



الجمهورية العربية السورية
وزارة التعليم العالي والبحث العلمي
جامعة دمشق
كلية الطب البشري

دراسة فعالية وأمان الفلوكونازول الفموي بالمقارنة مع الحقن الموضعي
ضمن الآفة للميغلومين أنتيمونيت في علاج الليشمانيا الجلدية
بحث علمي أُعدَّ لنيل شهادة الدراسات العليا في قسم الأمراض الجلدية والزهرية

إعداد طالب الدراسات العليا:

د. أبرار محمد هيثم اسماعيل

بإشراف:

أ.م.د. نضال حمّادي

العام الدراسي

2024 م

قرار لجنة الحكم

تصريح خطي

أنا الموقع أدناه أصرّح بعلمي وقبولي:

1. أنّ كل ما ينتج عن البحث والأطروحة هو ملكيّة فكريّة وماليّة بالتّشارك مع جامعة دمشق، وأنّني ألّتزم بأخذ موافقة الجامعة في حال رغبتني بنشر البحث أو الأطروحة أو جزء منها نصّاً أو مضموناً خارج إطار الجامعة (من دور نشر أو مكّتبات أو مواقع الكترونية وغيرها من وسائل التّشّرع).
2. أنّه لا يوجد أي جزء من هذه الأطروحة تم اقتباسه من عمل آخر أو أنجز للحصول على شهادة أخرى في جامعة دمشق أو أي جامعة أو معهد تعليمي داخل أو خارج الجمهوريّة العربيّة السّوريّة.

الاسم والتوقيع

شكر وتقدير

أُتوجّه بالشكر والامتنان للأستاذ الدكتور نضال حمّادي المشرف على أطروحتي، مع تمنّياتي بدوام الصّحة والعافية.

كما أُتوجّه بالشكر لكافة أساتذتي ومشرفي وطلاب الدّراسات العليا في مشفى الأمراض الجلديّة والزّهريّة الجامعي في دمشق.

إهداء

إلى كلّ من مدّ يد العون لي خلال مسيرتي للحصول على شهادة الدّراسات العليا في الأمراض الجلديّة والزّهريّة

فهرس المحتويات

مستن البحث: الإطمار العام
للبحث.....(1)

الجزء الأول: الدراسة النظرية:

الفصل الأول: الليشمانيا.....(9)

- ❖ أولاً: مقدمة.....(10)
- ❖ ثانياً: الأنواع.....(14)
- ❖ ثالثاً: العدوى.....(17)
- ❖ رابعاً: المظاهر السريرية.....(19)
- ❖ خامساً: التشخيص.....(23)
- ❖ سادساً: الوقاية.....(25)

الفصل الثاني: علاج داء الليشمانيا
الجلدي.....(26)

- ❖ أولاً: العلاج الموضعي.....(27)
- ❖ ثانياً: العلاج الجهازى.....(37)
- ❖ ثالثاً: العلاجات البديلة.....(45)
- ❖ رابعاً: اللقاحات والعلاج المناعي.....(47)

الفصل الثالث: الفلوكونازول.....(52)

- ❖ أولاً: لمحة تاريخية.....(53)
- ❖ ثانياً: آلية العمل.....(53)
- ❖ ثالثاً: الاستخدامات الطبية.....(53)
- ❖ رابعاً: التأثيرات الجانبية.....(55)

الجزء الثاني: الدراسة العملية:

الفصل ل الأول: الم واد
والطرائق (58)

الفصل _____ ل التّـَّاني : التّتـَّائج
الإحصائية.....(66)

الفصل الثالث: مناقشة نتائج البحث.....(95)

الفصل الرابع: المقارنة مع الدراسات العالمية.....(98)

الفصل _____ ل _____ الخ _____ امس: _____ الاس _____ منتجات
والتوصيات.....(108)

▪ **المراجع**.....(109)

قائمة الأشكال التوضيحية

الرقم	الشكل	الصفحة
الشكل (1)	ويليام بوج ليشمان	(11)
الشكل (2)	تشارلز دونوفان	(12)
الشكل (3)	الدول الموبوءة بالليشمانيا	(12)
الشكل (4)	عدد حالات الإصابة بالليشمانيا الحشوية	(14)
الشكل (5)	أشكال الإصابة بالليشمانيا	(15)
الشكل (6)	بعض أنواع الليشمانيا	(16)
الشكل (7)	anthroponotic و zoonotic	(17)
الشكل (8)	دورة حياة الليشمانيا	(18)
الشكل (9)	الليشمانيا الجلدية	(20)
الشكل (10)	آفات حول موقع إصابة الليشمانيا الأصلية	(21)
الشكل (11)	الليشمانيا الجلدية المخاطية	(22)
الشكل (12)	داء الليشمانيات الجلدي التالي للكالآزار	(23)
الشكل (13)	الشكل المسوط والشكل عديم السوط للليشمانيا	(24)
الشكل (14)	التشريح المرضي للليشمانيا	(24)
الشكل (15)	طرق الوقاية من الليشمانيا	(25)
الشكل (16)	بعض أدوية الليشمانيا	(27)

(28)	عنصر الأنثيموان	الشكل (17)
(29)	أنواع الأنثيموان خماسي التكافؤ	الشكل (18)
(31)	جهاز ThermoMed	الشكل (19)
(32)	العلاج بالتبريد	الشكل (20)
(36)	أنواع الليزر	الشكل (21)
(40)	التركيبات المختلفة للأمفوتريسين ب	الشكل (22)
(49)	الجيل الأول والثاني والثالث من اللقاحات	الشكل (23)
(50)	بعض لقاحات الليشمانيا	الشكل (24)
(51)	لقاح الفيروس الغدي ChAd63	الشكل (25)
(53)	آلية عمل الفلوكونازول	الشكل (26)

قائمة المخططات البيانية

الرقم	الرسم البياني	الصفحة
المخطط البياني (1)	العينة البدئية والنهائية	(67)
المخطط البياني (2)	توزع المرضى حسب الجنس	(68)
المخطط البياني (3)	توزع المرضى حسب العمر	(70)
المخطط البياني (4)	توزع المرضى حسب السكن	(71)

(73)	توزع المرضى حسب موقع الإصابة	المخطط البياني (5)
(74)	توزع المرضى حسب مدة الإصابة	المخطط البياني (6)
(76)	توزع المرضى حسب وجود التجلب في الآفات قبل العلاج	المخطط البياني (7)
(77)	توزع المرضى حسب وجود التقرح في الآفات قبل العلاج	المخطط البياني (8)
(79)	توزع المرضى حسب قطر الآفات قبل العلاج	المخطط البياني (9)
(79)	توزع المرضى حسب قطر الآفات بعد أسبوعين من العلاج	المخطط البياني (10)
(82)	توزع المرضى حسب قطر الآفات بعد 4 أسابيع من العلاج	المخطط البياني (11)
(83)	توزع المرضى حسب قطر الآفات بعد 6 أسابيع من العلاج	المخطط البياني (12)
(84)	تغير قطر الآفات قبل وبعد العلاج	المخطط البياني (13)
(85)	الشفاء بعد 6 أسابيع	المخطط البياني (14)
(88)	علاقة الشفاء التام مع العمر	المخطط البياني (15)
(89)	علاقة الشفاء التام مع الجنس	المخطط البياني (16)
(91)	علاقة الشفاء التام مع مدة الإصابة	المخطط البياني (17)
(92)	علاقة الشفاء التام مع موقع الإصابة	المخطط البياني (18)
(94)	علاقة الشفاء التام مع قطر الآفة قبل العلاج	المخطط البياني (19)

قائمة الجداول

الرقم	الجدول	الصفحة
الجدول (1)	توزع المرضى حسب الجنس	(68)
الجدول (2)	توزع المرضى حسب العمر	(69)
الجدول (3)	توزع المرضى حسب السكن	(71)
الجدول (4)	توزع المرضى حسب موقع الإصابة	(72)
الجدول (5)	توزع المرضى حسب مدة الإصابة	(74)
الجدول (6)	توزع المرضى حسب وجود التجلب في الآفات قبل العلاج	(75)
الجدول (7)	توزع المرضى حسب وجود التقرح في الآفات قبل العلاج	(77)
الجدول (8)	توزع المرضى حسب قطر الآفات قبل العلاج	(78)
الجدول (9)	توزع المرضى حسب قطر الآفات بعد أسبوعين من العلاج	(80)
الجدول (10)	توزع المرضى حسب قطر الآفات بعد 4 أسابيع من العلاج	(81)
الجدول (11)	توزع المرضى حسب قطر الآفات بعد 6 أسابيع من العلاج	(83)
الجدول (12)	الشفاء بعد 6 أسابيع	(85)
الجدول (13)	توزع المرضى حسب التأثيرات الجانبية	(86)
الجدول (14)	علاقة الشفاء التام مع العمر	(87)
الجدول (15)	علاقة الشفاء التام مع الجنس	(89)
الجدول (16)	علاقة الشفاء التام مع مدة الإصابة	(90)

(92)	علاقة الشفاء التام مع موقع الإصابة	الجدول (17)
(93)	علاقة الشفاء التام مع قطر الآفة قبل العلاج	الجدول (18)
(100)	المقارنة مع الدراسات العالمية	الجدول (19)

قائمة المصطلحات

PKDL	Post Kala–Azar Dermal Leishmaniasis
FNA	Fine–Needle Aspiration
PCR	Poly Chain Reaction
WHO	World Health Organization
PAHO	Pan American Health Organization
SbV	pentavalent antimony
SSG	sodium stibogluconate
MA	meglumine antimoniate
Nd: YAG	Neodymium–doped yttrium aluminum garnet laser
PDL	Pulsed dye laser
AmB	Amphotericin B
CsA	Cyclosporin A

-المُلخَص-

خلفية البحث: وجدت بعض الدراسات فائدة لإعطاء الفلوكونازول فمويًا في علاج داء الليشمانيات الجلدي.

هدف البحث: يهدف هذا البحث لمقارنة فعالية وأمان الفلوكونازول فمويًا مع الحقن الموضعي للميغومين أنتيمونيت لدى مرضى داء الليشمانيات الجلدي.

مواد البحث وطرقه: دراسة تجريبية مستقبليّة عشوائيّة مقارنة غير معمّاة شملت 40 مريضاً من المرضى المراجعين لمشفى الأمراض الجلدية والزهرية في دمشق بتشخيص داء الليشمانيات الجلدي، الذين تراوحت أعمارهم بين 18- 62 سنة، خلال عام 2023- 2024. تمّ تقسيم المرضى إلى مجموعتين، حيث تلقّت المجموعة الأولى الفلوكونازول الفموي 200 ملغ يومياً لمدة 6 أسابيع، أمّا المجموعة الثانية فتلقّت العلاج الموضعي بالمبيغومين أنتيمونيت مرتين أسبوعياً حتّى الشفاء لفترة أقصاها 6 أسابيع. تمّ تقييم النتائج حسب الشفاء التام والنكس والتأثيرات الجانبية.

النتائج: كانت نسبة الذكور في الدراسة 40%، ومتوسط عمر المرضى 32.4 سنة. كانت نسبة الشفاء التام بعد 6 أسابيع من العلاج 10% في مجموعة الفلوكونازول، و 55% في مجموعة الميغومين أنتيمونيت $P \text{ value} = 0.0004$. شملت الآثار الجانبية للفلوكونازول الصداع بنسبة 15% والأعراض الهضمية بنسبة 10%، بينما كانت نسبة الألم عند المعالجين بالمبيغومين أنتيمونيت 75%، وكانت نسبة الحمى والنورم العابر لديهم 50%.

$P \text{ value} = 0.0001$. لم نشاهد أيّ نكس في المجموعتين خلال الثلاثة أشهر التالية.

الاستنتاجات: إنّ العلاج بالفلوكونازول الفموي غير مفيد في تدبير الليشمانيات الجلدية.

الكلمات المفتاحية: الميغومين أنتيمونيت ضمن الآفة، الفلوكونازول الفموي، داء الليشمانيات الجلدي.

متن البحث

الإطار العام للبحث

1. المقدمة:

داء الليشمانيات الجلدي هو مرض إثنائي يسببه طفيلي ينتمي إلى عائلة المتقيبات Trypanosomatidae جنس الليشمانيا Leishmania، ويمر هذا الطفيلي بمرحلتين من التطور هما: الشكل عديم السوط amastigote والشكل المسوط promastigote، حيث يصيب الشكل الأول الجسيمات الحالة ضمن الخلايا البلعمية، أما الشكل المسوط فهو خارج خلوي يلتصق على الزغابات المجهرية للحشرة الناقلة [1].

يتوطن المرض في كل من : آسيا، الشرق الأوسط، شمال إفريقيا، حوض المتوسط، أمريكا الوسطى والجنوبية، حيث تشاهد الليشمانيا في 89 بلداً بمعدل وقوع 1.5 إلى 2 مليون حالة جديدة سنوياً حول العالم [1].

في دراسة منشورة عام 2019 لوحظ ازدياد ملحوظ في عدد الحالات المسجلة سنوياً في سورية بين عامي 2007-2018 ، وبلغ إجمالي عدد الحالات المسجلة عام 2018 (82275 حالة) معظمها من محافظة حلب (31370 حالة) [2].

ينتقل الطفيلي عبر لدغة حشرة ذبابة الرمل، والجنس الأكثر شيوعاً في العالم القديم هو phlebotomus التي تنشط ليلاً، وتحديدًا الإناث التي تتغذى على الدم، وعند اللدغ تنقل الشكل المسوط الذي يخمج البالعات متحولاً إلى الشكل عديم السوط [1].

تتضمن الأشكال السريرية: الداء الجلدي، والداء الجلدي المخاطي، والداء الحشوي، ويعد داء الليشمانيات الجلدي أشيع الأشكال السريرية، حيث يتميز بظهور آفة أو أكثر على المناطق المكشوفة من الجسم (وجه، عنق، ذراعين، ساقين ...) [3].

في الشكل الموضع تتمثل الآفة النموذجية بحطاطة تظهر مكان اللدغ تتطور على مدى أسابيع إلى عقيدة أو لويحة، كما تتطور قرحة مركزية ملغطة بجلبة مع حواف مرتفعة و ارتشاح محيطي، وتشفى الآفات بدون علاج خلال أشهر لسنوات تاركة ندبة ضمورية غالباً [3].

تشمل السلالات المسببة للإصابة الجلدية: [3]

■ الليشمانيات المدينية أو الإنسانية *L. tropica*: تتظاهر على شكل قرحات جافة تشفى عفويًا خلال سنة أو أكثر تاركة ندبات مشوهة، وفترة الحضانة لها عادة 2-8 أشهر.

■ الليشمانيات الريفية أو الحيوانية *L. major*: تتظاهر على شكل آفات متقرحة ملتهبة بشدة تشفى عفويًا خلال 2-8 أشهر تاركة ندبات مشوهة، وفترة الحضانة لها عادة أقل من 4 أشهر.

■ الليشمانيات الطفلية *L. infantum*: غالباً ما تسبب عقيدة وحيدة على الوجه.

بالنسبة لليشمانيات الجلدية المحدودة غالباً ما تتراجع الآفات عفويًا، و لكن بسبب التخرّب الذي تحدثه بالإضافة إلى الإنتان الثانوي و الندبات المشوهة الدائمة غالباً ما نلجأ إلى العلاج [1].

يتضمّن الخطّ الأول للعلاج الحقن لأملاح الأنتيموان الخماسية، ومنها *antimoniate meglumine* و *sodium stibogluconate*، أما البدائل العلاجية فتشمل *miltefosine* الجهازى ، *amphotericin B* ، و *pentamidine isethionate* ، و *paromomycine* ، ويبقى استخدام معظم هذه الأدوية الجهازية محدوداً بسبب تأثيراتها الجانبية الشديدة، كما ينحصر استخدام الكي بالحرارة والمعالجة القرية بالآفات القليلة [1].

يعدّ الفلوكونازول من البدائل العلاجية لعلاج داء الليشمانيات الجلدي، وإنّ خصائصه الممتازة من حيث الأمان والحركية الدوائية تجعله علاجاً بديلاً مناسباً لداء الليشمانيات الجلدي [4]، حيث أنّه ذو نصف عمر طويل وذويان عالي في الماء، كما أنّ تركيزه في الجلد يشكّل أكثر من 10 أضعاف تركيزه في البلازما [5]-[6].

الفلوكونازول هو مضاد فطري ثلاثي الأزول صناعي يتداخل مع تركيب الإريغوستيرول مثبتاً تشكيل الغشاء الخلوي، يتوفّر بشكلين وريدي وفموي، يبلغ امتصاصه في الشكّل الفموي أكثر من 90%، ولا يتأثّر هذا الشكّل بالطعام أو حموضة المعدة [7].

يتمّ الوصول إلى تراكيز ثابتة من الفلوكونازول في مصل الدم خلال 5-10 أيام، ويتمّ توزيع الدواء بالنساي في أنسجة الجسم، كما أنّه يعبر الحاجز الدماغي الدموي ويخترق الخلطين المائي والزجاجي للعين، يتمّ استقلابه في الكبد بشكل ضئيل، ويتمّ إطراره بنسبة كبيرة عن طريق الكلية دون أن يطرأ عليه أيّ تغيير وبالتالي يجب تعديل جداول جرعات هذا الدواء لدى مرضى القصور الكلوي [8].

نظراً لوجود دراسات عديدة أظهرت فعالية مركبات آزول محدّدة في علاج داء الليشمانيات الجلدي في المختبر [9]-[10]، وفي الكائن الحيّ [11]-[12]، و لقلة الخيارات العلاجية المتوفّرة في البلدان التي ينتشر فيها

داء الليشمانيات ومنها سورية، وبسبب قلة المطاوعة للعلاج بالحقن للميغلومين أنتيمونيت من قبل عدد مهم من المرضى بالإضافة إلى آثاره الجانبية المزعجة، فإن هذه الدراسة تهدف إلى تقييم فعالية الفلوكونازول الفموي في علاج داء الليشمانيات الجلدي من خلال مقارنته مع الحقن الموضعي للميغلومين أنتيمونيت.

2. بعض الدراسات السابقة:

يوجد بعض الدراسات العالمية المشابهة لدراستنا مثل دراسة **<Alrajhi et al>** (4) التي أجريت في السعودية عام 2002 وشملت 209 مرضى ليشمانيًا، حيث تم تقسيم العينة لمجموعتين: مجموعة الفلوكونازول 200 ملغ شملت 106 مرضى، ومجموعة الغفل شملت 103 مرضى، كان متوسط العمر 31.2 سنة في مجموعة الفلوكونازول، و 31.1 في مجموعة الغفل، ومتوسط عدد الآفات قبل العلاج 3.1 آفة في مجموعة الفلوكونازول، و 3.7 آفة في مجموعة الغفل، ومدة الإصابة قبل العلاج 9.2 أسبوع في مجموعة الفلوكونازول، و 7.7 أسبوع في مجموعة الغفل، و متوسط حجم الآفات 17 مم في مجموعة الفلوكونازول، و 19 مم في مجموعة الغفل، وقد كانت نسبة الشفاء الكامل بعد 6 أسابيع في مجموعة الفلوكونازول 29٪، وفي مجموعة الغفل 6٪، أما بعد 3 أشهر كانت نسبة الشفاء الكامل في مجموعة الفلوكونازول 79٪، وفي مجموعة الغفل 34٪، ولم تحدث أي تأثيرات جانبية شديدة للفلوكونازول تؤدي إلى الانسحاب من العلاج، وكانت النتيجة التي توصلوا إليها أن العلاج بالفلوكونازول الفموي 200 ملغ يوميًا لمدة 6 أسابيع يعد آمنًا ومفيدًا في علاج داء الليشمانيات الجلدي المحدث بطفيلي الليشمانيات الكبرى، وقد ساهم هذا العلاج بتقصير مدة الشفاء مقارنة مع الدواء الغفل.

كما أجرى **<Emad et al>** (11) دراسة عام 2011 شملت 120 مريض ليشمانيًا، حيث تم تقسيم المرضى لمجموعتين: مجموعة الفلوكونازول 200 ملغ يوميًا (60 مريض)، ومجموعة الفلوكونازول 400 ملغ يوميًا (60 مريض)، وكان متوسط العمر 36.45 سنة في مجموعة الفلوكونازول 200 ملغ، و 35.38 سنة في مجموعة الفلوكونازول 400 ملغ، ونسبة الذكور/الإناث 30/30 في مجموعة الفلوكونازول 200 ملغ، و 35/25 في مجموعة الفلوكونازول 400 ملغ، ومتوسط عدد الآفات 3.1 آفة في مجموعة الفلوكونازول 200 ملغ، و 3.2 آفة في مجموعة الفلوكونازول 400 ملغ، ومتوسط مدة الإصابة قبل العلاج 7.12 أسبوع في مجموعة الفلوكونازول 200 ملغ، و 7.43 أسبوع في مجموعة الفلوكونازول 400 ملغ، ومتوسط حجم الآفات قبل العلاج 19.48 مم في مجموعة الفلوكونازول 200 ملغ، و 21.87 مم في مجموعة الفلوكونازول 400 ملغ، كما لم نشاهد حالات الشفاء الكامل بعد أسبوعين من العلاج في مجموعة ال 200 ملغ أو مجموعة ال 400 ملغ، ولم نشاهد أيضاً الشفاء الكامل بعد 4 أسابيع في مجموعة 200 ملغ، بينما شاهدنا الشفاء الكامل في مجموعة ال

400 ملغ عند 38 مريضاً بنسبة 66.7%، و كان عدد حالات الشفاء الكامل بعد 6 أسابيع في مجموعة ال 200 ملغ 29 مريضاً بنسبة 48.3%، وفي مجموعة ال 400 ملغ 47 مريضاً بنسبة 78.3%، ولم يلاحظ أي تأثير جانبي في مجموعة ال 200 ملغ، بينما في مجموعة ال 400 ملغ توقّف مريضان عن العلاج بعد أسبوعين بسبب ارتفاع كرياتينين المصل لدى أحدهما وارتفاع إنزيمات الكبد لدى مريض آخر، علاوةً على ذلك أُصيب 45 مريضاً بالتهاب الشفة و 10 مرضى أُصيبوا بالغثيان أثناء العلاج في مجموعة ال 400 ملغ، ومع ذلك لم يكن أي من هذه الأعراض شديداً بما يكفي لجعل هؤلاء المرضى يتوقفون عن العلاج، وقد وجدت الدراسة أن العلاج بالفلوكونازول الفموي 400 ملغ يومياً لمدة 6 أسابيع كان أكثر فعالية في علاج داء الليشمانيات الجلدي المحدث بطفيلي الليشمانيا الكبرى بالمقارنة مع العلاج بالفلوكونازول الفموي 200 ملغ يومياً لمدة 6 أسابيع، حيث كانت هناك نسبة شفاء جيّدة بالمجموعتين، ولكن زمن الشفاء كان أقصر ونسبة حدوثه كانت أعلى لدى المرضى الذين تناولوا الجرعة الأكبر، إلا أن التأثيرات الجانبية المزعجة كانت أكثر لديهم.

3. مشكلة البحث:

يعدّ الحقن الموضعي لأملاح الأنثيموان الخماسية كالميغلومين أنتيمونيت الخطّ الأول في علاج داء الليشمانيات الجلدي، كما أنّه يمتلك الدليل الأقوى على الفعالية، إلا أنّ العلاج بالفلوكونازول الفموي قد برز كبديل واعد في علاج داء الليشمانيات الجلدي [4]، وعلى الرغم من وجود دراسات عديدة لتقييم فعالية مضادات الفطور الأزولية، فقد ركّز معظمها على تقييم فعاليتها بشكل معزول، أو مقارنة فعالية جرعات مختلفة لها في العلاج، مع عدم وجود دراسة تقارن بين فعالية وأمان العلاج بالفلوكونازول وفعالية وأمان العلاج بالميغلومين أنتيمونيت.

4. هدف البحث:

- مقارنة فعالية العلاج الفموي بالفلوكونازول، بفعالية الحقن الموضعي للميغلومين أنتيمونيت.
- تحديد ومقارنة الآثار الجانبية الناجمة عن كلا العلاجين، ومدى تحمّل ومطاوعة المرضى لكل منها.
- مقارنة نسبة الاستجابة لكلا العلاجين تبعاً لبعض المتغيرات مثل العمر، الجنس، مدّة الإصابة، موقع الإصابة، قطر الآفة قبل العلاج.

5.أهمية البحث:

معرفة العلاج الأفضل للليشمانيات الجلدية بحيث يكون العلاج فعال وأكثر ملاءمة عملياً للمرضى، مع آثار جانبية بالحد الأدنى وبسعر مقبول ومن الممكن تناوله بسهولة من قبل المريض نفسه.

6.مسوغات البحث:

- يعتبر داء الليشمانيات الجلدي مرضاً شائعاً ومهماً، إذ أنه يؤثر على المظهر الجمالي للمريض ويترك أثراً نفسياً مزعجاً لديه بسبب الندب المشوهة التي يتركها، خاصة أنه يصيب الأماكن المكشوفة.
- يعد الحقن الموضعي لأملاح الأنثيموان الخماسية كالميغلومين أنتيمونيت الخط الأول في علاج داء الليشمانيات الجلدي، لكن هذا الحقن مؤلم، و يتطلب مطاوعة جيدة من قبل المريض لكونه يعطى من قبل الطبيب حصراً.
- لذلك، وفي ظل تنوع الخيارات المتاحة، لا تزال الدراسات تُجرى للبحث عن علاج فعال وأكثر ملاءمة عملياً للمرضى، مع آثار جانبية بالحد الأدنى، ومن هنا جاءت فكرة دراستنا، إذ أن الفلوكونازول متوفر في بلادنا بسعر مقبول جداً ومن الممكن تناوله بسهولة من قبل المريض نفسه، ونتائجه واعدة حسب الدراسات العالمية، وبالتالي نحن بحاجة إلى تقييم فعاليته ومقارنتها بالعلاج الأكثر استخداماً وهو الحقن الموضعي للميغلومين أنتيمونيت.

7.محددات البحث:

يوجد بعض المحددات في هذا البحث ومنها:

- الدراسات والبيانات حول الفعالية السريرية للفلوكونازول ضد الليشمانيات محدودة [4].
- غياب التعمية في دراستنا، إضافة إلى توقع نسبة من خسارة المتابعة لمرضى الرسالة.
- لا يتوفر تنميط للطفيلي، وبالتالي لن نتمكن من تحديد علاقة الاستجابة بنمط الليشمانيات المسببة.

8. حدود البحث:

- العينة: 40 مريضاً فقط
- الحدّ الزمني: على مدى عام 2023
- الحدّ المكاني: قسم الأمراض الجلدية والزهرية - كلية الطب - جامعة دمشق

9. منهج البحث وأدواته:

- تمّ تقسيم المرضى إلى مجموعتين: الأولى مجموعة الفلوكونازول والثانية مجموعة الميغلومين أنتيمونيت بشكل عشوائي وفق ترتيب الزيارة (الرقم الفردي يشير إلى مجموعة الفلوكونازول و الرقم الزوجي يشير إلى مجموعة الميغلومين أنتيمونيت).
- تمّ إطلاع المريض على الدراسة وأخذ موافقته المستنيرة و التأكد من توفر شروط الدراسة عند المريض وغياب شروط الاستبعاد .
- تمّ أخذ معلومات قصة سريرية مفصلة (تشمل العمر، الجنس، السكن، رقم الهاتف، مكان حصول العدوى المتوقع، موقع الإصابة، قطر الآفة، عمرها، وجود قرحة أو ارتشاح).
- تمّ إجراء تصوير فوتوغرافي للآفة قبل البدء بالعلاج .
- المجموعة الأولى مجموعة الـ Fluconazole : تمّ إجراء تحاليل وظائف الكبد، ثمّ تمّ إعطاء الفلوكونازول 200mg فمويّاً يومياً لمدة 6 أسابيع.
- المجموعة الثانية مجموعة الـ meglumine antimoniate: تمّ حقن الـ meglumine antimoniate بتركيز 1.5g/5ml موضعياً ضمن الآفة حتى ابيضاضها مرتين أسبوعياً حتى الشفاء أو حتى بلوغ 6 أسابيع.
- تمّت مراقبة الاستجابة السريرية للآفات كلّ أسبوعين أثناء فترة العلاج، ثم مراقبة الآفات الشافية كل شهر حتى ثلاثة أشهر بعد انتهاء العلاج.
- إضافةً إلى ذلك تمّ في كلّ زيارة تصوير الآفات وأرشفتها، كما تمّ سؤال المريض عن أية آثار جانبية للدوائين، وعن مدى التزامه بهما والمواظبة عليهما كما ورد في الوصفة المعطاة له.

• تم تقييم الاستجابة للعلاج كالتالي:

- 1- شفاء تام: إعادة تبشرن الآفة بشكل كامل بعد ستة أسابيع.
 - 2- تحسن جزئي: نقص قطر الآفة بنسبة تزيد عن 25% من القطر الأصلي بعد ستة أسابيع.
 - 3- فشل العلاج: زيادة قطر الآفة أو نقص القطر بنسبة أقل من 25% من القطر الأصلي بعد ستة أسابيع.
 - 4- نكس: عودة الآفة للتفاقم بعد شفاؤها التام خلال فترة أقصاها ثلاثة أشهر من انتهاء المعالجة.
- تم سؤال المرضى عن التأثيرات الجانبية لكل من الميغلومين أنتيمونيت والفلوكونازول في كل من مجموعتي الدراسة، وتسجيلها في كل زيارة.
 - تم تنظيم بيانات المرضى في جداول تبين تحسن الآفات في كل زيارة والآثار الجانبية خلال فترة العلاج، ثم إجراء الاختبارات الإحصائية المناسبة لاختبار الفرضية البحثية كاي مربع، وكذلك بالإضافة إلى anova (analysis of variance) باستخدام برنامج spss.

يمكن تقسيم الجزء النظري إلى عدة فصول:

- ❖ الفصل الأول: يتحدث عن الليشمانيا من حيث الأنواع وطرق العدوى والأعراض والتشخيص.
- ❖ الفصل الثاني: يتحدث عن العلاجات المختلفة لليشمانيا الجلدية بما فيها العلاجات الموضعية والعلاجات الجهازية والعلاجات البديلة واللقاحات.
- ❖ الفصل الثالث: يتحدث عن الفلوكونازول من حيث آلية عمله واستخداماته وتأثيراته الجانبية.

بينما بالنسبة للجزء العملي من الدراسة قمنا بدراسة فعالية وأمان الفلوكونازول الفموي بالمقارنة مع الحقن الموضعي ضمن الآفة للميغلومين أنتيمونيت في علاج داء الليشمانيات الجلدي، ثم مناقشة النتائج ومقارنتها مع الدراسات العالمية ووضع الاستنتاجات والتوصيات المناسبة.

الجزء الأول

الدراسة النظرية

الفصل الأول

الليشمانيا

أولاً: مقدّمة Introduction

1-1- لمحة تاريخية History

تظهر أوصاف آفات مشابهة لداء الليشمانيات الجلدي على ألواح للملك الآشوري بانيبال تعود للقرن السابع قبل الميلاد، وقد يكون بعضها مستمدًا من نصوص أقدم تعود لعام 1500 إلى 2500 قبل الميلاد [13].

قدّم ابن سينا في القرن العاشر الميلادي أوصافاً مفصّلة لما يسمّى بقرحة بلخ Balkh sore ، كما قدّم ألكسندر راسل Alexander Russell أحد أكثر الأوصاف السريرية تفصيلاً للمرض بعد قيامه بفحص مريض تركي في عام 1756 [13].

يصفه الأطباء في شبه القارة الهندية باسم كالاآزار kala-azar ، وهي عبارة هندية تعني "الحمى السوداء" (حيث تعني كالا الأسود وتعني آزار الحمى أو المرض) [14].

تظهر أدلة على الشكل الجلدي للمرض في الأمريكيتين في الإكوادور والبيرو في فخار ما قبل الإنكا الذي يصوّر آفات جلدية ووجوه مشوهة يعود تاريخها إلى القرن الأول الميلادي، وتذكر بعض النصوص التي تعود إلى القرنين الخامس عشر والسادس عشر من فترة الإنكا والمستعمرين الإسبان مصطلحات "مرض الوادي" valley sickness أو "مرض الأنديز" Andean sickness أو "الجذام الأبيض" white leprosy والتي من المرجح أنّها تدلّ على الشكل الجلدي للمرض [14].

لا يزال من غير الواضح من اكتشف الكائن الحيّ لأول مرة، حيث تمكّن ديفيد دوغلاس كانينجهام David Douglas Cunningham كبير الجراحين في الجيش الهندي البريطاني من رؤية العامل الممرض في عام 1885 دون أن يتمكّن من ربطه بالمرض [15].

أجرى بيتر بوروفسكي Peter Borovsky وهو جراح عسكري روسي بحثاً في مسببات "القرحة الشرقية" oriental sore المعروفة محلياً باسم قرحة سارت sart sore ، و نشر أول وصف دقيق للعامل المسبّب في عام

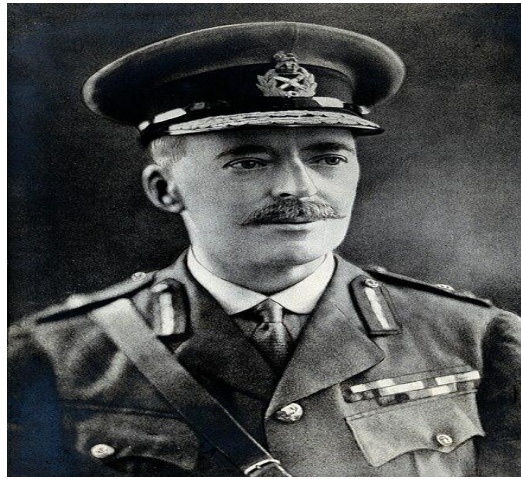
1898 ، كما أنه وصف بشكل صحيح علاقة الطفيلي بأنسجة المضيف وأشار بشكل صحيح إلى الأوليات، ولكن نظراً لأن نتائجه نُشرت باللغة الروسية في مجلة محلية لم يتم الاعتراف بهذه النتائج دولياً خلال حياته [16].

