T.C
Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi
Genel Cerrahi Anabilim Dalı

KARACİĞER ALVEOLAR EKİNOKOK HASTALIĞI NEDENİYLE KARACİĞER REZEKSİYONU YAPILAN HASTALARDA NÖTROFİL/LENFOSİT ORANI, TROMBOSİT/LENFOSİT ORANI VE PREOPERATİVE BESLENME İNDEKSİNİN AMELİYAT SONRASI DÖNEMDEKİ KOMPLİKASYONLARLA İLİŞKİSİNİN ARAŞTIRILMASI

Dr. Murat KARTAL

UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN
Prof. Dr. Gürkan ÖZTÜRK

ERZURUM-2019

T.C.
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA

İLGİ: 13.11.2019 tarih ve 1900326068 sayılı yazınız.

TIPTA UZMANLIK TEZ SAVUNMA TUTANAĞI

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı tıpta uzmanlık öğrencisi araştırma görevlisi Dr. Murat KARTAL'ın; "Karaciğer Alveolar Ekinokok Hastalığı Nedeniyle Karaciğer Rezeksiyonu Yapılan Hastalarda Nötrofil / Lenfosit Oranı, Trombosit / Nötrofil Oranı ve Preoperatif Beslenme İndeksinin Ameliyat Sonrası Dönemdeki Komplikasyonlarla İlişkisinin Araştırılması" konulu uzmanlık tezi 15 Kasım 2019 tarihinde toplanılıp tarafımızdan incelendi. Aday huzura alındı. Aday huzurda tez savunmasını yaptı. Tez çalışması 172 vak'ada yapılmış bir retrospektif klinik bir çalışmadır. Çalışma vak'a seçimi, materyal ve metod, bulguların incelenmesi ve literatür ışığında tartışılması yönünden yeterlidir. Çalışma karaciğer alveolar kistlerinde rezeksiyon için hasta değerlendirilmesinde katkıda bulunacak verilere sahiptir. Çalışmanın retrospektif olmasıda önemli bulunmuştur.

Tıpta ve Diş Hekimliğinde Uzmanlık Eğitimi Yönetmeliğinin 19. maddesi gereğince yapılan tez savunmasının tamamlanması sonucunda adı geçenin tezi jüri üyelerince oy birliği ile kabul edilmiştir.

Bilgilerinizi ve gereğini arz ederiz.

Prof.Dr. M. Nuran AKÇAY
Genel Cerrahi Anabilim Dalı Başkanı
JÜRİ BAŞKANI

Prof. Dr. Gürkan ÖZTÜRK
Genel Cerrahi Anabilim Dalı
JÜRİ ÜYESİ

Doç Dr. Arda IŞIK
Erzincan Binali YILDIRIM Üniversitesi
Mengücek Gazi Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Genel Cerrahi Anabilim Dalı Öğretim Üyesi
JÜRİ ÜYESİ

İÇİNDEKİLER

TABLOLAR DİZİNİ ..... **iii**
RESİMLER DİZİNİ ..... **iv**
KISALTMALAR DİZİNİ ..... **v**
TEŞEKKÜR ..... **vi**
ÖZET ..... **vii**
ABSTRACT ..... **ix**
1. GİRİŞ ve AMAÇ **1**
2. GENEL BİLGİLER **4**
2.1. Alveolar Ekinokokkozis 4
2.1.1. Yaşam Döngüsü 5
2.1.2. Epidemiyoloji 6
2.1.3. Konak – Parazit Etkileşimi 7
2.1.4. Patogenez 7
2.1.5. Klinik Bulgular 8
2.1.6. Teşhis 10
2.1.6.1. Ultrasonografi (US) 10
2.1.6.2. Bilgisayarlı Tomografi (BT) 11
2.1.6.3. Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG) 12
2.1.6.4. İmmunodiagnoz 12
2.2. Tedavi 13
2.2.1. Cerrahi Rezeksiyon 13
2.2.1.1. Cerrahi Anatomi 13
2.2.1.2. Vasküler Kontrol 14
2.2.1.3. Parankim Transseksiyonu 15
2.2.1.4. Rezeksiyon Çeşitleri 16
2.2.1.5. HAE'de Cerrahi Rezeksiyon 17
2.2.2. Karaciğer Transplantasyonu 21
2.2.3. Kemoterapi 22
2.3. Rezeksiyon Öncesi Değerlendirme 24
2.4. Rezeksiyon Sonrası Olası Komplikasyonlar 28
2.4.1. Venoz Katater İle İlşkili Enfeksiyon 28

2.4.2. Plevral Efüzyon 29
2.4.3. Pulmoner Atelektazi veya Enfeksiyon 29
2.4.4. İnsizyon Yeri Enfeksiyonu 29
2.4.5. Asit 30
2.4.6. Subfrenik Enfeksiyon 30
2.4.7. Kanama 30
2.4.8. Pıhtılaşma Bozuklukları 31
2.4.9. Hemobilia 32
2.4.10. Sindirim Sistemi Kanaması 32
2.4.11. Safra Kaçağı 33
2.4.12. Karaciğer Yetmezliği 34
2.5. Beslenme ve Enflamasyon Belirteçleri 35
2.5.1. Nötrofil / Lenfosit Oranı (NLO) 35
2.5.2. Trombosit / Lenfosit Oranı (TLO) 37
2.5.3. Preoperatif Beslenme İndeksi (PBİ) 38
3. MATERYAL ve METOD 39
4. BULGULAR 41
5. TARTIŞMA 45
6. SONUÇ 51
7. KAYNAKLAR 53

TABLOLAR DİZİNİ

Tablo 1. PNM evrelemesi 19
Tablo 2. Hastaların demografik özelliklerine göre dağılımları; 41
Tablo 3. Lezyon yerleşim yeri, uygulanan tedavi ve intraoperatif komplikasyon 42
Tablo 4. Postoperatif komplikasyonlar 43
Tablo 5. Postoperatif değerler ile komplikasyon ilişkisi 44
Tablo 6. Preoperatif-postoperatif laboratuvar değerlerinin karşılaştırmasına göre komplikasyon oranları 44

RESİMLER DİZİNİ

Resim 1. E.alveolaris US görüntüsü 10
Resim 2. Hepatik E.Alveolarisin BT görüntüsü 11
Resim 3. Hepatik E.alveolarisin MRG görüntüsü 12

KISALTMALAR DİZİNİ

APACHE : Akut Fizyolojik ve Kronik Hastalıkların Değerlendirilmesi

BT : Bilgisayarlı Tomografi

E-PASS : Fizyolojik Yetenek ve Cerrahi Stres Skoru

ERCP : Endoskopik Retrograd Kolanjiyo Pankreatikografi

ESPEN : Avrupa Klinik Beslenme ve Metabolizma Derneği

HCC : Hepatosellüler Karsinom

HVE : Hepatik Vasküler Eksizyon

KRK : Kolorektal Kanser

MRG : Manyetik Rezonans Görüntüleme

MRKP : Manyetik Rezonans Kolanjiyo Pankreatografi

NLO : Nötrofil / Lenfosit Oranı

ÖBS : Ölüm Bildirim Sistemi

PBİ : Preoperatif Beslenme İndeksi

PDGF : Trombosit Kaynaklı Büyüme Faktörü

PTK : Perkütan Transhepatik Kolanjiyografi

PVE : Portal Ven Embolizasyonu

PVT : Portal Ven Trombozu

TLO : Trombosit / Lenfosit Oranı

US : Ultrasonografi

VCİ : Vena Kava İnferior

VEGF : Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü

WHO : Dünya Sağlık Örgütü

TEŞEKKÜR

İhtisas eğitimim süresince her türlü cerrahi bilgi ve beceriyi edinmemde büyük emekleri geçen sayın hocalarım; Prof. Dr. Durkaya ÖREN, Prof. Dr. Sabri Selçuk ATAMANALP, Prof. Dr. Mehmet İlhan YILDIRGAN, Prof. Dr. Müfide Nuran AKÇAY, Prof. Dr. Yavuz ALBAYRAK, Dr. Öğr. Üyesi, Ercan KORKUT, Dr. Öğr. Üyesi, Erdem KARADENİZ, Dr. Öğr. Üy. Nurhak AKSUNGUR, Dr. Öğr. Üy. Esra DİŞÇİ, Dr. Öğr. Üyesi, Necip ALTUNDAŞ, Dr. Öğr. Üyesi, Salih KARA'ya ve Biyoistatistik Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Dr. Öğr. Üy. Kanber KAŞALI'ya teşekkür ederim.

Tez çalışmam süresince akademik bilgi ve vizyonundan istifade ettiğim tez danışmanım Prof. Dr. Gürkan Öztürk'e şükranlarımı sunarım.

Mesleğimin tüm zorluklarını ve güzelliklerini beraber paylaştığım asistan arkadaşlarıma, hemşire ve tüm yardımcı sağlık personeli arkadaşlarıma;

Hayatımın her alanında maddi ve manevi destek ve yardımlarından dolayı sevgili eşime, fedakâr aileme ve dostlarıma teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Murat KARTAL

ÖZET

Karaciğer Alveolar Ekinokok Hastalığı Nedeniyle Karaciğer Rezeksiyonu Yapılan Hastalarda Nötrofil/Lenfosit Oranı, Trombosit/Lenfosit Oranı ve Preoperative Beslenme İndeksinin Ameliyat Sonrası Dönemdeki Komplikasyonlarla İlişkisinin Araştırılması

Amaç: Ekinokokkus alveolaris (AE) ülkemizde endemik olarak görülen ve sıklıkla karaciğeri tutan bir enfeksiyondur. En etkin tedavisi radikal hepatik rezeksiyondur. Rezeksiyona uygun olmayan hastalarda karaciğer nakli küratif bir yöntem olarak uyguanabilir. Bizim bu çalışmadaki amacımız; Karaciğer Alveolar Ekinokok hastalığı nedeniyle karaciğer rezeksiyonu yapılan hastalarda Nötrofil/Lenfosit oranı (NLO), Trombosit/Lenfosit oranı (TLO) ve Preoperative Beslenme İndeksinin (PBİ) ameliyat sonrası dönemdeki komplikasyonlarla ilişkisinin araştırmaktır.

Gereç ve yöntem: Çalışmamız 2010 Ocak ve 2019 Mart ayları arasında kliniğimizde yatan ve karaciğer alveolar kisti nedeniyle medikal tedavi uygulanan, rezeksiyon veya karaciğer nakli yapılan hastaların dosyalarının retrospektif olarak incelenmesi ve verilerin kaydedilmesi ile oluşturuldu. Tüm hastaların demografik bulgularıyla beraber preoperative son gündeki ve postoperative 1. gündeki lenfosit, nötrofil, trombosit, albumin, NLO, TLO ve PBİ kaydedildi, NLO tam kan sayımındaki nötrofil değerinin lenfosit değerine bölümünden, TLO trombosit değerinin lenfosit değerine bölümünden hesaplandı. PBİ: serum albumin değeri (gr/l) + 0.005 x lenfosit sayısı şeklinde hesaplandı.

Bulgular: Toplam 172 hasta çalışmaya alındı. Hastaların 76'sı (%44.2) erkek, 96'sı (%55.8) kadındı. Araştırmaya katılan hastaların yaş ortalaması 48 ± 15 idi (18-90). Çalışmaya alınan hastaların 139'unun (%80.8) şifa ile taburcu edildiği, 33'ünün de (%19.2) ex olduğu saptandı. Postoperatif değerlerin komplikasyonlar üzerindeki etkisi araştırıldığında; lenfosit ve NLO 'nun istatistiksel olarak anlamlı farklılık gösterdiği ve komplikasyon gözlenen grupta daha yüksek olduğu saptandı ($p<0,05$). Nötrofil, albümin, trombosit, TLO ve PBI'nın istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermediği saptandı ($p>0,05$). Preoperatif ve postoperatif değerler arasındaki fark ile

komplikasyonlar arasındaki ilişki incelendiğinde sadece NLO'nun istatistiksel olarak anlamlı olduğu ve komplikasyon görülen hastalarda daha yüksek olduğu saptandı ($p<0,05$).

Sonuç: Bu çalışmada elde edilen sonuçlara göre özellikle malignitelerde PBİ ve diğer inflamatuvar parametrelerle görülen ilişkilerin hepatik alveolar ekinokok (HAE) olan hasta grubunda gözlenmediği tespit edilmiştir. Buna göre HAE olan hastaların ameliyat sonrası sonuçlarının tümör cerrahisi yapılan hastalara göre daha iyi olduğu ve teknik olarak rezeksiyon yapılabilen olgularda sonuçların daha iyi olması beklenmektedir.

Anahtar Kelimeler: Karaciğer rezeksiyonu, Ekinokokkus Alveolaris, preoperatif beslenme indeksi.

ABSTRACT

The Research of Relationship Between Neutrophyl/Lymphocyte Ratio, Thrombocyte/Lymphocyte Ratio, Preoperative Nutrition Index And Postoperative Complications in Patient With Liver Resection Because Of Echinococcus Granulozus

Introduction and Purpose: Echinococcus Alveolaris is an endemic infection in our country and it usually affects liver. The most effective treatment of this disease is radical hepatic resection. Liver transplantation can be performed for the patients who are not appropriate for liver resection. Our aim for this study is to find the relationship between the neutrophyl/lymphocyte ratio (NLO), trombocyte/lymphocyte ratio (TLO) , preoperative nutrition index (PBİ) and complications for the patients who were operated for Echinococcus Alveolaris and liver resection was performed.

Equipment and Method: Our study is based on the retrospective study fort he patients who have Echinococcus Alveolaris infection and were treated medically, surgically (liver resection/liver transplantation) between January 2010 and March 2019. For all the patients, demographical findings, lymphocyte, neutrophyl, thrombocyte, albumin, NLO, TLO, PBİ for the last preoperative and first postoperative days were recorded.

Findings: A total of 172 patients were included for the study. 76 of the patients (44.2%) was male and 96 (55.8&) was female. The average age of them was 48 ± 15. 139 of them (80.8%) were discharged by cure, 33 of them (19.2%) were lost. When the affect of postoperative values on complications, lymphocyte and NLO were foundes as statistically significant ($p<0.05$). The other values and ratios were not statistically significant ($p>0.05$). When the preoperative and postopertive values were compared, NLO was significant statistically ($p<0.05$).

Conclusion: The results of this study shows that the relationship beteween other malignencies and PBİ and other inflammatory parameters were not valid for hepatic Echinococcus Alveolaris (HAE). According to this, the postoperative result of

the patients were beter when compared to the patients for whom tumor surgery was performed.

Key Words: Liver resection, Echinococcus Alveolaris, Preoperative Nutrition Index

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Ekinokokkus bir sestoddur. Alt grupları ise Ekinokokkus granulosus, Ekinokokkus multilocularis (alveolaris), Ekinokokkus vogeli, Ekinokokkus oligarthustur. Yaygın olarak görülen ekinokokkoz enfeksiyonlarından E. granulosus sorumlu iken E.alveolaris karaciğerdeki tüm ekinokokkal lezyonların %3'ünden sorumludur (1). Bu hastalık Türkiye'de, özellikle de Doğu Anadolu bölgesinde endemik bir hastalık olarak görülmektedir (2,3). Enfeksiyonun ilk evrelerinde herhangi bir semptom görülmeyebilir. Hastalığın ilk belirtileri karın ağrısı veya kolestatik sarılık olabilir. E. alveolaris'in karaciğerde neden olduğu hastalık yavaş ilerleyen paraziter bir hastalıktır. İnkübasyon süresi beş ila on beş yıl arasında değişmektedir. Ancak tedavi edilmeyen hastalarda ilk tanıdan sonraki on yıllık mortalite %95'tir. AE karakteristik özelliği komşu organların infiltrasyonlarına yol açabilen tümör benzeri büyümesidir (4,5). Bu sebeple tedavisinde önemli sorunlar yaşanmaktadır. Tanı konulduğu anda hastaların çoğunda lezyonlar yaygındır. Her iki karaciğer lobu, porta hepatis, vena kava, diafragma, perikard, duodenum ve midede de lezyonlar tespit edilebilir. Uzun dönem için en etkin tedavi genellikle radikal hepatik rezeksiyondur. Karaciğer rezeksiyonu yapılamayan olguların tedavisinde küratif bir yöntem olarak karaciğer nakli yapılabilir. Hastalık, metastatik lezyonların oluşturduğu komplikasyonlar ya da primer lezyonun neden olduğu karaciğer yetmezliği nedeniyle genellikle ölümcül seyreder.

Tanıda öykü ve epidemiyolojik ipuçları, klinik bulgular, görüntüleme ile tespit edilen kistik lezyonlar ve serolojik testler kullanılır (4-6). Abdominal ultrasonografi'de (US) karaciğer genellikle büyümüştür. Nekrotik kaviteleri olan heterojenik hipodens kitle vardır. Sıklıkla kalsifikasyon bulunur. Manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ve bigisayarlı tomografide (BT) kitlenin inferior vena kavaya, hepatik venlere ve portal venin dallarına bası yaptığı görülebilir. Kolanjiografi, endoskopik retrograd kolanjiopankreatografi (ERCP) veya perkütan transhepatik kolanjiografi (PTK) safra yollarındaki patolojileri gösterir (4,7). Hastalarda hipergamaglobulinemi vardır. IgG'lerin yükselmesinin yanında IgA ve IgM'lerde az miktarda yükselme görülebilir. Hastaların yarısında spesifik IgE vardır. İnflamatuvar proteinlerde artış (haptoglobulin, alfa-1 asit glikoprotein, C3 ve C4 ve seruloplazmin) mevcuttur. C-

Reaktif protein (CRP) artışı bakteriyel süperenfeksiyonlarda belirgindir. Karaciğer (KC) fonksiyon testleri asemptomatik olgularda tamamen normal olabilir. Kolestazise bağlı transaminazlar, gamaglutamil transferaz (GGT) ve alkalen fosfatazda (ALP) artış, konjuge bilirubin artışı ve protrombin zamanında uzama görülebilir. Serolojik testlerde AE için daha spesifik antijenler mevcut olduğundan Kistik Ekinokoktan daha güvenilirdir. AE tanısı için primer tarama testleri olarak saf E. multilocularis antijenlerinin kullanıldığı duyarlılığı ve özgüllüğü yüksek testler mevcuttur (12,13). AE hastalarının erken tanısı hastalığın etkin tedavisi için büyük önem taşımaktadır (4-11).

Preoperatif değerlendirmedeki gelişmeler yerleşmiş cerrahi teknikler ve multidisipliner tedavilerdeki iyileşmelere rağmen postoperatif komplikasyonlar ve rekürrens belli ölçüde kötü prognoza neden olmaktadır. Buna karşın alveolar kist hastalığında küratif tedavinin en önemli boyutu halen hepatik rezeksiyondur (16,17). Bu nedenle postoperatif dönemde sorun yaşanabilecek hastaları iyi değerlendirmek gerekmektedir.

Enflamasyon ve hastalıklar arasındaki ilişki tanımlandığından beri yapılan çalışmalar enflamasyonun tümör gelişimi, ilerlemesi ve tedaviye yanıtı üzerindeki geniş ve önemli etkilerini göstermiştir (14,15). AE hastalığı da şiddetli enflamasyonla seyreden bir hastalıktır. Hastalık sadece enflamatuvar yanıtı uyandırmakla kalmaz bazen de enflamatuvar yanıt tıpkı kanserlerde olduğu gibi hastalığın ilerlemesine ve hatta gerilemesine neden olur (abortif form hastalık).

Karaciğerde ister metastatik ister primer kanser olsun cerrahi tedavinin postoperatif kısa ve uzun dönem etkilerini görmek için çok sayıda parametre araştırılmıştır. Ancak çalışılan bu biyokimyasal parametrelerin yüksek maliyeti, standardizasyonun eksikliği ve yaygın kullanıma uygun olmaması rutin klinik kullanımlarını sınırlandırmıştır.

Bu durum çalışmaların daha çok klinik parametrelerle ve rutinde kullanılan daha ucuz testlerle yapılmasına neden olmuştur. Bu bağlamda araştırmalar hastaların preoperatif nutrisyonel ve immünolojik durumuyla ameliyat sonrası dönem arasında

ilişkiler araştırılmış ve birçok çalışmada preoperatif nutrisyonel ve immünolojik durumun kanserlerle ilişkili postoperatif sonuçları etkilediği bildirilmiştir. Hasta serum örneklerinden hesaplanan birçok preoperatif prognostik indikatörün kanserlerin belirti, metastaz ve prognozuyla ilişkili olduğunu göstermiştir. Birçok çalışmada NLO, TLO ve PBİ gibi inflamatuar faktörlerin çeşitli kanser türlerinin prognozunda etkili olduğu bildirilmiştir (18-20). Periferik kanda en çok bakılan parametrelerden platelet, nötrofil ve lenfosit değerleri ucuz ve rutin kullanıma uygun olup en çok bakılan enflamasyon belirteçleridir. Efektif ve kullanımı kolay serum indikatörleri kanserlerin klinik yönetimininde yol gösterici ve yardımcı olacaktır. PBİ serum albümin konsantrasyonu ve total lenfosit sayısı baz alınarak hesaplanmaktadır. Albuminin, yarılanma süresinin 17 gün olması, malnütrisyon dışında birçok hastalıkta da düşük saptanabilmesi ve bütün vücut sıvılarına geçerek geniş bir havuzda dağılması gibi nedenlerle beslenme dengesi hakkında yeterli bilgi vermemektedir. Buna karşın prognostik gösterge olarak oldukça değerlidir. PBI'nin kanserin postoperatif komplikasyonlarını ve prognozunu göstermede prediktif bir marker olduğu yakın zamanda gösterilmiştir (20,21). Her ne kadar eski çalışmalar PBI niçin önemli bulgular olduğunu gösterse de klinik önemi detaylı olarak ele alınmamıştır.

AE hastalığı da hem şiddetli enflamasyonla seyreden hem de tıpkı kanserler gibi lokal invazyon ve uzak metastaz yapabilen bir hastalıktır. Bu grup hastalarda da nutrisyonel ve immünolojik durum etkilenmektedir. Benzer şekilde tıpkı kanserlerde olduğu gibi AE hastalığında da cerrahi tedavi hastalıklı bölgenin temiz bir cerrahi kenarla çıkarılmasıdır (16,17).

