

T.C.
İZMİR KÂTİP ÇELEBİ ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
TİBBİ MİKROBİYOLOJİ ANABİLİM DALI

**EOZİNOFİLİK HASTALARDA TOKSOKARİYAZ SIKLIĞININ
ELISA VE WESTERN BLOT YÖNTEMİYLE ARAŞTIRILMASI**

YÜKSEK LİSANS TEZİ
PERVİN SEZEN OLGUNDAN

DANIŞMAN
Dr. Öğr. Üyesi AYŞEGÜL AKSOY GÖKMEN

İZMİR-2019

T.C.
İZMİR KÂTİP ÇELEBİ ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
TİBBİ MİKROBİYOLOJİ ANABİLİM DALI

**EOZİNOFİLİK HASTALARDA TOKSOKARİYAZ SIKLIĞININ
ELISA VE WESTERN BLOT YÖNTEMİYLE ARAŞTIRILMASI**

YÜKSEK LİSANS TEZİ
PERVİN SEZEN OLGUNDAN

DANIŞMAN
Dr. Öğr. Üyesi AYŞEGÜL AKSOY GÖKMEN

İZMİR-2019

KABUL VE ONAY SAYFASI

Sağlık Bilimleri Enstitü Müdürlüğüne;

İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tıbbi Mikrobiyoloji **Anabilim Dalı** Yüksek Lisans **Programı** Çerçevesinde yürütülmüş olan bu çalışma, aşağıdaki jüri tarafından Yüksek Lisans **Tezi** olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi : 30 / 07/ 2019

Tez Danışmanı : Dr. Öğr. Üyesi Ayşegül Aksoy Gökmen

İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi

Üye : Prof. Dr. Selçuk Kaya

İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi

Üye : Doç. Dr. Derya Dirim Erdoğan

Ege Üniversitesi

ONAY : Bu Yüksek Lisans tezi, Enstitü Yönetim Kurulu'nca belirlenen yukarıdaki jüri üyeleri tarafından uygun görülmüş ve kabul edilmiştir.

(İMZA)
Prof. Dr. Ahmet Koyu
Enstitü Müdürü

YAYIMLAMA VE FİKRİ MÜLKİYET HAKLARI BEYANI

Enstitü tarafından onaylanan lisansüstü tezimin/raporumun tamamını veya herhangi bir kısmını, basılı (kağıt) ve elektronik formatta arşivleme ve aşağıda verilen koşullarla kullanıma açma iznini İzmir Katip Çelebi Üniversitesi'ne verdiğimi bildiririm. Bu izinle Üniversiteye verilen kullanım hakları dışındaki tüm fikri mülkiyet haklarım bende kalacak, tezimin tamamının ya da bir bölümünün gelecekteki çalışmalarda (makale, kitap, lisans ve patent vb.) kullanım hakları bana ait olacaktır.

Tezin kendi orijinal çalışmam olduğunu, başkalarının haklarını ihlal etmediğimi ve tezimin tek yetkili sahibi olduğumu beyan ve taahhüt ederim. Tezimde yer alan telif hakkı bulunan ve sahiplerinden yazılı izin alınarak kullanılması zorunlu metinlerin yazılı izin alınarak kullandığımı ve istenildiğinde suretlerini Üniversiteye teslim etmeyi taahhüt ederim.

- o Tezimin/Raporumun tamamı dünya çapında erişime açılabilir ve bir kısmı veya tamamının fotokopisi alınabilir. (Bu seçenekte teziniz arama motorlarında indekslenebilecek, daha sonra tezinizin erişim statüsünün değiştirilmesini talep etmeniz ve kütüphane bu talebinizi yerine getirirse bile, teziniz arama motorlarının önbelleklerinde kalmaya devam edebilecektir.)
- o Tezimin/Raporumun tarihine kadar erişime açılmasını ve fotokopi alınmasını istemiyorum (İç kapak, Özet, İçindekiler ve Kaynakça hariç) (Bu sürenin sonunda uzatma için başvuruda bulunmadığım takdirde tezimin/raporumun tamamı her yerden erişime açılabilir, kaynak gösterilmek şartıyla bir kısmı veya tamamının fotokopisi alınabilir.)
- o Tezimin/Raporumun..... tarihine kadar erişime açılmasını istemiyorum ancak kaynak gösterilmek şartıyla bir kısmı veya tamamının fotokopisinin alınmasını onaylıyorum.
- o Serbest Seçenek/Yazarın Seçimi

.../.../....

Pervin Sezen Olgundan

ETİK BEYAN

Bu çalışmadaki bütün bilgi ve belgeleri akademik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi, görsel, işitsel ve yazılı tüm bilgi ve sonuçları bilimsel ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu, kullandığım verilerde herhangi bir tahrifat yapmadığımı, yararlandığım kaynaklara bilimsel normlara uygun olarak atıfta bulunduğumu, tezimin kaynak gösterilen durumlar dışında özgün olduğunu, Tez Danışmanım Dr. Öğretim Üyesi Aysegül Aksoy Gökmen danışmanlığında tarafımdan üretildiğini ve İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tez Yazım Kılavuzuna göre yazıldığını beyan ederim.

....../....../....

İmza

Pervin Sezen Olgundan

TEŞEKKÜRLER

Eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerinden yararlanma olanağı bulduğun kıymetli hocam Tıbbi Mikrobiyoloji Ana Bilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. Selçuk Kaya'ya sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Tez konumun seçimi ve yürütülmesinde, lisansüstü eğitimim boyunca eğitimimin her aşamasında benden yardım ve desteğini esirgemeyen, bilgi ve deneyimleriyle bana yol gösteren sonsuz anlayışı ve dostluğu ile her zaman yanımda olan, değerli danışman hocam Sayın Dr. Öğretim Üyesi Ayşegül Aksoy Gökmen'e sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Tez çalışmalarının yürütülmesinde desteğini ve yardımını esirgemeyen alerji hastalıkları uzmanı sayın Doç. Dr. Ferda BİLGİR' e, sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Tezimin laboratuvar çalışmalarından Western Blot yönteminin uygulanması aşamasında bana her türlü imkanı ve desteği sağlayan Ege Üniversitesi Parazitoloji Anabilim Dalı Seroloji Laboratuvarı sorumlusu Sayın Prof. Dr. Metin Korkmaz'a ve Doç. Dr. Derya Dirim Erdoğan'a, sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Ayrıca tezimin laboratuvar çalışmalarından Western Blot yönteminin uygulanması aşamasında bana her türlü imkanı ve desteği sağlayan Ege Üniversitesi Parazitoloji laboratuvarı Ana Bilim Dalı Dr. Aylin Babaoğlu ve tüm çalışanlarına teşekkürlerimi sunarım.

İstatistik bölüm hocalarından yardımını ve desteğini benden esirgemeyen sayın Doç. Dr. Ferhan ELMALI' ya, sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi mikrobiyoloji laboratuvarı hekimleri, teknisyenleri ve tüm çalışanlarına teşekkürlerimi sunarım.

Yüksek lisans eğitimim süresince manevi desteğini esirgemeyen sevgili eşim Ahmet Olgundan, çocuklarım Kaan Alp ve Pelin'e, tüm ailem, arkadaşlarım ve dostlarıma sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

ÖZET

EOZİNOFİLİK HASTALARDA TOKSOKARİYAZ SIKLIĞININ ELISA VE WESTERN BLOT YÖNTEMİYLE ARAŞTIRILMASI

AMAÇ: Toksokariyaz, köpek ve kedilerin bağırsaklarında yaşayan köpek nematodu *Toxocara canis* (*T. canis*) ve kedi nematodu *Toxocara cati* (*T. cati*)'nin neden olduğu, larvalarının sindirim yoluyla alınmasıyla oluşan parazitik bir hastalıktır. Bu çalışmada; toksokariyaz sıklığının, ELISA ve WB tekniği olan serolojik yöntemlerle ortaya çıkarılması, eozinofili hastaları ile sağlıklılarda saptanan toksokariyaz görülme sıklığının karşılaştırılarak eozinofilinin toksokariyaz açısından öneminin gösterilmesi, hekimlerde eozinofili durumlarında toplumda önemli prevalansa sahip olan toksokariyaz enfeksiyonunu akılda tutup serolojik test istemi farkındalığını oluşturmak amaçlanmıştır. Ayrıca toksokariyazın serolojik tanısında WB yönteminin ELISA yöntemine göre daha hassas ve daha spesifik olması; çapraz reaksiyonları elemesi nedeniyle daha önce yapılan çalışmalar doğrultusunda öncelikle tercih edilmesi amaçlanmıştır.

