

تقييم فعالية المعالجة الموضعية للايشمانيا الجلدية بالمشاركة بين الفحم الثلجي والحقن الموضعي للغلوكانتيم

الدكتور عبد الله الخير*

(قبل للنشر في 2000/2/17)

□ الملخص □

تم في البحث اقتراح طريقة جديدة لعلاج اللايشمانيا الجلدية، تشمل العلاج بالبرودة، بالتشارك مع الحقن الموضعي للغلوكانتيم. جرت دراسة 175 مريضاً، قسموا عشوائياً، إلى ثلاث مجموعات متكافئة. عولج مرضى المجموعة الأولى بالبرودة عن طريق الفحم الثلجي، ومرضى المجموعة الثانية بالحقن الموضعي للغلوكانتيم، أما مرضى المجموعة الثالثة فعولجوا بحسب الطريقة المقترحة بتطبيق الفحم الثلجي أولاً ثم اجراء الحقن الموضعي للغلوكانتيم.

بينت نتيجة الدراسة أن الطريقة المقترحة رفعت نسبة الشفاء إلى 98.5 % مقابل 92.6 % و 83.8 % للطريقتين الأولى والثانية على التوالي، واختصرت عدد الجلسات إلى 1.6 جلسة للمريض الواحد مقابل 2.2 و 3.2 للطريقتين الأولى والثانية على التوالي.

كما اختصرت فترة العلاج، وقلت فيها حالات النكس، ونجحت حيث فشلت الطرق الأخرى، وتراجعت الآثار الجانبية الناجمة عنها حيث كانت أقل بكثير من الطرق الأخرى.

* مدرس في قسم الأمراض الجلدية والزهرية - كلية الطب - جامعة تشرين - اللاذقية - سورية

The Evaluation of Topical Treatment for Cutaneous Leishmaniasis With a Combination of Carbone Dioxide Snow and Glucantim Intralesional Injection

Dr. Abdullah - ALKHAYER*

(Accepted 17/2/2000)

□ ABSTRACT □

The research proposed a new method for treating cutaneous leishmaniasis , containing combined treatment of cryotherapy and Glucantim intralesional injection. The study included 175 patients with cutaneous leishmaniasis patients were divided randomly into 3 equivelant groups. First group patients were treated with cooling by using carbone dioxide snow , second - by intralesional injection of Glucantim , third - treated by combining both above mentioned cases.

Research showed that the suggested method of treatment increased the effectiveness of therapy of cutaneous leishmaniasis to 98.5 % against 92.6 % and 83.8 % for both first and second method's successively , and reduced number of treatments sessions needed for recovery to 1.6 session for every person against 2.2 and 3.2 for both first and second methods successively , and minimized period of treatment. This methd had succeeded whereas others failed , and side effects resulted from it had retreated , they were lesser than in other methods.

* Lecturer at the Department of Dermatology and Venerology Faculty of Medicine, Tishreen University, Lattakia, Syria.

أدواء اللايشمانيا **Leishmaniasis**:

هي مجموعة من الأمراض، تسببها طفيليات من جنس الأوالي. وتشكل هذه الأمراض لوحة واسعة من التظاهرات السريرية، تمتد من اللايشمانيا البسيطة، والتي تشفى عفويًا وحتى اللايشمانيا الحشوية "الكالآزار"، التي تؤدي إلى الموت في حال عدم معالجتها. تختلف التظاهرات السريرية لهذه الأمراض باختلاف نمط الطفيلي، أو بحسب التركيب الجيني للثوي، وحالة جهازه المناعي، إضافة لاحتمال مشاركة عضويات ممرضة أخرى في الانتان. ينتقل المرض عن طريق لسعة ذبابة الرمل، وهي نوع من الحشرات تملك خاصية نقل اللايشمانيا. يتأكد التشخيص بكشف الطفيلي في عينة نسيجية.

تشكل اللايشمانيا إحدى المشاكل الكبرى التي تواجه عددًا كبيرًا من البلدان في إفريقيا، وأمريكا، الجنوبية وشبه القارة الهندية وآسيا الوسطى، وجنوب شرق آسيا، وبلدان الشرق الأوسط ومن ضمنها سورية. وقد وصفت اللايشمانيا الجلدية منذ القدم في أيام الدولة الآشورية، والأكادية، وأول من وصفها بشكل دقيق هو العالم الكبير أبو بكر الرازي حيث أسماها بالفارسية pasheh gazidegi أي عضة البقعة [1].

يتراوح عدد المصابين في العالم ما بين 200 - 300 مليون مصاب يتوزعون في مناطق انتشار البوء، وأكثر الأنماط انتشارًا هي اللايشمانيا الجلدية Cutaneous Leishmaniasis (CL)، واللايشمانيا الحشوية Visceral Leishmaniasis (VL). ووفقًا لتقديرات منظمة الصحة العالمية تحدث 90% من حالات الإصابة باللايشمانيا الحشوية في الهند، وباكستان وبنغلاديش، نيبال، السودان، البرازيل. بالمقابل هناك 90% من حالات اللايشمانيا الجلدية توجد في أفغانستان، البرازيل، إيران، بيرو، المملكة العربية السعودية، سورية.

تعد اللايشمانيا من الأمراض التي يجب التبليغ عنها [1] وتحتاج اللايشمانيا الجلدية بشكل وبائي مختلف مناطق سورية ووفقًا لإحصاءات وزارة الصحة ارتفع عدد الإصابات من 40 إصابة عام 1987 حتى 17109 عام 1995. ولمحافظة اللاذقية نصيب وافر من هذه الإصابات، فقد سجل في العام الماضي (1998) 1061 إصابة لايشمانيا جلدية بشكل رسمي، أما اللايشمانيا الحشوية فإن مجموع الإصابات التي سجلت في المحافظة منذ عام 1991، وحتى الشهر التاسع من عام 1999 هي 46 إصابة لايشمانيا حشوية.

