

## بررسی اثر محلول آلبندازول سولفوآکساید در از بین بردن پروتواسکولکس‌های اکینووکوکوس گرانولوزوس

دکتر خسرو حضرتی تپه<sup>۱</sup>، دکتر جواد آقازاده<sup>۲</sup>، دکتر سید جواد موسوی<sup>۳</sup>

تاریخ دریافت ۸۶/۵/۳، تاریخ پذیرش ۸۷/۲/۲۵

### چکیده

**پیش زمینه و هدف:** هیداتیدوز دارای انتشار جهانی بوده و به عنوان یکی از بیماری‌هایی که می‌تواند چندین ارگان متعدد بدن را درگیر کند، از اهمیت به سزایی برخوردار است. این بیماری عوارض متعددی نیز می‌تواند داشته باشد و درمان آن هزینه و مشکلات خاص خود را دارد. شناخت روش‌های تشخیصی و مهمتر از آن درمان کیست هیداتید با توجه به شیوع نسبتاً قابل توجه این بیماری، اهمیت به سزایی در اعاده سلامتی بیماران دارد. درمان قطعی بیماری جراحی می‌باشد، و در موارد خاص آلبندازول موثرترین دارو در درمان کیست هیداتید مورد استفاده قرار می‌گیرد. آلبندازول پس از مصرف به سرعت جذب و به سولفوآکساید که متابولیت اصلی و فعال دارو می‌باشد تجزیه می‌شود. هدف از این مطالعه بررسی اثر کشندگی آلبندازول سولفوآکساید در غلظت‌ها و زمان‌های متفاوت بر روی پروتواسکولکس‌ها در محیط آزمایشگاهی می‌باشد.

**مواد و روش کار:** این مطالعه از نوع مداخله‌ای تجربی بود. پس از جداسازی صدها کیست هیداتید از اندام‌های آلوده دام‌های کشتار شده، بعد از بررسی‌های لازم در مورد بارور بودن کیست‌ها، پروتواسکولکس‌های آنها تخلیه و با سرم فیزیولوژی شستشو داده شد و میزان *viability* آنها زیر میکروسکوپ مورد بررسی قرار گرفت. محلول آلبندازول سولفوآکساید در غلظت‌های ۲۵ μg/ml، ۵۰ μg/ml، ۱۰۰ μg/ml حاضر گردید سپس تعداد معینی از پروتواسکولکس‌ها به لوله‌های حاوی سولفوآکساید ریخته شد و در زمان‌های متفاوت آزمایشات انجام گرفت. در مرحله بعد به کمک میکروسکوپ درصد زنده ماندن آنها از روی حرکت سلول‌های شعله‌ای تعیین و ثبت شد.

**یافته‌ها:** نتایج نشان داد بین افزایش مدت زمان و مقدار غلظت دارو و زنده ماندن پروتواسکولکس‌ها رابطه مستقیم وجود دارد. در گروهی که آلبندازول سولفوآکساید با غلظت ۱۰۰ μg/ml استفاده شده بود تا دقیقه ۲۰ بر روی پروتواسکولکس‌ها اثر نداشت، فقط با افزایش مدت زمان در دقیقه ۶۰، ۶۰٪ پروتواسکولکس‌ها از بین رفته بودند. در صورتی که در غلظت ۵۰ μg/ml تا دقیقه ۳۵ هیچ اثری نداشت و در دقیقه ۶۰، فقط ۴۰٪ پروتواسکولکس‌ها مرده بودند. **بحث و نتیجه گیری:** با توجه به نتایج تحقیق و محدودیت زمانی که جراحان در اتاق عمل دارند، آلبندازول سولفوآکساید نمی‌تواند به عنوان یک داروی مناسب در از بین بردن پروتواسکولکس‌های کیست هیداتید بیماران در حین جراحی و جلوگیری از عود مجدد بیماری استفاده شود. **کل واژگان:** کیست هیداتید، پروتواسکولکس، آلبندازول سولفوآکساید

مجله پزشکی ارومیه، سال نوزدهم، شماره دوم، ص ۱۲۴-۱۲۰، تابستان ۱۳۸۷

آدرس مکاتبه: دانشکده پزشکی ارومیه - جاده نازلو تلفن: ۰۹۱۴۳۴۳۳۱۳۴

E-mail: Hazrati\_tappeh@yahoo.co.nz

<sup>۱</sup> دانشیار گروه انگل شناسی و قارچ شناسی دانشگاه علوم پزشکی ارومیه (نویسنده مسئول)

