

TC
HARRAN ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GENEL CERRAHİ ANABİLİM DALI BAŞKANLIĞI

KARACİĞER KİST HİDATİĞİ HASTALIĞINDA KİSTİN SAFRA YOLLARI İLE
İLİŞKİSİNİ BELİRLEMEDE TÜMÖR MARKERLARI VE BİYOKİMYASAL
DEĞERLERİN KATKISI

Dr. Reşat DOĞAN

Genel Cerrahi Anabilim Dalı

Uzmanlık Tezi

TEZ YÖNETİCİSİ
Yrd. Doç. Dr. Fahrettin YILDIZ

ŞANLIURFA

2009

TC
HARRAN ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GENEL CERRAHİ ANABİLİM DALI BAŞKANLIĞI

KARACİĞER KİST HİDATİĞİ HASTALIĞINDA KİSTİN SAFRA YOLLARI İLE
İLİŞKİSİNİ BELİRLEMEDE TÜMÖR MARKERLARI VE BİYOKİMYASAL
DEĞERLERİN KATKISI

Dr. Reşat DOĞAN

Genel Cerrahi Anabilim Dalı

Uzmanlık Tezi

TEZ YÖNETİCİSİ
Yrd. Doç. Dr. Fahrettin YILDIZ

ŞANLIURFA

2009

TEŞEKKÜR

Mesleğimi öğrenme ve geliştirme safhalarında yardımlarını benden esirgemeyen hocam Prof. Dr. Ali Uzunköy , Yrd. Doç. Dr. Alpaslan Terzi, Yrd. Doç. Dr. Fahrettin Yıldız, Yrd. Doç. Dr. Abdullah Özgönül' e ve şu an aramızda bulunamayan Doç. Dr. Ömer Faruk Akıncı, Doç. Dr. Ali Coşkun ve Yrd. Doç. Dr. Sacid Çoban' a sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Her zaman birlikte çalışmaktan büyük keyif aldığım çok değerli doktor arkadaşlarım Dr. Ethem Bahri Anlı, Dr. Metin Yalçın, Dr. Murat Kaya, Dr. Osman Bardakçı, Dr. Sadık Eryılmaz, Dr. Murat Soyalp Dr. İsmail Çetinkaya ve Dr. Bekir Kurt'a servis sorumlu hemşiresi Arzu Oler, ameliyathane hemşiresi Yıldız Elmas ve tüm hemşire ve personel arkadaşlara sonsuz teşekkür ederim.

Şu an aramızda olmayan Uz. Dr. Serdar Boztekin, Uz. Dr. Sertaç Yazar ve Uz. Dr. Murat Öz'e katkılarından dolayı ayrıca teşekkür ederim.

Bugünlere gelmemde büyük emekleri olan, maddi ve manevi desteklerini esirgemeyen ve haklarını hiçbir zaman ödeyemeyeceğim sevgili babama, anneme ve kardeşlerime sonsuz sevgi, saygı ve şükranlarımı sunarım.

Uzmanlık süresince bana manevi desteklerini esirgemeyen sevgili eşim Medine ve oğlum Civan Heja'ya sonsuz minnetlerimi sunarım

Dr. Reşat Doğan

İÇİNDEKİLER

1-GİRİŞ

2-GENEL BİLGİLER

2-1- Karaciğer Kist Hidatiği

2-2- Karaciğer Kist hidatiği'nde Epidemiyoloji

2-3- Parazitin Yaşam Döngüsü

2-4- Karaciğer Kist Hidatiğinde Tanı

2-5- Karaciğer kist hidatiğinde klinik bulgular

2-6- Karaciğer kist hidatiğinde komplikasyonlar

2-6-1- Safra yollarına açılma

2-6-2- Rüptür

2-6-2-1- Rüptürde tedavi

2-6-3-Enfeksiyon

2-6-4- Allerjik reaksiyonlar

2-6-5- Kitle etkisi

2-6-6- Nefropati

2-7- Karaciğer kist hidatiğinde tedavi

2-7-1- Cerrahi tedavi

2-7-2- Perkütan Tedavi

2-7-3- Medikal Tedavi

2-8- Karaciğer kist hidatiğinde skolisidal madde kullanımı

3-TÜMÖR BELİRTEÇLERİ

3-1- Alpha-Fetoprotein(AFP)

3-2- CA 19-9

4- MATERYAL METOT

5- BULGULAR

6-TARTIŞMA

7-KAYNAKLAR

KISALTMALAR

ERCP: Endoskopik retrograt kolanjiopankreatikografi

AFP: Alpha-fetoprotein

BT: Bilgisayarlı tomografi

USG: Ultrasonografi

MR: Manyetik rezonans

MRCP: Manyetik rezonans kolanjiopankreatikografi

IFAT: İndirekt immünofluoresans

ELISA: Enzyme-linked immunosorbent assay

IHA: İndirekt hemaglutinasyon

ALT: Alanin transaminaz

AST: Aspartat transaminaz

GGT: Gama glutamil transferaz

ALP: Alkalen fosfataz

ÖZET

KARACİĞER KİST HİDATİĞİ HASTALIĞINDA KİSTİN SAFRA YOLLARI İLE İLİŞKİSİNİ BELİRLEMEDE TÜMÖR MARKERLARI VE BİYOKİMYASAL DEĞERLERİN KATKISI

Karaciğer kist hidatiği endemik bölgelerde önemli bir halk sağlığı sorunudur. Karaciğer kist hidatiğinde en önemli problem kistin safra yollarına açılmasıdır. Bu çalışmada karaciğer kist hidatiği hastalığında kistin safra yolları ile ilişkisini belirlemede biyokimyasal parametrelerin ve tümör markerlarının etkinliği araştırıldı.

Bu çalışmada hastanemiz genel cerrahi kliniğinde Karaciğer Kist Hidatiği tanısıyla opere olan yaşları 15-72 arasında değişen toplam 65 hasta değerlendirildi. Çalışma için etik kurul onayı alındı. Hastalardan 2 ayrı tüpe 5 cc kan alındı. Biyokimya laboratuvarında hastalardan alınan kan örneklerinden total bilirubin, direk bilirubin, alanin transaminaz(ALT), aspartat transaminaz(AST), gama glutamil transferaz(GGT), alkalin fosfataz(ALP), alpha fetoprotein(AFP) ve CA 19-9 çalışıldı. Hastalar safra yolu ile ilişkili olanlar ve safra yolu ile ilişkili olmayanlar olarak iki gruba ayrıldı. İki grup arasında değerler karşılaştırıldı.

İki grup arasında AFP değerleri safra yolu ile ilişkili olan hastalarda istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu. Diğer parametrelerde anlamlı bir fark tespit edilmedi.

Sonuç olarak karaciğer kist hidatiği hastalığında kistin safra yolu ile ilişkisini belirlemede GGT ve AFP' nin etkili olduğunu tespit ettik.

Anahtar Kelimeler: Hidatik Ekinokok, Bilier Fistül, Tümör Marker, Alfa Fetoprotein, CA 19-

ABSTRACT

THE CONTRIBUTION OF THE TUMOR MARKERS AND THE BIOCHEMICAL PARAMETERS ON THE PREDICTION OF HYDATID DISEASE WITH CYSTOBILIARY COMMUNICATION

Hydatid disease of the liver remains an important health problem in endemic areas. Biliary fistulisation represent an important complication of hydatit disease. In this study we aimed to investigate the efficiency of tumor markers and biochemical parameters on determination of cystobiliary fistula. In this study 65 patients with age of 15 to 72, who had surgery in general surgery department of our hospital for hydatid liver disease were analyzed prospectively. Ethical approval was obtained from the ethics committee. Blood were taken from the patient with a volume of 5 cc to two different tubes. These blood samples were analyzed for total bilirubine, direct bilirubine, Alanine transaminase (ALT), gamma glutamyl transferase (GGT), alkaline phosphatase (ALP), eosinophil, alpha fetoprotein (AFP) and CA 19-9. The patients were assigned to two groups: 1- Hydatid disease patiends with cystobiliary comminication 2- Hydatid disease patiends without cystobiliary comminication The parameters in the groups were compared.

The GGT and AFP levels of the patients with cysto-biliary communication were increased and statistical significance was found. The increase in other parameters were higher but there were no statistical significance.

As a conclusion, AFP levels may be efficient on determining the cysto biliary communication in the patient with hydatid disease.

Key Words: Hepatic Echinococcosis, Biliary Fistula, Tumor Markers, Alpha Fetoproteins
CA 19-9

1-GİRİŞ

Karaciğer hidatik kisti endemik bölgelerde önemli bir sağlık problemidir. Gelişmekte olan ülkelerde paraziter hastalıklar önemli bir halk sağlığı sorunudur. Kistik ekinokok Türkiye'deki en önemli paraziter hastalıktır (1).

Karaciğer kist hidatiği genellikle asemptomatiktir. Hastalık rüptür veya safra yollarına açılma gibi komplikasyonlar ve kitle etkisine bağlı bulgularla semptom verir (2).

Karaciğer hidatik kistinin tedavisi cerrahidir. Marsupiyalizasyon ve kist drenajı gibi klasik metotlar; yüksek disseminasyon, rekürrens, enfeksiyon ve biliyer fistül gelişme riski taşırlar. Perikistektomi ve parsiyel hepatektomi gibi modern cerrahi yöntemler bu tür komplikasyonları azaltmıştır. Bununla birlikte bu prosedürler seçilmiş hastalara(periferik yerleşimli veya pedinküle kistleri olan hastalar) uygulanabilir (2,3).

Mebendazol ve albendazol ile yapılan medikal tedavi alternatif tedavi olmakla birlikte bu ilaçlarla yapılan tedavinin başarı oranı düşük olup tek başına küratif değildir (3).

Son yıllarda yapılan perkütan aspirasyon ve skleroterapi karaciğer kist hidatiği hastalarında seçilmiş vakalarda uygulanmaktadır.

Karaciğer kist hidatiği'nde en önemli sorun kistin safra yollarına açılmasıdır. Cerrahi tedavisinde en önemli komplikasyon ise biliyer fistüldür. Kistin safra yollarıyla ilişkili olması uygulanacak cerrahi prosedürü değiştirmekte ve cerrahi sonrası komplikasyonların oluşumu üzerinde önemli etki yapmaktadır. Bu nedenle kistobiliyer ilişkisinin preoperatif olarak bilinmesi postoperatif safra fistülü gelişimini önlemede çok önemlidir.

Bu çalışmamızda AFP ve CA 19-9 düzeyinin ve biyokimyasal parametrelerin kistobiliyer ilişkisinin preoperatif belirlenmesinde etkinliği araştırıldı.

