

# Local therapies in cutaneous leishmaniasis: a review study

**Sadegh Vahabi-Amlashi<sup>1</sup>** , **Faezeh Taghavi<sup>2</sup>** , **Ahmad Reza Taheri<sup>3</sup>** 

<sup>1</sup> Dermatology Department, Cutaneous Leishmaniasis Research Center, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran

<sup>2</sup> Dermatology Department, Imam Reza hospital, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran

<sup>3</sup> **Corresponding author**, Dermatology Department, Cutaneous Leishmaniasis Research Center, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran.

Tel: +985138583845 Email: Taheriar@mums.ac.ir



**Citation** Vahabi-Amlashi S, Taghavi F, Taheri AR. [Local therapy in cutaneous leishmaniasis: a review study]. J Birjand Univ Med Sci. 2020; 27(1): 1-21. [Persian]

**DOI** <http://doi.org/10.32592/JBirjandUnivMedSci.2020.27.1.100>

**Received:** July 23, 2019

**Accepted:** November 30, 2019

## ABSTRACT

Old World cutaneous leishmaniasis (OWCL) is a relatively common parasitic infection that is among endemic diseases in many regions worldwide, particularly in Iran. *Leishmania major* and *Leishmania tropica* species with over 500,000 and 400,000 annual cases are considered the two main causes of OWCL, respectively. Diagnosis and treatment of cutaneous leishmaniasis (CL) can be difficult due to alterations in clinical manifestations and resistance to treatment. There is currently no vaccine available for (CL). Its systemic treatment also has serious and severe side effects. The uncomplicated cases of (CL) in a person with healthy immunity can be managed alone by topical treatment as an effective and less complicated treatment and may not require other systemic therapies. This study aims to describe topical treatment methods for OWCL.

**Key Words:** Cutaneous Leishmaniasis; Old World Cutaneous leishmaniasis; Topical; Treatment

# درمان‌های موضعی در لیشمانیوز پوستی (سالک): یک مطالعه مروری

صادق وهابی املشی<sup>۱</sup>، فائزه تقوی<sup>۲</sup>، احمد رضا طاهری<sup>۳</sup>

## چکیده

**زمینه و هدف:** لیشمانیوز پوستی دنیای قدیم (سالک)، یک عفونت انگلی به نسبت شایع است که در بسیاری از مناطق جهان به ویژه ایران اندمیک می‌باشد. گونه‌های لیشمانیا ماژور با حدود ۵۰۰ هزار مورد در سال و لیشمانیا تروپیکا با حدود ۴۰۰ هزار مورد در سال، دو عامل اصلی بیماری لیشمانیوز پوستی دنیای قدیم محسوب می‌شوند. تشخیص و درمان لیشمانیوز پوستی به دلیل تغییرات تظاهرات بالینی و مقاومت در برابر درمان می‌تواند دشوار باشد. در حال حاضر هیچ واکسنی برای سالک وجود ندارد. درمان‌های سیستمیک آن نیز عوارض جدی و شدیدی را به دنبال دارد. موارد بدون عارضه لیشمانیوز پوستی در فرد با ایمنی طبیعی می‌تواند به تنهایی به وسیله درمان موضعی به عنوان درمان مؤثر و کم‌عارضه‌تر مدیریت شود و ممکن است نیازی به سایر درمان‌های سیستمیک نداشته باشد. هدف بررسی حاضر، توصیف روش‌های درمان موضعی برای سالک دنیای قدیم است.

**واژه‌های کلیدی:** سالک؛ لیشمانیوز پوستی دنیای قدیم؛ موضعی؛ درمان

مجله علمی دانشگاه علوم پزشکی بیرجند. ۱۳۹۹؛ ۲۷ (۱): ۱-۲۱.

دریافت: ۱۳۹۸/۰۵/۰۱ پذیرش: ۱۳۹۸/۰۹/۰۹

<sup>۱</sup> گروه پوست، مرکز تحقیقات سالک جلدی، بیمارستان امام رضا(ع)، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران

<sup>۲</sup> گروه پوست، بیمارستان امام رضا(ع)، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران

<sup>۳</sup> **نویسنده مسؤول؛** گروه پوست، مرکز تحقیقات سالک جلدی، بیمارستان امام رضا(ع)، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران.

آدرس: مشهد، بیمارستان امام رضا(ع)، بخش پوست

تلفن: +۹۸۵۱۳۸۵۸۲۸۴۵ پست الکترونیکی: taheriar@mums.ac.ir

## مقدمه

سازمان جهانی بهداشت (WHO) لیشمانیوز را به عنوان یکی از مهمترین بیماری‌های انگلی معرفی کرده است. این بیماری توسط یک پروتوزوای تک‌هسته‌ای یوکاریوت اجباری درون سلولی از جنس لیشمانیا ایجاد می‌شود که غالباً ابتدا سیستم رتیکولوآندوتلیال میزبان را تحت تأثیر قرار می‌دهد. گونه‌های مختلف جنس لیشمانیا، سندرم‌های بالینی بسیار متفاوتی را ایجاد می‌کنند که از یک زخم پوستی محدود و خودبه‌به‌بودیابنده تا بیماری‌های احشایی کشنده متغیر است. این سندرم‌ها به سه دسته گسترده لیشمانیوز احشایی (Visceral Leishmaniasis)، لیشمانیوز جلدی یا پوستی (Cutaneous Leishmaniasis) و لیشمانیوز مخاطی (Mucosal Leishmaniasis) طبقه‌بندی می‌شوند (۵-۱).

بیش از ۹۰ درصد موارد لیشمانیوز پوستی (CL) یا سالک در خاورمیانه و کشورهای آمریکای لاتین رخ می‌دهد و ایران نیز از مناطق آندمیک سالک محسوب می‌گردد (۶). لیشمانیوز پوستی براساس منطقه جغرافیایی ابتلا، به دو زیرگروه لیشمانیوز پوستی دنیای قدیم (Old World Cutaneous Leishmaniasis) و دنیای جدید (New World Cutaneous Leishmaniasis) تقسیم می‌شود. این دو زیرگروه از نظر ارگاناسم عامل، ناقل، مخزن، علائم بالینی و پیش‌آگهی متفاوت هستند. میزان بروز کلی لیشمانیوز پوستی دنیای قدیم که ایران نیز جزء آن محسوب می‌شود، بیش از ۹۰۰ هزار مورد در سال برآورد می‌شود (۷). اگر چه سالانه حدود بیست هزار مورد سالک در ایران گزارش می‌شود، ولی تعداد حقیقی موارد ابتلا بیش از ۴ تا ۵ برابر آن برآورد می‌گردد (۸، ۹). تاکنون چند فرم بالینی برای لیشمانیوز پوستی دنیای قدیم (OWCL) شرح داده شده است که از آن میان دو فرم شهری و روستایی در کشور ما به‌طور شایع یافت می‌شود. سالک روستایی (Zoonotic) که به سالک مرطوب یا سالک زخمی‌شونده زودرس نیز معروف است، اغلب سیر

سریع اما خفیفی دارد و توسط گونه لیشمانیا ماژور (L. Major) ایجاد می‌شود. سالک شهری (Anthroponotic) که به سالک خشک یا زخمی‌شونده دیررس نیز معروف است، سیر مزمن‌تری دارد و توسط گونه لیشمانیا تروپیکا (L. Tropica) ایجاد می‌گردد. برای تشخیص مستقیم و شناسایی گونه انگل لیشمانیا، از PCR<sup>۲</sup> استفاده می‌شود (۱۰). از فرم‌های کمتر شایع سالک نیز می‌توان به لیشمانیوز لوپوئید مزمن (CLL<sup>۳</sup>) که از نظر بالینی و هیستولوژیک شبیه لوپوس ولگاریس (سل پوستی) است اشاره کرد که گاهی در سالک Anthroponotic و به‌میزان کمتر در سالک Zoonotic ایجاد می‌شود (۱۲، ۱۱، ۷، ۳).

با توجه به سیر خودبه‌به‌بودیابنده سالک و اینکه درمان بیماران علی‌رغم تسریع روند بهبود از نظر بالینی ممکن است منجر به حذف کامل عفونت انگلی نشود، می‌توان در مواردی که بیمار مبتلا ایمنی مناسب دارد و ضایعه سالک نیز در سیر بهبود خودبه‌خودی قرار دارد و عارضه‌دار نیست، بدون هیچ گونه اقدام درمانی صرفاً ضایعه را پیگیری کرد (۷، ۳، ۲). راهنمای کشوری مراقبت سالک تأکید می‌کند که با توجه به اهمیت لیشمانیوز پوستی شهری (ACL<sup>۴</sup>) که در آن بیماران مخزن بیماری می‌باشند، همه بیماران مبتلا به آن، بایستی تحت درمان قرار بگیرند تا از انتقال این بیماری تا حد امکان پیشگیری به عمل آید. در سوی دیگر، سالک روستایی (ZCL<sup>۵</sup>) در همه موارد نیاز به درمان اختصاصی ندارد و صرف رعایت پانسمان زخم برای پیشگیری از عفونت ثانویه بسیار مهم و کافی است. طبق این پروتکل، اهداف درمانی در سالک بهبود ۱۰۰ درصد بیماران، پیشگیری از گسترش ضایعات، کاهش مخازن بیماری و جلوگیری از گسترش بیماری در نوع شهری، پیشگیری از ایجاد اسکار وسیع به‌خصوص در ناحیه صورت، پیشگیری از عوارض بیماری

<sup>2</sup> Polymerase Chain Reaction

<sup>3</sup> Chronic Cutaneous Leishmaniasis

<sup>4</sup> Anthroponitic Cutaneous Leishmaniasis

<sup>5</sup> Zoonotic Cutaneous Leishmaniasis

<sup>1</sup> World Health Organization

مثل: عفونت ثانویه، لنفانژیت و ... و در نهایت پیشگیری از عود بیماری است (۱۳).

با وجود تلاش‌های محققان بالینی طی سال‌ها، پیشرفت‌های کمی در درمان لیشمانیوز پوستی که منجر به بهبود بالینی رضایت‌بخش شود صورت گرفته است؛ از دلایل مهم این مسئله، کمبود مطالعات کارآزمایی بالینی با کیفیت در این زمینه است که ناشی از عدم وجود متدولوژی استاندارد برای بررسی اثربخشی و پیامدها در انجام این مطالعات است که تحلیل و مقایسه نتایج را دشوار می‌سازد. بنابراین اخیراً Piero Olliaro و همکاران با طراحی متدولوژی استاندارد برای انجام مطالعات کارآزمایی بالینی در زمینه نحوه شناسایی بیماران و نحوه اندازه‌گیری اثرات درمان، تلاش کرده‌اند که با جلب موافقت و همکاری مراکز تحقیقاتی-درمانی مرتبط در مناطق آندمیک این بیماری در دنیا، باعث پیشرفت سریع‌تر رسیدن به روش‌های درمانی مؤثر و ایمن این بیماری که تا حدی مورد غفلت واقع شده است، گردند؛ به‌عنوان مثال، طبق این پروتکل انتظار می‌رود کاهش ضخامت ضایعه ایندوره و یا رایپیتیلیزه‌شدن ضایعه اولسره در روز ۴۲ بعد از شروع درمان حداقل ۵۰ درصد و در ادامه در روز ۹۰ بعد از شروع درمان به‌طور کامل و ۱۰۰ درصدی صورت گرفته باشد و در غیر این صورت به‌عنوان شکست درمان تعیین خواهد شد. ضایعات بهبودیافته حداقل ۶ ماه پیگیری خواهند شد و بهبود کامل نهایی در روز ۱۸۰ بعد از شروع درمان تعریف شده است (۱۴، ۱۵). اگر چه همچنان معاینات فیزیکی سنتی با لمس و نگاه ضایعه برای ارزیابی ضایعات سالک استفاده می‌شود، به‌کارگیری روش‌های ارزیابی عینی و غیر تماسی که دقت و تکرارپذیری بالایی داشته باشند می‌تواند به ارزیابی و مانیتورینگ دقیق‌تر روند بهبود ضایعات سالک طی درمان‌های مختلف منجر شود؛ مثلاً از تکنیک حجم‌سنجی ضایعات سالک از روی عکس‌های دیجیتال گرفته شده از ضایعات می‌توان به‌عنوان یک روش به‌نسبت دقیق در این زمینه استفاده کرد (۱۶).

