

درمان کیست هیداتیک ریه و کبد با مبندازول

دکتر حسین اسدیان*

خلاصه

مبندازول (mebendazole) داروی ضد انگل شناخته شده‌ای است که برای درمان بیماریهای ناشی از انواع مختلف انگلها مثل کرم قلابدار، کرم گرد و کرم نخی به کار برده می‌شود. ما این دارو را به دو بیمار که چندین کیست هیداتیک کبد و سه بیمار که تعداد متعددی کیست هیداتیک ریه داشتند. (به علت پیشرفت بیماری عمل جراحی برای این بیماران امکانپذیر نبود) تجویز کردیم. دوز روزانه ۲۵ تا ۴۰ میلی‌گرم برای هر کیلوگرم وزن بدن و مدت درمان ۹ تا ۱۲ ماه بود. به طور کلی نتیجه قطعی بالینی در یک بیمار و تا حدودی در بیماران دیگر (مثل کوچک شدن اندازه کبد و یا پاک شدن چندین کیست هیداتیک در ریه) به دست آمد.

مقدمه

انتشار کیست می‌شود، حتی مرحله خالی کردن کیست در هنگام جراحی هم خالی از خطر نیست زیرا ممکن است باعث رشد کیست جدیدی شود. وانگهی جراحی ممکن است در مورد بیماری که چندین کیست دور از دسترس دارد، کارساز نباشد و یا بیمار وضع عمومی خوب نداشته و یا قبلاً هم جراحی شده باشد. ما در اینجا تجربیات خود را در مورد درمان چند بیمار با مبندازول ارائه می‌دهیم (۲).

روش تحقیق

۵ بیمار با کیست هیداتیک در نظر گرفته شدند. دو نفر آنها کیست هیداتیک کبد و سه نفر کیست هیداتیک ریه داشتند. از این بیماران سه مرد و دو زن بودند. سن آنها بین ۲۳ تا ۳۸ سال بود. هیچ کدام دارو مصرف نکرده و تحت عمل جراحی هم قرار نگرفته بودند جز یک بیمار که به

عامل کیست هیداتیک در انسان اکینووکوس گرانولوسوس Echinococcus granulosus است که باعث ایجاد تغییراتی در امور اقتصادی و بهداشتی بسیاری از مناطق دامداری دنیا می‌شود. این انگل ایجاد ضایعات کیستی - که به طور اولیه کبد و ریه را گرفتار می‌سازد - می‌کند. این بیماری اغلب در کشورهایی که نگهداری سنتی گاو و گوسفند به کمک سگ رایج است، مخصوصاً در خاورمیانه، استرالیا، زلاندنو، و به طور بومی در بسیاری از کشورهای اسلامی و عربی مثل ایران، عراق، سوریه، عربستان سعودی، لبنان و ترکیه دیده می‌شود.

اخیراً با کمک سرم شناسی (سرولوژی)، ایمنی‌شناسی (ایمونولوژی) و مطالعات فراصوت‌نگاری (اولتراسونوگرافی) این بیماری تشخیص داده می‌شود؛ گرچه درمان جراحی درمان استاندارد است ولی همیشه به طور ثانویه باعث

علت داشتن سنگ، تحت عمل کلیه‌برداری (نفرکتومی) کلیه چپ قرار گرفته بود.