2-GENEL BİLGİLER

2-1- Karaciğer Kist Hidatiği

Hidatitoz çok eski yıllardan beri bilinen ve hipokrat tarafından “içi su dolu karaciğer” olarak tanımlanan bir hastalıktır. Ekinococcus kelimesi ilk olarak 1801 yılında Rudolphy tarafından kullanılmış, Sieboldt ve Haubner 1853’te parazitin yaşam siklusunu ortaya koymuş ve Krabbe ve Finsen 1862’de köpeklerden bulaşan bir hastalık olduğunu göstermişlerdir.

Hastalığa bilinen 4 Echinococcus türü neden olmaktadır. Bunlar

- Echinococcus granulosus
- Echinococcus multilocularis
- Echinococcus oligarthrus
- Echinococcus vogeli’ dir (4,5,6).

Kist hidatik hastalığı her yaşta görülebilmesine karşın genç erişkinlerde daha siktir. Cinsiyet ayırımı görülmemektedir. Kırsal kesimde, hayvancılıkla uğraşanlarda ve özellikle kontrolsüz hayvan kesiminin yaygın olduğu toplumlarda daha sık görülür (5).

Echinococcus Granülosus’un olgun formu köpek, kurt, çakal gibi vahşi hayvanların ince barsaklarında, larva formu koyun, keçi, sığır, domuz gibi evcil ve yabani memelilerde, ayrıca insanda başta karaciğer ve akciğer olmak üzere çeşitli organ ve dokularda bulunmaktadır (5,7).

2-2- Karaciğer Kist Hidatiği'nde Epidemiyoloji

Kist hidatik hastalığı tarım ve hayvancılığın yaygın olduğu ülkelerde endemik olarak görülmektedir. Akdeniz ülkeleri, Ortadoğu, Uzakdoğu, Güney Amerika, Avustralya ve Doğu Afrika hastalığın yoğun olarak rastlandığı bölgelerdir (7). Hastalığın yayılımında hijyenik koşulların büyük önem taşıması nedeniyle sağlık koşulları iyi olan ve veteriner hekimlik hizmetlerinin iyi olduğu bölgelerde hastalığın rastlanma sıklığı azalmaktadır. Ülkemizde özellikle Güneydoğu Anadolu Bölgesi'nde sık görülen bir paraziter hastalıktır. Son yıllarda yoğun görülen köyden kente göç nedeniyle gelişmiş batı kentlerinde de hastalık prevalansı giderek artmaktadır (8,9).

Tüm dünya ülkeleri hastalıktan korunma amaçlı programlar yapmayı amaçlamaktadır. Hastalığın kontrolsüz hayvan sürüleri ile bir ülkeden diğerine geçişi olasıdır. Bu nedenle programlar komşu ülkeler ile eşgüdümlü yapılmaktadır (9,10).

2-3- Parazitin Yaşam Döngüsü

Cystic Echinococcosis (Kist Hidatik) erişkini köpeklerin ince barsaklarında yaşayan *Echinococcus granulosus*'un larva formlarının (metacestot) sebep olduğu zoonotik bir enfeksiyondur (4).

Ekinokok cinsine ait türlerin evrimleri için biri kesin konak diğeri ara konak olmak üzere iki ayrı memeli konağa ihtiyaç duyar. Parazitin erişkin formunun geliştiği kesin konaklar (köpek, kurt, çakal, tilki); bu parazitin içi yumurta dolu segmentleri ve serbest haldeki yumurtalarını dışkıları ile çıkarırlar. Bu yumurtalar dışarıda uzun süre enfektif kalırlar. Ara konak olan memeliler (koyun, sığır, insan) yiyecek ve içeceklerle bu yumurtaları aldıklarında enfekte olurlar. Mide ve ince barsaklara gelen yumurtalar onkosfer enzimler yardımı ile keratinize embriyofordan çıkar, ince barsak duvarını delerek venler ile pasif olarak karaciğere taşınır. Karaciğere yerleşebileceği gibi burdan genel dolaşıma geçerek akciğer, dalak, kas, beyin, kemik ve diğer organlara yerleşebilir (3,4,6).

Gelişimini sürdürerek 15 gün içinde metasestot(kist hidatik) adı verilen kesemsi bir oluşum haline gelir. Hidatik kist en içte germinal tabaka, bunun dışında kutiküller tabakadan oluşan, içi antijenik özellikte sıvı ile dolu bir yapıdır. Bu kese ayrıca konağın geliştirdiği adventisia adı verilen bir bağ doku ile çevrelenmiştir. Kistin büyümesi insanda yıllar alır. Gelişme uygun organda beş yılda 10 mm, yıllar içerisinde 15-20 cm'lik bir çapa ulaşır.

Ekinokok türlerinin iki tipi insanda hastalık yapar. Bunlardan en yaygın olanı kistik ekinokokus adı verilen *Echinococcus granulosus* 'dur. Diğer tür ise kesin konağı olan tilkilerin barsaklarında yerleşen *Echinococcus multilocularis*'tir. Bu parazitin larvası alveolar kist adını alır, ve ara konakları tarla farelerinde gelişerek biyolojik evrimini sürdürür. *Echinococcus multilocularis* yumurtalarını su ve gıdalarla alan insanların, başta karaciğer olmak üzere akciğer, dalak, böbrek vb. organlarda alveolar kistler gelişir (4,5,7).

Echinococcus granulosus parazitinin erişkin solucanı sadece 0.5-1.0 santimetredir. Bu solucanların çoğu köpek, tilki ve kurt gibi et yiyen hayvanların barsak mukozasına yapışıktır. Bu kesin konakçılar hasta değildirler. Bu hayvanlar her dışkılama ile milyonlarca yumurta etrafa saçarlar. Bu yumurtalar 35 mikron çapında olduklarından gözle görülmezler. Bir dış tabaka ile iyi korunarak her iklim şartında aylarca canlılığını korurlar. Bu yumurtalar deterjan sıvılarına karşı dirençlidirler. Koyun ve diğer ot yiyen hayvanların kontaminde otu veya insanın kontamine sebze veya meyveleri yemeleri ile parazit için ara konakçı olurlar. İnhalasyon yolu ile bulaşabileceği gibi kistin asıl bulaşma yolu sindirim sistemi ile olur (4,5,7,11,12).

Ara konakçıda alınan yumurtalar üst intestinal sistemin mukozasından geçerek portal venöz sisteme katılırlar. Bu yumurtaların çoğu karaciğere gelir ve çok azı karaciğer sinüzoidlerinden geçerek akciğere gider. Bunlarında bir kısmı pulmoner yolu geçerek sistemik dolaşıma katılır ve tüm dokulara yayılabilir. Parazit yumurtası tutulduğu son organda larval döneme değişim gösterir ve tipik bir hidatik kist gelişir (4,5,7,11,12).

Ara konakçıda gelişen bu kistin içi berrak bir sıvı ile doludur. Renksiz,kokusuz ve alkali olan bu suyun özgül ağırlığı 1008-1015 dir. Bu sıvıya kaya suyu denir. Kaya suyunda skoleks veya protoskoleks denilen milyonlarca küçük larvalar yüzer. Skoleks yumurtanın 3 misli büyüklüğündedir ve bunlar birleşerek hidatik kumu oluştururlar. Skoleksler bu ortamda sonsuza kadar çoğalabilirler. Hidatik kisti olan koyun karaciğerinin köpekler tarafından yenilmesi ile skolekler köpek barsağında erişkin solucana dönüşür ve böylece parazitin yaşam döngüsü tamamlanmış olur (4,5,7,12).

Yumuşak doku organlarının tümünde hidatik kist yapısı kemik hariç aynıdır.

Kistin en dış tabakası perikisttir. Perikist basıya uğramış konakçı dokusundan oluşur. Kisti koruyan bu tabaka aynı zamanda kapiller ağı ile beslenmesini de sağlar. Nadiren birkaç milimetreyi geçen kalınlıktadır. Perikistin iç kısmındaki laminer mebran ikinci tabakayı

oluşturur. Beyaz renkte olan bu tabaka 1-2 mm kalınlıkta olup kolayca parçalanabilir. Perikist ve laminar membran tüm yüzeyde temas halinde oldukları için konakçıdan parazite besleyiciler ve oksijen osmoz ile geçer. Ancak aradaki bu ilişki iki tabaka arasına sıvı veya havanın girmesi ile ortadan kalkar.

Laminer membranın iç yüzeyini germinatif membran örter. Bu tabaka çok ince olup bir hücre kalınlığındadır. Germinatif membran yüzeyinde sayısız skoleksler gelişir. Bu skoleksler kist içindeki izotonik ve antijenik sıvı içine düşerler. Bazen sıvı içinde kız vezikülleri gelişebilir (13).

Skolekler üretildikçe daha fazla hidatik sıvı salgılanır ve kist giderek büyür. Bu büyüme ile kist içi basınç 100 cm H₂O'ya kadar çıkabilir. Bu kistler yılda ortalama 1 cm kadar büyürler.

2-4- Karaciğer Kist Hidatiğinde Tanı

Hastalığın tanısı kuşku duyma ile başlar. Özellikle kist hidatik hastalığının endemik olduğu bölgelerde yaşayan veya o bölgelerden göç etmiş olanlarda sağ üst kadran ağrısı veya sağ üst kadranda ele gelen kitle varlığında öncelikle bu hastalık düşünülmelidir (9).

Kist bası belirtileri gösterene kadar büyüdüğü zaman tanı kolaylaşır. Hastaların büyük bir kısmı asemptomatik olup, fizik muayene genellikle tanıya yardımcı olmaz. Olguların %30'unda periferik kanda eozinofili görülebilir (14). Hidatidozda parazitolojik tanı; ameliyat veya ince iğne biyopsisi gibi yollarla elde edilen kist sıvılarında kroşe ve skolekslerin mikroskop ile kist membranlarının histolojik yapısının makroskobik ve mikroskobik muayenesi ile olmaktadır.

Bununla beraber kist hidatik içinde her zaman kız veziküller gibi özgün histolojik materyaller olmayabilir. Steril kist adı verilen bu durum özellikle sığırlarda sık görülmekte ve tüm kistlerin % 90'ını oluşturmaktadır. Ancak bu durumda steril kistin duvarı histolojik olarak incelenirse yine hidatik kiste özgü olan germinatif, laminer ve perikist tabakaları gözlenmektedir.

Kist hidatik tanısında görüntüleme yöntemleri büyük oranda tanı koydurucu değerdedir. Direkt karın grafisinde kist bölgesinde kalsifikasyon ve sağ diyafragma yüksekliği kistin indirekt bulgularıdır.

