تأثیر گلوکانتیم بر قند خون و پروتئین اوری در بیماران مبتلا به لیشمانیوز جلدی

دکتر صفرعلی طالاری [*]، دکتر سید فخرالدین صدر [**]، مهندس ناصر ولایی [***]
روح الله دهقانی [*]

خلاصه

سابقه و هدف: با توجه به شیوع لیشمانیوز جلدی در ایران و انتخابی بودن گلوکانتیم برای درمان این بیماران و تناقض‌هایی که در مورد عوارض کبدی و کلیوی پس از مصرف گلوکانتیم وجود دارد و به منظور تعیین تاثیر گلوکانتیم بر مقدار قند خون و پروتئین اوری در مبتلایان به لیشمانیوز جلدی، این تحقیق در مراجعین به آزمایشگاه مرکزی آران و بیدگل در سال ۱۳۷۷ انجام گرفت.

مواد و روشها: تحقیق به روش تجربی از نوع کارآزمایی بالینی (Clinical trial) در سه مرحله قبل، حین و پس از درمان صورت پذیرفت. پس از کسب رضایت از ۵۰ نفر مبتلا به لیشمانیوز که بیماری آنها با روش نمونه‌برداری از زخم، رنگ آمیزی باگیمسا وجود الکل لیشمن توسط متخصص ثابت گردیده و فاقد پروتئین اوری و قند خون کمتر از ۱۳۰ میلی‌گرم درصد بودند، برای آنان فرم اطلاعاتی تکمیل و خصوصیات فردی شامل سن، جنس، تحصیلات و محل سکونت ثبت شد. از بیماران به طور ناشتا ۵ سی سی خون گرفته و با دستگاه RA ۱۰۰۰ قند خون اندازه گیری گردید. هم چنین نمونه ادرار بیماران در ظروف یک بار مصرف جمع آوری و با نوار ادراری بیومریکس پروتئین ادرار بررسی شد. پس از گرفتن نمونه به هر بیمار ۵۰ mg/kg/day گلوکانتیم به صورت عضلانی تزریق و پس از ۱۰ و ۲۱ روز دوباره با همان شرایط قند خون و پروتئین ادرار تعیین و در فرم اطلاعاتی بیماران ثبت گردید و نتایج حاصل مورد قضاوت آماری قرار گرفت.

یافته‌ها: ۷۰ درصد افراد مورد بررسی زن و ۳۰ درصد مرد در سنین ۱۷±۲۵ بودند. بروز پروتئین اوری پس از ۱۰ روز ۱۲ درصد و در پایان درمان ۳۶ درصد می‌باشد که این اختلاف از نظر آماری معنی‌دار است ($P<0/001$). در این بررسی میزان پروتئین اوری در مردان بیشتر از زنان مشاهده شد اما برحسب محل سکونت و میزان تحصیلات آنان اختلافی مشاهده نگردید. میزان قند خون بیماران قبل و پس از مصرف گلوکانتیم نیز ۲۱/۲ درصد کاهش یافت که از نظر آماری معنی‌دار بود ($P<0/001$) امابر حسب جنس، محل سکونت و میزان تحصیلات اختلاف معنی‌داری ملاحظه نشد.

نتیجه گیری: با توجه به نتایج این تحقیق توصیه می‌گردد در بیمارانی که گلوکانتیم دریافت می‌کنند، میزان قند خون و پروتئین ادرار در مراحل مختلف درمان ارزیابی شوند.

