T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
KONYA ŞEHİR HASTANESİ
GENEL CERRAHİ KLİNİĞİ

SAFRANIN SKOLOSİDAL ETKİSİ (EX-VİVO ÇALIŞMA)

Dr. Yahya Alperen Bayraktar

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

KONYA – 2022

T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
KONYA ŞEHİR HASTANESİ
GENEL CERRAHİ KLİNİĞİ

SAFRANIN SKOLOSİDAL ETKİSİ (EX-VİVO ÇALIŞMA)

Dr. Yahya Alperen Bayraktar

Tez Danışmanı
Prof. Dr. Mehmet Ali Eryılmaz
(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

KONYA – 2022

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER ..... **ii**

KISALTMALAR ..... **iv**

ŞEKİLLER DİZİNİ ..... **v**

TABLOLAR DİZİNİ ..... **vi**

ÖZET ..... **vii**

ABSTRACT ..... **ix**

1. GİRİŞ ve AMAÇ **1**

2. GENEL BİLGİLER **2**

2.1. KARACİĞER KİST HİDATİK 2

2.1.1 EPİDEMİYOLOJİ 2

2.1.2 MORFOLOJİ 2

2.1.3 YAŞAM DÖNGÜSÜ 4

2.1.4 KLİNİK 5

2.1.5 TANI YÖNTEMLERİ 5

2.1.6 TEDAVİ 7

2.2 SKOLOSİDAL AJANLAR 9

2.3 SAFRA İLİŞKİLİ KİST HİDATİK 10

2.4 SAFRANIN İÇERİĞİ 11

3. GEREÇ ve YÖNTEM **12**

4. BULGULAR ve İSTATİSTİK **17**

5. TARTIŞMA **23**

6. SONUÇ 26

7. KAYNAKLAR 27

KISALTMALAR

KH: Kist Hidatik

PAİR: Ponksiyon, Aspirasyon, Enjeksiyon, Reaspirasyon

ERCP: Endoskopik Retrograd Kolanjio Pankreatikografi

MRCP: Manyetik Rezonans Kolanjio Pankreatikografi

NaCl: Sodyum Klorür

SF: Serum Fizyolojik

CDCA: Kenodeoksikolik Asit

DCA: Deoksikolik Asit

EG: Echinococcus Granulosus

ELISA: Enzim Linked İmmuno Sorbent Assay

USG: Ultrasonografi

BT: Bilgisayarlı Tomografi

MR: Manyetik Rezonans

DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü

CE: Kistik Ekinokok

ABZ: Albendazol

SBÜ: Sağlık Bilimleri Üniversitesi

SPSS: Statistical Package for the Social Sciences

DNA: Deoksinükleik Asit

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1 Parazitin farklı formları 3
Şekil 2 Protoskoleksler 3
Şekil 3 Echinococcus granulosus (EG) yaşam döngüsü 4
Şekil 4 Gharbi Sınıflaması şeması 5
Şekil 5 Gharbi Sınıflaması USG görüntüleri 6
Şekil 6 Safra içindeki maddelerin oranları 11
Şekil 7 Kist hidatikli koyun karaciğeri(1) 12
Şekil 8 Kist hidatikli koyun karaciğeri(2) 12
Şekil 9 Koyun karaciğerinden elde edilen safra 13
Şekil 10 Serbest çökme sağlanan tüpler 13
Şekil 11 Eppendorf tüplerin hazırlanışı 14
Şekil 12 Tüplerin 5 dk etüvde bekletilmesi 14
Şekil 13 Lam lamellerin hazırlanışı 15
Şekil 14 Boyanmış preperatların ışık mikroskobunda değerlendirilmesi 15
Şekil 15 Tüm gruplarda 0, 1 ve 2. saatte protoskoleks canlılık oranı 18
Şekil 16 Pembe boyanan ölü protoskoleksler ile boyanmayan canlı protoskolekslerin birlikte görünümü 21
Şekil 17 Canlı protoskolekslerin ışık miroskobunda görünüşü 22

TABLOLAR DİZİNİ

Tablo 1 Gruplara göre canlı protoskoleks oranlarının dağılımı 17
Tablo 2 Kontrol grubu ile sf grubunun canlı protoskoleks oranlarına göre karşılaştırılması 18
Tablo 3 Kontrol grubu ile hipertonik salin grubunun canlı protoskoleks oranlarına göre karşılaştırılması 18
Tablo 4 Kontrol grubu ile safra grubunun canlı protoskoleks oranlarına göre karşılaştırılması 19
Tablo 5 Kontrol grubu ile 1/2 safra grubunun canlı protoskoleks oranlarına göre karşılaştırılması 19
Tablo 6 Sf grubu ile hipertonik salin grubunun canlı protoskoleks oranlarına göre karşılaştırılması 19
Tablo 7 Sf grubu ile safra grubunun canlı protoskoleks oranlarına göre karşılaştırılması 20
Tablo 8 Sf grubu ile 1/2 safra grubunun canlı protoskoleks oranlarına göre karşılaştırılması 20
Tablo 9 Hipertonik salin grubu ile safra grubunun canlı protoskoleks oranlarına göre karşılaştırılması 20
Tablo 10 Hipertonik salin grubu ile 1/2 safra grubunun canlı protoskoleks oranlarına göre karşılaştırılması 20
Tablo 11 Safra grubu ile 1/2 safra grubunun canlı protoskoleks oranlarına göre karşılaştırılması 21

ÖZET

SAFRANIN SKOLOSİDAL ETKİSİ (EX-VİVO ÇALIŞMA)

AMAÇ: Karaciğer kist hidatik(KH) olgularının %25'inde safra yolları rüptürüne bağlı bilyer kolik, kolanjit, tıkanma sarılığı gibi durumlar görülür. Safra ilişkili KH olgularında genellikle cerrahi gerekmektedir. Tanı ve tedavi için ERCP de kullanılabilmektedir. Kullanılacak skolosidal ajan konusu ise halen tartışmalıdır. Safranın protoskoleksler üzerine olan etkisi ile ilgili literatürdeki çalışmalar yetersizdir. Bu nedenle çalışmamızda safranın skolosidal etkisi olup olmadığını netleştirmeyi amaçladık.

GEREÇ-YÖNTEM: Çalışma Mayıs 2021 – Ağustos 2021 tarihleri arasında SBÜ Konya Şehir Hastanesi Mikrobiyoloji Labaratuvarında yapıldı. Kist hidatikli 3 adet koyun karaciğerinden veteriner eşliğinde steril şartlarda enjektörle kist içeriği aspire edildi. Alınan sıvı uygun aşamalardan geçtikten sonra 50 ayrı eppendorf tüpe (5cc'lik tüp) bölündü. Her tüpe 1 cc homojenize edilmiş kist sıvısı konuldu. Beş grup oluşturuldu. Her grup için 10'ar tüp ayrıldı. Eosin-y ile pembe renk almış olan protoskoleksler ölü olarak değerlendirildi. Birinci grup kontrol grubu yapıldı. İkinci gruba SF, üçüncü gruba hipertonik salin, dördüncü gruba safra, beşinci gruba seyreltilmiş safra verildi. Gruplardaki canlılık oranları kaydedildi.

BULGULAR: Toplamda 5 grubun canlılık oranları incelendi.

Grup 2 (sf) ve grup 4 (safra) canlı protoskoleks sayıları başlangıca göre 1. saat sonunda ve 1. saate göre 2. saat sonunda artmıştır.Grup 4'teki artış istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0,001$).

Kontrol grubu ile safra grubu karşılaştırıldığında 1. ve 2. saat sonunda safra grubunda canlılık oranında anlamlı derecede artış mevcuttu ($p=0,001$). Skolosidal etkinin olmadığı görülmüştür.

Kontrol grubu ile % 50 seyreltilmiş safra grubunu karşılaştırdığımızda canlılık oranında anlamlı fark çıkmamıştır. Skolosidal etki görülmemiştir.

Kontrol grubu ile hipertonik salin grubu karşılaştırıldığında istatistiksel açıdan anlamlı fark vardır. Beklediğimiz gibi hipertonik salin grubunda 1. saat sonunda protoskolekslerin tamamı ölmüştür (p=0,001).

Safra grubu ile % 50 seyreltilmiş safra grubu arasında anlamlı derecede fark saptanmamıştır.

SONUÇ: Çalışmamızda safranın skolosidal etkili olmadığını, hatta protoskoleks canlılık oranını artırdığını ortaya koyduk. Bu konudaki genel kanının yanlış olduğunu ve literatürdeki verilerin yetersiz olduğunu düşünüyoruz.

Anahtar kelimeler: kist hidatik, safra, skolosidal etki

ABSTRACT

SCOLOCİDAL EFFECT OF BİLE (EX-VİVO STUDY)

OBJECTIVE: Conditions such as biliary colic, cholangitis, and obstructive jaundice due to biliary tract rupture are seen in 25% of liver hydatid cysts (CH). Surgery is usually required in cases of bile-associated CH. ERCP can also be used for diagnosis and treatment. The issue of the scolocidal agent to be used is still controversial. Studies in the literature on the effect of bile on protoscolices are insufficient. Therefore, in our study, we aimed to clarify whether bile has a scolocidal effect.

MATERIALS-METHODS: The study was carried out in the Microbiology Laboratory of SBU Konya City Hospital between May 2021 and August 2021. The contents of the cysts were aspirated from the livers of 3 sheep with hydatid cyst under sterile conditions under the guidance of a veterinarian. After passing through the appropriate stages, the taken liquid was divided into 50 separate eppendorf tubes (5cc tube). 1 cc of homogenized cyst fluid was placed in each tube. Five groups were created. 10 tubes were separated for each group.

The protoscolices that became pink with eosin-y were considered dead. The first group was made the control group. SF was given to the second group, hypertonic saline to the third group, bile to the fourth group, and diluted bile to the fifth group. The viability rates in the groups were recorded.

RESULTS: The viability rates of 5 groups in total were examined.

Group 2 (sf) and group 4 (bile) viable protoscolex counts increased significantly at the end of the 1st hour compared to the baseline and at the end of the 2nd hour compared to the 1st hour.($p<0.001$)

When the control group and bile group were compared, there was a significant increase in viability in the bile group at the end of the 1st and 2nd hours ($p=0.001$). It was observed that there was no scolocidal effect.

When we compared the control group and the 50% diluted bile group, there was no significant difference in viability. No scolocidal effects were observed.

There is a statistically significant difference between the control group and the hypertonic saline group. As we expected, all protoscolices died in the hypertonic saline group at the end of the first hour (p=0.001).

There was no significant difference between the bile group and 50% diluted bile group.

CONCLUSION: In our study, we revealed that bile is not scolocidal and even increases the protoscolex viability rate. We think that the general opinion on this issue is wrong and the data in the literature is insufficient.

Key words: hydatid cyst, bile, scolocidal effect

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Kist hidatik (KH) Echinococcus granulosus'un sebep olduğu bölgesel tutulumlu zoonoz bir hastalıktır. En sık karaciğer ve akciğer tutulumu görülür. Olguların yaklaşık üçte ikisinde karaciğer tutulumu mevcuttur (1). Karaciğer kist hidatik olgularının %25'inde safra yolları rüptürüne bağlı bilyer kolik, kolanjit, tıkanma sarılığı gibi durumlar görülür (2–4).

