

# Medikal Tedavinin Yeri

## *The Role of Medical Treatment*

Özlem M. Oruç<sup>1</sup>, Murat Yalçınsoy<sup>2</sup>, M. Esen Akkaya<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Süreyyapaşa Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göğüs Hastalıkları Kliniği, İstanbul

<sup>2</sup> İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Malatya

### ÖZET

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ)'ne göre hidatik kist hastalığında medikal tedavinin tercih edileceği durumlar; özellikle cerrahi için uygun olmayan hastalar, yetersiz cerrahi girişimler ve sekonder yayılımı önlemek olarak özetlenebilir. Benzimidazoller, seçilmiş vakalarda kistik ekinokokkozis'in tıbbi tedavisinde en sık kullanılan ajanlar olup, genellikle iyi tolere edilirler. Albendazol, mebendazole göre daha kısa süreli kullanılır ve yine de daha iyi cevap alınır. Perioperatif albendazol (veya mebendazol) protoskoleksleri inaktive ederek, rekürren hastalık riskini azaltır. Benzimidazollerin kullanılmadığı durumlarda veya etkisini arttırmak için praziquantel kullanılabilir.

**Anahtar Kelimeler:** Hidatik kist, medikal tedavi, albendazol.

### ABSTRACT

According to the World Health Organization indications for medical treatment of hydatid cyst disease can be summarized as especially in patients who are not eligible for surgery, insufficient surgery and prevent the invasion and secondary surgical procedures. Benzimidazoles are the most commonly agents used in the treatment of cystic

medical echinococcosis in selected cases and generally well tolerated. Albendazole is used shorter periods than mebendazole and better response received. Perioperative albendazole (or mebendazole) reduces the risk of recurrent disease by inactivating protoscolex. Praziquantel can be used when Benzimidazoles are not available or enhance its effect.

**Key Words:** Hydatid cyst, medical treatment, albendazole.

Ekinokokkozis, Taenidae ailesinden ekinokokların neden olduğu enfeksiyondur. Dört tip ekinokok insanda hastalığa neden olur. *Echinococcus granulosus* ve *Echinococcus multilocularis* en yaygın olanlarıdır. *Echinococcus vogeli* ve *Echinococcus oligarthus* insanlarda çok nadir hastalık yaparlar (1-4).

## KARACİĞERDE KİSTİK EKİNOKOKKOZİS TEDAVİSİ

*Echinococcus granulosus*'un neden olduğu kistik ekinokokkozis (CE) tedavisi; cerrahi tedavi, perkütan girişimler, ilaç tedavisi ve gözlemi kapsamaktadır. Karaciğerdeki Ekinokokal kistlerin tedavisinde yakın zamanlara kadar cerrahi tek seçenektir. Laparoskopik teknikler, PAIR (P: puncture, A: aspiration, I: injection, R: reaspiration), ilaç tedavisi ve gözlem gibi cerrahi girişimleri gerektirmeyen diğer tedavi seçenekleri ile ilgili deneyimlerin artması ile günümüzde kombine tedavi rejimlerinin kullanımı da artmıştır (1,2,4). Tedavide genel olarak klinik yaklaşım, DSÖ'nün sınıflamasına dayanır (**Tablo 1**) (1).

Evre CE1 ile CE3a kistlerinde tek kompartman vardır ve bunlardan 5 cm'den küçük olanlar sadece albendazole ile tedavi edilebilir. Karaciğerde lokalize olup, 5 cm'den büyük olanlara ise albendazole PAIR kombinasyonu uygulanır. Asemptomatik kistler, özellikle cansız olduğunu düşündürecek ultrason bulguları varsa (Evre CE4, CE5), tedavisiz gözleme alınabilir. Bununla beraber, çoğunlukla semptomatik veya potansiyel canlı kistler tedavisiz bırakılmamalıdır (1,2,5,6).

Farklı tedavi seçeneklerini birbiriyle karşılaştıran çalışmalar azdır. Ayrıca, birinin diğerine üstünlüğünü destekleyecek kanıt dereceleri düşüktür. Otuziki karaciğer hidatik kistli hastanın alındığı, perkütanöz drenaj, albendazol tedavisi ve ikisinin kombine kullanıldığı bir çalışmada; ultrason takiplerinde kombinasyon tedavisiyle kistlerin boyutlarında en anlamlı azalma gözlenmiştir (6). Bir diğer randomize çalışma ise, perkütanöz drenaja ilave edilen albendazol tedavisinin yalnızca cerrahi tedavi ile karşılaştırılabilecek sonuçlar verdiğini göstermiştir (7).

DSÖ'ye göre medikal tedavinin tercih edilmesi önerilen hasta grupları **Tablo 2**'de özetlenmiştir (1).

