

اثر آزیترومايسين بر ليشمانيوز جلدی

سید محمد علوی^{۱*} و لیلا علوی^۲

۱. متخصص بیماریهای عفونی و گرمسیری، دانشیار دانشگاه علوم پزشکی جندی شاپور اهواز
۲. دانش آموخته دانشکده دامپزشکی دانشگاه شهید چمران اهواز

* نشانی برای مکاتبه: اهواز، خیابان فلسطین، بیمارستان رازی، بخش بیماریهای عفونی تلفن: ۰۶۱۱۳۳۸۷۷۲۴ ، alavi1329dr@yahoo.com
دریافت مقاله: بهمن هشتاد و شش پذیرش برای چاپ: اردیبهشت هشتاد و هفت

چکیده

سابقه و هدف: لیشمانیوز جلدی یک مشکل عمده بهداشت عمومی در ایران است. ترکیبات آنتی مؤان پنج ظرفیتی در اکثر مناطقی که این بیماری شایع است بعنوان اولین داروی انتخابی در درمان بیماری بکار میروند. این داروها بمدت ۴ هفته بصورت تزریقی باید بکار روند و اکثراً سمی هستند. تلاش در جهت دستیابی به داروهای ارزان تر با تحمل بالا و مطمئن با جدیت زیادی انجام میشود. این مطالعه با هدف تعیین اثر بخشی آزیترومايسين بر ليشمانيوز جلدی در استان خوزستان انجام شد.

روش کار: در یک کار آزمائی بالینی ۵۴ بیمار مبتلا به لیشمانیوز جلدی مورد مطالعه قرار گرفتند. بیماران بطور تصادفی در دو گروه جای داده شدند. ۲۸ نفر در گروه درمان با آزیترومايسين و ۲۶ نفر بعد از یکسان سازی سنی جنسی و نوع ضایعه در گروه کنترل مورد مطالعه قرار گرفتند. آزیترومايسين بمقدار ۵۰۰ میلیگرم یکبار در روز بمدت ۲۸ روز به بیماران داده شد. به گروه شاهد داروئی داده نشد. بیماران در روزهای ۱۴، ۲۸ و ۵۲ از نظر وضعیت زخم پیگیری شدند. داده ها در نرم افزار SPSS, 11.5S محصول امریکا وبا استفاده از آزمون مربع کای (یا تست دقیق فیشر) تجزیه و تحلیل شد.

یافته ها: میانگین سنی بیماران ۲۰/۲۶±۸/۴۵ سال و نسبت سنی مذکر به مؤنث ۱/۵ به ۱ بود. نیمی از بیماران ساکن مناطق روستائی بودند. در پایان مدت درمان ۱۳ نفر (۴۶/۴٪) در گروه درمان و ۴ نفر (۱۵/۴٪) در گروه شاهد بهبود یافتند (۲/۰٪). فقط یک مورد عود در گروه آزیترومايسين دیده شد ولی عارضه داروئی جدی و قابل توجهی دیده نشد.

نتیجه گیری: آزیترومايسين در درمان بیماران مبتلا به سالک ایرانی اثرات قابل قبولی دارد و احتمالاً می توان آنرا به عنوان داروی جانشین استفاده کرد.

واژگان کلیدی: لیشمانیوز جلدی ، درمان ، آزیترومايسين ، خوزستان

مقدمه

درمان سالک بسته به نوع و شدت ضایعات حاصله متفاوت میباشد. اگر ضایعه خفیف و در نقاط مخفی بدن باشد با پانسمان معمولی و اگر ضایعات در نقاط حساس و یا متعدد و بزرگ باشند با داروهای ضد انگلی موضعی یا سیستمیک انجام میشود. درمان انتخابی تزریق ترکیبات آنتی مؤان پنج ظرفیتی نظیر گلوکانتیم یا پنتوستام میباشد (۳-۱). به علت مشکلات ناشی از تزریقات روزانه ، محدودیت تسهیلات تزریقی در مناطق محروم روستائی و علاقمندی بیماران به داروهای خوراکی توجه پزشکان به داروهای خوراکی ، ارزان ، مطمئن، قابل تحمل، کم عارضه و مؤثر معطوف شده است. در سالهای اخیر داروهای متعددی از قبیل کتوکونازول ، فلوکونازول ، ایتراکونازول ، داسپون و الوپورینول مورد بررسی قرار گرفته و نتایج متفاوتی نیز کسب شده است (۶). آزیترومايسين (از گروه ماکرولید های جدید) با طیف اثر وسیع ، طولانی، قابلیت تحمل بالا و عوارض جانبی کم (۷) از داروهای است که در زمینه درمان سالک مورد توجه قرار گرفته است. گزارشاتی در مورد اثر بخشی این دارو منتشر شده است که با نتایج متفاوتی همراه بوده است.

