

Deneysel Peritoneal Hidatidozde Profilaktik Amaçlı Mebendazol ve Albendazol Uygulamasının Kist Gelişimi Üzerindeki Etkisi

The Effect of Prophylactic Mebendazole and Albendazole on Cyst Formation in Experimental Peritoneal Hydatidosis

Dr.Sadık KILIÇTURGAY, Dr.Erol AKBULUT,
Dr.Ceyhun İRGİL, Dr.Yılmaz ÖZEN, Dr.Halil BİLGEL

ÖZET: Bu çalışma deneysel peritoneal hidatidoz oluşumu üzerinde mebendazol ve albendazolün profilaktik etkilerini araştırmak amacıyla yapıldı. Çalışmada her iki cinsden 45 adet, 21-33 günlük beyaz fare kullanıldı. Denekler 15'erlik 3 gruba ayrıldı. Grup 1'e protoskoleks inokülasyonundan önce 4 gün boyunca 50-60 mgr/kg/gün mebendazol, grup 2'ye de 10-12.5 mgr/kg/gün albendazol peroral verildi. Grup 3 kontrol grubu olarak değerlendirildi ve bu gruptaki deneklere sadece normal su verildi. Deneklerin tümüne kist hidatikli taze koyun karaciğerinden hazırlanan ve 0.1 cc'sinde yaklaşık 1000 adet protoskoleks bulunan süspansiyon intraperitoneal olarak uygulandı. İnokülasyon sonrası hiçbir ilaç verilmedi.

Fareler 8 hafta gözlemlendikten sonra, eter anestezisi ile sakrifiye edilip median laparotomi yapıldı. Abdominal kavite kist gelişimi açısından incelendi. Gruplar, hidatid kist gelişen hayvan sayısı, oluşan kist sayısı ve kist çapları açısından Mann-Whitney U, Fisher'in ki kare ve Student t testleri kullanılarak karşılaştırıldı. Sonuçta gruplar arasında her üç parametre içinde istatistiksel bir fark belirlenmedi (tüm karşılaştırmalarda $p > 0.05$).

Bu bulgularla, mebendazol (50-60 mg/kg/gün) ve albendazolün (10-15 mg/kg/gün) inokülasyondan önce 4 gün süreyle verilmesinin sekonder hidatidozu önlenmeyeceği sonucuna varıldı.

Anahtar Kelimeler: Hidatik kist, Mebendazol, Albendazol, Profilaktik kullanım

SUMMARY: This study was undertaken to evaluate the prophylactic effect of mebendazole and albendazole in experimental peritoneal hydatidosis. 45 white mice of both sexes and 21-33 days old were divided into 3 groups, each containing fifteen mice. Group 1 was Mebendazole Group in which the drug was given for the dose of 50 to 60 mgr/kg/day. Group 2 was Albendazole Group in which the drug was given

in YAZIŞMA ADRESİ: Dr.Sadık KILIÇTURGAY
Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Genel Cerrahi Anabilim Dalı, 16059 Görükle-BURSA

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Genel Cerrahi Anabilim Dalı,
BURSA

a dose of 10 to 12.5 mgr/kg/day. Group 3 was the control group which received tap water. All of the drugs were given perorally. The drugs in doses mentioned above were given for 4 days period. After 4-5 hours of the last dose of drugs given, and after the viability test, 0.1 ml. of the protoscolex suspension which contains approximately 1000 protoscolex in 0.1 ml were injected intraperitoneally in all groups of mice. "Spring water" was obtained from the fresh hepatic hydatid cysts of the sheep. None of the mice received any medication after the inoculation.

At the end of 8 weeks, all of the mice were sacrificed under ether anesthesia and median laparotomy was performed. The abdominal cavity was explored for any cyst presence. All of the cysts that were found were removed, counted, measured and histologically examined. The differences between the results of the groups were evaluated using Mann-Whitney U, Fisher's Chi-square, and Student's t tests. According to our findings, no difference was noticed among these 3 groups as far as the number of cysts, diameter of cysts and the number of the cases which had cysts were considered ($p > 0.05$ for all the comparisons).

In conclusion, the administration of the drugs (50-60 mgr/kg/day mebendazol or 10-12.5 mgr/kg/day albendazol) for 4 days prior to inoculation of scolices has no effect on preventing secondary hydatidosis and cyst formation.