Yöntem: Bu çalışma; 01 Haziran 2018 – 30 Aralık 2018 tarihleri arasında İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi (İKÇÜ AEAH) İç hastalıkları alerji polikliniğine başvurmuş, laboratuvar incelemeleri sonrasında eozinofil değeri $>5\%$ üzerinde olan 60 kişiden oluşan hasta grubu ve eozinofil yüksekliği olmayan 30 gönüllüden oluşan kontrol grubu ile toplam 90 serum örneğine anti- *Toxocara*-IgG antikor varlığının araştırılması için serolojik yöntemlerden ELISA ve WB tekniği uygulanmıştır.

Bulgular: WB testi *Toxocara*-IgG tanısında altın standart test olarak kabul edildiğinde *Toxocara*-IgG ELISA testinin tüm hasta grubunda duyarlılığı 35.9% , özgüllüğü 76.5% , Pozitif Prediktif Değer (PPD) 53.8% Negatif Prediktif Değer (NPD) 60.9% olarak bulunmuştur. Elde ettiğimiz sonuçlara göre ELISA yönteminde çalışmaya dahil edilen eozinofili değeri 5.4% - 62% arasında olan hasta grubunda 36.6% , eozinofili değeri 5% altında olan kontrol grubunda ise 13.3% anti-*Toxocara* IgG seropozitifdi.

WB yöntemi sonuçlarına göre ise eozinofili değeri %5,4 ve %62 arasında olan serum örneklerinin %48,3'ü pozitif olarak saptanmıştır. Diğer taraftan eozinofili değeri %5 altında olan kontrol grubunda ise seropozitiflik %33,3 olarak saptanmıştır.

Sonuç: Elde edilen sonuçlar %5 üzerinde eozinofiliye sahip hastaların toksokariyaz yönünden laboratuvar incelemelerinin yapılmasını işaret etmektedir. Toksokariyazın serolojik tanısında WB yönteminin ELISA yöntemine göre daha hassas ve daha spesifik olması; çapraz reaksiyonları elemesi nedeniyle daha önce yapılan çalışmalar doğrultusunda öncelikli tercih edilmesi gerektiği belirlenmiştir.

Anahtar kelimeler: Toxocara, toksokariyaz, eozinofili, ELISA, Western Blot

ABSTRACT

THE INVESTIGATION OF TOXOCARIASIS IN EOSINOPHYLIC PATIENTS BY ELISA AND WESTERN BLOT METHOD

Introduction-Aim : Toxocariasis is a parasitic nematode disease caused by ingestion of the larvae of the dog nematode *Toxocara canis* (T. canis) and cat nematode *Toxocara cati* (T. cati) living in the intestines of dogs and cats.

In this study; To determine the frequency of toxocariasis by ELISA and WB serological methods, to compare the frequency of toxocariasis detected in eosinophilia patients and healthy people, to determine the importance of eosinophilia in toxocariasis in physicians, to be aware of the importance of toxicity. In addition, WB method is more sensitive and more specific than ELISA method in serological diagnosis of toxocariasis; It is aimed to be preferred as in previous studies due to the elimination of cross reactions.

Method: This work; Between 01 June 2018 - 30 December 2018, he applied to İzmir Katip Çelebi University Atatürk Training and Research Hospital (İKÇÜ AEAH) Internal Diseases Allergy Outpatient Clinic. ELISA and WB techniques were used to investigate the presence of anti-Toxocara-IgG antibody in 90 patients with eosinophil values > 5% Patient group of 60 people and a control group of 30 volunteers without eosinophil height.

Results: When the WB test is accepted as the gold standard test in the diagnosis of Toxocara-IgG, the sensitivity of Toxocara-IgG ELISA test in the whole patient group was 35.9%, specificity was 76.5%, the positive predictive value (PPD) was 53.8% and the negative predictive value (NPD) was 60.9%. According to our results, anti-Toxocara IgG was seropositive in 36.6% of patients with eosinophilia values between 5.4% and 62% and 13.3% in controls with eosinophilia values below 5%.

According to WB method results, 48.3% of serum samples with eosinophilia values between 5.4% and 62% were found to be positive. On the other hand, seropositivity was found to be 33.3% in the control group whose eosinophilia value was below 5%.

Objectives: The results indicate that laboratory investigations of patients with eosinophilia over 5% in terms of toxocariasis. In the serological diagnosis of toxocariasis, WB is more sensitive and more specific than ELISA; Due to the elimination of cross-reactions, it has been determined that it should be preferred in line with previous studies.

Keywords: Toxocara, toxocariasis, eosinophilia, ELISA, Western Blot



İÇİNDEKİLER

KABUL VE ONAY	i
YAYIMLAMA VE FİKRİ MÜLKİYET HAKLARI BEYANI.....	ii
ETİK BEYAN	iii
TEŞEKKÜRLER	iv
KISALTMALAR	xi
RESİM DİZİNİ	xi
TABLO DİZİNİ	xii
1 GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2 GENEL BİLGİLER	4
2.1 Tarihçe.....	4
2.2 Sınıflandırma	4
2.4 Epidemiyoloji	5
2.5 <i>Toxocara</i> Seropozitifliği.....	6
2.6 Yaşam Döngüsü	7
2.6.1 <i>Toxocara canis</i> 'in Köpeklerde Yaşam Döngüsü.....	7
2.6.2 İnsanda ve Paratenik Konaklarda Yaşam Döngüsü.....	8
2.7 Klinik Bulgular	9
2.7.1 İç Organlar Larva Migransı (Visseral Lavra Migrans, VLM).....	9
2.7.2 Oküler Lavra Migrans (OLM)	11
2.7.3 Gizli Toksokariyaz.....	11
2.7.4 Yaygın Toksokariyaz.....	11
2.8 Patogenez ve İmmünite:	11
2.9 Tanı.....	13
2.10 Ayırıcı Tanı	15
2.11 Prognoz.....	15
2.12 Tedavi	16
3. GEREÇ YÖNTEM	17

3.1 Hasta ve Kontrol grubunun seçimi	17
3.2 Klinik Örneklerin Alınması ve Laboratuvara Ulaştırılması	17
3.3 <i>Toxocara</i> IgG Antikorlarının ELISA Yöntemi ile Araştırılması	18
3.3.1 Kullanılan Gereçler	18
3.3.2 Solüsyonlar ve Malzemelerin Hazırlanması	18
3.3.3 <i>Toxocara canis</i> IgG ELISA Testinin Uygulanması:.....	19
3.3.4 Test Sonuçlarının Değerlendirilmesi	21
3.4 İstatistiksel Analiz:	21
3.5 Toksokariyaz Tanısında Western Blot Yöntemi	21
3.5.1 <i>Toxocara</i> -IgG Western Blot Yöntem Uygulaması	22
4. BULGULAR	27
4.1 Hasta ve Kontrol Grubu Popülasyonu:.....	27
4.2 <i>Toxocara</i> -IgG ELISA ve WB Yöntemi Seropozitiflik Sonuçları	27
4.3 ELISA, WB ve Her İki Yöntem Birlikte Değerlendirildiğinde Seropozitiflik Oranları:.....	29
4.4 Hasta Grubunun Özellikleri ve Pozitif Tespit edilen Bulguları	30
5. TARTIŞMA	32
6. SONUÇ	40
7. KAYNAKLAR	42
8. EKLER	51
9. ÖZGEÇMİŞ	60
8 .EKLER.....	51
9. ÖZGEÇMİŞ	60