واژگان کلیدی: لیشمانیوز جلدی، قند خون، پروتئین اوری، گلوکانتیم

* دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی ـ درمانی کاشان، گروه انگل شناسی
** دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی ـ درمانی کاشان، گروه داخلی
*** دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی ـ درمانی شهید بهشتی
* دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی ـ درمانی کاشان، گروه انگل شناسی

مقدمه

لیشمانیوز جلدی یکی از بیماریهای انگلی پروتوزئری است . براساس گزارش سازمان بهداشت جهانی تقریباً ۱۲ میلیون نفر در ۸۰ کشور جهان به اشکال مختلف لیشمانیوز آلوده می‌باشند (۱). یکی از کانون‌های این بیماری در جهان ایران است که به طور عمده توسط دو گونه Leismania Major و L.Tropica این آلودگی به وجود می‌آید (۲). این بیماری اگر چه از نظر مرگ و میر مشکل زیادی به وجود نمی‌آورد، به دلایل مختلفی نظیر طولانی بودن دوره زخم ، هزینه‌های سنگین درمانی ، طول دوره و عوارض ناشی از درمان با داروهای موجود مشکلات مختلفی ایجاد می‌کند (۲).

در ایران اغلب جهت درمان لیشمانیوز از گلوکانتیم استفاده می‌گردد ، گرچه برخی ازگونه‌های انگل نسبت به درمان با گلوکانتیم ، بد جواب می‌دهند و نیاز به تزریق‌های مکرر دارد که مقدار آن نیز باید بیش از حد تعیین شده باشد (۳).

تناقض‌هایی در مورد عوارض مصرف گلوکانتیم وجود دارد به گونه‌ای که در برخی تحقیقات کاهش و در مواردی افزایش قند خون و ایجاد پروتئین اوری گزارش گردیده(۴) ، در حالی که در برخی عوارضی دیده نشده است (۵).

با توجه به تناقض‌های موجود و نظر به این که یکی از مصارف گلوکانتیم تجویزآن درمبتلایان به لیشمانیوز جلدی می‌باشد (۳) و با عنایت به شیوع لیشمانیوز جلدی در منطقه کاشان، این تحقیق به منظور تعیین تاثیر گلوکانتیم بر قند خون و پروتئین اوری در بیماران مبتلا به لیشمانیوز جلدی مراجعه کننده به آزمایشگاه مرکزی آران و بیدگل طی سال ۱۳۷۷ انجام گرفت.

مواد و روشها

این تحقیق به روش تجربی (کارآزمایی بالینی) در سه مرحله قبل ، حین و پس از درمان بر روی ۵۰ نفر از ۱۰۰ بیمار مبتلا به لیشمانیوز جلدی مراجعه کننده به آزمایشگاه مرکزی آران و بیدگل در سال ۱۳۷۷ صورت پذیرفت. از ضایعه بیماران توسط فرد متخصص نمونه‌گیری و از رنگ گیمسا و میکروسکوپ نوری جهت تشخیص استفاده شد. پس از اثبات ابتلا به لیشمانیوز جلدی در صورتی که قند خون ناشتا افراد کمتر از ۱۳۰ میلی‌گرم در صد ، pH ادرار آنها کمتر از شش و فاقد پروتئین بودند و اوره وکراتی‌نین سرم طبیعی داشتند و طی مطالعه هیچ گونه دارویی مصرف نمی‌کردند و دارای سابقه اختلالات ادراری (بالینی یا آزمایشگاهی) نبودند، به عنوان نمونه تلقی گردیدند و برای آنان فرم اطلاعاتی تکمیل شد که در آن خصوصیاتی چون سن، جنس ، تحصیلات ، میزان قند خون و نتیجه آزمایش ادرار ثبت گردید و نمونه‌هایی که ته نشین ادرار فعال یا مصرف داروی دیگری داشتند ، از مطالعه حذف شدند.

از بیماران در حالت ناشتا خون گیری انجام ، سپس با دستگاه Technicon RA ۱۰۰۰ ساخت آمریکا قند خون بر حسب میلی‌گرم درصد اندازه گیری گردید. نمونه ادرار آنها در حالت ناشتا در ظرف‌های یک بار مصرف جمع‌آوری شد و با استفاده از نوار بیومریکس ساخت آلمان پروتئین در ادرار به وسیله تکنیسین با تجربه بررسی گردید.