**Tablo 1:** Evreleme ve önerilen tedavi.

Evre	Tanımlama	Evre	Boyut	Önerilen Tedavi	Alternatif Tedavi
CE1	Uniloküler anekoik kistik lezyon	Aktif	< 5 cm	Yalnız albendazol	PAIR
			> 5 cm	Albendazol + PAIR	PAIR
CE2	Multiseptalı, "rozet benzeri" - "bal peteği" kistler	Aktif	Herhangi	Albendazol + herhangi modifiye kateterizasyon veya cerrahi	Modifiye kateterizasyon
CE3a	Ayrılmış membranlı kistler "nilüfer çiçeği"	Transizyonel	< 5 cm	Yalnız albendazol	PAIR
			> 5 cm	Albendazol + PAIR	PAIR
CE3b	Solid matrikste kız kistlerin olduğu kistler	Transizyonel	Herhangi	Albendazol + herhangi modifiye kateterizasyon veya cerrahi	Modifiye kateterizasyon
CE4	Heterojen hipoekoik/hiperekoik kistler, kız kistler yok	İnaktif	Herhangi	İzlem	-
CE5	Kalsifiye duvarlı solid	İnaktif	Herhangi	İzlem	-

CE: Cystic echinococcosis, PAIR: P: Puncture, A: Aspiration, I: Injection, R: Reaspiration.

**Tablo 2:** Medikal tedavinin tercih edilmesi önerilen durumlar.

- Komplike olmayan kistler
- İnoperabl hastalar
- Cerrahi tedaviyi kabul etmeyen hastalar
- Cerrahi tedaviyi tolere edemeyecek hastalar (kronik eşlik eden hastalar, genel durum bozukluğu, ileri yaş)
- Cerrahi olarak açılmayacak kistler
- Cerrahi sonrasında
- Perkütan tedavi öncesi ve sonrasında
- Yetersiz cerrahi uygulanan veya rölaps gelişen hastalar
- Kistin spontan rüptürü sonrasında sekonder yayılımı önlemek için
- Peritoneal kistler
- İki veya daha fazla organda multipl kisti olan hastalar
- Multipl küçük karaciğer kistleri veya karaciğer parankiminde derin yerleşimli kistler
- Santral sinir sistemi, medulla spinalis, kalp gibi vital organlarda ve kemikte yerleşmiş kistler

## İLAÇ SEÇİMİ

### Benzimidazoller

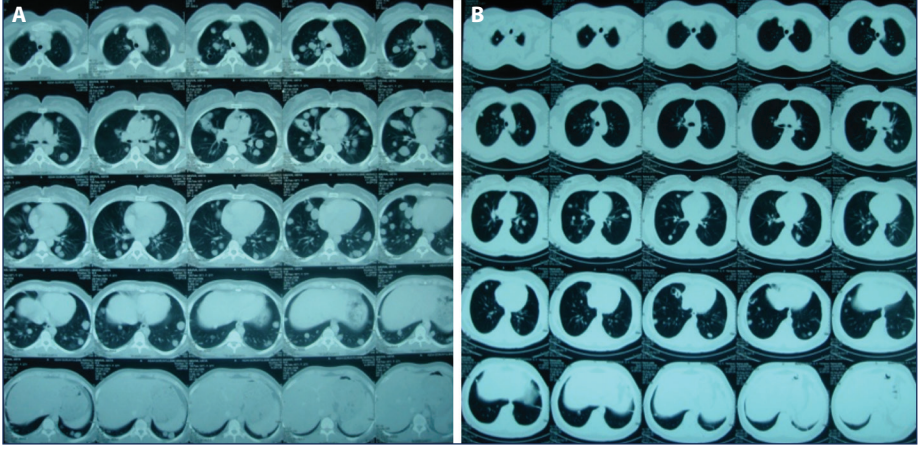
Benzimidazoller, seçilmiş vakalarda hidatik kist hastalığının medikal tedavisinde en sık kullanılan ajanlar olup; tek başına ya da cerrahi tedavi veya karaciğer hidatik kistlerinin PAIR uygulamasında da kombine olarak kullanılırlar. Bu ilaçlar mikrotübüllerde tübülün birikimini inhibe ederek, kist duvarından glikoz emilimini bozarlar. Bu da glikojen depolarının boşalmasına, metasestodun germinal tabakasının endoplazmik retikulum ve mitokondrilerinin dejenerasyonuna, sonuçta lizozomlarda artışa ve hücre ölümüne neden olur. Altı yaşın altında yeterli kanıt olmamasına rağmen, benzimidazoller her yaş grubunda kullanılırlar (2,7-9).