KISALTMALAR

Visseral Larva Migrans (İç organlar larva göçü):VLM

Oküler Larva Migrans (Oküler larva göçü): OLM

Western Blot: WB

Enzyme-Linked Immuno Sorbent Assay: ELISA

RESİM DİZİNİ

- Resim 1:** 00 uL protein A - konjuge eklenmiş, üzeri kapalı şekilde oda sıcaklığında (20 - 25°C) 15 dakika enkübe edilmiş ELISA plağı20
- Resim 2:** Durdurma solüsyonu eklenmiş, oda ısısında beş dakika bekletilmiş, ELISA plağı20
- Resim 3:** WB yönteminde jel elektrofrezinde antijenlerin ayrıştırılması22
- Resim 4:** WB yönteminde şeritlerin çalkalayıcı üzerinde görüntüsü.....23
- Resim 5:** Hasta grubunda serum örneklerinde western blot yöntemi ile saptanmış anti-*Toxocara* IgG antikor yanıtın gösterilmesi24
- Resim 6:** Hasta grubunda serum örneklerinde western blot yöntemi ile saptanmış anti-*Toxocara* IgG antikor yanıtın gösterilmesi25
- Resim 7:** Kontrol grubu serum örneklerinde western blot yöntemi ile saptanmış anti-*Toxocara* IgG antikor yanıtın gösterilmesi26

TABLO DİZİNİ

Tablo 1: Olguların cinsiyetlerine ve gruplara göre yaş ortalama dağılımı	27
Tablo 2: Olguların gruplara göre cinsiyet, kedi-köpek besleme, WB ve ELISA pozitifliği oranları dağılımı	28
Tablo 3: ELISA ve WB, her iki yöntemin seropozitifliği.....	29
Tablo 4: Tüm olgularda, Hasta ve Kontrol grubu olgularda WB pozitifliğine göre ELISA pozitifliği için yapılan Kappa uyum analizi sonuçları	30
Tablo 5: Hasta grubundaki gönüllü kişilerin eozinofili değerleri, ELISA ve WB sonuçları.....	31

1 GİRİŞ VE AMAÇ

Periferik kandaki lökositlerin %2-5'ini eozinofiller oluşturur. Çevresel kandaki eozinofil hücrelerinin >500 hücre/ul ve üzerinde olması eozinofili olarak adlandırılır. Eozinofiller, nötrofiller gibi hücre içine alınmış mikroorganizmaları ilk görevleri olmamasına rağmen fagosite ederek öldürürler ve uygun uyarılarla degranüle olabilirler. Eozinofillerde granülasyon yöntemiyle fagosite edilemeyecek büyüklükteki hedefleri yok edebilirler. Eozinofili, birçok hastalığın göstergesi olabilir. Bazı parazit enfeksiyonlarında kandaki eozinofil sayısı 50000 hücre/ul'ye kadar çıkabilmektedir (1).

Toksokariyaz, köpek ve kedilerin barsaklarında yaşayan köpek nematodu *Toxocara canis* (*T. canis*) ve kedi nematodu *Toxocara cati* (*T. cati*) nin neden olduğu, yumurtalarının sindirim yoluyla alınmasıyla oluşan parazitik bir nematod hastalığıdır. Bağırsaklarında *Toxocara* larvası bulunan köpek ve kedilerin dışkılarıyla kontamine olan besinlerin iyi yıkanmadan tüketilmesi veya kontamine olmuş iyi yıkanmamış ellerle parazit oral yoldan bulaşmaktadır. İnce bağırsakta yumurtadan çıkan larvalar, bağırsak duvarına penetre olarak kan dolaşımına geçer ve iç organlara yayılır. Parazitin dokuya invazyonuyla hipereozinofili görülür (2).

Toplumda toksokariyaz görülme sıklığının kedi/köpek sahipliği, düşük sosya-ekonomik durum, jeofajiye ve coğrafik lokasyona bağlı olarak değişebileceği yapılan çalışmalarla belirlenmiştir (3). Buna göre, insanlar arasında toksokariyaz görülme sıklığının %2,2-%92,8 arasında değiştiği, Türkiye'de ise insanlardaki bulunma sıklığının %2,16-%51,35 arasında olduğu rapor edilmiştir (4). Diğer taraftan dünya genelinde bu enfeksiyonun bulaşında önemli role sahip kedi ve köpeklerde, sırasıyla *T. cati* ve *T. canis* saptanma oranı %8-%91 ve %3,1- %81,6 arasında olduğu bildirilmiştir (4).

İnsan toksokariyazında klinik belirtiler asemptomatik durumlardan sistemik enfeksiyonlara kadar değişebilmektedir. Bugün için sınıflandırılmış klinik belirtiler visseral larva göçü (VLM), oküler larva göçü (OLM), gizli toksokariyaz ve asemptomatik toksokariyazdan oluşmaktadır (3). İnsanda *Toxocara spp.* enfeksiyonu temelde VLM ve OLM adı verilen iki hastalık tablosuna neden olmaktadır (5). VLM,

yüksek eozinofili, hipergammaglobulinemi, ateş, hepatosplenomegali ve akciğer tutulumuyla karakterize, ağırlıklı olarak çocukları etkileyen ciddi bir sistemik toksokariyaz formudur (6). OLM ise intraoküler enfeksiyona bağlıdır. Belirtileri korioretinit, optik papillit, endoftalmi ve keratit olup bu durum kalıcı, kısmi veya tamamen görme kaybına neden olabilmektedir (5).

Sanayileşmiş ülkelerde yüksek seviyelerde bulunan total IgE ve eozinofili sıklıkla alerjik hastalıklarla ilişkilendirilirken, Türkiye gibi gelişmekte olan ülkelerde ise bu durum parazitik hastalıklarla ilişkilendirilmektedir (7). Eozinofili, klinik belirtileri olan toksokariyazlı insanlar yanında herhangi bir klinik belirti göstermeyen *Toxocara spp.* pozitif kişilerde dahil olmak üzere sıklıkla ortaya çıkan klinik bir belirti olarak bilinmektedir. Ayrıca bu duruma yüksek total IgE antikor yanıtı eşlik etmektedir (8). Burada antikor bağımlı hücre aracılı sitotoksikite parazit larvalarının öldürülmesi sürecinde temel bir savunma mekanizması olup bu işlemin sürdürülmesinde parazite özgül olarak oluşturulmuş IgE antikorları büyük rol oynamaktadır (7).

İnsanda toksokariyaz tanısı için, *Toxocara* larvaları köpek ve kedilerde olduğu gibi larval göçü tamamlayıp barsağa geçemediği için dışkı örnekleri tanıda kullanılamamaktadır. Bu yüzden enfeksiyonun kesin tanısı biyopsi materyalinde *Toxocara* larvalarının histolojik olarak gösterilmesi ile yapılabilmektedir. Bunun dışında doğrulayıcı tanıda ELISA ve Western Blotlama (WB) yöntemi gibi immünolojik yöntemler de sıklıkla kullanılmaktadır (3). ELISA testleri birçok paraziter enfeksiyonla çapraz reaksiyon verdiği için çalışmalarda daha özgül ve daha duyarlı yöntem olan WB yöntemi ile birlikte kullanılması daha uygundur (6).

Bu çalışmada, toksokariyaz sıklığının, malingnite tanısı almamış, laboratuvar incelemeleri sonrasında eozinofil sayısı >%5 üzerinde olan hasta grubu ve eozinofil yüksekliği olmayan gönüllü sağlıklı kişilerde ELISA ve WB tekniği olan serolojik yöntemlerle ortaya çıkarılması, eozinofili hastaları ile sağlıklılarda saptanan toksokariyaz görülme sıklığının karşılaştırılarak eozinofilinin toksokariyaz açısından öneminin gösterilmesi ve hekimlerde eozinofili durumlarında toplumda önemli prevalansa sahip olan toksokariyaz enfeksiyonunu akılda tutup serolojik test istemi farkındalığını oluşturmak amaçlanmıştır. Ayrıca toksokariyazın serolojik tanısında

WB yönteminin ELISA yöntemine göre daha hassas ve daha spesifik olması; çapraz reaksiyonları elemesi nedeniyle daha önce yapılan çalışmalar doğrultusunda öncelikle tercih edilmesi amaçlanmıştır.



