

777837

T.C.

ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

GENEL CERRAHİ ANABİLİM DALI

**PRAZİQUANTEL ve DİMETİL SÜLFOKSİT SOLUSYONLARININ
HEPATOBİLYER SİSTEM ÜZERİNE ETKİLERİ**

(DeneySEL Çalışma)

UZMANLIK TEZİ

DR. HÜSEYİN YALÇIN BÜYÜKKARABACAK

TEZ DANIŞMANI: PROF. DR. KENAN ERZURUMLU

SAMSUN

ARALIK 2005

Asistanlığım süresince eğitimime katkıda bulunan hocalarıma; tezime katkılarından dolayı başta tez danışmanım Prof. Dr. Kenan ERZURUMLU, Uzm.Dr. İbrahim YETİM'e, tez çalışmam süresince yardımını esirgemeyen Fakültemiz Biyokimya Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Prof. Dr. Muhlise ALVUR'a, Fakültemiz Biyoistatistik Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Yüksel BEG'e, Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Doç. Dr. Murat HÖKELEK'e Fakültemiz Patoloji Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Prof. Dr. Sancar BARIŞ'a asistanlığım süresince beraber çalıştığım Genel Cerrahi Araştırma Görevlisi arkadaşlarımdan ayırım yapmaksızın hepsine, servis, poliklinik ve departman çalışanlarına, değerli eşim Dr.Yasemin BÜYÜKKARABACAK'a, sınırlı imkanlarla benim bugüne gelmemde en büyük paya sahip olan annem, babam, tüm ailem ve canım kızım Zehranaz'a, bugüne kadar eğitimime katkıda bulunan tüm öğretmenlerime, şükran ve saygılarımla...

Dr. Hüseyin Yalçın Büyükkarabacak

İÇİNDEKİLER

Teşekkür Yazısı

İçindekiler

Tablo Listesi

Şekil Listesi

1 - GİRİŞ VE AMAÇ

2 - GENEL BİLGİLER

2.1. Karaciğer Kist Hidatiği

2.1.1. Karaciğerin hidatik hastalığına genel bakış

2.1.2. Karaciğer kist hidatik tedavisi

2.1.2.1. Karaciğer kist hidatiğinde medikal tedavi

2.1.2.1.1.Prazikuantel

2.1.2.2. Karaciğer kist hidatiğinde cerrahi tedavi

2.1.2.3. Karaciğer kist hidatiğinde perkütan tedavi

2.1.3. Kist hidatik cerrahisinde skolosidal madde kullanımı

2.1.3.1. Skolosidal maddeler

2.1.4.Dimetil Sülfoksit

3. GEREÇ ve YÖNTEM

3.1. Deneyin yapılması

3.1.1. Sıçanların hazırlanması

3.1.2. Anestezi

3.1.3. Cerrahi işlem

3.1.4. Sakrifikasyon

3.1.5. .Solüsyonların hazırlanması

3.1.6. Biyokimyasal Değerlendirme

3.1.7. Histopatolojik Değerlendirme

3.1.8. İstatistiksel değerlendirme

4.BULGULAR

4.1.Biyokimyasal bulgular

4.2.Histopatolojik bulgular

5.TARTIŞMA

6.SONUÇ

7.KAYNAKLAR

TABLO LİSTESİ

Tablo 1: Gharbi sınıflaması

Tablo 2 : DMSO' nun klinik etkileri

Tablo 3: Karaciğerin histopatolojik skorlaması

Tablo 4: ALT, AST,GGT VE ALP Biyokimya Sonuçları

Tablo 5 : ALT 0. gün ortalaması

Tablo 6 : ALT 15. gün ortalaması

Tablo 7 : ALT 30. gün ortalaması

Tablo 8 :AST 0. gün ortalaması

Tablo 9 : AST 15. gün ortalaması

Tablo 10 : AST 30. gün ortalaması

Tablo 11:GGT 0. gün ortalaması

Tablo 12: GGT 15. gün ortalaması

Tablo 13: GGT 30. gün ortalaması

Tablo 14:ALP 0. gün ortalaması

Tablo 15: ALP 15. gün ortalaması

Tablo 16: ALP 30. gün ortalaması

Tablo 17: Deneklerin gruplara göre patolojik skorlaması

Tablo 18: Hidropik değişiklik ortalaması

Tablo 19:Yağlı dejenerasyon ortalaması

Tablo 20:Tek hücre nekrozu ortalaması

Tablo 21:Hepatosellüler nekroz ortalaması

Tablo 22:Portal enflamasyon ortalaması

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1:Prazikuantel kimyasal yapısı

Şekil 2: DMSO kimyasal yapısı

Şekil 3: Sıçan cilt dezenfeksiyonu

Şekil 4: Koledok

Şekil 5: Koledok'a solüsyonların verilmesi

Şekil 6: ALT 0. gün grafiği

Şekil 7: ALT 15. gün grafiği

Şekil 8: ALT 30. gün grafiği

Şekil 9: AST 0. gün grafiği

Şekil 10: AST 15. gün grafiği

Şekil 12: AST 30. gün grafiği

Şekil 13: GGT 0. gün grafiği

Şekil 14: GGT15. gün grafiği

Şekil 15: GGT 30. gün grafiği

Şekil 16: ALP 0. gün grafiği

Şekil 17: ALP 15. gün grafiği

Şekil 18: ALP 30. gün grafiği

Şekil 19: Hidropik değişiklik

Şekil 20: Yağlı dejenerasyon

Şekil 21: Tek hücre nekrozu

Şekil 22: Hepatosellüler nekroz

Şekil 22: Portal enflamasyon

Şekil 23: Normal karaciğer dokusu

Şekil 24: Hidropik değişiklik

Şekil 25: Hidropik değişiklik

Şekil 26: Hidropik değişiklik

Şekil 27: Yağlı dejenerasyon

Şekil 28: Yağlı dejenerasyon

Şekil 29: Yağlı dejenerasyon

Şekil 30: Tek hücre nekrozu

Şekil 31: Hepatosellüler nekroz

Şekil 32: Hepatosellüler nekroz

Şekil 33: Portal enflamasyon

Şekil 34: Portal enflamasyon

Şekil 35: Portal enflamasyon

Şekil 36: Portal enflamasyon

1 - GİRİŞ VE AMAÇ

Karaciğer kist hidatiği Hipokrat tarafından “içi su dolu kesecikler” olarak tariflenmiş olup hastalık halen dünyanın bir çok ülkesinde endemik olarak görülmektedir. Günümüzde etkin tanı ve tedavi olanaklarına rağmen cerrahinin önemli bir sorunu olarak güncelliğini korumaktadır.(6)

Hidatik hastalığın temel tedavisi cerrahi olmakla birlikte, medikal tedavi, minimal invaziv girişimler ve US-CT desteğinde perkütanöz tedavilerde uygulanmaktadır. (6,14)

Praziquantel ve benzimidazol türevleri hidatik hastalığın medikal tedavisinde kullanılan esas ilaçlardır. (12,74)

USG ve CT eşliğinde yapılan perkütanöz drenaj işlem sırasında kist içine verilen skolosidal ilaç uygulamalarının etkinliği kanıtlanmış olmasına karşın; girişime ve kullanılan skolosidal solüsyonlara bağlı komplikasyonlar nedeniyle uzak sonuçlarındaki tartışmalar devam etmektedir. (51)

Kist hidatikte temel amaç kist içeriğinin inaktive edilmesi olup medikal tedavide kistin infeksiyöz olmayan kist haline dönüştürülüp kistin takip edilmesi iken cerrahi tedavide amaç kistin boşaltılması, hastalığa neden olan germinatif membranın çıkartılması, kist boşluğunda kalabilecek skolekslerin öldürülmesi, saçılmanın önlenmesi ve kalan kist boşluğunun kapatılmasıdır.(6)

Uygulanan perkütan drenaj, minimal invaziv girişimler veya konvansiyonel cerrahi yöntemlerde kist içerisine skolosidal ajanlar verilmektedir. Fakat bu işlem özellikle kistobilyer fistüllü olgularda, “kostik sklerozan kolanjit” riskini taşımaktadır.

Günümüzde skolosidal solüsyon olarak, hipertonic salin, alkol, setrimid, gümüş nitrat, iyot ve albendazol solüsyonları gibi çok sayıda madde kullanılmasına rağmen ideal bir skolosidal konusunda konsensüs oluşmamıştır. (51,120,127)

Öte yandan praziquantel hidatik hastalığın medikal tedavisinde yaygınca kullanılmasına karşın; skolosidal solüsyon olarak kullanılmamıştır. Suda erime özelliğinin çok düşük olması önemli bir olumsuz özelliktir. Jenerik formlarda eritici olarak kullanılan benzil alkolün muhtemel hepatobilyer toksisitesi lokal uygulanımını engellemektedir.

Dimetilsülfoksit (DMSO) ise son 40 yılda tıbbın bir çok sahasında yaygın olarak kullanılmıştır. Kuvvetli eritici özelliği önemli bir avantajdır.

Bu çalışmada praziquantel’in protoskotosidal etkisi kanıtlanmış konsantrasyonunun (69) DMSO’in çözücü olarak kullanıldığı solüsyonunun safra yollarına verilmesi durumunda, hepatobilyer sistem üzerine etkileri araştırıldı.

2 - GENEL BİLGİLER

2.1. Karaciğer Kist Hidatiği

2.1.1 Karaciğerin Hidatik Hastalığına Genel Bakış

Kist hidatik hastalığı, Hipokrat'tan beri bilinen bir patolojidir. Eski Mısır'a ait Ebers Papirüslerinde da karaciğerin kistik kitlelerinden bahsedilmektedir. Siebold ve Haubner 1853 yılında parazitin yaşam siklusunu tariflemiştir. 1862 yılında Krabbe ve Finsen etkenin köpeklerden bulaştığını göstermişlerdir.

Kist hidatik, sosyoekonomik seviyesi düşük olan, hayvancılığın yaygın olarak yapıldığı ve hijyen kurallarına uyulmadığı toplumlarda sık görülmektedir. (15,34,42,74,75,88,98,105,118,128) Ülkemizde kist hidatik sıklığı %11.2-50.7 oranında görülmekte olup sıklık bölgeler arası farklılık göstermektedir.(4)

Echinococcus türleri 4 ana tipe toplanmakta olup bunlar echinococcus granulosus, echinococcus multilocularis, echinococcus vogeli ve echinococcus oligarthrus şeklindedir. Her 4 tipinde ana konağı köpekgiller familyasıdır. (6,18,43,87,106,118,126)

Ekinokoklar içinde tüm dünyada en yaygın görülen tip Echinococcus Granulosus dur. Ekinokokkus granulosus erişkin paraziti köpekgillerin ince bağırsaklarında yaşamaktadır. Parazit kesin konağı enfekte ettikten yaklaşık 1,5-2 ay sonra yumurta üretimine başlamaktadır. (87) Atılan yumurtalar çift tırnaklı hayvanlar, insan, maymun, tavşan ve fareler tarafından alındığında ara konak formu başlar. (9,22,50,106,107,117,127)

Hastalığın tanısında US, CT ve MR yararlıdır. Eskiden kullanılmakta olan direkt ve indirekt radyolojik tetkikler, modern görüntüleme yöntemleri karşısında değerlerini kaybetmiştir. (6,10,18,43,87,88,90,101,94,105,126) Dahası tedavinin şekillendirilmesi açısından yararlı olacak sınıflamalar da yapılabilmektedir. Bu noktada Gharbinin US bulgularına bağlı olarak yaptığı sınıflama yaygın olarak kabul görmüştür. (57)

Ancak bu sınıflamada, lezyonun tarif edilmesine karşın; safra yolları ile ilişkinin değerlendirilememesi, önemli bir eksikliklerdir.

Görüntüleme yöntemlerinin, tanıda yüksek sensitivite ve spesifiteye sahip olmaları laboratuvar testlerini ikinci plana getirmiştir. En yaygın kullanılan testler indirekt hemagglütinasyon (İHA), Lateks agglutinasyon, ELİZA testleri ve echinococcus Ig araştırmalarıdır. (14,43,65,105,111,118)

Kist hidatik kütleli yapısıyla komşu organlara bası yapabilir. Bunun sonucunda, hepatomegaliden portal hipertansiyona, Budd Chiari sendromuna kadar değişen klinik

tabloya yol açabilir. (75,118) Ayrıca rüptür (8,62,74,75,87,118), safra yollarına açılma (1,45,74,99,105,118,130), enfeksiyon (75) gibi komplikasyonlara da neden olabilir.

Gharbi kist hidatiği USG bulgularına göre sınıflandırmıştır bu sınıflandırmaya göre(57) :

Tip I	Saf sıvı koleksiyonu Tek bir kistik kavite vardır. Monoveziküler ve komplike olmamış kistlerdir.
Tip II	Duvar ayrılması gösteren sıvı koleksiyonu Tek bir kistik kavite vardır. Laminer membran bütünlüğünü kaybetmiş, bir ya da birkaç yerinden yırtılmış olabilir
Tip III	Septasyon gösteren sıvı koleksiyonları. Multipl septasyon vardır. Kist içerisinde kız veziküller bulunur
Tip IV	Heterojen eko paterni hipoeoik, hiperekoik veya her ikisininde bulunduğu bir eko paterni verebilir, düzensiz konturlu irregüler kitle görünümü veren yapılardır.
Tip V	Refleksiyon veren kalın duvar Şiddetli hiperekoik görüntü veren kist duvarları vardır. Kist duvarları kalsifiye olabilir.

Tablo I: Gharbi sınıflaması

2.1.2 Karaciğer Kist Hidatik Tedavisi

Karaciğer kist hidatiğinin temel tedavisi cerrahidir. (41,118). Günümüzde özellikle minimal invaziv cerrahi yöntemler ve perkütan drenaj işlemleri de kullanılmaya başlandı ise de, cerrahinin esas olması özelliği devam etmektedir. Tüm tedavi yöntemlerinde ortak olan kistin mümkün olduğunca boşaltılmasının yanında kavitenin dezenfeksiyonudur. Bu amaçla kullanılan skolosidal solüsyonlar üzerinde bir konsensüsten bahsetmek mümkün değildir.

Kist hidatik tedavisini üç ana başlıkta toplayabiliriz

1. Medikal tedavi (44,110)
2. Cerrahi tedavi (25,44)
3. Perkütan drenaj (113)

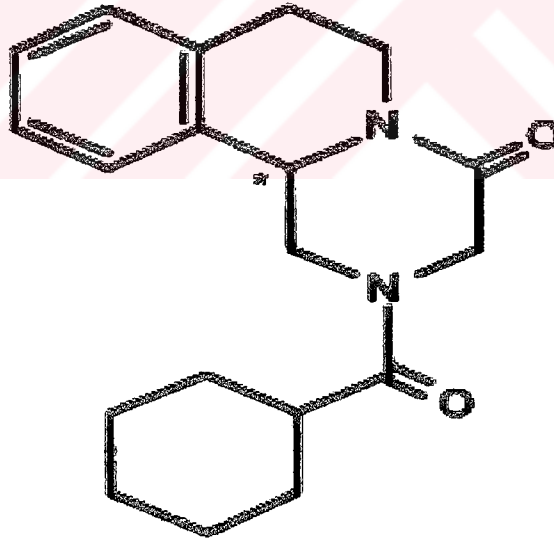
2.1.2.1.Karaciğer Kist Hidatiğinde Medikal Tedavi:

2 şekilde yapılmaktadır

a-Ölü kistlerin kütsel yolla yarattıkları yakınmalarda semptomatik tedavi.

b-Echinococcus granulosus üzerine etkili antihelminetiklerle yapılan tedavi.

