

# مروری بر روشهای نوین درمان لیشمانیوز جلدی در انسان

● دکتر مهدی مجبلی - استادیار گروه انگل شناسی و قارچ شناسی پزشکی دانشکده بهداشت دانشگاه علوم پزشکی تهران

## چکیده

لیشمانیوز نام گروهی از بیماری‌های تک یاخته‌ای است که عامل آن لیشمانیا و توسط گونه‌های مختلف پشه خاکی منتقل می‌شوند و از نظر بالینی به اشکال جلدی، مخاطی-جلدی و احشائی تقسیم می‌گردند. نوع جلدی شایعترین شکل بالینی لیشمانیوز است که در حال حاضر جهت درمان آن از ترکیبات آنتی‌موان استفاده می‌شود. از آنجائیکه این ترکیبات بر روی لیشمانیوز جلدی کاملاً مؤثر نمی‌باشند و در غلظت‌های بالا کار دی‌توکسیک و نفروتوکسیک هستند، لذا امروزه در جستجوی روشهای درمانی کم خطر و مؤثر تری هستند که در این مقاله به اختصار به آنها اشاره خواهد شد.

درمانی مورد تأیید FDA قرار گرفته‌اند. سه نوع فرآورده‌های دارویی اینترفرون آلفا و یک نوع فرآورده دارویی اینترفرون گاما که از گویچه‌های سفید انسان تهیه می‌شود، جهت استفاده بالینی مورد تأیید FDA قرار گرفته است.

## مکانیزم اثر گاما اینترفرون در درمان لیشمانیوز

از آنجائیکه انگل‌های لیشمانیا در درون ماکروفاژها رشد و تکثیر می‌یابند بنابراین سیستم ایمنی سلولی در انهدام انگل نقش مهمی را بعهده دارد. الف: گاما اینترفرون باعث شکل گرفتن و افزایش مولکول‌های سازگاری نسجی I کلاس II در سطح ماکروفاژها می‌شود لذا لیشمانیایهای درون آنها سریعتر و کاملتر به لنفوسیت‌های T کمکی (T.Helper, Th) عرضه می‌شوند و پاسخ ایمنی سلولی شروع می‌گردد. ب: از لنفوسیت‌های (Th) فعال شده، مجدداً اینترفرون گاما و موادی از قبیل MAF<sup>۲</sup> ترشح می‌شود. این مواد مستقیماً بر ماکروفاژها اثر نموده و آنها را وادار به ترشح موادی از قبیل رادیکالهای اکسیژن مثل آنیون سوپراکسید و همچنین آب اکسیژنه می‌کند. این مواد گذشته از اثر باکتریوسیدال، عامل بسیار مهمی جهت از بین بردن لیشمانیاها محسوب می‌گردند. ج: با تجویز گاما اینترفرون افزایش قابل ملاحظه‌ای در گیرنده‌های اینترلوکین II (Interlukin II) بوجود می‌آید. بدین ترتیب با افزایش این گیرنده‌ها، سلول‌های T کاملاً فعال شده و در نتیجه لنفوسیت‌های بیشتری تولید می‌گردد. نتیجه آنکه نقش عمده گاما اینترفرون آن است که ماکروفاژها را جهت شناسائی پادگن لیشمانیا و عرضه آن به سلول‌های T فعال می‌سازد. مطالعات مختلف نشان می‌دهد که استفاده اینترفرون به تنهایی و یا همراه با ترکیبات پنج ظرفیتی آنتی‌موان در درمان لیشمانیوز جلدی و احشائی نتایج رضایتبخش را به همراه داشته است (۲، ۳، ۴).

## ۳- ایمونوتراپی (۵ و ۶)

متعاقب استفاده موفقیت‌آمیز از روش ایمونوتراپی در درمان بیماری جذام توسط کانویت و همکاران، روش مشابهی با استفاده از تزریق داخل جلدی  $6/4 \times 10^8$  پروماستیگوت (*leishmania mexicana*)

مضایع آبی قرار گیرند. بنابراین قادرند در لایه فسفولیپیدی خود، فاز مایع که حاوی مواد محلول در آب و یا چربی هستند را محصور نمایند. به این ترتیب می‌توان ترکیبات آنتی‌موان را در داخل لیپوزوم جای داده و آنرا محصور نمود. از آنجائیکه سلول‌های سیستم رتیکولواندوتلیال مسئول برداشتن وزیکول‌ها از جریان خون می‌باشند و این عمل درست مطابق آنچه است که ما می‌خواهیم زیرا لیشمانیاها در همین سلول‌ها رشد کرده و تکثیر می‌یابند. بنابراین دارویی که در لیپوزوم جای داده شده است مستقیماً به محل اصلی یعنی داخل سلول‌های رتیکولو اندوتلیال می‌رود و به آهستگی آزاد می‌شود و بدین ترتیب همواره غلظت درمانی مناسبی از دارو وجود خواهد داشت. مطالعات مختلف نشان می‌دهند که اثرات درمانی داروی موجود در لیپوزوم با مقایسه با داروی آزاد چندین برابر افزایش می‌یابد.