Günümüzde ultrasonografi gerek ucuz ve kolay uygulanabilirliği, gerekse yüksek tanı değeri nedeniyle ilk tercih edilmesi gereken görüntüleme yöntemidir. Lezyonun kistik yapısı, kız veziküllerinin varlığı, hidatik kumunu göstermesi nedeniyle tanı koydurucudur. Gharbi tarafından morfolojik özelliklerine göre yapılan sınıflama günümüzde yaygın olarak kullanılmaktadır. Bu sınıflamaya göre, karaciğer hidatik kistleri beş ana tipte tanımlanmış olup, bu tipler;

Tip-I : Basit sıvı kolleksiyonu

Tip-II: Membran ayrışması gösteren kistik yapı

Tip-III: Kız veziküller içeren kistik yapı

Tip-IV: Heterojen eko yapısı gösteren hidatik kist(solid komponenti olan)

Tip-V: Kalsifiye kalın duvarlı hidatik yapıdır.

Klinik bulguların göz önüne alınmadığı bu sınıflamada lezyon radyolojik olarak tarif edilmekte, ancak safra yolu iştiraki ve çevre organ basısı gibi bulgular değerlendirilmemektedir. Bunun yanında evre 5 kalsifiye kistler inaktif olarak tanımlanmakta iken, cerrahi girişim sırasında ileri kalsifiye lezyonlarda bile, canlı kist elemanlarına rastlanmaktadır. Bu da Gharbi sınıflamasının zayıf yanını oluşturmaktadır (9,15).

Bilgisayarlı tomografi (BT) tanıda ultrasonografinin bulgularını destekleyen ve güçlendiren bir inceleme yöntemidir. BT ile kistlerin yerleşimi, çap ve tam sayısı net olarak görüntülenmektedir. Bunun yanında büyük damarlar ile olan ilişki hakkında ayrıntılı bilgi edinilmektedir. Bu da özellikle multipl veya komplike kistlerin cerrahi girişimi sırasında büyük yarar sağlamaktadır (9,15).

Manyetik rezonans (MR) incelemenin USG ve BT'ye tanısal üstünlüğü bulunmamaktadır.

Sarılık ve kolanjit bulguları olan hastalarda Endoskopik Retrograt Kolanjiopankreatikografi (ERCP) yapılmalıdır. ERCP ile safra yolu içindeki kist materyali görülüp çıkartılabileceği gibi kistin safra yoluna basısı ve iştiraki de gösterilebilir.

Safra yollarını ortaya koyan bir diğer yöntem ise MR-kolanjiografidir (MRCP). Bu şekilde safra yollarındaki genişleme ve kist materyali görüntülenebilmektedir. Tedavisel işlem yapılamaması MRCP' nin dezavantajını oluşturmaktadır (9,15).

Radyolojik inceleme yöntemlerindeki gelişmeler sonucu laboratuvar tetkiklerinin tanı değeri giderek azalsa da, serolojik testler hasta olguları saptamak, asemptomatik kist taşıyıcılarını belirlemek ve hastalığın toplumdaki sıklığını göstermek amacıyla kullanılabilir.

Buna ek olarak serolojik testler, olguların tedaviye verdikleri yanıtın izlenmesinde de kullanılabilir.

Kist hidatikte serolojik yöntemlerin uygulanması 1906 yılında Ghedini, 1908 yılında Ymaz-Apphatic ve Lorentz ile yine aynı yılda Weinberg ve Parvu tarafından kompleman birleşmesi yönteminin kullanılmasıyla başlamış ve daha sonra çeşitli immünolojik yöntemler geliştirilmiştir. Anti-ekinokok antikorlarının tespiti için indirek hemaglutinasyon (IHA), indirek immünofluoresans (IFAT), lateks aglutinasyon, solid faz radyoimmünoassay, immünoelektroforez, counter immünoelektroforez ve ELISA (Enzyme-linked immunosorbent assay) gibi teknikler kullanılabilirken, ekinokok antijenlerinin tespiti için koaglutinasyon, counter-current immünoelektroforez ve ELISA kullanılmaktadır. Antikorlar cerrahi rezeksiyondan sonra bile uzun yıllar sebat edebileceğinden aktif veya yeni enfeksiyonu araştırmak açısından ekinokok antijenlerine bakılması daha doğrudur. Ancak kist hidatikli hastaların % 33-85'inde serumda ekinokok antijenleri gösterilebilmiştir (16-21).

2-5- Karaciğer Kist Hidatiğinde Klinik Bulgular

Kist hidatik hastalığı olan hastalar genellikle sağlıklı görülürler. Basit, komplike olmayan kistler genellikle sessiz seyredeler ve herhangi bir belirti vermezler.

Karaciğer kist hidatiğinin klinik bulguları kistin yerleşimi, çapı, evresi ve özellikle komplike olmasına yani biliyer iştirak veya enfeksiyon varlığına bağlıdır. Özellikle küçük çaplı kistler yıllarca asemptomatik kalır ve ancak rutin incelemeler, başka nedenlerle yapılan ultrasonografi veya tomografi gibi görüntülemeler sırasında veya otopside saptanır (9).

Kist ekinokok hemen her organa yerleşebilir. En sık karaciğer (%75) olmak üzere, akciğer (%15), dalak(%0.8-%8), böbrek (%3), santral sinir sistemi, kemik, kalp, kas dokusu primer yerleştiği yerler arasındadır. Semptom ve bulguları tutulan organa, yerleşim yerine, komşu yapılara etkisine, rüptürü sonucu komplikasyonlarına, sekonder enfeksiyonuna, oluşturduğu immünolojik reaksiyonlara bağlı ortaya çıkabilir (9).

Karaciğer kist hidatiği %40-60 oranında asemptomatiktir. En sık semptomu karın ağrısıdır. Ağrı hastaların yaklaşık olarak %60 kadarında görülür. Kistin çapı büyüdükçe karın sağ üst kadranda künt bir ağrı ortaya çıkarmaktadır. Bunun dışında kist kavitesinde enfeksiyon geliştiğinde o bölge daha ağrılı ve muayene ile duyarlı hale gelir (9).

Ani başlayan şiddetli karın ağrısı periton boşluğuna rüptürü düşündürmelidir. Bu tabloya genellikle anafilaksi bulguları da eşlik etmektedir. Hidatik sıvısının antijenik özelliği nedeniyle periton boşluğuna açıldığı zaman hafif ürtikerden ağır anaflaktik şoka kadar değişen farklı tablolar da ortaya çıkmaktadır.

Hastalığın diğer sık bulguları sarılık ve ateştir. Kist karaciğer parankimi içinde büyüdükçe önce çevredeki safra yollarına bası yapmakta, ardından safra yolu duvarını aşındırarak safra yoluna açılmaktadır. Safra yolları ile arada büyük bir iştirak olduğunda, kavite içindeki kist elemanları safra yoluna açılıp sarılık ve kolanjit oluşturmaktadır. Safra yolları ile iştirak

küçük safra yolları düzeyinde olduğunda sarılık ortaya çıkmamaktadır. Semptomatik hastaların yaklaşık %25'inde geçici sarılık atakları görülmektedir (9).

Ateş kistin biliyer iştiraki sonrası assendan yolla kist kavitesine bakterilerin gelmesi ve enfeksiyon oluşturmaları sonucu oluşur. Olguların yaklaşık %10-25 kadarında enfeksiyona cevap olarak ateş görülmektedir. En sık rastlanan enfeksiyöz etken E.coli'dir (9).

2-6- Karaciğer Kist Hidatiğinde Komplikasyonlar

2-6-1- Safra Yollarına Açılma

Kistin büyümesi sonucu safra yollarına bası ve safra yollarını itme sıkça görülür. Kistin büyümesiyle intra ve ekstra safra yolları ile yakın komşuluk gelişir. Bu komşulukla basıya ikincil olarak kist ve safra yolu duvarında atrofi gelişir ve zayıf bir noktadan açılma olur. Kistin büyümesi ile safra yollarındaki itilme artar ve gerilme sonucu duvarda horizontal veya longitudinal yarıklar oluşur. Bu yarıklardan sızan safra laminar membran dışında birikir. Bu sızıntı laminar membranda osmotik basıncı etkiler ve kist içi basıncın artmasıyla tam bir açılma olur. Kist içi basınç safra yolu basıncından daima fazla olduğundan kist ile safra yolu arasında fistül gelişir.

Safra yolları ile ilişki tanjansiyel (yan-yana) yada terminal (uç-yan) şeklinde olur. Periferde yerleşim gösteren kistler genelde uç-yan küçük bir safra yoluna açılır. Büyük segmental bir dala (sağ veya sol hepatik duktus) açılma genellikle yan-yanadır (22).

Safra yolları ile ilişki okült veya sessiz olabilir. Okült ilişki genellikle tıkanma ikteri ile kendini gösterir. Sessiz ilişki ise genellikle intraoperatif veya postoperatif dönemdeki safra fistülü ile anlaşılır (22).

Kistin safra yollarına açılması sonrası safranın toksik etki ile kist canlılığını kaybeder. Böyle kistlere ameliyat sırasında rastlanabilir ve kist dejenere safra ile boyalı içerik ile dolu olmasına rağmen gözle görülür bir ilişki gösterilemiyebilir.

Bazen kist ana safra yollarına açılıp kist içeriğinin tümü safra yollarına geçebilir. Laminer membran gaita yoluyla atılır. Bu durum tamamen kür sağlayabileceği gibi tekrarlayan sarılık ve kolanjit ataklarına neden olabilir. Kist içeriğinin ampulla vateriyi tıkanmasına bağlı olarak akut pankreatit oluşabilir. Hemobili gelişebilir (23).

2-6-2- Rüptür

Kist hidatik rüptürü spontan veya travmatik olabilir. Cerrahi sırasında veya perkütan tedavi esnasında da geliŒebilir. Kistin intraperitoneal rüptürü sonucunda peritoneal kavitede multiple kist oluŒabilir. Karında distansiyon ve intestinal obstrüksiyon geliŒebilir. Kistin allerjen içeriğinin yayılması sonucunda ürtiker, anjiyonörotik dem ve anaflaksi geliŒebilir (24,25).

Kist hidatik nadiren mide, duodenum ve kolona rüptüre olup kist materyalinin yayılmasına ve kanamaya neden olabilir. Diafragma komŒu lezyonlar plevraya, akciğerlere rüptüre olabilir. Akciğerde sekonder kistler oluŒabileceęi gibi bronŒial fistülizasyon sonucu kist ireğinin balgamda atılması, hemoptiziye neden olabilir. Vena kava inferior ve hepatik vene rüptüre olmasıyla pulmoner kist embolisi gözlenebilir (26).

