مروری بر اثرات درمانی و عوارض دارویی در لیشمانیوز جلدی

دکتر صفرعلی طالاری[1]، دکتر فخرالدین صدر[2]

خلاصه

سابقه وهدف: این مقاله، با توجه به شیوع لیشمانیوز جلدی و عدم قابلیت کنترل کامل بیماری، وجود گزارشهایی از مقاومت دارویی، تحقیقات متناقض از عوارض جانبی داروها و به منظور مروری بر روشهای درمان دارویی، اثرات و عوارض آن در مبتلایان به لیشمانیوز جلدی و ارائه یک پروتکل برای درمان آن، تنظیم شده است.

مواد و روش ها: تحقیق به روش مروری از نوع تشریحی انجام گرفت. با مراجعه به سایت های اینترنتی، مروری بر مطالعات انجام شده و با استفاده از کلمات کلیدی مشخص، کلیه تحقیقاتی که در مورد پروتکل های درمانی و تاثیر و عوارض جانبی آنها انجام شده بود، مورد مطالعه قرار گرفته و در نهایت تعداد ٦٦ مقاله واجد شرایط انتخاب و مورد بررسی واقع شد.

نتیجه گیری و توصیه‌ها : با توجه به روش های مختلف درمانی لیشمانیوز جلدی و تاثیر و عوارض جانبی داروها به نظر میرسداستفاده از گلوکانتیم می تواند موجب اثر درمانی بیشتر و عوارض جانبی کمتر برای بیماران باشد.

کلید واژگان : لیشمانیوز جلدی، درمان لیشمانیوز، عوارض کبدی، عوارض کلیوی، عوارض خونی و قلبی

۱- دانشیار، عضو هیات علمی دانشگاه علوم پزشکی کاشان، گروه انگل

۲- استادیار، دانشگاه علوم پزشکی کاشان، گروه داخلی

- **پاسخگو**: دکتر صفرعلی طالاری

کاشان، کیلومتر ۵ جاده راوند، بیمارستان شهید بهشتی، آزمایشگاه بیمارستان

تاریخ دریافت مقاله: ۸٤/۱/۲۰

تاریخ تایید مقاله: ۸٤/۳/۲٤

[Downloaded from feyz.kaums.ac.ir on 2024-03-29]

مقدمه

لیشمانیوز یکی از بیماریهای زئونوز انگلی است که با عوامل مختلف لیشمانیا مانند لیشمانیا ماژور (*Leishmania major*) تروپیکا، (*L.tropica*) و دونوانی (*L.donovani*) بروز می کند. در سال ۱۸۸۵ نخستین بار، *Cuningham*وجود تک یاخته انگلی را از زخم های جلدی گزارش کرد (۱). در سال ۱۹۰۰ *William leishman* در طحال فرد مبتلا اجسام کوچک بیضی شکلی را جدا کرد که بعدا به نام لیشمن نامگذاری شد (۲). در سال ۱۹۰٤ برای اولین بار *Rojers* موفق به کشت انگل و مشاهده شکل تاژک دار آن در محیط کشت حاوی خون خرگوش شد که امروزه نیز در اکثر آزمایشگاههای تحقیقاتی به کار می رود (۳). بر اساس گزارش سازمان بهداشت جهانی تقریبا ۱۲ میلیون نفر در ۸۸ کشور جهان به اشکال مختلف لیشمانیوز آلوده می باشند و بیش از ۳۵۰ میلیون نفر در معرض خطر ابتلا هستند(٤).

درمان لیشمانیوز جلدی یا سالک از دیر باز مورد توجه بوده است. مدلهای درمانی قدیمی و جدید بسیاری برای درمان لیشمانیوز جلدی با سه خط مشی درمانی استفاده شده اند که شامل درمان موضعی، درمان فیزکی و درمان سیستمیک می باشند. درمان موضعی شامل استفاده از عصاره گیاهان (۵) و مواد معدنی، تزریق داخل ضایعه با استفاده از مپاکرین، امتین و سولفات اسیدبربرین، گلوکانتیم و نیز به کارگیری پماد موادی مثل پاراومایسین و ایمیدازول می باشد. درمان سیستمیک شامل استفاده از ترکیبات دارویی همانند گلـــوکانتیم، آمفـــوتریسین *B*، دی آمـــیدین های آروماتیک، آلوپورینول، پاراومایسین، مشتقات ایمیدازول و غیره می باشد. درمانهای فیزیکی شامل کورتاژ زخم، اشعه درمانی، گرمادرمانی و سرمادرمانی می باشد (٦). به هر طریق، پروتکلهای فوق هر یک اثرات درمانی و عوارض جانبی خاصی را مطرح می نمودند لیکن کمبود یک مقاله مروری برای تعیین تکلیف نوع درمان انتخابی احساس می شد، لذا به منظور تعیین اثرات درمانی و عوارض داروهای مختلف و متعدد در لیشمانیوز، این مقاله تنظیم شد.

مواد و روش ها

این مطالعه به صورت مقاله مروری از نوع تشریحی ارائه گردید. جهت دستیابی به مطالب موجود در منابع از کلمات کلیدی لیشمن، لیشمانیوز، گلوکانتیم، سدیم استیبوگلوکونات، درمان لیشمانیوز، الکتروکاردیوگرام و سایت های اینترنتی *Yahoo*، *Google*، *MSN*، *Altavista* و *PubMed* استفاده گردید. در این بررسی از تعداد ۱۰۰ مقاله بدست آمده تعداد ٦٦ مقاله اصیل (*Original*) که تا تاریخ ۱۵ مارس ۲۰۰۵ منتشر شده بود، واجد شرایط تشخیص داده شد و ۳٤ مقاله به دلیل محدودیت زمانی، زبانی، نامشخص بودن مواد و روشها و یافته ها حذف گردید. در این مقالات تاریخچه شناسایی انگل لیشمانیا، درمان بیماری با استفاده از گیاهان دارویی و نیز روشهای درمانی فیزیکی، موضعی و سیستمیک مورد بررسی قرار گرفت. قسمت مواد و روشهای مقالات، مورد توجه خاص قرار گرفت و کاستی ها و نقاط ضعف و قوت آنها به ویژه به لحاظ تخصص های انگل شناسی و داخلی و متدولوژی، نقد و بررسی شد. سپس از مطالعات نویسنده مقاله درباره عوارض جانبی داروهای سیستمیک در مقایسه با مطالعات انجام شده و نیز عوارض کبدی، کلیوی، قلبی و خونی ناشی از مصرف گلوکانتیم در درمان مبتلایان به لیشمانیوز جلدی، استفاده شد. نهایتاً طی یک جمع بندی و مرور سیستماتیک (*Systematic Review*) به انتخاب و پیشنهاد داروی مناسب با اثر درمانی بهتر و عوارض کمتر، اقدام شد.

