

## گزارش یک مورد لیشمانیوز جلدی Non-Heal در محل لیشمانیواسیون از استان آذربایجان غربی

دکتر خسرو حضرتی تپه<sup>۱</sup>، افشین برارش<sup>۲</sup>

تاریخ دریافت ۸۶/۴/۵، تاریخ پذیرش ۸۶/۸/۲۳

### چکیده

موارد بیماری لیشمانیوز جلدی در جهان رو به افزایش است و در بسیاری از مناطق ایران از جمله استان اصفهان، خوزستان و کرمان به صورت آندمیک دیده می‌شود. شرایط خوب آب و هوایی برای ناقلین، نبود امکانات بهداشتی و درمانی کافی در زمان جنگ جهت پیشگیری و درمان، زمینه ساز شیوع بیماری در بین نیروهای مسلح که در جبهه جنگ حضور داشتند بود. با توجه به مشکلاتی که مطرح شد به خصوص در امر مبارزه با ناقلین و مخازن، امروزه بهترین راه مبارزه همان افزایش سطح ایمنی افراد است. لذا ایجاب می‌کند که مطالعاتی در زمینه تهیه مایه لیشمن استاندارد و ارزیابی آن در انسان صورت گیرد تا با اطمینان کامل نسبت به استفاده آن در مناطق آندمیک مبادرت نمود.

بیمار مردی اهل میاندوآب قبل از اعزام به جبهه حدود شانزده سال پیش از بازوی سمت چپ تحت لیشمانیواسیون قرار گرفته بود. بعد از ۳ ماه زخم‌هایی در اطراف محل تزریق دیده می‌شود. سپس به صورت موضعی با گلوکانتیم تحت درمان قرار می‌گیرد. در عرض این چند سال چندین بار زخم‌ها عود کرده و تحت درمان قرار می‌گیرد تا این که بالاخره توسط یکی از متخصصان پوست به بخش انگل‌شناسی ارجاع شد. اجسام لیشمن و فرم پروماستیگوت در اسمیر و محیط کشت رویت گردید.

با توجه به مشکلاتی که به بیمار گزارش شده فوق به علت لیشمانیواسیون پیش آمده و گزارشات دیگری که همکاران انگل‌شناسی در کنگره‌های مختلف از عود بیماری در افراد واکسینه شده ارائه داده‌اند، پیشنهاد می‌شود توجه محققان نسبت به تهیه و ارزشیابی واکسنی بی‌خطر و موثر علیه این بیماری معطوف گردیده تا پس از حصول اطمینان از بی‌خطر بودن آن، در مناطقی که سایر روش‌های کنترلی موثر نمی‌باشد، مورد استفاده قرار گیرد.

**کل واژگان:** لیشمانیوز جلدی، لیشمانیواسیون، فرم پروماستیگوت

مجله پزشکی ارومیه، سال نوزدهم، شماره دوم، ص ۱۷۰-۱۶۷، تابستان ۱۳۸۷

آدرس مکاتبه: دانشکده پزشکی ارومیه، جاده نازلو تلفن: ۰۹۱۴۳۴۳۳۱۳۴

E-mail: Hazrati\_tappeh@yahoo.co.nz

### مقدمه

لیشمانیوز جلدی بیماری است که عامل آن انگل لیشمانیا و ناقل آن پشه خاکی می‌باشد. بیماری به دو شکل مرطوب یا روستایی و خشک یا شهری دیده می‌شود (۱،۲). در نوع مرطوب، بعد از یک دوره نهفتگی کوتاه، یک پاپول سفت ایجاد می‌شود که در طی چند ماه بزرگتر شده و ایجاد یک ندول می‌کند که ممکن است در طی چند هفته، زخمی شود. معمولاً در عرض ۶ ماه ضایعه به طور خودبخود بهبود می‌یابد و از خود جوشگاه بر جای می‌گذارد. در نوع

خشک یا شهری، سیر بیماری کندتر و دوره نهفتگی بیماری طولانی‌تر است (۳). لیشمانیوز پوستی گاهی به اشکال غیرمعمول دیده می‌شود که به صورت ندولار، هیپرکراتوتیک، اگزمایی، بادسرخ، اسپوروتریکوتید، زوستریفرم، زگیلی، زردزخمی و لوپوتید می‌تواند باشد (۴). در برخی بیماران، سالک مزمن به دنبال مرحله حاد بیماری ایجاد می‌شود. اعتقاد بر این است که این نوع سالک در نتیجه یک واکنش مخصوص به

