

تعیین عوامل موثر بر طول درمان با ترکیبات آنتی‌موان موضعی یا سیستمیک در بیماران مبتلا به لیشمانیوز جلدی: مدل تحلیل بقا

چکیده

دریافت: ۱۳۹۹/۰۱/۲۲ ویرایش: ۱۳۹۹/۰۱/۲۹ پذیرش: ۱۳۹۹/۰۶/۲۴ آنلاین: ۱۳۹۹/۰۶/۳۱

زمینه و هدف: درمان رایج لیشمانیوز جلدی با داروهای گلوکانتیم و پنتوستام صورت می‌گیرد. این مطالعه با هدف تعیین عوامل موثر بر طول درمان با گلوکانتیم در بیماران مبتلا به لیشمانیوز جلدی با استفاده از مدل تحلیل بقا صورت گرفت.

روش بررسی: در این مطالعه توصیفی-تحلیلی، ۱۰۱۷ بیمار مبتلا به لیشمانیوز جلدی مراجعه‌کننده به مراکز جامع سلامت استان قم از فروردین ۱۳۹۳ تا اسفند ۱۳۹۷ به صورت سرشماری مورد بررسی قرار گرفتند. زمان بهبودی با استفاده از روش کاپلان‌مایر برآورد و سپس تابع بقا به تفکیک متغیرهای مورد بررسی رسم و جهت بررسی تفاوت آن‌ها از Log Rank test استفاده شد و پس از بررسی فرض PH توسط مانده‌های شونفلد از رگرسیون کاکس پیشرو برای تعیین عوامل موثر بر طول درمان استفاده گردید.

یافته‌ها: در پایان زمان مورد انتظار، میزان بهبودی ضایعه در روش درمان موضعی ۹۶/۷٪ و در روش سیستمیک ۹۳٪ برآورد گردید. میانه زمان بهبودی برای بیماران به روش‌های موضعی و سیستمیک به ترتیب ۸/۰۰ هفته و ۱۸/۰۰ روز بود. در روش موضعی، تنها متغیر ضایعه بر روی ران معنادار بود یعنی در صورت وجود ضایعه بر روی ران، طول درمان کاهش می‌یابد. همچنین متغیر تعداد ضایعه معنادار بود ($P=0/039$) به طوری که افرادی که تعداد ضایعه آن‌ها چهار و یا بیشتر بود شانس بهبودشان ۳۰٪ کمتر است.

نتیجه‌گیری: وجود ضایعه بر روی ران، تعداد کم ضایعه، زمان بهبود ضایعات ناشی از آن را کاهش می‌دهد. همچنین استفاده از مدل کاکس در مطالعات علوم پزشکی، مناسب به نظر می‌رسد زیرا افزون‌بر رخدادهای پیشامد، زمان وقوع آن را نیز در نظر می‌گیرد.

کلمات کلیدی: لیشمانیوز جلدی، مدت زمان درمان، گلوکانتیم، تحلیل بقا.

امیر همتا^۱، عابدین تقفی‌پور^{۲*}، احسان مظفری^۳، زهرا سالمی^۴

- ۱- گروه پزشکی اجتماعی و خانواده، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی قم، قم، ایران.
- ۲- گروه بهداشت عمومی، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی قم، قم، ایران.
- ۳- گروه حشره‌شناسی پزشکی و مبارزه با ناقلین، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران.
- ۴- کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی قم، قم، ایران.

* نویسنده مسئول: قم، دانشگاه علوم پزشکی قم، دانشکده بهداشت، گروه بهداشت عمومی.

تلفن: ۰۲۵-۳۷۸۴۲۲۸
E-mail: abed.saghafi@yahoo.com

مقدمه

بیماری قرار دارند. انسان از طریق گزش برخی گونه‌های پشه خاکی ماده آلوده به انگل لیشمانیا، به این بیماری پوستی مبتلا می‌شود.^۱ به طور معمول لیشمانیوزها به سه فرم احشایی، جلدی و جلدی مخاطی دیده می‌شوند که شایعترین نوع بیماری، فرم جلدی آن است. بیشتر کشورهایی که در مناطق گرمسیری و نیمه گرمسیری جهان واقع شده‌اند از مناطق آندمیک بیماری محسوب شده و انتقال محلی در

علیرغم کنترل بسیاری از بیماری‌های عفونی واگیر، لیشمانیوز جلدی هنوز به‌عنوان یکی از بیماری‌های عفونی در بسیاری از کانون‌های آندمیک در سراسر دنیا شایع است و به‌طور عمده ۳۵۰ میلیون نفر در کشورهای در حال توسعه در معرض خطر ابتلا به این

