

## تأثیر گلوکانتیم بر فاکتورهای گلبولی خون در مبتلایان به لیشمانيوز جلدی

دکتر جمشید آیت‌اللهی<sup>۱</sup> - دکتر محمد رضا شریفی<sup>۲</sup>

## چکیده

لیشمانيوز جلدی یا سالک یک بیماری انگلی شایع پوست و درمان انتخابی آن گلوکانتیم می باشد، که دارای عوارض مختلفی نظیر عوارض گوارشی، نارسایی کلیه، تغییرات ECG، پانکراتیت و عوارض کبدی می باشد. عوارض خونی این دارو به طور کامل بررسی نشده است به همین منظور این تحقیق در افراد مبتلا به لیشمانيوز جلدی مراجعه کننده به درمانگاه نیکوپور در سال ۱۳۸۰ انجام گرفت. این بررسی از نوع کارآزمایی بالینی و با روش قبل و بعد از درمان (Before and After Treatment) می باشد که پس از اثبات سالک با آزمایش لام مستقیم از زخم صورت گرفته است. متغیرهای مورد بررسی شامل سن و جنس و فاکتورهای خونی بیماران بوده است. ابتدا افرادی که بیماریهای شناخته شده از قبیل دیابت، بیماریهای عفونی همزمان، سابقه مصرف اخیر کورتن و بیماریهای شناخته شده خونی داشتند از مطالعه حذف گردیدند. سپس از کلیه بیماران آزمایش خون CBC diff جهت تعیین و فاکتورهای خونی نظیر WBC، Hct، Hb، RBC، درصد لنفوسیت، مونوسیت، پلی مورفونوکلوئز، MCV، MCH، MCHC، PLT و ائوزینوفیل انجام شد. سپس به هر فرد مبتلا به مقدار 20 mg/kg/day از ماده مؤثره گلوکانتیم به مدت ۲۰ روز به صورت عضلانی تجویز گردید و در روز آخر درمان آزمایش مجدد خون جهت بررسی فاکتورهای اشاره شده انجام و نتایج در پرسشنامه ثبت گردید. تغییرات فاکتورهای خونی با آزمایش Paired-T-Test مقایسه شدند. نتایج بررسی نشان می دهد که مصرف گلوکانتیم موجب کاهش WBC، PLT، RBC و مونوسیتها و Hct، Hb گردیده و از لحاظ آماری نیز معنی دار بوده است. همچنین افزایش Lymph را نشان داد که آن نیز از نظر آماری معنی دار ( $P < 0.05$ ) ولی میزان کاهش PMN، MCH از نظر آماری معنی دار نبود لیکن افزایش MCHC، MCV و ائوزینوفیل از نظر آماری معنی دار بود و سن و جنس بیماران مورد مطالعه تأثیر معنی داری در نتیجه آزمایش نداشته است.

## واژه های کلیدی: گلوکانتیم، لیشمانيوز جلدی، فاکتورهای گلبولی خون

## مقدمه

می شود<sup>(۱۰)</sup>. در ایران لیشمانيوز جلدی در کانون های مختلف شهری و روستایی دیده می شود. از کانون های مهم نوع شهری مشهد، نیشابور، شیراز، کرمان، قم، ساوه، اصفهان، کاشان و سبزوار می باشد و از کانون های مهم نوع روستایی اصفهان، سرخس، ترکمن صحرا، لطف آباد، اسفراین، اهواز، دزفول، شوش، سوسنگرد و آبادان را می توان نام برد. عامل انتقال این بیماری پشه خاکی می باشد<sup>(۵)</sup>.