### Mebendazol

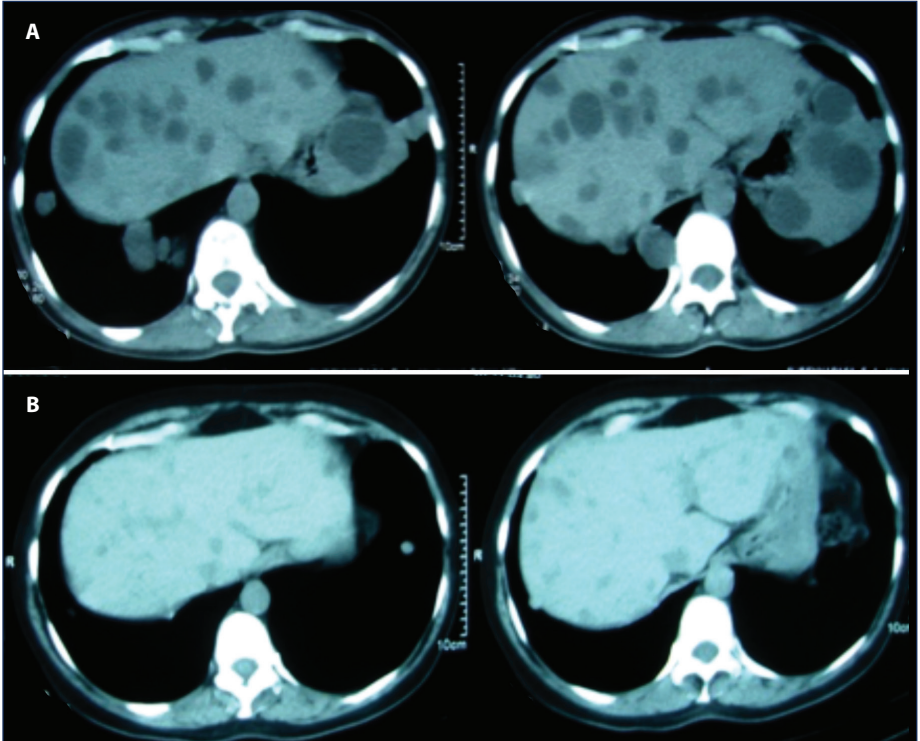
İlk kullanılan benzimidazoldür, etkinliği albendazole göre daha azdır, oral alımı takiben yalnızca %10'u absorbe olmaktadır. Emilimini artırması nedeniyle, yağlı yiyeceklerle birlikte alınmalıdır. Kullanım şekli yemeklerden sonra, günde üç kez, 40-50 mg/kg/gün olup, maksimum dozu 6 g/gündür (2,8,10).

