

اثر افزوده‌ی سیپروفلوکساسین ۲ درصد به صورت موضعی بر تزریق داخل ضایعه‌ی گلوکانتیم در درمان لیشمانیوز پوستی

محمدجواد یزدان پناه^۱، نغمه زابلی نژاد^۲، الهه اندخشیده^۳، وحید مشایخی قویونلو^۴، امید رجبی^۵

مقاله پژوهشی

چکیده

مقدمه: سالک یک بیماری اندمیک در ایران و به ویژه شهر مشهد است که درمان معمول آن گلوکانتیم می‌باشد. با توجه به دردناک بودن این تزریق و عوارض جانبی آن به خصوص در کودکان، نیاز به درمانی با حداقل عوارض جانبی، تجویز آسان و کارایی مطلوب حس می‌گردد. از این رو، مطالعه‌ی حاضر با هدف درمان سالک با سیپروفلوکساسین موضعی همراه با گلوکانتیم داخل ضایعه و مقایسه‌ی آن با گلوکانتیم داخل ضایعه به تنهایی انجام شد.

روش‌ها: این مطالعه، به صورت کارآزمایی بالینی بر روی مبتلایان به سالک مراجعه کننده به بیمارستان‌های قایم و امام رضا (ع) انجام شد. مبتلایان پس از تأیید تشخیص به دو گروه تقسیم شدند. گروه مورد تحت درمان با فرم موضعی سیپروفلوکساسین لیبوزومی دو بار در روز همراه با تزریق هفته‌ای یک بار گلوکانتیم داخل ضایعه و گروه شاهد تحت درمان با تزریق گلوکانتیم هفته‌ای یک بار به مدت ۸ هفته قرار گرفتند. به منظور بررسی میزان بهبودی ضایعات، میزان کاهش اندوراسیون در پایان هفته‌ی هشتم و ۶ هفته پس از پایان درمان بررسی گردید.

یافته‌ها: میانگین درصد بهبودی (کاهش اندازه‌ی ضایعه به میزان بیشتر یا مساوی ۷۵ درصد اندازه‌ی ابتدایی ضایعه) ۴۵ روز پس از اتمام دوره‌ی درمان تفاوت معنی‌داری بین دو گروه نداشت ($P = ۰/۴۱۰$). مقایسه‌ی زمان بهبودی ضایعات در دو گروه نیز تفاوت معنی‌داری را نشان نداد ($P = ۰/۰۵۰$).

نتیجه‌گیری: بر اساس یافته‌های این مطالعه، استفاده‌ی هم‌زمان سیپروفلوکساسین موضعی به همراه تزریق گلوکانتیم داخل ضایعه، تأثیری بر میزان و سرعت بهبودی ضایعه‌ی جلدی لیشمانیوز ندارد.

واژگان کلیدی: لیشمانیوز جلدی؛ لیشمانیا تروپیکا، گلوکانتیم، سیپروفلوکساسین

ارجاع: یزدان پناه محمدجواد، زابلی نژاد نغمه، اندخشیده الهه، مشایخی قویونلو وحید، رجبی امید. اثر افزوده‌ی سیپروفلوکساسین ۲ درصد به صورت موضعی بر تزریق داخل ضایعه‌ی گلوکانتیم در درمان لیشمانیوز پوستی. مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۳۹۹؛ ۳۸ (۵۷۱): ۲۴۵-۲۴۵.

مقدمه

موقع را نشان می‌دهد (۲).

هم اکنون درمان لیشمانیوز جلدی با تزریق گلوکانتیم به روش‌های سیستمیک و موضعی صورت می‌گیرد؛ با این وجود، عوامل زیادی نظیر نوع بیماری (شهری و روستایی)، تعداد زخم، محل زخم در بدن بیماران در انتخاب روش‌های درمانی مؤثرند. در حال حاضر، در موارد وجود ضایعات سالک در صورت بیماران، وجود ۵ ضایعه یا بیشتر در بدن بیمار، قطر ضایعه‌ی بیش از ۳ سانتی‌متر، اشکال اسپیروتریکوئید،

لیشمانیوز، یک عفونت انگلی گسترده با طیف وسیعی از تظاهرات جلدی، احشایی یا مخاطی می‌باشد (۱). از آن جایی که در بیشتر موارد، ضایعات لیشمانیوز پوستی در مناطق غیر پوشیده‌ی بدن است و همچنین، بروز عوارضی همچون Chronic lupoid leishmaniasis (CLL)، زخم‌های وسیع و بدشکل، عفونت‌های میکروبیال ثانویه و نیز سیر طولانی بیماری، لزوم درمان صحیح و به

