

Akciğer Hidatik Kistlerinde Usnik Asit, Betadine, Savlosol ve Desderman'ın Protoskoleksler Üzerine Germisid Etkinliğinin Araştırılması

Hıdır ESME¹, İhsan Hakkı ÇİFTÇİ², Okan SOLAK¹, Osman Nuri DİLEK³

Afyon Kocatepe Üniversitesi Tıp Fakültesi ¹Göğüs Cerrahisi Anabilim Dalı,
²Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, ³Genel Cerrahi Anabilim Dalı, Afyon

ÖZET: İntakt hidatik kistlerde kist içine germisid ajan injeksiyonu ve germisid ajan emdirilmiş tamponlar ile kist etrafının sarılması cerrahi sırasında parazitin plevral aralık ve bronşial sisteme yayılmasını engellemek için kullanılan bir yöntemdir. Bu çalışmada farklı konsantrasyon ve zamanlarda çeşitli ajanların protoskoleksler üzerine germisid etkilerini saptamayı amaçladık. Bu amaçla; Usnik asit, Betadine® (%10 povidine iodine), Savlosol® (%15 cetrimide - %1,5 chlorhexidine), Desderman® (%96 ethanol ve 2-biphenylol) ve dilüe formları kullanıldı. Protoskoleksler doğal infekte koyunların hidatik kistli akciğerlerinden elde edildi ve canlılık oranları %0.1 eosin ile saptandı. Usnik asit 15. dakikada yeterli germisid etkiye sahip değildi. Betadine®, Savlosol® ve Desderman® 15. dakikada güçlü germisid etkiye sahipti. Savlosol® bu ajanlar içinde en düşük konsantrasyonda germisid etkiye sahip olan ajandı.

Anahtar Sözcükler: Germisid etki, usnik asit, betadine, savlosol, desderman

Investigation of the Germicidal Effect of Usnic Acid, Betadine, Savlosol, and Desderman on the Protoscolexes of Lung Hydatid Cysts

SUMMARY: Injecting scolicedal agents into the intact hydatid cyst and packing the operative field with sponges soaked in scolicedal agents have been used to avoid dissemination of the parasite into the pleural cavity and bronchial system during surgery. The aim of this study was to determine the scolicedal property of different concentrations and exposure times of various agents on the protoscolexes. For this reason, usnic acid, betadine® (%10 povidine iodine), savlosol® (15% cetrimide-1.5% chlorhexidine), and desderman® (96% ethanol and 2-biphenylol) and their various dilutions were used. Protoscolexes were obtained from lungs containing cysts of the naturally infected sheep and viability was determined by dye-uptake (0.1% Eosin). It was found that usnic acid did not completely kill the scolexes in 15 minutes. Betadine®, savlosol®, and desderman® was strongly germicidal in 15 minutes. Savlosol® was found to have a germicidal effect at the lowest concentration among the agents studied.

Key Words: Scolicedal effect, usnic asid, betadine, savlosol, desderman

GİRİŞ

İntakt akciğer hidatik kistlerinin rezeksiyonunda; perikistektomi, enükleasyon veya iğne aspirasyonu sonrası kistotomi ile kistin çıkarılması uygulanan yöntemlerdir. Perikistektomi postoperatif kanama ve hava kaçağından dolayı tercih edilen bir yöntem değildir (17). Küçük ve periferik kistlerin enükleasyonu kolaylıkla yapılabilirken büyük kistlerin enükleasyonu sırasında laminar membranın perikistik tabakadan ayrılması teknik tecrübe gerektirir ve kistin rüptür ihtimali yüksektir (20).

Cerrahi işlem sırasında kist etrafındaki dokunun germisid ajan emdirilmiş tamponlar ile sarılması plevral disseminasyonu önlemek için, kist içine germisid ajan uygulaması ise bronşial disseminasyonu önlemek için uygulanan yöntemlerdir (20). Ancak hangi germisid ajanın, hangi konsantrasyonda ve ne kadar süre ile kullanılması konusunda tam bir fikir birliği yoktur. İdeal bir solüsyonun düşük konsantrasyonda hızlı ve tam germisid etkiye sahip olması, lokal ve sistemik yan etkilerinin olmaması ve düşük maliyetli olması istenilen özellikleridir (1).

