

**T.C.  
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ  
MERAM TIP FAKÜLTESİ  
GENEL CERRAHİ ANABİLİM DALI**

**ALTIN NANOPARÇACIKLARININ HİDATİK KİST  
PROTOSKOLEKSLERİ ÜZERİNE ETKİSİNİN ARAŞTIRILMASI  
(EX-VİVO ÇALIŞMA)**

**UZMANLIK TEZİ  
Dr. Bayram ÇOLAK**

**Tez Danışmanı  
Prof. Dr. Faruk AKSOY**

**KONYA  
2012**

**T.C.  
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ  
MERAM TIP FAKÜLTESİ  
GENEL CERRAHİ ANABİLİM DALI**

**ALTIN NANOPARÇACIKLARININ HİDATİK KİST  
PROTOSKOLEKSLERİ ÜZERİNE ETKİSİNİN ARAŞTIRILMASI  
(EX-VİVO ÇALIŞMA)**

**UZMANLIK TEZİ  
Dr. Bayram ÇOLAK**

**Tez Danışmanı  
Prof. Dr. Faruk AKSOY**

**KONYA  
2012**

## İÇİNDEKİLER

1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Karaciğer kist hidatiği.....	3
2.2. Karaciğer kist hidatiğinde epidemiyoloji.....	4
2.3. Echinococcus granulosus'un morfolojisi.....	5
2.3.1 Erişkin.....	5
2.3.2 Yumurta.....	5
2.3.3 Protoskoleks.....	5
2.3.4 Metasestod (hidatik kist).....	5
2.3.5 Hidatik sıvı.....	6
2.4 Echinococcus granulosus'un yaşam siklusu.....	6
2.5 Echinococcus granulosus'un immünolojisi.....	7
2.6 Karaciğer kist hidatiğinde tedavi.....	9
2.6.1 Cerrahi tedavi.....	9
2.6.2 Perkütan tedavi.....	10

2.6.3 Medikal tedavi.....	11
2.6.4 Skolosidal madde kullanımı.....	12
2.7 Nanoteknoloji.....	13
2.7.1 Nanoteknolojinin tanımı.....	13
2.7.2 Nanoteknolojinin uygulama alanları.....	13
2.8 Altın (Au) Nanoparçacıklar (AuNP).....	14
2.8.1 AuNP'lerin özellikleri.....	15
2.8.2 AuNP'leri hazırlama teknikleri.....	16
2.9 Lazer.....	16
2.9.1 Lazer tanımı.....	16
2.9.2 Lazer çeşitleri.....	17
2.9.2.1 Etki şekillerine göre lazerler.....	17
2.9.2.2 Kullanılan maddeye göre lazerler.....	17
2.9.2.3 Güçlerine göre lazerler.....	18
2.9.3 Lazer ışınlarının özellikleri.....	19
2.9.4 Lazer ışınlarının biyofiziksel etkileri.....	19
3. GEREÇ ve YÖNTEM.....	22



4. BULGULAR.....	32
4.1 Mikrobiyolojik inceleme sonuçları.....	32
4.2 İstatistik inceleme sonuçları.....	38
5. TARTIŞMA.....	44
6. SONUÇ.....	51
KAYNAKLAR.....	52
ÖZET.....	66
SUMMARY.....	68

## ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1: 36-37oC'lik sabit sıcaklık ortamının hazırlanması.....	28
Şekil 2: AuNP eklenen kist sıvılarındaki renk değişikliği.....	28
Şekil 3: Kullanılan 30mW, 50mW ve 150mW'luk lazerler.....	29
Şekil 4a: Sabit sıcaklık ortamında, AuNP eklenmiş kist sıvılarına Lazer uygulaması.....	29
Şekil 4b: Sabit sıcaklık ortamında, AuNP eklenmiş kist sıvılarına Lazer uygulaması.....	30
Şekil 5a: Işık mikroskopunda görüntülenmiş canlı protoskoleksler (10X).....	30
Şekil 5b: Altın ve lazer uygulamasından sonra, eosin Y ile boyanmış ölü protoskolekslerin ışık mikroskopunda görünüşü (10X).....	31
Şekil 6: Düşük doz AuNP verilerek 30dk, 60dk, 120dk sürelerle 30mW, 60mW ve 150mW lazer uygulanan gruptaki protoskolekslerin ölüm oranları.....	32
Şekil 7: Yüksek doz AuNP verilerek 30dk, 60dk, 120dk sürelerle 30mW, 60mW ve 150mW lazer uygulanan gruptaki protoskolekslerin ölüm oranları.....	33
Şekil 8: AuNP verilmeyen, 30dk, 60dk, 120dk sürelerle 30mW, 60mW ve 150mW lazer uygulanan gruptaki protoskolekslerin ölüm oranları.....	34

Şekil 9: Sadece 30dk, 60dk, 120dk sürelerle AuNP uygulanan gruptaki protoskolekslerin ölüm oranları.....	35
Şekil 10: düşük doz AuNP ve yüksek doz AuNP verilerek 30dk, 60dk, 120dk sürelerle 30mW, 60mW ve 150mW lazer uygulanan gruptaki protoskolekslerin ölüm oranları.....	36

## TABLolar DİZİNİ

Tablo 1: Graplara, verilen altın dozları, uygulanan lazer dozları, işlem süreleri, tüplere verilen kodlar şematize edilerek gösterilmiştir.....	23
Tablo 2: İşlemden sonra her grup için ışık mikroskopunda tespit edilen canlı ve ölü protoskoleks sayıları.....	37
Tablo 3: AuNP dozunun ölü/canlı protoskoleks oranı üzerine etkisi.....	38
Tablo 4: İşlem süresinin ölü/canlı protoskoleks oranı üzerine etkisi.....	38
Tablo 5: Lazer gücünün ölü/canlı protoskoleks oranı üzerine etkisi.....	39
Tablo 6: AuNP dozu ile işlem süresi arasındaki ilişki.....	40
Tablo 7: AuNP dozu ile lazer gücü arasındaki ilişki.....	40
Tablo 8: Lazer gücü ile işlem süresi arasındaki ilişki.....	41
Tablo 9: 0mW lazer uygulamasında AuNP dozu, işlem süresi interaksyonu.....	42
Tablo 10: 30mW lazer uygulamasında AuNP dozu, işlem süresi interaksyonu...	42
Tablo 11: 50mW lazer uygulamasında AuNP dozu, işlem süresi interaksyonu...	43
Tablo 12: 150mW lazer uygulamasında AuNP dozu, işlem süresi interaksyonu..	43

## KISALTMALAR DİZİNİ

KE.....	Kistik Ekinokokkozis
EG.....	Echinococcus granulosus
mm.....	Milimetre
$\mu$ m.....	Mikrometre
IgE.....	İmmunglobulin E
IgA.....	İmmunglobulin A
IgG.....	İmmunglobulin G
CD4.....	Cluster of differentiation 4
Nm.....	Numara metrik
PAIR.....	Perkütan Aspirasyon İnjektasyon Reaspirasyon
USG.....	Ultrasonografi
WHO;IWGE.....	World Health Organization; Informal Working Group on Echinococcosis
Au.....	Altın
AuNP.....	Altın Nanoparçacıklar
HAuCl <sub>4</sub> .....	Tetrakloroaurik asitin
LAZER.....	Light Amplification by Stimulated Emission of Radiation
W.....	Watt
mW.....	Miliwatt
He-Ne.....	Helyum-Neon
CO <sub>2</sub> .....	Karbondioksit
ml.....	Mililitre
dk.....	Dakika

## 1. GİRİŞ

Karaciğer hidatik kistlerin tedavi planı yapılırken kistin yeri, sayısı, tipi, semptom verip vermemesi ve komplike olup olmaması dikkate alınmalıdır. Günümüzde hastalığın tedavisi, açık veya laparoskopik cerrahi ya da perkütan yöntemlerle yapılmaktadır. Medikal tedavi tek başına bir tedavi yöntemi olmayıp diğer yöntemlere yardımcı olarak kullanılmaktadır. Son yıllara gelinceye kadar hidatik kistlerin tedavisinde cerrahi alternatifsizdi. Komplike hastalarda konvansiyonel cerrahi yöntemler halen yerini korumakla beraber perkütan uygulamalar, özellikle erken evre kistlerin tedavisinde yerini almış durumdadır. Hangi yöntem kullanılırsa kullanılsın tedavi sırasında morbiditeyi belirleyen önemli faktörlerden birisi kistin safra yolu ile ilişkisidir. Perkutan tedavide kullanılan skolosidal maddelerin en önemli yan etkisi safra yollarında oluşan sklerozan kolanjittir. Sklerozan kolanjit oluşturmeyen ya da vücuda toksik etkisi olmayan skolosidal ajan yok denecek kadar azdır.

Çalışmamızın çıkış noktası bilinen skolosidal ajanların dışında geleceğin teknolojisi olan nanoteknoloji yardımıyla yan etkisi olmayan

veya ihmal edilebilecek yan etkisi olan yeni bir tedavi ajanının kullanımını gerçekleştirmektir. Araştırmada kullanılan Altın nanopartiküllerinin insan vücuduna uygulama esnasında ve sonrasında zarar vermeyeceği yapılan araştırmalar ışığında düşünülmektedir. Çalışmamızda Altın nanopartiküllerinin skolosidal özelliklerini gözlemek için lazer teknolojisi ile ısı ve titreşim özellikleri kullanılmıştır.

Çalışmamızda öncelikle ex vivo olarak etkinliğini değerlendirmeye çalıştık. Bu araştırma sonuçlarının bir sonraki araştırma ile safra yolları ve parankim üzerinde etkisini değerlendirmek mümkün olacaktır.

Birçok alanda yer edinmiş ve geleceğin teknolojisi olarak görülen nanoteknolojiyi, bu alanda kullanarak hidatik kist tedavisine farklı bir boyuttan bakılacağını umut ediyoruz.

## **2. GENEL BİLGİLER**

### **2.1. Karaciğer hidatik kisti**

Kistik Ekinokokkozis (KE) karnivorların ince barsaklarına yerleşen *Echinococcus granulosus* (EG) isimli şeridin larvası tarafından çoğu memeli türlerinin iç organlarında kist oluşumu ile karakterize zoonoz bir hastalıktır (1). Hidatik kist, insan ve hayvanlarda yaygın olarak görülür, bazen de öldürücü olabilir. Dünyada birçok ülkede görülen bu hastalık, Türkiye’de de gerek insan sağlığı gerek ekonomik açıdan önemli bir sorun oluşturmaktadır (2).

Hastalığa *Echinococcus* cinsine bağlı değişik türler neden olmaktadır. Bunlar:

- *Echinococcus granulosus*.
- *Echinococcus multilocularis*.
- *Echinococcus oligarthus*.
- *Echinococcus vogeli* olmak üzere dört farklı türün bulunduğu bilinmektedir (2).

Ekinokok yumurtaları ara konakçılara solunum veya beslenme yoluyla geçer. Solunum yoluyla alınan yumurtalar direk akciğere geçip orada açılarak, beslenme yoluyla alınan yumurtalar ise barsakta açılarak



onkosiferi oluştururlar. Onkosiferler mukozayı geçerek kan dolaşımına girerler. Başta karaciğer ve akciğer olmak üzere diğer organlara da giderek olgun larva kistleri oluştururlar. Bu kistlere “Ekinokokkozis” denir. Echinococcus granulosus’un sebep olduğu bölgesel tutulumlu ekinokokkozise “Kistik Ekinokokkozis” (Hidatik Kist) hastalığı denir. Echinococcus granulosus onkosferleri, tutulum gösterdiği organda antijenik reaksiyona yol açarak o bölgeye nötrofil ve eozinofillerin yığılıp lameller fibrozisin gelişmesini tetikler. Böylece fibrotik doku ile hapsedilmiş kistik yapı oluşur. Kistin büyümesi i tabakada bulunan germinatif membranın canlılığına bağlıdır. Germinatif membran kist içinde eşeysiz tomurcuklanma yolu ile yeni kistler oluşturur (2).

## **2.2. Karaciğer hidatik kistinde epidemiyoloji**

Hidatik kist, dünyanın her iklim bölgesinde görülebilmektedir. Özellikle köpekleri başiboş dolaşan ve otlaklarında koyun üretimi yapılan bölgelerde, geniş bir yayılış ve enfeksiyon sıklığı göstermektedir (3). İnsan enfeksiyonları dünyada özellikle Brezilya, Arjantin, Uruguay, şili, Peru, Yugoslavya, Bulgaristan, Sardunya, Kıbrıs, Türkiye, Lübnan, Afrika’nın bazı bölgeleri, Orta Asya, Kuzey in, Yeni Zelanda,

Avustralya'nın güneyi gibi koyun yetiştirilen bölgelerde görülmektedir  
(4). Ülkemizde geniş bir yayılım ve yüksek bir bulaşma sıklığı göstermektedir. Türkiye'de 1861 yılından beri olgular bildirilmektedir  
(5). Ulaşılabilir veriler ile Türkiye'de prevalans vermek zordur. Sağlık Bakanlığı verilerine göre 1987-1994 yılları arasında 21303 olgu (2663/yıl) bildirilmiştir. Ancak bu veriler hastane kayıtlarına dayanmaktadır ve insandaki hastalığın gerçek prevalansını yansıtmamaktadır (5)

### **2.3. Echinococcus granulosus'un morfolojisi**

#### 2.3.1 Erişkin

Boy 2,0-7,0 mm (milimetre), vücudu 3(2-7) halkalıdır. Skoleks 0,26-0,36 mm çapındadır ve dört adet 0,10-0,13 mm çapında kaslı çekmeni vardır. Rostellumda iki sıra dizilmiş ve ortalama 36-40 adet çengeli bulunmaktadır. Gövde üç halkalıdır. Olgun halkanın boyu eninin iki katıdır. Dişi döllenme organları halkanın arka 1/3 bölümünde yerleşmiştir. Son halka gebe halkadır. Vücudun boyunun yarısı kadardır. İçinde ortalama 200-800 yumurta bulunur (6).

### 2.3.2 Yumurta

Tenya yumurtalarını ışık mikroskobu ile birbirinden ayırmak güçtür. Echinococcus yumurtaları 28-36 µm çapında, yuvarlak veya oval, kalın çeperli, koyu kahverenginde olup ışımsal çizgileri vardır. Yumurta kesin konaktan dışarı atıldığında içinde embriyon (onkosfer) gelişmiştir. 20C'de 1,5-2 yıl canlı kalabilir. Güneş ışığına hassastır, hızla kurur (7).

### 2.3.3 Protoskoleks

Echinococcus kisti içindeki germinatif membrandan doğan 0,14-0,20 mm boyunda oval yapılar olup, çengelleri ve çekmenleri vardır (8).

### 2.3.4 Metasestod (hidatik kist)

Echinococcus granulosus'un tam olarak gelişmiş bir metasestodunun tipik olarak içi sıvı dolu küreye benzeyen bir yapısıdır. Kist içinde bir germinal tabaka (endokist), bunu destekleyen dayanıklı, elastik, farklı

kalınlıklarda lamınar tabaka (ektokist) ve bunları çevreleyen konağa ait fibröz adventisiyel tabakadan (prekist) oluşmaktadır (9).

### 2.3.5 Hidatik sıvı

Hidatik kistin i germinal tabakasının endojen salgıları sonucu oluşan kaya suyu denen, duru, saydam bir sıvıdır. Hafif bazik (pH 7,2-7,4), yoğunluğu ise 1007-1015 olup antijenik özelliğe sahip olan steril bir sıvıdır. Majör proteinleri albümin ve globülin dir (10).

