

**T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
RADYOLOJİ ANABİLİM DALI**

**PERKÜTAN KİST HİDATİK TEDAVİSİNDE
ORAL ALBENDAZOL KULLANIMININ
FARKLI GRUPLARDA TEKNİK BAŞARI, KOMPLİKASYON
VE REKÜRENS ORANLARI ÜZERİNE ETKİSİ:
PROSPEKTİF RANDOMİZE KONTROLLÜ ÇALIŞMA**

Dr. Adalet Elçin YILDIZ

**UZMANLIK TEZİ
Olarak Hazırlanmıştır**

ANKARA

2012

**T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
RADYOLOJİ ANABİLİM DALI**

**PERKÜTAN KİST HİDATİK TEDAVİSİNDE
ORAL ALBENDAZOL KULLANIMININ
FARKLI GRUPLARDA TEKNİK BAŞARI, KOMPLİKASYON
VE REKÜRENS ORANLARI ÜZERİNE ETKİSİ:
PROSPEKTİF RANDOMİZE KONTROLLÜ ÇALIŞMA**

Dr. Adalet Elçin YILDIZ

**UZMANLIK TEZİ
Olarak Hazırlanmıştır**

**Tez Danışmanı
Prof. Dr. Okan AKHAN**

**ANKARA
2012**



T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
Tıp Fakültesi
Tıbbi Araştırmalar Yerel Etik Kurulu

04 Kasım 2009

Sayı : B.30.2.HAC.0.20.05.04/ 2674
Konu :

ARAŞTIRMA PROJESİ DEĞERLENDİRME RAPORU

Başvuru Tarihi : 30.06.2009
Toplantı Tarihi : 13 AĞUSTOS 2009 PERŞEMBE günü
Toplantı No : 2009/10
Proje No : LUT 09/110 (Değerlendirme Tarihi: 16.07.2009)
Karar No : LUT 09/110-74

Fakültemiz Radyoloji Anabilim Dalı öğretim üyelerinden Prof. Dr. Okan Akhan'ın sorumlu araştırmacısı olduğu, Doç. Dr. Devrim Akıncı ve Uzm. Dr. Türkmen Çiftçi ile birlikte çalışacakları Dr. Adalet Elçin Yiğit'in tezi olan LUT 09/110 kayıt numaralı ve **"Perkütan Kist Hidatik Tedavisinde İşlem Öncesi ve Sonrası Oral Albendazol Kullanımının Farklı Gruplarda Teknik Başarı, Komplikasyon ve Rekürrens Oranları Üzerine Etkisi: Prospektif Randmize Kontrollü Çalışma"** başlıklı proje önerisi Kurulumuzda değerlendirilmiş olup, Tıbbi Etik açıdan uygun bulunmuştur.

1. Prof. Dr. E. Rüştü Onur (Başkan)
2. Prof. Dr. Murat Yurdakök (Üye)
3. Prof. Dr. Osman Abbasoğlu(Üye)
4. Prof. Dr. Mithat Haliloğlu (Üye) KATILMADI
5. Prof. Dr. Türkan Eldem (Üye)
6. Prof. Dr. Pınar Fırat (Üye) KATILMADI
7. Prof. Dr. Erdem Aydın (Üye)
8. Prof. Dr. H. Asuman Özkara (Üye) KATILMADI
9. Prof. Dr. Tanju Besler (Üye) KATILMADI
10. Prof. Dr. Haydar A. Demirel(Üye)
11. Prof. Dr. Bülent Sivri (Üye)
12. Prof. Dr. Zafer Çehreli (Üye)
13. Doç. Dr. Bilgehan Yalçın (Üye)
14. Doç. Dr. Ümit Yaşar (Üye)
15. Doç. Dr. Mutlu Hayran (Üye)

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Araştırmalar Yerel Etik Kurulu 06100 Sıhhiye-Ankara
Telefon: (0 312) 305 10 82 Faks: (0 312) 310 05 80 E-posta: hums@hacettepe.edu.tr

TEŞEKKÜR

Radyoloji eğitimime katkılarından dolayı Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyoloji Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Macit ARIYÜREK'in şahsında bölümün tüm öğretim üyelerine ve eğitimim boyunca yardımlarını esirgemeyen tüm araştırma görevlisi arkadaşlarıma en içten teşekkürlerimi sunarım.

Prof. Dr. Okan AKHAN'a, Doç. Dr. Devrim AKINCI'ya, Uzm. Dr. Türkmen ÇİFTÇİ'ye tezimin oluşumuna ayırdıkları zaman, emek ve radyoloji eğitimime katkıları için teşekkür ederim. Non-vasküler girişimsel radyoloji biriminde çalışan tüm ekibe tezimin oluşumuna sağladıkları katkı ve yardımları için teşekkür ederim.

Bana her zaman ve radyoloji eğitimim boyunca gösterdikleri sonsuz destek ve emekleri için sevgili aileme ve eşime teşekkür ederim.

ÖZET

Yıldız A. E. Perkütan Kist Hidatik Tedavisinde Oral Albendazol Kullanımının Farklı Gruplarda Teknik Başarı, Komplikasyon ve Rekürens Oranları Üzerine Etkisi; Prospektif Randomize Kontrollü Çalışma, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyoloji Anabilim Dalı Uzmanlık Tezi, Ankara, 2011. Bu çalışmanın amacı; ponksiyon, aspirasyon, enjeksiyon ve reaspirasyon (PAIR) yöntemi ile karaciğer kist hidatiği tedavisinde adjuvan olarak albendazol verilmesinin farklı gruplarda teknik başarı, işleme bağlı erken dönem komplikasyon ve rekürens oranları üzerine etkisini belirlemektir. Bu amaçla Kasım 2007–Mayıs 2011 tarihleri arasında karaciğer kist hidatiği olan, yeni tanı almış, 15–78 yaş arasındaki (ort: 49.2) toplam 39 hasta (25 kadın, 14 erkek) ve 77 kist prospektif randomizasyon yöntemi ile 3 gruba ayrılarak PAIR yöntemi ile tedavi edildi. Her grupta eşit sayıda hasta yer almaktaydı (grup1, n=13; grup 2, n=13; grup 3, n=13). Grup 1’in kistleri (n=14) albendazol verilmeden sadece PAIR yöntemi ile, Grup 2’nin kistleri (n=16) işlemden önce 1 hafta ve işlemden sonra 1 ay albendazol verilerek PAIR yöntemi ile, Grup 3’ün kistleri de (n=47) işlemden önce 1 hafta ve işlemden sonra 3 ay albendazol verilerek PAIR yöntemi ile tedavi edildi. Kistlerin 73’ü (%94.8) Gharbi tip1 (WHO CE 1) ve 4’ü (%5.2) Gharbi tip 2 (WHO CE 3) idi. Tüm kistler US eşliğinde %20-30’luk hipertonic salin ile tedavi edildi. Hastanede ortalama yatış süresi 2.7 gün (min: 0, max:15) idi. 77 kist ortalama 14.2 ay (min:6, max:42) süre ile periyodik olarak takip edildi.

Teknik başarı oranı %100 idi. Hiçbir hastada major komplikasyon görülmedi. 39 hastadan 3’ünde (grup1, n=1; grup 2, n=1; grup 3, n=1) (%7.6) hafif alerjik reaksiyon ve reaktif ateş şeklinde minör komplikasyonlar görüldü. Gruplar arasında komplikasyon oranları açısından farklılık saptanmadı. Klinik başarı oranı %96.1 idi. 77 kistten 3’ünde (%3.9) ultrasonografik görüntülemeye kist boyutlarında ya da hacminde küçülme olmaması/artış olması (n=1) ve/veya kist içinde kız kistler gelişmesi (n=3) şeklinde rekürens bulguları görüldü. İstatistiksel olarak grup 1 kistlerinin rekürens oranı grup 2 ve 3 kistlerine göre anlamlı farklı bulundu ($P=0.005$). Grup 1’de, 14 kistin 1’inde boyut artışı ile kist içinde kız kistler gelişerek ve 2’sinde de kistte boyut/volüm küçülmesi görülmesine rağmen kist içinde kız

kistler gelişerek nüksettiği görüldü. Grup 1’de kist hacimlerindeki ortalama küçülme %61.9 (ort. ilk hacim: 255.50 mL, ort. son hacim: 93.86 mL), grup 2’de %59.8 (ort. ilk hacim: 106.09 mL, ort. son hacim: 40.44 mL), grup 3’de %51.8 (ort. ilk hacim: 93.15 mL, ort. son hacim: 40.38 mL) idi. Grup 1 kistlerinin ortalama ilk hacmi grup 2 ve 3 kistlerine göre istatistiksel anlamlı fazla ($P=0.005$) olmakla birlikte gruplar arasında ortalama kist hacmindeki küçülme oranları açısından anlamlı farklılık bulunmadı ($P=0.255$). Albendazol kullanan toplam 29 hastadan 7’sinde (%24.1) ilaca bağlı yan etki gelişti. Grup 2’nin (%15.3) ve 3’ün (%38.4) hastaları arasında yan etki görülme sıklığı açısından istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı ($P=0.378$).

Sonuç olarak, karaciğer kist hidatiğinin perkütan yolla tedavisine adjuvan olarak albendazol verilmesi rekürens oranlarını azaltmaktadır. Uzun süreli albendazol kullanılması rekürens ile kist boyutundaki küçülme oranları açısından anlamlı farklılık yaratmadığından PAIR yöntemine adjuvan olarak işlemden önce 1 hafta ve işlemden sonra 1 ay albendazol kullanılması yeterlidir.

- **Anahtar Kelimeler:** Kist hidatik, karaciğer, albendazol, PAIR

ABSTRACT

Yildiz A. E. Effects of oral albendazole medication in percutaneous hydatid cyst treatment on technical success, complication and recurrence rates in different groups; a prospective randomized controlled trial, Hacettepe University Faculty of Medicine, Thesis in Radiology, Ankara, 2011. The aim of this study was to determine effectiveness of adjuvant albendazole medication in percutaneous liver hydatid cyst treatment with puncture, aspiration, injection and reaspiration (PAIR) method in different groups and its effects on technical success, early complications and recurrence rates. Between November 2007 and May 2011, total of 39 patients (25 female, 14 male) with newly diagnosed liver hydatid cyst between the age of 15–78 years (mean:49.2) (total of 77 cysts) were prospectively randomized and divided into 3 groups and treated with PAIR method. There were equal number of patients in each group (group1, n=13; group 2, n=13; group 3, n=13). In the first group (n=14), cysts were treated with PAIR without albendazole. In the 2nd group (n=16), cysts were treated with PAIR with albendazole 1 week before and 1 month postprocedure. In the 3rd group (n=47), cysts were treated with PAIR with albendazole 1 week before and 3 months postprocedure. Seventy-three cysts (94.8%) were Gharbi type 1 (WHO CE 1) ve 4 cysts were (5.2%) Gharbi type 2 (WHO CE 3). All cyst were treated under ultrasonographic guidance with hypertonic saline (20% -30%). Mean hospital stay was 2.7 days (min: 0, max: 15). Seventy-seven cysts were followed up periodically with a mean of 14.2 months (min: 6, max:42).

Technical success rate was 100%. No major complication occurred. In 3 of 39 patients (1st group, n=1; 2nd group, n=1; 3rd group, n=1) (%7.6) had minor complications such as mild allergic reaction and fever. Difference in complication rates were not statistically significant between groups. Clinical success rate was 96.1 %. In 3 of 77 cysts (3.9%) findings of recurrence were lack of decrease or increase in cyst size or volume (n=1) and/or daughter cyst formation in cysts (n=3) at ultrasonographic imaging. In cysts of 1st group recurrence rates were statistically different from cysts of 2nd and 3rd group ($P=0.005$). Mean cyst volume decrease in the 1st group was 61.9% (mean first volume: 255.50 mL, mean last volume: 93.86 mL), in the 2nd group was 59.8% (mean first volume: 106.09 mL, mean last volume:

40.44 mL), in the 3rd group was 51.8% (mean first volume: 93.15 mL, mean last volume: 40.38 mL). Although mean initial cyst volume in group 1 was statistically bigger than group 2 and 3, mean cyst size/volume decrease was not statistically different between groups ($P=0.255$). Side effects of albendazole were detected in 7 of 29 patients (24.1%). No statistically difference was obtained between 2nd group patients (15.3%) and 3rd group patients (38.4%) ($P=0.378$).

In conclusion, use of albendazole medication as adjuvant to percutaneous treatment of liver hydatid cysts decreases the recurrence rates. Long term albendazole treatment does not effect decrease in cyst size/volume or recurrence rates. We conclude that albendazole medication 1 week before percutaneous treatment and 1 month after treatment is sufficient.

Keywords: Hydatid cyst, liver, albendazole, PAIR

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
ONAY	iii
TEŞEKKÜR	iv
ÖZET	v
ABSTRACT	viii
İÇİNDEKİLER	ix
SİMGELER ve KISALTMALAR	xi
ŞEKİLLER	xii
GRAFİKLER	xiii
TABLolar	xiv
RESİMLER	xv
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Kist Hidatik Hastalığının Etyolojisi ve Parazitin Yaşam Döngüsü	3
2.2. Kist Hidatik Hastalığının Epidemiyolojisi ile Yaş ve Cinsiyet Dağılı	7
2.3. Kist hidatik hastalığının klinik seyri ve semptomatolojisi	8
2.4. Tanı yöntemleri	9
2.4.1. Radyolojik Yöntemler	
2.4.1.1. Akciğer Grafisi	
2.4.1.2. Düz Karın Grafisi	
2.4.1.3. Kemik Grafileri	
2.4.1.4. Ultrasonografi	
2.4.1.5. Bilgisayarlı Tomografi	
2.4.1.6. Manyetik Rezonans Görüntüleme	
2.4.2. Serolojik yöntemler	
2.5. Tedavi Yöntemleri	16
2.5.1. Cerrahi tedavi	
2.5.2. Perkütan tedavi	
2.5.3. Medikal tedavi	

3. GEREÇ ve YÖNTEM	26
3.1. Hastalar	
3.2. Perkütan tedavi öncesi değerlendirme	
3.3. Perkütan tedavi yöntemi	
3.4. Perkütan tedavi sonrası takip	
3.5. Tanımlar ve yapılan ölçümler	
3.6. İstatistiksel analiz	
4. BULGULAR	36
4.1. Hasta özellikleri	
4.2. Kist özellikleri	
4.3. Sonuçlar	
5. TARTIŞMA	49
6. SONUÇ	54
KAYNAKLAR	55

SİMGELER VE KISALTMALAR

US	: Ultrasonografi
BT	: Bilgisayarlı tomografi
MRG	: Manyetik rezonans görüntüleme
CE	: Kistik ekinokokkozis, Cystic Echinococcosis
PAIR	: Ponksiyon, aspirasyon, enjeksiyon, reaspirasyon (Puncture, Aspiration, Injection, Reaspiration)
CL	: Kistik lezyon, cystic lesion
AE	: Alveoler ekinokokkozis
KH	: Kist hidatik
PLT	: Trombosit sayısı
aPTT	: Aktive parsiyel tromboplastin zamanı
PT	: Protrombin zamanı
INR	: International Normalized Ratio
KCFT	: Karaciğer fonksiyon testi

ŞEKİLLER

	Sayfa
Şekil 2.1.1. <i>E. granulosus</i> 'un erişkin paraziti	4
Şekil 2.1.2. <i>E. granulosus</i> 'un yumurtası	4
Şekil 2.1.3. <i>E. granulosus</i> 'un yaşam siklusu	5
Şekil 2.1.4. Ara konak organlarındaki kistik ekinokokkozis ve bileşenleri	6
Şekil 2.2. Kistik, alveoler ve polikistik ekinokokkozisin coğrafik dağılımı	7
Şekil 2.4.1.4.1. Gharbi'nin ultrasonografik görünümüne göre kist hidatik sınıflaması	12
Şekil 2.4.1.4.2. WHO-IWGE'nin ultrasonografik kist hidatik sınıflaması	14
Şekil 2.5.2. PAIR tedavi yönteminin şematik gösterimi (Puncture; Aspiration of cyst contents; Injection of hypertonic saline, Reaspiration of the solution without dranaige)	20

GRAFİKLER

	Sayfa
Grafik 3.1.1. Çalışmaya dahil edilen hastaların cinsiyet dağılımı	27
Grafik 3.1.2. Tedavi edilen kistlerin lobar dağılımı	27
Grafik 4.3.1. Farklı gruplarda takip US incelemede kistlerin sıvı içeriklerinin dağılımı	45
Grafik 4.3.2. Farklı gruplarda albendazole bağlı yan etki sıklığı	47

TABLÖLAR

	Sayfa
Tablo 4.1. Hasta özellikleri	37
Tablo 4.2. Kist özellikleri	39
Tablo 4.3.1. İşleme bağlı komplikasyonların dağılımı	40
Tablo 4.3.2. Farklı gruplardaki tedavi edilen kistlerin sayısal değerleri	41
Tablo 4.3.3. Farklı gruplardaki rekürens oranları	44
Tablo 4.3.4. Farklı gruplardaki hastanede yatış süreleri	46
Tablo 4.3.5. Farklı gruplardaki takip süreleri	46
Tablo 4.3.6. Albendazole bağlı yan etki dağılımı	48

RESİMLER

Sayfa

Resim 3.3.1. Grup 3'te yer alan (35 nolu hasta), karın ağrısı şikayeti nedeniyle yapılan US ve BT incelemelerinde (a,b) karaciğer sağ lobda tip 1 kist hidatik saptanan 54 yaşındaki erkek hastanın PAIR yöntemi ile tedavisi ve takip US görüntüleri görülmektedir. Kiste seldinger iğne ile ponksiyon yapılmasını (c) takiben kavitogram yapılmış ve safra yolları ile ilişkisi olmadığı gösterilmiştir (d). Kaviteye % 30'luk hipertonic salin verilerek 6 dk beklenildikten (e) sonra membranın tam olarak duvardan ayrıldığı görülerek (f) reaspirasyon yapılarak iğne çekilmiştir. Tedavi sonrası 1. ay (g) ve 3. ay (h) kontrol US'de kist içinde canlılık bulgusu olmadığı, >%50 sıvı içerdiği, membranının duvardan tamamen ayrıldığı ve kalınlaştığı görülmektedir.

30

Resim 3.4.1. Grup 3'te yer alan (27 nolu hasta), karın ağrısı şikayeti nedeniyle araştırılırken yapılan US incelemede karaciğer sağ lobda 2 adet tip 1 kist hidatik lezyonu saptanan, 58 yaşındaki erkek hastanın PAIR yöntemi ile tedavisi görülmektedir. Her iki kiste sırasıyla ponksiyon ve aspirasyon yapılarak kavitogramda safra yolu ilişkisinin olmadığını (burada gösterilmedi) gösterilmesini takiben % 30'luk hipertonic salin enjekte edilmiş ve membranlarının tamamen ayrıldığı US ile gerçek zamanlı görülmesini takiben reaspirasyon yapılmıştır (b-g). Aynı hastanın işlem sonrası 1. ay (h), 3. ay (ı,i), 9. ay (j), 16. ay (k), 24. ay (l) ve 36. ay (m) takip US görüntülerinde sıvı içeriklerinin giderek azaldığı, duvarlarının kalınlaştığı ve hacimlerinin küçüldüğü görülmektedir. Canlılık bulgusu saptanmamıştır.

32-33

Resim 4.3.1. Grup 1'de yer alan (5 nolu hasta), karın ağrısı nedeniyle araştırılırken yapılan US incelemede karaciğer sağ lobda tip 1 KH saptanan, 37 yaşındaki kadın hastanın PAIR yöntemi ile tedavisi (a-e) görülmektedir. Üçüncü ay takip US görüntüsünde (f) membranının tamamen ayrıldığı, >%50 sıvı içerdiği, duvarının kalınlaştığı

görülmektedir. Canlılık bulgusu saptanmamıştır. Ancak 6. ay kontrol US'de (g) nüks saptanmış olup; duvarı kalınlaşmış, hacmi küçülmüş ancak kavite içinde yeni gelişmiş kız kistler görülmüştür. Albendazol tedavisi başlanan hastanın 9. ay kontrolünde kız kistlerinin arttığı görülerek (h) MoCaT yöntemi ile (ı) tekrar perkütan yolla tedavi edilmiştir. Kavitoqram sırasında kız kistler tekrar görüntülenmiştir (ı). İkinci işlem sonrasındaki 1. ay kontrolde (i) kist hacminin küçüldüğü canlılık bulgusu olmadığı görülmektedir.

42

Resim 4.3.2. Grup 1'de yer alan (4 nolu hasta), karın ağrısı nedeniyle araştırılırken yapılan US incelemede karaciğer sol lobda tip 1 KH saptanan (a), 17 yaşındaki erkek hastanın PAIR yöntemi ile (gösterilmedi) perkütan tedavisi sonrası 3. ay kontrol US'de (b) hacminin küçüldüğü, membranının tamamen ayrılmış olduğu görülmektedir. Altıncı ay US incelemede nüks saptanmış olup; kistin hacminin küçüldüğü ancak içinde yeni kız kistler geliştiği görülmektedir (c). Hastaya albendazol başlanarak MoCaT yöntemi ile tedavisi planlanmış ancak 7. ay (d), 9. ay (e) ve 11. ay (f) takip US incelemeleri sırasında kız kistlerin giderek azalarak tamamen kaybolması ve kistin psödotümör görünümü alması nedeniyle albendazol tedavisi altında takibine karar verilmiştir.

