A comparison study between combination of 50% trichloroacetic acid (TCA) and intralesional meglumine antimoniate (MA) versus intralesional meglumine antimoniate (MA) alone in the treated of *cutaneous leishmaniasis*

Dr. Jamal Khaddam*

(Received 17 / 6 / 2022. Accepted 17 / 7 / 2022)

□ ABSTRACT □

Background: C*utaneous leishmaniasis* is a parasitic disease. It is considered an endemic disease in Syria and causes an important health problem due to the defective scars, which leave in the absence of treatment.

Objective: This study was conducted to compare the efficacy of 50% trichloroacetic acid (TCA) and intralesional meglumine antimoniate (MA) versus intralesional meglumine antimoniate (MA) in patients of *cutaneous leishmaniasis* (CL).

Methods: It was an analytical study, conducted in department of Dermatology and Venerology, Tishreen University Hospital, Lattakia, between September 2020 to December 2021. A total of 50 patients were taken in this study. Group **I** (25 patients) received 50% TCA locally once a week for 6 weeks with intralesional injection meglumine antimoniate till blanching once a week for 6 weeks, and group **II** (25 patients) was treated with intralesional injection meglumine antimoniate alone.

Results: Efficacy was observed in patients **23 (92%)** of group **I** and in **19** patients **(76%)** of group **II** (P-value =0.028).

Conclusion: The study showed that combination therapy with TCA 50% locally and intralesional MA gave better results in comparison to the patients treated with intralesional MA alone.

Keywords: leishmaniasis, intralesional injection, meglumine antimoniate, trichloroacetic acid, topical therapy.

* **Associate Professor, Department of Dermatology, Faculty of Medicine, Tishreen University, Lattakia, Syria.**

دراسة مقارنة بين مشاركة 50% من حمض ثلاثي كلور الخل و الميغلومين أنتيمونيات حقناً ضمن الآفة مقابل الحقن ضمن الآفة بميغلومين أنتيمونيات لوحده في علاج الليشمانيا الجلدية

د. جمال خدام*

(تاريخ الإيداع 17 / 6 / 2022. قُبِل للنشر في 17 / 7 / 2022)

□ ملخّص □

خلفية البحث: الليشمانيا الجلدية مرض طفيلي مستوطن في سورية . يُسبب مشكلة صحية هامة لما يخلّفه من ندبات معيبة في حال عدم العلاج .

الهدف: أُجريت هذه الدراسة التحليلية لمقارنة فعالية مشاركة حمض ثلاثي كلور الخل 50 %مع الميغلومين أنتيمونيات حقناً ضمن الآفة (MA) مع (TCA) و الميغلومين أنتيمونيات حقناً ضمن الآفة مقابل فعالية الحقن بميغلومين أنتيمونيات حقناً ضمن الآفة لوحده في معالجة مرضى الليشمانيا الجلدية (CL).

الطرائق: دراسة تحليلية أُجريت خلال الفترة الممتدة بين شهري أيلول 2020 وكانون الأول 2021 ، في قسم الأمراض الجلدية و الأمراض المنقولة بالجنس في مستشفى تشرين الجامعي في اللاذقية . شملت الدراسة 50 مريضاً قُسّموا إلى مجموعتين. عولج مرضى المجموعة الأولى (25 مريضاً) بالميغلومين أنتيمونيات حقناً ضمن الآفة حتى ابيضاضها، مرة واحدة أسبوعياً ولمدة 6 أسابيع متتالية مع تطبيق حمض ثلاثي كلور الخل 50 % موضعياً مرة كل أسبوعين ولمدة 6 أسابيع أيضاً، أما المجموعة الثانية (25 مريضاً) فقد عُولج مرضاها بالميغلومين أنتيمونيات لوحده حقناً ضمن الآفة حتى ابيضاضها، مرّة واحدة أسبوعياً ولمدة 6 أسابيع متتالية.

النتائج: لُوحظت الفعالية العلاجية عند 23 مريضاً (92 %) من مرضى المجموعة الأولى و19 مريضاً (76%) من مرضى المجموعة الثانية (P-value = 0.028).