في عام 1901 عثر ويليام بوج ليشمان William Boog Leishman على بعض الكائنات الحية في مسحات مأخوذة من طحال مريض توفي بسبب "حمى دم دم" dum-dum fever (دم دم هي منطقة قريبة من كلكتا بالهند) ، واقترح أنها متقويات trypanosomes تم العثور عليها لأول مرة في الهند [16].

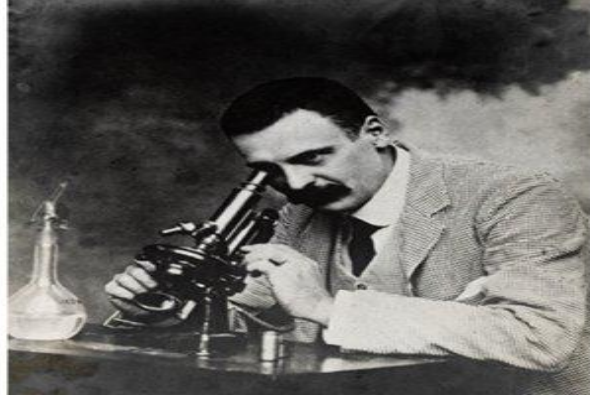
بعد بضعة أشهر أكد الكابتن تشارلز دونوفان Charles Donovan العثور على ما أصبح يُعرف بأجسام ليشمان-دونوفان Leishman-Donovan bodies في مسحات مأخوذة من أشخاص في جنوب الهند، لكن رونالد روس Ronald Ross هو من اقترح أن أجسام ليشمان-دونوفان هي المرحلة داخل الخلوية لطفيلي جديد أطلق عليه اسم ليشمانيا دونوفاني Leishmania donovani [16] .

تم اقتراح الارتباط بمرض الكالآزار لأول مرة من قبل تشارلز دونوفان، وتم إثباته بشكل قاطع من خلال اكتشاف تشارلز لطفيلي ليشمانيا دونوفاني L. donovani في مرضى الكالآزار [16].

افترض ليونيل نابير Lionel Napier وإرنست ستروثرز Ernest Struthers في كلية الطب في كلكتا انتقال المرض عن طريق ذبابة الرمل [16].



الشكل (1) ويليام بوج ليشمان [16]



الشكل (2) تشارلز دونوفان [16]

2-1-الانتشار Prevalence

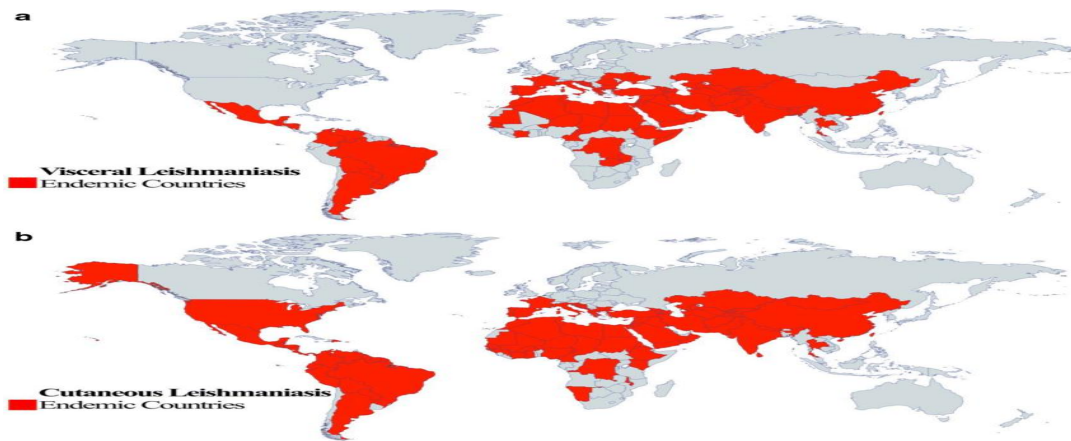
هناك 97 دولة موبوءة بداء الليشمانيات من بين 200 دولة تتبعها منظمة الصحة العالمية [17].

تترواح البيئات التي يوجد بها داء الليشمانيات من الغابات الماطرة في أمريكا الوسطى والجنوبية إلى الصحاري

في غرب آسيا والشرق الأوسط، ويصيب هذا الداء ما يصل إلى 12 مليون شخص في جميع أنحاء العالم، مع

1.5-2.0 مليون حالة جديدة كل عام [18].

يقدر معدل حدوث الشكل الحشوي من داء الليشمانيات بنحو 500000 حالة جديدة [19].



الشكل (3) الدول الموبوءة بالليشمانيا [17]

داء الليشمانيات هو في الغالب مرض يصيب الدول النامية، ونادرًا ما يُعرف في العالم المتقدم باستثناء عدد صغير من الحالات.

حدثت أكثر من 90% من الحالات الجديدة المبلغ عنها لمنظمة الصحة العالمية في ست دول شملت البرازيل وإثيوبيا والهند والصومال وجنوب السودان والسودان في عام 2014 [20].

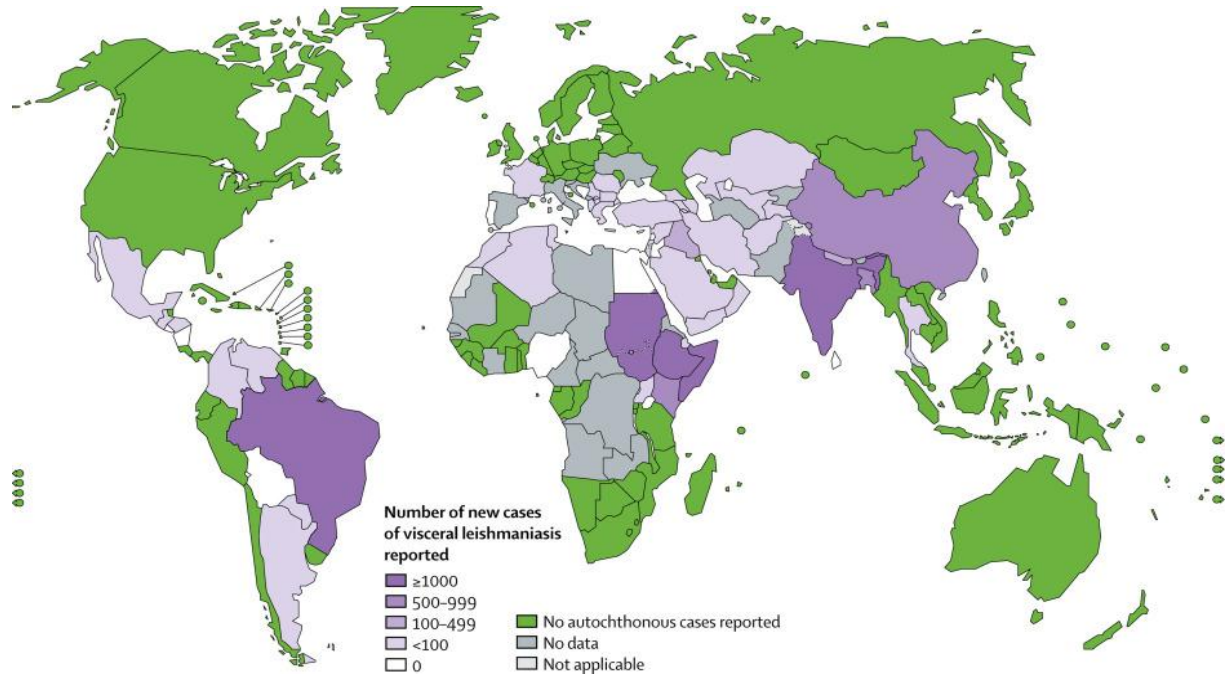
تحدث أنواع مختلفة من هذا الداء في مناطق مختلفة من العالم، حيث يُعدّ الشكل الجلدي أكثر شيوعًا في أفغانستان والجزائر والبرازيل وكولومبيا وإيران، بينما يُعدّ الشكل الجلدي المخاطي أكثر شيوعًا في بوليفيا والبرازيل والبيرو، ويُعتبر الشكل الحشوي أكثر شيوعًا في بنغلاديش والبرازيل وإثيوبيا والهند والسودان [21].

تم العثور على داء الليشمانيات في معظم أنحاء الأمريكيتين من شمال الأرجنتين إلى جنوب تكساس، وقد يسهّل تغيّر المناخ المزيد من التوسع إلى الشمال حيث يصبح المناخ مناسبًا لنواقل هذا الداء [22]، كما تم العثور على المرض في معظم أنحاء آسيا والشرق الأوسط [23].

تعتبر كابول في أفغانستان أكبر مركز لداء الليشمانيات الجلدي في العالم، حيث بلغ عدد الحالات حوالي 67500 حالة حتى عام 2004، ويرجع ذلك جزئيًا إلى سوء الصرف الصحي والتفايات المتروكة دون جمع في الشوارع مما يسمح بانتشار كبير لذباب الرمل الذي يجدها بيئة مناسبة له [24]، كما تعدّ إفريقيا وخاصة الشرق والشمال موطناً لحالات كثيرة من داء الليشمانيات [25].

يُعتبر داء الليشمانيات متوطناً أيضاً في بعض الأجزاء الجنوبية من غرب أوروبا ولوحظ انتشاره نحو الشمال في السنوات الأخيرة [26] ، كما أنه تمّ الإبلاغ عن تفشي داء الليشمانيات الجلدي والحشوي في مدريد في إسبانيا بين عامي 2010 و2012 [27].

في دراسة منشورة عام 2019 لوحظ ازدياد ملحوظ في عدد الحالات المسجلة سنوياً في سورية بين عامي 2007-2018 ، وبلغ إجمالي عدد الحالات المسجلة عام 2018 (82275 حالة) معظمها من محافظة حلب (31370 حالة) [2].



الشكل (4) عدد حالات الإصابة بالليشمانيا الحشوية [24]

ثانياً: الأنواع Types

2-1- أنواع داء الليشمانيات Leishmaniasis

يمكن تقسيم داء الليشمانيات إلى الأنواع التالية: [29]

داء الليشمانيات الجلدي **Cutaneous leishmaniasis** هو الشكل الأكثر شيوعاً، والذي يسبب تقرحاً مفتوحاً

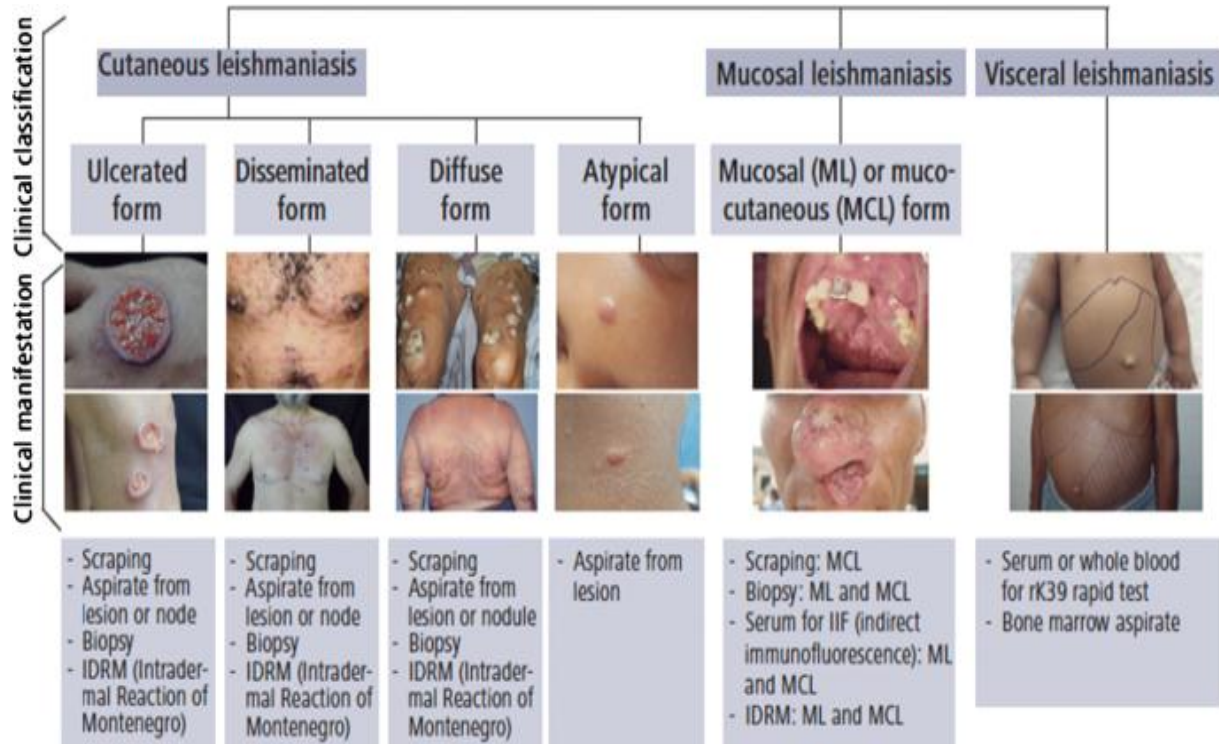
في موقع اللدغة، والذي يلتئم في غضون بضعة أشهر إلى عام ونصف، تاركاً ندبة سيئة المظهر.

ينتج داء الليشمانيات الجلدي المنتشر **Diffuse cutaneous leishmaniasis** آفات جلدية واسعة النطاق

تشبه الجذام، وقد لا تلتئم من تلقاء نفسها.

ينتسبب داء الليشمانيات المخاطي الجلدي **Mucocutaneous leishmaniasis** في حدوث قرحات في الجلد والأغشية المخاطية مع إصابة الأنف والفم بشكل أساسي.

داء الليشمانيات الحشوي **Visceral leishmaniasis** أو الكالآزار (الحمى السوداء) هو الشكل الأكثر خطورة، وعادة ما يكون مميتاً إذا لم يتم علاجه، و تشمل العواقب الأخرى التي يمكن أن تحدث بعد بضعة أشهر إلى سنوات من الإصابة الحمى وأذية الطحال والكبد وفقر الدم. يعتبر داء الليشمانيات أحد أسباب تضخم الطحال بشكل ملحوظ، وقد يصبح أكبر من الكبد في الحالات الشديدة [29].



الشكل (5) أشكال الإصابة بالليشمانيا [29]

2-2-أنواع العامل الممرض Leishmania

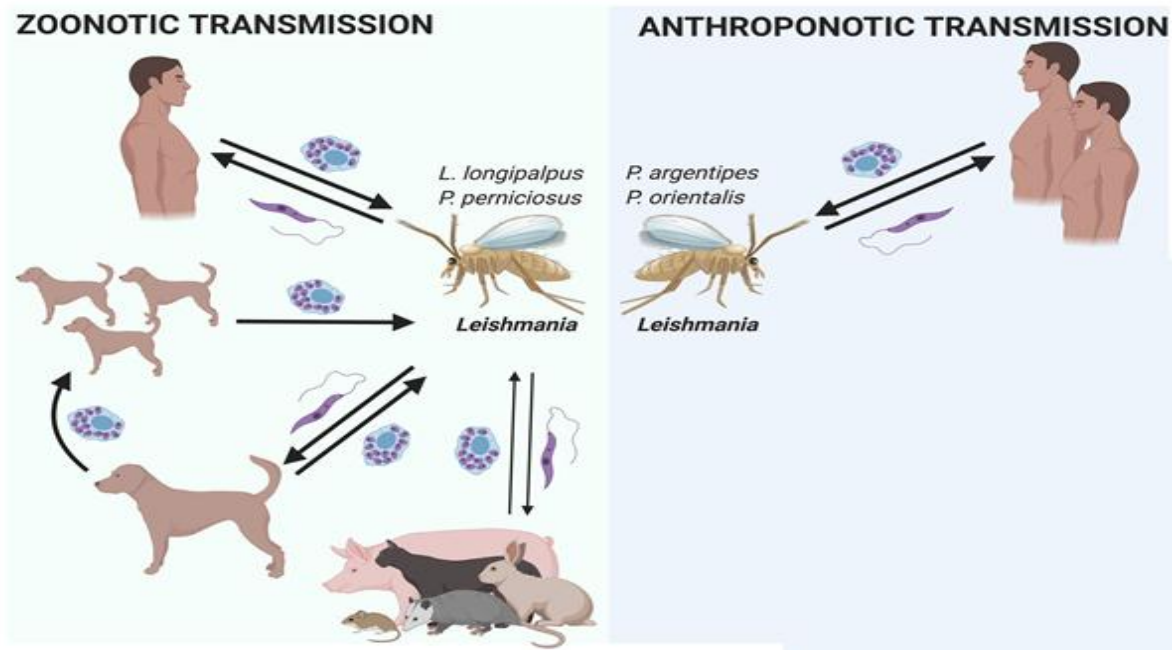
تميل بعض أنواع الطفيليات إلى التسبب في داء الليشمانيات الجلدي (مثل *L. major* و *L. tropica*)، بينما تميل بعض الأنواع الأخرى إلى التسبب في داء الليشمانيات الحشوي (مثل *L. infantum* و *L. donovani*) [30]-[31].

معظم أنواع الليشمانيا قادرة على إصابة البشر والتسبب في داء الليشمانيات الجلدي، ففي العالم الجديد تشمل هذه الكائنات الحية *L. amazonensis* و *L. braziliensis* و *L. guyanensis* و *L. lainsoni* و *L.* هذه الكائنات الحية *L. lindenbergi* و *L. mexicana* و *L. naiffi* و *L. panamensis* و *L. peruviana* و *L. shawi* و *L.* *venezuelensis*، بينما تشمل الأنواع التي تسبب داء الليشمانيات الجلدي في العالم القديم *L. aethiopica* و *L. infantum* و *L. major* و *L. tropica* [30]-[31].

إنّ كلّ الأنواع السابقة يمكن أن تصيب الإنسان والحيوان باستثناء *L. tropica* والتي تكون إصابته مقتصرة على البشر [30]-[31].

	Species complex	Species
Visceral leishmania	<i>L. donovani</i>	<i>L. donovani</i> <i>L. infantum</i> <i>L. chagasi</i>
Cutaneous leishmania	<i>L. tropica</i> <i>L. major</i> <i>L. aethiopica</i> <i>L. mexicana</i> <i>L. braziliensis</i>	<i>L. tropica</i> <i>L. major</i> <i>L. aethiopica</i> <i>L. mexicana</i> <i>L. amazonensis</i> <i>L. garnhami</i> <i>L. pifanoi</i> <i>L. venezuelensis</i> <i>L. braziliensis</i> <i>L. guyanensis</i> <i>L. panamanensis</i> <i>L. peruviana</i> <i>L. braziliensis</i>
Mucocutaneous leishmania		

الشكل (6) بعض أنواع الليشمانيا [31]



الشكل (7) anthroponotic و zoonotic [31]

ثالثاً: العدوى Infection

3-1- دورة الحياة Life cycle

الليشمانيا هي مرض إنثاني يسببه طفيلي ينتمي إلى عائلة المثقيبات Trypanosomatidae جنس الليشمانيا *Leishmania*، ويمرّ هذا الطفيلي بمرحلتين من التطور هما: الشكل عديم السوط amastigote والشكل المسوط promastigote ، حيث يصيب الشكل الأول الجسيمات الحالة ضمن الخلايا البلعمية، أما الشكل المسوط فهو خارج خلوي يلتصق على الزغابات المجهرية لذبابة الرمل [29]-[32].

ينتقل داء الليشمانيات عن طريق لدغة أنثى ذبابة الرمل المصابة sandfly التي يمكن أن تنقل طفيلي

الليشمانيا الأولي، حيث تحقن ذبابة الرمل المرحلة المعدية وهي الشكل المسوط المتحول

metacyclic promastigote أثناء امتصاص الدم من الفريسة، ويتم التهام الشكل المسوط المتحول

metacyclic promastigote في مكان لدغة الذبابة بواسطة الخلايا البلعمية، فتتحول إلى الشكل عديم

السوط amastigote [29]-[32].

يتكاثر الشكل عديم السوط amastigote داخل الخلايا المصابة ويؤثر على الأنسجة المختلفة، وهذا يعتمد

على المضيف وعلى نوع الليشمانيا، حيث تتسبب هذه الخصائص النسيجية المختلفة في تنوع المظاهر السريرية

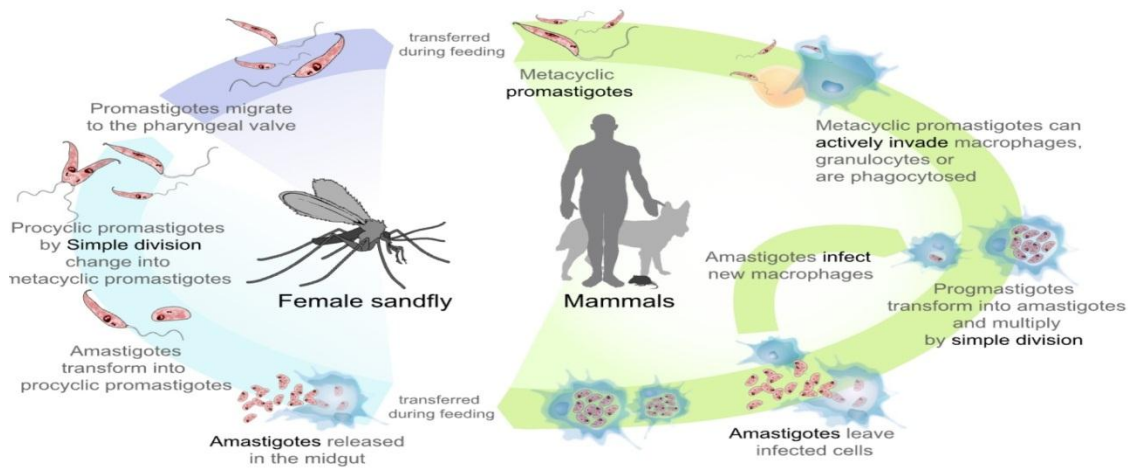
للأشكال العديدة من داء الليشمانيات [29]-[32].

تصاب ذبابة الرمل بالعدوى أثناء تناولها وجبات الدم من الثدي المصاب حيث تبتلع الخلايا البلعمية المصابة

بالشكل عديم السوط amastigote ، وتتمايز هذه الطفيليات داخل أمعاء ذبابة الرمل إلى الشكل المسوط

promastigote، والتي تتكاثر وتتمايز إلى الشكل المسوط المتحول metacyclic promastigote ، وتهاجر

بدورها إلى خرطوم ذبابة الرمل proboscis [29]-[32].



الشكل (8) دورة حياة الليشمانيا [32]

3-2- الثوي Host

تعدّ الكلاب والقوارض مضيفين رئيسيين في دورة حياة الليشمانيات، ولكن يمكن أن يعتبر الأشخاص المصابون بداء الليشمانيات الجلدي التالي للكالآزار post kala-azar dermal leishmaniasis أيضاً مضيفين مهمين لداء الليشمانيات الجلدي [29]-[32].

3-3- الناقل Vector

إنّ الناقل الأكثر شيوعاً لداء الليشمانيات الجلدي في العالم القديم هو ذباب الرمل من جنس *Phlebotomus*، في حين تعدّ الـ *Lutzomyia* وتلك الموجودة ضمن عائلة *Psychodidae* النواقل الأكثر شيوعاً في العالم الجديد [29]-[32].

يوجد أكثر من 600 نوعاً لذباب الرمل الفلوبوتوميني، ويعتبر 30 نوعاً منها فقط كنواقل معروفة [29]-[32].

رابعاً: المظاهر السريرية Clinical Manifestations

4-1- داء الليشمانيات الجلدي Cutaneous leishmaniasis

تتمثل الآفة النموذجية في الشكل الموضّع بحطاطة تظهر مكان اللدغ تتطوّر على مدى أسابيع إلى عقيدة أو لويحة، كما تتطوّر قرحة مركزية ملغطة بجلبة مع حواف مرتفعة و ارتشاح محيطي، وتشفى الآفات بدون علاج خلال أشهر لسنوات تاركة ندبة ضمورية غالباً [29].

واكن في بعض الأنواع مثل *L. braziliensis* قد تلتئم الآفة تلقائياً مع تشكّل ندبة، ثم تظهر مرّة أخرى في مكان آخر كآفات مخاطية جلدية مدمرة [29].

وقد تلتئم آفات أنواع أخرى من الليشمانيا تلقائياً ثم تظهر مرة أخرى كآفات حول موقع الآفة الأصلية

satellite lesions، أو على طول مسار التصريف اللمفاوي [29].

تتظاهر الليشمانيا المدينية أو الإنسانية *L. tropica* على شكل قرحات جافة تشفى عفوياً خلال سنة أو أكثر

تاركة ندبات مشوهة، وتكون فترة الحضانة لها عادة 2-8 أشهر [29].

تتظاهر الليشمانيا الريفية أو الحيوانية *L. major* على شكل آفات متقرحة ملتهبة بشدة تشفى عفوياً خلال 2-8

أشهر تاركة ندبات مشوهة ، وتكون فترة الحضانة لها عادة أقل من 4 أشهر [29].

غالباً ما تسبب الليشمانيا الطفلية *L. infantum* عقيدة وحيدة على الوجه [29].



الشكل (9) داء الليشمانيات الجلدي [29]



الشكل (10) آفات حول موقع إصابة الليشمانيات الأصلية [29]

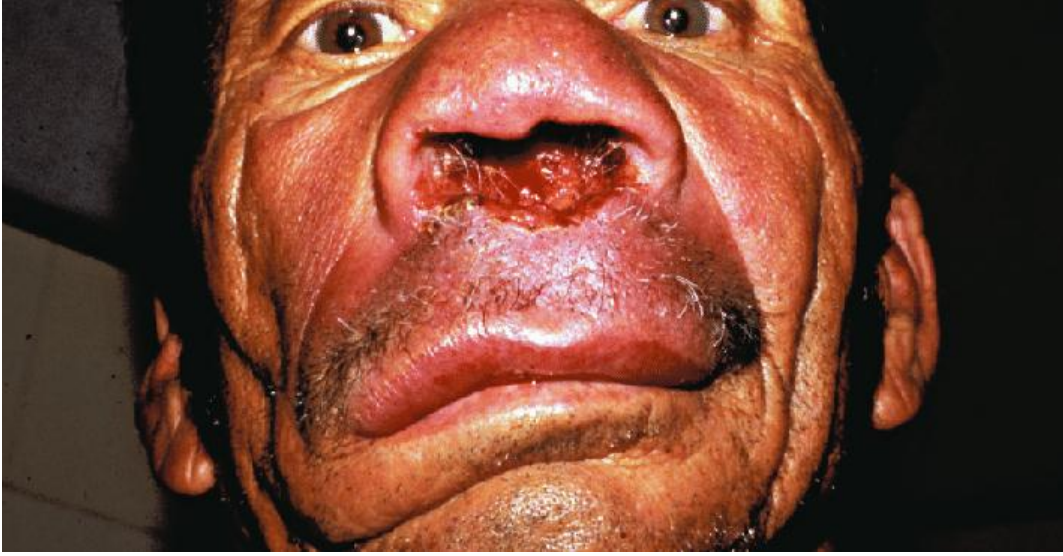
4-2- داء الليشمانيات المخاطي الجلدي Mucocutaneous leishmaniasis

داء الليشمانيات المخاطي الجلدي هو شكل شديد من داء الليشمانيات الجلدي، حيث ينتج عنه آفات مدمرة

ومشوهة للوجه [33].

غالبًا ما يحدث بسبب الليشمانيا البرازيلية *L. braziliensis* ، ولكن تم أيضًا وصف حالات ناجمة عن

الليشمانيا الإثيوبية *L. aethiopica* ، كما يعتبر من الصعب جدًا علاج داء الليشمانيات المخاطي الجلدي [33].



الشكل (11) داء الليشمانيات المخاطي الجلدي [33]

4-3- داء الليشمانيات الجلدي التآلي للكالآزار post kala-azar dermal

leishmaniasis PKDL

داء الليشمانيات الجلدي التآلي للكالآزار (PKDL) هو نكس لداء الكالآزار يظهر على جلد الأفراد المصابين بعد أشهر وحتى 20 عامًا من العلاج الجزئي أو عدم العلاج أو حتى في أولئك الذين يُعتبرون معالجين بشكل كافٍ [34].

يحدث PKDL في ما يصل إلى 60% من الحالات المعالجة في السودان، حيث يتجلى على شكل آفات جلدية ناقصة التصبغ أو على شكل حمامى وجهية [34].

على الرغم من أن أي عامل ممرض مسبب للكالآزار يمكن أن يؤدي إلى داء الليشمانيات الجلدي التالي للكالآزار، إلا أنه يرتبط عادةً بداء الليشمانيات الدونوفاني *Leishmania donovani* الذي ينتج عن الإصابة به أنماط سريرية مختلفة في الهند والسودان [34].

في النمط الهندي Indian variant تتضخم العقيدات بمرور الوقت وتشكل لويحات لكنها نادراً ما تتقرح، بينما في النمط الأفريقي African variety غالباً ما تتقرح العقيدات مع تقدم الإصابة، كما أنّ إصابة الأعصاب شائعة في النمط الأفريقي لكنها نادرة في النمط الهندي [35].



الشكل (12) داء الليشمانيات الجلدي التالي للكالآزار [34]

خامساً: التشخيص Diagnosis

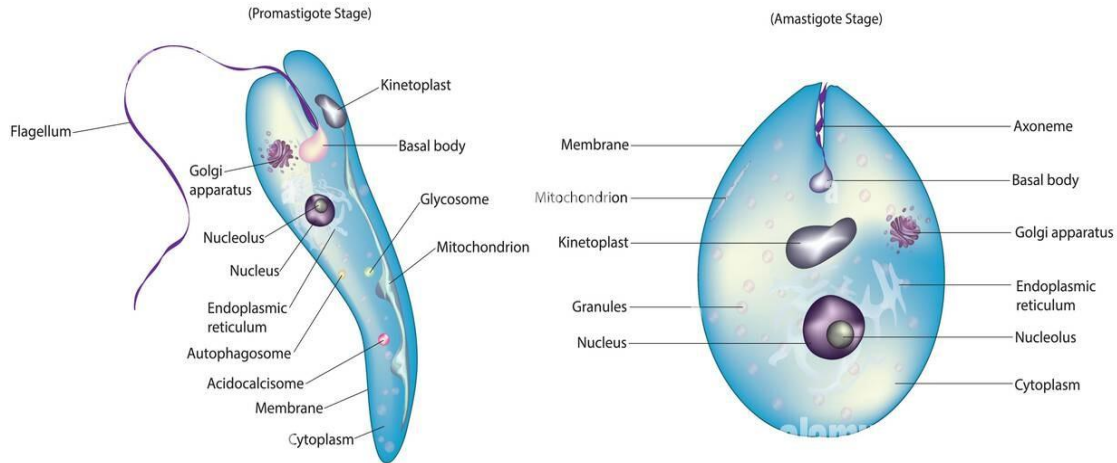
يعتمد التشخيص على المظهر المميز للآفات المرتفعة غير الشافية والمنقشرة والتي قد تتقرح وتصاب بعدوى

ثانوية لدى شخص عاد من منطقة موبوءة في البيئات محدودة الموارد [36].

يكون رشف الآفة بالإبرة الدقيقة fine-needle aspiration مشخّصاً للشكل عديم السوط amastigote

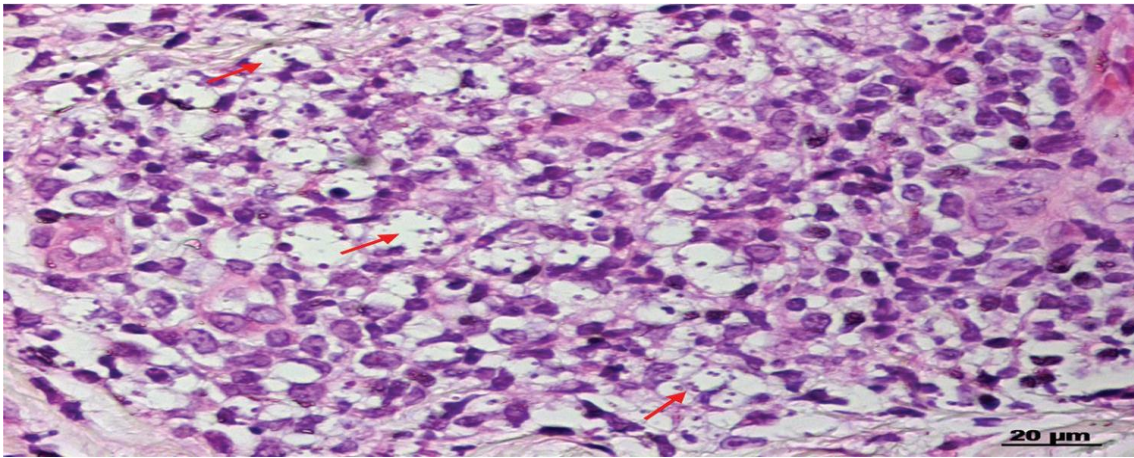
من الليشمانيا [36]. إنّ المعيار الذهبي للتشخيص هو اختبار تفاعل البوليميراز المتسلسل PCR [37].