Karaciğer kist hidatiğinde tedavi 3 şekilde olabilir. Bunlar cerrahi tedavi, perkütan drenaj (PAİR) ve medikal tedavidir.1980'li yıllardan beri hidatik kistli olgularda benzimidazol türevi ilaçlar (albendazol, mebendazol) kullanılmaktadır.

PAİR işlemi ponksiyon(giriş), aspirasyon, enjeksiyon (skolosidal ajan), reaspirasyon aşamalarından oluşur. Son yıllarda minimal invaziv yöntemlere yönelim olduğu için PAİR etkili bir şekilde uygun vakalarda kullanılmaktadır. Cerrahi tedavide parsiyel hepatektomi, total perikistektomi, parsiyel kistektomi, omentoplasti, tüp drenaj gibi işlemler uygulanabilir.

Bu yöntemlerden hangisi uygulanırsa uygulansın kist kavitesinin açılmış safra yolları açısından çok dikkatli kontrolü gerekir. Safra ilişkili KH olgularında genellikle cerrahi gerekmektedir. Tanı ve tedavi için ERCP de kullanılabilmektedir. Kullanılacak skolosidal ajan konusu ise halen tartışmalıdır.

İdeal germisid ajan, safra yollarına toksik etkisi olmayan kız veziküller üzerine etkili ve sistemik etkileri olmayan bir madde olmalıdır. Bu amaçla hidrojen peroksit, cetrimit, %20 serum sale, %0,5 gümüş nitrat, klorheksidin, %10 polividine-iodine ve %70 alkol kullanılmaktadır. Bu maddelerden en sık kullanılan %20 hipertonik NaCl içeren serum saledir. Hidrojen peroksit ile ani ölümler, serum sale ile hipernatremi ve sklerozan kolanjit, alkol ile yine sklerozan kolanjit bildirilmiştir. Bu nedenle özellikle safra yolu ilişkili kistlerde bu maddeleri kullanmak uygun olmamaktadır (5–7).

Literatürde safra ilişkili KH vakalarında güvenle kullanılabilecek skolosidal ajan maalesef yoktur. Bunun yanında safralı ortamda skolosidal ajan kullanmanın gerekliliği de net değildir. Kliniklerde safranın skolosidal olabileceği yönünde genel bir kanı vardır. Bir çalışmada safra asidi olan kenodeoksikolik asidin (CDCA) protoskolekslerin apopitozuna sebep

olduğu belirtilmiştir (8). Safranın protoskoleksler üzerine olan etkisi ile ilgili literatürdeki çalışmalar yetersizdir.

Bu nedenle çalışmamızda safranın skolosidal etkisi olup olmadığını netleştirmeyi amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 KARACİĞER KİST HİDATİK

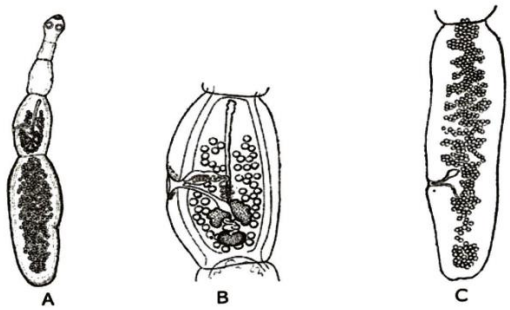
2.1.1 EPİDEMİYOLOJİ

Kistik hidatik, Güney Amerika, Orta Doğu ve Doğu Akdeniz, bazı Afrika ülkeleri, Batı Çin ve eski Sovyetler Birliği'nde önemli bir halk sağlığı sorunudur (9). Endemik kırsal bölgelerde %2-6 veya daha yüksek oranda yaygınlık bildirilmiştir (10). Köpek ve koyunlar arasında enfeksiyon oranları sırasıyla %32 ve 38'dir (11).

Türkiye geneli yapılan çalışmaların sonucunda şu anda 35000-40000(%0,05) insanın kist hidatik hastası olduğu düşünülmektedir (12).

2.1.2 MORFOLOJİ

Karaciğer kist hidatik hastalığına sebep olan Echinococcus granulosus'in (EG) erişkinlerinin boyutu 2-7 mm eni 0,6 mm'dir. Parazit baş, boyun ve 3-4 halkalı gövde olmak üzere 3 kısımdan oluşur. Gövdede bulunan halkalardan birincisi olgunlaşmamış halka, ikincisi olgun halka, son halka da gebe halkadır. Parazitin kendi kendini dölleme özelliği vardır. Bir gebe halka içinde 200-800 kadar yumurta bulunur (13). Yumurtalar ara konak için enfeksiyon kaynağıdır. Yumurtalar +2 ℃'de 2 yıl canlı kalabilirler. Suda 1 hafta, toprakta 10 ay canlı kalırlar. 60 ℃ üstünde ve -70℃ altında ölürler (12).

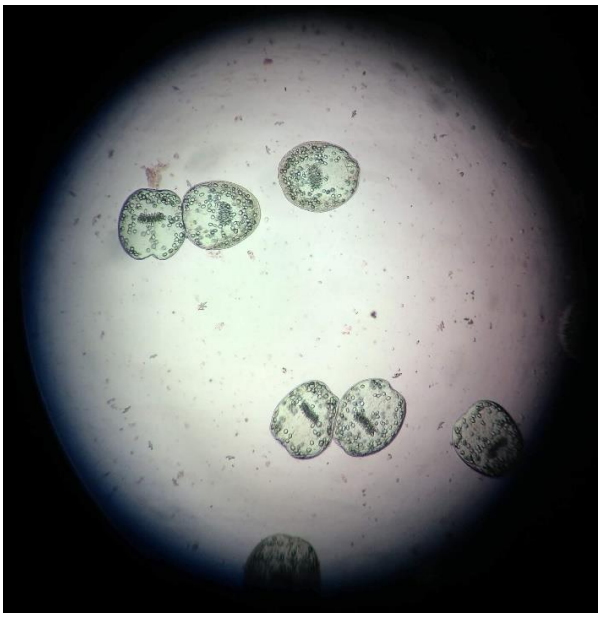


Şekil 1 Parazitin farklı formları

A Erişkin formu B Olgun halka C Gebe halka (Parazitoloji ve Bulaşım, n.d.)

EG kistleri 3 tabakadan oluşur. Bunlar fibröz tabaka, laminer tabaka ve germinatif membrandır. Germinatif membran içinde kaya suyu denilen berrak, kokusuz ve steril özellikte sıvı bulunur. Kaya suyunun pH'ı 7,2-7,4 arasındadır. Kist sıvısı antijenik olduğu için anaflaksiden sorumludur (13).

Protoskoleksler ise germinatif membrandan oluşan kist sıvısı içinde bulunan 0,14-0,20 mm boyutunda oval yapılardır. Kist içindeki başka bir yapı olan kız veziküllerinin diğer adı çimlenme keseleridir.



Şekil 2 Protoskoleksler

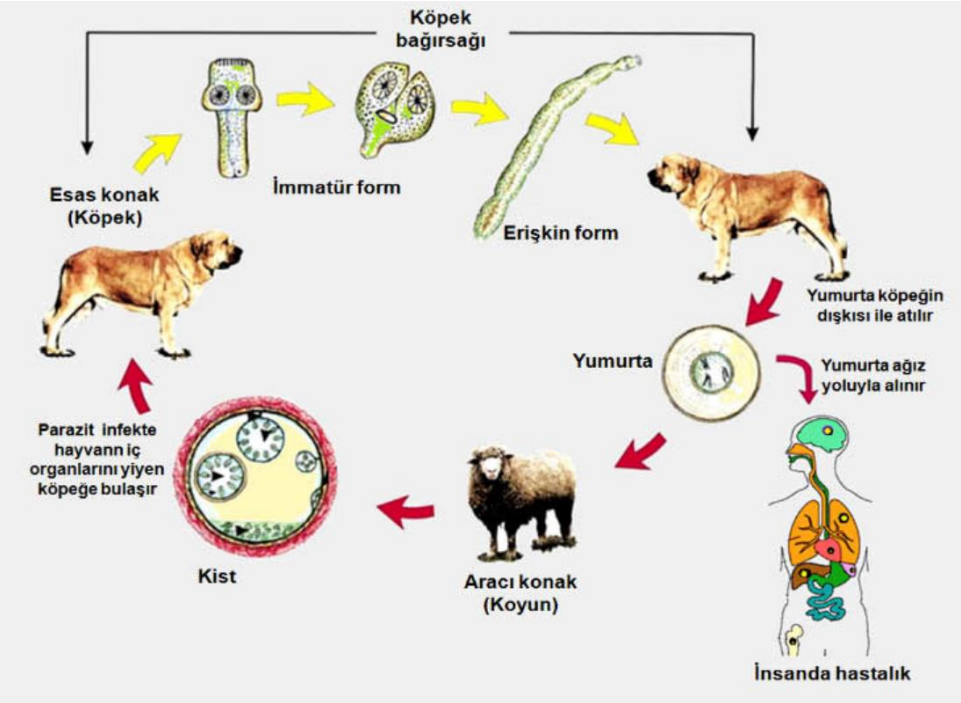
2.1.3 YAŞAM DÖNGÜSÜ

EG yaşam döngüsü için iki farklı memeli canlıya ihtiyaç vardır. Erişkin parazitler kesin konak olan kurt, köpek, kedi, çakal gibi etoburların bağırsaklarında çoğalır. Larvalar ise ara konaktaki iç organlarda çoğalır. Ara konak koyun, keçi gibi otoburlardır (12).

Kesin konaklar, ara konakların enfekte karaciğer veya akciğerini yemesiyle enfekte olur. Kesin konakta pepsinin etkisiyle protoskoleksler 24 saat içinde serbest kalarak bağırsak villuslarının arasına girer. Bağırsakta erişkin parazit oluşana kadar geçen döneme prepatent dönem denir. Erişkin hale gelince gebe halka parçalanarak yumurtalar dışkıyla atılır. Bu yumurtalar ara konak için enfeksiyon kaynağıdır (14).

Yumurtaların ağız yoluyla alınmasıyla ara konak (koyun, insan) enfekte olur. Pepsin ve safranın etkisiyle yumurtaların duvarı açılır. Böylece onkosfer (larva, embriyo) serbest kalır. Onkosfer bağırsak epitelinden kan ve lenf dolaşımı ile organlara ulaşır. Büyük çoğunluğu karaciğer ve akciğere tutunur. Tutunamayanlar diğer organlara dağılır.

Onkosfer organa tutunduktan sonra kist gelişim süreci başlar. İlk 14 gün germinatif ve laminer tabakalar oluşur. Kist duvarı 90 gün sonunda belirginleşir. Yılda 1-5 cm kadar büyür. Protoskoleks ve kız veziküllerinin oluşması 6 ay sürer (14).



Şekil 3 Echinococcus granulosus (EG) yaşam döngüsü (15)

2.1.4 KLİNİK

Karaciğer kist hidatiği genelde 5 cm olana kadar asemptomatiktir. Asemptomatik olan kist hidatik(KH) otopsilerde veya tesadüfi saptanır. Bası semptomları veya kist rüptürü sonrası alerjik reaksiyonlar nedeniyle KH semptomatik hale gelir. Rüptür spontan veya travmaya bağlı olabilir (16).

Enfekte olmuş hasta sağ üst kadran ağrısı veya distansiyon ile başvurur. Bulantı kusma olabilir. Kistin bulunduğu yere bağlı olarak bilyer kolik, sarılık, asit, portal hipertansiyon gelişebilir.

