

T.C
GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
TIBBİ MİKROBİYOLOJİ ANABİLİM DALI

KİSTİK EKİNOKOKKOZİS ÖN TANILI HASTALARDA
ANTİ-*ECHINOCOCCUS GRANULOSUS*
ANTİKORLARININ FARKLI SEROLOJİK
YÖNTEMLERLE ARAŞTIRILMASI

TIPTA UZMANLIK TEZİ
Dr. SİDRE ERGANİŞ

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. FUNDA DOĞRUMAN AL

ANKARA
HAZİRAN 2020

**T.C
GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
TIBBİ MİKROBİYOLOJİ ANABİLİM DALI**

**KİSTİK EKİNOKOKKOZİS ÖN TANILI HASTALARDA
ANTİ-*ECHINOCOCCUS GRANULOSUS*
ANTİKORLARININ FARKLI SEROLOJİK
YÖNTEMLERLE ARAŞTIRILMASI**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ
Dr. SİDRE ERGANİŞ**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. FUNDA DOĞRUMAN AL**

Bu tez Gazi Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından
01/2018-21 proje numarası ile desteklenmiştir

**ANKARA
HAZİRAN 2020**

TEŞEKKÜR

Asistanlığa başladığım ilk günden itibaren her zaman ilgi ve desteğini hissettiğim, bilgi ve birikimlerinden yararlandığım kıymetli tez danışmanım Sayın Prof. Dr. Funda DOĞRUMAN AL'a ve yine her daim bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım değerli hocalarım Sayın Prof. Dr. Ayşe Meltem YALINAY, Sayın Prof. Dr. Kayhan ÇAĞLAR, Sayın Prof. Dr. Ayşe KALKANCI, Sayın Prof. Dr. Gülendamlar BOZDAYI ve Sayın Prof. Dr. Işıl FİDAN'a sonsuz minnetle teşekkürlerimi sunuyorum.

Uzmanlık Tezi olarak sunduğum bu çalışmayı destekleyen Gazi Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimine (Proje kod no: 01/2018-21) ve yöneticilerine teşekkür ederim.

Asistanlık eğitimim boyunca birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum asistan, doktora öğrencisi ve teknisyen arkadaşlarıma çok teşekkür ediyorum. Özellikle asistanlığımın her safhasında ve tez çalışmalarımnda yardım ve destekleri ile her zaman yanımda olan doktora öğrencisi Fakhriddin SARZHANOV, Biyolog Kenan YÜCE ve Biyolog Emine ESMER'e ayrıca teşekkürlerimi iletiyorum.

Son olarak da hayattaki en büyük destekçilerim olan kıymetli anneciğim, babacığım ve ağabeyime en içten sevgilerimi ve sonsuz teşekkürlerimi sunuyorum.

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
İÇİNDEKİLER	ii
TABLoların LİSTESİ	v
ŞEKİLLERİN LİSTESİ	vii
RESİMLERİN LİSTESİ	viii
SİMGELER VE KISALTMALAR	ix
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. Tarihçe	4
2.2. Sınıflandırma	6
2.3. Genetik Çeşitlilik	6
2.4. Morfoloji ve Biyolojik Özellikleri	8
2.4.1. Erişkin form	8
2.4.2. Yumurta	10
2.4.3. Metasestod (Hidatik kist)	11
2.5. Epidemiyoloji	14
2.5.1. Yaşam Döngüsü, Patogenez ve Bulaşma Yolları	14
2.5.2. Dünyada Kistik Ekinokokkoz	17
2.5.3. Türkiye’de Kistik Ekinokokkoz	22
2.6. İmmünite	25
2.7. Klinik	29
2.8. Tanı 31	
2.8.1. Klinik Tanı	31
2.8.2. Görüntüleme Yöntemleri	32
2.8.3. Patolojik tanı	33
2.8.4. Ponksiyon materyalinin mikroskopik incelenmesi	34
2.8.5. Serolojik yöntemler:	35
2.8.6. Moleküler Tanı	40
2.9. Tedavi	41
2.9.1. Cerrahi Tedavi	41
2.9.2. PAIR	42

2.9.3.	Medikal Tedavi	42
2.9.4.	"Bekle ve izle" yaklaşımı	43
2.10.	Kontrol ve Korunma	44
3.	GEREÇ VE YÖNTEM	46
3.1.	Olguların Seçimi ve Serum Örneklerinin Toplanması	46
3.2.	Çalışmada Kullanılan Cihaz ve Sarf Malzemeler	46
3.2.1.	Kullanılan Cihazlar	46
3.2.2.	Kullanılan Sarf Malzemeler	47
3.3.	Hydatidose Fumouze IHA Testi	47
3.3.1.	Testin Prensibi:	47
3.3.2.	Testin Uygulanışı:	47
3.3.3.	Sonuçların Değerlendirilmesi:	48
3.4.	Siemens Cellognost Echinococcosis IHA Testi	49
3.4.1.	Testin Uygulanışı:	49
3.4.2.	Sonuçların Değerlendirilmesi:	50
3.5.	Euroimmun Anti-Echinococcus ELISA (IgG) Testi	51
3.5.1.	Testin Prensibi:	51
3.5.2.	Testin Uygulanışı:	51
3.5.3.	Sonuçların Değerlendirilmesi:	52
3.6.	Euroimmun Anti-Echinococcus granulosus IFA (IgA, IgG veya IgM) Testi	53
3.6.1.	Testin Prensibi	53
3.6.2.	Testin Uygulanışı:	53
3.6.3.	Sonuçların Değerlendirilmesi:	54
3.7.	Euroimmun Anti-Echinococcus Euroline WB (IgG) Testi	54
3.7.1.	Testin Prensibi:	54
3.7.2.	Testin Uygulanışı:	55
3.7.3.	Sonuçların Değerlendirilmesi:	56
3.8.	İstatistiksel Analiz	59
4.	BULGULAR	60
5.	TARTIŞMA	76
6.	SONUÇ	89
7.	KAYNAKLAR	90

8. ÖZET	98
9. SUMMARY	99
10. ÖZGEÇMİŞ	100

TABLoların LİSTESİ

	Sayfa
Tablo 1. Anti- <i>Echinococcus</i> EUROLINE-WB test şeritlerindeki antijenlerin özgüllüğü	57
Tablo 2. Anti- <i>Echinococcus</i> EUROLINE-WB test şeritleri üzerindeki antijenlerin kategorilendirilmesi	57
Tablo 3. Anti- <i>Echinococcus</i> EUROLINE-WB ile elde edilen sonuçların yorumlanması	58
Tablo 4. Anti- <i>Echinococcus</i> IgG saptanan ve saptanmayan olguların cinsiyete göre karşılaştırılması	61
Tablo 5. Anti- <i>Echinococcus</i> IgG saptanan ve saptanmayan olguların yaş gruplarına göre karşılaştırılması	61
Tablo 6. Anti- <i>Echinococcus</i> IgG saptanan ve saptanmayan olguların kliniklere göre karşılaştırılması	62
Tablo 7. Anti- <i>Echinococcus</i> IgG saptanan ve saptanmayan olguların yerleşim yerlerine göre değerlendirilmesi	63
Tablo 8. WB sonucu pozitif (n=93) olarak değerlendirilen olguların serolojik test, yaş ve cinsiyete göre dağılımı	64
Tablo 9. WB sonucu negatif (n=49) olarak değerlendirilen olguların serolojik test, yaş ve cinsiyete göre dağılımı	65
Tablo 10. WB sonucu sınır değeri (n=9) olarak değerlendirilen olguların serolojik test, yaş ve cinsiyete göre dağılımı	66
Tablo 11. Çalışılan testlere göre hasta sonuçlarının dağılımı	67
Tablo 12. WB sonucu pozitif olup (n=39), diğer testlerle tutarsızlığı olan örneklerin dağılımı (IHA1: Siemens İHAT, IHA2: Fumouze İHAT)	67
Tablo 13. WB sonucu negatif olup (n=18), diğer testlerle tutarsızlığı olan örneklerin dağılımı (IHA1: Siemens İHAT, IHA2: Fumouze İHAT)	68

Tablo 14. WB sonucu sınır değeri olup (n=9), diğer testlerle tutarsızlığı olan örneklerin dağılımı r(IHA1: Siemens İHAT, IHA2: Fumouze İHAT)	68
Tablo 15. WB doğrulama testine göre pozitif ve negatif çıkan testlerin diğer çalışılan IHA, ELISA ve IFA testleri ile karşılaştırılması	69
Tablo 16. Anti- <i>Echinococcus</i> IgG saptanmasında kullanılan farklı yöntemlerin duyarlılık, özgüllük, pozitif prediktif değeri, negatif prediktif değeri ve tutarlılık değerleri	70

ŞEKİLLERİN LİSTESİ

	Sayfa
Şekil 1. <i>Echinococcus granulosus</i> erişkini	9
Şekil 2. <i>Echinococcus granulosus</i> erişkin ve yumurtalarının şematik görünümü	10
Şekil 3. <i>Echinococcus spp.</i> yumurtasının iç yapısı	11
Şekil 4. <i>Echinococcus granulosus</i> 'un metasestod formu	12
Şekil 5. Hidatik kistin kesitsel görüntüsü	14
Şekil 7. <i>Echinococcus granulosus</i> G1 suşunun yaşam çevrimi	17
Şekil 8. <i>Echinococcus granulosus sensu lato</i> ve <i>Echinococcus multilocularis</i> 'in küresel dağılımı	22
Şekil 9. A) En az bir yöntemle anti- <i>Echinococcus</i> IgG pozitifliği bulunan hastaların cinsiyete göre dağılımı. B) Tüm hastalardaki cinsiyete göre dağılım.	60
Şekil 10. En az bir yöntemle anti- <i>Echinococcus</i> IgG pozitifliği bulunan hastaların yaş grubu ve cinsiyete göre dağılımı	61
Şekil 11. Anti- <i>Echinococcus</i> IgG saptanan ve saptanmayan olguların kliniklere göre dağılımı	62
Şekil 12. Anti- <i>Echinococcus</i> IgG olarak değerlendirilen ve değerlendirilmeyen yerleşim yerlerine göre dağılımı	63

RESİMLERİN LİSTESİ

	Sayfa
Resim 1. Evajine ve invajine protoskoleksler ve çengelleri	13
Resim 2. DSÖ-IWGE sınıflaması	32
Resim 3. Patolojik incelemede germinatif membran ve skoleks görünümüleri	34
Resim 4. Patolojik incelemede lameller kütiküler membranın görünümü	34
Resim 5. Viabilite testi	35
Resim 6. Çalışmamızda kullanılan WB pozitif kontrol test şeridi	58
Resim 7. <i>E.granulosus</i> Siemens İHA testi	70
Resim 8. <i>E.granulosus</i> Fumouze İHA testi	71
Resim 9. <i>E.granulosus</i> ELISA testi	72
Resim 10. <i>E.granulosus</i> Western Blot testi	72
Resim 11. İFAT negatif kontrol	73
Resim 12. İFAT pozitif kontrol	73
Resim 13. İFAT kuvvetli pozitif	73
Resim 14. İFAT orta kuvvette pozitif	74
Resim 15. İFAT zayıf pozitif	74

SİMGELER VE KISALTMALAR

Bu çalışmada kullanılmış bazı simgeler ve kısaltmalar, açıklamaları ile birlikte aşağıda sunulmuştur.

Simgeler	Açıklama
μl	mikrolitre
ml	mililitre
χ^2	ki kare
k	Cohen'in kappa katsayısı
Kısaltmalar	Açıklama
DSÖ	Dünya Sağlık Örgütü
KE	Kistik ekinokokkoz
AE	Alveoler ekinokokkoz
İHAT	İndirekt hemaglutinasyon testi
İFAT	İmmünfloresan antikor testi
ELISA	Enzyme Linked Immunosorbent Assay
WB	Western Blot
<i>cox 1</i>	mitokondriyal sitokrom c oksidaz subunit 1
<i>NADH</i>	nikotinamid adenin dinükleotit dehidrogenaz
<i>nad1</i>	nikotinamid adenin dinükleotit dehidrogenaz subunit 1
mtDNA	Mitokondriyal DNA
HERACLES	Human cystic Echinococcosis ReseArch in Central and Eastern Societies
SGK	Sosyal Güvenlik Kurumu
TSİM	Temel Sağlık İstatistikleri Modülü
THSK	Türkiye Halk Sağlığı Kurumu

IFN- γ	İnterferon- γ
IL	İnterlökin
TGF- β	Transforming growth factor beta
Ig	İmmünglobulin
ADCC	Antibody Dependent Cell Cytotoxicity
US/USG	Ultrasonografi
BT	Bilgisayarlı tomografi
MRG	Manyetik Rezonans Görüntüleme
IWGE	İnformal Working Group on Echinococcosis
PAIR	Puncture, aspiration, injection, and reaspiration
EZN	Ehrlich Ziehl Neelsen
H-E	Hematoksilen eosin
PAS	Periyodik Asit Schiff

1. GİRİŞ

Ekinokokkoz, insan ve hayvanlarda görülen bir paraziter enfeksiyondur. Sebep olduğu sosyo-ekonomik kayıplar nedeniyle de dünyanın birçok bölgesinde ve ülkemizde önemli bir halk sağlığı problemi olan ihmal edilmiş bir zoonozdur [1].

Şu an için insanlarda enfeksiyona neden olduğu tespit edilmiş dört tür (*Echinococcus granulosus*, *E. multilocularis*, *E. oligarthus*, *E. vogeli*) tanımlanmıştır. Bu türlerden *E. granulosus* ve *E. multilocularis* insanlardaki enfeksiyonlara daha sıklıkla neden olmaktadır. Bu iki farklı türün neden olduğu hastalıkları ayırt etmek için, Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), *E. granulosus*'un neden olduğu hastalık için Kistik ekinokokkozis (KE), *E. multilocularis*'in neden olduğu hastalık için ise Alveolar ekinokokkozis (AE) ismini önermiştir [2].

Kistik ekinokokkozis (Hidatidozis, Hidatik Kist Hastalığı)'ın yıllık insidansı, çeşitli endemik bölgelerde 100.000 kişide 1 ila 200 arasında değişebilmektedir [2]. Çin ve Orta Asya'daki riskli nüfusun 20 milyondan fazla olduğu tahmin edilmektedir [3]. KE'ye bağlı ölüm oranının (yaklaşık% 2-4) AE'den (%50-75) daha düşük olduğu, ancak tıbbi tedavi ve bakımın yetersiz olması durumunda bu oranın önemli ölçüde artabileceği bildirilmektedir [2, 4].

KE'li olguların büyük bir kısmının asemptomatik olması, klinik belirtilerin karakteristik olmaması, kist gelişiminin çok yavaş olması, kliniklerde hastalığın kesin tanısının yapılamaması nedeniyle bilinenden daha yaygın olduğu tahmin edilmektedir. KE'nin yaşamı tehdit eden ciddi tablolar oluşturabilmesi nedeniyle tedavisinin etkili ve zamanında planlanabilmesi için hastalığın tanısının mümkün olan en erken dönemde güvenilir bir yöntemle konulması gerekmektedir. Günümüzde KE'nin tanısı daha çok radyolojik tanı yöntemleri ile konulmaya çalışılmaktadır. Kistlerin tümör, apse, basit kist gibi diğer yer kaplayan yapılarla ayırıcı tanısının yapılabilmesi ve tedavi sonrası nüks takibinin sağlıklı bir şekilde değerlendirilebilmesi için, ön tanının serolojik tanı yöntemleriyle de desteklenmesi gerekmektedir. KE tanısında günümüzde indirekt hemaglutinasyon

(İHA), immünfloresan antikor testi (İFAT), enzyme immunosorbent linked assay (ELISA) gibi serolojik tanı yöntemleri kullanılmaktadır. Son yıllarda ise moleküler biyoloji alanındaki gelişmeler sonucunda parazitin genom yapısının incelenmesiyle, biyolojik sistemlerinin anlaşılması, tanı ve tedavi seçeneklerinde yeni yaklaşımların araştırılmasına fırsat yaratmıştır [1].

Echinococcus granulosus'un erişkin formu köpek, kurt, çakal gibi son konakların ince bağırsağında; hidatik kist olarak bilinen larval formu ise koyun, keçi, sığır ve insan gibi birçok memelinin iç organlarında yerleşip hidatik kiste sebep olmaktadır. Kesin konağın dışkısıyla atılan enfektif yumurtaların ara konak tarafından genellikle oral yolla alınması sonucu enfeksiyonun başladığı belirtilmiştir [5]. KE'ye özgü bir klinik bulgu olmamakla birlikte, kistin lokalizasyonu ve büyüklüğüne göre parazit farklı semptomlarla kendini gösterebilmekte veya hiç bulgu vermemektedir [6].

Hastalık, insan ve hayvan sağlığını olumsuz yönde etkileyerek morbidite ve mortalitenin yanında büyük ekonomik kayıplara da sebep olmaktadır. Az gelişmiş ve gelişmekte olan ülkeler başta olmak üzere dünyanın birçok bölgesinde yaygın olarak görülmektedir. Hijyen kurallarının yetersizliği, başıboş gezen köpek sayısının fazlalığı, enfekte iç organların imha edilmeden çevreye atılması gibi faktörler parazitin yayılmasını kolaylaştırmaktadır [7].

Dünyada hemen her iklimde görülen KE ülkemiz de yüksek endemik olarak görülen ve bildirimi zorunlu olan (grup C) bir hastalıktır [8, 9]. Yurdumuzun her bölgesinde görülmekle birlikte, görülme sıklığı bölgeden bölgeye farklılık gösterebilmektedir. Yazar ve ark. yaptığı geniş çaplı bir çalışmada bölgelere göre hastanelerden, İl Sağlık Müdürlüklerinden elde edilen katıtlara göre KE sıklığı; İç Anadolu Bölgesi'nde %38,57, Ege Bölgesi'nde %16,94, Akdeniz Bölgesi'nde %16,09, Marmara Bölgesi'nde %13,13, Doğu Anadolu Bölgesi'nde %6,8, Karadeniz Bölgesi'nde %5,7, Güneydoğu Anadolu Bölgesi'nde %2,75 bulunmuştur [10]. Tedavide ilk seçeneğin cerrahi yöntemlerin olması, ciddi iş gücü kaybına sebep olmaktadır. Aynı zamanda kasaplık hayvanlarda verim düşmesine neden olduğu göz önüne alındığında, enfeksiyon ülke ekonomisi

açısından da önem kazanmaktadır [11]. Bu nedenle de KE'nin yaygınlığının belirlenmesi ve kontrol programının geliştirilebilmesi için hastalığın sürveyansının yapılması büyük önem taşımaktadır [1, 11].

Bu çalışmamızda Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarı'na KE ön tanısı ile gelen hasta serumlarında IHA, IFAT ve ELISA testlerini kullanarak *E.granulosos*'a özgü IgG antikorlarını saptamayı ve Western Blot (WB) doğrulama testi sonucunda elde edilen verilerin doğrultusunda yöntemlerin karşılaştırılması amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Tarihçe

Kistik ekinokokkoz çok eski zamanlardan beri bilinen paraziter bir hastalıktır. Hipokrat (MÖ 460-347) sığır ve domuzlarda hidatik kistin varlığını bildirmiş ve insan karaciğerindeki hidatik kisti de 'su kesesi' olarak tanımlamıştır. Aristoteles (MÖ 384-322) ise karaciğer ve akciğerde bu su kesesinin yıkım yaptığını bildirmiştir [7]. Galen (MÖ 129-200) karaciğeri hidatik kistin ana yerleşkesi olarak gözlemlemiş ve kesim hayvanlarında ortaya çıktığını bildirmiştir [12].

Hollandalı hekim ve kimyacı H. Boerhaave (1668-1738), İç Anadolu'da yaşamış Kapadokyalı Aretaeus'un (M.S. 1. yüzyıl sonu) hidatik kist ile ilgili yapıtlarını derleyerek 1731'de yayınlamıştır [7]. Hartmann (1648-1698) tarafından ilk kez köpekte parazitin erişkin şeklinin görüldüğü 1694'te kabul edilmiştir [7]. Pallas (1741-1811) 1760'da kist kesesinin parazit özelliğini bildirmiş ve yavru keseleri tanımlamıştır. Yine Pallas 1766'da insanda ve hayvanda saptanan hidatik kistlerin yapısal benzerliği üzerinde durmuştur [7].

Goeze, 1782'de ekinokok kesesindeki protoskoleksleri ve içlerindeki çengelleri incelemiş, bunlarla ilgili ayrıntılı bilgi vermiştir. Batsch ise 1786'da köpeğin ince bağırsağında parazit olan "ufak şerit türü" ile evcil otçul hayvanların ve insanların değişik organlarında oluşan hidatik kistlerin aynı parazit türünün farklı gelişim evreleri olduğunu ilk kez bildirmiştir ve buna *Hidatigena granulosa* ismini vermiştir [7].

Gmelin, 1790'da bu şerit üzerine olan bilgilerini, parazite *Taenia granulosa* adını vererek yayınlamıştır. Rudolphi (1771-1832) ise 1801'de köpeklerin ince bağırsağında parazitlenen küçük şeridin larval evresi olan hidatik kiste *Echinococcus* adını vermiştir [7].

Siebold, 1853'te ekinokokkozisin köpektaki erişkin formu ile evcil kasaplık hayvanlardaki kese biçimi arasındaki biyolojik ilişkiyi deneysel olarak göstermiştir. Köpeklerin ince bağırsağındaki üç halkalı erişkin şeritlere *Taenia*

echinococcus adını vererek, evcil otçul hayvanların ve insanların karaciğer, akciğer gibi organlarındaki hidatik kist ile köpeğin ince bağırsağındaki parazitin aynı sestod türünün farklı evreleri olduğu kanıtlamıştır [7].

Hidatidozun serolojik yöntemlerle tanısı üzerinde ilk araştırmalar 1906'da Guenidi, 1908'te ise Imaz Apphatie ve Lorentz tarafından yapılmıştır [7].

J. Troisler, Boidin ve Guy-Laroche 1910'da hidatidozun tanısında deri testini ilk kez uygulamışlar ve 1912'de ise L. Casoni bu uygulamanın Casoni deri testi olarak tanınmasını sağlamıştır [1] [13].

Türkiye'de ekinokokkoza ait ilk bilgiler “Kyste hydatique multiloculaire”, bir Osmanlı Hekimi CR Katibian tarafından, 1872 yılında bildirilmiştir. Abdullah Bey (eski adıyla Karl Edward Hammerschmidt) (1799-1874) tarafından yazılan ekinokokkoz üzerine ilk kitap, 1876'da ölümünden sonra Miralay Raşit Bey tarafından yayımlanmıştır.

Prof. İsmail Hakkı Çelebi (1873-1939), bir veteriner hekim olup ilk modern Tıp Parazitolojisi kitabının yazarıdır, aynı zamanda 1926 yılında Türkiye'de ilk bağımsız Medikal Parazitoloji Bölümü'nün kurucusudur. İstanbul'daki sokak köpekleri arasındaki *E. granulosus* yaygınlık oranını ilk kez rapor etmiş ve 100 sokak köpeğinden üçünün parazitin yetişkin formunu barındırdığını göstermiştir.

İnsandaki ilk alveoler ekinokokkoz (AE) vakası 1872'de CR Katibian tarafından rapor edilmiştir, ancak Kamile Aygün'ün ilk hidatik kist hastalığı vakasını bildirdiği 1939 yılına kadar her iki ekinokokkoz formu tıbbi uygulamalarda göz ardı edilmiştir. Bu tarihten itibaren, ekinokokkoz bildirimleri yavaş yavaş artmış ve hastalık ülkenin tüm bölgelerinden raporlanmıştır [14].

Türk Hidatoloji Derneği 1958 yılında Muhiddin Ülker ve meslektaşları tarafından kurulmuştur ve 1962'de hidatidoloji üzerine bir dergi yayınlanmaya başlanmıştır [14]. Nazmiye Altıntaş ve arkadaşları tarafından Hidatidoloji Derneği 1999 yılında multidisipliner (Parazitoloji, Cerrahi, Radyoloji, Gastroenteroloji ve Halk Sağlığı bilimleri, Veteriner Hekimlik gibi) bir yaklaşımla

tekrardan canlandırılmıştır. Dernek kapsamında bir çok ulusal ve uluslararası bilimsel kongre düzenlenmiştir. Derneğin ana hedeflerinden biri de “Ekinokok Kontrol Programı” oluşturularak ülkemizdeki KE yaygınlığını azaltmaktır [15].

2.2. Sınıflandırma

Alem:	Platyhelminthes
Sınıf:	Cestoda
Alt Sınıf:	Eucestoda
Takım:	Cyclophyllidae
Aile:	Taeniidae (Ludwig, 1986)
Cins:	Echinococcus (Rudolphi, 1801)
Türler:	<i>Echinococcus granulosus</i> (Batsch, 1786) <i>Echinococcus multilocularis</i> (Leuckart, 1863) <i>Echinococcus oligarthus</i> (Diesing, 1863) <i>Echinococcus vogeli</i> (Raush ve Bernstein, 1972)

Echinococcus granulosus yassı, vücudu baş ve halkalardan oluşan, hermafrodit özelliği bulunan sestoðlar içinde sınıflandırılmaktadır. *Echinococcus* içinde birçok tür ve alt tür olduğu ileri sürülmektedir fakat henüz görüş birliğine varılamamıştır. Bugün taksonomik olarak doğrulanan dört *Echinococcus* türü mevcuttur. Bunlar; *E.granulosus*, *E.multilocularis*, *E.oligarthus* ve *E.vogeli*’dir [16, 17]. Bu dört türün erişkinleri kesin konak olarak karnivorların (köpek, tilki, çakal, kurt, jaguar, puma, rakun köpeğı, kedi vb) farklı türlerini enfekte etmektedir. Larval formu ise ara konak olan gerek otçul gerekse raslantısal konak olan insanın çeşitli iç organlarında ekinokokkozis enfeksiyonuna neden olmaktadır [1, 18].

2.3. Genetik Çeşitlilik

Moleküler çalışmalar sonucunda *E.granulosus*’un, koyun, at, inek, domuz, deve, geyik ve aslan suşları tanımlanmıştır [17]. Bir grup Avustralyalı araştırmacı

1990'lı yıllarda (Bowles ve ark., 1992; Bowles ve Mc Manus, 1993) mitokondriyal sitokrom c oksidaz subunit 1 (*cox1*) ve nikotinamid adenin dinükleotit dehidrogenaz (NADH) subunit 1 (*nad1*) gen dizilerini kullanarak *Echinococcus* türlerinin taksonomik analizine öncülük etmişlerdir. Bu çalışmalar *E. multilocularis*, *E. vogeli* ve *E. oligarthus* 'un birbirinden farklı olduğunu ve *E. granulosus* 'un G1–G8 genotiplerine ayrıldığını göstermiştir. Bulunan genotipler: G1 (koyun suşu), G2 (Tazmanya koyun suşu), G3 (bufalo suşu), G4 (at suşu), G5 (sığır suşu), G6 (deve suşu), G7 (sığır suşu) ve G8 (geyik suşu) olarak tanımlanmıştır [19]. Günümüzde de, bu genotipler KE epidemiyolojisi için moleküler sınıflandırmada kullanılmaktadır [20]. Genotip G9 (tanımlanamayan suş) ve G10 (Fennoscandian geyik suşu) ise daha sonra tanımlanmış [21, 22] olmakla birlikte G9'un durumu hala belirsizdir [19].

Echinococcus cinsinde sınıflandırma ve isimlendirme uzun zamandır tartışmalı konular olmakla birlikte, son yıllarda moleküler filogenetik analizler bu tartışmaya bir çözüm getirecek gibi gözükmektedir [17]. Mitokondriyal DNA (mtDNA) anneden kalıtıldığı için, filogenetik ağaç oluşturulmasında mtDNA'nın kullanılması evrimsel tarihin yanlış anlaşılmasına neden olabileceği düşüncesiyle mtDNA yerine bu amaç için nükleer DNA'nın kullanılması önerilmektedir [19].

Günümüze kadar yapılmış olan morfolojik düzeydeki çalışmalar, suşların identifikasyonu ile hastalığın oluşumu ve seyrini değerlendirmek, parazitin bölgesel yayılımını saptamak ve belirlenebilen suşlar arasında bulaşılabilirlik yönünden farklar olup olmadığını ortaya koymak açısından büyük yararlar sağlamaktadır. *Echinococcus* tür veya suşlarının patojenitesindeki değişimler, ekinokokkozisli hastaların prognozunu da etkilemektedir. Bugüne kadar, nükleer ve mitokondriyal genom çalışmaları sonucunda *E. granulosus* 'un 10 genotipi (G1-G10) tanımlanmıştır. Bu tür içi farklılıklar parazitin yaşam döngüsünü, enfeksiyon paternini, konak özgülüğünü, gelişim hızını, geçiş dinamiklerini, patojenitesini, antijenitesini ve kemoterapötik ajanlara duyarlılığını etkilediği için hastalığın epidemiyolojisini ve kontrolünü de etkileyebilmektedir [2].

Bu genotiplerden en yaygın saptananın ve insan enfeksiyonuna en sık yol açanın G1 genotipi olduğu bildirilmiştir. Diğer genotiplerin nadiren insan enfeksiyonuna neden olduğu bazılarının ise insan enfeksiyonlarında hiç rastlanılmadığı belirtilmiştir [1]. G1 (koyun, domuz ve sığır) ve G7 (domuz ve insan) genotipleri genel koyun ve domuz suşları ile ilişkili bulunmuştur. G7 genotipine Asya’da ilk kez Türkiye’de rastlanmıştır. Yanı başımızdaki Akdeniz Havzası’na baktığımızda ise G7, İtalya ve İspanya’daki domuzlarda bildirilmiştir [1]. Ütük ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada Türkiye’nin Doğu ve Güneydoğu bölgelerinde (Elazığ, Malatya, Erzurum, Van, Diyarbakır ve Şanlıurfa) KH’li çeşitli hayvan ve insan kistlerinden (179 koyun, 19 sığır, 7 keçi, 1 deve, 1 köpek ve 1 insan) yapılan genotiplendirmede baskın olan genotipin G1 genotipi (koyun) olduğu bulunmuştur [23]. Türkiye’de Edirne’den yapılan başka bir çalışmada (Eryıldız ve ark) insan ve hayvanlardan izole edilen *E.granulosus* suşlarının DNA sekans analizi sonucunda G1 genotipinin (koyun) baskın olarak (%81,03) belirlendiği, bununla birlikte G7 genotipinin de (domuz) saptandığı görülmektedir [24]. Türkiye’nin Van ve İran’ın Bonab şehirlerindeki kesimhanelerden enfekte hayvanlardan elde edilen kistlerin genotiplendirilmesi sonucu İran’daki tüm örneklerde, Türkiye’deki örneklerin ise %78,9’unda G1 genotipi tespit edilmiştir [25]. Türkiye gibi endemik bölgelerde baskın suşların bilinmesi alınacak önlem ve kontrol programlarının etkinliği ve ekinokokkozun moleküler epidemiyolojisi konusunda önem arz etmektedir [26].

2.4. Morfoloji ve Biyolojik Özellikleri

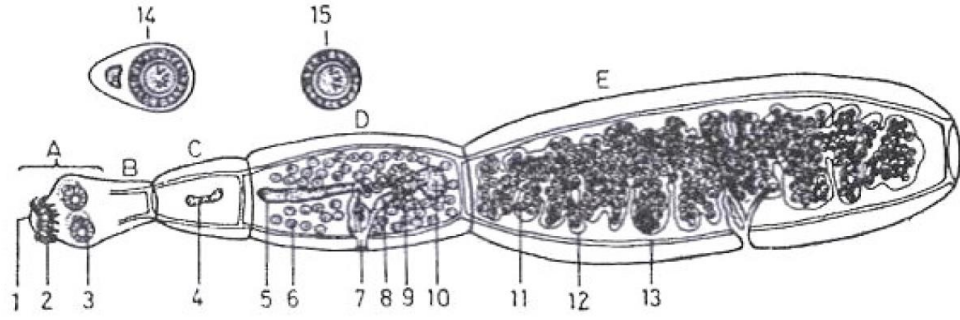
2.4.1. Erişkin form

Son konak olan köpekgillerin ince bağırsağında yaşayan *E. granulosus* erişkininin boyu 2-11 mm, eni ise 0,6 mm kadardır [5]. Vücudu, skoleks ve halkalardan oluşmaktadır (Şekil 1). Baş kısmı olarak nitelendirilen skolekste 4 çekmen ve rostellumları üzerinde toplamda 28-50 adet sayıları ve uzunlukları türlere göre değişen, ön sıradakiler daha büyük olmak üzere iki sıra çengel vardır. Boyun bölgesi çok kısa olup kopan halkaların yerine buradan tomurcuklanma ile

yeni halkalar oluşmaktadır [7]. Gövde kısmı genellikle üç halkadan (proglottid) oluşmakla birlikte nadiren dört halkalı da olabilir. Halkalardan ilki olgunlaşmamış, sonraki olgun ve en son halka da gebe halkadır. Olgunlaşmamış halkada seksüel organlar gelişmemiştir. Olgun halkada seksüel organlar gelişmiş olup boyu eninin iki katıdır ayrıca gebe halka parazitin toplam uzunluğunun da yarısı veya daha büyüktür. Gebe halka dolu olduğunda içinde 200-800 civarı yumurta içermektedir. Dişi döllenme organları, olgun halkanın son 1/3'lük kısmında yer almakta ve yumurtalık, halkanın ortasında kısa bir bağla bağlanmış olan iki yuvarlak kitleden oluşmaktadır. Genital delik, uterus halkalarının ortasında arkadan öne doğru uzanmakta, halkanın arka yan kısmından dışarı açılmaktadır. Uterusun içi yumurta ile doludur ve yumurtalar tamamen geliştiğinde, uterus son halkanın tümünü kaplamaktadır. Yumurtalığın arkasında ve halkanın ortasında vitellüs salgı bezi ve bunların arasında Mehlis salgı bezi bulunmaktadır. Testisler 30-42 adet küçük yuvarlak yapıda olup halkanın içinde dağılmıştır [5, 7] (Şekil 2).



Şekil 1. *Echinococcus granulosus* erişkini [27].

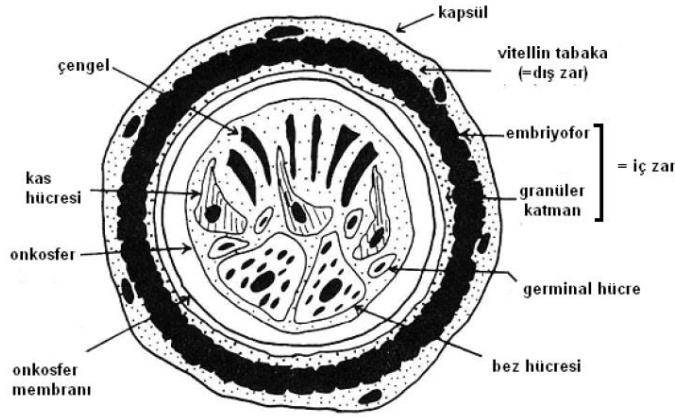


A: Skoleks; B: Boyun; C: Genç halka; D: Olgun halka; E: Gebe halka;
 1: Rostellum; 2: Çengeller; 3: Çekmenler; 4: Genital taslak; 5: Uterus; 6: Testisler; 7: Genital delik; 8: Vagina; 9: Yumurtalık; 10: Vitellus kesesi; 11: Uterustaki yumurtalar; 12: Uterus; 13: Çıkartı kanalı; 14 ve 15: Yumurtalar

Şekil 2. *Echinococcus granulosus* erişkin ve yumurtalarının şematik görünümü [5].