طبق توصیه مکرر سازمان جهانی بهداشت، درمان‌های موضعی، منطقی‌ترین گزینه برای درمان ضایعات بدون عارضه سالک محسوب می‌شوند؛ چرا که نه‌تنها عوارض جانبی و هزینه‌های درمان را کاهش می‌دهند، بلکه کمپلایانس بیمار و اثربخشی درمان را نیز افزایش می‌دهند. اما آنچه پیش از درمان موضعی به‌ویژه در ضایعات اولسره اهمیت دارد، توجه به اصول مراقبت از زخم از جمله شستشوی ملایم روزانه با آب و صابون یا محلول‌های ضد عفونی کننده، دبریدمان در صورت وجود دلمه (Escahr) نکروتیک روی ضایعه اولسره، درمان عفونت باکتریال ثانویه احتمالی و پانسمان ضایعه می‌باشد، که اثربخشی درمان موضعی را افزایش می‌دهند (۱۷-۱۹، ۷).

از طرفی نباید فراموش کرد که در ضایعات کمپلیکه<sup>۱</sup> (عارضه‌دار)؛ یعنی در صورتی که بیمار دچار نقص ایمنی باشد، یک ضایعه بزرگتر از ۵ سانتی‌متر داشته باشد، بیش از چهار ضایعه با اندازه قابل توجه داشته باشد، ضایعه در صورت، ناحیه ژنیتال یا روی مفاصل کوچک داشته باشد، ندول زیرجلدی یا لنفادنوپاتی منطقه‌ای بیش از یک سانتی‌متر داشته باشد، سالک ناشی از گونه‌های لیشمانیا مرتبط با خطر درگیری مخاطی داشته باشد یا اینکه به فرم‌های منتشر یا مزمن سالک مثل نوع لوپوئید دچار شده باشد، بایستی درمان سیستمیک آغاز شود؛ همچنین طبق راهنمای مراقبت سالک در ایران، در صورتی که بهبود بالینی در مدت ۴ هفته پس از یک دوره کامل درمان موضعی در ضایعات بدون عارضه رخ ندهد، درمان سیستمیک انجام می‌شود (۱۷-۱۹، ۱۳، ۷).

یکی از معضلات درمان سالک، مقاومت دارویی انگل‌ها در برابر برخی ترکیبات است (۲۱، ۲۰). درمان اصلی سالک، ترکیبات پنج‌ظرفیتی آنتیموان است که به رغم سمیت شدید، هزینه بالا و مصرف دشوار، به‌طور گسترده‌ای تجویز می‌شوند (۲۲، ۲۳). موارد بدون عارضه سالک می‌تواند با درمان موضعی به‌عنوان درمان مؤثر و کم‌عارضه‌تر مدیریت شود و

<sup>1</sup> Complicated

استفاده هفته‌ای و هفته در میان مقایسه نمودند و درمان را تا معالجه کامل یا ۸ هفته ادامه دادند. نتایج این مطالعه نشان داد که از ۱۱۱ بیمار درمان شده با تزریق هفته‌ای، ۱۰۲ نفر (۹۲٪) و از ۱۰۴ بیمار درمان شده با تزریق هفته در میان، ۸۹ نفر (۸۵/۶٪) کاملاً درمان شده‌اند. با این حال نتایج، اختلاف آماری معنی‌داری را بین دو گروه نشان نداده است (۲۸).

دوز توصیه شده برای تزریق داخل ضایعه داروی گلوکانتیم از ۰/۲ تا حداکثر ۵ میلی‌لیتر در هر جلسه است که به فواصل هر ۳ تا ۷ روز تجویز می‌شود. بسته به پاسخ بالینی ممکن است تا ۱۰ جلسه درمان نیاز باشد اما اکثراً با پنج جلسه یا کمتر، ضایعات بهبود می‌یابند. با سر سوزن ظریف شماره ۲۷ یا ۳۰ به صورت مایل (با زاویه ۴۵ درجه) به نحوی که نوک سوزن به سمت بالا و مرکز ضایعه باشد، در مرز پوست سالم و شروع اندوراسیون در حاشیه ضایعه، وارد ناحیه فوقانی - میانی درم ضایعه شده و ۰/۱ میلی‌لیتر از دارو در هر سانتیمتر مربع از ضایعه تزریق می‌گردد به نحوی که حاشیه ضایعه سفید شود. این عمل به فواصل یک‌سانتی‌متری در کل حاشیه ضایعه در تمام محیط ضایعه تکرار می‌گردد. در ضایعات بزرگ و به شرط زخمی‌نبودن مرکز ضایعه، ۰/۱ تا ۰/۲ میلی‌لیتر دارو در مرکز ضایعه نیز تزریق می‌گردد. اثربخشی این درمان به مهارت تکنیکی درمانگر بستگی دارد و یکی از علل اصلی شکست درمان، انفیلتراسیون ناقص ضایعه در هنگام تزریق است. بنابراین می‌توان از دستگاه Dermojet که یک روش کارآمد و ایمن است برای تزریق داخل ضایعه این داروها استفاده کرد (۳۱-۳۹، ۱۳).

اولین عارضه درمان موضعی با مشتقات پنج‌ظرفیتی آنتیموان این است که تزریق مستقیم این داروها داخل ضایعه و انفیلتره کردن آن منجر به درد شدید شده و حتی می‌تواند به شوک واژوواگال منتهی شود. سوزش و درد محل تزریق، خارش و التهاب، سایر عوارض درمان تزریق داخل ضایعه می‌باشند (۳۱، ۱۸، ۳).

#### ◀ پاروموایسین:

ممکن است نیازی به درمان سیستمیک نداشته باشد. در این مطالعه، مؤثرترین درمان‌های موضعی مورد استفاده در سالک دنیای قدیم به‌طور خلاصه مرور خواهند شد.

#### ◀ ترکیبات پنج‌ظرفیتی آنتیموان:

ترکیبات پنج‌ظرفیتی آنتیموان ( Pentavalent antimonials) از جمله مگلو مین آنتیمونات (گلوکانتیم) و سدیم استیبوگلوکونات (پنتوستام)، اساس درمان سیستمیک سالک را تشکیل می‌دهند. ساز و کار دقیق آنها مشخص نیست، اما احتمالاً این ترکیبات می‌توانند آنزیم‌های گلیکولیتیک را مهار و اکسیداسیون اسیدهای چرب در اماستیکوت را کاهش دهند. فرآیند مهار، به‌تازگی (۲۱) شرح داده شده است که وابسته به دوز است و مقدار قابل دسترس ATP و GTP را کاهش می‌دهد (۱). با توجه به سمیت سیستمیک بالا و دوره طولانی تزریق این داروها و کمپلیانس درمانی کم بیماران، تزریق آنها به صورت موضعی در داخل ضایعه (Intralesional)، یک روش درمانی ایمن‌تر و مناسب‌تر به خصوص در ضایعات بدون عارضه محسوب می‌شود (۲۶-۲۳، ۱۸).

در مطالعه‌ای در عربستان، درمان موضعی (تزریق داخل ضایعه) و سیستمیک (تزریق عضلانی) گلوکانتیم با یکدیگر مقایسه شد که اگر چه بین دو گروه درمان در ارزیابی روز سی‌ام از لحاظ پاسخ رضایت‌بخش یا پاسخ نامطلوب، تفاوت آماری معنی‌داری وجود نداشت، ولی نتایج با وجود گزارش عارضه درد بیشتر در هنگام تزریق موضعی نسبت به عضلانی، نشان‌دهنده برتری نسبی روش موضعی با درصد بهبودی کامل ۷۳ درصد در مقابل ۶۸ درصد بوده است که مطرح‌کننده درمان موضعی آنتیموان به‌عنوان یک روش ایمن و با اثربخشی سریع‌تر برای درمان CL بدون عارضه می‌باشد؛ به‌ویژه در بیماران مبتلا به بیماری قلبی، کبدی و کلیوی که درمان سیستمیک آنتیموان در آنها ممنوع است (۲۷).

در کارآزمایی بالینی انجام شده در پاکستان، Mujtaba و همکاران تأثیر تزریق داخل ضایعه‌ای گلوکانتیم را در دو حالت

پارومومایسین ۱۵ درصد، دو بار در روز به مدت یک ماه تأثیرات بالینی قابل توجهی روی بیماران مبتلا به لیشمانیوز پوستی نمی‌گذارد (۳۶).

استفاده از فرمولاسیون اصلی پارومومایسین به علت سمیت به خصوص در استفاده طولانی و ارائه فرمولاسیون‌های جدیدتر با قدرت نفوذ بیشتر، محدود شده است. از پارومومایسین به صورت فرم ۱۵ درصد پارومومایسین سولفات حل شده در پایه پارافین نرم سفید، دو مدل درمانی موضعی برای سالک فراهم است: یا در ترکیب با ۱۲ درصد متیل بنزنونیوم کلرید و یا ترکیب با ۱۰ درصد اوره که پماد ترکیبی با متیل بنزنونیوم کلرید مؤثرتر بوده است (۳۸-۳۶، ۳۱). فرمولاسیون متفاوت پمادهای پارومومایسین ۲۰٪-۱۵٪ همراه یا بدون متیل بنزنونیوم کلرید ۱۲٪ یا اوره ۱۰٪ مورد استفاده قرار گرفته‌اند اما نتایج متضاد و مبهمی داشته و امیدبخش به نظر نمی‌آمدند (۳۹، ۳۲). در یک مطالعه نشان داده شد که اضافه کردن بنزنونیوم کلرید ۱۲ درصد، ستالکونیم کلرید یا دی‌متیل‌سولفواکسید در پارافین سفید نرم به همراه پارومومایسین می‌تواند به طور کارآمدی بیماری را درمان و ضایعات را در موش‌های BALB/c برطرف کند (۴۰). همچنین محققان بر این باورند که مصرف موضعی فرم لیبوزومی پارومومایسین که به طور آزمایشی در سطح *in vivo* صورت گرفته، می‌تواند نویددهنده پیدایش درمان کارآمدی برای لیشمانیوز پوستی باشد (۴۱).

عوارض و اثرات جانبی درمان با پارومومایسین در تمامی مطالعات انجام شده، خفیف و قابل تحمل گزارش گردیده است و شایع‌ترین آن‌ها در اکثر مطالعات اریتم و قرمزی بوده است. سایر اثرات سوء این دارو در مطالعات شامل: التهاب، خارش، سوزش، ادم، ترشح و درد موضعی بوده که شیوع بسیار کمی داشته و خفیف و قابل تحمل بوده است (۳۱).

مطالعات مختلفی برای مقایسه عملکرد درمانی بین پارومومایسین و تزریق موضعی گلوکانتیم (۳۸) و نیز بین پارومومایسین و فوتودینامیک‌تراپی (۴۲) صورت گرفته است

پارومومایسین یا آمینوسیدین، از مشتقات آمینوگلیکوزید و دارویی با طیف اثر گسترده است (۳۲) که اثرات ضد انگلی این دارو در سایر آمینوگلیکوزیدها دیده نشده است (۱). در یک مطالعه در سال ۲۰۱۱ گزارش گردید که پارومومایسین می‌تواند باعث جلوگیری از سنتز پروتئین در مرحله پروماستیگوت لیشمانیا در سطح *in vivo* شود که در نهایت با کاهش نرخ تکثیر انگل همراه است (۳۳). دوز مورد نیاز دارو برای درمان موضعی، بین دو تا سه بار در روز به مدت ۱۰ تا ۳۰ روز متغیر است (۲).

اگرچه پارومومایسین موضعی در درمان ضایعات اولسره ناشی از L. Major ممکن است مؤثر باشد، ولی فرم‌های موضعی آن نتایج درمانی متفاوتی از حیث میزان بهبود در لیشمانیوز پوستی نشان داده‌اند که در نهایت نمی‌توان گفت در مطالعات انجام گرفته تاکنون، برتری محسوسی برای پارومومایسین موضعی نسبت به گلوکانتیم موضعی وجود داشته است.