بیماری لیشمانيوز پوستی توسط انواع لیشمانیا ایجاد و در تمام نواحی استوایی و نیمه استوایی و همچنین در شرق اروپا دیده می شود<sup>(۱)</sup>. بیش از ۹۰٪ موارد آن در افغانستان، الجزایر، ایران، عراق، عربستان سعودی، سوریه، برزیل و پرو دیده

۱- استادیار گروه بیماریهای عفونی و گرمسیری

دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی شهید صدوقی یزد

خون وریدی اخذ و جهت آزمایش به آزمایشگاه ارسال شد. به هر فرد مبتلا 20 mg/kg/day از ماده مؤثره و بمدت ۲۰ روز آمپول گلوکانتیم به صورت عضلانی تجویز گردید و در روز آخر درمان آزمایش خون مجدداً انجام و نتایج در پرسشنامه ثبت و تغییرات فاکتورهای خونی با آزمایش Paired T. Test مقایسه شدند.

### نتایج

از ۳۰ بیمار مورد مطالعه، ۱۸ نفر مرد (۶۰٪) و ۱۲ نفر زن (۴۰٪) و با میانگین سنی ۲۶/۷۲ و در محدوده سنی ۹ تا ۴۲/۵ سال قرار داشتند. نتایج حاصله از این بررسی بر حسب میزان تغییرات فاکتورهای خونی قبل و بعد از درمان با گلوکانتیم (جدول ۱)، مقایسه میانگین فاکتور خونی RBC در دو گروه سنی (جدول ۲) و مقایسه میانگین فاکتور خونی RBC بر حسب جنس (جدول ۳) و مقایسه میانگین فاکتورهای خونی در دو گروه سنی (جدول ۴) و مقایسه میانگین فاکتورهای خونی در دو گروه جنسی (جدول ۵) به شرح زیر می باشد:

برای درمان این بیماری از انواع داروها و روش ها مثل کرایوتراپی، گرما درمانی (Heat Therapy)، کوتر و جراحی استفاده می کنند. داروی انتخابی برای درمان این بیماری، ترکیبات پنج ظرفیتی آنتی موان شامل استیبوگلوکونات سدیم (Pentostam) و مگلومین آنتی موان (Glucantime) می باشد (۱۲ و ۲۰). که این داروها دارای عوارض شناخته شده ای چون عوارض گوارشی، کلیوی، قلبی، کبدی و پانکراتیت می باشند ولی تأثیر آن بر فاکتورهای خونی کمتر مطالعه شده که در این مطالعه ما عوارض خونی آنرا مورد بررسی قرار داده ایم.

### روش بررسی

پژوهش حاضر از نوع کارآزمایی بالینی و به روش آینده نگر و از نوع مقایسه قبل و بعد از درمان Befor and After Treatment می باشد. اثبات بیماری با آزمایش لام مستقیم از زخم صورت گرفت و در ابتدای تحقیق افرادی که بیماری شناخته شده خونی داشتند کنار گذاشته شدند. سپس از کلیه بیماران (۳۰ نفر) ۵<sup>cc</sup>

جدول ۱: میزان تغییرات فاکتورهای خونی قبل و بعد از درمان با داروی گلوکانتیم

P-Value	تغییر		بعد از درمان		قبل از درمان		مرحله فاکتورهای خونی
	میانگین	CI95%	Mean	SD	Mean	SD	
۰/۰۰۰	-۰/۱۹	-۰/۱۳-۰/۲۴	۴/۹	۰/۵	۵/۱	۰/۶	10 <sup>6</sup> /μL×RBC
۰/۰۰۰	-۸/۴	-۶/۳-۱۰/۴	۲۲۲	۳۳/۴	۲۳۰/۴	۳۳/۱	10 <sup>3</sup> /μL×PLT
۰/۰۰۰	-۸/۴	۰/۶۱-۰/۹۸	۶/۵	۰/۸	۷/۳	۱/۱	10 <sup>3</sup> /μL×WBC
۰/۰۰۰	-۰/۸	۰/۴۹-۰/۹۷	۴/۴	۱/۵	۵/۱	۱/۱	MONO %
۰/۰۸۶	-۰/۳۳	۰/۰۵-۰/۷۱	۵۷	۴/۶	۵۹/۲	۴/۲	POLY %
۰/۰۱۳	-۱/۳	۰/۳-۲/۳	۴۰/۰۸	۲/۵	۴۱/۴	۴/۹	HCT %
۰/۰۰۰	-۰/۶	۰/۵۳-۰/۷۸	۱۳/۹۹	۲	۱۴/۶۵	۲/۱	HB g/dl
۰/۵۲۸	-۰/۰۵	۰/۱۱-۰/۲۱	۲۸/۷	۱/۷	۲۸/۸	۱/۸	MCH/pg
۰/۲۷۴	-۰/۰۸	۰/۲۳-۰/۰۶	۳۳/۲	۱/۳	۳۳/۲	۱/۳	MCHC g/dl
۰/۰۷۶	۲	۴/۲-۰/۲۲	۸۴	۴/۷	۸۲	۷/۶	MCV/fl
۰/۳۲۶	۰/۱	۰/۴-۰/۱۳	۳/۱	۱/۵	۳	۱/۵	EOS %
۰/۰۰۰	۲/۶	۳/۴-۱/۹	۳۴/۹	۳/۹	۳۲/۲	۴/۹	LYMPH %