## ۲- استفاده از گاما اینترفرون بازسازی شده به تنهایی و یا همراه با ترکیبات ۵ ظرفیتی آنتی‌موان

جهت استفاده از اینترفرون گاما در تحقیقات بالینی مختلف، آنرا بر روش مهندسی ژنتیک تهیه می‌نمایند. روش کار به این صورت است که سوشهائی از *E. coli* را انتخاب نموده و پلاسمید حاوی ژن سازنده گاما اینترفرون را به این باکتریها تزریق می‌کنند لذا این باکتریها شروع به سنتز گاما اینترفرون می‌کنند. اینترفرون‌ها، گلیکوپروتئین‌هایی هستند که در پاسخ به محرکات مختلف در اکثر سلول‌های بدن ساخته می‌شوند. به نظر می‌رسد که این ترکیبات نقش مهمی در دفاع بدن در برابر عوامل عفونت‌زا خصوصاً بعضی از ویروس‌ها داشته باشند. مطالعات نشان داده که بعضی از باکتریها و تک یاخته‌های (لیشمانیاها) بیمارزا موجب تحریک تولید اینترفرون‌ها خصوصاً اینترفرون گاما می‌شوند.

استفاده از این ترکیبات بعنوان دارو سبب افزایش مقاومت بدن در برابر این عوامل بیمارزا می‌گردد. مکانیزم تأثیر این مواد شامل وقفه تکثیر و افزایش انهدام سلول‌های مهاجم می‌باشد با استفاده از روشهای استاندارد بیوشیمیائی، اینترفرون‌ها را به سه گروه آلفا، بتا و گاما تقسیم نموده‌اند. تاکنون اینترفرون آلفا و گاما جهت استفاده‌های

## مقدمه

لیشمانیوز جلدی (سالک) دومین بیماری شایع منتقله بوسیله حشرات (پس از مالاریا) است که در بسیاری از کشورهای مناطق حاره و تحت حاره جهان، شیوع دارد. چنین تخمین می‌زند که حدود ۱۴ میلیون مورد لیشمانیوز جلدی در نقاط مختلف جهان وجود داشته باشد و ۳۵۰ میلیون نفر نیز در معرض ابتلاء به این بیماری قرار دارند. حدود ۸۸ کشور جهان به فرم جلدی لیشمانیوز آلوده هستند (۱). در ایران سالیانه حدود ۱۵۰۰۰ نفر به لیشمانیوز جلدی مبتلا می‌شوند که براساس تحقیقات موجود، میزان واقعی آن ۴ تا ۵ برابر میزان گزارش شده است.

میزان بروز این بیماری در ایران حدود ۰/۲۸ در هر هزار نفر جمعیت تخمین زده می‌شود.

در حال حاضر جهت درمان لیشمانیوز از ترکیبات پنج ظرفیتی آنتی‌موان استفاده می‌شود و از سال ۱۹۱۱ این ترکیبات، اساس درمان لیشمانیوز واقع شده‌اند. ترکیبات آنتی‌موانی که امروزه در درمان انواع مختلف این بیماری مورد استفاده قرار می‌گیرند شامل دو ترکیب مگلو مین آنتی مونیبت (گلوکانتیم) و سدیم استیوگلوکونات (پنتوستام) هستند. در نظام دارویی ایران فقط مگلو مین آنتی مونیبت (گلوکانتیم) در دسترس است. احتمالاً این ترکیبات با عوامل SH موجود در آنزیم‌ها و پروتئین‌ها، ایجاد تیوانتی مونیبت می‌کنند. ترکیب اخیر، باعث مهار آنزیم فسفو فروکتوکیناز می‌شود و نتیجتاً متابولیسم انگل متوقف شده و مرگ انگل فرا می‌رسد.

استفاده از ترکیبات آنتی‌موان دارای محدودیت‌هایی از قبیل عدم تأثیر هنگام مصرف به روش خوراکی، طولانی بودن دوره درمان، عدم پاسخ درمانی در حدود ۱۵-۱۰٪ موارد و داشتن سمیت شدید روی قلب و کلیه‌ها است. جهت رفع این نقایص از روشهای مختلفی استفاده می‌شود که ذیلاً به آنها اشاره می‌گردد:

## ۱- استفاده از سیستم‌های جدید تحویل دارو

در این روش ترکیبات ۵ ظرفیتی آنتی‌موان را می‌توان در داخل لیپوزومها جای داد.