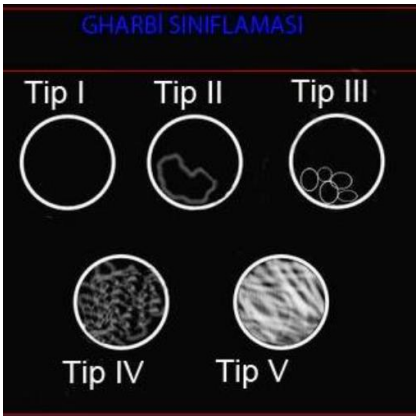
2.1.5 TANI YÖNTEMLERİ

Kist hidatik hastalığında tanı esas olarak görüntüleme yöntemlerine dayanır. Günümüzde en sık uygulanan serolojik test ELISA testidir. ELISA testinin duyarlılığı %83-100, özgüllüğü %76-99 arasındadır (17).

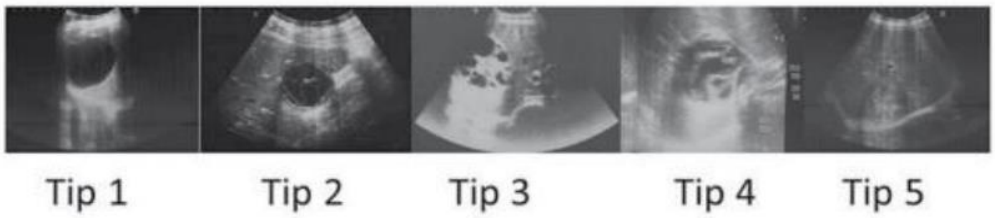
Görüntüleme yöntemlerinden en çok kullanılan USG'dir. Ultrasonografinin duyarlılığı %90-95'e ulaşmaktadır (18). USG karaciğer kist hidatiğin lokalizasyonunu, büyüklüğünü, iç yapısını, sayısını hem serolojik testlerden hem de BT ve MR görüntülemeden daha iyi gösterir (19).

Ultrasonografiye göre Gharbi ve DSÖ (Dünya Sağlık Örgütü) sınıflandırmaları mevcuttur.

Gharbi sınıflandırması



Şekil 4 Gharbi Sınıflaması şeması (20)



Şekil 5 Gharbi Sınıflaması USG görüntüleri (21)

Gharbi sınıflamasına göre: (12)

Tip 1: Pür kist (düzgün sınırlı, oval)
Tip 2: Kist duvarında ayrılma (nilüfer çiçeği görünümü)
Tip 3: Kız vezikülleri bulunan septalı görünüm (bal peteği görüntüsü)
Tip 4: Heterojen görünüm, hipo ve hiperekoik alanlar
Tip 5: Kalsifiye kist duvarı

DSÖ sınıflamasına göre ekinokok kistleri (CE) aktif veya inaktif olmasına göre ayrılır (1).

CE1: Basit, yuvarlak pür kisttir. Eko yoktur.
CE2: Kist tamamen veziküllerle doludur. Aralarında septa bulunur.
CE3a: Ayrılmış membrana sahiptir (nilüfer çiçeği).
CE3b: Solid yapıya sahip kız vezikülleri içerir.
CE4: İnaktif solid görünümlüdür.
CE5: Tamamen kalsifiye ve inaktifdir.

CE1 ve CE2 aktif kistleri gösterir. CE 3 ise transisyonel gruptur. CE4 ve CE5 ise inaktif kistleri temsil eder.

DSÖ sınıflamasının Gharbi sınıflamasına göre takip ve tedavi açısından daha faydalı olduğu görülmüştür (22).

2.1.6 TEDAVİ

2.1.6.1 Medikal tedavi

Günümüzde KH için medikal tedavi cerrahi öncesi ve sonrası, peruktan tedavi öncesi ve sonrasında kullanılmaktadır. Antiparaziter ajan olarak ilk yıllarda mebendazol kullanılırken son yıllarda yerini albendazole (ABZ) bırakmıştır. ABZ tedavisi günde iki defa olacak şekilde 10-15 mg/kg dozunda kullanılır (23). Hepatotoksisite nedeniyle ABZ kullanımına 30 günden sonra 14 gün veya 21 günden sonra 7 gün ara verilmesi önerilir. ABZ kullanılamıyorsa mebendazol ve prazikuantel alternatif olarak kullanılabilir.

DSÖ sınıflamasına göre CE1 ve CE3a olan kistler sadece ilaçla tedavi edilebilir. İlaç tedavisi 1-3 ay olmalıdır. Gereklilik halinde 6 ay kullanılabilir. Evre CE2 ve CE3b kistlerin tedavisinde sadece ilaç yetersizdir.

Cerrahi öncesi en az 4 gün önce ABZ başlanmalı ve cerrahi sonrası 1 ay devam edilmelidir (12).

2.1.6.2 Perkütan tedavi

PAİR işlemi ponksiyon(giriş), aspirasyon, enjeksiyon (skolosidal ajan), reaspirasyon aşamalarından oluşur. Perkütan tedavi (PAIR) işleminde görüntüleme teknikleri yardımıyla kistin içine iğne ile girilip tahmini kist hacminin %25-35'i boşaltılıp aspire edilen kaya suyu hacminde %20'lik hipertonik sodyum klorür solüsyonu kaviteye enjekte edilir. Kaviteyi skleroze etmek ve uzun dönemde oluşabilecek koleksiyonu önlemek amacı ile %90'lık alkol de kullanılmaktadır. Skolosidal madde enjeksiyonu ile birlikte PAİR yüksek başarı oranına sahiptir (24). Uygun hastalarda PAİR sonrası başarı oranı %95'ten fazladır (25).

PAİR Endikasyonları

-Gharbi 1 ve CE1 orta ve büyük (>5 cm)

-Gharbi 2 ve CE3a

-Enfekte kistler

-Gebelik

-Medikal tedavi yetersizliği

-Cerrahi tedavinin kontrendike olduğu durumlar

-Cerrahiyi reddeden hastalar

PAİR Kontrendikasyonları

-İnaktif ve kalsifiye kistler

-Safra ilişkili kistler

-Karaciğerde lokalizasyonu riskli olan kistler

-Abdomen, bronş veya üriner trakta açılan kistler

-Koopere olamayan hastalar

Aktif kistlerde travmatik rüptür sonrası anaflaksi ve batına yayılma riski mevcuttur. Safra ilişkili kistlerde işlem sonrası bilyer staz, kolanjit görülebilir.

PAİR öncesinde 7 gün, sonrasında da 28 gün ABZ kullanılır.

2.1.6.3 Cerrahi tedavi

KH tedavisi için altın standart cerrahi tedavidir (26,27). KH cerrahisi için parsiyel kistektomi, omentoplasti, eksternal drenaj, unroofing, kapitonaj, marsupializasyon gibi konservatif yöntemlerle birlikte total perikistektomi, hepatektomi, segmentektomi gibi radikal cerrahi prosedürler de mevcuttur. Parsiyel kistektomi ve unroofing radikal cerrahiden daha güvenlidir ancak nüks açısından daha ön plandadır.

Gharbi tip 3 kistler, evre CE2 ve CE3b kistler, perkütan tedavi edilemeyen kistler, komplike kistler için cerrahi tedavi düşünülmektedir (23).

Son yıllarda laparoskopik cerrahi hastanede yatış süresinin ve yara yeri komplikasyonlarının az olması sebebiyle ön plana çıkmıştır. Kist içeriğinin batına yayılması konusunda dezavantajlı görünmektedir. Ancak yeni yöntemlerle batına yayılmadan kist sıvısı aspire edilebilmektedir (28). Laparoskopik cerrahi sırasında karaciğer parankiminde kanama meydana geldiğinde, kist kavitesine açılan safra yolu tespit edildiğinde açık ameliyata geçmek gerekebilir (29).

Santral yerleşimli kistler (segment 1), üçten fazla kist olması, 10 cm'den büyük kistler(rölatif), posterior segmentteki kistler (segment 7), diğer organları içine alan kistler laparoskopi için kontrendikasyon oluşturur (27).

Cerrahi sonrası %2 oranında safra kaçağı görülür (30).

2.2 SKOLOSİDAL AJANLAR

İdeal skolosidal madde protoskoleksleri kısa sürede öldüren, safra yolları toksisitesi olmayan ve sistemik etkisi olmayan maddelerdir (17).

Bu amaçla hidrojen peroksit, cetrimit, %20 serum sale, %0,5 gümüş nitrat, klorheksidin, %10 polividine-iodine ve %70 alkol kullanılmaktadır. Bunlardan en sık kullanılan serum saledir(%20 hipertonik NaCl). Radyologlar tarafından etil alkol de kullanılmaktadır.

Hidrojen peroksit ile ani ölümler, serum sale ile hipernatremi ve sklerozan kolanjit, alkol ile yine sklerozan kolanjit bildirilmiştir (5).

Skolosidal ajan ile safra yolları temas ettiğinde portal inflamasyon, safra kanalı proliferasyonu, nekroz, safra yollarında darlık gibi patolojiler görülebilir (31). Temastan sonra 1-4 ay içinde kolanjit tablosu gelişmektedir.

Houry ve ark. yaptığı çalışmada %2 formaldehit solüsyonunun safra yolunda darlık ve periduktal fibrozis yaptığı gösterilmiştir (32).

Hosseini ve ark. yaptığı bir çalışmada %0,5 gümüş nitrat kullanımından sonra tavşanlarda %73 oranında sklerozan kolanjit gelişmiştir (33). Yine bu çalışmada kullanılan %5'lik hipertonik NaCl çözeltisinin %30 oranında kolanjit yaptığı görülmüştür.

Şahin ve ark. çalışmasında gümüş nitrat ve povidon iyot solüsyonlarının %20 hipertonik NaCl çözeltisine göre daha yüksek oranda safra yolu proliferasyonuna sebep olduğu gösterilmiştir (34).

Coşkun ve ark. yaptığı bir çalışmada %10 povidon iodine kullanımından sonra karaciğerde staz, nekroz ve portal inflamasyon bildirilmiştir (5).

Hidrojen peroksit ve setrimid-klorheksidinin kolanjite neden olduğu deneysel çalışmalarda bildirilmiştir (35).

Formaldehit, gümüş nitrat ve hidrojen peroksit kullanımında pankreatit geliştiğini gösteren çalışmalar mevcuttur (36).

Hipertonik salin solüsyonlarının %5 ve %10 oranında 60 dakika kullanılması bile skolosidal etki için yeterli değildir (37). Bu nedenle %20 hipertonik salinin 10 dakika üzerinde kullanımı önerilmektedir.

Hipertonik salin kullanımında kolanjit dışında hipernatremi de gelişebilir. Hipernatremi kliniği hafif veya ağır semptomlarla seyredebilir. Sodyum değeri 185'e kadar çıkabilir.

Hipernatremi kliniği %15-30 hipertonik salin kullanımında hem kısa süreli (5 dakika) hem de uzun süreli uygulamalardan sonra görülebilir (12,38).

Bir çalışmada hipertonik salinin karaciğer enzimlerini artırdığını ve patolojik incelemede portal inflamasyon, parankim nekrozu yaptığı gösterilmiştir (39).

Literatürdeki bütün bu verileri değerlendirdiğimizde safra yolu ilişkili kist hidatikte güvenle kullanılabilecek skolosidal ajanın hala olmadığını görmekteyiz.

