

# KUZULARIN DENEYSEL "CEREBRAL COENUROSIS" İNDE ALBENDAZOL VE PRAZİQUANTEL'İN KİSTLER ÜZERİNE ETKİSİNİN PATOLOJİK OLARAK İNCELENMESİ \*\*\*

## A PATHOLOGICAL STUDY OF EFFECTS OF PRAZİQUANTEL AND ALBENDAZOLE ON CEREBRAL COENUROSIS IN EXPERIMENTALLY INFECTED LAMBS

Yılmaz AYDIN \*

Gülay BIYIKOĞLU \*\*

### ÖZET

Kuzularda deneysel olarak oluşturulmuş cerebral coenurosis olgularında, albendazol ve praziquantel'in kistler üzerine etkileri, makroskopik ve mikroskopik bulgularıyla patolojik yönden incelendi. Bu amaçla, 5500 Taenia multiceps yumurtası ile oral enfekte edilmiş ve 5'ine albendazol ve 5'ine de praziquantel uygulanmış toplam 10 adet 3-4 aylık Akkaraman kuzu'ya ait beyinler kullanıldı. Kontrol grubu olarak kullanılan 5 kuzudaki kistler ile albendazol ve praziquantel sağaltım grubundaki kistlere ait yapılarla protoskolekslerin nekroze olması, kalsifikasyonu ve ayrıca konakçı reaksiyonunun gerilemesi şeklinde etkili oldu. Patolojik bulgular açısından, her iki ilacın etkisinde belirgin bir fark gözlenmedi. Ancak dejenere olan kist sayısının daha çok ve canlı protoskolekslerin saptanmamasıyla praziquantel'in albendazol'e göre daha etkili olduğu gözönüne alınabilir.

### SUMMARY

The effects of praziquantel and albendazole on cerebral coenurosis in experimentally infected lambs was examined pathologically. For this purpose, 15 Akkaraman Lambs aged 3-4 months were used. All lambs were infected orally with suspensions of 5500 Taenia multiceps eggs in physiological saline. They were divided into 3 groups consisting of 5 lambs each. Animals in groups one and two included individuals which were subjected to albendazole and praziquantel treatment respectively. The third group was kept as control. The brain of each lamb was removed soon after death and examined grossly and

\* A.Ü. Veteriner Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı, ANKARA.

\*\* Etlik Veteriner Kontrol ve Araştırma Enstitüsü, ANKARA

\*\*\* Tarım ve Köyşleri Bakanlığı, TAGEM-HISA-04-P-38 nolu projenin materyali kullanılmıştır.  
(Tarihi; Şubat 1996)

histopathologically for coenuri. The location of coenuri and associated lesions in the brain of control and treatment groups were described in detail. Both albendazole and praziquantel was found to be affected against coenuri such as shrunken and degeneration of cysts, necrosis and calcification in interior parts of cysts, regression of surrounding host reaction. It was not observed prominent differences in effects of these two drugs. The number of the degenerated cysts was higher and the alive protoscoleces were not found in praziquantel group. Therefore, it could be considered that praziquantel was more effective than albendazole.

## GİRİŞ

Cerebral coenurosis, *Taenia multiceps*'in larva formu olan *Coenurus cerebralis* tarafından oluşturulan, beyinde kist oluşumu ile karakterize bir hastalık tablosu olup genç ve erişkin koyunlarda sinir sistemi bozukluklarının en yaygın sebeplerinden birini oluşturur (5,7,8). Kist, yavaş olarak gelişen yer işgal edici lezyon olarak, beyin dokusunun farklı bölümlerinde gelişebilme özelliğine sahiptir; ancak çoğunlukla beyin parieto-occipital bölgesinde yerleştiği saptanmıştır (5). Kuzularda hastalığın iki klinik formda seyrettiği görülür: beyinde göç eden post-onkosferal safhalara bağlı akut form ve olgunlaşan kesenin beyin dokusunun yerini alması ve oluşturduğu basınç atrofisiyle karakterize kronik form (5,8). Kronik olgular, dönme ve sendeleme ile kendini gösteren sinir sistemi bozuklukları oluşturur. Kesin tanı beyin postmortem incelenmesi ile mümkündür (5).

