

T.C.  
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ

KİST HİDATİK ÖN TANILI HASTA SERUMLARINDA  
ELISA VE WESTERN BLOTTİNG YÖNTEMLERİYLE  
ANTİKOR VARLIĞININ ARAŞTIRILMASI

DR AHSEN ÇİFCİ

Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı  
TIPTA UZMANLIK TEZİ

ESKİŞEHİR

2020



T.C.  
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ

KİST HİDATİK ÖN TANILI HASTA SERUMLARINDA  
ELISA VE WESTERN BLOTTİNG YÖNTEMLERİYLE  
ANTİKOR VARLIĞININ ARAŞTIRILMASI

DR AHSEN ÇİFCİ

Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı  
TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŐMANI  
PROF DR NİHAL DOĞAN

ESKİŞEHİR

2020

**TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI**

T.C.

ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA,

Dr. Ahsen Çifci' ye ait "Kist hidatik ön tanılı hasta serumlarında ELISA ve Western Blotting yöntemleriyle antikor varlığının araştırılması" adlı çalışma jürimiz tarafından Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalında tıpta uzmanlık tezi olarak oy birliği ile kabul edilmiştir.

Tarih: 29.06.2020

Jüri Başkanı	Prof. Dr. Nihal Doğan Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı	İmza
Üye	Prof. Dr. Gül Durmaz Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı	İmza
Üye	Prof. Dr. Aynur Gülcan Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı	İmza

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Fakülte Kurulu' nun .../.../2020 Tarih ve ...../..... Sayılı kararıyla onaylanmıştır.

Prof. Dr. İ. Özkan Alataş

Dekan Vekili

## TEŞEKKÜR

Bu çalışmayı planlarken ve hazırlarken her daim yanımda olan bilgi ve tecrübesiyle en önemli destekçilerimden olan tez danışman hocam Prof. Dr. Nihal DOĞAN'a ve uzmanlık eğitimim boyunca yardım ve bilgileriyle beni aydınlatan Prof. Dr. Gül DURMAZ'a, Prof. Dr. Tercan US'a, Prof. Dr. Yasemin ÖZ'e, Prof. Dr. Nilgün KAŞİFOĞLU'na; bölümümüzde birlikte çalıştığım arkadaşlarım Dr. Şükran ÖNDER'e, Dr. Türkan ERSHEN'e, Dr. Ekin ALPASLAN'a, Dr. Alperen CEYLAN'a, Mehdi Meskini'ye ve tüm laboratuvar çalışanlarına; ayrıca tezimin istatistik hesaplamalarında bana yardımcı olan Arş. Gör. Dr. Muzaffer Bilgin'e yardımları ve destekleri için teşekkür ederim.

## ÖZET

**Çifci, A. Kist Hidatik Ön Tanılı Hasta Serumlarında ELISA ve Western Blotting Yöntemleriyle Antikor Varlığının Araştırılması. Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Tıpta Uzmanlık Tezi, Eskişehir, 2020.** *Echinococcus granulosus*'un etken olduğu kist hidatik (KH) hastalığı, gelişmekte olan ülkelerde ve ülkemizde yaygın bir zoonotik enfeksiyon olup, önemli bir halk sağlığı problemidir. KH hastalığı tanısı klinik, radyolojik ve serolojik bulgular birlikte değerlendirilerek konulmaktadır. Çalışmamızda KH ön tanısı ile girişimsel radyoloji bölümünden perkütan aspirasyonla alınan kist sıvıları laboratuvarımızda direkt mikroskopik inceleme ile değerlendirilmiştir. Değerlendirme sonrası, KH hastalığı ile uyumlu yapıların görüldüğü 16 hastadan serum örnekleri istenerek, ELISA ve Western Blotting testleriyle *E. granulosus*' a karşı antikor varlığı araştırılmıştır. Bu çalışmada, KH hastalığının laboratuvar tanısında ELISA ve Western Blotting serolojik tanı yöntemlerinin birbirleriyle ve direkt mikroskopik incelemeyle karşılaştırılması ve laboratuvarımızda rutinde kullanılacak güvenilir ve hızlı bir tanı modeli oluşturulması amaçlanmıştır. 16 serum örneğinin 8'inde ELISA IgG pozitif, 3'ünde şüpheli pozitif, 5'inde negatif bulunmuştur. 16 serumun 14'ünde Western Blotting testi ile pozitif, 2 tanesi negatif sonuçlanmıştır. Direkt mikroskopik incelemenin altın standart olarak değerlendirildiği çalışmamızda sonuçlar istatistiksel olarak değerlendirilmiş ve ELISA testinin direkt mikroskopik inceleme ile uyumu %53.3, Western Blotting testinin uyumu %93.3 oranında bulunmuştur. Sonuç olarak; KH hastalığının serolojik tanısında Western Blotting yönteminin daha güvenilir olduğu ve mümkünse birden fazla serolojik yöntemin kombine edilmesinin tanıya katkı sağlayacağı düşünülmüştür.

Anahtar Kelimeler: Kistik Ekinokokkoz, Kist Hidatik, *Echinococcus granulosus*,

IgG-ELISA, Western blot

Bu çalışma ESOĞÜ Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi tarafından 2019-2722 proje numarasıyla desteklenmiştir.

## ABSTRACT

**Çifci, A. Investigation of Antibody Presence by ELISA and Western Blotting Methods in Patient Sera with Pre-diagnosed Hydatid Cyst. Eskisehir Osmangazi University School of Medicine, Department of Clinical Microbiology, Eskisehir, 2020.** Cyst hydatid (CH) disease caused by *Echinococcus granulosus* is a common zoonotic infection in developing countries and our country and is an important public healthy problem. The diagnosis is made by evaluating clinical, radiological and serological findings. In our study, cyst fluids taken from the interventional radiology department with a initial diagnosis of CH were evaluated by direct microscobic examination in our laboratory. Serum samples were requested from 16 patients with structures compatible with CH disease, and the presence of antibodies againts *E. granulosus* was investigated by ELISA and Western Blotting tests. It was aimed to compare ELISA and Western Blotting serological diagnosis methods in the diagnosis of CH disease with each other and with direct microscobic examination and to create a reliable diagnostic model that can be used in our laboratory. Of the 16 serum samples, 8 were found to be ELISA IgG positive, 3 were suspected positive, 5 were negative. Of the 16 sera, specific antibody was detected by Western Blotting test and 2 were negative. In our study, in which direct microscobic examination was evaluated, as the gold standard, as the result were evaluated statistically and the compliance of the ELISA test with direct microscobic examination was found to be 53.3%, and the compliance of Western Blotting test with 93.3%. As a result, it is thought that Western Blotting method is more reliable in the serological diagnosis of CH disease and combining more than one serological method will contribute to the diagnosis.

Key Words: Cystic Echinococcosis, Hydatid Cyst, *Echinococcus granulosus*, IgG-ELISA, Western blot.

This study was supported by ESOGU Scientific Research Projects Coordination Unit with project number 2019-2722.

**İÇİNDEKİLER**

	Sayfa
TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI	iii
TEŞEKKÜR	vi
ÖZET	v
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	ix
ŞEKİLLER DİZİNİ	xi
TABLolar DİZİNİ	xii
1. GİRİŞ	1
2.GENEL BİLGİLER	5
2.1. Tarihçe	5
2.2. Sınıflandırma	7
2.3. Morfoloji	11
2.3.1. Yumurta	12
2.3.2. Metasestod	12
2.4. Yaşam Döngüsü	15
2.5. Epidemiyoloji	17
2.6. Patogenez	22
2.7. Klinik	25
2.8. Tanı Yöntemleri	27
2.8.1. Klinik Tanı	28
2.8.2. Görüntüleme Yöntemleri	28
2.8.3. Mikrobiyolojik Tanı	29
2.8.4. Patolojik Tanı	36
2.9. Tedavi	37
2.9.1. Cerrahi Tedavi	37
2.9.2. Perkütan Tedavi	37



2.9.3. Antiparaziter İlaç Tedavisi	38
2.10. Korunma	39
2.10.1. Köpeklere Yönelik Önlemler	40
2.10.2. Eğitim Çalışmaları	40
2.10.3. EG 95 Aşısı	40
2.11. Sürveyans ve Bildirim	41
2.11.1. Ekinokkkoz Vaka Tanımı	41
2.11.2. Vaka Sınıflaması	42
3. GEREÇ VE YÖNTEM	43
3.1. Olguların Seçimi ve Serum Örneklerinin Toplanması	43
3.2. Tanıda Kullanılan Laboratuvar Yöntemleri	43
3.2.1. Direkt Mikroskopik İnceleme	43
3.2.2. ELISA Testi	44
3.2.3. Western Blot Testi	46
4. BULGULAR	51
5. TARTIŞMA	56
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	65
KAYNAKLAR	67

## SİMGELER VE KISALTMALAR

AE	Alveolar Ekinokkozis
Arc5	Antijen 5
BT	Bilgisayarlı Tomografi
CD8	Cluster of Differentiation 8
C-Ag	Ko-aglütinasyon
DNA	Deoksiribo Nükleik Asit
DÖS	Dünya Sağlık Örgütü
ELISA	Enzyme - Linked Immunsorbent Assay
HERACLES	Heritage Resilience Against Climate Events on Site
HLA	Human Leucocyte Antigen
ID	İmmündefüzyon
IE	İmmünelektroforez
IFA	İndirekt Floresan Antikor
IHA	İndirekt Hemaglutinasyon
IL-4	İnterlökin 4
kDa	Kilodalton
KE	Kistik Ekinokokkozis
KH	Kist Hidatik
MÖ	Milattan Önce
MR	Manyetik Rezonans
O.D	Optik Dansite
PAIR	Perkütan Aspirasyon İnjektasyon Reaspirasyon
PAIRD	Perkütan Aspirasyon İnjektasyon Reaspirasyon Drenaj
PAS	Periyodik Asitt Schiff
PCR	Polymerase Chain Reaction
PFLP	Restriction Fragment Length Polymorphism
SAPA	Staphylococcus aureus bearing protein A

SDS-PAGE	Sodium Dodecyl Sulfate Polyacrylamide Gel Electrophoresis
TMB	Tetrametilbenzidin
USG	Ultrasonografi
WB	Western Blotting

## ŞEKİLLER

	Sayfa
2.1. <i>E. granulosus</i> erişkin ve yumurtalarının şematik görünümü	12
2.2. <i>E. granulosus</i> metasestod formu	14
2.3. <i>E. granulosus</i> yaşam döngüsü	15
2.4. Kist hidatiğin dünya üzerindeki dağılımı	18
2.5. KH vaka sayısı, Türkiye, 2008-2017	21
2.6. KH insan vakalarının Türkiye'deki dağılımı	22
3.1. ELISA yönteminin şematik gösterimi	44
3.2. Western Blot yönteminin şematik gösterimi	47

**TABLolar**

	Sayfa
2.1. <i>E. granulosus</i> 'a ait tanımlanan suşlar, görüldüğü konaklar ve coğrafik dağılımı	10
2.2. Türkiye'de insan KH vaka sayılarının morbidite/mortalite hızlarının yıllara göre dağılımı, 2008-2017	21
3.1. Test şeritleri üzerindeki antijenlerin spesifitesi	48
3.2. Kit prosedürüne göre, bantlar üzerindeki antijen kategorileri	49
3.3. Test prosedürüne göre sonuçların değerlendirilmesi	49
3.4. Test prosedürüne göre <i>E. granulosus</i> ve <i>E.mutilocularis</i> ayrımı	50
4.1. Anti-Echinococcus ELISA ve WB testi sonuçlarının yaş gruplarına göre dağılımı	52
4.2. Hasta grubunun direkt mikroskopik inceleme sonuçları	53
4.3. Hasta ve kontrol grubunda Anti-Echinococcus ELISA testi sonuçları	53
4.4. Hasta ve kontrol grubunda Anti-Echinococcus Western Blot IgG test sonuçları	53
4.5. Hasta grubunda Direkt mikroskopi, ELISA ve Western Blot test sonuçlarının karşılaştırılması	54
4.6. Hasta grubun Anti Echinococcus-ELISA, Western Blot ve direkt mikroskopik inceleme sonuçları	54

## 1. GİRİŞ

Kist hidatik (KH) ya da kistik ekinokokkozis (KE), erişkini köpek ve kurt gibi karnivorların ince bağırsağında yaşayan; *Echinococcus granulosus* başta olmak üzere, *Echinococcus* türlerinin larvalarının (metasestodunun) insan ve diğer arakonaklarda oluşturduğu paraziter bir enfeksiyondur. Karnivorların dışkılarıyla dışarıya atılan *Echinococcus granulosus* yumurtalarının insan, koyun, keçi, sığır gibi memeli hayvanlar tarafından alınmasıyla, karaciğer, akciğer, beyin, kalp ve kemik gibi organlarda kist hidatik gelişebilmektedir (1,2).

*Echinococcus* türlerinin kesin konakları köpek, kurt, çakal gibi karnivorlar; ara konakları ise insan dahil çeşitli memelilerdir. Kesin konaklar, ara konaklara göre daha spesifik olup, *E. granulosus* ve *E. vogeli*'de köpekler, *E. multilocularis*'de tilkiler, *E. oligarthrus*'da ise yabani felidaeeler kesin konak olarak rol oynamaktadır. Kedigillerin arakonak fare tüketerek enfekte olabildikleri bilinmekte birlikte, yapılan çalışmalar *E. granulosus*'un evcil kedilerde erişkin duruma geçemediğini göstermiştir (3,4).

Doğada köpeklerle koyun, sığır gibi otçul hayvanlar arasında süren hayat döngüsünün rastlantısal ara konağı olan insanlar paraziti köpek dışkısı ile enfekte olmuş gıdalar ve köpekle yakın temas sonrası almaktadır (5). Ağız yolu ile alınan yumurtadan çıkan embriyo kan yolu ile dağılmakta ve uygun yerleşme noktası bulunduğu kist oluşumu başlatmaktadır (6,4).

Larvaların oluşturduğu içi renksiz, kokusuz, berrak bir sıvı ile dolu olan kistler başta karaciğer olmak üzere akciğer ve vücudun diğer organ veya dokularına yerleşmektedir. Kist sıvısı içinde protoskoleks olarak adlandırılan yapılar yüzmektedir(7,4).Kist duvarı ise içten dışa germinal tabaka, laminar tabaka ve fibrovasküler tabakadan oluşmaktadır (8,4).

KH, insanda her yaş ve cinsiyette görülmekle birlikte, yaşla insidansın arttığı ve 20-40 yaş arasında daha sık rastlandığı bilinmektedir. Bu durumun, hastalığın oldukça yavaş ilerlemesine bağlı olarak çocukluk çağında alınan etkenin erişkin ve ileri yaşlarda klinik bulgularının oluşmaya başlamasıyla

ilişkili olduğu belirtilmektedir. Sosyo-ekonomik düzeyi düşük toplumlarda hastalığın görülme oranı daha yüksektir (6).

Dünyanın pek çok yerinde önemli bir halk sağlığı sorununu oluşturan KH, yurdumuzun çeşitli bölgelerinde gerek kasaplık hayvanlarda gerekse insanlarda sıkça rastlanılan ve morbidite ve mortaliteye neden olan önemli paraziter etkenlerin başında gelmektedir.

KH yüzünden her yıl birçok hasta cerrahi operasyon geçirmekte, bir kısmı da hayatını kaybetmektedir. Yapılan cerrahi müdahaleler çoğunlukla başarısız olmakta ya da tekrarlamalara neden olabilmektedir. İnsanda oluşan bu kayıpların yanısıra; mezbahalarda enfekte hayvan dokularının imhası sonrası et miktarında sağlıklı olanlara oranla ciddi bir azalma olmakta ve bu durum da ülkeler açısından önemli ekonomik kayıplara sebep olmaktadır. Kesilen kasaplık hayvanların başta karaciğer ve akciğer olmak üzere çeşitli enfekte organlarının imha edilmesi gerekirken, çöpe atılması insan ve hayvan enfeksiyonlarının artışına neden olmaktadır. Enfeksiyon zincirinin kırılmasında; kasaplık hayvanların veteriner kontrolünde kesimleri yapılarak, enfekte hayvan dokularının uygun şekilde imha edilmesi en önemli koruyucu faktörlerdendir (9,10).

Dünyada *E. granulosus* prevalansının en yüksek olduğu bölgeler; Avrasya, Afrika, Avustralya ve Güney Amerika'nın bazı bölgeleridir. Kist hidatik bu bölgelerde ve ülkemizin özellikle hayvancılığın yaygın olduğu bölgelerinde endemik bir zoonozdur. Endemik alanların en önemli özelliği; özellikle kırsal alanlarda çok sayıda başıboş köpeğin olması, bu alanlarda bilgisiz koyun ve sığır yetiştirilmesi, enfekte kesim hayvanların organlarının köpeklere verilmesidir. Ülkemizde kist hidatiğin endemik olduğu bölgeler Güneydoğu Anadolu, İç Anadolu ve özellikle Doğu Anadolu Bölgesi'dir (11,12,13).

Hastalığın yavaş ilerlemesi, çoğu kez belirtisiz seyretmesi, tanı yöntemlerinin maliyetli olması, standart ve kabul edilebilir tedavi yöntemlerinin bulunmaması, ülkelerin ekonomik koşulları; hastalık kaynaklarının devam etmesine ve özellikle hastalığın daha yaygın görüldüğü gelişmekte olan

ülkelerde, prevelans ve insidans çalışmalarının sürdürülebilirliğini ve kontrol programlarının uygulanmasını güçleştirmektedir (4).

*E. granulosus*'un endemik olduğu alanlarda yaşıyor olmak, çoban köpekleri ya da başıboş köpeklerle temas öyküsü olması, radyolojik tetkikler sırasında herhangi bir şüpheli kistik kitlenin varlığı kist hidatiği düşündürmelidir. Tanıda, ultrasonografi (USG), bilgisayarlı tomografi (BT) ve manyetik rezonans (MR) gibi görüntüleme yöntemleri yanı sıra serolojik yöntemlere de gerek duyulmaktadır.

KH hastalığında serolojik tanı yöntemleri, esas olarak klinik tanının doğrulanmasında, cerrahi veya antimikrobiyal tedavi sonrası takip ve prognozun değerlendirilmesinde, seroprevelans çalışmalarında kontrol yöntemlerinin etkinliğinin değerlendirilmesinde kullanılmaktadır. Serolojik tanıda kullanılan çoğu test hasta serumunda spesifik antikörlerin aranması esasına dayanmaktadır. (14,15).

Kist hidatiğin serolojik tanısında birçok serolojik yöntem kullanılmaktadır. Ancak bunların arasında spesifik antikörlerin araştırıldığı yöntemlerde bile ortaya çıkabilen yalancı negatif ve pozitif sonuçların en aza indirilebilmesi için konfirmasyonu sağlayan yöntemlerle çalışılması gerekli olarak görülmektedir (14,15,16).

Hastalığın serolojik tanısında seçilen testin duyarlılığı ile özgüllüğü önemli rol oynamaktadır. Hastalığı kanıtlamada özgüllüğü yüksek olan testin, tarama veya hastalığı yok saymada ise duyarlılığı yüksek olan testin kullanılması gerekmektedir (9,13).

KH tanısında radyolojik ile serolojik bulgular birlikte değerlendirilmelidir. Uygulanan tedavinin takibinde de serolojik test sonuçlarının değerli olması nedeniyle kullanılan bu testlerin duyarlılık ve özgüllüklerinin ve test sonuçlarını etkileyen faktörlerin bilinmesi son derece önemlidir.

KH; tanısının oldukça karmaşık, tedavisinin pahalı ve karmaşık olması nedeniyle, kontrol önlemlerine daha fazla önem verilmesi gerektirmektedir. Köpeklerin antiparaziter tedavi ile parazitlerden arındırılması, kesimhanelerde



hijyenin geliştirilmesi, kistli organların imha edilmesi, halk eğitimi kampanyaları, koyun ve kuzuların aşılmasını kapsayan kontrol programına yapılacak ek müdahalelerle ulusal bir eylem planı oluşturulması ve uygulanmasına ihtiyaç duyulmaktadır. Ülkemizde Sağlık Bakanlığı konuyla ilgili olarak KH hastalığını da içeren ve 2019-2023 yıllarını kapsayan “ Türkiye Zoonotik Hastalıklar Eylem Planı”nı başlatmıştır (13).

Çalışmamızda; laboratuvarımıza girişimsel radyoloji kliniğinden KH ön tanısıyla alınan aspirasyon/iğne biyopsisi örneklerinde direkt mikroskopi ile protoskoleks ve çengel varlığı saptanan hastalardan alınan kan örneklerinde ELISA ve Western Blotting yöntemleriyle *E. granulosus*'a karşı oluşan antikor varlığının araştırılması planlanmıştır. Bu sonuçların değerlendirilmesi doğrultusunda laboratuvarımızda rutinde kullanılmakta olduğumuz ELISA ve WB testlerinin sonuçlarının karşılaştırılması ve direkt mikroskopik inceleme sonuçlarıyla uyumunun araştırılması amaçlanmıştır.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Tarihçe

KH hastalığı Hipokrat (MÖ 460-377) dönemlerinden beri bilinen paraziter bir hastalıktır. Hipokrat sığır ve domuzlarda kist hidatiğin varlığından bahsetmiş ve insan karaciğerinde kistleri “su kesesi” (Jecur aqua repletum) olarak isimlendirmiştir. Galenos (MÖ 129-200), sığırların karaciğerlerinde sıklıkla rastlanan hidatik keseleri insanlarda da gördüğünü bildirmiştir. Kapadokyalı Aretaeus da insan ve hayvanlarda bu kistlerle ilgili incelemeler yapmıştır (17). İbn-i Sina (979-1037) “Kanun” adlı eserinin beşinci makalesinde hidatik kistten “müstedire” olarak bahsetmiştir (18).

Francesco Redi 1684’te, P.J. Hartmann 1685’te kist hidatiğin hayvansal özellikte olduğunu ilk kez tanımlayan araştırmacılarıdır. 1687 ‘de Edward Tyson kist hidatiğin sestodlarla ilişkili olabileceğini raporlamıştır. Parazitin erişkin şeklinin 1694’de Hartmann (1648-1707) tarafından ilk kez köpekte görüldüğü kabul edilmektedir. 1760’da Palas; ekinokok kesesinin parazit özelliğinden bahsetmiş ve 1766 yılında da insan ve hayvanlarda saptanan hidatik kistlerin arasındaki yapısal benzerlikten söz etmiştir. Goeze 1782’de hidatik kistin skoleks ve çengellerini tanımlamıştır. 1786’da Batsch, köpeğin ince barsağındaki parazit olan “ ufak şerit” türü ile evcil otçul hayvanların ve insanların değişik organlarında oluşan hidatik keselerin aynı parazitin ayrı birer gelişim evresi olduğunu ifade etmiş ve “Hidatigena granulosa” adını vermiştir. 1790’da Gmelin bunu *Taenia granulosa* olarak ifade etmiştir. 1801’de Rudolphi, köpeklerin ince barsaklarında gelişen küçük şeritin larva evresi olan hidatik kiste “*Echinococcus*” adını vermiştir. Siebold, 1853’de şeritin yumurtalarındaki altı çengelli embriyonu gördüğünü bildirmiştir. Koyun ve sığır karaciğerinden aldığı kistleri köpek ve tilkiye yedirmiş ve ilk kez deneysel olarak parazitin erişkin halini elde etmeyi başarmıştır. Bunları “*Taenia echinococcus*” olarak adlandırmıştır. 1863 yılında Naunyn Almanya’da, K.H. Krabe İzlanda’da, K.M.Diesing Güney Amerika’da, 1885’de A.P.W.Thomas Avustralya’da insan kist hidatiklerinden aldıkları protoskoleksleri köpeklere yedirip bunların ince barsaklarında erişkin ekinokokların gelişimini

göstermişlerdir. Böylece bu parazitin iki ayrı gelişim evresi saptanmıştır. 1901'de Felix Deve, çeperi yırtılan hidatik kistten çıkan protoskolekslerin dokulara yerleşmesiyle sekonder kistlerin geliştiğini deneysel olarak gerçekleştirmiştir. 1906'da Guedini, 1908'de Apphatie ve Lorentz hidatidozun serolojik tanısı üzerine ilk araştırmaları yapmışlardır. Ghedini 1906'da kistli bir hastanın ameliyatından sonra kompleman bağlanmasını lateks sağlamış; bu yöntem Weinberg ve Parvu ile Weinberg ve Vaillard tarafından geliştirilerek, insan ve hayvanlarda kullanılabileceği ortaya konmuştur. 1962'de J.D.Smyth erişkin şeklin skoleksinden yapı ve büyüklükçe farklı olan hidatik kistteki skolekslere "protoskoleks" adını vermiştir (17).

