

## سولفات روی خوراکی در درمان لیشمانیوز جلدی حاد

دکتر محمد جواد یزدان پناه<sup>۱</sup>، دکتر سید کاظم مستوفی<sup>۲</sup>، دکتر محمد سلیمانی صالح آبادی<sup>۳</sup>

۱-استادیار، ۲-استاد، ۳-دستیار؛ گروه پوست، دانشگاه علوم پزشکی مشهد

جسم لیشمن، تحت درمان با سولفات روی خوراکی بمدت ۴۵ روز به میزان ۱۰ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن قرار گرفتند. پی‌گیری دوره‌ای هر ۳ هفته یک بار در طی درمان و یک و نیم ماه بعد از اتمام درمان انجام گرفت. **یافته‌ها:** ۲۲ بیمار مطالعه را کامل نمودند که از این تعداد تنها ۲ بیمار (۹٪) بهبودی کامل پس از ۴۵ روز درمان داشتند و بقیه پاسخ بالینی مناسبی نشان ندادند. **نتیجه‌گیری:** بنظر می‌رسد ارزش درمانی سولفات روی خوراکی در سالک خشک اندک است. **واژه‌های کلیدی:** لیشمانیوز جلدی، سولفات روی خوراکی، درمان

**مقدمه:** اگرچه درمانهای مختلف سیستمیک و موضعی برای لیشمانیوز جلدی پیشنهاد می‌شود، اما همچنان ترکیبات پنج ظرفیتی آنتیموان بعنوان خط اول درمان در این بیماری بکار گرفته می‌شوند. با توجه به افزایش عدم پاسخ بالینی، عوارض بالقوه جدی و عدم پذیرش مناسب دارو در بیماران، تلاش برای یافتن داروی مناسب‌تر برای درمان لیشمانیوز جلدی ادامه دارد. **هدف:** تعیین میزان اثربخشی سولفات روی خوراکی در درمان لیشمانیوز جلدی حاد نوع خشک. **روش اجرا:** در این مطالعه تعداد ۳۱ بیمار با تشخیص بالینی سالک خشک و اسمیر مستقیم مثبت از نظر

### مقدمه

لیشمانیوز از بیماریهای مهم انگلی در بسیاری از کشورهای جهان به شمار می‌رود. تظاهرات بالینی این بیماری بر اساس گونه لیشمانیا و پاسخهای ایمنی میزبان متفاوت است. این بیماری که به اشکال مختلف جلدی، مخاطی و احشایی دیده می‌شود توسط نیش پشه آلوده به انگل لیشمانیا منتقل می‌گردد (۱). حداقل ۱۲ میلیون نفر در دنیا به یکی از انواع آن مبتلا هستند و حدود ۲ میلیون مورد جدید در هر سال به این بیماری مبتلا می‌شوند (۱،۲). لیشمانیوز پوستی یا سالک از جمله بیماریهای بومی ایران

است که در کتاب قانون ابن سینا بنام زخم جیرونیه یا خیرونیه از آن نام برده شده است. استان خراسان از کانونهای مهم سالک در ایران است (۳). عامل بیماری سالک در کشور ما معمولاً لیشمانیا تروپیکا و لیشمانیا ماژور و ناقل آن فلپوتوموس پاپاتاسی، فلپوتوموس سرزانتی و فلپوتوموس انصاری می‌باشد (۴).

سالک یک بیماری خود به خود محدود شونده است اما بدلیل دوره طولانی ابتلا، بر جای گذاشتن جوشگاه و تخریب ساختمانهای مجاور مثل گوش و بینی نیاز به درمان دارد. علاوه بر این در ۱۰٪ موارد بیماری به صورت مزمن یا recidivans درمی‌آید (۵). سازمان جهانی بهداشت استفاده از ترکیبات پنج ظرفیتی آنتیموان مثل گلوکانتیم را به صورت تزریقات مکرر عضلانی یا داخل ضایعه برای