Hastalığın ülkemiz koyunlarındaki yayılışı ve oluşturduğu kayıplar tam olarak bilinmemektedir. Çünkü yetiştiriciler bu hastalığı iyi tanımakta, sağaltımının mümkün olmadığını ve ölümle sonuçlandığını düşünerek hasta hayvanları kesime tabi tutmaktadırlar. Bu bakımdan, kasaplık hayvanlarda neden olduğu ekonomik kayıplar ve ayrıca zoonoz özelliği dikkate alınarak, bu çalışmada deneysel coenurosis'in sağaltılması amacıyla kullanılan albendazol ve praziquantel'in kistler üzerindeki etkilerinin patolojik olarak ortaya konması amaçlanmıştır.

## METERYAL VE METOT

Bu çalışmanın materyalini Polatlı Tarım İşletmesi'nden sağlanan 3-4 aylık 15 adet Akkaraman kuzuya ait beyinler oluşturdu. Kuzuların her biri fizyolojik tuzlu su içinde 5500 *Taenia multiceps* yumurtası içeren süspansiyonla oral olarak enfekte edildi. İlaç uygulamasına kronik belirtilerin görüldüğu ilk gün başlandı. Kontrol olarak ayrılan 5 kuzuya herhangi bir işlem uygulanmazken, deneme grubundan 5 kuzuya 14 gün süreyle 10 mg/kg dozda albendazol, diğer 5 kuzuya da 3 gün süreyle 25 mg/kg dozda praziquantel uygulandı. Deneysel amaçla

*Taenia multiceps* yumurtalarının elde edilmesi, hayvanlara uygulanması, enfeksiyonların seyri, klinik bulgular, nekropsi prosedürü ve bulguları ayrıntılı olarak önceden açıklanmıştır (3).

Bu çalışma için, nekropsi sonucu elde edilen ve %10'luk nötral formalin solusyonunda tespit edilen beyin dokusu örneklerinden, enine kesitler alındı(9). A.Ü. Veteriner Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı'nda alışılmış yöntemlerle işlenerek parafinde bloklandı. Parafin bloklardan 5-6 m.'lik kesitler hazırlanarak, hematoksilin-eozin ile boyanıp, ışık mikroskopta incelendi.

## BULGULAR

Kontrol grubunu oluşturan 5 kuzunun beyinde makroskopik olarak çapları 0.5-4.2 cm. arasında değişen 25 kist saptandı. Bu kistlerden 6'sının frontal, 4'ünün temporal, 14'ünün parieto-occipital ve 1'inin cerebellar yerleşimli olduğu belirlendi. İçerdikleri protoskoleks sayısının 12-436 arasında ve canlı olduğu saptandı. Albendazol sağaltım grubunda çapları 0.3-3 cm. arasında değişen 36 kistin, 9'unun frontal, 10'unun temporal, 15'inin parieto-occipital ve 2'sinin cerebellar yerleşimli olduğu tespit edildi. Bu gruptan elde edilen canlı protoskolekslerle tekrar enfeksiyon gerçekleştirilemedi (3). Praziquantel sağaltım grubunda ise belirlenen 30 kistin çaplarının 0.3-2.2 cm. arasında değiştiği ve bu kistlerin 7'sinin frontal, 8'inin temporal, 11'inin parieto-occipital ve 4'ünün cerebellar bölgede bulunduğu saptandı. Bu grupta canlı kiste rastlanmadı. Kontrol ve tedavi grubundan elde edilen örneklerde coenurus kistlerinin makroskopik görünüşleri şekil 1-3'de gösterilmiştir.