Key Words: Ecinococcus granulosus, Mebendazol, Albendazol, Profilactic usage

Ekinokokus granülozus larvalarının insanda oluşturduğu parazitik bir hastalık olan hidatid kist hastalığı, tarihsel olarak bilinen en eski hastalık-

lardan biridir. Hipokrat bu hastalığı "karaciğer içinin su ile dolu olması" şeklinde tanımlamıştır. Sıklıkla karaciğerde (%60-70) ve akciğerde (%20-30) yerleşen kistler, daha nadir olarak kan dolaşımının bulunduğu herhangi bir vücut bölgesinde bulunabilirler.^{1,2} Bulaş özelliği nedeniyle ciddi bir toplumsal problem olan hidatik kist hastalığının günümüzdeki primer tedavisi cerrahidir. Bu tedavi yöntemindeki en önemli komplikasyon, şüphesiz ki inaktive olmamış protoskolekslerin yayılarak "sekonder hidatidoz" oluşturabilmesidir. Bu oran çeşitli çalışmalarda %8.5-22 arasında değişmektedir.^{3,4,5} Morbiditesi oldukça yüksek olan bu komplikasyon riski son yıllarda uygulama alanına girmiş olan "kist hidatiklerin perkütan drenaj" yöntemiyle tedavisinde de olası bir problem olarak düşünülmektedir.⁶

Hidatik kist hastalığında uygulanan diğer bir alternatif tedavi yöntemi de mebendazol veya albendazol gibi benzimidazolekarbamat türevi ilaçlar kullanılarak yapılan medikal tedavidir. Mebendazol ve albendazol'un terapötik amaçlı kullanımlarına ait gerek klinik gerekse deneysel birçok çalışma literatürde mevcuttur.^{7,8,9,10,11,12,13} Ancak bu ilaçların profilaktik etkilerine ait çalışma sayısı çok azdır ve hala klinik kullanımlarına ait net bir yaklaşım belirginleşmemiştir.^{2,14,15} Oysa gerek cerrahi girişim gerekse perkütan drenajlar öncesi bu ilaçların kullanılıyor olmasının, girişim sırasında olabilecek protoskoleks yayılımına bağlı "Sekonder Hidatidoz" oluşumunu önlemedeki etkinliğinin bilinmesinde büyük fayda vardır.

Biz de bu amaçla uzun süreli medikal tedavide yaygın olarak kullanılmakta olan ve deneysel peritoneal hidatidozda etkinliği gösterilmiş mebendazol ve albendazolün, kısa süreli profilaktik kullanımı ile farelerde sekonder hidatidoz gelişimi üzerindeki etkilerini ve bu etkiler arasındaki farkları ortaya koymak için bu deneysel çalışmayı planladık.

GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışma Uludağ Üniversitesi Deney Hayvanları Merkezi'nde 1.4. - 1.8.1994 tarihleri arasında

gerçekleştirildi. Bu çalışmada Deney Hayvanları Merkezinde üretilmiş spesifik patojen taşıyıcı, 21-33 günlük, 45 adet karışık cins beyaz fare (Mus-musculus) kullanıldı. Deneyden önce her farenin ağırlığı ölçülüp grupların ortalama ağırlıkları saptandı. En düşük ağırlık 22.8 gram en yüksek ağırlık ise 25.4 gramdı (Ortalama 24.4±0.77 gr). Denekler 15 fareden oluşan eşit gruba ayrıldı.

I. Grup (Mebendazol Grubu): Bu gruba musluk suyu ile karışım haline getirilmiş mebendazol (Vermox), 50-60 mg/kg/gün dozunda sabahları tek seferde içirilerek verildi.

II. Grup (Albendazol Grubu): Bu gruba albendazol (Andazol) musluk suyu ile karışım haline getirildikten sonra 10-12.5 mg/kg/gün dozunda mebendazol grubundaki gibi sabahları tek doz olarak verildi.

III. Grup (Kontrol Grubu): Bu gruba herhangi bir ilaç uygulanmadı. Ancak albendazol ve mebendazol gruplarında ilacın uygulanışı sırasında ortaya çıkan stres faktörünün bu grupta da gerçekleşebilmesi için sabahları 3 diziye musluk suyu verildi.

