

مقاله اصلی

بررسی عوارض جانبی خونی، کبدی و کلیوی مگلو مین آنتی موان داخل عضلانی

* مسعود ملکی^۱ MD، زری جاویدی^۲ MD، احمد رضا طاهری^۳ MD، محمد ابراهیمی راد^۴ MD
مسعود راستی^۵ MD

^۱دانشیار بیماری های پوست، ^۲استاد بیماری های پوست، ^۳استاد یار بیماری های پوست،
^۴متخصص بیماری های پوست، ^۵پزشک عمومی
تاریخ دریافت: ۸۶/۱/۲۵ - تاریخ پذیرش: ۸۶/۸/۸

خلاصه

مقدمه: لیشمانیوز جلدی یک بیماری اندمیک در بسیاری از کشورها می باشد که به وسیله گونه های مختلف انگل لیشمانیا ایجاد می شود. امروزه درمان استاندارد لیشمانیوز، ترکیبات پنج ظرفیتی آنتیموان می باشند که اگر چه برای درمان سالک انتخابی هستند اما محدودیت هایی به لحاظ عوارض جانبی مختلف خونی، کبدی، کلیوی و قلبی دارند. هدف این مطالعه بررسی عوارض خونی، کبدی و کلیوی گلوکانتیم سیستمیک در بیماران مبتلا به لیشمانیوز جلدی می باشد.

روش کار: این مطالعه توصیفی در سالهای ۸۳ - ۱۳۸۴ بر ۳۵ بیمار مبتلا به سالک تایید شده توسط اسمیر مستقیم مراجعه کننده به درمانگاه پوست بیمارستان امام رضا (ع) مشهد انجام شد. کلیه بیماران تحت درمان با آمپول گلوکانتیم با دوز ۶۰ میلی گرم به ازاء هر کیلوگرم به صورت تزریق روزانه به مدت ۲۰ روز قرار گرفتند. آزمایشات فرمول شمارش خون، ترانس آمیناز اگزالواستیک گلو تامیک سرم، ترانس آمیناز پیروویک گلو تامیک سرم، نیتروژن اوره خون، کراتینین در سه نوبت شامل قبل از درمان، روز بیستم درمان (آخرین روز تزریق) و یک ماه بعد از آخرین تزریق گلوکانتیم انجام شد. ۹ نفر از بیماران به دلیل عدم پیگیری درمان از مطالعه حذف شدند. مشخصات فردی، نتایج درمان و آزمایشات و عوارض داروها در پرسشنامه جمع آوری و با استفاده از آمار توصیفی و جداول توزیع فراوانی پردازش شد.

نتایج: نتایج مطالعه ۲۶ بیمار نشان داد که کاهش تعداد گلبول های قرمز و هموگلوبین و هماتوکریت معنی دار بود ($p < 0.05$) ولی در مورد گلبول های سفید و پلاکت تفاوت معنی داری نشان داده نشد. در خصوص تغییرات آنزیم های کبدی مشخص شد که افزایش SGPT و SGPT معنی دار است ($p < 0.05$). نتایج حاصله از عوارض کلیوی نشان داد که ۱۱/۵٪ بیماران دچار افزایش Cr و ۳۴/۶٪ دچار افزایش سطح BUN خون شده بودند و عوارض کلیوی در بیماران مونث شایع تر از بیماران مذکر بود (۶۴٪ در مقابل ۱۰٪).

نتیجه گیری: مصرف سیستمیک گلوکانتیم با عوارض خونی، کبدی و کلیوی همراه است و توصیه می شود قبل از شروع درمان و در طی آن آزمایشات خونی، کبدی و کلیوی انجام شود.