یافته و بحث

درمان لیشمانیوز جلدی از سال ۱۹۱۱ مورد توجه بوده است (۷) که سه روش مختلف درمان موضعی، درمان سیستمیک و درمان فیزیکی را شامل می شده است (٦).

از زمان های گذشته گیاهان دارویی به اشکال مختلف دم کرده، جوشانده، خیسانده، فشرده، روغن و عرق استفاده می شدند. ساخت فرآورده های گیاهی آسان اما وقت گیر بود. تاکنون بیش از ۲۰ نوع گیاه، شناسایی شده که بر لیشمانیوز جلدی اثر درمانی دارند (۸ و ۵).

اثر ضد لیشمانیایی عصاره های گیاهی به ترکیبات شیمیایی موجود در آنها مثل بنزیل ایزوکینولین ها، آلکالوئیدهای بتاکربولین، اندول الکالوئید، ایزویدوئید، گلیکوزیدهای استروئیدی و کینونها نسبت داده می شود (۸ و ۹).

درمان موضعی لیشمانیوز جلدی روش مناسبی است، زیرا دریافت آن برای بیماران، راحت تر است، جذب آن در محل بهتر و مناسب‌تر انجام می شود و عوارض داروهای سیستمیک را هم ندارد (۱۰). جهت تزریق داخل ضایعه می‌توان مپاکرین، امتین و سولفات اسیدبربرین را به کار نام برد که کاربرد آنها به خصوص امتین در مناطق اندمیک توسط *WHO* نیز توصیه شده است(۱۰).

استفاده از پماد برای درمان لیشمانیوز از سال ۱۹۸۰ با استفاده از پماد پاراومایسین مطرح شد که در موش اثر درمانی حدود ۷۵ درصد نشان داد (۱۱). محققان کلمبیایی از ترکیب ۱۵ درصد پاراومایسین همراه با ۵ درصد گلوکانتیم به صورت پماد

[Downloaded from feyz.kaums.ac.ir on 2024-03-29]

استفاده نمودند که به میزان ۹۰ درصد بهبودی در موش‌ها مشاهده شد (۱۲).

درمان فیزیکی شامل کورتاژ، برداشت ضایعه به وسیله جراحی، اشعه درمانی، گرمادرمانی و سرمادرمانی می‌باشد (۱۰). روشهای کورتاژ و جراحی در ابتدای بیماری موثر می باشد (۱۳و ۱٤). اشعه درمانی از سال ۱۹٤۰ مطرح شده است ولی گزارش جدیدی مبنی بر اجرای این روش وجود ندارد (۷).

در روش گرمادرمانی با توجه به حساسیت انگل لیشمانیا به حرارت بالای ۳۷ درجه سانتیگراد، به مدت چند ساعت در روز از حرارت ٤۰ تا ٤۲ درجه استفاده می‌شد که چندان عملی به نظر نمی رسد (۷). روش سرمادرمانی یا کرایوتراپی با ازت مایع یا دی اکسید کربن جامد موثر می باشد اما موجب از بین رفتن دائمی پیگمان‌ها در سلول‌های بافتی می گردد (۱۵).

درمان سیستمیک لیشمانیوز جلدی از سال ۱۹۳۷ توسط *Kikuth* و*Schmidt* با ارائه سدیم استیبوگلوکونات (*Pentostam*) به عنوان داروی ضد لیشمانیوز مطرح شد. در سال ۱۹٤٦ گلوکانتیم یا *Meglomine-antimonate* در انسان علیه لیشمانیوز مصرف شد. امروزه دو ترکیب پنج ظرفیتی آنتیموان، سدیم استیبوگلوکونات (انگلیسی) و گلوکانتیم (فرانسوی) مصرف بیشتری علیه لیشمانیوز دارند که در اولی ۱۰ درصد آنتیموان و در گلوکانتیم ۸/۵ درصد آنتیموان وجود دارد. سازمان بهداشت جهانی ۲۰ میلی‌گرم در مدت ۱٤-۱۰ روز را توصیه می‌کند که در موارد مقاومت دارویی می تواند پس از یک توقف ۱٤ روزه مجدداً مصرف شود (۱٦).

Voller و همکارانش در سال ۱۹٤۷ گزارش نمودند که سدیم استیبوگلوکانات (*Pentostam*) بر روی آنزیم‌های انگل موثر است و مخصوصاً موجب وقفه فعالیت آنزیم فسفوفروکتوکیناز، جلوگیری از تولید آدنوزین تری‌فسفات و در نتیجه مهار جذب گلوکز در پروماستیگوت‌های لیمشانیاتروپیکا می شود. لذا این دارو به عنوان اولین داروی موثر بر علایم بالینی لیشمانیوز معرفی شد (۱۷).

Berman و *Wyler* نشان دادند که پنتوستام می تواند موجب کاهش سنتز *DNA* و *RNA* و جلوگیری از سنتز پروتئین در لیشمانیای مکزیکی شود آنگاه از اکسیداسیون گلوکز به طور هوازی و بی هوازی ممانعت می‌کند و نهایتاً با کاهش *ATP* و *GTP* باعث از بین رفتن انگل می شود (۱۸).

در سال ۱۹۹٤، *Giri* و همکارانش اثر درمانی ٦۰۰ میلی‌گرم سدیم استیبوگلوکونات به مدت ۱۰ روز را در مبتلایان به لیشمانیوز جلدی با سه روش تزریقی (یک بار در روز، تزریق در طی ۲٤ ساعت و سه بار در روز) مورد مطالعه قرار دارند که روش یک بار در روز، صد در صد بهبودی داشت (۱۹).

مطالعه *Grogl* بر روی لیشمانیوز جلدی پانامایی و کالاآزار هندی (۲۰) و کنیایی (۲۱) در سال ۱۹۹۲ نشان داد که سدیم استیبوگلوکونات به میزان روزانه ۱۰ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن بیش از ۹۰ درصد بهبودی ایجاد می‌کند (۱۹).

پاسخ بالینی نسبت به ترکیبات آنتیموان‌ها به خاطر کاهش میزان *ATP* سلولی است که با دخالت در گلیکولیز و بتا اکسیداسیون اسیدهای چرب انجام می شود (۲۲).

باید متذکر شد که بهترین اثر درمانی دارو زمانی است که سیستم ایمنی میزبان، سالم و بدون نقص باشد، چرا که افراد مبتلا به ایدز حتی پس از درمان با آنتیموان، دچار عود بیماری می شوند. درمان با سدیم استیبوگلوکونات موجب افزایش تولید اینترفرون گاما می‌شود. البته باید توجه داشت که مقاومت به دارو به دلیل فقدان اینترفرون گاما نیست زیرا دارو در موش‌های فاقد اینترفرون گاما کماکان خاصیت ضدلیشمانیایی خود را حفظ کرده است (۲۳).