Bu çalışmanın amacı; HAE hastalığı nedeniyle karaciğer rezeksiyonu yapılan hastalarda NLO, TLO ve PBİ ameliyat sonrası dönemdeki komplikasyonlarla ilişkisinin araştırılmaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Alveolar Ekinokokkozis

Ekinokokkozis, tenya ailesine ait sestodların larvalarının meydana getirmiş oldukları zoonotik bir enfeksiyondur. Ekinokokun 6 türü bulunmaktadır. Bunlardan; Ekinokokkus granulosus (kistik ekinokokkozis), Ekinokokkus multilocularis (alveolaris), Ekinokokkus vogeli ve Ekinokokkus oligarthus (polikistik ekinokokkoz) olmak üzere 4 alt grubu insandaki hastalıktan sorumludur. Son çalışmalarda tanımlanan E. Felidis ve E. Shiquicus'un insanlara karşı patojenlikleri hakkında henüz veri mevcut değildir (1, 2). Bunlardan en patojen olanı E. alveolaristir. Yaygın olarak ekinokokkoz enfeksiyonlarından E. granulosus görülmektedir. E.alveolaris karaciğerdeki tüm ekinokokkal lezyonların %3'ünden sorumludur(3). Karaciğer hem alveoler hem de kistik formda tutulumunu ana bölgesidir (vakaların yaklaşık% 75'i). Uzun bir asemptomatik evresi vardır. İnkübasyon süresi beş ila on beş yıl arasında değişmektedir. Asemptomatik evrede yavaş ilerleyen ve invaziv bir tümör gibi davranan büyük granülomlarla çevrili birkaç vezikül tarafından oluşturulan alveoler bir yapı ile karakterizedir (4,5). Başlangıçta genellikle karaciğer sağ lob metasestodların kendilerini oluşturduğu organdır; daha sonra enfeksiyonun akciğere, beyine, kemiğe ve lokal genişlemesine bağlı diyafragma tutulumu görülebilir (6). Bu nedenle tedavide sorunlar yaşanmaktadır. Tanı konulduğu anda hastaların çoğunda lezyonlar yaygındır. Radikal hepatik rezeksiyon uzun dönemde en etkin tedavidir. Karaciğer rezeksiyonu yapılamayan olguların tedavisinde küratif bir yöntem olarak karaciğer nakli yapılabilir. Hastalık, metastatik lezyonların oluşturduğu komplikasyonlar ya da primer lezyonun neden olduğu karaciğer yetmezliği nedeniyle genellikle ölümcül seyreder (3, 7, 8).

AE erişkin, metasestod ve yumurta formunda bulunur . Gövde kısmı ortalama 4 olmak üzere, en fazla 6 halkadan oluşur. İlk halkada yer alan skoleksler tutunma organıdır. Skolekslerin 4 adet müsküler emicisi ve 2 adet çengeli vardır. İkinci halka boyun kısmıdır. Erişkin hali hermafrodit olan parazitin üçüncü kısmı ise testis ve ovaryumları içeririr. Son halka gebe halka olup yumurtaları barındırır. Erişkin parazit

ortalama 1.2 – 4.5 mm boyutlarındadır. Ekinokoklarda barsak olmadığından, metabolik olaylar tegumen denilen dış kaplamada meydana gelir (3, 7).

Yumurta haznesi parçalanır ve dışkı ile yumurtalar yayılır.Yumurtlar yaklaşık 30-40 mikronmetre çaplıdır. Heksojen embrio (ilk larva) ve keratinize embriyoferden oluşur. Keratinize embriyofer oldukça dirençli bir yapıya sahiptir; suda bir hafta, toprakta on ay ve buzda dört ay canlı kalabilirler (yumurtalar dış ortamda – 50 C dereceye kadar dayanabilirler). Sıcaklığa ve kurumaya ise pek dayanıklı değillerdir ve konakçıdan çıktıktan sonra dış kapsül hızla erir. Metasestod, içinde aseksüel germinal tabaka içeren ikinci larva evresidir. Germinal tabaka protoskolekslerden meydana gelir (1, 3).

2.1.1. Yaşam Döngüsü

E.alveolarisin yaşam döngüsünü tamamlayabilmesi için iki konakçıya ihtiyacı vardır. Ana konakçı genellikle kızıl tilkiler, kutup tilkileri, çakallar, yabani kediler, kurtlar, evcil kedi ve köpeklerdir. Ara konakçılar ise genellikle su şıçanı (arvicola terrentris) ve tarla faresi (mirotus arvolis) gibi küçük kemirgenlerdir (9, 10). İnsan enfeksiyonu yiyecek ve suyun parazit yumurtalarıyla kontaminasyonu yoluyla dolaylı olarak veya kesin konakçı ile doğrudan temas halinde olabilir (3, 11).

E.alveolarisin yaşam döngüsü incelendiğinde; silvatik, sinotropik ve domestik olmak üzere 3 tür tanımlanmıştır. Sivatik döngüde ana konakçı vahşi etobur, ara konakçı ise küçük kemirgenlerdir. En sık enfeksiyona neden olan döngü vahşi tabiatta oluşan silvatik döngüdür (1-5). Evcil kedi ve köpeklerin de katılmış olduğu döngü sinotropik döngüdür. Küçük memelileri yiyen köpekler bu döngüye katılırlar. Evcil kedilere göre enfeksiyona daha meyillidirler (3). Hem ara konak hem de ara konakçının evcil hayvanlardan oluştuğu döngü ise domestik döngüdür ve nadir olarak izlenir (1).

Ana konakçının ince barsağına yerleşen erişkin kurtçuk ortalama 6 – 12 ay yaşar. Barsağı invaze etmez ve barsak içeriği ile beslenir. Bu nedenle çok sayıda kurtçuk taşıyan ana konakçıda bile hiçbir semptom oluşturmaz. Erişkin kurtçuğun

oluşturduğu yumurtalar ana konakçının dışkısı ile atılır. Ara konakçılar bu yumurtaları mantar, böğürtlen gibi yabani sebze meyve veya su ile alır. Ara konakçı tarafından bu yumurtalar ince barsaklara geldiğinde açılırlar. Barsak duvarını invaze ederek (çengel hareketi ve kendi salgılarıyla barsak duvarına penetre olur) önce venüllere, daha sonra da portal ven yoluyla karaciğere yerleşirler. Larvalar karaciğerde metasestod haline dönüşürler (ikinci larva) ve hızlı bir şekilde büyüyerek 2-4 ay içinde fertilizasyon oranı çok yüksek olan protoskoleksleri oluştururlar. Ara konak vahşi etoburlar tarafından yenilince protoskoleksler 28 – 35 günde küçük erişkin kurtçuklara dönüşürler. Böylece döngü tamamlanmış olur (3). Bu döngüde tabii ara konakçı dışında bazen tesadüfi veya aberran ara konak görülür. İnsan aberran ara konakçılardan biridir. Enfekte insanda karaciğerde protoskoleks oluşumu gözlenmez ve metasestod evresini tamamlayamaz. Yabani ve evcil domuzlarda da protoskoleks oluşturamaz ve bu durum E. alveolaris için ölü sondur (1-6).

2.1.2. Epidemiyoloji

Düşük prevalanslı olması, yavaş büyümesi, uzun asemptomatik dönem göstermesi nedeniyle tanı konulması ve insan vakalarını değerlendirmek güçtür. Parazit yaşam döngüsü göz önüne alındığında, insanların ekinokokal yumurtalara maruz kalmaları mesleki ve davranışsal faktörlerden etkilenebilir. Avcılar ve tilki kürkü ile çalışan kişiler daha çok *E. multilocularis* yumurtalarına maruz kalmalıdır, ancak bu grupların yüksek risk altında olduğuna dair kanıt yoktur (12, 13).

E.alveolarisin coğrafi dağılımı incelendiğinde ana ve ara konakçıların yoğun olduğu bölgelere yayılmış olduğu görülmektedir. Etken kuzey yarım kürede endemiktir. Kızıl tilkilerin yoğun olarak bulunduğu Orta ve Batı Avrupa'da yaygın olarak bulunur (8). Dünya Sağlık Örgütü'nden (WHO) elde edilen verilerine göre Orta ve Batı Avrupa, Orta ve Kuzey Asya, Doğu Rusya, Kuzey Amerika ve Alaska,ve Kuzey Batı Çin, Türkiye ve İran'da çoktur. Endemik bölgelerde, yıllık AE insidansı 0,03 ile 1,2/100.000 arasında değişmektedir (14, 15).

2.1.3. Konak – Parazit Etkileşimi

E.multilokülaris hücresel bağışıklığı güçlü bir şekilde uyarabilir. Karaciğerde yerleşmiş paraziter lezyonların makrofaj, T lenfosit ve miyofibroblastlardan oluşan granülomlarla çevrili olduğu görülmektedir (16-18). İnsanlar üzerindeki gözlemler ve kemirgenlerle yapılan deneyler, T Helper 1 sitokin profili ile ilişkili hücresel bağışıklığın, parazite karşı konak savunmasında çok önemli bir rol oynadığını göstermiştir (19). T Helper 1 profilinin indüklenmesinde anahtar bir faktör olan IL-12'nin, fare deneylerinde; alveoler lezyonlarının gelişimini inhibe ettiği ve periparazitik immün hücre infiltrasyonu ve fibrozu ile çevrili abortif parazitik vezikül oluşumuna yol açtığı gösterilmiştir (20). IFN-y verilmiş farelerde larva büyümesinde kısmi azalma gözlenmiştir(21). Buna karşılık, bir T Helper 2 sitokin profili hastalığın ilerlemesi ile ilişkilendirilmiştir. İlerleyici hastalığı olan hastaların serumunda abortif formdaki bireylerle karşılaştırıldığında yüksek seviyelerde IL-5 ve IL-10 saptanmıştır (22-25). Parazitin konak savunma sistemini modüle etmek veya kaçmak için; antijen veya DNA polimorfizmi (26, 27) immunmodülasyon (28, 29) veya moleküler taklit (30) gibi çeşitli mekanizmaları mevcuttur.

2.1.4. Patogenez

Ekinokok yumurtaları oral alımı takiben asidik mideyi geçer ve alkali duodenum ortamında pankreatik sıvıların etkisiyle parçalanır. Serbest hale geçen onkosfer takiben barsak mukozasına tutunur. Portal ven yoluyla karaciğere yerleşen parazit enflamatuar cevabı uyarır (mononükleer hücre infiltrasyonu, eoznofilik infiltrasyon). Etken bu esnada fagosite edilebilir veya konak savunma sisteminden kaçarak primer hastalığa neden olur. Burada tutunamazsa akciğere geçer ve burada hastalık oluşturabilir. Akciğerde de tutunamazsa sistemik dolaşıma geçer ve diğer organlarda hastalık oluşturabilir. İnsanda en sık yerleşim yeri karaciğerdir. Embriyonun etrafı endotel hücreleri, eozinofil, dev hücreleri içeren fibroz bir doku ile sarılır. Evre ilerledikçe kronik enflamatuar doku reaksiyonu, yabancı cisim tipi dev hücre, fibröz doku ve kalsifikasyon oluşumu vardır (7, 8, 31-33).

E. Multilokülaris multiple ve düzensiz infiltrasyonlar içerir. Karaciğere yerleşen parazit çapı 1 mm ile 3 cm arasında değişen ve veziküller içeren alveolar tip yapıyı oluşturur. Oluşan bu lezyon yılda ortalama 1 cm büyüme gösterir. Metasestodun yapısı dışında asellüler ince ve HE boyamada amfofilik olan bir dış tabaka mevcuttur. Dış tabaka glikandan zengindir ve PAS (+) boyanır. Bu tabaka germinal membran tarafından salgılanır. Tüm ekinokoklarda bulunan bu tabaka, lezyonun histopatolojik olarakta doğrulanmasını sağlar. Bu laminer membran karbonhidrat antijeni EM-2' nin üretim yeridir. EM-2 konağın immün sistemini etkileyen bir proteindir. Germinal tabaka ara konakta protoskoleks oluşumunu da sağlar. Ancak insanda protoskoleks oluşumu nadirdir. Kistik ekinokokkozisin aksine alveolar ekinokokoziste protoskoleksler sekonder enfeksiyon oluşturmaz. Larval dokunun mikroveziküler uzantılar ile invazyonu ve germinal tabaka hücrelerinin metastaz yapması sekonder enfeksiyonun temel nedenidir. İnsanda kist içerisi nekrotik vejetasyon ile doludur.

2.1.5. Klinik Bulgular

E.alveolaris enfeksiyonunu takiben metasestodlar %98 oranında karaciğerde ve çoğunlukla sağ lobda meydana gelir. Hastalığın primer olarak karaciğer dışı bir organdan kaynaklanması nadirdir. Birkaç milimetrelik odaktan bazen 15 – 20 cm çapa ulaşan boyutlarda olabilir. Ekstra hepatik olarak vakaların %1 kadarını teşkil eden cilt, kas veya kemik tutulumu bildirilmiştir (3, 8, 31).

Karaciğerle beraber ekstrahepatik tutulum mevcutsa sekonder enfeksiyonlara bağlıdır. Larva karaciğerde bitişik dokuya sızma eğilimindedir. Avrupa kayıtlarında, hastaların % 33 'ünde tanı esnasında; karaciğerde ve ekstrahepatik organlarda metasestod lezyonları vardır.(34) İleri evre E.alveolaris enfeksiyonu olan hastaların %67'sinde tek başına karaciğer tutulumu, %20'sinde karaciğerle beraber komşu organ tutulumu (diyafragma, adrenal bez, böbrek),%13'ünde ise metastatik uzak organ (akciğer, beyin, dalak) tutulumu görülmüştür. %0.7 oranında ise karaciğer, akciğer ve beyin tutulumu beraber gözlenmiştir (3, 7, 35).

Hastalık insanlarda aktif başlangıç, progresif ve ileri evre olmak üzere 3 aşamalı tablo gösterir. 35-70 yaşlarında pik yapar. Erkek ve kadın dağılımı eşit

orandadır. Çiftçiler, avcılar, sebze veya meyve toplayan, kırsal kesimde yaşayan insanlarda daha sık görülür (7, 9, 36).

Yaklaşık 5–15 yıl süren başlangıç evresinde sıklıkla semptom yoktur. İnsanın aberran konak olması ve savunma mekanizmaları bu sürenin bu kadar uzun olmasını açıklar. Yine bu evrede kemirgenlerin aksine, insanda metasestod içerisinde aseksüel protoskoleks oluşmaz. Kemirgenlerde oluşan protoskoleks yüksek oranda üretken hale gelmektedir (2-4 ay içerisinde). Bu evreden sonra hastalık ya spontan olarak iyileşir ya da progresif seyre geçer (3, 7, 8).

Progressif evrede hastalık semptom vermeye başlar. İlk belirtiler genelde nonspesifiktir; halsizlik, kilo kaybı, bulantı, epigastrik ağrı, halsizlik, iştahsızlık. Bazen hastalık farklı bir klinik için etyoloji araştırılırken insidental olarak saptanır (3, 7, 9). Kist karaciğerde büyüyüp, karaciğer fonksiyonlarını etkileyince farklı semptomlar ortaya çıkar. Semptomlar parazitik kitlenin büyüklük ve yerleşim yerine göre değişir. Hastalık ileri evreye geçince büyük damar ve safra yolları invazyonuna bağlı olarak kolanjit, tıkanma sarılığı, portal hipertansiyon bulguları ve karaciğer yetmezliği oluşur (9, 37, 38). Klinikopatolojik çalışmalar tanı anında %15,7 oranında damar invazyonu, %13,4 biliyer invazyon olduğunu göstermiştir. Yine hastaların %17'sine hiler tutuluma bağlı olarak; intrahepatik safra yollarında genişleme, portal ven tutulumuna sekonder portal hipertansiyon bulguları ve tutulan segmentte hipoperfüzyondan dolayı atrofi geliştiği görülmüştür. Kist genişlerken etraftaki damarlarıda invaze eder ve kistin ortasında likefaksiyon nekrozu oluşur. Nekroze olan kist sekonder enfeksiyona maruz kalırsa piyojenik apse gelişir. İleri evrelerde kistik yapının üzerinde kalsifikasyonlar gelişebilir (3, 9, 35, 37, 39).

Erken dönemde tespit edilip tedavi edilen haslarda hastalık progresyon göstermez ve stabil kalır. Bazı vakalarda ise aktif metasestodların dejenere olması nedeniyle parazit ölür ve kalsifiye olur (9, 32, 38). AE'li tedavi edilmeyen veya yetersiz tedavi edilen hastalarda prognoz kötüdür.

2.1.6. Teşhis

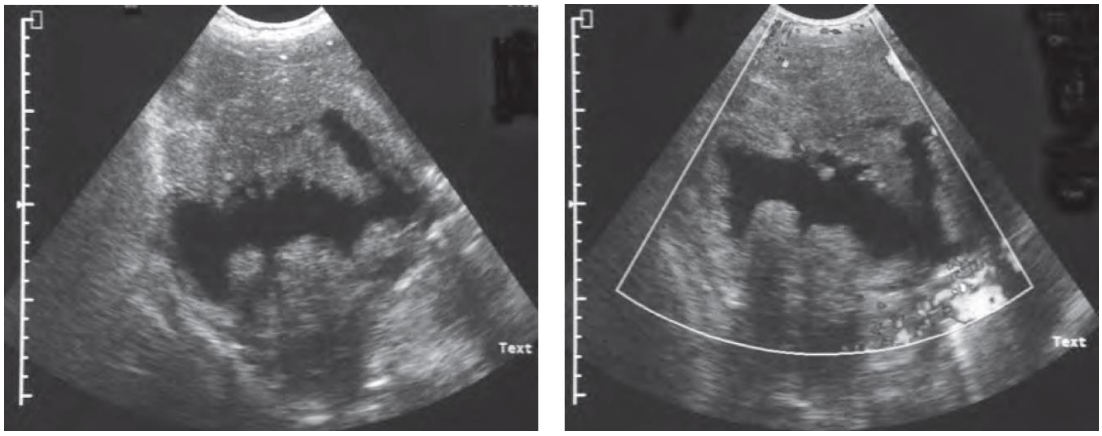
HAE teşhisinde hastanın anamnezi, mesleği, klinik semptomları, laboratuar bulguları ve lezyonun görüntülenmesi yol göstericidir.

HAE'nin erken teşhisi tedavinin yeterli yapılabilmesi açısından çok önemlidir. Rutin olarak çalışılan laboratuar tetkiklerinde spesifik bir değişiklik yoktur. Sedimentasyon artmıştır, hafif eozinofili vardır. Splenomegali eşlik ediyorsa lökosit ve platelet sayısı düşer. Çoğu hastada hipergamaglobulinemi ve IgE seviyelerinde artma gözlenir (32).

Hastalığın teşhisinde görüntüleme yöntemi olarak; US ve BT ilk sırayı alır. MRG, ERCP, kolanjiyografi, PTK kullanılan diğer görüntüleme yöntemleridir.

2.1.6.1. Ultrasonografi (US)

Görüntüleme teknikleri arasında ultrasonografi, hidatik lezyonları tanımlamak için tercih edilen bir yöntemdir: US; hipoekojenik ve hiperekojenik alanların yan yana yerleştiği, düzensiz sınırları olan ve dağınık kalsifikasyon gösteren kitle şeklinde tipik görünümü mevcuttur. Santral nekroz kitleye hiperekojenik bir halka ile çevrili, kist benzeri bir yapının görünümünü verebilir (38).



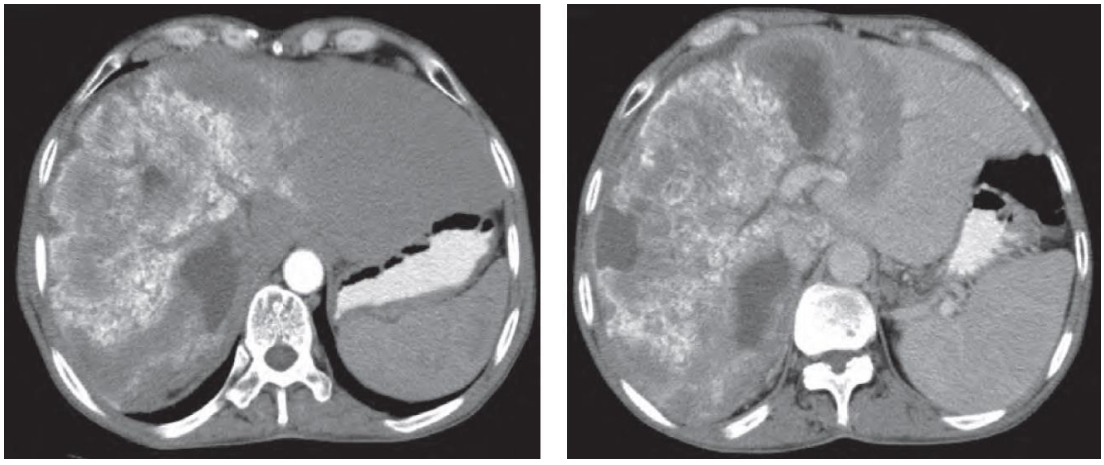
Resim 1. E.alveolaris US görüntüsü

Dinamik US'de diğer karaciğer lezyonlarında görülmeyen, kenarları güve yeniği şeklinde lezyon olarak görülür (Resim 1). Renkli doppler biliyer ve vasküler infiltrasyonu değerlendirmede faydalı olabilir. Bununla beraber vaskülarizasyonu göstermede BT'ye üstünlüğü yoktur (33, 38, 40).

US kenarları daha net değerlendirildiği için lezyon boyutunu daha iyi gösterir. Bu özelliğinden dolayı lezyonun tespitinden ziyade, cerrahi tedavi sonrası kontrol amaçlı ve takip altında olan hastalarda lezyon boyutunu ölçmede önemlidir. Bu takipler genel olarak 6 aylık periyotlar şeklindedir (7-9, 38, 39, 41).

2.1.6.2. Bilgisayarlı Tomografi (BT)

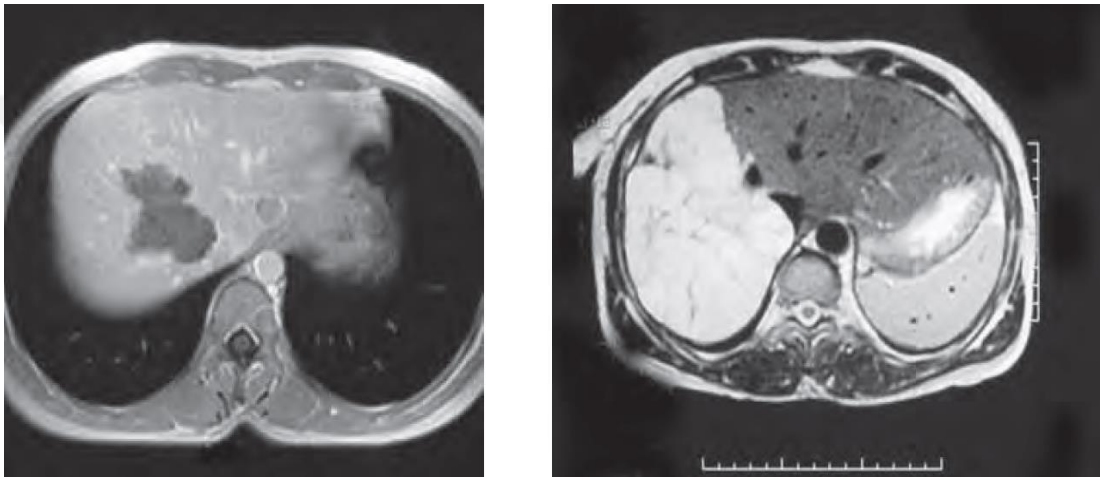
US ile karşılaştırıldığında kistin yerleşimi, büyüklüğü, derinliği ve yapısıyla ilgili daha iyi bilgi veriri. Kontrastlı BT ile lezyon kenarları ve kalsifikasyonlar net olarak değerlendirilir (Resim 2). Düşük dansiteli ve heterojen lezyonlar olarak görülür. Avasküler ve infiltratif yapı açıkça gözlenir. Özellikle HCC'den ayırmak için BT daha üstündür. BT'nin böbrek yetmezliği olan hastalarda kullanılamaması, radyasyon, kontrast madde alerjisi gibi dezavantajları olmakla beraber, daha yaygın bulunması ve maliyetinin az olması gibi avantajları vardır. BT'de görülen geniş nekroz alanları apse ile karışabilir ancak zayıf vaskülarizasyon belirgindir. BT nonrezektable hastalarda ve cerrahi tedavi sonrası yılda bir kere kontrol amaçlı olarak kullanılır (8, 38, 41, 42).