2-6-2-1- Rptrde Tedavi

İntraperitoneal yayılımda peritoneal boşluk yıkanır. Ceftrimide gibi skolidisal ajanlarla periton ovularak temizlenir. Hayvan çalışmalarında benzimidazollerin (mebendazol, albendazol) etkili olduğu saptanmıştır. İnsanda da peritona yayılan vakalarda kullanılmış ve etkili bulunmuştur. Periton boşluğunda büyük kist varsa öncelikle cerrahi olarak çıkarılması önerilmektedir.

Safra yollarına rüptür sonucunda kolestaz ve kolanjit gelişebilir. Günümüzde öncelikle uygulanan tedavi endoskopik papillatomi sonrasında safra yollarındaki kist içeriğinin çıkarılması, nazobilier kateterle kistin ve safra yollarının lavajı önerilmektedir. Albendazol veya mebendazol tedavisi ile disseminasyonu önlenabilir. Bazı vakalarda cerrahi rezeksiyon gerekebilir.

2-6-3-Enfeksiyon

Pyojenik mikroorganizmaların kiste sekonder yerleşimi sonucunda enfeksiyon gelişir. Kistin safra yollarına açılması sonrasında assendan yolla gelen mikroorganizmalar tarafından oluşur. Cerrahi, perkütan tedavi veya kistin rüptürü ile gelişen fistül sonucunda da oluşabilir. Absenin drenajı, kültüründen sonra uygun antibiyotik tedavisi gerekir. Karaciğer, akciğer, beyin ve kastan sekonder gelişen abseler bildirilmiştir. Bazen kist hidatik aseptik nekroza neden olabilir (27).

2-6-4- Allerjik Reaksiyonlar

Kist içinde insana yabancı allerjik proteinler bulunur. Bunların sistemik dolaşıma geçmesi ile ürtiker, anjiyonötik ödem, astma, anaflaksi gibi allerjik reaksiyonlar gelişir. Bazen hiçbir klinik belirti olmadan allerjik reaksiyonla başvuran vakalar vardır. Kist hidatiğin endemik olduğu bölgelerde bu bulgularla gelen kişilerde ayırıcı tanıda kist hidatik de düşünölmelidir. Tedavisinde antihistaminik, kortikosteroid ve gerekirse adrenalin gibi ajanlar kullanılır. Kist hidatiğinin tedavisi ile bu tür reaksiyonların da kaybolduğu gösterilmiştir (28).

2-6-5- Kitle Etkisi

Karaciğerde hepetomegali, safra yollarına bası sonucu kolestaz yapabilir. Sekonder bilier siroza neden olabilir. Vena kava inferior ve hepatic vene bası ve rüptür nedeniyle trombüs oluşturur ve Budd-Chiari sendromuna neden olabilir. Portal ven basısıyla portal hipertansiyon sonucu özafagus ve mide varisleri gelişebilir.

Primer kemik kist hidatiği %0.5-4 oranında bildirilmektedir. %60'ı omurlara, pelvis veya kalça eklemine yerleşir. Uzun kemikler %28, kosta-skapula %8 etkilenir. Kafa kemikleri ve falankslarda da bulunabilir. Erken saptanan vakalarda prognoz iyidir. Geç saptanan vakalarda medulla spinalise basıyla parapleji, kök basıları yapabilir. Santral sinir sisteminde serebrospinal sıvıda basınç artışı, epilepsi ve fokal nörolojik defisitlere neden olur. Kemikte patolojik kırıklara yol açabilir. Kist komşu yumuşak dokulara yayılabilir. Buralarda eksojen ve endojen büyür. İnternal veya cilde fistülizasyon ve sekonder abse formasyonu gelişebilir. Kas dokusunda oluşan kist hidatiğin çevre damarlara basısıyla dolaşım bozukluğu yaptığı saptanmıştır.

Pankreas başında oluşan kist hidatik vakalarının 1/3'ünde obstürüktif sarılık, duodenal stenoz, pankreas kanalına bası ve splenic vene bası sonucu segmental portal hipertansiyona yol açabilir (29).

2-6-6- Nefropati

Kist hidatikle ilişkili membranöz glomerulonefrit, mezañsiokapiller glomerulonefrit ve IgA nefropatisi bildirilmiştir. Glomerullerde indirek immünfloresan yöntemle kist hidatik antijenleri gösterilmiştir. Kist hidatiğın tedavisiyle mezañsiokapiller glomerulonefritin düzeldiğı, proteinürinin kaybolduğı kistin rekürrensi ile tekrar ortaya çıktığı gözlenmiştir (30,31).

2-7- Karaciğer Kist Hidatiğinde Tedavi

2-7-1- Cerrahi Tedavi

Karaciğer kist hidatiğinin temel tedavisi cerrahidir. Karaciğer kist hidatiğinin cerrahi tedavisi marsupializasyon gibi bugün nadir uygulanan konservatif girişimlerden karaciğer rezeksiyonu gibi radikal girişimlere uzanan geniş bir yelpazede bulunmaktadır.

Kist hidatiğin konservatif cerrahi tedavisinde temel prensip parazitin inaktive edilmesi germinatif membranın ortadan kaldırılması ve geride kalan kavitenin obliterasyonudur. Bu prensipler kistin komplike olup olmadığına göre uygulanır (32-34).

Karaciğer kist hidatiğinin cerrahi tedavisinde konservatif-radikal cerrahi, perkütan drenaj, cerrahi tedavi ve laparoskopik cerrahiye karşılaştıran yayınlar vardır (32). Bu yöntemlerin seçiminde birçok faktör cerraha yol gösterici olmalıdır. Bunlardan en önemlisi kistin USG ile tipi, sayısı, büyüklüğü, safra yolları ile ilişkisi ve nüks vaka olup olmadığıdır. Hastanın performansı, cerrahın aldığı eğitim, çalıştığı hastanenin şartları seçilecek ameliyatın radikal veya konservatif olmasında önemli rol oynar.

Konservatif cerrahi sırasında kistten geriye kalan kavitenin kapatılmasında iki ana yöntem vardır. Bunlardan birincisi bugün için hemen hemen terk edilen marsupiyalizasyon ve kavitenin bir dren vasıtasıyla karın dışına ilişkilendirildiği drenaj yöntemleridir. Drenaj ameliyatları genelde uzun hastanede kalma süresi ve morbiditesi yüksek olan girişimlerdir. Basit drenaj ameliyatında en sık görülen komplikasyon sekonder kist poşu enfeksiyonudur. Ameliyat sırasında tespit edilemeyen kist içerisine açılmış safra yollarından meydana gelen safra fistülleri ikinci sıklıkla rastlanan komplikasyonlardır. Uzun süren drenaja neden olan bu komplikasyonlar hem hastane maliyetini, hem de hastanın günlük aktivitesine dönüşünü

geciktiren can sıkıcı olaylardır. Sekonder hemoraji ise bu tür ameliyatlarda nadir görülen komplikasyondur (33).

Enfekte kist dışında drenaj yöntemi karaciğer kist hidatiğinin cerrahisinde tercih edilmemesi gereken bir yöntemdir. Kist boşaldıktan sonra introfleksiyon, kapitonaj, parsiyel perikistektomi ve omentoplasti gibi yöntemlerle kist kavitesi küçültülebilir. Kist içeriğinin boşaltıldıktan sonra ağzının periton içine açık olarak bırakılması veya serum fizyolojik bırakılarak kapatma gibi yöntemler de kullanılabilir (32,33).

Omentoplasti multiple kistlerde, omentumu alınmış yeterli volümlerde omentumu olmayan hastalarda veya daha önce geçirilen ameliyatlarda omentumun mobilizasyonunda güçlük bulunan vakalarda yapılamaz.

Konservatif yöntemlerin komplikasyonları ve rekürrens oranı radikal cerrahi girişimlerden yüksek olmakla birlikte, radikal girişimlerde gelişen komplikasyonların major olması nedeniyle halen günümüzde en çok uygulanan ameliyatlara olma özelliğini korumaktadır (32,33,35,36).

Lobektomi, segmentektomi, total perikistektomi gibi ameliyatlara cerrahide tekniklerin ve enstrümanların gelişmesiyle eskiye göre daha az morbidite ve mortalite görülmesine neden olmaktadır. Radikal ameliyatlarda perikistektomi periferik yerleşimli kistler için ideal girişimlerdir. Konservatif yöntemlere göre kistin nüksü çok daha az görülür. Santral ve karaciğer parankiminde derin yerleşimli büyük kistlerde bu ameliyat yöntemi tercih edilemez. Radikal cerrahide mortalite % 0-1 düzeyinde ve rekürrens oranını konservatif yöntemlere göre çok daha düşük olduğunu bildiren yayınlar son yıllarda artmaktadır. Buna paralel olarak radikal cerrahi girişimlerin tercih edildiği serilerde artış gözlenmektedir (34).

Karaciğer kist hidatik hastalığında laparoskopik cerrahi alternatif bir yöntem olarak hızlı bir gelişim göstermektedir (37). Kist hidatik ameliyatlarının önemli bir problemi olan peritona yayılımını önlemede farklı aletlerin tanımlanması ile birlikte delme, öğütme ve aspire etme

fonksiyonlarına sahip dönen bıçaklı aspiratörlerin geliştirilmesi laparoskopik olarak, karaciğer kist hidatik tedavisinin olabirliğini arttırmıştır (37). Rekürrens gelişmiş olgular, santral yerleşimli kist hidatikler, 15 cm den büyük kistler, ana safra yolu veya vena kava komşuluğunda olan kistler ile laparoskopik eksplorasyonun zor olduğu karaciğer arka yüzündeki kistler laparoskopik cerrahi için uygun değildir (13,37). Karaciğerin kubbesindeki kist hidatiklerin tedavisinde torakstan girilerek torakoskopik yöntemlerle cerrahi tedavi yapılabilir.

Laparoskopik cerrahi yöntemde kist aspiratörü yardımıyla kist duvarından açılan delikte kist boşaltılmakta daha sonra kapitonaj, parsiyel kistektomi, omentoplasti ve drenaj yöntemiyle işlem sonlandırılmaktadır. Laparoskopik cerrahi sırasında karaciğer parankiminde kanama meydana geldiğinde ve ameliyat sırasında tespit edilen kist kavitesine açılan safra yollarında kız veziküllerin tespit edildiği durumlarda açık ameliyata geçmek gerekebilir.