<sup>۲</sup> استادیار بخش جراحی مغز و اعصاب دانشگاه علوم پزشکی ارومیه

<sup>۳</sup> استادیار گروه جراحی عمومی دانشگاه علوم پزشکی ارومیه

## مقدمه

عامل بیماری هیداتیدوز، مرحله لاروی انگلی به نام اکتینوکوکوس گرانولوزوس می‌باشد (۱)، که در تمام دنیا مخصوصاً در مناطق معتدل، کوهستانی و جاهایی که دامپروری رایج است، شایع می‌باشد (۲). در چرخه زندگی انگل، سگ به عنوان میزبان اصلی و علفخواران به ویژه گوسفند، گاو و شتر و غیره به عنوان میزبان واسط و همچنین انسان به عنوان میزبان واسط اتفاقی مطرح می‌شود (۳،۴).

مهمترین راه ابتلای انسان به عنوان میزبان واسط به این کیست، ورود تخم انگل از طریق دست و سبزیجات آلوده به دهان می‌باشد (۵)، انکوسفر در روده باریک آزاد و با عبور از مخاط روده وارد جریان خون سیاه‌رگی شده و بیشترین عضو که درگیر می‌شود، کبد و ریه می‌باشد (کبد ۶۰٪، ریه ۲۰٪ و در مغز، قلب، چشم و استخوان کمتر از ۲۰٪) (۶،۷).

هنوز درمان قطعی کیست هیداتید عمل جراحی است که می‌تواند توام با کیست ثانویه و حتی مرگ برای انسان باشد (۸). در حین جراحی باید دقت شود که کیست پاره نشده و مایع آن به خارج از کیست پخش نشود و همچنین قبل از باز کردن و در آوردن آن، در داخل کیست مواد اسکولوسیدال تزریق کنند و یا بعد از برداشتن کیست هیداتید به صورت کامل برای جلوگیری از عفونت‌های مجدد محل کیست و اطراف آن را با یک اسکولوسیدال مانند نمک هیپرتونیک شستشو دهند (۹).

از سال ۱۹۷۷ میلادی در درمان کیست هیداتید به همراه جراحی از داروهایی مانند مبندازول استفاده شده است، یعنی داروهای گروه Benzimidazol به عنوان داروی منتخب مورد استفاده قرار گرفت (۱۰،۱۱).

امروزه تنها داروی انتخابی و مورد پسند برای درمان کیست هیداتید Albendazol می‌باشد (۱۲). چنانچه کیست هیداتید در نقاطی از بدن جای گرفته باشد که درمان آن به طریق جراحی مقدور نباشد و همچنین برای جلوگیری از تشکیل کیست‌های ثانویه، از Albendazol به صورت پروفیلاکسی استفاده می‌کنند. بعد از مصرف این دارو مقدار خیلی کمی از آن جذب بدن می‌شود. مهمترین بخش دارو به سه متابولیت به نام‌های Sulfoxid, Sulfon و 2-Aminosulfon تبدیل می‌شود. موثرترین این متابولیت‌ها Albendazol Sulfoxid می‌باشد (۱۳).

در این مطالعه اثر متابولیت Albendazol Sulfoxid در غلظت‌های مختلف به عنوان یک اسکولوسیدال بر روی زنده ماندن پروتواسکولکس‌ها و مدت زمان لازم برای رسیدن به حداکثر اثر دارو بر روی آنها بررسی شد.