کلمات کلیدی: گلوکانتیم، لیشمانیوز جلدی، عوارض خونی، عوارض کبدی و عوارض کلیوی

مقدمه

لیشمانیوز جلدی (سالک) یک بیماری عفونی مشترک بین انسان و دام می باشد که توسط گونه های مختلف انگل لیشمانیا ایجاد می شود (۱). این بیماری اکثرا خودبخود با اسکار بهبود می یابد ولی بهبودی نیازمند زمان طولانی از چند ماه تا چند سال است (۱، ۲). بیماری در ۸۸ کشور جهان آندمیک بوده و هر ساله یک و نیم میلیون نفر را مبتلا می کند و ۳۵۰ میلیون نفر نیز در خطر ابتلا قرار دارند. ۸۰٪ بیماران در کشورهای در حال توسعه زندگی می کنند (۱). ایران یکی از کشورهایی است که این بیماری در آن شیوع بالایی دارد (۳، ۴، ۵). درمان های موضعی و سیستمیک مختلفی جهت کنترل سالک به کار رفته اند که از بین آنها ترکیبات آنتی موان پنج ظرفیتی شامل مگلو مین آنتی مونیت (گلو کانتیم) و سدیم استیو گلو کانات (پنتوستام) درمان های خط اول هستند (۶، ۷). در کشور ایران گلو کانتیم موجود بوده و به صورت داخل ضایعه یا عضلانی در سطح وسیعی مورد استفاده قرار می گیرد. مصرف گلو کانتیم عوارض جانبی مهمی از جمله عوارض خونی، کبدی، کلیوی و قلبی به همراه دارد (۸ - ۱۵). در کتب مرجع پوست و فراوماکولوژی اطلاعات اندکی در خصوص میزان فراوانی، ارتباط بروز عوارض دارو با سن و جنس و مدت زمان مصرف دارو به صورت تفکیک شده موجود است و اکثر مطالعات مربوط به پنتوستام بوده که در ایران ندرتا مصرف می گردد. هدف این مطالعه بررسی عوارض خونی، کبدی و کلیوی گلو کانتیم سیستمیک در بیماران مبتلا به لیشمانیوز جلدی بوده است.

روش کار

این مطالعه توصیفی در بیماران مبتلا به سالک تایید شده توسط اسمیر مستقیم، که به کلینیک پوست بیمارستان امام رضا (ع) مشهد از تاریخ بهمن ۸۳ لغایت تیر ۸۴ مراجعه کرده بودند، انجام شد. ۳۵ بیمار که به روش نمونه گیری آسان انتخاب شدند و هیچ گونه شواهد بالینی یا آزمایشگاهی مبنی بر وجود بیماری های قلبی، کبدی و کلیوی و خونی قبل از شروع درمان، نداشتند همچنین همزمان با مطالعه داروی دیگری، مصرف نمی کردند مورد مطالعه قرار گرفتند. با کلیه بیماران قبل از شروع مطالعه صحبت و موافقت آنها برای شرکت در

پژوهش جلب و رضایت نامه کتبی گرفته شد. معیارهای خروج از مطالعه شامل زنان حامله و شیرده و کامل نکردن دوره درمان بود. ۹ بیمار به دلیل عدم پی گیری درمان از مطالعه حذف گردیدند و پژوهش با ۲۶ بیمار ادامه یافت. بیماران تحت درمان با آمپول گلو کانتیم با دوز ۲۰ میلی گرم به ازاء هر کیلوگرم از ترکیب پنج ظرفیتی آنتی موان (معادل دوز ۶۰ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم از آمپول گلو کانتیم) به صورت تزریق عضلانی روزانه به مدت ۲۰ روز قرار گرفتند. آزمایشات فرمول شمارش، نیتروژن - اوره خون، کراتی نین، SGOT, SGPT، در سه نوبت قبل از درمان، روز بیستم (آخرین روز تزریق) و یک ماه بعد از آخرین تزریق گلو کانتیم انجام شد. برای داشتن تعریف مشخص از عارضه دارویی به کتب مرجع بیماری های داخلی استناد شد. افزایش ۳۰٪ در BUN یا ۰/۴ واحد کراتینین به عنوان عارضه کلیوی در نظر گرفته شد ولی در مورد عوارض خونی و کبدی نمی توان حد مشخصی را به عنوان عارضه دارویی مشخص نمود. لذا در این موارد نتایج حاصله از آزمایشات هر نوبت بیماران با یکدیگر مقایسه شد و بر حسب درصد تغییرات و وجود یا عدم وجود تفاوت آماری قابل ملاحظه در مورد بروز یا عدم بروز عارضه خونی یا کبدی قضاوت شد. اطلاعات جمع آوری شده توسط نرم افزار آماری (SPSS11.5) و به کمک آمار توصیفی و جداول توزیع فراوانی و آزمونهای تی و کای اسکور تجزیه و تحلیل شد.