### Albendazol

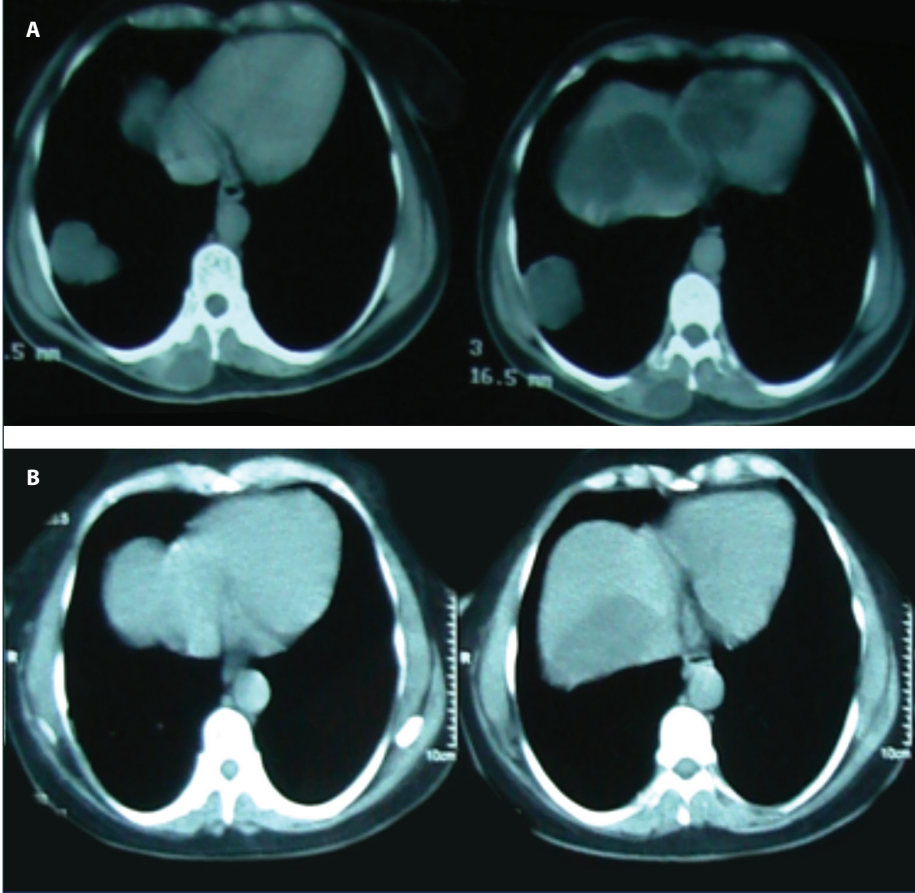
Pek çok çalışmada, albendazolün mebendazolden daha etkili olduğu gösterilmiştir (11,12). Uygun farmakokinetik profili, serumda ve kist sıvısında daha yüksek konsantrasyonlara ulaşmasını sağlamaktadır. Ayrıca, albendazolün hepatik metaboliti olan albendazol sülfoksit de parazite karşı aktif bir ajandır. Kullanım şekli, günde iki doza bölünmüş olarak, 10-15 mg/kg/gündür. Ülkemizde iki yüz miligramlık tabletleri vardır ve 60 kg'ın üstünde genel dozaj 800 mg/gündür. Albendazol tedavisinin kesin bir standart dozu ve tedavi süresi bulunmamaktadır. Önceleri yan etki endişesiyle dört haftalık kullanımdan sonra iki hafta ilaçsız dönem önerilmekteyken, son çalışmalar aralıksız tedavinin yan etkiyi arttırmadan daha etkin olduğunu göstermiştir (1-4). Optimal tedavi süresi üç-altı ay olarak önerilmekle beraber, yan etkileri olmadığı sürece tedavi süresi uzatılabilir (9). Todorov ve ark. (13), çalışmalarında küçük ve yeni oluşmuş kistler için altı-sekiz aylık tedavi süresinin yeterli olacağını, 5 cm'den büyük çaplı kistlerin, multipl kistlerin ve multiorgan tutulumu olan kistlerin tedavi süresinin 12-20 aya uzatılabileceğini bildirmişlerdir. Ülkemizden yapılan çalışmalarda multipl kist, çoklu organ tutulumu nedeniyle 20-36 ay ilaç kullanan olgular bildirilmiştir (14-17). Akkaya ve arkadaşları, pulmoner kistlerin tedaviye çok çabuk yanıt verdiğini, 12 aylık bir tedavinin yeterli olabileceğini belirtirken, karaciğerdeki kistlerde bu yanıtın 24-36 aya kadar uzadığını bildirmişlerdir (**Resim 1,2**) (15-17).



**Resim 1:** Olgu 2’de akciğerde çok sayıda kistler. Albendazol tedavisi öncesi (A) ve üç yıl ilaç kullanımı sonrası (B) (16). Sağda plevraya komşu kistin patlaması ile gelişen ampiyem nedeni ile VATS yapıldı.

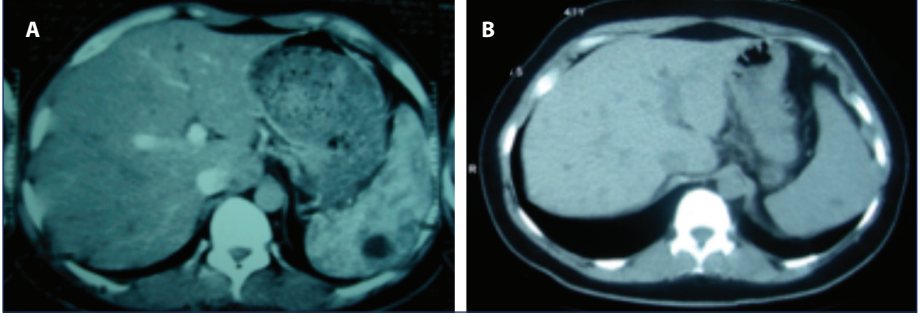


**Resim 2:** Olgu 3’te karaciğerde çok sayıda kistler: Albendazol tedavisi öncesi (A, B) ve üç yıl ilaç kullanımı sonrası (C, D) (17).



**Resim 3:** Olgu 1’de akciğer ve karaciğerdeki kistlerin yanı sıra sırta kas içine yerleşmiş bir adet kist: Albendazol tedavisi öncesi (A,B) ve iki ay ilaç kullanımı sonrası (C,D). Akciğer ve karaciğer açısından tedavisi 24 ay devam etmiştir. Takiplerde akciğerde içi yeniden dolan kist için torakotomi yapılmıştır (15).