## مواد و روش کار

با مراجعات مکرر به کشتارگاه صنعتی ارومیه به میزان لازم کبد و ریه آلوده به کیست هیداتید شناسایی و جمع آوری گردید و به آزمایشگاه انگل شناسی دانشکده پزشکی انتقال داده شد. پس از بررسی کیست‌ها از نظر بارور و غیر بارور بودن، مایع کیست‌های بارور آسپیره و داخل لوله‌های آزمایش ریخته شدند. سپس از نظر زنده بودن پروتواسکولکس‌ها با استفاده از میکروسکوپ از طریق حرکت سلول‌های شعله‌ای (Flame Cells) و حرکت و تکان‌های محتویات داخلی پروتواسکولکس‌ها و نیز از طریق رنگ آمیزی با eosin ۱/۰۰۰، مورد بررسی و تایید قرار گرفتند. ماده موثر آلبندازول سولفوکساید از طریق کشور ترکیه از شرکت Smith Kline Beecham به صورت خالص خریداری و در غلظت‌های ۲۵ μg/ml، ۵۰ μg/ml و ۱۰۰ μg/ml با سرم فیزیولوژی آماده سازی شد. نحوه عمل به این ترتیب بود که در داخل لوله‌های آزمایش مقادیر ۲ میلی لیتر مایع کیست هیداتید حاوی پروتواسکولکس‌های زنده و فعال ریخته و به هر کدام از این لوله‌ها، از محلول‌های آماده شده آلبندازول سولفوکساید به ترتیب غلظت به مقدار ۲ میلی لیتر اضافه می‌گردید جهت تعیین اثر عوامل مخدوش کننده مانند درجه حرارت محیط نسبت به گذشت زمان در مورد زنده ماندن پروتواسکولکس‌ها، در ۵ لوله به جای محلول فوق‌الذکر، مقادیر ۲ میلی لیتر سرم فیزیولوژی به عنوان گروه کنترل اضافه گردید. تمام لوله‌های آزمایش و گروه کنترل در زمان‌های ۵، ۱۰، ۱۵، ۲۰، ۲۵، ۳۰، ۳۵، ۴۰، ۴۵، ۵۰، ۵۵، ۶۰ دقیقه، از لوله‌ها یک قطره با پیپت پاستور برداشته و بر روی لام گذاشته و همچنین با یک قطره eosin ۰/۰۰۱ مخلوط کرده و بعد از گذاشتن لامل در زیر میکروسکوپ نوری بررسی شدند. در میدان‌های مختلف میکروسکوپ تعداد پروتواسکولکس‌ها شمارش شده و از نظر زنده بودن به صورت درصد مشخص می‌شدند. پروتواسکولکس‌ها در سه گروه C, B, A قرار داده شد. گروه A براساس میزان داروی آلبندازول سولفوکساید استفاده شده به همراه سرم فیزیولوژیک به غلظت ۵۰ μg/ml از گروه B که غلظت آلبندازول سولفوکساید به میزان ۱۰۰ μg/ml به همراه سرم فیزیولوژیک بود افتراق داده می‌شد. همچنین گروه C نیز تنها حاوی سرم فیزیولوژیک و پروتواسکولکس بوده و از آلبندازول سولفوکساید در این گروه استفاده نشد. این سه گروه در فواصل ۵ دقیقه‌ای مورد بررسی قرار می‌گرفتند و درصد زنده ماندن پروتواسکولکس‌ها تخمین زده و در جدولی مقایسه‌ای مورد بررسی قرار می‌گرفت که این کار تا یک ساعت تمام تکرار می‌شد.

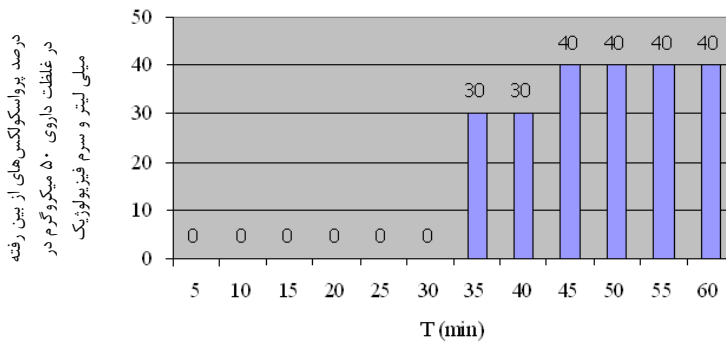
**نتایج**

سولفوکساید با غلظت  $100 \mu\text{g/ml}$  استفاده شد، از دقیقه ۵ تا دقیقه ۲۰، داروی آلبندازول سولفوکساید تأثیری در از بین بردن پروتواسکولکسها نداشت. در دقیقه ۲۵،  $40\%$  پروتواسکولکسها، دقیقه ۳۰،  $40\%$ ، دقیقه ۳۵،  $40\%$ ، دقیقه ۴۰،  $40\%$ ، دقیقه ۴۵،  $40\%$ ، دقیقه ۵۰،  $60\%$ ، دقیقه ۵۵،  $60\%$  و در دقیقه ۶۰،  $60\%$  پروتواسکولکسها از بین رفتند. به عبارت دیگر حداکثر  $60\%$  پروتواسکولکسها، در غلظت دارویی  $100 \mu\text{g/ml}$  از بین رفتند (نمودار B).

