

Kutanöz Layşmanyaziste Tedavi Yaklaşımları

Treatment Approaches for Cutaneous Leishmaniasis

Sema Aytekin

Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi, Dermatoloji Anabilim Dalı, Diyarbakır, Türkiye

Özet

Kutanöz layşmanyazis (KL), layşmanya genusundan bazı parazitlerle oluşan tropikal bir hastalıktır. Ülkemizde, KL'in sıklıkla etkeni *L. major* ve *L. tropica* olup çok farklı klinik görünüşleri vardır. KL'de tedavide amaç, mukozal yayılımı önlemek, iyileşmeyi hızlandırmak ve skar gelişimini önlemektir. Topikal paromomisin, kriyoterapi, lokalize kontrollü ısı, karbondioksit lazer veya intralezyonel beş değerli antimon kullanımı gibi lokal ve fiziksel tedaviler etkilidir. İntralezyonel antimon kullanımı halen en iyi tedavi seçeneğidir. Dünya Sağlık Örgütü lezyon kenarından lezyon içine lezyon beyazlayana kadar enjeksiyonu önerir. Büyük, çok sayıda, dirençli, rekürren lezyonlarda sistemik antimonaller kullanılmalıdır. Antimonial tedaviye cevap vermeyen lezyonlar için antimon ile allopürinol ve pentoksifilin gibi ilaç kombinasyonları kullanılmalıdır. (*Türkderm 2009; 43: 44-7*)

Anahtar Kelimeler: Kutanöz layşmanyazis, tedavi, antimon bileşikleri

Summary

Cutaneous leishmaniasis (CL) is a widespread tropical infection caused by numerous different species of *Leishmania* protozoa. In our country, CL is due frequently to *L. major* and *L. tropica*. Its clinical presentation is extremely diverse. Treatment of CL aims to prevent mucosal invasion, to accelerate the healing of skin lesions, and avoid disfiguring scar. Local and physical treatment modalities including topical paromomycin, cryotherapy, localized controlled heat, carbon dioxide laser therapy, or pentavalent antimonials can be effective against. Intraleisional antimonials are still the drug of choice may patients. WHO recommends an injection of drug under edges of the lesions and the entire lesion until the surface has blanched. Parenteral antimonials are useful for large, persistent or recurrent lesions. Combinations with other drugs such as allopurinol, pentoxifylline must be used for antimony unresponsive lesions. (*Türkderm 2009; 43: 44-7*)

Key Words: Cutaneous leishmaniasis, treatment, antimonials

Kutanöz layşmanyazis (KL) geniş klinik yelpazesi bulunan *Layşmanya* genusundan bazı parazitlerin neden olduğu, ülkemizde dahil olmak üzere yaklaşık 88 ülkede endemik olarak görülen bir hastalıktır. Ülkemizde Güneydoğu ve Akdeniz bölgesinin doğusunda halen önemli bir sağlık sorunu olmaya devam etmektedir. KL, genellikle yüz ve el gibi açık bölgelerde tek veya birkaç lezyon şeklinde olurken, bazen çok sayıda lezyonlarla da karşımıza çıkabilir. KL taklitçi hastalıklardan biridir. Özellikle endemik bölgelerde impetigo, erizipel, paronişi, ekzema, lupus eritematozus, diskoid lupus eritematozus, sporotrikozis benzeri ve tümöral, verrüköz lez-

yonlar şeklinde karşımıza çıkabileceği unutulmamalıdır. Özellikle burun, göz ve oral mukoza yakınındaki lezyonlarda belirgin destrüksiyon oluşturabilen skarla iyileşme olabilir. *L. major* ile oluşan KL de yaklaşık 2-4 ayda iyileşme olurken, *L. tropica* ile oluşan KL de iyileşme daha uzun zaman (6-15 ay) alır¹⁻⁴.