لیشمانوز جلدی یا سالک عفونت ناشی از انگلی تک یاخته ای بنام لیشمانیا میباشد. عامل سالک در کشورهای دنیای قدیم لیشمانیا تروپیکا و لیشمانیا ماژور میباشد (۱). این بیماری در بسیاری از کشورهای آسیائی از جمله ایران شیوع دارد (۴-۲). انگل عامل بیماری از طریق نیش پشه خاکی آلوده به انسان منتقل میشود. تظاهرات بیماری بر اساس نوع زخم ایجاد شده متفاوت است. در فرم مرطوب یا روستائی که عامل آن لیشمانیا ماژور است ، زخم رشد سریع و دوره کوتاه (۴-۸ هفته) دارد در حالیکه در نوع خشک یا شهری که عامل آن لیشمانیا تروپیکا است ضایعات رشد آهسته دارند و ممکن است دوره آن چند ماه طول بکشد (۳-۱). تشخیص بیماری از طریق مشاهده لیشمانیا در ضایعات حاصله میباشد. تهیه گسترش از طریق تراشیدن قاعده یا اطراف زخم صورت میگیرد یا بوسیله سوزن نازک از طریق پوست سالم به ناحیه حاشیه ای و برجسته زخم وارد شده و مواد اسپیره شده را روی لام گسترده و رنگ آمیزی مینمایند (۱ و ۴ و ۵).

داروئی و نتایج درمانی تنظیم و سپس در پایان مطالعه داده های استخراج شده در نرم افزار SPSS, 11.5 محصول امریکا وارد و با استفاده از آمار توصیفی و آزمون مجذور کای و تست دقیق فیشر تجزیه و تحلیل شدند. اختلافات در سطوح کمتر از ۰/۰۵ برای p value معنی دار تلقی شد.

یافته ها

در روز ۲۸ بعد از شروع درمان ۱۰ نفر (از گروه درمان ۱ نفر بعلت عدم مصرف مرتب دارو و ۳ نفر بعلت بد تر شدن ضایعات و شروع درمان با گلوکانتیم واز گروه شاهد ۴ نفر بعلت دریافت گلوکانتیم و ۲ نفر بعلت عدم مراجعه) از مطالعه خارج شدند. در مجموع ۵۴ نفر (۲۸ نفر در گروه آزیترومايسين و ۲۶ نفر در گروه شاهد) مورد بررسی قرار گرفتند. میانگین سنی افراد تحت مطالعه ۲۰/۲۶ سال با انحراف معیار ۸/۴۵ و دامنه سنی ۸ تا ۴۰ سال و نسبت مرد به زن ۱/۵ به ۱ بود. نیمی از افراد در مناطق روستائی و مناطق محروم زندگی میکردند که اکثرا ضایعات از نوع مرطوب داشتند . به استثنای یک مورد عود بیماری در گروه درمان عود دیگری مشاهده نشد. عوارض جانبی آزیترومايسين خفیف و گذرا بودند و نیازی به قطع دارو نشد و شامل ۴ نفر (۱۴/۳٪) اسهال و ۳ نفر (۱۰/۷٪) سردرد بودند. میزان بهبودی بعد از ۲۸ روز در گروه درمان ۴۶/۴٪ و در گروه شاهد ۱۵/۴٪ بود ($P < 0/05$).