## **2.4 Echinococcus granulosus'un yaşam siklusu**

Echinococcus cinsine ait türlerin evrimi için biri kesin diğer ara konak olmak üzere iki ayrı memeli grubuna ait konağa ihtiyaç vardır. Parazitin erişkin formunun geliştiği kesin konakların (köpek, kurt,akal, tilki) barsaklarında bu parazitin içi yumurta dolu segmentleri ve serbest haldeki yumurtalarını dışkılarını ile çıkarırlar. Ara konak olan memeliler (koyun, sığır, insan) yiyecek ve içeceklerle bu yumurtaları aldıklarında enfekte olurlar. Mide ve incebarsaklara gelen yumurtalardaki onkosferler, enzimler yardımı ile keratinize embriyofordanıkar,

incebarsak mukozasını delerek venler ile pasif olarak karaciğere taşınır. Buradan portal dolaşım ile diğer organlara da taşınabilir (11,12). Kesin konaklar tarafından alınmadan önce protoskolekslerin apikal bölgeleri (çekmenler, rostellum ve kancalar) mukopolisakkarit kaplı bir tabaka içine invagine durumda olup, evagine oluncaya kadar dış koşullardan etkilenmemektedir. Ara konaktan alınan bir hidatik kistin 10-20oC'de bırakılırsa birkaç günde evagine oldukları görülürken, 10oC'nin altında evaginasyonun olmadığı görülmüştür. Bazı enzimler ve safranin evaginasyonu uyardığı belirtilmektedir. Evaginasyon için aerobik bir ortam gereklidir (13).

İnsanda hastalık yapan bir diğer türde kesin konağı olan tilkilerin barsaklarında yerleşen *Echinococcus multilocularis*'tir. Bu parazitin larvası alveolar kist adını alır ve ara konakları tarla farelerinde gelişerek evrimini sürdürür. Yumurtalarını su ve gıdalarla alan insanların başta karaciğer olmak üzere birçok organında alveolar kistler gelişir (2).

## **2.5 *Echinococcus granulosus*'un immünolojisi**

Onkosfer dönemi diğer pek çok sestod enfeksiyonunda olduğu gibi immünolojik olarak parazitin öldürülmesi için hassas bir dönemdir. Echinococcus granulosus ile enfekte olmaya doğal yatkınlığı etkileyen faktörler hakkında çok az şey bilinmektedir. Onkosferler ve yumurtaları ile deneysel olarak enfekte edilmiş fareler üzerindeki çalışmalar, yatkınlığın değişik fare soylarında farklı olduğunu göstermiştir (14).

Her ne kadar sığırlar Echinococcus granulosus ile enfekte olmaya doğal olarak yatkınsa da ortaya çıkan kistlerin infertil olabileceği belirtilmektedir. Buna karşılık döllenmiş yumurta tabakasından eşeysiz olarak üreyen yavru kapsüller ve yavru kapsüllerin iç zarından gelişen protoskoleksler ile koyun kistleri genel olarak üretkendir. Bu farklılığın nedeninin parazit soy çeşitliliği olduğu öne sürülse de aynı durum yöresel enfeksiyona uğramış aynı yörenin sığır ve koyunlarında da görülmektedir (15,16). Sonuç olarak sığırların bazılarının protoskolekslerin gelişmesini ve büyümesini önleyen bir tür doğal bağışıklığa sahip olabileceği düşünülmektedir (17). IgE ve IgA onkosferlere karşı immünitede özellikle intestinal düzeyde önemlidir. Bunun yanında kist sıvısı ve protoskoleks antijenlerine karşı IgG cevabı saptanmıştır. Enfeksiyonun 25-30. günlerinde de lökositler, eozinofiller,

lenfositler (CD4) ve makrofajlar artmaktadır (18). İmmüno Floresan ve immünokimyasal yöntemler kullanılarak 5 antijeninin germinal tabakanın iç kısmında, kapsül duvarında ve protoskolekslerin parankiminde yer aldığı bulunmuştur. B antijeni ise protoskolekslerin yalnız parankim hücrelerinde bulunmuştur. Dejenere protoskolekslerde B antijeninin varlığı gösterilememiş, antijenlerin kist sıvısına dejenerasyon sonucu olarak değil aktif sekresyon sonucu geçtiği düşünülmüştür (19,20,21).

Hidatik kistlerin fareden fareye aktarıldığında %40'ından fazlasının öldüğü deneysel olarak gösterilmiştir. Bu da kistlerin immünolojik olarak öldürülebileceğini destekler bir bulgudur (15).

Echinococcus granulosus ile ilgili ilk aşı çalışmaları Gemmell'in denemeleri ile başlamıştır. Canlı onkosferleri deri altına enjekte etmiş ve bağışıklık geliştiğini göstermiştir (22). Rekombinant DNA yöntemlerinin kullanılmasıyla parazit yumurtasından elde edilen ve Eg95 adı verilen bir aşının koyunlarda bağışıklığı arttırdığı bulunmuştur. İki kez uygulanması ile bağışıklığın en az bir yıl devam ettiği görülmüştür (23). Hidatik kontrol programlarında Eg95 aşısının başarıyla uygulanması ile insan Echinococcus granulosus prevalansında da düşme beklenmektedir (15). Echinococcus multilocularis'de Eg95'e benzerlik

gösteren EM95 proteini tanımlanmıştır. Önemli ölçüde bağışıklığı uyardığı gözlenmiştir (23).

## **2.6 Karaciğer hidatik kistinde tedavi**

### **2.6.1 Cerrahi tedavi**

Seçilebilecek cerrahi teknikler içinde; radikal cerrahi (total perikistektomi, parsiyel hepatektomi), konservatif cerrahi (açık kistektomi, açık kistektomi ve omentoplasti), palyatif cerrahi (basit tüp drenaj) sayılabilir. Konservatif cerrahide iki aşama vardır. Kaya suyunun, germinatif membran ve kız veziküllerin peritona saçılmadan karın dışına alınması, kistin geriye kalan karaciğerdeki kavitesinin ortadan kaldırılması veya obliterasyonudur (24). Kist boşaltıldıktan sonra introfleksiyon, kapitonaj, parsiyel perikistektomi ve omentoplasti gibi yöntemlerle kist kavitesi küçültülmelidir (24). Bu yöntemlerden hangisi uygulanırsa uygulansın kist kavitesinin açılmış safra yolları açısından çok dikkatli kontrolü gerekir. Basit drenaj ameliyatlarında en sık görülen komplikasyon sekonder kist poşu enfeksiyonudur. Ameliyat sırasında tespit edilemeyen kist içerisine açılmış safra yollarından



meydana gelen fistüller ikinci sıklıkla rastlanan komplikasyonlardır. Uzun süren drenaja neden olan bu komplikasyonlar hem hastane maliyetini arttıran hem de hastanın günlük aktivitesine dönüşünü geciktiren can sıkıcı olaylardır. Hemoraji yine bu ameliyatlarda görülen komplikasyonlardandır (25).

Laparoskopik cerrahi alternatif bir yöntem olarak hızlı bir gelişim göstermektedir. Hidatik kist ameliyatlarının önemli bir problemi olan peritona yayılımı önlemede farklı aletlerin tanımlanması ile birlikte delme, öğütme ve aspire etme fonksiyonlarına sahip bıçaklı aspiratörlerin geliştirilmesi laparoskopik olarak tedavinin olabirliğini arttırmıştır. Fakat kistin yerleşimi laparoskopik işlemi sınırlamaktadır (26). Laparoskopik cerrahi yönteminde kist boşaltıldıktan sonra kalan boşluk kapitonaj, parsiyel kistektomi, omentoplasti ve drenaj yöntemiyle sonlandırılır. Laparoskopik cerrahi sırasında karaciğer parankiminde kanama meydana geldiğinde, kist kavitesine açılan safra yolu tespit edildiğinde açık ameliyata geçmek gerekebilir (26).

#### 2.6.2 Perkütan tedavi

Karaciğer hidatik kistlerinde etkin ve güvenilir bir yöntem olup seçilmiş vakalarda cerrahiye alternatif olarak ilk başvurulması gereken tedavi yöntemidir (27). İşlemden bir hafta önce ve işlemde 2-4 hafta sonraki dönemde hastalara mebendazol 50-200 mg/kg/gün verilir veya albendazol 10 mg/kg/gün dozunda verilir (28). Perkutan tedavi (PAIR) işleminde görüntüleme teknikleri yardımıyla kistin içine iğne ile girilip tahmini kist hacminin %25-35'i boşaltılır. Aspire edilen kaya suyu hacminde %15 veya %20'lik hipertonic sodyum klorür solüsyonu kaviteye enjekte edilir. Endokistin perikistten tamamen ayrılması beklenir. Bu işlem on dakikada gerçekleşir. Tam ayrılma ultrasonografi (USG) ile saptandıktan sonra kavite içerisindeki tüm sıvı boşaltılır (29). Kaviteyi skleroze etmek ve uzun dönemde oluşabilecek koleksiyonu önlemek amacı ile %90'lık alkolde kullanılmaktadır. Ancak safra yolları ile ilişkili kistlerde alkol uygulaması kontrendikedir (30). Cerrahi tedaviyi reddeden hastalar, karaciğer, dalak, böbrek ve kemik kistleri, beş cm'den (santimetre) büyük anekoik kistler, Gharbi sınıflandırmasına göre Tip 1-2 olan kistler, bal peteği görünümünde olanlar dışındaki çoğul septal bölmeler içeren beş cm'den büyük kistler (Gharbi Tip 3), karaciğerin farklı bölmelerindeki beş cm çaplarındaki çoğul kistler (Gharbi Tip 1-2-3), cerrahi sonrası nükslerin görüldüğü durumlar ile

kemoterapiye yanıt alınamayan olgularda PAİR uygulanabilir (31). Perkütan tedavi sonrasında abdominal disseminasyon gelişme riski çok nadirdir. Diğer bir komplikasyon alerjik reaksiyonlardır. Alerjik reaksiyon %10 civarında görülür. Kavitede enfeksiyon oluşabilir, kavite biliyer sistem ile ilişkili ise safra fistülü veya sklerozan kolanjit gelişebilir (31,32,33).

### 2.6.3 Medikal tedavi

Hastanın genel durumu veya kistin lokalizasyonu operasyona uygun değilse, cerrahi sırasında kist yırtılmışsa, birden fazla kist mevcut ise, önceden cerrahi yapılmasına rağmen kist yeniden oluşmuşsa ameliyat öncesi kisti öldürmek ve ameliyatı kolaylaştırmak için kistin yeniden oluşmasını önlemek amacıyla ilaç kullanılması gerekir. Hidatik kistlerinin primer tedavisi cerrahi olmakla birlikte, 1980’li yıllardan beri inoperabl, çoklu hidatik kistli olgularda benzimidazol türevi ilaçlar (albendazol, mebendazol) kullanılmaktadır. Bu ilaçların metabolitleri belirli serum konsantrasyonuna ulaşır hidatik kist sıvısına geçerek etki göstermektedir. Mebendazol kistin mikrotübül sistemini etkileyerek, albendazol ise glukoz alımını engelleyerek kistin ölmesini

sağlamaktadır. Takip edilmesi gereken en önemli yan etkileri nötropenidir. Tedavi sırasında karaciğer böbrek ve kemik iliği fonksiyonları kontrol edilmeli ve teratojenik etkileri nedeniyle gebelerde kullanılmamalıdır (34,35). Yayınlarda albendazol ile %77,9 başarılı olmuş çalışmalar bildirilmektedir. Buna karşılık World Health Organization; Informal Working Group on Echinococcosis (WHO;IWGE) medikal tedavi ile başarının %50 düzeyinde olduğunu bildirmiştir (36,37). Praziquantel, bir prazinoizokinolin bileşiği olan antiseptodal (şeritlere etkili) ilaçtır. Oral alımdan sonra %80 gastrointestinal sistemde absorbe edilir. Albendazolden daha az toksiktir ve daha iyi absorbe edildir (38). Birçok çalışmada praziquantelin kist gelişimini önemli düzeyde önlediği gösterilmiştir (39,40).

#### 2.6.4 Skolosidal madde kullanımı

Kist içeriğinin sterilizasyonunun sağlanması amacıyla kullanılan farklı çözeltiler mevcuttur. İdeal germisid ajan, safra yollarına toksik etkisi olmayan kız veziküller üzerine etkili ve sistemik etkileri olmayan bir madde olmalıdır. Formol uzun yıllar kullanıldıktan sonra safra yolu ilişkili kistlerde sklerozan kolanjite yol açtığı gösterilmiş ve artık terk

edilmiştir. Bunun dışında aynı amaçla hidrojen peroksit, cetrimit, %20 serum sale, %0.5 gümüş nitrat, klorheksidin, %10 Polividine-İodine ve %70 alkol kullanılmaktadır. Ancak bu çözeltilerin de bilinen yan etkileri vardır. Örneğin 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 kullanırken dikkat edilmesi gereklidir (30,41,42).

## **2.7 Nanoteknoloji**

### **2.7.1 Nanoteknolojinin tanımı**

Yunanca'da "cüce" anlamına gelen " nano " bir fiziksel büyüklüğün bir milyarda biridir. Nanoteknoloji ise atomik ya da moleküler boyutta özel teknik ve yöntemlerle yapıların ve materyallerin inşa edilmesi, fonksiyonel hale getirilmesi ve bu ölçeğin temel özelliklerinden yararlanılması olarak açıklanmaktadır (43).

Nanoteknoloji kelimesini ilk defa kullanan Tokyo Bilim Üniversitesi'nden Norio Taniguchi olmuştur. 1974'de yayınlanan bir makalede Taniguchi'nin nanoteknoloji tanımı şöyledir: 'Nano-teknoloji,

genel olarak malzemelerin atom ya da molekül molekül işlenmesi, ayrılması, birleştirilmesi ve bozulmasıdır' (44).

### 2.7.2 Nanoteknolojinin uygulama alanları

Nanoteknoloji elektronik ve yarı iletken teknolojiden biyosensörlere, nanotüplerden nanotanecik sistemlerine, katalizörlerden akıllı moleküllere, yüzey kaplamalardan nanoboyutta boyamalara, mikro cerrahiden nano robotlara kadar birçok alanda kullanım olanağı bulmuştur (45).

Endüstriyel Alan: Mikromakineler, mikropompalar, mikrosensörler geliştirme, opto elektronik elemanların imali, bir araya getirilmesi, nano boyutlu kaplamalar, tek katmanlı katalizörlerle tepkimelerin kontrolü, nano boyutlu elemanlar arası bağlantılar, çip ve compact disc üretimi diğer kullanım alanlarıdır(45).

Tıp ve Sağlık Alanı: Mikro-nano cerrahi( özellikle göz ve beyin cerrahisi), tanısal kitler, hücre, doku ve molekülerde (DNA gibi) hasar belirlenmesi ve onarımı, biyosensörler, floresans ve fosforesans nanotanecik sistemleri içeren yarı iletken maddeleri kullanarak antikor

ve DNA dedektörleri gelişimi, bu sistemleri kullanarak kan örneklerinde birçok patojenik ve hasarlı yapıların aynı anda belirlenmesidir (45).

Bilimsel Araştırmalar: Yüzey karakterizasyonu ve modifikasyonu, yüzey işlemleri, nano litografi, akıllı moleküllerin geliştirilmesi, atom ve moleküllerin istenilen yere taşınması veya önce ayrılarak sonra tekrar birleştirilmesi, mikroorganizmaların taşınması, DNA modifikasyonu, nanoteknolojinin yeni kullanım alanlarıdır (45).

## **2.8 Altın (Au) Nanoparçacıklar (AuNP)**

Altın, insanlık tarihinin ilk zamanlarından beri ilgi çeken oldukça etkileyici bir elementtir. Geçtiğimiz son yirmi yıldan itibaren ise; nanoteknoloji ve nanobilimin gelişip, 1- 100 nm ölçeğindeki materyallerin gösterdiği benzersiz özelliklerin farkedilmesiyle altına olan ilgi iyice artmıştır (46). Altın nanoparçacıklar ya da diğer bir isimle koloidal altının kullanımına tarih boyunca rastlanılmaktadır. Koloidal altın; kırmızı renk cam yapımında ve seramiğin renklendirilmesinde kullanılmıştır ve günümüzde de hala kullanılmaya devam etmektedir. 1618 yılında filozof ve doktor Francisci Antonii tarafından yazılan kitabın koloidal altın hakkında yazılan ilk kitap olduğu

düşünülmektedir. Bu kitapta, koloidal altın çözeltilerinin epilepsi, dizanteri, zührevi hastalıklar ve kalp gibi çeşitli hastalıklarda kullanımından bahsedilmektedir (47).