بیمار اول

مرد ۳۶ ساله‌ای به علت درد قسمت بالای سمت راست بدن و احساس سنگینی در آن ناحیه برای مدت ۶ سال، برای اولین بار در بخش داخلی بستری شد. کلیه چپ او به علت داشتن سنگ با عمل جراحی برداشته شد. از نظر معاینه بالینی، بیمار تغذیه و رشد خوب داشت. زردی صلبیه و آسیت دیده نمی‌شد. شکم متسع، کبد بسیار بزرگ و دردناک بود. آزمون داخل پوستی کازونی (Casoni's intradermal Test) مثبت ولی علامتی از کم‌خونی نداشت. هموگلوبین ۱۵/۵ گرم درصد، لوکوسیتوز و ائوزینوفیلی نداشت. IgE طبیعی ولی IgG زیاد بود. الکتروفورز پروتئین‌های خون طبیعی بود. اسکن کبد، بزرگ شدن کبد را نشان می‌داد. بزرگی کبد مخصوصاً در لوب راست همراه با توده‌های فضاگیر بود؛ وضعیت لوب چپ مشخص نشده بود. بیمار تحت عمل شکم‌باز (لاپاراتومی) قرار گرفت. یک کیست بسیار بزرگ به اندازه ۱۰×۱۰ سانتیمتر در لوب راست وجود داشت و چندین کیست کوچک در لوب راست و چپ منتشر بودند. یکی از کیست‌های کوچک برداشته شد ولی بقیه قابل برداشتن نبودند. بافت‌شناسی هم‌کیست هیداتیک با عامل اکینوкокوس گرانولوسوس را تأیید کرد. بعد از عمل، روزانه ۳۰ میلی‌گرم برای هر کیلو گرم وزن بدن مبندازول به مدت ۹ ماه به بیمار داده شد. بیمار دارو را خوب تحمل کرد. ۵ هفته بعد از درمان ناراحتی و درد شکم از بین رفت و اندازه کبد کوچکتر شد (یعنی از ۲۵ سانتیمتر به ۱۷ سانتیمتر تقلیل یافت). حال بیمار خوب بود و ۹ ماه بعد از درمان دارو قطع شد. سه ماه بعد از قطع دارو بیمار دچار بیرقان‌انسدادی (obstructive jaundice) و التهاب مجرای صفاوی (cholangite) شد. در این زمان بیلیروبین کامل ۱۵/۵ میلی‌گرم درصد و بیلیروبین مزدوج (conjugated) ۱۲/۵ میلی‌گرم درصد و آلکالین فسفاتاز بالا بود. بیمار تحت درمان طبی قرار گرفت و عفونت او بر طرف شد ولی بیرقان باقی ماند. بنابراین عمل جراحی مجدد توصیه شد. در این زمان کیست‌های قبلی اصلاً مشاهده نشدند و به نظر می‌رسید که چروکیده شده باشند. نتیجه آزمایش نمونه‌برداری از بافت کبد و محل جوشگاه (اسکار) قبلی حاکی از اتساع مجرای صفاوی مشترک (common)

bile duct) و نبودن نشان‌های از کیست هیداتیک بود، ترشح صفاوی چرکی با بافت نکروز شده خارج شده بود و از آن به بعد حال بیمار خوب است (۵).

بیمار دوم

زن ۲۳ ساله‌ای به علت تهوع و استفراغ و داشتن درد، در ناحیه بالای سمت راست بدن و تب به مدت چند ماه، به بیمارستان مراجعه کرد. سابقه بیماری مهمی را در گذشته نداشت و از نظر بالینی وضع خوبی داشت، صلبیه چشم زرد نبود و آسیت هم نداشت ولی کبد بزرگ و دردناک بود. آزمون پوستی کازونی مثبت بود و علائمی از کم‌خونی نداشت، اما لوکوسیتوز ۱۱۲۰۰ با ائوزینوفیلی ۲۴ درصد داشت. آزمون‌های کبد در حد طبیعی بود. کره‌آنتینین اوره طبیعی بود. اسکن کبد، بزرگی کبد را همراه با چندین ضایعه فضا-گیر هموزن نشان می‌داد. به بیمار مبندازول - ۳۰ میلی‌گرم برای هر کیلوگرم - به علاوه آنتی بیوتیک برای عفونت ثانویه داده شد. بعد از ۱۴ روز آنتی بیوتیک قطع شد ولی مبندازول ادامه یافت. چهار هفته بعد از درمان حال عمومی بیمار خوب شد. تهوع و استفراغ و درد شکم برطرف شد. گویچه‌های سفید به ۷۸۰۰ در میلی‌متر مکعب با ائوزینوفیلی ۱۲ درصد رسید. ده ماه بعد بیمار دچار بیرقان‌انسدادی و التهاب مجرای صفاوی شد و با درمان دارویی بهتر شد. بیمار تحت عمل شکم‌باز (لاپاراتومی) قرار گرفت. مواد صفاوی چرکی با بافت نکروز خارج گردید، ولی علامتی از کیست به غیر از چند ناحیه جوشگاه (اسکار) وجود نداشت. از آن زمان تا به حال، وضع عمومی بیمار خوب است (۶).