اسپیروتریکیوید (Sporotrichoid)، باد سرخی (Erysipeloid) و غیره و همچنین وجود ضایعه روی مفصل از درمان سیستمیک به مدت ۱۲ روز و در ۱۲ نوبت (به صورت روزانه) استفاده می‌شود. در سایر موارد، می‌توان از درمان موضعی به مدت ۱۲ هفته در ۱۲ جلسه (به صورت هفتگی) استفاده نمود.^{۱۸} زمان بهبودی براساس مدت زمان تعیین شده بسیار مهم است و از گسترش ضایعه جلوگیری می‌کند. به طوری که اگر ضایعه چهار هفته پس از دوره کامل درمان موضعی و یا یک دوره درمان کامل سیستمیک هنوز فعال باشد، شکست درمان محسوب شده و تاخیر ایجاد شده در دوره درمان باعث وخامت ضایعه و حتی ایجاد عفونت‌های ثانویه در آن می‌گردد.^{۱۹} از این رو تعیین عوامل موثر بر طول درمان در بیماران مبتلا به لیشمانیوز جلدی می‌تواند حایز اهمیت باشد. در بسیاری از مطالعات زیستی با در نظر گرفتن داده‌های سانسور، برای تجزیه و تحلیل داده‌های طول عمر و زمان بقای بیماران، از مدل تحلیل بقا استفاده می‌شود. این روش به بررسی وابستگی زمان بقا با متغیرهای مستقل با حضور داده‌های سانسور شده می‌پردازد. از مهمترین اهداف تحلیل بقا می‌توان برآورد و تفسیر توابع بقا و مخاطره با استفاده از داده‌های بقا، مقایسه توابع بقا یا مخاطره و تعیین رابطه بین متغیرهای کمکی با زمان بقا را نام برد. افزون‌براین، در مدل‌های بقا، متغیرهایی که وابسته به زمان هستند نیز در تحلیل وارد شدند و توان بالاتری نسبت به روش‌هایی مدل رگرسیون لجستیک (Logistic regression) دارند.^{۲۰} با این‌که لیشمانیوز جلدی یک بیماری کشنده نیست اما شروع درمان استاندارد بلافاصله پس از تشخیص، اهمیت ویژه‌ای دارد. زیرا با تاخیر افتادن درمان، ضایعه بزرگ‌تر می‌شود و احتمال عفونی شدن ضایعه نیز وجود دارد و این مساله درمان را نیز مشکل‌تر می‌کند. از طرفی، طولانی شدن درمان، می‌تواند اثرات اقتصادی نامطلوبی بر سیستم بهداشت و درمان و خانواده بیمار نیز داشته باشد.^۸ از این رو این مطالعه با هدف تعیین عوامل موثر بر طول درمان با ترکیبات آنتی‌موان موضعی یا سیستمیک در بیماران مبتلا به لیشمانیوز جلدی با استفاده از مدل تحلیل بقا طراحی گردید.

روش بررسی

در این مطالعه طولی، عوامل موثر بر طول درمان با ترکیبات

آن‌جا اتفاق می‌افتد. این بیماری در بیش از ۱۰۲ کشور جهان شایع است. میزان شیوع لیشمانیوز جلدی در دنیا حدود ۱۲ میلیون نفر است و سالانه حدود ۱/۵ میلیون مورد جدید از آن در نقاط مختلف دنیا رخ می‌دهد. شیوع لیشمانیوز جلدی در کشورهای مختلف آسیا از جمله عراق، چین، عربستان، فلسطین، قفقاز، سوریه، پاکستان، افغانستان، هند و ایران به نسبت بالا است.^۲ در سال‌های اخیر لیشمانیوز جلدی در ایران شیوع بالایی داشته است. به طوری که کانون‌های آندمیک این بیماری در ۱۷ استان وجود داشته و همه ساله حدود ۲۰ هزار مورد جدید از این بیماری به مرکز مدیریت بیماری‌های واگیر در وزارت بهداشت گزارش می‌گردد.^۳ استان قم یکی از کانون‌های آندمیک این بیماری به شمار می‌رود.^{۷-۵} این بیماری سالانه بار اقتصادی هنگفتی را به سیستم بهداشت و درمان و اقتصاد خانواده‌ها تحمیل می‌کند.^۸ در این استان، به طور معمول مطالعات برای یافتن روش‌های درمانی مناسب و اقدامات درمانی لازم برای بیماران براساس پروتکل‌های وزارت بهداشت صورت می‌گیرد.^{۹-۱۰} افزون‌براین، در زمینه کنترل این بیماری هم در استان قم اقداماتی نظیر آموزش بهداشت در خصوص راه‌های پیشگیری از بیماری به مردم ساکن در مناطق پرخطر بیماری، شناسایی مخازن بیماری به منظور انجام عملیات جونده‌کشی صورت گرفته است.^{۱۳-۱۱} همچنین در زمینه شناسایی و مبارزه با پشه خاکی‌ها به عنوان ناقلین این بیماری نیز، مطالعات جامعی انجام شده است.^{۱۷-۱۴} درمان لیشمانیوز جلدی، با داروهای متداول ضد انگل لیشمانیا نظیر سدیم استیوگلوکونات (Sodium stibogluconate)، یا مگلو مین آنتی‌موان (گلوکانتیم) (Meglamine-antimonate, Glucantime) و پنتوستام (Sodium Stibogluconate, Pentostam) انجام می‌شود. در بعضی از موارد، نسبت به این داروها مقاومت ایجاد شده و آن‌ها عملاً به درمان بیمار کمکی نمی‌کنند. از طرفی هزینه تهیه آن بسیار بالا بوده و تزریق آن برای بیمار دردناک است و احتمال باقی ماندن اثر ضایعه بر روی پوست وجود دارد و این مورد ممکن است فرد را در زندگی با مشکلات روحی مواجه کند. طبق "راهنمای کشوری لیشمانیوز جلدی در ایران" به طور معمول بیماران مبتلا به لیشمانیوز جلدی با استفاده از داروی گلوکانتیم به صورت موضعی یا سیستمیک درمان می‌شوند. در موارد وجود ضایعات در صورت، وجود پنج ضایعه یا بیشتر، قطر ضایعه بزرگ‌تر از ۳ cm، اشکال آنتیبیک از جمله

درمان، مرگ و...) به عنوان سانسور در مطالعه وارد شدند. از روش کاپلان-مایر (Kaplan-Meier) برای برآورد زمان بقا بیماران استفاده شد سپس نمودار تابع بقا به تفکیک متغیرهای مورد بررسی رسم و برای بررسی تفاوت آن‌ها از Log Rank test استفاده شد. سپس با استفاده از مانده‌های شونفلد فرض PH برای متغیرها بررسی و از رگرسیون کاکس (Cox regression model) پیش رونده برای پیش‌بینی و مدل‌بندی داده‌ها استفاده شد.

رگرسیون کاکس روشی نیمه پارامتری است که از مزایای آن می‌توان به عدم وابستگی به توزیع داده‌ها، در نظر گرفتن زمان رخداد افزون‌بر در نظر گرفتن رخداد یا عدم رخداد برای هر مشاهده و همچنین لحاظ کردن افراد سانسور شده در مطالعه اشاره کرد.^{۱۱} در این مطالعه، با توجه به پیگیری تلفنی، سانسور شدن به دلایلی چون عدم تمایل فرد به ادامه مطالعه، مهاجرت و یا مرگ بیمار اتفاق افتاد.