Türkiye'de ekinokoklara bağlı hastalığın öyküsü, hayvanlarda ve insanda hidatik kistleri ilk tanımlayanların Anadolu doktorları olduğunu yayınlamış olan Prof. Dr. Unat tarafından derlenmiştir (19).

Kist hidatik olarak tanımlanan, ekinokoklara bağlı hastalık hakkında ilk kitap Dr. Abdullah Bey tarafından yazılmış ve ölümünden sonra 1876'da Miralay Raşit Bey tarafından yayınlanmıştır (19).

İlk modern Tıbbi Parazitoloji kitabının yazarı ve Türkiye'de ilk Tıbbi Parazitoloji Kürsüsünün kurucusu Prof. Dr. İsmail Hakkı Çelebi (1873-1939) 1898'de tıbbi zooloji dersleri vermeye başlamıştır. İstanbul'daki sokak köpeklerinde *E. granulosus* varlığı, ilk kez onun tarafından 1928'de yayınlanmış; o yayında 100 sokak köpeğinden üçünde parazitin erişkin formu olduğu gösterilmiştir (19).

Türkiye Cumhuriyeti döneminde, ilk kez Kamile Aygün'ün 1939'da ilk kist hidatik olgusunu bildirmesi ile hastalık önem kazanmaya başlamış, ardından Muhiddin Ülker ve arkadaşları tarafından Türk Hidatidoloji Cemiyeti kurulmuş (1957-1978) ve 1962-1978 yılları arasında tanımlanan olguların bildirildiği Türk Hidatidoloji Dergisi yayınlanmaya başlamıştır (20).

## 2.2. Sınıflandırma

*Echinococcus* cinsine bağlı bugün için kabul edilen 4 tür tanımlanmıştır. Bunlar; *E. granulosus*, *E. multilocularis*, *E. vogeli* ve *E. oligarthrus*'tur.

*Echinococcus* cinsinin sınıflandırılması (21):

Kingdom : Metazoa

Phylum : Plathelminthes

Class : Cestoda

Sub class : Eucestoda

Order : Cyclophyllidea

Family : Taeniidae

Genus : *Echinococcus*

Species : *Echinococcus granulosus*

*E. multilocularis*

*E. oligarthrus*

*E. vogeli*

İnsanda kist hidatiğin etkeni *E. granulosus*'tur. Geçtiğimiz 40 yıl boyunca *E. granulosus* türü içinde önemli fenotipik ve genotipik çeşitlilik gözlenmiş ve G1'den G10'a kadar en sık karşılaşılan bazı suşlar tanımlanmıştır (Tablo 1.1). (22, 23). Tanımlanan tüm suşların (aslan suşu hariç) ortak özelliği köpeklerin ve diğer kanidelerin son konak olmasıdır. Ancak; bu suşlar ara konak dağılımı, coğrafik yayılım, erişkin ve metasestod morfolojisi, son konaklarda olgunlaşma süresi, metasestodların organ yerleşimi ve protoskoleks üretimi gibi konularda farklılıklar göstermektedir (24).

**G1 suşu:** Dünyada kist hidatik olgularının çoğunluğunda *E. granulosus*'un koyun suşu (G1) tarafından oluştuğu tanımlanmıştır. Bu tür bütün kıtalarda yaygın olup en yüksek enfeksiyon oranları koyun çiftliğinin

fazla olduğu yerlerde görölmektedir (25, 23). Ülkemizde yağın görölen suşlar G1 koyun suşu ve G7 domuz suşu olarak tanımlanmıştır (26).

**G2 suşu:** Koyunlar arasında enfektif olduğu ve insanları da enfekte ettiği bilinmektedir, ancak genetik farklılıklar ve biyolojik olarak G1 suşundan farklı bir yaşam döngüsü ile ondan ayrılmaktadır. Bu suş Avustralya ve Tazmanya'da tanımlanmıştır (27).

**G3 suşu:** Güney Asya'da Mandalar arasında bulunan bir suş olarak bildirilmiştir (28).

**G4 suşu:** Eskiden *Echinococcus equinus* olarak bilinen ve ara konak olarak sadece atlarda görölmüş suş olup, henüz insanda tanımlanmamıştır (29,30). Bu suşun İspanya, İtalya, Lübnan ve Suriye'nin Akdeniz kıyısına yakın bölgelerinde ve Güney Afrika'da yaygın olduğu bildirilmektedir.

**G5 suşu:** Avrupa, Asya, Afrika ve Güney Amerika'daki sığırlarda tanımlanan suş olup, bugüne kadar sadece bir insan olgusu bildirilmiştir (31). İnsan için koyun suşundan daha az riskli görölmektedir.

**G6 suşu:** Genel olarak deve ve keçileri etkilediği bilinmektedir. Hayvan enfeksiyonu Orta Doğu, Afrika, Güney Asya ve Güney Amerika'da yaygındır (9). Nepal, İran, Moritanya, Kenya ve Arjantin'de insan enfeksiyonu vakaları bildirilmiştir (23,32). G6 ve G10 suşları birbirine oldukça yakın suşlardır (23).

**G7 suşu:** Avrupa, Asya ve Güney Amerika'daki evcil domuzları etkilemekle birlikte, hayvan rezervuarı tam olarak bilinmeyen G9 suşunun G7 ile yakından ilişkili bir varyant olduğu düşünölmektedir (33).

**G8 suşu:** daha yaygın olarak Avrupa, Asya ve Kuzey Amerika'nın kuzey bölgelerindeki kurtlar ve vahşi geyikler arasında bulaştığı bilinmektedir. Birkaç insan enfeksiyon vakası, diğer *E. granulosus* formlarının neden olduğu KH'ten daha az şiddetli olduğunu göstermiştir. Bununla birlikte bu genetik varyantın insanlar arasındaki iletimi düşük gibi görünmektedir ve patojenitesini daha iyi değerlendirmek için daha fazla epidemiyolojik veriye ihtiyaç vardır.

Son olarak az sayıda tanımlanan zayıf karakterize edilen bazı yeni suşların da birkaç ülkede bildirildiği raporlanmıştır. Örneğin, yabani aslan suşu Afrika'da dökümente edilmiştir ancak insan enfeksiyonu bildirilmemiştir (34).

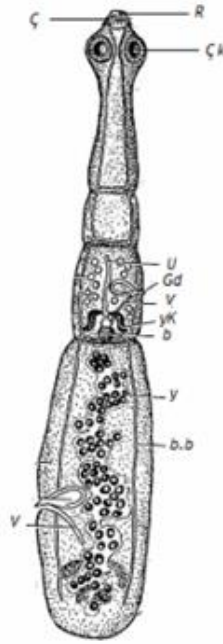
Tablo 2.1. *E. granulosus*'a ait tanımlanan suşlar, görüldüğü konaklar ve coğrafik dağılımı (4).

Suş	Ara konaklar	Son konaklar	İnsan için infektivite	Coğrafik dağılım
G1: Koyun suşu	Koyun, sığır, domuz, deve, keçi, makropodlar	Köpek, tilki, dingo, çakal, sırtlan	Var	Avrupa, Ortadoğu, Afrika, Hindistan, Nepal, Tazmanya Rusya, Avustralya, Çin, Yeni Zelanda, ABD, Güney Amerika, İran
G2: Tazmanya koyun suşu	Koyun, sığır?	Köpek, tilki	Var	Tazmanya, Arjantin
G3: Bufalo suşu	Bufalo, sığır?	Köpek, tilki?	?	Asya
G4: At suşu	At, diğer equideler	Köpek	Hayır/?	Avrupa, Ortadoğu, Güney Afrika
G5: Sığır suşu	Sığır, bufalo, koyun, keçi	Köpek	Var	Avrupa, Güney Afrika, Hindistan, Nepal, Sri Lanka, Rusya, Güney Amerika
G6: Deve suşu	Deve, keçi, sığır	Köpek	Var	Ortadoğu, İran, Afrika, Çin, Nepal, Arjantin
G7: Domuz suşu	Domuz	Köpek	Var	Polonya, Slovakya, Ukrayna, Rusya, Arjantin
G8: Geyik suşu	Geyikgiller	Kurt, köpek	Var	Kuzey Amerika, Avrasya
G9: Aslan suşu	Zebra, Afrika domuzu, bufalo, antilop, zürafa su aygırı	Aslan	?	Afrika
G10: Finlandiya geyik suşu	Geyikgiller	?	?	Finlandiya

### 2.3. Morfoloji

**Erişkin:** *E. granulosus* vücudu baş (skoleks), boyun ve gövde (strobila) olmak üzere üç kısımdan oluşur. Erişkin *E. granulosus*'un boyu genellikle 2-9 mm olup, eni ise 0,5 mm kadardır. Çapı 0,26-0,36 mm arasında değişen skolekste (baş) iki sıra halinde dizilmiş 34-38 sayıda çengel bulunduran rostellum ve çapları 0,10-0,13 mm arasında değişen dört adet çekmeni vardır. Rostellumda yer alan ön sıradaki büyük çengellerin uzunluğu 25-49 µm, arka sıradaki küçük çengellerin uzunluğu 17-31 µm'dir. Parazitin boyun bölgesi çok kısadır. Strobila (gövde) genellikle 3 halkadan oluşmakla birlikte halka sayısı 2-7 arasında değişebilmektedir (4, 35). Hermafrodit bir helmint olan *E. granulosus*'un son halkası gebe halka, ondan bir önce görülen halka da olgun halkadır. Olgun halkada gelişmiş genital organlar ve vitellüs kesesi bulunur. Gebe halka parazitin son halkası olup parazitin toplam uzunluğunun yarısı kadar veya daha büyüktür. Kısa yan çıkıntıları olan boru şeklindeki uterus bu halkanın içinde boylu boyunca uzanır ve yaklaşık 200-800 kadar yumurta içerir (4, 35).





*Echinococcus granulosus*. R; Rostellum. Ç;Çengel. Çk; Çekmen.u; uterus. Gd; genital delik. v;vagina. yk;yumurtalık.b;boşaltma kanalı.y;yumurta.bb;boşaltım borusu

Şekil 2.1. *E. granulosus* erişkin ve yumurtalarının şematik görünümü (6).

**2.3.1. Yumurta:** *Echinococcus* yumurtaları yuvarlak veya ovaldir. *Taenia* yumurtalarına benzer ve ışık mikroskopunda türlerin birbirinden ayrımı yapılamaz (4). *E. granulosus* yumurtaları kapaksızdır, içlerinde tam gelişmiş altı çengelli bir embriyo (onkosfer) taşımaktadır. Onkosferi çevreleyen çok sayıdaki zardan biri olan embriyofor, embriyoyu dış koşullardan koruyan en önemli tabakadır ve yumurtaya ışınsal bir görünüm vermektedir. Embriyofor keratin benzeri bir proteinden oluşmuştur ve geçirgen değildir (4). Yumurta; suda 1 hafta, buzda 4 ay, gölge yerlerde 3 hafta canlı kalabilir. Kuruma ve ısınmayla ölebilir, ama kimyasal maddelere oldukça dirençlidir. *Echinococcus* yumurtalarını %1,11 benzamidin hidroklorit 36°C'de 2 saatte, %5-10 gluteraldehit de oda sıcaklığında 1 saatte ölür (6).

**2.3.2. Metacestod:** Metacestod *Echinococcus*'un larval formudur ve türlere göre farklılık göstermektedir (35). *E. granulosus*'un metacestodu içi sıvı dolu küre biçiminde ve unilokilerdir. Diğer ekinokok türleri içinde en basit yapıya sahip olan türdür. Kistlerin içi, protoskoleksleri veya nadiren kız keseleri içeren, oldukça berrak bir sıvı ile doludur. Kistin içinde bir germinal tabaka,

onun dışında bir laminar tabaka, bunun da dışında konağa ait fibröz (adventisiyal) tabaka vardır (6).

**a. Germinal tabaka;** Yapısal olarak erişkin parazitin tegümenti ile aynı özellikleri gösterir. Perinükleer tabakadaki farklılaşmamış hücreler çoğalarak kist içine doğru uzayan kapsülleri oluşturur. Bu kapsüller zamanla büyüyüp ortalarında bir boşluk gelişir. Bir sapla kiste bağlı olarak büyürler. Bu boşluğun içinde de tekrar kapsüller oluşur ve çok sayıda protoskoleks gelişir (6).

**b. Laminar tabaka;** Tüm *Echinococcus* türlerinde laminar tabakanın PAS boyası ile pozitif boyanması tanıda önemlidir. Laminar tabaka kistin etrafını sıkıca sarıp bir iç basınç oluşmasına da katkı sağlar. Ayrıca immünolojik bir engel oluşturup kisti konağın immünolojik yanıtından korur (35).

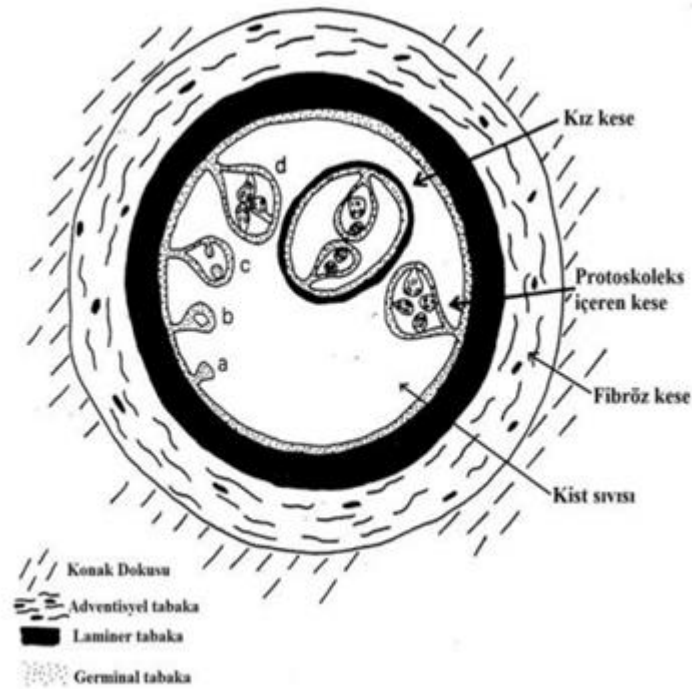
**c. Adventisial tabaka;** (Konağın fibröz kapsülü); *E. granulosus*'un gelişmiş canlı kistlerini sarar (36). Beyaz renklidir. Bazı kistlerde 1 mm kalınlığına ulaşabilir. Yaprakçıklar halindedir ve karışık mukopolisakkaritten oluşmuştur. Koruyucu bir örtüdür, fakat besinlerin geçişini, artıkların dışarı atılmasını engellemez (6).

**d. Protoskoleksler;** Çimlenme kapsüllerinin içinden sıklıkla 10-30 kadar sayıda skoleks doğar. Erişkin şekillerin skolekslerinden ayırmak için bunlara protoskoleks denir (6). Çimlenme kapsüllerinin çatlaması ile birlikte protoskoleksler kist sıvısı içerisinde serbest hale gelir (36). Kist içinde protoskolekslerin çekmen, rostellum, ve çengellerin bulunduğu ön kısmı invagine olur ve uygun ortamda evaginasyona kadar dış etkilerden korunur (35). Protoskoleksin rostellumda 32- 40 tane çengel ve 4 vantuz bulunur. Genellikle bu kısım kendi içinde kılıflanmış olduğundan çengeller protoskolekslerin ortasındadır (6). Bir kist içinde 2 milyondan fazla protoskoleks olabilir. Kist içinden alınan hidatik kist sıvısı kendi haline bırakılırsa içindeki serbest protoskoleksler dibe çöker. Bu çöküntüye hidatik kum adı verilir. İçinde protoskoleks olan kistlere fertil kist, içinde üreme

kapsülleri, protoskoleks ve kız keseler görülmeyen kistlere steril kist denir (6,35).

**e. Yavru keseler;** bu keseler kütikülle örtülü keselerdir ve ana kese yapısındadırlar. İç ve dış olarak ikiye ayrılırlar (6).

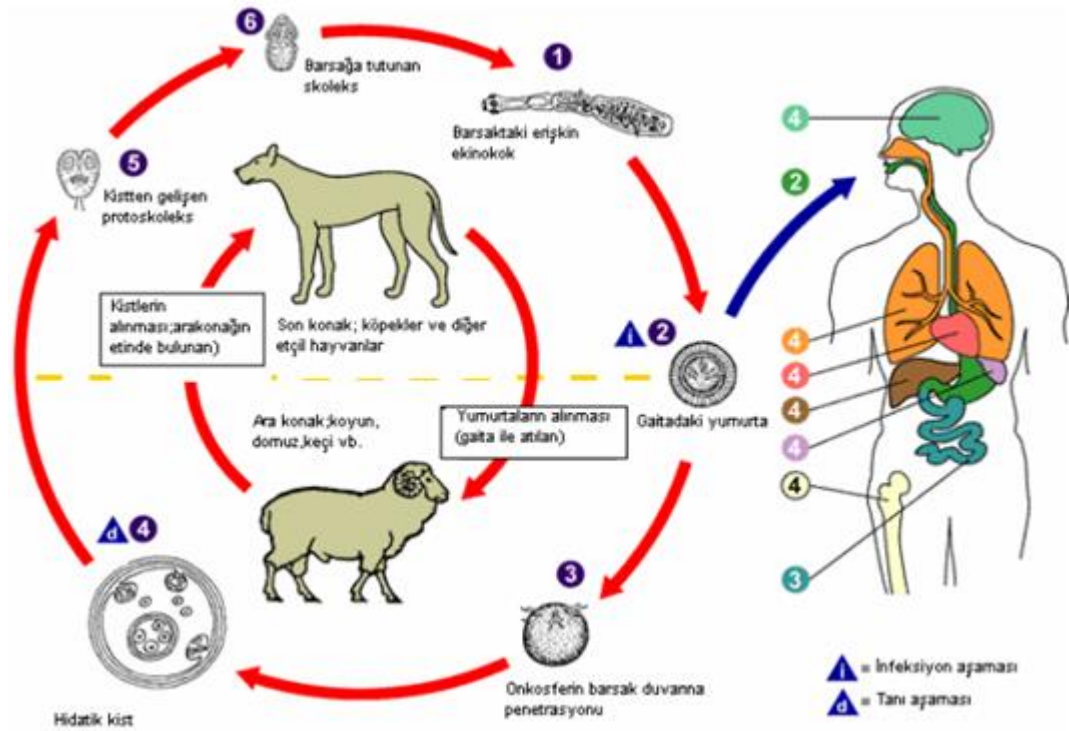
**f. Hidatik sıvı;** renksizdir ve kaya suyu gibi saydamdır. pH sı 7,2-7,4 arasındadır. Yoğunluğu 1007-1015 aralığındadır. Hidatik sıvı sterildir ve ısıyla pıhtılaşmaz. Antijenik özelliğe sahiptir (6). Metasestod yapısı Şekil-2.2' de gösterilmiştir.



Şekil 2.2. *E. granulosus* metasestod formu (37).

## 2.4. Yaşam Döngüsü

*E. granulosus*'un son konağı köpek, tilki, kurt gibi et yiyen hayvanlar, ara konağı ise sığır başta olmak üzere koyun, keçi, domuz, deve, nadiren yabani otçullar ve insandır (6).



Şekil 2.3. *E. granulosus* yaşam döngüsü (38).

Parazitin erişkin şekli son konağın ince bağırsağında yaşar. Son konak oldukça sağlıklı görünür, fakat her dışkılama ile parazit yumurtalarını etrafa saçar. En sık bulaşma yolu enfeksiyonu olan köpeğe temasla olur. Ellerle köpeğin tüyelerine dokunarak bulaş olur; ayrıca köpeğin burnuna temas ile de yumurtalar alınabilir. Dışkı ile dışarı atılan enfektif yumurtalar kuşlar, artropodlar, solucanlar, rüzgar ve yağmur yoluyla yayılır. Bu yumurtalar aylarca yaşamlarını sürdürebilir. Arakonaklara bu yumurtalar çiğ tüketilen

veya iyi yıkanmamış meyve ve sebzeler, kontamine içme suları ile bulaşır (6, 38, 39 ).

Alınan yumurta mide ve ince bağırsaklardaki enzimlerin etkisi ile açılarak embriyon serbest hale gelir. Safra, incebağırsak duvarına tutunan onkosferin etkinleşmesine yardım eder. Daha sonra çengellerin hareketi ile penetrasyon gerçekleşir. Bir venül veya lenf yoluna girişten sonra onkosferler karaciğere taşınır. Bir kısmı burada kalır. Geriye kalanlar akciğerlere, burada da tutunamayanlar diğer organlara ulaşır (40)

Onkosfer son yerine ulaştığında metacestod evresine geçer. Olgunlaşma süresi değişkenlik göstermekle birlikte 1.ayın sonunda parazit 0.5 mm, 2.ayda 1mm, 3.ayda 1,5- 2mm, 5.ayda 5mm olur. Bu sırada vezikülde protoskoleksler gelişir. Metacestod büyümeye devam ederek bir insan kafası büyüklüğüne erişebilir (40, 6).

Kist hidatikli olan karaciğerin imha edilmeden atılması ile protoskoleksler son konak tarafından alınır. Ağız yolu ile kistli organı alan kesin konaklar, çiğneyerek kisti parçalarlar. Kist içindeki protoskoleksler açığa çıkar. Midedeki pepsinin etkisi ile kapsül ve diğer kistik dokuların sindirilmesi ile protoskoleksler ankiste olur. Ağız yolu ile alınmadan önce protoskoleksin apikal bölgesi (çekmenler, rostellum ve çengeller) mukopolisakkarit kaplı bir tabaka içine invagine haldedir. Böylece protoskoleks evagine oluncaya kadar dış koşullardan korunmuş olur. Protoskoleksler çevre şartlarına çok duyarlıdır. Isı ve ozmotik basınçtaki değişikliklerle evaginasyon gerçekleşmektedir. Protoskoleksler 10-20 °C' de birkaç günde evagine olurken, 10°C' nin altında evagine olmaz. Evaginasyondan sonra protoskoleksler çok aktiftir. Gelişmekte olan genç parazitler çekmenleri aracılığıyla dokulara tutunur. Tutunamayan parazitler bağırsaklardan atılır. Parazit olgunlaştığında ise ince bağırsağın belli bir bölgesine yerleşme eğilimindedir. *E. granulosus* ince barsağın 1/4 ön kısmına yerleşirken, *E. multilocularis* 1/4 arka kısmına yerleşir. Erişkin parazitin gelişmesi germinal ve somatik değişimi içerir ve şu şekilde ilerler; Proglottitlerin oluşması, olgunlaşma, büyüme ve segmentasyon. Erişkin ekinokok hermafrodittir ve kendi kendini dölleme yeteneğine sahiptir (40, 6,

39). Son konakta erişkin hale geçen parazit dışkılama ve yumurtaların atılması ile döngüyü tamamlar (38).

## 2.5. Epidemiyoloji

Kist hidatik insana son konağın, dışkısı ile etrafa saçtığı embriyonlu yumurtalarla bulaşır. Parazit yumurtaları kuruluğa ve yüksek ısıya duyarlı, kimyasal dezenfektanlara ve soğuğa karşı dirençlidir. Suda bir hafta, oda sıcaklığında bir yıl kadar canlılığını koruyabilir. Bu nedenle pişirilmeden yenen sebzeler, meyveler ve diğer besinlerle ayrıca içme suları ile bulaş olabilir. Yumurtaların solunması ile akciğer hidatidozu meydana gelebilir. Ayrıca plasenta yolu ile de bulaş da mümkündür. Nadir bir bulaş şekli de köpeğin ısırdığı yerde kist hidatiğin gelişmesidir (6).