بیمار سوم

زن ۳۸ ساله‌ای به علت داشتن خلط و سرفه به مدت چهار ماه، به بیمارستان مراجعه کرد. سابقه از دست دادن وزن، عرق شبانه یا تب را ذکر نمی‌کرد. در معاینه جسمانی نکته مثبتی نداشت، رال و خفگی صدا (dullness) در ریه وجود نداشت. آزمون کازونی مثبت بود، لوکوسیتوز ۱۱۵۰۰ در هر میلی‌متر مکعب با ۲۵ درصد ائوزینوفیلی بود. پرتونگاری ریه نشان داد که چندین کیست در هر دو ریه وجود دارد. درمان با مبندازول، به میزان ۳۰ میلی‌گرم برای هر کیلوگرم وزن بدن، شروع شد. بعد از آن وضع عمومی بیمار خوب شد. گویچه‌های سفید به ۷۵۰۰ و ائوزینوفیلی

اپیتلیوم هسته‌ای دارد و لایه ژرمینال نامیده می‌شود (۱). از این مشاهدات چنین استنباط می‌شود که دوره بیماری با کیست هیداتیک به وسیله میندازول متوقف می‌شود. در بیماران با کیست‌های متعدد ریه و کبد نشان داده شد که اندازه کیست‌ها کوچک شده و بعضی از آنها چروکیده شده بصورت لایه جوشگاه (Scar tissue) درآمده و ریه پاک شده است. وضع عمومی بیماران بهتر شد. خوب شدن علائم بالینی بیمار با طبیعی شدن تست‌های بیوشیمیایی همراه بود. عارضه دارویی وجود ندارد و بیماران ۹ تا ۱۲ ماه پی‌گیری می‌شوند.

میندازول یک مشتق صنایعی Benzimidazole است و بر روی IGE اثر می‌کند و خاصیت آنافیلاکسی آن را کاهش می‌دهد؛ از طرفی، روی لایه ژرمینال کیست اثر کرده و از تکثیر آن همچنین از رساندن گلوکز به انگل جلوگیری می‌کند و این امر باعث کمبود گلیکوژن و نهایتاً مرگ انگل می‌گردد. با میکروسکپ الکترونیکی، مشخص شده است که شش ساعت بعد از درمان تغییرات غیرقابل برگشت و ۲۴ ساعت بعد از درمان در انگل نکروز ایجاد می‌شود (۳). تزریق Hydatid Sand به حفره صفاقی موش باعث بروز کیست گردید و بعد درمان با میندازول شروع شد. در یک مطالعه مشخص شد که کیست بعد از ۴۸ ساعت، فشار اسمزی خود را از دست داد و بعد از ۲-۳ هفته دچار کلاپس کامل گردید. شش هفته پس از درمان، چندین کیست جدید ایجاد شد؛ بنابراین، دوره دوم درمان با میندازول کیست‌های جدید را هم کلاپه نمود ولی در بافت‌شناسی چندین کیست کلاپه دیده شد که هنوز ناحیه زنده‌ای از بافت ژرمینال وجود داشت (۳ و ۴). عده‌ای بر این باورند که میندازول به وسیله آنزیم منواکسیژناز (Monooxygenase) کبدی متابولیزه می‌شود و با بکار بردن یک عامل مهارکننده این آنزیم - مانند سایمتدین (Cimetidine) برای افرادی که یا به میندازول جواب نمی‌دهند و یا ضعیف پاسخ می‌دهند مؤثر است. بنابراین هرگاه مجموعه میندازول و سایمتدین با هم داده شود (میندازول ۱/۵ گرم سه مرتبه در روز و سایمتدین ۴۰۰ میلی‌گرم سه مرتبه در روز به مدت یک ماه). سایمتدین فعالیت CO_2 را پایین آورده (Co2 specific activity) و باعث می‌شود که غلظت سرمی میندازول افزایش یابد و در این صورت کیست‌هایی که قبلاً "پاک نشده‌اند کاملاً"