نتایج

در این تحقیق ۲۶ نفر مورد مطالعه قرار گرفتند که ۱۰ نفر مرد (۳۸/۴ درصد) و ۱۶ نفر زن (۶۱/۶ درصد) بودند. میانگین سنی بیماران ۳۵ سال و محدوده سنی بین ۸۳-۶ سال بود. نتایج حاصل از تغییرات شاخص های خونی بیماران در جدول ۱ ارائه شده است که کاهش تعداد گلبول های قرمز، هموگلوبین و هماتوکریت بین نوبت اول و دوم و نیز نوبت اول و سوم معنی دار ($p < 0/05$) بود، ولی در مورد گلبول های سفید و پلاکت، تفاوت معنی داری در نتایج به دست آمده دیده نشد. در بررسی رده های گلبول سفید مشخص شد که کاهش گرانولوسیت ها بین نوبت دوم و سوم ($p=0/043$) و کاهش لنفوسیت ها بین نوبت اول و دوم ($p=0/002$) و افزایش لنفوسیت ها بین نوبت دوم و سوم ($p=0/013$) معنی دار است

ولی تغییرات رده های منوسیت و ائوزینوفیل تفاوت معنی داری ندارد.

جدول ۱- توزیع فراوانی مقدار و تغییرات آزمایشات خون در بیماران مبتلا به لیشمانیوز جلدی

بیمارستان امام رضا (ع) سال ۱۳۸۴

نام متغیر	مرحله اول	مرحله دوم	مرحله سوم	نتیجه آزمون	
				اول و دوم	اول و سوم
RBC	۴۸۸۱۰۵۳±۶۸۷۹۵۹	۴۶۸۲۱۰۵±۶۳۲۱۸۸	۴۷۷۴۰۰۰±۶۱۶۶۹۵	p=۰/۱۵، T=۲/۶۹	p=۰/۰۰۴، T=۳/۳۹
Hb	۱۳/۱۱±۱/۴۲	۱۲/۵۱±۱/۴۳	۱۲/۱۷±۱/۸۱	p=۰/۰۰۱، T=۳/۹۷	p=۰/۰۰۶، T=۳/۲۰
Hct	۴۰/۶±۳/۷	۳۷/۷۳±۳/۸۵	۳۷/۹۵±۴/۱۷	p=۰/۰۰۰، T=۴/۵۱	p=۰/۰۰۳، T=۳/۶۰
RDW	۱۴/۱۳۶±۱/۶۱	۱۳/۹۳۱±۱/۷۲	۱۳/۹۲±۱/۷۱	p=۰/۲۸۱، T=۱/۱۱	p=۰/۴۲۲، T=۰/۸۲۸
Plt	۲۳۶۴۷۳±۵۹۲۳۰	۲۳۸۲۱۰±۶۷۸۰۲	۲۳۷۸۶۶±۶۲۲۱۴	p=۰/۸۳۵، T=۰/۲۱۱	p=۰/۶۹۳، T=۰/۴۰۴
WBC	۶۱۳۶±۲۷۹۲	۵۰۷۴±۱۲۵۶	۵۴۲۸±۱۸۱۷	p=۰/۰۶۶، T=۱/۹۵	p=۰/۱۶۸، T=۱/۴۵
GRA	%۵۶/۸±۱۱/۶۹	%۶۰/۸۲±۹/۴۲	%۵۶/۲۷±۱۳/۳۵	p=۰/۱۲۶، T=۱/۶	p=۰/۵۰۴، T=۰/۶۸۶
Mono	%۶/۲۶±۲/۴	%۷/۰۷±۲/۳۴	%۷/۵۸±۲/۶۵	p=۰/۳۸، T=۰/۸۸۹	p=۰/۳۸، T=۰/۸۸۹
Lymph	%۲۹/۶۵±۹/۶	%۲۳/۲۸±۸/۳۴	%۲۹/۲۰±۱۱/۸۷	p=۰/۰۰۲، T=۳/۵۴	p=۰/۷۶۲، T=۰/۳۰۸
EOS	%۴/۷۵±۳/۸۱	%۶/۸۸±۲/۵۰	%۵/۵۲±۳/۷۰	p=۰/۰۵۸، T=۲/۰۲	p=۰/۶۶۷، T=۰/۴۳۹

نتایج حاصل از تغییرات آنزیم های کبدی در جدول ۲ نشان داده است که افزایش SGOT و SGPT بین نوبت اول و دوم معنی دار است.