2.3 SAFRA İLİŞKİLİ KİST HİDATİK

Literatürde safra ilişkili kist hidatik %2-42 oranında görülür (40). Bu olgularda sarılık, kolesistit, kolanjit, karaciğer apsesi, sepsis gelişebilir. Ayrıca cerrahi sonrası safra kaçağı, bilioma, kavitede apse ve koleksiyon, tıkanma sarılığı oluşabilir.

Kistobilyer fistülü olan kist hidatik hastalarında bu oran farklı çalışmalarda %25 ve %19 olarak saptanmıştır (41).

Safra ilişkili KH'te USG'de intrahepatik safra yollarında dilatasyon ve safra yollarında kız veziküllerine ait görünüm mevcuttur (42). Kontrastlı MRG ile safra yollarına ilişkin daha ayrıntılı bilgi alınabilir.

Tıkanma sarılığı ve kolanjit varlığı durumunda mutlaka ERCP önerilmektedir (43). PAİR sırasında safra saptanması sonucu tanı ve tedavi için ERCP yapılmalıdır. ERCP işleminde endoskopik sfinkterotomi ve balonla ekstraksiyon yapılır.

KH olgularında pankreatit ve kolanjit yoksa biyokimya değerleri ve görüntüleme de normalse ERCP önerilmez. Minör kolestaz veya safra yollarında hafif dilatasyon varsa MRCP, ERCP'den daha değerlidir (44).

KH safra yollarına açılıyorsa PAİR sırasında alkol ve hipertonik salin gibi skolosidal ajanlar yan etkilerinden dolayı kullanılmaz.

Safranın skolosidal etkisi ile ilgili yeterli bilgi bulunmadığından safra ilişkili KH'de ERCP yapılsa bile sonrasında cerrahi gerekmektedir. Safra skolosidal etkili ise ERCP tek başına yeterli tedavi olabilir. Ancak safranın skolosidal etkisinin olmaması halinde yeni skolosidal ajanlarla ilgili çalışmalara ihtiyaç olacaktır.

Postoperatif safra kaçağının tedavisinde ERCP ilk tercihtir.

Cerrahi sırasında safra fistülü saptanırsa 5 mm'den küçük safra kanalları absorbabl sütürlerle dikilmelidir. Boyutu 5 mm'den büyük kaçaklar için koledokotomi+t-tüp, transsistik katater, bilioenterik anastomoz yapılabilir. Kolesistektomi rutin eklenmelidir (12). Kavite tedavisi için marsupializasyon, kapitoneaj, omentopeksi gibi yöntemler önerilmiştir (45).

Ana safra yolları ile ilişkili 10 cm'den büyük komplike KH olgularında kistojejunostomi seçenek olabilir (46). Bu prosedürde treitz ligamanından 40 cm distaldeki jejunum ile kist duvarı arasında sirküler stapler ile anastomoz yapılır. Anastomozdan 30 cm proksimalde de jejunojejunostomi yapılır.

2.4 SAFRANIN İÇERİĞİ

Safra tuzları ve lesitin safranın miktar olarak en önemli iki bileşiğidir (47). Safra içinde ayrıca kolesterol, safra pigmentleri(bilirubin), immünglobulinler, vitaminler, elektrolitler bulunur.

Safra asitleri; kolik asit, kenodeoksikolik asit, deoksikolik asit, litokolik asittir. Bunların oranı sırasıyla 4:2:1:eser'dir. Safra asitleri kolesterolden sentezlenir. Glisin ve taurin ile birleşerek safra tuzlarını oluşturur (48).

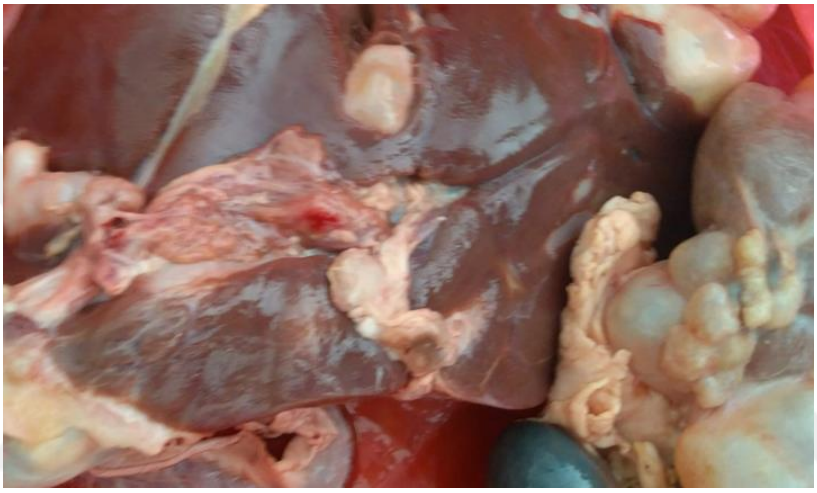
Fosfolipidler(lesitin) safra tuzlarının etkisini artırır.

	Karaciğer Safrası	**Safra Kesesi Safrası**
Su	% 97.5	% 92
Safra tuzları	% 1.1	% 6
Bilirubin	% 0.04	% 0.3
Kolesterol	% 0.1	% 0.3 – 0.9
Yağ asitleri	% 0.12	% 0.3-1.2
Lesitin	% 0.04	% 0.3
Na^+	145 mEq/L	130 mEq/L
K^+	5 mEq/L	12 mEq/L
Ca^{++}	5 mEq/L	23 mEq/L
Cl^-	100 mEq/L	25 mEq/L
HCO_3	28 mEq/L	10 mEq/L

Şekil 6 Safra içindeki maddelerin oranları (49)

3. GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışma Mayıs 2021 – Ağustos 2021 tarihleri arasında SBÜ Konya Şehir Hastanesi Mikrobiyoloji Laboratuvarında yapıldı. Kullanılan koyun karaciğerleri Karatay Tarım İlçe Müdürlüğü'nden veteriner kontrolünde temin edildi (Şekil 7, Şekil 8). Kist hidatikli 3 adet koyun karaciğerinden veteriner eşliğinde steril şartlarda enjektörle kist içeriği aspire edildi. Toplamda 3 adet karaciğerden 8 farklı kistten sıvı alındı. Kist sıvısı 10 cc altında olanlar çalışmaya dahil edilmedi. Toplamda 100 cc kist sıvısı toplandı. Kist sıvıları (0)- (+4) °C arasında steril şartlarda 1 saat içinde laboratuvar ortamına taşındı.



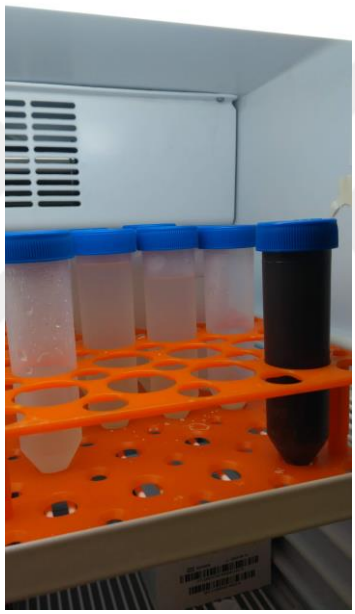
Şekil 7 Kist hidatikli koyun karaciğeri(1)



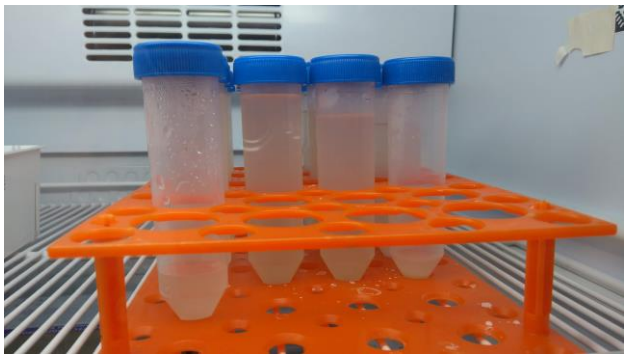
Şekil 8 Kist hidatikli koyun karaciğeri (2)

Safra 40 cc, 30 cc, 30 cc olmak üzere toplamda 100 cc koyunların safra kesesinden temin edildi (Şekil 9).

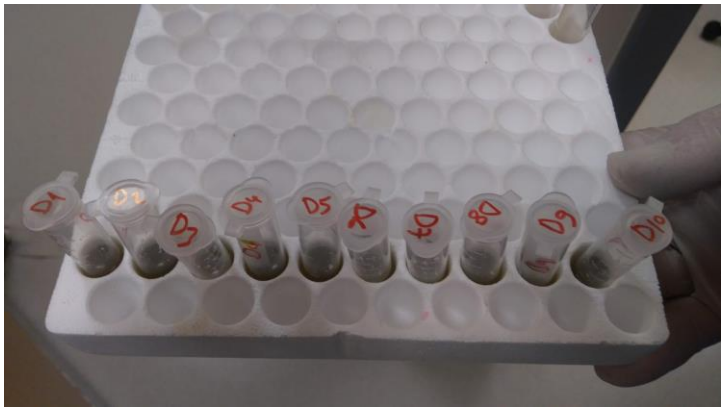
Koyunlardan elde edilen kist içeriği 2 ayrı büyük epandorf tüpe bölünerek 1 gün bekletildi. Serbest çökme sağlandı (Şekil 10). Süpernatan kısımları ayrıldı. Kalan kısımdan 1'er cc kadarı eosin-y ile boyanarak canlı protoskoleks varlığına bakıldı. Her iki tüpten alınan örnekte %10 üzerinde canlılık saptandığı için iki tüp de çalışmaya dahil edildi. Çöken kısımlara 50 cc'ye tamamlanacak şekilde supernatan kısımdan ilave yapıldı. İki tüp homojenize edilerek 50 ayrı eppendorf tüpe (5 cc'lik tüp) bölündü. Her tüpe 1 cc homojenize edilmiş kist sıvısı konuldu. 5 grup oluşturuldu. Her grup için 10'ar tüp ayrıldı (Şekil 11).