Aktif hidatik hastalığı olan kişilerde ilaç tedavisi 1977’de Bekhti ilk kez mebendazol etkinliğini göstermesi ile başlamıştır. (12) Mebendazol benzimidazol karbamat türevi bir ilaçtır. Ekinokokları tegümental (derimsi tabaka) ve intestinal hücrelerinde stoplazmik mikrotubulleri yok eder, asetilkolinesteraz salgılanmasını ve glikoz up-take’ini inhibe eder. İlaç özellikle larval forma çok etkilidir. İlerleyen yıllarda, diğer bir benzimidazol türevi olan albendazol’un parazit üzerinde daha fazla etkin olduğu ve daha fazla biyoyararlanım sağladığı görülmüştür. Günümüzde, albendazol daha yaygın kullanılmaktadır. Her iki madde de gastrointestinal sistemden %10 oranında emilir ve serumdaki miktarının ancak % 10-15’i kist cidarı ve sıvısına geçer. (44,68,74,89,123) Karaciğerde sitokrom P450 vasıtasıyla yıkılır. (11) Yeni benzimidazol türevleri üzerindeki çalışmalar devam etmektedir. Mebendazol ve albendazol’un solüsyon olarak intraoperatif veya intrakistik kullanımı ile yayınlar ve çalışmalar devam etmektedir. (9,34,46,47,48,49,50,56,100)



Şekil 1: Praziquantel kimyasal yapısı

2.1.2.1.1.Praziquantel

Kist hidatiğin medikal tedavisinde kullanılan bir diğer ilaç praziquanteldir. Amerika’da ve Avusturalya’da bazı merkezlerde tercih edilmektedir. Prazino isoquinoline türevidir. Prazino isoquinoline antiparazitik aktivitesi, ilk kez 1970’lerin başında Almanya’da Bayer Laboratuvarlarında saptanmıştır. Cestodlara ve trematodlara karşı etkinliği ilk kez 1977’de yayınlanan deneysel çalışma ile gösterilmiştir. 1978’de faz III çalışmaları yayınlanmıştır.

(81). İlk kez klinik uygulamalar ise 1979'da Katz, (73) Davids (29) ve Ishizaki (71) tarafından schistomiasis'e karşı gerçekleştirilmiştir.

Praziquantelin açık formülü 2-chlorhexylcarbonyl)-1,2,3,6,7,11b-hexahydro-4H-pyrazinol[2,1-a]isoquinoline-4-one dır. Beyaz renkli bir toz halindedir. 136-140 derecede erir. Normal şartlarda stabil olup pratik olarak suda erimez. Etanolde ve chloroform, dimethylsulfoxide gibi organik çözücülerde erir(24). Schistomiasisin tüm formları üzerine etkilidir. Echinococcus granulosus üzerine etkinliği klinik ve deneysel olarak ispatlanmıştır. Hökelek'in yaptığı in vitro çalışmada % 1 mg konsantrasyondaki solüsyon-süspansiyonun kesin protoscolicidal etkisi ispatlanmıştır. (69) 1990'lı yıllardan beri klinik uygulamaları yapılmaktadır. Bu uygulamalar praziquantelin yalnız başına verilmesi şeklide olduğu gibi albendazolle kombine de olmaktadır.

Schistomiasisteki dozajı 40-60 mg/kg/gündür. Ecchinococcusiste 75 mg/kg/gün düzeyine kadar çıkmıştır. Karaciğerde sitokrom P450 vasıtasıyla mono- di- trihyroksile dönüştürülür. Bu nedenle sitokrom P450 yi inhibe eden simetidin gibi ilaçlar yıkımını azaltır ve geciktirir. Oral yolla alındığında hızla absorbe olur. 15 dakikada kanda ölçülebilir düzeylere ulaşır. (129) Maksimum konsantrasyona ulaşması 1-2 saat içinde olmaktadır. (81) 40 mg/kg'lık bir dozdan sonra maksimum plazma konsantrasyonunun 200-2.000 ng/ml düzeyinde olduğu bildirilmektedir. (84) Karaciğerde mikrozomal sitokrom P450 vasıtasıyla (58,86) Yarılanma ömrü 1-3 saattir. Vücuttan atılımı idrar ve gaita yoluyladır. Alınan miktarın % 80'i 24 saat içinde vücuttan atılmaktadır.

Medikal tedavinin klinik uygulaması 2 şekilde olmaktadır.

1. Yüksek operatif risk nedeniyle cerrahi tedavi uygulanamayan hastalar.
2. Nüksleri ve sekonder hidatidozisi önlemek amacıyla perioperatif uygulama.

Bu şablon içinde 2 soru gündeme gelmektedir. Tedavi süresinin ne kadar olacağı ve operasyondan ne kadar önce tedavinin başlayacağı?

Genelde önerilen görüş operasyondan 4-7 gün önce 10mg/kg /gün albendazol başlanması ve operasyondan sonra en az 3 ay daha ilaç tedavisine devam edilmesi şeklindedir. Preoperatif süreyi tanı konduğu andan itibaren başlamak üzere 1 aya kadar çıkaran ekoller olduğu gibi; postoperatif dönemde yan etkileri kontrol etmek kaydı ile serolojik testler ve görüntüleme yöntemleri ile kistin ölümünden emin olana kadar uzatan ekoller de vardır. (3,118,119)

Benzimidazol türevi ilaç kullanan kişilerde erken döneminde bulantı, kusma, karın ağrısı, daire görülebilir. Karaciğer enzimlerinde yükselme ve kemik iligi inhibisyonu yapabilme riskleri vardır. Baş ağrısı, öksürük, glomerulonefrit, deri döküntüleri,

olabilmektedir. İlaç teratojenik olup hamilelerde kullanılmamalıdır. Uzun süreli ilaç kullanımında gonad ve karaciğer ağırlığında azalma, hepatosit hasarı, testislerde dejenerasyon ve spermatojenik aktivitede azalma görülebilmektedir. (44)

Praziquantel'in hidatik hastalıktaki kullanım dozajı 75 mg/kg/gün düzeyindedir. Bu dozaj albendazolle birlikte uygulanmıştır. Yaygın kullanım olarak albendazolle birlikte uygulanmaktadır. Ancak yalnız başına kullanılması da mümkündür. Cobo, 1998'de böylesi bir uygulamayı ameliyattan 15-20 gün önce başlamak ve postoperatif 2-3 ay devam etmek üzere uygulamıştır. (26)

Praziquanteldeki yan etkiler ise: baş ağrısı, bulantı, kusma, iştahsızlık, karın ağrısı ishal (kanlı ve mukuslu olabilir), halsizlik, ateş, myalji, baş dönmesi, uykuya eğilim veya uykusuzluk, cilt döküntüleri ve ödemdir.

Yukarda anlatılan yan etkileri nedeniyle albendazol tedavisi alan hastalar mutlaka 15 günde bir karaciğer fonksiyon testlerini ve kan sayımı yaptırmalı şayet enzimlerde yükselme veya nötropeni görülür ise tedaviye ara verilmeli yada tedavi kesilmelidir.(6,30)

Tedavide tek başına mebendazol %56, albendazol ise %76, 40-75 mg/kg/gün dozundaki praziquantel'in ise % 60 oranında etkili olduğu bildirilmiştir. (40,131).

2.1.2.2.Karaciğer Kist Hidatiğinde Cerrahi Tedavi

Medikal tedavi veya perkütanöz drenaj ile tedavi şansı bulunmasına rağmen; gerek tam başarılı bir medikal tedavi olanağının olmaması; gerekse perkütan drenaj yöntemlerinde sekonder hydatidosis, anafilaksi şüpheli geç dönem sonuçlar gibi komplikasyonlar nedeniyle karaciğerin hidatik kistleri tedavisinde cerrahi, önemini korumaktadır. Cerrahi tedavinin esası, mümkünse kistin patlatılmadan tüm içeriği ile birlikte çıkarılması (Radikal cerrahi); bu mümkün olmuyorsa, kistin boşaltılması, kist sıvısının saçılmasının önlenmesi, kist kavitesinin dezenfeksiyonu ve kapanmasının sağlanmasıdır (Konservatif cerrahi). (44,53,59,113) Hidatik kistin seyrek görüldüğü ve teknolojinin daha fazla avantaj sağladığı gelişmiş ülkelerde radikal cerrahi tedavi daha fazla uygulanırken, diğer ülkelerde konservatif tedavi daha fazla ilgi görmektedir. Bu da konservatif tedavi yöntemlerinin daha fazla uygulanması ile sonuçlanmaktadır.

Konvansiyonel konservatif cerrahi girişimler şöylece özetlenebilir:

1. Kistotomi+omentoplasti,
2. Kistotomi+Kapitonaj,
3. Kistotomi+kavitenin periton boşluğuna açık bırakılması,
4. Kistotomi+marsupializasyon,

5. Kistotomi+tüp aracılığıyla dışa drenaj,
6. Kistotomi+SF ile doldurma+kapatılma,
7. Kistotomi ve internal drenaj (kisto-enterik drenaj) (54)

Bu yöntemlerden marsupializasyon (kavitenin karın dışına drenajı) ve tüp drenajı, hastanede uzun yatış zamanı, safra fistülleri kavitede enfeksiyon riskleri nedeniyle bugün için çok sınırlı uygulanan hatta terkedilmiş yöntemlerdir. Bunun dışındaki drenaj prosedürleri olarak en sık uygulanan ve cerrahi morbidite oranlarının düşük olduğu drenaj ve kavitenin omentum ile doldurulması veya kendi üzerine kapatılmasıdır (Kapitonaj). (87,134) Konvansiyonel radikal girişimler ise:

1. Kisto-perikistektomi,
2. Segmenter karaciğer rezeksiyonu,
3. Lobektomi'dir.

Bugün için kist hidatik hastaları azalmakla birlikte gelişen teknik olanaklar ve bilgi birikimi sonucu daha radikal girişimler planlanmakta karaciğer rezeksiyonları seçilmiş vakalarda % 0 mortalite ile yapılabilmektedir. Bu gelişmeler ile birlikte cerrahi anlamda operatif riskin uygun olduğu olgularda, kistlerin total olarak çıkartıldığı radikal prosedürler günümüz cerrahisinde kist hidatik için uygulanacak küratif girişim olarak kabul edilmektedir. (25)

Son 20 yılda gelişen video-laparoskopik cerrahi, seçilmiş olgularda başarı ile uygulanmıştır. Karaciğer hidatik kisti için uygulanan laparoskopik girişimler arasında drenaj ve periferik yerleşimli kistlerde total kistektomi sayılabilir. Zengin ve arkadaşları (135) bu amaçla kullanılmak üzere perforatör-aspiratör aletini geliştirmişlerdir. Keza Sağlam tarafından tanımlanan aspiratör- grinderde video laparoskopik girişimler için modifiye edilmiştir. (5,37,109) Laparoskopik tekniklerin seçileceği hasta popülasyonu olarak erken evredeki duvar kalsifikasyonu göstermeyen periferik yerleşimli kistler tercih nedenidir. (5,59,108,135)

Tartışma konularından bir diğeri kist kavitesinin sterilizasyonu için uygulanacak olan skolosidal ajanlar konusundadır. İdeal olarak tarif edilen skolosidal madde skolekslerin yanı sıra kız ve torun veziküller üzerine etkili olan, lokal uygulamada safra yolları üzerine toksik etkisi ve sistemik etkisi bulunmayan maddelerdir. Ucuz olması, kolay uygulanabilir ve sterilize edilebilir olması, absorbsiyonunun düşük olması diğer şartlardır. Çok çeşitli solüsyonlar bu amaç için kullanılmaktadır. Bunlar arasında %2 formol, %10 povidoniyot, hipertonic NaCl , etanol, %0,5 setrimid, ve H2O2 ile %0,5 gümüş nitrat, %2 albendazol solüsyonları sayılabilir. (63,118)

2.1.2.3.Karaciğer Kist Hidatiğinde Perkütan Tedavi

Ülkemizde ilk kez 1981 de Niron tarafından tanı amaçlı olarak yapılan kistin hidatik perkütan ponksiyonu (94,95) 1980'li yılların sonlarında girişimsel tedavi yöntemi olarak kullanılmaya başlanmıştır. 1990'lı yıllarda giderek artan bir yoğunlukta uygulanan yöntemin, geç dönem sonuçlarındaki tartışmalar devam etmesine rağmen günümüzde seçilmiş vakalarda cerrahiye alternatif olabileceği gösterilmiştir. (17,60,75,87,103,113,118,124)

Kuramsal olarak, kist sıvısının allerjik özelliğinden dolayı gelişebilecek anaflaktik reaksiyonlar ve kaya suyunun batın içine yayılımı sonucu gelişebilecek sekonder kist hidatik riski, santral yerleşimli olgularda yok denecek düzeydedir. Kistlerin glisson kapsülüne yakın bulunduğu ve kalın bir karaciğer dokusundan geçilmeden yapılan ponksiyon ve drenajlarda ise risk devam etmektedir. Yöntemin medikal tedavi ile kombine edildiği uygulamalarda sekonder hidatidoz ve hatta anafilaksi riski önemli ölçüde azalmaktadır. Albendazolun profilaktik uygulaması rekürrens ve kontaminasyon oranların azaltmıştır. Bu bilgiler ışığında yapılan pek çok klinik çalışmada sadece karaciğerde değil batın içi diğer organlar ve yumuşak dokudaki kist hidatik vakalarında başarı ile uygulanmıştır. (3,17,52,60,99,102,103,111,118,119)

Kist hidatik vakalarında perkütan tedavi endikasyonları Gharbi sınıflamasına göre belirlenmektedir. Buna göre

1. tip I ve tip II kist hidatik
2. tip III' ün solit materyal içermeyen tipleri
3. tipIV'ün sıvı komponenti fazla olan tipleri
4. şüpheli post operatif koleksiyonlar
5. enfekte hidatik kist

Kistlerin büyüklüğü, sayısı ve karaciğer içindeki lokalizasyonu kondrendikasyon oluşturmaz. (60)

Perkütan Aspirasyon İnjektasyon Reaspirasyon (PAİR)'in %10 civarında komplikasyon, %95 tedavi edici %4 civarında nüks olgulara rastlandığı bildirilmektedir. (113) Etlik ve ark. yaptığı çalışmada PAİR uygulanılarak takip edilen hastaların uzun dönem takiplerinde %18 minör komplikasyon, %3'de majör komplikasyon gelişmiş, %3 rekürrens görülmüştür. (52) Öte yandan düşük maliyet, perkütan drenajın diğer bir tercih nedeni olmaktadır. (97,100)

Biliyer sisteme, peritona veya plevraya açılan kistlerin tedavisinde perkütan drenaj kullanımı halen tartışmalıdır. Çünkü bu kistlere verilecek skolosidal ajanların biliyer sisteme, plevraya veya peritona geçmesi ihtimali vardır. skolosidal solüsyonları safra

yollarında yaptığı iritasyonun sonucu, “kostik sklerozan kolanjit”tir. Tedavisi olmayan progresif seyirli bu antite son dönemlerinde karaciğer transplantasyonuna gerek duymaktadır. Şüphesiz bu risk kisto biliyer fistüllü olguların tümünde söz konusudur. Ancak kör bir drenaj ve enjeksiyon yapılan perkütan girişimlerde risk daha da artmaktadır. (22,27,63,99,118)

2.1.3.Kist Hidatik Cerrahisinde Skolosidal Madde Kullanımı:

Kist hidatik tedavisinde skolosidal ilaç kullanımı, hangi yöntem uygulanırsa uygulansın, tedavinin ayrılmaz bir parçasıdır. Çünkü kist için yapılacak her türlü girişim kontaminasyon riski taşımaktadır. Skolosidal maddelerin kullanımı ise bu riski ciddi anlamda düşürmekte ve tedavi başarısını artırmaktadır. Bu amaçla operasyon sırasında kist içine skolosidal madde verilmekte aynı madde çevre cerrahi alanlara da uygulanmaktadır. Kist kavitesi içinde parazitin protoskoleksleri bulunmakta ve bu protoskoleksler bağımsız olarak gittikleri dokularda yeni kist hidatik oluşturabilmektedirler. Skoleksler kistin germinatif membranında bulunabildikleri gibi kaya suyu içinde serbest halde de bulunurlar. (400.000/ml) Kistin sıvısının peritona saçılmasına bağlı kontaminasyon sekonder hidatidozisin temel sebebidir. Skolosidal maddelerin kullanımı bu riski azaltmaktadır.

Kontaminasyonun önlenmesi için skolosidal madde olarak formol, hipertonik glikoz ve hipertonik NaCl solüsyonları, gümüş nitrat, iyot bileşikler, setrimit, hidrojen peroksit, alkol kullanılmış; Bu maddelerin bazıları yan etkileri nedeniyle terk edilmiştir. Halen kullanılmakta olan skolosidal solüsyonlar tek biri üzerinde de konsensüs yoktur.