### 2.8.1 AuNP'lerin özellikleri

Au nanoparçacıkları en kararlı metal nanoparçacıklardır. Koloidal altın ya da Au nanoparçacıklar, altının sudaki çözeltisinde mikrometreden daha küçük boyutlu parçacıkların askıda kalmasıyla meydana gelmektedir. Au nanoparçacıklar farklı renk, boyut ve şekillerde bulunabilirler. Au nanoparçacıkların, renkleri parçacık büyüklükleri ile alakalıdır (48). Örneğin; 100nm' den daha küçük tanecik boyutuna sahip Au nanoparçacıklar kırmızı renk ve tonlarına sahipken; tanecik boyutu 100 nm ve üstünde olan çözeltiler Au parçacık boyutu nedeniyle farklı renklerde görünmektedir. Bu durum Au nanoparçacıkların yüzey elektronlarının (yüzey plazmonlarının) toplu osilasyonları (titreşimi) ile bağlantılıdır (47,49). Görünen ışık Au nanoparçacıkların üzerine geldiğinde ışığın rezonant dalga boyu Au nanoparçacıklar tarafından tutulur ve yüzey elektronlarının osilasyonuna sebep olur. Küçük Au nanoparçacıklar (yaklaşık 13 nm çapında) yeşil ışığı tutarlar ve bu da



görünen ışık spektrumunda yaklaşık 520 nm’de yüzey plazmon bandına karşılık gelir, böylece Au nanoparçacıklar kırmızı renkte görünürler (49). Bu olay yüzey plazmon rezonansı (localized surface plasmon resonance (LSPR)) olarak bilinmektedir (50). Yapılan çalışmalar AuNP’lerin insan vücuduna toksik etkisinin olmadığını göstermektedir (51). Bu metal nanopartiküllere lazer uygulayarak ısı açığa çıkarmak mümkündür. Parçacıklar, ışık enerjisini ısı enerjisine dönüştürebilir ve bunu kendi aralarında iletebilirler (52,53). Bu özelliğinden dolayı altın nanoparçacıkları ve lazer yöntemi kanser tedavisinde kullanılmaktadır (54,55).

### 2.8.2 AuNP’leri hazırlama teknikleri

İndirgeyici kimyasal ajanlar ekleyerek metal tuzlarının indirgenmesi nanoparçacıkların sulu çözeltilerini hazırlamak için kullanılan en eski prosedürdür (56). Au nanoparçacıkların sentezi için birçok farklı indirgeyici ajan kullanılmaktadır. Bu ajanlardan en çok kullanılanlar; sodyum sitrat, tannik asit, hidrazin, hidrojen, karbon monoksit olarak sıralanabilir. Ayrıca; alkoller ve eterler de metalik nanoparçacıkların sentezinde indirgeciyi çözücü olarak kullanılmaktadır (57,58,59,60,61).

1951 yılında Turkevich ve arkadaşları, altın çözeltilerinin hazırlanması için ilk güvenilir prosedürü ortaya koymuştur ve bu metot tetrakloroaurik asitin ( $\text{HAuCl}_4$ ), sodyum sitrat ile indirgenmesine dayanmaktadır (62).

## **2.9 Lazer**

### 2.9.1 Lazer tanımı

Kısaca yoğunlaştırılmış ışık olarak tanımlanan LAZER, "Light Amplification by Stimulated Emission of Radiation" kelimelerinin baş harfinden oluşmaktadır (63).

### 2.9.2 Lazer çeşitleri

#### 2.9.2.1 Etki şekillerine göre lazerler

-Cerrahi (sıcak) lazer: Bu lazerlerin etkisi, taşıdıkları yüksek enerji nedeniyle meydana getirdikleri termal etkilerle ortaya çıkar. Işınlardan büyük kısmı emildikten sonra ısı enerjisine dönüşür. Buna bağlı olarak dokularda önce lokal bir ısınma ve dehidratasyon oluşur. Lazer

uygulamasının devam etmesiyle koagulasyon, karbonizasyon veya buharlaşma meydana gelir. Dokulara zarar verebilirler. Bu alanda kullanılan lazerlerin güçleri 10-1000 W/cm<sup>2</sup> arasında değişmektedir (64). Bu tip lazerler oftalmoloji, dermatoloji, nöroşirurji ve diğer alanlarda değişik endikasyonlarda kullanılmaktadır. Elektrokoter ve elektrobistüri olarak kullanılmaları yaygındır (65).

- Fotokoagülatör lazerler: Kanama kontrolünde kullanılır.

- Fotoradyan lazer sistemleri: Kanser tedavisinde denenmektedir.

- Soğuk lazerler: Bu grupta termal olmayan yollarla etki eden, düşük enerjili lazerler vardır. En çok kullanılanlar He-Ne gaz lazerlerdir. Bunla 20 yıldan beri fizik tedavide kullanılmaktadır. (Güçleri 1mW= 1000 watt) (66).

#### 2.9.2.2 Kullanılan maddeye göre lazerler

- Katı lazerler: En güçlü çıkışa sahip lazerlerdir. Yakut (ruby) lazer ve neodmium YAG laseri bu türdendir (67).

- Gaz lazerler: He-Ne, Argon, Kriptan ve CO2 lazerleridir. He-Ne lazerleri deriye ancak 2-3 mm kadar girebilir ve öncelikle dermatolojide kullanılır. Bir diğer özelliği de ağrıları gidermesidir (67). Mavi- yeşil kuvvetli bir ışık oluşturan Argon lazer, daha çok oftalmolojide kullanılır. Gözün ön kamerasını absorbe olmadan ve zedelemeyen geçen ışınlar, retina damarlarında termokoagülasyona neden olurlar. Bu özellikleri nedeniyle retina kanamalarında, dekolman ve glokom tedavisinde rutin kullanılır. Argon lazerler, bir kuartz lifinden geçirilerek fiberoptik endoskop yardımıyla gastrointestinal sistemde kanayan ülser ve damarların termokoagülasyonuna da kullanılırlar (67). Suda ve vücut dokularında kolaylıkla emilir. Kesici bir uçtan verildiğinde cerrahi ve mikro cerrahide kullanılabilir. Dokuların en üst tabakaları tarafından absorbe edildiğinden, temiz ve az kanamalı insizyon olanağı sağlar. Ülserlerde ve kanayan lezyonlarda, yanık debridmanı ve gerftlemeye hazırlamada, epitelyal tümörlerin çıkarılmasında, böbrek taşlarının kırılmasında, aterosklerotik damarları genişletmede ve çapı 0.5 mm'ye kadar olan damarların kapatılmasında olumlu sonuçlar alındığı bildirilmiştir (67).

- Sıvı lazerler
- Yarı iletken lazerler: Ga As lazerler bu gruptadır.

### 2.9.2.3 Güçlerine göre lazerler

- Düşük güçte lazerler (soğuk lazerler): Aktif madde olarak He-Ne gazlarını kullanır.
- Orta güçlü lazerler (yarı iletken lazerler): Aktif madde olarak galyum-alüminyum-arsenid maddelerini kullanır.
- Güçlü lazerler (sıcak lazerler): Cerrahi ve sanayide kullanılır. Argon ve CO<sub>2</sub> ve Neodymium YAG lazerleri bu türdedir. Düşük güçte pıhtılaşma, yüksek güçte doku ve kanserleri buharlaştırma etkisi vardır (67).

### 2.9.3 Lazer ışınlarının özellikleri

Elektromanyetik spektrumun görünür ışık ve kırmızı ötesi bölgesinde yer alan lazerleri klasik ışıktan ayıran bazı özellikleri vardır.

Normal ışıpta pek çok dalga boyunun bir arada bulunmasına karşın, lazer ışını tek veya belirli birkaç dalga boyunda ışınlardan oluşmuştur.

Monokromosite, spesifik uygulamalar yada dokular için belirli dalga boylarının seçilmesine olanak verir (67). Işın dalgaları arasında uzaysal ve zamansal tam bir uyum vardır (68). Uzaysal uyum; lazer ışınları arasında iyi bir faz korelasyonu olduğu anlamına gelir. Zamansal uyum; lazer ışınlarının dalga boyunun zamanla değişmemesidir (68). Lazer ışınları çok az saçılma özelliği gösterir. Bu nedenle çok ince bir demet halinde yayılır (67,68). Enerji taşıyıcılık özelliği vardır. Küçük yüzeylere yüksek enerji taşıyabilirler (67). Lazer ışınları herhangi bir dokuya uygulandığında diğer ışınlarda olduğu gibi yansır, emilir, dağılır ve iletilir (67).

#### 2.9.4 Lazer ışınlarının biyofiziksel etkileri

Analjezik etkisi vardır. Lazer ışınlanmasında, analjezik etkinin çıkışında bazı mekanizmaların rol oynadığı sanılmaktadır. Anormal kasılmış kas lifleri depolarize ve repolarize olmakta, kas arteriyollerindeki spazm azalarak reaktif vazodilatasyon olmakta ve mitokondrilerin uyarılmasıyla transport ve metabolik süreçlerde değişiklikler meydana gelmektedir. ATP oluşumuyla enerji süreci aktive edilmektedir. Waylonis ve arkadaşları düşük enerjili lazerin dokularda endorfin seviyesini arttırdığını

gösterdiler. Walker, düşük enerjili lazer stimülasyonunun serotonin ve endojen opiyat salınımını arttırarak, ağrıyı etkilediğini gösterdi. Goldman, düşük enerjili lazer tedavisinin romatoid artritte sekonder bir çok semptomu azalttığını buldu (69,70).

Biyostimulan etkisi vardır. Yumuşak lazer miliwattlarla ölçülebilen küçük bir enerjiye sahiptir. Bu enerji düzeyi hücre zarındaki lipid moleküllerinin birbirleri ile olan ilişkileri üzerine etkilidir. Lazerin etkisi ile zarın geçirgenliği artar. Hücrenin aldığı oksijen, glikoz ve aminoasit miktarı artar. Hücre metabolizması hızlanır. Metabolizma hızlanması lokal kan akımında da hızlanmaya yol açar. Canlanan metabolizma faaliyetleri ile hücre içi enzimlerin molekül transport sistemleri hızlanır, hücre zarının aktif transport yapan enzimleri lazer ışığından aldıkları enerjiyle daha aktif hale gelirler (71).

Yara iyileştirici etkisi vardır. Açık yaraların iyileşmesinde, düşük enerjili lazer ışınlanması bir takım regülasyon mekanizmalarını uyararak iş görür. Bu tedavi oldukça ampirik olmakla birlikte hayvan modellerinde faydalı etkileri olduğu bildirilmektedir.

Yara kontraksiyonu, kollagen sentezi, germe dayanıklılığının artması fibroblastlarla ilgilidir; epitelizasyon ise epidermal hücrelerin proliferasyonuna bağlıdır. Düşük enerjili lazerlerin selektif olarak fibroblastları stimüle ettiği söylenebilir (71)



### 3. GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışma, Şubat 2012 – Ağustos 2012 tarihleri arasında Selçuk Üniversitesi İleri Teknoloji Araştırma ve Uygulama Merkezi'nde yapıldı. Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan onay alındı. Kullanılan hayvan karaciğerleri için KONET AŞ.'den gerekli izinler alındı.

Çalışmada mezbahada veteriner kontrolünde yeni kesilmiş hidatik kistli koyun karaciğerleri kullanıldı. Karaciğerlerden mezbaha ortamında steril şartlarda, steril enjektörlere kist içerikleri aspire edildi. Koyun karaciğerlerindeki en az 63 ml (mililitre) kist sıvısı içeren hidatik kistler çalışmaya dahil edildi. Çalışılan her numunenin homojen olmasına dikkat edildi. Sıvılar kesim yerinden deney ortamına uygun saklama koşullarında (0 , +4 °C) taşındı.

Toplanan materyal dört gruba ayrıldı: Birinci gruba, düşük doz altın (0,4 ml) verildi. İkinci gruba yüksek doz (0,8 ml) altın, üçüncü gruba altın verilmeden sadece lazer uygulandı. Dördüncü gruba lazer uygulanmadan sadece altın verildi. Her grup işlem sürelerine göre 30dk, 60dk ve 120dk olmak üzere üç alt gruba ayrıldı. Birinci, 2. ve 3. Gruplardaki alt gruplar uygulanan lazer gücüne göre biri kontrol grubu olmak üzere dört alt

gruba daha ayrıldı. Dördüncü gruba lazer uygulanmadığı için biri kontrol grubu olmak üzere iki alt gruba ayrıldı (Tablo 1).

Tablo 1: Gruplara, verilen altın dozları, uygulanan lazer dozları, işlem süreleri, tüplere verilen kodlar şematize edilerek gösterilmiştir. (1A1: ilk rakam, ana grubu; harf , lazer dozunu; ikinci rakam, işlem süresini göstermektedir.)

Düşük doz altın (0,4 ml)+lazer verilen grup	30 dk	kontrol	1K1
		150mW	1A1
		50mW	1B1
		30mW	1C1
	60 dk	kontrol	1K2
		150mW	1A2
		50mW	1B2
		30mW	1C2
	120 dk	kontrol	1K3
		150mW	1A3
		50mW	1B3
		30mW	1C3
Yüksek doz altın (0,8 ml)+lazer verilen grup	30 dk	kontrol	2K1
		150mW	2A1
		50mW	2B1
		30mW	2C1
	60 dk	kontrol	2K2
		150mW	2A2
		50mW	2B2
		30mW	2C2
	120 dk	kontrol	2K3
		150mW	2A3
		50mW	2B3
		30mW	2C3
Sadece lazer verilen grup	30 dk	kontrol	3K1
		150mW	3A1
		50mW	3B1
		30mW	3C1
	60 dk	kontrol	3K2
		150mW	3A2
		50mW	3B2
		30mW	3C2
	120 dk	kontrol	3K3
		150mW	3A3
		50mW	3B3
		30mW	3C3
Sadece altın verilen grup (0,8 ml)	30 dk	kontrol	4K1
			4A1
	60 dk	kontrol	4K2
			4A2
	120 dk	kontrol	4K3
			4A3

Her bir çalışma için en az 63 ml kist sıvısı, toplam çalışma için en az 315 ml kist sıvısı kullanıldı. Çalışmaya başlamadan önce her bir tüpün eşit miktarda hücre içermesini sağlayabilmek için önce en az 63 ml olan total

kist sıvısı 2500 devirde 7 dakika süreyle santrifüj edildi, süpernatant kısmı ayrıldı ve kalan çökelti hemen hemen eşit olacak şekilde 42 tüpe (3-4 ml'lik vial) paylaştırıldı. Üzerine ayrılan süpernatant sıvısı 1,5 ml olacak şekilde eklendi. Hazırlanmış ekstra bir tüp eosin Y ile boyanarak canlı protoskoleks sayısının yeterli olduğu tespit edilince diğer 42 tüp de çalışmaya dahil edildi. Protoskoleks görülmeyen ya da yeterli sayıda protoskoleks görülmeyen ve yeterli oranda canlı protoskoleks görülmeyen kistler çalışmaya dahil edilmedi. İçerisinde 1,5 ml kist sıvısı bulunan 42 tüp işleme hazırlandı. Sadece o esnada çalışılacak tüpler laboratuvar ortamında tutuldu, diğer tüpler uygun sıcaklıkta bekletildi. Çalışma 36-37 °C sabit sıcaklık ortamında (vücut ısısı) gerçekleştirildi. Sabit ısı ortamını sağlamak için Corning PC-240D ısıtıcı kullanıldı. Isıtıcının üzerine cam reaksiyon kabı yerleştirilerek içine bir miktar su ilave edildi. Isıtıcının termostatu vasıtasıyla sıcaklık sabit tutuldu (Şekil 1).

Kırk iki tüpün 12 tanesi birinci grup çalışma için, 12 tanesi ikinci grup çalışma için, 12 tanesi üçüncü grup çalışma için ve 6 tanesi de dördüncü grup çalışma için kullanıldı.