یافته‌ها

از ۱۰۱۷ بیمار مبتلا به لیشمانیوز جلدی که از کانون‌های آندمیک شهری و روستایی استان قم طی ۱۳۹۷-۱۳۹۳ گزارش شده بودند، با توجه به اندیکاسیون‌های دریافت گلوکانتیم، ۵۲۰ نفر به روش موضعی و ۴۹۷ نفر به روش سیستمیک تحت درمان قرار گرفته‌اند. در پایان زمان پیگیری در روش موضعی ۹۶/۷٪ و در روش سیستمیک ۹۳٪ رخداد اتفاق افتاد یعنی در زمان مورد انتظار، بهبودی ضایعه لیشمانیوز جلدی مشاهده گردید و مابقی سانسور راست بودند. به عبارت دیگر میزان شکست درمان در روش درمان موضعی ۳/۳٪ و در درمان سیستمیک ۷٪ محاسبه گردید. میانگین سن در افرادی که به روش سیستمیک و موضعی تحت درمان بودند به ترتیب $31/19 \pm 49/05$ و $34/19 \pm 28/36$ بود ($P=0/02$). سایر اطلاعات دموگرافیک و زمینه‌ای بیماران تحت درمان با گلوکانتیم به روش‌های سیستمیک و موضعی در جدول ۱ بیان شده است.

میان (بازه اطمینان ۹۵٪) زمان بهبودی برای بیماران تحت درمان با ترکیبات آنتیموان موضعی و سیستمیک در بیماران مبتلا به لیشمانیوز جلدی به ترتیب (۸/۲۷، ۷/۷۳) (۸/۰۰ هفته و ۱۸/۵۹، ۱۷/۴۰) روز و میانگین بقا برای آن‌ها نیز به ترتیب $11 \pm 18/72$

آنتیموان موضعی یا سیستمیک در ۱۰۱۷ بیمار مبتلا به لیشمانیوز جلدی در مراکز جامع سلامت شهری و روستایی تحت پوشش دانشگاه علوم پزشکی قم از فروردین ۱۳۹۳ تا اسفند ۱۳۹۷ با استفاده از مدل تحلیل بقا مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت.

افراد مشکوک به بیماری لیشمانیوز جلدی پس از مراجعه به مراکز بهداشتی درمانی شهری و روستایی توسط پزشک معاینه شده و برای تایید نهایی به آزمایشگاه ارجاع شده‌اند. پس از تهیه لام از ضایعات جلدی بیماران، افرادی که تست لیشمن مثبت داشتند برای گرفتن درمان به مراکز بهداشتی درمانی معرفی شده‌اند. در پایان هر ماه لیست بیماران به واحد مبارزه با بیماری‌های مرکز بهداشت استان گزارش شده‌اند.

ابزار گردآوری داده‌ها، فرم‌های استاندارد "فرم انفرادی بررسی اپیدمیولوژیک لیشمانیوز جلدی" مورد تایید مرکز مدیریت بیماری‌های واگیر بوده است.

افراد ساکن استان قم که ضایعه پوستی مشکوک به لیشمانیوز جلدی داشتند، پس از آن‌که تست لیشمن آن‌ها مثبت می‌شد وارد مطالعه شدند. پیگیری بیماران از زمان شروع درمان تا پایان در مورد بیماران ساکن روستا به صورت تلفنی یا مراجعه به درب منازل بیماران به وسیله بهروزان و در مناطق شهری به صورت تلفنی به وسیله کارشناس مبارزه با بیماری‌ها صورت می‌گرفت. با وجود اینکه در اکثر مواقع در مراکز درمان لیشمانیوز جلدی روش کرایونرایی هم انجام می‌شد اما بیماران مورد مطالعه در این مقطع زمانی یا حاضر به کرایوتراپی نمی‌شدند یا امکانات کرایوتراپی دچار مشکلاتی می‌شد و عملاً امکان کرایوتراپی مقدور نبوده است. افراد مورد آزمایش که تست لیشمن ضایعه پوستی آن‌ها منفی می‌شد و همچنین بیمارانی که افزون‌بر درمان با گلوکانتیم، از درمان‌های سنتی یا دیگر درمان‌ها مثل کرایوتراپی نیز استفاده می‌کردند از مطالعه خارج شدند.

برای توصیف داده‌ها از جداول مقایسه‌ای فراوانی، نمودارها و شاخص‌های پراکندگی مرکزی استفاده شد، جهت تحلیل عوامل موثر بر طول درمان با ترکیبات آنتیموان موضعی یا سیستمیک در ۱۰۱۷ بیمار مبتلا به لیشمانیوز جلدی، بهبودی بیماری به عنوان رخداد و همچنین بازه زمانی از لحظه تشخیص بیماری تا بهبود بیماری به عنوان زمان بقا در نظر گرفته شد. افرادی که از بهبودی آن‌ها اطلاعی در دسترس نبود (به دلایلی چون مهاجرت، عدم مراجعه جهت پیگیری

به‌روش پیشرو وارد شدند. نتایج حاصل از رگرسیون تک متغیره در جدول ۳ آمده است. در روش درمانی موضعی با در نظر گرفتن خطای نوع یک ۳۰٪، تنها متغیر ضایعه بر روی ران معنادار بود یعنی افرادی که ضایعه بر روی ران داشته‌اند طول درمان آن‌ها کاهش می‌یابد. همچنین افرادی که محل ضایعه ران بوده و تحت درمان موضعی قرار گرفته‌اند بقای بیشتری در مقایسه با کسانی دارند که ضایعه در اندام دیگری از بدن غیر از ران آن‌ها بوده است و به‌طور متوسط ۵۱٪ شانس بهبود آن‌ها افزایش می‌یابد گرچه در سطح معناداری ۵٪ معنادار نیست. با توجه به اینکه در سطح معناداری ۳۰٪ در درمان موضعی تنها یک متغیر معنادار است از این‌رو انجام تحلیل‌های چند متغیره برای این درمان متنی است. میزان شکست درمان در مردان تحت درمان با روش سیستمیک ۷/۷٪ و برای زنان ۵٪ برآورد گردید. و این میزان در درمان موضعی برای مردان و زنان