جدول ۲- مقایسه میانگین تغییرات آنزیم های کبدی در افراد مبتلا به لیشمانیوز جلدی

مورد مطالعه بیمارستان امام رضا (ع) ۱۳۸۴

نام متغیر	مرحله اول	مرحله دوم	مرحله سوم	نتیجه آزمون	
				اول و دوم	اول و سوم
SGPT	۱۹±۱/۶۲	۲۶/۶۸±۱۸/۴۸	۲۳/۲۹±۱۲/۶۹	T=۲/۵۴	T=۱/۷۳
				P=۰/۰۲۳	P=۰/۱۰۱
SGOT	۲۳/۲۲±۹/۰۰	۳۳/۳۶±۱۶/۶۶	۲۸/۷۰±۱۱/۸۸	T=۲/۳۵	T=۲/۰۹
				P=۰/۰۲۹	P=۰/۰۵۳

همبستگی بارزی وجود ندارد. در مورد آنزیم های کبدی، جنس بیمار فقط بر مقدار تغییرات SGOT در فاصله نوبت دوم و سوم آزمایش تاثیر گذار بود (p=۰/۰۱۸) به نحوی که این تغییرات در جنس مونث بارزتر است. در مورد عوارض کلیوی، جنس بیمار در میزان تغییرات BUN در فاصله نوبت اول و دوم آزمایش تاثیر گذار بود (p=۰/۰۰۸). به نحوی که افزایش BUN در جنس مذکر ۱۰٪ و در جنس مونث ۶۴٪ است. بین مدت زمان گذشته از مصرف دارو با میزان تغییرات BUN بین نوبت اول و دوم (p=۰/۰۳۳)، بین نوبت اول و سوم (p=۰/۰۳۵) و با میزان تغییرات Cr بین نوبت اول و دوم (p=۰/۰۲۸) ارتباط معنی داری وجود دارد. بین سن بیمار و بروز عارضه کلیوی ارتباط وجود ندارد.

نتایج حاصله در مورد عوارض کلیوی (افزایش ۳۰٪ در میزان BUN و یا افزایش ۰/۴ واحد کراتینین) در جدول ۳ نشان می دهد که بیشترین عوارض بین نوبت اول و دوم ایجاد شده است. ارتباط تغییرات شاخص های خونی، کبدی و کلیوی با سن، جنس و مدت زمان گذشته از مصرف دارو بر اساس ضریب همبستگی پیرسون بررسی شد و نتایج زیر به دست آمد، بین سن و مدت زمان گذشته از مصرف دارو با بروز تغییرات میزان گلبول های قرمز همبستگی وجود ندارد ولی تاثیر جنس قابل ملاحظه است به طوری که کاهش گلبول قرمز در مردان بیشتر از زنان دیده شد (۱۰^۶ × ۰/۶۷ در مقابل ۱۰^۶ × ۰/۶۲ با p=۰/۰۳۴). بین سن، جنس، مدت زمان گذشته از مصرف دارو با تغییرات تعداد گلبول های سفید و پلاکت

جدول ۳- توزیع فراوانی نسبی عارضه کلیوی در بیماران مبتلا به لیشمانیوز جلدی مورد مطالعه بیمارستان امام رضا (ع) ۱۳۸۴

درصد فراوانی عارضه کلیوی در مقایسه مرحله دوم و سوم		درصد فراوانی عارضه کلیوی در مقایسه مرحله اول و سوم		درصد فراوانی عارضه کلیوی در مقایسه مرحله اول و دوم		مراحل مطالعه
BUN	Cr	BUN	Cr	BUN	Cr	آزمایشات انجام شده
٪۱۱/۵	٪۷/۷	٪۳۴/۶	٪۱۱/۵	٪۳۸/۵	٪۱۵/۴	

