



T.C.

**GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
GENEL CERRAHİ ANABİLİM DALI**

**İNSAN KİST HİDATİĞİ ÜZERİNE İN-VİTRO ORTAMDA
DEĞİŞİK KONSANTRASYONLARDAKİ NACI,
ALBENDAZOL VE PRAZİQUANTEL
SOLÜSYONLARININ SKOLİSİDAL ETKİLERİNİN
ARAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ

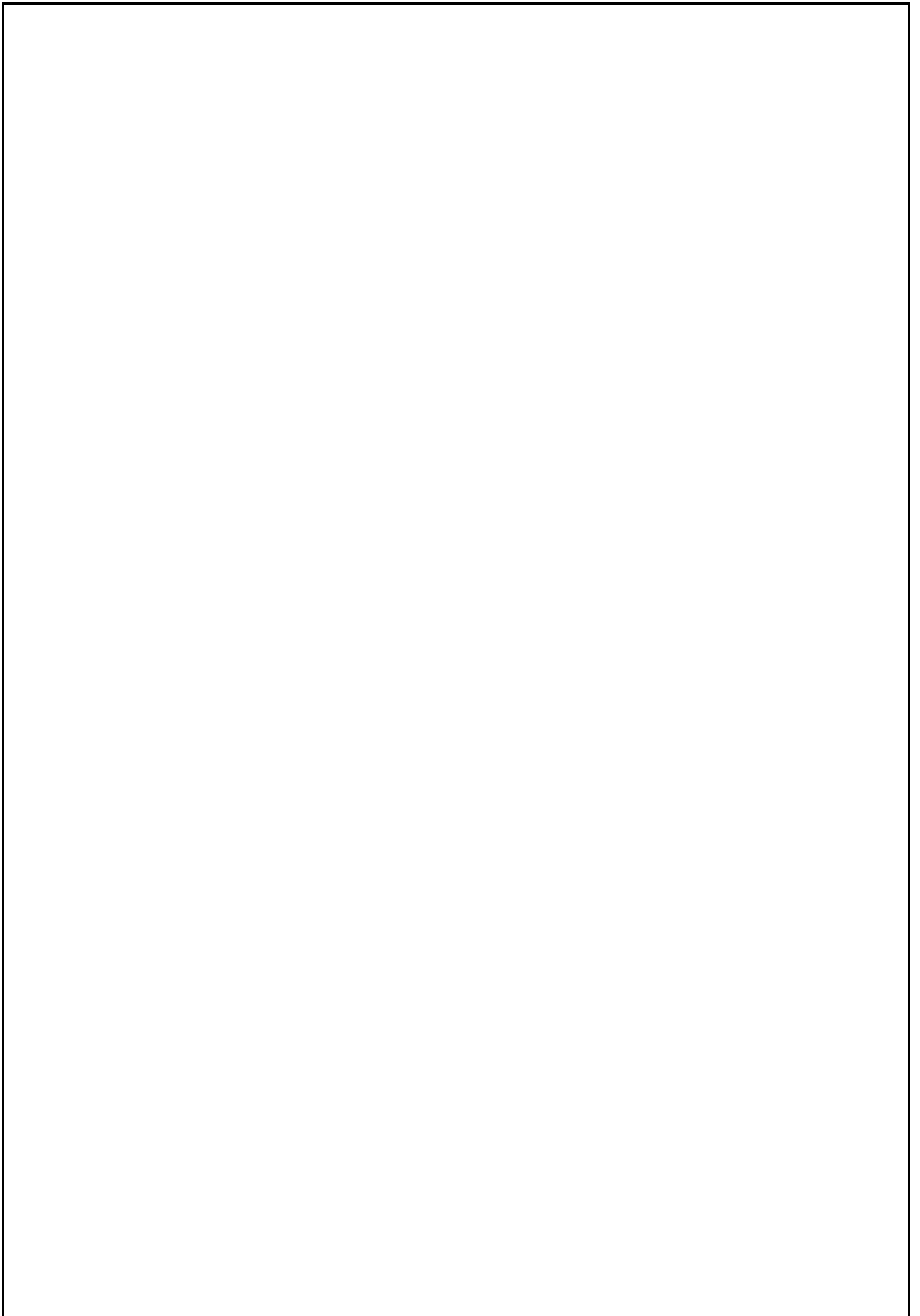
Dr. Nurullah AKSOY

GENEL CERRAHİ ANABİLİM DALI

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Mehmet Avni GÖKALP

İkinci Tez Danışmanı: Yrd. Doç. Dr. Ersin BORAZAN

EYLÜL 2016



T.C.
GAZIANTEP ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
GENEL CERRAHİ ANABİLİM DALI

İNSAN KİST HİDATİĞİ ÜZERİNE İN-VİTRO ORTAMDA
DEĞİŞİK KONSANTRASYONLARDAKİ NACİ, ALBENDAZOL VE
PRAZİQUANTEL SOLÜSYONLARININ SKOLİSİDAL
ETKİLERİNİN ARAŞTIRILMASI

UZMANLIK TEZİ

Dr. Nurullah AKSOY

GENEL CERRAHİ ANABİLİM DALI

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Mehmet Avni GÖKALP

İkinci Tez Danışmanı: Yrd. Doç. Dr. Ersin BORAZAN


T.C.
GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GENEL CERRAHİ ANABİLİM DALI

İNSAN KİST HİDATİĞİ ÜZERİNE IN-VITRO ORTAMDA DEĞİŞİK KONSANTRASYONLARDAKİ
NACİ, ALBENDAZOL VE PRAZİQUANTEL SOLÜSYONLARININ SKOLİSİDAL ETKİLERİNİN
ARAŞTIRILMASI

DR. NURULLAH AKSOY

18.10.2016

Tıp Fakültesi Dekanlığı Onayı


Prof. Dr. Yusuf Zeki ÇELEN
Tıp Fakültesi Dekanı

Bu tez çalışmasının "Tıpta Uzmanlık" derecesine uygun ve yeterli bir çalışma olduğunu onaylıyorum.

Prof. Dr. M. Avni GÖKALP
Genel Cerrahi Anabilim Dalı Başkanı

Bu tez tarafımdan okunmuş ve her yönlü ile "Tıpta Uzmanlık" tezi olarak uygun ve yeterli bulunmuştur.

Prof. Dr. M. Avni GÖKALP
Tez Danışmanı

TEZ JÜRİSİ:

1. Prof. Dr. M. Avni GÖKALP (Avni Gökalp)
2. Yrd. Doç. Dr. Ersin BORAZAN (Ersin Borazan)
3. Yrd. Doç. Dr. Başar AKSOY (Başar Aksoy)

Yedek Liste

1. Yrd. Doç. Dr. Alper AYTEKİN
2. Yrd. Doç. Dr. Latif YILMAZ

I. ÖNSÖZ

Bilgi ve deneyimleri ile eğitimime katkıları ve tez çalışmam sırasında sabır, özveri ve bilimsel desteğini esirgemeyen başta tez danışmanım olmak üzere tüm hocalarıma, ihtisas sürem boyunca güzel bir uyum içinde çalıştığım tüm araştırma görevlisi arkadaşlarıma, tüm klinik hemşire ve personellerine teşekkür ederim.

Hayatımın her aşamasında olduğu gibi tez aşamasında da bana her türlü manevi desteği veren ve her zaman yanımda olan sevgili eşime, evlatları olmaktan onur duyduğum, hiçbir karşılık beklemeden maddi ve manevi desteklerini her zaman arkamda hissettiğim anne ve babama ayrı ayrı teşekkür ederim.

Dr. Nurullah Aksoy

Gaziantep 2016

II. İÇİNDEKİLER

I. ÖNSÖZ.....	I
II. İÇİNDEKİLER.....	II
III.ÖZET	III
IV. ABSTRACT	IV
VI. TABLO LİSTESİ	V
VII. ŞEKİL LİSTESİ.....	VI
VIII. RESİM LİSTESİ.....	VII
1.GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. Karaciğer Kist Hidatiği.....	2
2.1.1. Tarihçe	2
2.1.2 Kist Hidatik Hastalığının Etiyolojisi ve Parazitin Yaşam Döngüsü	4
2.1.3 Kist Hidatik Hastalığının Epidemiyolojisi İle Yaş ve Cinsiyet Dağılımı.....	7
2.1.4 Kist Hidatik Hastalığının Klinik Seyri ve Semptomatolojisi	8
2.1.5 Tanı Yöntemleri.....	9
2.1.5.1 Radyolojik yöntemler	9
2.1.5.2 Serolojik yöntemler	13
2.1.6 Kisthidatik hastalığında tedavi	14
2.1.6.1 Cerrahi tedavi	15
2.1.6.2 Medikal tedavi.....	15
2.1.6.3 Perkütan tedavi.....	17
2.1.7 Skolisidal Maddeler ve Kullanımları.....	23
2.1.8 Nüksler.....	26
3. MATERYAL VE METOD	29
4. BULGULAR.....	31
5. TARTIŞMA.....	34
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	36
7. KAYNAKLAR.....	38

III.ÖZET

İnsan Kist Hidatiği Üzerine İn-Vitro Ortamda Değişik Konsantrasyonlardaki Naci, Albendazol Ve Praziquantel Solüsyonlarının Skolisidal Etkilerinin Araştırılması

Nurullah AKSOY, Uzmanlık Tezi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı

Tez yöneticisi: Prof. Dr. Mehmet Avni GÖKALP

Yardımcı tez yöneticisi: Yrd. Doç. Dr. Ersin BORAZAN

Ekim 2016 – 58 Sayfa

Kist hidatik dünya üzerinde yaygın bir coğrafyada görülen, önemli komplikasyonlara neden olan ve azımsanmayacak düzeyde nüks izlenen bir hastalıktır. Enfektif bir hastalık olmasına rağmen hala primer tedavisi cerrahidir. Bu noktada tedavinin başarı şansını arttırmak için cerrahi teknik ve kullanılan skolisidal madde önem arz etmektedir.

Literatürde en etkin skolisidal maddenin belirlenmesi konusunda yeterli bilgi bulunmamaktadır. Bu nedenle her klinik farklı ajanları kullanabilmektedir. Bu çalışmada in-vitro ortamda sık kullanılan bazı skolisidal maddelerin zamanla ilişkili olarak etkinliğini araştırdık. Çalışmamızda kullanılan ajanların 20. dakikada hepsinin başarılı olduğunu, ancak en erken ve en efektif yanıtın praziquantel ile alındığını gördük. Bu bulgular praziquantelin E. granulosusu öldürmedeki başarısını göstermekle birlikte medikal tedavide yer edinmesini öneren çalışmalara destek vermektedir.

E. granulosusun hem medikal hem de cerrahi tedavisi sırasında kullanılacak ideal skolisidal maddenin belirlenmesi için etkinite-yan etki analizi yapılan daha fazla çalışma yapılmalıdır.

Anahtar kelimeler: ekinokokus granulosus, in-vitro, skolisidal madde, praziquantel, albendazol, hipertonic sodyum klorür

IV. ABSTRACT

A research about the effects various concentrations of nacl, albendazol and paraziquatel solutions on human's cyst hydatid in in-vitro environment

Nurullah AKSOY, Recidency Thesis, General Surgery Department

Supervisors: Prof. Dr. Mehmet Avni GÖKALP

Assist. Prof. Dr. Ersin BORAZAN

October 2016 – 58 Pages

The hydatid cysts that are common geographically over the world; causing serious complications and considered as a high recurrent average disease. In spite of the infective nature of the disease; the primary treatment is a surgical one. And in this point the surgery techniques and the using of the scolicial agents is important to increase the chances of the successful treatment.

In the literature, there is not enough information about the determination of the most effective scolicial substances. Therefore clinically there are different opinions in the using of the different agents

In this study, in –vitro we investigated the activity of some frequent used scolicial substances related to the time. All the agents that used in our study for 20 minutes were successful. But we have seen that the earliest and the most effective response is noticed with praziquantel. These findings that demonstrate the success of praziquantel to kill E. granulosus are proposing to support the medical treatment.

To determine the ideal scolicial material that will be used in the medical and the surgical E.granulosus treatment, and its side effects more efficiencies-study analysis must be performed

Key words: Echinococcus granulosus, in vitro, scolicial matter, praziquantel, albendazole, hypertonic sodium chloride

VI. TABLO LİSTESİ

Tablo 1: 1. hasta verisi(skolekslerin canlı kalma yüzdesi)	31
Tablo 2:2. Hasta verisi(skolekslerin canlı kalma yüzdesi)	32
Tablo 3:3. Hasta verisi(skolekslerin canlı kalma yüzdesi)	32
Tablo 4:skolisidal maddeler uygulandığında skolekslerin zamana göre ortalama canlılık oranı ve standart sapmaları	32
Tablo 5: Skolisidal madde uygulaması sonrasında zaman-canlılık oranı grafiği.....	33
Tablo 6: Skolisidal maddelerin çoklu karşılaştırılma analizi ve p değerleri.....	33

VII. ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1: E.granülosus'un yaşam döngüsü	5
--	---

VIII. RESİM LİSTESİ

Resim 1: E.granülosus'un yumurtası.....	4
Resim 2: Dünya Sağlık Örgütü'nün yaptığı ultrasonografik kist hidatik sınıflaması	12
Resim 3: Kist hidatik operasyonunda kist içinin görüntüsü.	19
Resim 4:Kız veziküller ve germinatif membran.....	19

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Kist hidatik ya da ekinokokosis, dünyada koyun yetiştirilen yörelerde görülen bir zoonotik hastalıktır. Fakat tüm dünyada köpeğin son konak olması nedeniyle genel olarak sık karşılaşılmamaktadır. Ülkemizde ve özellikle Doğu ve Güneydoğu Anadolu Bölgesinde önemli bir sağlık sorunu olarak karşımıza çıkmaktadır.

Sağlık Bakanlığı verilerine göre 1965–1995 yılları arasında bakanlığa bağlı hastanelere kist hidatik nedeniyle 51500 hasta yatırılmıştır. Bunlardan 1079'u hastalık nedeniyle ölmüştür (1).

Ekinokokus'un hidatik kiste neden olan 4 türü vardır. E. Granulosus bunların en sık görüleni iken E. Multilocularis, E. Oligartus ve E.Vogeli daha az sayıda olgudan sorumludur. Köpekler E. Granulosus için son konaktır. Yumurtalar köpeğin dışkısı ile atılır. İnsan duodenumunda parazitik embriyodan bir onkosfer çıkar ve bu yapı küçük kancalarıyla mukozayı delerek kan akımına karışır. Kanda onkosfer karaciğere ya da diğer organlara erişir ki, bu dokularda parazit kist olarak bilinen larva dönemine geçer(2).