İlaçların hazırlanması ve uygulamalar: Mebendazol grubundaki her denek için 50-60 mg/kg/gün dozunda verilmesi gereken mebendazol miktarı ortalama 25 gr'lık bir denek için 1.25 mg'dır. Bu miktarda mebendazolü hazırlamak pratik olarak mümkün olmadığından, 10 mg'lık mebendazol tablet toz halini alacak şekilde ezilerek 25 cc musluk suyu içerisinde homojen şekilde çözüldürüldükten sonra bir diziye suda 0.4 mg mebendazol olacak bir çözelti elde edildi. Bu çözeltiden her olguya 3 diziye içirilerek yaklaşık 50-60 mg/kg/gün'lük mebendazol oral yoldan verilmiş oldu. Artan çözelti atılarak her gün yeni çözelti hazırlandı.

Albendazol dozunun ayarlanmasında da aynı yöntem kullanıldı. Albendazolü 10-12.5 mg/kg/gün dozunda uygulanabilmek için ortalama 25 gr'lık bir denek için verilmesi gereken mebendazol miktarı 0.25 mg'dır. Ticari preparat 200 mg olan albendazol ikiye bölünüp 80 cc musluk suyu içerisinde eritilerek hazırlanan çözelti

nin 1 dizieminde 0.125 mg albendazol elde edildi. Bu çözeltiden her olguya 2 diziem içirilerek yaklaşık olarak 10-12.5 mg/kg/gün'lük albendazol oral yoldan verilmiş oldu. Bu grupta da artan çözelti atılarak, her gün yeni albendazol çözeltisi hazırlandı.

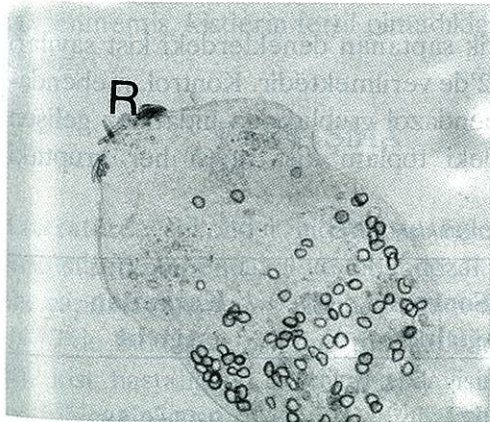
Kontrol grubunda ise her olguya 3 diziem musluk suyu içirildi. İlaçlar ve su insülin enjektörü ve metal gavaj aleti kullanılarak sabahları tek doz olarak verildi. Deneysel çalışmalarda, özellikle fare gibi küçük hayvanlarda oral yoldan ilaç alınımını sağlamak oldukça zordur. İlaçların hayvanların yem ya da sularına karıştırılması, ilaçların yeteri kadar alınımı için güvenilir bir yöntem değildir. Değişik çalışmalarda ilacın gavaj şeklinde verilmesinin, yeme karıştırılarak verilmesinden daha fazla serum konsantrasyonu sağladığı gösterilmiştir.¹¹ Bu ilaç uygulaması 4 gün sürdürüldü ve son doz verildikten 4-5 saat sonra grupların hepsine intraperitoneal protoskoleks inokülasyonu yapıldı.

Protoskolekslerin hazırlanması: Protoskoleksler Et Balık Kurumu Bursa kesimhanesinden alınan kistli taze koyun karaciğerinden hazırlandı. Koyun karaciğerlerindeki kist sıvıları 14 no angiocath iğnesi ile steril şartlarda alınarak, steril erlenmayer içinde toplandı ve 10 dakika beklendi. Böylece kist sıvısı içindeki protoskolekslerden oluşan hidatik kumun dibe çökmesi sağlandı. Protoskolekslerin frajilitesi gözönüne alınarak protoskoleksleri ayırmak için santrifüj kullanılmadı. Hidatik kum korunarak üste kalan kaya suyu aspire edildi. Dipte kalan hidatik kum Ringer laktat ile üç kez yıkandı. Elde edilen hidatik

kum içindeki protoskolekslerin canlılığı eozin boyama testi kullanılarak araştırıldı.¹⁶ Bu amaçla protoskoleks süspansiyonu, 37° C'de Bain-Marie'de 45 dakika bekletildikten sonra, süspansiyonun bir damlasına 1/100'lük eozin damlatılarak mikroskopik olarak incelendiğinde, protoskolekslerin eozin boyasını almayıp rostellumlarının dışarıya doğru açılmış halde görülmesi ile protoskolekslerin canlı olduğu gösterildi (Resim 1-A). Rostellumları içe çekilip yuvarlaklaşan (invagine olan) cansız protoskolekslerin ise eozin ile boyandıkları görüldü (Resim 1-B).