43

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Echinococcus granulosus parazitinin neden olduğu kist hidatik hastalığı bugün Türkiye’de ve endemik olduğu diğer Akdeniz, Orta Doğu, Güney Amerika ülkelerinde, Yeni Zelanda ve Avustralya’da önemli bir sağlık sorunudur (1). Kist hidatik her organda gelişebilirse de hastaların %80’inde tek organ tutulumu ve tek kist vardır. Hastaların 2/3’ünde karaciğer kist hidatiği bulunur (2). Esas olarak hastalığın tanısı görüntüleme yöntemleri ile (US, BT, MRG) konulmaktadır. US kolay uygulanırlığı, ucuz oluşu, yüksek sensitivite ve spesifitesi nedeniyle günümüzde yaygın olarak kullanılan tanı yöntemidir. Kistin sadece varlığı, boyutu ve yerleşimi hakkında bilgi vermekle kalmaz aynı zamanda hidatik kaynaklı olduğunu gösteren patognomonik bulgular sağlar ve görüntüleme bulgularına göre hastalığın sınıflandırılmasına da imkan verir. Hastalığın tanısında kullanılan serolojik testler primer tanıdan ziyade esas olarak tanının desteklenmesinde cerrahi veya tıbbi tedavi sonrası takip ve prognozun değerlendirilmesinde ve prevelans çalışmalarında kullanılmaktadır (3).

Kist hidatik tedavisinde geleneksel tedavi yöntemi cerrahi olmakla birlikte ilk defa 1985 yılında Mueller ve ark. nın (4) bir kiste pigtail kateter yerleştirerek %0,5 AgNO₃ ve hipertonik salin ile kaviteyi yıkamaları ile başlayan perkütan tedavi girişimi sonrası Ben Amor ve ark. (5) 1986 yılında PAIR yöntemini (Puncture; Aspiration of cyst contents; Injection of hypertonic saline, Reaspiration of the solution without dranaige) tanımlamıştır. 1997 yılında Dünya Sağlık Örgütü literatürde tanımlanmış 2000’den fazla vaka ile PAIR yönteminin güvenli ve başarılı bir tedavi yöntemi olduğunu bildirmiştir (6). Günümüzde farklı merkezlerden farklı perkütan tedavi serileri ve yeni perkütan tedavi teknikleri yayınlanmıştır (1, 4, 5, 7–16). Medikal tedavi ise diğer yöntemlerin uygulanamadığı hastalarda palyatif amaçlı olarak ve cerrahi-perkütan girişimlerden önce ve/veya sonra kullanılmaktadır. Primer tedavi yöntemi olarak tercih edilmemektedir. Albendazol bugün araştırmacılar ve klinisyenler tarafından medikal tedavide ilk olarak tercih edilen benzoimidazol bileşiğidir.

Literatürde bugün için perkütan tedaviye adjuvan olarak oral albendazol tedavisinin etkinliğini araştıran sadece 1 randomize kontrollü çalışma mevcuttur. Bununla birlikte albendazol kullanım süresinin perkütan tedavi başarısına etkisini araştıran çalışma yoktur (15, 17–20).

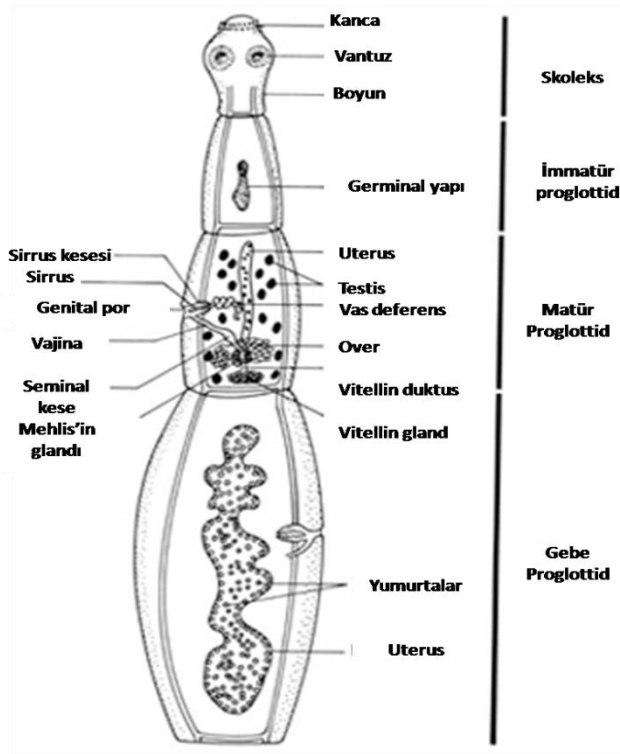
Bu çalışmanın amacı; perkütan kist hidatik tedavisinde işlem öncesi ve sonrası oral albendazol kullanımının ve kullanım süresinin farklı gruplarda teknik başarı, erken dönem komplikasyon ve rekürens oranları üzerine etkisini değerlendirmektir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Kist Hidatik Hastalığının Etiyolojisi ve Parazitin Yaşam Döngüsü

Ekinokokkozis zoonotik bir enfeksiyondur. Etken paraziti *echinococcus*, cestoda sınıfının cystophyllidea takımının taeniidea familyasına aittir. 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 (21, 22).

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



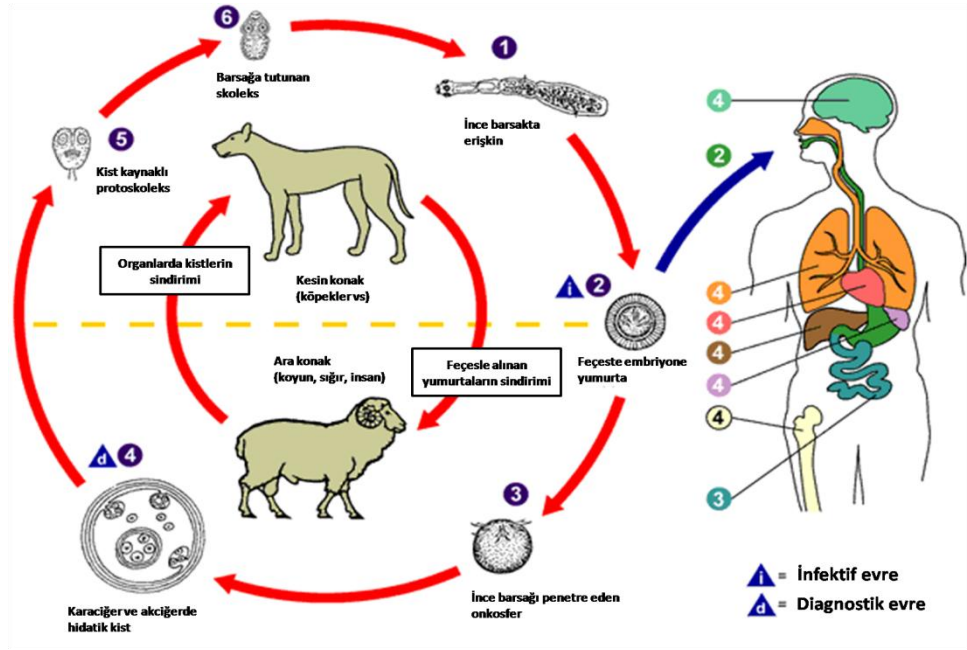
Şekil 2.1.1. *E. granulosus*'un erişkin paraziti (<http://radiopaedia.org/images>)

E. granulosus yumurtaları (onkosfer= ilk larval evre) ovoid şekilli (30–40 µm çaplı) olup çok katlı, direnci yüksek keratinize tabaka ile çevrilidir.



Şekil 2.1.2. *E. granulosus*'un yumurtası (<http://radiopaedia.org/images/16237>)

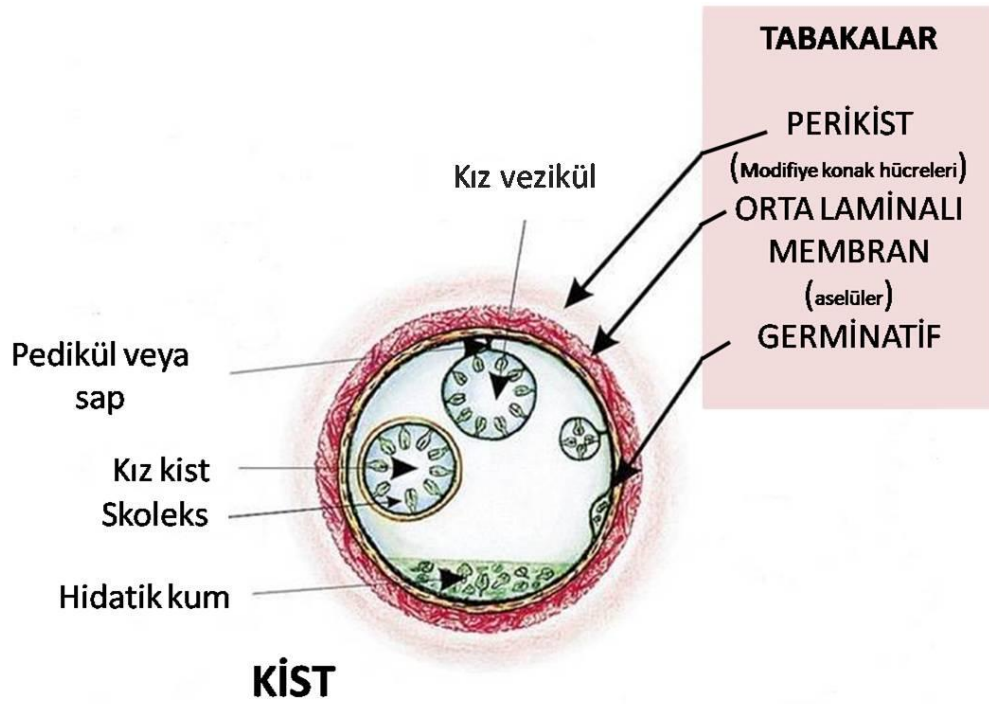
Ekinokokkus türlerinin evrimi için biri kesin diğeri ara konak olmak üzere iki farklı memeli konağa ihtiyaç vardır. Ara konak olan memeliler (koyun, sığır, insan) yiyecek ve içeceklerle ana konağın feçesi ile atılan yumurta dolu halkaları ya da serbest yumurtaları alarak enfekte olur. Mide ve ince barsaklara gelen yumurtalarda bulunan onkosfer, enzimler yardımıyla keratinize embriyo formdan çıkar, ince barsakları delerek venler yolu ile pasif olarak karaciğere taşınır. Burada kalıp yerleşebileceği gibi genel dolaşıma karışarak akciğer, böbrek, dalak, kas, beyin, kemik ve diğer organlara da yerleşebilir. 10–15 günlük gelişim sürecinde metasestod (hidatik kist= ikinci larval evre) adı verilen kesemsi yapı haline gelir.



Şekil 2.1.3. *E. granulosus*'un yaşam siklusu (<http://www.stanford.edu>).

Hidatik kist en içte çimlenme kapsüllerinin ve protoskolekslerin geliştiği germinal tabaka bunun dışında kütiküler (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 ruptüre 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. Kistin büyüme hızı insanda ortalama yılda 1-5 cm'dir. Protoskoleksleri bulunduran kistli organ parazitin kesin konağı olan köpekgiller tarafından yenildiğinde biyolojik evrim tamamlanarak onların barsaklarında erişkin ekinokoklar meydana gelir (3, 21, 23).

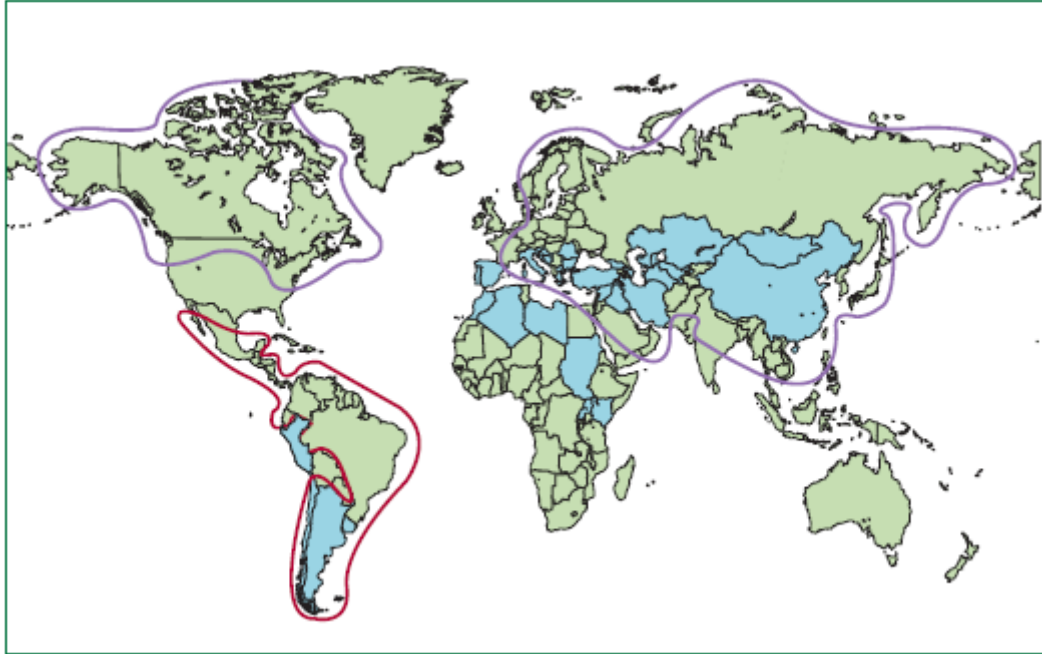


Şekil 2.1.4. Ara konak organlarındaki kistik ekinokokkozis ve bileşenleri (Pedrosa I et al. Radiographics 2000; 20:795-817)

2.2 Kist Hidatik Hastalığının Epidemiyolojisi ile Yaş ve Cinsiyet Dağılımı

Kist hidatik hastalığının 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 (24). Sağlık Bakanlığı verilerine göre 1965-1995 yılları arasında bakanlığa bağlı hastanelere kist hidatik nedeniyle 51500 hasta yatırılmıştır. Bunlardan 1079'u hastalık nedeniyle ölmüştür (25). 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 (26).

Kist hidatik hastalığı tüm yaş gruplarını (< 1yaştan >75 yaşa kadar) etkileyebildiği gibi her iki cinsiyet arasında da farklılık yoktur (3).



Şekil 2.2. Kistik, alveoler ve polikistik ekinokokkozisin coğrafik dağılımı; mavi, kist hidatik hastalığının endemik olduğu bölgeler; mor çizgi, alveolar ekinokokkozisin endemik olduğu bölgeler; kırmızı çizgi, polikistik ekinokokkozisin bildirildiği bölgeler (22).

2.3. Kist hidatik hastalığının klinik seyri ve semptomatolojisi

Kistik ekinokokkozis, *E. granulosus*'un larval evresindeki metasestodlar tarafından oluşturulur. Enfeksiyon asemptomatik olabileceği gibi fatal seyredebilen ağır bir hastalık tablosu ile de seyredebilir.

Kist hidatik yaşam süreci olarak iki evreden geçer. İlk evre parazitin büyüme ve proliferasyon evresidir. Onkosferden metasestod gelişimine kadar geçen süre yaklaşık 10-14 gündür. Daha sonra yavaş bir büyüme dönemi başlar. Bu dönemde metasestod çevresinde konak organ tarafından perikist geliştirilir. Perikist endokisti çevrelemektedir. Endokist de içte protoskoleksleri oluşturan germinal tabaka ve bunun dışındaki laminalı tabaka olmak üzere 2 tabakadan oluşur. İnsanda protoskolekslerin oluşması için gerekli minimum zaman tam olarak bilinmemekle birlikte hayvanlardan elde edilen bilgilerden en az 10 ay sürdüğü bilinmektedir. Bu evrede oluşan germinal tabaka kistin enerjisini sağlayarak kistin büyümesine, kist sıvısının ve kız veziküllerin oluşmasına yol açar. İkinci evrede kistin doğal, farmakolojik veya perkütan tedavisi sonucunda kist yapısının bozulması ve kistin ölümü gerçekleşir. Kist kavitesi kist kumu ile dolabilir ve tahrip olan germinal ve laminar tabakalar kist sıvısının progresif olarak yerini alır. Membranlar ve endokist içeriği zamanla organize olur. Bazı kistler belirli büyüklüğe ulaştıktan sonra uzun yıllar değişiklik göstermeden asemptomatik olarak kalabilir. Bazıları ise spontan kollabe veya rüptüre olarak tamamen yok olabilir. Kistler peritoneal, plevral ya da perikardiyal boşluğa, safra yollarına, gastrointestinal sisteme, üriner sisteme açılarak farklı klinik görünümlere ve komplikasyonlara yol açabilir.

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 (2). 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 ekinokokkoziste de metasestod primer kisti %98-100 oranda karaciğerde geliştirir ancak hastalığın daha geç evrelerinde diğer organlara yayılabilir (3).

Enfeksiyonun erken döneminde, kistin iyi sınırlı ve küçük olduğu evrede (<5 cm) hastalık genellikle asemptomatiktir ve bu evre yıllar sürebilir. 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 st 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. İnferior vena cava ve hepatik 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, fragilite, 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 dem, dispne, laringo-bronkospazm, pulmoner ödem, aritmi, anafilaktik şok ve ani ölüm gelişebilir) ve kitle etkisidir (3, 7).

2.4. Tanı yöntemleri

Kist hidatik hastalığının tanısı her hastada birkaç basamakta seyreder. Hastalık varlığından klinik olarak şüphelenilmesi veya taramalar sırasında saptanması ilk basamaktır. Bunun zerine görüntüleme yöntemleri (US, BT, MRG, direkt grafi) ile kist hidatik tanısı konulabilir. Serolojik yöntemler ile serumda spesifik antikör tesbiti

tanıyı destekler. Tanısal ponksiyon ise bugün için anafilaksi ve diseminasyon riski nedeniyle rutin kullanımda olmayıp sadece PAIR tedavi yönteminin parçası olarak kullanılmaktadır. Ponksiyon ile elde edilen hidatik sıvıdan ya da cerrahi yolla elde edilen materyalden, serolojik ya da patolojik inceleme yapılarak tanı konulabilir (3).

2.4.1 Radyolojik yöntemler

2.4.1.1. Akciğer Grafisi

Akciğer kist hidatiklerinin tanısında günümüzde halen başlangıç görüntüleme yöntemi direk akciğer grafisidir. Komplike olmayan kistler iyi sınırlı, yuvarlak veya oval şekilli, değişken boyutlarda, homojen opasiteler şeklinde izlenir. İnce duvarlı kistler şeklinde de olabilir. Soliter veya multipl olabilirler. Pulmoner kistler sıklıkla kalsifiye olmaz ve nadiren kız kist geliştirir. Komplike kistlerde, ekto ve endokist arasına hava girmesiyle ‘hava menisküs işareti’ oluşabilir. Ektokist ve ayrılmış endokiste bağlı ‘çift ark işareti’ gösterebilir. Kist sıvısı içinde ayrılmış endokist membranlarının izlendiği nilüfer belirtisi (water-lilly sign) de görülebilir. Plevraya açılan kist hidatiklerde pnömotoraks izlenebilir.

Karaciğer kist hidatiğine bağlı olarak hemidiyaframda yükselme, kardiyak kist hidatiğinde kalp konturunda asimetri izlenebilir (3).

2.4.1.2. Düz Karın Grafisi

Büyük kistlerin abdominal organlarda yerleşim yerlerine göre barsak segmentlerindeki yer değiştirme görülebilir. Direk grafide en tanısal bulgu farklı paternlerdeki kalsifikasyonlardır. Bu görüntüleme yöntemi US veya BT ile desteklenmelidir (3).

2.4.1.3. Kemik Grafilere

Kist hidatiğin kemiği tuttuğu vakalar oldukça nadirdir (tüm vakaların <%1'i). Vakaların %50'si de vertebralarda izlenir. Başlangıçta birkaç lakünle vertebra korpusu ve posterior elemanlarından başlar ancak hastalığın ilerlemesiyle komşu vertebralara ve diğer kemik yapılara yayılır (3).

2.4.1.4. Ultrasonografi

US kolay uygulanırlığı, ucuz oluşu, yüksek sensitivite ve spesifitesi nedeniyle günümüzde yaygın olarak kullanılan tanı yöntemidir. Kistin sadece varlığı, boyutu ve yerleşimi hakkında bilgi vermekle kalmaz aynı zamanda hidatik kaynaklı olduğunu gösteren patognomonik bulgular da sağlar.

Kistin ultrasonografik görünümü yaşam sürecine göre değişiklik gösterir ve literatürde kistin ultrasonografik görünümüne göre farklı araştırmacıların yaptığı sınıflamalar bulmak mümkündür. Sınıflamalar karaciğer kist hidatiği için yapılmış olmakla birlikte diğer abdominal organlarda yerleşen kist hidatik lezyonları da benzer görünümde izlenebilirler.