Kemoterapi sonuçları; kistin büyüklüğü, yaşı, lokalizasyonu ve hastanın karakteristik özelliklerine göre değişir. Genellikle küçük, minimum adventisyal reaksiyonla çevrili kistler en iyi yanıtları verirken; multipl kompartmanlar veya kız veziküller içeren kalın ya da kalsifiye adventisyal reaksiyonla çevrili kistler tedaviye nispeten dirençlidir. Yapılan çalışmalarda albendazol kullanılan olgularda %30’unda kistin yok olduğunu, %30-50 oranında küçüldüğünü ve %20-40 değişmediği gözlenmiştir (9,18,19). Akkaya ve arkadaşları multiorgan tutulumu yanı sıra, kas içinde yerleşmiş hidatik kisti olan olgularında ve dalak tutulumu olan olgularında da ilaç tedavisi ile tam yanıt aldıklarını bildirmişlerdir (**Resim 3,4**) (15,16).



**Resim 4:** Olgu 2’de karaciğerde çok sayıda küçük kistlerin yanı sıra dalakta bir adet kist: Albendazol tedavisi öncesi (A) ve üç yıl ilaç kullanımı sonrası (B) (16).

Benzimidazoller genellikle iyi tolere edilmektedirler, sadece %1-5 oranında hepatotoksisite bildirilmiştir. %1’in altında geri dönüşümlü sitopeni, yine aynı oranda alopesi ve trombositopeni yapabilir. Aminotransferaz yüksekliği ilaç toksisitesine veya parazit ölümüne bağlı gelişebilir. Halsizlik, baş ağrısı, bulantı ve döküntüler de nadiren bildirilmiştir. Bu ilaçlar, önemli karaciğer hastalığı olanlarda veya kemik iliği supresyonlarında kullanılmamalıdır. Teratojenik olmaları nedeniyle hamilelerde kullanılmaz. Kemoterapinin diğer problemleri ise yüksek maliyet, gelişmekte olan ülkelerde bulunma zorluğu ve uzun tedavi dönemleri nedeni ile kompliyans sorunlarıdır. Ülkemizde kolay bulunmakta ve ucuzdurlar. İlk üç ay 15 günde bir, daha sonra ayda bir lökosit sayımı ve karaciğer fonksiyon testleri kontrolü önerilir. Karaciğer fonksiyon testlerinin üst sınırının beş katına çıkması durumunda albendazol kesilir ve perkütanöz veya cerrahi yaklaşımlar gibi alternatif tedaviler uygulanır. Medikal tedavinin uygulanması gerekliliğinde ise, praziquantel kullanılabilir. İlacın karbamezepinle alınımı etkiyi azaltırken; deksametazon, simetidin ve praziquantelle beraber kullanımı ilacın etkisini artırır (2-4,8).

Bir diğer önemli sorun, ilaçların doku bariyerlerinden metasestodların iç kompartmanlarına geçecek kadar penetre olamamalarıdır. Her iki ilacın serum seviyeleri, bireyler için değişkendir ve etkili terapötik serum seviyeleri net olarak bildirilmemiştir. DSÖ tedavie başladıktan albendazol için iki hafta, mebendazol için bir ay sonra ilaç seviyelerinin monitörize edilmesini tavsiye etmektedir. Monitörizasyon üç aylık periyotlarla devam etmelidir. Sabah dozundan dört saat sonra mebendazol için minimal efektif ilaç seviyesi 250 nmol/L ve albendazol için 650-3000 nmol/mL’dir. Bununla birlikte, çok az sayıda laboratuvar ilaç seviyelerini belirlediği için pratikte bu öneri imkansızdır (1,8).

Mebendazol ve albendazol karşılaştırmalı çalışmalar göstermiştir ki, mebendazole bağlı radyolojik düzelme %50 ila %60 oranındayken, albendazole bağlı düzelme %75-80’dir. Albendazol mebendazole göre daha kısa süreli kullanılır, ancak yine de daha iyi cevap alınır (20,21). Dört yüz kırk sekiz hastanın değerlendirildiği oldukça