Karaciğer kist hidatiği % 40-60 oranında asemptomatiktir. En sık semptomu ağrıdır. Hastaların %60 ında ağrı görülür. Hastalığın diğer sık bulguları sarılık ve ateştir (3). Kist hidatik tanısında görüntüleme yöntemlerinin yeri önemlidir. Ultrasonografi (USG),bilgisayarlı tomografi (BT), manyetik rezonans görüntüleme (MR) ve endoskopik retrograt kolanjiyopankreatikografi (ERCP) kist hidatik tanısında kullanılabilir.

Hidatik kist hastalığının tanısında ayrıca E.granulosus antijenlerine karşı gelişen antikorları saptayan serolojik yöntemler de mevcuttur. Gelişen görüntüleme yöntemleri sayesinde tanısı oldukça kolay olan bu hastalığın etkin bir medikal tedavisi halen mevcut değildir. Hastalığın küratif tedavisi çoğu zaman cerrahi veya PAİR'dir. (4). Karaciğer Kist Hidatiği'nin cerrahi tedavisinde konservatif-radikal cerrahi teknikleri, perkütan drenaj ve medikal tedaviyi karşılaştıran yayınlar vardır.

Bu yöntemlerin seçiminde birçok faktör cerraha yol gösterici olmalıdır. Bunlardan en önemlisi kistin USG ile tipi, sayısı, büyüklüğü ve nüks vaka olup olmadığıdır.

Cerrahın eğitimi, hastanın genel durumu, hastane şartları seçilecek ameliyatın radikal veya konservatif olmasında önemli rol oynar. Kist hidatik tedavisinde nüks çok önemli bir sorun teşkil etmektedir. Hidatik kist hastalığının nüks sıklığı çeşitli serilerde farklı oranlarda sunulmaktadır. 5 yıllık takip süresi içinde hastalığının nüks etme sıklığı literatürde % 0,9-11,3 arasında bildirilmiştir(5,6).

Deneysel çalışmalarda kist hidatik nüksünün önlenmesinde kullanılan skolisidal madde, kullanım şekli ve süresinin etkili olduğu belirtilmiştir(7,8).

Medikal tedavi verilen hastalarda benzimidazol türevleri ve praziquantelin etkili olduğunu bildiren çalışmalar bulunmaktadır. Aynı çalışmalarda bu iki ilacın birlikte kullanımının daha etkili bulunması seçilmiş olgularda sadece medikal tedavinin uygulanabilirliğini akıllara getirmiştir.

Hidatik hastalığının tedavisi yıllarca cerrahların sorumluluğunda kalmıştır. Keza, hastalıkla ilgili araştırmalar yine cerrahların sorumluluğunda yürütülmektedir. Son bir MEDLINE araştırması konuyla ilgili olarak yayımlanan makalelerin %86 sının cerrahlar tarafından yazıldığını ya da cerrahların birlikteliğinde yürütülen çalışmaların sonuçları olduğunu ortaya koymuştur. Primer tedavisinin cerrahi olduğu başka bir parazitik hastalık yoktur(9).

Bu çalışmada amacımız, klinik olarak kullanılan skolisidal ajanların etkinliğinin değerlendirilerek hastalığının efektif bir şekilde tedavi edilebilmesini sağlamak, nüks oranlarının azalmasına katkı sağlamak ve yeni tedavi yöntemlerine ışık tutmaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Karaciğer Kist Hidatiği

2.1.1. Tarihçe

Hidatik kist hastalığı çoğunlukla *Echinococcus granulosus*'un neden olduğu Hipokrat zamanından beri bilinen paraziter bir hastalıktır (10). Ekinokoküs kelimesi yunanca orjinli bir kelime olup "kirpi meyvesi" anlamına gelmektedir. Hidatik kelimesi de yunanca kökenli olup, "su dolu kese" anlamına gelmektedir (11). Özellikle Hipokrat'ın "Karaciğer su ile dolarak yırtılırsa, hastanın karnı su ile dolar, ölür" deyişi bu hastalığa antik dönemlerden beri rastlanıldığının bir göstergesidir (12). Thabesius tarafından 17. Yüzyılda tanımlanmıştır. Avrupa'ya İzlanda'dan gelen balina avcılarının köpekleri aracılığıyla geldiği öne sürülmüştür. Enfestasyon evcil et yiyen hayvanlarla ve koyun gibi besin hayvanlarıyla sürekli temasın olduğu coğrafi bölgelerde yaygındır (13). Arataeus (İ.S 1.yuzyıl) ve Galen (İ.S 2. yüzyıl) kurban edilen hayvanlardaki kistlere dikkat çekmişlerdir. Arataeus karnı şiş hastalarda yaptığı parasentezde deliğin veziküllerle kapandığına dikkat çekmiştir. Bu içi su dolu kistlerin ne olduğu yıllarca anlaşılamamıştır(14).

Hartman, paraziti 1695 yılında köpeklerde tanımlamıştır. Rudolphi 1808 yılında echinococcosisin insanda görülen şekli için hidatik kist tanımlamasını yapmıştır. Ekinokokkozis ve hidatidozis terimleri ekinokok cinsi sestodların erişkin ve larva (metasestod) şekillerinin yol açtığı zoonotik infeksiyonları tanımlamakta kullanılır. "Hidatik Kist" terimi bir hastalık ismi değil, *Echinococcus granulosus*'un (EG) yaşam siklusundaki larva (metasestod) evresidir.

2.1.2 Kist Hidatik Hastalığının Etyolojisi ve Parazitin Yaşam Döngüsü

E. granulosus boyu 2–8 mm eni ise en fazla 0,6 mm olan ve 2–6 adet reproduktif halkadan (proglottid) oluşan bir parazittir.

Ekinokokkozis zoonotik bir enfeksiyondur. Dört alt cinsi bulunmaktadır. Bunlar *E. granulosus*, *E. multilocularis*, *E. vogeli*, *E. oligarthrus*'tur. Klinik olarak 3 farklı morfolojik forma neden olurlar.

E. granulosus kistik ekinokokkozise, *E. multilocularis* alveoler ekinokokkozise, *E. vogeli* ve *E. oligarthrus* da polikistik ekinokokkozise neden olur. Aşağıda ekinokokus türlerinin sınıflandırmadaki yerleri verilmiştir:

Phylum (Alem) : Plathelminthes

Class (Sınıf) : Cestoda

Subclass (Alt sınıf) : Eucestoda

Order (Takım) : Cyclopylidea

Family (Aile) : Taenidae

Genus (Cins) : Echinococcus

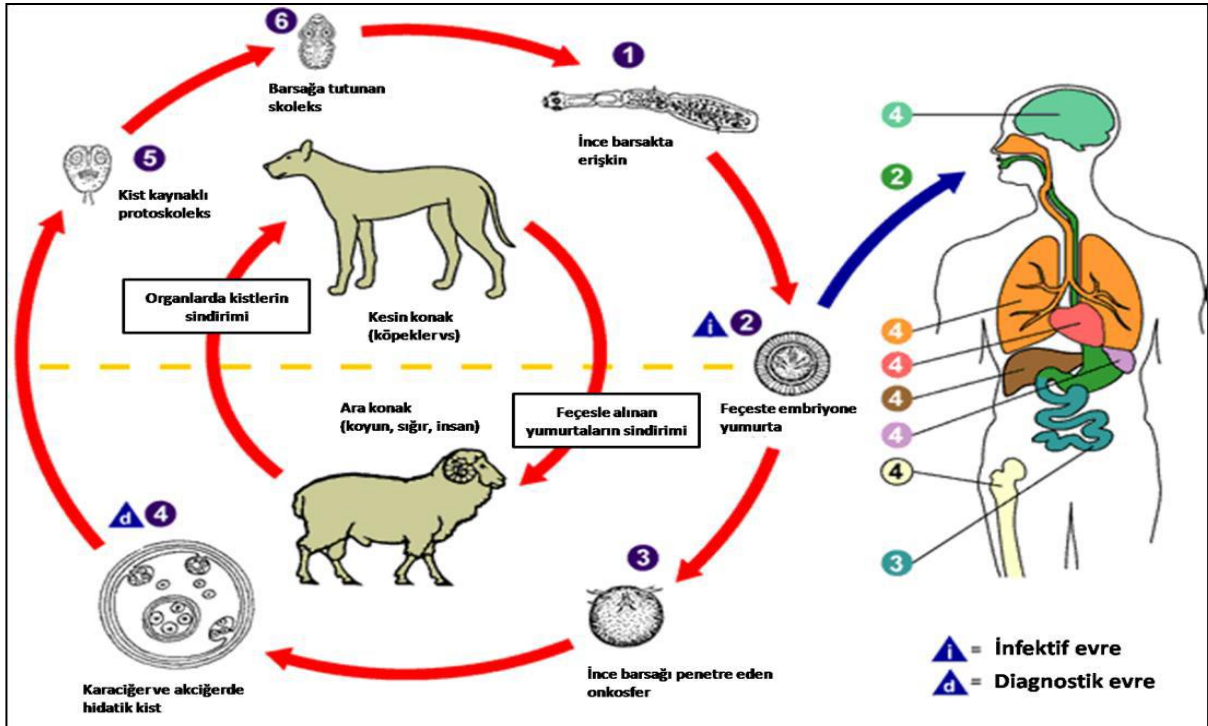
Species (Tür) : *granulosus*, *multilocularis*, *oligarthrus*, *vogeli*



Resim 1: *E. granulosus*'un yumurtası

Erişkin formu hermafrodittir. Skoleks adı verilen ilk halkanın üst tarafı ile konakçı barsağına tutunur. İkinci halka boyundur ve immatürdür. Hermafrodit olan parazitin son halkada bulunan testis ve ovaryumları ortak bir duktusla lateral genital pora açılır. Fertilizasyonu takiben uterus genişler ve son halkayı yumurtalar ile tamamen doldurur. Erişkin parazitin son halkasının kopması veya köpek barsağında parçalanması sonucunda yumurtalar çevreye dağılır ve suda 7 gün, toprakta 10 ay canlı kalabilir.

E. granulosus yumurtaları (onkosfer= ilk larval evre) ovoid şekilli (30–40 µm çaplı) olup çok katlı, direnci yüksek keratinize tabaka ile çevrilidir. Ekinokokkus türlerinin evrimi için biri kesin diğeri ara konak olmak üzere iki farklı memeli konağa ihtiyaç vardır. *E. granulosus*'un son konağı genellikle köpek gibi etçil memeliler, arakonağı ise koyun, keçi, sığır gibi otçul memeliler ve insanlardır. İçinde diri ve embriyonel skoleks bulunan hidatik kistleri yiyen köpeğin ince bağırsağında protoskolekste ilk 24 saat içinde kendi hareketiyle rostellum ve çekmenler dışa döner. Skoleks kendi hareketiyle ince barsağın villusleri arasında çengelleriyle tutunur ve 50-60 günde olgunlaşan yumurtalar ve gebe halkalar dışkı ile dışarı atılmaya başlar. Köpeğin barsağında *E. granulosus* 5-6 ay kadar yaşamaktadır(15).



Şekil 1: *E. granulosus*'un yaşam döngüsü

İnfekte köpeğin dışkı ile atılan gebe halkalar hareketli olup dışkıdan kolayca ayrılır ve 5-20 cm kimi zaman 30-40 cm. kadar uzaklaşabilirler. Böylece gebe halkalar dışkının çevresindeki çimenler, biçilmiş taze otlar, kurutulmuş otlar ve samanlar arasına dağılarak yayılırlar . Dış şartlara çok dayanıklı olan bu yumurtalar otlarla koyun, sığır ve geyik gibi hayvanlara, sebzeler ve diğer yiyeceklerle de insanlara bulaşır.

Ara konak olan memeliler (koyun, sığır, insan) yiyecek ve içeceklerle ana konağın feçesi ile atılan yumurta dolu halkaları ya da serbest yumurtaları alarak enfekte olur. Mide ve ince barsaklara gelen yumurtalarda bulunan onkosfer, enzimler yardımıyla keratinize embriyo formundan çıkar, çengelleriyle bağırsağın mukozasına girer, venler yolu ile pasif olarak karaciğere taşınır. %60-70 oranında burada kalıp yerleşir.

Sistemik dolaşıma karışarak akciğer, böbrek, dalak, kas, beyin, kemik ve diğer organlara da yerleşebilir. Parazit bir organa yerleştiği zaman hidatik kist oluşturur. Bu dönem parazitin larva formunun oluşturduğu metastesod evresidir. Yumurtadan çıkan embriyo(onkosfer) yerleştiği organda skoleksini yitirir ve bir torba haline geçerek büyümeye başlar. Birkaç gün içinde iltihabi reaksiyon, birinci haftada hidatik vezikül,10. güne doğru germinatif membran olgunlaşmaya başlar.

Vezikül dıştan kütikülle sarılır, 30. güne doğru çevresi doku reaksiyonu ile çevrilir ve hidatik kist oluşarak gelişmeye başlar. Doksan gün içinde tüm katları tamamlanmış bir kist oluşur. Hidatik kistler genel olarak her yıl 1-5 cm arasında büyür (16).

Canlı hidatik kistlerin son konak olan köpekler tarafından yenilmesi ile infeksiyon zinciri tamamlanır ve yaşam döngüsünde tekrar başa dönülmüş olur.

Hidatik kist en içte çimlenme kapsüllerinin ve protoskolekslerin geliştiği germinal tabaka bunun dışında kütikiler (laminar) tabakadan ibaret içi antijenik özellikte sıvıyla dolu bir yapıdır. Bu iki tabaka endokist olarak adlandırılır. Laminar tabaka aselüler olup, katı yumurta beyazına benzer ve kolaylıkla rüptüre olabilir. Bu tabaka kiste besinlerin geçişine izin verir ancak bakterilerin geçişine izin vermez. Germinatif membran ise ince ve translüsendir. Kist sıvısı (kaya suyu) berrak, renksiz ve kokusuzdur. Germinatif membran yüzeyinde skoleksler üretildikçe daha fazla hidatik sıvı salgılanır ve kist giderek büyür. Kist konağın enflamatuvar reaksiyonu sonucu gelişen fibröz yapıdaki perikist (adventisya) tabakasıyla çevrelenmiştir. Bu tabakanın cerrahi olarak konakçı organdan ayrılması mümkün değildir.

Germinal tabakada tomurcuklanma ile kız kistler oluşur. Kız kistler içinde protoskoleks denen yeni skoleksler oluşur. Kız kistler kist içine açılabilir (protoskoleksler kist sıvısına geçerek hidatik kumu oluşturur) ya da nadiren özellikle kemiğe yerleştiğinde dış kız kistleri oluşturabilir. Bu tabakaların kalınlıkları her organda farklı olup karaciğerde kalın iken kista daha incedir, kemikte ise bu tabakalar yoktur.

Protoskoleksleri bulunduran kistli organ parazitin kesin konağı olan köpekgiller tarafından yenildiğinde biyolojik evrim tamamlanarak onların barsaklarında erişkin ekinokoklar meydana gelir(17,18,19).