2.1.3.1.Skolosidal Maddeler:

Tedavide kullanılabilecek ideal bir skolosidal maddenin düşük konsantrasyonlarda yüksek etkinlik göstermeli, toksik olmamalı, düşük viskoziteli olmalı, kolay hazırlanabilmeli ve ucuz olmalıdır. Fakat hali hazırda tüm bu özellikleri içeren bir skolosidal madde yoktur.(78,104)

Formalin: İlk kullanılan skolosidal madde olan formol formaldehitin % 40 ' lık çözeltisidir. Formalinde % 2 ile % 10 arasındaki konsantrasyonları kullanılmıştır. Toksik etkisi nedeniyle günümüzde kullanılmamaktadır.

Etil Alkol(% 95): Bugün radyologlar tarafından tercih edilen bir skolosidal maddedir. Yanıcı ve uçucu olması cerrahi kullanımını kısıtlamıştır. Sklerozan kolanjit yapıcı etkisi vardır. (118,119,132)

Hidrojen Peroksit (%3): Düşük etkinliği nedeniyle hiç bir zaman kullanımı yaygınlaşmamıştır.

Alkol-İyot: Geçmişte yaygın olarak kullanılmıştır. Etkili bir skolosidal ajandır. Toksisitesi nedeniyle günümüzde kullanılmamaktadır.(2)

Povidone-İodine: Boyayıcı özelliğinden dolayı kist safra yolları ilişkisinin saptanmasını zorlaştırır. Ancak sekonder ekinokokkozisin önlenmesi için experimental olumlu sonuçlar vardır. (61)

Hipertonik Salin: Günümüzde en sık kullanılan ajandır. Literatürde %3 ile %30 arasında değişen konsantrasyonlarda kullanıldığı bildirilmiştir, %10'un altındaki konsantrasyonların hiçbir etkinliğinin olmadığı gösterilmiştir. Kist içinde de önceden belirlenemeyecek oranda dilusyona uğrayacağı düşünüldüğünde en az %20'lik konsantrasyonda kullanılmalıdır. Safra yollarıyla ilişkili kistlerde sklerozan kolanjit yapıcı etkisi nedeniyle kullanılmamalıdır. Nadir olarak hipernatremi yaptığı bildirilmiştir. (2,17,75,102,103,118,119)

Gümüş Nitrat: %0.5' lik konsantrasyonda kullanımı önerilen gümüş nitrat yaygın olarak klinik kullanıma hiçbir zaman girmemiştir.(119)

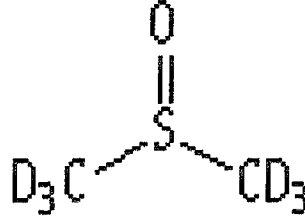
Cetrimid-Klorheksidin Kombinasyonu (Savlon): Cetrimid etkili bir dezenfektan ve skolosidal maddedir. Tek başına düşük konsantrasyonlarda kullanımı bir çok cerrah tarafından önerilmiştir. Klorheksidin de skolosidal olarak önerilmiştir. Cetrimid-Klorheksidin ameliyathanede yaygın olarak bulunur. Bunun da sklorezan kolanjit yapıcı etkisi vardır. Safra yolları ile ilişkili kistlerde kullanılmamalıdır. (102)

Albendazol: Son yıllarda önce Erzurumlu ve ark. tarafından bildirilen yöntemle solüsyon olarak intraoperatif kullanıma hazırlanmış ve skolosidal olarak önerilmiştir. (9,34,46,47,48, 49,50,56,100,119,132)

Paksoy ve arkadaşlarının hayvanlarda oluşturdukları kist hidatik enfeksiyonunda skolosidal ajan olarak albendazol solüsyonu kullanmışlar ve 12 ay sonraki kist aspirasyonlarının hiçbirinde enfeksiyon tespit edememişlerdir. (100)

Albendazolun solüsyon halinde hazırlanması lipofilik özelliği nedeniyle zordur. % 2 mg'lık hazırlanan solüsyonlardaki oranı ancak % 1.7 µgr düzeyinde eriyebilmektedir. Albendazolu etkin bir şekilde çözecek çözücülere ihtiyaç vardır.

2.1.4.Dimetil Sülfoksit (DMSO)



Şekil 2:DMSO kimyasal yapısı

DMSO iki apolar grup ve yüksek oranda polar bağlantı noktası (domain) içeren bir amfipatik moleküldür. Hem aköz hem de organik maddeleri içinde kolayca çözer. Bu fizikokimyasal özellikleri nedeniyle DMSO suda çözünmeyen bileşikler için oldukça efektif bir çözücüdür ve bir hidrojen bağlayıcı parçalayıcıdır. (39,64,70,79,85,91,103,107,117)

19. yy dan beri bilinmesine rağmen (temel olarak kereste ve kağıt endüstrisinde selülozu çözmek için kullanılıyordu) (66) biyolojik özellikleri ancak 1960'larda keşfedilebildi. DMSO kokusuz renksiz likit bir kimyasaldır. Organik ve inorganik maddeler için güçlü bir çözücüdür. Bu özellikler DMSO ya geniş bir farmakolojik kullanım sahası sağlar. (16,20,28)

DMSO' nun temel özellikleri;

1-Güçlü membran penetrasyon etkisi : Kolb ve ark. hayvanlarda DMSO' nun dağılımını ve absorpsiyonunu değerlendirmişlerdir. Farelerde kutanöz uygulama sonrasında 10. dakikada kanda DMSO radyoaktivitesi saptanmıştır, uygulamanın 1.saatinde ise kemikte radyoaktivite belirlenmiştir. (76)

Denko ve ark. fare derisine işaretlenmiş DMSO uygulamışlar uygulamanın 2. saatinde tüm organlarda radyoaktivite tespit etmişlerdir.En yüksek aktivitenin saptandığı organ dalak iken , sonra sırasıyla; mide,akciğer,humor vitreus, timus, beyin, böbrek, sklera, kolon, kalp, iskelet kası, deri, karaciğer, aorta, adrenal, lens ve kıkırdak gelmektedir. Membran penetrasyon etkisi DMSO nun solüsyondaki yüzdesi ile orantılı olarak artar. Örneğin % 70'den % 90 'a kadar olan yüzdelerde deriye en efektif şekilde penetre olur. Diğer membranlara penetrasyon daha düşük konsantrasyonlarda olabilir. Mesaneye penetrasyon için %15'lik konsantrasyon yeterlidir. (36)

2-Membran transportu: DMSO'nun ilaçları membrandan taşıyıcı etkisi vardır. Bazı ilaçlar bu etkiden çok etkin şekilde yararlanır: morfin sülfat, penicilin, steroidler, kortizon, insülin gibi.(67,80) Düşük molekül ağırlıklı noniyonize moleküller DMSO ile deriden

transport edilirler. İnsülin gibi yüksek molekül ağırlıklı substratlar ise deriden yeterli oranda geçemezler.

Amstey ve ark DMSO nun viral nükleik asitinin inefektivitesi ve bir transmebran transporteri olarak etkinliğini değerlendirdiler. Maymunlarda böbrek hücrelerinde polio RNA inefektivitesini arttırdığını tespit ettiler. Bu etki DMSO' nun %5'den %80'lik konsantrasyonlarına kadar mevcuttu ve en iyi etki %40 lık konsantrasyonda elde edilmişti. (7)

Nadel ve ark DMSO nun guinea domuzlarında deneysel lösemi hücrelerine enfeksiyöz ajanın penetrasyonunu arttırdığını tespit ettiler. (92)

Schreck ve ark DMSO nun in vitro olarak lenfositik lösemi hücrelerine normal insan lenfositlerinden daha toksik olduğunu gözlemlediler. (114)

Maddoock ve ark. Antitümör ajanların membran transportunda DMSO nun etkisini anlamak için deneysel modeller tasarladılar. Ajanlar % 85-100 lük DMSO içinde çözülerek enjekte edildi. Çalışma yapılan tümörlerden biri lösemi idi. Tedavi verilmemiş grupta survey 8 aydı. Standart metotlarla intraperitoneal Cytosan verilmiş grupta sürvival 15.5 aydı. Cytosan su içinde çözülüp verildiğinde sürvival 12.6 ayken topikal Cytosan DMSO içinde çözülüp verildiğinde ortalama sürvival 15.3 aydı. (82)

Spruance ve ark 1983 de guinea domuzlarındaki herpes enfeksiyonunun tedavisinde kullanılan topikal antiviral ajanlar için DMSO nun penetrasyonu artırıcı etkisini araştırdılar. Bir gruba %5 asiklovir-DMSO solüsyonu diğer gruba %5 asiklovir-polietilenglikol solüsyonu topikal olarak uygulandı. Sonuçta DMSO ile tedavi edilen herpes enfeksiyonu tedavisinde asiklovir daha efektif olarak bulundu. (121)

3- Antienflamatuardır: DMSO aspirinden sonra bulunmuş ilk nonsteroid antiinflamatuardır. Birkaç mekanizma ile inflamasyonu azaltır. DMSO bir antioksidandır ve injuri sahasında oluşan serbest oksijen radikallerini bağlar. Bu özellik Salim ve arkadaşlarının laboratuvar hayvanı ve 150 ülseratif kolitli hasta üzerinde yapılan randomize çift kör bir çalışmada gösterilmiştir. DMSO ayrıca membran stabilizatör etki ile inflamatuvar hücrelerden mediatör salınımını azaltır yada bloke eder. (67)

Shirly ve arkadaşlarının 1978de yaptığı bir çalışmada ; inflamatuvar genitoüriner patolojisi olan 213 hasta değerlendirildi. Çalışmada tüm hastalarda semptomlarda belirgin azalma gözlemlendi. Onlar bu sonuçlarla enfeksiyon yada şiddetli semptomları olan ve diğer tüm konvansiyonel tedavi modalitelerine yanıt vermeyen tümör hastaları dışındaki tüm inflamatuvar durumlarda DMSO kullanılmasını önerdiler. (116)

4- Sitoprotektiftir. (21,77,125,133)

5- Analjeziktir: DMSO belki de en yaygın kullanılan topikal analjeziktir.%70 lik solüsyonları bu amaçla kullanılır. Laboratuar çalışmaları sonucunda DMSO' nun periferik sinirlerin C fiberlerini bloke ederek ağrıyı kestiği düşünülmektedir. Yanıklarda , kesiklerde, burkulmalarda DMSO kullanılmaktadır. Uygulama sonrasında 6 saatin üzerinde bir rahatlama sağlar. Spor takımları ve olimpik atletler daha gelişmiş tedavi modaliteleri olmasına rağmen halen DMSO' yu kullanmaktadır. Kronik ağrı hastalarında sıklıkla rahatlama öncesinde 6 haftalık tedavi uygulanmak gerekir. Ancak bu hastalarda diğer birçok tedavide elde edilemeyen rahatlama sağlandığı rapor edilmiştir. (67)

6- Zayıf bakteriyostatiktir. Seibert ve ark. insan tümörlerinden ve lösemik kan örneklerinden çok sayıda pleomorfik bakteri izole ettiler.% 12.5-25 konsantrasyonlarda DMSO invitro şartlarda normal kan hücrelerine etki etmeksizin bu organizmaların gelişimini inhibe ettiler. (115)

Chan ve Gadenbush DMSO nun %80 konsantrasyonda virüsleri inaktive ettiğini tespit etiler.Bu virüsler İnfluenza A, İnfluenza A2 Newcastle hastalığı virüsü, Semliki Forest virüsü gibi 4 RNA virüsü ve DNA virüsleridir. (23)

7- Diüretiktir. Formanek ve ark farelere günde 5 kez % 90 lık DMSO solüsyonundan 0.5 ml topikal olarak verdiklerinde idrar output'unun 10 kat arttığını ve Na K atılımının da arttığını tespit ettiler.(55)

8- OH gruplarını bağlama özelliği ile antioksidandır. DMSO mitokondri içinde oksidatif fosforilasyonu artırır ve hidroksil radikallerini bağlayarak sitotoksik etkilerini nötralize eder. DMSO submitokindrial partiküllerde ATPaz aktivitesini azaltır ve bu etki oluşan oksijen kullanımını azaltabilir.(13,77)

9- Vazodilatasyona sebep olur. (67)

10- Musküler relaksasyon: DMSO topikal uygulamadan 1 saat sonra elektromiyografik olarak kanıtlanmış bir şekilde müküler relaksasyon sağlar.

11- Platelet agregasyonunu inhibe eder. Deutsch ve ark invitro koşullarda deneysel olarak % 5'lik DMSO solüsyonlarının kan platelet adezyonunu inhibe ettiğini tespit etmişlerdir. (38)

Farmakolojik Özellikleri:

DMSO çeşitli insan tedavi modalitelerinde kullanılmaktadır. İlk defa 1978'de FDA tarafından interstisyel sistitte intravezikal kullanımı onaylandı. DMSO çeşitli hastalıklarda özellikle antienflamatuar etkilerinden faydalanılmak üzere topikal, oral, intravenöz ve intravezikal olarak kullanılabilir. Sistemik amiloidoz, lipid proteinoz, skleroderma gibi deride amiloid, hyalin yada mukopolisakkarit depolanması ile giden sistemik hastalıklarda

oral olarak kullanımı umut verici olarak nitelenmesine rağmen hala DMSO nun bu substratları yeterince çözebildiğine dair kanıtlar yoktur.

Scherbel ve ark çalışmasında diğer tüm tedavilerle hiçbir iyileşme sağlanamayan 42 skleroderma hastası değerlendirilmiş, bu hastalara DMSO verilmiş ve 42 hastanın 26 sında iyi yada mükemmel yanıt elde edilmiştir. Parmak uçlarındaki iskemik ülserin iyileştiği, ağrının azaldığı, katılığın azaldığı, güçlerinin arttığı tespit edildi. Kan beyin bariyerini geçer ve efektif olarak travmatik beyin ödemi ve Alzheimer Hastalığında kullanılmaktadır. (112)

De La Torre ve ark.'nın 1978 den beri yaptığı çalışmalarda santral sinir sistemi injurisi oluşturulmuş deney hayvanlarına DMSO verildiğinde kafa içi basıncın diğer ilaçlara göre daha hızlı ve efektif olarak düştüğü tespit edilmiştir. DMSO kan basıncını stabilize etmiş, solunumu düzeltmiş, idrar output'unu 5 kat arttırmış ve injuri sahasından spinal korda doğru kan akımını arttırmıştı. Bu sonuçlarla DMSO mannitol, steroid ve barbitüratlar verilmesine rağmen kafa içi basıncın düşürülemediği şiddetli kafa travmalı hastalarda önerilmektedir. (31,32,33)

Brink (19) ve Stein' in (112) yaptıkları çalışmalarda 'pemolin', bir grup fareye DMSO içinde çözülerek, bir grup fareye de %0.3 lük tragakant içinde, intraperitoneal olarak verilmiştir. Sonuçlar karşılaştırıldığında DMSO grubunda beyinde daha fazla miktarda pemolin aktivitesi tespit edilmiştir. Bu çalışmanın DMSO nun kan beyin bariyerinde parsiyel bir kırılmaya yol açtığı kabul edilmiştir. Ancak bu hasarın reversibilitesi üzerinde tartışmalar vardır.

Maibach ve ark hidrokortizon ve testosteronun DMSO içinde çözüldükten sonra perkütanöz penetrasyonunu değerlendirmişler ve DMSO nun bu ilaçların deriye penetrasyonunu arttırdığını tespit etmişlerdir. (35,83)

DMSO İyi absorbe edilir, vücuttan büyük miktarda idrarla atılır. Az miktarda Dimetil sülfide metabolize edilir. Bu metabolit akciğerden ve deriden atılır. Bu durum DMSO alan hastalarda olan sarımsak kokusuna neden olur.

Sellüler ve moleküler etkileri:

Zhang ve Egzaguirre , hipoksi sonrası hasara uğratılmış fare glomus hücreleri içinde artan intrasellüler kalsiyum konsantrasyonu DMSO verilmesi ile düzeltildiğini rapor etmiştir.(136)

Bu çalışmalara göre, DMSO insan eritrositlerinde ionofor bağımlı kalsiyum yükselmesini önler. Ayrıca aynı çalışmalarda, kan örnekleri DMSO ile inkübe edildiğinde extrasellüler K, Na, ve Ca konsantrasyonlarında artış olduğu tespit edilmiştir. Bu durum muhtemelen plateletlerden DMSO nedeniyle oluşan iyon kaçığının bir sonucu olarak

oluşmaktadır. DMSO' nun neonatal ratlarda dorsal kök gangliyon hücrelerinde, iskelet ve kardiyak kas hücrelerinde ve serebellar veziküllerde extrasellüler kalsiyum akımını azalttığı tespit edilmiştir.

