جمهـــــــــــورية العـــــــــراق
وزارة التعليم العالي والبحث العلمي
جامعة القادسية – كلية التربيـــــــة
قسم علوم الحيـــــــــــــــاة

دراسة تأثير وقت بدء المعالجة بالبندازول ومدتها على منع تكرار الاصابة بداء الاكياس العدرية (Hydatidosis) في الجرذان البيض

بحث يقدم به الطالبان

عباس فاضل عباس – شهد صالح كاظم

كجزء من متطلبات نيل درجة البكالوريوس في قسم علوم الحياة

بأشراف الاستاذ الدكتور

هادي مدلول الميـــالي

١٤٣٩هـ ٢٠١٨م

بسم الله الرحمن الرحيم

قَالُوا سُبْحَانَكَ لَا عِلْمَ لَنَا إِلَّا مَا عَلَّمْتَنَا إِنَّكَ أَنْتَ الْعَلِيمُ الْحَكِيمُ

صدق الله العلي العظيم

سورة البقرة : الآية : (٣٣)

الشكر والتقدير

لابد لنا ونحن نسير مسيرتنا الأخيرة في الحياة الجامعية من وقفة نعود إلى سنين قضيناها في رحاب الجامعة مع أساتذتنا المحترمين الذين قدموا لنا الكثير ساعين وباذلين جهودا كبيرة في بناء جيل الغد لبعث الأمة من جديد ....

وقبل إن نمضي نقدم أسمى آيات الشكر والامتنان والتقدير والمحبة والاعتزاز إلى الذين حملوا أقدس رسالة في الحياة ...

إلى الذين أمهدوا لنا طريق العلم والمعرفة ...

إلى جميع أساتذتنا الأفاضل في كلية التربية – قسم علوم الحياة

واخص بالتقدير والشكر الدكتور هادي مدلول الميالي .

الإهداء

لا يطيب النهار إلا بطاعتك ولا يطيب الليل إلا بـذكرك ولا تطيـب الآخـرة إلا بعفـوك ولا تطيب الجنة إلا برؤيتك (**الله جل جلالة**).

إلى من بلغ الرسالة وأدى الأمانة ونصح العالم إلى نبي الرحمة ونور العالمين (**سيدنا محمـد صلى الله عليه واله وسلم**)

إلى من كلله الله بالهيبة والوقار إلى من علمني العطاء بدون انتظار إلى مـن احمـل اسمـه بكـل افتخار وستبقى كلماتك في ذهني اليوم وفي الغد والى الأبد بها اهتدي (**والدي العزيز)**

إلى ملاكي في الحياة وسر وجودي والى سر ابتسامتي والى من علمـتني معنـى الحـب والحنـان والرحمة (**والدتي العزيزة**)

إلى من أرى التفاؤل بعينيهم والسعادة فيهم والى شعلة الذكاء والنور إخـواني الأعـزاء وجميـع الأصدقاء.

إلى من شاركني وساعدني في تقديم البحث وبالأخص **الدكتور هادي** مدلول

الخلاصة :

اظهرت النتائج ان اكثر الاعضاء المعرضة للاصابة بالاكياس المائية هي الكبد تليها الرئتين حيث كان عدد الحيوانات المصابة بالاكياس المائية في الكبد هو 15 حيواناً من مجموع الحيوات المصابة البالغة 18 حيواناً اما الحيوانات المصابة في الرئتين فكانت 3 حيوانات من مجموع الحيوانات المصابة ولم تظهر اي اصابة في اعضاء الجسم الاخرى .

كذلك اظهرت نتائج المعالجة بعقار البندازول وجود فروق معنوية مهمة جدا بين المجموعة التجريبية المعالجة بالبندازول بعد 24 ساعة من الاصابة بالرؤوسات الاولية وبين مجموعة السيطرة الموجبة عند مستوى احتمالية ($P<0.05$) وكانت هي الافضل حيث كان عدد الحيوانات المصابة حيوان واحد فقط من مجموع الحيوانات البالغة 5 حيوانات ومعدل الاكياس 0.2 كيس /حيوان مقارنة بمجموعة السيطرة الموجبة حيث كانت جميع الحيوانات الخمسة مصابة بالاكياس المائية ومعدل الاكياس 8.6 كيس/ حيوان والكفاءة العلاجية للعقار هي 97.6% .

اما المجموعة المعالجة بعد 7 ايام من الحقن بالرؤوسات الاولية فقد الكفاءة العلاجية للبندازول اقل من المجموعة الاولى حيث بلغت 86.5% اما الحيوانات المعالجة بعد 14 يوما من الحقن بالرؤوسات الاولية فقد كانت الكفاءة العلاجية للبندازول منخفضة جدا واقل من المجموعتين السابقتين حيث بلغت 60.4 % مقارنة بمجموعة السيطرة الموجبة.

واما المجموعة الرابعة والتي عولجت بعقار البندازول بعد 30 يوما من الحقن بالرؤوسات الاوليةفقد كانت الكفاءة العلاجية للعقار معدومة والنتائج مشابهة لمجموعة السيطرة الموجبة حيث كانت الكفاءة العلاجية للعقار صفراً وعدد الحيوانات المصابة 5l5 حيوان.

من خلال نتائج الدراسة اعلاة يمكن ان نستنتج ان افضل وقت للمعالجة بعقار البندازول هو بعد 24ساعة من الحقن بالرؤوسات الاولية وذلك لمنع تكون الاكياس المائية حيث لم تظهر اي اصابة في الحيوانات المعالجة يليها المعالجة بعد اسبوع من الحقن حيث كانت نسبة الاصابة اقل من بقية المجامبع الاخرى ولاتوجد اي فائدة من المعالجة الدوائية بعد اسبوعين او شهر من الحقن بالرؤوسات الاولية حيث نمت وتطورت الاكياس المائية في الحيوانات المحقونة بالرؤوسات الاولية للطفيلي ولم يظهر العقار اي كفاءة في معالجتها ومنع تكونها . وهذه النتائج يمكن عكسها على المعالجة في الاشخاص المصابين بالمرض بعد اجراء العمليات الجراحية لمنع تكرار الاصابة لديهم بعد اجراء دراسة موسعة على على الانسان .

المقدمة Introduction

يعد داء الأكياس العدرية او المائية Hydatid cystic disease (HCD.) أو ما يسمى بداء المشوكات الكيسي Cystic echinococcosis (CE) من الأمراض المهمة المشتركة بين الإنسان والحيوان Anthropo zoonotic disease (Kharebov *et al*.,1997) ، وهو من الأمراض المتوطنة صعبة العلاج (Al-Mayah *et al.*,2012) . يتسبب هذا المرض عن إصابة الإنسان أو الحيوان بالطور اليرقي للدودة المشوكة الحبيبية *Echinococcusgranulosus* التابع لعائلة Taeniidae (يونس وآخرون ، 2011) والتي يمكن أن تهاجم أي عضو في جسم المضيف الوسطي(Kismet *et al*., 2008) .