Protoskolekslerin canlı olduklarını kanıtladıktan sonra her fareye eşit miktarda protoskoleks vermek için protoskoleksler sayıldı. Yeterli homojenizasyonu sağlamak için protoskoleks solüsyonu çalkalanarak alınan bir damla protoskoleks solüsyonu Thoma lamında 10'luk büyütme ile sayıldı. Sonucun doğru olması için 5 defa sayım yapılarak ortalamaları alındı. Farelerin küçük oluşu dikkate alınarak intraperitoneal olarak fazla sıvı vermemek için süspansiyonun 0.1 cc'sinde 1000 adet protoskoleks olacak şekilde fizyolojik tuzlu su ile sulandırıldı.

Protoskoleks İnokülasyonu: 4. gün farelere ilaçların son dozu verildikten 4-5 saat sonra, steril şartlarda hazırlanan protoskoleks solüsyonundan, grupların tümüne steril koşullarda insülin enjektörü ile 0.1 cc (ortalama 1000 protoskoleks) intraperitoneal inokülasyon yapıldı. Tüm denekler standart koşullarda 8 hafta süreyle izlendi. Standart laboratuvar yemi ve musluk suyu ile beslendi.



RESİM 1A: Canlı Protoskoleks
(R→Rostellumlar dışarıya çıkmış halde)



RESİM 1B: Cansız Protoskoleks
(E→Kist Eozin boyası almış, * Rostellumlar görülüyor)

Peritoneal Hidatidozun Değerlendirilmesi: 8. haftada fareler cam faunus içinde eter anestezi-si ile sakrifiye edilip, tartıldılar. Karınları genişçe açılarak, oluşması beklenen intraperitoneal kistler bir büyüteç yardımıyla dikkatle araştırıldı. Bulunan kistlerin sayısı, boyutları ve yerleşim yerleri kaydedildi. Bunların kist hidatik olduklarını doğrulamak amacıyla, belirlenen kistler rutin histopatolojik takibe alınarak kesin olarak hidatik kist tanısı kondu. Ayrıca kistlerin fertilitelerini incelemek için kist sıvısında canlı protoskoleks varlığı araştırıldı.

İstatistiksel Değerlendirme: Deney öncesi ağırlık farkı, deney süresince kazanılan ağırlık farkı, peritoneal hidatidoz oluşan denek sayısı, kistlerin sayısı ve kistlerin büyüklükleri parametlerinin gruplar arasındaki farklılığı "Student t testi", "Mann-Whitney U testi" ve "Fisher'in ki kare testi" kullanılarak istatistiki olarak değerlendirildi. Karşılaştırmalar için kist sayıları gruptaki denek sayısına, kist büyüklüğü ise oluşan kist sayısına bölünerek istatistiksel değerlendirme yapılabilecek objektif kriterler elde edildi.

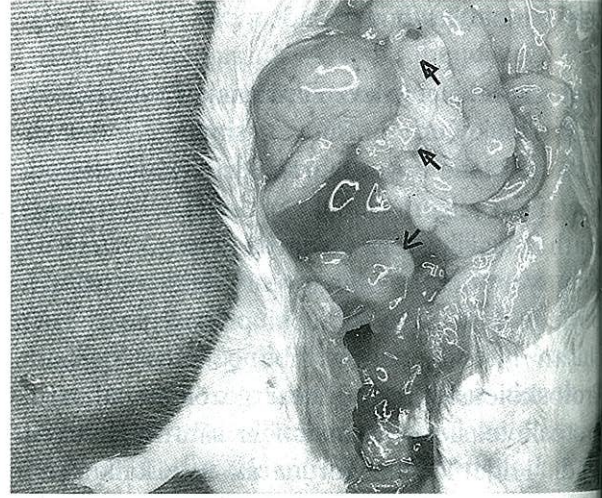
BULGULAR

Deney süresince hiçbir denek ölmemiştir ve tüm denekler değerlendirmeye alınmıştır.