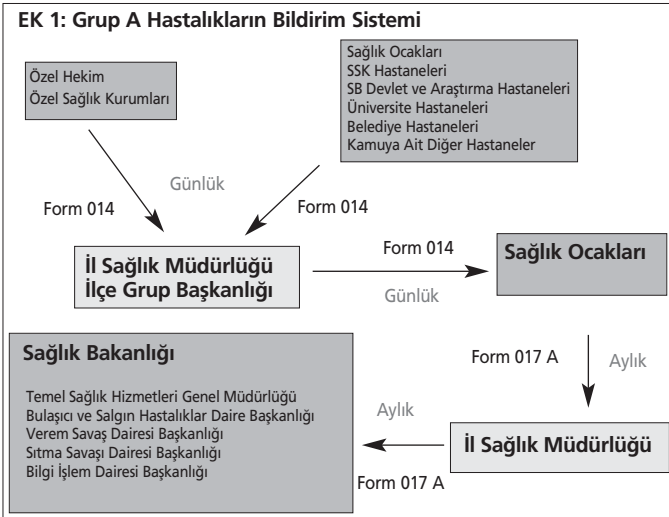
KL tedavisi ile ilgili çok sayıda bilimsel makale olmasına rağmen ideal tek bir tedavi tanımlanamamıştır. KL de tedavi iyileşmeyi hızlandırır, relaps, lokal yayılım ile mukozal hastalığı önler, skar riskini azaltır⁵. KL tanısı parazitolojik olarak doğrulanmış tüm olgular tedavi edilmelidir. Ancak baş, boyun lokalizasyonu dışında 1 cm'den küçük

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Sema Aytekin, Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi, Dermatoloji Anabilim Dalı, Diyarbakır, Türkiye
E-posta: saytekin@dicle.edu.tr **Geliş Tarihi/Received:** 27.04.2009 **Kabul Tarihi/Accepted:** 27.04.2009

Türkderm-Deri Hastalıkları ve Frengi Arşivi Dergisi, Galenos Yayıncılık tarafından basılmıştır. Her hakkı saklıdır.
Turkderm-Archives of the Turkish Dermatology and Venerology, published by Galenos Publishing. All rights reserved.



ve tek lezyonlu olguların belli aralarla takip edilmek şartı ile yaşam boyu immünite bırakabilmeleri nedeniyle tedavisiz bırakılabileceği görüşünü savunanlar da vardır¹. Kronik lezyonlarda parazit saptanamayabilir. Bu nedenle endemik bölgelerde 6 aydan daha uzun süredir var olan, klinik olarak KL düşündüren olgularda tedaviden de tanıya gidilebilir. İntralezyonel antimon bileşikleriyle 3-5 injeksiyon sonrası klinik düzelme oluyorsa tanı da doğrulanmış olacaktır⁴. Tedaviye başlamadan önce unutulması gereken bir nokta KL'nin bildirimi zorunlu hastalıklar içerisinde olduğudur. KL tanısı konulduktan sonra Form 014 ile hastanın Sağlık Müdürlüğü'ne bildirim yapılmalıdır (Şekil 1)⁶. KL'nin çoğunlukla yüzeysel bir skarla kendiliğinden bir yıl içerisinde iyileşmesi nedeniyle, hastaya en uygun tedavi seçilmelidir. KL de tedavi; topikal tedaviler ile intralezyonel injeksiyonlar, fiziksel tedaviler ve sistemik tedaviler şeklinde incelenebilir. Tablo 1'de KL'de tedavi özetlenmektedir^{1-3,7}. Tablo 2'de ayrıntılı olarak belirtildiği gibi çok sayıda, büyük lezyonlarda skarın riskli olduğu lokalizasyonlarda, mukozal tutulumda sistemik tedaviler seçilirken, tek ve küçük lezyonlarda en ideal tedavi fiziksel tedavi, topikal veya intralezyonel tedavidir. Tedavideki amaçlardan birisi skar oluşumunu engellemek olduğuna göre; fiziksel tedavi yöntemlerini uygularken oluşacak skar veya hiper-hipopigmentasyon gelişimi değerlendirilerek tedavi seçimi yapılmalıdır.