Hastalık sıklıkla 20-40 yaşları arasında görülmekle birlikte, her yaş ve cinste görülebilmektedir. Parazit sıklıkla çocukluk çağında alınır. Sosyo-ekonomik düzeyi düşük toplumlarda hastalığın görülme oranı daha yüksektir. Kist hidatik çobanlar, avcılar, çiftçiler, köpek sahipleri, mezbaha çalışanları ve veteriner hekimlerde daha sık görülmektedir (6).

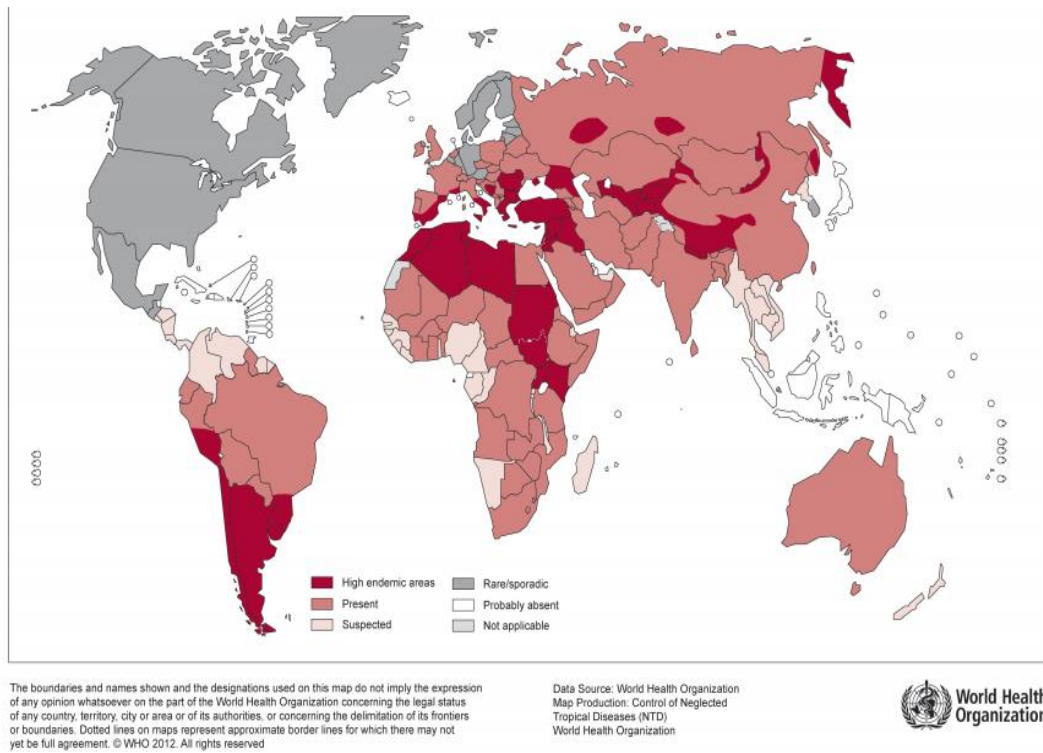
KH hastalığında cinsler arasında önemli bir farklılık yoktur, hastalık hem erkek hem de kadında görülebilmektedir. Bununla birlikte karaciğer kist hidatikleri kadınlarda, akciğer kist hidatikleri de erkeklerde daha sık olarak görülmektedir (41).

Parazit prevalansının en yüksek olduğu bölgeler Avrasya, Afrika, Avustralya ve Güney Amerika'nın bazı bölgeleridir. Enfeksiyonun endemik olarak görüldüğü bölgelerin yanında sporadik olarak da saptanabildiği bildirilmiştir. Grönland ve İzlanda'da ise parazite hiç rastlanmadığı bildirilmiştir (4).

Avrupa'da *E. granulosus*'un coğrafik dağılımı oldukça farklılık göstermektedir. Örneğin bazı kuzey ve orta Avrupa ülkelerinde hastalığın prevalansı oldukça düşükken, Avrupa'nın güney, güneydoğu ve doğu bölgelerinde ise orta veya yüksek prevalans görülmektedir. Avrupa'nın Akdeniz'e kıyısı olan ülkelerinde *E. granulosus* döngüsünün daha çok köpek-

koyun arasında olduğu ve buralarda enfeksiyonun köpek ve koyunlarda oldukça yüksek olduğu bildirilmiştir (42).

KH prevalansı kesin konak olarak köpeklerin, ara konak olarak da koyun, deve, keçi, sığır ve eşeklerin rol oynadığı Orta-Doğu ülkelerinde oldukça yaygın olarak görülmektedir. Kuzey Afrika'da prevalansın Fas, Cezayir, Tunus ve Libya kırsalında en yüksek oranda olduğu, Mısır'da ise bu oranın belirgin olarak daha düşük olduğu görülmüştür. Sudan, Etiyopya, Kenya ve Uganda'nın bir kısmının da dahil olduğu Doğu Afrika, yüksek oranda endemik bir bölgedir. Kist hidatiğin insanlardaki dağılımı DSÖ'nün 2011 verilerine göre harita üzerinde Şekil 2.4' te verilmiştir (42).



Şekil 2.4. Kist hidatiğin dünya üzerindeki dağılımı.

Kuzey Amerika'da kist hidatiğe çok az rastlanmaktadır ve olguların çoğunu diğer ülkelerden göç eden insanlar oluşturmaktadır. Önceleri İtalyan ve Yunan asıllı göçmenler çoğunlukta iken son yıllarda Orta Doğu ve Güney Amerika ülkelerinden gelenlerde artış olduğu görülmüştür. Hastaların mesleki

dağılımına bakıldığında ise epidemiyolojik ve sosyo-ekonomik şartlara bağlı olarak ülkeden ülkeye farklılıklar görülmektedir (43).

*E. multilocularis*, tilki leşleriyle direkt temasla veya enfekte dışkıların bulaştığı meyvelerin tüketilmesiyle insanlara bulaşmaktadır. Alveolar ekinokok etkeni olan *E. multilocularis* Kuzey Yarım Kürede, ılıman ve soğuk iklimli bölgelerde görülmektedir (44).

Polikistik ekinokokoz etkeni olan *E. vogeli* sporadik olarak insanlarda görülmektedir. *E. oligarthrus*'un kesin konakları insanlara bulaşta direkt rol oynamazlar. Enfekte arakonakları yiyen av köpekleri hastalığı insanlara bulaştırmaktadır (44).

KH; yaygınlığı, tedavisinin güçlüğü ve ölümlü sonuçlanabilmesi nedeniyle Türkiye'nin en önemli ve en çok göz ardı edilen halk sağlığı sorunlarından biridir (13).

Kist hidatik ülkemizde endemik olan bir zoonozdur. Mezbaha sayısının yetersiz olması, çok sayıda sahipsiz köpek olması, bilgisiz koyun ve sığır yetiştirilmesi, enfekte kasaplık hayvanların organlarının köpeklere yemesi için verilmesi hastalığın yayılımını kolaylaştıran nedenlerdir. Ülkemizde kist hidatiğin endemik olduğu bölgeler Güneydoğu Anadolu, İç Anadolu ve özellikle Doğu Anadolu Bölgesi'dir (45, 46). *E. granulosus* ile oluşan unilokiler kist hidatik hastalığı alveolar kist hidatiğe göre ülkemizde daha sık görülmektedir (47).

Önceki yılların bildirimleri değerlendirildiğinde; 1955-1959 yılları arasında 1.853 KH olgusu, 1960-1964 yılları arasında ise 2.451 KH olgusu, 1965-1968 yılları arasında 2.886 KH olgusu bildirilmiştir. 1984-1986 yılları arasında operasyonla doğrulanmış KH'li hasta sayısı 5.964 olup, 1987-1994 yılları arasında 21.303 hasta tedavi için opere edilmiştir ki bu da yılda 2.663 KH'li hasta olduğunu göstermiştir. Sağlık Bakanlığı kayıtlarına göre 1990-2005 yılları arasında 52.124 hasta tedavi için ameliyat edilmiştir ki bu da yılda 3.257 KH'li hasta olduğunu göstermektedir. Tahmini opere olgu sayısı 100.000'de 0,87-6,6'dır. Ancak bunlar yalnızca operasyonla doğrulanmış olgular



olduğundan gerçek hasta sayısının ne olduğu belli değildir. Yine bazı araştırmacılara göre yurdumuzda KH'in görülme oranı 0,8-2,0/100.000 ya da %0,3-%0,087 gibi değişen değerlerdedir. Bunun oldukça fazla olan yöresel farklılıklardan kaynaklandığı düşünülebilir (43, 48).

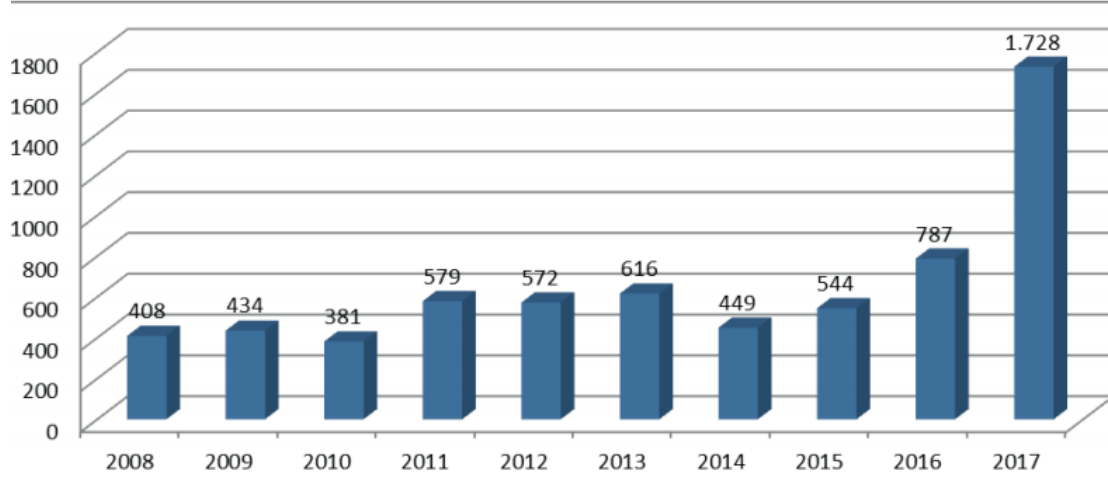
KH, başta hayvancılığın yaygın ve kontrolsüz sokak köpeği popülasyonunun yoğun olduğu bölgeler olmak üzere tüm ülkede görülmeye devam etmektedir. Ülkemizde, 2007-2017 yılları arasında görülen insan KH olgularının yıllara göre dağılımı Tablo 2.2' de görülmektedir (13).

Ülkemizde kist hidatiğin epidemiyolojisi üzerine saha çalışmaları sınırlıdır. 1999 yılında ilk kez yapılan seroepidemiolojik araştırmada, İzmir ve civarında yaşayan 2055 kişide %3,45 oranında seropozitiflik ve 291/100.000 oranında prevalans saptanmıştır (49). İzmir ve civarında, yapılan diğer çalışmalarda 1997-1998 yılları arasında 591, 1997-2001 yılları arasında 840 (50), 2001-2005 yılları arasında ise 1.274 (51) KH'li olgu tespit edilmiştir. Manisa ilinde yapılan çalışmalarda (52-55) KH yaygınlığı %0,15-0,5 arasında rapor edilmiştir. Elazığ ve Kars'ta yapılan çalışmalarda (56, 57) kist hidatiğin sırasıyla %0,24 ve %0,15 oranında yaygın olduğu tespit edilmiştir.

Tüm bu araştırmaların sonuçları göz önüne alındığında Türkiye'de yaklaşık her 150-200 kişiden birinin (%0,5- 0,6) KH ile enfekte olabileceği düşünülebilir. Diğer yandan HERACLES Projesi kapsamında Türkiye'nin 6 ilinde (Ankara, Aksaray, Balıkesir, Bitlis, Edirne, Şanlıurfa) tarama yapılan toplam 8.618 kişinin 53'ü (%0,6; 1/163) KH ile enfekte bulunmuştur (57). Bu da Türkiye'de kist hidatiğin en önemli sağlık sorunlarından biri olduğunun bir göstergesidir (13).

Tablo 2.2. Türkiye’de insan KH vaka sayılarının morbidite/mortalite hızlarının yıllara göre dağılımı, 2008-2017 (13).

Yıllar	Nüfus	Vaka Sayısı	Morbidite Hızı (100.000)	Ölüm Sayısı	Mortalite Hızı (1.000.000)
2008	71.517.100	408	0,57	1	0,01
2009	72.561.312	434	0,60	0	0,00
2010	73.722.988	381	0,52	0	0,00
2011	74.724.269	579	0,77	0	0,00
2012	75.627.384	572	0,76	0	0,00
2013	76.667.864	616	0,80	0	0,00
2014	77.695.904	449	0,58	0	0,00
2015	78.741.053	544	0,69	0	0,00
2016	79.814.871	787	0,99	0	0,00
2017	80.810.525	1.728	2,14	1	0,01



Şekil 2.5. KH vaka sayısı, Türkiye, 2008-2017 (13).



Şekil 2.6. KH insan vakalarının Türkiye'deki dağılımı (13).

## 2.6. Patogenez ve İmmünite

*E. granulosus*'un embriyonlu yumurtaları oral olarak alındığında pankreatik sıvıların etkisi ile parçalanır. Serbest kalan onkosferler intestinal mukozayı geçer, mezenterik dolaşıma katılıp portal ven yoluyla karaciğere gider. Karaciğerin küçük sinüzoidleri veya kapillerinde tutunur. Onkosfer karaciğerde tutunamazsa suprahapatik venler ve vena cava inferior yoluyla kalbe doğru karaciğer dolaşımını geçer ve pulmoner arter yoluyla pulmoner dolaşıma katılır. Akciğerlerde embriyonlar pulmoner kapillerde tutunur veya kalp yolundan sistemik arteriyal dolaşıma katılarak diğer organlara katılabilir (58).

Akciğerin enfekte olmasının diğer bir yolu ise periduedonal ve perigastrik lenfatik kanalların torakomediastinal lenfatiklerle ve torasik ductus ile bağlantılı olmasıdır. Bu durum karaciğer kisti olmadan akciğer kisti oluşumunu açıklar (59).

Kistlerin başlıca yerleşme yeri karaciğerdir. Akciğerler, abdominal kavite, kas, subkütan dokular, böbrek, dalak ve kemiklerde de tutulum gösterebilir. Kistlerin daha az gözlendiği yerler ise plevra, kalp, beyin, medulla spinalis, orbita ve göz, tükrük bezleri, tiroid, pankreas ve diğer bölgelerdir (58).

Parazitin ilk tutunduğu yerde inflamatuvar cevap (mononükleler hücre infiltrasyonu, eozinofilik infiltrasyon) kısa sürede gelişir. Embriyonun etrafında endotel hücresi, eozinofil ve dev hücreleri içeren fibröz doku meydana gelir. *E.*

*granulosus* genellikle etrafı düzgün, yuvarlak, tek kiste neden olurken, *E. multilocularis* ve *E.vogeli* multipl ve düzensiz yayılım gösteren kistler oluşturur (60).

Embriyon yılda yaklaşık 1 cm kadar büyüyerek 5-10 yıl içinde 10 cm büyüklüğüne ulaşabilir. Büyüyen kist çevre dokulara basıdan dolayı atrofiye neden olur. Kan damarları ve safra yolları basınç altında kalarak sıkışır. Kan ve safra akışı mekanik olarak engellenir. Safra akışının durması üzerine reaktif hepatit ve sekonder enfeksiyon gelişebilir. Kolanjit oluşabilir ve bazı olgularda siroza kadar varan ağır patolojik durumlar meydana gelebilir. Onkosferin yerleşmesi ile oluşan kistler insanda genellikle bir tanedir ve primer kist olarak adlandırılır. Primer kistin spontan veya bir operasyon sırasında yırtılması, hidatik sıvı içinde olan protoskolekslerin çevre dokulara yayılması ile sekonder kistler oluşur (58).

Ekinokok Antijenlerine Verilen İmmün Yanıt; kist hidatiğe karşı humoral ve hücreli immün yanıt verilebilmekle beraber parazitin immünolojik kontrolünde esas rolü T lenfositler oynar. T lenfositler, makrofaj ve nötrofilleri metasestodlara saldırmaları için programlar. T lenfositleri bu fonksiyonu dışında ekinokok metasestodlarına doğrudan toksik etki de gösterebilir. Vücudunda üreme gösteren metasestod taşıyan olgularda CD8(+) T lenfositlerin sayısının arttığı saptanmıştır (62).

Ayrıca parazit, konakta poliklonal B hücre aktivasyonuna yol açarak değişik sınıflarda (IgG, IgM, IgE, IgA) antikorların oluşmasına neden olmaktadır. Bu antikor yanıtlarından IgG yanıtı, IgM ve IgA yanıtına göre daha sık gelişmektedir. Akciğer kist hidatikli hastalarda cerrahi rezeksiyon sonrası ekinokoka karşı gelişen IgM düzeyleri 4-6 ay içinde, karaciğer kist hidatiklilerde ise 12 ay içinde normale dönerken IgG düzeyleri serumda daha uzun süre yüksek kalmaktadır. *E. granulosus* antijenlerine karşı verilen IgG antikor yanıtı özellikle IgG1, IgG4 aracılıdır. IgG1 ve IgE paraziter immün yanıtta önemli rol oynayan antikorlardır (63).

Hem IgG1 hem IgE'nin sentezinin IL-4 tarafından tetiklendiği düşünüldüğünde (64), parazitin kontrolünde T helper 2 alt tipinde immun yanıtın rol aldığı anlaşılabilir.

Kist hidatiğe verilen antikor yanıtı hastadan hastaya değişiklik gösterebilmektedir. Bazı olgularda antikorlar immünkompleks oluşturup dokuda birikerek amiloidozis, membranöz nefropati gibi hastalıklara yol açabilirken, bazı araştırmacılar %10 olgunun seronegatif olduğunu ifade etmektedir (63). Ekinokok antijenlerine verilen immün yanıt, ekinokok suşunun tipine, konağa ve kistin yerleşim yerine göre değişiklik göstermektedir. Karaciğer ve periton kist hidatiği genellikle akciğer, beyin ve göz enfeksiyonlarına göre daha kuvvetli bir immun yanıt oluşturur (65).

İnsan ve koyun kistlerinde sığır ve domuz kistlerine oranla, karaciğer kistlerinde de akciğer kistlerine oranla daha fazla antijen olduğu tespit edilmiştir (65).

Antijen 5 (arc5) ısıya dayanıklı bir lipoproteindir ve 57 kDa ile 67 kDa ağırlığındaki 2 adet komponentten oluşur. *E. granulosus* enfeksiyonunun tespiti için tam bir spesifite gösterir (66).

Diğer bir antijen olan Antijen B 100°C'de 15 dakika ısıtılmaya dayanıklı bir lipoproteindir. Dış kütükülde, çimlenme kapsülünde, protoskolekslerin dış örtüsünde bulunmaktadır (6,67). Antijen B oldukça immünojendir. Moleküler kitlesi 120 kDa'dur ve 8 kDa'luk subünitlerden oluşan polimerlerden yapıldır (66). Hem antijen 5 hem de antijen B germinal membran ve protoskoleksin parankiminde vardır (68).

Kist hidatik olgularında bazen açığa çıkan anti-HLA antikorları konak savunmasının bozulmasına neden olabilir (69). Yine deneysel çalışmalar kiste komşuluğundaki akciğer dokusunun mikobakteriyel enfeksiyona daha duyarlı olduğunu göstermiştir (70). Bir başka çalışmada ise metasestoddan salınan ve komplemanı nötralize eden faktörlerin, anti-ekinokok antikorlarının tek başına parazitin büyümesini veya dokuya infiltre olmasını engelleyememesinin sorumlusu olarak düşünülmüştür (61).

## 2.7. Klinik

İnsanda *E. granulosus* yumurtalarının ağız yoluyla alımından sonra kistler birçok anatomik bölgede yerleşebilir. Kist hidatiğin bu çeşidi primer KH olarak bilinir. Sekonder KH, çoğunlukla abdominal kavitedeki kistin, spontan veya travma nedeniyle rüptüre olması sonucu serbest kalan protoskolekslerin gelişip daha büyük kistlere dönüşmesiyle oluşur. Primer KH'li hastaların yaklaşık %40-80 kadarında tek organ enfektedir ve tek kist bulunur (71).

*E. granulosus*'un neden olduğu kistlerin %50-70'i karaciğerde, %10-30'u akciğerde, %10'u diğer doku ve organlarda yerleşir. Karaciğerdeki kistlerin çoğu sağ lobtadır ve tektir. Akciğerdeki kistlerin %70'i tektir ve daha çok sağ akciğer ve alt loba yerleştiği bilinmektedir. Karaciğer ve akciğerden sonra en sık yerleşim yeri dalaktır. Böbrek yerleşimli hidatik kistler çoğunlukla tektir ve kortekstedir. Kemik kist hidatikleri %0.5-4 oranında görülür. Omurga ve pelvis başta olmak üzere femur, tibia, humerus, kafatası ve kostalarda yerleşir. Beyin yerleşimi %1 oranında görülür. Beynin her bölgesine yerleşim söz konusu olsa da genellikle orta serebral arter komşuluğu olan bölge etkilenir (72,73).

Etkenin vücuda girmesinden sonra uzun yıllar asemptomatik olabilir. *E. granulosus* ve *E. multilocularis* etkiledikleri bölgelere ve yaptıkları basıya bağlı olarak klinik bulgu verirler (göz ve beyin tutulumunda kısa sürede bulgu ortaya çıkabilirken, akciğer ve karaciğer tutulumunda uzun süre sonra klinik bulgular ortaya çıkar). Prodromal belirtiler yoktur. Bazen birden fazla bölgede klinik belirti ve bulgular görülebilir (74).

Klinik tablo; kist sayısı, büyüklüğü, kistin gelişimsel durumu (aktif veya inaktif), bulunduğu organ, organ içindeki yerleşim yeri, çevre doku ve yapılarla uyguladığı bası ve enfekte bireyin savunma mekanizmalarına bağlıdır (75).

Belirti vermeyen bir kistin aniden belirti vermesi genellikle kendiliğinden veya travmatik rüptür sonrasında gerçekleşir. Bası etkileri kistin lokalizasyonuna ve yapısına göre değişir (72).

Karaciğer kist hidatiğinin gelişmesi birkaç yıldan 20-30 yıla kadar uzanmaktadır. Safra kanalları çevresinde yerleşen ve safra kanallarında fissürasyon yapan tipe 'Biliyer tip' adı verilir. Karaciğer kist hidatiklerinin %90'nı bu tiptedir. Parankimde karaciğer dokusunun derinliklerinde yerleşen tipe ise 'Tümöral tip' denir (76). Karaciğer sağ lobunun sol lobundan daha büyük ve portal kan dolaşımının sağ lobda daha fazla olması nedeni ile kist hidatik %80-85 oranında sağ lobda yerleşir (74).

Kistler karaciğer içinde parankimde iken laminar membran parçalanabilir. Bunun sonucunda antijenik sıvı absorbe olur ve IgE yükselmesi ile karakterize akut anafaktik reaksiyon gelişebilir. Bu olay sıklıkla çok şiddetli olmayıp hastalar birkaç saat süren ürtiker ve kaşıntıdan rahatsızlık duyarlar. Serbest kalan skoleksler yeni hidatik kistlerin oluşmasına sebep olur. Bu durumda multiveziküler kistler oluşur. Ayrıca parçalanan laminar membranın küçük parçaları safra yollarına düşerek tıkanma sarılığına neden olabilir (39).