Mikroskopik olarak, kontrol grubundaki kistler çevrelerinde pembe homojen boyanmış hiyalini kist membranıyla sarılmıştı (Şekil 4A). Bazısı, merkezlerinde beyine ait dokular içermeyen ve değişik yoğunluklarda pembeye boyanmış amorf materyal barındıran boşluklar olarak belirlendi. Böyle kistik boşluklarda parazite ait yapılar ayırtedilemedi. Çoğu kiste, kist iç membranından belirgin olarak gelişmiş ve gelişmekte olan protoskoleks yapılarıyla tamamen doluydu. Bunlar nispeten daha geniş hacim işgal eden tipik kronik yabancı cisim granülasyon dokusuyla çevre sarılmıştı. Bu konakçı doku reaksiyonu, ılımlıdan şiddetliye değişiyordu. Kist membranının hemen karşısına yerleşmiş yabancı cisim dev hücreleri ve daha dışta çoğunluğunu lenfositlerin oluşturduğu, eozinofil, plazma hücresi, makrofajlar ve fibroblastlardan ibaret hücre infiltrasyonu konakçı reaksiyonunun karakteristiği idi. Damarlar şiddetli hiperemik, perivasküler hücre infiltrasyonu belirgindi. Doku reaksiyonuyla kistlerin dışında kalan beyin dokusu vakuolleşmeler sergiliyordu ve artık ürünlerin varlığına işaret eden reaktif haldeki mikrogialları (Gitter hücresi) içeriyordu. Hemen bütün kesitlerde kistlerin

çevresindeki doku reaksiyonu yanında, kist olsun olmasın pia ve arachnoid'de ilımlı veya şiddetli kronik diffuz meningitis saptandı. Kesitlerin bazısında kist duvarlarının meninkslerle bağlantılı olması dikkat çekiciydi. Kesitlerin hiçbirinde larval göç kanıtı gözlenmedi.

Deneysel grubunu oluşturan kuzularda, kontrol grubuna benzer olarak tipik kronik yabancı cisim granulasyon dokusuyla sarılmış kistik yapılar görüldü. Ancak, konakçı reaksiyonunun çoğu kistte gerilemeye neden olduğu dikkat çekti. Kistik boşluklar çoğunlukla eozinofilik, nekrotik, amorf bir kitle ile doluydu ve değişen yoğunluklarda kalsiyum presipitasyonları içeriyordu. Kist boşluğunda parazite ait olan yapılar ve tipik olarak şekillenmiş protoskolekslerin bir çok kesitte kontrolilerdekenden farklı olarak dejenere olduğu, bütünlüklerinin bozulduğu ve kalsifiye yapılar haline aldığı dikkati çekti (Şekil 4C). Ayrıca kistleri çevreleyen doku reaksiyonu içinde ve bunların etrafında kalsiyum çöküntüleri belirgindi. Meningeal reaksiyon daha şiddetliydi ve damar duvarlarıyla çevresi benzer şekilde kalsiyum çöküntüleri içeriyordu (Şekil 4D).

Histolojik kesitlerde albendazol sağaltım grubunda sadece bir hayvanda tipik gelişmiş ve kalsifiye olmamış protoskoleks yapıları içeren kistler gözlemlendi. Praziquantel sağaltım grubunda ise kistin canlılığını ve enfektif olduğunu belgeleyen protoskoleks yapılarını ayırtetmek mümkün olmadı.

