

لیشمانیوز احشایی و ۱۰۳ مورد از آن

دکتر پرویز طباطبایی، استادیار بخش عفونی مرکز طی کودکان، دانشگاه علوم پزشکی تهران

Report of 103 Cases of Visceral Leishmaniasis

ABSTRACT

Results of a twelve - year (1987-1998) prospective study of Visceral Leishmaniasis in 103 patients admitted to the Ahari Children's Hospital Medical Center indicate that IFA (Indirect immunofluorescence antibody test) is highly specific and cheap.

Finally we found that 86 patients (84%) were IFA positive and bone marrow aspiration of 34 (79%) of these patients were negative.

59 cases had positive bone marrow aspiration (57%) of which 52 cases had positive IFA ($P < 0.001$).

Visceral Leishmaniasis usually responds to fifteen days treatment with Glucantime (Megalumine antimonate). The pediatric dose is 20 mg/kg daily, administered intramuscularly. The treatment can be repeated.

Key Words: Visceral Leishmaniasis; Glucantime; IFA;

مقدمه

لیشمانیوز احشایی یک بیماری عفونی است که سیستم رتیکوئندوتلیال را مبتلا می‌سازد. متأسفانه در ایران فراوان و تقریباً از تمام نقاط کشور گزارش می‌شود.

بیماری توسط گزش پشه خاکی (Sand Fly) ماده ایجاد می‌شود. پشه در ارتفاع پایین پرواز می‌کند و زمانی که بیماری ظاهر می‌شود، آثاری از گزش معمولاً روی سطح بدن دیده نمی‌شود. با هر گزش تعدادی Promastigote وارد بدن می‌شود. پروماستیگوت دارای تاژک بوده ولی وقتی وارد بدن می‌شود، تاژک را از دست می‌دهد و از طریق خون توسط مونونوکلئرها به تمام قسمت‌های بدن برده می‌شود. در این حالت به آن Amastigote گفته می‌شود.

بعد از شش هفته تا شش ماه علائم بالینی ظاهر می‌شود، گاهی این مدت کوتاه یعنی ده تا چهارده روز است. در شیرخواران، بیماری با علائمی چون تب بالا، استفراغ، بی‌اشتهایی، از دست دادن وزن و خستگی همراه است. گاهی بیمار دوبار در روز تب می‌کند. طحال در این بیماران بزرگ است و ممکن است تا لگن حس شود. اسهال یافته شایعی است که ممکن است خونی نیز باشد. این بیماران اگر درمان نشوند فوت می‌کنند.

چکیده

از سال ۶۵ تا پایان سال ۷۶، یکصد و سه مورد لیشمانیوز احشایی (کالآزار) را بررسی کردیم. هدف‌های مطالعه:

الف، مقایسه نتایج بین دو روش آزمایش ایمونوفلوئورسانس و پونکسیون مغز استخوان بود که برای تمام بیماران انجام شده است. در نهایت متوجه شدیم که ۸۶ بیمار (۸۴ درصد) آزمایش ایمونوفلوئورسانس مثبت داشته، از این تعداد ۳۴ بیمار پونکسیون مغز استخوان منفی بوده است (۷۹ درصد).

در صورتی که پونکسیون مغز استخوان ۵۹ بیمار (۵۷ درصد) مثبت بوده است از این تعداد نیز ۵۲ مورد آزمایش ایمونوفلوئورسانس مثبت بوده است ($P < 0.001$).

ب - هدف بعدی، مقایسه درمان پانزده روزه با درمان بیست و یک روزه با گلوکانتیم بوده، که دریافتیم تفاوت آماری از نظر عود و مرگ و میر بین این دو روش درمانی وجود ندارد.

واژه‌های کلیدی: لیشمانیوز احشایی؛ گلوکانتیم؛ آزمایش ایمونوفلوئورسانس

ایمونوگلوبولین نشاندار با یک ماده فلوروسانس استفاده نموده در صورتی که سرم بیمار محتوی آنتی‌بادی ضد آنتی‌ژن‌های جسم لیشمن بود، واکنش ایمونوفلوروسانس در زیر میکروسکوپ مثبت می‌شد.