Sağlam laminer membran güçlü bir antibakteriyel bariyerdir. Laminer membranın parçalanınca kistin içine serumun sızmasıyla bakterilerin kolonize olması için iyi bir ortam oluşur. Klinik bulgular piyojenik karaciğer apsesi kliniğine benzer. Kistin enfekte olma oranı %11-27 arasında değişmekte olup en sık etken *E.coli*dir. Karaciğer kubbesinde yerleşim gösteren kist hidatiklerde diyafragma yakınlığı nedeniyle intratorasik komplikasyon gelişebilir. Kist plevral boşluğa açılabilir. Ampiyem sıklıkla gelişir (74,76,77).

Akciğer kist hidatiklerinde doğrudan bası etkisiyle göğüs ağrısı, öksürük, hemoptizi gelişebilir. Enfeksiyon gelişirse ateş ve kilo kaybı görülebilir. Kistin bronşiyal sisteme açılması durumunda kist sıvısı ve membranının ekspektorasyonu görülebilir (72).

Böbrek hidatik kistleri sıklıkla belirti vermezler. Ancak çapları 10 cm'nin üzerine çıktığında bası etkisine bağlı olarak ağrı ve dizüriye neden olabilir. Kistlerin toplayıcı sisteme açılırsa hidatüri görülebilir (72).

Beyindeki kistler nörolojik semptomlara ve ventriküler sisteme bası yaparak hidrosefaliye neden olabilir; genellikle enfeksiyondan kısa süre sonra tanı konur (71).

Kemikteki hidatik kistlerde fibröz adventisyal tabaka oluşmadığı için gerçek bir kistten söz edilemez. Kist, yerleşim yerinin sıkışıklığına bağlı olarak spongioz kemik dokuyu eritir ve dış uzantılar vererek düzensiz olarak büyür. Sekonder enfeksiyon, kemikte travma olmaktan kırılma ya da komşu nöromüsküler yapılara bası nedeniyle bulgu verir (73).

## 2.8. Tanı Yöntemleri

KH çok farklı bulgu ve belirtilere sahip bir kliniğinin olması; her yaşta ve her organda görülebilmesi, selim huylu ya da ağır bir hastalık tablosu oluşturabilmesi; kronik, subakut ya da bazen acil tedavi gerektiren akut bir seyire sahip olması nedeniyle özellikle endemik olmayan bölgelerde akla getirilmesi zor etkenlerden biridir. Günümüzde bu şüphenin doğrulanması, genellikle noninvaziv görüntüleme yöntemlerinin kullanımını ve bunların sonucunu desteklemek için de serolojik yöntemlerin kullanımını gerektirmektedir (13).

Tanı farklı süreçlerle sağlanabilir (13):

- Klinik özelliklere göre şüphe edilmesi ya da tarama sonucu,
- Radyolojik görüntüleme yöntemlerinin kullanılması ve şüpheli kistlerin özelliklerinin ortaya konulması,
- İmmunodiagnostik yöntemlerle spesifik antikorların (ELISA, Western blot testi vb.) gösterilmesi,
- Şüpheli olgularda herhangi bir kontrendikasyon yoksa tanısal ponksiyon yapılması,
- Cerrahi veya ponksiyon ile elde edilen örneklerde protoskolekslerin ya da parazitin gösterilmesi.



### 2.8.1. Klinik Tanı:

KH hastalığına özgü olmayan çok farklı bulgu ve belirtiyeye sahip olması; her yaşta ve her organda görülebilmesi; hafif ya da ağır bir klinik tablo oluşturabilmesi; kronik, subakut ya da acil tedavi gerektiren akut seyre sahip olabilmesi nedeniyle zayıf klinik şüphe uyandırır. Klinik tanıda fizik muayenenin yeri sınırlıdır. Anamnezde hastanın endemik bölgede yaşaması veya buraya ziyarete gitmiş olması, son konaklarla yakın temas KH'ği akla getirmelidir (72).

### 2.8.2. Görüntüleme Yöntemleri:

Klinik tanıda yararlanılan radyolojik bulgular direkt grafi, sintigrafi, ultrasonografi (USG), bilgisayarlı tomografi (BT), manyetik rezonans (MR) gibi görüntüleme yöntemleri ile elde edilir.

**Direkt Grafi;** özellikle akciğer hidatik kistlerinin tanısında kullanılır. Karaciğer yerleşimli hidatik kistler genellikle konvansiyonel radyografilerde kolaylıkla seçilemezler. Lezyon kalsifikasyon içeriyorsa görünür hale gelir (78, 79).

**USG;** günümüzde ilk KH şüphesi ve tanısı genellikle bir USG muayenesi sırasında oluşur. İyonize radyasyon gerektirmemesi; üç boyutlu görüntü sağlaması; kolay ulaşılabilir, uygulanabilir ve ucuz olması gibi avantajlarının yanısıra sonucun kullanıcıya, alete ve hastaya oldukça bağlı olduğu bildirilmektedir (79).

**BT;** herhangi bir organı izleme olanağını sunması, daha küçük kistleri saptayabilmesi, varolan kistlerin boyutlarını ölçebilmesi, kistin lokalizasyonunu tespit edebilmesi ve parazitik kist oluşumlarını, parazitik olmayanlardan daha kolay ayırtedebilmesi özellikleri nedeniyle, USG'ye oranla daha üstündür. Ancak BT'nin maliyetinin yüksek olması, bazı endemik ülkelerde sınırlı kullanımına yol açmaktadır.

**MR;** ameliyat sonrası residüel lezyonların, nökslerin ve ekstrahepatik enfeksiyonların değerlendirilmesinde iyi bir görüntüleme yöntemi iken, bu

olgular dışında kullanımı oldukça az olup, BT veya USG'den daha üstün olmadığı bildirilmektedir (78).

### **2.8.3. Mikrobiyolojik Tanı:**

Laboratuvar tanısı, direkt tanı ve indirekt tanı olmak üzere ikiye ayrılır. Direkt laboratuvar tanısı ameliyat sırasında ya da ponksiyon ile aspire edilmiş kist sıvısının mikroskop altında boyalı ya da boyasız preparasyonlarında protoskoleksler, rostellumlar, çengellerin gösterilmesi esasına dayanır. Ayrıca kist sıvısı moleküler testlerde de kullanılabilir (4). İndirekt laboratuvar tanısı diğer parazitler hastalıklarında olduğu gibi konağın parazite karşı oluşturduğu hücresel ve humoral (sıvısal) immün yanıtın ortaya konması esasına dayanır. Serolojik testler, görüntüleme yöntemlerinin kist hidatiği düşündürdüğü ya da karakteristik olmayan görüntüleme bulgularının olduğu durumlarda serumdaki spesifik antikorların saptanmasında kullanılır. Ayrıca antijen saptayan serolojik testler de mevcuttur. Kistin tümör, apse, basit kist gibi diğer yer kaplayıcı olgularla ayırıcı tanısının yapılabilmesi ve tedavi etkinliğinin sağlıklı bir şekilde değerlendirilebilmesi için klinik tanının mutlaka serolojik tanı yöntemleri ile desteklenmesi gerekir (80,81).

Serolojik testlerin, enfeksiyonlu kişilerin serumundaki spesifik antikorları tespit etme kapasitesinin (sensitivite/duyarlılık) ve kist hidatiği olanları diğer parazitik ve klinik hastalığı olanlardan ayırma kapasitesinin (spesifite/özgüllük); kullanılan antijenin cinsi ve hazırlanma şekli, değişik pozitiflik kriterleri, kistin büyüklüğü, canlılığı ve lokalizasyonu, parazitin suşu gibi birçok sebebe bağlı olarak farklı oldukları bilinmektedir (80).

Kist hidatiğin serolojik tanısında kullanılacak ekinokok antijenlerinin enfeksiyona maruz kalmış at, fare, domuz, koyun, sığır, deve, insan gibi konaklardan toplanması gerekmektedir. Ekinokok antijenleri kist sıvısından, kist membranından veya protoskolekslerden elde edilebilse de serolojik tanıda kullanıma en uygun olanın kist sıvısı olduğu anlaşılmıştır. İnsan ve koyun kistlerinde sığır ve domuz kistlerine oranla, karaciğer kistlerinde de akciğer kistlerine oranla daha fazla antijenik protein olduğu gözlenmiştir. Koyundan

elde edilen antijenler insan ve inek antijenlerine göre daha hassas sonuç vermektedir (82).

Koyun hidatik sıvı antijenleri diğer parazitlerle en az çapraz reaksiyon veren ve *Echinococcus* türüne ait tüm özgün fraksiyonları içeren bir komplekstir (83).

#### ***Direkt mikroskopi:***

Ameliyat sırasında ya da ponksiyon ile aspire edilmiş kist sıvısından, 1000-1500 devirde 5 dakika santrifüj edildikten sonra çökeltiden hazırlanan lam-lamel arası preparat protoskoleksler ve çengeller açısından mikroskopta incelenir. Ayrıca çökeltiden yayma preparat hazırlanarak Ehrlich-Ziehl-Neelsen yöntemiyle boyanıp aside dirençli boyanmış çengeller açısından mikroskopta incelenir. İnceleme materyali kist aspiratının yanısıra, hidatik kistin bulunduğu düşünülen organa göre balgam, safra ya da idrar olabilmektedir (84).

#### ***Deri Testi (Casoni Deri Testi):***

İlk kez 1912'de Casoni tarafından uygulanan bu test antijen olarak kullanılan insan ya da hayvan kaynaklı steril kist sıvısının deri içi reaksiyonuna dayanır. Antijenin yüksek miktarda azot ve protein içermesi ve kan grubu maddelerince zengin olması nedeniyle %30-40'a varan yüksek düzeyde non-spesifik reaksiyonlar meydana geldiğinden ve enjekte edildiği kişinin duyarlı hale gelebilmesine ve KH hastalığı olmamasına rağmen sonraki serolojik testlerde yalancı pozitif sonuç alınmasına neden olduğundan DSÖ tarafından kullanılmaması tavsiye edilmiştir (80,85).

#### ***Kompleman Birleşmesi Testi (Weinberg):***

İlk kez 1906'da Ghedini tarafından uygulanan, 1908'de Weinberg tarafından geliştirilen bu test özgül antijen-antikor birleşmesi sonucu komplemanın aktive olması esasına dayanmaktadır. Bu yöntemde indikatör olarak eritrosit içeren hazır bir antijen-antikor sistemi kullanılır. Hemolitik sistem olarak adlandırılan bu karışım, koyun eritrositleri (%5'lik süspansiyon) ve koyun eritrositlerine karşı tavşanda hazırlanmış antikorları içermektedir.

Hasta serumunda özgül antikor varsa antijenle birleşecek ve bu kompleks komplemanı bağlayacaktır. Özgül birleşme olmadığında ise kompleman serbest kalacaktır (86).

Bu test 96 çukurlu mikropleytlerde gerçekleştirilir. Her bir sıra mikropleyt çukuruna hasta serumunun seri sulandırılmaları eklenir. Serumların üzerine bilinen antijen ve hazır kompleman süspansiyonu standart miktarda eklenir. Daha sonra indikatör olarak hazırlanan hemolitik sistem eklenir. Eğer hasta serumunda özgül antikor varsa, antijenle birleşmiş olan antijen-antikor kompleksi ortamdaki komplemanı bağlamış olacağından hemolitik sistem üzerinde bir etki meydana gelmez ve eritrositler çöker (pozitif sonuç). Buna karşın hasta serumunda özgül antikor yoksa, ortamdaki kompleman serbest halde olduğundan hemolitik sisteme bağlanacak ve eritrositleri parçalayacaktır (negatif sonuç) (87).

Weinberg testi tüm kist hidatik olgularının %62'sinde, akciğer KH olgularının %32-38'inde pozitif çıkmaktadır. Kist hidatik sıvısındaki bazı bileşikler doğrudan kompleman aktivasyonuna yol açtığından yanlış pozitiflik sıklıdır. Testin spesifitesi %77-78 düzeyindedir (88). Günümüzde çok daha sensitif ve spesifik tanı yöntemlerinin bulunmasından dolayı bu test KH tanısında kullanılmamaktadır (89).

#### ***Lateks Aglütinasyon Testi:***

KH tanısında ilk kez 1960 yılında kullanılan testte antijen taşıyıcısı olarak lateks partikülleri kullanılmaktadır. Kist sıvısı ham antijenleri ile duyarlılaştırılmış lateks partiküllerinin hasta serumlarında bulunan antikorlar ile karşılaşması sonucu 10 dakika içinde oluşacak aglütinasyonun görülmesi esasına dayanmaktadır (81, 86). Daha çok sero-epidemiolojik çalışmalar için kullanılan testin sensitivitesi %83, spesifitesi %94 bulunmuştur (89).

#### ***İndirekt hemaglütinasyon (IHA) testi:***

Testte tannik asitle duyarlılaştırılmış eritrositlerin yüzey gerilimlerinin değişmesi sonucu antijen tutma özelliğinden yararlanılmaktadır. Antijenle kaplanmış ve tannik asitle duyarlılaştırılmış eritrositler, kist hidatikli hasta

serumu ile karşılaştınca aglutinasyon gerçekleşmektedir. İlk kez 1957 yılında Garabedian ve arkadaşları tarafından KH tanısında kullanıldığı bilinmektedir (90). Testin sensitivitesi genellikle %80-94 arasında değişmekle birlikte, %54-65 gibi düşük sensitivite değerleri bulan araştırmalar da mevcuttur. Testin spesifitesi ise %92-100 arasında değişmektedir (88).

Testteki yalancı pozitiflikler; kullanılan antijenin cinsine, hazırlanış şekline, veya taeniosis, fascioliosis, schistosomiasis, cysticercosis, karaciğer sirozu, malignensi gibi hastalıklara sahip olan kişilerin adı geçen hastalık antijenleri ile *Echinococcosis*'e karşı oluşan serum antikoru arasındaki çapraz reaksiyona bağlanmıştır (88).

#### ***İndirekt floresan antikor (IFA) testi:***

İlk kez 1964 yılında Azevedo ve Rombert adlı araştırmacılar tarafından kullanılan IFA testi, katı faza bağlanmış antijen ile şüpheli hasta serumlarının inkübe edilmesi ve antijene bağlanan spesifik antikorun floresan verici madde ile işaretlenmiş anti antikor yardımıyla floresan mikroskopta görünür hale getirilmesi esasına dayanır. Antijen olarak bütün protoskoleks antijeni, protoskoleks kesit antijeni ve çimlenme zarı kesit antijeni kullanılmaktadır (91).

#### ***ELISA (Enzyme-linked immunosorbent assay):***

ELISA testinde polistren plaklara antijen emdirilir ve anti-immünoglobulin eklenmiş renksiz enzimin bulunduğu ortama dilüe edilmiş hasta serumu konur. Serumda antikor varsa antijen-antikor-anti-immünoglobulin kompleksi oluşur ve enzim kromojen madde bağlı süstratı ile birleşir. Renk gelişimi gözle veya spektrofotometre ile ölçülür. Test, tüp veya mikrotitrasyon plaklarında uygulanabilir. ELISA hidatidozun tanısında sıklıkla kullanılan bir yöntemdir. Testin duyarlılığı % 64-100 arasında bildirilmektedir. Testte saf olmayan antijenler kullanıldığı gibi Arc5 antijeni (Antijen A) ile Antijen B gibi saflaştırılmış antijenler de kullanılmaktadır.

Alveolar ekinokokkozda *E. multilocularis*'e özgül olduğu bildirilen Emz antijeni ile duyarlılık % 93-100 arasında olduğu bildirilmiştir. Spesifik IgE

antikorlarının tayininde de ELISA kullanılmış olup duyarlılığı % 78 bulunmuştur (92).

***İmmüdiffüzyon (ID) ve İmmüelektroforez (IE) testleri:***

Bu testler antijen ve antikor moleküllerinin jel içinde optimal konsantrasyonda yayılırken karşılaştıkları bölgede presipitasyon oluşturup çizgi şeklinde görünür hale gelmesi esasına dayanmaktadır. Jel içinde değişik moleküler ağırlıktaki serum antikorlarının yayılma hızı farklı olabileceği gibi, antijen molekülleri de farklı yoğunluklarda değişik yayılma hızına sahip olacaklarından; bu yöntemlerde antijen ve antikorun çalışabildikleri uygun yoğunluktaki sulandırma oranını bulabilmek için seri halinde titrasyon çalışmalarının yapılması gerekmektedir (80, 88).

İlk kez Chardi ve Kagan hasta serumuyla karşılaşan kist sıvısı antijenlerinin hep aynı bölgede çok belirgin bir presipitasyon bandı verdiklerini gözlemlemişler, bu banda “Arc 5” ve bunu yapan antijene de “Antijen 5” adını vermişlerdir. Önceleri testin hidatidoza özgün olduğu sanılmış ama daha sonra *Taenia* enfeksiyonlarında da pozitif olabileceği anlaşılmıştır. Bununla beraber testin özgüllüğü % 97'nin üzerindedir. Duyarlılığı ise % 26-51 arasında değişmektedir (88).

***Sodium Dodecyl Sulfate Polyacrylamide Gel Electrophoresis (SDS-PAGE) yöntemi:***

Çok sayıda komponent bulunduran proteinlerin kompleks karışımlarının poliakrilamid jel içinde göç ederek molekül ağırlıklarına göre ayrılmasını sağlayan, oldukça hızlı ve hassas bir yöntemdir. Klasik elektroforetik yöntemler içerisinde modifiye edilmiş çok farklı jel sistemleri olsa da SDS-PAGE en popüler olanlardandır. Poliakrilamid jelin güçlü yapısından dolayı deterjan veya üre gibi denatüre edici ajanların kullanılması ile elektroforez için ideal ortam oluşturması yöntemin popülaritesini arttırmaktadır (93, 94).

### ***Western Blotting (İmmünoblotting) analizi:***

Elektroforezle ayrıştırıldıktan sonra jellerden membranlara transfer edilen proteinleri tanımlamak için kullanılır. Test edilen serum örneğinde spesifik antikor varsa transfer edilmiş ilgili proteine bağlanır, oluşan immüno kompleks deney ortamına eklenen enzim işaretli ikinci antikorla birleşir, son olarak substrat solüsyonu eklenerek tüm immüno kompleks görünür hale getirilir. Membran üzerindeki bant örnekleri, orijinal jel üzerindeki örneklerin tam anlamıyla kopyasıdır (94, 95).

Bu yöntem rutinde KH serolojik tanısını doğrulamada ve alveolar ekinokokkozdan (AE) ayırımında kullanılmaktadır (96).

Antijen 5 ile yapılan WB testinde 38 kDa'luk alt ünitenin kontrol serumları ile pozitiflik verdiği, 12 kDa'luk alt ünitenin ise vermediği saptanmıştır. Ancak 12 kDa'luk alt ünitenin AE ve sistiserkoz'lu hasta serumları ile çapraz reaksiyon verdiği bildirilmiştir (97). Koyun kist sıvısından saflaştırılan antijenlerin kullanıldığı WB yönteminin KH'li hastaların tanısında ve takibinde önemli olduğu, cerrahi öncesi ve sonrası yapılan WB testleri sonucunda 39 ve 42 kDa ağırlığındaki proteinlere spesifik antikorların cerrahi uygulamadan sonraki 1 yıl içinde ortadan kaybolduğu bildirilmiştir (98).

KH'li hasta serumlarına iki farklı serolojik testin uygulanmasının duyarlılığı arttırdığı ve özgüllüğü düşürdüğü saptanmış, WB yönteminin IFA, IHA ve ELISA yöntemleri ile birlikte kullanılmasının duyarlılığı %100'e yükselttiği bildirilmiştir (99). WB testinin karaciğer dışı yerleşimli KH'li hastalara tanı koymada klinik anamnez ve radyolojik bulgularla birlikte oldukça değerli olduğu vurgulanmıştır (100).

### ***Ko-aglütinasyon Testi:***

Serumdaki dolaşım antijenini saptamaya yarayan, lamda yapılan basit bir testtir (101). C-Ag aktif veya yeni geçirilmiş enfeksiyonlarda saptandığından, yeni enfeksiyonların tanısında bu antijenin varlığı anlam taşımaktadır. Bu test ile hem olguların ilk tanısı hem de tedavi sonrası hastaların izlemi gerçekleştirilebilmektedir (102).

*Staphylococcus aureus* bakterisinde bulunan Protein A (SAPA), antikorların Fc kısmına bağlanma özelliğine sahiptir. Bu özellikten yararlanılarak, *S. aureus* bakterisinin kullanıldığı C-Ag yöntemi geliştirilmiştir. Bu yöntemde, antikor molekülleri *S. aureus*'a Fc kısmı ile bağlanır ve serbest kalan Fab bölgeleri ile klinik örnekteki antijenleri yakalamaları sağlanır. Bu testte bir damla serum ile aynı miktardaki hidatik antikorla duyarlılaştırılmış SAPA hücrelerinin %2'lik süspansiyonu 2 dakika karıştırılır. Aglütinasyon varlığında test pozitif olarak değerlendirilir. Craig ve Nelson (20) tarafından yapılan bir çalışmada ELISA'nın sensitivitesi %85 iken, ko-aglütinasyon testindeki %95 olarak saptanmış; testlerin spesifite değeri (%89) aynı bulunmuştur. Sağlıklı bireylerden oluşan kontrol grubunda yalancı pozitiflik gözlenmemiştir (103).

#### ***Kist Hidatik Serolojisinde Çapraz Reaksiyonlar:***

Koyun, keçi, domuz ve insan kökenli hidatik kist sıvılarında molekül ağırlıkları 8-116 kDa arasında değişen en az 15 protein fraksiyonu olduğu, ancak bu fraksiyonlardan 8 kDa ve 116 kDa 'luk fraksiyonlara sadece operasyonla kist hidatik olduğu ispatlanmış olgularda rastlandığı saptanmıştır. Diğer fraksiyonlar ise başka bir parazit enfeksiyonu olduğu bilinen hasta serumlarıyla çapraz reaksiyon vermiştir (104).

Kist hidatik tanısında kullanılan serolojik testler ortak antijenler nedeniyle *Taenia solium*, *Taenia saginata*, *Hymenolepis nana*, *Ascaris lumbricoides*, *Enterobius vermicularis*, *Fasciola hepatica*, *Schistosoma mansoni*, *Toxocara canis*, *Toxoplasma gondii*, *Trichinella spiralis*, *Oncocerca volvulus*, *Plasmodium* enfeksiyonları varlığında yanlış pozitiflik verebilir (105,106, 107). En fazla yanlış pozitiflik oranı *Taenia* türlerinde görülmekte ve bu enfeksiyonların % 3-6 kadarında kist hidatik serolojisi pozitif çıkmaktadır (106).

Serolojik testlerde kullanılan antijenler, evcil hayvanlardaki fertil hidatik kist sıvısından elde edilmektedir. Bununla beraber kist sıvısı sadece parazit kökenli antijenleri değil aynı zamanda konağın serum komponentlerini de



içermektedir (82, 108). Konak kökenli protein ve antikorlar yanlış negatiflik ve pozitifliğin bir başka nedenidir.

P1 antijeni hem kist sıvısında hem de kanserli hastaların serumunda bulunabilen bir antijendir (109). Yapılan bir çalışmada 200 sağlıklı bireyin 1'inde ve 270 kanserli hastanın ise 17 'sinde (% 6.3) kist hidatik serolojisi pozitif çıkmıştır (110). Hodgkin hastalığı, lenfoma, lösemi, multipl myelom, akciğer kanseri ve hepatosellüler karsinom yanlış pozitifliğin bildirildiği kanser tipleridir. Bununla birlikte tüberküloz, siroz ve kollagen doku hastalıkları sırasında da yanlış pozitiflik görülebilmektedir (55).