Leishmania



الشكل (13) الشكل المسوّط والشكل عديم السوط لليشمانيا [36]

نشاهد بالتشريح المرضي عادة التهاب حبيبي مع وجود الخلايا النّاسجة والبلاعم التي يمكن أن تحتوي على طفيليات دقيقة ودائرية محبة للهيماتوكسيلين داخل السيتوبلازما ، وتسمى هذه الطفيليات بأجسام ليشمان-دونوفان Leishman-Donovan (LD) bodies، أمّا في حالات العدوى الحادة فنشاهد رشاحة التهابية مختلطة مع وجود الشكل عديم السوط ضمن البالعات [38].

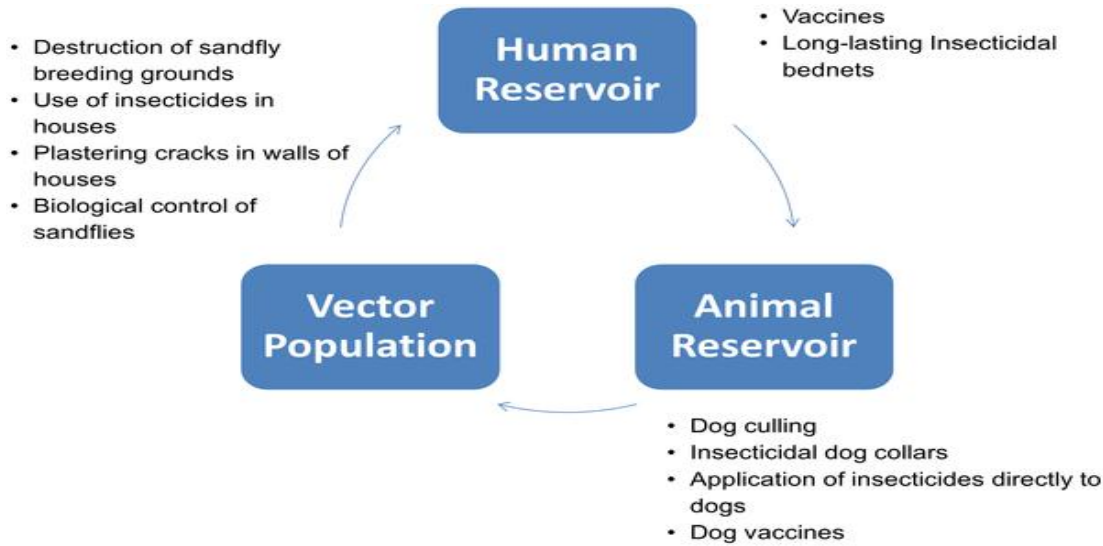


الشكل (14) التشريح المرضي لليشمانيا [38]

سادساً: الوقاية Prevention

يوجد العديد من طرق الوقاية من الإصابة بداء الليشمانيات في الأماكن الموبوءة، وتشمل:

- ❖ استخدام طارد الحشرات insect repellent على الجلد المكشوف وتحت أطراف الأكمام وأرجل البنطلون، و أكثر المواد الطاردة فعالية بشكل عام هي تلك التي تحتوي على مادة DEET الكيميائية [39]–[40].
- ❖ يمكن منع الإصابة بداء الليشمانيات جزئياً باستخدام شبكات معالجة بمبيد حشري nets treated with insecticide أثناء النوم، حيث يلزم استخدام أحجام شبكية دقيقة تبلغ 0.6 مم أو أقل لتوفير حماية جيدة ضد ذباب الرمل، ولكن لأحجام الشبكة الدقيقة جانب سلبي يتمثل في ارتفاع التكلفة وانخفاض دوران الهواء مما قد يسبب ارتفاع درجة الحرارة ضمنها [39]–[40].
- ❖ تحدث العديد من هجمات ذباب الرمل عند غروب الشمس وليس في الليل، لذلك قد يكون من المفيد أيضاً وضع شبكات فوق الأبواب والنوافذ [39]–[40].
- ❖ رش المنازل وملاجئ الحيوانات بالمبيدات الحشرية [39]–[40].



الشكل (15) طرق الوقاية من الليشمانيا [40]

الفصل الثاني

علاج داء الليشمانيات الجلدي

أولاً: العلاج الموضعي Local Treatment

1-1- مقدمة Introduction

أوصت منظمة الصحة العالمية (WHO) ومنظمة الصحة للبلدان الأمريكية (PAHO) Pan American Health Organization بالعلاجات الموضعية كبديل للأدوية الجهازية في المرضى الذين يعانون من آفات يقل قطرها عن 4 سم، وخاصةً عندما لا يتأثر الوجه أو المفاصل [41]-[43].

عادةً ما تكون العلاجات الموضعية سهلة الاستخدام وذات مخاطر أقل وسمية أقل وتكلفة أقل مقارنةً بالعلاجات الجهازية التقليدية، و يشمل العلاج الموضعي العلاج الحراري (thermotherapy)، والعلاج بالتبريد (cryotherapy)، والأدوية الموضعية (topical drugs)، والحقن داخل الآفة (intralesional drugs) [42]-[44].

Drug	Use in	Mode of Action	Resistance Described	Mechanism of Resistance
Sodium Stibogluconate	All clinical forms of leishmaniasis Combination therapy (with PMM)	Trypanothione reductase Inhibition	Yes	Elevated intracellular thiols levels Overexpression of: TXNPx, MRP1, and ABC transporters
Pentamidine	Systemic CL Secondary prophylaxis of VL treatment in HIV co-infection	Not clear. Hypothesis: Interaction with kDNAs; interference with polyamine synthesis; inhibition of RNA polymerase; inhibition of TOPII; apoptotic death	Yes	Overexpression of PRP1 AQP2 mutation
Amphotericin B and Liposomal Amphotericin B	VL Combination therapy (with MT and PMM)	Not clear. Hypothesis: Apoptotic death, depolarization of the membrane	No effective resistance	Several hypotheses based on laboratory-derived resistant strains
Miltefosine	VL, CL, combination therapy (with LAMB)	Not clear. Hypothesis: Alteration in alkyl-lipid metabolism and phospholipid biosynthesis, apoptotic death	No effective resistance	Several hypotheses based on laboratory-derived resistant strains
Paromomycin	CL, PKDL, combination therapy (with	Not clear. Hypothesis: Inhibition of protein synthesis, decreasing of mitochondrial membrane	No effective resistance	Several hypotheses based on laboratory-derived resistant strains

الشكل (16) بعض أدوية الليشمانيا [42]

1-2- أملاح الأنتيموان داخل الآفة Intralesional antimonials

يعتبر الأنتيموان عنصراً كيميائياً شبيهاً بالمعادن metalloids ، ويشترك اسم الأنتيموان Antimony من الكلمة الإغريقية anti + monos التي تعني "ليس لوحده" لأنه تم العثور عليه سابقاً في العديد من المركبات، كما يأتي الرمز الكيميائي لعنصر الأنتيموان Sb من كلمة stibium ، وهي مشتقة من الكلمة اليونانية stibi التي تعني "علامة" حيث تم استخدامه لتغميق الحواجب والرموش [45]-[46].



الشكل (17) عنصر الأنتيموان [45]

يوجد نوعان من الأنتيموان خماسي التكافؤ pentavalent antimony (SbV) وهما ستيبيوغلوكونات الصوديوم sodium stibogluconate (SSG) المسمى تجارياً بنتوستام Pentostam ، والميغلومين أنتيمونيت meglumine antimoniate (MA) المسمى تجارياً غلوكانتيم Glucantim [45]-[46]. تعتبر أملاح الأنتيموان مركبات فعالة للغاية، فهي العلاج الأولي لمعظم أشكال داء الليشمانيات [68]. يعمل هذا الدواء عبر آليات مباشرة وغير مباشرة، وهي:

-تنشيط فعالية الأنزيمات المتواسطة في سبيل أكسدة الحموض الدسمة.

-تحفيز البالعات لإنتاج جزيئات قاتلة مثل أكسيد النتريك NO وأنواع الأوكسجين التفاعلية reactive

ROS oxygen species.

- تدفق الثيول داخل الخلايا (انخفاض ثيول الطفيلي) و اضطراب قدرات الأكسدة عن طريق تثبيط

الأنزيم المرجع للتريبانوثيون مما يؤدي إلى موت الطفيلي المعتمد على الشدة التأكسدية [43].

أفاد Castelano وآخرون في مراجعة منهجية أن معدلات فعالية استخدام الأنتميموان خماسي التكافؤ

pentavalent antimony (SbV) داخل الآفة في علاج داء الليشمانيات الجلدي تعتبر متماثلة في ليشمانيا

العالم القديم والجديد، كما وجدوا أن العلاجات التي تزيد مدتها عن 14 يوماً كانت تمتلك معدلات شفاء أعلى

[48].

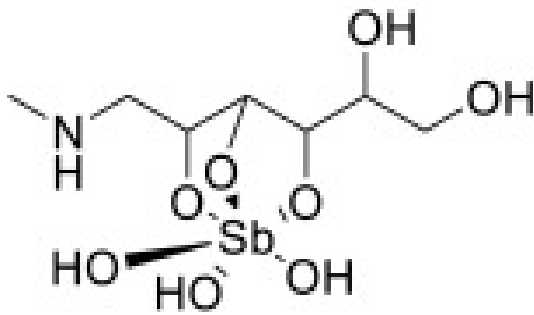
تم اللجوء للعلاج بأملاح الأنتميموان داخل الآفة بهدف تقليل الآثار الضارة التي تتجم عن إعطائها جهازياً، وقد

أوصت به لجنة خبراء داء الليشمانيات التابعة لمنظمة الصحة العالمية في عام 2010 ولجنة خبراء داء

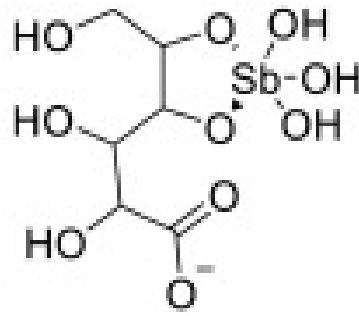
الليشمانيات التابعة لمنظمة الصحة للبلدان الأمريكية في عام 2013 [45]-[46].

الجرعة الموصى بها هي 1- 5 مل تُطبق في خمسة مواقع لكل آفة كل 3- 7 أيام حتى الشفاء، وشملت

التأثيرات الجانبية المبلغ عنها التهيج الموضعي والألم والوذمة والاحمرار والحكة [43]-[48].



Meglumine antimoniate



Stibogluconate

الشكل (18) أنواع الأنتميموان خماسي التكافؤ [45]

1-3- العلاج الحراري Thermotherapy

العلاج الحراري هو علاج موضعي يعتمد على دراسات أثبتت تثبيط نمو الليشمانيا في الخلايا البلعمية في المختبر عند درجات حرارة <39 درجة مئوية، علاوةً على ذلك تعمل الحرارة وانقباض الكولاجين الفوري على تحفيز تدمير الطفيليات [42].

يتضمن العلاج الحراري العلاج باستخدام الأشعة تحت الحمراء infrared light أو الليزر laser أو التحفيز الكهربائي المباشر direct electrical stimulation [48].

يتمتع العلاج الحراري عبر الترددات الراديوية Radiofrequency بمزايا أفضل مقارنةً بالعلاجات الحرارية الموضعية الأخرى لداء الليشمانيا في العالمين القديم والجديد، وأحد هذه المزايا هو أن الموجات الراديوية لديها القدرة على الاختراق بشكل متناظر ومتساوي حتى تصل إلى عمق 4 مم، وبالتالي يمكن تسخين الشكل عديم السوط بدرجات حرارة عالية دون إتلاف الجلد المحيط، كما يمكن تطبيق الموجات موضعياً باستخدام حقول تيار محمولة تعمل بالبطارية (ThermoMed) [49].

يعتبر جهاز الـ ThermoMed آمناً مقارنةً بالعلاجات التقليدية الأخرى، كما أنه سهل الاستخدام في المناطق الريفية التي تفتقر للكهرباء، ولكن من سلبياته أنه يعتبر مكلفاً [49].

يُنصح بالعلاج الحراري للآفات الناجمة عن أي نوع من أنواع الليشمانيا، كما يمكن استخدامه بالمشاركة مع العلاجات الجهازية، وهو نهج بديل للنساء الحوامل المصابات بداء الليشمانيا الجلدي أو المرضى الذين لديهم موانع للعلاج الجهازية [43].

تشمل الآثار الجانبية الرئيسية له الألم والحكة والإحساس بالحرق، وحتى الحروق من الدرجة الثانية [42]-[49]-[50].

وجدت الدراسات أن تطبيقاً واحداً للعلاج الحراري بالترددات الراديوية بدرجة 50 درجة مئوية لمدة 30 ثانية هو علاج فعال وآمن مع معدلات شفاء من 87 إلى 98٪، وقد يكون التناقض بين معدلات الشفاء راجعاً إلى

عوامل أخرى مثل الاستجابة المناعية للمضيف والحالة التغذوية له و الأنواع المختلفة لطفيليات الليشمانيا [49]-[51].

من المهم أن نأخذ بعين الاعتبار أن هذا العلاج يولد جرعة حرارية موضعية، لذلك قد لا يكون من الممكن علاج الآفات البعيدة كما هو الحال في المرضى الذين يعانون من إصابة العقد اللمفاوية والغشاء المخاطي، وخاصة في المناطق ذات معدل الانتشار المرتفع لداء الليشمانيات المخاطي الجلدي [49]-[53].



الشكل (19) جهاز ThermoMed [49]

1-4- العلاج بالتبريد Cryotherapy

العلاج بالتبريد هو علاج يستخدم درجات حرارة تحت الصفر، ويعدّ علاجاً فعالاً لأنّ جميع أنواع الليشمانيا حساسة للبرودة، حيث يتم تطبيق النيتروجين السائل بدرجة حرارة -196 درجة مئوية مباشرة على الآفة، وهي درجة حرارة مميتة للطفيلي [54].

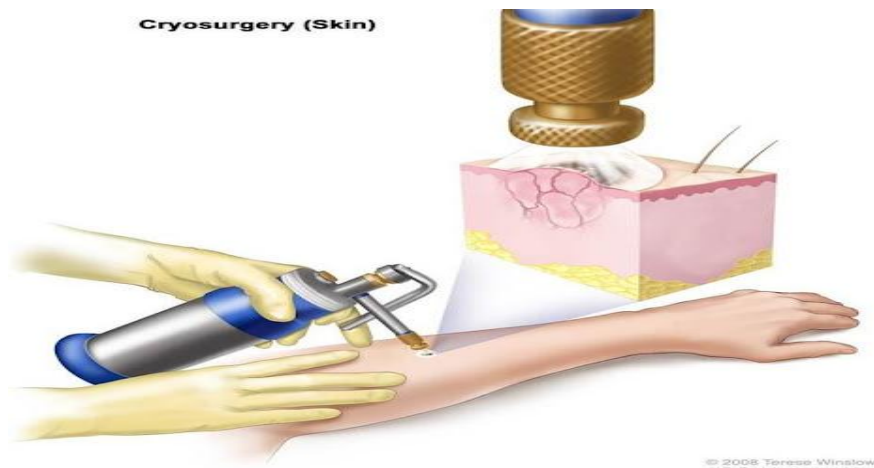
يجب تطبيقه على الجلد لمدة 15-20 ثانية، ويمتد 1-2 مم خارج الآفة، كما يجب تكراره ثلاث مرات في الجلسة كل 3 أسابيع، ونحصل على نتيجة العلاج من خلال الأذية المباشرة للأنسجة الموضعية مما يحفز استجابة مناعية لتحرير المستضدات الخلوية [55]-[57].

إنّ تحمّل تطبيق العلاج بالتبريد يعتبر جيّداً، كما أنّه علاج منخفض التكلفة ويسبب آثاراً جانبية قليلة مثل الاحمرار والوذمة ونقص النّصبغ أو فرط النّصبغ [58]-[42].

ومع ذلك وعلى الرّغم من مزايا هذا العلاج الموضعي فهناك تناقضات كبيرة بين نتائج بعض التجارب التي أجريت عليه، حيث أفاد البعض منها بالنجاح في أكثر من 95% من الحالات، بينما في بعض التجارب الأخرى كانت نسبة الحالات الناجحة 27% [56].

وجدت مراجعة منهجية لفعالية العلاج بالارتشاح لداخل الآفة باستخدام الأنثيموان الخماسي التّكافؤ أنّ معدّل الشّفاء عن طريق الارتشاح داخل الآفة باستخدام الأنثيموان مع العلاج بالتبريد كان أعلى من الارتشاح داخل الآفة باستخدام الأنثيموان وحده [7].

يرتبط ما سبق بالعديد من الدّراسات التي أظهرت أنّ داء الليشمانيات يستجيب بشكل أفضل لمزيج العلاج بالتبريد مع الارتشاح داخل الآفة بالأنثيموان مقارنةً بالعلاج بكلّ تقنيّة لوحدها [48]-[55]-[59].



الشكل (20) العلاج بالتبريد [54]

1-5- الليزر Laser

1-5-1- ليزر ثاني أكسيد الكربون CO2 laser

يسبب علاج داء الليشمانيات الجلدي باستخدام ليزر ثاني أكسيد الكربون تأثيراً حرارياً محدداً على الأنسجة المصابة، وبالتالي له آثار جانبية أقل على الجلد الطبيعي [48]-[60].

قارن الباحثون الإيرانيون فعالية العلاج بليزر ثاني أكسيد الكربون مع فعالية مزيج من العلاج بالتبريد والعلاج بالميجلومين أنتيمونيت داخل الآفة، وأظهرت النتائج أن النهج الأول كان أكثر فعالية مع استجابة كاملة في ما يصل إلى 93% من المرضى، حيث تم استخدام نظام ليزر ثاني أكسيد الكربون بقوة قصوى تبلغ 30 واط ومدة نبضة 0.01-1 ثانية ووضع موجة مستمرة [60].

تم علاج 10 أطفال تم تشخيصهم بداء الليشمانيات باستخدام ليزر ثاني أكسيد الكربون المجزء fractional CO2 laser، حيث كان حجم البقعة 120 مم، والتدفق 15-100 مللي جول، والكثافة 3-5 %، يليها تطبيق موضعي فوري لستيبيوغلوكونات الصوديوم، وحقق هذا العلاج شفاءً سريراً لـ 90% من المرضى مع نتائج تجميلية نهائية جيدة [61].

يعدّ ليزر ثاني أكسيد الكربون علاجاً آمناً وفعالاً يحتاج عدد جلسات قليلة، ويرتبط بآثار جانبية خفيفة مثل فرط التصبغ، والتندبات الضخامية [42]-[61].

1-5-2- ليزر الأرجون Argon laser

وُجد تقرير واحد عن استخدام ليزر الأرجون لعلاج داء الليشمانيات الجلدي، وذلك بمراجعة أدبيات الطب التي تتضمن استخدام الليزر في علاج الليشمانيات [62].

أفاد Rakaheev وآخرون بشفاء سريري كامل لمريض فشل علاج آفاته بالصادات الحيوية، حيث عولج المريض بعدها بست جلسات باستخدام ليزر الأرغون بفواصل 4-5 أيام، ونظرًا لكون هذه الدراسة الوحيدة التي تتناول هذه الطريقة العلاجية، فهناك حاجة إلى إجراء المزيد من الدراسات [63].

1-5-3- Erbiun glass laser ليزر

قام Mashayekhi وآخرون باستخدام ليزر زجاج الإربيوم لعلاج داء الليشمانيات الجلدي [64]، حيث أجريت الدراسة في إيران، وعالج المؤلفون 14 مريضًا يعانون من 20 إصابة بداء الليشمانيات الجلدي في العالم القديم باستخدام ليزر زجاج الإربيوم 1540 نانومتر أسبوعيًا، حيث كان حجم البقعة 10 مم ومدة النبضة 10 مللي ثانية والتدفق 50-70 مللي جول/سم² في أربع تمريرات، وكانت النتيجة تحسن 91.66% من الآفات تمامًا بعد 6 أسابيع من العلاج، و كانت الآثار الجانبية المبلغ عنها هي الألم أثناء الإجراء، والإحمرار، والوذمة، وخلص المؤلفون إلى أنها قد تكون طريقة واعدة لعلاج داء الليشمانيات الجلدي [64].

1-5-4- Neodymium-doped yttrium aluminum garnet Nd: YAG ليزر laser

تم الإبلاغ عن استخدام ليزر اليتريوم والألومنيوم المضاف إليه النيوديميوم (Nd:YAG) كعلاج لداء الليشمانيات الجلدي في إحدى الدراسات التي قارن فيها المؤلفون بين علاج ليزر Nd:YAG والعلاج داخل الآفة باستخدام الميغولمين أنتيمونيت [65].

قام الباحثون بعلاج آفات داء الليشمانيات الجلدي لـ 16 مريض في وقت واحد، حيث عالجوا بعض الآفات بالميجولمين أنتيمونيت أسبوعيًا حتى الشفاء التام للآفة، وعالجوا الآفات الأخرى باستخدام ليزر Nd-YAG بمدة

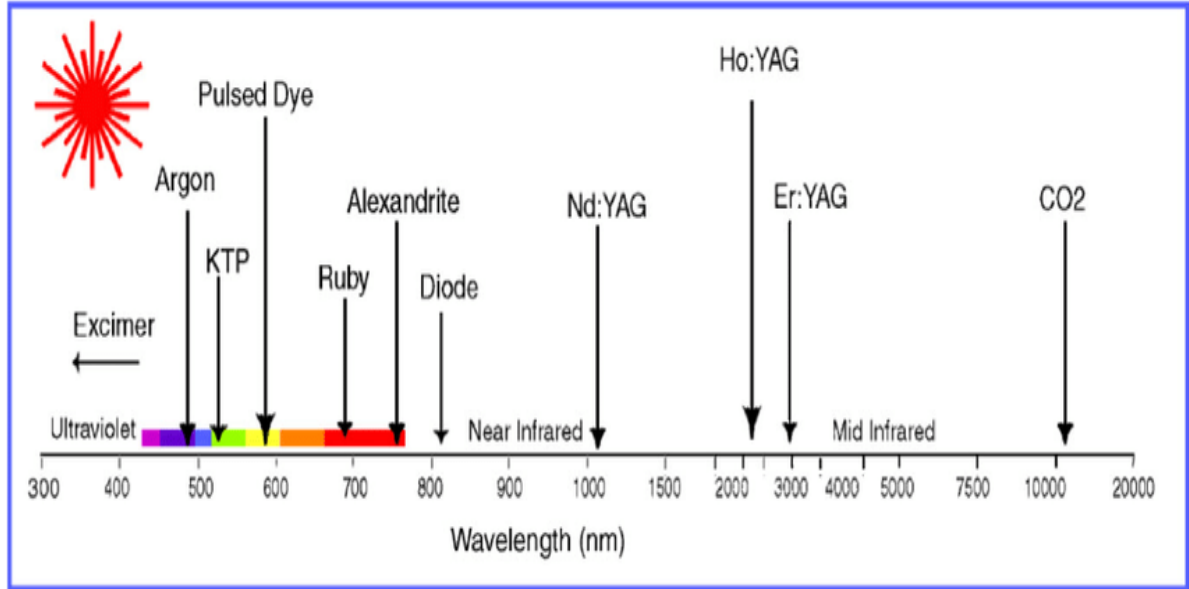
نبضة 20 مللي ثانية وحجم بقعة 3 مم، وتم تكرار الجلسات باستخدام ليزر Nd-YAG كل أسبوعين حتى الشفاء التام مع مسحة مباشرة سلبية للآفة، وكان متوسط عدد الجلسات باستخدام Nd-Yag 2.56 ± 0.89 وباستخدام حقن الميغولمين أنتيمونيت 4.01 ± 7.31 ، ولوحظت الندبات في 10 مرضى من مجموعة العلاج القائمة على الميغولمين أنتيمونيت وثلاثة مرضى فقط من مجموعة الليزر، كما كانت ندبات الليزر أصغر حجماً لكنها كانت أكثر ارتباطاً بفرط التصبغ بعد الالتهاب، وخلص المؤلفون إلى أن العلاج بالليزر قد يكون علاجاً بديلاً فعالاً لداء الليشمانيات الجلدي مع مضاعفات أقل [65].

1-5-5- الليزر الصبّاعي النبضي PDL Pulsed dye laser

إن آلية تأثير الليزر الصبّاعي النبضي (PDL) على داء الليشمانيات الجلدي غير مفهومة تماماً [66]. يُعتقد أن الآفات الجلدية لها مكون وعائي، وهذا يفسر فعالية ليزر PDL في علاجها، أما آليات العمل المحتملة الأخرى فهي الاستئصال الحراري لطيفي الليشمانيا بنفس آلية العلاج الحراري، وكذلك التنشيط المناعي الجلدي الناجم عن ليزر PDL [66].

استخدم Slaoui وآخرون الليزر الصبّاعي النبضي بطول موجة 595 نانومتر لعلاج الحطاطات والعقيدات الحمامية لليشمانيا لدى ثلاثة مرضى ، حيث كان حجم البقعة 10 مم والطاقة 8 جول/سم² ، وقد أفادوا بحصول تحسن في حجم الندبة أيضاً [66].

كما عالج Elsaie 25 آفة جلدية لدى 12 مريض بمرور واحد على الآفة بأكملها باستخدام معدل تدفق 7 جول/سم²، وحجم بقعة 10 مم، ومدة نبضة 0.45 مللي ثانية، وقد أفاد بشفاء كامل لـ 13 من الـ 25 آفة بعد ثلاث جلسات، بينما تطلبت الـ 12 آفة المتبقية أربع جلسات للشفاء التام، وقد أفاد بأن ليزر PDL هو علاج فعال وآمن [67].



الشكل (21) أنواع الليزر [67]

1-6 الباروموميسين الموضعي Paromomycin

الباروموميسين Paromomycin المسمى سابقاً aminosidine هو أمينوغليكوزيد مضاد للجراثيم متوفر

بشكل حقن جهازية وبشكل موضعي بتركيز 15%، وله فعالية ضدّ الليشمانيات [68]-[69].

تمّ استخدام الشكل الموضعي لعلاج الليشمانيات، وكان أحد هذه العلاجات مزيج من باروموميسين 15% مع

ميثيل البنزيثونيوم methylbenzethonium 12% ، والذي أظهر عند تطبيقه لمدة 20 يوماً فعالية بنسبة 77%

مقارنة بفعالية 27% للعلاج الوهمي، ولكن تم ربط التهيج الشديد وعدم التحمل بميثيل البنزيثونيوم [69]-[70].

استخدمت دراسة أجريت في بنما تركيبة جديدة (كريم باروموميسين - جنتاميسين)، وأظهرت معدل شفاء بنسبة

79% ضدّ أنواع الليشمانيات في العالم الجديد، مع تأثيرات جانبية موضعية خفيفة [71] ، كما استخدمت دراسة في

تونس نفس التركيب وكانت التأثيرات الجانبية الموضعية خفيفة أيضاً [69].

من المهم التأكيد على أن النتائج التي تم التوصل إليها في الدراسات التي أجريت في تونس وبما تم الحصول عليها باستخدام تركيبة مختلفة عن تلك المستخدمة في الدراسات السابقة حيث تم استخدام كلوريد الميثيل بنزيتونيوم أو اليوريا كمركبة وكان لابد من التوقف عن الاستخدام بسبب الآثار الجانبية، ولم يتم ملاحظة هذه المشكلة المتعلقة بالسلامة مع التركيبة الجديدة المستخدمة في بنما وتونس [69]-[70].

ثانياً: العلاج الجهازى Systemic therapy

2-1- أملاح الأنتيمون Antimonials

تعتبر أملاح الأنتيمون مركبات فعالة للغاية، فهي العلاج الأولي لمعظم أشكال داء الليشمانيات، وتشمل ستيبوغلوكونات الصوديوم SSG (Pentostam®) والميغومين أنتيمونيت MA (Glucantime®) [58]-[68].

يتم إعطاء الميغومين أنتيمونيت MA عن طريق الحقن العضلي أو الحقن داخل الآفة، ويتم إعطاء ستيبوغلوكونات الصوديوم SSG عن طريق الوريد أو الحقن العضلي بالجرعة الموصى بها 20 مجم/كجم/يوم لمدة 20 يوماً [68]، وتوصي منظمة الصحة العالمية ومنظمة الصحة للبلدان الأمريكية باستخدام كل من أملاح الأنتيمون داخل الآفة والجهازية لعلاج داء الليشمانيات الجلدي [72]-[73].

وجد الباحثون معدل فعالية بنسبة 83% لعلاج آفات ليشمانيا العالم القديم باستخدام ستيبوغلوكونات الصوديوم sodium stibogluconate، ومعدل فعالية بنسبة 68% لحقن تلك الآفات باستخدام الميغومين أنتيمونيت meglumine antimoniate، بينما كان معدل الفعالية لعلاج آفات ليشمانيا العالم الجديد باستخدام ستيبوغلوكونات الصوديوم 61% و باستخدام الميغومين أنتيمونيت 82%، وذلك في مراجعة منهجية لفعالية حقن الأنتيمون خماسي التكافؤ لعلاج داء الليشمانيات الجلدي [47].

تمتلك أملاح الأنتيموان الجهازية العديد من الآثار السلبية، وأكثرها شيوعاً السمية القلبية، وارتفاع خمائر الكبد واليوريا والكرياتينين، وفقدان الشهية، والغثيان، والتقيؤ، وآلام العضلات، وآلام المفاصل، بينما عند تطبيقها داخل الآفة قد تسبب تهيجاً موضعياً، وألماً، ووذمة، واحمراراً أو حكة [41]-[48].

تستطب أملاح الأنتيموان الجهازية للأشكال المخاطية الجلدية مع معدل شفاء يقارب 75٪، والذي يعتمد على نوع الطفيلي وشدة المرض، كما أنّ الجرعة الموصى بها هنا هي 20 ملغ/كغ/يوم لمدة 28-30 يوماً [48]-[68].

2-2- مضادات الفطريات Antifungals

2-2-1- الآزولات Azole

تمنع جزيئات الآزول azole (الإيميدازولات imidazoles والتريازولات triazoles) تخليق الإرغوستيرول ergosterol لطفيليات الليشمانيات، وقد تمّ استخدام الكيتوكونازول والإيتراكونازول والفلوكونازول لعلاج داء الليشمانيات الجلدي في العديد من الدراسات بمعدلات شفاء متفاوتة [48]-[74] ، ومن المزايا المهمة للأزولات أنّه يمكن إعطاؤها عن طريق الفم، والآثار الجانبية لها قليلة [68].

أظهرت مراجعة منهجية أنّ معدل الفعالية النهائية للآزول في علاج داء الليشمانيات الجلدي بشكل متوسط يبلغ 64٪، وكانت النتائج مختلفة حسب نوع الليشمانيات، حيث وجد معدل شفاء أعلى في الليشمانيات المكسيكية (89٪)، والليشمانيات الطفلية (88٪)، والليشمانيات الدونوفانية (80٪) ، ومعدلات شفاء أقلّ لليشمانيات الكبرى (53٪)، والليشمانيات البرازيلية (49٪)، والليشمانيات المدارية (15٪) [75].

قامت دراسة في الهند بتقييم فعالية الإيتراكونازول عن طريق الفم في علاج الليشمانيات بجرعة 200 مجم/يوم لمدة 6 أسابيع، وأظهرت شفاءً تاماً في 66.7٪ من الحالات [18].

عولج الأطفال المصابون بداء الليشمانيات الجلدي في إيطاليا بالفلوكونازول بجرعة 6 مجم/كجم يومياً لمدة 6 أسابيع وأظهروا شفاءً تاماً [76].

يحمل العلاج طويل الأمد بالآزولات مخاطر سميّة، مثل السميّة الكبدية وإطالة QTc ، ولهذا السبب فإن الجرعة الموصى بها من الفلوكونازول هي 400 مجم يومياً لمدة 6 أسابيع، ومن الكيتوكونازول 600 مجم يومياً لمدة 28 يوماً، ومن الإيتراكونازول 100 مجم مرتين يومياً لمدة 42-56 يوماً. (43)

وجدت الدراسة التي أجراها Emad وآخرون أنّ العلاج بالفلوكونازول الفموي 400 ملغ يومياً لمدة 6 أسابيع كان أكثر فعالية في علاج داء الليشمانيات الجلدي المحدث بطفيلي الليشمانيات الكبرى بالمقارنة مع العلاج بالفلوكونازول الفموي 200 ملغ يومياً لمدة 6 أسابيع ، حيث كانت هناك نسبة شفاء جيّدة بالمجموعتين، ولكن زمن الشفاء كان أقصر ونسبة حدوثه كانت أعلى لدى المرضى الذين تناولوا الجرعة الأكبر، إلّا أنّ التأثيرات الجانبية المزعجة كانت أكثر لديهم [11].

وجدت الدراسة التي أجراها Alrajhi وآخرون أنّ العلاج بالفلوكونازول الفموي 200 ملغ يومياً لمدة 6 أسابيع يعدّ آمناً ومفيداً في علاج داء الليشمانيات الجلدي المحدث بطفيلي الليشمانيات الكبرى، وقد ساهم هذا العلاج بتقصير مدة الشفاء مقارنة مع الدواء الغفل [4].

2-2-2- الأمفوتريسين ب Amphotericin B

الأمفوتريسين ب (AmB) هو مضاد حيوي من مجموعة البوليين ماكروليد macrolide polyene له نشاط قوي مضاد للفطريات ومضاد لليشمانيات، ويستهدف الإرغوستيرول الذي يعتبر المكوّن الغشائي الرئيسي لليشمانيات [77]-[78] ، ويعتبر خطأً ثانياً في علاج داء الليشمانيات الجلدي [48]-[77] .