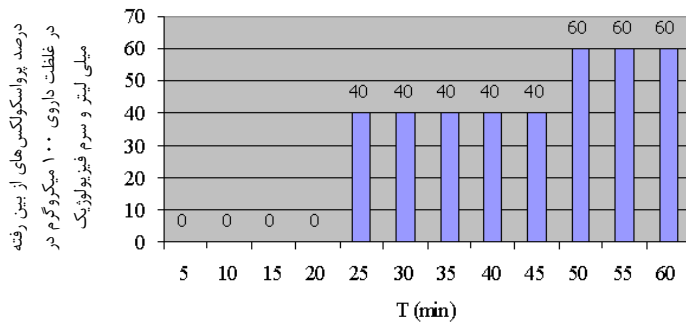
در نهایت در گروه C از دقیقه ۱ تا ۳۵ مرگ و میری در پروتواسکولکسها مشاهده نشد و از دقیقه ۳۵ تا ۶۰ نیز تنها  $5\%$  از پروتواسکولکسها از بین رفتند.

در گروه A در نیمه آغازین یعنی تا دقیقه ۳۰، داروی آلبندازول سولفوکساید تأثیری در مرگ پروتواسکولکسها نداشت و از دقیقه ۳۵، حدود  $30\%$  پروتواسکولکسها، دقیقه ۴۰،  $30\%$ ، دقیقه ۴۵،  $40\%$ ، دقیقه ۵۰،  $40\%$ ، دقیقه ۵۵،  $40\%$  و در دقیقه ۶۰ نیز  $40\%$  پروتواسکولکسها تحت تأثیر داروی آلبندازول سولفوکساید از بین رفتند. به عبارت دیگر داروی آلبندازول سولفوکساید در گروه A که با غلظت  $50 \mu\text{g/ml}$  مورد استفاده قرار می‌گرفت، حداکثر باعث مرگ  $40\%$  پروتواسکولکسها بعد از گذشت یک ساعت شد (نمودار A).

در گروه B که از مخلوط سرم فیزیولوژیک داروی آلبندازول



**نمودار A:** درصد پروتواسکولکس‌های از بین رفته در غلظت داروی  $50$  میکروگرم در میلی لیتر



**نمودار B:** درصد پروتواسکولکس‌های از بین رفته در غلظت داروی  $100$  میکروگرم در میلی لیتر

می‌باشد و تقریباً  $77/9\%$  موثر بوده است (۱۲). فقط عوارض جانبی از جمله افزایش ترانس آمینارهای کبدی و تأثیر توکسیک بر روی مغز استخوان نیز وجود دارد که به همین دلیل دارو به صورت متناوب مورد استفاده قرار می‌گیرد (۱۵).

آلبندازول تا حد قابل توجهی در انسان و سایر حیوانات، اثرات ضد انگلی در مقابل مراحل لاروی و بالغ نماتودها و سستودها از خود نشان داده است (۱۲). آلبندازول در انسان جذب بهتری نسبت به مبندازول دارد و پس از جذب فوراً به آلبندازول

**بحث**

در درمان کیست هیداتید استفاده از محلول‌های اسکولوسیدال ضروری می‌باشد (۱۲، ۱۳). اسکولوسیدال ایده ال بایستی سریعاً تأثیر گذاشته و بتواند تمام پروتواسکولکسها را از بین ببرد و از طرفی عوارض جانبی سیستمیک و موضعی کمی داشته باشد. ولی اکثر موادی که به عنوان اسکولوسیدال استفاده می‌شود، اثر کمی داشته و یا این‌که بر روی سیستم مجاری صفراوی عوارض منفی زیادی دارد (۱۴). در درمان کیست هیداتید دوز موثر آلبندازول که به صورت خوراکی داده می‌شود به مقدار  $15-10 \text{ mg/kg}$  در روز

دارو در زمان‌های مختلف مورد ارزیابی قرار گرفت و دوز  $100 \mu\text{g/ml}$  از دقیقه ۲۵ به بعد توانست موجب از بین رفتن ۴۰٪ پروتواسکولکس‌ها شود و از دقیقه ۵۰ به بعد ۶۰٪ پروتواسکولکس‌ها مرده بودند. فقط در تحقیقی که در سال ۲۰۰۱ میلادی در دانشگاه ساسون ترکیه جهت بررسی اثر آلبندازول سولفوآکساید بر روی Viability پروتواسکولکس‌ها انجام داده بودند، از دقیقه ۱۵ به بعد با دوز  $100 \mu\text{g/ml}$  تمام پروتواسکولکس‌ها از بین رفته بودند (۱۷) که با نتایج مطالعه حاضر هم‌خوانی ندارد. به نظر می‌رسد این اختلاف در نتایج ناشی از وجود سویه‌های مختلف با حساسیت‌های متفاوت در مناطق ذکر شده باشد. لذا با توجه به اهمیت موضوع و لزوم درمان دارویی این بیماری، پیشنهاد می‌شود تا مطالعات مولکولی جهت تعیین سویه‌های انگلی در منطقه انجام گرفته و حساسیت به دارو در سویه‌های مختلف مورد مطالعه قرار گیرد.