- ۱- استاد، گروه پوست، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران
 - ۲- استادیار، گروه پوست، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران
 - ۳- دستیار، گروه پوست، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران
 - ۴- دانشیار، گروه پوست، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران
 - ۵- دانشیار، گروه شیمی دارویی، دانشکده‌ی داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران
- نویسنده‌ی مسؤؤل: الهه اندخشیده؛ دستیار، گروه پوست، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران

Email: andakhshidehe951@mums.ac.ir

۹۴-۱۳۹۳ در درمانگاه بیماری‌های پوست و سالک مشهد به انجام رسید. مطالعه به صورت کارآزمایی بالینی انجام شد و با کد IRCT20130311012782N46 در مرکز ثبت کارآزمایی‌های بالینی ایران (Iranian Registry of Clinical Trials یا IRCT) ثبت گردید. تعداد ۴۰ نفر (دو گروه ۲۰ نفری) به صورت غیر تصادفی ساده از بیماران در گروه سنی ۷۰-۱۸ سال که به درمانگاه سالک بیمارستان قائم (عج) و امام رضا (ع) مراجعه و مشکوک به لیشمانیوز جلدی و دارای ضایعات پاپولونولار بودند، تحت آزمایش اسمیر مستقیم قرار گرفتند و در صورت مثبت بودن اسمیر و تمایل به شرکت در مطالعه، با استفاده از روش تخصیص تصادفی (Random allocation) با استفاده از جدول اعداد تصادفی به دو گروه تقسیم شدند. گروه مورد، درمان با فرم موضعی سیپروفلوکسازین لیپوزومی دو بار در روز همراه با تزریق هفته‌ای یک بار گلوکانتیم به داخل ضایعه تا تغییر رنگ متمایل به سفید به مدت ۸ هفته و گروه شاهد، درمان با تزریق گلوکانتیم به داخل ضایعه هفته‌ای یک بار تا تغییر رنگ متمایل به سفید ضایعه به مدت ۸ هفته را دریافت کردند.

معیارهای ورود شامل ابتلا به سالک با تأیید اسمیر مستقیم، سیر بالینی ضایعه‌ی کمتر از ۶ ماه و عدم سابقه‌ی درمان سالک طی ۲ ماه قبل از ورود به مطالعه بود. حاملگی و شیردهی، استفاده از سایر روش‌های درمانی در طی دوره‌ی مطالعه، اشکال خاص سالک مانند اریزیپلوئید زوستریفرم و اسپروتريکونیدوفرم لوپونید و سن کمتر از ۱۸ و بالای ۷۰ سال، از معیارهای خروج از مطالعه بودند. از تمام بیمارانی که وارد مطالعه شدند، پس از توجیه ایشان در مورد اهداف و اهمیت مطالعه و همچنین، چگونگی درمان و انجام مطالعه رضایت‌نامه‌ی کتبی اخذ گردید.

به منظور تهیه‌ی لیپوزوم‌های حاوی سیپروفلوکسازین، به محلول حاوی فسفولیپیدهای مورد استفاده، کلسترول و گلوکز در حلال مناسب (مخلوط آب و ترشری بوتانول)، مقدار مشخصی از سیپروفلوکسازین اضافه شد. نسبت مواد اضافه شده در این محلول، طوری انتخاب گردید که سیپروفلوکسازین در آن به طور کامل حل شد.

پس از انحلال، سیستم محلول تهیه شده در مخلوط یخ خشک همراه استون در دمای ۴۰- درجه‌ی سانتی‌گراد، Flash freeze شد. برای کوچک و یکنواخت نمودن اندازه‌ی ذرات لیپوزومی تولید شده از Sonication و Vortex استفاده شد. غلظت سیپروفلوکسازین در سوسپانسیون لیپوزومی ۲۰۰۰ میکروگرم/میلی‌لیتر تنظیم گشت. برای اندازه‌گیری مقدار سیپروفلوکسازین در لیپوزوم‌ها، از روش کروماتوگرافی (High performance liquid chromatography یا HPLC) استفاده گردید. در این تکنیک، ابتدا لیپوزوم‌هایی که با سانتریفیوژ با دور بالا از سیستم تهیه شده بود، جدا گردید و این لیپوزوم‌ها، با استفاده از روش‌های استفاده از حلال‌های خاص شکسته

و وجود ضایعه بر روی مفصل و موارد عود یا شکست درمان، از روش درمانی سیستمیک با تزریق گلوکانتیم استفاده می‌شود (۳). در غیر این صورت، اگر بیماران نیاز به درمان داشته باشند، روش موضعی تزریق گلوکانتیم به کار گرفته می‌شود. به علت مشکلات ناشی از داروهای تزریقی به دلیل لزوم تزریقات مکرر آن، به ویژه در موارد خردسال که حتی می‌تواند منجر به ترک درمان شود؛ ضرورت پژوهش در مورد اثرات سایر درمان‌ها را به همراه تزریق گلوکانتیم بیان می‌کند (۴).