در یک مطالعه برای مقایسه میزان اثرگذاری دو فرآورده موضعی حاوی پارومومایسین (ترکیب پارومومایسین ۱۵٪ موضعی با متیل بنزنونیوم کلرید ۱۲٪ یا اوره ۱۰٪) با درمان استاندارد (تزریق داخل ضایعه گلوکانتیم) در ضایعات اولسره لیشمانیوز پوستی دنیای جدید، نتایج نشان داد که درصد بهبودی بالینی تا هفته ۱۲ در گروه تحت درمان گلوکانتیم موضعی ۹۱ درصد، در گروه ترکیب پارومومایسین موضعی با متیل بنزنونیوم کلرید ۷۹ درصد و در گروه ترکیب پارومومایسین موضعی با اوره ۷۰ درصد بوده است که این تفاوت از نظر آماری معنی‌دار نبوده است، اما پیشنهادکننده‌ی استعمال پارومومایسین موضعی به عنوان یک درمان جایگزین قابل قبول در مواردی است که استفاده از گلوکانتیم مقدور نیست (۳۴). اما مطالعه‌ای دیگر در هندوراس، درمان با ترکیب پارومومایسین موضعی با اوره را روی ضایعات غیراولسره لیشمانیوز پوستی دنیای جدید مؤثر نشان نداده است (۳۵). ایرجی و صادقی‌نیا گزارش کردند که استفاده موضعی از

ضایعه‌ای گلوکانتیم (۶۰ بیمار) در مدت ۸ هفته، حاکی از کارایی مشابه این دو روش درمانی (میزان بهبودی به ترتیب ۴۴٪ و ۴۸/۳٪) و میزان مشابه عوارض در دو گروه بود. عوارض ذکر شده برای درمان موضعی این دارو، ازدیاد حساسیت و خارش خفیف بود که چندان قابل توجه نبودند (۴۶).

همچنین در مطالعه دیگری که به ارزیابی اثربخشی تزریق داخل ضایعه آمفوتریسین B در درمان ضایعات سالک پرداخته شده است، تزریق با غلظت ۲ mg/ml به صورت هفتگی تا حداکثر ۱۲ هفته، منجر به بهبود کامل (کاهش بیش از ۹۰ درصد در اندازه و اندوراسیون ضایعه) و بهبود نسبی (کاهش ۶۰ تا ۹۰ درصد در اندازه و اندوراسیون ضایعه) در ۲۱ درصد بیماران شده است (۴۷). توصیه می‌شود برای تأیید بیشتر صلاحیت این روش درمانی نویدبخش، مطالعات کارآزمایی بالینی بیشتری صورت بگیرد.

#### ۱۱ امیدازول‌ها:

ایمیدازول‌ها یا آزول‌ها، داروهای به نسبت جدیدی هستند که حدود چهار دهه از معرفی آن‌ها می‌گذرد و اکنون به طور عمده برای درمان عفونت‌های قارچی استفاده می‌شوند و کاربرد آن‌ها در درمان سالک محدود است. این داروها از طریق مهار بیوستنز ارگسترول از استات، به وسیله اسکوالن و لانسترول و به دنبال آن مختل کردن بیوستنز دیواره سلولی، بر انگل لیشرمانیا اثر می‌گذارند که مشابه اثر آنان روی مخمر و سایر قارچ‌هاست. اثربخشی این داروها بر روی پروماستیگوت‌های لیشرمانیا در مطالعات آزمایشگاهی به اثبات رسیده است. برخی آزول‌ها به صورت سیستمیک در درمان سالک دنیای قدیم استفاده شده و نتایج موفقیت‌آمیزی در بر داشته‌اند (۴۸، ۱)؛ با این حال، استفاده موضعی این ترکیبات در درمان سالک هنوز چندان فراگیر نشده و تعداد اندکی مطالعه در این خصوص صورت گرفته است.

در عربستان سعودی، Larbi و همکارانش یک مطالعه دوسوکور انجام دادند که طی آن کرم‌های موضعی

که به ترتیب برای پارومومایسین میزان بهبودی ۶۸ درصد و ۴۲ درصد را گزارش کرده‌اند، اما اختلاف معنی‌دار بالینی را بین گروه‌ها نشان نداده‌اند. مطالعه‌ای که در کشور کرواسی اجرا شد نشان داد که بیماران، واکنش کاملی به پارومومایسین موضعی از خود نشان ندادند (۴۳)؛ همچنین شکست درمانی پارومومایسین در مقابل گلوکانتیم بعد از سه ماه درمان، گزارش شده است که طی آن ۷۲ درصد از بیماران گروه پارومومایسین و در مقابل ۴۰ درصد بیماران گروه گلوکانتیم نتوانستند مراحل اصلی درمان را طی کنند (۳۷).

#### ۱۲ آمفوتریسین B:

آمفوتریسین B، نوعی پلی‌ان‌ماکرولید است که نخستین داروی ضد قارچ کارآمد می‌باشد و هنوز به صورت متداول استفاده می‌شود. مکانیسم اثر آن، تغییر در نفوذپذیری غشای سلولی قارچ‌هاست. این دارو اکثراً به صورت داخل وریدی مصرف می‌شود و دارای فعالیت قوی علیه لیشرمانیاست. در مطالعه‌ای، استفاده از محلول حاوی اتانول ۵ تا ۲۵ درصد و آمفوتریسین B-کلیسترول سولفات و آمفوتریسین B-کمپلکس فسفولیپید، باعث کاهش اندازه‌ی ضایعات پوستی لیشرمانیوز جلدی در موش‌های دارای غلظت پایین سرمی آمفوتریسین B شده است (۴۴). در مطالعات بعدی، از محلول‌هایی با فرمولاسیون مشابه استفاده شده است؛ به طور مثال، Vardy و همکاران در مطالعه خود از محلول آمفوتریسین-کلیسترول سولفات در اتانول ۵ درصد استفاده نمودند. در مطالعه آنها، در ۷ نفر از ۱۱ بیمار درمان شده، ضایعات نسبت به گروهی که دارونما دریافت کردند، به طور معناداری بیشتر بهبود یافته بود. همچنین در این مطالعه هیچ اثر سوئی از آمفوتریسین گزارش نشده و سطح خونی آن در تمام بیماران صفر برآورد شده است که می‌تواند نشان‌دهنده ایمنی بالای این درمان موضعی باشد (۴۵).

در مطالعه‌ای که در ایران توسط لایق و همکاران صورت گرفت، نتایج حاصل از مقایسه عملکرد آمفوتریسین B لیپوزومی موضعی  $250 \mu\text{g/mL}$  (۵۰ بیمار) و تزریق داخل

به‌کار برود برتری نداشته است (۵۶). فرمولاسیون‌های موضعی این دارو نیز هنوز برای درمان سالک گزارش نشده است.

#### ۱-ایمی‌کیمود:

ایمی‌کیمود (Imiquimod)، یکی از عوامل تنظیم‌کننده سیستم ایمنی است. این دارو، القاکننده قوی سیتوکاین‌ها،  $\gamma$  INF و TNF می‌باشد؛ همچنین با فعال کردن ماکروفاژها و آزاد شدن نیتریک‌اکساید باعث کشته‌شدن انگل لیشمانیا می‌شود. در یک مطالعه کارآزمایی بالینی کنترل‌شده تصادفی که برای بیماری سالک دنیای جدید اجرا گردید، مشخص شد که در تمام بیمارانی که فقط توسط ایمی‌کیمود تحت درمان قرار گرفته بودند، بیماری پس از قطع دارو عود کرد، اما در همه بیمارانی که به‌صورت ترکیبی با ایمی‌کیمود موضعی ۵ درصد و گلوکانتیم سیستمیک درمان شدند، بیماری به‌طور کامل بهبود یافت (۵۷). مطالعه‌ای مشابه که در کشور پرو بر روی بیمارانی با ضایعات اولسره روی صورت اجرا شد، نتایج مشابهی را با کاهش اسکار نهایی در گروه تحت درمان با کرم ایمی‌کیمود ۵ درصد و گلوکانتیم نسبت به گروه پلاسبو و گلوکانتیم نشان داد (۵۸). همچنین نتایج مطالعات دیگری که بر روی لیشمانیوز پوستی دنیای قدیم انجام گرفت، مؤید ناکارآمدی مصرف کرم‌های موضعی ایمی‌کیمود به‌تنهایی می‌باشد، در حالی که اگر مصرف این کرم‌ها به‌همراه مصرف ترکیبات آنتی‌موان باشد می‌توانیم شاهد اثر افزایشی درمانی باشیم (۶۰، ۵۹). ایمونوتراپی موش‌های آلوده به لیشمانیای ماژور توسط ایمی‌کیمود به‌همراه مصرف گلوکانتیم، نتایج بهتری را نسبت به مصرف ایمی‌کیمود به‌تنهایی داشت (۶۱). هر چند در یک مطالعه دیگر، هیچ‌گونه مزیت قابل توجهی در استفاده ترکیبی از ایمی‌کیمود و گلوکانتیم بر ضد لیشمانیا تروپیکا گزارش نشد (۶۲).

به هر حال، به‌نظر می‌رسد گزارش‌ها راجع به عملکرد این دارو برای رسیدن به یک نتیجه جامع کافی نبوده و نیاز به مطالعات بیشتر احساس می‌شود.

کلوتریمازول یک درصد و مایکونازول ۲ درصد را برای درمان ضایعات سالک در ۳۰ روز مقایسه کردند. نتایج نشان داد که در گروه مایکونازول، هیچ ضایعه‌ای بهبود کامل نداشت و فقط ۳۵/۵ درصد ضایعات کاهش اندازه نشان دادند. در مقابل در گروه کلوتریمازول ۱۵/۷٪ ضایعات بهبود کامل داشتند و ۴۷/۲ درصد کاهش اندازه نشان دادند که مؤید این نکته بود که در درمان موضعی، کلوتریمازول به‌طور معناداری مؤثرتر از مایکونازول است. هیچ‌گونه عارضه‌ای به‌جز خارش مختصر از این دو دارو در مطالعه مذکور گزارش نشد (۴۹).

استفاده موضعی از کتوکونازول ۲ درصد به‌مدت ۳ هفته نیز با اینکه یک داروی ایمن محسوب می‌شود و عارضه‌ای از آن مشاهده نشده است، نتوانست در دو پناهنده افغانی ساکن استرالیا سیر ضایعات سالک را به‌طور محسوس تغییر دهد (۵۰). در مطالعه مؤمنی و همکاران نیز، کتوکونازول موضعی در مقایسه با کرم دارونما تفاوت معناداری در اثربخشی و بهبود ضایعات نشان نداد (۵۱). به نظر می‌رسد که کتوکونازول خوراکی، به‌ویژه فرمول هیدرولیزشده، مؤثرتر از فرم موضعی باشد (۱). از نظر عوارض و اثرات جانبی استعمال فرمولاسیون موضعی دارو نیز مورد ویژه‌ای بجز خارش در چند مطالعه ذکر نشده است (۵۱)؛ اگر چه مطالعات بالینی برای نتیجه‌گیری کافی به نظر نمی‌رسد.

فلوکونازول نیز به‌علت عوارض جانبی بالقوه و هزینه‌های بالا بعید است که به‌عنوان اولین گزینه درمان در سالک بدون عارضه در نظر گرفته شود (۵۳، ۵۲). در یک مطالعه تجربی، Mussi و همکاران اثربخشی فلوکونازول موضعی را در مقایسه با پارومومایسین موضعی در موش‌های BALB/c آلوده به L. major مورد بررسی قرار دادند؛ در مطالعه آنها، اثربخشی پارومومایسین به‌طور معناداری بیشتر بود (۵۴).

ایتراکونازول نیز با اینکه به‌صورت خوراکی توانسته در عفونت موضعی لیشمانیا تروپیکا اثرات مفیدی در مقایسه با دارونما داشته باشد (۵۵)، به‌تنهایی چندان کارآمد نیست و نسبت به درمان ترکیبی هنگامی که با ایمیکیمود موضعی



◀ **میلنفوسین:**

مونوترپای هفته‌ای در دو سیکل ۱۰-۱۵ ثانیه‌ای با فاصله ۲۰ ثانیه با تزریق داخل ضایعه‌ای هفتگی گلوکانتیم به مدت ۶ هفته پرداخت. در پیگیری ۶ ماهه، ۵۸/۳ درصد در گروه سرمادرمانی و ۲۷/۸ درصد در گروه گلوکانتیم موضعی به درمان کامل دست یافته بودند (۶۹). یک کارآزمایی بالینی تصادفی که بر روی کودکان ایرانی صورت گرفت نیز مشخص کرد که سرمادرمانی نسبت تزریق داخل ضایعه‌ای گلوکانتیم کارکرد بهتری دارد و مؤثرتر است. سادگی اجرا، هزینه کمتر، نرخ پایین عوارض جدی و تحمل بالاتر بیمار نسبت به اجرای این روش، سرمادرمانی را به جایگزین درمانی مناسبی برای سالک در کودکان تبدیل کرده است (۶۹).