E.granülosus un hayat döngüsünün tamamlanması için esas ve ara konakçı olmak üzere iki memeli konakçı gerekir. Bunun için normal koşullarda ekinokokun insandan insana geçişi imkânsızdır.

2.1.3 Kist Hidatik Hastalığının Epidemiyolojisi İle Yaş ve Cinsiyet Dağılımı

Hidatik kist hastalığı hayvancılığın yaygın olduğu bölgelerde endemik olarak görülmektedir. Hastalık koyun ve sığır yetiştiren fakat bu işle ilgili sağlık sorunlarını yeterli derecede çözümleyememiş ülkelerde, Akdeniz ülkeleri, Orta Avrupa'da, Güney Amerika'da, Ortadoğu'da, Doğu Afrika'da, Avustralya'da ve Yeni Zelanda'da oldukça yaygındır. En yaygın bulunduğu Kenya'nın Turkana bölgesinde sıklık 100 000'de 200'dur. Hastalığın sıklığı Arjantin'de 100 000'de 10, Yunanistan'da 100 000'de 8, Türkiye'de ise 100 000'de 6,6 dır(20).

Görülme sıklığı dikkate alınarak yapılan sınıflamada Uruguay, Arjantin, Yeni Zelanda, Yunanistan, Kıbrıs birinci grubu; Türkiye'nin içinde bulunduğu Akdeniz ve Yakın-Orta Doğu ülkeleri ikinci grubu; İskandinavya, Birleşik Amerika ve Kanada ise en seyrek görülen üçüncü grubu oluşturur. Sağlık Bakanlığı verilerine göre 1965–1995 yılları arasında bakanlığa bağlı hastanelere kist hidatik nedeniyle 51500 hasta yatırılmıştır. Bunlardan 1079'u hastalık nedeniyle ölmüştür (21). Alveolar kist hidatik ise kuzey yarım kürede Orta Avrupa, Rusya, Kanada, Alaska, İskandinavya ve Japonya'da endemiktir. Ülkemizde de hayvancılığın daha yaygın olduğu Doğu Anadolu bölgesinde yaygındır (22).

Kist hidatik hastalığı tüm yaş gruplarını (< 1yaştan >75 yaşa kadar) etkileyebildiği gibi her iki cinsiyet arasında da farklılık yoktur (17).

2.1.4 Kist Hidatik Hastalığının Klinik Seyri ve Semptomatolojisi

Ekinokokun Dört alt cinsi bulunmaktadır. Bunlar *E. granulosus*, *E. multilocularis*, *E. vogeli*, *E. oligarthrus*'tur. Klinik olarak 3 farklı morfolojik forma neden olurlar. *E. granulosus* kistik ekinokokkozise, *E. multilocularis* alveoler ekinokokkozise, *E. vogeli* ve *E. oligarthrus* da polikistik ekinokokkozise neden olur. İnsan kistik ekinokokkozisi 2–3 milyon global vaka sayısı ile en sık görülen (%95) klinik prezentasyon şeklidir. 0,3–0,5 milyon vaka sayısı ile bunu alveoler ekinokokkozis ve sadece 150 vaka ile polikistik ekinokokkozis izler (23,24).

Kistik ekinokokkozis, *E. granulosus*'un larval evresindeki metasesstodlar tarafından oluşturulur. Hastalık komplikasyonların görülmediği erken dönemlerde hastaların çoğunda asemptomatik olarak seyreder. Karaciğer kist hidatığının çapı 5 cm yi aşmadan nadiren belirti vermektedir(16). Hastalık yıllarca asemptomatik seyredebilir. Çoğu kist hidatik olgusu başka nedenlerle yapılan görüntüleme yöntemleri ile saptanmaktadır. Tam olarak bilinmeyen bir inkübasyon dönemini takiben (aylar veya yıllar) hastalık semptomatik hale gelir.

Klinik semptomatoloji değişkendir ve hiçbir zaman patognomonik değildir. Genellikle kistin yerleştiği organa, kist boyutuna ve organdaki yerleşimine, komşu organ yapıları ile ilişkisine göre değişkenlik gösterir. Büyüyen kist komşu organdaki basıncının artmasıyla semptoma neden olabilir. Karaciğer kist hidatiklerinde ilk yakınma sağ hipokondrium ve epigastriumda şişlik ve batıcı tarzda ağrıdır. Ateş, kaşıntı, sağ üst kadranda dolgunluk hissi diğer sık rastlanan yakınmalardır. Safra yollarına bası kolestaza yol açabilir, sekonder biliyer siroz gelişebilir. Bilyer sisteme kist rüptürü bilyer kolik, kolestatik sarılık, kolanjit, ateş, anafilaksi nedeni olabilir. İnférieur vena cava ve hepatic venlere bası ile Budd-Chiari sendromuna neden olabilir. Akciğer kist hidatiklerinde genellikle kronik öksürük, dispne, ekspektorasyon, hemoptizi yakınmalarına neden olabilir. Apse, plörit ve pnömotoraks yapabilir. Bronşiyal ağaca rüptüre olarak astım benzeri semptomlara, anafilaksiye neden olabilir.

Kalp kist hidatikleri kitle etkisiyle ağrı ve kalp yetmezliği ile başvurabilir. Embolizm ve perikardiyal effüzyon da yapabilir. Kemik ve kaslarda ağrı, kemikte dışa büyüme, frajilite, hareket kısıtlılığına neden olabilir. SSS'de baş ağrısı, nörolojik bulgular, bel ağrısı yapabilir. Gözde ağrı, protrüzyon, pitozis ve görme bozukluğuna neden olabilir. Çocuklarda büyüme geriliğine yol açabilir.

Kist başka nedenler için yapılan radyolojik incelemelerde insidental olarak saptanabilir. Ani gelişen semptomlar travmatik veya spontan kist rüptürüne bağlıdır. Kistin önemli komplikasyonları rüptür, protoskolekslerin yayılması, enfeksiyon, alerjik reaksiyonlar (kistin içindeki alerjik proteinlerin sistemik dolaşıma geçmesiyle eritem, ürtiker, anjiyonörotik ödem, dispne, laringo-bronkospazm, pulmoner ödem, aritmi, anafilaktik şok ve ani ölüm gelişebilir) ve kitle etkisidir (17,26).

Metasestodlar her organda gelişebilirse de hastaların %80'inde tek organ tutulumu ve tek kist vardır. Hastaların 2/3'ünde karaciğer kist hidatiği bulunur. Sağ lob sola oranla daha sık tutulur. Akciğer ikinci sıklıkla tutulur. %70 oranında tek kist vardır. Ve sıklıkla sağ alt lobda yerleşir . Bu iki organ tutulumu dışında kalan (%13–19) vakalarda parazit herhangi bir organda yerleşebilir (periton içi, pelvik bölge, dalak, böbrek, kalp, santral sinir sistemi, göz, kemik gibi). Alveolar ekinokoziste de metasestod primer kisti %98–100 oranda karaciğerde geliştirir ancak hastalığın daha geç evrelerinde diğer organlara yayılabilir (17). Karaciğeri infiltre ederek adeta bir tümör gibi davranır. Bu tür olgularda daha agresif bir cerrahi uygulanır. Transplantasyon yapılan olgular bildirilmiştir.

2.1.5 Tanı Yöntemleri

Hastalık varlığından klinik olarak şüphelenilmesi veya taramalar sırasında saptanması ilk basamaktır. Bundan sonra görüntüleme yöntemleri (US, BT, MR, ERCP, direkt grafi) ile kist hidatik tanısı konulabilir. Serolojik yöntemler ile serumda spesifik antikor tesbiti tanıyı destekler. Tanısal ponksiyon, anafilaksi ve diseminasyon riski nedeniyle rutin kullanımda olmayıp sadece PAIR tedavi yönteminin parçası olarak kullanılmaktadır. Elde edilen hidatik sıvıdan ya da cerrahi yolla elde edilen materyalden, serolojik ya da patolojik inceleme yapılarak tanı konulabilir(17).

2.1.5.1 Radyolojik yöntemler

Direkt karın grafisi, özellikle kalsifiye olmuş kistlerin tanısında anlam taşıyabilir. Büyük kistlerin basısı sonucunda abdominal organlarda yerleşim yerlerine göre barsak segmentlerindeki yer değişimleri görülebilir.

Direk grafide en tanısal bulgu farklı paternlerdeki kalsifikasyonlardır. Direkt grafi tanıda tek başına yetersiz olup USG veya BT ile desteklenmelidir.

Ultrasonografi, kolay uygulanırlığı, ucuz oluşu, yüksek sensitivite ve spesifitesi nedeniyle USG günümüzde yaygın olarak kullanılan tanı yöntemidir. Kistin sadece boyutu ve yerleşimi hakkında bilgi vermekle kalmaz aynı zamanda kist hidatik tanısı koyduran patognomonik bulguların da izlenmesini sağlar.

Kist hidatiğin farklı yaşam süreçlerinde farklı ultrasonografik görünümlemler izlenir ve kistin ultrasonografik görünümüne göre farklı araştırmacıların yaptığı sınıflamalar bulunur. Sınıflamalar karaciğer kist hidatiği için yapılmıştır. Ancak diğer abdominal organlarda yerleşen kist hidatik lezyonlar da benzer görünümde izlenebilirler.

İlk sınıflamayı 1981 yılında Gharbi ve ark. yapmıştır ve şöyledir;

Tip I: Anekoik, yuvarlak, belirgin arka duvar akustik güçlenmesi olan iyi sınırlı kistik lezyon. Kist duvarı farklı kalınlıklarda olabilir. Kist duvarında çift kontur görünümü patognomoniktir.

Tip II: Germinal tabaka ayrılarak kist boşluğunun içerisine sarkmış görünümündedir. Membran kist içinde yüzerek kist hidatik için patognomonik olan nilüfer çiçeği belirtisini yaratabilir.

Tip III: Sıvı kolleksiyonu oval ya da yuvarlak yapılar oluşturan septalarla ayrılmıştır. Tipik görünümü bal peteği şeklindedir. Kist içindeki ekolar sekonder veziküllerden (kız kistleri) kaynaklanır.

Tip IV: Yuvarlak veya ovoid, irregüler konturlu, heterojen yapılardır. Kendi içinde 3 adet alt tipi bulunmaktadır:

- a) Düzensiz ekolu hipoekoik lezyon,
- b) Arka duvar akustik güçlenmesi bulunmayan hiperekoik solid lezyon,
- c) Hipo ve hiperekoik yapıları eşit miktarda içeren kistik lezyon.

Tip V: Arka duvarda akustik gölgelenmeye yol açan güçlü hiperekoik duvar yapısı gösteren kalsifiye lezyon (27).

Gharbi sınıflamasından başka, 1997 yılında yayınlanan Caremani ve ark. nın sınıflaması şöyledir:

Tip I: Basit kistik lezyon.

Tip Ib: İçinde hidatik kuma ait ekoların bulunduğu kistik lezyon.

Tip IIa: Kendi tabakalarıyla iki loba ayrılmış veya yonca yaprağı görünümünde kistik lezyon.

Tip IIb: Kız kistleri içeren bal peteği görünümünde kistik lezyon.

Tip IIIa: Germinatif tabakada kısmi ayrılmanın izlendiği kistik lezyon.

Tip IIIb: Germinatif tabakada tam ayrılmanın izlendiği kistik lezyon.

Tip IV: Hem kistik hem de psödötümör paternin birlikte olduğu mikst tipte lezyon.

Tip V: Heterojen yün yumağı görünümünde lezyon. Az miktarda sıvı veya hidatik kum bulunabilir.

Tip VIa: Sıvısı azalmış ve kalınlaşmış zarları içeren kistik lezyon.

Tip VIb: Duvarda veya içinde küçük kalsifikasyonlar olan kistik lezyon.

Tip VII: Tamamen kalsifiye lezyon (28).

2001 yılında Dünya Sağlık Örgütü'nün ekinokokkozis çalışma grubu (WHO-IWGE) o zamana kadar Gharbi ve ark., Caremani ve ark. ve Perdoma ve ark.'nın yapmış olduğu sınıflamaları inceleyerek karaciğer kist hidatiği için ultrasonografik görüntülemeyi esas alan ve tüm milletlerce kabul edilen bir sınıflama yayınlamıştır (17). Bu sınıflamanın esasını hastalığın aktivitesi oluşturmaktadır.

CL, yuvarlak şekilli, uniloküler, anekoik içerikli, duvarı ayrıca seçilemeyen kistik lezyon. Bu lezyonlar eğer kist hidatiğe aitse hastalığın erken evresindedir, aktiftir ancak fertil değildir. USG ile saptanabilen patognomonik bulgu yoktur.

CE 1, Yuvarlak veya oval şekilli, uniloküler, uniform anekoik içerikli veya hidatik kum bileşeni olabilen, duvarı mevcut kistik lezyon. Aktif dönemde ve sıklıkla fertildir. Duvarının izlenebilmesi ve hidatik kum varlığı patognomoniktir.

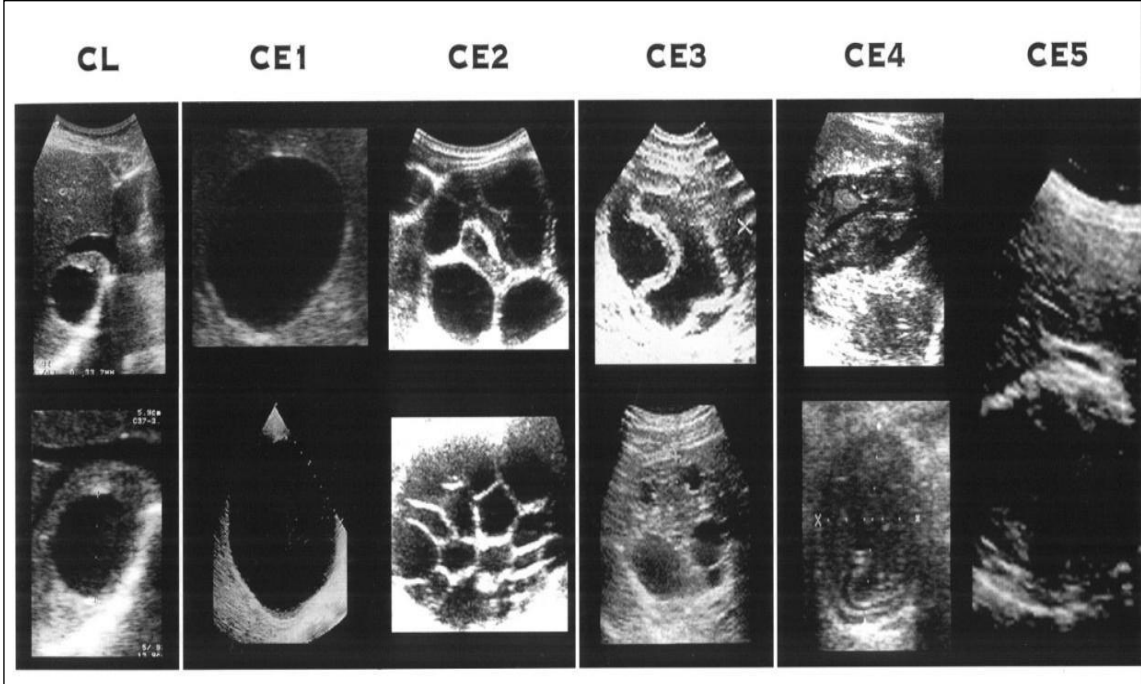
CE 2, Yuvarlak veya oval şekilli, 'araba tekerleği' veya 'balpeteği görünümü' oluşturan multiveziküler, multiseptalı, duvarı izlenen kistik lezyon. Kız kistler anne kistin içini tamamen ya da kısmen doldurabilir. Aktif dönemde ve sıklıkla fertildir. US bulguları patognomoniktir.