يوجد هناك أربعة تركيبات من الأمفوتريسين ب، وتتضمّن واحدة AmB وهي الأمفوتريسين ب ديوكسي كولات amphotericin B deoxycholate ، أمّا الباقي فهي عبارة عن تركيبات دهنيّة للدواء وهي الأمفوتريسين الليبوسومي liposomal amphotericin ، والأمفوتريسين مستحلب الكوليسترول cholesterol dispersion amphotericin ، والأمفوتريسين معقّد الدهون lipid complex amphotericin [48]-[77].

تم تصنيع التركيبات الدهنية الثلاث لتقليل التأثيرات الجانبية للأمفوتريسين كالسمية الكلوية المبلغ عنها مع أمفوتريسين ب ديوكسي كولات، ومع ذلك فإن الدواء الوحيد من هذا النوع الذي وافقت عليه إدارة الغذاء والدواء الأمريكية (FDA) هو الأمفوتريسين الليبوسومي [48].

تبلغ فعالية الأمفوتريسين الليبوسومي في داء الليشمانيات الحشوي 95-100% [79]، ومع ذلك هناك عدد قليل من الدراسات حول علاج داء الليشمانيات الجلدي باستخدام الأمفوتريسين الليبوسومي [48].

أفادت دراسة مراجعة لاستخدام الأمفوتريسين الليبوسومي في علاج داء الليشمانيات الجلدي أن الأمفوتريسين الليبوسومي كان لديه معدل شفاء بنسبة 85% لدى المرضى ذوي المناعة الكافية، ولكن وجدت هذه الدراسة تنوعاً كبيراً في جرعات العلاج الإجمالية مما حدّ من البيانات المبلغ عنها، لذلك استنتج المؤلفون أن هناك حاجة إلى تجارب عشوائية محكمة أكثر لمقارنة العلاجات الجهازية لداء الليشمانيات [79].

Generic Name	Trade Name	Manufacturer/Marketer	FDA
Amphotericin B deoxycholate (AmBD)	Amphotericin B	(generic)	1958
Amphotericin B lipid complex (ABLC)	ABELCET™	The Liposome Company	1995
Amphotericin B cholesteryl sulfate complex, amphotericin B colloidal dispersion (ABCD)	AMPHOTEC™	SEQUIS Pharmaceuticals	1996
Liposomal amphotericin B (L-AmB)	AMBISOME™	Fujisawa USA and NeXstar Pharmaceuticals	1997

الشكل (22) التركيبات المختلفة للأمفوتريسين ب [77]

2-3-الميلتيفوسين Miltefosine

الميلتيفوسين Miltefosine هو فوسفوليبيد ألكيلي alkyl phospholipid ، ويعدّ الدواء الفموي الوحيد الموافق عليه من قبل إدارة الغذاء والدواء لعلاج داء الليشمانيات، حيث تمت الموافقة عليه كعلاج لداء الليشمانيات الجلدي الناجم عن الليشمانيا البرازيلية والليشمانيا البنمية والليشمانيا الغويانية عام 2014 [80]-[81].

تختلف فعالية الدواء المستمدة من التجارب السريرية بشكل كبير بين البلدان وحسب أنواع الليشمانيا المختلفة، وتتراوح معدلات الشفاء المبلغ عنها من 50% لدى استخدامه في علاج الليشمانيا البرازيلية في كولومبيا إلى 88% لدى استخدامه في علاج الليشمانيا الكبرى في أفغانستان [80]-[81]، وتبلغ الجرعة التي حدّتها إدارة الغذاء والدواء 2.5 مجم/كجم/يوم لمدة 28 يوماً، مع أقصى جرعة 150 مجم/يوم بسبب ضعف تحمل الجهاز الهضمي له، فقد كان العيب الرئيسي لعلاج الميلتيفوسين هو ارتفاع معدل حدوث الآثار الجانبية المعوية المعدية وأكثرها شيوعاً هي الإقياء والإسهال (62% من المرضى)، كما يمكن أن تحدث السمية الكبدية والسمية الكلوية في 10-15% من المرضى، كما أنه يسبب تشوهات خلقية، وبالتالي فإنه يتطلب من النساء في سن الإنجاب تجنب الحمل أثناء العلاج ولمدة 3 أشهر بعد الانتهاء من العلاج [80]-[82].

2-4-إيزيثيونات البنتاميدين Pentamidine isethionate

البنتاميدين Pentamidine هو عامل مضاد للطفيليات ومضاد للفطريات من مجموعة ثنائي الأميدين العطري aromatic diamidines ، والذي يمكن إعطاؤه عن طريق الوريد أو العضل في داء الليشمانيات [58]. إنّ الجرعة الموصى بها هي 4 ملغ/كغ/يوم كل يومين، أما الجرعة القصوى فهي 240 ملغ/يوم [43]-[48].

أفاد Christen وآخرون بفعالية للإعطاء الوريدي لإيزيثيونات البنتاميدين تصل إلى 85.3% مقابل الإعطاء العضلي له والذي تصل فعاليته إلى 51.3% في علاج الإصابة الجلدية بالليشمانيات الغويانية [83]، ومع ذلك يتم استخدامه عمومًا كعلاج من الخط الثاني بسبب السمية الكلوية، والسمية الكبدية، والتهاب البنكرياس الذي يؤدي إلى مرض السكري المعتمد على الأنسولين، وارتفاع ضغط الدم، ونقص سكر الدم، وإطالة QTc ، وفرط بوتاسيوم الدم، والدوار [43]-[48].

2-3- مضادات الاكتئاب Antidepressants

يعتبر السيترالين Sertraline مثبط انتقائي لإعادة امتصاص السيروتونين selective serotonin reuptake inhibitor (SRRI) ، حيث يوصف لعلاج الاكتئاب والقلق، وقد قام Lima وآخرون بتقييم تأثيرات السيترالين على الليشمانيات الطفلية، ووجدوا أن السيترالين يعتبر مرشحاً قيماً لعلاج داء الليشمانيات الحشوي في إطار استراتيجية إعادة استخدام الأدوية، حيث كانت آليته تتلخص بقتل طفيلي الليشمانيات من خلال آلية متعددة الأهداف تستهدف المسارات الاستقلابية الأساسية له [84].

قام Romanella وآخرون بتقييم فعالية السيترالين المدمج ضمن ليبوسومات الفوسفاتيديل سيرين sertraline entrapped in phosphatidylserine liposomes (LP-SEμT) في نموذج فئري لعلاج داء الليشمانيات الحشوي، وقد كان هذا العلاج قادراً على تقليل الطفيليات في كبد الفئران [85].

2-3-2- الكلوميبرامين Clomipramine

الكلوميبرامين هو مضاد اكتئاب ثلاثي الحلقات يستخدم لعلاج بعض الاضطرابات النفسية، وقد قام Da Silva Rodrigues وآخرون بتقييم نشاطه في الليشمانيات الأمازونية ووجدوا أنه مثبط انتقائي للأشكال داخل

وخارج الخلوية ، ولكن من سلبياته أنه يثبط نمو الخلايا البلعمية بنسبة 50% كما أنه يحفز التغيرات المورفولوجية والإجهاد التأكسدي وخلل الميتوكوندريا ، لذلك هناك حاجة إلى إجراء مزيد من الدراسات حول فعاليته على نماذج حيوانية [86].

2-4- الأميودارون Amiodarone

الأميودارون Amiodarone هو مضاد قوي لاضطراب النظم، وقد تم الإبلاغ عن نشاطه المضاد للليشماني مؤخرًا في دراسات مختلفة [87]-[88]، وإن آليات عمله كمضاد للليشماني هي تثبيط تخليق السستيرول، وزعزعة استقرار توازن الكالسيوم، وخلل غشاء الميتوكوندريا، وإنتاج الأكسجين التفاعلي [89]-[90].

قام الباحثون بتقييم فعالية الأميودارون ضد الليشماني الكبرى في دراسة أجريت في إيران ، وأفادوا أنه قلل من مساحة الآفة لكنه لم يؤد إلى شفاء تام، مما يشير إلى أن العلاج المركب بالأميودارون قد يعطي نتائج أفضل [89].

2-5- معدلات المناعة Immunomodulators

2-5-1- السيكلوسبورين أ والديهيدروسيكلوسبورين أ Cyclosporin A and dihydrocyclosporin A

يمارس السيكلوسبورين أ Cyclosporin A (CsA) تأثيره المثبط للمناعة عن طريق تثبيط إنتاج الكالسينورين calcineurin من خلال الارتباط بالسيكلوفيلين أ cyclophilin A (CyPA) ، وقد وجد أن الليشماني الدونوفانية L. donovani تعبر عن نمط من السيكلوفيلين أ يسمى (LdCyPA) يختلف عن النمط الموجود لدى البشر، وله دور هام في بقاء الطفيلي في الأنسجة [91].

يتمتع ديهيدروسكلوسبورين أ (DHCsA-d) بنشاط مثبط للمناعة إلى حد أدنى كما يثبط نمو الليشمانيا الدونوفانية في الجسم الحي وفي المختبر، وقد قام Zheng et al بتقييم فعالية كل من العقارين ضد الشكل المسوط والشكل عديم السوط لليشمانيا الدونوفانية مقابل فعالية ستيبوغلوكونات الصوديوم SSG ضد الشكلين السابقين، ووجدت هذه الدراسة انخفاض أعداد الأشكال عديمة السوط داخل الخلية بعد إعطاء الديهيدروسكلوسبورين أ أو ستيبوغلوكونات الصوديوم، بينما زادت أعداد الأشكال عديمة السوط داخل الخلية بعد إعطاء السيكلوسبورين أ، ويبدو أن الأخير فقط هو الذي يزيد أعداد الأشكال عديمة السوط داخل الخلية [91].

2-5-2- الإيميكويمود Imiquimod

يمكن استخدام الإيميكويمود Imiquimod بالمشاركة مع العلاج التقليدي لليشمانيا بمعدلات شفاء أعلى من 90%، ويبدو أنه يتفاعل مع مستقبلات Toll-like ويحفز تنشيط مسار NF-κB، وبالتالي يثبط تكاثر الأشكال عديمة السوط داخل الخلية، كما أنه يحفز إنتاج أكسيد النيتريك (NO) بواسطة الخلايا البلعمية مما قد يؤدي إلى تدمير الليشمانيا [92].

أجرى Verastegui-Miranda وآخرون دراسة عشوائية مزدوجة التعمية لمقارنة نتائج العلاج بالبنتاميدين لوحده والبنتاميدين مع الإيميكويمود (ثلاث مرات / أسبوع لمدة 20 يوماً)، فوجدوا معدل شفاء بنسبة 75% في مجموعة البنتاميدين مع إيميكويمود مقابل 58% في مجموعة البنتاميدين لوحده [93]، كما أجرت نفس المجموعة دراسة عشوائية مزدوجة التعمية في عام 2005 لمقارنة العلاج بالإيميكويمود مقابل الميغولمين أنتيمونيت، ووجدوا أن المجموعة التي عولجت بالإيميكويمود وصلت إلى الشفاء بشكل أسرع فقد حقق 50% منهم الشفاء في شهر واحد، أما بالنسبة للتأثيرات الجانبية فقد كان الاحمرار أكثر حدوثاً في مجموعة الإيميكويمود [94].

قام Arevalo وآخرون بدراسة الإيميكويمود كعلاج وحيد لليشمانيا وأظهروا تأثيراً مؤقتاً مع انخفاض طفيف في حجم الآفة في الأيام القليلة الأولى ولكن دون شفاء تام [95].

درس Mejravarar وآخرون تأثير الإيميكويمود على مستضدات الليشمانيات في نموذج فأري، ف لوحظ صغر حجم الآفات في نهاية الدراسة بشكل أكبر لدى الفئران التي تلقت الإيميكويمود مقارنة بالفئران الأخرى التي لم تتلق العلاج [96].

ثالثاً: العلاجات البديلة Alternative treatments

3-1- العلاجات المشتقة من النباتات Plant-derived treatments

تعدّ الكالكونات Chalcones (بنزيلدين أسيتوفينونات benzylideneacetophenones) مستقلبات نباتية وسلائف للإيزوفلافونويدات isoflavonoids ، ويوجد ما لا يقلّ عن 312 مركباً من الكالكونات لها نشاط مضاد لليشمانيات [74]، كما يوجد منها ما هو مشتقّ من نباتات الفصيلة البقولية والفصيلة الفلفلية، ولقد أظهرت جميعها الطبيعية والصناعية أو شبه المصنّعة منها درجات متفاوتة من النشاط المضادّ لليشمانيات [97].

أدى مستخلص من نبات Piper aduncum (Piperaceae) إلى تثبيط نموّ الأشكال المسوّطة لليشمانيات الأمازونية L. amazonensis ، ولكن كان له تأثير أقلّ على الشكل عديم السوط، كما أنّه لم تكن هناك أيّ تأثيرات سامّة لهذا النبات على الخلايا البلعمية [97].

أظهرت ثلاثة فلافونويدات flavonoids من نبات Arrabidaea brachypoda نشاطاً مضاداً لليشمانيات الكروزيّة Trypanosoma cruzi ، حيث قام Rocha et al بالتحقيق في النشاط المضاد لليشمانيات لثلاثة فلافونويدات في المختبر، واختاروا الأكثر نشاطاً منها (Brachydyn2) للاختبار في الجسم الحيّ المصاب بداء الليشمانيات الجلدي، وقد أدت إلى موت الطفيلي [98].

أظهرت المستخلصات من نبات Styrylpyrone من عائلة الغار في الأمازون نشاطاً مضاداً لليشمانيات في المختبر، كما تمّ تقييم مستخلصات من نبات Aniba panurensis في المختبر ضدّ الأشكال المسوّطة لليشمانيات الأمازونية وأدت لتثبيط نمو الطفيلي بآلية تثبيط انقسام الخلايا [99].

تحتوي الزيوت المشتقة من نبات *Piper marginatum* على مركبات فينولية، وتربينويدات، و3،4-ميثيلين ديوكسي بروبيوفينون كمركبات رئيسية، كما تمتلك هذه المركبات خصائص مضادة للشكل المسوط ومضادة للشكل عديم السوط لليشمانيات الأمازونية في المختبر، وقد أظهرت سمية منخفضة للبلعميات [100].

أظهر الزيت العطري لنبات الأوريغانو خصائص مضادة للجراثيم، كما تم تقييمه أيضاً على أنه مضاد للطفيليات، وقد قام Tasdemir وآخرون بتقييم النشاط المضاد للطفيليات لزيت الأوريغانو فوجدوا أن له تأثيرات معتدلة مضادة لليشمانيات ومضادة للطفيليات، ولم تظهر أي سمية له على الخلايا البالعة [101].

درس Badirzadeh وآخرون التأثيرات المضادة للطفيليات لمستخلص نبات القراص المائي *Urtica dioica* في داء الليشمانيات الجلدي الناجم عن الليشمانيات الكبرى في الجسم الحي وفي المختبر، وقد أظهرت النتائج أن التركيز الأمثل لتقليل نمو الأشكال عديمة السوط والأشكال المسوطة كان 3500 و6000 ميكروجرام/مل على التوالي والذي أدى إلى قتل كلا الشكلين من الطفيلي، وقد أثبتت هذه الدراسة أن نبات القراص *U. dioica* له تأثير قوي ضد الليشمانيات، وقد كانت آلية العمل المحتملة لذلك هي تعديل الاستجابة المناعية، كما لم تظهر سمية لهذا النبات في الخلايا البلعمية [102].

3-2- العلاجات المشتقة من السموم الحيوانية Animal toxin-derived

treatments

تعتبر سموم الثعابين عبارة عن مزيج معقد من الببتيدات التي لها أنشطة دوائية مختلفة [103]، ويمكن للسموم المستخلصة من ثعبان *Bothrops moojeni* تثبيط نمو الليشمانيات في المختبر بسبب أكسيداز الأحماض الأمينية [103]، كما يحتوي سم الأفعى الجرسية الأمريكية الجنوبية *Crotalus durissus terrificus* على مجموعة متنوعة من الببتيدات كالجبروكسين والكروتامين والكونفولكسين والكروتوكسين وغيرها [103]، وبعد

الكروتوكسين المركب السام الرئيسي لهذا السم باحتوائه على الفوسفوليپاز A2 الذي له تأثير مضاد للأشكال المسوّطة لطفيلي الليشمانيا [103].

أظهر Barros وآخرون أن الفوسفوليپاز A2 المشتق من سم الأفعى الجرسية الأمريكية الجنوبية يتبط تكاثر الأشكال المسوّطة لطفيلي الليشمانيا الطفيلية الشاغزية infantum chagasi وذلك عند استعماله بجرعة 50-200 ميكروجرام/مل، وأنّ فعاليته تعتمد على الجرعة، كما يبدو أن التفاعل بين فوسفوليپاز A2 والطبقة الدهنية الثنائية لغشاء طفيلي الليشمانيا يسبب تمزقاً في هذا الغشاء مما يؤدي إلى تثبيط تكاثر الأشكال المسوّطة، بالإضافة إلى أنّه يحفز إنتاج أوكسيد النتريك بواسطة الخلايا البلعمية وهذا ما يساعد الخلايا البلعمية على القضاء على العدوى في المراحل المبكرة [103].

قام ماسيدو وآخرون بتغليف سم الأفعى الجرسية الأمريكية الجنوبية في نظام جزيئات دقيقة بوليمرية polymeric microparticle system، واختبروا نشاطه في الفئران، فوجدوا أنّ الخلايا البلعمية يمكنها استيعاب نظام الجزيئات الدقيقة بشكل أفضل مقارنة باستيعابها للسم وحده، ولكن كلاهما يمكن أن يعزز إنتاج عامل المنخر للورم ألفا الذي يلعب دوراً مهماً داخل الخلايا في تحفيز إنتاج أكسيد النتريك وشوارد البيروكسيد، كما تمكنت المجموعة التي استخدم فيها نظام الجزيئات الدقيقة من تقليل عدد الأشكال غير المسوّطة بنسبة 50.8%. [104].

رابعاً: اللقاحات والعلاج المناعي Vaccines and immunotherapy

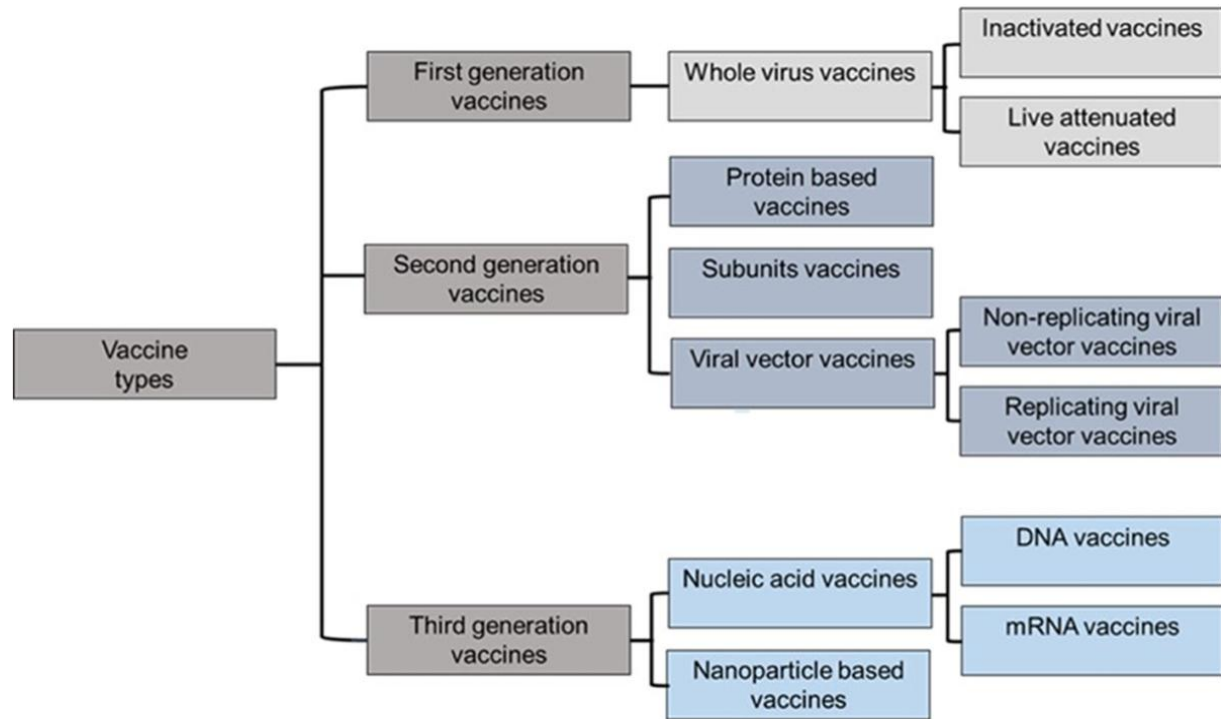
وُجد أنه من الممكن النعافي من الإصابة الأولية primary infection التي تسببها الليشمانيا البرازيلية L. braziliensis مع تطوير حماية طويلة الأمد ضدّ إعادة العدوى، مما يشير إلى أنّه من الممكن تطوير لقاح ضد داء الليشمانيات الجلدي [105].

يعدّ التفاعل بين الطفيلي والخلايا المتغصنة dendritic cells أمراً بالغ الأهمية لتنشيط الخلايا الليمفاوية CD4 و CD8 ، ويؤدي هذا التفاعل إلى إطلاق IFN- γ الذي يحفز إنتاج NO بواسطة الخلايا البلعمية [105]. يتكوّن لقاح الليشمانيات من مركّبين: الأول هو المستضد antigen الذي يعمل على توليد الاستجابة المناعية النوعية، والثاني هو المركّب المساعد adjuvant الذي يبدأ ويوجّه الاستجابة المناعية [105].

تمّت الموافقة على خمسة لقاحات من الجيل الأول first-generation vaccines ضدّ الليشمانيات، وقد كان اثنان منها مخصّصان للبشر، و تستخدم هذه اللقاحات الطفيلي بالكامل إمّا بشكل حيّ أو مضعف، فقد استخدمت البرازيل طفيليات الليشمانيات الأمازونية المقتولة، واستخدمت أوزبكستان طفيليات حيّة مخفّعة من الليشمانيات الكبرى، ولكن وجد للجيل الأول من لقاحات الليشمانيات سلبيّات كخطر إحداثها المرض أثناء استخدام الطفيليات الحية الكاملة، أو عند إدخال أنواع جديدة في المناطق غير الموبوءة [105].

تمّ تطوير ثلاثة لقاحات من الجيل الثاني second-generation vaccines باستخدام المستضدات المعاد تركيبها recombinant antigens والمواد المساعدة المحددة لتلقيح الكلاب في البرازيل، وقد أثبتت هذه اللقاحات الثلاثة فعاليتها على المدى القصير، ولكن الفعالية على المدى الطويل لا تزال غير معروفة، لذلك هناك حاجة إلى مزيد من الدراسات لمعرفة ما إذا كانت هذه اللقاحات قادرة على الحدّ من انتشار هذا المرض، كما وجد أنه يجب مشاركتها مع العلاج التقليدي، كما يجب إعطاؤها في حقن متعدّدة لتحفيز استجابة مناعية كافية [105].

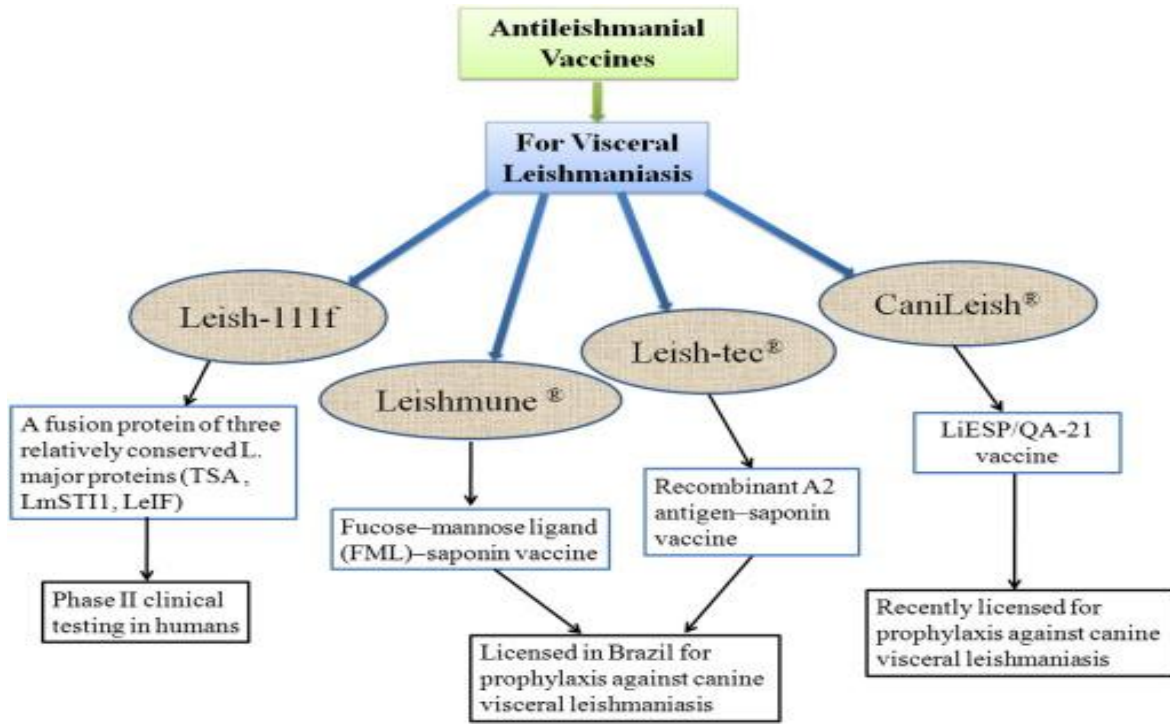
تستخدم لقاحات الجيل الثالث Third-generation vaccines جزيئات RNA أو DNA أو حامل يحتوي على بعض مكونات الجينات للطفيلي لتحفيز الاستجابة المناعية، وقد ثبت أن تلك التي تستخدم ال DNA أفضل في تحفيز الاستجابة المناعية من تلك التي تستخدم ال RNA ، لكنّها أظهرت نتائج مقبولة فقط في الفئران لأنّ الحيوانات الأكبر حجماً والبشر تتطلب جرعة أعلى من ال DNA لتحفيز نفس الاستجابة المناعية [105]، ويعتبر LACK لقاح ال DNA الأكثر دراسة ضدّ الليشمانيات، وأدى استخدامه مع IL-12 إلى زيادة الحماية مقارنةً بـ LACK وحده [105].



الشكل (23) الجيل الأول والثاني والثالث من اللقاحات [105]

كما أنّ هناك لقاح يحتوي على وحدات فرعية من البروتين المتعدّد (LEISHF1+MPL-SE) وُجد أنه آمن ويولّد الاستجابة الليمفاوية Th1 الخاصة بالمستضدّ [105]، وتعتمد هذه اللقاحات الأكثر تطوراً على جزيئات معاد تركيبها [106].

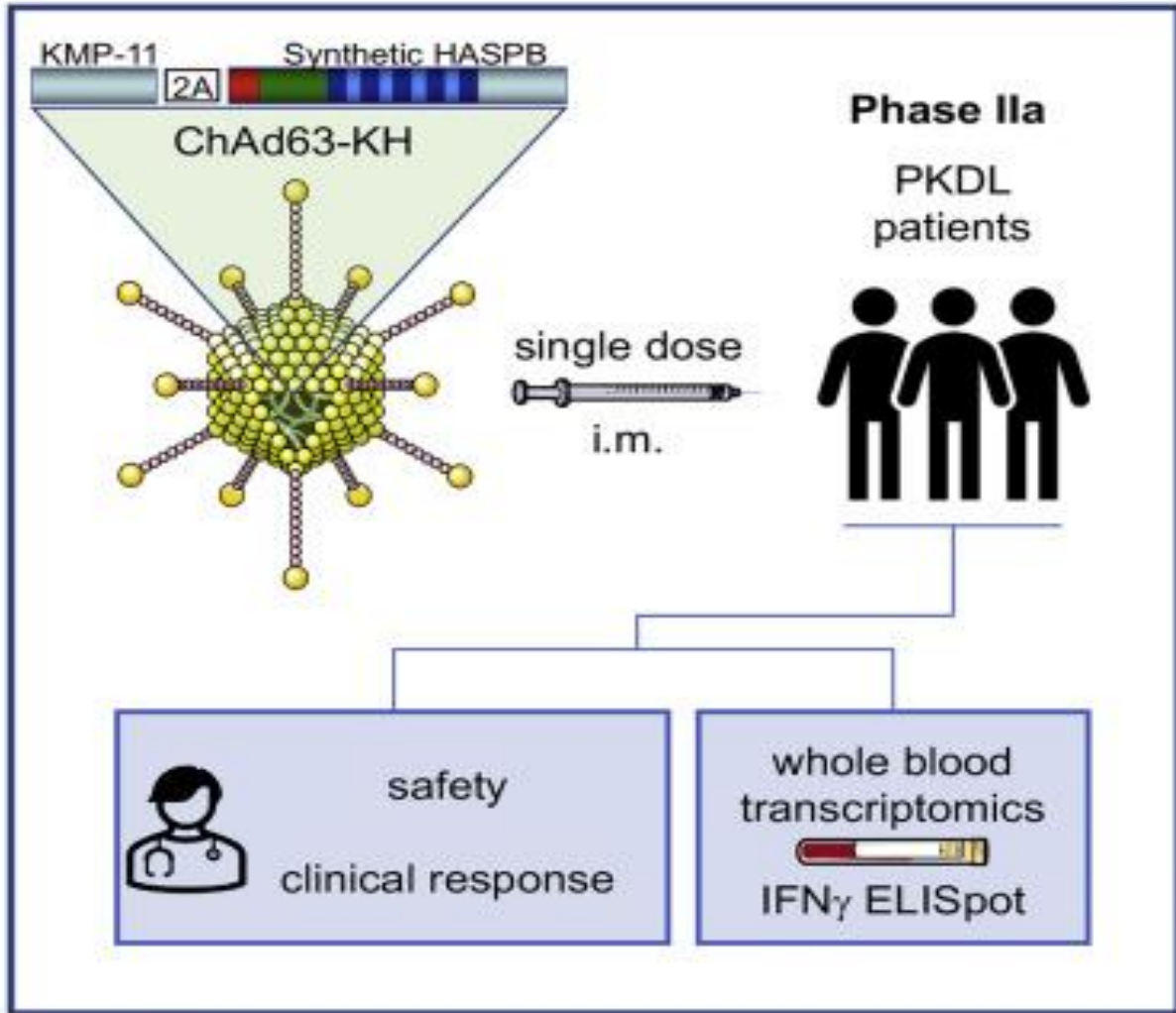
يمكن أن يعالج LEISHF1 داء الليشمانيات الجلدي وداء الليشمانيات المخاطي بكفاءة، لكنّه يمكن أن يحفّز المناعة أيضاً لدى الأفراد الأصحاء، كما دخل LEISHF2 في التجارب السريريّة، والتي تقيّم سلامته وتأثيره العلاجي على مرضى داء الليشمانيات الجلدي [106].



الشكل (24) بعض لقاحات الليشمانيا [106]

حقّق العلاج المناعي Immunotherapy نجاحاً لدى المرضى المصابين بداء الليشمانيات المخاطي الجلدي وداء الليشمانيات المنتشر، وقد عالج Moafi وآخرون الأشكال المسوطة من الليشمانيا البرازيلية *L. braziliensis* باستخدام *Bacillus Calmette-Guérin (BCG)* ممّا قد وفّر خياراً آمناً في علاج داء الليشمانيات الجلدي المنتشر الذي لم يستجب للعلاج التقليدي [107].

هناك لقاح من الجيل الثالث يستخدم الفيروس الغدي (ChAd63) والذي يمكنه تحفيز استجابة CD8+ وتعزيز إفراز $IFN-\gamma$ بواسطة الخلايا المتحصنة مما قد يؤدي إلى الوقاية من عدوى الليشمانيا وعلاجها، وهو لا يزال في المرحلة الثانية من التجارب [108].



الشكل (25) لقاح الفيروس الغدي ChAd63 [108]

الفصل الثالث

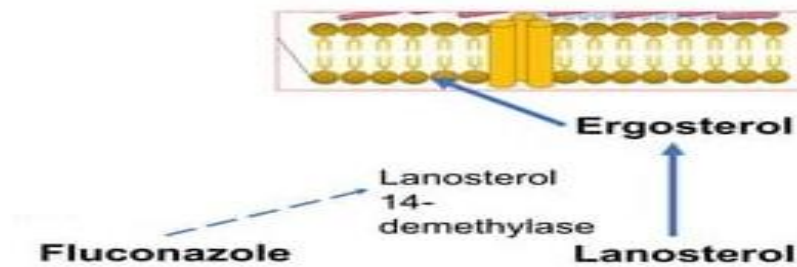
الفلوكونازول

أولاً: لمحة تاريخية History:

حصلت شركة فايزر Pfizer على براءة اختراع للفلوكونازول Fluconazole في عام 1981 في المملكة المتحدة، وبدأ الاستخدام التجاري له في عام 1988 [109].

ثانياً: آلية العمل Mechanism:

يثبّط الفلوكونازول إنزيم السيٲوكروم 14α p450 ديميٲلاز 14α -demethylase، فيمنع هذا التثبيٲ تحويل اللانوسٲيرول lanosterol إلى إرغوسٲيرول ergosterol، وهو مكوّن أساسي للغشاء السيٲوبلازمي، ممّا يسبّب التراكم اللاحق لستيرولات الميٲل 14α -methyl sterols [109].



الشكل (26) آلية عمل الفلوكونازول [109]

ثالثاً: الاستخدامات الطبية Medical Uses:

الفلوكونازول هو دواء مضاد للفطور من الجيل الأول من مجموعة التريازول، وهو يختلف عن مضادات الفطور الآزولية السابقة له (مثل الكيتوكونازول ketoconazole) في أنّ بنيته تحتوي على حلقة التريازول triazole بدلاً من حلقة الإيميدازول imidazole [110].