جدول ۲: مقایسه میانگین فاکتور خونی RBC در دو گروه سنی از بیماران

P.value	کمتر یا مساوی ۲۵ سال n=۱۲		بیشتر از ۲۵ سال n=۱۷		گروه سنی فاکتور خونی
	Mean	SD	Mean	SD	
۰/۳۳۹	-۰/۲۱	۰/۰۸	-۰/۱۶	۰/۶	$10^6/\mu\text{L}\times\text{RBC}$

جدول ۳: مقایسه میانگین فاکتور خونی RBC بر حسب جنس

P.value	زن n=۱۲		مرد n=۱۸		جنس فاکتور خونی
	Mean	SD	Mean	SD	
۰/۷۷۶	-۰/۲	۰/۰۹۲	-۰/۱۸	۰/۱۶	$10^3/\mu\text{L}\times\text{Diff-RBC}$

جدول ۴: مقایسه میانگین فاکتور های خونی در دو گروه سنی از بیماران

P.value	کمتر یا مساوی ۲۵ سال n=۱۲		بیشتر از ۲۵ سال n=۱۷		سن فاکتور خونی
	Mean	SD	Mean	SD	
۰/۷۱۳	-۸	۶/۳	-۸/۷	۴/۸	$10^3/\mu\text{L}\times\text{PLT}$
۰/۶۶۷	-۰/۸۴	۰/۴۹	-۰/۷۶	۰/۵۱	$10^3/\mu\text{L}\times\text{WBC}$
۰/۷۹۳	۰/۷۶	۰/۴۲	۰/۷۰	۰/۷۷	MONO %
۰/۸۱۶	۰/۳۸	۰/۹۶	-۰/۲۹	۱/۱	POLY %
۰/۵۳۳	-۱/۶	۲/۸	-۱/۰۴	۲/۷	HCT %
۰/۰۵۳	-۰/۸	۰/۴۲	۰/۵۴	۰/۱۶	HB /dl
۰/۱۷۷	۰/۰۶	۰/۱۹	-۰/۱۳	۰/۵۳	MCH /pg
۰/۳۵۰	۰/۸۱	۵/۹	۲/۹	۶/۵	MCV g/dl
۰/۶۵۱	۰/۰۴	۰/۲۸	۰/۱۱	۰/۴۸	MCHC /fl
۰/۸۹۶	۰/۱۵	۰/۸	۰/۱۱	۰/۶۹	EOS %
۰/۸۹۶	۲/۶	۲/۳	۲/۷	۱/۳	LYMPH %

