

## بررسی مقایسه‌ای تأثیر داروهای سایمتیدین و گلوکانتیم بر لیشمانیوز پوستی در موش بالب سی (Balb/c)

شاهرخ ایزدی\*، دکتر احمد شاهمرادی\*\*، دکتر علی خامسی پور\*، دکتر سید حسین حجازی\*<sup>◇</sup>

### چکیده:

سالک یکی از بیماریهای بومی و شایع در برخی از نقاط کشور ماست. این عارضه پوستی یک بیماری انگلی است که توسط تک یاخته‌ای به نام لیشمانیا (Leishmania) ایجاد و از طریق گزش پشه خاکی منتقل می‌شود. پس از گزش پشه و طی دوره کمون، زخمی ایجاد می‌شود که پس از گذشت مدتی، معمولاً بهبود یافته و گاهی از خود جوش باقی می‌گذارد. درمان بیماری سالک به عوامل متعددی مانند تعداد زخمها، مدت زمان پیدایش و محل زخمها و همچنین شرایط سنی و جنسی و اجتماعی بستگی دارد. امروزه برای درمان از روشهای شیمیایی، فیزیکی و یا به طور توأم استفاده می‌شود. در این مطالعه داروهای سایمتیدین (Cimetidine) و گلوکانتیم (Glucantime) با مقادیر مختلف برای درمان بیماری لیشمانیوز جلدی (سالک) در موش مورد بررسی قرار گرفته است. موشهای خالص نژاد بالب سی (Balb/c) به صورت زیر جلدی با انگل لیشمانیا در قاعده دم عفونی شده و پس از ظهور زخم، به ۱۱ گروه ده تایی تقسیم شدند و سپس با مقادیر مختلف سایمتیدین و گلوکانتیم به طور مجزا یا مخلوط، تحت درمان قرار گرفتند. از میان رژیمهای متعدد درمانی به کار رفته در این تحقیق، استفاده از رژیم ترکیبی شامل سایمتیدین به میزان ۸۰ میلی گرم و گلوکانتیم به مقدار ۲۰ میلی گرم در روز به ازای هر کیلوگرم از وزن بدن از سایر رژیمهای درمانی مؤثرتر بود.

واژه‌های کلیدی: گلوکانتیم، لیشمانیوز، سایمتیدین.

### مقدمه:

مانند روش مستقیم، کشت در محیطهای مختلف و تلقیح به حیوان حساس اشاره کرد. در مورد روشهای کنترل سالک می‌توان از مبارزه با ناقلین و مبارزه با مخازن بیمار نام برد (۱). در ارتباط با درمان، هدف از درمان سالک، جلوگیری از ایجاد جوشگاه بد منظره و کاهش دوره

لیشمانیوز از جمله بیماریهای مشترک انسان و دام می‌باشد و در بسیاری از نقاط جهان وجود دارد. تظاهرات بالینی این بیماری به صورت پوستی (سالک)، احشایی (Kalaazar) و جلدی - مخاطی بروز می‌کند (۱۶). برای تشخیص این بیماری می‌توان به روشهایی

\* مربی مرکز آموزش و تحقیقات بهداشتی اصفهان: اصفهان - صندوق پستی ۳۳۴-۸۱۴۶۵ - تلفن: ۰۳۱۱-۵۵۱۲۹۵۵ (مؤلف مسئول).

\*\* استادیار گروه انگل و قارچ‌شناسی پزشکی - دانشگاه تربیت مدرس که متأسفانه پیش از پایان پژوهش بدرود حیات گفتند.

◇ استادیار مرکز آموزش و پژوهش بیماریهای پوست و جذام - دانشگاه علوم پزشکی تهران.

◇◇ استادیار گروه انگل و قارچ‌شناسی پزشکی - دانشگاه علوم پزشکی اصفهان.

