29

الشكل 1_3: شكل ترسيمي يوضح مراحل تطور الطفيلي داخل الحشرة صفحة 29

الشكل 1_4: شكل ترسيمي لمقطع سهمي لذبابة الرمل المصابة يظهر الـ PSG داخل القسم الأمامي للمعي المتوسط والمعي الأمامي صفحة 31

الشكل 1_5: آفة نموذجية من داء اللشمانيا الجلدي صفحة 35

الشكل 1_6: عقيدة (يسار)، ولويحة (يمين) مع حطاطات ساتلة صفحة 35

الشكل 1_7: داء اللشمانيا الجلدي مع التهاب الأوعية اللمفاوية العقيدي صفحة 37

الشكل 1_8: داء اللشمانيات الناكس صفحة 37

الشكل 1_9: التشخيص التفريقي لداء اللشمانيات الجلدي صفحة 40

الشكل 1_2: (أ) حطاطة، (ب) عقيدات، (ج) لويحات صفحة 45

الشكل 1_3: شكل ترسيمي يوضح آلية عمل بليوميسين صفحة 59

الشكل 2_3 : التطبيقات الجلدية للبليوميسين صفحة 62

الشكل 3_3: الحمامى السوطية صفحة 64

الشكل 3_4: ظاهرة رينو تالية لحقن البليوميسين صفحة 65

الشكل 3_5: التهاب الغدد العرقية بالعدلات صفحة 66

الشكل 3_6: تغيرات الأظافر المحرضة ببليوميسين صفحة 67

القسم العملي

الشكل 5_1: مخطط الأعمدة البسيط لتوزع الجنس في المجموعتين صفحة 77

الشكل 5_2: مخطط الأعمدة البسيط لتوزع مكان الإصابة في المجموعتين صفحة 79

الش3-5 : مخطط الأعمدة البسيط لتوزع موقع العدوى صفحة 80

الشكل 5_4: مخطط الأعمدة البسيط لتوزع التقرح في المجموعتين صفحة 81

الشكل 5_5: مخطط الأعمدة البسيط لتوزع التجلب في المجموعتين صفحة 82

الشكل 5_6: مخطط المنسج التكراري لتوزع العينة حسب عمر المريض في مجموعة البليوميسين صفحة 84

الشكل 5_7: مخطط المنسج التكراري لتوزع العينة حسب عمر المريض في مجموعة الغلوكانتيم صفحة 84

الشكل 5_8: مخطط المنسج التكراري لتوزع العينة حسب عمر الآفة في مجموعة البليوميسين صفحة 85

الشكل 5_9: مخطط المنسج التكراري لتوزع العينة حسب عمر الآفة في مجموعة الغلوكانتيم صفحة 86

الشكل 5_10: مخطط المنسج التكراري لقطر الآفة القاعدي في مجموعة البليوميسين صفحة 87

الشكل 11_5: مخطط المنسج التكراري لقطر الآفة القاعدي في مجموعة الغلوكانتيم صفحة 87

الشكل 12_5: مخطط المنسج التكراري لقطر الآفة بعد 4 أسابيع في مجموعة البليوميسين صفحة 89

الشكل 13_5: مخطط المنسج التكراري لقطر الآفة بعد 4 أسابيع في مجموعة الغلوكانتيم صفحة 89

الشكل 14_5: مخطط المنسج التكراري لقطر الآفة بعد 6 أسابيع في مجموعة البليوميسين صفحة 90

الشكل 15_5: مخطط المنسج التكراري لقطر الآفة بعد 6 أسابيع في مجموعة الغلوكانتيم صفحة 90

الشكل 16_5: مخطط الأعمدة البسيط للاستجابة للعلاج بعد 6 أسابيع في المجموعتين صفحة 96

الشكل 17_5: مخطط الأعمدة البسيط للنكس بعد 3 أشهر في المجموعتين صفحة 97

الشكل 18_5: مخطط الأعمدة المكدس للتأثيرات الجانبية في المجموعتين صفحة 98

حالات سريرية صفحة 106

الجداول

الجدول 1_1: التظاهرات السريرية للشمانيا صفحة 38

الجدول 2-1: أهم العلاجات لليشمانيا صفحة 46

الجدول 1-3 : توزيع مفردات العينة وفق متغير الجنس صفحة 77

الجدول 2-3 : توزيع مفردات العينة وفق متغير مكان الإصابة صفحة 78

الجدول 3-3 : توزيع مفردات العينة وفق متغير موقع العدوى صفحة 79

الجدول 4-3 : توزيع مفردات العينة وفق متغير التقرح صفحة 80

الجدول 5-3 : توزيع مفردات العينة وفق متغير التجلب صفحة 81

الجدول 6-3 : الاحصاءات الوصفية لمتغير عمر المريض صفحة 83

الجدول 7-3 : الاحصاءات الوصفية لمتغير عمر الآفة صفحة 85

الجدول 8-3 : الاحصاءات الوصفية لمتغير قطر الاندفاع صفحة 86

الجدول 9–3 : تغير قطر الآفة بعد 4 و 6 أسابيع صفحة 88

الجدول 10–3 : اختبار فريدمان للمقارنة صفحة 91

الجدول 11–3 : اختبار Wilcoxon signed Ranks Test للمقارنة بين عينتين مترابطتين صفحة 92

الجدول 12–3 : اختبار T لعينتين مترابطتين صفحة 93

الجدول 13–3 : توزيع مفردات العينة وفق متغير الاستجابة للعلاج بعد ستة أسابيع صفحة 95

الجدول 14–3 : توزيع مفردات العينة وفق متغير النكس بعد 3 أشهر صفحة 96

الجدول 15–3 : توزيع مفردات العينة وفق متغير التأثيرات الجانبية صفحة 97

الجدول 16–3 : اختبار كاي تربيع صفحة 98

الجدول 17–3 : اختبار فيشر للمقارنة بين متغير الاستجابة للدواء بعد ستة أسابيع من العلاج ومتغير مكان الإصابة صفحة 99

الجدول 18–3 : الجدول التقاطعي بين الاستجابة للدواء بعد ستة أسابيع من العلاج ومتغير مكان الإصابة للمرضى المعالجين للبليوميسين صفحة 99

الجدول 19–3 : الانحدار اللوجستي لدراسة الفرق في الاستجابة في الأسبوع السادس وفقاً لعمر المريض و عمر وقطر الاندفاع صفحة 100

الجدول 1–7 : المقارنة بين دراستنا و الدراسة العالمية صفحة 104

الجدول 2–7 : نسب شفاء اللشمانيا الجلدية بالحقن الموضعي لميغلومين أنتيمونات مرتين أسبوعياً في بعض الدراسات العالمية مقارنة بدراستنا صفحة 104

قائمة الاختصارات

لشمانيا جلدية	Cutaneous leishmaniasis	CL
لشمانيا حشوية	Visceral leishmaniasis	VL
بليوميسين	bleomycin	BL
أنتموانات مغلومين	meglumine antimoniate	MA
دراسة محكمة عشوائية	randomized controlled trial	RCT

الملخص

خلفية البحث: الأدوية المستخدمة في علاج اللشمانيا محدودة التوفر، والخيارات قليلة، وبعضها ذو تأثيرات جانبية مهمة، يأتي على رأسها أملاح الأنتموان الخماسية، جهازياً، أو حقناً ضمن الآفة، على الرغم من وجود عدد من الدراسات، على استخدام البليوميسن حقناً في بعض الأمراض الجلدية، إلا أن استخدامه في علاج اللشمانيا الجلدية لم يخضع لدراسات تجريبية على عدد كبير من المرضى و إنما اقتصر على تقرير حالة على مريضين.

الهدف: مقارنة فاعلية، وأمان حقن البليوميسين بتركيز 1 واحدة دولية/ مل، مقارنة بأنتيمونات الميغلومين (العلاج القياسي)، بتركيز 1.5 غرام / 5 مل، في علاج اللشمانيا الجلدية.

مكان وزمان الدراسة: مستشفى الأمراض الجلدية والزهرية الجامعي بدمشق، من كانون الثاني عام 2022، حتى كانون الثاني عام 2023.

المرضى والطرائق: كانت هذه الدراسة تجريبية، مقارنة، عشوائية، مضبوطة بالشاهد، غير معماة ، شملت 104 مرضى لدى كل منهم آفة واحدة اختيروا بشكل عشوائي، وفق ترتيب الزيارة ، وتوزعوا بصورة متساوية بين مجموعتي الدراسة (52 مريضاً في كل مجموعة)، حقن بليوميسين بتركيز 1 واحدة دولية/مل مع ليدوكائين 1% ضمن الآفة حتى ابيضاضها على جلستين بفاصل 4 أسابيع، وحقن غلوكانتيم بتركيز 1.5 غرام/5 مل موضعياً ضمن الآفة حتى ابيضاضها مرتين أسبوعياً حتى حتى بلوغ 6 أسابيع أو حتى الشفاء في حال شفيت قبلها , وتمت متابعة المرضى للمجموعتين في الأسبوع الرابع والسادس بعد الجلسة الأولى ، وبعد ثلاثة أشهر من الجلسة العلاجية الأخيرة لمراقبة حدوث النكس.

النتائج: كان التوزع العمري والجنسي متجانساً في كلتا المجموعتين، كذلك كان عمر الآفة (2.71± 1.22 شهر، مقابل 2.41± 1.15 شهر، في مجموعتي بليوميسين وغلوكانتيم على الترتيب)، ($p> 0.05$)، وأيضاً قطر الآفة القاعدي (1.37± 0.73 سم، مقابل 1.45± 0.73 سم، على الترتيب)، ($p> 0.05$)، أيضاً لم يلحظ اختلاف بين المجموعتين من ناحية موضع الآفة أو الموقع الجغرافي للعدوى ووجود تقرح أو تجلب .

بمتابعة الأسبوع الرابع زاد قطر الآفة في مجموعة بليوميسين (1.47± 0.9 سم)، وتناقص في مجموعة غلوكانتيم (0.67± 0.65 سم)، ($p< 0.05$)، وكانت نسب التحسن الجزئي والشفاء التام في مجموعة غلوكانتيم أكبر($p< 0.05$)، وفي الأسبوع السادس صار قطر الآفة في مجموعة بليوميسين (1.57± 1 سم)، وتناقص في مجموعة غلوكانتيم (0.34± 0.71 سم)، ($p< 0.05$)، وكانت نسب التحسن الجزئي والشفاء التام في مجموعة غلوكانتيم أكبر , حيث شفيت 73.08% من الآفات مع التظهرن، مقارنة ب7.96% فقط في مجموعة بليوميسين، و لم يحدث نكس للآفات الشافية في أي من المجموعتين.

تنوعت التأثيرات الجانبية بين المجموعتين مع عدم وجود فرق إحصائي مهم في شدة الألم الناتجة عن الحقن بين المجموعتين.

الاستنتاجات: لم يكن حقن بليوميسين داخل الآفة فعالاً في علاج اللشمانيا، مقارنة بالعلاج المعياري (غلوكانتيم)، بل كان أقل فاعلية منه، وذلك بمتابعة لمدة 3 أشهر بعد انتهاء العلاج، و لم يحدث نكس في المجموعتين . و ظهرت تأثيرات جانبية مختلفة مع تقارب في شدتها بين المجموعتين.

الكلمات المفتاحية: لشمانيا، بليوميسين، ، ميغلومين أنتيمونات .

متن البحث

الجزء التمهيدي

(الإطار العام)

أ. مقدمة

يعد داء اللشمانيا الجلدي مرضاً متوطناً في عدد كبير من بلدان العالم، ويشكل مشكلة قائمة نظراً لإزمانه وإحداثه لتندب على المناطق المكشوفة من الجسم يترك أثراً نفسياً وجمالياً سيئاً.

ويعرف بأنه مرض إنتاني يسببه طفيلي ينتمي إلى عائلة المثقبيات Trypanosomatidae، رتبة ذوات منشأ الحركة kinetoplastida، جنس اللشمانيا leishmania، ينتقل عبر لدغة إناث حشرة ذبابة الرمل sandfly، حيث تنشط هذه الحشرة ليلاً، وتَنقل عند اللدغ الشكل المسوط من الطفيلي الذي يخمج البالعات متحولاً إلى الشكل عديم السوط (1).

يتوطن المرض في كل من: آسيا، والشرق الأوسط، وشمال إفريقيا، وحوض المتوسط، وأمريكا الوسطى، والجنوبية، حيث يشاهد في 89 بلداً، بمعدل وقوع 1.5 إلى 2 مليون حالة جديدة سنوياً حول العالم.

في دراسة منشورة عام 2019 لوحظ ازدياد في عدد الحالات المسجلة سنوياً في سوريا بين عامي 2018–2007، إذ بلغ إجمالي عدد الحالات المسجلة عام 2018 (82275) حالة، معظمها في محافظة حلب (31370) حالة، وتعد اللشمانيا المدارية L. tropica الشكل الأشيع مشاهدة في سورية، تليها اللشمانيا الكبرى L. major (2).

تتميز اللشمانيا الجلدية بظهور آفة أو أكثر، على المناطق المكشوفة من الجسم (وجه، وعنق، وذراعين، وساقين)، في الشكل الموضع تتمثل الآفة النموذجية بحطاطة تظهر مكان اللدغ، وتتطور على مدى أسابيع عدة إلى عقيدة أو لويحة، كما تتطور قرحة مركزية قد تغطى بجلبة مع حواف مرتفعة وارتشاح محيطي، هذا وتشفى الآفات بدون علاج خلال أشهر إلى سنوات تاركة ندبة ضمورية غالباً (3).

تبقى الأدوية المستخدمة في علاج اللشمانيا محدودة التوفر، والخيارات قليلة، وبعضها ذو تأثيرات جانبية مهمة، يأتي على رأسها أملاح الأنتموان الخماسية جهازياً أو حقناً ضمن الآفة، وتشمل الخيارات الأخرى miltefosine، والآزولات، paromomycin 15%, pentamidine , B amphotericin liposomal موضعي، وإلى جانب ذلك يمكن أن تستجيب الآفات البسيطة، محدودة العدد للمعالجة القرية (4).

نظراً لقلة الخيارات المتوفرة في البلدان التي ينتشر فيها الداء ومنها سورية، ولوجود نسبة من الحالات غير المستجيبة على الأدوية المعروفة، تهدف هذه الدراسة إلى تقييم فاعلية و أمان الحقن الموضعي للبليوميسين في معالجة اللشمانيا الجلدية من خلال مقارنته مع الحقن الموضعي لميغلومين أنتيمونات.

ب. إشكالية البحث

تبقى أملاح الأنتموان الخماسية الخيار الوحيد المتوفر في عدد من البلدان النامية التي يتوطن فيها الداء، مع وجود عدد من الحالات المعندة على العلاج، حيث بلغت نسبة فاعلية كل من ستيبوغلوكونات الصوديوم، وأنتيمونات الميغلومين حقناً 80.3%، و 71.3% ، على التوالي (5)، ولكن يحتاج العلاج بأملاح الأنتموان الخماسية إلى عدد كبير نسبياً من جلسات العلاج.

على الرغم من وجود عدد من الدراسات، على استخدام البليوميسن حقناً، في بعض الأمراض الجلدية إلا أن استخدامه في علاج اللشمانيا الجلدية مقتصر على حالة مبلغ عنها عن مريضين (6)، ولم يخضع لدراسات تجريبية على عدد كبير من المرضى .

ج. تساؤلات

هل يمكن أن يشكل البليوميسين خطأً علاجياً ثانياً، في حال عدم الاستجابة على ميغلومين أنتيمونات بطريقة الحقن الموضعي؟

هل فاعلية البليوميسين ليست أدنى في علاج اللشمانيا الجلدية، مقارنة بميغلومين أنتيمونات ؟

هل يحتاج العلاج بالبيليوميسين إلى جلسات علاجية أقل، مقارنة بميغلومين أنتيمونات ؟

هل يبدي البليوميسين نسبة أقل من النكس بعد انتهاء العلاج، مقارنة بميغلومين أنتيمونات ؟

ما هي التأثيرات الجانبية الناتجة عن الحقن الموضعي للبيليوميسين في علاج اللشمانيا الجلدية ؟

د. فرضيات

البليوميسين دواء متوفر، نظراً لاستعماله في العديد من الاستطبابات وعلى رأسها الأورام الدموية، وآلية عمله تقوم على تحويل الحديد ثنائي Fe^{+2} إلى حديد ثلاثي التكافؤ Fe^{+3} ، مما ينتج عنه جذور حرة وأذية تأكسدية، تقود إلى تحطيم سلسلة الـ DNA وتوقف الدورة الخلوية، مما يبرر فرضية كونه فعالاً في علاج داء اللشمانيا (7).

هـ. حدود البحث

بالرغم من وجود العديد من الدراسات المجراة حول الحقن الموضعي للبليوميسين في عدد من الأمراض الجلدية، إلا أنه لا يوجد دراسات تجريبية حول استخدامه في علاج اللشمانيا يمكن البناء عليها، أو المقارنة بها.

حتى نتمكن من الوصول إلى حجم عينة كافٍ، سيجرى البحث على جميع المرضى المراجعين، بآفات لشمانيا جلدية، في مستشفى الأمراض الجلدية والزهرية الجامعي بدمشق، مع مراعاة عوامل الإدخال والاستبعاد، في الفترة بين 2022/1/1 و 2023/1/1.

و. هدف البحث

- مقارنة فاعلية، وأمان حقن البليوميسين بتركيز 1 ml/U، مقارنة بميغلومين أنتيمونات (العلاج القياسي) بتركيز 1.5 g/5ml في علاج اللشمانيا الجلدية.
- تحديد عدد الجلسات العلاجية للعلاج بالبليوميسين في حال فعاليته .
- تحديد التأثيرات الجانبية، وشدة الألم، في كل من العلاجين.
- تحديد نسبة النكس خلال 3 أشهر من إيقاف العلاج في كل من العلاجين.
- تحديد الفروق في نسبة الاستجابة تبعاً لبعض المتغيرات كالعمر، ومكان الآفة، وقطرها.

ز. أهمية البحث

- من المتوقع أن يشكل البليوميسن خطاً علاجياً ثانياً، في الحالات المعندة على ميغلومين أنتيمونات.
- من المتوقع أن يحتاج البليوميسين إلى عدد جلسات علاجية أقل، تخدم المرضى الذين لا يستطيعون القيام بزيارات متعددة بسبب بعد المسافة، أو الالتزامات المهنية، أو غيره، وهذا يعني زيادة في المطاوعة، وربما عبئاً مادياً أقل على النظام الصحي.

ح. مبررات البحث

نظراً لكون اللشمانيا من الأمراض الإنتانية المنتشرة والمتوطنة في سوريا، وكونها تشكل عبئاً جمالياً، ونفسياً، لتوضعها على المناطق المكشوفة من الجسم، والندب التي تخلفها بعد الشفاء العفوي، و لمحدودية الخيارات العلاجية، المتاحة في بلدنا، ووجود حالات غير مستجيبة على العلاج، نطمح لإيجاد بدائل علاجية قد تكون أكثر فاعلية.

ط. الدراسات السابقة والخلفية النظرية

تتضمن المراجعة المنهجية التي نشرها Bik وزملاؤه، عام 2020 ما يلي (7):

- آلية تأثير البليوميسين: بوجود الأوكسجين الجزيئي، يقوم البليوميسين بتحويل الحديد ثنائي Fe^{+2} إلى حديد ثلاثي التكافؤ Fe^{+3}، مما ينتج عنه جذور حرة وأذية تأكسدية، تقود إلى تحطيم سلسلة الـ DNA، وتوقف الدورة الخلوية.
- يحقن البليوميسين بفواصل تتراوح بين 2–4 أسابيع، في الدراسات المجراة على الثآليل الشائعة.

تتضمن المراجعة التي أجراها Saitta وزملاؤه، عام 2008 كلاً من التأثيرات الجانبية ومضادات الاستطباب للحقن الموضعي للبليومسين:(8)

تقسم التأثيرات الجانبية، للحقن الموضعي لبليوميسين إلى:

شائعة: حمامى، ووذمة، وحس حرق، وألم عند الحقن قد يستمر بعد الحقن حتى 72 ساعة، واسوداد الجلد، وتشكل قشرة (خشارة) علماً أنها مؤشر على الاستجابة للمعالجة، وتقرح سطحي يشفى دون تندب.

أقل شيوعاً: تصلب في ذرا الأصابع، وتحدد حركة المفاصل بين السلاميات، ونخر رؤوس الأصابع، وحثل أظافر، ونقص تصبغ، وندبات ضخامية أو ضمورية، وفرط تصبغ لدى أنماط البشرة الغامقة.

حالات فردية : ظاهرة رينو، وتأق، وفرط تصبغ سوطي الشكل.

يوصي González في مقالته المنشورة حول تصميم الدراسات التجريبية العلاجية عن اللشمانيا الجلدية بمتابعة مرضى اللشمانيا مدة 3 أشهر على الأقل بعد انتهاء العلاج (9).

ي. منهج البحث وأدواته

تصميم الدراسة: دراسة تجريبية مقارنة عشوائية مستقبلية مضبوطة بالشاهد غير معماة.

Non-blinded randomized controlled comparative trial

زمان ومكان الدراسة: من بداية شهر كانون الثاني عام 2022 حتى بداية شهر كانون الثاني عام 2023، في مستشفى الأمراض الجلدية والزهرية الجامعي بدمشق، الجمهورية العربية السورية.

ك. تبويب البحث وهيكليته

يتكون البحث من مقدمة نظرية تتناول مراجعة شاملة للأدب الطبي، يليها تفصيل لخطة البحث ومنهجيته وطرق تحليله الإحصائي، ثم عرض للنتائج ومناقشتها ومقارنتها بنتائج الباحثين الآخرين، ثم ذكر لمحددات الدراسة وتوصياتها، فالمراجع، فالملحقات التي تشمل نموذج الموافقة المستنيرة الذي قدم للمرضى، والاستمارة الخاصة بجمع بيانات المرضى، وأخيراً ملخص البحث باللغة الإنكليزية.

الباب الأول

أدبيات البحث

الفصل الأول: داء اللشمانيا Leishmaniasis

1.1 مقدمة

يعد داء اللشمانيا مجموعة من الأمراض يسببها طفيلي اللشمانيا، الذي وصف لأول مرة عام 1903 م من قبل لايشمان ودونوفان.

اللشمانيا متوطنة في أكثر من 60 بلد، وهناك ما يقارب 12 مليون حالة في العالم، مع 1.5–2 مليون حالة جديدة سنوياً ، وتحدث 90% من إصابات اللشمانيا الجلدية في العالم القديم في الجزائر, وسوريا, والسعودية, وإيران, و أفغانستان, و باكستان , و البرازيل , و البيرو . (10).

المرض أشيع عند الرجال، لكنه يحدث بأي عمر، وفي منطقة البحر الأبيض المتوسط، الأطفال بعمر 1–4 سنوات هم الأكثر عرضة للمرض، وفي بعض هذه البلدان تشكل العدوى في فترة الطفولة أكثر من نصف الحالات .(10)

1.2 الإمراضية

العامل الممرض هو طفيلي الليشمانيا، هو من الأوالي التي تنتمي لجنس الليشمانيا، ويوجد حوالي 20 نوع منها، تسبب المرض السريري الذي يختلف تبعاً للنوع ولاستجابة المضيف.

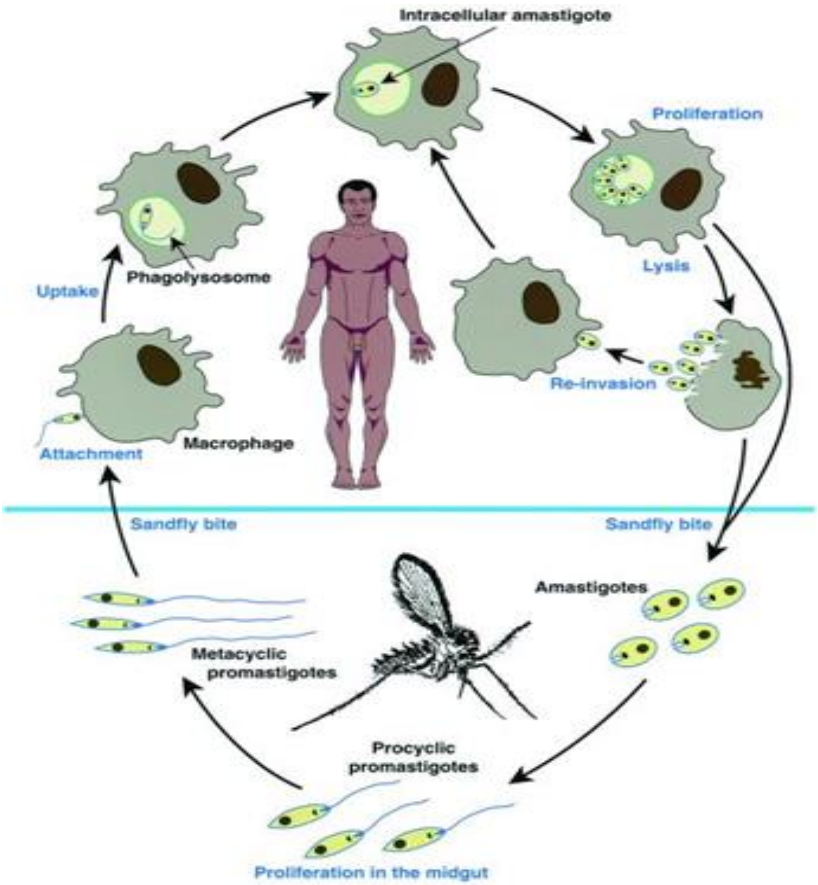
الناقل هو أنثى ذبابة الرمل، وهي حشرة تتميز بكونها طيارة ضعيفة، لذلك تميل للبقاء قريبة من أماكن تكاثرها، وتطير على ارتفاع منخفض، ويوجد حوالي 70 نوعاً منها قادرة على نقل الطفيلي، أهمها Lutzomyia في العالم الجديد، وPhlebotomous في العالم القديم , الأنواع المختلفة من الحشرة لها نمط تغذية وراحة مختلف، وهذا ضروري في استراتيجيات السيطرة على المرض (10).

المستودع هو الحيوانات من الثدييات ويشمل الكلاب والقوارض، وغيرها من الثدييات ، والإنسان عموماً مضيف عرضي، باستثناء اللشمانيا الجلدية التي سببها اللشمانيا المدارية في الشرق الأوسط، واللشمانيا الحشوية في الهند (11).

إن انتشار أنواع الطفيلي والمستودع وكذلك التظاهرات السريرية تختلف تبعاً للتوزع الجغرافي.

1.3 طريقة انتقال المرض ودورة حياة الطفيلي

الناقل وهو أنثى ذبابة الرمل تبتلع الطفيلي عديم السوط أثناء أخذ وجبتها الدموية من المضيف المصاب (المستودع)، ويتطور داخل جهازها الهضمي إلى الشكل الممشوق (أمامي السوط)، الذي تقوم بحقنه داخل جلد المضيف أثناء الوجبة التالية ليخمج البالعات و يتطور ضمنها إلى الشكل عديم السوط من جديد (10).



الشكل 1_1: شكل ترسيمي يبين دورة حياة الطفيلي الناقل للشمانيا (11)

1.3.1 دورة حياة الطفيلي داخل الحشرة (12)

عندما تتغذى الحشرة فإنها تدخل أجزاء من فمها تشبه المنشار إلى داخل الجلد وتقوم بتحريكها، لتنتج جرح صغير، يتدفق إليه الدم من الأوعية الشعرية السطحية ليشكل بركة دموية، وهذه الأذية النسيجية التي تحدث عند تشكيل الجرح تؤدي إلى جذب البالعات والطفيلي عديم السوط إلى داخل البركة ليدخل إلى أمعاء الحشرة، مع الوجبة الدموية.

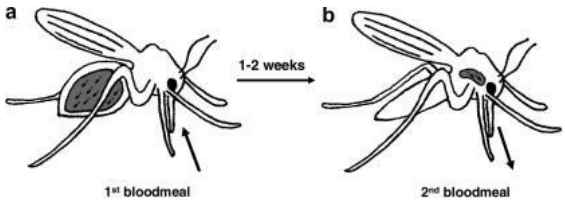
بعد دخول الطفيلي، فإن تغير الظروف المحيطة (انخفاض درجة الحرارة، وزيادة الـ PH) يحرض تحوله إلى الشكل أمامي السوط، وهذه المرحلة التطورية للطفيلي تدعى procyclic promastigote، وهو شكل ضعيف الحركة، ينقسم ويتكاثر بالانشطار ضمن الوجبة الدموية لذلك تسمى (مرحلة الوجبة الدموية)، وهنا الطفيلي ينقسم ضمن ما يدعى المطرق حول الغذائي (peritrophic matrix)، وهو شبكة من الكيتين والبروتين المفرزة من ظهارة المعي المتوسط، يهضم الدم ضمنها.

بعد عدة أيام يبدأ انقسام الطفيلي وتكاثره بالانخفاض، ويتمايز إلى شكل متطاول قوي الحركة يدعى nectomonad promastigotes، يهاجر ويتجمع في النهاية الأمامية من الـ peritrophic matrix، وما يساعده في حركته وهجرته هذه هو إفرازه لأنزيم الكيتيناز إضافة لإفراز الكيتيناز الداخلي من الحشرة، ثم يتحرك الطفيلي حتى يصل إلى بداية المعي المتوسط، و تلتصق بعض الطفيليات بظهارة المعي المتوسط حتى تصل إلى منطقة الفؤاد الذي يصل المعي المتوسط بالمعي الأمامي.