پونکسیون مغز استخوان برای تمام بیماران انجام شده و گاهی این عمل چندین بار تکرار شده تا جسم لیشمن دیده شود. پونکسیون طحال در ۶ بیمار انجام شده است. برای بیمارانی که بزل طحال صورت می‌گرفت ابتدا PT، PTT انجام می‌شد. در صورتی که طبیعی بود و تعداد پلاکت بیش از صدهزار بود، پونکسیون صورت می‌گرفت. بزل طحال با سر سوزن ۲۱ یا ۲۲ یوسیله پزشکی با تجربه انجام و نمونه روی اسلاید با گیمسا رنگ‌آمیزی می‌شد. ۱۲ ساعت قبل از پونکسیون، بیمار NPO می‌شد (۱، ۴، ۶). دو نمونه از پونکسیون مغز استخوان و چهار نمونه از پونکسیون طحال در محیط (Nicolle، McNeal، NNN) کشت داده شد. بیوپسی کبیدی برای پنج بیمار انجام شد. عکس برداری از ریه و سونوگرافی از شکم بعمل آمد. وقتی تشخیص کالآزار داده می‌شد، بیماران به دو گروه بطور تصادفی تقسیم می‌شدند.

به گروه اول، مدت پانزده روز به مقدار ۲۰ میلی‌گرم وزن بدن، تزریق عضلانی تجویز می‌شد. گروه بعدی مدت سه هفته با همین مقدار دارو درمان شده‌اند. از آن جایی که در بعضی از بیماران دارو ممکن است با عوارضی چون اختلال ریتم قلبی همراه شود، هفته‌ای یک یا دو بار نوار قلب گرفته می‌شد. شایع‌ترین عوارضی که انتظار داریم تغییرات موج T و افزایش طول QT و برادیکاردی می‌باشد. این دارو ممکن است عوارضی چون تهوع، استفراغ، کهیر، تب و آرتراژی همراه داشته باشد (۷).

تعدادی از بیماران مخصوصاً شیرخواران مبتلا به سپتی‌سمی شده که به رژیم درمانی فوق، آنتی‌بیوتیک مناسب اضافه شده است. پس از ترخیص، بیماران مراجعات سرپایی داشته و در صورت وجود نشانه‌هایی از عود، بیمار بستری و گلوکانتیم برای یک دوره درمانی دیگر تجویز می‌شد.

اگر بیمار با عود سوم مراجعه می‌کرد، در این صورت همراه با گلوکانتیم، آلوپورینول با مقدار ۲۰ میلی‌گرم در ازاء هر کیلوگرم وزن به مدت سه هفته داده می‌شود. به علت عدم جواب به درمان در هفت بیمار، از آمفوتریسین B استفاده کرده‌ایم، این دارو روی متابولیسم چربی اثر می‌کند و عوارض کلیوی آن فراوان است. مدت درمان با دارو ۸ هفته است.

در اطفال بزرگتر، سیر بیماری کندتر است. بیماران با لاغری، موهای روشن، اسپلنومگالی، لنفادنوپاتی، پوست خاکستری و آنمی مراجعه می‌کنند. این گروه نیز اگر درمان نشوند در اثر عفونت‌های ثانویه از بین می‌روند.

تشخیص بیماری با علائم بالینی و آزمایشگاهی داده می‌شود که معمولاً کار مشکلی نیست. امروزه از آزمایش سرولوژی IFA (Indirect Immunofluorescence Antibody test) که روش نسبتاً آسانی است می‌شود سود برد (۱). جهت درمان در اکثر کشورها از ترکیبات ۵ ظرفیتی آنتی‌موان استفاده می‌شود. در کشورهایی چون آمریکا، انگلیس و سایر کشورهای انگلیسی زبان از Pentostam استفاده می‌شود (Sodium Stibogluconate) که توسط شرکت Wellcome کشور انگلستان ساخته می‌شود. در کشور ما، فرانسه و عده‌ای از کشورهای دیگر از گلوکانتیم Poulenc (France) یا Meglumice antimonate استفاده می‌شود. این دارو در فرانسه ساخته می‌شود شکل تزریق عضلانی و وریدی دارد. مقدار داروی تجویزی حدود ۲۰ میلی‌گرم در ازاء هر کیلوگرم وزن می‌باشد (۲). مدت درمان از شش روز تا یک ماه می‌باشد (۳).