سرمادرمانی به‌عنوان مونوترپای در درمان ضایعات سالک غیر زخمی با اندازه کوچک و سیر حاد پذیرفته شده است و نتایج به دست آمده رضایت‌بخش و پیدایش عوارض در بین بیماران نادر بوده است؛ هر چند برای درمان ضایعات بزرگتر نیاز است که سرمادرمانی به‌همراه تزریق داخل ضایعه‌ای ترکیبات آنتیموان صورت بگیرد (۷۱، ۷۰).

همچنین طبق نتیجه برخی مطالعات، مشخص شده است که استفاده از ترکیب سرمادرمانی به‌همراه گلوکانتیم می‌تواند تأثیر به‌مراتب چشمگیرتری نسبت به عملکرد هر کدام از این دو روش به‌تنهایی داشته باشد (۷۳، ۷۲، ۷۰). یک کارآزمایی بالینی در ایران، سه روش تزریق داخل ضایعه‌ای گلوکانتیم، سرمادرمانی و ترکیب تزریق گلوکانتیم داخل ضایعه و سرمادرمانی را مقایسه کرد. سرمادرمانی با دو سیکل ۱۰-۳۰ ثانیه‌ای با فواصل ۲۰ ثانیه انجام گرفت و گلوکانتیم نیز به مقدار ۱/۵-۰/۲ میلی‌لیتر در هر هفته داخل ضایعات تزریق گردید. درمان کامل در گروهی که فقط گلوکانتیم دریافت کرده بودند در ۷۵ درصد بیماران، در گروهی که فقط سرمادرمانی شده بودند در ۷۰ درصد بیماران و در گروهی که ترکیب هر دو را دریافت کرده بودند در ۹۰ درصد بیماران مشاهده شد؛ اگر چه اختلاف معناداری گزارش نشد (۷۴).

طبق دستورالعمل راهنمای کشوری مراقبت سالک،

میلنفوسین (هگزادسیل فسفوکولین) خوراکی، دارای اثرات ضد لیشمانیوز احشایی است. مطالعات بالینی حیوانی، میلنفوسین موضعی را ارزیابی کرده و نشان داده‌اند که برای درمان سالک دنیای قدیم و دنیای جدید مفید است. یک کارآزمایی بالینی در سوریه، عدم کارایی فرم موضعی میلنفوسین ۶ درصد (Miltex) را برای درمان سالک دنیای قدیم نشان داد؛ اگر چه کارآزمایی بالینی جدیدی در ایران نشان از تأثیر بیشتر پماد میلنفوسین موضعی ۶ درصد یک‌بار در روز تا ۲۸ روز (۸۱٪ بهبودی) نسبت به گلوکانتیم موضعی دو بار در هفته تا ۲۸ روز (۵۰٪ بهبودی) در درمان سالک داشته است (۶۳-۶۵).

در یک مطالعه دیگر که بر روی موش‌های آزمایشگاهی BALB/c انجام گرفت، کارایی فعالیت ضد لیشمانیایی میلنفوسین به‌صورت موضعی بررسی شد. بدین منظور، Van Bocklaer و همکاران در مطالعه تجربی خود فرمولاسیون موضعی میلنفوسین ۶ درصد در آب، پروپیلن‌گلیکول، دی‌متیل‌ایزوسوربید اتر و اکتیل‌سالیسیلات را برای ضایعات لیشمانیوز به‌کار بردند و نتیجه گرفتند که فرمولاسیون موضعی این دارو برای درمان سالک گزینه مناسبی نمی‌باشد (۶۶).

**درمان‌های فیزیکی**◀ **سرمادرمانی:**

سرمادرمانی یا کرایوترپای (Cryosurgery) برای لیشمانیوز پوستی یک درمان جدید نیست. در یک مطالعه در سال ۱۹۸۲، کرایوترپای با استفاده از CO<sub>2</sub> در ۳۰ بیمار موجب بهبود ۱۰۰ درصدی بدون هیچ‌گونه اسکاری گردید (۶۷). بعدها مشخص شد که نیتروژن مایع نیز اثرات مشابهی دارد (۶۸). یک مطالعه کارآزمایی بالینی که توسط لایق و همکاران در سال ۲۰۰۹ انجام گرفت، به مقایسه سرمادرمانی با نیتروژن مایع در دمای ۱۹۵- درجه سانتی‌گراد به‌عنوان

روش‌های درمانی بسیار متفاوتی برای گرمادرمانی در مطالعات ذکر شده است که از آن جمله می‌توان به استعمال موضعی یک پد (pad) آغشته به آب داغ با دمای ۳۹-۴۱ درجه روی ضایعات، استفاده از امواج Infrared (فروسرخ) به مدت ۵-۶ هفته برای برانگیختن پاسخ ایمنی، ایجاد هیپرترمی با امواج Ultrasound (فراصوت) و استفاده از جریان مستقیم الکتریسیته نام برد. اما مسلماً بزرگترین پیشرفت در ترموتراپی، با معرفی دستگاه‌های بر پایه رادیوفرکوئسنسی (Local current field radiofrequency) صورت گرفت. این دستگاه‌ها در سال ۲۰۰۳ از سوی سازمان غذا و داروی آمریکا (FDA<sup>۱</sup>) برای درمان سالک تأیید شدند (۷۸).

از جمله معایب گرمادرمانی می‌توان به نیاز به بی‌حسی موضعی، هزینه بالای دستگاه‌ها و عوارض جانبی همچون سوختگی‌های سطحی درجه ۲، ادم و تاول بدون درد برای مدت یک هفته و عفونت‌های ثانویه باکتریایی اشاره کرد (۷۸).

یک کارآزمایی بالینی در ایران، روش گرمادرمانی موضعی کنترل شده توسط امواج رادیویی را با تزریق موضعی گلوکانتیم در ۴ هفته مقایسه کرد. نتایج این مطالعه نشان داد که بعد از گذشت ۶ ماه، میزان بهبودی در بیمارانی که تحت گرمادرمانی قرار گرفته بودند به طور معناداری بیشتر از گروهی بود که گلوکانتیم موضعی دریافت کرده بودند (۸۰/۷٪ در مقابل ۵۵/۳٪) (۷۹).

#### ◀ لیزر CO<sub>2</sub>:

اگرچه استفاده از لیزرهای تخریبی به ویژه CO<sub>2</sub> و غیرتخریبی مثل اربیوم گلس در درمان اسکار ناشی از سالک با موفقیت نسبی همراه بوده (۸۰)، با این حال لیزر CO<sub>2</sub> تا کنون بارها برای درمان موضعی سالک مورد استفاده قرار گرفته است. نتایج مطالعات مختلف نشان می‌دهد که لیزر CO<sub>2</sub>، مدل درمانی خوب و کارآمدی برای لیشمانیوز جلدی

کرایوتراپی هفته‌ای یک تا دو بار تا ۶ هفته و در صورت درمان ترکیبی با تزریق داخل ضایعه گلوکانتیم موضعی به صورت هر دو هفته یکبار توأم با تزریق داخل ضایعه گلوکانتیم هفته‌ای یکبار تا بهبودی کامل ضایعه یا حداکثر ۱۲ هفته تجویز می‌شود. برای انجام کرایوتراپی، بایستی قبل از درمان، سواب‌های پنبه‌ای متناسب با اندازه‌های ضایعات آماده گردد و درمانگر برای محافظت از خود حتماً دستکش و عینک بپوشد؛ سپس مقدار کافی از نیتروژن مایع را در لیوان یکبار مصرف ریخته و سواب پنبه‌ای را چندین ثانیه در آن نگهدارد تا کاملاً آغشته شود. در ادامه، سواب را به سرعت بر روی ضایعه نهاده و به مدت ۱۰ ثانیه طوری فشار دهد که ضایعه سفید گردد. این عمل بایستی در کل سطح ضایعه تا حاشیه ۲ میلی‌متر از پوست سالم اطراف آن انجام گیرد تا کل ضایعه سفید شود. این روش به کرایواسپری برتری دارد. در روش کرایواسپری، با کمک دستگاه اسپری، نیتروژن مایع از فاصله ۱ تا ۲ سانتی‌متری، روی ضایعه پاشیده می‌شود تا مانند روش قبل، کل ضایعه با حاشیه ۲ میلی‌متری از پوست سالم اطراف آن به مدت ۱۰ ثانیه سفید گردد (۱۳).

#### ◀ گرمادرمانی:

گرمادرمانی یا ترموتراپی، یک روش ساده و مقرون به صرفه است که می‌تواند تأثیرگذاری ترکیبات آنتی‌موان را افزایش دهد و نتایج درمان را بهبود بخشد. یک مطالعه کارآزمایی بالینی روی گرمادرمانی توسط دستگاه Radiofrequency (استفاده از امواج با فرکانس رادیویی) به مدت ۳۰ ثانیه که باعث ایجاد گرمای ۵۰ درجه سانتی‌گراد شد، توانست مدل درمانی مناسبی را که عملکرد قابل قبول و سرعت بالایی دارد، معرفی کند (۷۵). مکانیسم بالقوه در این روش، تخریب مستقیم انگل‌ها در اثر حرارت می‌باشد. گفته می‌شود انگل لیشمانیا توانایی تکثیر خود را در دمای بالای ۳۹ درجه سانتی‌گراد از دست می‌دهد؛ همچنین گزارش‌های دیگری نیز وجود دارند که از کارایی مناسب این شیوه درمانی پشتیبانی می‌کنند (۷۶، ۷۷).

<sup>1</sup> Food and Drug Administration

بررسی کارایی فوتودینامیک تراپی هفتگی برای ۴ هفته (با 5-ALA در کرم آب در روغن) از طریق نور قرمز مرئی با انرژی ۱۰۰ ژول بر سانتی متر مربع در مقایسه با کرم دارونما دو بار در روز به مدت ۲۸ روز پرداختند. بعد از گذشت دو ماه، ۹۳/۵ درصد در گروه درمان فوتودینامیک و ۱۳/۳ درصد در گروه دارونما کاملاً بهبود یافته بودند که نشان دهنده اختلاف معنادار بین نرخ بهبودی دو گروه بود (۴۲).

### سایر داروهای موضعی به کار رفته در درمان

#### سالک

##### ◀ اینترفرون گاما:

تزریق اینترفرون گاما داخل ضایعه، در درمان جذام، برخی سرطان‌ها، ایدز و بیماری گرانولوماتوز مزمن (CGD)<sup>۱</sup> استفاده شده است. در مطالعات آزمایشگاهی، نشان داده شده است که استفاده از این ترکیب، ظرفیت کشندگی انگل لیشمانیوز را در مونسیت‌های انسانی در سطح *in vitro* افزایش می‌دهد (۸۸، ۸۷). هر چند که در یک کارآزمایی بالینی در سوریه نشان داده شد که استفاده از تزریق موضعی ۲۵ µg اینترفرون گاما داخل ضایعه هفتگی به مدت ۵ هفته متوالی در مقابل تزریق موضعی گلوکانتیم طی مدت پنج هفته، اثربخشی به مراتب کمتری دارد، به شکلی که درصد بهبودی، ۳ درصد در مقابل ۷۶ درصد بود. همچنین میزان انگل موجود در ضایعات در گروه گلوکانتیم به مراتب کمتر بود. عوارض اینترفرون شامل درد در محل تزریق (که به طور عمده خفیف بود) و سردرد گزارش شده است (۸۹).