<sup>۱</sup> دانشیار گروه انگل‌شناسی و قارچ‌شناسی، دانشگاه علوم پزشکی ارومیه (نویسنده مسئول)

<sup>۲</sup> کارشناس ارشد گروه انگل‌شناسی و قارچ‌شناسی، دانشگاه علوم پزشکی ارومیه

مراجعه زخم‌های بیمار به صورت پاپول‌های اقماری در اطراف محل واکنش‌های مشاهده می‌شد. با توجه به سوابق بیمار، از حاشیه ضایعات، اسمیر مستقیم از نظر جسم لیشمن به عمل آمده همچنین نمونه برداشته شده در محیط N.N.N کشت داه شد و بعد از ۴ روز از فاز مایع کشت، لام تهیه و از نظر پروماستیگوت بررسی شد و نتایج هر دو تست اسمیر مستقیم و کشت در محیط N.N.N، مثبت گزارش شد.

### بحث

لیشمانیوز جلدی، یکی از مشکلات بهداشتی ایران و بعضی از کشورهای جهان محسوب می‌گردد و تاکنون روش کنترل مطلوبی برای آن پیدا نشده است (۱۳، ۱۴). این بیماری معمولاً به صورت یک پاپول یا ندول منفرد شروع شده و سپس تبدیل به پلاکی انفیلتره با حاشیه بنفش رنگ می‌گردد که ممکن است زخمی شود. در بعضی مواقع ضایعات اقماری در اطراف ضایعه اولیه شروع به پیدایش و پیشرفت می‌کنند. وجود این ضایعات دلالت بر این موضوع می‌کند که سیستم ایمنی این بیماران قادر به کنترل بیماری نمی‌باشد (۱۵). و در این بیماران ممکن است که ضایعات به صورت منتشر دیده شود (۱۶). مقاومت به بیماری لیشمانیوز جلدی بستگی به وجود سلول‌های Th1 و CD4 دارد که این سلول‌ها باعث تحریک ایمنی سلولی موثر و تولید سیتوکاین‌هایی مثل اینترفرون  $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ) می‌شوند. در طی این پاسخ ایمنی، ماکروفاژها فعال و قادر به کشتن انگل و کنترل عفونت می‌شوند (۱۷). برعکس استعداد به بیماری و حساس بودن به انگل به علت یک پاسخ سلول‌های Th2 بوده که تولید اینترفرون  $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ) می‌کنند. این سیتوکاین خود باعث بالا رفتن تعداد انگل و افزایش اندازه زخم می‌گردد و لذا تعادل بین این دو رده سلولی با گذشت زمان و عفونت طولانی، بهم می‌خورد و چون سیتوکاین‌های Th1 و Th2 به طور متقابل برضد هم عمل می‌کنند، زیر گروهی از سلول‌های T که در نهایت غلبه می‌یابد، چشم انداز عفونت را تعیین می‌کند (۱۷). از زمانی که انگل عامل بیماری شناسایی و انگل کشت داده شد، این تفکر وجود داشت که روش قدیمی مایه کوبی را با اسلوب علمی انجام دهند. به این ترتیب که مایه کوبی با کشت خالص انگل که عاری از هرگونه آلودگی باشد و درجه بیماری‌زایی آن هم به خوبی شناخته شده باشد، انجام گیرد. در سال ۱۳۲۴، انصاری در ایران روش مایه کوبی با کشت خالص L.major را برای اولین بار عملی کرد و با این روش از ۱۲۰ نفر انسان مایه کوبی شده، ۱۰۸ نفر به سالک تعدمی مبتلا شدند. در روسیه و کشورهای آسیای میانه، محافظت افراد سالم در شرایط خاص رایج است. برای این منظور محل پوشیده‌ای از بدن کسانی را

اجسام لیشمن که برای سال‌ها در بدن میزبان باقی می‌ماند، به وجود می‌آید. در شکل راجعه یا لوپوئید بیماری، پاپول‌های قهوه‌ای مایل به قرمز یا قهوه‌ای مایل به زرد، در اطراف جوشگاه قدیمی سالک یا کاملاً بر روی جوشگاه ظاهر می‌شود. گزش مجدد پشه آلوده در این بیماران نیز می‌تواند واکنش توبرکولوئیدی ایجاد کند که در این حالت ممکن است ضایعه راجعه را در فاصله دورتری از جوشگاه قبلی مشاهده کنیم. نوع لوپوئید به درمان مقاوم است و سیر آن بسیار مزمن می‌باشد (۵).