2 GENEL BİLGİLER

2.1 Tarihçe

1782 yılında Werner *T. canis*'i ilk kez tanımlamıştır (9). 1802 yılında bu parazite Rudolphi; *Ascaris marginata* adını vermiştir. *Belascaris marginata* ismi ise 1911 yılında Raillet tarafından verilmiştir (10). 1947 yılında ateş, hepatomegali, eozinofil yüksekliği, hiperglobulinemi, pulmoner değişikliklerle seyreden tabloları yeni bir sendrom olarak tanımlamışlardır (11). Mercer ve arkadaşları, 1950 yılında karaciğer biyopsisindeki lezyonlara dayanarak hastalığın klinik ve patolojik özelliklerini saptamışlar fakat etkenin nematodea grubundan olduğunu düşünüp henüz tanımlayamamışlardır (12).

Wilder 1950 yılında retinatadaki granülomlarda bulunan larvaların 'nematod larvası kaynaklı retina granülomasi' olduğunu tanımlamıştır (13). 1952 yılında; eozinofil yüksekliği ve uzun süre seyreden çoklu organ tutulumu olan bir grup çocukta histopatolojik kesitte görülen nematod larvasını toksokariyaz olarak tanımlamıştır. Milburne ve ark. (14),1953 yılında; Gault ve Webb (15) ise 1957 yılında karaciğerde *Toxocara* larvalarının varlığını bildirmişler ve bu sendromun isminin larval granülamatoz olmasını istemişlerdir. 1960'da Ashton (16), retinal granülomla seyreden dört vaka yayınlamıştır. Beaver (17), 1969 yılında insanlarda enfeksiyonun embriyonlanmış enfektif yumurtaların ağız yoluyla alınarak bulaşmasıyla oluştuğunu bildirmiştir.

2.2 Sınıflandırma

Alem: Animalia

Bölüm: Nemathelminthes

Şube: Nematoda

Sınıf: Secernentea

Takım: Ascarida

Alt takım: Ascaridina

Üst aile: Ascaroidea

Aile: Toxocaridae

Cins: *Toxocara*

Tür: *Toxocara canis* (18).

2.3 Morfoloji

Toxacara canis'in erişkini, köpeklerin ince bağırsaklarında yaşamaktadır. Ömürleri 4-6 ay arasında olup erkekleri 4-10 cm, dişileri erkeklerden daha uzundur (4-12 cm). Erişkin erkeklerin arka uçları parmak şeklinde uzantı göstermektedir. Erişkin dişilerin n ucu ventrale doğru bükülmüştür. *T. canis* yumurtaları 75x80 mikron boyutlarında, yuvarlak kalın kabuklu dış yüzeyi tırtıklıdır. Yumurtaları dış ortama oldukça dayanıklıdır. *T. canis* bir günde 200000 yumurta/gün oluştuğu bildirilmekte olup, kesin konak birden fazla erişkin paraziti taşıyabilmektedir. Bu nedenle enfekte bir hayvanın dışkısıyla milyonlarca yumurta vreye atılabilmektedir. Yumurtalar köpek dışkısıyla dışarı atıldığında, ilerinde embriyon gelişmediği için enfektif olmamaktadır. Enfektif olabilmeleri için yumurtaların içinde ikinci evreye kadar gelişmiş larvanın bulunması gerekmektedir. Bu gelişme için 3-4 haftalık zamana ihtiyaç vardır. Ayrıca bu 3-4 haftalık gelişme sürecinde yumurtaların enfektif olması için ortamın ısısı 15-35  C ve nemi %85 oranında olması gerekmektedir (19).

Enfektif yumurtaların oral yolla alınıp mideden ince bağırsaklara ulaştığında larvaların yumurtadan çıktıktan sonra çok kk olduğu görülmüştür. Yapılan histolojik kesitlerde ise larvanın ince uzun yapıda 18-20 mikron çapında ve larvanın ortasından geçen yatay kesit ile tanı konulabileceği tespit edilmiştir (19).

2.4 Epidemiyoloji

Toksokariyaz, vre koşullarının kötü olduğu, sahihsiz kedi ve köpeklerin çok olduğu, hastalık etkeni yumurtaların dllenebilmesi için uygun sıcaklık ve nemin bulunduğu ılıman ülkelerde yaygın olabileceği dşnlmekle beraber, insanlarda hastalığın prevalansı hakkında yeterli bilgilere ulaşılamamıştır (19). Toksokariyaz hakkında yapılan çalışmalar; oyun alanları ve bahcelerden alınan toprak örneklerinin incelenmesiyle bulunan *Toxocara spp.* yumurtaları, çoğunlukla çocukların oluşturduğu *T. canis* IgG-ELISA testi kullanılarak elde edilen serolojik çalışmaların sonuçlarıdır (20, 21, 22, 23). İnsanlarda toksokariyaz enfeksiyonlarının insidans ve prevalansının tam anlamıyla bilinmemesinin farklı sebepleri vardır. En önemli nedenlerinden biri serolojik verilerden kaynaklı olarak etkenle karşılaşma ve hastalık

oluşumu arasındaki tutarsız ilişkinin sıkıntılarıdır. Diğer bir sebepte insanların parazitlerle karşılaşma risklerinin farklılıklarından kaynaklı büyük ve küçük ölçekli farklı popülasyon gruplarında yapılan çalışmalarda belirlenen seroprevalans değişiklikleridir. Bu nedenlerdir ki hastalığın öneminin anlaşılması zorlaşmaktadır (20, 24, 25, 26).

2.5 *Toxocara* Seropozitifliği

Toksokariyaz; özellikle gelişmekte olan ülkelerde ve bazı tropikal adalarda en yaygın parazit zoonotik enfeksiyonlardan birini temsil etmektedir. Fakat enfeksiyonun tanısı halen iyi bir şekilde yapılmadığı için ihmal edilen bir parazit hastalığı olarak da kabul edilmektedir. Gelişmekte olan ülkeler arasında bulunan Türkiye’de de insanlarda görülme sıklığı ile ilişkili yapılmış sınırlı sayıda çalışma bulunmaktadır.

İzmir ilinde yapılmış önceki çalışmada, toksokariyaz şüpheli hastalarda, alerjik hastalarda, sağlıklı çocuklarda ve sağlıklı erişkinlerde sırasıyla, %39.4, %44.9, %28.5 ve %33.3 oranında pozitiflik saptanmıştır (27). Türkiye genelinde yapılmış diğer çalışmalara da bakıldığında, Kayseri’de %21.4 oranında, Türkiye’nin kuzey batısında kırsal alanlarda yaşayan çocuklarda %16.97, kentte yaşayan çocuklarda ise %0.71 oranında ve İstanbul’da kırsal kesimlerde %42.2, kentsel bölgelerinde de %11.9 oranında seropozitiflik saptandığı belirtilmiştir (21, 28, 29). Bunun yanında Muğla’da yapılan bir çalışmada hayvancılık ile uğraşan kişiler arasında *Toxocara* spp. seroprevalansı %8 oranında bulunmuştur (30). Isparta’da yapılan başka bir çalışmada ise seropozitiflik %15,6 oranında bulunmuştur. Ayrıca aynı çalışmada kasabada yaşayanlar arasında %28,2, şehir merkezinde yaşayanlarsa ise %13.6 oranında seropozitiflik saptanmıştır (31). Görüldüğü gibi bölgesel farklılıklar hatta aynı bölgenin farklı yerlerinde yaşayan topluluklar arasında ve bunun yanında inceleme yapılan grubun çocuk ya da yetişkin olması, bağlı pozitiflik oranlarında değişiklik gösterebilmektedir. Okul öncesi çocuklarda *Toxocara* spp. seropozitifliği ile eozinofili arasında ve yüksek IgE antikor seviyesi *Toxocara* enfeksiyonu ile ilişkilendirilmiştir (8). Farklı bir çalışmada nedeni bilinmeyen eozinofilisi olan hastalarda *Toxocara* spp. istatistiksel olarak önemli bir ilişkinin bulunduğunu belirtmişlerdir (5). Eozinofilisi %10 üzerinde olan hastaların dahil

edildiği bir çalışmada, ELISA yöntemi ile %68 oranında seropozitiflik saptanmıştır (32). *Toxocara spp.* enfeksiyonunun IgE ve eozinofili ile ilişkisinin araştırıldığı başka bir çalışmada, eozinofilisi %10 üzerinde olan hastalarda %69, eozinofilisi %4-%9 arasında olan hastalarda %50.7 ve <%4 eozinofilisi olanlarda %40.4 oranında ELISA seropozitifliği bulunmuştur. Ayrıca aynı çalışmada >%10 eozinofili seroprevalansı araştırılmış ve çalışma sonunda % 65.2 oranında seropozitiflik saptanmıştır (33).

