

# İnsan Kist Hidatiği Üzerine İn-Vitro Ortamda Değişik Konsantrasyonlardaki NaCl, Albendazol ve Praziquantel Solüsyonlarının Skolisidal Etkilerinin Araştırılması

## A Research About the Effects Various Concentrations of NaCl, Albendazole and Praziquantel Solutions on Human's Cyst Hydatid in In-Vitro Environment

Nurullah Aksoy<sup>1</sup>,  
Mehmet Avni Gökalp<sup>1</sup>,  
Ersin Borazan<sup>1</sup>,  
Yasemin Zer<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Gaziantep Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı, Gaziantep, Türkiye  
<sup>2</sup>Gaziantep Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Gaziantep, Türkiye

**Geliş Tarihi/Received:** 18 Temmuz 2019  
**Kabul Tarihi/Accepted:** 27 Eylül 2019

**Yazışma Adresi:** Nurullah Aksoy, Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı, Gaziantep, Türkiye  
**e mail:** naksoy44@yahoo.com

### ORCID

Nurullah Aksoy

<https://orcid.org/0000-0002-6284-0684>

Mehmet Avni Gökalp

<https://orcid.org/0000-0001-9418-3917>

Ersin Borazan

<https://orcid.org/0000-0002-3620-0093>

Yasemin Zer

<https://orcid.org/0000-0002-9078-9900>

### Öz

**Amaç:** Kist hidatik, enfektif bir hastalık olmasına rağmen hala primer tedavisi cerrahidir. Bu noktada tedavinin başarı şansını arttırmak için cerrahi teknik ve kullanılan skolisidal madde önem arz etmektedir. Literatürde en etkin skolisidal maddenin belirlenmesi konusunda yeterli bilgi bulunmamaktadır. Bu nedenle her klinik farklı ajanları kullanabilmektedir. Bu çalışmada, kist hidatiğin cerrahi tedavisinde kullanılabilecek ajanlardan hangisinin daha etkin olduğunu bulmayı amaçladık.

**Gereçler ve Yöntem:** Bu çalışmada Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde karaciğer kist hidatiği nedeniyle opere edilen veya USG eşliğinde perkütan olarak tedavi edilen hastalardan alınan kist sıvısı kullanılmıştır. Hastalardan steril olarak elde edilen kist sıvısı ile in-vitro ortamda skolisidal maddelerin zamanla ilişkili olarak etkinliğini araştırdık. Etkinlik değerlendirmesinde skolekslerin canlılık oranı baz alınarak karşılaştırma yapıldı.

**Bulgular:** Çalışmamızda kullanılan ajanların 20. dakikada hepsinin başarılı olduğunu, ancak en erken ve en efektif yanıtın praziquantel ile alındığını gördük.

**Sonuç:** Elde edilen bulgular praziquantelin E. granulosus öldürmedeki başarısını göstermekle birlikte medikal tedavide yer edinmesini öneren çalışmalara destek vermektedir. E. granulosusun hem medikal hem de cerrahi tedavisi sırasında kullanılacak ideal skolisidal maddenin belirlenmesi için etkinite-yan etki analizi yapılan daha fazla çalışma yapılmalıdır.

**Anahtar Kelimeler:** Ekinokokus granulosus, in-vitro, skolisidal madde, praziquantel, albendazol, hipertonic sodyum klorür

### Abstract

**Aim:** Although hydatid cyst is an infective disease, its primary treatment is still surgery. At this point, the surgical technique and the scolical substance used are important to increase the success rate of the treatment. There is not enough information in the literature to determine the most effective scolical substance. Therefore, each clinic can use different agents. In this study, we aimed to find out which of the agents that can be used in the surgical treatment of hydatid cysts is more effective.

**Materials and Methods:** In this study, cyst fluid obtained from patients who were operated on for liver hydatid cyst or treated percutaneously with USG in Gaziantep University Medical Faculty was used. We investigated the effectiveness of the cyst fluid obtained from patients in a sterile manner and scolical agents in an in vitro environment in relation to time. In the effectiveness evaluation, a comparison was made based on the viability of scolecs.

**Results:** We found that all of the agents used in our study were successful at the 20th minute, but the earliest and most effective response was obtained with praziquantel.

**Conclusion:** Besides that the obtained findings show the success of praziquantel in killing E. granulosus, they support the studies that suggest its place in medical treatment. Further studies with efficacy-side effect analysis should be conducted to determine the ideal scolical substance to be used during both medical and surgical treatment of E. granulosus.