##### ◀ مترونیدازول:

مترونیدازول داخل ضایعه، اولین خط درمانی برای تریکومونازیس بوده و بعدها برای آمیبوزیس و ژیاوردیازیس استفاده گردید. تأثیر آن در درمان سالک جلدی هنوز مورد بحث است. گزارش‌های متعدد مورد-شاهدی و کارآزمایی‌های

است که به ندرت در بیماران عوارض ایجاد می‌کند (۸۱، ۴۲). برای درمان لیشمانیوز جلدی نوع خشک، لیزر CO<sub>2</sub> در مقایسه با روش ترکیبی سرمادرمانی به همراه تزریق داخل ضایعه‌ای گلوکانتیم، کارایی بالاتر و سرعت بهبودی بیشتری، آن هم در فقط یک جلسه درمانی نشان داده است (۸۱).

در یک مطالعه کارآزمایی بالینی در ایران، لیزر CO<sub>2</sub> ۳۰ وات به صورت ممتد به ضایعات تابانده شد و با درمان سیستمیک گلوکانتیم با دوز ۵۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم در روز به مدت ۱۵ روز مقایسه شد. ۶ هفته بعد از درمان، ۱۱ درصد بیماران گروه لیزر و ۱۲ درصد بیماران گروه گلوکانتیم به طور کامل درمان شده بودند (۸۱).

در مطالعه دیگری باز هم در ایران، لیزر ممتد ۳۰ وات CO<sub>2</sub> حداکثر ۳-۵ مرتبه به ضایعات تابانده شد و با ترکیب سرمادرمانی هفته درمیان و گلوکانتیم موضعی هفتگی، مقایسه گردید. درمان، تا ۱۲ هفته و یا تا بهبودی کامل ادامه یافت و نتایج نشان داد که ۹۴/۷ درصد در گروه لیزر و ۷۷/۹ درصد در گروه ترکیب سرمادرمانی و گلوکانتیم موضعی بهبود کامل داشتند که نشان دهنده کارایی بیشتر لیزر نسبت به این درمان ترکیبی است (۸۲).

##### ◀ درمان فوتودینامیک:

از بین بردن فرم آماستیگوت و پروماستیگوت انگل لیشمانیا به کمک نور، تکنیک جدیدی برای درمان لیشمانیوز جلدی است (۸۳، ۴۲). استفاده از داروهای حساس کننده به نور (Photosensitizer) مانند آلومینیوم فتالوسیانین کلرید (Aluminum phthalocyanine chloride)، می‌تواند فوتودینامیک تراپی را به روش مؤثرتری تبدیل کند (۸۴). به نظر می‌رسد جذب کنندگی بالای غشای انگل که دارای بار منفی است و میزان بالای Singlet Oxygen به همراه تأثیرات تعدیل کنندگی ایمنی می‌تواند عوامل اصلی افزایش کارایی روش فوتودینامیک تراپی در حضور داروهای حساس کننده به نور باشند (۸۵، ۸۶).

یک مطالعه کارآزمایی بالینی تصادفی شده در ایران، به

<sup>1</sup> Chronic granulomatous disease

نویسندگان بخش است، مطالعات بیشتر مسلماً در مورد این دارو نیز نیاز خواهد بود.

#### ◀ داپسون:

داپسون، یک سولفون سنتتیک است که به صورت خوراکی در درمان عفونت جذام و برخی درماتوزهای پوستی به کار می‌رود. این دارو اثرات مثبتی بر واکنش ایمنی سلولی، از طریق تأثیر بر سیتوکاین‌ها و گرانولوسیت‌ها و مسیر آلترناتیو کمپلمان دارد؛ اگرچه امکان سمیت آن باعث مصرف محدود آن در بسیاری از افراد شده است. فرمولاسیون موضعی آن امکان تأثیرات سیستمیک ثانویه را کاهش داده است. این فرم دارو، برای سالک دنیای قدیم در یک مطالعه در ایران به شکل ژل ۵ درصد داپسون همراه با تزریق داخل ضایعه گلوکانتیم در مقابل کرایوتراپی با تزریق داخل ضایعه گلوکانتیم، مقایسه و بررسی شد که تفاوت قابل ملاحظه‌ای بین دو درمان وجود نداشت (۹۸).

#### ◀ ترکیب کلریت فارماسوتیکال:

به نظر می‌رسد که فرم موضعی ترکیب ۰/۰۴۵ درصد کلریت فارماسوتیکال (DAC N-055)، ترکیبی برای تحریک بازسازی بافت‌هایی باشد که در جریان زخم‌های پوستی سالک آسیب دیده‌اند. یک کارآزمایی بالینی در افغانستان، این درمان را هم به تنهایی و هم در ترکیب با الکتروسرجری در مقابل تزریق داخل ضایعه گلوکانتیم مقایسه کرد که نتایج آن نشان داد در هر دو حالت، این ترکیب برای ترمیم ضایعات به صورت معنی‌داری بسیار کارآمدتر از تزریق داخل ضایعه گلوکانتیم است. تفاوت معنی‌داری نیز در عود ضایعات بین سه گروه وجود نداشت (۹۹).

#### ◀ تیوبن:

مطالعات ایرانی، نتایج امیدوارکننده‌ای را در مورد استفاده از فرم موضعی تیوزولان همراه با کلریدبنزوکسینیوم (تیوبن) گزارش کرده‌اند. تیوزولان که برای مدت‌های طولانی در درمان آکنه و پسوریازیس استفاده می‌شد، به‌عنوان یک داروی ایمن شناخته می‌شود. کارآزمایی بالینی دیگری در ایران نیز

بالینی انجام شده در عراق، نشان از میزان بهبود خوب با تزریق داخل ضایعه مترونیدازول در درمان سالک جلدی دنیای قدیم دارد (۹۰)؛ اگر چه کارآزمایی بالینی اخیر صورت گرفته در ایران، نشان از عدم تأثیر آن دارد و میزان بهبودی به مراتب کمتری را نسبت به تزریق داخل ضایعه گلوکانتیم (۱۶٪ در مقابل ۷۲٪) در ۸ هفته درمان گزارش کرده است (۹۱). به‌علاوه تزریق داخل ضایعه مترونیدازول نیز دردناک است، اگرچه شدت درد آن نسبت به گلوکانتیم کمتر گزارش شده است (۹۱).

#### ◀ سیتاماکین:

سیتاماکین (Sitamaquine)، یکی از آنالوگ‌های پریماکین است که از جمله داروهای ضد مالاریا نیز به حساب می‌آید. طبق گزارش‌های منتشر شده، این دارو برای درمان کالآزار عملکرد ضعیف و سمیت بالایی دارد (۹۳، ۹۲). معمول‌ترین عوارض جانبی حاصل از این دارو، استفراغ، سوء هاضمه، سیانوزه‌شدن و سندرم نفروتیک متعاقب گلومرولونفریت است (۹۴). در یک مطالعه آزمایشی، فرمولاسیون موضعی سیتاماکین هیچ‌گونه اثر قابل توجهی بر روند پیشرفت ضایعات و بار انگلی لیشمانیوز جلدی از خود نشان نداد (۹۵). به هر حال، با توجه به اینکه شناخت کمی نسبت به کارکرد این ترکیب وجود دارد، بررسی‌های بیشتری را در آینده می‌طلبد.

#### ◀ بوپارواکن:

بوپارواکن (Buparvaquone)، یکی از مشتقات هیدروکسینفتوکینون (hydroxynaphthoquinone) است که بر خلاف فرم پیش‌داری خود، قادر به انتشار از طریق پوست نیست (۹۶). گزارش‌های به نسبت کمی راجع به اثر درمانی این دارو بر روی لیشمانیوز در دسترس است که نشان می‌دهد بر طبق مطالعات آزمایشگاهی، هم فرمولاسیون ژل آبکی و هم فرم امولسیون آب در روغن بوپارواکن به‌طور معناداری اندازه ضایعات جلدی و بار انگلی را کاهش می‌دهند (۹۷). اگرچه این موارد نشان‌دهنده یک درمان موضعی

تیوبن موضعی همراه با کرایوتراپی را در مقابل تزریق داخل ضایعه گلوکانتیم همراه با کرایوتراپی، بررسی و مقایسه کرد و نشان داد که تیوبن موضعی همراه با کرایوتراپی، کارآمدی خوب و اثرات جانبی کمتری نسبت به تزریق داخل ضایعه گلوکانتیم در درمان سالک جلدی دنیای قدیم دارد (۱۰۰-۱۰۲).

**سولفات روی:**

تزریق سولفات روی ۲ درصد در داخل ضایعه، تأثیر ضد لیشمانیایی مستقیم بر گونه‌های *L. Tropica* و *L. Major* هم در سطح *In vitro* و هم در سطح *In vivo* دارد. در یک کارآزمایی بالینی در ایران، این ترکیب با تزریق داخل ضایعه گلوکانتیم (هر یک ۶ مرتبه تزریق هفتگی) مقایسه شد که نتایج نشان داد میزان بهبودی آن ۲۲ درصد و میزان بهبودی گلوکانتیم موضعی ۵۱ درصد بوده است؛ هر چند تفاوت آماری معنی‌داری مشاهده نشده بود. کارآزمایی بالینی دیگری از ایران، تزریق دونوبتی زینک سولفات با دو هفته فاصله را با گلوکانتیم موضعی مقایسه کرده و میزان بهبودی ۳۳ درصد در مقابل ۸۰ درصد به دست آورده بود که باز هم مؤید عدم کارایی چندان مناسب سولفات روی می‌باشد (۱۰۳، ۱۰۴).

### عصاره‌های گیاهی

تأثیر عصاره‌های گیاهی چندین گیاه مختلف برای مقابله با فرم‌های پروماستیگوت و یا آماستیگوت انگل به ترتیب در محیط‌های کشت و در مدل‌های حیوانی مورد بررسی و آزمایش قرار گرفته است، اما اغلب آن‌ها در بالین مورد کارآزمایی قرار نگرفته‌اند. عصاره گیاهی Z-HE که ترکیبی از چندین گیاه از تیره‌های مختلف و به‌طور مثال پنیرک است، یک مثال از عصاره‌های گیاهی موضعی است که در ایران مورد استفاده قرار گرفته است (۱۱۱)؛ اما تاکنون از مراکز دیگر در سراسر جهان هیچ‌گونه گزارش تأییدی منتشر نشده است (۱۱۲). انتظار می‌رود مطالعات در مورد عصاره‌های گیاهی که در حال حاضر انجام می‌شود، داده‌های بیشتر و جدیدی را که احتمالاً برای درمان لیشمانیوز مناسب است،

### محلول‌های پرتونیک کلرایدسديم:

محلول‌های پرتونیک کلرایدسديم (HSCS)، از طریق مکانیسم اسمز عمل می‌کند و بافت‌های محاط بر گرانولومای انگل را تخریب می‌کند. به نظر می‌رسد این روش درمان موضعی امن، ارزان و مؤثر باشد (۱۰۵). در یک کارآزمایی بالینی، تزریق موضعی محلول HSCS ۵ درصد منجر به بهبودی ۲۵٪ ضایعات و تزریق موضعی گلوکانتیم منجر به بهبودی ۳۳٪ ضایعات گردید و عارضه خاصی نیز در بیماران دریافت‌کننده HSCS مشاهده نشد (۶۴).

### عسل:

در مقاله‌ای در سال ۱۹۹۷ برای نخستین بار از مصرف موضعی عسل به‌عنوان یک شیوه درمانی برای لیشمانیوز

ارائه دهد.

#### ◀ مورفین:

اثر ایمنومودولاتوری مورفین، طی ده‌ها سال در پزشکی بالینی شناخته شده است. طبق گزارش‌ها، تلقیح موضعی مورفین در درمان سالک مؤثر بوده است (۱۱۳). بررسی‌های آزمایشگاهی نشان داده که مورفین در برخی غلظت‌ها بر روی گونه‌های پروماستیگوت لیشمانیای ماژور مؤثر بوده است؛ با این حال، در ارزیابی *In vivo* که بر روی موش‌های BALB/c انجام گرفت، هیچ تأثیری مشاهده نشد (۱۱۴). با توجه به نتایج *In vitro*، بررسی اثرات مورفین در غلظت‌های مختلف در مدل‌های حیوانی، ارزش مطالعاتی بالایی دارد.