Resim 2. Hepatik E.Alveolarisin BT görüntüsü

2.1.6.3. Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG)

MRG nekrotik merkezi göstermede daha değerlidir. MRG'de BT gibi çapı 5 mm'den küçük lezyonları gösterir. Karakteristik alveolar görünüm tespit edilebilir (Resim 3). MRG kalsifikasyonları göstermede yetersizdir ve lezyonları tespit etmede BT' ye göre daha zayıftır. BT'de görülen lezyon sayısı MRG'den daha fazladır. MRG lezyonun tespitinden daha çok tanı konulmuş lezyonun vasküler yapılarla olan ilişkisini ortaya koymak için kullanılır (8, 38, 41) .



Resim 3. Hepatik E.alveolarisin MRG görüntüsü

Cerrahi öncesi perkütan kolanjiyografi, ERCP ve MRKP safra ağacı ile alveoler lezyonları arasındaki iletişimin varlığını değerlendirmek için önemlidir. Lezyonun vasküleritesi ise anjiyografi ile tespit edilebilir (41). Pulmoner ve serebral radyolojik inceleme yoluyla ekstra-hepatik tutulumu dışlamak da esastır.

2.1.6.4. İmmunodiagnoz

E.granülozis'de olduğu gibi immüno-diagnoz, sadece primer tanıda değil aynı zamanda cerrahi tedavi veya kemoterapi sonrası hastaların takibinde ve AE ile EG arasındaki spesifik ayırıcı tanıda, diğer prosedürlerle tamamlayıcı bir role sahiptir. İmmünodiyagnoz (dolaylı hemoaglütinasyon testi veya ELISA ile), AE'nin teşhisinde EG'den daha güvenilirdir, çünkü daha spesifik antijenler mevcuttur (43). Enfekte insanların %90'dan fazlasında seroloji pozitiftir. Enfekte vakalarda E.

multilokülaris'in EM-2 (karbonhidrat antijeni olup laminar tabaka kaynaklıdır), EM-18, EM-Alkalen fosfataz antijeni ve EM-10 antijenlerin dayanan ELİSA testi ile antikor değerlendirmesi yapılır. EM-2'nin tek başına özgüllüğü %94'den fazladır ancak aktif ve inaktif lezyonlar arasında ayrım yapamamaktadır. EM-10'nun bir yıkım ürünü olan EM-18 –ELİSA 'nın duyarlılığı %87, özgüllüğü %97'dir. İmmunolojik testler cerrahi tedavinin yeterliliğini değerlendirmekte kullanılır ancak kemoterapinin etkinliğini değerlendirmede katkısı sınırlıdır (7, 8, 32, 37, 42).

Karaciğerdeki lezyondan US eşliğinde iğne biyopsi yapılabilir ve histopatolojik olarak kesin tanı konulur (7, 8).

2.2. Tedavi

2.2.1. Cerrahi Rezeksiyon

2.2.1.1. Cerrahi Anatomi

Karaciğer cerrahisi büyük ölçüde fonksiyonel segmentlerin anatomik tarifine dayanır ve bu da organın hepatik arter ve portal ven yoluyla kanlanmasına, hepatik venler yoluyla venöz drenajına ve son olarak biliyer drenajıyla ilgilidir. Karaciğerin sekiz fonksiyonel segmente bölünmesi, hepatik rezeksiyonlar bağlamında kullanılan ve en yaygın olarak kabul edilen anatomik tanımdır. Ana hepatik rezeksiyonlar, bu segment anatomisini ve bunun ana vasküler yapılarla olan ilişkilerini yeterince kavramak suretiyle güvenli bir şekilde sağlanabilir.

Karaciğer anatomik olarak önde safra kesesi yatağı, arkada vena kava inferior (VCİ) arasında çizilen hayali bir çizgi (Ceantlie hattı) ile sağ ve sol olmak üzere iki loba ayrılmıştır. Bu iki lobda hepatik ven ve portal triadın dağılımına göre 8 segmente ayrılmıştır. Segment I kaudat lobdur. Sol karaciğer medial ve lateral olarak iki bölüme ayrılır. Sol lateral segment sol portal ven tarafından bir üst (segment II) ve alt segmente (segment III) ayrılır. Sol medial segment (segment IV) ayrıca üst kısma (IVa) ve alt kısma (IVb) ayrılmıştır. Bu bölümler portal venin dallarıyla ilişkilidir. Sağ karaciğer, sağ hepatik ven tarafından bir anterior ve posterior segmentlere ayrılır. Bu bölümler

sağ portal ven tarafından alt ve üst bölümlere ayrılmıştır. Böylece, sağ karaciğerden oluşan dört segment vardır: anteroinferior (medial, segment V), posteroinferior (lateral, segment VI), posterosuperior (lateral, segment VII) ve anterosuperior (medial, segment VIII).

2.2.1.2. Vasküler Kontrol

Karaciğer rezeksiyonu sonrası postoperatif sonucu etkileyen en önemli değişkenlerin başında kan kaybı gelir. Karaciğer rezeksiyonlarını güvenli bir şekilde yapmak, kan kaybını en aza indirmek ve kan transfüzyonu ihtiyacını azaltmak için, mevcut farklı hepatik vasküler oklüzyon teknikleri tanımlanmıştır. Her bir tekniğin uygulaması yapılacak rezeksiyon tipine, tümörün büyüklüğüne, konumuna ve preoperatif karaciğer fonksiyonuna dayanmalıdır. Daha da önemlisi, farklı vasküler kontrol yöntemlerinin hem sistemik hem karaciğerin içinde farklı fizyolojik ve hemodinamik etkilere sahip olacağı için hangi yöntemin kullanılacağının seçimi hastanın onu tolere etme yeteneği ile belirlenmelidir.

Vasküler oklüzyon teknikleri; Pringle manevrası, Hepatik vasküler eksklüzyon (HVE), intrahepatik pedikül ligasyon yöntemidir. Bunlardan en çok uygulanan Pringle manevrasıdır.

Karaciğer rezeksiyonu sırasında hepatik pedikülün kapatılmasının kan kaybını azalttığı gösterilmiştir. Bu, teknik olarak yapılması zor olmayan tutarlı bir vasküler kontrol yöntemidir. Portal ven ve hepatik arteri kapatırken, hepatik venlerden geri beslenmeyi kapatmaz. Pringle manevrası sürekli veya aralıklı olarak yapılabilir ve genellikle karaciğer tarafından iyi tolere edilir. Aralıklı olarak yapıldığında, portal triad tipik olarak 10 dakika boyunca kapatılır ve daha sonra 3 dakika boyunca açılır. Bu, daha önceki çalışmalarda gösterildiği gibi normal karaciğerde 2 saate kadar daha uzun bir toplam tıkanma süresi sağlar, bu daha uzun süreli kompleks karaciğer rezeksiyonları için faydalı olabilir (44).

Total hepatik vasküler eksklüzyon, içeri ve dışarı akışları total tıkayarak karaciğer rezeksiyonu sırasında kan kaybını azaltmak için uygulanan başka bir

yöntemdir. Bu teknik, retrograd hepatik ven kanaması riskini azaltır. HVE, tek başına pedikül klemplenmesinden teknik olarak daha zordur, çünkü karaciğerin tamamen mobilizasyonunu gerektirir. Bu yöntem, infrahepatik ve suphehepatik vena kavanın kapatılmasına ek olarak portal triadın kapatılmasıyla veya daha seçici olarak hepatik venlerin ekstraparenkimal olarak kapatılması ve kaval akımının korunmasıyla gerçekleştirilebilir. Total hepatik vasküler tıkanmanın en büyük zorluklarından biri, hastaların% 15'inde kötü tolere edilebilecek olan hemodinamik etkilerdir. Sonuç olarak taşikardi kompansatuar mekanizmaları ve artmış sistemik vasküler rezistans ile kardiyak debide ve kan basıncında % 40-60'lık bir azalma vardır. Postoperatif komplikasyon riskinin artması, operasyon süresinin artması ile ilişkilidir ve kan kaybı, transfüzyon gereksinimleri ve karaciğer yetmezliği konusunda tek başına portal triad klemplenmesi ile kıyaslandığında önemli bir avantajı yoktur.

Kan kaybını ve ameliyat süresini azaltmada önemli olan bir diğer teknik intrahepatik pedikül ligasyonudur. Rezeke edilen karaciğer kısmını sağlayan portal pedikülün sağ, sol veya daha küçük dallarının ligasyonu karaciğer rezeksiyonunda önemli bir adımdır. Daha önce bahsedilen vasküler kontrol teknikleri, transeksiyon sırasında karaciğerin bitişik bölümlerinden kanama kontrolü için önemlidir. Portal damarların anatomisinin anlaşılması pedikül ligasyonu için güvenli bir yaklaşım sağlar. Portal triad ortak hepatik kanal, portal ven ve hepatik arterden oluşur. Pedikülü kesmek için vasküler bir zımba kullanılır.

2.2.1.3. Parankim Transseksiyonu

Karaciğer rezeksiyonlarının sayısı son 20 yılda artmış olduğu için, vasküler kontrol, hemostaz ve parankimal transeksiyon gibi karaciğer cerrahisinin farklı yönlerini kolaylaştırmak için uygun cerrahi araçlarada ihtiyaç vardır. Büyüyen bu çeşitlilikteki araçlar, özellikle parankimal transeksiyon alanında önemlidir. Metotlar, parmak ile basit ezmeden, ultrasonik veya radyofrekans enerjisi, su jeti ve cerrahi stapler gibi daha karmaşık teknolojiye dayanan cihazlara kadar uzanmaktadır. Bu stratejilerin tümü, kan kaybını ve transfüzyon gereksinimlerini ve her biri ile ilişkili artmış postoperatif komplikasyonları azaltmayı amaçlamaktadır. Ek olarak, belirli bir yöntemi seçerken, ameliyat süresi gibi dikkate alınması gereken önemli faktörler de

vardır. Bir aletin diğerine göre kullanım seçimi rezeksiyon tipine göre değişecektir. Bu yöntemleri bilmek ve bunları en uygun ortamda uygulayabilmek önemlidir.

2.2.1.4. Rezeksiyon Çeşitleri

Karaciğer rezeksiyonu terminoloji yukarıdaki segmental anatomik açıklamadan ortaya çıkar;

Anatomik Rezeksiyon

- Sağ hepatektomi yada sağ hemihepatektomi (5-6-7-8)
- Sol hepatektomi yada sol hemihepatektomi (2-3-4)
- Sağ trisegmentektomi ya da genişletilmiş sağ hepatektomi (4-5-6-7-8)
- Sol trisegmentektomi ya da genişletilmiş sol hepatektomi (2-3-4-5-8)
- Sol lateral seksiyonektomi ya da bisegmentektomi (2-3)
- Sağ posterior seksiyonektomi (6-7)
- Kaudat lobektomi ya da segmentektomi (1)

Non-Anatomik Rezeksiyon

- Karaciğer wedge rezeksiyonu
- Karaciğer metastazektomi

Karaciğer rezeksiyonları nonanatomik ve anatomik olmak üzere ikiye ayrılır. Anatomik rezeksiyonlar vasküler anatomiyi esas alır ve bu tip rezeksiyonlarda anatomik fissürlere uyulur. Anatomik rezeksiyonda amaç fonksiyonel bölünmelere uyarak kanamayı minimalize etmek, diğer bölümlerinde kanlanmasını bozmamaktır (45).

Karaciğer rezeksiyonunda en önemli karar, çıkarılacak parankim miktarını seçmektir. Anatomik rezeksiyonlar genellikle 2 veya daha fazla hepatik segment içerirken, anatomik olmayan rezeksiyon, lezyonun temiz doku marjı ile rezeksiyonunu içerir. Rezeksiyonun kapsamına ilişkin bu karar, kalan karaciğer hacmini en üst

seviyeye çıkarmak için yapılan kolorektal metastazda ameliyat sonrası kemoterapinin belirlenmesinde özellikle önem kazanmaktadır. Preoperatif tedavi daha fazla hastada rezeksiyona imkan sağlarlarken, karaciğer fonksiyonlarını tehlikeye atabilir ve postoperatif karaciğer yetmezliği riskini artırabilir (46). Bu nedenle, anatomik olmayan veya kama rezeksiyonu yapma tercihi, preoperatif kemoterapi, önceden var olan karaciğer hastalığı, tümör yükü, nüks riski ve rezeksiyonun derecesinden sonucun etkilenip etkilenmeyeceği gibi temel faktörleri göz önünde bulundurmalıdır (47). Anatomik olmayan bir rezeksiyonun sağladığı daha büyük parankimal koruyucu cerrahi, özellikle lokal minimal-invaziv ablatif tedavilerin daha uygun olabileceği vakalarda faydalı olabilir.

2.2.1.5. HAE'de Cerrahi Rezeksiyon

HAE'de radikal cerrahi rezeksiyon primer tedavidir. Uygun olan vakalarda ilk tercih total rezeksiyon (radikal cerrahi, R0 rezeksiyon) olmalıdır. Radikal cerrahi rezeksiyon uygulanabilmesi için hastaların erken dönemde tespit edilmeleri gerekmektedir. Literatürde değişik serilerde radikal rezeksiyon oranı %4 ila %100 arasında değişmekle birlikte ortalama %35'tir (10, 48). Tarama programlarını uygulayan ülkelerde hastalığın erken evrede tespit edilmesi sayesinde, bu oran daha yüksek seviyelerdedir (48). Sato ve ark. yaptığı bir çalışmada tarama yapılan hastaların %74,6'sına radikal rezeksiyon uygulandığı, tarama programlarına girmeyen hastaların ise sadece %21.1'inde radikal rezeksiyon uygulanabildiği ve bunların ileri evrelerde hastaneye başvurduğu bildirilmiştir (49). Bu hastalara genişletilmiş hepatik rezeksiyon uygulandığı veya cerrahi rezeksiyona uygun olmadığı görülmüştür. Tarama programlarına katılan ve erken evrede yakalanan hastalarda ise lezyonun ilerlememiş olmasından dolayı parsiyel rezeksiyon veya segmentektomi ile küratif tedavi sağlanmıştır (49).

HAE lezyonunun rezeksiyonla tedavisinde, radikal karaciğer tümör cerrahisi prensipleri geçerlidir.

Rezidüel karaciğer fonksiyon kapasitesi radikal cerrahi rezeksiyondaki en önemli noktadır. Radikal cerrahide rezektabiliteyi etkileyen çeşitli faktörler mevcuttur.

Bunlar:

1. Hastanın yaşı.
2. Hastanın genel performansı.
3. Cerrahi uygulayacak merkezin tecrübesi.
4. Karaciğerde tutulan segment sayısı.
5. Rezidüel karaciğer fonksiyonları.
6. Büyük arter, ven veya safra yollarının rezeksiyona dahil edilip edilmeyeceği.
7. Uzak metastaz olan olgularda, metastazların rezeksiyona uygun olup olmadığı.

HAE lezyonlarının cerrahi tedavisi içinde, malign karaciğer tümörleri için uygulanan ek güvenlik mesafesi ile tümörün çıkarılması geçerlidir (50). En az 1-2 cm temiz kenar ile rezeksiyon önerilmektedir. Aksi halde gizli mikrokistlere bağlı olarak nüks oranları artmaktadır (51). Uchino, makroskopik olarak görülen lezyon ve karaciğer yüzeyi arasındaki minimum mesafe ile nüks oranı arasındaki ilişkiyi göstermek için yaptığı bir çalışmada; 2 cm veya daha fazla olan cerrahi sınırlarda nüks gözlemediğini belirtmiştir (52). Ancak bu yaklaşım birçok hastada uygulanamamaktadır. Hepatik damar, vena kava, diyafragma ve akciğer invazyonu olduğunda 2 cm'lik güvenlik sınırına uymak zordur. R0 rezeksiyon yapılamadığı durumlarda, R1 rezeksiyon (< 1 cm güvenlik sınırı ve mikroskobik kalıntı) ile sürekli albendazol tedavisi uygulanmasıyla radikal rezeksiyon sonuçlarına benzer olabileceği düşünülmektedir (53). İntraoperatif US ile rezeksiyon marjı belirlenebilir. Lezyon etrafındaki fibrozisten dolayı bu sınırların belirlenmesi zor olabilir. HAE'nin lenf nodu tutulumları çok vurgulanmamış ve prosedür olarak lenf nodu diseksiyonu önerilmemiştir. Ancak bölgesel lenf nodlarının malign karaciğer lezyonlarındaki gibi sistematik olarak rezeksiyonu önerilebilir. Lenf nodu invazyonu olduğunda, lenf nodu rezeksiyonunun atlanması, geride parazitik dokunun kalmasına neden olabilir. Bu aynı zamanda AE derecelendirme ve tedavi sonuçlarının karşılaştırılmasında kullanılan PNM sınıflamasına lenf nodu durumunun dahil edilmesini sağlayacaktır. Buttenschoen'in yaptığı bir çalışmada enfekte lenf nodlarının rezeksiyonunun önem arz ettiğini bildirmiştir. Lenf nodları PET-CT veya USG'de doğru

değerlendirilemediğinden lenf nodlarının alınması gerekliliğini bildirmiştir. Düzenli lenf nodu rezeksiyonu kesin tedavi olmamakla beraber, kalıcı enfeksiyon riskini azaltacaktır. Ancak henüz tespit edilemeyen odaklar ilerleyen dönemlerde var olabilir ve gelişebilir. Yapılan çalışmalar; HAE için yapılan küratif hepatektomilerde lenf nodu diseksiyonunu önermektedir (54).

WHO görüntüleme bulgularına dayanarak AE'yi, uluslararası tanı ve tedavi stratejileri için sınıflandırmıştır. Bu sınıflama TNM sınıflamasına benzer;

P : Karaciğer içindeki parazit lokalizasyonunun kapsamını
N : Komşu organlarda ekstrahepatik tutulumu
M : Uzak metastazların varlığı veya yokluğunu belirler.

Tablo 1. PNM evrelemesi

AE evresi	PNM sınıflandırması		
Evre I	P1	N0	M0
Evre II	P2	N0	M0
Evre IIIa	P3	N0	M0
Evre IIIb	P1–3	N1	M0
	P4	N0	M0
Evre IV	P4	N1	M0
	$P_{Herhangi}$	$N_{Herhangi}$	M1

Preoperatif değerlendirme lezyonların tam rezeke edilebilirliğini sağlamak için önemlidir; PNM sınıflandırması, radikal rezeksiyon sağlama olasılığını oldukça iyi tahmin etmektedir (55).

HAE vena kava tutulumunda ise kava rezeksiyonu konusunda belirsizlik vardır. Lezyon vena kavadan ayrılamıyorsa kava rezeksiyonu düşünülebilir. Kava rezeksiyonu çıkarılan miktarına göre farklı şekillerde yapılabilir. Vena kava çevresinin %50'den azı tutulmuşsa basit süturasyon ile kapatılabilir veya otolog ven – PTFE yama kullanılabilir. Lezyona bağlı portal hipertansiyon gelişmiş ve bunun sonucu olarak dilate kollateral venler ile akım sağlanabiliyorsa, %50'den fazla tutulum olduğu durumlarda bile kaval replasman yapılmayabilir (56).

Geniş tutulumlu vena kava inferior sonucu Budd Chiari gelişen hastalar, hilus, diyafragma ve retroperiton tutulumu olan hastalar genelde non-rezektabledır. Bu lezyonlar için kısmi rezeksiyon ve kavite küretajı gibi palyatif cerrahi işlemler yapılabilir. Ancak bu işlemlere bağlı yüksek debili fistül, karaciğer yetmezliği ve kanama gibi komplikasyonlar görülebildiğinden pek önerilmez. Konservatif tedaviler ile karşılaştırıldıklarında, parazitik yükü azaltmaya yönelik bu palyatif cerrahi rezeksiyonların bir üstünlüğü yoktur. Aksine hastalığı ortadan kaldırmadığı gibi ikincil tedavilerinde zorlaşmasına neden olduğundan bu işlemlerden kaçınılmalıdır. Palyatif cerrahi yerine, cerrahi olmayan girişimsel işlemlerin uygulanması ve tedavinin medikal olarak devam ettirilmesi önerilir. Bu sayede ilerleyen zamanlarda yapılabilecek bir transplantasyon zorlaştırılmamış olur. Karaciğer apselerinde girişimsel radyolojiye öncelik verilmelidir (57). Tıkanma sarılığı olanlarda endoskopik stent, biliyer diversiyona tercih edilmelidir. Perikistik karaciğer dokularının basıncını azaltmak için external drenaj yapılabilir. HAE'de portal hipertansiyonun tedavisi zordur. Hastada siroz yok ise perkütan olarak hepatik venlere stent yerleştirilmesi altenatif bir tedavidir (57).

Rezeksiyon sonrası kalan karaciğer dokusunun hacminin artırılması için Preoperatif Portal Ven Embolizasyonu (PVE) uygulanabilir. İlk defa 1986 yılında Kinoshita tarafından HCC' de kullanımı tanımlanmıştır. Perkutan transhepatik yolla gerçekleştirilmiştir (58). Sonrasında Makuuchi tarafından hiler kolanjiokarsinomların tedavisinde kullanılmıştır (59) . Çalışmalar sonrası embolizasyon yapılmayan segmentlerde hipertrofi saptanmıştır. Parankim hastalığı olmayan hastalarda % 30-35 karaciğer hacminin yeterli oluğu düşünülmektedir. Ancak kronik parankim hastalığı ya da kemoterapi öyküsü olanlarda %40' ın üzerinde hacim bırakılması önerilmektedir(60). Karaciğer hipertrofisine dayanan "aşamalı hepatektomi" de PVE ile benzer prensiptedir. Genellikle sağ hepatektomide, sol lob hipertrofisi amacıyla uygulanır. İlk operasyonda non-anatomik olarak karaciğer parankimi ayrılır, sağ portal ven bağlanır ya da PVE uygulanır. İkinci ameliyatta rezeksiyon tamamlanır. Bu yöntemle iyi sonuçlar alınmıştır (61).

Nonrezektable HAE'li hastalarda önerilen bir diğer tedavi şekli ise uzun süreli ilaç tedavisinden sonra rezektabilitenin tekrar değerlendirilmesidir. Literatürde

nonrezektable olup ilaç tedavisi sonrası rezektable hale gelen vakalar bildirilmiştir (62). Ancak ilaç tedavisinde kullanılan benzimidazollerin parazitostatik olmalarından dolayı bu tedavi şekli pek taraftar bulmamıştır.

