تاثیر گلوکانتیم بر عوامل خونی در مبتلایان به لیشمانیوز جلدی

دکتر صفرعلی طالاری * ، دکتر زریچهر وکیلی ** ، دکتر امیرحسین امامی ***

خلاصه

سابقه و هدف: با توجه به احتمال عوارض مصرف گلوکانتیم بر عوامل خونی و به منظور تعیین تاثیر گلوکانتیم بر عوامل خونی ، این تحقیق در مبتلایان به لیشمانیوز جلدی مراجعه کننده به آزمایشگاه مرکزی کاشان در سال ۱۳۷۵ انجام گرفت.

مواد و روشها: پژوهش حاضر به روش کارآزمایی بالینی از نوع مقایسه قبل و بعد (Befor and after tratment) پس از آزمایش لام مستقیم بر روی ۷۰ نفر مبتلا به سالک صورت پذیرفت. با توجه به سن، شغل و محل سکونت ، آزمایش خون جهت تعیین گلبول‌های قرمز (RBC) ، هماتوکریت (HCT) ، هموگلوبین (Hb) ، شمارش گلبول‌های سفید (WBC) ، درصد گلبول‌های سفید (Diff) ، پلاکت (Plt) ، حجم گلبول‌های قرمز (MeV) و میانگین هموگلوبین در خون و گلبول قرمز (MeHc, MeH) انجام ، سپس به هر فرد مبتلا به مقدار ۵۰ میلی‌گرم برای هر کیلوگرم وزن بیمار روزانه به مدت ۲۱ روز آمپول گلوکانتیم به طریق تزریق عضلانی تجویز گردید و در روز آخر درمان دوباره آزمایش‌های مذکور با شرایط مشابه انجام و نتایج ثبت و تغییرات عوامل خونی با آزمون Paired t-test مقایسه شد.

یافته‌ها: تحقیق نشان داد که مصرف گلوکانتیم موجب کاهش پلاکت (۴/۶ درصد) ، گلبول‌های قرمز (۲/۵ درصد) ، گلبول‌های سفید (۱۰/۴ درصد) ،منوسیت‌ها (۱۲/۷ درصد) و افزایش مقدار ESR (۵۰/۴ درصد) ، لنفوسیت (۸/۵ درصد) ، ائوزینوفیل (۳/۴ درصد) ، بازوفیل (۰/۲ درصد) ، MeH (۰/۱۷ درصد) ، MeV (۲/۴ درصد) ، MeHc (۰/۲۳ درصد) می‌باشد، در حالی که میانگین میزان نوتروفیل‌ها ، منوسیت‌ها ، مقدار HcT ، Hb و قدر مطلق تعداد WBC ، RBC و پلاکت‌ها کاهش نشان دادند.

نتیجه گیری: با توجه به تغییرات حاصل از مصرف گلوکانتیم توصیه می‌شود آزمایش‌های ESR و CBC برای بیماران مبتلا به لیشمانیوز جلدی قبل از مصرف گلوکانتیم انجام گردد تا در صورت مشاهده بیماری خونی در فرد مبتلا به سالک اقدامات دیگری جهت درمان آنها به عمل آید.

واژگان کلیدی : لیشمانیوز جلدی، گلوکانتیم ، فاکتورهای خونی

* دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی ـ درمانی کاشان ، گروه انگل شناسی و قارچ شناسی

** دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی ـ درمانی کاشان ، گروه پاتولوژی

*** دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی ـ درمانی کاشان ، گروه داخلی

مقدمه

لیشمانیوز جلدی یکی از بیماریهای مشترک بین انسان و حیوان است که به روش‌های مختلف فیزیکی ، ایمن‌سازی ، شیمی درمانی و جراحی درمان می‌شود. در ایران از روش شیمی درمانی به خصوص استفاده از ترکیبات ۵ ظرفیتی آنتی‌موان مثل گلوکانتیم بیشتر از سایر روش‌ها استفاده می‌شود (۱). استفاده از گلوکانتیم موجب هزینه‌های درمانی سنگین برای جامعه و عوارض مختلفی می‌باشد (۲).

براساس اطلاعات سازمان جهانی بهداشت بیش از ۳۵۰ میلیون نفر در دنیا در معرض لیشمانیوز جلدی هستند. در کشور ایران نیز سالانه ۱۵۰۰۰ ابتلا به بیماری لیشمانیوز جلدی گزارش می‌گردد که میزان حقیقی آن ۴-۳ برابر این میزان است (۳).