2.4.2. Yumurta

Yumurtalar yuvarlak veya oval, 28-36 μm çapında, koyu kahverenkli, kalın çeperli, ışınal çizgili görünümündedir. İçlerinde 6 çengelli embriyo (onkosfer) bulunmaktadır [5] (Şekil 3). Onkosferi çevreleyen çok sayıdaki zardan biri olan embriyofor, embriyoyu dış koşullardan koruyan en önemli tabakadır ve yumurtaya da ışınal kahverengi görünümü vermektedir [5, 28]. Embriyoforun geçirgen olmaması ile yumurtalar +2°C’de 2,5 yıl kadar canlılığını koruyabilirken, 10-20°C’de akarsu altında canlılıklarını hızla yitirirler. Yumurtalar sıcaklığa ve kuruluğa fazla direnç göstermezler. Güneş ışığında kuruyarak, derin sularda havasızlıktan, nemli ortamda dört günde, nemsiz ortamda ise bir günde ölürken, donma sıcaklığında canlılıklarını devam ettirirler. Yumurtaların üzeri çok ince, saydam, yapışkan, kaygan bir zarla kaplıdır; bu zar yumurtaların köpek dışkılarıyla atıldığında düştükleri yere yapışmalarını sağlamaktadır [7]. *E. granulosus* yumurtaları, ışık mikroskopunda diğer *Echinococcus* ve *Taenia* türlerinden ayırt edilememektedir [5].



Şekil 3. *Echinococcus spp.* yumurtasının iç yapısı [29].

2.4.3. Metasestod (Hidatik kist)

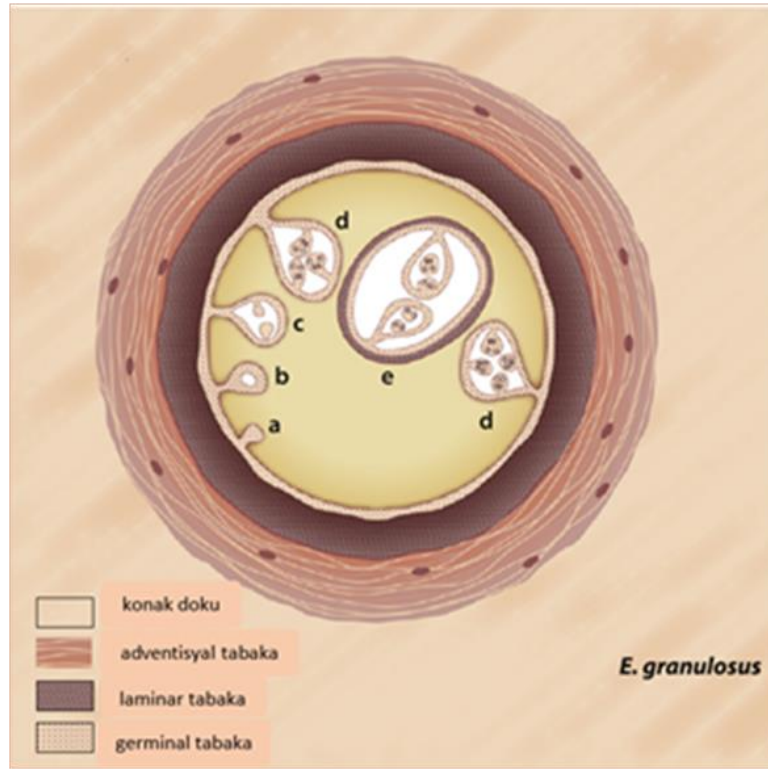
Echinococcus granulosus yumurtaları ara konak tarafından oral olarak alındıktan sonra ince bağırsakta açılarak embriyo serbest hale gelmekte ve bağırsak çeperinden dolaşım ile yerleşeceği organa gitmektedir [30]. Tam olarak gelişmiş bir metasestod tipik olarak küre şeklinde, unilokuler, içi sıvı dolu kistik bir yapıdır. Kist; en içte germinal tabaka (endokist), bunu çevreleyen farklı kalınlıkta olabilen elastik ve dayanıklı laminar tabaka (ektokist) ve en dışta konağa ait fibröz adventisiyel tabakadan (perikist) oluşmaktadır [5] (Şekil 4).

Germinal tabaka (endokist); süt beyazı veya sarımsı renkte olup 1-25 µm kalınlığındadır. Bu tabaka proliferasyon ile içeri doğru uzayan kapsüller oluşturur. Bu kapsüller de zamanla büyürken ortalarında bir boşluk gelişir ve bir sapla germinal tabakaya bağlı olarak büyürler. Bu boşluğun içinde de yeniden kapsüller oluşur ve çok sayıda protoskoleks gelişir. İçinde üreme kapsülleri, protoskoleks ve kız keseler görülmeyene steril, protoskoleks taşıyana ise fertil kist denir [5, 7] (Şekil 5).

Laminar tabaka (ektokist); germinal tabakadan gelişir ve Periodic Acid-Shiff (PAS) ile boyanabilmesi tanıda önemli bir belirleyici olmaktadır [5]. Bu tabaka kistin etrafını sıkıca sararak iç basıncın oluşmasına yardım etmektedir.

Ayrıca madde geçişini engelleyerek de kisti, konağın immünolojik yanıtından korumaktadır [7].

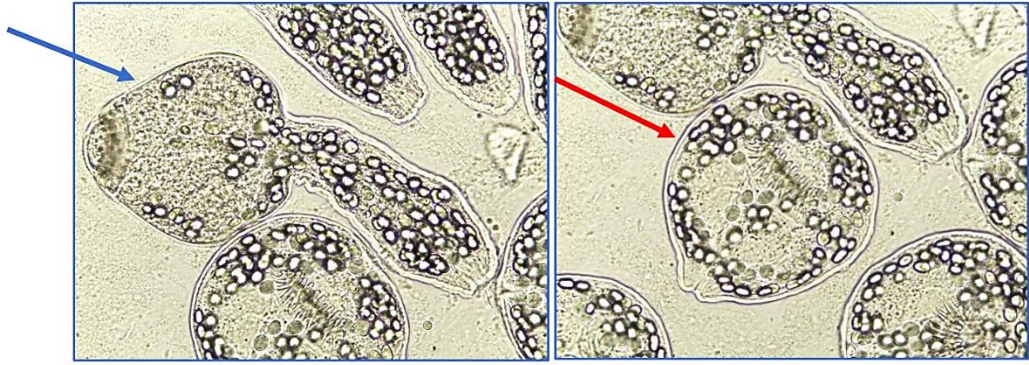
Adventisiyel tabaka (perikist); konağa ait fibröz dokudur. *E. granulosus*'un gelişmiş canlı kistlerini saran, tabakalar halinde bulunmaktadır. Beyaz renkte olup bazı kistlerde 1 mm kalınlığına kadar ulaşmaktadır. Bu tabaka koruyucu özellikte olmasıyla birlikte besinlerin geçişini ve artıkların atılımını sağlamaktadır [31, 32].



Şekil 4. *Echinococcus granulosus*'un metasestod formu [29].

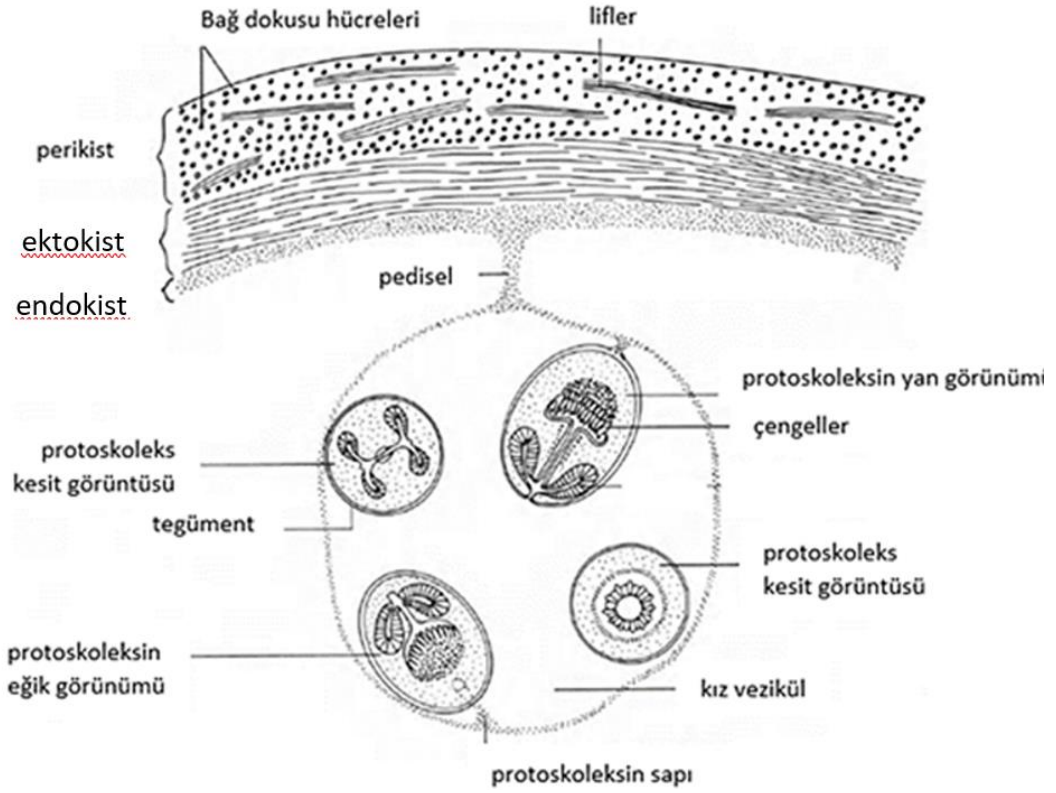
Protoskoleks; hidatik kistin içinde, germinatif membrandan doğan 0,14-0,16 mm boyunda, 0,12-0,12 mm eninde oval yapılardır. Erişkin şekillerin skoleksinden ayırt etmek için bu isim verilmiştir [31]. Dört adet çekmeni ve rostellumu vardır. Rostellumunda her biri 24-29 µm olan çengellerden 32-40 adet bulunmaktadır [5]. Sıvı içinde ön ucu içeri doğru dönüktür (invajinedir), ama

sıvıdan çıkınca başın ön ucu amibimsi hareketle dışarıya doğru uzanır (evajinedir) (Resim 1). Protoskolekslerin her iki yanında on beşer tane önden arkaya uzanan boşaltım borusu ve bunların açıldığı alev hücresi denen boşaltım gözeleri vardır [7]. Alev hücrelerinin fonksiyonel olup olmamasına göre protoskoleksin canlılığı belirlenebilir [30].



Resim 1. Evajine (mavi ok) ve invajine (kırmızı ok) protoskoleksler ve çengelleri (Gazi Üniversitesi Sağlık Araştırma ve Uygulama Hastanesi Mikrobiyoloji Laboratuvar arşivinden)

Hidatik sıvı; germinal tabakadan endojen salgılanan, kaya suyu da denen saydam bir sıvıdır. Bu sıvı hafif bazik ($\text{pH} = 7,2-7,4$), yoğunluğu ise 1007-1015 arasındadır. Antijenik özelliğe sahip olan bu steril sıvı ısıtılınca pıhtılaşmaz [5]. Konağın serumuyla özdeş bir bileşime sahiptir (Na, K, Cl içermekte, 1.008 ile 1.015 arasındaki bir yoğunluk, alkali pH) [33].



Şekil 5. Hidatik kistin kesitsel görüntüsü [34].

2.5. Epidemiyoloji

2.5.1. Yaşam Döngüsü, Patogenez ve Bulaşma Yolları

Echinococcus granulosus yaşam döngüsünü kesin konak olan evcil ve yabani köpek, tilki gibi etobur ile ara konak olan koyun, sığır gibi otobur hayvanlar arasında sürdürmektedir. İnsanlar ise raslantısal olarak ara konak olmaktadır. Başta veteriner kontrolünde olmayan sokak köpekleri ve çoban köpekleri olmak üzere etoburların bağırsağındaki erişkin *E. granulosus*'lardan kopan ve bol yumurta içeren gebe halkalar veya serbest haldeki yumurtalar dış ortama atılmaktadır. Yumurtalar dış ortamdaki fiziksel koşullara karşı dayanıklıdır ve uygun çevre koşullarında enfektif özelliklerini dört ay koruyabilmektedirler [5].

Ara konakta evrim: KE ara konağa sıklıkla yumurtanın ağız yoluyla alınmasıyla bulaşmaktadır. Daha az oranda solunum yoluyla ve de ağzı

protoskoleks ile kontamine bir etçil hayvanın ısırması ile de geçebildiği gösterilmiştir [35]. Kist içeren çiğ etin yenmesi ise insanda hastalık yapmamaktadır [36].

Mide ve ince barsaktaki enzimlerin ve safranın da etkisiyle serbestleşen onkosfer, bağırsak mukozasını delerek mezenterik dolaşıma katılmakta, portal ven yoluyla 12 saat sonra karaciğere ulaşmaktadır. Onkosferlerin çoğu burada kalmakta ve çevresi mononükleer hücrelerle, lenfositlerle ve karaciğer bağ dokusuyla sarılmaktadır. Bu evrede parazit, toksik etkisiyle karaciğer hücrelerinde hasara neden olmaktadır. Buradaki embriyon 14 gün sonra kese şeklini alır. Etrafında içte fibroblast ve lökositler, dışta dejenere karaciğer hücreleri ve kan damarlarının görüldüğü çift katlı yapı oluşmaktadır. Kese 21. günden sonra 0,25-0,35 mm çapa ulaşır. Bu arada hidatik sıvı da yapılmaya başlar. 60. günden sonra kese çapı 10-30 mm'ye ulaşmakta, çeperleri oluşmakta ve 90. günde çap 40-50 mm olup, çeper katmanları belirginleşmektedir. Keseyi dıştan saran bağ doku katmanı fibröz dokuya dönüşmektedir. Bunun üzerinde kalan karaciğer hücreleri basınca uğradığı için zamanla atrofiye neden olmakta ve. 5-6 ay sonra bu bağ doku katmanı tamamen fibröz dokuya dönüşmektedir. Kistin büyüklüğü ve büyüme hızı da yerleştiği yere göre değişmektedir [5].

Perinükleer tabakadaki farklılaşmamış hücreler çoğalarak kist içine doğru uzayıp kapsülleri oluşturmakta, bu kapsüller zamanla büyüyerek boşluk geliştirmekte ve bir sapla kiste bağlı büyümektedirler. Bunların içlerinde de protosoleksler ve yeni kapsüller gelişmektedir [37].

Bazı kistlerde çimlenme kapsülü gelişmemekte veya çimlenme kapsülü protoskoleks üretmemektedir. Ayrıca kist enfekte veya kalsifiye olduğunda da protoskoleks içermeyebilmektedir. Kemikteki hidatik kistlerde ise adventisyal tabaka oluşmadığı görülmüştür. Burada kist, kemiğin spogioz dokusunu eriterek kemik boşluğuna ve etrafa yayılmaktadır [7].

Kapsüller önceleri ince bir bağ ile çimlenme zarına bağlıyken sonra bu bağ kopabilmektedir. Çimlenme kapsülü kistin içine doğru olduğu gibi dışa doğru da oluşabilir. Kist gelişiminde farklı türler arasında belirgin farklılıklar olduğu ve

insanda gelişen kist içinde protoskoleks gelişimi için gereken sürenin tam olarak bilinmediği ancak enfeksiyondan sonra en az 10 ay geçmesi gerektiği bildirilmiştir [38].

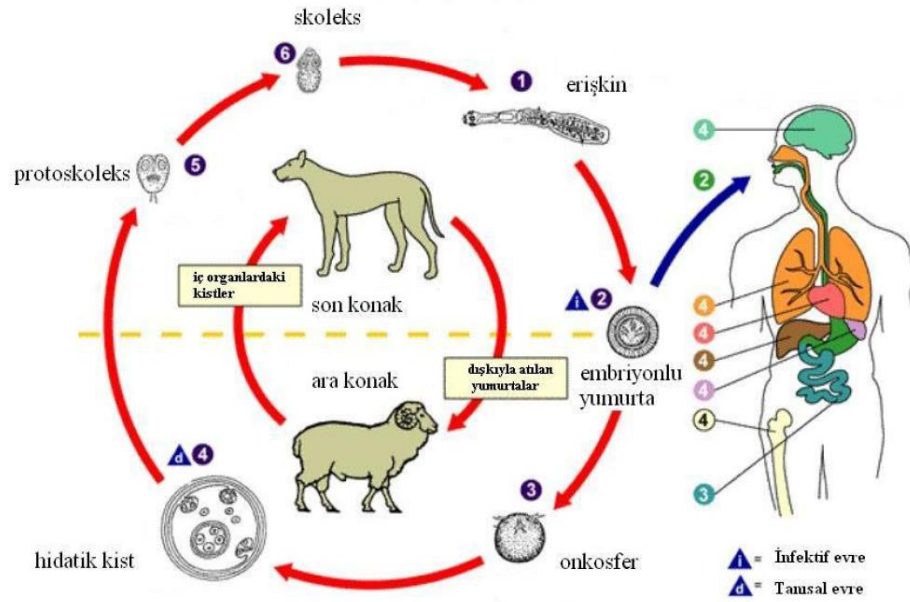
Karaciğere tutunamayan onkosferler (embriyo) akciğere gelir, burada da tutunamadıklarında ise pulmoner ven ile kalbe gelerek sistemik arter dolaşımı ile böbrek, dalak, kas, beyin, kemik gibi çeşitli organlara yerleşip gelişebilmektedir. Yerleştikleri organdaki gelişim süreleri karaciğerdekinden ve birbirlerinden farklı olabilmektedir [5]. Organlara ayrıca lenfatik sistem yoluyla da ulaşabilmektedir [39].

Primer ekinokokkosis, *E. granulosus* yumurtaları alındıktan sonra onkosferlerden çeşitli organlarda metastesod kistlerinin gelişmesi olarak tanımlanmaktadır. Sekonder ekinokokkosis ise protoskolekslerin primer bölgeden spontan veya travmaya bağlı kist rüptürü nedeniyle veya invaziv tedavi prosedürleri sırasında yayılarak yayıldığı bölgelerde yeni kistler oluşturmalarıdır [40].

Kesin konakta evrim: Ara konağa ait protoskoleks içeren larvaların olduğu organların uygun kesin konak (Canidae) tarafından ağız yoluyla alınmasıyla başlamaktadır. İnvajine protoskoleksler midede pepsin, proteolitik enzimler ve düşük pH ile ince bağırsakta da safra tuzlarının etkisiyle ters yüz (evajine) olarak apikal bölgelerindeki çekmen, rostellum ve kancaları ile ince bağırsağın ilk ¼'lük kısmındaki epitele tutunmakta, tutunamayanlar ise dışkı ile atılmaktadır. Konağın türüne bağlı olarak 1-2 ay içinde de bağırsakta seksüel olarak olgunlaşmış erişkin parazit haline gelmektedir [5] (Şekil 7).

Protoskolekslerin kesin konak tarafından alınmadan önce apikal bölgeleri mukopolisakkarit kaplı bir tabaka içinde invagine haldedir ve evagine oluncaya kadar da dış koşullardan etkilenmemektedir. Evajinasyona neden olan koşullar aslında tam olarak bilinmemektedir fakat ısı ve osmotik basıncın etkili olduğu da düşünülmektedir. Ayrıca ortamın aerobik olması gerektiği de bilinmektedir [5, 29].

Erişkin parazitin gelişimi germinal ve somatik farklılaşmayı kapsamaktadır. Germinal farklılaşmada önce halkalar oluşur ve olgunlaşır. Somatik farklılaşmada ise parazit boyca uzar ve segmentasyon ile her halka (proglottid) arasında somatik sınırlar oluşur; buna strobilizasyon denir. Enfeksiyonun 3-4. gününde lateral boşaltım kanalları, 7. gününde arka boşaltım kesesi belirginleşmektedir. Erişkin parazitler hermafrodittir ve 7-14 günde bir oluşup atılan gebe halkalar ile de döngü tamamlanmaktadır [5]. Erişkin parazit kesin konakta 5-6 ay canlı kalabilmektedir.



Şekil 6. *Echinococcus granulosus* G1 suşunun yaşam çevrimi [41].

2.5.2. Dünyada Kistik Ekinokokkoz

Echinococcus granulosus tüm dünyada geniş bir coğrafyaya dağılmıştır. KE'nin ise özellikle ekonomisi hayvancılığa dayanan ülkeler başta olmak üzere dünyanın hemen hemen her ülkesinde görüldüğü bildirilmektedir [5]. İnsan ve hayvanlarda parazit prevalansının en yüksek olduğu yerler Avrasya (Akdeniz ülkeleri, Rusya'nın güney ve orta kısmı, Orta Asya, Çin), Avustralya, Amerika'nın bazı kısımları (özellikle Güney Amerika) ile Kuzey ve Doğu Afrika'nın da dahil

olduğu ılıman iklim kuşağındaki ülkelerdir [42]. Enfeksiyonun endemik olarak görüldüğü bölgelerin yanında sporadik olarak da saptanabildiği, İzlanda ve Grönland'da ise parazite hiç rastlanmadığı bildirilmiştir [5, 43]. KE'nin coğrafi dağılımı, parazitin ara konağını temsil eden koyun ve keçi gibi canlı hayvan yetiştiriciliğine ve çoğunlukla da son konak köpeklerin insanlarla yakın temasına bağlı olarak ülkeye ve bölgeye göre farklılık göstermektedir [42, 44].

KE tipik olarak koyun ve diğer çiftlik hayvanlarının yetiştirildiği, köpeklerin sürüleri ve mülkü koruması için ev halkına yakın olduğu fakir kırsal alanlarda yaygın olarak görülmektedir. Bu tip bölgelerdeki köpekler sıklıkla sakatatla beslenmekte; kurban bayramında, kontrolsüz kesimlerin yapıldığı yerlerde veya mezbahada yapılan kesimler sonrasında kist içeren sakatatların uygun şekilde uzaklaştırılmaması nedeniyle son konak olan köpeklerin bu kistli dokuları yemeleri sonucu bu parazitin yaşam döngüsü devam etmektedir [45].

KE prevalansının yaşla birlikte arttığı ve kadınlarda daha sık olduğu bilinmektedir. Bunun nedeninin ise kadınların yemek hazırlama işleriyle daha çok ilgilenmesiyle, hayvanları beslemek ve köpeklerle daha yakından temasa neden olacak faaliyetlerde bulunmasıyla ilgili olabileceği belirtilmiştir [45].

Coğrafi olarak farklı genotipteki *E. granulosus* genotiplerinin, farklı tür konaklara afinitesinin olduğu belirtilmiştir. Mitokondriyal DNA dizi analizinin yapıldığı moleküler çalışmalarla *E. granulosus*'un kendi içinde 10 farklı genotip (G1-10) içerdiği tanımlanmıştır. Bunların, ikisi koyunlardan (G1 ve G2), ikisi sığırlardan (G3 ve G5), biri atlardan (G4), bir develerden (G6), ikisi domuzlardan (G7 ve G9) biri geyiklerden (G8) ve biri de ren geyiklerinden (G10) izole edilmiştir. İnsanlarda ise en sık KE'ye neden olan ve tüm dünyada da en yaygın olan genotip, G1genotipidir [44, 46]. Özellikle koyun çiftliklerinin fazlaca olduğu coğrafi bölgelerde insan ekinokokkozunun yaygın olması G1 genotipinin yaygınlığını açıklamaktadır [47].

Amerika; Güney Amerika'da her yıl 2000'den fazla yeni KE olgusuna cerrahi tedavi uygulandığı, bu olguların 464'ünün (1,42/100.000) Arjantin, 367'sinin (12,4/100.000) Uruguay, 573'ünün (3,4/100.000) Şili ve 244'ünün

(2,4/100.000) Peru'dan olduđu bildirilmiřtir. Ancak bu sayıların gerçek verileri temsil etmediđi dűřűnűlmektedir. űnkű Arjantin'de ultrasonografi ile yapılan incelemelerde akciđer kistleri arařtırılmamasına rađmen 100.000'de 6.000-14.900 arasında prevalans saptanmıřtır [5]. řili KE için endemik bűlgedir. Kontrol űnlemlerinin uygulanmasıyla 2000 yılından sonra koyun, sıđır ve kűpeklerde prevalans azalmıřtır. İnsanlardaki cerrrahi insidans ise 2005'te 6-20/100.000, hatta bazı bűlgelerde 162'ye kadar yűkseldiđi bildirilmiřtir [47]. Arjantin'de *E. granulosus* ve *E. ortleppi* tűrlerinin deđiřik suřlarının varlıđı bildirilmiřtir. İnsan ve hayvanlarda G1 (koyun suřu), G2 (Tazmanya koyun suřu), G5 (sıđır suřu) ve G6 (deve suřu) saptanmıřtır. Domuz suřu olan G7, domuz ve kűpeklerde saptanırken insan vakası bildirilmemiřtir [47].

Avustralya; Avustralya'da en sık gűrűlen suř G1'dir. űnceleri űzellikle Tazmanya'daki G2 suřu da bildiriliyorken, parazitin kűpeklere yayılımının űnemeye yűnelik programların sıkı uygulanması sonucunda G2 suřunun genetik olarak deđiřikliđe uđradıđı dűřűnűlmektedir. Vahři yařamda enfeksiyon yayılımının olmaması ve kontrol programlarının sıkı uygulanması ile 1990'ların ortalarında Tazmanya'da *E. granulosus* enfeksiyonu eradike edilmiřtir [47].

Afrika; Afrika'da yapılan arařtırmaların ve bildirimlerin az olması nedeniyle aslında gűvenilir bilgi edinmek zor olmakla birlikte Afrika űlkelerinde birkaç genotipin varlıđı bildirilmiřtir. Bařta koyun besiciliđinin yaygın olduđu Dođu ve Kuzey Afrika'da en sık G1 suřuna rastlanılmakla birlikte G6 suřu da rapor edilmiřtir. Gűney Afrika'da *E. equinus* (G4-at suřu) ve aslan suřu gibi vahři suřlar da tanımlanmıřtır [47]. Kuzey Afrika prevalansın Fas, Cezayir, Tunus ve Libya'da yűksek oranda olduđu, Mısır'da ise daha dűřűk olduđu gűrűlműřtűr [5]. Fas'ta en çok G1 suřu olmakla birlikte bu genotipe benzer bir genotip, deve ve atlarda da gűsterilmiřtir [47]

Avrupa; Kuzey ve Orta Avrupa'da KE nadir gűrűlmekle birlikte İrlanda, İzlanda ve Danimarka dıřındaki tűm Avrupa űlkelerinde rastlanılmaktadır űzellikle Finlandiya'da geyik ve domuzlar ile bulař olduđu bilinmektedir Finlandiya'daki geyik suřu Kuzey Amerika'da tanımlanan G8 suřundan genetik

olarak farklı bulunduğu için yeni bir suş olarak tanımlanmıştır (G10). En fazla bulaşmanın kurtlar ile ren geyikleri ve Kanada geyikleri arasında olduğu belirlenmiştir [47].

Güney Kıbrıs ve Malta gibi hastalığın elimine edildiği düşünölen yerler haricinde Arap yarımadası ve tüm Akdeniz ölkelerinde KE önemli bir halk sağlığı sorunu olmaya devam etmektedir. Kıbrıs'ta ilki 1970'li ikincisi 1990'lı yıllarda başlatılan eradikasyon programlarından önce yıllık cerrahi insidans 12,9/100.000 olarak bildirilmiştir. Kuzey Kıbrıs'ta hayvanlarda 1998-1999'daki oranlara göre 2000-2003 yıllarındaki KE vaka sayısı belirgin azalmıştır [47].

Avrupa'da KE'nin en yaygın olduğu yerler Akdeniz bölgesinde bulunmuş ve insanlardaki yıllık insidans 100.000'de 4-8 olarak saptanmıştır. Polonya, Ukrayna, Slovakya gibi Doğu Avrupa ölkelerinde domuz suşlarına (G6-G10) bağılı hayvan, nadiren de insan enfeksiyonlarının görölmektedir. Sırbistan ve Karadağ'da en önemli ara konak domuzdur. İnsan enfeksiyonları ile ilgili yeterli bilgi olmamakla birlikte, hayvanlardaki KE sıklığınının %4,6-57,6 arasında olduğu bildirilmektedir [47].

Yunanistan'ın güneyinde koyun ve keçilerde yapılan genotip ve prevalans çalışmasında koyunların G1 (koyun suşu), G3 (bufalo suşu) ve G7 (domuz suşu) ile enfekte oldukları gösterilmiştir. 1980 ve 1990 yıllarındaki prevalans oranları sırasıyla koyunlarda %80-100, sığırlarda %82-56,6, keçilerde %24-15,4 ve domuzlarda %5-9,3 olarak bildirilmiştir. İnsanlardaki cerrahi vaka sayısı ise 1984'te 100.000'de 12,9 iken, 1999'da 29'a yükselmiştir. Orta Yunanistan'da bir çalışma sonucunda 2006'da koyunlardaki insidansın %39,3'e yükseldiği yayınlanmıştır. İnsanlardaki insidansın ise 2007'de 0,122/100.000 olduğu rapor edilmiştir. Tüm ölkeyi kapsayan veri olmamakla birlikte her yıl 800 KE tanısı konulduğu ve 300-400 kadarına cerrahi tedavi uygulandığı ileri sürölmektedir [47].

Batı Avrupa'da da hakim olan *E. granulosus* genotipi, G1 genotipidir. Daha önceleri Almanya ve İsviçre'de sığırlardan bulaşan *E. orteppi*

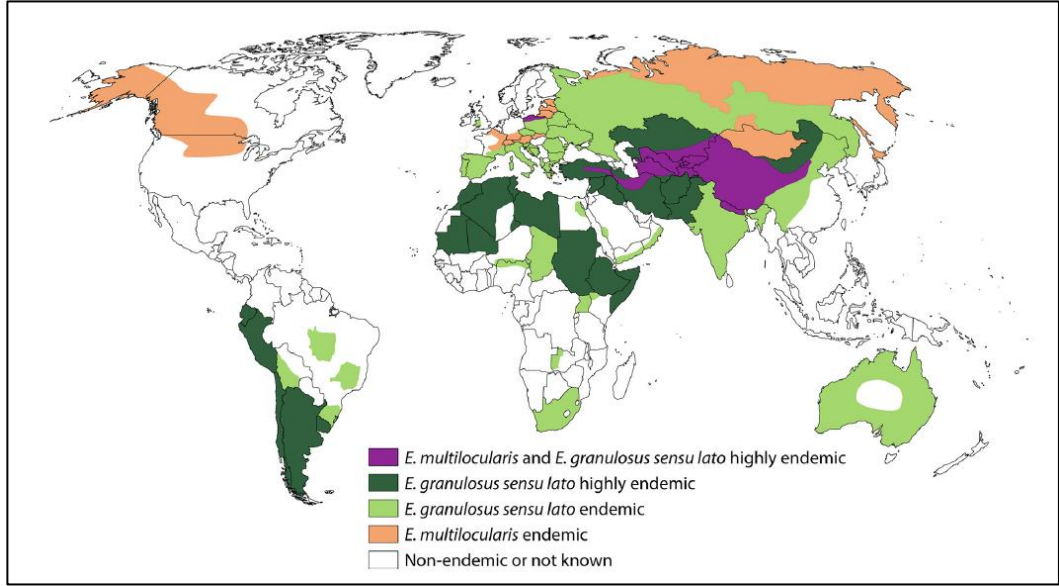
enfeksiyonları raporlanmış olmakla birlikte günümüzde sporadik olgular bildirilmektedir. Hollanda'dan sadece bir insan olgusu yayınlanmıştır.

İspanya'da ekinokokkoz özellikle de kuzeydoğu, orta ve batı bölgelerinde endemiktir. En fazla bulunan genotipler G1, G7 ve G4 olarak bildirilmiştir.

Asya; Çin, KE için en önemli endemik bölgelerden biridir. G1 (koyun suşu) ve G6 (deve suşu) genotipleri tanımlanmış ve her ikisine ait insanda KE olgusu raporlanmıştır. En endemik alanlar batı Xinjian (Sincan), Ningxia ve Moğolistan olarak tanımlanmıştır. En yüksek prevalans oranları ise Doğu Tibet'teki kırsal alanlar ile Çin'in batı ve kuzey batısındaki Güney Gansu'dan bildirilmiştir. Koyunlarda %99, sığırlarda %88, domuzlarda %70 gibi yüksek prevalans oranları bildirilmiştir. Çin'in batı ve kuzeybatısında hayvancılık geçim kaynağı olarak büyük öneme sahiptir ve bölgedeki KE'nin esas kesin konağı evcil köpeklerdir. Çin'in tamamında yaklaşık 1 milyon insanda KE olduğu, bunun da %70'inin karaciğerde olduğu tahmin edilmektedir. Enfeksiyon oranının erişkinlerde çocuklardan, kadınlarda da erkeklerden daha fazla olduğu tespit edilmiştir. Bunun sebebi köpek besleme, yakıt amacıyla gübre toplama ve süt sağma gibi işleri kadınların yapmasına bağlanmaktadır.

Suriye, İsrail ve Filistin gibi Arap yarımadalarındaki ülkeler de KE için endemik bölgelerdir. En önemli risk faktörünün çiftçilik ve göçebe yaşam tarzı olduğu düşünülmektedir. Kazakistan'da da enfeksiyon prevalansı koyun ve köpeklerde yüksek bulunmuştur. En fazla parazit yüküne sahip olan ve insana bulaşta da en önemli risk faktörü kırsal alanlardaki köpeklerin olduğu bildirilmiştir. İran'da ise en sık G1 suşu ve bunu yanı sıra G6 suşu da saptanmıştır. Her ikisine de insan enfeksiyonlarında rastlanmıştır [47].

Her ne kadar *E. granulosus sensu lato* tür grubu içinde çeşitli genotiplerin otokton döngüsü mevcut olsa da Batı Avrupa ve Kuzey Amerika'da birçok insandan KE bildirilmiştir (Şekil 7). Bununla birlikte, halihazırda vaka kayıtlarının düzenli olmaması epidemiyolojik verilerin kesin olarak haritalanmasını engellemektedir. Bu durumu düzeltmek için Avrupa KE surveyans (HERACLES) projesi başlatılmıştır [44].



Şekil 7. *Echinococcus granulosus sensu lato* ve *Echinococcus multilocularis*'in küresel dağılımı [44].

2.5.3. Türkiye’de Kistik Ekinokokkoz

Ekinokokkoz, Türkiye’de 1861’den beri tanınıyor olmasına rağmen, hastalık önleme ve kontrolüne yönelik tutarlı bir devlet politikası henüz tam olarak geliştirilememiştir ve Türkiye’de önemli bir sağlık sorunu olmaya devam etmektedir. Ekinokokkuzun sürekliliğini belirlemek için, kesin ve ara konaklardaki yayılımını araştırmak gerekir ancak ülkemizde hastalığın insan ve hayvanlardaki yaygınlığı ve insidansı ile ilgili kesin veriler bulunmamaktadır. İnsanlardaki enfeksiyon verileri büyük ölçüde hastane kayıtlarına dayanmaktadır; neredeyse hiçbir popülasyon temelli epidemiyolojik çalışma bildirilmemiştir. Hem KE hem de AE Türkiye’de endemiktir. Türkiye genelinde KE ile karşılaşılsa da AE ağırlıklı olarak ülkenin soğuk iklimi ve yüksek rakımı olan Doğu Anadolu Bölgesi ile sınırlı kalmıştır [14].