Şekil 9 Koyun karaciğerinden elde edilen safra



Şekil 10 Serbest çökme sağlanan tüpler

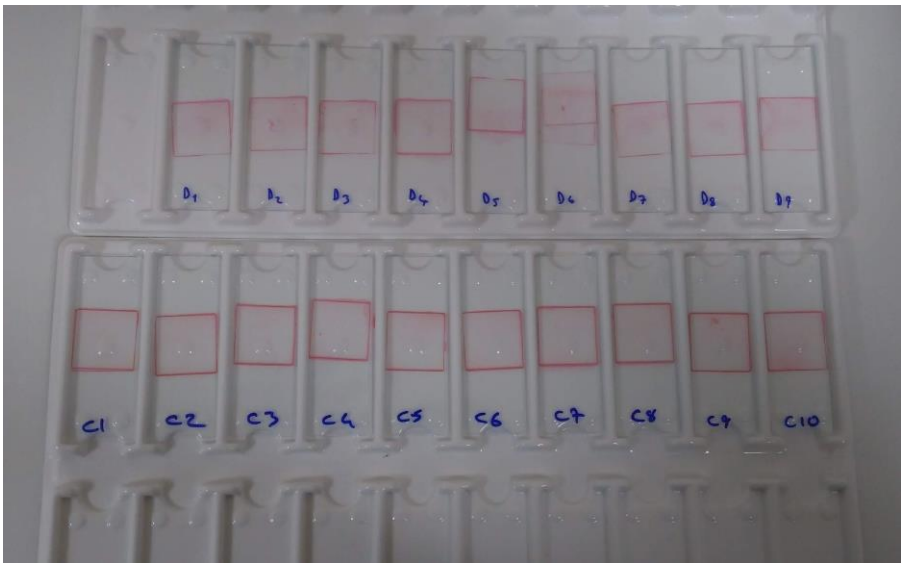


Şekil 11 Eppendorf tüplerin hazırlanışı

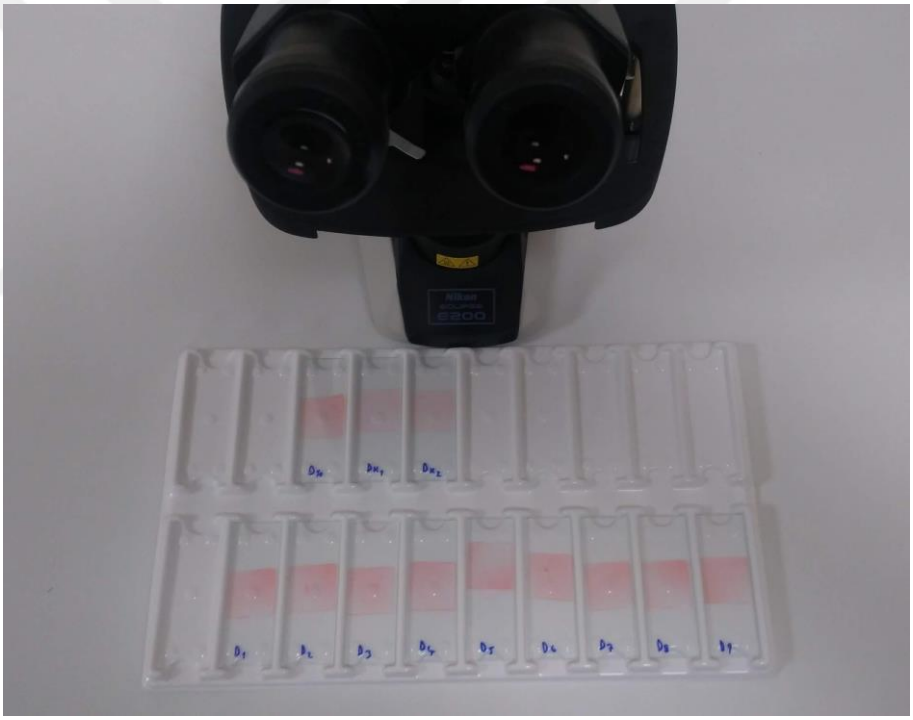
Her tüpten 0,1 cc sıvı alınarak boyama işlemi 0,1 ml %0,1'lik eosin-y ile yapıldı. Beş dakika etüvde (37 °C) bekletildi (Şekil 12). Tüpleri vortekste karıştırmak suretiyle homojen bir ortam oluşturarak her tüp içinden eşit miktarda hücre alınması sağlandı. Lam-lamel arasında hazırlanan 0,2 cc numune zaman kaybetmeden ışık mikroskobunda değerlendirildi (Şekil 13-14). Toplamda 100 protoskoleks sayıldı. Eosin-y ile pembe renk almış olan protoskoleksler ölü olarak değerlendirilerek canlı ve ölü protoskoleksler sayıldı. 50 tüp için canlı ve ölü protoskoleks sayıları not alındı.



Şekil 12 Tüplerin 5 dk etüvde bekletilmesi



Şekil 13 Lam lamellerin hazırlanışı



Şekil 14 Boyanmış preperatların ışık mikroskobunda değerlendirilmesi

1. grup (kontrol grubu): 10 tüp hiçbir müdahale yapılmadan etüvde (37 °C) bekletildi. 1. ve 2. saat sonunda 0,1 cc alınarak boyama işlemi yapıldı. Canlı protoskoleks oranına bakıldı.

2. grup: 10 tüpün her birine 1 cc SF verildi. T üpler işlem sonrası etüvde (37 °C) bekletildi. 1. ve 2. saat sonunda 0,1 cc alınarak boyama işlemi yapıldı. Canlı protoskoleks oranına bakıldı.

3. grup: 10 tüpün her birine 1 cc hipertonik salin (%20) verildi. Tüpler işlem sonrası etüvde (37 °C) bekletildi. 1. saat sonunda canlı protoskoleks görülmedi. Bu nedenle 2. saatte tekrar bakılmadı.

4. grup: 10 tüpün her birine koyunlardan elde edilen 1 cc safra seyreltilmeden verildi. Tüpler işlem sonrası etüvde (37 °C) bekletildi. 1 ve 2 saat sonunda canlı protoskoleks oranına bakıldı.

5. grup: 10 tüpün her birine koyunlardan elde edilen 0,5 cc safra %50 seyreltilerek (SF ile) verildi. Tüpler işlem sonrası etüvde (37 °C) bekletildi. 1 ve 2 saat sonunda canlı protoskoleks oranına bakıldı.

4. BULGULAR VE İSTATİSTİK

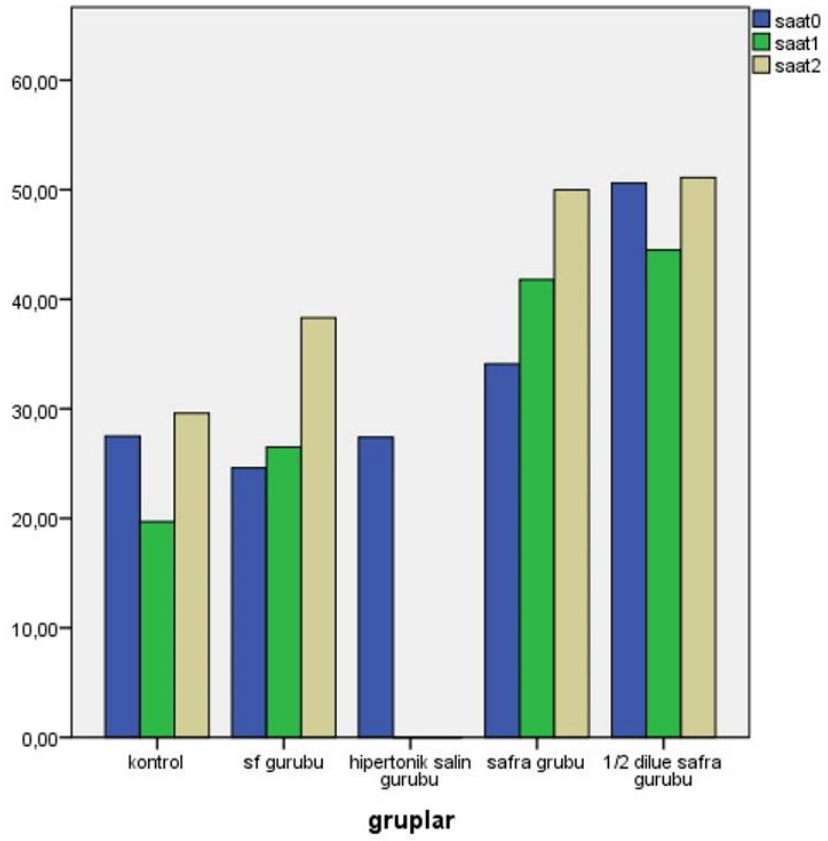
İstatistiksel analiz için SPSS Windows 22.0(IBM Corp, Armonk, NY) programı kullanıldı. Değişkenler, nicel parametreler olduğu için Student t-testi ve Mann-Whitney U testi kullanılarak karşılaştırıldı. Çalışma gruplarının karşılaştırmalı sonuçları, ortalama ± standart sapma ile sunulmaktadır. 0,05'ten küçük bir p değeri anlamlı kabul edildi.

Grup 1: Kontrol grubu
Grup 2: SF grubu
Grup 3: Hipertonik salin grubu
Grup 4: Safra grubu
Grup 5: Seyreltilmiş(1/2) safra grubu

Tablo 1 Gruplara göre canlı protoskoleks oranlarının dağılımı

	Grup 1	Grup 2	Grup 3	Grup 4	Grup 5
0. saat	27.5 ±12.7	24.6 ± 10.5	27.4 ± 11.6	34.1 ± 14.8	50.6 ± 4.5
1. saat	19.7 ± 9	26.5 ± 10.2	0	41.8 ± 7.8	44.5 ± 8.3
2. saat	29.6 ± 8.3	38.3 ±10.5	0	50 ± 8.8	51.1 ± 8.4

Grup 2 (sf) ve grup 4 (safra) canlı protoskoleks sayıları başlangıca göre 1. saat sonunda ve 1. saate göre 2. saat sonunda artmıştır. Grup 3'teki (hipertonik salin) protoskolekslerin tamamı 1. saat sonunda ölmüştür.



Şekil 15 Tüm gruplarda 0,1 ve 2. saatte protoskoleks canlılık oranı

Tablo 2 Kontrol grubu ile sf grubunun canlı protoskoleks oranlarına göre karşılaştırılması

	Grup 1	Grup 2	*p* değeri
0. saat	27.5±12.7	24.6±10.5	0.46
1. saat	19.7±9	26.5±10.2	0.79
2. saat	29.6±8.3	38.3±10.5	0.75

Kontrol grubu ile sf grubu karşılaştırıldığında protoskoleks canlılık oranında artış olmuştur ancak istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır.

Tablo 3 Kontrol grubu ile hipertonik salin grubunun canlı protoskoleks oranlarına göre karşılaştırılması

	Grup 1	Grup 3	*p* değeri
0. saat	27.5 ± 12.7	27.4± 11.6	0.95
1. saat	19.7 ± 9	0	**0.002**
2. saat	29.6 ± 8.3	0	**0.001**

Kontrol grubu ile hipertonik salin grubu karşılaştırıldığında istatistiksel açıdan anlamlı fark vardır. Beklediğimiz gibi hipertonik salin grubunda 1. saat sonunda protoskolekslerin tamamı ölmüştür (p=0,001).

Tablo 4 Kontrol grubu ile safra grubunun canlı protoskoleks oranlarına göre karşılaştırılması

	Grup 1	Grup 4	*p* değeri
0. saat	27.5 ± 12.7	34.1 ± 14.8	0.26
1. saat	19.7 ± 9	41.8 ± 7.8	**<0.001**
2. saat	29.6 ± 8.3	50 ± 8.8	**0.001**

Kontrol grubu ile safra grubu karşılaştırıldığında 1. ve 2. saat sonunda safra grubunda canlılık oranında anlamlı derecede artış mevcuttu (p=0,001). Skolosidal etkinin olmadığı görülmüştür.

Tablo 5 Kontrol grubu ile 1/2safra grubunun canlı protoskoleks oranlarına göre karşılaştırılması

	Grup 1	Grup 5	*p* değeri
0. saat	27.5 ± 12.7	50.6±4.5	0.02
1. saat	19.7 ± 9	44.5±8.3	0.66
2. saat	29.6 ± 8.3	51.1±8.4	0.99

Kontrol grubu ile % 50 seyreltilmiş safra grubunu karşılaştırdığımızda canlılık oranında anlamlı fark çıkmamıştır. Skolosidal etki görülmemiştir.