## TARTIŞMA VE SONUÇ

İnsan ve hayvanlarda görülen çeşitli sestod larvalarına etkili olabilecek bileşiklerin saptanması amacıyla yapılan çalışmalar güncelliğini korumaktadır. Çünkü sestodların larval formlarının oluşturduğu enfeksiyonlara karşı sağaltımda istenilen başarıya ulaşılamamıştır. Bu enfeksiyonlardan birisi de kasaplık hayvanlarda ekonomik kayıplara neden olan zoonoz özellikteki coenurosis'tir. Hastalığın önemine karşılık, ilaçla sağaltımına yönelik çalışmalar oldukça sınırlı kalmıştır. Danalarda bu enfeksiyona karşı iki kat dozda levamisol ve oxclozanide (Nilzan) kullanan Greig (7), kistler üzerinde herhangi bir etki görmediğini bildirmektedir. Benzer şekilde Verster ve ark. (15), kuzuların bu hastalıkla deneysel enfeksiyonlarında mebendazol kullanımının hiçbir etki sağlamadığını belirtmektedirler. Price ve ark. (12) bir marmoset'te görülen coenurosis'e karşı praziquantel kullanımının kistte küçülme ve kalsifikasyon oluşturduğunu saptamışlardır. Doğal olarak coenurosis ile enfekte koyunlarda 100 mg/kg tek doz praziquantel'in etkisini araştıran Eslami ve Bazargani (6), bu dozun kistlerde kalsifikasyona neden olduğu belirlemişlerdir. Verter ve Tustin (13), benzer şekilde yaptıkları araştırma sonucunda praziquantel'in coenurosis'de etkili bir ilaç olduğunu sonucuna varmışlardır. Aynı araştırmacılar diğer bir çalışmada (14), bu ilacın

50 mg/kg lık tek doz uygulamasının başarılı olmadığını bildirmektedirler. Li ve ark. (10), praziquantel'in coenurus kistleri üzerinde %70.5 oranında başarılı olduğunu görmüşlerdir. Bunların yanında coenurosis'e karşı kemoprofilaktik amaçlı çalışmalar da yapılmıştır. Aminzhanov ve ark. (1), sürülerde, fenbendazol'un enfeksiyonu %16'dan %0.2'ye geriletmediğini; yine benzer bir çalışmada Aminzhanov ve ark. (2), fenbendazol ile birlikte praziquantel kullanımının kistlerin gelişimine engel olduğunu tespit etmişlerdir.

Belirtilen çalışmaların çoğu klinik iyileşmeye yönelik ve makroskopik düzeyde bulgular sağlamıştır. Buna karşılık beyinde oluşan histopatolojik değişiklikler üzerine ayrıntılı bilgiler verilmemiştir. Bu bakımdan ilaçla sağaltıma yönelik çalışmaların azlığı yanında, coenurosis'li hayvanların beyinlerinde ortaya çıkan histopatolojik bulgulara ait gözlemler de eksiktir. Ancak son zamanlarda Doherty ve ark. (4), akut salgının görüldüğü erişkin koyunlarda ve Parihar (11), klinik semptom göstermeyen hayvanlarda cerebral coenurosis'in histopatolojik bulgularını tanımladılar. Doherty ve ark. (4), beyin dokusu içindeki göç halindeki larval safhaları ve küçük kistlerin etrafında gelişmekte olan yabancı cisim granülasyon dokusunu gözlediler. Bu çalışmada, kontrol hayvanlarının beyin kesitlerinin hiçbirinde göç halindeki larvalar gözlenmedi. Ancak, tipik protoskoleks yapılarıyla çok daha gelişmiş büyük kistler ve bunların etrafında gelişmiş kronik yabancı cisim granülasyon dokusu saptandı. Bu görünümüyle bulgular, Parihar (11)'in doğal subklinik olgularda gözlediklerine benzerdi. Kistler beyin dokusu içinde belirli bir yer tercihine sahip değildi ve bazı kist duvarlarının meninkslerle sıkı temas halinde olması dikkat çekiciydi. Ancak bu çalışmada, kistler çok daha fazla sayıda ve çevrelerindeki konakçı reaksiyonuyla meningeal reaksiyon çok daha şiddetliydi.