Ogura'nın kobayların ventriküler miyozitleri DMSO ile muamele edildiğinde Ca ve K intrasellüler alana difüzyonunda daha az, Cl ve Na'un intrasellüler akımları üzerinde orta derecede etkiye sahip olduğunu tespit etmişlerdir.(96)

Nakamuta ve arkadaşlarının (93) ratlar üzerinde yaptığı bir çalışmada Dimetil nitrozaminle (DMN) oluşturulmuş hepatik fibrozisin DMSO tarafından inhibe edildiği bulunmuştur. DMN tedavisi vücut ve karaciğer ağırlığını önemli oranda azaltır. DMSO oral olarak 2mg/kg/gün 4 hafta verildiğinde önemli bir yan etki göstermeden karaciğerde ağırlık azalmasını önler. DMSO karaciğerde hepatik fibrozis oluşumunu baskılar ve hepatik hidroksprolini azaltır. Karaciğerde Tip I kollogen oluşumu için gerekli mRNA ekspresyonunu süprese eder. Hepatik stellat hücreleri hepatik fibrozisteki majör kollogen kaynağıdır. DMN , hepatik fibrozis patogenezisinde önemli rol oynayan monosit-makrofaj inflamasyonuna neden olur. DMSO bu hücrelerden salınan lipopolisakkarit yapıda TNF α ve NO üretimini inhibe eder ve TNF alfa mRNA seviyelerini azaltır. Makrofaj içinde lipopolisakkarit yapısındaki nükleer faktör kapa B aktivasyonunu süprese eder. Tüm bu sonuçlarla DMSO nun hepatik fibrozis üzerindeki inhibitör etkilerini primer olarak antiinflamatuvar etki ile gerçekleştirdiği söylenebilir ve böylece DMSO potansiyel olarak hepatik fibrozis gelişimini önleyici olarak kullanılabilir. DMSO sadece hepatik fibrozisi önemli oranda baskılamakla kalmaz aynı zamanda doku hidroksprolin miktarındaki artışı da süprese eder. Karaciğerde kollogen birikmesi hepatik fibrozisin primer özelliğidir. Tüm çalışmalar göstermiştir ki; DMSO çeşitli etkilerle oluşan fibrinogenezisi önemli bir yan etki gözlenmeksizin önlemiştir. (93)

Tablo 2'de DMSO' nun klinik etkileri toplu halde verilmiştir.

DMSO nun LD50:14,5 gr/kg oral sıçan (67) olarak belirlenmiştir.

Hastalık	Aktivite-efektivite
İnterstisyel sistit	Tedaviyi destekler,ancak bu etki mast hücrelerinden histamin salınımı ilgili değildir
Amiloidozis	Maküler ve liken amiloidoziste kaşıntının kontrolünü sağlar. Epidermiste travma alanlarında amiloid birikimini önler . Lipoid proteinozda hyalin depozitlerin regresyonuna neden olur. Primer mesane amiloidozisini iyileştirir. Pulmoner infiltrasyonları geriletir, multipl myeloma ile ilgili pulmoner amiloidoziste arterial kan gazlarını düzelir. Romatoid artrite sekonder amiloidoziste 3-6 aylık tedavinin ardından
Gastrointestinal hastalıklar	Ülseratif kolitte antienflamatuar etkiye sahiptir. Akut duodenal ülserde H2 reseptör blokerlerinin etkisini artırır ve H2 reseptör blokerleri tek başına kullanıldığında oluşacak rekürrens oranını azaltır. Kolon adenokanserinde sürvivalı iyileştirir. Alkole bağlı kronik pankreatitte oluşan abdominal ağrıda yararlı düzeltici etkiye sahiptir. Strese bağlı oluşacak akut gastrik mukozal injuriden korur.
Beyin ödemi	Travmatik beyin ödeminde kullanılır.
Romatolojik Hastalıklar	Romatoid artrit tedavisinde yararlı etkileri vardır,ağrıyı azaltır. Glukokortikoidlerin etkisini artırır.
Kronik prostatit	Kronik prostatit tedavisinde pozitif etkileri vardır.
Şizofreni	Antipsikotik aktiviteye sahiptir.
Pulmoner adenokanser	Bilinmeyen bir etki ile adeno kanserde alfa interferonun antiproliferatif etkisini iyileştirir.
Dermatolojik hastalıklar	Herpes zosterin topikal tedavisinde efektifir. Dermatolojik mikozislerin tedavisinde fungusidlerin etkisini artırır. Kemoterapi verilmesi sırasında Extravazasyon olursa oluşacak nekrozis ve ülserasyonun önlenmesinde etkindir.

Tablo2:DMSO' nun klinik etkileri

Tablo 2 DMSO'nun klinik etkilerini toplu halde göstermektedir.

Yan Etkileri:

DMSO nun çeşitli yan etkilerinden söz edilmektedir. Bunlar;

- 1- Bulantı
- 2- Kusma
- 3- Diyare
- 4- Hemolitik transfüzyon reaksiyonuna benzer şiddetli hemoliz
- 5- Ratlarla kendini gösteren anaflaktik reaksiyon
- 6- Renal yetmezlik
- 7- Diastolik – sistolik hipertansiyon
- 8- Bradikardi-kalp bloğu
- 9- Pulmoner ödem, kardiyak arrest (nadir)
- 10- Metabolitlerine bağlı nefeste ve vücutta sarımsak kokusu
- 11- Flushing
- 12- Bronkospazm
- 13- Topikal uygulama iyi tolere edilebilmesine rağmen orta şiddette lokal yangı, deride kızarıklık ve kaşıntı olabilir.
- 14-Sulfohemoglobinemia:İnterstisyel sistit tedavisi için dermal uygulamanın ardından bir vakada iştahsızlık, siyanoz,ve dispne ile giden bu durum rapor edilmiştir. (72)

3. GEREÇ ve YÖNTEM

Bu deneysel çalışma Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi deneysel araştırmalar etik kurulundan onay alındıktan sonra Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi cerrahi araştırma laboratuvarında yapılmıştır.

Çalışmada ağırlıkları 340-410 gr.(377,29±20,66) arasında değişen spesifik patojen taşımayan 40 adet Wistar Albino cinsi sıçan kullanıldı. Normal laboratuvar koşullarında barındırılıp standart sıçan yemi ile beslendi. Denekler çalışmadan 12 saat önce aç bırakıldı ve çalışma öncesinde hassas terazide (Sartorius E 2000 D, Germany) tartıldı. Her grupta 10 sıçan olmak üzere toplam 40 adet sıçan içeren 4 grup (kontrol, % 1 DMSO, Praziquantel % 1 mg, DMSO'da PZ % 1 mg) oluşturuldu.

3.1. Deneyin Yapılması

3.1.1.Sıçanların hazırlanması: 12 saat öncesinden aç bırakılan sıçanların karın cildi tıraş edilip, Povidon iyodür ile cilt antisepsisi sağlandı. Operasyon sahasına steril örtü örtüldü. Bütün cerrahi işlem steril şartlar altında gerçekleştirildi.

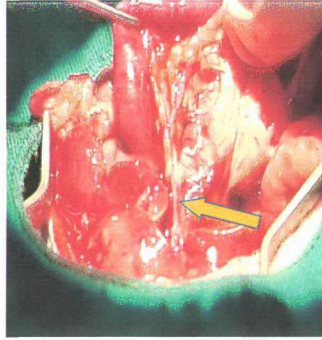
3.1.2.Anestezi: Tüm sıçanlara 50 mg/kg dozda Ketamin (Ketalar, Eczacıbaşı İlaç Sanayi, İstanbul Türkiye) intraperitoneal uygulanarak genel anestezi sağlandı.

3.1.3.Cerrahi işlem: Sıçanlar supin pozisyonda ameliyat masasına tespit edildi.



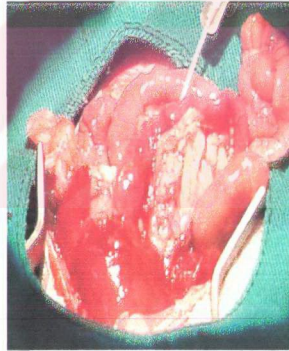
Şekil3: Sıçan cilt dezenfeksiyonu

Genel anesteziyi takiben steril ortamda göbüküstü median kesi ile batına girildi. Duodenum ve koledok ortaya konuldu.



Şekil 4:Koledok

Duodenumdan 24 numaralı intravenöz kateter ile girilerek Ampulla vateri'den intravenöz kateter ucu koledok'a geçirildi. Safra gelişi görüldü.



Şekil 5: Koledok'a solüsyonların verilmesi

Gruba göre Serum fizyolojik(SF) solüsyon veya araştırma maddesi koledok içine verildi. Kanama kontrolünü takiben periton ve cilt ayrı ayrı iki tabaka halinde 3/0 atravmatik ipek (3/0 STERISİLK ®, Steril Sağlık Hizmetleri San. ve Tic. Aş. Türkiye) sütür ile kontinü olarak kapatıldı.

-Kontrol Grubu (I): Koledok içine 0,2cc serum fizyolojik safra yollarına verildi..

-% 1 DMSO grubu(II): Koledok içine 0,2cc %1 DMSO solüsyonu verildi.

-% 1mgr PZ grubu(III): Koledok içine 0.2 cc % 1 mg praziquantel içeren solüsyon verildi

-% 1mgr DMSO-PZ grubu (IV): Koledok içine 0.2 cc % 1 DMSO solüsyonu içinde % 1 mg praziquantel içeren solüsyon verildi

Tüm deneklerden, cerrahi girişim öncesi ve postoperatif 15. gün ve 30.gün kardiyak ponksiyonla kan alınarak AST, ALT, ALP ve GGT araştırmaları yapıldı.

3.1.4.Sakrifikasyon: 30.gün sonunda tüm gruplardaki sıçanlar, intrakardiyak tüm kanın aspirasyonu yöntemi ile sakrifiye edildiler. Sakrifikasyon işlemi sonrasında tüm deneklerin ana safra yolları, porta hepatis ve karaciğer dokusu histopatolojik tetkik için alındı. %10 luk formalin içeren kaplarda muhafaza edildi.

3.1.5.Solüsyonların hazırlanması: DMSO ve PZ (Sigma Company Almanya) temin edildi. DMSO, SF ile sulandırılıp eritilerek % 1 yoğunlukta solüsyon elde edildi. Daha sonra bu solüsyon, 100 ml'sinde 1 mg PZ ihtiva edecek şekilde DMSO-PZ solüsyonu hazırlandı. Tüm solüsyonlar kullanılmadan önce ultraviyole ile sterilize edildi.

3.1.6.Biyokimyasal Değerlendirme:

AST, ALT, ALP, GGT değerlendirilmesi için merkez biyokimya laboratuvarına gönderildi. Bu örneklerin çalışılması için BM / Hitachi 917 Automatic Analyzer (Boehringer Mannheim December 1996, Bielefeld, Almanya) kullanıldı.

3.1.7.Histopatolojik Değerlendirme:

Sakrifikasyon sonrası deneklerden alınan karaciğer, tamponlanmış %10'luk nötral formalin içeren tüpler içine konulup; 24 saat süre ile tespit için beklenildi. Fiksasyon sonrası karaciğer parankiminden tam bir dilim çıkarılarak rutin doku takip işlemine sokuldu. Parafin blokları alınan biyopsi örneklerinin 4-6 µm'lik kesitlerine hemotoksilen eozin ile boyandı. Histopatolojik inceleme Olympus BX50 ışık mikroskopunda gerçekleştirildi. Karaciğerin histopatolojik incelenmesinde gözlenen değişiklikler kaydedildi ve gruplar arasında karşılaştırmalı tanımları yapıldı. Bu histopatolojik skorlama Prof. Dr. Sancar Barış tarafından düzenlenen ve daha önceki çalışmalarda kullanılan skorlama sistemi esas alındı. (Tablo3)(132) Histopatolojik değerlendirmeler HEX100'lük büyütme ile değerlendirilmiştir.

HİSTOPATOLOJİK BULGULAR

Hidropik değişiklikler(HD)	
0	Yok
1	Odaksal (birkaç lobülde zonal)
2	Belirgin (tüm lobüllerde zonal)
3	Yaygın (tüm lobüllerde-tüm zonda)
Yağlı dejenerasyon(YD)	
0	Yok
1	Odaksal
2	Belirgin
3	Yaygın
Tek hücre nekrozu(TN)	
0	Yok
1	Bir-iki (birkaç lobülde)
2	Yaygın (tüm lobüllerde)
Abse oluşumu(A)	
0	Yok
1	Var
Kanama(K)	
0	Yok
1	Odaksal
Hepatosellüler nekroz(HN)	
0	Yok
1	Odaksal (bir odak)
2	Belirgin (tüm lobüllerde en az 1)
3	Şiddetli (tüm lobüllerde)
Portal enflamasyon(PE)	
0	Yok
1	Seyrek (1-2 portal alan)
2	Belirgin (2<portal alan)
Fibrozis(F)	
0	Yok
1	Hafif (fibröz portal ekspansiyon)
2	Şiddetli (zonal köprüleşme)

Tablo 3: Karaciğerin histopatolojik skorlaması(132)

3.1.8.İstatistiksel değerlendirme:

Biyokimya değerleri için tek yönlü varyans analizini takiben grup ortalamalarının çoklu karşılaştırması Tukey HSD testi ile yapıldı. Grupların 15. ve 30. gün ölçülen biyokimya değerlerinin karşılaştırılmasında Paired T testi kullanıldı.

Histopatolojik skorlamanın değerlendirilmesinde veriler normal dağılıma uygunluk göstermedikleri için Kruskal Wallis testi uygulandı. Gruplar arası karşılaştırmada Mann-Whitney-U testi uygulandı. Veriler aritmetik ortalama $\pm$ standart sapma olarak verildi. Tüm değerlendirmelerde $p < 0,05$ anlamlı olarak kabul edildi.

4-BULGULAR

4.1.BİYOKİMYASAL BULGULAR

grup	alt0	ast0	ggt0	alp0	alt1	ast1	ggt1	alp1	alt2	ast2	ggt2	alp2
1	68	70	140	135	75	218	145	140	78	220	148	150
1	71	65	130	132	80	190	140	135	83	195	142	140
1	65	68	134	135	56	135	136	140	58	140	134	140
1	60	62	135	140	65	134	138	142	65	136	140	142
1	60	75	132	134	56	143	136	140	61	148	138	135
1	65	76	135	143	60	137	138	143	65	140	140	144
1	61	72	132	145	65	130	136	145	68	135	135	150
1	72	68	130	143	78	160	130	144	80	165	132	145
1	65	67	129	135	26	176	121	130	32	178	130	132
1	73	65	134	140	80	345	138	125	82	347	142	130
2	70	65	123	132	150	569	154	145	180	570	189	160
2	69	68	126	131	135	554	154	158	145	560	170	180
2	70	62	130	142	123	314	165	155	134	350	176	170
2	75	75	134	132	132	321	158	145	145	330	173	165
2	60	76	132	130	123	345	134	142	135	350	178	160
2	65	72	132	140	112	223	143	143	138	240	154	165
2	64	68	132	132	112	224	142	143	125	230	210	180
2	68	67	123	135	115	321	145	163	108	343	143	234
2	73	65	132	140	321	225	178	187	330	320	178	234
2	72	63	130	132	112	220	150	165	120	315	152	210
3	60	72	132	132	165	680	150	145	169	682	153	150
3	65	71	140	147	300	990	165	165	312	880	170	180
3	64	62	132	243	230	987	215	176	243	988	216	210
3	68	64	131	145	210	856	185	165	220	880	185	220
3	73	65	134	135	115	321	145	163	108	343	143	234
3	72	68	140	140	321	887	178	187	330	888	178	234
3	70	76	132	143	112	432	150	165	120	450	152	210
3	65	73	136	143	235	1150	150	165	240	1110	145	190
3	62	70	135	146	143	876	165	154	150	890	167	165
3	64	70	139	135	298	445	170	176	300	450	172	210
4	59	65	132	138	298	445	170	176	300	450	180	190
4	60	67	131	142	198	876	175	155	200	880	185	180
4	70	70	130	145	167	876	175	155	200	880	184	165
4	65	74	132	134	150	569	154	145	180	570	189	160
4	63	75	130	141	135	554	154	158	145	560	170	180
4	60	76	131	142	123	314	165	155	134	350	176	170
4	65	73	136	134	132	321	158	145	145	330	173	165
4	68	70	130	134	123	345	134	142	135	350	178	160
4	74	65	132	135	112	223	143	143	138	240	154	165
4	72	68	132	138	112	224	142	143	125	230	210	180

Tablo 4: ALT,AST,GGT,ALP değerleri

Tablo 4’de tüm deneklere ait biyokimyasal sonuçlar görülmektedir.