هفته و ۲۰±۱۶/۸۷ روز بود. زمان بقای پنج، ۹ و ۱۲ هفته‌ای بیماران به روش موضعی به‌ترتیب برابر ۰/۸۸، ۰/۲۹ و ۰/۰۱ بود و زمان بقای ۱۱، ۱۵ و ۱۸ روزه بیماران به روش سیستمیک برابر ۰/۷۹، ۰/۵۶ و ۰/۴۸ به‌دست آمد. در روش موضعی میانه زمان بهبودی بیمارانی که بیش از ۱۲ هفته تحت درمان بودند ۱۲/۵۱ و در روش سیستمیک میانه زمان بهبودی بیمارانی که بیش از ۱۲ روز تحت درمان بودند ۲۱/۰۰ بود. برای بررسی متغیرهای تاثیرگذار بر بقای بیماران، ابتدا پیش فرض خطرات متناسب با استفاده از مانده‌های شونفلد بررسی شد. نتایج نشان داد هیچ کدام از متغیرها این فرض را نقض نکرده‌اند (جدول ۲). در مرحله پس از رگرسیون تک متغیره کاکس به‌صورت تعدیل نشده، استفاده شد. در این مرحله سطح معناداری ۳۰٪ در نظر گرفته شد. متغیرهایی که در رگرسیون کاکس تک متغیره در سطح معناداری ۳۰٪ معنادار شدند، در مدل رگرسیونی کاکس چند متغیره

جدول ۱: اطلاعات دموگرافیک و زمینه‌ای بیماران تحت درمان با گلوکانتیم به تفکیک روش درمان سیستمیک و موضعی

متغیر	بیماران تحت درمان به روش سیستمیک تعداد(درصد)	بیماران تحت درمان به روش موضعی تعداد(درصد)
گروه سنی		
زیر ۱۵ سال	۸۲(۱۶/۵)	۱۱۵(۲۲/۱)
۱۵ سال و بالاتر	۴۱۵(۸۳/۵)	۴۰۵(۷۷/۹)
جنسیت		
زن	۱۲۱(۲۴/۳)	۱۷۱(۳۲/۹)
مرد	۳۷۶(۷۵/۷)	۳۴۹(۶۷/۱)
محل ضایعه		
تنه	۳۸(۷/۶)	۲۶(۵)
دست	۱۷۸(۳۵/۸)	۱۵۰(۲۸/۸)
پا	۱۲۸(۲۵/۸)	۱۰۷(۲۰/۶)
صورت	۷۴(۱۴/۹)	۲۷(۵/۲)
بازو	۴۹(۹/۹)	۳۹(۷/۵)
سر و گردن	۴۷(۹/۵)	۲۱(۴)
ران	۱۱(۲/۲)	۹(۱/۷)
ساعد	۱۰۵(۲۱/۱)	۱۴۱(۲۷/۱)
ساق	۶۲(۱۲/۵)	۸۲(۱۵/۸)
تعداد ضایعه		
۴ و کمتر	۴۱۲(۸۲/۹)	۵۰۵(۹۷/۱)
≤۵	۸۵(۱۷/۱)	۱۵(۲/۹)

جدول ۲: بررسی فرض خطرات متناسب با استفاده از مانده‌های شونفلد

متغیر	روش درمان					
	موضعی			سیستمیک		
	P	Chi2	Spearman's ρ statistics	P	Chi2	Spearman's ρ statistics
گروه‌های سنی	۰/۶۷	۰/۱۷	۰/۰۲	۰/۴۷	۰/۵۲	۰/۳۶
جنسیت	۰/۳۲	۰/۹۷	-۰/۰۴	۰/۸۱	۰/۰۶	۰/۰۱
اندازه	۰/۴۸	۰/۵۱	۰/۰۳	۰/۶۳	۰/۲۳	۰/۰۲۱
تعداد	۰/۷۹	۰/۰۷	۰/۰۱	۰/۵۶	۰/۳۴	۰/۰۲۴
تاخیر تشخیص	۰/۴۹	۰/۴۷	۰/۰۳	۰/۹۴	۰/۰۱	۰/۰۰۲
محل ضایعه						
تنه	۰/۶۰	۰/۲۷	۰/۰۲	۰/۳۶	۰/۸۴	۰/۰۴
دست	۰/۱۳	۲/۲۸	۰/۰۷	۰/۱۴	۲/۲۰	۰/۰۶
ساق	۰/۵۳	۰/۳۹	۰/۰۳	۰/۳۲	۱/۰۰	۰/۰۴
پا	۰/۱۹	۱/۷۱	۰/۰۶	۰/۴۶	۰/۵۵	۰/۰۳
صورت	۰/۶۱	۰/۲۵	۰/۰۲	۰/۹۴	۰/۰۱	۰/۰۰۳
ساعد	۰/۴۳	۰/۶۰	۰/۰۳	۰/۱۶	۲/۰۰	۰/۰۶
بازو	۰/۸۵	۰/۰۳	۰/۰۱	۰/۸۰	۰/۰۶	-۰/۰۱
سر و گردن	۰/۹۹	<۰/۰۰۱	<۰/۰۰۰۱	۰/۱۰	۲/۶۸	۰/۰۷
ران	۰/۵۲	۰/۳۹	-۰/۰۳	۰/۸۸	۰/۰۲	۰/۰۰۶
نتیجه کلی آزمون	۰/۸۴	۸/۹۱		۰/۷۶	۱۰/۰۸	