ترکیبات آنتی موان با عناوین تجارتي گلوکانتیم (Glucantime) و پنتوستام (Pentostam) داروهای استاندارد و انتخابی بوده که به علت داشتن عوارض جانبی از قبیل تهوع، درد شکم، اسهال، سرفه، بشورات جلدی و تغییرات موج ECG، تلاش برای یافتن داروهای جدید ادامه دارد (۱۴). در این پژوهش داروی سایمتیدین، در مقایسه با داروی اصلی (گلوکانتیم) مورد بررسی قرار گرفته است. علت انتخاب داروی سایمتیدین آن است که این دارو علاوه بر کاستن ترشح روزانه و شبانه اسید معده و مهار سیستمهای سیتوکروم اکسیداز کبدی، خنثی کردن اثر دی هیدرو تستوسترون و افزایش غلظت پرولاکتین (۲)، از طریق رقابت با هیستامین در سطح گیرنده‌های H<sub>2</sub>، فعالیت یاخته‌های بازدارنده T را کاهش می‌دهد و همانطور که می‌دانیم بیماری لیشمانیوز جلدی ارتباط تنگاتنگی با ایمنی سلولی دارد (۲۱، ۱۳، ۶).

بیماری و جلوگیری از بروز سایر بیماریهای عفونی در محل زخم است (۳) به علت بهبودی خود به خود این بیماری، ارزیابی نحوه اثر دارو قدری مشکل به نظر می‌رسد. برای درمان سالک، از روشهای سنتی و صنعتی هر دو استفاده شده است. از درمانهای سنتی می‌توان به استفاده از موادی مانند روغن گردو، آرد باقلا، کات کبود، خاکستر سوزانده هسته خرما و آلبالو و ... اشاره کرد (۱).

در مورد روشهای درمانی جدید می‌توان از روشهای فیزیکی مانند کورتاژ، سرما درمانی (۵)، گرما درمانی (۱۸)، استفاده از برخی اشعه‌ها و روشهای شیمیایی مانند استفاده از داروهایی چون ترکیبات آنتی موان (Antimonate) (۱۹، ۱۵)، آلو پورینول (Allopurinol) (۴)، آمفوتریسین ب (Amphotricin B) (۱۲، ۱۱)، پنتامیدین (Pentamidine) (۱۷، ۱۴)، کتوکونازول (Ketokonazol) (۴) و غیره اشاره کرد که در این میان

#### جدول شماره ۱: تقسیم بندی موشهای مورد مطالعه

گروه	نحوه تجویز دارو
شماره صفر	گروهی از موشها که هیچ ماده‌ای دریافت نکردند
شماره ۱	گروهی از موشها که صرفاً انگل دریافت کردند
شماره ۲	گروهی از موشها که حلال دارویی دریافت کردند
شماره ۳	گروهی از موشها که سایمتیدین به میزان ۸۰ mg/kg/day دریافت کردند
شماره ۴	گروهی از موشها که سایمتیدین به میزان ۴۰ mg/kg/day دریافت کردند
شماره ۵	گروهی از موشها که سایمتیدین به میزان ۱۶۰ mg/kg/day دریافت کردند
شماره ۶	گروهی از موشها که گلوکانتیم به میزان ۱۰ mg/kg/day دریافت کردند
شماره ۷	گروهی از موشها که گلوکانتیم به میزان ۴۰ mg/kg/day دریافت کردند
شماره ۸	گروهی از موشها که گلوکانتیم به میزان ۲۰ mg/kg/day دریافت کردند
شماره ۹	گروهی از موشها که گلوکانتیم به میزان ۱۰ mg/kg/day و سایمتیدین به میزان ۸۰ mg/kg/day دریافت کردند
شماره ۱۰	گروهی از موشها که گلوکانتیم به میزان ۲۰ mg/kg/day و سایمتیدین به میزان ۸۰ mg/kg/day دریافت کردند
شماره ۱۱	گروهی از موشها که گلوکانتیم به میزان ۱۰ mg/kg/day و سایمتیدین به میزان ۴۰ mg/kg/day دریافت کردند