Araştırmanın başlangıcında alınan kan örneklerinde gruplar arasında bir fark bulunmadı. Sadece GGT değerleri DMSO ve DMSO-PZ grupları arasında fark vardı. 15.gün ve 30. günlerde yapılan çalışmalarda ALT, ALP, GGT düzeylerinde anlamlı bir fark yoktu. AST düzeyleri ise 15.günden itibaren anlamlı düzeyde yüksek bulundu. ($p<0,05$) (Tablo: 5-16) (Şekil:6-17)

Çalışma gruplarında ALT, AST, GGT, ALP 15 ve 30. günlerde anlamlı derecede yüksek bulundu. Ancak 15 ve 30. günler arasında istatistiki fark yoktu. ($P>0,05$) (Tablo:6,7,9,10,12,13,15,16) (Şekil:7,8,10,11,13,14,16,17)

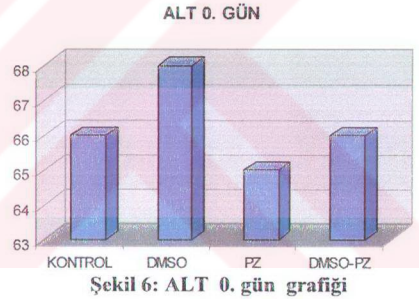
Çalışma grupları kendi aralarında değerlendirildiğinde ALT, AST, GGT, ALP için DMSO ve PZ grupları arasında anlamlı fark yokken ($p>0,05$) DMSO-PZ grubu ile DMSO grubundaki değişiklikler anlamlı derecede yüksek bulundu. ($P<0,05$) (Tablo:6,7,9,12,13,14) (Şekil:7,8,10,13,14,15)

AST için he üç çalışma grubu arasındaki fark (DMSO, PZ, DMSO-PZ) giderek artan şekilde anlamlı bulundu. ($P<0,05$) (Tablo:8,9,10) (Şekil:9,10,11)

Kontrol	66,00±4,87
DMSO	68,60±4,52
PZ	65,60±5,27
DMSO-PZ	66,30±4,29

F=0,80 $p>0,05$

Tablo 5: ALT 0. gün ortalamaları



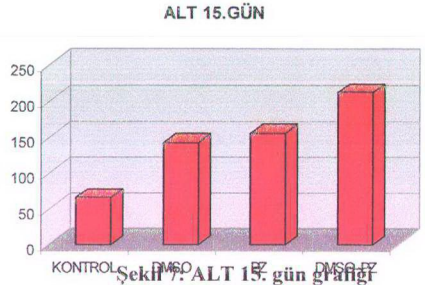
Kontrol**	64,10±16,39
DMSO	143,50±63,58
PZ	155,00±56,90
DMSO-PZ	212,90±77,63

F=11,05

$p<0,05$

**farkı yaratan grup

Tablo 6: ALT 15.gün ortalamaları



Kontrol**	67,20±15,35
DMSO	156,00±64,03
PRAZ	170,20±53,35
DMSO-PRAZ	219,20±80,22

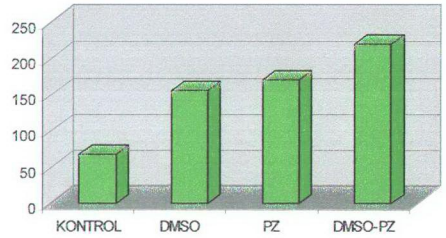
F=11,79

p<0.05

**farkı yaratan grup

Tablo 7: ALT 30. gün ortalamaları

ALT 30. GÜN



Şekil 8: ALT 30. gün grafiği

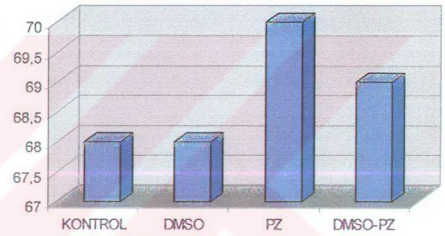
Kontrol	68,80±4,49
DMSO	68,10±4,81
PRAZ	70,30±4,05
DMSO-PRAZ	69,10±4,34

F= 0,42

p>0.05

Tablo 8: AST 0.gün ortalamaları

AST 0. GÜN



Şekil 9: AST 0. gün grafiği

Kontrol	176,80±65,77
DMSO	331,60±130,69*
PRAZ	474,70±242,81*
DMSO-PRAZ**	762,40±279,12

F=15,67

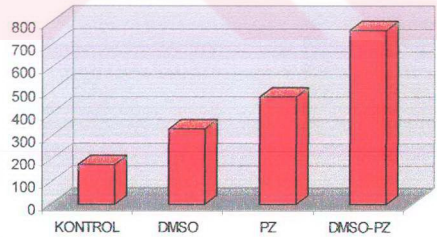
p<0.05

*Kontrol grubuna göre farklı, kendi aralarında farklı

**tüm gruplardan farklı

Tablo 9: AST 15.gün ortalamaları

AST 15. GÜN



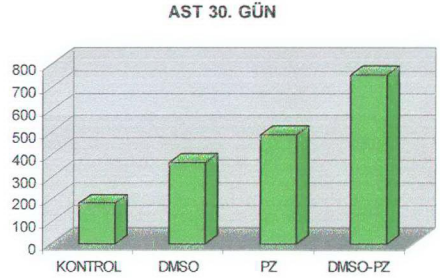
Şekil 10: AST 15. gün grafiği

Kontrol**	180,40±65,08
DMSO	360-80±115,66
PRAZ	484,00±238,43
DMSO-PRAZ	756,10±260,04

F=16,46 p<0.05

**farkı yaratan grup

Tablo 10: AST 30. gün ortalamaları



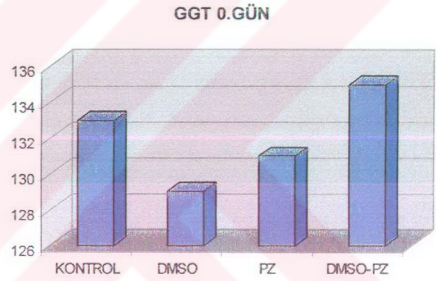
Şekil 11: AST 30. gün grafiği

Kontrol	133,10±3,24
DMSO**	129,40±3,97
PRAZ	131,60±1,77
DMSO-PRAZ**	135,10±3,51

F=5,53 p<0.05

**farkı yaratan grup dmsö ve
dmsö+ praziquantel arasında fark var diğer
ikili gruplarda fark yok

Tablo 11: GGT 0. gün ortalamaları



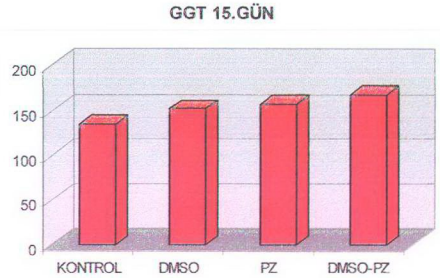
Şekil 12: GGT 0. gün grafiği

Kontrol**	135,80±6,40
DMSO	152,30±12,67
PRAZ	157,00±14,33
DMSO-PRAZ	167,30±21,38

F=7,96 p<0.05

**farkı yaratan grup

Tablo 12: GGT 15. gün ortalamaları



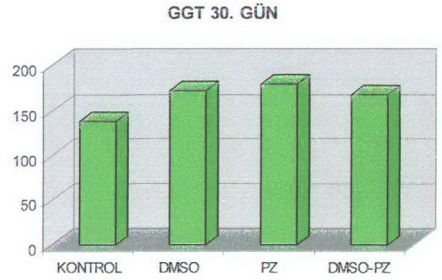
Şekil 13: GGT 15. gün grafiği

Kontrol**	138,10±5,42
DMSO	172,30±19,40
PRAZ	179,90±14,40
DMSO-PRAZ	168,10±21,98

F=12,25 p<0.05

**farklı yaratan grup

Tablo 13: GGT 30. gün ortalamaları grafiği

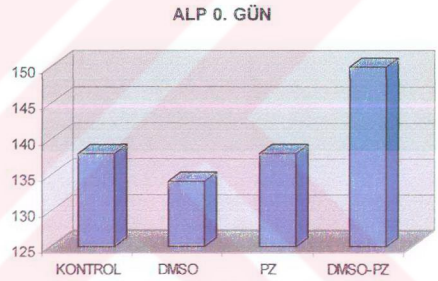


Şekil 14: GGT 30. gün

Kontrol	138,20±4,54
DMSO	134,60±4,40
PZ	138,30±4,02
DMSO-PZ	150,90±32,76

F=1,80 p>0.05

Tablo 14: ALP 0. gün ortalamaları



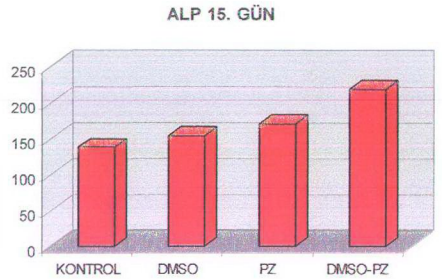
Şekil 15: ALP 0. gün grafiği

Kontrol**	138,40±6,48
DMSO	154,60±14,34
PZ	170,20±53,35
DMSO-PZ	219,20±80,22

F= 10,43 p<0.05

**farklı yaratan grup

Tablo15: ALP 15. gün ortalamaları



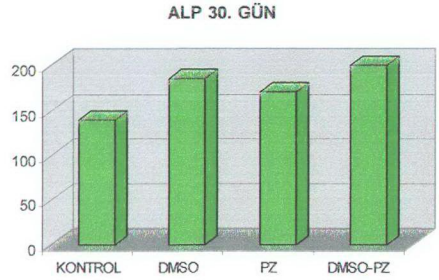
Şekil 16: ALP 15. gün grafiği

Kontrol**	140,80±6,89
DMSO	185,80±29,33
PZ	171,50±10,28
DMSO-PZ	200,30±28,35

F=14,21 p<0.05

**farkı yaratan grup

Tablo 16: ALP 30. gün ortalamaları



Şekil 17: ALP 30. gün grafiği

4.2.HİSTOPATOLOJİK BULGULAR

Grup	HD	YD	TN	A	K	HN	P	F
K	1	0	0	0	0	0	0	0
K	1	0	0	0	0	0	0	0
K	2	0	0	0	0	0	1	0
K	1	1	0	0	0	0	0	0
K	1	1	0	0	0	0	0	0
K	0	0	0	0	0	0	0	0
K	0	0	0	0	0	0	0	0
K	1	0	0	0	0	0	0	0
K	1	0	0	0	0	0	0	0
K	0	0	0	0	0	0	0	0
DMSO	2	1	0	0	0	0	1	0
DMSO	1	1	0	0	0	0	0	0
DMSO	2	1	0	0	0	0	1	0
DMSO	1	1	1	0	0	0	1	0
DMSO	2	2	0	0	0	0	1	0
DMSO	1	2	1	0	0	0	0	0
DMSO	2	2	0	0	0	1	1	0
DMSO	1	2	1	0	0	1	1	0
DMSO	2	2	1	0	0	0	1	0
DMSO	2	1	1	0	0	0	1	0
PZ	2	1	0	0	0	1	1	0
PZ	3	2	1	0	0	1	2	0
PZ	2	1	1	0	0	0	1	0
PZ	3	2	1	0	0	1	2	0
PZ	2	1	1	0	0	1	2	0
PZ	2	1	0	0	0	0	1	0
PZ	2	0	0	0	0	1	1	0
PZ	3	2	1	0	0	0	1	0
PZ	2	1	1	0	0	0	1	0
PZ	3	2	1	0	0	1	2	0
PZ+DMS	2	1	1	0	0	0	0	0
PZ+DMS	3	2	1	0	0	1	1	0
PZ+DMS	3	2	1	0	0	0	2	0
PZ+DMS	2	1	1	0	0	0	0	0
PZ+DMS	3	2	0	0	0	0	1	0
PZ+DMS	2	2	1	0	0	0	1	0
PZ+DMS	3	2	1	0	0	1	2	0
PZ+DMS	3	2	1	0	0	1	2	0
PZ+DMS	2	2	1	0	0	0	2	0
PZ+DMS	3	2	0	0	0	0	2	0

Tablo 17: Deneklerin gruplara göre patolojik skorlaması

Tablo 17’de tüm deneklerin histopatolojik skor sonuçları birlikte verilmiştir.

Histopatolojik araştırmada: Her üç çalışma grubundaki hidropik değişiklik gelişmesi kontrol grubundan anlamlı derecede yüksekti. DMSO grubunun sonuçları, PRAZ ve DMSO-PRAZ gruplarınıninkilerden anlamlı olarak yüksek bulundu. ($P<0.05$) (Tablo:18) (Şekil:18)

Yağlı dejenerasyon, tek hücre nekrozu ve portal enflamasyon sonuçları, çalışma grupları arasında fark göstermezken, kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulundu. ($P<0.05$) (Tablo:19,20,21) (Şekil:19,20,21)

Hepatosellüler nekroz gelişimi ise sadece PRAZ grubunda diğer gruplara göre anlamlı olarak yüksekti. ($P<0.05$) (Tablo:22) (Şekil:22)

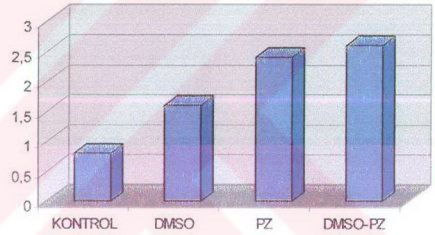
Kanama, fibrozis ve abse oluşumu ise hiçbir denekte görülmedi.