مؤلف مسئول: دکتر محمد جواد یزدان پناه - مشهد، بیمارستان قائم (عج)، گروه پوست

درمان سالک توصیه کرده است (۶،۷). درمانهای مختلف فیزیکی و دارویی دیگری نیز در درمان سالک بکار می‌رود که نتایج متفاوتی از اثرات این داروها گزارش شده است. گلوکانتیم نمک یک فلز سنگین بنام آنتیموان است که با متوقف کردن فعالیت گلیکولیتیک و اکسیداسیون اسیدهای چرب آماستیگوت لیشمانیا مهار رشد آن را سبب می‌شود (۱). به همین ترتیب یک اثر مستقیم روی (Zinc) بر سیستم آنزیمی انگل مفروض می‌باشد (۸). مطالعات انجام شده نشان داده که آماستیگوتهای لیشمانیا ماژور و لیشمانیا تروپیکا به سولفات روی حساس می‌باشند (۹). مطالعات انجام شده تزریق داخل ضایعه سولفات روی ۲٪ را مؤثر و بی‌خطر نشان داده است (۱۰). اخیراً Sharquie و همکاران استفاده از سولفات روی خوراکی را در درمان مبتلایان به سالک در عراق مؤثر و بی‌خطر گزارش کرده‌اند (۱۱). با توجه به بی‌خطری این دارو و فقدان عوارض جدی که در مطالعه یک ساله بر روی مبتلایان به کم‌خونی داسی شکل با مصرف روزانه ۶۶۰ میلی‌گرم سولفات روی به اثبات رسیده است (۱۲)، به نظر می‌رسد سولفات روی می‌تواند دارویی مفید در درمان بیماران مبتلا به سالک باشد. این مطالعه مقدماتی جهت بررسی میزان تأثیر سولفات روی خوراکی در درمان سالک نوع خشک انجام شده است.

## روش اجرا

این مطالعه مداخله‌ای به صورت pilot study بر روی بیماران مبتلا به سالک خشک در درمانگاه پوست بیمارستان قائم مشهد انجام گرفت. مدت مطالعه ۵ ماه و از بهمن ماه ۸۰ تا خردادماه ۸۱ بود. بیمارانی که حداکثر ۳ ماه از ایجاد ضایعه جلدی سالک آنها گذشته بود در مطالعه قرار گرفتند تا احتمال بهبودی خود به خود ضایعات کمتر باشد. تمامی بیماران اسمیر مستقیم مثبت از نظر جسم لیشمن داشتند و قبل از مراجعه هیچ نوع داروی مؤثر بر سالک

مصرف نکرده بودند. با توجه به کم‌عارضه بودن سولفات روی محدودیت سنی برای بیماران در نظر گرفته نشد. توضیح کاملی در مورد اهداف طرح، بیماری سالک و نحوه درمان موردنظر در ابتدا به بیماران داده می‌شد و سپس افراد با داشتن نظر موافق و کسب رضایت کتبی و در مورد اطفال با نظر موافق و رضایت کتبی والدین در مطالعه قرار گرفتند. مقدار سولفات روی خوراکی تجویز شده ۱۰ میلی‌گرم/کیلوگرم/روز بود. در مورد کودکان زیر ۷ سال از محلول خوراکی سولفات روی ۲٪ و برای سایر افراد از کپسول سولفات روی (۲۲۰ میلی‌گرم) استفاده شد. جهت کاهش بروز احتمالی عوارض گوارشی، توصیه شد تا بیماران دارو را بصورت منقسم و همراه غذا مصرف کنند. طول مدت درمان ۴۵ روز بود و بیماران در روزهای ۲۰ و ۴۵ پس از شروع درمان و یکماه و نیم بعد از اتمام درمان، معاینه و پیگیری می‌شدند. سفتی ضایعه در هنگام مراجعه اندازه‌گیری و ثبت شده و در مراجعات بعدی مورد مقایسه قرار می‌گرفت. پاسخ بالینی نهایی در پایان ۴۵ روز درمان با سولفات روی با استفاده از معیار Sharquie که توضیح آن در زیر آمده است ارزیابی شد.

۱. slight: کاهش تورم و قرمزی ضایعه.

۲. mild: کاهش اندازه ضایعه تا ۳۰ درصد.

۳. moderate: کاهش اندازه ضایعه بین ۳۰ تا ۶۰ درصد.

۴. marked: کاهش اندازه ضایعه بیش از ۶۰ درصد و یا منفی شدن اسمیر.

۵. ناپدید شدن ضایعه و عدم تشخیص انگل در آن. موارد ۴ و ۵ بعنوان بهبودی کامل (cure) در نظر گرفته شدند.