CE 3, 'Nilüfer çiçeği' bulgusunu oluşturan kist duvarından ayrılmış yüzen membranın izlendiği (tip 3A) ya da azalmış sıvı içeriğine bağlı yuvarlaklığı azalmış, uniloküler, kız kistler içeren formda (tip 3B) kistik lezyon. Kist dejenerasyonu başlamış olup transizyonel evrededir. Ancak halen kız kistler oluşabilir. US bulguları patognomoniktir.

CE 4, Heterojen hipoekoik veya hiperekoik dejeneratif içerikli, kız kist içermeyen ve 'yün yumağı' görünümünde dejeneratif membranların izlenebildiği lezyon.

İnaktif evrededir. Pek çok kist canlı protoskoleks içermez. US bulguları patognomonik değildir. Kesin tanı için ek tanı testlerine ihtiyaç vardır.

CE 5, Kalın kemer şekilli kalsifiye duvarı posterior akustik gölgesi ile karakterize lezyon. Kalsifikasyon parsiyel ya da komplet olabilir. İnaktif evrededir. Kistlerin büyük çoğunluğu canlı protoskoleks içermez. Bulgular kesin tanı için patognomonik olmamakla birlikte yüksek olasılıkla kist hidatiği destekler (17).



Resim 2: Dünya Sağlık Örgütü'nün yaptığı ultrasonografik kist hidatik sınıflaması

Ayrııcı tanı yapılması halinde özellikle WHO-IWGE sınıflamasına göre basit hidatik kistlerin (tip CL), basit karaciğer, böbrek, over, mezenterik ve pankreatik kistlerden, organize olmamış hematomdan, amibik karaciğer apsesi veya nekrotik tümörden ayrımı zordur. Bu hastalarda serolojik tanı yöntemleri önem kazansa da asıl USG ile takip edilerek ayrııcı tanı yapılmalıdır. CE 4 kistlerin de apse, kitle, kavernöz hemanjiyomdan ayrımı yapılmalıdır. Bununla birlikte tip 1, 2 ve 3 kistler patognomonik bulguları ile yüksek doğrulukla tanınabilmektedir.

USG tanısız amaçla kullanıldığı gibi perkütan tedavi sırasında görüntüleme yöntemi olarak ve sonrasında kistin takibinde yaygın olarak kullanılan yöntemdir.

Akhan ve ark. nın perkütan tedavi sonrası uzun dönem sonuçları inceledikleri çalışmalarında USG ile kist boyutlarının küçüldüğünü, kist duvarının irregüler hal alarak kalınlaştığını, sıvı içeriğinin azaldığını hatta tamamen kaybolarak psödötümör görünümü oluştuğunu saptamışlar ve bu bulguların kür için anlamlı kabul etmişlerdir (29).

Bilgisayarlı tomografi, duyarlılığı oldukça yüksektir. Ancak diğer kistik lezyonlarla kist hidatiği ayırmada USG'ye üstünlüğü yoktur. Kalsifikasyonu ve çevresel kontrast tutulumunu göstermesi tanıya yardımcı olur.

Munzer ve ark. (30) kist hidatikli 157 olgunun %96'sında BT ile doğru tanı koyabilmişlerdir ancak rüptüre veya enfekte olmuş kistlerde BT, apse ile hidatik kisti birbirinden ayıramamıştır. BT özellikle USG ile tanısı kesin konulamayan CE 4 ve 5 kistlerin tanısında yardımcıdır. Özellikle kalsifiye kist hidatiklerde BT'de tipik 'egg-shell' kalsifikasyon paternin görülmesi tanıyı destekler.

Akciğer kist hidatiği tanısı koymada tomografi, akciğer grafisi ve USG den üstündür. Sıvı içeriğinin gösterilmesinde ve komplike kistlerde ayrılmış membranı göstermede yardımcıdır. Serebral kist hidatiklerin tanısında ilk görüntüleme yöntemi BT'dir. Kist hidatik lezyonu BT de kontrast tutmayan, sferik ve ince duvarlı yapıdadır. Komşu yapılara bası uygular ancak etraf dokularda ödeme neden olmaz. BT, splenik ve böbrek kist hidatiklerinde özellikle CE 4 tanısında yardımcıdır. Kemik tutulumunda da osteoliz alanının, kemikteki lokalize ekspansiyonun görülmesi ve komşu yumuşak doku içine doğru büyüyen sıvı dolu kistik görünümler tanıyı destekler (17).

Manyetik rezonans görüntüleme (MR) hidatik kistin tüm özelliklerini küçük kalsifikasyonları hariç gösterebilme yeteneğine sahiptir. Solid organlara sınırlı tüm kistler MR ile gösterilebilir. Özellikle serebral kist hidatik tanısında yardımcıdır (17).

2.1.5.2 Serolojik yöntemler

Hastalığın tanısında kullanılan serolojik testler; Casoni'nin intradermal testi, Weinberg testi, kompleman fiksasyon ve indirekt hemaglutinasyon testi ve kanda spesifik antikor (IgG, IgM, IgA) tesbitidir (29).

Hidatik kist hastalığı tanısında, serumdaki *E. granulosus* antijenlerinden çok, bu antijenlere karşı gelişen antikorları araştıran serolojik immunolojik incelemeler kullanılmaktadır. İmmunolojik incelemelerin duyarlılık ve özgüllüğün % 93,5 ve % 89,7 oranında olduğu bildirilmektedir (31).

Serolojik incelemelerin tanı koyduruculuğu antijen kalitesi, tutulan organ, kist sayısı ve aktif olup olmamasıyla ilişkilidir. Çocukluk çağındaki hastalarda saptanan göreceli genç kistler ve ekstrahepatik tutulumda yalancı negatiflik oranı artar (32). Ayrıca diğer helmantik hastalıkların varlığında yalancı pozitiflikte görülebilir.

Kist hidatiğin antijenitesinden büyük ölçüde kist sıvısı daha düşük oranda protoskoleksler ve germinal tabaka sorumludur. Kist sıvısının saflaştırılmasıyla elde edilen lipoprotein yapıda iki önemli antijen vardır. Her iki antijene karşı konak canlıda IgG ve IgE oluşur. Serumda dolaşan *E. granulosus* antijenleri antikor tesbitinden daha az duyarlılığa sahiptir. *E. granulosus* antijeni ponksiyonla veya cerrahi yolla elde edilen sıvıdan incelendiğinde ise duyarlılık %100'e çıkmaktadır. *E. multilocularis* konağın komplemanlarını tüketerek kompleman seviyesini düşürür ve immünsüpresyona neden olur (17,33,34). Somatik antijenler kullanılarak yapılan aktif ve pasif immünizasyon koyunlar üzerinde uygulanmaktadır ancak başarı oranı düşüktür.

Hidatik kist hastalığında serolojik tanı yöntemleri primer tanıdan ziyade esas olarak tanının desteklenmesinde cerrahi veya tıbbi tedavi sonrası takip ve prognozun değerlendirilmesinde ve prevelans çalışmalarında kullanılmaktadır.

2.1.6 Kisthidatik hastalığında tedavi

Hidatik kist hastalığının tedavisi 3 ana başlık altında toplanır;

1. Medikal tedavi
2. Perkütan tedavi
3. Cerrahi tedavi

2.1.6.1 Cerrahi tedavi

Geleneksel tedavi yöntemidir. Prensibi; sıvı içeriğinin boşaltılması, parazitin inaktive edilmesi, germinatif membranın ortadan kaldırılması ve geride kalan kavitenin obliterasyonudur. Cerrahi tedavi teknikleri marsupiyalizasyon gibi bugün nadir uygulanan konservatif girişimlerden karaciğer rezeksiyonu gibi radikal girişimlere uzanan geniş bir yelpazede uygulanmaktadır. Radikal yöntemler kistektomi, total perikistektomi ve hepatik rezeksiyonu kapsar.

Kistektomi basit bir teknik olup kist sıvısı aspire edildikten sonra skolisidal ajan enjeksiyonu ve kistin tüm laminar ve germinal tabakalarıyla içeriğinin tamamen çıkarılmasından oluşur (kist her zaman intakt olarak çıkarılamayabilir).

Daha sonra ektokist eksize edilir. Skolisidal ajan ile kist kavitesi temizlenir. Cerrahi sırasında kullanılan ajanların operasyon sırasında fark edilemeyen safra yolları ile ilişkili kistlere uygulanması sonucu sklerozan kolanjit gelişebilir (35).

Cerrahi tedavi halen bu hastalığın en seçkin tedavisi olmakla birlikte, komple kütatif cerrahi tedavinin her zaman mümkün olmaması, ideal koşullarda bile mortalitenin ilk ameliyatta %0,9-3,6 ikinci ameliyatta %6 ve üçüncü ameliyatta % 20 gibi yüksek olması, bazı ameliyat yöntemlerinin morbiditesinin yüksek olması ve hastanelerde kalış süresinin uzun olması, cerrahi sırasında kistin etrafa saçılması ve yetersiz tedavi nedeniyle %0,9 ile %11,3 arasında değişen ameliyat sonrası nüks oluşması ve cerrahiye kontrendike durumlar nedeniyle son yıllarda ilaç tedavisi ve perkutan tedavi gittikçe popularite kazanmıştır (36).

2.1.6.2 Medikal tedavi

Hidatik kist hastalığında medikal tedavinin güvenliğini artırmak veya hastalığı ilaçla tedavi etmek gibi başlıca iki amaç için kullanılır.

Etkin kemoterapinin beklenen sonuçları;

%10 ile %30 arasında kistin kaybolması(tedavi)

%50 ile %70 oranında kistin boyutlarında azalma veya küçülme

%20 ile %30 arasındaki oranlarda hiçbir morfolojik değişiklik olmaması(tedavi başarısızlığı) dır (44).

DSÖ'nün tavsiyelerine göre medikal tedavinin temel endikasyonları şunlardır (38);

1. Hastalık inoperabl ise
2. PAIR uygun değilse
3. Aşırı sayıda kist varsa

Medikal tedavide kullanılan başlıca ilaçlar benzimidazol bileşikleridir (Albendazol ve mebendazol). Albendazolun uygulama dozu 10- 15 mg/kg/gün mebendazolun dozu da 40-50 mg/kg/gün dür (36,38,39). Medikal tedavide kullanılan diğer bir ilaç ta prazikuanteldir. Prazikuantel 25 mg/kg/gün dozda kullanılır.

Benzimidazoller ile ameliyat öncesi tedavinin kist içi basıncı düşürmek suretiyle kisti yumuşattığı ve kist içeriğinin kolay alınmasını sağladığı rapor edilmiştir. Bu tedavinin aynı zamanda, protoskoleksleri ve kist canlılığını önemli ölçüde azalttığı gösterilmiştir. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ)'nün tedavi rehberine göre benzimidazoller ameliyattan en az 4 gün önce başlanmalı ve ameliyat sonrası 1 veya 3 ay verilmeye devam etmelidir (38,39). Bu ilaçlardan en sık kullanılan ve en etkili olan albendazoldur. Albendazol tedavisi genellikle dört hafta devam edilen ve 14 gün ara verilen 3 veya 4 tedavi periyodunu kapsar. Bu periyodik tedavide, tedavinin 3 aydan kısa olması halinde maksimum fayda sağlanamaz. Altı aydan uzun tedavi nadiren gereklidir.

Peryodik tedavi tavsiye edilmiş olmasına rağmen, son veriler 3-6 aylık veya daha uzun kesintisiz tedavilerin daha etkili olduğunu ve yan etkilerde bir artış gözlenmediği göstermiştir (38,39). Literatürde medikal tedaviden sonra nüks oranlarının %3-30 olduğu ve yüksek nükslerin kısa süreli tedavilerden sonra oluştuğu bildirilmiştir (39). Benzimidazoller PAIR den önce ve sonra da sekonder hidatoz riskini azaltmak için kullanılır. PAIR ve medikal tedavinin birlikte kullanımı PAIR ın yalnız kullanımına göre daha etkili bulunmuştur. Uygulama cerrahi tedavide uygulandığı gibidir (39). Bu ilaçların başlıca yan etkileri karaciğer enzim düzeylerinde değişme ve kemik iliği baskılanmasıdır. Albendazolun gebelerde kullanımı sınırlıdır. Hayvan çalışmalarında teratojenik olduğu gösterilmiştir (40).

2.1.6.3 Perkütan tedavi

PAİR (Puncture, Aspiration, Injection, Re-aspiration) 1980'lerin ortasında ortaya çıkmıştır. Minimal düzeyde invaziv bir tekniktir ve şu asamalardan oluşur:

1. Ultrasonografi kılavuzlugunda kistin perkütan olarak delinmesi,
2. Kist sıvısının önemli bir kısmının aspirasyonu,
3. Parazit öldürücü bir solüsyonun (yaklaşık olarak aspire edilen miktarın 1/3'ü kadar) injeksiyonu
4. 4-5 dakika sonra sıvı içeriğın yeniden aspirasyonu. Hipertonik NaCl solüsyonu da (kist sıvısındaki son konsantrasyonu en az % 15 olacak şekilde) parazit öldürücü olarak kullanılabilir, fakat daha yavaş etki gösterdiğinden yeniden aspirasyon işlemi 15-20 dakika sonra gerçekleştirilir (17,41).

İşlemden 1 hafta önce ve işlemden 2-4 hafta sonraki dönemde hastalara Albendazol (10mg/kg/gün) profilaksi amacıyla verilir (25). Bunda amaç işlem sırasında sızabilecek kaya suyunun yaratabileceği abdominal disseminasyonu önlemektir (42).

Karaciğer hidatik kistlerinde perkütan tedavi endikasyonları şunlardır (42).

