

## FARELERDE SEKONDER HİDATİDOZA KARŞI ALBENDAZOL VE OKSFENDAZOL'UN ETKİŞİ

Ahmet Doğanay<sup>1</sup>

The effect of albendazole and oxfendazole on secondary hydatidosis in mice.

**Summary:** *In the present study, the efficacy of albendazole and oxfendazole on the secondary hydatidosis was investigated. For this purpose, 15-25 days old female and male, totally 150 albino mice were infected with intraperitoneal injection of approximately 6000 viable protoscolices derived from sheep livers hydatid cysts. Scolex viability was verified by morphology, movement, flame cell activity and eosin uptake.*

*In the first trial: 60 mice were divided into three groups of twenty mice of each. First group was treated with albendazole (15 mg/kg/day) and second group with oxfendazole (10 mg/kg/day). The drugs were given orally for 5 days at interval of 3 days as from infection day. Group 3 was kept as control. At necropsy performed 7 months after infection no significant differences were found in the percentage of animals infected, cyst size or number between treated and control animals.*

*In the second trial: Seven months after infection, 60 mice with severe symptoms of abdominal secondary hydatidosis were selected and divided in three groups of twenty mice of each. One group was the untreated control, the two other groups were treated with 200 ppm of either albendazole or oxfendazole admixed with commercial pelleted mice food for 45 consecutive days. Necropsy of mice performed two weeks after completion of therapy showed no significant differences in the number and weight or macroscopic and microscopic (with the exception of some albendazole treated cysts) appearance of cysts between control and treated animals. In the albendazole treated mice there was rarely degeneration foci in the germinal membranes of some cysts. However, no obvious evidence could be found that these drugs have scolocidal or metacestocidal effects against secondary hydatidosis in our applications.*

**Özet:** *Bu çalışmada benzimidazol bileşiklerinden albendazol ve oksfendazol'un sekonder hidatidoz üzerine etkileri araştırılmıştır. Bu amaçla 15-25 günlük 150 beyaz fare, koyun karaciğerlerindeki fertil hidatik kistlerden toplanan ortalama 6000 protoskoleks ile intraperitoneal olarak enfekte edilmiştir.*

1. Doç. Dr., A.Ü. Veteriner Fakültesi Parazitoloji Anabilim Dalı, Ankara.

İlk denemede bir grup fareye 15 mg/kg günlük dozda albendazol, diğer bir gruba da 10 mg/kg günlük dozda oksfendazol verilmiştir. İlaç uygulamalarına farelere protoskoleks verildiği gün başlanmış, 3 gün aralıklarla 5 gün devam edilmiştir. Enfeksiyondan 7 ay sonra yapılan otopsilerde gerek kontrol, gerekse sağaltım gruplarındaki farelerin tamamında hidatik kist geliştiği saptanmıştır. Kistlerin sayılarında, ağırlıklarında, makroskobik ve mikroskobik yapılarında gruplar arası önemli bir fark bulunamamıştır.

İkinci deneme için enfeksiyondan 7 ay sonra hidatik kist belirtisi gösteren farelerden oluşturulan iki gruptan birine 45 gün süreyle yemle birlikte 200 ppm albendazol, diğerine de aynı dozda oksfendazol verilmiştir. İlaç uygulamalarından iki hafta sonra yapılan otopsilerde farelerin tümünde hidatik kiste rastlanmıştır. Yine ilk denemede olduğu gibi kistlerin sayılarında, ağırlıklarında, makroskobik ve mikroskobik yapılarında gruplar arası önemli bir fark görülmemiştir. Sadece albendazol grubunda, histolojik bakışı yapılan kistlerden bazılarının germinal katında yer yer dejenerasyon odakları tespit edilmiştir.

Sonuç olarak, bu çalışmada uygulanan dozlarda albendazol ve oksfendazol'un farelerdeki sekonder hidatidoza gözle görülür bir etkisi olmamıştır.

## Giriş

Hidatidoz, birçok az gelişmiş ve gelişmekte olan ülkede olduğu gibi yurdumuzda da önemli bir sağlık ve ekonomik sorun oluşturmaktadır (1, 10, 14, 19, 38). Kasaplık hayvanlarımızda çok yaygın olarak görülen (10, 38, 41) bu hastalığa, insanlarımızda da sıkça rastlanmaktadır (1, 14, 19). Çünkü hastalığın etkeni olan *Echinococcus granulosus* köpeklerimizdeki en yaygın parazitlerden biridir (1, 7, 10, 39).

Hidatidoz teşhis ve sağaltımı çok güç, aynı zamanda da masraflı bir hastalıktır. Pratik ve ekonomik olmadığından hayvanlarda bu hastalığın sağaltımına gidilmemektedir. İnsanlardaki sağaltımı ise genellikle cerrahi yolla yapılmaktadır. Hatta son yıllara kadar tek sağaltım yolunun operasyon olduğu kabul edilmekteydi (1, 19, 22). Ancak bu yöntemin; güç ve masraflı olması, kistlerin lokalizasyon yeri yada yaygınlığına bağlı olarak her zaman yapılamaması, bazen sekonder kistlerin oluşumuna yol açması ve bazı hastalar tarafından kabul edilmemesi gibi nedenler bilim adamlarını ilaçla sağaltım olanaklarını araştırmaya yöneltmiştir (1, 22). Hernekadar hidatidozun ilaçla sağaltımına yönelik çalışmalar 100 yılı aşkın bir süredir yapılmaktaysa da bu konudaki önemli gelişmeler 1970'li yıllardan sonra benzimidazol grubu ilaçların bu alanda kullanılmaya başlamasıyla olmuştur (1, 19, 22, 44). Nitekim daha önceki yıllarda denenen çeşitli ilaçlardan herhangi bir olumlu sonuç alınamazken bu yıllardan sonra yapılan in vivo (9, 15, 26, 28, 32, 37, 42) ve in vitro (5, 35) çalışmalarla bazı benzimidazol bileşiklerinin hidatik kistler üzerine etkidikleri belirlenmiştir. Bu konuda ilk olumlu sonuçlar mebendazol ile alınmıştır (8, 11, 15, 22, 44). Yapılan çalışmalarda (15, 18, 37, 40, 42) yüksek dozlarda (50-200 mg/kg/gün) uzunca süreler kullanılan mebendazol'un insan ve hayvanlardaki hidatik kistlere etkidiği sap-