Beyindeki histopatolojik bulgulara yönelik her iki çalışma da (4,11), doğal olarak enfekte ve herhangi bir tedavi girişimi yapılmamış hayvanlara aitti. Bu bakımdan bulgular, çalışmamızda ancak kontrol grubunu oluşturan kuzuların beyinlerindeki bulgularla karşılaştırılabilir. Bu çalışmada, deneysel olarak enfekte kuzularda coenurus kistlerine etkili olabileceği düşünülerek uygulanan albendazol ve praziquantel'in kistler üzerine etkileri histopatolojik açıdan da değerlendirilmiştir. Her iki ilacın etkileri kontrol grubu ile karşılaştırılarak ayrıntılı olarak verilmiş, ilaçların beyindeki coenurus kistlerine; kist çevresindeki konakçı reaksiyonunun gerilemesi, kistlerin dejenerasyonu ve küçülmesi, parazite ait yapılarla protoskolekslerin nekrozu ve kalsifikasyonu şeklinde etkili olduğu ve etkileri bakımından aralarında belirgin bir fark bulunmadığı saptanmıştır. Bununla birlikte, praziquantel sağaltım grubundaki kuzularda kistin canlılığını ve enfektif olduğunu belgeleyen protoskoleks yapılarının görülmemesiyle praziquantel'in albendazol'e

göre daha etkili bir ilaç olduğu düşünülebilir. Ancak praziquantel'in pahalı bir ilaç olması gözönünde bulundurularak ekonomik değeri olan hayvanlarda kullanılması tavsiye edilebilir.

Sonuç olarak, ekonomik değeri olan hayvanlarda kronik coenurosis'in sağaltımı için yapılan bu ve benzeri çalışmalardan ümit verici sonuçlar elde edilmişse de, amaç, böyle kronik olguların ortaya çıkmasını engellemeye yönelik olmalıdır. Bu bakımdan kemoprofilaktik amaçlı ilaç uygulamalarının yapılması yerinde olacaktır.

#### KAYNAKLAR

1- AMİNZHANOV, M., MUSİNOV, M. and BARATOV, V.A.: Chemoprophylaxis of Coenurus cerebralis infestation in sheep using fenbendazole and praziquantel. Veterinariya Moskow, 10:46-47, 1988. (Ref.: Helminth. Abs., 1989, 58, 1529).

2- AMİNZHANOV, M., MUSİNOV, M. KHAKIMOV, B., NADYROV, S. TESHAEV, S., and AMONOV, M.: Controlling infestation with larval cestodes among Karakul sheep. Veterinariya Moskow, 9:50-51, 1990. (Ref.: Helminth. Abst., 1991, 60, 1516).

3- BIYIKOĞLU, G.: Deneysel olarak enfekte kuzularda Coenurus cerebralis'e praziquantel ve albendazol'un etkisi. A.Ü. Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Doktora Tezi, 1995

4- DOHERTY, M.L. BASSET, H.F., BREATHNACH, R., MONAGHAN, M.L. and Mc ERLEAN B.A.: Outbreak of acute coenuriasis in adult sheep in Ireland. Vet. Rec., 125:185, 1989.

5- ETWARDS, G.T. and HERBERT, I.V.: Observations on the course of Taenia multiceps infections in sheep: Clinical signs and post-mortem findings. Br. Vet. J., 138:489-499, 1982.

6- ESLAMİ, A. UND BAZARGANI, T.T.: Die Wirksamkeit von praziquantel auf Coenurus cerebralis bei natürlich infizierten Schafen. Vet. Med. Rev., 1:97-99, 1986.

7- GREIG, A.: Coenuriasis in cattle. Vet. Rec., 100:266, 1977.

8- HERBERT, I.V., EDWARDS, G.T. and WILLIS, J.M.: Some host factors which influence the epidemiology of Taenia multiceps infections in sheep. Ann. Trop. Med. Parasitol., 78:243-248, 1984.

9- LAHUNTA, A.de.: Veterinary Neuroanatomy and Clinical Neurology, pp. 405-421, W.B. Saunders Co., Philadelphia, 1977.

**10- LI,J.Y., WANG,F.Y., HUO,X.C. and CHEN,Y.J.:** Treatment of *Coenurus cerebralis* infestation in sheep with praziquantel. Chinese J.Vet.Med.,9:16-17,1983. (Ref.:Helminth.Abst.,52,7,1984).