در حال حاضر اغلب بیماران با گلوکانتیم درمان می‌شوند. برخی از گونه‌های لیشمانیا نسبت به درمان با گلوکانتیم بدجواب می‌دهند و نیاز به تزریقات مکرر و دوز بیش از حد تعیین گردیده دارند و این مساله خود موجب اتلاف وقت ، هزینه‌های اقتصادی و مشکلات درمانی می‌شود (۴).

داروی گلوکانتیم پس از تزریق خیلی سریع از راه ادرار دفع می‌گردد و خطر عدم تحمل به آن با علایمی از قبیل تب ، درد عضلانی، سرفه‌های شبیه خروسک، تظاهرات جلدی ، آریتمی ، ناراحتی کلیوی، قلبی و کبدی بروز می‌کند (۵).

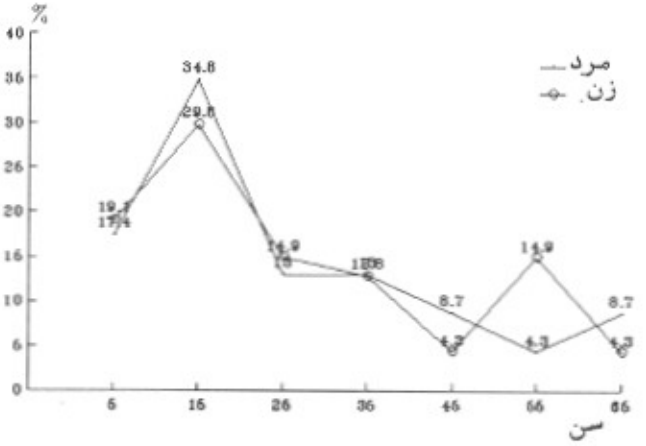
این بررسی به منظور تعیین تاثیر مصرف گلوکانتیم بر عوامل خونی این تحقیق در مبتلایان به لیشمانیوز جلدی مراجعه کننده به آزمایشگاه مرکزی کاشان در سال ۱۳۷۵ انجام گرفت.

موادو روشها

پژوهش حاضر به روش کارآزمایی بالینی از نوع مقایسه قبل و بعد (Before and after treatment) صورت پذیرفت. برای این منظور از ۱۴۰ فرد مشکوک به لیشمانیوز جلدی مراجعه کننده به آزمایشگاه مرکزی کاشان نمونه‌گیری و آزمایش به عمل آمد. ۷۰ نفر از مبتلایان با تشخیص قطعی لیشمانیوز جلدی داشتند. با در نظر گرفتن خصوصیات سن ، شغل و محل زندگی بررسی و از هر فرد مبتلا مقدار ۵ میلی لیتر خون وریدی گرفته و مقدار عوامل خونی ، MCV، MeHc، MeH، Hb، WBC، Hct، Diff و RBC را با دستگاه Technicom H1 و ESR آنها به روش وسترگرین اندازه‌گیری شد . دوز مصرفی گلوکانتیم (Specia، فرانسه) ۵۰ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم از وزن بدن به صورت روزانه و به مدت ۲۱ روز به شکل تزریق عضلانی برای هر فرد مبتلا تزریق می‌گردید و در آخرین روز تزریق دوباره خونگیری و آزمایش‌های مذکور به همان روش انجام و تغییرات هریک از عوامل خونی با Paired t-test مورد قضاوت آماری قرار گرفت.

یافته‌ها

در این بررسی از ۷۰ بیمار مبتلا به لیشمانیوز جلدی ۴۷ نفر زن (۶۷/۲ درصد) و ۲۳ نفر مرد (۳۲/۸ درصد) با میانگین سنی ۲۰/۲±۲۶/۳ سال و محدوده سنی ۶۹-۵ سال بودند. بیشترین نمای آلودگی سنی آنها ۲۰-۱۰ ساله (۳۱/۴ درصد) و کمترین آن در گروه سنی ۵۰-۴۰ سال (۵/۷ درصد) بود (نمودار ۱).