1. Tip I ve II
2. Tip III'ün komplike olmayan tipleri
3. Tip IV'ün sıvı komponenti fazla olan tipleri
4. Şüpheli postoperatif kolleksiyonlar
5. Enfekte hidatik kistler
6. Cerrahi reddeden, inoperable olan, hamile olan, tekrarlayan veya multipl kistleri olan gruplarda perkütan tedavi ilk planda tercih edilmelidir. Karaciğer hidatik kistlerinde Perkütan hidatik kist tedavisinin kontrendikasyonları (42);
1. İnaktif tamamen kalsifiye (tip V) kistler
2. Tip III ve tip IV kistlerin bazı alt grupları

3. Biliyer sistemle ilişkili kistler (Parazit öldürücü solüsyonun safra kanallarına sızıp kimyasal kolanjite neden olmasını engellemek için kistin biliyer sistemle bağlantı halinde olup olmadığının saptanması gerekir).

4. Koopere olmayan hastalardır.

Açık cerrahi tedavi

Açık cerrahi tedavi yöntemleri şunlardır (36);

Radikal Cerrahi

- Perikistektomi
- Hepatektomi

Konservatif İşlemler

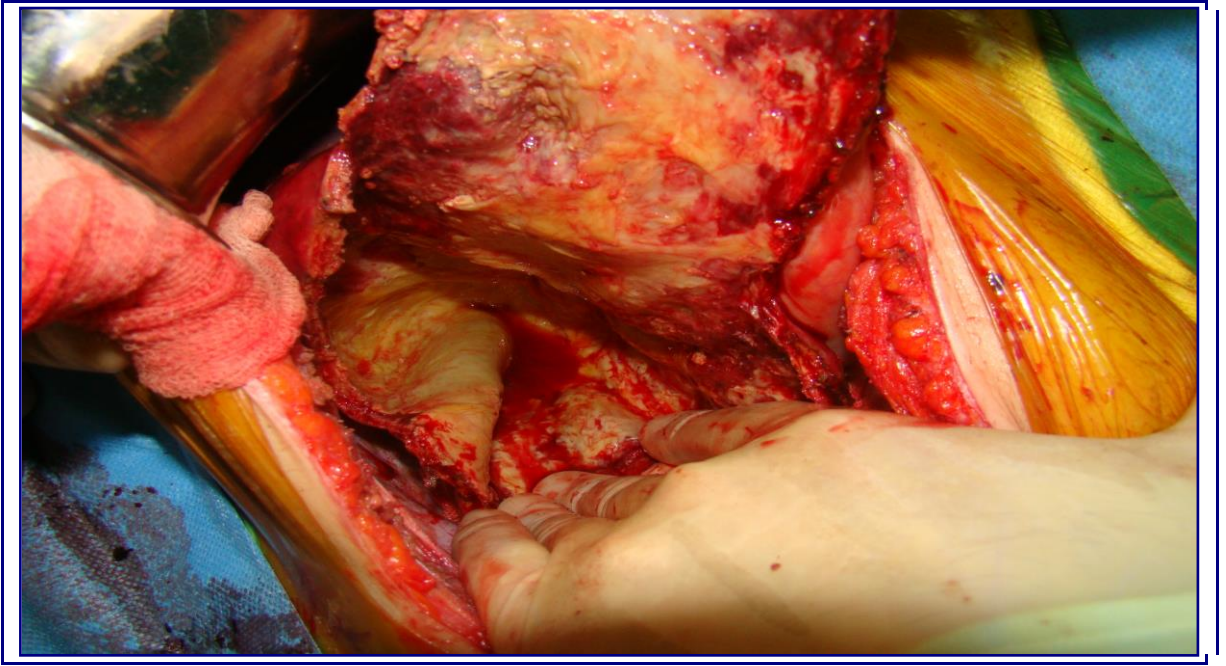
Drenaj

- Eksternal drenaj
- Marsupializasyon
- Tüp drenaj
- İnternal drenaj

Kavitenin obliterasyonu

- Kist kavitesinin serum fizyolojik ile doldurulması
- Omentoplasti
- Kist duvarının birbirine yaklaştırılması
- Kapitonaj
- İntrofleksiyon
- Kapsülorafı
- Kistin periton boşluğuna açık bırakılması

Cerrahi tedavide başka organlara bulaşı önleyerek parazitin öldürülmesi, kist elemanlarının karaciğerden uzaklaştırılması, komplikasyonların önüne geçilmesi ve post-operatif nükslerin engellenmesi amaçlanır (43,44).



Resim 3: Kist hidatik operasyonunda kist iinin goruntüsü.



Resim 4:Kız veziküller ve germinatif membran

Karaciğer Rezeksiyonu: Kistin lokalizasyonuna veya sayısına göre hemihepatektomi en sık uygulanan işlemdir. Genellikle, büyük bir kistin veya daha fazla kistin bir lobu tamamen tutup harap ettiği ve sağlam kalan karaciğer dokusunda hipertrofi olduğu durumlarda segmenter karaciğer rezeksiyonu veya hepatektomi yapılır. Ancak bu işlem tercih edilirken morbidite ve mortalitesi göz önünde bulundurulmalı, mümkün olduğu kadar sağlam karaciğer dokusunun zarar görmemesi sağlanmalıdır (36,43).

Perikistektomi: Bu yöntemde kist ve kisti örten sağlıklı karaciğer dokusu da belli bir ölçüde rezezeke edilir. Açık yöntemde, parazitler skolosidal ajanlarla göre Karaciğer Kist Hidatiği'nin sterilize edilmiştir, kist içeriği boşaltılır ve perikist alınır. Kapalı yöntemde ise kist perikistle birlikte total olarak çıkartılır ve işlem sırasında perikistin kesilmemesine dikkat edilir. Perikistektomide perikist ile normal karaciğer arasındaki kan damarları ve safra kanalları gözle görülerek bağlanır ve kesilir (36).

Kist açılmadan yapılan perkistektomilerde parazitin etraf dokulara ekilme ihtimali olmadığından uygun hastalarda nüks ihtimalini düşürmek için tercih edilebilir.

Konservatif cerrahi: Konservatif cerrahi işlemler profilaksi, skolekslerin inaktivasyonu, kistteki canlı elemanların ortadan kaldırılması ve kavitenin tedavisini içerir. Profilakside cerrahi öncesi albendazol (10mg/kg/gün) en az dört gün süre ile verilir. Amaç ameliyatta steril olmuş kist elde etmek, böylece sekonder ekinokokkozis ve nükse engellemektir. Ameliyat öncesi bu ilaçların verilme süresi kesin olarak belirlenmemiş olmakal birlikte, en az dört gün olmalıdır, farklı tedavi sürelerini öneren çalışmalar vardır (36). Skolekslerin inaktivasyonu: Skolekslerin inaktivasyonu için skolosidal ajanlar kullanılır. Bu ajanların skoleksleri öldürme etkisi %80-90 arasındadır. Ameliyat öncesi ERCP ile kist-safra yolu ilişkisi tespit edildiğinde veya aspire edilen sıvıda safra bulunduğunda skolosidal ajanın verilmemesi tavsiye tavsiye edilir (44). Kullanılan skolisidal ajanın safra yollarına vereceği hasar önceden hesaplanmalıdır.

Kist elemanlarının ortadan kaldırılması aşamasında cerrahi esnasında canlı skolekslerin etrafa saçılmaması çok önemlidir. Çünkü bu saçılmalar sekonder ekinokkoza, dolayısıyla nüklere neden olur. Kist içeriğinin etrafa saçılmasını önlemek için, kistin yeterince açıkta olması, gerekirse karaciğerin mobilize edilmesi gerekmektedir. Kistin çevresi skolosidal ajan emdirilmiş kompreslerle hiç açıklık kalmayacak şekilde çevrelenmelidir.

Sadece kistin drene edileceği alanda küçük bir alan açık bırakılmalıdır. Kistin doğrudan açılması durumunda kist sıvısı etrafa dağılabilir. Bu durumu önlemek adına kist açılmadan önce bir miktar sıvının aspire edilmesi kist içindeki basıncı düşürür ve skolekslerin dağılmasını önler.

Kist içeriğinin boşaltılması için kapalı aspirasyon, duvar açılması ve aspirasyon, öğütme ve aspirasyon gibi yöntemler uygulanmaktadır. Kistin açık yöntemlerle boşaltıldığında, kesi yerinin iki tarafına aspirasyon sırasında kisti askıya almak amacıyla iki adet askı sütürü konmalı, kist açılıp biraz aspirasyon yapıldıktan sonra kist kenarları birer allis klemple tutulup bu askı işlemi desteklenmelidir. Etrafa saçılma çok önemlidir. (36).

Kavitenin tedavisi: Kist kavitesinin tedavisi için aşağıdaki yöntemler kullanılmaktadır (36).

Marsupiyalizasyon: Çok eski bir yöntemdir. Kist cidarının karın duvarına dikilmesi şeklindeki bu yöntem kullanımdan kalkmıştır.

Kist kavitesinin sıvıyla doldurulup kapatılması (kapsülorafi): Nadiren kullanılır. Kist içeriği tamamen boşaltıldıktan sonra kavite tuz solüsyonuyla doldurulup kist kapsülü kontinü absorbabl sütürlerle kapatılır. Safra yolları ile iştirak bulunmayan ve enfekte olmayan küçük kistlere uygulanır. Bu işlemin uygulanacağı vakalarda perikist intakt olmalı ve içerde endokist elemanları asla kalmamalıdır (36).

Kapitonaj ve İntrofleksiyon: Kapitonaj kavite dibinden başlanarak kese ağzı veya matress sütürlerle kademe kademe oblitere edilmesidir. Komşu büyük damarların veya safra yollarının iatrojenik yaralanma tehlikesi vardır. Derinde yerleşmiş, dev kistlerde endikasyonu vardır. İntrofleksiyonda ise kavite içi sorunu olmayan kistlerde kavite rulo şeklinde hazırlanan kist cidarıyla doldurulur. Her iki yöntemde de omentoplasti eklenebilir. Karaciğerin periferinde yerleşen büyük kistlerde uygulanabilir (36).

Eksternal drenaj: Komplikasyonsuz, enfekte olmayan kistlerde kaviteye dren konur, karın dışına alınıp kavite kapatılır. Endikasyonları sınırlıdır (36).

Omentoplasti: Kist kavitesini omentumla doldurarak kapatmak amacıyla tek başına veya başka yöntemlerle ilave olarak kullanılır. Omentumun emilim gücü gibi avantajları nedeniyle tercih edilen bir yöntemdir.

Omentplastinin bildirilmiş yararları sıvının absorpsiyonu, enfeksiyon ve safra fistülü riskinde azalma, yara iyileşmesinin hızlanması ve hemostatik özelliklerdir. Yapılan çalışmalarda omentoplastide ameliyat sonrası komplikasyonların eksternal drenajdan önemli ölçüde az olduğu görülmüştür (45,46).

İnternal drenaj: Bu işlemde kist mide ya da jejenuma ağızlaştırılır. Major biliyer ilişki bulunan kistlerde uygulanır. Ayrıca diğer obliteratif yöntemlerin uygulanamadığı çok büyük ve merkezi yerleşimli kistlerde de cerrahın tercihinine bağlı uygulanabilir. En uygun işlem Roux-en-Y tipi bir perikistojejunostomidir (47).

Laparoskopik cerrahi: Yapılan çalışmalarda periferik yerleşimli hidatik kistlerinin laparoskopik boşaltmayla emniyetli bir şekilde tedavi edilebileceğini ortaya koymuştur (36). Bu işlemle kistin total eksizyonu, kavitenin obliterasyonu, perikistektomi, kavite boşaltıktan sonra omentoplasti ya da tüp drenaj gibi işlemlerden biri uygulanabilir (48,49,50).

Laparoskopik cerrahinin avantajları ;

1. Minimal invaziv olması
2. Hastanede kalış süresinin kısa olması
3. Yara komplikasyonlarının az olması
4. Kavitenin daha detaylı muayene edilmesi
5. Ucuz olmasıdır.

Laparoskopik cerrahinin dezavantajları ;

1. Manüplasyon alanının dar olması
2. Saçılmanın kontrolünde zorluk olması
3. Dejenere kist içeriğinin aspirasyonundaki zorluklardır.

İntrabiliyer rüptür tedavisi: İntrabiliyer rüptürde tedavinin amacı tıkanma sarılığını ortadan kaldırmak, kolanjiti düzeltmek ve hidatik kist hastalığını tedavi etmektir. Bu tedavi 4 ana başlık altında toplanabilir;

1. Biliyer sistemin lavajı ve kist artıklarının temizlenmesi
2. Biliyer sistemin drenajı (T-tüple drenaj, koledokoduodenostomi, sfinkterotomi)
3. Biliyer rüptürün tedavisi
4. Kavitenin tedavisi.

Komplikasyonlu kistlerde hem ameliyat öncesinde, hemde ameliyat sonrası devam eden biliyer problemlerde ERCP ve ES, nazobiliyer drenaj, balon veya buji dilasyonu ve stent koyma gibi endoskopik işlemlerin yararlı olduğu rapor edilmiştir (36,45).

İntrabiliyer rüptürde fistül ağzı tespit edildikten sonra ağız absorbabl dikişlerle kapatılır. Büyük safra yolu ilişkilerinde dikişlerin güvenliği için T-tüple koledok drenajı yapılabilir. Önceden Endoskopik sfinkterotomi (ES) yapılmışsa T- tüp drenajına gerek yoktur. Fistül dikildikten sonra kavite mümkünse kapitonaj veya omentoplasti ile tedavi edilmiştir. Ana safra yoluna açılmış büyük fistüllerde veya kavitenin büyük olması durumunda Roux-en-Y tipi bir perikistojejunostomi tercih edilmiştir (36).

2.1.7 Skolisidal Maddeler ve Kullanımları

Skoleks öldürücü madde kullanımı tedavinin ayrılmaz bir parçası olup efektif tedavi için doğru skolisid seçimi önemlidir.

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 (51).

Günümüzde kullanılan başlıca skolisidal maddeler şunlardır;

- ♣ Etil Alkol
- ♣ Alkol-İyot
- ♣ Polividine-İodine
- ♣ Hipertonik salin
- ♣ Gümüş Nitrat
- ♣ Setrimid-Klorheksidin kombinasyonu

Etil Alkol (% 98): Bugün radyologlar tarafından tercih edilen bir skolisidal maddedir. Yanıcı ve uçucu olması cerrahide kullanımını kısıtlamıştır. Konsantrasyon bağımlıdır ve sklerozan kolanjit yapıcı etkisi vardır (52).

Alkol-İyot: Geçmişte yaygın olarak kullanılmıştır. Etkili bir skolisidal ajandır ancak konsantrasyon bağımlıdır. Toksisitesi nedeniyle günümüzde kullanılmamaktadır. Polividine-İodine: Skolisidal olarak yaygın olarak kullanılan bir skolisidal bir ajandır. Bu alanda etkinliği çeşitli çalışmalarla gösterilmiştir. Povidin iyotun % 10'luk konsantrasyonunun 5 dakika kadar uygulanmasının yeterli skolisidal etkiyi oluşturduğu bildirilmektedir (53).