Deneklerin deney öncesi ağırlıkları açısından gruplar arasında istatistiksel bir fark belirlenmemiştir (3 grup arasında Student t testi karşılaştırmalarında $p > 0.05$). Bu da deneklerin gruplara homojen olarak dağıldığını göstermektedir. Deneklerin deneye başlamadan önceki ve deney bitimindeki ağırlık ortalamaları ile, bu süre içindeki değişim Tablo 1'de gösterilmektedir. Deney süresince kazanılan ağırlıklar açısından da gruplar arasında istatistiksel bir fark bulun-

mamıştır (Student't testi ile Kontrol-Mebendazol arasında: $t:0.65$, $p > 0.05$; Kontrol-Albendazol arasında: $t:0.50$, $p > 0.05$; Mebendazol-Albendazol arasında: $t:0.17$, $p > 0.05$).

Çalışmadaki toplam 45 deneğin 14'ünde barsak seroza yüzeyi, karaciğer yüzeyi ve karın ön duvarında hidatik kistler belirlenmiştir. Bu olguların gruplara göre dağılımı Tablo 2'de gösterilmektedir. Fisher'in ki-kare testi uygulandığında gelişen kist sayısı açısından gruplar arasında anlamlı fark saptanmamıştır (tüm karşılaştırmalarda $p > 0.05$). Kistlerin tek tek ya da ikili üçerli gruplar halinde olduğu, daha büyük kümeler oluşturmadığı gözlenmiştir. En sık yerleşim yeri olarak barsak seroza yüzeyi belirlenirken (12 olguda), bu olgulardan 3'ünde ilave olarak karaciğer yüzeyinde de kist saptanmıştır. Ayrıca 2 olguda da sadece karın duvarında kist belirlenmiştir (Resim 2).



RESİM 2: Barsak serozası üzerinde ve karaciğer yüzeyinde yerleşimli kistler (Ok işaretleri)

Kist hidatik saptanan deneklerdeki kist sayıları da Tablo 2'de verilmektedir. Kontrol, mebendazol ve albendazol gruplarında hidatidoz gelişen deneklerdeki toplam kist sayısı her gruptaki

TABLO 1: Deneklerin; deney öncesi, deney sonrası ve deney süresince kazandığı ağırlıkları (mgr.)

	Deney Öncesi Ort. Ağırlık	Deney Sonrası Ort.Ağırlık	Kazanılan Ağırlık
Kontrol Grubu	24.40	30.07	5.67±0.58
Mebendazol Grubu	24.34	30.15	5.80±0.54
Albendazol Grubu	24.52	30.33	5.77±0.51

toplam denek sayısına bölünerek ortalama kist sayıları elde edildiğinde, ortalama kist sayısının kontrol grubunda 0.60, mebendazol grubunda 0.73, albendazol grubunda ise 0.66 olduğu görülmektedir. Ortalama kist sayısına göre gruplar Mann-Whitney U testi ile karşılaştırıldığında her 3 karşılaştırma için istatistiksel bir fark bulunmamıştır (tüm karşılaştırmalarda $p > 0.05$). Kistlerin çapları genel olarak 2-6 mm arasında değişiyordu. Her bir grupta hidatidoz gelişen deneklerdeki kistlerin milimetre olarak toplam büyüklükleri, gelişen kist sayısına bölünerek ortalama kist büyüklüğü hesaplandığında bu değer kontrol grubunda 4.33 mm, mebendazol grubunda 4.00 mm ve albendazol grubunda 3.90 mm olduğu anlaşılmıştır (Tablo 2). Aynı istatistiki değerlendirme ortalama kist büyüklükleri açısından da yapılmış ve gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır (tüm karşılaştırmalarda $p > 0.05$).

TABLO 2: Gruplarda belirlenen kist gelişen denekler: Olgu sayıları, kist sayıları ve kist büyüklükleri

	Kontrol Grubu	Mebendazol Grubu	Albendazol Grubu
Kist gelişen denek sayısı	4	5	5
Toplam kist sayısı	9	11	10
Ortalama kist çapı (mm)	4.33±1.80	4.0±1.34	3.9±1.1

Ayrıca kist sıvıları ince enjektör ile toplanıp ışık mikroskobu altında canlı protoskoleks varlığı araştırıldığında, her üç grupta da protoskoleks gözlenmemiş, kistlerin fertil olmadıkları anlaşılmıştır.