tanmıştır. Ancak yüksek doza rağmen mebendazol ile hidatidozun sağaltımında istenilen başarıya ulaşamadığı, hatta bazı olaylarda ilacın hidatik kistlere etki-  
mediği bildirilmiştir (2, 12, 22, 29). Araştırmacılar (13, 21, 27), sonuçlardaki ba-  
şarısızlığı daha çok ilacın bağırsaklardaki emiliminin azlığına ve metabolitleri-  
nin antihelmintik aktivitelerinin düşük olmasına bağlamışlardır.

Diğer taraftan mebendazol'un bazen kistlerde yırtılmaya neden olduğu, ay-  
rıca yüksek dozda kullanımına bağlı olarak insanlarda, karaciğer fonksiyon bo-  
zukluğu ve kemik iliği depresyonu gibi bazı yan etkilerinin de görüldüğü kayde-  
dilmiştir (15, 16).

Mebendazol'den sonra hidatidozun sağaltımında ümit bağlanan diğer bir  
benzimidazol bileşiği de albendazol olmuştur (1, 20, 22). Bu ilaçla hidatidozun  
sağaltım denemelerine 1980'li yıllardan sonra başlanmıştır (1, 22). Hayvanlarda  
hidatidoza karşı ilk kez albendazol'u deneyen Morris ve ark. (28), 10-20 mg/kg  
günlük dozda 6 hafta süreyle kullandıkları ilacın, koyunlardaki akciğer hidatido-  
zuna yüksek etki gösterdiğini saptamışlardır. Morris ve ark. (24) tarafından yine  
akciğer hidatidozu ile doğal enfekte koyunlar üzerinde yapılan başka bir çalış-  
mada 10 mg/kg günlük dozda 6 hafta süreyle uygulanan albendazol'un 5 koyun-  
dan 4'ünde hidatik kistlere etkidiği belirlenmiştir. Çeşitli araştırmacılarca  
yürütülen diğer çalışmalarda da 10-15 mg/kg günlük dozda kullanılan albenda-  
zol'un gerek insan (13, 20, 30, 31), gerekse hayvanlardaki (17) hidatik kistler  
üzerine etkisi yüksek bulunmuştur.

Albendazol ile yapılan in vitro (5) ve in vivo (6, 23, 25) denemelerde, ila-  
cın protoskoleslerin canlılığını önemli ölçüde azalttığı, bu nedenle de operas-  
yonlardan sonraki sekonder enfeksiyonların önlenmesinde albendazol kullanım-  
ının faydalı olacağı kaydedilmiştir.

Koyun orijinli 5000 E. granulosus protoskoleksi ile intraperitoneal olarak  
enfekte ettikleri gerbillerde sekonder hidatidozun oluşumuna albendazol'un etki-  
sini inceleyen Morris ve ark. (25), enfeksiyondan 20 saat sonra başlanıp bir haf-  
ta süreyle 10 mg/kg günlük dozda kullanılan ilacın sekonder kist gelişimini  
önemli ölçüde azalttığını, buna karşın enfeksiyondan önceki albendazol uygula-  
masının kist gelişiminde herhangi bir etkisinin görülmediğini bildirmişlerdir.  
Yine gerbillerde yapılan buna benzer bir çalışmada (23), enfeksiyondan hemen  
sonra 10 mg/kg günlük dozda kullanılan albendazol'un sekonder kist gelişimini  
engellediği, enfeksiyondan 15 gün sonra başlanan ilaç uygulamasının ise her-  
hangi bir koruyucu etkisinin görülmediği kaydedilmiştir. Çakmakçı ve Sayek  
(6), fareler üzerinde yaptıkları bir çalışmada enfeksiyondan önce uyguladıkları  
albendazol'un sekonder kist gelişimini büyük ölçüde azalttığını belirlemişlerdir.

Araştırmacılar (13, 22, 27, 29, 30), albendazol'un farmakokinetiğinin daha iyi  
olması nedeniyle hidatidoza karşı kullanım doz ve süresinin mebendazole göre  
daha avantajlı olduğunu bildirmişlerdir.

Diğer taraftan gerek albendazol'un, gerekse mebendazol'un hidatik kistlere  
etkisinde; ilaçların formülasyonunun, dozunun, kullanım şekli ve süresinin,

sağaltıma başlama zamanının, kistlerin lokalizasyon yeri ile tek yada yaygın (Multiple) oluşunun, ayrıca kist duvarlarının geçirgenliğinin önemli rol oynadığı belirtilmiştir (3, 12, 15, 27, 43). Bunların yanısıra hidatik kistlerde albendazole karşı bir direnç oluşabileceği de kaydedilmiştir (24).