Tablo 6 Sf grubu ile hipertonik salin grubunun canlı protoskoleks oranlarına göre karşılaştırılması

	Grup 2	Grup 3	*p* değeri
0. saat	24.6±10.5	27.4± 11.6	0.45
1. saat	26.5±10.2	0	**0.003**
2. saat	38.3±10.5	0	**0.005**

Hipertonik salin grubunda protoskolekslerin tamamı 1. saat sonunda öldüğü için sf grubuna kıyasla istatistiksel sonuç anlamlı çıkmıştır (p=0,005).

Tablo 7 Sf grubu ile safra grubunun canlı protoskoleks oranlarına göre karşılaştırılması

	Grup 2	Grup 4	*p* değeri
0. saat	24.6±10.5	34.1 ± 14.8	0.39
1. saat	26.5±10.2	41.8 ± 7.8	0.67
2. saat	38.3±10.5	50 ± 8.8	0.94

Sf grubu ile safra grubunu karşılaştırdığımızda istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmamıştır. Her iki grupta da 1. ve 2. saat sonunda canlı protoskoleks sayısı artmıştır.

Tablo 8 Sf grubu ile 1/2 safra grubunun canlı protoskoleks oranlarına göre karşılaştırılması

	Grup 2	Grup 5	*p* değeri
0. saat	24.6±10.5	50.6±4.5	0.10
1. saat	26.5±10.2	44.5±8.3	0.51
2. saat	38.3±10.5	51.1±8.4	0.74

Sf grubu ile %50 safra grubu karşılaştırıldığında protoskoleks canlılığı açısından anlamlı fark çıkmamıştır.

Tablo 9 Hipertonik salin grubu ile safra grubunun canlı protoskoleks oranlarına göre karşılaştırılması

	Grup 3	Grup 4	*p* değeri
0. saat	27.4± 11.6	34.1 ± 14.8	0.75
1. saat	0	41.8 ± 7.8	**<0.001**
2. saat	0	50 ± 8.8	**<0.001**

Hipertonik salin grubunda 1. saat sonunda tüm protoskoleksler ölürken safra grubunda canlılık sayısında artış olmuştur. Bu nedenle iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0,001$).

Tablo 10 Hipertonik salin grubu ile 1/2 safra grubunun canlı protoskoleks oranlarına göre karşılaştırılması

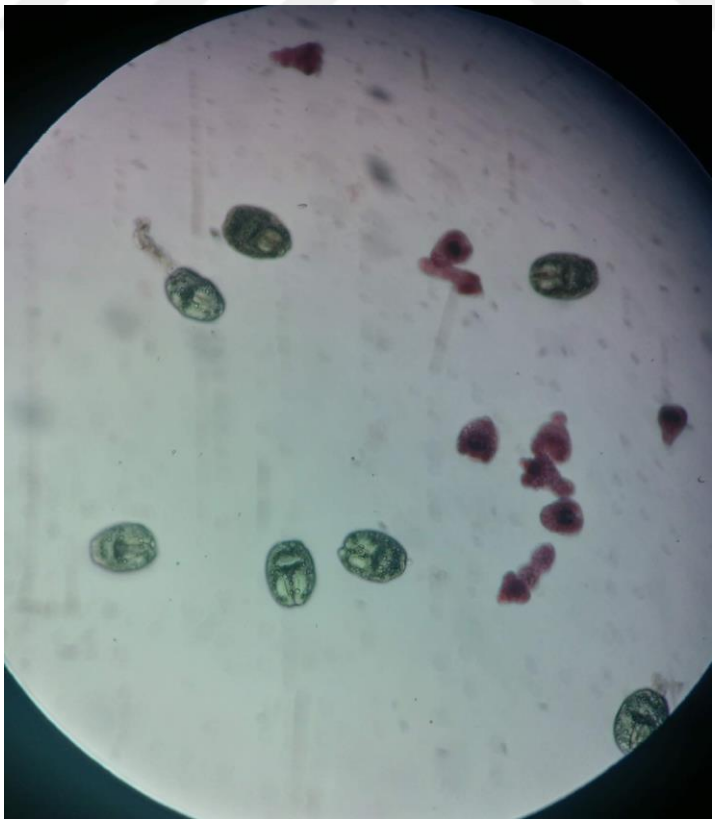
	Grup 3	Grup 5	*p* değeri
0. saat	27.4± 11.6	50.6±4.5	0.005
1. saat	0	44.5±8.3	**0.005**
2. saat	0	51.1±8.4	**0.001**

Hipertonik salin grubunda 1. saatte canlı protoskoleks kalmamıştır. Bu grupla %50 seyreltilmiş safra grubu kıyaslandığında sonuç anlamlıdır.(p=0,001) Seyreltilmiş safra grubunun skolosidal etkisi çıkmamıştır.

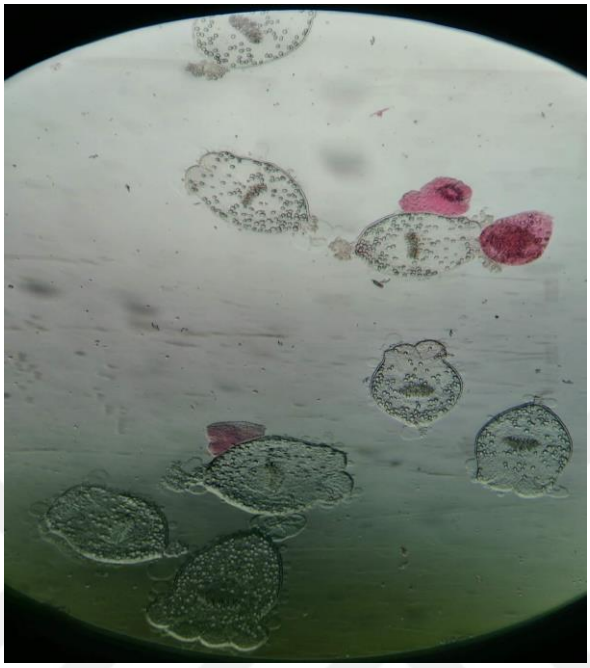
Tablo 11 Safra grubu ile 1/2 safra grubunun canlı protoskoleks oranlarına göre karşılaştırılması

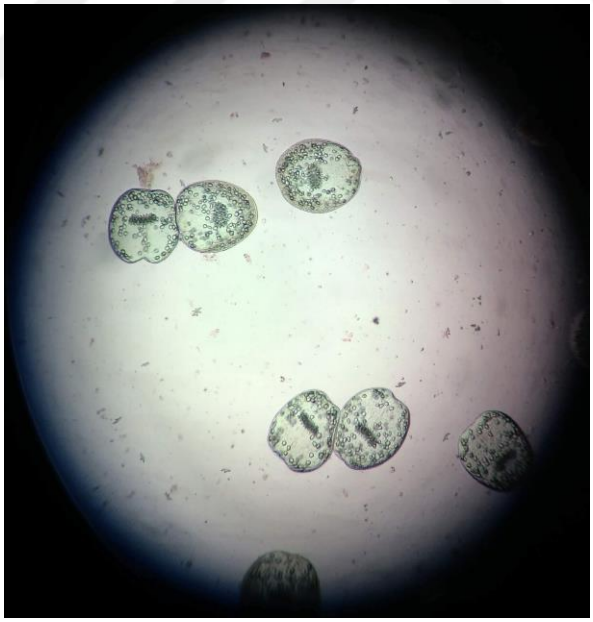
	Grup 4	Grup 5	*p* değeri
0. saat	34.1 ± 14.8	50.6±4.5	0.03
1. saat	41.8 ± 7.8	44.5±8.3	0.73
2. saat	50 ± 8.8	51.1±8.4	0.75

Safra grubu ile % 50 seyreltilmiş safra grubu arasında anlamlı derecede fark saptanmamıştır.



Şekil 16 Pembe boyanan ölü protoskoleksler ile boyanmayan canlı protoskolekslerin birlikte görünümü





Şekil 17 Canlı protoskolekslerin ışık miroskobunda görünüşü

5. TARTIŞMA

Yıllardan beri etkisi güçlü ve yan etkisi minimal olan skolosidal ajan arayışı devam etmektedir. Polividine-iodine, etil alkol, gümüş nitrat, hipertonik salin gibi maddeler ilk kullanılan maddelerdir. Bunlar içinde hipertonik saline en etkili olanı ve hala kullanılandır. Genel bilgiler kısmında da bahsedildiği gibi bunların tamamının belli oranlarda safra yolu toksisitesi mevcuttur.

Bu ajanlar dışında pek çok madde ile ilgili çalışmalar yapılmıştır.

Kısmet ve ark. yaptığı çalışmada propolisin sıçanlarda skolosidal etkisi olduğu gösterilmiştir (50). Kılıçoğlu ve ark. yaptığı çalışmada sıçanlarda skolosidal etkisi gösterilen balın safra yollarına etkisi incelenmiştir. Balın sıçanlarda güvenli olduğu gösterilmiştir (51).

Çolak ve ark. yaptığı çalışmada altın nanoparçacıkları ile lazerin birlikte kullanımının skolosidal etkisi olduğu gösterilmiştir (52). Rahimi ve ark. yaptığı çalışmada da gümüş nanopartiküllerinin kısmi skolosidal etkisi gösterilmiştir (53).

Yapılan bir çalışmada amfoterisin B ile gümüş nanopartiküllerinin zayıf skolosidal etkili, foeniculum vulgarenin(rezene) güçlü skolosidal etkili olduğu gösterilmiştir (54). Yine başka bir çalışmada allium sativum(sarımsak) ekstraktının skolosidal etkisi çalışılmıştır ve etkili bulunmuştur (55).

Moazeni ve ark. ılık suyun skolosidal etkili olduğunu in vitro çalışmada göstermiştir (56).

Bu çalışmaların tamamı deneysel veya hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalardır. Rutin kullanıma giren veya insanlarda çalışılan yeni skolosidal ajan maalesef bulunmamaktadır.

Safra ilişkili kist hidatik vakalarında protoskolekslerin ölü olduğuna dair uzman görüşü düzeyinde genel bir kanı mevcuttur. Ancak kaynak kitaplarda ve literatürde bu kanıyı destekleyecek bilgi henüz yoktur. Safra içindeki maddelerden olan safra asitlerinin etkileri ile ilgili bazı çalışmalar mevcuttur.

Shi ve ark. safra sıvısı içindeki kenodoksikolik asidin (CDCA) protoskolekslerde apopitoza neden olduğunu söylemiştir (8).

Safra sıvısındaki fosfolipidler sitoprotektif etki gösterirken safra asitleri hücre memranına zarar vererek apopitoza yol açar. Hepatositlere karşı sitotoksik etkisi gösterilmiştir (57). Martinez ve ark. bir çalışmada safra asitlerinden olan deoksikolik asidin apopitozu indüklediğini tespit etmiştir (58). Başka bir çalışmada safra asitlerinin kolon epitel hücrelerinde apopitozu indükleyerek kolon kanserine neden olabileceği söylenmektedir (59).

Cinchona alkoloidi ile safra asidi olan CDCA birlikte kullanıldığında trypanosoma cruziye karşı antiparaziter etki oluşturmuştur (60).

Deoksikolik asit (DCA) ve kenodoksikolik asidin (CDCA) bağırsak florasındaki Bacteroides fragilis, Clostridium perfringens, Lactobacillus türleri ve Enterococcus suşlarında inhibisyona neden olduğu gösterilmiştir (61).

Safra asitleri gram (-) ve gram (+) bakterilerde hem DNA hasarına hem de membrane hasarına neden olmaktadır (62).