Kontrol**	0,80±0,63
DMSO	1,60±0,51
PRAZ	2,40±0,51
DMSO-PRAZ	2,60±0,51

* $X^2=25,73$ $p<0,05$ pz ve dms+pz kendi aralarında fark yok diğer gruplar kendi aralarında farklıdır.
her grup birbirinden farklıdır

Tablo 18: Hidropik değişiklik ortalamaları

HİDROPIK DEĞİŞİKLİK



Şekil 18: Hidropik değişiklik grafiği

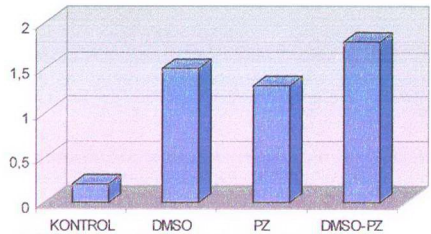
Kontrol**	0,20±0,42
DMSO	1,50±0,52
PRAZ	1,30±0,67
DMSO-PRAZ	1,80±0,42

* $X^2= 21,87$ $p<0.05$

** farkı yaratan grup kontrol grubu olup diğer üç grup arasında fark yok

Tablo 19: Yağlı dejenerasyon Ortalamaları

YAĞLI DEJENERASYON



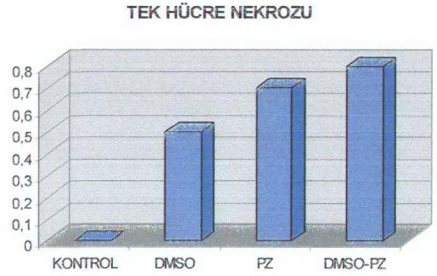
Şekil 19: Yağlı dejenerasyon grafiği

Kontrol**	0±0
DMSO	0,50±0,52
PRAZ	0,70±0,48
DMSO-PRAZ	0,80±0,42

* $X^2=14,82$ $p<0.05$

** farkı yaratan grup kontrol grubu olup diğer üç grup arasında fark yok

Tablo 20: Tek hücre nekrozu ortalamaları



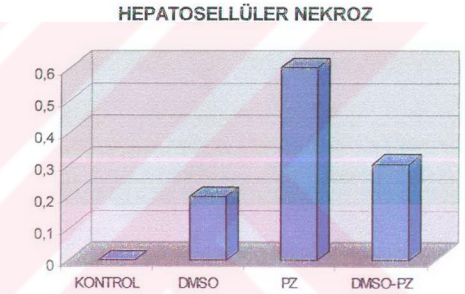
Şekil 20: tek hücre nekrozu grafiği

Kontrol	0±0
DMSO	0,20±0,42
PRAZ	0,60±0,51
DMSO-PRAZ	0,30±0,48

* $X^2= 9,16$ $p>0,05$

üçüncü grup kontrol grubundan fark bulunmuş diğer karşılaştırmalar farksızdır

Tablo 22: Hepatosellüler nekroz ortalamalar



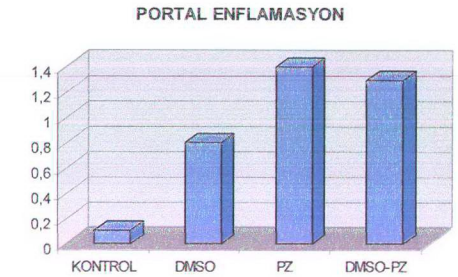
Şekil 22: Hepatosellüler nekroz grafiği

Kontrol**	0,10±0,31
DMSO	0,80±0,42
PRAZ	1,40±0,51
DMSO-PRAZ	1,30±0,82

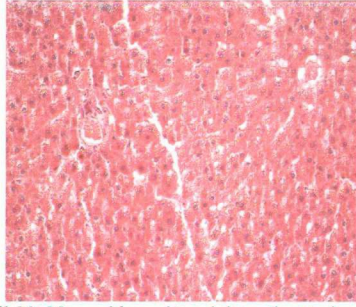
* $X^2=19,54$ $p<0.05$

** farkı yaratan grup kontrol grubu olup diğer üç grup arasında fark yok

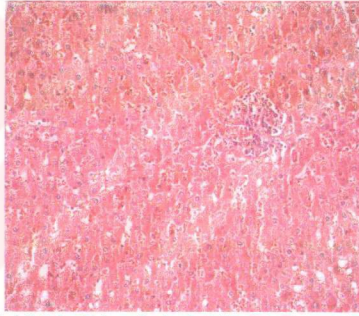
Tablo 21: Portal enflamasyon ortalamaları



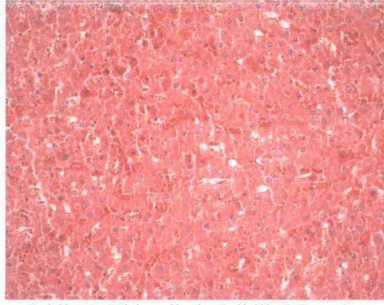
Şekil 21: Portal enflamasyon grafiği



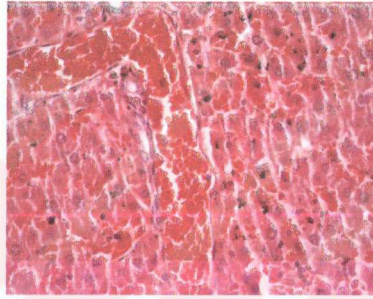
Şekil 23: Normal karaciğer dokusu(kontrol grubu)



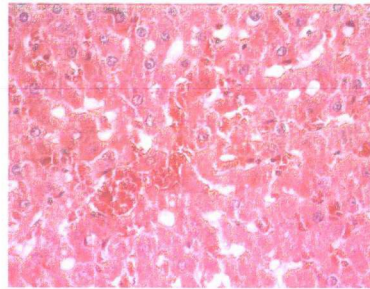
Şekil 24: Hidropik değişiklik(DMSO grubu)



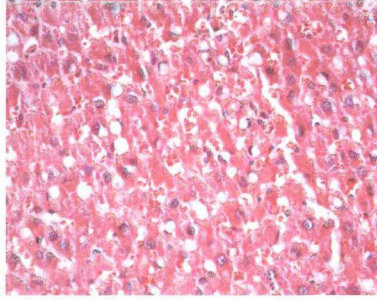
Şekil 25: Hidropik değişiklik(PZ grubu)



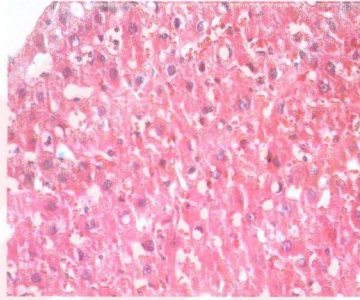
Şekil 26: Hidropik değişiklik(DMSO-PZ grubu)



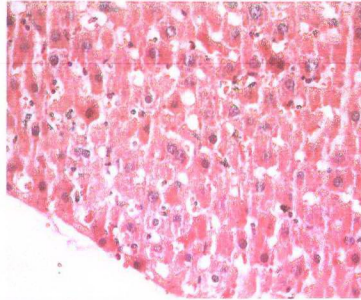
Şekil 27: Yağlı dejenerasyon(DMSO grubu)



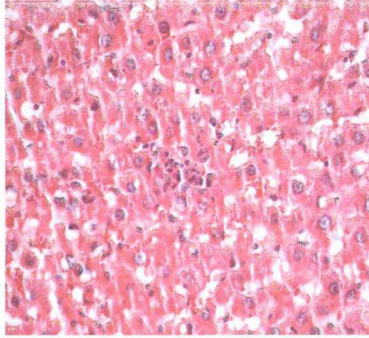
Şekil 28: Yağlı dejenerasyon(PZ grubu)



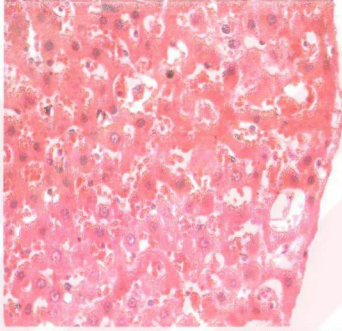
Şekil 29: Yağlı dejenerasyon(DMSO-PZ grubu)



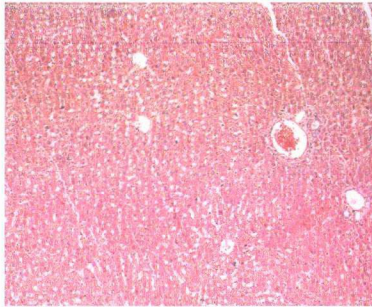
Şekil 30: Tek hücre nekrozu(DMSO-PZ grubu)



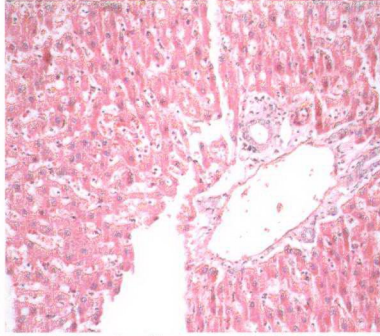
Şekil 31: Hepatosellüler nekroz(PZ grubu)



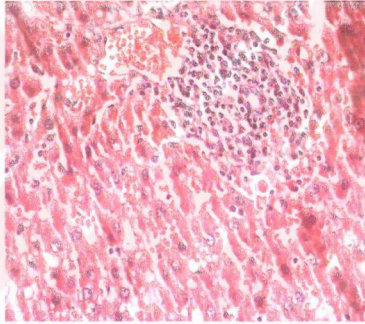
Şekil 32: Hepatosellüler nekroz(DMSO-PZ grubu)



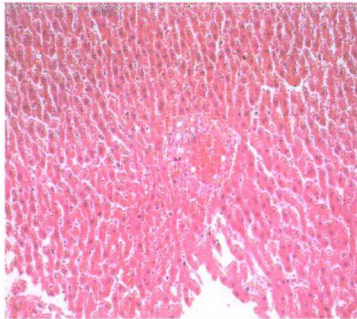
Şekil 33: Portal enflamasyon(DMSO grubu)



Şekil 34: Portal enflamasyon(DMSO-PZ grubu)



Şekil 35: Portal enflamasyon(PZ grubu ;derece 2)



Şekil 36: Portal enflamasyon(PZ grubu; derece 1)

5.TARTIŞMA

İdeal protoskolosidal madde, hızla etki etmeli, ucuz ve pratik olmalı, kaviteden ve peritondan absorbsiyonu ya çok az veya hiç olmamalı, suda veya organizmaya zarar vermeyen eriticilerde eriyebilmeli, lokal ve sistemik yan ve toksik etkileri olmamalıdır. Özellikle karaciğer ve safra yolları üzerinde kalıcı hasarlara yol açmamalıdır. Tüm bu kriterler söz konusu olduğunda, -çok sayıda ve değişik formüllerde solüsyonların kullanılmış olmasına rağmen- konsensüsü sağlayan ideal bir skolosidal solüsyondan bahsetmek mümkün değildir.

Uzun yıllardır kist hidatik cerrahisinde kullanılan sayısız solüsyona rağmen, özellikle kistobilyer fistüllü olgularda, karaciğer ve safra yolları üzerine toksik etkisi olmayan ve yukarda bahsedilen özellikleri taşıyan ideal bir solüsyondan bahsetmek güçtür. Günümüzde yaygın olarak kullanılan hipertonic saline ve alkol başta olmak üzere tüm skolosidal solüsyonların az veya çok hepatobilyer sistem üzerine yan etkileri bulunmaktadır. Genelde karaciğer değişiklikleri çok kuvvetli değilse, reversibl olmaktadır. Ancak çok kuvvetli toksik etkiye sahip solüsyonlarda, olay, -formolde olduğu gibi- anafaktik şoktan akut hepatik yetmezlik tablosuna kadar değişen bir klinikte hastanın kaybı ile sonuçlanabilmektedir. Kisto biliyer fistüllü olgularda ise, protoskolosidal solüsyonların biliyer sisteme geçmesi ile, erken dönemde karaciğer stazı, ödem, hemorajik nekroz ve fibrozis oluşmakta; geç dönemde ise irreversible bir antite olan “kostik sklerozan kolanjit” meydana gelmektedir. Bilindiği gibi, bu patolojinin kesin çözümü bulunmamaktadır. Son döneminde ancak karaciğer transplantasyonu ile tedavi edilebilmektedir.

Bilinen ve kullanılan protoskolosidal solüsyonlar içinde hepatobilyer yan etkiler açısından en uygun olanı, albendazol solüsyonudur. Ancak albendazolun sudaki erime özelliğinin düşük oluşu önemli bir olumsuz özellik olarak karşımıza çıkmaktadır. Bilindiği üzere albendazolun % 2 mg olarak hazırlanan solüsyonlarındaki erime oranı ancak % 1.7 µgr olarak gerçekleşmektedir. (48)

Öte yandan praziquantelin hidatik hastalık üzerine etkisi açıkça ortaya konmuştur. Ancak praziquantelin de suda erime özelliğinin az oluşu, albendazolla aynı olumsuz özelliği çemrekterdir. Etanol, kloroform ve dimethylsulfoxide gibi organik çözücülerde erir.(24) DMSO ise tıbbın değişik sahalarında tedavi edici olarak kullanılırken aynı zamanda kuvvetli bir çözücü özelliğe sahiptir. Sistemik kullanımında, bulantı, kusma, diyare, anafaktik reaksiyon, renal yetmezlik; topikal uygulama iyi tolere edilebilmesine rağmen orta şiddette

lokal yangı, deride kızarıklık ve kaşıntı gibi yan etkiler (72) bildirilmiş olmasına rağmen; hepatobiliyer sistemde doğrudan uygulanmasına dair çalışma bildirilmemiştir.

Bu çalışmada, praziquantelin in vitro olarak protoskolsidal etkisi gösterilmiş olan % 1mgr'lık (69) serum fizyolojikteki ve DMSO'teki solüsyonunun biliyer sisteme lokal uygulamasının hepatobiliyer sisteme etkileri araştırıldı. Çalışmaya DMSO'in yalnız başına uygulanmasında yaratacağı etkinin araştırılması da eklendi. (Teknik imkansızlık nedeniyle serum fizyolojikteki ve DMSO'daki çözünme oranları tayin edilemedi.)

Protoskolsidal solüsyonların hepatobiliyer sisteme etkilerini araştıran deneysel çalışmalarda başlıca 2 yöntem kullanılmaktadır. Tavşanlar ve kobaylar gibi, safra kesesi bulunan deney hayvanlarında protoskolsidal solüsyonlar, safra kesesi ponksiyone edildikten sonra kese içine verilmekte, koledok klampe edilerek veya iki parmak arasında sıkıştırılarak, verilen solüsyonun intrahepatik safra yollarına ulaşması sağlanmaktadır. İşlem kolesistektomi ile tamamlanmaktadır. Bu yöntemde solüsyonun intrahepatik safra yollarına ulaşma oranı tartışmalıdır. Parmakla sıkıştırmanın yeterli olup olmayacağından emin olmak mümkün değildir. Klempaj yapılması durumunda ise, -atravmatik dahi olsa- cerrahi travmanın koledok üzerine yapacağı hasarı işlem sonuçlarından ekarte etmek güçleşmektedir. Safra kesesi olmayan sıçan ve fare gibi deney hayvanlarında ise transduodenal koledok kanülasyonu yapılmakta, standardize edilemeyen bir enjektör basıncı ile koledoka protoskolsidal solüsyon verilmektedir. Ancak bu yöntemde de kanülasyonun ve basıncın yaratacağı cerrahi hasarı ekarte etmek güçleşmektedir. (27,46,48,51,63,78) 1980'li yıllarda yapılan çalışmalarda deney hayvanı olarak köpekler kullanılmasına karşın; pratik olmamaları nedeniyle günümüzde tercih edilmemektedir. Öte yandan doğal yolla enfekte olmuş çift tırnaklı hayvanlarda da araştırmalar yapılmaktadır.

Çalışmamızda, deney hayvanları olarak sıçanlar kullanıldı. Transduodenal kanülasyon ile solüsyon verilmesi aynı kişi tarafından yapıldı. Kesitlerde distal koledok'un son 2 cm lik bölümünden kesitler alınmamaya dikkat edildi.

Hepatobiliyer sistemde oluşan hasarın belirlenmesinde kullanılan parametreler sıklıkla karaciğer ve safra yolları patolojilerinde kullanılan enzimler, bilirubinler ve histopatolojik araştırmalardır. Literatürde bilirubin yükselmesi ile ilgili bulgular tartışmalıdır. Büyük bir karaciğer hasarı veya biliyer tıkanma olmadığı sürece bilirubin yükselmesinin olmaması doğaldır. Belki de bu sebeple literatürdeki deneysel çalışmalarda bilirubin çok fazla kullanılmamıştır. Buna karşın ALT,AST, GGT, ALP yaygın olarak kullanılmıştır. (27,46,48,51,63,78) Bu çalışmalarda genel bulgu olarak hepatosit hasarın ve safra yolları mukoza hasarına bağlı olarak enzim yükselmesi görülmüştür.

AST, karaciğer hücreleri, myokard, çizgili adeleler, böbrek ve pankreasta bulunur. Bu hücrelerin hasarında kan seviyesi yükselir. ALT, büyük oranda karaciğer hücrelerinde bulunur. Yükselmesi hepatosit hasarının göstergesidir. GGT da benzer özelliktedir. ALP ise, ekstra ve intrahepatik safra yolları mukozasından kaynaklanır. Yükselmesi –iskelet sisteminde patoloji yoksa- biliyer sistemin patolojilerine bağlıdır.