Şekil 1. Sağlık Bakanlığı KL bildirim şeması

Tablo 1. KL'de tedavide kullanılan ilaç ve fiziksel yöntemler

Topikal ve intralezyonel tedaviler	
•	Intralezyonel beş değerli antimon injeksiyonu
•	Paromomisin merhem
•	İmikimod
•	Topikal Amfoterisin B
•	Kriyoterapi
•	Lokalize kontrollü ısı
•	CO ₂ Lazer
•	Fotodinamik tedavi
Oral tedaviler	
•	Azoller
•	Azitromisin
•	Miltefosin
•	Oral Çinko Sülfat
İntramusküler veya İntravenöz Tedaviler	
•	Sistemik antimonaller
•	Antimonaller ile diğer ilaç kombinasyonları
•	Pentamidin
•	Amfoterisin B

Deri tipi 4 olan bir hastada kriyoterapi sonrası gelişebilecek hipopigmentasyonun KL'nin oluşturacağı skardan daha dikkat çekici olabileceği göz önünde tutulmalıdır. Tedaviye başlamadan önce klinik takip için lezyonun fotoğraflanması uygun olur. Tedavi seçenekleri aşağıda sırasıyla değerlendirilmiştir.

Topikal ve Fiziksel Tedaviler

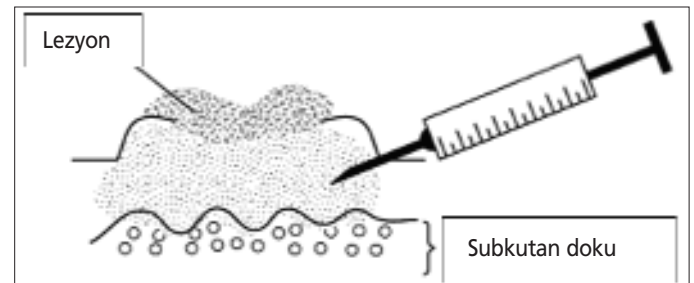
İntralezyonel İnjeksiyon

İntralezyonel beş değerli antimon injeksiyonu

Tek, küçük lezyonların tedavisinde intralezyonel beş değerli antimon injeksiyonu altın standarttır. Sodyum stiboglukonat (Pentostam®) ve meglumin antimonat (Glucantim®) KL tedavisinde kullanılan beş değerli antimon bileşikleridir. Yaklaşık 10 yıl önce kısa bir dönem Sağlık Bakanlığı sodyum stiboglukonat bulundurmışsa da, günümüzde KL tedavisi için ülkemizde meglumin antimonat Sağlık Bakanlığınca temin edilmektedir. Hastalığın endemik olduğu bölgelerde İl Sağlık Müdürlükleri veya kurulan merkezlerden meglumin antimonat (Glucantim®) ücretsiz temin edilebilmektedir. Dünya Sağlık Örgütü KL'de hastalığın kliniğine göre tablo 2'de belirtilen olgular dışında kalan hastalarda intralezyonel beş değerli antimon bileşiklerini önermektedir. Lezyon kenarından lezyon içine, lezyon beyazlayana kadar yaklaşık 1-3 ml ilaç injeksiyonu önerilir. Her 5-7 günde bir, toplam en az 2-5 kez olmak üzere 4-8 hafta intralezyonel injeksiyon tedavi için yeterlidir¹⁻³. Bazı araştırmacılar ise lezyon iyileşene kadar injeksiyonu (20 haftaya kadar) önermektedirler^{4,5}. Tedavi etkinliği için doğru injeksiyon tekniği uygulanmalıdır³. Şekil 2'de gösterildiği gibi PPD veya insülin enjektörü gibi ince uçlu bir iğne ile lezyon içine uygulama yapılmalı ve subkutan uygulamadan kaçınılmalıdır. İnjesiyon yerinde geçici bir eritem, ödem ve ağrı gözlenebilir^{1,8}. Çok sayıda intralezyonel injeksiyon sonrası injeksiyon yerinde milia gelişimi siktir⁴. Yapılan çalışmalarda L. tropika ile oluşan KL'de intralezyonel meglumin antimonat tedavisinin etkinliğinin daha az olduğu ve daha fazla injeksiyon gerektiği gösterilmiştir. Uzun süreli tedavi ile relaps olasılığı da azalmaktadır. Soner ve arkadaşları KL olgularının %86,4'ünü intralezyonel