يعتبر الفلوكونازول من مضادات الفطور الجهازية المفضلة بسبب سلامته العالية وامتصاصه الجيد عند تناوله عن طريق الفم [110].

يشمل طيف نشاط الفلوكونازول معظم أنواع المبيضات *Candida* ، والمستخفيات النيوفورمانية *Cryptococcus neoformans*، وبعض الفطور ثنائية الشكل *dimorphic* ، والفطور الجلدية *dermatophytes* وغيرها [110].

تشمل الاستخدامات الشائعة له: [110]

- علاج الإصابة بالمبيضات في المهبل والحلق والفم.
- علاج الإصابة بالمبيضات الجهازية لدى الأشخاص الذين يتمتعون بأنظمة مناعية سليمة.
- الوقاية من الإصابة بالمبيضات لدى الأشخاص الذين يعانون من ضعف في جهاز المناعة مثل أولئك الذين يعانون من نقص العدلات بسبب العلاج الكيميائي للسرطان ، وأولئك الذين يعانون من عدوى متقدمة بفيروس نقص المناعة البشرية، ومرضى زرع الأعضاء، والأطفال الخدج.
- خط ثاني لعلاج التهاب السحايا والدماغ الناتج عن المستخفيات *cryptococcal* meningoencephalitis وهو عدوى فطرية تصيب الجهاز العصبي المركزي.

يعدّ الفلوكونازول من البدائل العلاجية لعلاج داء الليشمانيات الجلدي، وإنّ خصائصه الممتازة من حيث الأمان والحركية الدوائية تجعله علاجاً بديلاً مناسباً لداء الليشمانيات الجلدي [4]، حيث أنّه ذو نصف عمر طويل وذوبان عالي في الماء، كما أنّ تركيزه في الجلد يشكّل أكثر من 10 أضعاف تركيزه في البلازما [5]–[6].

يتوفّر بشكلين وريدي وفموي، يبلغ امتصاصه في الشكل الفموي أكثر من 90%، ولا يتأثر هذا الشكل بالطعام أو حموضة المعدة [7]، كما يتمّ الوصول إلى تراكيز ثابتة من الفلوكونازول في مصل الدم خلال 5–10 أيام، ويتمّ توزيع الدواء بالتساوي في أنسجة الجسم، كما أنّه يعبر الحاجز الدماغي الدموي ويخترق الخلطين المائي

والزجاجي للعين، ويتم استقلابه في الكبد بشكل ضئيل، كما يتم إطرأحه بنسبة كبيرة عن طريق الكلية دون أن يطرأ عليه أي تغيير وبالتالي يجب تعديل جداول جرعات هذا الدواء لدى مرضى القصور الكلوي [8].

رابعاً: التأثيرات الجانبية Side Effects:

يعدّ الفلوكونازول دواءً جيد التحمل بشكل عام [7].

تتضمن التأثيرات الجانبية المرتبطة بعلاج الفلوكونازول ما يلي:

التأثيرات الشائعة ($\leq 1\%$ من المرضى): الطفح الجلدي rash ، الصداع headache ، الدوار dizziness ، الغثيان nausea ، الإقياء vomiting ، الألم البطني abdominal pain ، الإسهال diarrhea ، ارتفاع إنزيمات الكبد elevated liver enzymes.

التأثيرات قليلة الحدوث ($0,1-1\%$ من المرضى): فقدان الشهية anorexia ، التعب fatigue ، الإمساك constipation.

التأثيرات النادرة ($> 0,1\%$ من المرضى): قلة البول oliguria ، نقص بوتاسيوم الدم hypokalaemia ، اضطراب الحس paraesthesia ، الصرع seizures ، الحاصة alopecia ، متلازمة ستيفن جونسون Stevens–Johnson syndrome ، نقص الصفيحات thrombocytopenia ، السمية الكبدية الخطيرة serious hepatotoxicity ، تطاول المسافة QT prolonged QT interval ، متلازمة انقلاب الذرى torsades de pointes [111].

تحدث زيادة عابرة في خمائر الكبد لدى بعض المرضى، لكنها عادةً ما تكون غير مهمة سريريًا، وتتعلق السمية الكبدية بالجرعة المتتالية ومدة العلاج، وهي تتراجع عادةً (وليس دائماً) بإيقاف الدواء، كما يوصى بمراقبة خمائر الكبد بشكل دوري، وعندما نحصل على قيم غير طبيعية لها يجب على المريض أن يخضع للمراقبة السريرية لأعراض المرض الكبدية، كما يجب إيقاف الدواء في حال تطورت أي من هذه الأعراض لدى المريض [7].

أفادت إدارة الغذاء والدواء الأمريكية عام 2011 أنّ العلاج بجرعات عالية من الفلوكونازول خلال الأشهر الثلاثة الأولى من الحمل قد يكون مرتبطاً بمجموعة نادرة ومميّزة من التشوهات الخلقيّة عند الرّضع، كما يزيد من نسبة حدوث رباعية فالو، لكنّ الخطر المطلق لا يزال منخفضاً، وكانت حالات الضّرر هذه فقط لدى النساء اللّاتي تناولن جرعات كبيرة لمعظم الأشهر الثلاثة الأولى من الحمل [112]-[114].

يزداد خطر الإجهاض العفوي عند النّساء الحوامل اللّاتي يستخدمن الفلوكونازول أثناء الحمل بنسبة 50% بالمقارنة مع باقي الحوامل، كما يُفرز الفلوكونازول في حليب الأم المرضع بتركيز مماثلة لتركيزه في البلازما [112]-[114]. قد تؤثر بعض أدوية الآزولات على إنتاج هرمون الإستروجين أثناء الحمل، ممّا يؤثر على الحمل [116].

ارتبط العلاج بالفلوكونازول بإطالة فترة QT، مما قد يؤدي إلى عدم انتظام ضربات القلب الشّديد، وبالتالي يجب استخدامه بحذر في المرضى الذين لديهم عوامل خطر لإطالة فترة QT، مثل خلل توازن الشّوارد أو استخدام أدوية أخرى قد تطيل فترة QT (خاصة سيسابريد cisapride وبيموزيد pimozone) [115].

يحتوي مسحوق المعلق الفموي oral suspension على السّكروز sucrose، ولا ينبغي استخدامه في المرضى الذين يعانون من سوء امتصاص الفركتوز أو الغلوكوز/الجالاكتوز، كما تحتوي الكبسولات Capsules على اللاكتوز، ولا ينبغي إعطاؤها للمرضى الذين يعانون من عدم تحمل الجالاكتوز أو سوء امتصاص الجلوكوز/الجالاكتوز [117].

الجزء الثاني

الدراسة العملية

الفصل الأول

المواد والطرائق

Materials and Methods

تصميم الدراسة:

دراسة تجريبية مستقبلية عشوائية مقارنة غير معمّاة مضبوطة بالشاهد.

مجموعة الدراسة:

المرضى المراجعون لمشفى الأمراض الجلدية والزهرية في دمشق والذين يحققون معايير الدّخول في الدّراسة خلال فترة الدّراسة، على ألا يقل عددهم عن 40 مريض (20 لكل ذراع).

مكان الدراسة:

قسم الأمراض الجلدية والزهرية - كلية الطب - جامعة دمشق.

الفترة الزمنية:

تمتدّ هذه الدّراسة على مدى عام 2023.

أهداف الدراسة:

- مقارنة فعالية العلاج الفموي بالفلوكونازول بفعالية الحقن الموضعي للميغلومين أنتيمونيت.
- تحديد ومقارنة الآثار الجانبية النّاجمة عن كلا العلاجين، ومدى تحمّل المرضى لكل منها.
- مقارنة نسبة الاستجابة لكلا العلاجين تبعاً لبعض المتغيّرات مثل العمر، الجنس، موقع الإصابة، مدّة الإصابة، قطر الآفة قبل العلاج.

معايير الاشتمال في الدراسة:

1. عمر المريض 15- 65 سنة.
2. آفة وحيدة مشخصة سريريّاً و مخبريّاً (تحزّي مباشر إيجابي) .

3. قطر الآفة لا يتجاوز 4 سم.
4. أن يكون المريض غير معالج سابقاً، أو أنه أوقف جميع المعالجات الأخرى لمدة لا تقل عن 3 أشهر.

معايير الاستبعاد من الدراسة:

1. الحمل والإرضاع.
2. وجود آفات متوضعة فوق المفاصل والغضاريف وعلى الوجه .
3. وجود إنتان ثانوي.
4. وجود تاريخ لمرض كبدي أو وجود نتائج غير طبيعية لاختبارات وظائف الكبد.
5. وجود قيم مرتفعة لكرياتينين المصل.
6. تحسس سابق على أي من الدوائين.

خطة البحث:

- تم تقسيم المرضى إلى مجموعتين: الأولى مجموعة الفلوكونازول و الثانية مجموعة الميغومين أنتيمونيت بشكل عشوائي وفق ترتيب الزيارة (الرّم الفردي يشير إلى مجموعة الفلوكونازول و الرّم الزوجي يشير إلى مجموعة الميغومين أنتيمونيت).
- تم إطلاع المريض على الدراسة وأخذ موافقته المستنيرة و التأكد من توفر شروط الدراسة عنده وغياب شروط الاستبعاد .
- تم أخذ معلومات قصة سريرية مفصلة (تشمل العمر، الجنس، السكن، رقم الهاتف، مكان حصول العدوى المتوقع، موقع الآفة، قطر الآفة، عمرها، وجود قرحة أو ارتشاح).
- تم إجراء تصوير فوتوغرافي لكل آفة قبل البدء بالعلاج .
- المجموعة الأولى مجموعة الـ Fluconazole : تم إجراء تحاليل وظائف الكبد، ثم تم إعطاء الفلوكونازول 200mg فمويًا يوميًا لمدة 6 أسابيع.

- المجموعة الثانية مجموعة الـ meglumine antimoniate : تم حقن الـ meglumine antimoniate بمجموعة الـ 1.5g/5ml موضعياً ضمن الآفة حتى ابيضاضها مرتين أسبوعياً حتى الشفاء أو حتى بلوغ 6 أسابيع.
 - تمت مراقبة الاستجابة السريرية للآفات كل أسبوعين أثناء فترة العلاج ثم مراقبة الآفات الشافية كل شهر حتى ثلاثة أشهر بعد انتهاء العلاج.
 - تم إجراء الفحوصات المخبرية لوظائف الكبد والكلية قبل بدء العلاج ثم إجراء الفحوصات المخبرية لوظائف الكبد دورياً كل شهر وحتى انتهاء فترة المراقبة الكلية، وذلك بالنسبة للمرضى المعالجين بالفلوكونازول.
 - إضافة إلى ذلك تم في كل زيارة تصوير الآفات وأرشفتها، كما تم سؤال المريض عن أية آثار جانبية للدوائين، وعن مدى التزامه بهما والمواظبة عليهما كما ورد في الوصفة المعطاة له.
 - تم تقييم الاستجابة للعلاج كالتالي:
1. شفاء تام: إعادة تبشرن الآفة بشكل كامل بعد 6 أسابيع.
 2. تحسن جزئي: نقص قطر الآفة بنسبة تزيد عن 25% من القطر الأصلي بعد 6 أسابيع.
 3. فشل العلاج: زيادة قطر الآفة أو نقص قطرها بنسبة أقل من 25% من القطر الأصلي بعد 6 أسابيع.
 4. نكس: عودة تفاقم الآفة بعد حصول شفاء تام لها خلال فترة أقصاها 3 أشهر من انتهاء المعالجة.
- تم سؤال المرضى عن التأثيرات الجانبية لكل من الميغلومين أنتيمونيت والفلوكونازول في كل من مجموعتي الدراسة، وتسجيلها في كل زيارة.

- تم تنظيم بيانات المرضى في جداول تبين تحسن الآفات في كل زيارة والآثار الجانبية خلال فترة العلاج، كما تم إجراء الاختبارات الإحصائية المناسبة لاختبار الفرضية البحثية كاي مربع، وكذلك بالإضافة إلى anova (analysis of variance) باستخدام برنامج spss.

الاعتبارات الأخلاقية:

تم أخذ موافقة المريض على الدخول في الدراسة بعد إعلامه بجميع المعلومات الضرورية عن المرض، والطرق العلاجية الممكنة، والآثار الجانبية المحتملة، والإجابة عن كل تساؤلاته بوضوح، وإعلامه بإمكانية خروجه من الدراسة متى شاء، وأن معلوماته الشخصية ستبقى سرية تماماً، وذلك عبر موافقة مستنيرة وقعت من قبل المريض.

الموافقة المستنيرة:



Syrian Arab Republic
Damascus University

Faculty of Medicine

الجمهورية العربية السورية
جامعة دمشق

كلية الطب البشري

الموافقة المستنيرة على المشاركة بالبحث الذي عنوانه

دراسة فعالية وأمان الفلوكونازول الفموي بالمقارنة مع الحقن الموضعي ضمن الآفة للميغلومين أنتيمونيت في علاج داء الليشمانيات الجلدي

أنا الطيبة أبرار محمد هيثم اسماعيل طالبة الدراسات العليا (ماجستير) في اختصاص الأمراض الجلدية والزهريّة في كلية الطب البشري - جامعة دمشق، أنفذ هذا البحث الذي يهدف إلى دراسة فعالية وأمان الفلوكونازول الفموي بالمقارنة مع الحقن الموضعي ضمن الآفة للميغلومين أنتيمونيت في علاج داء الليشمانيات الجلدي

ويتضمن هذا البحث إجراء الاستقصاءات التالية: دراسة تجريبية مستقبلية عشوائية مقارنة غير معمة سيتم فيها إجراء تحري مباشر لطيفلي الليشمانيات لدى المرضى، ثم تقسيم المرضى إلى مجموعتين:

- المجموعة الأولى: المرضى ذوي الرقم المفرد سيتم علاجهم بالفلوكونازول فمويًا بجرعة 200ملغ يوميًا لمدة 6 أسابيع، كما سيتم إجراء تحاليل لوظائف الكبد والكلية لديهم قبل البدء بالعلاج ثم إجراء تحاليل لوظائف الكبد كل شهر حتى انتهاء فترة المراقبة.
- المجموعة الثانية: المرضى ذوي الرقم الزوجي سيتم علاجهم بحقن الميغلومين أنتيمونيت موضعياً حتى الشفاء أو لمدة أقصاها 6 أسابيع

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

كما أود أن أشير إلى أن المشارك (المريض) لن يحصل على أية تعويضات أو أي مقابل مادي، كما أن رفض المشاركة ليس له أية تبعات وسينال حقه من العناية الطبية اللازمة. وعليه فإن المشاركة ليست إلزامية ولك الحرية الكاملة في اختيار المشاركة من عدمها ولك حق الانسحاب متى شئت، فمن يرغب المشاركة فليسجل اسمه مع التوقيع أسفل هذه الاستمارة.

المخاطر والفوائد: لا توجد أي مخاطر للفحوص المجرة لدى المرضى المشاركين في البحث. الفوائد هي معرفة فعالية وأمان الفلوكونازول الفموي بالمقارنة مع الحقن الموضعي ضمن الآفة للميغومين أنتيمونيت في علاج داء الليشمانيات الجلدي

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

الرقم المتسلسل للمشارك ()

التوقيع التاريخ: دمشق في / /

د. أبرار محمد هيثم اسماعيل 0994251570 البريد الالكتروني Dr.Abrar@gmail.com

استمارة المرضى:

اسم المريض:		العمر:		رقم الهاتف:	
المجموعة:		الرقم التسلسلي :		الجنس:	
نتائج الفحوصات المخبرية لوظائف الكبد:		السكن (مكان العدوى المتوقع):			
قطر الآفة:		التقرح:		التجلب:	
مكانها:		عمرها:			

المراجعة	تاريخها	قطر الآفة	الآثار الجانبية للعلاج المستخدم
1 بعد أسبوعين من بدء العلاج			
2 بعد 4 أسابيع من بدء العلاج			
3 بعد 6 أسابيع من بدء العلاج			
4 بعد شهر من انتهاء العلاج			
5 بعد شهرين من انتهاء العلاج			
6 بعد 3 أشهر من انتهاء العلاج			

الفصل الثاني

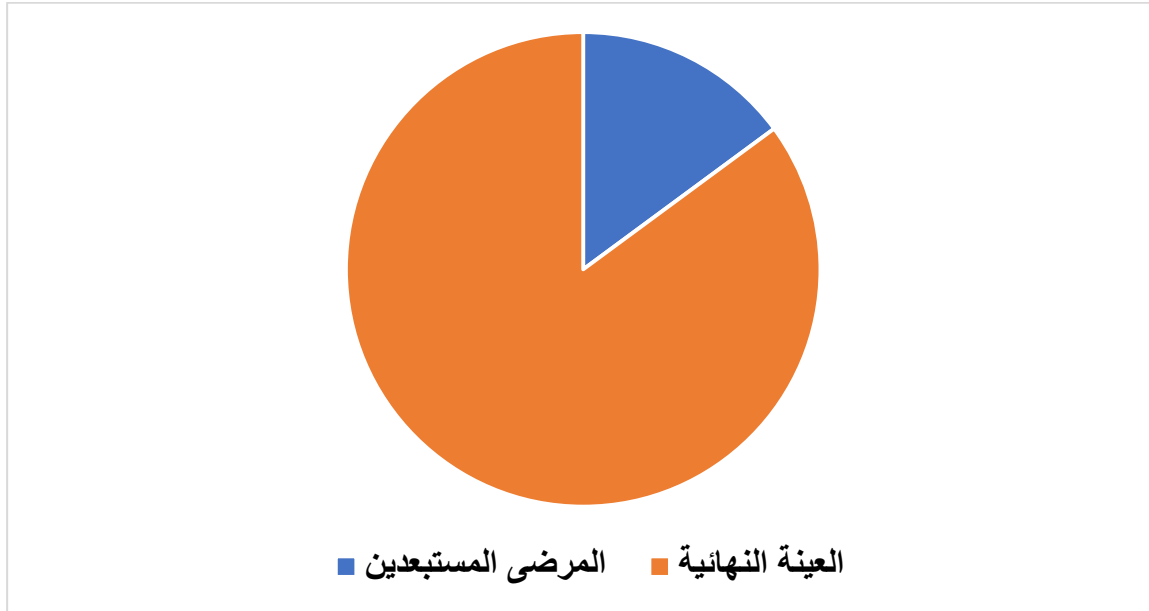
النتائج الإحصائية

التحليل الإحصائي للبيانات:

- ✓ سيتم تدوين جميع البيانات ومعالجتها وتصنيفها في مجموعات وجداول ومخططات بيانية تعكس الدراسة بوساطة برنامج IBM® SPSS® Statistics v24.
- ✓ تم اختبار الفرضيات من خلال الاختبارات الإحصائية المناسبة.
- ✓ تم إجراء التحليل الإحصائي باستخدام الاختبارات المناسبة واعتبار قيمة مستوى الدلالة ذات أهمية عند $P \leq 0.05$.
- ✓ وستُقارن النتائج التي حصلنا عليها مع الدراسات العالمية.

1- العينة البدئية والنهائية:

شملت العينة الأولى 47 مريض، خرج 7 مرضى منهم بسبب عدم المتابعة، فأصبحت العينة النهائية 40 مريض، كان منهم 20 مريض في كل مجموعة.



المخطط البياني (1) العينة البدئية والنهائية

2- توزع المرضى حسب الجنس:

شملت العينة 16 ذكر بنسبة 40%، و 24 أنثى بنسبة 60%، وكان التوزيع حسب المجموعات كالتالي:

▪ مجموعة الفلوكونازول: شملت 7 ذكور بنسبة 35%، و 13 أنثى بنسبة 65%

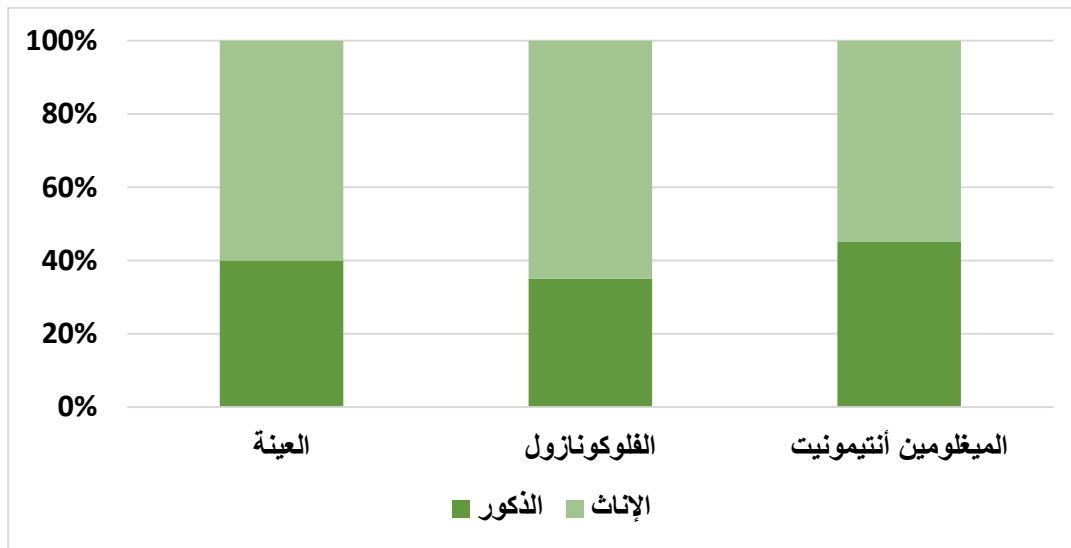
▪ مجموعة الميغلومين أنتيمونيت: شملت 9 ذكور بنسبة 45%، و 11 أنثى بنسبة 55%

عند إجراء اختبار مربع كاي كانت قيمة $X^2=1.981$ ، وقيمة $P \text{ Value}= 0.441$ ، وبالتالي لا يوجد فرق هام إحصائياً في توزيع العينة حسب الجنس

يبين الجدول رقم (1) توزع المرضى حسب الجنس مع النسب المئوية، يتضح من الجدول أن أغلب المرضى كانوا إناثاً، كما يمكن رؤية التوزع حسب الجنس في المخطط رقم (2)

الجدول (1) توزع المرضى حسب الجنس

الميغلومين أنتيمونيت	الفلوكونازول	العينة	
9 (45%)	7 (35%)	16 (40%)	الذكور
11 (55%)	13 (65%)	24 (60%)	الإناث
1.981			χ^2
0.441			P Value



المخطط البياني (2) توزع المرضى حسب الجنس

3- توزع المرضى حسب العمر:

كان متوسط العمر في العينة 32.4 سنة، والانحراف المعياري 8.31، وتراوحت القيم بين 18 - 62 سنة، وكان التوزيع حسب العمر كالتالي:

▪ **مجموعة الفلوكونازول:** كان متوسط العمر في العينة 34.6 سنة، والانحراف المعياري 7.61، وتراوحت القيم بين 19 - 62 سنة.

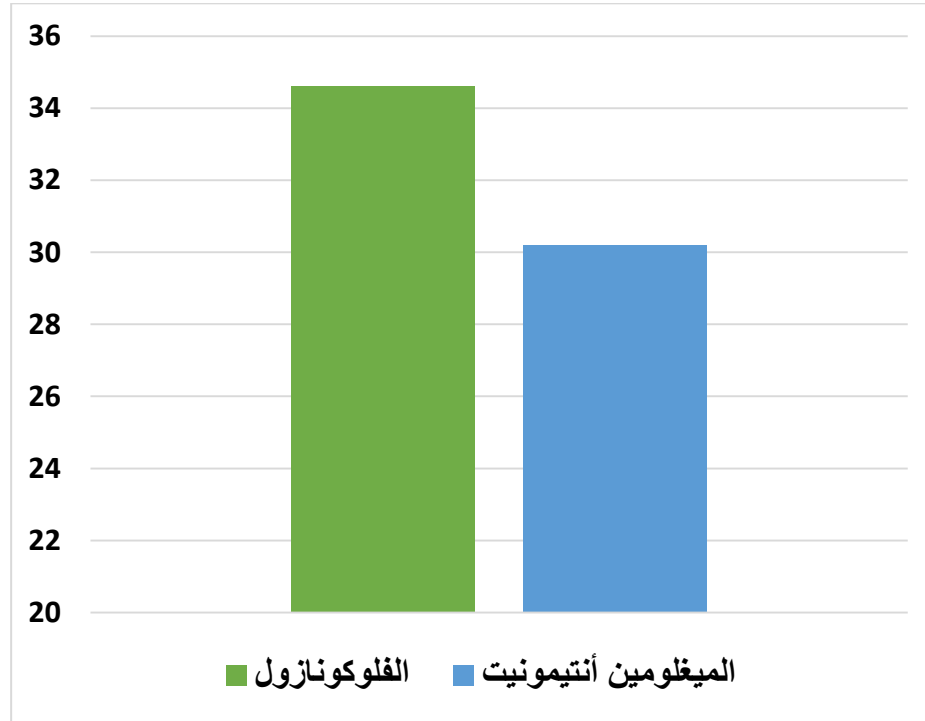
▪ **مجموعة الميغلومين أنتيمونيت:** كان متوسط العمر في العينة 30.2 سنة، والانحراف المعياري 9.47، وتراوحت القيم بين 18 - 59 سنة.

عند إجراء اختبار Independent Student-T test كانت قيمة $T=1.872$ ، وكانت قيمة $P \text{ Value} = 0.519$ ، وبالتالي لا يوجد فرق هام إحصائياً في توزيع العينة حسب العمر.

يبين الجدول رقم (2) توزيع المرضى حسب العمر، كما يمكن رؤية التوزيع حسب العمر في المخطط رقم (3)

الجدول (2) توزيع المرضى حسب العمر (بالسنوات)

الميغلومين أنتيمونيت	الفلوكونازول	
20	20	N
30.2	34.6	Mean
9.47	7.61	Standard Deviation
18 - 59	19 - 62	Range
1.872		Student-T Test
0.519		P Value



المخطط البياني (3) توزع المرضى حسب متوسط العمر

4- توزع المرضى حسب السكن (مكان العدوى المتوقع) :

كان التوزيع حسب المجموعات كالتالي:

- **مجموعة الفلوكونازول:** شملت 6 مرضى من إدمب بنسبة 30%، و 6 مرضى من حماة بنسبة 30%، و 6 مرضى من حلب بنسبة 30%، و مريض من دير الزور بنسبة 5%، ومريض من ريف دمشق بنسبة 5%.
- **مجموعة الميغلومين أنتيمونيت:** شملت 7 مرضى من إدمب بنسبة 35%، و 5 مرضى من حماة بنسبة 25%، و 4 مرضى من حلب بنسبة 20%، ومريضين من دير الزور بنسبة 10%، ومريضين من ريف دمشق بنسبة 10%.

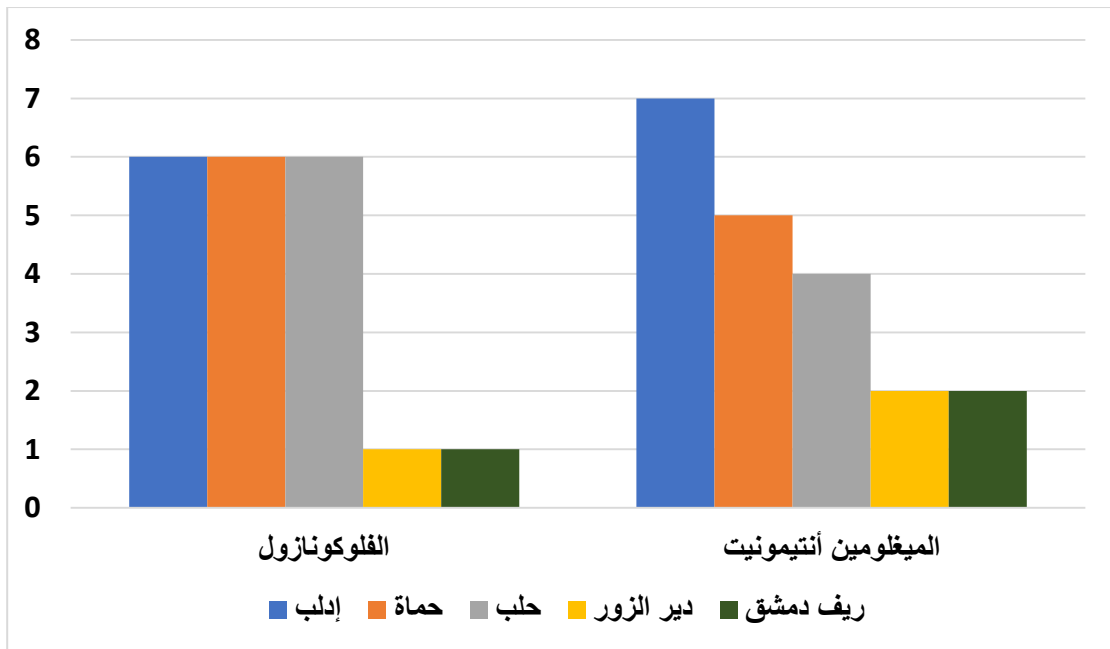
عند إجراء اختبار مربع كاي كانت قيمة $X^2=2.731$ ، وقيمة $P \text{ Value}= 0.112$ ، وبالتالي لا يوجد فرق

هام إحصائياً في توزيع العينة حسب السكن

يبين الجدول رقم (3) توزع المرضى حسب السكن مع النسب المئوية، كما يمكن رؤية التوزع حسب السكن في المخطط رقم (4)

الجدول (3) توزع المرضى حسب السكن (مكان العدوى المتوقع)

ريف دمشق	دير الزور	حلب	حماة	إدلب	
1 (5%)	1 (5%)	6 (30%)	6 (30%)	6 (30%)	الفلوكونازول
2 (10%)	2 (10%)	4 (20%)	5 (25%)	7 (35%)	الميغلومين أنتيمونيت
2.731					χ^2
0.112					P Value



المخطط البياني (4) توزع المرضى حسب السكن (مكان العدوى المتوقع)

5- توزع المرضى حسب موقع الإصابة:

كان التوزع حسب المجموعات كالتالي:

▪ **مجموعة الفلوكونازول:** شملت مريضين الإصابة لديهما متوضعة على العضد بنسبة 10%، و 4 مرضى على الساعد بنسبة 20%، و 5 مرضى على اليد بنسبة 25%، و 6 على الساق بنسبة 30%، و 3 مرضى على القدم بنسبة 15%.

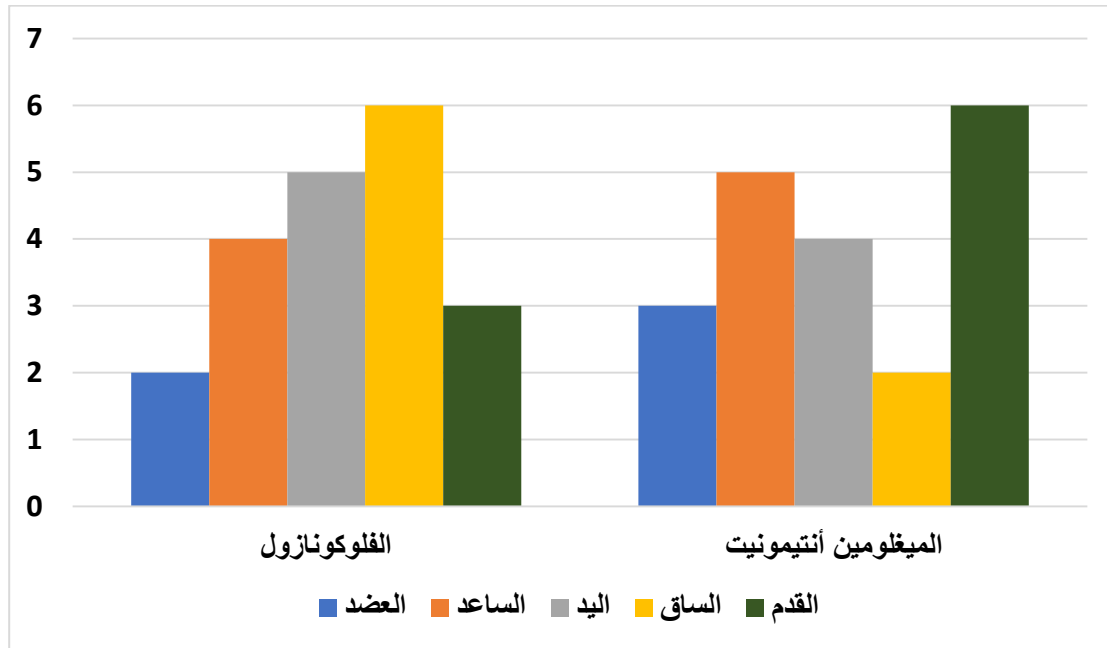
▪ **مجموعة الميغلومين أنتيمونيت:** شملت 3 مرضى الإصابة لديهم متوضعة على العضد بنسبة 15%، و 5 مرضى على الساعد بنسبة 25%، و 4 مرضى على اليد بنسبة 20%، ومريضين على الساق بنسبة 10%، و 6 مرضى على القدم بنسبة 30%.

عند إجراء اختبار مربع كاي كانت قيمة $X^2=1.483$ ، وقيمة $P \text{ Value}= 0.472$ ، وبالتالي لا يوجد فرق هام إحصائياً في توزع العينة حسب موقع الإصابة.