Kist hidatik cerrahi tedavi sırasında en önemli morbiditeyi hazırlayan faktör kistin safra yoluyla ilişkisi olmasıdır. Profilaktik amaçla albendazole kullanılması işlem sırasında gözden kaçan kaya suyu sızıntılarına karşı alınabilecek en iyi yöntemdir (38,39). Kist hidatik cerrahisinde en önemli nokta ameliyatta yayılımın önlenmesi için gerekli önlemlerin alınmasıdır. Unutulmamalıdır ki nüks olarak karşımıza gelecek her kist hidatik vakasının cerrahi morbidite ve mortalitesi ilk ameliyattan daha yüksek olacaktır (32,33,35,36,40).

Bu yöntemlerden hangisi uygulanırsa uygulansın kist kavitesinin açılmış safra yolları açısından çok dikkatli kontrolü gerekir. Safra yolları ile ilişki karaciğer hidatik kistlerinin en önemli komplikasyonudur ve tedavisi bazen güçlük arz edebilir. Yetersiz tedavisi ciddi sorunların ve hatta hayatı tehdit eden komplikasyonların gelişmesine neden olur. Kistin safra yollarına açıldığı yer bazen kolaylıkla görülüp basit bir suturele kapatılabilir. Ancak her hastada safra yolları ile ilişki gösterilemeyebilir ve gösterilmesi halinde ise suture

edilemeyebilir. Bazı hastalarda birden çok ilişki olabileceği gibi major bir safra yoluna veya hepatik duktusa açılabilir.

Büyüklüğü 10 cm üzerinde olan kistler, bir kaç segmente yerleşik kistler ve tıkanma sarılığı yapmış veya kolanjite neden olmuş kistlerin safra yolları ile ilişkili olduğu düşünülür. Bazı kistlerde hiçbir görüntüleme ve laboratuvar yöntemi ilişkiyi gösteremez. Bu hastalar genellikle intraoperatif veya bazen postoperatif tanınabilirler. Ameliyat sırasında safra yolu ile ilişkiyi belirlemede değişik yöntemler denenmiştir. Bunlar peroperatif kolanjiografi, kist içine metilen mavisi verilmesi ve kistin içene sıvı verilip şişirilmesinden sonra safra yollarına hava verilmesi gibi yöntemlerdir. Bu yöntemler bugün çok tercih edilmeyen yöntemlerdir.

Safra yolları ile ilişkili kistlerde bir çok cerrahi seçenek uygulanabilir. Safra yollarına açılan hidatik kistlerin tedavi yönteminin seçimi kist sayısına, kistin tipine, kistin yerleşim yerine, ilişkinin veya açıklığın büyüklüğüne, açıklığın bulunduğu safra kanalına ve hasta ile karaciğerin durumuna göre belirlenir.

Temel olarak beş tür cerrahi prosedür uygulanabilir.

- I. Açıklığın dikilmesi
- II. Eksternal drenaj yöntemleri
- III. İnternal drenaj yöntemleri
- IV. Rekonstrüktif yöntemler
- V. Karaciğer rezeksiyonu

Hastaların çoğunda özellikle periferal yerleşimli veya küçük bir duktusa olan açıklıklarda açıklığın bir suturele dikilmesi yeterli olabilir. Bazen safra yolu basıncını düşürmek için koledoka T-tüp konulabilir.

Eksternal drenaj kistin boşaltılmasından sonra bir dren aracılığı ile dışa drenajıdır. Böyle bir yaklaşım özellikle safra yollarındaki açıklığın kapatılmadığı durumlarda düşünülmelidir. Buna ek olarak koledoka bir T-tüp ile safranın dışa drenajı sağlanabilir.

Safranın ie drenajı biliyer enterik bir anastomozla yapılabileceği gibi endoskopik papillotomi ya da transduodenal sfinkteroplasti Şeklinde yapılabilir (33).

Karaciğer hilusuna yakın yerleşimli ve ana hepatik safra kanallarına açılmış kistlerde safra fistulünü önlemek amacıyla rekonstrüktif bir işlem yapılmalıdır. Bu amaçla Roux-en-Y hepatiko-jejunostomi, kistojejunostomi(perikistojejunostomi) ya da hepatiko jejunostomi gibi farklı prosedürler uygulanabilir (35,36).

Karaciğer rezeksiyonu da ana safra yollarına açılan veya karaciğerde önemli bir harabiyete neden olmuş kistlere nadir de olsa uygulanabilir.

Hastaya hangi yöntemin uygulanacağı kistin yerleşim yerine, kistin ulaŐılabilirliğine, safra yollarına açılma durumuna ve cerrahın bilgi ve becerisine göre seçilmelidir.

Enfeksiyon varlığında dışa drenaj en uygun yaklaŐımdır. Sık olmayan bu durumda dejenere laminer ve germinatif membranlar vardır.

İntraoperatif tespit edilemeyen ve postoperatif meydana gelen safra fistülünde günümüzde en sık tercih edilen yöntem endoskopik olarak yapılan safra yolu basınç düşürme prosedürleridir.

Bu amaçla endoskopik sfinkteroplasti veya nazobilier drenaj tercih edilebilir.

2-7-2- Perkütan Tedavi

Son yıllarda girişimsel radyolojideki gelişmeler ile ultrasonografi ve bilgisayarlı tomografi eşliğinde karaciğer kist hidatiginin dışa drene edilmesi suretiyle tedavi edilebilirliği ileri sürülmektedir.

Karaciğer kist hidatiklerinin perkütan tedaviye uygunluğunun değerlendirilmesindeki temel kriter, özellikle USG bulguları olmak üzere, görüntüleme yöntemlerindeki morfolojik görünümüdür. Karaciğer kist hidatiklerinin farklı görüntülerinin sınıflandırılması USG bulgularına göre yapılmıştır. Günümüze kadar bu alanda 10 farklı sınıflama yapılmasına rağmen, en yaygın kabul göreni Gharbi ve arkadaşlarınca önerilen sınıflamadır. Buna göre; karaciğer hidatik kistleri beş ana tipte tanımlanmış olup bu tipler;

Tip I: Basit enokoik sıvı koleksiyonu

Tip II: Membran ayrışması gösteren kistik yapı

Tip III:Kız veziküller içeren kistik yapı

Tip IV:Solid komponenti olan kist

Tip V: Kalsifiye kalın duvarlı kistik yapı (41).

Perkütan tedavi tip I, II ve bazı tip III olgularında tedavi amacıyla uygulanabilir. Bilier sisteme, peritona ve plevraya açılmış hidatik kistlerin tedavisinde perkütan drenajın yeri yoktur (42,43).

Perkütan tedavi kist kavitesine USG eşliğinde girildikten sonra kist içeriğinin aspire edilmesi ve sonra kist kavitesine skolosidal madde verilip drenajın sağlanması amacıyla kateter yerleştirilmesini kapsar (44).

2-7-3- Medikal Tedavi

Hidatik kist hastasında hastanın genel durumu veya kistin lokalizasyonu operasyona uygun değilse, cerrahi sırasında kist yırtılmışsa, birden fazla kist mevcut ise, önceden cerrahi yapılmasına rağmen kist yeniden oluşmuşsa, ameliyat öncesi kisti öldürmek ve ameliyatı kolaylaştırmak için, postoperatif kistin yeniden oluşmasını önlemek için ilaç kullanılması gerekir.

Hidatik kistlerin küratif tedavisi cerrahi olmakla birlikte, 1980'li yıllardan beri inoperabl, multipl hidatik kistli olgularda benzimidazol türevi ilaçlar (albendazol, mebendazol) kullanılmaktadır. Bu ilaçların metabolitleri belirli serum konsantrasyonuna ulaşır hidatik kist sıvısına geçerek etki göstermektedir. Mebendazol kistin mikrotübül sistemini etkileyerek, albendazol ise glukoz alımını engelleyerek kistin ölmesini sağlamaktadır.

Her iki ilacın da kullanımı sırasında karın ağrısı, kusma, diare gibi gastrointestinal semptomlar, ateş, baş ağrısı, baş dönmesi, allerjik belirtiler gözlenebilmektedir. Takip edilmesi gereken en önemli yan etkileri nötropenidir (45).

Tedavi sırasında karaciğer böbrek ve kemik iliği fonksiyonları kontrol edilmeli ve teratojenik etkileri nedeniyle gebelerde kullanılmamalıdır.

Mebendazol 50-200 mg/kg/gün dozda 6 ay, albendazol ise 10 mg/kg/gün dozunda 1-3 ay süreyle kullanılmaktadır (9).

2-8- Karaciğer Kist Hidatiğinde Skolosidal Madde Kullanımı

Hidatik kist cerrahi tedavisinde skolosidal madde kullanımı bu işlemin ayrılmaz bir parçası olarak bu yüzyılın başından beri süregelen ve hala çoğunluk cerrah tarafından rutin olarak uygulanmaktadır.

Skolosidal madde kullanımının temeli skolekslerin kist dışına saçılmadan inaktive edilmesi düşüncesine dayanmaktadır. Bunu sağlamanın en kolay yolu da kist içine güçlü skolosidal maddelerin enjekte edilmesi olarak düşünülmüştür. Ancak bu yöntemin etkinliği, potansiyel sakıncaları ve alternatif yöntemlerin varlığı uygulama öncesi bilinmelidir.

Kist içeriğinin sterilizasyonunun sağlanması amacıyla kullanılan farklı çözeltiler mevcuttur. İdeal germisid ajan; safra yollarına toksik etkisi olmayan, kız veziküller üzerine etkili ve sistemik etkileri olmayan bir madde olmalıdır. Formol uzun yıllar kullanıldıktan sonra safra yolu ilişkili kistlerde sklerozan kolanjite yol açtığı gösterilmiş ve artık terkedilmiştir. Bunun dışında aynı amaçla hidrojen peroksit, cetrimit, %20 serum sale, %0.5 gümüş nitrat, klorheksidin, %10 Polividine-İodine ve %70 alkol kullanılmaktadır. Ancak bu çözeltilerin de bilinen yan etkileri vardır. Örneğin hidrojen peroksit ile ani ölümler, serum sale ile hipernatremi ve sklerozan kolanjit, alkol ile yine sklerozan kolanjit bildirilmiştir. Bu nedenle özellikle safra yolu ilişkili kistlerde bu maddeleri kullanırken dikkat edilmesi gereklidir (9,46,47).