Albendazol ve mebendazol dışında benzimidazol grubundaki diğer ilaçların (Flubendazol, Fenbendazol, Cambendazol gibi) etkileri ya daha az bulunmuş, yada bazıları üzerinde hiç çalışılmamıştır (22, 37, 44). Sözgelimi oksfendazol ile hidatidozun sağaltımına yönelik daha önce yapılmış herhangi bir araştırmaya rastlanamamıştır.

Bu çalışmada benzimidazol bileşiklerinden oksfendazol ile albendazol'un sekonder hidatidoz üzerine etkileri araştırılmıştır.

### Materyal ve Metot

Deney hayvanı olarak 15-25 günlük 150 beyaz fare (*Mus musculus* var. *albinos*) kullanılmıştır. Denemelerde kullanılan farelerin bir kısmı Etlik Hayvan Hastalıkları Araştırma Merkezi'nden temin edilmiş, bir kısmı da Bilim Dalımızda üretilmiştir. Fareler araştırma süresince Ankara Yem Fabrikası'nın özel fare yemi ile beslenmiştir. Ancak deneme gereği iki grup fareye belirli bir süre albendazol veya oksfendazol içeren yem verilmiştir.

Denemeler için gerekli *E. granulosus* protoskoleksi Et ve Balık Kurumu Ankara Kombinasi'nda kesilen koyunların karaciğerlerindeki uniloküler tipte fertil ekinokok kistlerinden elde edilmiştir. Kistli karaciğerler en kısa sürede laboratuvara getirilmiş ve kistlerden mümkün olduğunca steril koşullarda bir enjektör yardımı ile kist sıvısı çekilerek bir silindirde toplanmıştır. Protoskolekslerin silindirin dibine çökmesinden sonra üstteki sıvı dökülerek protoskoleksler 4 kez steril fizyolojik su ile yıkanmıştır. Protoskolekslerin canlılığı morfolojilerine, hareketlerine, alev hücrelerinin aktivitelerine ve eozin ile boyanıp (Ölü) boyanmamalarına (Canlı) göre kontrol edilmiştir. Fizyolojik su ile 0.1 cc de 1200 canlı protoskoleks olacak şekilde protoskoleks süspansiyonu ayarlandıktan sonra üzerine 1 cc'de 1000 Ünite Penicillin, 0.001 gr Streptomycin bulunacak şekilde antibiyotik eklenmiştir (4, 36). Daha sonra her fareye bu protoskoleks süspansiyonundan 1 cc'lik bir enjektörle 0.5 cc (Ortalama 6000 protoskoleks) intraperitoneal olarak verilmiştir.

Çalışmanın bundan sonraki bölümünde ilaç denemesine geçilmiş olup, uygulama 2 şekilde yapılmıştır.

A-İlk deneme için 60 fare seçilerek 20 şerli 3 gruba ayrılmıştır. Birinci gruba günlük 15 mg/kg dozda albendazol (Albezol S, ABFAR), ikinci gruba günlük 10 mg/kg dozda oksfendazol\* verilmiş, üçüncü grup ise kontrol olarak bırakılmıştır. İlaçlar farelere damıtık suda süspansiyon yapılarak küt uçu ve

\* Doğu İlaç Firması'ndan alınmıştır.

eğri bir kanülle ağızdan verilmiştir. İlaç uygulamalarına farelere protoskoleks verildiği gün başlanmış, 3 gün aralıklarla 5 gün devam edilmiştir. Enfeksiyondan 7 ay sonra sağaltım ve kontrol gruplarında canlı kalan farelerin tümü otopsi yapılarak hidatik kist yönünden kontrol edilmiştir. Bulunan kistlerin sayıları, ağırlıkları ve büyüklükleri kaydedilmiş, ayrıca makroskobik ve mikroskobik incelemeleri yapılmıştır.

B- İkinci denemeye enfeksiyondan 7 ay sonra başlanmıştır. Çalışmanın başlangıcında enfekte edilip bu amaçla bekletilen farelerden abdominal hidatik kist belirtisi gösteren 60 fare seçilerek iki sağaltım, bir de kontrol olmak üzere 20 şerli 3 gruba ayrılmıştır. Kırkbeş gün süreyle sağaltım gruplarından birine 200 ppm albendazol diğerine de aynı düzeyde oksfendazol içeren yem verilmiştir. İlaçlı yemler Ankara Yem Fabrikası'nda özel olarak hazırlattırılmıştır. İlaç uygulamasından 15 gün sonra kontrol ve sağaltım gruplarında canlı kalan fareler otopsi yapılarak ilk denemede olduğu gibi hidatik kist yönünden kontrol edilmiştir. Ayrıca gerek birinci, gerekse ikinci denemede, her gruptan rastgele seçilen kistlerin Patoloji Anabilim Dalı'nda histopatolojik bakışı yaptırılmıştır.

Araştırma süresince tüm farelerin ağırlık artışları izlenerek kaydedilmiştir. Diğer taraftan farelerin gebe kalmalarını önlemek için denemenin başlangıcında gruplardaki erkek (85) ve dişi (65) fareler ayrı ayrı kafeslere konmuştur.

### **Bulgular**

İlk denemeye her gruptan 20 fare ile başlanmış, ancak ilaç uygulamasından sonraki bekleme süresinde kontrol grubundan 7, albendazol grubundan 9, oksfendazol grubundan da 11 fare ölmüştür. Böylece denemenin sonunda bu gruplarda sırasıyla 13, 11 ve 9 fare canlı kalmıştır.