مطالعات بسیاری در ارتباط با درمان‌های هم‌زمان با تزریق گلوکانتیم به داخل ضایعه و همچنین، مقایسه‌ی سایر درمان‌های موجود با تزریق داخل ضایعه انجام شده است. Al Hamdi و همکاران در عراق، تأثیر درمان لیشمانیوز جلدی با تزریق سیپروفلوکسازین ۰/۲ درصد به داخل ضایعه را نسبت به درمان داخل ضایعه با سدیم کلرید هیپرتونیک ۷ درصد مقایسه کردند. نتایج این مطالعه، حاکی از آن بود که هر دو دارو در کاهش اسکار نهایی به طور تقریبی به یک میزان مؤثر بوده‌اند؛ به گونه‌ای که سدیم کلراید هیپرتونیک ۷ درصد، ۶۶ درصد و سیپروفلوکسازین ۰/۲ درصد، ۶۸/۶ درصد اسکار ضایعه را نسبت به اندازه‌ی ابتدایی آن کاهش دادند، اما نتوانستند تأثیر سیپروفلوکسازین را به طور قطعی بر سالک نشان دهند (۵). تأثیر سیپروفلوکسازین بر روی تریکوموناس واژینالیس در محیط *In vitro* گزارش شده است (۶). این دارو با ایجاد تغییرات ریخت‌شناسی و کاهش یکپارچگی غشای سلولی، منجر به مرگ سلولی می‌شود (۷). همچنین، در مطالعه‌ی Romero و همکاران، تأثیر فلوروکینولون‌ها بر آماسیگوت‌های لیشمانیوز در سطح آزمایشگاهی مورد بررسی قرار گرفت که نتایج این مطالعه نشان می‌دهد که نسل دوم فلوروکینولون‌های مختلف در شرایط آزمایشگاهی، فعالیت قابل توجهی دارند. در این مطالعه، از سیپروفلوکسازین به عنوان داروی انتخابی بر ضد لیشمانیا در سطح آزمایشگاهی یاد شده است (۸). با توجه به بررسی‌های انجام شده در مطالعات مختلف، نیاز به بررسی تأثیر سیپروفلوکسازین بر روی ضایعات لیشمانیا در بالین احساس می‌شود.

هدف از انجام این مطالعه، بررسی اثر افزوده‌ی درمان با سیپروفلوکسازین موضعی همراه با تزریق گلوکانتیم به داخل ضایعه در مقایسه با تزریق گلوکانتیم به داخل ضایعه به تنهایی است. پژوهشگران در صددند در صورت مشاهده‌ی تأثیر فرآورده‌ی لیپوزومال، در مطالعات بعدی به بررسی اثر سیپروفلوکسازین لیپوزومال به تنهایی در درمان سالک بپردازند.

روش‌ها

این مطالعه به صورت یک مطالعه‌ی کارآزمایی بالینی شاهددار تصادفی شده (Randomized controlled clinical trial) و یک سوکور (ارزیاب، اطلاعی از نوع درمان بیمار نداشت) طراحی و در سال‌های

همراه با تزریق هفتگی گلوکانتیم و ۲۰ بیمار (۲۰ ضایعه) تحت درمان تزریق هفتگی گلوکانتیم قرار گرفتند. متغیرهای دموگرافیک در جدول ۱ آمده است.