3-TÜMÖR BELİRTEÇLERİ

3-1- Alpha-Fetoprotein (AFP)

Fetal yolk-sak, karaciğer ve barsakta sentezlenir (48). AFP hepatoselülüler ve germ-hücreli (nonseminoma) karsinomların belirteçidir (49). Molekül ağırlığı 70 kilodalton (kd) olan bir glikoproteindir. Tek polipeptit zinciri ve %4 karbonhidrat içerir. Embriyonik gelişim sırasında AFP fetal yolk kesesi ve karaciğer tarafından büyük miktarda sentezlenir. Gebeliğin 12-15. haftasında en yüksek seviyesine ulaşır, 16. haftadan sonra seviyesi giderek düşer ve sağlıklı kişilerde hayatın 1. yılından sonra serumda belirlenemeyen düzeylere düşer. Fetal yaşam sırasında yüksek miktarda üretilip doğumdan sonra çok küçük miktarlara gerilemesi nedeniyle onkofetal antijen olarak tanımlanır. Normal erişkin düzeyi 10 mg/l nin altıdır. Yarı ömrü 4-5 gündür. AFP genetik ve yapısal olarak albumin ile yakın ilişkilidir ve aminoasit dizilimlerinde yüksek oranda benzerlik vardır. Her iki proteini kodlayan genler kromozom 4q da yer alır.

AFP'nin modüler varyantları karaciğer ve yolk kesesi tipi olmak üzere ikiye ayrılır. Bunlar karbonhidrat içeriklerine göre birbirinden ayrışırlar. Yolk-salk kökenli AFP konkavanalin-A ya bağlanırken karaciğer kaynaklı olan bağlanmaz. Yolk kesesi tipi AFP de b-mannoz'a bağlı ek bir şeker olan N-asetil glikozamin bulunur (49).

Hepatoselülüler karsinoma, testisin nonseminomatöz germ hücreli tümörleri, overin embriyoner hücreli tümörleri ve teratokarsinom'larında yükselir. 1000mg/l ve üzeri değer kanser göstergesidir. Bu değerlerde hepatoselülüler karsinomların yaklaşık yarısı saptanabilir. Ancak serum AFP düzeyi tümör boyutu ile ilişkili olduğu için hepatoselülüler karsinomu tümör boyutu küçükken saptamada eşik değer 200-1000mg/l arasında tutulmalıdır.

AFP benign karaciğer hastalıkları ve hepatitte yükselir, fakat bu yükselme hepatosellüler karsinomda olduğu gibi belirgin değildir (50).

Evre I testis tümörlerinin yalnızca %20'sinde yükselir. Bu nedenle erken tümör tanısı koymada veya taramada yeri kısıtlıdır.

Tedavi öncesi serum düzeyi ve tedavi sonrası düşme hızı prognoz ve tedavi etkisini belirlemede yardımcıdır. Yükselen seviyeler tümör progresyonunu göstermekle beraber kemoterapi başlangıcında yanıtla beraber geçici bir yükselme görülebilir. Tedavi sonrası tümör belirteçleri negatifleşen, fakat retroperitoneal veya pulmoner rezidü kitleleri kalan hastalarda cerrahi rezeksiyon önerilmektedir.

Hepatit B'nin endemik olduğu Güneydoğu Asya ve Güney Afrika'da hepatosellüler karsinoma erken tanısı için AFP tarama programları uygulanmaktadır. Duyarlılığı %60-90 ve özgüllüğü %70-90 arasındadır. 100-350ng/ml arasında olması hepatosellüler karsinoma şüphe ettirir, 350 den yüksek değerler genellikle hepatosellüler karsinoma lehinedir.

3-2- CA 19-9

CA 19-9 kolorektal ve pankreas karsinomları için bir belirteçtir (51). Glikolipit yapısında bir karbonhidrattır. CA 19-9 normal insan pankreatik ve bilier kanal hücreleri ile gastrik, kolonik, endometriyal ve tükürük epitellerinden sentezlenir (52). Hem tutucu hem de sinyal antikoru olarak CA 19-9 antikorusunu kullanan immünoradyometrik bir yöntem mevcuttur. Üst referans limiti 37 kU/l dir. 1500 sağlıklı kan bankası vericilerinden %99'unda CA19-9 bu düzeyin altındadır. Bu düzeyin üzerinde artmış değerlere pankreatik(%80), hepatobiliyer(%67) gastrik(%40-50) hepatoselüler(%30-50) kolorektal(%30) ve meme(%15) kanserli bireylerde rastlanır. Pankreatit ve diğer benign gastrointestinal hastalığı olan bireylerin bazılarında (%10-20) 120 kU/L nin üzerinde artış görülür (53,54).

CA19-9 düzeyleri pankreatik kanser evreleri ile ilişkilidir. Eşik değeri 37 kU/L olarak kabul edildiğinde; rezeke edilebilir pankreas tümörü olanların %67'si ve rezeke edilemeyen pankreas tümörü olanların %87 si eşik değerin üzerinde değerlere sahiptir.

CA 19-9 pankreatik ve kolorektal kanserlerin izleminde yararlıdır. Artmış düzeyleri radyografi ve klinik belirtilerden 1-7 ay önce rekürrensi belirler.

4- MATERYAL METOT

Bu çalışma 01.01.2006-31.01.2009 tarihleri arasında etik kurul onayı alındıktan sonra prospektif olarak Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi'ne Karaciğer Kist Hidatiği tanısıyla opere edilen hastaların değerlendirilmesiyle yapılmıştır.

Karaciğer kist hidatiği tanısıyla opere edilip intraoperatif veya postoperatif patolojik inceleme ile kist hidatik dışı patoloji tespit edilen ve malignite öyküsü olan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Çalışmaya yaşları 15-72 arasında değişen toplam 65 hasta alındı. Hastaların 54'ü kadın 11'i erkekti. Yaş ortalaması 40 idi. Hastalardan çalışma için onay alındıktan sonra 2 ayı biyokimya tüpüne 5 cc kan alındı. Hastalardan alınan kan örneklerinden ALT, AST, GGT, ALP, total ve direk bilirubin, eozinofil, AFP ve CA19-9 çalışıldı.

Hastalar iki gruba ayrıldı. Birinci grupta safra yolları ile ilişkisi olmayan hastalar ikinci grupta ise safra yolları ile ilişkili olan hastalar yer aldı. Safra yolları ile ilişki intraoperatif safra kaçağı görülmesi veya intraoperatif kaçak tespit edilmeyip postoperatif safra fistülü gelişmesi olarak tanımlandı.

Tüm hastalara kist drenajı+parsiyel kistektomi yapıldı. İntraoperatif safra kaçağı tespit edilen 15 hastaya kaçak yeri onarımı veya koledoka T tüp drenajı prosedürü uygulandı. Postoperatif safra fistülü gelişen 21 hastanın 10'una ERCP uygulandı. 2 hastaya safra fistülüne bağlı enfeksiyon nedeniyle reoperasyon uygulandı.

Toplanan verilerin hepsi SPSS 11 istatistik programı (SPSS, Chicago, IL, USA) kullanılarak analiz edildi. Safra ilişkisi ile biyokimyasal parametreler ve tümör markerleri arasındaki ilişkiyi değerlendirmek için "Mann-Witney U testi" kullanıldı. Sonuçlar ortalama \pm SS olarak Tablo 1 de sunuldu.

5- BULGULAR

Çalışmaya kist hidatik nedeniyle ameliyat edilen 65 hasta dahil edildi. Hastaların 21'inde (%32) safra yollarıyla ilişki mevcuttu. Safra yollarıyla ilişkili olanların 16'sı (%76) ameliyat esnasında fark edildi. Geri kalan 5 hastada (%24) ise ameliyat esnasında safra fistülü görülmemesine karşın postoperatif dönemde safra fistülü ortaya çıktı. Çalışmaya dahil edilen hastaların 54'ü kadın, 11'i erkekti. Safra fistülü gelişen hastaların 4'ü erkek 17'si kadındı. Safra fistülü gelişimi ile cinsiyet arasında istatistikî olarak anlamlı bir fark tespit edilmedi ($p>0.05$). Hastaların genel olarak hastanede kalış süresi 14.36 gün idi. Safra fistülü gelişmeyen hastaların ortalama hastanede kalış süreleri 6.82(3-20) gün iken safra fistülü gelişen hastaların ortalama hastanede kalış süreleri 30 (5-126) gün idi. Safra fistülü gelişen hastalarda ortalama hastanede kalış süresinin anlamlı olarak yüksek olduğu görüldü ($p<0.01$). Hastaların yaş ortalaması 40 (15-77) idi. Safra fistülü gelişen hastalarda yaş ortalaması (44), safra fistülü olmayan hastalara (39) göre biraz yüksek olmasına rağmen istatistiksel olarak bir fark yoktu ($p>0.05$).

Tümör markerleri değerlendirildiğinde CA19-9 ortalaması 31.62 idi. Safra fistülü olan hastalarda bu ortalama 78.73 iken safra fistülü olmayanlarda ortalama değer 9.14 idi ve istatistiki olarak anlamlı olmadığı tespit edildi ($p>0.05$). AFP ortalama değeri 2.32 idi. Safra fistülü olanlarda bu değer 3.95 iken, safra fistülü olmayanlarda 1.53 olarak tespit edildi. Bu yükseklik istatistiki olarak anlamlı bulundu ($p<0.05$). GGT ortalama değeri 94.0078 idi. Safra fistülü olmayanlarda ortalama değer 55.7080 iken safra fistülü olanlarda ortalama değer 170.0476 olarak tespit edildi. Bu yükseklik istatistiki olarak anlamlı bulundu ($p<0.05$). Çalışılan diğer biyokimyasal parametrelerin ortalama değerleri tablo 1'de verilmiştir. Bu parametrelerdeki değişikliklerin safra ilişkisi ile olan alakalarının anlamlı olmadığı gözlemlendi.

(hepsi için $p>0.05$). ERCP yapılan hastaların ortalama hastanede kalış süresi 44,7 gün iken T-tüp takılan hastaların ortalama hastanede kalış süreleri 20,2 gün idi. Hastanede kalış süreleri ERCP yapılanlarda ve T-tüp takılan hastalarda değerlendirildiğinde T-tüp takılan hastaların hastanede kalış sürelerinin ERCP yapılan hastalara göre anlamlı olarak düşük bulundu ($p<0.05$).