Günümüzde, SDS-PAGE ve Western Blot yöntemi enfeksiyon ajanlarının protein yapısındaki antijenlerini ortaya çıkararak, indirekt tanı yöntemlerinin değerini düşüren çapraz reaksiyonlar gibi olumsuzlukları ortadan kaldırmaktadır. Bu tekniğin, insanlarda ve hayvanlarda paraziter hastalıkların tanısında son derece hassas ve özgül olduğu bildirilmektedir (111, 112)

#### ***Moleküler yöntemler:***

*Echinococcus* cinsine bağlı türlerin tiplendirilmesinde kullanılan moleküler yöntemlerde hedef direkt olarak parazitin DNA'sına ait gen bölgeleri olduğu için bu yöntemlerin tiplendirme gücü yüksektir. *Echinococcus*'un tanısında çeşitli moleküler yöntemler kullanılmaktadır. Bunlardan bazıları şunlardır (113,61):

- Restriction Fragment Length Polymorphism (RFLP)
- Polymerase Chain Reaction (PCR)
- DNA Baz Dizi Analizi

#### **2.8.4.Patolojik tanı:**

Hastalığın kesin tanısında altın standart parazite ait protoskoleks, çengel, germinal membran gibi tipik yapıların görülmesi ile olmaktadır. Materyal cerrahi veya kist ponksiyonu ile elde edilmektedir. Fertil kist sıvısında çengel ve protoskoleks kolay saptanmakta iken fertil olmayan kistlerde parazitin germinal ve laminar tabakasının parçalarının karakteristik yapıları

histolojik inceleme ile tespit edilmektedir. Ayrıca laminar tabakanın periodic acid-Schiff (PAS) ile kuvvetli boyanması tanı için önemlidir. Laminar tabaka Gomori Metenamin-Silver ve Best's Carmine boyaları ile de boyanmaktadır (8, 114).

## **2.9.Tedavi**

Kist hidatikli hastalara uygulanan cerrahi, perkütan ve medikal tedavi olmak üzere üç ana tedavi yöntemi vardır:

### **2.9.1. Cerrahi Tedavi**

Tedavinin amacı dokunun korunarak kistin çıkarılması ve kalan boşluğun kapatılmasıdır. Cerrahi tedavide total veya parsiyel kistektomi, parsiyel hepatektomi, total kist enükleasyonu, introfleksiyon, radyofrekans ablasyon, tüp drenajı, omentoplasti, transplantasyon, karaciğer rezeksiyonu, transkistik fenestrasyon, kapitonaj gibi yöntemler uygulanmaktadır. Cerrahi müdahaleden önce kistin içine hipertonic tuzlu su, setrimid solüsyonu, gümüş nitrat, povidon iyot veya etanol gibi skolosidal etkili ajanlar enjekte edilmektedir. Cerrahide nüks oranı %2-25 kadardır. Nükslerin kistin tamamen alınamaması veya önceden saptanamayan kistler nedeniyle geliştiği saptanmıştır (71).

Cerrahi operasyon sonrası ölüm oranı %0,5-4 arasındadır. Ölüm oranının artması tekrarlayan operasyonlar ve operasyonun uygunsuz koşullarda yapılması nedeniyledir (115).

### **2.9.2. Perkütan Tedavi**

KH' te, PAIR (perkütan aspirasyon, enjeksiyon ve reaspirasyon), PAIRD (PAIR, drenaj) gibi girişimsel yöntemler uygulanmaktadır (116). Girişimsel yöntemler USG veya BT eşliğinde basit, ulaşılabilir kistlerde skolosidal ajanlarla gerçekleştirilmektedir. Kiste perkütan yolla girilip kist sıvısı aspire edildikten sonra skolosidal ajanların verilip tekrar aspire edilmesi işlemine PAIR adı verilmektedir. Bu yöntem gebelerde ve üç yaşın altındaki çocuklarda uygun görülmemektedir. Cerrahi sonrasında görülen nükslerde uygulanmaktadır.

Cerrahi kadar riskli olmayan bu yöntem tanının doğrulamasını sağlamanın yanında fazla miktardaki protoskoleks ve kist sıvısı antijeninin uzaklaştırılmasına da sağlamaktadır. Maliyeti düşüktür ve hastanın hastanede kalış süresi kısadır (117, 118).

PAIR işleminde kanama, diğer dokulara travmatik hasar, enfeksiyon, kist sıvısının sızmasına bağlı alerjik reaksiyon ve anafilaktik şok, yayılıma bağlı sekonder kist hidatik, bilier fistül gibi riskler bulunmaktadır (117).

### **2.9.3. Antiparaziter İlaç Tedavisi**

Tedavide benzimidazoller (mebendazol ve albendazol) kullanılmaktadır. Operasyondan öncesi hastaya benzimidazol verilmesi intrakistik basıncı azaltmakta ve kistin daha kolay ayrılmasını sağlamaktadır. Hastaların 12 aylık dönemleri incelendiğinde %30'unda kistlerin tamamen kaybolduğu, %30-50'sinde kistlerin dejenere olduğu ve/veya boyutlarında belirgin bir küçülme olduğu, %20-40'ında ise kistlerde herhangi bir değişiklik olmadığı görülmüştür. Antimikrobiyal tedavinin genç hastalarda, yaşlı hastalara göre daha etkili olduğu tespit edilmiştir. Nüks görülen olgularda medikal tedavinin tekrar verilmesiyle %90 oranında başarı elde edilmiştir. Mebendazolün akciğerdeki kistlere karşı karaciğerdekilerden daha etkili olduğu görülmüştür (71).

Hastalığın nüksetmesini önlemek ve peritoneal yayılımını azaltmak, anafilaktik şok veya diğer alerjik reaksiyonları ve yayılıma bağlı sekonder kist hidatik enfeksiyonlarını engellemek amacıyla cerrahi ve perkütan tedaviden önce ve sonra, albendazol veya mebendazol ile ilaç tedavisi önerilmektedir (120). KH tedavisinde praziquantelin 25 mg/kg/gün dozunda albendazol ile birlikte verilmesinin albendazolün tek başına etkisinden daha etkili olduğu bildirilmiştir (121).

İlaç tedavisi ve girişimsel yöntemler, ameliyat edilemeyen ve cerrahi komplikasyon riski yüksek hastalarda tavsiye edilmektedir. Cerrahi tedaviye uygun olmayan veya istemeyen olgularda ise medikal tedavi uygulanmaktadır.

Hastaya en uygun tedaviyi uygulayabilmek için, tedavilerin riskleri, yararları, endikasyon ve kontrendikasyonları ayrı ayrı değerlendirilmelidir (118).

***Tedavinin değerlendirilmesinde serolojik testlerin yorumlanması:***

KH hastaları, tedaviden sonra enfeksiyonun tekrarlayıp tekrarlamadığını anlamak amacıyla takip edilmelidir. Kistin cerrahi operasyon ile çıkarılması kist antijenlerinin dökülmesine, dolayısıyla da immün yanıtın uyarılmasına neden olur. Bu nedenle seropozitif olgularda nüks olmaksızın cerrahiden sonraki 3 aylık dönemde antikor titreleri artmaya devam eder. Ancak postoperatif 6. aydan sonra antikor titreleri yükselmeye devam ediyorsa nüks düşünülmelidir (88).

Antikor tespiti, tedavi sonrası takipte önemli bir yöntemdir. Serumdaki IgG alt sınıflarının analizi, değişiklikleri kantitatif olarak daha net bir şekilde gösterir. Hastanın kistleri başarılı bir şekilde çıkarılmışsa IgG4, operasyondan kısa bir süre sonra negatif olur. Operasyon sonrası nüks olursa IgG4 titresi yükselir. Bu nedenle IgG4 düzeyi ölçümünün hasta takibi için kullanılacak bir yöntem olduğu düşünülmektedir. Spesifik IgE ve IgM-ELISA da bu konuda yardımcıdır (122).

**2.10. Korunma**

*E. granulosus*'un gelişiminde insan ve hayvan sağlığı açısından daha çok kırsal alan çemberi önem taşır. Çünkü insan ve hayvanlar için esas bulaşma kaynağı köpekler, köpekler için ise bulaşma kaynağı KH'li kasaplık hayvanlardır. KH; bir yandan toplum sağlığını ciddi olarak tehdit ederken, diğer yandan da koyun, keçi, sığır gibi kasaplık hayvanlarda et, süt ve döl veriminin azalmasına, başta karaciğer ve akciğer olmak üzere kistli organların imhasına ve vücut direncinin kırılarak diğer hastalıklara yakalanma riskinin artmasına neden olur. Ülke ekonomisini olumsuz yönde etkiler. Kist hidatikle savaş ve korunma yöntemlerini, köpeklere yönelik önlemler, eğitim çalışmaları ve örgütlenme olarak üç ana başlık altında toplanabilir.

### 2.10.1. Köpeklere Yönelik Önlemler:

Türkiye’de yapılan çeşitli araştırmalarda parazitin özellikle sokak köpeklerinde sık görüldüğü (%0.3-59.2) belirlenmiştir. KH hastalığı ile mücadelede en önemli nokta parazitin biyolojik çemberinin kırılmasıdır. Bu da ancak, *E. granulosus*’un başlıca son konağı olan ve insanlarla çok sık bir arada bulunan köpeklerin kontrol altına alınması ile sağlanabilir. Köpek sayısı ve hareketinin kontrol edilmesi ve köpeklerin parazitlerden arındırılması gerekmektedir. Bu amaçla köpeklere antiparaziter ilaçlarla tedavi yapılmalıdır (Arecoline hydrobromide, praziquantel, niclosamide, bunamidine hydrochloride) Tedaviyi takip eden 3-5 gün boyunca dışkı toplanarak derince toprağa gömülmelidir (38). Köpeklere periyodik olarak profilaktik ilaçlar verilmelidir (123, 124).

### 2.10.2. Eğitim Çalışmaları:

Diğer tüm bulaşıcı hastalıklarda olduğu gibi kist hidatikle savaşta da halkın sosyoekonomik durumunun iyileştirilmesi ve toplum sağlığı konusunda bilinçlendirilmesi büyük önem taşır. Hastalığın ciddiyeti ve sosyoekonomik boyutları halka anlatılarak ve yeterli destek alınarak kontrol programı yürütülmelidir.

### 2.10.3. EG 95 Aşısı:

KH’te evcil hayvanlara yönelik aşı çalışmaları mevcuttur. Ancak buradaki en önemli problem spesifik antijen elde edilmesidir. Onkosferlerden elde edilen antijenlerin kullanımıyla yüksek oranda koruyuculuk elde edildiği, kist sıvısı veya protoskolekslerden elde edilen antijenlerle yapılan aşılamaalarda ise daha az başarı elde edildiği bildirilmiştir. Bununla birlikte rekombinant DNA metotları kullanılarak yeni aşılar geliştirilmiştir. Bunlardan EG 95 aşısı koyunlarda %95’den fazla koruma sağlamıştır.

Aşı, iki aşılama ile en az bir yıl koruma sağlar. Bağışıklık aşılama annelerden yavrulara geçer. Aşı, yeni enfeksiyonlara karşı koruma sağlarken aşı uygulanmadan önce oluşmuş enfeksiyonlara koruma sağlamaz. Aşı bir ay ara ile iki kez uygulanır (124, 125).

## 2.11. Sürveyans ve Bildirim

Kist hidatik; 2019-2023 Sağlık Bakanlığı Türkiye Zoonotik Hastalıklar Eylem Planı'na göre, bildirimi zorunlu olup C grubunda yer almaktadır.

### 2.11.1. Ekinokkokoz Vaka Tanımı (126):

#### ***Klinik tanımlama:***

Semptomlar parazitin yerleştiği organa göre değişmektedir. En sık yerleştiği iki organ olan karaciğer ve akciğerde kitleye bağlı bası belirtilerine bağlı klinik belirti ve bulgular gözlenebilir. Ancak hastalık sıklıkla asemptomatik seyreder ve olgular radyolojik incelemeler sırasında tesadüfen saptanır.

Epidemiyolojik kriterler tanımlanmamıştır.

#### ***Laboratuvar Kriterleri:***

##### Destekleyici Laboratuvar Kriterleri

Görüntüleme yöntemlerinden en az biri ile (radyografi, MRI/CT, ultrasonografi) KH yapısına uygun bulgu saptanmış olguda;

- Serolojik yöntemlerden biri ile (IHA, ELISA, IFA) *E. granulosus* özgül antijenlerine karşı antikorların pozitifliğinin saptanması.
- ELISA ile *E. multilocularis* özgül antijenlerine karşı antikor pozitifliğinin saptanması.

##### Doğrulayıcı Laboratuvar Kriterleri

- Cerrahi olarak kistin çıkarılmasını takiben makroskopik ve/veya mikroskopik olarak tanımlanması.
- Ultrasonografi rehberliğinde alınmış kist sıvısında, nekropsi örneklerinde ya da pulmoner kist rüptüründen sonraki balgam örneklerinde parazitin mikroskopik olarak saptanması.
- *E. granulosus* türüne özgül antikorların immunblot yöntemi ile doğrulanması

### **2.11.2. Vaka Sınıflaması**

Olası vaka; klinik tanımlamaya uyan ve destekleyici laboratuvar kriterlerinden en az birini sağlayan vaka

Kesin vaka; klinik tanımlamaya uyan ve doğrulayıcı laboratuvar kriterlerinden en az biri ile doğrulanmış vaka

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma için Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 9 Mayıs 2019-16 no'lu kararı ile onay alınmış olup, 2019-2722 no'lu proje kodu ile Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü tarafından desteklenmiştir.

#### 3.1. Olguların Seçimi ve Örneklerin Toplanması

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde 2016-2019 yılları arasında klinik ve radyolojik tetkikler sırasında/sonrasında kist hidatik ön tanılı hastalardan Girişimsel Radyoloji Polikliniği'nde perkütan aspirasyon yapılarak Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Laboratuvarı'na gönderilen 15 aspire kist sıvısı ve bu hastalara ait 16 serum örneği çalışma grubuna alınmıştır. Kontrol grubu olarak da kist hidatik ön tanısı ya da şüphesi olmayan, paraziter enfeksiyon bulgusu olmayan, 10 sağlıklı gönüllü serumunda serolojik testlerle *E. granulosus*'a karşı antikor varlığı araştırılmıştır.

Çalışma öncesi laboratuvarımıza gönderilen tüm kan örnekleri 3000 devir/dakika santrifüj edilerek serumları ayrılmış ve ayrılan serumlar deneylerde kullanılıncaya kadar -20°C'de saklanmıştır.

#### 3.2. Tanıda Kullanılan Laboratuvar Yöntemleri

- Direkt mikroskopi
- ELISA
- Western Blotting

##### 3.2.1. Direkt Mikroskopik İnceleme

Girişimsel Radyoloji Polikliniği'nde ultrasonografi eşliğinde ince iğne ile alınan ponksiyon materyali ışık mikroskopunda x10 luk ve x40 lık mikroskopik büyütme ile incelenerek çengel, protoskoleks yapılarının varlığı araştırılmıştır.

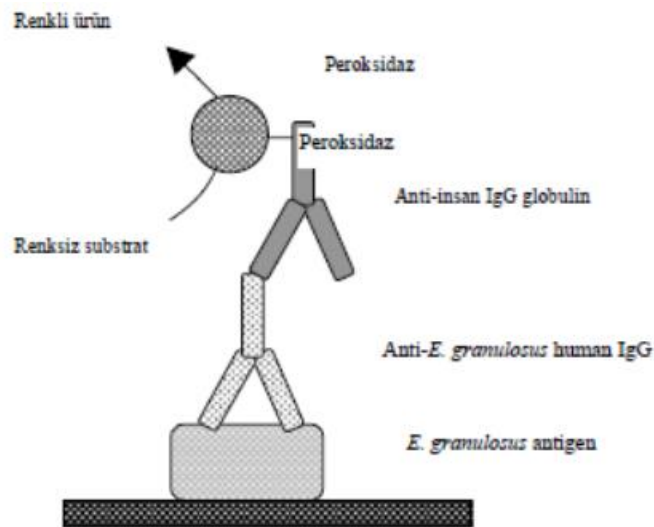


### 3.2.2. ELISA Testi

Serumda *Echinococcus*'a karşı IgG antikor oluşumunu saptayan, mikrotitre pleytlerde çalışılan, Vircell Microbiologist, Spain firmasına ait 96 testlik ticari ELISA kiti kullanılmıştır. Bu kit, antijen olarak Antijen B içermektedir.

#### **Test prensibi**

Mikrotitrasyon kuyucukları önceden *E. granulosus* antijenleriyle kaplanmıştır. Test edilen serum örneklerinde anti-Echinococcus IgG antikorları varsa bunlar kuyucuklardaki antijenlere bağlanır. Kuyucukların bağlanmamış materyal komponentlerinden arındırılmak amacıyla yıkanmasından sonra peroksidaz ile işaretlenmiş anti-insan IgG konjugatı eklenir. Bu konjugat, yakalanmış anti-Echinococcus IgG antikoruna bağlanır. Konjugatın bağlanmasıyla oluşan immünkompleks, tetrametilbenzidin-(TMB) substratının eklenmesiyle mavi renkli bir reaksiyon ürünü vererek görünür hale gelir. Bu ürünün yoğunluğu, örnekteki anti-Echinococcus IgG antikor miktarıyla doğru orantılıdır. Reaksiyonu durdurmak için kullanılan sülfürik asit, sarı renk oluşumuna neden olur. Deney sonuçları test süresinin bitiminde 450 nm'deki absorban değerleri spektrofotometrede okunur.



Şekil 3.1. ELISA yönteminin şematik gösterimi.

### ***Testin Uygulanışı***

1. Kit prosedürlerine göre; çalışma öncesi tüm reaktifler ve serum örnekleri oda sıcaklığına getirildi.
2. Tüm kuyucuklara 100 µl serum diluent eklendi.
3. İlgili kuyucuklara 5 µl hasta serumu, 5 µl pozitif kontrol, 5 µl negatif kontrol, iki kuyucuğa da cut- off kontrol koyuldu.
4. Reaktiflerin homojen karışımını elde etmek için pleyt bir karıştırıcıda yaklaşık 2 dk kadar çalkalandı.
5. Kuyucukların üzeri kitte mevcut olan plastik folyoyla kapatıldı.
6. 37±1°C'de 45 dakika inkübe edildi.
7. Daha sonra kuyucuklardaki sıvı aspire edilip 0.3 ml yıkama solüsyonuyla 5 kez yıkandı.
8. Yıkama işleminden sonra 100 µl IgG konjugat solüsyonu koyulmuş ve üzerleri plastik folyo ile kaplandı.
9. 37±1°C'de 30 dakika inkübe edildi.
10. 7.basamak (yıkama) tekrar edildi.
11. Tüm kuyucuklara 100'er µl substrat solüsyonu koyuldu.
12. Plate karanlıkta ve oda sıcaklığında 20 dakika inkübe edildi.
13. Tüm kuyucuklara 50'şer µl stop solüsyonu eklendi.
14. Sonuçlar 1 saat içinde spektrofotometrede 450 nm'de okundu.

### ***Sonuçların Değerlendirilmesi:***

ELISA sonuçları absorbans değerleri olarak alınmış, cut off kontrollerin absorbans değerlerinin aritmetik ortalaması hesaplanmıştır. Örnek optik dansitesi ortalama cut off absorbans değerine bölünüp 10 ile çarpılarak antikor indeksi elde edilmiştir. Test sonuçları hesaplanan antikor indeksine göre yorumlanmıştır.

$$\text{Antikor indeksi} = (\text{Örnek O.D} / \text{cut off serum ortalama O.D}) \times 10$$

O.D: Optik Dansite

9'dan küçük antikor indeksi sonucu *E. granulosus*'a karşı IgG antikor oluşmadığını, 11'den büyük antikor indeksi sonucu *E. granulosus*'a karşı IgG antikor oluştuğunu göstermektedir. 9-11 arasındaki indeks sonuçları şüpheli olarak değerlendirilmiştir. Şüpheli sonuçlanan örnekler 2. defa çalışılmıştır.

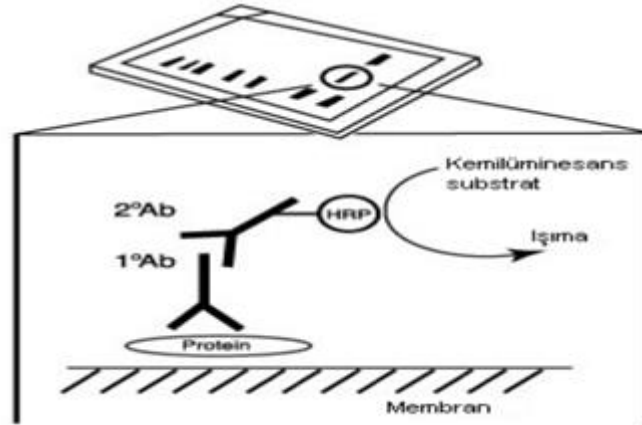
### 3.2.3. Western Blot Testi

Serumda *Echinococcus*'a karşı antikor oluşumunu saptayan; Em95, Em18, EgAgB antijenlerini içeren; EUROIMMUN Medizinische Labordiagnostika AG, Germany firmasına ait 16 testlik ticari Western Blot kiti kullanılmıştır.

#### **Test Prensipleri:**

Western Blot (WB) metodu, elektroforezde denatüre olmuş proteinlerin bir membran üzerine elektroforetik aktarımını ve takiben görselleştirme amaçlı immunoboyama işlemini içerir.

*E. granulosus* ve *E. multilocularis*'in larval ekstraktından elde edilen antijenler elektroforez bantları üzerinde ayrıştırılır ve elektroblotlama ile nitroselüloz membrana aktarılır. Test edilen serum örneklerinde anti-*Echinococcus* IgG antikorları varsa nitroselüloz membran şeritler üzerinde bulunan antijenlere bağlanır. Bağlanmadan sonra yıkama işlemi gerçekleştirilir. İlk yıkamayla bağlanmamış serum komponentleri uzaklaştırılır. Sonra şeritler, alkalik-fosfataz anti-insan IgG konjugatı ile inkübe edilir. İkinci yıkamadan sonra, substrat (NBT/BCIP) eklenerek lacivert-mor renk presipitatlar oluşur. Renk gelişimi şeritlerin distile suyla yıkanmasıyla durdurulur. *Echinococcus*'a özgü IgG antikorlarının serumda bulunması durumunda şeritlerde mor renkli bantların oluşumu gerçekleşir. Şerit üzerinde 7, 21 ve/veya 16-18 kDa'luk bantlarda mor renkli boyanma olması, *Echinococcus*'a özgü IgG antikorlarının serumda bulunduğu göstergesidir. Em 18, Em 95, EgAgB proteinlerine spesifik ara bantların oluşması, olguların *E. granulosus*-*E. multilocularis* ayrımının yapılmasını sağlar.



Şekil 3.2. Western Blot yönteminin şematik gösterimi.

### ***Testin uygulanışı***

1. Kullanılmadan önce ayıraçlar, membran şeritler ve serum örnekleri oda sıcaklığına getirildi.
2. Bir penset yardımıyla gerekli miktarda şerit poşetinden çıkarıldı.
3. Belirlenen kanallara önceden distile su ile 1/10 oranında sulandırılmış 1.5 ml üniversal tampon ilave edildi.
4. Membran şeritler penset yardımıyla numaralı yüzleri yukarı gelecek şekilde ve dağıtım planına uygun olarak tepsinin kanallarına yerleştirildi. Üniversal tamponla tamamen kaplandıklarından emin olmak için tepsi oda sıcaklığında çalkalayıcıda 15 dakika inkübe edildi.
5. İnkübasyon sonrası kanallardaki tüm sıvı aspire edildi.
6. Her kanala, test öncesinde üniversal tamponla 1/51 oranından seyreltilmiş hasta serumundan 30 µl koyuldu ve oda sıcaklığında çalkalayıcıda 30 dakika inkübe edildi.
7. Kanaldaki tüm sıvı aspire edildi ve sallanan çalkalayıcıda 1.5 ml üniversal tamponla 3'er defa 5 dakika süreyle yıkandı.
8. Kanallara öncesinde üniversal tamponla 1/10 oranında seyreltilmiş 1.5 ml enzim konjugatı eklendi ve oda sıcaklığında 30 dakika inkübe edildi.
9. Kanaldaki tüm sıvı aspire edildi ve çalkalayıcıda 1.5 ml üniversal tamponla 3'er defa 5 dakika süreyle yıkandı.
10. Kanallara 1.5 ml substrat çözeltisi eklendi ve çalkalayıcıda oda sıcaklığında 10 dakika inkübe edildi.