## مواد و روشها:

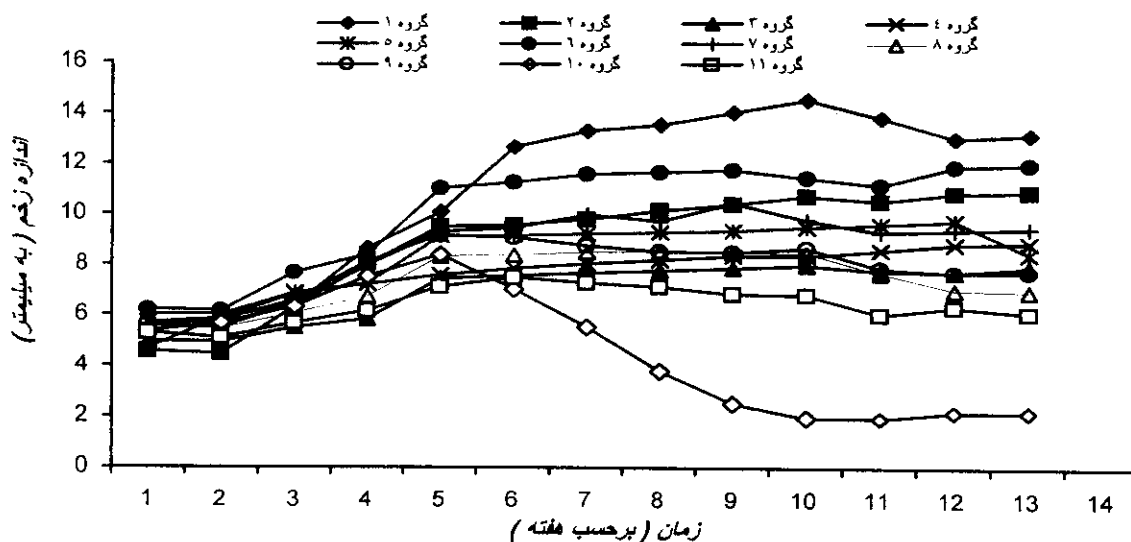
در این مطالعه از موشهای ماده نژاد بالب سی استفاده گردید. انگل لیشمانیای مورد نظر M RHO/IR/75/ER بود که برای ایجاد زخم در موشها مورد استفاده قرار گرفت. همچنین برای کشت انگل از محیط RPMI (همراه با بیکربنات و گلوتامین و سرم جنین گوساله) استفاده گردید. برای آلوده کردن موشها به انگل لیشمانیا ماژور ۰/۱ میلی لیتر از محلول انگلی حاوی ۳ میلیون پروماستیگوت (Promastigot) به صورت زیر جلدی در ناحیه قاعده دم موشها تزریق شد و پس از گذشت حدود ۳۰ روز در محل تزریق، زخم سالک مشاهده گردید. سپس حیوانات به ۱۱ گروه ۱۰ تایی تقسیم شده و مورد مداوا قرار گرفتند (جدول شماره ۱).

پس از ظهور زخمها و همزمان با آغاز دوره درمانی ۲۰ روزه، اندازه گیری زخمها آغاز شد و برای مدت ۱۲ هفته ادامه پیدا کرد. برای اندازه گیری زخمها از فرمول  $P=(D+d)/2$  استفاده گردید که در آن D قطر بزرگ، d قطر کوچک و میانگین اندازه زخم می باشد. برای انجام تجزیه و تحلیل آماری از آزمون HSD (High Significant Difference) استفاده گردید. در این

آزمون تمام گروهها با گروه شاهد و با یکدیگر مقایسه شدند که نتایج در نمودار شماره ۱ درج گردیده است.