يبين الجدول رقم (3) توزع المرضى حسب مكان الإصابة مع النسب المئوية، كما يمكن رؤية التوزع حسب موقع الإصابة في المخطط رقم (4)

الجدول (4) توزع المرضى حسب موقع الإصابة

القدم	الساق	اليد	الساعد	العضد	
3 (15%)	6 (30%)	5 (25%)	4 (20%)	2 (10%)	الفلوكونازول
6 (30%)	2 (10%)	4 (20%)	5 (25%)	3 (15%)	الميغلومين أنتيمونيت
1.483					X^2
0.472					P Value



المخطط البياني (5) توزع المرضى حسب موقع الإصابة

6- توزع المرضى حسب مدة الإصابة:

كان متوسط مدة الإصابة قبل العلاج 3 أشهر، والانحراف المعياري 2.75، وتراوحت القيم بين 1 - 12 شهر ، وكان التوزيع حسب المجموعات كالتالي:

▪ **مجموعة الفلوكونازول:** كان متوسط مدة الإصابة 3.2 شهر، والانحراف المعياري 3.11، وتراوحت القيم بين 1 - 12 شهر.

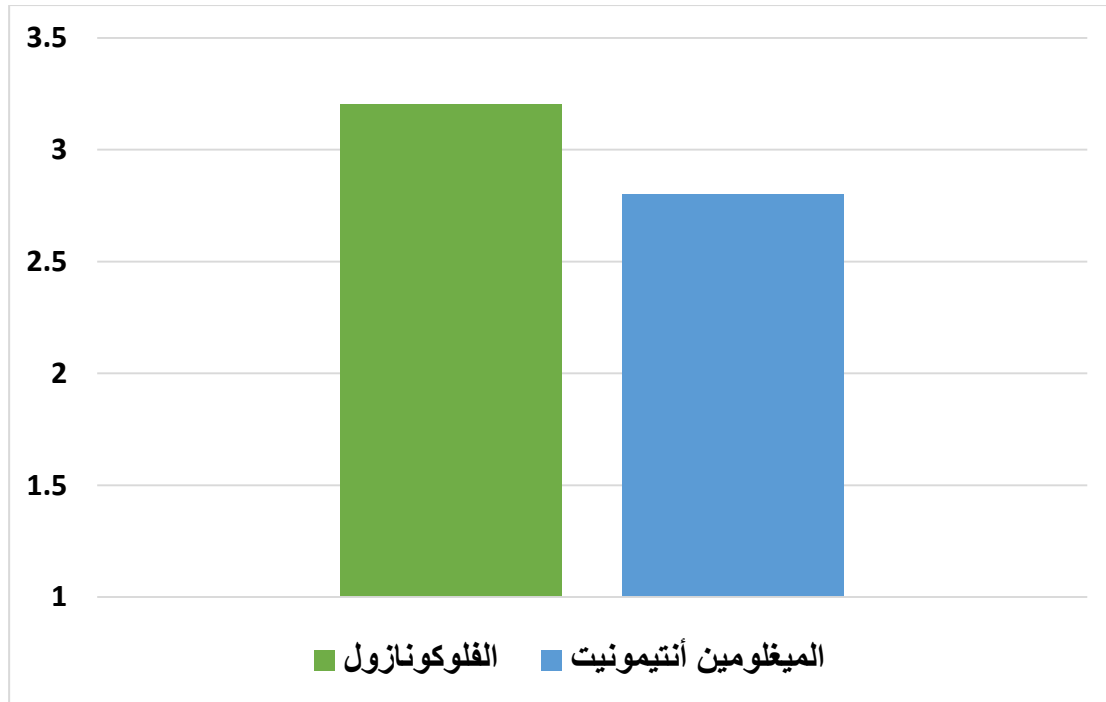
▪ **مجموعة الميغلومين أنتيمونيت:** كان متوسط مدة الإصابة 2.8 شهر ، والانحراف المعياري 2.98، وتراوحت القيم بين 2 - 11 شهر.

عند إجراء اختبار Independent Student-T test كانت قيمة $T=1.451$ ، وكانت قيمة $P \text{ Value} =$

0.911 ، وبالتالي لا يوجد فرق هام إحصائياً في توزيع العينة حسب مدة الإصابة.

الجدول (5) توزع المرضى حسب مدة الإصابة (بالأشهر)

الميلومين أنتيمونيت	الفلوكونازول	
20	20	N
2.8	3.2	Mean
2.98	3.11	Standard Deviation
2-11	1-12	Range
1.451		Student-T Test
0.911		P Value



المخطط البياني (6) توزع المرضى حسب متوسط مدة الإصابة

7-توزع المرضى حسب وجود التجلب في الآفات قبل العلاج:

شملت العينة 26 مريضاً مع تجلب بنسبة 60%، و 14 مريضاً بدون تجلب بنسبة 40%، وكان التوزع حسب المجموعات كالتالي:

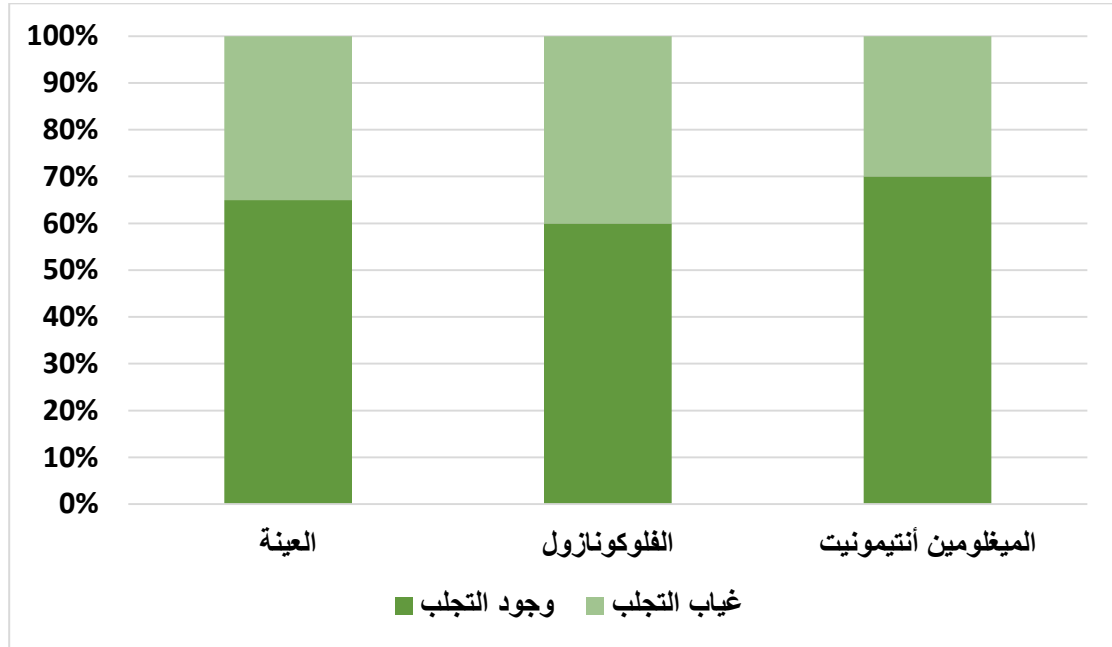
- **مجموعة الفلوكونازول:** كان التجلب قبل العلاج موجوداً عند 12 مريضاً بنسبة 60%، وغير موجود عند 8 مرضى بنسبة 40%.
- **مجموعة الميغولمين أنتيمونيت:** كان التجلب قبل العلاج موجوداً عند 14 مريضاً بنسبة 70%، وغير موجود عند 6 مرضى بنسبة 30%.

عند إجراء اختبار مربع كاي كانت قيمة $X^2=1.131$ ، وقيمة $P \text{ Value}= 0.278$ ، وبالتالي لا يوجد فرق هام إحصائياً في توزع العينة حسب وجود التجلب في الآفات قبل العلاج

يبين الجدول رقم (6) توزع المرضى حسب وجود التجلب في الآفات قبل العلاج مع النسب المئوية، كما يمكن رؤية التوزع حسب وجود التجلب في الآفات قبل العلاج في المخطط رقم (7)

الجدول (6) توزع المرضى حسب وجود التجلب في الآفات قبل العلاج

العينة	الفلوكونازول	الميغولمين أنتيمونيت	
وجود التجلب	26 (65%)	12 (60%)	14 (70%)
غياب التجلب	14 (35%)	8 (40%)	6 (30%)
X^2	1.131		
P Value	0.278		



المخطط البياني (7) توزيع المرضى حسب وجود التحلب في الآفات قبل العلاج

8- توزيع المرضى حسب وجود التقرح في الآفات قبل العلاج:

شملت العينة 16 مريضاً مع تقرح بنسبة 40%، و 24 مريضاً بدون تقرح بنسبة 60%، وكان التوزيع حسب المجموعات كالتالي:

▪ **مجموعة الفلوكونازول:** كان التقرح موجوداً عند 9 مرضى بنسبة 45%، وغير موجود عند 11 مريضاً بنسبة 55%

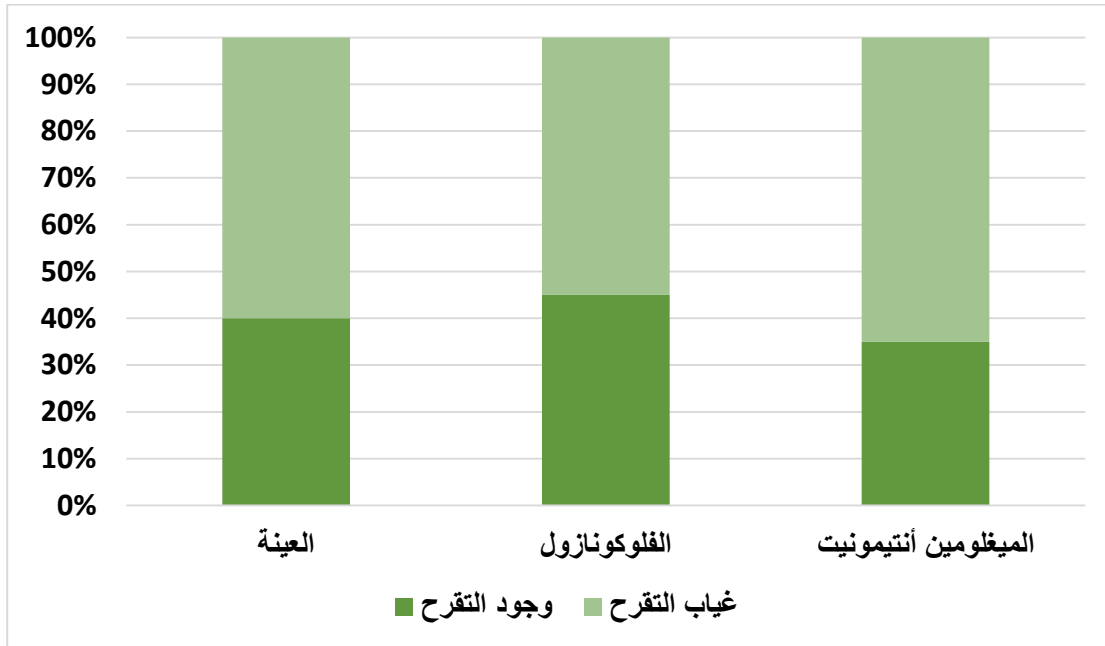
▪ **مجموعة الميغلومين أنتيمونيت:** كان التقرح موجوداً عند 7 مرضى بنسبة 35%، وغير موجود عند 13 مريضاً بنسبة 65%

عند إجراء اختبار مربع كاي كانت قيمة $X^2=1.729$ ، وقيمة $P \text{ Value}= 0.361$ ، وبالتالي لا يوجد فرق هام إحصائياً في توزيع العينة حسب وجود التقرح في الآفات قبل العلاج

يبين الجدول رقم (7) توزيع المرضى حسب وجود التقرح في الآفات قبل العلاج مع النسب المئوية، كما يمكن رؤية التوزيع حسب وجود التقرح في الآفات قبل العلاج في المخطط رقم (8)

الجدول (7) توزيع المرضى حسب وجود التقرح في الآفات قبل العلاج

المريض	الفلوكونازول	العينة	
7 (35%)	9 (45%)	16 (40%)	وجود التقرح
13 (65%)	11 (55%)	24 (60%)	غياب التقرح
1.729			χ^2
0.361			P Value



المخطط البياني (8) توزيع المرضى حسب وجود التقرح في الآفات قبل العلاج

9- توزع المرضى حسب قطر الآفات قبل العلاج:

كان متوسط قطر الآفات قبل العلاج 2.7 سم، والانحراف المعياري 1.31، وتراوحت القيم بين 1 - 4 سم، وكان التوزيع حسب المجموعات كالتالي:

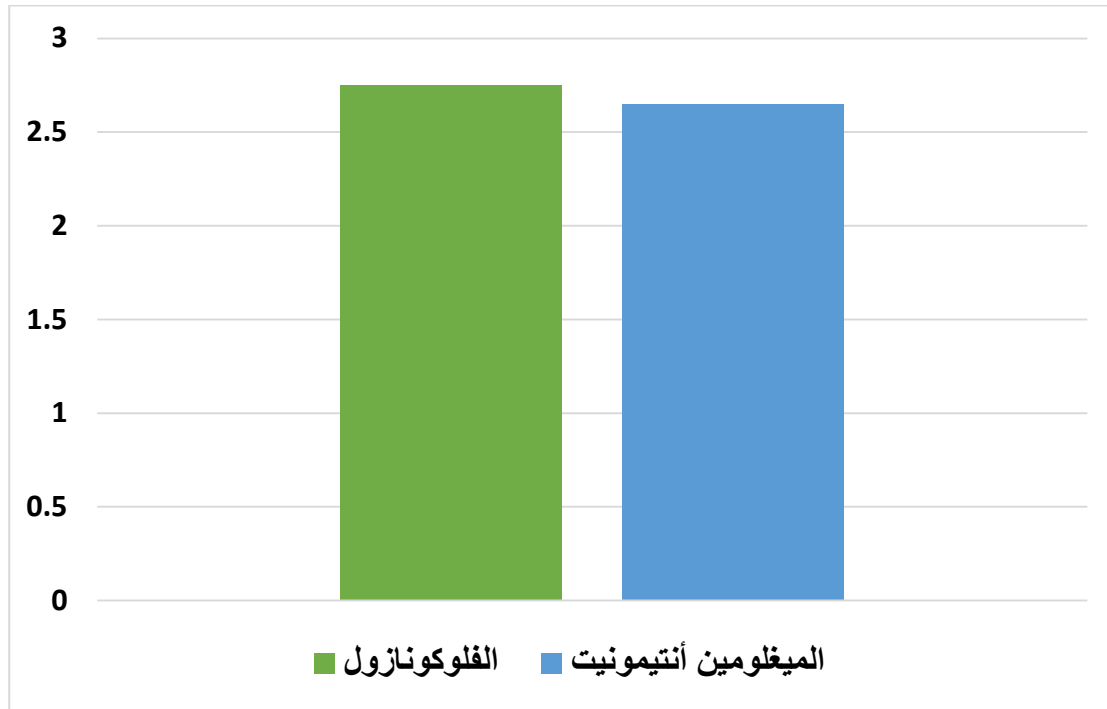
- **مجموعة الفلوكونازول:** كان متوسط قطر الآفات 2.75 سم، والانحراف المعياري 1.21، وتراوحت القيم بين 1 - 4 سم
- **مجموعة الميغلومين أنتيمونيت:** كان متوسط قطر الآفات 2.65 سم، والانحراف المعياري 1.93، وتراوحت القيم بين 1 - 4 سم

عند إجراء اختبار Independent Student-T test كانت قيمة $T=1.197$ ، وكانت قيمة $P \text{ Value} = 0.261$ ، وبالتالي لا يوجد فرق هام إحصائياً في توزيع العينة حسب قطر الآفات قبل العلاج.

يبين الجدول (8) توزيع المرضى حسب قطر الآفات (بال سم) قبل العلاج، كما يبين المخطط (9) توزيع المرضى حسب متوسط قطر الآفات قبل العلاج

الجدول (8) توزيع المرضى حسب قطر الآفات (بال سم) قبل العلاج

الميغلومين أنتيمونيت	الفلوكونازول	
20	20	N
2.65	2.75	Mean
1.93	1.21	Standard Deviation
1-4	1-4	Range
1.197		Student-T Test
0.261		P Value



المخطط البياني (9) توزع المرضى حسب متوسط قطر الآفات قبل العلاج

10- توزع المرضى حسب قطر الآفات بعد أسبوعين من العلاج:

كان متوسط قطر الآفات بعد أسبوعين من العلاج 2.25 سم، والانحراف المعياري 1.24، وتراوحت القيم بين 0.5 - 4.3 سم، وكان التوزيع حسب المجموعات كالتالي:

▪ **مجموعة الفلوكونازول:** كان متوسط قطر الآفات 2.85 سم، والانحراف المعياري 1.12، وتراوحت القيم بين 0.9 - 4 سم

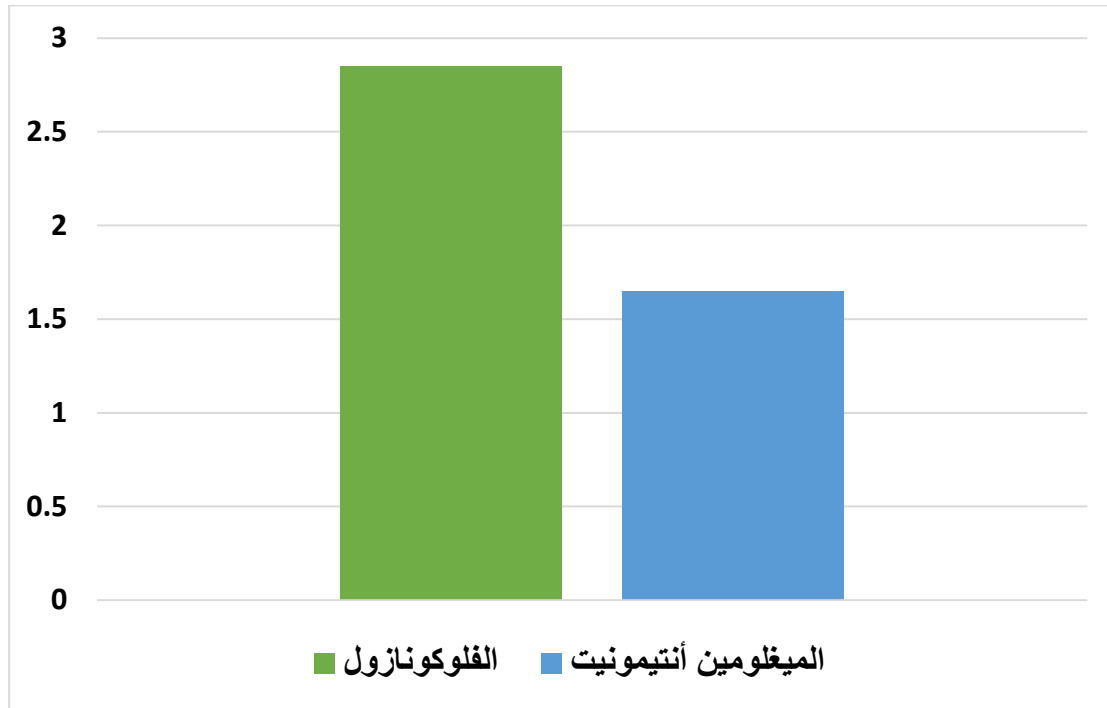
▪ **مجموعة الميغلومين أنتيمونيت:** كان متوسط قطر الآفات 1.65 سم، والانحراف المعياري 1.07، وتراوحت القيم بين 0.5 - 3.9 سم

عند إجراء اختبار Independent Student-T test كانت قيمة $T=2.381$ ، وكانت قيمة $P \text{ Value} = 0.0031$ ، وبالتالي يوجد فرق هام إحصائياً في توزيع العينة حسب قطر الآفات بعد أسبوعين من العلاج لصالح الميغلومين الأنتمونيت

يبين الجدول (9) توزع المرضى حسب قطر الآفات (بال سم) بعد أسبوعين من العلاج، كما يبين المخطط (10) توزع المرضى حسب متوسط قطر الآفات بعد أسبوعين من العلاج.

الجدول (9) توزع المرضى حسب قطر الآفات (بال سم) بعد أسبوعين من العلاج

الميلومين أنتيمونيت	الفلوكونازول	
20	20	N
1.65	2.85	Mean
1.07	1.12	Standard Deviation
3.9–0.5	4.3–0.9	Range
2.381		Student–T Test
0.0031		P Value



المخطط البياني (10) توزع المرضى حسب متوسط قطر الآفات بعد أسبوعين من العلاج

11- توزع المرضى حسب قطر الآفات بعد 4 أسابيع من العلاج:

كان متوسط قطر الآفات بعد 4 أسابيع من العلاج 2.095 سم، والانحراف المعياري 1.19، وتراوحت القيم بين 0 - 4.5 سم، وكان التوزيع حسب المجموعات كالتالي:

▪ **مجموعة الفلوكونازول:** كان متوسط قطر الآفات 2.94 سم، والانحراف المعياري 1.97، وتراوحت القيم بين 0.6 - 4.5 سم

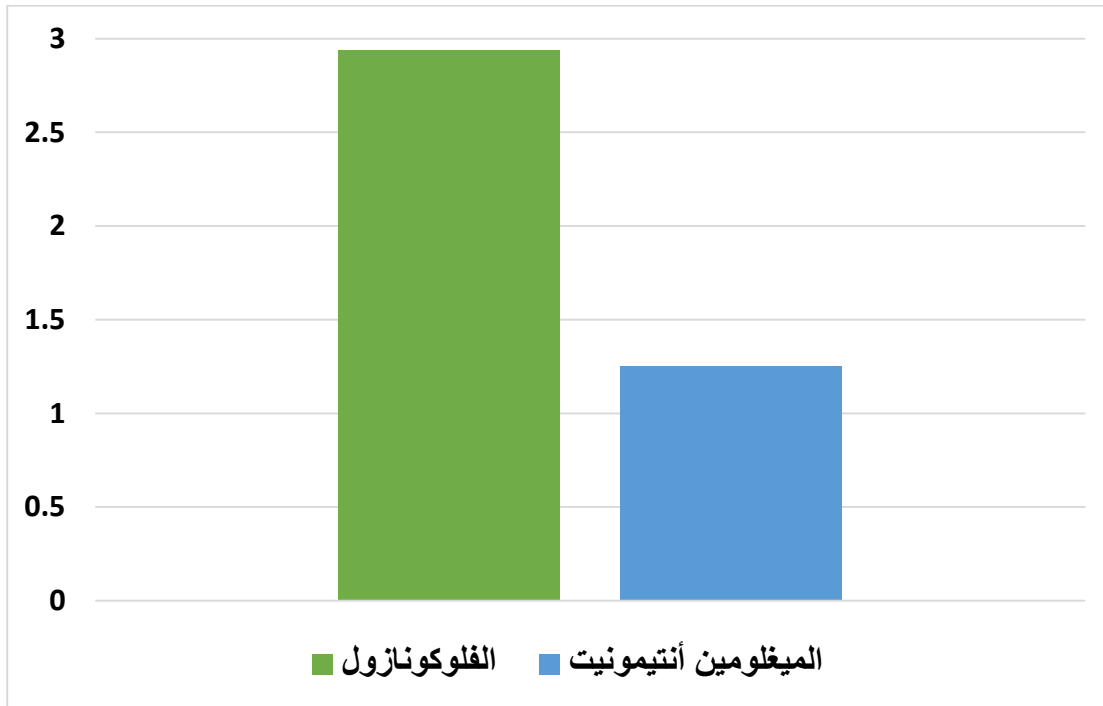
▪ **مجموعة الميغلومين أنتيمونيت:** كان متوسط قطر الآفات 1.25 سم، والانحراف المعياري 1.21، وتراوحت القيم بين 0 - 3.5 سم

عند إجراء اختبار Independent Student-T test كانت قيمة $T=2.139$ ، وكانت قيمة $P\text{ Value} = 0.021$ ، وبالتالي يوجد فرق هام إحصائياً في توزيع العينة حسب قطر الآفات بعد 4 أسابيع من العلاج لصالح الميغلومين أنتيمونيت

يبين الجدول (10) توزيع المرضى حسب قطر الآفات (بال سم) بعد 4 أسابيع من العلاج، كما يبين المخطط (11) توزيع المرضى حسب متوسط قطر الآفات بعد 4 أسابيع من العلاج.

الجدول (10) توزع المرضى حسب قطر الآفات (بال سم) بعد 4 أسابيع من العلاج

الميلومين أنتيمونيت	الفلوكونازول	
20	20	N
1.25	2.94	Mean
1.21	1.97	Standard Deviation
3.5-0	4.5-0.6	Range
2.139		Student-T Test
0.021		P Value



المخطط البياني (11) توزع المرضى حسب متوسط قطر الآفات بعد 4 أسابيع من العلاج

12- توزع المرضى حسب قطر الآفات بعد 6 أسابيع من العلاج:

كان متوسط قطر الآفات بعد 6 أسابيع من العلاج 1.87 سم، والانحراف المعياري 1.28، وتراوحت القيم بين 0 - 3.2 سم، وكان التوزيع حسب المجموعات كالتالي:

▪ **مجموعة الفلوكونازول:** كان متوسط قطر الآفات 2.98 سم، والانحراف المعياري 1.42، وتراوحت القيم بين 0 - 4.6 سم

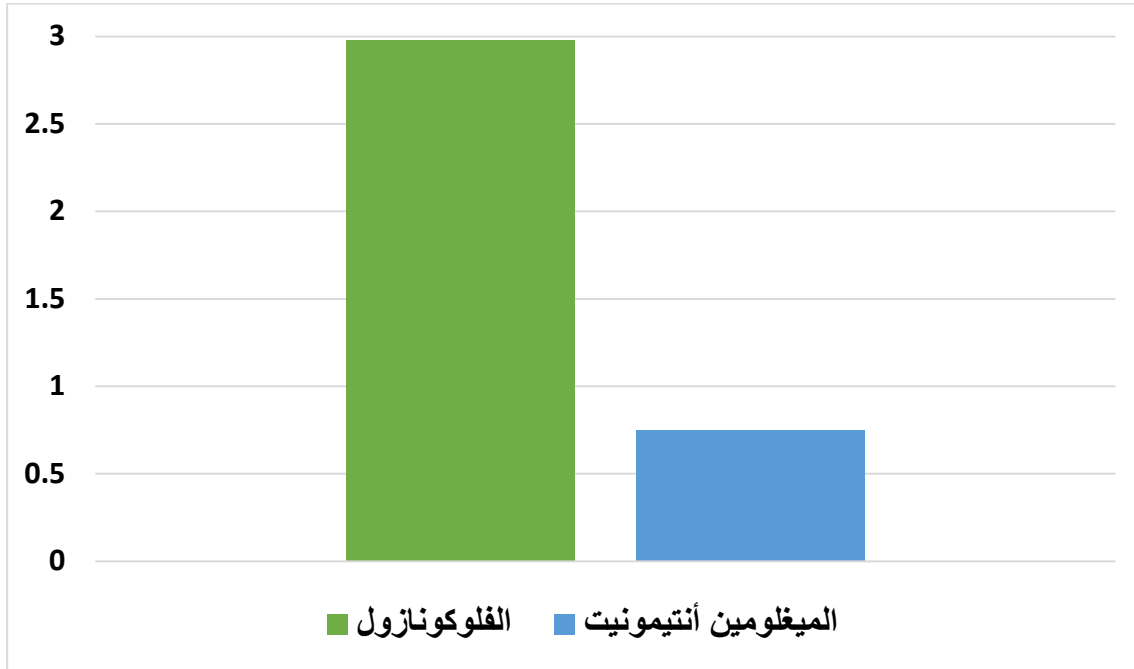
▪ **مجموعة الميغلومين أنتيمونيت:** كان متوسط قطر الآفات 0.75 سم، والانحراف المعياري 0.93، وتراوحت القيم بين 0 - 2.7 سم

عند إجراء اختبار Independent Student-T test كانت قيمة $T=2.471$ وكانت قيمة $P \text{ Value} = 0.003$ وبالتالي يوجد فرق هام إحصائياً في توزيع العينة حسب قطر الآفات بعد 6 أسابيع من العلاج لصالح الميغلومين أنتيمونيت

يبين الجدول (11) توزيع المرضى حسب قطر الآفات (بال سم) بعد 6 أسابيع من العلاج، كما يبين المخطط (12) توزيع المرضى حسب متوسط قطر الآفات بعد 6 أسابيع من العلاج.

الجدول (11) توزيع المرضى حسب قطر الآفات (بال سم) بعد 6 أسابيع من العلاج

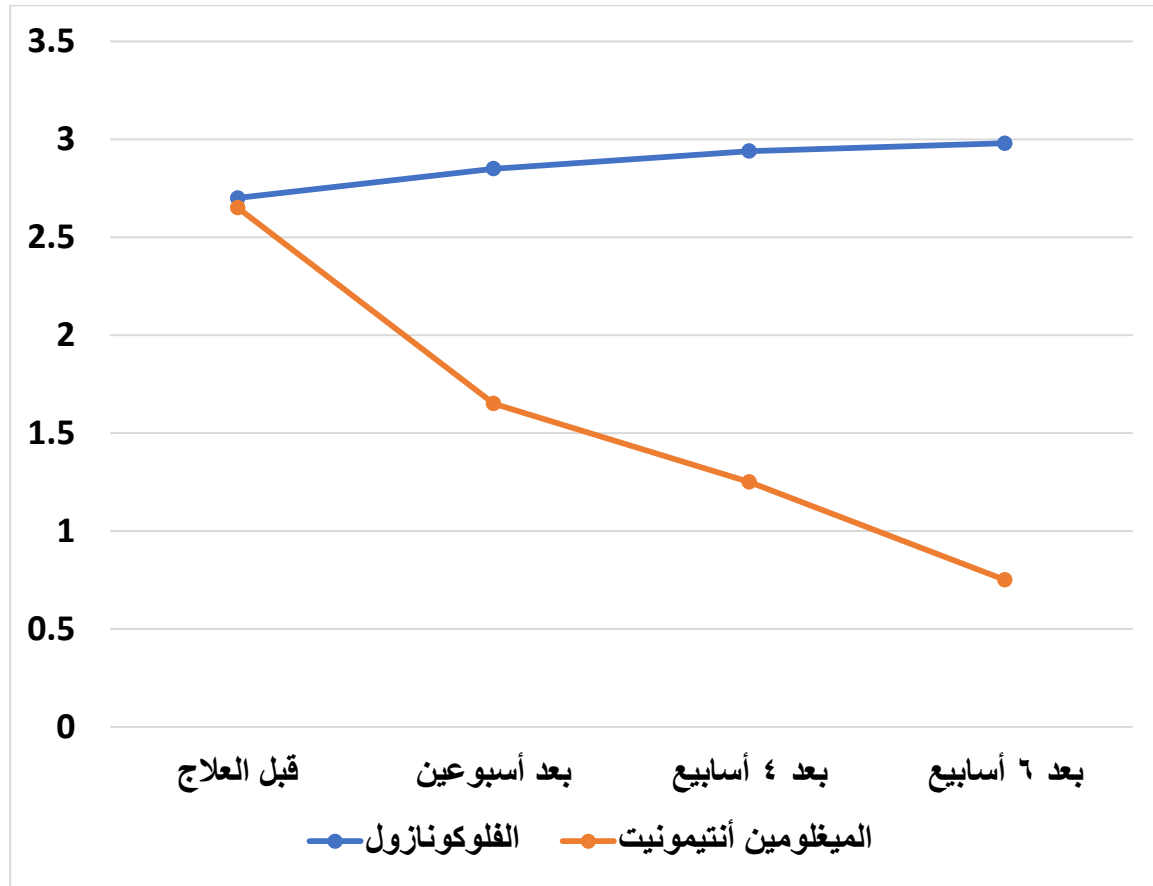
الميلومين أنتيمونيت	الفلوكونازول	
20	20	N
0.75	2.98	Mean
0.93	1.42	Standard Deviation
2.7-0	4.6-0	Range
2.471		Student-T Test
0.003		P Value



المخطط البياني (12) توزيع المرضى حسب متوسط قطر الآفات بعد 6 أسابيع من العلاج

13- تغيير قطر الآفات قبل وبعد العلاج:

يوضح المخطط البياني (13) تغيير قطر الآفات قبل وبعد العلاج في كلتا المجموعتين.