Türkiye’de KE, veteriner kontrolünde olmayan sokak köpeklerinin yaygınlığı, insanların bu enfeksiyondan korunma ve kontrol yöntemleri hakkında yeterli bilgiye sahip olmaması ve gerekli önlemlerin alınmaması nedeniyle yaygındır [10]. KE’nin yaygın görülmesi, tedavisinin güçlüğü ve bazı olgularda

ölümle sonuçlanabiliyor olması, ülkemizde çok önemli bir sorun oluşturmalarına rağmen göz ardı da edilen bir hastalık özelliğindedir. Bu enfeksiyona yeterince önem verilmeyişinin en büyük nedeni gerçek prevalansını araştıran çalışmaların kısıtlı olmasıdır. 2008-2012 yılları arasında Sağlık Bakanlığı'na bildirilen olgu sayısı 1802 iken; Sosyal Güvenlik Kurumu (SGK) verilerine göre bu sürede KE tanısıyla 32.261 hastanın tedavi gördüğü ve 12.556 hastaya da cerrahi operasyon uygulandığı bildirilmiştir [48].

Sağlık Bakanlığı'nın verilerine göre 1955-1959 yılları arasında 1853, 1960-1964 yılları arasında 2451, 1965-1968 yılları arasında 2886 kist hidatik olgusu saptanmıştır. Yine Sağlık Bakanlığı kayıtlarına göre 1984-1986 yılları arasında ameliyat ile doğrulanmış KE hasta sayısı 5964 olup, 1987-1994 yılları arasında ameliyat edilen hasta sayısı 21.303'tür ki bu da yılda 2663 KE'li hastaya cerrahi tedavi uygulandığını göstermektedir [14]. Türkiye'de ilk kez (1999) yapılan bir sero-epidemiyolojik araştırmada, İzmir ve çevresindeki 2055 kişinin %3,45'inde seropozitiflik saptanmıştır [1, 49]. Ege bölgesindeki Manisa ilinde 1995-2000, Aydın'da 1986-1995 ve İzmir'de 1997-2001 yılları arasındaki çeşitli sağlık kuruluşlarından alınan veriler ışığında olgu sayısı yılda ortalama sırasıyla 21,11 ve 210 tespit edilmiştir [5].

Marmara bölgesindeki Edirne, Kırklareli ve Tekirdağ illerinde 1991'de insanlarda Casoni deri testi ile %9,2 , İHA testi ile de %12 oranında seropozitiflik tespit edilmiştir. Belediye mezbahalarından ve Tarım İl Müdürlüklerinden alınan bilgilere göre enfeksiyonun küçükbaş hayvanlarda %0,3-9; büyükbaş hayvanlarda %1,8-6 arasındaki değişen oranlarda saptandığı bildirilmiştir [5].

Konya Devlet Hastanesi'ne 1986-1990 yılları arasında başvuran hastalar arasında KE olgu sayısı %0,24 bulunmuştur. Kayseri ve çevresinde 1994-1998 yılları arasında 349, Sivas'ta 1996-2001 yılları arasında 117 olgu bildirilmiştir [1, 5]. Yine Kayseri'deki değişik hastanelerin ve İl Sağlık Müdürlüğü kayıt bigilerine başvurularak 1999-2004 yılları arasında 699 KE olgusu saptanmıştır ve bu olgulardan dördü ölümle sonuçlanmıştır. Nüfus başına düşen olgu sayısı ise 11/100.000 olarak hesaplanmıştır [50].

Elazığ, Tunceli ve Bingöl'den Elazığ'daki hastanelere 1998-2000 yıllarında başvuran hastalar retrospektif incelendiğinde sırasıyla 21, 7 ve 5 KE olgusu saptanmıştır. Malatya'da 1990-2001 yılları arasında 40 olgu saptanmıştır. Erzurum'da ise Ocak 1997- Nisan 1999 arasında 40 olgu raporlanmıştır. Kars'ta 2001'de 11 köyde ultrasonografi ile yapılan taramada ilköğretim çağındaki çocuklarda KE saptanmazken, 15 erişkinde enfeksiyon belirlenmiştir [1]. Van yöresinde 1999-2000 yıllarında incelen 552 sığırın 114'ünde (%20,7), 1613 koyunun 911'inde (%56,5), 64 keçinin 10'unda (%15,6) KE saptanmıştır. Ayrıca KE ön tanısı ile incelenen 962 hastanın 352'sinin (%36,6) İHA testi ile pozitif olduğu tespit edilmiştir [4].

Adana ve Mersin'de 1996-2000 yılları arasındaki hasta sayısı Sağlık Bakanlığı'nın verilerine göre sırasıyla 1073 ve 298'dur [5]. Adana Mersin ve Hatay'daki farklı yedi sağlık kuruluşundan toplanan verilere göre 1997-2007 arasında toplam 962 olgu patolojik olarak ekinokokkozis tanısı almıştır [51].

Yazar ve arkadaşlarının yaptığı çalışmaya göre 2001-2005 yılları arasında Türkiye'nin yedi bölgesindeki değişik hastanelerden, İl Sağlık Müdürlüklerinden ve Sağlık Bakanlığı'ndan alınan verilere göre ameliyatla kanıtlanmış 14789 KE vakası tanımlanmıştır. En yüksek oran İç Anadolu Bölgesi'nde (%38,57) saptanırken, Ege Bölgesi'nde %16,94, Akdeniz Bölgesi'nde %16,09, Marmara Bölgesi'nde %13,13, Doğu Anadolu Bölgesi'nde %6,8, Karadeniz Bölgesi'nde %5,7 ve Güneydoğu Anadolu Bölgesi'nde ise %2,75 olarak saptanmıştır [10].

11. ve 12. Ulusal Parazitoloji Kongreleri'nden elde edilen bilgilere göre; İzmir ve yöresindeki Mayıs 1997-Mayıs 2001 tarihleri arasında 840; Adana'da 1998-2000 yılları arasında 609; Kayseri'de 1998-2001 yılları arasında 349; Malatya'da 1997-2001 yılları arasında 68; Şanlıurfa'da 1997-1999 yılları arası 114; Elazığ'da 1998-2000 yılları arasında 45; Erzurum'da 1997-1999 yılları arasında 55 kişi hidatik kist tanısı almıştır. Samsun'da 1999-2000 yılları arasında Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde ameliyat olan olgu sayısı 31 iken, buradan Sağlık Bakanlığı'na geçen kayıt sayısı ise 24 olarak tespit edilmiştir.[52, 53]

Ülkemizde KE, Bulaşıcı Hastalıklar Sürveyansı ve Kontrol Esasları Yönetmeliğine göre takip edilmekte ve 2005 yılından beri de Bildirimi Zorunlu Hastalıklar Listesinin C grubunda yer almaktadır. Sağlık Bakanlığı Temel İstatistik Modülü (TSİM) verilerine göre insidans hızı 2005 yılında yüzbinde 0,24 (n=175) iken, yıllara göre artış göstererek 2013 yılında 0,80'e (n=616) yükselmiştir. Bir yıl sonra 0,58 (n=449) iken 2015 yılında 0,69 (n=544), 2016 yılında 0,99 (n=787), 2017 yılında ise 2,18'e (n=1728) yükselmiştir. Kayıtlara göre sadece bir kişi 2008'de KE nedeniyle hayatını kaybetmiştir [54-56]

Bu nedenle 2016 yılından itibaren vaka sayısındaki artışın vakaların bildirimlerindeki artışa bağlı olarak yükseldiği gözlenmektedir.

Bulaşıcı hastalıkların bildirimleri ile ilgili yataklı tedavi kurumlarında sürveyans 2015 yılının sonlarında (Genelge 2015/18 sayılı 23.10.2015 tarihli) birimlerinin oluşturulması hastanelerden vaka bildirimlerini arttırmıştır. Sağlık Bakanlığı'na 2009-2016 yılları arasında bildirilen 4362 KE vakası incelendiğinde bunların %54,56'sının kadın, %45,44'ünün erkek olduğu görülmüştür. Vakalar yaş grubuna göre incelendiğinde %27,42'sinin (n=1196) 45-64, %22,54'ünün (n=983) 30-44 yaş grubunda olduğu bulunmuştur. 2014'te 42, 2015'te 37, 2016'da 73 ilden vaka bildirimi yapılmıştır. 2014-2016 yılları arası bildirilen KE insidans hızı değerlendirildiğinde 16 ilin insidans hızı ortalamanın üstünde bulunmuştur. Bu iller içinde özellikle dikkat çekenler ise Van, Konya ve Ardahan olmuştur. Türkiye Halk Sağlığı Kurumu (THSK) ile SGK'nın 2008-2015 verileri karşılaştırıldığında; THSK'na TSİM aracılığıyla 3.983 olgu bildirimi yapıldığı fakat SGK'da aynı zaman zarfında 50.000 civarında vaka kaydı olduğu tespit edilmiştir [54].

2.6. İmmünite

İmmün sistemin başarılı olması için proinflamatuvar ve antienflamatuvar yanıtların dengeli çalışması gerekir. İmmün sistem patojenlere karşı mücadele ederken bir yandan da kendine zarar vermemek için kendine yabancı olan birçok

çevresel faktöre de tolerans göstermelidir. Bu zaaf gibi görünen ikinci durum ise birçok patojene konak immünitesinden kaçış olanağı sağlamıştır [1].

E. granulosus ara konakta hem doğal hem de kazanılmış (hücrel ve humoral) bağışıklığı uyarır [1, 39]. Bununla birlikte helmint enfeksiyonlarında T helper 2 (Th2) yanıtının baskın olduğu da bilinmektedir. Böylece konağın parazite karşı immün yanıtı azalır ve parazitin konakta uzun süre yaşamasına olanak sağlanmış olunur. Bu immün modülatör etkide Treg (T reglatuvar) hücrelerinin de payı büyüktür. Ayrıca dentritik hücreler (DH) de doğal ve kazanılmış bağışıklık arasında köprü oluşturduğundan Treg modülasyonu da dahil olmak üzere kazanılmış immün yanıtın başlatılmasında önemli rol oynamaktadır [57].

İnsanlarda ve farelerde yapılan birçok çalışma parazit enfeksiyonlarında ilk olarak Th1 yanıtının baskın olduğu göstermiştir. Th1 yanıtı ile interferon- γ (IFN- γ), IL-12 salınımı artmakta ve IL-12 ile de Th1 yanıtı daha da güçlenmektedir. Th1 ve Th2 enfeksiyonun erken evrelerinde parazitin elimine edilmesi için önemlidir. Bununla birlikte, parazitin, muhtemelen boşaltıcı/salgılayıcı (excretory/secretory) ürünlerinin konağın immün yanıtını Th2 yönüne kaydırduğu ortaya çıkmıştır [39]. Böylece Th2'nin salgıladığı immünsüpresif IL-4, IL-10, TGF- β ile Th1 yanıtını azaltılırken; IL-4, IL-5 ve IL-6 ile de B hücreleri, plazma hücrelerine dönüşerek antikor yapımı başlanmış olur [58]. Bazı deneylerde canlı parazitin inokülasyonu sonrası ilk hafta IL-10, IL-4 ve IL-5 düzeylerinin arttığı, dördüncü haftada ise IL-10 ve IL-4'ün azaldığı, IFN- γ 'nın arttığı da görülmüştür [5]. *E. granulosus* antijenlerine karşı oluşan IgG, IgM, IgA ve IgE'nin enfeksiyondan tam olarak ne kadar süre sonra oluştuğu veya ne kadar süre dolaşımda kaldığı bilinmemekle birlikte enfeksiyondan birkaç hafta sonra vücutta oluşan ilk antikorlar onkofere karşı oluşmakta, daha sonra laminar tabaka, hidatik sıvı ve protoskoleks gibi antijenlere karşı oluşan antikorlar tespit edilmektedir [1, 59]. Antikor üretimi, kistten periyodik olarak antijen salınmasına ve/veya Th hücrelerinin kontrol ettiği B hücre regülasyonuna bağlıdır. KE hastalarda kist sıvısına karşı IgG1 ve IgG4 antikorları baskındır. Bununla birlikte farklı antijenler farklı subgrupları öncelikli olarak tanımaktadır. Seropozitif

kişilerde antijen 5 (Ag5)'in tanınmasıyla IgG1, antijen B (AgB)'nin tanınmasıyla IgG4 oluştuğu bilinmektedir [1]. Kistin gelişimi ve büyümesi devam ederken IgG1 ve IgG4 miktarında belirgin bir artış olduğu, kistin az miktarda kalsifiye veya nekroze olması durumunda ise antikor seviyelerinde düşme gözlenmiştir. Bu nedenle özellikle kistin büyümesinin takibinde IgG4 seviyesinin takibi anlamlı olacağı sonucuna varılmıştır [1]. IgG4'ün Fc fragmanı zayıfça bağlandığı için kompleman fiksasyonu için fonksiyonel değildir. Ek olarak parazite özgü IgG4, IgE bağımlı efektör hücre degranülasyonunu inhibe ederek alerjik reaksiyonları azaltarak parazitin konaktaki yaşamının devamlılığına katkı sağlar. KE hastalarında alerjik reaksiyonu olanlarda cyclophilin (EA21) antijenine özgü IgE, olmayanlarda da yine EA21'e özgü IgG4 seviyeleri fazla bulunmuştur. IgG4'ün patolojik süreçleri önlediği için parazitin hayatta kalmasına yardımcı olduğu ve konakta da patolojinin ciddi olmamasını sağladığı ileri sürülmektedir [39].

Ayrıca kistin IWGE (Informal Working Group on Echiococcosis) evresine göre de bakılacak antikor tipleri farklılık gösterilmektedir. Aktif evre olan CE1 ve CE2 ile ara evre CE3'te dolaşımda IgG4 daha fazla iken, inaktif evre olan CE4 ve CE5'te ise IgG1, IgG2 ve IgG3'ün daha fazla olduğu bilinmektedir [59]. Yine Ag5'in evre CE1 ve CE5'te; AgB'nin evre CE2 ve CE3'te daha fazla, evre CE1'de ise en az seviyede olduğu bilinmektedir [59]. Anti-*Echinococcus* IgG'nin tedaviden sonra dolaşımda uzun süre bulunabileceğinden dolayı tedavi olan hastaların takibinde IgM ve IgE gibi, IgG dışı bir antikorla takibi önerilmektedir [59]. Relaps görülen KE hastalarında ise primer enfeksiyonlu hastalara nazaran IgE, IgG4, IL-4, IL-5 ve IL-10 seviyelerinin daha yüksek, IFN- γ 'nın daha düşük olduğu görülmüştür. Primer enfeksiyonlu hastalar ise daha yüksek IL-2 ve IFN- γ 'a sahiptir [1]. Öte yandan polimorfonükleer lökositler (PMNL), bazofil-mast hücreleri, monositler ve fibrositlerin de protoskolekslerin olduğu yerde yoğun lokal bir enflamasyona neden oldukları bilinmektedir [39]. Bu durum genellikle şiddetli enflamasyona neden olmamakta, kistin laminar tabakasını konak dokudan ayıran fibröz bir tabaka oluşmasına neden olmaktadır [1]. Bununla birlikte KE hastalarının sadece %33'ünde bazofil degranülasyon testinin pozitif olduğu bulunmuştur [39]. Eozinofili ve yüksel miktarda IgE üretimi helmint

enfeksiyonlarında beklenen bir durumdur. Antikor bağımlı hücresel sitotoksitede (ADCC-Antibody Dependent Cell Cytotoxicity) IgE-bağımlı eozinofil hücreleri öncelikli olarak devreye girip toksik olan proteinlerini granüllerinden salgırlar. Eozinofiller nötrofillerden daha az fagositiktir, büyük helmint yapılarını fagosite edememekle birlikte parazitin larval dönemlerine etkili olabilirler [1, 60].

Taenia spp. enfeksiyonlarında onkosferin konak bağışıklığını güçlü bir şekilde uyardığı gösterilmiştir. Hayvanlara onkosfer veya onkosfere ait antijenlerin enjekte edilmesiyle, enfeksiyona karşı %90'ın üzerinde bir koruculuğu olduğu görülmüştür. Bu gelişme de rekombinant aşı çalışmalarına ön ayak olmuştur. Günümüzde, rekombinant DNA yöntemleriyle elde edilen *E. granulosus* onkosferlerine ait antijenler ile yapılmış aşı (Eg95) koyunlarda başarılı şekilde kullanılmaktadır [5]. Aşının bir ay ara ile iki kez uygulanması sonucu bir yıl boyunca %96-100 oranında korucuyu olduğu görülmüştür. Aşının koruyucu etki mekanizması ise onkosferlerin antikor ve kompleman ile karşılaşınca lizise uğramasıdır [5].

Kist oluştuktan sonra artık parazitin konağın immun yanıtından etkilenmediği kabul edilmektedir. Bu da kistin kronik olmasını, zamanla büyümesini açıklar niteliktedir. Ayrıca bazı çalışmalar sonucunda olguların %30'unda dolaşımda özgül antikor da saptanmamıştır veya antikorların seviyesi dalgalanma göstermektedir. Bu durum, özgül antijenlerin kistten dolaşıma ara ara karışması ve dolaşımdaki komplemanların antikoru ortadan kaldırması ile açıklanmaktadır [5]. Parazitin konak bağışıklığından kaçıp uzun süre canlılığını sürdürmesi ile yerleştiği organda büyük doku yıkımlarına da neden olmaktadır [1].

E. granulosus çok karmaşık bir parazit olup bir çok yapısı da ara konak için oldukça immunojeniktir [39]. Antikorların tipi, oluşumu, miktarı; kistin büyüklüğü, sayısı, matüritesi, fertilitesi, bütünlüğü, parazitin türü ve alt türü, konak türü, kistin vücuttaki yeri gibi bir çok faktöre bağlıdır. Genellikle akciğer, dalak ve böbrekteki kistlerde antikor düzeyi karaciğerdekine göre daha düşük tespit edilmekte veya beyin, göz gibi bölgelerde ise antikor hiç

saptanmayabilmektedir. Bununla birlikte KE'ye özgü antikorlar hastalığın endemik olduğu bölgelerde sağlıklı insanlarda da pozitif bulunabilmektedir. Sonuç olarak, antikor seviyeleri her zaman enfeksiyonun durumunu yansıtmayabilmektedir [61].

2.7. Klinik

Primer enfeksiyonun başlangıç evresi her zaman asemptomatiktir. Ana hastalığı tetiklemeyen küçük kistler, kalıcı olmasa da uzun yıllar belirgin bir boyuta ulaşmaya kadar asemptomatik olabilmektedir. Ekinokokkozun inkübasyon süresi belirsizdir, ancak muhtemelen yıllarca sürmektedir. Klinik bulgular hastalığa özgü olmayıp tutulan organa, kistin yerine, büyüklüğüne, etraf dokulara yaptığı baskıya veya rüptüre olup olmamasına bağlı olarak değişmektedir. Primer kistlerde ameliyat sonrası nüks görülebilmektedir [62]. Kistin yırtılması veya kist sıvısının sızması ile sekonder KE gelişebilmektedir. Hastalığın görüldüğü popülasyon genellikle genç erişkin olmakla birlikte, 1 yaşından küçük ve 75 yaşından büyük kişilerde de görüldüğü bildirilmiştir. Ölüm oranı %0,2 olarak tahmin edilmektedir [11, 62].

Kistlerin başlıca yerleşim yerlerinin karaciğer, akciğer, kas, deri altı dokuları, böbrek, dalak ve kemik dokusu olduğu, daha az ise plevra, kalp, beyin, medulla spinalis, göz, tükürük bezleri, tiroid, uterus, fallop tüpleri, mezenter, pankreas, diyafram ve vücudun diğer bölgelerine yerleştiği bildirilmiştir [5].

Karaciğerde yerleşim: Tüm olguların %50-70'inde kistler karaciğerde yerleşmektedir. Karaciğerin sağ lobunun daha büyük olması ve portal kan dolaşımının daha fazla olması nedeniyle sıklıkla sağ loba yerleşim göstermektedir. Komplike olmayan olgularda kistin çevre dokulara mekanik baskısı sonucu tıkanma sarılığı, kolanjit, reaktif hepatit, portal hipertansiyon ve siroz gibi klinik tablolar görülebilmektedir. İkincil bakteriyel enfeksiyonlar oluştuğunda karaciğer apsesi, süpüratif kolanjit, subfrenik apse oluşabilmektedir. Kistin yırtılıp safra kesesi veya safra yollarına boşalması da sık görülen komplikasyonlardandır. Bu nedenle de koledokolitiazis, kolesistit ve kolanjit de ortaya çıkmaktadır. Daha

nadir olarak da kist içeriği periton, plevra, akciğer parankimi, bronşlar, perikard, renal pelvis ve bağırsağa da açılabilir. En tehlikeli komplikasyon ise kistin kan damarına açılmasıdır, buna bağlı anafilaktik şok ve ölüm gerçekleşebilmektedir. Hidatik kistin büyüme sürecinde salgılarının kana karışması ile hastada kaşıntı, ürtiker, ödem, dispne, astım, eozinofili gibi alerjik bulgular görülebilmektedir [5].

Akciğer yerleşimi: Tüm olguların %20-30'unda kistler akciğere yerleşmektedir. En sık sağ alt lob tutulumu görülmektedir. Genellikle tek bir kist olup %72'sinde tek bir lob tutulmaktadır. Akciğer tutulumu çocuklarda erişkinlerden daha sık görülmektedir. Akciğerdeki kist birincil enfeksiyon olabileceği gibi karaciğer KE'sine ikincil olarak da ortaya çıkmaktadır. Başlıca semptomları öksürük, ateş, dispne, göğüs ağrısı ve hemoptizidir. Akciğer dokusu karaciğer dokusundan daha ince olduğu için apse, ampiyem gibi ikincil bakteriyel enfeksiyonlar daha sık görülmektedir [5]. Klasik uniloküler hidatik kistler genellikle fertildir. Kistin yırtılması "sınırlı", "tam" ve "bağlantılı" olmak üzere üç şekilde görülmektedir. Sınırlı yırtılmada endokist, perikiste doğru yırtılır ancak içeriği etraf dokulara yayılmaz. Nadiren de kist içindeki sıvının dışarı akması ve endokistin sıvıda yüzmesi ile "nilüfer arazi " denilen sıvı seviyesi veya kalsifikasyon görülebilmektedir. Tam yırtılma olduğunda kist içeriği perikiste, oradan da konak dokuya yayılabilmektedir. Bağlantılı yırtılmada ise fertil bir kistin bronşlara açılması söz konusudur ve bu durumda balgamda protoskoleksler tespit edilebilmektedir. Kist; plevra, mediasten veya periton kavitelerine de rüptüre olup sekonder enfeksiyonlara yol açabilmektedir.

Periton boşluğuna yerleşim: Peritondaki KE birincil veya ikincil olarak görülebilmektedir. Yakınındaki organlara ait klinik bulgu verebilmekte hatta primer infertiliteye de neden olabilmektedir.

Dalakta yerleşim: KE'li olguların yaklaşık %2-3'ünde görülmektedir. Kliniği ise sol hipokondriumda şişkinlik, ağrı, bulantı olabilmekle birlikte portal vene bası yaparsa portal hipertansiyona neden olabilmektedir.

Böbrekte yerleşim: Olguların %4'ünü oluşturmaktadır. Klinikte de renal kitle, karın ağrısı, albüminüri, hematüri ve hidatüri görülebilmektedir.

Beinde yerleşim: KE'li olguların %2-3'ünü oluşturmaktadır. Bulunduğu yere göre baş ağrısı, parsiyel/genel nöbet, parestezi, görme bozukluğu, pupil ödem gibi semptom ve bulgulara neden olmaktadır.

Kemikte yerleşim: Olguların %0,5-2'sinde görülmektedir. Görülen olguların da %44'ü vertebral tutulumla seyretmektedir. Bu nedenle de sırt ağrısı, sfinkter tonus kaybı, parestezi gibi semptom ve bulgular görülebilmektedir.

Kardiak tutulum olguların %0,5-2'sinde görülmekle birlikte morbidite ve mortalitesi yüksek klinik seyir gösterebilmektedir. En sık sol ventrikül tutulumu görülmektedir. Çevresine bası yapmasıyla ve /veya rüptüre olmasıyla göğüs ağrısına, enfarktüse, aritmiye, kapak disfonksiyonuna, perikardiyal fonksiyon bozukluğuna, sistemik emboliye, pulmoner hipertansiyona neden olabildiği bildirilmiştir. [5]

2.8. Tanı

KE tanısı klinik şüphe dahilinde; kistlerin radyografik olarak gösterilmesi, kistin histopatolojik incelenmesi, aspire kist materyalinin mikroskopik olarak incelenmesi ve seroloji yardımı ile konulmaktadır [44, 63].

2.8.1. Klinik Tanı

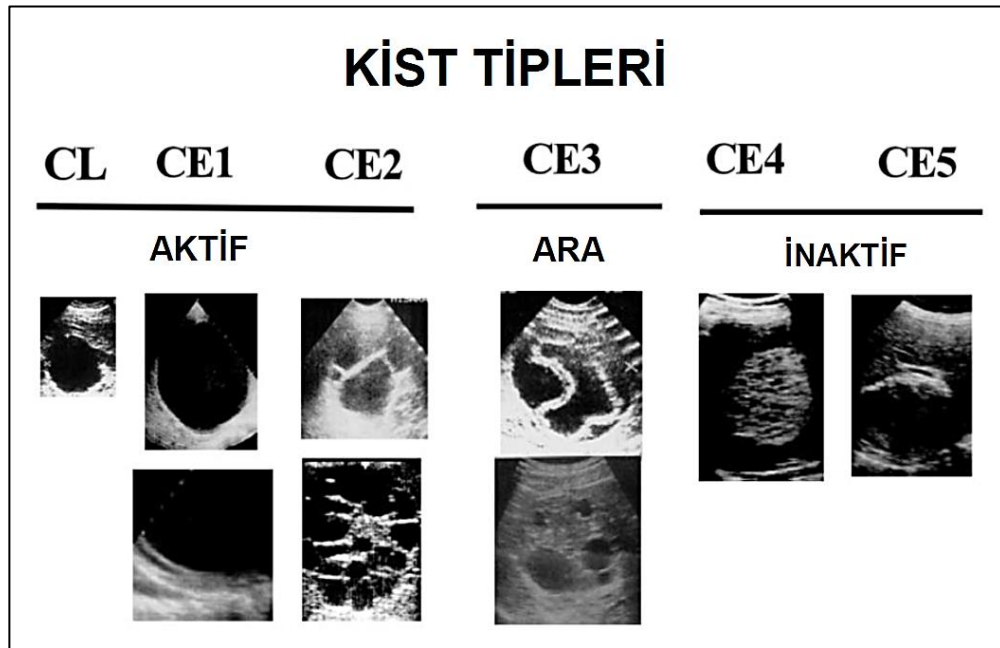
KE kliniği genellikle asemptomatik veya belirtileri nonspesifik olduğu için anamnez tanıda önem taşımaktadır. Özellikle hayvanlarla temasın fazla olduğu avcı, veteriner, mezbaha çalışanı, çoban gibi meslek grupları ve köpek sahibi olanlarda risk daha fazladır.

Hastanın şikayetleri kistin yerleştiği organa, büyüklüğüne ve hastanın immünitesine göre değişmekle birlikte genel olarak bası semptomları ve bulguları, ürtiker, büyüme gelişme geriliği görülen hastalarda KE'den şüphelenilmelidir. Eozinofili, hastaların %15'inden azında saptanmaktadır [64].

2.8.2. Görüntüleme Yöntemleri

Direkt grafi: genellikle akciğerdeki kistler için kullanılır. Rüptüre olmamış kistler keskin sınırlı, yuvarlak-oval şekilde, çapı genellikle 1-20 cm arasında radyopak (hiperdens) görünürken, rüptüre olmuş kistlerde hava-sıvı seviyesi veya boşluk görülebilir.

Ultrasonografi (USG): Kolay uygulanabilir, ucuz olması ve radyasyon gibi yan etkisinin olmaması nedeniyle özellikle karaciğer kistlerinde tercih edilen ilk görüntüleme yöntemi ultrasondur. Periferik yerleşimli akciğer kistleri ve diğer bölgelerdeki kistler için de kullanılabilir [5]. Taşınabilir cihazlar ile saha taramaları da yapılmaktadır [65]. Daha önceki yıllar farklı sınıflandırmalar kullanılmakla birlikte ultrason yorumunun standart olması için 2003'te Dünya Sağlık Örgütü'nün (DSÖ) resmi olmayan ekinokokoz çalışma grubu (IWGE), kistleri başlıca 6 tipe ayırmıştır. CL (kistik lezyon), CE1 ve CE2 tipleri aktif formu, CE3 ara formu, CE4 ve CE5 inaktif formdaki kisti tanımlamaktadır (Resim 2) [66].



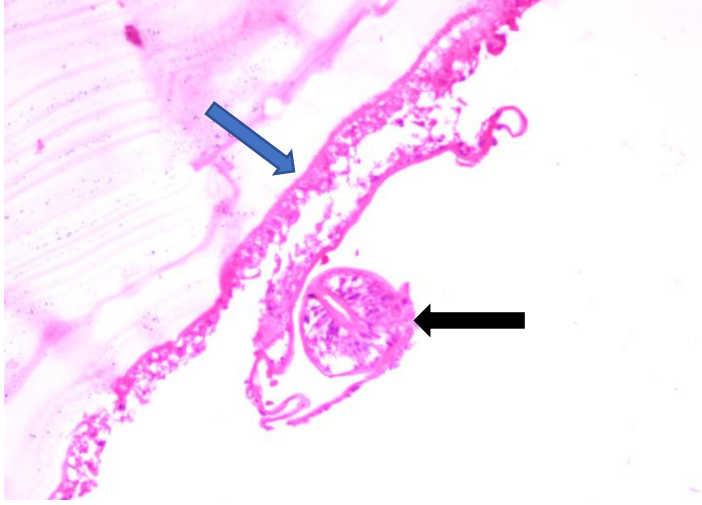
Resim 2. DSÖ-IWGE sınıflaması[66].

Bilgisayarlı Tomografi (BT): Tüm vücut taranabilmekte ve boyutları 1 cm'den küçük kistler bile saptanabilmektedir [5]. Onkosfer yerleştiği konak dokusunun yoğunluğuna bağlı olarak yılda 1-5 cm çapta büyümektedir [67].

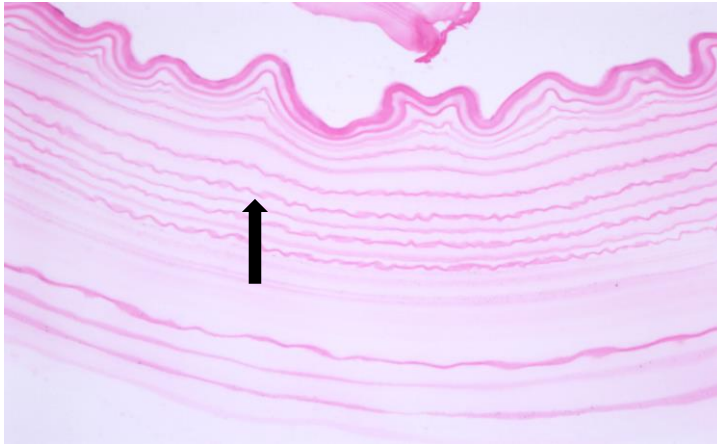
Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG): BT'ye belirgin bir üstünlüğü tanımlanmamıştır ancak intrahepatik ve ekstrahepatik venöz sistemdeki değişiklikleri tanımlamada yararlı bulunmuştur. Aktif kistler, içi sıvı ile dolu olduğu için iyi tanımlanabilmektedir ancak kalsifiye dokuların ayrımı için uygun değildir [5].

2.8.3. Patolojik tanı

Patolojik incelemelerde örnekler makroskobik ve mikroskobik olarak incelenir. Makroskobik bakıda kistler membranöz yapıda ve gri-beyaz renkte olup, bütünlüğü bozulmamış olanların içerisinde şeffaf, saydam renkli sıvı bulunur. Mikroskobik incelemede ise hematoksilin eosin (H-E), Periyodik Asit Schiff (PAS) gibi boyalarla hazırlanmış preparatlarda içte germinatif membran, protoskoleksler ve çengeller, orta kısımda eozinofilik boyanan nükleussuz, aselüler lameller kütikula tabakası ve en dışta fibröz doku, iltihabi granülasyon dokusu gözlenir. Kütikula tabakası hidatik kist için ayırt edicidir. Protoskoleks yapısı kistin evresine veya yeterli sayıda örneklem yapılmamasına bağlı olarak her zaman görülmeyebilir (Resim 3 ve 4) [68, 69].



Resim 3. Patolojik incelemede germinatif membran (mavi ok) ve skoleks (siyah ok) görünümleri (HEEx400) [69].



Resim 4. Patolojik incelemede lameller kütiküler membranın görünümü (siyah ok) (HEEx400) [69].

2.8.4. Ponksiyon materyalinin mikroskopik incelenmesi

Perkütan aspirasyon, enjeksiyon ve reaspirasyon (PAIR) ile veya ameliyatla alınan kistin içeriğindeki sıvıda protoskoleks ve çengelleri aranmaktadır. Protoskoleks varsa alev hücrelerinin motilite ve skoleksin kontraksiyon özelliğinden yararlanarak, çeşitli boyalar ile viabilite testi uygulanmaktadır [16, 70]. Bazen balgamda veya bronkoalveolar lavaj sıvısında da protoskoleksler saptanabilmekte, örnekte yapılacak Ehrlich Ziehl Neelsen (EZN) boyamada aside dirençli çengeller tanımlanabilmektedir [46]. Tripan mavisi, metilen mavisi, eozin gibi boyalar ile PAIR sırasında uygulanan skolosidal ajanın

etkinliğini belirlemek amacıyla kist aspirasyon materyalinde viabilite testi yapılmaktadır. Canlılığını kaybetmiş olan protoskoleksler boyayı hücre duvarlarından geçirerek mavi boyanırlar. Canlılığını koruyanlar ise boyayı içerlerine geçirmezler. Canlılığını kaybetmiş olan protoskolekslerinin oranı skolosidal ajanın etkinliğinin değerlendirilmesini sağlamaktadır [70, 71] (Resim 5).



Resim 5. Viabilite testi (Protoskolekslerden boyayı almayan canlı, alan cansız olarak değerlendirilir. Burada 10 protoskoleksten dört tanesi boyayı almamış olarak görülmektedir (Gazi Üniversitesi Sağlık Araştırma ve Uygulama Hastanesi Mikrobiyoloji Laboratuvar arşivinden).

2.8.5. Serolojik yöntemler:

Serolojik testler radyolojik tanıyı desteklemek amacıyla cerrahi, girişimsel radyoloji veya medikal tedavi sonrasında tedavi takibi için kullanılmaktadır [62]. Kistin büyüklüğü, sayısı, lokalizasyonu, yapısı, canlılığı, testte kullanılan antijen/antikörün farklı genotipe ait olması ve kişinin immün sisteminin aktivitesine bağlı olarak antikor yanıtındaki yetersizlik ile test sonucunda yalancı

negatiflik belirlenebilmektedir. Bu durum serolojik test sonuçlarının yorumlanmasında bazı zorluklara neden olmaktadır. Beyin, göz gibi yerlerde lokalize olan kistlerde, inaktif kalsifiye olmuş kistlerde antikor cevabı zayıf olabilmekte veya hiç oluşmayabilmektedir [1, 59]. Ayrıca bu testler diğer helmint enfeksiyonlarında, bazı malignitelerde, AE’de ve bazı sağlıklı kişilerde de yalancı pozitiflik verebilmektedir. Bu nedenle negatif olan serolojik test sonucunun şüpheli olgularda tanıdan uzaklaştırıcı bir sebep olmadığı akılda tutulmalıdır [59].