Tablo 2. Sistemik tedavi gerektiren KL'li olgular

- Kozmetik olarak kabul edilemeyen lezyonlar
- Multipl (5 den fazla) lezyonlar
- Çapı 5 cm'den büyük lezyonlar
- Ülsere ve/veya enflamatuvar lezyonlar
- Diabetik veya immünsüpre hastalardaki lezyonlar
- İyileştiğinde fonksiyon bozukluğu oluşturabilecek bölgeler (eklem üzerindeki, göz kapağındaki lezyonlar gibi)
- Mukozal hastalık
- Noduler lenfanjit varlığı
- Rezidivan veya kronik (2 yıldan uzun) lezyonlar
- Topikal, intralezyonel tedavi ile lezyonlarda kötüleşme



Şekil 2. İntralezyonel beş değerli antimon injeksiyon tekniği

meqlumin antimonat (85mgSb/ml, lezyon büyüklüğüne göre 0,2-1 ml, tam iyileşme olana kadar veya 20 haftaya kadar) ile tedavi etmişler ve %97,2'sinde etkili bulmuşlardır⁹.

Diğer intralezyonel injeksiyonlar

Hipertonik sodyum klorür ve %2 çinko sülfat injeksiyonunun az sayıda Iraklı hasta serisinde sodyum stiboglukonat kadar etkili olduğu bildirilmiştir (10).

Paromomisin (aminosidin) merhem

Paromomisin, aminoglikozid grubu antiparaziter etkisi de olan bir antibiyotiktir. KL için kullanılan %12 metil benzotenyum klorid veya %10 üre ile yumuşak beyaz parafin içinde eritilmiş %15 lik paromomisin şeklinde iki topikal preparatı bulunmaktadır. L. mayor ile oluşan KL'de her iki merhemde günlük topikal 10-30 gün kullanımla %74-86 oranında, tekrarlayan kullanımlarla daha belirgin iyileşme oluşturmuştur. Son yıllarda yapılan bir çalışmada paromomisinin sülfat ile %12 metil benzotenyum klorid ve paromomisinin sülfat ile %10 üre günde iki kez 30 gün süreyle kullanımı ve 20 mg/kg/gün 10 gün süreyle sistemik meqlumin antimonat kullanımı karşılaştırılmıştır. İyileşme oranları 12. haftada sırasıyla %79,3, %70 ve %91,7 (önemli bir fark yok) olarak saptanmıştır. Topikal paromomisin uygulamasıyla %20-40 lokal yan etkiler gözlenmiştir. İntralezyonel meqlumin antimonatın gün aşırı kullanımı ile üre içerisinde paromomisin merhemde günde iki kez 20 gün süreyle kullanımı karşılaştırılmış ve KL de iyileşme üzerine benzer etkileri gözlenmiştir¹¹.

İmikimod

İmikimod (Aldara®), HPV ile ilişkili deri hastalıkları, genital verrü ve premalin deri lezyonlarında kullanılan immün cevabı modifiye eden bir ilaçtır. L. tropika ve mayor ile oluşan KL'de haftada 3 kez 8 hafta süreyle kullanılmış ve etkisiz olduğu saptanmıştır. L. brazilensis ve L. peruviana ile oluşan KL'de 20 mg/kg/gün sistemik meqlumin antimonatla kombine kullanıldığında baz ile kombinasyona göre daha etkili olarak saptanmıştır².

Topikal amfoterisin B

İsrail'de L. mayor ile enfekte KL'li olgularda koloidal Amfoterisin B ve kolesteril sülfatın %5 etanol içerisindeki eriyiği başarılı olarak bazı hastaları tedavi etmiştir².

Kriyoterapi

Ülkemizde görülen KL tiplerinde iyi seçilmiş olgularda oldukça etkili bir tedavi seçeneğidir. Çoğu hastada yaklaşık 3-4 ayda düzelen geçici hipopigmentasyon kalır (1,9,12). Koyu tenlilerde kalıcı hipo-depigmentasyon gelişim riski akılda tutulmalıdır. Kriyoterapi uygulama süre ve intervalleri tam tanımlanmamıştır. Ürdün'de yapılan bir çalışmada 15-20 saniye donma 1dk. erime süreleriyle 1-3 uygulama kullanılmıştır. L. mayor veya L. tropika ile oluşan KL'de intralezyonel antimon ile kombinasyonunda %90 tedavi etkinliği saptanmıştır².