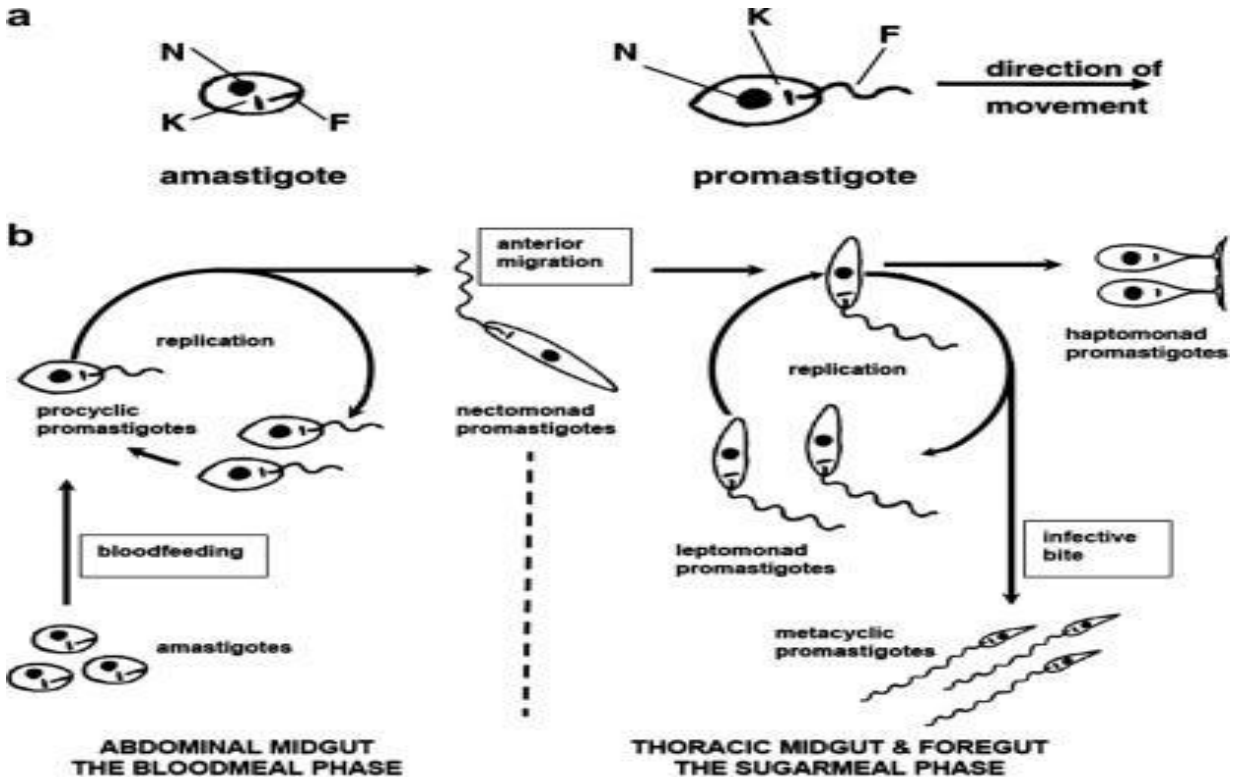
بمجرد أن يصل nectomonad promastigotes إلى صمام الفؤاد يتحول إلى leptomonad promastigotes، وهو شكل أقصر يستأنف الانقسام و التكاثر ويقوم بإفراز مادة هلامية (Promastigote secretory gel (PSG.

بعض الطفيليات الـ nectomonad promastigotes والـ leptomonad promastigotes تربط نفسها بالفؤاد ، عن طريق إدخال السوط الأمامي ضمن بنية شبيهة بنصف الجسيم الواصل في الفؤاد، وتتمايز إلى haptomonad promastigotes.

بعض الطفيليات الـ leptomonad promastigotes تتمايز إلى الـ metacyclic promastigotes، وهي المرحلة التي تدخل المضيف وتسبب الخمج، وتصبح الحشرة معدية بعد 10 أيام من أخذ العدوى وسطياً.



الشكل 2_1: شكل ترسيمي يوضح انتقال العدوى من الحشرة للمضيف (12)



الشكل 3_1: شكل ترسيمي يوضح مراحل تطور الطفيلي داخل الحشرة (12)

1.4 آليات نقل العدوى

1.4.1 التلقيح أو القلس

يوجد نظريتين لحدوث العدوى، الأولى هي القلس، حيث أن الطفيلي يسبب انسداد القناة الهضمية للحشرة، مما يستدعي إزالته بالقلس لتتمكن من تناول الوجبة الدموية، والنظرية الثانية هي التلقيح، حيث يدخل الطفيلي عبر خرطوم

الحشرة، ويدعم هذه النظرية أنه عندما تدخل الحشرة خرطومها وتفشل في سحب الدم وتأخذ وجبة ناقصة، فإنها مع ذلك تحدث إصابة في مكان اللدغ، ولذلك نجد عدة آفات على ذراع المصاب مثلاً (12).

1.4.2 أذية الفؤاد بأنزيم الكيتيناز

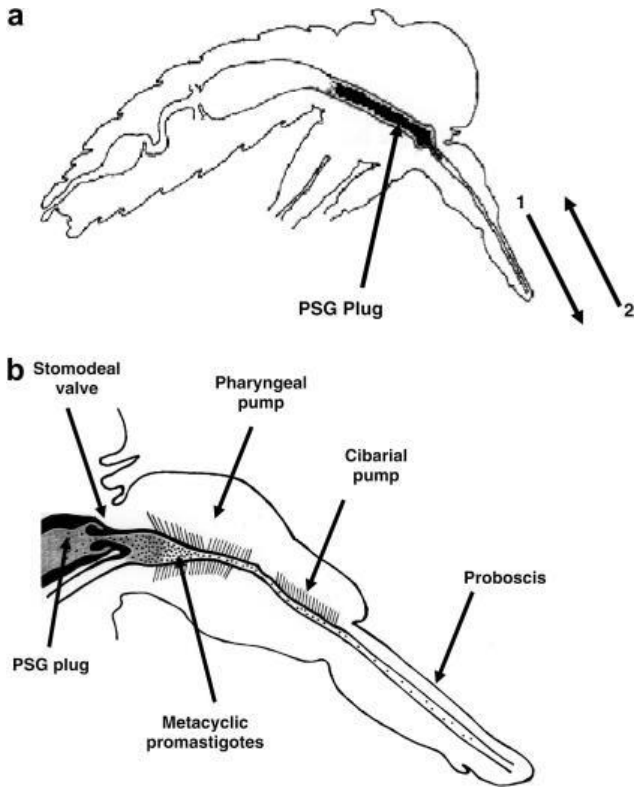
النظرية تفترض أن الكيتيناز يسبب أذية في بشرة صمام الفؤاد، باعتبار أن الكيتين هو مكون أساسي فيها، مما يسبب حدوث قلس من المعي المتوسط للبلعوم، وهذا يدعم نظرية القلس (12).

1.4.3 الهلام الذي يفرزه الطفيلي

الطفيلي يفرز مادة تشبه الهلام، يتألف بشكل أساسي من غليكوبروتين عالي الوزن الجزيئي، وهذه المادة تدعى (Promastigote secretory gel (PSG تأخذ شكلاً شبيهاً بالنقانق يملأ القسم الأمامي من المعي المتوسط، ويتمدد عبر الصمام إلى المعي الأمامي ويسبب انسداد فيزيائي، والسدادة تحتوي الطفيلي بالطور الـ metacyclic promastigotes الذي يتوضع في قطبي السدادة، والغليكوبروتين الموجود فيها ذو دور في انتقال المرض وتحريض حدوث الخمج، وهذه الآلية تدعم نظرية القلس، حيث تقوم الحشرة بقلس الـ PSG، لتشكيل قناة يمر منها الدم وبهذا تنتقل 3 مكونات إلى الجلد المصاب، لها دور في العدوى (12).

1.4.4 لعاب الحشرة (12)

حيث أن لعاب الحشرة له تأثير موسع وعائي ومضاد للتخثر ومعدل للمناعة بما يناسب حياة الطفيلي، ويوجد أدلة أن اللعاب يزيد قدرة الطفيلي على إحداث الخمج أكثر بـ 1000 مرة، كما أن هلام الـ PSG له دور مفاقم للمرض أيضاً، ويعزز حدوث الخمج.



الشكل 4_1: شكل ترسيمي لمقطع سهمي لذبابة الرمل المصابة يظهر الـ PSG داخل القسم الأمامي للمعي المتوسط والمعي الأمامي(12)

1.4.5 الغدد اللعابية

أبلغ عن وجود الطفيلي ضمن الغدد اللعابية للحشرة، والآلية التي يصل بها الطفيلي إلى الغدد اللعابية غير معروفة، ويوجد فرضيتين؛ الأولى أن الطفيلي يهاجر عبر الخرطوم نحو الأعلى، إلى القناة اللعابية، والثانية أنه يهاجر عبر جدار المعي المتوسط، و ينفذ عبر جدار الغدد اللعابية.

في الوقت الحاضر لا يوجد أدلة تدعم هذه النظرية، بالإضافة إلى صعوبة تشريح الغدد اللعابية، دون حدوث تلوث من الأمعاء. (12)

1.4.6 الإفراز عبر الفوهة الخلفية

قد تخرج الطفيليات مع البول، من فتحة الشرج، حيث أن الذبابة غير مصابة في الحالة الطبيعية تمر بعملية قبل إدرار pre-diuresis، وهي عملية تركيز للمكونات الخلوية في الدم خلال عملية التغذية، والبلازما الزائدة تطرح عبر

فتحة الشرج، وهكذا يمكن أن تخرج الطفيليات معها، وهذه الفكرة لم تثبت، كما أن الطفيلي بالشكل المعدي الـ metacyclic promastigotes موجود بالمعي الأمامي. (12)

1.5 دورة حياة الطفيلي ضمن الثدييات (13)

1.5.1 الشكل أمامي السوط الممشوق

عندما تتقيأ الحشرة الطفيلي ضمن البركة الدموية تأتي البالعات إلى مكان الجرح، ويدخل ضمنها الطفيلي، حيث يوجد على سطح الطفيلي أمامي السوط بسبب طبيعته داخل الخلوية عدة مواقع يمكن أن ترتبط مع مستقبلات على سطح البالعات ليضمن دخوله إليها، وهذه المستقبلات تشمل:

مستقبلات المتممة، مستقبلات الفبرونكتين، مستقبلات السكر مثل mannose-fucose receptor، وغيرها.

فمثلاً تستطيع مستقبلات الفبرونكتين على البالعات أن ترتبط بالجزيء (gp63) على الطفيلي، وبالرغم من أنها ذات ولع ضعيف بهذا الارتباط، إلا أن الخلايا التي ينقصها مستقبل الفبرونكتين (FnR) أو الطفيلي الذي لديه طفرة تؤثر في تمييز الفبرونكتين لـ (gp63) تؤدي لتأخير واضح في بلعمة الطفيلي.

يعتمد الطفيلي أمامي السوط بشكل كبير على الطاهيات، لتحقيق أفضل مستوى للبلعمة، والمتممة، بالإضافة إلى الفبرونكتين، جميعها تلعب دوراً هاماً في التصاق الطفيلي أمامي السوط على البالعات، والـ (C3) تشكل أهم عناصر المتممة المتورطة، كما أن المستقبلات (CR3, Mac-1, CD11b/CD18) على البالعات هي أهم مستقبلات المتممة، التي تلعب دوراً في بلعمة الطفيلي.

بعد أن تتم بلعمة الطفيلي، يدخل الطفيلي أمامي السوط إلى جسيمات البلعمة phagosomes في البالعات، والتي بدورها تتحول إلى PH حامضي، وتلتحم مع الجسيمات الحالة lysosomes ، لتشكل الجسيم الحال البلعمي phagolysosomes ذات الـ PH الحامضي، التي يتكاثر فيها الطفيلي.

يوجد دليل على حدوث تأخير في نضج الـ phagosomes، وفترة التأخير هذه وتدعى طور الحمل (pregnant pause)، تعطي الوقت الكافي للطفيلي ليتحول من الشكل أمامي السوط إلى الشكل عديم السوط، وليقوم بتعديل الجينات اللازمة للحياة داخل الخلية، ويعتقد أن الـ Lipophosphoglycan على سطح الطفيلي أمامي السوط تساهم في تأخير النضج، كما أن إدخال الـ LPG داخل غشاء الـ phagosomes يؤخر عملية الاندماج هذه، ويؤخر النضج بشكل كافي لينجو الطفيلي، وهذا التأخير ليس متواسطاً فقط بالـ LPG حيث بعض أنواع اللشمانيا لا تملك LPG مثل L. Mexicana.

1.5.2 الشكل عديم السوط (13)

هذا الشكل يقيس 2–4 ميكرون، ويعيش داخل البالعات وحيدة النوى ، وبعد أن يدخل ضمن البالعات فإنه ينقسم فيها إلى أن تنحل الخلية، وتتحرر الطفيليات، التي تعود لتخمج بالعات أخرى، حيث أن البالعات تستطيع أن تُدخِل 12 طفيلي عديم السوط خلال 30 دقيقة، والطفيلي عديم السوط يستخدم بعض المستقبلات التي يستخدمها الشكل أمامي السوط ليدخل البالعات، إضافة لوجود بعض الاختلافات حيث أن الطفيلي عديم السوط لديه القدرة على الارتباط بالهيبارين heparin binding activity مما يسمح له بالالتصاق بالبروتيوغليكان، وهذا الالتصاق يزيد من عملية البلعمة المتواسطة بالمستقبلات، كما أن مستقبلات المتممة ومستقبلات المانوز أيضاً تسهم في عملية البلعمة.

من المثير للاهتمام، أن الطفيلي عديم السوط قد يقلِّد الخلايا ذات الموت الخلوي المبرمج، ليرتبط بمستقبلات الـ phosphatidylserine receptors على البالعات، وهذا يتوافق مع عدم تفعيل إنتاج السايتوكينات الالتهابية من البالعات.

وبالنسبة للطفيلي عديم السوط فإن الطاهيات أيضاً تلعب دوراً مهماً في بلعمة الطفيلي، لكن الدور الأكبر هنا هو لـ IgG أكثر من المتممة، (أما بالشكل أمامي السوط، فإن الدور الأكبر للمتممة (C3))، حيث يتغطى الطفيلي بـ IgG المضيف، ويرتبط بشراهة بمستقبلات (FcγR) على البالعات، لكن نقص أضداد IgG على الطفيلي أو مستقبلات (Fcγ R) على البالعات لا تمنع حدوث عملية البلعمة، مما يدل على وجود العديد من الطرق الأخرى لدخول الطفيلي عديم السوط إلى البالعات.

الخلايا المتغصنة (DCs) لديها (FcγR)، وهي تقوم ببلعمة الطفيلي بشكليه أمامي وعديم السوط، والبلعمة المتواسطة بالـ FcγR، من قبل الـ (DCs)، تعتبر آلية هامة في حث الاستجابة المناعية الواقية من الخمج.

1.6 التظاهرات السريرية

يوجد 3 أشكال أساسية للمرض: (10)

A. **اللشمانيا الجلدية CL**

B. **اللشمانيا الجلدية المخاطية MCL**

C. **اللشمانيا الحشوية VL**

تختلف التظاهرات السريرية إعتماداً على نوع الطفيلي، وعلى الـ zymodeme الخاص به (ذراري تشترك بنمط رحلان كهربائي متماثل للنظائر الأنزيمية)، حيث أن الـ zymodeme يمكن أن يسبب ليشمانيا حشوية، وzymodeme آخر لنفس النوع يمكن أن يسبب ليشمانيا جلدية.

سنتطرق إلى اللشمانيا الجلدية فقط بمزيد من التفصيل.

1.7 الفحص السريري لتحديد الآفات الجلدية التي توحي بداء اللشمانيا الجلدي (3)

<u>الآفات النموذجية</u>: القصة المرضية التي توحي بداء اللشمانيا الجلدي تتميز بظهور آفة واحدة أو أكثر على الأجزاء المكشوفة من الجسم عادة؛ الوجه، والرقبة، والذراعين، والساقين، هي المواقع الأكثر شيوعاً.

<u>داء اللشمانيا الجلدي الموضعي</u>: أشكال نموذجية شائعة، تبدأ الآفة النموذجية كحطاطة مرتفعة في موقع التلقيح تنمو على مدى عدة أسابيع، لتصل إلى الحجم النهائي للعقيدة، أو اللويحة، وتتطور قشرة مركزياً، وتغطي قرحة ذات حافة مرتفعة، و ارتشاح محيطي متفاوت (الشكل 5-1).

الشكل 5_1: (3) آفة نموذجية من داء اللشمانيا الجلدي. إذا تركت الآفات دون علاج، فعادة ما تشفى تدريجياً، على مدار أشهر أو سنوات، وعادة ما تترك ندبة منخفضة. يعد الانتشار السطحي الموضعي لحطاطات ساتلة على حافة الآفة أمراً شائعاً، مع بعض الأنواع (L. major)

الشكل 6_1: (3) عقيدة (يسار)، و لويحة (يمين) مع حطاطات ساتلة

<u>السمات المتغيرة والأشكال غير النموذجية</u>، قد تظهر الآفات الجلدية من منشأ آخر سمات مشابهة لتلك الخاصة بداء اللشمانيا الجلدي، وتوجد أشكال غير اعتيادية من داء اللشمانيا الجلدي أيضاً، فالعديد من سمات داء اللشمانيا الجلدي متنوعة للغاية، على سبيل المثال؛ عدد الآفات وموقعها، والشكل الأولي للآفة (أي القرحة، أو العقيدات، أو اللويحات)، والقياس.

في بعض الحالات و التي تشاهد غالباً ولكن ليس حصرياً في المرضى الذين يعانون من كبت المناعة، يتميز داء اللشمانيا الجلدي بوجود أكثر من 10 آفات، وغالباً ما يصعب علاج هذه الأشكال متعددة الآفات، وتتطلب مشورة متخصصة.

يمكن أن تؤثر الأنواع الخامجة من الطفيليات على شكل الآفة:

• داء اللشمانيا الجلدي الناجم عن **اللشمانيا المدارية L. tropica** (المعروف سابقاً باسم داء اللشمانيا الجلدي البشري، أو البشري الحضري) يظهر بصورة شائعة على شكل قرحات جلدية جافة، والتي عادة ما تلتئم تلقائياً في غضون حوالي سنة أو أكثر، مما يؤدي في كثير من الأحيان إلى ندبات مشوهة، وفترة الحضانة عادة ما تكون 2–8 أشهر.

• داء اللشمانيا الجلدي الناجم عن **اللشمانيا الكبرى L. major** (المعروف سابقاً باسم داء اللشمانيا الجلدي الحيواني المنشأ، أو الريفي الحيواني)، يظهر بصورة شائعة على شكل جلد ملتهب ومتقرح بشدة، والذي عادة ما يشفى تلقائياً في غضون 2–8 أشهر، قد تتواجد آفات متعددة خاصة في المرضى غير الممنعين مما قد يؤدي إلى ندبات مشوهة، فترة الحضانة غالباً ما تكون أقل من 4 أشهر.

• داء اللشمانيا الجلدي الناجم عن **اللشمانيا الطفلية L. infantum**، عادة ما يسبب آفة عقيدية مفردة في الوجه (أي لا يوجد جلبات، أو قرحة، وباستثناء الارتشاح واللون يبدو الجلد على الآفة طبيعياً تقريباً)، وعلى الرغم من أن L. infantum يسبب أيضاً داء اللشمانيا الحشوي إلا أن الآفات الجلدية غالباً ما تتطور دون أي إصابة حشوية .

<u>أشكال نادرة</u>

• داء اللشمانيا الجلدي مع التهاب الأوعية اللمفاوية العقيدي Cutaneous leishmaniasis with nodular lymphangitis: هو شكل نادر من المرض، وعادة ما تكون العقيدات تحت الجلد غير واضحة، وغير مؤلمة، وقريبة من الآفات الجلدية الأولية، أما عندما تكون متعددة، فإنها غالباً ما تأخذ مظهراً خطياً (الشكل 7–1).

الشكل 7_1: داء اللشمانيا الجلدي مع التهاب الأوعية اللمفاوية العقيدي(3)

. **داء اللشمانيا المعاود (الناكس) Leishmaniasis recidivans:** المعروف أيضاً باسم داء اللشمانيا الذأبي أو السلي، يرتبط بصورة حصرية تقريباً بعدوى L. tropica ، ويمكن أن تظهر الآفات الحطاطية المميزة بعد أشهر إلى سنوات من الشفاء السريري في ندبة الآفة الملتئمة أو حولها . (الشكل 8-1).

الشكل 8_1: داء اللشمانيات الناكس (3)

• **اللشمانيا الجلدية التالية لكالا-آزار (PKDL):** تتطور كنتيجة لليشمانيا حشوية مسببة بـ L donovani أو L infantum , و تشاهد بشكل أشيع لدى مضعفي المناعة، والبدء يكون خلال أو حتى بعد 20 سنة من العلاج .

الموجودات الجلدية: يمكن أن تتضمن بقع ناقصة الصباغ , عقيدات بلون الجلد، وحطاطات ثؤلولية تصيب الوجه عادةً برغم أنها قد تمتد إلى الأماكن الأخرى من الجسم. و يحدث بشكل رئيسي في الدول الإفريقية الشرقية و الهند . (14)

- **اللشمانيا الجلدية المنتشرة diffuse cutaneous leishmaniasis :** تسببها L aethiopica أو L Mexicana و تتظاهر على شكل حطاطات أو عقيدات متعددة غير متقرحة تصيب معظم الجلد و قد تسبب سحنة السبع في الوجه . يكون عدد الطفيليات وفيراً ضمن الآفات . (14)

يلخص الجدول التالي التظاهرات السريرية للشمانيا (10)

الجدول 1_1: التظاهرات السريرية للشمانيا

المرض السريري	فترة الحضانة	التظاهرات السريرية
اللشمانيا الحشوية	3– 8 أشهر (تتراوح من 10 أيام إلى 34 شهر)	حرارة، نقص وزن، ضخامة كبدية طحالية، اعتلال عقد لمفية، نقص شامل في عناصر الدم، فرط غاما غلوبولين الدم، فرط تصبغ جلدي
اللشمانيا الجلدية بعد كالا–آزار	متنوعة، يحدث بعد شفاء ليشمانيا حشوية	آفات حول الفم ومناطق أخرى من الجسم
اللشمانيا الجلدية	أسبوعين حتى عدة أشهر (نادراً حتى 3 سنوات)	حطاطة مكان اللدغ يزداد حجمها وتتجلب وتتقرح
اللشمانيا الناكسة		آفات ذأبانية تتطور حول ندبة ليشمانيا جلدية شافية، عدد طفيليات قليل بالخزعة
اللشمانيا الجلدية المنتشرة		نادرة، آفات جلدية منتشرة على الوجه والأطراف، عدد طفيليات كبير بالآفات، بسبب استجابة مناعية خلوية ضعيفة
ليشمانيا جلدية مخاطية	1–3 أشهر (قد تحدث بعد عدة سنوات من شفاء الآفة الجلدية الأولية)	بشكل رئيسي في أميركا الجنوبية، تشمل الأنف، الجوف الفموي والبلعوم مما ينتج عنه صعوبة في الأكل

1.8 التشخيص الطفيلي (3)

يمكن أن يكون الجانب السريري للآفات موجهاً للغاية، ولكنه ليس محدداً تماماً، لتشخيص داء اللشمانيا الجلدي، يجب أن يشمل التشخيص التفريقي الحالات الخمجية، وغير الخمجية (الشكل 9–1)، لذلك، من الضروري الحصول على تأكيد مخبري للتشخيص، قبل الانخراط في علاج مضاد للشمانيا، جهازي يحتمل أن يكون شديد السمية، ويوصى بنفس الإجراء قبل البدء بالعلاج الموضعي.

1.9 التشخيص التفريقي (15):

- **لليشمانيا الجلدية:** انتاني (اكتيمة , فطور عميقة , سل , الإفرنجي) , ورمي (السرطانة قاعدية الخلايا , السرطانة شائكة الخلايا , لمفوما) , لدغ الحشرات , الصفروم الحدبي , الساركوئيد , تقيح الجلد المواتي .
- **لليشمانيا الجلدية المخاطية:** السفلس , الداء العليقي yaws , الصلبوم الأنفي , كارسينوما الفم حرشفية الخلايا , الساركوئيد.
- **لليشمانيا الجلدية المنتشرة:** الجذام الجذمومي , الفطار الفصيصي lobomycosis , الذأب الشائع .

الشكل 9_1: (3) التشخيص التفريقي لداء اللشمانيا الجلدي. لشمانيا جلدية تشابه أمراضاً أخرى: Pyodermatitis: التهاب الجلد المقيح، venous leg ulcer: قرحة الساق الوريدية، Psoariasis : الصداف، Warts: الثآليل.

آفات أخرى تشابه الليشمانيا: Blastomycosis: الفطار البرعمي، Sarcoidosis: الساركوئيد،Chromblastomycosis : الفطار البرعمي المصطبغ ، Cutaneous tuberculosis: السل الجلدي.

1.10 تحري الطفيلي بالكشاطة من حواف الآفة (3)

إن جودة أخذ العينات ذات أهمية كبيرة، لذلك ينصح باستخدام التخدير الموضعي حيث أنه يقلل من الألم أثناء العملية مما يجعل أخذ العينات أسهل وذات جودة أعلى، ويمكن استخدام إكزيلوكائين Xylocaine مع الأدرينالين إلا في الأطراف (حيث قد يسبب حقن الأدرينالين نخراً)، الأدرينالين سوف يساعد في الحصول على كشط غير مدمى، إذ أنه مع وجود عدد أقل من كريات الدم الحمراء على الشريحة سيكون البحث عن الطفيليات تحت المجهر أسرع وأسهل.

بدلاً من ذلك يمكن قرص الآفة بقوة أثناء الكشط، ويتضمن الإجراء الاستئصال الدقيق لجزء من القشرة وكشط محكم لحافة وأسفل التقرح باستخدام مشرط ذي شفرة منحنية، ويجب أن يوفر كشط الجلد مادة كافية لتغطية نصف شريحة زجاجية ، كما أن فرش اللطاخة في خطوط طولية على الشريحة سيسهل الفحص المجهري، فضلاً عن ذلك فإن إعداد وقراءة ثلاثة شرائح (بدلاً من شريحة واحدة فقط) سيزيد من الحساسية، هذا ويجب إجراء الاستزراع أو تفاعل البلمرة المتسلسل أو كليهما كلما أمكن ذلك لزيادة الحساسية والسماح بتحديد الأنواع.

تعد رشافة الإبرة الدقيقة Fine-needle aspiration إجراءً قليل الغزو، ويسمح بأخذ بالاعتيان والنقل في نظام مغلق، ويمكن عوضاً عن ذلك استخدام شفرة خازع المثقاب (البانش) 2-4 مم لإجراء خزعة من شأنها أن تولد عينة أكبر من الأنسجة، وهو أمر مفيد في الآفات التي تحتوي على عدد قليل من الطفيليات (الآفات المزمنة، أو البحث السابق سلبي)، وتسمح هذه التقنية أيضاً بإجراء زرع الكائنات الحية الدقيقة الأخرى (مثل المتفطرات، والفطريات، والجراثيم النادرة)، والتشريح المرضي لنفي التشخيصات التفريقية غير الخمجية.

في الممارسة العملية، واحدة إلى ثلاث مسحات و واحدة إلى ثلاثة رشافات إبرة كافية بشكل عام لتأكيد داء اللشمانيات الجلدي، إذا كانت هذه السلسلة الأولى من الاختبارات سلبية أو إذا كانت المظاهر السريرية أو احتمال التعرض توحي بصورة ضعيفة بداء اللشمانيا، فيجب إجراء خزعة.

1.11 رؤية الطفيليات أو مكونات الطفيليات (3)

تثبت الشرائح ثم تلون بملون غيمزا، تبدو الأشكال اللاسوطية بيضاوية، بعرض 1.5 ميكرومتر، وطول 3–5 ميكرومتر، ويتطلب التحديد الشكلي رؤية النواة ومنشأ الحركة والغشاء الخلوي على طفيليين مشاهدين تحت المجهر. أما في المزرعة تكون الأشكال أمامية السوط متطاولة وأحادية الخلية بطول 10–20 ميكرومتر، وعرض 2–3 ميكرومتر، ومتحركة. يبلغ طول السوط 10–20 ميكرومتر.

1.12 تحديد أنواع اللشمانيا (3)

يعد الرحلان الكهربائي لنظير الأنظيم Isoenzyme electrophoresis حالياً تقنية تحديد مرجعية، وقد لوحظ وجود علاقة بين الأشكال السريرية و zymodemes (الذراري المتمايزة بالرحلان) لبعض الأنواع . ومن المحتمل أن تسود تقنيات الحمض النووي التي توفر أداءً محسناً وسهولة الاستخدام في المستقبل.

الإجراء المستخدم للعثور على الطفيليات في الآفات مهم لتقليل الانزعاج وتعزيز احتمال تأكيد التشخيص . تعد طرق التلوين المستخدمة لتحديد الطفيليات تحت المجهر بسيطة نسبياً ، ولكنها تتطلب الخبرة، بينما تسمح الأساليب الأكثر تعقيداً المتوفرة في المراكز المتخصصة، بتحديد دقيق للطفيليات المعنية.

1.13 اختبارات أخرى

1.13.1 معايرة الأضداد

سلبيته أنه لا يميز بين الخمج السابق و الحالي (1)، و قد يكون سلبي بشكل كاذب عند مرضى الـ HIV , و يعتبر كشف الأضداد قليل الحساسية في اللشمانيا الجلدية نتيجةً للإنتاج المنخفض لها، بالإضافة إلى وجود تفاعل متصالب بين مستضدات اللشمانيا وأضداد طفيليات أخرى، من رتبة ذوات منشأ الحركة مثل المثقبيات (10).

والأضداد وحيدة النسيلة يمكن أن تستخدم لتمييز الأنواع في المزارع، لكن الـ PCR أفضل منها، وتبقى الفائدة الأكبر للأضداد هي مراقبة الإستجابة على العلاج (10).

1.13.2 تفاعل مونتيغرو (Montenegro) أو اختبار اللايشمانين الجلدي leishmania skin test (LST)**: (16)**

يتم بحقن مستضدات من الطفيلي أمامي السوط الميت، ضمن الأدمة، ويقرأ بعد 48 – 72 ساعة

، ويعتبر إيجابي عندما يكون قطر الحطاطة الناتجة أكبر أو يساوي 5 ملم، وهو يتحرى فرط الحساسية المتأخر (DHT)، ولا يميز بين الخمج الحديث والقديم، وحساسيته عالية، تصل حتى (86.4 – 100) % .

1.13.3 طريقة Press - imprint - smear (PIS)**:**

هي وسيلة سريعة ودقيقة، وفي إحدى الدراسات كانت إيجابيتها 85.3%، مقارنةً مع الفحص النسيجي 44%، بعد أن تؤخذ الخزعة، ويجف الدم الزائد، تمرر الحافة المقطوعة من الخزعة على شريحة زجاجية، لأخذ انطباع الأنسجة .(16)

1.14 اللشمانيا وفيروس عوز المناعة المكتسب HIV (مرضى الخمج المشترك VL/ HIV):

يميل المرضى الذين لديهم عوز CD4 للنكس المتكرر ونتائج العلاج بالأمفوتريسين – ب، وأملاح الأنتموان عند مرضى الخمج المشترك منخفضة (62%، و66%، على الترتيب) مقارنةً مع نسبة شفاء أعلى من 90 % عند المرضى الذين ليس لديهم HIV .