	Safra yolu ile ilişkili olanlar	Standart deviasyon	Safra yolu ile ilişkili olmayanlar	Standart deviasyon	Genel toplam	Standart deviasyon	P* değeri
Total bilirubin	2,5695	4,08799	0,6139	0,31275	1,2457	2,47742	0,005
Direk bilirubin	1,6605	2,84874	0,2157	0,14710	0,6825	1,73615	0,060
ALT	47,6667	55,47462	39,8098	60,74026	42,3482	58,77254	0,098
AST	65,7752	109,71494	41,8257	82,55842	49,5632	92,02449	0,097
GGT	174,0476	233,73906	55,8070	54,11955	94,0078	148,81646	0,043
ALP	220,9048	252,21081	83,6314	54,24300	127,9812	161,37105	0,088
Eozinofil	0,9205	1,65952	0,3412	0,43486	0,5284	1,030605	0,366
AFP	3,9545	2,02574	1,5349	0,61443	2,3286	1,63259	0,000
CA 19-9	78,7295	217,7925	9,1405	7,93893	31,623	126,25753	0,102

Tablo 1. Biyokimyasal değerlerin istatistiksel analizi

* Safra fistülü gelişen hastalar ile safra fistülü gelişmeyen hastaların verilerinin istatistiksel olarak karşılaştırılması, $p < 0,05$ anlamlı kabul edildi.

6- TARTIŞMA

Kist hidatik hastalığı gelişmekte olan ülkelerde hala önemli bir sağlık problemi olmaya devam etmektedir. Genellikle asemptomatik seyretmekle birlikte zamanla safra yollarına açılma, enfeksiyon, rüptüre olma gibi komplikasyonlara yol açabilmektedir. Karaciğer kist hidatik hastalığında safra yollarına açılma sık görülen ve ciddi problemlere yol açabilen bir komplikasyondur. Safra yollarına açılma için kistobiliyer fistül, kistobiliyer ilişki gibi ifadelerde kullanılmaktadır. Kist içi basıncının artmasıyla safra yollarına açılma olasılığı yükselmektedir. Kist hidatik hastalarının %80-90'ında safra yolları ile ilişki olmasına karşın klinik olarak bunların %13-37 sinde klinik olarak anlamlı safra fistülü gelişmektedir. Safra yollarıyla ilişkili kist hidatik hastaları tıkanma sarılığı bulgularıyla gelebilirler ve bu hastalarda preoperatif olarak kist ile safra yolu ilişkisinden şüphelenilebilir. Bununla beraber hastaların bazısında safra yolu ilişkisini düşündürecek tıkanma sarılığı gibi herhangi bir bulgu olmayabilir ve bu hastalarda doğru tanı koyma şansı %25'lerdedir. İntrabiliyer rüptür varlığının preoperatif veya intraoperatif tespit edilebilmesi çok önemlidir. Çünkü kist ile safra yolu arasında ilişki olması bizim kist hidatikli hastaya uygulayacağımız tedavi yaklaşımını etkileyecektir. Kistobilier açıklık görülüyorsa bu ağzın kapatılması komplikasyonların gelişmesini azaltacaktır. Kist içeriği normal çapa sahip koledok içinde görülürse T-tüp koyulması uygun olacaktır. Koledok genişlemiş görünümde ise bilioenterik anastomoz gerekebilecektir. Bizim bu çalışmadaki amacımız, safra fistülü gelişen hastalarda safra fistülü gelişme ihtimali gösterebilecek biyokimyasal markerların araştırılmasıdır. Bu amaçla daha önce çeşitli çalışmalar yapılmıştır. Bu çalışmaların bazısında biyokimyasal parametrelerden ALP, GGT ve eosinofil yüksekliğinin kistobiliyer ilişki açısından anlamlı bir gösterge olabileceği vurgulanmaktadır (55). Bizim çalışmamızda da bu parametreler değerlendirildi.

ALP ve eosinofil değerlerinde kontrol grubuna kıyasla kistobilyer ilişki tespit edilen grupta bir miktar yükselme gözlenmesine karşın istatistiksel olarak herhangi bir anlam gözlenmedi. GGT ise istatistiksel olarak anlamlı bulundu($p<0.05$). Kılıç ve arkadaşlarının çalışmasında bu parametrelerde anlamlı bir artış gözlenmemiştir (56).

Bununla beraber kistobilyer ilişki ile kist lokalizasyonu ve kistin çapı arasında da ilişki olduğunu savunan yazılar da vardır. Kılıç ve arkadaşlarının çalışmasında 7,5 cm den büyük kistlerin safra yolları ile ilişki açasından yüksek riske sahip olduğu (56) bulunurken Daradgeh ve arkadaşlarının çalışmasında da 40 yaşın üzerinde ve kist çapının 10 cm'den büyük olduğu durumlarda riskin arttığı gösterilmiştir (57). Bizim çalışmamızda böyle bir cut-off değeri tespit edemedik. Bunun sebebinin hasta sayımızın az olmasına bağlı olabileceğini düşünüyörüz.

Alfa fetoprotein (AFP) fetus karaciğerinde salgılanan bir proteindir. Doğum sonrası dönemde de normalde hızla azalır. Çeşitli patolojik durumlarda AFP seviyelerinde yükselmeler olabilir. Kronik karaciğer hastalığı olan hastalarda gelişmiş hepatoselüler kanserlerde marker olarak rutin uygulamalarda kullanılır. Bununla beraber karaciğer dışı malignitelere ve akut ve kronik hepatit gibi selim hastalıklarda da genel olarak yükselmeler görülebilir (50). Hepatosit rejenerasyonunda AFP seviyelerinde yükselmeler görülür. Hepatosit kapasitesinin bloke olduğu durumlarda da karaciğerin yeniden yapılanması ortak olarak oval hücreler diye isimlendirilen biliyer epitel hücreleri tarafından gerçekleştirilir (58). Daha önceden yapılan çalışmalarda primer biliyer siroz gibi biliyer hastalıklarda AFP değerinin yükseldiği gösterilmiştir. Bizim çalışmamızda da sonuçlarımızda AFP seviyeleri kistobilyer ilişkisi olan kisthidatik hastalarında, kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek olarak bulundu. Yaptığımız literatür taramasında daha önce kist hidatik hastalarında safra yolları ile ilişki mevcudiyeti ile AFP değerinin karşılaştırıldığı bir çalışmaya rastlamadık.

CA19-9 (Karbonhidrat Antijeni) yüksek molekül ağırlıklı bir glikoproteindir. Bu glikoprotein farklı epitelial kanserlerde salgılanmaktadır. Ayrıca, normal pankreatik ve biliyer duktal epitel hücrelerinde salgılanmaktadır (52). CA 19-9 gastrointestinal kanserlerde marker olarak kullanılmaktadır (51). Bununla beraber akut kolanjit (53) ve benign biliyer striktür (54) gibi safra yolları hastalıklarında da CA 19-9 değerinin yükseldiği tespit edilmiştir. Bizim çalışmamızda da CA19-9 ortalama değerleri kontrol grubuna göre kistobiliyer ilişki olan grupta oldukça yüksek tespit edilmesine karşın bu değer istatistiki olarak anlamlı değildi.

Safra yollarının normal basıncı 15-20 cm H₂O'dur. Hidatik kist basıncı ise bu değer daha üstündedir. Ameliyat ile kisti boşalttığımızda ise kist içi basıncı normal safra yolları basıncının altına inmektedir. Bu nedenle de kist ile safra yolları arasında bir ilişki varsa safra Vater papillası yerine kist poşunda oluşan boşluğa akmaktadır ve safra fistülü oluşmaktadır. Kistobiliyer ilişkinin preoperatif dönemde veya ameliyat esnasında görülmesi infeksiyon, safra fistülü gibi komplikasyonların azaltılmasında önemlidir. Preoperatif dönemde tespit edilemeyen kistobiliyer ilişkili kist hidatik olguları %10-37 civarındadır. Bu hastalarda hastanede kalış süresi anlamlı şekilde artmaktadır (59). Bizim çalışmamızda safra fistülü gelişen hastalarda ortalama hastanede kalış süresi 18.48 gün iken safra fistülü olmayan hastalarda bu süre 6.82 gün idi ve bu fark istatistiki olarak oldukça anlamlı bulundu (p<0.05). Bu bulgumuz diğer çalışmaların sonuçlarıyla da uyumludur.

Safra yolları ile ilişkili olup T-tüp uygulanan hastaların ortalama hastanede kalış süresi 20,2 gün iken ERCP uygulanan hastaların ortalama hastanede kalış süreleri 44,7 gün idi.

Safra fistülü gelişebilecek hastaların önceden tespit edilmesiyle safra ağacının basıncını düşürmeye yönelik yapılan intraoperatif T-tüp koyulması veya bilioenterik anastomozlar yapılabilir. Ameliyat sonrası dönemde safra fistülünün farkına varılmasıyla safra fistülünün erken dönemde kapanmasını sağlamak amacıyla ERCP eşliğinde sfinkterotomi veya nazobiliyer drenaj yapılabilir (59). Bizim çalışmamızda preoperatif veya intraoperatif

dönemde safra yolları ile ilişkisi olduğu tespit edilen ve T-Tüp konulan hidatik kist hastalarında hastanede kalış süresinin, postop dönemde testpit edilerek ERCP yapılan hastalara kıyasla hastanede kalış sürelerinin daha düşük bulunduğu tespit edildi. Çeşitli çalışmalarda safra basıncını azaltmaya yönelik girişimlerin safra fistülünün kapanmasını hızlandırdığı gösterilmiştir (59-61). Bununla beraber safra yollarına T-Tüp koyulması ile ERCP'nin etkinliğini kıyaslayan bir çalışmaya rastlamadık.

Sonuç olarak biyokimyasal parametrelerden GGT'nin ve tümör marker'ı olarak rutin kullanımda olan AFP'nin kist hidatik hastalarında safra yolları ile ilişki riskinin göstergesi olarak kullanılabileceğini düşünmekteyiz ve de safra fistülü gelişme riskinin yüksek olduğu hastalarda intraoperatif dönemde T-Tüp konulmasının görülebilecek komplikasyonların azaltacağını ve de buna bağlı olarak hastanede kalış süresini kısaltabileceğine inanıyoruz. Bununla beraber daha fazla hasta popülasyonu ile yapılacak çalışmalara ihtiyaç olduğunu düşünüyoruz.