Bir liken olan *Usnea longissima* kanser, tüberküloz ve ülser gibi pek çok hastalık için kuzey Anadolu'da geleneksel tedavi uygulamaları kapsamında kullanılmıştır (19). Değişik yöntemlerle gerçekleştirilen ekstrelerde *Usnea* türü likenlerden bol miktarda Usnik asit elde edildiği bildirilmiştir (14). Usnik

Geliş tarihi/Submission date: 22 Temmuz/22 July 2006

Düzeltilme tarihi/Revision date: 23 Mart/23 March 2007

Kabul tarihi/Accepted date: 17 Nisan/17 April 2007

Yazışma /Corresponding Author: Hıdır Esme

Tel: -

Fax: (+90) (272) 213 30 66

E-mail: hesme@aku.edu.tr

asitin antiviral (16), antibakteriyel (9) ve antiprotozoal (7) etkileri farklı çalışmalarda gösterilmiştir.

Bu çalışmada germisid etkisi bilinmeyen Usnik asit ile germisid etkiye sahip olan Betadine®, Desderman® ve Savlosol® solüsyonlarının farklı konsantrasyon ve sürede kullanımı ile koyun akciğeri hidatik kistlerindeki protoskoleksler üzerine olan etkileri saptanmaya çalışıldı.

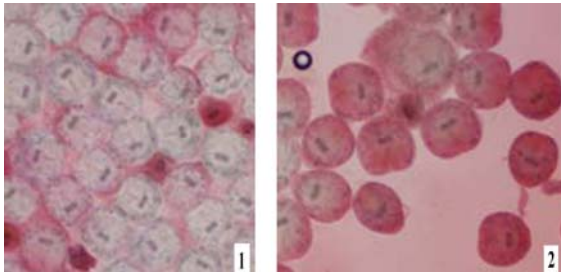
GEREÇ VE YÖNTEM

Echinococcus granulosus protoskoleksleri, doğal infekte koyunların akciğer hidatik kistlerinden alınan 500 ml kaya suyundan elde edildi. Kist sıvısı bir saat kadar bekletilerek kist kumu çökeltisi elde edildi. Protoskolekslerin viabilitesi, %0,1'lik eozin kullanarak ışık mikroskobu altında değerlendirildi. Mikroskop alanındaki canlı protoskoleksler sayılarak viabiliteleri yüzde olarak kaydedildi. Alanlarda çok az sayıda deforme ve canlılığını yitirmiş protoskolekslerin bulunduğu, %95 oranında canlılıklarını korudukları belirlendi (Şekil 1). Çökelti, mm³'de canlı protoskoleks sayısı yaklaşık olarak 50 olacak şekilde dilüe edildi.

Çalışma kapsamında germisid etkisi bilinmeyen Usnik asit (Sigma, Switzerland) ve germisid etkisi gösterilmiş Betadine® (Povidine iodine %10) ve Savlosol® (%15 cetrimide-%1,5 clorheksidine) ve Desderman® solüsyonu (100 gr'da %96 ethanol 78,2 gr ve 2-biphenylol 0,1 gr) germisid aktivite açısından değerlendirildi.

Usnik asit'in dimetilsulfoksit yardımı ile 100 mg/ml, 50 mg/ml ve 25 mg/ml'lik süspansiyonları hazırlandı. Etkinliği incelenecek diğer ajanların direkt formları dışında 1/10 ve 1/100'lük dilüsyonlar distile su ile hazırlandı. Germisid aktivite için incelenecek süspansiyon ve solüsyonlardan 100µl deney tüplerine konularak üzerine protoskoleks içeren süspansiyondan 100µl (yaklaşık 5000 canlı skoleks) eklendi. Ayrıca yalnızca kist sıvısı ve distile su içeren deney tüpü, kontrol grubu olarak kabul edildi.

Tüm tüplerdeki karışımlarda protoskolekslerin 5, 10 ve 15 dakikalardaki canlılıkları kontrol edildi. Protoskolekslerin elipsoid şekillerini kaybederek yuvarlaklaştığı, vakuoler dejenerasyon oluştuğu ve içlerine eozin aldığı gözlemlendiğinde canlılıklarını kaybettiklerine karar verildi (Şekil 2).



Şekiller 1. Protoskolekslerin viabilitesi %0,1'lik eozin kullanarak ışık mikroskobu altında değerlendirildi (%95 viabilite); **2.** Elipsoid şekillerini kaybeden, vakuoler dejenerasyon oluşan ve içlerine eosin alan canlılıklarını kaybetmiş protoskoleksler (40X).