یکی از موارد حائز اهمیت در درمان لیشمانیوز جلدی عوارض جانبی ناشی ازمصرف داروها است. عوارض مصرف سدیم استیبوگلوکونات به صورت درد مفاصل، درد عضلانی، افزایش آنزیم‌های کبدی، ندرتا آنمی، لکوپنی، ترمبوسیتوپنی، تغییرات الکتروکاردیوگرام به صورت *T* معکوس و *ST* و *QT* طولانی و تغییرات تست‌های عملکرد کلیوی می باشد (۲٤ و ۲۵).

گرچه سدیم استیبوگلوکونات در درمان لیشمانیوز، تا ۹۰ درصد مفید به نظر می رسد (۱۹)، اما براساس نظرات محققین (۲٤ و ۲۵) عوارض جانبی زیادی نیز دارد که مصرف آن را نامناسب می کند.

Berman در سال ۱۹۹۷ برای درمان لیشمانیوز جلدی و احشایی از مشتقات ایمیدازول به نامهای کتوکونازول، ایتراکونازول و فلوکونازول استفاده کرد (۲٦). در مطالعه *Navin* در سال ۱۹۹۲ کتوکونازول به مقدار ٦۰۰ میلی‌گرم روزانه به مدت ۲۸ روز در درمان لیشمانیوز جلدی ناشی از لیشمانیای مکزیکی موثرتر از سدیم استیوگلوکونات بوده است، اما در مورد لیشمانیای برزیلی اینگونه نبوده است (۲۷). استفاده از کتوکونازول خوراکی به مقدار ۲۰۰ تا ٤۰۰ میلی‌گرم ۲ بار در روز به مدت ۳ ماه نتایج مناسبی داشته است و پس از یک سال هیچ گونه عود بیماری صورت نگرفته است (۲۸). اثر کتوکونازول بر روی لیشمانیوز احشایی

[Downloaded from feyz.kaums.ac.ir on 2024-03-29]

موثر بوده است ولی بر روی لیشمانیوز جلدی ناشی از لیشمانیا ماژور نتایج خوبی نشان نداده است (۲۸).

لذا به نظر می‌رسد در نواحی اندمیک، قبل از درمان باید گونه ها را تعیین کرد. با توجه به اینکه در مناطق آلوده عامل بیماری عمدتاً لیشمانیا تروپیکا و لیشمانیا ماژور می باشد و با عنایت به نظرات محققین (۲۸و۲۷) که نتایج کتوکونازول را روی لیشمانیا ماژور، جالب توجه نشمرده اند، این دارو نیز نمی تواند داروی مناسبی باشد.

ایتراکونازول ساختمانی مشابه کتوکونازول دارد و برای لیشمانیوز جلدی تروپیکا با دوز ۱۰۰ میلی‌گرم روزانه به مدت ۲ ماه اثرات مناسبی داشته و فاقد عوارض جانبی بوده است (۲۹). اما با توجه به عدم آگاهی از اثر ایتراکونازول بر لیشمانیای ماژور مطالعات جدیدی نیاز می باشد تا بتوان درباره آن اظهار نظر کرد.

مطالعه *Dogra* در هند بر روی کالاآزار نشان داد که فلوکونازول به میزان روزانه ٦ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن به مدت ۳۰ روز ۵۰ درصد بهبودی ایجاد می کند ولی در موارد زیادی پس از ۲ ماه *Post Kala azar dermal leishmaniasis* بروز می کند. از عوارض جانبی دیگر آن هپاتوتوکسیسیتی و اختلال در تولید تستوسترون می‌باشد (۳۰).

با توجه به تاثیر ۵۰ درصدی داروی فلوکونازول در درمان لیشمانوز احشایی هندی (۳۰)، عوارض جانبی و عدم آگاهی از اثر آن بر لیشمانیا ماژور، جهت اظهارنظر قطعی، نیاز به مطالعات بیشتر می باشد.

از آمفوتریسین B تا قبل از سال ۱۹۹۰ به دلیل اثرات جانبی آن مثل تب، لرز، درد استخوان و ندرتاً ایست قلبی کمتر استفاده می شد (۳۱). مکانیسم این دارو تاثیر بر متابولیسم استرولهای لیشمانیا و قارچ‌ها می‌باشد. این دارو به ارگوسترول موجود در غشای لیشمانیا متصل می‌شود و با ایجاد تغییرات در غشای سلولی باعث نفوذپذیری سلول و کشتن انگل می‌شود (۳۱). در سال ۱۹۹٤، *Mishra* عنوان کرد که ۰/۵ میلی‌گرم آمفوتریسین B به ازای هر کیلوگرم وزن بدن بیمار به مدت ۱٤ روز بر کالاآزار هندی موثرتر از سدیم استیبوگلوکونات می باشد (۳۲). بر اساس پیشنهاد *WHO* آمفوتریسین B در مواردی که بیماران به ترکیبات آنتیموان مقاوم هستند، مورد استفاده قرار گیرد. این دارو از طریق تزریق وریدی مصرف می شود. در ۲۵ درصد بیمارانی که از آن استفاده نموده‌اند اختلالات کلیوی، بی‌اشتهایی، بی‌حالی، تب، لرز، تغییر در الکترولیت‌ها و به ندرت ایست قلبی بروز نموده است (۳٤و۳۳). بنا به اظهارات نویسندگان (۳۲) این دارو در بیماران کالاآزار هندی مؤثراست. با توجه به اینکه لیشمانیوز احشایی در ایران از نوع مدیترانه ای است و عامل و بیماری و مخزن آن با نوع هندی متفاوت است، لذا توصیه می شود پژوهشهایی بر روی این دارو انجام شود تا بتوان در خصوص میزان اثر و عوارض آن به ویژه ایست قلبی، قضاوت نمود (۳٤ و ۳۳).