#### ◀ نیتریک اکساید:

نیتریک اکساید (NO) که به وسیله ماکروفاژها سنتز می‌شود، یک مولکول کلیدی در مکانیسم‌های دفاعی است که دارای قابلیت‌های ضد میکروبی نیز هست. این مولکول، طی یک فرآیند غیرآنزیمی از نیتريت تولید می‌شود و در غلظت‌های بالا می‌تواند روی ماکروفاژها اثرات سمی بگذارد (۱۱۵). استعمال موضعی این دارو به همراه استفاده از گلیسرین‌تری‌نترات به‌عنوان آزادکننده اگزوزن NO، نتایج موفقیت‌آمیزی را نشان داده است (۱۱۶). با این وجود، مصرف موضعی نیتریک اکساید ۳ درصد به همراه سرمدرمانی در مقایسه با سرمدرمانی به‌تنهایی، مزیت درمانی بیشتری را از خود نشان نداد (۱۱۷).

### نتیجه‌گیری

اگرچه درمان سیستمیک با ترکیبات پنج‌ظرفیتی آنتیموان هنوز جزء درمان استاندارد، پایه و خط اول است، اما پاسخ ناکافی به درمان و پیدایش مقاومت دارویی و همچنین عوارض جانبی، باعث عمده نگرانی‌ها می‌باشد و گاهی اوقات

پزشکان برای انتخاب مناسب‌ترین گزینه درمانی سردرگم می‌شوند. سازمان بهداشت جهانی و دیگر متخصصان، بر استفاده از درمان‌های موضعی برای درمان لیشمانیوز پوستی بدون عارضه تأکید دارند که با کاهش عوارض جانبی و هزینه درمان و نیز افزایش پذیرش درمان از سمت بیمار، منجر به افزایش اثربخشی درمان خواهد شد. در بین درمان‌های موضعی استفاده‌شده در لیشمانیوز پوستی دنیای قدیم به‌ویژه ناشی از لیشمانیا تروپیکا، درمان با تزریق داخل ضایعه گلوکانتیم همچنان مؤثرتر از سایرین است که در همراهی با کرایوتراپی اثربخشی آن افزایش می‌یابد؛ که البته گاهی بروز عوارض موضعی و سیستمیک و همچنین عدم پذیرش از جانب برخی بیماران به‌ویژه کودکان، مانع بزرگی برای به‌کارگرفتن آن است. علی‌رغم پیشرفت‌های به دست آمده در معرفی روش‌های درمانی جدیدتر و مؤثرتر و کم‌عارضه‌تر، لیشمانیوز پوستی همچنان یک مشکل عمده بهداشتی به‌ویژه در کشورهای است که از لحاظ اجتماعی و اقتصادی در سطح پایینی هستند. در دسترس بودن دارو، مدت زمان درمان و هزینه‌ها، از جمله عوامل مهم در به کار بردن مدل‌های جدید درمانی در مناطق اندمیک هستند. باید یادآوری شود که ارزیابی اثربخشی هر فاکتور درمانی در بیماری، با بهبودی خودبه‌خودی مانند لیشمانیوز پوستی بسیار دشوار است. مطالعات کارآزمایی بالینی دو سوکور، تصادفی و کنترل شده با پلاسبو باید به‌طور مناسب طراحی شده و برای یافتن درمان‌های مؤثر جدید مورد استفاده قرار گیرند.

### تقدیر و تشکر

از همکاری صمیمانه خانم اکرم السادات مومن‌زاده قدردانی می‌نماییم.

## منابع:

- 1- Singh S, Sivakumar R. Challenges and new discoveries in the treatment of leishmaniasis. *J Infect Chemother*. 2004; 10(6): 307-15. DOI: 10.1007/s10156-004-0348-9
- 2- Reithinger R, Dujardin JC, Louzir H, Pirmez C, Alexander B, Brooker S. Cutaneous leishmaniasis. *Lancet Infect Dis*. 2007; 7(9): 581-96. DOI: 10.1016/S1473-3099(07)70209-8
- 3- van Hees CL, Naafs B. Cutaneous leishmaniasis. *Antibiotic and Antifungal Therapies in Dermatology*. Springer; 2016.
- 4- David CV, Craft N. Cutaneous and mucocutaneous leishmaniasis. *Dermatol Ther*. 2009; 22(6): 491-502. doi: 10.1111/j.1529-8019.2009.01272.x.
- 5- Bailey MS, Lockwood DN. Cutaneous leishmaniasis. *Clin Dermatol*. 2007; 25(2): 203-11. DOI: 10.1016/j.clindermatol.2006.05.008
- 6- Yaghoobi-Ershadi MR, Jafari R, Hanafi-Bojd AA. A new epidemic focus of zoonotic cutaneous leishmaniasis in central Iran. *Ann Saudi Med*. 2004; 24(2): 98-101. DOI: 10.5144/0256-4947.2004.98
- 7- Masmoudi A, Hariz W, Marrekchi S, Amouri M, Turki H. Old World cutaneous leishmaniasis: diagnosis and treatment. *J Dermatol Case Rep*. 2013; 7(2): 31-41.
- 8- Fazaeli A, Fouladi B, Hashemi-Shahri S, Sharifi I. Clinical features of cutaneous leishmaniasis and direct PCR-based identification of parasite species in a new focus in southeast of Iran. *Iranian J Publ Health*. 2008; 37(3): 44-51.
- 9- Fazaeli A, Fouladi B, Sharifi I. Emergence of cutaneous leishmaniasis in a border area at south-east of Iran: an epidemiological survey. *J Vector Borne Dis*. 2009; 46(1): 36-43.
- 10- Fouladi B, Sharifi I, Hashemi Shahri S, Moradgholi HR, Sarabandi-No A, Ebrahimzadeh A, et al. Evaluation of a direct PCR in comparison with routine microscopy and in vitro culture for diagnosis of cutaneous leishmaniasis. *Tabib-e-Shargh*. 2007; 9(3): 181-9. [Persian]
- 11- Reithinger R, Mohsen M, Aadil K, Sidiqi M, Erasmus P, Coleman PG. Anthroponotic cutaneous leishmaniasis, Kabul, Afghanistan. *Emerg Infect Dis*. 2003; 9(6): 727-9. DOI: 10.3201/eid0906.030026
- 12- Yücel A, Günaştı S, Denli Y, Uzun S. Cutaneous leishmaniasis: new dermoscopic findings. *Int J Dermatol*. 2013; 52(7): 831-7. doi: 10.1111/j.1365-4632.2012.05815.x.
- 13- Shirzadi MR; Minstri of Health and Medical Education, Deputy of Health, Center for Management of Communicable Diseases, Department of Human and Animal Communicable Diseases. [Guide to Cutaneous Leishmaniasis Care in Iran]. 1<sup>st</sup> ed. Tehran: Negahearmani; 2012. [Persian]
- 14- Olliaro P, Vaillant M, Arana B, Grogl M, Modabber F, Magill A, et al. Methodology of clinical trials aimed at assessing interventions for cutaneous leishmaniasis. *PLoS Negl Trop Dis*. 2013; 7(3): e2130. doi: 10.1371/journal.pntd.0002130.
- 15- Olliaro P, Grogl M, Boni M, Carvalho EM, Chebli H, Cisse M, et al. Harmonized clinical trial methodologies for localized cutaneous leishmaniasis and potential for extensive network with capacities for clinical evaluation. *PLoS Negl Trop Dis*. 2018; 12(1): e0006141. doi: 10.1371/journal.pntd.0006141.
- 16- Taheri AR, Alikhani S, Sazgarnia A, Salehi M, Amlashi SV. Digital volumetric measurement of cutaneous leishmaniasis lesions: Blur estimation method. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2017; 83(3): 307-11. doi: 10.4103/ijdv1.IJDVL\_134\_16.
- 17- Ameen M. Cutaneous leishmaniasis: therapeutic strategies and future directions. *Expert Opin Pharmacother*. 2007; 8(16): 2689-99. DOI: 10.1517/14656566.8.16.2689
- 18- Minodier P, Parola P. Cutaneous leishmaniasis treatment. *Travel Med Infect Dis*. 2007; 5(3): 150-8. DOI: 10.1016/j.tmaid.2006.09.004
- 19- Tuon FF, Amato VS, Graf ME, Siqueira AM, Nicodemo AC, Amato Neto V. Treatment of New World cutaneous leishmaniasis—a systematic review with a meta-analysis. *Int J Dermatol*. 2008; 47(2): 109-24. doi: 10.1111/j.1365-4632.2008.03417.x.

- 20- Ouellette M, Drummelsmith J, Papadopoulou B. Leishmaniasis: drugs in the clinic, resistance and new developments. *Drug Resist Updat*. 2004; 7(4-5): 257-66. DOI: 10.1016/j.drup.2004.07.002
- 21- Croft SL, Sundar S, Fairlamb AH. Drug resistance in leishmaniasis. *Clin Microbiol Rev*. 2006; 19(1): 111-26. DOI: 10.1128/CMR.19.1.111-126.2006
- 22- Croft SL, Yardley V. Chemotherapy of leishmaniasis. *Curr Pharm Des*. 2002; 8(4): 319-42. DOI: 10.2174/1381612023396258
- 23- Maleki M, Javidi Z, Taheri AR, Ebrahimi Rad M, Rasti M. A study of hematologic, hepatic and renal side effects of intramuscular injection of meglumine antimoniate (Glucantime) on patients with cutaneous Leishmaniasis. *Med J Mashhad Univ Med Sci*. 2007; 50(3): 371-8.
- 24- Masmoudi A, Maalej N, Mseddi M, Souissi A, Turki H, Boudaya S, et al. [Glucantime injection: benefit versus toxicity]. *Med Mal Infect*. 2005; 35(1): 42-5. DOI: 10.1016/j.medmal.2004.07.032
- 25- Lee SA, Hasbun R. Therapy of cutaneous leishmaniasis. *Int J Infect Dis*. 2003;7(2): 86-93. DOI: 10.1016/s1201-9712(03)90002-6
- 26- Aronson N, Herwaldt BL, Libman M, Pearson R, Lopez-Velez R, Weina P, 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). *Clin Infect Dis*. 2016; 63(12): e202-e64. DOI: 10.1093/cid/ciw742
- 27- Alkhawajah A, Larbi E, Al-Gindan Y, Abahusseini A, Jain S. Treatment of cutaneous leishmaniasis with antimony: intramuscular versus intralesional administration. *Ann Trop Med Parasitol*. 1997; 91(8): 899-905. DOI: 10.1080/00034989760284
- 28- Mujtaba G, Khalid M. Weekly vs. fortnightly intralesional meglumine antimoniate in cutaneous leishmaniasis. *Int J Dermatol*. 1999; 38(8): 607-9. DOI: 10.1046/j.1365-4362.1999.00769.x
- 29- Uzun S, Durdu M, Culha G, Allahverdiyev AM, Memisoglu HR. Clinical features, epidemiology, and efficacy and safety of intralesional antimony treatment of cutaneous leishmaniasis: recent experience in Turkey. *J Parasitol*. 2004; 90(4): 853-9. DOI: 10.1645/GE-185R
- 30- Bogenrieder T, Lehn N, Landthaler M, Stolz W. Treatment of Old World cutaneous leishmaniasis with intralesionally injected meglumine antimoniate using a Dermojet device. *Dermatology*. 2003; 206(3): 269-72. DOI: 10.1159/000068899
- 31- Heras-Mosteiro J, Monge-Maillo B, Pinart M, Pereira PL, Garcia-Carrasco E, Cuadrado PC, et al. Interventions for Old World cutaneous leishmaniasis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017; 11: CD005067. doi: 10.1002/14651858.CD005067.pub4.
- 32- Arana BA, Mendoza CE, Rizzo NR, Kroeger A. Randomized, controlled, double-blind trial of topical treatment of cutaneous leishmaniasis with paromomycin plus methylbenzethonium chloride ointment in Guatemala. *Am J Trop Med Hyg*. 2001; 65(5): 466-70. DOI: 10.4269/ajtmh.2001.65.466
- 33- Fernández MM, Malchiodi EL, Algranati ID. Differential effects of paromomycin on ribosomes of *Leishmania mexicana* and mammalian cells. *Antimicrob Agents Chemother*. 2011; 55(1): 86-93. doi: 10.1128/AAC.00506-10.
- 34- Armijos RX, Weigel MM, Calvopiña M, Mancheno M, Rodriguez R. Comparison of the effectiveness of two topical paromomycin treatments versus meglumine antimoniate for New World cutaneous leishmaniasis. *Acta trop*. 2004; 91(2): 153-60. DOI: 10.1016/j.actatropica.2004.03.009
- 35- Neva FA, Ponce C, Ponce E, Kreutzer R, Modabber F, Olliaro P. Non-ulcerative cutaneous leishmaniasis in Honduras fails to respond to topical paromomycin. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 1997; 91(4): 473-5. doi: 10.1016/S0035-9203(97)90290-X
- 36- Iraj F, Sadeghinia A. Efficacy of paromomycin ointment in the treatment of cutaneous leishmaniasis: results of a double-blind, randomized trial in Isfahan, Iran. *Ann Trop Med Parasitol*. 2005; 99(1): 3-9. doi: 10.1179/136485905X16372
- 37- Faghihi G, Tavakoli-Kia R. Treatment of cutaneous leishmaniasis with either topical paromomycin or intralesional