TARTIŞMA

Literatürde sekonder hidatidozu önlemek için kısa süreli mebendazol ve albendazol kullanımı ile yapılan çalışmalar oldukça azdır. İlk olarak 1977'de Bekhti ve ark'nın⁷ mebendazolün hidatik kist hastalığının medikal tedavisinde etkili olabileceğini göstermeleri ile klinik kullanıma giren bu ilaçlar, konağın metabolizmasını etkilemeden ekinokokus larvalarında selektif ve irre-

versibl olarak glukoz alımını bloke etmektedir. Böylece endojen glikojen depoları tükenerek ATP sentezi azalır ve parazitin ölümüne neden olurlar. Albendazolün hem GİS'den emilimi mebendazole göre 5-7 kat daha iyidir hem de bir metaboliti olan "Albendazol Sülfoksit" de larvisid etki gösterir^{10,14} Bu ilaçların profilaktik kullanımları ile ilgili çalışmaların az yapılmasının bir nedeni preoperatif oldukça uzun süre ilaç alan hastalarda bile canlı protoskolekslerin saptanmış olmasıdır.^{18,19} Fakat Vanparijs'in²⁰ özellikle genç kistlerin, Horton'un da⁸ peritoneal hidatidozların tedaviye daha iyi yanıt verdiğini göstermiş olmaları, peritona yayılmış protoskolekslerin yeterli bir kan ilaç düzeyi ile karşılaşmaları sayesinde sekonder hidatidoz gelişiminin önlenebileceğini düşündürmektedir. Bu konu üzerinde yapılmış nadir çalışmalardan biri de Sayek ve Çakmakçı'ya² aittir. Bu çalışmada inokülasyon öncesi 4 gün süreyle 50 mg/kg/gün dozunda mebendazol uygulaması ile etkili bir profilaksi yapılabildiği gösterilmiştir. Etkili olduğu ileri sürülen bu 4 günlük süre bizim çalışmamızda da ilaç uygulama periyodu olarak seçilmiştir.

Literatürde sekonder hidatidoz oluşturmak için fare, tavşan, kedi ve koyun gibi değişik hayvan modelleri kullanılmaktadır. Bunların içinden 4-6 haftalık farelerin kist hidatik gelişimine çok duyarlı oldukları Tezok ve ark.²¹ tarafından ortaya konmuştur. Ayrıca bakımları kolay ve ucuzdur. Bu çalışmada da bu nedenle süttan yeni keşilmiş genç fareler kullanılmıştır.

Çalışmada mortalite görülmemiştir. Farelerde aynı yöntemle yapılan diğer deneysel hidatidoz çalışmalarında mortalite oranı %0-20 arasında değişmektedir.^{9,11,15} Çalışmalarda deney süresince ölen farelerin laparotomilerinde çoğunlukla pürülan peritonit bulunmuş, bazılarında ise makroskobik olarak patoloji saptanamamıştır. Mortalitelere intraperitoneal skoleks ekiminde aseptik tekniğe, ilaçların toksitesine ya da anafilaktik reaksiyona bağlanmıştır.

İnokülasyon sonrası hidatidoz oluşma süresi literatürde farklı olarak bildirilmektedir. Tezok ve ark.²¹ yaptığı çalışmada 6 haftanın yeterli olduğu bildirilirken, 6 aydan önce yeterli düzeyde gelişmeyeceğini bildiren yayınlar da vardır.²² Çalış-

mamızda inokülasyondan sonra 8 hafta beklen- di ve bu süre sonunda hidatidoz oluştuğu gözlen- di. Ancak bu kistler canlı protoskoleks içermi- yorlardı yani fertil değillerdi. Bu kistlerin canlı protoskoleks içermemelerine karşın histolojik olarak kist hidatid yapısında olmaları, bize 8 haf- talık bekleme süresinin kist hidatid oluşumu için yeterli olduğunu düşündürdü.