Çalışmanın başlangıcında protoskoleksle enfekte edilen farelerin minimum ve maksimum ağırlıkları 13-24 gr (Ort. 18 gr) olarak belirlenmiştir. İlk deneme sonunda canlı kalan farelerin minimum ve maksimum ağırlıkları albendazol grubunda 41-57 gr. (Ort. 45 gr), oksfendazol grubunda 39-58 gr (Ort. 46 gr), kontrol grubunda ise 41-62 gr (Ort. 46 gr) olarak saptanmıştır. Farelerin canlı ağırlık artışında gruplar arası belirgin bir fark görülmemiştir.

Enfeksiyondan 7 ay sonra yapılan otopsilerde gerek kontrol, gerekse sağaltım gruplarındaki farelerin tamamında sekonder kistlerin geliştiği saptanmıştır. Enfeksiyon oranında olduğu gibi kistlerin makroskobik ve mikroskobik yapılarında da gruplar arasında herhangi bir fark tespit edilememiştir.

Farelerin tümünde kistlerin çoğuna karın boşluğunda serbest olarak, az bir kısmına da karın boşluğundaki organlara, özellikle de karaciğere yapışık durumda rastlanmıştır. Ayrıca kistlerden bir kısmının tek tek, bir kısmının ise toplu halde (Multiple) geliştikleri saptanmıştır. Tek olarak gelişen kistlerin çapları tüm gruplarda 0.05 mm ile 1.5 cm arasında değişmiştir. Toplu halde olanların ise birbirine yapışık irili ufaklı çok sayıda kistten oluştuğu gözlenmiştir. Bu nedenle bu kistlerin sayılarını belirlemek mümkün olmamış, sadece tek olan kist-

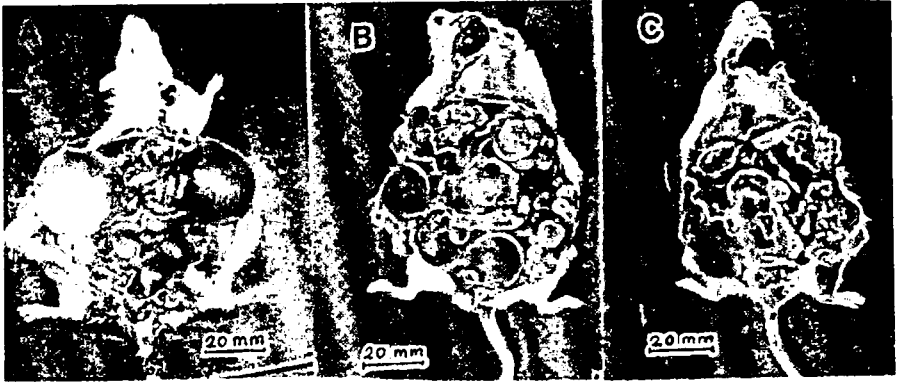
ler sayılabilmiştir. Dolayısıyla farelerdeki minimum ve maksimum kist sayıları tek olarak bulunan kist sayıları üzerinden verilmiştir. Buna göre farelerde saptanan minimum ve maksimum kist sayıları kontrol grubunda 136-1155 (Ort. 490), albendazol grubunda 84-1862 (Ort. 466), oksfendazol grubunda da 57-980 (Ort. 511) olmuştur. Toplu kistlere, tek kistlerin az bulunduğu farelerde daha çok rastlanmıştır.

Gerek tek, gerekse küme halinde bulunan kistlerin tamamı dikkatli bir şekilde toplanarak tartılmıştır. Fare başına kist ağırlığı kontrol grubunda 3-17 gr (Ort. 11 gr), oksfendazol grubunda 4-21 gr (Ort. 11 gr), albendazol grubunda da 4-18 gr (Ort. 9 gr) olarak belirlenmiştir. Genel olarak kistlerin sayı ve ağırlıklarında kontrol ve sağaltım grupları arasında bir fark görülmemiştir.

Diğer taraftan deneme süresince ölen fareler de otopsi yapılarak hidatik kist yönünden kontrol edilmiştir. İlk kez enfeksiyondan 78 gün sonra kontrol grubundan ölen bir farenin karın boşluğunda pirinç büyüklüğünde bir kist kümesine rastlanmıştır. Bu tarihten sonra ölen farelerde de kist geliştiği saptanmıştır.

İkinci denemeye de her gruptan 20 fare ile başlanmıştır. Deneme sonunda albendazol grubunda 15, oksfendazol grubunda 10, kontrol grubunda da 13 fare canlı kalmıştır. Otopside önce yapılan tartımda farelerin minimum ve maksimum ağırlıkları kontrol grubunda 62-97 gr (Ort. 74 gr), albendazol grubunda 65-93 gr. (Ort. 67 gr), oksfendazol grubunda ise 59-90 gr. (Ort. 69 gr) olarak saptanmıştır.

Otopside gerek kontrol, gerekse sağaltım gruplarındaki farelerin tamamında hidatik kiste rastlanmıştır. Kistlerin makroskopik görünüşlerinde gruplar arası bir fark görülmemiştir (Şekil 1).