الاستنتاج : لقد بينت الدّراسة أنّ العلاج المشارك لليشمانيا الجلدية بالميغلومين أنتيمونيات حقناً ضمن الآفة وتطبيق حمض ثلاثي كلور الخل 50 % موضعياً أعطى نتائج أفضل من العلاج بالحقن ضمن الأفة للميغلومين أنتيمونيات لوحده.

الكلمات المفتاحية: الليشمانيا الجلدية، الحقن ضمن الآفة، الميغلومين أنتيمونيات، حمض ثلاثي كلور الخل، العلاج الموضعي.

* **أستاذ مساعد – قسم الأمراض الجّلدية والأمراض المنقولة بالجّنس – كليّة الطب البشري – جامعة تشرين – اللاذقية – سورية.**

مقدمة:

الليشمانيا الجلدية *(CL) Cutaneous leishmaniasis* مرض طفيلي تسبّبه مجموعة متغايرة من الأوالي تنتمي إلى جنس الليشمانيا، يحدث نتيجة التفاعل بين الخازن والعامل الناقل (ذبابة الرمل) و البشر. [1]

حوالي 12 مليوناً من الناس مصابون بداء الليشمانيا الجلدية، الذي يستوطن في أكثر من 90 دولة حول العالم من ضمنها بلدنا سوريا التي ازدادت نسبة الإصابة بها في العقود الأخيرة.

يُقدَر الحدوث السنوي للحالات الجديدة ب 2 – 1.5 مليون حالة سنوياً على مستوى العالم [2]، وبُسبب مراضته وندباته المشوّهة فإنّه يُشكل مشكلة صحيّة وجمالية عند المرضى، خاصة في البلدان التي أصبح المرض فيها وباءً.

غالباً ما يكون علاج الليشمانيا الجلدية صعباً، حيث لا يوجد حتى الآن علاج يُعطي نتائج مُرضية من حيث تحقيق الشفاء وغياب الآثار الجانبية، بالرّغم من تطبيق العديد من العلاجات الفيزيائية والدوائية الموضعية والحقن الموضعي والجهازي في علاج الليشمانيا [3,4] .

إنّ تطبيق حمض ثلاثي كلور الخل trichloroacetic acid (TCA) على الجلد، وهو مضاهي حمض الخل، يؤدّي إلى ترسب واسع للبروتينات ينتج عنه نخر تخثري للبشرة وللأدمة الحليمية ، ثم يتبعه تقشّر الطبقات المتنخرة و إعادة التظهرن عن طريق تنشيط تشكل الكولاجين الجلدي ، الأمر الذي يمكننا من استخدامه كعامل مساعد في علاج الليشمانيا الجلدية ، خاصةً أنّه لا يترافق بآثار جانبية جهازية نتيجة امتصاصه الضئيل جداً عن طريق الجلد. [5,6]

أظهرت العديد من الدّراسات فعالية متفاوتة لمشاركة الـ TCA والميغلومين أنتيمونيات MA في معالجة الليشمانيا الجلدية، فبعضها أبلغ عن معدل شفاء متسارع عند مشاركة العلاج ب MA حقناً ضمن الآفة مع تطبيق TCA [7]، وهذا كان دافعاً لنا لتقييم هذه المشاركة عند مرضى الليشمانيا الجلدية من مراجعي قسم الأمراض الجلدية و الأمراض المنقولة بالجنس في مستشفى تشرين الجامعي، فإذا كانت هذه الطريقة فعّالة، يمكننا في المستقبل اقتراح تطبيق لمحلول ال TCA 50% موضعياً كعلاج مساعد في عملية الشفاء و تسريعها عند مرضى الليشمانيا الجلدية.

هدف الدراسة:

مقارنة العلاج المشارك لليشمانيا الجلدية بميغلومين أنتيمونيات مع تطبيق TCA موضعياً، مقابل فعالية الحقن ضمن الآفة لمحلول ميغلومين أنتيمونيات (غلوكانيتم Glucantime®) لوحده.