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

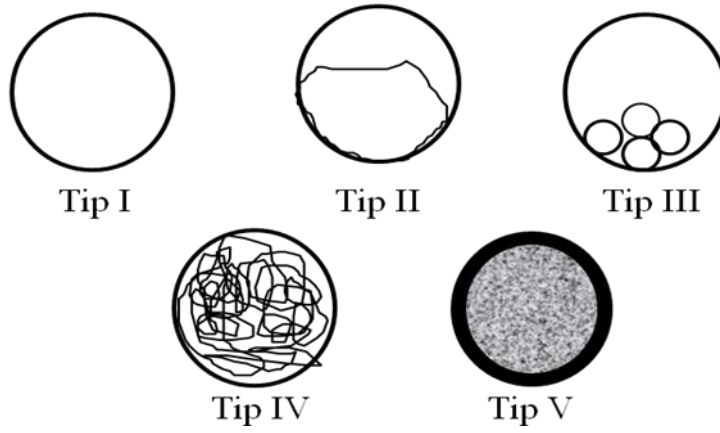
Tip I: Anekoik, yuvarlak, belirgin arka duvar akustik güçlenmesi olan iyi sınırlı kistik lezyon. Kist duvarı farklı kalınlıklarda olabilmekle birlikte çift kontur görünümü patognomoniktir.

Tip II: Daha az yuvarlak olup germinal tabaka ayrılarak kist boşluğunun içerisine sarkmış görünümündedir. Duvardaki ayrılma kist dışında lokalize bir alanda olabileceği gibi membran kist içinde yüzerek kist hidatik için patognomonik olan nilüfer çiçeği belirtisini (water-lilly sign) yaratabilir.

Tip III: Sıvı kolleksiyonu oval ya da yuvarlak yapılar oluşturacak şekilde az çok kalın septalarla ayrılmıştır. Tipik vakalarda bal peteği görünümü vardır. Kist içindeki ekolar sekonder veziküllerin (kız kistlerin) varlığını gösterir.

Tip IV: Kabaca yuvarlak, irregüler konturlu, heterojen yapılardır. Alt tipleri a) düzensiz ekolu hipoeoik lezyon, b) arka duvar akustik güçlenmesi olmayan hiperekoik solid lezyon, c) yaklaşık eşit miktarlarda hipo ve hiperekoik yapılar içeren kistik lezyon.

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



Şekil 2.4.1.4.1. Gharbi'nin ultrasonografik görünümüne göre kist hidatik sınıflaması (Prof. Dr. Okan Akhan ve Prof. Dr. Mustafa Özmen).

Gharbi ve ark. nın yaptığı sınıflamadan başka, 1997 yılında yayınlanan Caremani ve ark. nın sınıflaması ise 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: Duvarı 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 (3). Bu sınıflama esas olarak hastalığın aktivitesine göre yapılmıştır ve şöyledir;

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

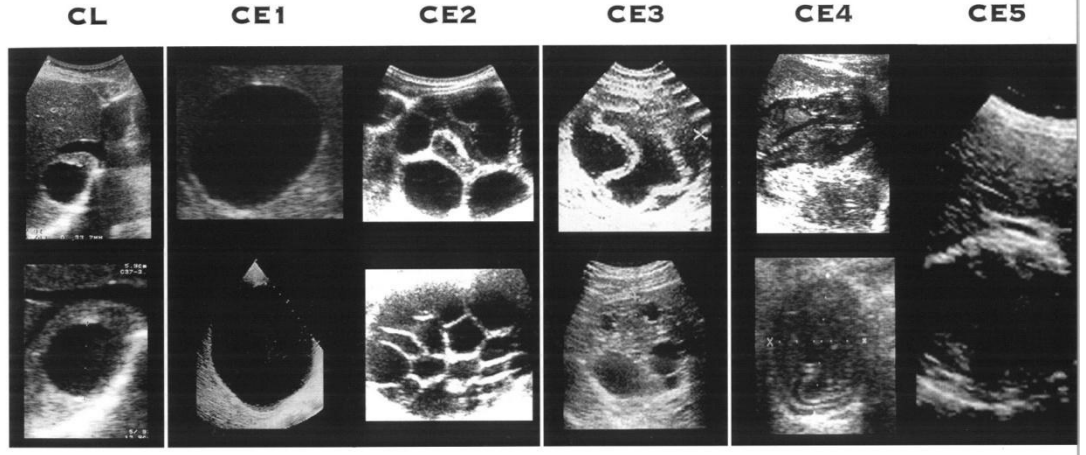
CE 1, Yuvarlak veya oval şekilli, uniloküler, uniform anekoik içerikli veya hidatik kum bileşeni olabilen, duvarı mevcut kistik lezyon. Aktif dönemde ve sıklıkla fertildir. Duvarının izlenebilmesi ve hidatik kum varlığı patognomoniktir.

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 hipoeikoik veya hipereikoik 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 posteriyor 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.



Şekil 2.4.1.4.2. WHO-IWGE ultrasonografik kist hidatik sınıflaması (3).

Ayırıcı 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 ayırımı zordur. Bu hastalarda serolojik tanı yöntemleri önem kazansa da asıl US ile takip edilerek ayırıcı tanı yapılmalıdır. CE 4 kistlerin de apse, kitle, AE lezyonu, kavernöz hemanjiyomdan ayırımı yapılmalıdır. Bununla birlikte tip 1, 2 ve 3 kistler patognomonik bulguları ile yüksek doğrulukla tanınabilmektedir (3).

US tanısall 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 US ile kist boyutlarının küçüldüğünü, kist duvarının irregüler hal alarak kalınlaştığını, sıvı içeriğinin azaldığını hatta tamamen kaybolarak psödotümör görünümü oluştuğunu saptamışlar ve bu bulguların kür için anlamlı kabul etmişlerdir (1).

2.4.1.5. Bilgisayarlı Tomografi

BT duyarlılığı oldukça yüksek bir tanı yöntemidir ancak diğer kistik lezyonlarla kist hidatiği ayırmada US'ye üstünlüğü yoktur. Kalsifikasyonu ve çevresel kontrast tutulumunu göstermesi tanıya yardımcı olur. Munzer ve ark. (29) 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 US 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.

BT pulmoner görüntülemeye US ve direk grafiye üstündür. Sıvı içeriğinin gösterilmesinde ve komplike kistlerde ayrılmış membranı göstermede yardımcıdır.

Serebral kist hidatiklerin tanısında ilk görüntüleme yöntemi BT'dir. Sferik, kontrast tutmayan ince duvarlı kist hidatik lezyonu izlenir. Lezyonun etrafında ödem izlenmemesi komşu yapıları itmesi diğer bulgularıdır.

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 görünümle tanıyı destekler (3).

2.4.1.6. Manyetik Rezonans Görüntüleme

Manyetik rezonans görüntüleme (MRG) hidatik kistin tüm özelliklerini küçük kalsifikasyonları hariç gösterebilme yeteneğine sahiptir. Solid organlara sınırlı tüm kistler MR ile gösterilebilir. Özellikle serebral KH tanısında yardımcıdır (3).

2.4.2 Serolojik yöntemler

Hastalığın tanısında kullanılan serolojik testler Casoni'nin intradermal testi, Weinberg testi, kompleman fiksasyon ve indirekt hemagglütinasyon testi ve kanda spesifik antikor (IgG, IgM, IgA) tesbitidir (1).

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 (3, 30, 31). 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.

2.5. Tedavi Yöntemleri

Yakın zamanlara kadar cerrahi yöntem hidatik kistin tek kesin tedavi yöntemi olarak kabul edilmekteydi ancak yeni antihelmintik ilaçlarla kemoterapi ve perkütan girişimsel yöntemler tedavi yelpazesini genişletmiştir. Homojen kalsifiye kist hidatik lezyonları ise bekle ve gözle yöntemi (wait and watch) ile takip edilmektedir.

2.5.1. 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 perikist kavitesini çevreleyen ektokist eksize edilir. Skolisidal ajan ile kist kavitesi temizlenerek omentopeksi uygulanır ancak bu teknikte rekürens riski diğer yöntemlere göre yüksektir. Cerrahi sırasında kullanılan ajanların operasyon sırasında fark edilemeyen safra yolları ile ilişkili kistlere uygulanması sonucu sklerozan kolanjit gelişebilir (32).

1980 öncesi yayınlanan farklı cerrahi serilerde %3–11,3 arasında değişen rekürens oranları bildirilmiştir (31, 33–37). 2010 yılında yayınlanan serilerde farklı tip cerrahi teknik ve tıbbi bakıma rağmen tüm rekürens oranlarının ortalama % 6 olduğu, mortalite oranlarının ise %0,5–4 aralığında olduğu bildirilmiştir. Son yıllarda US ve BT ile hasta takiplerinin yapıldığı serilerde rekürens oranlarının eskiye göre tesbiti artmakla birlikte yeni cerrahi teknikler ve tıbbi destek imkanları sayesinde cerrahi tedavide nüks oranları daha yüksek değildir (36, 38–40). Nüks

eden vakalarda ikinci cerrahi tedavi sırasında morbidite ve mortalite primer vakalara göre daha yüksektir. Nüksün 3 ana nedeni vardır. Bunlar ilk ameliyat sırasında canlı skolekslerin yayılımı, yeniden parazit alımıyla enfeksiyon gelişimi, ameliyatta unutulmuş ve saptanmayan kistlerin serolojik ve radyolojik olarak erken dönemde ortaya çıkmasıdır.

Bununla birlikte gebelik halinde, inaktif asemptomatik kistlerde, çok küçük kistlerde, çok sayıda kist varlığında veya cerrahi açıdan ulaşılması zor lokasyonlu kistlerde cerrahi kontrendikedir (40).

Yine de bugün için Dünya Sağlık Örgütü; içinde çok sayıda kız kist barındıran çok büyük karaciğer kistlerinde, tek ama yüzeysel yerleşimli ve spontan ya da travmatik ruptür riski olan kistlerde, enfekte olmuş kistlerde, biliyer sistemle ya da hayati organlarla bağlantısı olan kistlerin cerrahi yolla tedavi edilmesini önermektedir (40).

2.5.2. Perkütan tedavi

Karaciğer kist hidatiklerinin perkütan aspirasyonu ve tedavisi anafilaktik şok ihtimali ve kaya suyunun abdomen içinde yayılımı sonucu oluşabilecek disseminasyon riski nedeniyle eskiden kontrendike olarak kabul edilirdi. Ancak 80'li yılların başlarında karaciğer kistlerine tanısal amaçlı yapılan aspirasyonlarda bazı vakalar kist hidatik tanısı almış ve bu hastalarda önemli bir komplikasyon izlenmemiştir (41, 42). Bu deneyimler ve yapılan bazı hayvan deneylerinin de cesaret verici sonuçlarıyla hidatik kistlere bu tedavi yöntemi uygulanmış ve başarılı sonuçlar yayınlanmıştır. Perkütan tedavinin tarihçesi şu şekilde özetlenebilir. 1985 yılında Mueller ve ark. (4) bir kiste pigtail kateter yerleştirerek %0,5 AgNO₃ ve hipertonic salin ile kaviteyi yıkamışlardır. Kateter, gelişen biliyer fistül nedeniyle 3 ay drenaj maksatlı tutulmuş ve 1 yıllık takipte rekürens saptanmamıştır. Ben Amor ve ark. (5) 1986 yılında PAIR yöntemini (Puncture; Aspiration of cyst contents; Injection of hypertonic saline, Reaspiration of the solution without drainage) tanımlamışlar, kist hidatikli koyunlarda bu yöntemi deneyerek başarılı sonuçlar elde etmişlerdir ve buna dayanarak cerrahi tedavinin yüksek riski nedeniyle mümkün olmadığı 2 hastada bu yöntemi uygulamışlar ve başarılı olmuşlardır.

Acunas ve ark. (7) 1992'de 12 kist hidatiğe BT kılavuzluğunda PAIR uygulamışlardır. Majör komplikasyon bildirmemişlerdir. 6-16 aylık takipte uygulanan US ve BT kontrollerinde lezyonların belirgin küçüldüğünü saptamışlar

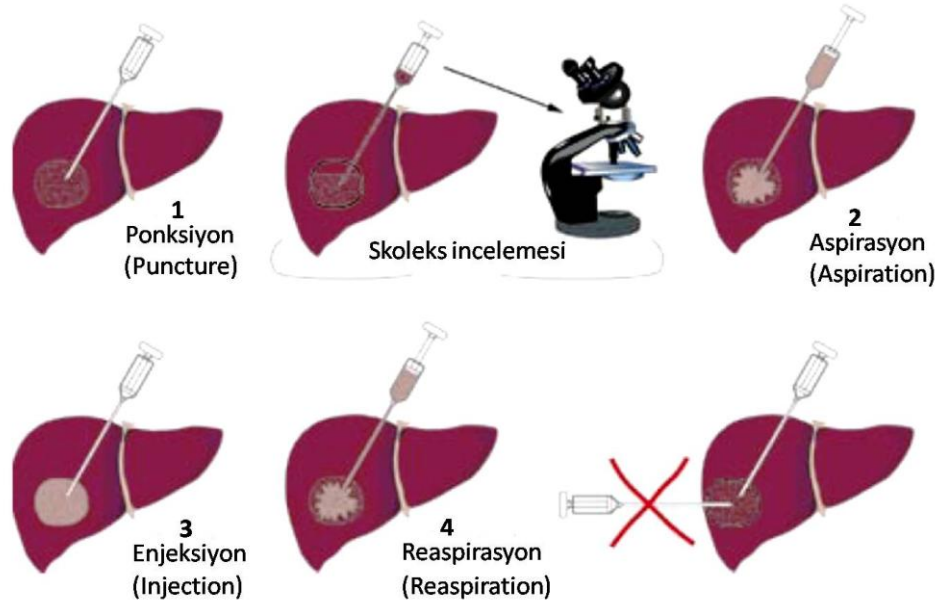
ve peritoneal yayılma gözlememişlerdir. Akhan ve ark. (8) 1993 yılında koyunlarda yaptıkları deneysel bir çalışmada kateterizasyon tekniğini tanımlamışlardır. Tedavi uygulanan kistler 1-26 hafta US ile takip edilmiş ve daha sonra koyunların karaciğerleri çıkarılarak makroskopik ve mikroskopik incelemeleri yapılmıştır. US bulgularıyla makroskopik ve mikroskopik inceleme bulguları karşılaştırılmıştır. Bu çalışmada ilk kez tedavi edilen kistlerde US bulguları ile makroskopik ve mikroskopik değişiklikler arasında uyum ve paralellik olduğu gösterilmiştir. Wang ve ark. (9) 1994 yılında yayınladıkları bir çalışmada 869 hastada 996 kiste perkütan tedavi uygulamışlar %98 başarı ve sadece 5 hastada alerjik reaksiyon bildirmişlerdir. Akhan ve ark. (1) 1996 yılında literatürde ilk kez karaciğer kist hidatiklerinde perkütan tedavinin uzun dönem takip sonuçlarını yayınlamışlardır. Bu çalışmada 31 hastada 57 kist PAIR veya kateterizasyon yöntemiyle tedavi edilmiştir. 1 kist hariç tüm kistlerde tam kürü temsil eden iyileşme kriterleri saptanmıştır. Rekürrens gelişen bir kist yine perkütan teknikle tedavi edilmiştir. Anafilaktik şok veya abdominal diseminasyon saptanmamıştır.

Khuroo ve ark. (10) 1997 yılında randomize bir çalışma yaparak 50 kist hidatiğin 25'ini perkütan drenaj ile 25'ini ise cerrahi kistektomi ile tedavi etmişlerdir. Ortalama hastanede kalış süresi perkütan drenaj grubunda 4.2, cerrahi grupta 12.7 gün olarak saptanmıştır. İşleme bağlı komplikasyonlar perkütan drenaj grubunda %32, cerrahi grupta %84 olarak bildirilmiştir.

Karaciğer kist hidatiklerinin perkütan tedaviye uygunluğunun değerlendirilmesindeki temel kriter özellikle US bulguları olmak üzere görüntüleme yöntemleriyle değerlendirilen morfolojik görünümleridir. Genel kabul gören yaklaşım Gharbi sınıflamasına göre Tip I ve II kistlerin perkütan tedaviye uygun olduğudur. Genellikle Tip I ve II kistler, PAIR ya da kist boyutu da göz önüne alınarak kateterizasyon yöntemi ile tedavi edilmektedir. Bazı araştırmacılar Tip III'ün perkütan tedaviye uygun olmadığını düşünmektedir ancak değişik teknikler kullanan bazı araştırmacılar ise Tip III'ün bazı alt gruplarının perkütan olarak tedavi edilebileceğini bildirmişlerdir (1, 11, 12). Tip IV kistlerin perkütan tedavi endikasyonları tartışmalıdır, bu grup kistler dejenerasyon gösteren, endokistin perikistten büyük ölçüde koptuğu, değişik oranlarda sıvı bileşeni olan yapılardır. Sıvı bileşenin varlığı kistin canlılık ihtimalini artırdığı için bazı araştırmacılar sıvı miktarı yüksek olan Tip IV hidatik kistlerin perkütan yolla tedavisini önermektedir. Özellikle drenajı mümkün olmayan solid bileşen içeren Tip III ve IV kistlerin

tedavisinde Akhan ve ark.nın tanımladığı modifiye kateterizasyon yöntemlerinden biri olan MoCaT (modified catheterization technique) yöntemi ve tip III kistlerde kistobilyer fistül varlığında ise Schipper ve ark.nın tanımladığı modifiye kateterizasyon yöntemlerinden diğeri olan PEVAC (percutaneous evacuation of cyst content) yöntemi kullanılmaktadır. Sıvı bileşeni az ya da hiç olmayanın ise takibi önerilmektedir. Tamamen kalsifiye olan Tip V kistlerin ise hiçbir tedavi endikasyonu yoktur. Enfekte kistler karaciğer apseleri gibi perkütan drenaj ve antibiyotikle tedavi edilir (1, 11, 12, 19, 43, 44).

Perkütan tedavide üç metod uygulanmaktadır. İlki yukarıda bahsedilen PAIR metodudur. Bu methodda işlem öncesi rutin prosedürler uygulandıktan sonra 18 G Seldinger iğne ile kist içine görüntüleme klavuzluğunda girilerek kist hacminin %25-35'i boşaltılır. Aspire edilen kaya suyu hacminin 1/3'ü kadar hipertonic salin (%20-30 NaCl) kaviteye enjekte edilir. Hipertonik salinin 6 dakika içinde canlı skoleksleri öldürdüğü ve endokistin perikistten ayrılmasını kolaylaştırdığı bilinmektedir (45). Endokist perikistten tamamen ayrılıncaya kadar beklenir. Tam ayrılma US ile saptandıktan sonra kavite içerisindeki bütün sıvı boşaltılır ve iğne çekilir. İlk girimle elde edilen kaya suyu içinde protoskolekslerin varlığı ve canlılığı mikrobiyolojik ve sitolojik olarak incelenmelidir. Canlılığın değerlendirilmesinde nötral eosin ile boyama yapılarak skolekslerin motilitesi araştırılır. İğne ile kiste girildikten sonra kaya suyu dışarıya büyük bir basınçla çıkar. Canlı hidatik kist içinde basınç 35 cm su basıncından daha yüksektir (1, 6, 12, 43). Kaya suyunun yüksek basınçla fışkırması canlı kist hidatik için patognomonik bir kriterdir. Diğer kriter işlem sırasında endokistin perikistten ayrılmasıdır (1) (Şekil 2.5.2).



Şekil 2.5.2. PAIR tedavi yönteminin şematik gösterimi (Puncture; Aspiration of cyst contents; Injection of hypertonic saline, Reaspiration of the solution without drainage). Kistin punksiyonu, peritoneal yayılım riski nedeniyle mutlaka sağlam karaciğer dokusundan geçilerek yapılmalıdır.

İkinci teknik 1993 yılında Akhan ve ark.nın tanımladığı kateterizasyon yöntemidir (8). Kiste Seldinger iğne ile girilip kaya suyu boşaltılıp hipertonic salin uygulanıp endokist-perikist ayrılması sağlandıktan sonra 6 F bir pigtail kateter floroskopi eşliğinde kaviteye yerleştirilir. Kavite hipertonic salinle yıkanarak, kateter aracılığı ile tamamen boşaltılır. Kateter cilde fiske edilerek serbest drenaja bırakılır. 24 saatlik drenaj miktarı 10 mL'nin altına düşünce floroskopi eşliğinde kistogram elde edilerek biliyer sistemle ilişki olmadığı gösterilir. Başlangıçtaki tahmini kist hacminin %35-50'si kadar hacimde %95'lik absölü alkol kaviteye verilir. Ortalama 10 dakika beklenir. Bunda amaç kaviteyi skleroze ederek uzun dönemde oluşabilecek kolleksiyonu önlemek ya da daha küçük olmasını sağlamaktır. Alkolün kaviteyi skleroze etmesi ile birlikte aynı zamanda skolisidal etkisinden de faydalanılır. Safra yolları ile ilişkisi olan kistlerde alkol uygulanmaz, drenajın kesilmesi beklenir. Ortalama çapı 6 cm'den küçük (hacmi 100 mL'den az) kistlere PAIR, 6 cm'den büyük kistlere ise kateterizasyon yöntemi önerilmektedir (1, 12). Bu iki tekniği karşılaştıran prospektif randomize bir çalışma Akhan ve ark.

tarafından yapılmış ancak henüz yayınlanmamıştır (Basılmamış çalışma, sözlü iletişimle bilgi edinilmiştir).