Lokalize kontrollü ısı

Layşmanyama amastigotlarının 39 °C ve üzerinde ölmesi nedeniyle, KL'de 50 °C ısı kontrollü olarak uygulanabilir. Parçalanmış parazitlerden çıkan antijenlerle lokalize immün cevap da uyarılarak iyileşme hızlanmaktadır. Amerika'da FDA 2003 yılında KL'in radyo frekansı ile deriye ısıveren alet (Thermomed: Thermosurgery Technologies) ile tedavisine onay vermiştir. Uygulama hafif ağrılı olabilir ve bazen lokal anestezi gerektirebilir. Uygulama sonrası lezyon çevresinde eritematöz bir halka oluşabilir. Bazen bül oluşumu ve hafif bir sızıntı olabilir. Sekonder enfeksiyon gelişimini engellemek için, uygulama sonrası antibiyotikli bir krem kullanılabilir¹². KL'de lokalize kontrollü ısı ile iyileşme süresinin intralezyonel ve sistemik antimonial tedaviye göre daha kısa (sırasıyla 53 gün, 75 gün ve 100 gün) olduğunu gösteren bir çalışma vardır. L. tropika ile oluşan KL'de tek bir uygulama ile 3. ayda %69 etkinlik bildirilmiştir².

CO₂ lazer

CO₂ lazer 30W (maks 100W) güçte 0,5-5 saniyelik atımlarla ülser zemini kahverengileşip hemostaz sağlanana kadar uygulanmış ve olguların %94'ünde iyileşme sağlanmıştır. Aynı çalışmada diğer grup 50 mg/kg glukantim ile 15 gün ve 15 günlük ara sonrası ikinci bir kür şeklinde tedavi edilmiştir. Lazer ile tedavi edilen KL'li olgularda iyileşmenin daha kısa sürede ve daha etkin olduğu saptanmıştır². Özellikle lupoid tip KL'de iyi sonuçlar vermiştir¹³.

Fotodinamik tedavi

Fotodinamik tedavi, malin lezyonlarda ve HPV ile oluşan verrülerde kullanılır. L. mayor ile enfekte KL'li hastalarda da fotodinamik tedavi kullanılmış ve iyi sonuçlar elde edilmiştir. Bu durum tedavinin etkinliğinden çok hastalığın kendiliğinden iyileşmesine bağlanmıştır. Deneysel bir çalışmada, aminolevulinik asit yerine fenotiyazinyumun iki farklı bileşiğinin fotosensitizer olarak kullanıldığı fotodinamik tedavi uygulanmış ve özellikle L. mayor olmak üzere kutanöz leishmanyaziste etkili olduğu gözlenmiştir^{2,14}.

Oral Tedaviler

Azoller

Ketokonazol, flukonazol ve itrakonazolün KL'de oral kullanımı ile ilgili genellikle küçük hasta serilerinden oluşan bildirimler mevcuttur. L. mayor azollere daha iyi cevap verebilir^{1,2}.

Azitromisin

Azitromisinin özellikle Layşmanyaya paraziti ile enfekte makrofajlar olmak üzere dokudaki düzeyi serum konsantrasyonlarının 100-200 kat daha fazlasına ulaşır. Yarı ömrünün uzun olması ve çocuklarda da kullanılabilmesi avantajlarıdır. Hücre kültürlerinde L. mayorun azaltılmasında etkili bulunmuştur¹. Ayrıca L. brazilensisle enfekte hastalarda her ayın 2-10 günü 500-1000 mg/gün maksimum 4 ay tedavi ile %85 kür elde etmişlerdir. Etkinliğinin zayıf olduğunu gösteren çalışmalar da vardır¹⁵.