geniş bir seride; hastalar ortalama 22 ay (1-14 yıl) izlenerek, görüntüleme yöntemleriyle dejeneratif değişiklikler incelenmiş ve kistlerde başarı oranı mebendazol için %56, albendazol için %82 olarak bulunmuştur. Akciğer kistlerinde başarı oranları, karaciğer kistlerine göre daha yüksektir. %22 olguda tedavi kesildikten sonra da kist dejenerasyonu devam etmiş ve ilaç tipine bakılmaksızın %25 oranında rölaps gelişmiştir. Rölapsların büyük çoğunluğu (% 79) tedavi sonrası ilk iki yılda görülmüştür. Karaciğer kistlerinde, kız vezikülleri olanlarda ve yaşlı hastalarda rölaps daha sık olarak saptanmıştır. Araştırmacılar, izlemin görüntüleme yöntemleriyle ilk iki yıl üç-altı aylık aralıklarla, daha sonra yılda bir yapılmasını önermektedir. İzlem süresinin en az 10 yıl olmak üzere ömür boyu olmasının önerildiği bu çalışmada; hastaların %90'undan fazlasında ciddi bir yan etki görülmeden tedavi tamamlanmıştır (22). Doğru ve ark.'nın (23), 82 akciğer hidatik kistli hastayla yapmış oldukları çalışmada çapı 5 cm altında olan ve komplike olmayan akciğer hidatik kistli hastalarda medikal tedavi başarı oranını %68.2 olarak bildirmişlerdir. Ülkemizden yapılan bir diğer çalışmada, tüm hastalara cerrahi uygulamadan önce ve cerrahi sonrası takipte medikal tedavi uygulanmış, kist boyutu 5 cm'den küçük toplam 4 (%10) hastada (akciğer ve karaciğer tutulumu olan iki olgu, sadece karaciğer tutulumu olan iki olgu) sadece medikal tedavi ile başarı sağlanmıştır (14).

## Praziquantel

Bir izokinolondur ve etkisini parazitin hücre membranında kalsiyum geçirgenliğini artırmak yoluyla, kaslarda spastik paralizi ile gösterir. İn vitro şeklinde albendazolden daha etkili olarak protoskolisid aktivitesi gösterilmiştir (24-26). Yalnız 25 mg/kg günlük doz halinde veya albendazolla kombine kullanılabilir. Praziquantel serum albendazol sülfoksit düzeyini dört kat artırır. Genellikle iyi tolere edilir, nadiren baş ağrısı, bulantı, karın şişliği yapar. Birkaç çalışmada, cerrahi tedavi veya sızıntı profilaksisi için albendazol + praziquantel kombine tedavisinin ilaçların tek başına kullanımlarından daha etkili olduğu gösterilmiş olmasına rağmen; çelişkili sonuçlar nedeni ile bu ilacın rolü henüz tartışmalıdır (25-27,28).

## Oksfendazol

Yeni bir benzimidazol bileşiğidir. Hayvanlar üzerindeki çalışmalar devam etmekle birlikte, ilk sonuçlar etkili bir ilaç olduğu yönündedir (3,4).

## ADJUVAN TEDAVİ

Medikal tedavi, cerrahi ve perkütanöz tedaviye ek olarak da kullanılabilir. Perio-peratif albendazol (veya mebendazol) protoskoleksleri inaktive ederek, rekürren hastalık riskini azaltır. Ayrıca, kisti yumuşatarak cerrahi prosedürü kolaylaştırır (29-31). Bu konudaki bir çalışmada bir-üç ay albendazol ve kemoterapi ile beraber uygulanan cerrahide kist canlılığı sırayla %28 ve %6 olarak saptanmışken; yalnızca



cerrahi uygulanan grupta canlılık %50 olarak tespit edilmiştir. Tedavinin optimal süresi belli değildir, genel olarak cerrahiden dört gün önce (DSÖ preop 4-30 gün önce önermektedir) başlanmalıdır ve cerrahiye takiben albendazol için en az bir ay, mebendazol için en az üç ay devam etmelidir (1,2,32). Spontan veya iyatrojenik olarak, kist içeriğinden sızıntı olursa sekonder hastalığı azaltmak için benzimidazol kullanılmaktadır.

Medikal tedavi uygulanan hastalarda da zaman zaman komplikasyon nedeni ile cerrahi girişime gerek olabilir. Akkaya ve ark.'ları (15,16); medikal tedavi ile takip esnasında iki olgularında torokotomi gereği olduğunu bildirmişlerdir. Bir olgularında içi boşaldıktan sonra dolan kist nedeni ile sıkıntı yaşamışlar, torokotomi ile buradan kist membranı çıkarılmıştır. Diğer olguda, periferdeki bir kistin patlaması ile ampiyem gelişmiş ve ampiyem kesesi VATS ile temizlenmiştir. Bu nedenle çalışmacılar cerrahinin her an yanlarında olduğunu bilerek, albendazol tedavisinin komplikasyonlarını hasta/aileye anlatarak, gereğinde cerrahi konsültasyon olarak, hasta/aile ile ortak karar vererek, uygun olgularda (**Tablo 2**) albendazol tedavisinin rahatlıkla uygulanabileceğini belirtmişlerdir.