بحث

لیشمانیوز جلدی در کشورهای در حال توسعه به عنوان یک مشکل و معضل بهداشتی همواره مطرح بوده است. به رغم اینکه چندین دهه از معرفی ترکیبات آنتی مؤان پنج ظرفیتی میگذرد هنوز این داروها بعنوان داروهای اصلی این بیماری مورد مصرف قرار دارند (۱). اثر بخشی داروهای دیگر که در مطالعات بالینی مورد بررسی قرار گرفته اند بعلت گوناگونی گونه های لیشمانیا ، ماهیت خود محدود شوندگی برخی از انواع بالینی سالک و مناطق جغرافیائی مختلف همواره با تردید هائی مواجه بوده است. در مطالعه حاضر پاسخ درمانی و بهبودی در گروه تحت درمان با آزیترومايسين و مقایسه آن با گروه شاهد که از نظر سنی جنسی محل زندگی و مرطوب یا خشک بودن ضایعه (به عنوان شاخصه بالینی گونه های لیشمانیا ماژور و لیشمانیا تروپیکا) یکسان انتخاب شده بودند اختلاف معنی داری را نشان داد. گرچه میزان اثر بخشی در این مطالعه (۴۶/۶٪) بمراتب از اثربخشی ترکیبات آنتی مؤان که در مطالعات قبلی (۲ و ۱) اشاره شده است کمتر است (۴۶/۶٪ در مقابل ۸۵/۲٪) ولی مشابه اثر درمانی در مطالعات کولوئسکی و همکاران (۱۰) و لایق و همکاران (۱۱) به ترتیب با میزان حدود ۵۰٪ و ۴۸٪ میباشد. میزان بهبودی لیشمانیوز جلدی با آزیترومايسين در مطالعه تیگزریا و همکاران ضعیف و غیر قابل قبول و حدود ۷٪ بوده است (۶). ایانارو و همکاران و زو و همکاران در مطالعات خود اثر بخشی آزیترومايسين را در درمان لیشمانیوز جلدی سریع کامل و با حداقل اسکار باقیمانده گزارش کرده اند (۹ و ۸). تفاوت در نتایج درمانی را میتوان در اختلاف در گونه لیشمانیا ، روش مطالعه و مقدار داروی تجویز شده دانست (متاسفانه هنوز مقدار داروی آزیترومايسين برای درمان سالک بدرستی تعیین نشده و اکثر محققان با مقادیر و روش های مختلف اثر بخشی دارو را بررسی کرده اند).

برخی اثربخشی آنرا خوب و قابل قبول دانسته و برخی آنرا فاقد ارزش نامیده اند. در اکثر این گزارشات عوارض جانبی دارو به صورت اسهال و سردرد خفیف و گذرا بوده و نیازی به قطع دارو نبوده است (۱۴-۸). باتوجه به اینکه سالک بیماری شایعی در استان خوزستان محسوب میشود (۵-۳) و در زمینه اثر بخشی آزیترومايسين در این منطقه اطلاعات قابل اعتمادی وجود ندارد و همچنین بعلت اینکه اختلاف در اثر بخشی آزیترومايسين در نواحی مختلف جهان بعلت مختلف از قبیل تنوع در گونه های لیشمانیا، روش مطالعه ، میزان داروی مصرفی ، تنوع بالینی ، اختلاف نژادی و جغرافیائی میباشد ضرورت انجام مطالعه احساس شد لذا مطالعه حاضر با هدف تعیین اثر بخشی آزیترومايسين در درمان سالک در بیماران خوزستانی انجام شد.