Miltefosin

HIV ile enfekte diffüz KL'li olgularda başarıyla kullanılmış oral antitümör ajandır. Özellikle ülkemiz dışında görülen diğer KL tiplerinde etkilidir.

Oral çinko sülfat

Layşmanyazisli olgularda serum Zn⁺⁺ düzeylerinin kontrol grubuna göre belirgin olarak düşük olduğu saptanmıştır¹⁶. Ülkemizde yapılan bir çalışmada da düşük Zn⁺⁺ ve artmış Cu⁺⁺ düzeyleri saptanmıştır¹⁷. Düşük serum Zn⁺⁺ düzeylerinin selektif Th 1 eksikliğine yol açtığı gösterilmiştir. İn vitro çinko sülfata sensitivitenin L. tropika ve L. mayorda beş değerli antimon bileşiklerine göre daha fazla olduğu saptanmıştır. İntralezyonel de başarıyla kullanılmıştır. Irakta akut KL'li 104 hastaya 2,5 mg/kg, 5 mg/kg ve 10 mg/kg oral çinko sülfat kullanılmış ve 45 günlük takip sonrasında sırasıyla %83,9, %93,1 ve %96,9 iyileşme saptanmıştır¹⁸. Plasebo veya diğer bir ilaçla karşılaştırma olmaması nedeniyle daha geniş ve kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır. Özellikle Zn⁺⁺ eksikliği olan şiddetli klinik gösteren KL'li hastalarda Zn⁺⁺ replasmanı ile iyileşme hızlanmaktadır.

İntamusküler veya İntravenöz İlaçlar

Sistemik antimonaller

Ülkemizde görülen KL'de tablo 2'de gösterilen durumlarda, mukoza ve kartilaja yakın bölgelerde antimonaller parenteral kullanılır. Öncelikle intralezyonel uygulama açısından hasta değerlendirilmelidir. Sistemik beş değerli antimon kullanımında çoğunlukla kimyasal, bazen klinik pankreatit, karaciğer enzimlerinde artış, elektrokardiyografik değişiklikler (T negatif



liği, QT intervalinde uzama), hafif kemik iliği supresyonu, herpes virus reaktivasyonu, döküntü, artralji, miyalji ve halsizlik gibi toksisite gözlenebilir. Fakat genellikle reversibldir, ilaç kesildiğinde toksik görünüm geriler^{5,19}. Renal ve hepatik bozukluğu olan, kardiak aritmi ve uzamış QT aralığı olanlarda, küçük çocuklarda, gebelerde, emziren bayanlarda, şişman yaşlı ve immünsüprese kişilerde daha fazla yan etkiler gözleendiği için kullanımları önerilmez. Genellikle 20 gün 10-20 mg/kg/gün (üç ampülden fazla kullanılmaması önerilir) beş değerli antimon kullanımı yeterlidir. Mukozaya yakın ve ekstremite lezyonlarında tedavi süresi uzatılmalıdır^{7,20}. Belirgin düzelme olmayan hastalarda 2. hatta bazen 3. küre gereksinim olabilir. Üçüncü ayda iyileşme açısından hastanın tekrar değerlendirilmesi gerekmektedir. KL'li 151 hasta üzerinde yapılan bir çalışmada 10 mg/kg dan az ve 10 mg/kg/Wdan daha yüksek dozda meglumin antimonat kullanılan hastalar değerlendirilmiş ve her iki grup arasında iyileşme açısından anlamlı bir fark görülmemiştir²¹. Çoğu olguda 10 mg/kg sistemik antimon dozu yeterli iken bazı olgularda 30 mg/kg dozunda kullanmak gerekebilecektir. Beş değerli antimon bileşiklerine direnç gelişimini azaltmak için de çok düşük doz tedavi vermektten kaçınılmalıdır.