روش و مواد

مطالعه و بررسی ما از ابتدای سال ۶۵ تا پایان سال ۷۶ بوده است. در این مطالعه که آینده‌نگر بود، ۱۰۳ بیمار تحت بررسی قرار گرفت. بیماران از شهرهای مختلف کشور بخصوص آذربایجان مراجعه کرده‌اند. تشخیص کالآزار با توجه به تب، کم‌خونی، بزرگی طحال و کبد و آدنوپاتی مورد شک قرار می‌گرفت. گاهی بیمار با تشخیص تب ناشناخته بستری و در ضمن بررسی تشخیص کالآزار داده می‌شد. در موقع بستری قد و وزن گرفته شده معاینات فیزیکی بعمل آمده آزمایش‌های لازم از جمله تست مانتو، فرمول شمارش، هموگلوبین، هماتوکریت، شمارش پلاکت، PTT، PT، آنزیم‌های کبیدی، پروتئین توتال خون، آلبومین، گلوبولین و گاهی الکتروفورسیس پروتئین‌های خون، سدیمانتاسیون، آزمایش کامل ادرار و کشت‌های مختلف انجام شده است.

آزمایش فرمول ژل برای ۸ بیمار انجام گرفت، آزمایش IFA برای تمام بیماران بعمل آمد و عیار بالاتر از $\frac{1}{160}$ مثبت تلقی می‌شد. برای انجام ایمونوفلوروسانس غیرمستقیم، سرم بیمار را با جسم لیشمن مجاور نموده آنگاه برای نشان دادن واکنش از

هیپوکروم میکروسیتر داشته‌اند.

۵۵ بیمار (۵۳ درصد) دچار پان‌سیتوپنی بوده‌اند. عده‌ای از این بیماران تب بالا همراه با کشت مثبت خون، ادرار یا مدفوع داشته‌اند. شایع‌ترین میکروب در اطفال کوچک، گرم‌منفی بوده است. کشت خون و ادرار مثبت با E.Coli دو مورد، کشت ادرار مثبت با E.Coli دو مورد، کشت خون و ادرار مثبت با کلبسیلا یک مورد، کشت ادرار مثبت با این جرم دو مورد، کشت خون مثبت با پنوموکوک، هموفیلوس و استافیلوکوک هر کدام یک مورد بوده است. کشت خون بطور کلی در شش بیمار مثبت (۵/۹ درصد) بوده است و به عواملی چون سن بیمار، تغذیه و امکانات بهداشتی ارتباط داشته است.

در موارد فوق به رژیم درمانی گلوکانتیم، آنتی‌بیوتیک مناسب اضافه کرده‌ایم. کشت مدفوع و ادرار مثبت با سالمونلا یک مورد و کشت ادرار مثبت با پروتئوس یک مورد داشته‌ایم. سدیمان‌تاسیون در ۹۵ درصد بیماران بالاتر از ۳۰ میلی‌متر در ساعت بوده است. آزمایش فرمول ژل برای ۸ بیمار انجام شده است و همگی مثبت بوده است. در این هشت مورد آزمایش IFA نیز مثبت بوده است. آزمایش سرولوژی IFA که برای تمام بیماران انجام شده است در ۸۶ بیمار مثبت بوده است (۸۴ درصد). عیار بدست آمده بین $\frac{1}{160}$ تا $\frac{1}{10240}$ بوده است. کاهش عیار نشانه بهبودی بوده و حساسیت این آزمایش ۸۸ درصد است.