İnsan toksokariyazı görülmesi sıklığı, farklı çalışmalarda değişiklik gösterse de var olan seroprevalans değerleri dikkate değerdir.

2.6 Yaşam Döngüsü

2.6.1 *Toxocara canis*'in Köpeklerde Yaşam Döngüsü

T. canis'in karmaşık yaşam döngüsü 1958 yılında Sprent tarafından tanımlanmıştır. Erişkin parazitler köpeklerin ince bağırsağında yaşamaktadır. Larvalar köpeklerin ince bağırsaklarında yumurtadan çıktıklarında 343-360 mikron boyunda 18-20 mikron çapında olup dolaşıma katılıp tekrar ince bağırsaklara geldiklerinde boylarının 1.7-2.0 mm'ye ulaşmaktadır (19). Köpeklerde erişkin parazitlerin aşağı yukarı dört ay yaşadıkları ve genellikle altı aydan önce konaktan atıldıkları saptanmıştır (34). *T. canis* ovumları, köpek dışkısı ile dışarı atıldığında enfektif değildir. Embriyon gelişimi, uygun ısı (15-35°C), nem (%85) ve oksijen varlığında 3-4 haftalık bir sürede toprakta gerçekleşir. Farklı bölgelere yağmur suları ile taşınabildikleri de bildirilmiştir (35). Köpeklerin ve diğer kemirgenlerin yumurtaları çeşitli farklı yollarla aldığı bildirilmiştir. Bunlar transplasental, paratenik konak (köpek dışındaki diğer hayvanlar), emzirmeyle dişi köpekten yavruya geçmesi, yavru köpeklerin dışkısıyla atılan gelişmekte olan larvaların sindirim yoluyla alınmasıdır. Bu nedenle yavru köpeklerin erişkinlere oranla büyük çoğunluğunun enfekte olduğu bildirilmektedir (19).

Dış ortamda canlı kalmış ve içinde embriyon gelişmiş enfektif *Toxocara* yumurtalarının köpekler tarafından ağız yoluyla alınması ile hastalığın ilk aşaması başlar. Köpeğin ince bağırsağında açılmasıyla açığa çıkan larvalar, bağırsak

mukozasına penetre olur. Dolaşım yoluyla öncelikle karaciğere, daha sonra kalp, akciğerler ve diğer organlara göç ederler. Larvalar, trakeal göçte, akciğerlerden bronşlar yoluyla trakeaya oradan farenkse ulaştıktan sonra ikinci defa yutularak bağırsak boşluğuna geçer. Larvalar, erişkin parazit haline yaklaşık üç haftalık bir sürede gelir. İnce bağırsaklardaki erişkin dişi ve erkeğin çiftleşmesiyle embriyonsuz yumurtalar oluşur. Erişkin *Toxocara* dişisi, günde yaklaşık 200.000 kadar embriyonsuz yumurta bırakır. Enfekte köpek dışkısının bir gramında 10.000-15.000 *Toxocara canis* yumurtası olduğu bildirilmiştir (19,36, 37,38,39,40).

Köpeklerde transplasental yol ile geçişte de erişkin anne köpeğin döl yatağından yavru köpeğe plasenta aracılığıyla geçmesiyle prenatal toksokariyaz meydana gelmektedir. En erken transplasental geçiş, 42. gebelik gününde olur. Transplasental olarak, larva yavru köpek karaciğerine ulaşır ve doğuma kadar karaciğerde barınır. Larva, doğumdan sonra akciğerlere geçer, burdanda farinks ve mideye inerek bağırsaklara ulaşır. Yavru köpekler, dördüncü haftadan itibaren dışkılarıyla embriyonsuz yumurtaları dış ortama atmaya başlarlar.

Başka bir yol ise transmammariyan geçiştir. Meme bezinden memeye gelen larva, süt ile yavru köpeğe taşınır. Yetişkin köpekler ve beş haftadan büyük yavru köpekler *Toxocara canis* yumurtalarını oral olarak gastrointestinal sisteme taşırlar. Trakeal göç, sistemik göçle aynı şekilde gözlenir. Ayrıca paratenik konakların yenmesiyle, bu konakların dokularında bulunan larvayı gastrointestinal yol ile alırlar (37,41).

2.6.2 İnsanda ve Paratenik Konaklarda Yaşam Döngüsü

Toxocara yumurtaları, insanlar veya paratenik konaklar tarafından oral yolla alındığında hastalık başlar. Embriyonlu yumurtalar, bu canlıların ince bağırsaklarında açılır ve serbest kalan larvalar, bağırsak mukozasına penetre olur. Daha sonra mukozadan portal dolaşıma geçer ve öncelikle karaciğere, oradan vasküler yapılar aracılığıyla diğer doku ve organlara gidebilir. Ancak bu larvalar, kedi ve köpeklerde olduğu gibi tekrar bağırsağa dönüp olgunlaşmamaktadır. Larvalar, sadece yerleştiği dokuda ve değişime uğramadan kalır (38,39,42,43,44,45). Parazitin yaşam döngüsünün bu şekilde tamamlanamadığı konaklara, paratenik konak denir. Toksokariyaz açısından paratenik konaklar, insanın yanısıra fare, toprak

solucanı, kene, tavuk, koyun, domuz ve kuşlardır (39). Parazitin yaşam döngüsü, paratenik konakların köpek veya kediler tarafından yenmesiyle tamamlanmış olur (39, 42, 45).

İnsan toksokariyazinde dokulardaki hasarın vücuda alınan *T.canis* yumurta sayısı ve dokulardaki larva sayısı ile doğru orantılı olduğu bunun yanı sıra vücudun bağışık yanıtı ve lavranın yerleşim yerinin de patojeniteyi etkilediği belirtilmektedir (19). *Toxocara canis* için, insan normal konaklar arasında değildir. *Toxocara canis* larvasının yaşaması ve yayılımı yukarı da bahsettiğimiz gibi farklılık gösterir.

2.7 Klinik Bulgular

Toksokariyaz hastalarında yaş ve bağışık durum gibi konağa ait faktörler ile dokulara göç eden larvaların sayısına bağlı olarak çok farklı belirti ve bulguların gözlemlenmesine karşın çoğu asemptomatiktir. Parazitin konağa verdiği zararın derecesi ve beraberinde oluşturduğu klinik belirti ve bulgular, hastalığın etkilediği organa, enfeksiyonun şiddetine ve süresine göre değişkenlik gösterir (19, 39, 42, 46, 47). Embriyonlu ovumların yutulup bağırsakta serbest kalan ikinci dönem larvalar kan dolaşımıyla karaciğere göç ederken karaciğerde kanamalar, eozinofilik granülomlar ve nekroz görülür. Larvaların karaciğere gelişinin 72. saatinde karaciğer parankimasında lökositlerin infiltrasyonu başlar. Lökosit artmasından 48 saat sonra monositler, nötrofiller ve eozinofiller artar. Nodüller oluşur bu nodüllerin içinde larvalar olabilir. Karaciğer dokusu nekrotik ve kanamalı hale geçer. İnsanda *Toxocara spp.* larvaları bütün dokularda bulunmasına rağmen karaciğerde daha fazla rastlanır. Granülomlar karaciğerden başka akciğer retina, dalak, kalp, pankreas, böbrek, kas beyinde de görülmüştür (21,37,48,49) Larvaları biyopsi örneklerinde bulmak zordur.