كما أنه، وبعد إدخال علاجات الـ HIV، انخفض حدوث الخمج المشترك، مما يدل على دور اللمفاويات CD4، في السيطرة على المرض (17)، ويصل معدل النكس عند هؤلاء المرضى حتى 52 %، بعد شهر إلى 3 سنوات من العلاج، علاوة على ذلك فإن مرضى HIV/ VL هم مصدر محتمل لحدوث المقاومة الدوائية بسبب الحمل العالي من الطفيليات والاستجابة المناعية الضعيفة ومعدل النكس العالي، كما أن التقارير عن انتقال العدوى عن طريق تقاسم الإبر عند هؤلاء المرضى في جنوب أوروبا يحدد مساراً آخر لانتشار الطفيليات المقاومة، هذا ويكون تحري الأضداد باختبار التراص المباشر سلبي غالباً لديهم (10).

الفصل الثاني: علاج داء اللشمانيا الجلدي

2.1 لمحة عامة

استخدمت العديد من التداخلات العلاجية المختلفة بما في ذلك العلاجات الموضعية، والجهازية، و الفيزيائية (مثل العلاج بالتبريد والعلاج الحراري)، واختبرت في داء الليشمانيا الجلدي.

تؤثر الأنواع الخامجة، والمنطقة الجغرافية، والحالة المناعية للمريض على فاعلية العلاجات؛ ففي داء الليشمانيات الجلدي بسبب L. tropica (داء الليشمانيات الجلدي البشري) يعد العلاج الفوري مهماً لتحسين صحة المريض، وأيضاً للحد من انتقال الطفيلي، و إن انتقال الليشمانيا المدارية من إنسان إلى آخر، يشكل خطر أكبر لانتقاء وانتشار سلاسل الطفيليات المقاومة للأدوية من هذا النوع.

بالرغم من كون داء الليشمانيا الجلدي حالة غير مهددة للحياة، والمضاعفات الشديدة نادرة، ولكن، نظراً لأن العدوى الثانوية السطحية قد تطرأ على داء الليشمانيا الجلدي المتقرح، فمن المهم تنظيف الآفات.

يرتبط داء الليشمانيا الجلدي بسبب L. Major بمعدل شفاء ذاتي أعلى من 50٪ –75٪ في 4–6 أشهر. يجب ألا يؤدي الدواء أو بروتوكول العلاج الموصى به في داء الليشمانيات الجلدي إلى مضاعفات تهدد الحياة؛ ومع ذلك في الحالات الشديدة تختلف نسبة المخاطر إلى الفوائد، ويعتمد قرار العلاج أولاً على نسبة المخاطر إلى الفوائد للتداخل بحالة كل مريض على حدة، ومن المهم جمع المعلومات السريرية حول الجوانب الخمسة التالية (3):

1. حجم الآفة: حطاطة (<1 سم)، أو عقيدة (<4 سم)، أو لويحة (≤4 سم) (الشكل 10–1).
2. عدد الآفات.
3. موقع الآفات على الجسم.
4. تطور الآفات: المدة، والتفاقم (أي الآفة النشطة)، أو التحسن (الشفاء الذاتي).

5. الحالة المناعية والصحية العامة للمريض: نقص المناعة أم لا، ومرض السكري، و وجود مشاكل في القلب، أو الكبد، أو الكلى.

(a) (b) (c)

الشكل 1_2: (أ) حطاطة، (ب) عقيدات، (ج) لويحات.(3)

في جميع المرضى، يجب غسل الآفات بالماء النظيف والصابون، ثم، يجب تغطية الآفة بضماد (شاش و لاصق)، وتغييرها ثلاث أو أربع مرات في الأسبوع، هذا يسهل الشفاء ويمنع تكوين قشرة ملتصقة.

العدوى البكتيرية هي من مضاعفات داء اللشمانيا الجلدي النادرة، ومع ذلك إذا أظهرت الآفات علامات واضحة على وجود عدوى بكتيرية مهمة سريرياً، أي أن المنطقة حمامية، ومتورمة، وممضة، وتمتد إلى ما وراء حدود آفة اللشمانيا نفسها، (وهي مضاعفات نادراً ما تترافق بالحمى)، فمن المبرر بدء الصادات عن طريق الفم الفعالة ضد المكورات العقدية والمكورات العنقودية الشائعة، مثل كلوكساسيلين، أو بريستيناميسين، أو أموكسيسيلين، بالإضافة إلى حمض كلافولونيك. (3)

إذا ظهرت العدوى البكتيرية في الحالات التي تعالج بالأنتيمونات ضمن الآفة فيجب تأجيل الحقن ووصف الصادات الجهازية، وعندما يسيطر على الإنتان يمكن استئناف الأنتيمونات ضمن الآفة، بينما إذا ظهرت العدوى البكتيرية في الحالات المعالجة بالأنتيمونات الجهازية فيجب أن يستمر العلاج ويجب إضافة الصادات الجهازية.(3)

يلخص الجدول التالي أهم العلاجات لليشمانيا (10).

الجدول 1_2: أهم العلاجات لليشمانيا

المرض السريري	الدواء	الجرعة	ملاحظات
اللشمانيا الحشوية	أملاح الأنتيمونات الخماسية (stibogluconate or meglumine (antimonate	20 mg/kg/day IM or IV ×28 days	البعض ينصح بعدم تجاوز جرعة 850 يومياً، غير فعَّال في ولاية بيهار في الهند.
	Liposomal amphotericinB	2 mg/kg/day IV ×5 days	
	Miltefosine	2.5 mg/kg/day PO ×28 days(فموياً)	
اللشمانيا الجلدية المخاطية	كما في اللشمانيا الحشوية Amphotericin B	1 mg/kg IV qod(مرة كل يومين) 30–20× جرعات	قد يكون أفضل من أملاح الأنتموان في الإصابة المخاطية
اللشمانيا الجلدية	فقط مراقبة		*L major and L mexicana*
	أملاح الأنتيمونات الخماسية (as stibogluconate or meglumine antimonate)	20 mg/kg/day IM or IV ×20 days (×10 days in *L major*, *L tropica* and *L mexicana)*	البعض ينصح بعدم تجاوز جرعة 850 ملغ يومياً
	Fluconazole	200 mg PO od (مرة يومياً)	Vs *L major*

Vs L panamensis vs L mexicana	600 mg PO od ×28 days	Ketoconazole	
vsL panamensis	2.5 mg/kg PO od ×28 days	Miltefosine	
vsL major every 1–2 weeks ×3–8 times	Intralesional: 1 ml per lesion qod ×8–15 times	أملاح الأنتيمونات الخماسية	
vsL tropica weekly ×8–11 times			
vsL panamensis and L braziliensis vs L guyanensis	2–4 mg/kg od or every 2 days IV ×15 doses	Pentamidine	
vsL major ×4 weeks *vsL mexicana* ×20 days	Topical bd (مرتان يومياً)	Paromomycin	

2.2 أملاح الأنتموان الخماسية Sb (V) :

يعد الغلوكانتيم، والبنتوستام الخط الأول في علاج الليشمانيا، وهي تعطى حقناً جهازياً بجرعة 20 ملغ/ كغ/ يوم، لمدة 20 يوم، وفي حال عدم الاستجابة يعطى كورس علاجي آخر.(18)

آلية عمل الدواء: يعمل عبر آليات مباشرة و غير مباشرة :

- تثبيط فعالية الأنزيمات المتواسطة في سبيل أكسدة الحموض الدسمة .
- تحفيز البالعات لإنتاج جزيئات قاتلة مثل أكسيد النتريك NO و أنواع الأوكسجين التفاعلية reactive oxygen ROS species .

- تؤدي إلى تدفق الثيول داخل الخلايا (انخفاض ثيول الطفيلي) و اضطراب قدرات الأكسدة عن طريق تثبيط الأنزيم المرجع للتريبانوثيون ما يؤدي إلى موت الطفيلي المعتمد على الشدة التأكسدية . (19)

– كما أن المستحضر السائل من البنتوستام يحوي المادة الحافظة m–chlorocresol، وهي بحد ذاتها عامل مضاد لليشمانيا(18).

جميع أملاح الأنتموان الخماسية Sb(V) هي طلائع دوائية، تتطلب حدوث إرجاع بيولوجي إلى الشكل ثلاثي التكافؤ Sb(III) من أجل الفاعلية المضادة لليشمانيا، ومكان وآلية حدوث هذا الإرجاع غير معروفين بدقة.

تقترح الدراسات الأولية أن البنتوستام يثبط الاصطناع الحيوي للجزيئات في الطفيلي عديم السوط، عبر تثبيط تحلل السكر، وأكسدة الحموض الدسمة – ß ، وأبلغت دراسات حديثة عن حدوث الموت الخلوي المبرمج عند الطفيلي عديم السوط المعالج بالـ Sb(III) ، كما أن آلية عمل الدواء تتضمن أيضاً عدة تأثيرات على استقلاب glutathione وtrypanothione، حيث يثبط استرداد هذه الـ Thiol داخل الخلوية، ويسبب أكسدتها وخسارتها (17).

آليات المقاومة: لم تفهم بعد آليات المقاومة بشكل كاف , لكن يعتقد أن عوامل متعددة مثل العوامل الجينية (على رأسها طفرات جين MDR1), البروتينية , الأنزيمية بالإضافة إلى تبدل امتصاص الدواء و تراكمه جميعها تساهم في حدوث هذه الظاهرة . (19)

أثبت نقص التحول الحيوي لـ Sb(V) إلى Sb(III) في طفيلي L. donovani المقاوم للبنتوستام، الذي لديه مقاومة على Sb(V)، لكنه حساس على Sb(III).

يساعد الاصطناع الزائد لـ glutathione والـ trypanothione من السستين في استبدال خسارة الـ Thiol، وإعادة تخزينه، ولقد لحظت مستويات مرتفعة من الـ trypanothione عند الطفيلي المقاوم لـ Sb(III).

بعد 20 يوم من العلاج الجهازي عادةً، يوجد دليل على الشفاء، لكن، الآفات خلال هذه المدة لا يحدث فيها إعادة تبشرن كاملة، وإنما تصبح الآفات في طريقها للشفاء، ويعرف الشفاء من خلال: (20)

وجود مظهر شافي بعد شهرين +عدم نكس خلال 12 شهر + عدم تطور إصابة مخاطية لاحقاً

التأثيرات الجانبية: تشمل التأثيرات المعتادة كلاً من : الغثيان , الإقياء , الصداع , القهم , ألم عضلي , تيبس مفصلي و بطء القلب . قد يعاني المرضى أيضاً من ضعف , حمى , عدم ارتياح شرسوفي , حرقة معدية , حكة , دوام , أرق , استثارة عصبية و مشاكل قلبية .

تأثيرات أقل شيوعاً : اضطراب وظيفة الكبد و الكلية , فقر دم انحلالي , صدمة و تخطيط قلب ECG غير طبيعي (موجة T مقلوبة) . قد يحدث الموت المفاجئ بحالات نادرة كنتيجة للانظميات الشديدة كالرجفان البطيني . (21)

2.3 الأمفوتريسين- ب الشحمي Liposomal Amphotericin-B (L-AmB) (22):

ازداد تواتر استخدام الأمفوتريسين- ب الليبوزومي لعلاج اللشمانيا الحشوية خاصة عند المضعفين مناعياً و حالات ترافق اللشمانيا الحشوية مع عوز المناعة المكتسب HIV بجرعة لا تتجاوز 20 مغ/ كغ . إن ارتباطه بالليبوزوم يحسن التحمل الدوائي و يقلل التأثيرات غير المرغوبة مثل نقص البوتاسيوم و السمية الكلوية .

آلية عمل الدواء: ينتج تأثيره القاتل للشمانيا عن طريق ارتباطه مع الارغوستيرول الموجود في غشاء الطفيلي ما يؤدي إلى زعزعة الغشاء .

2.4 البنتاميدين Pentamidine :(23)

يصنف البنتاميدين من الخطوط الأولى في علاج L. guyanensis و L. panamensis و يعطى حقناً عضلياً بجرعة 2-3 مغ/ كغ كل يوم أو كل يومين .

آلية عمل الدواء: يثبط البنتاميدين كلاً من : أنزيم topoisomerase II المتقدري , اصطناع البولي أمين , نقل الكالسيوم , نقل الليزين – أرجنين , و بالتالي يعيق نظام النقل الفعال و وظيفة الغشاء المتقدري ما يؤدي إلى موت الطفيلي .

2.5 الميلتفوسين :(23)

يعطى فموياً بجرعة 1.5 – 2.5 مغ/ كغ/ اليوم لمدة 28 يوماً , و يستخدم كخط ثانٍ في الحالات المعندة على أملاح الأنتموان , و يظهر فاعلية في علاج اللشمانيا الجلدية المنتشرة فضلاً عن فاعليته في علاج L. guyanensis و L. panamensis.

آلية عمل الدواء: تعطيل الاصطناع الحيوي للستيرول و الفوسفوليبيد و نقل الإشارة الخلوية للطفيلي .

2.6 كريم إيميكيمود Imiquimod cream : (24)

استخدام كريم الإيميكيمود 7.5% مرة كل يومين على مدى 20 يوماً بالمشاركة مع meglumine antimoniate وريدياً أدى إلى معدلات شفاء أعلى و أكثر ديمومةً من استخدام أي من الدوائين لوحده .

آلية عمل الدواء: يعمل الإيميكيمود كمعدل مناعي يحرض استجابة خلايا Th1 و يفعل الخلايا التغصنية و الوحيدات و البالعات . كما يفعل سبيل إشارة NF-KB و AP1 من خلال الارتباط بمستقبل Toll-like receptor 7 . هذا يؤدي إلى إنتاج شلال من الوسائط الالتهابية بما فيها IL-12 و التي تلعب دوراً جوهرياً في المقاومة المناعية ضد عدوى اللشمانيا .

2.7 الآزولات Azoles : (25)

ينجم تأثير الآزولات المضاد للشمانيا عن تثبيطها لأنزيم 14α-demethylase مما يمنع اصطناع الإرغوستيرول و يسبب تراكم 14α-methyl sterols . إن توقف الاصطناع الحيوي للستيرولات يمنع نمو طفيلي اللشمانيا .

أظهرت الدراسات فعالية للآزولات في علاج اللشمانيا الجلدية وفق النسب التالية : الاتراكونازول 65% , الكيتوكونازول 64% و الفلوكونازول 61% . كما بلغت نسبة فعالية الاتراكونازول في علاج اللشمانيا المخاطية 52%.

تبقى نوعية البيانات المتوفرة حالياً غير كافية للتأكيد على فائدة الآزولات في علاج اللشمانيا الجلدية .

2.8 الباروموماسين Paromomycin :(23)

هو صاد أمينوغليكوزيدي aminoglycoside–aminocyclitol يستخدم في بعض البلدان لعلاج اللشمانيا الجلدية موضعياً أو خلالياً . و لكن الاستخدام الجهازي للباروموماسين أقل شيوعاً.

يثبط الباروموماسين تكاثر طفيلي اللشمانيا من خلال التداخل مع ترجمة البروتين , بينما يمتلك تأثيراً ضعيفاً فقط على مقابلاتها من الخلايا البشرية .

يستخدم حقناً عضلياً كخط أول في علاج اللشمانيا الأثيوبية L. aethiopica .

2.9 التاموكسيفين Tamoxifen : (26)

هو معدل انتقائي لمستقبلات الأستروجين SERM يستخدم بشكل أساسي في علاج سرطان الثدي .

أجري حديثاً عدد من الدراسات على التاموكسيفين تضمنت دراسات مخبرية , سريرية على الفئران و دراسة سريرية واحدة لتقييم فعالية العلاج الفموي بالتاموكسيفين بالمشاركة مع أملاح الأنتموان في علاج اللشمانيا الجلدية و أظهرت جميعها نتائج علاجية إيجابية .

تكمن آلية تأثير الدواء في تداخله مع السبل الخلوية المهمة (استقلاب السفنغولبيد) . إضافة إلى أنه يتداخل مع المتقدرات في الطفيلي و يسبب تعطيلها .

تبقى المعلومات المتوفرة غير كافية و بحاجة إلى إجراء المزيد من الدراسات لدعم هذه النتائج .

2.10 الدابسون Dapsone : (27)

يجب مراقبة التعداد العام للبيض WBC، والخضاب Hb، ووظائف الكبد. يعطى بجرعة 100 ملغ/ يوم لمدة 6 أسابيع. ذكرت أيضاً جرعة 2 ملغ/ كغ/ يوم لمدة 21 يوم.

تقوم آلية التأثير المقترحة على تثبيط اندماج الكولين مع الليستين في الغشاء الخلوي و بالتالي نقص اصطناع الفوسفوليبيد , أو من خلال التداخل مع اصطناع حمض الفوليك .

2.11 الأوميبرازول Omperazole : (28)

هو مركب benzimidazol، يقوم بتثبيط H+/K+–ATPase، والـ (carbonic anhydrase (CA المخاطي، ويقترح أن له فاعلية تجاه الطفيليات داخل الخلوية .

يمكن مشاركة الأوميبرازول مع جرعة منخفضة من الغلوكانتيم كخيار بديل عن العلاج المعزول بالجرعة المعيارية من الغلوكانتيم عند المرضى الذين لديهم قصة مرض قلبي أو كلوي أو كبدي . رغم أن هذه المشاركة أقل فعالية من العلاج المعزول بالجرعة المعيارية من الغلوكانتيم إلا أنها أكثر فعالية من العلاج المعزول بجرعة منخفضة من الغلوكانتيم بحسب نتائج الاختبارات السريرية .

2.12 الريفامبسين Rifampicine : (29)

أظهر نسبة شفاء عالية تصل إلى 83.3% بعد 4 أسابيع من العلاج .

ينصح باستخدام الريفامبيسين فموياً بجرعة 20 مغ / كغ مرتين يومياً بشكل خاص في حالات المرضى المصابين بآفات جلدية متعددة .

2.13 السيتاماكين Sitamaquine):(30)

يعد السيتاماكين الدواء الفموي الفعال الثاني بعد الميلتيفوسين في علاج اللشمانيا الحشوية, لكنه يحمل خطراً لتطور المقاومة. و تتراوح الجرعة المتحملة بين 1.5–3 مغ / كغ / اليوم.

آلية التأثير : ينتج عن إدخال السيتاماكين في الغشاء البلاسمي للطفيلي تفاعل لاحق كاره للماء بين سلاسل أسيل الفوسفوليبيدات وحلقة الكينولين الكارهة للماء مما يؤدي إلى إدخال أعمق للدواء في الطبقة الأحادية الشحمية .

2.14 الألوبيرينول Allopurinol :

أدخل الألوبيرينول (AL) في التجارب السريرية لعلاج VL وCL، كعلاج وحيد، أو مشارك، وهو يستعمل لعلاج اللشمانيا عند الكلاب.

تحد حرائكه الدوائية من استخدامه في علاج اللشمانيا عند الإنسان، حيث المستويات البلازمية عند الإنسان منخفضة مقارنةً مع الكلاب بسبب الامتصاص غير الكامل للدواء، واستقلابه من الفلورا المعوية عند الإنسان.

آلية عمل الدواء : يعمل من خلال تثبيط الاصطناع الحيوي لجزيئات macromolecular، من خلال تبديل مشابهات الريبونوكليوزيد ثلاثي الفوسفات، والألوبيرينول يعزز من فاعلية الغلوكانتيم، لكن استخدامه كعلاج وحيد لم يظهر فائدة واضحة. (17)

رغم ذلك فقد بلغت نسبة فعاليته 80% عند إعطائه جهازياً بجرعة 20 مغ/ كغ لمدة 6 أسابيع في دراسة مجراة على 40 مريضاً في مشفى الأمراض الجلدية الجامعي بدمشق (31)

2.15 العلاج القري (التبريد) Cryotherapy: (32)

علاج آمن، وفاعل، وبسيط.

التطبيق السريري: وجدت دراسة أن مشاركة البنتوستام، مع التبريد السطحي الخفيف (وهو لا يتضمن 1 – 2 ملم المحيط بالآفة، ولا قاعدة الآفة) أكثر فاعلية من العلاج الوحيد بأي من العلاجين مع معدل شفاء 100 %.

2.16 المحلول الملحي مفرط التوتر 7 %:

بلغت نسبة الشفاء 92.2% بعد 1–10 جلسات حقن موضعي بفعالية قريبة من فعالية البنتوستام . و هو علاج رخيص و بدون خطورة تأثيرات جانبية جهازية. لكنه يحتاج إلى عدد أكبر من مداخل الحقن لكل آفة .

آلية عمل الدواء: في دراسة نسيجية تبين أن التبدلات والرشاحة الالتهابية في مكان الحقن أقل من تلك المشاهدة عند حقن البنتوستام أو سلفات الزنك، لذلك يعتقد أن التأثير المضاد لليشمانيا قد يعود بالكامل للتأثير التناضحي.(33)

في دراسة مجراة في مشفى الأمراض الجلدية الجامعي بدمشق بلغت فعالية الحقن الموضعي للمحلول الملحي مفرط التوتر في علاج اللشمانيا الجلدية 55% عند الحقن أسبوعياً مدة 6 أسابيع (34) .

2.17 الأزيتروميسينAzithromycin :(35)

هو صاد من الماكروليدات، يعطى فموياً، عبوره إلى داخل الخلايا جيد، ونصف عمره (2 – 6) أيام، ويتراكم في الأجهزة والأنسجة بتراكيز عالية خاصةً البالعات (وحيدات النوى، والبالعات، والخلايا البدينة، والخلايا المتغصنة).

تفاوتت نتائج الاختبارات السريرية حول فعالية الأزيترومیسين في اللشمانيا , إلا أنه يبدي فعالية ضعيفة مقارنة بـ meglumine antimoniate .

2.18 حمض الخل ثلاثي الكلور TCA :(36)

التطبيق السريري: في دراسة على 60 مريض مصاب بالليشمانيا الذأبانية، بعضهم تلقى حقن موضعي، والمجموعة الأخرى تلقت TCA 50% تطبيق موضعي، كانت النتائج العلاجية متشابهة تقريباً، والتأثير الجانبي الأشيع هو التندب.

2.19 بنتوكسيفيلين Pentoxifyline : (37)

تمت مقارنة العلاج المشارك بينتوكسيفللين (400 ملغ 3 مرات يومياً) + ميغلومين أنتيمونات (20 ملغ / كغ / يوم) لمدة 20 يوم مع ميغلومين أنتيمونات (20 ملغ / كغ / يوم) ووجد أن العلاج المشترك كان أكثر فعالية.

2.20 سلفات الزنك Zinc sulfate :

تفاوتت نتائج الدراسات حول فعالية هذا الدواء . ففي دراسة مجراة في العراق بلغت فعالية كل من الحقن الموضعي لسلفات الزنك مقابل الإعطاء الفموي 94.8% و 96.9% على التوالي (38) . و في دراسة أخرى بلغ معدل الشفاء بعد الحقن الموضعي بـ ZS 83.8% مقابل 60% لميغلومين أنتيمونات (39) . بينما أظهرت دراسة إيرانية معدل شفاء 30.2% بعد العلاج بـ ZS الفموي مقابل 35% للعلاج بميغلومين أنتيمونات حقناً عضلياً . هذا العلاج يشكل بديلاً فعالاً أرخص ثمناً و أقل تأثيرات جانبية من المعالجة الجهازية بميغلومين أنتيمونات (40).

2.21 ليزر ثنائي أكسيد الكربون CO2 laser :

أظهرت الدراسات نتائج متقاربة تبين فعالية أكبر للعلاج باستخدام ليزر CO2 مقارنة بالعلاج المشارك بين ميغلومين أنتيمونات و المعالجة القرية مع الحاجة إلى عدد أقل من الجلسات العلاجية (41) . و في دراسة أجراها Artzi تمت المقارنة بين مجموعتين مصابتين باللشمانيا الجلدية الأولى عولجت بليزر CO2 متبوعاً بالتطبيق الموضعي لستيبوغلوكونات الصوديوم و الثانية عولجت بالحقن الموضعي لستيبوغلوكونات الصوديوم , و بالمحصلة كان العلاج في المجموعة الأولى أقل إيلاماً و ذي نتائج علاجية أفضل من الناحية التجميلية (42) .

2.22 التخثير الكهربائي ثنائي القطب High bipolar frequency electrocuterization(43):

في دراسة استخدم التخثير الكهربائي ثنائي القطب، مع ضماد رطب بعد التخثير من الـ polyacrylate hydrogel مع أو دون pharmaceutical sodium chlorite ووجد أن استخدامsodium chlorite أكثر فاعلية، حيث أن له تأثير مباشر مضاد للشمانيا.

2.23 العلاج الضوئي الحركي(PDT) Photodynamic therapy : (44)

أثبت PDT أنه تكنيك مفيد في علاج اللشمانيا , و هو إجراء قليل التكلفة , غير غازٍ و قليل السمية مقارنة بالعلاجات الأخرى . و يظهر نتائج واعدة في علاج اللشمانيا الجلدية .

عند التعرض للمصدر الضوئي المناسب يتحول حمض أمينوليفولينيك ALA إلى بورفيرينات مشحونة إيجابياً تتفاعل مع الغشاء الخلوي الطفيلي المشحون سلبياً .

2.24 اللقاحات (11, 13):

حالياً، ما يعيق الدراسات على اللقاحات، هو عدم وجود حيوانات تجربة مناسبة، وأفضل الحيوانات المستخدمة هي الكلاب للـ L. infantum و L. Chagasi، والهامستر الذهبي لـ L. donovani.

من المشاكل في اللقاحات، هو الاختلاف بين أنواع الطفيلي، من حيث الفوعة، وتحفيز الاستجابة المناعية، فمثلاً الليبوفوسفوغليكان LPG هو عامل فوعة للـ L. major ، لكنه ليس كذلك لـ L. amazonensis، والـ Th1 لها دور واقي من المرض، تجاه الخمج بـ L. major، لكن L. amazonensis قادرة على الاستمرار بوجود الـ Th1، لذلك هذه الفروق في علم مناعة اللشمانيا، يجعل من الصعب تطوير لقاح فعَّال.

لقد جربت لقاحات الجيل الأول التي تعتمد على الطفيلي المقتول، ولقاحات الجيل الثاني التي تتضمن الطفيلي المعدل جينياً أو التي تشمل البكتريا أو الفيروسات الحاملة لمستضدات الليشمانيا.

أظهرت اللقاحات الكاملة المقتولة أنها آمنة لكن فاعليتها ضعيفة، ومع ذلك أظهرت أحياناً نتائج مشجعة، ففي البرازيل والأكوادور تم تطبيقها باستخدام مزيج من 5 أنواع ليشمانيا أومن نوع L. amazonensis مقتولة وأعطت حماية جيدة، كما أبدى لقاح مقتول ل L. mexicana مع الـ BCG فاعلية في العلاج والوقاية، وأعطى معدل شفاء عالي في العلاج حتى في الحالات الشديدة وترافق الشفاء مع تطور استجابة Th1 وانتاج IFN-γ، وفي إيران تم استخدم لقاح

مقتول L. major+ BCG لكن فقط 35 % من الممنعين طوروا اختبار جلدي إيجابي بعد التلقيح، وبدراسة أخرى تم استخدم L. amazonensis أمامي السوط المقتول مع نصف جرعة علاجية من MA لعلاج اللشمانيا الجلدية وأعطى نتائج إيجابية (45).

تتألف لقاحات الجيل الثاني من: بروتينات، DNA، وببتيدات مشتقة من مستضدات الليشمانيا، وبكتريا أو فيروسات تحمل مستضدات الليشمانيا.

بالنسبة للقاحات الحية فإن استخدامها ترافق مع عدة مشاكل منها: تطوير آفات جلدية غير مسيطر عليها، وتفاقم الصداف وأمراض جلدية أخرى، وحدوث تثبيط مناعي ظهر من خلال الاستجابة المنخفضة على اللقاح الثلاثي.

وعند استخدام الـ L. major المضعف الذي أزيل منه الفوسفوغليكان الشحمي LPG في البداية حقق وقاية عند الفئران، لكن مع الزمن تغلب الطفيلي على العوز الجيني واستعاد فوعته وإمراضيته، وعودة الفوعة هو أمر وارد تماماً في اللقاحات المضعفة، لذلك من غير المقبول استخدامها عند البشر.

تملك اللقاحات التي تحوي المستضدات المختلطة مثل Leish-111f وMPL-SE الفرصة الأكبر للنجاح، كما تبدو اللقاحات الحية المضعفة أيضاً بديلاً واعداً.

الفصل الثالث: البليوميسين في الأمراض الجلدية

3.1 مقدمة

ينتمي البليوميسين إلى عائلة صادات غليكوببتيدية تعزل من منتجات تخمير جراثيم المتسلسلة الدوامية Streptomyces verticillus و يبدي تأثيراً مضاداً للأورام . الببتيد الفعال يسمى اصطلاحاً A2 , و يعتقد أنه يشكل حوالي 50% من المستحضرات التجارية . إن واحدة 1U من البليوميسين تعادل 1mg . يتوفر الدواء على شكل مسحوق (بودرة) قابل للحل في المحاليل المائية و يعطى حقناً وريدياً , عضلياً , شريانياً أو تحت الجلد و لكن ليس فموياً (46).

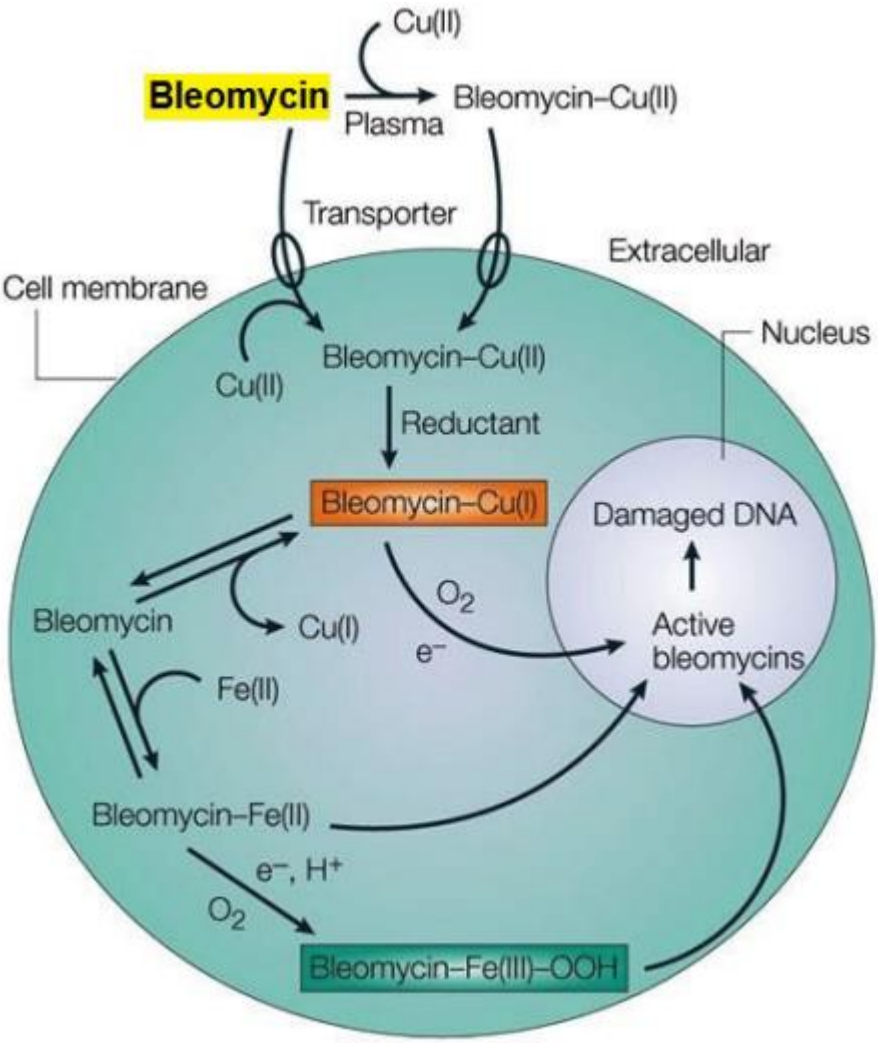
تشمل التطبيقات السريرية الأساسية للبليوميسين علاج كل من : السرطانة حرشفية الخلايا في الرأس و العنق , الأورام الخصوية , و لمفوما هودجكن . يستعمل البليوميسن أيضاً لعلاج انصبابات الجنب الخبيثة من خلال حقنه بشكل مباشر في المسافة الجنبية . تشمل الميزات الأساسية للبليوميسين أنه لا يسبب الغثيان و الإقياء إلا بشكل بسيط و أصغري , لا ينتج عنه أي تثبيط للنقي تقريباً و لا يسبب تخريباً موضعياً للأنسجة . دفعت هذه السمية المحدودة إلى إدراج البليوميسين في العديد من بروتوكولات العلاج الكيماوي المركب . و يبقى محدد الجرعة الأساسي هو السمية الرئوية التي تتظاهر بالتهاب رئة خلالي قد يتطور إلى تليف رئوي (47).