طرائق البحث ومواده

دراسة تحليلية أُجريت خلال الفترة الممتدة بين شهري أيلول 2020 وكانون الأول 2021، وقد شملت العينة المرضى المصابين بالليشمانيا الجلدية من مراجعي الأمراض الجلدية والأمراض المنقولة بالجنس في مستشفى تشرين الجامعي في اللاذقية، الذين طُبّقت عليهم معايير الإدخال التي شملت كل مريض ليشمانيا جلدية، تشخيصه مُؤكّد بالمسحة أو الخزعة التي قلّما تم اللجوء إليها، والذي لديه أقل من 4 آفات، قطر كل منها أقل من 3 سم مع مدة إصابة أقل من 12 أسبوعاً. وتم استبعاد المرضى المصابين بقصور قلبي أو كلوي أو كبدي والمثبطين مناعياً، و الحوامل و المرضعات، إضافةً إلى المرضى الذين يعانون من آفات مشوهة على الوجه و الأصابع و الأباخس.

شملت الدراسة 50 مريضاً، تراوحت أعمارهم بين 60 – 10 عاماً، بلغ عدد الذكور منهم 34 مريضاً (68%) والإناث 16 مريضةً (32%)، قُسّموا بطريقة الفرز العشوائي إلى مجموعتين: المسجلّون بتواريخ فردية تم إدخالهم في المجموعة الأولى، والمُسّجلون بتواريخ زوجية تم إدخالهم في المجوعة الثانية.

المجموعة الأولى: شملت 25 مريضاً خضعوا للعلاج بميغلومين أنتيمونيات حقناً ضمن الآفة حتى ابيضاضها، مرّة واحدة أسبوعياً ولمدة 6 أسابيع متتالية مع تطبيق محلول حمض ثلاثي كلور الخل 50 % موضعياً بواسطة حامل قطني مرة كل أسبوعين ولمدة 6 أسابيع أيضاً.

المجموعة الثانية: شملت أيضاً 25 مريضاً خضعوا للعلاج بمحلول ميغلومين أنتيمونيات حقناً ضمن الآفة حتى ابيضاضها.

بعد قبول المريض في الدراسة تم أجراء كل مما يلي:

- تنظيم استمارة لكل مريض سُجِّل فيها اسم المريض، عمره، جنسه، مهنته، مكان إقامته، قطر الآفات و عمرها.
- الفحص السريري تضمن: شكل، موقع و عدد آفات الليشمانيا الجلدية، مع الإشارة إلى أنّه تم وضع التشخيص استناداً إلى المظهر السريري مع إيجابية المسحة من الآفة، و نادراً ما تم اللجوء إلى الخزعة الجلدية لإثبات التشخيص.
- تم تقييم الاستجابة للعلاج حسب حجم الآفة التي تم قياسها عن طريق الجس و المسطرة باستخدام أكبر قطرين متعامدين. تم أخذ القياسات قبل العلاج ثم كل أسبوع حتى نهاية الأسبوع السادس .
- أمّا الفعالية العلاجية فقد تم حسابها من حيث الاستجابة السريرية عند وجود انخفاض في حجم الآفة أكثر من % 75 خلال 6 أسابيع .

النتائج :

كان متوسط عمر المرضى في المجموعة الأولى 28.82±3.89 وفي المجموعة الثانية 29.54±4.12، وكان عدد الذكور 16 ذكراً (64%) في المجموعة الأولى و 18 ذكراً (72%) في المجموعة الثانية . بلغ متوسط عدد الآفات في المجموعة الأولى 1.38±0.32، وفي المجموعة الثانية 1.46±0.35 ، أما متوسط حجم الآفات في المجموعة الأولى فقد بلغ 2.88±1.12 سم^3،وفي المجموعة الثانية 2.59±1.26 سم^3، وكان متوسط عمر الآفات في المجموعة الأولى 9.44±1.78 أسبوعاً، و 8.94±1.76 أسبوعاً في المجموعة الثانية.

هذا وقد توزعت الآفات في المجموعة الأولى : على الطرفيين العلويين عند 11 مريضاً (44%)، وعلى الطرفيين السفليين عند 7 مرضى (25%)، و5 مرضى (20%)كانت الآفات عندهم على الرأس والعنق ومريضان على الجذع (8%). أما المجموعة الثانية فقد كان توزع الإصابات كالتالي : 9 مرضى (36%) على الطرفين العلويين، 8 مرضى (32%) على الطرفين السفليين، 6 مرضى (24%) على الرأس والعنق ومريضان على الجذع (8%) .