Sistemik tedavide pratikte yapılan bazı hatalar vardır. Örneğin verilecek doz hesaplanırken çoğu zaman beş değerli antimon dozu hesaplanıp, meglumin antimonat olarak verilmektedir. Bu da düşük doz ilaç kullanımına ve tedavide yanıtızılığa neden olabilmektedir. Sistemik Glucantim® dozu hesaplamasını bir örnekle açıklayalım. Bir Glucantim® ampülü 5 ml olup 1,5 g (300 mg/ml) meglumin antimonat ve 405 mg (81 mg/ml) beş değerli antimon eş deeri içermektedir. KL'li 50 kg ağırlığındaki bir hastaya verilecek Glucantim® dozunu hesaplayacak olursak (20 mg/kg beş değerli antimon); 50X20=1000 mg beş değerli antimon bileşiği, yani 1000/81=12,3 ml yaklaşık 2,5 ampul Glucantim®'e denk gelecektir.

Beş değerli antimon bileşikleri intralezyonel ve sistemik olarak kombine uygulandığında tek başına uygulamaya göre daha etkili olarak saptanmıştır²². Uygun hastalarda kombine olarak kullanılabilirler.

Sistemik antimonial ve diğer ilaç kombinasyonları

Meglumin antimonat ve allopürinol kullanımı ile tek başına meglumin antimonat kullanımı karşılaştırıldığında, allopürinol ile kombinasyonun daha etkili olduğu saptanmıştır²³. Antimona cevap vermeyen bir olguda bu kombinasyon ile iyileşme gözlenmiştir¹. Standart sistemik antimonial ile oral 40 mg/gün omeprazol ve düşük doz sistemik antimonial kullanımının karşılaştırıldığı üç haftalık bir çalışmada omeprazol ile kombine tedavi edilen grupta daha iyi iyileşme oranları saptanmıştır²⁴. Oral pentoksifilin 400 mg günde 3 kez ve sistemik beş değerli antimon kombinasyonu etkili olarak KL'de kullanılmıştır. Pentoksifilin, TNF- α gen transkripsiyonunu süprese eder. TNF- α 'nın özellikle mukozal layşmanyazisis patogenezinde önemli rolü nedeniyle pentoksifilin KL'de etkili olduğu düşünülmüştür²⁵.

Trauma hastalığı reaktifte edebilir. Bu nedenle bir yıl sonrasına kadar elektif cerrahi veya dövme yaptırma kontrendikedir¹. Tedaviden sonra 1-2 ay içerisinde gebelik önerilmez⁷. Mukozal veya mukozaya yakın lezyonlar ile alt ekstremite lezyonlarında tedavi daha uzun sürdürülmelidir. KL'li olgular tedaviden sonra takiplere çağrılmalıdır. İyileşme olmayan olgularda tedavi tekrarı veya antimonial tedavi ile diğer ilaç kombinasyonları yapılmalıdır. Antimon direncini engellemek için çok düşük doz veya kısa süreli tedavilerden kaçınılmalıdır.