جدول ۵: مقایسه میانگین فاکتور های خونی بیماران بر حسب جنس

P.value	زن n=۱۲		مرد n=۱۸		جنس فاکتور خونی
	Mean	SD	Mean	SD	
۰/۶۳۱	-۲/۸	۴/۴	-۸/۸	۶/۱	$10^3/\mu\text{L}\times\text{Diff PLT}$
۰/۳۱۵	-۰/۷	۰/۲۶	-۰/۸۶	۰/۶	$10^3/\mu\text{L}\times\text{WBC}$
۰/۴۹۴	۰/۸	۰/۷۱	۰/۶۶	۰/۵۹	MONO %
۰/۱۵۰	۰/۶۶	۰/۹۸	-۰/۱۱	۱/۰۲	POLY %
۰/۴۵۱	-۱/۸	۲/۵	-۱/۰۱	۲/۸	HCT RAT <sub>10</sub>
۰/۳۷۱	-۰/۷۴	۰/۴۹	۰/۶	۰/۱۱	HB /dl
۰/۳۴۸	۰/۰۴	۰/۳۸	-۰/۱۱	۰/۴۵	MCH /pg
۰/۷۱۳	۲/۵	۶/۶	۱/۶	۵/۶	MCV /fl
۰/۲۵۶	۰/۲	۰/۵	۰/۰۰۵	۰/۳۲	MCHC g/dl
۰/۴۳۴	۰/۰۰	۰/۷۳	۰/۲۲	۰/۷۳	EOS %
۰/۲۲۷	۲/۱	۲/۵	۳	۱/۱	LYMPH %

## بحث

نتایج این تحقیق کاهش میزان RBC، PLT، Hb، WBC، HCT، درصد منوسیت، PMN و ائوزینوفیل و افزایش میزان لنفوسیت، MCHC، MCV را نشان می دهد.

در این مطالعه میزان RBC با میانگین اختلاف  $-0.19$ ، PLT با میانگین اختلاف  $-8/4$ ، WBC با میانگین اختلاف  $-0.8$  و درصد منوسیت با میانگین اختلاف  $-0.7$ ، Hb با میانگین اختلاف  $-0.6$  و Hct با میانگین اختلاف  $-1/3$  نسبت به قبل از مصرف گلوکانتیم کاهش نشان می دهند که این اختلاف از نظر آماری معنی دار می باشد (P. value < 0.05). در حالیکه درصد PMN با میانگین اختلاف  $-0.3$  و MCH با میانگین اختلاف  $-0.05$  نسبت به قبل از مصرف گلوکانتیم کاهش نشان می دهد که این اختلاف از نظر آماری معنی دار نمی باشد.

همچنین درصد لنفوسیتها با میانگین اختلاف  $2/6$  نسبت به قبل از مصرف گلوکانتیم افزایش نشان می دهد که از نظر آماری معنی دار است (P. value < 0.05). ولی میزان MCV با میانگین اختلاف  $2$ ، MCHC با میانگین اختلاف  $0.08$  و ائوزینوفیل با میانگین  $0.13$  نسبت به قبل از مصرف گلوکانتیم افزایش نشان می دهد که از نظر آماری معنی دار نمی باشد.

همچنین در مورد سن و جنس اختلاف معنی داری بین گروههای سنی زیر ۲۵ سال و بالای ۲۵ سال و همچنین جنس زن و مرد مشاهده نشده است.

در سال ۱۳۷۵ مطالعه مشابهی در شهر کاشان توسط طالاری، وکیلی و امامی<sup>(۱)</sup> انجام شده که کاهش WBC، RBC و پلاکت و منوسیت، Hb، Hct و درصد نوتروفیل را گزارش کرده اند. همچنین در این مطالعه افزایش درصد لنفوسیت، ائوزینوفیل ها، بازوفیل ها و افزایش میزان MCV، MCH، MCHC، ESR را گزارش کرده اند که در مقام مقایسه کاهش Hb، Hct بر خلاف مطالعه انجام شده در کاشان در مطالعه ما معنی دار می باشد. همچنین در مطالعات ما میزان MCH و درصد PMV و ائوزینوفیل بر خلاف مطالعه انجام شده در کاشان نشان می دهد ولی در هر دو مطالعه تغییرات معنی دار نمی باشد. در سال ۱۹۹۲ در مطالعات Alkhawaya و همکارانش در عربستان اثرات سمی

گلوکانتیم را بر روی موشهای مبتلا به لیشمانیوز جلدی مورد مطالعه قرار داده اند و کاهش Hct، Hb را در آنها گزارش کرده اند اما مقادیر RBC، MCH، MCHC در تحقیق آنها تغییری نداشته است<sup>(۷)</sup>.