2.2.2. Karaciğer Transplantasyonu

Rezeksiyona uygun olmyan HAE lezyonlarının küratif olarak tek tedavi yöntemi karaciğer transplantasyonudur. HAE için ilk karaciğer transplantasyonu 1986'da Gillet tarafından yapılmıştır (63). Bu tarihten itibaren özellikle endemik bölgeler başta olmak üzere, rezeksiyon şansını kaybetmiş olgularda karaciğer transplantasyonu kullanılmıştır. 1999'dan 2010'a kadar Dünya Sağlık Örgütü, (WHO) karaciğer transplantasyonundan sonrası uygulanan immunsupresif tedaviye bağlı olarak, karaciğer metastazlarında görülen önemli rekürrens oranı ve hızlı büyüme riski nedeniyle, nakilden kaçınılmasını önermiştir (64). Ancak daha sonra yapılan çalışmalarda bu oran ve riskin artmadığı görülmüş, ciddi hilus tutulumu olan, karaciğer yetmezliğine giren ve PNM evre IIIa, IIIb ve IV olan hastalarda karaciğer transplantasyonunu önermişlerdir (65). Asit, sık tekrarlayan kolanjit atakları veya portal hipertansiyona bağlı varis kanaması görülen sekonder biliyer siroz ve Budd Chiari sendromunda karaciğer transplantasyonu yapılabilir (66). Uzak organ metastazı olan hastalarda, WHO transplantasyon yapılmamasını önermektedir (67). Kock ve ark. yaptıkları bir çalışmada; akciğer metastazı olanlarda istisnai olarak yapılabileceğini ama beyin metastazı olan hastalarda transplantasyon yapılamayacağını bildirmişlerdir (68). Bresson-Haddni ve ark. albendazol ile uygun tedavi sağlanan bu tür hastalarda, transplantasyonun kurtarıcı tedavi olarak uygulanabileceğini bildirmişlerdir (69).

HAE için yapılan transplantasyon teknik olarak zordur. Büyük vasküler yapılara invazyona bağlı greftli veya greftsiz rekontrüksiyonlar, buna bağlı multiple kan transfüzyonları gerekebilir. Lezyonun invazyonuna bağlı diyafragma rezeksiyonu gerekebilir (70, 71). Teknik zorluklar daha çok parazitik lezyonun çıkarılmasında yaşanmaktadır. Ameliyat öncesi, lezyonun vasküler yapılarla ilişkisi ve lokal yayılımının iyi değerlendirilmesi bu nedenle önem arzetmektedir. Transplantasyon öncesi veya sonrası görülen, tedavi edilemeyen kolanjit atakları, mortaliteyi artıran en önemli faktörlerden biridir. Bu nedenle transplantasyon planlanmadan önce kolanjit

atakları ve varsa apseleşmiş kist tedavi edilmelidir. Bu sayede azalan inflamasyona bağlı olarak yapışıklıklar ve laparotomi ile ilişkili komplikasyonlar azalır (65). WHO'nun HAE için yapılan transplantasyonlardaki önerileri şöyledir;

1. HAE'lu hastalar için transplantasyon kurtarma tedavisi olarak alınmalıdır.
2. Hastalarda transplantasyon sonrası en kısa sürede benzimidazol tedavisine başlanmalıdır.
3. Rezidüel parazit varsa ilaç tedavisi kesilmemelidir.

HAE nedeniyle yapılan transplantasyonlarda ortalama beş yıllık sağ kalım %71, 10 yıllık sağ kalım %49 olarak bildirilmiştir. Hastalıksız sağ kalım beş yıllık %58, on yıllık %45'dir (71, 72). Transplantasyon sonrası kemoterapi, karaciğer testleri normalleşince başlanmalı ve ömür boyu devam edilmelidir. Albendazol tedavisinin etkinliğini değerlendirmede; PET-CT taraması ve spesifik seroloji (Anti-rEM 18) kombinasyonu tekrarlayan hastalığın tespitinde yararlı görünmektedir. Ancak metasestodların canlılığını güvenilir olarak tam değerlendirebilecek tetkik yoktur. AE'nin metabolik aktivesini değerlendirmek için yapılan, gecikmiş PET –CT görüntüleri (radyoizotop enjeksiyonunu takiben 3 saat sonra görüntü alınması) şuan için kullanılabilen en hassas yöntemdir. AE rekürrens takibi ve albendazol terapisi etkinliğini değerlendirmek için Anti-rEM 18 ve PET-CT'nin ardışık ölçümlerinin kombinasyonu önerilmektedir (72). Radikal cerrahi uygulanan hastalarda benzimidazol tedavisi en az iki yıl, transplantasyon yapılan hastalara ise ömür boyu önerilmektedir. Kısa vadede USG, uzun vadede BT ile en az on yıllık nüks takibi yapılmalıdır.

2.2.3. Kemoterapi

HAE'larda ilaç tedavisi uzun zamandır kullanılmaktadır. İlk başlarda flubendazol, mebendazol, tiabendzol kullanılırken, 1980'lerin başında Fransa'da albendazol ilk defa kullanıma girmiştir (52). Benzimidazol grubu ilaçlar oral tedaviyi takiben yaklaşık iki ay içerisinde, larval dokunun büyümesini engellediği, germinal tabakayı tahrip ettiği ve metastazları önlediği bildirilmiştir. Benzimidazol grubu ilaçlar etkilerini parazitositatik olarak gösterirler(7, 32).

Bu gruptaki ilaçların, oral alımı ile barsak emilimleri %10'un altındadır. Benzimidazol grubu ilaçların yarılanma ömürleri 2-2.5 saattir. Karaciğerde metabolize olur, idrar ve safra ile atılırlar. Mebendazolun kandaki optimal seviyesi 200nmol/L, albendazolun 600-3000nmol/L olarak değerlendirilmiştir. Albendazol karaciğerde aktif metaboliti olan albendazol sülfoksite çevrilir. Bu nedenle karaciğerde fonksiyon bozukluğu olduğu durumlarda kandaki seviyeleri artabilir (37, 73). Kemoterapinin başlıca endikasyonları (3, 9);

1. Cerrahi işlem uygulanan hastalarda 2 yıl boyunca (10 yıl boyunca takip altında tutulmalılar)
2. Karaciğer nakli yapılan, nonrezektable olan ve inkomplet rezeksiyon uygulanan hastalarda ömür boyu
3. Preoperatif dönemde endikasyonu yoktur.

Uygulama şekilleri;

Mebendazol: Günlük doz üçe bölünecek şekilde 40-50 mg/kg dozunda verilir. Yemeklerden sonra alınır.

Albendazol: Günlük doz ikiye bölünecek şekilde 10-15 mg/kg dozunda verilir.

4 haftalık tedaviyi takiben 2 haftalık dinleme periyotları şeklinde tedaviye devam edilir. Dinlenme periyotları olmadan da tedaviye devam edilebilir. Yapılan çalışmalar her iki uygulamanında etkili olduğunu göstermiştir (3, 7).

Benzimidazol grubu ilaçların başlıca yan etkileri; transaminazlarda yükselme (%27), proteinüri (%21), geçici lopesi (%18), mide-barsak rahatsızlıkları (%16), nörolojik bulgular ve lökopenidir (7, 32, 52).

Hastaların %60'tan fazlasında bu yan etkilerden en az biri görülür. Genellikle bu etkiler aşırı dozdan kaynaklanmazlar ve geçicidirler. Tedavi kesilmesi nadiren gerekli olur. Teratonejnik ve toksik etkilerinden dolayı gebelerde kullanılmaları kontrendikedir (32).

İlaç kullanan ve kullanmayan hastalar karşılaştırıldıklarında; kullanan grupta özellikle uzun dönemde iyi sonuçlar elde edildiği görülmüştür. Kemoterapinin etkinliği ile ilgili yeterli çalışmalar mevcut değildir ancak önceden tedavi almayan hastalarla karşılaştırıldıklarında; 10 yıllık sağ kalım % 6-25'den %80'lere çıkmıştır (3, 7, 9, 42, 73).

Medikal tedavide alternatif başka ilaçlarda denenmiştir. AIDS hastalarında meydana gelen kronik ishaller için kullanılan, benzimidazol analoğu olan 5-nitrotiazol türevi Nitazoxanide bunlardan biridir. Parazitosidal olduğu tespit edilmiştir ancak henüz kullanıma girmemiştir (8, 74).

Medikal tedavi uygulanan hastalarda vücut ağırlığının normale gelmesi, biyokimyasal değerlerin düzelmesi gibi erken dönemde gözlenen değişiklikler tedavinin etkinliğini göstermez. Tedavi etkinliğinin değerlendirilmesi; klinik durumda iyileşme, nonrezektable hastalarda uzamış survey ve metasestod lezyonlarının gerilemesi ile değerlendirilir (32, 37, 73).

Tedavi edilmemiş hastalarda 10 yıllık mortalite oranı %80-90'dır ve 15 yıllık sağ kalım %0'dır. Sadece medikal tedavi uygulananlarda bu oran %80'lere çıkarılmıştır.

2.3. Rezeksiyon Öncesi Değerlendirme

Hastaların ameliyat öncesi doğru ve yeterli değerlendirmesi, ameliyat sırasında ve sonrasında sürecin rahat ve kolay geçirilmesini sağlar. Bu nedenle her hastanın bireysel özelliklerine göre değerlendirilmesi gerekir. Cerrahi girişimlerdeki risklerin ortaya konulabilmesi için birçok faktörün bir arada değerlendirilmesi gerekmektedir. Hasta ile ilişkili olarak; altta yatan hastalıklar, hastalıkların süresi ve hastanın cerrahi girişimin getireceği fizyolojik ve tıbbi stresi tolere edebilme kapasitesi gibi etkenler yer almaktadır.

Preoperatif hastanın yaşı, geçirilmiş ameliyatları, kronik hastalıkları, aktif enfeksiyon varlığı, ilaç alerjisi, kullanılan ilaçlarla beraber rezeksiyonun endikasyonu,

malign veya bening tümörün boyutu, yerleşim yeri, damar invazyonu olup olmaması, preopertaif kemo-radyo terapi alınmasıda perioperatif ve postoperatif dönemdeki sorunları önlemek için iyi değerlendirilmelidir.

Operasyondan önce hasta anestezi yönünden iyi bir değerlendirmeye tabi tutulmalıdır. Anamnez, fizik muayene ve diğer araştırmalar uygun şekilde yapılmalıdır. Bunlar arasında en etkili ve faydalı yöntem hiç şüphesiz iyi bir anamnezin alınmasıdır. Hastanın geçmiş tıbbi kayıtlarının detaylı incelenmesi, geçirilmiş anestezi ve cerrahi hikayesinin sorgulanması, perioperatif dönemde ortaya çıkabilecek birçok problemin de öngörülmesini sağlar. Kalp-akciğer fonksiyonları, ilaç alerjisi, renal ve hepatik fonksiyonlar, metabolik fonksiyonlar kanama eğilimi ve ilaç kullanımı dikkatle sorgulanmalıdır. Anestezik değerlendirme için kullanılabilecek skorlama sistemleri; (APACHE I ve II) , E-PASS, ISS / TRISS, POSSUM, P-POSSUM, SAPS, Sepsis skoru, Goldman kardiyak risk indeksi, Hastane prognostik indeksi, Prognostik nütrisyonel indeks, Pulmoner komplikasyon riski şeklinde sıralanabilir.

Kardiyak Değerlendirme; ameliyat öncesi kardiyak değerlendirme için ACC (The American College Cardiology) ve AHA (The American Heart Association)'nın önerileri göz önüne alınmalıdır, Bu öneriler gerçekleştirilecek cerrahi girişimin büyüklüğünün ve ameliyat esnasında kardiyak risk oluşturabilecek hasta faktörlerinin birlikte değerlendirilmesi yönündedir. Bakteryel endokardit, kalp kapak replasmanı, koroner arter hastalığı hikayesi, geçirilmiş kalp-damar cerrahisi ameliyatı, anjina, konjestif kalp yetersizliği semptomlarının varlığı büyük önem taşır. Aritmiler, prematür atrial kontraksiyonlar ve ventriküler taşikardi perioperatif ve postoperatif dönemde kardiyak problemlere yol açabilir.

Transfüzyon ve Hematolojik Değerlendirme; anemik hastalar semptomatik değilseler ve başka ek patolojileri de yoksa ameliyatları iyi tolere ederler. Bu nedenle ameliyatta aşırı kanama beklenmeyen hastalarda tedavisi nadiren gereklidir. Aşırı kanama gelişebilecek majör cerrahi planlanan hastalar için kan grubu tayini yapılmalı, kan ve kan ürünleri hazırda bekletilmelidir. Tromboemboli riski ve kanama bozuklukları pıhtılaşma faktörlerini gösteren (protrombin ve parsiyel tromboplastin

zamanı) testler ve trombosit sayısı ve fonksiyonunu ortaya koyan testler (kanama zamanı) ile değerlendirilebilir.

Böbrek Fonksiyonlarının Değerlendirilmesi; ameliyat öncesi dönemde özellikle kalsiyum, magnezyum, potasyum, fosfat gibi serum elektrolitlerinin tayini yapılmalıdır. Zira hem hipopotasemi hem de hiperpotasemi kardiyak ileti bozukluklarına neden olabilir. Anestezi ve cerrahi için kullanılan kas gevşeticilerinin non-depolarizan olması ekskresyonu için normal böbrek fonksiyonlarını gerekli kılar.

Solunum Sisteminin Değerlendirilmesi; rutin PA akciğer grafisi çekilmelidir. Genel olarak normal akciğerlere sahip hastalarda anestetik ilaçlara ve ameliyata bağlı solunumsal anormallikler beklenmez. Ameliyat sonrası sık görülen solunumsal problemler; atelektazi, pnömoni ve bronşit olup predispozan faktörler ise preopertaif öksürük, dispne, sigara, akciğer hastalığı hikayesi, şişmanlık ve uygulanan karın ya da göğüs cerrahisi işlemleridir. Ameliyattan 8 hafta önce sigaranın bırakılması önerilmektedir.Bu sayede mukosiliyer aktivitenin normale dönecektir. Astım ve bronşiti olan hastalarda preoperatif bronkodilatatörler kullanılabilir. Mümkün olduğu sürece, aktif pulmoner enfeksiyonlar varsa ameliyattan önce mutlaka tedavi edilmelidirler.

Nörolojik Sistem; cerrahi planlanan hastaların büyük bir bölümünü yaşlı hastalar oluşturur. Bu kesiminde serebrovasküler hastalık sıklığı dikkat edilmesi gereken bir konudur. Asemptomatik karotis üfürümü, periferik damar hastalığına işaret edebileceğinden ileri tetkiki ile değerlendirmesi gerekir. Semptomatik hastalık varlığında ise eğer cerrahi acil olarak gerekli değilse, öncelikle mevcut hastalık düzeltilmelidir. Yüksek riskli hastalar perioperatif dönemde serebrovasküler olay riskinin azaltmak için aspirin veya düşük molekül ağırlıklı heparin ile tedavi ve takip edilebilirler.

Metabolik ve Endokrin Sistem; diyabet, tiroid hastalıkları ve diğer endokrin problemler açısından hastanın değerlendirilmesi gereklidir. Obez hastalarda açlık kan şekeri bakılması gereklidir. Hamilelik durumunda; ameliyat endikasyonu, yapılacak ameliyatın tipin ve anestezi ile ilgili konular tekrar değerlendirilmelidir. Steroid

tedavisi alan hastalarda perioperatif dönemde ekstra dozaj uygulanması gerekebilir. Tanısı konulmuş şeker hastalığı olan hastalarda perioperatif dönemde kan şekeri takibi ve regülasyonuna dikkat edilmesi gerekmektedir.

Nütrisyonel Değerlendirme; tüm büyük cerrahilerde beslenmenin önemi artık belirgindir. Beslenme durumu ve müdahalenin değerlendirilmesinin ameliyat öncesi ve sonrası dönemde gerekli olduğu kabul edilmektedir (75). Cerrahi hastaların % 40'ından fazlası malnütrisyondan muzdariptir (76) ve malnütrisyon ile morbidite, mortalite, genel ve cerrahi alan enfeksiyonları dahil artmış postoperatif komplikasyonlarda artış ve artmış uzunluk (76-81). Avrupa Klinik Beslenme ve Metabolizma Derneği (ESPEN) kılavuzunda, beslenmenin büyük cerrahi operasyonlarda iyileşme için kritik öneme sahip olduğu ve beslenme bozukluğu nedeniyle yüksek risk altındaki hastaların, büyük cerrahi operasyonlar öncesinde bile ideal olarak oral destek alması gerektiğini belirtir.

Preoperatif beslenme tedavisinin birincil amacı; yağsız vücut kitlesinin kaybını önlemek ve postoperatif yara iyileşmesi için yeterli desteği sağlamaktır. Cerrahide immünomodülasyonun önemi, özellikle maligniteler için uzun dönem sonuçları optimize etmektir.(78, 82). Son zamanlarda yapılan çalışmaların çoğu, perioperatif dönemde arginin ve omega 3 yağ asidi gibi immünmodüle edici besin takviyesinin kullanımını desteklemektedir (83).

Dünya çapında prevalanı artan bir diğer beslenme problemi obezitedir. Obezite makro besin fazlalığı olan bir hastalıktır. Ancak azalmış yağsız kas kütlesi, tiamin ve vit D gibi mikro besin eksiklikleri ile ilişkilidir. Sarkopenik obezite ile perioperatif morbidite arasında açık bir ilişki vardır ve sarkopenik obeziteye sahip kanser hastalarında kemoterapi toksisitesi ve genel mortalite riski yüksektir(84). Bu hastalara artmış perioperatif riskleri konusunda danışmanlık vermeli ve ideal olarak majör cerrahi öncesi diyet ve aktivite seviyesindeki değişikliklere tabi tutulmalıdır.

Tüm abdominal cerrahide beslenme durumunun öneminin anlaşılması, karaciğer cerrahisi için endike olan hastaların alt kümesinde özellikle önemlidir. Hepatik rezeksiyon, hepatosellüler karsinom (HCC), kolanjiyokarsinom,

safra kesesi karsinomu, nadir primer hepatobilier maligniteler, kolorektal kanserden metastazlar ve diğer primer maligniteler ve benign patolojisi gibi çeşitli benign ve malign hastalıklar için endikedir (85).

Majör hepatik rezeksiyonun klinik başarısı, kalan karaciğerin hiperplazi yoluyla yenilenme yeteneğine bağlıdır. Altta yatan karaciğer patolojisi ve yetersiz beslenme dahil sistemik durumlar, hepatektomi sonrası yenilenme oranını etkiler; bu nedenle, kalan karaciğerin rejenerasyon potansiyelini ve böylece rezeksiyonun güvenliğini belirlemek için beslenme değerlendirmesi gereklidir (86). Yakın tarihli bir derlemede, endikasyonu ne olursa olsun; yetersiz beslenmenin hepatik rezeksiyon sonrası postoperatif karaciğer yetmezliği için bir risk faktörü olduğu belirtilmiştir. Bununda muhtemelen immün bozukluğunun bir kombinasyonuna, azalan hepatik protein sentezine ve karaciğerin yenilenme yeteneğinin azalmasına bağlı olduğuna dikkat çekilmiştir (87, 88)

2.4. Rezeksiyon Sonrası Olası Komplikasyonlar

Uzmanlaşmış merkezlere, yüksek deneyime ve gelişen teknolojiye rağmen karaciğer rezeksiyonu sonrası, nispeten yüksek mortalite ve morbidite oranları devam etmektedir. Rezeksiyon sonrası komplikasyonlar; ateş, kanama, safra kaçağı, karaciğer yetmezliği, plevral efüzyon ile katater ve insizyon enfeksiyonu şeklindedir.

2.4.1. Venoz Katater İle İlşkili Enfeksiyon

Derin venöz katater uygulaması hepatik cerrahi için rutin uygulanan bir işlemdir. Katater ile ilişkili enfeksiyon hepatik rezeksiyonlar sonrasında görülen ateşinde en sık nedenlerinden biridir. Ateş odağı bulunamadığı durumlarda bu kaynak dikkate alınmalıdır. Böyle bir durumda katater derhal çıkarılmalı ve kültüre gönderilmelidir. Böylece uygun antibiyoterapi başlanabilir (89, 90).

2.4.2. Plevral Efüzyon

Plevral efüzyon; genellikle diyafragma hasarı, hepatik koroner ligament üzerindeki cerrahi manipülasyon, torasik venöz veya lenfatik sistemlerin tıkanması sonucu görülür. En sık sağ hemitoraksta görülen plevral efüzyon aseptik olmasına rağmen ateşe sebep olabilir. Plevral efüzyon gelişip gelişmediğini belirlemek için solunum sıkıntısı yaşayan veya ateş yüksekliği görülen hastalarda akciğer grafileri veya gerekirse toraks tomografisi çektirilmelidir. Küçük bir efüzyon mevcutsa ve hastanın önemli semptom ve bulguları yoksa, özel bir tedaviye gerek yoktur. Aksi halde efüzyonun drenajı yapılmalıdır (91, 92).

2.4.3. Pulmoner Atelektazi veya Enfeksiyon

Atelektazi veya akciğer enfeksiyonu; en sık ameliyattan sonra 3.-5. günlerde ortaya çıkar. Belirti ve bulguları; göğüs gerginliği, nefes darlığı ve siyanoz olabilir. Cerrahi travma, uzamış yatak istirahati ve insizyon ağrıları nedeniyle sınırlı öksürük, akciğer atelektazisine veya enfeksiyonuna neden olan ana faktörlerdir. Kan gazı analiziyle belirlenen hipoksemi bulguları ve göğüs filmlerinde görülen anormallikler, tanı konmasında yardımcı olacaktır. Pulmoner enfeksiyon pnömoniye ilerlerse; hastada ateş, öksürük ve akciğerler röntgeninde artmış bronkovasküler gölgeler ile pulmoner konsolidasyon görülebilir. Analjezik ilaçlar, hastanın ağrılarını hafifletmek ve derin nefes almayı kolaylaştırmak için verilebilir; solunum yolu tıkanıklığının giderilmesi için bronşiyal lavaj yapılabilir (93, 94).

2.4.4. İnsizyon Yeri Enfeksiyonu

İnsizyonel enfeksiyon genellikle operasyondan sonra 1 hafta içinde ortaya çıkar. Kesi yerinde şiddetli enfeksiyon durumunda, şişlik, kızarıklık. ısı artışı, eksüdasyon ve yara dudaklarının ayrılması görülebilir. Enfeksiyon tespit edilirse, sütürler ve nekrotik doku alınmalı, yeterli drenaj yapılmalıdır. Enfeksiyonu kontrol altına almak için antibiyotik verilebilir. Yara dudaklarında ayrılma varsa gerginliği azaltmak için sütür yerleştirilebilir (95, 96).

2.4.5. Asit

Karaciğer fonksiyon bozukluğu veya sirozu olan hepatektomi hastalarında sık görülür. Asit sıvısı, kesi bölgesinden veya drenaj kataterlerinden boşalabilir (97). Çok fazla assit birikmesi, su ve elektrolit dengesizliği ile sonuçlanabilir. Asitlerin tedavisi için parasentez genellikle önerilmemektedir; diüretik ve albüminin verilmesi tercih edilir. Ancak, asitlerin enfekte olduğundan şüpheleniliyorsa ve ateş kaynağı ise ultrasonografi eşliğinde tanısal parasentez yapılmalıdır (98, 99).