Çalışmamızda elde edilen biyokimyasal sonuçlar, çalışma gruplarındaki artışa karşın; kontrol grubunda değişiklik olmadığını göstermektedir. Bu bulgu yöntemin, hepatobiliyer sistem üzerinde biyokimyasal değişikliğe yol açacak etki yaratmadığını göstermektedir. Çalışma gruplarındaki artışın ise, kullanılan solüsyonların hepatobiliyer sistem üzerine yan etkilerine bağlı olduğu düşünüldü. Her üç grup arasında yapılan karşılaştırmada ise DMSO ve PZ gruplarındaki artışa oranla, DMSO-PZ grubundaki artışın çok daha yüksek olduğu görüldü. Bu sonuç PZ ve DMSO'in istenmeyen yan etkilerinin PZ'in DMSO'da eritilerek kullanıldığı solüsyonda daha çok olduğunu düşündürdü.

Histopatolojik araştırmalarda değişik araştırmacılar tarafından değişik terminolojilerle tanımlamalar yapılmıştır. (27,46,48,51,63,78) Fakültemizde 10 yılı aşan süredir devam eden çalışmalarda, aynı patolog tarafından değerlendirmeler yapılmış ve kullanılan kriterler son iki yılda skala halinde toparlanmış ve 2005 yılı içerisinde yayınlanmıştı. (132) Bu çalışmamızda, histopatolojik araştırma aynı araştırmacı aynı skala kullanılarak yapıldı.

Protoskolosidal solüsyonların hepatobiliyer sistem üzerine etkilerinde, nekroz, portal inflamasyon, kanama, abse oluşumu, hidropik dejenerasyon, fibrozis, yağlı dejenerasyon gibi değişiklikler bildirilmiştir(132). Çalışmamızda bu bulgular skalaya uygun olarak aritmetiksel olarak değerlendirildi. Sonuçlarda serum fizyolojik kullanılan kontrol grubunda en düşük değerler bulunurken; çalışma gruplarındaki sonuçlar belirgin olarak yüksekti. Bu sonuçlar total olarak ve kendi aralarında değerlendirildiğinde DMSO ve PZ gruplarındaki sonuçlar, DMSO-PZ grubunun sonuçlarına göre anlamlı olarak düşüktü.

Bu sonuçlar da, biyokimyasal sonuçlarda görüldüğü üzere, PZ ve DMSO'in istenmeyen yan etkilerinin PZ'in DMSO'da eritilerek kullanıldığı solüsyonda daha arttığını düşündürdü.

Sonuç olarak, kist hidatiğin medikal tedavisinde yararlı bir ilaç olan praziquantel'in sudaki çözülme problemi nedeniyle, çözücü olarak kullanılan DMSO ile birlikte biliyer sisteme verildiğinde kuvvetli yan etkilerinin bulunduğu; mevcut durumda protoskolosidal solüsyon olarak kullanılamayacağı düşünüldü.

6.SONUÇ

1. DMSO-PZ karaciğer enzimlerini daha fazla yükseltti.
2. Prazikuantal safra yollarında hidropik değişiklik, yağlı dejenerasyon, tek hücre nekrozu, hepatosellüler nekroz, portal enflamasyon oluşturdu. DMSO'da bu daha az oranda gerçekleşti. DMSO Prazikuantelin çözünürlüğünü artırarak safra yollarına daha toksik olmasına neden oldu.
3. DMSO-PZ solüsyonu toksik etkilerinden dolayı uygun bir skolosidal solüsyon olarak görülmemektedir..
4. Kist hidatik cerrahi ve perkütan drenaj uygulamaları için karaciğere daha az toksik skolosidal solüsyonların bulunması için başka skolosidal madde solüsyonları ile yapılacak çalışmaların bu tedavi yöntemlerine olumlu katkıları olacağı kanısındayız.

KAYNAKÇA

1. Abdulbaqi A, Al-Tomaa, Vermeijdenb R, Van De Wiela A. Acute Pancreatitis Complicating Intrabiliary Rupture of Liver Hydatid Cyst. *European Journal of Internal Medicine* 2004;15: 65-67.
2. Akhan O, Dinçer A, Gokoz A, Sayek I, Haviloğlu S, Abbasoğlu O, Eryılmaz M, Besim A, Barış I. Percutaneous Treatment of Abdominal Hydatid Cyst With Hypertonic saline and Alcohol. An Experimental Study in Sheep. *Invest Radiol* 1993;28(2):121-127.
3. Aktan A O, Yalın R. Preoperative Albendazole Treatment For Liver Hydatid Disease Decreases The Viability of The Cyst. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1996; 8: 877-879.
4. Akyol V. Hidatidoz Ve Halk Sağlığı Yönünden Önemi. *J Fac Vet Med* 20:2001;137-142.
5. Alper A, Emre A, Hazar H, Özden I, Bilge O, Acarlı K, Arıoğlu O. Laparoscopic surgery of hepatic hydatid disease: Initial reports and early follow-up of 16 patients. *World J Surg* 1995; 19:725-728.
6. Altıntaş N, Tınar R, Çoker A. Echinococcosis. *Hidatidoloji Derneği* 2004;1; 13-247.
7. Amstey MS, Parkman. PD. Enhancement of Polio RNA Infectivity By Dimethyl Sulfoxie. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 1966;123:438-442.
8. Asgeirsson K, Zaitoun A, Lobo D. Ruptured Hepatic Cyst. *American College of Surgeons* 2005;201(4):644-645.
9. Aygün E, Şahin M, Ödev K, Vatansev C, Aksoy F, Paksoy Y, Kartal A, Karahan Ö. The Management of Liver Hydatid Cysts By Percutaneous Drainage. *Canadian Journal of Surgery.* 2001; 44(3):203-209.
10. Balci C, Tunaci A, Semelkab R, Tunaci M, Özden İ, Rozanes İ, Acunas B. Hepatic Alveolar Echinococcosis: MRI Findings. *Magnetic Resonance Imaging* 2000;18: 537-541.
11. Baliharová V, Velík J, Fimanová K, Lamka J, Szotáková B, Šavlík M, Skálová L. Inhibitory Effect of Albendazole and it's Metabolites On Cytochromes P450 Activities in Rat and Mouflon in Vitro. *Pharmacological Reports* 2005;57: 97-106.
12. Bekhti A, Schaaps Jp, Capron M, Dessaint Jp, Santoro F, Capron A. Treatment of Hepatic Hydatid Disease With Mebendazole. *Br Med J* 1977; 2: 1047-1051.

13. Bhattacharjya S, Balaram P. Effects of Organic Solvents OnProtein Structures Observation of A Structured Helical Core in Henegg-White Lysozyme in Aqueous Dimethylsulfoxide Proteins: Structure. Function and Genetics 1997;29:492–507 .
14. Biava M, Dao A, Fortier B. Laboratory Diagnosis of CysticHydatic Disease. World J. Surg. 2001;25:10-14.
15. Bilge O. Karaciğer Kist Hidatik. İstanbul Tıp Fakültesi. 2002;2:1103-1109.
16. Borges V, Henion J. Determination of Pharmaceutical Compounds in Aqueous Dimethyl Sulfoxide By Electrospray Ionization Mass Spectrometry Rapid Commun. Mass Spectrom. 2005; 19: 415-123.
17. Bosanac B Z, Lisanin L. Percutaneous Drainage of Hydatid Cyst in The Liver As A Primary Treatment: Review of 52 Consecutivecases With Long-Term Follow-Up. Clinical Radiology 2000;55: 839-848.
18. Bourée P. Hydatidosis: Dynamics of Transmission. World J. Surg. 2001;25: 4-9.
19. Brink J J, Stein D G. Dimethyl Sulfoxide: Breakdown of Blood-Brain Barrier. Science. 1968 Jun 28;160(835):1473.
20. Burgi R, Daura X, Mark A, Belanda M .Folding Study of An Aib-Rich Peptide in DMSO By Molecular Dynamics Simulations. J. Peptide Res.. 2001;57:107-118.
21. Cable E, Isom H . Exposure of Primary Rat Hepatocytes in Long-Term DMSO Culture To Selected Transition Metals Induces Hepatocyte Proliferation and Formation of Duct-Like Structures. Hepatology 1997 Dec;26(6):1444-57.
22. Castellano G, Moreno-Sanchez D, Gutierrez J, Moreno-Gonzalez E, Colina F. Solis-Herruzo Ja Caustic Sclerosing Cholangitis. Report of Four Cases and A Cumulative Review of The Literature. Hepatogastroenterology. 1994 Oct;41(5):458-70.
23. Chan JC, Gadebusch HH. Virucidal Properties of Dimethyl Sulfoxide. Appl Microbiol. 1968 Oct;16(10):1625-1626.
24. Cioli D, Mattoccia LP. Praziquantel. Parasitol 2003;90:3-9.
25. Cirenei A, Bertoldi I. Evolution of Surgery For Liver Hydatidosis From 1950 To Today: Analysis of A Personal Experience. World J. Surg. 2001;25. 87-92.
26. Cobo F, Yarnoz C, Sesma B, Fraile P, Aizcorbe M, Trujillo R, Diaz-de-Liano A, Ciga MA. Albendazole plus praziquantel versus albendazole alone as a pre-operative treatment in intra-abdominal hydatidosis caused by Echinococcus granulosus. Trop Med Int Health. 1998 Jun;3(6):462-466.

27. Coşkun I, İrfanoğlu M.E, Uzunköy A, Özyılmaz F, Hatipoğlu RA, Kayapınar R. skolosidal Solüsyonların Safra Yollarına Etkileri. Çağdaş Cerrahi Dergisi 1992; 6:158-161.
28. Dauraa B, Bellandas M, Van Gunsteren M. Folding Study of An Aib-Rich Peptide in DMSO By Molecular Dynamics Simulations. Peptide Res. 2001;57:107-118.
29. Davis A, Biles JE, Ulrich AM. Initial experiences with praziquantel in the Treatment of human infections due to Schistosoma haematobium. Bull World Health Organ 1979; 57:773-779.
30. Dayan AD. Albendazole. Mebendazole and Praziquantel. Review of Non-Clinical Toxicity and Pharmacokinetics. Acta Tropica 2003;86:141-159.
31. De La Torre JC, Johnson C M, Goode DJ, Mullan S. Pharmacologic Treatment and Evaluation of Permanent Experimental Spinal Cord Trauma. Neurology 1975 Jun ;25(6): 508-514.
32. De La Torre JC., Surgeon JW, Ernest T, Wollmann R. Subacute Toxicity of Intravenous Dimethyl Sulfoxide in Rhesus Monkeys J Toxicol Environ. Health. 1981 Jan;7(1):49-57.
33. De La Torre JC. Treatment of Head Injury in Mice. Using A Fructose 1.6-Diphosphate and Dimethyl Sulfoxide Combination. Neurosurgery. 1995 Aug; 37(2): 273-279.
34. Değer E, Hokelek M, Değer BA, Tutar E, Asil M, Pakdemirli E. A New Therapeutic Approach For The Treatmen of Cystic Echinococcosis: Percutaneous Albendazole Sulfoxide Injection Without Reaspiration. Am J Gastroenterol 2000;95:248-254.
35. Delaney J. Predicting Aqueous Solubility From Structure. Ddt.2005;10(4):289-295.
36. Denko CW, Goodman RM, Miller R, Donovan T. Distribution of Dimethyl Sulfoxide-35S in The Ratann N Y Acad Sci. 1967 Mar 15;141(1):77-84.
37. Dervişoğlu A, Polat C, Hokelek M, Yetim I, Ozkutuk Y, Buyukarabacak Y, Erzurumlu K. Videolaparoscopic treatment of hepatic hydatid cyst. Hepato-Gastroenterology. 2005 Sep-Oct;52(65):1526-1528.
38. Deutsch. E. Beeinflussung Der Blutgerinnung Durch DMSO Und Kombinationen Mit Heparin. In "DMSO Symposium. Vienna. 1966" (G. Laudahn and K. Gertich. Eds.) Pp.144-149. Saladruck. Berlin. 1966.
39. Dressmana J, Reppas C. In Vitro In-Vivo Correlations For Lipophilic. Poorly Water-Soluble Drugs. European Journal of Pharmaceutical Sciences 11 Suppl. 2 (2000) S73-S80.

40. Dykes PW, Marriner S. Et al. Albendazole :objektive Evidence of response in human Hydatid disease JAMA 1985;253:2053-2057.
41. Dziri C, Haouet K, Fingerhut A. Treatment of Hydatid Cyst of The Liver: Where Is The Evidence? World J. Surg. 28. 731-736.2004.
42. Dziri C. Hydatid Disease—Continuing Serious Public Health Problem: Introduction World J. Surg. 2001;25:1-3.
43. Eckert J, Deplazes P. Biological. Epidemiological and Clinical Aspects of Echinococcosis. A Zoonosis of Increasing Concern. Clinical Microbiology Reviews. Jan. 2004;107-135.
44. El-On J. Benzimidazole Treatment of Cystic Echinococcosis Acta Tropica 2003;85:243-252.
45. Ertem M, Karahasanoglu T, Yavuz N, Erguney S. Laparoscopically Treated Liver Hydatid Cysts. Arch Surg. 2002 Oct; 137(10): 1170-1173.
46. Erzurumlu K, Hokelek M, Barış S, Şahin M, Birinci A, Amanvermez A, Taş K. The Effect of Albendazole Sulfoxide Solution On The Scolices and Hepatobiliary System. Eur Surgres 1998; 30:433-438.
47. Erzurumlu K, Hokelek M, Gönlüşen L, Taş K, Amanvermez R. The Effect of Albendazole On The Prevention of Secondary Hydatidosis. Hepatogastroenterology 2000;47:247-250.
48. Erzurumlu K, Özdemir M, Mihmanlı M, Çevikbaş U. The Effect of İntraoperative mebendazole-Albendazole Applications On The Hepatobiliary System. Eur Surg Res 1995; 27:340-345
49. Erzurumlu K, Şahin M, Selçuk MB, Yıldız C, Kesim M. Intracystic Application of Mebendazole Solution in The Treatment of Liver Hydatid Disease: Preliminary Report of Two Cases. Eur Surg Res 1996; 28:466-470.
50. Erzurumlu K, Şahin M, Yıldız C. Abdominal Hydatidosis: Surgical Treatment and The Value of Benzoimidazoles. Turkish Archives of Surgery 1996; 1: 189-195.
51. Erzurumlu K, Tezelman S, Çevikbaş U, Elzedeg U. Sklerozan Kolanjit Etiyolojisinde skolosidal Solüsyonların Etkileri. Ulusal Cerrahi Dergisi. 1990;6:22-26.
52. Etlik O, Arslan H, Bay A, Sakarya M E, Harman M, Temizöz O, Kayan M, Bakan V, Unal O. Abdominal Hydatid Disease: Long-Term Results of Percutaneous Treatment Acta Radiologica 2004;4:383-389.
53. Ezer A, Haberal H A, Nursal T, Moray G, Yıldırım S, Karakayali F. Liver Resection. Hpb. 2005; 7(Suppl 1): 19-31.

54. Filippou D K, Kolimpiris C, Anemodouras N. Modified Capitonage in Partial Cystectomy Performed For Liver Hydatid Disease. *Bmc Surgery* 2004. 4:8.
55. Formanek K, Suckert R. Diuretische Wirkung Von DMSO. In "DMSO Symposium. Vienna. 1966" (G. Laudahn and K. Gertich. Eds.). Pp.21-24. Saladruck. Berlin. 1966.
56. Fregonezi-Nery M, Prudencio-Ferreira S, Kedor E, Baracat M, Brinholi F. Sensory Evaluation of Albendazole Suspensions *Brazilian Archives of Biology and Technology* 2002;5(4): 457-463.
57. Gharbi H A, Hassine W, Brauner M W, Dupuch K. Ultrasound Examination of The Hydatid Liver. *Radiology* 1981; 139:459-463.
58. Giorgi M, Salvatori AP, Soldani G, Giusiani M, Longo V, Gervasi PG, Mengozzi G. Pharmacokinetics and microsomal oxidation of praziquantel and its effects on the P450 system in thre-month-old lambs infested by *Fasciola hepatica*. *J Vet Pharmacol Ther* 2001; 24: 251-259.
59. Gloor B Q, Ly D. Candinas Role of Laparoscopy in Hepatic Cyst Surgery. *Dig Surg* 2002;19:494-499.
60. Goktay A, Secil M, Gulcu A, Hosgor M, Karaca İ, Olguner M, Akgur F, Dicle O. Percutaneous Treatment of Hydatid Liver Cysts in Children As A Primary Treatment: Long-Term Results. *J Vasc Interv Radiol* 2005; 16:831-839.
61. Gökçe Ö, Gökçe Ç, Yılmaz M, Hüseyinoğlu K, Gürel S. Povidone-Iodine in Experimental Peritoneal Hydatidosis. *Br J Surg* 1991 ;78:495-496.
62. Gunay K, Taviloglu K, Berber E, Ertekin C. Traumatic Rupture of Hydatid Cysts: A 12-Year Experience From An Endemic Region. *J Trauma* 1999;46(1):164-167.
63. Gülkaya M, Erkoçak U E, Demircan O, Ersöz C, Alparslan N. skolosidal Solüsyonların Karaciğer Ve Safra Yollarına Etkileri. *Klinik Ve Deneysel Cerrahi Dergisi* 1995;3:17-20.
64. Hall S C , Tan M M, Leonard J J. Characterization and Comparison of Leuprolide Degradation Profils in Water and Dimethyl Sulfoxide. *J Pepdide Res.* 1999.53;432-441.
65. Hashemitabar G R, Razmi G R, Naghibi A .Trials To Induce Protective Immunity in Mice and Sheep By Application of Protoscolex and Hydatid Fluid Antigen Or Whole Body Antigen of *Echinococcus Granulosus*. *J Vet Med B* 2005;52;243-245.
66. He C, Wang Q.Viscometric Study of Cellulose in Pf/DMSO Solution Püre Appl. *Chem.* 1999;36:105-114.