بحث

شده و حداکثر غلظت های بافتی ممکن است تا ۷ روز یا بیشتر حاصل نگردد (۱۷). گلوکانتیم پس از تزریق خیلی سریع از راه ادرار دفع می گردد (۱۸). مکانیسم عمل این دارو شامل مهار فعالیت گلیکولیتیک آماستیگوت ها و اکسیداسیون اسیدهای چرب آنهاست (۱۹، ۲۰). در دوز روزانه بیست میلی گرم به ازاء هر کیلوگرم وزن بدن شایع ترین اثرات ناخواسته اختلالات عضلانی اسکلتی، افزایش آنزیم های کبدی و تغییرات موج T در الکتروکاردیوگرام است (۲۱). این عوارض عموماً برگشت پذیر بوده و به ندرت شدید می باشند (۲۲). با مقادیر حداکثر دو آمپول روزانه سمیت دارو افزایش پیدا نمی کند (۸) ولی مقادیر بالاتر از آن همراه با افزایش سمیت می باشد (۲۲). عدم تحمل به دارو با علائمی از قبیل تب، دردهای عضلانی، سرفه های شبیه خروسک، تظاهرات جلدی، ناراحتی کلیوی، کبدی و قلبی بروز می کند (۱۸). جدول ۴ عوارض جانبی دارو را نشان می دهد (۶).

در این مطالعه مشخص گردید که تزریق عضلانی گلوکانتیم می تواند باعث کاهش گلبول های قرمز، هموگلوبین، هماتوکریت، افزایش آنزیم های کبدی و عارضه کلیوی گردد. جنس بیمار روی این تغییرات تاثیر دارد علاوه بر این که عارضه کلیوی می تواند تحت تاثیر زمان گذشته از مصرف دارو نیز قرار گیرد؛ ولی سن بیمار ارتباط معنی داری با عوارض فوق ندارد. ترکیبات آنتی موان پنج ظرفیتی به عنوان درمان خط اول برای تمام اشکال لیشمانیازیس به جز لیشمانیا اتیوپیکا استفاده می شود (۱۶). این ترکیبات از مجاری گوارشی به طور ضعیف جذب می گردند. بنابراین به صورت داخل عضلانی یا وریدی استفاده می شوند. پس از تزریق دوزهای عضلانی نیمه عمر فاز ابتدایی حدود ۲ ساعت و نیمه عمر فاز نهایی آهسته ۷۶۶ ساعت گزارش شده که فاز آهسته ممکن است بازتابی از احیاء شدن به آنتی موان سه ظرفیتی باشد. در مصرف روزانه، تجمع ایجاد

جدول ۴ - عوارض جانبی داروهای آنتی موان پنج ظرفیتی و روش پیگیری درمان (۶)

عارضه جانبی	نحوه پیگیری
عوارض نادر: گلوپرولوبونفریت، نارسایی حاد کلیه، نفریت محیطی، درماتیت آکسفولیاتو، هرپس زوستر	آزمون های هفتگی ادرار، کراتینین
شکایت های سببکتیو: علائم عضلانی - استخوانی، سردرد، ناراحتی های گوارشی، درد محل تزریق	افزایش آمیلاز خون غالباً در مراحل بسیار ابتدایی درمان ایجاد شده و علیرغم ادامه درمان برگشت می کند
سمیت خونی (آنمی، لکوپنی، ترومبوسیتوپنی)	اندازه گیری هفتگی هموگلوبین، لکوسیت و پلاکت
سمیت کبدی که در ۵۰٪ دیده می شود؛ برگشت پذیر است	اندازه گیری هفتگی ترانس آمینازها؛ قطع درمان در صورت افزایش ترانس آمینازها به بیشتر از ۵ برابر حد بالای طبیعی
سمیت قلبی با تغییرات قابل برگشت الکتروکاردیوگرام که در ۶۰-۳۰٪ دیده می شود؛ تغییرات موج T و قطعه ST، طولانی شدن OT اصلاح شده، آریتمی کشنده با دوزهای معمول 20mg Sb/kg تایید نشده است	کنترل یک تا دو بار در هفته الکتروکاردیوگرام؛ قطع درمان اگر (الف) آریتمی های بارز؛ (ب) OTc طولانی تر از ۰/۵ ثانیه (QTc طولانی تر از ۰/۴۵ ثانیه؛ تحت نظر / کاهش دوز)؛ (پ) تفرع قطعه ST

متاسفانه از یک طرف شاهد مسکوت ماندن نحوه کنترل بیمار تحت درمان با گلوکانتیم در کتب مرجع و معتبر نظیر روک^۱ هستیم و از طرف دیگر برخی از مولفین جدول فوق را پیشنهاد می نمایند که بسیار محافظه کارانه و مشکل (در عمل) می باشد زیرا به عنوان مثال، اندازه گیری آمیلاز سرم روزانه برای هفته اول و دو بار در هفته برای هفته های بعد با توجه به تعداد زیاد بیماران بسیار پر هزینه و برای بیماران مشکل آفرین است.