BULGULAR

Tüm gruplardaki dakikalara göre canlılık oranları Tablo 1'de verildi. Birçok çalışmada germisid ajanların 60 dakikalık etkinliği gösterilmekle birlikte, çalışmamızda operasyon süresi göz önünde bulundurularak germisid ajanların 15 dakikalık hızlı etkinliği saptanmaya çalışıldı.

Usnik asit grubundaki direkt formunda tüplerde protoskolekslerin viabiliteleri 5. dakikada %95 ve 15. dakikada %85 idi. 50 mg/ml ve 25 mg/ml'lik formlarında viabilite 5. dakikada %95, 10 ve 15. dakikada %90 idi. Usnik asit, grubundaki tüm formlarında 15 dakikalık bekleme süresi içinde yeterli germisid etkiye sahip değildi.

Tablo 1. Germisid ajan ve kontrol gruplarında dakikaya göre % canlılık

Germisidal Ajanlar	% Canlılık		
	5 dak.	10 dak	15 dak
Usnik asit 100mg/ml	95	90	85
Usnik asit 50mg/ml	95	90	90
Usnik asit 25mg/ml	95	90	90
Betadine®	50	20	0
%10 Betadine®	80	60	50
%1 Betadine®	90	85	75
Savlosol®	45	15	0
%10 Savlosol®	65	45	20
%1 Savlosol®	90	75	60
Desderman®	40	25	10
%10 Desderman®	85	70	55
%1 Desderman®	95	90	80
Kontrol grubu	95	95	95

Betadine® grubundaki direkt formunda tüplerde protoskolekslerin viabiliteleri 5. dakikada %50, 15. dakikada %0 idi. %10'luk dilüe formunda viabilite 5. dakikada %80, 15. dakikada %50 idi. %1'lik dilüe formunda viabilite 5. dakikada %90, 15. dakikada %75 idi. Betadine® grubunda direkt formu 15 dakikalık bekleme süresi içinde germisid etkisi yeterli iken %10 ve %1'lik formları yetersiz idi.

Savlosol® grubundaki direkt formunda tüplerde protoskolekslerin viabiliteleri 5. dakikada %45, 15. dakikada %0 idi. %10'luk dilüe formunda viabilite 5. dakikada %65, 15. dakikada %20 idi. %1'lik dilüe formunda viabilite 5. dakikada %90, 15. dakikada %60 idi. Savlosol® grubunda direkt ve %10'luk formları 15 dakikalık bekleme süresi içinde germisid etkisi yeterli iken %1'lik formu yetersiz idi.

Desdermal® grubundaki direkt formunda tüplerde protoskolekslerin viabiliteleri 5. dakikada %40, 15. dakikada %10 idi.

%10'luk dilüe formunda viabilite 5. dakikada %85, 15. dakikada %55 idi. %1'lik dilüe formunda viabilite 5. dakikada %95, 15. dakikada %80 idi. Desdermal® grubunda direkt formu 15 dakikalık bekleme süresi içinde germisid etkisi yeterli iken %10 ve %1'lik formları yetersiz idi.

TARTIŞMA

Sekonder akciğer hidatik kist oranı bir çok çalışmada %2 ile %11,3 arasında olduğu ve bunun büyük oranda intraoperatif protoskolekslerin bronş sistemi veya plevral aralığa yayılımına bağlı olduğu bildirilmiştir (5, 13, 18). Bu nedenle kist içine germisid ajan enjeksiyonu ve germisid ajan emdirilmiş tamponlar ile kist etrafının sarılması, enükleasyon yapılamayan intakt hidatik kistlerde uygulanan bir yöntemdir. Ancak hidatik kist içine germisid ajan uygulanması bu ajanların parankime olan toksisitesi ve etkinliği hakkındaki objektif delillerin yokluğundan dolayı hidatik kistin cerrahi yaklaşımında birçok cerrah tarafından terk edilmiştir. Oysa kist sıvısı binlerce protoskoleks içerir ve bunların her birisi yeni bir hidatik kist oluşturma riskine sahiptir (3).

Usnik asit en sık ve bol elde edilen *Lichen* metabolitlerinden biridir. *Kutanöz leishmanyazis* üzerinde antiprotozoal (7) etkisi gösterilen usnik asitin germisid etkisi hakkında çalışma rapor edilmemiştir. Çalışmamızda usnik asitin *Echinococcus granulosus* üzerine germisid etkisinin olmadığını saptandı.