السريريات:

اللايشمانيا الجلدية Cutaneous Leishmaniasis (CL):

تسببها 5 أنماط معروفة من اللايشمانيا، وتظهر بأشكال عديدة منها الشكل التؤلولي الناجم عن إهمال الإصابة، والشكل الدملي الجاف أو المتقوي، الشكل المتقرح، الشكل الذباني وغيرها.... وقد تكون الإصابة مفردة أو عديدة (أكثر من 10 آفات) غير أنه وبحسب إحصاءات منظمة الصحة العالمية، هناك ثلث حالات اللايشمانيا الجلدية تكون الإصابة فيها وحيدة، وتكون بشكل عقيدة صغيرة قابلة للشفاء العفوي، ويمكن تركها دون علاج.

برغم التصنيفات الكثيرة لأنماط اللايشمانيا الجلدية، يمكن تمييز الأنواع الرئيسية التالية:

• **اللايشمانيا حيوانية المصدر Zoonotic Cutaneous Leishmaniasis (ZCL):** أو النمط الريفي Raral Leishmaniasis أو الشكل الرطب wet type. وتسببها بشكل رئيسي اللايشمانيا الكبرى L. Major [2]. سير الإصابة حاد وفي أغلب الحالات حاد جدًا. تتراوح فترة الحضانة ما بين عدة أسابيع وحتى 2 - 3 أشهر، وتشفى أغلب الحالات خلال 4 - 6 أشهر. تتصح منظمة الصحة العالمية بعدم معالجة حالات (ZCL) المسببة بواسطة اللايشمانيا الكبرى، إذا لم يكن عدد الآفات أكثر من خمسة، أو إذا لم يكن قطر الآفة يتجاوز الخمس سنتيمترات، أو إذا لم تكن الآفة في الوجه، أو قريبة من أعضاء حيوية أخرى. وجدير بالذكر أنه، وبالرغم من أن التظاهرات السريرية تكون نمطية لنفس الجنس من الطفيليات، غير أنه من غير الممكن تحديد نمط الطفيلي بالاعتماد على الشكل السريري للإصابة فقط. المستودع المضيف لهذا النوع من اللايشمانيا هو حيوان من فئة القوارض (جرذ، فأر،... وغير ذلك باختلاف البيئة).

• **اللايشمانيا إنسانية المصدر Anthroponotic Cutaneous leishmaniasis (ACL):** وتدعى أيضًا النمط المدني Urban Type أو النمط الجاف Dry Type وتسببها اللايشمانيا المدارية L. Tropica [3] وهذه الإصابة أكثر إزمانًا مع فترة حضانة أطول (8 - 10 أشهر)، ويحدث الشفاء في غضون 1 - 2 سنة. ويعتبر الإنسان هنا هو المضيف الأول للطفيلي، كما يعتبر أيضًا هو المستودع الرئيسي للمرض، ولذا تتطلب هذه الحالات المعالجة المبكرة لإنقاذ فرص انتقال العدوى بين السكان [1].

• اللإيشمانيا الأثيوبية *L. Aethiopica*: تحدث الإصابة بهذا المرض بشكل أساسي في مرتفعات اثيوبيا، والمستودع المضيف لهذا النمط، هي الحيوانات ذات الأوبار. تشفى الاصابات تلقائياً خلال 6 - 10 أشهر غير أن عددا من الحالات تتطور إلى ما يدعى اللإيشمانيا الجلدية المنتشرة *Diffuse Cutaneous Leishmaniasis (DCL)*. واللإيشمانيا الأثيوبية لا تستجيب لمركبات الانتمون [2]. لا تحتاج الإصابة الجلدية المحدودة إلى علاج في حين تعالج حالات الـ *DCL* بأدوية الخط الثاني (مثل البنثوميدين) لمدة 4 أشهر على الأقل.

• اللإيشمانيا الجلدية عقب الكالآزار *Post-Kala Azar Dermal Leishmaniasis (PKDL)*: هي اختلاط للإيشمانيا الحشوية، تسببه طفيليات اللإيشمانيا دونوفانية، وتظهر الإصابة الجلدية بعد عدة سنوات من ظهور الإصابة الحشوية بالنسبة للكالآزار، أو الهندية [2] أما في السودان فتظهر الإصابة الجلدية في وقت واحد مع الإصابة الحشوية، أو بعدها بقليل في 10 - 20 % من الحالات [4]. مصدر العدوى هنا انساني بشكل أساسي، وتبدو الآفات بشكل حطاطات أو بقع ناقصة التصبغ، وتكون الطفيليات ضعيفة، وقليلة العدد، ويعتبر كشف الطفيلي في العينة النسيجية أمراً ضرورياً لإثبات التشخيص لأن المرض يختلط تشخيصه بأمراض جلدية أخرى وقد تترافق الإصابة أو لا تترافق بإصابة حشوية. تعتبر حالات الـ *PKDL* مستودعاً للمرض، وتحتاج إلى معالجة مطولة * 2 - 3 دورات علاجية مدة الدورة شهر واحد " كما يطبق في السودان [5].

• اللإيشمانيا الجلدية الناجمة عن *L. Infantam*: يتظاهر هذا الشكل بأفة عقيدية معندة على العلاج، وصغيرة، وصفت بكثرة في جنوب أوروبا، وخاصة غرب اليونان حيث تعتبر جميع أشكال اللإيشمانيا الجلدية ناجمة عن *L. Infantam* [6] وقد كشفت حالات مماثلة في الجزائر، وشمال أفريقيا، وأجزاء أخرى في العالمين القديم والحديث. هذه الآفات يمكن أن تستمر لعدة سنوات إذا لم تعالج غير أنها تستجيب بسرعة للعلاج بمركبات الانتيموان.

• اللإيشمانيا الجلدية في سورية: إن الأنماط المشاهدة في سورية بكثرة هي الشكل الرطب، الشكل الجاف، الشكل العقيدي [7] وهذا يتفق مع الدراسات الباكترولوجية التي أجريت، والتي كشفت عن وجود *L. Major* في دمشق [8] و *L. Tropica* في حلب [9] وفي منطقة كسب تم كشف *L. Infantam* وفي اللاذقية *L. Tropica* [10]. وفي التصنيف للأشكال السريرية في محافظة اللاذقية برز الشكل الدملي الذي شكل 42% يليه الشكل الحمامي الخزبي 27% ثم الشكل المتقوى 20% والشكل المنقوح 10% [11].