هیچ یک از روش‌های کنترل بیماری، شامل مبارزه با مخازن، از بین بردن ناقلین و همچنین فعالیت‌های درمانی تاکنون نتایج موثری نداشته است؛ لذا به نظر می‌رسد تنها راه موثر، ایمن‌سازی افراد در مقابل بیماری است (۶، ۷). در حال حاضر روش‌های ایمن‌سازی علیه لیشمانیازیس شامل استفاده از واکنش‌های کشته شده، واکنش‌های فراکسیونه، واکنش مولکولی و لیشمانیازیسون است که مراحل تجربه و استفاده را می‌گذراند (۸، ۹). در لیشمانیازیسون، انگل زنده‌ای که در محیط کشت مصنوعی تکثیر یافته است و به شکل لپتوموناد است، در داخل جلد و در قسمت‌های پوشیده بدن مانند بازو و یا ران افراد سالم تلقیح می‌شود. پس از طی چند ماه در محل تزریق، زخم کوچکی ایجاد می‌شود و پس از سیر بیماری، بهبود خودبخودی ایجاد می‌شود. این افراد دارای ایمنی سلولی بر علیه بیماری خواهند بود (۱۰، ۱۱). ولی با توجه به این‌که در افراد با ضعف سیستم ایمنی، لیشمانیازیسون می‌تواند عامل ایجاد زخم‌های وسیعی باشد که مدت زمان بهبود آنها طولانی است و نیز باعث عود مکرر زخم‌ها می‌گردد (۱۲)، لذا ایجاد می‌کند که مطالعاتی در زمینه تهیه مایه لیشمن استاندارد و ارزیابی آن در انسان صورت گیرد تا با اطمینان کامل نسبت به استفاده آن در مناطق آندمیک مبادرت نمود.

### شرح حال

بیمار مردی اهل و ساکن میاندوآب، از توابع استان آذربایجان غربی می‌باشد که با زخم‌هایی در اطراف محل تزریق واکنش لیشمانیا از ناحیه بازوی چپ مراجعه نموده بود. مشکل بیمار حدود ۳ ماه پس از ایمن‌سازی بر علیه بیماری سالک که در سال ۱۳۶۲ در زمان جنگ ایران و عراق قبل از اعزام به جبهه در یکی از پادگان‌های شهر تبریز صورت گرفته بود، شروع گردیده بود. زخم‌های بیمار با آمپول‌های گلوکانتیم ۵ سی سی ساخت کشور فرانسه به میزان ۲۰ mg/kg در طی ۱۰ روز به صورت عضلانی تحت درمان قرار گرفته و بهبود یافته بود و تا زمان مراجعه چندین بار عود کرده و در هر بار داروی گلوکانتیم تجویز گردیده بود. تا این‌که توسط یکی از متخصصان پوست به بخش انگل شناسی ارجاع شد. در هنگام

ارزیابی سیستم ایمنی افراد، به نظر می‌رسد بتوان تا بدست آمدن یک واکسن موثر کشته شده، با این روش بیماری را کنترل نمود (۱۹). در مطالعه دیگری هم که در ایران صورت گرفته، مواردی از بیمارانی که زخم سالک آنها متعاقب لیشمانیواسیون، بیش از ۳ الی ۷ سال طول کشیده و حتی با روش‌های درمانی مختلف هم در خیلی از موارد نتیجه بهبودی نداشته است، ارائه و تاثیر نامطلوب آن در نتیجه لیشمانیواسیون ذکر گردیده است و علی‌رغم پیدایش این موارد نادر باز در شرایط آلودگی شدید و دسته جمعی، انجام لیشمانیواسیون جهت ایمن‌سازی توصیه شده است (۲۰). در یک تحقیق دیگر، کارآیی و قدرت ایمنی‌زایی لیشمانیواسیون در نیروهای نظامی مورد ارزیابی قرار گرفته و با توجه به وجود مشکلات متعدد در اجرای لیشمانیواسیون و عدم ابتلا درصد زیادی به بیماری از طرفی و نبودن واکسن مطمئن و صد در صد ایمن‌زا از طرفی دیگر، آن را به عنوان یک روش پیشگیری کننده در مناطق با آلودگی بالا ذکر کرده است (۲۱). ولی از طرفی امروزه معتقدند که انگل‌های لیشمانیا سال‌ها در بدن باقی می‌مانند و می‌توانند با تغییر وضعیت ایمنی بیمار و واکنش اختصاصی میزبان، به صورت بالینی تظاهر نمایند (۵). از سویی دیگر ایمنی بر علیه بیماری کامل نیست و ممکن است عفونت مجدد (تا ۱۰٪ موارد) ایجاد شود (۲۲). و لذا با توجه به این معایب، تلاش بخش تحقیقات طب گرم‌سیری سازمان بهداشت جهانی به تهیه و ارزشیابی واکسنی بی‌خطر و موثر علیه این بیماری معطوف گردیده است و به همین منظور در سال‌های اخیر در ایران مایه لیشمن استاندارد با متد WHO تهیه و نتایج لیشمانیواسیون با این مایه در مدل حیوانی ارزشیابی گردیده است (۲۳) و امید است که پس از اطمینان کامل از بی‌خطر بودن آن در مدل انسانی، در مناطقی که دیگر روش‌های کنترلی موثر نمی‌باشند، به ویژه در مناطق هیپراندمیک لیشمانیوز جلدی از این حربه بتوان استفاده نمود.