**11- PARİHAR,N.S.:** Pathology of *Coenurus cerebralis* in ovine subclinical infections. Indian J.Anim.Sci., 58:539-543,1988.

**12- PRICE, T.C., DRESDEN, M.H., ALVARADO, T., FLANOGAN, JN and CHAPPEL,C.L.:** Coenuriasis in a spectacled langur (*Presbytis obscura*): Praziquantel treatment and the antibody response to cyst antigens. Am.J.Trop.Med.Hyg.,40:514-520,1989.

**13- VERSTER,A. and TUSTIN,R.C.:** Treatment of the larval stage of *Taenia multiceps* with praziquantel. J.S.Afr.Vet.Med.Ass.,53:107-108,1982.

**14- VERSTER,A. and TUSTIN,R.C.:** Treatment of cerebral coenuriasis in sheep with praziquantel. J.S.Afr.Vet.Med.Ass., 61:24-26, 1990.

**15- VERSTER,A. and TUSTIN,R.C. and REINECKE, R.K.:** Research note an attempt to treat the larval stage of *Taenia multiceps* and a resume of its neural and extraneural distribution in sheep. Onderstepoort J. Vet.Res., 45:257-259,1978.

### Şekil altıkları

**Şekil 1-** Kontrol grubunda *coenurus* kistlerinin makroskopik görünümü (oklar).

**Şekil 2-** Tedavi grubunda *coenurus* kistlerinin makroskopik görünümü (oklar).

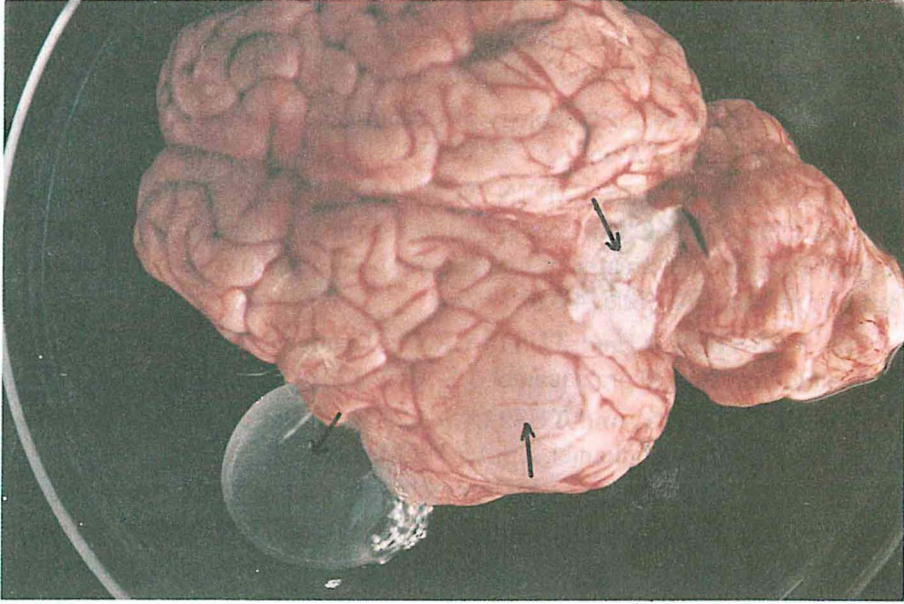
**Şekil 3-** Formalinde tespit edilmiş çeşitli beyin dokusu örneklerinin enine kesitlerinde *coenurus* kistlerinin görünümü.

**Şekil 4A-** Kontrol grubuna ait bir örnekte, kist kaidesinde şekillenmiş tipik konakçı reaksiyonundan mikroskopik kesit. Amorf materyali çevreleyen yabancı cisim granülasyon dokusu, perivasküler lenfoid hücre infiltrasyonu ve beyin dokusunda vakuolleşmeler dikkat çekicidir. H-E, x110.