## ALVEOLER EKİNOKOKKOZİS TEDAVİSİ

*E. multilocularis*'in neden olduğu alveoler ekinokokkozis tedavisinde, ilaç tedavisi hastalığın kistik formundan daha az etkindir, teşhisteki gecikmelerin çoğu lezyonu inoperabl hale getirir. İnsanlarda kanseri taklit eden hepatik kitlelerle kendini gösterir (2,3,33). Yüksek riskli popülasyonun taranması, hastalığın erken teşhisine ve prognozun daha iyi olmasına yol açar (8). Tedavisiz olgularda mortalite %80'lere çıkmaktadır (33). DSÖ bu olgularda geniş cerrahi sonrası en az iki yıl kemoterapi ve en az 10 yıl rekürrens açısından takip önermektedir. Rutin preoperatif kemoterapi, karaciğer transplantasyonu olmadığı sürece önerilmez (1,4).

Benzimidazol parasitostatik ve küratif olmamasına rağmen, çalışmalar medikal tedavinin anlamlı etkilerini göstermiştir (24-26,33,34). Bu konuda 16 yıllık deneyime sahip olan Wilson ve ark.'ları (33), bazı olgularda ilaç tedavisinin cerrahi tedaviye alternatif olabileceğini belirtmektedirler. Yapılan çalışmalarda, olguların yarısında lezyonlarda regresyon veya daha az olarak stabilizasyon gözlenmiştir (34,35). Tedavinin optimal süresi ve hayat boyu sürüp sürmemesi gerekliliği hala tartışmalıdır (33). Sıklıkla tedavi en az 10 yıl önerilmektedir, 14 yıl sonra rekürrens bildirilen olgular vardır (9).

İn vitro olarak *E. multilocularis* metasetodlarına parazitisidal etki ettiği gösterilen bir diğer ilaç nitazoksanittir, ancak bu ilaçla ilgili yeterli çalışma yoktur. Benzimidazolere tolere edemeyen hastalarda amfoterisin de kullanılabilir (36).

**KAYNAKLAR**

1. Brunetti E, Kern P, Vuitton DA. Writing Panel for the WHO-IWGE. Expert consensus for the diagnosis and treatment of cystic and alveolar echinococcosis in humans. *Acta Trop* 2010; 114:1.
2. Moro PL. Treatment of echinococcosis. In: UpToDate, Weller, PF (Ed), Baron, EL (Deputy Ed). [www.uptodate.com@2013](http://www.uptodate.com@2013) UpToDate
3. Santivanez S, Garcia HH. Pulmonary cystic echinococcosis. *Current Opinion in Pulmonary Medicine* 2010, 16: 257–261.
4. Morar R, Feldman C. Pulmonary echinococcosis. *Eur Respir J* 2003; 21: 1069–1077.
5. Arıbaş BK, Dingil G, Köroğlu M, Ungül U, Zaralı AC. Liver hydatid cyst with transdiaphragmatic rupture and lung hydatid cyst ruptured into bronchi and pleural space. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2011 Feb;34 Suppl 2:S260-5.
6. Khuroo MS, Dar MY, Yattoo GN. Percutaneous drainage versus albendazole therapy in hepatic hydatidosis: a prospective, randomized study. *Gastroenterology* 1993; 104:1452.
7. Brunetti E, White AC Jr. Cestode infestations: hydatid disease and cysticercosis. *Infect Dis Clin North Am* 2012; 26:421.
8. Köktürk O. Akciğer hidatik kist hastalığı. In: Ekim N, Uçan ES (eds). *Solunum sistemi infeksiyonları Toraks Kitapları, Sayı 3.* Ankara: Turgut Yayıncılık ve Ticaret AŞ, 2001: 557-604.
9. Ammann RW, Eckert J. Cestodes. *Echinococcus*. *Gastroenterol Clin North Am* 1996; 25: 655.
10. Göçmen A, Toppare MF, Kiper N. Treatment of hydatid disease in childhood with mebendazole. *Eur Respir J.* 1993 Feb; 6(2): 253-7.
11. Brunetti E, Kern P, Vuitton DA. Expert consensus for the diagnosis and treatment of cystic and alveolar echinococcosis in humans. *Acta Trop* 2010 [Epub ahead of print]. doi:10.1016/j.actatropica.2009.11.001
12. Stamatakos M, Sargedi C, Stefanaki C, et al. Anthelmintic treatment: an adjuvant therapeutic strategy against *Echinococcus granulosus*. *Parasitol Int* 2009; 58: 115–120.
13. Todorov T, Vutova K, Petkov D, Mechkov G, Kolev K. Albendazole treatment of human cystic echinococcosis. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1988; 82: 453-9.
14. Çakır D, Çelebi S, Gürpınar A, Ağin M, Bozdemir ŞE. Kist Hidatikli Olguların Değerlendirilmesi. *J Pediatr Inf* 2009; 3: 104-108.
15. Akkaya E, Yalçınsoy M, Güngör S, Baran A, Akkan O, Kutlu A. Hidatik kist hastalığında albendazol tedavisinin etkinliği, cerrahi tedavinin rolü: 7 yıllık takip (bir olgu nedeniyle). *Türk Toraks Derneği 13. Yıllık Kongresi, 5-9 Mayıs 2010, Antalya. Bildiri Özetleri Kitabı.*
16. Akkaya E, Yalçınsoy M, Güngör S, Bilgin S, Çiftçi M, Usta Bülbül E, Atasalihi A. Hidatik kist hastalığında albendazol tedavisinin etkinliği, cerrahi tedavinin rolü: 3 yıllık takip (bir olgu nedeni ile). *Solunum Araştırmaları Derneği 32. Ulusal Kongresi, 15-19 Ekim 2011, İzmir. Bildiri özetleri kitabı, s: 335.*
17. Akkaya E, Yalçınsoy M, Güngör S, Bilgin S, Akkan O. Hidatik kist hastalığında albendazol tedavisinin etkinliği (tek aile, üç olgu nedeniyle). *Türk Toraks Derneği 15. Yıllık Kongresi, 11-15 Nisan 2012, Antalya. Bildiri Özetleri Kitabı.*
18. Horton RJ. Albendazole in treatment of human cystic echinococcosis: 12 years of experience. *Acta Trop* 1997; 64: 79.