- meglumine antimoniate. *Clin Exp Dermatol.* 2003; 28(1): 13-6. doi: 10.1046/j.1365-2230.2003.01169.x
- 38- Shazad B, Abbaszadeh B, Khamesipour A. Comparison of topical paromomycin sulfate (twice/day) with intralesional meglumine antimoniate for the treatment of cutaneous leishmaniasis caused by *L. major*. *Eur J Dermatol.* 2005; 15(2): 85-7.
- 39- Grogil M, Schuster BG, Ellis WY, Berman JD. Successful topical treatment of murine cutaneous leishmaniasis with a combination of paromomycin (Aminosidine) and gentamicin. *J Parasitol.* 1999; 85(2) 354-9.
- 40- El-On J, Jacobs GP, Witztum E, Greenblatt CL. Development of topical treatment for cutaneous leishmaniasis caused by *Leishmania major* in experimental animals. *Antimicrob Agents Chemother.* 1984; 26(5): 745-51. DOI: 10.1128/aac.26.5.745
- 41- Carneiro G, Santos DC, Oliveira MC, Fernandes AP, Ferreira LS, Ramaldes GA, et al. Topical delivery and in vivo antileishmanial activity of paromomycin-loaded liposomes for treatment of cutaneous leishmaniasis. *J Liposome Res.* 2010; 20(1): 16-23. doi: 10.3109/08982100903015025.
- 42- Asilian A, Davami M. Comparison between the efficacy of photodynamic therapy and topical paromomycin in the treatment of Old World cutaneous leishmaniasis: a placebo-controlled, randomized clinical trial. *Clin Exp Dermatol.* 2006; 31(5): 634-7. DOI: 10.1111/j.1365-2230.2006.02182.x
- 43- Stanimirović A, Stipić T, Skerlev M, Basta-Juzbašić A. Treatment of cutaneous leishmaniasis with 20% paromomycin ointment. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 1999; 13(3): 214-7. DOI: 10.1111/j.1468-3083.1999.tb00886.x
- 44- Frankenburg S, Glick D, Klaus S, Barenholz Y. Efficacious topical treatment for murine cutaneous leishmaniasis with ethanolic formulations of amphotericin B. *Antimicrob Agents Chemother.* 1998; 42(12): 3092-6.
- 45- Vardy D, Barenholz Y, Cohen R, Zvulunov A, Biton A, Klaus S, et al. Topical Amphotericin B for Cutaneous Leishmaniasis. *Arch Dermatol.* 1999; 135(7): 856-7. doi:10-1001/pubs.Arch Dermatol.
- 46- Layegh P, Rajabi O, Jafari MR, Emamgholi Tabar Malekshah P, Moghiman T, Ashraf H, et al. Efficacy of topical liposomal amphotericin B versus intralesional meglumine antimoniate (Glucantime) in the treatment of cutaneous leishmaniasis. *J Parasitol Res.* 2011; 2011: 656523. doi: 10.1155/2011/656523.
- 47- Goyonlo VM, Vosoughi E, Kiafar B, Nahidi Y, Momenzadeh A, Taheri AR. Efficacy of intralesional amphotericin B for the treatment of cutaneous leishmaniasis. *Indian J Dermatol.* 2014; 59(6): 631. doi: 10.4103/0019-5154.143571
- 48- Arana B, Rizzo N, Diaz A. Chemotherapy of cutaneous leishmaniasis: a review. *Med Microbiol Immunol.* 2001; 190(1-2): 93-5. DOI: 10.1007/s004300100089
- 49- Larbi EB, al-Khawajah A, al-Gindan Y, Jain S, Abahusain A, al-Zayer A. A randomized, double-blind, clinical trial of topical clotrimazole versus miconazole for treatment of cutaneous leishmaniasis in the eastern province of Saudi Arabia. *Am J Trop Med Hyg.* 1995; 52(2): 166-8. DOI: 10.4269/ajtmh.1995.52.166
- 50- Storer E, Wayte J. Cutaneous leishmaniasis in Afghani refugees. *Australas J Dermatol.* 2005; 46(2): 80-3. DOI: 10.1111/j.1440-0960.2005.00146.x
- 51- Momeni AZ, Aminjavaheri M, Omidghaemi MR. Treatment of cutaneous leishmaniasis with ketoconazole cream. *J Dermatolog Treat.* 2003; 14(1): 26-9. DOI: 10.1080/09546630305552
- 52- Zonios DI, Bennett JE, editors. Update on azole antifungals. *Semin Respir Crit Care Med.* 2008; 29(2): 198-210. DOI: 10.1055/s-2008-1063858
- 53- 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; 346(12): 891-5. DOI: 10.1056/NEJMoa011882
- 54- Mussi SV, Fernandes AP, Ferreira LA. Comparative study of the efficacy of formulations containing fluconazole or paromomycin for topical treatment of infections by *Leishmania (Leishmania) major* and *Leishmania (Leishmania) amazonensis*. *Parasitol Res.* 2007; 100(6): 1221-6. DOI: 10.1007/s00436-006-0394-6
- 55- González U, Pinart M, Reveiz L, Alvar J. Interventions for Old World cutaneous leishmaniasis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008; (4): CD005067. doi: 10.1002/14651858.CD005067.pub3.
- 56- Al-Mutairi N, Alshiltawy M, Khalawany ME, Joshi A, Eassa BI, Manchanda Y, et al. Tropical medicine rounds:

- Treatment of Old World cutaneous leishmaniasis with dapsone, itraconazole, cryotherapy, and imiquimod, alone and in combination. *Int J Dermatol.* 2009; 48(8): 862-9. DOI: 10.1111/j.1365-4632.2008.04010.x
- 57- Arevalo I, Tulliano G, Quispe A, Spaeth G, Matlashewski G, Llanos-Cuentas 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. DOI: 10.1086/518172
- 58- Miranda-Verástegui C, Llanos-Cuentas A, Arevalo I, Ward BJ, Matlashewski G. Randomized, double-blind 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. DOI: 10.1086/429238
- 59- Arevalo I, Ward B, Miller R, Meng TC, Najar E, Alvarez E, et al. Successful treatment of drug-resistant cutaneous leishmaniasis in humans by use of imiquimod, an immunomodulator. *Clin Infect Dis.* 2001; 33(11): 1847-51. Doi: 10.1086/324161
- 60- Seeberger J, Daoud S, Pammer J. Transient effect of topical treatment of cutaneous leishmaniasis with imiquimod. *Int J Dermatol.* 2003; 42(7): 576-9. DOI: 10.1046/j.1365-4362.2003.01955.x
- 61- Khalili G, Dobakhti F, Mahmoudzadeh Niknam H, Khaze V, Partovi F. Immunotherapy with imiquimod increases the efficacy of glucantime therapy of *Leishmania major* infection. *Iran J Immunol.* 2011; 8(1): 45-51. doi: IJIV8i1A6.
- 62- Firooz A, Khamesipour A, Ghoorchi MH, Nassiri-Kashani M, Eskandari SE, Khatami A, et al. Imiquimod in combination with meglumine antimoniate for cutaneous leishmaniasis: a randomized assessor-blind controlled trial. *Arch Dermatol.* 2006; 142(12): 1575-9. DOI: 10.1001/archderm.142.12.1575
- 63- Asilian A, Omrani S, Nilforoushzadeh Ma. Comparing The Effects Of Topical Miltefosine And Glucantime In Treatment Of Cutaneous Leishmaniasis. 2014.
- 64- Garnier T, Croft SL. Topical treatment for cutaneous leishmaniasis. *Curr Opin Investig Drugs.* 2002; 3(4): 538-44.
- 65- Schmidt-Ott R, Klenner T, Overath P, Aebischer T. Topical treatment with hexadecylphosphocholine (Miltex) efficiently reduces parasite burden in experimental cutaneous leishmaniasis. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 1999; 93(1): 85-90. DOI: 10.1016/s0035-9203(99)90192-x
- 66- Van Bocxlaer K, Yardley V, Murdan S, Croft SL. Topical formulations of miltefosine for cutaneous leishmaniasis in a BALB/c mouse model. *J Pharm Pharmacol.* 2016; 68(7): 862-72. doi: 10.1111/jphp.12548.
- 67- Bassiouny A, El Meshad M, Talaat M, Kutty K, Metawaa B. Cryosurgery in cutaneous leishmaniasis. *Br J Dermatol.* 1982; 107(4): 467-74. Doi: 10.1111/j.1365-2133.1982.tb00390.x
- 68- Leibovici V, Aram H. Cryotherapy in acute cutaneous leishmaniasis. *Int J Dermatol.* 1986; 25(7): 473-5. DOI: 10.1111/j.1365-4362.1986.tb03461.x
- 69- Layegh P, Pezeshkpoor F, Soruri AH, Naviafar P, Moghiman T. Efficacy of cryotherapy versus intralesional meglumine antimoniate (glucantime) for treatment of cutaneous leishmaniasis in children. *Am J Trop Med Hyg.* 2009; 80(2): 172-5.
- 70- Asilian A, Sadeghinia A, Faghihi G, Momeni A. Comparative study of the efficacy of combined cryotherapy and intralesional meglumine antimoniate (Glucantime®) vs. cryotherapy and intralesional meglumine antimoniate (Glucantime®) alone for the treatment of cutaneous leishmaniasis. *Int J Dermatol.* 2004; 43(4): 281-3. DOI: 10.1111/j.1365-4632.2004.02002.x
- 71- Bumb RA, Satoskar AR. Radiofrequency-induced heat therapy as first-line treatment for cutaneous leishmaniasis. Expert review of anti-infective therapy. 2011; 9(6): 623-5. Doi: 10.1586/eri.11.50
- 72- el Darouti MA, Al Rubaie SM. Cutaneous leishmaniasis: treatment with combined cryotherapy and intralesional stibogluconate injection. *Int J Dermatol.* 1990; 29(1): 56-9. DOI: 10.1111/j.1365-4362.1990.tb03759.x
- 73- van Thiel PP, Leenstra T, de Vries HJ, van der Sluis A, van Gool T, Krull AC, et al. Cutaneous leishmaniasis (*Leishmania major* infection) in Dutch troops deployed in northern Afghanistan: epidemiology, clinical aspects, and treatment. *Am J Trop Med Hyg.* 2010; 83(6): 1295-300. doi: 10.4269/ajtmh.2010.10-0143
- 74- Salmanpour R1, Handjani F, Nouhpisheh MK. Comparative study of the efficacy of oral ketoconazole with intralesional meglumine antimoniate (Glucantime) for the treatment of cutaneous leishmaniasis. *J Dermatolog Treat.* 2001;