يتضح تأثير البليوميسين من خلال دوره في شطر الحمض النووي DNA , حيث يبدي ارتباطاً مع مواقع انتقائية متسلسلة على ال DNA ينتج عنه انشطارات تسبب تحطم سلسلة الحمض النووي (48)، وتشير الدراسات في المختبر، إلى أن بليوميسين يسبب توقف الدورة الخلوية في المرحلة الثانية من طور النمو G2، و هذا يمنع تقدم عملية تكاثر الخلايا . كما ينتج عن هذه التأثيرات شذوذات صبغية و قطع كروماتيدية (49).

يتطلب تأثير البليوميسين الشاطر للحمض النووي وجود كل من الأوكسجين O_2 والحديد ثنائي التكافؤ Fe^{2+} (الشكل 1-3). حيث يرتبط البليوميسين لا هوائياً مع Fe^{2+} و عند توافر الأوكسجين تحدث عملية أكسدة سريعة تسبب شطر الـ DNA . يحدث ذلك بوجود عامل مرجع مثل dithiothreitol الذي ينقل الإلكترونات من Fe^{+2} إلى الأكسجين الجزيئي،

و يتحول Fe^{+2} إلى Fe^{+3} و يرافق هذه العملية تشكل جذور حرة و شوارد (50)، ويمكن تنشيط مركبات معدن–بليوميسين عن طريق التفاعل مع إنزيم الفلافين المرجع NADPH–cytochrome P450 reductase .

يرتبط Bleomycin بالحمض النووي من خلال الببتيد الأميني الطرفي، ويولد المركب المنشط الجذور الحرة المسؤولة عن انشطار الريبوز منقوص الأكسجين لسلسلة الحمض النووي (51)، هذا ويتحلل البليوميسين بواسطة هيدرولاز معين موجود في الأنسجة الطبيعية المختلفة، ومع ذلك فإن نشاط الهيدرولاز منخفض في الجلد والرئة، وربما يسهم في السمية في هذه المواقع (52).



الشكل 1_3: شكل ترسيمي يوضح آلية عمل بليوميسين (53)

3.2 التطبيقات السريرية لبليوميسين في الأمراض الجلدية

3.2.1 الجدرة والندبات الضخامية

الجدرة والندبات الضخامية هي استجابة غير طبيعية للجروح، وللرضوض، أو الالتهابات، أو الجراحة، أو الحروق، لدى الأفراد المهيئين . تتميز كلتا الحالتين بالترسب المفرط للكولاجين، والبروتين السكري (54)، وقد ثبت أن إعطاء بليوميسين عن طريق الحقن داخل الأدمة أو طريقة الوخز المتعدد، فعال ضد الجدرات و الندبات الضخامية (55). عولج ثلاثة عشر مريضاً بتنقيط بليوميسين عن طريق الوخز المتعدد بالإبرة ، بجرعة قصوى تبلغ 6 مل. لوحظ تسطح كامل للآفات في ست حالات، وتسطح هام للغاية في ست حالات، وتسطح هام في حالة واحدة (56) ، عالج Naeini (57) 45 مريضاً يعانون من الجدرة والندبات الضخامية قسموا إلى مجموعتين، عولجت المجموعة أ عن طريق الوخز بالبليوميسين، وعولجت المجموعة ب بالعلاج بالمعالجة القرية بالتشارك مع حقن ترياميسينولون داخل الآفة، و كانت الاستجابة العلاجية في الآفات الأقل من 100 مم ^{2} أعلى من 88٪ في كلا المجموعتين، ولكن، في الآفات الأكبر كانت الاستجابة لبليوميسين أفضل بكثير من المعالجة القرية مع حقن ترياميسينولون داخل الآفة.

3.2.2 الثآليل الجلدية

نظراً لأن البليوميسين يمنع اصطناع الحمض النووي أيضاً في الفيروسات، فإنه يستخدم لعلاج الثآليل المقاومة للعلاجات التقليدية الأخرى، على الرغم من أن الحقن داخل الآفة يستخدم على نطاق واسع وبنجاح كبير، فقد تم أيضا تجربة طرق أخرى مثل التقطير، أو التطبيق المباشر للبليوميسين بعد الوخز بإبرة (8).

الآليات المحتملة الأخرى الكامنة وراء فاعلية البليوميسين هي تحريض عامل نخر الورم (TNF)، وظهور موت خلوي مبرمج في الثآليل (58)، كما يسبب نخر الأنسجة الحاد، الذي قد يحفز الاستجابة المناعية. نشرت عدة دراسات عن استخدام الحقن الموضعي للبليوميسين في علاج الثآليل مع نسب علاجية تتراوح بين 14% حتى 99% (59).

3.2.3 الورم الوعائي

لم تتضح بعد الآلية الدقيقة لعمل البليوميسين في الورم الوعائي. و قد ثبت أن البليوميسين يعمل كعامل مصلب في التشوهات الوعائية اللمفاوية . وقد تؤدي الأذية المباشرة للجذور الحرة دوراً أيضاً. وهو أيضاً عامل مضاد للأورام، وبالتالي قد يحفز موت الخلايا المبرمج في الخلايا غير الناضجة، سريعة الانقسام (60).

عولج الاطفال المصابون بالاورام الوعائية بحقن البليوميسين موضعيا بجرعة 0.3 الى 0.6 مغ / كغ للجلسة و كانت النتيجة تراجع الورم بنسبة اكثر من 75% لدى 73% من الاطفال (61) . و تقترح الدراسات إجراء جلسات الحقن بفواصل 2–4 أسابيع .

وجدت استجابة كبيرة، في غضون 4 إلى 10 دورات علاجية، على الرغم من أن التغيير في حجم الآفة ومظهرها، غالباً ما يمكن ملاحظته بعد الحقن الثالث (62).

استخدم حقن البليوميسين أيضاً بأمان و فعالية كعلاج للتشوهات الوعائية الوريدية– اللمفاوية حول و ضمن الحجاج بتراكيز تتراوح بين 1.5–4 مغ / مل (63)

3.2.4 الأورام الخبيثة الجلدية

البليوميسين يؤثر على المراحل G2 و S من الخلايا سريعة الانقسام و يسبب انشطاراً في DNA أحادي الطاق . كما يمنع إصلاح ال DNA من خلال تثبيط DNA ligase . يتم تعطيل البليوميسين من خلال الأمينوبتيداز و الهيدرولاز الغير موجودين في الجلد ما يؤدي إلى تركيز أكبر للدواء (64).

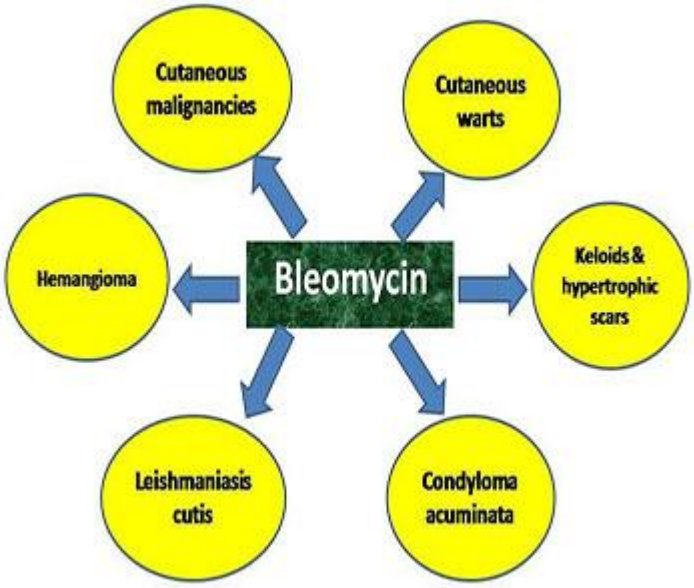
عولج أربعة عشر مريضاً، يعانون من SCC متقدمة على الجلد أو الشفة، ب 1 إلى 4 دورات من العلاج الكيميائي المركب، الذي يتكون من (سيسبلاتين و5–FU وبليوميسين).

شوهد تراجع كامل لمدة شهر واحد على الأقل في 4 مرضى، وتراجع جزئي، لأكثر من شهر واحد في 7 مرضى (56)، كما استخدم بليوميسين كبديل لعلاج سرطان الخلايا القاعدية (BCC)، حيث تشمل فوائد بليوميسين ل BCC سهولة التطبيق وفاعلية الوقت المساوية للعلاجات التقليدية (65).

3.2.4 تطبيقات أخرى لبليوميسين في الأمراض الجلدية

هناك تقريران عن استخدام بليوميسين، حقناً داخل الآفة، في داء الليشمانيا الجلدي وكلاهما بمعدل شفاء 100٪ (8)، حيث حقن Soyuer و Aktas (6) مريضين يعانيان من داء الليشمانيا الجلدي، بمقدار 1.5 مل من محلول بليوميسين 1٪، وعانوا من وذمة مكان الحقن لـ 72 ساعة من العلاج.

بالإضافة إلى ذلك، يبدو حقن بليوميسين الموضعي في اللقموم المؤنف المعند condyloma acuminata مواتية نظرياً، لأن الدواء يعالج بنجاح الثآليل المعندة دون آثار جانبية كبيرة، استخدمت إحدى الدراسات 0.1 مل من محلول بليوميسين 1٪ مع إبرة قياس 25 غيج لحقن اللقموم المؤنف، لم يبلغ عن العدد الإجمالي للدورات العلاجية، لكن البروتوكول أدى إلى معدل شفاء بنسبة 70٪ (66).



الشكل 2-3 : التطبيقات الجلدية للبليوميسين (53)

3.3 التأثيرات الجانبية الجلدية للبليوميسين حقناً داخل الآفة

وثقت الآثار الجانبية الجلدية، بما في ذلك الحمامى "السوطية" ، وفرط التصبغ، وظاهرة رينو، و الغنغرينة، والتليف، والتهاب الغدد العرقية بالعدلات (NEH)، والحاصة ، والوذمة، و تشكل قشرة سوداء, وتغيرات الأظافر، وغيرها من ردود الفعل المتنوعة، مع الاستخدام السريري للبليوميسين (67).

أفيد أن السمية الجلدية، تحدث عادة عند جرعات إجمالية تتراوح بين 200 و300 وحدة، ويحدث التليف الرئوي، عند جرعات تزيد عن 400 وحدة مئوية، ومع ذلك، هناك تباين كبير في البيانات المبلغ عنها (56)

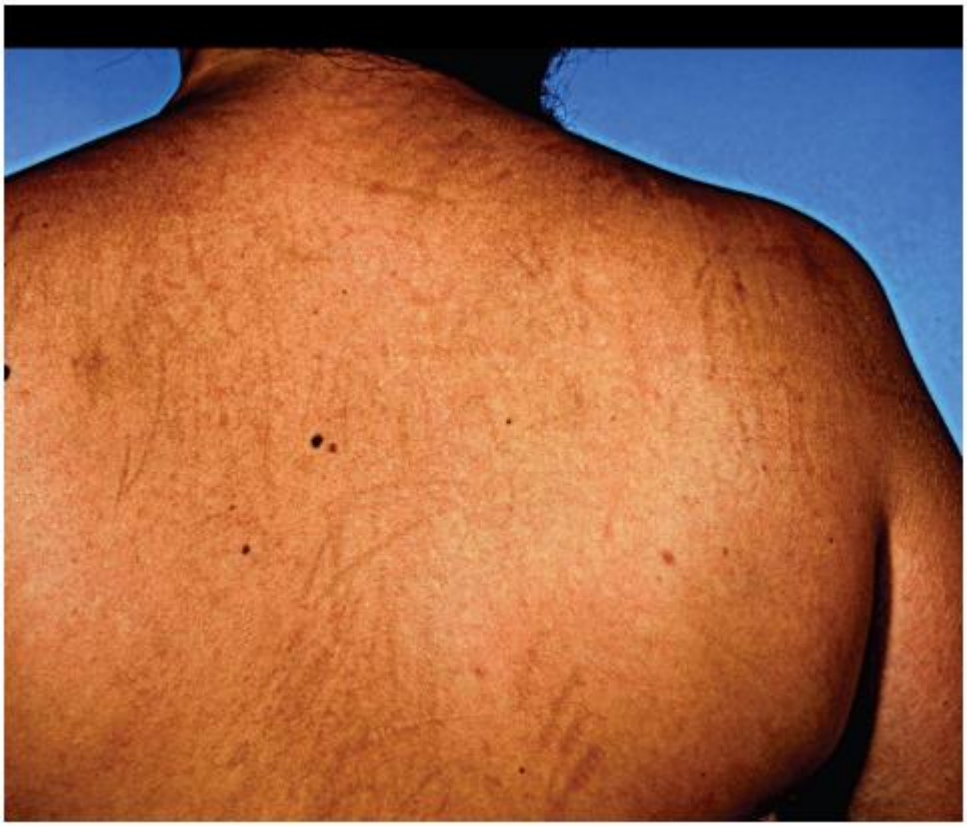
3.3.1 الحمامى السوطية Flagellate erythema

وصفت الحمامى السوطية في الأصل كأحد الآثار الجانبية المميزة للبليوميسين، والذي يظهر على شكل أشرطة خطية حمامية على الجذع و/ أو الكتفين، بالإضافة إلى ذلك أبلغ عن حالة غير عادية من فرط التصبغ الشبكي والخطي (68).

تبين أن معدل الإصابة هو 8–66 ٪، في المرضى الذين عولجوا بالبليوميسين، هذا ويعد التفاعل معتمداً على الجرعة، ويحدث عادة عند الجرعات الإجمالية > 100 وحدة، وبصورة شائعة جداً عند جرعات > 200 U.

وعلى النقيض من ذلك، يمكن أن يحدث أيضاً بعد جرعات صغيرة منخفضة تصل إلى 14–15 U، وتتراوح المدة بين إعطاء بليوميسين وظهور الأعراض السريرية من 12–24 ساعة إلى 6 أشهر (69)، ويشكو بعض المرضى من حكة معممة، والتي تتطور في النهاية إلى حمامى سوطية، بعد تلقي البليوميسين مباشرة.

في بعض الحالات، من المفترض أن يكون سبب الحمامى السوطية هو الرضوض الدقيقة مثل الخدش، مما يؤدي إلى تسرب الدواء من الأوعية الدموية (70).



الشكل 3_3: الحمامى السوطية (53)

3.3.2 ظاهرة رينو

أبلغ عن العديد من حالات ظاهرة رينو خلال العلاج الكيميائي المركب الذي يتضمن بليوميسين، وأيضاً بعد الحقن الموضعي للبليوميسين للثآليل المعندة (71)، كما تعد ظاهرة رينو أحد الآثار الجانبية الشائعة في المرضى المصابين بفيروس نقص المناعة البشرية و المصابين أيضاً بساركوما كابوزي والمعالجين بالبليوميسين، حيث يظهر الفحص بمنظار الجلد لشعريات الطية الظفرية لهؤلاء المرضى انخفاضاً كبيراً في عدد الشعيرات الدموية.

يمكن حدوث ظاهرة رينو بصورة مستقلة عن طريق الإعطاء/ أو جرعة البليوميسين، وقد تكون مستمرة أو مؤقتة، وتقتصر على الأصابع التي تم حقنها (72)، وقد اقترح أن بليوميسين يسبب إصابة الخلايا البطانية الوعائية وخاصة في الأوعية الدموية الصغيرة، والتي قد تفسر تطور ظاهرة رينو (73).

الشكل 4_3: ظاهرة رينو تالية لحقن البليوميسين (53)

3.3.3 صلابة الجلد الناجمة عن بليوميسين

أبلغ عن حدوث تغيرات صلابة الجلد الجهازية في المرضى الذين يعانون من سرطان كامن، أو أورام خبيثة دموية، أثناء، أو بعد العلاج الكيميائي الجهازي الذي يتضمن البليوميسين.

أظهر الفحص النسيجي التصلب الجلدي(56)، كما أن الفئران التي حقنت مراراً وتكراراً، بجرعات شبه مميتة، من بليوميسين، على مدى 58 أسبوعاً، طورت تليف جلد شديد، مع تشوهات هيكلية في ألياف الكولاجين (74).

3.3.4 التهاب الغدد العرقية بالعدلات Neutrophilic eccrine hidradenitis (NEH)

التهاب الغدد العرقية بالعدلات هو جلاد التهابي يتميز سريرياً بلويحات وعقيدات حمامية، ونسيجياً بارتشاح العدلات في الغدد الفارزة، وتنكس الخلايا الفارزة (الشكل 5–3)، وكثيراً ما تنتج هذه الحالة عن مشاركة بعض أدوية العلاج الكيميائي، بما في ذلك بليوميسين، وسيتارابين، ودوكسوروبيسين، وفينكريستين، وسيسبلاتين وداكاربازين(56).

هناك العديد من الآليات الممكنة بما في ذلك آثار سمية دوائية على الغدد العرقية، أو قد تكون جزءاً من طيف التهاب الجلد بالعدلات، أو قد تمثل حالة نظيرة ورمية (75).

الشكل 5_3: التهاب الغدد العرقية بالعدلات (53)

3.3.5 البثار الطفحي الحاد المعمم Acute generalized exanthematous pustulosis (AGEP)

يتميز البثار الطفحي الحاد المعمم (AGEP) بحمامى معممة حادة مع عدد من البثرات والأعراض الجهازية، مثل ارتفاع درجة الحرارة، والأكثر شيوعاً بعد تناول الدواء وخاصة الصادات (76)، هذا وأبلغ عن حالة AGEP في مريض عولج ببليوميسين، وإيتوبوسيد، وسيسبلاتين، حيث ساءت حالة المريض بعد جرعة واحدة من العلاج باستخدام بليوميسين و تم تأكيد ذلك من خلال اختبار الرقعة (77)، بالإضافة إلى ذلك، هناك تقرير غير اعتيادي عن حالة متلازمة ستيفن جونسون تشبه AGEP التي يسببها البيبلوميسين peplomycin، وهو مضاهئ للبليوميسين (78).

3.3.6 تغيرات الأظافر المحرضة بالبليوميسين

ترافق استخدام البليوميسين بتصبغ الأظافر، حيث يترسب الصباغ في أشرطة أفقية أو عمودية والتي قد تكون بنية أو زرقاء وتنمو بشكل عام مع الظفر، و قد اقترح أن التصبغ يحدث في سرير الظفر (79).

الكثير من تصبغ الأظافر الناجم عن الأدوية هو نتيجة لزيادة إنتاج الميلانين، بوساطة الخلايا الصباغية، لمطرق الأظافر، ولا يزال يتعين فحص الآلية النسيجية هذه بعناية، كما أبلغ عن ضمور الأظافر، وفقدان الأظافر، بعد حقن بليوميسين داخل الآفة للثآليل حول الظفرية (56).

الشكل 6_3: تغيرات الأظافر المحرضة ببليوميسين (53)

3.4 مضادات الاستطباب

تشمل مضادات الاستطباب كلاً من : الحمل , ظاهرة رينو , أمراض الأوعية المحيطية و عدم تحمل البليوميسين (7) .

الباب الثاني

منهجية البحث

وإجراءاته

(المواد و الطرائق)

الفصل الرابع: منهج البحث

4.1 الفرضية البحثية

- فرضية العدم: لا يقل البليوميسين عن أنتيمونات الميغلومين بالفاعلية، والأمان، بطريقة الحقن الموضعي كعلاج لليشمانيا الجلدية.
- الفرضية البديلة: البليوميسين أقل فاعلية، وأماناً، مقارنة بأنتيمونات الميغلومين، بطريقة الحقن الموضعي كعلاج لليشمانيا الجلدية.

4.2 تصميم البحث

أجريت دراسة تجريبية، مستقبلية، عشوائية، مقارنة، غير معماة، مضبوطة بالشاهد، تضمنت جميع مرضى اللشمانيا الجلدية، المراجعين لمستشفى الأمراض الجلدية والزهرية في دمشق، من شهر كانون الثاني عام 2022، حتى شهر كانون الثاني عام 2023، والموافقين على بروتوكول العلاج، مع استعداد للالتزام بالجلسات كافة، بعد التأكد من تحقيقهم معايير الإدخال والاستبعاد.

4.3 منهجية البحث

المواد والطرائق:

- **مكان الدراسة:**

مستشفى الأمراض الجلدية والزهرية الجامعي بدمشق، الجمهورية العربية السورية.

- **مدة الدراسة:**

من شهر كانون الثاني عام 2022، حتى شهر كانون الثاني عام 2023.

- **تصميم الدراسة**

دراسة تجريبية مقارنة عشوائية غير معماة مضبوطة بالشاهد .

Experimental prospective non-blinded randomized controlled trial

- **حجم العينة**

المرضى المراجعون لمشفى الأمراض الجلدية في دمشق والذين يحققون معايير الدّخول إلى الدّراسة خلال فترة الدراسة .

يجب ألا يقل حجم العينة عن 104 مريضاً (52 لكل ذراع) وفقاً للموقع :

www.clinalc.com

وفق المعادلة :

p_0 = proportion (incidence) of population
p_1 = proportion (incidence) of study group
N = sample size for study group
α = probability of type I error (usually 0.05)
β = probability of type II error (usually 0.2)
z = critical Z value for a given α or β

$$N = \frac{p_0 q_0 \left\{ z_{1-\alpha/2} + z_{1-\beta} \sqrt{\frac{p_1 q_1}{p_0 q_0}} \right\}^2}{(p_1 - p_0)^2}$$

$$q_0 = 1 - p_0$$

$$q_1 = 1 - p_1$$

4.4 معايير القبول

1. مرضى لشمانيا جلدية، لديهم آفة واحدة مشخصة سريرياً و مخبرياً (تحري مباشر إيجابي)
2. موافقة المريض بعد الإطلاع على الموافقة المستنيرة
3. عمر المريض 15 – 60 سنة.
4. قطر الآفة لا يتجاوز 4 سم.

4.5 معايير الاستبعاد

1. تلقي علاج سابق.

2. وجود إنتان ثانوي.
3. الحمل والإرضاع.
4. ظاهرة رينو.
5. أمراض الأوعية المحيطية.
6. أمراض جهازية شديدة أو مترقية.
7. آفات متوضعة فوق الغضاريف والمفاصل.
8. تحسس سابق على أي من الدوائين.

4.6 المنهجية المتبعة (خطة البحث)

- قُسِّم المرضى بعد التأكد من توفر معايير القبول و غياب معايير الاستبعاد إلى مجموعتين: الأولى مجموعة البليوميسين، والثانية مجموعة الغلوكانتيم، بشكل عشوائي، وفق ترتيب الزيارة (الرقم الفردي إلى مجموعة البليوميسين، والرقم الزوجي إلى مجموعة الغلوكانتيم).
- أُطلع كل مريض على الدراسة، وأُخذت موافقته المستنيرة .
- أُخذت المعلومات التالية : قصة سريرية مفصلة، شملت العمر، والجنس، والسكن، ورقم الهاتف و العنوان و الموقع الجغرافي المتوقع للعدوى ، توضع الآفة، وقطر الآفة (و هو القطر الأعظمي للارتشاح مقاساً بالمسطرة المدرجة) وعمرها، ووجود قرحة أو تجلب . علماً أن كل مريض كان لديه آفة واحدة فقط تمت دراستها .
- أُجري تصوير فوتوغرافي لجميع الآفات، قبل البدء بالعلاج.
- **المجموعة الأولى مجموعة الـBleomycin**: حقن البليوميسين بتركيز ML/U1 مع ليدوكائين 1%، ضمن الآفة، حتى ابيضاضها، على ألا تتجاوز الكمية المحقونة خلال الجلسة U5 على جلستين، بفاصل 4 أسابيع . في حال عدم الشفاء بعد 6 أسابيع بعد بدء المعالجة تم تحويل المرضى إلى المعالجة بالحقن الموضعي للغلوكانتيم.

أكمل 52 مريضاً الدراسة و لم ينسحب أي منهم .

ملاحظة : تم الحصول على تركيز 1U/ml كالتالي : يحل المسحوق الحاوي على 15U في 5 مل سيروم ملحي ثم يسحب 1 مل من المحلول الناتج إلى محقنة تحوي 2 مل ليدوكائين 1% .

- **المجموعة الثانية مجموعة الـ Glucantime:** حقن الـ Glucantime بتركيز 1.5 غ/5 مل موضعياً ضمن الآفة حتى ابيضاضها مرتين أسبوعياً حتى الشفاء أو حتى بلوغ 6 أسابيع. في حال عدم الشفاء بعد 6 أسابيع منذ بدء المعالجة تمت مشاركة العلاج مع الكي بالآزوت السائل أو تم تحويل المرضى إلى العلاج الجهازي بالغلوكانتيم.

أكمل 52 مريضاً الدراسة و لم ينسحب أي منهم .

متابعة المرضى :

- تم التواصل مع المرضى بعد يومين، لتسجيل التأثيرات الجانبية الحادة.
- راجع المرضى في المجموعتين بعد 4 و6 أسابيع من الجلسة العلاجية الأولى، لتقييم التحسن السريري والتأثيرات الجانبية، و تم قياس قطر الآفات غير الشافية، وأخذ صور فوتوغرافية.
- بعد مرور 6 أسابيع على بداية العلاج تمت مراقبة الآفات الشافية فقط شهرياً لمدة 3 أشهر، و تم تقييم النكس والتأثيرات الجانبية المتأخرة.

تقييم الاستجابة على العلاج:

شفاء تام: إعادة تبشرن الآفة بشكل كامل بعد 6 أسابيع.

تحسن جزئي: نقص قطر الآفة بنسبة تزيد عن 25 % من القطر الأصلي بعد 6 أسابيع.

فشل العلاج: ازدياد قطر الآفة أو نقص القطر بنسبة أقل من 25% من القطر الأصلي بعد 6 أسابيع .

تقييم التأثيرات الجانبية:

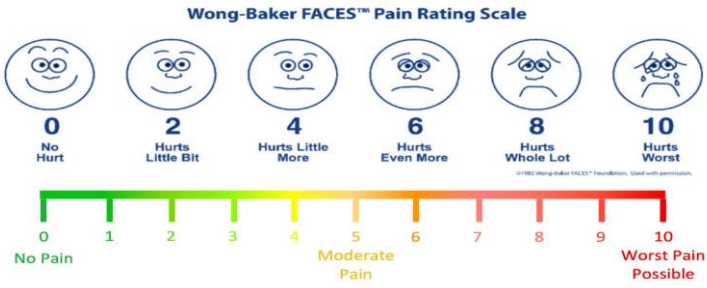
تم سؤال المرضى عن التأثيرات الجانبية في كل من مجموعتي الدراسة , و تقييم شدة الألم الناتج عن الحقن، وتم تصنيفها في جدول كما هو موضح في الملحق رقم 2.

4.7 الأجهزة والأدوات المستعملة في البحث:

تم اعتماد المقابلة مع المريض لجمع المعلومات الديموغرافية وتحديد عمر الآفات ، وتحديد بعض التأثيرات الجانبية.

تم اعتماد مشعر Wong-Baker FACES الذي يقوم على تقييم المريض لشدة ألمه الناتجة عن الحقن و تم اعتبار النتائج التالية :

- تقييم المريض 0-2 يعني ألم خفيف.
- تقييم المريض 4-6 يعني ألم متوسط.
- تقييم المريض 8-10 يعني ألم شديد.



كما تم اعتماد الملاحظة و شملت الفحص السريري لتقييم شكل الآفات، وتوضعها، وحدوث الشفاء، والتأثيرات الجانبية + قياس قطر الآفات باستخدام المسطرة المدرجة + الصور الفوتوغرافية، من دون وجود أية تكلفة إضافية.

4.8 أخلاقيات البحث

تم أخذ موافقة المريض على الدخول في الدراسة قبل القيام بأي إجراء، بعد إعلامه بكافة المعلومات الضرورية عن الوسائل العلاجية الممكنة، والتأثيرات الجانبية المتوقعة، والإجابة عن كافة تساؤلاته بوضوح، وإعلامه بإمكانية الخروج من الدراسة متى شاء، وأنّه لن يترتب عليه أيّة تكاليف، وأنّ معلوماته الشخصية ستبقى سرية تماماً، وذلك عبر موافقة مستنيرة تم توقيعها من قبل المريض والباحث.