KE tanısı için çalışılan serolojik testlerin üretilmesinde parazitin değişik hayat evrelerindeki farklı antijenleri kullanılmaktadır. Bu antijenler genellikle kist sıvısı, protoskoleks ve kist membranından elde edilmekte ve karmaşık bir yapıda olup birçok antijenik bileşim içermektedir. Antijenik bileşimlerin bazıları tüm antijen kaynaklarında ortak olmakla birlikte, bazıları da bir kısım yapıya özgüdür. Değişik ara konaklardan elde edilen kist yapılarının antijenik özellikleri de farklı olabilmektedir [72]. Musiani ve ark.nın yaptığı bir çalışmada KE’li koyun, sığır, domuz ve insandaki karaciğer ve akciğerdeki kist sıvılarının antijen konsantrasyonları karşılaştırılmış ve sonuç olarak en fazla antijen koyun karaciğer kistinde bulunmuştur. Koyun ve insan kistlerindeki antijen konsantrasyonunun sığır ve domuzdakilere göre, karaciğer kistlerinin de akciğer kistlerine göre daha fazla antijenik protein barındırdığı saptanmıştır [73]. Rutin laboratuvarlarda kullanılan testlerde ham ya da yarı saflaştırılmış *E. granulosus* antijenleri kullanılmaktadır. En çok da farklı subunitlere sahip, ısıya dayanıksız bir lipoprotein olan antijen 5 ve ısıya dayanıklı bir lipoprotein olan antijen B kullanılmaktadır [1]. Hazırlanan testte kullanılan antijenin cinsi, hazırlanma şekli, alındığı konaktaki kistin canlılığı ve lokalizasyonu, alındığı parazitin suşu gibi hasta dışı faktörler de test sonucunu oldukça etkilemektedir [1]. Bu nedenle KE tanısı için günümüzde farklı serolojik testler ticari firmalar tarafından kullanıma sunulmaktadır. Bu testlerin duyarlılık ve özgüllükleri farklılık gösterebildiği için aynı serumun birden fazla serolojik yöntemle test edilmesi önerilmektedir [59].

2.8.5.1. Casoni Deri Testi

Antijenik kist sıvısının deri içine verilip reaksiyon oluşturmaya dayanan bir testtir. İlk kez Casoni tarafından 1912’de uygulanmaya başlanmıştır ancak çapraz reaksiyonlara neden olabileceği ve kişiyi duyarlı hale getirdiği için günümüzde tercih edilmemektedir [5].

2.8.5.2. Kompleman Birleşme (Weinberg) Testi

KE’nin tanısında ilk kullanılan bu test 1906’da Ghedini tarafından kullanıma sokulmuştur. Testin esası bağışık serumdaki antikorun komplemanla karşılaşınca özgül antijenle bağlanmasına dayanmaktadır [7]. Günümüzde daha duyarlı ve kolay testler olduğu için DSÖ’nün de önerisi ile Weinberg testi terk edilmiştir [5].

2.8.5.3. Lateks aglütinasyon (LA) testi

KE tanısında ilk kez 1960’da kullanılmıştır. Kist sıvısının ham antijenleriyle duyarlılaştırılmış lateks partikülleri serum dilüsyonlarıyla karşılaştırılmaktadır. Özgül antikor varlığında 10 dakika içinde aglütinasyon oluşmaktadır. LA testi için bazı araştırmacılar kolay, duyarlı ve özgül olduğunu bildirmekle birlikte, bazıları da özgüllüğünün düşük olduğunu iddia etmişlerdir [1].

2.8.5.4. İndirekt Hemaglütinasyon (İHA) Testi

Bu testte tannik asitle eritrositlerin yüzey gerilimi değiştirilerek antijene karşı duyarlandırılır. Testin esası da antijenle kaplı eritrositlerin özgül antikorla aglütinasyon yapmasına dayanmaktadır. Yapılan pek çok araştırma sonucuna göre KE’de İHA testinin duyarlılığı %52-93 arasındadır. Bu geniş aralığın sebebinin kistin yerleşimi, konağın biyolojik aktivitesi ve testin uygulanış şekilleriyle ilgili olduğu düşünülmektedir. Testin güvenilirliğinin ise %70-97 olarak bildirilmiştir. Testteki yalancı pozitiflikler üzerinde duran bir çok araştırmacı da bunun

sebebinin kullanılan antijenin cinsine ve hazırlanış şekline, diğer helmint enfeksiyonları (teniyaz, fasiyoliz, şistozomiyaz, sistiserkoz), karaciğer sirozu ve malignite varlığında *E. granulosus*'a karşı oluşmuş antikorlarla çapraz reaksiyona bağlı olabileceğini belirtmiştir [1].

2.8.5.5. Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA)

Bu yöntemde polistren plaklara kaplanmış antijen moleküllerine bağlanan spesifik antikorlar üzerine enzimle işaretli anti-insan immunglobulini bağlanmaktadır. Testin esası, bu enzimin spesifik substratı ile renk oluşumunun spektrofotometre ile ölçülmesidir [74, 75]. Kolay uygulanması, duyarlılığının ve güvenilirliğinin yüksek olması, işaretli immün ayraçların uzun süre saklanabilmesi, sonuçların spektrofotometrede objektif olarak değerlendirilebilmesi, çok sayıda serumu aynı anda çalışmaya imkân vermesi gibi birçok avantajı bulunmaktadır [1]. Yapılan çalışmalar sonucunda ELISA'nın duyarlılığının %76-96,7, özgüllüğünün ise %89-100 arasında değiştiği belirlenmiştir [76-78]. Hastalık aktivitesinin saptanmasında *E. granulosus*'a özgül total IgG antikorlarından ziyade IgG'nin alt tiplerinin araştırılmasının daha yararlı olduğunu belirtilmektedir. Çünkü IgG alt tipleri, kistlerin farklı gelişim evrelerinde farklılık göstermektedir. Örneğin IgG1, IgG2 ve IgG3 yanıtı kistlerin inaktif olduğu safhalarda (CE4 ve CE5) baskın iken, IgG4 yanıtı kistin aktif evrelerinde (CE1, CE2 ve CE3) yüksek titrelere ulaşmaktadır [79, 80]. Benzer şekilde Sarkari ve Rezaei IgG2 ve IgG4'ün tanı için, IgG4'ün ise daha çok tedavi sonrası takipte araştırılmasının daha faydalı olacağını bildirmişlerdir [81]. Tenguria ve Naik ise yaptıkları çalışmalarında IgE, IgG1 ve IgG4'ün aktif kistlerde daha baskın olduğunu ve tanıda değerli olduğunu; IgE, IgG1, IgG2, IgG4 ve IgM'in ise tedavi sonrası takipte faydalı olduğunu, total IgG ve IgG3'ün takipte yarar sağlamadığını bildirmişlerdir [82]. Dolayısıyla ELISA yönteminin duyarlılığı ve özgüllüğü ne kadar yüksek olsa da KE tanısında radyolojik yöntemlere alternatif değil, kombine bir yöntem olarak kullanılması gerektiği görüşüne varılmıştır [5].

2.8.5.6. Western Blot (WB) Yöntemi

Bu yöntemde öncelikle araştırılacak mikroorganizmaya ait tüm doğal antijenler (protein, glikoprotein) sodyum dodesil sülfat-poliakrilamid jel elektroforezi (SDS-PAGE) ile moleküler ağırlıklarına göre ayrıştırılmaktadır. Sonraki safhada, bu proteinler bantlar halinde nitrosellüloz membrana geçirilmekte ve bu membranlar şeritler halinde kesilerek katı faz olarak kullanılmaktadır. Bu şeritler hasta serumuyla muamele edilip hafif devirli çalkalayıcıda inkübe edilmektedir. Serumda özgül antikor varlığı daha sonra eklenen enzimle işaretli anti-insan antikorlarının ve sonrasında eklenen substrat ile saptanmaktadır. Koyu renkli bant oluşumu gözle değerlendirilmektedir. Etkene özgü en az iki veya daha fazla bant varlığı pozitif olarak kabul edilmektedir [75]. WB testi üzerine yapılan farklı çalışmalarda 8 kDa bandın duyarlılığının %91 olduğu, 38 kDa bandın ise diğer parazitlerle çapraz reaksiyon verdiği saptanmıştır. Karaciğer, akciğer ve değişik organlardan elde edilen kistlerle yapılan bir çalışmada 8, 16 ve 21 kDa bantlar elde edilmiştir. Bir çalışmada da 8 kDa'un ekinokokkoz için spesifik olmadığı; 16 ve 21 kDa'un ise *E.granulosus* için yüksek oranda spesifik olduğu; bu testin duyarlılığının %65, özgüllüğünün ise %100 olduğu ve duyarlılık oranının aslında kistin lokalizasyonu ile yakından ilişkili olduğu bildirilmiştir [83]. Akısu ve ark [76] cerrahi olarak doğrulanmış 31 akciğer KE olgusuyla yapılan çalışmada bulunan 8-12 kDa, 24 kDa ve 124 kDa'luk bantları sırasıyla %64, %83, %48.3 duyarlılık ve %82.2, %85.7, %92.8 özgüllük ile akciğer kist hidatik olgularında en sık gözlenen bantlar olarak değerlendirilmiştir. Başka bir çalışmada ise antijen 5'in 39 kDa alt birimi %90 duyarlı ve %100 özgül bulunmuş [84]. Yine 7-8 kDa, 16-18 kDa ve 21 kDa'un *E. granulosus* için; *E. multilocularis* için ise 28 kDa civarı bandın spesifik olduğunu saptayan çalışmalar da mevcuttur [59, 85, 86].

WB yönteminin, hastaların tanı ve takibinde çok faydalı olduğu, 39 ve 42 kDa ağırlığındaki proteinlere özgü antikorların cerrahi tedavi sonrasındaki bir yıl içinde kaybolduğu bildirilmiştir [87]. *E. granulosus* antijenlerinin alt ünitelerinden 39, 16 ve 12 kDa'luk birimlerinin oldukça duyarlı ve özgül olduğu ancak çapraz

reaksiyonların da görüldüğü; 12 kDa'un AE hastaları ile %40, sistiserkozis hastalarıyla %5 çapraz reaksiyon verdiği tespit edilmiştir [1].

2.8.5.7. Antijen Testleri

KE tanısı için bir alternatif yol da vücut sıvılarında parazite ait antijenlerin saptanmasıdır. Antijen tespiti, enfeksiyonun erken aşamalarında ve tedavi edilen hastaların takibinde antikorların tespiti ile karşılaştırıldığında daha avantajlı olabilmektedir. Tedavi edilen hastalarda dolaşımdaki antijenler, antikorlardan daha önce azalmaktadır. Fakat kistten düşük antijen salınımı veya antijenlerin dolaşımdaki antikorlarla immünkompleks oluşturması nedeniyle antijenler saptanamayabilmektedir [59]. Ayrıca kistin aktivitesi ve evresine göre de salınan antijen türünün değiştiği bilinmektedir. Özellikle EgAgB, EgAgP29 ve ısı şok proteini 20 (HSP-20)'nin aktif kistlerle daha korele olduğu bilinmektedir. Ayrıca bazı yazarlar da RecEgAgB2, RecEgAgHSP20 ve RecEgAgB1'e karşı düşük düzeyde spesifik antikorlar ile inaktif kistlerin varlığı arasında bir ilişki olduğunu savunmaktadır [88].

Son yıllarda geliştirilmiş dipstick testleri de kistik ekinokokkozun serolojik tanısında önemli bir gelişme olarak görülmektedir. Özel ekipman gerektirmeyen, uygulaması çok kolay ve 15 dakika içinde görsel olarak değerlendirilebilen, üstelik yüksek duyarlılığa ve özgüllüğe (duyarlılık %100 ve özgüllük %91.4) sahip bu testler, kistik ekinokokkozun tanısında klinik laboratuvarlarda kullanım için kabul edilebilir bir alternatif olacak gibi görünmektedir [89].

2.8.6. Moleküler Tanı

Parazit genomunu inceleyen DNA esaslı yöntemler parazit varlığının saptanmasında, tür ve genotip identifikasyonunda son derece kullanışlı yöntemlerdir. Ancak bu yöntemler günümüzde tanıdan çok tür/suş ayırımı ve epidemiyolojik çalışmalar amacıyla kullanılmaktadır [59].

2.9. Tedavi

KE tedavisi cerrahi tedavi, perkütan tedaviler ve medikal tedavi olmak üzere üç başlık altında incelenebilir. Ancak asemptomatik hastalarda "bekle ve izle" yaklaşımı benimsenebilmektedir.[38, 90, 91].

2.9.1. Cerrahi Tedavi

Cerrahi, yüzeysel ve yırtılma olasılığı yüksek olan büyük kistlerle (>10 cm çap), enfekte kistler ve hayati anatomik bölgelerdeki (beyin, akciğer, böbrek vs) ve çevre dokuya kitle etkisi gösterenler için tedavinin temelini oluşturmaktadır. Fakat birkaç organda, birden fazla kisti olan hastalarda, cerrahi tedavi pratik olmayabilir. Cerrahi seçenekler arasında perikistektomi, parsiyel hepatektomi veya lobektomi, açık sistektomi (omentoplasti olsun veya olmasın) veya enfekte kistlerin (palyatif) tüp drenajı uygulanmaktadır. Nüks olguları, genellikle yetersiz kist çıkarılmasından veya önceden tespit edilmemiş kistlerden kaynaklanmaktadır. Rapor edilen nüks oranları %2-25 arasında değişmektedir. Cerrahinin daha radikal olması nüks ihtimalini azaltmakla birlikte, komplikasyon oranlarını da artırabilmektedir. Bu nedenle ameliyat öncesi kemoterapi uygulamalarının agresif cerrahi gereksinimini azalttığı görülmektedir. Protoskolisidal bileşiklerin intraoperatif kullanımı hem etkili hem de güvenli ideal bir ajan bulunamaması nedeniyle tartışmalı bir uygulama özelliği taşımaktadır. En uygun etkinlik için, bileşikler kist boşluğunda 15 dakikalık bir "bekleme süresi" gerektirmektedir. Bu amaçla kullanılan bileşikler arasında % 70–95 etanol, % 15-20 tuzlu su ve % 0-5 setirimit çözeltileri bulunmaktadır. Safra kanalları ile kist arasında bağlantı varsa, kimyasal kolanjit (sıklıkla ölümcül sekonder sklerozan kolanjit ile birlikte) riski nedeniyle formalin kullanımı kesinlikle önerilmemektedir [62]. Cerrahi operasyon sonrası ölüm oranının % 0,5-4 arasında değiştiği, ancak tekrarlanan müdahalelerle ve cerrahi uygulamalarının yetersiz koşullarda yapılmasıyla ölüm oranlarının daha yüksek olduğu bildirilmektedir [46]. Operasyondan (cerrahi veya PAIR) 1 hafta önce ve 2 hafta sonraki sürede albendazol alınmasıyla tedavinin etkinliğinin artacağı ve nükslerin azalacağı belirtilmektedir [44].

2.9.2. PAIR

PAIR (perkütan aspirasyon, enjeksiyon ve reaspirasyon) tekniği 1980'lerin ortalarında kullanılmaya başlanmıştır. Kist ultrason eşliğinde perkütan olarak delinmekte, mümkün olduğu kadar kist sıvısı aspire edilmekte, kist içine bir protoskolosidal ajan (% 95 etanol veya hipertonic salin) enjekte edildikten sonra kist içeriği 15-20 dakika sonra tekrar aspire edilmektedir. PAIR'in en başarılı olduğu karaciğerdeki 5 cm veya daha büyük çaptaki multiseptalı, çoklu ve anekoik kistlerdir. Karaciğer dışında bu yöntemin böbrekler, dalak ve kemik için de kullanılabileceği belirtilmiştir [62]. PAIR, ameliyat sonrası nüks olan hastalarda da kullanılmakla birlikte yüzeysel veya erişilemez, kalsifiye olmuş kistlerde veya safra kanalları ile bağlantılı kistlerde kontrendikedir. Ameliyata göre daha kolay uygulanması, hastanın yatış süresinin daha kısa olması gibi avantajlarının yanında; anafilaksi, kavitenin sekonder enfeksiyonu ve nüks gibi dezavantajları da bulunmaktadır. Komplikasyonların akciğerdeki kistlerde daha sık görülmesi nedeniyle akciğerdeki KE'ye PAIR önerilmemektedir. Nüks veya sekonder enfeksiyonları önlemek için PAIR'in kemoterapi ile birlikte uygulanmasının tek başına uygulanmasından daha iyi sonuç verdiği bildirilmektedir [46]. Anafilaksi ihtimaline karşı hazır olunmalı, gerekirse yoğun bakım desteği alınmalıdır. Çocuklarda ve gebe kadınlarda bu teknikle ilgili deneyim sınırlıdır [62].

2.9.3. Medikal Tedavi

Benzimidazol bileşikleri (albendazol ve mebendazol) kistik ekinokozis için antiparaziter tedavinin temel taşı olmuştur [62]. Operasyondan (cerrahi veya perkütan tedavi) önce ve sonraki süreçte albendazol/mebendazol alınmasıyla tedavinin etkinliğinin artırılacağı belirtilmektedir [44]. Benzimidazollerle yapılan preoperatif tedavinin kistleri yumuşattığı ve intrakistik basıncı azalttığı, cerrahın endokisti daha kolay çıkardığı bildirilmiştir. Postoperatif ilaç tedavisinin de nüks oranını azaltabileceğini belirten çalışmalar mevcuttur [92].

Benzimidazol ilaçları ile tedavi edilen hastaların yaklaşık üçte birinde kistler kalıcı ve tam olarak kaybolmakta, %30-50'sinde kistin boyutu ve semptomlar büyük ölçüde azalmakta ancak vakaların %20-40'ında ise tedaviye cevap alınamamaktadır. Genel olarak, küçük (çapı <7 mm), minimal adventisyal reaksiyonla çevrili izole kistler iyi yanıt verirken, çok sayıda kompartmanlı/multiseptalı, kız kistleri bol olan, kalın duvarlı ve kalsifiye kistlerin tedaviye daha dirençli olduğu bildirilmiştir [46].

Albendazol 10 mg/kg -toplam 400 mg- günde iki kez olacak şekilde bölünmüş dozla verilmektedir. Kistlerin %48'inin kaybolmasını ve %24'ten fazla küçülmesini sağlamaktadır. Mebendazol ise üçe bölünmüş dozlarda günde 40-50 mg/kg şeklinde verilir, albendazolden daha az etkili olduğu bilinmektedir. İlacın kullanım süresi arttıkça kistin canlılığı da azalmaktadır. 1 ay tedaviden sonraki canlılık %28 iken, 3 ayın sonunda canlılık %8'e gerilemektedir. Bununla birlikte tüm hastalar düzenli olarak lökosit sayımı ve karaciğer fonksiyon testleri ile izlenmelidir [62]. Benzimidazollerin nötropeni, karaciğer toksisitesi, alopesi gibi geçici yan etkileri olduğu gözlenmiştir. Gebelik, kronik karaciğer hastalıkları ve kemik iliği depresyonun varlığında bu ilaçların kullanımı kontrendikedir [62]. Daha az toksik olan prazikuantelin, albendazolle birlikte verilmesinin (günde 25 mg / kg) albendazolün tek başına verilmesine oranla cansız protoskolekslerin görülmesinde artış sağladığı gözlenmiştir [91].

2.9.4. "Bekle ve izle" yaklaşımı

Asemptomatik olan küçük CE1 evre kistlerle, dejenere olan CE4 evre ve tüm CE5 evre kistler için geçerlidir. Bu sınıflamadaki olgular belirli aralıklarla görüntüleme ve serolojik yöntemler ile takip edilmektedirler [44].

2.10. Kontrol ve Korunma

Kistik ekinokokkoz dünyanın pek çok yerinde olduğu gibi Türkiye’de de önemli bir halk sağlığı sorunu olup ciddi ekonomik ve iş gücü kayıplara neden olmaktadır [55].

Enfeksiyonun endemik olduğu Güney Kıbrıs, İzlanda gibi ülkelerde bilinçli ve iyi organize edilmiş kontrol programlarıyla eradikasyon başarıyla sonuçlanmıştır [5, 47, 93]. KE’nin önlenmesi ve kontrolünde ana yöntem parazit-konak döngüsünü engellemektir [44].

Erişkin parazitlerle mücadelede son konak olan köpeklerin belirlenmesi amacıyla köpek dışkıları incelenmektedir. Bununla birlikte ekinokok yumurtasının diğer sestod yumurtalarına benzemesi ve yumurta atılımının değişken olması nedeniyle dışkının mikroskopik incelemesinin tanı değeri düşüktür. En uygun yöntem ise *Echinococcus* proglottid, somatik veya ekskretuar/sakretuar antijenine karşı antikorun kullanıldığı koproantijen ELISA ile antijen varlığının tespit edilmesidir [5]. Dışkı incelemesinin mümkün olmadığı yörelerde köpeklerle her yıl, tercihen ilkbahar ve sonbaharda an az iki kez veya 3 ayda bir olacak şekilde yılda 4 kez prazikuantel (5mg/kg) sağaltımı uygulaması önerilmektedir. İlaç sağaltımından sonra hayvan 48 saat kontrol altında tutulmalı, dışkılama yaptıktan sonra dışkısı ve varsa erişkin parazitler toplanıp yakılmalı veya derin yerlere gömülmelidir. Sahipsiz köpekler için alınacak önlemler kapsamında gerekli kontrollerin yapılması, barınak olanaklarının iyileştirilmesi ve dişi köpeklerin kısırlaştırılıp kontrolsüz çoğalmanın önlenmesi hastalığın kontrolünde etkilidir. Bulaşta çok önemli olan enfekte organların köpekler tarafından yenmesinin önlenmesi için; koyun, keçi, sığır gibi hayvanların sadece mezbahalarda kesilmesi, bu kesilen etlerin sağlık kontrolünden geçirilmesi, mezbahadaki atık su ve organik materyalin uygun şekillerde imha edilmesi gerekmektedir. Bu amaçla enfekte organların yakılması veya derin çukurlara sönmemiş kireç ile birlikte gömülmesi önerilmektedir.

Korunma ve kontrolde insanların bilinçlenmesi de çok önemli bir ayağı oluşturur. Kesimhanede çalışan personel, kasap, çiftçi ve çoban gibi hayvanlarla temasta olan meslek gruplarının eğitimi sağlanmalıdır. Özellikle Kurban Bayramı'ndan önce görsel ve yazılı basın organlarıyla halkın eğitimi sağlanıp, bilinçlendirilmelidir [5, 93].

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Etik kurul izni: Bu çalışma Gazi Üniversitesi Etik Komisyonu'nun (06.02.2018 tarihli 01 sayılı toplantısı 77082166-302.08.01- sayılı karar) izni alınarak yapılmıştır.

3.1. Olguların Seçimi ve Serum Örneklerinin Toplanması

Çalışmamıza Temmuz 2018-Haziran 2019 tarihleri arasında KE şüphesi ile Gazi Üniversitesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarlarına, çeşitli kliniklerden gönderilen 151 kan örneği dahil edildi. Kanlar 3000 devirde 15 dk santrifüj edilerek serumlar ayrıldı ve kullanılıncaya kadar -20°C'de saklandı.

3.2. Çalışmada Kullanılan Cihaz ve Sarf Malzemeler

3.2.1. Kullanılan Cihazlar

-20°C'lik derin dondurucu (Uğur, Türkiye)

+4 °C'lik soğutucu (Altus, Türkiye)

Santrifüj cihazı (Hettick, Almanya)

Vorteks (Fisher Brand, ABD)

Çalkalayıcı (Biosan, Letonya)

Etüv (Nüve ,Türkiye)

Mikropipet seti (Eppendorf, Almanya)

Mikroplak okuyucu (Spektrofotometre (Das, İtalya)

Floresan mikroskopu (Euroimmun-EuroStar, Almanya)

WB için tarayıcı (Hp, Çin)

WB okuyucu program (Euroimmun- EUROLinScan, Almanya)

3.2.2. Kullanılan Sarf Malzemeler

Hydatidose Fumouze IHA Testi (Fumouze Laboratories, Fransa)
Celloagnost Echinococcosis IHA Testi (Siemens, Almanya)
ELISA Testi (Euroimmun, Almanya)
IFA Testi (Euroimmun, Almanya)
WB Testi (Euroimmun, Almanya)
Tek kullanımlık pipet uçları (10, 100 ve 1000 µl)
Tek kullanımlık polistren tüpler 5 ml 12,0/75 mm BioMerieux, Fransa)
Eppendorf tüp (1,5 ml)

3.3. Hydatidose Fumouze IHA Testi

3.3.1. Testin Prensibi:

Serum örneklerindeki *E. granulosus*'a karşı oluşmuş IgG yapıdaki antikorlarını kantitatif olarak saptayan bir indirekt hemaglutinasyon testidir. Duyarlılaştırılmış koyun eritrositleri *E. granulosus* antijeni ile kaplanmıştır. *E. granulosus*'a karşı oluşmuş antikor varlığında bu duyarlanmış eritrositler kuyucuğun dibinde kırmızı-kahverengi bir tabaka oluşturacak şekilde aglutine olur. Özgül antikor yokluğunda ise kuyucuğun dibinde nokta şeklinde çökelti oluşur. Duyarlılaştırılmamış eritrositler ise reaksiyonun özgüllüğünü sağlar ve doğal anti-koyun aglutininlerine (Forsmann hetero antikorları, enfeksiyöz mononükleozis antikorları vb) bağlı karışıklıkların ortadan kaldırılmasını sağlar.

3.3.2. Testin Uygulanışı:

Kullanımdan önce serumlar ve reaktifler oda sıcaklığına getirilir.

Test serumunun 1:40 stok seyreltmesi hazırlandı. Bunun için her bir serum için her bir tüpe 50 µl serum ve 1.95 ml fosfat tampon solüsyonu ile karıştırılır.

Çok kanallı mikro pipet kullanılarak, U tabanlı mikroplağın enine 8 kuyucuğuna da 50 µl fosfat tampon solüsyonu eklenir.

İlk kuyucuğa hazırladığımız seyreltilmiş serum stoğundan 50 µl eklenip, tampon solüsyonla karıştırılır. Sonra bu ilk kuyucuktan 50 µl alıp 2. kuyucuğa, 2.'den 3.'ye aktarım şeklinde 6. kuyucuğa kadar bu seri dilüsyon işlemine devam edilir. 6. kuyucuktan alınan 50 µl dışarı atılır. Böylece 1. kuyucuktan 6. kuyucuğa doğru sırasıyla 1:80, 1:160, 1:320, 1:640, 1:1280, 1:2560 olarak serum dilüsyon oranı elde edilir.

7. kuyucuğa 50 µl serum stok dilüsyonundan eklenir, tampon solüsyonla karıştırılır ve 50 µl'si dışarı atılır. Böylece 7. kuyucuktaki dilüsyon oranı 1:80 olarak elde edilir. Bu kuyucuk serumda olabilecek doğal anti-koyun antikorunu tespit etmek için serum kontrol kuyucuğu olarak kullanılır.

Eritrosit süspansiyonları dikkatlice karıştırılır. İlk 6 kuyucuğa birer damla duyarlılaştırılmış eritrosit süspansiyonundan, 7. kuyucuğa da duyarlılaştırılmamış eritrosit süspansiyonundan damlatılır. Kullanılan tampon ve eritrosit solüsyonlarının kontrolünü yapmak için de 8. kuyucuğa (reaktif kontrol) 1 damla duyarlılaştırılmış eritrosit süspansiyonu eklenir. Her test serisinde sadece bir reaktif hazırlanması yeterlidir.

Yere paralel tutulan mikroplağın içeriğindeki homojenize etmek için kenarına hafifçe vurulur. Sonra plağın kapağı kapatılarak titreşim olmayacak şekilde düz bir zeminde inkübasyona bırakılır.

Reaksiyon 2 saat sonra değerlendirilir.

3.3.3.Sonuçların Değerlendirilmesi:

Kuyucuğun dibinde nokta şeklinde çökelti varsa reaksiyon negatif, kırmızı-kahverengi film veya bazen ince çevresel halka bulunuyorsa reaksiyon pozitif olarak yorumlanır. Reaktif kontrolü ve serum kontrolü kuyucuklarında da negatif reaksiyon olmalıdır.

Reaksiyonun pozitif olduğu en son titredeki kuyucuk 1/160'tan az ise anlamsız reaksiyon nedeninin büyük ihtimal *Echinoccus* antikoruna bağılı olmadığı düşünölmekle birlikte 2-3 hafta sonra testin tekrarı önerilir. Reaksiyonun pozitif olduğu en son titredeki kuyucuk 1/160 ise şüpheli/belirsiz reaksiyon olarak yorumlanır ve 2-3 hafta sonra testin tekrarı önerilir. Reaksiyonun pozitif olduğu en son titredeki kuyucuk 1:320 ve üzeri ise o serum ekinokokkozis lehine anlamlı yorumlanır.

3.4. Siemens Cellognost Echinococcosis IHA Testi

Serum örneklerindeki *E. granulosus*'a karşı oluşmuş IgG yapıdaki antikorlarını kantitatif olarak saptayan bir indirekt eritsosit aglütinasyonu prensibine dayanır. *E. granulosus* antijenine duyarlı insan eritrositleri insan serum örneklerinde *E. granulosus* antikorları varken kümelenir.

3.4.1. Testin Uygulanışı:

Test başlamadan önce tüm reaktiflerin ve serumların 15-25 °C'ye gelmesi sağlanır.

Testin reaktifi 2,5 ml deiyonize suyla sulandırılır ve reaktif 15-25 °C'de en az iki saat bekletildikten sonra kullanılabilir ama asıl tercih edilen bir gece 2-8 °C'de bekletilmesidir.

Pozitif kontrol serumu 0,5 ml deiyonize suyla sulandırılır. Negatif kontrol serumu ise kullanıma hazırdır.

175 µl hazır halde olan tris tampon solüsyonundan V tabanlı mikrotitrasyon plağının ilk kuyucuklarına (A1-H1) dağıtılır.

50 µl tris tampon solüsyonu A12 dışındaki tüm kuyucuklara dağıtılır.

25 µl pozitif kontrol serumu A1 kuyucuğundaki tampon solüsyonuna ilave edilerek iyice karıştırılır.

Test edilecek serum örneklerinden de diğer ilk kuyucuklara (B1-H1) dağıtılır ve pipetaj işlemiyle iyice karıştırılır.

50 µl'yi kuyucuk 1'den (A1-H1) kuyucuk 2'ye (B2-H2) aktarılır ve karıştırılır. A1'den A11'e kadar sırasıyla bu aktarma işlemi ile serum seri olarak dilüe edilir. Dilüsyon serisinin son haznesindeki artan 50 µl atılır.

25 µl IHA reaktifi önce iyice çalkalanır, sonra 2-12 sıralarındaki kuyucuklara dağıtılır; 2. kuyucuk 1:16 başlangıç dilüsyonudur.

Mikrotitrasyon plağı, mikrotitrasyon plak karıştırıcısı ile 900-1100 rpm hızda 15-20 sn çalkalanır

Plağın üstü kapatılarak 15-25 °C sıcaklıkta, çalkalanmayacak şekilde inkübe edilir.

Reaksiyon 2 ile 24 saat içerisinde değerlendirilir.

3.4.2. Sonuçların Değerlendirilmesi:

Testin pozitif kontrol serumunun 1:256-1:1024 titresine ulaşması ve negatif kontrol serumunun negatif olarak yorumlanması (titre < 1:16) durumunda test güvenilir olarak değerlendirilebilir.

Hücrelerin tam aglütinasyonu pozitif, tabana eşit şekilde hafif sedimasyon ile dağılmış aglütinasyon zayıf pozitif, nokta şeklinde sediment hücrelerinin olması ise negatif olarak yorumlanır. Seri dilüsyon halindeki kuyucuklarda son aglütinasyon görülen kuyucuk o serumun titresini verir. 1:32 ve daha yüksek titreler tanısız olarak fayda sağlar. Düşük serum titrelerinin (1:32-1:128) ikinci bir serolojik yöntemle (örn: IFT, ELISA) doğrulanmaları gerekmektedir.

3.5. Euroimmun Anti-Echinococcus ELISA (IgG) Testi

3.5.1. Testin Prensibi:

Serum veya plazmadaki *Echinococcus*'a karşı oluşmuş IgG yapısındaki antikorları semikantitatif olarak tanımayı sağlamaktadır. Saflaştırılmış *E. multilocularis* antijenlerinin kullanımı nedeniyle *E. multilocularis*'e karşı antikorların yanı sıra *E. granulosus*'a karşı oluşan antikorlar da semikantitatif olarak tespit edilebilmektedir.

Test kiti içerisinde mikrotitrasyon kuyucukları önceden *Echinococcus* antijenleri ile kaplanmıştır. Test edilen serum önce dilüe edilir ve kuyucukta bekletilir. Serumda spesifik antikor varsa kuyucuktaki antijene bağlanacaktır. Kuyucuklardaki bağlanmamış non-spesifik antikorlardan arındırmak için yıkama yapılır. Bağlanan antikorları tespit etmek için bir renk reaksiyonunu katalize eden peroksidazla işaretli anti-insan IgG (enzim konjugatı) ile ikinci kez inkübe edilir. Bu konjugat kuyucuktaki antijenler tarafından yakalanmış antikora bağlanarak immünkompleks oluşturur. Sonrasında enzimin kromojenik substratı olan tetrametilbenzidin/hidrojen peroksit (TMB/H₂ O₂) eklenmesi ile mavi renkli reaksiyon ürünü oluştuğu için immünkompleks görünür hale gelir. Bu renk değişikliğinin yoğunluğu ile serumdaki spesifik antikor miktarı doğru orantılıdır. Reaksiyonu durdurmak için kullanılan sülfirik asitin eklenmesi ise sarı renk oluşumuna neden olur. Mikrotitrasyon kuyucukları spektrofotometrede 450 ve 620 nm absorbans değerlerinde okutularak değerlendirilir.

3.5.2. Testin Uygulanışı:

Kullanılmadan önce reaktifler, serum örnekleri ve kontroller oda sıcaklığına getirilir.

Yıkama tamponu 1:10 oranında distile su ile dilüe edilerek kullanıma hazır hale getirilir.

Serumlar da 1:101 oranında dilüe edilir; bunun için tek kullanımlık tüp/ependorfta 10 µl serum örneği ile 1 ml dilüe tampon karıştırılır.

İlk kuyucuğa kalibratör, ikinci kuyucuğa pozitif kontrol, üçüncü kuyucuğa negatif kontrol ve diğer kuyucuklara ise dilüe edilmiş hasta serumları olacak şekilde 100'er µl dağıtılır. Kuyucukların üzeri kitin içinde yer alan plastik folyoyla kapatılır ve 1 saat 37 °C ± 1°C inkübe edilir.

Kuyucuktaki sıvı boşaltılır ve 300 µl dilüe tampon solüsyonunu ile 3 kez birer dakika beklenerek yıkanır. Her yıkamadan sonra ELISA plağı aşağı bakacak şekilde kağıt havlu üzerine hafifçe vurularak kalan sıvı uzaklaştırılır.

Her kuyucuğa 100'er µl enzim konjugatı eklenir ve üzeri plastik folyo ile kapatılarak 30 dk 37 °C ± 1°C'de inkübe edilir.

Beşinci basamak tekrar edilir.

Her kuyucuğa 100'er µl substrat eklenir ve üzeri plastik folyo ile kapatılarak 30 dk oda sıcaklığında karanlıkta bekletilir.

Tüm kuyucuklara 100'er µl durdurma solüsyonu koyulur.

Sonuçlar 30 dk içinde 450 ve 620 nm dalga boylarında spektrofotometrede okutularak sonuçlar yorumlanır. Ölçmeden önce çözeltinin homojen dağılması için mikroplak hafifçe sallanır.

3.5.3. Sonuçların Değerlendirilmesi:

Sonuçlar, kontrol veya hasta numunesinin spektrofotometrenin okuduğu değerinin kalibratörün değerine oranlanması ile kantitatif olarak değerlendirilebilir. Çıkan oran 0,8'den küçükse negatif; 0,8-1,1 arasında ise sınır değer; 1,1 ve üzerinde ise pozitif olarak yorumlanmaktadır.