به ۵ درصد کاهش یافت. در پرتونگاری ریه تقریباً کیست‌ها از بین رفته بودند؛ گرچه در انتهای درمان بیمار چندین مرحله خونریزی همراه با سرفه (هموپتیزی) داشت و کرم قلابداری را با سرفه بالا آورد ولی در حال حاضر وضع او خوب و رضایتبخش است و پرتونگاری ریه هم هیچ کیستی را نشان نمی‌دهد (۳).

بیماران چهارم و پنجم

دو مرد ۲۲ و ۲۸ ساله که سه ماه سرفه بدون خلط خونی داشتند، به بیمارستان مراجعه کردند. سابقه ازدست دادن وزن، تب و عرق شبانه را ذکر نمی‌کردند. معاینه جسمانی طبیعی بود. آزمون کازونی آنها مثبت بود و لوکوسیتوز نداشتند، اما اتوزینوفیلی مشاهده شد. پرتونگاری ریه چندین کیست را نشان داد. درمان با میندازول به میزان ۳۰ میلی‌گرم، برای هر کیلوگرم وزن بدن برای هر دو بیمار شروع شد. بعد از درمان تا اندازه‌ای ریه از وجود کیست‌ها پاک شد.

بحث

گرچه آزمون‌های زیادی برای تشخیص کیست هیداتیک بکار برده می‌شود مثل Hydatid Complement Fixation فلورسنت آنتی‌بادی (Fluorescent Antibody) هماگلوتیناسیون غیرمستقیم (Indirect Hemagglutination) ایمونوالکتروفورز (IEP) و آگلوتیناسیون لاتکس (Latex agglutination) که از بین آنها ایمونوالکتروفورز خیلی حساس و دقیق است ولی ما تشخیص خود را بر مبنای یافته پرتوشناختی، اسکن سونوگرافی و حالت بالینی بیمار قرار دادیم. درست است که تست کازونی مثبت بود ولی می‌دانیم که امروزه این آزمون به علت حالت مثبت کاذبی که دارد به حد کافی دقیق نیست و لذا کاربرد ندارد (۱).

وقتی که کیست زنده است IgG (گاماگلوبولین G) مخصوص به آن به میزان قابل توجهی مشخص می‌شود و آنرا آلرژن اصلی می‌نامند و پادگن ۵ خوانده می‌شود؛ و با از بین رفتن لایه ژرمینال (Germinal) پادگن پائین آمده یعنی سطح پادتن کاهش می‌یابد (۲). هر کیست دارای سه لایه است: لایه خارجی که فیبروبلاست است و کلسیفیه می‌شود، لایه وسط که هیالینیزه می‌شود، و لایه داخلی که

جواب می‌دهند (۵ و ۶). ولی باید در نظر داشت که این دارو همراه با تگرتول (کاربامازپین) و یا دیلاننن داده نشود که سطح پلاسمایی مبندازول را پایین می‌آورند (۷).

نتیجه

با وجود این اطلاعات هنوز نمی‌توان با قاطعیت، اثر کامل مبندازول را بر کیست هیداتیک بیان نمود. اگر چه می‌توان گمان کرد که روی کیست اثر گذاشته باعث پاره شدن و چروکیدگی آن می‌شود. در کبد، پارگی آن به داخل درخت صفراوی است (۸-۱۲). پاره شدن کیست هیداتیک به درون مجاری صفراوی در ۱۲/۵ درصد بیماران دیده می‌شود که یکی از عوارض خطرناک بوده و باید جراحی شود؛ از طرفی باید در نظر داشت در هر بیماری که مجاری سیستیک و انسداد داشته و با یک نقص (defect) در کبد همراه باشد باید احتمال پارگی کیست هیداتیک کبد را در نظر داشته باشیم (۱۳، ۱۴ و ۱۵). پارگی در ریه به داخل نایژه یا حفره جنب است (۱۶، ۱۷، ۱۸).