پنتامیدین (*Pentamidine*) از سال ۱۹۹۳ برای درمان عفونت‌های لیشمانیایی مورد استفاده قرار گرفت. این دارو ثبات شیمیایی بالاتر، تجویز آسانتر و عوارض جانبی کمتری دارد و به صورت تزریق عضلانی یا وریدی قابل تجویز است (۳۵). این دارو برای لیشمانیوز احشایی افریقایی و هندی در انسان مورد استفاده قرار می‌گیرد و در بیمارانی که نسبت به ترکیبات پنج ظرفیتی آنتیموان ویا ارسنیک مقاومت نشان می‌دهند استفاده می‌شود (۳۵). پنتامیدین روی سنتز پلی‌آمین‌ها اثر می‌گذارد و با تغییر ساختمان *DNA* انگل و مهار نسخه برداری موجب عدم سنتز *DNA* انگل می‌شود (۳٦). در کلمبیا ترکیب پنتامیدین ایزوتیاسیانات با دوز روزانه ۲ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن به مدت ۷ روز برای درمان لیشمانیوز جلدی به کار برده شد که دارای بهبودی ۹٦ درصد بود (۳۷). پنتامیدین نسبت به سدیم گلوکونات دارای عوارض کمتری است، در ۳۰ تا ۵۰ درصد افراد منجر به عوارضی مثل تاکیکاردی، سردرد، استفراغ، درد عضلانی، هیپوکلسیمی، کاهش فشار خون، تغییرات الکتروانسفالوگرام، اختلالات کلیوی، مرگ ناگهانی، ترمبوسیتوپنی، آنمی، نوتروپنی و افزایش آنزیم‌های کبدی شده است (۳۸و۳۹).

گرچه پنتامیدین داروی موثری بر روی لیشمانیوز احشایی هندی و آفریقایی بوده است اما عامل لیشمانیوز احشایی در ایران با نوع هندی و آفریقای متفاوت است، لذا علیرغم جنبه های مثبت آن، برای مصرف در ایران مطالعات بیشتری را می طلبد.

آلوپورینول (*Allopurinol*) در سال ۱۹۹٤ توسط *Soto* و همکارانش برای لیشمانیوز جلدی تجویز شد (٤۰). در سال ۱۹۸۸ *Berman* اظهار داشت آلوپورینول به مقدار روزانه ٤-۲ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن به مدت ۱۵ تا ۳۱ روز موجب ۸۰ درصد بهبودی می شود، اما در تعدادی از بیماران عود لیشمانیوز دیده شد (۱۷). مطالعه *Marj* در کنیا در سال ۱۹۹۱ نشان داد که آلوپورینول به میزان ۲۱ میلی‌گرم روزانه موجب درمان بیماران می شود اگرچه در ۲۰ درصد موارد عود بیماری مشاهده شد (٤۱). در کلمبیا به سال ۱۹۹٤ توسط *Nykundi* ترکیب آلوپورینول و گلوکانتیم روی لیشمانیا بررسی شد و بهبودی ۷۰ درصد مشاهده گردید (٤۲). عوارض جانبی این دارو به صورت

[Downloaded from feyz.kaums.ac.ir on 2024-03-29]

راش پوستی، نوتروپنی، ترمبوسیتوپنی، آنمی و سنگ کلیوی می‌باشد (۲۲).

با توجه به اظهارات محققین (۱۷و۴۱) مصرف داروی آلوپورینول در درمان لیشمانیوز جلدی مؤثر است، اما عوارض جانبی کلیوی و آنمی آن باید مورد توجه قرار گیرد. باتوجه به تنوع گونه های لیشمانیوز جلدی در ایران مطالعاتی در خصوص بررسی اثر آلوپورینول نیاز می باشد.

پاراومومایسین (*Paramomycine*) جزو آمینوگلیکوزیدها است. این دارو در اروپا برای درمان بیماریهای باکتریایی استفاده می شود. پاراومومایسین خاصیت ضد لیشمانیایی هم دارد و در سال ۲۰۰۰ در کنیا و هند نشان داده شده است روزانه ۱۵ میلی گرم به ازای هر کیلو وزن بدن به مدت ۲۰ روز ۹۰ درصد بهبودی می دهد (۴۳). *Elion* در سال ۱۹۹۲ نشان داد که ترکیبی از پاراومومایسین ۱۵ درصد و متیل بنزوتونیون کلراید ۵ درصد به مدت ۲۰ روز در حیوانات آزمایشگاهی مبتلا به لیشمانیوز جلدی بهبودی ۷۰ درصد می دهد (۴۴). عوارض جانبی این دارو بر روی کلیه و عصب هشتم جمجمه می باشد. این پدیده در صورت استفاده با سایر داروها یا دوره درمان طولانی بروز بیشتری می یابد (۴۵).

با توجه به بهبودبخشی ۹۰ درصدی پاراومومایسین در لیشمانیوز احشایی در کنیا و هند و اثر ۷۰ درصدی آن همراه با متیل بتروتونیون کلراید در حیوانات آزمایشگاهی مبتلا به لیشمانیوز جلدی، ضرورت پژوهش در بیماران مبتلا به لیشمانیوز جلدی در ایران احساس می شود تا پس از بررسی نتایج حاصل بتوان جهت مصرف آن در مبتلایان جلدی اظهار نظر کرد.

با توجه شیوع لیشمانیوز جلدی در منطقه کاشان (۴۶ و ۲) و مصرف گلوکانتیم در درمان بیماری در ایران، مطالعه ای به روش کارآزمایی بالینی از نوع مقایسه قبل و بعد از درمان بر روی ۵۰ نفر بیمار مبتلا به لیشمانیوز جلدی انجام پذیرفت که نتایج نشان داد مقدار روزانه ۲۰ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن به مدت ۲۰ روز موجب بهبودی زخمها به میزان ۹۸ درصد می شود.

این تحقیق با نتایج منتشر شده تحقیق *Bosan* که در مرکز تحقیقاتی اسلامبول پاکستان بر روی مبتلایان به لیشمانیوز جلدی انجام گرفته و اثر گلوکانتیم را ۹۹ درصد بیان کرده است (۴۷) و مطالعات *William* و همکارانش که اثر درمانی گلوکانتیم و سدیم استیبوگلوکونات را ۹۴ درصد گزارش نموده اند (۴۸) مشابهت دارد.

در بررسی فوق الذکر، کلیه بیماران مورد معاینه فیزیکی از نظر قلبی ـ عروقی توسط پزشک متخصص و نیز الکتروکاردیوگرافی قرار گرفتند. بیمارانی که در شرح حال و معاینه فیزیکی از نظر قلبی ـ عروقی و پارامترهای الکتروکاردیوگرافی از جمله شکل موج P، QRS، T و قطعه ST، PR و QT (طبق فرمول *Bazett* با مقدار ۰/۴۳ تا ۰/۳۵ ثانیه) طبیعی بودند، مورد درمان واقع شدند سپس تغییرات امواج الکتروکاردیوگرام به صورت کاهش ارتفاع موج T (بیش از ۵۰ درصد اولیه) و تخت یا معکوس گردیدن آن و مساوی یا بیشتر از ۰/۴۴ ثانیه شدن QT، غیر طبیعی محسوب شد.