نمودار ۱- توزیع سنی ۷۰ بیمار مبتلا به لیشمانیوز جلدی دریافت کننده گلوکانتیم در کاشان طی سال ۱۳۷۵

مبتلایان به لیشمانیوز جلدی از نظر شغلی ۳۲ نفر (۴۵/۷ درصد) محصل ، ۲۴ نفر (۳۴/۳ درصد) خانه‌دار، ۴ نفر (۵/۷ درصد) فرهنگی ، ۷ نفر (۱۰ درصد) کارگر و ۳ نفر (۴/۳ درصد) کشاورز بودند. توزیع افراد بر حسب محل سکونت نشان داد که ۴۶ نفر آنها (۶۵/۷ درصد) در مناطق شهری و ۲۴ نفر (۳۴/۳ درصد) در مناطق روستایی زندگی می‌کردند.

در جدول (۱) تغییرات عوارض خونی بیماران مصرف کننده گلوکانتیم ارایه گردید و نشان می‌دهد که شاخص‌های خونی افزایش لنفوسیت‌ها ۸/۵ درصد (۳/۲ تا ۲/۲ = CI) با P< ۰/۰۰۱ ، ESR با ۵۰/۴ درصد (۷/۵ تا ۳/۷ = CI) و P< ۰/۰۰۱ ، ائوزینوفیل ۳/۴ درصد، بازوفیل ۰/۲ درصد ، McH ۰/۱۷ درصد ، McHc ۰/۲۳ درصد ، MCV ۲/۳۹ درصد را نشان داد، در حالی که میانگین تعداد نوتروفیل‌ها ۱/۲ درصد ، منوسیت‌ها ۱۲/۷ درصد ، مقدار Hb و Hct به ترتیب ۴/۸ و ۲/۶ درصد و قدر مطلق تعداد WBC، RBC و پلاکت‌ها به ترتیب ۱۰/۴، ۲/۵ و ۴/۶ درصد کاهش نشان داد (جدول ۱).

جدول ۱ـ توزیع مقدار و تغییرات عوامل خونی در بیماران مبتلا به لیشمانیوز جلدی مصرف کننده گلوکانتیم در کاشان طی سال ۱۳۷۵

(n = ۷۰)

مصرف گلوکانتیم / عوامل خونی	قبلی	بعد	تغییرات		نتیجه آزمون
	$\bar{X}$±SD	$\bar{X}$±SD	مقدار	درصد	
ESR	۱۱/۱±۹/۸	۱۶/۷±۱۲/۲	۵/۶±۸/۳	۵۰/۴	P<۰/۰۰۱
Lymphocyte	۳۱/۱±۸	۳۴/۵±۷/۹	۲/۷±۲/۲	۸/۵	P<۰/۰۰۱
Eosinophil	۳/۲±۲/۳	۳/۳±۲/۲	۰/۱۱±۲/۹	۳/۴	P<۰/۸
MCV	۸۲±۱۲/۱	۸۴±۵/۶	۲±۱۱/۹	۲/۴	P<۰/۲
Basophil	۰/۵±۰/۲	۰/۶±۰/۸	۰/۱±۰/۸	۰/۲	P<۰/۴
ESR McHc	۳۳/۶±۱/۸	۳۳/۷±۱/۹	۰/۰۸±۲/۲	۰/۲۳	P<۰/۸
McH	۲۸/۶±۲/۶	۲۸/۷±۲/۶	۰/۰۵±۱/۹	۰/۱۷	P<۰/۸
Hb	۱۴/۵±۳/۸	۱۳/۸±۱/۲	-۰/۷±۳/۶	-۴/۸	P<۰/۲
Hct	۴۱/۸±۶/۳	۴۰/۸±۳/۴	-۱/۱±۵/۸	-۲/۶	P<۰/۲
Neutropil	۵۵±۶/۸	۵۴/۴±۷/۶	-۰/۷±۸/۵	-۱/۲	P<۰/۶
Monoeyte	۵/۵±۱/۶	۴/۸±۲/۵	-۰/۷±۲/۷	-۱۲/۷	P<۰/۰۵
WBC	۷/۲±۱/۹	۶/۵±۱/۳	۰/۷۵±۱/۵	-۱۰/۴	P<۰/۰۰۱
Platlate	۲۲۴/۷±۴۹/۳	۲۱۴/۳±۴۹/۵	-۱۰/۴±۴۲/۵	-۴/۶	P<۰/۰۵
RBC	۴/۹±۰/۴	۴/۸±۰/۴	-۰/۱۲±۰/۳	-۲/۵	P<۰/۰۵

بحث

تحقیق نشان داد که WBC ، RBC ، پلاکت‌ها ، منوسیت‌ها ، هموگلوبین ، هماتوکریت و نوتروفیل‌ها کاهش و لنفوسیت‌ها ، ائوزینوفیل‌ها ، بازوفیل‌ها ، MCV ، MeH ، MeHc و ESR افزایش یافت.