Birinci grup çalışmada; kontrol grupları hariç içinde 1,5 ml kist sıvısı bulunan tüm deney tüplerine 0,4 ml AuNP (düşük doz) eklendi (Şekil 2). İlk olarak 30 dk süreyle 30mW, 50mW ve 150mW'luk lazerler (150mW yeşil lazer, PGL-V-H 532nm-150mW) uygulandı (Şekil 3). Bu esnada kontrol grubuna altın eklenmedi, lazer uygulanmadı diğer üç tüp ile birlikte aynı sabit sıcaklık ortamında 30 dk bekletildi (Şekil 4a-4b). Otuz dk'nın sonunda tüpler alındı, dört tüpünde içine 1,5 ml %1'lik eosin Y eklendi, beş dakika etüvde (37 °C) bekletildi. Boyama işlemi tamamlandı. Her tüpü vortekste karıştırmak suretiyle homojen bir ortam oluşturarak her tüp içinden eşit miktarda hücre alınması sağlandı. Lamel arasında hazırlanan dört numune zaman kaybetmeden ışık mikroskopunda değerlendirildi. Eosin Y ile pembe renk almış olan protoskoleksler ölü olarak değerlendirilerek canlı ve ölü protoskoleksler sayıldı (Şekil 5a-5b). Anormal görünümlü protoskoleksler sayıma dahil edilmedi. Birinci grubun ikinci çalışmasında yine içlerinde 1,5 ml kist sıvısı bulunan dört tüp alındı. İlk çalışmada uygulanan aynı işlemler 60 dk süre ile yapıldı. Işık mikroskopunda değerlendirildi. Birinci grubun üçüncü çalışmasında yine içlerinde 1,5 ml kist sıvısı bulunan dört tüp alındı. İlk çalışmada uygulanan aynı işlemler 120 dk süre ile yapıldı. Işık mikroskopunda değerlendirildi.

İkinci grup çalışmada; kontrol grupları hariç içinde 1,5 ml kist sıvısı bulunan tüm deney tüplerine 0,8 ml AuNP (yüksek doz) eklendi. Birinci çalışma grubuna yapılan aynı işlemlerden geçirildi.

Üçüncü grup çalışmada; hiçbir deney tüpüne AuNP eklenmedi. İlk olarak 30 dk süreyle 30mW, 50mW ve 150mW'luk lazerler uygulandı. Bu esnada kontrol grubuna lazer uygulanmadı diğer üç tüp ile birlikte aynı sabit sıcaklık ortamında 30 dk bekletildi. 30 dk'nın sonunda tüpler alındı, aynı boyama ve değerlendirme işlemleri uygulandı. Üçüncü grubun ikinci çalışmasında yine içlerinde 1,5 ml kist sıvısı bulunan dört tüp alındı. İlk çalışmada uygulanan aynı işlemler 60 dk süre ile yapıldı. Işık mikroskopunda değerlendirildi. Üçüncü grubun üçüncü çalışmasında yine içlerinde 1,5 ml kist sıvısı bulunan dört tüp alındı. İlk çalışmada uygulanan aynı işlemler 120 dk süre ile yapıldı. Işık mikroskopunda değerlendirildi.

Dördüncü grup çalışmada; kontrol grupları hariç içinde 1,5 ml kist sıvısı bulunan tüm deney tüplerine 0,8 ml AuNP (yüksek doz) eklendi. Hiç birine lazer uygulanmadı. İlk olarak 30 dk süreyle bekletildi. Bu esnada kontrol grubuna altın eklenmedi diğer tüp ile birlikte aynı sabit sıcaklık ortamında 30 dk bekletildi. 30 dk'nın sonunda tüpler alındı, aynı boyama

ve değerlendirme işlemleri uygulandı. Dördüncü grubun ikinci çalışmasında yine içlerinde 1,5 ml kist sıvısı bulunan iki tüp alındı. İlk çalışmada uygulanan aynı işlemler 60 dk süre ile yapıldı. Işık mikroskopunda değerlendirildi. Dördüncü grubun üçüncü çalışmasında yine içlerinde 1,5 ml kist sıvısı bulunan dört tüp alındı. İlk çalışmada uygulanan aynı işlemler 120 dk süre ile yapıldı. Işık mikroskopunda değerlendirildi.

Çalışma sonunda ortaya çıkan atıklar hazır bulundurulan kırmızı tıbbi atık poşetlerinde biriktirilerek prosedüre uygun şekilde aynı gün içinde imha edildi. Kullanılan tüm malzemeler her çalışmanın sonunda alkol ile temizlendi.

Çalışma beş farklı kist için uygulandı.

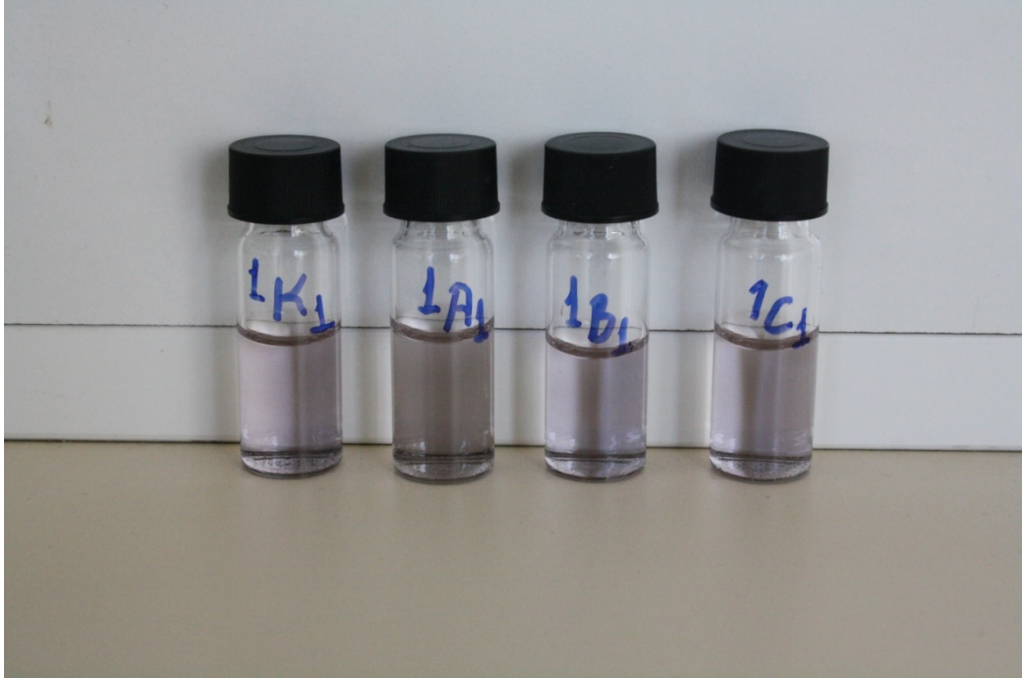
İstatistik analizin yapılabilmesi için öncelikle ölü/canlı olacak şekilde ölüm oranları hesaplandı. Bu dağılımın normal olmaması nedeniyle açığı transformasyonu yapılarak verilerin normal dağılım göstermesi sağlandı (72). İstatistik analizler SPSS paket programında, faktöriyel deneme düzeninde (3 faktörlü) yapılmıştır (varyans analizi).  $P < 0,01$  olması ile gruplar arasında anlamlı düzeyde fark olduğu anlaşıldı. Verilen AuNP dozu, uygulanan lazerin gücü, uygulama süreleri ve bu değişkenlerin

birlikteliklerinin ölü/canlı protoskoleks oranı üzerine etkileri değerlendirildi. Hangi grubun diğerinden farklı olduğunu anlamak için Tukey'in HSD testi yapıldı.



Şekil 1: 36-37oC'lik sabit sıcaklık ortamının hazırlanışı

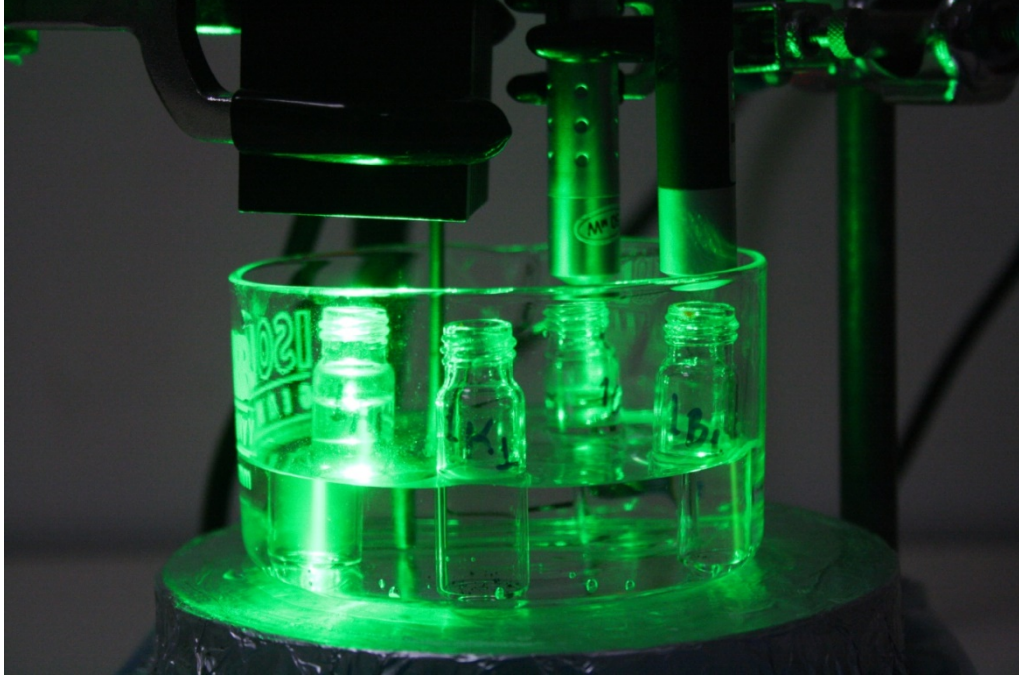




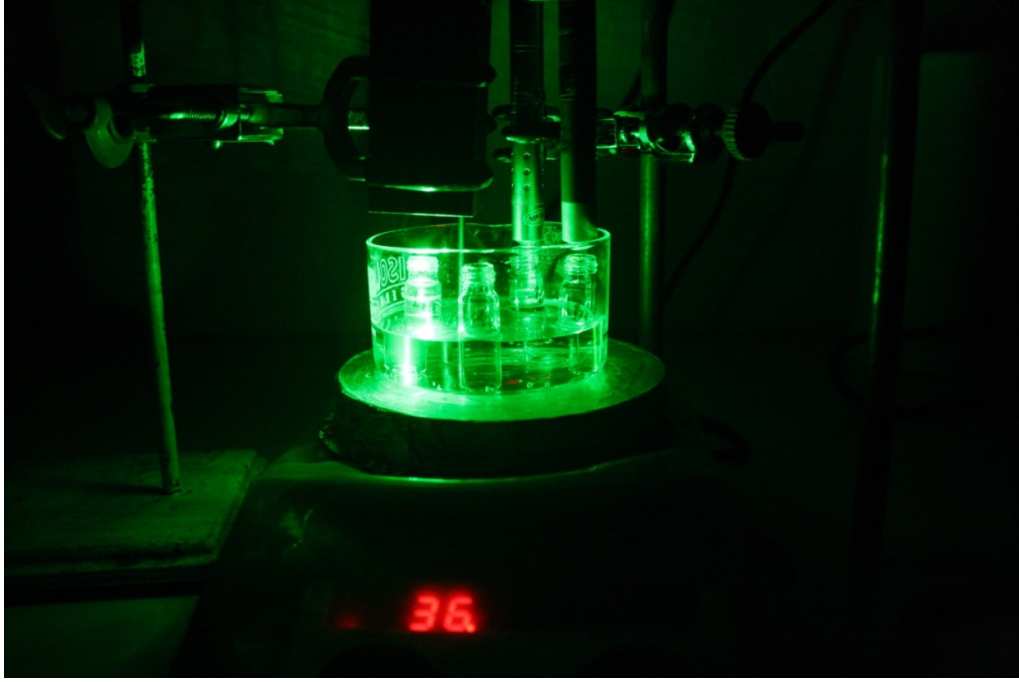
Şekil 2: AuNP eklenen kist sıvılarındaki renk değişikliği



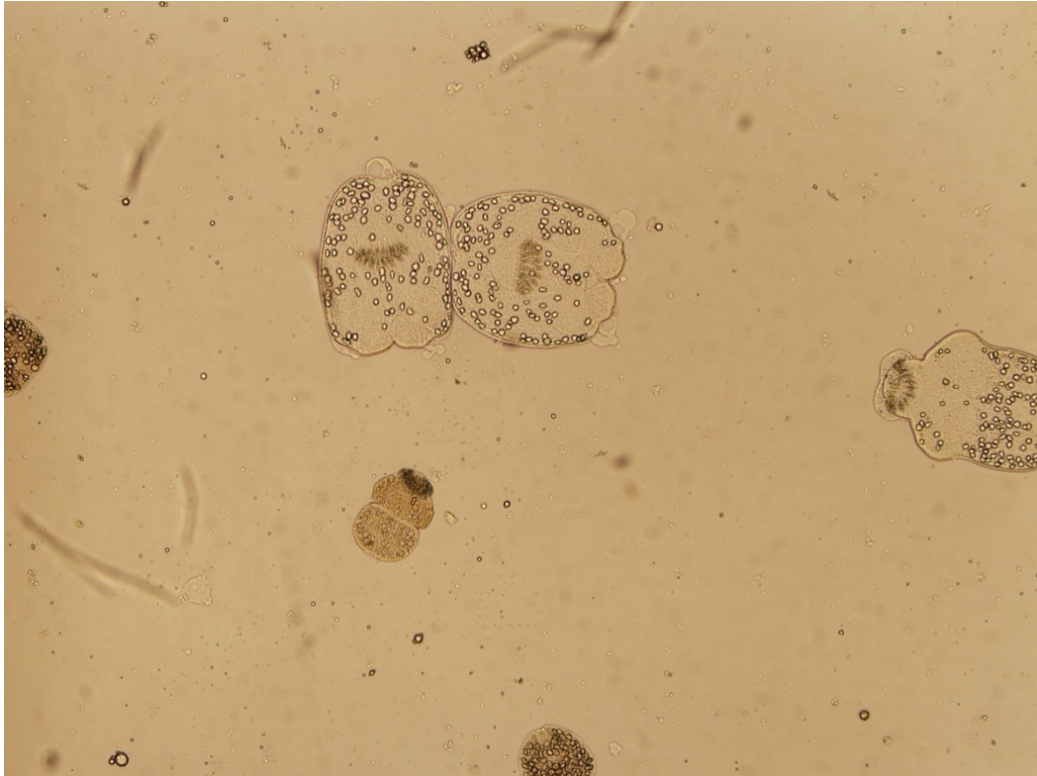
Şekil 3: Kullanılan 30mW, 50mW ve 150mW' luk lazerler



Şekil 4a: Sabit sıcaklık ortamında, AuNP eklenmiş kist sıvılarına Lazer uygulaması

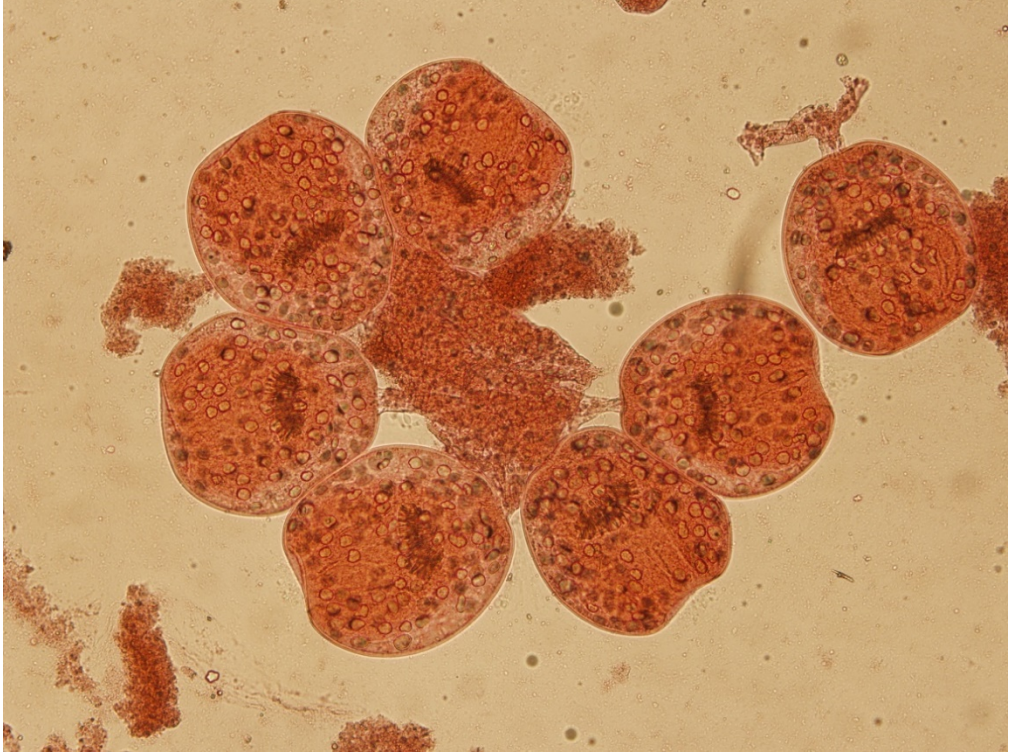


Şekil 4b: Sabit sıcaklık ortamında, AuNP eklenmiş kist sıvılarına Lazer uygulaması