اللإيشمانيا الحشوية *(VC) Vesceral Leishmaniasis*:

تسبب اللإيشمانيا الحشوية ثلاث أنماط من الطفيلي وهي *L. Donovanii* و *L. Infantum* و *L. Tropica* والعامل الحاسم في تطور الإصابة، هو نقص التغذية إضافة إلى حالات اضطراب المناعة، الإصابة بفيروس نقص المناعة المكتسب البشري *HIV*، العلاج بمضادات الانقسام... وغيرها.

• *L. Donovanii*: تسبب أكثر حالات اللإيشمانيا الحشوية أدى حيث أدت إلى حصول 40 - 50 ألف حالة وفاة في الفترة ما بين أواخر الثمانينات وأوائل التسعينات في مناطق النيل الأعلى في جنوب السودان، وذلك بحسب التقديرات لمنظمة الصحة العالمية [4]. وفي الهند يسجل سنوياً 60 - 70 ألف إصابة جديدة، ويعتقد أن العدد الحقيقي يصل إلى 250 - 300 ألف حالة. يبلغ معدل الوفيات في الحالات المعالجة 10 % أما الحالات غير المعالجة، فيصل معدل الوفاة إلى 100 %. وتعتبر الحمى، الاسهال لأكثر من 15 يوماً، فقر الدم، فقدان الوزن، ضخامة الطحال مع، أو بدون ضخامة كبد هي الأعراض والعلامات الرئيسية الدالة على الكالآزار [1].

تترافق الإصابة في الهند ببقع مفرطة التصبغ على الوجه والأطراف وقد يحدث اعتلال غدد لمفاوية، وفي الحالات المتقدمة يصبح عيار الغلوبولين مميزاً للمرض. يؤدي المرض في حال عدم المعالجة إلى الموت، وبرغم العلاج تصل نسبة الوفيات بين المصابين في جنوب السودان إلى 15 - 20 % وتحدث الوفاة بسبب فقر الدم، الانتانات المرافقة، الضمور.

• *L. Infantum*: وتسبب ما يسمى باللإيشمانيا الحشوية الطفلية، وهناك مرض شبيه به في العالم الجديد تسببه *L. Chagasi*، ويعتبر الكلب هو المستودع الرئيسي للطفيلي غير أن انتقال العدوى عن طريق الانسان، هو أمر لا يمكن نفيه بشكل مطلق في مناطق السكن المزدحمة في الأحياء العشوائية حول المدن الكبيرة كما في ريودي جانيرو وسلفادور باهيا وبرازيليا وغيرها [1]. ويشار خطأ إلى المرض باسم الكالآزار علماً أن التسمية الأخيرة تخص المرض المسبب بـ *L. Donovanii* ومن الضروري في كلتا الحالتين أن تستقصى نقطة البدء وبأياً حيث نجد في وبائيات الكالآزار، أن المرض يصيب مختلف الأعمار دون تحديد مع نسبة

مع نسبة وفيات عالية وتسببه *L. Donovanii*، ومصدر العدوى فيه السالي، وهذا المرض لا يمكن أن تسببه *L. Infantum* (أو *L. Chagasi*) والتي تحدث العدوى فيها عن طريق الحيوانات بشكل أساسي، ويكون الأطفال هم الهدف الأول لهذا المرض. أما البالغين فيصابون فقط عند وجود اضطراب في الفعالية المناعية لديهم. وقد زانت في الفترة الأخيرة حالات اللايشمانيا الحشوية التي تسببها *L. Infantum* إذ شكلت أكثر من 50% من جميع الحالات المكتشفة في فرنسا، إيطاليا، إسبانيا، البرتغال ويعزى هذا الأمر إلى الإصابة بفيروس نقص المناعة المكتسب [HIV1]. ويعتبر اليوم في أوروبا الجنوبية أن هذا المرض هو من الأمراض الانتهازية المرافقة للإيدز، حيث هناك ما نسبته 1.5 - 9% من مرض الإيدز في تلك المنطقة مصابون به [6].

• **L. Tropica**: لوحظ عند عدد من الجنود الأميركيين العائدين من حرب الخليج حالة مزمنة من انخفاض الحرارة مترامن بوهن، وضخامة طحال. بالتحري تم اثبات وجود إصابة باللايشمانيا الحشوية عند 20 فرد منهم، وعند كشف الطفيليات المسببة تبين أنها من نوع *L. Tropica* [2]. ومع ذلك فإنه يبدو أمراً بعيد الاحتمال أن تكون *L. Tropica* مسببة لإصابة حشوية باللايشمانيا بشكل وبائي، ولكن يعتقد أن الأشخاص شديدي الحساسية والمعرضين بكثرة للخمج بهذا الطفيلي يظهر لديهم ميل لتطور اللايشمانيا الحشوية بـ *L. Tropica*.

اللايشمانيا الحشوية في اللاذقية:

إصابات اللايشمانيا الحشوية التي سجلت في محافظة اللاذقية ما بين 1991 وحتى الشهر التاسع من عام 1999 كانت 46 إصابة منهم 42 طفلاً، و4 أشخاص بالغين. لم تجر دراسة لتنميط الطفيلي المسبب، ولكن يستدل من استهداف الإصابة للأطفال أن العامل المسبب هو *L. Infantum*، وهذا يتوافق مع الدراسة الباكترولوجية التي كشفت وجود هذا الطفيلي عند الكلاب في منطقة كسب [10].