Cerrahi tedavinin amacı paraziti inaktive etmek, kaya suyunu tamamen aspire etmek, germinatif membranı çıkartmak ve rezidüel kaviteyi oblitere etmektir. PAIR ya da kateterizasyon yöntemleriyle gerçekleştirilen perkütan tedavi germinatif membranın çıkarılması haricindeki diğer tüm koşulları sağlar. Hipertonik salin kullanımı ile germinatif membran çıkartılmaya gerek duyulmadan inaktive edilir. Alkol sklerotik etkisiyle rezidüel kaviteyi oblitere eder bu şekilde yeterli tedavi germinatif membran çıkarılmaksızın sağlanmış olur. Perkütan tedavi sonrasında uzun dönemde kavite ve hidatik kist duvarındaki değişikliklerin izlenmesi germinal tabakanın çıkarılmasına duyulan ihtiyacı ortadan kaldırır.

Üçüncü teknik literatürde modifiye kateterizasyon tekniği olarak bilinen ve MoCaT (modified catheterisation technique) olarak kısaltılan tekniktir (43). Bu teknik özellikle Tip III-IV kist hidatiklerde ve yumuşak doku yerleşimli lezyonlarda uygulanır. Bu teknikte kateterizasyon tekniğinden farklı olarak 6 F kateter yerine daha büyük çaplı 14-16F pigtail kateter kullanılır. Büyük çaplı kateter kullanılarak kız kistlerin parçalanması ve germinatif membranın dışarı alınması hedeflenir. Çünkü bu tekniğin kullanıldığı kistlerde kistin özelliği gereği PAIR ya da kateterizasyon yöntemi ile tedavinin şansı düşüktür. Kateter yerleştirildikten sonra kavite günde iki kez yarım saat süreyle, steril şartlarda, normal salinle agresif olarak yıkanarak kız kistler parçalanır ve membranlar dışarı alınır. Kavitenin tamamen boşaltıldığı kistografi ile saptandıktan sonra kist duvarının skleroze edilmesi amacıyla 10 dakika süreyle kist hacminin yaklaşık %35-50'si kadar miktarda %95'lik etanol kavite içine gönderilir. Bu işlemten sonra bütün içerik reaspire edilerek kateter çekilir.

MoCaT yöntemi yanı sıra modifiye tekniklerden biri de literatürde PEVAC (percutaneous evacuation of cyst content) olarak isimlendirilen modifiye kateterizasyon yöntemidir. Bu teknik ilk defa 2002 yılında Schipper ve ark. tarafından tanımlanmış olup drenajı mümkün olmayan materyal içeren, multiveziküler (Gharbi tip III), kistobilyer fistülü olan ya da olmayan kist hidatikler için kullanılmaktadır. Ayrıca bu gruba Gharbi tip I ve II olup kistobilyer fistülü olan, portal ven ve hepatik venlere ya da safra yollarına basısı olan univeziküler kistler de dahil edilmiştir. Bu teknikte, US aracılığıyla Seldinger tekniği ile kist ponksiyonunu takiben intrakistik basıncın düşürülmesi ve kaçağın önlenmesi

amacıyla mümkün olan en fazla miktarda kist sıvısı aspire edilir ve önce 10-12 F kateter kist kavitesine yerleştirilip küçük miktarlarda (5-10 mL) izotonik salin kullanılarak tekrarlayan enjeksiyon ve reaspirasyonlar yapılır. Kateter drenaj için yerinde bırakılır. Daha sonra ikinci seansta, MoCaT yönteminden farklı olarak, 14-18 F sert kılıf aracılığıyla yerleştirilen aspirasyon kateteri ile kistler, endokist ve drenajı mümkün olmayan materyal aspire edilerek boşaltılır. Kılıfın çıkarılmasını takiben aynı boyutta kateter yerleştirilir ve kist kavitesine verilen kontrast madde ile kistin safra yolları ile ilişkisi değerlendirilir. Kistobilyer fistül varlığında ana safra kanalına endoskopik olarak stent yerleştirilir. Ana safra kanalından membran parçaları çıkarılması gerektiğinde ya da stent intraduktal basıncın düşürülmesinde yetersiz olduğunda sfinkterotomi de yapılır. Son olarak, kistte tam kollaps sağlandığında, kistobilyer fistül kapandığında ve günlük drenaj < 10 mL olduğunda kateter çekilir. Bu yöntemde MoCaT'tan farklı olarak tedavi 2 seanstan oluşur ve aktif irrigasyon yerine kist içeriği aspiratörle küçük hacimlerde izotonik salin ile irriga edilerek aspire edilir (44).

İşleme bağlı komplikasyonlar 'Society of Interventional Radiology' kriterlerine göre majör ve minör olarak iki gruba ayrılır. Tedavisi için hastanede yatışı gerektiren, hastada beklenmedik bakım derecesi artışına neden olan, hastaneden kalış süresini uzatan, kalıcı sekel değişiklikler oluşturan ya da hastanın ölümüne neden olan komplikasyonlar major komplikasyonlar grubuna dahil edilir. Bu grupta; anafilaktik reaksiyon, kanama, abse gelişimi, kolanjit, kistobilyer/kistoperitoneal/kistoplevral rüptür, ölüm yer alır. Minör komplikasyonlar ise sekel değişiklik oluşturmayan, kısa süreli hastane yatışı (genellikle 1 gece) ve gözlemle, semptomatik tedaviler ile düzelen komplikasyonlar olarak tanımlanır. Minör komplikasyonlar daha sık görülür ve en sık görülenler ateş, ürtiker, anafilaksi ile ilişkisiz hipotansiyondur (1, 46).

Tedavi sonrasında US ve BT ile takip süresinin 5-10 yıl arasında olması işlemin uzun vadede etkilerini anlamak için gereklidir. Perkütan tedaviye cevabı değerlendirmede BT'nin US'ye üstünlüğü yoktur (10, 42). US kontrollerinde boyut ve hacim değişiklikleri, içerik değişiklikleri ve duvar değişiklikleri değerlendirilmelidir. İyileşme kriterleri: kistin boyut ve hacminde anlamlı küçülme, kist duvarında düzensizlik ve kalınlaşma ile sıvı komponentin azalması ve zaman içinde kaybolarak solid görünüm almasıdır. Bu solid görünüm US'de yalancı tümör görünümü (pseudo tumour appereance) olarak adlandırılır (8).

2.5.3. Medikal Tedavi

1970’li yılların başlarında bazı benzoimidazol karbamat bileşiklerinin E. Granulozus tedavisinde başarılı olduğunun gösterilmesiyle özellikle mebendazol ve albendazol hidatik kist tedavisinde kullanılmaya başlanmıştır. Bu ilaçlar parazitin mikrotübül sistemini, glukoz alımını ve kullanımını engellemekte germinal tabakadaki endoplazmik retikulum ve mitokondrilerde dejeneratif değişiklikleri indüklemekte ve otolize yol açan lizozomal enzimleri arttırmaktadır (47). Genel olarak sadece medikal tedavi hastaların %30’unda kistin tamamen kaybolmasına, %30-50’sinde kistin dejenerasyonuna neden olurken, %20-40’ında herhangi bir etki yapmamaktadır (13, 14). Bugün için medikal tedavi, diğer yöntemlerin uygulanamadığı hastalarda palyatif amaçlı olarak ve cerrahi-perkütan girişimlerden önce ve/veya sonra kullanılmaktadır. Primer tedavi yöntemi olarak tercih edilmemektedir.

Benzoimidazol karbamat bileşikleri esas olarak flubendazol, mebendazol ve albendazol olarak 3 ana ilaçtan oluşur. Albendazol bu üç ilaçtan en yenisi olup bugün araştırmacılar ve klinisyenler tarafından medikal tedavide ilk olarak tercih edilmektedir. Albendazolün en önemli avantajı daha düşük dozlarda daha iyi intestinal emilimi ve daha iyi doku dağılımı olmasıdır. Tedavi uygulanan merkezlerde Dünya Sağlık Örgütü’nün önerdiği doz mebendazol için 40-50 mg/kg/gün iken albendazol için 10-15 mg/kg/gün’dür. Ancak halen dünyada tedavi öncesi ve sonrası kullanım süresi ile ilgili belli bir fikir birliği yoktur. Değişik serilerde farklı doz ve sürelerde tedavi uygulanmıştır. Genellikle ultrasonografi ile tedaviye cevap değerlendirilmesi yapılmakta ve gerektiğinde tekrarlayan tedaviler yapılmaktadır (15, 17, 18).

Albendazol kullanımının kontrendike olduğu durumlar da vardır. Özellikle rüptür riski olan (yüzeyel yerleşimli ve enfekte kistler) çok büyük kistlerde, inaktif veya kalsifiye kistlerde, kronik karaciğer hastalığı olan hastalarda, kemik iliği depresyonu olan hastalarda ve gebelerde kullanımı kontrendikedir (48).

Albendazolün sık görülen yan etkileri (>%1); bulantı, kusma, karın ağrısı, baş ağrısı, baş dönmesi-vertigo, ateş ve geri dönüşlü alopesidir. Bu yan etkiler genellikle hafif seyirlidir ve tedaviyi kesme endikasyonu oluşturmaz. Bununla birlikte daha nadir görülen (<%1) yan etkileri şöyledir: kan ve lenfatik sistemde aplastik anemi, kemik iliği supresyonu ve nötropeniye, hepatobilyer sistemde ise karaciğer enzimlerinde yükselme, hepatit ve akut karaciğer yetmezliğine, cilt ve

subkutan dokuda eritema multiform, Stevens-Johnson sendromuna, renal ve üreter sistemde akut böbrek yetmezliğine neden olabilir. Bu yan etkileri tedaviyi kesme endikasyonu oluşturur (49).

Literatürde albendazolün etkinliğini ve güvenilirliğini araştıran farklı klinik çalışmalar mevcuttur. Keshmire ve ark. nın (50) 3/1 oranda hastayla albendazol ve plasebo etkinliğini karşılaştıran randomize kontrollü çalışmalarında, plasebo verilen 4 hastadan 1'inde (%25) düzelme görülürken albendazol verilen 17 hastadan 15'inde (%88) düzelme görülmüştür ($P<0.03$). Dünya Sağlık Örgütü'nün öncülüğünde yapılmış 2 çok merkezli çalışmadan Davis ve ark. nın (51) çalışmasında Flubendazolün, Mebendazol ve Albendazolden daha başarısız olduğu bulunmuştur. Bunun üzerine Franchi ve ark. nın (52) yayınladığı karşılaştırmalı sonuçlarda 929 hastadan 611'i albendazol ve 271'i mebendazol ile tedavi edilmiş ve albendazolün (%82) mebendazole (%56) oranla daha başarılı olduğu sonucuna varılmıştır (20). Cobo ve ark. (53) ile Mohamed ve ark. nın (54) yaptığı çalışmalarda Albendazol tedavisine ek olarak Prazikuantel verilmesinin daha iyi sonuçları olduğu bildirilmiştir ancak istatistiksel anlamlı farklılık sadece Cobo ve ark. nın çalışmasında bulunmuştur.

Literatürde albendazolün cerrahi tedaviye adjuvan olarak kullanıldığı 4 karşılaştırmalı çalışmada preoperatif dönemde verilen albendazolün operasyon sırasında canlı kist sayısını azaltmadaki etkisi araştırılmıştır. Gil-Grande ve ark. nın (55) 51 hasta ile yaptığı randomize kontrollü çalışmada cerrahi tedavi öncesi 3 ay ($n=17$), 1 ay ($n=18$) süreyle ve hiç albendazol tedavisi almayan ($n=16$) 3 grubun başarı oranları sırasıyla %94, %72, %50 olarak bulunmuştur. Tedavi başarısına albendazol kullanım süresinin etkinliğini de araştıran bu çalışmada tedavi süresi arttıkça başarı oranı artmıştır ancak albendazol tedavisine bağlı olarak % 66 hastada karaciğer enzimlerinde yükselme görülmüştür. Wen H ve ark. (56) ile Aktan ve ark. nın (57) yaptığı 2 prospektif kontrollü çalışmada sırasıyla 4 aylık siklik (30 gün albendazol tedavisi ve 10 gün ara) ve 3 hafta devamlı preoperatif albendazol tedavisi alanlarla albendazol tedavisi almayanlar karşılaştırıldığında tedavi alanlarda operasyon sırasında daha az canlı kist olduğu görülmüştür.

Literatürde perkütan tedaviye adjuvan olarak albendazol verilmesinin etkinliğini araştıran sadece 1 randomize kontrollü çalışma mevcuttur. Khuroo ve ark. nın (19) 1993 yılında yayınlanan randomize kontrollü çalışmalarında, toplam 30 hastanın 10'unu sadece albendazol ile, 10'unu albendazol ve PAIR yöntemi ile ve kalan 10

hastayı da sadece PAIR yöntemi ile tedavi etmiş ve sırasıyla %18, %100 ve %100'lük başarı sonuçlarına ulaşmıştır. Tedavi etkinliği, kistlerin boyut ve morfolojilerindeki değişikliklere göre değerlendirilmiştir. Perkütan yolla tedavi, medikal yolla tedaviye belirgin başarı üstünlüğü göstermiştir. Bununla birlikte başarı oranları aynı olmakla birlikte kistlerin boyut ve hacimlerinde en fazla küçülmeyi ise albendazol ve perkütan yolla tedavi kombinasyonu ile elde etmişlerdir ($P<0.05$). Albendazol alan grupta hastaların %15'inde karaciğer enzimlerinde reversibl yükselme görülmüştür. Ancak literatürde medikal tedavinin perkütan yolla tedavinin başarısına katkısını ortaya koyan başka bir randomize kontrollü çalışma bulunmamaktadır (20).

Kist hidatik tedavisinde albendazol kullanımının değerlendirildiği yukarıda bahsi geçen karşılaştırmalı klinik çalışmalar; albendazolün plaseboya üstün olduğunu, kist hidatik tedavisinde en iyi benzoimidazol olduğunu, albendazol ve prazikuantel kombinasyonunun sadece albendazole göre üstün olduğunu, cerrahi tedaviye adjuvan olarak kullanılabileceğini, albendazol ve PAIR tedavisinin sadece PAIR, cerrahi ya da albendazole üstün olduğunu göstermiştir. Her ne kadar bu çalışmalar pek çok sorunun cevabını veriyor gibi gözükse de halen tedavi tanımlarındaki ve tedavi edilen kistlerin sayı ve boyutlarındaki farklılıklar nedeniyle tüm hastalara genellenmesini güçleştirmektedir (20). Literatürde albendazol tedavisinin perkütan tedaviye ek olarak kullanıldığı çok sayıda çalışma bulmak mümkünken albendazol tedavisi verilmeden de başarıyla tedavi edilmiş seriler de bulmak mümkündür. Bu çalışmalardan Bret ve ark. yaptığı araştırmada 13 hastayı sadece perkütan yolla tedavi etmişler ve sonuç olarak 6 ay-1 yıl takiplerinde rekürens bildirmemişlerdir. İşlem sırasında sadece 2 hastada geçici kaşıntı şeklinde komplikasyon görülmüştür (16).

Tüm bu araştırmalar göz önüne alındığında bugün için albendazol tedavisi tek başına etkin bir tedavi olamamaktadır. Sadece seçilmiş vakalarda, cerrahi ya da perkütan tedavinin uygulanamadığı yaygın hastalığı olan vakalarda, inkomplet cerrahi ya da nüks varlığında tercih edilmektedir. Albendazolün canlı protoskoleks sayısını azalttığını gösteren çalışmalar olmakla birlikte bugün için literatürde Khuroo ve ark. nın yaptığı çalışma dışında albendazolün perkütan tedavinin başarısına katkısını inceleyen randomize kontrollü bir çalışma bulunmamaktadır.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Hastalar

Kasım 2007–Mayıs 2011 tarihleri arasında non-vasküler girişimsel radyoloji ünitemize perkütan tedavi için refere edilen yeni tanı almış 39 kist hidatik hastası (25 kadın, 14 erkek) çalışmaya dahil edildi. Hastalardan medikal ve perkütan tedavinin olası yan etkileri ve komplikasyonları anlatılarak aydınlatılmış onamları alındı. Çalışmaya katılmayı kabul eden 39 hasta işlem öncesi randomize edilerek 3 gruptan birine dahil edildi: Grup 1, hiç albendazol tedavisi almayan, yalnızca PAIR ile tedavi edilen hastalardan; grup 2, işlem öncesi 1 hafta ve işlem sonrası 1 ay albendazol tedavisi verilerek PAIR ile tedavi edilen hastalardan; grup 3, işlem öncesi 1 hafta ve işlem sonrası 3 ay albendazol tedavisi verilerek PAIR ile tedavi edilen hastalardan oluşmaktaydı.

- **Çalışmaya dahil edilme kriterleri**

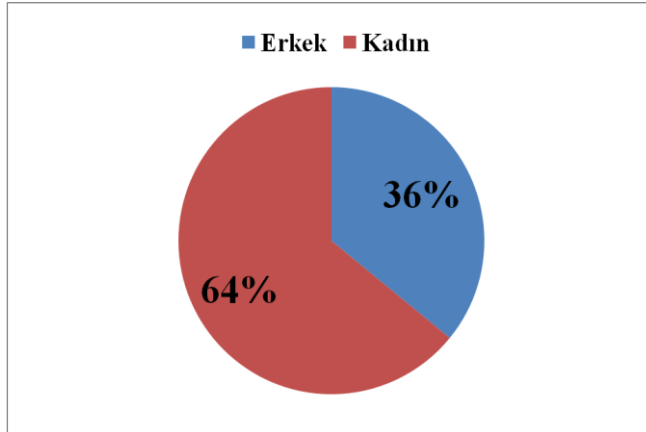
- ≥ 15 yaşta olmak,
- Karaciğer kist hidatiği tanısı ile daha önce medikal, cerrahi ya da perkütan tedavi uygulanmamış olmak,
- Kist boyutunun 3–12 cm olması,
- Kistlerin Gharbi tip I (WHO-CE 1) ve Gharbi tip II (WHO CE 3A) olması,

- **Çalışma dışında bırakılma kriterleri**

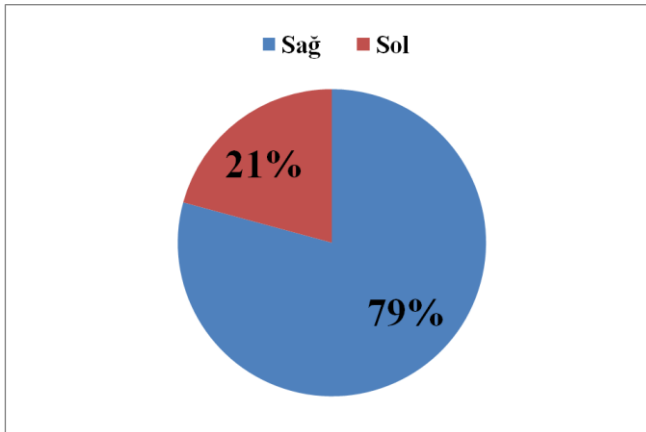
- < 15 yaşta olmak,
- Kist boyutunun < 3 cm, > 12 cm olması,
- Daha önce karaciğer kist hidatiğine medikal, cerrahi ya da perkütan tedavi uygulanmış olması,
- Kistin safra yolları ile ilişkili olması,

39 hastada toplam 77 kist çalışmaya dahil edildi. 77 kistin 60'ı kadın 17'si erkek olguya aitti. Hastaların cinsiyet dağılımı grafik 3.1.1'de, kistlerin lobar dağılımı grafik 3.1.2'de verilmiştir.

Grafik 3.1.1. Çalışmaya dahil edilen hastaların cinsiyet dağılımı



Grafik 3.1.2. Tedavi edilen kistlerin lobar dağılımı



Hastalarla ilgili veriler non-vasküler girişimsel radyoloji ünitesinde her bir hasta için ayrı olmak kaydıyla bir girişimsel radyolog ya da radyoloji asistanı tarafından doldurulan klinik bilgi formundan ve hasta dosyalarından toplandı. Toplanan bilgiler; hastanın demografik özelliklerini, semptomlarını, laboratuvar sonuçlarını, geçmiş medikal ve cerrahi öyküsünü, radyolojik detayı ile birlikte tanı yöntemini, tedavi yöntemi ve komplikasyonlarını, hastanede yatış süresini, kistin boyut ve hacmini ve işlemi yapan girişimsel radyoloğun adını içermekteydi. İşlem öncesi hastaneye yatırılan hastalar sonrasında hastanede kaldıkları süre boyunca her sabah bir girişimsel radyolog tarafından olası alerjik reaksiyonlar ve erken dönem komplikasyonlar açısından takip edildi ve gerektiğinde radyolojik görüntüleme

yöntemleri ile değerlendirildi. Bu takipler sırasında bulgular ve laboratuvar sonuçları hastanın bilgi formuna kaydedildi.

Bu çalışma Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik kurulu tarafından onay almıştır (LUT: 09/110).