جدول ۳: نتایج مدل رگرسیون کاکس تک متغیره (تعدیل نشده)

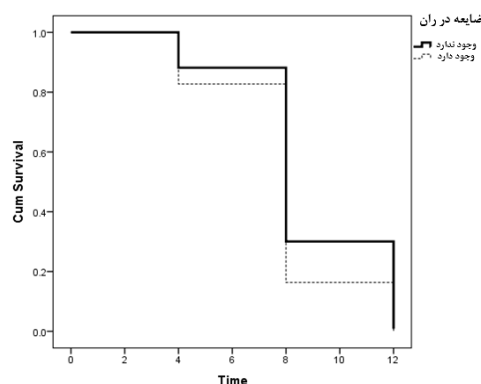
متغیر	روش درمان							
	موضعی				سیستمیک			
	P	فاصله اطمینان ۹۵٪ برای نسبت مخاطره	نسبت مخاطره (HR)	β	P	فاصله اطمینان ۹۵٪ برای نسبت مخاطره	نسبت مخاطره (HR)	β
گروه‌های سنی (<۱۵ سال نسبت به >۱۵)	۰/۸۸	(۰/۸۳، ۱/۲۶)	۱/۰۲	۰/۰۲	۰/۰۷	(۰/۹۹، ۱/۶۰)	۱/۲۶	۰/۲۳
جنس مردان نسبت به زنان*	۰/۸۲	(۰/۸۵، ۱/۲۴)	۱/۰۳	۰/۰۳	۰/۲۲	(۰/۹۳، ۱/۴۲)	۱/۱۵	۰/۱۴
اندازه (سه و کمتر نسبت به چهار و بیشتر)	۰/۶۲	(۰/۸۵، ۱/۳۳)	۱/۰۶	۰/۰۶	۰/۶۱	(۰/۸۸، ۱/۲۷)	۱/۰۶	۰/۰۵
تعداد (سه و کمتر نسبت به چهار و بیشتر)*	۰/۸۸	(۰/۶۳، ۱/۷۴)	۱/۰۵	۰/۰۴	۰/۰۴	(۱/۰۲، ۱/۶۵)	۱/۳۰	۰/۲۶
تاخیر تشخیص (دارد نسبت به ندارد)*	۰/۶۱	(۰/۸۷، ۱/۲۸)	۱/۰۶	۰/۰۶	۰/۲۵	(۰/۷۳، ۱/۰۹)	۰/۸۹	-۰/۱۳
محل ضایعه								
تنه (دارد نسبت به ندارد)	۰/۷۰	(۰/۷۳، ۱/۶۱)	۱/۰۹	۰/۰۸	۰/۶۹	(۰/۶۷، ۱/۳۱)	۰/۹۴	-۰/۰۸
دست (دارد نسبت به ندارد)	۰/۴۸	(۰/۷۷، ۱/۱۳)	۰/۹۴	-۰/۰۸	۰/۵۱	(۰/۷۸، ۱/۱۴)	۰/۹۴	-۰/۰۷
ساق (دارد نسبت به ندارد)	۰/۶۷	(۰/۸۴، ۱/۳۴)	۱/۰۶	۰/۰۶	۰/۴۸	(۰/۶۹، ۱/۲۰)	۰/۹۱	-۰/۱۱
پا (دارد نسبت به ندارد)	۰/۵۲	(۰/۷۵، ۱/۱۶)	۰/۹۳	-۰/۰۸	۰/۴۸	(۰/۷۶، ۱/۱۵)	۰/۹۳	-۰/۰۸
صورت (دارد نسبت به ندارد)*	۰/۴۷	(۰/۵۸، ۱/۲۹)	۰/۸۷	-۰/۱۵	۰/۰۷	(۰/۹۹، ۱/۶۵)	۱/۲۸	۰/۲۵
ساعد (دارد نسبت به ندارد)*	۰/۸۷	(۰/۸۱، ۱/۲۰)	۰/۹۹	-۰/۰۲	۰/۰۶	(۰/۶۴، ۱/۰۱)	۰/۸۰	-۰/۲۳
بازو (دارد نسبت به ندارد)	۰/۸۱	(۰/۷۵، ۱/۴۶)	۱/۰۵	۰/۰۵	۰/۶۰	(۰/۶۸، ۱/۲۶)	۰/۹۳	-۰/۰۹
سر و گردن (دارد نسبت به ندارد)*	۰/۸۰	(۰/۶۹، ۱/۶۴)	۱/۰۶	۰/۰۶	۰/۱۴	(۰/۵۸، ۱/۰۸)	۰/۷۹	-۰/۲۴
ران (دارد نسبت به ندارد)	۰/۲۳	(۰/۷۸، ۲/۹۲)	۱/۵۱	۰/۴۲	۰/۵۳	(۰/۶۷، ۲/۲۲)	۱/۲۲	۰/۲

* متغیرهایی که در سطح ۳۰٪ در درمان سیستمیک معنادار شدند. ** متغیرهایی که در سطح ۳۰٪ در درمان موضعی معنادار شدند.

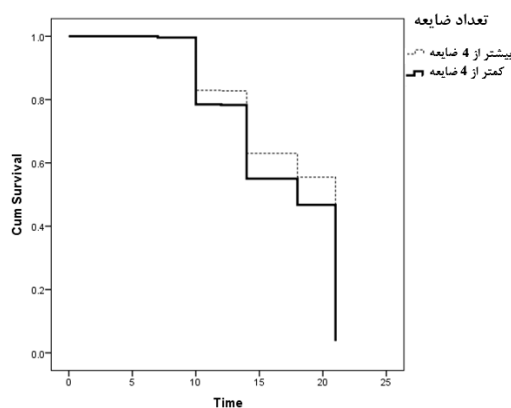
متغیر تعداد ضایعه معنادار بود ($P=0/039$) به طوری که افرادی که تعداد ضایعه آن‌ها چهار و یا بیشتر بود در مقایسه با افرادی که تعداد ضایعه آن‌ها سه و یا کمتر بود شانس بهبودشان ۳۰٪ کمتر است و زمان بهبود آن‌ها طولانی‌تر است نمودار ۲ تابع بقا در افرادی که به روش سیستمیک تحت درمان قرار گرفتند به تفکیک تعداد ضایعه نشان می‌دهد. میانه بقا در درمان سیستمیک برای کمتر از ۴ عارضه (۱۸/۶۰ و ۱۷/۰۴) و بیشتر از چهار عارضه (۲۱/۲۶ و ۲۰/۷۳) بود.