علاج اللايشمانيا:

خط العلاج الأول بالنسبة لكل أنواع اللايشمانيا (ماعدا KCL)، هو أملاح الانتيموان الخماسية وهناك شكلان سائلان لهذه المركبات، هما الغلوكانتييم $\text{Glucantim} = \text{Meglumine Antimoniat}$ والبنتوستام $\text{Pentostam} = \text{Sodium Antimonar}$ وتتشابه هاتان المادتان من ناحية الفعالية والسمية، وهذا يرجع إلى احتوائهما على أملاح الانتيموان الخماسية (Sb^{+5}) [2]. تحسب الجرعة بحسب وزن الجسم، ويعطى الغلوكانتييم حقناً عضلياً أو وريدياً، وأعراضه الجانبية تشمل الدوار، الإقياء، الغثيان، الوهن، الصداع، وفي الجرعات العالية تشاهد تغييرات في مخطط القلب الكهربائي تشمل انقلاب موجة T وتطاول وصلة Q-T - وبشكل أقل تشاهد اضطرابات تنظيمية [2]. الجرعة اللازمة بالنسبة لجميع حالات اللايشمانيا الحشوية واللايشمانيا الجلدية التي تستطب بها المعالجة الجهازية بالانتيموان هي 20 ملغ/كغ باليوم ويجب أن يستمر العلاج لمدة أسبوعين بعد الشفاء المخبري بالنسبة لللايشمانيا الحشوية أو بعد الشفاء السريري بالنسبة لللايشمانيا الجلدية حيث الشفاء المخبري هنا يسبق الشفاء السريري [1]. ويجب تجنب أخذ عينة للدراسة من الأفة الشافية سريرياً لأن ذلك قد يثير الأفة الهاجعة. المشكلة الرئيسية التي صادفت علاج اللايشمانيا الحشوية في الهند بواسطة مركبات الانتيموان هي ظهور مقاومة بالنسبة للعلاج بهذه المركبات، وصلت إلى حدود 40% من الحالات المعالجة، لذا توجب إيجاد خط ثاني للعلاج مكون من البنتاميدين Pentamidine والامفوتريسين ب Amphotricin B ، وهي مواد ذات سمية عالية والأقل سمية بينها هي مركبات الامفوتريسين ب المعروف كدواء للفطور، لكن ثمنه المرتفع يمنع انتشاره على نطاق واسع، يعطى الامفوتريسين ب وريدياً مع محلول 5% نيكستروز خلال مدة 4 ساعات يومياً، أو 3 مرات في الأسبوع بادئين بجرعة 5 - 10 ملغ تزداد تدريجياً بمعدل 5 - 10 ملغ في كل مرة جديدة حتى الوصول إلى جرعة 5 - 1 ملغ / كغ ويستمر العلاج حتى الوصول إلى جرعة اجمالية قدرها 1 - 3 غ. يعطى النواء في المشفى نظراً لاحتمال حدوث سمية قلبية أو كلوية. ومؤخراً تم تطوير مركب جديد هو Ambison وهو عبارة عن أمفوتريسين ب مع مركب ليوزومي ينتظر أن يكون ذا فعالية أكبر وسمية أقل [2].

لقد تم الحديث عن كثير من الأدوية التي يمكن ان تكون فعالة تجاه اللايشمانيا الجلدية غير أن هذه الفعالية تتحضرها تقارير أخرى وهذا يشمل الدايسون، اللالوبيرونول، الكيتوكونازول، الاثراكوزول، الريفامبين، باموات السايكولوجوانيل.... وغيرها [1].

موضعيًا تستخدم مركبات الانثيموان حقناً ضمن الآفة، وتأثر طفيليات اللايشمانيا بالحرارة الباردة، والمحافظة على السواء. وقد جرب ليزر CO₂ والتجريف والاستئصال الكهربائي والاستئصال الجراحي [2] وأيضاً مرهم جلدية نهوي مادة (aminosidin) parmomycin مع البوريا وهو مرهم زهيد الزمن غير أن فعاليته أيضاً قليلة [1].

وفي سورية يعتمد علاج اللايشمانيا الجلدية، والحشوية بشكل أساسي على مركبات الانثيموان الخماسية "الغلوكانثيم والينتوستام". وتقوم بعض الجهات الصحية مثل مشفى الأمراض الجلدية بجامعة دمشق بإجراء المعالجة للقرية بالأزوت المسائل على الأصابات الجلدية، وقد لاقت هذه الطريقة نجاحاً شيراً أن من مساوتها التنبؤات التشميلية كالقصة التصبغ بشكل خاص والنكس. وقد جرب د. قاندي بنجاح علاج الشكل الذائبي من اللايشمانيا الجلدية بمشركة الغلوكانثيم تتم مع الستيروئيدات القشرية [12].

المناعيات:

إن أول ما تم ملاحظته عند أحداث اللايشمانيا تجريبياً عند الفئران، هو الدور الفعال لتحت زميرتين من الخلايا المساعدة Th-1 helper subsets التي تتعلق دورها بالحماية المناعية ضد الطفيليات ضمن الخلايا Th-2 التي تقوم بالحد من انتشار المرض. تعمل Th-1 من خلال إنتاجها للانترفيرون غاما (IFN - δ) بقتل العضويات الممرضة ضمن الخلايا في حين تقوم Th-2 من خلال إنتاجها للستيروكينات الالتهابية والانتركولينات IL-4 و IL-10 بمعالجة دور Th-1، وهذا ملخص ما يحدث بصورة مختصرة جداً، غير أن الصورة الحقيقية أكثر تعقيداً بكثير نتيجة تداخل عوامل كثيرة تعتمد النتيجة النهائية على محصلة هذه العوامل [2].

وبعض النظر عن الآلية فمن الواضح أن الشفاء من اللايشمانيا، يترافق عادة مع مناعة لفترة طويلة. وهناك فقط 1% من الموجودين في المناطق الموبوءة يمكن أن يصابوا بالمرض مرة ثانية. غير أن النكس يمكن أن يحدث بتواتر أكبر في حالات كبت المناعة. وقد ظهرت حالات من اللايشمانيا لدى أشخاص بعد عدة سنوات من زيارتهم لمناطق موبوءة، ويفسر هذا الأمر أن العضوية احتفظت بالطفيليات ضمن الجهاز المناعي حتى أتت الفرصة المناسبة (ضعف الفعالية المناعية) فظهرت الإصابة أي انتان انتهازى.