4.9 جمع البيانات وتحليلها:

- تم جمع البيانات على ورقة استبيان خاصة لكل مشارك، وأدخلت على برنامج **Microsoft Excel 365**، ومن ثمَّ صُدّرت لإجراء التحليل الإحصائي إلى برنامج **IBM SPSS** النسخة 26.
- تم تمثيل المتغيرات الكيفية (الاسمية) في جداول تكرارية مع نسبة مئوية و من ثم تمثيلها باستخدام مخطط الأعمدة البسيط أو المكدس .
- تم تمثيل المتغيرات الكمية في جداول تعرض كلاً من : القيمة الدنيا , القيمة العليا , المتوسط الحسابي , الانحراف المعياري . و من ثم تم تمثيلها باستخدام المدرّج التكراري **Histogram** .
- تم إجراء اختبار التوزع الطبيعي **Kolmogorov-Smirnov** للمتغيرات الكمية للدراسة لمعرفة طبيعة الاختبارات التي سيتم تطبيقها إن كانت معلمية (للمتغيرات ذات التوزع الطبيعي) أم غير ملعمية (للمتغيرات ذات التوزع غير الطبيعي) .
- تم تطبيق اختبار **Independent Samples T test**، في اختبار العلاقة بين المتغيرات الكمية ذات التوزع الطبيعي، واختبار **Mann Whitney U test** في اختبار العلاقة بين المتغيرات الكمية ذات التوزع غير الطبيعي.
- تم اعتماد اختبار **ANOVA** للقياسات المتكررة، في اختبار العلاقة بين المتغيرات الكمية ذات التوزع الطبيعي في نفس المجموعة لقياس الفاعلية في الزيارات المتتالية , و اختبار **Friedman** في حال التوزع الغير طبيعي . في حال وجود فروق إحصائية مهمة و لتحديد سبب الفرق تم استخدام الاختبار اللامعلمي **Wilcoxon** و الاختبار المعلمي **T-test** .
- طبق اختبار كاي مربع **Chi square**، و **Fisher's exact** في اختبار العلاقة بين المتغيرات الكيفية، لإثبات وجود أو عم وجود اختلافات مهمة إحصائياً، و اعتمد في دراستنا لتقدير الفروقات الإحصائية مستوى 0،05 من الأهمية، وهو المستوى المعتمد عالمياً في تقييم الدراسات.

- وهكذا، فمن أجل أي قيمة ل **P–Value** أعلى من 0.05، اعتبر الفرق المشاهد محض الصدفة، أو بتعبير أدق غير مهم إحصائياً، والعكس بالعكس، فإذا كانت قيمة ال **P–Value** أقل من 0.05 لم يعتبر الفرق المشاهد من أجلها محض الصدفة، بل هو فرق حقيقي يمكن عزوه للخاصة المدروسة (أي أنه مهم إحصائياً).

الباب الثالث

نتائج البحث ومناقشته

الفصل الخامس: نتائج البحث والدراسة الإحصائية

الإحصاءات الوصفية و الاستدلالية :

5.1 المتغيرات الاسمية (الكيفية):

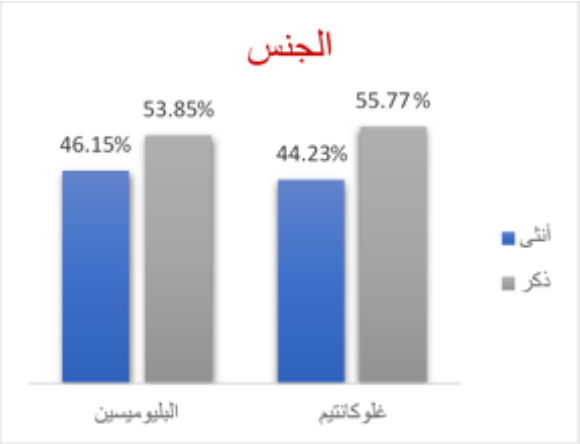
5.1.1 متغير الجنس :

جدول 1 توزيع مفردات العينة (المرضى)المعالجين بالبليوميسين والغلوكانتيم وفق متغير الجنس

العلاج		الجنس		
		أنثى	ذكر	الإجمالي
البليوميسين	التكرار	24	28	52
	النسبة	46.15%	53.85%	100.00%
غلوكانتيم	التكرار	23	29	52
	النسبة	44.23%	55.77%	100.00%
الإجمالي	التكرار	47	57	104
	النسبة	**45.19%**	**54.81%**	**100.00%**

من الجدول السابق نلاحظ ما يلي:

- 53.85%من مفردات العينة المعالجين باستخدام البليوميسين كانوا ذكوراً و 46.15% إناثاً .
- 55.77% من مفردات العينة المعالجين باستخدام الغلوكانتيم كانوا ذكوراً و 44.23% إناثاً .



رسم توضيحي 1

- لدراسة وجود فروق إحصائية بين المجموعتين بالنسبة للتوزع الجنسي، طبقنا اختبار Fisher's exact ووجدنا أن قيمة مستوى الدلالة 0.05 <p=1؛ أي قيمة غير مهمة إحصائياً، وعليه، نقبل فرضية العدم H0، التي تفترض كون العينة متجانسة فيما يخص التوزع الجنسي.

5.1.2 متغير مكان الإصابة :

جدول 2 توزيع مفردات العينة (المرضى)المعالجين بالبليوميسين والغلوكانتيم وفق متغير مكان الإصابة

العلاج		مكان الإصابة						
		العنق	اليد	القدم	الساق	الوجه	الساعد	الإجمالي
البليوميسين	التكرار	2	7	8	11	10	14	52
	النسبة	3.85%	13.46%	15.38%	21.15%	19.23%	26.92%	100.00%
غلوكانتيم	التكرار	4	9	9	10	11	9	52
	النسبة	7.69%	17.31%	17.31%	19.23%	21.15%	17.31%	100.00%
الإجمالي	التكرار	6	16	17	21	21	23	104
	النسبة	5.77%	15.38%	16.35%	20.19%	20.19%	22.12%	100.00%

من الجدول السابق نلاحظ ما يلي:

كان الساعد مكان الإصابة لنسبة 26.92% من مفردات العينة الذين تمت معالجتهم بالبليوميسين، يليها الساق بنسبة 21.15%، يليها الوجه بنسبة 19.23%، يليها القدم بنسبة 15.38%، يليها اليد بنسبة 13.46%، وأخيراً العنق بنسبة 3.85%.

كان الوجه مكان الإصابة لنسبة 21.15% من مفردات عينة الدراسة الذين تمت معالجتهم بالغلوكانتيم، يليها الساق بنسبة 19.23%، يليها اليد والقدم والساعد بنسبة 17.31% كل منها على حدا، وأخيراً العنق بنسبة 7.69%

رسم توضيحي 2

- لدراسة وجود فروق إحصائية بين المجموعتين، طبقنا اختبار Chi-square linear-by-linear، ووجدنا أن قيمة مستوى الدلالة 0.05 <p=0.57؛ أي قيمة غير مهمة إحصائياً، وعليه، نقبل فرضية العدم H0، التي تفترض كون توزع الآفات متجانس في مجموعتي الدراسة.

5.1.3 متغير الموقع الجغرافي للعدوى :

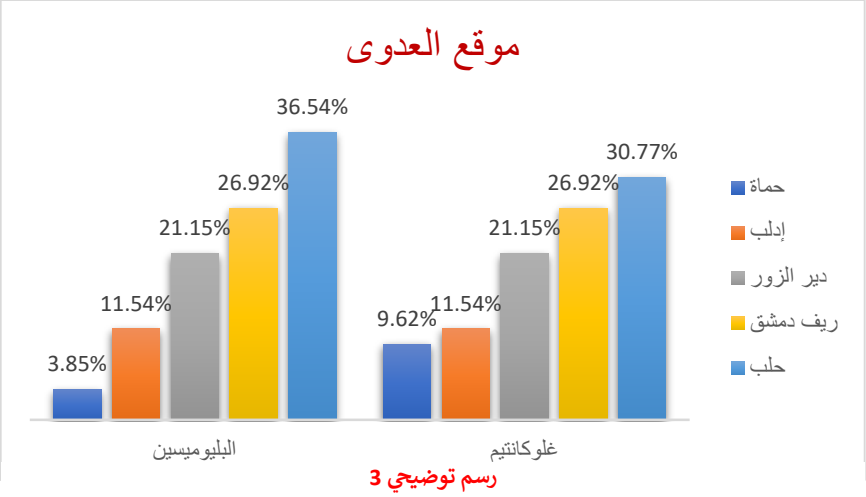
جدول 3 توزيع مفردات العينة (المرضى)المعالجين بالبليوميسين والغلوكانتيكم وفق متغير موقع العدوى

العلاج		موقع العدوى					
		حماة	إدلب	دير الزور	ريف دمشق	حلب	الإجمالي
البليوميسين	التكرار	2	6	11	14	19	52
	النسبة	3.85%	11.54%	21.15%	26.92%	36.54%	100.00%
غلوكانتيم	التكرار	5	6	11	14	16	52
	النسبة	9.62%	11.54%	21.15%	26.92%	30.77%	100.00%
الإجمالي	التكرار	7	12	22	28	35	104
	النسبة	6.73%	11.54%	21.15%	26.92%	33.65%	100.00%

من الجدول السابق نلاحظ ما يلي:

تعرض 36.54% من مفردات عينة الدراسة المعالجين بالبليوميسين للدغ في حلب، يليها نسبة 26.92% منهم في ريف دمشق، يليها نسبة 21.15% في دير الزور، يليها نسبة 11.54% في إدلب، وأخيراً نسبة 2.85% تعرضوا في حماة.

تعرض 30.77% من مفردات عينة الدراســة المعالجين بالغلوكانتيم للدغ في حلب، يليها نســبة 29.92% منهم في ريف دمشـق، يليها نسـبة 21.15% في دير الزور، يليها نسـبة11.54% في إدلب، وأخيراً نسبة 9.62% تعرضوا في حماة.



رسم توضيحي 3

لدراسة وجود فروق إحصائية بين المجموعتين، طبقنا اختبار Chi-square، ووجدنا أن قيمة مستوى الدلالة p=0.51> 0.05؛ أي قيمة غير مهمة إحصائياً، وعليه، نقبل فرضية العدم H0، التي تفترض كون العينة متجانسة فيما يخص التوزع الجغرافي لموقع العدوى.

5.1.4 متغير التقرح :

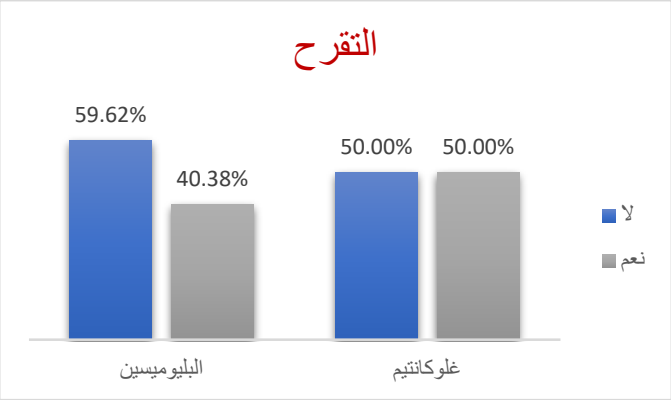
جدول 4 توزيع مفردات العينة (المرضى)المعالجين بالبليوميسين والغلوكانتيم وفق متغير التقرح

العلاج		التقرح		
		لا	نعم	الإجمالي
البليوميسين	التكرار	31	21	52

	النسبة	59.62%	40.38%	100.00%
غلوكانتيم	التكرار	26	26	52
	النسبة	50.00%	50.00%	100.00%
الإجمالي	التكرار	57	47	104
	النسبة	54.81%	45.19%	100.00%

من الجدول السابق نلاحظ ما يلي:

- 59.62% من مفردات العينة المعالجين بالبليوميسين لم يكن لديهم تقرح.
- 50% من مفردات عينة الدراسة المعالجين بالغلوكانتيم لم يكن لديهم تقرح.



رسم توضيحي 1

- لدراسة وجود فروق إحصائية بين المجموعتين بالنسبة لوجود تقرح ، طبقنا اختبار Chi-square، ووجدنا أن قيمة مستوى الدلالة 0.05 <0.55 =p؛ أي قيمة غير مهمة إحصائياً، وعليه نقبل فرضية العدم H0، التي تفترض كون العينة متجانسة فيما يخص وجود تقرح، ولا فرق بين المجموعتين.

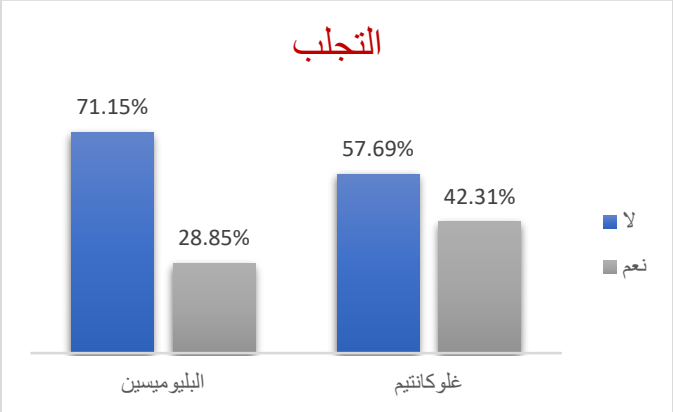
5.1.5 متغير التجلب :

جدول 5 توزيع مفردات العينة (الآفات)المعالجة بالبليوميسين والغلوكانتيم وفق متغير التجلب

العلاج		التجلب		
		لا	نعم	الإجمالي
البليوميسين	التكرار	37	15	52

	النسبة	71.15%	28.85%	100.00%
غلوكانتيم	التكرار	30	22	52
	النسبة	57.69%	42.31%	100.00%
الإجمالي	التكرار	67	37	104
	النسبة	64.42%	35.58%	100.00%

- من الجدول السابق نلاحظ ما يلي:
- 71.15% من مفردات العينة الذين تمت معالجتهم باستخدام البليوميسين لم يكن لديهم تجلب.
- 57.69%من مفردات العينة الذين تمت معالجتهم باستخدام الغلوكانتيم لم يكن لديهم تجلب.



رسم توضيحي 5

- لدراسة وجود فروق إحصائية بين المجموعتين بالنسبة لوجود تجلب، طبقنا اختبار Chi-square، ووجدنا أن قيمة مستوى الدلالة 0.05 <0.22= p؛ أي قيمة غير مهمة إحصائياً، وعليه، نقبل فرضية العدم H0، التي تفترض كون العينة متجانسة فيما يخص وجود تجلب، ولا فرق بين المجموعتين.

5.2 المتغيرات الكمية :

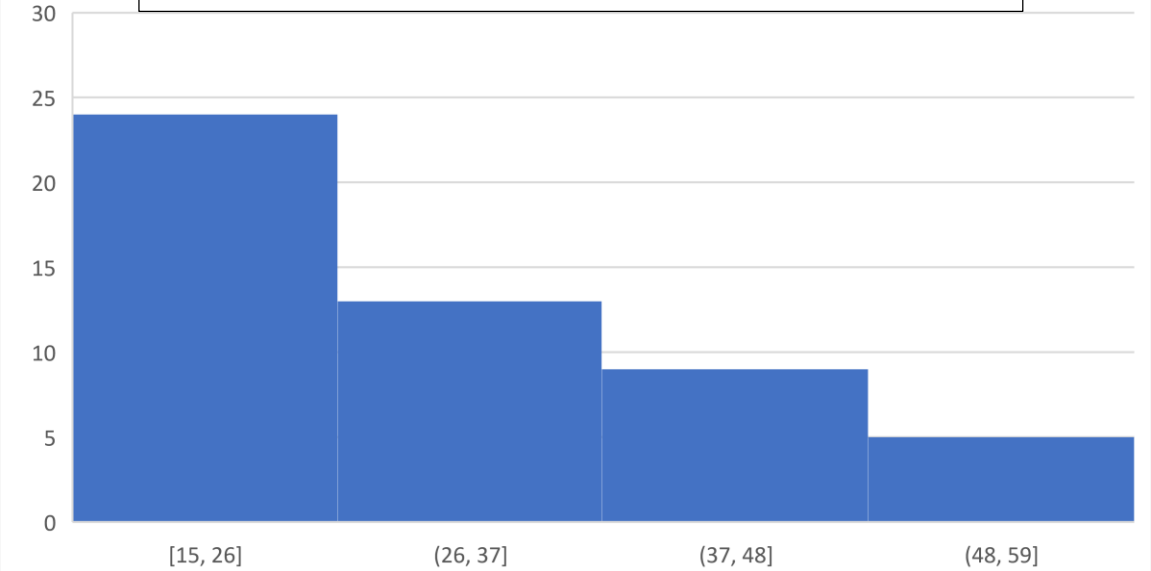
5.2.1 عمر المريض:

جدول 6 الاحصاءات الوصفية لمتغير عمر المريض :

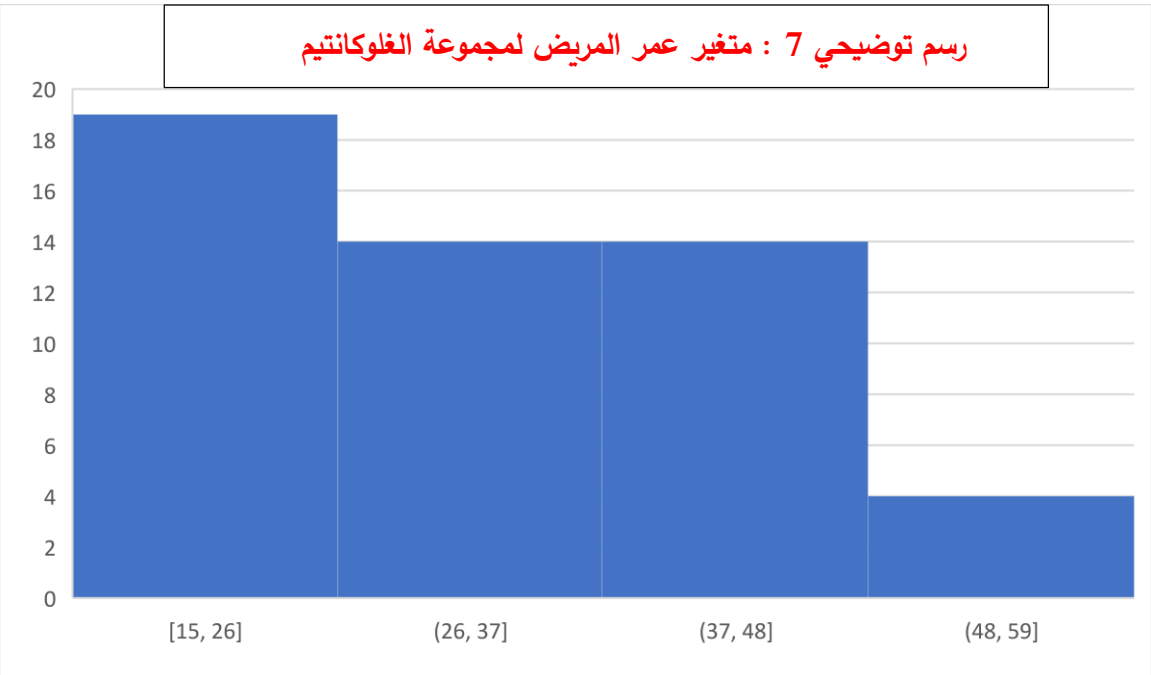
العلاج	عمر المريض بالسنوات			
	القيمة الدنيا	القيمة العليا	المتوسط الحسابي	الانحراف المعياري
البليوميسين	15	52	31.5	11.86
الغلوكانتيم	15	54	30.46	11.27

- بلغ المتوسط الحسابي لعمر المرضى الذين تم علاجهم باستخدام البليوميسين 31.5 عاماً مع انحراف معياري ±11.86 , وبلغ عمر أصغر مريض 15 عام وعمر أكبر مريض 52عاماً.
- بلغ المتوسط الحسابي لعمر المرضى الذين تم علاجهم باستخدام الغلوكانتيم 30.46 عاماً مع انحراف معياري ± 11.27 ، وبلغ عمر أصغر مريض 15 عام وأكبر مريض 54 عاماً.

رسم توضيحي 6 : متغير عمر المريض لمجموعة البليوميسين



رسم توضيحي 7 : متغير عمر المريض لمجموعة الغلوكانتيم



- لدراسة كون التوزع يتبع المنحنى الطبيعي، طبقنا اختبار Kolmogrov-Smirnov، ووجدنا أن قيمة مستوى الدلالة 0.05 <0.20 =p؛ أي قيمة غير مهمة إحصائياً، وعليه لا نرفض فرضية العدم H0 التي تفترض كون التوزع العمري يتبع المنحنى الطبيعي في مجموعتي الدراسة، وسنستخدم الاختبارات المعلمية Parametric tests لدراسة العمر.

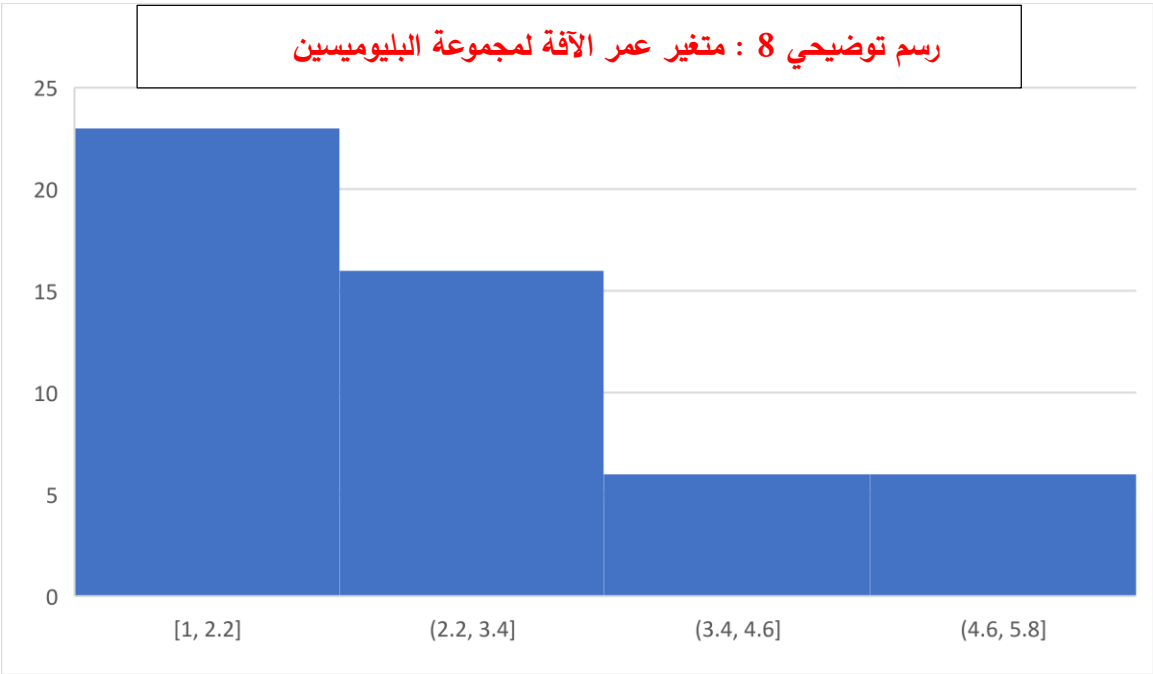
- طبق اختبار Independent-samples t Test، لدراسة وجود فرق مهم إحصائياً بين المجموعتين، ووجدنا أن قيمة مستوى الدلالة p= 0.05؛ أي قيمة غير مهمة إحصائياً، وعليه لا نرفض فرضية العدم H0، ونستنتج عدم وجود فرق مهم إحصائياً في التوزع العمري بين مجموعتي الدراسة.

5.2.2 عمر الآفة:

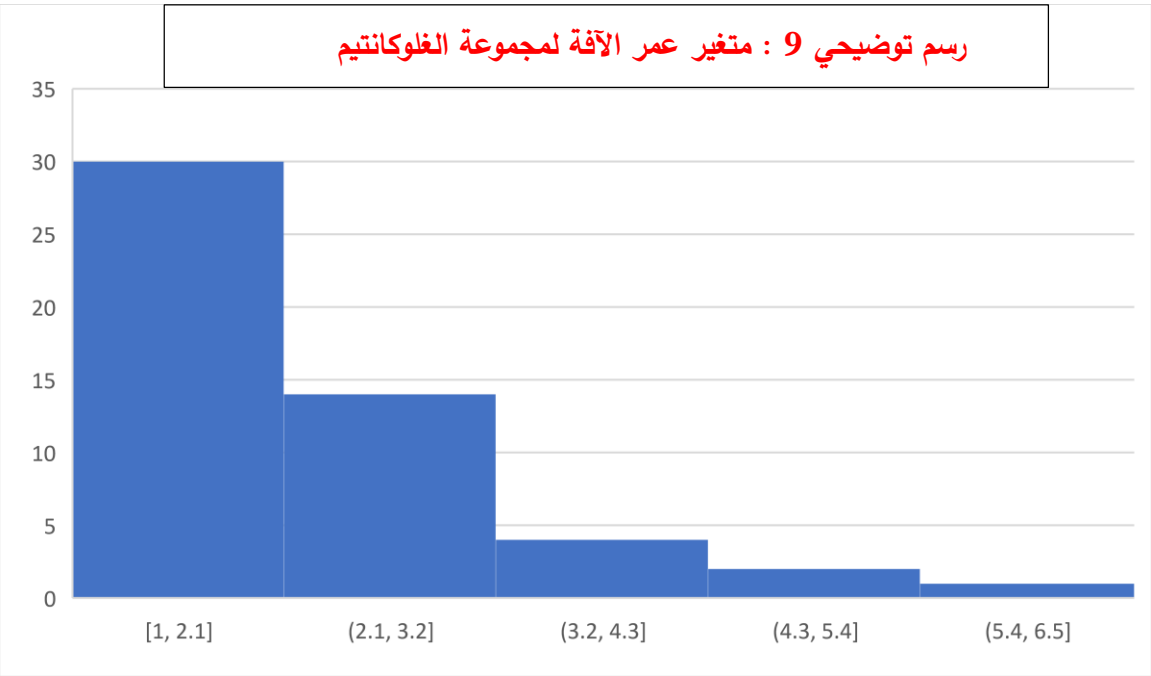
جدول 7 الاحصاءات الوصفية لمتغير عمر الآفة :

العلاج	عمر الآفة بالأشهر			
	القيمة الدنيا	القيمة العليا	المتوسط الحسابي	الانحراف المعياري
البليوميسين	1	5	2.71	1.22
الغلوكانتيم	1	6	2.41	1.15

- بلغ المتوسط الحسابي لعمر الآفة عند المرضى الذين تم علاجهم باستخدام البليوميسين 2.71 شهراً مع انحراف معياري ± 1.22، وكان عمر أصغر آفة شهر وعمر أكبر آفة خمسة أشهر.
- بلغ المتوسط الحسابي لعمر الآفة عند المرضى الذين تم علاجهم باستخدام الغلوكانتيم 2.41 شهراً مع انحراف معياري ± 1.15 ، وكان عمر أصغر آفة شهر وعمر أكبر آفة ستة أشهر.



رسم توضيحي 9 : متغير عمر الآفة لمجموعة الغلوكانتيم



- لدراسة كون التوزع يتبع منحنى التوزع الطبيعي، طبقنا اختبار Kolmogrov–Smirnov، ووجدنا أن قيمة مستوى الدلالة 0.05 > p= 0.001 ؛ أي قيمة مهمة إحصائياً، وعليه عمر الآفة لا يتبع المنحنى الطبيعي في مجموعتي الدراسة، وسنستخدم الاختبارات اللا المعلمية non–Parametric tests لدراسته.
- طبق اختبار Mann Whitney U، لدراسة وجود فرق مهم إحصائياً بين المجموعتين، ووجدنا أن قيمة مستوى الدلالة 0.05 <p= 0.16؛ أي قيمة غير مهمة إحصائياً، وعليه لا نرفض فرضية العدم H0، ونستنتج عدم وجود فرق مهم إحصائياً في التوزع بين مجموعتي الدراسة حسب عمر الآفة.

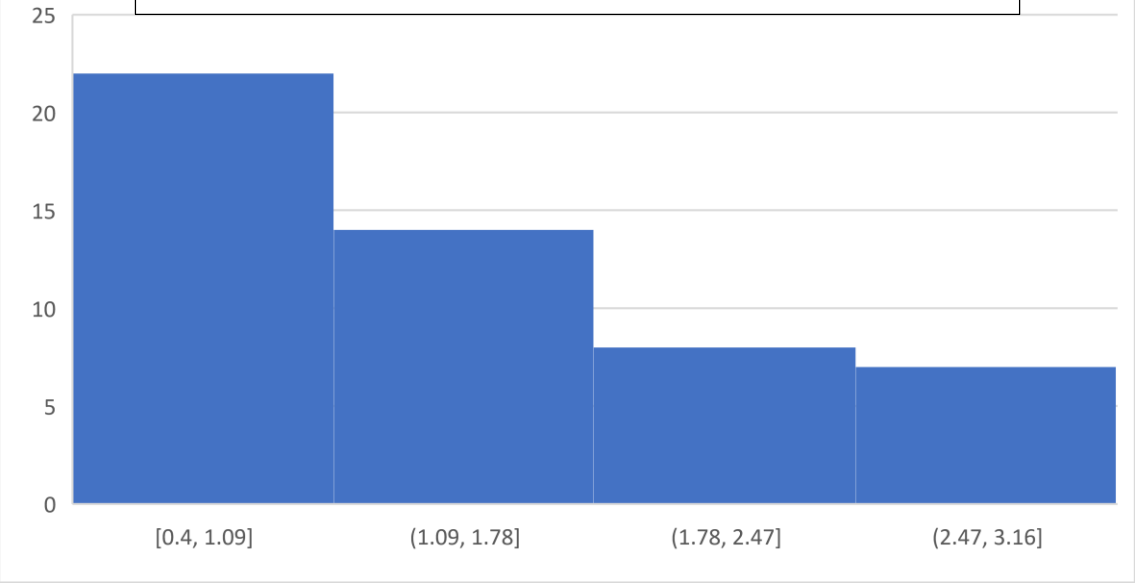
5.2.3 قطر الاندفاع القاعدي:

جدول 8 الاحصاءات الوصفية لمتغير قطر الاندفاع :

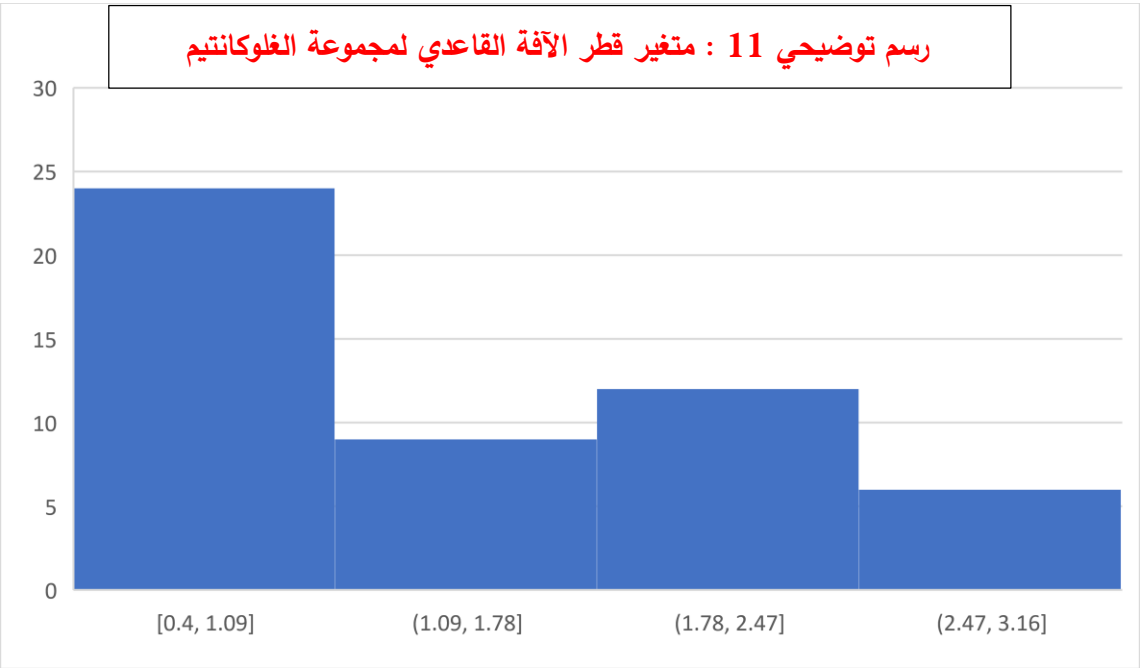
العلاج	قطر الاندفاع بال سم			
	القيمة الدنيا	القيمة العليا	المتوسط الحسابي	الانحراف المعياري
البليوميسين	0.4	3	1.37	0.73
الغلوكانتيم	0.4	3	1.45	0.73

- بلغ المتوسط الحسابي لقطر الاندفاع (قطر الآفة) للمرضى الذين تم علاجهم بالبليوميسين 1.37 سم بانحراف معياري ± 0.73 سم، وبلغ قطر أصغر آفة 0.4 سم وقطر أكبر آفة 3 سم.
- بلغ المتوسط الحسابي لقطر الاندفاع (قطر الآفة) للمرضى الذين تم علاجهم باستخدام الغلوكانتيم 1.45سم بانحراف معياري ± 0.73 سم، وبلغ قطر أصغر آفة 0.4 سم وقطر أكبر آفة 3 سم.