در سال ۱۹۹۳ Soto و همکارانش در اسپانیا و در سال ۱۹۹۲ Berman و همکارانش در انگلستان اثرات جانبی گلوکانتیم را بر روی لکوسیتهای خون در بیماران مبتلا به لیشمانیوز جلدی مورد بررسی قرار دادند که نتایج حاصل کاهش بعضی از رده های لکوسیتی را نشان می دهد.

در سال Laguna و همکارانش در اسپانیا کاهش پلاکت و افزایش ESR را گزارش کردند که در مقام مقایسه با نتایج حاصل از بررسی ما در مورد کاهش پلاکت یکسان می باشد.

در خصوص کاهش WBC با میانگین اختلاف  $-0.8$  در تحقیق ما بنظر می رسد وجود عامل عفونی اولیه و همچنین عفونت ثانویه در محل زخم عامل اصلی افزایش WBC در ابتدای درمان نسبت به پایان درمان می باشد.

از آنجا که مکانیسم اثر گلوکانتیم مهار آنزیم فسفوفروکتوکیناز است و این آنزیم در فعالیتهای گلیکولیتیک نوتروفیل ها مؤثر است و در حرارت ۳۷ درجه سانتیگراد فعالیتی معادل  $2 \pm 36 \text{ mg protein}$  در نوتروفیلها دارد<sup>(۱۱)</sup>. مهار فعالیت این آنزیم می تواند با کاهش تولید ATP باعث کاهش طول عمر WBC و در نتیجه کاهش تعداد WBC طی درمان با گلوکانتیم باشد<sup>(۴)</sup>.

اگر چه کاهش هم زمان منوسیتها هم طی درمان می تواند عامل اصلی کاهش لکوسیتها تلقی گردد اما از طرفی با توجه به نقش منوسیت ها در کنترل عفونتهای لیشمانیایی بدیهی است که افزایش منوسیتها در شروع بیماری و کاهش آن متعاقب درمان توجیه پذیر است.

در مورد کاهش پلاکتها با توجه به اثرات بررسی شده از ترکیبات ۵ ظرفیتی آنتی موان در خصوص کاهش پلاکت ها و تأثیر نتایج مطالعه مذکور کنترل شمارش پلاکت ها در هنگام درمان مبتلایان به لیشمانیوز جلدی با گلوکانتیم بعنوان علامتی که معمولاً علامت اولیه Generalized Bone Marrow Suppresion توجیه می گردد<sup>(۱)</sup>. در مورد کاهش RBC بنظر می رسد مکانیسم مهار

تأثیر گذاشته و بیماران مبتلا به بیماریهای خونی در صورت امکان بهتر است از سایر روش های درمانی مثل کرایوتراپی یا Heat Therapy استفاده کرده و یا از سایر داروهای موجود در بازار استفاده کنند.

#### پیشنهادها

این مطالعه بر روی تعداد بیشتری از بیماران انجام و نتایج آن با هم مقایسه گردد. همکاران اگر تجربیاتی در مورد عوارض خونی این دارو دارند آنرا منتشر و در اختیار سایر پزشکان قرار دهند. با توجه به شیوع فراوان این بیماری و موجود نبودن واکسن برای آن تحقیقات برای یافتن داروهای مؤثرتر و کم عارضه تر همچنان ادامه یابد.

#### سپاسگزاری

از معاونت محترم پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی شهید صدوقی یزد که بودجه این طرح را تأمین نموده و همچنین از همکاری بی دریغ آقایان: دکتر حمیدرضا صالحی و دکتر علی ایلات و مهندس محمد حسین احمدیہ تشکر می شود.