آمپول گلوکانتیم (ساخت کارخانه *Specia* فرانسه) به صورت عضلانی به مدت ۲۰ روز به مقدار روزانه *mg/Kg/day* ۲۰ تزریق شد. معاینه فیزیکی قلبی ـ عروقی و گرفتن الکتروکاردیوگرام در روز دهم و روز آخر درمان با همان شرایط اولیه انجام شد و نتایج با استفاده از آزمون *Mc Nemar* مورد قضاوت آماری قرار گرفت.

پس از مصرف گلوکانتیم در ۵۰ بیمار مبتلا به لیشمانیوز جلدی که قبل از تزریق هیچ مشکلی از نظر الکتروکاردیوگرام نداشتند (۴۹)، تغییرات در ۳۲ درصد افراد به صورت تخت یا معکوس گردیدن موج T و در ۱۸ درصد افراد به صورت طولانی شدن فاصله QT بود، در حالی که امواج P، کمپلکس QRS، قطعه ST و فاصله PR تغییری نکردند. همچنین تغییرات الکتروکاردیوگرام در هر دو جنس وجود داشت که می تواند ناشی از تشابه دپولاریزاسیون و رپولاریزاسیون قلبی در زن و مرد باشد (۲۴). گفتنی است در برخی بیماران تنگی نفس، درد جلوی قلب و طپش عارض شد.

Navin و همکاران طی سال های ۸۹-۱۹۸۸ از گواتمالا گزارش نمودند که مصرف گلوکانتیم در ۱۲۰ بیمار مبتلا به لیشمانیوز جلدی موجب تغییرات موج T و فاصله QT شده است. ۵۰ درصد بیماران کاهش ارتفاع موج T در لیدهای اندام، ۵۸ درصد بیماران کاهش ارتفاع موج T در لیدهای جلوی قفسه سینه، ۲۰ درصد موج T معکوس و ۲/۵ درصد فاصله QT طولانی داشتند، اما هیچ کدام از بیماران از تنگی نفس، درد جلوی قلبی و طپش قلب شکایتی نداشتند (۵۰). در مطالعه دیگری که توسط *Antezana* و همکاران طی سال های ۹۰-۱۹۸۸ بر روی ۴۰ بیمار مبتلا به لیشمانیوز جلدی مخاطی انجام گرفت، گلوکانتیم در ۴۵ درصد بیماران تغییرات موج T و قطعه ST ایجاد کرد که این تغییرات تا ۲ ماه پس ازدرمان وجود داشت (۵۱). همچنین در مطالعات *Chulay* و همکاران عوارض ناشی از مصرف گلوکانتیم،

[Downloaded from feyz.kaums.ac.ir on 2024-03-29]

تغییرات در موج T و فاصله QT گزارش شد ضمن آنکه در یک مورد مرگ و میر ناشی از آرتیمی قلبی نیز مشاهده گردید (۲٤).

با توجه به تشابه نتایج حاصل از این پژوهش و مطالعات دیگران در خصوص اثر گلوکانتیم بر تغییرات الکتروکاردیوگرام نتیجه گیری می شود که این دارو با اثرکاردیوتوکسیک بر روی میوکارد موجب تغییرات الکتروکاردیوگرام می گردد (٤۹). گلوکانیتم در مرحله دپولاریزاسیون اثر کرده و باعث تغییر غلظت الکترولیت‌های داخل و خارج غشایی سلول‌های میوکارد می‌شود لذا در این بیماران مصرف همزمان ترکیبات پلاریزان مثل پتاسیم، منیزیم و روی جهت جلوگیری از عوارض قلبی پیشنهاد می گردد (۲٤و۵۱و۵۲). همچنین در بیماران تحت درمان در صورت بروز اختلال هدایتی، آرتیمی و QT بیش از ۰/۵۰ ثانیه باید دارو قطع گردد.

در مطالعه دیگری ۱۰۰ نفر مبتلا به لیشمانیوز جلدی که دارای قند خون ناشتا کمتر از ۱۳۰ میلی گرم درصد، PH ادرار کمتر از شش و ادرار فاقد پروتئین بودند همچنین اوره و کره‌آتینین سرم طبیعی داشتند، طی مطالعه هیچ گونه دارویی مصرف نمی‌کردند و دارای سابقه اختلال ادراری (بالینی یا آزمایشگاهی) نبودند، تحت درمان با گلوکانتیم $mg/Kg/day$ ۲۰ قرار گرفتند(۵۳). تحقیق نشان داد که مصرف گلوکانتیم موجب بروز پروتئین اوری و کاهش قند خون می‌شود اما تغییر چندانی در مقدار اوره و کره‌آتینین سرم نمی دهد. مطالعه *Momeni* طی سال ۱۹۹۵ در اصفهان نشان داد که مصرف گلوکانتیم عوارض کلیوی ایجاد نمی‌کند (٥٤). در کتاب مرجع فارماکولوژی نیز به بروز پروتئین اوری متعاقب مصرف گلوکانتیم اشاره ای نگردیده است. *Alkhawjah* و همکاران طی سال ۱۹۹۲ در انگلستان اثر سمی گلوکانتیم را مطالعه نمودند و بیان کردند که مصرف دارو باعث تغییرات پاتولوژیک غیراختصاصی می شود (۵۵). در مطالعه *Soto* و همکارانش در ترکیه کاهش قند خون از عوارض مصرف گلوکانتیم بیان گردیده است (٥٦). بنابراین، می توان نتیجه گرفت که برای شروع درمان با گلوکانتیم ابتدا باید قند خون بیماران اندازه گیری شود تا با دادن آموزش‌های لازم به بیمارانی که قند خون آنها در حداقل میزان طبیعی است از احتمال پیدایش هیپوگلیسمی جلوگیری به عمل آید.

پژوهش دیگری نیز در ۷۰ بیمار مبتلا به لیشمانیوز جلدی که ٤۷ نفر زن و ۲۳ نفر مرد با میانگین سنی ۲۰/۲±۲٦/۳ سال و محدوده سنی ۵-٦۹ سال بودند، با تجویز گلوکانتیم انجام پذیرفت .

تحقیق نشان داد که میزان گلبول قرمز و سفید، پلاکت، منوسیت، هموگلبین، هماتوکریت و نوتروفیل، کاهش و میزان لنفوسیت، ائوزیوفیل، *ESR*، *MCHC* و *MCH* افزایش می یابد. در این مطالعه مقدار *WBC* به میزان ۱۰/۵درصد، پلاکتها ٤/٦ درصد، *RBC* ۲/۵ درصد و منوسیت ۱۲/۷ درصد نسبت به قبل از مصرف گلوکانتیم کاهش نشان داد، درحالیکه لنفوسیت ها ۸/۵ درصدو سدیمانتاسیون ۵۰/٤درصد افزایش نشان دادند (۵۷).

در سال ۱۹۹۲ *Alkhawjah* و همکاران در انگلستان اثر سمی گلوکانتیم را بر موشهای مبتلا به لیشمانیوز جلدی مورد مطالعه قرار دادند و کاهش هموگلبین و هماتوکریت را گزارش کردند(۵) .