2.4.6. Subfrenik Enfeksiyon

Subfrenik enfeksiyon, genellikle subfrenik sıvı toplanması veya bir safra sızıntısının yetersiz drenajından kaynaklanan, hepatektominin ciddi bir komplikasyonudur. Ateş, üst karında hassasiyet ve abdominal kas gerginliği subfrenik enfeksiyonun ana belirtileridir. Eğer enfeksiyon şiddetli ise, plevral efüzyon veya pulmoner atelektazi ile ortaya çıkabilen septisemi gelişebilir (100). Antienflamatuar tedaviye ek olarak sıvının tam olarak boşaltılması tedavide kritik öneme sahiptir. Ultrasonik rehberlik, subfrenik sıvı birikimlerinin aspirasyonunda veya apselerin boşaltılmasında faydalı olabilir. Enfeksiyon şiddetli ise açık ameliyat gerekebilir(101).

2.4.7. Kanama

İntraperitoneal kanama insidansı %4.2 ile %10 arasındadır (102-104).İntraperitonela kanamanın en sık üç nedeni;

1. Arteryel bir dalın kesilmesi veya hepatik vende tıkanıklığa bağlı rezidü karaciğer yüzeyinden kanama
2. Kanamaya yol açabilecek; artmış intratorasik basınç veya vena kava basıncının neden olduğu yetersiz intraoperatif hemostaz.
3. Ani dönme veya şiddetli öksürme gibi hastanın vücut hareketlerinden kaynaklanan yüksek başınca bağlı,vasküler sütürlerde gevşeme veya düşme.

Diyafragmadan veya karaciğer yüzeyinden olan postoperatif intraperitoneal kanama genellikle ilk 48 saat içinde ortaya çıkar. Bu nedenle kapsamlı intraoperatif hemostaz kritiktir ve operasyon sonuçlanmadan önce tespit edilmelidir. İşlem sırasında hepatik venin kökü manipüle edildiğinde, intratorasik basıncı yapay olarak artırarak ven veya vena kavadan olan kanamalar dikkatlice aranmalıdır. Karaciğer yüzeyinde ek hemostaz sağlamak için sütur , kanama durdurucu ajanlar yada omentum kullanılabilir (105). Uzun süreli hemorajik drenaj varlığında, dreni tıkayabilen ve abdominal distansiyona yol açan pıhtılar oluşabilir. Bunun için hayati bulguların yakın izlemi, tam kan sayımı takip edilmelidir. Kan basıncı ve nabız stabil kaldığı sürece, eritrosit süspansiyonu, trombosit ve plazma tranfüzyonu önerilir. Aksi halde ikincil açık cerrahi düşünülmelidir (106). Kan kaybının sekiz saatlik bir sürede 1000 mL 'yi aşması durumunda, hemostazı sağlamak için açık ameliyatın yapılmasın önerilir. Özetle karaciğer rezeksiyonlarında operasyon için doğru zamanlama, operasyon esnasında yeterli manipülasyon ve eksternal drenaj, tam hemostaz elde edilmesi için kritik öneme sahiptir.

2.4.8. Pıhtılaşma Bozuklukları

Hepatektomi ile ilişkili pıhtılaşma bozukluklarının sık görülen beş nedeni şunlardır:

1. Özellikle siroz varlığında uzamış iskemiye bağlı rezidüel karaciğerin fonksiyonel yetersizliği (107)
2. Masif intraoperatif kanama veya 4000 mL'den fazla kan transfüzyonu
3. Ağır enfeksiyon nedeniyle pıhtılaşma faktörleri ve trombosit tüketimi
4. Hepatik arter veya portal ven kateterizasyonundan sonra aşırı dozda heparin
5. Kardiyopulmoner baypass veya ekstrakorporeal dolaşım (108, 109)

Postoperatif pıhtılaşma bozukluğu tanısı koymada yardımcı olmak için pıhtılaşma zamanı, protrombin zamanı, trombosit sayısı ve fibrinojen düzeyi test edilmelidir (110). Dolaşımdaki kan hacminin genişlemesi ve taze kan transfüzyonu, bir koagülasyon bozukluğu doğrulandıktan sonra rutin olarak yapılmalıdır ve

fibrinojen, protrombin kompleksi, taze trombositler ve plazma soğuk çökeltilerinin derhal uygulanması da önemlidir (111, 112). Protamin, aşırı dozda alınmışsa heparini nötralize etmek için uygulanabilir.

2.4.9. Hemobilia

Hepatik rezeksiyon sonrası biliyer sistem kanamasının en sık nedeni iyatrojenik safra yolu yaralanmasıdır. Porta hepatiste çalışma, safra yolları izolasyonu veya T-tüp yerleştirme işlemleri safra yolu kanamasına neden olabilir. Diğer yaygın nedenler arasında; mukozal erozyon, safra yolu enfeksiyonu ve enflamasyonu nedeniyle oluşan pıhtılaşma bozuklukları yer alır. Biliyer sistem kanamasının ana belirtileri sağ üst kadran ağrısı, üst gastrointestinal kanama ve tıkanma sarılığıdır. Genellikle, bu tür bir kanama uygun hemostaz, antibiyotik ve destekleyici önlemler ile etkili bir şekilde tedavi edilebilir. Masif biliyer sistem kanaması olan veya kanama yeri belli olmayan (hepatik arter anjiyografisinden sonra) hastalar için tanısal laparotomi yapılmalıdır (113, 114).

2.4.10. Sindirim Sistemi Kanaması

Hepatektomi sonrası gastrointestinal sistem kanamasının en yaygın nedenleri; stres ülseri ve karaciğer sirozu nedeniyle portal hipertansiyondur. Gastrointestinal sistem kanaması genellikle ameliyattan iki hafta sonra ortaya çıkar. Kahverengi veya kanlı drenaj, hematez, melena, hayati belirtilerin bozulması ve karın ağrısı ile kendini gösterir. Kanama ılımlı ise proton pompası inhibitörlerinin ve hemostatik ilaçların uygulanması yeterli tedavi olabilir. Kanama masif ise somatostatin ve ulinastatin verilebilir. Kan basıncı ve nabız düzeltilemiyorsa operasyon düşünülmeli (115-118).

2.4.11. Safra Kaçağı

Safra kaçağı insidansı % 4.0 ile% 17 arasında değişmektedir (119). Postoperatif safra kaçağının yaygın nedenleri:

1. En sık nedeni rezidü karaciğerde distal safra kanalının kesilmesi
2. Safra kanalı-bağırsak anastomozunda sızıntı veya T-tüpünün etrafındaki eksik sütür.
3. Safra kanalının uygunsuz cerrahi teknikten zarar görmesi

Yoshioka ve arkadaşları tarafından 505 hepatik rezeksiyonlu hastayı inceleyerek yapılan retrospektif bir analizde, üç bağımsız risk faktörüyle birlikte safra kaçağının insidansının % 6.7 olduğunu buldu(64).

1. Multipl hepatektomi (P = 0.002, OR = 3.439;% 95 CI: 1.552) -7,618);
2. Karaciğer yüzey alanı ≥ 57.5 cm^2 (P= 0.004, OR = 5.296; % 95 CI: 1.721-16.302);
3. İntraoperatif kanama -775 mL (P = 0.01, OR = 2.808;% 95 CI: 1.280-6.160) (120).

359 hepatektomi vakasının incelendiği, Sadamori ve arkadaşları tarafından yapılan bir başka analizde , operasyon süresinin ≥ 300 dakika olmasının, hepatektomi sonrası safra kaçağı için bağımsız bir risk faktörü olduğu bulundu (121). Postoperatif safra kaçağının tayini için, kalan karaciğer yüzeyine, minimum safra sızıntısının varlığını gösterebilen ıslak gazlı bezler konulabilir ve safra kaçağının önlenmesine yardımcı olmak için, biyolojik tutkal uygulanabilir veya dekompresyon için sistik kanala bir tüp yerleştirilebilir (122, 123). İntraoperatif olarak, indosiyanin yeşili floresan kullanımıyla safra kaçağı görülebilir(124, 125). Ameliyat sonrası yakın takip zorunludur. Karın ağrısı, rebound, hassasiyet, kas gerginliği ve drenaj tüpünden safra sızıntısı için yakın gözlem gereklidir. Safra kaçağı, peritoneal drenajda safranın varlığıyla da ortaya çıkabilir. Ek olarak, bilgisayarlı tomografi (BT) ile safra kanalının tıkalı olup olmadığı, eğer varsa da tıkanmanın bulunduğu yeri belirlemek için

kullanılabilir. Peritonit belirtisi yoksa, drenaj tüpü safra kanalında kalabilir; safra kaçağı iki ay içinde kendiliğinden düzelebilir. Bununla birlikte, peritonit gelişirse, karın boşluğunun tamamen temizlenmesi ve hasarlı olan safra kanalının onarımı için mümkün olan en kısa sürede açık cerrahi gerçekleştirilmelidir. Enfeksiyon kontrolü için antibiyotik verilebilir (126, 127).

2.4.12. Karaciğer Yetmezliği

Karaciğer yetmezliği hepatik rezeksiyon sonrası görülen ciddi bir komplikasyonudur. Aktif hepatit, siroz, sınırlı rezidüel karaciğer dokusu, masif intraoperatif kanama, hepatik portal ven tıkanıklığı ve süresi, kullanılan anestezi türü ve kullanılan perioperatif ilaç tedavisi ile yakından ilişkilidir. Hepatektomi sonrası karaciğer yetmezliği insidansı yaklaşık % 0.70 -% 33.83 olarak bildirilmiştir (128, 129) . Bu oran yetersiz rezidüel karaciğer dokusu ve fonksiyonel kapasite ile ilişkilidir.(130, 131). Karaciğer yetmezliği için; albümin, fibrinojen veya protrombin kompleksi ile postoperatif takviyeyi içeren intravenöz beslenme, elektrolit eksikliklerinin replasmanı ve taze kanın transfüzyonunu içeren kapsamlı bir terapi gereklidir. Pıhtılaşma bozukluğu gelişirse prognoz kötüdür. Halen, karaciğer yetmezliği için en etkili tedavi karaciğer naklidir, ancak karaciğer sirozu olan hastalarda yüksek mortalite oranı nedeniyle, tartışmalı bir tedavi seçeneği olmaya devam etmektedir(132, 133). Genel olarak, karaciğer yetmezliğini önlenmenin, tedaviden daha önemli olduğu düşünülmektedir. Karaciğerin fonksiyonel rezervini ve preoperatif karaciğer fonksiyonunu iyileştirici önlemler dikkatli bir şekilde değerlendirilmelidir. İntraoperatif kanamanın önlenmesi ve kan transfüzyonu ihtiyacı da karaciğer yetmezliğinin önlenmesinde önemlidir. Bir çalışmada, intraoperatif kan kaybı 1200 mL'yi aştığında postoperatif komplikasyonların insidansının anlamlı şekilde arttığı görülmüştür (134). İntraoperatif kanama olasılığını azaltmak için çeşitli yöntemler kullanılabilir: CUSA (135-137), elektrikli ısı teknolojisi (138-141), santral venöz basıncının azalması (142-144) ve hepatik portal kan girişinin bloke edilmesi uygulanabilir (145-149). Hastanın perioperatif dönemde yeterli miktarda oksijen alması ve hepatotoksik ilaçlardan kaçınılması önemlidir.

Hepatektomi sonrası, bilinç düzeyindeki anormalliklere, karaciğer fonksiyonuna, drenaj sıvısının hacmi ve karakterine, asit-baz dengesine ve serum laktik asit seviyelerine özellikle dikkat edilerek hasta yakından izlenmelidir. Genel olarak, postoperatif birinci gün, serum hepatik transaminazların 1000 IU / mL üzerinde, toplam bilirubin 2 mg / dL 'nin üzerinde ve protrombin aktivitesinin % 50'nin altında kalması beklenebilir. Asidoz, karaciğer yetmezliğinde çok yaygındır, bu nedenle serum laktik asit seviyesi dikkatle izlenmelidir. Serum bilirubin seviyesi hızla düşmelidir; seviye postoperatif ikinci günün ardından ani bir şekilde artarsa hepatik yetmezlik riski artar. Uluslararası hepatobiliyer cerrahi araştırma ekibinin karaciğer fonksiyonlarını yansıttığı için, postoperatif serum bilirubin ve INR değerlerini temel alan tanımına rağmen, karaciğer yetmezliğinin tanımı net değildir. Postoperatif karaciğer yetmezliği, postoperatif 5. günde veya sonrasında artmış INR ve hiperbilirubinemi olarak tanımlanır.(150). Hepatektomi sonrası karaciğer yetmezliğinin ciddiyeti, klinik tedavi üzerindeki etkisine göre derecelendirilir; A sınıfı başarısızlık hastanın klinik yönetiminde değişiklik gerektirmez; B sınıfı başarısızlık normal yönetimden sapma gerektirir, ancak invaziv tedavi gerektirmez; C sınıfı ise invaziv tedavi gerektirir (150).

2.5. Beslenme ve Enflamasyon Belirteçleri

2.5.1. Nötrofil / Lenfosit Oranı (NLO)

Lenfosit, nötrofil, beyaz küre sayısı ve NLO sistemik inflamasyonun birer belirtecidirler. NLO Akut inflamasyonu yansıtan nötrofil yüksekliği ve fizyolojik stresi yansıtan lenfosit düşüklüğünün etkilerini bir arada gösteren önemli bir parametre olarak kabul edilmektedir.(151). Normal sınırı 1.5 – 2 arasıdır (152).

İnflamatuar cevapta dolaşımdaki lökositlerin oranlarında değişiklikler gözlenir. Nötrofiliye lenfopeni eşlik eder. SOFA (Sepsis related Organ Failure Assessment) ve APACHE 2 (Acute Physiologic and Chronic Health Evaluation II) gibi sepsis skorları ile değerlendirildiğinde bu oranın hastalık şiddeti ve prognozuyla uyumlu olduğu görülmüş ve nötrofil lenfosit stress faktörü adı verilmiştir.

Son zamanlarda bazı çalışmalara dayanarak; sepsis gibi stres durumlarında hiperinflamasyonun, vücudun ilk cevabı olduğu teorisine karşı çıkarak, çoklu organ yetersizliğine immun sistemdeki deregülasyonun sebep olduğu düşüncesi ortaya atılmıştır. Bu bağlam da düşününce, ciddi lenfopeni sepsisin başlangıç aşamalarında ortaya çıkmaktadır. Bu masif lenfosit apopitozisinin kalıtsal olarak aktarılan ve aşırı proinflamatuvar sitokin salınımına karşı koruyucu bir mekanizma olmasının altta yatan temel mekanizması gibi görünmektedir. Yine hastaların prognozlarının lenfosit sayısının normale yükselmesi ile ilişkili olduğu bilinmektedir(153).

Yapılan çalışmalarda lenfopeni ile ilişkili immunsupressif hastalıklarda özellikle kardiyovasküler hastalıklarda artış gözlenmiştir. Transplantasyon sonrası immunsupresyon, AIDS gibi durumlarda, bu hastaların CD4 düzeylerinde anlamlı bir azalma görülmüştür. Bu hastalarda ayrıca aterosklerotik süreçte hızlanmada tespit edilmiştir(154).

Metabolik sendrom, diyabetes mellitus, hipertansiyon, akut koroner sendrom, tiroid fonksiyon bozukluğu, malignite, lokal ve sistemik enfeksiyon, renal ve hepatik disfonksiyon gibi bir çok çalışmada NLO'nun anlamlı bir şekilde yükseldiği görülmüştür(155). NLO'nun interlökin-6 ve tümör nekrotizan –alfa gibi sistemik inflamasyonda artış gösteren sitokinlerle ilişkili olduğu öne sürülmüştür(156).

NLO mesane, böbrek, over, akciğer ve karaciğer nakli uygulanmış malignite hastalarında araştırılmıştır. Malignitelere özgü ve toplam yaşam süreleriyle orantılı olduğu saptanmıştır (157). Malign hastalardaki kötü prognoz ile NLO yüksekliği arasındaki mekanizma tam olarak bilinmemektedir. Bununla birlikte bazı tümör hücrelerinin büyüme faktörleri (interlökin-1, interlökin-6,tümör nekrotizan-alfa, granülosit koloni stimulant faktör) salgılayarak nötrofil yüksekliğine sebep olduğu gösterilmiştir (158).

Bu araştırmaların temelinde lökositlerin uyarana karşı oluşturdukları fizyolojik yanıt ile nötrofil sayısında artış ve nötrofiliye eşlik eden lenfosit sayısındaki rölatif düşüş yatmaktadır.

2.5.2. Trombosit / Lenfosit Oranı (TLO)

Trombositler önceden depolanış halde bulunurlar ve hızla ayrılarak akut enflamatuar cevapta önemli rol oynarlar. Trombositlerde; nötrofil, monosit ve granülositler gibi doğrudan antimikrobiyal aktivite gösterme özelliğine sahiptir. Kemokinlere etki yoluyla T lenfositleride aktif hale getirirler (159).

Sepsisteki hastalarda trombosit yıkımında artış olur ve cevap olarak, trombopoezde artma ile beraber megakaryositlerde bölünme sonucu genç trombositlerin üretiminde artış gözlenir.

NLO gibi, TLO'da inflamasyon belirteci olarak kullanılan lökosit indeksleri arasında yer alır. Kullanıma yeni girmesine rağmen inflamasyonu gösteren önemli bir belirteçtir ve daha hassas olduğu kabul edilmektedir (160). Yapılan çalışmalarda TLO'nun meme kanseri, pankreas kanseri, kolorektal kanser, hepatoselüler kanser dahil bir çok kanser çesidi için ucuz, ek maliyet gerektirmeyen, güvenilir ve kolay erişilebilen prognostik bir faktör olduğunu tanımlamıştır. TLO'nun özellikle kardiyovasküler olaylarla ve romatoid artrit ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (161).

Azab ve ark'nın 619 hasta üzerinde yapmış oldukları bir çalışmada ST yükselmesiz miyokard enfarktüslü hastalarda TLO 'nun yüksek olmasının mortaliteyi artırdığı görülmüştür. TLO değeri ≥ 176 olan grupta hastalara ikili antitrombosit tedavi verilmesiyle mortalitenin belirgin azaldığı görülmüştür (162).

Raungkaewmanee ve ark'nın over kanserli hastalarda yaptıkları bir çalışmada ise PLO değerinin hastaların yaşam süresinde önemli bir prognostik faktör olduğu, PLO >200 olan hastaların yaşam sürelerinin, düşük olanlara göre daha kısa olduğunu belirtmişlerdir.

Kötü prognoz, artmış trombositler veya TLO'daki yükseklik; malign hücrelerin neden olduğu iltihabi süreç yoluyla açıklanabilir.

2.5.3. Preoperatif Beslenme İndeksi (PBİ)

PBİ ve immunolojinin, sistemik inflamatuar yanıt markerlarının durumu ve malign tümörlere sahip hastalarda postoperatif prognoz ve genel sağkalım ile ilişkili olduğu bulunmuştur. Hastanın bağışıklık durumu C-reaktif protein (CRP) seviyesini ve lenfosit konsantrasyonunu etkileyen beslenme durumundan etkilenebilir. İnflamasyon ve malnutrisyon durumlarında sentezi baskılanan serum albumin, hastalığın şiddeti, progresyonu, prognozu ve beslenme duumunu belirlemek için kullanılır. Ek olarak albumin konsantrasyonu, CRP konsantrasyonundan etkilenir ve bu durum farklı tümör çeşitleri arasında benzerdir. Bu nedenle bazı iltihap ve beslenmeye dayalı faktörler, çeşitli kanserlerde prognozu öngörmede bir belirteç olarak araştırılmıştır. Bu belirteçler; CRP /albumin oranı, lenfosit /monosit oranı, albumin/lenfosit oranı gibi periferal kanda kolayca ölçülebilen değerlerdir. Verimli, basit ve kullanışlı bir prognostik yöntem olan PBI; serum albumin değeri (gr/l) + 0.005 x lenfosit sayısı (mm3 başına düşen) ile hesaplanır. Son zamanlarda,PBI'nın kolorektal kanser,mide kanseri,akciğer kanseri ve pankreas kanserlerinde sağ kalım için bağımsız bir prognostik faktör olduğu bildirilmiştir(163-166). PNI'nın bağımsız bir prognostik faktör olduğu bildirilse de diğer beslenme ve inflamasyonla ilişkili prognostik faktörleri birleştirmek daha anlamlı olacaktır.

3. MATERYAL ve METOD

Çalışmamız 2010 Ocak ve 2019 Mart ayları arasında kliniğimizde yatan ve karaciğer alveolar kisti nedeniyle medikal tedavi uygulanan, rezeksiyon veya karaciğer nakli yapılan hastaların dosyalarının retrospektif olarak incelenmesi ve verilerin kaydedilmesi ile oluşturuldu. Çalışma, Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu 13.03.2019 tarih ve 02 Karar no'lu etik kurul onayı alınarak retrospektif ve tek merkezli olarak gerçekleştirildi.

Belirtilen tarihler arasında tespit edilen 235 HAE'li hastadan; 18 yaşından küçük olanlar, nüks vakalar, R1-R2 rezeksiyon yapılan hastalar, serum nötrofil, trombosit ve lökosit değerinde artışa neden olabilecek ilaç kullanımı olan, eşlik eden enfeksiyon, hematolojik hastalığı, böbrek hastalığı, romatolojik hastalığı ve diğer kanser türleri olan, verilerine tam olarak ulaşılamayan hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

Belirtilen kriterlere uyan 172 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastaların demografik bulguları, semptomları, lezyon lokalizasyonları ve karakteristikleri, yapılan ameliyat ve ameliyattan sonra çıkan komplikasyonları dosyaları taranarak kaydedildi. Dosyalar taranırken arşiv ve hastanemizde kullandığımız ENLİL (Efe Eroğlu Bilişim Teknolojileri Sa. Ve Tic. Ltd. Şti) isimli hastane bilgi yönetim sisteminden yararlanıldı. Hastaların postoperatif mortaliteleri ENLİL ve Ölüm Bildirim Sistemi (ÖBS) üzerinden takip edildi.

Tüm hastaların demografik bulgularıyla beraber preoperative son gündeki ve postoperative 1. gündeki lenfosit, nötrofil, trombosit, albumin,NLO, TNO ve PBİ kaydedildi, NLO tam kan sayımındaki nötrofil değerinin lenfosit değerine bölümünden, TLO tombosit değerinin lenfosit değerine bölümünden hesaplandı. PBİ: serum albumin değeri (gr/l) + 0.005 x lenfosit sayısı şeklinde hesaplandı.

Postoperatif 30. günde veya hastanede yatış süresi içinde meydana gelen komplikasyonlar ve mortalite cerrahiye bağlı olarak ele alındı. Ameliyat sonrası ilk 90 gün içindeki herhangi bir sebepten oluşan komplikasyon veya mortalite ayrı olarak

değerlendirildi. Nüks zamanı R0 rezeksiyon sağlanan hastalarda alveolar ekinokokun klinik ve radyolojik olarak belgelendiği ilk zaman olarak değerlendirildi.