پس از نمونه گیری به هر نفر مقدار ۵۰ mg/kg/day آمپول گلوکانتیم (ساخت فرانسه ، کارخانه Specia) به صورت عضلانی به مدت ۲۱ روز تزریق شد . در روزهای دهم و بیست و یکم مجدداً با همان شرایط و همان فرد

آزمایش قند خون ، پروتئین ادرار ، اوره و کراتی‌نین سرم بررسی و ثبت گردید. داده‌های فرم اطلاعاتی استخراج شد و تغییرات قند خون با Paired T-test و بروز پروتئین اوری با آزمون Mc Nemar مورد قضاوت آماری قرار گرفت.

یافته‌ها

در این تحقیق ۵۰ نفر مورد بررسی قرار گرفتند که ۳۵ نفر (۷۰ درصد) زن ، ۱۵ نفر (۳۰ درصد) مرد دارای سن ۱۷/۳±۲۵/۲ سال با محدوده سنی ۷۰-۱ سال بودند. ۴۰ درصد افراد مورد مطالعه ساکن آران، ۶۰ درصد ساکن بیدگل می‌باشند. ۱۳ نفر (۲۶ درصد) آنها بی‌سواد، ۱۹ نفر (۳۸ درصد) دارای تحصیلات ابتدایی و ۱۸ نفر (۳۶ درصد) تحصیلات متوسطه داشتند.

در ادرار بیماران قبل از مصرف گلوکانتیم پروتئین وجود نداشت اما پس از روز دهم و بیست و یکم درمان به ترتیب ۶ نفر (۱۲ درصد) و ۱۸ نفر (۳۶ درصد) پروتئین اوری در حد $^{+}1$ پیدا کردند (جداول ۳-۱).

جدول ۱- توزیع پروتئین اوری قبل و ده روز پس از مصرف گلوکانتیم در مبتلایان به لیشمانیوز جلدی مراجعه کننده به آزمایشگاه مرکزی طی سال ۱۳۷۷

پروتئین اوری قبل از درمان / پروتئین اوری روز دهم	ندارد	دارد	جمع
ندارد	۰ (۰)	۰ (۰)	۰ (۰)
دارد	۶ (۱۲)	۴۴ (۸۸)	۵۰ (۱۰۰)
جمع	۶ (۱۲)	۴۴ (۸۸)	۵۰ (۱۰۰)

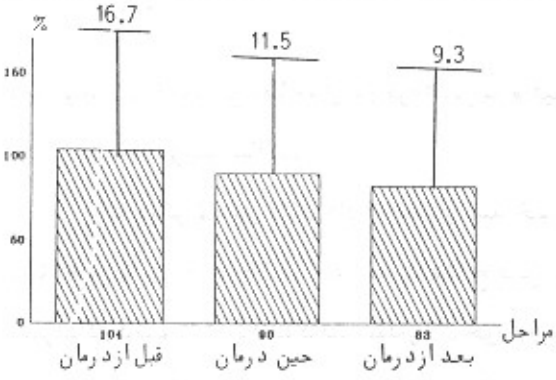
جدول ۱- توزیع پروتئین اوری قبل و بیست و یک روز پس از مصرف گلوکانتیم در مبتلایان به لیشمانیوز جلدی مراجعه کننده به آزمایشگاه مرکزی طی سال ۱۳۷۷

پروتئین اوری قبل از درمان / پروتئین اوری روز بیست و یکم	ندارد	دارد	جمع
ندارد	۰ (۰)	۰ (۰)	۰ (۰)
دارد	۱۸ (۳۶)	۳۲ (۶۴)	۵۰ (۱۰۰)
جمع	۱۸ (۳۶)	۳۲ (۶۴)	۵۰ (۱۰۰)

در جدول (۱) پروتئین اوری در روز دهم و بیست و یکم درمان ارایه گردید و نشان می‌دهد که بعد از روز دهم و بیست و یکم به ترتیب ۶ و ۱۸ نفر مبتلا به پروتئین اوری می‌باشند و آزمون Mc Nemar نشان داده است که بروز پروتئین اوری حین درمان نسبت به قبل از درمان، پس از درمان نسبت به قبل از درمان، پس از درمان نسبت به حین درمان به لحاظ آماری معنی‌دار است ($P< ۰/۰۵$).