Bu bilgiler ışığında safra asitlerinin protoskolekslere karşı hipertonik salin benzeri öldürücü etki yapabileceği düşünülmüştür.

Aydın ve ark. tarafından yapılan uzmanlık tezi çalışmasında safranın 1, 1/2, 1/4 ve 1/8 oranında seyreltilmiş konsantrasyonlarının istatistiksel olarak yeterli derecede skolosidal etkili olduğu belirtilmiştir. Çalışmada gruplardaki protoskoleks canlılık oranına 1, 10, 30 ve 60. dakikada bakılmıştır. 1/16 ve daha çok seyreltilen gruplarda skolosidal etki anlamlı çıkmamıştır (21). Bu çalışmaya dahil edilme kriteri olarak belli bir canlılık oranından bahsedilmemiştir. Safra ilave edilmeden hemen önce gruplardaki canlı protoskoleks sayısı belli değildir. İstatistiksel açıdan anlamlı sonuç çıkması için safra ilave edilmeden önceki sonuçlarla ilave edildikten sonraki sonuçlar karşılaştırılmalıdır. Gruplardaki bazal protoskoleks sayıları belirtilmemiştir. Daha sonra farklı dakikalar kıyaslanabilir. Ayrıca seyreltme işlemi su ile yapılmıştır. Suyun kendisinin de skolosidal etkili olabileceği bir çalışmada gösterilmiştir (56). Bizim çalışmamızda ise seyreltmek için serum fizyolojik kullanılmıştır. Aydın ve arkadaşlarının safrayı skolosidal etkili bulmasının sebebinin bu nedenler olabileceğini düşünmekteyiz. Bu çalışma dışında

literatürde bu konuyla ilgili çalışma bulunmamaktadır. Bizim çalışmamızda ise bunun tam tersi olarak safranın skolosidal etkisinin olmadığını gösterdik. Hatta safranın protoskoleks canlılığında istatistiksel olarak anlamlı artış sağladığı gösterilmiştir. Seyreltilmiş safra ve serum fizyolojik grubunda ise protoskoleks canlılık oranındaki değişim istatistiksel olarak anlamlı değildi. Buna benzer deneysel çalışmalarda parazitin canlılığını sağlamak oldukça zordur. Safra dışında protoskolekslerin ölmesine sebep olacak pek çok sebep vardır. Bunlardan başlıca olanlar eosin boyanın kendisi, su ile seyreltme ve preparatları saklama koşullarıdır. Bu yüzden Aydın ve ark. yaptığı çalışmanın safranın skolosidal etkili olduğunu göstermek için yetersiz olabileceğini düşünüyoruz. Çünkü bir maddenin öldürücü olduğunu söylemek için yapılan bütün çalışmalarda skolosidal etki gösterilmelidir. Ancak bizim çalışmamıza göre safranın skolosidal etkisinin olmadığı ispatlanmıştır. Bu nedenle Aydın ve ark çalışması ile bizim çalışmamız karşılaştırıldığında sonuçlar farklı olsa da çalışmamızın değerli olduğunu düşünmekteyiz. Bizim çalışmamızda serum fizyolojik ile seyreltme ve 37℃ etüv kullanıldığı için in-vivo ortama en yakın şartların sağlandığını düşünüyoruz.

Hem Aydın'ın hem de bizim çalışmamızda kullanılan safra sıvısının içeriği ayrıntılı incelenmemiştir. Farklı yoğunlukta veya içerikte olan safra sıvılarının farklı etkiler yapması beklenebilir. Özellikle safra asitlerinin birbirine oranı ve miktarı farklı sonuçlara yol açabilir. Ancak farklı içerikteki safra sıvısı skolosidal etkili olsa bile safra yolu ilişkili kist hidatikte bu ihtimale binanen tedavinin bırakılmaması gerektiğini düşünüyoruz. Safra ilişkili kist hidatik olgularında canlı protoskoleks varlığı değerlendirilip farklı skolosidal ajan gerekip gerekmediği belirlenebilir.

6. SONUÇ

Sonuç olarak çalışmamızda safranın skolosidal etkili olmadığını, hatta protoskoleks canlılık oranını artırdığını ortaya koyduk. Bu konudaki genel kanının yanlış olduğunu ve literatürdeki verilerin yetersiz olduğunu düşünüyoruz.

Bu konu ile ilgili safra sıvısı içeriğinin daha ayrıntılı bakıldığı, safra asitlerinin izole çalışıldığı çalışmalara ihtiyaç vardır. Ayrıca çalışmamızda hayvan safrası kullandığımız için insanda kist hidatik vakalarında insan safrası ile yapılan çalışmalara da ihtiyaç vardır.

Endojen madde olarak safranın skolosidal etkili olması elbette tedaviyi kolaylaştıracak bir durumdur. Ancak bu durumda safra dışında yeni skolosidal ajan arayışının devam etmesi gerektiği görülmektedir.

7. KAYNAKLAR

1. Echinococcosis: Clinical manifestations and diagnosis - UpToDate [Internet]. [cited 2022 Apr 4]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/echinococcosis-clinical-manifestations-and-diagnosis?search=kist%20h%C4%B1datik&source=search_result&selectedTitle=2~33&usage_type=default&display_rank=2#H12
2. Bektaş M, Dökmeci A, Cinar K, Halici I, Oztas E, Karayalcin S, et al. Endoscopic management of biliary parasitic diseases. Dig Dis Sci [Internet]. 2010 May [cited 2022 Apr 6];55(5):1472–8. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19513838/
3. Khuroo MS, Zargar SA, Mahajan R. Echinococcus granulosus cysts in the liver: management with percutaneous drainage. Radiology [Internet]. 1991 [cited 2022 Apr 2];180(1):141–5. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2052682/
4. Akhan O, Özmen MN, Dinçer A, Sayek I, Göçmen A. Liver hydatid disease: long-term results of percutaneous treatment. Radiology [Internet]. 1996 [cited 2022 Apr 2];198(1):259–64. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8539390/
5. Coşkun İ, İrfanoğlu ME UA. Skolisidal maddelerin safra yollarına etkileri. Çağdaş Cerrahi. 1992;
6. Arikoglu H. Histologic evaluation of the efficacy of different scolicidal agents on the viability of scolices. Postgraduate thesis Selçuk Üniversity. 1996;
7. Abbasi A, Shadmehr B GM. Scolicidal agents can cause sclerosing cholangitis. London J Hepatic Pancreatic Biliary Surg. 1990;157.
8. Shi H, Lei Y, Wang B, Wang Z, Xing G, Lv H, et al. Protoscolicidal effects of chenodeoxycholic acid on protoscoleces of Echinococcus granulosus. Experimental Parasitology. 2016 Aug 1;167:76–82.
9. Jenkins DJ, Romig T, Thompson RCA. Emergence/re-emergence of Echinococcus spp.--a global update. Int J Parasitol [Internet]. 2005 Oct [cited 2022 Apr 3];35(11–12):1205–19. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16157340/
10. Moro P, Schantz PM. Cystic echinococcosis in the Americas. Parasitol Int [Internet]. 2006 [cited 2022 Apr 3];55 Suppl(SUPPL.). Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16376604/
11. Moro PL, Bonifacio N, Gilman RH, Lopera L, Silva B, Takumoto R, et al. Field diagnosis of Echinococcus granulosus infection among intermediate and definitive hosts in an endemic focus of human cystic echinococcosis. Trans R Soc Trop Med Hyg [Internet]. 1999 [cited 2022 Apr 3];93(6):611–5. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10717747/
12. Kurt A. hidatid kist hastalığı. Ali K, editor. 2020. 375 p.
13. Miman ö. saygı. temel tıbbi parazitoloji. istanbul kitabevi. 2017;

14. Eryıldız C. ekinokok garnülozis izolatlarının genotiplendirilmesi uzmanlık tezi. 2010.
15. Hidatik kist – Prof. Dr Ahmet DOBRUCALI [Internet]. [cited 2022 Apr 3]. Available from: https://drahmetdobrucali.com/hidatik-kist/
16. Sayek I. Kist hidatik hastalığı; Klinik yönleri. Hidatidolo. Altıntaş N, Tınar R ÇA, editor. izmir; 2004.
17. Kanwar JR, Kaushik SP, Sawhney IMS, Kamboj MS, Mehta SK, Vinayak VK. Specific antibodies in serum of patients with hydatidosis recognised by immunoblotting. Journal of Medical Microbiology [Internet]. 1992 Jan 1 [cited 2022 Apr 3];36(1):46–51. Available from: https://www.microbiologyresearch.org/content/journal/jmm/10.1099/00222615-36-1-46
18. Dhar P, Chaudhary A, Desai R, Agarwal A, Sachdev A. Current trends in the diagnosis and management of cystic hydatid disease of the liver. The Journal of Communicable Diseases [Internet]. 1996 Dec 1 [cited 2022 Apr 3];28(4):221–30. Available from: https://europepmc.org/article/med/9057445
19. Stojkovic M, Rosenberger K, Kauczor HU, Junghanss T, Hosch W. Diagnosing and Staging of Cystic Echinococcosis: How Do CT and MRI Perform in Comparison to Ultrasound? PLOS Neglected Tropical Diseases [Internet]. 2012 Oct [cited 2022 Apr 3];6(10):e1880. Available from: https://journals.plos.org/plosntds/article?id=10.1371/journal.pntd.0001880
20. http://tip.kocaeli.edu.tr/docs/cocuksagligihastaliklarianabilimdali/HIDATIK_KIST3.pdf [Internet]. [cited 2022 Apr 4]. Available from: https://documen.site/download/tedavi_pdf
21. Sa K, Uygulama LIK, Ara VE, Merkez T, Cerrah G, Aydin C. Safra sivisinin karaciğer kist hidatik hastalarinda skolosidal etkinliği. 2019;
22. Brunetti E, Tamarozzi F, Macpherson C, Filice C, Piontek MS, Kabaalioglu A, et al. Ultrasound and Cystic Echinococcosis. Ultrasound International Open [Internet]. 2018 Sep 1 [cited 2022 Apr 4];4(3):E70–8. Available from: http://www.thieme-connect.com/products/ejournals/html/10.1055/a-0650-3807
23. Brunetti E, Kern P, Vuitton DA. Expert consensus for the diagnosis and treatment of cystic and alveolar echinococcosis in humans. Acta Tropica. 2010 Apr 1;114(1):1–16.
24. Köroğlu M, Erol B, Gürses C, Türkbey B, Baş CY, Alparslan AŞ, et al. Hepatic cystic echinococcosis: Percutaneous treatment as an outpatient procedure. Asian Pacific Journal of Tropical Medicine. 2014 Mar 1;7(3):212–5.
25. Salama H, Abdel-Wahab MF, Strickland GT. Diagnosis and treatment of hepatic hydatid cysts with the aid of echo-guided percutaneous cyst puncture. Clin Infect Dis [Internet]. 1995 [cited 2022 Apr 4];21(6):1372–6. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8749617/
26. Yagci G, Ustunsoz B, Kaymakcioglu N, Bozlar U, Gorgulu S, Simsek A, et al. Results of surgical, laparoscopic, and percutaneous treatment for hydatid disease of the

liver: 10 years experience with 355 patients. World J Surg [Internet]. 2005 Dec [cited 2022 Apr 4];29(12):1670–9. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16311852/