جدول ۱. مقایسه‌ی متغیرهای دموگرافیک بیماران مبتلا به لیشمانيوز جلدی تحت درمان موضعی سیپروفلوکساسین ۲ درصد علاوه بر تزریق گلوکانتیم به داخل ضایعه

مقدار P	گروه		متغیر
	مورد	شاهد	
۰/۰۶۱	۱۰ (۵۰)	۷ (۳۵)	جنس (مرد)
۰/۸۶۰	۴۰/۵۰ ± ۱/۳۹	۳۶/۷۰ ± ۱/۸۴	سن (سال)
			محل ضایعه
۰/۰۷۰	۱۳ (۶۵)	۱۱ (۵۵)	اندام فوقانی
	۴ (۲۰)	۳ (۱۵)	اندام تحتانی
	۳ (۱۵)	۶ (۳۰)	صورت
			نمای بالینی ضایعه
۰/۷۲۰	۸ (۴۰)	۱۰ (۵۰)	پاپول
	۸ (۴۰)	۱۰ (۵۰)	پلاک
	۴ (۲۰)	۰ (۰)	ندول
۰/۷۵۰	۱/۴۹ ± ۱/۳۹	۲/۰۰ ± ۳/۰۸	اندازه‌ی ضایعات (cm)
۰/۴۴۰	۲/۶۰ ± ۱/۳۵	۳/۷۰ ± ۱/۰۱	زمان ایجاد ضایعه تا شروع درمان (ماه)

از آزمون Independent t یا معادل غیر متغیری (Non-parametric) آن استفاده شده است.

با توجه به جدول ۲، اختلاف معنی‌داری بین دو گروه در کاهش قطر ایندوراسیون و اندازه‌ی ضایعه نسبت به اندازه‌ی اولیه (درصد بهبودی) در طول مدت درمان (۲ ماه) و ۱/۵ ماه پس از اتمام درمان یافت نشد ($P > ۰/۰۵۰$).

جدول ۲. کاهش اندازه‌ی ایندوراسیون ضایعه نسبت به ابتدای مطالعه (درصد بهبودی) در بیماران مبتلا به لیشمانيوز جلدی تحت درمان موضعی سیپروفلوکساسین ۲ درصد علاوه بر تزریق گلوکانتیم به داخل ضایعه

مقدار P	گروه		زمان پس از شروع درمان (هفته)
	مورد	شاهد	
۰/۱۸۰	۲۹/۷۰ ± ۱/۵۳	۲۶/۷۰ ± ۱/۳۷	۲
۰/۰۸۰	۴۶/۷۰ ± ۱/۵۵	۳۶/۷۰ ± ۱/۱۱	۳
۰/۲۱۰	۵۶/۲۰ ± ۱/۵۸	۵۱/۰۰ ± ۱/۳۳	۴
۰/۲۷۰	۶۵/۷۰ ± ۱/۱۰	۶۰/۷۰ ± ۱/۵۴	۵
۰/۱۱۰	۷۸/۲۰ ± ۱/۲۵	۷۲/۵۰ ± ۱/۱۹	۶
۰/۱۱۰	۸۷/۲۰ ± ۲/۰۳	۸۲/۵۰ ± ۱/۱۱	۷
۰/۴۲۰	۹۲/۵۰ ± ۳/۳۲	۹۰/۵۰ ± ۳/۱۳	۸
۰/۴۱۰	۹۴/۰۰ ± ۳/۴۶	۹۲/۰۰ ± ۳/۲۰	۱۴

از آزمون Independent t یا معادل غیر متغیری (Non-parametric) آن استفاده شده است.

و سیپروفلوکساسین آزاد شده با تزریق به ستون کروماتوگرافی و استفاده از منحنی استاندارد تعیین مقدار گردید.

گلوکانتیم، به صورت محلول تزریقی ۵ میلی‌لیتر تهیه شد که هر میلی‌لیتر، شامل ۸۵ میلی‌گرم آنتی‌موان پنج ظرفیتی خالص معادل ۳۰۰ میلی‌گرم از گلوکانتیم است. هر آمپول، شامل ۴۲۵ میلی‌گرم آنتی‌موان خالص یا ۱/۵ گرم گلوکانتیم می‌باشد.

تزریق گلوکانتیم داخل ضایعه به این ترتیب انجام شد:

برای هر بیمار، پس از پوشیدن دستکش و ضد عفونی کردن ضایعه با الکل، با سر سوزن ظرفیت ۲۷ یا ۳۰ (سرنگ انسولین) به صورت مایل با زاویه‌ی ۴۵ درجه به نحوی که نوک سوزن به سمت بالا و مرکز ضایعه باشد، در مرز پوست سالم و شروع اندوراسیون در حاشیه‌ی ضایعه وارد شد و ۰/۱ سی‌سی از داروی گلوکانتیم در داخل جلد تزریق گردید. این عمل به فواصل ۱ سانتی‌متری در کل حاشیه‌ی ضایعه تکرار گردید، به نحوی که ضایعه و حاشیه‌ی آن سفید می‌شد. میزان پاسخ‌دهی ضایعات بر اساس تغییر در اندازه‌ی ایندوراسیون ضایعه و به طور کلی تحت عنوان درصد بهبودی ضایعات در پایان دوره‌ی درمان تعیین شد و سپس، این نتایج با معاینات قبل از شروع درمان مقایسه گردید. در این پژوهش، میزان بهبودی بر اساس کاهش اندازه‌ی ضایعه به میزان مساوی یا بیشتر از ۷۵ درصد اندازه‌ی ابتدایی ضایعه، تعریف شد.