رسم توضيحي 10 : متغير قطر الآفة القاعدي لمجموعة البليوميسين



رسم توضيحي 11 : متغير قطر الآفة القاعدي لمجموعة الغلوكانتيم



- لدراسة كون التوزع يتبع منحنى التوزع الطبيعي، طبقنا اختبار Kolmogrov-Smirnov، ووجدنا أن قيمة مستوى الدلالة 0.05 >p= 0.02؛ أي قيمة مهمة إحصائياً، وعليه قطر الآفة لا يتبع المنحنى الطبيعي للتوزع في مجموعتي الدراسة، وسنستخدم الاختبارات اللامعلمية Non-parametric tests لدراسته.
- طبق اختبار Mann Whitney U، لدراسة وجود فرق مهم إحصائياً بين المجموعتين، ووجدنا أن قيمة مستوى الدلالة 0.05 <p= 0.28؛ أي قيمة غير مهمة إحصائياً، وعليه لا نرفض فرضية العدم H0، ونستنتج عدم وجود فرق مهم إحصائياً في التوزع بين مجموعتي الدراسة حسب قطر الاندفاع .

5.3 نتائج متابعة آفة اللشمانيا ومقارنة الفاعلية العلاجية بين مجموعتي الدراسة :

5.3.1 تغيرات قطر الآفة بعد 4 و 6 أسابيع :

جدول 9 تغير قطر الآفة بعد 4 و 6 أسابيع :

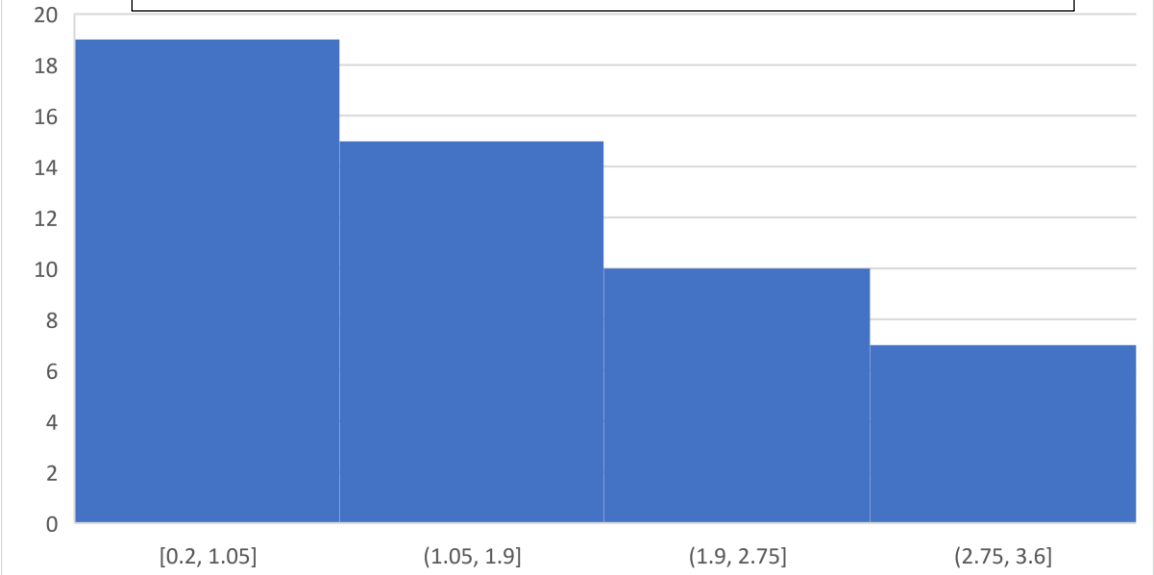
العلاج	المتغيرات	أصغر قيمة	أكبر قيمة	المتوسط الحسابي	الانحراف المعياري
البليوميسين	قطر الأفة بعد أربع أسابيع(سم)	0.2	3.5	1.47	0.9
	قطر الآفة بعد ستة أسابيع (سم)	0	3.8	1.57	1
الغلوكانتيم	قطر الأفة بعد أربع أسابيع(سم)	0	3.2	0.76	0.65
	قطر الآفة بعد ستة أسابيع (سم)	0	3.4	0.34	0.71

من الجدول السابق نلاحظ ما يلي:

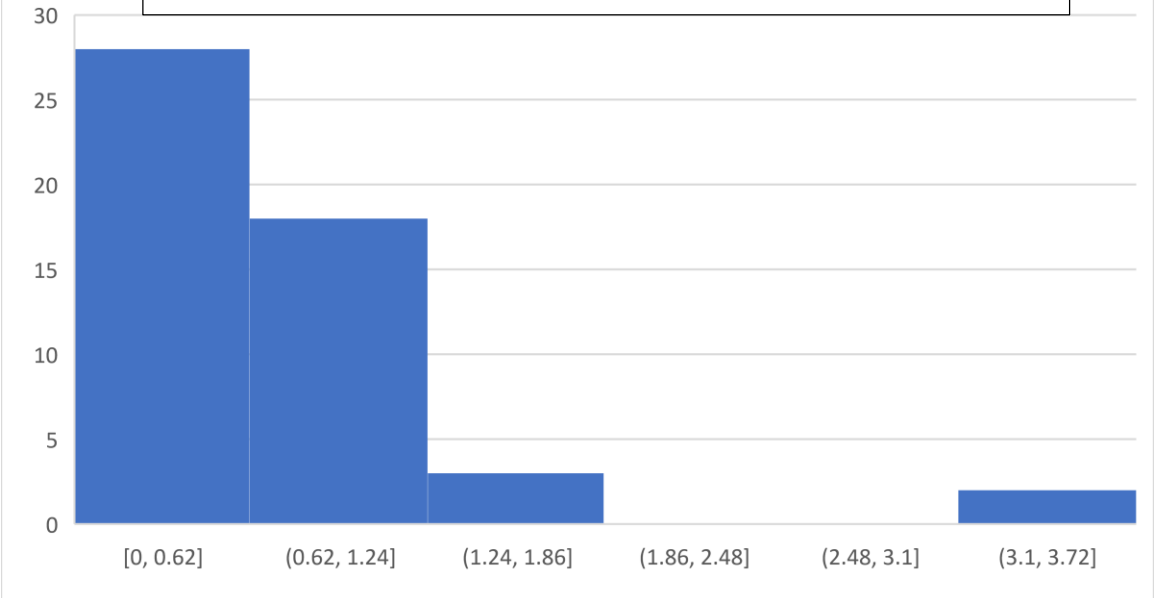
- بلغ المتوسط الحسابي لقطر الآفة بعد أربعة أسابيع للمرضى الذين تم علاجهم باستخدام البليوميسين 1.47 سم بانحراف معياري ± 0.9 سم، وبلغ قطر أصغر آفة 0.2 سم وقطر أكبر آفة 3.5 سم.
- بلغ المتوسط الحسابي لقطر الآفة بعد ستة أسابيع لمرضى الذين تم علاجهم باستخدام البليوميسين 1.57 سم بانحراف معياري ± 1 سم، وبلغ قطر أصغر آفة 0 سم (تبشرن) وقطر أكبر آفة 3.8 سم.
- بلغ المتوسط الحسابي لقطر الآفة بعد أربعة أسابيع للمرضى الذين تم علاجهم باستخدام الغلوكانتيم 0.76سم بانحراف معياري ± 0.65سم، وبلغ قطر أصغر آفة 0سم (تبشرن) وقطر أكبر آفة 3.2 سم.

- بلغ المتوسط الحسابي لقطر الآفة بعد ستة أسابيع لمرضى الذين تم علاجهم باستخدام الغلوكانتيم 0.34 سم بانحراف معياري ± 0.71 سم، وبلغ قطر أصغر آفة 0 سم (تبشرن) وقطر أكبر آفة 3.4 سم.

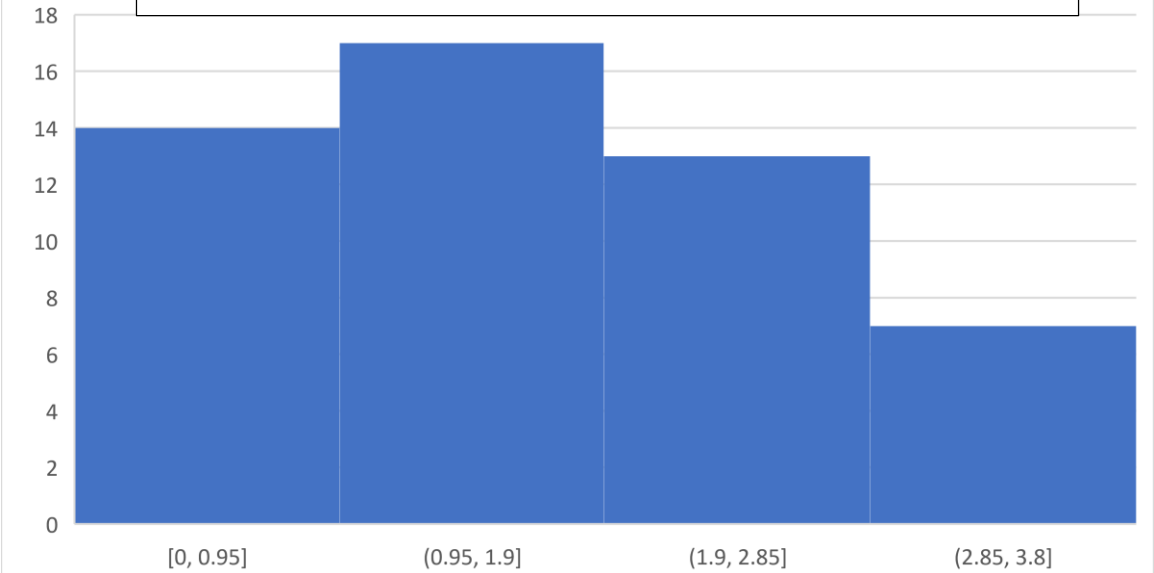
رسم توضيحي 12 : متغير قطر الآفة بعد 4 أسابيع لمجموعة البليوميسين



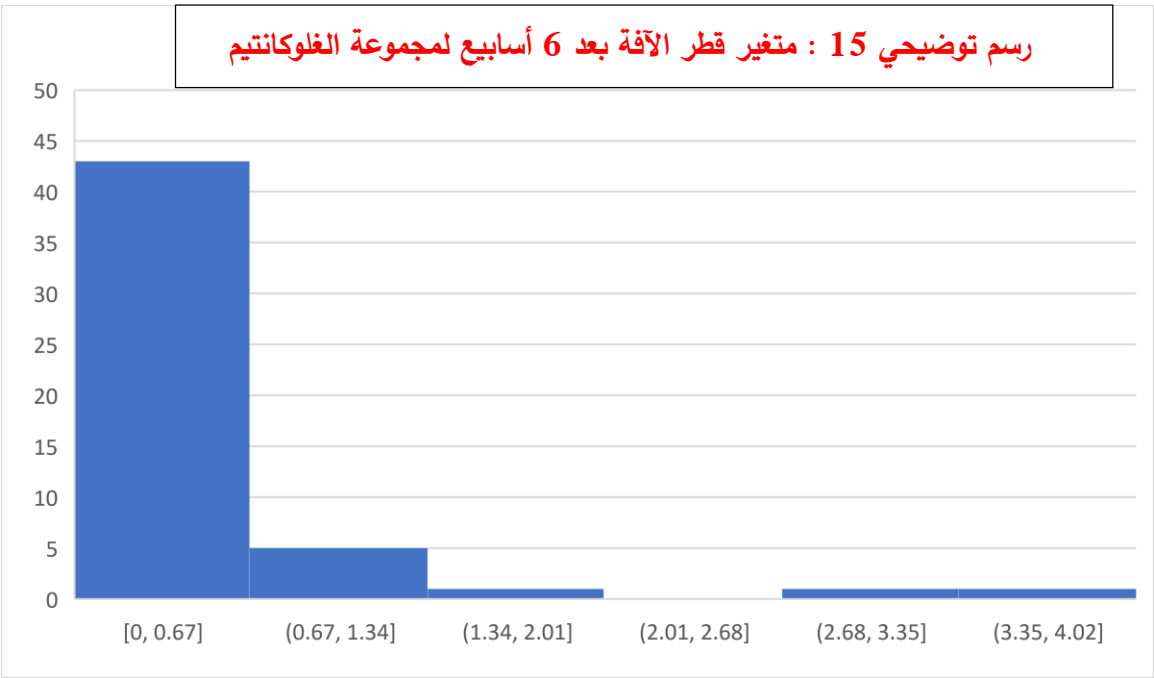
رسم توضيحي 13 : متغير قطر الآفة بعد 4 أسابيع لمجموعة الغلوكانتيم



رسم توضيحي 14 : متغير قطر الآفة بعد 6 أسابيع لمجموعة البليوميسين



رسم توضيحي 15 : متغير قطر الآفة بعد 6 أسابيع لمجموعة الغلوكانتيم



- معنوية الاختبار (P=0.200) لدراسة التوزع الطبيعي لدى كل من المتغيرين (قطر الآفة بعد أربع أسابيع، قطر الآفة بعد ستة أسابيع) عند المرضى الذين تم اعطاؤهم علاج البليومايسين أكبر من مستوى الدلالة (α=0.05) وبالتالي لا نرفض فرضية العدم التي تنص أن توزع بيانات المتغيرين (قطر الآفة بعد أربع أسابيع، قطر الآفة بعد ستة أسابيع) طبيعي.

- معنوية الاختبار (P=0.001) لدراسة التوزع الطبيعي لدى كل من المتغيرين (قطر الآفة بعد أربع أسابيع، قطر الآفة بعد ستة أسابيع) عند المرضى الذين تم اعطاؤهم علاج الغلوكانتيم أصغر من مستوى الدلالة (α=0.05) وبالتالي نرفض فرضية العدم التي تنص أن توزع بيانات المتغيرين (قطر الآفة بعد أربع أسابيع، قطر الآفة بعد ستة أسابيع) طبيعي.

سنقوم بإجراء اختبار فريدمان اللامعلمي لمقارنة قطر الآفة عند المرضى

جدول 10 اختبار فريدمان للمقارنة

Friedman Test		
بليوميسين	قيمة الاختبار	19.878
	درجة الحرية	2
	P-VALUE	0.000
ميغلومين أنتيمونات	قيمة الاختبار	71.114
	درجة الحرية	2
	P-VALUE	0.000

من الجدول السابق نلاحظ ما يلي:

- معنوية اختبار فريدمان (P=0.000) لدراسة الفرق بين قطر الآفة في الزيارة الأولى وبعد أربعة أسابيع وست أسابيع للمرضى الذين تم إعطاؤهم علاج البليومايسين، أصغر من مستوى الدلالة (α=0.05) أي أنه هناك فرق حقيقي ذو دلالة إحصائية في قطر الآفة بين الزيارات الثلاث للمرضى الذين تم إعطاؤهم علاج البليومايسين.
- معنوية اختبار فريدمان (P=0.000) لدراسة الفرق بين قطر الآفة في الزيارة الأولى وبعد أربعة أسابيع وست أسابيع للمرضى الذين تم إعطاؤهم علاج ميغلومين أنتيمونات، أصغر من مستوى الدلالة (α=0.05) أي أنه هناك فرق حقيقي ذو دلالة إحصائية في قطر الآفة بين الزيارات الثلاث للمرضى الذين تم إعطاؤهم علاج ميغلومين أنتيمونات.

لتحديد سبب الفرق الذي تم الحصول عليه من الاختبار السابق سوف نستخدم الاختبار اللامعلمي WILCOXON TEST لعينتين مترابطتين والاختبار المعلمي T-TEST للعينات المترابطة والجدول التالي يبين النتائج التي حصلنا عليها:

جدول 11 اختبار Wilcoxon signed Ranks Test للمقارنة بين عينتين مترابطتين

Wilcoxon Signed Ranks Test		
المقارنة الأولى		قطر الآفة بعد أربع أسابيع(سم) مع قطر الآفة عند أول زيارة
بليوميسين	قيمة الاختبار	-2.140[b]
	P-VALUE	0.032
	Negative Ranks	13
	Positive Ranks	32
ميغلومين أنتيمونات	قيمة الاختبار	-6.059[c]
	P-VALUE	0.000
	Negative Ranks	47
	Positive Ranks	3
المقارنة الثانية		قطر الآفة بعد ستة أسابيع (سم) مع قطر الآفة عند أول زيارة
بليوميسين	قيمة الاختبار	-2.405[b]
	P-VALUE	0.016
	Negative Ranks	14
	Positive Ranks	37
ميغلومين أنتيمونات	قيمة الاختبار	-6.141[c]
	P-VALUE	0.000
	Negative Ranks	47
	Positive Ranks	5

من الجدول السابق نلاحظ ما يلي:

- معنوية اختبار Wilcoxon signed ranks test (P=0.032) لدراسة الفرق بين قطر الآفة بعد أربع أسابيع وقطر الآفة عند أول زيارة للمريض للمستشفى وذلك للمرضى الذين تم إعطاؤهم علاج البليوميسين أصغر من مستوى الدلالة (α=0.05)، أي أنه يوجد فرق حقيقي ذو دلالة إحصائية بين قطر الآفة عند أول زيارة للمريض وقطرها بعد أربعة أسابيع وبما أن عدد الpositive ranks أكبر من عدد ال Negative ranks وبالتالي فإن قطر الآفة يرجح للازدياد بعد أربعة أسابيع من حقن البليوميسين عما كان عليه في أول زيارة للمريض.

الباب الثالث– نتائج البحث ومناقشته

- معنوية اختبار Wilcoxon signed ranks test (p=0.000) لدراسة الفرق بين قطر الآفة بعد أربع أسابيع وقطر الآفة عند أول زيارة للمريض للمستشفى وذلك للمرضى الذين تم إعطاؤهم علاج ميلغلومين أنتيمونات أصغر من مستوى الدلالة (α=0.05)، أي أنه يوجد فرق حقيقي ذو دلالة إحصائية بين قطر الآفة عند أول زيارة للمريض وقطرها بعد أربع أسابيع وبما أن عدد ال positive ranks أصغر من عدد ال negative ranks وبالتالي فإن قطر الآفة بعد أربعة أسابيع يرجح للتناقص عما كان عليه عند أول زيارة للمريض.
- معنوية اختبار Wilcoxon signed ranks test (p=0.016) لدراسة الفرق لدراسة الفرق بين قطر الآفة بعد ستة أسابيع وقطر الآفة عند أول زيارة للمريض للمستشفى وذلك للمرضى الذين تم إعطاؤهم علاج البليوميسين أصغر من مستوى الدلالة (α=0.05)، أي أنه يوجد فرق حقيقي ذو دلالة إحصائية بين قطر الآفة عند أول زيارة للمريض وقطرها بعد ستة أسابيع وبما أن عدد ال positive ranks أكبر من عدد ال negative ranks وبالتالي فإن قطر الآفة بعد ستة أسابيع يرجح للازدياد عما كان عليه عند أول زيارة للمريض.
- معنوية اختبار Wilcoxon signed ranks test (p=0.000) لدراسة الفرق لدراسة الفرق بين قطر الآفة بعد ستة أسابيع وقطر الآفة عند أول زيارة للمريض للمستشفى وذلك للمرضى الذين تم إعطاؤهم علاج ميلغلومين أنتيمونات أصغر من مستوى الدلالة (α=0.05)، أي أنه يوجد فرق حقيقي ذو دلالة إحصائية بين قطر الآفة عند أول زيارة للمريض وقطرها بعد ستة أسابيع وبما أن عدد ال positive ranks أصغر من عدد ال negative ranks وبالتالي فإن قطر الآفة بعد ستة أسابيع يرجح للتناقص عما كان عليه عند أول زيارة للمريض.

جدول 12 اختبار T لعينتين مترابطتين

Paired Samples Test				
العلاج	دراسة الفروق	قيمة الاختبار	درجة الحرية	P-VALUE

بليوميسين	قطر الأفة بعد أربع أسابيع(سم) – قطر الآفة بعد ستة أسابيع (سم)	-3.137	51	0.003
غلوكانتيم	قطر الأفة بعد أربع أسابيع(سم) – قطر الآفة بعد ستة أسابيع (سم)	9.123	51	0.000
بليوميسين	المتوسط الحسابي لقطر الأفة بعد أربع أسابيع	1.4731		
	المتوسط الحسابي لقطر الآفة بعد ستة أسابيع	1.5654		
غلوكانتيم	المتوسط الحسابي لقطر الأفة بعد أربع أسابيع	.7558		
	المتوسط الحسابي لقطر الآفة بعد ستة أسابيع	.3365		

من الجدول السابق نلاحظ ما يلي:

- معنوية اختبار T (P=0.003) لدراسة الفرق بين قطر الآفة بعد أربع أسابيع وقطر الآفة بعد ستة أسابيع للمرضى الذين تم إعطاؤهم علاج البليوميسين أصغر من مستوى الدلالة (α=0.05) أي أنه هناك فرق حقيقي ذو دلالة إحصائية بين قطر الآفة بعد أربع أسابيع وقطرها بعد ستة أسابيع وبما أن المتوسط الحسابي لقطر الآفة بعد أربع أسابيع (1.4731) أصغر من المتوسط من المتوسط الحسابي لقطر الآفة بعد ستة أسابيع (1.5654) وبالتالي فإن قطر الآفة يرجح للازدياد في الأسبوع السادس عن الأسبوع الرابع للمرضى الذين تم إعطاؤهم بليوميسين.
- معنوية اختبار T (P=0.000)لدراسة الفرق بين قطر الآفة بعد أربع أسابيع وقطر الآفة بعد ستة أسابيع للمرضى الذين تم إعطاؤهم علاج الميلغومين أنتيمونات أصغر من مستوى الدلالة (α=0.05) أي أنه هناك فرق حقيقي ذو دلالة إحصائية بين قطر الآفة بعد أربع أسابيع وقطرها بعد ستة أسابيع وبما أن المتوسط الحسابي لقطر الآفة بعد أربع أسابيع (0.7558) أكبر من المتوسط من المتوسط الحسابي لقطر الآفة بعد ستة أسابيع (0.3365) وبالتالي فإن قطر الآفة يرجح للتناقص في الأسبوع السادس عن الأسبوع الرابع للمرضى الذين تم إعطاؤهم الميغلومين أنتيمونات.

الباب الثالث– نتائج البحث ومناقشته

من نتائج اختبار Wilcoxon signed ranks test واختبار T لعينتين مترابطتين نلاحظ أن قطر الآفة للمرضى الذين تم علاجهم بالبليوميسين ازداد مع مرور الأسابيع، بينما قطر الآفة للمرضى الذين تم علاجهم بالميغلومين أنتيمونات انخفض مع مرور الأسابيع وبالتالي فإن علاج البليوميسين غير فعال وكذلك نجد أن الميغلومين أنتيمومات فعال وأفضل من البليوميسين.

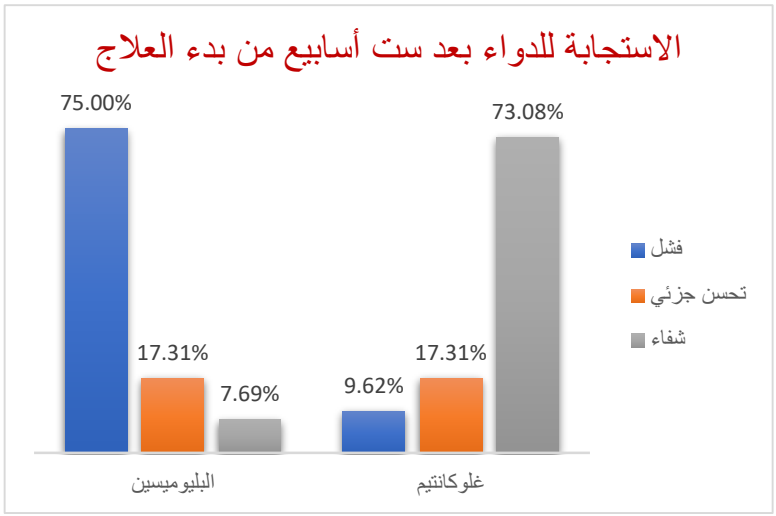
5.3.2 متغير الاستجابة للعلاج بعد 6 أسابيع (شفاء , تحسن جزئي , فشل) :

جدول 13 توزيع مفردات العينة (الآفات)المعالجة بالبليوميسين والغلوكانتيم وفق متغير الاستجابة للعلاج بعد ستة أسابيع

العلاج		الاستجابة للعلاج بعد 6 أسابيع			
		فشل	تحسن جزئي	شفاء	الإجمالي
البليوميسين	التكرار	39	9	4	52
	النسبة	75.00%	17.31%	7.69%	100.00%
غلوكانتيم	التكرار	5	9	38	52
	النسبة	9.62%	17.31%	73.08%	100.00%
الإجمالي	التكرار	44	18	42	104
	النسبة	42.31%	17.31%	40.38%	100.00%

من الجدول السابق نلاحظ ما يلي:

- كانت نتيجة الاستجابة بعد ستة أسابيع لدى 75% من مفردات عينة الدراسة الذين تم علاجهم باستخدام البليوميسين تدل على فشل العلاج، بينما 17.31% منهم حدث لديهم تحسن جزئي و7.69% تم شفاؤهم.
- كانت نتيجة الاستجابة بعد ستة أسابيع لدى 73.08% من مفردات عينة الدراسة الذين تم علاجهم باستخدام الغلوكانتيم تدل على شفاؤهم، بينما 17.31% منهم حدث لديهم تحسن جزئي و9.62% تم فشل العلاج لديهم.



رسم توضيحي 16

- لدراسة وجود فروق إحصائية بين المجموعتين بالنسبة للفاعلية العلاجية في الأسبوع السادس ، طبقنا اختبار Chi-square، ووجدنا أن قيمة مستوى الدلالة $p< 0.05$، وأصغر حتى من 0.001؛ أي قيمة مهمة إحصائياً، وعليه نرفض فرضية العدم H0 ونقبل الفرضية البديلة H1، ونستنتج وجود فرق مهم إحصائياً في الفاعلية العلاجية بين مجموعتي الدراسة بمتابعة ل 6 أسابيع مع نسب شفاء أعلى في مجموعة الغلوكانتيم .

5.3.3 متغير النكس بعد 3 أشهر من انتهاء العلاج :

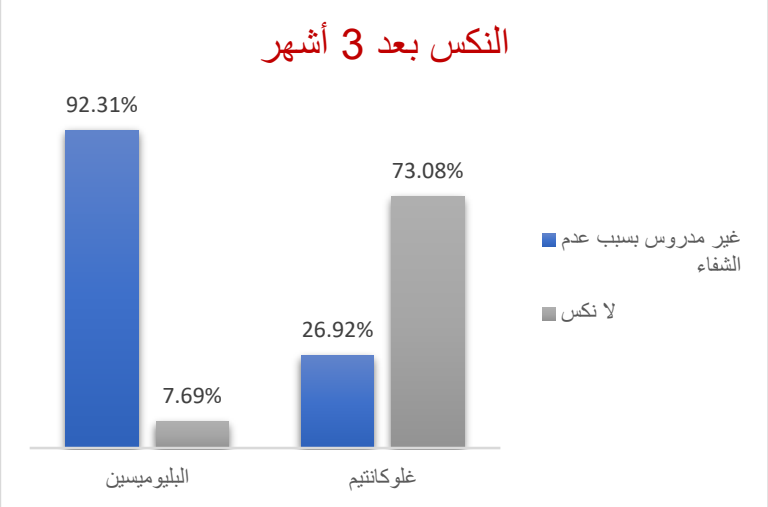
جدول 14 توزيع مفردات العينة (المرضى)المعالجين بالبليوميسين والغلوكانتيم وفق متغير النكس بعد 3 أشهر

العلاج		النكس بعد 3 أشهر		
		غير مدروس بسبب عدم الشفاء	لا نكس	الإجمالي
البليوميسين	التكرار	48	4	52
	النسبة	92.31%	7.69%	100.00%
غلوكانتيم	التكرار	14	38	52
	النسبة	26.92%	73.08%	100.00%
الإجمالي	التكرار	62	42	104
	النسبة	59.62%	40.38%	100.00%

من الجدول السابق نلاحظ ما يلي:

- 92.31% من مفردات عينة الدراسة الذين تم علاجهم بالبليوميسين لم يتم دراسة النكس لديهم بعد ثلاثة أشهر بسبب عدم الشفاء، أما بالنسبة للأربعة أشخاص الذين تم شفاؤهم فلم يحدث لديهم نكس.

- 26.92% من مفردات عينة الدراسة الذين تم علاجهم بالغلوكانتيم لم يتم دراسة النكس لديهم بعد ثلاثة أشهر بسبب عدم الشفاء، أما بالنسبة للأشخاص الذين تم شفاؤهم والبالغ عددهم 38 ويمثلون 73.98% من إجمالي الأفراد الذين تمت معالجتهم بالغلوكانتيم فلم يحدث لديم أي نكس بعد ثلاثة أشهر.