در سال ۱۹۹۳ *Soto* و همکارانش در اسپانیا(۵۸) و در سال ۱۹۹۲ *Berman* و همکارانش در انگلستان (۵۹) اثرات جانبی گلوکانتیم بر لکوسیت های خون را در بیماران مبتلا به لیشمانیوز جلدی مورد بررسی قراردادند. نتایج حاصل حاکی از کاهش بعضی از رده های لکوسیتی بود. *Laguna* در سال ۱۹۹٤ در اسپانیا طی تحقیق خود کاهش پلاکت و افزایش سدیمانتاسیون را گزارش کرد(٦۰).

در بررسی دیگری که بر روی ۷۰ بیمار مبتلا به لیشمانیوز جلدی متعاقب مصرف گلوکانتیم انجام شد، آنزیمهای کبدی (*Alk,AST,ALT*) و تستهای کلیوی (*BUN, Cr*) توسط دستگاه اتوآنالیزر اندازه گیری شد (٦۱). مقایسه نتایج آزمایشهای پس از درمان با نتایج آزمایشهای قبل از مصرف گلوکانتیم، افزایش مقدار آلانین آمینوترانسفراز را نشان داد که از نظر آماری معنی دار بود. در مورد آسپارتات آمینوترانسفراز (*AST*) افزایش آنزیم پس از درمان معنی دار نبود. *Katalama* و همکاران در سال ۱۹۸۵ در فرانسه طی مطالعه ای نشان دادند که مقادیر آنزیمهای کبدی (*ALT* و *AST*) افزایش می یابد (٦۲). همچنین مطالعه *Alkhawjah* و همکاران در انگلستان در سال ۱۹۹۲ نشان داد گلوکانتیم باعث افزایش معنی دار در *AST* و *ALT* می شود (۵۱). در مطالعه *Bryceson* (٦۳) در سال ۱۹۷۰ و *Chulag*و همکاران (٦٤) در سال ۱۹۸۳ بیان گردید که گلوکانتیم باعث افزایش آنزیمهای کبدی می شود. در این مطالعات مقدار آلکالین فسفاتاز تغییر معنی داری نشان نداد.

بنابراین می توان نتیجه گرفت که برای شروع درمان با گلوکانتیم ابتدا باید آنزیمهای کبدی اندازه گیری شود تا در افرادی که ناراحتی کبدی دارند از این دارو استفاده نشود و نیز درحین

[Downloaded from feyz.kaums.ac.ir on 2024-03-29]

درمان، آنزیمها کنترل شود تا در صورت بروز عارضه کبدی، قطع دارو صورت گیرد.

با توجه به بررسی های انجام شده (٤٨ و ٥٨) پروتکل درمانی لیشمانیوز جلدی به شرح زیر توصیه می شود:

- گلوکانیتم: روزانه ۲۰میلیگرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن به مدت ۲۰ روز برای همه گونه های لیشمانیوز
- پنتا ایزوتیانیت: ۲ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن یک روز درمیان به مدت یک هفته
- آمفوتریسین *B*: مقدار ۰/۵ تا ۱ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن یک روز در میان به مدت ۸ هفته (برای هر دوره درمانی جمعا ۱/۵ تا۲ گرم)
- فلوکونازول: ۲۰۰ میلی گرم روزانه به مدت ٦ هفته (فقط برای لیشمانیا ماژور)
- ایتراکونازول: ۲۰۰ میلی گرم ۲ بار در روز به مدت ٤ هفته (فقط برای لیشمانیا ماژور)
- کتوکونازول: ٦۰۰میلی گرم روزانه به مدت ٤ هفته (فقط برای لیشمانیا ماژور)
- آلوپورنیول : ۳۰۰تا٦۰۰میلی گرم روزانه به مدت ٦-٤ هفته

با توجه به گسترش لیشمانیوز جلدی در بعضی از نقاط ایران (۲و۵۹) و تشخیص گونه های مختلف لیشمانیا (۳)، اثر انحصاری فلوکونازول، ایتراکونازول و کتوکونازول بر لیشمانیا ماژور (۲٦)، عدم آگاهی از اثرات درمانی پنتامیدین (۳۵) و عود بیماری پس از درمان با آلوپورینول (٤۰ و ٤۱) به نظر می رسد گلوکانتیم کما کان مناسبترین داروی لیشمانیوز جلدی باشد.

همچنین توصیه می گردد بیماران قبل از شروع درمان با گلوکانتیم، از نظر عدم ابتلا به ناراحتی قلبی، کبدی، کلیوی و خونی مورد بررسی قرار گیرند.

References:

۱- طالاری صفرعلی، طالاری محمدرضا. **تک یاخته شناسی پزشکی**. کاشان، انتشارات مرسل، چاپ اول. سال ۱۳۸۲؛ صفحات ۱۱۹-۱٤۵

۲- طالاری صفرعلی. **بررسی شیوع لیشمانیوز جلدی در شهرستان کاشان**. مجله فیض، دانشگاه علوم پزشکی کاشان. سال ۱۳۸۲؛ شماره ۲۷

۳- طالاری صفرعلی. **بررسی سوش های لیشمانیا به روش آنالیز ایزوآنزیمها در مبتلایان به لیشمانیوز جلدی در اصفهان** . مجله دانشکده پزشکی اصفهان. ۱۳۷۵؛ سال ١٤، شماره ٤٤ ، صفحات ۱-۵

4- W.H.O. Technical Report series. ***Control of leishmaniasis.*** *Report of a W.H.O. expert committee. 1990; 793:101-158*

۵- طالاری صفرعلی، هوشیار حسین، سیاح منصور. **بررسی تاثیر غلظت های مختلف گیاه هیدراهلیکس و گلوکانتیم بر پروماستیگوت های عامل لیشمانیوز جلدی به روش** *In Vitro* **در کاشان**. مجله پژوهش در پزشکی،دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی. ۱۳۷٦؛ سال۲۱، شماره۳، صفحات ٥٤-٤٦

6- Ben Salah A, Zakroui H, Zaatour AA. ***Randomized, placebo controlled trial in Tunisia treating cutaneous leishmaniasis with paromycine ointment.*** *Am J Trop Med Hyg. 1995;(55): 162-166*

۷- طباطبایی فاطمه. **مطالعه تاثیر ترکیب گیاهی *Peganum harmala*،*Alkanna tinctoria*،*Euphorbia mysinties* بر بهبود زخم و گسترش بیماری لیشمانیوز در موش های *BALB/c* آلوده به *L.major***. پایان نامه جهت اخذ مدرک کارشناسی ارشد رشته انگل شناسی. دانشگاه تربیت مدرس، ۱۳۸۲