7- KAYNAKLAR

1. Akyol ÇV. Hidatidoz ve halk sağlığı yönünden önemi. J Fac Vet Med 2001;137-142
2. Kabaalioğlu A. Karaali K. Apaydin A. Ultrasound-guided percutaneous sklerotherapy of hydatid liver cysts in children. *Pediatr Surg Int* 2000;16:346-360
3. Dilsiz A. Açıkgozoğlu S. Günel E. Ultrasound-guided percutaneous drainage in the treatment of children with hepatic hydatid disease. *Pediatr Radiol* 1997;27:230-233
4. Gottstein B. *Clinical Microbiology Reviews* 1992;5:248-261
5. Ralph T. Bryan MD. Schantz VMD. Parasitic Disease Branch, Division of Parasitic Diseases, Center for Infection Disease, Centers for Disease Control, Public Health Service, US Department of Health and Human Services. Atlanta 1989:30333
6. Thatcher VE. Sousa OE. *Echinococcus oligarthrus* from a Panamian jaguar *J Parasitol* 1967;53:1040-1045
7. Kamerer WS. Schantic PN. Echinococcal disease. *Inf Dis Clin North Am* 1993;7:605
8. Matsoniotis N. Karpethios T. Koutoyzis J. Hydatid Disease in Grek Children. *Am J Trop Met Hys* 1983;32:1025-1078
9. Kalaycı G. Genel Cerrahi. Nobel Tıp Kitabevi Cilt II 2002:1103-1109
10. FAO/OIE/WHO Animal Health Year Boks country reports and other sources. XVIII International congress of hydatidology. Lizbon Portugal 4th Symposium WHO-Mediterranean zoonoses control programme workshop.unpuplished abstract 1997;74-78
11. Taşan E. 1982 Elazığ kırsal yöre köpeklerinde helmintlerin yayılışı ve insan sağlığı yönünden önemi Doçentlik tezi. Fırat Ün. Elazığ
12. Güralp N. Dinçer Ş. Kemer R. 1982 Elazığ yöresi köpeklerinde görülen helmint türleri ile bunların yayılışı oranı ve halk sağlığı yönünden önemleri. Ankara Üniv. Vet. Fak. Dergisi 1977;2:241-249
13. Milicevic MN. Hydatid disease. In: *Surgery of The liver and biliary Tract.* volume II (Blumgart LH, Fong Y. Eds). Third edition. W.B. Saunders, London. 2000;1167.
14. Örmeci N. Hidatik kistte tanı .Türkiye Klinikleri Cerrahi Dergisi 1998;3:187-189

15. Von-Sinner WN. New diagnostic signs in hydatid disease: radiography, ultrasound, CT and MRI correlated to pathology. *Eur J Radiol* 1991;12:150-159
16. Yazar S. Hidatik kistlerde tanı. 1. Ulusal Tropikal Hastalıklar Kongresi Kitabı. Van 1998;76-80
17. İmren A. Klinik tanıda laboratuvar. İstanbul 1997:571-572
18. Köksal F. Serin MS. Kekeç Y. İnsan ve hayvan kökenli kist hidatik sıvılarının SDS-PAGE metoduyla analizi ve Western blot metodunun klinik önemi. *T. Parazitel Derg* 1995;19:221-229
19. Chandrekesan SD. Parija SC. Latex agglutination test for antigen detection in the cystic fluid. For the diagnosis of cystic echinococcus. *Diagn microbial infect Dis* 2003;45:123-126
20. Ravinder PT. Parija SC. Ra KS. Evaluation of human hydatid disease before and antibodies in serum. *J Med Microbiol* 1997;47:59-64
21. Parija SC. A review of some simple immunoassays in the serodiagnosis of cystic hydatid disease. *Actatropika* 1998;70:17-24
22. Milicevic M. Saidi F. Sayek I. Karaciğer Apseleleri. In: Temel Cerrahi (Sayek I, edi.). Güneş Kitabevi, Ankara 2004;1317.
23. Zeytinli M. Çöker A. Yüzer Y. Hidatid acute pancreatitis. *Turk J Gastroenterol* 2004: 229-32
24. Cosme A. Orive V. Ojeda. Hydatid cyst of the head of the pancreas with spontaneous fistula to the duodenum. *Am J Gastroenterol Clin N Am* 1996;25:655-689
25. Amman RW. Eckert J. Echinococcus *Gastroenterol Clin N Am* 1996;25:655-689
26. Shields DA. Multiple emboli in hydatid disease. *BMJ* 1990;301:213-214
27. Khuroo MS. Dar MY Yattoo GN. Percutaneous drainage versus albendazole therapy in hepatic hydatidosis a prospective, randomized study. *Gastroenterology* 1993;104:1452-1459
28. Werzberger A. Golhman J. Wertheim G. Disseminated Echinococcosis with repeated anaphylactic shock. *Chest* 1979;76:482-484
29. Yörükoğlu Y. Zengin M. Dolgun A. Primary muscular hydatid cyst causing arterial insufficiency: case report and literature review. *Angiology* 1993;399-401
30. Ibarola AS. Sobrini B. Guisantes J. Membranous glomerulonephritis secondary to hydatid disease. *Am J Med* 1981;70:311-315

31. Covic A. Mitutie I. Caruntu L. Reversible nephrotic syndrome due to mesangiocapillary glomerulonephritis secondary to hepatic hydatid disease. *Nephrol Dial Transplant* 1996;11:2074-2076
32. Youssef F. Mahfoud B. Bilal M. The Management Of Liver Hydatid Cyst Disease With Aconservativa Surg 1998;45:126
33. Sayek İ. Yalım R. Saraç Y. Surgical treatment of hydatid disease of liver. *Arch surg* 1980;115:847-850
34. Safioleas M. Misiakos E. Manti C. Katsikas D. Skalkeas G. Diagnostic evaluation and surgical management of hydatid disease of the liver. *World J Surg.* 1994;18(6):859-65
35. Dinitman M. Chaimoff C. Woloch Y. Surgical treatment of hydatid disease of the liver. *Br J Surg* 1970;57:431-433
36. Atalay F. Gündoğdu H. Akoğlu M. Karaciğer hidatik kistinde cerrahi tedavi yöntemleri. *T. Klin. Gastroenterohepatol* 1991;2:143-148
37. Sağlam A. Laparoscopic treatment of liver hydatid cyst. *J Surg Laparoscendosc Surg.* 1996; 6;16-21
38. Moris DL. Chinery JB. Gergio G. Penetration of albendazole sulphoxide into hydatid cysts. *Gut* 1987;28:75-80
39. Saimot AG. Meulemans A. Cremieux AC. Albendazole as a potential treatment for human hydatidosis. *Lancet* 1983;2(8351): 652-6
40. Sayek İ. Temel Cerrahi. Güneş Yayınları Üçüncü Baskı 2004;132:1317-1324
41. Gharbi HA. Hassine W. Brauner MW. Ultrasound examination of the hydatid liver. *Radiology* 1881;139:459-463
42. Khuroo MS. Wani NA. Javid G. Percutaneous drainage compared with surgery of hepatic hydatid cysts. *N Engl J Med* 1997;337:881-887
43. Men S. Hekimoğlu B. Yücesoy C. Percutaneous treatment hepatic hydatid cysts an alternative to surg *AJR* 1999;172:83-89
44. Erzurumlu K. Şahin M. Selçuk MB. Intracystic application of mebendazole solution in the treatment of liver hidatid disease. 1996;28(6):466-70
45. Vuitton DA . The WHO informal working group on echinococcosis the coordinating board of WHO-IWGE. *Acta Trop* 1997;15:147
46. Arikoglu H. Histologic evaluation of the efficacy of different scolicial agents on the viability of scolices : an in vitro study. Postgraduate thesis. Selçuk University, Konya, Turkey 1996;53

47. Abbasi A. Shadmehr B. Ghaffarinejat MH. Scolicidal agents can cause sclerosing cholangitis. *London J Hepatic Pancreatic Biliary Surg* 1990;2:157
48. Schwartz MK. Cancer markers. In: De Vita VT. Hellman S. Rosenberg SA(eds). *Principles and practice of onkology*. JB Lippincoot Company, Philadelphia 1993; 531-542:
49. Panies Rj. Crawford DR. Tumor markers. An update. *Medical Clin North America* 1996;80:185-199
50. Abdoul H. Mallet V. Pol S. Fontanet A. Serum alpha-fetoprotein predicts treatment outcome in chronic hepatitis C patients regardless of HCV genotype. 2008 11;3(6):e2391.
51. Duffy MJ. CA 19-9 as a marker for gastrointestinal cancers: a review. *Ann Clin Biochem*. 1998;35 (Pt 3):364-70.
52. Koprowski H. Steplewski Z. Mitchell K. Herlyn M. Herlyn D. Fuhrer P. Colorectal carcinoma antigens detected by hybridoma antibodies. *Somatic Cell Genet*. 1979;5(6):957-71.
53. Sheen-Chen SM. Sun CK. Liu YW. Eng HL, Ko SF. Kuo CH. Extremely elevated CA19-9 in acute cholangitis. *Dig Dis Sci*. 2007;52(11):3140-2.
54. Murray MD. Burton FR. Di Bisceglie AM. Markedly elevated serum CA 19-9 levels in association with a benign biliary stricture due to primary sclerosing cholangitis. *J Clin Gastroenterol*. 2007;41(1):115-7.
55. Demircan O. Baymus M. Seydaoglu G. Akinoglu A. Sakman G. Occult cystobiliary communication presenting as postoperative biliary leakage after hydatid liver surgery: are there significant preoperative clinical predictors? *Can J Surg*. 2006;49(3):177-84
56. Kilic M. Yoldas O. Koc M. Keskek M. Karakose N. Ertan T. Gocmen E. Tez M. Can biliary-cyst communication be predicted before surgery for hepatic hydatid disease: does size matter? *Am J Surg*. 2008;196(5):732-5.
57. Daradkeh S. El-Muhtaseb H. Farah G. Sroujeh AS. Abu-Khalaf M. Daradkeh S. El-Muhtaseb H. Farah G. Sroujeh AS. Abu-Khalaf M. *Langenbecks Arch Surg*. 2007;392(1):35-9.
58. Kuhlmann WD. Peschke P. Hepatic progenitor cells, stem cells, and AFP expression in models of liver injury. *Int J Exp Pathol*. 2006;87(5):343-59
59. Dziri C. Haouet K. Fingerhut A. Zaouche A. Management of Cystic Echinococcosis Complications and Dissemination: Where is the Evidence? *World J Surg*. 2009;33(6):1266-73
60. Taçyildiz I. Aldemir M. Aban N. Keles C. Diagnosis and surgical treatment of intrabiliary ruptured hydatid disease of the liver. *S Afr J Surg*. 2004;42(2):43-6.
61. Erzurumlu K. Dervisoglu A. Polat C. Senyurek G. Yetim I. Hokelek M. Intrabiliary rupture: an algorithm in the treatment of controversial complication of hepatic hydatidosis. *World J Gastroenterol*. 2005 Apr 28;11(16):2472-6.