سولفوآکساید که خود از نظر درمانی فعال‌تر است، تبدیل می‌شود (۱۳).

سطح سرمی سولفوآکساید ممکن است تا ۱۰ برابر بیشتر از سطح سرمی حاصل شده متعاقب تجویز دوز مشابه مبنادزول باشد (۱۶). متعاقب استفاده از دوز  $10 \text{ mg/kg}$  در دوز آلبندازول مقدار آلبندازول سولفوآکساید در پلاسما به سطح  $30-320 \text{ ng/ml}$  می‌رسد از طرفی در تحقیقی نشان داده‌اند که مقدار آلبندازول تاثیرگذار در سرم به  $315 \text{ ng/ml}$  برسد و از مایع کیست هیداتید و دیواره‌اش نیز باید غلظت دارو و در حد  $800-911 \text{ ng/ml}$  باشد. در دوزهای بالای  $900 \text{ ng/ml}$  در مایع کیست هیداتید و دیواره‌اش تمام پروتواسکولکس‌ها از بین می‌روند (۱۲).

هدف از این تحقیق بررسی اثر آلبندازول سولفوآکساید به عنوان یک اسکولوسیدال موثر و سریع در حین عمل جراحی بر روی کیست‌های هیداتید در بیماران تحت درمان بود. در این مطالعه اثر

## References:

1. Markell EK, John DT, Krotosky WA. Markell and Vog's medical parasitology. 8<sup>th</sup> ed. Philadelphia: W.B. Saunders; 1999. P.: 253-61.
2. Soulsby E.J.L. Helminths/artropods and protozoa of domesticated animals. London: Bailliere Tindall; 1982. P. 118-786.
3. فخار م، مسعود ج: بررسی شیوع کیست هیداتیک در کشتارگاه صنعتی استان قم سال ۱۳۷۹. سومین کنگره سراسری بیماری‌های انگلی در ایران. ۱۱ ساری، اسفند ۱۳۷۹.
4. World Health Organization report of WHO. Informal consultation on research requirements for echinococcosis/hydatidosis. Montreal: The institute; 1982. WHO VPH 37.
5. Balilk T. Surgical treatment of hydatid of liver review 304 cases. Arch Surg 1999; 134: 166-90.
6. لطفی م: بیماری‌های انگلی هیداتید کیست در ایران و جهان. چاپ اول، تهران، انتشارات کتابخانه ملی ایران، سال ۱۳۷۸ صفحات ۷۴-۴۳.
7. Schwarts SL, Ellis H. Maingot's abdominal operations. 9<sup>th</sup> Ed. New York: Prentice Hall; 1991. P. 1225-40.
8. Saidi F, Revan Nobahar M. Intraoperative bronchial aspiration of ruptured pulmonary hydatid cysts. Ann Thorac Surg 1990; 50: 631-6.
9. Schipper HG, Kager PA. Diagnosis and treatment of unilocularhydatid disease. Ned Tijdschr Geneesk 1997; 141(20): 984-90.
10. غفوری ع، جلایر ط، نصر اصفهانی ع: مطالعه اثر آلبندازول بر روی کیست هیداتیک کبد در ۱۰ بیمار. مجله پزشکی اصفهان، ۱۳۷۷، سال ۱۶، دوره ۲، صفحات ۹۱-۸۱.
11. Mohamed H, Abdel Rahman ELSM, Mohamed A AL-K. Albendazole in hydatid disease: results in twenty two patients. Ann Saudi Med 1992; 12(2): 152-6.
12. Curey H, Hurtado M, Sanchez MT, Sotelo J. Clinical pharmacokinetics of albendaole in patients with brain cysticercosis. J Clinic Pharmacol 1992; 32(1): 28-31.
13. Erzurumlu K, Hokelek M, Baris S, Sahin M, Birinci A, Amanvermez R, et al. Effect of albendazol sulfoxide solution on the scolices and the hepatobiliary system. Eur Surg Res 1998; 30: 433-8.
14. Warren KS, Adel AF. Tropical and geographical medicine. 2<sup>nd</sup> Ed. New York: McGraw Hill; 1990. P.505-18.

15. Aklan AO, Ralin R. Preoperative albendazole treatment for liver hydatid disease decreases the viability of the cyst. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1996; 8(9): 877-9.
16. Hokelek M, Uyar R Y, Erurumlu K. The Investigation of the activity of Albendazole solution on the stability of the protoscolices of *Echinococcus granulosus*. *Acta Parasitologica Turcica* 2001; 25(1): 41-4.