بحث

براساس یافته‌های این مطالعه در پایان زمان مورد انتظار برای درمان بیماران مبتلا به لیشمانیوز جلدی با ترکیبات آنتی‌بیوتیک (گلوکانتیم) به صورت تزریق موضعی یا سیستمیک، میزان بهبودی ضایعه لیشمانیوز جلدی در روش درمان موضعی ۹۶/۷٪ و در روش درمان سیستمیک ۹۳٪ برآورد گردید. به عبارت دیگر در روش درمان موضعی ۳/۳٪ و در درمان سیستمیک ۷٪ بیماران دچار شکست درمان شده و التیام ضایعه در آن‌ها با تاخیر صورت گرفته بود. در ایران مطالعات مشابه در این زمینه نتایج به نسبت متفاوت اما در حدود کمتر از ۱۰٪ را نشان داده‌اند به طوری که در مطالعه Khajedaluce و همکاران میزان شکست درمان با داروی گلوکانتیم در خراسان رضوی کمتر از یک درصد گزارش نموده‌اند.^{۲۲} همچنین در مطالعه این میزان در مطالعه Jaffary و همکاران در میان بیماران مبتلا به لیشمانیوز مراجعه‌کننده به مرکز تحقیقات پوست اصفهان ۴/۳٪ گزارش گردید که اندکی کمتر از نتایج مطالعه حاضر می‌باشد.^{۱۹} اما در مطالعات دیگر از کانون‌های آندمیک بیمار از سایر کشورها این میزان به نسبت خیلی بیشتر است به عنوان مثال در کشور پرو یافته‌های دو مطالعه در این زمینه نشان داده است که میزان شکست درمان ۲۱٪ و ۲۴/۴٪ بوده است.^{۲۳} به نظر می‌رسد افزون‌بر عوامل دموگرافیک بیماران و ویژگی‌های بالینی ضایعات، عواملی همچون گونه انگل لیشمانیا که عامل مولد بیماری لیشمانیوز جلدی است، بر زمان بهبودی ضایعات و میزان شکست درمان موثر باشد زیرا گونه‌های متداول در کانون‌های آندمیک بیماری در ایران برای لیشمانیوز جلدی، لیشمانیا ماژور و لیشمانیا تروپیکا است.^{۱۸} اما در کشورهای آمریکای جنوبی نظیر پرو



نمودار ۱: برآورد بقای بیماران مبتلا به لیشمانیوز جلدی تحت درمان موضعی با گلوکانتیم بر اساس وجود ضایعه در ران



نمودار ۲: برآورد بقای بیماران مبتلا به لیشمانیوز جلدی تحت درمان سیستمیک با گلوکانتیم بر اساس تعداد ضایعه

به ترتیب ۲/۹ و ۴/۱ محاسبه شد. مطابق جدول ۳، برای افرادی که تحت درمان سیستمیک بودند هفت متغیر اثرگذار در سطح معناداری ۰/۳ وجود داشتند که به منظور بررسی اثر همزمان این ریسک فاکتورها در سطح معناداری ۰/۵ با استفاده از روش چندمتغیره وارد مدل کاکس چندمتغیره با روش پیشرو مدل‌بندی شدند. بر این اساس

حاضر، در مطالعه Jaffary و همکاران در اصفهان بین محل ضایعه و میزان شکست درمان ارتباط معناداری مشاهده نشده است.^{۱۹} شاید یکی از دلایل بهبودی سریع‌تر ضایعات موجود بر روی ران، پوشیده بودن ضایعه با لباس باشد که باعث می‌شود ضایعه در معرض عوامل میکروبی نظیر باکتری‌ها نباشد و در نتیجه این ضایعات دچار عفونت‌های ثانویه نمی‌شوند و مدت زمان بهبودی آن‌ها به نسبت سایر اندام‌ها کاهش می‌یابد.

یافته‌های این مطالعه نشان داد دو متغیر وجود ضایعه بر روی ران و تعداد کم ضایعه در بیماران مبتلا به لیشمانیوز جلدی، زمان بهبود ضایعات ناشی از آن را کاهش می‌دهد. همچنین استفاده از مدل کاکس به خاطر تفسیر آسان‌تر و محدود نبودن آن در استفاده از انواع متغیرهای کمکی، در مطالعات علوم پزشکی، مناسب به نظر می‌رسد. از دیگر مزایای این مدل این است که افزون‌بر رخداد پیشامد، زمان وقوع آن و افراد سانسور شده را نیز در نظر می‌گیرد. همچنین نتایج این مطالعه لزوم استفاده از روش‌های چند متغیره را نشان می‌دهد و صرف استفاده از روش‌های تک‌متغیره می‌تواند نتایج گمراه‌کننده و تفسیرهای اشتباه به همراه داشته باشد.

سپاسگزاری: این مقاله حاصل طرح تحقیقاتی تحت عنوان "بررسی عوامل موثر بر طول درمان بیماران مبتلا به لیشمانیوز جلدی در استان قم: مدل تحلیل بقا" مصوب دانشگاه علوم پزشکی قم در سال ۱۳۹۸ با کد اخلاق IR.MUQ.REC.1398.105 می‌باشد که با حمایت دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی قم اجرا شده است.