11. Her kanaldaki sıvı aspire edildi ve kanallar distile suyla 3 defa 1'er dakika süreyle yıkanarak reaksiyon durduruldu.
12. Test şeritleri penset yardımıyla alınıp, test kutusu içinden çıkan yeşil renkli kağıt üzerindeki yapışkan folyoya yerleştirildi.
13. Folyoya yerleştirildikten sonra filtre kağıdıyla kapatılarak kurumaya bırakıldı.
14. Kurumuş test şeritleri tarayıcıda tarandıktan sonra kit prosedüründe yer alan Tablo 3.1, 3.2, 3.3 ve 3.4' e göre değerlendirildi.

### **Sonuçların Değerlendirilmesi:**

Pozitif kontrolden elde edilen membran şerit üzerindeki spesifik bantlar, örneklerden elde edilenlerle karşılaştırıldı. Test prosedürüne göre; kontrol bandı ve IgG bandında mor renkli boyanma gerçekleşmesi, *Echinococcus* antijenlerine karşı IgG sınıfı antikorların olduğunu göstermektedir. Kontrol bandı çok zayıf boyanmış ya da hiç boyanmamışsa, sonucun geçerli olmadığı yönünde değerlendirilmiş ve test tekrar edildi.

Tablo 3.1. Test şeritleri üzerindeki antijenlerin spesifitesi.

Bant	Antijen	Spesifiklik
24-26 kDa	p25/26	Nonspesifik
21 kDa	p21	Ekinokok veya diğer parazitler için spesifik
16-18 kDa	p16/18	Ekinokok için spesifik
7 kDa	P7	Ekinokok için spesifik
Em 95	Em 95	<i>E.multilocularis</i> için spesifik
Em 18	Em 18	<i>E.multilocularis</i> için spesifik
EgAgB	EgAgB	Ekinokok için spesifik

Tablo 3.2. Kit prosedürüne göre, bantlar üzerindeki antijen kategorileri.

Kategori	Antijen
1	Antijen: p25/26
2	Genus-spesifik <i>Echinococcus</i> antijen: EgAgB
3	<i>Echinococcus</i> antijen: p21
4	<i>Echinococcus</i> antijen: p7 ve p16/18
5	<i>E. multilocularis</i> antijen: Em18 ve Em95

Tablo 3.3. Test prosedürüne göre sonuçların değerlendirilmesi.

Sonuç	Yorum
Negatif	Band yok/kategori 1'de 1 pozitif antijen bandı/kategori 2'de 1 borderline antijen bandı
Borderline	Kategori 2'de pozitif antijen bandı/kategori 3, 4 ya da 5'ten en az birinde 1 borderline antijen bandı Taze örnek alınması ve birkaç hafta sonra testin tekrarlanması önerilir
Pozitif	Kategori 3, 4 ya da 5'in en az birinde pozitif antijen bandı Kategori 3'ün bir antijen bandı, tek başına veya kategori 1'in bir antijen bandı ile birlikte pozitif ise, bir <i>Ascaris</i> veya <i>Anisakis</i> enfeksiyonu nedeniyle çapraz reaktivite meydana gelmiş olabilir

Tablo 3.4. Test prosedürüne göre *E. granulosus* ve *E.mutilocularis* ayrımı.

<i>E. granulosus</i>	Kategori 2'deki pozitif antijen bandı ve ilaveten kategori 3 veya 4'ün en az bir pozitif antijen bandı
<i>E. multilocularis</i>	5. kategorideki en az bir pozitif antijen bandı Ayrıca diğer kategorilerden de pozitif antijen bandı eşlik edebilir

İstatistiksel analizler için Cohen kappa uyum testi kullanılmıştır.

#### 4. BULGULAR

Çalışma kapsamına Girişimsel Radyoloji Kliniği'nden KH şüphesiyle gönderilen toplam 16 hastanın serumu ve bu hastalardan perkütan aspirasyonla alınan 15 aspire kist sıvısı alındı. Bir hasta örneğinde ise radyolojik tetkikler sonrası kistin kalsifiye olduğunun saptanması nedeniyle perkütan aspirasyon ve cerrahi müdahale yapılamadığından bu hastanın aspire kist sıvısı değerlendirilemedi. 16 hastadan ve 10 sağlıklı bireyden alınan serum örneklerinde ELISA ve Western Blotting yöntemleriyle anti-*Echinococcus* IgG antikorları araştırıldı. Hasta grubun kist sıvıları mikroskopik olarak incelendi.

Çalışma grubunu oluşturan 16 hastanın 11'i (%68.7) erkek, 5'i (%31.3) kadın, kontrol grubunun ise, 7'si (%70) erkek, 3'ü (%30) kadın gönüllülerden oluşmaktaydı.

Hastaların yaş aralığı 5-79 arasında ve yaş ortalaması 31.75 olarak belirlendi. Hastalardan 6 tanesi (%37.5) 0-17 yaş aralığında, 2 tanesi (%12.5) 18-29, 6 tanesi (%37.5) 30-59, 2 tanesi (%12.5) 60 yaş üzerindedir. Kontrol grubundaki bireylerin yaşları 22-37 arasındaydı. Bu grubun yaş ortalaması 26.56 idi. Hasta grubuna ait bireylerin yaş dağılımı Tablo 4.1' de verildi.

15 aspire kist sıvısının 15'inde direkt mikroskopik inceleme ile *Echinococcus*'a ait çengel ve/veya protoskoleks yapıları görüldü (Tablo 4.2).

Hasta grubuna ait 16 serum örneğinin 8'inde ELISA IgG pozitif, 3'ünde şüpheli pozitif, 5'inde negatif bulundu. ELISA testinde şüpheli pozitiflik tanımlanan örneklerde test tekrarı yapıldı ve 3 serum örneği aynı şekilde şüpheli pozitif olarak sonuçlandı (Tablo 4.3).

16 serumun 14'ünde Western Blot testi ile *Echinococcus*'a karşı spesifik antikor varlığı saptandı, 2 tanesinde antikor tespit edilmedi (Tablo 4.4). Kontrol grubundaki 10 hastaya ait serumun hiçbirinde ELISA ve Western Blot ile seropozitiflik saptanmadı.

ELISA ile pozitif ve şüpheli pozitif olarak sonuçlanan örnekler Western Blot ile de pozitif olarak tespit edildi (Tablo 4.5).



Western Blot ve ELISA ile negatif sonuç alınan hastalardan 1'inin kist sıvısından yapılan direkt mikroskopik incelemede protoskoleks yapıları görüldü. ELISA ile negatif sonuç alınan serumlardan 3 tanesinde Western Blot ile pozitiflik saptandı(Tablo 4.6).

Western Blot ile pozitif sonuç veren 14 örneğin 13'ünde kategori 2 (genus-spesifik *Echinococcus* antijen: EgAgB) antijen bandı saptandı. Bu hastalarda Kategori 2 ye ilave olarak Kategori 3 veya 4'ün en az birinde pozitif antijen bandı eşlik etmekteydi.

Buna göre 13 hastanın sonucu *E. granulosus* olarak yorumlandı. Kalan 1 örnekte ise Kategori 3 ve 4'te pozitif bant saptandı, fakat *E. granulosus* ve *E. multilocularis* ayrımı yapılamadı. Bu hastanın akciğerde kisti olduğu ve görüntüleme yöntemleriyle *E. multilocularis* le uyumlu görüntüleme bulgularının olduğu hasta dosya notlarından öğrenildi. 15 hastanın kistinin karaciğerde, 1'inin akciğerde olduğu radyolojik görüntüleme yöntemleriyle tespit edilmiştir.

Tablo 4.1. Anti-Echinococcus ELISA ve WB testi sonuçlarının yaş gruplarına göre dağılımı.

	ELISA IgG			WB	
	+	-	Şüpheli	+	-
0-17	2	2	2	5	1
18-29	2	0	0	2	0
30-59	2	3	1	5	1
>60	2	0	0	2	0
Toplam	8	5	3	14	2

Tablo 4.2. Hasta grubunun direkt mikroskopik inceleme sonuçları.

Direkt mikroskopi	Örnek (sayı)
Pozitif	15
Negatif	0
Toplam	15

Tablo 4.3. Hasta ve kontrol grubunda Anti-Echinococcus ELISA testi sonuçları

ELISA IgG	Hasta örnek (sayı)	Gönüllü örnek (sayı)
Pozitif	8	0
Negatif	5	10
Şüpheli pozitif	3	0
Toplam	16	10

Tablo 4.4. Hasta ve kontrol grubunda Anti-Echinococcus Western Blot IgG test sonuçları.

Western Blot IgG	Hasta örnek (sayı)	Gönüllü örnek (sayı)
Pozitif	14	0
Negatif	2	10
Toplam	16	10

Tablo 4.5. Hasta grubunda Direkt mikroskobi, ELISA ve Western Blot test sonuçlarının karşılaştırılması.

	Direkt mikroskobi	ELISA	Western Blot
Pozitif	15	8	14
Negatif	0	5	2
Şüpheli	0	3	0
Toplam	15	16	16

Tablo 4.6. Hasta grubun Anti Echinococcus-ELISA, Western Blot ve direkt mikroskobik inceleme sonuçları.

	ELISA	Western Blot	Direkt mikroskobi
1	Şüpheli pozitif	Pozitif	Pozitif
2	Negatif	Negatif	Örnek yok
3	Pozitif	Pozitif	Pozitif
4	Şüpheli pozitif	Pozitif	Pozitif
5	Pozitif	Pozitif	Pozitif
6	Negatif	Pozitif	Pozitif
7	Şüpheli pozitif	Pozitif	Pozitif
8	Negatif	Negatif	Pozitif
9	Pozitif	Pozitif	Pozitif
10	Pozitif	Pozitif	Pozitif
11	Negatif	Pozitif	Pozitif
12	Pozitif	Pozitif	Pozitif
13	Negatif	Pozitif	Pozitif
14	Pozitif	Pozitif	Pozitif
15	Pozitif	Pozitif	Pozitif
16	Pozitif	Pozitif	Pozitif

Hastalara ait serum ve aspirasyon materyali örneklerinde 8 olguda her üç yöntemle de pozitiflik bulundu. Direkt mikroskopisi pozitif bulunan 2 hasta örneğinde ELISA ve Western Blot testiyle negatif sonuç alındı(Tablo 4.6).

Western Blot testi ile pozitif olarak değerlendirilen altı serum örneğinde; ELISA testiyle üç örnekte şüpheli pozitiflik, üç örnekte de negatiflik tanımlandı. ELISA testi ile şüpheli pozitiflik tanımlanan örneklerde test tekrarı yapıldı, sonuçlar yine şüpheli pozitif olarak belirlendi(Tablo 4.6).

Çalışmamızda Direkt mikroskopik inceleme altın standart olarak değerlendirildi. Buna göre; ELISA testinin direkt mikroskopi ile uyumu %53.3 olarak belirlendi. WB testinin direkt mikroskopik inceleme yöntemi ile uyumu ise %93.3 olarak saptandı. ELISA ve WB testlerinin uyumluluk oranı %45.1 olarak belirlendi ( Cohen Kappa=0.451).

## 5. TARTIŞMA

KH dünyada ve ülkemizde insan ve hayvan sağlığını etkileyen ciddi sağlık problemleri ve ölümlerin yanında ekonomik kayıplara da sebep olan önemli zoonotik enfeksiyonlardan biridir. Hijyen kuralları, halkın sosyokültürel düzeyi, kasaplık hayvan kesimlerinin kontrolsüz ve kaçak olması, başıboş gezen köpek sayısının fazlalığı, enfekte iç organların imha edilmeden çevreye atılması gibi faktörlerden dolayı az gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde yaygın olarak karşımıza çıkmaktadır. Özellikle kontrolsüz hayvancılığın fazla olduğu ülkelerde insidansı yüksek seyretmektedir (2, 13, 19, 127).

Dünya Sağlık Örgütü'nün verilerine göre; dünyanın endemik bölgelerinde kist hidatik prevalansı 50/100.000'den fazladır. Arjantin, Peru, Doğu Afrika, Orta Asya ve Çin'in bazı bölgelerinde bu oran %5-10'a kadar çıkmaktadır (128).

Ülkemizde Altıntaş ve ark.(49)nın 2015 yılında yaptığı sero-epidemiolojik araştırmalarında prevalansı 291/100 000 olarak saptamışlardır. Ülkemizde ve dünyada insanda en sık görülen tür *Echinococcus granulosus*'tur (13, 129).

Yazar ve ark. 2001-2005 yılları arasında illere göre KH dağılımını inceledikleri çalışmalarında İç Anadolu Bölgesinde 5404, Akdeniz Bölgesinde 2578, Marmara Bölgesinde 2534, Ege Bölgesi'nde 2114, Güneydoğu Anadolu Bölgesi'nde 887, Doğu Anadolu Bölgesi'nde 844, Karadeniz Bölgesi'nde 428 olgu bildirildiğini belirtmişlerdir (130).

Sağlık Bakanlığı Türkiye Zoonotik Hastalıklar Eylem Planı'na göre; 2008 yılında 408, 2009'da 434, 2010'da 381, 2011'de 579, 2012'de 572, 2013'te 616, 2014'te 449, 2015'te 544, 2016'da 787, 2017'de de 1728 kist hidatik vakası bildirilmiştir (13).

İnsan kist hidatik hastalığında tanı koydurucu spesifik klinik bulguların olmaması nedeniyle hastalığın tanısı klinik bulgulardan çok laboratuvar bulgulara dayanmaktadır. Ayrıca hastalığın tedavisinde antiparaziter ilaç

tedavisinin yetersizliği nedeniyle cerrahi tedavi tercih edilmekte ve bu da cerrahi komplikasyonlara neden olabilmektedir. (99, 13).

Hastalığın spesifik bulgu ve belirtilere sahip bir kliniğinin olmaması; her yaşta ve her organda görülebilmesi; selim huylu ya da ağır bir hastalık tablosu oluşturabilmesi; kronik, subakut ya da bazen acil tedavi gerektiren akut bir seyire sahip olması nedeniyle özellikle endemik olmayan bölgelerde KH klinik tanısını güçleştirmektedir.

Klinik şüphenin doğrulanması, genellikle noninvaziv görüntüleme yöntemlerinin kullanımını gerektirmekte; bununla birlikte kistin tümör, apse, basit kist gibi diğer yer kaplayan lezyonlarla ayırıcı tanısının yapılabilmesi ve cerrahi sonrası nükslerin daha sağlıklı bir şekilde değerlendirilebilmesi için radyolojik tanının serolojik tanı yöntemleriyle desteklenmesi gerekmektedir (13, 99). Ayrıca KH'te uygulanan tedavinin takibinde de serolojik test sonuçlarının değerli olması nedeniyle kullanılan bu testlerin duyarlılık ve özgülüklerinin ve test sonuçlarını etkileyen faktörlerin bilinmesi son derece önem taşımaktadır (131).

Günümüzde KH hastalığının mikrobiyolojik tanısında birden fazla serolojik yöntem kullanılabilir. Kullanılan immünolojik tanı yöntemlerinin duyarlılık ve özgülüklerinin farklı olması ve optimal uygulama şartlarına sahip olan testlerin %100 güvenilir sonuç vermemesi, duyarlılık ve özgülüğü daha yüksek olan immünolojik tanı yöntemlerinin geliştirilmesine sebep olmuştur. Daha duyarlı ve özgül serolojik yöntemlerin geliştirilmesi ile gereksiz cerrahi tedaviden kaçınılabileceği vurgulanmıştır (99).

Halen KH tanısında standart, yüksek duyarlılık ve özgülüğe sahip serolojik tanı testi bulunmamaktadır. Bununla birlikte; mevcut testler arasında duyarlılığı en yüksek olanın ELISA, özgülüğü en yüksek olanın da WB olduğu bildirilmektedir. İmmünolojik tanının duyarlılık ve özgülüklerinin artırılmasını sağlamak ve en güvenilir sonuçları elde etmek için aynı serumun birden fazla serolojik yöntemle test edilmesi önerilmektedir (81, 132, 133, 134). Bu nedenle çalışmamızda direkt mikroskopik incelemeye ek olarak laboratuvarımızda da

rutinde kullandığımız iki farklı serolojik tanı yöntemi olan; ELISA ve Western Blotting testleri uygulanmıştır.

Çalışmamızda; laboratuvarımıza girişimsel radyoloji kliniğinden kist hidatik ön tanısıyla gönderilen aspire kist sıvıları direkt mikroskopik inceleme ile değerlendirilmiş ve kist sıvısı değerlendirilen hastaların serum örneklerinde ELISA ve Western Blotting yöntemleriyle *E. granulosus*'a karşı oluşan antikor varlığı araştırılmıştır. Bu sonuçların değerlendirilmesi doğrultusunda serolojik testlerin birbirleriyle karşılaştırılması ve direkt mikroskopik tanı sonuçlarının serolojik test sonuçlarıyla uyumunun araştırılması hedeflenmiştir.

KH hastalığı, ülkemizde başıboş köpeklerin yoğunluğu ve kontrolsüz hayvan yetiştiriciliği gibi nedenlerden dolayı önemli bir zoonotik enfeksiyondur. Konuyla ilgili farklı bölgelerde insan ve diğer konaklarla ilgili çeşitli çalışmalar halen sürdürülmektedir. Bu çalışmalar coğrafik bölgelere göre birtakım farklılıkları da beraberinde getirmektedir. Örneğin; kist hidatiğin cinsiyet dağılımı hakkında farklı sonuçlar bulunmaktadır. Cinslerle ilgili bir özellik göstermeyen kist hidatiğin değişik ülkelerde kadın ve erkekte değişik oranlarda bulunması, kişilerin içinde yaşadıkları çevre ile olan ilişkilerine göre değişmektedir. Ülkemizde daha önce bildirilen çalışmalarda kadınların bu hastalıktan daha fazla etkilendiği görülmüştür (135, 136, 137, 138).

Ertabaklar ve ark.nın (50) KH olgularını değerlendirdikleri çalışmalarında; hastaların %58,2'sinin kadın, %41,8'inin erkek olduğunu; Malatya bölgesinde yapılan bir çalışmada; Tefik ve ark. (139) hastalığa kadınlarda %57,75, erkeklerde %42,25 oranında rastladıklarını bildirmişlerdir. Canda da araştırmasında benzer şekilde olguların %63,8'inin kadın olduğunu tespit etmiştir (140).

Samsun ilinde Sağlık Bakanlığı kayıtlarına göre 1999 - 2000 yılları arasında saptanan toplam 24 olgunun 16'sının erkek olduğu ve yurt dışı kaynaklı diğer bir çalışmada da erkek olgu sayısının kadın olgu sayısına oranının 2,5/1 olduğu not edilmiştir (141, 142).

Taş Cengiz ve ark.nın, 2005-2013 tarihleri arasında KH şüphesi ile başvuran toplam 2642 hastaya ait (1214'u erkek, 1428'i kadın; 506'sı 0-13, 2136'sı 14 ve üzeri yaş grubu) kan örneğinin ELISA yöntemi kullanılarak yapılan çalışmasında, erkeklerin %31.9'unda, kadınların %29'unda; 0-13 yaş grubunun %33.4'ünde, 14 ve üzeri yaş grubunun %29.6'sında seropozitiflik saptanmıştır(143).

KH tanısında ELISA ve immunokromotografik yöntemin kullanıldığı bir çalışmada; 120 hastanın 71'i kadın, 49'u erkek olduğu saptanmıştır (144).

Bizim çalışmamızda 16 hastanın 11'inin (%68.7) erkek, 5' inin (%31.3) kadın olduğu görülmüştür. Kadın hastalardan 1'i ELISA IgG pozitif, 2'si negatif, 2'si şüpheli pozitif sonuçlanmıştır. Erkek hastalardan 7 hastada ELISA IgG pozitif, 3'ü negatif, 1'i şüpheli pozitif sonuçlanmıştır. WB yöntemiyle Echinococcus'a karşı IgG antikor varlığı saptanan 14 hasta serumunun 5' inin kadın hastaya, 9'u nun da erkek hastaya ait serum olduğu tespit edilmiştir. Literatürdeki çalışmalara bakıldığında, kadınların bu hastalıktan daha çok etkilendiği görülmüştür. Bu sonucun çalışmamızdaki örnek sayısının kısıtlı oluşuna bağlı olabileceği, daha fazla sayıda örnek içeren in vitro çalışmalarla desteklenerek daha güvenilir veriler elde edilebileceği düşünülmüştür.

Hastalığın oldukça yavaş ilerlemesi nedeniyle, yaşa göre dağılımına bakıldığında da bölgelere göre farklı sonuçlar bulunmaktadır. Karamiş ve ark. nın yaptığı bir çalışmada; 120 hastanın 28'inin 0-14, 83'ünün 15-65, 9'unun da 65 yaş üzeri yaş grubunda yer aldığı tespit edilmiştir (144).

Delibaş ve ark. nın çalışmasında, hastaların yaş dağılımına bakıldığında; 37 (%8)'sinin 0-20 yaş, 109 (%24)'unun 20-40 yaş, 214 (%46)'ünün 40-60 yaş ve 105 (%22)'inin 60 yaş üzeri grupta olduğu bildirilmiştir (145).

Bizim çalışmamızda hastalar, 5-79 yaş aralığındadır. Gelen hastaların 6'sı(%37.5) 0-17 yaş grubunda, 2'si (%12.5) 18-29 yaş grubunda, 6'sı (% 37.5) 30-59 yaş grubunda, 2'si de (%12.5) 60 yaş üzerindedir. Hastaların yaş



ortalaması 31.8 bulunmuştur. Literatüre bakıldığında, hastalık daha çok orta yaş grubunda görülmekle birlikte, bizim çalışmamızda 18 yaş altı hasta sayısı, 30-59 yaş aralığındaki hasta sayısı ile aynıdır. Örnek sayısının sınırlı oluşunun bu duruma neden olabileceği düşünülmüştür.

Dünyada ve ülkemizde hastalığın mikrobiyolojik tanısında serolojik tanı yöntemleri daha sık kullanılmaya başlanmıştır. Serolojik tanı hem klinik tanının desteklenmesinde hem de hastalığın takibinde önemli bir yer tutmaktadır. Serolojik tanıda en sık kullanılan yöntemler olan; ELISA, IHA, WB pek çok seroepidemiolojik çalışmada kıyaslamalı olarak kullanılmaktadır. Laboratuvarımızda da hastalığın tanısında ELISA ve WB serolojik yöntemleri kullanılmaktadır.

Iacona ve ark. (146) ELISA yönteminin sonuçlarını IHA, ID, IE sonuçları ile karşılaştırdıkları bir çalışmada ELISA yönteminin IHA yöntemine oranla daha duyarlı olduğunu fakat aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir farkın olmadığını açıklamışlardır ve ELISA'nın diğer testlerle beraber kullanılmasının tanıda daha güvenilir sonuçlar verebileceği üzerinde durmuşlardır. Yapılan farklı çalışmalarda ELISA testinin duyarlılığının %83-100, özgüllüğünün ise %76-99 arasında değiştiği görülmektedir (147, 104)

Yazar (99) tarafından yapılan tez çalışmasında kist hidatik şüpheli 221 hastada IHA ve ELISA yöntemleriyle anti-*E. granulosus* IgG antikoru araştırılmış ve 153 hasta serumunda (%69.2) ELISA pozitifliği saptanmıştır. Aynı çalışmada ELISA testi ile cerrahi olarak KH olduğu doğrulanmış 150 hastanın 145'inde (%96.7) pozitif sonuç alınmıştır. Çapraz reaksiyonun araştırıldığı parazitolojik hastalığı olduğu bilinen 35 hastanın *Taenia saginata* ile enfekte olan 2'sinde (%5.7) çapraz reaksiyon tespit edilmiştir. 71 basit kist, tümör, apse vb. hastalığı olan hastanın oluşturduğu grupta 8 (%11.3) hastada yalancı pozitiflik saptanmıştır. Ayrıca sağlıklı 30 kişiden 1'inde (%3.3) düşük sulandırımında yalancı pozitiflik tespit edilmiştir. Testin duyarlılığı %96.7, özgüllüğü %88.7 olarak hesaplanmıştır. ELISA yöntemi, çalışmada kullanılan immünolojik yöntemler arasında duyarlılığı en yüksek bulunan test olmasına karşın, IHA testinin duyarlılığı ile arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır.