عُرفت الأكياس العدرية Hydatid cystic منذ القدم، وهي احد الأمراض الوبائية الخطيرة والتي تؤذي الإنسان من الناحيتين الطبية والاقتصادية في معظم أنحاء العالم (Pawlowski,1997) ولها أسماء عديدة منها داء المشوكات الحبيبية Echinococcosis وداء المشوكات الكيسي Cystic Echinococcosis وداء الأكياس العدرية Hydatidosis وداء الأكياس العدرية أحادي الفجوة Unilocularhydatidosis (Roberts and Janovy , 2000).

ذكر Hayajneh وجماعته (2014) أن هذا الداء واسع الإنتشار في دول الشرق الأوسط ، لا سيما المجتمعات الريفية والتي يعيش فيها الإنسان ويكون على إتصال وثيق بالحيوانات العاشبة (مضائف وسطية) والكلاب إذ تكون الكلاب مضائف نهائية . و أوضح البحراني (2012) أن داء الأكياس العدرية هو من الأمراض المتوطنة في العراق إذ يصيب بشكل أساس الفص الأيمن من الكبد والرئتين فينمو الكيس العدري أو عدة أكياس عدرية في الكبد مثلاً بعد تناول الإنسان الطعام الملوث ، ومن مضاعفات هذا المرض ، إنفجار الكيس العدري في القنوات الصفراوية المتصلة تشريحياً بالكبد فينتشر الإلتهاب الطفيلي (الكيس العدري) عبر أعضاء الجسم الأخرى ، وهو من النوع المتكرر غالبا (الميالي ،1997) .

ينتشر المرض في كثير من البلدان العربية ومنها ليبيا والسودان ومصر ولبنان وسوريا والجزائر وفلسطين والعراق بشكل خاص وغيرها ، فضلا عن شمال وشرق وجنوب أفريقيا وبحر قزوين وغرب وجنوب أوربا وبعض أقطار أمريكا الجنوبية عالية التوطن لهذا الداء Hyper endemic (Spinella and Marcello, 2001)

أشارت دراسة McManus (1989andSmyth) الى ان هذا المرض ينتشر في مناطق كانت في السابقخالية منه بشكل مطلق مثل أمريكا الشمالية وكندا . وتم ملاحظة أن نسبة الإصابة بهذا المرض في المناطق الريفية تكون مقاربة إلى النصف من المائة ويعود السبب إلى كثرة تربية حيوانات المزرعة وتواجد آكلات اللحوم مما يساعد على اكتمال دورة حياة هذا الطفيلي الذي يحتاج إلى المضيف الوسطي والمضيف النهائي (الكلاب والذئاب والضباع والفهود وحيوانات ضارية أخرى) ، وتزداد نسبة الإصابة في مدة الطفولة نتيجة لعب الاطفال مع الكلاب (Karakay , 2007) ، أن الكلاب تبقى من أكثر المضائف الملائمة لهذه الديدان في البلد ، على الرغم من أن الكلاب المتوحشة ولاسيما ابن آوى يمكن أحيانا أن تعيش في أماكن تواجد الإنسان (العلوم الطبية لجامعة طهران،2012).

يتسبب داء الاكياس العدرية Hydatidosis في الإنسان والمضائف الوسطية الأخرى مثل الأغنام والأبقار والجاموس والجمال والخيول وغيرها من الحيوانات) عن الطور اليرقي larvae لطفيلي المشوكات Echinococcus والذي يضم أنواع عديدة اهمها طبياً النوع الحبيبي *E. granulosus* والنوع الحويصلي *E. multilocularis* وهذا الطور يمكن أن يهاجم أي عضو في جسم المضيف الوسطي (Kismet *et al*., 2008) .

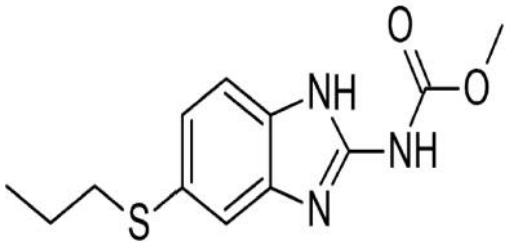
يعود سبب هذا المرض إلى عاملين مهمين الأول هو عدم أمكانية معرفة الإصابة في المراحل الأولى منذ ظهور المرض كونه لا يظهر أعراضاً مرضية إلا بعد زيادة حجم الكيس (Andersen *et al*.,1991) مما يؤدي إلى الضغط على الأنسجة المجاورة له ، أما الثاني فهو فقدان الوسائل العلاجية، ويشبه هذا الداء إلى حد كبير في حدة انتشاره الأورام السرطانية في مرحلة الانبثاث Metastasis حيث تنتشر هذه الأكياس في كل أجزاء الجسم ويكاد لا ينجو منها موقع في الجسم عدا الشعر والأظافر(الغراوي ،2004).

يعد هذا المرض من الأمراض المتوطنة في العراق والمؤثرة اجتماعياً واقتصادياً فضلاً عن تأثيره في الناحية الصحية للإنسان مما دفع العديد من الباحثين إلى التحري عن أساليب متعددة للعلاج وان كان التدخل الجراحي يعد من أهم طرائق العلاج وعلى الرغم من المشاكل الخطيرة التي يتعرض لها المريض أثناء الجراحة ، والتي يصعب أجراؤها أحياناً ويتعذر في أحيان أخرى (Elissondo*et al*., 2002) كون المريض غير مؤهل جراحيا بسبب العمر أو التخدير أو الإصابة بأمراض أخرى خطيرة (immune compromised patients) أو وقوع الكيس في أماكن يصعب على الجراح التعامل معها كما في أكياس الدماغ أو القلب أو العمود الفقري ومن هنا جاءت أهمية استعمال مواد أو مستخلصات ذات طبيعة كيميائية مختلفة قد تساعد في معالجة المرضى (AL-Humairy,2010) ، وظهرت أهمية العلاج الكيميائي كبديل للعلاج الجراحي في حالات الإصابة المبكرة أو المتعذرة جراحياً حيث أعطى نتائج شفائية للكثير من الحالات (الطرفي،2005) .

والبندازول Albendazole مضاد حيوي واسع المدى تم اكتشافه لأول مرة في عام 1972 من قبل مختبرات الصحة الحيوانية في سميث كلاين .يستخدم في علاج مجموعة متنوعة من الديدان الطفيلية مثل الديدان الشريطية والديدان الدبوسية الناتجة عن الحيوانات ، ويستخدم أيضا لعلاج الاصابات الناجمة عن الإصابة بالدودة الخطافية والدودة السوطية ودودة الاسكارس وعلى وجه الخصوص الاصابات الناجم عن دودة المشوكات الحبيبية الش ريطية Hydatidosis ، التي يتمثل بوجود اكياس في الكبد وفي الرئتين او الدماغ او الناجم عن يرقة الدودة ل شريطية او المذنبة (Cysticercosis) التي مصدرها من الخنازير و التي تضر بالدماغ ايضا بالاضافة الى ذلك يستخدم هذا الدواء لعلاج اصابات (Trichuris) التي تسببها الدودة الخطافية و الدودة السوطية (Pinworm).

وهو يتوفر المضاد بالاسماء التجارية التالية ، Eskazole ، , Andazol ,Vermin Albenda و albenza

والبيندازول من الأدوية الطاردة للديدان ، حيث يعمل على منع نمو وتكاثر الديدان في جسم الإنسان وذلك بتثبيط إنتاج جزيئات الطاقة. ATP التي تستمد منها الديدان طاقتها وبالتالي يقل نشاطها وعدم قدرتها على الحركة مما يؤدي إلى موتها .