بیماران طی هر تزریق و ۱/۵ ماه پس از درمان، ویزیت شدند. در تمام بیماران، در هر هفته و ۱/۵ ماه پس از پایان درمان، بزرگ‌ترین قطر ایندوراسیون ضایعه با استفاده از کاغذ شفاف ترسیم شد و سپس، سطح آن‌ها توسط کاغذ میلی‌متری اندازه‌گیری گردید. بهبودی بیماران به صورت درصد کلی ذکر گردید.

در هر جلسه، بیمار از نظر پیشرفت یا بهبودی ضایعات و نیز بروز عوارض احتمالی مورد بررسی قرار گرفت. در صورت مشاهده‌ی عوارض جلدی، بیمار از مطالعه حذف و برای درمان به روش دیگر راهنمایی می‌شد.

واکاوی آماری داده‌ها با استفاده از نرم افزارهای آماری SPSS نسخه‌ی ۱۷ (version 17, SPSS Inc., Chicago, IL) انجام شد. برای تجزیه و تحلیل داده‌ها از آزمون‌های χ^2 و Independent t یا معادل غیر متغیری (Non-parametric) آن استفاده شد. $P < ۰/۰۵۰$ به عنوان سطح معنی‌داری در مورد تمام روش‌های آماری در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

در این مطالعه، ۳۶ بیمار در مجموع با ۴۰ ضایعه مورد بررسی قرار گرفتند. ۱۶ بیمار (۲۰ ضایعه) تحت درمان سیپروفلوکساسین موضعی

جدول ۳. مقایسه‌ی میزان بهبودی ۸ هفته پس از شروع درمان و ۶ هفته پس از پایان درمان بیماران مبتلا به لیشمانیوز جلدی تحت درمان موضعی سیپروفلوکساسین ۲ درصد علاوه بر تزریق گلوکانتیم به داخل ضایعه

مقدار P	گروه شاهد		گروه مورد		بهبودی
	تعداد ضایعات	درصد بهبودی ضایعات	تعداد ضایعات	درصد بهبودی ضایعات	
۰/۷۶۰	۰	۰	۱	۵	۲۵-۷۴
	۱۵	۷۵	۱۵	۷۵	۷۵-۹۹
	۵	۲۵	۴	۲۰	۱۰۰
	۲۰	۱۰۰	۲۰	۱۰۰	کل
۰/۷۳۰	۰	۰	۱	۵	۲۵-۷۴
	۱۳	۶۵	۱۲	۶۰	۷۵-۹۹
	۷	۳۵	۷	۳۵	۱۰۰
	۲۰	۱۰۰	۲۰	۱۰۰	کل

از آزمون Mann-Whitney استفاده شده است.

۹۲ درصد در گروه بدون سیپروفلوکساسین بود. همچنین، بررسی نتایج نشان می‌دهد که در پایان هفته‌ی هشتم درمانی و ۶ هفته پس از پایان درمان، بین دو گروه مورد و شاهد از لحاظ میزان بهبودی تفاوت معنی‌داری مشاهده نشده است. به علاوه، در بررسی عوارض بیماران، ۴ نفر از گروه سیپروفلوکساسین و ۳ نفر از گروه بدون مصرف سیپروفلوکساسین دچار عارضه‌ی تزریق دارو به صورت ادم و اریتم شدند.

بر خلاف مطالعه‌ی حاضر، نتایج سایر مطالعات حاکی از اثربخشی سیپروفلوکساسین در درمان لیشمانیوز بود (۷-۵)؛ با این تفاوت که سایر مطالعات به طور عمده از درمان تزریقی سیپروفلوکساسین استفاده کرده‌اند. در مطالعه‌ی در کشور عراق، اثر سیپروفلوکساسین ۰/۲ درصد با سالیین هایپرتونیک از جهت بهبود ضایعه‌ی موضعی، مقایسه گردید. در این مطالعه، بررسی‌های زخم در پایان ۸ هفته درمان، حاکی از بهبودی ۸۱/۵ درصدی در گروه تحت درمان با سیپروفلوکساسین و بهبودی ۷۶/۲ درصدی در گروه سالیین هایپرتونیک بود که نتایج آن‌ها بین دو گروه تحت درمان تفاوت معنی‌داری نداشت. در مطالعه‌ی پیش‌گفته، بر خلاف مطالعه‌ی حاضر، درمان با سیپروفلوکساسین مؤثر بوده است. در واقع، بین تزریق سالیین هایپرتونیک و سیپروفلوکساسین تفاوت معنی‌داری وجود ندارد و هر دو در درمان سالک مؤثرند (۵). تفاوت دیگر مطالعه‌ی پیش‌گفته با مطالعه‌ی حاضر، تجویز تزریقی سیپروفلوکساسین بود.