## یافته‌ها

از ۳۱ بیمار واجد شرایط که وارد مطالعه شدند، ۱۰ نفر

(۳۲٪) مرد و ۲۱ نفر (۶۸٪) زن بودند. سن بیماران از ۱ سال تا ۸۰ سال با میانگین  $22/4 \pm 7/3$  سال و میانگین دوره بیماری آنان  $2/1 \pm 0/3$  ماه بود. تعداد ضایعات از یک تا چهار با میانگین  $2/6 \pm 0/3$  بود. شایعترین شکل بالینی ضایعات پلاک (۶۴٪) و شایعترین محل ضایعه در صورت (۶۷٪) و دستها (۲۸٪) بود. با توجه به میانگین دوره بیماری، ظاهر بالینی ضایعات و عدم وجود زخم و ترشح، همه بیماران از نظر بالینی مبتلا به لیشمانیوز جلدی خشک یا نوع شهری بودند. ۲۲ بیمار دوره درمان و پیگیری را کامل نمودند که شامل ۷ نفر (۳۲٪) مرد و ۱۵ نفر (۶۸٪) زن بودند. ۹ بیمار به علت عدم مراجعه در جلسات پیگیری، درمان دارویی همزمان، استفاده از درمانهای سنتی دیگر و یا انصراف از ادامه درمان از مطالعه خارج گردیدند. سن افرادی که دوره درمان و پیگیری را کامل کردند از ۱ سال تا ۸۰ سال با میانگین  $18/9 \pm 6/8$  سال، تعداد ضایعات ۱ تا ۴ با میانگین  $2/3 \pm 0/2$  و میانگین دوره بیماری آنان  $2/4 \pm 0/2$  ماه بود. شایعترین شکل بالینی ضایعات بصورت پلاک (۵۹٪) و شایعترین محل ضایعه در صورت (۷۳٪) و دستها (۲۳٪) بود. میزان بهبودی در پایان ۴۵ روز درمان با سولفات روی بر اساس معیار Sharquie به قرار زیر بود: ۱۷ نفر (۷۷/۵٪) slight، ۱ نفر (۴/۵٪) mild، ۲ نفر (۹٪) moderate و فقط ۲ نفر (۹٪) بهبودی کامل (cure). دارو عارضه جانبی خاصی بجز ۱ مورد تورم اطراف ضایعه نداشت. ۲۰ نفر بیماری که در آنها بهبودی مشاهده نشده بود مجدداً یک ماه و نیم بعد از اتمام درمان پیگیری شدند که در هیچ کدام بهبودی ضایعات یا بروز زخم و ترشح مشاهده نشد.

## بحث

سالک یک بیماری بومی در کشورهای در حال توسعه است. استان خراسان از کانونهای مهم سالک در ایران بوده

و شهر مشهد یکی از شهرهای آلوده شمال شرقی کشور بشمار می‌رود که کانونهایی از بیماری بخصوص در نواحی حاشیه‌ای آن وجود دارد (۳). روش‌های فیزیکی مختلفی از قبیل کرایوتراپی، گرمای موضعی، اکسیژون، کورتاژ و لیزر در درمان سالک بکار گرفته شده است. از درمانهای دارویی سیستمیک می‌توان گلوکانتیم، کتوکونازول، ایتراکونازول، ریفامپین، داپسون، مترونیدازول و کلروکین را نام برد (۱). استفاده از ترکیبات پنج ظرفیتی آنتیموان به عنوان درمان استاندارد سالک شناخته شده است. با توجه به شواهد افزایش عدم پاسخ بالینی مبتلایان به سالک به این دارو (۱۳) و عدم پذیرش مناسب تزریقات مکرر توسط کودکان که درصد بالایی از مبتلایان را تشکیل می‌دهند و همچنین عوارض بالقوه جدی این دارو، نیاز به یک درمان خوراکی یا موضعی بی‌خطر و کم هزینه محسوس می‌باشد. بر اساس مطالعه Sharquie و همکاران سولفات روی خوراکی در درمان سالک مؤثر بوده و میزان بهبودی  $96/9\%$  با مصرف خوراکی مقدار ۱۰ میلی‌گرم / کیلوگرم / روز سولفات روی با میانگین دوره درمانی  $28/3 \pm 1/3$  روز در این مطالعه گزارش شده است (۱۱).

نقش روی در سیستم ایمنی بدن از طریق immunomodulation و تأثیر بر لنفوسیت‌های T شناخته شده است (۱۴). در سالک نیز کاهش فعالیت سلولهای T helper نوع یک وجود دارد (۱). مصرف سولفات روی در جذام به بهبودی سریعتر بیماری منجر می‌شود (۱۵). گرچه میزان روی سرم در جذام پایین و در سالک طبیعی می‌باشد (۱۲)، اما نقش روی در ترمیم جراحات تأیید شده است. کاهش روی موجب لنفوپنی، کاهش ۵۰٪ در تعداد لکوسیتها و کاهش ۷۰٪-۴۰٪ در عملکرد سیستم ایمنی هومورال و سلولی می‌گردد. از سولفات روی جهت درمان آلپوسی آرآت‌ا، خارش اورمیک، Perifolliculitis و capitis abscedens و زگیل استفاده شده است (۱۶).