## نتایج:

میانگین اندازه زخم ناشی از لیشمانیا ماژور در کلیه گروهها بررسی شد. نتایج این آزمون نشان داد که تا هفته هفتم، هیچ اختلاف معنی داری میان گروهها وجود ندارد اما در هفته هفتم اختلاف معنی داری بین گروه ۱۰ و گروه شاهد وجود دارد ( $P<0/05$ ) یعنی میانگین اندازه زخم در این گروه از گروه شاهد کمتر است. در هفته هشتم هم اختلاف معنی داری میان گروه ۱۰ با گروههای ۱ و ۶ وجود دارد ( $P<0/05$ )، همچنین در این هفته میانگین اندازه زخم در گروه ۱۰ از گروه شاهد کمتر است. نتیجه دیگر این است که در هفته هشتم میانگین اندازه زخم در گروه ۶ با گروه شاهد مشابهت زیادی دارد، بنابراین داروی گلوکاتیم با این مقدار نتوانسته است در هفته هشتم، جلوی پیشرفت زخم را بگیرد (نمودار شماره ۱). بر اساس آزمون آماری در هفته نهم نیز مانند هفته های هفتم و هشتم، میانگین اندازه زخم در گروه ۱۰ همچنان



نمودار شماره ۱: میانگین اندازه زخم سالک در بین گروههای مختلف موشها.

سایر مشکلات، مورد تأیید نبوده و ثانیاً هیچکدام از داروهای موجود رضایت‌بخش نیستند (۴). در پژوهشی که در سال ۲۰۰۰ در بخش پوست یکی از دانشکده‌های پزشکی کشور ترکیه انجام گرفت، زنی ۶۰ ساله که با زخم واریتماتوز سفتی در ناحیه پیشانی و نوک بینی به عنوان لیشمانیوز عود دهنده مشخص شده بود، نسبت به ترکیبات آنتی موان مقاوم بوده و حتی پس از استفاده از ترکیبات آمفوتریسین B هم زخمهای مربوطه التیام نیافته و گسترش پیدا کردند (۱۲). در پژوهشی که در سال ۲۰۰۰ در شهر لندن انجام گرفته است، محققین فرمولاسیونهای مختلف از آمفوتریسین B را با هم مورد مقایسه قرار داده‌اند و اعلام کرده‌اند که در شرایط *In vivo* ترکیب Ambisim به مقدار ۲۵ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم از وزن بدن، موفق‌ترین ماده در کنترل و کاهش اندازه زخمهای ناشی از لیشمانیوز جلدی بوده است و داروی Amphocil تا حدی فعال بوده و داروی Abelcet اثر چندانی نداشته است (۲۰).

در مطالعه جدیدی که در سال ۲۰۰۲ در استراسبورگ انجام گرفته است، داروی پنتامیدین (Pentamidine) به صورت دو بار تزریق داخل عضلانی در فاصله ۴۸ ساعت، برای درمان دو بیمار مبتلا به لیشمانیوز جلدی مورد استفاده قرار گرفته و عنوان شده است که به علت ترشح میوگلوبین در ادرار، همراه با تجزیه رشته‌های عضلانی (Rhabdomyolysis)، با استفاده از این دارو خطرناک و غیر قابل توصیه است (۱۷). این در حالی است که در پژوهشی که در سال ۲۰۰۰ در کشور فرانسه انجام گرفته است، ۱۱ بیمار مبتلا به لیشمانیوز جلدی دنیای قدیم را با پنتامیدین ایزوسیونات مورد مداوا قرار داده‌اند و محققین با اطمینان اعلام کرده‌اند که به علت سمیت و مشکلات فراوانی که ترکیبات آنتی موان برای بیماران ایجاد کرده است، می‌توان داروی پنتامیدین ایزوسیونات را به علت مؤثر و مطمئن بودن، به عنوان انتخاب اول در درمان