Şekil 1. Kontrol ve sağaltım gruplarındaki farelerde hidatik kistler. A) Kontrol grubu, B) Albendazol grubu, C) Oksfendazol grubu. (Hydatid cysts in mice in control (A), albendazole (B) and oxfendazole (C) groups)

İlk denemede olduğu gibi kistlerin tamamına tek veya toplu (Multiple) olarak farelerin karın boşluğunda rastlanmıştır. Tek olan kistlerin çaplarının 0.5 mm ile 3 cm arasında değiştiği, toplu olarak bulunanların ise değişik büyüklükte çok sayıda kistten oluştuğu saptanmıştır. Kist kümelerinin dış kısımlarında bulunan kistlerin iç kısımdakilerden nispeten daha büyük oldukları görülmüştür. Kistlerin çoğunluğuna serbest olarak, az bir kısmına da karın boşluğundaki organlara yada peritona yapışık olarak rastlanmıştır.

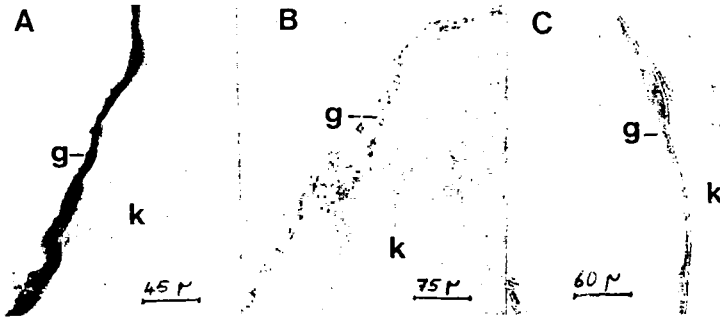
Karın boşluğundan çıkarılıp tartılan kistlerin her fare için saptanan minimum ve maksimum ağırlıkları, albendazol grubunda 5-26 gr (Ort. 17 gr), oksfendazol grubunda 11-32 gr (Ort. 24 gr), kontrol grubunda ise 7-29 gr (Ort. 23 gr) olmuştur. Ortalama kist ağırlığı albendazol grubunda nispeten daha az bulunmuştur.

Kist kümeleri nedeniyle bu denemede de farelerdeki kistlerin kesin sayısını belirlemek mümkün olmamış, sadece tek olan kistler sayılmıştır. Bu kistlerin her fare için minimum ve maksimum sayıları albendazol grubunda 41-1223 (Ort. 482), oksfendazol grubunda 28-1450 (Ort. 620), kontrol grubunda ise 56-1170 (Ort. 540) olarak belirlenmiştir.

Kistlerin, Patoloji Anabilim Dalı'nda yapılan histopatolojik bakılarında kontrol ve oksfendazol grupları arasında herhangi bir fark olmadığı, buna karşın albendazol grubundaki bazı kistlerin germinal katında yer yer dejeneratif odakların olduğu saptanmıştır (Şekil 2).

Gerek birinci, gerekse ikinci denemede kistlerde protoskolekse rastlanamamıştır.

Sonuçta, bu denemedeki uygulama şekliyle ilaçların sekonder hidatidozun oluşumuna ve sağaltımına önemli bir etkisi olmamıştır.



Şekil 2. Kistlerin histolojik kesitleri A) Kontrol grubu, B) Albendazol grubu, C) Oksfendazol grubu (Histological view of cysts in control (A), albendazole (B) and oxfendazole (C) groups)

## Tartışma ve Sonuç

Hidatidozun ilaçla sağaltımında son 15-20 yılda önemli gelişmeler kaydedilmiştir. Bu süre içinde özellikle benzimidazol bileşiklerinden mebendazol ve albendazol ile yapılan yoğun çalışmalardan oldukça ümit verici sonuçlar alınmıştır (1, 22).

Çalışmalar ya in vitro kültürlerde (5, 33, 35) yada in vivo olarak insan (9, 20, 29, 30) ve hayvanlar (15, 17, 26, 28, 37) üzerinde yürütülmüştür. Hayvanlardaki çalışmaların önemli bir bölümü sekonder hidatidoz oluşturulan fare ve gerbillerde (6, 8, 23, 25, 42, 43), az bir kısmı da doğal yada deneysel enfekte koyunlar (26, 28, 37) üzerinde yapılmıştır. Bu çalışma da sekonder hidatidoz için uygun bir laboratuvar hayvanı olarak bildirilen (4, 36) beyaz fareler üzerinde yürütülmüştür. Nitekim ilgili literatürlerde (4, 25, 32, 36) belirtildiği şekilde *E. granulosus* protoskoleksleri ile enfekte edilen farelerin tamamında sekonder kistlerin geliştiği görülmüştür. Diğer taraftan Şekil 1'den de anlaşılacağı gibi bu çalışmada oluşturulan enfeksiyon şiddeti verilen protoskoleks sayısına bağlı olarak çok yüksek olmuştur.

Yapılan çalışmalarda çeşitli ilaçların hem hidatidozun sağaltımına (9, 12, 15, 26, 28, 40), hem de profilaksisine (5, 6, 23, 25, 33) yönelik etkileri araştırılmıştır. Her iki konuda da en başarılı sonuçlar albendazol ile alınmıştır (22).