Çalışmamızda hidatidoz oluşan denek sayısı açı- sından kontrol, mebendazol ve albendazol grup- ları arasında fark bulunamamıştır ($p > 0.05$). De- neklerde gelişen kist sayısı ve çaplarının ilaçla- rın etkinliğinin saptanmasında önemli olacağı dü- şünülecek, oluşan kist sayısını denek sayısına, milimetre olarak kist çapları toplam oluşan kist sayısına bölünerek her grup için ortalama kist sayısı ve ortalama kist çapı objektif sayılar elde edilerek karşılaştırıldığında da gruplar arasında istatistiksel bir fark bulunamamıştır ($p > 0.05$). Mebendazol ve albendazol gruplarının etkinlik açısından kontrol grubuna üstünlüğü olmadığı gi- bi, birbirlerine karşı da üstünlükleri saptanamamıştır. Dolayısı ile inokülasyon öncesi 4 gün sü- reyle profilaktik albendazol ve mebendazol uy- gulanmasının, farelerde deneysel olarak oluştu- rulan hidatidozun önlenmesinde herhangi bir et- kisinin olmadığı anlaşılmıştır. Bu bulgular Sayek ve Çakmakçı'nın² mebendazol ile ilgili sonuçları ile çelişmektedir. Bu çalışmada inokülasyon ön- cesi 96 saat süreyle mebendazol uygulaması ile kontrol grubuna göre daha az sayıda kistli fare tespit edildiği belirtilmekte ve mebendazolün profilakside etkili olabileceği bildirilmektedir. Aynı grup ilaçlardan olan albendazol ile yapılmış bir başka profilaksi çalışması da Morris ve ark.¹⁵ aittir. Bu çalışmada çöl farelerine inokü- lasyon öncesi 7 gün süreyle albendazol (10 mg/kg/gün dozunda) uyguladıktan sonra, protos- koleksler intraperitoneal olarak ekilmiş ve 6 ay sonra farelere laparotomi yapıldığında 7 gün sü- reyle profilaktik olarak verilen albendazolün et- kisiz olduğu gözlenmiştir. Aynı çalışmada inokü- lasyondan hemen sonra başlanıp 7 ve 15 gün sü- reyle albendazol alan gruplarda ise ilacın etkili olduğu belirtilmektedir. İnokülasyon sonrası 7 ve 15 gün boyunca albendazol alan gruplar ara- sında gelişen kist sayısı yönünden fark olmama- sı, inokülasyon sonrası hemen tedaviye başlama- nın kullanım süresinden daha önemli olduğunu

düşündürmektedir. Morris ve Taylor⁹ bir başka çalışmada da inokülasyondan 15 gün sonra ilaç başlanmasının, sekonder hidatidozu önlemede yetersiz kaldığını belirtmektedirler. Bunun sebe- bi muhtemelen kist geliştirmeye başlamış olan protoskolekslerin ilaca karşı duyarlılığın azalma- sına bağlıdır.

Çalışmamızda ilaçların etkisiz kalması iki ayrı nedene bağlı olabilir. Birisi yeterli kan düzeyine ulaşamamış olması, diğeri ise uygulama süresi- nin yeterince uzun olmamasıdır. Chinnery ve ark.¹⁰ in vitro olarak aynı dozda albendazol ile protoskoleksleri muamele ettiklerinde 31. gün sonunda hala canlı protoskoleks tespit etmişler- dir. Bununla birlikte Morris¹⁴ preoperatif 1 ay boyunca albendazol uygulanan kişilerde perope- ratif protoskoleks viabilitesini incelemiş ve pro- toskolekslerin canlılığını yitirdiğini bulmuştur. Yine bir diğer çalışmada da ilaçların verilmiş süre- lerinin uzatılması ile daha yüksek plazma kon- santrasyonu oluştuğu gösterilmiştir.¹¹ Saimot ve ark.¹⁸ 10-14 mgr/kg/gün dozunda oral olarak ve- rilen albendazolün ancak 2-4 gün içinde 600-1000 mgr/ml kan düzeyine ulaşabileceğini göstermiştir. Oysa biz sadece 4 gün süreyle ilaç verdik. Bu nedenle ilaçların yeterince etkili ola- mayışı, sürenin kısa tutulmasına bağlı olarak ye- terli plazma konsantrasyonuna ulaşamamış ol- ması ile de ilgili olabilir. Teknik olanaksızlıklar nedeniyle ilaçların plazma düzeylerinin saptana- mamış olması bu konudaki yorumların kesin bir yere oturtulmasını engellemektedir.

Sonuç olarak inokülasyon öncesi 4 gün süreyle mebendazol ve albendazol kullanımının sekon- der hidatidoz oluşumunu önlemediği ve bu süre- nin daha uzun tutulup, kan ilaç düzeylerinin ölçüldüğü başka çalışmaların yapılması gerektiği kanısına varılmıştır.