اللقاحات:

ليس هناك لقاح متاح بشكل مطلق تجاه أي نوع من أنواع اللايشمانيا غير أن طفيليات اللايشمانيا المقتولة استخدمت بنجاح في الأجيال الثلاثة التالية من اللقاحات:

- L.Major ممزوجاً مع BCG وهو يستخدم ضد اللايشمانيا الجلدية (ZCL, ACL) في ايران وضد اللايشمانيا الحشوية في السودان.

- L.Mexicana ممزوجاً مع ال BCG في فينزويلا ويستخدم ضد اللايشمانيا الجلدية.

- L.Amazonia مع أو بدون BCG ويطبق بنجاح في فينزويلا.

وفي آفاق تطوير اللقاحات يدرس حالياً إعادة التركيب الجزيئي لمستضد اللايشمانيا، والترابط الجيني لطفيلي اللايشمانيا أو للباكتريا أو الفيروس الحامل لجينات اللايشمانيا [1].

التشخيص:

يرتكز التشخيص حالياً على كشف الطفيلي في عينة نسيجية مأخوذة من حافة الآفة في الإصابة الجلدية، أو من الطحال، أو النسيج اللمفاوي بالنسبة للايشمانيا الحشوية. ويتم التحري بالفحص المجهرى المباشر أو بالزرع [1]. ومن الجدير ملاحظته أن مجموع كتلة الطفيليات في عضوية الثوي المخموج باللايشمانيا الحشوية قد تصل إلى مئات الغرامات مع عدد وفير من الأضداد المناعية [1]. ومن المستغرب أنه بالرغم من التقدم الحاصل في التقنيات الطبية فنحن مازلنا بحاجة للحصول على عينة من الطحال أو من نسيج لمفاوي لكشف الطفيلي حتى نتمكن من وضع التشخيص الحاسم. وفي السنين الأخيرة طورت عدد من الاختبارات المصلية، والتي يمكنها بمساعدة الأعراض والعلامات السريرية أن تقلل بشكل تدريجي من الحاجة للاختبارات الباضعة [13]. أما استخدام الاختبار الجلدي للايشمانيا داخل الأدمة (اختبار مونتينيغرو) كدليل للتشخيص فهو ممكن فقط في حالات خاصة خارج المناطق الموبوءة. أما في مناطق انتشار الوباء، فإن هذا الاختبار يكون إيجابياً عند معظم الأفراد، وليس من الضروري أن يكون له علاقة بوجود آفة، ويستخدم هذا الاختبار بفعالية في الدراسة الوبائية لمعرفة عدد الأشخاص الذين تعرضوا للايشمانيا.

الدراسة الحالية:

يقوم بحثنا على دراسة، وتقييم طرق العلاج المستخدمة في سورية لعلاج اللاشمانيا الجلدية، ويهدف لإيجاد طريقة علاج أكثر فعالية، وأقل ازعاجاً وأرخص كلفة. فمازالت اللاشمانيا الجلدية، بشكل خاص، تكتسح مختلف مناطق قطرنا، وفي محافظة اللاذقية سجل في العام الماضي (1998) 1060 إصابة ومازالت طرق العلاج المعتمدة قاصرة عن السيطرة على المرض والحد من انتشاره. الطريقة الأكثر استخداماً هي الحقن الموضعي للغلوكانتيم في الأنسجة السليمة المحيطة بالآفة وتستخدم هذه الطريقة بجلسات اسبوعية في دورة علاجية مكونة من 4 - 6 جلسات، ماعدا الآفات التي على الوجه فيجري الحقن مرتين في الاسبوع. ومن مساوئ هذه الطريقة ازعاجها نتيجة الحقن المتكرر وكلفتها العالية، كما أننا في الآونة الأخيرة أصبحنا نشاهد المزيد من الحالات المعندة على العلاج بهذه الطريقة. أما الطريقة الثانية فهي المعالجة القرية بأرذاذ الأزوت السائل وهي طريقة أثبتت فعاليتها إلا أنه من مساوئها الندبات الصباغية التجميلية التي تتركها وكثرة حالات النكس التي تشاهد عقب حدوث الشفاء السريري إضافة إلى صعوبة الحصول على الأزوت السائل في المراكز العادية، وقد بحثنا في طريقة تجمع ميزات كل من الطريقتين السابقتين مع محاولة التقليل من الآثار الجانبية، ووجدنا أنه يمكن اشراك المعالجة القرية مع الحقن الموضعي للغلوكانتيم واستخدام الفحم الثلجي عوضاً عن الأزوت السائل نظراً لسهولة الحصول عليه في مختلف المراكز الصحية وسلامة استخدامه حتى بأبسط الوسائل. فعن طريقة العلاج بالمشاركة، يمكن أن نخفف من عدد الجلسات اللازمة لحصول الشفاء وبالتالي نخفف من ازعاج الحقن ومن كلفة المعالجة، ومن جهة ثانية مع الحقن نحتاج إلى تطبيق أخف للبرودة ولزمن أقصر الأمر الذي ينعكس بتخفيف الآثار التجميلية الناجمة عن البرودة، وتعاضد التأثيرين يرفع من فعالية العلاج ويقلل من احتمالات النكس.