یافته‌های مطالعه‌ی انجام شده در پاکستان (۷) مشابه نتایج مطالعه‌ی حاضر و مطالعه‌ی انجام شده در عراق (۵) می‌باشد. در این مطالعه، اثر تزریق گلوکانتیم به داخل ضایعه با سیپروفلوکساسین ۰/۲ درصد مقایسه شده است. در انتهای ۴ هفته، میزان پاسخ‌دهی در گروه گلوکانتیم، ۹۳/۳ درصد و در گروه سیپروفلوکساسین ۰/۲ درصد برابر با ۸۴/۳ درصد بود و تفاوت معنی‌داری نداشت.

در جدول ۳، در ارتباط با میزان بهبودی ضایعات در هفته‌ی هشتم، مشاهده می‌شود که در گروه اول، ۱۵ ضایعه بهبودی ۷۵ درصد و بالاتر و ۵ ضایعه بهبودی ۱۰۰ درصد داشته‌اند. در گروه دوم، ۱ ضایعه بهبودی کمتر از ۷۵ درصد، ۱۵ ضایعه بهبودی ۷۵ درصد و بالاتر و ۴ ضایعه بهبودی ۱۰۰ درصد داشته‌اند که نتیجه‌ی آزمون Mann-Whitney، تفاوت معنی‌داری را بین دو گروه نشان نداد. همچنین، در ارتباط با مقایسه‌ی میزان بهبودی ۱/۵ ماه پس از درمان در دو گروه مورد مطالعه، در گروه اول، ۱۳ ضایعه‌ی بهبودی بیشتر و مساوی ۷۵ درصد و ۷ ضایعه بهبودی ۱۰۰ درصد داشتند. در گروه دوم، ۱ ضایعه بهبودی کمتر از ۷۵ درصد، ۱۲ ضایعه بهبودی بیشتر و مساوی ۷۵ درصد و ۷ ضایعه بهبودی ۱۰۰ درصد داشتند. نتیجه‌ی آزمون Mann-Whitney در مورد این دو گروه نیز تفاوت معنی‌داری را نشان نداد ($P > ۰/۰۵۰$).

طی دوره‌ی درمان ۲ ماهه، ۴ نفر از گروه سیپروفلوکساسین و ۳ نفر از گروه بدون مصرف سیپروفلوکساسین دچار عارضه‌ی تزریق دارو به صورت ادم و اریتم شدند که بر اساس نتایج آزمون χ^2 تفاوت معنی‌داری بین این دو گروه مشاهده نشد.

بحث

این مطالعه که با هدف تعیین اثر افزودن سیپروفلوکساسین موضعی به درمان تزریقی با گلوکانتیم به منظور درمان سالک انجام شد، تفاوت معنی‌داری بین ترکیب سیپروفلوکساسین موضعی با گلوکانتیم داخل ضایعه و گلوکانتیم داخل ضایعه به تنهایی از نظر بهبودی ضایعه و کاهش قطر ایندوراسیون و اندازه‌ی زخم مشاهده نشد. این تفاوت‌ها در هیچ بازه‌ی زمانی در ۱۴ هفته پس از شروع دارو معنی‌دار نبود. میانگین درصد بهبودی در ضایعات بیماران در پایان ۱۴ هفته، ۹۴ درصد در گروه دارای سیپروفلوکساسین و

تغییر می‌کند و این مورد در سیپروفلوکساسین بیشتر و حدود دو برابر قدرت سایر کینولون‌ها بود. با این حال، شرایط *In vivo* بسیار متفاوت از شرایط *In vitro* است (۸).

محدودیت‌های مطالعه‌ی حاضر شامل تعداد اندک بیماران و ضایعات مورد بررسی، عدم بررسی تأثیر دزهای مختلف دارو بر انگل و عدم بررسی اثر سیپروفلوکساسین موضعی به تنهایی (به علت جنبه‌های اخلاقی) است. با این حال، مطالعه‌ی حاضر از محدود مطالعاتی است که اثر سیپروفلوکساسین، به خصوص شکل موضعی آن را در درمان سالک بررسی کرده است.