رسم توضيحي 17

- بالمحصلة لم يحدث نكس خلال 3 أشهر لأي من الآفات الشافية في المجموعتين و بذلك لا داعٍ لإجراء اختبارات إحصائية .

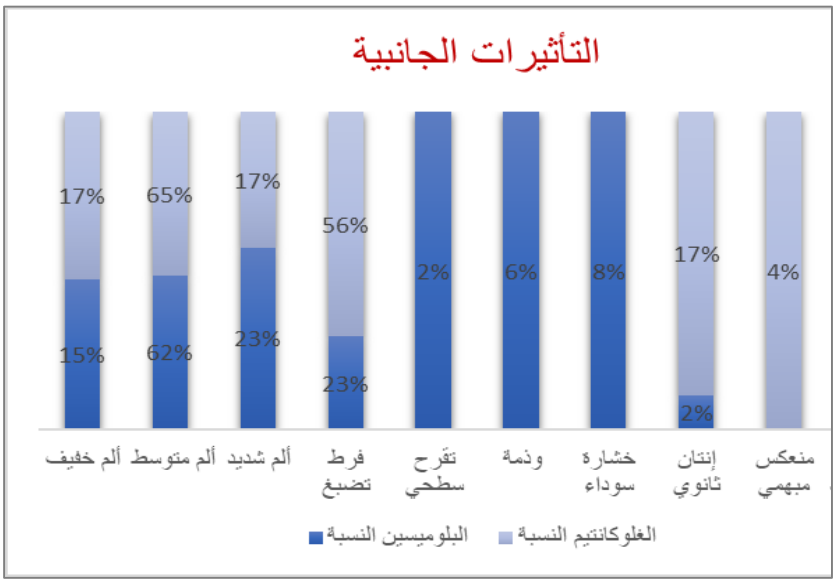
5.3.4 متغير التأثيرات الجانبية :

جدول 15 توزيع مفردات العينة (المرضى) المعالجين بالبليوميسين والغلوكانتيم وفق متغير التأثيرات الجانبية

العلاج	التأثيرات الجانبية								
	ألم خفيف	ألم متوسط	ألم شديد	فرط تضبغ	تقرح سطحي	وذمة	خشارة سوداء	إنتان ثانوي	منعكس مبهمي
البلوميسين	8	32	12	12	1	3	4	1	0
	15%	62%	23%	23%	2%	6%	8%	2%	0%
الغلوكانتيم	9	34	9	29	0	0	0	9	2
	17%	65%	17%	56%	0%	0%	0%	17%	4%

من الجدول السابق نلاحظ ما يلي: 62% من مفردات العينة الذين تم علاجهم باستخدام البليوميسين عانوا من الألم المتوسط، بينما 23% كان لديهم ألم شديد وكذلك فرط تصبغ، بينما 15% كان لديهم ألم خفيف، 8% ظهر لديهم خشارة سوداء، 6% وذمة، 2% إنتان ثانوي.

- 65% من مفردات العينة الذين تم علاجهم باستخدام الغلوكانتيم عانوا من ألم متوسط، بينما 56% كان لديهم فرط تضبغ، 17% عانوا من الألم الشديد وكذلك هناك 17% من المرضى ضمن هذه المجموعة عانوا من الألم الخفيف والإنتان الثانوي، وكان لدينا 4% ظهر لديهم منعكس مبهمي



رسم توضيحي 18

دراسة الفرق بين العلاجين في الآثار الجانبية من حيث شدة الألم:

جدول 16 اختبار كاي تربيع

Pearson Chi-Square	قيمة الاختبار	درجة الحرية	P-VALUE
	.548[a]	2	.760

معنوية اختبار Chi-Square Test (p=0.760) لدراسة العلاقة بين العلاج المستخدم لمرض الليشمانيا والتأثيرات الجانبية التي تظهر نتيجة كل من العلاجين أكبر من مستوى الدلالة (α=0.05) وبالتالي فإنه ليس هناك فرق حقيقي ذو دلالة إحصائية بين المتغيرين، أي أن شدة الألم الناتجة عن الحقن مستقلة عن العلاج المستخدم للمرض.

5.3.5 تحديد الفروق في نسبة الاستجابة تبعاً للمتغيرات (عمر المريض، مكان الآفة، عمر الآفة ، قطر الآفة):

جدول 17 اختبار فيشر للمقارنة بين متغير الاستجابة للدواء بعد ستة أسابيع من العلاج ومتغير مكان الإصابة

اختبار فيشر للمقارنة بين متغير الاستجابة للدواء بعد ستة أسابيع من العلاج ومتغير مكان الإصابة		قيمة الاختبار	P-VALUE
بليوميسين	Fisher's Exact Test	17.596	0.008
ميغلومين أنتيمونات	Fisher's Exact Test	13.955	0.056

من الجدول السابق نلاحظ ما يلي:

- معنوية اختبار فيشر (p=0.008) لدراسة الفرق في الاستجابة للدواء بعد ستة أسابيع من العلاج وفق مكان الإصابة للمرضى المعالجين باستخدام البليوميسين أصغر من مستوى الدلالة (α=0.05) وبالتالي هنالك فرق حقيقي ذو دلالة إحصائية بين المتغيرين، أي أنه هناك فرق في استجابة المرضى للبليوميسن وفق مكان الإصابة و سنحدد طبيعة هذا الفرق :

جدول 18 الجدول التقاطعي بين الاستجابة للدواء بعد ستة أسابيع من العلاج ومتغير مكان الإصابة للمرضى المعالجين للبليوميسين

العلاج		مكان الإصابة						
		الوجه	العنق	اليد	الساعد	الساق	القدم	Total
الاستجابة للدواء بعد ست أسابيع من بداية العلاج	فشل	9	0	5	11	6	8	39
	تحسن جزئي	0	2	1	1	5	0	9
	شفاء	1	0	1	2	0	0	4
Total		10	2	7	14	11	8	52

من الجدول السابق نلاحظ ما يلي:

- إن إجمالي الأفراد الذين فشل لديهم العلاج هو 39 والعدد الأكبر منهم مصاب في الساعد حيث بلغ عددهم 11، بينما إجمالي الأفراد الذين حصل لديهم تحسن جزئي هو 9 والعدد الأكبر منهم مصاب في القدم، وأخيراً

إجمالي الأفراد الذين تم شفاؤهم هو 4 وكان إثنان منهم مصاب في الساعد وأخر في اليد والرابع مصاب في الوجه.

- معنوية اختبار فيشر (p=0.056) لدراسة الفرق في الاستجابة للدواء بعد ستة أسابيع من العلاج وفق مكان الإصابة للمرضى المعالجين باستخدام الغلوكانتيم أكبر من مستوى الدلالة (α=0.05) وبالتالي ليس هناك فرق حقيقي ذو دلالة إحصائية بين المتغيرين، أي أنه لا يوجد فرق في استجابة المرضى للغلوكانتيم وفق مكان الإصابة.

جدول 19 الانحدار اللوجستي لدراسة الفرق في الاستجابة في الأسبوع السادس وفقاً لعمر المريض وعمر الاندفاع وقطر الاندفاع

العلاج	الاستجابة للدواء بعد ست أسابيع من بداية العلاج		B	Sig.	Exp(B)
بليوميسين	فشل	عمر المريض	.058	.391	1.059
		عمر الاندفاع	.107	.144	1.124
		قطر الاندفاع	4.545	.075	94.198
	شفاء	عمر المريض	.116	.105	1.123
		عمر الاندفاع	2.441	.081	14.233
		قطر الاندفاع	3.408	.190	30.200
ميغلومين أنتيمونات	فشل	عمر المريض	.034	.422	1.034
		عمر الاندفاع	1.238	.118	1.686
		قطر الاندفاع	.443	.475	1.557
	شفاء	عمر المريض	-.020	.577	.980
		عمر الاندفاع	.277	.466	1.216
		قطر الاندفاع	.328	.531	1.389

- جميع القيم المعنوية لاختبار الانحدار اللوجستي في الجدول السابق أكبر من مستوى الدلالة (α=0.05) و بالتالي ليس هناك فروق حقيقية ذات دلالة إحصائية بين المتغيرات , أي أنه لا يوجد فرق في استجابة المرضى وفقاً لعمر المريض أو عمر الاندفاع أو قطر الاندفاع في أي من المجموعتين .

الفصل السادس: مناقشة النتائج

– نظراً لمحدودية توفر علاجات اللشمانيا الجلدية هناك حاجة إلى بدائل علاجية متوفرة تشكل خطاً ثانياً في المعالجة. إن استخدام البليومسين حقناً موضعياً في علاج اللشمانيا مقتصر على تقرير حالة case report و غير خاضع للدراسة على عدد كبير من المرضى . من المقترح أن آلية التأثير تعتمد على شطر سلسلة الـ DNA ، حيث أنه بوجود الأوكسجين الجزيئي و الحديد Fe^{+2} مع عامل مرجع فإن البليوميسين قادر على توليد جذور حرة تسبب أذية تأكسدية للحمض النووي ، كما يسبب إيقاف الخلية في المراحل M و G2 من دورتها (8) .

– تم إجراء دراستنا على 104 مريضاً (52 مريضاً تلقوا العلاج الموضعي بالبليوميسين و 52 مريضاً تلقوا العلاج الموضعي بالغلوكانتيم) .

– باستخدام الاختبارات الإحصائية تم إثبات تجانس ذراعي العينة من الناحية العمرية، و الجنسية، عمر الاندفاع، موضع الآفة، الموقع الجغرافي للعدوى، قطر الاندفاع و وجود تقرح أو تجلب و بالتالي صلاحية العينة للمقارنة دون رد النتائج لاحقاً لفروقات في هذه المتغيرات بين المجموعتين .

– بمقارنة الفاعلية العلاجية للبليوميسين و غلوكانتيم لوحظ بمتابعة الأسبوع الرابع زيادة في وسطي قطر الآفة (1.47 سم) في مجموعة البليوميسين عن الزيارة الأولى (1.37 سم) مقابل تناقصه في مجموعة الغلوكانتيم (0.76 سم) عن الزيارة الأولى (1.45 سم) بصورة مهمة إحصائياً على غير المتوقع .

– أيضاً بمتابعة الأسبوع السادس كانت نسب الشفاء التام و التظهرن أعلى بصورة مهمة إحصائياً في مجموعة الغلوكانتيم (P=0.001) ، و فيما يخص قطر الآفة لوحظ زيادة في وسطي قطر الآفة في مجموعة البليوميسين (1.57 سم) عن متابعة الأسبوع الرابع كذلك بصورة مهمة إحصائياً بينما استمرت الآفات بالتراجع في مجموعة الغلوكانتيم .

– مما سبق نجد أنه بمقارنة النتائج العلاجية ضمن المجموعة بين الزيارة القاعدية و 4 أسابيع و 6 أسابيع ، لم يكن التحسن ملحوظاً في مجموعة البليوميسين على النقيض من مجموعة غلوكانتيم .

– رغم تقرير الحالة عن فعالية البليوميسين في حالتي لشمانيا جلدية (6) و ذكر هذا الاستخدام لاحقاً في مراجعتين منهجيتين (8) (53) إلا أن عدد المرضى غير ممثل للجمهرة و غير كافٍ لإثبات فعالية الدواء . بالمقابل أجريت دراستنا على عدد مناسب من المرضى و أثبتت عدم فاعلية البليوميسين في علاج اللشمانيا مقارنة بالعلاج المرجعي . قد يعزى فشل العلاج إلى امتلاك الطفيلي فعالية هيدرولاز معطلة للبليوميسين . و يمكن أن يعزى فشل العلاج في معظم الحالات و نجاحه في حالات قليلة إلى حدوث الشفاء العفوي في هذه الحالات أو تأثر يعض الذراري دون الأخرى أو عدم كفاية عدد الجلسات العلاجية في الحالات غير الشافية .

– لوحظ عدم حدوث أي حالة نكس للحالات الشافية في أي من المجموعتين بمتابعة لمدة 3 أشهر .

– لوحظ فرق في التأثيرات الجانبية للدوائين ، و هو أمر مقبول نظراً لتغاير خواصهما ، و لم يكن هناك فروق مهمة إحصائياً من ناحية شدة الألم الناتجة عن الحقن في كل من المجموعتين رغم استخدام التخدير الموضعي مع البليوميسين و عدم استخدامه مع الغلوكانتيم . كما سجلت دراستنا التأثيرات الجانبية التالية للعلاج بالبليوميسين : ألم ، وذمة ، فرط تصبغ ، تقرح سطحي ، خشارة سوداء ، و هي مماثلة للتأثيرات المبلغ عنها في الدراسات المجراة على الحقن الموضعي للبليوميسين (7).

– لم تكن الاستجابة للعلاج في المجموعتين تابعة لمتغيرات عمر المريض و عمر الآفة و قطر لآفة و موقعها باستثناء أنه يوجد فرق إحصائي مهم في الاستجابة في مجموعة البليوميسن بحسب مكان الإصابة لا يمكن تفسيره علمياً و قد يكون بمحض الصدفة بسبب قلة عدد الحالات الشافية في ذراع البليوميسين .

الفصل السابع: المقارنة مع الدراسات العالمية

- إن دراستنا هذه هي الأولى عالمياً، في تقصي فاعلية حقن البليوميسين داخل الآفة لعلاج الليشمانيا، والمنشور في الأدب الطبي، هو تقرير حالة وحيد فقط نشرها Soyuer وزملاؤه في مجلة JAMA Dermatology عام 1988 (6)، تناولت علاج حالتين من داء اللشمانيا الجلدي، المقاوم للعلاج بأنتيمونات (stiphophen) بحقنة واحدة من بليوميسين .

كانت المادة المستخدمة عبارة عن محلول 1٪ من كبريتات بليوميسين في محلول ملحي عادي، حقن 1.5 ملغ من بليوميسين داخل الآفة، ولوحظ وذمة وألم كبيرين بعد 48 إلى 72 ساعة من العلاج، وفي غضون أربعة أسابيع جفت الآفات، وشفيت.

بالمقارنة مع دراستنا على 52 مريضاً، عولج بحقن بليوميسين بتركيز 1U/ml، مع ليدوكائين 1%، ضمن الآفة حتى ابيضاضها على جلسة أو جلستين بفاصل 4 أسابيع، مما سبق يلاحظ اختلاف بروتوكول الحقن – البروتوكول المستخدم في دراستنا هو المعتمد في معظم الدراسات المجراة على الحقن الموضعي للبليوميسين في أمراض جلدية أخرى – فضلاً عن كون نتائجنا تظهر أن بليوميسين ذو فاعلية أقل من غلوكانتيم في علاج اللشمانيا الجلدية بخلاف تقرير الحالة السابق.

الجدول 1-7 : المقارنة بين دراستنا و الدراسة العالمية :

	الدراسة الحالية	دراسة Soyuer
المكان	سوريا	تركيا
نمط الدراسة	دراسة تجريبية عشوائية مضبوطة بالشاهد	تقرير حالة
حجم العينة	52 آفة تمت مقارنتها مع 52 آفة معالجة بالغلوكانتيم	2 مرضى
الدواء المطبق	محلول بليوميسين 1U/ml مع ليدوكائين 1% حقن موضعي ضمن الآفة حتى ابيضاضها على جلستين الفاصل بينهما 4 أسابيع	1% من البليوميسين في محلول ملحي عادي , حقن 1.5 مع من البليوميسين ضمن الآفة على جلسة وحيدة .
النتائج العلاجية	7.69% شفاء 17.31% تحسن جزئي 75% فشل	100% شفاء

- الجدول 2-7 : نسب شفاء اللشمانيا الجلدية بالحقن الموضعي لميغلومين أنتيمونات مرتين أسبوعياً في بعض الدراسات العالمية مقارنة بدراستنا :

الدراسة	المكان و الزمان	عدد المرضى	معدل الشفاء	مدة العلاج
دراستنا	سوريا -2022	52	%73.08	متابعة 6 أسابيع
Javadi(80)	إيران-2022	90	%89.2	وسطي مدة الشفاء 37 يوماً
Nilforoushzadeh(81)	إيران-2014	100	%79.2	متابعة 8 أسابيع
Khamesipour(82)	إيران-2010	31	%77	وسطي مدة الشفاء 58±5 يوماً

نلاحظ من الجدول السابق تقارب نسب الشفاء و مدة المتابعة بين دراستنا و الدراسات العالمية مع اختلاف حجم العينة .

الباب الثالث- نتائج البحث ومناقشته

الفصل الثامن: الخلاصة والمحددات والتوصيات

8.1 الخلاصة

بناء على نتائج دراستنا هذه، (وهي الدراسة الأولى من نوعها عالمياً، على حد علمنا، في استقصاء فاعلية بليوميسين في علاج اللشمانيا الجلدية)، لم يكن حقن بليوميسين داخل الآفة فاعلاً في علاج اللشمانيا مقارنة بالعلاج المعياري (غلوكانتيم)، بل كان أقل فاعلية منه وذلك بمتابعة لمدة 3 أشهر، و لم يحدث نكس لأي من الحالات الشافية المجموعتين , كما كانت التأثيرات الجانبية متنوعة بين المجموعتين مع ملاحظة كونها متقاربة الشدة و التحمل و العدد .

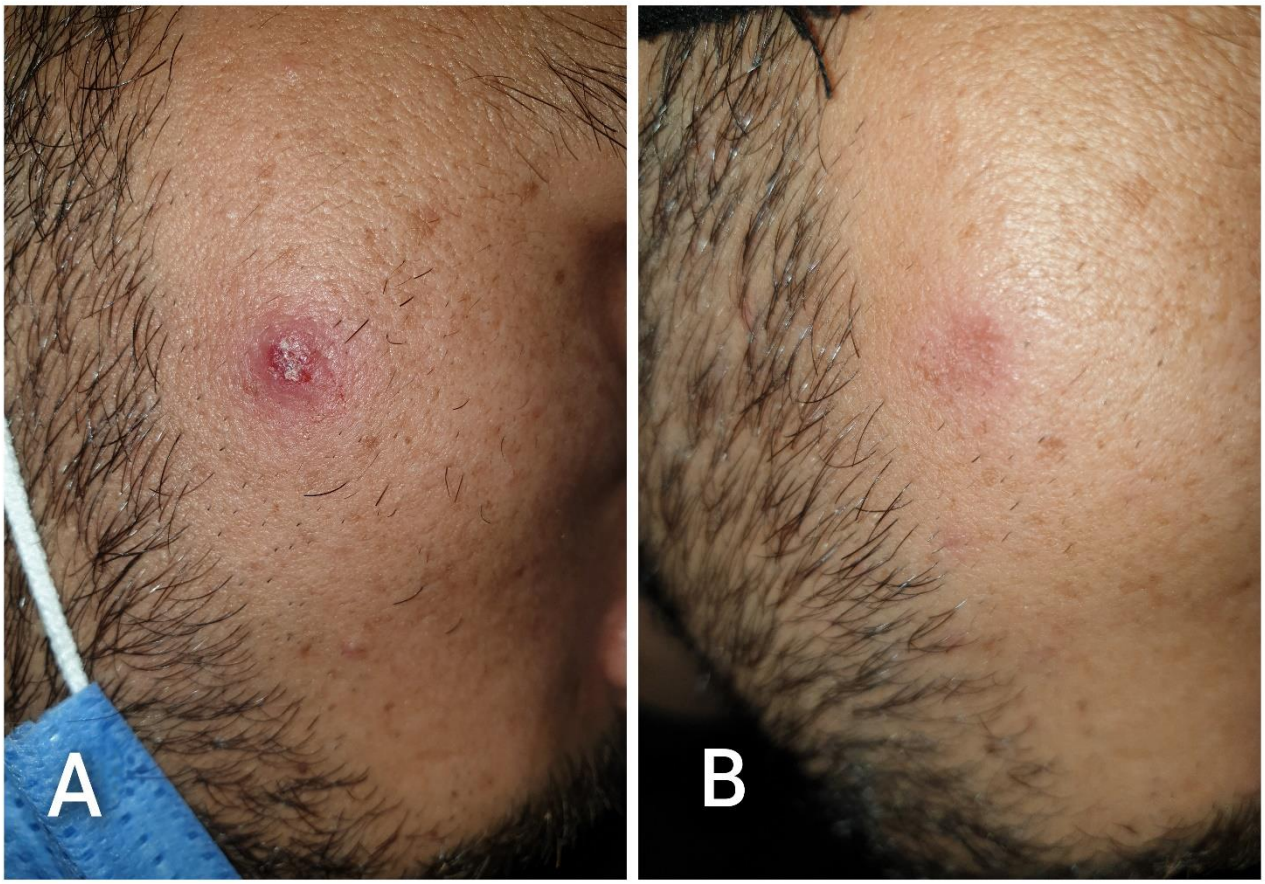
8.2 المحددات

1. كون الدراسة وحيدة المركز.
2. فترة المتابعة أصغرية.
3. غياب التعمية في الدراسة .
4. عدم إجراء تحري مباشر لإثبات الشفاء مخبرياً و عدم إجراء تنميط للطفيلي.
5. عدم وجود دراسات تجريبية سابقة مماثلة يمكن البناء عليها أو المقارنة بها .

8.3 التوصيات

1. لا نوصي باستعمال الحقن الموضعي للبليوميسين كخط علاجي فعال في علاج اللشمانيا الجلدية وفق ما آلت إليه نتائج دراستنا .
2. نوصي بإجراء دراسات أخرى على البليوميسين باستخدام تراكيز أعلى , و عدد أكبر أو تواتر أعلى من الجلسات العلاجية.

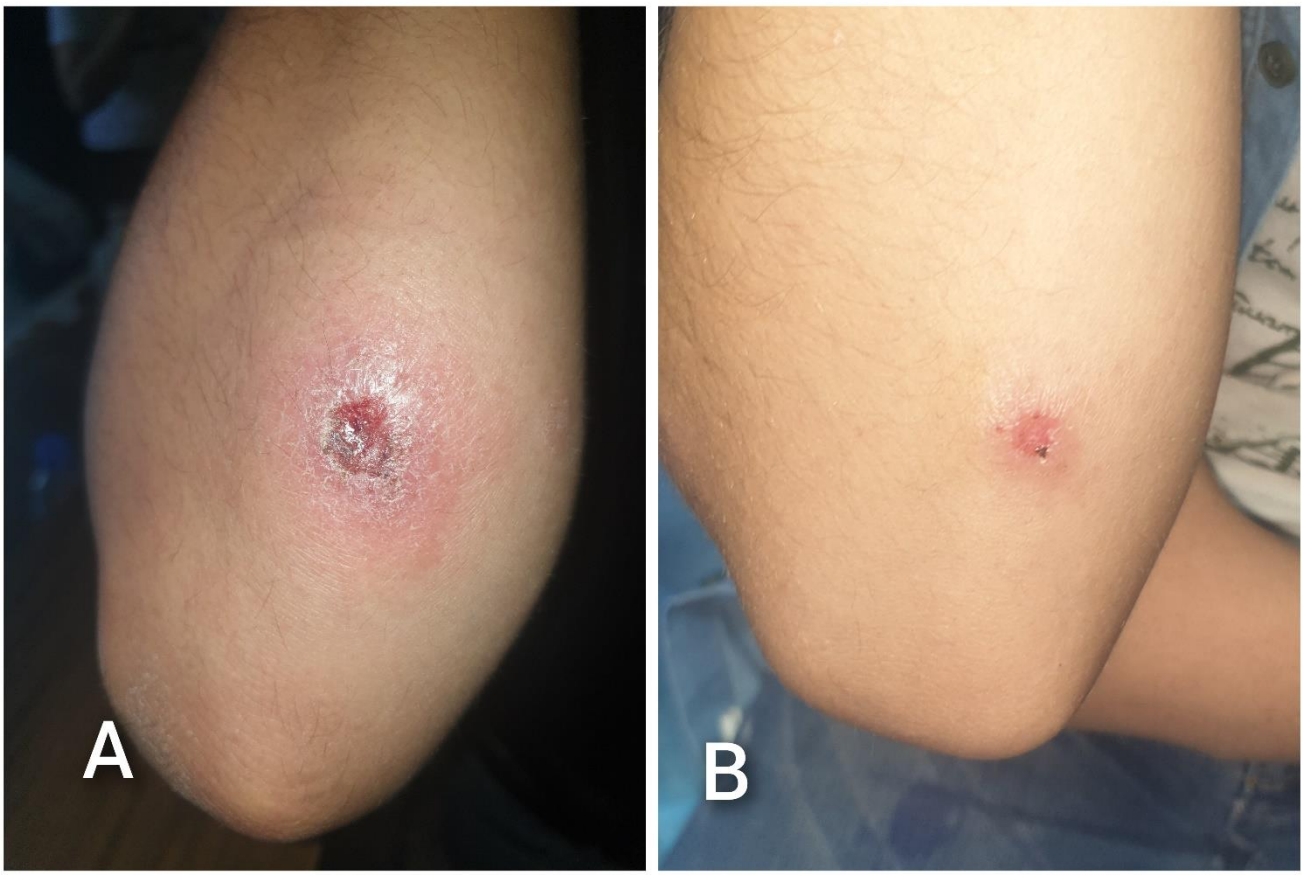
حالات سريرية



حالة (1) : حالة شفاء بعد العلاج بالحقن الموضعي للبليوميسين

A : قبل العلاج , B : بعد 6 أسابيع من العلاج

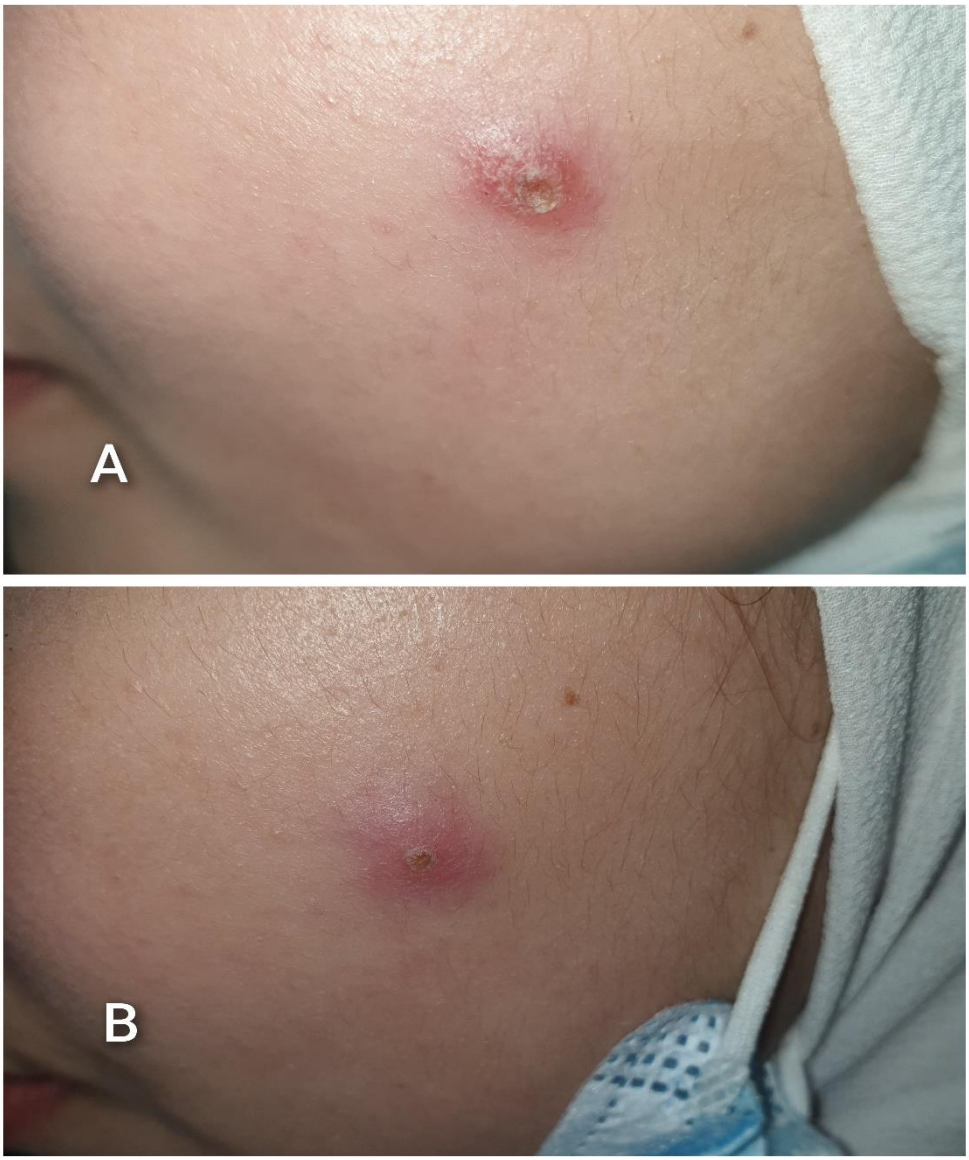
حالات سريرية



حالة (2) : حالة تحسن جزئي بعد العلاج بالحقن الموضعي للبليوميسين

A : قبل العلاج , B : بعد 6 أسابيع من العلاج

حالات سريرية



حالة (3) : حالة فشل علاج بالحقن الموضعي للبليوميسين

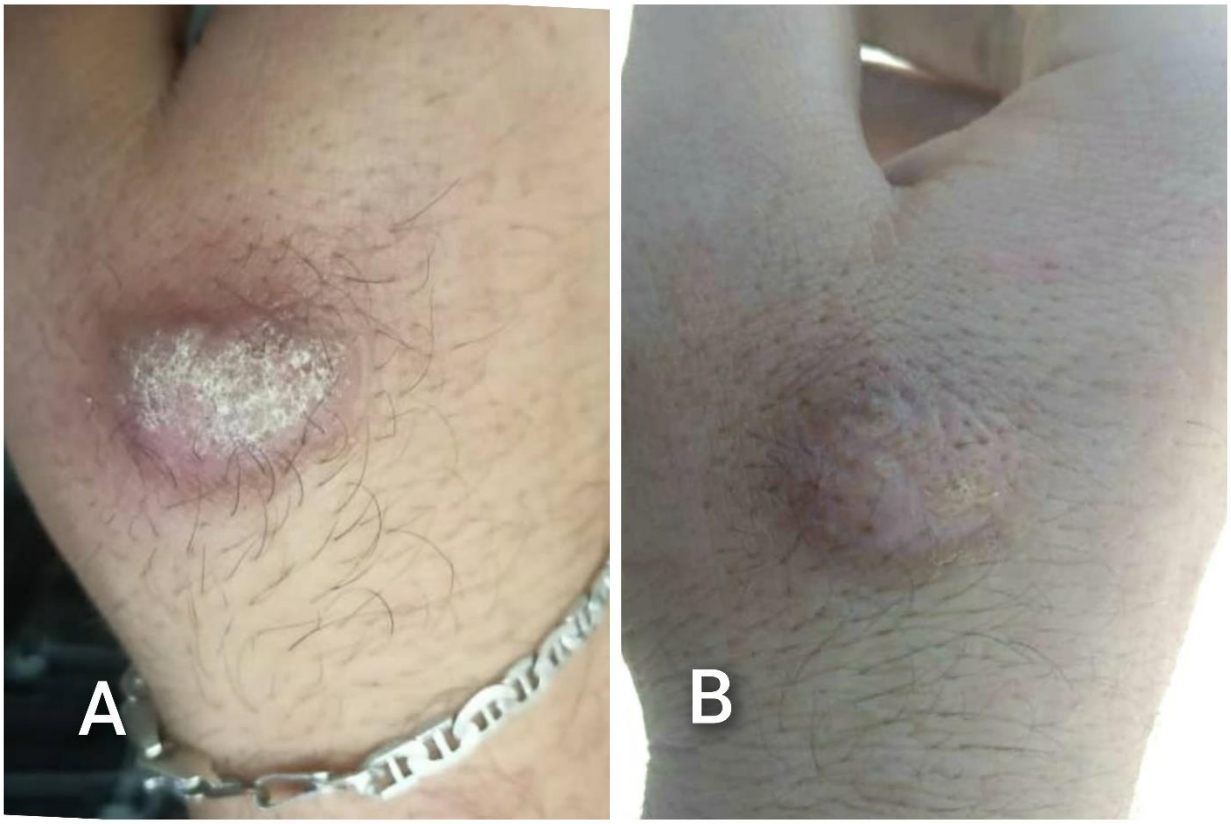
A : قبل العلاج , B : بعد 6 أسابيع من العلاج

حالات سريرية

حالة (4) : حالة شفاء بالحقن الموضعي للغلوكانتيم

A : قبل العلاج , B : بعد 4.5 أسابيع من العلاج

حالات سريرية



حالة (5) : حالة تحسن جزئي بالحقن الموضعي للغلوكانتيم

A : قبل العلاج , B : بعد 6 أسابيع من العلاج

حالات سريرية

حالة (6) : حالة فشل علاج بالحقن الموضعي للغلوكانتيم

A : قبل العلاج , B : بعد 6 أسابيع من العلاج

المراجع

1. Maxfield L, Crane JS. Leishmaniasis. StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing Copyright © 2023, StatPearls Publishing LLC.; 2023.
2. Bodimeade C, Marks M, Mabey D. Neglected tropical diseases: elimination and eradication. Clin Med (Lond). 2019;19(2):157-60.
3. Organization WH. Manual for case management of cutaneous leishmaniasis in the WHO Eastern Mediterranean Region. 2014.
4. Aronson NE, Joya CA. Cutaneous Leishmaniasis: Updates in Diagnosis and Management. Infect Dis Clin North Am. 2019;33(1):101-17.
5. Brito NC, Rabello A, Cota GF. Efficacy of pentavalent antimoniate intralesional infiltration therapy for cutaneous leishmaniasis: A systematic review. PLoS One. 2017;12(9):e0184777.
6. Soyuer Ü, Aktaş E. Intralesional Bleomycin Therapy for Leishmaniasis Cutis. Archives of Dermatology. 1988;124(10):1571-.
7. Bik L, Sangers T, Greveling K, Prens E, Haedersdal M, van Doorn M. Efficacy and tolerability of intralesional bleomycin in dermatology: A systematic review. J Am Acad Dermatol. 2020;83(3):888-903.
8. Saitta P, Krishnamurthy K, Brown LH. Bleomycin in dermatology: a review of intralesional applications. Dermatol Surg. 2008;34(10):1299-313.
9. González U, Pinart M, Reveiz L, Rengifo-Pardo M, Tweed J, Macaya A, et al. Designing and reporting clinical trials on treatments for cutaneous leishmaniasis. Clinical infectious diseases. 2010;51(4):409-19.
10. Piscopo TV, Mallia Azzopardi C. Leishmaniasis. Postgrad Med J. 2007;83(976):649-57.
11. Handman E. Leishmaniasis: current status of vaccine development. Clin Microbiol Rev. 2001;14(2):229-43.
12. Bates PA. Transmission of Leishmania metacyclic promastigotes by phlebotomine sand flies. Int J Parasitol. 2007;37(10):1097-106.
13. Mosser DM, Miles SA. Avoidance of Innate Immune Mechanisms by the Protozoan Parasite, Leishmania spp. In: Madame Curie Bioscience Database [Internet]. Austin (TX): Landes Bioscience; 2000-2013.