Hidatik kistlerin sağaltımı amacıyla albendazol ile yapılan denemelerde genellikle 10 mg/kg günlük dozda kullanılan ilacın gerek insan (20, 30, 31, 40), gerekse hayvanlardaki (17, 24, 28) kistlere önemli ölçüde etkide bulunduğu saptanmıştır. Nitekim Horton (13), 1983 yılından sonraki belirli bir dönemde albendazol uygulanan hidatik kistli hastalardan %28.5'inin iyileştiğini, %51'inin iyileşmeye yüz tuttuğunu, bunlara karşın %18.1'inde herhangi bir iyileşmenin olmadığını, %6'sında kötüye gidiş görüldüğünü kaydetmiştir. Bu çalışmada ise albendazol'un, farelerdeki sekonder kistler üzerine gözle görülür bir etkisi olmamıştır. Sadece bazı kistlerin germinal katında yer yer dejeneratif odaklara rastlanmıştır. Önceki çalışmaların (9, 17, 26, 35) aksine bu çalışmada albendazol'un kistler üzerine belirgin bir etkisinin olmaması büyük bir olasılıkla farelerin yem ile birlikte aldıkları ilaç miktarının yetersizliğinden kaynaklanmıştır. Yemdeki ve farelerin serumundaki ilaç konsantrasyonu elde olmayan nedenlerle ölçülemediğinden bu konuda kesin bir fikir söylemek mümkün değilse de bazı kistlerin germinal katında dejeneratif odakların bulunması, ayrıca ilaçlı yemlerin zorunlu olarak Ankara Yem Fabrikası'nın çok geniş hacimli mikserlerinde hazırlanması böyle bir şüpheyi akla getirmektedir. Çünkü bu mikserlerde 200 gr gibi çok az miktarda ilacın bir tonluk yeme karışması sırasında miktarında azalma olabilir. Zaten bu miktar yem fabrikası yetkililerince mikserde karıştırılabilecek en az yem limiti olarak bildirilmiştir. İlaç dozundaki muhtemel yetersizliğe ek olarak farelerdeki tek ve multiple kistlerin çok fazla oluşu da deney sonucunu etkilemiş olabilir. Nitekim bazı araştırmacılar (12, 15) ilaçların yaygın (Multiple) kistlere daha az etkide bulunduğunu belirtmişlerdir. Bu arada, ilaçların hayvanlardaki, özellikle de laboratuvar hayvanlarındaki kistlere etkisinin insanlardakinden farklı olabile-



ceği (22), ayrıca hidatik kistlerde spontan iyileşmelerin görülebileceği (1, 19) de göz önüne alınarak ilaçların kistler üzerine etkisini değerlendirirken çok dikkatli olunmalıdır.

Araştırmacılar (15, 26, 35, 42) ilaçların kistler üzerine etkisini genellikle kistlerin sayılarına, ağırlıklarına, özellikle de makroskobik ve mikroskobik yapılarına bakarak değerlendirmişlerdir. Bu çalışmada da aynı kriterler dikkate alınmıştır.

Daha önce de belirtildiği gibi sekonder hidatidozun önlenmesi amacıyla da çeşitli ilaç denemeleri yapılmıştır. Bu konuda albendazol ile yapılan in vitro (5) ve in vivo (6, 23, 25) çalışmalarda hidatik kistlerin sağaltımında olduğu gibi oldukça başarılı sonuçlar alınmıştır.

Gerbillerde yapılan iki ayrı çalışmada(23, 25), protoskoleks enfeksiyonundan hemen sonra başlanan 10 mg/kg günlük dozdaki albendazol uygulamasının sekonder kist gelişimini önemli ölçüde engellediği, buna karşın enfeksiyondan önce yapılan yada 15 gün sonra başlanan ilaç uygulamalarının herhangi bir koruyucu etkisinin görülmediği kaydedilmiştir. Ancak Çakmakkı ve Sayek (6), protoskoleks enfeksiyonundan önce, 200 ppm albendazol içeren yemle besledikleri farelerde sekonder hidatik kist oluşumunun belirgin bir şekilde azaldığını bildirmişlerdir. Yine farelerde, sekonder hidatidoza karşı albendazol'un koruyucu etkisini araştıran Özçelik ve Saygı (32), protoskoleks enfeksiyonundan bir hafta sonra, 10 mg/kg günlük dozda 7 gün süreyle albendazol verdikleri farelerin 2/9'unda, kontrol grubundakilerin ise 3/9'unda kist geliştiğini kaydederek bu sonuçların olumlu olarak değerlendirilebileceğini belirtmişlerdir. Araştırmacılar (32), sağaltım grubundaki kistlerin iyileşmeye yüz tutmuş kistler olabileceğini kaydetmişlerdir. Ancak yapılan literatür taramasında, enfeksiyonun başlangıcındaki ilaç uygulamasının gelişmiş kistler üzerine etkisine ilişkin bir bilgiye rastlanamamıştır.

In vivo çalışmaların yanısıra in vitro kültürlerde de albendazol'un protoskolekslerin canlılığını önemli ölçüde azalttığı tespit edilmiştir (5).

Bu çalışmada ise gerek albendazol'un, gerekse oksfendazol'un sekonder kistlerin gelişimine hiçbir etkisi belirlenmemiştir. Önceki çalışmaların (5, 23, 25) aksine bu çalışmada albendazol'un sekonder hidatidoza karşı koruyucu bir etkisinin görülmemesi kanımızca uygulanış şekline kaynaklanmıştır. Üç gün aralıklarla verilen ilaç serumda yeterli konsantrasyona ulaşamamış olabilir. Bu da, ilaçların kistlere etkisinde uygulanış şekillerinin, dolayısıyla da dozlarının önemli rol oynadığını bildiren görüşleri (12, 22) destekler niteliktedir.