پونکسیون مغز استخوان برای تمام بیماران انجام شده است و گاهی این عمل چندین بار تکرار شد و در ۵۹ بیمار مثبت بود (۵۷ درصد). گاهی پس از سه یا حتی چهار بار توانسته‌ایم جسم لیشمن را بطور مستقیم زیر میکروسکوپ ببینیم.

برای شش بیمار، پونکسیون طحال انجام گرفت و در پنج مورد جسم لیشمن دیده شد (برای هر بیمار فقط یک بار پونکسیون انجام شده است). دو نمونه مغز استخوان و ۴ نمونه بزل طحال در محیط NNN کشت داده شد، ولی انگل رشد نکرد گرچه محیط برای مدتی در آزمایشگاه نگهداشته شد. از پنج بیمار، بیوپسی کبد انجام شد و چهار مورد آن جسم لیشمن را نشان داد.

یافته‌های رادیولوژی: با توجه به علائم رادیولوژی و علائم بالینی، ۹ بیمار مبتلا به پنومونی ویروسی بوده متأسفانه امکان آزمایشگاه ویروس‌شناسی در اختیار نبود که نوع ویروس را تعیین نماییم.

۸ بیمار مبتلا به پنومونی باکتریال بود. با توجه به علائم رادیولوژی و علائم آزمایشگاهی که سه مورد آن کشت خون مثبت

این بیماران هفته‌ای دوبار آزمایش خون از نظر هیپوکالمی شده‌اند، زیرا دارو در عده‌ای ایجاد هیپوکالمی می‌کند. از اینرو توصیه می‌شود بیماران آب میوه بیشتری مصرف کنند و اگر هیپوکالمی به درمان جواب نداد، گاهی مجبور می‌شویم محلول پتاسیم خوراکی تجویز کنیم. همین‌طور هفته‌ای دوبار آزمایش کامل ادرار برای این بیماران داده شده است. مقدار کل دارو بین ۱ تا ۳ گرم می‌باشد. ابتدا از مقدار کم $0/1$ میلی‌گرم به ازاء هر کیلوگرم وزن شروع و هر روز مقدار آن را افزایش می‌دهیم تا به مقدار $1/5$ میلی‌گرم به ازاء هر کیلوگرم وزن برسد. سپس این مقدار را هر روز یا یک روز درمیان ادامه می‌دهیم. دارو بایستی در مدت ۴-۶ ساعت همراه با سرم قندی ۵ درصد تجویز شود (۷،۲). بیماران در حین درمان، تب و لرز می‌کنند که به پرستاران و بیماران بایستی یادآوری و توضیح داده شود.

گاهی در موارد عود، به رژیم درمانی گلوکانتیم، گاما‌انترفرون اضافه کرده‌ایم (دو بیمار). گاما‌انترفرون با مقدار ۵۰ میکروگرم به ازاء هر متر مربع بدن یک روز در میان زیرجلدی به مدت شش هفته داده می‌شود (۸). در بعضی از مراکز، فرم لیسپوزومال آمفوتریسین B را استفاده می‌کنند (۹،۸). از داروهای دیگر مثل پنتامیدین، ریفامپسین، داپسون، کوتریماکسازول، کتوکنازول و ایتروکنازول می‌شود استفاده نمود، ولی ما مصرف نکرده‌ایم (۴).

یافته‌ها

بیماران ما اکثراً روستایی بوده‌اند یا کسانی بوده‌اند که در شهر زندگی می‌کردند، ولی مسافرت به روستا داشته‌اند. سن بیماران از ۴ ماه تا ۱۲ سال بوده است. اکثر آنها کمتر از ۴ سال سن داشته‌اند (میانگین ۳ سال). از ۱۰۳ بیمار، تعداد پسر ۶۷ و تعداد دختر ۳۶ بوده است.

یافته‌های بالینی: نود درصد بیماران با تب مراجعه کرده‌اند و پس از یک هفته درمان، تب در نود درصد در هر دو گروه کاهش یافته است.