Şekil 5a: Işık mikroskopunda görüntülenmiş canlı protoskoleksler (10X)

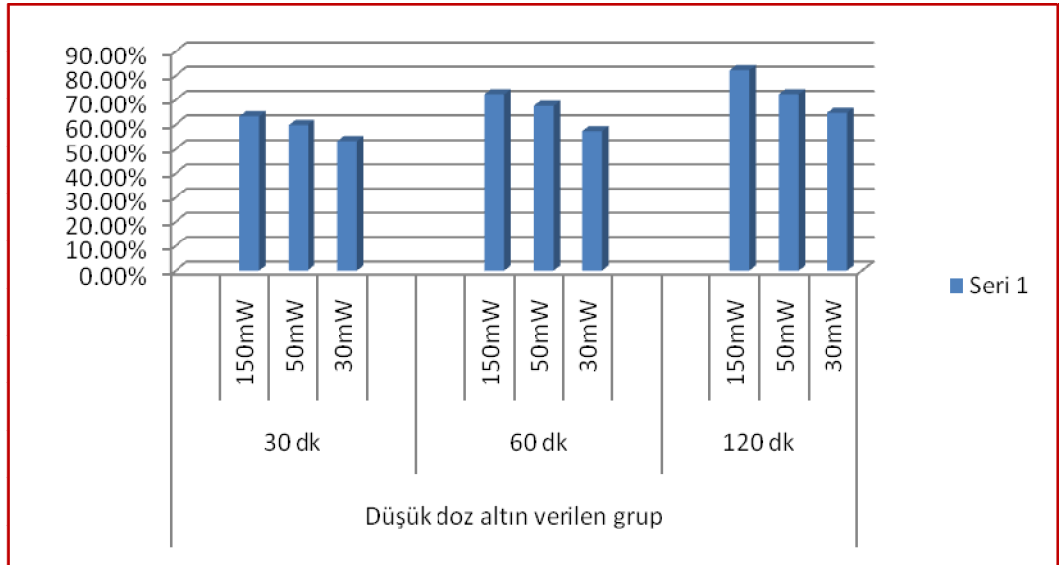


Şekil 5b: Altın ve lazer uygulamasından sonra, eosin Y ile boyanmış ölü protoskolekslerin ışık mikroskopunda görünüşü (10X)

## 4. BULGULAR

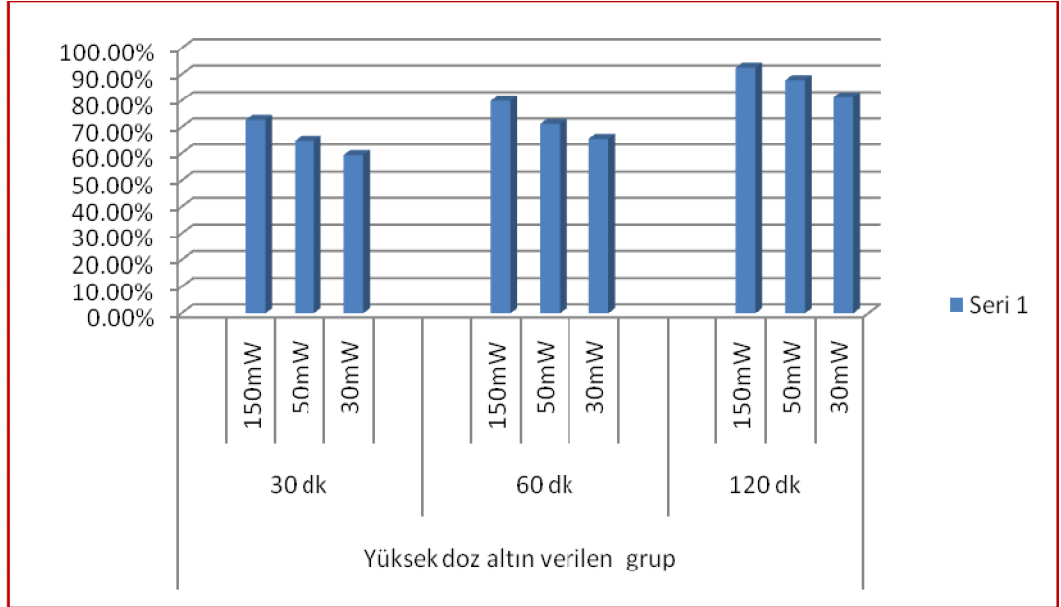
### 4.1 Mikrobiyolojik inceleme sonuçları

Çalışmada, düşük doz AuNP verilen grubu kendi içinde değerlendirdiğimizde; sürelerin sabit kalması şartı ile uygulanan lazer gücünü artırdığımızda protoskoleks ölüm oranının da arttığı görüldü ( $p<0,01$ ) (Şekil 6). Lazer dozlarının sabit kalması şartı ile uygulama süresini uzattığımızda da protoskoleks ölüm oranının arttığı görüldü ( $p<0,01$ ) (Şekil 6).



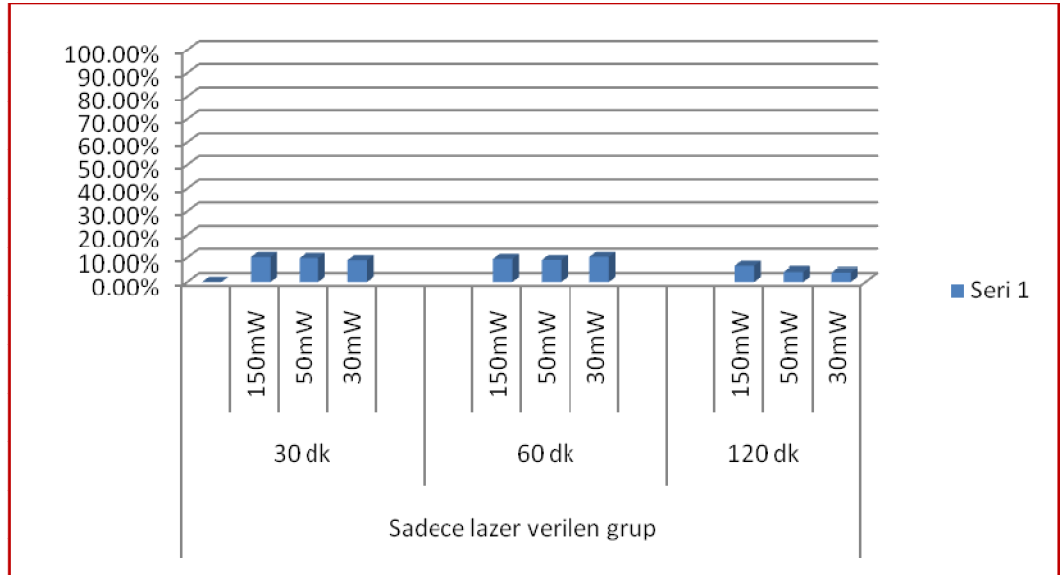
Şekil 6: Düşük doz AuNP verilerek 30dk, 60dk, 120dk sürelerle 30mW, 60mW ve 150mW lazer uygulanan gruptaki protoskolekslerin ölüm oranları

Yüksek doz AuNP verilen grubu kendi içinde değerlendirdiğimizde; sürelerin sabit kalması şartı ile uygulanan lazer gücünü artırdığımızda protoskoleks ölüm oranının da arttığı görüldü ( $p<0,01$ ) (Şekil 7). Lazer dozlarının sabit kalması şartı ile uygulama süresini uzattığımızda da protoskoleks ölüm oranının arttığı görüldü ( $p<0,01$ ) (Şekil 7).



Şekil 7: Yüksek doz AuNP verilerek 30dk, 60dk, 120dk sürelerle 30mW, 60mW ve 150mW lazer uygulanan gruptaki protoskolekslerin ölüm oranları

Sadece lazer uygulanan ve AuNP verilmeyen grup kendi içinde değerlendirildiğinde; lazer dozunun arttırılmasının ya da sürenin uzatılmasının protoskolekslerin ölüm oranında herhangi bir değişiklik yapmadığı görüldü ( $p<0,01$ ) (Şekil 8). Bu grupta protoskolekslerde belirgin bir ölüm görülmedi.

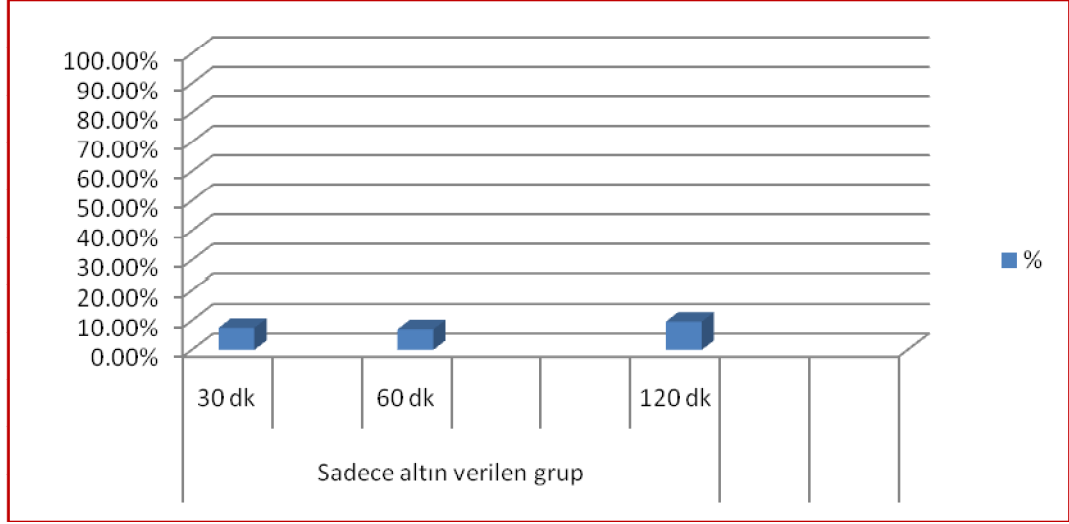


Şekil 8: AuNP verilmeyen, 30dk, 60dk, 120dk sürelerle 30mW, 60mW ve 150mW lazer uygulanan gruptaki protoskolekslerin ölüm oranları

Lazer uygulanmayan, sadece AuNP verilen grup kendi içinde değerlendirildiğinde sürenin uzatılmasının protoskolekslerin ölüm

oranında herhangi bir değişiklik yapmadığı görüldü ( $p<0,01$ ) (Şekil 9).

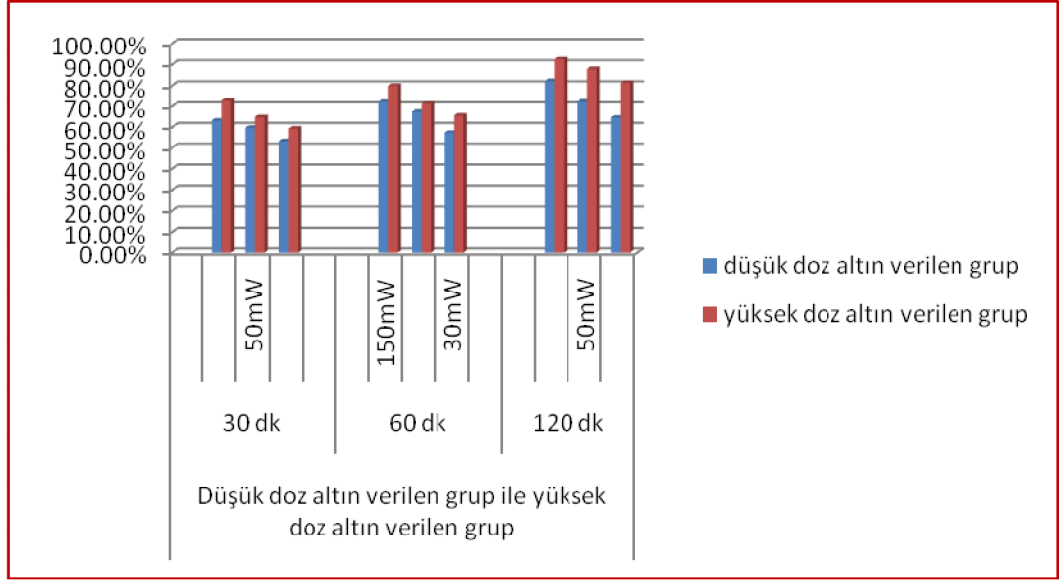
Bu grupta protoskolekslerde belirgin bir ölüm görülmedi.



Şekil 9: Sadece 30dk, 60dk, 120dk sürelerle AuNP uygulanan gruptaki protoskolekslerin ölüm oranları

Düşük doz altın verilen grup ile yüksek doz altın verilen grubu karşılaştırdığımızda; aynı lazer gücü ve eşit sürelerde yüksek doz altın uygulanan grupta protoskoleks ölüm oranının daha fazla olduğu görüldü ( $p<0,01$ ) (şekil 10).





Şekil 10: düşük doz AuNP ve yüksek doz AuNP verilerek 30dk, 60dk, 120dk sürelerle 30mW, 60mW ve 150mW lazer uygulanan gruplardaki protoskolekslerin ölüm oranlarının karşılaştırılması

AuNP ve lazer birlikteliğinin protoskoleksler üzerine öldürücü etkisinin olduğu görüldü. Diğer uygulamalarda belirgin protoskoleks ölümü görülmedi. Tablo 2’de işlemten sonra her grupta tespit edilen ölü ve canlı protoskoleks sayıları görülmektedir.