در این مطالعه مقدار WBC به میزان ۱۰/۵ درصد، پلاکت‌ها ۴/۶ درصد ، RBC ۲/۵ درصد و منوسیت‌ها ۱۲/۷ درصد نسبت به قبل از مصرف گلوکانتیم کاهش نشان داد که این اختلاف از نظر آماری معنی‌دار بود ($P<0/05$)، در حالی که در مورد کاهش Hb ، Hct و نوتروفیل‌ها اختلاف معنی‌داری مشاهده نگردید.

افزایش ۸/۵ درصد در لنفوسیت‌ها و ESR به میزان ۵۰/۴ درصد نسبت به قبل از مصرف گلوکانتیم از نظر آماری معنی دار بود. افزایش ائوزینوفیل‌ها، بازوفیل‌ها، MCV ، MeH و MeHc ناچیز بود که از نظر آماری معنی‌دار نیست.

در سال ۱۹۹۲ در مطالعات Alkhawaja و همکارانش در انگلستان اثرات سمی گلوکانتیم را بر روی موش‌های مبتلا به لیشمانیوز جلدی موردمطالعه قرار دادند و کاهش Hb و Hct را در آنها گزارش کردند. امّا مقادیر MeHc، MeH ، MCV و RBC در تحقیق آنها تغییری نداشتند (۵).

در سال ۱۹۹۳ Sote و همکارانش در اسپانیا (۶) و Berman و همکارانش در سال ۱۹۹۲ در انگلستان (۷) اثرات جانبی گلوکانتیم بر لکوسیت‌های خون را در بیماران مبتلا به لیشمانیوز جلدی مورد بررسی قرار دادند، نتایج حاصل کاهش بعضی از رده‌های لکوسیتی بود.

طی تحقیق خود در سال ۱۹۹۴ Laguna و همکارانش در اسپانیا کاهش پلاکت و افزایش ESR را گزارش کردند (۸) که با نتایج حاصل از بررسی ما مطابقت می‌کند.

در خصوص کاهش WBC به میزان ۱۰/۵ درصد در تحقیق ما به نظر می‌رسد وجود عفونت اولیه و بویژه عفونت ثانویه در محل زخم لیشمانیوز جلدی عامل اصلی و اولیه افزایش لکوسیت‌ها در ابتدای درمان نسبت به پایان درمان باشد. از آنجایی که مکانیسم اثر گلوکانتیم مهار آنزیم فسفوفروکتوکیناز است و این آنزیم در فعالیت‌های گلیکولیتیک نوتروفیل‌ها موثر می‌باشد و در حرارت ۳۷ درجه سانتی‌گراد فعالیتی معادل In/mg protein ۳۶±۲ در نوتروفیل‌ها دارد، مهار فعالیت این آنزیم می‌تواند با کاهش تولید ATP باعث کاهش طول عمر WBC و در نتیجه کاهش تعداد WBC طی درمان با گلوکانتیم باشد (۹).

اگرچه کاهش هم زمان منوسیت‌ها طی درمان می‌تواند عامل اصلی کاهش لکوسیت‌ها تلقی گردد، از طرفی با توجه به نقش منوسیت‌ها در کنترل عفونت‌های لیشمانیایی بدیهی است که افزایش منوسیت‌ها در شروع بیماری و کاهش آن متعاقب درمان کاملاً توجیه پذیر است(۹). هم چنین کاهش پلاکت‌ها در این افراد با توجه به اثرات بررسی شده از ترکیبات پنج ظرفیتی آنتی موان در خصوص کاهش پلاکت‌ها و تایید نتایج مطالعه مذکور، کنترل شمارش پلاکت‌ها در هنگام درمان مبتلایان به لیشمانیوز جلدی با گلوکانتیم به عنوان علامتی که معمولاً علامت اولیه Generalized Bonmarrow Suppesion می‌باشد ، توجیه می‌گردد (۱۰).