- 12(3): 159-62. doi: 10.1080/09546630152607899
- 75- Reithinger R, Mohsen M, Wahid M, Bismullah M, Quinnell R, Davies C, et al. Efficacy of thermotherapy to treat cutaneous leishmaniasis caused by *Leishmania tropica* in Kabul, Afghanistan: a randomized, controlled trial. *Clin Infect Dis*. 2005; 40(8): 1148-55. DOI: 10.1086/428736
- 76- Vega JC, Sanchez BF, Montero LM, Montaña R, del Pilar Mahecha M, Dueñas B, et al. The efficacy of thermotherapy to treat cutaneous leishmaniasis in Colombia: a comparative observational study in an operational setting. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 2009; 103(7): 703-6. doi: 10.1016/j.trstmh.2008.10.039.
- 77- Aronson NE, Wortmann GW, Byrne WR, Howard RS, Bernstein WB, Marovich MA, et al. A randomized controlled trial of local heat therapy versus intravenous sodium stibogluconate for the treatment of cutaneous *Leishmania major* infection. *PLoS Negl Trop Dis*. 2010; 4(3): e628. doi: 10.1371/journal.pntd.0000628.
- 78- Badgwell Doherty C, Doherty SD, Rosen T. Thermotherapy in dermatologic infections. *J Am Acad Dermatol*. 2010; 62(6): 909-27; quiz 928. doi: 10.1016/j.jaad.2009.09.055.
- 79- Sadeghian G, Nilfroushzadeh M, Iraj F. Efficacy of local heat therapy by radiofrequency in the treatment of cutaneous leishmaniasis, compared with intralesional injection of meglumine antimoniate. *Clin Exp Dermatol*. 2007; 32(4): 371-4. DOI: 10.1111/j.1365-2230.2007.02405.x
- 80- Taheri AR, Mashayekhi-Goyonlo V, Salehi M, Mohammadzadeh H. Non-Ablative Fractional 1,540-nm Er: Glass Laser in the Treatment of Atrophic Cutaneous Leishmaniasis Scars. *Lasers Surg Med*. 2020; 52(2): 182-7. DOI: 10.1002/lsm.23136
- 81- Asilian A, Sharif A, Faghihi G, Enshaeieh Sh, Shariati F, Siadat AH. Evaluation of CO2 laser efficacy in the treatment of cutaneous leishmaniasis. *Int J Dermatol*. 2004; 43(10): 736-8. DOI: 10.1111/j.1365-4632.2004.02349.x
- 82- Shamsi Meymandi S, Zandi S, Aghaie H, Heshmatkhan A. Efficacy of CO(2) laser for treatment of anthroponotic cutaneous leishmaniasis, compared with combination of cryotherapy and intralesional meglumine antimoniate. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2011; 25(5): 587-91. doi: 10.1111/j.1468-3083.2010.03781.x.
- 83- Lee Y, Baron ED. Photodynamic therapy: current evidence and applications in dermatology *Semin Cutan Med Surg*. 2011; 30(4): 199-209. doi: 10.1016/j.sder.2011.08.001.
- 84- Dutta S, Ray D, Kolli BK, Chang KP. Photodynamic sensitization of *Leishmania amazonensis* in both extracellular and intracellular stages with aluminum phthalocyanine chloride for photolysis in vitro. *Antimicrob Agents Chemother*. 2005; 49(11): 4474-84.
- 85- Akilov OE, Kosaka S, O'Riordan K, Song X, Sherwood M, Flotte TJ, et al. The role of photosensitizer molecular charge and structure on the efficacy of photodynamic therapy against *Leishmania* parasites. *Chem Biol*. 2006; 13(8): 839-47. DOI: 10.1016/j.chembiol.2006.06.008
- 86- Akilov OE, Kosaka S, O'Riordan K, Hasan T. Photodynamic therapy for cutaneous leishmaniasis: the effectiveness of topical phenothiaziniums in parasite eradication and Th1 immune response stimulation. *Photochem Photobiol Sci*. 2007; 6(10): 1067-75. DOI: 10.1039/b703521g
- 87- Passwell J, Shor R, Shoham J. The enhancing effect of interferon-beta and-gamma on the killing of *Leishmania tropica major* in human mononuclear phagocytes in vitro. *J Immunol*. 1986; 136(8): 3062-6.
- 88- Badaro R, Falcoff E, Badaro FS, Carvalho EM, Pedral-Sampaio D, Barral A, et al. Treatment of visceral leishmaniasis with pentavalent antimony and interferon gamma. *N Engl J Med*. 1990; 322(1): 16-21. DOI: 10.1056/NEJM199001043220104
- 89- Harms G, Chehade A, Douba M, Roepke M, Mouakeh A, Rosenkaimer F, et al. A randomized trial comparing a pentavalent antimonial drug and recombinant interferon- $\gamma$  in the local treatment of cutaneous leishmaniasis. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 1991; 85(2): 214-6. DOI: 10.1016/0035-9203(91)90026-u
- 90- Al-Waiz M, Sharquie KE, Al-Assir M. Treatment of cutaneous leishmaniasis by intralesional metronidazole. *Saudi Med J*. 2004; 25(10): 1512-3.
- 91- Mapar MA, Kavooosi H, Dabagh M. Assessment of the effect of topical opium in treatment of cutaneous leishmaniasis. *Iran J Dermatol*. 2001; 4(4): 23-8. [Persian]

- 92- Sundar S, Rai M. Advances in the treatment of leishmaniasis. *Curr Opin Infect Dis.* 2002; 15(6): 593-8. DOI: 10.1097/00001432-200212000-00007
- 93- Loiseau P, Cojean S, Schrével J. Sitamaquine as a putative antileishmanial drug candidate: from the mechanism of action to the risk of drug resistance. *Parasite.* 2011; 18(2): 115-19.
- 94- Jha TK, Sundar S, Thakur CP, Felton JM, Sabin AJ, Horton J. A phase II dose-ranging study of sitamaquine for the treatment of visceral leishmaniasis in India. *Am J Trop Med Hyg.* 2005; 73(6): 1005-11.
- 95- Garnier T, Brown MB, Lawrence MJ, Croft SL. In-vitro and in-vivo studies on a topical formulation of sitamaquine dihydrochloride for cutaneous leishmaniasis. *J Pharm Pharmacol.* 2006; 58(8): 1043-54. DOI: 10.1211/jpp.58.8.0004
- 96- Mäntylä A, Garnier T, Rautio J, Nevalainen T, Vepsäläinen J, Koskinen A, et al. Synthesis, in vitro evaluation, and antileishmanial activity of water-soluble prodrugs of buparvaquone. *J Med Chem.* 2004; 47(1): 188-95. DOI: 10.1021/jm030868a
- 97- Garnier T, Mäntylä A, Järvinen T, Lawrence J, Brown M, Croft S. In vivo studies on the antileishmanial activity of buparvaquone and its prodrugs. *J Antimicrob Chemother.* 2007; 60(4): 802-10. DOI: 10.1093/jac/dkm303
- 98- Fekri A, Rahnama Z, Khalili M, Dookhani AP, Khazaeli P, Beigi KB. The Efficacy of Co-administration of Topical Niosomal Dapsone Gel and Intralesional Injection of Glucantime in Cutaneous Leishmaniasis in Comparison with Cryotherapy Plus Intralesional Injection of Glucantime. *J Kerman Univ Med Sci.* 2015; 22(2): 117-32.
- 99- Stahl HC, Ahmadi F, Schleicher U, Sauerborn R, Bermejo JL, Amirih ML, et al. A randomized controlled phase IIb wound healing trial of cutaneous leishmaniasis ulcers with 0.045% pharmaceutical chlorite (DAC N-055) with and without bipolar high frequency electro-cauterization versus intralesional antimony in Afghanistan. *BMC Infect Dis.* 2014; 14: 619. doi: 10.1186/s12879-014-0619-8.
- 100- Daie Parizi MH, Karvar M, Sharifi I, Bahrapour A, Heshmat Khah A, Rahnama Z, et al. The topical treatment of anthroponotic cutaneous leishmaniasis with the tincture of thioxolone plus benzoxonium chloride (T hio-B en) along with cryotherapy: a single-blind randomized clinical trial. *Dermatol Ther.* 2015; 28(3): 140-6. doi: 10.1111/dth.
- 101- Shamsaddini S. Comparison between topical treatment with Thioxolone, Benzoxonium Chloride tincture and intralesional injection of Meglumine Antimoniate on cutaneous Leishmaniasis. *J Kerman Univ Med Sci.* 1996; 3(1): 7-14. [Persian]
- 102- Daie Parizi MH. Treatment of cutaneous leishmaniasis with local application of the tincture of Thioxolone and benzoxonium chloride (first research in the world). *Proceeding of the Annual Congress of Iranian Society of Pediatrics;* 1992 Oct; Tehran, Iran. 1992. pp: 121-5.
- 103- Maleki M, Karimi G, Tafaghodi M, Raftari S, Nahidi Y. Comparison of intralesional two percent zinc sulfate and glucantime injection in treatment of acute cutaneous leishmaniasis. *Indian J Dermatol.* 2012; 57(2): 118-22.
- 104- Firooz A, Khatami A, Khamesipour A, Nassiri-Kashani M, Behnia F, Nilforoushzadeh M, et al. Intralesional injection of 2% zinc sulfate solution in the treatment of acute old world cutaneous leishmaniasis: a randomized, double-blind, controlled clinical trial. *J Drugs Dermatol.* 2005; 4(1): 73-9.
- 105- Sharquie AK, Najim RA, Farjou IB. A comparative controlled trial of intralesionally-administered zinc sulphate, hypertonic sodium chloride and pentavalent antimony compound against acute cutaneous leishmaniasis. *Clin Exp Dermatol.* 1997; 22(4): 169-73.
- 106- Zeina B, Zohra BI, al-assad S. The effects of honey on Leishmania parasites: an in vitro study. *Trop Doct.* 1997; 27 Suppl 1: 36-8.
- 107- Nilforoushzadeh MA, Jaffary F, Moradi S, Derakhshan R, Haftbaradaran E. Effect of topical honey application along with intralesional injection of glucantime in the treatment of cutaneous leishmaniasis. *BMC Complement Altern Med.* 2007; 7: 13. DOI: 10.1186/1472-6882-7-13
- 108- Lusby PE, Coombes A, Wilkinson JM. Honey: a potent agent for wound healing? *J Wound Ostomy Continence Nurs.* 2002; 29(6): 295-300. DOI: 10.1067/mjw.2002.129073
- 109- Lusby PE, Coombes AL, Wilkinson JM. Bactericidal activity of different honeys against pathogenic bacteria. *Archives of medical research.* 2005; 36(5): 464-7. DOI: 10.1016/j.arcmed.2005.03.038

- 110- Beyrer C, Villar JC, Suwanvanichkij V, Singh S, Baral SD, Mills EJ. Neglected diseases, civil conflicts, and the right to health. *Lancet*. 2007; 370(9587): 619-27. doi: 10.1016/S0140-6736(07)61301-4
- 111- Zerehsaz F, Salmanpour R, Handjani F, Ardehali S, Panjehshahin MR, Tabei SZ, et al. A double-blind randomized clinical trial of a topical herbal extract (Z-HE) vs. systemic meglumine antimoniate for the treatment of cutaneous leishmaniasis in Iran. *Int J Dermatol*. 1999; 38(8): 610-2. DOI: 10.1046/j.1365-4362.1999.00727.x
- 112- Momeni AZ, Aminjavaheri M. A double-blind randomized clinical trial of a topical herbal extract (Z-he) vs. systemic meglumine antimonate. *Int J Dermatol*. 2000; 39(11): 880. DOI: 10.1046/j.1365-4362.2000.00914-8.x
- 113- Alavi-Naini R. Topical morphine for the treatment of cutaneous leishmaniasis. *Med Hypotheses*. 2008; 70(1): 81-4. DOI: 10.1016/j.mehy.2007.04.027
- 114- Alavi Naini R, Fazaeli A, Pejman BM, Ansari H, Fouladi B, Khamesipour A. The Efficacy of Morphine on Murine (Balb/C) Cutaneous Leishmaniasis. *Iran J Infect Dis Trop Med*. 2009; 14(46): 15-22. [Persian]
- 115- Davidson RN, Yardley V, Croft SL, Konecny P, Benjamin N. A topical nitric oxide-generating therapy for cutaneous leishmaniasis. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 2000; 94(3): 319-22. Doi: 10.1016/S0035-9203(00)90341-9
- 116- Zeina B, Banfield C, al-Assad S. Topical glyceryl trinitrate: a possible treatment for cutaneous leishmaniasis. *Clin Exp Dermatol*. 1997; 22(5): 244-5.
- 117- Jowkar F, Dehghani F, Jamshidzadeh A. Is topical nitric oxide and cryotherapy more effective than cryotherapy in the treatment of old world cutaneous leishmaniasis? *J Dermatolog Treat*. 2012; 23(2): 131-5. doi: 10.3109/09546634.2010.495380.