که قرار است برای کار به نقاط آلوده بروند، چند ماه قبل از عزیمت با انگل لیشمانیا مورد تلقیح قرار می‌دهند. در این محل زخم سالکی ایجاد می‌شود که دوره خود را مثل سالک معمولی طی می‌کند. در ایران نیز در گذشته، محافظت افراد از طریق لیشمانیواسیون به صورت پراکنده و برای افراد داوطلب صورت گرفته که نتایج خوبی داشته است. به علت شیوع این بیماری در زمان جنگ تحمیلی عراق علیه ایران، برنامه لیشمانیواسیون توسط محققان دانشکده بهداشت در نیروهای مسلح به اجراء گذاشته شد (۶). در کارآزمایی که در سال ۱۳۶۲ در روستاهای اصفهان بر روی گروهی که لیشمانیواسیون انجام گرفته بود، در درصد کمی از افراد واکسینه شده در عرض کمتر از یک سال زخم‌های بزرگ سالک ایجاد شد. در زمان تزریق در چند مورد واکنش‌های آلرژیک داشتند، که تمام آنها چند ساعت بعد از تزریق برطرف گردیده، فقط مواردی بودند که مشکلاتی داشتند، از جمله ناراحتی‌های مزمن عضلانی که چند سال است تحت درمان با استروئیدها می‌باشند و حدود ۵٪ افراد مورد مطالعه در طی ۱۰ سال، مبتلا به زخم‌های لیشمانیوز جلدی شدند (۱۸). مطالعه‌ای که به منظور ارزشیابی ایمن بخشی لیشمانیواسیون در نیروهای مسلح انجام شده است، نشان می‌دهد که لیشمانیواسیون در اکثر افراد سالم، ایمنی مثبت و طولانی ایجاد می‌کند و از نظر کارآیی با ارزش می‌باشد و به عنوان یک روش ایمنی‌زاسیون افراد در مناطق با آلودگی بالا و در گروه‌های نظامی (که به مناطق هیپراندمیک مسافرت می‌کنند)، می‌تواند کاربرد داشته باشد و ابتلا به سالک بعد از لیشمانیواسیون، می‌تواند به نواقص روش و تکنیک لیشمانیواسیون از قبیل کشت انگل و تعداد آن، نگهداری، حمل و نقل، نحوه تزریق و یا گزش پشه آلوده در فاصله لیشمانیواسیون تا ایجاد ایمنی (حداقل ۶-۳ ماه) و نقص سیستم ایمنی فرد باشد و با افزایش کارآیی لیشمانیواسیون از طریق اصلاح روش تکثیر انگل، افزایش تعداد انگل در هر تزریق و رعایت روش صحیح تزریق و

## References:

۱. اردهالی ص، رضایی ح، ندیم ا: انگل لیشمانیا و لیشمانیوزها. تهران، مرکز نشر دانشگاهی تهران، ۱۳۷۳، صفحات ۳۹-۸۵.
2. Neva FA, Brown HW. Basic clinical parasitology. Norwalk: Appleton & Lang; 1994. P. 65-79.
3. Arnold H. Parasitic infections, sting, and bites. In: Arnold H, Odom R, James W, Editors.
- Andrews' diseases of the skin. Philadelphia: W B Saunders Co; 1990. P. 488-92.
4. Dowlati Y. Cutaneous leishmaniasis: clinical aspect. Clin Dermatol 1996; 14: 425-32.
۵. اصیلیان ع: لیشمانیوز جلدی (سالک). اصفهان، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، ۱۳۷۱. صفحات ۵۱-۴۶.
۶. حضرتی ص م: ارزشیابی لیشمانیواسیون در منطقه جنوب. پایان‌نامه جهت دریافت فوق لیسانس بهداشت عمومی (MPH) تهران، دانشکده بهداشت دانشگاه علوم پزشکی، ۱۳۶۶.