مبندازول داروی چندان بی‌ضرری هم نیست، خصوصاً وقتی که آغاز استفاده از آن به مقدار زیاد باشد. از جمله عوارض آن در انسان می‌توان از تهوع، اسهال، درد شکم، خارش، سرگیجه، سردرد و بالا رفتن SGPT، SGOT، فسفاتاز قلیائی و اوره نام برد؛ که گاهی هیپاتیت را هم ذکر می‌کنند (۳، ۱۹). بررسی در موشها نشان داد که وقتی به ازاء هر کیلوگرم ۴۰ میلی‌گرم از این دارو داده شود با جلوگیری از اسپرمتوزن و استتاله لوله‌ها باعث صفر (آتروفی) بیضه می‌شود (۳)؛ ولی در انسان هنوز چنین عارضه‌ای گزارش نشده است.

عده‌ای معتقدند که میزان ۶۰ میلی‌گرم از آن به ازاء هر کیلوگرم وزن بدن پلاکت‌ها را پایین آورده و دپرسیون گویچه‌های سفید (لکوپنی) همراه با آلپوسی را باعث

مراجع

1. Edwin P Maynard III, et al: Case records of the Massachusetts General Hospital. An elderly man with a mass in the right upper quadrant. N E J M 300: 25, 1979
2. Dessaint J-P, et al: The journal of immunology 29: 813, 1975
3. Beard T C, Rickard M D, et al: Medical treatment for hydatid disease. Med J Aust 1: 633, 1978
4. Dani S M, Brucher G, et al: Treatment of hepatic hydatid disease. B M J 2: 1356, 1977
5. Bekhti A, Pirotte J, et al: Cimetidin increases serum mebendazole Concentrations. Implications for treatment of hepatic hydatid cysts. Br J clin Pharmac 24: 390-392, 1987

می‌شود؛ بنابراین، از آلبندازول (۱۰ میلی‌گرم برای هر کیلوگرم وزن بدن) استفاده کرده‌اند (۲۰).

ما به بیماران خود، به ازاء هر کیلوگرم وزن بدن، ۳۰ تا ۴۰ میلی‌گرم از این دارو - به مدت ۹ تا ۱۲ ماه - دادیم و بیماران دچار عارضه‌ای نشدند، گرچه مقدار ناچیزی از مبندازول جذب می‌شود ولی هرگاه میزان بالایی از این دارو و در مدت طولانی داده شود باید مواظب عوارض آن باشیم. در حیواناتی که با این دو دارو (مبندازول و آلبندازول) مورد آزمایش قرار گرفتند به تراتوژن (Teratogen) دچار شدند. ولی در مورد انسان گزارشی در دست نیست. البته بی‌خطر بودن این دارو در دوران حاملگی هنوز به اثبات نرسیده بنابراین نباید داده شود (۲۱، ۲۲، ۲۳). از طرفی گروهی از فلورو مبندازول (Fluoromebendazole) به میزان ۲ گرم در مدت‌های مختلف ۶ ماه، ۱۰ ماه و ۱۲ ماه استفاده کردند که نتیجه خوب بوده، عود و عارضه‌ای هم در پی نداشته است؛ همچنین این دارو برای درمان کیست هیداتیک منتشر هم موثر بوده است (۲۴).

این روش پزشکی در شرایطی به‌کار گرفته می‌شود که نتوان عمل جراحی را انجام داد زیرا هنوز هم برای کیست هیداتیک مفرد بهترین درمان، جراحی است، البته به شرط آنکه حال عمومی بیمار اجازه عمل را بدهد (۲۵-۲۸). چون بعد از عمل جراحی هم احتمال عود کیست وجود دارد (۲۹)، حتی افرادی که تحت عمل جراحی هم قرار می‌گیرند توصیه می‌شود که قبل و بعد از عمل مبندازول یا فلورومبندازول مصرف شود تا فعالیت لایه ژرمینال را متوقف کند تا از تکثیر جدید آن در زمان جراحی بگاهد.