اکثر بیماران (هشتاد درصد) در موقع بستری طحال و کبد بزرگ داشته‌اند، با ارجحیت بزرگی طحال. با شروع درمان، طحال و کبد کوچکتر شده است و در مراجعات بعدی باز هم کوچکتر شده بطوری که پس از شش ماه، بحالت طبیعی برگشته است. سل تنها در دو بیمار دیده شد.

یافته‌های آزمایشگاهی: حدود ۸۵ درصد بیماران آنمی

می‌باشد و عامل آن *Leishmania infantum* می‌باشد. میزان آن سگ، روباه و شغال می‌باشد. تشخیص با توجه به علائم بالینی و آزمایشگاهی چندان مشکل نیست، بطوری که در بعضی از قسمتهای کشورمان از جمله ناحیه مشکین‌شهر، که تعدادی از بیماران ما از همان شهر بوده است خانواده‌ها با این بیماری آشنا هستند. تشخیص بیماری با توجه به یافته‌های بالینی و آزمایشگاهی داده می‌شود. تست IFA روشی نسبتاً ساده، کم‌خرج و بی‌خطر است و ما از این آزمایش جهت تشخیص، سود بسیار برده‌ایم. حتی یک مورد بیمار که پونکسیون طحال منفی بود با مثبت بودن این آزمایش و سایر علائم بالینی و آزمایشگاهی، بیمار درمان شد و به درمان جواب داد و در مراجعات بعدی مشکلی نداشت. گرچه بزل طحال از نظر تشخیصی با ارزش است ولی با خطراتی چون خونریزی و مرگ همراه است. این موضوع را باید در نظر گرفت که بیماران ما اکثراً زیر ۴ سال بوده و امکان خونریزی در بچه‌های کوچک به مراتب بیشتر است. مواردی که ما بزل طحال کردیم با خونریزی مواجه نشدیم، ولی موارد ما کم بوده است و توصیه به بزل طحال را برای سایر مراکز نمی‌کنیم، در بعضی از کشورها از جمله کنیا که بزل طحال را توصیه می‌کنند سن بیماران آنها اکثراً بالاتر از ۵ سال می‌باشد (۴).

بیماران ما اکثراً شهرستانی بوده‌اند و از راههای دور به تهران آمده و در مسافرخانه‌ها زندگی می‌کنند عده کمی تهرانی هستند که مسافرت به شهرستان و یا دهات را داشته‌اند. ما تفاوت آماری از نظر عود و مرگ در بین دو گروه را ندیدیم. گلوکانتیم مدت ۶۰ سال است جهت درمان این بیماران مصرف می‌شود و جزو داروهای رده اول می‌باشد. داروی نسبتاً ارزان و بی‌خطری است. این دارو را دو یا سه بار می‌شود مصرف کرد. این دارو روی متابولیسم گلوکز اثر کرده و باعث از بین رفتن انگل می‌شود. ما مدت پانزده روز درمان را جهت بیماران توصیه می‌کنیم. طول درمان با این دوره پانزده روزه باعث می‌شود که خرج خانواده کمتر شود و تخت خالی برای سایر بیماران نیز حاضر و آماده باشد.

در موارد عود وقتی ما تصمیم گرفتیم گلوکانتیم را با آلوپورینول مصرف کنیم، نتیجه بهتری نگرفتیم، گرچه بعضی از مقالات این دارو را که روی متابولیسم پورین اثر می‌کند توصیه می‌کنند ولی ما سودی نبردیم (۵، ۱۰).

در مواردی که آمفوتریسین B استفاده کردیم سود برده‌ایم. این دارو معمولاً برای درمان بیماریهای قارچی مصرف می‌شود و از آنجایی که قارچها و انگل‌ها از نظر ساختمان بهم شبیه می‌باشند، این

بوکه و دو مورد برونکوسکوپی جرم میکروبی بدست آمده است و بقیه را با توجه به علائم بالینی و رادیولوژی فکر باکتریال کرده‌ایم. این بیماران تحت درمان با آنتی‌بیوتیک قرار گرفته‌اند. سونوگرافی شکم، بزرگی طحال و کبد را نشان داده است که این یافته را در بیماران مبتلا به کالآزار، انتظار داریم.