التركيب الكيميائي للبندازول Albendazole

ويعد البندازول Albendazole و الميبندازول Mebendazole من اكثر العقارات الطبية المستخدمة في علاج الاكياس المائية قبل وبعد العمليات الجراحية والعلاج بالبندازول اكثر فاعلية وكفاءة من العلاج بالميبندازول في علاج الاكياس قبل وبعد العمليات الجراحية و يعطي نسبة شفاء من الأكياس المائية بنسبة 40- 50 بالنسبة

لعلاج الأكياس المائية في الكبد وفي 30 % من الحالات فإنه يحصل تقلص في حجم الاكياس ، وهناك 20 % لا يحصل فيها أي تحسن مع العلاج الدوائي، وقد يحتاج العلاج في مثل هذه الحالة إلى فترة قد تطول عدة أشهر، ويتم المتابعة بمتابعة حجم الأكياس، ويتم العلاج بأخذ الدواء لمدة 4 أسابيع، ثم التوقف عنها لمدة أسبوعين، ثم إعادة العلاج مرة أخرى لمدة 4 أسابيع، ثم التوقف أسبوعين، وهكذا.

والعلاج للمرضى الذين يزنون أقل من 60 كلغ ، تعطى جرعة بمقدار 10- 15 ملغ لكل كلغ في اليوم ، وتبلغ الجرعة القصوى 800 ملغ في اليوم تؤخذ مع الوجبات لمدة 8-30 يوم .
ومعظم الحالات تحتاج للعلاج من 3 - 6 أشهر، وفي بعض الحالات قد يحتاج العلاج لمدة سنتين، حسب الحالة، إلا أن مفعول الأدوية يظهر بعد ثلاث شهور من العلاج .
وفي دراسات اخرى ظهر ان استخدام Albendazole مع Prazequantil يعطي نتائج جيدة أفضل من استخدام البندازول لوحدة.
وجرعة الالبيندازول المعتمدة هي من 10 - 15 ملغ يوميا، ويتم متابعة المريض في البداية كل أسبوعين، بتحليل الدم، وتحاليل الكبد لمدة 3 شهور، ثم بعد ذلك كل 4 أسابيع .
وعلى الرغم من أن هذا المرض قد جذب أنظار معظم العاملين في الحقل الصحي من أطباء وأطباء بيطريين وباحثين في مجال الطفيليات ، فلا تزال هنالك فجوات مهمة في المعلومات التي يجب أن تتوفر عن هذا الطفيلي ولو توفرت لكان بالإمكان أن تؤثر تأثيراً واضحاً في علاجه وطرائق الوقاية منه والسيطرة عليه (الغراوي ،2004).

- تكرار المرض Reoccurrence

يعد تكرار المرض Reoccurrence وعودة الاكياس المائية بعد العمليات الجراحية واحدة من اهم المشاكل بعد العمليات الجراحية للاكياس المائية في الانسان ونسب تكرار الاكياس تتراوح مابين 10-30% من المرضى المعالجين جراحيا وهذة النسبة تعد عالية بعد العمليات الجراحية الدقيقة . ويعد المرض من النوع المتكرر في العراق حيث تعود الاصابة مرة اخرى في اغلب المصابين .وفضلا عن العمليات الجراحية وصعوبتها وكلفتها فان عودة الاكياس تكون مرتبطة عادة بالاعتلال الصحي والوفيات للمصابين بسبب ان العمليات الجراحية غالبا ماتكون غير ناجحة بسبب تكرار الاصابة مرة اخرى ، ويمكن ان يعزى سبب تكرار الاصابة بعد العمليات الجراحية وتعزوها المصادر الطبية الى عدة اسباب منها وجود اكياس عدرية صغيرة وغير متميزة (تكرار اولي Initial recurrence)بحيث لايمكن تشخيصها بواسطة طرق التشخيص المعروفة بواسطة السونار US او الاشعة التلفزيونية CT.وبعد 1-5 سنوات تنمو و تكبر وتحتاج الى عملية جراحية ثانية او انفجار للكيس اثناء العملية الجراحية يؤدي الى تدفق وانتشار السائل الكيسي في التجويف البطني (Secondary recurrence).

وبتجنب هذة العوامل سجل بعض الباحثين نسبة تكرار اقل من 10% اعتمادا على التقنيات الجراحية الحديثة وخصوصا تقنية المنظار حيث سجلت نسبة تكرار للاصابة بالاكياس العدرية في الكبد اقل من 3% مقارنة بالعمليات الجراحية الاعتيادية .
يمكن خفض نسبة تكرار الاصابة بالاكياسالعدرية بواسطة ثلاث طرق اساسية هي الازالة الجراحية الكاملة لكل مكونات الكيس العدري مثل الطبقة الخارجية والداخلية وكذلك الاكياس البنيوية daughter cysts او اخذ الاحتياطات الدفيفة لمنع تسرب مكونات الكيس العدري بواسطة حقن مواد خاصة وحماية الاعضاء المحيطة بالكيس من ان تصبح بتماس مع المواد الخارجة من الكيس او مكونات الكيس اما الطريقة الثالثة هي قتل الطفيليات الحية بواسطة عقارات طبية مضادة للديدان Antihelminthic therapy مناسبة قدر الامكان.
وتعتبر هذة الطريقة هي من افضل الطرق لمنع تكرار الاصابة وعودة الاكياس مرة ثانية .

ان العلاج الاساسي لداء الاكياس العدرية هو الازالة الجراحية بشكل عام و تتراوح نسبة تكرار الاصابة او عودة المرض مرة ثانية بعد العملية الجراحية بنسبة عالية . ومن الدراسات حول الموضوع في الانسان وجد Ali et al. (2006) ان من بين33 من المرضى (75%) من الذين تم متابعة حالاتهم لمدة 11 شهرا بعد العمليات الجراحية كانت هناك اربعة حالات تكررت اصابتهم بالاكياس مره اخرى خلال هذة المدة . ولاحظ John etal.(2012)ان نسبة تكرار الاصابة في المرضي كانت عالية بعد العمليات الجراحية حيث تراوحت بين 6% -22.0% .بينما وجد Tirado et al. (2017) ان من بين 217 مريضا تمت دراستهم كان هناك اشخاص تكررت اصابتهم بالاكياس المائية بعد المعالجة ولاحظ ان 11.3 % من المصابين تكررت لديهم الاصابة بالاكياس

تعد عودة الاصابة بالاكياس المائية بعد العمليات الجراحية واحدة من اهم المشاكل بعد العمليات الجراحية للاكياس المائية في الانسان ونسب تكرار الاكياس تتراوح مابين 10-30% من المرضى المعالجين جراحيا وهذة النسبة تعد عالية بعد العمليات الجراحية الدقيقة وكون المرض من النوع المتكرر في العراق حيث تعود الاصابة مرة اخرى في اغلب المصابين بعد العمليات الجراحية رغم المعالجة بالمضادات الطفيلية بعد العملية الجراحية ونظرا لعدم وجود دراسات سابقة في العراق لتحديد الوقت الامثل لبدء المعالجة بالعقار ومدة استمرار المعالجة لمنع تكرار الاصابة فانى الدراسة الحالية تهدف الى :

1-دراسة دور عقار البندازول عن طريق التجريع الفموي في خفض ومنع تطور الاكياس العدرية في الحيوانات المختبرية (الجرذان البيض).