الجدول رقم (1) : مقارنة خصائص المرضى بين مجموعتي الدراسة

الخصائص	المجموعة الأولى (مجموعة المعالجة بميغلومين أنتيمونيات حقناً ضمن الآفة + العلاج الموضعي بحمض ثلاثي كلور الخل 50%).	المجموعة الثانية (مجموعة المعالجة بميغلومين أنتيمونيات فقط) حقناً ضمن الآفة	**P-value**
	(%) N=25	(%) N=25	
متوسط عمر المريض بالسنوات	3.89±28.82	4.12±29.54	
الجنس (الذكور)	(%64) 16	(%72) 18	
متوسط عدد الآفات	0.32±1.38	0.35±1.46	
متوسط حجم الآفات بالسم^3	1.12±2.88	1.26±2.59	
متوسط عمر الآفات بالأسابيع	1.87±9.44	1.76±8.94	>0.05
توزع الإصابات			
الطرفان العلويان	(%44)11	(%36)9	
الطرفان السفليان	(%28)7	(%32)8	
الرأس والعنق	(%20)5	(%24)6	
الجذع	(%8)2	(%8)2	

- الجدول رقم (1) يبين عدم وجود فروق ذات أهمية إحصائية بين خصائص المرضى في مجموعتي العلاج (P-value >0.05).

و عند مقارنة معدّل الفعالية العلاجية بين مجموعتي العلاج في الدراسة بعد 6 أسابيع وجدنا أنّ نتائج العلاج عند مشاركة العلاج الموضعي بحمض ثلاثي كلور الخل 50% مع الميغلومين أنتيمونيات حقناً ضمن الأفة كانت أفضل من حقن الميغلومين أنتيمونيات لوحده (23 مريضاً 92% في المجموعة الأولى مقابل 19 مريضاً 76% في المجموعة الثانية) ،و بفارق هام إحصائياً (P-value = 0.028) . جدول رقم (2).

الجدول رقم (2) : مقارنة فعالية الميغلومين أنتيمونيات MA حقناً ضمن الآفة
مع حمض ثلاثي كلور الخل TCA مقابل الميغلومين أنتيمونيات لوحده حقناً ضمن الآفة بعد 6 أسابيع.

الفعالية العلاجية (انخفاض في حجم الآفات >75% خلال 6 أسابيع)	المجموعة الأولى **MA** + 50% **TCA**	المجموعة الثانية **MA** لوحده
توجد	(%92) 23	(%76) 19
لا توجد	(%8) 2	(%24) 6
المجموع	(%100) 25	(%100) 25
P-value= 0.028		

أما بالنسبة للآثار الجانبية التي رافقت كلاً من الطريقتين العلاجيتين فقد لوحظ الألم والوذمة والحمامى في كلّ من المجموعتين، ولم يلحظ فرق هام إحصائياً بنسبة تواتر الآثار الجانبية المذكورة بين المجموعتين.

المناقشة:

تتركز غالبية حالات الإصابة بالليشمانيا الجلدية جغرافياً في بلدان العالم القديم، وهي منتشرة جداً في سوريا، حيث تم الإبلاغ عنها في جميع المحافظات السورية. وكما نعرف أنّ الليشمانيا الجلدية تسبب عبئاً اجتماعياً واقتصادياً كبيراً على الرغم من أن الإصابات الجلدية عادةً تُشفى عفوياً ولا تشكل خطراً على الحياة ، إلا أنّ مدة الشفاء الطويلة و التندب التالي للشفاء يُشكّل مشكلة هامة للمريض سواء كانت من الناحية الجمالية أو النفسية للمريض.

يستخدم الميغلومين أنتيمونيات خماسي التكافؤ (غلوكانتيم) للحقن العضلي والحقن ضمن الآفة ، و ستيبوغلوكونات الصوديوم (بنتوستام) للحقن الوريدي والعضلي وضمن الآفة وذلك حسب خصائص المريض (العمر والجنس وموقع الإصابة ومناعة المضيف) والطفيلي. [8] وكلا الدوائين يُعتبر المعيار الذهبي للأدوية التجريبية الأخرى منذ عدة عقود خلت. [8–9]