نسبت به گروه شاهد کمتر است و گروههای ۶،۲،۱ عملکرد مشابهی داشته‌اند، ضمناً بین گروه ۱۰ و گروه ۱۲ اختلاف معنی‌داری وجود دارد. در هفته دهم بین گروه ۱۰ و گروههای ۶،۲،۱ اختلاف وجود دارد و بر اساس نمودار شماره ۱ در این هفته میانگین اندازه زخم در گروه ۱۰ از گروههای دیگر کمتر است. بنابراین موشهای دریافت‌کننده سایمتیدین به میزان ۸۰ mg/kg/day و گلوکانتیم به میزان ۲۰ mg/kg/day نسبت به سایر گروهها از لحاظ زخم و میزان توسعه آن در وضعیت مطلوب‌تری هستند. مراجعه به نمودار شماره ۱ نشان می‌دهد که در هفته یازدهم نیز میانگین اندازه زخم در گروه ۱۰ از گروه شاهد کمتر بوده و همچنین مشابهت میان گروه شاهد و گروه ۶ وجود دارد و داروی گلوکانتیم به مقدار ۱۰ mg/kg/day، نقشی در جلوگیری از روند توسعه زخم نداشته است. در هفته آخر نیز بین گروه ۱۰ و گروههای ۱ و ۶ اختلاف معنی‌داری وجود دارد و بر اساس نمودار میانگین اندازه زخم در گروه ۱۰ با گروه شاهد اختلاف قابل توجهی دارد. بنابراین مصرف توأم داروهای سایمتیدین به میزان ۸۰ mg/kg/day و گلوکانتیم به میزان ۲۰ mg/kg/day بیشترین تأثیر و مصرف داروی گلوکانتیم به میزان ۱۰ mg/kg/day، کمترین تأثیر را در کنترل سیر زخمها داشته است.

## بحث:

مهم‌ترین درمانی که امروزه برای درمان لیشمانیوز به کار می‌رود، ترکیبات ۵ ظرفیتی آنتی موان هستند که با عناوین تجارتي گلوکانتیم و پنتوستام در دسترس بوده ولی به دلیل بروز عوارض جانبی، تلاش برای دستیابی به داروهایی با سرعت عمل بیشتر و عوارض کمتر ادامه دارد (۴، ۱۴، ۱۷). در یک بررسی جامع که در سال ۲۰۰۱ در کشور گواتمالا انجام پذیرفته است، پس از یک مرور کلی بر روی شیمی درمانی بیماری لیشمانیوز، عنوان شده است که اولاً ترکیبات آنتی موان به علت سمیت و

آماری اختلاف معنی داری را نشان نمی دهد. در مطالعه Coleman و همکاران در سال ۱۹۸۸ میزان تأثیر داروی سایمتیدین به مقدار  $20 \text{ mg/kg/day}$  بر روی زخم ناشی از لیشمانیا مکزیکانا مورد بررسی قرار گرفته که بر اساس نتایج آن، این دارو با این میزان تأثیری بر کنترل زخم نداشته است (۸). در مطالعه ما داروی سایمتیدین با داروی گلوکاتیم مورد مقایسه قرار گرفت. به همین منظور گلوکاتیم با مقادیر ۱۰ و  $40 \text{ mg/kg/day}$  به ترتیب به گروههای ۷، ۶ و ۸ به مدت ۲۰ روز تزریق شد. نمودار شماره ۱ نشان می دهد که در موشهای دریافت کننده گلوکاتیم به میزان  $10 \text{ mg/kg/day}$  یعنی گروه ۶ میانگین اندازه زخم از  $6/20$  میلیمتر در شروع بررسی به  $11/93$  میلیمتر در پایان مطالعه رسیده است و دارو با این مقدار تأثیری بر جلوگیری از توسعه زخم نداشته است. این مطلب در مورد گروه ۷ یعنی موشهای دریافت کننده گلوکاتیم به مقدار  $40 \text{ mg/kg/day}$  و گروه ۸ یعنی موشهای دریافت کننده گلوکاتیم به مقدار  $20 \text{ mg/kg/day}$  هم مصداق دارد. در مطالعه‌ای که در سال ۱۹۸۹ به وسیله Gradoni و همکاران در ایتالیا صورت گرفت، داروی DFMO و ۵ فرآورده متعلق به آن برای درمان لیشمانیوز ناشی از لیشمانیا اینفانتوم (Infantum) در موش بلب سی مورد استفاده قرار گرفته است. در این مطالعه مانند پژوهش ما از داروی گلوکاتیم به عنوان داروی مبنای استفاده شده است. نتایج این تحقیق نشان داده است که داروی فوق در مقایسه با گلوکاتیم، به نحو مؤثرتری عمل کرده است (۱۰). در تحقیق دیگری که به وسیله این محقق انجام گرفته است، فعالیت ضد لیشمانیای آمفوتریسین B لیپوزومال (Liposomal Amphotricin B) به میزان  $3 \text{ mg/kg/day}$  با گلوکاتیم به میزان  $28 \text{ mg/kg/day}$  برای مدت ۲۰ روز مورد مقایسه قرار گرفته و در این مطالعه نیز، داروی آمفوتریسین B لیپوزومال نسبت به گلوکاتیم مؤثرتر بوده است (۱۱).