؟- دراسة تاثير وقت بدء المعالجة بالبندازول في منع تكرار الاصابة بالاكياس العدرية في الحيوانات المختبرية المخمجة تجريبيا بالرؤيسات الاولية لطفيلي المشوكة الحبيبية من الاغنام .

طرائق العمل Methods :

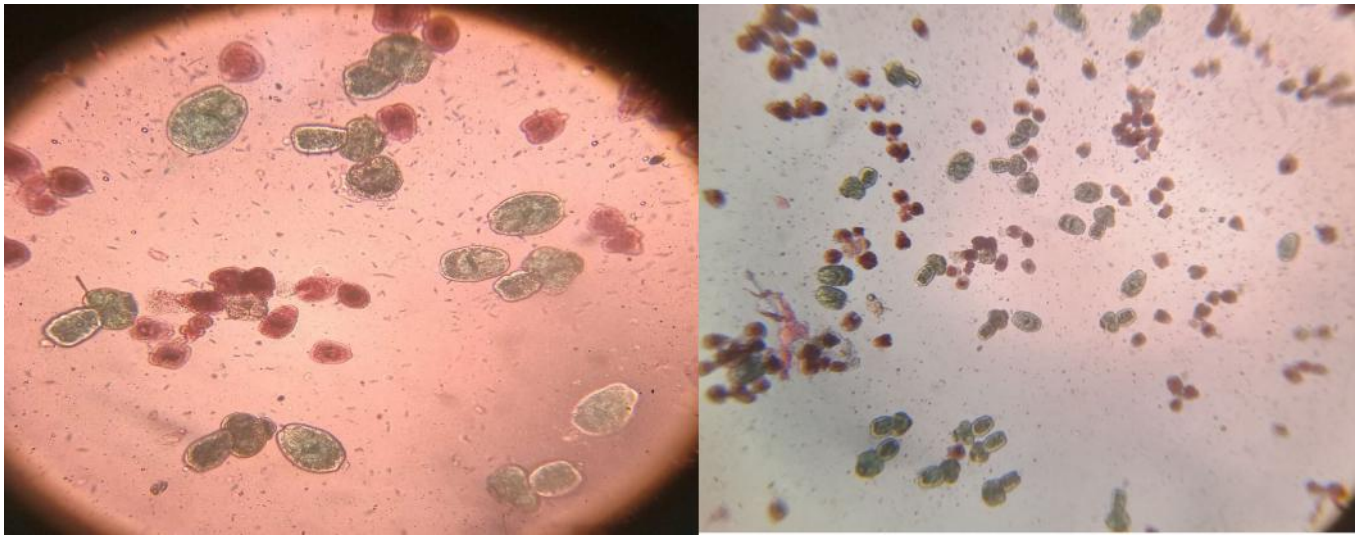
تحضير الرؤيسات الاولية للطفيليpreparation of parasite protoscolices :

تم الحصول على الرؤيساتprotoscolices للاكياس المائية الخصبة من كبد و رئات الاغنام المصابة طبيعيا بداء الاكياس العدرية بعد ذبحها في المجزرة ووضعت في أكياس بلاستيكية نظيفة ثم وضعت في صندوق مبرد يحوي على الثلج ونقلت إلى قسم علوم الحياة، كلية التربية، جامعة القادسية . تم تعقيم السطح الخارجي للكيس باستخدام الإيثانول 70% قبل فتح الكيس وتشريحة للحصول على الرؤيسات الاولية.

الصورة (1) كبد اغنام مصاب اصابة كثيفة بالاكياس المائية

قياس حيوية الرؤوسات الاولية protoscolicesvlability :

تم قياس حيوية الرؤوسات الاولية من خلال اخذ 200 مايكروليتر من سائل الكيس العدري وخلطت مع 200 مايكروليتر من 1% من محلول صبغة الايوسين المائية في انبوبة اختبار دقيقة وتركت للحضن لمدة 20 دقيقة وتم قياس حيوية الرؤوسات الاولية بواسطة المجهر الضوئي حيث تعد الرؤوسات التي تاخذ صبغة الايوسين الحمراء (الرؤوسات الحمراء) غير فعالة (ميته)non viable بينما الرؤوسات التي لا تصطبغ بصبغة الايوسين (الرؤوسات الخضراء)تعدفعالةحيوياviable(Taran*et al*. ',2009) .



الصورة (2) توضح حيوية الرؤوسات الاولية باستخدام صبغة الايوسين

حساب عدد الرؤوسات الاولية الحية counting of viable Protoscolices:

تم حساب عدد الرؤوسات الاولية الحية بعد تقدير حيويتها حسب طريقة Al-Humairy (2010)حيث اخذ 10 مايكروليتر من السائل العدري بواسطة ماصة دقيقة micropipette ووضعت في طبق بتري وتم حساب الرؤوسات الاولية تحت مجهر تشريحي وكررت العملية ثلاث مرات . تم حساب الرؤوسات الحية في 1 مل من السائل العدري وحسب المعادلة التالية :

حيوية الرؤوسات الاولية في 1 مل = عدد الرؤوسات في 10 مايكرون x100 Al- Humairy (2010)

حقن حيوانات التجربة Injection of laboratory animals

تم حقن حيوانات التجربة ب مقدار 0.2 مل من محلول الرؤوسات الاولية النشطة يحتوي على حوالي 450 رؤوس اولي (2500/ 5 مل) في تجويف البريتون(I.P)intraperitongally بعد تعقيم المنطقة بواسطة الكحول الاثيلي% 70بأستخدام محقنة طبية سعة 1 ملليتر(2010) Al- HumairY .

تصميم التجربة Experimental design

تم استخدام حيوانات بعمر واحد تقريبا وتركت لكي تتكيف مع ظروف المكان ثم حقنت بسائل الرؤيسات الاولية للاكياس المائية بالاضافة الى مجموعتي السيطرة الموجبة والسالبة وكمايلي :

1- المجموعة التجريبية الاولى وشملت 5 حيوانات عولجت بعقار البندازول بجرعة (10 ملغم /كغم) عن طريق الفم بعد 24 ساعة من الحقن بالرؤيسات الاولية يوميا ولمدة شهر واحد وتركت لمدة 3 اشهر .
2- المجموعة التجريبية الثانية وشملت 5 حيوانات عولجت بعقار البندازول بجرعة (10 ملغم /كغم) عن طريق الفم بعد اسبوعين من الحقن بالرؤيسات الاولية يوميا ولمدة شهر واحد وتركت لمدة 3 اشهر .
3-المجموعة التجريبية الثالثة وشملت 5 حيوانات عولجت بعقار البندازول بجرعة (10 ملغم /كغم) عن طريق الفم بعد شهر من الحقن بالرؤيسات الاولية يوميا ولمدة شهر واحد وتركت لمدة 3 اشهر .
4-مجموعة السيطرة الموجبة وتشمل 5 حيوانات حقنت بسائل الرؤيسات الاولية للاكياس المائية وجرعت بالماء المقطر فقط يوميا لمدة شهرو بدون اي معالجة وتركت لمدة 3 اشهر.
5- مجموعة السيطرة السالبة وشملت 5 حيوانات تركت بدون حقن او معالجة وتركت لمدة 3 اشهر.