لیپوزومها وزیکول‌های بسیار ریزی هستند که از غشاء فسفولیپیدی ۲ لایه تشکیل شده‌اند. لیپوزومها زمانی تشکیل می‌گردند که فسفولیپیدها در یک فاز



پروماستیگوت (فرم تازگذار)  
لیشمانیا در محیط کشت و معده  
پشه‌خاکی

### پاورقی‌ها

- 1- MHC, Histocompatibility Antigen major
- 2- Macrophage Activating factor
- 3- TFN, Tumor necrosis factor

### منابع مورد استفاده

- 1- Tenth program Report of WHO,1990.80-90.
- 2- Badaro, R.etal, 1990, Treatment of Visceral leishmaniasis with pentavalent antimonate and Interferongamma. The new.En,J.Med;16-20.
- 3- Croft,sl., 1988,Recent development in the chemotherapy of leishmaniasis Tip 9(10):331-176-331.
- 4- Bertran,G.Katzung;1989,Basic and clinical pharmacology 4nd.ed.alange Medical publication, 659-660.
- 5- Convit,J. and et;1983,Immunotherapy and immunoprophylaxis of Leprosy Lepr, Ren.Special Issue: 47-60.
- 6- Convit, J.etal;1987;Immunotherapy versus chemotherapy in localized cutaneous leishmaniasis.Lancet,1,401-405.
- 7- Convit,j.etal;1989,Immunotherapy of localized,Intermediate,and diffuse forms of american cutaneous leishmaniasis. J.Infect. Dis.,160:104-114.

سلولهای دندر تیک و مونوکلترهای موضعی.  
۲- BCG باعث ظاهر شدن هر چه بهتر و سریعتر مولکولهای MHCII در سطح ماکروفاژها و افزایش سنتز اینترلوکین ۱ توسط ماکروفاژها می‌گردد که نتیجتاً پادگنهای لیشمانیا بهتر و کاملتر به لنفوسیت‌های T عرضه خواهند شد.

۳- لنفوسیت‌های T تحریک شده نیز شروع به ترشح اینترلوکین II و گاما اینترفرون (IFN= Gamma Interfron) می‌کنند. به نظر می‌رسد مخلوط لیشمانیای کشته همراه با BCG با یکدیگر اثر سینرژیسمی داشته باشند.

۴- تهیه پادتنهای مونوکلونال بر علیه اینترلوکین IV در درمان لیشمانیوز جلدی.

مطالعات مختلف نشان می‌دهند در برخورد با پادگن لیشمانیا ممکن است Th گروه ۱ یا ۲ فعال شوند. اگر چنانچه Th گروه ۱ فعال شوند اینترلوکین II، گاما اینترفرون و عامل نکروز توموری<sup>۳</sup> ترشح شده که در تقویت سیستم ایمنی سلولی نقش مهمی دارند و مثبت شدن تست جلدی را همراه خواهند داشت و مستقیماً زخم‌ها پس از مدت کوتاهی محدود شده و بهبود می‌یابند.

ولی اگر چنانچه Th گروه ۲ فعال شوند از آنها اینترلوکین IV، V، X و ترشح می‌شود که در بین این سیتوکاین‌های اینترلوکین IV و X نقش مؤثری دارند و باعث جلوگیری از ترشح سیتوکاین‌های دیگر خصوصاً گاما اینترفرون می‌شوند و لذا زخم‌ها گسترش می‌یابند. امروزه بر علیه اینترلوکین IV پادتن مونوکلونال تهیه کرده و در درمان زخم‌های لیشمانیوز جلدی به کار برده‌اند که نتایج آن کاملاً رضایتبخش بوده است (۳).

*amazoniensis* که بوسیله حرارت کشته شده و با میزان مختلفی BCG مخلوط شده‌اند (میزان تزریق BCG بوسیله عکس العمل ناشی از PPD مشخص می‌گردد) باعث بهبودی بیش از ۹۰٪ زخم‌های جلدی موضعی گردیده است. بهبودی حاصله در مدت ۱۸-۱۶ هفته بوجود آمده است و میزان تزریقات حداکثر سه نوبت و به فاصله ۸-۶ هفته بوده است. امروزه استفاده از روش ایمونوتراپی به عنوان یک روش عملی جهت درمان لیشمانیوز جلدی در کشور ونزوئلا پذیرفته شده است.

مزایای این روش درمانی عبارتند از: هزینه کم، عوارض جانبی ناچیز (در شیمی درمانی بوسیله گلوکانتیم عوارض جانبی ۴۹٪ در حالیکه در ایمونوتراپی ۴/۹٪ بوده است)، کم بودن دفعات تزریق (احتیاج به ۲-۳ نوبت تزریق در طول دوره درمانی دارد در حالیکه در شیمی درمانی با گلوکانتیم به طور متوسط به ۶۰-۲۰ تزریق احتیاج است).

همچنین مطالعه دیگری در ونزوئلا نشان می‌دهد که استفاده از روش ایمونوتراپی در درمان لیشمانیوز جلدی منتشره آمریکائی نقش مؤثری داشته است (۷).

طرح بررسی ایمونوتراپی لیشمانیوز جلدی مزمن با استفاده از پروماستیگوت‌های کشته *L. major* همراه با BCG در کشور ایران در حال بررسی است. نقش BCG را در روش ایمونوتراپی می‌توان به شرح زیر خلاصه نمود:

۱- پس از تزریق داخل جلدی BCG یک گرانولومای ایمنی در محل تزریق بوجود می‌آید که از سلولهای که در ارائه پادگن به لنفوسیت T نقش دارند تشکیل یافته است.

این سلولها عبارتند از سلولهای لانگرهانس،