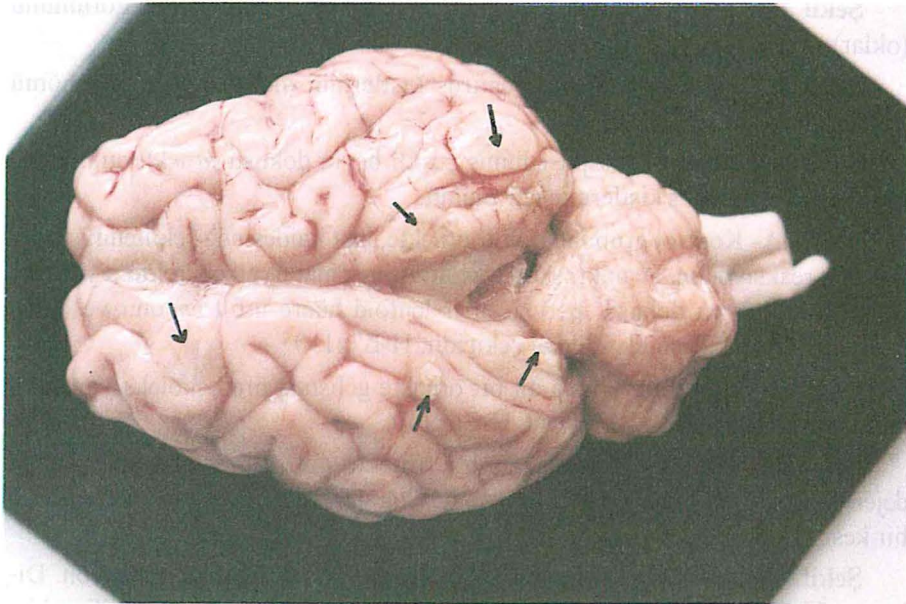
**Şekil 4B-** Kontrol grubuna ait bir örnekte gelişmiş protoskoleks yapısıyla canlı kistten mikroskopik bir kesit. H-E, x140.

**Şekil 4C-** Tedavi grubuna ait bir örnekte gelişmiş protoskolekslerin dejenerasyonu, nekrozu ve kalsifikasyonu ile karakteristik ölü kistten mikroskopik bir kesit. H-E, x110.

**Şekil 4D-** Tedavi grubuna ait bir örnekte şiddetli meningeal reaksiyon. Dilate ve hiperemik damarlar, diffüz lenfoid hücre infiltrasyonu ve kalsifiye kist kalıntısı (\*) dikkat çekicidir. H-E, x90.

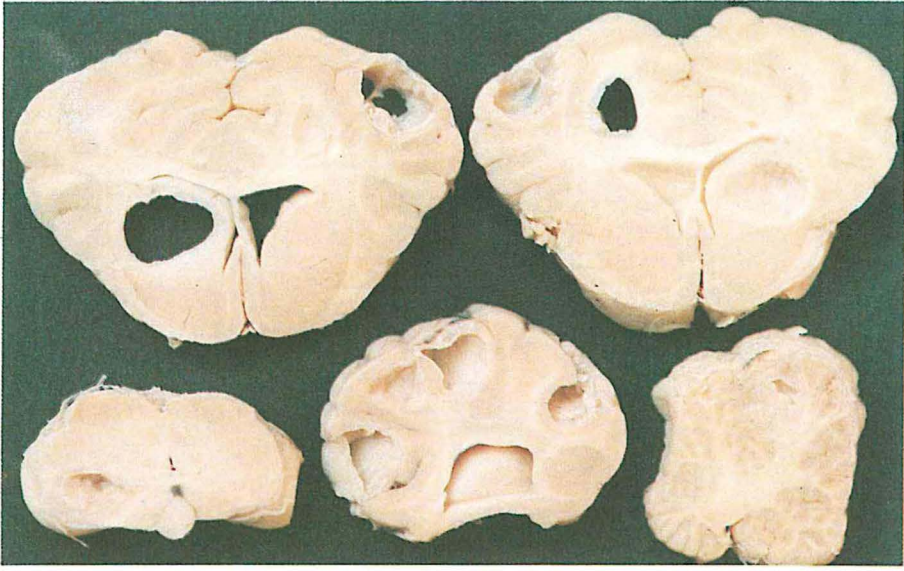


Şekil 1.