تم بعد انتهاء التجربة تشريح جميع الحيونات وحساب عدد الاكياس واقطارها واحجامها والاعضاء المصابة لكل حيوان ومقارنتها بمجموعة السيطرة الموجبة.

النتائج

تركت مجاميع الحيوانات التجريبية المعالجة بالبندازول وكذلك السيطرة حتى نهاية التجربة البالغة 3 اشهر حيث تم تشريح جميع الحيوانات لكل مجموعة وتم حساب عدد الحيوانات المصابة لكل مجموعة وعدد الاكياس لكل حيوان وموقعها في الجسم وكما مبين في الجدول (1) ادناه .

اظهرت النتائج ان اكثر الاعضاء المعرضة للاصابة بالاكياس المائية هي الكبد تليها الرئتين حيث كان عدد الحيوانات المصابة بالاكياس المائية في الكبد هو 15 حيواناً من مجموع الحيوات المصابة البالغة 18 حيواناً اما الحيوانات المصابة في الرئتين فكانت 3 حيوانات من مجموع الحيوانات المصابة ولم تظهر اي اصابة في اعضاء الجسم الاخرى .

كذلك اظهرت نتائج المعالجة بعقار البندازول وجود فروق معنوية مهمة جدا بين المجموعة التجريبية المعالجة بالبندازول بعد 24 ساعة من الاصابة بالرؤيسات الاولية وبين مجموعة السيطرة الموجبة عند مستوى احتمالية ($P<0.05$) وكانت هي الافضل حيث كان عدد الحيوانات المصابة حيوان واحد فقط من مجموع الحيوانات البالغة 5 حيوانات ومعدل الاكياس 0.2 كيس /حيوان مقارنة بمجموعة السيطرة الموجبة حيث كانت جميع الحيوانات الخمسة مصابة بالاكياس المائية ومعدل الاكياس8.6كيس/ حيوان والكفاءة العلاجية للعقار هي 97.6% (الصور3) .

الجدول (1) يوضح عدد الحيوانات المصابة بالاكياس المائية وعدد الاكياس ومعدلها والكفاءة العلاجية في الحيوانات المحقونة بالرؤيسات الاولية لطفيلي الاكياس المائية والمعالجة بعقار البندازول باوقات مختلفة بعد الحقن

نوع المعالجة	عدد الحيوانات المحقونة	عدد الحيوانات المصابة	موقع الاكياس			معدل عدد الاكياس	الكفاءة العلاجية
			كبد	رئتين	اخرى		
رؤيسات اولية + بندازول (10 ملغم لكغم) بعد 24 ساعة	5	1	1	-	-	0.2	97.6
رؤيسات اولية + بندازول (10 ملغم لكغم) بعد 7 ايام	5	2	2	-	-	1.5	86.5
رؤيسات اولية + بندازول (10 ملغم لكغم) بعد 14 يوما	5	5	32	-		3.4	60.4
رؤيسات اولية + بندازول (10 ملغم لكغم) بعد 30 يوما	5	5	41	-		8. 6	-
سيطرة موجبة رؤيسات اولية بدون معالجة	5	5	5	-	-	8.6	-

واظهرت **المجموعة المعالجة بعد 7** ايام من الحقن بالرؤيسات الاولية فقد الكفاءة العلاجية للبندازول اقل من المجموعة الاولى حيث بلغت **86.5%** وكانت نسب الاصابة اعلى من المجموعة الاولى وعدد الحيوانات المصابة هو **2 / 5** حيوان ومعدل عدد الاكياس هو **1.5** كيس / حيوان مقارنة بمجموعة السيطرة الموجبة **(الصورة 8)**

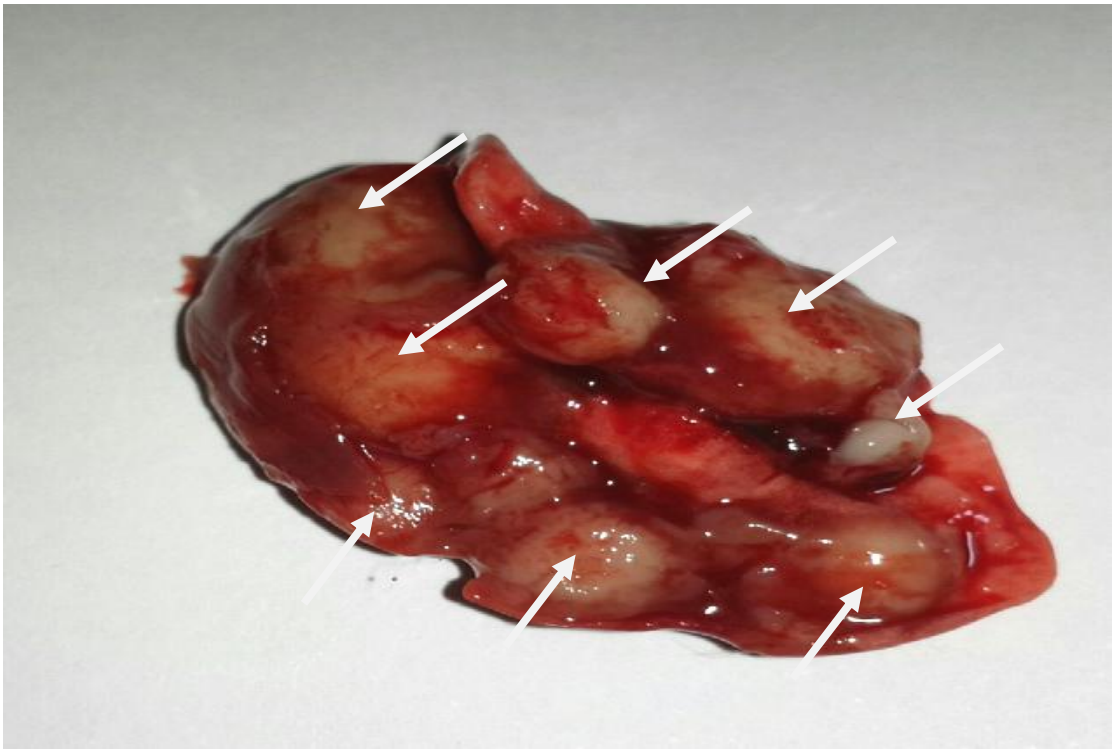
اما الحيوانات المعالجة بعد **14** يوما من الحقن بالرؤيسات الاولية فقد كانت الكفاءة العلاجية للبندازول منخفضة جدا واقل من المجموعتين السابقتين حيث بلغت **60.4 %** مقارنة بمجموعة السيطرة الموجبة وعدد الحيوانات المصابة هو **5l5** حيوان ومعدل عدد الاكياس هو **3.4** كيس /حيوان . **(الصورة 7)** .