۸- سلسله منور. **بررسی اثر درمانی عصاره اسفند بر زخم های لیشمانیوز جلدی حاصل از لیشمانیا ماژور در مدل آزمایشگاهی**. پایان نامه جهت اخذ مدرک کارشناسی ارشد در رشته انگل شناسی دانشگاه علوم پزشکی ایران. ۱۳۸۱

۹- چناری احمد. **بررسی تاثیر عصاره گیاه *Cassia fistula*بر روی زخمهای حاصل از لیشمانیا ماژور در موش سفید آزمایشگاهی**. پایان نامه جهت اخذ درجه دکتری در رشته داروسازی دانشگاه غلوم پزشکی شهید بهشتی. سال ۱۳۷۷

10- World Health Organization. ***WHO Report of the workshop of chemotherapy of old world cutaneuos leishmaniasis*** *. TDR/Leish /Cl-jer/ 83.3. World Health Organization,February1983.*

11-Dowiat Y. ***Treatment of cutaneous Leishmaniasis*** *(old world). Clinics in Deratology. 1996, (14):513-517*

12- Marin Kelle C. ***The control of Leishmaniasis.*** *Bull. W.H.O. 1981; (58):807-818*

13-Sundar S., Rosen kaimer F., Lesser M.L. and Murray H.W. ***Inmmunotherapy for systemic intracellular infection:*** *accelerated response using Interferon – gamma in visceral leishmaniasis. The journal of Infection Disease. 1995; 171:992-996*

[Downloaded from feyz.kaums.ac.ir on 2024-03-29]

14- Ho GL, Badaro R, Hatzingerorgioud D. ***Cytokines in the treatment of leishmaniasis*** *from study of immunopathology to parient theraphy. Biotherapy. 1994; 7:223-235*
15- American Botanical Council"s Herb-Ed-Web TM copyright 2000
16- Kikuth W,Schmidt H. ***Contribution to the progress of antimony therapy*** *of Kala-azar.Chinese Med J 1973;52:425-32.*
17- Asilian A, Jalayer T, Chasemi RL, Nilforooshzadeh M, Olliaro PA ***Randomized placebo controlled trial of a two week regemen of aminosidine*** *(paromomycin) ointment for treatment of cutaneous leishmaniasis in Iran. Am. J. Trop. Med. Hyg. 1995, 53:648-652*
18- Berman JD. ***Chemotherapy for leishmaniasis biochemical mechanism clinical efficacy and future strategies.*** *Rev. Infect. Dis. 1988; 10:560-586*
19- Giri OP ***Treatment of visceral leishmaniasis unresponsive to pentamidine with amphotericin BJ.*** *Assoc. 1994 Physicans India. 42:688-689*
20- Grogl M, ThomasenT.N, Franke E.D. ***Drug-resistance in leishmaniasis:*** *Its cutaneos and mucocutaneous desisese. A.M. J. Trop. Hyg. 1992; 47(1):117*
21- Herwaldt BL, Berman JD. ***Recommendations for treating leishmaniasis with sodium stiboglucononte 4 (pentostom) and review of pertinent clinical studies.*** *Am. J. Trop. Med. Hyg. 1992; 46:296-306*
22- Sundar S, Singh VP, Murray HW. ***Current epidemic of visceral leishmaniasis in India.*** *Acta. Parasitological turcia.1997; 21:128-136*
23- Sundar S, Rosen Kaimer F, Murray HW ***Successful treatment of refractory visceral leishmaniasis in India using antimony plus interfron gamma.*** *J. Infect. Dis. 1994; 170:659-622*
24- Chulay JD,Spencer HC, Mugambi M. ***Electerocardiographic changs during treatment of leishmaniasis with pentavalent antimony*** *(sodium stibogluconate). Am J Trop Med Hyg.1985; 34:702- 709*
25- Berman. J.D ***Chemotherapy for leishmanasis biochemical mechanism clinical efficacy and future strategies.*** *Rev Infect Dis. 1988;10: 560- 586*
26- Berman. J.D. ***Human leishmaniasis clinical diagnostic, and chemotherapeutic developments in the lost to year.*** *Clin-Infect. Dis. 1997; 24:684*
27- Navin TR. ***Placebo-controlled trial of sodium stiboglucinate (pentostam) versus Ketoconazole in Guatemala.*** *J. Infect. Dis. 1992; 165:528-534*
*28- Norton SA, Franken Burg S,Klaus SN.****Cutaneous leishmaniasis acquired during military servic in the middle east.*** *Rch. Dermatol. 1992; 128:83-87*
29- Kirigi G. ***The efficacy and safety of ketoconazole in visceral lishmaniasis. East.*** *Afr. Med. J. 1994; 71:392-395*
30- Dogra J, Aneja N, Lai BB and Mishra SN. ***Cutaneous leishmaniasis in India: clinical experience with itraconazole*** *(R 51211 janssen). Int. J, Dermatol. 1990; 29:661-662*
31- Olliaro PL, Bryceson ADM. ***Practical pringress and new drugs for changing patterna of leishmaniasis.*** *Parasitol, Today. 1993; 9:323-38*
32- Mishra M, Biswas UK, Jha AM, Khan AB. ***Amphotericin versus sodium stibogluconate in first time treatment of Indian Kalaazar.*** *Lancet. 1991; 344:1599-1600*
33- Gray S. Nabors, A. Jay, P.F. ***Activity of pentostam (sodium stibogluconate). Against cutaneous leishmaniasis in mice treated with neiutralizing anti-interferon & anti body****. AM. J. Trop. Med. Hyg. 1995. 9:323-338*
34- Berman, J.D. Efficacy and safety of liposomal amphotericin B (Am Bisome) for visceral leishmaniasis in endemic developing countries. Bull. World Health Organ. 1998; 76:25-32
35- Meyerhoff A.U.S. Food and Drug Administration approval of Am bisome ***(liposomal amphoteicine B) for treatment of viaceral leishmaniasis.*** *Clin. Infect. Dis. 1999; 28:49-51.*
36- Berman J.D, Ksion. Ski. G, chapman W.L, Waits V.B and Hanson W.L. ***Acticity of amphotericin B cholesterol dispersion (amphocil) in experimental visceral leishmaniasis.*** *Antimicrob. Agents. Chemother. 1992; 36(2):1978-1980*
37- Calonge M., Bayoumi A.E. Cubria J.C., Balana – fouce R. and ordonez D. ***Effects of cationic diamidines on polyamine metabolism in the teypanosomatid crithidia faxciculata.*** *Lifesci. 1996; 59:191-197*
38- Martino L.D, Daviason R.N, Giaccbion. R, Scotti. S, Ramandi F. treatment of visceral leishmaniasis in childern with liposomal amphotericin. J. pediate. 1997; 131(3):271-277
39- Calongw M, Johnson R, Cubria J.C, Balana –fouce R. and ordonez D. ***effects of cationic diamidines on polyamine content and Uptake on Leishmania infantum in vitro cultures.*** *Biochem, Pharmac. 1996; 835-841*
40- Soto J, Buffer P, Grogl M, Berman J. ***Successful treatment of colombian cutaneous leishmaniasis with four infections of pentamidine****. AM. J. Trop. Med. Hyg. 1994; 50:107-111*
41- Marj. J. ***Purine analogs as chemothera peutic agents in leismaniasis and American trypanosomiasis.*** *J. Lab.Clin. Med. 1991; 118:111-119*
42- Nyakundi P.M., Wasunna K.M., Rashind J.R., Gachich G.S., Mbyguaj. Kirigi G. and Muttunga J. ***Is one year follow up justified in Kala-azar post treatment.*** *East. Afr. Med. J.1994; 71:435-459*