Arda ve ark. (148) yurttan kalan 750 öğrencinin %13.2'sinde ELISA yöntemiyle anti-Echinococcus IgG antikorlarını pozitif olarak saptamışlardır.

Karadam ve ark. (149), 946 hastayı KH açısından ELISA ve IHA testleri ile değerlendirdiklerinde, her iki test ile beş olguda (%0.53) antikor pozitifliği saptamışlar, bu olgulardan sadece bir tanesi radyolojik olarak doğrulanmıştır.

Açıkgöz ve ark. (150), Adli Tıp Kurumunda yapılan otopsilerde makroskopik olarak tanımlanamayan 56 olgunun, kan örneklerinde anti-Echinococcus IgG antikorları IHA ve ELISA yöntemi ile araştırılmış, olguların %60.7'sinde ELISA ile seropozitiflik saptanmıştır.

Sönmez Tamer ve ark. (151), Kocaeli'de 388 lise öğrencisinde toksoplazmosis ve KH insidansının saptanması amacıyla yaptıkları çalışmalarında serum örneklerinde ELISA ile %8.9 oranında sero pozitiflik saptamışlardır. Akısü ve ark. (152), cerrahi olarak akciğer KH tablosu olan 31 hasta ile akciğer KH'i dışında diğer akciğer hastalığı tanısı alan 18 hasta ve 10 sağlıklı insan olmak üzere toplam 59 olguda IHA, ELISA ve WB testlerini kullanmışlardır. Buna göre IHA, ELISA ve WB testlerinin duyarlılığı sırasıyla %96.7, %87.1 ve %100 olarak bulunurken, bu testlerin özgüllükleri %82.2, %89.2 ve %85.7 olarak saptanmıştır.

Delibaş ve ark. (145), KH şüphesiyle başvuran 465 hastayı ELISA ve IHA yöntemleriyle değerlendirmişler, hastaların %17'sinde ELISA ile pozitiflik saptamışlardır.

KH ön tanısı alan hastalardan serolojik doğrulama amacıyla 186 hastadan örnek gönderilen bir başka çalışmada ise ELISA ile %35.5 oranında anti-Echinococcus IgG seropozitifliği saptanmıştır (153).

Altaş (154), KH olduğu doğrulanmış hastaların serumları ile yaptığı bir çalışmada ELISA ile %100 olumlu sonuç aldığını, ELISA yönteminin KB ve IHA yöntemlerine göre daha duyarlı olduğunu bildirmiştir.

Taş Cengiz ve ark. ları, 2005-2013 tarihleri arasında KH şüphesi ile başvuran toplam 2642 hastaya ait (1214'u erkek, 1428'i kadın; 506'sı 0-13, 2136'sı 14 ve üzeri yaş grubu) kan örneğinde ELISA yöntemiyle hastaların

801'inde (%30.3) pozitiflik bildirilmiştir. Çalışmada erkeklerin %31.9'unda, kadınların %29'unda; 0-13 yaş grubunun %33.4'ünde, 14 ve üzeri yaş grubunun %29.6'sında seropozitiflik saptanmıştır (142).

Park ve ark. ları, yaşları 15-84 arası değişen KH'li 66 hasta ile KH'i olmayan 2481 hastaya ait kan örneklerinde yaptıkları çalışmada ELISA yöntemiyle %89.4 duyarlılık, %96.4 özgüllük saptamışlardır (155).

Western Blot yöntemiyle duyarlılık, çapraz reaksiyonlar ve *E. granulosus* - *E. multilocularis* ayırımı değerlendirilmek için yapılan bir çalışmada (156) testin duyarlılığı %97 olarak saptanmıştır. Bu çalışmada Western Blot testi ile *E. granulosus* - *E. multilocularis* ayırımı %76 oranında yapılabilmektedir. Ayrıca bu çalışmada Western Blot testi aktif ve aktif olmayan kist hidatik ayırımı saptamada yetersiz bulunmuştur.

Yazar ve ark. (157) Kayseri'de 2242 kişi üzerinde yapmış oldukları seroepidemiolojik bir çalışmada ise; ELISA ile %2.72, Western blot yöntemiyle %0.94 seropozitiflik saptanmıştır.

Direkt mikroskopik incelemenin altın standart olarak değerlendirildiği çalışmamızda; 16 serum örneğinin 8'inde ELISA Ig G pozitif, 3'ünde şüpheli pozitif, 5'inde negatif bulunmuştur. ELISA sonuçlarındaki şüpheli pozitif olgular dışlandığında, ELISA testi için duyarlılık % 53.3 saptanmıştır. Literatürde ELISA testi için değişen oranlarda duyarlılık saptanmasına karşın, KH tanısı doğrulanmış hastalarda yapılan çalışmalara göre, bizim bulduğumuz duyarlılığın düşük olduğu görülmüştür. Bu durumun kısıtlı örnek sayısına ve ticari testin içeriğindeki antijene bağlı olabileceği düşünülmüştür.

Çalışmamızın gerek kontrol, gerekse çalışma grubunda başka bir paraziter enfeksiyonu olan hasta tanımlanmadığı için çapraz reaksiyonlar açısından değerlendirme yapılamamıştır.

Çalışmamızda, Western Blot testi ile hasta serum örneklerinden 14 tanesinde *Echinococcus*'a karşı IgG antikoru varlığı saptandı. Bir hastaya ait kist sıvısında ise direkt mikroskopik incelemede parazite ait yapılar görülmesine rağmen WB testi ile negatif sonuç alındı. Western Blot testinin

direkt mikroskopi ile uyumu % 93.3 olarak belirlendi. Bizim sonuçlarımız literatürdeki WB duyarlılık sonuçlarıyla benzer olup, daha geniş hasta popülasyonunda yapılacak in vitro çalışmalarda daha yüksek duyarlılık sonuçları alınabileceği düşünülmektedir.

Direkt mikroskobinin altın standart olarak değerlendirildiği çalışmamızda; ELISA testinin direkt mikroskopi ile uyumu %53.3, WB testinin ise direkt mikroskopi ile uyumu %93.3 olarak belirlenmiştir. ELISA ve WB testlerinin birbirleriyle uyumluluk oranı değerlendirildiğinde, %45.1 oranında uyum saptanmış olup iki serolojik testin uyumunun düşük olduğu görülmüştür.

Kist hidatik enfeksiyonunun mikrobiyolojik tanısı üzerine yapılan çalışmalarda çoğunlukla serolojik tanı yöntemlerinin kullanıldığı görülmüş, bu çalışmaların bir kısmında WB testi doğrulama testi olarak kullanılmıştır. Kist sıvısında direkt mikroskobik tanının değerlendirildiği çalışmalar kısıtlı sayıdadır. Cezayir’de kist hidatik ön tanısıyla opere edilen 78 hastanın kist sıvısı direkt mikroskobik inceleme ile değerlendirilerek kist hidatik olduğu doğrulanan bir çalışmada, bu hastalara ait serum örneklerinde WB, ELISA ve IHA testleriyle antikor varlığı araştırılmıştır. 66 hasta serumunda WB, 54 hasta serumunda ise ELISA testi ile çalışılmıştır. Bu çalışmaya göre; WB testi ile % 68.1, ELISA testi ile % 75.9 oranında pozitiflik saptanmıştır (158).

Yine bu çalışmaya göre, 69 hastanın köpekle temas öyküsü bulunmaktadır. 6 hastanın çoban, 2 hastanın köpek eğitmeni, 20 hastanın üniversite öğrencisi olduğu bildirilmiştir(158).

Bizim çalışmamızda, ELISA testinde pozitiflik oranı 8/15, WB testinde 14/15 bulunmuş olup, WB testi sonuçları direkt mikroskobik inceleme sonuçlarıyla daha uyumlu bulunmuştur. Çalışmalar arasında farklı oranlarda pozitiflik saptanmasının kullanılan serolojik testlerin antijen içeriklerindeki değişikliklere bağlı olabileceği düşünülmüştür.

Bizim çalışmamızda, hastaların hayvan teması ya da meslekleriyle ilgili herhangi bir veri elde edilemediği için bu konuda bir çıkarımda bulunulamamıştır.

KH'te organ tutulumunun en sık karaciğer (%50-54), ikinci sıklıkta akciğer (%35-40) olduğu ve diğer organlarda yerleşimin daha az sıklıkla (%11) görüldüğü bilinmektedir (159). Ertabaklar ve ark (160), araştırmalarında KH olgularının %66,4'ünde kistin karaciğerde, %21,66'sında akciğerde ve %0,83'ünde dalakta yerleşim gösterdiğini tespit etmişlerdir. Ertuğ ve ark, Aydın ve çevresinde yaptıkları çalışmalarında karaciğer lokalizasyonunun %89,3 ile birinci sırada, akciğer lokalizasyonunun ise %7.1 ile ikinci sırada yer aldığını bildirmişlerdir (136).

Bizim çalışmamızda da; 14 hastada sadece karaciğerde, 1 hastada akciğerde, 1 hastada ise karaciğer ve dalakta kist olduğu radyolojik olarak tespit edilmiş ve önceki çalışmalarla benzer yerleşim oranları saptanmıştır.

Ülkemizde ve dünyada insanda en sık görülen türün *Echinococcus granulosus* olduğu bildirilmektedir(13, 129). Bizim çalışmamızda da Western Blot sonuçlarına göre, 13 hastada *E.granulosus* olduğu görülmüştür. 1 hastada ise *E. multilocularis* olduğunu düşündüren radyolojik görüntüleme bulgularının olduğu hasta dosya bilgilerinden elde edilmiştir. Alveolar ekinokokkozun ülkemiz açısından halk sağlığını tehdit eden bir problem olduğu, doğu illerinin ön planda olduğu bilinmektedir. Özellikle Erzurum ve Kars illerinden bildirilen olgu sayısı diğer illere oranla belirgin olarak fazla olduğu tespit edilmekle birlikte, Türkiye'de *E. multilocularis*'in yayılışı ile ilgili veriler oldukça kısıtlıdır. Kullandığımız serolojik tanı yöntemlerinden Western Blot testinin *E. garulosus*-*E. multilocularis* ayırımını yapmada değerli olması Western Blot testini ön plana çıkarmaktadır.

## 6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Gelişmekte olan ülkelerde özellikle de hayvancılıkla uğraşan kesimde önemli bir halk sağlığı sorunu olan KH, ülkemizde de yaygın olarak görülmektedir. Bu durum, hem insan hem de hayvan sağlığı için ciddi bir tehdit unsurudur.

KH'li hastalarda cerrahi tedavi ve/veya ilaç tedavisi sonrası nüksler görülebilmektedir, bu nedenle hastalığın kontrolü için seçilecek tanı yöntemi önem kazanmaktadır. KH tanısında radyolojik ve serolojik tanı yöntemleri birlikte değerlendirilmelidir. Uygulanan tedavinin takibinde de serolojik tanı yöntemlerinin değerli olması nedeniyle kullanılan serolojik testlerin duyarlılık ve özgüllüklerinin, test sonuçlarını etkileyen faktörlerin bilinmesi son derece önemlidir. Serolojik tanıda kullanılan testlerin duyarlılık ve özgüllükleri kullanılan antijenin özelliklerine, antijenin kaynağına ve hastanın immun yanıtına göre değişebilmektedir.

Çalışmamızda Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nin çeşitli kliniklerinde 2016-2019 yılları arasında klinik bulgular ve radyolojik görüntüleme yöntemleriyle kist hidatik olduğu düşünülen ve perkütan aspirasyon yapılarak eş zamanlı aspire kist sıvısı örneği alınan 16 hasta çalışma grubuna alınmıştır. Hastalara ait serum örneklerinde IgG-ELISA ve Western Blotting yöntemleriyle *Echinococcus*'a karşı antikor varlığının araştırılması amaçlanmıştır. Girişimsel radyoloji polikliniğinde aspire edilen kist sıvıları mikroskopik olarak incelenmiştir.

ELISA testi ile duyarlılık % 53.3 olarak saptanmıştır. (ELISA da şüpheli pozitif olarak saptanan sonuçlar dahil edilmemiştir.) Western Blot testinin duyarlılığı % 93.3 olarak hesaplanmıştır. 15 aspire kist sıvısının 15'inde direkt mikroskopik inceleme ile parazite ait çengel ve/veya protoskoleks yapıları görülmüştür.

Direkt mikroskopik incelemenin altın standart olarak değerlendirildiği çalışmamızda, ELISA testi direkt mikroskopik inceleme ile kıyaslandığında %53.3 oranında uyumlu bulunurken, WB testinin direkt mikroskopik inceleme

yöntemi ile uyumu %93.3 oranında bulunmuştur. ELISA ve WB testlerinin uyumluluk oranı değerlendirildiğinde %45.1 oranında uyum saptanmıştır. Buna göre, ELISA testinin kist hidatik tanı veya ön tanı hastalarda ve hastaların tedavi sonrası takibinde tek başına yeterli olmayacağı, WB testinin tanıda ve tedavinin takibinde daha değerli bir serolojik yöntem olduğu düşünülmüştür. WB testinin doğrulama yöntemi olarak kullanılacağı, ilaveten *E. multilocularis*-*E. granulosus* ayrımını yapmada değerli olduğu görülmüştür.

Sonuç olarak; kist hidatik mikrobiyolojik tanısında son derece invaziv bir yöntemle alınan kist aspirasyon sıvısının direkt mikroskopik incelemenin duyarlılık ve özgüllük açısından en güvenilir yöntem olmakla birlikte, hastaların çoğunda teknik yetersizlikler ve komplikasyonlar nedeniyle tercih edilmemekte, onun yerine serolojik testler kullanılmaktadır. Serolojik testlerin duyarlılık ve özgüllüklerinin %100 olmaması nedeni ile kist hidatik mikrobiyolojik tanısı ve tedavi sonrası takibinde birden fazla serolojik yöntemin beraber uygulanmasının tanı ve takip açısından fayda sağlayacağı, mümkünse bu serolojik yöntemlerden birinin WB olmasının uygun olacağı kanısına varılmıştır. Bununla birlikte, çalışmamız sınırlı sayıda örnek içerdiğinden daha fazla sayıda örnek içeren çalışmalarla desteklenmesi gerekmektedir.

## KAYNAKLAR

1. Pourseif MM, Moghaddam G, Saeedi N, Barzegari A, Dehghani J, Omidi Y. Current status and future prospective of vaccine development against *Echinococcus granulosus* Biologicals. 2018; Jan;51:1-11.
2. Altaş K, Samastı M. Unat'ın Tıp Parazitolojisi. İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fak Vakfı Yayınları. 1995;No:15: İstanbul
3. Altıntaş N, Doğanay A. Kistik ekinokokkozis. Doğanay M, Altıntaş (Eds). Zoonozlar: Hayvanlardan insanlara bulaşan enfeksiyonlar. 2009; 901-37.
4. Eckert J, Deplazes P. Biological, epidemiological, and clinical aspects of echinococcosis, a zoonosis of increasing concern. Clin. Microbiol. Rev. 2004;1(17):107-135
5. John DT, Petri WA. Markell and Voge's Medical Parasitology. Ninth edition, USA: Elsvier. ,2006; p. 224-231
6. Unat E.K, Yücel A, Atlas K, Samastı M, . Unat'ın Tıp Parazitolojisi. 5. Baskı, İstanbul: Cerrahpaşa Tıp Fak Vakfı yay.1995;no 15. p. 440-459
7. Bogitsh BJ, Carter CE, Oeltmann TN. Human parasitology. Third edition, Elsvier. 2005; p. 288-296
8. Nart D. Cystic ve alveolar echinococcosis patogenezi. Ed. Altıntaş N, Tınar R, Çoker A. : Echinococcosis. Hidatoloji Dern Yay. 2004; no 1. p. 149-158
9. Barış İ, Şahin A, Bilir N, Kalyoncu F, Emri S, Barış B, Çapur S, Selçuk T. Hidatik Kist Hastalığı ve Türkiye'deki Konumu. Türkiye Akcier Hastalıkları Vakfı Yayını,1989; No: 1 Ankara.
10. Budke C, Deplazes P, Torgerson P. Global socioeconomic impact of cystic echinococcosis. Emerg Infect Dis. 2006; 12:296–303.
11. <https://www.who.int/echinococcosis/epidemiology/en/>
12. Karaman Ü, Miman Ö, Kara M, Gıcık Y, Aycan MA, Atambay M. Kars Bölgesinde Hidatik Kist Prevalansı. T Parazitol Derg. 2005;29(4):238-240



13. Türkiye Zoonotik Hastalıklar Eylem Planı, T.C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü, 2019; yayın no: 1130, Ankara.
14. [https://www.who.int/echinococcosis/resources/jactatropica\\_200911001/en](https://www.who.int/echinococcosis/resources/jactatropica_200911001/en)
15. <https://www.cdc.gov/dpdx/dxassistance.html>
16. Amr SS, Amr ZS, Jitawi S, Annab H. Hydatidosis in Jordan: an epidemiological study of 360 cases. *Ann. Trop. Med. Parasitol.* 1994; 88(6):623-627.
17. Eckert, J.,Thompson, R. C. A. Historical aspects of echinococcosis. In: *Advances in parasitology*. Academic Press, 2017; p. 1-64.
18. Kuru C. Kist Hidatiğin Tanısında İnditekt Hemaglutinasyon Yönteminin Değeri Uzmanlık Tezi. Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Konya, 1998.
19. Altintas N. Past to present: Echinococcosis in Turkey. *Acta Tropica* 2003; 85:105-12.
20. Unat EK. Unat'ın Tıp Parazitolojisi. 4. Baskı. İstanbul: İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Yayınları; 1991; s. 229-246
21. <https://en.wikipedia.org/wiki/Echinococcus>
22. Thompson RCA, McManus DP. Aetiology: parasites and life-cycles, s.1-19 In Eckert J, Gemmell MA, Meslin FX, Pawlowski ZS (editors), WHO/OIE manual on echinococcosis in humans and animals: a public health problem of global concern. World Organisation for Animal Health,2001; Paris, France.
23. Thompson RCA, McManus DP. Towards a taxonomic revision of the genus *Echinococcus*. *Trends Parasitol.*2002; 18:452-457.
24. Eckert J, Thompson RCA. Intraspecific variation of *Echinococcus granulosus* and related species with emphasis on their infectivity to humans. *Acta Trop.* 1997; 64:19-34.
25. Eckert J, Schantz PM, Gasser RB, Torgerson PR, Bessonov AS, Movsessian SO, Thakur A, Grimm F, Nikogossian MA. Geographic distribution and prevalence. In: Eckert J, Gemmell MA, Meslin FX, Pawlowski Z, editors. WHO/OIE Manual on Echinococcosis in Humans

- and Animals: a Public Health Problem of Global Concern. Paris: Office International des Epizooties Paris, 2001; 100-142
26. Altıntaş N, Karababa O, Yolasiğmaz A, Türk M, Güneş K. Kistik Ekinokokkozis'in tanı ve izleminde immünokimyasal ve moleküler yaklaşımlar. 2005; Proje No: SBAG-SLOVAK1(102S115)
  27. McManus DP, Bryant C. Biochemistry, physiology and molecular biology of Echinococcus. In: Thompson RCA, Lymbery AJ, editors. Echinococcus and hydatid disease. Wallingford: CAB International.1995; 135-181.
  28. Macpherson CNL, Wachira TWM. Cystic echinococcosis in Africa South of the Sahara. In: Andersen FL, Ouhelli H, Kachani M, editors. Compendium of Cystic Echinococcosis in Africa and in Middle Eastern Countries with special Reference to Morocco. Provo: Brigham Young University, 1997; 245-277.
  29. Thompson RCA, McManus DP. Aetiology: parasites and life-cycles. In: Eckert J, Gemmell M, Meslin F-X, Pawlowski Z, editors. WHOI/OIE, Paris. Manual on echinococcosis in humans and animals: a public health problem of global concern. Geneva: World Organisation for Animal Health, 2001; 1-19.
  30. Thompson RC, Lymbery AJ, Constantine CC. Variation in Echinococcus: towards a taxonomic revision of the genus. Adv Parasitol 1995; 35:145-176.
  31. Bowles J, van KF, McManus D. Cattle strain of Echinococcus granulosus and human infection. Lancet, 1992; 339: 1358.
  32. Dinkel A, Njoroge EM, Zimmermann A, Wälz M, Zeyhle E, Elmahdi IE, Mackenstedt U, Romig T. A PCR system for detection of species and genotypes of the Echinococcus granulosus-complex, with reference to the epidemiological situation in eastern Africa. Int J Parasitol. 2004; 34: 645-653.
  33. Scott JC, Stefaniak J, Pawlowski ZS, McManus DP. Molecular genetic analysis of human cystic hydatid cases from Poland: identification of a

- new genotypic group (G9) of *Echinococcus granulosus*. *Parasitology*. 1997; 114 (Pt 1): 37-43
34. Wilson JF, Diddams AC, Rausch RL. Cystic hydatid disease in Alaska. A review of 101 autochthonous cases of *Echinococcus granulosus* infection. *Am Rev Respir Dis*. 1968; 98: 1-15.
  35. Şenlik B, Diker Aİ. Echinococların Taksonomisi ve Morfolojisi. Altıntaş N, Tınar R, Çoker A. Echinococcosis. Hidatidoloji Derneği Yayın no:1.İzmir;2004:13-30
  36. Altıntaş K. Tıbbi Parazitoloji. Nobel Tıp Kitabevleri 2002;250-256
  37. Morseth DJ. Fine structure of the Hydatid cyst and protoscolex of *Echinococcus granulosus*. *J Parasitol*. 1967; 53(2):312-325.
  38. <https://www.cdc.gov/parasites/echinococcosis/biology.html>
  39. Akyol VÇ. Hidatidoz ve Halk Sağlığı Yönünden Önemi. *J Fac Vet Med* 2001;20:137-142.
  40. Milicevic M, Saidi F, Sayek İ. Karaciğer Kist Hidatiği. Sayek İ. Temel Cerrahi. Güneş Kitabevi 2004;1317-1318.
  41. Üner A. Ekinokok'ların Sistematiği ve Biyolojisi. İnsanlarda ve Hayvanlarda Kist Hidatik. 7.Ulusal Parazitoloji Kongresi Özel Yayını. E.Ü. Ofset basımevi. İzmir, 1991;13-28
  42. Baykan, N., Sungur, C. Bilgin, Y., Toplum Hekimliği AÜTF Yayını No. 379 Ankara,1979; s.250-253
  43. <https://www.who.int/echinococcosis/epidemiology/en/>
  44. Altıntaş N, Doğanay A. Kistik ekinokokkozis. Doğanay M, Altıntaş N (Eds). Zoonozlar: Hayvanlardan insanlara bulaşan enfeksiyonlar. 2009; 901-37.
  45. Romig, T. Epidemiology of Echinococcosis. *Langenbecks Archives of Surgery*. 2003; 388:209-217.
  46. Çivi S, Güler S. Kist Hidatik Nedeniyle Opere Edilen Olgularda Mali Kayıplar. *T Parazitol Derg*. 1995;19(2):230-236.
  47. Karaman Ü, Miman Ö, Kara M, Gıcık Y, Aycan MA, Atambay M. Kars Bölgesinde Hidatik Kist Prevalansı. *T Parazitol Derg*. 2005;29(4):238

48. Kilimcioğlu A, Ok ÜZ. İnsanda Echinococcus Türlerinin Epidemiyolojileri, Coğrafi Yaygınlık ve Türkiye'deki Durum. Altıntaş N, Tınar R, Çoker A. Echinococcosis. Hidatidoloji Derneği Yayın no:1.İzmir;2004:129-140.
49. Altıntaş N. Kistik ekinokokkozis. Tıbbi Parazitoloji. Altıntaş N (Ed). Ege Üniversitesi Yayınları, Tıp Fakültesi Yayın No.160, 2015; 99-103.
50. Altıntaş N, Yazar S, Yolasiğmaz A, Akısü Ç, Şakru N, Karacasu F. A sero-epidemiological study of Cystic Echinococcosis in Izmir and surrounding area. Helminthologia, 1999; 36: 1: 19-23.
51. Ertabaklar H, Pektaş B, Turgay N, Yolasiğmaz A, Dayangaç M, Özdamar A ve ark. İzmir ve Çevresindeki Hastanelerde Ocak 1997-Mayıs 2001 Arasında Saptanan Kistik Ekinokokkozis Olguları. Türkiye Parazitol Derg, 2003; 27(2):125-8.
52. Yazar S, Taylan AÖ, Hökelek M, Polat H, Yılmaz H, Özbilge H ve ark. Türkiye'de 2001-2005 Yılları Arasında Kistik Ekinokokkozis. Türkiye Parazitol Derg 2008; 32 (3): 208-20.
53. Ozkol, M, Kilimcioglu, A.A, Girginkardesler, N., Balcioglu, I.C., Sakru, N., Korkmaz, M. et al. 2005. A discrepancy between cystic echinococcosis confirmed by ultrasound and seropositivity in Turkish children. Acta Trop 2005; 93, 213–6.
54. Kilimcioglu AA, Ozkol M, Bayindir P, Girginkardesler N, Ostan I, Ok UZ. The value of ultrasonography alone in screening surveys of cystic echinococcosis in children in Turkey. Parasitol Int 2006; 55: 273–5.
55. Ok UZ, Ozkol M, Kilimcioglu AA, Dinc G, Bayindir P, Ostan I et al. A province-based study using sampling method to investigate the prevalence of cystic echinococcosis among primary school children in Manisa, Turkey. Acta Trop 2007; 103: 116–22.
56. Kilimcioglu AA, Girginkardesler N, Korkmaz M, Ozkol M, Duzgun F, Ostan I 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: 578–836.