لتفقيذ هذا البحث قمنا بعلاج 175 مريضاً مصاباً باللاشمانيا الجلدية، أثبت التشخيص بالكشف المجهرى المباشر حيث تم التحري عن الطفيلي في مسحة مأخوذة من محيط الآفة ولون المستحضر بملون غيمزا. قسمنا المرضى إلى ثلاث مجموعات متكافئة، المجموعة الاولى طبقت عليها طريقة المعالجة القرية والمجموعة الثانية تم العلاج بالحقن الموضعي للغلوكانتيم كما هو متبع وفق ارشادات دائرة استئصال الملاريا والأمراض السارية، أما المجموعة الثالثة فتمت معالجتها بالطريقة المقترحة من قبلنا والتي تجمع بين الطريقتين السابقتين، اجري العلاج لدورة علاجية اولى مدة شهرين وأجرينا تقييم لنتائج المعالجة بعد شهر واحد وبعد شهرين (أي في نهاية الدورة العلاجية). تم اعتماد الشفاء السريري كمييار لإيقاف المعالجة في أي مرحلة من مراحل العلاج واعتبرنا الشفاء السريري هو: زوال علامات الالتهاب الموضعي والاحمرار والونمة وغياب الارتشاح وعودة لون الجلد الطبيعي أو بقاء بعض التغييرات الصباغية. وفي حالة بقاء ظواهر التهابية مثل احمرار، تورم، تقشر، ارتشاح بعد نهاية الدورة العلاجية، عمدنا إلى اجراء تحري مجهرى مباشر للطفيلي من مسحة مأخوذة من محيط البؤرة الفعالة، فإذا كانت نتيجة المسحة ايجابية اعتبرت المعالجة فاشلة وخضع المريض لدورة علاجية ثانية، وإذا كانت نتيجة التحري سلبية نترك الحالة للمراقبة.

تركت الحالات الشافية سريرياً، والشافية مخبرياً للمراقبة 10 أشهر بمعدل مرة كل شهرين، في حال تطور الظواهر السريرية اعتبرت الاصابة ناكسة، وخضعت لدورة علاجية ثانية. تم اجراء الدورة العلاجية الثانية حسب طريقة العلاج الجديدة المقترحة للمجموعة الثالثة (العلاج بالمشاركة). في نهاية فترة المراقبة تم تحديد النتائج النهائية للمعالجة، وفيما يلي تفاصيل الدراسة:

المجموعة الاولى: تألفت من 68 مريضاً (30 ذكر و38 انثى) تراوحت أعمارهم بين السنة الواحدة وال65 سنة. اخضع المرضى في هذه المجموعة للمعالجة القرية بالفحم الثلجي حسب إحدى الطريقتين التاليتين:

- الطريقة الاولى: طبق الفحم الثلجي مباشرة على الآفة بعد تشكيله على شكل اسطواني بقطر يتناسب مع حجم الآفة مع ضغط متوسط، ولفترة كافية لحدوث حلقة جلدية امتدت 2ملم خارج حدود الإصابة.

- الطريقة الثانية: كانت عبر جهاز لورتاد جاكوب، طبق على الآفة بضغط قدره 40 كغ / سم² ولفترة زمنية تراوحت بين 30 - 120 ثانية حسب حجم الإصابة. تشكلت فقاعة في عدد من الحالات، وفي حالات اخرى حصلت ونمة فقط. اعطي المريض بعد الجلسة مطهر موضعي (مثل الايوزين المائي أو الكحول)، وصاد حيوي، وكررت الجلسة بمعدل مرة كل أسبوعين.

المجموعة الثانية: كان عند المرضى فيها أيضاً 68 (36 ذكور و32 اناث) أعمارهم تراوحت بين 7 و68 سنة. عولج مرضى هذه الفئة بالحقن الموضعي للغلوكانتيم بواسطة محاقن سعة 1 ملم قياس الابريرة 27 بجرعة قدرها 1 - 2 ملم في المرة الواحدة حسب حجم الآفة. روعي تغيير رأس الابريرة عند كل غرزة

المجموعة الثالثة: تألفت من 69 مريضاً (35 ذكور و 34 إناث) أعمارهم ما بين 3 - 68 سنة، تلقى مرضى هذه المجموعة العلاج حسب الطريقة المقترحة من قبلنا كما يلي: تم تطبيق الفحم التلجي على الأفة مباشرة بواسطة قلم الفحم التلجي مع ضغط خفيف، ولفترة زمنية كافية لتشكيل حافة متجمدة، تمتد خارج حدود الإصابة 1 ملم، أو عبر جهاز لورتاد جاكوب بضغط مقداره 20 كغ / سم² ولفترة 20 - 70 ثانية بحسب حجم الإصابة. بعد زوال الجليد، يحقن الغلوكانتييم ضمن النسيج السليمة المحيطة بالأفة بواسطة محاقن سعة 1 مل قطر الأبرة 27 وبجرعة 0.5 - 1 ملم في المرة الواحدة. اعطي المريض بعد الجلسة مطهرات ملونة ورهيمات موضعية (صناد حيوي)، كررت الجلسة بمعدل مرة كل اسبوعين وفيمايلي نتائج علاج المرضى من جميع الفئات في الدورة العلاجية الأولى:

جدول 1: نتائج علاج المرضى من جميع الفئات في الدورة العلاجية الأولى

الفئة	عدد المرضى	طريقة العلاج	الشفاء السريري					المجموع	%	الحالات غير الشافية
			15	27	12	9	-			
أ	86	الفحم التلجي	15	27	12	9	-	63	92.6	5
ب	68	الغلوكانتييم	6	11	15	18	4	57	83.8	11
ج	96	بالمشاركة	34	28	5	1	-	68	98.5	1

تبين من الجدول أن الشفاء السريري حصل في نهاية الدورة العلاجية الأولى عند تطبيق المعالجة القرية (في المجموعة أ) لدى 63 مريضاً (92.6 %)، بينما كانت نسبة الشفاء في نهاية الشهر الأول 47 % (32 مريضاً)، واحتاج المريض وسطياً إلى 2.2 جلسة حتى حصل الشفاء في حين بقي 5 مرضى لم يستفيدوا من المعالجة.