2.7.1 İç Organlar Larva Migransı (Visseral Lavra Migrans, VLM)

VLM, kesin konağı insan olmayan larvalarla gelişen, astım benzeri bulgular, ateş, kilo kaybı, büyüme geriliği, gastrointestinal sistem hastalık şikayetleri, hipereozinofili ve hipergamaglobulinemi gibi sistemik ve özgül olmayan çok çeşitli klinik belirti, bulgu ve laboratuvar verileri ile seyreden bir sendromdur (17,24, 35,

40, 42, 50, 51,). VLM, daha çok *T. canis* larvalarıyla oluşmakla beraber, birçok zoonotik helmint larvasının da buna neden olabileceği de düşünülmüştür. Fakat yapılan çalışmalarla enfeksiyondan bir hafta sonra *Ascaris lumbricoides* (*A.lumbricoides*) larvalarının 38 mikron, aynı dönemdeki *T.canis* larvalarının ise 20 mikron çapa ulaştıkları, bu sebeple *Ascaris* larvalarının akciğerden daha ileri kan dolaşımıyla gidemeyeceği alveoller içinde kalarak gelişmelerine devam ettikleri, *Toxocara* larvalarında kan dolaşımıyla bütün vücuda yayıldığı bildirilmiştir (19). Bundan dolayıdır ki VLM, toksokariyazı da kapsayan genel bir tanımlamadır (17, 39, 52). Lavralar dolaşım esnasında çapları büyüyüp damar yüzeyini delerek çevre dokulara göç eder, göç sırasında da çapları büyümeye devam eder. En çok göç ettikleri organ karaciğer olsa bile vücuttaki diğer organları da etkilemektedir. Larvalar, beyine veya kalp kasına göç ederse ölüme neden olabileceği bildirilmiştir (20, 32, 39).

VLM hastalığında patolojik lezyonların daha çok karaciğerde bulunan granulomalar olduğu ağır seyreden enfeksiyonlarda karaciğer kapsülünün hemen altında nokta şeklinde sık kollajen fibrilleriyle sarılı granulomlarda larvaların bulunduğu gözlenmiştir (19,52). *Toxocara spp.* larvalarının farklı dokulara göç etmesi, sekresyonlarında farklı birçok enzimin veya geniş substrat spesifikliği olan enzim setlerinin bulunabileceği düşünülmektedir. Total ES antijeninin enzim aktivitesinin oldukça geniş olduğu, elastin, kollajen ve glikoproteinleri yıkıma uğratabileceği saptanmıştır. İn vitro olarak oluşturulan *T. canis* enfektif larvalarının ekstrasellüler bağdoku matriksini yıkan proteazlar salgıladıkları gözlenmiştir (19).

Klinik olarak beş yıldan fazla toksokariyaz tanısı alan, eozinofili, lökositöz, hepatomegali, splenomegali, solunum ve sindirim bozuklukları ve karın ağrısı gibi bulguların olan VLM den şüphelenilen hasta grubunda bağışık yanıtın ne kadar sürdüğü araştırıldığında, antikor yanıtına bakıldığında larvanın insanda beş yıl yaşayabileceği tespit edilmiştir. Bu zaman zarfında antijenik uyarının yıllar boyunca immunoglobulin düzeyini yüksek tutabileceği düşünülmektedir. Antikor düzeyleri yıllara bağlı olarak yavaş hızda düşme göstermektedir (19).

2.7.2 Oküler Lavra Migrans (OLM)

Klinik ve epidemiyolojik farklılıklar VLM ve OLM arasında farklı patolojik mekanizmanın bulunduğunu, bu mekanizmanın farklılığının alınan enfektif yumurta sayısına bağlı olabileceği, alınan yumurta sayısının artmasıyla VLM olasılığının arttığı, OLM gelişme olasılığının azaldığı saptanmıştır (19).

Toxocara spp. larvalarının göze kadar kan yoluyla ulaşip yerleşmesiyle granülomlar oluşur, oluşan lokalize veya periferik granülomlar, retinayı sürükleyerek çarpıklık, heteropi veya makulada ayrılmaya neden olabilir. Göz içi basınç artar, görme bozuklukları, ağrı ve fotofobi oluşur (21,37,42,46,52). Göze damar yoluyla tek bir larvanın bile ulaşması, *Toxocara* endoftalmitinin oluşumu için yeterlidir (47). Görme keskinliğinin bozulma derecesi, özgül bölge tutulumuna bağlıdır (42, 52). Eğer lezyonlar merkezde olursa görme azalır, hatta kaybolur. İleri olgular, körlükle sonuçlanabilir. Bu durumda retinanın çıkarılması bile gerekebilir (52).

2.7.3 Gizli Toksokariyaz

Gizli Toksokariyaz, VLM ve OLM bulgularının daha hafif görülebileceği, fakat her ikisine de benzeyen, karmaşık ve özgül olmayan klinik belirti ve bulgularla kendini gösterip, daha çok çocuklarda izlenen toksokariyaz sendromudur. Özgül olmayan klinik belirti ve bulgular arasında ateş, baş ağrısı, karın ağrısı, kas ve eklem ağrıları, anoreksi, bulantı, kusma, letarji, uyku ve davranış bozuklukları, farenjit, nefes darlığı, öksürük, pnömoni, lenfadenopati, hepatomegali, yorgunluk, allerjik deri döküntüleri, kronik kaşıntı sayılabilir (48, 53).

2.7.4 Yaygın Toksokariyaz

Genel de yetişkin bireylerde güçsüzlük, nefes almada zorluk, karın ağrısı gibi özgül olmayan klinik belirtilerle birlikte hipereozinofili ve IgE seviyesi artışı gibi laboratuvar bulgularının görüldüğü toksokariyaz sendromudur (53).

2.8 Patogenez ve İmmünite:

VLM de oluşan patolojik durum, *T. canis* larvalarının konakta oluşturduğu immüno patolojik reaksiyonlar ve mekanik zararlarla oluşan ilişkilidir. *T.canis*

larvalarının dokularda yaşamlarını yitirmesi, aşırı duyarlılık reaksiyonlarının başlamasına neden olmaktadır. Konakta eozinofilik granülomlarla enflamasyon, kendini gösterir. İlk dönemde en çok görülen hücre tipi, nötrofil ve eozinofiller iken ileri dönemde makrofajlardır. Etkilenen, zarar gören dokularda, çoklu eozinofilik apseler ve allerjik tip eozinofilik granülomlar oluşmaktadır (35, 39,42,46,47,54). Larvanın bulunduğu konakta inflamatuvar yanıt VLM de larvaların organ boyunca tekrarlayan göçleri sonucu oluşurken, OLM de ise konak daha önceden duyarlı hale gelmeden oluşabilmektedir (42). Larva sayısı az ise antikor oluşumu düşük olmakta; larva serbest olarak göç edebilmektedir. Şiddetli enfeksiyonlarda vücut güçlü bir savunmaya geçtiği için larva, karaciğer, akciğer veya diğer organlara hapsedilmektedir (19,39,54). Vücutta, *Toxocara spp.* larvaları, hücreyel ve sıvısal bağışık sistemi uyarır. Hastalık esnasında önce IgM seviyesi artarken daha sonra IgG seviyesi artar. Helmint enfeksiyonlarının çoğunda olduğu gibi total IgE antikor düzeyi ve periferik eozinofil düzeyinde artış olur (20,39,54). Paraziti yok etmeye karşı oluşan konak yanıtta önce nötrofil sonrasında da makrofajların aktif olduğu fagositoz olayı başlar. Dokulara geçen larvaya karşı kompleman ve eozinofiller saldırıya geçerler. Parazite tutunan antikorlar komplemanı sıradan yolla aktive ederken, parazitin kendisi komplemanı alternatif yoldan aktive eder. Bu olaylar sırasında konağa ait epitel hücreleri çevresinde kollagen kapsül oluşur. Th2 hücrelerinin ürettiği IL-4, antikorları uyarır. Olaya karışan IL-5 ise eozinofil proliferasyonuna katkıda bulunur.