لیشمانیوز جلدی دنیای قدیم معرفی نمود. در این گزارش همچنان اعلام شده است که تحقیقات بیشتری در این زمینه می بایست انجام گردد (۱۴).

در مطالعه ما ارزیابی اندازه زخم به عنوان فاکتور اصلی تعیین کننده میزان مقبولیت دارو در نظر گرفته شده است. بر این اساس، تمامی گروهها با گروه شاهد مقایسه شده‌اند و نتایج در نمودار شماره یک درج گردیده است. نمودار نشان می دهد که توسعه زخم در گروه ۲ مشابه گروه شاهد می باشد و حلال تأثیری در جلوگیری از توسعه زخم نداشته است و اندازه آن از  $4/55$  میلیمتر در ابتدای بررسی به  $10/48$  میلیمتر در انتهای بررسی رسیده است. بر اساس نمودار، میانگین اندازه زخم در گروه ۳ در روز شروع بررسی  $4/95$  میلیمتر بوده که تا هفته چهارم شباهت زیادی با گروه شاهد دارد ولی از هفته چهارم به بعد اندازه زخم تقریباً ثابت مانده و در هفته آخر به مقدار  $7/87$  میلیمتر رسیده است. نتایج مطالعه بر روی گروه ۴ نشان می دهد که اندازه زخم که در شروع بررسی  $5/69$  میلیمتر بوده، سیر صعودی داشته و در هفته آخر به  $8/82$  میلیمتر رسیده است و داروی فوق با این مقدار توانسته است سیر پیشرونده زخم را کنترل کند. در حالی که بر اساس مطالعه Coleman و همکاران در سال ۱۹۸۸ داروی سایمتیدین به میزان  $40 \text{ mg/kg/day}$  نتوانسته است به طور نسبی زخم لیشمانیوز ناشی از لیشمانیا مکزیکانا (*L. mexicana*) را در موش بلب سی کنترل نماید (۸). در اینجا شاید بتوان علت تفاوت نتایج را به ناهمسان بودن سوس انگل نسبت داد. در نمودار شماره ۱ همچنین نحوه تأثیر داروی سایمتیدین به میزان  $160 \text{ mg/kg/day}$  بر سیر پیشرونده زخم مورد بررسی قرار گرفت و نشان داد که اندازه زخم که در زمان شروع بررسی  $6/02$  میلیمتر بوده است به  $8/39$  میلیمتر در هفته آخر رسیده است و داروی فوق با این مقدار از هفته چهارم به بعد تا حدودی پیشرفت زخم را کنترل کرده است، در حالی که آزمون