Gümüş Nitrat: Gümüş Nitrat'ın % 0,5'lik Konsantrasyonu, klinik olarak, hiçbir zaman kullanıma girmemiştir. Yapılan bir in-vitro çalışmada % 0,5'lik konsantrasyonlu skolisidal etki gösterme süresi 88 dakika bulunmuştur. Bu süre intraoperatif kullanımı olanaksız kılmaktadır (54).

Setrimid-Klorheksidin kombinasyonu (Savlon): Setrimid etkili bir dezenfektan ve skolisidal maddedir. Tek başına düşük konsantrasyonlarda kullanımı birçok cerrah tarafından önerilmiştir. Klorheksidin de skolisidal olarak önerilmiş bir ajandır. Yapılan bir in-vitro çalışmada önerilen konsantrasyonun % 0,1'lik dilüsyonun bile skolisidal etkili olduğu gösterilmiştir. Ancak klinikte kist içine enjeksiyon dışında kullanılmamalıdır. Safra yollarıyla ilişkili kistler için uygun değildir (52).

Hipertonik Salin (NaCl): Dünyada en sık kullanılan skolisidal maddedir. Perkütan tedavide tek başına veya alkolle kombine olarak kullanılmaktadır. Literatürde %3 ile %30 arasında değişen konsantrasyonda kullanıldığı bildirilmektedir, %10'un altındaki konsantrasyonlarının hiçbir etkinliğinin olmadığı gösterilmiştir(55,56). Skolisidal etkinlik için en az %20 konsantrasyonda kullanılmalıdır. Konsantrasyon bağımlıdır ve kist içindeki sıvıda dilüe olduğundan etkinliği azalmaktadır(56).

Kist hidatik cerrahisinde kullanımına bağlı ciddi ve fatal seyreden hipernatremi rapor edilmiştir(57,58). Yapılan çalışmalarda hipernatremiye bağlı intrakranial kanama, nekrozis ve myelinolizis sonucunda konvülsiyon geliştiği bildirilmiştir. Yapılan deneysel çalışmalarda hepato-pankreato-bilier sistem üzerine zararlı etkileri gösterilmiştir (55,59,60). Kız vezikülleri üzerine etkili değildir(61).

Praziquantel: Kist hidatiğin medikal tedavisinde kullanılan diğer bir ilaç praziquanteldir. Amerika'da ve Avusturalya'da bazı merkezlerde tercih edilmektedir. Prazino isoquinoline türevidir.Prazino isoquinoline antiparazitik aktivitesi, ilk kez 1970 lerin başında Almanya'da Bayer Laboratuvarları'nda saptanmıştır.Cestodlara ve trematodlara karşı etkinliği ilk kez 1977 de yayınlanan deneysel çalışma ile gösterilmiştir.1978 de faz 3 çalışmaları yayınlanmıştır.İlk kez klinik uygulamalar ise 1979 da Katz(62), Davis(63) ve Ishizaki(64) tarafından Schistosomiasis'e karşı gerçekleştirilmiştir.

Praziquantelin açık formülü 2-chlorhexylcarbonyl)-1,2,3,6,7,11b-hexahydro-4h4pyrazinol(2,1-a)isoquinoline-4one dir. Normal şartlarda stabil olup pratik olarak suda erimez. Etanolde ve chloroform, dimethylsulfoxide gibi organik çözücülerde erir. Schstosomiasis in tüm formları üzerine etkilidir. Ekinokokus granulosus üzerine etkinliği klinik ve deneysel olarak ispatlanmıştır. Hökelek'in yaptığı in vitro çalışmada %1 konsantrasyondaki solüsyonun kesin protoskolosidal etkisi ispatlanmıştır(65).

1990 lı yıllardan beri klinik uygulamaları yapılmaktadır. Bu uygulamalar praziquantelin yalnız başına verilmesi şeklinde olduğu gibi albendazolle kombine de olmaktadır. Schistosomiasis teki dozajı 40-60 mg/kg/gün dür. Eccinococcosiste 75 mg/kg/gün düzeyine çıkılmıştır.Karaciğerde sitokrom p450 vasıtasıyla mono- di-trihyoksile dönüştürülür. Bu nedenle sitokrom p 450 yi inhibe eden ilaçlar yıkımını azaltır ve geciktirir. Oral yolla alındığında hızla absorbe olur. 15 dakikada kanda ölçülebilir düzeye ulaşır. Maksimum konsantrasyona ulaşması 1-2 saat içinde olmaktadır.40 mg/kg lık bir dozdan sonra maksimum plazma konsantrasyonunun 200-2000 ng/ml düzeyinde olduğu bildirilmektedir.Karaciğerde mikrozomal sitokrom p 450 vasıtasıyla yarılanma ömrü 1-3 saattir.vücuttan atılımı idrar ve gaita ile olur.Alınan miktarın %80 i 24 satte vücuttan atılmaktadır.

Tedavide tek başına mebendazol %56,albendazol %76,40-75 mh/kg/gün dozundaki praziquantelin ise %60 oranında etkili olduğu bildirilmiştir(66,67).

etki mekanizması: hücre membranında kalsiyum permeabilitesini arttırarak parazit kaslarında paralizi, tegmentin vakuolizasyonu ve parçalanması takip eder ve paraziti ölüme götürür.

2.1.8 Nüksler

Nüks hidatik kist hastalığı, tanım olarak kist tedavisi sonrası yeni canlı kistlerin ortaya çıkmasıdır(68). Nüks hastalık primer hastalığın tedavi edilmiş olduğu bölgede yer alıyorsa buna lokal nüks adı verilir. Hastalık ilk tedavi edildiği yerin uzağında bir yerde tekrarlıyorsa ise bunun adına da dissemine hastalık adı verilir. Her iki nüks şeklinde farklı sebepleri ve ortaya çıkış şekilleri vardır. Kist hidatik tedavisinde nüks çok önemli bir sorun teşkil etmektedir. Hidatik kist hastalığının nüks sıklığı çeşitli serilerde farklı oranlarda sunulmaktadır. 5 yıllık takip süresi içinde hastalığın nüks etme sıklığı literatürde % 0,9-11,3 arasında bildirilmiştir (5,6). Hidatik kist hastalığı bölgemizde endemik durumdadır. Benign bir hastalık olmasına rağmen komplikasyonlarının ve nükslerin tedavisi oldukça uğraştırıcıdır.

Hidatik kist hastalığında nüksün nedenlerini ortaya koyacak prospektif bir çalışma bulunmamaktadır. Bununla birlikte hastalığın tekrarlamasıyla ilgili olarak vurgulanan bazı önemli noktalar da vardır. Hidatik kist hastalığında nüksün literatürde vurgulanan ana nedenleri şunlardır (69,70,71).

1. Kist içeriği boşaltılırken intraperitoneal alana dökülmesi
2. Skolisidal ajanların uygun olmayan şekilde kullanılması
3. Cerrahi öncesinde ve sonrasında tanısı atlanan kistler
4. Kistin canlı elemanlarının ilk operasyonda tamamen ortadan kaldırılamaması
5. Konservatif işlemler uygulandığında perikistte bulunan cepçiklere ulaşılamaması
6. Kistin karaciğer içine direkt rüptürü

El Malki ve ark. (72)'nin yaptığı bir çalışmada santral segmentlerde yerleşen kistlerin lateral segmentlerde yerleşen kistlere göre nüks oranları daha yüksek olarak anlamlı bulunmuştur.

Temiz A. tarafından yapılan bir çalışmada kist hidatik nedeniyle opere edilen hastalarda;

- ♣ Cinsiyet
- ♣ Hastanın başvuru şikâyeti
- ♣ Kistin yerleştiği lokalizasyon
- ♣ Gharbi sınıflamasına göre kist tipi

- ▲ Uygulanan cerrahi teknik
- ▲ Kist sayısı ve çapı
- ▲ Kist sıvısının vasfı
- ▲ Safra yolları ile iştiraki
- ▲ Pre-op albendazol kullanımını değerlendirilmiş, bu değişkenler ile nüks arasında anlamlı bir ilişki saptanamamıştır.(73)

Nüks hidatik kist hastalığında klinik genellikle asemptomatiktir. Tanıda klinik izlem yeterli bilgiler vermeyebilir. Tanıda en sık görüntüleme yöntemleri kullanılır. Özellikle deneyimli bir radyoloğun yaptığı ultrasonografi (US) çok değerli bulgular verir (74). US'nin tanı koyduruculuğu yüksektir ve % 90 civarındadır (75).

Canlı kist elemanlarının görülmesi hastalığın nüks tanısını ortaya koyar. Lezyonun bulunduğu kavitenin tamamen veya kısmen geride kaldığı hastalarda ameliyat sonrası görüntüler nüks hastalık olarak yanlış yorumlanabilir. Bu bölgelerde reaktif seroma, lenfositel ya da hematom varlığı sık olduğu için bunların nüksten ayrımının yapılması lazımdır. Ultrasonografinin bu alanda deneyimli bir radyolog tarafından yapılması bu nedenle önem taşır. Bilgisayarlı tomografi (BT)'nin tanı koyduruculuğu US ile aynıdır. BT özellikle intraperitoneal kavitedeki ekstrahepatik nükslerin tanısında çok değerlidir. Manyetik rezonans görüntüleme ile postoperatif biriken sıvıların basit yada yoğun içerikli olduğunun ayrımı yapılabilir.

Nüks hidatik kist hastalığın tanısında çeşitli serolojik incelemeler de kullanılır. Günümüzde en sık kullanılan serolojik incelemeler (İndirekt hemaglutinasyon testi) İHA ve (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay) ELISA testleridir. Nüks tanısı koyarken serolojik incelemelerden yararlanılsa bile bunların pozitif veya negatif olmasının kesin tanıya götürmeyeceği unutulmamalıdır.

Şüpheli durumlarda ince iğne aspirasyonu ve sitolojik inceleme yapılabilir. Aspirasyon sıvısında eozin veya trikrom boyasıyla skoleksler gösterilebilir .

Nükslerin tedavisi kemoterapiyi takiben perkütan drenaj veya cerrahi tedavidir. Yaşı ileri olan veya nüks kistle birlikte önemli başka hastalığı olan hastalar takip edilmeli ve yalnızca komplikasyon oluştuğunda tedavi edilmelidir.

Durumu iyi olan hastalarda öncelikle enfeksiyon ve biliyer tıkanma durumlarında tedavi protokolü primer hastalık ile aynıdır. Nükslerde cerrahinin teknik

olarak zor olduğu ve bunlarda morbidite ve mortalitenin daha yüksek olduğu göz önüne alınmalıdır (36).

3. MATERYAL VE METOD

Bu çalışma Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde mart 2016 – eylül 2016 tarihleri arasında yapıldı. Çalışmaya 2016/92 sayı ve 21.03.2016 tarih numaralı yerel etik kurul onayı alınarak başlandı.

Karaciğer kist hidatiği tanısı konulan hastalar çalışma hakkında bilgilendirilip onamları alındıktan sonra cerrahi veya perkütan drenaj tedavisi çalışmadan bağımsız olarak planlandı. Cerrahi sırasında kist içerisine skolisidal ajan verilmeden önce 18 g iğneli 50 ml enjektör ile steril olarak kist sıvısı aspire edildi. PAİR yapılan hastalarda ultrason cihazı(Toshiba model ssa-530a,2013,japonya) eşliğinde 18 g ponksiyon iğnesi(geotek chiba,2016,türkiye) kullanılarak steril bir şekilde kist sıvısı alındı. Hastalardan steril şartlarda enjektöre alınan kist hidatik sıvısı incelenmek üzere mikrobiyoloji laboratuvarına ulaştırıldı. Ameboid hareketliliğini kaybetmemiş, oval şekillerini koruyan ve eozin boyası ile boyanmayan skoleksler canlı; hareketsiz, rostellumları içe çekilip invajine olmuş, yuvarlaklaşmış ve eozin ile boyanmış skoleksler ölü olarak kabul edildi. İçerisinde yeterli miktarda canlı skoleks(mililitrede 1000 den fazla) bulunan kist sıvıları ile skolisidal ajan deneyine geçildi. Deneyin bu aşamasında içerisine safra sıvısı bulaşmış olan kist hidatik sıvılarında(genellikle gharbi ye göre tip3 veya 4 kistler) skolekslerin öldüğü veya çok azının canlı kalabildiği gözlemlendi. Tipik kaya suyu görünümünde olan kist sıvılarında ise oldukça fazla miktarda canlı skoleks olduğu görüldü.

İçerisinde canlı skoleks izlenen sıvılar çalışma için mikrotüplere alındı. Parazitlerin mekanik olarak parçalanmaması için santrifüj edilmedi. Her tüpe 0,2 ml kist sıvısı alındı. Tüpler numaralandırılarak sırasıyla 0,9 naci(kontrol), %3 nacl, %15 nacl, %2 albendazol, %5.6 praziquantel içeren 0,2 ml skolisidal solüsyonlar ilave edildi.

Sırasıyla 2, 5, 10 ve 20. dakika sonunda kist sıvısı-skolisidal karışım sıvısından örnekler alınarak mikroskop(Olympus cx31,2014,japonya) altında 100x büyütmede skoleksler sayıldı ve canlı skoleks sayısı/toplam skoleks sayısı oranı yüzde (%) olarak hesaplandı.

Zaman ve maddelerin canlılık oranı üzerine etkisinin araştırılması için 2 yönlü faktöriyel varyans analizi ve LSD çoklu karşılaştırma testleri kullanıldı. İstatistiksel analizler için SPSS for Windows version 22.0 paket programı kullanıldı ve $P < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışma için incelenen 15 hastanın 2 sinde karaciğer sol lobunda, 13 ünde karaciğer sağ lobunda kist vardı. Gharbi sınıflamasına göre bunların 3'ünün tip 1, 2'sinin tip 2, 7'sinin tip 3, 3'ünün de tip 4 olduğu görüldü. 8 hastada 1 adet kist varken 7 hastada birden fazla kist bulunmaktaydı. 3 hastada kist çapı 5 cm den küçük, 12 hastada 5 cm den büyüktü.

Kist sıvısı alınan 15 hastanın 12 sinde yeterli sayıda canlı skoleks olmadığı için skolisidal effektivitesi çalışılmadı. Skolisidal çalışılan hastalarda tüm skolisidal maddeler 2. dakikada skolekslerin tamamını öldürmede başarısız olurken 5. dakikada praziquantel, 20. Dakikada %2 albendazol, %15 ve %3 nacl solüsyonları skolekslerin tamamını öldürdü. tüm skolisidal maddeler 20. dakikada kontrol(%0.9 NaCl) grubuna göre anlamlı derecede ($p < 0.05$) etkili bulundu.