Tablo 2: İşlemden sonra her grup için ışık mikroskopunda tespit edilen canlı ve ölü protoskoleks sayıları (“K” harfi ile belirtilenler kontrol gruplarını göstermektedir)

## 4.2 İstatistik inceleme sonuçları

Grup ortalamaları arasında (düşük doz AUNP, yüksek doz AuNP, AuNP verilmeyen) istatistik olarak önemli fark görülmüştür ( $p < 0,01$ ). En

			1 no'lu çalışma		2 no'lu çalışma		3 no'lu çalışma		4 no'lu çalışma		5 no'lu çalışma	
			Canlı	Ölü	Canlı	Ölü	Canlı	Ölü	Canlı	Ölü	Canlı	Ölü
Düşük doz altın verilen grup	30 dk	1K1	120	4	62	3	97	2	83	4	73	2
		150mW 1A1	23	33	21	38	29	58	32	52	28	51
		50mW 1B1	28	37	25	41	41	71	51	62	48	77
		30mW 1C1	22	26	27	27	27	31	64	76	29	35
	60 dk	1K2	41	0	44	3	138	2	102	5	115	3
		150mW 1A2	25	57	25	58	34	96	14	43	18	49
		50mW 1B2	36	56	18	35	46	101	41	95	25	65
		30mW 1C2	20	12	27	35	47	88	31	55	32	56
	120 dk	1K3	83	2	76	2	113	3	66	2	53	0
		150mW 1A3	36	200	18	52	14	85	16	71	15	83
		50mW 1B3	13	35	32	76	44	113	20	55	16	45
		30mW 1C3	15	28	17	28	36	68	21	39	28	54
Yüksek doz altın verilen grup	30 dk	2K1	76	0	99	3	151	0	113	4	62	3
		150mW 2A1	23	82	22	62	34	136	33	61	24	49
		50mW 2B1	18	31	21	39	57	152	51	73	51	95
		30mW 2C1	21	43	25	45	39	84	48	34	30	38
	60 dk	2K2	131	4	116	6	85	2	77	3	95	2
		150mW 2A2	3	17	13	52	23	106	21	98	24	57
		50mW 2B2	8	28	10	28	35	87	26	66	33	61
		30mW 2C2	14	29	13	31	46	92	43	81	31	44
	120 dk	2K3	53	2	134	2	141	1	126	6	124	0
		150mW 2A3	2	35	12	110	0	91	7	78	12	76
		50mW 2B3	0	18	10	52	12	164	19	106	21	73
		30mW 2C3	0	43	13	45	17	62	10	36	18	48
Sadece lazer verilen grup	30 dk	3K1	70	3	45	2	58	3	58	2	61	0
		150mW 3A1	46	8	15	2	67	8	83	5	33	3
		50mW 3B1	18	4	5	0	83	11	46	2	28	5
		30mW 3C1	27	8	43	8	46	2	12	0	61	1
	60 dk	3K2	75	4	120	5	77	0	93	4	43	2
		150mW 3A2	132	8	24	8	33	1	38	2	22	2
		50mW 3B2	38	4	38	8	56	0	76	6	59	7
		30mW 3C2	26	3	48	13	102	14	102	1	65	5
	120 dk	3K3	182	7	140	2	121	5	47	0	103	3
		150mW 3A3	125	2	35	2	85	6	16	0	42	10
		50mW 3B3	75	3	21	0	24	0	37	3	18	2
		30mW 3C3	133	0	62	4	61	3	71	2	58	4
Sadece altın verilen grup	30 dk	4K1	39	2	97	4	91	1	56	4	34	1
		4A1	25	5	71	8	69	0	71	6	52	2
	60 dk	4K2	70	3	65	2	134	0	81	2	61	2
		4A2	27	3	53	8	76	11	33	0	14	0
	120 dk	4K3	238	6	54	2	43	0	31	0	58	4
		4A3	127	25	61	10	106	7	58	3	64	5

yüksek ortalama yüksek doz AuNP verilen grupta görülürken bunu düşük doz AuNP verilen ve AuNP verilmeyen gruplar izlemiştir (Tablo 3).

Tablo 3: AuNP dozunun ölü/canlı protoskoleks oranı üzerine etkisi

Gruplar	Ortalama±Standart Hata
Düşük doz AuNP	1,102±0,09 <sup>B</sup>
Yüksek doz AuNP	1,520± 0,15 <sup>A</sup>
AuNP verilmeyen	0,078±0,01 <sup>C</sup>

A, B,C: P<0.01

Grup ortalamaları arasında (30dk, 60dk, 120dk) istatistik olarak önemli fark görülmüştür (p<0,01). En yüksek ortalama 120dk süre işlem yapılan grupta görülürken bunu 60dk işlem yapılan ve 30dk işlem yapılan gruplar izlemiştir (Tablo4).

Tablo 4: İşlem süresinin ölü/canlı protoskoleks oranı üzerine etkisi

Gruplar	Ortalama±Standart Hata
30dk	0,676±0,084 <sup>C</sup>
60dk	0,830±0,105 <sup>B</sup>
120dk	1,200±0,173 <sup>A</sup>

A, B,C: P<0.01

Grup ortalamaları arasında (0mW, 30mW, 50mW, 150mW) istatistik olarak önemli fark görülmüştür ( $p<0,01$ ). En yüksek ortalama 150mW lazer uygulanan grupta görülürken bunu 50mW, 30mW ve lazer uygulanmayan gruplar izlemiştir (Tablo 5).

Tablo 5: Lazer gücünün ölü/canlı protoskoleks oranı üzerine etkisi

Gruplar	Ortalama±Standart Hata
0mW	0,031±0,004 <sup>A</sup>
30mW	0,992±0,127 <sup>B</sup>
50mW	1,159±0,134 <sup>C</sup>
150mW	1,435±0,173 <sup>D</sup>

<sup>A, B, C, D</sup>:  $P<0.01$

AuNP dozu ile işlem süresi arasındaki ilişki değerlendirildiğinde, en yüksek ortalama 120dk yüksek doz AuNP uygulanan grupta tespit edildi. Bunu 120dk düşük doz AuNP ve 60dk yüksek doz AuNP uygulanan gruplar takip etti ( $p<0,01$ ) (Tablo 6). En düşük ortalama AuNP verilmeyen gruplarda görüldü.

Tablo 6: AuNP dozu ile işlem süresi arasındaki ilişki

Doz	Süre			Genel
	30 dk	60 dk	120 dk	
Düşük doz AuNP	<b>0,881±0,11</b> C	<b>1,087±0,15</b> B,C	<b>1,336±0,19</b> B	<b>1,101±0,0</b> 92
Yüksek doz AuNP	<b>1,088±0,15</b> B,C	<b>1,311±0,18</b> B	<b>2,159±0,34</b> A	<b>1,519±0,1</b> 50
AuNP verilmeyen	<b>0,091±0,01</b> D	<b>0,092±0,01</b> D	<b>0,047±0,13</b> D	<b>0,077±0,1</b> 00
Genel	<b>0,677±0,08</b> 4	<b>0,830±0,10</b> 4	<b>1,200±0,17</b> 3	<b>0,899±0,0</b> 74

AuNP dozu ile lazer gücü arasındaki ilişki değerlendirildiğinde, en yüksek ortalama yüksek doz AuNP ile birlikte 150mW lazer uygulanan grupta tespit edildi. Bunu yüksek doz AuNP ile 50mW lazer uygulanan ve düşük doz AuNP ile 150mW lazer uygulanan gruplar takip etti ( $p<0,01$ ) (Tablo 7). En düşük ortalama lazer uygulanmayan gruplarda görüldü.

Tablo 7: AuNP dozu ile lazer gücü arasındaki ilişki

Doz	Lazer gücü			
	0mW	30mW	50mW	150mW
Düşük doz AuNP	0,030±0,00 4 <sup>E</sup>	1,162±0,06 D	1,460±0,06 C,D	1,758±0,1 1 <sup>B,C</sup>
Yüksek doz AuNP	0,025±0,00 4 <sup>E</sup>	1,681±0,21 B,C	1,930±0,18 B	2,440±0,2 5 <sup>A</sup>
AuNP verilmeyen	0,040±0,01 E	0,074±0,19 E	0,090±0,02 E	0,109±0,0 2 <sup>E</sup>

A, B,C,D,E. P<0.01

Lazer gücü ile işlem süresi arasındaki ilişki değerlendirildiğinde; en yüksek ortalama 120dk 150mW lazer uygulanan grupta tespit edildi. Bunu 120dk 50mW ve 60dk 120mW uygulanan gruplar takip etti (p<0,01) (Tablo 8). En düşük ortalama lazer uygulanmayan gruplarda görüldü.

Tablo 8: Lazer gücü ile işlem süresi arasındaki ilişki

Süre	Lazer gücü			
	0mW	30mW	50mW	150mW
30dk	0,040±0,09 F	0,749±0,14 <sup>E</sup>	0,902±0,15 <sup>D,E</sup>	1,058±0,18 <sup>C</sup> D,E
60dk	0,034±0,00 5 <sup>F</sup>	0,886±0,15 <sup>E</sup>	1,090±0,19 <sup>C,D</sup> E	1,312±0,23 <sup>B</sup> C
120dk	0,021±0,03 F	1,360±0,31 <sup>B,C</sup> D	1,487±0,31 <sup>B</sup>	1,936±0,40 <sup>A</sup>

A, B,C,D,E,F. P<0.0

AuNP dozu, süre ve lazer gücü interaksyonu değerlendirildiğinde; en yüksek ortalama 120dk boyunca yüksek doz AuNP ve 150mW lazer uygulanan grupta tespit edildi. Bunu 120dk boyunca yüksek doz AuNP ve 50mW lazer ile 120dk boyunca 30mW lazer uygulanan gruplar takip etti ( $p<0,01$ ). En düşük ortalama lazer uygulanmayan gruplar ile AuNP uygulanmayan gruplarda görüldü (Tablo 9, 10, 11, 12).

Tablo 9: Lazer uygulanmayan grup için AuNP dozu, işlem süresi interaksyonu

Doz	Süre		
	30 dk	60 dk	120 dk
Düşük doz AuNP	0,035±0,005 <sup>G</sup>	0,032±0,01 <sup>G</sup>	0,022±0,005 <sup>G</sup>
Yüksek doz AuNP	0,023±0,009 <sup>G</sup>	0,033±0,005 <sup>G</sup>	0,021±0,008 <sup>G</sup>
AuNP verilmeyen	0,058±0,024 <sup>G</sup>	0,038±0,009 <sup>G</sup>	0,020±0,006 <sup>G</sup>

A, B, C, D, E, F, G.  $P<0.01$

Tablo 10: 30mW lazer uygulaması için AuNP dozu, işlem süresi interaksyonu

Doz	Süre		
	30 dk	60 dk	120 dk
Düşük doz AuNP	0,979±0,02 <sup>F</sup>	1,140±0,15 <sup>F</sup>	1,368±0,02 <sup>E,F</sup>
Yüksek doz AuNP	1,209±0,15 <sup>F</sup>	1,412±0,07 <sup>E,F</sup>	2,423±0,51 <sup>B,C</sup>
AuNP verilmeyen	0,060±0,03 <sup>G</sup>	0,106±0,04 <sup>G</sup>	0,053±0,009 <sup>G</sup>

A, B,C,D,E,F,G. P<0.01

Tablo 11: 50mW lazer uygulaması için AuNP dozu, işlem süresi interaksyonu

Doz	Süre		
	30 dk	60 dk	120 dk
Düşük doz AuNP	1,191±0,05 <sup>F</sup>	1,486±0,07 <sup>D,E,F</sup>	1,696±0,02 <sup>C,D,E,F</sup>
Yüksek doz AuNP	1,387±0,09 <sup>E,F</sup>	1,679±0,09 <sup>C,D,E,F</sup>	2,725±0,32 <sup>A,B</sup>
AuNP verilmeyen	0,129±0,05 <sup>G</sup>	0,104±0,03 <sup>G</sup>	0,038±0,02 <sup>G</sup>

A, B,C,D,E,F,G. P<0.01



Tablo 12: 150mW lazer uygulaması için AuNP dozu, işlem süresi interaksyonu

Doz	Süre		
	30 dk	60 dk	120 dk
Düşük doz AuNP	1,316±0,04 <sup>F</sup>	1,694±0,05 <sup>C,D,E,F</sup>	2,262±0,13 <sup>B,C,D</sup>
Yüksek doz AuNP	1,735±0,14 <sup>C,D,E,F</sup>	2,12±0,14 <sup>B,C,D,E</sup>	3,465±0,46 <sup>A</sup>
AuNP verilmeyen	0,125±0,02 <sup>G</sup>	0,121±0,05 <sup>G</sup>	0,081±0,03 <sup>G</sup>

A, B,C,D,E,F,G: P<0.01

## 5. TARTIŞMA

Hidatik kist hastalığı Dünya’da ve Türkiye’de oldukça yaygın olup önemli bir halk sağlığı problemidir. Dünya’da yaklaşık 2-3 milyon civarında hastanın varlığı tahmin edilmektedir. Peru, Arjantin, Doğu Afrika, Orta Asya ve Çin gibi ülkelerin endemik bölgelerinde, hastalığın insidansı yılda her 100.000 insandan 50 kişiyi etkilemekte, prevalansı ise %5-10 arasında değişmektedir (73,74). Türkiye’de hastane kayıtları ve çeşitli epidemiyolojik çalışmalardan elde edilen verilere göre önceleri yılda 2.000 kişide tespit edilen hastalığın, daha yeni verilere göre yılda 4.000 kişide görüldüğü bildirilmektedir (75). Bu durum bize dünyada ve ülkemizde yıllar boyunca çeşitli tedavi ve eradikasyon yöntemleri uygulanmasına rağmen hidatik kist hastalığının kontrol altına alınamadığını göstermektedir. Çalışmamızda, yıllar boyunca denenmiş olan diğer klasik yöntemlerin dışında farklı bir teknolojiyi bu alanda kullanmayı amaçladık.

Hidatik kist hastalığı, uzun yıllar boyunca asemptomatik seyredebilen, bazen de tanı konulduğu esnada bile komplike halde karşımıza çıkan paraziter bir hastalıktır. Vücutta sıklıkla karaciğer ve akciğerde karşılaşılmakla beraber kan dolaşımının olduğu herhangi bir yerde de ortaya çıkabilir. Tedavisi bazen basit olabilirken bazen de karaciğer

transplantasyonuna kadar gidebilmektedir (76,77). Karaciğer hidatik kistlerinin tedavi planı yapılırken kistin yeri, sayısı, tipi, semptom verip vermemesi, komplike olup olmaması dikkate alınmalıdır. Genel olarak hastalığın tedavisi, açık veya laparoskopik cerrahi yöntemler ya da perkütan yöntemlerle yapılmaktadır. Medikal tedavi tek başına bir tedavi yöntemi olmayıp diğer yöntemlere yardımcı olarak kullanılmaktadır. Yapılan bir çalışmada cerrahi tedavi ile birlikte uygulanan medikal tedavinin daha başarılı olduğu ortaya konmuştur (78). Son zamanlara gelinceye kadar kist hidatiklerin tedavisinde cerrahi alternatifsizdi. Komplike hastalarda konvansiyonel cerrahi yöntemler halen yerini korumakla beraber perkütan uygulamalar, özellikle erken evre kistlerin tedavisinde yerini almış durumdadır. Uzun ve kısa dönem sonuçları ile cerrahi tedaviye alternatif olarak bildirilmiştir (79,80,81). Tüm bu girişimler ancak risksiz olarak ulaşılabilen organlardaki belirli büyüklük ve özellikteki kistlere uygulanmaktadır(82). Yapılan klinik çalışmalarda medikal tedavide kullanılan ilaçların her zaman protoskoleksleri öldüremediği gösterilmiştir (83). Çalışmamızda geleceğin teknolojisi olarak değerlendirilen ve Amerika, Japonya hatta ülkemizde de ciddi oranda fon ve ödenek ayrılan nanoteknolojiyi kullandık.

Nanoteknolojinin günümüzde çok geniş uygulama örnekleri vardır. Karbon nanotüp ve nano litografi, karbon lifler üreterek hidrojen bataryası olarak kullanma, nano kütüphaneler, veri bilgi depolama (Noval data storage system), hücre onarım robotları (Cell repair units), nano robot ve nano ölçekli ilaç taşıyıcıların yapımı, plastik şişelerin tek katmanlı silisyum dioksitle kaplayarak cam ve plastiğin üstün özelliklerinin birleştirilmesi, polietilen üretiminde zincir yapısı değişimi ile çelikten sağlam taşıyıcı halat üretimi, elektronik devrelerin imali, tekstilde nanoteknoloji uygulaması ile nanometre kalınlıkta liflerden, özellikle karbon liflerden kumaş hazırlanması, kumaşların tek katmanlı bir madde ile kaplanarak su tutmayan ve yanmayan ama esnekliğini koruyan kumaş üretimi, nano partiküllerden boya hazırlayarak çizilmez ve dayanıklı yüzey boyamaları ve yüzey işlemleri, nano boyutta organometalik katalizörlerle yüzeyin kaplanması ve yüzey tepkimelerinin kontrolüdür (45). Tıp alanında, mikro-nano cerrahi (göz ve beyin cerrahisi), tanısal kitler, hücre, doku ve moleküler (DNA gibi) hasar belirlenmesi ve onarımı, biyosensörler, floresans ve fosforesans nanotanecik sistemleri içeren yarı iletken maddeleri kullanarak antikor ve DNA dedektörleri gelişimi, bu sistemleri kullanarak kan örneklerinde birçok patojenik ve hasarlı yapıların belirlenmesinde kullanılmaktadır

(45). Görüldüğü gibi bir çok alanda ve hatta tıbbın da bir çok alanında kullanılan nano teknolojiyi hidatik kist tedavisine entegre ederek etkinliğini değerlendirdik.