4. BULGULAR

Toplam 172 hasta çalışmaya alındı. Hastaların 76'sı (%44.2) erkek, 96'sı (%55.8) kadındı. Araştırmaya katılan hastaların yaş ortalaması 48 ± 15 idi (18-90). Çalışmaya alınan hastaların 139'unun (%80.8) şifa ile taburcu edildiği, 33'ünün de (%19.2) ex olduğu saptandı.

Tablo 2. Hastaların demografik özelliklerine göre dağılımları;

		n	%
Cinsiyet	Erkek	76	44.2
	Kadın	96	55.8
Yaş	<40 yaş ve altı	61	35.4
	41-60 yaş arası	73	42.4
	>60 yaş ve üstü	38	22.2
	Toplam	172	
Mortalite Oranı	Yaşayan	139	80.8
	EX	33	19.2
	Toplam	172	100

Çalışmaya alınan hastalar, lezyonların yerleşim yerlerine göre değerlendirildiğinde 118'inin (%68.6) sağ lobda, 26'sının (%15.1) sol lobda yerleşimli olduğu ve 28 hastada (%16.3) ise her iki loba yerleşim gösterdiği saptandı. Hastalar uygulanan tedavi prosedürüne göre değerlendirildiğinde; 8 hastaya (%4.7) sol hepatektomi, 50 hastaya (%29.1) sağ hepatektomi, 44 hastaya (%25.6) nonanatomik rezeksiyon, 47 hastaya (%27.3) karaciğer nakli yapıldı. 23 hastaya ise; hastaların cerrahi tedaviyi kabul etmemesi, rezeksiyon veya karaciğer nakline uygun olmaması sebebiyle sadece medikal tedavi uygulandı(Tablo 3). Cerrahi tedavi uygulanan hastalardan 31'inde (%18) intraoperatif komplikasyon gözlendi. İntraoperatif komplikasyonlar 18 hastada (%10.5) diyafragma laserasyonu, 12 hastada ise (%7) vasküler yaralanma şeklindeydi. Diyafragma laserasyonu gelişen hastalardan 11'i prolen mech konularak, 7'si ise primer tamir ile tedavi edildi. Vasküler yaralanma gelişen hastaların 4'ü vena kava inferiora , 1'i portal vene konulan perikardiyal greftler

ile tedavi edildi. Diğer 7 hastada ise vasküler yaralanmalar primer tamir ile tedavi edildi.

Tablo 3. Lezyon yerleşim yeri, uygulanan tedavi ve intraoperatif komplikasyon

		n	%
Yerleşim yeri	Sağ lob	118	68.6
	Sol lob	26	15.1
	bilobar	28	16.3
Uygulanan tedavi	Sağ hepatektomi	50	29.1
	Sol hepatektomi	8	4.7
	Nonanatomik rez.	44	25.6
	Karaciğer nakli	47	27.3
	Medikal tedavi	23	13.4
İntraoperatif komp.	Yok	142	82.6
	Diyafragma las.	18	10.5
	Vasküler yaralanma	12	7

Cerrahi tedavi uygulanan hastaların 49'unda (%28.5) postoperatif dönemde komplikasyon gözlendi. Bu komplikasyonlar 16 hastada (%9.3) safra kaçağı, 15 hastada (%8.7) batın içi apse, 9 hastada (%5.2) plevral efüzyon, 3 hastada (%1.7) kanama, 3 hastada (%1.7) nüx, 3 hastada (%1.7) karaciğer nakli sonrası akut rejeksiyon gelişmesi şeklindeydi (Tablo 4). Safra kaçağı tespit edilen hastalardan 10' u tekrar ameliyat edildi. 7 hastaya hepatikojejunostomi ,3 hastaya safra yolu revizyonu işlemleri yapıldı. 6 hastada ise dren takibi ile safra fistülünün kapandığı gözlendi. Batın içi apse gelişen 15 hastanın 2'si tekrar ameliyat edildi ve apse drenajı yapıldı. 13 hastada perkütan işlemle drenaj sağlandı. Plevral efüzyon gelişen 9 hasta perkütan girişimle drenaj sağlandı. Postoperatif kanama gözlenen 3 hasta tekrar ameliyata alınarak kanama kontrolü sağlandı. Karaciğer nakli sonrası akut rejeksiyon gelişen 3 hastaya ise yeniden karaciğer nakli yapıldı.

Tablo 4. Postoperatif komplikasyonlar

		n	%
Postopertaif komp.	Yok	123	71.5
	Safra kaçağı	16	9.3
	Batın içi apse	15	8.7
	Plevral eff.	9	5.2
	Kanama	3	1.7
	Nüx	3	1.7
	Rejeksiyon	3	1.7
	Toplam	172	100

Tablo 5'te çalışmaya dahil edilen hastaların preoperatif dönemdeki laboratuvar değerlerinin postoperatif komplikasyonlar ile ilişkisi araştırıldı. Yapılan bağımsız t testi sonucuna göre preoperatif nötrofil, lenfosit, trombosit, albümin, NLO,TLO ve PBİ değerlerinin komplikasyon üzerinde anlamlı bir istatistiksel farklılığının olmadığı görülmüştür. (p>0,05).

. Preoperatif değerler ile komplikasyon ilişkisi

Preoperatif değerler	**Ort ± std Komplikasyon görülmeyen**	**Ort ± std Komplikasyon görülen**	**p**
Nötrofil	69,9±19,5	68,1±19,8	0,546
Lenfosit	17,4±11,4	16,1±11,4	0,51
Albümin	3,3±0,8	3,3±0,8	0,982
Trombosit	272,2±112,7	252,4±119	0,162
Nötrofil/lenfosit	8,66±10,85	11,2±20,17	0,747
Trombosit/lenfosit	543,7±814,7	548,3±878,6	0,365
Beslenme indeksi	32,98±7,76	33,1±7,66	0,978

Tablo 5. Postoperatif değerler ile komplikasyon ilişkisi

Postoperatif değerler	**Ort ± std Komplikasyon görülmeyen**	**Ort ± std Komplikasyon gözlenen**	**p**
Nötrofil	77,71±17,68	183,28±746,48	0,686
Lenfosit	11,67±12,4	9,34±11,70	0,02
Albümin	3,01±0,56	2,96±0,55	0,278
Trombosit	283±107	213,2±104,7	0,119
Nötrofil/lenfosit	12,53±10,59	21,71±29,46	0,006
Trombosit/lenfosit	370,36±342,13	403,53±53	0,149
Beslenme indeksi	30,18±5,63	29,6±5,49	0,244

Tablo 6'da çalışmaya dahil edilen hastaların postoperatif 1. gündeki laboratuvar değerlerinin komplikasyonlar ile ilişkisi araştırıldı. Yapılan bağımsız t testi sonucuna göre postoperatif lenfosit ve NLO değerleri komplikasyon durumuna göre anlamlı farklılık göstermiştir ($p<0,05$). Her iki değerinde komplikasyon gelişen hastalarda daha yüksek bir ortalamaya sahip olduğu görülmüştür. Nötrofil, trombosit, albümin,TLO,PBİ değerlerinin komplikasyon üzerinde anlamlı bir istatistiksel farklılığının olmadığı görülmüştür ($p>0,05$).

Tablo 6. Preoperatif-postoperatif laboratuvar değerlerinin karşılaştırmasına göre komplikasyon oranları

Postopertaif ve preopertatif değerler arasındaki farklar	***Komplikasyon olmayan grup***	**Komplikasyon olan grup**	**p**
nötrofil/lenfosit	3,86±13,23	10,51±18,29	,046
trombosit/lenfosit	172,29±726,13	145,77±616,74	,537
beslenme indeksi	2.81±7,32	3,49±8,06	,807

Tablo 7'de postoperatif dönemde ölçülen değerlerile preoperatif dönemde ölçülen değerler komplikasyon gelişen ve komplikasyon gelişmeyen hastalar arasında nasıl değiştiği bağımlı t testi ile araştırılmıştır. Buna göre komplikasyon gelişen gruptaki hastaların NLO belirgin şekilde artış göstermiştir($p<0,05$). TLO ve PBİ arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir. ($p>0,05$).

5. TARTIŞMA

AE, yaygın olarak görülen ekinokokkoz enfeksiyonlarından biridir . Orta ve Batı Avrupa, Kuzey Amerika, Çin, Türkiye, ve İran'da sık görülmektedir (20). Karaciğerdeki tüm ekinokokkal lezyonların %3'ünden sorumludur(1) Kas, cilt veya kemik tutulumu olan vakalar bildirilmesine rağmen; enfeksiyonu takiben metasestodlar %98 oranında karaciğerde meydana geldiğinden, primer olarak karaciğer dışı bir organdan kaynaklanması nadirdir(18-20-23). Karaciğer ile birlikte komşu veya uzak organ tutulumu ileri evre AE'de görülür ve ortalama %37'dir(18-19-26). Bu etkene bağlı enfeksiyonun uzun bir asemptomatik evresi vardır. İnkübasyon süresi beş ila on beş yıl arasında değişmektedir ve tedavi edilmeyen hastalarda ilk tanıdan sonraki on yıllık mortalite %95'tir. Asemptomatik evrenin uzun olması nedeniyle tanıda güçlük yaşanır. Bu evrede enfeksiyon; invaziv tümör benzeri bir büyüme ile komşu organ tutulumları veya metastaz yapabilir (4-5). En etkin tedavisi karaciğer rezeksiyonudur. Rezeksiyon yapılamayan hastalarda küratif bir yöntem olarak karaciğer nakli yapılabilir. Rezeksiyonla tedavide karaciğer tümör cerrahisi prensipleri geçerlidir (35). Ameliyat sonrası oluşabilecek her türlü komplikasyon hastanın yatış süresini uzatmakta, mali yükü artırmakta ve hastanın hayat konforunu azaltmaktadır(167). Ameliyat sonrası dönemde oluşabilecek komplikasyonların tahmin edilebilmesi ve önlenmesi bakımından çeşitli faktörler ön plana çıkmaktadır (168).Bu bağlamda hastaların preoperatif nutrisyonel ve immünolojik durumuyla ameliyat sonrası dönem arasında ilişkiler araştırılmış ve birçok çalışmada preoperatif nutrisyonel ve immünolojik durumun kanserlerle ilişkili postoperatif sonuçları etkilediği bildirilmiştir. Hasta serum örneklerinden hesaplanan birçok preoperatif prognostik indikatörün kanserlerin belirti, metastaz ve prognozuyla ilişkili olduğunu göstermiştir (18-20).

Preoperatif prognostik göstergeler ile ilgili birçok parametre üzerinde çalışma yapılmış ancak bu parametrelerin yüksek maliyeti, standardizasyonun eksikliği ve yaygın kullanıma uygun olmaması klinik kullanımlarını sınırlandırmıştır. Malignite ve inflamasyon arasındaki yakın ilişki saptandığından beri yapılan çalışmalar enflamasyonun tümör gelişimi, ilerlemesi ve tedaviye yanıtı üzerindeki geniş ve önemli etkilerini göstermiştir(14,15). İnflamasyon organizmaların endojen veya

eksojen olan uyarılara karşı spesifik olmayan savunma mekanizmasıdır. İnflamasyon tümör progresyonunda önemli bir rol oynar. Ayrıca birçok kanser kronik infeksiyon, irritasyon ve inflamasyon skar alanlarından gelişmektedir. Özellikle solid organ tümörleri ve inflamasyon birbiriyle yakından ilişkilidir. İnflamatuar bağırsak hastalığı ve kolorektal kanser, hemokromatozis ve hepatasellüler kanser (100), sjögren sendromu ve lenfoma(101) gibi birçok inflamatuar durum kanser gelişimi riskini artırabilmektedir. Ayrıca sistemik inflamasyon kanser gelişimi haricinde kanser kaşeksisi, kötü prognoz ve sağkalım ile ilişkilendirilmiştir.

Kanserde doku hipoksisi, doku hasarı ve nekroza sekonder olarak inflamasyon artmaktadır. İnflamasyon; sitokinler, kemokinler, CRP'nin salgılanması ve nötrofilinin indüksiyonu da dahil olmak üzere inflamatuar mediyatörlerin üretimi yoluyla tümör çoğalması, sağkalım, anjiogenez ve metastazı hızlandırmaktadır (102).

İnflamatuar yanıttan nötrofil, makrofaj ve dentritik hücreler sorumlu olmakla birlikte kan dolaşımında en sık rastlanan lökosit alt grubunu nötrofiller oluşturmaktadır. Lökositlerin salgıladıkları sitokinler, kemokinler ve biyobelirteçler ile tümöral proliferasyon veya inhibisyonu belirlediğini gösteren çalışmalar bulunmaktadır (102).

Lenfositler tümör hücrelerinin çoğalmasını ve migrasyonunu inhibe ederek tümör savunmasında önemli bir role sahiptir (103,104). Özellikle CD8 (+) T lenfositleri sitotoksik aktiviteye sahip olup tümöral büyümeyi kontrol edebilir ve tümör hücrelerinin apoptozunu indükleyebilir. Bununla birlikte, dolaşımda artmış nötrofillerin, lenfosit veya natural killer (NK) hücrelerin sitolitik aktivitesini etkilediği, ayrıca T hücresi çoğalmasını baskıladığı gösterilmiştir (105). Dolayısıyla tümör mikroçevresindeki nötrofiller tümör progresyonunu, angiyogenezi ve metastazı hızlandırırken, lenfositler ise tümöral büyümeyi inhibe ederek etki gösterir.

Alveolar ekinokok hastalığı da şiddetli enflamasyonla seyreden bir hastalıktır ve bütün evrelerinde, enflamatuar sürecin önemli bir rol oynadığı bilinmektedir (1,3). Hastalık sadece enflamatuvar yanıtı uyandırmakla kalmaz bazen de enflamatuvar yanıt tıpkı kanserlerde olduğu gibi hastalığın ilerlemesine ve hatta gerilemesine neden olur

(abortif form hastalık). Birçok çalışmada NLO, TLO ve PBI gibi inflamatuar faktörlerin çeşitli kanser türlerinin prognozunda etkili olduğu bildirilmiştir (18-20). Periferik kanda en çok bakılan parametrelerden platelet, nötrofil ve lenfosit değerleri ucuz ve rutin kullanıma uygun olup en çok bakılan enflamasyon belirteçleridir. Bu çalışmamızdaki temel amaç NLO, PLO ve PBİ gibi inflamatuvar indekslerin, kanserlerde olduğu gibi enflamatuar sistemi uyaran , invazyon veya uzak metastaz yapabilen alveolar enfeksiyonununa bağlı karaciğer rezeksiyonu yapılan hastalarda postoperatif dönemdeki komplikasyon ve mortalitenin üzerine etkisini tespit etmektir. Bu faktörlerin tespiti klinisyenlerin cerrahi rezeksiyon için bireysel risk-fayda oranlarına dayanarak rezeksiyon için hastaları daha iyi seçmelerine olanak sağlayacaktır.

Literatürdeki birçok çalışmada, nötrofil lenfosit oranının (NLO) çeşitli tümörler için prognostik olduğu bulunmuştur (169). NLO'nun özofagus kanseri, mide kanseri, hepatoselüler kanser, renal hücreli kanser, kolorektal kanser gibi birçok kanser türünde anlamlı prognostik faktör olduğu bilinmektedir(157, 170). Bu çalışmada da preoperatif dönemde nötrofil ve lenfosit ilişkisi incelendiğinde aralarında negatif yönlü yüksek ilişki saptanmış, yani biri artarken diğerinin azaldığı gözlenmiştir. Diğer bir deyişle NLO indeksinin ameliyat öncesi dönemde ters yönlü nötrofil ve lenfosit ilişkisiyle takibinin prognostik veriler sunabileceği görülmüştür. Literatürde ise 440 karaciğer metastatik kolorektal kanserli hastayı retrospektif olarak değerlendiren bir çalışmada karaciğer metastazı için opere edilen hastalar içinde NLO'su yüksek olanlarda nüksetme ve ölüm riskinin arttığı gözlenmiştir (14). Yine literatürde sistemik bir enflamatuar yanıtın laboratuar belirleyicileri, NLO' larının farklı kanser popülasyonlarında prognostik ve prediktif belirteçler olarak cerrahi hastalarda kullanımları için en iyi kanıt oldukları belirtilmektedir(171). Başka bir çalışmada ise nötrofilinin, kanserde birinci basamak oksaliplatin bazlı kemoterapi alan hastalarda olumsuz prognostik bir faktör olduğu vurgulanmaktadır(172). NLO' nun kemoterapi sonrası normalize edilen hastalarda, başlangıçta NLO düşük olan hastalarda benzer şekilde 1, 3 ve 5 yıllık sağkalımı önemli ölçüde iyileştirdiği bir başka çalışmayla kanıtlanmıştır(27). Tüm bu çalışmalar ve veriler bağlamında, NLO'nun, kemoterapiye erken yanıt ve prognozun izlenmesinde hazır ve kullanışlı bir biyobelirteç olabileceği

söylenebilir(173). Bizim çalışmamızda literatür ile uyumlu olarak postoperatif dönemdeki lenfosit ve NLO ile komplikasyonlar arasında anlamlı bir ilişki olduğu görülmüştür.

Nötrofil ve PBİ ilişkisinde karşılaşılabilen nötropeni, Dünya Sağlık Örgütü'ne göre mutlak nötrofil sayısının 2.000/mm3 'ün altında olması halinde ortaya çıkar(174, 175). Nötropeni genel olarak periferik kanda mutlak nötrofil sayısının azalması olarak bilinir (176). Buna göre bu değer aralığındaki hastalarda beslenme indeksi değerleri cerrahi öncesi ve sonrası dönem için etkin takip gerektirir. Kanser hastalarının prognozlarının öngörülmesinde birçok beslenme ve immünolojik parametre tanımlanmıştır (177). Bunlar arasında PNI (prognostik beslenme indeksi); etkinliği, basitliği ve klinik çalışma için uygun olması nedeniyle yaygın olarak kullanılmaktadır. Diğer bir ifadeyle PNI, preoperatif besleme durumu değerlendirmek ve malignitesi olan hastalarda cerrahi riski tahmin etmek için kullanılmaktadır (178). Bu araştırma kapsamında ameliyat öncesi dönem için nötrofil ve beslenme indeksi değerlerinin ilişkisi araştırıldığında aralarında negatif yönlü ilişki saptanmış, biri artarken diğerinin azaldığı görülmüştür. Diğer bir deyişle ameliyat öncesi dönemde ters yönlü nötrofil ve beslenme indeksi ilişkisi takibinin prognostik veriler sunabileceği görülmüştür. Bu aşamada cerrahi öncesi döneme ait çalışma bulgularının nötrofil ve beslenme indeksi arasındaki negatif ilişki saptaması literatürle örtüşmektedir (38). Zira hastalar hastaneye yattığı dönemlerde uygulanan tedavilerin yoğunluğu nedeni ile hassaslaşmakta, bağışıklık sistemleri baskılandığı için enfeksiyona oldukça yatkın olmaktadırlar. Bu nedenle enfeksiyon gelişme riskini azaltmak için hastaya nötropenik diyet uygulanarak, beslenme indeksi değerleri denetlenmekte, nötrofil seviyesi kontrol altında tutulabilmektedir.

Toplam lenfosit sayısı ve serum albümin seviyelerinin laboratuar değerlendirmesine dayanarak hesaplanan ve konakçı immünolojisi ile beslenme durumunu yansıtan PNI, periferik kandaki serum albümin konsantrasyonu ve lenfosit sayısı gibi sadece iki faktöre dayanılarak hesaplanmakta; bu göstergenin öncelikli olarak beslenme indeksi ve cerrahi riskte prognostik olduğu ifade edilmektedir(165, 179). PBI'nın klinik kullanımını araştıran daha önceki çalışmalar özefagus squamoz hücreli karsinom (180), mide kanseri (181) ve kolorektal kanserli hastalarda

postoperatif komplikasyonların ve ortalama sağ kalımın yararlı bir göstergesi olduğunu bulmuşlardır (163). Tokunaga ve ark. yapmış oldukları bir çalışmada primer tümör rezeksiyonu yapılan 556 kolorektal kanserli (KRK) hastada; 85 hastada postoperatif şiddetli komplikasyon gelişmiş ve komplikasyon görülen hastaların, olmayanlara göre daha düşük PNI'ye sahip oldukları gösterilmiştir. Yine aynı çalışmada her evrede düşük PNI grubunda 5 yıllık sağkalım %66.3, yüksek PNI grubunda %92.0 olarak bulunmuştur (182). Bizim çalışmamızda preoperatif ve postoperatif beslenme indekslerinin, postoperatif komplikasyonlar ve genel sağkalım ile arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamamıştır ($p>0,005$).

İndeks kullanımı, parametreleri tek tek değerlendirmekten daha pratiktir ve hastalıkla ilişkisine göre kesim değerler belirlenerek hastalık şiddetiyle ilgili güvenilir bilgiler verebilir. NLO ile sağkalım arasında birçok hasta grubunda çalışma yapılmasına rağmen PLO ile yapılan çalışmalar kısıtlıdır. Genellikle yapılan çalışmalarda NLO ile kombine edilmektedir. Platelet lenfosit oranı (PLO) ve lenfositler sistemik inflamatuvar hastalıkların prognozuyla korelasyon gösteren ucuz ve kolay hesaplanabilir indekslerdir. Özellikle inflamatuvar, ve kanser hastalıklarında kullanılabilirlikleri keşfedilmiştir (183, 184). İmmunolojik ve inflamatuvar olaylarda önemli rol oynadığı bilinmektedir (185). Lenfositler gibi trombositlerinde inflamasyonun başlangıcındaki sitokinlerin salgısını artırdığı ve artan sitokinler yeni nötrofil ve trombosit sentezini artırarak inflamasyonun artışına katkı sağladığı bulunmuştur (186, 187). Artmış PLO, tümöral immünmodülasyon ve angiyogenezisin sonucu trombosit artışına bağlı olabilir (113). Trombositler; trombosit kaynaklı büyüme faktörü (PDGF), PF4, TGF-β, vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEGF) ve trombospondin-1 gibi bazı büyüme faktörleri salgılarlar. (114,115) Bu sayede tümöral migrasyona ve proliferasyona katkıda bulunabilirler.

Literatürde Lim ve ark.' nin, Fransa'da yürüttükleri bir çalışmada hepatosellüler kanserin ameliyattan önceki dönem olarak 3 ay içerisindeki ölüm veya ameliyattan sonraki 1 yıl içinde hastalık nüksünden ölümün, preoperatif öngördürücülerini belirlemeye çalışmışlardır. Araştırmaları nihayetinde 3 aylık mortalite oranını % 18,1 olarak bildirmişler ve yüksek bilirubin düzeyi ve düşük trombosit sayısının 3 aylık mortaliteyi öngördüğünü bulmuşlardır. Ayrıca, bu araştırmacılar, preoperatif portal

ven trombozunun (PVT) varlığının, hastalığın tekrarlanmasından erken ölümü (<1 yıl) öngördüğünü ifade etmişlerdir(188). Son dönem böbrek yetmezliği olan hastalarda inflamasyon göstergesi olarak PLO değerinin NLO değerinden daha anlamlı olduğu vurgulanmıştır(189). Raungkaewmanee ve ark.'nın epitelyal over kanserli hastalarda yaptıkları çalışmada PLO değerinin hastanın yaşam süresinde önemli bir prognostik faktör olduğu ve PLO yüksek olan hastaların yaşam sürelerin daha kısa olduğunu belirtmiştir(190). Bizim çalışmamızda literatürle uyumsuz olarak preoperatif – postoperatif PLO değerlerinin komplikasyon veya mortalite ile arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır.