بررسی بروز پروتئین در ادرار افراد مورد مطالعه بر حسب تحصیلات و محل سکونت تفاوتی نداشت اما بر حسب جنس نشانگر آن است که در روز دهم درمان در ۲۰ درصد مردها و ۸ درصد زنها و در روز بیست و یکم در ۴۰ درصد مردها و ۳۴ درصد زنها پروتئین اوری بروز پیدا کرد. به طور کلی میزان بروز پروتئین اوری در مردان بیشتر از زنها بود.

میزان اولیه قند خون قبل و بعد از درمان در جدول (۳) ارایه گردیده و همان گونه که ملاحظه می‌شود مصرف گلوکانتیم پس از درمان موجب کاهش قند خون می‌گردد. این تغییرات در بین دو جنس، میزان تحصیلات و محل سکونت اختلافی دیده نشد ، در حالی که کاهش قند خون در روزهای دهم و بیست و یکم درمان نسبت به قبل از درمان با آزمون χ^2 از نظر آماری اختلاف معنی دار نشان می‌دهد ($P< ۰/۰۵$) (نمودار ۱).



نمودار ۱ـ توزیع میزان قند خون قبل ، حین و پس از مصرف گلوکانتیم در ۵۰ بیمار مبتلا به‌لیشمانیوز جلدی‌طی سال ۱۳۷۷

جدول ۳ـ توزیع قند خون قبل و بعد از مصرف گلوکانتیم به تفکیک جنس در مبتلایان به لیشمانیوز جلدی طی سال ۱۳۷۷

جنس / قند خون		مذکر (n =۱۵)	مونث (n =۳۵)	جمع (n =۵۰)
قبل از درمان		۱۰۴/۵±۱۰/۵	۱۰۴±۲۲/۶	۱۰۴/۲±۱۶/۷
بعد از درمان		۸۲/۵±۱۰	۸۳/۳±۹/۲	۸۳±۹/۳
تغییر	تعداد	۲۲	۲۰/۷	۲۱/۲
	درصد	(۲۱/۱)	(۱۹/۹)	(۲۰/۳)
نتیجه آزمون		P< ۰/۰۰۱	P< ۰/۰۰۱	P< ۰/۰۰۱

بحث

تحقیق نشان داد که مصرف گلوکانتیم موجب بروز پروتئین اوری می‌شود . Momeni طی سال ۱۹۹۵ در اصفهان نشان داد که مصرف گلوکانتیم عوارض کلیوی ایجاد نمی‌کند (۶) . در کتاب مرجع فارماکولوژی به بروز پروتئین اوری متعاقب مصرف گلوکانتیم اشاره‌ای نگردیده است (۷)، در حالی که مطالعه Alkhawjah و همکارانش طی سال ۱۹۹۲ در انگلستان اثر سمی گلوکانتیم را در موش‌های صحرایی مبتلا به لیشمانیوز جلدی بررسی و بیان داشتند که در هورمون آنتی‌دیورتیک اختلال به وجود می‌آید که موجب افزایش حجم ادرار و کاهش اسمولاریته آنها می‌شود و مصرف دارو باعث تغییرات هیستوپاتولوژیک غیراختصاصی می‌گردد که مؤید نکروز لوله‌ای حاد در کلیه‌های موش‌های صحرایی می‌باشد (۸).

با توجه به نتایج این پژوهش ضروری است در مطالعات بعدی پروتئین اوری ۲۴ ساعته این بیماران اندازه‌گیری شود ، سپس الکتروفورز پروتئین ادرار به عمل آید. در صورتی که آلبومین ادراری غالب باشد باید به فکر ضایعات گلومرولی بود که اقدامات تشخیصی مثل بیوپسی، مطالعه پاتولوژی گلومرولها مفید خواهد بود. در صورتی که پروتئین‌های با وزن مولکولی سبک غالب باشند باید بررسی از نظر ضایعات توبولی انجام گیرد. نکته

قابل توجه این که در این مطالعه اوره و کره آتینن سرم هیچ یک از نمونه‌ها افزایش نیافت.