أما المجموعة الثانية فقد حصل الشفاء السريري في نهاية الدورة العلاجية الأولى لدى 57 مريضاً (83.8 %) وذلك لدى إجراء الحقن الموضعي بالغلوكانتييم، وفي نهاية الشهر الأول كانت نسبة الشفاء 47 % واحتاج المريض وسطياً إلى 3.2 جلسة للوصول إلى الشفاء السريري وبقي 11 مريضاً دون تحسن يذكر. أما بالنسبة للمجموعة الثالثة حيث طبقت طريقة العلاج المقترحة من قبلنا، والتي شاركت ما بين المعالجة القرية، والحقن الموضعي للغلوكانتييم فقد حصل الشفاء السريري في نهاية المعالجة لدى 68 مريضاً أي 98.5 % في حين كانت هذه النسبة في نهاية الشهر الأول 89.8 %، واحتاج المريض وسطياً إلى 1.6 جلسة للوصول إلى الشفاء السريري، وبقي مريض واحد دون تحسن. والنتيجة المستقاة هي أن الشفاء السريري حصل لدى تطبيق الطريقة المقترحة بنسبة أعلى، وبزمن أقصر، وبعدد جلسات أقل. بعد ذلك انتقلنا إلى دراسة تأثير العوامل المختلفة على طرق العلاج الثلاثة لتحديد الحالات الأنسب لكل طريقة بحيث تتحقق أفضل النتائج الممكنة، ولهذه الغاية درسنا تأثير كل من مكان توضع الإصابة، عمر المريض، وذلك وفق الجدول التالي:

جدول 2: يبين العلاقة بين عمر المريض ونسبة الشفاء

عمر المريض	10-1 سنة	11-20 سنة	21-40 سنة	41-60 سنة	فوق 60 سنة
أ - 68	16	18	14	11	9
الحالات الشافية - 63	16	17	13	10	7
ب - 68	12	19	16	12	9
الحالات الشافية - 57	11	18	13	9	6
ج - 69	10	24	14	12	9
الحالات الشافية - 68	10	23	14	12	9

يبين من الجدول أن فعالية المعالجة القرية أعلى ما تكون في الأعمار الصغيرة فمن 1-20 سنة كانت النسبة 97 %، في حين ترى هذه الفعالية تنخفض في الأعمار المتقدمة، أما بالنسبة للطريقتين الباقيتين فلا نجد فرقاً يذكر.

يتبين من الجدول أن فعالية المعالجة القرية أعلى ما تكون في الأعمار الصغيرة فمن 1-20 سنة كانت النسبة 97 %، في حين ترى هذه الفعالية تنخفض في الأعمار المتقدمة، أما بالنسبة للطريقتين الباقيتين ولا نجد فرقاً يذكر.

جدول 3: يبين العلاقة بين نسبة الشفاء وعمر الإصابة

عمر الإصابة	2-1 شهر	4-2 شهر	6-4 شهر	12-6 شهر	أكثر من 12 شهر
أ = 68 الحالات الشافية = 63	24 24	21 20	12 11	8 6	3 2
ب = 68 الحالات الشافية = 57	23 20	22 19	13 11	8 6	2 1
ج = 69 الحالات الشافية = 68	21 20	16 16	12 12	12 12	8 8

يتبين من الجدول أن فعالية الطريقتين التقليديتين (الكي البارد، والحقن الموضعي للغلوكانتييم) تقل كلما ازداد عمر الإصابة حيث نجدها في نصف الحالات (مريض من أصل مريضين) عند استخدام الحقن الموضعي للغلوكانتييم على إصابة عمرها أكثر من سنة، أما بالنسبة للطريقة المقترحة فنجد أن فعاليتها مرتفعة مهما كان عمر الإصابة.

جدول 4: يبين العلاقة ما بين نسبة الشفاء، ومكان توضع الإصابة

مكان توضع الإصابة	على الطرفين العلويين	على الطرفين السفليين	على الجذع	على الوجه والرأس	في أماكن أخرى
أ = 68 الحالات الشافية = 63	18 18	21 20	8 5	16 16	5 4
ب = 68 الحالات الشافية = 57	20 18	20 18	9 8	14 10	5 3
ج = 69 الحالات الشافية = 68	21 20	16 16	12 12	12 12	8 8

يتبين من الجدول أن فعالية العلاج ببالنسبة للمجموعة آ التي تم العلاج فيها بالفحم الثلجي أقل ما تكون على الجذع (ربما بسبب سماكة الأنسجة الرخوة التي تمنع تشكل برودة كافية) حيث كانت نسبة الشفاء على الجذع 62.5 % فقط، أما الحقن الموضعي للغلوكانتييم فكانت فعاليته أقل ما يكون على الرأس (71.4 %)، وذلك بسبب صعوبة إجراء الحقن غالباً. أما العلاج بالمشاركة حسب الطريقة المقترحة فنجد أن لا أهمية لمكان توضع الآفة. ثم انتقلنا لدراسة حالات النكس التي حصلت خلال فترة المراقبة التي امتدت 10 أشهر حسب الجدول:

جدول 5: عدد حالات النكس التي حدثت بعد الدورة العلاجية الأولى في جميع الفئات

الفئة	عدد المرضى	طريقة العلاج المتبعة	عدد حالات النكس				المجموع
			عدد الحالات الشافية	بعد 2 شهر	بعد 4 شهر	بعد 6 شهر	
أ	68	فحم ثلجي	63	3	6	4	13
ب	68	حقن موضعي	57	-	2	-	2
ج	69	مشاركة	68	-	-	-	-

يتبين من الجدول أن النكس حصل بأعلى نسبة عند المعالجة بالفحم الثلجي من الفئة آ حيث حدث لدى 13 مريضاً (20.6%)، أما الحقن الموضعي فحدث النكس لدى مريضين، فقط في حين لم نشاهد أي حالة نكس عند المرضى الذين عولجوا وفق الطريقة المقترحة طيلة فترة المراقبة.

المجموع	ندبات ضمورية	ندبات ضخامية	تغيرات صبغية	عدد الحالات الشافية	طريقة العلاج المتبعة	عدد المرضى	الفئة
30	8	2	20	63		68	أ
16	6	6	4	57	فحم ثلجي	68	ب
12	5	4	3	68	حقن موضعي مشاركة	69	ج

يتبين من الجدول، أن مجموع الندبات التجميلية الناجمة عن العلاج بالمشاركة، هو أقل مقارنة بطرق العلاج الأخرى حيث لاحظنا كثرة التغيرات الصبغية الحاصلة بعد العلاج بالفحم الثلجي، في حين نلاحظ كثرة التغيرات الندية عند إجراء الحقن الموضعي. أما الحالات الناكسة، فقد خضعت لدورة علاجية ثانية حسب طريقة العلاج المقترحة "أي بالمشاركة" وقد حصل الشفاء السريري لدى جميع الحالات في الجلسة الثالثة (7 في الجلسة الأولى و6 في الجلسة الثانية و2 في الجلسة الثالثة).

