

مروری بر روشهای نوین درمان لیشمانیوز جلدی در



انسان

خلاصه:

لیشمانیوز نام گروهی از بیماری‌های تک یاخته‌ای است که 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 روی قلب و کلیه اثر سمی دارند، لذا امروزه در جستجوی روشهای درمانی کم‌خطر و مؤثرتری هستند که در این مقاله به اختصار به آنها اشاره خواهد شد.

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 می‌زنند که حدود ۱۴ میلیون مورد لیشمانیوز جلدی در نقاط مختلف جهان وجود داشته و ۲۵۰ میلیون نفر نیز در معرض ابتلاء به این بیماری قرار داشته باشند. حدود ۸۸ کشور جهان به فرم جلدی لیشمانیوز آلوده هستند. 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.

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 مگومین آنتی‌موانات (گلوکانتیم) و سدیم استیبوگلوکونات (پنتوستام) هستند. در نظام دارویی ایران فقط مگومین آنتی‌موانات در دسترس است. احتمالاً این ترکیبات با عوامل SH موجود در آنزیم‌ها و پروتئین‌ها ایجاد تیوآنتی‌موانات می‌کنند. ترکیب اخیر باعث مهار آنزیم فسفوفروکتوکیناز می‌شود و نتیجتاً متابولیسم انگل متوقف شده و مرگ انگل فرا می‌رسد.

□ **لیشمانیوز جلدی (سالک) دومین بیماری شایع منتقله بوسیله حشرات (پس از مالاریا) است که در بسیاری از کشورهای حاره و تحت حاره جهان شیوع دارد.**

استفاده از ترکیبات آنتی‌موان دارای محدودیت‌هایی است از قبیل عدم تاثیر به روش خوراکی، طولانی بودن دوره درمان، عدم پاسخ لیشمانیاها به این ترکیبات در حدود ۱۵-۱۰٪ موارد، داشتن سمیت شدید روی قلب و کلیه‌ها. 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. لیپوزوم چیست؟ لیپوزومها و زیکولهای بسیار ریزی هستند که از غشاء فسفولیپیدی ۲ لایه تشکیل یافته‌اند و برای انتقال داروها به داخل بدن بکار می‌روند.

به این ترتیب میتوان ترکیبات آنتی‌موان را در داخل لیپوزوم جای داده و آنرا محصور نمود. سلولهای سیستم رتیکیولوآندوتلیال مسئول برداشتن و زیکولها از جریان خون می‌باشند و این عمل درست همانست 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 رتیکیولوآندوتلیال 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 در مقایسه با داروی آزاد چندین برابر افزایش می‌یابد.

۲- **استفاده از گاما‌اینترفرون بازسازی شده به تنهایی و یا همراه با ترکیبات ۵ ظرفیتی آنتی‌موان:**

جهت استفاده از اینترفرون گاما در تحقیقات بالینی مختلف، آنرا به روش مهندسی

ژنتیک تهیه می‌نمایند. روش کار به این صورت است که سوشهایی از اشرشیاکلی (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.

خصوصیات:

اینترفرونها، گلیکوپروتئین هائی هستند که در پاسخ به محرکهای 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 داده‌اند که بعضی از باکتریها و تک یاخته‌ها (لیشمانیاها)ی بیماریزا موجب تحریک تولید اینترفرونها خصوصاً اینترفرون گاما می‌شوند. استفاده از این ترکیبات بعنوان دارو سبب افزایش مقاومت بدن در برابر این عوامل بیماریزا می‌گردد. مکانیزم تاثیر این مواد شامل وقفه تکثیر و افزایش انهدام سلولهای مهاجم می‌باشد. با استفاده از روشهای استاندارد بیوشیمیایی، اینترفرون‌ها را به سه گروه آلفا، بتا و گاما تقسیم نموده‌اند.

تاکنون اینترفرون آلفا و گاما جهت استفاده‌های درمانی مورد تائید 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 تائید

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 (Cell-Mediated Immunity) در انهدام انگل نقش مهمی را به عهده دارد.

الف: گاما اینترفرون باعث شکل گرفتن و افزایش مولکول‌های سازگاری نسجی (Major Histocompatibility Complex-MHC) کلاس II در سطح ماکروفاژها می‌شود لذا لیشمانیاهای درون آنها سریعتر و کاملتر به لنفوسیت‌های تی کمکی (T. Helper) عرضه می‌شوند و پاسخ ایمنی سلولی شروع می‌گردد.

□ **از آنجائیکه انگل‌های لیشمانیا در درون ماکروفاژها رشد و تکثیر می‌یابند، بنابراین سیستم ایمنی سلولی در انهدام انگل نقش مهمی را به عهده دارد.**

ب: از لنفوسیت‌های (T_H) فعال شده، مجدداً اینترفرون گاما و موادی از قبیل MAF (Macrophage Activating Factor) 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 باکتریسید، عامل بسیار مهمی جهت از بین بردن لیشمانیاها محسوب می‌گردند.

ج: با تجویز گاما اینترفرون افزایش قابل ملاحظه‌ای در گیرنده‌های اینترکولین II (Interleukin II) بوجود می‌آید. بدین ترتیب با افزایش این گیرنده‌ها، سلول‌های T کاملاً فعال شده و در نتیجه لنفوکاین‌های بیشتری تولید می‌گردد. نتیجه آنکه نقش عمده گاما اینترفرون آن است که ماکروفاژها را جهت شناسائی آنتی‌ژن لیشمانیا و عرضه آن به سلول‌های T فعال می‌سازد.