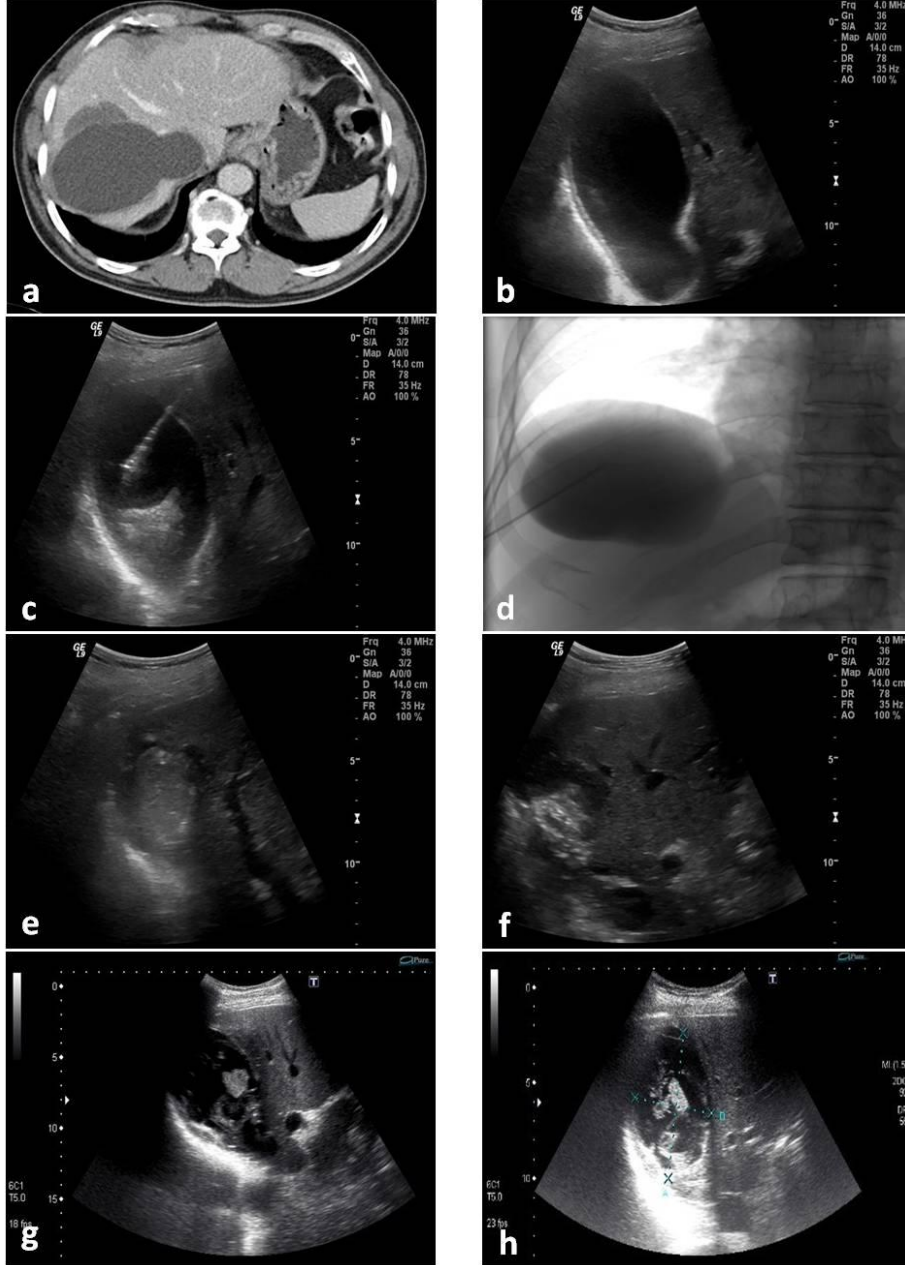
3.2. Perkütan tedavi öncesi değerlendirme

Hastalar non vasküler girişimsel radyoloji ünitesine başvurdıklarında ilk önce ultrasonografi ile karaciğer kist hidatik lezyonları sayı, boyut, lokasyon ve tip açısından değerlendirildi. Ultrasonografi bulgularına göre kistin tedavi şekline (PAIR, kateterizasyon) ve hangi görüntüleme kılavuzluğunda yapılacağına (US ya da BT) karar verildi. Tip 1 ve 2 kist hidatik lezyonlarından PAIR yöntemi ile tedavi edilebilecek hasta grubu çalışmaya dahil edildi. Hastalar bu aşamada randomize edilerek 3 gruptan birine dahil edildi. Grup 2 ve 3'e dahil olan hastalar işlem öncesi 1 hafta 2x400 mg/gün albendazol tedavisi aldı. Her hastadan albendazolün olası yan etkilerini takip edebilmek amacıyla tam kan sayımı ve karaciğer fonksiyon testleri istendi. Ayrıca işlem sırasında olabilecek olası kanama komplikasyonlarına karşı trombosit sayısı (PLT), aktive parsiyel tromboplastin zamanı (aPTT), protrombin zamanı (PT), International Normalized Ratio (INR) değerleri istendi. Ek olarak aspirin ve klopidoğrel bisülfat (Plavix®) gibi kanama zamanını uzatan ancak PT, PTT, PLT ve INR değerlerinde değişiklik yapmayan ilaç kullanımları sorgulandı. Herhangi bir koagülopati durumunda (INR>1.5, trombosit sayısı <80.000/mm³) işlem öncesi trombosit süspansiyonu, taze donmuş plazma ve/veya vitamin K ile değerler düzeltildi. Tüm hastalara intravenöz yoldan işlemden hemen önce geniş spektrumlu antibiyotik verildi. Tüm işlemler girişimsel radyoloji ünitesinde ve özel anestezi ekibi eşliğinde işlem sırasında olabilecek anafilaktik şok olasılığı nedeniyle genel anestezi altında intraarteryal kan basıncı, solunum sayısı, kalp atım sayısı, elektrokardiyogram ve kan oksijen saturasyonu monitorizasyonu ile gerekli olabilecek ilaçlar hazır bulundurulurken (adrenalin, atropin) yapıldı.

3.3. Perkütan tedavi yöntemi

Tüm hastalar US klavuzluğunda ve transabdominal yaklaşımla tedavi edildi. Hasta C-kollu floroskopi masasına supin pozisyonda yatırıldı. Genel anestezi altındaki hastanın cilt giriş bölgesi batikon ile uygun şekilde temizlenerek steril olarak örtüldü. US klavuzluğunda 18-G ya da 19-G Seldinger iğne ile ponksiyon yapılmasını takiben

kist hacminin %25–35'i boşaltıldı. Daha sonra kaviteye %50 seyreltilmiş non iyonik kontrast madde verilerek floroskopi eşliğinde kistin safra yolları ile ilişkisi değerlendirildi. Kist kavitesinin safra yolları ile ilişkisinin olmadığını gösterilmesini takiben mümkün olduğunca sıvı kist kavitesinden aspire edildikten sonra kist hacminin %35–50'si kadar kadar hipertonic salin (%20-30 NaCl) kaviteye enjekte edildi. Hipertonik salin 6 dakika kavite içinde bekletildikten ve endokistin perikistten tamamen ayrıldığı US ile gerçek zamanlı olarak saptandıktan sonra kavite içerisindeki bütün sıvı boşaltıldı. İlk girimle elde edilen kaya suyu içinde protoskolekslerin varlığı sitolojik olarak incelendi.

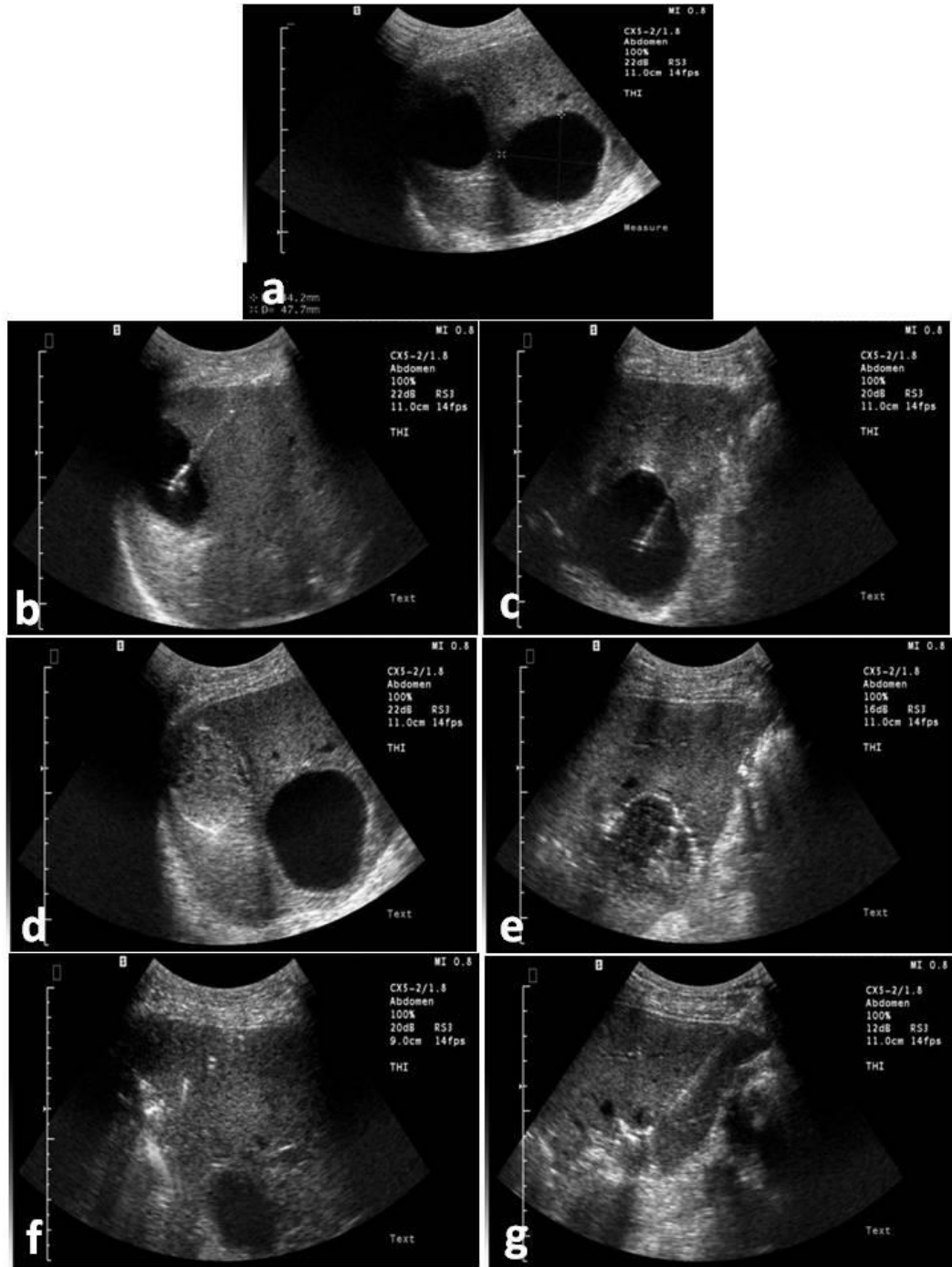


Resim 3.3.1. Grup 3'te yer alan (35 nolu hasta), karın ağrısı şikayeti nedeniyle yapılan US ve BT incelemelerinde (a,b) karaciğer sağ lobda tip 1 kist hidatik saptanan 54 yaşındaki erkek hastanın PAIR yöntemi ile tedavisi ve takip US görüntüleri görülmektedir. Kiste seldinger iğne ile ponksiyon yapılmasını (c) takiben kavitogram yapılmış ve safra yolları ile ilişkisi olmadığı gösterilmiştir (d). Kaviteye % 30'luk hipertonik salin verilerek 6 dk beklenildikten (e) sonra membranın tam olarak duvardan ayrıldığı görülerek (f) reaspirasyon yapılarak iğne çekilmiştir. Tedavi sonrası 1. ay (g) ve 3. ay (h) kontrol US'de kist içinde canlılık bulgusu olmadığı, >%50 sıvı içerdiği, membranının duvardan tamamen ayrıldığı ve kalınlaştığı görülmektedir.

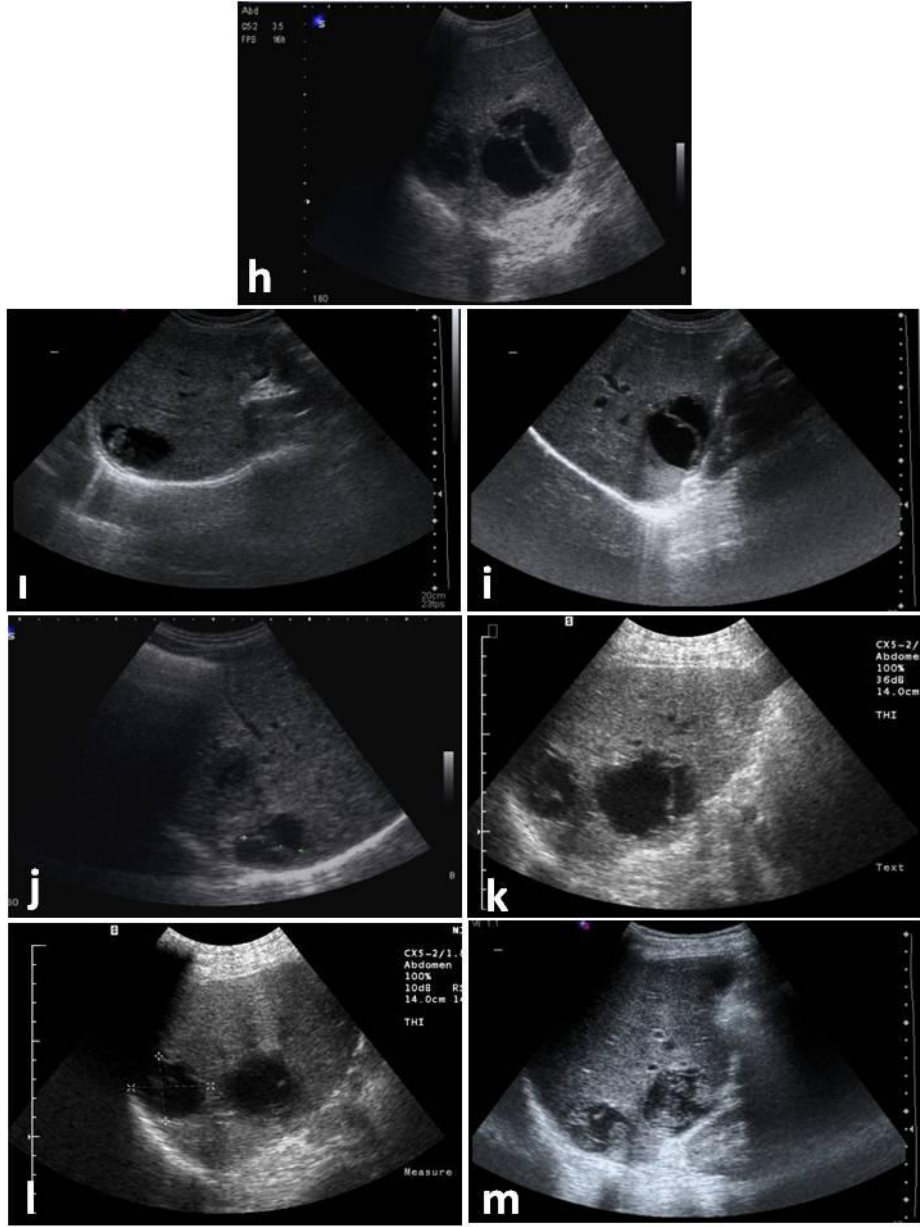
3.4. Perkütan tedavi sonrası takip

Non vasküler girişimsel radyoloji ünitesinde tedavisi tamamlanan hastalar genel anesteziye alındıktan sonra girişimsel radyoloji ünitesi gözlem odasına alınarak deneyimli hemşireler gözetiminde olası erken dönem komplikasyonlar (işleme bağlı kanama, alerjik reaksiyonlar) açısından monitorize edilerek takip edildi. Daha sonra ilk 4-6 saat klinik servislerinde immobil ve monitörize edilerek takip edilmeye devam edildi. Her saat başı klinik hemşireleri tarafından hastanın vital bulguları kaydedildi. Hastalar 1 gece hastanede kaldıktan sonra ertesi sabah girişimsel radyolog tarafından klinik servisinde yatak başında değerlendirildi. Vital ve laboratuvar bulguları stabil olan hastalar taburcu edildi.

Grup 1 hastaları hiç albendazol kullanmadan, grup 2'ye dahil olan hastalar işlem sonrası 1 ay ve grup 3'e dahil olan hastalar işlem sonrası 3 ay süreyle (her ay için 3 hafta süreyle 2x400 mg/gün dozunda oral albendazol almak ve 1 hafta tedaviye ara vermek şartıyla) albendazol tedavisi aldıktan sonra belli aralıklarla laboratuvar ve ultrasonografi kontrolü için non vasküler girişimsel radyoloji ünitesine başvurdu. Albendazol tedavisi alan hastalar her ayın sonunda tam kan sayımı ve KCFT için laboratuvar ölçümleri yapıldı. Tüm hastaların ilk yıl 3 ayda 1, 2. yıl 6 ayda 1 ve daha sonra yılda 1 kez olmak üzere US görüntülemesi ile kontrolleri yapıldı. Tedavi edilen kistler US ile boyut, volüm, duvar yapısı ve kalınlığı, kist içeriği; endokistin duvardan tamamen ayrılıp ayrılmadığı, endokistin kalınlığı, sıvı oranı, heterojen görünüm, psödotümör görünümü açısından değerlendirildi, klinik ve laboratuvar bulguları ile birlikte elektronik arşivleme sistemimizde kayıt altına alındı.



Resim 3.4.1. Grup 3’te yer alan (27 nolu hasta), karın ağrısı şikayeti nedeniyle araştırılırken yapılan US incelemede karaciğer sağ lobda 2 adet tip 1 kist hidatik lezyonu saptanan, 58 yaşındaki erkek hastanın PAIR yöntemi ile tedavisi görülmektedir. Her iki kiste sırasıyla ponksiyon ve aspirasyon yapılarak kavitogramda safra yolu ilişkisinin olmadığı (burada gösterilmedi) gösterilmesini takiben %30’luk hipertonic salin enjekte edilmiş ve membranlarının tamamen ayrıldığı US ile gerçek zamanlı görülmesini takiben reaspirasyon yapılmıştır (b-g).



Resim 3.4.1. Aynı hastanın işlem sonrası 1. ay (h), 3. ay (i,i), 9. ay (j), 16. ay (k), 24. ay (l) ve 36. ay (m) takip US görüntülerinde sıvı içeriklerinin giderek azaldığı, duvarlarının kalınlaştığı ve hacimlerinin küçüldüğü görülmektedir. Canlılık bulgusu saptanmamıştır.

3.5. Tanımlar ve yapılan ölçümler

Bu çalışmada; farklı gruplarda teknik başarı, klinik başarı (kist boyutunda küçülme, rekürens olmaması) ve başarısızlık (rekürens olması), major ve minör komplikasyon oranları, ilaca bağlı yan etki gelişme oranları değerlendirildi.

Teknik başarı ve başarısızlık; seldinger iğnesi ile kist içine uygun şekilde girilmesi, kist sıvısının aspire edilmesi ve kavitogram elde olunmasını takiben hipertonic salin verilip uygun süre beklenildikten ve endokistteki tam ayrılma görüldükten sonra sıvının reaspirasyonunu takiben iğnenin çekilmesi teknik başarı olarak tanımlandı. Bu aşamaların gerçekleştirilememesi ve perkütan tedavi sırasında cerrahi tedaviye ihtiyaç duyulması ya da perkütan tedavi sonrası peritoneal yayılım ile hastalığın disemine olması teknik başarısızlık olarak tanımlandı.

Klinik başarı ve başarısızlık; semptomların gerilemesi-düzelmeleri, ultrasonografik takiplerde canlılık bulgularının olmaması; kist boyutlarında ya da hacminde küçülme, duvar kalınlığı ve ekojenitesinde artma, duvarda düzensizlik, endokistin duvardan tamamen ayrılması, sıvı oranının azalması (%50'den az ya da çok olması), heterojen görünüm kazanması ve psödotümör görünümü oluşması ya da kistin tamamen kaybolması klinik başarı olarak tanımlandı. Belirtilen bulgular yerine rekürens olması; kist boyutlarında ya da hacminde 1 canlılık bulgusu ile birlikte küçülme olmaması/artış olması, kist içinde kız kistler gelişmesi klinik başarısızlık olarak tanımlandı.

Komplikasyonlar; 'Society of Interventional Radiology' kriterlerine göre majör ve minör olarak iki gruba ayrıldı. Tedavisi için hastanede yatışı gerektiren, hastada beklenmedik bakım derecesi artışına neden olan, hastaneden kalış süresini uzatan, kalıcı sekel değişiklikler oluşturan ya da hastanın ölümüne neden olan komplikasyonlar major komplikasyonlar grubuna dahil edildi. Minör komplikasyonlar ise sekel değişiklik oluşturmayan, kısa süreli hastane yatışı (genellikle 1 gece) ve gözlemlerle, semptomatik tedaviler ile düzelen komplikasyonlar olarak tanımlandı (46).

Tedavi edilen kistlerin 2 boyutlu US görüntülerinden birbirine dik 3 boyutu (X,Y,Z) ölçüldükten sonra 'Hacim= $X*Y*Z*0.523$ ' formülü kullanılarak hacimleri (mL) hesaplandı.

3.6. İstatistiksel Analiz

Verilerin tanımlayıcı analizinde nitel veriler için sayı ve yüzde, sayısal veriler için ise ortalama, ortanca, standart sapma, minimum ve maksimum değerleri kullanıldı. Çalışma gruplarında nitel değişkenlerin dağılımlarının farklılık gösterip göstermediği Koşullu kesin ki-kare analizleri ile yapıldı. Çalışma gruplarında sayısal değerlerin ortalama karşılaştırılması ise, veriler parametrik test varsayımlarını sağlamadığından, Kruskal-Wallis varyans analizi ile yapıldı. Kruskal-Wallis varyans analizi ve Mann-Whitney U testi sonucunda farklılık yaratan grubun belirlenmesinde Conover-Dunn testi kullanıldı. Verilerin değerlendirilmesinde SPSS 15.0 paket programı (SPSS Inc., Chicago, IL, ABD) kullanıldı ve tüm istatistiksel testlerde $P<0.05$ anlamlılık sınırı olarak kabul edildi.