سونوگرافی کلیه‌ها در چهار مورد علائمی به نفع پیلونفریت را نشان داد که در کشت ادرار آنان عامل میکروبی به ترتیب دو مورد *E.Coli* و یک مورد کلبسیلا و یک مورد هموفیلوس بوده است. چهار مورد سیستیت داشته‌ایم که جرم میکروبی بدست آمده *E.Coli*، کلبسیلا و پروتئوس بوده است. یک مورد عفونت ادراری با آنتروباکتر داشتیم که علائم رادیولوژی نداشت. جالب توجه است که سه بیمار که مبتلا به عفونت ادراری بوده‌اند، پنومونی باکتریال نیز داشته‌اند.

پاسخ به درمان: تعداد ۵۲ بیمار مدت پانزده روز با گلوکانتیم درمان شده‌اند. پس از یک هفته تب قطع و بعد از پانزده روز بیمار با حال عمومی خوب و کوچک شدن طحال و کبد و اصلاح یافته‌های بالینی و آزمایشگاهی مرخص شدند. تعداد مرگ در این گروه ۳ مورد بود. تعداد ۷ بیمار با عود مراجعه نمودند. عود معمولاً در همان ماههای اول ظاهر می‌شود. تعداد ۵۱ بیمار مدت سه هفته تحت درمان با گلوکانتیم قرار گرفتند و در پایان درمان، حال عمومی بهتر شد و اشتهای بیماران افزایش یافت، طحال و کبد کوچکتر و علائم بالینی و آزمایشگاهی اصلاح شد. میزان مرگ در این گروه ۳ مورد بود و ۷ بیمار با عود مراجعه کردند.

بار دوم نیز بیماران با گلوکانتیم با همان مقدار ۲۰ میلی‌گرم در ازاء هر کیلوگرم وزن درمان شده‌اند. در مورد بیمارانی که با دوبار درمان بهبودی یافته ولی پس از مدتی، مجدداً بیماری عود کرده است، این بار به گلوکانتیم، آلوپورینول اضافه کرده‌ایم؛ ولی بهبودی با این رژیم درمانی بدست نیامده است. از اینرو این هفت بیمار را تحت درمان با آمفوتریسین B قرار داده‌ایم و نتیجه درمان با این دارو خوب بوده است. گرچه گاهی با عوارضی چون تب و لرزه، کم شدن پتاسیم خون و باکاست ادراری و هماتوری همراه بوده است. به دو بیمار با رژیم درمانی گلوکانتیم در موارد عود، گاماانترفرون اضافه کرده‌ایم و نتیجه مطلوب بدست آمده است.

بحث و نتیجه گیری

کالآزاری که در کشور ما دیده می‌شود از نوع مدیترانه‌ای

خوبی گرفته‌ایم. آنترفرون توسط لنفوسیت‌ها ایجاد می‌شود و همانطور که می‌دانیم، بیماری وقتی رو به بهبودی می‌رود Th1 فعال می‌شود و Th1 ایجاد گاما آنترفرون می‌کند و جلوی رشد انگل را می‌گیرد (۸). بعلاوه گاما آنترفرون باعث افزایش Th1 می‌شود. در بعضی از کشورهای اروپایی مثل ایتالیا، ترکیب لیپوزومال آمفوتریسین را استفاده کرده و مدت درمان را به کمتر از ده روز رسانده‌اند (۹). ما هنوز تجربه‌ای از این دارو نداریم و این دارو فعلاً در کشور ما موجود نیست. لیشمانیوز احشایی که در کشور ایتالیا دیده می‌شود از نوع مدیترانه‌ای می‌باشد. به امید روزی که این دارو نیز در کشور عزیزمان در اختیار پزشکان قرار گیرد.