3.6. Euroimmun Anti-Echinococcus granulosus IFA (IgA, IgG veya IgM) Testi

3.6.1. Testin Prensibi

Bu test, kistik ekinokokkozda oluşan IgA, IgG veya IgM'i in vitro olarak kalitatif veya yarı kantitatif tanımlamamızı sağlamaktadır. Bu amaçla *E. granulosus*'a ait protoskolekslerin donmuş doku kesitleri Anti-*Echinococcus granulosus* IIFT'de substrat olarak kullanılır fakat *E. multilocularis* ile çapraz reaksiyon da olabilmektedir. Her biri *E. granulosus* dondurulmuş kesitleri ile kaplanmış 5 BIOCHIP içeren lamlarda dilüe edilmiş hasta serumları, pozitif ve negatif kontroller inkübe edilir. Eğer serumda spesifik olan IgA, IgG veya IgM varsa antijenlere yapışır. Aranılan antikor dışındaki yapılardan arındırılması için lamalar yıkanır. İkinci aşamada ise bu bağlanan antikorlar floresanla işaretli anti-insan antikoruna ile boyanır ve floresan mikroskopla değerlendirilir.

3.6.2. Testin Uygulanışı:

Kullanmadan önce reaktifler, serum örnekleri ve kontroller oda sıcaklığına getirilir.

Tuz halinde test kitinde olan PBS 1 litre distile suda çözündürülür. Üzerine hazır haldeki tween 20 eklenerek köpürmesini önlemek için hafifçe karıştırılır.

Serum örnekleri 1:100 oranında hazırlanan PBS-tween sıvısı ile seyreltilir. Bunun için 10 µl serum ile 990 µl PBS-tween temiz tüp içinde karıştırılır.

Temiz bir reaktif tepsisine lamdaki ilk kuyucuğa pozitif kontrol, ikincisine negatif kontrol ve diğerlerine dilüe edilmiş serum örnekleri gelecek şekilde sırasıyla 30'ar µl koyulur, üzerine BIOCHIP lamı kapatılır ve 30 dk oda sıcaklığında bekletilir.

Lamların PBS-tween 20 içeren şalelerde 5'er dakika olarak 2 kez bekleterek yıkanması sağlanır.

Temiz bir reaktif tepsisinin her reaksiyon alanına 25'er µl floresan işaretli anti-insan IgG'si (konjugat) koyulur. Lamalar şaleden alınıp arkası kağıt havlu ile

silinir ve lamlardaki kuyucuklar ile tepsideki konjugat denk gelecek şekilde üzerine kapatılarak 30 dk oda sıcaklığında bekletilir. Bu işlemden sonra lamalar ışıktan korunmalıdır.

Lamlar yeni PBS-tween 20 koyulmuş şalelerde 5'er dakika olarak 2 kez bekletilerek yıkanması sağlanır.

Temiz lamelin üzerine kuyucuklara denk gelecek şekilde yaklaşık 10 µl gliserol damlatılır ve arkası kurulan lam, lamel üzerine kapatılır.

Lamlar floresan mikroskopla 450-490 nm dalga boyundaki ışıktaki x20 ve x40'lık objektiflerle değerlendirilir.

Not: Test kantitatif amaçla yapılacaksa serum sulandırım oranı 1:10, 1:100, 1:320, 1:1000, 1:3200... şeklinde hazırlanır ve 3.basamaktan itibaren aynı talimatlar uygulanır.

3.6.3. Sonuçların Değerlendirilmesi:

Echinococcus granulosus antikorları varsa protoskolesklerin tüm yapıları parlak yeşil olarak görülür. Pozitif kontrol kuyucuğunda da bu şekilde görülmelidir. Serumda spesifik antikorlar yoksa, protoskoleksler neredeyse tamamen karanlıktır. Pozitif kontrol spesifik bir floresan paterni göstermezse veya negatif kontrol net bir spesifik floresans gösterirse, sonuçlar geçersiz sayılmalı ve test tekrarlanmalıdır.

Echinococcus multilocularis ve *Toxoplasma gondii* ile çapraz reaksiyon olabileceği de akılda tutulmalıdır.

3.7. Euroimmun Anti-Echinococcus Euroline WB (IgG) Testi

3.7.1. Testin Prensipleri:

Test kiti *E. granulosus* ve *E. multilocularis* antijenlerine karşı oluşan IgG sınıfı insan antikorlarının in vitro koşullarda kalitatif olarak tanımlamayı

sağlamaktadır. WB testi diğer serolojik testlerle (IHA, IFAT, ELISA) pozitif bulunan sonuçların doğrulanması için uygundur.

Antijen olarak *E. granulosus* ve *E. multilocularis*' e ait *Echinococcus* tüm antijen ekstraktı ve biyokimyasal olarak elde edilmiş Em18, Em 95 ve EgAgB antijenleri kullanılmaktadır. Böylece kistik ekinokokkoz ve alveolar ekinokokkoz ayırımı da mümkün olabilmektedir.

Test kiti, elektroforetik olarak ayrıştırılmış *Echinococcus* tüm antijen ekstraktına sahip olan membran şeritleri içerir. Her şerit, biyokimyasal olarak elde edilmiş antijenik Em18, Em 95 ve EgAgB bantlara da sahiptir. Membran şeritler, seyreltilmiş hasta numuneleri ile inkübe edilir. Örneğin pozitif olması durumunda, spesifik IgG (ve IgA, IgM) antijenlere bağlanır. Aranılan spesifik antikor dışındaki materyal varsa onlardan arındırmak için yıkama işlemi yapılır. Bağlı antikorları tespit etmek için, bir renk reaksiyonunu katalize eden bir alkalen fosfatazla-ışaretili anti-insan IgG (enzim konjugatı) kullanılarak ikinci bir inkübasyon gerçekleştirilir. Yıkama işlemi tekrarlanır. Sonra üzerine enzimin substratı olup renk değişikliğini sağlayacak olan nitroblue tetrazolium klorid/5-brom-4-klor-3-indolifosfataz (NBT/BCIP) eklenir ve pozitif örnekte lacivert-mor renk değişikliği gözlemlenir. Renk gelişimi şeritlerin distile su ile yıkanması ile durdurulur. Sonuçların değerlendirilmesi için EUROLineScan yazılımı ile değerlendirilmesi önerilmektedir ancak gözle de okunup değerlendirilebilir.

3.7.2. Testin Uygulanışı:

Kullanmadan önce reaktifler, serum örnekleri ve kontroller oda sıcaklığına getirilir.

Universal buffer 1:10 oranında distile suyla seyreltilir (bir örnek için 1,5 ml tampona 13,5 ml distile su).

Enzim konjugatı 1:10 oranında tampon ile dilüe edilir (bir örnek için 0,15 ml enzim konjugatına 1,35 ml seyreltilmiş tampon).

Serum örnekleri de 1:51 oranında tampon ile dilüe edilir. Temiz bir tüp içinde 30 µl serum ile 1,5 ml seyreltilmiş tampon karıştırılır.

Membran şeritler üzerlerinde yazan numaralı yüzleri yukarı bakacak şekilde sırasıyla tepsideki belirlenen oluklara yerleştirilir.

Belirlenen plana göre kuyucuğuna dilüe serumdan 1,5 ml eklenir ve çalkalayıcıda 30 dk, oda sıcaklığında bekletilir.

Sıvıların birbirine karışmaması için her bir kanaldaki sıvı aspire edilir ve sonra 3'er kez 1 dk beklenecek şekilde 1,5 ml tampon eklenerek çalkalayıcıda yıkama yapılır. Her yıkamadan sonra kanaldaki sıvılar ayrı ayrı aspire edilir.

Tepsinin her oluğuna dilüe enzim konjugatından 1,5 ml eklenir ve 30 dk oda sıcaklığında çalkalayıcıda bekletilir.

Yedinci basamak tekrar edilir.

Tepsinin her oluğuna 1.5 ml substrat eklenir ve çalkalayıcıda 10 dk bekletilir. Bu sırada pozitif örneklerde renk değişimi gözlenecektir.

Her bir kanaldaki sıvı aspire edilir ve renk gelişimini durdurmak için oluklara 1,5 ml distile su dağıtılır ve 1 dk çalkalayıcıda bekletilir. Bu yıkama işlemi 2 kez daha tekrarlanır.

3.7.3. Sonuçların Değerlendirilmesi:

Daha önceden hazırlanan çalışma protokolünün yazılı olduğu yeşil kağıda yapışkan folyo yapıştırılır. Membran şeritler cımbız yardımıyla oluklarından çıkarılıp ıslak iken kağıtta kendine ait yazılı hatta yerleştirilir. Tüm test şeritleri protokole yerleştirildikten sonra, filtre kağıdı kullanılarak sert bir şekilde bastırılmalı ve havayla kurumaya bırakılmalıdır. Kuruduktan sonra, test şeritleri yapışkan folyoya yapışacaktır. Kuru test şeritleri daha sonra bir düz yataklı tarayıcı (EUROIMMUN AG) ile taranır ve EUROLineScan ile değerlendirilir. Alternatif olarak, görüntüleme ve değerlendirmenin doğrudan inkübasyon tepsilerinden de (EUROBlotCamera ve EUROBlotOne) yapılması mümkündür.

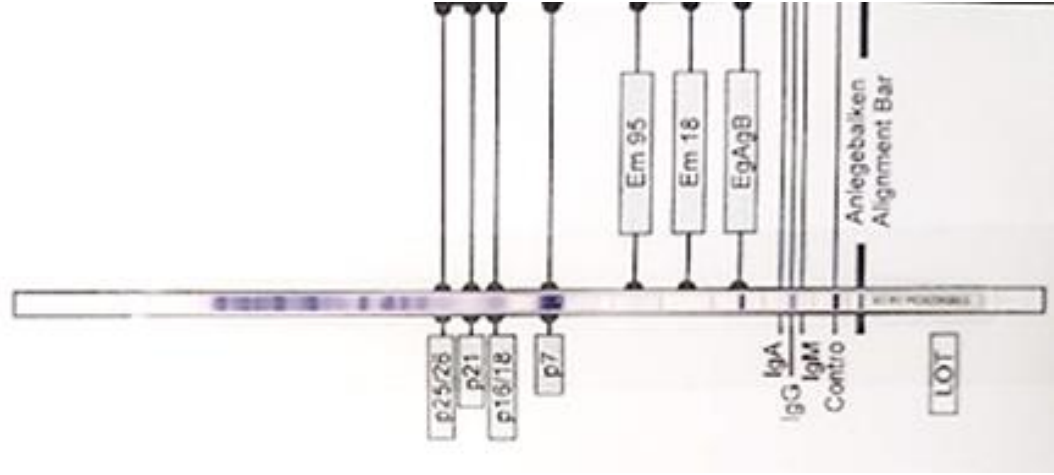
İstisnai durumlarda değerlendirme görsel olarak da yapılabilir. Aynı LOT numarasına sahip test kitinin içinden çıkan pozitif kontrolden sağlanan membran şerit üzerindeki spesifik bantlar, örneklerden elde edilen sonuçlarla karşılaştırılır. Değerlendirirken şeritlerin numarasının üzerinde olan şiyah bantların aynı hizaya gelmesine dikkat edilir ve kendi hizasına denk gelen bant açıkça tanınıyorsa o banttaki antijene karşı serumda antikor var demektir (Tablo1-3) (Resim 6).

Tablo 1. Anti-*Echinococcus* EUROLINE-WB test şeritlerindeki antijenlerin özgüllüğü

Bant	Antijen	Özgüllük
24-26 kDa	p25/26	Spesifik değil
21 kDa	p21	<i>Echinococcus</i> ve diğer parazitler için spesifik
16-18 kDa	p16/18	<i>Echinococcus</i> için spesifik
7 kDa	p7	<i>Echinococcus</i> için spesifik
Em 95 kDa	Em 95	<i>Echinococcus multilocularis</i> için spesifik
Em 18 kDa	Em 18	<i>Echinococcus multilocularis</i> için spesifik
EgAgB	EgAgB	<i>Echinococcus</i> için spesifik

Tablo 2. Anti-*Echinococcus* EUROLINE-WB test şeritleri üzerindeki antijenlerin kategorilendirilmesi

Kategori	Antijenler
1	Antijen: p25/26
2	cinse özgü <i>Echinococcus</i> antijeni: EgAgB
3	<i>Echinococcus</i> antijeni: p21
4	<i>Echinococcus</i> antijeni: p7 ve p16/18
5	<i>Echinococcus multilocularis</i> antijeni: Em18 ve Em 95



Resim 6. Çalışmamızda kullanılan WB pozitif kontrol test şeridi (EurolineWB,Euroimmun).

Tablo 3. Anti-*Echinococcus* EUROLINE-WB ile elde edilen sonuçların yorumlanması

Sonuç	Özellikler
Negatif	Bant yok veya
	Kategori 1'deki bir pozitif antijen bandının olması veya
Sınır	Kategori 2'deki bir sınırda antijen bandının olması
	Kategori 2'deki bir pozitif antijen bandının olması veya
Pozitif	En azından kategori 3, 4 veya 5'in bir sınırda antijen bandının olması
	Böyle bir durumda birkaç hafta sonra yeni bir taze örnekten testin tekrarı önerilir.
Pozitif	En azından kategori 3, 4 veya 5'in bir pozitif antijen bandının olması
	<i>Echinococcus granulosus</i> demek için kategori 2 bandının pozitif olması ve en azından kategori 3 veya 4 bandının birinin de pozitif olması gerekmektedir.
	<i>Echinococcus multilocularis</i> demek için en azından kategori 5'teki bantlardan birinin pozitif olması gerekmektedir. Diğer kategorilerden de pozitif antijen bantları da oluşabilir.
	Kategori 3'ün bir antijen bandı tek başına veya kategori 1'in bir antijen bandı ile kombinasyon halinde pozitifse, bir <i>Ascaris</i> veya <i>Anisakis</i> enfeksiyonu nedeniyle çapraz reaktivite meydana gelmiş olabileceği göz önünde bulundurulmalıdır.

3.8. İstatistiksel Analiz

Çalışma verilerinin değerlendirilmesi amacıyla ki-kare (χ^2) (chi-square) testi ve Lojistik Regresyon Analizi kullanılmıştır. Güven aralığı %95 olarak belirlenmiş ve $p<0.05$ değeri anlamlı kabul edilmiştir. Testlerin birbiriyle tutarlılıklarının saptanmasında ise Screening Testi (Tarama Testi) ile elde edilen kappa (κ) değeri yorumlanmış ayrıca testlerin duyarlılık ve özgüllükleri hesaplanmıştır. Kappa (κ) değeri 0-0,2 arasında düşük ve önemsiz uyum, 0,21-0,4 arasında düşük ve orta düzeyde uyum, 0,41-0,6 arasında orta derece uyum, 0,61-0,8 arasında iyi derece uyum ve 0,81-1 arasında ise mükemmel uyum olarak değerlendirilmiştir.

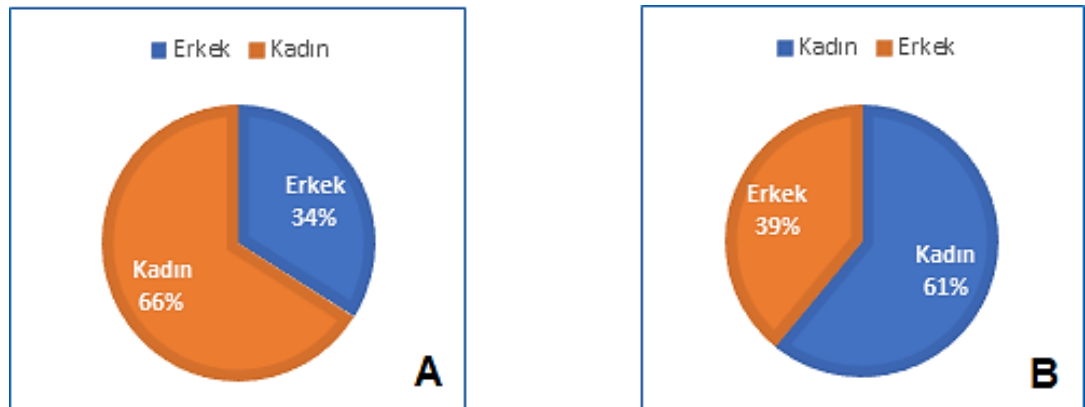
4. BULGULAR

Çalışmamıza Gazi Üniversitesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Hastanesi'nin çeşitli kliniklerinde Temmuz 2018-Haziran 2019 tarihleri arasında klinik ve radyolojik olarak KE ön tanısı olan 151 hasta dahil edilmiştir. Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarlarımıza gönderilen 151 hastanın serum örneğinde İHAT (iki farklı ticari kit), ELISA, İFAT ve WB testi çalışılmıştır.

Olgulardan alınan kan örnekleri 3000 devir/dk'da santrifüj edilip serumları ayrılmış ve ayrılan serumlar testlerde kullanılmaya kadar -20°C'de saklanmıştır.

Hastaların yaşları 3 ile 86 arasında olup 18 yaşından küçüklerin sayısı 32 (%21,2), 18 yaşından büyük olanların sayısı 119 (%78,8) idi. Hastaların yaşlarının aritmetik ortalaması ise 41 idi. Bu hastaların 92'sini kadın (%61), 59'unu erkek (%39) bireyler oluşturdu. Test sonuçlarının yaş gruplarına ve cinsiyete göre ayrı ayrı analiz edildiğinde; hem kadın-erkek hem de yaş grup dağılımlarının seropozitiflik oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmemiştir ($p>0,05$).

Çalışmaya dahil edilen olguların yaş ve cinsiyet dağılımları ile kadın-erkek, pediatrik-erişkin dağılımlar Şekil 9-10'da ve Tablo 4-5'te görülmektedir.



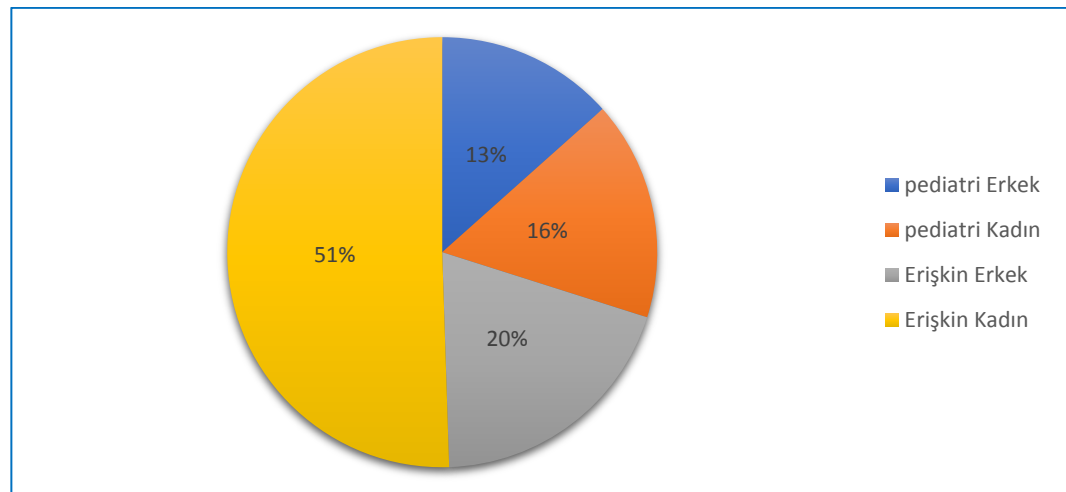
Şekil 8. A) En az bir yöntemle anti-*Echinococcus* IgG pozitifliği bulunan hastaların cinsiyete göre dağılımı. B) Tüm hastalardaki cinsiyete göre dağılımı.

Tablo 4. Anti-*Echinococcus* IgG saptanan ve saptanmayan olguların cinsiyete göre karşılaştırılması

Cinsiyet	Pozitif (n=93)		Negatif (n=49)		Sınır (n=9)		Toplam	χ^2	p
	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%			
Kadın	59	39	27	18	6	4	92	0,25	0,62
Erkek	34	22	22	15	3	2	59	0,25	0,61

Tablo 5. Anti-*Echinococcus* IgG saptanan ve saptanmayan olguların yaş gruplarına göre karşılaştırılması

Yaş	Pozitif (n=82)	Negatif (n=46)	Sınır (n=9)	Toplam	χ^2	p
0-18	20	10	2	32	0,09	0,75
19-29	8	6	0	14	0,06	0,80
30-39	13	4	3	20	0,06	0,80
40-49	16	10	2	28	0,10	0,75
50-59	23	7	1	31	3,60	0,06
60-69	6	9	0	15	0,74	0,39
70-79	4	1	0	5	1,17	0,28
80-89	2	3	1	6	1,94	0,16



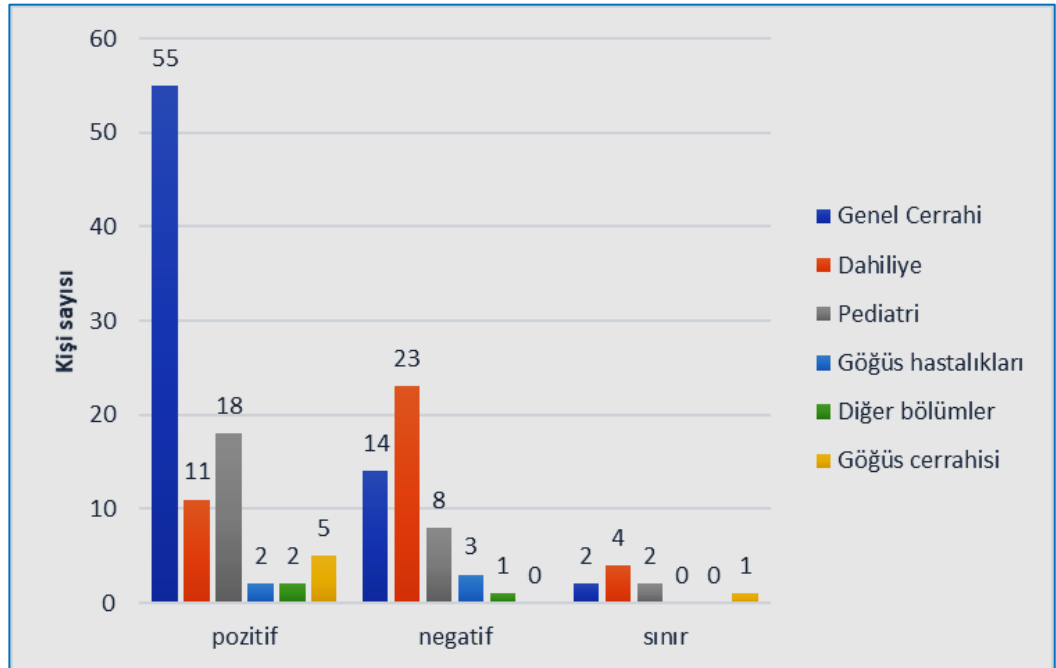
Şekil 9. En az bir yöntemle anti-*Echinococcus* IgG pozitifliği bulunan hastaların yaş grubu ve cinsiyete göre dağılımı

Laboratuvarımıza serumlar birçok farklı klinikten gelmiştir. Genel cerrahiden 71, dahiliyeden 38, çocuk sağlığı ve hastalıklarından 28, göğüs

cerrahisinden altı, göğüs hastalıklarından beş, ortopediden bir, nöroşirurjiden bir, kadın hastalıkları ve doğumdan bir serum gelmiştir. Toplam olgular göz önüne alındığında KE genel cerrahi kliniğinde diğer kliniklere göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır ($\chi^2 = 14,04$ $p=0,0002$). Bununla birlikte Dahiliye kliniğinden başvuruda bulunan olgularda ise diğer kliniklere göre anlamlı olarak daha az oranda pozitiflik saptanmıştır ($\chi^2 = 18,17$, $p=0,00001$). Diğer kliniklerde anlamlı bir fark saptamamıştır (Tablo 6) (Şekil 11).

Tablo 6. Anti-*Echinococcus* IgG saptanan ve saptanmayan olguların kliniklere göre karşılaştırılması

Bölüm	Pozitif (n=93)	Negatif (n=49)	Sınır (n=9)	Toplam	χ^2	p
Genel Cerrahi	55	14	2	71	14,04	0,0002
Dahiliye	11	23	4	38	18,17	0,00001
Pediyatri	18	8	2	28	0,02	0,88
Göğüs Cerrahisi	5	0	1	6	0,22	0,63
Göğüs Hastalıkları	2	3	-	5	0,32	0,57
Diğer bölümler	2	1	-	3	0,10	0,74

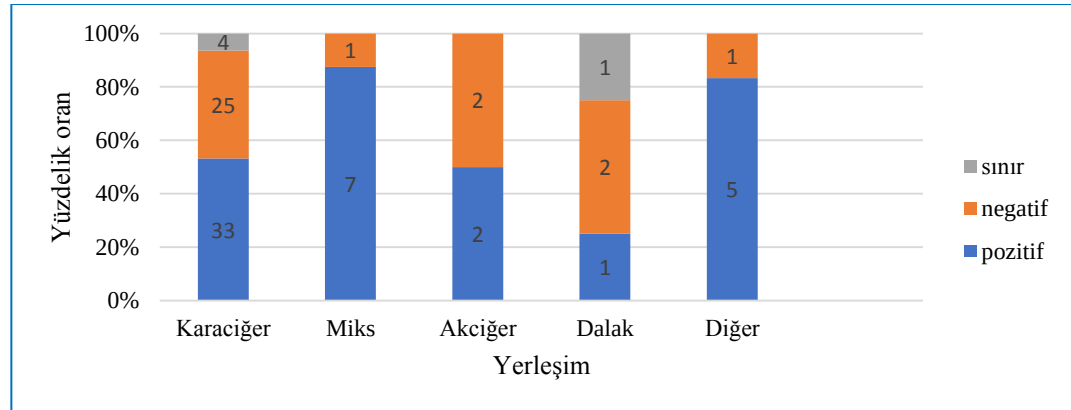


Şekil 10. Anti-*Echinococcus* IgG saptanan ve saptanmayan olguların kliniklere göre dağılımı

Yerleşim yerine göre kistler; karaciğerde 64, karaciğer ve akciğerde sekiz, akciğerde dört, dalakta dört, böbrekte bir, ileumda bir, diz kapağında bir, vertebrada bir, adnekte bir ve retroperitoneal bölgede bir adettir (Şekil 12). Hastalarımızda hidatik kist yerleşimi en fazla karaciğerde olmasına rağmen, karaciğerdeki yerleşimin istatistiksel olarak anlamlı farkı bulunmamıştır ($\chi^2 = 1,31$, $p=0,25$). Yerleşim yerine göre çoklu yerleşimi olan grup istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($\chi^2 = 4,05$, $p=0,04$) (Tablo 7).

Tablo 7. Anti-*Echinococcus* IgG saptanan ve saptanmayan olguların yerleşim yerlerine göre değerlendirilmesi

Bölüm	Pozitif (n=48)	Negatif (n=31)	Sınır (n=5)	Toplam	χ^2	p
Karaciğer	33	25	4	62	1,31	0,25
Miks	7	1	0	8	4,05	0,04
Akciğer	2	2	0	4	0,001	0,96
Dalak	1	2	1	4	2,60	0,10
Diğer	5	1	0	6	2,22	0,13



Şekil 11. Anti-*Echinococcus* IgG olarak değerlendirilen ve değerlendirilmeyen yerleşim yerlerine göre dağılımı

Serumlar ELISA, İFAT ve iki farklı İHAT ile çalışıldı. Testlerin doğrulanması amacıyla da WB testi çalışıldı. Çalışmamızdaki Siemens marka İHAT ile hastaların 89'u farklı titrelerde pozitif, 13'ü şüpheli, 49'u negatif; Fumouze marka İHAT ile 70 hastanın serumu farklı titrelerde pozitif, 11 hastanın

serumu şüpheli, 70 hastanın serumu ise negatif; ELISA testi ile 93'ü pozitif, 3'ü şüpheli (ara değer), 53'ü negatif; İFAT ile 95'i pozitif, 56'sı negatif bulunmuştur. Doğrulama amacıyla kullanılan WB testi ile 93 serum pozitif, 49 serum negatif, 9 serum sınır değerde saptanmıştır (Tablo 8-11).

Tablo 8. WB sonucu pozitif (n=93) olarak değerlendirilen olguların serolojik test, yaş ve cinsiyete göre dağılımı

Hasta No	Siemens İHAT	Fumouze İHAT	ELISA	İFAT	WB	Yaş	Cinsiyet
146	1/1024	1/320	pozitif	1/1000	<i>E.granulosus</i>	31	K
147	negatif	1/320	negatif	negatif	<i>E.multilocularis</i>	16	E
148	1/1024	1/320	pozitif	1/1000	<i>E.granulosus</i>	45	K
149	1/64	1/80	pozitif	1/1000	<i>E.granulosus</i>	48	K
151	1/256	1/160	pozitif	1/320	<i>E.granulosus</i>	16	K
152	<1/2048	<1/2560	pozitif	1/100	<i>E.granulosus</i>	77	K
156	<1/1024	<1/2560	pozitif	1/1000	<i>E.granulosus</i>	46	E
157	<1/2048	1/160	pozitif	1/1000	<i>E.granulosus</i>	15	K
158	1/1024	1/2560	pozitif	1/1000	<i>E.granulosus</i>	16	K
159	negatif	1/80	negatif	negatif	pozitif	40	E
165	<1/1024	1/2560	pozitif	1/1000	<i>E.granulosus</i>	63	K
166	1/1024	1/1280	pozitif	1/1000	<i>E.granulosus</i>	38	K
168	1/1024	1/1280	pozitif	1/100	<i>E.granulosus</i>	15	K
170	1/1024	1/640	pozitif	1/1000	<i>E.granulosus</i>	21	K
181	1/1024	1/640	pozitif	1/100	<i>E.granulosus</i>	19	K
184	1/1024	1/2560	pozitif	1/100	<i>E.granulosus</i>	17	K
186	1/1024	1/1280	pozitif	1/320	<i>E.granulosus</i>	51	K
187	<1/1024	1/1280	pozitif	1/1000	<i>E.granulosus</i>	33	K
188	1/1024	1/1280	pozitif	1/100	pozitif	20	K
189	1/128	1/80	pozitif	negatif	<i>E.granulosus</i>	29	K
207	negatif	negatif	pozitif	negatif	pozitif	51	E
A1	1/256	1/640	pozitif	1/100	<i>E.multilocularis</i>	58	K
A10	1/1024	1/640	pozitif	1/100	pozitif	58	E
A11	1/512	1/320	pozitif	1/320	pozitif	59	K
A2	1/128	1/320	pozitif	1/100	<i>E.multilocularis</i>	59	K
A3	1/512	1/640	pozitif	1/100	<i>E.granulosus</i>	31	K
A5	1/1024	1/1280	pozitif	1/100	pozitif	12	E
A6	<1/1024	<1/1280	pozitif	1/320	<i>E.granulosus</i>	45	K
A7	1/256	1/320	pozitif	1/320	<i>E.granulosus</i>	74	E
A8	1/512	negatif	pozitif	1/320	pozitif	15	K
A9	<1/1024	1/1280	pozitif	1/320	<i>E.granulosus</i>	48	K
D1	1/256	1/640	pozitif	1/100	<i>E.multilocularis</i>	19	E
D10	negatif	negatif	pozitif	1/100	pozitif	33	K
D11	1/256	1/1280	pozitif	1/100	<i>E.granulosus</i>	30	K
D12	negatif	1/320	pozitif	1/100	pozitif	58	K
D14	1/256	1/320	pozitif	1/100	<i>E.granulosus</i>	55	K
D15	<1/1024	1/1280	pozitif	1/320	<i>E.granulosus</i>	55	K
D16	1/1024	1/640	pozitif	1/320	<i>E.granulosus</i>	74	E
D19	negatif	1/320	pozitif	1/100	pozitif	36	K
D20	1/1024	1/320	pozitif	1/320	<i>E.granulosus</i>	75	K
D22	1/512	1/320	pozitif	1/320	<i>E.granulosus</i>	46	K
D4	negatif	negatif	negatif	1/100	<i>E.granulosus</i>	61	K
D5	1/64	1/640	pozitif	1/320	<i>E.granulosus</i>	37	K
D6	negatif	1/320	pozitif	1/100	<i>E.granulosus</i>	37	K
D8	<1/1024	<1/1280	pozitif	1/320	<i>E.granulosus</i>	56	K
D9	1/512	1/320	pozitif	1/100	<i>E.granulosus</i>	52	E
H1	1/512	1/2560	pozitif	1/100	<i>E.granulosus</i>	21	E
H10	1/128	negatif	pozitif	1/320	<i>E.granulosus</i>	13	K
H11	1/512	1/160	pozitif	1/320	<i>E.granulosus</i>	68	K

H12	1/1024	1/640	pozitif	1/320	<i>E.granulosus</i>	56	K
H13	<1/1024	negatif	pozitif	1/100	<i>E.granulosus</i>	3	E
H14	1/128	negatif	pozitif	1/100	<i>E.granulosus</i>	10	K
H15	1/256	1/160	pozitif	1/320	pozitif	10	E
H16	1/512	negatif	negatif	1/100	<i>E.granulosus</i>	6	K
H17	<1/1024	1/160	pozitif	1/100	pozitif	53	K
H19	1/1024	negatif	pozitif	1/320	<i>E.granulosus</i>	80	E
H20	<1/1024	1/1280	pozitif	1/1000	<i>E.granulosus</i>	14	K
H21	<1/1024	negatif	pozitif	1/100	<i>E.granulosus</i>	67	E
H22	<1/1024	<1/2560	pozitif	1/320	<i>E.granulosus</i>	11	K
H23	<1/1024	<1/2560	pozitif	1/320	<i>E.granulosus</i>	33	K
H24	<1/1024	1/2560	pozitif	1/320	<i>E.granulosus</i>	10	K
H25	<1/1024	1/320	pozitif	1/100	<i>E.granulosus</i>	23	K
H26	<1/1024	<1/1024	pozitif	<1/320	<i>E.granulosus</i>	45	E
H27	<1/1024	1/320	pozitif	1/320	<i>E.granulosus</i>	54	E
H28	<1/1024	<1/2560	Pozitif	1/100	<i>E.granulosus</i>	16	K
H29	<1/1024	<1/2560	pozitif	1/320	<i>E.granulosus</i>	10	E
H3	1/1024	1/2560	pozitif	1/320	<i>E.granulosus</i>	43	E
H30	1/1024	1/2560	pozitif	1/320	<i>E.Granulosus</i>	17	E
H31	<1/1024	1/1280	pozitif	1/320	<i>E.granulosus</i>	28	K
H32	<1/1024	1/160	sınır	1/100	<i>E.granulosus</i>	38	E
H33	1/256	1/80	pozitif	negatif	<i>E.granulosus</i>	55	K
H34	<1/1024	Negatif	pozitif	1/100	<i>E.granulosus</i>	64	E
H35	1/256	negatif	negatif	1/100	<i>E.granulosus</i>	48	K
H36	<1/1024	1/1280	pozitif	1/320	<i>E.granulosus</i>	50	K
H37	1/256	1/80	pozitif	1/100	<i>E.multilocularis</i>	40	E
H38	1/128	negatif	negatif	negatif	<i>E.granulosus</i>	50	K
H39	1/512	negatif	pozitif	1/100	pozitif	11	E
H4	1/512	1/80	pozitif	1/320	<i>E.granulosus</i>	59	K
H40	<1/1024	1/640	pozitif	1/100	pozitif	46	K
H41	<1/1024	1/80	pozitif	1/320	pozitif	12	E
H42	1/512	1/80	negatif	1/100	<i>E.multilocularis</i>	80	E
H44	1/1024	1/1280	pozitif	1/1000	<i>E.granulosus</i>	42	K
H45	<1/1024	1/320	pozitif	1/100	<i>E.multilocularis</i>	33	E
H48	1/512	1/320	negatif	negatif	<i>E.granulosus</i>	45	K
H49	1/128	1/320	negatif	1/100	<i>E.granulosus</i>	53	K
H5	<1/1024	<1/2560	pozitif	1/320	<i>E.granulosus</i>	55	E
H50	1/512	1/2560	pozitif	negatif	<i>E.multilocularis</i>	60	E
H54	<1/1024	1/1280	pozitif	1/100	<i>E.granulosus</i>	55	E
H56	1/1024	1/160	pozitif	1/100	<i>E.granulosus</i>	37	K
H57	<1/1024	<1/2560	pozitif	1/320	<i>E.granulosus</i>	44	E
H58	<1/1024	<1/2560	pozitif	1/320	<i>E.granulosus</i>	42	E
H6	1/512	negatif	pozitif	1/100	<i>E.granulosus</i>	51	K
H9	1/1024	<1/2560	pozitif	1/320	<i>E.multilocularis</i>	54	K