67. Hernandez-Perni G, Leuenberger H. The Characterization of Aprotic Polar Liquids and Percolation Phenomena in DMSO/Water Mixtures. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* 2005;61;201-213.
68. Horton J. Albendazole For The Treatment of Echinococcosis. *Fundamental & Clinical Pharmacology* 2003;17;205-212.
69. Hökelek M, Erzurumlu K, Uyar Y, Birinci A. Skolosomal bir ajan olarak praziquantelin *Echinococcus granulosus* protoskoleksleri üzerine etkisi. *Türk Hij. Den. Biol. Derg.* 1999; 56: 129-134.
70. Iengo E, Zangrando E, Baiutti E, Munini F, Alessio E. Synthesis and Structural and Spectroscopic Characterization of New Ru-DMSO Precursors With Face-Capping Ligands For Use in Self-Assembly Reactions. *Eur. J. Inorg. Chem.* 2005; 1019-1031.
71. Ishizaki T, Kamo E, Boehme K. Double-blind studies of tolerance to praziquantel in Japanese patients with *Schistosoma japonicum* infections *Bull. World Health Organ* 1979; 57: 787-791.
72. Jacob S, Edward E. Rosenbaum The Toxicology of Dimethyl Sulfoxide Headache: *The Journal of Head and Face Pain* October 1966;6:127 -131.
73. Katz N, Rocha R, Chaves A. Preliminary trials with praziquantel human infections due to *Schistosoma mansoni*. *Bull World Health Organ* 1979;57: 781-785.
74. Kern P. *Echinococcus Granulosus* Infection: Clinical Presentation. Medical Treatment and Outcome. *Langenbecks Arch Surg* 2003;388:413-420.
75. Khuroo M, Nazir A, Wani M S . Percutaneous Drainage Compared With Surgery For Hepatic Hydatid Cysts *The New England Journal of Medicine* 1997;337:881-887.
76. Kolb KH, Jaenicke G, Kramer M, Schulze, PE. Absorption. Distribution. and Elimination of Labeled Dimethyl Sulfoxide in Man and Animals. *Ann NY Acad Sci* 1967;141:85-95.
77. Kotoh K, Kato M, Nakashima Y. Dimethyl Sulfoxide Inhibits Dimethylnitrosamine-Induced Hepatic fibrosis in Rats *International Journal of Molecular Medicine* 2001;8: 553-560.
78. Kozak O, Atak M, Güleç B, Özcan A, Uzar İA, Pekcan M. skolosomal Maddelerin Karaciğer Ve Safra Yollarına Etkileri. *Gülhane Tıp Dergisi* 2000; 42(3):269-275.
79. Lagalya G, Dekany İ. Adsorption On Hydrophobized Surfaces: Clusters and Self-Organization *Advances M Colloid and Interface Science* 2005;30:114-115:189-204.

80. Lee P, De Mora S. Intracellular Dimethylsulfoxide (DMSO) In Unicellular Marine Algae: Speculations On Its Origin and Possible Biological Role. *J. Phycol.* 1999;35:8-18.
81. Leopold G, Ungethum W, Groll E, Diekmann HW, Nowak H, Wegner DH. Clinical pharmacology in normal volunteers of praziquantel, a new drug against schistosomes and cestodes. An example of a complex study covering both tolerance and pharmacokinetics. *Eur J Clin Pharmacol* 1978; 14: 281-291.
82. Maddock CL, Gren MN, Brown BL. Topical Administration of Anti-Tumor Agents To Locally Implanted Neoplasma. *Proc. Amer. A. Cancer Res.* 1966;7:46-50.
83. Maibach H I, Feldmann R J. The Effect of DMSO On Percutaneous Penetration of Hydrocortisone and Testosterone in Man *Ann N Y Acad Sci.* 1967 ;15;141(1):423-427.
84. Mandour ME, el Turabi H, Homeida MM, el Sadig T, Ali HM, Bennett JL, Leahey WJ, Harron DW. Pharmacokinetics of praziquantel in healthy volunteers and patients with schistosomiasis. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1990; 84: 389-393.
85. Martens W, Frost R, Kristof J Klopogge J. Raman Spectroscopy of Dimethyl Sulphoxide and Deuterated Dimethyl Sulphoxide At 298 and 77 K *Raman Spectrosc.* 2002; 33: 84-91.
86. Masimirembwa CM, Hasler JA. Characterisation of pra-ziquantel metabolism by rat liver microsomes using cytochrome P450 inhibitors . *Biochem Pharmacol* 1994; 48:1779-1783.
87. Mcmanus D, Zhang W, Li J, Bartley P. Echinococcosis *Lancet* 2003; 362: 1295-1304.
88. Minkari T. Karaciğer Hidatik Ve Alveoler Kist Cerrahisi. *Çağdaş Cerrahi Dergisi* 1988; 2:209-215.
89. Mirfazaelian A, Dadashzadeh M. Effect of Gender in The Disposition of Albendazole Metabolites in Humans *Eur J Clin Pharmacol* 2002; 58: 403-408.
90. Morteale K, Segatto E, Ros P. The Infected Liver: Radiologic-Pathologic Correlation *Radiographics* 2004; 24:937-955.
91. Munir S. Skaft Static Dielectric Properties of A Model For Liquid DMSO Molecular Physics. 1997;90(1): 25-34.
92. Nadel EM, Nobel JG, Burstein S. Observations On An Effect of ACTH. Dexamethasone. and Dimethyl Sulfoxide (DMSO) On The "Out of Strain"

- Transplantation and Lethality of Strain 2 Guinea Pig Leukemia LSC NB To Strain 13 and Hartly Animals. *Cryobiology* 1969;5: 254-261.
93. Nakamuta M, Ohta S, Tada S, Tsuruta S, Sugimoto R, Kotoh K, Kato M, Nakashima Y, Enjoji M, Nawata H. Dimethyl Sulfoxide Inhibits Dimethylnitrosamine-Induced Hepatic fibrosis in Rats. *Int J Mol Med*. 2001 Nov;8(5):553-560.
 94. Niron A, Özer H. Ultrasound appearances of liver hydatid disease. *Br J Radiol* 1981;335-338.
 95. Niron A, Özer H, Dolunay H, Encysted peritoneal hydatidosis,unusual ultrasonographic and clinical presentation of liver echinococosis.*British Journal of Radiology* 1981;54:339-340.
 96. Ogura T, Shuba L M, Mcdonald T F. Action Potentials. Ionic Currents and Cell Water in Guinea Pig Ventricular Preparations Exposed To Dimethyl Sulfoxide *J Pharmacol Exp Ther*. 1995 Jun;273(3):1273-86.
 97. Ödev K, Paksoy Y, Arslan A, Aygün E, Şahin M, Karaköse S, Baykan M, Arıkoğlu H, Aksoy F. Sonographically Guided Percutaneous Treatment of Hepatic Hydatid Cysts: Long-Term Results *Journal of Clinical Ultrasound* 2000;28:469-478.
 98. Örmeci N. Kist Hidatik Özel Sayısı. *Türkiye Klinikleri*. 1999;3:187-199.
 99. Özaslan E, Bayraktar Y. Endoscopic Therapy in The Management of Hepatobiliary Hydatid Disease/ *Clin Gastroenterol* 2002;35(2) 160-174.
 100. Paksoy Y, Ödev K, Şahin M, Dik B, Ergul R, Arslan A. Percutaneous Sonographically Guided Treatment of Hydatid Cysts in Sheep - Direct Injection of Mebendazole and Albendazole. *J Ultras Med* 2003; 22 (8): 797-803.
 101. Pedrosa. I, Saíz A, Arrazola J, Ferreirós J, César S. Pedrosa. Hydatid Disease: Radiologic and Pathologic Features and Complications radiographics. 2000;20:795-817.
 102. Pelâez V, Kugler C, Correa D, Del Carpio M, Guangioli M, Molina J, Marcos B, Lopez Pair E. As Percutaneous Treatment of Hydatid Liver Cysts *Acta Tropica* 2000; 75: 197-202.
 103. Polat K, Balik A, Ören D. Percutaneous Drainage of Hydatid Cyst of The Liver: Long-Term Results. *Hpb* 2002; 4(4): 163-166.
 104. Puryan K, Karadayi K, Topcu Ö, Canbay E, Sumer Z, Turan M, Karayalcin K, Sen M. Chlorhexidine Gluconate: An Ideal Scolicidal Agent in The Treatment of Intraperitoneal Hydatidosis? *World J. Surg*. 2005;29:227-230.

- 105.Raether W, Hânel H. Epidemiology. Clinical Manifestations and Diagnosis of Zoonotic Cestode Infections: An Update Parasitol Res 2003;91: 412-438.
- 106.Romig T. Epidemiology of Echinococcosis Langenbecks Arch Surg 2003;388:209-217
- 107.Ruiz R, Roses M, Râfols C, Bosch E. Critical Validation of A New Simpler Approach To Estimate Aqueous Pka of Drugs Sparingly Soluble in Water Analytica Chimica Acta 2005;550:210-221.
- 108.Saglam A. Laparoscopic Treatment of Liver Hydatid Cysts Surg Laparosc Endosc. 1996;6(1):16-21.
- 109.Saglam A. Abdominal hidatik kistlerin tedavisinde yeni bir aspiratör. Ulusal Cerrahi Kongresi 92. İstanbul, Abstract Kitabı, 1992, Sh 370.
- 110.Saimot A. Medical Treatment of Liver Hydatidosis World J. Surg. 2001;25: 15-20.
- 111.Sayek İ, Tirmaksiz B, Dogan R. Cystic Hydatid Disease: Current Trends in Diagnosis and Management. Surg Today 2004;34:987-996.
- 112.Scherbel A L. The Effect of Percutaneous Dimethyl Sulfoxide On Cutaneous Manifestations of Systemic Sclerosis. Ann N Y Acad Sci. 1983;411:120-30.
- 113.Schipper HG, Kager PA. Diagnosis and Treatment of Hepatic Echinococcosis: An Overview. Scand J Gastroenterol 2004 (Suppl); 241:50-55.
- 114.Schreck R, Elrod LM, Batra KV. Cytocidal Effects of Dimethyl Sulfoxide On Normal Leukemic Lymphocytes. Ann. N.Y. Acad. Sci. 1967;141: 202-213.
- 115.Seibert FB, Farrelly FK, Shepherd CC. DMSO and Other Combatants Against Bacteria Isolated From Leukemia and Cancer Patients Ann NY Acad Sci. 1967; 15;141(1):175-201.
- 116.Shirley SW, Stewart BH, Mirelman S. Dimethyl Sulfoxide in Treatment of Inflammatory Genitourinary Disorders. Urology. 1978;11(3):215-20156.
- 117.Shon K, Kim St. Rheological Properties of Rice Starch Dispersions in Dimethyl Sulfoxide. Starch/Stärke 2005;57:363-369.
- 118.Sielaff T, Taylor B, Langer B. Recurrence of Hydatid Disease World J. Surg. 2001;25:83-86.
- 119.Smego R, Bhatti S, Khaliq A, Beg A. Percutaneous Aspiration-Injection-Reaspiration Drainage Plus Albendazole Or Mebendazole Or Hepatic Cystic Echinococcosis: A Meta-Analysis. Clinical Infectious Diseases 2003;37:1073-83.
- 120.Smego R, Sebanego P. Treatment Options For Hepatic Cystic Echinococcosis International Journal of Infectious Diseases 2005;9:69-76.

121. Spruance SL, Mckeough MB, Cardinal JR. Dimethyl Sulfoxide As A Vehicle For Topical Antiviral Chemotherapy. *Ann N Y Acad Sci.* 1983;411:28-33.
122. Stein DG, Brink JJ. Prevention of Retrograde Amnesia By Injection of Magnesium Pemoline in Dimethylsulfoxide *Psychopharmacologia.* 1969;14(3):240-7.
123. Şenyüz O, Yeşildağ E, Celayir S. Albendazole Therapy in The Treatment of Hydatid Liver Disease. *Surg Today* 2001;31:487-491.
124. Temizöz O, Kayan M, Bakan V , Unal O . Abdominal Hydatid Disease: Long-Term Results of Percutaneous Treatment. *Acta Radiol* 2004 (4) 383-389.
125. Thirkill L , Gordon C. Douglas Differentiation of Human Trophoblast Cells in Vitro Is Inhibited By Dimethylsulfoxide *Journal of Cellular Biochemistry* 1997;65:460-468.
126. Thompson A, Towards D. A Taxonomic Revision of The Gen Us Echinococcus *Trends in Parasitology* 2002;18:452-457.
127. Turkçapar A G, Ersöz S, Güngör C, Aydınuraz K, Yerdel MA, Araş N. Surgical Treatment of Hepatic Hydatidosis Combined With Perioperative Treatment With Albendazole. *Eur J Surg* 1997; 163: 923-928.
128. Unat E K. Ekinokokların Ve Enfeksiyonlarının Tarihçesi *Parazitoloji Derneği Yayını* 10;1-12.
129. Valencia CI, Catto BA, Webster LT Jr, Barcelon E, Ofendo-Reyes R. Concentration time course of praziquantel in Filipinos with mild Schistosoma japonicum infection *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 1994; 25 409-414.
130. Waghlikar G D, Sikora S S. Internal Drainage of Liver Hydatid Consarns and Solutions. *Indian Journal of Surg.* 2003 65:420-422.
131. WHO Informal working group on echinococcosis. Guidelines for Treatment of Cystic and alveoler echinococcosis in Humans. *Bull WHO* 1996;74:231-242.
132. Yetim I, Erzurumlu K, Hokelek M, Baris S, Dervisoglu A, Polat C, Belet U, Buyukkarabacak Y, Guvenli A. Results of alcohol and albendazole injections in hepatic hydatidosis: experimental study. *J Gastroenterol Hepatol.* 2005 Sep; 20(9): 1442-1447.
133. Yüksel M , Hatipoğlu A, Temiz E, Salıhoğlu Y, Hüseyinova G, Berkarda Ş. The Role of Hepatobiliary Scintigraphy in The Evaluation of The Protective Effects of Dimethylsulphoxide in İschaemic/Reperfusion İnjury of Liver. *Nuclear Medicine Communications.* 2000;21:775-780.

- 134.Zaouche A, Haouet K, Jouini M, El Hachaichi A, Dziri C. Management of Liver Hydatid Cysts With A Large Biliocystic Fistula: Multicenter Retrospective Study World J. Surg2001;25:28-39.
- 135.Zengin K, Unal E, Karabicak İ, Apaydin B, Taşkin M. A New Instrument. The "Perfore-Aspirator" For Laparoscopic Treatment of Hydatid Cysts of The Liver Surgical Laparoscopy. Endoscopy & Percutaneous Techniques 2003;13(2):80-82.
- 136.Zhang X Q, Eyzaguirre C. Effects of Hypoxia Induced By $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ On Intracellular Calcium and Resting Potential of Mouse Glomus Cells. Brain Res.1999 Feb 6;818(1):118-26.