گونه‌های نظیر لیشمانیا پروویانا و لیشمانیا برازیلینسیس گونه‌های غالب مولد بیماری هستند.^{۲۴،۲۳} بنابراین سایر عوامل موثر بر بروز بیماری نظیر گونه انگل نیز بایستی در مطالعات آتی مدنظر باشد. در مطالعه حاضر میزان شکست درمان در مردان تحت درمان با روش سیستمیک ۷/۷٪ و برای زنان ۵٪ برآورد گردید، در درمان موضعی برای مردان و زنان به ترتیب ۲/۹ و ۴/۱ محاسبه شد. به عبارت دیگر در این مطالعه بین میزان شکست درمان و جنسیت بیماران تفاوت معناداری مشاهده نگردید هرچند در بسیاری از مطالعات پیشین این میزان در مردان بیشتر از زنان گزارش شده است.^{۲۵،۱۹} البته براساس یافته‌های علمی مردان به دلایلی همچون مواجهه شغلی (کشاورزی، دامپروری) به‌ویژه در مناطق روستایی و پوشش کمتر در برابر گزش پشه خاکی‌های ناقل بیماری، بیشتر از زنان در معرض خطر ابتلا به لیشمانیوز جلدی قرار دارند.^{۱۸} در این مطالعه مشخص گردید در روش درمانی موضعی، بین میزان شکست درمان و متغیر ضایعه بر روی ران بیماران مبتلا به لیشمانیوز جلدی تفاوت معنادار وجود دارد، یعنی بیمارانی که ضایعه لیشمانیوز بر روی ران داشته‌اند طول درمان آن‌ها کاهش یافته و به‌طور متوسط بیش از ۵۰٪ شانس بهبود آن‌ها افزایش یافته است. همچنین در این مطالعه بین میزان شکست درمان و متغیر تعداد ضایعه ارتباط معنادار مشاهده گردید، به‌طوری‌که افرادی که تعداد ضایعه آن‌ها چهار یا بیشتر بود در مقایسه با افرادی که تعداد ضایعه آن‌ها سه و یا کمتر بود شانس بهبودشان ۳۰٪ کمتر است و زمان بهبود آن‌ها طولانی‌تر است. برخلاف نتایج مطالعه

References

- Torres-Guerrero E, Quintanilla-Cedillo M, Ruiz-Esmenjaud J, Arenas R. Leishmaniasis: a review. *F1000Res* 6: 750. 2017.
- Postigo JA. Leishmaniasis in the World Health Organization Eastern Mediterranean Region. *Int J Antimicrob Agents* 2010;36(1): S62-65.
- Pirooz B, Moradi G, Alinia C, Mohamadi P, Gouya MM, Nabavi M, et al. Incidence, burden, and trend of cutaneous leishmaniasis over four decades in Iran. *Iran J Public Health* 2019;48(Suppl 1):28-35.
- Moradi-Asl E, Rassi Y, Hanafi-Bojd AA, Saghafipour A. Spatial distribution and infection rate of leishmaniasis vectors (Diptera: Psychodidae) in Ardabil Province, Northwest of Iran. *Asian Pac J Trop Biomed* 2019; 9(5):181-7.
- Salimi M, Jesri N, Javanbakht M, Farahani LZ, Shirzadi MR, Saghafipour A. Spatio-temporal distribution analysis of zoonotic cutaneous leishmaniasis in Qom Province, Iran. *J Parasit Dis* 2018;42(4):570-6.
- Saghafipour A, Vatandoost H, Zahraei-Ramazani AR, Yaghoobi-Ershadi MR, Karami Jooshin M, Rassi Y, et al. Epidemiological Study on Cutaneous Leishmaniasis in an Endemic Area, of Qom Province, Central Iran. *J Arthropod Borne Dis* 2017;11(3):403.
- Rostami MN, Saghafipour A, Vesali E. A newly emerged cutaneous leishmaniasis focus in central Iran. *Int J Infect Dis* 2013;17(12):e1198-206.
- Salimi M, Saghafipour A, Hamidi Parsa H, Khosravi M, Shirzadi MR. Economic Burden Evaluation of Cutaneous Leishmaniasis in Iran. *Shiraz E-Med J* 2019; 20(6): e82810.
- Saghafipour A, Mozaffari E, Rezaei F. The evaluation of Intralesional Glucantime and Cryotherapy plus Intralesional Glucantime Therapeutic Efficacy on Zoonotic Cutaneous Leishmaniasis: A Randomized Clinical Trial. *Int J Pediatr* 2017; 5(12):6689-97.
- Zahiri M, Mohebbali M, Khanavi M, Sahebgharani M, Saghafipour A, Esmaili J, et al. Therapeutic Effect of *Scrophularia striata* Ethanolic Extract against Localized Cutaneous Leishmaniasis Caused by *Leishmania major* (MRHO/IR/75/ER). *Iran J Public Health* 2016;45(10):1340-7.