57. Bakal U, Kazez A, Akyol M, Kocakoc E, Simsek S. A portable ultrasound based screening study on the prevalence and risk factors of cystic echinococcosis in primary school children in East Turkey. *Acta Trop.* 2012; 123: 91–5.
58. Altintas N, Macpherson CNL, Gıcık Y, Yolasigmaz A, Kara M, Arslan MO. Investigation of echinococcosis in villages of Kars, eastern part of Turkey. Xith International Congress of Parasitology, 6-11 August 2006, Glasgow, Scotland.
59. Daldal N, Özemir N. Kist Hidatik'in Patogenezi. İnsanlarda ve Hayvanlarda Kist Hidatik (Echinococcosis). T Parazitol Dern Yayını. E.Ü.Basımevi, İzmir, 1991;10:65-76
60. Sırmalı M. Akciğer Kist Hidatikleri ve Cerrahi Tedavisi. *Tıp Araştırmaları Dergisi*, 2005; 3(3):46-49.
61. Dökmetaş İ. Hidatik Kist Hastalığı. Topçu A, Söyletir G, Doğanay M. *İnfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyoloji*. Nobel Kitabevi. 2002;815-816
62. Gottstein B. Molecular and immunological diagnosis of Echinococcosis. *Clin. Microbiol. Rev.* 5. 1992; 248-261.
63. Wangoo A, Ganguly NK, Mahajan RC. Specific T cell cytotoxicity in experimental Echinococcus granulosus infected mice. *Indian J. Med. Res.* 1987; 86:588-590.
64. Sahip N, Uysal H, Öztoprak A, Öğüt T, Şengür G, Öner YA. 1993-2000 yılları Arasında İstanbul Tıp Fakültesinde İncelenen Kist Hidatik Ön Tanılı Olguların Serolojik Sonuçları. *T Parazitol Derg*, 2001;25(3):236-238
65. Chan SY, De Bruyne LA, Goodman RE, et al. In vivo depletion of CD8+ T cells results in Th2 cytokine production and alternate mechanisms of allograft rejection. *Transplantation.* 1985; 59: 1155-1161.
66. Gönlügür U, Gönlügür T, Akkurt İ. Ekinokok Antijenleri. *Akciğer Arşivi*. 2004;5:162-164.
67. Zhang W, Li J, McManus DP. Concepts in Immunology and Diagnosis of Hydatid Disease. *Clinical Microbiology Reviews*, 2003;18-36

68. Madison SE, Slemenda SB, Schantz PM, Fried JA, Wilson M, Tsang VCW. A Spesifik Diagnostic Antigen of Echinococcus granulosus with an Apparent Molecular Weight of 8 KDA. *Am J Trop Med Hyg* 1989;40(4):377-383
69. Sanchez F, March F, Mercader M, Coll P, Munoz C, Pratz G. Immunochemical Localization of mojar hydatid fluid antigens in protoscoleces and cysts of Echinococcus granulosus from human origin. *Parasite Immunology*. 1991;13,583-592
70. Ameglio F, Saba F, Bitti A, et al. Antibody reactivity to HLA classes I and II in sera from patients with hydatidosis. *J. Infect. Dis.* 1987;156: 673-676
71. Ellis ME, Sinner W, Asraf Ali M, Hussain Qadri SM. Echinococcal disease and mycobacterial infection. *Ann. Trop. Med. Parasitol.*1991; 85: 243-251.
72. Pawlowski ZS, Eckert J, Vuitton DA, et al. Echinococcosis in humans: clinical aspects, diagnosis and treatment, In Eckert J, Gemmel MA, Meslin FX, Pawlowski ZS (editors), WHO/OIE manual on echinococcosis in humans and animals: a public health problem of global concern. World Organisation for Animal Health, Paris, France. 2001; s. 20-66.
73. Sayek İ. Kist hidatik hastalığı: klinik yönleri, İçinde Altıntaş N, Tınar R, Çoker A (editörler), Echinococcosis. Hidatidoloji Derneği Yayın No:1. Bornova-İzmir. 2004; s. 141-147.
74. Sayılır K, Eren SS, Erbay A, Turan S, Bodur H. Kemik tutulumlu kist hidatik olgusu. *Klinik Dergisi*. 2002; 3(15):98-100.
75. Dökmetaş İ. Hidatik Kist Hastalığı. Topçu A, Söyletir G, Doğanay M. *İnfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyoloji*. Nobel Kitabevi. 2002;815-816.
76. Larrieu EJ, Frider B. Human Cystic echinococcosis: contributions to the natural history of the disease. *Ann. Trop. Med. Parasitol.* 2001; 95:679-687.

77. Kuman A. Kist Hidatik'in Kliniği. İnsanlarda ve Hayvanlarda Kist Hidatik (Echinococcosis). T Parazitol Dern Yayını. E.Ü.Basımevi, İzmir.1991;77-83
78. King CH. Cestodes (Tapeworms). Mandell G, Bennett JE, Dolin R. Principles and Practice of Infectious Diseases. 1989;2544-2552
79. Özbilgin A, Kilimcioğlu AA. Kistik echinococcosis, İçinde Özcel MA, Özbek Y, Ak M (editörler), Tıbbi parazit hastalıkları. Türkiye Parazitoloji Derneği Yayını No:22, İzmir. 2007; s. 541-566.
80. Sever A, Elmas N. Echinococcosisde görüntüleme yöntemleri, İçinde Altıntaş N, Tınar R, Çoker A (editörler), Echinococcosis. Hidatidoloji Derneği Yayın No:1. 2004; s. 203- 218.
81. Altıntaş N, Yazar S. 1999. Cystic echinococcosis (CE)'de tanı. Türkiye Parazitoloji Dergisi 23(2):160-168.
82. Altıntaş N, Yazar S. Cystic echinococcosisde immun tanı, İçinde Altıntaş N, Tınar R, Çoker A (editörler), Echinococcosis. Hidatidoloji Derneği Yayın No:1. 2004; s. 159-180.
83. Karaman Ü, Atambay M, Aycan ÖM, Daldal N. İndirekt hemaglütinasyon tekniğinde (IHA) insan, inek ve koyun antijenlerinin karşılaştırılması. T. Parazitol. Derg. 2002; 26:251-253.
84. Leggatt GR, Yang W, McManus DP. Serological evaluation of the 12 kDa subunit of antigen B in Echinococcus granulosus cyst fluid by immunoblot analysis. Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg. 1992; 86:189-192.
85. Büyükbaba-Boral Ö. Echinococcus cinsi, İçinde Bozkaya E (editör), Tıbbi Mikrobiyoloji 2. 2005; s. 355-359.
86. McManus DP, Zhang W, Li J, Bartley P. Echinococcosis. Lancet 2003;362:1295-304.
87. Merdivenci A. Türkiye'de hidatik kist hastalığı. İÜ Cerrahpaşa Tıp Fak. Yayınları, 1976; No: 2145/36.
88. Us A.Dürdal, Temel İmmünoloji ve Seroloji. Bölüm 5, 2016; s.129-132.
89. Gönlügür U, Gönlügür T, Akkurt İ. Kist hidatik tanısında serolojik testlerin değeri. Akciğer Arşivi, 2004; 5:158-161

90. Kuman HA. Kompleman fiksasyon reaksiyonu, İçinde Özcel MA, Altıntaş N (editörler), Parazit Hastalıklarında Tanı. Türkiye Parazitoloji Derneği Yayını. 1997; No:15, s. 183-192.
91. Garabedian GA, Matossian RM, Djanian AY. An indirect hemagglutination test for hydatid disease. J. Immunol. 1957; 78:269-272.
92. Özcel MA. İmmunofluoresans ve Parazitolojide Uygulanması. Bornova-İzmir: *Ege Üniversitesi Matbaası*, 1978.
93. Hobson, W (Ed) The theory and practice of public health, Oxford Univ. Publ, London. 1975; 22:123- 125.
94. <https://tr.wikipedia.org/wiki/SDS-PAGE>
95. Altıntaş N, Yolasığmaz A. Proteinlerin analizi ve SDS-PAGE. İçinde Özcel MA, Altıntaş N (editörler), Parazit Hastalıklarında Tanı. Türkiye Parazitoloji Derneği Yayını. 1997; No:15 s. 321-341.
96. [https://tr.wikipedia.org/wiki/Western\\_blot](https://tr.wikipedia.org/wiki/Western_blot)
97. Korkmaz M. Western Yöntemi. In: Korkmaz M, Ok ÜZ (Eds). Parazitolojide Laboratuvar Yöntem-Yorum-Akreditasyon. Bornova, İzmir: Meta Basım; 2011.s.247-254
98. Leggatt GR, Yang W, McManus DP. Serological evaluation of the 12 kDa subunit of antigen B in Echinococcus granulosus cyst fluid by immunoblot analysis. Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene 1992;86(2):189-192
99. Doiz O, Benito R, Sbihi Y, Osuna A, Clavel A, Gómez-Lus R. Western blot applied to the diagnosis and post-treatment monitoring of human hydatidosis. Diagnostic Microbiology and Infectious Disease. 2001;41(3):139-142.
100. Yazar S. Cystic Echinococcosis (CE)'in tanısında SDS-PAGE ve Western Blot yönteminin diğer serolojik tanı yöntemleri ile karşılaştırılması. *Doktoro Tezi. Ege Üniv Tıp Fak Parazitoloji AD, İzmir*, 1998.
101. Akcam AT, Ulku A, Koltas IS, Izol V, Bicer OS, Kilicbagir E, Sakman G, Poyrazoglu H, Erman T, Aridogan IA, Parsak CK, Inal M, Iskit S. Clinical



- characterization of unusual cystic echinococcosis in southern part of Turkey. *Annals of Saudi Medicine* 2014;34(6):508- 516.
102. Ferragut G, Ljungström I, Nieto A. Relevance of circulating antigen detection to follow-up experimental and human cystic hydatid infections. *Parasite Immunology*. 1998; 20:541-549.
  103. Parija SC. Editorial: New approaches in the serodiagnosis of hydatid disease. *J. Indian Med. Assoc.*1994; 92:281-284.
  104. Craig PS, Nelson GS. The detection of circulating antigen in human hydatid disease. *Am. J. Trop. Med. Parasitol.* 1984; 78:219-227.
  105. Kanwar JR, Kaushik SP, Sawhney IM, et al. Specific antibodies in serum of patients with hydatidosis recognised by immunoblotting. *J. Med. Mic.* 1992; 36:46- 51.
  106. Sjölander A, Guisantes JA, Torres Rodriguez JM, Schroder H. The diagnosis of human hydatidosis by measurement of specific IgE antibody by enzyme immunoassay. *Scand. J. Infect. Dis.* 1989; 21:213-218.
  107. Yazar S, Altıntaş N. Cystic echinococcosis (CE) 'in serolojik tanısında karşılaşılan çapraz reaksiyonların araştırılması. *T. Parazitol. Derg.* 1999; 23: 129-132.
  108. Zarzosa MP, Domingo AO, Gutierrez P, et al. Evaluation of six serological tests in diagnosis and postoperative control of pulmonary hydatid disease patients. *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.* 1999; 35:255-262.
  109. Lightowlers MW, Liu D, Haralambous A, Rickard MD. Subunit composition and specificity of the major cyst fluid antigens of *Echinococcus granulosus*. *Mol. Biochem. Parasitol.* 1989; 37:171-182.
  110. Kuru C, Baysal B. Uniloküler kistik ekinokokkozis'in tanısında indirekt hemagglütinasyon yönteminin değeri. *T. Parazitol. Derg.* 1999; 23:251-254.
  111. Poretti D, Felleisen E, Grimm F, et al. Differential immunodiagnosis between cystic hydatid disease and other cross-reactive pathologies. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 1999; 60:193-198.

112. Sarımeahmetoğlu, H.O., Kubar, A., Tanyüksel, M., Gün H. Koyun karaciğer kist sıvısından 8kDa'luk antijenin purifikasyonu. T. Parazitol. Derg. 1998; 22(2): 137-141.
113. Galitza, Z., Bazarsky, E., Sneier, R., Peise, J., El-On, J. Repeated treatment of cystic echinococcosis in patients with a long-term immunological response after successful surgical cyst removal. Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene. 2005; P:1-9
114. Ütük AE, Şimşek S, Köroğlu E. Echinococcus Cinsinin Moleküler Genetik Karakterizasyonu. T Parazitol Derg 2005;29(3):171-176.
115. Kasai Y, Koshino I, Kawanishi N, et al. Alveolar echinococcosis of the liver; studies on 60 operated cases. Ann Surg. 1980;191:145-52.
116. Moro P, Schantz PM. Echinococcosis: a review. International Journal of Infectious Diseases 2009;13:125-133
117. Uzunköy A. Karaciğer Kist Hidatiğinde Perkütan Tedavi Yöntemleri. Türkiye Klinikleri Journal of General Surgery Special Topics.2010;3(2):38-50.
118. WHO informal working group on echinococcosis. Guidelines for treatment of cystic and alveolar echinococcosis in humans. Bulletin of WHO 1996; 74 (3):231-242
119. Yetim İ, Erzurumlu K. Karaciğer Hidatik Kistleri Tedavisinde Güncel Yaklaşımlar. Journal of Clinical and Analytical Medicine 2013;4(1): 64-71
120. Köksal AŞ, Arhan M, Oğuz D. Kist Hidatik. Güncel Gastroenteroloji 2004; s.61-67.
121. Kasırđa HE, Appak YÇ. Hepatik Kistik Ekinokokkozis: İki Olgunun Sunumu, Türkiye Parazitoloji Dergisi. 2013;37:285-287
122. McManus DP. Current status of the genetics and molecular taxonomy of Echinococcus species. Parasitology 2013;140(13):1617-1623.
123. Altıntaş N, Yolasığmaz A. Kistik ekinokokkozis ve immunolojisi, s. 259-284. İçinde Özcel MA, İnci A, Turgay N, Köroğlu E (editörler),

- İmmunoparazitoloji. Türkiye Parazitoloji Derneği Yayınları ,2007; No:21, İzmir.
124. Hoepfich PD, Jordan CM. Infectious Diseases. Fourth Edition.1989;835-836
  125. <https://www.who.int/echinococcosis/control/en/>
  126. Şenlik B. Hydatidozis ve Sistiserkozis'te Aşılama. Acta Parasitologica Turcica 2001;25(3):296-300
  127. Bulaşıcı Hastalıklar Sürveyans ve Kontrol Esasları Yönetmeliğinde Değişiklik Yapılmasına Dair Yönetmelik. 04.05.2019; 30764 sayılı Resmi Gazete.
  128. Yazar S, Altıntaş N. Serodiagnosis of cystic echinococcosis in Turkey. Helminthologia 2003; 40: 9-13.
  129. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/echinococcosis>
  130. Yazar S, Ozkan AT, Hökelek M, Polat E, Yılmaz H, Ozbilge H, et al. Cystic echinococcosis in Turkey from 2001-2005. Türkiye Parazitol Derg 2008; (32): 208-20
  131. Babba H, Messed A, Masmoudi S, Zribi M, Grillot R, AmbrioseThomas P, et al. Diagnosis of human hydatidosis: Comparison between imagery and six serologic techniques. Am J Med Hyg. 1994; 50: 64-8
  132. Agudelo-Higuera NI, Brunetti E, McCloskey C. Cystic echinococcosis. J Clin Microbiol, 2016; 54: 518-523. doi: 10.1128/JCM.02420-15.
  133. Yılmaz GR, Babür C. Diagnosis of echinococcosis. Turk Hij Den Biyol Derg, 2007; 64: 35-44.
  134. Kılıç S, Babur C, Taylan-Ozkan A. Comparison of the results of indirect hemagglutination and ELISA methods for the cases prediagnosed as hydatid cyst disease. Mikrobiyol Bul, 2007; 41: 571-577.
  135. Akar S, Üner A, İzmir Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesinde saptanan uniloküler kistik ekinokokkozis olgularının retrospektif olarak değerlendirilmesi. Türkiye Parazitol Derg, 2001; 25(4): 349-352.
  136. Dik, B.; Cantoray, R.; Gülbahçe, S. 1990 yılları arasında Konya devlet hastanesine basvuran hastalarda kist hidatik olguları. *Türkiye Parazitol Derg*, 1986; 16.2: 11-15.

137. Ertuğ, S., et al. Aydın ve çevresinde 1996-2000 yılları arasında cerrahi olarak saptanan kist hidatik olguları. *Türkiye Parazitol Derg*, 2002; 26.3: 254-256
138. Savaş, İ.; Saygun, N. 1984-1993 yılları arasında Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları ve Tüberküloz Anabilim Dalında izlenen tüberkülozlu hastaların bakteriyolojik olarak değerlendirilmesi. *Tüberküloz ve Toraks*, 1994; 42.4: 244-247.
139. Tefik M, Aldemir OS, Karadaş K, Çelik T, Daldal N, Malatya bölgesinde ünloküler kistik ekinokokkozis. tanı. *Türkiye Parazitol Derg*, 2000; 24 (1): 33-36.
140. Canda MŞ, Ekinokokkozis: 47 olgunun sunumu ve Türkiye'nin Ekinokokkozis sorunu. tanı. *Türkiye Parazitol Derg*, 1995; 19: 64 -82.
141. Angulo JC., Escribano J, Diego A, Sanchez-Chapado M, Isoated retrovesical and extrarenal retroperitoneal hydatidosis: clinical study of 10 cases and literatüre review. *J Urol*, 1998; 159(1): 76-82
142. Kilimcioğlu, A.; Ok, Ü. Z.İnsanda Echinococcus türlerinin epidmiyolojileri coğrafi yaygınlık ve Türkiye'deki durum. *Echinococcosis*. İzmir Hidatidoloji Derneği, 2004; 129-40.
143. Cengiz, Z. T., Yılmaz, H., Beyhan, Y. E., Kotan, M. Ç., Çobanoğlu, U., Ekici, A., & Ödemiş, N. Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Parazitoloji Laboratuvarına 2005-2013 yılları arasında gönderilen kan örneklerinde kistik ekinokokkozis seropozitifliği: retrospektif değerlendirme. *Türkiye Parazitol. Derg*, 2015; 39, 209-11.
144. Yılmaz, Ahmet, et al. Kist Hidatik Şüpheli Hastaların Tanısında ELISA ve İmmunokromotografik Yöntemin Karşılaştırılması. *Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Tıp Dergisi*, 2016; 3.1: 13-16
145. Delibaş SB, Ozkoç S, Sahin S, Aksoy U, Akisü C. Evaluation of patients presenting with a suspicion of cystic echinococcosis to the serology laboratory of the Parasitology Department of Dokuz Eylül University Medical Faculty. *Türkiye Parazitol Derg*. 2006; 30: 279-81.

146. Iacona A, Pini C, Vicari G. Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) in the serodiagnosis of hydatid disease. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 1980; 29:95- 102.
147. Force L, Torres JM, Carrillo A, Busca J. Evaluation of eight serological tests in the diagnosis of human echinococcosis and follow-up. *Clin. Infect. Dis.* 1992; 15:473-480.
148. Arda B, Pullukçu H, Yamazhan T, Sipahi OR, Tamsel S, Demirpolat G, et al. Prevalence of *Echinococcus granulosus* detected using enzyme immunoassay and abdominal ultrasonography in a group of students staying in a state dormitory in Turkey. *Turk J Med Sci.* 2009; 39: 791-4.
149. Karadam SY, Ertabaklar H, Sari C, Dayanir Y, Ertuğ S. Should Cystic echinococcosis be investigated in patients having high eosinophil counts? *Turkiye Parazitoloj Derg.* 2009; 33: 203-6.
150. Açıkgöz D, Inceboz T, Ozkara E, Korkmaz M, Birgen N, Uzün I. The investigation of frequency of cystic echinococcosis in the autopsies committed in the Speciality Department of Istanbul Forensic Medicine Institute. *Turkiye Parazitoloj Derg.* 2009; 33: 155-7.
151. Sönmez Tamer G. Determination of the incidence of toxoplasmosis and cystic echinococcosis in Kocaeli. *Turkiye Parazitoloj Derg.* 2009; 33: 125-30.
152. Akisu C, Bayram Delibaş S, Yuncu G, Aksoy U, Ozkoç S, Biçmen C, et al. Evaluation of IHA, ELISA and Western Blot tests in diagnosis of pulmonary cystic hidatidosis. *Tuberk Toraks.* 2005; 53: 156-60.
153. Aydın, Merve, et al. Determination of anti-echinococcus IgG antibodies by ELISA in patients with suspected hydatid cyst. *Türkiye Parazitoloji Dergisi*, 2012; 36.2: 61.
154. Altaş K. İnsan hidatidoz tanımında ELISA (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay)'nın değeri. Doçentlik Tezi. İÜ Cerrahpaşa Tıp Fak. Mikrobiyoloji, Parazitoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Kürsüsü, İstanbul. 1981
155. Park SJ, Han SS, Anvarov K, Khajibaev A, Choi MH, Hong ST. Prevalence of Serum IgG Antibodies to Cystic *Echinococcus* Antigen

- among Patients in an Uzbekistan Emergency Hospital. *Korean J Parasitol.* 2015; Vol. 53, No. 6: 699-703.
156. Liance, Martine, et al. "Immunodiagnosis of Echinococcus Infections: Confirmatory Testing and Species Differentiation by a New Commercial Western Blot." *Journal of clinical microbiology* 38.10, 2000; 3718-3721.
  157. Yazar S, Yaman O, Çetinkaya F, Şahin İ. Cystic echinococcosis in Central Anatolia, Turkey. *Saudi Med J.* 2006; 27: 205-9
  158. Merdivenci, A.; Aydınlioğlu, K. Hidatidoz (Hidatik kist hastalığı) İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fak. *Yayınları Rektörlük*, 1982, 2972/97.
  159. Zait, H., et al. Parasitological study of 78 cases of human cystic echinococcosis collected between 2005 to 2012 in Mustapha hospital center of Algiers. *Pathologie-biologie*, 2014, 62.6: 369-376.
  160. Ertabaklar, H., et al. İzmir ve çevresindeki hastanelerde Ocak 1997-Mayıs 2001 arasında saptanan kistik ekinokokkozis olguları. *Türkiye Parazitol Derg*, 2003; 27: 125-8.