6. SONUÇ

Cerrahi tedavi uygulanan hastaların 49'unda (%28.5) postoperatif dönemde komplikasyon gözlendi. Preoperatif değerlerin komplikasyonlar üzerindeki etkisi araştırıldığında; nötrofil, lenfosit, trombosit, albümin, NLO, PLO, PBI'nın komplikasyon durumuna göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermediği saptandı ($p>0,05$). Postoperatif değerlerin komplikasyonlar üzerindeki etkisi araştırıldığında; lenfosit ve NLO 'nun istatistiksel olarak anlamlı farklılık gösterdiği ve komplikasyon gözlenen grupta daha yüksek olduğu saptandı ($p<0,05$). Nötrofil, albümin, trombosit, TLO ve PBI'nın istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermediği saptandı ($p>0,05$).

Preoperatif ve postoperatif değerler arasındaki fark ile komplikasyonlar arasındaki ilişki incelendiğinde sadece NLO'nun istatistiksel olarak anlamlı olduğu ve komplikasyon görülen hastalarda daha yüksek olduğu saptandı ($p<0,05$).

Yapılan çalışmalarda beslenme ve inflamasyon belirteçlerinin; hem yüksek riskli hastaların belirlenmesinde hem de hastalığın progresyonuna dair fikir sahibi olmada yararlı olduğu gösterilmiştir. Bu parametreler rutin hematolojik ve biyokimyasal veriler kullanılarak hesaplanabilir olması nedeni ile kullanım kolaylığı sağlayabilir. Çalışmamızda AE nedeniyle karaciğer rezeksiyonu yapılan hastalarda, komplikasyon gelişimi ile postoperatif lenfosit ve NLO değerlerinin yüksekliği anlamlı olarak ilişkili bulunmuştur. Bu değerlerin yüksekliği postoperatif dönemde komplikasyonlar açısından uyarıcı olabilir ve cerrahi rezeksiyon için risk-fayda oranlarının değerlendirilmesinde hasta seçimine katkıda bulunabilir. Malign endikasyonlar nedeniyle yapılan rezeksiyonlarda; postoperatif komplikasyon ve sağ kalımla anlamlı olarak ilişkilendirilen preoperatif beslenme düzeyi, alveolar ekinokok nedeniyle yapılan rezeksiyonlar arasında anlamlı ilişki bulunamamıştır.

Bu çalışmada elde edilen sonuçlar göre özellikle malignitelerde preoperatif beslenme indeksi ve diğer inflamatuvar parametrelerle görülen ilişkilerin HAE olan hasta grubunda gözlenmediği tespit edilmiştir. Buna göre HAE olan hastaların ameliyat sonrası sonuçlarının tümör cerrahisi yapılan hastalara göre daha iyi olduğu

ve teknik olarak rezeksiyon yapılabilen olgularda sonuçların daha iyi olması beklenmektedir. Bu çalışma literatürde sunulan diğer serilere göre daha cesaret verici sonuçlar içermektedir.

7. KAYNAKLAR

1. Craig P, Pawłowski Z. Cestode zoonoses: echinococcosis and cysticercosis: an emergent and global problem: IOS press; 2002.
2. D'Alessandro AJAt. Polycystic echinococcosis in tropical America: Echinococcus vogeli and E. oligarthrus. 1997;67(1-2):43-65.
3. Eckert J, Gemmell M, Meslin Fo-X, Pawlowski Z, Organization WH. WHO/OIE manual on echinococcosis in humans and animals: a public health problem of global concern. 2001.
4. McManus D, Thompson RJP. Molecular epidemiology of cystic echinococcosis. 2003;127(S1):S37-S51.
5. Thompson RA, McManus DPJTiP. Towards a taxonomic revision of the genus Echinococcus. 2002;18(10):452-7.
6. Eckert J, Deplazes P, Kern P, Palmer S, Soulsby L, Torgerson P, et al. Alveolar echinococcosis (Echinococcus multilocularis) and neotropical forms of echinococcosis (Echinococcus vogeli and Echinococcus oligarthrus). 2011:669-99.
7. Eckert J, Deplazes P. Biological, epidemiological, and clinical aspects of echinococcosis, a zoonosis of increasing concern. Clinical microbiology reviews. 2004;17(1):107-35.
8. Craig PS, Li T, Qiu J, Zhen R, Wang Q, Giraudoux P, et al. Echinococcoses and Tibetan communities. Emerging infectious diseases. 2008;14(10):1674.
9. McManus D. Zhang w, Li J, Bartley PB. Echinococcosis Lancet. 2003;362:1295-304.
10. Emre A, Özden I, Bilge O, Arıcı C, Alper A, Ökten A, et al. Alveolar echinococcosis in turkey. Digestive surgery. 2003;20(4):301-5.
11. Thompson R. The biology of Echinococcus and hydatid disease1986.
12. Hildreth M, Sriram S, Gottstein B, Wilson M, Schantz PJJoP. Failure to identify alveolar echinococcosis in trappers from South Dakota in spite of high prevalence of Echinococcus multilocularis in wild canids. 2000;86(1):75-8.

13. Doi R, Nakao M, Inaoka T, OHNISHI K, KUTSUMI H, ARAKAWA K, et al. Epidemiology of multilocular echinococcosis in Hokkaido.(1) A sero-epidemiological study of hunters. 1987;34:357-65.
14. Eckert J, Deplazes PJPt. Alveolar echinococcosis in humans: the current situation in Central Europe and the need for countermeasures. 1999;15(8):315-9.
15. Schweiger A, Ammann RW, Candinas D, Clavien P-A, Eckert J, Gottstein B, et al. Human alveolar echinococcosis after fox population increase, Switzerland. 2007;13(6):878.
16. Ricard-Blum S, Bresson-Hadni S, Guerret S, Grenard P, Volle P, Risteli L, et al. Mechanism of collagen network stabilization in human irreversible granulomatous liver fibrosis. 1996;111(1):172-82.
17. Grenard P, Bresson-Hadni S, El Alaoui Sd, Chevallier M, Vuitton DA, Ricard-Blum SJJoh. Transglutaminase-mediated cross-linking is involved in the stabilization of extracellular matrix in human liver fibrosis. 2001;35(3):367-75.
18. Vuitton DA, Guerret-Stocker S, Carbillet J-P, Mantion G, Miguet J-P, Grimaud J-AJZfP. Collagen immunotyping of the hepatic fibrosis in human alveolar echinococcosis. 1986;72(1):97-104.
19. Gottstein B, Hemphill AJCi. Immunopathology of echinococcosis. 1997;66:177-208.
20. Emery I, Leclerc C, Sengphommachanh K, Vuitton DA, Liance MJPi. In vivo treatment with recombinant IL-12 protects C57BL/6J mice against secondary alveolar echinococcosis. 1998;20(2):81-91.
21. Liance M, Ricard-Blum S, Emery I, Houin R, Vuitton DJP. Echinococcus multilocularis infection in mice: in vivo treatment with a low dose of IFN-γ decreases metacestode growth and liver fibrogenesis. 1998;5(3):231-7.
22. Sturm D, Menzel J, Gottstein B, Kern PJI, immunity. Interleukin-5 is the predominant cytokine produced by peripheral blood mononuclear cells in alveolar echinococcosis. 1995;63(5):1688-97.
23. Godot V, Harraga S, Deschaseaux M, Bresson-Hadni S, Gottstein B, Emilie D, et al. Increased basal production of interleukin-10 by peripheral blood mononuclear cells in human alveolar echinococcosis. 1997;8(4):401-8.

24. Godot V, Harraga S, Beurton I, Deschaseaux M, Sarciron E, Gottstein B, et al. Resistance/susceptibility to Echinococcus multilocularis infection and cytokine profile in humans. I. Comparison of patients with progressive and abortive lesions. 2000;121(3):484-90.
25. Godot V, Harraga S, Beurton I, Tiberghien P, Sarciron E, Gottstein B, et al. Resistance/susceptibility to Echinococcus multilocularis infection and cytokine profile in humans. II. Influence of the HLA B8, DR3, DQ2 haplotype. 2000;121(3):491-8.
26. Gottstein BJPr. Echinococcus multilocularis: antigenic variance between different parasite isolates. 1991;77(4):359-61.
27. Bretagne S, Assouline B, Vidaud D, Houin R, Vidaud MJEP. Echinococcus multilocularis: microsatellite polymorphism in U1 snRNA genes. 1996;82(3):324-8.
28. Rakha N, Dixon J, Carter S, Craig P, Jenkins P, Folkard SJI. Echinococcus multilocularis antigens modify accessory cell function of macrophages. 1991;74(4):652.
29. Vuitton D, Bresson-Hadni S, Laroche L, Kaiserlian D, Guerret-Stocker S, Bresson J, et al. Cellular immune response in Echinococcus multilocularis infection in humans. II. Natural killer cell activity and cell subpopulations in the blood and in the periparasitic granuloma of patients with alveolar echinococcosis. 1989;78(1):67.
30. Frosch PM, Frosch M, Pfister T, Schaad V, Bitter-Suermann DJM, parasitology b. Cloning and characterisation of an immunodominant major surface antigen of Echinococcus multilocularis. 1991;48(2):121-30.
31. Deplazes P, Eckert J. Veterinary aspects of alveolar echinococcosis—a zoonosis of public health significance. Veterinary parasitology. 2001;98(1-3):65-87.
32. Ammann R. Parasitic diseases of the liver and intestines-Echinococcus. Gastroenterol Clin North Am. 1996;25:655-89.
33. Suzuki Y, Fujimoto Y, Hosoki Y, Suzuki M, Inoue M, Sakurai S, et al. Usefulness of contrast-enhanced wide-band Doppler ultrasonograpy to diagnose alveolar echinococcosis of the liver and evaluate the effect of the treatment. European journal of radiology. 2003;48(3):305-11.

34. Kern P, Bardonnet K, Renner E, Auer H, Pawlowski Z, Ammann RW, et al. European echinococcosis registry: human alveolar echinococcosis, Europe, 1982-2000. Emerging infectious diseases. 2003;9(3):343-9.
35. Kern P, Bardonnet K, Renner E, Auer H, Pawlowski Z, Ammann RW, et al. European echinococcosis registry: human alveolar echinococcosis, Europe, 1982–2000. Emerging infectious diseases. 2003;9(3):343.
36. Kern P, Ammon A, Kron M, Sinn G, Sander S, Petersen LR, et al. Risk factors for alveolar echinococcosis in humans. Emerging infectious diseases. 2004;10(12):2088.
37. Ammann R, Hoffmann A, Eckert J. Swiss study of chemotherapy of alveolar echinococcosis--review of a 20-year clinical research project. Schweizerische medizinische Wochenschrift. 1999;129(8):323-32.
38. Sezgin O, Altintas E, Saritas Ü, Sahin B. Hepatic alveolar echinococcosis: clinical and radiologic features and endoscopic management. Journal of Clinical gastroenterology. 2005;39(2):160-7.
39. Czermak BV, Unsinn KM, Gotwald T, Waldenberger P, Freund MC, Bale RJ, et al. Echinococcus multilocularis revisited. American Journal of Roentgenology. 2001;176(5):1207-12.
40. Kratzer W, Reuter S, Hirschbuehl K, Ehrhardt A, Mason R, Haenle M, et al. Comparison of contrast-enhanced power Doppler ultrasound (Levovist) and computed tomography in alveolar echinococcosis. Abdominal imaging. 2005;30(3):286-90.
41. Reuter S, Nüssle K, Kolokythas O, Haug U, Rieber A, Kern P, et al. Alveolar liver echinococcosis: a comparative study of three imaging techniques. Infection. 2001;29(3):119-25.
42. Polat KY, Balik AA, Celebi F. Hepatic alveolar echinococcosis: clinical report from an endemic region. Canadian journal of surgery. 2002;45(6):415.
43. Gottstein B, Jacquier P, Bresson-Hadni S, Eckert JJJoCM. Improved primary immunodiagnosis of alveolar echinococcosis in humans by an enzyme-linked immunosorbent assay using the Em2plus antigen. 1993;31(2):373-6.
44. Elias D, Desruennes E, Lasser PJBjos. Prolonged intermittent clamping of the portal triad during hepatectomy. 1991;78(1):42-4.

45. Bakanliği S, Kirdar DL. Omeprazol, Lansoprazol Ve Pantoprazolun Karaciğer Rejenerasyonu Üzerine Etkilerinin Karşilaştirilmasi (Deneysel Çalişma).
46. Vauthey J-N, Pawlik TM, Ribero D, Wu T-T, Zorzi D, Hoff PM, et al. Chemotherapy regimen predicts steatohepatitis and an increase in 90-day mortality after surgery for hepatic colorectal metastases. 2006;24(13):2065-72.
47. Gold JS, Are C, Kornprat P, Jarnagin WR, Gönen M, Fong Y, et al. Increased use of parenchymal-sparing surgery for bilateral liver metastases from colorectal cancer is associated with improved mortality without change in oncologic outcome: trends in treatment over time in 440 patients. 2008;247(1):109-17.
48. Yasemin Ö, Kiliç ZMY, Parlak E, Kaçar S, Turhan N, Şaşmaz N, et al. Hepatik Echinococcus multilocularis (alveolaris), olgu sunumu ve literatürün gözden geçirilmesi. Akademik Gastroenteroloji Dergisi. 2008;7(2):106-10.
49. Sato N, Namieno T, Furuya K, Takahashi H, Yamashita K, Uchino J, et al. Contribution of mass screening system to resectability of hepatic lesions involvingEchinococcus multilocularis. Journal of gastroenterology. 1997;32(3):351-4.
50. Atanasov G, Benckert C, Thelen A, Tappe D, Frosch M, Teichmann D, et al. Alveolar echinococcosis-spreading disease challenging clinicians: a case report and literature review. World Journal of Gastroenterology: WJG. 2013;19(26):4257.
51. Karenovics W, Azagury DE, Groebli Y. Isolated alveolar echinococcosis of the spleen–clinical presentation and management review. Swiss Med Wkly. 2008;138:689-90.
52. Ishizu H, Uchino J, Sato N, Aoki S, Suzuki K, Kuribayashi H. Effect of albendazole on recurrent and residual alveolar echinococcosis of the liver after surgery. Hepatology. 1997;25(3):528-31.
53. Vuitton DA, Azizi A, Richou C, Vuitton L, Blagosklonov O, Delabrousse E, et al. Current interventional strategy for the treatment of hepatic alveolar echinococcosis. Expert Rev Anti Infect Ther. 2016;14(12):1179-94.
54. Buttenschoen K, Kern P, Reuter S, Barth TF. Hepatic infestation of Echinococcus multilocularis with extension to regional lymph nodes. Langenbeck's archives of surgery. 2009;394(4):699-704.

55. Kern P, Wen H, Sato N, Vuitton DA, Gruener B, Shao Y, et al. WHO classification of alveolar echinococcosis: principles and application. 2006;55:S283-S7.
56. Li W, Wu H. Multiorgan resection with inferior vena cava reconstruction for hepatic alveolar echinococcosis: A case report and literature review. Medicine. 2016;95(23).
57. Koroglu M, Akhan O, Gelen MT, Koroglu BK, Yildiz H, Kerman G, et al. Complete resolution of an alveolar echinococcosis liver lesion following percutaneous treatment. Cardiovascular and interventional radiology. 2006;29(3):473-8.
58. Kinoshita H, Sakai K, Hirohashi K, Igawa S, Yamasaki O, Kubo SJWjos. Preoperative portal vein embolization for hepatocellular carcinoma. 1986;10(5):803-8.
59. Makuuchi M, Thai BL, Takayasu K, Takayama T, Kosuge T, Gunven P, et al. Preoperative portal embolization to increase safety of major hepatectomy for hilar bile duct carcinoma: a preliminary report. 1990;107(5):521-7.
60. Kubota K, Makuuchi M, Kusaka K, Kobayashi T, Miki K, Hasegawa K, et al. Measurement of liver volume and hepatic functional reserve as a guide to decision-making in resectional surgery for hepatic tumors. 1997;26(5):1176-81.
61. Adam R, Miller R, Pitombo M, Wicherts DA, de Haas RJ, Bitsakou G, et al. Two-stage hepatectomy approach for initially unresectable colorectal hepatic metastases. 2007;16(3):525-36.
62. Bengisun U, Tunç G, Kesenci M, Kuzu I, Demirci S, Aliç B. Surgical treatment of advanced alveolar hydatid disease of the liver: a report of five cases. Surgery today. 1997;27(3):261-5.
63. Gillet M, Mantion G, Landecy G. [Hepatic transplantation: a new procedure in the treatment of hepatic alveolar echinococcosis]. Rev Med Suisse Romande. 1989;109(2):97-8.
64. Hu H, Huang B, Zhao J, Wang W, Guo Q, Ma Y. REMOVED: Liver autotransplantation and retrohepatic vena cava reconstruction for alveolar echinococcosis. Journal of Surgical Research. 2017;210:169-76.

65. Aydinli B, Ozturk G, Arslan S, Kantarci M, Tan O, Ahıskalioglu A, et al. Liver transplantation for alveolar echinococcosis in an endemic region. Liver Transplantation. 2015;21(8):1096-102.
66. Bresson-Hadni S, Koch S, Miguet J-P, Gillet M, Mantion G-A, Heyd B, et al. Indications and results of liver transplantation for Echinococcus alveolar infection: an overview. Langenbeck's archives of surgery. 2003;388(4):231-8.
67. Brunetti E, Kern P, Vuitton DA. Expert consensus for the diagnosis and treatment of cystic and alveolar echinococcosis in humans. Acta tropica. 2010;114(1):1-16.
68. Koch S, Bresson-Hadni S, Miguet J-P, Crumbach J-P, Gillet M, Mantion G-A, et al. Experience of liver transplantation for incurable alveolar echinococcosis: a 45-case European collaborative report. Transplantation. 2003;75(6):856-63.
69. Bresson-Hadni S, Blagosklonov O, Knapp J, Grenouillet F, Sako Y, Delabrousse E, et al. Should possible recurrence of disease contraindicate liver transplantation in patients with end-stage alveolar echinococcosis? A 20-year follow-up study. Liver Transplantation. 2011;17(7):855-65.
70. Sulima M, Wołyniec W, Oładakowska-Jedynak U, Patkowski W, Wasielak N, Witczak-Malinowska K, et al., editors. Liver transplantation for incurable alveolar echinococcosis: an analysis of patients hospitalized in department of tropical and parasitic diseases in gdynia. Transplantation proceedings; 2016: Elsevier.
71. Ozdemir F, Ince V, Barut B, Onur A, Kayaalp C, Yilmaz S. Living donor liver transplantation for Echinococcus Alveolaris: single-center experience. Liver Transplantation. 2015;21(8):1091-5.
72. Bresson-Hadni S, Koch S, Beurton I, Vuitton DA, Bartholomot B, Hrusovsky S, et al. Primary disease recurrence after liver transplantation for alveolar echinococcosis: Long-term evaluation in 15 patients. Hepatology. 1999;30(4):857-64.
73. Ammann R. Chemotherapy alone or as adjuvant treatment to surgery for alveolar and cystic echinococcosis. Der Chirurg; Zeitschrift fur alle Gebiete der operativen Medizen. 2000;71(1):9-15.

74. Stettler M, Fink R, Walker M, Gottstein B, Geary TG, Rossignol JF, et al. In vitro parasiticidal effect of nitazoxanide against Echinococcus multilocularis metacestodes. Antimicrobial Agents and Chemotherapy. 2003;47(2):467-74.
75. Weimann A, Braga M, Carli F, Higashiguchi T, Hübner M, Klek S, et al. ESPEN guideline: Clinical nutrition in surgery. 2017;36(3):623-50.
76. Sungurtekin H, Sungurtekin U, Balci C, Zencir M, Erdem EJJotACoN. The influence of nutritional status on complications after major intraabdominal surgery. 2004;23(3):227-32.
77. Dempsey D, Mullen J, Buzby GJTAjocn. The link between nutritional status and clinical outcome: can nutritional intervention modify it? 1988;47(2):352-6.
78. Evans DC, Martindale RG, Kiraly LN, Jones CMJNiCP. Nutrition optimization prior to surgery. 2014;29(1):10-21.
79. Bozzetti FJN. Rationale and indications for preoperative feeding of malnourished surgical cancer patients. 2002;18:953-9.
80. Allred CRG, Voss AC, Finn SC, McCAMISH MAJJotADA. Malnutrition and clinical outcomes: the case for medical nutrition therapy. 1996;96(4):361-9.
81. Pichard C, Kyle UG, Morabia A, Perrier A, Vermeulen B, Unger PJTAjocn. Nutritional assessment: lean body mass depletion at hospital admission is associated with an increased length of stay. 2004;79(4):613-8.
82. Gustafsson UO, Oppelstrup H, Thorell A, Nygren J, Ljungqvist OJWjos. Adherence to the ERAS protocol is associated with 5-year survival after colorectal cancer surgery: a retrospective cohort study. 2016;40(7):1741-7.
83. Toh SY, Zarshenas N, Jorgensen JJN. Prevalence of nutrient deficiencies in bariatric patients. 2009;25(11-12):1150-6.
84. Tsai SJNiCP. Importance of lean body mass in the oncologic patient. 2012;27(5):593-8.
85. Reddy SK, Barbas AS, Turley RS, Steel JL, Tsung A, Marsh JW, et al. A standard definition of major hepatectomy: resection of four or more liver segments. 2011;13(7):494-502.
86. Ciuni R, Biondi A, Grosso G, Nunnari G, Panascia E, Randisi L, et al. Nutritional aspects in patient undergoing liver resection. 2011;63(4):249-52.