**Key words:** Echinococcus granulosus, in vitro, scolical matter, praziquantel, albendazole, hypertonic sodium chloride

**Atıf yapmak için:** Aksoy N, Gökalp MA, Borazan E, Zer Y. İnsan Kist Hidatiği Üzerine İn-Vitro Ortamda Değişik Konsantrasyonlardaki NaCl, Albendazol Ve Praziquantel Solüsyonlarının Skolisidal Etkilerinin Araştırılması. Selcuk Med J 2020;36(4): 296-299

**Açıklama:** Yazarların hiçbirisi, bu makalede bahsedilen herhangi bir ürün, aygıt veya ilaç ile ilgili maddi çıkar ilişkisine sahip değildir. Araştırma, herhangi bir dış organizasyon tarafından desteklenmedi. Yazarlar çalışmanın birincil verilerine tam erişim izni vermek ve derginin talep ettiği takdirde verileri incelemesine izin vermeyi kabul etmektedirler.



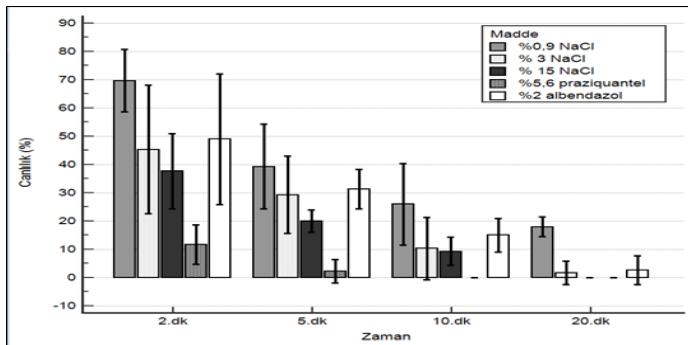
"This article is licensed under a [Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License](https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/) (CC BY-NC 4.0)"

## GİRİŞ

Kist hidatik ya da ekinokokosis, dünyada koyun yetiştirilen yörelerde görülen bir zoonotik hastalıktır. Çoğunlukla güney asya ve orta doğu da görülse de tüm dünyada rastlanmaktadır. Kist hidatik sıklıkla karaciğer, akciğer, dalak gibi organlara yerleşerek ciddi morbidite ve mortaliteye neden olmaktadır. Tüm dünyada kist karaciğer kist hidatiği tedavisinde kabul edilen temel yöntem cerrahi yaklaşım ve perkütan girişimsel tekniklerdir. Her iki yöntemde de kist trofozoitlerini inaktive etmek için skolisidal ajanlar kullanılmaktadır. Deneysel çalışmalarda kist hidatik nüksünün önlenmesinde kullanılan skolisidal madde, kullanım şekli ve süresinin etkili olduğu belirtilmiştir (1,2). Bu çalışmada amacımız, klinik olarak kullanılan skolisidal ajanların etkinliğinin değerlendirilerek hastalığın efektif bir şekilde tedavi edilebilmesini sağlamak, nüks oranlarının azalmasına katkı sağlamak ve yeni tedavi yöntemlerine ışık tutmaktır.

## GEREÇLER VE YÖNTEM

Bu çalışmaya 2016/92 sayılı ve 21.03.2016 tarih numaralı yerel etik kurul onayı alınarak başlandı. Karaciğer kist hidatiği tanısı konulan hastalarda cerrahi veya perkütan drenaj tedavisi çalışmadan bağımsız olarak planlandı. Cerrahi yapılan hastalarda kist açılmadan önce 18 G iğne ile kist sıvısı aspire edildi. Perkütan girişim yapılan hastalarda USG eşliğinde kiste 18G ponksiyon iğnesi ile girilerek aspire edilen kist sıvısı kullanıldı. Kist sıvısı mikrobiyoloji laboratuvarında incelenerek mililitrede 1000'den fazla sayıda canlı skoleks içeren sıvılar çalışmaya dahil edildi. Yeterli sayıda canlı skoleks içeren kist sıvısından 0.2 ml alınarak mikrotüplere aktarıldı. Tüpler numaralandırılarak sırasıyla 0,9 NaCl(kontrol), %3



**Şekil 1.** Skolisidal madde uygulaması sonrasında zaman-canlılık oranı grafiği

NaCl, %15 NaCl, %2 albendazol, %5.6 praziquantel içeren 0,2 ml skolisidal solüsyonlar ilave edildi. Sırasıyla 2, 5, 10 ve 20. dakika sonunda kist sıvısı-skolisidal karışım sıvısından örnekler alınarak eozin ile boyandı, mikroskop (Olympus cx31,2014,japonya) altında 100x büyütmede skoleksler sayıldı ve canlı skoleks sayısı/toplam skoleks sayısı oranı yüzde (%) olarak hesaplandı.