7. Groggl M, Thomason TN, Frank ED. Drug resistance in leishmaniasis diseases. *AM J Trop Med Hyg* 1992; 47(1): 117- 26.
8. Engers HD, Bergquist R, Modabber F. Progress on vaccines against parasites. *Dev Biol Stand* 1996; 87: 73- 84.
9. Sadick MD. Development of cellular immunity in cutaneous leishmaniasis due to *Leishmania tropica*. *J Infect Dis* 1984; 150: 135- 8.
10. Nadim A, Javadian E, Tahvildar-Bidruni G, Ghorbani M. Effectiveness of leishmanization in the control of cutaneous leishmaniasis. *Bull Soc Pathol Exot Filiales* 1983; 76(4):377-83.
11. Blakwall JM. Immunology of leishmaniasis. *Clin Aspects Immunol* 1993; 3; 1575- 97.
12. World Health Organization. Control of Leishmaniasis; technical report series No 714. Geneva: The Institute; 1990.
13. Curry AJ, Jardim A, Olobo JO, Olafson RW. Cell-mediated responses of immunized vervet monkeys to defined leishmania T cell epitops. *Infect Immunol* 1994; 62(5): 1733- 41.
14. Cox FEG. *Modern parasitology*. London: Blackwell Scientific Publications; 1993. P. 202- 3.
15. Nacher M, Carme B, Sainte Mavie D, Couppie P, Clyti E, Guibert P, et al. Influence of clinical presentation of the efficacy of short course of pentamidine in the treatment of cutaneous leishmaniasis in French Guyana. *Ann Trop Med Parasitol* 2001; 95: 31- 6.
16. Rosatelli SB, Souza CS, Soares FA, Foss NT, Roselino AMF. Generalized cutaneous in acquired immunodeficiency syndrome. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 1998; 10: 229- 32.
17. Jones DE, Elloso MM, Srott P. Host susceptibility features to cutaneous leishmaniasis. *Front Biosci* 1998; 15: 1171- 80.
18. Nadim A, Javadian ME. Mohebal. The experience of leishmanization in the Islamic Republic of Iran. *East Mediterranean Health J* 1997; 3: 284-9.
۱۹. محمودزاده پورناکی ع، حضرتی ص، ثباتی ح، فقیه زاده س: ارزشیابی ایمن بخشی لیشمانیزاسیون در نیروهای مسلح. تهران، مجله پزشکی کوثر، ۱۳۷۶، شماره ۲(۴)، صفحات ۸۱-۲۷۵.
۲۰. امینی ح: لیشمانیوز جلدی مزمن به مدت طولانی در نتیجه لیشمانیزاسیون. مجله بهداشت ایران، ۱۳۷۰؛ دوره ۲۰، شماره ۴-۱، صفحات ۹-۴۳.
۲۱. ثباتی ح، محمودزاده ع، محقق حضرتی ص: ارزیابی کارایی و قدرت ایمنی‌زایی لیشمانیزاسیون در نیروهای نظامی. مجله بیماری‌های عفونی و گرمسیری ایران، ۱۳۷۸، دوره ۴، شماره ۱۱، صفحات ۶-۲۳.
22. Lerner EA, Grevelink SA. Leishmaniasis. In: Arndt KA, Leboit PE, Robinson JK, Wintroub BU , Editors. *Cutaneous medicine and surgery*. Philadelphia: WB Saunders Co; 1996: 1163-4.
۲۳. محبعلی م، مهرابی توانا ع، جوادیان ع، اصفهانی ع، حجاران ه، آخوندی ب: تهیه مایه لیشمن استاندارد و ارزشیابی آن جهت لیشمانیزاسیون در مدل حیوان آزمایشگاهی. مجله پژوهشی حکیم، ۱۳۸۲؛ دوره ۶، پاییز، شماره ۳، صفحات ۹-۱۵.