یافته دیگر تحقیق نشان داد که مقدار قند خون ناشتا حین و پس از درمان در مقایسه با نتایج قبل از مصرف گلوکانتیم نشان دهنده کاهش مقدار قند خون (هیچ کدام علایم هیپوگلیسمی نداشتند) است که از نظر آماری معنی‌دار بود ($P< ۰/۰۰۱$).

در مطالعه Soto و همکارانش در ترکیه طی سال ۱۹۸۴ کاهش قند خون از عوارض مصرف گلوکانتیم در بیماران مبتلا به لیشمانیوز جلدی بیان گردیده است (۴). مطالعه Ceyhan و همکارانش در ترکیه طی سال ۱۹۸۴ عوارض ناشی از مصرف گلوکانتیم در موش‌های آزمایشگاهی را افزایش مقدار گلوکز اعلام می‌کند (۵). بنابراین، می‌توان نتیجه گرفت که برای شروع درمان با گلوکانتیم ابتدا باید قند خون بیماران اندازه‌گیری 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.

پیشنهاد

با توجه به اهمیت بروز پروتئین اوری پس از مصرف گلوکانتیم در مبتلایان به لیشمانیوز جلدی پیشنهاد می‌گردد که در این افراد الکتروفورز پروتئین ادرار و اندازه‌گیری پروتئین ادرار ۲۴ ساعته انجام شود و در صورت وجود پروتئین اوری بیش از دو گرم در روز و یا همراه بودن کاهش میزان فیلتراسیون گلومرولی مصرف دارو به سرعت قطع شود. در ضمن، مطالعات تکمیلی در مورد مدت زمان وجود پروتئین اوری پس از خاتمه درمان به عمل آید.

تشکر و قدردانی

بدین وسیله از معاونت محترم پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی کاشان به خاطر تامین هزینه‌های مورد نیاز و همکاری در اجرای طرح قدردانی و تشکر می‌شود. از همکاری آقایان دکتر باهنر، دکتر یوسفیان، دکتر سیدی، دکتر کفیل، دکتر مقدم، دکتر ابوالحسنی و دکتر رنجکش که در اجرای این پژوهش همکاری نمودند، تشکر می‌شود. هم چنین از کلیه افرادی که به عنوان واحد پژوهش در این طرح شرکت نمودند، قدردانی به عمل می‌آید. از کارکنان محترم آزمایشگاه مرکزی به ویژه آقایان پولادسنج و سکوت سپاسگزاری می‌گردد. از آقای دکتر محمدعلی سپهری که در اجرای این طرح همکاری داشتند، تشکر می‌شود.

References:

1. WHO expert committee. The Leishmaniasis. WHO Tech Rep (serie). 1984; 701: 2-14.

2. WHO expert committee. Control of Leishmaniasis. WHO Tech Rep (series). 1990; 789: 36-38.

۳- اردهالی ص. انگل لیشمانیا و لیشمانیوزها. چاپ دوم. تهران: مرکز نشر دانشگاهی؛ ۱۳۷۳: ۶۰.

4. Soto J. Pierre B. Masgrogl A. Bogota military hospital. Am J Trop Med Hyg. 1994; 50: 107-111.
5. Ceyhan M. Kinik E. Dicker S. The hyperglycemic effect of N-methyl glucantime antimonate (glucatime). Microbiyology. 1984; 18: 159-160.
6. Momeni AZ. Treatment of recurrent cutaneous leishmaniasis. Int J Dermatol. 1995; 34: 129-133.
7. Tracy JW. Webster LT. Drugs used in the chemotherapy of protozoal infections. In: Hardman JG. Limbird LE (Eds). Goodman & Gilman's the Pharmacologyical Basis of Therapeutic. 9th ed. New York : McGraw - Hill; 1996: 1002-1003.
8. Alkhawjah A. Larbi EB. Gindan A. Subacute toxicity of prevalent antimony compound in rats Exp. Toxical. 1992; 11: 283-288.