Formalin, hidrojen peroksit, gümüş nitrat, hipertonic saline, povidine iodine, setrimid, chlorhexidine ve etil alkol germisid ajan olarak kullanılan bileşiklerdir. Formalin ve formaldehit solüsyonları geçmişte germisid ajan olarak yaygın olarak kullanılmıştır. Ancak bu solüsyonların perikistik alana kaçması sonucu yara iyileşmesini bozarak bronşial fistül oluşumuna ve doku irritasyonuna neden olduğu bildirilmiştir (17). Hidrojen peroksit etkinliğinin yetersizliği ve yan etkileri nedeniyle, gümüş nitrat germisid etki süresinin uzunluğu nedeniyle yaygın kullanım alanı bulamamışlardır (11).

Germisid ajan olarak sık kullanılan hipertonic salinin kullanılması gereken en düşük konsantrasyonunun %20'lik formu olduğu bildirilmiştir (3, 12). Kayaalp ve arkadaşlarının yaptıkları deneysel çalışmada %20 den az olan konsantrasyonlarında tam germisid etkinin 60 dakikadan sonra olabildiğini, %20, %25 ve %30 luk solüsyonların sırasıyla 6, 3 ve 3 dakikada yeterli germisid etkiye sahip olduğu bildirilmiştir. Çalışma sonucunda salinin düşük konsantrasyonlarda etkisiz olduğu, yüksek konsantrasyonlarda ise ciddi yan etkilere sahip olduğu bildirilmiştir (10).

Setrimid ve klorheksidin kombinasyonu olan Savlosol® solüsyonunun düşük konsantrasyonlarda bile güçlü etkinliğe sahip olduğu bildirilmiştir (3, 15). Ancak karaciğer hidatik kist içine uygulanan olgularda metabolik asidoz ve methemoglobinemi, peritoneal lavaj için kullanılan olgularda sklerozan peritonite neden olabildiği bildirilmiştir (2). Çalışmamızda Savlosol solüsyonunun direkt formu 15. dakikada

tam germisid etkiye sahip iken, %10'luk formunda 15. dakikada protoskolekslerin sadece %20'si canlı idi. %1'lik formunda ise 15. dakikada protoskolekslerin %60'ı canlı idi.

Landa ve arkadaşları (12) fareler üzerinde yaptıkları deneysel çalışmada doğal infekte koyun akciğerinden elde ettikleri protoskoleksleri intraperitoneal injekte ederek intraabdominal hidatik kist oluşturmuşlardır. %10 povidine iodine, praziquantel, %10 hidrojen peroksit, fizyolojik saline ve %10 salinenin germisid etkilerini araştırmışlardır. Hidrojen peroksit ve povidine iodine gruplarında hidatik kist sayısının anlamlı derecede az olduğunu saptamışlardır. Sonuç olarak bu iki ajanın fizyolojik saline, hipertonic saline ve praziquantelden daha etkili olduğunu bildirmişlerdir (12). Çalışmamızda %10 povidine iodine'in Savlosol ve Desderman solüsyonlarının direkt formlarına göre daha az etkinliğe sahip olmakla birlikte 15. dakika sonunda yeterli germisid etkinliğe sahip olduğu saptandı.

Etil alkol genellikle ultrason eşliğinde perkütanöz aspirasyon, enjeksiyon ve reaspirasyon (PAIR) tedavisi sırasında tercih edilen bir germisid ajandır (6, 8). Ancak safra yollarındaki epitel üzerinde kostik hasara yol açarak sklerozan kolanjitise neden olabildiği bildirilmiştir (4). Çalışmamızda da %96 etil alkol içeren Desdermal solüsyonunun direkt formunda akciğer hidatik kist protoskolekslerinin %90'nının 15. dakikada canlılığını kaybettiği saptandı.

Sonuç olarak; Usnik asitin germisid etkisi gösterilememiştir. Hızlı germisid etki açısından setrimid; povidine iodine ve etil alkole göre daha güçlü etkiye sahiptir. Bu germisid ajanların akciğer parankimi üzerine olan yan etkilerinin yeterince araştırılmasından sonra hidatik kist operasyonlarında sekonder hidatik kisti önlemek için daha yaygın kullanılması gerektiği kanısındayız.