Eozinofiller, parazitler ile savaşırken bazofillerde, eozinofiliopoetik ve eozinofil kemotaktik faktörler salgılayarak eozinofillere yardımcı olurlar. İnterferon- γ , IgG ve makrofajları uyararak bağışık yanıtın daha etkili olmasını sağlar (19). Parazit ile karşılaşan eozinofiller granül içeriğini çıkartarak doğrudan paraziti öldürür. Degranüle olmuş eozinofiller ve eozinofil granül proteinleri parazitin yüzeyine bağlanarak parazite karşı güçlü toksik etkileri ile potansiyel helmint öldürücüleridir. Diğer yandan eozinofilik oksidatif metabolizma ürünleri, helmintotoksik aktivite gösterir. Eozinofilik peroksidaz ise parazitleri öldüren hipohaloz asit oluşumuna neden olmaktadır (20,39,54). Bu kadar baskılı konak immünitesinden kaçabilmesi için parazitinde etkili savunma mekanizmaları bulunmaktadır. Larvalar, aylar ile birkaç yıla kadar değişen zamanlarda vücutta canlı kalarak girdikleri dokularda

hasara neden olmaktadır. Ökaryotik bir parazitin herhangi bir memelide bu kadar süre canlı kalabilmesi, az görülen bir durumdur. Çok sınırlı parazit türü uzun dönem canlı kalabilmektedir. Bunlar arasında *Trichinella spiralis*'in birinci dönem larvaları (10 ile 30 yıl), yetişkin dönemdeki *Schistosoma*'lar (10 ile 25 yıl), bazı yetişkin filaryal nematodlar (10 ile 15 yıl) ve birçok *Taenia* türünün genç larvaları (5 ile 10 yıl) sayılabilir. *Toxocara* da dahil olmak üzere bahsi geçen parazitler benzersiz kaçış mekanizmalarını konağın bağışıklık sisteminden kurtulmak için kazanmışlardır (19,37,38,39,40,42).

2.9 Tanı

Tekrarlayan ve kalıcı eozinofili, karaciğer enzim düzeylerinde yükselme, lökositoz, eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) artışı, hipergamaglobulinemi, total IgE düzeyi yüksekliği, artmış isohemaglutininin titresi ve akciğer grafisinde infiltrasyon, bu hastalıkta görülebilen non-spesifik laboratuvar bulgularıdır. Nedeni bilinmeyen ateş, toprak yeme öyküsü ve hipereozinofilisi olan her pediatrik hastada VLM den şüphelenmek gerekir. Hepatomegali ve multisistem hastalık geçmişi ile toprak yeme öyküsü olan hastalara VLM tanısı koyma ihtimali daha yüksektir. Benzer şekilde tek taraflı görme kaybı ve strabismus olan her çocukta, OLM den şüphelenmek gerekmektedir (19,35,42,47,55,). Ancak toksokariyazın kesin tanısının hem klinikte hem de laboratuvar bulgularıyla kolay koyulamadığı tartışılmaktadır (19). Kesin tanının biyopsi materyalinde larvanın görülmesiyle konulabileceği, fakat *T.canis* larvalarının biyopsi kesitlerinde bulunması ve tanınması zor olması nedeniyle biyopsinin de çözüm getirmediği bildirilmektedir. İnsanlarda *T.canis* larvaları erişkin formuna ulaşamadığından insan dışkısında yumurtalarının araştırılması anlamsızdır. OLM'nin kesin histopatolojik tanısı ancak gözün çıkarılmasından sonra konulabilmektedir. Bu nedenle, *Toxocara spp.* enfeksiyonlarının tanısı için serolojik testler önerilmiş ve bu testler geliştirilmeye çalışılmıştır (17, 35,53).

Toksokariyaz tanısı konmuş hasta serumlarıyla serolojik testlerin duyarlılıkları ve özgüllükleri araştırılmıştır. Testlerde antijen olarak erişkin *Toxocara* ekstraları kullanılarak hemagglütinasyon, bentonit flokulasyon, kompleman birleşmesi, in vitro larva presipitasyonu, agarda presipitasyon ve erişkin kesit antijenleriyle flüoresan antikor testi kullanılmış, bu testlerin duyarlılıkları düşük

bulunduğu gibi diğer *Ascaris* türleri ile çapraz reaksiyonların görüldüğü, özgülüklerinin de düşük olduğu, bu sebeplerle toksokariyaz tanısı için bu testlerin yetersiz olduğu izlenmiştir (19). Dört gün ile dört hafta içerisinde *Toxocara spp.* antijenlerine karşı antikor yanıtı, ölçülebilir düzeye gelmekte ve yıllarca serumda kalabilmektedir. *Ascaris*, *Strongyloides*, *Fasciola* ve filaryal nematodlar gibi birçok paraziter enfeksiyonda serolojik testlerin önemli dezavantajı çapraz reaksiyonun görülebilmesidir (55). Glickman ve ark. (56) 1978 yılında ve Özcel ve ark. (57) 1979 yıllarında yaptıkları çalışmalarda, VLM'nin serolojik tanısında *T. canis* ve *A. lumbricoides* erişkinlerinin antijen olarak kullanıldığı önceki serolojik testlerde çapraz reaksiyonların fazla görüldüğünü ve testlerin yeterli duyarlılıkta olmadıklarını bildirmişlerdir. Bu yüzden serolojik testlerde kullanılan antijenin niteliği çok önemlidir. Yapılan araştırmalar erişkin *Toxocara spp.* antijenlerine göre larvalarının kültür ortamında biriken çıkartı ve salgı antijenlerinin daha hassas antijenik yapıya sahip maddeler olduğunu, bu ürünlerden hazırlanan ELISA deneylerinde daha özgül ve duyarlı sonuçlar alındığını, bu testlerde çapraz reaksiyonların çok daha az izlendiğini göstermiştir.

Bu antijenlerin, en yoğun olarak enfektif larvaların yemek borularından ve oral mukozalarından salındığı tespit edilmiştir. Larvaların bağırsak mukozaları ise böyle bir özelliğe sahip değildir. Söz konusu antijenler kolay elde edilir; ayrıca absorpsiyon ve erime basamağına gereksinim duymaz. Bu nedenlerle kullanılan diğer *T.canis* antijenlerine oranla daha avantajlıdır. Günümüzde toksokariyazın serolojik tanısında en fazla *T.canis* ekskretuar sekretuar (TES) antijenlerinin kullanıldığı enzim işaretli Enzyme-Linked İmmunoSorbent Assay testi (ELISA) ve protein immünoblot yani Western blotting (WB) yöntemleri tercih edilmektedir. Birçok araştırmacı, TES antijenlerinin kullanıldığı ELISA ve WB yöntemlerinin, insanlarda *Toxocara spp.* enfeksiyonlarının serolojik tanısında oldukça duyarlı ve özgül olduğunu bildirmiştir (17,22,46,51,56). Ancak asemptomatik bireylerde ve kronik hastalarda da bu testlerin pozitif sonuç vermesi, akut enfeksiyon geçiren hastaların ayrımını engellemektedir (17, 46, 57). WB ve ELISA yöntemleri karşılaştırıldığında, her iki yöntemin birbirleriyle uyumlu olduğu, WB yönteminin diğer helmint hastalıklarıyla enfekte insan serumlarında çapraz reaksiyona bağlı problemleri nispeten eleyebildiği saptanmıştır (48). Antijen olarak erişkin ekstraktları kullanılarak yapılan

hemaglutinasyon, bentonit flokülasyon, kompleman fiksasyon, in vitro larval presipitasyon, agar presipitasyon ve indirekt floresans antikor testi (IFAT) gibi serolojik testlerin, duyarlılık ve diğer ascaris parazitler ile çapraz reaksiyon vermeleri nedeniyle özgüllükleri düşük bulunmuş ve tanı için bu testlerin yeterli olmadığı saptanmıştır (21,25,45,46,52,54,58,59). OLM tanısında, rutin göz muayeneleri önemlidir. Larva, nadiren gözün ön çemberinin mikroskopik olarak incelenmesi sırasında gözlenebilir. Tanı için serumda ve göz sıvısında antikor varlığı araştırılabilir. Ancak oküler enfeksiyonlarda serum antikor düzeylerinin düşük veya negatif olabileceği; eğer hastadan intraokuler sıvı alınarak test yapılırsa testin pozitif çıkabileceği bildirilmektedir (24,53).