المخطط البياني (13) تغير قطر الآفات قبل وبعد العلاج

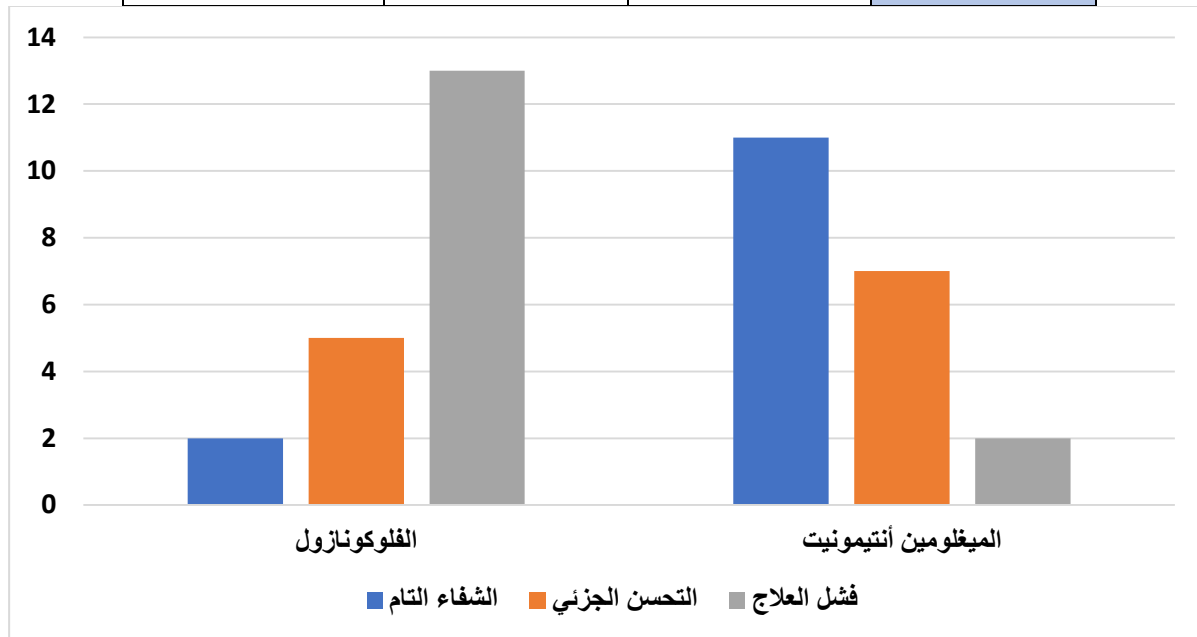
14- الاستجابة العلاجية بعد 6 أسابيع:

- **مجموعة الفلوكونازول:** حدث الشفاء التام عند مريضين بنسبة 10%، والتحسّن الجزئي عند 5 مريض بنسبة 25%، وفشل العلاج عند 13 مريضاً بنسبة 65%.
 - **مجموعة الميغلومين أنتيمونيت:** حدث الشفاء التام عند 11 مريض بنسبة 55%، والتحسّن الجزئي عند 7 مريض بنسبة 35%، وفشل العلاج عند مريضين بنسبة 10%.
- عند مقارنة المجموعتين العلاجيتين كانت مجموعة الميغلومين أنتيمونيت أكثر فعالية، وعند إجراء اختبار Chi-Squared لمقارنة الشفاء التام بين المجموعتين كانت قيمة $P \text{ Value} = 0.004$ ، وبالتالي يوجد فرق هام إحصائياً في فعالية العلاج بين المجموعتين لصالح الميغلومين أنتيمونيت.

يبين الجدول (12) الاستجابة العلاجية بعد 6 أسابيع لكل من الفلوكونازول والميغلومين أنتيمونيت بالنسبة المئوية، كما يبين المخطط (14) الاستجابة العلاجية بعد 6 أسابيع لكل منهما.

الجدول (12) الاستجابة العلاجية بعد 6 أسابيع

P Value	الميغلومين أنتيمونيت	الفلوكونازول	
0.004	11 (55%)	2 (10%)	الشفاء التام
0.002	7 (35%)	5 (25%)	التحسن الجزئي
0.001	2 (10%)	13 (65%)	فشل العلاج



المخطط البياني (14) الاستجابة العلاجية بعد 6 أسابيع

15- النكس:

- مجموعة الفلوكونازول: لم يحدث نكس عند أي مريض بعد 3 أشهر من المتابعة.

- مجموعة الميغلومين أنتيمونيت: لم يحدث نكس عند أي مريض بعد 3 أشهر من المتابعة.

16- التأثيرات الجانبية:

كان توزع التأثيرات الجانبية في المجموعات كالتالي:

- الفلوكونازول: شاهدنا الصداع عند 3 مرضى بنسبة 15%، والغثيان والآلام البطنية عند مريضين بنسبة 10%.

- الميغلومين أنتيمونيت: شاهدنا الألم عند 15 مريض بنسبة 75%، والحمى والتورم العابر عند 10 مرضى بنسبة 50%.

عند مقارنة المجموعتين العلاجيتين كانت قيمة ($P \text{ Value} = 0.0001 < 0.05$)، وبالتالي يوجد فرق هام إحصائياً في من حيث التأثيرات الجانبية بين المجموعتين لصالح الميغلومين أنتيمونيت.

يبين الجدول (13) توزع المرضى حسب التأثيرات الجانبية.

الجدول (13) توزع المرضى حسب التأثيرات الجانبية

الفلوكونازول	الميغلومين أنتيمونيت	
3 (15%)	–	الصداع
2 (10%)	–	الغثيان والآلام البطنية
–	–	ارتفاع خمائر الكبد
–	15 (75%)	الألم
–	10 (50%)	الحمى والتورم العابر
0.0001		P Value

17- علاقة الشفاء التام مع العمر:

كان التوزع حسب المجموعات كالتالي:

■ **مجموعة الفلوكونازول:** حدث الشفاء التام في الفئة العمرية من 19-35 سنة عند مريض واحد بنسبة

5%، وفي الفئة العمرية من 36-62 سنة عند مريض واحد بنسبة 5%.

■ **مجموعة الميغلومين أنتيمونيت:** حدث الشفاء التام في الفئة العمرية من 18-35 سنة عند 6 مرضى

بنسبة 30%، وفي الفئة العمرية من 36-59 سنة عند 5 مرضى بنسبة 25%.

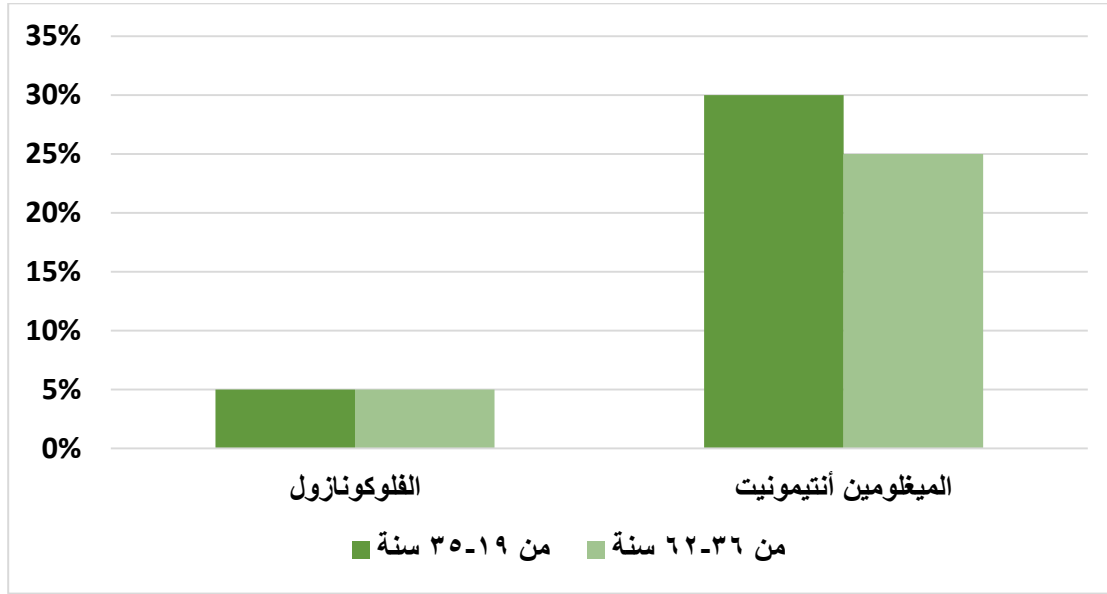
عند إجراء اختبار مربع كاي كانت قيمة $X^2=1.473$ وقيمة $P \text{ Value}= 0.552$ وبالتالي لا يوجد فرق هام

إحصائياً في توزيع الشفاء حسب العمر

يبين كل من الجدول (14) والمخطط (15) علاقة الشفاء التام مع العمر.

الجدول (14) علاقة الشفاء التام مع العمر

الشاهد	الفلوكونازول	الفئة العمرية
6 (30%)	1 (5%)	من 19-35 سنة
5 (25%)	1 (5%)	من 36-62 سنة
1.473		X^2
0.552		P Value



المخطط البياني (15) علاقة الشفاء التام مع العمر

18-علاقة الشفاء التام مع الجنس:

كان التوزيع حسب المجموعات كالتالي:

- مجموعة الفلوكونازول: حدث الشفاء التام عند مريض ذكر واحد بنسبة 5%، و عند مريضة أنثى

واحدة بنسبة 5%

- مجموعة الميغلومين أنتيمونيت: حدث الشفاء التام عند 5 مرضى ذكور بنسبة 25%، و عند 6

مرضى إناث بنسبة 30%

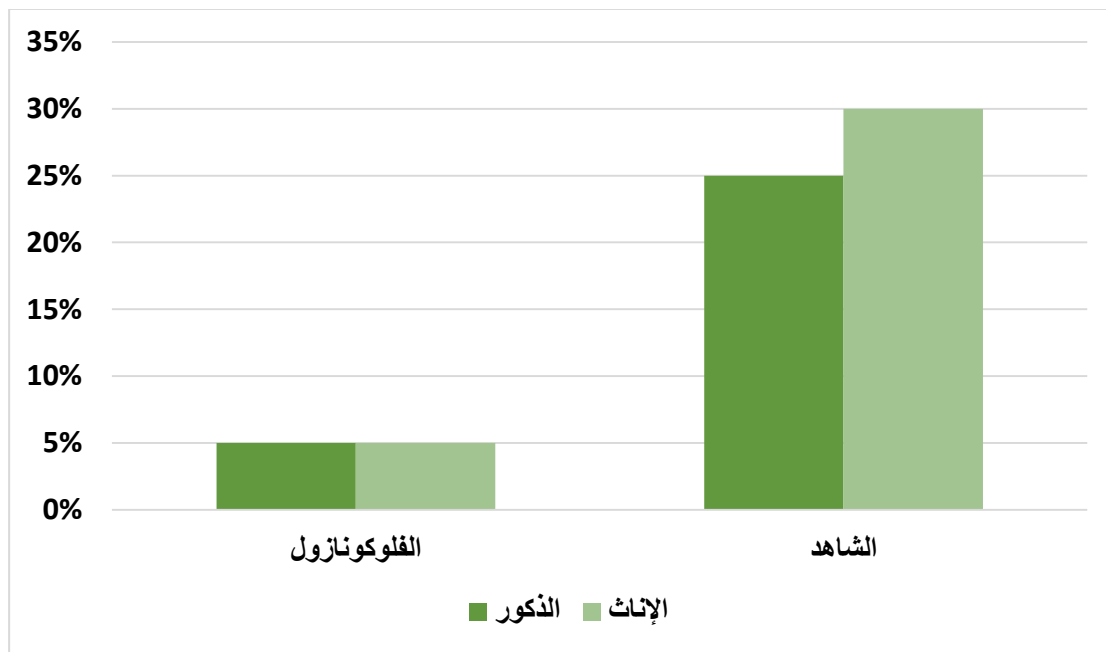
عند إجراء اختبار مربع كاي كانت قيمة $X^2=1.174$ وقيمة $P \text{ Value}= 0.419$ ، وبالتالي لا يوجد فرق

هام إحصائياً في توزيع الشفاء حسب الجنس.

يوضح كل من الجدول (15) والمخطط (16) علاقة الشفاء التام مع الجنس

الجدول (15) علاقة الشفاء التام مع الجنس

الجنس	الفلوكونازول	الميغلومين أنتيمونيت
الذكور	1 (5%)	5 (25%)
الإناث	1 (5%)	6 (30%)
χ^2	1.174	
P Value	0.419	



المخطط البياني (16) علاقة الشفاء التام مع الجنس

19-علاقة الشفاء التام مع مدة الإصابة:

كان التوزيع حسب المجموعات كالتالي:

■ **مجموعة الفلوكونازول:** حدث الشفاء التام في الآفات التي تراوحت مدة الإصابة بها من 1-6 أشهر عند

مريض واحد بنسبة 5٪، وفي الآفات التي تراوحت مدة الإصابة بها من 7-12 شهر عند مريض واحد

بنسبة 5٪

■ **مجموعة الميغلومين أنتيمونيت:** حدث الشفاء التام في الآفات التي تراوحت مدة الإصابة بها من 1-6

أشهر عند 6 مرضى بنسبة 30٪، وفي الآفات التي تراوحت مدة الإصابة بها من 7-12 شهر عند 5

مرضى بنسبة 25٪

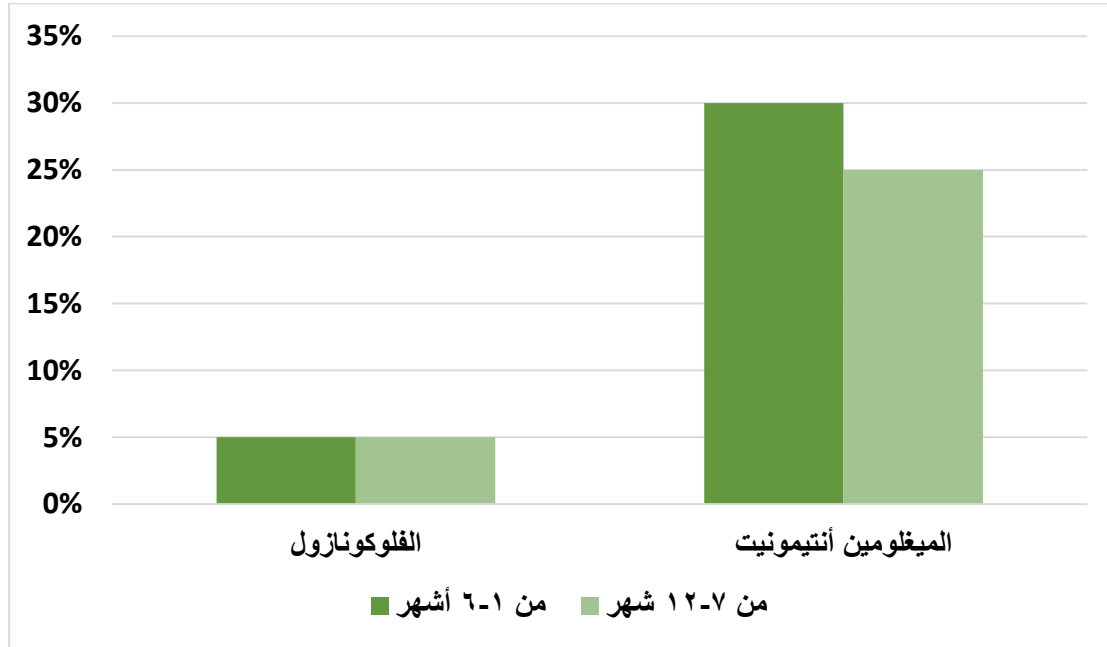
عند إجراء اختبار مربع كاي كانت قيمة $X^2=1.228$ وقيمة $P \text{ Value}= 0.193$ وبالتالي لا يوجد فرق هام

إحصائياً في توزيع الشفاء حسب مدة الإصابة

يوضح كل من الجدول (16) والمخطط (17) علاقة الشفاء التام مع مدة الإصابة.

الجدول (16) علاقة الشفاء التام مع مدة الإصابة

مدة الإصابة	الفلوكونازول	الميغلومين أنتيمونيت
من 1-6 أشهر	1 (5%)	6 (30%)
من 7-12 شهر	1 (5%)	5 (25%)
X^2	1.228	
P Value	0.193	



المخطط البياني (17) علاقة الشفاء التام مع مدة الإصابة

20-علاقة الشفاء التام مع موقع الإصابة:

كان التوزيع حسب المجموعات كالتالي:

■ **مجموعة الفلوكونازول:** حدث الشفاء التام في آفة العضد عند مريض واحد بنسبة 5٪، وفي آفة

الساق عند مريض واحد بنسبة 5٪

■ **مجموعة الميغلومين أنتيمونيت:** حدث الشفاء التام في آفة الساعد عند مريضين بنسبة 10٪،

وفي آفة العضد عند مريضين بنسبة 10٪، وفي آفة الساق عند مريض واحد بنسبة 5٪، وفي آفة

القدم عند 3 مرضى بنسبة 15٪، وفي آفة اليد عند 3 مرضى بنسبة 15٪.

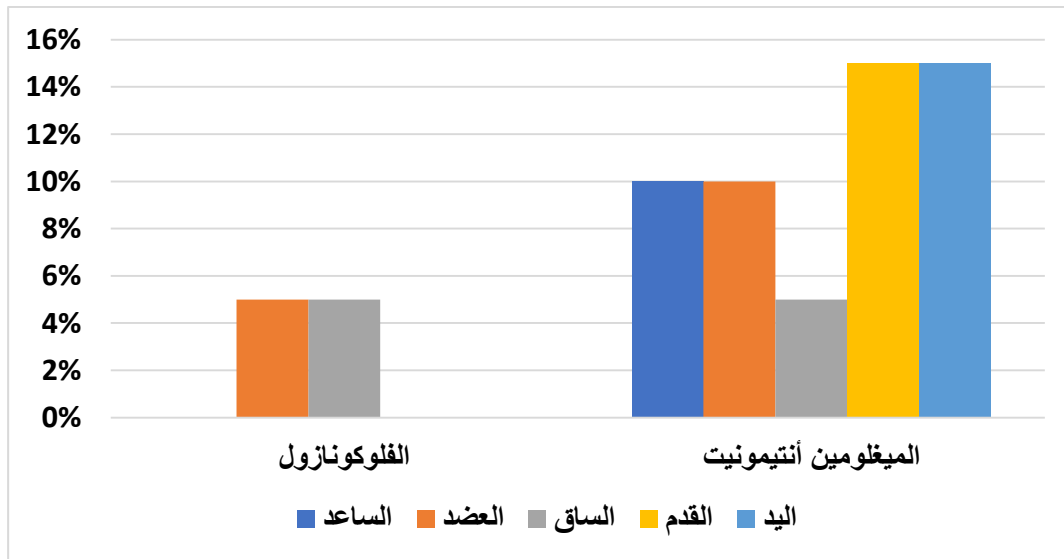
عند إجراء اختبار مربع كاي كانت قيمة $X^2=0.892$ وقيمة $P \text{ Value}= 0.113$ ، وبالتالي لا يوجد

فرق هام إحصائياً في توزيع الشفاء حسب موقع الإصابة.

يوضح كل من الجدول (17) والمخطط (18) علاقة الشفاء التام مع موقع الإصابة.

الجدول (17) علاقة الشفاء التام مع موقع الإصابة

موقع الإصابة	الفلوكونازول	الميغلومين أنتيمونيت
الساعد	0	2 (10%)
العضد	1 (5%)	2 (10%)
الساق	1 (5%)	1 (5%)
القدم	0	3 (15%)
اليد	0	3 (15%)
χ^2	0.892	
P Value	0.113	



المخطط البياني (18) علاقة الشفاء التام مع موقع الإصابة

21-علاقة الشفاء التام مع قطر الآفة قبل العلاج:

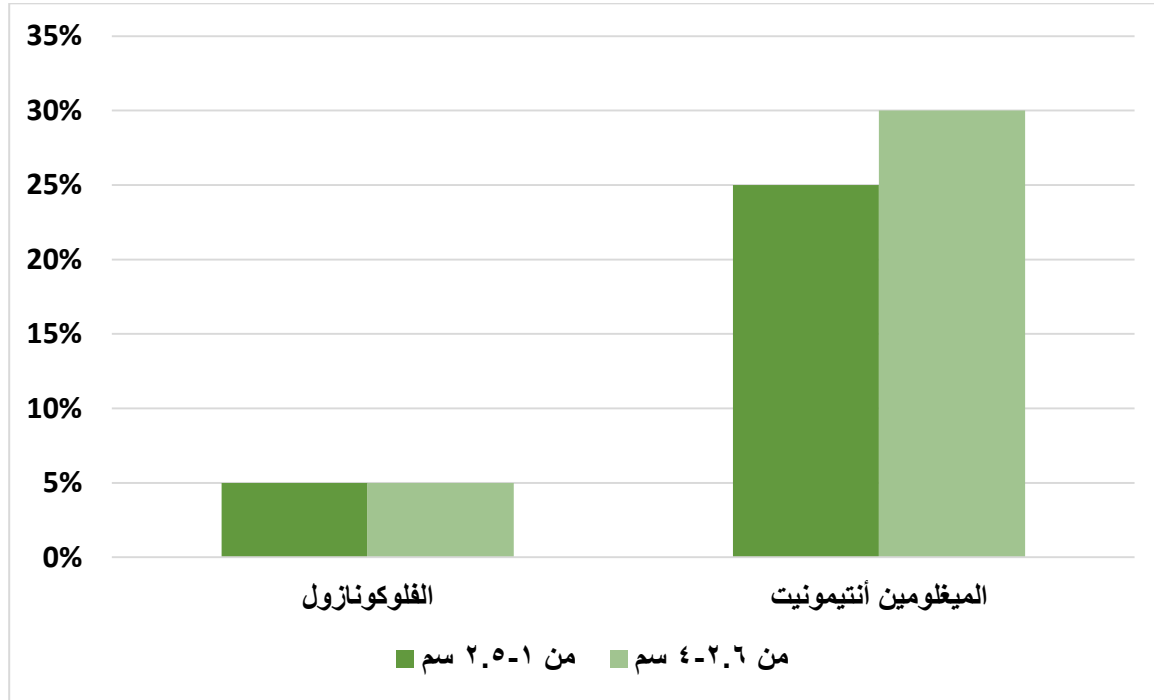
كان التوزع حسب المجموعات كالتالي:

- **مجموعة الفلوكونازول:** حدث الشفاء التام في الآفات التي قطرها من 1-2.5 سم عند مريض واحد بنسبة 5٪، وفي الآفات التي قطرها من 2.6-4 سم عند مريض واحد بنسبة 5٪.
 - **مجموعة الميغلومين أنتيمونيت:** حدث الشفاء التام في الآفات التي قطرها من 1-2.5 سم عند 5 مرضى بنسبة 25٪، وفي الآفات التي قطرها من 2.6-4 سم عند 6 مرضى بنسبة 30٪.
- عند إجراء اختبار مربع كاي كانت قيمة $X^2=1.825$ وقيمة $P \text{ Value}= 0.374$ ، وبالتالي لا يوجد فرق هام إحصائياً في توزع الشفاء حسب قطر الآفة قبل العلاج.

يوضح كل من الجدول (18) والمخطط (19) علاقة الشفاء التام مع قطر الآفة قبل العلاج.

الجدول (18) علاقة الشفاء التام مع قطر الآفة قبل العلاج

قطر الآفة قبل العلاج	الفلوكونازول	الميغلومين أنتيمونيت
من 1-2.5 سم	1 (5%)	5 (25%)
من 2.6-4 سم	1 (5%)	6 (30%)
X^2	1.825	
P Value	0.374	



المخطط البياني (19) علاقة الشفاء التام مع قطر الآفة قبل العلاج

الفصل الثالث

مناقشة نتائج البحث

تمت هذه الدراسة على 40 مريض، 16 ذكر و 24 أنثى، تراوحت أعمارهم بين 18-62 سنة، قسّموا إلى مجموعتين:

المجموعة الأولى: تضمّنت 20 مريض عولجوا بالفلوكونازول الفموي 200 ملغ يومياً لمدة 6 أسابيع.

المجموعة الثانية: تضمّنت 20 مريض عولجوا بحقن الميغلومين أنتيمونيت موضعياً مرتين أسبوعياً حتى الشفاء أو لمدة أقصاها 6 أسابيع.

توقعنا ارتفاع معدل فقدان المتابعة بسبب الصعوبات المادية واللوجستية التي نتجت عن ظروف الحرب، ولكن كان عدد حالات فقدان المتابعة محدوداً (7 مرضى من أصل 47 مريض في العينة الأولية) أي بنسبة 14.9%.

تم إثبات تجانس ذراعي العينة من ناحية العمر والجنس والسكن (مكان العدوى المتوقع) ومدة وموقع الإصابة وقطر الاندفاع قبل العلاج باستخدام الاختبارات الإحصائية، وبالتالي كانت هذه العينة صالحة للمقارنة دون ردّ النتائج إلى الفروقات في المتغيرات بين المجموعتين.

بمقارنة الفعالية العلاجية للفلوكونازول والميغومين أنتيمونيت لوحظ بمتابعة الأسبوع الثاني زيادة في وسطي قطر الآفة (2.85) في مجموعة الفلوكونازول عن الزيارة الأولى (2.75) مقابل تناقصه في مجموعة الميغومين أنتيمونيت (1.65) عن الزيارة الأولى (2.65) بصورة مهمة إحصائياً، و بمتابعة الأسبوع الرابع كان هناك زيادة أيضاً في وسطي قطر الآفة (2.94) في مجموعة الفلوكونازول عن الزيارة السابقة في الأسبوع الثاني (2.85) مقابل تناقصه في مجموعة الميغومين أنتيمونيت (1.25) عن الزيارة السابقة في الأسبوع الثاني (1.65) بصورة مهمة إحصائياً.

أيضاً بمتابعة الأسبوع السادس كانت نسب الشفاء التام أعلى بصورة مهمة إحصائياً في مجموعة الميغومين أنتيمونيت ($Pvalue=0.03$)، وفيما يخص قطر الآفة لوحظ زيادة في وسطي قطر الآفة في مجموعة الفلوكونازول (2.98) عن متابعة الأسبوع الرابع كذلك بصورة مهمة إحصائياً بينما استمرت الآفات بالتراجع في مجموعة الميغومين أنتيمونيت.

نجد مما سبق وبمقارنة النتائج العلاجية بين الزيارة الأولى و الزيارة بعد أسبوعين وبعد أربعة وستة أسابيع أنه لم يكن التحسن ملحوظاً في مجموعة الفلوكونازول على النقيض من مجموعة الميغومين أنتيمونيت.

لوحظ عدم وجود أي حالة نكس للحالات الشافية في أي من المجموعتين خلال فترة 3 أشهر تالية للعلاج.

قمنا بدراسة التأثيرات الجانبية للفلوكونازول، فشاهدنا الصداع لدى مريضين والغثيان والآلام البطنية لدى ثلاثة مرضى، ولم نشاهد أي تأثيرات جانبية شديدة تؤدي إلى انسحاب المرضى من الدراسة، بينما في مجموعة الميغومين أنتيمونيت شاهدنا الألم لدى 15 مريض والحمى والتورم العابر لدى 10 مرضى، وعند إجراء الاختبارات الإحصائية كان هذا الفرق هاماً إحصائياً، وهذا يعدّ أمراً مقبولاً نظراً لتغاير خواص العلاجين.

كما لاحظنا أنه لم تكن الاستجابة للعلاج في المجموعتين تابعة لمتغيرات العمر والجنس ومدة وموقع الإصابة وقطر الآفة قبل العلاج

الفصل الرابع

المقارنة مع الدراسات العالمية

يوجد بعض الدراسات العالمية المشابهة لدراستنا مثل دراسة **<Alrajhi et al>** ⁽⁴⁾ مزدوجة التعمية التي أجريت في السعودية عام 2002 وشملت 209 مريض ليشماني، وتم تقسيم العينة لمجموعتين: مجموعة الفلوكونازول 200 ملغ شملت 106 مريض تناولوا الدواء يومياً لمدة 6 أسابيع، ومجموعة الغفل شملت 103 مريض، كان متوسط العمر 31.2 سنة في مجموعة الفلوكونازول، و 31.1 في مجموعة الغفل، ومتوسط عدد الآفات قبل العلاج 3.1 آفة في مجموعة الفلوكونازول، و 3.7 في مجموعة الغفل، ومدة الإصابة قبل العلاج 9.2 أسبوع في مجموعة الفلوكونازول، و 7.7 في مجموعة الغفل، و متوسط حجم الآفات 17 مم في مجموعة الفلوكونازول، و 19 مم في مجموعة الغفل، وقد كانت نسبة الشفاء الكامل بعد 6 أسابيع في مجموعة الفلوكونازول 29%، وفي مجموعة الغفل 6%، أما بعد 3 أشهر كانت نسبة الشفاء الكامل في مجموعة الفلوكونازول 79%، وفي مجموعة الغفل 34%، ولم تحدث أي تأثيرات جانبية شديدة للفلوكونازول تؤدي إلى الانسحاب من العلاج، وكانت النتيجة التي توصلوا إليها أن العلاج بالفلوكونازول الفموي 200 ملغ يومياً لمدة 6 أسابيع يعدّ آمناً ومفيداً في علاج داء الليشمانيات الجلدي المحدث بطفيلي الليشماني الكبري، وقد ساهم هذا العلاج بتقصير مدة الشفاء مقارنة مع الدواء الغفل.

كما أجرى **<Emad et al>** ⁽¹¹⁾ دراسة عام 2011 شملت 120 مريض ليشماني، حيث تم تقسيم المرضى لمجموعتين: مجموعة الفلوكونازول 200 ملغ شملت 60 مريض تناولوا الدواء يومياً لمدة 6 أسابيع، ومجموعة الفلوكونازول 400 ملغ شملت 60 مريض تناولوا الدواء يومياً لمدة 6 أسابيع، وكان متوسط العمر 36.45 سنة في مجموعة الفلوكونازول 200 ملغ، و 35.38 سنة في مجموعة الفلوكونازول 400 ملغ، ونسبة الذكور/الإناث 30/30 في مجموعة الفلوكونازول 200 ملغ، و 35/25 في مجموعة الفلوكونازول 400 ملغ، ومتوسط عدد الآفات 3.1 آفة في مجموعة الفلوكونازول 200 ملغ، و 3.2 في مجموعة الفلوكونازول 400 ملغ، ومتوسط مدة الإصابة قبل العلاج 7.12 أسبوع في مجموعة الفلوكونازول 200 ملغ، و 7.43 أسبوع في مجموعة الفلوكونازول 400 ملغ، ومتوسط حجم الآفات قبل العلاج 19.48 مم في مجموعة الفلوكونازول 200 ملغ، و 21.87 مم في مجموعة الفلوكونازول 400 ملغ، كما لم نشاهد حالات الشفاء الكامل بعد أسبوعين من العلاج في مجموعة ال 200 ملغ أو مجموعة ال 400 ملغ، ولم نشاهد أيضاً الشفاء الكامل بعد 4 أسابيع في مجموعة 200 ملغ، بينما شاهدنا الشفاء الكامل بع 4 أسابيع في مجموعة ال 400 ملغ عند 38 مريضاً بنسبة 66.7%، و كان عدد

حالات الشفاء الكامل بعد 6 أسابيع في مجموعة ال 200 ملغ 29 مريضاً بنسبة 48.3% وفي مجموعة ال 400 ملغ 47 مريضاً بنسبة 78.3%، ولم يلاحظ أي تأثير جانبي في مجموعة ال 200 ملغ، بينما في مجموعة ال 400 ملغ توقّف مريضان عن العلاج بعد أسبوعين بسبب ارتفاع كرياتينين المصل لدى أحدهما وارتفاع إنزيمات الكبد لدى مريض آخر، علاوة على ذلك أُصيب 45 مريضاً بالتهاب الشفة و 10 مرضى أُصيبوا بالغثيان أثناء العلاج في مجموعة ال 400 ملغ، ومع ذلك لم يكن أي من هذه الأعراض شديداً بما يكفي لجعل هؤلاء المرضى يتوقّفون عن العلاج، وقد وجدت الدراسة أن العلاج بالفلوكونازول الفموي 400 ملغ يومياً لمدة 6 أسابيع كان أكثر فعالية في علاج داء الليشمانيات الجلدي المحدث بطفيلي الليشمانيا الكبرى بالمقارنة مع العلاج بالفلوكونازول الفموي 200 ملغ يومياً لمدة 6 أسابيع، حيث كانت هناك نسبة شفاء جيّدة بالمجموعتين، ولكن زمن الشفاء كان أقصر ونسبة حدوثه كانت أعلى لدى المرضى الذين تناولوا الجرعة الأكبر، إلا أن التأثيرات الجانبية المزعجة كانت أكثر لديهم.

ومن خلال الدراستين السابقتين [4]-[11] نجد أن هناك فعالية جيّدة للفلوكونازول الفموي في علاج الليشمانيا الجلدية، أما في دراستنا لاحظنا أن الفلوكونازول كان عديم الفعالية بالمجمل، وقد يعزى ذلك الاختلاف عن الدراستين السابقتين لقلة حجم العينة لدينا، ولكون الدراستين السابقتين محدودتين لكون كل منهما غير مقارن وغير مضبوط بشاهد، وقد يعزى الاختلاف مع الدراسة الأولى [4] لعدم متابعة الآفات التي لم تشف والتي تحسّنت جزئياً في دراستنا لمدة ثلاثة أشهر بعد انتهاء العلاج كما فعل Alrajhi et al في دراسته، كما قد يعزى الاختلاف مع الدراسة الثانية [11] بأننا نحتاج جرعة أكبر من الفلوكونازول الفموي للعلاج.

كما أجرى **Andrea et al**⁽⁷⁶⁾ دراسة على ثلاثة أطفال تراوحت أعمارهم بين 3 و 6 سنوات، حيث عولجوا بالفلوكونازول الفموي بجرعة 6 ملغ/كغ يومياً لمدة ستة أسابيع، وكانت النتيجة الشفاء لكامل الآفات وبأقلّ تندّب عند انتهاء فترة العلاج، ومن هذه الدراسة نرى أنه قد يكون هناك أهمية علاجية للفلوكونازول الفموي عند الأطفال.

وعند مقارنة النكس في دراستنا مع الدراسات السابقة، لم نجد أي نكس في دراستنا في كلا المجموعتين، أما **Alrajhi et al**⁽⁴⁾ و **Emad et al**⁽¹¹⁾ فلم يقوموا بتوضيح نسبة النكس في دراستيهما، وأما في دراسة **Andrea et al**⁽⁷⁶⁾ فقد تمّت المتابعة لمدة سنة ولم ير المؤلفون أي نكس.