همانطور که در مقدمه اشاره شد این نتایج با بررسی روی پنج بیمار بدست آمده است. امید که با ادامه این تحقیق و انجام مطالعه بر روی بیماران بیشتر، در آینده مقاله تکمیل‌تری ارائه کنیم.

6. Bekhti A, Schaa PS J-P, et al: Treatment of hepatic hydatid disease with mebendazole. Preliminary results in four cases. *B M J* 2: 1047-1051, 1977
7. Luder P J, Siffert B, et al: Treatment of hydatid disease with high oral doses of mebendazole. *Eur J Clin Pharmacol* 31: 443-448, 1986
8. Naglar, et al: Hydatid cyst of the liver rupturing into the biliary tract mimicking cholecystitis on hepatobiliary scanning. *The American J. of Gastroenterology* 80: 10, 1985
9. Suarez CA, Block F, et al: The role 99 mTc HIA/pipioa scanning in diagnosing cystic duct obstruction. *Ann surg* 191: 391 - 6, 1980
10. Papadimitriou J, Tsiftsis D, et al: Hydatid cyst of the liver ruptured into the biliary tract. *Curr Surg* 40: 339 - 46, 1983
11. Shemash, et al: Common bile duct obstruction caused by hydatid daughter cysts. *The American J. of Gastroenterology* 81: 4, 1986
12. Dagher IK, Havnonian AP: Intrabiliary rupture of hydatid cyst of the liver. *Ann Surg* 141: 263 - 7, 1955
13. Harris JD: Rupture of hydatid cysts of the liver into the biliary tract. *B J Surg* 52: 210-12, 1965
14. Moreira UF, Merono E, et al: Endoscopic retrograde cholangio pancreatography in Echinococcus (hydatid) cysts of the liver. *Gastrointest Radio* 10: 123-8, 1985
15. Coltone M, Amuso M, et al: Endoscopic retrograde cholangiography in hepatic hydatid disease. *B J Surg* 65: 107-8, 1978
16. Barrow JL: Hydatid disease of the liver. *Am J Surg* 135: 597, 1978
17. Hankins JR: Management of complicated hydatid cysts. *Ann Surg* 158: 0120-26, 1963
18. Papadimitriou J, et al: Surgical treatment of hydatid disease of the lung. *Surgery* 66: 488-91, 1969
19. Bekhti A, Pirotte J: Hepatitis due to mebendazole therapy. *Gastroenterol Clin Biol (France)* 11: 701-3, 1987
20. Morris D L, Dykes P W, et al: Albendazole, objective evidenc of response in human hydatid disease. *Journal of the American Medical Association* 253: 2053-2057 1985 b
21. Kevin C, Kain MD, et al: Recurrent hydatid disease during Pregnancy. *A J Obstetric Gynecology* 159: 1216-7, 1988
22. Rahman MS, Rahman J, et al: Obstetrical and gynecological presentation of hydatid disease. *Br J Obstet Gynaecol* 89: 665-70, 1982
23. Semchyshyn S: Echinococcus discovered during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 118: 283-4, 1974
24. Bouree P, Molimand R, et al: Treatment of echinococcosis. *Br J* 1: 301, 1978
25. Amir Jahed AK, Fardin R, et al: Clinical Echinococcosis. *Ann Surgery* 182: 541--546, 1975
26. Saidi F: Surgery of hydatid disease. *WB Saunders, Phil*, 1976
27. Saidi F, Nazarian I: Surgical treatment of hydatid cysts by freezing of cyst wall and instillation of 0.5 per cent silver nitrate solution. *NEJM* 284: 307, 1971
28. Saidi F: A new approach to the surgical treatment of hydatid cysts. *Ann R cell Surg Engl* 59: 115 -118, 1977
29. Mottaghian H, and Saidi F: Postoperative recurrence of hydatid disease. *Br J Surg* 165: 237-242, 1978