مطالعات مختلف نشان می‌دهد که استفاده از اینترفرون به تنهایی و یا همراه با ترکیبات پنج ظرفیتی آنتی‌موان در درمان لیشمانیوز جلدی و احشائی نتایج رضایت‌بخشی را به همراه داشته است.

۳- ایمونوتراپی:

متعاقب استفاده موفقیت‌آمیز از روش ایمونوتراپی در درمان بیماری جذام بتوسط کانویت و همکاران، روش مشابهی با استفاده از تزریق داخل جلدی $10^8 \times 6/4$ پروماستیکوت لیشمانیا مکزیکانا آمازوننسیس (*L. mexicana amazoniensis*) که بوسیله حرارت کشته شده و با میزان مختلفی BCG مخلوط شده‌اند (میزان تزریق BCG بوسیله عکس‌العمل ناشی از PPD, Protein Purified Derivatires مشخص می‌گردد) باعث بهبودی بیش از ۹۰٪ زخمهای جلدی موضعی گردیده

است. بهبودی حاصله در مدت ۱۶-۱۸ هفته بوده و میزان تزریقات حداکثر سه نوبت و به فاصله ۸۶ 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٪ بوده 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 ۲۰-۶۰ تزریق احتیاج است).

همچنین مطالعات دیگری در ونزوئلا نشان می‌دهد که استفاده از روش ایمونوتراپی در درمان لیشمانیوز جلدی منتشره آمریکائی نقش مؤثری داشته است. طرح بررسی ایمونوتراپی لیشمانیوز جلدی مزمن با استفاده از پروماستیکوت‌های کشته لیشمانیا ماژور 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 کرانولومای ایمنی در محل تزریق بوجود می‌آید که از سلولهای که در ارائه آنتی‌ژن به لنفوسیت نقش دارند تشکیل یافته است. این سلولها عبارتند از سلولهای لانگرهانس، سلولهای دندریتیک و مونونوکلرهای موضعی.

امروزه بر علیه اینترلوکین IV آنتی‌بادی مونوکلونال تهیه کرده و در درمان زخم‌های لیشمانیوز جلدی به کار برده‌اند که نتایج آن کاملاً رضایتبخش بوده است.



منابع:

1. Tenth Programme Report of WHO, 80-90, 1990.
2. Badaro, R, et al "Treatment of Visceral leishmaniasis with Pentavalent antimonate and Interferon gamma. "N. Eng. J. Med. 5, 16-20, 1990.
3. Croft, SL. "Recent development in chemotherapy of leishmaniasis" Tip 9: 376-381, 1988.
4. Katzung, B.G. "Basic and Clinical Pharmacology" 4 th. ed. Lange and Appleton Medical Publication, Printed in the United states of AMERICA, pp 659-660, 1989.
5. Convit, J. et al, "Immunotherapy and Immunoprophylaxis of Leprosy" Lepr. Rev, Special Issue: 47-60, 1983.
6. Convit, J. et al, "Immunotherapy versys chemotherapy in Localized cutaneous leishmaniasis. "Lancet, 1, 401-405, 1987.
7. Convit, J. et al, Immunotherapy of Localized, Intermediate and diffuse form of American cutaneous leishmaniasis. J. Infect. Dis. 160: 104-114, 1989.

۲- BCG باعث ظاهر شدن هرچه بهتر و سریعتر مولکولهای MHCII در سطح ماکروفاژها و افزایش سنتز اینترلوکین I توسط ماکروفاژها میگردد که نتیجتاً آنتی‌ژن‌های لیشمانیا بهتر و کاملتر به لنفوسیت‌های T عرضه خواهند شد.

۳- لنفوسیت‌های T تحریک شده نیز شروع به ترشح اینترلوکین II و گاما اینترفرون میکنند. به نظر میرسد مخلوط لیشمانیای کشته همراه با BCG با یکدیگر اثر سینرژیک داشته باشند.

۴- تهیه آنتی‌بادی‌های مونوکلونال بر علیه اینترلوکین IV در درمان لیشمانیوز جلدی. مطالعات مختلف نشان میدهند در برخورد با آنتی‌ژن لیشمانیا ممکن است Th گروه ۱ یا ۲ فعال شوند. اگر Th‌های گروه I فعال شوند اینترلوکین II، گاما اینترفرون و TNF (Tumor Necrosis factor) ترشح می‌گردند که در تقویت سیستم ایمنی سلولی نقش مهمی دارند و مثبت شدن تست جلدی را همراه خواهند داشت. زخم‌ها پس از مدت کوتاهی محدود شده و بهبود می‌یابند. چنانچه Th‌های گروه ۲ فعال شوند اینترلوکین‌های IV, V, X ترشح می‌شوند که در بین این سیتوکاین‌ها، اینترلوکین IV, X نقش مؤثری دارند و باعث جلوگیری از ترشح سیتوکاین‌های دیگر خصوصاً گاما اینترفرون می‌شوند و لذا زخم‌ها گسترش می‌یابند.