در مورد کاهش RBC نیز به نظر می‌رسد مکانیسم مهار آنزیم فسفوفروکتوکیناز و اختلال در متابولیزم گلیکولیتیک به عنوان منبع اصلی انرژی ، ATP می‌تواند اثر فاحشی در این امر داشته باشد ، به گونه‌ای که کمبود ارثی این آنزیم نیز ایجاد Hereditory nonspherocytic hemolytic

anemia می‌کند (۱۱). از طرف دیگر احتمالاً با مکانیسم‌های جبرانی از جمله آزاد شدن RBC به اشکال رتیکولوسیت که با MCV و میزان هموگلوبین بیشتری نسبت به RBC معمولاً همراه هستند. میزان Hb و Hct تغییری نخواهد کرد و در خصوص افزایش ESR و لنفوسیت‌ها چنین مطرح می‌شود که افزایش ESR در افراد مورد مطالعه از حد طبیعی تجاوز نکرده است و افزایش میزان لنفوسیت‌ها در حد لنفوسیتوز نمی‌باشد که از نظر بالینی ارزش خاصی ندارد (۱۱). از این رو پیشنهاد می‌گردد که در بیماران مبتلا به لیشمانیوز جلدی که تحت درمان با داروی گلوکانتیم هستند ، به طور معمول CBC کنترل شود و در صورتی که کاهش شدید در عوامل خونی ملاحظه گردید، از ادامه درمان آنها جلوگیری شود.

هم‌چنین در بیماران مبتلا به لیشمانیوز جلدی که به بیماری‌های خونی مبتلا هستند حتی المقدور گلوکانتیم تجویز نگردد. انجام مطالعات بعدی می‌تواند مدت زمان عوارض جانبی داروی گلوکانتیم را مشخص و چگونگی مصرف آن در اختیار متخصصین قرار گیرد.

تشکر و قدردانی

بدین وسیله مجریان پژوهش بر خود لازم می‌دانند از کلیه عزیزانی که در انجام این پژوهش ما را یاری نمودند به خصوص جناب آقای احمد ارشادی و دکتر ابوالفضل ملکی نوش آبادی ، کارکنان محترم آزمایشگاه مرکزی و آقایان حسن پولادسنج و عباس کسوت تقدیر وتشکر به عمل آورند.

References:

۱- جاویدان نژاد ص. حاجی بابای م. اطلاعات داروهای بالینی (داروهای ژنریک ایران). چاپ ششم. تهران : انتشارات دانشگاه تهران؛ ۱۳۷۰ : ۵۲۰ -۵۱۷ .

۲- اصیلیان ع. درمان سالک به وسیله امتین داخل ضایعه . مجله دارو و درمان. ۱۳۶۹ ؛ ۷ : ۲۳-۱۷.

۳- لطفی ا. بررسی شیوع لیشمانیوز جلدی و ویژگی‌های آن در شهر کاشان . پایان نامه جهت دریافت دکترای پزشکی. دانشگاه علوم پزشکی کاشان ؛ ۱۳۷۲ : ۴۷-۳۱.

۴- طالاری ص. بررسی شیوع سوش‌های لیشمانیا به روش آنالیز ایزو آنزیم‌ها در مبتلایان به لیشمانیوز جلدی در اصفهان . پایان نامه جهت دریافت PhD انگل شناسی. دانشگاه علوم پزشکی اصفهان؛ ۱۳۷۳ : ۷۸-۶۱.

5. Alkhawaja A. Subacute toxicity of pentavalent antimony copounds in rat. Hum Toxicol. 1992; 11: 283-288.

6. Soto J. Grogl M. Berman JD. Treatment of colombian cutaneus leishmaniasis with glucantime. Clin Infect Dis. 1993; 16: 417-425.

7. Berman JD. Recommendation for tre treating leishmaniasis with glucantim. Am J Trop Med

Hyg. 1992; 46: 296-306.

8. Laguna F. Assesment of alopurinol plus meglomine antimonate in the treatment of visceral leishmaniasis patients infected with HIV. Infection (English). 1994; 28: 255-259.
9. Chulay JD. Pharmacokinetic of antimony during treatment of visceral leishmaniasis with sodium stibogluconate or glucantime. Trans R Soc Trop Med Hyg. 1988; 82: 69-72.
10. Hepburn NC. Thrombocytopenia complicating sodium stibogluconate therapy fpr cutaneous leishmaniasis. Trans R Soc Trop Med Hyg. 1993; 87: 691.
11. Beutler E. William haematology. 5th ed. New york: McGraw- Hill; 1995: 80-82.