Sonuç olarak; daha önceki birçok çalışmanın aksine bu çalışmada albendazol ve oksfendazol'un sekonder hidatidoz üzerine önemli bir etkisi olmamıştır. Bu durum büyük bir olasılıkla ilaçların bu çalışmadaki uygulanış şekline kaynaklanmıştır. Yapılan bu çalışmalarla birçok ülkenin yanısıra yurdumuzda da önemli bir sağlık ve ekonomik sorun olan hidatidozun ilaçla sağaltımında en doğru uygulama şeklinin bulunacağı ümidindeyiz.

## Kaynaklar

1. Barış, İ., Şahin, A., Bilir, N., Kalyoncu, A.F., Emri, A.S., Akhan, O., Barış, B., Çopur, A.S. ve Selçuk, Z.T. (1990). *Hydatik Kist Hastalığı ve Türkiye'deki Konumu*. Türkiye Akciğer Hastalıkları Vakfı Yayını, No: 1, Ankara.
2. Braithwaite, P.A. (1981). *Long-term high dose mebendazole for cystic hydatid disease of the liver: Failure in two cases*. Aust. NZ. J. Surg., 51: 23-27.
3. Bridges, J.F., Arme, C. and Richard, K.S. (1984). *E. Granulosus: Permeability studies on the hydatid cyst*. Ann. Trop. Med. Parasitol., 78: 204-205.
4. Burgu, A. (1975). *Echinococcus g. granulosus protoskolex'lerinin beyaz farelerde (Mus. Musculus var. Albinus) sekonder kist meydana getirme yeteneklerine radyasyonun etkisi*. A.Ü. Vet. Fak. Derg., 22: 137-148.
5. Chinnary, J.B. and Morris, D.L. (1986). *Effect of albendazole sulphoxide on viability of hydatid protoscoleces in vitro*. Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg., 80: 815-817.
6. Çakmakçı, M. and Sayek, İ. (1992). *Prophylactic effect of albendazole in experimental peritoneal hydatidosis*. Hepato-Gastroenterology, 39: 424-426.
7. Doğanay, A. (1993). *Türkiye'de kedi ve köpeklerde görülen parazitler*. A.Ü. Vet. Fak. Derg., 39: 336-348.
8. Eckert, J., Barandun, G. und Pohlenz, J. (1978). *Chemotherapie der larvalen Echinokokkose bei abortieren*. Schweiz. med. Wschr., 108: 1104-1112.
9. Ellis, M., Sinner, W., Al-Hokail, A. and Sieck J. (1992). *A clinicalradiological evaluation of benzimidazoles in the management of Echinococcus granulosus cyst*. Scand J. Infect. Dis., 24: 1-13.
10. Güralp, N. (1981). *Helmintoloji*. İkinci baskı, A.Ü. Vet. Fak. Yayın. No: 368/266, A.Ü. Basmıevi, Ankara.
11. Health, D.D. and Chevis, R.A.F. (1974). *Mebendazole and hydatid cyst*. Lancet, 2: 218-219.
12. Heath, D.D., Christie, M. and Chevis, R.A.F. (1975). *The lethal effect of mebendazole on secondary Echinococcus granulosus, cysticerci of Taenia psiformis and tetrathyridia of Mesocostoides corti*. Parasitology, 70: 273-285.
13. Horton, R.J. (1989). *Chemotherapy of Echinococcus infection in man with albendazole*. Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg., 83: 97-102.
14. Kalyoncu, A.F., Selçuk, Z.T., Emri, A.S., Çöplü, L., Şahin, A.A. and Barış, Y.İ. (1991). *Echinococcosis in the Middle East and Turkey*. Rev. Infect. Dis., 13: 1028-1029.
15. Kammerer, W.S. and Judge, D.M. (1976). *Chemotherapy of hydatid disease (Echinococcus granulosus) in mice with mebendazole and bithional*. Am. J. Trop. Med. Hyg., 25: 714-717.
16. Levin, M.H., Weinstein, R.A., Axeirod, J.L. and Schantz, P.M. (1983). *Severe, reversible neutropenia during high-dose mebendazole therapy for echinococcosis*. JAMA 1: 2929-2931.