KAYNAKLAR

1. Altındış M, Arıkan Y, Çetinkaya Z, Polat C, Yılmaz S, Akbulut G, Dilek ON, Gökçe O, 2004. Octenidine hydrochloride in hydatid disease. *J Invest Surg*, 17: 41-44.
2. Baraks A, Wakra N, Yamout F, 1980. Methemoglobinemia during surgical excision of hydatid cysts. *Middle East J Anaesthesiol*, 5: 509-513.
3. Besim H, Karayalçın K, Hamamcı O, Güngör C, Korkmaz A, 1998. Scolicidal agents in hydatid cyst surgery. *HPB Surg*, 10: 347-351.
4. Castellano G, Moreno-Sanchez D, Gutierrez J, Moreno-Gonzalez E, Colina F, Solis-Herruzo JA, 1994. Caustic sclerosing cholangitis. Report of four cases and a cumulative review of the literature. *Hepatogastroenterology*, 41: 458-470.
5. Doğan R, Yüksel M, Çetin G, Süzer K, Alp M, Kaya S, Unlu M, Moldibi B, 1989. Surgical treatment of hydatid cysts of the lung: report on 1055 patients. *Thorax*, 44: 192-199.

6. **Filice C, Pirola F, Brunetti E, Dughetti S, Strosselli M, Foglieni CS**, 1990. A new therapeutic approach for hydatid liver cysts. Aspiration and alcohol injection under sonographic guidance. *Gastroenterology*, 98: 1366-1368.
7. **Fournet A, Ferreira ME, Rojas de Arias A, Torres de Ortiz S, Inchausti A, Yaluff G, Quilhot W, Fernandez E, Hidalgo ME**, 1997. Activity of compounds isolated from Chilean lichens against experimental cutaneous leishmaniasis. *Comp Biochem Physiol C Pharmacol Toxicol Endocrinol*, 116: 51-54.
8. **Giorgio A, Tarantino L, Francica G, Mariniello N, Aloisio T, Soscia E, Pierri G**, 1992. Unilocular hydatid liver cysts: treatment with US-guided, double percutaneous aspiration and alcohol injection. *Radiology*, 184: 705-710.
9. **Ingolfssdottir K, Chung GA, Skulason VG, Gissurarson SR, Vilhelmsdottir M**, 1998. Antimycobacterial activity of lichen metabolites in vitro. *Eur J Pharm Sci*, 6: 141-144.
10. **Kayaalp C, Balkan M, Aydin C, Ozgurtas T, Tanyuksel M, Kirimlioglu V, Akoglu M, Oner K, Pekcan M**, 2001. Hypertonic saline in hydatid disease. *World J Surg*, 25: 975-979.
11. **Kilani T, El Hammami S**, 2002. Pulmonary hydatid and other lung parasitic infections. *Curr Opin Pulm Med*, 8: 218-223.
12. **Landa Garcia JI, Alonso E, Gonzales-Urriarte J, Rodriguez Romano A**, 1997. Evaluation of scolicedal agents in an experimental hydatid disease model. *Eur Surg Res*, 29: 202-208.
13. **Montaggian H, Saidi F**, 1978. Postoperative recurrence of hydatid disease. *Br J Surg*, 165: 237-242
14. **Odabaşoğlu F, Çakır A, Süleyman H, Aslan A, Bayır Y, Halıcı M, Kazaz C**, 2006. Gastroprotective and antioxidant effects of usnic acid on indomethacin-induced gastric ulcer in rats. *J Ethnopharmacol*, 103: 59-65.
15. **Schaefer JW, Khan MY**, 1991. Echinococcosis (Hydatid disease): lessons from experience with 59 patients. *Rev Infect Dis*, 13: 243-247.
16. **Scirpa P, Scambia G, Masciullo V, Battaglia F, Foti E, Lopez R, Villa P, Malecore M, Mancuso S**, 1999. A zinc sulphate and usnic acid preparation used as post-surgical adjuvant therapy in genital lesion by human papillomavirus. *Minerva Ginekol.*, 51: 255-260.
17. **Symbas PN, Aletras H**, 1994. Hydatid disease of the lung. Shields TW. ed. *General Thoracic Surgery*. Philadelphia: Williams&Wilkins. p. 1021-1031.
18. **Tor M, Atasalihi A, Altuntaş N, Sulu E, Şenol T, Kir A**, 2000. Review of cases with cystic hydatid lung disease in a tertiary referral hospital located in an endemic region: a 10 years experience. *Respiration*, 67: 539-542.
19. **Yazıcı K, Aslan A**, 2003. Lichens from the regions of Gümüşhane, Erzincan and Bayburt (Turkey). *Cryptogamie Mycologie*, 24: 287-300.
20. **Yüksel M, Kalaycı G**, 2001. Akciğer Kist hidatiğinin cerrahi tedavisi. Yüksel M, Kalaycı G. Eds. *Göğüs Cerrahisi*. İstanbul: Bilmedya grup. p.647-658.