Ameboid hareketliliğini kaybetmemiş, oval şekillerini koruyan ve eozin boyası ile boyanmayan skoleksler canlı; hareketsiz, rostellumları içe çekilip invajine olmuş, yuvarlaklaşmış ve eozin ile boyanmış skoleksler ölü olarak kabul edildi. Zaman ve maddelerin canlılık oranı üzerine etkisinin araştırılması için 2 yönlü faktöriyel varyans analizi ve LSD çoklu karşılaştırma testleri kullanıldı. İstatistiksel analizler için SPSS for Windows version 22.0 paket programı kullanıldı ve  $P < 0.05$  istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

## BULGULAR

Çalışma için incelenen 15 hastanın 2 sinde karaciğer sol lobunda, 13 ünde karaciğer sağ lobunda kist vardı. Gharbi sınıflamasına göre bunların 3'ünün tip 1, 2' sinin tip 2, 7'sinin tip 3, 3'ünün de tip 4 olduğu görüldü. 8 hastada 1 adet kist varken 7 hastada birden fazla kist bulunmaktaydı. 3 hastada kist çapı 5 cm den küçük, 12 hastada 5 cm den büyüktü. Kist sıvısı alınan 15 hastanın 12 sinde yeterli sayıda canlı skoleks olmadığı için skolisidal effektivitesi çalışılmadı. Skolisidal çalışılan hastalarda tüm skolisidal maddeler 2. dakikada skolekslerin tamamını öldürmede başarısız olurken 5. dakikada praziquantel, 20. Dakikada %2 albendazol, %15 ve %3 NaCl solüsyonları skolekslerin tamamını öldürdü (Tablo 1). Tüm skolisidal maddeler 20. dakikada kontro (%0.9 NaCl) grubuna göre anlamlı derecede ( $p < 0.05$ ) etkili bulundu (Şekil 1). Maddeler ve zamanlar arasında canlılık oranı bakımından anlamlı farklılık gözlemlendi (sırasıyla  $P = 0,001$ ,  $P = 0,001$ ). Ayrıca zamanlar ile maddeler arasında interaksiyon etkisi de anlamlı bulundu ( $P = 0,001$ ) (Tablo 2).

## TARTIŞMA

Kist hidatik hastalığının önlenmesinde en etkili yöntemler, hijyen koşullarının iyileştirilmesi, endemik bölgelerde koruyucu önlemler alınması ve hastalık hakkında risk altındaki bireylerin bilgilendirilmesidir. Kist hidatik için ideal tedavi yöntemi hastanın klinik durumuna ve kist tipine göre seçilmelidir. Ancak, bu dönemde kullanılan tedavi algoritmaları konusunda hala bir tartışma mevcuttur. Günümüzde, tercih edilen

**Tablo 1.** Skolisidal maddeler uygulandığında skolekslerin zamana göre ortalama canlılık oranı ve standart sapmaları

Madde	Zaman			
	2.dk	5.dk	10.dk	20.dk
%0,9 NaCl	69,67±5,51	39,33±7,50	26,00±7,21	18,00±1,73
%3 NaCl	45,33±11,37	39,33±6,80	10,33±5,50	1,66±2,08
%15 NaCl	37,66±6,65	20,00±2,00	9,33±2,51	0±0
%5,6 Praziquantel	11,66±3,51	2,33±2,08	0±0	0±0
%2 Albendazol	49,00±11,53	31,33±3,51	15±3	2,66±2,51

yöntemler, hidatik kist tipinin radyolojik bulgularına bağlı olarak cerrahi veya girişimsel radyoloji yöntemlerini içermektedir. Bununla birlikte, tüm tedavi yöntemlerinde, hastalığın nüks oranı istenen seviyeden daha yüksektir. Kist hidatiklerin tekrarını önlemek için skolisidal ajan uygun şekilde ve uygun süre ile uygulanmalıdır. Genel olarak, cerrahlar kendi tecrübelerine göre skolisidal ajanları seçerler.