روش کار

در یک کارآزمائی بالینی که از اردیبهشت ۱۳۸۵ تا مهر ۱۳۸۶ در یک درمانگاه تخصصی بیماریهای عفونی و گرمسیری در شهر اهواز انجام شد ، بیماران که زخم پوستی سالک داشتند و از طرف پزشکان مختلف و شهرستان های استان به این کلینیک ارجاع شده بودند مورد بررسی قرار گرفتند. از ۹۸ بیمار معرفی شده بطور تصادفی ۳۲ نفر که معیارهای ورود به مطالعه را داشتند به عنوان گروه درمان با آزیترومايسين و ۳۲ نفر با یکسان سازی سنی - جنسی و نوع ضایعه (خشک یا مرطوب) به عنوان شاهد انتخاب و مورد مطالعه قرار گرفتند. ابتدا برای آنها هدف از مطالعه شرح داده شد به افراد شاهد توضیح داده شد که این بیماری خود محدود شونده است و در ظرف چند هفته خود بخود بهبود می یابد. سپس چنانچه مایل بودند وارد مطالعه شدند. معیارهای ورود به مطالعه عبارت بودند از: ۱- تشخیص لیشمانیوز بر اساس مشاهده جسم لیشمن در نمونه تهیه شده از ضایعه توسط انگل شناس با تجربه. ۲- سن بالای ۷ سال، ۳- از شروع بیماری بیشتر از ۴ هفته نگذشته باشد، ۴- رضایت کتبی بیمار یا والدین. معیارهای خروج از مطالعه عبارت بودند از: ۱- دریافت هرگونه آنتی بیوتیک یا داروی ضد انگل لیشمانیا در یکماهه اخیر ۲- زنان شیرده یا حامله ۳- تعداد ضایعات وسیع یا بیشتر از ۳ تا. ۴- بیماری زمینه ای به تشخیص بالینی پزشک یا بر اساس مدارک پزشکی یا گفته بیمار ۵- ضایعات روی پلک یا مجاور چشم یا روی بینی و کناره لب ها که شکست درمان و اسکار حاصله مشکلاتی را برای بیمار داشته باشد). بیماران در گروه آزیترومايسين به مدت ۲۸ روز تحت درمان با آزیترومايسين خوراکی به مقدار ۵۰۰ میلی گرم یکبار در روز (در افراد زیر ۱۵ سال مقدار دارو ۲۵۰ میلی گرم در روز) قرار گرفتند. به بیماران گروه شاهد داروئی داده نشد و فقط تحت نظر قرار گرفتند. به افراد تحت مطالعه اطمینان داده شد که این مطالعه ضرری برای آنها نخواهد داشت و در طی آن چنانچه ضایعات پیشرفت کند و یا تمایل به درمان با گلوکانتیم یافتند بطور رایگان برای آنها اقدام میشود. از بیماران خواسته شد که در روزهای ۱۴ و ۲۸ و پایان ماه دوم جهت ویزیت مراجعه نمایند. در هر ویزیت وضعیت زخم اندازه آن و قطر سفتی اندازه گیری و به میلیمتر یادداشت شد. اگر زخم ترمیم شده و سفتی آن برطرف شده بود به عنوان بهبودی و اگر تغییری نکرده یا بد تر شده بود به عنوان عدم بهبودی تلقی شد. از بیماران بهبود یافته خواسته شد که ۴ ماه بعد برای بررسی عود بیماری (چنانچه در محل قبلی یا در اطراف آن زخم یا ضایعه ای ایجاد شد) مراجعه نمایند. برای هر بیمار پرسشنامه ای حاوی اطلاعات فردی، محل سکونت، مشخصات زخم، داروهای دریافتی، عارضه

تورش نماید ۳- کوچک بودن حجم نمونه. لذا برای دستیابی به نتایج بهتر و دقیق تر انجام مطالعات در مقیاس بزرگتری توصیه میشود.

نتیجه گیری

در گروه قابل توجهی از بیماران خوزستانی مبتلا به لیشمانیوز جلدی آزیترومایسین با اثرات درمانی خوب و با بهبودی کامل همراه بوده است. لذا در مواردی که بهر دلیل محدودیت مصرف یا عدم تمایل به تزریق گلوکانتیم یا پنتوستام وجود دارد یا نسبت به داروهای اصلی حساسیت و آلرژی باشد میتوان از این داروی خوراکی به عنوان جانشین استفاده کرد.

تشکر و قدردانی

نویسندگان بر خود لازم میدانند از پزشکان محترم مراکز بهداشتی درمانی شهری و روستائی سراسر استان و پرسنل آزمایشگاهی رفانس و آزمایشگاه ایران زمین اهواز و سایر آزمایشگاهها که در زمینه های مختلف همکاری کرده اند سپاسگزاری نمایند.

در مطالعه تیگزریا و همکاران گونه لیشمانیای مسئول بیماری، لیشمانیا برازیلنسیس بوده است در حالیکه در مطالعه ما لیشمانیا تروپیکا و لیشمانیا ماژور (لیشمانیا های موجود در منطقه طبق گزارشات رسمی مرکز مدیریت بیماریها) بوده اند (۴-۲). مقدار داروی مصرف شده در مطالعات تیگزریا، پراتا و سیلوا ۵۰۰ میلی گرم روزانه به مدت ۵ روز بوده است (۱۳۶ و ۱۴) در حالیکه در مطالعه حاضر و کروزولوسکی ۵۰۰ میلی گرم روزانه به مدت ۲۸ روز بوده است (۱۰). عوارض جانبی و نا خواسته آزیترومایسین در مطالعه ما ناچیز و قابل اغماض بودند. این یافته در توافق کامل با یافته های اکثر مطالعات انجام شده نظیر ایانارو و همکاران (۸) ، زو و همکاران (۹) ، لایق و همکاران (۱۱) میباشد.