وعند مقارنة التأثيرات الجانبية، في دراستنا شاهدنا الصداع لدى مريضين والغثيان والآلام البطنية لدى ثلاثة مرضى في مجموعة الفلوكونازول، بينما في مجموعة الميغومين أنتيمونيت شاهدنا الألم عند 15 مريض والحمامى والتورّم العابر عند 10 مرضى، وعند إجراء الاختبارات الإحصائية كان هذا الفرق هاماً إحصائياً، أما

في دراسة <Alrajhi et al>⁽⁴⁾ فقد صرّح الباحثون بأنه لم تحدث أي تأثيرات جانبية شديدة تؤدي إلى الانسحاب من العلاج، وفي دراسة <Emad et al>⁽¹¹⁾ لم يلاحظ أي تأثير جانبي في مجموعة ال 200 ملغ، بينما في مجموعة ال 400 ملغ توقف مريضان عن العلاج بعد أسبوعين بسبب ارتفاع كرياتينين المصل لدى أحدهما وارتفاع إنزيمات الكبد لدى المريض الآخر، كما أصيب 45 مريضاً بالتهاب الشفة و 10 مرضى بالغثيان أثناء العلاج بالفلوكونازول 400 ملغ، ولم يكن أي من هذه الأعراض شديداً بما يكفي لجعل هؤلاء المرضى يتوقفون عن العلاج، أما في دراسة <Andrea et al>⁽⁷⁶⁾ فلم يجد الباحثون أي تأثير جانبي للعلاج بالفلوكونازول.

الجدول (19) المقارنة مع الدراسات العالمية

المكان	دراستنا	<Alrajhi et al> ⁽⁴⁾	<Emad et al> ⁽¹¹⁾	<Andrea et al> ⁽⁷⁶⁾
سوريا	السعودية	إيران	إيطاليا	
2024	2002	2011	2018	
40	209	120	3	
18-62 سنة	<12 سنة	<12 سنة	3-6 سنوات	
آفة واحدة	أقل من 10 آفات	أقل من 10 آفات	الطفل الأول: آفة وحيدة الطفل الثاني: عدة آفات الطفل الثالث: آفتين	
لم يتم إجراء تدمير	ليشمانيات كبرى	ليشمانيات كبرى	الطفل الأول: ليشمانيات كبرى الطفلين الثاني والثالث: ليشمانيات مدارية	

المجموعات	مجموعة الفلوكونازول	مجموعة	مجموعة الفلوكونازول	3 أطفال تناولوا الفلوكونازول 6 ملغ/كغ
مدة العلاج	يوميًا لمدة 6 أسابيع في مجموعة الفلوكونازول، أما مدة العلاج فهي مرتين أسبوعيًا حتى الشفاء الكامل لفترة أقصاها 6 أسابيع في مجموعة الميغلومين أنتيمونيت	يوميًا لمدة 6 أسابيع	يوميًا لمدة 6 أسابيع	يوميًا لمدة 6 أسابيع
فعالية العلاج	كانت نسبة الشفاء التام بعد 6 أسابيع 10% في مجموعة الفلوكونازول، و 55% في مجموعة الميغلومين أنتيمونيت.	كانت نسبة الشفاء التام بعد 6 أسابيع 29% في مجموعة الفلوكونازول، و 6% في مجموعة الغفل. وكانت نسبة الشفاء التام بعد 3 أشهر من العلاج 79% في مجموعة الفلوكونازول، و 34% في مجموعة الغفل.	كانت نسبة الشفاء التام بعد 6 أسابيع 48.3% في مجموعة الفلوكونازول 200 ملغ، و 78.3% في مجموعة الفلوكونازول 400 ملغ.	كانت نسبة الشفاء التام بعد 6 أسابيع 100%.

النكس	لم يحصل أيّ نكس خلال فترة 3 أشهر بعد العلاج.	-	-	لم يحصل أيّ نكس خلال عام من انتهاء فترة العلاج.
التأثيرات الجانبية	شاهدنا الصداع لدى مريضين والغثيان والآلام البطنية لدى ثلاثة مرضى في مجموعة الفلوكونازول، بينما في مجموعة الميغلومين أنتيمونيت شاهدنا الألم عند 15 مريض والحمامي والتورم العابر عند 10 مرضى، و لم تحدث أيّ تأثيرات جانبية شديدة تؤدي إلى الانسحاب من العلاج في كلتا المجموعتين.	لم تحدث أي تأثيرات جانبية شديدة تؤدي إلى الانسحاب من العلاج.	لم يلاحظ أي تأثير جانبي في مجموعة ال 200 ملغ، بينما في مجموعة ال 400 ملغ توقف مريضان عن العلاج بعد أسبوعين بسبب ارتفاع كرياتينين المصل لدى أحدهما وارتفاع إنزيمات الكبد لدى مريض آخر، كما أصيب 45 مريضاً بالتهاب الشفة و 10 مرضى بالغثيان ولكن هذه التأثيرات لم تجبرهم على الانسحاب.	لم يلاحظ أي تأثيرات جانبية لدى المرضى.

صور لبعض مرضى الدراسة:

صور لمرضى من المجموعة الأولى:

شفاء تام بعد 6 أسابيع من العلاج بالفلوكونازول مع ملاحظة فرط تصبغ تالي



بقاء الآفة كما هي وعدم التحسن بعد 6 أسابيع من العلاج بالفلوكونازول (فشل العلاج)



ازدياد حجم الآفة بعد 6 أسابيع من العلاج بالفلوكونازول (فشل العلاج)



صور لمرضى من المجموعة الثانية:

شفاء تام بعد 6 أسابيع من العلاج بالميجلومين أنتيمونيت



تحسن جزئي بعد 6 أسابيع من العلاج بالميجلومين أنتيمونيت



الفصل الخامس

الاستنتاجات والتوصيات

الاستنتاجات:

أظهرت الدراسة أن العلاج الفموي بالفلوكونازول غير مفيد في تدبير الليشمانيات الجلدية.

التوصيات:

- من واقع النتائج التي خلصت إليها دراستنا ننصح بالآتي:
- إجراء دراسة متعددة المراكز، وبعدها أكبر من المرضى.
- إجراء دراسة تشمل الأطفال.
- إجراء ترميم للطفلي لدى المرضى قبل العلاج.
- العلاج بجرعة أكبر من الفلوكونازول (400 ملغ مثلاً) .
- إجراء دراسة لمشاركة الفلوكونازول مع علاجات أخرى لتقييم تأثيره في زيادة فعالية هذه العلاجات.
- متابعة نتائج العلاج والفعالية للآفات غير الشافية بشكل تام لمدة تتجاوز المدة العلاجية (ثلاثة أشهر بعد العلاج مثلاً).

المراجع

1. Maxfield L, Crane JS. Leishmaniasis. [Updated 2020 Jul 2]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan-.
2. Muhjazi et al. Neglected Tropical Diseases. 2019 Dec; 13(12): e0007827 .In: Public Library of Science . Published online 2019 Dec 12.
3. Manual for Case Management of Cutaneous Leishmaniasis in WHO Eastern Mediterranean Region. WHO Regional Publications, Eastern Mediterranean Series; 35 . 2014.
4. Alrajhi AA, Ibrahim EA, De Vol EB, Khairat M, Faris RM, Maguire JH. Fluconazole for the treatment of cutaneous leishmaniasis caused by *Leishmania major*. N Engl J Med. 2002 Mar 21;346(12):891-5.
5. Sundar S, Singh VP, Agrawal NK, Gibbs DL, Murray HW. Treatment of kala-azar with oral fluconazole. Lancet 1996;348:614.
6. Torrus D, Boix V, Massa B, Portilla J, Perez-Mateo M. Fluconazole plus allopurinol in treatment of visceral leishmaniasis. J Antimicrob Chemother 1996;37:1042-3.
7. Jura SE, Hillenbrand K. Fluconazole. Pediatr Rev. 2006 Apr;27(4):158-9.
8. Bodey GP. Azole antifungal agents. Clin Infect Dis. 1992 Mar;14 Suppl 1:S161-9.
9. Beach DH, Goad LJ, Holz GG Jr. Effects of antimycotic azoles on growth and sterol biosynthesis of *Leishmania* promastigotes. Mol Biochem Parasitol 1988;31:149-62.
10. Berman JD. Activity of imidazoles against *Leishmania tropica* in human macrophage cultures. Am J Trop Med Hyg 1981;30:566-9.
11. Emad M, Hayati F, Fallahzadeh MK, Namazi MR. Superior efficacy of oral fluconazole 400 mg daily versus oral fluconazole 200 mg daily in the treatment of cutaneous leishmania major infection: a randomized clinical trial. J Am Acad Dermatol. 2011 Mar;64(3):606-8.

12. Morizot G, Delgiudice P, Caumes E, Laffitte E, Marty P, Dupuy A, et al. Healing of Old World cutaneous leishmaniasis in travelers treated with fluconazole: drug effect or spontaneous evolution? *Am J Trop Med Hyg* 2007;76:48-52.
13. Cox FE (October 2002). "History of human parasitology". *Clinical Microbiology Reviews*. 15 (4). The Wellcome Trust: 595–612.
14. WHO: Leishmaniasis background information – a brief history of the disease". Archived from the original on 15 March 2014
15. Cox FE (October 2002). "History of human parasitology". *Clinical Microbiology Reviews*. 15 (4): 595–612
16. Gewurtz MS (1 January 2017). "Transnationalism in Missionary Medicine: The Case of Kala-azar in China and India, 1909–1946". *Social Sciences and Missions*. 30 (1–2): 30–43.
17. "Leishmaniasis: Situation and trends". WHO Global Health Observatory. Retrieved 30 May 2018.
18. "Leishmaniasis: Magnitude of the problem". World Health Organization. Archived from the original on 26 October 2013.
19. "Hope for tropical disease vaccine". BBC News. 23 April 2006. Archived from the original on 27 April 2006.
20. Lozano R, Naghavi M, Foreman K, Lim S, Shibuya K, Aboyans V, et al. (December 2012). "Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010". *Lancet*. 380 (9859): 2095–128.
21. "Leishmaniasis Fact sheet N°375". World Health Organization. January 2014. Archived from the original on 21 February 2014. Retrieved 17 February 2014.
22. Clarke CF, Bradley KK, Wright JH, Glowicz J (January 2013). "Case report: Emergence of autochthonous cutaneous leishmaniasis in northeastern Texas and southeastern Oklahoma". *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*. 88 (1): 157–61.

23. González C, Wang O, Strutz SE, González-Salazar C, Sánchez-Cordero V, Sarkar S (January 2010). Galvani AP (ed.). "Climate change and risk of leishmaniasis in north america: predictions from ecological niche models of vector and reservoir species". *PLOS Neglected Tropical Diseases*. 4 (1): e585.
24. Birsel R (7 May 2007). "Disfiguring skin disease plagues Afghanistan". e-Ariana. Reuters. Archived from the original on 10 December 2015. Retrieved 8 December 2015
25. Aoun K, Bouratbine A (2014). "Cutaneous leishmaniasis in North Africa: a review". *Parasite*. 21: 14.
26. Medlock JM, Hansford KM, Van Bortel W, Zeller H, Alten B (June 2014). "A summary of the evidence for the change in European distribution of phlebotomine sand flies (Diptera: Psychodidae) of public health importance". *Journal of Vector Ecology*. 39 (1): 72–7.
27. Aguado M, Espinosa P, Romero-Maté A, Tardío JC, Córdoba S, Borbujo J (May 2013). "Outbreak of cutaneous leishmaniasis in Fuenlabrada, Madrid". *Actas Dermo-Sifiliograficas*. 104 (4): 334–42.
28. James WD, Berger TG, Elston DM (2006). *Andrews' Diseases of the Skin: clinical Dermatology*. Saunders Elsevier. pp. 422–428.
29. Barrett MP, Croft SL (2012). "Management of trypanosomiasis and leishmaniasis". *British Medical Bulletin*. 104 (1): 175–96.
30. Cantanhêde LM, Mattos CB, de Souza Ronconi C, Filgueira CP, da Silva Júnior CF, Limeira C, de Jesus Silva HP, Ferreira GE, Porrozzi R, Ferreira Rd, Cupolillo E (2019). "First report of *Leishmania (Viannia) lindenbergi* causing tegumentary leishmaniasis in the Brazilian western Amazon region". *Parasite*. 26: 30.
31. Vergel C, Palacios R, Cadena H, Posso CJ, Valderrama L, Perez M, Walker J, Travi BL, Saravia NG (August 2006). "Evidence for leishmania (viannia) parasites in the skin and blood of patients before and after treatment". *The Journal of Infectious Diseases*. 194 (4): 503–11.

32. Myler PJ, Fasel N (2008). *Leishmania: After The Genome*. Caister Academic Press. ISBN 978-1-904455-28-8.
33. van Griensven J, Gadisa E, Aseffa A, Hailu A, Beshah AM, Diro E (3 March 2016). "Treatment of Cutaneous Leishmaniasis Caused by *Leishmania aethiopica*: A Systematic Review". *PLOS Neglected Tropical Diseases*. 10 (3): e0004495.
34. Rathi SK, Pandhi RK, Chopra P, Khanna N (2005). "Post-kala-azar dermal leishmaniasis: a histopathological study". *Indian Journal of Dermatology, Venereology and Leprology*. 71 (4): 250–3.
35. Salotra P, Singh R (March 2006). "Challenges in the diagnosis of post kala-azar dermal leishmaniasis". *The Indian Journal of Medical Research*. 123 (3): 295–310.
36. Ghimire PG, Shrestha R, Pandey S, Pokhrel K, Pande R (2018-03-29). "Cutaneous Leishmaniasis: A Neglected Vector Borne Tropical Disease in Midwestern Region of Nepal". *Nepal Journal of Dermatology, Venereology & Leprology*. 16 (1): 41–44.
37. Reithinger R, Dujardin JC (January 2007). "Molecular diagnosis of leishmaniasis: current status and future applications". *Journal of Clinical Microbiology*. 45 (1): 21–5.
38. Handler, M. Z., Patel, P. A., Kapila, R., Al-Qubati, Y., & Schwartz, R. A. (2015). Cutaneous and mucocutaneous leishmaniasis: Differential diagnosis, diagnosis, histopathology, and management. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 73(6), 911–928.
39. Alexander B, Maroli M (March 2003). "Control of phlebotomine sandflies". *Medical and Veterinary Entomology*. 17 (1): 1–18.
40. Davies, C. R., Kaye, P., Croft, S. L., & Sundar, S. (2003). Leishmaniasis: new approaches to disease control. *BMJ (Clinical research ed.)*, 326(7385), 377–382.

41. Torres-Guerrero E, Quintanilla-Cedillo MR, Ruiz-Esmenjaud J, et al.: Leishmaniasis: a review [version 1; peer review: 2 approved]. F1000Res. 2017; 6: 750.
42. Wolf Nassif P, de Mello TFP, Navasconi TR, et al.: Safety and efficacy of current alternatives in the topical treatment of cutaneous leishmaniasis: a systematic review. Parasitology. 2017; 144(8): 995–1004.
43. Aronson NE, Joya CA: Cutaneous Leishmaniasis: Updates in Diagnosis and Management. Infect Dis Clin North Am. 2019; 33(1): 101–17.
44. Uribe-Restrepo AF, Prieto MD, Cossio A, et al.: Eligibility for Local Therapies in Adolescents and Adults with Cutaneous Leishmaniasis from Southwestern Colombia: A Cross-Sectional Study. Am J Trop Med Hyg. 2019; 100(2): 306–10.
45. Ramalho DB, da Silva RE, de Senna MCR, et al.: Meglumine antimoniate intralesional infiltration for localised cutaneous leishmaniasis: a single arm, open label, phase II clinical trial. Mem Inst Oswaldo Cruz. 2018; 113(9): e180200.
46. de Aguiar MG, Gonçalves JE, Souza Md'A, et al.: Plasma antimony determination during cutaneous leishmaniasis treatment with intralesional infiltration of meglumine antimoniate. Trop Med Int Health. 2018; 23(10): 1110–7.
47. 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.
48. Chakravarty J, Sundar S: Current and emerging medications for the treatment of leishmaniasis. Expert Opin Pharmacother. 2019; 20(10): 1251–65.
49. Gonçalves SVCB, Costa CHN: Treatment of cutaneous leishmaniasis with thermotherapy in Brazil: an efficacy and safety study. An Bras Dermatol. 2018; 93(3): 347–55.

50. Cardona-Arias JA, López-Carvajal L, Tamayo-Plata MP, et al.: Comprehensive economic evaluation of thermotherapy for the treatment of cutaneous leishmaniasis in Colombia. *BMC Public Health*. 2018; 18(1): 185.
51. Velasco-Castrejon O, Walton BC, Rivas-Sanchez B, et al.: Treatment of cutaneous leishmaniasis with localized current field (radio frequency) in Tabasco, Mexico. *Am J Trop Med Hyg*. 1997; 57(3): 309–12.
52. Bumb RA, Prasad N, Khandelwal K, et al.: Long-term efficacy of single-dose radiofrequency-induced heat therapy vs. intralesional antimonials for cutaneous leishmaniasis in India. *Br J Dermatol*. 2013; 168(5): 1114–9.
53. Cardona-Arias JA, Vélez ID, López-Carvajal L: Efficacy of thermotherapy to treat cutaneous leishmaniasis: a meta-analysis of controlled clinical trials. *PLoS One*. 2015; 10(5): e0122569.
54. Panagiotopoulos A, Stavropoulos PG, Hasapi V, et al.: Treatment of cutaneous leishmaniasis with cryosurgery. *Int J Dermatol*. 2005; 44(9): 749–52.
55. Laboudi M, Sahibi H, Elabandouni M, et al.: A review of cutaneous leishmaniasis in Morocco: A vertical analysis to determine appropriate interventions for control and prevention. *Acta Trop*. 2018; 187: 275–83.
56. Shaddel M, Sharifi I, Karvar M, et al.: Cryotherapy of cutaneous leishmaniasis caused by *Leishmania major* in BALB/c mice: A comparative experimental study. *J Vector Borne Dis*. 2018; 55(1): 42–6.
57. López-Carvajal L, Cardona-Arias JA, Zapata-Cardona MI, et al.: Efficacy of cryotherapy for the treatment of cutaneous leishmaniasis: meta-analyses of clinical trials. *BMC Infect Dis*. 2016; 16: 360.
58. Heras-Mosteiro J, Monge-Maillo B, Pinart M, et al.: Interventions for Old World cutaneous leishmaniasis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017; 12(12): CD005067.
59. Refai WF, Madarasingha NP, Sumanasena B, et al.: Efficacy, Safety and Cost Effectiveness of Thermotherapy in the Treatment of *Leishmania*

- donovani Induced Cutaneous Leishmaniasis: A Randomized Controlled Clinical Trial. *Am J Trop Med Hyg.* 2017; 97(4): 1120–6.
60. Shamsi Meymandi S, Zandi S, Aghaie H, et al.: Efficacy of CO2 laser for treatment of anthroponotic cutaneous leishmaniasis, compared with combination of cryotherapy and intralesional meglumine antimoniate. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2011; 25(5): 587–91.
61. Hilerowicz Y, Koren A, Mashiah J, et al.: Fractional ablative carbon dioxide laser followed by topical sodium stibogluconate application: A treatment option for pediatric cutaneous leishmaniasis. *Pediatr Dermatol.* 2018; 35(3):366–9.
62. Siadat AH, Zolfaghari A, Shahmoradi Z, et al.: Application of laser for treatment of cutaneous leishmaniasis: a review of literature. *Lasers Med Sci.* 2020; 35(7):1451–7.
63. Rakcheev AP, Chistiakova IA, Kamennykh PV: [The successful treatment of cutaneous leishmaniasis with an argon laser]. *Vestn Dermatol Venerol.* 1989;(12): 53–5.
64. Goyonlo VM, Karrabi M, Kiafar B: Efficacy of erbium glass laser in the treatment of Old World cutaneous leishmaniasis: A case series. *Australas J Dermatol.* 2019; 60(1): e29–e32.
65. Omidian M, Jadbabaei M, Omidian E, et al.: The effect of Nd:YAG laser therapy on cutaneous leishmaniasis compared to intralesional meglumine antimoniate. *Postepy Dermatol Alergol.* 2019; 36(2): 227–31.
66. Slaoui W, Chiheb S, Benchikhi H: [Efficacy of pulsed-dye laser on residual red lesions of cutaneous leishmaniasis]. *Ann Dermatol Venereol.* 2015; 142(1): 17–20.
67. Elsaie ML, Ibrahim SM: The effect of pulsed dye laser on cutaneous leishmaniasis and its impact on the Dermatology Life Quality Index. *J Cosmet Laser Ther.* 2018; 20(3): 152–5.

68. Uzun S, Gürel MS, Durdu M, et al.: Clinical practice guidelines for the diagnosis and treatment of cutaneous leishmaniasis in Turkey. *Int J Dermatol.* 2018; 57(8): 973–82.
69. Salah AB, Messaoud BN, Guedri E, et al.: Topical paromomycin with or without gentamicin for cutaneous leishmaniasis. *N Engl J Med.* 2013; 368(6): 524–32.
70. El-On J, Halevy S, Grunwald MH, et al.: Topical treatment of Old World cutaneous leishmaniasis caused by *Leishmania major*: a double-blind control study. *J Am Acad Dermatol.* 1992; 27(2 Pt 1): 227–31.
71. Sosa N, Pascale JM, Jiménez AI, et al.: Topical paromomycin for New World cutaneous leishmaniasis. *PLoS Negl Trop Dis.* 2019; 13(5): e0007253.
72. PAHO. Pan American Health Organization: Leishmaniasis in the Americas: Treatment recommendations. 2013.
73. WHO. World Health Organization: Control of Leishmaniasis: report of the meeting of the WHO Expert committee on the control of leishmaniases. Geneva: World Health Organization Technical Report Series 949. 2010;186.
74. Shokri A, Abastabar M, Keighobadi M, et al.: Promising antileishmanial activity of novel imidazole antifungal drug luliconazole against *Leishmania major*: In vitro and in silico studies. *J Glob Antimicrob Resist.* 2018; 14: 260–5.
75. Galvão EL, Rabello A, Cota GF: Efficacy of azole therapy for tegumentary leishmaniasis: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2017; 12(10): e0186117.
76. Michelerio A, Barruscotti S, Bossi G, et al.: Pediatric Old World cutaneous leishmaniasis treated with oral fluconazole: A case series. *Pediatr Dermatol.* 2018; 35(3): 384–7.
77. Kariyawasam R, Challa P, Lau R, et al.: Susceptibility testing of *Leishmania* spp. against amphotericin B and fluconazole using the Sensititre™ YeastOne™ YO9 platform. *BMC Infect Dis.* 2019; 19(1): 593.

78. Abu Ammar A, Nasereddin A, Ereqat S, et al.: Amphotericin B-loaded nanoparticles for local treatment of cutaneous leishmaniasis. *Drug Deliv Transl Res.* 2019; 9(1): 76–84.
79. Mosimann V, Neumayr A, Paris DH, et al.: Liposomal amphotericin B treatment of Old World cutaneous and mucosal leishmaniasis: A literature review. *Acta Trop.* 2018; 182: 246–50.
80. Dorlo TPC, Balasegaram M, Beijnen JH, et al.: Miltefosine: A review of its pharmacology and therapeutic efficacy in the treatment of leishmaniasis. *J Antimicrob Chemother.* 2012; 67(11): 2576–97.
81. Aronson N, Herwaldt BL, Libman M, et al.: Diagnosis and Treatment of Leishmaniasis: Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America (IDSA) and the American Society of Tropical Medicine and Hygiene (ASTMH). *Am J Trop Med Hyg.* 2017; 96(1): 24–45.
82. Sunyoto T, Potet J, Boelaert M: Why miltefosine-a life-saving drug for leishmaniasis-is unavailable to people who need it the most. *BMJ Glob Health.* 2018; 3(3): e000709.
83. Christen JR, Bourreau E, Demar M, et al.: Use of the intramuscular route to administer pentamidine isethionate in *Leishmania guyanensis* cutaneous leishmaniasis increases the risk of treatment failure. *Travel Med Infect Dis.* 2018; 24: 31–6.
84. Lima ML, Abengózar MA, Náchter-Vázquez M, et al.: Molecular Basis of the Leishmanicidal Activity of the Antidepressant Sertraline as a Drug Repurposing Candidate. *Antimicrob Agents Chemother.* 2018; 62(12): e01928–18.
85. Romanelli MM, da Costa-Silva TA, Cunha-Junior E, et al.: Sertraline Delivered in Phosphatidylserine Liposomes Is Effective in an Experimental Model of Visceral Leishmaniasis. *Front Cell Infect Microbiol.* 2019; 9: 353.
86. da Silva Rodrigues JH, Miranda N, Volpato H, et al.: The antidepressant clomipramine induces programmed cell death in *Leishmania amazonensis* through a mitochondrial pathway. *Parasitol Res.* 2019; 118(3): 977–89.

87. de Macedo-Silva ST, de Oliveira Silva TLA, Urbina JA, et al.: Antiproliferative, Ultrastructural, and Physiological Effects of Amiodarone on Promastigote and Amastigote Forms of *Leishmania amazonensis*. *Mol Biol Int*. 2011; 2011: 876021.
88. Pinto EG, Tempone AG: Activity of the antiarrhythmic drug amiodarone against *Leishmania (L.) infantum*: An in vitro and in vivo approach. *J Venom Anim Toxins Incl Trop Dis*. 2018; 24: 29.
89. Bemani E, Oryan A, Bahrami S: Effectiveness of amiodarone in treatment of cutaneous leishmaniasis caused by *Leishmania major*. *Exp Parasitol*. 2019; 205:107747.
90. Oryan A, Bemani E, Bahrami S: Emerging role of amiodarone and dronedarone, as antiarrhythmic drugs, in treatment of leishmaniasis. *Acta Trop*. 2018; 185:34–41.
91. Zheng ZW, Li J, Chen H, et al.: Evaluation of in vitro antileishmanial efficacy of cyclosporin A and its non-immunosuppressive derivative, dihydrocyclosporin A. *Parasit Vectors*. 2020; 13(1): 94.
92. El Hajj R, Youness BH, Lachaud L, et al.: EAPB0503: An Imiquimod analog with potent in vitro activity against cutaneous leishmaniasis caused by *Leishmania major* and *Leishmania tropica*. *PLoS Negl Trop Dis*. 2018; 12(11):e0006854.
93. Miranda-Verastegui C, Tulliano G, Gyorkos TW, et al.: First-line therapy for human cutaneous leishmaniasis in Peru using the TLR7 agonist imiquimod in combination with pentavalent antimony. *PLoS Negl Trop Dis*. 2009; 3(7): e491.
94. Miranda-Verástegui C, Llanos-Cuentas A, Arévalo I, et al.: Randomized, doubleblind clinical trial of topical imiquimod 5% with parenteral meglumine antimoniate in the treatment of cutaneous leishmaniasis in Peru. *Clin Infect Dis*. 2005; 40(10): 1395–403.

95. Arevalo I, Tulliano G, Quispe A, et al.: Role of imiquimod and parenteral meglumine antimoniate in the initial treatment of cutaneous leishmaniasis. Clin Infect Dis. 2007; 44(12): 1549–54.
96. Mehravaran A, Nasab MR, Mirahmadi H, et al.: Protection induced by Leishmania Major antigens and the imiquimod adjuvant encapsulated on liposomes in experimental cutaneous leishmaniasis. Infect Genet Evol. 2019;70: 27–35.
97. Tajuddeen N, Isah MB, Suleiman MA, et al.: The chemotherapeutic potential of chalcones against leishmaniasis: A review. Int J Antimicrob Agents. 2018;51(3): 311–8.
98. Rocha VPC, Quintino da Rocha C, Ferreira Queiroz E, et al.: Antileishmanial Activity of Dimeric Flavonoids Isolated from Arrabidaea brachypoda. Molecules. 2018; 24(1): 1.
99. Fernandes NdS, Desoti VC, Dias A, et al.: Styrylpyrone, isolated from an Amazon plant, induces cell cycle arrest and autophagy in Leishmania amazonensis. Nat Prod Res. 2020: 1–5.
100. Macêdo CG, Fonseca MYN, Caldeira AD, et al.: Leishmanicidal activity of Piper marginatum Jacq. from Santarém-PA against Leishmania amazonensis. Exp Parasitol. 2020; 210: 107847.
101. Tasdemir D, Kaiser M, Demirci B, et al.: Antiprotozoal Activity of Turkish Origanum onites Essential Oil and Its Components. Molecules. 2019; 24(23):4421.
102. Badirzadeh A, Heidari-Kharaji M, Fallah-Omrani V, et al.: Antileishmanial activity of Urtica dioica extract against zoonotic cutaneous leishmaniasis. PLoS Negl Trop Dis. 2020; 14(1): e0007843.
103. Barros GAC, Pereira AV, Barros LC, et al.: In vitro activity of phospholipase A2 and of peptides from Crotalus durissus terrificus venom against amastigote and promastigote forms of Leishmania (L.) infantum chagasi. J Venom Anim Toxins Incl Trop Dis. 2015; 21: 48.

104. Macedo SRA, de Barros NB, Ferreira AS, et al.: Biodegradable microparticles containing crotamine isolated from *Crotalus durissus terrificus* display antileishmanial activity in vitro. *Pharmacology*. 2015; 95(1–2): 78–86.
105. Coutinho De Oliveira B, Duthie MS, Alves Pereira VR: Vaccines for leishmaniasis and the implications of their development for American tegumentary leishmaniasis. *Hum Vaccin Immunother*. 2020; 16(4): 919–30.
106. Iborra S, Solana JC, Requena JM, et al.: Vaccine candidates against leishmania under current research. *Expert Rev Vaccines*. 2018; 17(4): 323–34.
107. Moafi M, Rezvan H, Sherkat R, et al.: Leishmania Vaccines Entered in Clinical Trials: A Review of Literature. *Int J Prev Med*. 2019; 10: 95.
108. Osman M, Mistry A, Keding A, et al.: A third generation vaccine for human visceral leishmaniasis and post kala azar dermal leishmaniasis: First-in-human trial of ChAd63-KH. *PLoS Negl Trop Dis*. 2017; 11(5): e0005527.
109. Longley N, Muzoora C, Taseera K, Mwesigye J, Rwebembera J, Chakera A, et al. (December 2008). "Dose response effect of high-dose fluconazole for HIV-associated cryptococcal meningitis in southwestern Uganda". *Clinical Infectious Diseases*. 47 (12): 1556–1561.
110. Fuentefria AM, Pippi B, Dalla Lana DF, Donato KK, de Andrade SF (January 2018). "Antifungals discovery: an insight into new strategies to combat antifungal resistance". *Letters in Applied Microbiology*. 66 (1): 2–13.
111. Davis, M. R., Nguyen, M. H., Donnelley, M. A., & Thompson Iii, G. R. (2019). Tolerability of long-term fluconazole therapy. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*, 74(3), 768–771.
112. Mølgaard-Nielsen D, Pasternak B, Hviid A (August 2013). "Use of oral fluconazole during pregnancy and the risk of birth defects". *The New England Journal of Medicine*. 369 (9): 830–839.
113. Mølgaard-Nielsen D, Svanström H, Melbye M, Hviid A, Pasternak B (January 2016). "Association Between Use of Oral Fluconazole During

- Pregnancy and Risk of Spontaneous Abortion and Stillbirth". JAMA. 315 (1): 58–67
114. Kragie L, Turner SD, Patten CJ, Crespi CL, Stresser DM (August 2002). "Assessing pregnancy risks of azole antifungals using a high throughput aromatase inhibition assay". Endocrine Research. 28 (3): 129–140.
 115. Brunton LL, Knollmann BC, Hilal-Dandan R, eds. (2018). Goodman & Gilman's : the Pharmacological Basis of Therapeutics(13th ed.). McGraw-Hill Education LLC. ISBN 978-1-259-58473-2.
 116. Pinto A, Chan RC (April 2009). "Lack of allergic cross-reactivity between fluconazole and voriconazole" (PDF). Antimicrobial Agents and Chemotherapy. 53 (4): 1715–1716
 117. Xu Y, Wang Y, Yan L, Liang RM, Dai BD, Tang RJ, et al. (November 2009). "Proteomic analysis reveals a synergistic mechanism of fluconazole and berberine against fluconazole-resistant Candida albicans: endogenous ROS augmentation". Journal of Proteome Research. 8 (11): 5296–5304.

Abstract

Background: Some studies have found a benefit of oral fluconazole in treating cutaneous leishmaniasis

Aim: This research aims to compare the effectiveness and safety of oral fluconazole versus intralesional meglumine antimoniate in patients with cutaneous leishmaniasis

Materials and Methods: A prospective, randomized, unblinded comparative study included 40 patients with cutaneous leishmaniasis attending outpatient clinics at the University Dermatology Hospital in Damascus, aged between 18-62 years, during the year 2023-2024. The patients were divided into two groups: the first group received treatment with oral fluconazole 200 mg daily for 6 weeks, and the second group received treatment with intralesional meglumine antimoniate twice weekly until recovery for a maximum period of 6 weeks. Outcomes were evaluated according to complete recovery, recurrence and side effects

Results: The percentage of males was 40%, and the average age was 32.4 years. After 6 weeks, the complete recovery rate was 10% in fluconazole and 55% in the control (P Value = 0.004). The side effects of fluconazole were headache in 15% of all patients and digestive symptoms in 10% of them, while the percentage of pain in the meglumine antimonate group was 75%, and the rate of erythema and transient swelling in the control group was 50% (P Value = 0.0001). We did not see any recurrence in both groups for the next three months.

Conclusions: Oral fluconazole is not useful in the management of cutaneous leishmaniasis.

Keywords: Oral Fluconazole, Intralesional Meglumine Antimoniate, Cutaneous Leishmaniasis

**Syrian Arab Republic
Ministry of Higher Education and Scientific Research
Damascus University
Faculty of Medicine**



Efficacy and Safety of Oral Fluconazole versus Intralesional Meglumine Antimoniate in the Treatment of Cutaneous Leishmaniasis

**A dissertation submitted in partial fulfillment of the requirements
for the degree of Master in Dermatology and Venereology**

By:

Dr. Abrar Ismael

Supervised By:

Professor Dr. Nidal Hammadi

Academic year:

2024