14. I. AbadÃ-as-Granado, A. Diago, P.A. Cerro, A.M. Palma-Ruiz, Y. Gilaberte, Cutaneous and Mucocutaneous Leishmaniasis, Actas Dermo-SifiliogrÃ¡ficas (English Edition), Volume 112, Issue 7, 2021, Pages 601-618, ISSN 1578-2190 .

15. Handler MZ, Patel PA, Kapila R, Al-Qubati Y, Schwartz RA. Cutaneous and mucocutaneous leishmaniasis: Differential diagnosis, diagnosis, histopathology, and management. J Am Acad Dermatol. 2015 Dec;73(6):911-26; 927-8.

16. de Vries HJ, Reedijk SH, Schallig HD. Cutaneous leishmaniasis: developments in diagnosis and management. Am J Clin Dermatol. 2015;16(2):99-109.

17. Croft SL, Sundar S, Fairlamb AH. Drug resistance in leishmaniasis. Clin Microbiol Rev. 2006;19(1):111-26.

18. Frézard, Frédéric, Demicheli, Cynthia, Kato, Kelly C., Reis, Priscila G. and Lizarazo-Jaimes, Edgar H.. "Chemistry of antimony-based drugs in biological systems and studies of their mechanism of action" Reviews in Inorganic Chemistry, vol. 33, no. 1, 2013, pp. 1-12.

19. Abadi, M.F.S., Moradabadi, A., Vahidi, R. et al. High resolution melting analysis and detection of Leishmania resistance: the role of multi drug resistance 1 gene. Genes and Environ 43, 36 (2021).

20. Markle WH, Makhoul K. Cutaneous leishmaniasis: recognition and treatment. Am Fam Physician. 2004;69(6):1455-60.

21. Satyavan Sharma, Nitya Anand, Chapter 15 - Organometallics, Editor(s): Satyavan Sharma, Nitya Anand, Pharmacochemistry Library, Elsevier, Volume 25, 1997, Pages 384-392, ISSN 0165-7208, ISBN 9780444894762 .

22. Sundar S, Chakravarty J. Liposomal amphotericin B and leishmaniasis: dose and response. J Glob Infect Dis. 2010 May;2(2):159-66.

23. Madusanka RK, Silva H, Karunaweera ND. Treatment of Cutaneous Leishmaniasis and Insights into Species-Specific Responses: A Narrative Review. Infect Dis Ther. 2022 Apr;11(2):695-711.

24. Iracema Arevalo and others, Role of Imiquimod and Parenteral Meglumine Antimoniate in the Initial Treatment of Cutaneous Leishmaniasis, Clinical Infectious Diseases, Volume 44, Issue 12, 15 June 2007, Pages 1549–1554.

25. Galvão EL, Rabello A, Cota GF. Efficacy of azole therapy for tegumentary leishmaniasis: A systematic review and meta-analysis. PLoS One. 2017 Oct 9;12(10):e0186117.

26. Zewdie KA, Hailu HG, Ayza MA, Tesfaye BA. Antileishmanial Activity of Tamoxifen by Targeting Sphingolipid Metabolism: A Review. Clin Pharmacol. 2022 Feb 21;14:11-17.

27. Dogra J. A double-blind study on the efficacy of oral dapsone in cutaneous leishmaniasis. Trans R Soc Trop Med Hyg. 1991;85(2):212-3.

المراجع

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

29. Bumb R A, Mehta R D. Oral rifampicin in cases of cutaneous leishmaniasis with multiple lesions (A pilot study). Indian J Dermatol Venereol Leprol 2002;68:272.

30. Loiseau PM, Cojean S, Schrével J. Sitamaquine as a putative antileishmanial drug candidate: from the mechanism of action to the risk of drug resistance. Parasite. 2011 May;18(2):115-9.

31. مروة الشعار . تقييم فعالية الألوبيرينول في علاج اللشمانيا الجلدية . مشفى الأمراض الجلدية الجامعي بدمشق 2023 .

32. el Darouti MA, al Rubaie SM. Cutaneous leishmaniasis. Treatment with combined cryotherapy and intralesional stibogluconate injection. Int J Dermatol. 1990;29(1):56-9.

33. Ranawaka RR, Weerakoon HS. Randomized, double-blind, comparative clinical trial on the efficacy and safety of intralesional sodium stibogluconate and intralesional 7% hypertonic sodium chloride against cutaneous leishmaniasis caused by L. donovani. J Dermatolog Treat. 2010;21(5):286-93.

34. لبنى حمزة . فعالية الحقن الموضعي لمحلول كلوريد الصوديوم مفرط التوتر 7% في معالجة اللشمانيا الجلدية. مشفى الأمراض الجلدية الجامعي بدمشق . 2017 .

35. Toledo Junior A, Daher AB, Amaral TA, Carvalho SF, Romero GA, Rabello A. Poor response to azithromycin in cutaneous leishmaniasis leading to a premature interruption of a multicentric phase III clinical trial in Brazil. Rev Soc Bras Med Trop. 2014 Nov-Dec;47(6):756-62.

36. Banihashemi M, Yazdanpanah MJ, Amirsolymani H, Yousefzadeh H. Comparison of lesion improvement in lupoid leishmaniasis patients with two treatment approaches: trichloroacetic Acid and intralesional meglumine antimoniate. J Cutan Med Surg. 2015;19(1):35-9.

37. Sadeghian G, Nilforoushzadeh MA. Effect of combination therapy with systemic glucantime and pentoxifylline in the treatment of cutaneous leishmaniasis. Int J Dermatol. 2006;45(7):819-21.

38. K. E. Sharquie, R. A. Najim, I. B. Farjou, and D. J. Al-Timimi, "Oral zinc sulphate in the treatment of acute cutaneous leishmaniasis," Clinical and Experimental Dermatology, vol. 26, no. 1, pp. 21–26, 2001.

39. F. Iraji, A. Vali, A. Asilian, M. A. Shahtalebi, and A. Z. Momeni, "Comparison of intralesionally injected zinc sulfate with meglumine antimoniate in the treatment of acute cutaneous leishmaniasis," Dermatology, vol. 209, no. 1, pp. 46–49, 2004.

40. Mohamad Javad Yazdanpanah et al , "Comparison of Oral Zinc Sulfate with Systemic Meglumine Antimoniate in the Treatment of Cutaneous Leishmaniasis", Dermatology Research and Practice, vol. 2011, Article ID 269515, 4 pages, 2011.

41. Shamsi Meymandi S, Zandi S, Aghaie H, Heshmatkhah A. Efficacy of CO(2) laser for treatment of anthroponotic cutaneous leishmaniasis, compared with combination of cryotherapy and intralesional meglumine antimoniate. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2011 May;25(5):587-91.

المراجع

42. Artzi O, Sprecher E, Koren A, Mehrabi JN, Katz O, Hilerowich Y. Fractional Ablative CO2 Laser Followed by Topical Application of Sodium Stibogluconate for Treatment of Active Cutaneous Leishmaniasis: A Randomized Controlled Trial. Acta Derm Venereol. 2019 Jan 1;99(1):53-57.

43. Jebran AF, Schleicher U, Steiner R, Wentker P, Mahfuz F, Stahl HC, et al. Rapid healing of cutaneous leishmaniasis by high-frequency electrocauterization and hydrogel wound care with or without DAC N-055: a randomized controlled phase IIa trial in Kabul. PLoS Negl Trop Dis. 2014;8(2):e2694.

44. Vital-Fujii DG, Baptista MS. Progress in the photodynamic therapy treatment of Leishmaniasis. Braz J Med Biol Res. 2021 Oct 29;54(12):e11570.

45. Machado-Pinto J, Pinto J, da Costa CA, Genaro O, Marques MJ, Modabber F, Mayrink W. Immunochemotherapy for cutaneous leishmaniasis: a controlled trial using killed Leishmania (Leishmania) amazonensis vaccine plus antimonial. Int J Dermatol. 2002 Feb;41(2):73-8.

46. Lester EP, Matz GJ. Bleomycin. Otolaryngol Head Neck Surg (1979). 1979 Jul-Aug;87(4):399-400.

47. Karl K. Kwok, Erica C. Vincent, James N. Gibson, 36 - Antineoplastic Drugs, Editor(s): Frank J. Dowd, Barton S. Johnson, Angelo J. Mariotti, Pharmacology and Therapeutics for Dentistry (Seventh Edition), Mosby, 2017, Pages 530-562.

48. BEN SPRANGERS, LAURA COSMAI, CAMILLO PORTA, 16 - Conventional chemotherapy, Editor(s): Kevin W. Finkel, Mark A. Perazella, Eric P. Cohen, Onco-Nephrology, Elsevier, 2020, Pages 127-153.e11.

49. Brandt JP, Gerriets V. Bleomycin. 2022 Aug 29. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan-.

50. R.M. Burger, J. Peisach, W.E. Blumberg, S.B. Horwitz, Iron-bleomycin interactions with oxygen and oxygen analogues. Effects on spectra and drug activity., Journal of Biological Chemistry, Volume 254, Issue 21, 1979, Pages 10906-10912.

51. Kabel AM, Omar MS and Elmaaboud MA. (2016). Amelioration of bleomycin-induced lung fibrosis in rats by valproic acid and butyrate: Role of nuclear factor kappa-B, proinflammatory cytokines and oxidative stress. International Immunopharmacology. 39: 335-342.

52. Jona A, Miltenyi Z, Poliska S, Balint BL, et al. (2016). Effect of Bleomycin Hydrolase Gene Polymorphism on Late Pulmonary Complications of Treatment for Hodgkin Lymphoma. Morty RE, ed. PLoS ONE. 11(6): e0157651.

53. Kabel AM and Moharm FM. (2017). Insights into Dermatological Applications and Cutaneous Toxicities of Bleomycin. Mathews J Dermatol. 2(1): 010

54. Maghrabi IA, Kabel AM. Management of Keloids and Hypertrophic Scars: Role of Nutrition, Drugs, Cryotherapy and Phototherapy. World Journal of Nutrition and Health. 2014;2(2):28-32.

المراجع

55. Ahmed M. Kabel, Hanan H. Sabry, Neveen E. Sorour, Fatma M. Moharm, Comparative study between intralesional injection of bleomycin and 5-fluorouracil in the treatment of keloids and hypertrophic scars, Journal of Dermatology & Dermatologic Surgery, Volume 20, Issue 1, 2016, Pages 32-38.

56. Yamamoto T. Bleomycin and the skin. Br J Dermatol. 2006 Nov;155(5):869-75.

57. Naeini FF, Najafian J, Ahmadpour K. Bleomycin tattooing as a promising therapeutic modality in large keloids and hypertrophic scars. Dermatol Surg. 2006;32(8):1023-9; discussion 9-30.

58. Kruter L, Saggar V, Akhavan A, et al. Intralesional Bleomycin for Warts: Patient Satisfaction and Treatment Outcomes. Journal of Cutaneous Medicine and Surgery. 2015;19(5):470-476.

59. Lee JY, Kim CW, Kim SS. Preliminary study of intralesional bleomycin injection for the treatment of genital warts. Ann Dermatol. 2015;27(2):239-41.

60. Smit DP, Meyer D. Intralesional bleomycin for the treatment of periocular capillary hemangiomas. Indian J Ophthalmol. 2012 Jul;60(4):326-8.

61. Pienaar C, Graham R, Geldenhuys S, Hudson DA. Intralesional bleomycin for the treatment of hemangiomas. Plast Reconstr Surg. 2006 Jan;117(1):221-6.

62. Muir T, Kirsten M, Fourie P, Dippenaar N, Ionescu G. Intralesional bleomycin injection (IBI) treatment for haemangiomas and congenital vascular malformations. Pediatric surgery international. 2004;19:766-73.

63. Faiz K, Finitsis S, Linton J, Shankar JJS. Bleomycin for orbital and peri-orbital veno-lymphatic malformations - A systematic review. Interv Neuroradiol. 2021 Apr;27(2):291-297.

64. Gyurova MS, Stancheva MZ, Arnaudova MN, Yankova RK. Intralesional bleomycin as alternative therapy in the treatment of multiple basal cell carcinomas. Dermatol Online J. 2006 Mar 30;12(3):25.

65. Meyer D, Gooding C. Intralesional Bleomycin as an Adjunct Therapeutic Modality in Eyelid and Extraocular Malignancies and Tumors. Middle East Afr J Ophthalmol. 2015;22(4):410-4.

66. Figueroa S, Gennaro AR. Intralesional bleomycin injection in treatment of condyloma acuminatum. Dis Colon Rectum. 1980;23(8):550-1.

67. Trisliana Perdanasari A, Lazzeri D, Su W, Xi W, Zheng Z, Ke L, et al. Recent developments in the use of intralesional injections keloid treatment. Arch Plast Surg. 2014;41(6):620-9.

68. Grynszpan R, Niemeyer-Corbellini JP, Lopes MSS, Ramos-e-Silva M. Bleomycin-induced flagellate dermatitis. BMJ Case Reports. 2013;2013:bcr2013009764.

69. Grynszpan R, Niemeyer-Corbellini JP, Lopes MS, Ramos-e-Silva M. Bleomycin-induced flagellate dermatitis. BMJ Case Rep. 2013 Jun 27;2013:bcr2013009764.

70. Changal KH, Raina H, Changal QH, Raina M. Bleomycin-induced Flagellate Erythema: A Rare and Unique Drug Rash. West Indian Med J. 2014;63(7):807-9.

المراجع

71. Vanhooteghem O, Richert B, de la Brassinne M. Raynaud phenomenon after treatment of verruca vulgaris of the sole with intralesional injection of bleomycin. Pediatr Dermatol. 2001 May-Jun;18(3):249-51.

72. de Pablo P, Aguillar A, Gallego MA. Raynaud's phenomenon and intralesional bleomycin. Acta Derm Venereol. 1992 Nov;72(6):465.

73. McGrath SE, Webb A, Walker-Bone K. Bleomycin-induced Raynaud's phenomenon after single-dose exposure: risk factors and treatment with intravenous iloprost infusion. J Clin Oncol. 2013;31(4):e51-2.

74. Mountz JD, Downs Minor MB, Turner R, Thomas MB, Richards F, Pisko E. Bleomycin-induced cutaneous toxicity in the rat: analysis of histopathology and ultrastructure compared with progressive systemic sclerosis (scleroderma). Br J Dermatol. 1983;108(6):679-86.

75. Bhanu P, Santosh KV, Gondi S, Manjunath KG, Rajendaran SC, Raj N. Neutrophilic eccrine hidradenitis: a new culprit-carbamazepine. Indian J Pharmacol. 2013;45(1):91-2.

76. Feldmeyer L, Heidemeyer K, Yawalkar N. Acute Generalized Exanthematous Pustulosis: Pathogenesis, Genetic Background, Clinical Variants and Therapy. Int J Mol Sci. 2016;17(8).

77. Altaykan A, Boztepe G, Erkin G, Özkaya Ö, Özden E. Acute generalized exanthematous pustulosis induced by bleomycin and confirmed by patch testing. Journal of dermatological treatment. 2004;15(4):231-4.

78. Umebayashi Y, Enomoto H, Ogasawara M. Drug eruption due to peplomycin: an unusual form of Stevens-Johnson syndrome with pustules. J Dermatol. 2004;31(10):802-5.

79. DeSpain JD. Dermatologic toxicity of chemotherapy. Semin Oncol. 1992 Oct;19(5):501-7. PMID: 1411648.

80. Javadi A, Khamesipour A, Ghoorchi M, Bahrami M, Khatami A, Sharifi I, Eskandari SE, Fekri A, Aflatoonian MR, Firooz A. Efficacy of intra-lesional injections of meglumine antimoniate once a week vs. twice a week in the treatment of cutaneous leishmaniasis caused by L. tropica in Iran: A randomized controlled clinical trial. PLoS Negl Trop Dis. 2022 Jul 8;16(7):e0010569.

81. Nilforoushzadeh M A, Jaffary F, Derakhshan R, Haftbaradaran E. Comparison Between Intralesional Meglumine Antimoniate and Combination of Trichloroacetic Acid 50% and Intralesional Meglumine Antimoniate in the Treatment of Acute Cutaneous Leishmaniasis: A Randomized Clinical Trial. J Skin Stem Cell. 2014;1(1):e16633.

82. Khamesipour A, Khatemi A, Sharifi I, Bahrami M, Javadi A, Eskandari S E, et al . Comparison of the efficacy of weekly vs. twice a week intralesional injections of meglumine antimoniate in the treatment of anthroponotic cutaneous leishmaniasis: a randomized clinical trial. jdc 2010; 1 (4) :155-161.

المراجع

الملاحق

الملحق رقم (1): الموافقة المستنيرة

موافقة للمشاركة في البحث العلمي بعنوان: **مقارنة بين فعالية البليوميسين حقن موضعي و بين فعالية ميغلومين أنتيمونات (الغلوكانتيم) حقن موضعي في عالج اللشمانيا الجلدية.**

اسم الباحثة: رغد خليل إبراهيم

المكان: مشفى الأمراض الجلدية والزهرية في جامعة دمشق.

اسم المشرف على البحث: أ.م. د. كندة الشوا، أخصائية بالأمراض الجلدية والزهرية.

إن اللشمانيا الجلدية هي داء مستوطن، وشائع في سوريا، يسببها طفيلي ينتقل عن طريق لدغ ذبابة الرمل المخموجة، وتتظاهر على شكل حطاطة، أو لويحة غالباً، بعد أشهر من اللدغة، من الشائع أن يتطور في مركزها قرحة، تتغطى بجلبة، وتكون غير عرضية، في حال عدم المعالجة، تشفى خلال أشهر إلى سنة، تاركة ندبة ضمورية.

توجد عدة علاجات للشمانيا موضعية، أو جهازية، ويهدف هذا البحث إلى مقارنة فاعلية البليوميسين وميغلومين أنتيمونات في عالج اللشمانيا .

- مضادات استطباب الحقن الموضعي: وجود حساسيّة على الدواء، والحمل والإرضاع، وظاهرة رينو، وأمراض الأوعية المحيطية.
- التأثيرات الجانبية الشائعة: احمرار، ووذمة، وألم عند الحقن، وقد يستمر بعده حتى 72 ساعة، واسوداد الجلد، وتقرح سطحي يشفى دون تندب، وأقل شيوعاً: تضيق صلابي في ذرا الأصابع، وتحدد حركة المفاصل بين السلاميات، ونخر رؤوس الأصابع، وحثل أظافر، ونقص تصبغ، وندبات ضخامية أو ضمورية، وفرط تصبغ لدى أنماط البشرة الغامقة.

- مضادات استطباب الحقن الموضعي لميغلومين أنتيمونات: الحمل والإرضاع، والآفات على الغضاريف والمفاصل .

التأثيرات الجانبية: ألم، واحمرار، وحس حرق، وحكة، والتهاب، وغثيان و إقياء، وتحسس، وتنخر، ودوخة

- لاستكمال بحثنا سوف نجري فحص سريري جلدي كامل، وأخذ صور فوتوغرافية للآفات الجلدية، ثم البدء بالعلاج .نود الحصول على إذن في أخذ المعلومات المرفقة في الاستبيان، والذي سيكون محفوظاً لدي أنا شخصياً، بحيث

الملاحق

لا يطلع عليه أحد سواي، وستؤخذ صور فوتوغرافية قبل بدء العلاج، ثم مرتين خلال فترة العلاج (بعد أربعة أسابيع و بعد ستة أسابيع، ثم مرة شهرياً بعد إيقاف العلاج لثلاثة أشهر، وستحفظ الصور على حاسوبي الشخصي، ضمن ملف يحمل رقمك التسلسلي، دون ذكر الاسم، ولن يطلع أحد من الأشخاص المشاركين في الدراسة على معلوماتك الشخصية، أو صورك، وسوف تتم مشاركة المعلومات الإجمالية فقط من دون أسماء.

- إن مشاركتك بهذه الدراسة من الممكن أن تسبب لك أي من التأثيرات الجانبية للدواء المستخدم المذكورة، وبعد الانتهاء من الدراسة، سيتم إبلاغك بنتائج البحث، كما سيتم إبلاغك بأي نتائج تتعلق بحالتك الصحية.
- من حقك الانسحاب من البحث، في أي وقت، ومن دون إبداء أية أسباب.
- كما أود أن أشير إلى أن المشاركين لن يحصلوا على أية تعويضات، أو أي مقابل مادي، كما أن رفض

المشاركة ليس له أية تبعات وسينال المريض حقه من العناية الطبية اللازمة، وعليه فإن المشاركة ليست إلزامية، ولكم الحرية الكاملة في اختيار المشاركة من عدمها، ولكم حق الانسحاب متى شئتم، فمن يرغب المشاركة، فليسجل اسمه، مع التوقيع أسفل هذه الاستمارة.

- هل لديك أية أسئلة؟ هل هناك أي شيء لم تفهمه حول الدراسة؟

موافقة الباحث: لقد قدمت شرحاً مفصال للمشترك.....في دراستنا حول طبيعة الدراسة، أساليبها، ونتائجها السلبية. وقد قمت بالإجابة عن كافة الأسئلة بطريقة واضحة وصحيحة إلى حد علمي

.اسم الباحث.....: التوقيع :.....التاريخ...../...../....:م

موافقة المشترك على المشاركة بالبحث: لقد قرأت استمارة القبول هذه، وفهمت مضمونها، وحصلت على الإجابات عن أسئلتي. استناداً إلى ذلك، وبملء إرادتي، أقبل بالمشاركة في هذه الدراسة، وأعلم أن الباحثة الدكتورة رغد ابراهيم جاهزة للإجابة عن أسئلتي، إذ يمكنني الاتصال بها على الرقم الخليوي 0941518175، وأنا أدرك تماماً أنه بإمكاني الانسحاب من الدراسة وقتما أشاء، حتى بعد التوقيع على هذه الموافقة، ولن يؤثر ذلك على علاقتي بالمستشفى، كما أدرك أنني سوف أحصل على نسخة من هذه الموافقة.

اسم المشترك.....: التوقيع :.....التاريخ...../...../.....:م

<u>ملاحظات:</u>

1. من حق المتطوع الحصول على صورة من الإقرار هذا البحث.
2. هذا البحث توطئة لرسالة ماجستير.

الملاحق

الملحق رقم (2): استمارة المريض الخاصة بالبحث

اسم المريض: العمر : الجنس :

رقم الإضبارة: رقم الهاتف : مكان الإقامة :

غلوكانتيم	بليوميسين	تاريخ الحقن	ملاحظات
معلومات المريض			
الموقع المتوقع للعدوى		-------	
مكان الإصابة		-------	
عمر الاندفاع		------- شهر	
قطر الاندفاع		------- سم	
تقرح		-/+	
تجلب		-/+	
بعد 4 أسابيع			
قطر الاندفاع		------- سم	
النتيجة	فشل العلاج	تحسن جزئي	شفاء تام تبشرن
بعد 6 أسابيع			
قطر الاندفاع		------- سم	
النتيجة	فشل العلاج	تحسن جزئي	شفاء تام تبشرن
بعد 3 أشهر			
النكس		نعم	لا
التأثيرات الجانبية		----------	

ABSTRACT

Background: The drugs used in the treatment of leishmaniasis are of limited availability and the options are few. Nonetheless, some of them have serious side effects. The gold-standard treatment is pentavalent antimonial salts, systemically, or injected intralesionally. Although there are numerous studies on the use of intralesional bleomycin in some skin diseases, its use in the treatment of cutaneous leishmaniasis has not been subjected to experimental studies , and only limited to a case report of two patients .

Objective: To compare the efficacy and safety of bleomycin injection at 1 U/ml, compared to meglumine antimoniate (standard treatment), 1.5 gr/5ml, in the treatment of cutaneous leishmaniasis.

Place and time: University Dermatology and Venereology Hospital in Damascus, from January 2022 to January 2023.

Patients and methods: This study was a randomized controlled non-blinded trial. It involved 104 patients, each of them had only one lesion, and were randomly selected according to the order of visits. Patients were allocated equally into the two study groups (52 patients in each group). We compared intralesional injection of bleomycin 1 U/ml with lidocaine %1 until its blanching for two sessions with 4-week interval , with intralesional glucantime injection 1.5 gr / 5 ml until its blanching, twice weekly until 6 weeks or until cure in case it happens before. Patients were followed-up at the fourth and sixth weeks after the first session, and after 3 months from the last treatment session to monitor the recurrence or relapse.

Results: The age and sexual distribution was homogeneous in both groups. So was the age of the lesion (2.71± 1.22 months, compared to 2.41± 1.15 months, in bleomycin and glucantime groups, respectively), ($p>0.05$).Also the basal diameter of the lesion (1.37± 0.73 cm, compared to 1.45± 0.73 cm, respectively), ($p>0.05$), no difference was observed between the two groups In terms of the location of the lesion, site of infection , the presence of ulceration or crusting too . In the fourth week follow- up, the lesion diameter increased in the bleomycin group (1.47± 0.9 cm), and decreased in the glucantime group (0.67± 0.65 cm), ($p< 0.05$). Higher rates of partial improvement/complete cure were observed in the glucantime group ($p< 0.05$). At 6 week-follow-up the lesion diameter in the bleomycin group was (1.57± 1 cm), compared to(0.34± 0.71 cm) in the glucantime group($p< 0.05$). Better cure rates were noticed in the glucantime group, as 73.08% of lesions healed with epithelialization , comparing to only 7.96% in the Bleomycin group , and no relapse was noticed in any of the groups . Side effects were variated between the two groups with absence of significant statistical difference in the severity of pain resulting from injection between the two groups .

Conclusions: Intralesional injection of bleomycin was not effective in treating leishmaniasis, compared to standard therapy (glucantime)- it was rather less effective - within a 3-month follow-up. No relapse was noted in two groups . Variable side effects were recorded with similarity in their severity between the two groups .

Keywords: leishmania, bleomycin, meglumine antimoniate.

Syrian Arab Republic
Ministry of Higher Education
Damascus University
Faculty of Medicine
Department of Dermatology & Venereology

Comparison between The Efficacy of Intralesional Bleomycin, and Intralesional Meglumine Antimoniate "Glucantime" in the Treatment of Cutaneous Leishmaniasis

A dissertation Submitted in Partial Fulfillment of the Requirements for the Master's Degree in Dermatology and Venereology

By

Raghad Khalil Ibrahim

Supervisor Dr. ***Kinda Al-Shawa,*** Associate professor of Dermatology and Venereology

2024