17. Li, Y.M., Zhang, K.Y., Yan J.H., Jia, W.Z., Liu, J.F., Liu, W. and Tian, G.F. (1990). *Histopathological study of sheep with echinococcosis after treatment using praziquantel and albendazole*. Chinese J. Vet. Sci. Tech., 10: 12-13. (Ref: Vet. Bull., 61: 9, 6521).
18. Luder, P.J., Siffert, B., Witasserk, F., Meister, F. and Bircher, J. (1986). *Treatment of hydatid disease with high oral doses of mebendazole*. Eur. J. Clin. Pharmacol., 31: 443-448.
19. Merdivenci, A. ve Aydınoglu, K. (1982). *Hidatidoz (Hidatik Kist Hastalığı)*. İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fak. Yayın., Fatih Gençlik Matbaa İşletmesi, İstanbul.
20. Morris, D.L. (1984). *The use of albendazole in human hydatid disease*. Ann. Trop. Med. Parasitol., 78: 204-205.
21. Morris, D.L. and Gould, S.F. (1982). *Serum and cyst concentration of mebendazole and flubendazole in hydatid disease*. Brit. Med. J., 285: 175.
22. Morris, D.L. and Richards, K.S. (1992). *Hydatid Disease: Current Medical and Surgical Management*. Butterworth-Heinemann Ltd. Linacre House Jordan Hill, Oxford.
23. Morris, D.L. and Taylor, D.H. (1988). *Optimal timing of post-operative albendazole prophylaxis in E. granulosus*. Ann. Trop. Med. Parasitol., 82: 65-66.
24. Morris, D.L. and Taylor, D.H. (1990). *Echinococcus granulosus: development of resistance to albendazole in an animal model*. J. Helminth., 64: 171-174.
25. Morris, D.L., Chinnery, J.B. and Hardcastle, J.D. (1986). *Can albendazole reduce the risk of implantation of spilled protozoa? An animal study*. Trans. Roy. Trop. Med. Hyg., 80: 481-484.
26. Morris, D.L., Richards, K.S., Clarkson, M.J. and Taylor, D.H. (1990). *Comparison of albendazole and praziquantel therapy of Echinococcus granulosus in naturally infected sheep*. Vet. Parasitol., 36: 83-90.
27. Morris, D.L., Chinnery, J.B., Georgion, G., Stamatakis, G. and Golamatis, B. (1987). *Penetration of albendazole sulphoxide with hydatid cyst*. Gut, 28: 75-80.
28. Morris, D.L., Clarkson, M.J., Stallbaumer, M.F., Pritchard, J., Jones, R.S. and Chinnery, J.B. (1985). *Albendazole treatment of pulmonary hydatid cysts in naturally infected sheep: a study with relevance to the treatment of hydatid cysts in man*. Thorax, 40: 453-458.
29. Morris, D.L., Dykes, P.W., Dickson, B., Marriner, S.E., Bogan, J.A. and Burrows, F.G.O. (1983). *Albendazole in hydatid disease*. Brit. Med. J. 286: 103-104.
30. Morris, D.L., Dykes, P.W., Marriner, S., Bogan, J., Burrows, F., Skeene-Smith, H. and Clarkson, M.J. (1985). *Albendazole-objective evidence of response in human hydatid disease*. JAMA 253: 2053-2058.
31. Okelo, G.B.A. (1986). *Hydatid disease: Research and control in Turkana, 111. Albendazole in the treatment of inoperable hydatid disease in Kenya. A report on 12 cases*. Trans. Roy.Soc. Trop. Med. Hyg., 80: 193-195.
32. Özçelik, S. ve Saygi, G. (1990). *Laboratuvar farelerinde (Mus. Musculus var. Albino) sekonder kist oluşumuna albendazol'un etkisi*. T. Parasitol. Derg., 14: 45-49.
33. Sakamoto, T. and Gemmel, M. (1975). *Studies on effects of drugs upon protozoa of Echinococcus granulosus in vitro. 1. Scolicidal effect of salicylanilide and bisphenol derivatives against Echinococcus granulosus in vitro*. Jap. J. vet. Res., 23: 81-94.

34. Şahin, A., Selçuk, Z.T., Kalyoncu, A.F., Çöplü, L., Emri, S. and Barış, Y.İ. (1993). *Treatment of Echinococcus granulosus cysts*. Scand. J. Infect.Dis., 25: 269.
35. Taylor, D.H., Morris, D.L. and Richards, K.S. (1989). *Echinococcus granulosus: In vitro maintenance of whole cysts and the assessment of the effect of albendazole sulphoxide and praziquantel on the germinal layer*. Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg., 83: 535-538.
36. Tezok, Ö.F., Kılıçturgay, K., Toppare, S. ve Aktaş, H. (1970). *Deneysel kist hidatik teşekkülü ve tedavisi üzerinde çalışmalar*. 1. Dency hayvanlarında sekonder kist implantasyonu. Mikrobiol. Bult., 4: 207-214.
37. Tınar, R. (1979). *Kuzularda yapay olarak oluşturulan kist hidatik'lere bazı yeni antelmantiklerin etkisi üzerine araştırmalar*. A.Ü. Vet. Fak. Derg., 24: 145-168.
38. Tınar, R. ve Coşkun, Ş.Z. (1991). *Hayvanlarda kist hidatik*. s.157-196. "İnsanlarda ve Hayvanlarda Kist Hidatik (Echinococcosis)" Türkiye Parazitoloji Derneği Yayını, No: 10.
39. Tiğın, Y., Burgu, A. ve Doğanay, A. (1991). *Hayvanlarda ekinokok türleri (Echinococcus sp)*. s.129-155. "İnsanlarda ve Hayvanlarda Kist Hidatik (Echinococcosis)." Türkiye Parazitoloji Derneği Yayını. No: 10.
40. Todorov, T., Vutova, K., Mechkov, G., Petkov, D., Nedelkov, G. and Tonchev, Z. (1990). *Evaluation of response to chemotherapy of human cystic echinococcosis*. Brith. J. Radiology, 63: 523-531.
41. Toparlak, M. ve Gül, Y. (1989). *Van ili belediye mezbatasında kesilen hayvanlarda hidatidozun yayılışı*. A.Ü. Vet. Fak. Derg., 36: 129-137.
42. Vanparijs, D. (1986). *Chemotherapy of experimental echinococcosis in mice*. Ann. Trop. Med. Parasitol., 80: 601-605.
43. Wangoo, A., Ganguly, N.K. and Mahajan, R.C. (1978). *In vivo efficacy of mebendazole in containment of larval cyst mass in early stages of hydatid disease due to Echinococcus granulosus*. Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg., 81: 965-968.
44. Webbe, G. (1986). *Cestode infection of man*. p.459-477. Ed. W.C. Campbell and R.S. Rew. in: "Chemotherapy of Parasitic Diseases." Plenum Press. New York and London.