مطالعه حاضر دارای بعضی محدودیت های اجتناب ناپذیر بعلت امکانات فعلی در منطقه تحت مطالعه شرح زیر میباشد : ۱- تشخیص بر اساس مشاهده لیشمن بادی بود در حالیکه تشخیص قطعی بر اساس اسمیر و کشت و شناسائی نوع انگل استوار است ۲- تشخیص نوع انگل در مطالعه ما بر اساس گزارشات قبلی و نه حاصل این مطالعه است که میتواند ایجاد

REFERENCES

1. Jeronimo SB, Sousa A, Pearson RD. Leishmaniasis species. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R. Principles and Practice of Infections Diseases. 6 th ed. Philadelphia, Churchill Livingston, 2005; 3145-65.
2. Dowlati Y. Cutaneous leishmaniasis: clinical aspect. Clin Dermatol. 1996; 14:425-31.
3. ندیم ابوالحسن. لیشمانیوز ها. در کتاب اپیدمیولوژی و کنترل بیماریهای شایع در ایران. تالیف عزیزی فریدون، حاتمی حسین، جانقربانی محسن. تهران. نشر اشتیاق. ۱۳۷۹. صفحات ۵۲۴ تا ۵۳۳.
4. طباطبائی سید محمد، زهرائی محسن، احمد نیا هاله، قطبی مرجان، رحیمی فرانک. اصول پیشگیری و مراقبت بیماریها. وزارت بهداشت درمان و آموزش پزشکی. تهران. انتشارات روح القلم. ۱۳۸۵. صفحات ۲۴۹ تا ۲۵۵.
5. صائی اسماعیل. بیماریهای انگلی در ایران. تهران. انتشارات روز بهان. ۱۳۶۱. صفحات ۱۱۶ تا ۱۳۲.
6. Teixeira AC, Paes MG, Guerra JO, Prata AE, Silva-Vergara ML. Low efficacy of azithromycin to treat cutaneous leishmaniasis. Rev. Inst. Med. Trop Sao Paulo. 2007; 49 (4):235-8.
7. Sivapalasingam S, Steigbigel NH. Macrolides, clindamycin and ketolides. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R. Principles and Practice of Infections Diseases. 6 th ed. Philadelphia, Churchill Livingston, 2005; 396-417.
8. Ianaro A., Lalenti A, Maffia P. Antinflammatory activity of macrolide antibiotics. J Pharmacol. 2000; 292: 156-163.
9. Xu G, Fujita J, Negayama K. Effect of macrolide antibiotics on macrophage functions. Microbiol. Immunol. 1996, 40: 473-479.

10. Krolewiecki AJ, Romero HD, Cajal SP, Abraham D, Mimori T, Matsumotu T et al .A randomized clinical comparing oral azithromycin and meglumine antimoniate for the treatment of American cutaneous leishmaniasis caused by *Leishmania braziliensis*. *Am J Trop Med Hyg.*2007; 77(4):640-6.
11. Layegh P, Yazdanpanah MJ, Vosugh EM, Pezeshkpoor F, Shakeri MT, Moghiman T. Efficacy of azithromycin versus systemic meglumine antimoniate (Glucantime) in the treatment of cutaneous leishmaniasis. *Am J Trop Med Hyg.*2007; 77(1):99-101.
- 12- Minodier P, Parola P. Cutaneous leishmaniasis treatment. *Travel Med Infect Dis.* 2007; 5(3):150-8.
- 13- Prata A, Silvia ML, Costa L. Efficacy of azithromycin in the treatment of cutaneous leishmaniasis. *Rev. Soc. bras. Med. trop.* 2003; 36: 65-9,
- 14- Silvia ML , Silva LA, Maneira FRZ, Silva AG, Prata A. . Azithromycin in the treatment of mucosal leishmaniasis. *Rev. Inst. Med. trop. S. Paulo*2004; 46: 175-177.