واظهرت **المجموعة الرابعة والتي عولجت بعقار البندازول بعد 30** يوما من الحقن بالرؤيسات الاولية فقد كانت الكفاءة العلاجية للعقار معدومة والنتائج مشابهة لمجموعة السيطرة الموجبة حيث كانت الكفاءة العلاجية للعقار صفراً وعدد الحيوانات **المصابة 5l5** حيوان ومعدل عدد الاكياس المائية هو **8.6** كيس / حيوان وهي مشابهه لمجموعة السيطرة الموجبة ممايدل على عدم وجود اي ثأثير للمعالجة بالعقار . **(الصور 4).**

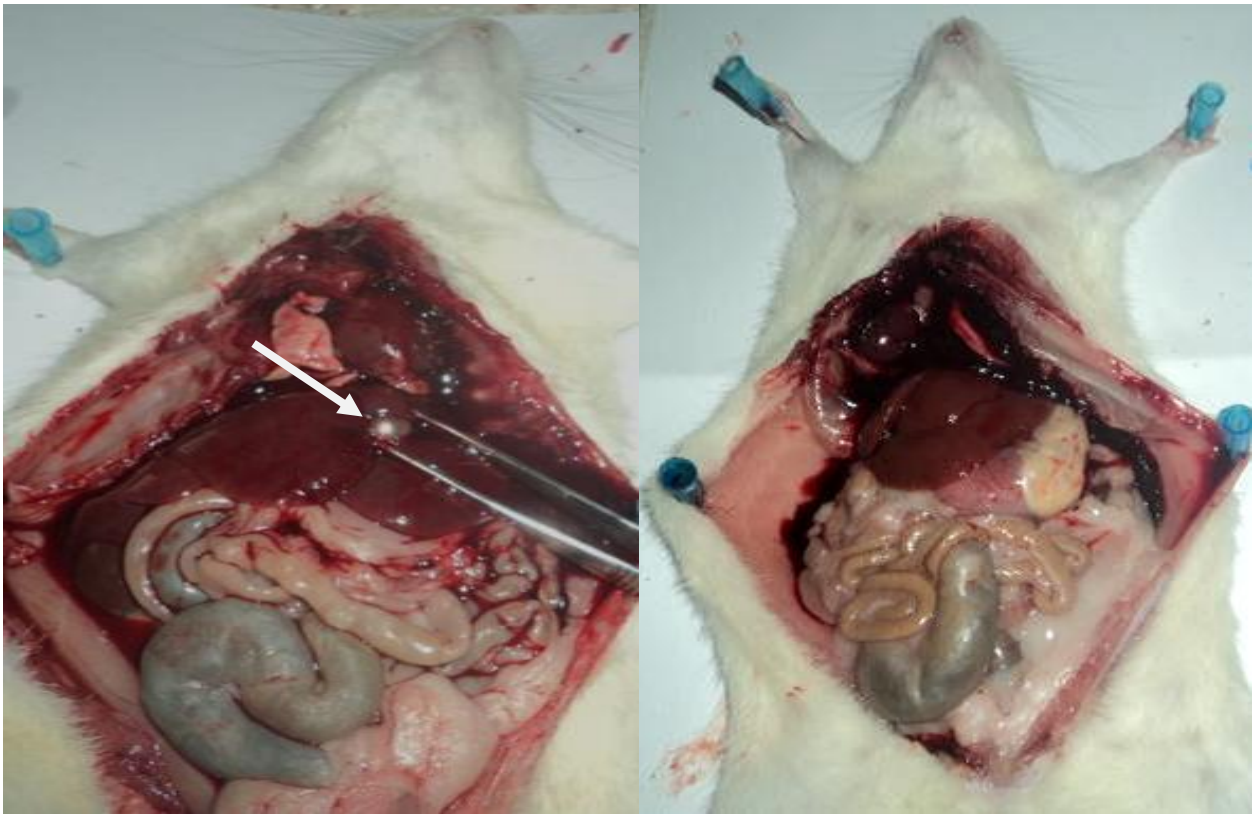
من خلال النتائج اعلاة اظهرت الدراسة ان افضل وقت للمعالجة بعقار البندازول هو بعد **24ساعة من الحقن** بالرؤيسات الاولية وذلك لمنع تكون الاكياس المائية حيث لم تظهر اي اصابة في الحيوانات المعالجة يليها **المعالجة بعد لسبوع من الحقن** حيث كانت نسبة الاصابة اقل من بقية المجامبع الاخربولاتوجد اي فائدة من المعالجة الدوائية بعد اسبوعين او شهر من الحقن بالرؤيسات الاولية حيث نمت وتطورت الاكياس المائية في الحيوانات المحقونة بالرؤيسات الاولية للطفيلي ولم يظهر العقار اي كفاءة في معالجتها ومنع تكونها .

الصورة (3) تملى كبد فئرلن مجموعة لسيطرة المحقونة بالرؤيسات الاولية للاكياس المائية وغيرالمعالجة بعقار البندازول ويلاحظ كثافة الاكياس المائية في الاعضاء الداخلية وكبر حجمها .

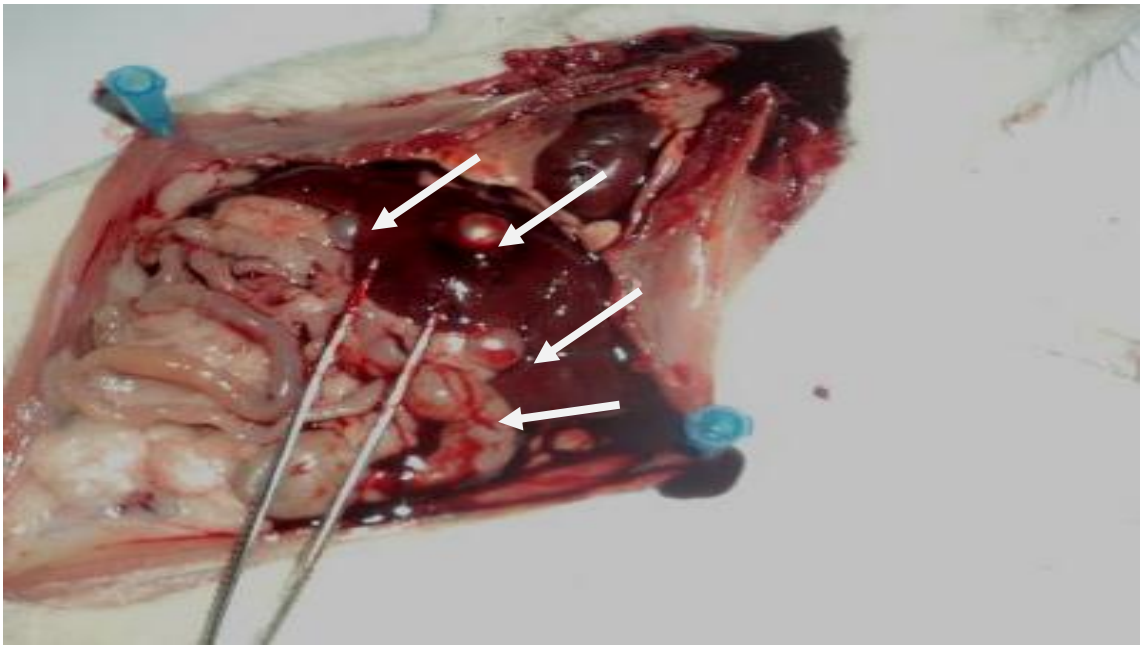
الصورة (4) تمثل احد الفئران المصابة بالاكياس المائية والمعالجة بعقار البندازول (10ملغم/كغم) بعد 30 يوماً من الحقن بالرؤوسات الاولية ويلاحظ عدم تأثير العقار و كثافة الاكياس المائية في الاعضاء الداخلية .