میلیتر رسیده است. نمودار همچنان نشان می‌دهد میانگین اندازه زخم در گروه ۱۱ یعنی موشهای تحت درمان با گلوکانتیم به میزان  $10 \text{ mg/kg/day}$  و سایمتیدین به مقدار  $40 \text{ mg/kg/day}$  که در ابتدای بررسی  $5/29$  میلیتر بوده، در هفته آخر به  $6/06$  میلیتر رسیده است. مقایسه میانگین اندازه زخمها در گروههای مورد مطالعه نشان می‌دهد که استفاده از داروهای سایمتیدین به میزان  $80 \text{ mg/kg/day}$  و گلوکانتیم به میزان  $20 \text{ mg/kg/day}$  نسبت به سایر مقادیر داروها به نحو مؤثرتری زخم ناشی از لیشمانیا ماژور را بهبود بخشیده است و آزمون آماری هم این نتایج را تأیید می‌کند. هدف از این پژوهش دستیابی به یک فرآورده مناسب و مؤثر برای درمان لیشمانیوز جلدی در مدل آزمایشگاهی بود و امید است در آینده تحقیقات بیشتری بر روی درمان این بیماری انجام شود.

### تشکر و قدردانی:

بدین وسیله از جناب آقای دکتر عبدالحسین دلیمی اصل، مدیریت محترم گروه انگل و قارچ شناسی دانشکده پزشکی دانشگاه تربیت مدرس و همکاران محترم مرکز آموزش و تحقیقات بهداشتی اصفهان، قدردانی می‌شود.

در سال ۱۹۹۲ Fournet و همکاران در فرانسه، موشهای آلوده به لیشمانیا مکزیکانا را با داروهای گلوکانتیم و نفتوکینون (Nephtoquinone) تحت درمان قرار داده‌اند. در این تحقیق، درمان موشها ۲۴ ساعت پس از تلقیح شروع شده ولی در مطالعه ما درمان ۴۵ روز پس از تلقیح انگل و همزمان با ظهور زخم آغاز شد. همچنین در مطالعه Fournet داروها به صورت موضعی در محل زخم تزریق تزریق شد ولی در پژوهش ما دارو به طور داخل صفاقی تزریق گردید. در مطالعه مذکور چنین نتیجه‌گیری شده است که داروی نفتوکینون نسبت به گلوکانتیم تأثیر کمتری داشته است (۹). نمودار شماره ۱ نشان می‌دهد که میانگین اندازه زخم در گروه ۹ یعنی موشهای تحت درمان با گلوکانتیم به مقدار  $10$  و سایمتیدین به مقدار  $80 \text{ mg/kg/day}$  که در روز شروع بررسی  $5/59$  میلیتر بوده است، در پایان مطالعه به  $7/68$  میلیتر رسیده است. بر اساس نمودار شماره ۱ میانگین اندازه زخم در گروه ۱۰ یعنی موشهای دریافت کننده سایمتیدین به مقدار  $80 \text{ mg/kg/day}$  و گلوکانتیم به مقدار  $20 \text{ mg/kg/day}$  که در ابتدا  $5/34$  میلیتر بوده است، به تدریج تا هفته چهارم رشد اندکی داشته ولی پس از آن، کاهش یافته و در هفته دوازدهم به  $2/17$