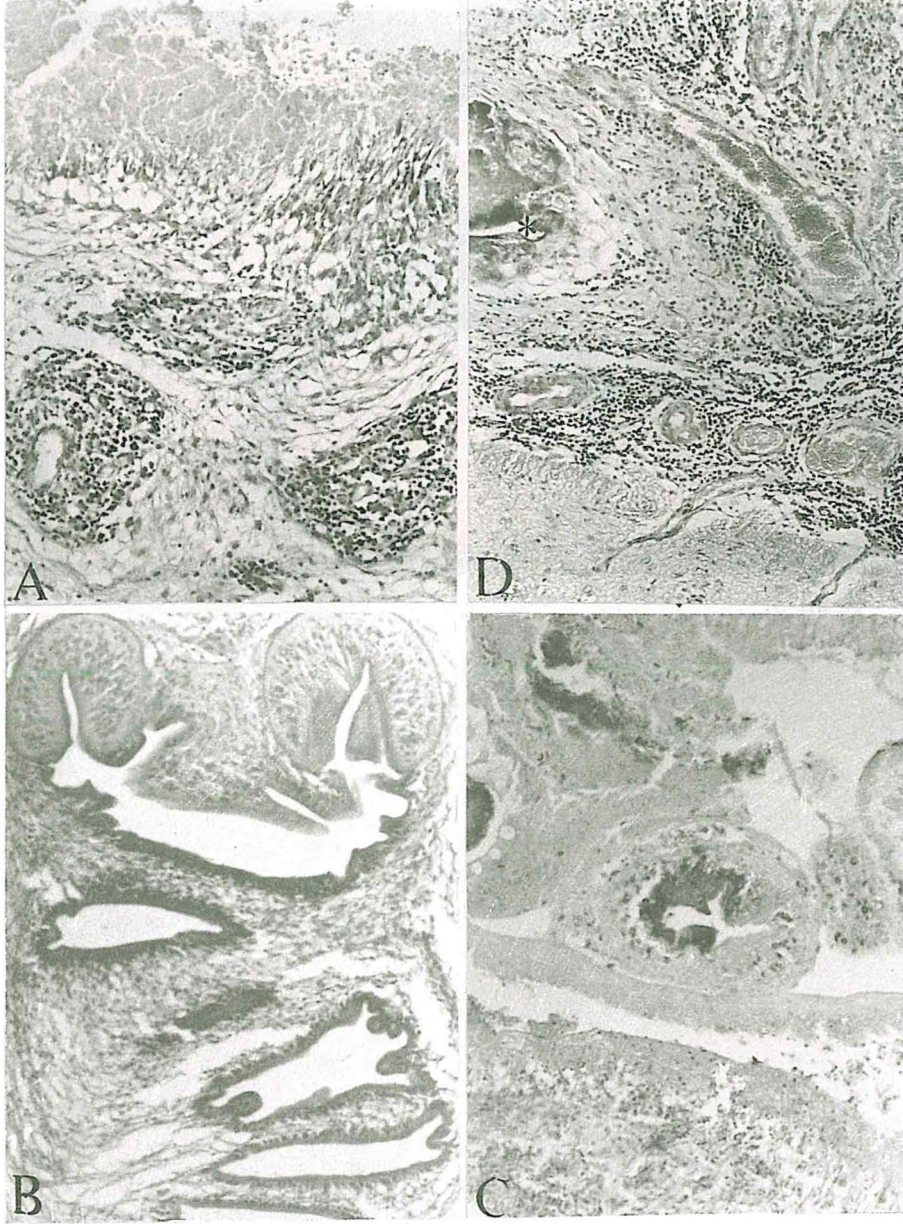


Şekil 2.





Şekil 3.



Şekil 4.