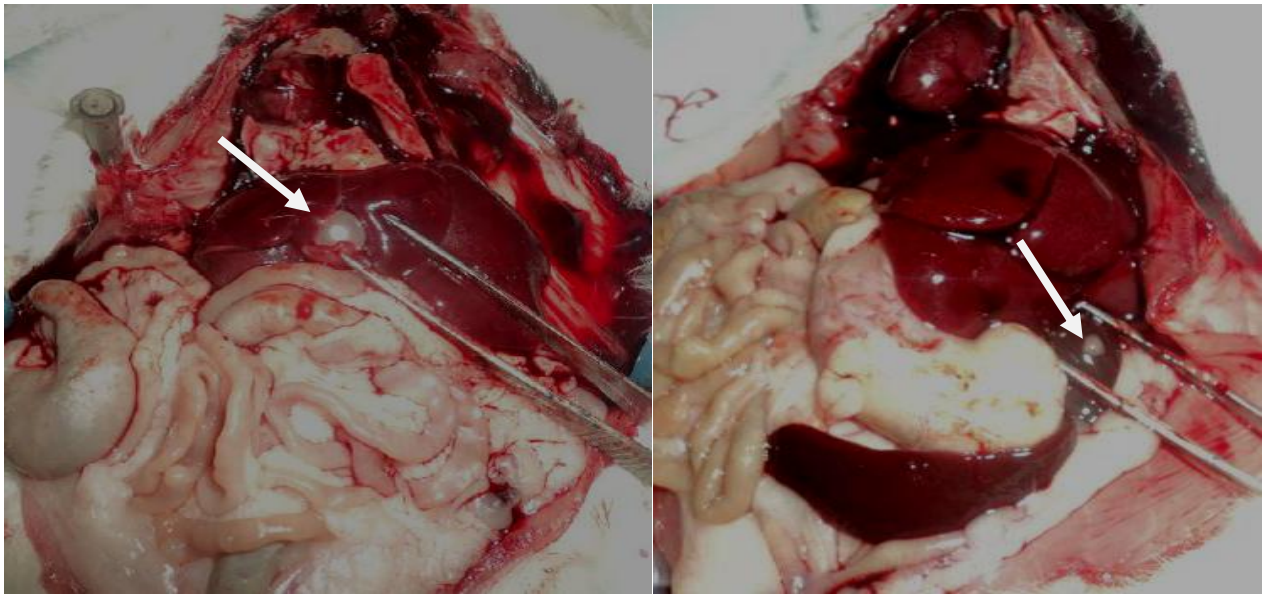
الصورة (5) تمثل كبد الفئران المصابة بالاكياس المائية والمعالجة بعقار البندازولي (10ملغم/كغم) بعد 30 يوماً من الحقن بالرؤوسات الاولية ويلاحظ كثافة الاكياس المائية في الاعضاء الداخلية وكبر حجمها نتيجة عدم تأثير المعالجة بالبندازولي .



الصورة (6) تمثل احد الفئران المصابة بالاكياس المائية والمعالجة بعقار البندازول (10ملغم/كغم) بعد 24ساعة من الحقن بالرؤويسات الاولية ويلاحظ خلوه من الاصابة بالاكياس واصابة بكيس واحد فقط في احد الفئران .



الصورة (7) تمثل احد الفئران المصابة بالاكياس المائية والمعالجة بعقار البندازول (10ملغم/كغم) بعد 14 يوماً من الحقن بالرؤويسات الاولية ويلاحظ ظهور الاكياس المائية في الاعضاء الداخلية بنسبة اقل واصغر حجماً من المجموعة (30 يوماً) .



الصورة (8) تمثل احد الفئران المصابة بالاكياس المائية والمعالجة بعقار البندازول (10ملغم\كغم) بعد 7 ايام من الحقن بالرؤيسات الاولية ويلاحظ صغر الاكياس المائية وفلتها في الاعضاء الداخلية بنسبة اقل من المجموعتين (30 و14 يوماً) .

المناقشة :

اظهرت نتائج المعالجة بعقار البندازول ان افضل وقت لبدء المعالجة بالعقار هو بعد 24 ساعة من الحقن بالرؤيسات حيث اظهر كفاءة علاجية عالية جداً (97.6%) في منع الاصابة وعدم تكون الاكياس المائية الناتجة عن الحقن بالرؤيسات الاولية في حيوانات التجربة مقارنة بمجموعة السيطرة غير المعالجة والمجاميع الاخرى التي تاخرت معالجتها بالعقار حيث كلما تأخر وقت بدء المعالجة كلما قلت الكفاءة العلاجية وازدادت نسبة الاصابة وهذة النتائج تتفق مع نتائج الدراسات السابقة مثل Morrisand. Taylor (1983 ,1988) حيث اشار الى ان المعالجة الفورية للحيوانات بعقار البندازول بعد الحقن بالرؤيسات الاولية اعطى نتائج جيدة جدا في منع الاصابة وتطور الاكياس المائية

ان استخدام العلاج الوقائي بالبندازول بعد العمليات الجراحية للاكياس المائية في الانسان مهم جدا في منع تكرار الاصابة وعودة نمو وتطور الاكياس في الجسم ولكن يجب اختيار الوقت الملائم لبدء المعالجة حيث لم ينجح العقار في منع الاصابة و تطور الاكياس عند تأخر المعالجة بعد اسبوعين او اكثر من الحقن بالرؤيسات الاولية حيث يظهر ذلك ان اكياس الطفيلي تصبح اقل حساسية للعلاج الكيميائي بالادوية بسبب تطورها وبدء تكون طبقات الكيس وتكون الطبقة المصفحة laminated layer وهذا يتعارض مع نتائج دراسة Morris *et al.,* (1985) في الاغنام والانسان حيث اظهرت جميع الاكياس حساسية للمعالجة بالبندازول ان الفشل في المعالجة بعد اسبوعين فاكثر في الحيوانات المختبرية في الدراسة الحالية مقارنة مع الدراسات السابقة قد يعود للتباين في حساسية الحيوانات للاصابة واختلاف تراكيز المصل بينهما .

بينما اتفقت نتائج الدراسة الحالية مع دراسة Morrisand Taylor (1988) على اليرابيع Gerbils المحقونة بالرؤيسات الاولية للطفيلي حيث اشار الى ان المعالجة الفورية للحيوانات بعقار البندازول بعد الحقن بالرؤيسات الاولية اعطى نتائج جيدة جدا في منع الاصابة وتطور الاكياس المائية حيث كانت الحيوانات المصابة 8 من مجموع 19 حيواناً مقارنة بمجموعة السيطرة التي اظهرت اصابة جميع الحيوانات البالغة 9 حيوانات بينما فشل العقار في المعالجة عند اعطاءة بعد 15 يوما من الحقن بالرؤيسات الاولية حيث اصيبت جميع حيوانات المجموعه .