خشک سالک را در آنان تأیید کند. در مطالعه شرقی و همکاران به دلیل عدم دسترسی به امکانات و به خاطر حساسیت هر دو گونه لیشمانیا به روی در *invitro* و نیز مشاهده بالینی مبنی بر بهبودی ضایعات خشک و مرطوب، تعیین نوع گونه لیشمانیا انجام نشده است. هدف ما این بود که در صورت پاسخ بالینی مناسب مبتلایان در این مطالعه، در یک کارآزمایی بالینی دوسویه کور و با تعیین آزمایشگاهی نوع گونه لیشمانیا به نتایج کاملتری دست یابیم. تفاوت میزان مقاومت دارویی در گونه‌های لیشمانیا در ایران و عراق، تفاوت فرمولاسیون دارو، عدم مصرف صحیح دارو توسط بیمار و رژیم غذایی (حاوی فیتات) که بر میزان جذب سولفات روی خوراکی مؤثر است، از علل احتمالی عدم پاسخ درمانی مناسب به این دارو می‌باشد.

#### منابع

- 1-Lerner EA, Grevelink SA. Leishmaniasis. In: Arndt KA, LeBoit PE, Robinson JK, et al(eds). Cutaneous medicine and surgery. Philadelphia: W.B. Saunders, 1996: 1163-71.
- 2-Control of the leishmaniasis. WHO Technical Report Series 1990; 793: 50-52.
- ۳- مهاجری م. بلورساز م، هاشمیان الف. بررسی شیوع لیشمانیوز پوستی در دانش‌آموزان، مدارس راهنمایی شهر مشهد. مجله دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی مشهد ۱۳۸۰؛ ۷۲: ۵۶-۵۴.
- 4-Dowlati Y. Cutaneous leishmaniasis, clinical aspects. Clin Dermatol 1997; 14: 425-31.
- ۵-اصیلیان ع. لیشمانیوز جلدی. انتشارات دانشگاه علوم پزشکی اصفهان. ۱۳۷۱: ۴۰.

با توجه موارد فوق و تشابه گونه‌های لیشمانیا در ایران و عراق بنظر می‌رسید که سولفات روی خوراکی می‌تواند درمانی مؤثر، ارزان، سالم و قابل پذیرش برای بیماران باشد. گرچه تشخیص بالینی بیماران ما مبتنی بر ابتلای آنان به نوع خشک سالک بود، اما زمان‌بندی این مطالعه به نحوی انجام شد که مجموع مدت بیماری، طول دوره درمان و ارزیابی نهایی (که درخاتمه درمان بعمل آمد) از زمان لازم برای بهبودی خود به خود در هر دو گونه لیشمانیا مازور و تروپیکا کمتر باشد. با توجه به یافته‌های این مطالعه مبنی بر عدم پاسخ درمانی بیش از ۹۰٪ مبتلایان به سولفات روی خوراکی، بنظر می‌رسد ارزش درمانی این دارو در سالک اندک باشد. با توجه به پیگیری انجام شده در بیماران ما، عدم بروز زخم و ترشح در ضایعات آنان بعد از یک و نیم ماه از خاتمه درمان می‌تواند تشخیص نوع

- 6-Desjeux P. Human leishmaniasis: Epidemiology and public health aspects. World Health State 1992; 45: 267-75.
- 7-The leishmaniasis. WHO Technical Report Series 1984: 1056.
- 8-Sharquie KE, Sharquie AL, Azzawi KE. Interalesional therapy of cutaneous leishmaniasis with 2% zinc sulphate solution. J Pan Arab League Dermatol 1996; 7:4.
- 9-Najim RA, Sharquie KE, Farjou IB. Zinc sulphate in the treatment of cutaneous leishmaniasis, an invitro and animal study. Mem Inst Oswaldo Cruz 1998; 93: 831-37.
- ۱۰-ایرجی ف و همکاران. بررسی اثر تزریق داخل ضایعه سولفات روی درمقایسه با تزریق داخل ضایعه ترکیبات

پنج ظرفیتی آنتی‌موان در درمان لیشمانیوز جلدی حاد.  
مجله علمی دانشگاه علوم پزشکی بیرجند ۱۳۷۸؛ ۶:  
۳۲-۳۷

11-Sharquie KE, Najim RA, Farjou IB. Oral zinc sulphate in the treatment of acute cutaneous leishmaniasis. Clin Exp Dermatol 2001; 26:21-26.

12-Prasad A. Zinc in human nutrition. Boca Ratan, CRC Press, 1979.

13-Arevalo I, Ward B, Miller R, et al. Successful treatment of human drug-resistant cutaneous leishmaniasis by use of imiquimod, an immunomodulator. Clin

Infect Dis 2001; 33: 1847-51.

14-Prasad A. Zinc disorders. In: Stong (ed). Dermatology, immunology and allergy. St Louis: Mosby, 1985: 759-65.

15-Rassam MB, et al. Isoenzyme characterization of Leishmania species from Iraq. Ann Trop Med Parasitol 1979; 73: 527-34.

16-Al-Gurairi FT, Al-Waize M, Sharquie KE. Oral zinc sulphate in the treatment of recalcitrant viral warts: Randomized placebo controlled clinical trial. Br J Dermatol 2002; 146: 423-31.