Örneklem genişliği hesaplamasında Pearson ki-kare testine göre 0.05 α değeri ile %80 güçte sonuç elde etmek için minimum 50 hasta ya da 55 kist gerekli olduğu hesaplandı. Toplam 39 hasta ve her bir kist bağımsız değişken olarak ele alınarak toplam 77 kist ile yeterli güçte istatistiksel analiz yapılabilirdi.

4.BULGULAR

4.1. Hasta Özellikleri

Toplam 39 hastada (14 erkek, 25 kadın) 77 karaciğer kist hidatik lezyonu tedavi edildi. 77 kistten 60'ı (%77.9) kadın, 17'si (%22.1) erkek hastaya aitti. Hastaların yaş ortalaması 49.2 (min=15, maks=78) idi. Grup 1'de 13 hasta (%33.3) (4 erkek, 9 kadın), grup 2'de 13 hasta (%33.3) (6 erkek, 7 kadın), grup 3'te 13 hasta (%33.3) (4 erkek, 9 kadın) vardı. 39 hastadan 28'i (%71.7) tanı anında semptomatik iken, 11'i (%28.2) insidental olarak tanı aldı. Tanı anında en sık görülen semptomlar karın ağrısı (n=22), sağ yan ağrısı (n=3), bel ağrısı (n=1), bulantı-kusma (n=1), karın şişliği (n=1) iken 1 hasta da hipereozinofili etyolojisi araştırılırken tanı aldı. Hastaların demografik özellikleri, dahil oldukları çalışma grubu ve tanı anındaki semptomları tablo 4.1. de verilmiştir.

Tablo 4.1 Hasta Özellikleri

Hasta No	Yaş	Cinsiyet	Grup	Kist sayısı	Tanı anındaki semptomu
1	78	E	1	1	Aseptomatik
2	55	E	1	1	Aseptomatik
3	64	K	1	1	Karın ağrısı
4	17	E	1	1	Karın ağrısı
5	37	K	1	1	Karın ağrısı
6	46	K	1	2	Aseptomatik
7	50	K	1	1	Karın ağrısı
8	77	K	1	1	Karın ağrısı
9	38	K	1	1	Karın ağrısı
10	60	K	1	1	Karın ağrısı
11	74	E	1	1	Karın ağrısı
12	18	K	1	1	Karın ağrısı
13	59	K	1	1	Aseptomatik
14	18	K	2	1	Karın ağrısı
15	29	E	2	1	Aseptomatik
16	49	E	2	1	Aseptomatik
17	73	K	2	1	Karın ağrısı
18	52	E	2	1	Aseptomatik
19	45	E	2	2	Karın ağrısı
20	51	K	2	1	Karın ağrısı
21	41	K	2	3	Karın ağrısı
22	57	K	2	1	Karın ağrısı
23	17	E	2	1	Karın ağrısı
24	58	K	2	1	Karın ağrısı
25	15	E	2	1	Karında şişlik
26	31	K	2	1	Karın ağrısı
27	58	E	3	2	Karın ağrısı
28	51	K	3	5	Mide ağrısı
29	68	K	3	10	Bel ağrısı, bulantı
30	62	E	3	2	Karın ağrısı
31	20	K	3	1	Aseptomatik
32	68	K	3	2	Sağ yan ağrısı
33	21	E	3	1	Karın ağrısı
34	45	K	3	2	Aseptomatik
35	54	E	3	1	Karın ağrısı
36	39	K	3	7	Sağ yan ağrısı
37	53	K	3	1	Aseptomatik
38	46	K	3	11	Sağ yan ağrısı
39	36	K	3	2	Aseptomatik

4.2. Kist özellikleri

77 kistin 60'ı (%77.9) karaciğer sağ lobda, 17'si (%22.1) sol lobda idi. Kistlerin 73'ü (%94.8) Gharbi tip I (WHO CE 1) ve 4'ü (%5.2) Gharbi tip II (WHO CE 3A) idi. 39 hastadan 27'sinde (%69.2) tek kist, 7'sinde (%17.9) 2 kist, 1'inde (%2.5) 3 kist, 1'inde (%2.5) 5 kist, 1'inde (%2.5) 7 kist, 1'inde (%2.5) 10 kist, 1'inde (%2.5) 11 kist vardı. Grup 1'de 14 kist (%18.2), grup 2'de 16 kist (%20.8), grup 3'te 47 kist (%61) vardı. Randomizasyona rağmen birden fazla sayıda kisti olan hastalar grup 3'te yer aldığından grup 3'ün ortalama kist sayısı grup 1 ve 2'den istatistiksel anlamlı fazlaydı ($P=0.000$). 77 kistin ortalama ilk hacmi 151.5 mL (min:3, maks:837) idi. Grup 1'de ortalama ilk hacim 255.5 mL (min:15, maks:837), grup 2'de ortalama ilk hacim 106,09 mL (min:11 maks:263), grup 3'te ortalama ilk hacim 93.15 mL (min:3, maks:820) idi. Grup 1 kistlerinin ortalama ilk hacmi grup 2 ve 3 kistlerine göre istatistiksel anlamlı fazlaydı ($P=0.005$). Tedavi edilen kist özellikleri tablo 4.2'de verilmiştir.

Tablo 4.2 Kist Özellikleri

Kist No	Grup	Lokalizasyon	Tip	İlk Hacim (mL)	Son Hacim (mL)	Hacimsel küçülme (%)	Takip Süresi (ay)
1	1	Sağ lob	1	147	1.2	99.2	28
2	1	Sağ lob	1	660	38.5	94.2	18
3	1	Sağ lob	1	60	30.0	50.0	22
4	1	Sol lob	1	122	52.0	57.4	6
5	1	Sağ lob	1	837	342.0	59.1	6
6	1	Sağ lob	1	21	10.0	52.4	14
7	1	Sol lob	1	15	14.0	6.7	14
8	1	Sağ lob	1	225	137.0	39.1	12
9	1	Sağ lob	1	400	62.5	84.4	14
10	1	Sol lob	1	210	151.0	28.1	13
11	1	Sağ lob	1	140	0.7	99.5	8
12	1	Sağ lob	1	220	1.1	99.5	11
13	1	Sağ lob	1	460	474.0	-3.04	6
14	1	Sağ lob	1	60	0.0	100.0	7
15	2	Sağ lob	2	30	11.0	63.3	11
16	2	Sağ lob	1	27,5	25.0	9.1	20
17	2	Sol lob	1	98	1.0	98.9	22
18	2	Sağ lob	2	87	4.1	95.3	24
19	2	Sağ lob	1	90	2.4	97.3	20
20	2	Sağ lob	1	57	49.0	14.0	12
21	2	Sağ lob	1	11,00	8.0	27.3	12
22	2	Sağ lob	2	96	44.0	54.2	10
23	2	Sağ lob	1	244	238.0	2.5	15
24	2	Sağ lob	1	185	105.0	43.2	15
25	2	Sağ lob	1	263	38.0	85.6	15
26	2	Sağ lob	1	87	41.0	52.9	14
27	2	Sağ lob	1	58	12.0	79.3	7
28	2	Sol lob	1	96	3.5	96.4	12
29	2	Sol lob	1	180	20.0	88.9	21
30	2	Sol lob	1	88	45.0	48.9	9
31	3	Sağ lob	1	36	19.0	47.2	42
32	3	Sağ lob	1	69	47.0	31.9	42
33	3	Sağ lob	1	173	135.0	21.9	24
34	3	Sağ lob	1	210	40.0	80.9	24
35	3	Sağ lob	1	168	131.0	22.0	24
36	3	Sağ lob	1	98	5.5	94.4	24
37	3	Sağ lob	1	143	20.0	86.0	24
38	3	Sağ lob	1	24	7.0	70.8	24
39	3	Sağ lob	1	40	6.2	84.5	24
40	3	Sağ lob	1	8,20	1.7	79.7	24
41	3	Sol lob	1	22	13.5	38.6	24
42	3	Sol lob	1	19,5	11.0	43.6	24
43	3	Sağ lob	1	14	3.5	75.0	24
44	3	Sol lob	1	33	9.2	72.1	24
45	3	Sağ lob	1	19	9.6	49.5	24
46	3	Sağ lob	1	12,5	7.3	41.6	24
47	3	Sağ lob	1	9,5	3.5	63.2	24
48	3	Sağ lob	1	154	41.0	73.4	8
49	3	Sağ lob	2	50	27.0	46.0	8
50	3	Sol lob	1	342	38.0	88.9	6
51	3	Sağ lob	1	250	112.0	55.2	6
52	3	Sağ lob	1	112	81.0	27.7	6
53	3	Sağ lob	1	820	340.0	58.5	8
54	3	Sağ lob	1	173	114.0	34.1	9
55	3	Sol lob	1	200	122.0	39.0	9
56	3	Sağ lob	1	253	172.0	32.0	6
57	3	Sol lob	1	31,5	20.0	36.5	10
58	3	Sol lob	1	75	14.0	81.3	10
59	3	Sağ lob	1	40	26.0	35.0	10
60	3	Sağ lob	1	60	8.0	86.7	10
61	3	Sağ lob	1	41	14.0	65.9	10
62	3	Sol lob	1	52,5	8.0	84.7	10
63	3	Sağ lob	1	82,5	47.0	43.0	10
64	3	Sağ lob	1	220	39.0	82.3	9
65	3	Sağ lob	1	30	14.8	50.7	7
66	3	Sağ lob	1	15	14.0	6.7	7
67	3	Sağ lob	1	8	5.6	30.0	7
68	3	Sağ lob	1	10,5	6.1	41.9	7
69	3	Sağ lob	1	19	5.7	70.0	7
70	3	Sağ lob	1	35	11.0	68.6	7
71	3	Sağ lob	1	8	5.1	36.3	7
72	3	Sağ lob	1	3,3	2.5	24.2	7
73	3	Sağ lob	1	15	5.7	62.0	7
74	3	Sağ lob	1	5,5	4.2	23.7	7
75	3	Sol lob	1	4,5	4.1	8.9	7
76	3	Sağ lob	1	130	91.0	30.0	6
77	3	Sağ lob	1	39	35.0	10.3	6

4.3. Sonuçlar

Teknik başarı oranı %100 idi. Tüm kistlere tek seferde ponksiyon uygulanabildi ve kavitogram yapılarak safra yolları ile ilişki olmadığının görülmesini takiben hipertonic salin verilerek uygun süre beklenildikten ve endokistteki tam ayrılma ultrasonografi ile gerçek zamanlı görüldükten sonra reaspirasyon yapılarak iğne çekildi. Tedavi sürecinde hiçbir hastada majör komplikasyon görülmezken toplam 39 hastadan 3'ünde (grup1, n=1, grup 2'de n=1, grup 3'de n=1) (%7.6) hafif alerjik reaksiyon ve reaktif ateş şeklinde minör komplikasyonlar görüldü (tablo 4.5). İstatistiksel olarak gruplar arasında komplikasyon oranları açısından anlamlı farklılık bulunmadı ($P=0,760$).

Tablo 4.3.1 İşleme bağlı komplikasyonların dağılımı

Komplikasyon	Hasta sayısı
Minör komplikasyon	
Hafif alerjik reaksiyon	2
Reaktif ateş	1

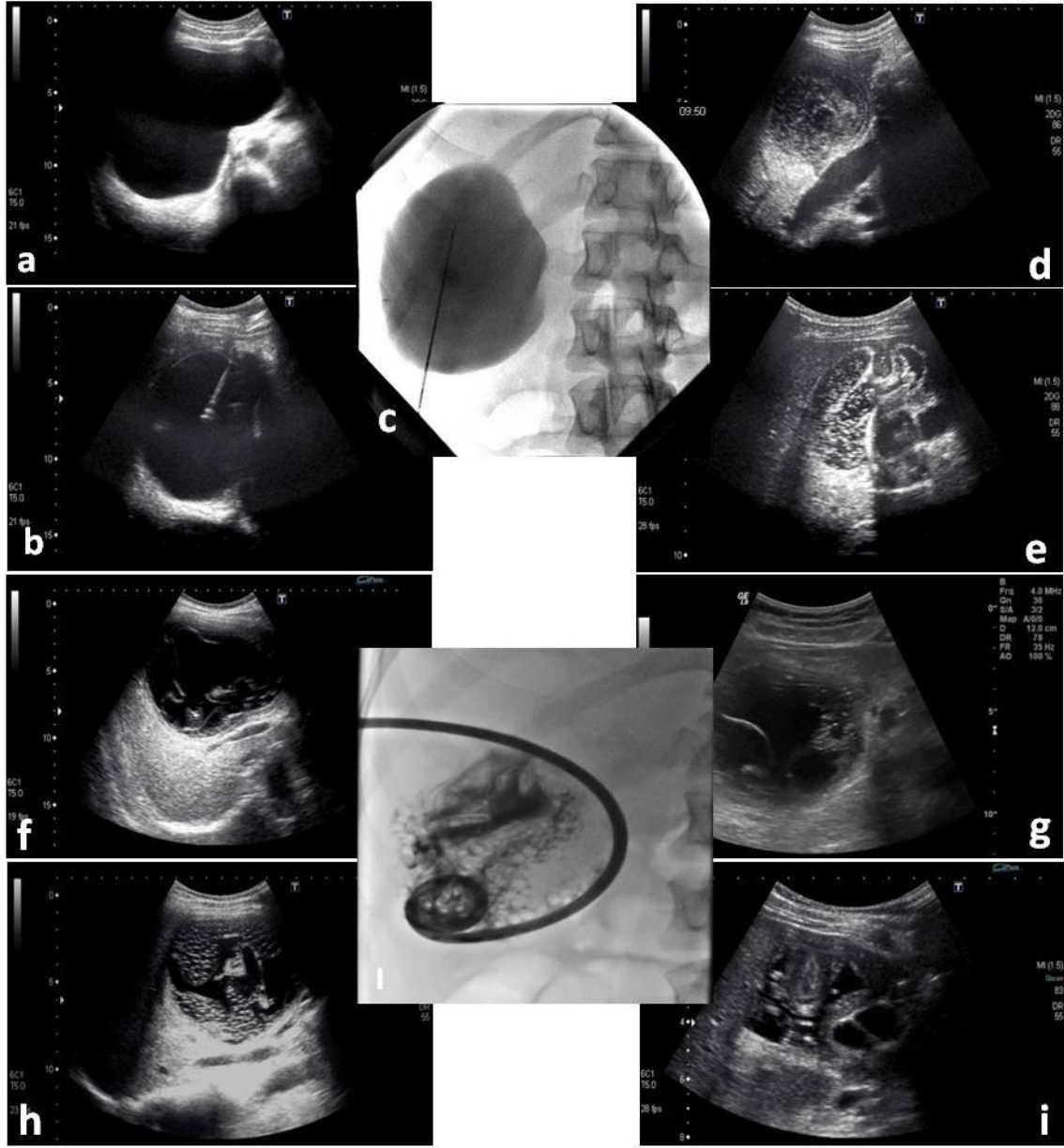
Klinik başarı oranı %96.1 idi. 77 kistten 74'ünde (%96.1) takipleri sırasında semptomlarında gerileme-düzelme, ultrasonografik görüntülemelerde kist boyutlarında ya da hacminde küçülme ve/veya duvar kalınlığı ve ekojenitesinde artma ve/veya endokistin duvardan tamamen ayrılması ve/veya sıvı oranının azalması ve/veya heterojen görünüm kazanması ve/veya psödötümör görünümü izlendi. Grup 1'de 14 kistin 13'ünde (%92.8), grup 2'de 16 kistin 16'sında (%100) , grup 3'te 47 kistin 47'sinde (%100) boyut/volüm küçülmesi görüldü. Grup 1'de, 14 kistin 1'inde boyut artışı ile kist içinde kız kistler gelişerek ve 2'sinde de kistte boyut/volüm küçülmesi görülmesine rağmen kist içinde kız kistler gelişerek nüksettiği görüldü. Grup 1'de kist hacimlerindeki ortalama küçülme %61.9 (ort. ilk hacim: 255.50 mL, ort. son hacim: 93.86 mL), grup 2'de %59.8 (ort. ilk hacim: 106.09 mL, ort. son hacim: 40,44 mL), grup 3'de %51,8 (ort. ilk hacim: 93.15 mL, ort. son hacim: 40.38 mL)

idi. Grup 1 kistlerinin ortalama ilk hacmi grup 2 ve 3 kistlerine göre istatistiksel anlamlı fazla ($P=0.005$) olmakla birlikte gruplar arasında ortalama kist hacmindeki küçülme oranları açısından anlamlı farklılık bulunmadı ($P=0.255$).

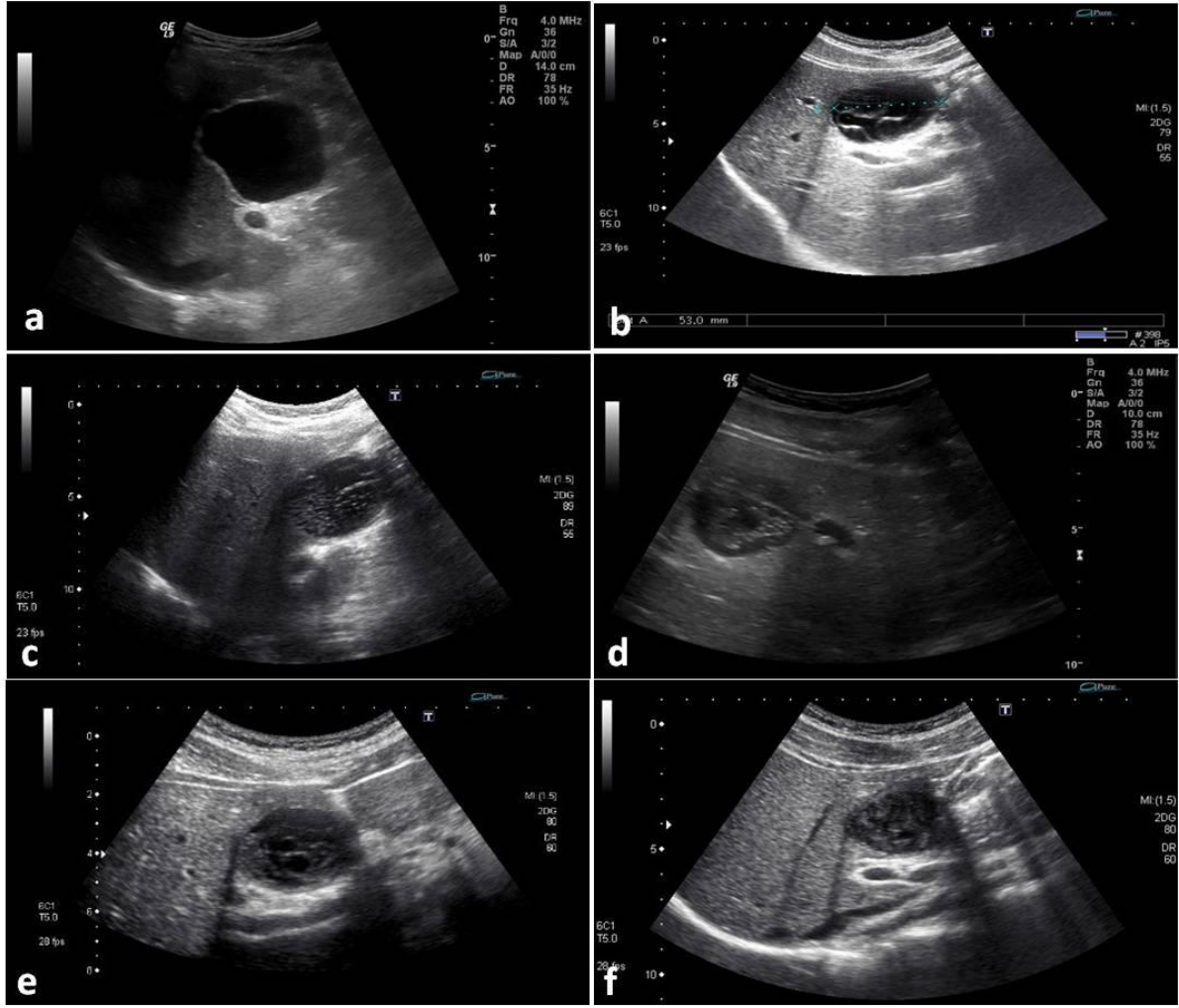
Tablo 4.3.2 Farklı gruplarda tedavi edilen kistlerin sayısal değerleri

Grup		Kist sayısı	İlk hacim (mL)	Son hacim (mL)	Hacimsel Küçülme (%)	Takip süresi (ay)
1 (Albendazol verilmeden PAIR ile tedavi edilen)	n	14				
	Ortanca	1	178.5	34.3	58,3	12,5
	Minimum	1	15	0	-3.04	6
	Maksimum	2	837	474	100.0	28
2 (Albendazol verilerek PAIR ile tedavi edilen, önce 1 hf sonra 1 ay)	n	16				
	Ortanca	1	89	22.5	58.8	14,5
	Minimum	1	11	1	2.5	7
	Maksimum	3	263	238	98,9	24
3 (Albendazol verilerek PAIR ile tedavi edilen, önce 1 hf sonra 3 ay)	n	47				
	Ortanca	3.9	40	14.0	47.2	11
	Minimum	1	3	1.7	6.7	6
	Maksimum	11	820	340	94.4	42
P		0	0.005	0.805	0.255	0.366

Klinik başarısızlık oranı ise %3.9 idi. 77 kistten 3'ünde (%3.9) ultrasonografik görüntülemelerde kist boyutlarında ya da hacminde küçülme olmaması/artış olması ($n=1$) ve/veya kist içinde kız kistler gelişmesi ($n=3$) şeklinde rekürens bulguları görüldü. Farklı gruplardaki sayısal rekürens değerleri tablo 4.3.3'te verilmiştir. İstatistiksel olarak grup 1 kistlerinin rekürens oranı grup 2 ve 3 kistlerine göre anlamlı farklı bulundu ($P=0.005$). Rekürens gelişen hastalara albendazol tedavisi başlanarak, MoCaT ($n=1$) ve kateterizasyon ($n=1$) yöntemleri ile tekrar perkütan tedavi uygulandı. Bir hastanın da albendazol tedavisi altındayken kız kistlerinin tamamen kaybolması ve kistin psödötümör görünümü kazanması nedeniyle albendazol tedavisi altında takibine karar verildi.