من خلال هذة النتائج توصي الدراسة بضرورة بدء المعالجة الكيميائية بالعقارات الدوائية مباشرةبعد العمليات الجراحية للاكياس المائية في الانسان وذلك لمنع تكرار الاصابة وظهور الاكياس مرة اخرى حيث ان احتمالية انسكاب جزء من سوائل الكيس المائي وارد جدا بعد واثناء العمليات الجراحية وبشكل عام و تتراوح نسبة تكرار الاصابة او عودة المرض مرة ثانية بعد العملية الجراحية بنسبة عالية . ومن الدراسات حول الموضوع في الانسان وجد Ali *et al*. (2006) ان من بين33 من المرضى (75%) من الذين تم متابعة حالاتهم لمدة 11 شهرا بعد العمليات الجراحية كانت هناك اربعة حالات تكررت اصابتهم بالاكياس مره اخرى خلال هذة المدة . ولاحظ John *etal*.(2012) ان نسبة تكرار الاصابة في المرضي كانت عالية بعد العمليات الجراحية حيث تراوحت بين 6% -22.0%

بينما وجد Tirado*et al*. (2017) ان من بين 217 مريضا تمت دراستهم كان هناك اشخاص تكررت اصابتهم بالاكياس المائية بعد المعالجة ولاحظ ان 11.3 % من المصابين تكررت لديهم الاصابة بالاكياس المائية وتعزوها المصادر الطبية الى عدة اسباب منها وجود اكياس عدرية صغيرة وغير متميزة (تكرار اولي Initial recurrence)بحيث لايمكن تشخيصها بواسطة طرق التشخيص المعروفة بواسطة السونار US او الاشعة التلفزيونية CT.وبعد 1-5سنوات تنمو و تكبر وتحتاج الى عملية جراحية ثانية او انفجار للكيس اثناء العملية الجراحية يؤدي الى تدفق وانتشار السائل الكيسي في التجويف البطني (Secondary recurrence).

المصادر العربية

البحراني ، زهير (2012) . الصحة والسلامة الجسدية والنفسية . الحوار المتمدن – العدد 3725 . لنن .

الحميري ، أحمد خضير عبيس (2010) . تقييم فعالية مستخلص بذور الداتورة*Daturastramonium* على نموتطور الأكياس العدرية للمشوكة الحبيبية *Echinococcusgranulosus* في الفئران البيض Balb/c (دراسة دوائية ، نسجية ومناعية).أطروحة دكتوراه ، كلية العلوم ، جامعة الكوفة ، 167 صفحة .

الطرفي، زينب علي حسين (2005) .استعمال مستخلصات قشور ثمار الرمان *Punicagranatum L.* في علاج داء المشوكات الكيسي في الفئران البيض Balb/c :ص 78.

الميالي ، هادي مدلول حمزة (1997). دراسة انتشار داء الاكياس العدرية في الانسان والحيوان في منطقة الديوانية .رسالة ماجستير.كلية التربية . جامعة القادسية.

يونس ، خالدة حسين ، حمادي ، خالد محمد وعبد ، أحمد نجم (2011) .مسح عن الأكياس العدرية في أبقار منطقة الشعلة في بغداد.مجلة الأنبار للعلوم البحرية، (4) 2 : كلية الطب البحري/جامعة ديالى .

المصادر الأجنبية

Al-Mayah , K.S.; Al-Bashir, N.M. and Al-Azzawi, B.M.(2012). *In vivo* efficacy of *Nigella sativa* aqueous seed extract against metacestode of *Echinococcusgranulosus*.Medical journal of Babylon,9(1) - 2012.

Ali Ezer, TarikZaferNursal, Gökhan Moray, SedatYildirim, Feza (2006) Surgical treatment of liver hydatid cysts .HPB (Oxford).; 8(1): 38–42.

Eckert, J. and Deplazes, P. (2004). Biological , epidemiological, and clinical aspects of echinococcosis, a zoonosis of increasing concern, clin. Microbiol. Rev. , 17(1): 107-135.

Elissondo, M.C. ; Dopchiz, M.C. & Denegri, G. (2002). Human hydatidosis in Mar del Plata, Buenos Aires province, Argentina (1992-1995): A preliminary study. Parasitol. Latinoamer. , 57: 124-128.

Hassan Mottaghian(1978) Postoperative recurrence of hydatid disease. BJS GOURNAL Volume 65, Issue 4. 237–242.

Hayajneh, F. , Althomali, A. and Nasr, A. (2014) . Prevalence and characterization of hydatidosis in animals slaughtered at Al Taif abattoir, Kingdom of Saudi Arabia. Open Journal of Animal Sciences,4 : 38-41.

Karakay , K. (2007) . Spontaneous rupture of hepatic hydatid cyst into the peritoneum causing only mild abdominal pain : A case report . Wor. , J. Gastroenterol. , 13(5) : 806-808 .

Kismet, K. ; Kilicoglu, S. S. ; Kilicoglu, B. ; Erel, S. ; Gencay, O. ;Sorkun, K. ; Erdemli, E. ; Alkhan, O. ; Akkus, M. A. and Sayek, I. (2008). The effect of scolicidal agent propolis on liver and biliary tree. J. Gastroenterol. Surg. , 12: 1406-1411.

Messaoudene , D. ; Belguendouz , H. ; Ahmedi , M. L. ; Benabdekader ,T. ; Otmani , F. ; Terahi , M. ; Youinou , P. and Touil-Boukoffa, C. (2011) .Ex vivo effects of flavonoids extracted from *Artemisia herba- alba* on cytokines and nitric oxide production in Algerianpatients with adamantiades-behcet's disease. Inf. J.8(35). 10.1186/1476-9255.

Morris, D. L., Dykes, P. W., Marriner, S. E. *et al.* (1983).Albendazole in hydatid disease. *British Medical Journal* .28(6): 103-104

Morris D. L. & D. H. Taylor (1988). Optimal timing of post-operative albendazole prophylaxis in E. granulosus, Annals of Tropical Medicine & Parasitology, 82:1, 65-66,

PAWLOWSKI, Z. S.; SCOTT, J. C. ;), STEFANIAKJ.andMcMANUS ,D. P. (1997). Molecular genetic analysis of human cystic hydatid cases from Poland: identification of a new genotypic group (G9) of *Echinococcusgranulosus* .*The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene. Volume114 (1) :* 37-43

Roberts, L.S. &Janovy, J.Jr. (2000). Schmidt & Roberts' foundations of parasitology, 6th edn. McGraw-Hill Book Co. , New York: pp. 670.

Roberts, L. S. and Janovy, J. (2000). Parasitology. Gerald D Schmidt and Larry S. Roberts'. 6th ed. McGraw-Hill, Boston, 670 pp.

Smyth, J. D. (1964). The biology of hydatid organisms. Adv. Parasitol. , 2: 169-219.

Smyth, JD. And McManus DP(1989). The physiology and biochemistry of cestodes. - Cambridge: Cambridge University .

Spinella and Marcello . (2001) .The Psychopharmacology of herbal medicine : Plant drugs that alter mind , brain , and behavior . MIT press , 578 pp.

Tirado, V.; Velasco-1, Ángela Romero-Alegría2, Moncef Belhassen-García3* , Montserrat Alonso-Sardón4, (2017) Recurrence of cystic echinococcosis in an endemic area: a retrospective study . BMC Infectious Diseases 17:455