11. Monfared E, Sadeghi R, Sedaghat MM, Saghafipour A, Tol A, Yaseri M. Effect of educational intervention based on social cognitive theory on promoting preventive behaviors of cutaneous leishmaniasis. *Koomesh* 2018; 20 (4):692-8.
12. Saghafipour A, Nejati J, Mozaffari E, Rezaei F, Gharlipour Z, Mirheydari M. The Effectiveness of Education Based on BASNEF Model on Promoting Preventive Behavior of Cutaneous Leishmaniasis among Students. *Int J Pediatr* 2017; 5(6):5125-36.
13. Rassi Y, Saghafipour A, Abai MR, Oshaghi MA, Rafizadeh S, Mohebbi M, et al. *Phlebotomus papatasi* and *Meriones libycus* as the vector and reservoir host of cutaneous leishmaniasis in Qomrood District, Qom Province, central Iran. *Asian Pac J Trop Med* 2011;4(2):97-100.
14. Vatandoost H, Nejati J, Saghafipour A, Zahraei-Ramazani A. Geographic and ecological features of phlebotomine sand flies (Diptera: Psychodidae) as leishmaniasis in Central Iran. *J Parasit Dis* 2018;42(1):43-9.
15. Saghafipour A, Vatandoost H, Zahraei-Ramazani AR, Yaghoobi-Ershadi MR, Rassi Y, Karami Jooshin M, et al. Control of zoonotic cutaneous leishmaniasis vector, *Phlebotomus papatasi*, using attractive toxic sugar baits (ATSB). *PLoS ONE* 2017;12(4): e0173558.
16. Saghafipour A, Vatandoost H, Zahraei-Ramazani AR, Yaghoobi-Ershadi MR, Rassi Y, Shirzadi MR, et al. Spatial Distribution of Phlebotomine Sand Fly Species (Diptera: Psychodidae) in Qom Province, Central Iran. *J Med Entomol* 2017;54(1):35-43.
17. Saghafipour A, Vatandoost H, Zahraei-Ramazani AR, Yaghoobi-Ershadi MR, Rassi Y, Shirzadi MR, et al. Bioassay evaluation of residual activity of attractive toxic sugar-treated barrier fence in the control of *Phlebotomus papatasi* (Diptera: Psychodidae). *J Vector Borne Dis* 2016;53(4):335-40.
18. Shirzadi M, Gouya M. National Guidelines for cutaneous leishmaniasis surveillance in Iran. *Ministry of Health and Medical Education (MOH) Zoonoses Control Department, Tehran Iran pp* 2012:1-78.
19. Jaffary F, Nilforoushzadeh M A, Abdellahi L, Tahmasebi Poor H. Antimonial treatment failure rate in patients with cutaneous leishmaniasis. *Tehran Univ Med J* 2018;76(3):197-203.
20. Klein JP, Moeschberger ML. *Survival analysis: techniques for censored and truncated data*: Springer Science & Business Media; 2006.
21. Kleinbaum DG, Klein M. *Survival Analysis: A Self-Learning Text*. 3rd Edition, Springer, New York; 2012.
22. Khajedaluae M, Yazdanpanah MJ, SeyedNozadi S, Fata A, Juya MR, Masoudi MH, et al. Epidemiology of cutaneous leishmaniasis in population covered by Mashhad University of Medical Sciences in 2011. *Med J Mashhad Univ Med Sci* 2014;57(4):647-54.
23. Valencia C, Arévalo J, Dujardin JC, Llanos-Cuentas A, Chappuis F, Zimic M. Prediction score for antimony treatment failure in patients with ulcerative leishmaniasis lesions. *PLoS Negl Trop Dis*. 2012;6(6):e1656.
24. Llanos-Cuentas A, Tulliano G, Araujo-Castillo R, Miranda-Verastegui C, Santamaria-Castrellon G, Ramirez L, et al. Clinical and parasite species risk factors for pentavalent antimonial treatment failure in cutaneous leishmaniasis in Peru. *Clin Infect Dis* 2008;46(2):223-31.
25. Yazdanpanah MJ, Ebrahimirad M, Khazaei NS. Comparison between intralésional glucantime injection and cryotherapy in papular cutaneous leishmaniasis. *J Gorgan Univ Med Sci* 2006; 8 (3) :16-19.

Factors affecting the antimonial treatment duration rate in patients with cutaneous leishmaniasis: survival analysis model

Amir Hamta Ph.D.¹
Abedin Saghafipour Ph.D.^{2*}
Ehssan Mozaffari Ph.D.³
Zahra Salemi B.Sc.⁴

1- Department of Family and Community Medicine, Faculty of Medicine, Qom University of Medical Sciences, Qom, Iran.

2- Department of Public Health, Faculty of Health, Qom University of Medical Sciences, Qom, Iran.

3- Department of Medical Entomology and Vector Control, School of Public Health, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran.

4- Student Research Committee, Faculty of Health, Qom University of Medical Sciences, Qom, Iran.

* Corresponding author: Department of Public Health, Faculty of Health, Qom University of Medical Sciences, Qom, Iran.
Tel: +98-25-37842228
E-mail: abed.saghafi@yahoo.com

Abstract

Received: 10 Apr. 2020 Revised: 17 Apr. 2020 Accepted: 14 Sep. 2020 Available online: 21 Sep. 2020

Background: Currently, cutaneous leishmaniasis (CL) as a parasitic disease is treated with Glucantime and Pentostam in most of the endemic countries. This study aimed to identify factors affecting the glucantime therapy duration rate in patients with CL using a survival analysis model.

Methods: This retrospective descriptive-analytic study was conducted on 1017 CL patients that were referred to the urban and rural comprehensive health centers of Qom Province under the supervision of Qom University of Medical Sciences, Qom, Iran, from April 2014 to March 2019 through the census. The recovery time was measured by the Kaplan-Meier method, and then the survival function was plotted based on each variable. The Log-Rank test was applied to analyze the differences among variables, and after the evaluation of the PH assumption by Shoenfeld residuals, a stepwise forward Cox progressive regression was used to determine factors affecting intralesional or systematic treatment duration in the patients involved with cutaneous leishmaniasis.

Results: The recovery rate of lesions in cutaneous leishmaniasis cases was found to be 96.7% by the intralesional treatment and 93% by the systematic one. The mean recovery time for cutaneous leishmaniasis patients was 8.00 weeks for the intralesional treatment and 18.00 days for the systematic treatment. The only significant variable in the intralesional treatment was observed on cases with thigh lesions, meaning that those patients who had CL lesions on their thighs experienced a significant reduction in their recovery time. Furthermore, the lesion variable was also significant ($P=0.039$) as the recovery chance of those patients who had four or more CL lesions was 30% less.

Conclusion: The existence of lesions on CL patients' thighs and a low number of lesions in CL patients can decrease the recovery time. The use of the Cox regression model in medical studies is more appropriate because not only does it consider the occurrence of the event but also it can reveal the occurrence time of the disease.

Keywords: cutaneous leishmaniasis, duration of therapy, glucantime, survival analysis.