[Downloaded from feyz.kaums.ac.ir on 2024-03-29]

43- Thakur, C.P. ***Treatment of visceral leishmaniasis with injectable, paromomycin*** *(aminosidine). An open – label randomized phase – II clinical Study. Trans. R. Soc. Trop. Med. Hgy. 2000; 94:432-433*
*44- El-On, J.****Tropical treatment of old world cutaneous leishmaniasis caused by leishmania Major:*** *a double-blind control study. J. Am. J. Trop. Med. Hyg. 1992; 66:148-151.*
45- El-Safi SH , Murphy AG,Bryceson ADM. Neal RA. ***A double blind clinical trial of the treatment of cutaneous leishmaniasis with paromomycin ointment.*** *Trans Roy Soc Trop Med Hyg .1990; 84: 690-691*

٤٦- طالاری صفرعلی، هوشیار حسین. **مقایسه تاثیر خون های مختلف بر رشد پروماستیگوت های لیشمانیا ماژور و تروپیکا در محیط کشت** *N.N.N* . مجله دانشور، ۱۳۸۰؛ سال ۸، شماره ۳٤، صفحات ٤٥-٥٠

47- Bosan AH. ***The efficacy of interalesional treatment of cutaneus leishmaniasis with glucantim.*** *Pakestan J Med Res. 2002; 41(2)*
48- William H. Markle M.D and Khalobun M. ***Cutaneus leishmaniasis : Recognition and treatment.*** *American Family Physician, March15,2005*

٤٩- فخرالدین صدر، طالاری صفرعلی. **بررسی اثر گلوکانتیم بر الکتروکاردیوگرام بیماران مبتلا به لیشمانیوز جلدی**. مجله فیض، دانشگاه علوم پزشکی کاشان. بهار ۱۳۷۷؛ شماره ٥ ، صفحات ۱۳-۲۱

50- Navin TR. Arana BA. ***Placebo- controlled clinical trial of meglumine antimonate (Glucantime) localized controlled heat in the treatment of cutaneus leishmaniasis in Guatemale.*** *Am J Trop Med Hyg. 1990; 42:43-50.*
51- Antezana G, Zeballos R. ***Electrocardiographic alteration during treatment of mucocutaneous leishmaniasis with meglumine antimonate and allopurinol.*** *Trans R Soc Trop Med Hyg.1992; 56: 31-33*
52- Mainzer F. Krause M. ***Changes in the electrocardiogram appearing antimony treatment.*** *Trans R Soc Trop Med Hyg. 1980; 33: 405-418*

٥٣- طالاری صفرعلی، فخرالدین صدر. **تاثیر گلوکانتیم بر قندخون و پروتئین اوری در بیماران مبتلا به لیشمانیوز جلدی**. مجله فیض، دانشگاه علوم پزشکی کاشان. زمستان ۱۳۷۷؛ شماره ۸ ، صفحات ۹۰- ۹٥

54- Momeni Az. ***Treatment of recurrent cutanous leishmaniasis.*** *Int. J. Demato. 1995; 34:129-133*
55- Alkhawjah A, Larbi EB, Gindan A. ***Subanute toxicity of prevalent anti mony compond in rats.*** *Exp. Toxical. 1992; 11:283-288*
56- Soto J, Pierre B, Masgrogl A. Bogata military hospital. Am. J. Trop. Med. Hyg. 1994; 50:107-111

٥٧- طالاری صفرعلی، وکیلی زریچهر، امامی امیرحسین. **تاثیر گلوکانتیم بر عوامل خونی در مبتلا به لیشمانیوز جلدی**. مجله فیض، دانشگاه علوم پزشکی کاشان. تابستان ۱۳۷۸؛ شماره ۱۰ ، صفحات ۱۷-۲۲

58- Soto J .GroglM.Bermanv JD. ***Treatment of Colobiain cutaneous leishmaniasis with glucantime.*** *Clin Infect Dis.1993; 16: 417-425*
59- Berman JD. ***Recommendation for treating leishmaniasis with glucantim.*** *Am J Trop Med Hyg. 1992 ; 46:296-306*
60- Laguna F. ***Assesment of alopurinol plus meglomine antimonate in the traetment of visceral leishmaniasis patients infected with HIV****. Infection Disease, 1994; 28:255-259*

٦١- وکیلی زریچهر، طالاری صفر علی، منیری رضوان. **بررسی تغییرات آنزیمهای کبدی و تست های عملکردکلیوی پس از مصرف گلوکانتیم در بیماران مبتلا به لیشمانیوز جلدی**. مجله فیض، دانشگاه علوم پزشکی کاشان. تابستان. ۱۳۷٦؛ شماره ٥، صفحات ٦۹-۷٤

62- Katalama C, Regnier B, Bensaleh N. Ann Med Intern Paris. 1989; 136:321-322.
*63- Bryceson A.****Diffuse Cutaneous Leishmaniasis in Ethiopia,*** *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg. 1970; 64:369-397*
64- Chulag J, Auzeze E. Koech D. ***High Dose Sodium stibogluconate treatment of cutaneous leishmaniasis in Kenya.*** *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg. 1983; 77:717-721*
65- Alrajhi AA. ***Cutaneus leishmaniasis of the world .*** *Skin Therapy. 2003. Letter; 8(2)*

[Downloaded from feyz.kaums.ac.ir on 2024-03-29]

٦٦- والی غلامرضا، طالاری صفرعلی. **تاثیر گروههای خونی انسان بر رشد عامل لیشمانیوز**. مجله فیض، دانشگاه علوم پزشکی کاشان. بهار۱۳۷۸؛ شماره ۹ ، صفحات ٥٧-٦٣

[Downloaded from feyz.kaums.ac.ir on 2024-03-29]