توجد استطبابات مختلفة في الأمراض الجلدية لحمض ثلاثي كلور الخل، فهو يُستخدم كعلاج فعال وآمن للعديد من الجلادات مثلا التقران الزهمي، التقران الضيائي، الشامات الشمسية، الكلف، النمش، مع عدم وجود آثار جانبية هامة [10]، لذلك بيّنت العديد من الدراسات فائدته في علاج الندبات الضمورية العدّية عن طريق تنشيط أورمات الليف الأدمية وزيادة محتوى الكولاجين. [11]

واعتماداً على هذه الآلية في تصنيع الكولاجين الجديد وتقويض الألياف المرنة فإنه قد يُساهم في عملية الشفاء المتسارع لآفات الليشمانيا الجلدية بعد التطبيق الموضعي لحمض ثلاثي كلور الخل في مجموعة العلاج المشارك .

يمكن أن نستنتج مما سبق أنّ العلاج المشارك لليشمانيا الجلدية بالميغلومين أنتيمونيات حقناً ضمن الآفة وتطبيق حمض ثلاثي كلور الخل 50% موضعياً أعطى نتائج أفضل من العلاج بالحقن الموضعي ضمن الأفة للميغلومين أنتيمونيات لوحده ($P-value = 0.028$) .

و بناءً على ما سبق يمكننا أن نوصي بإجراء المزيد من الدراسات لتقييم آلية عمل حمض ثلاثي كلور الخل في علاج الليشمانيا الجلدية وفعاليته المحتملة كعلاج مساعد مع الطرق العلاجية الأخرى لليشمانيا الجلدية، أو تقييمه كعلاج وحيد وبتراكيز مختلفة.

Reference

1- Chalmers .R, Barker.J, Griffiths.CH, Bleiker.T, Creamer.D. "Infection with Protozoa " .(Vol.part .3,chapter.33,pp.1059-1070).In Rook's Textbook of Dermatology Ninth Edition 2016.

2- Mohammadzadeh M, Behnaz F, Golshan Z. Efficacy of glucantime for treatment of cutaneous leishmaniasis in Central Iran. J Infect Public Health. 2013;6:120-4.

3- Moreira.V, Lima de Jesus.L, Pereira Soares.R,et al .Meglumine Antimoniate (Glucantime) Causes Oxidative Stress-Derived DNA Damage in BALB/c Mice Infected by Leishmania (Leishmania) infantum .Antimicrobial Agents and Chemotherapy May 2017, 61 (6) e02360-16.

4- López-Carvajal, L., Cardona-Arias, J.A., Zapata-Cardona, M.I. et al. Efficacy of cryotherapy for the treatment of cutaneous leishmaniasis: meta-analyses of clinical trials. BMC Infect Dis 16, 360 (2016).

5- Ali NM, Fariba J, Elaheh H, Ali N. The efficacy of 5% trichloroacetic acid cream in the treatment of cutaneous leishmaniasis lesions. J Dermatolog Treat.2012;23:136-9.

6- Banihashemi M, Yazdanpanah MJ, Amirsolymani H, Yousefzadeh H. Comparison of lesion improvement in lupoid leishmaniasis patients with two treatment approaches: trichloroacetic acid and intralesional meglumine antimoniate. J Cutan Med Surg. 2015;19:35-9.

7- Silva RE, Toledo A Júnior, Senna MC, Rabello A, Cota G. Intralesional meglumine antimoniate for the treatment of localised cutaneous leishmaniasis: a retrospective review of a Brazilian referral centre. Mem Inst Oswaldo Cruz. 2016;111:512-6.

8- World Health Organization. The leishmaniases. WHO technical report series, vol. 701. Geneva: WHO; 1984.

9- Blum J, Desjeux P, Schwartz E, Beck B, Hatz C. Treatment of cutaneous leishmaniasis among travellers. J Antimicrob Chemother. 2004;53:158-66.

10-Garrett SJ, Robinson JK, Roenigk HH Jr. Trichloroacetic acid peel of molluscum contagiosum in immunocompromised patients. J Dermatol Surg Oncol.1992;18:855-8.

11-Yug A , Lane JE, Howard MS,Kent DE. Histologic study of depressed acne scars treated with serial high-concentration (95%) trichloroacetic acid, Dermatol surg .2006 ;32:985-90.