الخلاصة:

تبين بمقارنة، وتحليل المعطيات السابقة، أنه حسب الطريقة المقترحة، يمكن الجمع بين ميزات كل من المعالجة القرية بالفحم الثلجي، والحقن الموضعي للغلوكانتييم مع التقليل من الآثار الجانبية الناجمة عند تطبيق هاتين الطريقتين على حده. إذ إن عملية الدمج بين الأسلوبين يسمح بتطبيق البرودة بشدة أقل ولفترة زمنية أقصر، الأمر الذي يتقص من الندبات التجميلية والتغيرات الصبغية التي تحدث عادة عند تطبيق البرودة بشدة، وتصبح عندئذ الحاجة أقل لتكرار الحقن الموضعي للغلوكانتييم نتيجة لتأثير البرودة مع الغلوكانتييم مما يرفع فعالية المعالجة من 92.6% في الحالة الأولى و83.8% في الحالة الثانية إلى 98.5%. كما يختصر مدة العلاج حيث إن الشفاء السريري يحدث في الشهر الأول لدى 89.8% مقابل 47% لكل من الطريقتين السابقتين، ويختصر كذلك عدد الجلسات اللازمة للشفاء إلى 1.6 جلسة مقابل 2.2 جلسة بطريقة البرودة وكذلك 3.2 جلسة بطريقة الحقن الموضعي، الأمر الذي ينقص تكلفة العلاج.

وشاهدنا أيضاً أعدام حالات النكس عند استخدام الطريقة الجديدة، كما لاحظنا فعاليتها التامة في الدورة العلاجية الثانية لدى جميع الحالات التي فشلت فيها طرق العلاج السابقة. ومن ناحية التأثيرات الجانبية فقد قلت بشكل ملحوظ جميع الآثار التجميلية الناجمة عن المعالجة عند استخدام طريقة المشاركة وخاصة تلك المتعلقة بالتغيرات الصبغية.

وبالنتيجة نقترح استخدام طريقة العلاج بالمشاركة ما بين التطبيق الموضعي للفحم الثلجي مع الحقن ضمن الآفة للغلوكانتييم ضمن جميع الهيئات والمراكز الصحية المهتمة وذلك باستثناء الحالات التي تتعذر فيها المشاركة مثل الأطفال صغار السن حيث يتعذر الحقن الموضعي فيكون الاكتفاء بالمعالجة القرية وهي تعطي عندئذ نتائج جيدة، والإصابات التي تكون فيها سماكة الجلد قليلة حيث يخشى من تكون تنخر جلدي مواتي عند تطبيق البرودة فيستخدم الحقن الموضعي لوحده.

ونأمل أن نكون بهذا البحث قد ساهمنا في حل هذه المشكلة التي تهدد صحة المواطنين في بلدنا وتكلف الدولة مبالغ طائلة لمعالجتها.

REFERENCES

المراجع

- 1 - Asilan A , Khamesipour A , Modabber F. 1998 - Leishmaniasis. Post.Doc. Middel East. U. K. , Vol. 21 , No.5 , pp. 174 - 181.
- 2 - A Suzanne , M. D. A Lerner , Ethan , MD, Ph.D.Boston , Massachusetts , (Clinical Reviews - Leishmaniasis) , JAAD Feb.1996 - Vol.34 , No.2 , pp.257 - 262.
- 3 - Desjeux P. Human Leishmaniasis , Epidemiology and public Health Aspects. World Health Statist. Quart 1992 - Vol 45 , No.2-3 , pp. 267-275.
- 4 - EL - Safi S.H., Peters W. , Evans D.A. Studies on the Leishmaniasis in the Sudan. Trans Roy Soc Trop Med HYG 1991 - Vol. 85 , No.4 , pp. 465-470.
- 5 - Haddad S.M.A. Leishmaniasis Epidemic in Southern Sudan. Weekly Epidemiology. Rec WHO. 1993 - Vol. 68 , No.7.pp. 41-42.
- 6 - Giboda M., Sery V. , Balint O. Tropical Medicine in Central and Eastern Europe. Trans Roy Sec Trop Med HYG 1991 Vol.85 , pp. 563-564.
- 7 - شحادة، عبد الكريم، 1986 - الأمراض الناجمة عن الاوالي، أنواء اللايشمانيا، الجزء الأول، الطبعة الثالثة، مطبوعات جامعة حلب.
- 8 - شعبان، مها، 1997 - دراسة مناعية للايشمانيا الجلدية في دمشق وريفها، رسالة ماجستير، جامعة دمشق.
- 9 - Khiami A. Derure J. , Pralong F. , Martini A , Rioux J. La Leishmaniose Cutanee Humaine A Leishmania Major Mon - 26 Aux Environs de Damas (Syrie) Bull. Soc. Path. EX.84 , 1991 - pp. 1-5.
- 10 - نداف، مارينا، 1998 - تحديد أنماط طفيلي اللايشمانيا عند مرضى محافظة اللاذقية بين عامي 1996 - 1997، رسالة ماجستير، جامعة تشرين.
- 11 - ضواء، سامية، 1993 - دراسة احصائية عن أشكال اللايشمانيا الجلدية وتوزعها في محافظة اللاذقية، رسالة ماجستير، جامعة تشرين.
- 12 - قادري، عبد الرحمن، 1997 - معالجة الشكل الجلدي الذأباني لداء اللايشمانيا - مجلة الجمعية السورية لطب الجلد، العدد 19، ص 33 - 38.
- 13 - Haldar Tyoti P. , Saha K.C. , Ghose A.C.Immunological Profiles in Indian Post Kala - Azar Dermal Leishmaniasis. Leishmaniasis Curr Status and New Strateg Contr. London 1989 - pp. 387-393.