Cerrahi tedavi uygulanan kist hidatik hastalarında radyolojik sınıflamaya göre kist tipinin nüks ile ilişkili olmadığı bildirilmektedir (3). Bu çalışmada, gharbi tip 3 ve 4 hepatik hidatik kist olgularından elde edilen sıvılardaki canlı skoleks sayısının oldukça düşük olduğu görülmüştür. Bu durumun kist hidatik sıvısında safra kontaminasyonundan kaynaklandığı düşünülmektedir. Bu durum biliyer sistem iştiraki olan kist hidatiklerde nüks oranlarının daha düşük olabileceği anlamına gelse de, literatür verileri bu görüşü desteklememektedir (4). Bir başka tartışmalı konu da, sadece tıbbi tedavi kullanarak kist hidatiklerde skolisidal etkinlik sağlanmasıdır. Sadece albendazol uygulanan hastaların% 30'unda kür sağlandığı ve hastaların% 50'sinin tedaviye açıkça yanıt verdiği öne sürülmüştür (5). Albendazol tedavisi almayan hastalarda hastalık nüks oranı daha yüksektir (6). Ameliyat sırasında profilaksi için ve hastalığın yayılmasını önlemek için tıbbi tedavinin kullanılması gerektiğini düşünüyoruz.

Hipertonik salin solüsyonları dünya çapında en

yaygın kullanılan skolisidal ajanlardır. NaCl ün değişen konsantrasyonları farklı etkinlik sürelerine sahiptir (7). Ne yazık ki, etkinliğin düşük konsantrasyonlarda düştüğü bilinmektedir. İn vitro skolisidal ajanları karşılaştıran bir çalışmada, hipertonic salin solüsyonlarının % 0,9 NaCl' den anlamlı olarak daha etkili olduğu bulundu (8). %20 NaCl'nin tam aktivitesinin 45. dakikada olduğu görüldü. Hipernatremi riski % 20 NaCl kullanıldığında artmakta olduğu saptandı. Kayaalp et al. (9) yaptığı çalışmada % 0.9,% 3 ve% 6.5 konsantrasyonlarındaki salin solüsyonlarının 60 dakika boyunca tam etkili olmadığını,% 10,% 15,% 20 ve% 30 konsantrasyonlarının sırasıyla 75., 10., 6. ve 3. dakikalarda tam etkinlik gösterdiğini bulmuşlardır. Diğer yandan, hipertonic salinin yan etkileri nedeniyle kullanmanın güvenli olmadığını da söylemektedir. Bu çalışmada,% 15 NaCl' nin 20. dakikada tam etkinlik gösterebileceği bulunmuştur. Sadece praziquantel kullanılarak yapılan çalışmalarda praziquantel kullanımı perioperatif profilaksi ve cerrahi esnasında yayılımı engellemek amacıyla önerilmiştir (10,11).

Başka bir çalışmada intraabdominal hidatozis tanısı olan hastalara preoperatif albendazol ve albendazol + praziquantel kombinasyonu verilmiş, kombine tedavi alan grupta serum ve kist sıvısında albendazol sülfoksit düzeylerinin daha yüksek olduğu, intraoperatif değerlendirmede canlılığını yitirmiş skoleks oranının daha yüksek olduğu saptanmıştır (12). Alvela, Suarez et al. (13) yaptığı başka bir

**Tablo 2.** Skolisidal maddelerin çoklu karşılaştırılma analizi ve p değerleri

Madde 1	Madde 2	2.dk	5.dk	10.dk	20.dk
%0,9 NaCl	%3 NaCl	0,001	0,03	0,001	0,001
%0,9 NaCl	%15 NaCl	0,001	0,001	0,001	0,001
%0,9 NaCl	%5,6 Praziquantel	0,001	0,001	0,001	0,001
%0,9 NaCl	%2 Albendazol	0,001	0,080	0,020	0,001
%3 NaCl	%15 NaCl	0,090	0,040	0,820	0,700
%3 NaCl	%5,6 Praziquantel	0,001	0,001	0,024	0,700
%3 NaCl	%2 Albendazol	0,410	0,650	0,290	0,820
%15 NaCl	%5,6 Praziquantel	0,001	0,001	0,040	1,000
%15 NaCl	%2 Albendazol	0,014	0,014	0,210	0,550
%5,6 Praziquantel	%2 Albendazol	0,001	0,001	0,001	0,540