Kaynaklar

1. Weina PJ, Neafie RC, Wortmann G, Polhemus M, Aranson NE. Old world leishmaniasis: An emerging infection among deployed US military and civilian workers. *Emerging infections* 2004;39:1674-80.
2. Minoier P, Parola P. Cutaneous leishmaniasis treatment. *Travel medicine and infectious disease* 2007;5:150-8.
3. Bailey MS, Lockwood DNJ. Cutaneous leishmaniasis Clinics in *Dermatology*. 2007;25:203-11.
4. Soner U. Kutanöz Leishmaniasis Tanı ve Tedavisi. *Dermatose* 2002;4:32-8.
5. Murray HW, Berman JD, Davies CR, Saravia NG. Advances in leishmaniasis. *Lancet* 2005;366:1561-77. <http://sbu.saglik.gov.tr/bhbs/>
6. Markle WH, Makhoul K. Cutaneous leishmaniasis: Recognition treatment. *American Family physicians* 2004;69:1455-60.
7. Beheshti M, Ghotbi Sh, Amirzade S. Therapeutic and Adverse Effects of Glucantime Used for Treatment of Cutaneous Leishmaniasis. *Shiraz E-Medical Journal* 2007;8: 155-61.
8. Uzun S, Durdu M, Culha G*, Allahverdiyev AM, Memisoglu HR. Clinical Features, Epidemiology, and Efficacy and Safety of Intralezyonel Antimony Treatment of Cutaneous Leishmaniasis: Recent Experience in Turkey. *Journal of Parasitology* 2004 90:853-9.
9. Irajli F, Vali A, Asilian A, Shahtalebi MA, Momeni AZ. Comparison of Intralezyonel Zinc Sulfate with Meglumine Antimoniate in the Treatment of Acute Cutaneous Leishmaniasis. *Dermatology* 2004;209:46-9.
10. Shazad B, Abbaszadeh B, Khamesipour A. Comparison of topical paromomycin sulfate (twice/day) with intralezyonel meglumine antimoniate for the treatment of cutaneous leishmaniasis causefor L. major. *Eur J Dermatol* 2005;15:85-7.
11. Willard RJ, Jeffcoat AM, Benson PM, Walsh DS. Cutaneous leishmaniasis in soldiers from Fort Campbell, Kentucky returning from operation Iraqi freedom highlights diagnostic and therapeutic options. *J Am Acad Dermatol* 2005;52:977-87.
12. Asilian A, Irajli F, Hedaiti HR, Siadat AH, Enshaieh S. Carbon dioxide laser for the treatment of lupoid cutaneous leishmaniasis (LCL) a case series of 24 patients. *Dermatol Online J* 2006;28;12:3.
13. Akilov OE, Kosaka S, O'Riordan K, Hasan T. Photodynamic therapy for cutaneous leishmaniasis: the effectiveness of topical phenothiaziniums in parasite eradication and Th1 immune response stimulation. *Photochem. Photobiol. Sci* 2007;6:1067-75.
14. Esfandiarpour I, Alavi A. Evaluating the efficacy of allopurinol and meglumine antimonate (Glucantime) in the treatment of cutaneous leishmaniasis. *Int J Dermatol* 2002;41:521-4.
15. Wegenberg JV, santana G, D'Plivia A, Santos AF, Costa CH, Carvalho EM, Barral A, Barral-Netto M. Zinc/copper imbalance reflects immune dysfunction in human leishmaniasis: an ex vivo and in vitro study. *BMJ Infectious Diseases* 2004;50:1-7.
16. Kocycigit A, Erel O, Gürel MS, Avcı S, Akteje N. Alterations of serum selenium, zinc, copper, and iron concentrations and related antioxidant enzyme activities in patients with cutaneous leishmaniasis. *Biol Trace Res* 1998;65:271-81.
17. Sharque KE, Najim RA, Farjou IB, Al-Timimi DJ. Oral zinc sulphate in the treatment of acute cutaneous leishmaniasis. *Clinical Dermatology* 2001;20:21-6.
18. Ayi B. Leishmaniasis. *X-Pharm: comprehensive pharmacology Reference* 2008;1-10.
19. Markle WH, Makhoul K. Cutaneous leishmaniasis: recognition and treatment. 2004;15:1455-60.
20. Schubach Ao, Marzochi KBF, Moreira JS, Schubach TMP, Araujo ML, Vale ACF et al. Retrospective study of 151 patients with cutaneous leishmaniasis treated with meglumine antimonate. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical* 2005;38:213-7.
21. Munir A, Janjua SA, Hussain I. Clinical efficacy of intramuscular meglumine antimonate alone and in combination with intralezyonel meglumine antimonate in the treatment of old world cutaneous leishmaniasis. *Acta Dermatovenereol Croat* 2008;16:60-4.
22. Momeni AZ, Reiszade MR, Aminjavaheri M. Treatment of cutaneous leishmaniasis with a combination of allopurinol and low-dose meglumine antimonate. *Int J Dermatol* 2002;41:4412-3.
23. Nilforoushzadeh MA, Jaffary F, Ansari N, Siadat AH, Nilforoushan Z, Firouz A. A comparative study between the efficacy of systemic meglumine antimonate therapy with standard or low dose plus oral omeprazole in the treatment of cutaneous leishmaniasis. *J Vector Borne Dis* 2008;45:287-91.
24. Sadeghian G, Nilforoushzadeh MA. Effect of combination therapy with systemic glucantime and pentoxifylline in the treatment of cutaneous leishmaniasis. *Int J Dermatol* 2006;45:819-21.