Resim 4.3.1. Grup 1’de yer alan (5 nolu hasta), karın ağrısı nedeniyle araştırılırken yapılan US incelemede karaciğer sağ lobda tip 1 KH saptanan, 37 yaşındaki kadın hastanın PAIR yöntemi ile tedavisi (a-e) görülmektedir. Üçüncü ay takip US görüntüsünde (f) membranının tamamen ayrıldığı, >%50 sıvı içerdiği, duvarının kalınlaştığı görülmektedir. Canlılık bulgusu saptanmamıştır. Ancak 6. ay kontrol US’de (g) nüks saptanmış olup; duvarı kalınlaşmış, hacmi küçülmüş ancak kavite içinde yeni gelişmiş kız kistler görülmüştür. Albendazol tedavisi başlanan hastanın 9. ay kontrolünde kız kistlerinin arttığı görülerek (h) MoCaT yöntemi ile (i) tekrar perkütan yolla tedavi edilmiştir. Kavitogram sırasında kız kistler tekrar görüntülenmiştir (i). İkinci işlem sonrasındaki 1. ay kontrolde (i) kist hacminin küçüldüğü canlılık bulgusu olmadığı görülmektedir.



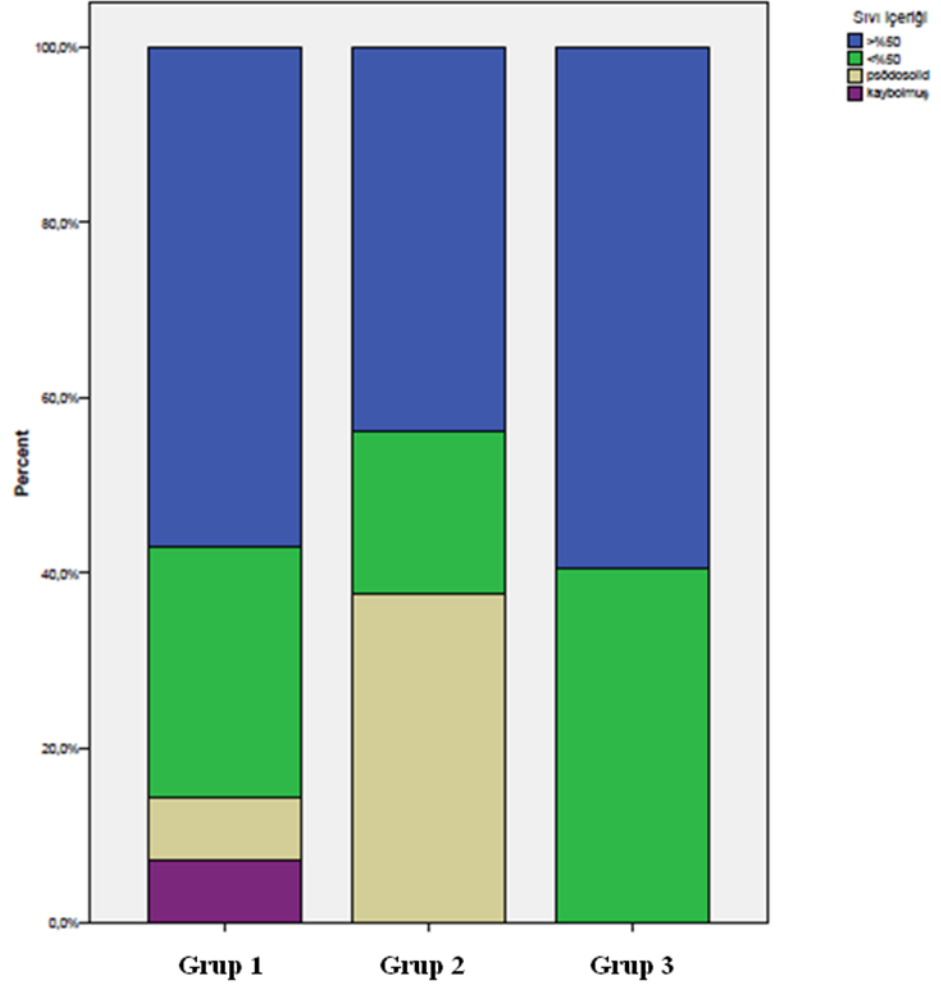
Resim 4.3.2. Grup 1’de yer alan (4 nolu hasta), karın ağrısı nedeniyle araştırılırken yapılan US incelemede karaciğer sol lobda tip 1 KH saptanan (a), 17 yaşındaki erkek hastanın PAIR yöntemi ile (gösterilmedi) perkütan tedavisi sonrası 3. ay kontrol US’de (b) hacminin küçüldüğü, membranının tamamen ayrılmış olduğu görülmektedir. Altıncı ay US incelemede nüks saptanmış olup; kistin hacminin küçüldüğü ancak içinde yeni kız kistler geliştiği görülmektedir (c). Hastaya albendazol başlanarak MoCat yöntemi ile tedavisi planlanmış ancak 7. ay (d), 9. ay (e) ve 11. ay (f) takip US incelemeleri sırasında kız kistlerin giderek azalarak tamamen kaybolması ve kistin psödötümör görünümü alması nedeniyle albendazol tedavisi altında takibine karar verilmiştir.

Tablo 4.3.3 Farklı gruplardaki rekürens oranları

Grup		Rekürens		P
		Var	Yok	
1(Albendazol verilmeden PAIR ile tedavi edilen)	n	3	11	0.005
	%	21.4	78.6	
2 (Albendazol verilerek PAIR ile tedavi edilen, önce 1 hf sonra 1 ay)	n	0	16	
	%	0	100	
3 (Albendazol verilerek PAIR ile tedavi edilen, önce 1 hf sonra 3 ay)	n	0	47	
	%	0	100	

Kistlerin takipleri sırasında US incelemede sıvı içeriklerine göre (% 50'den çok, % 50'den az, psödotümör görünümü ve kistte tamamen kaybolma) yapılan değerlendirmede grup 1 'de 8 kistte (%57,1) %50'den çok, 4 kistte (%28,6) %50'den az sıvı içeriği, 1 kistte (%7.1) psödotümör görünümü vardı ve 1 kistin de (%7.1) tamamen kaybolduğu saptandı. Grup 2'de 7 kistte (%43.8) %50'den çok, 3 kistte (%18.8) %50'den az sıvı içeriği, 6 kistte (%37.5) psödotümör görünümü vardı. Grup 3'te 28 kistte (%59.6) %50'den çok, 19 kistte (%40.4) %50'den az sıvı içeriği vardı. Takip süresince grup 3'te psödotümör görünümü ve grup 2 ve 3'te hiçbir kistin tamamen kaybolduğu görülmedi (Grafik 4.3.1). Kaybolan ve psödotümör görünümü kazanan kistlerinin sayılarının az olması nedeniyle sıvı içerikleri açısından gruplar arasında farklılık varlığı için istatistiksel analiz yapılamamıştır.

Grafik 4.3.1 Farklı gruplarda takip US incelemede kistlerin sıvı içeriklerinin dağılımı



Hastanede ortalama yatış süresi 2.7 gün (min: 0, maks:15) idi. Farklı gruplardaki hastanede yatış sürelerine ilişkin sayısal değerler Tablo 4.3.4'te özetlenmiştir. İstatistiksel olarak grup 3 hastalarında, grup 1 ve 2 hastalarına göre hastanede yatış süreleri bakımından anlamlı farklılık saptandı ($P=0.005$). Hastanede 1 günden fazla yatan tüm hastalar grup 3'te yer alan ve 1'den fazla kist hidatik lezyonu olan hastalar ($n=3$) idi. Hastalardan 1'inde toplam 11 kist vardı ve 2 ayrı seansta tedavi edildiğinden hastanede yatış süresi (5 gün) uzadı. Toplam 5 kisti tedavi edilen bir diğer hastada işlem sonrası ilk 24 saat içinde 39° yüksek ateş gelişti, enfeksiyon hastalıkları konsültasyonu ile antibiyotik tedavisi başlanan hastanın ateşinin devam etmesi üzerine tedavi edilen kistlerden örnekler alındı. Ancak alınan örneklerde

anlamalı üreme olmadı. İzleminde ateşı düşen hastada tedaviye bağılı reaktif ateş yüksekliğı geliştiğı düşünöldü ve 15 gün hastanede kaldı. Yine toplam 10 kisti tedavi edilen 1 hasta da işlem sonrası 3 gün izlendi.

Tablo 4.3.4 Farklı gruplarda hastanede yatış süreleri

Grup	Hastanede yatış süresi (gün)	P
1 (Albendazol verilmeden PAIR ile tedavi edilen)	Ortalama	1
	Minimum	1
	Maksimum	1
2 (Albendazol verilerek PAIR ile tedavi edilen, önce 1 hf sonra 1 ay)	Ortalama	0.94
	Minimum	0
	Maksimum	1
3 (Albendazol verilerek PAIR ile tedavi edilen, önce 1 hf sonra 3 ay)	Ortalama	3.85
	Minimum	1
	Maksimum	15

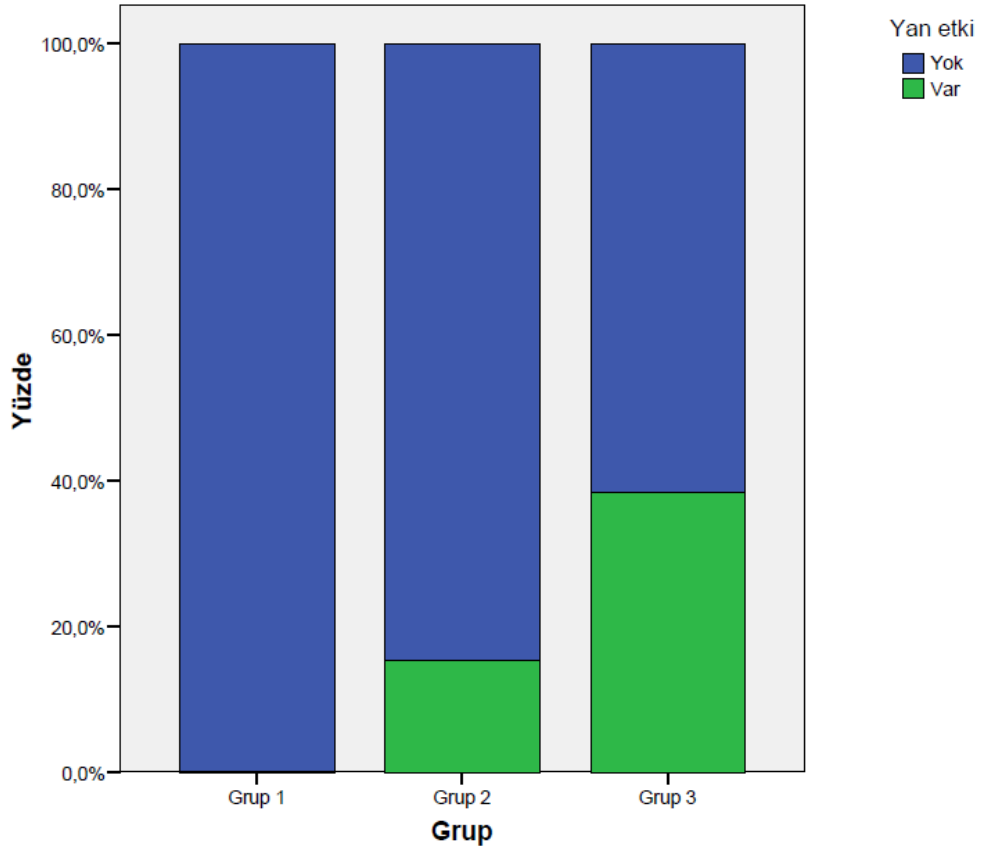
77 kist ortalama 14.2 ay (min:6, max:42) süre ile periyodik olarak takip edildi. Farklı gruplarda takip süreleri tablo 4.3.5’te özetlenmiştir. İstatistiksel olarak gruplar arasında takip süreleri açısından anlamalı farklılık yoktu ($P=0.366$). Tüm hastalar halen takip edilmektedir.

Tablo 4.3.5 Farklı gruplarda takip süreleri

Grup	Takip süresi (ay)	P
1 (Albendazol verilmeden PAIR ile tedavi edilen)	Ortanca	12.5
	Minimum	6
	Maksimum	28
2 (Albendazol verilerek PAIR ile tedavi edilen, önce 1 hf sonra 1 ay)	Ortanca	14.5
	Minimum	7
	Maksimum	24
3 (Albendazol verilerek PAIR ile tedavi edilen, önce 1 hf sonra 3 ay)	Ortanca	10
	Minimum	6
	Maksimum	42

Albendazol kullanan toplam 29 hastadan 7'sinde (%24.1) ilaca bağı yan etki gelişti. Grup 1'de rekürens görülen ve albendazol başlanan 3 hastanın hiçbirinde (%0) yan etki görülmedi. Grup 2'de 13 hastanın 2'sinde (%15.3), grup 3'te 13 hastanın 5'inde (%38.4) yan etki geliştiği görüldü (Grafik 4.3.2). Grup 2 ve 3 arasında yan etki görülme sıklığı açısından istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı ($P=0.378$). Görülen yan etkiler karın ağrısı ($n=1$), bulantı ($n=1$), ateş ($n=1$), döküntü ($n=2$), hafif karaciğer enzim yüksekliği ($n=3$) ve alopesi ($n=1$) idi (tablo 4.3.6). Gelişen yan etkilere bağı olarak hiçbir hastanın tedavisi kesilmedi. Yan etki gelişen hastalarda tedavi bitiminde ilacın kesilmesiyle bulgular düzeldi. Hiçbir hastada kemik iliğı supresyonu, ilaca bağı hepatit veya karaciğer yetmezliğı görülmedi.

Grafik 4.3.2 Farklı gruplarda albendazole bağı yan etki sıklığı



Tablo 4.3.6 Albendazole bağlı yan etki dağılımı

Yan etkiler	Hasta sayısı
Karın ağrısı	1
Bulantı	1
Ateş	1
Döküntü	2
Alopesi	1
Hafif karaciğer enzim yüksekliği	3

5. TARTIŞMA

Kist hidatik hastalığı özellikle endemik olduğu bölgelerde önemli bir sağlık problemidir. Kist hidatik her organda gelişebilirse de hastaların %80'inde tek organ tutulumu ve tek kist vardır. Hastaların 2/3'ünde de karaciğer kist hidatiği bulunur. Esas olarak hastalığın tanısı görüntüleme yöntemleri ile (US, BT, MRG) konulmaktadır. US ise kolay uygulanırlığı, ucuz oluşu, yüksek sensitivite ve spesifitesi nedeniyle günümüzde yaygın olarak kullanılan tanı yöntemidir. Kistin sadece varlığı, boyutu ve yerleşimi hakkında bilgi vermekle kalmaz aynı zamanda hidatik kaynaklı olduğunu gösteren patognomonik bulgular sağlar ve görüntüleme bulgularına göre de hastalığın sınıflandırılmasına da imkan verir (3, 12).

Kist hidatik tedavisinde geleneksel tedavi yöntemi cerrahi olmakla birlikte günümüze dek farklı merkezlerden farklı perkütan tedavi serileri ve yeni perkütan tedavi teknikleri yayınlanmıştır (1, 4, 5, 7-16). Smego ve ark. nın 2003 yılında yayınladıkları metanalizde 1985-2002 yılları arasında yayınlanmış farklı serilerden toplanan verilerle PAIR ve medikal tedavi ile tedavi edilen 769 hasta ile cerrahi yolla tedavi edilen 952 hastanın sonuçları karşılaştırıldığında perkütan yolla tedavi ile istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek oranda klinik ve parazitolojik olarak kür olduğu (sırasıyla %95.8 ve %89.8) ($P<0.0001$), rekürens (sırasıyla %1.6 ve %6.3) ($P<0.0001$) ve major komplikasyon oranlarının (sırasıyla %7.9 ve %25.1) ($P<0.0001$) ve hastanede ortalama yatış sürelerinin perkütan yolla tedavi edilen grupta daha az olduğu (sırasıyla 2.4 gün ve 15 gün) ($P<0.001$) sonucuna varılmıştır (15).

Bugün için medikal tedavi ise diğer yöntemlerin uygulanamadığı hastalarda palyatif amaçlı olarak ve cerrahi-perkütan girişimlerden önce ve/veya sonra kullanılmaktadır. Primer tedavi yöntemi olarak tercih edilmemektedir. Albendazol araştırmacılar ve klinisyenler tarafından medikal tedavide ilk olarak tercih edilen benzimidazol bileşiğidir (15, 18-20, 48).

Literatürde perkütan tedaviye adjuvan olarak albendazol verilmesinin etkinliğini araştıran sadece 1 randomize kontrollü çalışma mevcuttur. Khuroo ve ark.nın 1993 yılında yayınlanan bu çalışmalarında, toplam 30 hastanın 10'unu sadece albendazol ile, 10'unu albendazol ve PAIR yöntemi ile ve kalan 10 hastayı da sadece PAIR yöntemi ile tedavi etmiş ve sırasıyla %18, %100 ve %100'lük başarı sonuçlarına ulaşmıştır. Tedavi etkinliği, kistlerin boyut ve morfolojilerindeki değişikliklere göre

değerlendirilmiştir. Ortalama takip süreleri 6.3 aydır. Perkütan yolla tedavi, medikal yolla tedaviye belirgin başarı üstünlüğü göstermiştir. Bununla birlikte başarı oranları aynı olmakla birlikte kistlerin boyut ve hacimlerinde en fazla küçülmeyi ise albendazol ve perkütan yolla tedavi kombinasyonu ile elde etmişlerdir ($P<0.05$). Albendazol alan grupta hastaların %15'inde karaciğer enzimlerinde reverzibl yükselme görülmüştür (19).

Bizim çalışmamızda PAIR ile tedavi edilen toplam 77 kist % 100 teknik başarı ile tedavi edilmiş ve gruplar arasında teknik başarı açısından istatistiksel anlamlı farklılık saptanmamıştır. Hiçbir grupta major komplikasyon gelişmezken, 39 hastadan 3'ünde (grup1, n=1, grup 2'de n=1, grup 3'de n=1) (%7.7) hafif alerjik reaksiyon ve ateş şeklinde minör komplikasyonlar görülmüştür. Bu sonuçlar ile kist hidatiğin tedavisinde perkütan tedavi yönteminin güvenilir bir yöntem olduğu tekrar gösterilmiştir. Smego ve ark. nın metanalizinde perkütan yolla tedavi edilen serilerdeki ortalama major komplikasyon oranları (kist enfeksiyonu, karaciğerde ya da intraabdominal abse, sepsis, bilyer fistül, anafilaksi) %7.9 iken, minör komplikasyon oranları (ateş, alerjik reaksiyonlar, ürtiker, kaşıntı, plevral efüzyon, kanama, geçici hipotansiyon vs.) %13.1 olarak bildirilmektedir. Bu metanalize dahil edilen tüm kistler PAIR ve kemoterapi ile tedavi edilmiş kistlerdir (15). Bizim çalışmamızda major komplikasyon oranı literatürden farklı olmakla birlikte en sık görülen minör komplikasyonlar ateş ve alerjik reaksiyonlar olup literatürdekine benzerdir. Ancak gruplar arasında komplikasyon oranları açısından farklılık bulunmamıştır ($P=0.760$). Khuroo ve ark. nın 30 hasta ile yaptıkları çalışmasında ise farklı gruplardaki major komplikasyon oranları (kist enfeksiyonu [n=2], bilyer rüptür [n=1]) şöyledir; sadece albendazol ile tedavi edilen grupta %0 (0/10), PAIR ve albendazol ile tedavi edilen grupta %10 (1/10) ve sadece PAIR ile tedavi edilen grupta %20 (2/10) olarak bildirilmektedir. Bildirilen minör komplikasyonlar ise ateş (n=3) ve ürtiker (n=2)'dir. Bu çalışmada minör komplikasyonlar açısından gruplar arasında karşılaştırma yapılmamış olup sadece major komplikasyonlar karşılaştırılmıştır ve major komplikasyon oranları hiçbir hastada major komplikasyon gelişmeyen bizim çalışmamızdan farklıdır. Bu çalışmada perkütan tedaviye adjuvan olarak albendazol verilmesi komplikasyon oranlarını azaltmaktadır ve gruplar arasında farklılık bulunmayan bizim çalışmamızdan bu açıdan da farklıdır (19).