19. Bezzi M, Teggi A, De Rosa F. Abdominal hydatid disease: US findings during medical treatment. *Radiology* 1987; 162: 91.
20. Teggi A, Lastilla MG, De Rosa F. Therapy of human hydatid disease with mebendazole and albendazole. *Antimicrob Agents Chemother* 1993; 37: 1679.
21. Todorov T, Vutova K, Mechkov G, et al. Evaluation of response to chemotherapy of human cystic echinococcosis. *Br J Radiol* 1990; 63: 523.
22. Franchi C, Di Vico B, Teggi A. Long-term evaluation of patients with hydatidosis treated with benzimidazole carbamates. *Clin Infect Dis* 1999; 29: 304.
23. Dogru D, Kiper N, Ozcelik U, Yalcin E, Gocmen A. Medical treatment of pulmonary hydatid disease: for which child? *Parasitol Int* 2005; 54: 135-8.
24. Cobo F, Yarnoz C, Sesma B. Albendazole plus praziquantel versus albendazole alone as a pre-operative treatment in intra-abdominal hydatidosis caused by *Echinococcus granulosus*. *Trop Med Int Health* 1998; 3: 462.
25. Mohamed AE, Yasawy MI, Al Karawi MA. Combined albendazole and praziquantel versus albendazole alone in the treatment of hydatid disease. *Hepatogastroenterology* 1998; 45: 1690.
26. Wen H, New RR, Craig PS. Diagnosis and treatment of human hydatidosis. *Br J Clin Pharmacol* 1993; 35: 565.
27. Yasawy MI, al Karawi MA, Mohamed AR. Combination of praziquantel and albendazole in the treatment of hydatid disease. *Trop Med Parasitol* 1993; 44: 192.
28. Yasawy MI, Alkarawi MA, Mohammed AR. Prospects in medical management of *Echinococcus granulosus*. *Hepatogastroenterology* 2001; 48: 1467.
29. Aktan AO, Yalin R. Preoperative albendazole treatment for liver hydatid disease decreases the viability of the cyst. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1996; 8: 877.
30. Erzurumlu K, Hökelek M, Gönlüsen L, Tas K, Amanvermez R. The effect of albendazole on the prevention of secondary hydatidosis. *Hepatogastroenterology* 2000; 47: 247.
31. Arif SH, Wani NA, Zargar SA, Showkat AW, Mehmood AT. Albendazole as an adjuvant to the standard surgical management of hydatid cyst liver. *Int J Surg* 2008; 6: 448.
32. Bildik N, Cevik A, Altintas M, et al. Efficacy of preoperative albendazole use according to months in hydatid cyst of the liver. *J Clin Gastroenterol* 2007; 41: 312.
33. Wilson JF, Rausch RL, Wilson FR. Alveolar hydatid disease. Review of the surgical experience in 42 cases of active disease among Alaskan Eskimos. *Ann Surg* 1995; 221:315.
34. Ammann RW, Hirsbrunner R, Cotting J. Recurrence rate after discontinuation of long-term mebendazole therapy in alveolar echinococcosis (preliminary results). *Am J Trop Med Hyg* 1990; 43: 506.
35. Ishizu H, Uchino J, Sato N. Effect of albendazole on recurrent and residual alveolar echinococcosis of the liver after surgery. *Hepatology* 1997; 25: 528.
36. Reuter S, Buck A, Grebe O, Nüssle-Kügele K, Kern P, Manfras BJ. Salvage treatment with amphotericin B in progressive human alveolar echinococcosis. *Antimicrob. Agents Chemother.* - Nov 2003; 47(11); 3586-91.