متاسفانه از یک طرف شاهد مسکوت ماندن نحوه کنترل بیمار تحت درمان با گلوکانتیم در کتب مرجع و معتبر نظیر روک^۱ هستیم و از طرف دیگر برخی از مولفین جدول فوق را

¹ Rook

چالاک^۷ و همکاران در سال ۱۹۸۳ بیان گردید که گلوکانتیم باعث افزایش آنزیم های کبدی می شود (۳۰-۳۱).

در مطالعه دکتر و کیلی و همکاران در سال ۱۳۷۴ عارضه کلیوی به دنبال مصرف گلوکانتیم نشان داده نشد (۲۸) ولی در مطالعه کاسی^۸ و همکاران در سال ۱۹۹۰ در برزیل بیمار ۶ ساله ای گزارش گردید که به دنبال مصرف گلوکانتیم دچار نارسایی کلیه شده که پس از قطع دارو برگشت نمود (۳۲). در مطالعه ای که الخواجه و همکاران روی موش ها تاثیر مصرف گلوکانتیم بر روی BUN و Cr نشان داده شد (۱۸).

نتیجه گیری

با توجه به این مطالعه و مطالعات مشابه می توان نتیجه گرفت که مصرف سیستمیک گلوکانتیم بالقوه با عوارض خونی، کبدی و کلیوی همراه است. از این رو پیشنهاد می شود که بیماران مبتلا به لیشمانيوز جلدی که برای درمان با گلوکانتیم سیستمیک انتخاب شده اند قبل از شروع درمان مورد آزمایش CBC, SGPT, SGOT, BUN و Cr قرار گیرند و در صورت وجود مشکل جدی در آزمایشات حتی المقدور گلوکانتیم تجویز نگردد. همچنین بیماران ضمن درمان به طور مرتب مورد آزمایش قرار گیرند و در صورت بروز عوارض شدید از ادامه درمان آنها جلوگیری شود.

مطالعات وسیع تر و چند مرکزی با حجم نمونه بالا جهت تعیین دقیق خطر و میزان عوارض گلوکانتیم لازم است تا بر اساس آن بتوان دستورالعمل واحد و جامعی جهت کنترل بیماران تحت درمان با گلوکانتیم ارائه داد.

تشکر و قدردانی

بدین وسیله مجریان پژوهش بر خود لازم می دانند از کلیه عزیزانی که در انجام این پژوهش ما را یاری نمودند به خصوص آقایان دکتر محمد مهدی کوشیار و دکتر حبیب ... اسماعیلی و سر کار خانم بهمنی تشکر و قدردانی به عمل آورند.

در مطالعه طالاری و همکاران در سال ۱۳۷۵، عارضه خونی گلوکانتیم به صورت کاهش قدر مطلق تعداد گلبول های قرمز و سفید، پلاکت، منوسیت و افزایش تعداد لنفوسیت نشان داده شد (۲۳).

در سال ۱۹۹۲ در مطالعات الخواجه^۱ و همکارانش در انگلستان اثرات سمی گلوکانتیم روی موش های مبتلا به لیشمانيوز جلدی مطالعه شد و کاهش هموگلوبین و هماتوکریت گزارش گردید ولی تعداد گلبول های قرمز تغییر خاصی نداشت (۱۸). در سال ۱۹۹۳ سوتو^۲ و همکارانش در اسپانیا و برمن^۳ و همکارانش در سال ۱۹۹۲ در انگلستان اثرات جانبی گلوکانتیم بر لکوسیت های خونی را در بیماران مبتلا به لیشمانيوز جلدی مورد بررسی قرار دادند و نتایج حاصل، کاهش بعضی از رده های لکوسیتی بود. در سال ۱۹۹۴ لاگونا^۴ و همکارانش در اسپانیا کاهش پلاکت را به دنبال مصرف گلوکانتیم گزارش کردند (۲۴-۲۶).