نتیجه‌گیری

با وجود معنی‌دار نبودن تأثیر سیپروفلوکساسین در درمان لیشمانیوز پوستی در این مطالعه، به نظر می‌رسد سیپروفلوکساسین موضعی در ترکیب با گلوکانتیم بتواند اثرات ضد لیشمانیایی بهتری نسبت به گلوکانتیم تنها داشته باشد. در مطالعات مختلف قبلی، فرم تزریقی داخل جلدی و فرم تزریقی وریدی سیپروفلوکساسین در درمان لیشمانیوز جلدی کارآمد بوده است. با این حال، مطالعات بیشتری جهت تکمیل یافته‌های این مطالعه و ارزیابی اثرات ضد این انگل در این دارو، نیاز است.

تشکر و قدردانی

در پایان، پژوهشگران مراتب قدردانی و تشکر خود را از معاونت تحقیقات و فن‌آوری دانشگاه علوم پزشکی مشهد به جهت فراهم کردن فرصت اجرای این مطالعه و تأمین کلیه امکانات مادی لازم ابراز می‌دارند. از زحمات و همکاری مدیریت آموزشی بیمارستان قائم و امام رضا (ع) بابت همکاری در اجرای این مطالعه سپاسگزاری می‌گردد. این مقاله، برگرفته از پایان‌نامه‌ی گروه پوست دانشگاه علوم پزشکی مشهد با کد ۸۴۹۵ می‌باشد.

در مطالعه‌ی پیش‌گفته، بر خلاف مطالعه‌ی حاضر، سیپروفلوکساسین در درمان لیشمانیوز، مؤثر بوده است و تأثیر آن با گلوکانتیم تفاوت معنی‌داری نداشته است؛ در حالی که در مطالعه‌ی حاضر، تأثیر افزوده‌ای از درمان با سیپروفلوکساسین موضعی دیده نشده است. تفاوت دیگر مطالعه‌ی پیش‌گفته با مطالعه‌ی حاضر، تجویز تزریقی سیپروفلوکساسین بود. عواملی نظیر عدم تأثیر سیپروفلوکساسین موضعی در درمان لیشمانیوز جلدی، عدم تأثیر فزاینده‌ی سیپروفلوکساسین موضعی به همراه تزریق گلوکانتیم به داخل ضایعه در درمان لیشمانیوز جلدی، عدم تأثیر سیپروفلوکساسین موضعی بر گونه‌ی لیشمانیای مورد بررسی در این مطالعه (لیشمانیا تروپیکا) می‌تواند در عدم نتیجه‌گیری درمان هم‌زمان سیپروفلوکساسین همراه با تزریق گلوکانتیم به داخل ضایعه در مطالعه‌ی حاضر مؤثر بوده باشد.

در مورد عوارض یاد شده نیز در مطالعه‌ی حاضر ۴ نفر از گروه سیپروفلوکساسین و ۳ نفر از گروه بدون مصرف سیپروفلوکساسین دچار عارضه‌ی تزریق دارو به صورت ادم و اریتم شدند، اما در سایر مطالعات مشابه انجام شده، عارضه‌ی مشاهده نشد (۸). عوارض یاد شده بیشتر به دلیل تزریق موضعی گلوکانتیم است؛ چرا که در مطالعات ذکر شده است که تزریق موضعی گلوکانتیم، می‌تواند با عوارضی نظیر التهاب، قرمزی، ادم و نیز خون‌ریزی همراه باشد (۱۱) - (۹). از این رو، این عوارض را کمتر می‌توان به تجویز سیپروفلوکساسین موضعی نسبت داد.


نتایج مطالعه‌ی حاضر نتوانست تأثیر مضاعف سیپروفلوکساسین لیپوزومال موضعی در درمان سالک را تأیید کند. این تفاوت می‌تواند به نوع پایه، تفاوت نوع انگل، شکل تجویز یا غلظت مورد استفاده در این مطالعه باشد. به طور کلی، ثابت شده است که مصرف فلوروکینولون‌ها به خصوص سیپروفلوکساسین، می‌تواند خاصیت کشندگی برای انگل *Leishmania (Viannia) panamensis* داشته باشد. با این حال، بسته به ساختار کینولون، خاصیت کشندگی انگل