آنزیم فسفوفروکتوکیناز و اختلال متابولیزم گلیکولیتیک بعنوان منبع اصلی انرژی ATP می تواند اثر فاحشی در این امر داشته باشد به گونه ای که کمبود ارثی این آنزیم نیز ایجاد Hereditary Non Spherocytic Hemolytic Anemia می کند<sup>(۴)</sup>.

در مطالعه انجام شده در کاشان جهت توجیه عدم افزایش میزان Hct, Hb مکانیسم های جیرانی از جمله آزاد شدن RBC به اشکال رتیکولوسیت که با MCV و میزان Hb بیشتری نسبت به RBC معمولاً همراه هستند را بیان نموده اند<sup>(۶)</sup>. ولی میزان Hct, Hb در مطالعه ما کاهش معنی داری داشتند که توجیه خاصی در این زمینه یافت نشد.

همچنین در مطالعه کاشان در خصوص افزایش ESR در افراد مورد مطالعه از حد طبیعی تجاوز نکرده است و افزایش لنفوسیتها در حد لنفوسیتوز نمی باشد<sup>(۶)</sup>. در صورتیکه در مطالعه ما میزان افزایش لنفوسیتها معنی دار می باشد که توجیه خاصی در این زمینه پیدا نشد.

**نتیجه گیری:** در مجموع با وجود کم بودن تعداد نمونه ها در این مطالعه و سایر مطالعات و نیاز به بررسی بیشتر، به نظر می رسد که گلوکانتیم بر روی اندکس های خونی در طی درمان ۲۰ روزه

## منابع

- ۱- اردهالی - صدرالدین، رضائی - حمیدرضا ندیم - ابوالحسن، *اتکل لیسمانیا و لیسمانیوزها* - مرکز نشر دانشگاهی تهران - ۱۳۶۴ ص: ۵۷-۵۲.
- ۲- جاویدان نژاد - صادق، حاجی بابائی - محسن. *اطلاعات داروهای بالینی و داروهای ژنریک ایران* - چاپ ششم - انتشارات دانشگاه تهران - ۱۳۷۰، ص: ۵۲-۵۱۷.
- ۳- دهقانی تفتی - عباسعلی. *بررسی اپیدمیولوژیک لیسمانیوز جلدی در شهر یزد* - ۱۳۷۶، ص: ۷۲-۶۷.
- ۴- شفیعی - عباس، قنبر پور - علیرضا. *شیمی دارویی* - انتشارات دانشگاه تهران - ۱۳۶۸، ص: ۴۹۵-۴۹۱.
- ۵- صائبی - اسماعیل. *بیماریهای انگلی در ایران*، چاپ ششم، انتشارات حیان - ۱۳۷۵، ص: ۱۶۷-۱۶۴.
- ۶- طالاری - صفرعلی. *بررسی تأثیر گلوکانتیم بر عوامل خونی در مبتلایان به لیسمانیوز جلدی* - مجله فیض کاشان - شماره ۱۰، ۱۳۷۵، ص: ۲۱-۱۸.
- 7- Alkhawajah A, LarB, EB, Jaiuss. Abahussain A: *sub acute toxicity of pentavalant antimony compoand in rast*. Hum Exp 1992 :282-288.
- 8- Delagado g, Maclas g, corzoj E: *High frequency of serious side effect from MA given without on upper limit dose from the treatment VLM in- HIV infected patients*. Am J trop med Hyg. 1999, 766-769
- 9- Drazen GIII- griggs, mandell- powell. Text book of Medicine Harrisons Infections Disease, 2000, 1958-1963.
- Faucl, Braunwald. Wilson, Martin. Principles of internal Medicine Harrisons Infections Disease, 2001 vol 1, 1189-1192.
- 10- Godman & Gilman,. The pharmacological Basis of Disease. Vol II. 1995. 1013-1014
- 11- Mandell- Douglas and Benetts. Principles and practice of Infection Disease, 2000. 2831-2841.