Tablo 9. WB sonucu negatif (n=49) olarak değerlendirilen olguların serolojik test, yaş ve cinsiyete göre dağılımı

Hasta No	Siemens İHAT	Fumouze İHAT	ELISA	İFAT	WB	Yaş	Cinsiyet
154	negatif	negatif	negatif	negatif	negatif	29	K
155	negatif	negatif	negatif	negatif	negatif	68	K
160	negatif	negatif	negatif	negatif	negatif	63	K
162	negatif	negatif	sınır	negatif	negatif	13	E
163	negatif	negatif	negatif	negatif	negatif	18	E
164	negatif	negatif	negatif	negatif	negatif	21	E
169	1/128	1/160	negatif	negatif	negatif	20	K
171	negatif	negatif	negatif	negatif	negatif	61	E
173	negatif	negatif	negatif	negatif	negatif	7	E
175	negatif	negatif	negatif	negatif	negatif	67	K
176	negatif	negatif	negatif	negatif	negatif	85	K
177	negatif	negatif	negatif	negatif	negatif	56	E
178	negatif	negatif	pozitif	negatif	negatif	24	K

179	negatif	negatif	negatif	negatif	negatif	54	K
180	negatif	negatif	negatif	negatif	negatif	65	E
182	1/1024	1/2560	pozitif	1/320	negatif	49	K
183	1/1024	1/640	negatif	1/100	negatif	17	E
185	1/512	1/80	pozitif	1/100	negatif	43	K
190	<1/1024	<1/2560	pozitif	1/320	negatif	46	K
192	negatif	negatif	negatif	negatif	negatif	59	E
193	negatif	negatif	negatif	negatif	negatif	66	K
194	negatif	negatif	negatif	negatif	negatif	64	K
195	negatif	negatif	negatif	negatif	negatif	65	E
196	negatif	negatif	negatif	negatif	negatif	85	E
197	negatif	negatif	negatif	negatif	negatif	48	K
198	negatif	negatif	negatif	negatif	negatif	80	E
199	negatif	negatif	negatif	negatif	negatif	48	K
200	negatif	negatif	negatif	negatif	negatif	8	E
201	negatif	negatif	negatif	negatif	negatif	48	E
203	negatif	negatif	negatif	negatif	negatif	52	E
204	negatif	negatif	negatif	negatif	negatif	54	K
205	negatif	negatif	negatif	negatif	negatif	62	E
206	negatif	negatif	negatif	negatif	negatif	57	K
210	negatif	negatif	negatif	negatif	negatif	44	K
A4	negatif	negatif	negatif	negatif	negatif	71	K
D13	negatif	1/320	pozitif	negatif	negatif	45	K
D17	negatif	negatif	pozitif	negatif	negatif	28	E
D18	negatif	1/320	pozitif	negatif	negatif	42	E
D2	negatif	negatif	negatif	negatif	negatif	34	E
D3	1/128	1/640	sınır	negatif	negatif	55	K
H18	1/64	negatif	negatif	negatif	negatif	39	K
H2	1/64	negatif	negatif	negatif	negatif	13	K
H51	1/512	1/80	negatif	negatif	negatif	16	E
H52	1/256	negatif	negatif	negatif	negatif	37	K
H53	1/128	negatif	negatif	negatif	negatif	21	E
H55	1/256	1/80	negatif	negatif	negatif	45	E
H59	1/512	1/80	negatif	negatif	negatif	34	E
H7	1/512	1/160	negatif	1/320	negatif	6	K
H8	1/256	negatif	pozitif	1/320	negatif	9	E

Tablo 10. WB sonucu sınır değeri (n=9) olarak değerlendirilen olguların serolojik test, yaş ve cinsiyete göre dağılımı

Hasta No	Siemens İHAT	Fumouze İHAT	ELISA	İFAT	WB	Yaş	Cinsiyet
150	negatif	1/160	negatif	1/320	sınır	7	K
153	negatif	negatif	negatif	negatif	sınır	36	E
167	negatif	1/80	negatif	negatif	sınır	86	K
172	negatif	negatif	negatif	negatif	sınır	12	E
174	negatif	negatif	pozitif	1/320	sınır	32	K
202	negatif	negatif	negatif	negatif	sınır	36	E
208	negatif	negatif	negatif	negatif	sınır	55	K
H43	1/512	1/160	negatif	1/100	sınır	42	K
H60	<1/1024	1/640	pozitif	1/320	sınır	45	K

Tablo 11. Çalışılan testlere göre hasta sonuçlarının dağılımı

	İHAT				ELISA	IFAT		WB
	SIEMENS		FUMOZE					
	titre	sayı	titre	sayı		titre	sayı	
Pozitif	1/256	13	1/320	20	93	1/100	42	<i>E.granulosus</i> ---69
	1/512	19	1/640	13		1/320	41	<i>E.multilocularis</i> ---10
	1/1024	23	1/1280	14		1/1000	12	Pozitif---14
	>1/1024	34	>1/1280	23				
Toplam pozitif	89		70		93	95		93
Şüpheli	1/64	4	1/160	11	3	-		9
	1/128	9						
Toplam şüpheli	13		11		3	-		49
Negatif	49		70		53	56		54
Toplam	151		151		151	151		151

Çalışılan 151 serumdan 85'inin beş testle de sonucu birbiriyle tutarlıydı. Bunlardan 54'ü tüm testlerle pozitif, 31'i ise tüm testlerle negatif olarak saptandı. Pozitif saptanan 54 örneğin WB ile 45'i *E.granulosus*, dördü *E.multilocularis* olarak tür düzeyinde tanımlanmış, beş örneğin ise tür düzeyinde tanımlanamamıştır.

Çalışılan 66 serumun ise sonuçlarında tutarsızlık bulunmaktadır. Test sonucu tutarsız olan serumların 39'u WB ile pozitif, 18'i WB ile negatif ve 9'u da WB ile sınır değerde saptanmıştır (Tablo 12-14).

Tablo 12. WB sonucu pozitif olup (n=39), diğer testlerle tutarsızlığı olan örneklerin dağılımı (İHA1: Siemens İHAT, İHA2: Fumouze İHAT)

Test sonucu	Örnek sayısı
İHA1 (-), İHA2 (+), ELISA (+), İFA (+)	4
İHA1 (-), İHA2 (-), ELISA (-), İFA (+)	1
İHA1 (-), İHA2 (-), ELISA (+), İFA (+)	2
İHA1 (-), ELISA (-), İFA (-), İHA2(+)	1
İHA1 (-), İHA2 (-), ELISA (-), İFA (-)	1
İHA1 (-), İHA2 (-), ELISA (+), İFA (+)	1
İHA1 (sınır), ELISA (-), İFA (+), İHA2(+)	1
İHA1 (sınır), ELISA (-), İHA2(+),İFA (+)	1
İHA1 (sınır), İHA2 (-), ELISA (+), İFA (+)	2
İHA1 (sınır), İHA2 (-), ELISA (-), İFA (-)	1
İHA1 (sınır), İHA2 (-), İFA (-), ELISA (+)	1
İHA2 (sınır), İHA1 (+), ELISA (+), İFA (+)	2
İHA2 (sınır), ELISA (sınır), İHA1 (+), İFA (+)	1
İHA2 (-), İHA1 (+), ELISA (+), İFA (+)	10
İHA2 (-), ELISA (-), İHA1 (+), İFA (+)	3

IHA2 (sınır), IHA1 (+), ELISA (+), IFA (+)	4
ELISA (-), IFA (-), IHA1 (+), IHA2 (+)	1
IFA (-), IHA1 (+), IHA2 (+), ELISA (+)	1
IHA2 (-), IHA1 (+), ELISA (+), IFA (+)	1
Toplam	39

Tablo 13. WB sonucu negatif olup (n=18), diğer testlerle tutarsızlığı olan örneklerin dağılımı (IHA1: Siemens İHAT, IHA2: Fumouze İHAT)

Test sonucu	Örnek sayısı
IHA1 (+), IHA2 (-), ELISA (-), IFA (-)	4
IHA1 (+), IHA2 (sınır), IFA (+), ELISA (-)	1
IHA1 (+), IHA2 (+), IFA (+), ELISA (-)	1
IHA1 (+), ELISA (+), IFA (+), IHA2 (-)	2
IHA1 (+), IHA2 (+), ELISA (+), IFA (+)	2
IHA1 (sınır), IHA2 (-), ELISA (-), IFA (-)	1
IHA1 (sınır), IHA2 (sınır), ELISA (-), IFA (-)	1
IHA1 (sınır), IHA2 (+), ELISA (sınır), IFA (-)	1
ELISA (+), IHA1 (-), IHA2 (-), IFA (-)	2
IHA2 (+), ELISA (+), IHA1 (-), IFA (-)	2
ELISA (sınır), IHA1 (-), IHA2 (-), IFA (-)	1
Toplam	18

Tablo 14. WB sonucu sınır değer olup (n=9), diğer testlerle tutarsızlığı olan örneklerin dağılımı (IHA1: Siemens İHAT, IHA2: Fumouze İHAT)

Test sonucu	Örnek sayısı
IHA1 (-), IHA2 (-), ELISA (-), IFA (-)	5
IHA1 (-), IHA2 (-), ELISA (+), IFA (-)	1
IHA1 (-), ELISA (-), IFA (+), IHA2 (sınır),	1
IHA1 (+), ELISA (-), IFA (+), IHA2 (sınır)	1
IHA1 (+), IHA2 (+), ELISA (+), IFA (+)	1
Toplam	9

WB testi ile pozitif bulunan 93 serumun (Resim 10) Siemens marka İHAT ile 77'si pozitif, altısı sınır değer, 10'u negatif; Fumouze marka İHAT ile 63'ü pozitif, yedisi sınır değer, 23'ü negatif (Resim 7, 8); ELISA testi ile 83'ü pozitif (Resim 9), biri sınır değer, dokuzu negatif; İFAT ile 85'i pozitif ve sekizi negatif bulunmuştur (Resim 11-15). WB testi ile negatif bulunan 49 serumun ise Siemens marka İHAT ile 10'u pozitif, üçü sınır değer, 36'sı negatif; Fumouze marka İHAT ile altısı pozitif, ikisi sınır değer, 41'i negatif; ELISA testi ile sekizi pozitif, ikisi sınır değer, 39'u negatif; İFAT ile altısı pozitif ve 43'ü negatif olarak

bulunmuştur. WB ile sınır değerde saptanan dokuz serumun Siemens marka İHAT ile ikisi pozitif, yedisi negatif; Fumouze marka İHAT ile biri pozitif, altısı negatif, ikisi sınır değerde; ELISA testi ile yedisi pozitif, ikisi negatif; İFAT ile beşi negatif, dördü pozitif bulunmuştur.

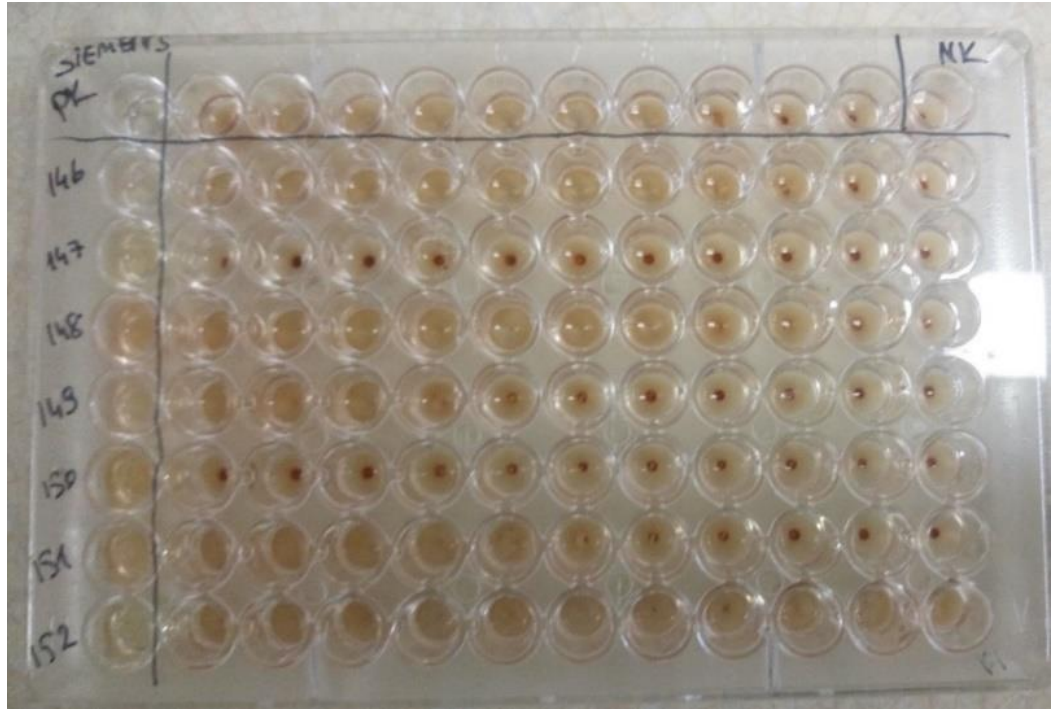
WB testini altın standart yöntem olarak kullandığımız için WB ile sınır değeri bulunanlar istatistiksel hesaplama katılmamıştır. Çalışmamızda kullandığımız dört yöntemin sonuçları, WB yönteminin sonuçları ile karşılaştırılmış ve yapılan χ^2 istatistik analizi ile anlamlı fark bulunmuştur ($p<0,05$) (Tablo 15). Ayrıca Siemens marka İHAT'ın duyarlılığı %88,51, özgüllüğü %78,28; Fumouze marka İHAT'ın duyarlılığı %73,26, özgüllüğü %87,23; ELISA testinin duyarlılığı %90,22, özgüllüğü %82,98; İFAT'ın duyarlılığı %91,4, özgüllüğü %87,76 hesaplanmıştır (Tablo16).

Tablo 15. WB doğrulama testine göre pozitif ve negatif çıkan testlerin diğer çalışılan İHA, ELISA ve İFA testleri ile karşılaştırılması

		WB		χ^2 değeri	p değeri
		Pozitif	Negatif		
İHA (Siemens)	Pozitif (n=87)	77	10	59,4	<0,001
	Negatif (n=46)	10	36		
	Ara değer (9)	6	3		
	Toplam (n=142)	93	49		
İHA (Fumouze)	Pozitif (n=69)	63	6	45,7	<0,001
	Negatif (n=64)	23	41		
	Ara değer (9)	7	2		
	Toplam (n=142)	93	49		
ELISA	Pozitif (n=91)	83	8	74,4	<0,001
	Negatif (n=48)	9	39		
	Ara değer (3)	1	2		
	Toplam (n=142)	93	49		
İFA	Pozitif (n=91)	85	6	87,35	<0,001
	Negatif (n=51)	8	43		
	Toplam (n=142)	93	49		

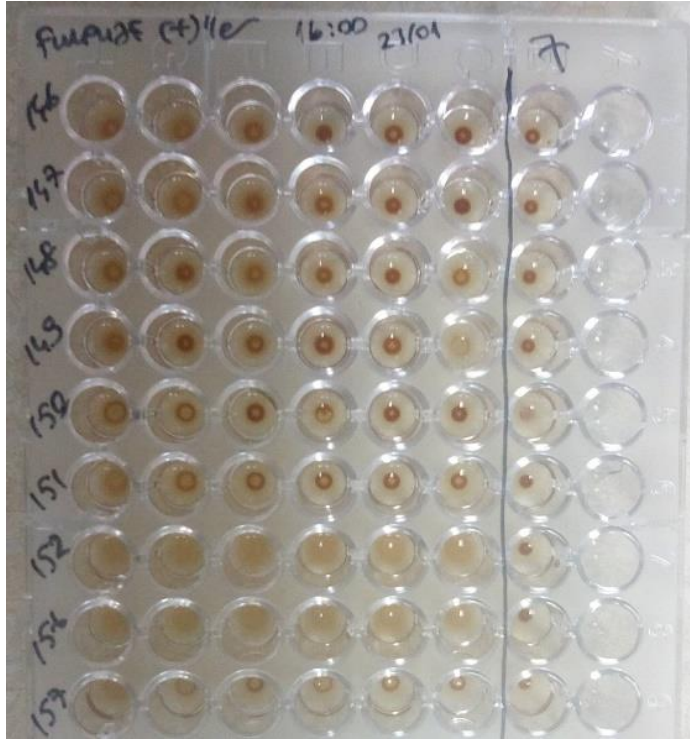
Tablo 16. Anti-*Echinococcus* IgG saptanmasında kullanılan farklı yöntemlerin duyarlılık, özgüllük, pozitif prediktif değer, negatif prediktif değer ve tutarlılık değerleri

	İHA (Siemens)	İHA (Fumouze)	ELISA	İFA
Duyarlılık	88,51	73,26	90,22	91,4
Özgüllük	78,26	87,23	82,98	87,76
Pozitif prediktif değer	88,51	91,3	91,21	93,41
Negatif prediktif değer	78,26	64,06	81,25	84,31
κ değeri (tutarlılık)	0,66	0,56	0,73	0,78

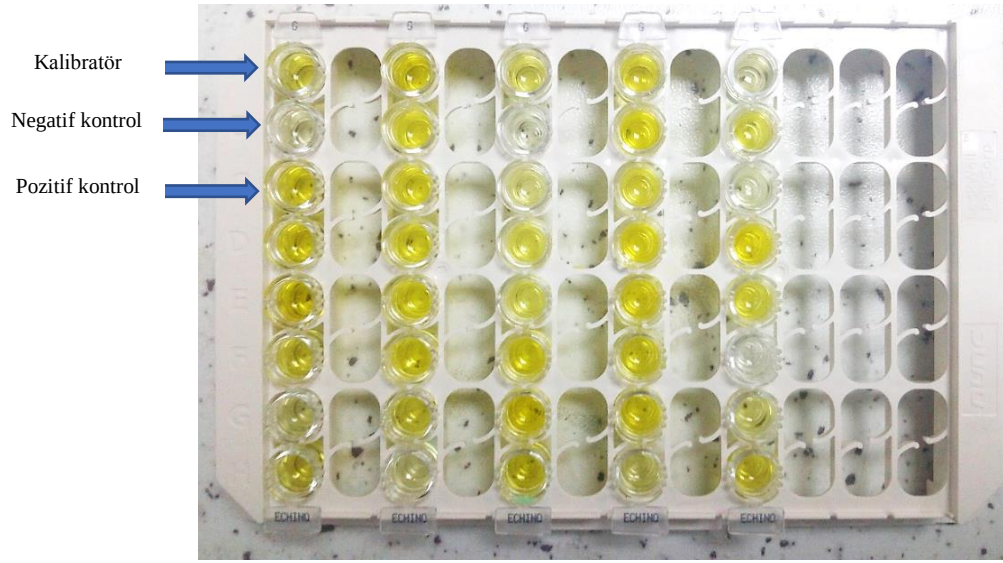


Resim 7. *E.granulosus* Siemens İHA testi (Çalışmamızdan) (Mikroplak çukurunda eritrositlerin çarşaf şeklinde yayılım görülmesi pozitif, düğme gibi nokta şeklinde çökmesi negatif olarak değerlendirilmiştir. Plâğın en başındaki seri dilüsyon pozitif kontrole (PK) ait olup sekizinci kuyucuk çarşaf belirtisinin en son görüldüğü kuyucuk olduğu için pozitif kontrolün titresi sekizinci kuyucuktaki dilüsyon (1/1024) kadardır. PK'nın seri dilüsyonunun bitiminden sonraki tek kuyucukta negatif kontrol (NK) vardır ve bu kuyucukta düğme işareti oluşumu görülerek testin çalıştığı kanıtlanmıştır. 146. ve 148. serumların titresi: 1/1024, 149. Serumun titesi: 1/64, 147. ve 150. serumlar negatif, 151.

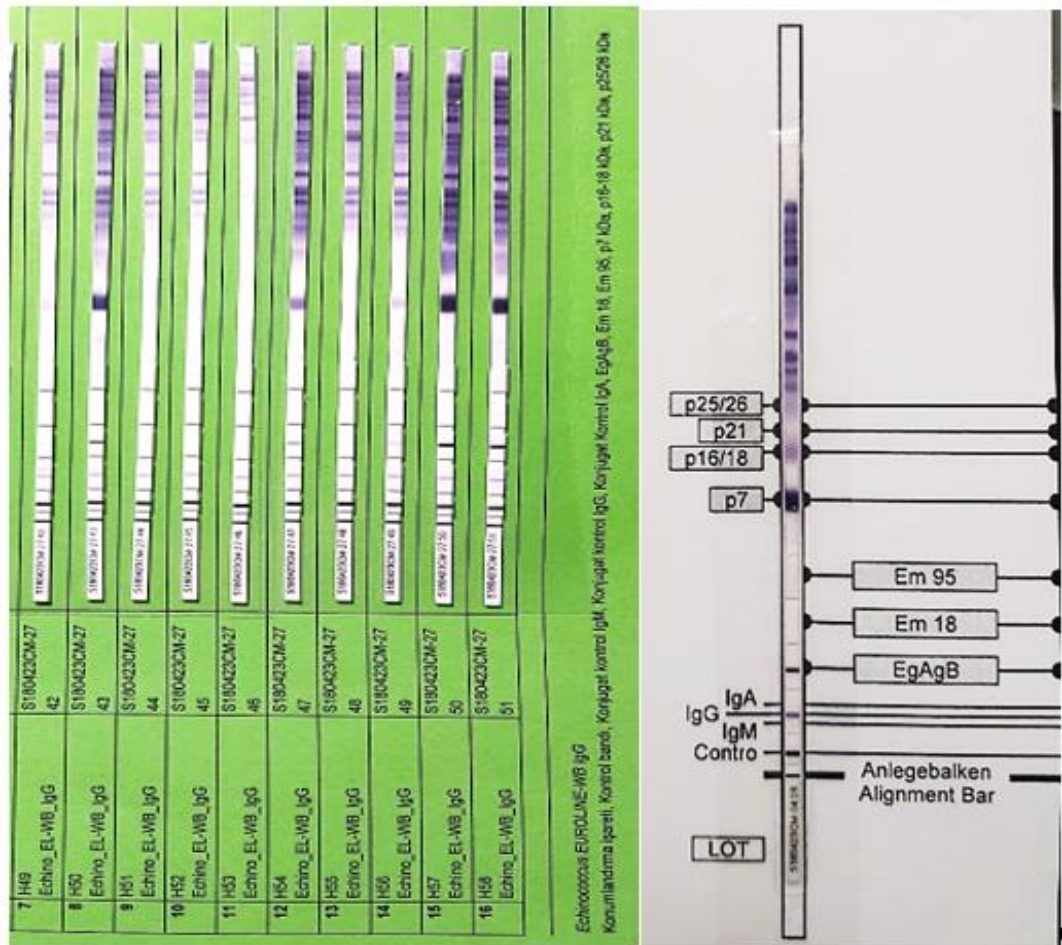
Serumun titresi:1/256, 152. serumun titresi >1/2048 olarak yorumlanmıştır).



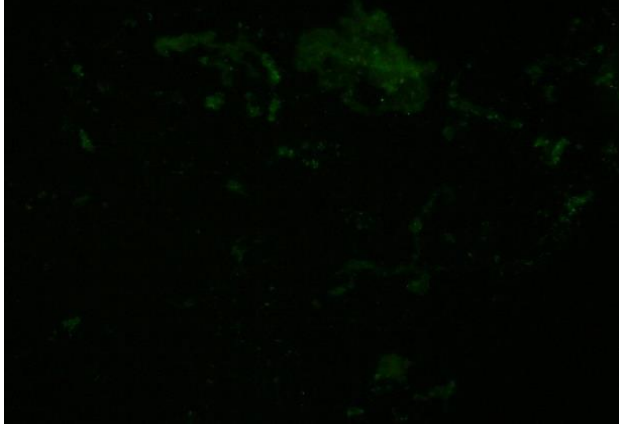
Resim 8. *E.granulosus* Fumouze İHA testi (Çalışmamızdan) (Serum dilüsyonu birinci kuyucuktan altıncı kuyucuğa kadar yapılır. Çarşaf belirtisinin olduğu son kuyucuk titreyi gösterir, düğme belirtisi ise o kuyucuk için negatifi gösterir. Yedinci kuyucuğa ise hasta serumunda doğal anti-koyun aglütinininin olup olmadığını anlamak için 1/80 dilüe edilmiş serum ve hassaslaştırılmamış koyun eritrositi koyulur eğer çarşaf belirtisi varsa o serumda doğal anti-koyun aglütininini var demektir. Bu plaktaki hiçbir hastanın serumunda doğal anti-koyun aglütininini yoktur. Sekizinci kuyucuk reaktifin kontrolü içindir; içinde sadece tampon sıvısı ve hassaslaştırılmış eritrosit vardır. 152. ve 156. Serumların titresi $>1/2560$, diğer serumlar negatiftir).



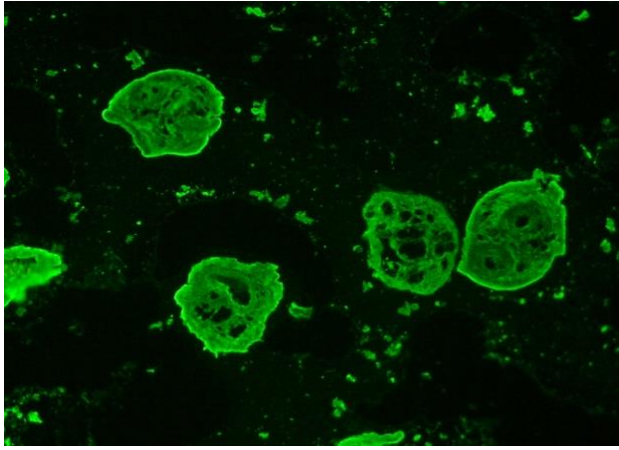
Resim 9. *E.granulosus* ELISA testi (Çalışmamızdan).



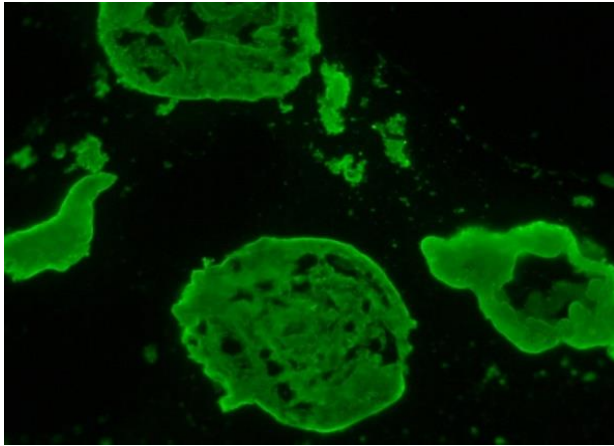
Resim 10. *E.granulosus* Western Blot testi (Çalışmamızdan) (H49, H50, H54, H56-58 stripleri pozitif, H51, H52 ve H55 stripleri negatiftir).



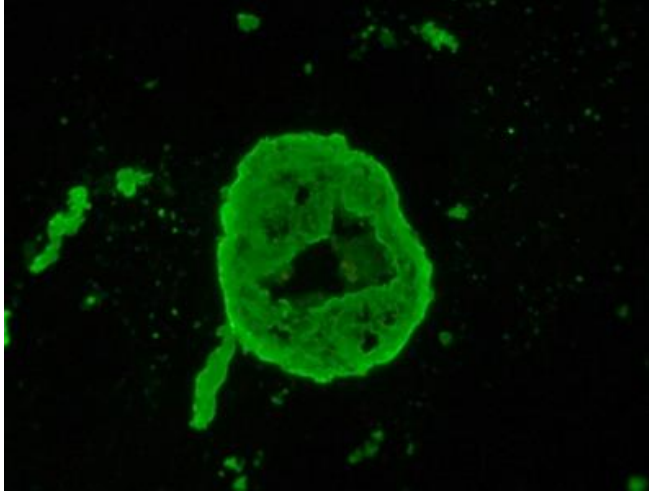
Resim 11. İFAT negatif kontrol (protoskoleks tamamen karanlık).



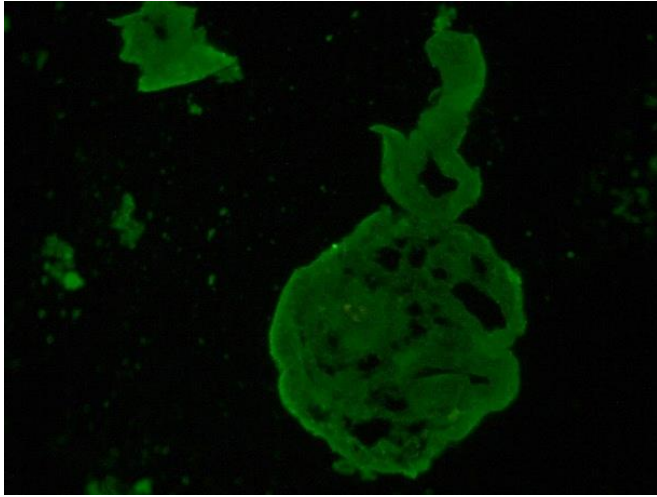
Resim 12. İFAT pozitif kontrol (Protoskoleksin tüm yapılarının floresan ışıma verdiği görülmektedir).



Resim 13. İFAT kuvvetli pozitif (148.serum).



Resim 14. İFAT orta kuvvette pozitif (148.serum).



Resim 15. İFAT zayıf pozitif (148.serum).

Hastaların 76'sının radyoloji raporuna ulaşılabilmektedir. Buna göre radyolojik bulguları olup WB test sonucu negatif çıkanlar 27 iken, bunlardan altısının sonucu diğer testlerde pozitif/sınır değerinde bulunmuştur. Radyoloji bulgusu ve WB sonucu pozitif olanların sayısı 42, radyoloji bulgusu olup WB sonucu sınır değerinde bulunanların sayısı ise altı olarak bulunmuştur.

Kist hidatik ön tanısı alan 151 hastada patoloji raporuna ulaşılan 22 hastanın 13'ünün serolojik bulguları ve patolojik inceleme sonucunun KH lehine pozitif olduğu saptanmıştır. Ancak 2 hastanın serumunun WB testi negatif

bulunmuştur. Bu 2 serumdan birincisi İHA testleri, ELISA ve İFA testi ile pozitifken ikincisi İhat testleri ve İFA testi ile pozitif, ELISA ile negatif saptanmıştır. Patoloji raporu olup sonuç raporunda KH düşünölmeyen 9 olgunun seroloji bulguları ise 4'ünün tüm testleri negatif, 4'ünün tüm testleri pozitif ve 1'inin de serolojik testlerden sadece WB test sonucu sınır değeri, diğeri testleri negatif olarak bulunmuştur.

Patoloji raporu bulunan 22 hastanın 19'unun radyoloji raporları da KE lehine yorumlanmıştır. Bir hastanın hem patoloji hem radyoloji sonucu KE düşündürmemiştir ve seroloji testleri de negatif bulunmuştur. Diğeri iki hastanın ise radyoloji raporuna ulaşılammıştır fakat serolojik ve patolojik bulguları KE lehine değerlendirilmiştir.

5. TARTIŞMA

İnsanlarda KE'nin tanısı için çeşitli yöntemler mevcuttur, ancak kabul görmüş evrensel bir altın standart tanı yöntemi bulunmamaktadır [94]. KE tanısı daha çok klinik bulgulara, görüntüleme tekniklerine ve serolojiye dayanmaktadır [95]. Klinik bulguların spesifik olmaması hastalığın tanısını koymada klinik bulgulardan çok laboratuvar bulgularına olan ihtiyacı öne çıkarmaktadır [96]. Klinik olarak şüphe edilip KE düşünülen hastalarda noninvaziv görüntüleme yöntemleri öncelikle kullanılmaktadır. Görüntüleme yöntemlerinin KE düşündürdüğü veya atipik görüntüleme bulgusu sonucunda tanıyı desteklemek veya ayırıcı tanı için, tedavi sonrasında da takip amacıyla serolojik yöntemlerden faydalanılmaktadır [97].

Radyolojik görüntüleme yöntemleri KE tanısında ilk sırada yer almaktadır. Kistin yeri, yapısı, evresi hakkında bilgi edinmemizi; apse, basit kist, tümör gibi yapılardan da ayırt etmeyi sağlamakla birlikte operasyon sonrası takipte de kullanılmaktadır. Ancak bazı olgularda diğer oluşumlardan ayırt etmede tam olarak aydınlatıcı olamayabilmektedir. Bu nedenle de özellikle operasyon sonrası nükslerin daha sağlıklı değerlendirilmesi için ön tanının mutlaka serolojik testlerle birlikte değerlendirilmesi önerilmektedir [97, 98].

Görüntüleme yöntemleri serolojik yöntemlere göre daha duyarlıdır. Tanıda en sık ve etkin yöntem USG olup duyarlılığı %90'lar düzeyindedir [99]. Serolojik yöntemler ise görüntüleme yöntemlerinden daha özgüdür [100]. Radyolojik veriler klinik uygulamada kist yerleşimi, boyutu, sayısı, özellikleri hakkında bilgi verir ama hidatik kiste benzer diğer oluşumlardan ayırmada ve tedavi sonrası takipte yetersiz kalabilmektedir. Bu nedenler, KE'ye özgül antikorları saptayan serolojik yöntemlerin kullanımını zorunlu kılmaktadır [99, 101, 102].

Seroloji ve görüntüleme yöntemlerinin USG birlikte kullanıldığı bazı saha tarama çalışmalarında, yöntemlerin duyarlılık ve özgüllüklerinin farklı bulunabildiği gösterilmiştir. Moro ve arkadaşlarının [103] Peru'da yaptığı 389 kişiyi içeren bir köydeki toplum taramasında görüntüleme yönteminin (USG ve

akciğer grafisi) (%4.9) enzime bağılı immünoelektrotransfer blot (EITB) yöntemine (%2.6) göre daha duyarlı ve özgül olduğu bulunmuştur. Kilimcioğlu ve ark yaptığı bir çalışmada Manisa’da 4275 üniversite öğrencisine KE taraması yapılmıştır. 4275 öğrenciye USG, 2034’üne de ELISA ve WB ile taranmıştır. USG ile önceden opere edilmiş, KE olduğu bilinen üç kişi ile karaciğerde kisti olan altı yeni olgu saptanmıştır. ELISA ile 43, WB ile de beş serum pozitif bulunmuştur. Saptanan altı yeni olgunun dördünün ELISA, birinin de WB testi pozitif bulunmuştur. Hem ELISA hem WB testi pozitif olan 5 olgu, her üç testi de pozitif olan sadece bir olgu bulunmaktadır. Yine Manisa’da yapılan başka bir çalışmada rastgele seçilen üç farklı köydeki 650 ilkokul öğrencisine tarama yapılmıştır. 650 öğrenciye de USG ile batin, akciğer radyografisi ile akciğerleri taranmıştır. 483 öğrencinin serumu ile ayrıca İHA ve ELISA testleri çalışılmıştır. USG ile iki, İHA ile 49 ve ELISA ile 43 pozitiflik saptanmıştır. Hiçbir öğrencide göğüs radyografisi ile kist saptanmamıştır. Bu çalışmadaki seroloji test pozitiflik sayısının fazla olması karın dışı yerleşimli bir kist olmasına veya testlerin yanlış pozitif sonuç vermiş olma ihtimaline bağlanmıştır. Sonuç olarak her iki çalışmada USG’nin KE için kitle taramasında öncelikli olarak kullanılmasını ve şüpheli vakalar için de ardından seroloji testinin yapılması tavsiye edilmektedir [104, 105]. Bu çalışmalar toplum taramalarında tek bir yöntemin kullanımının uygun olmadığını göstermektedir [103-105]. Görüntüleme yöntemlerinin ve immünolojik tanı testlerinin birlikte kullanılması tanı duyarlılığını artırmasına rağmen yine de şüphede kalınan vakalar ile karşılaşmaktadır [95].