çalışmada preoperatif albendazol ve praziquantel kullanımının anti-parazitik etkisinin daha belirgin olduğu tesbit edilmiştir. Farelerde deneysel kist hidatik oluşturularak yapılan bir çalışmada praziquantel kullanımının metasestodların tegumentlerinde ultrastrüktürel değişiklikler yaparak kist gelişiminin başlangıcında etkili olduğu, metasestodun kistik tabakaları tamamen oluştuktan sonra etkisinin azaldığı bulunmuştur (14). Bu nedenle, praziquantel cerrahi yöntemle veya kist üzerinde perkütan olarak yapılan invazif müdahalelerde etkili bir skolisidal ajan olabilir. Cerrahi tedavide rekürrens riski, radikal cerrahiye kıyasla konservatif yaklaşımlarda daha yüksektir, çünkü kist boşluğu açılır ve bu, kist duvarında lokalize olmuş endokistlerin, kız veziküllerin yakındaki dokulara / boşluklara yayılmasına neden olabilir. Bu nedenle, skolisidal madde seçimi, özellikle konservatif prosedürlerde çok daha önemli hale gelmektedir. Radikal cerrahinin deneyim gerektiren bir işlem olması ve komplikasyonlarının daha fazla olması nedeniyle konservatif cerrahi prosedürler Türkiye'de daha sık tercih edilmektedir. Bu nedenle bekleme süresi kistin tamamen inaktivasyonu için çok önemlidir.

Bu çalışmada,% 5.6 praziquantel en kısa sürede en yüksek etkinliği göstermiştir. % 15'lik NaCl ve% 2'lik albendazol neredeyse aynı etkinliğe ulaşmıştır. Sonuçlar, %5.6 praziquantelin cerrahi esnasında ve girişimsel işlemlerde kullanılabileceğini düşündürmektedir.

**Çıkar Çatışması:** Çalışmada herhangi bir çıkar çatışması yoktur.

**Finansal Çıkar Çatışması:** Çalışmada herhangi bir finansal çıkar çatışması yoktur.

**Yazışma Adresi:** Nurullah Aksoy, Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı, Gaziantep, Türkiye

**Telefon:** (506)4462286

**e-mail:** naksoy44@yahoo.com

## KAYNAKLAR

1. Kurgan H. Hidatik kistin cerrahi tedavisinde gümüş nitrat ve tuzlu suyun skolisidal etkilerinin karşılaştırılması. Uzmanlık tezi. Trakya Üniversitesi Tıp Fak.Gen.Cer. AD.Edirne-1988
2. Hızlı F. Hidatik kistin cerrahi tedavisinde hidrojen peroksit ve polivinilpirolidon-iyot'un skolisidal etkilerinin karşılaştırılması. Uzmanlık tezi. Trakya Üniversitesi Tıp Fak.Gen.Cer. AD.Edirne-1988
3. El Malki HO, El Mejdoubi Y, Souadka A, et al. Does primary surgical management of liver hydatid cyst influence recurrence? J Gastrointest Surg 2010;14 1121-7.
4. Kayaalp C, Bzeizi K, Demirbag AE, et al. Biliary complications

- after hydatid liver surgery: Incidence and risk factors. J Gastrointest Surg 2002;6:706-12.
5. Brunetti E. Echinococcus hydatid cyst treatment & management. Medscape web.https://emedicine.medscape.com/article/216432-treatment. 08 Apr 2015.
6. Shams-UI-Bari, Arif SH, Malik AA, et al. Role of albendazole in the management of hydatid cyst liver. Saudi J Gastroenterol 2011;17:343-7.
7. Martinez Peralta CA. A warning to surgeons who occasionally see hydatid cysts. Surgery 1989;105(4):570.
8. Caglar R, Yuzbasioglu MF, Bulbuloglu E, et al. In vitro effectiveness of different chemical agents on scolices of hydatid cyst. J Invest Surg 2008;21:71-5.
9. Kayaalp C, Balkan M, Aydin C, et al. Hypertonic saline in hydatid disease. World J Surg 2001;25:975-9.
10. Morris DL, Taylor DH, Daniels D et al. Determination of the minimum time of praziquantel therapy required for the in vitro treatment of protoscoleces of Echinococcus granulosus. J Helminthol 1988;62:10-4.
11. Anon. Drugs for parasitic infections. Med Lett Drugs Ther 2004(16);46(1189):65.
12. Cobo F, Yarnoz C, Sesma B, et al. Albendazole plus praziquantel versus albendazole alone as a pre-operative treatment in intra-abdominal hydatidosis caused by echinococcus granulosus. Tropical medicine and international health 1998;3(6):462-6.
13. Alvela-suarez. Safety of the combined use of praziquantel and albendazole in the treatment of human hydatid disease. Am J Trop Med Hyg 2014;90(5):819-22.
14. Urrea-paris MA. Relationship between the efficacy of praziquantel treatment and the cystic differentiation in vivo of echinococcus granulosus metacestode. Parasitol res 2002;88(1):26-31.