Hem cerrahi yöntemlerde hem de perkütan uygulamalarda skolosidal ajan kullanımını hala yerini korumaktadır. Fakat kullanılan skolosidal ajanlar hakkında genel bir görüş birliği yoktur. Literatürde bu amaçla kullanılmış birçok skolosidal ajan bulunmaktadır. Albendazol, %95'lik alkol, hipertonic saline, hidrojen peroksit, bunlardan birkaçıdır. Ancak bunların birçoğunun istenmeyen yan etkileri vardır (84). İlk kullanılan skolosidal madde olan formol, formaldehitin %40'luk çözeltisidir. Toksik etkisi nedeniyle günümüzde kullanılmamaktadır (85). Etil alkol bugün radyologlar tarafından tercih edilen bir skolosidal maddedir. Yanıcı ve uçucu olması cerrahide kullanımını kısıtlamıştır. Sklerozan kolanjit yapıcı etkisi vardır (85). Hidrojen peroksitin düşük skolosidal etkinliği ve komplikasyonları nedeniyle hiçbir zaman kullanımı yaygınlaşmamıştır (86). Polividine-iodine, boyayıcı etkisi nedeniyle kistlerin safra yolları ile ilişkisinin saptanmasını zorlaştırmaktadır (86). Coşkun ve arkadaşlarının %10 polividine-iodine ile yaptıkları deneysel bir çalışmada karaciğerde belirgin staz, parankiminde nekroz, orta şiddette portal inflamasyon bildirilmiştir (30). Hipertonic salin,

günümüzde en çok kullanılan ajandır. %10'un altındaki konsantrasyonda hiçbir etkisi olmadığı için en az %20'lik konsantrasyonda kullanılmalıdır. Safra yollarına açılmış kistlerde sklerozan kolanjit etkisi nedeniyle kullanılmamaktadır (85). Setrimid-Klorheksidin (savlon), etkili bir skolosidal ajandır. %0,1'lik Setrimid-Klorheksidin'in bile skolosidal etkili olduğu gösterilmiş fakat safra yollarıyla ilişkili kistlerde kullanılmamaktadır (86). Yapılan bir çalışmada gümüş nitrat uygulamasına bağlı sklerozan kolanjit ve akut pankreatit geliştiği bildirilmiştir (86). Burhan ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada etil alkolün karaciğer ve pankreas için en toksik ajan olduğu, bunu hipertonic salin ve gümüş nitratın takip ettiği bildirilmiştir. Polividine-iodine ise en az toksik ajan olarak bulunmuştur. Koledoğa en toksik ajan olan etil alkolü, hipertonic salin, polividine-iodine ve gümüş nitrat takip etmiştir (87).

Yapılan bir çalışmada radyofrekans termal ablasyon yönteminin karaciğer hidatik kistlerinin tedavisinde etkili olduğu gösterilmiştir (88).

Bu maddelerin en önemli ve tehlikeli yan etkileri sklerozan kolanjittir (30,41,42). Au nanoparçacıklar en kararlı metal nanoparçacıklardır. Yapılan çalışmalarda altın nanoparçacıklarının kendi başlarına toksik etkilerinin olmadığı gösterilmiştir (51). Bu nedenle kararlı bir madde

olduğu için herhangi bir kimyasal reaksiyona girmeyen altını kullandık. Böylelikle safra yollarına açılmış hidatik kistlerde bile rahatlıkla kullanılabileceğini düşündük. Bununla ilgili değerlendirmeler ilerleyen çalışmalarda ele alınacaktır.

Besim ve arkadaşları, %3, %10, %20 salin, %3 hidrojen peroksit, %10 savlon, %95 etil alkol, %10 polividine-iodine gibi protoskolosidal maddeleri koyun karaciğerinden elde edilen protoskoleksler üzerine denemişler ve %3 ile %10 salini etkisiz bulurken diğer ajanları etkili bulmuşlardır (89). Kayaalp ve arkadaşları salinin özellikle deney hayvanlarında yapılan çalışmalarda iyi bir skolosidal ajan olmadığını vurgulamıştır (90). Gökçe ve arkadaşları deneysel olarak enfekte ettikleri hayvanlarda yaptıkları çalışmada polividine-iodine'nin saline göre daha etkili olduğunu saptamıştır (91). Karayalçın ve arkadaşları, skolosidal maddelerin özellikle kız kistlere etkisinin olup olmadığını araştırdıkları çalışmada, hipertonic salinin ve etil alkolün kız kistler içindeki skolekslere etkili olmadığını saptamışlardır (92,93). Çalışmamızda AuNP+lazer uyguladığımız tüm gruplarda protoskolosid ölümü gerçekleşti.

Lazer dermatolojide hemanjiomlar, telenjektaziler, akne ve ufak deri tümörlerinde endikasyon bulur. Nöroşirürjide disk hernisi operasyonlarında alternatif bir yöntem olarak kullanılır. Ayrıca erişilmesi güç ve kanama olasılığı fazla olan intraserebral tümörlerin tedavisinde de cerrahi lazerler kullanılır. Dekübit ülserleri, varis ülserleri, herper zoster ve diabetik hastalardaki ülserlerde yaranın iyileşme sürecini kısalttığı bildirilmektedir. Staphylococcus aureus ve pseudomonas aeruginosa üzerindeki bakterisit etkisi invitro olarak saptanmış ve bu nedenle lazerin enfekte cilt lezyonlarının tedavisinde kullanılabileceği ileri sürülmüştür (89). Çalışmamızda lazerin tıp alanında da yer edinmiş olan bu direkt etkilerinden değil, lazerin AuNP'ler üzerinde oluşturduğu etkiden yararlandık.

Metal nanopartiküllere lazer uygulayarak ısı açığa çıkarmak mümkündür. Parçacıklar, ışık enerjisini ısı enerjisine dönüştürebilir ve bunu kendi aralarında iletebilirler (52,53). Ayrıca bu nanoparçacıklar görünür ışık bölgesinde güçlü bir absorpsiyon bandı sergiler ve bu durum gelen ışıkla elektronların (ya da yüzey plazmonların) toplu osilasyonuna (titreşimine) sebep olur (50). Bu özelliklerinden dolayı kanser tedavisinde de yer bulan teknolojiyi protoskoleksler üzerine uyguladık.



Birinci ve ikinci çalışma gruplarındaki amacımız, altın ve lazer birlikteliğinde, altın dozlarının arttırılmasının çalışmamıza olan etkisini görmektir. Çalışmamızda AuNP dozunun arttırılması ile ölü/canlı protoskoleks oranının arttığını tespit ettik ( $p < 0,01$ ). Üçüncü ve dördüncü grup çalışma ile sadece lazerin ya da sadece altının etkinliğini görmektir. Bu gruplarda %10'a varmayan ölüm oranları tespit ettik ( $p > 0,01$ ). Her bir grup içerisinde lazer dozlarını değiştirerek dozların arttırılması ile etkinliğin derecesini görebilmeyi amaçladık. Çalışmada lazer gücünün arttırılması ile ölü/canlı protoskoleks oranının arttığı tespit edildi ( $p < 0,01$ ). Her bir grupta süreleri değiştirerek altının ve lazerin ya da altın+lazerin uzun sürede etkinliğinin arttığını görebilmeyi amaçladık. Altın ve lazer birlikteliğinde sürenin uzatılması ile ölü/canlı protoskoleks oranında artış tespit edildi. Her grup içerisinde, lazer dozunu ve süresini arttırarak grup içindeki etkinliğin artacağını ve yüksek doz altın eklenerek yüksek doz lazer uygulanan ve en uzun süre bekletilen gruplarda da tüm diğer gruplara göre etkinliğin en çok artacağını düşündük. Çalışma sonucunda en yüksek ölüm oranını bu grupta tespit ettik. Yaklaşık %90'a varan ölüm oranı tespit edildi.

Bu konu ile ilgili literatürde daha önce yapılmış benzer bir çalışmaya erişemediğimizden çalışmamızı karşılaştırarak değerlendirme imkanımız olmadı.

## 6. SONUÇ

Çalışmamızın sonuçları neticesinde, altın nanopartiküllerine lazer uygulamak suretiyle protoskoleksler üzerinde öldürücü etki oluşturabileceğimizi gördük. AuNP dozunu veya lazer gücünü arttırarak ya da süreyi uzatarak protoskoleksler üzerindeki yok edici etkilerinin arttığını tespit ettik.

Kist içindeki tüm protoskolekslerin ölümünü sağlayamadık. Ancak bu çalışma baz alınarak ilerde yapılacak yeni çalışmalarla bu yöntemle kist içinin tamamen skolekslerden arındırılacağı kanısındayız. İşlemin karaciğer parankimine ve safra yollarına zarar vermeyeceği inancındayız. Bunun daha sonra yapılacak çalışmalarla somut verilerle ortaya konabileceği düşüncesindeyiz.

Çalışmadaki asıl düşüncemiz, geleceğin teknolojisi olan nanoteknolojiyi bu alana taşımaktır. Çalışmamızın sonuçlarına bakıldığında bu konuda yeni bir kapı açtığımızı düşünmekteyiz.

## KAYNAKLAR

1. Craig PS, McManus DP, Lightowers MW et al. Prevention and control of cystic echinococcosis. *Lancet Infect Dis* 2007; 7: 385-394.
2. Ralph T, Bryan MD, Schantz VMD, et al. Parasitic Diseases Branch, Division of Parasitic Diseases, Center for Infectious Diseases, Centers for Disease Control, Public Health Service, US Department of Health and Human Services. Atlanta 1989; 30333
3. Gottstein B. Major tropical syndromes by body system: Systemic infections, Hydatid Disease 2001; 169: 1-6
4. Eckert J, Conraths FJ, Tackmann K. Echinococcosis an emerging or re-emerging zoonosis. *Int J Parasitol* 2000; 30: 1283-1294
5. Altıntaş N. Past to Present: Echinococcosis in Turkey. *Acta Tropica* 2003; 85: 105-112
6. Eckert J, Deplazes P. Biological, epidemiological and clinical aspects of Echinococcosis, a zoonosis of increasing concern. *Clin Microbiol Rev* 2004; 17(1): 107-135
7. Üner A. insanlarda ve hayvanlarda kist hidatik. Ekinokokların sistematığı ve biyolojisi. Türkiye Parazitoloji Derneği Yayını 1991; 10: 13-28
8. Unat EK, Yücel A, Altaş K, Samastı M. Tıp Parazitolojisi. İÜ Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Vakfı Yayınları, İstanbul 1995; 15: 411-479
9. Leducq R, Gabrion C. Developmental changes of Echinococcus multilocularis metacestodes revealed by tegumental ultrastructure and lectin-binding sites. *Parasitol* 1992; 104: 129-141

10. Frayha GJ, Haddad R. Comparative chemical composition of protoscolices and hydatid cyst fluid of *Echinococcus granulosus* (Cestoda). *Int J Parasitol* 1980; 10(5-6): 359-364
11. Dilsiz A, Açıkgözoğlu S, Günel E. Ultrasound-guided percutaneous drainage in the treatment of children with hepatic hydatid disease. *Pediatr Radiol* 1997; 27: 230-233
12. Thatcher VE, Sousa OE. *Echinococcus oligarthrus* from a Panamanian jaguar. *J Parasitol* 1967; 53: 1040-1045
13. Thompson RCA. Biology and systematics of *Echinococcus*. *Echinococcus and hydatid disease*. Thompson RCA, Lymbery AJ. Guildford 1995; 1-50
14. Dempster RP, Berridge MV, Harrison GB, Heath DD. *Echinococcus granulosus*: development of an intermediate host mouse model for use in vaccination studies. *Int J Parasitol* 1991; 21: 549-554
15. Zhang W, Li J, Donald P, Mcmanus. Concepts in immunology and diagnosis of hydatid disease. *Clin Microbiol Rev* 2003; 16(1): 18-36
16. Kamhawi S, Hijjawi N, Abu-Gazaleh A, Abbass M. Prevalence of hydatid cysts in livestock from five regions of Jordan. *Ann Trop Med Parasitol* 1995; 89: 621-629
17. Zarzosa MP, Domingo AO, Gutierrez P, Alanso P, Cuervo M, Prado A et al. Evaluation of six serological tests in diagnosis and postoperative control of pulmonary hydatid disease patients. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1999; 35: 255-262
18. Rogan MT, Craig PS, Zeyhle E, et al. In vitro killing of Taeniid oncospheres mediated by sera from hydatid endemic regions. *Acta Trop* 1992; 51: 291-296

19. Yarzabal L, Dupas H, Bout D, Capron A. Echinococcus granulosus: the distribution of hydatid fluid antigens in tissues of the larval stage. I. Localization of the specific antigen of hydatid fluid (antigen 5). *Exp Parasitol* 1976; 40: 391-396
20. Yarzabal L, Dupas H, Bout D, Naquira F, Capron A. Echinococcus granulosus: the distribution of hydatid fluid antigens in tissues of the larval stage. II. Localization of the thermostable lipoprotein of parasitic origin (antigen B). *Exp Parasitol* 1977; 42: 115-120
21. Sanchez F, March F, Mercader M, et al. Immunochemical localization of major hydatid fluid antigens in protoscoleces and cysts of Echinococcus granulosus from human origin. *Parasite Immunol* 1991; 13: 583-592
22. Gemmel MA. Immunological responses of the mammalian host against tapeworm infections. 4. Species specificity of hexacanth embryos in protecting sheep against Echinococcus granulosus. *Immunology* 1966; 11: 325-335
23. Gauci C, Merli M, Muller V, Chov C, Yagi K, Mackenstedt U, Lightowers MW. Molecular cloning of a vaccine antigen against infection with the larval stage of Echinococcus multilocularis. *Infect Immun* 2002; 70: 3969-3972
24. Youssef F, Mahfoud B, Bilal M. The management of liver hydatid cyst disease with a conservative Surg 1998; 45: 126
25. Sayek İ, Yalın R, Saraç Y. Surgical treatment of hydatid disease of liver. *Arch Surg* 1980; 115: 847-850
26. Sağlam A. Laparoscopic treatment of liver hydatid cysts. *Surg Laparosc Endosc* 1996; 6: 16-21

27. Akhan O, Dinçer A, Gököz A, et al. Percutaneous treatment of abdominal hydatid cyst with hyper tonic saline and alcohol an experimental study in sheep. *Invest Radiol* 1993; 28: 121-127
28. Sayek I, Çakmakçı M, Prophylactic effect of albendazole in experimental peritoneal hydatidosis. *Hepatogastroenterology* 1992; 39: 424-426
29. Ben Amor N, Gargouri M, Gharbi HA, et al. Traitment du kyste hydatique du foie du mouton par ponction sous echographic. *La Tunisie Medicale* 1986; 325-331
30. Coşkun İ, İrfanoğlu ME, Uzunköy A, ve ark. Skolisidal maddelerin safra yollarına etkileri. *Çağdaş Cerrahi* 1992; 75: 946-950
31. Akhan O, Ozmen MN, Dincer A at al. Liver hydatid disease: long-term results of percutaneous treatment. Department of Radiology, Hacettepe University, School of Medicine, Ankara, Turkey. *Radiology* 1996; 198: 259-264
32. Khuroo MS, Wani NA, Javid G, et al. Percutaneous drainage compared with surgery of hepatic hydatid cysts. *N Engl J Med* 1997; 337: 881- 887
33. Khuroo MS, Zargar SA, Mahajan R. Echinococcus granulosus cysts in the liver: management with percutaneous drainage. *Radiology* 1991; 180: 141-145
34. Feng JJ, Xiao SH, Guo HF, Ren L, Jiao PY, Yao MY, Chai JJ. Effects of mebendazole, albendazole and praziquantel on alkaline phosphatase, acid phosphatase and adenosine triphosphatase of echinococcus granulosus cysts harbored in mice. *Chung;Kuo Yao Li Hsueh Pao; Acta Pharmaco logica Sinica* 1992; 13(2):497;501.
35. Xiao SH, Feng JJ, Guo HF, Jiao PY, Yao MY, Jiao W. Effects of mebendazole, alben dazole and praziquantel on fumarate hydratase, pyruvate kinase and phosphoenol pyruvate carboxykinase of echinococcus granulosus cyst wall

harbored in mice. *Chung-Kuo Yao Li Hsueh Pao; Acta Pharmacologica Sinica* 1994; 15(4): 69;72.