Günümüzde de KE tanısı için hali hazırda ticari firmalar tarafından kullanıma sunulmuş İHAT, ELISA ve İFAT kitleri bulunmaktadır. Ancak kullanılan test yöntemlerinin yorumlanmasında bazı zorluklar olabilmektedir. Bazı hastalarda kistin büyüklüğü, lokalizasyonu, yapısı, canlılığı ve hastanın immün sisteminin yeterince aktive olamamasına bağılı olarak antikor oluşmamakta ve yalancı negatifliklere neden olabilmektedir. Ayrıca testin yapılışı, o testte kullanılan antijenin özellikleri gibi birçok faktörler de yalancı negatifliklere ve yalancı pozitifliklere neden olabilmektedir [96, 97, 105]. Bu durum görüntüleme

yöntemleri ile serolojik testlerin uyumsuzluk gösterdiği sonuçlar doğrulanmaktadır.

Bazı meslek grupları hidatik kist hastalığı açısından daha fazla risk altındadır. Bu meslek gruplarının başında olanlardan biri hayvan teması nedeniyle veteriner hekimlerdir. Bir çalışmada ülkemizin üç farklı bölgesinde (Aydın, Tokat ve Ankara) yaşayan 93 veteriner hekimin serumu ELISA ve İHAT yöntemleriyle araştırılmış ve pozitif çıkan serumlara WB doğrulama testi yapılmıştır. Serumların tümü İHAT ile negatif bulunmuştur ancak ELISA yöntemi ile iki serum pozitif, iki serum da sınır değerinde pozitif olarak bulunmuştur. Pozitif saptanan örneklerden biri ve yine sınır değerlerde pozitif bulunan örneklerden biri olmak üzere iki (%2,15) serum örneği WB testi ile pozitifliği doğrulanmıştır [106]. Bu durum testler arasında farklı sonuçların alınabileceğini göstermektedir. Belediye temizlik işçileri de işleri dolayısıyla riskli gruba dahildir ve başıboş köpeklerin de yaygın olduğu bölgelerde bu risk artmaktadır. Malatya Belediyesi'nin temizlik işçilerinde yapılan bir taramada İHAT ve İFAT ile 240 serumda anti-ekinokok antikorları aranmıştır. Serumların 17'si (%7,08) her iki yöntemle de pozitif olarak değerlendirilmiştir ve bu pozitif gruptakilerin gaitaları alınarak çapraz reaksiyon verebilecek *Taenia saginata* ve *Hymenolepis nana* parazitlerine bakılmış ancak bu parazitlere rastlanmamıştır. Bu çalışmadaki %7,08 seropozitiflik oranının işçilerin risk grubu olduğunu destekler nitelikte olduğu belirtilmiştir [107]. Yine çevreye yayılan yumurtaların sindirim ve solunum yoluyla bulaşı göz önüne alındığında deri işçiliği ile uğraşanlar da risk grubu içindedir. Kayseri'de 56 ayakkabı tamircisine İHAT ile yapılan tarama sonucunda seropozitif çıkan üç olguya (%5,3) PA akciğer grafisi ve batin ultrasonografisi de yapılmış ancak herhangi bir kistik yapı saptanmamıştır. Ayrıca çapraz reaksiyona sebep olabilecek *Taenia saginata* ve *Hymenolepis nana*'ya da rastlanmamıştır [108]. Yapılan tarama çalışmalarında serolojik olarak pozitif bulunan olguların klinik takipleri ile ilgili herhangi bir veri paylaşılmamıştır.

Kistik ekinokokoz her yaşta insanda görülebilmektedir. Olguların yaş gruplarına göre dağılımı hakkında farklı sonuçlar bildirilmiştir. Malatya ve

çevresindeki olguların farklı zamanlarda araştırıldığı iki çalışmada da KE olgulu kişilerin daha çok 20-39 yaş aralığında olduğu bildirilmiştir [109, 110]. Miman ve arkadaşlarının [111] Afyon iline ait verilerle yaptığı bir çalışmada pozitif olguların 10-50 yaşlar arasında yoğunlukta olduğu ve üçüncü dekatta pik yaptığı gösterilmiştir. Kılınç ve ark [112] Diyarbakır'da 22 yıllık verilere dayalı retrospektif bir çalışmada hastaların en çok görüldüğü yaş aralığının 20-30 yaşları olduğunu bildirmişlerdir. Türkiye Halk Sağlığı Kurumu'nda ve Konya'da yapılan iki ayrı çalışma sonucunda ise pozitif olguların en sık olarak %43,4 ve %45 oranında 40-59 yaşları arasında saptanmıştır [113, 114]. Bizim çalışmamızda yaşları 3 ile 86 arasında değişen olgulardaki en yüksek seropozitifliğin (%20,5) 50-59 yaş grubunda olduğu izlenmiştir. Sonuçlarımız ülkemizde yapılan diğer çalışmalarla uyumluluk göstermektedir.

Kistik ekinokokkoz sıklığı kadın ve erkekte istatistiksel olarak anlamlı bir fark göstermemektedir [62, 115]. Birçok araştırmanın sonucunda da deneye alınan kadın ve erkek sayılarının eşit olmamasına rağmen istatistiksel hesaplamaların sonucunda cinsiyet açısından anlamlı ilişki bulunmamıştır [78, 96, 108, 113, 116, 117]. Bizim çalışmamızda da kadın ve erkek arasında istatistiksel bir farkın olmadığı ($p>0,05$) saptanarak literatür ile uyumlu olduğunu görülmüştür. Ancak cinsiyetler arasında istatistiksel anlam farkının saptandığını bildiren araştırmalar da bulunmaktadır [109, 110, 118, 119]. Bu çalışmalarda kadınlarda KE pozitifliği daha yüksek bulunmuştur. Bunun sebebi kişilerin içinde yaşadıkları çevre ile olan ilişkilerine bağlı olmasıyla açıklanmaktadır. Kadınların, köpeklerin bakımı ve temizliği üstlenmelerinin yanı sıra yemek, temizlik ve yakıt amacıyla gübre toplama gibi işlerde erkeklere göre daha fazla rol almalarının bu duruma yol açtığı düşünülmektedir. Son konakla ve yumurtanın bulunabileceği diğer ortamlarla yakın temas içinde olmalarının KE'ye yakalanma riskini artıran faktörler olduğu düşünülmektedir [109, 114].

Vücudun tüm boşluk, organ ve dokularını etkileyebilen KE'nin en sık yerleştiği organların karaciğer (%65-70) ve akciğer (%20) olduğu bilinmektedir. Bu organlar dışındaki dalak, böbrek, beyin, kemik, kalp gibi organlarda da

yerleşim gösteren KE olguları ise seyrektr. Bu durum parazitin yaşam döngüsü ile ilgilidir [44, 46]. Mıman ve arkadaşlarının opere edilen 91 KE olgusu ile yaptıkları çalışmada olguların %53,85'inin karaciğer, %19,78'inin akciğer, %7,69'unun intraabdominal ve %7,69'unun da diğer organlarda yerleştiği bildirilmiştir [111]. Ankara'da KE ön tanılı 85 hastada yine %68,2 oranında en fazla karaciğerde olmak üzere %17,4 karaciğer ve akciğerde, %13 akciğerde ve %4,4 oranında da dalakta görüldüğü bildirilmiştir [120]. Ertabaklar ve arkadaşlarının yaptığı diğer bir çalışmada ise patolojik incelemeyle kesin KE tanısı alan 247 olgudaki kist/kistlerin %81,8'i karaciğer, %6,1'i karaciğer ve akciğer, %6,1'inde sadece akciğer ve daha düşük oranlarda diğer organlarda (dalak, böbrek, psoas vb) olduğu bildirilmiştir [121]. Bizim de serolojisi pozitif olan radyoloji bilgisine ulaştığımız 52 olgumuzun 40'ının (%76,92) karaciğer, yedi olgunun çoklu yerleşimli olduğunu ve bunların altısının karaciğer ve akciğer, birinin karaciğer ve karın içi yerleşimli, üç olgunun akciğer, üç olgunun kemik, iki olgunun dalak ve bir olgunun ise böbrek yerleşimli olduğu belirlenmiştir. Buna göre elde ettiğimiz sonuçların diğer çalışmalar ile uyumlu olduğu görülmektedir. Olguların çoğu karaciğerde yerleşmesine rağmen karaciğerde yerleşimin istatistiksel olarak anlamı bulunmamış fakat birden fazla organda yerleşim gösterenlerde anlamlı fark tespit edilmiştir ($\chi^2=4,05$, $p=0,04$).

Yılmaz ve arkadaşlarının 2009 KE ön tanılı olgu ile yaptığı bir çalışmada olguların kliniklere göre dağılımında ilk üç sırayı sırasıyla dahiliye (n=941), genel cerrahi (n=449) ve pediatri (n=411) almaktadır [122]. Aydın ve ark'larının çalışmasında ise ilk üç sırayı ise dahiliye (%46,8), pediatri (%23,7) ve enfeksiyon bölümleri almaktadır. Delibaş ve ark. çalışmasında ise KE ön tanısı ile başvuran hastaların %30'u genel cerrahi, %23'ü gastroenteroloji, %21'i dermatoloji, %15'i göğüs hastalıkları ve %11'i diğer servislere ait olduğu bildirilmiştir. Çalışmamızdaki olguların çoğunluğu (%60,6) genel cerrahi servisinin hastaları idi. Bunu %48,48 ile dahiliye, %15,15 ile pediatri ve diğer branşlar takip ediyor idi. Bunun sebebi; hastane bilgi sistemine tanının 'kist hidatik' olarak girilmesiyle doğru tanımlama yapılması ve yine ameliyat sonrası takiplerinde hastanın sisteme tanımlanması, asemptomatik vakaların genel sağlık taramalarında veya farklı bir

sebeple hastaneye başvurmaları sırasında tanı alması ile bunların takibinin cerrahi branşlarca yapılıyor olması ve görüntüleme yöntemlerinin yaygın olarak kullanılıyor olması şeklinde sıralanabilir. Bununla birlikte hastanemizin 3. basamak bir hastane olması sebebiyle tanı alıp opere olmak için başvurmaları sebebiyle kliniklere göre hastaların dağılımında genel cerrahi kliniğinin ilk sırada yer aldığını düşünmekteyiz.

Rutin tanı laboratuvarlarında serolojik testlerden İHAT ve ELISA en çok tercih edilen testlerdir. Western Blot doğrulama testi olarak, moleküler testler ise daha çok araştırma amaçlı kullanılmaktadır [123]. Serolojik testler içerisinde İHAT kolay uygulama ve değerlendirme kolaylığı, kısa sürede sonuçlanması ve maliyetinin de düşük olması sebebiyle KE'nin tanısında en çok tercih edilen yöntemlerden birisidir. Garabedian ve arkadaşları tarafından ilk kez 1957'de kullanılan İHAT, 16 KE olgusunun 13'ünde (%81,25) pozitif bulunmuştur. Aynı çalışmada KE olmadığı bilinen 34 hasta serumunun hiçbirinde İHAT ile pozitiflik saptanmamıştır [124].

Hollanda'da yapılan bir çalışmada 52'si KE olduğu bilinen 299 kişinin seruma İHAT testi uygulanmıştır. Kontrol grubu olarak belirlenen 247 kişi ise diğer paraziter, bakteriyel, viral, fungal, romatizmal hastalığa sahip kişiler ve sağlıklı kan donörlerinden oluşmuştur. KE'li 52 serumdan 3'ü 1/160 titrede, 46'sı 1/320 ve üzeri titrede pozitiflik, 3'ünde ise negatiflik saptanmıştır. Bu negatif bulunanlardan ikisi tedaviye başladıktan/devam etmesinden bir ay sonra alınan kontrol serumunda pozitif (>1/320 titre) bulunmuştur. Üçüncü negatif hastanın iki kontrol serumunda negatiflik devam etmiştir, bu hastanın bir seneden daha önceki bir sürede PAİR olduğu ve altı ay albendazol aldığı bilinmektedir. Kontrol grubundakilerden nörosistiserkozlu (*Taenia solium*) bir, kancalı kurt enfeksiyonlu (*Ancylostoma duodenale*, *Necator americanus*) bir, filariyazisli bir, hepatik amibiyazli bir, malaryalı bir, toksoplazmalı bir, HIV enfeksiyonlu bir, EBV enfeksiyonlu bir kişide sınır değer olan 1/160 titrede pozitiflik bulunmuştur. Yine toksoplazmalı bir, HIV enfeksiyonlu bir, EBV enfeksiyonlu bir ve aspergillozisli bir hasta da 1/320 titrede pozitiflik saptanmıştır. Otoimmün hastalığı olan ve

sağlıklı donörlerde herhangi bir titrede pozitiflik saptanmamıştır. Bu çalışma sonucunda (cutoff değeri 1/320 ye göre) İHAT'ın duyarlılığı %88, özgüllüğü %98,4 olarak hesaplanmıştır [125].

Daldal ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada da gaitasında helmint saptanan 30 hastanın serumunda *E. granulosus* antikoru taranmıştır. *Hymenolepis nana* ile enfekte 12 hastanın 8'inde (%66), *T. saginata* ile enfekte 14 hastanın 5'inde (%35), *Ascaris lumbricoides* ile enfekte dört hastanın birinde (%25) İHAT ile pozitiflik saptanmıştır. Bu çalışma ile çapraz reaksiyondan dolayı yalancı pozitifliğe rastlanabileceği vurgulanmaktadır [126].

Çitil ve arkadaşlarının Adıyaman'da yaptığı bir çalışmada KE ön tanısı olan 541 seruma İHAT testi uygulanmıştır. Bu serumların 137'sinin (%25) titresi 1/160 ve üzeri titrede reaktiflik saptanmıştır. Reaktif olguların 26'sı (%19) 1/160 titrede, 111'inde (%81) 1/320 ve üzeri titrede pozitiflik saptanmıştır [99].

Picardo ve arkadaşları yaptığı çalışmada İHAT için duyarlılığı %83,3, özgüllüğü %99, Akısu ve arkadaşları duyarlılığı %96,7, özgüllüğü %82,1, Gönlgür ve arkadaşları ise duyarlılığı %56, özgüllüğü %84, El-Shazly ve arkadaşları ise duyarlılığı %86,7, özgüllüğü %95 olarak bulmuşlardır [76, 127-129]. İHAT'ın duyarlılık ve özgüllüğünün bu kadar geniş bir aralıkta değişkenlik göstermesinin sebebinin test için kullanılan antijenin elde edildiği kaynağın, kistlerin vücuttaki lokalizasyon, sayı ve yaşam evrelerinin farklılığından kaynaklandığını düşünülmektedir [77, 78]. Ayrıca dolaşımdaki immün komplekslerin varlığı yanlış negatifliğe; diğer paraziter enfeksiyonlar (tenyozis, fasiyolozis, şistozomiyazis, sistiserkozis) siroz, malignite gibi hastalıklarda kanda dolaşan antijenlerin neden olduğu çapraz reaksiyonla da yanlış pozitifliğe sebep olabilmektedir [101, 130, 131]. Bazı araştırmacılar da karaciğerdeki kistlerin akciğerdekine göre daha tespit edilebilir antikor cevabına neden olduğunu belirtmişlerdir [101, 132, 133]. Bununla birlikte organ yerleşiminin antikor cevabını etkilemediğini savunan görüşler de bulunmaktadır [129]. Bizim çalışmamızda kullandığımız iki farklı ticari İHA testinden Siemens marka olan

İHA testinin duyarlılığı %88,51 özgüllüğü %78,26; Fumouze marka İHA testinin duyarlılığını %73,26, özgüllüğü %87,23 olarak saptanmıştır.

Park ve arkadaşlarının Özbekistan’da ELISA ile yaptığı bir taramada yaşları 15-84 arası değişen, 66’sının KE olduğu bilinen 2481’i asemptomatik asemptomatik toplam 2547 kişinin serumu test edilmiştir. Bu çalışma ile ELISA’nın duyarlılığı 89,4%, özgüllüğü 96.4% olarak bulunmuştur [117].

ELISA yönteminin duyarlılığını %44,5-100 ve özgüllüğünü %65-100 arası değiştiği farklı araştırmacılar tarafından bildirilmiştir. Farklı çalışmalarda duyarlılık ve özgüllükteki bu farkın, testte kullanılan antijenin özelliğine, antijenin elde edildiği kaynağa, hastanın antikör yanıtına bağlı olduğu düşünülmektedir [77, 101, 131, 132, 134].

Karaciğer ve akciğer yerleşimli olgular başta olmak üzere KE’nin tanı ve takibinde duyarlılığının son derece iyi olduğu belirtilen ELISA testi de İHAT gibi sık kullanılmaktadır. Wattal ve arkadaşlarının Hindistan’da yaptığı bir çalışmada 52’si cerrahi olarak kanıtlanmış KE olgusu ile KE dışı diğer hastalığı (viral hepatit, hepatosellüler karsinoma, siroz, kronik bronşit, Hodgkin hastalığı ve tüberküloz) olan 200 olgu ve 44 sağlıklı insan çalışmaya dahil edilmiştir. 52 KE olgusundan altı olgunun altı ay veya daha öncesinde cerrahi operasyon geçirdiği ve diğer 46 olgunun da 21’i karaciğerde, 22’si akciğerde, 3’ü de multiple yerleşimli olduğu bilinmektedir. Tüm hastalara İHA, ELISA İFA ve Casoni deri testleri uygulanmıştır. Akciğerdeki 22 olguda Casoni, İHA ve İFA testi pozitif olguların sayısı sırasıyla 11, 13, 18 iken 21 karaciğer olgusunda bu rakamlar 15, 16 ve 18 olarak bulunmuştur. ELISA sonuçları ise tüm lokalizasyondaki kistlerde pozitif bulunmuştur. Akciğer hidatidozlu olgularda karaciğer olgularına göre daha az antikör seviyesi olduğu tespit edilmiştir. Sonuç olarak ELISA’nın diğer testlerden, özellikle akciğer KE olgularında, daha duyarlı ve özgül bir serolojik test olduğu belirtilmiştir [133]. Bizim çalışmamızda ise karaciğer KE’li 40 olgunun 37’sinde (%92,5), sadece akciğer KE’li üç olgunun ikisinde (%66,6) ELISA testi pozitif bulunmuştur.

Eris ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada cerrahi operasyonla doğrulanan 19 akciğer KE'li hastanın serumu cerrahi operasyon öncesi alınmış ve ayrıca 60 kontrol serumu da çalışmaya dahil edilmiştir. Çalışmaya biri ticari diğeri laboratuvarda hazırlanmış iki farklı ELISA kiti ve yine biri ticari diğeri laboratuvarda hazırlanmış iki farklı İHAT kullanılmıştır. Duyarlılık ve özgüllükleri sırasıyla ticari ELISA'da %84,2 ve %100, laboratuvarda hazırlanmış ELISA'da %73,6 ve %96,6, ticari İHAT'da %73,6 ve %98,3 laboratuvarda hazırlanmış İHAT'da %68,4 ve %95 olarak bulunmuştur Testlerin birlikte kullanıldığında duyarlılığın arttığı (%94,7) vurgulanmıştır [135].

Force ve arkadaşları KE'nin tanı ve takibinde sekiz farklı serolojik yöntemi (IgG, IgA, IgE ELISA, IHA, lateks aglütinasyon, total IgE, radioallergosorbent test (RAST) ve immünelektroforez) değerlendirdiği bir çalışmada ELISA IgG'nin ELISA IgA, ELISA IgE ve IHA ile karşılaştırıldığında en duyarlı ve özgül test olduğunu bildirmişlerdir. Bu çalışmaya göre testlerin duyarlılıklarının sırasıyla %91, %50, %38, %87; özgüllüklerinin ise %99, %85, %97 ve %98 olduğu bildirilmiştir. Ayrıca IgG ELISA ve İHAT'ın operasyon sonrası hasta takibinde en uygun testler olduğu vurgulanmıştır [101] . Yine cerrahi olarak kesin tanı almış 79 akciğer KE'li hasta serumunda bir çok farklı serolojik yöntemin (IgG ELISA, IgM ELISA, IgE ELISA, İHAT, lateks aglütinasyon, immünelektroforez) kullanıldığı bir başka çalışmada da IgG ELISA en duyarlı (%83,5) yöntem olduğu bulunmuştur. Diğer testlerin duyarlılığı ise sırasıyla; %62,5, %44,3, %60,7, %58,2, %50,6 olarak saptanmıştır. Tüm testlerin özgüllüğünün ise yüksek (%98-100) olduğu bildirilmiştir [131].

İFAT'ın tanıdaki güvenilirliği kist lokalizasyonuna bağlıdır, özellikle karaciğer yerleşimli kist hidatik tanısında duyarlılık ve özgüllüğünün daha yüksek olduğu bilinmektedir. Antikor titrelerinin karaciğer ve dalaktaki kistlerde daha yüksek iken, akciğer ve kemik yerleşimli olgularda daha düşük olduğu belirtilmiştir. İFAT diğer birçok helmint enfeksiyonlarına karşı yüksek özgüllüğe sahip iken, sistiserkozis ile çapraz reaksiyonlar gözlenebilmektedir. İFAT ile hidatik ve alveolar ekinokok ayrımı yapılamamaktadır [98].

Sarı ve arkadaşlarının İHA, ELISA ve İFA testlerinin duyarlılık ve özgüllüklerini karşılaştırdıkları bir çalışmada KE olduğu bilinen 40 hasta ve 40 da kontrol grubu olmak üzere 80 olgu çalışmaya dahil edilmiştir. 80 seruma da bu üç test uygulanmıştır. KE'li 40 hastanın 36'sında (%90) İHAT, 35'inde (%87,5) ELISA, 33'ünde (%82,5) İFAT ile metasestoda özgü antikor tespit edilmiştir. İHA yönteminin duyarlılığı %90, özgüllüğü %97,5, ELISA yönteminin duyarlılığı %87,5, özgüllüğü %100, İFA yönteminin duyarlılığı %82,5, özgüllüğü %100 olarak tespit edilmiştir. Ayrıca kontrol grubunda çalışmaya dahil edilen taeniasisli bir (%2,5) olguda İHAT ile 1/160 titrede çapraz tepkime verdiği bildirilmiştir. Bu çalışmadaki 28 karaciğer KE'li olgunun 25'inde (%89,3), akciğer yerleşimli KE 9 olgunun ise 5'inde (%55,6) İFAT ile pozitif saptanmıştır [77]. Bizim çalışmamızda da pozitif olarak saptadığımız sadece karaciğer yerleşimli 40 hastamızdan 33'ü (%82,5), sadece akciğer yerleşimli KE'li üç hastamızdan sadece birinde (%33,3) İFAT ile antikor yanıtı saptanmış olup literatür verileri ile uyumlu olduğu görülmektedir.

Çetinkaya ve arkadaşları tarafından Kayseri'de yapılan bir çalışmada KE ön tanısı ile başvuran toplam 1556 hastanın serumları anti-*Echinococcus granulosus* antikorları araştırılmıştır. Serumların 353'ünde (%22,7) en az bir yöntemle anti-*Echinococcus granulosus* antikorları tespit edilmiştir. Serumların 56'sı (%3,6) her üç testle; 378'i (%24,3) İHAT ve İFAT; 123'ü (%7,9) İHAT ve WB; 999'u her üç yöntemden biri ile test edilmiştir. Üç yöntemle de değerlendirilen 56 serumun 36'sı (%64,3) her üç yöntemle de negatif, 11'i (%19,6) pozitif, 2'si (%3,6) İHAT ile negatifken İFAT ve WB ile pozitif, 7'si (%12,5) ise sadece WB ile pozitif bulunmuştur. Sadece İHAT ve İFAT çalışılan 378 serumun 325'i (%86) iki yöntemle de negatif, 47'si (%12,4) pozitif, 4'ü (%1,1) İHAT ile pozitifken İFAT ile negatif, 2'si (%0,5) İFAT ile pozitifken İHAT ile negatif bulunmuştur. Sadece İHAT ve WB ile çalışılan 123 serumun 87'si (%70,7) iki yöntemle de negatif, 30'u (%24,4) pozitif, 6'sı (%4,9) WB ile pozitifken İHAT ile negatif ve WB yöntemi ile negatif bulunanların hepsi İHAT ile de negatif bulunmuştur. Üç yöntemden sadece biri ile çalışılan 999 serumunun ise 244'ü (%24,4) pozitif bulunmuştur. Çalışmanın sonucu olarak KE'nin

serolojik tanısı için en az iki testin birlikte kullanılmasının daha güvenilir olacağı kanısına varılmıştır [118]. Bizim çalışmamızda ise İHAT ve WB sonuçları uyuşmayan pek çok olgu bulunmaktadır. Siemens marka İHAT ile pozitif bulunan 10 serum WB ile negatif; negatif bulunan yine 10 serum ise WB ile pozitif bulunmuştur. Fumouze marka İHAT ile pozitif bulunan altı serum WB ile negatif; negatif bulunan yine 23 serum ise WB ile pozitif bulunmuştur.

Akısı ve arkadaşlarının çalışmasında akciğer KE olduğu cerrahi olarak doğrulanan 31 hasta ile KE dışında akciğer hastalığı tanısı almış 18 hasta ve 10 sağlıklı insanın serumu olmak üzere toplam 59 serumda İHA, ELISA ve WB testleri çalışılmıştır. Testlerin duyarlılıkları sırasıyla %96, %87,1, %100; özgüllükleri ise sırasıyla %82,2, %89,2 ve %85,7 olarak saptanmıştır. Cerrahi olarak doğrulanan hastalarda WB için en değerli bantların 8-12 kDa, 24 kDa ve 124 kDa moleküler ağırlıkları olduğu görülmüş ve bu üç banttan en az biri bulunan hasta pozitif olarak kabul edilmiştir. Ayrıca akciğer KE'si haricinde akciğer hastalığı olan dört hastada (akciğer tümörü, KOAH ve iki pnömoni hastası) da WB'de bu spesifik bantlardan en az birinin olduğu yalancı pozitifliğe rastlanılmıştır [76].

Deininger ve Wellinghausen'in [136] yaptığı şüpheli ve kanıtlanmış ekinokokz hastalarının olduğu bir çalışmada ticari bir line blot (LB) testi ile bizim de çalışmamızda kullandığımız ve rekombinant antijenlerin (EgAgB, Em18 ve Em95) de içinde olduğu ticari bir WB testinin karşılaştırılması yapılmıştır. Çalışmaya 35'inin radyoloji ile ekinokokz olduğu düşünülen toplam 43 hasta katılmış, bu hastaların sadece 24'ü kesin tanı almıştır. Serumlar önce İHA ve ELISA testlerine tabi tutulmuş ve ekinokokz dışlanamayan pozitif veya ara değerde sonuç çıkan serumlara LB ve WB testleri de uygulanmıştır. LB ile 23 serumda pozitiflik saptanmış bunların 16'sı tür düzeyinde (*E.granulosus* veya *E.multilocularis*) tanımlanırken 7'sinde tür ayrımı yapılamayıp sadece *Echinococcus spp* olarak tanımlanmıştır. WB ile 19 serum pozitif olarak saptanmıştır ve bunlardan 15'i tür düzeyinde tanımlanabilirken 4 tanesinde tür ayrımı yapılamamış ve 3 serum örneği de sınır değer olarak saptanmıştır. LB,

hasta olmayan iki kişinin serumunu pozitif olarak bulurken, WB ile yalancı pozitiflik saptanmamıştır. Ayrıca KE olduğu bilinen bir hastanın serumu LB tarafından *E.multilocularis*, WB tarafından *E.granulosus* olarak saptanmıştır. Sonuçlar LB'nin (%98,5) KE ve AE için WB'den (ara değerler pozitif kabul edilirse %91,5; negatif kabul edilirse %79,2) daha duyarlı olduğunu fakat WB'nin LB'den daha özgül olduğunu göstermektedir Bu çalışma WB/LB, ELISA ve İHA testlerinden daha duyarlı ve özgül bir test olarak bilinmesine rağmen yalancı pozitif ve yalancı negatif sonuçlar verebildiğini göstermekte ve ayrıca tür ayrımı da her zaman doğru yapılamayabilmektedir.

Logar ve ark [85] Slovenya'da yaptığı çalışmada radyolojik görüntülerle ekinokokkozdan şüphelenilen 1323 hastanın serumuna önce İHAT testi, sonrasında doğrulama amacıyla WB testi çalışılmıştır. İHAT ile 123 serum pozitif bulunurken, bunların içinden sadece 34'ü WB ile pozitif olarak saptanmıştır ve bunlardan 32'si karaciğerde, ikisinin de akciğerde kistin olduğu belirtilmiştir.

Bizim çalışmamızda da bir veya daha fazla testle pozitif veya sınırda tespit edilen serumların bazıları WB ile negatif veya sınır değerinde bulunmuştur. Bu şartlar altında olup negatif bulunan 16 serum örneğimiz mevcuttur. Hastalarımızın bir kısmının klinik bilgilerine ulaşamamıştır. Bu 16 hastadan, bilgilerine ulaşılabilirdiği ölçüde beşinin patolojik ve/veya radyolojik olarak ekinokokkoz olduğu bilinmektedir. Ayrıca dokuz serumu ara değerde saptadık, bunlardan da ikisi görüntüleme yöntemi ile ekinokokkoz düşünülmektedir, biri hem radyolojik hem de patolojik olarak ekinokokkoz düşünülmemektedir, diğer altısının klinik bilgilerine ulaşamamıştır.

Güreser ve ark [137] KE şüpheli 54 serum örneğini İHA ve yine bizim de çalışmamızda kullandığımız WB testi ile çalışmışlardır. İHAT ile 44 serum pozitif, 10'u negatif; WB ile de 46'sı pozitif, yedisi ara değer ve biri de negatif saptanmıştır. WB ile pozitif saptananlardan altısının İHA testi negatif, ara değerde saptanan yedi örneğin de üçünün İHA testi negatif, dördünün ise pozitif bulunmuştur. Bu çalışmaya göre WB testinin daha duyarlı olduğu, İHAT'ın yalancı negatif sonuçlar verebilmesi nedeniyle WB testinin sadece diğer serolojik

testlerle pozitif bulunan serumlarda doğrulama amacıyla değil, negatif olan serumlarda da kullanılması gerektiği vurgulanmıştır. Bizim çalışmamız da iki farklı İHAT ile negatif saptanan beş serumun ayrıca sadece Fumoze marka İHAT ile negatif saptanan 18 serumun ve sadece Siemens marka İHAT ile negatif saptanan beş serum WB sonuçları pozitif olarak bulunmasıyla bu çalışmayı destekler niteliktedir. Çalışmamızdaki veriler de diğer literatür verilerini destekler nitelikte olup doğrulama amacıyla kullanılan WB testinin de %100 güvenilir olmadığı, yalancı pozitiflik veya yalancı negatif sonuçlar verebileceği dikkat çekmektedir.

Kistik ekinokokkoz tanısında ülkemizde rutin laboratuvarlarda İHAT yaygın olarak kullanılmaktadır. Sağlık Uygulama Tebliği'ne göre aynı amaca yönelik başka bir test için faturalandırma yapılamamaktadır. Çalışmamızın sonucuna göre ise KE'nin serolojik tanısına göre sadece tek bir yöntemin kullanılmasının yeterli olmadığı, İHAT ile birlikte ELISA yönteminin de kullanılmasının tanı duyarlılığının artırılması için gerekli olduğu sonucuna varılmıştır. Bununla birlikte daha doğru ve güvenilir bir doğrulama testine ihtiyaç duyulduğu düşünülmektedir.

6. SONUÇ

Kistik ekinokokkosisin spesifik semptom ve bulgularının olmaması sebebiyle hastalığa tanı koymakta zorlanılmaktadır. KE olgularında tek bir serolojik testin yeterli olmayacağına, tanı için birden çok (en az iki testin) serolojik testin kullanılmasının gerektiği düşünülmektedir.

Toplam 151 hastanın serum örneğinde Siemens marka İHAT ile 89 (%59)'u, Fumouze marka İHAT ile 70 (%46,35)'i, ELISA ile 93 (%61,6)'ü, ve İFA ile 95(%63)'i pozitif. WB yöntemi ile ise serumların 93'ü pozitif, 49'u negatif ve dokuzu ise sınırda değer olarak bulundu. WB doğrulama testine göre Siemens marka İHAT'ın duyarlılığı %88,51, özgüllüğü %78,26, Fumouze marka İHAT'ın duyarlılığı %73,26, özgüllüğü %87,23, ELISA'nın duyarlılığı %90,22, özgüllüğü %82,98 ve İFA'nın duyarlılığı %91,4, özgüllüğü %87,76 bulunmuştur. Çalışılan testlerden WB ile tutarlılığı en yüksek ELISA ($\kappa=0,73$) ve İFAT ($\kappa=0,78$) bulunmuştur.

Çalışmamızda İFAT'ın duyarlılık ve özgüllüğü diğer üç teste göre daha yüksek bulunmuştur. Ancak İFAT'ın değerlendirilmesinin subjektif olması sebebiyle tecrübeli eleman, karanlık alan ve immünfloresan mikroskobu gibi ekipman gerektirmesi sebebiyle her laboratuvarın rutin işleyişine dahil edilemeyebilir. Bu sebeple uygulama kolaylığı ve spektrofotometrenin birçok laboratuvarında var olduğu göz önüne alınırsa İHA ve ELISA testlerinin KE tanısında birlikte kullanılabileceğini düşünmekteyiz. Tanı konulamayan olgularda, duyarlılık ve özgüllüğünün yüksek olması nedeniyle WB yöntemi kullanılabilir. Ancak WB testinin de yalancı pozitif/negatif sonuçlar verebildiği bilinmektedir. Bu nedenle de duyarlılığı ve özgüllüğü daha yüksek doğrulama testlerine ihtiyaç vardır.