Tablo 1: 1. hasta verisi (skolekslerin canlı kalma yüzdesi)

1. HASTA	%0.9 nacl	%3 nacl	%15 nacl	%5.6 praziquantel	%2 albendazol
2. dakika	64	36	32	8	40
5. dakika	32	24	20	0	28
10. dakika	20	4	12	0	12
20. dakika	16	0	0	0	0

Tablo 2:2. Hasta verisi(skolekslerin canlı kalma yüzdesi)

2. HASTA	%0.9 nacl	%3 nacl	%15 nacl	%5.6 praziquantel	%2 albendazol
2. dakika	75	58	45	15	62
5. dakika	47	37	18	3	35
10. dakika	34	13	7	0	18
20. dakika	19	4	0	0	5

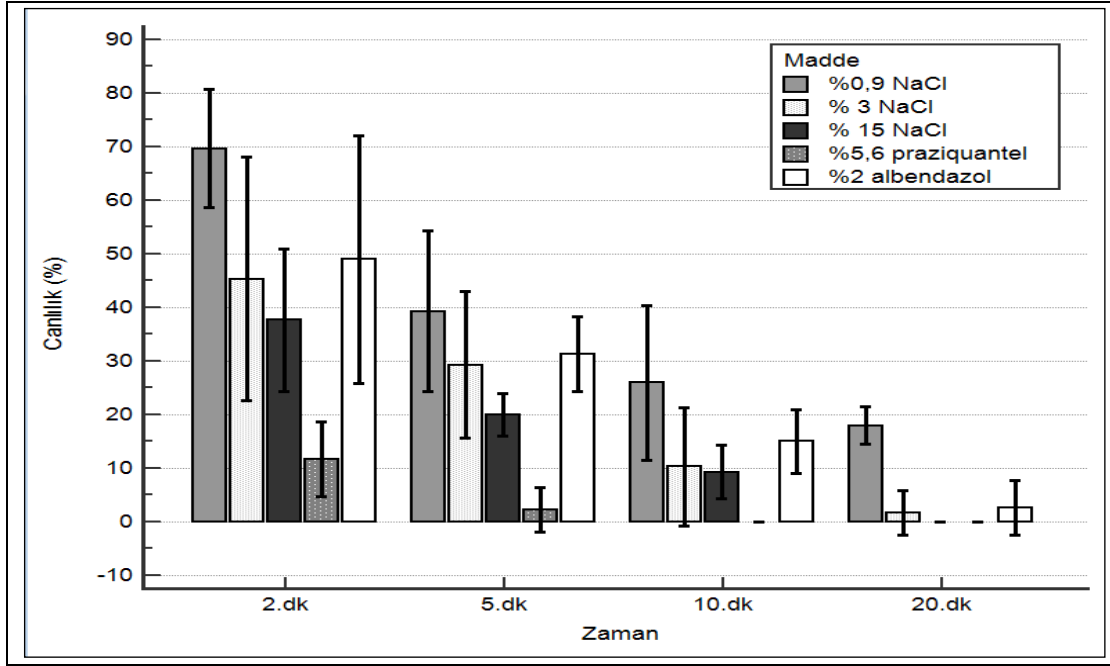
Tablo 3:3. Hasta verisi(skolekslerin canlı kalma yüzdesi)

3. HASTA	%0.9 nacl	%3 nacl	%15 nacl	%5.6 praziquantel	%2 albendazol
2. dakika	70	42	36	12	45
5. dakika	39	27	22	4	31
10. dakika	24	14	9	0	15
20. dakika	19	1	0	0	3

Tablo 4:skolisidal maddeler uygulandığında skolekslerin zamana göre ortalama canlılık oranı ve standart sapmaları

Madde	Zaman			
	2.dk	5.dk	10.dk	20.dk
%0,9 NaCl	69,67±5,51	39,33±7,50	26,00±7,21	18,00±1,73
% 3 NaCl	45,33±11,37	39,33±6,80	10,33±5,50	1,66±2,08
% 15 NaCl	37,66±6,65	20,00±2,00	9,33±2,51	0±0
%5,6 Praziquantel	11,66±3,51	2,33±2,08	0±0	0±0
%2 Albendazol	49,00±11,53	31,33±3,51	15±3	2,66±2,51

Tablo 5: Skolisidal madde uygulaması sonrasında zaman-canlılık oranı grafiği



Tablo 6: Skolisidal maddelerin çoklu karşılaştırılma analizi ve p değerleri

Madde 1	Madde 2	2.dk	5.dk	10.dk	20.dk
%0,9 NaCl	%3 NaCl	0,001	0,03	0,001	0,001
%0,9 NaCl	%15 NaCl	0,001	0,001	0,001	0,001
%0,9 NaCl	%5,6 Praziquantel	0,001	0,001	0,001	0,001
%0,9 NaCl	%2 Albendazol	0,001	0,080	0,020	0,001
%3 NaCl	%15 NaCl	0,090	0,040	0,820	0,700
%3 NaCl	%5,6 Praziquantel	0,001	0,001	0,024	0,700
%3 NaCl	%2 Albendazol	0,410	0,650	0,290	0,820
%15 NaCl	%5,6 Praziquantel	0,001	0,001	0,040	1,000
%15 NaCl	%2 Albendazol	0,014	0,014	0,210	0,550
%5,6 Praziquantel	%2 Albendazol	0,001	0,001	0,001	0,540

Maddeler ve zamanlar arasında canlılık oranı bakımından anlamlı farklılık gözlemlendi (sırasıyla $P=0,001$, $P=0,001$). Ayrıca zamanlar ile maddeler arasında interaksiyon etkisi de anlamlı bulundu ($P=0,001$).

5. TARTIŞMA

Hidatik hastalığın profilaksisinde en etkili yöntem hijyen koşullarının iyileştirilmesi, endemik bölgelerde koruyucu tedbirlerin alınması ve risk grubundaki bireyleri hastalık hakkında bilgilendirilmesi ile sağlanabilir.

Kist hidatikte ideal tedavi yöntemi hastanın klinik durumuna ve kist tipine göre seçilmektedir. Ancak bu süreçte kullanılabilir, üzerinde uzlaşılan bir tedavi algoritması yoktur. Bunun için kist hidatik tedavisi algoritmasını belirleyecek yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

Günümüzde çoğu klinikte Gharbi tip 1 ve 2 olgulara pair yapılırken tip 3 ve 4 hastalara cerrahi tercih edilmektedir. Her iki yöntemde de hastalığın nüks oranı istenilen seviyenin üzerindedir.

Kist hidatikte nükslerin önlenmesi için doğru skolisidal maddenin uygun şekilde kullanımı gerekmektedir. Skolisidal ajan tercihinde Türkiye'de her klinik kendi tecrübesine göre skolisidal tercih etmektedir.

Çalışmamızda bu maddelerin in-vitro etkinliği üzerinde durularak öldürücü etkileri incelenmiştir. Skolisidal madde kullanımında önemli bir tercih nedeni olan yan etki profili yeni çalışmalarla incelenmeli, effektivite-yan etki analizi yapılarak ideal skolisidal madde araştırılmalıdır. Ancak bu şekilde cerrahi veya perkütan drenaj sonrası nüks oranlarını düşürmek mümkün olabilir. Kist hidatik nedeniyle opere edilen hastalarda Gharbi sınıflamasına göre kist tipinin nüks ile ilişkisi olmadığı belirtilmiştir (76,77,78). Ancak yaptığımız çalışmada tip 3 ve 4 kist hidatik olgularından alınan kist sıvılarında canlı skoleks sayısının belirgin bir şekilde az olduğunu gördük. Bunlar aynı zamanda Kist sıvılarında safra bulaşı izlenen olgulardı. Bu durum safra yolu açılımı olan hidatik kistlerde nüks oranlarının düşeceğini akla getirirse de literatür bilgileri bunu desteklememektedir (78).

Kist hidatikte sadece medikal tedavi ile kür sağlanması bir başka tartışılabilir konudur. Sadece albendazol verilerek tedavi edilen hastalarda %30 oranında kür sağlandığı,%50 hastada tedaviye net cevap alındığı belirtilmiştir (79).

Taylor ve ark. Yaptığı bir çalışmada albendazol,mebendazol ve praziquantel deneysel kist hidatik oluşturulan gerbillere verilmiş, albendazolun kist büyümesini engellemede mebendazol($p<0.05$) ve praziquantel($p<0.01$) e göre daha etkili olduğu bulunmuştur (80).

Albendazol karaciğerde sitokrom p 450 sistemi tarafından metabolize edilerek aktif bileşikleri olan albendazol sülfoksit ve albendazol sülfona dönüştürülür. Metabolize edilmemiş albendazolün skolisidal etkisi zayıftır. Bu nedenle in-vitro çalışmalarda etkin bulunamayabilir. Ancak albendazolün aktif metabolitlerinin kist içerisindeki konsantrasyonunun artırılması etkili bir yöntem olacaktır.

Sadece praziquantel kullanılarak yapılan çalışmalarda praziquantel kullanımı perioperatif profilaksi ve cerrahi esnasında yayılımı engellemek amacıyla önerilmiştir (81,82).

Başka bir çalışmada intraabdominal hidatozis tanısı olan hastalara preoperatif albendazol ve albendazol + praziquantel kombinasyonu verilmiş, kombine tedavi alan grupta serum ve kist sıvısında albendazol sülfoksit düzeylerinin daha yüksek olduğu, intraoperatif değerlendirmede canlılığını yitirmiş skoleks oranının daha yüksek olduğu saptanmıştır (83).

Alvela, Suarez ve ark. yaptığı başka bir çalışmada preoperatif albendazol ve praziquantel kullanımının anti-parazitik etkisinin daha belirgin olduğu tesbit edilmiştir (84).

Farelerde deneysel kist hidatik oluşturularak yapılan bir çalışmada praziquantel kullanımının metasestodların tegumentlerinde ultrastrüktürel değişiklikler yaparak kist gelişiminin başlangıcında etkili olduğu, metasestodun kistik tabakaları tamamen oluştuktan sonra etkisinin azaldığı bulunmuştur (85). Bu nedenle praziquantel cerrahi yöntemle veya perkütan olarak kiste yapılan invaziv müdahalelerde etkili bir skolisidal ajan olabilir. Bu çalışmada praziquantel.....

Kayaalp ve ark. Yaptığı bir çalışmada farklı konsantrasyonlarda hipertonic salinin etkisini değerlendirdiler.%0.9, %3 ve %6.5 luk salinin 60 dakika boyunca etkili olmadığını, %10, %15, %20, %30 luk salinde skolekslerin tamamının ölmesinin

sırasıyla 75,10,6,3 dakika sürdüğünü tesbit ettiler. Periton yıkanmasında ve hidatik hastalığın nüksünün önlenmesinde hipertonic salinin kullanılmasının güvenli olmadığı sonucuna vardılar (86). Biz yaptığımız çalışmada %3 ve %15 hipertonic salini 20 dakikada etkili bulundu.

İdeal bir solüsyonun özellikleri; hızlı ve tam skolisidal etki, lokal ve sistemik yan etkilerinin olmaması, kolay ulaşılabilirlik ve düşük maliyet olmalıdır. Bu noktadan yola çıkınca henüz ideal bir solüsyon ya düşük skolisidal aktivite veya olumsuz yan etkilerinden dolayı bulunamamıştır.

Bu yüzden skolisidal maddelerin yol açacağı komplikasyonlardan kaçınmak için, kist ile safra yolu ilişkisi olan olgularda ajanın intrakistik uygulanmasından kaçınılması uygundur. Kist kavitesi ile safra yolları arasındaki ilişkinin ortaya konmasında kist içi basınç ölçümü, poş grafisi, per-operatif kolanjiografi gibi yardımcı metodlar kullanılabilir. Aynı zamanda kist sıvısının makroskopik değerlendirmesi de yardımcı olabilir. Kistin safra yolları ile ilişkisi olduğu düşünülen durumlarda kistin skolisidal ajanlar emdirilmiş kompreslerle izolasyonu daha uygun olabilir (87).

Yaptığımız çalışmada praziquantelin en etkili, %15 NaCl nin ikinci en etkili ajan olduğu sonucuna ulaşıldı.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Çalışmamızda %0.9, %3, %15 konsantrasyonlardaki salin solüsyonları,%2 albendazol ve %5.6 praziquantel solüsyonlarının in-vitro skolisidal etkinliğini araştırdık. Yaptığımız çalışma sonuçlarına göre;

- 1- İçerisine safra sıvısı karışan kist hidatiklerde canlı skoleks yoktur veya sayıca azdır.
- 2- Skolisidal ajanların etkinliği zaman ile bağıntılıdır.
- 3-%5,6 praziquantel 10. dakikada, %15 nacl 20. dakikada skolekslerin tamamını öldürmüştür.%0,9 NaCl,%3 NaCl ve %2 albendazol solüsyonları 20. dakika sonunda skoleksleri öldürmede yetersiz olmuştur.
- 3- Praziquantel yeterli skolisidal etkiyi en kısa sürede gösteren ajandır.
- 4- Praziquantel kist hidatiğe karşı başarılı bir ilaç olup intrakaviter uygulamada kullanılabilir.

7. KAYNAKLAR

1-TC Sağlık Bakanlığı İstatistikleri Listesi A 40.122.

2-Townsend CM, Beauchamp RD, Evers BM et al. Sabiston Textbook Of Surgery. Çeviri: Ulusoy NA. Modern cerrahi pratiğin biyolojik temeli. İstanbul: Nobel tıp kitap evi cilt II 2010:1542-1543

3-Kalaycı G. Genel Cerrahi. Nobel Tıp Kitabevi Cilt II 2002: 1103-1109.

4-Schwartz SI, Shires GT, Spencer FC, et al. Principles of Surgery. Çeviri: Karayalçın K. Cerrahinin İlkeleri. Ankara: Antıp A.Ş., 2004: 1416-58.

5-Schwartz SI, Shires GT, Spencer FC, et al. Principles of Surgery. Çeviri: Karayalçın K. Cerrahinin İlkeleri. Ankara: Antıp A.Ş., 2004: 1416-58.

6-Amir-Jahed AK, Fardin R, Farzad A, Bakshandeh K. Clinical echinococcosis. Ann Surg 1975;182(5):541-6.