Bizim çalışmamızda teknik başarı ve komplikasyon oranlarında gruplar arasında farklılık olmamakla birlikte klinik başarı oranları farklı bulunmuştur. Albendazol

tedavisi verilmeden PAIR uygulanan ilk grupta, albendazol tedavisi verilerek (Grup 2’de işlem öncesi 1 hafta işlem sonrası 1 ay; grup 3’de işlem öncesi 1 hafta işlem sonrası 3 ay) PAIR ile tedavi edilen diğer 2 gruba göre istatistiksel anlamlı farklı rekürens oranları (sırasıyla % 21.4, % 0, % 0) görülmüştür ($P<0.005$). Ortalama takip süresi 14.2 ay (6-42 ay) olan çalışmamızda kistlerdeki rekürens varlığı 3 kistte de 6. ayda yapılan US kontrollerinde saptanmış olup bu süre literatürde hasta yaşı ve konakçı faktörlerine göre 6-36 aylar arasında bildirilmektedir ve bizim çalışmamızdaki rekürens saptanma sürelerine benzerdir (12). Khuroo ve ark.nın çalışmasında PAIR yöntemi ile tedavi edilen grup ile PAIR+albendazol ile tedavi edilen gruplar arasında rekürens açısından farklılık saptanmamıştır (19). Tüm kistlerin en az 6 ay takip edildiği bizim çalışmamızla, ortalama 6.3 ay süre (3–20 ay) ile takip edilmiş olan ve erken dönem sonuçları yayınlanan Khuroo ve ark. nın çalışmasının rekürens açısından farklı sonuçları olması Khuroo ve ark. nın çalışmasının ortalama takip süresinin daha kısa olması nedeniyle olabilir. Bununla birlikte Khuroo ve ark.nın çalışmasında en fazla ortalama kist boyutu küçülmesi PAIR+albendazol ile tedavi edilen grupta saptanırken bizim çalışmamızda gruplar arasında kist boyutlarındaki küçülme oranları açısından anlamlı farklılık bulunmamıştır ($P=0.255$). Grup 1 kistlerinde rekürens oranı grup 2 ve 3’e göre istatistiksel anlamlı farklı ($P<0.005$) bulunmakla birlikte 3 grubun tedavi öncesi hacimlerine bakıldığında grup 1 kistlerinin ortalama ilk hacminin grup 2 ve 3 kistlerine göre fazla olduğu görülmektedir ($P=0.005$). (Tüm kistlerin ortalama ilk hacmi: 125. 36 mL ve sırasıyla gruplarda ortalama ilk hacimler 255.50 mL, 106.09 mL, 93.15 mL). Rekürens gelişen 3 kistten 2’sinin hacminin (kist 6: 813 mL, kist 13: 460 mL) çalışmaya dahil olmuş ortalama kist hacminin üstünde olmasına rağmen 1’inin hacminin altında olduğu (kist 5: 122 mL) görülmüştür. Literatüre baktığımızda da rekürens ya da tedavi başarısı ile başlangıçtaki kist hacminin ilişkisini araştıran ve ortaya koyan bir çalışma bulunmamaktadır. Tedavi öncesi kist hacmi ile rekürens ilişkisi bilinmediğinden ve nükseden kistlerden birinin ortalama kist hacminin altında olduğu görüldüğünden rekürens varlığı albendazol kullanılmaması ile ilişkilendirilmiştir.

Literatürde albendazolün cerrahi tedaviye adjuvan olarak kullanıldığı çalışmalardan biri olan Gil-Grande ve ark. nın (55) 51 hasta ile yaptığı randomize kontrollü çalışmada cerrahi tedavi öncesi 3 ay ($n=17$), 1 ay ($n=18$) süreyle ve hiç albendazol tedavisi almayan ($n=16$) 3 grubun başarı oranları sırasıyla %94, %72, %50 olarak

bulunmuştur. Bu çalışma tedavi başarısına albendazol kullanım süresinin etkinliğini de araştıran tek randomize kontrollü çalışma olmasıyla da bizim çalışmamızla benzerdir. Bu çalışmada tedavi süresi arttıkça başarı oranı artmıştır ancak albendazol tedavisine bağlı olarak %66 hastada karaciğer enzimlerinde yükselme görülmüştür. Ancak literatürde perkütan tedaviye adjuvan olarak albendazol kullanım süresinin tedavi başarısına katkısını inceleyen çalışma bulunmamaktadır. Bizim çalışmamızda grup 2 ve grup 3'te yer alan toplam 63 kist PAIR tedavisine adjuvan olarak albendazol ile sırasıyla 1 hafta önce ve 1 ay sonra, 1 hafta önce ve 3 ay sonra tedavi edilmiş ve iki grup arasında teknik başarı, kist boyutundaki küçülme ve rekürens oranları açısından istatistiksel anlamlı farklılık bulunmamıştır.

Khuroo ve ark. nın çalışmasında (19) albendazol verilen 20 hastanın %15'inde karaciğer enzimlerinde reverzibl yükselme bildirilmiştir. Hiçbir hastada tedaviyi bu nedenle kesmeleri gerekmemiştir. Toplam tedavi süresi 8 haftadır. Albendazol ve PAIR uygulanan grupta tedavinin 10. gününde PAIR uygulanmıştır. Gil Grande ve ark. nın (55) 51 hasta ile yaptıkları randomize kontrollü çalışmada ise cerrahi tedavi öncesi 3 ay (n=17), 1 ay (n=18) süreyle ve hiç albendazol tedavisi almayan (n=16) 3 grupta yaptıkları çalışmada albendazol tedavisine bağlı olarak %66 hastada karaciğer enzimlerinde yükselme görülmüş, hastaların %9'unda albendazol tedavisini kesmişler ve bu durumu tedavi etmeleri gerekmiştir. Literatürde perkütan tedaviye adjuvan olarak farklı sürelerde albendazol verilen gruptaki albendazole bağlı yan etki sıklığını inceleyen çalışma bulunmamaktadır. Bizim çalışmamızda ise albendazol kullanan toplam 29 hastadan 7'sinde (% 24.1) ilaca bağlı yan etki gelişti. Grup 2'de 13 hastanın 2'sinde (%15.3), grup 3'te 13 hastanın 5'inde (%38.4) yan etki geliştiği görüldü. Grup 2 ve 3 arasında yan etki görülme sıklığı açısından istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı ($P=0.378$). Görülen yan etkiler karın ağrısı (n=1), bulantı (n=1), ateş (n=1), döküntü (n=2), hafif karaciğer enzim yüksekliği (n=3) ve alopesi (n=1) idi. Albendazole bağlı hiçbir hastada tedaviyi kesme endikasyonu oluşturacak şekilde karaciğer enzimlerinde yükselme ya da kemik iliği supresyonu olmadı. Yan etki gelişen hastalarda tedavi bitiminde ilacın kesilmesiyle bulgular düzeldi. Grup 2 ve 3 arasında kist boyutlarında küçülme ve rekürens oranları açısından istatistiksel anlamlı fark bulunmaması medikal tedavi süresi seçiminde işlem öncesi 1 hafta ve işlem sonrası 1 ay albendazol kullanımının daha uygun olduğunu düşündürmüştür.

Literatürde yayınlanmış farklı serilerdeki ortalama hastanede yatış süresi 2.4 gün olarak verilmiştir (15). Bizim çalışmamızda ortalama hastanede yatış süresi 2.7 gün (min: 0 gün, max: 15 gün) olup istatistiksel olarak grup 3 hastalarında, grup 1 ve 2 hastalarına göre hastanede yatış süreleri bakımından anlamlı farklılık saptandı ($P=0.005$). Ancak hastanede 1 günden fazla yatan tüm hastalar grup 3'te yer alan ve 1'den fazla kist hidatik lezyonu olan hastalar ($n=3$) idi. Hastalardan 1'inde toplam 11 kist vardı ve 2 ayrı seansta tedavi edildiğinden hastanede yatış süresi (5 gün) uzadı. Toplam 5 kisti tedavi edilen bir diğer hastada işlem sonrası ilk 24 saat içinde 39° yüksek ateş gelişti, enfeksiyon hastalıkları konsültasyonu ile antibiyotik tedavisi başlanan hastada ateşinin devam etmesi üzerine tedavi edilen kistlerden örnekler alındı. Ancak alınan örneklerde anlamlı üreme olmadı. İzleminde ateşi düşen hastada tedaviye bağlı uzamış reaktif ateş yüksekliği geliştiği düşünüldü ve 15 gün hastanede kaldı. Yine toplam 10 kisti tedavi edilen 1 hasta da işlem sonrası 3 gün izlendi.

Çalışmamız prospektif randomize bir çalışma olmakla birlikte gruplara dahil olan hasta sayıları aynı olsa da hastaların kist sayıları ve kist hacimleri homojen dağılmamıştır. Özellikle grup 1 kistlerinin başlangıçtaki hacminin anlamlı fazla oluşu her ne kadar literatürde kist hacmi-rekürrens ilişkisini ortaya koyan çalışma bulunmasa da sonuçların değerlendirmesini kısıtlamıştır. Benzer şekilde 5 ve daha fazla sayıda kisti olan tüm hastaların grup 3'te yer alması hem ortalama ilk hacmin daha düşük olmasına neden olmuş hem de bu grupta hastanede yatış süresini uzatmıştır. Bu çalışmanın hasta ve kist sayısını artıracak şekilde sürdürülmesi söz konusu edilen kısıtlılıkların ortadan kaldırılması için önemlidir.

Çalışmamızda hastaların ortalama takip süresi 14.2 ay (min:6, maks:42) olup erken dönem sonuçlar değerlendirilmiştir. Gruplar arasında rekürrens oranları, kist boyutundaki küçülme oranları, sıvı bileşenlerindeki azalma oranları ve geç dönem komplikasyon oranları açısından farklılıkların değerlendirilmesi için uzun dönem takip sonuçlarına da ihtiyaç vardır.

6. SONUÇ

1. Karaciğer kist hidatiğinin PAIR yöntemi ile tedavisi etkin ve güvenilir bir yöntemdir.
2. Teknik başarı ve işleme bağlı komplikasyon oranlarında albendazol kullanımının etkisi bulunmamıştır.
3. Karaciğer kist hidatiğinin PAIR yöntemi ile tedavisine adjuvan olarak albendazol kullanılması rekürens oranlarını azaltmaktadır.
4. Albendazol kullanım süresi teknik başarı, rekürens ve kist boyutundaki küçülme oranları açısından anlamlı farklılık yaratmadığından PAIR yöntemine adjuvan olarak işlemden önce 1 hafta ve işlemden sonra 1 ay albendazol kullanılması yeterlidir.

KAYNAKLAR

1. 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.
2. Saygı G. Hidatidosis in Turkey within the last 14 years. Sivas: Cumhuriyet Üniversitesi yayını; 1996.
3. WHO/OIE. Manual on Echinococcosis in humans and animals a public health problem of global concern. Courtesy of the Institute of parasitology, University of Zurich. 2001.
4. Mueller PR, Dawson SL, Ferrucci JT, Jr., Nardi GL. Hepatic echinococcal cyst: successful percutaneous drainage. *Radiology*. 1985 Jun;155(3):627-8.
5. Ben Amor N, Gargouri M, Gharbi HA, Ghorbel A, Golvan YJ, Hammou-Jeddi H, et al. Treatment of hepatic hydatid cyst in sheep by echographic puncture. *Tunis Med*. 1986 Apr;64(4):325-31.
6. WHO/CDS/CSR/APH/2001.6. PAIR: Puncture, Aspiration, Injection, Re-Aspiration, An Option for the treatment of Cystic Echinococcosis. World Health Organization, Department of Communicable Disease, Surveillance and Response.
7. 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.
8. Akhan O, Dincer A, Gokoz A, Sayek I, Havlioglu S, Abbasoglu O, et al. Percutaneous treatment of abdominal hydatid cysts with hypertonic saline and alcohol. An experimental study in sheep. *Invest Radiol*. 1993 Feb;28(2):121-7.
9. Wang X, Li Y, Feng S. Clinical treatment of hepatic and abdominal hydatid cyst by percutaneous puncture, drainage and curettage. *Zhongguo Ji Sheng Chong Xue Yu Ji Sheng Chong Bing Za Zhi*. 1994;12(4):285-7.
10. Khuroo MS, Wani NA, Javid G, Khan BA, Yattoo GN, Shah AH, et al. Percutaneous drainage compared with surgery for hepatic hydatid cysts. *N Engl J Med*. 1997 Sep 25;337(13):881-7.
11. Khuroo MS, Zargar SA, Mahajan R. Echinococcus granulosus cysts in the liver: management with percutaneous drainage. *Radiology*. 1991 Jul;180(1):141-5.
12. Ustunsoz B, Akhan O, Kamiloglu MA, Somuncu I, Ugurel MS, Cetiner S. Percutaneous treatment of hydatid cysts of the liver: long-term results. *AJR Am J Roentgenol*. 1999 Jan;172(1):91-6.
13. Teggi A, Lastilla MG, De Rosa F. Therapy of human hydatid disease with mebendazole and albendazole. *Antimicrob Agents Chemother*. 1993 Aug;37(8):1679-84.
14. Filice C, Brunetti E. Use of PAIR in human cystic echinococcosis. *Acta Trop*. 1997 Apr 1;64(1-2):95-107.
15. Smego RA, Jr., Bhatti S, Khaliq AA, Beg MA. Percutaneous aspiration-injection-reaspiration drainage plus albendazole or mebendazole for hepatic cystic echinococcosis: a meta-analysis. *Clin Infect Dis*. 2003 Oct 15;37(8):1073-83.
16. Bret PM, Fond A, Bretagnolle M, Valette PJ, Thiesse P, Lambert R, et al. Percutaneous aspiration and drainage of hydatid cysts in the liver. *Radiology*. 1988 Sep;168(3):617-20.

17. WHO informal Working Group on Echinococcosis, Guidelines for treatment of cystic and alveolar echinococcosis in humans. Bulletin of the World Health Organization; 1996. p. 231-42.
18. Stojkovic M, Zwahlen M, Teggi A, Vutova K, Cretu CM, Virdone R, et al. Treatment response of cystic echinococcosis to benzoimidazoles: a systematic review. PLoS Negl Trop Dis. 2009;3(9):e524.
19. Khuroo MS, Dar MY, Yattoo GN, Zargar SA, Javaid G, Khan BA, et al. Percutaneous drainage versus albendazole therapy in hepatic hydatidosis: a prospective, randomized study. Gastroenterology. 1993 May;104(5):1452-9.
20. Falagas ME, Bliziotis IA. Albendazole for the treatment of human echinococcosis: a review of comparative clinical trials. Am J Med Sci. 2007 Sep;334(3):171-9.
21. Baris I, Sahin A, Bilir N, Akhan O. Hidatik kist hastalığı ve Türkiye'deki konumu. Türkiye Akciğer Hastalıkları Vakfı Yayını.1.
22. 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.
23. Turgut AT, Akhan O, Bhatt S, Dogra VS. Sonographic spectrum of hydatid disease. Ultrasound Q. 2008 Mar;24(1):17-29.
24. Budak S. Kist Hidatiğin Epidemiyolojisi. 7 Ulusal parazitoloji kongresi özet kitabı. 1991;10:55-64.
25. TC Sağlık Bakanlığı İstatistikleri A listesi A 40.122.
26. Sayek I. Temel Cerrahi. Ankara: Güneş Kitabevi Yayınları; 2004.
27. Gharbi HA, Hassine W, Brauner MW, Dupuch K. Ultrasound examination of the hydatid liver. Radiology. 1981 May;139(2):459-63.
28. 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.
29. Munzer D. New perspectives in the diagnosis of Echinococcus disease. J Clin Gastroenterol. 1991 Aug;13(4):415-23.
30. Kassis AI, Tanner CE. Echinococcus multilocularis: complement's role in vivo in hydatid disease. Exp Parasitol. 1977 Dec;43(2):390-5.
31. Magistrelli P, Masetti R, Coppola R, Messina 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.
32. Montes A. Hydatid liver disease: a perspective in treatment. Dig Dis. 1994 May-Jun;12(3):150-60.
33. Sayek I, Yalin R, Sanac Y. Surgical treatment of hydatid disease of the liver. Arch Surg. 1980 Jul;115(7):847-50.
34. Demirci S, Eraslan S, Anadol E, Bozatli L. Comparison of the results of different surgical techniques in the management of hydatid cysts of the liver. World J Surg. 1989 Jan-Feb;13(1):88-90; discussion -1.
35. Mottaghian H, Saidi F. Postoperative recurrence of hydatid disease. Br J Surg. 1978 Apr;65(4):237-42.
36. Little JM, Hollands MJ, Ekberg H. Recurrence of hydatid disease. World J Surg. 1988 Oct;12(5):700-4.
37. Akinoglu A, Bilgin I, Erkocak EU. Surgical management of hydatid disease of the liver. Can J Surg. 1985 Mar;28(2):171-2, 4.

38. Kalovidouris A, Gouliamos A, Vlachos L, Papadopoulos A, Voros D, Pentea S, et al. MRI of abdominal hydatid disease. *Abdom Imaging*. 1994 Nov-Dec;19(6):489-94.
39. Yalin R, Aktan AO, Acikgozoglul S. Computed tomography and sonography of hydatid cysts of liver after surgical management. *J Med Imaging*. 1989(3):301-5.
40. Frider B, Larrieu E. Treatment of liver hydatidosis: how to treat an asymptomatic carrier? *World J Gastroenterol*. 2010 Sep 7;16(33):4123-9.
41. McCorkell SJ. Unintended percutaneous aspiration of pulmonary echinococcal cysts. *AJR Am J Roentgenol*. 1984 Jul;143(1):123-6.
42. Livraghi T, Bosoni A, Giordano F, Lai N, Vettori C. Diagnosis of hydatid cyst by percutaneous aspiration: value of electrolyte determinations. *J Clin Ultrasound*. 1985 Jun;13(5):333-7.
43. Akhan O, Gumus B, Akinci D, Karcaaltincaba M, Ozmen M. Diagnosis and percutaneous treatment of soft-tissue hydatid cysts. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2007 May-Jun;30(3):419-25.
44. Schipper HG, Lameris JS, van Delden OM, Rauws EA, Kager PA. Percutaneous evacuation (PEVAC) of multivesicular echinococcal cysts with or without cystobiliary fistulas which contain non-drainable material: first results of a modified PAIR method. *Gut*. 2002 May;50(5):718-23.
45. Besim H, Karayalcin K, Hamamci O, Gungor C, Korkmaz A. Scolicidal agents in hydatid cyst surgery. *HPB Surg*. 1998;10(6):347-51.
46. Sacks D, McClenny TE, Cardella JF, Lewis CA. Society of Interventional Radiology clinical practice guidelines. *J Vasc Interv Radiol*. 2003 Sep;14(9 Pt 2):S199-202.
47. Lacey E. Mode of action of benzoimidazoles. *Parasitol Today*. 1990 Apr;6(4):112-5.
48. WHO informal Working Group on Echinococcosis. Guidelines for treatment of cystic and alveolar echinococcosis in humans. *Bulletin of the World Health Organization*. 1996;74(3):231-42.
49. Albenza®=(albendazole) Tablets. Prescribing Information. GlaxoSmithKline. 2007.
50. Keshmiri M, Baharvahdat H, Fattahi SH, Davachi B, Dabiri RH, Baradaran H, et al. Albendazole versus placebo in treatment of echinococcosis. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 2001 Mar-Apr;95(2):190-4.
51. Davis A, Pawlowski ZS, Dixon H. Multicentre clinical trials of benzoimidazolecarbamates in human echinococcosis. *Bull World Health Organ*. 1986;64(3):383-8.
52. Franchi C, Di Vico B, Teggi A. Long-term evaluation of patients with hydatidosis treated with benzoimidazole carbamates. *Clin Infect Dis*. 1999 Aug;29(2):304-9.
53. Cobo F, Yarnoz C, Sesma B, Fraile P, Aizcorbe M, Trujillo R, et al. Albendazole plus praziquantel versus albendazole alone as a pre-operative treatment in intra-abdominal hydatidosis caused by *Echinococcus granulosus*. *Trop Med Int Health*. 1998 Jun;3(6):462-6.
54. Mohamed AE, Yasawy MI, Al Karawi MA. Combined albendazole and praziquantel versus albendazole alone in the treatment of hydatid disease. *Hepatogastroenterology*. 1998 Sep-Oct;45(23):1690-4.

55. Gil-Grande LA, Rodriguez-Caabeiro F, Prieto JG, Sanchez-Ruano JJ, Brasa C, Aguilar L, et al. Randomised controlled trial of efficacy of albendazole in intra-abdominal hydatid disease. *Lancet*. 1993 Nov 20;342(8882):1269-72.
56. Wen H, Zou PF, Yang WG, Lu J, Wang YH, Zhang JH, et al. Albendazole chemotherapy for human cystic and alveolar echinococcosis in north-western China. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 1994 May-Jun;88(3):340-3.
57. Aktan AO, Yalin R. Preoperative albendazole treatment for liver hydatid disease decreases the viability of the cyst. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 1996 Sep;8(9):877-9.