References

1. Kadir MA, Aswad HS, Al-Samarai AM, Al-Mula GA. Comparison between the efficacy of ivermectin and other drugs in treatment of cutaneous leishmaniasis. *Iraqi J Vet Sci* 2009; 23(Suppl.2): 175-180.
2. 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.
3. Wrono DA. Clinical dermatology: A color guide to diagnosis and therapy. *JAMA* 2012; 307(14): 1534.
4. Zijlstra EE, el-Hassan AM. Leishmaniasis in Sudan. *Post kala-azar dermal leishmaniasis*. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2001; 95(Suppl 1): S59-S76.
5. Al Hamdi K, Awad AH, Moker HM. Evaluation of intralesional 0.2% ciprofloxacin as a treatment for cutaneous leishmaniasis. *East Mediterr Health J* 2010; 16(1): 89-93.
6. Inceboz T, Inceboz U, Ozturk S. Comparative in vitro cytotoxic effects of ornidazole, metronidazole and ciprofloxacin against *Trichomonas vaginalis* trophozoites. *J Chemother* 2004; 16(5): 459-62.
7. Arshad AR, Arshad A. Intralesional ciprofloxacin for cutaneous leishmaniasis: Comparison with meglumine antimoniate. *Pak J Med Sci* 2011; 27: 566-8.

8. Romero IC, Saravia NG, Walker J. Selective action of fluoroquinolones against intracellular amastigotes of *Leishmania (Viannia) panamensis* in vitro. *J Parasitol* 2005; 91(6): 1474-9.
9. Slappendel RJ, Teske E. The effect of intravenous or subcutaneous administration of meglumine antimonate (Glucantime) in dogs with leishmaniasis. A randomized clinical trial. *Vet Q* 1997; 19(1): 10-3.
10. Slappendel RJ. Prizewinning paper Jubilee Competition: Canine leishmaniasis. *Vet Q* 1988; 10(1): 1-16.
11. Longstaffe JA, Guy MW. Canine leishmaniasis United Kingdom update. *J Small Anim Pract* 1986; 27(10): 663-71.

The Additive Effect of Topical Ciprofloxacin 2% on Intralesional Glucantime Injection in Treatment of Cutaneous Leishmaniasis

Mohamad javad Yazdanpanah¹, Naghmeh Zabolinejad², Elaheh Andakhshideh³,
Vahid Mashayekhi-Ghoyonlo⁴, Omid Rajabi⁵

Original Article

Abstract

Background: Leishmaniasis is endemic in Iran, and Mashhad is one of the most involved cities. Glucantime, prescribed as intralesional or systemic injection, is the most common treatment for cutaneous leishmaniasis. We investigated the additive effect of topical ciprofloxacin on the intralesional injection of glucantime in treatment of cutaneous leishmaniasis.

Methods: This randomized clinical trial study was performed on patients with cutaneous leishmaniasis diagnosed by direct smear or biopsy, who referred to Imam Reza and Ghaem teaching hospitals of Mashhad University of Medical Sciences. Patients were randomly allocated into two groups to receive either topical liposomal ciprofloxacin 2% twice daily plus weekly intralesional glucantime or intralesional glucantime alone, for eight weeks. The size of induration and the rate of healing was assessed every week.

Findings: There were no significant differences between the groups in cure rate (decrease in induration size equal or more than 75%) ($P = 0.410$) and the time of healing ($P = 0.050$) 45 days after the end of treatment.

Conclusion: Using topical ciprofloxacin does not have any additive effect on the conventional treatment of cutaneous leishmaniasis.

Keywords: Leishmaniasis; Cutaneous; Leishmania tropica; Meglumine antimoniate; Ciprofloxacin

Citation: Yazdanpanah M, Zabolinejad N, Andakhshideh E, Mashayekhi Ghoyonlo V, Rajabi O. **The Additive Effect of Topical Ciprofloxacin 2% on Intralesional Glucantime Injection in Treatment of Cutaneous Leishmaniasis.** J Isfahan Med Sch 2020; 38(571): 245-51.

1- Professor, Department of Dermatology, School of Medicine, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran

2- Assistant Professor, Department of Dermatology, School of Medicine, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran

3- Resident, Department of Dermatology, School of Medicine, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran

4- Associate Professor, Department of Dermatology, School of Medicine, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran

5- Associate Professor, Department of Pharmaceutical Chemistry, School of Pharmacology, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran

Corresponding Author: Elaheh Andakhshideh, Resident, Department of Dermatology, School of Medicine, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran; Email: andakhshidehe951@mums.ac.ir