7-Kurgan H. hidatik kistin cerrahi tedavisinde gümüş nitrat ve tuzlu suyun skolisidal etkilerinin karşılaştırılması. Uzmanlık tezi.Trakya Üniversitesi Tıp Fak.Gen.Cer. AD.Edirne-1988

8-Hızlı F. hidatik kistin cerrahi tedavisinde hidrojen peroksit ve polivinilpirolidon-iyot'un skolisidal etkilerinin karşılaştırılması. Uzmanlık tezi. .Trakya Üniversitesi Tıp Fak.Gen.Cer. AD.Edirne-1988

9-Fischer JE,Bland KI, Mastery Of Surgery. Çeviri:Özmen M. Ankara:Güneş Tıp Kitabevleri cilt 1,2011, 1040-1050

10-Papadimitriou J.Surgical treatment of hydatid disease of the lung.Surgery 1969;66:488-91

11-Milicevic M. Hydatid disease. In:Blugmart LH,editor.Surgery of the liver and biliary tract.2nd ed.Edinburgh:Churchill Livingstone;1994.p.1121-50

12-Thompson RC. Biology and systematics of Echinococcus. In: Thompson RC and Lymberg AJ ed. Echinococcus and Hydatid Disease. London: C.A.B International;1995;1-37

13-Burgos R,Varela A,Castedo E et al.Pulmonary hydatidosis:Surgical treatment and follow up of 240 cases. Eur J Cardiothorac Surg 1999;16:628-35

14-Amman R, Eckert J, Cestodes: Echinococcus. Gastroenterology Clinical N American, 1996; 25: 655-689.

15-Melintaş S. Echinococcus'un yaşam döngüsü ve Epidemiyolojisi.Türkiye Klinikleri J Surg Med Sci 2006,2(9):1-9.

16-Roming T. Epidemiology of echinococcosis. Langenbecks Arch surg 2003;388.209-17.

17-WHO/OIE. Manual on Echinococcosis in humans and animals a public health problem of global concern. Courtsey of the Institute of parasitology, University of Zurich. 2001.

18-Barıs I, Sahin A, Bilir N, Akhan O. Hidatik kist hastalığı ve Türkiyedeki konumu. Türkiye Akciğer Hastalıkları Vakfı Yayını.1.

19-Barıs I, Sahin A, Bilir N, Akhan O. Hidatik kist hastalığı ve Türkiyedeki konumu. Türkiye Akciğer Hastalıkları Vakfı Yayını.1.

20-Thompson, R. C. A., and D. P. McManus.. Towards a taxonomic revision of the genus *Echinococcus*. *Trends Parasitol.* 2002; 18: 452–457.

21-Sayek I. *Temel Cerrahi*. Ankara: Güneş Kitabevi Yayınları; 2004.

22-Barıs I, Sahin A, Bilir N, Akhan O. Hidatik kist hastalığı ve Türkiyedeki konumu. *Türkiye Akciğer Hastalıkları Vakfı Yayını*.1.

23-Craig PS, McManus DP, Lightowers MW, Chabalgoity JA, Garcia HH, Gavidia CM, et al. Prevention and control of cystic echinococcosis. *Lancet Infect Dis.* 2007 Jun;7(6):385-94.

24-Perek S, Sarıbeyoğlu K. Karaciğer hastalıkları. *Cerrahi Gastroenteroloji*, 7. baskı. In: Değerli Ü, Erbil Y, eds. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevi; 2005. p.233-49.

25-Acunas B, Rozanes I, Celik L, Minareci O, Acunas G, Alper A, et al. Purely cystic hydatid disease of the liver: treatment with percutaneous aspiration and injection of hypertonic saline. *Radiology.* 1992 Feb;182(2):541-3.

26-Gharbi HA, Hassine W, Brauner MW, Dupuch K. Ultrasound examination of the hydatid liver. *Radiology.* 1981 May;139(2):459-63.

27-Caremani M, Benci A, Maestrini R, Accorsi A, Caremani D, Lapini L. Ultrasound imaging in cystic echinococcosis. Proposal of a new sonographic classification. *Acta Trop.* 1997 Sep 15;67(1-2):91-105.

28-Akhan O, Ozmen MN, Dincer A, Sayek I, Gocmen A. Liver hydatid disease: long-term results of percutaneous treatment. *Radiology.* 1996 Jan;198(1):259-64.

29-Munzer D. New perspectives in the diagnosis of *Echinococcus* disease. *J Clin Gastroenterol.* 1991 Aug;13(4):415-23.

30-Pekmezci S, Kılıç İE. Kist hidatikte tanı: Görüntüleme yöntemleri, serolojik ve sitopatolojik incelemeler. Türkiye Klinikleri J Surg Med sci 2006, 2(9):45-48.

31-Sbihi Y, Rmiqui A,Rodriguez-Cabezas MN et al. Comparative sensitivityof six serological tests and diagnostic value of ELİSA using purified antigen in hydatidosis. J Clin Lab Anal2001;15:14-8.

32-Kassis AI, Tanner CE. Echinococcus multilocularis: complement's role in vivo in hydatid disease. Exp Parasitol. 1977 Dec;43(2):390-5.

33-Magistrelli P, Masetti R, Coppola R, Messia A, Nuzzo G, Picciocchi A. Surgical treatment of hydatid disease of the liver. A 20-year experience. Arch Surg. 1991 Apr;126(4):518-22; discussion 23.

34-Mentes A. Hydatid liver disease: a perspective in treatment. Dig Dis. 1994 May-Jun;12(3):150-60.

35-Ören D. Kistik ekinokokkoz. İn: Emre A, ed. Hepatopankreatobiliyer Cerrahi, İstanbul: İstanbul Tıp Kitabevi; 2009. s.103–17.

36-Fischer JE,Bland KI, et al. Mastery of surgery. Çeviri:özmen m. ankara:güneş tıp kitabevleri cilt 1,2011, 1040-1050

37-Saimot AG. Medical treatment of liver hidatioidosis. World J Surg 2001;25:15-20.

38-Menezes da silva A. Hydatid cystof the liver- criteria for the selection appropriate treatment. Acta Trop 2003;85:237–42.

39-Mc Manus DP, Zhang W, Li J, Bartley PB. Echinococcosis. Lancet 2003; 362:1295-1304.

40-Khuroo MS, Wani NA, Javid G, et al. 1997. Percutaneous drainage compared with surgery for hepatic hydatid cysts. *N. Eng. J. Med.* 337:881-887.

41-Filice C, Brunetti E, Bruno R, Crippa FG, and WHO Informal Working Group on Echinococcosis: PAIR Network. 2000. Percutaneous drainage of echinococcal cysts (PAIR-puncture, aspiration, injection, reaspiration): results of a worldwide survey for assessment of its safety and efficacy. *Gut* 47:156-157.

42-Göksoy E, Düren M. Operative Therapie des Echinococcus granulosus (cysticus). *Chirurg* 2000; 71:21-29.

43-Dervenis C, Delis S, avgerlos C. Changing concepts in the management of liver hydatid disease. *J Gastrointest Surg.* 2005 Jul-Aug;9(6):869-77.

44-Sayek İ, Yalın R, Saraç Y. Surgical treatment of hydatid disease of liver. *arch surg* 1980; 115: 847-850.

45-Sayek İ, Temel Cerrahi. Güneş Yayınları Üçüncü Baskı 2004; 132: 1317-1324.

46-Sayek İ, Onat D. Diagnosis and treatment of uncomplicated hydatid cyst of the liver. *World J Surg* 2001; 25:21-7.

47-Khoury G, Abiad F, Geagea T, Nabout G, Jabbour S. Laparoscopic treatment of hydatid cysts of the liver and spleen. *Surg Endosc* 2000; 14:243-245

48-Ertem M, Karahasanoglu T, Yavuz N, Ergüney S. Laparoscopically treated liver hydatid cysts. *Arch Surg* 2002 Oct;137(10):1170-3.

49-Kapan M, Yavuz N, Kapan S, Polat S, Goksoy E. Totally laparoscopic pericystectomy in hepatic hydatid disease. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A* 2004;14:107-1092; 137:1170-1173.

50-Goksoy E, Saklak M, Saribeyoglu K, Schumpelick V. Chirurgische Therapie bei Echinococcus-Zysten der Leber. *Chirurg* 2008; 79:729-737.

51-Besim H, Karayalçın K, Hamamcı O ve ark. Scolicidal agents in hydatid cyst surgery. *HPB Surgery* 1998; 10: 347-351.

52-Sarıbeyoğlu K. Kılıç İE. Kist hidatikte peroperatuvar skolosidal madde kullanımını ve medikal tedavi. *Türkiye Klinikleri J Surg Med sci* 2006,2(9).45-48.

53-Mc Manus DP, Zhang W, Li J, Bartley PB. Echinococcosis. *Lancet* 2003; 362:1295-1304.

54-Besim H, Karayalçın K, Hamamcı O, et al. Scolicidal Agents in Hydatid Cyst Surgery. *H.P.B.Surg.* 1998; 10:347-351

55-Kayaalp C, Balkan M, Aydın C, et al. Hypertonic saline in hydatid disease. *World J. Surg.*2001; 25:975-979

56-Albi A, Baudin F, Matmar M, et al. Severe hypernatremia after hypertonic saline irrigation of hydatid cysts. *Anesth. Analg.* 2002; 95:1806-1808

57-Krige JE, Millar AJ, Rode H, et al. Fatal hypernatraemia after hypertonic saline irrigation of hepatic hydatid cysts. *Pediatr. Surg. Int.* 2002; 18: 64-65

58-Coskun I, Irfanoglu ME, Uzunkoy A, et al. The effects of scolicidal solutions on the biliary ducts. *Cagdas J. Surg.* 1992; 6: 158-161

59-Sahin M, Eryilmaz R, Bulbuloglu E. The effect of scolicial agents on liver and biliary tree(experimental study). J. Invest. Surg. 2004; 17: 323-326

60-Karayalcin K, Besim H, Sonisik M. et al. Effect of hypertonic saline and alcohol on daughter cyst viability in hepatic disease. Eur J Surg, 1999; 165:1043-1044.

61-Katz N,Rocha R, Chaves A. preliminary trials with praziquantel human infections due to schistosoma mansoni. Bull World Healt Organ 1979;57:781-785

62-Davis A, Biles JE, Ulrich AM. İnitial experiances with praziquantel in the treatment of human infection due to schistosoma haematobium. Bull World Healt Organ 1979;57:773-779

63-Ishizaki T, Kamo E, Boehme K. Double blind studies of tolerance to praziquantel in Japanese patients with Schistosoma Japonicum infections. Bull. World Healt Organ 1979;57:787-791

64-Hökelek m, Erzurumlu k, Uyar Y, Birinci A. Skolisidal bir ajan olarak praziquantelin Echinococcus granulosus protoskoleksleri üzerine etkisi. Türk Hij. Den. Biol. Derg. 1999;56:129-134

65-Dykes PW, Marriner S. Et al. Albendazole :objektive evidence of response in human hydatid disease JAMA 1985;253:2053-2057

66-WHO Informal working group on echinococcosis. Guidelines for treatment of cystic and alveoler echinococcosis in humans. Bull WHO 1996;74:231-242

67-Sielaff TD, Taylor B, Langer B. Recurrence of hydatid disease. World J Surg 2001;25:83-6.

68-Sielaff TD, Taylor B, Langer B. Recurrence of hydatid disease. *World J Surg* 2001;25:83-6.

69-Goksoy E, Saklak M, Saribeyoglu K, Schumpelick V. Chirurgische Therapie bei Echinococcus-Zysten der Leber. *Chirurg* 2008; 79:729-737.

70-Sayek I, Tirnaksiz MB, Dogan R. Cystic hydatid disease: current trends in diagnosis and management. *Surg Today*. 2004;34(12):987-96.

71-El Malki HO, El Mejdoubi Y, Souadka A, Zakiri B, Mohsine R, Ifrine L, et al. Does primary surgical management of liver hydatid cyst influence recurrence? *J Gastrointest Surg* 2010;14:1121-7.

72-Temiz A. kliniğimizde cerrahi olarak tedavi edilen kist hidatik olgularında nüks oranları ve nüse etkili olan faktörlerin belirlenmesi. Uzmanlık Tezi. Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı. Erzurum-2011

73-Pekmezci S, Saribeyoğlu K. Karaciğerin Kist Hastalığında Nüks ve tedavisi. *Türkiye Klinikleri J Gen Surg-Special Topics* 2010;3(2).69-74.

74-Milicevic M, Saidi F, Sayek İ. Karaciğer kist hidatigi. In: Sayek İ, editor. *Temel cerrahi*. 3rd ed. Ankara: Güneş Tıp Kitapevi; 2004. s. 1317-24.

75-Bülbüller N, İlhan YS, Kırkıllı C, et al, The Results Surgical Treatment For Hepatic Hydatid Cyst In Endemic Area, *Turk J Gastroenterol* 2006; 17 (4): 273-278.

76-El Malki HO, El Mejdoubi Y, Souadka A, Zakiri B, Mohsine R, Ifrine L, et al. Does primary surgical management of liver hydatid cyst influence recurrence? *J Gastrointest Surg* 2010;14:1121-7.

77-Kapan M. Karaciğer Hidatik Hastalığında Postoperatif Nüks Sorunu: Neden ve Çözümleri. *Çağdaş Cerrahi Dergisi*. 2004;18(4):180-188

78-Kapan M. Karaciğer Hidatik Hastalığında Postoperatif Nüks Sorunu: Neden ve Çözümleri. Çağdaş Cerrahi Dergisi. 2004;18(4):180-188

79-Brunetti E. Echinococcus hydatid cyst treatment& management. medscape.com/article/216432-treatment

80-Taylor et al. Comparison of albendazole, mebendazole and praziquantel chemotherapy of eccinococcus multilocularis in a gerbil model. Gut.1989 oct;30(10):1404-1405

81-Morris DL, Taylor DH, Daniels D et al. Determination of the minimum time of praziquantel therapy required for the in vitro treatment of protoscoleces of Echinococcus granulosus. J Helminthol. 1988; 62:10-4. [PubMed 3372974]

82-Anon. Drugs for parasitic infections. Med Lett Drugs Ther. Aug 2004. From the Medical Letter website .

83-Cobo F, Yarnoz C, Sesma B, Fraile P, Aizcorbe M,Trujillo R. Albendazole plus praziquantel versus albendazole alone as a pre-operative yreatment in intra-abdominal hydatidosis caused by echinococcus granulosus. Tropical medicine and international healt,volume 3 no 6 pp 462-466 june 1998

84-Alvela-suarez et al. Safety of the combined use of praziquantel and albendazole in the treatment of human hydatid disease. Am.j.trop.med.hyg.,90(5),2014,pp.819-822

85-Urrea-paris MA. Et al. Relationship between the efficacy of praziquantel treatment and the cystic differantion in vivo of echinococcus granulosus metacestode. Parasitol res. 2002 jan;88(1):26-31.

86-Kayaalp C, Balkan M, Aydın C, Özgürtaş T, Tanyüksel M, Kırımoglu M. Hypertonic saline in hydatid disease. World j surg. 2001;975-979

87-Eyüpođlu Burhan, Dođanay Mutlu, Reis Erhan, Yüksek Yunus Nadi, Kulaçođlu Sezer, Kama Nuri Aydın. The effects of scolisidal agents on hepatopankreatobiliary system "an experimental study" 1999, volume 10, no 3,page 280-286