قدردانی و تشکر

از تمام همکاران و پرسنل بخش یک، آقای دکتر مصطفوی، سرکار خانم مهندس گلستان منخصص آمار و سرکار خانم بروجردی که در نایب این مقاله کمک نموده‌اند، قدردانی و تشکر می‌شود.

دارو جهت درمان لیشمانیوز احشایی مؤثر است. این دارو جزو رده دوم داروهای مصرفی می‌باشد. به چربی علاقمند است و به استرول اتصال می‌یابد و باعث از بین رفتن انگل می‌شود. گرچه مدت درمان با این دارو نسبتاً طولانی است و بیماران به علت این که دچار تب و لرز می‌شوند از این دارو خوششان نمی‌آید. البته این عوارض در اطفال کمتر دیده می‌شود و توصیه می‌شود قبل از تجویز دارو به بیمار، استامینوفن داده شود.

میزان عود در مطالعه ما حدود ۱۴ درصد می‌باشد. مطالعاتی که در چین شده بین ۵-۳ درصد بوده است (۱۰). مدت درمان نیز در منطقه چین از همه جا کمتر و حدود یک هفته می‌باشد، در صورتی که در کنیا میزان عود حدود ۲۱ درصد می‌باشد و طول مدت درمان در این کشور حدود یک ماه است (۱۰).

میزان مرگ بیماران ما حدود ۵ درصد بوده است. البته مرگ یک بیمار ناشی از آسپیراسیون شیر بود. پنج درصد مساوی با آمارهای بین‌المللی می‌باشد (۱۱،۷).

گاهی گاما آنترفرون را به رژیم درمانی اضافه کرده‌ایم و نتیجه

منابع

- ۱- البرزی ع، شمسی‌زاده ا، معصومی گیروی ف، محمد حسینی ب، بررسی مقایسه‌ای بزل طحال، بزل مغز استخوان و تست سرولوژی IFA در بیماری کالآزار، مسائل رایج طب اطفال دکتر قریب، ۱۱، تهران، دفتر علمی شرکت پخش البرز، ۱۳۶۸، صفحات ۴۶۶-۴۵۹.
- ۲- البرزی ع، کریمی ع، رخشانی ع، محمودی م، روش نوین در درمان بیماری کالآزار، مسائل رایج طب اطفال دکتر قریب، ۱۳، تهران، دفتر علمی شرکت قاسم ایران، ۱۳۷۰، صفحات ۲۵۷-۲۳۷.
- 3- Bryceson A, Chulay J, Ho M, et al: Visceral Leishmaniasis unresponsive to antimonial drugs, transactions of the Royal Society of Tropical Medicine. 79, 1982. 700-704.
- 4- Wittner M: Leishmaniasis, in Feigin Cherry Textbook of Pediatric Infectious Diseases, 3th ed, Philadelphia, Saunders, 1992, 2036-2042.
- 5- Chung CN, Gachih G, Muigai R, et al: Visceral Leishmaniasis unresponsive to antimonial drugs, Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene, 79, 1985, 715-716.
- 6- Kager P, Rees P: Splenic Aspiration. Tropical and Geographical Medicine, 35, 1983, 111-124.
- 7- Roberstson D, Churmokly H: Leishmaniasis, in Forfar J, Arneil G, Textbook of Paediatrics, 3th ed, London, Churchill Livingstone, 1985, 1487-1492.
- 8- Wyler D, Hamer D: Leishmaniasis. In Nelson Textbook of Pediatrics, 15th ed, Philadelphia, Saunders, 1996, 972-974.
- 9- Martino L, Giaccbinor R : Treatment of Visceral Leishmaniasis in children with Liposomal amphotericin B. Journal of Pediatrics, 135, 1997, 271-277.
- 10- Berman J: chemotherapy for Leishmaniasis, biochemical mechanisms, clinical efficacy, and future strategies, Reviews of Infectious Diseases, 10,3, 1988, 560-581.
- 11- Edrissian GH, Nadim A, Alborzi A. Visceral Leishmaniasis; The Iranian Experience. Archives of Iranian Medicine. 1,1, 1998, 22-26.