KAYNAKLAR

1. Langer JC, Rose DB, Keystone JS, Taylor BR, Lange B: Diagnosis and management of hydatid disease of the liver. *Ann Surg* 1984, 199:412-7.
2. Sayek İ, Çakmakçı M: The effect of prophylactic mebendazol in experimental peritoneal hydatidosis. *Obstet Gynecol Surg* 1986, 163:351-353.
3. Magistrelli P, Massetti R, Coppola R, et al: Surgical treatment of hydatid disease of the liver. *Arch Surg* 1991, 126:518-523.
4. Mottaghian H, Saidi F: Postoperative recurrence of hydatid

- disease. *Br J Surg* 1978, 65:237-245.
5. Little JM, Hollands MJ, Ekberg H: Recurrence of hydatid disease. *World J Surg* 1988, 12:700-704.
 6. Filice C, Pirola F, Brunetti F, Dughetti S, Stroselli M, Fagheni CS: A new therapeutic approach for hydatid cysts. Aspiration and alcohol injections under sonographic guidance. *Gastroenterology*. 1990, 98:1366-1368.
 7. Bekhti A, Schaaps JP, Capron M, Dessaint JP, Santoro F, Capron A: Treatment of hepatic hydatid disease with mebendazole: Preliminary results in four cases. *Br Med J* 1977, 2:1047-1051.
 8. Horton RJ: Chemotherapy of Echinococcus infection in man with albendazole. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1989, 83:97-102.
 9. Morris DL, Taylor DH: Optimal timing of postoperative albendazole prophylaxis in *E.granulosus*. *Ann Trop Med Parasitol* 1988, 82:65-66.
 10. Chinnery JB, Morris DL: Effect of albendazole sulphoxide on viability of hydatid protoscoleces in vitro. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1986, 80:815-7.
 11. Taylor DH, Morris DL, Richards KS: Albendazole is effective against established *Echinococcus granulosus* in gerbils: Comparison of serum concentrations achieved by gavage and feed administration. *Ann Trop Med Parasitol* 1989, 83:485-488.
 12. Davis A, Pawlowski ZS, Dixon H: Multicenter clinical trials of benzimidazolecarbamates in human echinococcosis. *Bulletin of World Health Organization* 1986, 64:383-388.
 13. Davis A, Dixon H, Pawlowski ZS: Multicenter clinical trials of benzimidazolecarbamates in human echinococcosis (phase 2). *Bulletin of World Health Organization*, 1989, 67:3-508.
 14. Morris DL: Preoperative Albendazole therapy for hydatid cyst. *Br J Surg* 1987, 74:805-806.
 15. Morris DL, Chinnery JB, Hardcastle JD: Can albendazole reduce the risk of implantation of spilled protoscolicis? An animal study. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1986, 80:481-484.
 16. Robinson RD, Arme C: *Echinococcus granulosus*: Failure of the eosin-exclusion test to demonstrate death of protoscoleces. *Ann Trop Med Parasitol* 1985, 79:117.
 17. Belghiti J, Benhamou JP, Howy S, Grenier P, Huguier M, Fekete F: Caustic sclerosing cholangitis. A complication of surgical treatment of hydatid disease of the liver. *Arch Surg* 1986, 121:1162-1165.
 18. Saimot AG, Meulemans A, Cremieux AC, Giovanangeli MD, Hay JM, Delaitre B: Albendazole as a potential treatment for human hydatidosis. *Lancet* 1983, 17:652-656.
 19. Luder PJ, Witassek F, Weigand K, Eckert J, Bircher J: Treatment of cystic echinococcosis (*E.granulosus*) with mebendazole: Assessment of bound and free drug levels in cyst fluid and of parasite vitality in operative specimens. *Eur J Clin Pharmacol* 1985, 28:279-285.
 20. Vanparijs O: Chemotherapy of experimental echinococcosis in mice. *Ann Trop Med Parasitol* 1986, 80:601-5.
 21. Tezok F, Kılıçturgay K, Toppare S, Aktaş H: Deney hayvanlarında sekonder kist implantasyonu. *Mikrobiyoloji Bülteni* 1970, 4:207-14.
 22. Özçelik S: Laboratuvar farelerinde sekonder hidatik kist oluşumuna albendazolün etkisi. *Türkiye Parazitoloji Dergisi* 1990, 1:45-49.