36. Chai J, Chai J, Menghebat, Wei J, Deyu S, Bin L, Jincan S, Chen F, Xiong L, Yiding M, Xiuling W, Dolikun, Guliber, Yanchun W, Fanghua G, Shuhua X. Observations on clinical efficacy of albendazole emulsion in 264 cases of hepatic cystic echinococcosis. *Parasitology International* 2004; (6)53: 3;10.

37. Horton RJ. Albendazole in treatment of human cystic echinococcosis: 12 years of experience. (Review) *Acta Trop* 1997; 64 (1): 79;93.

38. Taylor DH, Morris DL. In vitro culture of *Echinococcus multilocularis*: protoscolicidal action of praziquantel and albendazole sulphoxide. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1988; 82(2): 265-267.

39. Morris DL, Chinnery JB, Hardcastle JD. Can albendazole reduce the risk of implantation of spilled protoscoleces? An animal study. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1986; 80(3): 481-484.

40. Urrea Paris MA, Casado N, Moreno MJ, Rodriguez Caabeiro F. Chemoprophylactic praziquantel treatment in experimental hydatidosis. *Parasitol Res.* 2001 Jun; 87(6): 510-512.

41. Arikoglu H. Histologic evaluation of the efficacy of different scolicidal agents on the viability of scolices: an in vitro study. Postgraduate thesis. Selçuk University, Konya, Turkey 1996; 53

42. Abbasi A, Shadmehr B, Ghaffarinejat MH, et al. Scolicidal agents can cause sclerosing cholangitis. *London J Hepatic Pancreatic Biliary Surg* 1990; 2: 157

43. Wang ZL. What is Nanotechnology? And How Will This Small Wonder Make a Big Change in Manufacturing?, Georgia Tech Policy Project on Industrial Modernization 2004
44. Taniguchi N. On the Basic Concept of Nano-Technology, Proc. Intl. Conf. Prod. London, Part II, British Society of Precision Engineering 1974
45. Doğan M. Nanoteknoloji ve Uygulamaları Kimya ile İlişkisi. Kimya ve Sanayi Dergisi 2006; 39: 12-18.
46. Perez-Luna VH, Aslan K, Betala P. Colloidal Gold. Encyclopedia of Nanoscience and Nanotechnology 2004; 2: 24-79.
47. Daniel MC, Astruc D. Gold Nanoparticles: Assembly, Supramolecular Chemistry, Quantum-Size Related Properties, and Applications Towards Biology, Catalysis and Nanotechnology. Chem. Rev 2004; 104: 293-346.
48. Faraday M. Experimental Relations of Gold (and Other Metals) to Light. Philosophical Transactions of the Royal Society 1857; 147: 145-181.
49. Zhao W, Brook MA, Li Y. Design of Gold Nanoparticle-Based Colorimetric Biosensing Assays, Chem Bio Chem 2008; 9: 2363-2371.
50. Lee S. Surface Modification of Gold Nanoparticles and Their Application in Biomolecular Sensing, Master Thesis, Illinois Institute of Technology, Chicago 2007.
51. Ellen E. Connor, Judith Mwamuka, Anand Gole, Catherine J. Murphy, and Michael D. Wyatt. Gold Nanoparticles Are Taken Up by Human Cells but Do Not Cause Acute Cytotoxicity. Small 2005; 3: 325 –327
52. Skirtach AG, Dejugnat C, Braun D, Sussha AS, Rogach AL, Parak WJ, Moşhwald H, Sukhorukov GB, Nano Lett. 2005; 5: 1371–1377.



53. Pissuwan D, Valenzuela SM, Cortie MB. Therapeutic possibilities of plasmonically heated gold nanoparticles. *Trends Biotechnol* 2006; 24: 62–67.
54. El-Sayed IH, Huang X, El-Sayed MA. Selective laser photo-thermal therapy of epithelial carcinoma using anti-EGFR antibody conjugated gold nanoparticles. *Cancer Lett.* 2006; 239: 129–135.
55. Chen J, Wang D, Xi J, Au L, Siekkinen A, Warsen A, Li ZY, Zhang H, Xia Y, Li X. Immuno gold nanocages with tailored optical properties for targeted photothermal destruction of cancer cells. *Nano Lett* 2007; 7: 1318–1322.
56. Perez-Luna VH, Aslan K, Betala P. Colloidal Gold. *Encyclopedia of Nanoscience and Nanotechnology* 2004; 2: 24-79.
57. Cumberland SL, Strouse GF. Analysis of the Nature of Oxyanion Adsorption on Gold Nanomaterial Surfaces. *Langmuir* 2002; 18: 269-276.
58. Slot JW, Geuze HJ. A new method of preparing gold probes for multiple-labeling cytochemistry. *Europ. J. Cell Biol* 1985; 38: 87-93.
59. Henglein A. Preparation and optical absorption spectra of Au@Ptshell and Pt@Au shell colloidal nanoparticles in aqueous solution. *J. Phys. Chem. B* 2000; 104: 2201-2203.
60. Henglein A. Colloidal palladium nanoparticles: Reduction of Pd(II) by H<sub>2</sub>; Pd@Au shell Ag shell particles. *J. Phys. Chem. B* 2000; 104: 6683-85.
61. Elliot DJ, Furlong DN, Grieser F, Mulvaney P, Giersig M. Preparation and Spectral Characteristics of Gold Particles in Langmuir-Blodgett Films. *Coll. Surf. A* 1997; 141-150.
62. Turkevich J, Stevenson PC, Hillier J. A Study of the Nucleation and Growth Processes in the Synthesis of Colloidal Gold. *Discuss. Faraday Soc* 1951; 11: 55-75.

63. Sarı H, Tüzün S, Akgün K. Fiziksel Tıp Yöntemleri. Nobel Tıp Kitabevi, İstanbul. 2002; 73-79.
64. Weber DC, Brown AW. Physical Agent Modalities. Braddom RL, Bucshbacher RM;Dumitru D. Sinaki M. Physical medicine& Rehabilitation. W.B. Saunders Company, Philadelphia, London, Toronto, Montreal, Sydney, Tokyo 1996; 449-463.
65. Kızıl R. Tenisçi dirseğinde düşük enerjili lazer ile kesikli ultrason tedavilerinin etkinliğinin araştırılması. İzmir 1994.
66. Franck C. Arnett. Rheumatoid Arthritis in Cecil textbook of Medicine Wyangaade Smith/W.B.Saunders 1992: 2000-2001
67. Göktepe AS. Laser Elektroterapi. Ed: Necdet Tuna. Nobel. 2001: 155-161
68. Kitchen SS, Partridge CJ. A Revicew of low level laser therapy physiotherapy, 1991; 72: 984- 488.
69. Waylonis GW, Wilke S, O'Tolle D. Choronic myofacial Pain: management by lowoutput helium-neon laser therapy. Arch Phys Med Rehabil. 1988; 69: 1017-1020.
70. Walker JB. Relief from chronic pain by low-pover lazer irradiation. Neuroscience 1983; 43: 339-344.
71. Beckerman H, Bie RA, Bouter L, Cuyper HJ, Oostendrop R. The efficacy of lazer therapy for musculoskeletal and skin Disorders: a. Criteria- Based Meta-Analysis of Randomised Clinical Trials Physical Therapy 1992: 72; 483-491.
72. Düzgüneş O, Kesici T, Kurucu O, Gürbüz F. Analiz ve deneme metodları, İstatistik metodları 2. Ankara Üniversitesi Ziraat Fakültesi Yayınları 1021, Ankara 1987.

73. Budke CM. Global socioeconomic impact of cystic echinococcosis. *Emerg Infect Dis* 2006; 12: 296–303.
74. Craig PS, McManus DP, Lightowlers MW et al. Prevention and control of cystic echinococcosis. *Lancet Infect Dis* 2007; 7: 385-394.
75. Yazar S. Kayseri’de kistik ekinokokkozisin son altı yıldaki durumu. *Türkiye Parazitoloj Derg* 2005; 29: 241-243.
76. Raymond A. Smego Jr, Sebanego P. Treatment options for hepatic cystic echinococcosis. *Int J Infect Dis* 2005; 9: 69–76
77. Moray G, Shahbazov R, Sevmis S, et al. Liver Transplantation in Management of Alveolar Echinococcosis:Two Case Reports. *Transplant Proc* 2009; 41: 2936–2938.
78. Tekin A, Kucukkartallar T, Kartal A, Kaynak A, Ozer S, Tavli S, Belviranlı M, Sahin M, et al. Clinical and Surgical Profile and Follow Up of Patients With Liver Hydatid Cyst from an Endemic Region. *J Gastrointest Liver Dis* 2008; 17: 33-37.
79. Kabaalioglu A, Alimoglu E, Apaydin A. Percutaneous imaging-guided treatment of hydatid liver cysts: Do long-term results make it a first choice? *Eur J Radiol* 2006; 59: 65–73.
80. Yagci G, Ustunsoz B, Kaymakcioglu N. Results of Surgical, Laparoscopic, and Percutaneous Treatment for Hydatid Disease of the Liver: 10 Years Experience with 355 Patients. *World J Surg* 2005; 29: 1670–1679.
81. Aygün E, Sahin M, Odev K, Vatansev C, Aksoy F. The management of liver hydatid cysts by percutaneous drainage. *Can J Surg* 2001; 44(3): 203-209.

82. Kern P. Echinococcus granulosus infection: clinical presentation, medical treatment and outcome. *Langenbeck Arch Surg* 2003; 388: 13-420
83. Gil-grande LA, Rodriguez-Cabeiro F, Prieto JG, Sanches-Ruano JJ, Brasa C, et al. Randomised controlled trial of efficacy of albendazole in intraabdominal hydatid disease. *Lancet* 1993; 324: 1269-1272
84. Sungur İ. Güncel bazı kimyasal maddelerin invitro skolisidal etkilerinin araştırılması. *C.Ü. Tıp Fak Der* 1979; 4: 317-326.
85. Besim H, Karayalçın K, Hamamcı O. Scolicidal agents in hydatid cyst surgery. *HPB Surgery* 1998; 10: 347-351.
86. Le Veen HH, Le Veen FR, Le Veen GE. The mythology of povidone-iodine and the development of self-sterilizing plastics. *SGO* 1993; 176: 183-189.
87. Eyüpoğlu B, Doganay M, Reis E, Yüksek YN, Kulaçoğlu S, Kama NA. The effects of scolocidal agents on hepatopancreaticobiliary system "An experimental study". *Turkish J Gastr.* 1999; 10(3): 280-286.
88. Sarıcık B. Radyofrekans termal ablasyon yönteminin karaciğer kist hidatiklerinin tedavisinde kullanımı. Uzmanlık Tezi. Konya: Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi, 2009.
89. Besim H, Karayalçın K, Hamamcı O, Güngör Ç, Korkmaz A. scolicidal agents in hydatid cyst surgery. *HPB Surg* 1998; 10: 347-351.
90. Kayaalp C, Balkan M, Aydın C, Ozgurtas T, Tanyuksel M and al. Hypertonic saline in hydatid disease. *World J Surg* 2001; 25: 975-979.
91. Gökçe O, Gökçe C, Yılmaz M, Huseyinoglu K, Günel S. Povidone-iodine in experimental peritoneal hydatidosis. *Br J Surg* 1991; 78: 495-496.

92. Karayalçın K, Besim H, Sonısık M, Erverdi N, Korkmaz A, Aras N. Effect of hypertonic saline and alcolid on viability of daughter cysts in hepatic hydatid disease. Surg 1999; 165: 1043-1044.
93. Alper S. El ve Akupunktur, Lazer ve Magnetoterapi. Fiziksel Tıp ve Rehabiltasyon cilt 2. Beyazova M, Gökçe- Kutsal Y. Günes Kitabevi Ankara 2000: 820-830.

## ÖZET

Yıllardır uygulanan cerrahi ve medikal tedavi yöntemlerine rağmen hala kontrol altına alınamayan ve kesin tedavisi mümkün olmayan hidatik kist hastalığının tedavisi konusuna nanoteknoloji ile farklı bir bakış açısı kazandırmayı amaçladık.

Hidatik kist tedavisinde kullanılan skolosidal maddelerin yan etkileri kullanımlarını kısıtlamaktadır. Hidatik kist tedavisinde skolosidal etkisi yüksek olan maddeler yeterli sayıda mevcut, fakat toksik ve sklerojan kolanjit etkisi olmayan madde yok denecek kadar azdır.

Altın nanoparçacıkları en kararlı metal nanoparçacıklardır. Yapılan çalışmalarda altın nanoparçacıklarının kendi başlarına toksik etkilerinin olmadığı gösterilmiştir. Bu metal nanopartiküllere lazer uygulayarak ısı açığa çıkarmak mümkündür. Parçacıklar, ışık enerjisini ısı enerjisine dönüştürebilir ve bunu kendi aralarında iletebilirler. Çalışmamızda; en kararlı madde olan vücuda zararsız olduğu bilinen altın nanoparçacıklarına lazer uygulayarak, vücut ısısında hidatik kist içindeki protoskoleksler üzerindeki öldürücü etkisini gözlemledik.

Kist hidatikli koyun karaciğerlerinden aspire edilen kist sıvıları kullanıldı. Kist sıvılarına belirli dozlarda altın nanoparçacıkları eklenerek, değişik güçlerde lazer ışınına maruz bırakıldı. Bu işlem 30, 60 ve 120 dakikalık sürelerle yapıldı. Ölü/canlı protoskoleks oranları değerlendirildi.

Çalışmada altın nanoparçacıkları dozunun, lazer ışını gücünün ve işlem süresinin arttırılması ile protoskoleksler üzerine öldürücü etkinin anlamlı şekilde arttığı görüldü. Sadece lazer uygulanan ya da sadece altın nanoparçacıkları uygulanan gruplarda bu etki görülmedi. Protoskoleksler üzerine öldürücü etkiyi altın

nanoparçacıkları ile lazer ışını birlikteliğinde tespit ettik. En güçlü etki yüksek doz altın nanoparçacığı ve yüksek güçte lazer ışınının en uzun süre uygulandığı grupta tespit ettik.

Çalışmadaki asıl düşüncemiz, geleceğin teknolojisi olan nanoteknolojiyi bu alana taşımaktır. Ex-vivo olan bu çalışmadan esinlenerek bundan sonra deneysel in-vivo çalışmaların ardından klinik çalışmalara yeni bir uygulamanın geleceği inancını taşıyoruz .

## **SUMMARY**

Despite of surgical and medical therapy methods that used for many years in the treatment of hydatid disease still can not be controlled and precise incurable treatment. We aimed at providing nanotechnology with a different perspective.

Side effects of the scolicial substances used in the treatment of hydatid cyst limit their usage. In the treatment of hydatid cyst a sufficient number of substances with high scolicial impact was available, but substance without toxic and sclerosing cholangitis effect was less as almost non-existent.

The gold nanoparticles were the most stable metal nanoparticles. Studies have been showed that the gold nanoparticles on their own had no toxic effects. It is possible to reveal heat from the metal nanoparticles by laser applying. Particles, can convert light energy into heat energy and can transmit it among themselves. In our study, the most stable known substance which is harmless to the body, gold nanoparticles was used, by applying laser on these nanoparticles, we donot observed it's killing effect on the protoscoleces inside hydatid cyst at body temperature.

Cyst fluids that aspirated from livers of sheep with hydatid cyst were used. Certain doses gold nanoparticles was added to the cyst fluids than exposed to the laser beam in different strengths. This procedure was done for 30, 60 and 120 minutes periods. Dead / live protoscolex rates were evaluated.

In present study, the lethal effects on Protoscoleces had been show to be increased significantly by the increasing dose of gold nanoparticles, the laser beam power and the procedure time. This effect was not observed in the groups that treated only with laser therapy or just gold nanoparticles. The lethal effect on Protoscoleces was



detected by the union of the laser beam with gold nanoparticles. The most powerful effect had been founded when high-dose of gold nanoparticles and high-power of laser beam applied for a long time.

The main idea in our study is to carry the nanotechnology which is the future technology to this field. Originating from this ex-vivo study, we believe that the experimental in vivo studies, will have a new application in the clinical trials in the future.