در مورد کاهش گلبول های قرمز و به تبع آن هماتوکریت و هموگلوبین و نیز کاهش بعضی از رده های گلبول های سفید شامل گرانولوسیت و لنفوسیت می توان مهار آنزیم فسفو فروکتو کیناز توسط گلوکانتیم را مسئول دانست زیرا این آنزیم در فعالیت های گلیکولیتیک گلبول های قرمز و سفید نقش مهمی دارد و مهار فعالیت این آنزیم با کاهش تولید ATP باعث کاهش طول عمر گلبول ها می شود (۱۴، ۲۷).

در مطالعه دکتر و کیلی و همکاران در سال ۱۳۷۴ عارضه کبدی گلوکانتیم به صورت افزایش آنزیم SGPT نشان داده شد (۲۸). در مطالعه ای که کاتالما^۵ و همکاران در سال ۱۹۸۵ در فرانسه برای بررسی عوارض گلوکانتیم انجام دادند، نشان داده شد که مقادیر آنزیم های کبدی (SGPT, SGOT) افزایش می یابند (۲۹). مطالعه الخواجه و همکاران در انگلستان طی ۱۹۹۲ نیز افزایش آنزیم های SGPT و SGOT را نشان داد (۱۸). همچنین در مطالعه بریکسون^۶ در سال ۱۹۷۰ و

¹ Alkhawaja

² Soto

³ Berman

⁴ Laguna

⁵ Katalama

⁶ Bryceson

⁷ Chulag

⁸ Cuce-Lc

References:

- 1- Vega-lopez F, Hay R J. Parasitic worms and protozoa. In: Burns T, Breathnach S, Cox N, Griffiths C. Rook's textbook of Dermatology. 7th ed. Oxford: Blackwell publishing; 2004. 32(1): 32-48.
- 2- Lerner EA, Grevelink SA. Leishmaniasis. In: Arndt KA, Leboit PE, Robinson JK, et al. Cutaneous medicine and surgery. Philadelphia: Saunders; 1996.1163-71.
3. Dowlaty Y. Cutaneous leishmaniasis. *Int J Dermatol* 1979; 18: 362–368.
- 4- Sharifi I, Fekri AR, Aflatonian A, Nadim A, Nikian Y, Kamesipour A. Cutaneous leishmaniasis in primary school children in the Southeastern Iranian city of Bam, 1994–95. *Bull World Health Organ* 1998; 76(3): 289–293.
- 5- Nadim A, Seyedi-Rashti MA. Brief review of the epidemiology of various types of leishmaniasis in Iran. *Acta Med Iran* 1971; 14: 99–106.
- 6- Blum J, Desjeux P, Schwartz E, Beck B, and Hatz C. Treatment of cutaneous leishmaniasis among travelers. *J Antimicrob Chemother* 2004; 53: 158–166.
- 7- World Health Organization (WHO) report of expert commtee . The leishmaniasis: world health organization technical report series 701, WHO, Geneva:1984.
- 8- Ballou WR, McClain JB, Gordon DM, Shanks GD, Andujar J, Berman JD, et al. Safety and efficacy of high-dose sodium stibogluconate therapy of American cutaneous leishmaniasis. *Lancet* 1987 Jul 4; 2(8549):13-6.
- 9- Aronson NE, Wortmann GW, Johnson SC, Jackson JE, Gasser RA Jr, Magill AJ, et al. Safety and efficacy of intravenous sodium stibogluconate in the treatment of leishmaniasis: recent U.S. military experience. *Clin Infect Dis* 1998 Dec; 27(6):1457-64.
- 10- Seaton RA, Morrison J, Man I, Watson J, Nathwani D. Out-patient parenteral antimicrobial therapy—a viable option for the management of cutaneous leishmaniasis. *J Med* 1999; 92: 659-667.
- 11- Herwaldt BL, Berman JD. Recommendations for treating leishmaniasis with sodium stibogluconate (Pentostam) and review of pertinent clinical studies. *Am J Trop Med Hyg* 1992; 46: 296–306.
- 12- Ribeiro AL, Drummond JB, Volpini AC, Andrade AC, Passos VM. Electrocardiographic changes during low-dose, short-term therapy of cutaneous leishmaniasis with the pentavalent antimonial meglumine. *Braz J Med Bio Res* 1999 Mar; 32(3):297-301.
- 13- Hepburn NC, Siddique I, Howie AF, Beckett GJ, Hayes PC. Hepatotoxicity of sodium stibogluconate in leishmaniasis. *Lancet* 1994 Jul-Aug;88(4):453-5.
- 14- Hepburn NC. Thrombocytopenia complicating sodium stibogluconate therapy for cutaneous leishmaniasis. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1993; 87:691.
- 15- Rodrigues ML, Costa RS, Souza CS, Foss N T, Roselino A M F. Nephrotoxicity attributed to meglumine antimoniate (Glucantime) in the treatment of generalized cutaneous leishmaniasis. *Revista do Instituto de Medicina Tropical de Sao Paulo* 1999; 41: 33–7.
- 16- Pentavalent Antimony compounds. In: Sweetman SC. *Martindale the complete drug reference*. 34th ed. London: Pharmaceutical Press; 2005.1: 600 – 601.
- 17- Jaser MA, el-Yazigi A, Croft SL, et al. Pharmacokinetics of antimony in patients treated with sodium stibogluconate for cutaneous leishmaniasis. *Pharm Res* 1995; 12: 113 – 16.
- 18- Akhawaja A. Subacute toxicity of pentavalent antimony compounds in rat. *Hum Toxicol* 1992; 11:283-88.
- 19- Moskowitz PF, Kurban AK. Treatment of cutaneous leishmaniasis : retrospectives and advances for the 21th century . *Clin Dermatol* 1999; 17 (3):305 – 315.
- 20- Lobo IM ,Soares MB, Correia TM, de Freitas LA, Oliveira MI, Nakatani M, et al . Heat therapy for cutaneous leishmaniasis elicits a systemic cytokine response similar to that of antimonial (Glucantime) therapy. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2006 Jul; 100(7): 642-9.
21. Herwaldt BL, Berman JD. Recommendations for treating leishmaniasis with Sodium stibogluconate (Pentostam) and review pertinent clinical studies. *Am J Trop Med Hyg* 1992 ; 46 : 296 – 306 .
22. Delgado J, Macias J, Pineda JA, Corzo JE, González-Moreno MP, de la Rosa R, et al. High frequency of serious side effects from meglumine antimoniate given without an upper limit dose for the treatment of visceral leishmaniasis in human immunodeficiency type 1 – infected patients. *Am J Trop Med Hyg* 1999; 61(5): 766–769.
۲۳. طالاری ص، وکیلی ز، امامی ا: تاثیر گلوکانتیم بر عوامل خونی در مبتلایان به لیشمانیوز جلدی. مجله فیض، شماره ۱۰ (۱۳۷۸) ص ۱۷-۲۲.
- 24- Soto J, Grogl M, Berman JD. Treatment of Colombian cutaneous leishmaniasis with glucantime. *Clin Infect Dis* 1993; 16:417-425.
- 25- Berman JD. Recommendation for treating leishmaniasis with glucantim. *Am J Trop Med Hyg* 1992; 46:296-306.
- 26- Laguna F. Assessment of allopurinol plus meglumine antimonite in the treatment of visceral leishmaniasis patients infected with HIV. *Infection (English)* 1994; 28:255-259.
- 27- 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.
- ۲۸- وکیلی ز، طالاری ص، منیری ر، ارشادی ا، غضنفری ک: بررسی تغییرات آنزیمهای کبدی و تستهای عملکرد کلیوی پس از مصرف گلوکانتیم در بیماران مبتلا به لیشمانیوز جلدی. مجله فیض، شماره ۲، (۱۳۷۶) ص ۶۹-۷۳.
- 29- Katalama C, Regnier B, Bensaleh N, Pichard E, Vachon F. Toxicity of Glucantime. A case. *Ann Med Interne Paris* 1985; 136(4):321-2.
- 30- Bryceson A. Diffuse Cutaneous leishmaniasis in Ethiopia. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1970; 64:369-397.
- 31- 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.
- 32- Departamento decline: ea Medica, facultede de ciencias da saude universidade di Brasil Reu-Ang: 32(4).