87. Fan S-T, Lo C-M, Lai E, Chu K-M, Liu C-L, Wong JJNEJoM. Perioperative nutritional support in patients undergoing hepatectomy for hepatocellular carcinoma. 1994;331(23):1547-52.
88. Van Den Broek MA, Olde Damink SW, Dejong CH, Lang H, Malagó M, Jalan R, et al. Liver failure after partial hepatic resection: definition, pathophysiology, risk factors and treatment. 2008;28(6):767-80.
89. Haga Y, Miyanari N, Takahashi T, Koike S, Kobayashi R, Mizusawa H, et al. Risk factors for catheter-related bloodstream infections in adult hospitalized patients—multicenter cohort study. Scandinavian journal of infectious diseases. 2013;45(10):773-9.
90. Newman N, Issa A, Greenberg D, Kapelushnik J, Cohen Z, Leibovitz E. Central venous catheter-associated bloodstream infections. Pediatric blood & cancer. 2012;59(2):410-4.
91. Vladov N, Lukanova T, Takorov I, Mutafchiyski V, Vasilevski I, Sergeev S, et al. Single centre experience with surgical treatment of hilar cholangiocarcinoma. Chirurgia (Bucur). 2013;108(3):299-303.
92. Yang T, Zhang J, Lu J-H, Yang G-S, Wu M-C, Yu W-F. Risk factors influencing postoperative outcomes of major hepatic resection of hepatocellular carcinoma for patients with underlying liver diseases. World journal of surgery. 2011;35(9):2073.
93. Shiba H, Ishii Y, Ishida Y, Wakiyama S, Sakamoto T, Ito R, et al. Assessment of blood-products use as predictor of pulmonary complications and surgical-site infection after hepatectomy for hepatocellular carcinoma. Journal of Hepato-Biliary-Pancreatic Surgery. 2009;16(1):69-74.
94. Garwood RA, Sawyer RG, Thompson L, Adams RB. Infectious complications after hepatic resection. The American Surgeon. 2004;70(9):787.
95. Tsujita E, Yamashita Y-i, Takeishi K, Matsuyama A, Tsutsui S-i, Matsuda H, et al. Subcuticular absorbable suture with subcutaneous drainage system prevents incisional SSI after hepatectomy for hepatocellular carcinoma. World journal of surgery. 2012;36(7):1651-6.

96. Harimoto N, Shirabe K, Abe T, Yukaya T, Tsujita E, Gion T, et al. Prospective randomized controlled trial investigating the type of sutures used during hepatectomy. World Journal of Gastroenterology: WJG. 2011;17(18):2338.
97. Li G-Q, Zhang F, Lu H, Lu L, Li X-C, Wang X-H, et al. Drainage by urostomy bag after blockage of abdominal drain in patients with cirrhosis undergoing hepatectomy. Hepatobiliary & Pancreatic Diseases International. 2013;12(1):99-102.
98. Di Carlo I, Toro A. Correct indication for surgery can prevent postoperative ascites in cirrhotic patients affected by hepatocellular carcinoma. World journal of surgery. 2012;36(7):1719-20.
99. Wei M, Qian H, Qiu H, Wu J, Li Y, Zhou G, et al. A scoring system to predict ascites after hepatectomy for hepatocellular carcinoma. Zhonghua wai ke za zhi [Chinese journal of surgery]. 2010;48(20):1534-8.
100. Xing X, Li H, Liu W, Xia S, Chen X. Etiological factors for subphrenic infection after hepatectomy for patients with hepatic malignancy. Hepatobiliary & pancreatic diseases international: HBPD INT. 2004;3(3):402-5.
101. Xing X, Chen X. A retrospective study of high risk factors for subphrenic infection after hepatectomy. Acta Universitatis Medicinae Tongji. 1993;22(6):442-4.
102. Shimada M, Matsumata T, Akazawa K, Kamakura T, Itasaka H, Sugimachi K, et al. Estimation of risk of major complications after hepatic resection. Am J Surg. 1994;167(4):399-403.
103. Benzoni E, Cojutti A, Lorenzin D, Adani GL, Baccarani U, Favero A, et al. Liver resective surgery: a multivariate analysis of postoperative outcome and complication. Langenbecks Arch Surg. 2007;392(1):45-54.
104. Benzoni E, Lorenzin D, Baccarani U, Adani GL, Favero A, Cojutti A, et al. Resective surgery for liver tumor: a multivariate analysis of causes and risk factors linked to postoperative complications. Hepatobiliary Pancreat Dis Int. 2006;5(4):526-33.
105. Frilling A, Stavrou GA, Mischinger HJ, de Hemptinne B, Rokkjaer M, Klempnauer J, et al. Effectiveness of a new carrier-bound fibrin sealant versus

argon beamer as haemostatic agent during liver resection: a randomised prospective trial. Langenbecks Arch Surg. 2005;390(2):114-20.

106. Yang T, Li L, Zhong Q, Lau WY, Zhang H, Huang X, et al. Risk factors of hospital mortality after re-laparotomy for post-hepatectomy hemorrhage. World J Surg. 2013;37(10):2394-401.
107. Yuan FS, Ng SY, Ho KY, Lee SY, Chung AY, Poopalalingam R. Abnormal coagulation profile after hepatic resection: the effect of chronic hepatic disease and implications for epidural analgesia. J Clin Anesth. 2012;24(5):398-403.
108. Lau AW, Chen CC, Wu RS, Poon KS. Hypothermia as a cause of coagulopathy during hepatectomy. Acta Anaesthesiol Taiwan. 2010;48(2):103-6.
109. Silva MA, Muralidharan V, Mirza DF. The management of coagulopathy and blood loss in liver surgery. Semin Hematol. 2004;41(1 Suppl 1):132-9.
110. Siniscalchi A, Begliomini B, De Pietri L, Braglia V, Gazzi M, Masetti M, et al. Increased prothrombin time and platelet counts in living donor right hepatectomy: implications for epidural anesthesia. Liver Transpl. 2004;10(9):1144-9.
111. Sabate A, Dalmau A, Koo M, Aparicio I, Costa M, Contreras L. Coagulopathy management in liver transplantation. Transplant Proc. 2012;44(6):1523-5.
112. Marietta M, Facchini L, Pedrazzi P, Busani S, Torelli G. Pathophysiology of bleeding in surgery. Transplant Proc. 2006;38(3):812-4.
113. Peng Z, Yan S, Zhou X, Xu Z. Hepatic artery angiography and embolization for hemobilia after hepatobiliary surgery. Chin Med J (Engl). 2001;114(8):803-6.
114. Bloechle C, Izbicki JR, Rashed MY, el-Sefi T, Hosch SB, Knoefel WT, et al. Hemobilia: presentation, diagnosis, and management. Am J Gastroenterol. 1994;89(9):1537-40.
115. Yoshida H, Onda M, Tajiri T, Itoh S, Uchida E, Arima Y, et al. Colonic varices ruptured via drainage catheter after extended right hepatectomy. Hepatogastroenterology. 2000;47(33):718-9.
116. Herszenyi L, Mihaly E, Tulassay Z. [Somatostatin and the digestive system. Clinical experiences]. Orv Hetil. 2013;154(39):1535-40.

117. Branicki FJ, Coleman SY, Pritchett CJ, Cheung WL, Tuen H, Fok PJ, et al. Emergency surgical treatment for nonvariceal bleeding of the upper part of the gastrointestinal tract. Surg Gynecol Obstet. 1991;172(2):113-20.
118. Krause U. [Management of upper gastrointestinal bleeding. 8. Surgical treatment of massive hemorrhage from the upper part of the gastrointestinal tract]. Lakartidningen. 1972;69(43):4960-4.
119. Lee CC, Chau GY, Lui WY, Tsay SH, King KL, Loong CC, et al. Risk factors associated with bile leakage after hepatic resection for hepatocellular carcinoma. Hepatogastroenterology. 2005;52(64):1168-71.
120. Yoshioka R, Saiura A, Koga R, Seki M, Kishi Y, Yamamoto J. Predictive factors for bile leakage after hepatectomy: analysis of 505 consecutive patients. World J Surg. 2011;35(8):1898-903.
121. Sadamori H, Yagi T, Matsuda H, Shinoura S, Umeda Y, Fujiwara T. Intractable bile leakage after hepatectomy for hepatocellular carcinoma in 359 recent cases. Dig Surg. 2012;29(2):149-56.
122. Hotta T, Kobayashi Y, Taniguchi K, Johata K, Sahara M, Naka T, et al. Postoperative evaluation of C-tube drainage after hepatectomy. Hepatogastroenterology. 2003;50(50):485-90.
123. Fujimura M, Hirano M, Sato I, Kinoshita T, Yamamoto I, Nishimura K, et al. [The C tube in biliary surgery--its development and clinical application]. Nihon Geka Hokan. 2000;68(3-4):85-122.
124. Kawaguchi Y, Ishizawa T, Masuda K, Sato S, Kaneko J, Aoki T, et al. Hepatobiliary surgery guided by a novel fluorescent imaging technique for visualizing hepatic arteries, bile ducts, and liver cancers on color images. J Am Coll Surg. 2011;212(6):e33-9.
125. Sakaguchi T, Suzuki A, Unno N, Morita Y, Oishi K, Fukumoto K, et al. Bile leak test by indocyanine green fluorescence images after hepatectomy. Am J Surg. 2010;200(1):e19-23.
126. Li SQ, Liang LJ, Peng BG, Lu MD, Lai JM, Li DM. Bile leakage after hepatectomy for hepatolithiasis: risk factors and management. Surgery. 2007;141(3):340-5.

127. Sugiyama M, Izumisato Y, Abe N, Yamaguchi Y, Yamato T, Masaki T, et al. Endoscopic biliary stenting for treatment of bile leakage after hepatic resection. Hepatogastroenterology. 2001;48(42):1579-81.
128. Ribeiro HS, Costa WL, Jr., Diniz AL, Godoy AL, Herman P, Coudry RA, et al. Extended preoperative chemotherapy, extent of liver resection and blood transfusion are predictive factors of liver failure following resection of colorectal liver metastasis. Eur J Surg Oncol. 2013;39(4):380-5.
129. Ren Z, Xu Y, Zhu S. Indocyanine green retention test avoiding liver failure after hepatectomy for hepatolithiasis. Hepatogastroenterology. 2012;59(115):782-4.
130. van den Broek MA, Olde Damink SW, Dejong CH, Lang H, Malago M, Jalan R, et al. Liver failure after partial hepatic resection: definition, pathophysiology, risk factors and treatment. Liver Int. 2008;28(6):767-80.
131. Hammond JS, Guha IN, Beckingham IJ, Lobo DN. Prediction, prevention and management of postresection liver failure. Br J Surg. 2011;98(9):1188-200.
132. Fabrega E, Mieses MA, Teran A, Moraleja I, Casafont F, Crespo J, et al. Etiologies and outcomes of acute liver failure in a spanish community. Int J Hepatol. 2013;2013:928960.
133. Ezzat TM, Dhar DK, Newsome PN, Malago M, Olde Damink SW. Use of hepatocyte and stem cells for treatment of post-resectional liver failure: are we there yet? Liver Int. 2011;31(6):773-84.
134. Tomus C, Iancu C, Bala O, Graur F, Furcea L, Zaharie F, et al. [Liver resection for benign hepatic lesion: mortality, morbidity and risk factors for postoperative complications]. Chirurgia (Bucur). 2009;104(3):275-80.
135. Farid H, O'Connell T. Hepatic resections: changing mortality and morbidity. Am Surg. 1994;60(10):748-52.
136. Qian NS, Liao YH, Cai SW, Raut V, Dong JH. Comprehensive application of modern technologies in precise liver resection. Hepatobiliary Pancreat Dis Int. 2013;12(3):244-50.
137. Takatsuki M, Eguchi S, Yamanouchi K, Tokai H, Hidaka M, Soyama A, et al. Two-surgeon technique using saline-linked electric cautery and ultrasonic surgical aspirator in living donor hepatectomy: its safety and efficacy. Am J Surg. 2009;197(2):e25-7.

138. Percivale A, Griseri G, Gastaldo A, Benasso M, Pellicci R. Microwave assisted liver resection: clinical feasibility study and preliminary results. Minerva Chir. 2012;67(5):415-20.
139. Imura S, Shimada M, Utsunomiya T, Morine Y, Ikemoto T, Mori H, et al. Ultrasound-guided microwave coagulation assists anatomical hepatic resection. Surg Today. 2012;42(1):35-40.
140. Christian DJ, Khithani A, Jeyarajah DR. Making liver transection even safer: a novel use of microwave technology. Am Surg. 2011;77(4):417-21.
141. Strasberg SM, Drebin JA, Linehan D. Use of a bipolar vessel-sealing device for parenchymal transection during liver surgery. J Gastrointest Surg. 2002;6(4):569-74.
142. Smyrniotis V, Kostopanagiotou G, Theodoraki K, Tsantoulas D, Contis JC. The role of central venous pressure and type of vascular control in blood loss during major liver resections. Am J Surg. 2004;187(3):398-402.
143. Wang WD, Liang LJ, Huang XQ, Yin XY. Low central venous pressure reduces blood loss in hepatectomy. World J Gastroenterol. 2006;12(6):935-9.
144. Jawan B, Cheng YF, Tseng CC, Chen YS, Wang CC, Huang TL, et al. Effect of autologous blood donation on the central venous pressure, blood loss and blood transfusion during living donor left hepatectomy. World J Gastroenterol. 2005;11(27):4233-6.
145. Pringle JH. V. Notes on the Arrest of Hepatic Hemorrhage Due to Trauma. Ann Surg. 1908;48(4):541-9.
146. Jin S, Dai CL. Hepatic blood inflow occlusion without hemihepatic artery control in treatment of hepatocellular carcinoma. World J Gastroenterol. 2010;16(46):5895-900.
147. Liu DL, Jeppsson B, Hakansson CH, Odselius R. Multiple-system organ damage resulting from prolonged hepatic inflow interruption. Arch Surg. 1996;131(4):442-7.
148. Castaing D, Garden OJ, Bismuth H. Segmental liver resection using ultrasound-guided selective portal venous occlusion. Ann Surg. 1989;210(1):20-3.

149. Huguet C, Nordlinger B, Bloch P, Conard J. Tolerance of the human liver to prolonged normothermic ischemia. A biological study of 20 patients submitted to extensive hepatectomy. Arch Surg. 1978;113(12):1448-51.
150. Rahbari NN, Garden OJ, Padbury R, Brooke-Smith M, Crawford M, Adam R, et al. Posthepatectomy liver failure: a definition and grading by the International Study Group of Liver Surgery (ISGLS). Surgery. 2011;149(5):713-24.
151. Jung J, Park SY, Park S-j, Park J. Prognostic value of the neutrophil-to-lymphocyte ratio for overall and disease-free survival in patients with surgically treated esophageal squamous cell carcinoma. Tumor Biology. 2016;37(6):7149-54.
152. Yildiz A, Yuksel M, Oylumlu M, Polat N, Akil MA, Acet H. The association between the neutrophil/lymphocyte ratio and functional capacity in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. Anatol J Cardiol. 2015;15(1):13-7.
153. Karl I. The pathophysiology and treatment of sepsis. N Engl J Med. 2003;348(2):138-50.
154. Ducloux D, Challier B, Saas P, Tiberghien P, Chalopin J-M. CD4 cell lymphopenia and atherosclerosis in renal transplant recipients. Journal of the American Society of Nephrology. 2003;14(3):767-72.
155. Núñez J, Núñez E, Bodí V, Sanchis J, Miñana G, Mainar L, et al. Usefulness of the neutrophil to lymphocyte ratio in predicting long-term mortality in ST segment elevation myocardial infarction. The American journal of cardiology. 2008;101(6):747-52.
156. Turkmen K, Erdur FM, Ozcicek F, Ozcicek A, Akbas EM, Ozbicer A, et al. Platelet-to-lymphocyte ratio better predicts inflammation than neutrophil-to-lymphocyte ratio in end-stage renal disease patients. Hemodialysis International. 2013;17(3):391-6.
157. Halazun K, Aldoori A, Malik H, Al-Mukhtar A, Prasad K, Toogood G, et al. Elevated preoperative neutrophil to lymphocyte ratio predicts survival following hepatic resection for colorectal liver metastases. European Journal of Surgical Oncology (EJSO). 2008;34(1):55-60.

158. Kwon H-C, Kim SH, Oh SY, Lee S, Lee JH, Choi H-J, et al. Clinical significance of preoperative neutrophil-lymphocyte versus platelet-lymphocyte ratio in patients with operable colorectal cancer. Biomarkers. 2012;17(3):216-22.
159. Flad H-D, Brandt E. Platelet-derived chemokines: pathophysiology and therapeutic aspects. Cellular and Molecular Life Sciences. 2010;67(14):2363-86.
160. Huang J, Chen Y, Cai Z, Chen P. Diagnostic value of platelet indexes for pulmonary embolism. The American journal of emergency medicine. 2015;33(6):760-3.
161. Sunbul M, Gerin F, Durmus E, Kivrak T, Sari I, Tigen K, et al. Neutrophil to lymphocyte and platelet to lymphocyte ratio in patients with dipper versus non-dipper hypertension. Clinical and Experimental Hypertension. 2014;36(4):217-21.
162. Azab B, Shah N, Akerman M, McGinn JT. Value of platelet/lymphocyte ratio as a predictor of all-cause mortality after non-ST-elevation myocardial infarction. Journal of thrombosis and thrombolysis. 2012;34(3):326-34.
163. Mohri Y, Inoue Y, Tanaka K, Hiro J, Uchida K, Kusunoki M. Prognostic nutritional index predicts postoperative outcome in colorectal cancer. World journal of surgery. 2013;37(11):2688-92.
164. Migita K, Takayama T, Saeki K, Matsumoto S, Wakatsuki K, Enomoto K, et al. The prognostic nutritional index predicts long-term outcomes of gastric cancer patients independent of tumor stage. Annals of surgical oncology. 2013;20(8):2647-54.
165. Kanda M, Fujii T, Kodera Y, Nagai S, Takeda S, Nakao A. Nutritional predictors of postoperative outcome in pancreatic cancer. British journal of surgery. 2011;98(2):268-74.
166. Shoji F, Morodomi Y, Akamine T, Takamori S, Katsura M, Takada K, et al. Predictive impact for postoperative recurrence using the preoperative prognostic nutritional index in pathological stage I non-small cell lung cancer. Lung Cancer. 2016;98:15-21.

167. Pinna Pintor P, Bobbio M, Colangelo S, Veglia F, Marras R, Diena M. Can EuroSCORE predict direct costs of cardiac surgery? European journal of cardio-thoracic surgery. 2003;23(4):595-8.
168. De Cocker J, Messaoudi N, Stockman BA, Bossaert LL, Rodrigus IE. Preoperative prediction of intensive care unit stay following cardiac surgery. European journal of cardio-thoracic surgery. 2011;39(1):60-7.
169. Ramos-Esquivel A, Brenes D, Cordero E, Alpízar-Alpízar W, editors. Neutrophil to lymphocyte ratio and platelet to lymphocyte ratio are independent prognostic factors for overall survival in Hispanic patients with gastric adenocarcinoma. ANNALS OF ONCOLOGY; 2018: OXFORD UNIV PRESS GREAT CLARENDON ST, OXFORD OX2 6DP, ENGLAND.
170. Ding P-R, An X, Zhang R-X, Fang Y-J, Li L-R, Chen G, et al. Elevated preoperative neutrophil to lymphocyte ratio predicts risk of recurrence following curative resection for stage IIA colon cancer. International journal of colorectal disease. 2010;25(12):1427-33.
171. Roxburgh CS, McMillan DC. Role of systemic inflammatory response in predicting survival in patients with primary operable cancer. Future oncology. 2010;6(1):149-63.
172. Michael M, Goldstein D, Clarke SJ, Milner AD, Beale P, Friedlander M, et al. Prognostic factors predictive of response and survival to a modified FOLFOX regimen: importance of an increased neutrophil count. Clinical colorectal cancer. 2006;6(4):297-304.
173. Kishi Y, Kopetz S, Chun YS, Palavecino M, Abdalla EK, Vauthey J-N. Blood neutrophil-to-lymphocyte ratio predicts survival in patients with colorectal liver metastases treated with systemic chemotherapy. Annals of surgical oncology. 2009;16(3):614.
174. İliçin G. Temel iç hastalıkları. Bölüm: 18 ve 25 infeksiyon ve KBB hastalıkları: Güneş Kitabevi; 1996.
175. Shelton BK, editor Evidence-based care for the neutropenic patient with leukemia. Seminars in Oncology Nursing; 2003: Elsevier.
176. Grubu FNÇ. Febril nötropenik hastalarda tanı ve tedavi kılavuzu. Flora. 2004;9(1):5-28.

177. Sun K, Chen S, Xu J, Li G, He Y. The prognostic significance of the prognostic nutritional index in cancer: a systematic review and meta-analysis. Journal of cancer research and clinical oncology. 2014;140(9):1537-49.
178. Tan C-F, Eguchi H, Tagawa A, Onodera O, Iwasaki T, Tsujino A, et al. TDP-43 immunoreactivity in neuronal inclusions in familial amyotrophic lateral sclerosis with or without SOD1 gene mutation. Acta neuropathologica. 2007;113(5):535-42.
179. Chan AW, Chan SL, Wong GL, Wong VW, Chong CC, Lai PB, et al. Prognostic nutritional index (PNI) predicts tumor recurrence of very early/early stage hepatocellular carcinoma after surgical resection. Annals of surgical oncology. 2015;22(13):4138-48.
180. Feng J-F, Chen Q-X. Significance of the prognostic nutritional index in patients with esophageal squamous cell carcinoma. Therapeutics and clinical risk management. 2014;10:1.
181. Watanabe M, Iwatsuki M, Iwagami S, Ishimoto T, Baba Y, Baba H. Prognostic nutritional index predicts outcomes of gastrectomy in the elderly. World journal of surgery. 2012;36(7):1632-9.
182. Tokunaga R, Sakamoto Y, Nakagawa S, Miyamoto Y, Yoshida N, Oki E, et al. Prognostic nutritional index predicts severe complications, recurrence, and poor prognosis in patients with colorectal cancer undergoing primary tumor resection. Diseases of the Colon & Rectum. 2015;58(11):1048-57.
183. Pichler M, Hutterer G, Stoeckigt C, Chromecki T, Stojakovic T, Golbeck S, et al. Validation of the pre-treatment neutrophil–lymphocyte ratio as a prognostic factor in a large European cohort of renal cell carcinoma patients. British journal of cancer. 2013;108(4):901.
184. Templeton AJ, Ace O, McNamara MG, Al-Mubarak M, Vera-Badillo FE, Hermanns T, et al. Prognostic role of platelet to lymphocyte ratio in solid tumors: a systematic review and meta-analysis. Cancer Epidemiology and Prevention Biomarkers. 2014;23(7):1204-12.
185. Briggs C. Quality counts: new parameters in blood cell counting. International journal of laboratory hematology. 2009;31(3):277-97.

186. McDonald B, Pittman K, Menezes GB, Hirota SA, Slaba I, Waterhouse CC, et al. Intravascular danger signals guide neutrophils to sites of sterile inflammation. Science. 2010;330(6002):362-6.
187. Boilard E, Blanco P, Nigrovic PA. Platelets: active players in the pathogenesis of arthritis and SLE. Nature Reviews Rheumatology. 2012;8(9):534.
188. Lim C, Compagnon P, Sebagh M, Salloum C, Calderaro J, Luciani A, et al. Hepatectomy for hepatocellular carcinoma larger than 10 cm: preoperative risk stratification to prevent futile surgery. HPB. 2015;17(7):611-23.
189. Turkmen K, editor Platelet-to-Lymphocyte Ratio: One of the novel and valuable platelet indices in hemodialysis patients. Hemodialysis international International Symposium on Home Hemodialysis; 2013.
190. Raungkaewmanee S, Tangjitgamol S, Manusirivithaya S, Srijaipracharoen S, Thavaramara T. Platelet to lymphocyte ratio as a prognostic factor for epithelial ovarian cancer. Journal of gynecologic oncology. 2012;23(4):265-73.