### منابع:

- ۱- سدیفی منوچهر؛ نیکپور نیره؛ مؤمنی بروجنی علی. در: لیشمانیوز پوستی، اردهالی صدرالدین. انگل لیشمانیا و لیشمانیوزها: مرکز نشر دانشگاهی، ۶۳-۵۹، ۱۳۶۴.
- ۲- شرکت، سهامی دارو پخش. اطلاعات و کاربرد داروهای ژنتیک ایران. انتشارات بررسیهای علمی شرکت سهامی دارو پخش: ۳-۳۵۰، ۱۳۶۹.
- ۳- میر سپاسی سید حسن. سالک و انتشار جغرافیایی آن. پایان نامه جهت اخذ دکترای تخصصی، دانشگاه تهران، ۱۳۵۸.
- 4- Arana B.; Rizzo N.; Diaz A. Chemotherapy of Cutaneous Leishmaniasis: a review. *Med Microbiol Immunol*, 190(1-2): 93-5, 2001.
- 5- Bassiouny A. Cryosurgery in Cutaneous Leishmaniasis. *Br J Dermatol*, 107: 467-74, 1982.
- 6- Bender EM.; Hansbrough JF.; Zapata-Sirvent R.; Sullivan J.; et al. Restoration of immunity in burned mice by cimetidine. *J Trauma*, 25(2): 131-7, 1985.
- 7- Brayson A. Therapy in man. In: Peters W.; Killick - Kendrick R. *The Leishmaniasis in biology and medicine*. Academic Press. London: UK, vol 2. 847-904, 1987.

- 8- Coleman R. The effect of pentostam and cimetidine on the development of Leishmaniasis and concomitant malaria. *Ann Trop Parasitol*, 33(4): 339-44, 1989.
- 9- Fournet A. Effect of natural naphthoquinones in Balb/c mice infected with *Leishmania amazonensis* and *Leishmania venezuelensis*: *Trop Med Parasitol*, 43(4): 219-22, 1992.
- 10- Gradoni L. *In vivo* effect of DMFO and some related compounds on *Leishmania infantum* preliminary communications. *Farmaco*, 44(12): 1157-66, 1989.
- 11- Gradoni L. Activity of liposomal amphotericin B against *Leishmania infantum* and tissue distribution in mice. *J Drug Target*, 1(4): 311-16, 1993.
- 12- Gunduz K.; Afsar S.; Ayhan S.; Kandiloglu AR.; et al. Recidivans Cutaneous Leishmaniasis unresponsive to liposomal amphotericin B (Ambisome). *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 14(1): 11-3, 2000.
- 13- Hansbrough JF.; Zapata-Sirvent R.; Bender EM.; Peterson V. Prevention of suppressed cell-mediated immunity in burned mice with histamine-2 receptor antagonist drugs. *J Surg Res*, 39(2): 150-6, 1985.
- 14- Hellier I.; Dereure O.; Tournillac F.; Pralong F.; et al. Treatment of old world Cutaneous Leishmaniasis by pentamidine isethionate: an open study of 11 patients. *Dermatol*, 200(2): 120-3, 2000.
- 15- Koeber W. Treatment of Cutaneous Leishmaniasis with antimony sodium gluconate. *Arch Dermol*, (114): 1226-9 1976.
- 16- Kubba R.; Gindan A. Leishmaniasis. *Dermatol Clinics*, 139: 312-17, 1987.
- 17- Lieber-Mbomeyo A.; Lipsker D.; Milea M.; Heid E. Rhabdomyolysis induced by pentamidine (Pentacarinat) during treatment of Cutaneous Leishmaniasis: 2 cases. *Ann Dermatol Venereol*, 129: 50-2, 2002.
- 18- Neva F. Observation on local heat treatment for cutaneous Leishmaniasis. *Ann J Trop Med Hyg*, 33: 800-4, 1984.
- 19- Ress P. Renal clearance of pentavalent antimony. *Lancet*, 2: 226-9, 1980.
- 20- Yardley V.; Croft SL. A comparison of the activities of three amphotericin B lipid formulations against experimental visceral and cutaneous Leishmaniasis. *Int J Antimicrob Agents*, 13(4): 243-8, 2000.
- 21- Zapata-Sirvent R.; Hansbrough JF.; Peterson V.; Wang XW.; et al. Restoration of suppressed immunity in burned mice with cimetidine. *Chin Med J*, 98(5): 384-7, 1985.