7. KAYNAKLAR

1. Altıntaş N., Y.A., *Kistik Ekinokokkozis ve İmmunolojisi*, in *Tıbbi ve Veteriner İmmunoparazitoloji*, M.A. Özcel, Turgay N., İnci A., Köroğlu E., Editor. 2007, Türkiye Parazitoloji Derneği Yayını: İzmir. p. 259-284.
2. Eckert, J., et al., *WHO/OIE manual on echinococcosis in humans and animals: a public health problem of global concern*. 2001.
3. Craig, P.S., et al., *Prevention and control of cystic echinococcosis*. *Lancet Infect Dis*, 2007. **7**(6): p. 385-94.
4. Prevention, C.f.D.C.a. *Parasites - Echinococcosis*. 07.09.2020; <https://www.cdc.gov/parasites/echinococcosis/disease.html>.
5. Özbilgin A, K.A., *Kistik Echinococcosis*, in *Özcel'in Tıbbi Parazit Hastalıkları*, 2007, Türkiye Parazitoloji Derneği Yayını: İzmir. p. 541-582.
6. Ertabaklar, H., et al., *Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Parazitoloji Laboratuvarı'na 2005-2017 Yılları Arasında Kistik Ekinokokkozis Şüphesiyle Başvuran Olguların Retrospektif Olarak Değerlendirilmesi*. *Türkiye Parazit Derg*, 2019.
7. Merdivenci A, A.K., *Hidatidoz (Hidatik Kist Hastalığı)*. 1982: İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Yayınları.
8. Türkiye Halk Sağlığı Kurumu, *Hastanelerde Bildirimi Zorunlu Bulaşıcı Hastalıkların Bildirim Mekanizması*. 07.06.2020.
9. World Health Organization, *Echinococcosis-Epidemiology*. 07.06.2020; <https://www.who.int/echinococcosis/epidemiology/en>.
10. Yazar, S., et al., *Türkiye'de 2001-2005 yılları arasında kistik ekinokokkozis*. *Türkiye Parazit Derg*, 2008. **32**(3): p. 208-20.
11. T.C Sağlık Bakanlığı Bulaşıcı Hastalıkların Laboratuvar Tanısı için Saha Rehberi, *KİSTİK EKİNOKOKKOZ*.
12. Eckert, J. and R. Thompson, *Historical aspects of echinococcosis*, in *Advances in Parasitology*. 2017, Elsevier. p. 1-64.
13. SA, B., *Tomaso Casoni (1880-1933): A Pioneer Remembered*. *Libyan J Med*, 2008(3): p. 197-9.
14. Altintas, N., *Past to present: echinococcosis in Turkey*. *Acta tropica*, 2003. **85**(2): p. 105-112.
15. Türkiye Hidatoloji Derneği, 07.06.2020; <http://www.hidatidoloji.org/hakkimizda>.
16. Garcia, L.S., *Diagnostic medical parasitology*. 6th edition, 2016, Washington, DC ASM Press. 447-465.
17. Lymbery, A., *Phylogenetic pattern, evolutionary processes and species delimitation in the genus Echinococcus*, in *Advances in Parasitology*. 2017, Elsevier. p. 111-145.
18. Romig, T., et al., *Ecology and life cycle patterns of Echinococcus species*, in *Advances in parasitology*. 2017, Elsevier. p. 213-314.
19. Nakao, M., et al., *Phylogenetic systematics of the genus Echinococcus (Cestoda: Taeniidae)*. *International Journal for Parasitology*, 2013. **43**(12-13): p. 1017-1029.
20. McManus, D. and R. Thompson, *Molecular epidemiology of cystic echinococcosis*. *Parasitology*, 2003. **127**(S1): p. S37-S51.
21. Scott, J., et al., *Molecular genetic analysis of human cystic hydatid cases from Poland: identification of a new genotypic group (G9) of Echinococcus granulosus*. *Parasitology*, 1997. **114**(1): p. 37-43.

22. Lavikainen, A., et al., *Molecular genetic characterization of the Fennoscandian cervid strain, a new genotypic group (G10) of Echinococcus granulosus*. Parasitology, 2003. **127**(3): p. 207-215.
23. Utuk, A.E., et al., *Molecular genetic characterization of different isolates of Echinococcus granulosus in east and southeast regions of Turkey*. Acta Tropica, 2008. **107**(2): p. 192-194.
24. Eryıldız, C. and N. Şakru, *Molecular characterization of human and animal isolates of Echinococcus granulosus in the Thrace Region, Turkey*. Balkan Medical Journal, 2012. **29**(3): p. 261.
25. Barazesh, A., et al., *Comparative Genotyping of Echinococcus granulosus Infecting Livestock in Turkey and Iran* Infection, 2019. **7**: p. 8.
26. ÜTÜK, A.E. and S. ŞİMSEK, *Echinococcus ve suş kavramı*. Türkiye Parazitoloj Derg, 2008. **32**: p. 35-41.
27. Ramnani, D. *Echinococcus granulosus adult*. 2019; <https://www.webpathology.com/image.asp?case=954&n=20>.
28. Bayram Şenlik, A.İ.D., *Ekinokokların Taksonomisi ve Morfolojisi*, in *Echinococcosis*, N. Altıntaş, R. Tınar, and A. Çoker, Editors. 2004, Hidatoloji Derneği Yayın No:1 p. 13-30.
29. Thompson, R., *Biology and systematics of Echinococcus*, in *Advances in parasitology*. 2017, Elsevier. p. 65-109.
30. Yazar S, et al., *Saygı'nın Temel Tıbbi Parazitolojisi*, ed. Yazar S, Kuku S, and M. Ö. 2016, Kayseri: Erciyes Üniversitesi Yayınları.
31. Unat EK, Y.A., Altaş K, Samastı M., *Unat'ın Tıp Parazitolojisi*. Vol. 5.baskı. 1995, İstanbul: Cerrahpaşa Tıp Fak. Yayınları:15. 440-53.
32. Thompson, R.C.A., *Echinococcosis*, in *Principles and Practice of Clinical Parasitology*, S.H. Gillespie and R.D. Pearson, Editors. 2001, Wiley: West Sussex, England.
33. da Silva, A.M., *Human echinococcosis: a neglected disease*. Gastroenterology Research and Practice, 2010. **2010**.
34. Bogitsh BJ, C.C., Oeltmann TN, *General Characteristics of the Cestoda*, in *Human Parasitology*, C.C. Bogitsh BJ, Oeltmann TN, Editor. 2013, Academic Press: Waltham, MA. p. 217-65.
35. Yılmaz, H. and Z.T. Cengiz, *Parazitoloji ve Bulaşım*, in *Akciğer Hidatik Kisti*. 2016, TÜSAD Eğitim Kitapları. p. 19-36.
36. Köksal AŞ, Arhan M, and O. D, *Kist Hidatik*. Güncel Gastroenteroloji, 2004. **8**(1): p. 61-7.
37. Şenlik B and D. Aİ, *Echinococ'ların Taksonomisi ve Morfolojisi*, in *Echinococcosis*, Altıntaş N, Tınar R, and Ç. A, Editors. 2004, Ege Üniversitesi Matbaası: İzmir. p. 13-30.
38. Eckert, J. and P. Deplazes, *Biological, epidemiological, and clinical aspects of echinococcosis, a zoonosis of increasing concern*. Clinical microbiology reviews, 2004. **17**(1): p. 107-135.
39. Grubor, N.M., K.D. Jovanova-Nesic, and Y. Shoenfeld, *Liver cystic echinococcosis and human host immune and autoimmune follow-up: A review*. World journal of hepatology, 2017. **9**(30): p. 1176.
40. da Silva, A.M., *Human echinococcosis: a neglected disease*. Gastroenterol Res Pract, 2010.
41. Prevention, C.f.D.C.a., *Echinococcosis- Biology*. 07.06.2020.

42. Grosso, G., et al., *Worldwide epidemiology of liver hydatidosis including the Mediterranean area*. World journal of gastroenterology: WJG, 2012. **18**(13): p. 1425.
43. Eckert, J., *Geographic distribution and prevalence*. WHO/OIE manual on echinococcosis in humans and animals : a public health problem of global concern, 2001.
44. Wen, H., et al., *Echinococcosis: advances in the 21st century*. Clinical microbiology reviews, 2019. **32**(2): p. e00075-18.
45. Higueta, N.I.A., E. Brunetti, and C. McCloskey, *Cystic echinococcosis*. Journal of clinical microbiology, 2016. **54**(3): p. 518-523.
46. Moro, P. and P.M. Schantz, *Echinococcosis: a review*. International journal of Infectious diseases, 2009. **13**(2): p. 125-133.
47. Tünger, Ö., *Dünyada Kistik Ekinokokkoz Epidemiyolojisi*. Türkiye Parazitolojisi Derg, 2013. **37**: p. 47-52.
48. Ok ÜZ , K.M., Seçer M, Özdemir HG, *Türkiye'de Kistik Ekinokokkoz Sorunu ve Çözüm Yolları*, in 20. Ulusal Parazitoloji Kongresi Özet Kitabı. 2017: Eskişehir. p. 155-8.
49. ALTINTAŞ, N., et al., *A sero-epidemiological study of cystic echinococcosis in İzmir and its surrounding area, Turkey*. Helminthologia, 1999. **36**: 19-23
50. Yazar, S., *Kayseri 'de kistik ekinokokkozisin son altı yıldaki durumu*. Türkiye Parazitolojisi Derg, 2005. **29**(4): p. 241-243.
51. Hakverdi, S., et al., *Çukurova yöresinde seyrek yerleşimli ekinokokkozis (134 olgu)*. Türkiye Parazitolojisi Derg, 2009. **33**(1): p. 77-81.
52. Altaş K ve ark., *Hidatidoz 'un Türkiye'nin değişik yörelerindeki son durumu*. 11. Ulusal Parazitoloji Kongresi. 6-10 Eylül. Sivas. Program ve Özet kitabı. 1999. 69-83.
53. Şahin İ., v.a., *Değişik İllerde Kistik Echinococcosis'in (Hidatidoz) Son Durumu (2-3 yıllık veriler)*. 12. Ulusal Parazitoloji Kongresi 24-28 Eylül. Elazığ. Program ve Özet Kitabı. 2001. 41-50.
54. Seçer M, T.S., Irmak H, *Kistik Ekinokokkoz ile İlgili Yürütülen Çalışmalar, Plan ve Projeler*, in 20. Ulusal Parazitoloji Kongresi Özet Kitabı. 2017: Eskişehir. p. 161-64.
55. Türkiye Halk Sağlığı Kurumu, *Ekinokokkoz*. 07.06.2020; <https://hsqm.saglik.gov.tr/tr/zoootikvektorel-Ekinokokkoz>.
56. Yıldız, F., *Echinococcus Infection: The Effects of Echinococcosis on Public Health and Economy*. International Journal of Veterinary and Animal Research (IJVAR) E-ISSN: 2651-3609, 2019. **2**(2): p. 51-59.
57. Everts, B., et al., *Helminths and dendritic cells: sensing and regulating via pattern recognition receptors, Th2 and Treg responses*. European journal of immunology, 2010. **40**(6): p. 1525-1537.
58. Abbas, A.K., A.H. Lichtman, and S. Pillai, *Cellular and Molecular Immunology, in Differentiation and Functions of CD4+ Effector T Cells*, J. Merritt and R. Grulicow, Editors. 2018, Elsevier: Philadelphia. p. 225-242.
59. Siles-Lucas, M., et al., *Laboratory diagnosis of Echinococcus spp. in human patients and infected animals*, in *Advances in parasitology*. 2017, Elsevier. p. 159-257.
60. Abbas, A.K, et al., *Hümmoral İmmüniteninin Etki Mekanizmaları, Temel İmmünoloji İmmün Sistemin İşlevleri ve Bozuklukları*, Camcıoğlu. Y. and Deniz. G., Editors. 2015, Güneş Tıp Kitapevleri: Ankara. p. 151-170.

61. Zhang, W., et al., *Immunology and immunodiagnosis of cystic echinococcosis: an update*. Clinical and Developmental Immunology, 2011. **2012**.
62. McManus, D.P., et al., *Echinococcosis*. The Lancet, 2003. **362**(9392): p. 1295-1304.
63. Badley AD, Steckelberg JM, and Wilson. WR, *Sestodlar, Current Enfeksiyon Hastalıkları Tanı ve Tedavi*. 2004, Nobel Tıp Kitapevleri: İstanbul. p. 863-871.
64. Aktürk, Ü.A. and D. Ernam, *Klinik ve Tanı*, in *Akciğer Hidatik Kisti*, Yalçınkaya İ, Editor. 2016, TÜSAD İstanbul. p. 37-50.
65. Özkol, M., et al., *A discrepancy between cystic echinococcosis confirmed by ultrasound and seropositivity in Turkish children*. Acta Tropica, 2005. **93**(2): p. 213-216.
66. Group, W.I.W., *International classification of ultrasound images in cystic echinococcosis for application in clinical and field epidemiological settings*. Acta Tropica, 2003. **85**(2): p. 253-261.
67. Lewall, D., *Hydatid disease: biology, pathology, imaging and classification*. Clinical radiology, 1998. **53**(12): p. 863-874.
68. Özgür, T., et al., *Ekinokokkozis olgularının histopatolojik yönden retrospektif olarak değerlendirilmesi*. Dicle Tıp Dergisi, 2013. **40**(4): p. 641-644.
69. Gün, S., Ö. Terzi, and F. Karagöz, *Patoloji Uzmanı Gözüyle Kist Hidatik*. Kocatepe Tıp Dergisi, 2019. **20**(4): p. 260-263.
70. Miman, Ö., et al., *Hidatik Kistte Canlılık Tayininde İdeal Boyanma Kalitesi İçin Kullanılan Eozinin Konsantrasyonu Ne Olmalı?* Türk Hijyen ve Deneysel Biyoloji Dergisi, 2010. **67**(1): p. 21-26.
71. Esme, H., et al., *Akciğer Hidatik Kistlerinde Usnik Asit, Betadine, Savlosol ve Desderman'ın Protoskoleksler Üzerine Germisid Etkinliğinin Araştırılması*. Türkiye Parazitoloj Derg, 2007. **31**: p. 101-104.
72. Güreşer, A.S., D. Karasartova, and H.A. Taylan Özkan, *Basic problems in serological diagnosis of cystic echinococcosis*. European Journal of Therapeutics 2019; **25**(4): p. 233-8
73. Musiani, P., et al., *Echinococcus granulosus: specific quantification of the two most immunoreactive antigens in hydatid fluids*. Journal of clinical pathology, 1978. **31**(5): p. 475-478.
74. Altıntaş N and Y. S, *Cystic Echinococcosisde Immun Tanı*, in *Echinococcosis*, T.R. Altıntaş N, Çoker A, Editor. 2004, Hidatoloji Derneği Yayını: İzmir. p. 159-180.
75. AD, U., *Temel İmmünoloji ve Seroloji*. 2016, Ankara: Hipokrat Kitabevi.
76. Akısu, Ç., et al., *Akciğer hidatidozunun tanısında IHA, ELISA ve Western Blot testlerinin değerlendirilmesi*. Tüberküloz ve Toraks Dergisi, 2005. **53**: p. 156-60.
77. Sarı, C., et al., *Kistik Ekinokokkozis Tanısında ELISA (Enzym Lynked Immunosorbent Assay), Indirekt Hemagglütinasyon Testi (IHA) ve Indirekt Floresan Antikor Testi (IFAT) 'nin Karşılaştırmalı Olarak Değerlendirilmesi*. Türkiye Parazitoloj Derg, 2009. **33**(1): p. 73-6.
78. Akgün, S., H.S. Sayiner, and Karşılıgil T, *Kistik Ekinokokoz 'un serolojik tanısında indirekt hemagglütinasyon, İndirekt Floresan Antikor ve Enzim İmmuno Assay testlerinin etkinliğinin değerlendirilmesi*. Çağdaş Tıp Dergisi, 2018. **8**(1): p. 14-19.
79. Daeki, A., P. Craig, and M. Shambesh, *IgG-subclass antibody responses and the natural history of hepatic cystic echinococcosis in asymptomatic patients*. Annals of Tropical Medicine & Parasitology, 2000. **94**(4): p. 319-328.

80. Carmena, D., A. Benito, and E. Eraso, *Antigens for the immunodiagnosis of Echinococcus granulosus infection: An update*. Acta tropica, 2006. **98**(1): p. 74-86.
81. Sarkari, B. and Z. Rezaei, *Immunodiagnosis of human hydatid disease: where do we stand?* World journal of methodology, 2015. **5**(4): p. 185.
82. Tenguria, R.K. and M.I. Naik, *Evaluation of human cystic echinococcosis before and after surgery and chemotherapy by demonstration of antibodies in serum*. Annals of parasitology, 2014. **60**(4).
83. Verastegui, M., et al., *Enzyme-linked immunoelectrotransfer blot test for diagnosis of human hydatid disease*. Journal of clinical microbiology, 1992. **30**(6): p. 1557-1561.
84. Siracusano, A., et al., *Detection of antibodies against Echinococcus granulosus major antigens and their subunits by immunoblotting*. Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene, 1991. **85**(2): p. 239-243.
85. Logar, J., B. Soba, and T. Kotar, *Serological evidence for human cystic echinococcosis in Slovenia*. BMC infectious diseases, 2008. **8**(1): p. 63.
86. Yazar, S., et al., *Cystic echinococcosis in central Anatolia, Turkey*. Saudi medical journal, 2006. **27**(2): p. 205.
87. Doiz, O., et al., *Western blot applied to the diagnosis and post-treatment monitoring of human hydatidosis*. Diagnostic microbiology and infectious diseases, 2001. **41**(3): p. 139-142.
88. Manzano-Román, R., et al., *Serological diagnosis and follow-up of human cystic echinococcosis: a new hope for the future?* BioMed research international, 2015. **2015**.
89. Khanbabaie, S., et al., *Lateral flow dipstick antigen assay for human cystic echinococcosis*. Acta tropica, 2019. **190**: p. 171-176.
90. Köksal AŞ, Arhan M, and Oğuz D, *Kist Hidatik*. Güncel Gastroenteroloji, 2004: p. 61-67.
91. Nazmiye Altıntaş and A. Doğanay, *Ekinokokkozis*, in *Zoonozlar Hayvanlardan İnsanlara Bulaşan Enfeksiyonlar*, A.N. Doğanay M, Editor. 2009, Bilimsel Tıp Yayınevi. p. 901-937.
92. Pawlowski, Z., *Echinococcosis in humans: clinical aspects, diagnosis and treatment*. WHO/OIE Manual on echinococcosis in humans and animals, 2001.
93. H., K., *Korunma ve Eradikasyon*, in *Akciğer Hidatik Kisti*, Y. İ., Editor. 2016, TÜSAD Eğitim Kİtapları. p. 129-136.
94. Barnes, T.S., et al., *Challenges for diagnosis and control of cystic hydatid disease*. Acta Trop, 2012. **123**(1): p. 1-7.
95. Brunetti, E., et al., *Expert consensus for the diagnosis and treatment of cystic and alveolar echinococcosis in humans*. Acta Trop, 2010. **114**(1): p. 1-16.
96. Karaman, Ü., et al., *Kars bölgesinde hidatik kist prevalansı*. Türkiye Parazitoloj Derg, 2005. **29**(4): p. 238-240.
97. Altıntaş, N. and S. Yazar, *Cystic Echinococcosisde Immun Tanı*, in *Echinococcosis*, N. Altıntaş, R. Tınar, and A. Çoker, Editors. 2004, Hidatoloji Derneği: İzmir. p. 159-180.
98. Biava, M.-F., et al., *Laboratory diagnosis of cystic hydatid disease*. World journal of surgery, 2001. **25**(1): p. 10.
99. Çitil, B.E., et al., *Adıyaman'da Kistik Ekinokokkozis Ön Tanılı Hastaların İndirekt Hemagglütinasyon (İHA) Yöntemi ile Değerlendirilmesi*. Van Tıp Dergisi, 2015. **22**(4): p. 220-224.

100. Babba, H., et al., *Diagnosis of human hydatidosis: comparison between imagery and six serologic techniques*. The American journal of tropical medicine and hygiene, 1994. **50**(1): p. 64-68.
101. Force, L., et al., *Evaluation of eight serological tests in the diagnosis of human echinococcosis and follow-up*. Clinical infectious diseases, 1992. **15**(3): p. 473-480.
102. Mariconti, M., et al., *Immunoblotting with human native antigen shows stage-related sensitivity in the serodiagnosis of hepatic cystic echinococcosis*. The American journal of tropical medicine and hygiene, 2014. **90**(1): p. 75-79.
103. Moro, P.L., et al., *Screening for cystic echinococcosis in an endemic region of Peru using portable ultrasonography and the enzyme-linked immunoelectrotransfer blot (EITB) assay*. Parasitology research, 2005. **96**(4): p. 242-246.
104. Ozkol, M., et al., *A discrepancy between cystic echinococcosis confirmed by ultrasound and seropositivity in Turkish children*. Acta Trop, 2005. **93**(2): p. 213-6.
105. Kilimcioglu, A.A., et al., *A mass screening survey of cystic echinococcosis by ultrasonography, Western blotting, and ELISA among university students in Manisa, Turkey*. Acta Trop, 2013. **128**(3): p. 578-83.
106. Kılıç S., et al., *Veteriner Hekimlerde Kistik Ekinokokkozis Seroprevalansının Araştırılması*. Türkiye Parazitoloji Dergisi, 2007. **31**(2): p. 110-12.
107. Karaman, Ü., et al., *Malatya Temizlik İşçilerinde Antiekinokok Antikorlarının Araştırılması*. Türkiye Parazit Derg, 2005. **29**(4): p. 244-246.
108. Akman, M., et al., *Ayakkabı tamircilerinde anti-echinococ antikorlarının araştırılması*. Journal of Inonu University Medical Faculty, 2010. **10**(1): p. 21-23.
109. Karaman, Ü., et al., *İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde 1999-2002 tarihleri arasında incelenen hidatik kist ön tanılı olguların serolojik sonuçları*. 2002.
110. Daldal, Ü., et al., *İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Parazitoloji Anabilim Dalı Seroloji Laboratuvarı'na Kistik Ekinokokkozis Şüphesiyle Başvuran Hastaların Değerlendirilmesi*. Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Dergisi, 2012. **3**(11): p. 19-25.
111. Miman, Ö., et al., *Kistik ekinokokkozis nedeniyle opere edilmiş 91 olguda klinik, morfolojik ve serolojik irdelemeler*. Türkiye Parazit Derg, 2010. **34**(3): p. 179-83.
112. Kılınç, N., A. Uzunlar, and M. Özaydın, *Seyrek yerleşimli ekinokokkozis olguları (45 olgu)*. Türkiye Ekopatoloji Dergisi, 2003. **9**(1-2): p. 25-30.
113. Kiliç, S., C. Babür, And A.T. Özkan, *Kist Hidatik Ön Tanılı Olgularda İndirek Hemaglutinasyon ve ELISA Yöntemleri ile Alınan Sonuçların Karşılaştırılması*. Journal of Contemporary Medicine, 2018;8(1):14-19
114. Bilge, U.E., M. ÖZDEMİR, and M. BAYKAN, *Kistik ekinokokkozis tanısında ticari İndirekt Floresan Antikor (IFA), İndirekt Hemaglutinasyon (IHA) testleri ve laboratuvarımızda hazırladığımız IFA testinin karşılaştırılması*. Türkiye Parazit Derg, 2009. **33**: p. 195-8.
115. Kern, P., et al., *The echinococcoses: diagnosis, clinical management and burden of disease*, in *Advances in parasitology*. 2017, Elsevier. p. 259-369.
116. Cengiz, Z.T., et al., *Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Parazitoloji Laboratuvarına 2005-2013 yılları arasında gönderilen kan örneklerinde kistik ekinokokkozis seropozitifliği: retrospektif değerlendirme*. Türkiye Parazit Derg, 2015. **39**: p. 209-11.

117. Park, S.J., et al., *Prevalence of serum IgG antibodies to cystic echinococcus antigen among patients in an Uzbekistan emergency hospital*. The Korean journal of parasitology, 2015. **53**(6): p. 699.
118. Çetinkaya, Ü., et al., *Kistik Ekinokokkozis Ön Tanılı Hastalarda Anti-Echinococcus granulosus Antikorlarının Araştırılması*. Türkiye Parazitol Derg, 2012. **36**(2): p. 57-60.
119. Beyhan, Y.E., et al., *Türkiye Halk Sağlığı Kurumu Ulusal Parazitoloji Referans Laboratuvarı'na 2009-2013 yılları arasında başvuran kistik ekinokokkozis şüpheli hastaların değerlendirilmesi*. Türkiye Parazitol Derg 2015;39(1):17-21
120. Eşgin, M., M. Aktaş, and Ş. Coşkun, *İndirekt Hemagglütinasyon Testi (İHA) yöntemi ile kistik ekinokokkozis şüpheli hastaların serumlarında antikor varlığının araştırılması*. Türkiye Parazitol Derg, 2007. **31**(4): p. 283-287.
121. Ertabaklar, H., et al., *Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Eğitim ve Arastırma Hastanesi Parazitoloji Laboratuvarı'na 2005-2017 Yılları Arasında Kistik Ekinokokkozis Suphesiyle Basvuran Olguların Retrospektif Olarak Değerlendirilmesi*. Türkiye Parazitol Derg, 2019. **43**(3): p. 118-123.
122. Yılmaz, A., H. Uslu, and F. Aktaş, *2009-2013 Yılları Arasında Erzurum Bölge Hastanesindeki Kistik Ekinokokkozis Şüpheli Hastaların İndirekt Hemagglütinasyon (İHA) Metoduyla Değerlendirilmesi*. 2016.
123. Yılmaz, A., Hakan U, and Aktaş F, *2009-2013 Yılları Arasında Erzurum Bölge Hastanesindeki Kistik Ekinokokkozis Şüpheli Hastaların İndirekt Hemagglütinasyon (İHA) Metoduyla Değerlendirilmesi*. Gümüşhane Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi, 2016. **5**(1): p. 23-32.
124. Garabedian, G.A., R.M. Matossian, and A.Y. Djanian, *An indirect hemagglutination test for hydatid disease*. The Journal of Immunology, 1957. **78**(4): p. 269-272.
125. van Doorn, H.R., et al., *Reliable serodiagnosis of imported cystic echinococcosis with a commercial indirect hemagglutination assay*. Diagnostic microbiology and infectious disease, 2007. **57**(4): p. 409-412.
126. Daldal N., et al., *Helmint saptanan hastalarda indirekt hemagglutinasyon tekniği ile kistik ekinokokkozis seropozitifliğinin araştırılması*. İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi, 2004. **11**(3): p. 151-154
127. Picardo, N. and J. Guisantes, *Comparison of three immunological tests for seroepidemiological purposes in human echinococcosis*. Parasite immunology, 1981. **3**(3): p. 191-199.
128. El-Shazly, A., et al., *Evaluation of ELISA and IHAT in serological diagnosis of proven cases of human hydatidosis*. J Egypt Soc Parasitol, 2010. **40**(2): p. 531-538.
129. Gonlugur, U., et al., *The role of Casoni's skin test and indirect haemagglutination test in the diagnosis of hydatid disease*. Parasitology research, 2005. **97**(5): p. 395-398.
130. Pini, C., R. Pastore, and G. Valesini, *Circulating immune complexes in sera of patients infected with Echinococcus granulosus*. Clinical and experimental immunology, 1983. **51**(3): p. 572.
131. Zarzosa, M.P., et al., *Evaluation of six serological tests in diagnosis and postoperative control of pulmonary hydatid disease patients*. Diagnostic microbiology and infectious disease, 1999. **35**(4): p. 255-262.
132. Ramzy, R.M., et al., *An enzyme-linked immunosorbent assay for detection of IgG1 antibodies specific to human cystic echinococcosis in Egypt*. Tropical Medicine & International Health, 1999. **4**(9): p. 616-620.

133. Wattal, C., et al., *Comparative evaluation of enzyme-linked immunosorbent assay for the diagnosis of pulmonary echinococcosis*. Journal of clinical microbiology, 1986. **24**(1): p. 41-46.
134. Doiz, O., et al., *Pre-and postsurgical detection of IgG, IgM, and IgA specific to hydatidosis by ELISA with purified antigen enriched with the 5/B antigen complex*. Journal of clinical laboratory analysis, 2002. **16**(6): p. 295-298.
135. Eris, F.N., C. Akisu, and U. Aksoy, *Evaluation of two ELISA and two indirect hemagglutination tests for serodiagnosis of pulmonary hydatid disease*. The Korean journal of parasitology, 2009. **47**(4): p. 427.
136. Deininger, S. and N. Wellinghausen, *Evaluation of a new combined Western and line blot assay (EUROLINE-WB) for diagnosis and species identification of Echinococcus infection in humans*. GMS infectious diseases, 2019. **7**.
137. GÜRESER, A.S., et al., *Western blot assay of anti-Echinococcus granulosus antibody positive serum samples by indirect haemagglutination method*. Türk Hijyen ve Deneysel Biyoloji Dergisi, 2019. **76**(2): p. 195 - 202.

8. ÖZET

KİSTİK EKİNOKOKKOZİS ÖN TANILI HASTALARDA ANTI-*ECHINOCOCCUS GRANULOSUS* ANTİKORLARININ FARKLI SEROLOJİK YÖNTEMLERLE ARAŞTIRILMASI

Kistik Ekinokokkoz (KE), *Echinococcus granulosus*'un larval formunun sebep olduğu bir sestod enfeksiyonudur. KE tanısının konulmasında klinik, radyolojik, patolojik ve serolojik bulguların birlikte değerlendirilmesi gerekir. Serolojik testlerin duyarlılık ve özgüllükleri kullanılan yöntemle göre değişmektedir. Bu çalışmada KE şüphesiyle laboratuvarımıza yollanan serum örneklerinde indirekt hemagglütinasyon (İHA), enzim-linked immünsorbent assay (ELISA) ve indirekt floresan antikor (İFA) testleri ile *E.granulosus*'a özgü IgG antikorlarını saptamayı ve Western Blot (WB) doğrulama testi sonucunda elde edilen verilerin değerlendirilmesini amaçladık.

Çalışmamızda KE şüphesiyle laboratuvarımıza yollanan 151 hastanın serum örneğinin her biri ELISA, İFA ve iki farklı ticari İHA testleri ile çalışıldı. Test sonuçları altın standart olarak kullanılan WB testi ile değerlendirildi.

Toplam 151 hastanın serum örneğinde Siemens marka İHA ile 88'i (% 58,27) Fumouze marka İHA ile 69'u (%45,69), ELISA ile 91'i (%60,26) ve İFA ile 91'i (% 60,26) pozitif. WB doğrulama testine göre Siemens marka İHA'nın duyarlılığı %88,51, özgüllüğü %78,26, Fumouze marka İHA'nın duyarlılığı %73,26, özgüllüğü %87,23, ELISA'nın duyarlılığı %90,22, özgüllüğü %82,98 ve İFA'nın duyarlılığı %91,4, özgüllüğü %87,76 bulunmuştur. Serumların 92 (%61)'si kadın, 59 (%39)'u erkek hastaya aittir. İstatistiksel olarak kadın ve erkek arasında anlamlı bir fark saptanmadı ($\chi^2=0,25$, $p=0,62$). Hastalar 3-86 yaş aralığındaydı ve yaş ortalaması 41 idi.

WB ile karşılaştırıldığında dört yöntemde de istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ($p<0,001$). İFA testinin özgüllüğü ve duyarlılığının daha yüksek olmasına rağmen, uygulanabilirliklerinin daha yüksek olmasından dolayı, İHA ve ELISA testlerinin birlikte kullanımlarının pratikte daha doğru bir yaklaşım olacağı mümkün olduğu kanısına varılmıştır.

Anahtar Kelimeler: Kist Hidatik, Serolojik Tanı, Anti-*Echinococcus* IgG

9. SUMMARY

INVESTIGATION OF ANTI-ECHINOCOCCUS GRANULOSUS ANTIBODIES USING DIFFERENT SEROLOGICAL METHODS IN PATIENTS WITH CYSTIC ECHINOCOCCOSIS

Cystic echinococcosis (CE) is an infection caused by the larval form of *Echinococcus granulosus*. Clinical, radiological, pathological and serological findings should be evaluated together for the diagnosis of CE. The sensitivity and specificity of the serological tests may vary depending on the method used. In this study, we aimed to detect IgG antibodies specific to *E. granulosus* with indirect hemagglutination (IHA), enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) and indirect fluorescent antibody (IFA) and to confirm with Western Blot (WB) validation test as a gold standard test.

In our study, the serum samples of 151 patients sent to our laboratory under the suspicion of KE were studied with ELISA, IFA and two different commercial IHA tests. The test results were evaluated with WB test used as the gold standard.

Out of 151 patients, ELISA, IFA, Siemens IHA and Fumouze IHA were positive, respectively, 93(61.6%), 95(63%), 89(59%) and 70(46.35%). According to WB test, sensitivity and specificity of ELISA, IFA, Siemens commercial IHA and Fumouze commercial IHA, were 90.22%-82.98%, 91.4%-87.76%, 88.51%-78.26% and 73.26%-87.23%, respectively. Out of all patients, 92(61%) were female and 59(39%) were male. There was no statistically significant difference between men and women ($\chi^2=0.25$, $p=0.62$). The patients' ages were between 3-86 and the mean age was 41.

There were statistically significant differences in all four methods when compared with WB ($p<0.001$). Although the specificity and sensitivity of the IFA test is the highest, it was concluded that IHA and ELISA tests are more practical in practice because of their higher applicability.

Keywords: Hydatid Cyst, Serological Diagnosis, Anti-*Echinococcus* IgG

10. ÖZGEÇMİŞ

Adı: Sidre

Soyadı: Erganiş

Doğum Yeri ve Tarihi: Konya- 27.01.1991

Eğitimi:

Tıpta Uzmanlık: 2016-2020 Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji ABD

Lisans: 2008-2014 Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi

Lise: 2004-2008 Meram Anadolu Lisesi

İlköğretim: 1997-2004 Vali Necati Çetinkaya İlköğretim Okulu

Yabancı Dili: İngilizce

Üye olduğu Bilimsel Kuruluşlar:

Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti (TMC)

Klinik Mikrobiyoloji Uzmanlık Derneği (KLİMUD)

Bilimsel Etkinlikleri (yayınlar)

1. Kara İ, Yıldırım F, Özgen Ö, **Erganiş S**, Aydoğdu M, Dizbay M, Gürsel G, Kalkancı A. *Saccharomyces cerevisiae* fungemia after probiotic treatment in an intensive care unit patient. Journal de Mycologie Médicale. 2018; 28(1):218-221
2. Erdem H, **Erganiş S**, Evren E, Aksakal FN, Çağlar K, Kalkancı A. *Candida* Cinsi Mayaların Tür Düzeyinde Tanımlanmasında Kullanılan Yöntemlerin Karşılaştırmalı Analizi. Türk Mikrobiyol Cem Derg. 2017; 47(3):114-124
3. Doğruman-Al F, Sarzhanov F, **Erganiş S**. Is *Blastocystis* spp. Friendly?: A Current View of the Intestinal Microbiota. European Journal of Therapeutics. 2019; 25(4): 239-42

4. Atalay HT, Uysal BS, Sarzhanov F, Usluca S, Yeşilırmak N, Özmen MC, **Erganiş S**, Tefon AB, Doğruman-Al F, and Bilgihan K. Rose Bengal-Mediated PhotodynamicAntimicrobial Treatment of *Acanthamoeba* Keratitis. Current Eye Research. 2020 February; doi: 10.1080/02713683.2020.1731830

Ulusal bildirileri

1. Fidan I, **Erganiş S**, Koç Z, Karakuş R. Pediatrik yaş grubu hasta örneklerinde hepatit B ve hepatit C virus enfeksiyonlarının araştırılması. 4. Ulusal Klinik Mikrobiyoloji Kongresi. Kasım 2017, Antalya.
2. Fidan I, Koç Z, **Erganiş S**. Yoğun bakım ünitelerinden gönderilen hasta örneklerinde CMV DNA varlığının araştırılması. 4. Ulusal Klinik Mikrobiyoloji Kongresi. Kasım 2017, Antalya.
3. Doğu-Tok C, Yüce K, **Erganiş S**, Dinç B, Onan A, Bozdayı G. Kolposkopi Yapılan Hastalarda HPV Tip16, Tip18 ve Diğer Yüksek Riskli Tiplerin Araştırılması. 2. Ulusal Viroloji Günler Kongresi. Mart 2018, İzmir
4. **Erganiş S**, Yüce K, Dizbay M, Çağlar K. *Acinetobacter Baumannii* Suşlarının Duyarlılığının Belirlenmesinde Otomatize Sistem, G-Test, Disk Diffüzyon ve Sıvı Mikrodilüsyon Yöntemlerinin Karşılaştırılması. 5. Ulusal Klinik Mikrobiyoloji Kongresi. Ekim 2019, İzmir

Uluslararası bildirileri

1. **Erganis S**, Yuce K, Muftah H, Tapisiz A, Caglar K, Bozdayi G. Variations in Seasonal Activity of Respiratory Syncytial Virus (RSV) in Different Pediatric Clinics. 22 nd. European Society For Clinical Virology Congress. September 2019, Copenhagen-Denmark