27. Zaharie F, Bartos D, Mocan L, Zaharie R, Iancu C, Tomus C. Open or laparoscopic treatment for hydatid disease of the liver? A 10-year single-institution experience. Surgical Endoscopy [Internet]. 2013 [cited 2022 Apr 4];27(6):2110. Available from: /pmc/articles/PMC3661041/

28. Şimşek G, Hasırcı İ, Ulutaş ME, Kartal A, Arslan K. An innovative procedure: Laparoscopic sterilisation of liver hydatid cyst cavities with Foley catheter method. Journal of Minimal Access Surgery [Internet]. 2022 [cited 2022 Apr 4];18(1):154. Available from: /pmc/articles/PMC8830586/

29. A S. Laparoskopic treatment of liver hydatid cysts. Surg Laparosc Endosc. 1996;

30. Echinococcosis: Treatment - UpToDate [Internet]. [cited 2022 Apr 4]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/echinococcosis-treatment?search=kist%20h%C4%B1datik%20tedavi&source=search_result&selectedTitle=1~30&usage_type=default&display_rank=1#H3

31. Tozar E, Topcu O, Karayalcin K, Akbay SI, Hengirmen S. The Effects of Cetrimide–Chlorhexidine Combination on the Hepato-Pancreatico-Biliary System. World Journal of Surgery 2005 29:6 [Internet]. 2005 May 12 [cited 2022 Apr 24];29(6):754–8. Available from: https://link.springer.com/article/10.1007/s00268-005-7782-4

32. Houry S, Languille O, Huguier M, Benhamou JP, Belghiti J, Msika S. Sclerosing Cholangitis Induced by Formaldehyde Solution Injected Into the Biliary Tree of Rats. Archives of Surgery [Internet]. 1990 Aug 1 [cited 2022 Apr 24];125(8):1059–61. Available from: https://jamanetwork.com/journals/jamasurgery/fullarticle/594815

33. SID.ir | Sclerosing Cholangitis Induced By Intra-Biliary Tree Injection Of Silver Nitrate Or Hypertonic Saline Solutions In Rabbit [Internet]. [cited 2022 Apr 24]. Available from: https://www.sid.ir/en/Journal/ViewPaper.aspx?ID=2981

34. Sahin M, Eryilmaz R, Bulbuloglu E. The Effect of Scolicidal Agents on Liver and Biliary Tree (Experimental Study). http://dx.doi.org/101080/08941930490524363 [Internet]. 2009 Nov [cited 2022 Apr 24];17(6):323–6. Available from: https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/08941930490524363

35. Gomez i Gavara C, López-Andújar R, Belda Ibáñez T, Ramia Ángel JM, Moya Herraiz Á, Orbis Castellanos F, et al. Review of the treatment of liver hydatid cysts. World Journal of Gastroenterology : WJG [Internet]. 2015 Jan 7 [cited 2022 Apr 24];21(1):124. Available from: /pmc/articles/PMC4284328/

36. Magistrelli P, Masetti R, Coppola R, Messia A, Nuzzo G, Picciocchi A. Surgical Treatment of Hydatid Disease of the Liver: A 20-Year Experience. Archives of Surgery [Internet]. 1991 Apr 1 [cited 2022 Apr 24];126(4):518–23. Available from: https://jamanetwork.com/journals/jamasurgery/fullarticle/595045

37. Kayaalp C, Balkan M, Aydin C, Ozgurtas T, Tanyuksel M, Kirimlioglu V, et al. Hypertonic Saline in Hydatid Disease. World Journal of Surgery 2001 25:8 [Internet]. 2001 Jul 9 [cited 2022 Apr 24];25(8):975–9. Available from: https://link.springer.com/article/10.1007/s00268-001-0065-9

38. Ozcan PE, Yavru A, Tugrul S, Akinci O, Erkan M, Cakar N. [Iatrogenic hypernatremia during hydatid cyst operation]. Ulusal Travma ve Acil Cerrahi Dergisi = Turkish Journal of Trauma & Emergency Surgery : TJTES [Internet]. 2003 Oct 1 [cited 2022 Apr 24];9(4):291–3. Available from: https://europepmc.org/article/med/14569487

39. Balkan, M. "Evaluation of effects of cetrimide-chlorhexid... - Google Akademik [Internet]. [cited 2022 Apr 24]. Available from: https://scholar.google.com/scholar?hl=tr&as_sdt=0%2C5&q=Balkan%2C+M.+%22Evaluation+of+effects+of+cetrimide-chlorhexidine+and+hypertonic+saline.%22+Balkan+Military+medical+review+%282007%29&btnG=

40. Zaouche A, Haouet K, Jouini M, el Hachaichi A, Dziri C. Management of liver hydatid cysts with a large biliocystic fistula: multicenter retrospective study. Tunisian Surgical Association. World Journal of Surgery [Internet]. 2001 Jan 1 [cited 2022 Apr 5];25(1):28–39. Available from: https://europepmc.org/article/med/11213153

41. Atli M, Kama NA, Yuksek YN, Doganay M, Gozalan U, Kologlu M, et al. Intrabiliary Rupture of a Hepatic Hydatid Cyst: Associated Clinical Factors and Proper Management. Archives of Surgery [Internet]. 2001 Nov 1 [cited 2022 Apr 5];136(11):1249–55. Available from: https://jamanetwork.com/journals/jamasurgery/fullarticle/392331

42. Niron EA, Ozer H. Ultrasound appearances of liver hydatid disease. http://dx.doi.org/101259/0007-1285-54-640-335 [Internet]. 2014 May 29 [cited 2022 Apr 5];54(640):335–8. Available from: https://www.birpublications.org/doi/abs/10.1259/0007-1285-54-640-335

43. Kayaalp C, Bostanci B, Yol S, Akoglu M. Distribution of hydatid cysts into the liver with reference to cystobiliary communications and cavity-related complications. The American Journal of Surgery. 2003 Feb 1;185(2):175–9.

44. el Malki HO, el Mejdoubi Y, Souadka A, Mohsine R, Ifrine L, Abouqal R, et al. Predictive model of biliocystic communication in liver hydatid cysts using classification and regression tree analysis. BMC Surgery [Internet]. 2010 Apr 16 [cited 2022 Apr 5];10(1):1–10. Available from: https://link.springer.com/articles/10.1186/1471-2482-10-16

45. Ozmen MM, Coskun F, Ziraman I. Falciform Ligament in the Management of the Residual Cavity for Liver Hydatidosis: New Surgical Technique. World Journal of Surgery 2006 30:9 [Internet]. 2006 Jun 17 [cited 2022 Apr 5];30(9):1722–8. Available from: https://link.springer.com/article/10.1007/s00268-005-0726-1

46. Koksal H. Surgical treatment of hepatic hydatid cyst: cysto-jejunostmy by stapling. Bratisl Lek Listy [Internet]. 2010 [cited 2022 Apr 5];111(6). Available from: www.bmj.sk.

47. Champe PC HRA. “Lippincott’s Biochemistry”. J.B.Lippincott Co.,. Philadelphia; 1994.

48. Defne Önür N, Reşit Beyler A. ANKARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ MECMI)ASI SAFRA ASİTLERİ METABOLİZMASI.

49. . Guyton & Hall. Tıbbi Fizyoloji. 10. baskı. istanbul: Nobel Tıp Kitabevi Yayınları; 2003. 782 p.

50. Kismet K, Kilicoglu B, Koru O, Tanyuksel M, Oruc MT, Sorkun K, et al. Evaluation on scolicidal efficacy of propolis. European surgical research Europaische chirurgische Forschung Recherches chirurgicales europeennes [Internet]. 2006 Oct [cited 2022 Apr 19];38(5):476–81. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17008792/

51. Kilicoglu B, Kismet K, Kilicoglu SS, Erel S, Gencay O, Sorkun K, et al. Effects of honey as a scolicidal agent on the hepatobiliary system. World J Gastroenterol [Internet]. 2008 Apr 7 [cited 2022 Apr 19];14(13):2085–8. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18395911/

52. Çolak B, Aksoy F, Yavuz S, Demircili ME. Investigating the effect of gold nanoparticles on hydatid cyst protoscolices under low-power green laser irradiation. Turk J Surg [Internet]. 2019 [cited 2022 Apr 19];35(4):314–20. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32551429/

53. Rahimi MT, Ahmadpour E, Rahimi Esboei B, Spotin A, Kohansal Koshki MH, Alizadeh A, et al. Scolicidal activity of biosynthesized silver nanoparticles against Echinococcus granulosus protoscolices. Int J Surg [Internet]. 2015 Jul 1 [cited 2022 Apr 19];19:128–33. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26028438/

54. Amfotrisin B, Gümüş Nanopartiküller,_and Foeniculum vulgare Değirmeninin Kist Hidatik Protoscoleces Üzerine Skolyamidal Etkilerinin Karşılaştırılması - PubMed [Internet]. [cited 2022 Apr 19]. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26246818/

55. Moazeni M, Nazer A. In vitro effectiveness of garlic (Allium sativum) extract on scolices of hydatid cyst. World J Surg [Internet]. 2010 [cited 2022 Apr 19];34(11):2677–81. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20625727/

56. Moazeni M, Alipour-Chaharmahali MR. Echinococcus granulosus: in vitro effectiveness of warm water on protoscolices. Exp Parasitol [Internet]. 2011 Jan [cited 2022 Apr 19];127(1):14–7. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20599992/

57. Perez MJ, Britz O. Bile-acid-induced cell injury and protection. World Journal of Gastroenterology : WJG [Internet]. 2009 Apr 14 [cited 2022 Apr 19];15(14):1677. Available from: /pmc/articles/PMC2668773/

58. Martinez JD, Stratagoules ED, LaRue JM, Powell AA, Gause PR, Craven MT, et al. Different bile acids exhibit distinct biological effects: The tumor promoter deoxycholic acid induces apoptosis and the chemopreventive agent ursodeoxycholic acid inhibits cell proliferation. http://dx.doi.org/101080/01635589809514689 [Internet]. 2009 [cited 2022 Apr 19];31(2):111–8. Available from: https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/01635589809514689

59. A Bile Acid-induced Apoptosis Assay for Colon Cancer Risk and Associated Quality Control Studies1 | Cancer Research | American Association for Cancer Research [Internet]. [cited 2022 Apr 19]. Available from: https://aacrjournals.org/cancerres/article/59/10/2353/505103/A-Bile-Acid-induced-Apoptosis-Assay-for-Colon

60. Musikant D, Leverrier A, Bernal D, Ferri G, Palermo JA, Edreira MM. Hybrids of Cinchona Alkaloids and Bile Acids as Antiparasitic Agents Against Trypanosoma cruzi. Molecules 2019, Vol 24, Page 3168 [Internet]. 2019 Aug 30 [cited

2022 Apr 19];24(17):3168. Available from: https://www.mdpi.com/1420-3049/24/17/3168/htm

61. Floch MH, Binder HJ, Filburn B, Gershengoren W. The effect of bile acids on intestinal microflora. The American Journal of Clinical Nutrition [Internet]. 1972 Dec 1 [cited 2022 Apr 19];25(12):1418–26. Available from: https://academic.oup.com/ajcn/article/25/12/1418/4819085

62. Merritt ME, Donaldson JR. Effect of bile salts on the DNA and membrane integrity of enteric bacteria. Journal of Medical Microbiology [Internet]. 2009 Dec 1 [cited 2022 Apr 19];58(12):1533–41. Available from: https://www.microbiologyresearch.org/content/journal/jmm/10.1099/jmm.0.014092-0