2.10 Ayırıcı Tanı

Toksokariyazın, benzer şekilde enfeksiyona neden olan parazit hastalıklarından (ascariosis, fasiyolaz, strongiloidoz, ancylostomiosis, flariosis, schistosomiosis vb.) ayırıcı tanısının yapılması gerekmektedir. Kronik eozinofilik lösemi, Hodgkin hastalığı, aileye bağlı eozinofili ve ilaçlara bağlı eozinofili, hipereozinofili gibi hastalıklardan ayırıcı tanının yapılması gerekmektedir (19).

2.11 Prognoz

İnsanların büyük bir kısmının *Toxocara spp.* larvası ile az sayıda enfekte olması; prognozunun kötü olmadığı bildirilmiştir. Hastalarda klinik bulgular oluşuktan bir müddet sonra bulguların azaldığı ve kendiliğinden iyileştiği bildirilmektedir. Fakat larvaların organlara (göz, kalp, beyin gibi) göçüyle ciddi klinik belirtilerin görülebileceği hata ölümle sonuçlanacağı, bazı çocuklarda görme kaybı, epilepsi, geçici hemiparezi oluşabileceği bildirilmiştir (19).

İnsanlarda *T. canis* enfeksiyonlarına karşı humoral ve hücrel bağışıklık saptanmıştır. Hayvanlarda *T. canis* oral enfeksiyondan 4-7 gün sonra antikor yanıtı gösterilmiştir. Doğal yoldan oluşan toksokariyazda, antikorların 3-4 hafta sonra oluşabileceği ve enfeksiyonun ikinci ayında antikor seviyesinin en yüksek noktaya çıktığı saptanmıştır. Vücuda giren larva sayısının, antikor yanıtının süresini ve miktarını etkileyebileceği, uyarılmış T-lenfositlerinin yeterli sayıya ulaştığında,

konakta eozinofilik gronulomların oluştuğu hücresel bağışık yanıtının larvayı öldüremediği durumlarda larvaların uzun süre canlı kalabildiği T ve B lenfositlerinin reenfeksiyonu önliyebileceğine ilişkin kanıtların olmadığı bildirilmiştir (19).

2.12 Tedavi

Toksokariyaz için kanıtlanmış tedavi bulunamamıştır. Birçok hastada tedaviye gerek duyulmadığı ve tedavi açısından en iyi seçeneğin destek tedavisi olduğu bildirilmektedir (19). Toksokariyaz tedavisinde birçok ilaç kullanılmasına rağmen genellikle benzimidazoller daha çok önerilmektedir. Diğer benzimidazol türevleri ile benzer etkinlik göstermekle birlikte en sık albendazol kullanılmaktadır (60,61). Antihelmintik ilaç olan tiabendazol, diğer benzimidazol türevi olan mebendazolde bu hastalığın tedavisinde kullanılan ilağlardır (19).

Kortikosteroidler, akciğer ve kalbin etkilendiği ciddi hastalarda yardımcı olabileceği bildirilmekle birlikte, zararları hakkında yeterli veriler olmadığı için tedavi yeri tartışmalıdır (37,39,40,62).

3. GEREÇ YÖNTEM

3.1 Hasta ve Kontrol grubunun seçimi

Bu çalışmaya; 01 Haziran 2018 – 30 Aralık 2018 tarihleri arasında İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi (İKÇÜ AEAH) İç hastalıkları alerji polikliniğine başvurmuş malignite tanısı almamış ve laboratuvar incelemeleri sonrasında eozinofil değeri $>5\%$ üzerinde olan 60 kişiden oluşan hasta grubu ve tanı kodu Z00 olan eozinofil yüksekliği olmayan 30 gönüllüden oluşan kontrol grubu dahil edilmiştir.

Bu çalışma için ‘‘Katip Çelebi Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma Etik Kurulu’’ndan izin alınmış ve her gönüllüye ‘‘bilgilendirilmiş gönüllü olur formu’’ doldurulmuştur (2018-4). Ayrıca hasta ve kontrol grubu için hastaneye geliş tarihi, yaşı, adresi, kedi köpek besleme durumu, yaşadığı yer (apartman, bahçeli ev), toprak yeme öyküsü, hasta grubunun eozinofil değeri ve hastalık tanısı bilgilerinin yer aldığı ‘‘olgu rapor formu’’ doldurulmuştur.

Hasta grubu; İKÇÜ AEAH İç Hastalıkları Alerji polikliniğine başvurmuş 18 yaş üstü, malignite tanısı almamış ve laboratuvar sonuçlarında eozinofil değeri $>5\%$ üzerinde olan 60 gönüllü çalışmaya dahil edilmiştir. 18 yaş altındakiler ve çalışmaya katılmayı red eden hastalar çalışma dışı bırakılmıştır.

Kontrol grubu; hastanenin çeşitli polikliniklerine başvurmuş, bilinen kronik rahatsızlığı olmayan kontrol amacıyla gelen ICD Kodu Z00 olan (yakınma veya bilinen teşhisi olmayan kişilerin genel muayene ve incelemesi), 30 gönüllü çalışmaya dahil edilmiştir. 18 yaş altı ve çalışmaya katılmayı red edenler çalışma dışı bırakılmıştır.

3.2 Klinik Örneklerin Alınması ve Laboratuvara Ulaştırılması

Hasta ve kontrol grubundaki gönüllülerden 5 ml periferik venöz kan (Greinerbio-one; Z Serum Clot Aktivatör-9 ml) örneği istenmiştir. Periferik venöz kanlar $3000\times g^0$ de beş dakika santrifüj edilerek serumları ayrılmıştır. Klinik örnekler sorumlu araştırmacı ve yardımcı araştırmacılar tarafından teslim alınıp en geç dört saat

içinde İKÇÜ AEAH mikrobiyoloji laboratuvarına getirilmiştir. Serumlar -20 °C de serolojik açıdan değerlendirilinceye kadar saklanmıştır.

Araştırmaya dahil edilen gönüllü kişilerin kanda eozinofili değerleri İKÇÜ AEAH biyokimya labaratuvarı hemogram cihazında (sysmex xn 1000 SA-01) otomatik olarak çalışılmıştır. Otomatik hemogram cihazı eozinofil normal değer aralığı (EOS %0.5-5) tir.

3.3 Toxocara IgG Antikorlarının ELISA Yöntemi ile Araştırılması

Bu çalışmada 60 hasta ve 30 kontrol grubundan alınan toplam 90 serum örneğine *Toxocara spp.* IgG antikor varlığının araştırılması için ELISA yöntemi uygulanmıştır. ELISA testinde kullanılacak pozitif ve negatif kontrollerin belirlenmesi için ticari kit (R-Biopharm AG, Darmstadt, Germany) üretici firmanın talimatları doğrultusunda kullanılmıştır. Test sırasında kullanılan solüsyonlar ve sarf malzemeleri aşağıda belirtilmiştir.

3.3.1 Kullanılan Gereçler

1. *Toxocara canis*- IgG ELISA kiti
2. ELISA yıkayıcı
3. 450 nanometre dalga boyu bio-kinetik ELISA okuyucu
4. Otomatik mikropipetler
5. *Toxocara canis* IgG ELISA kitinin içeriği

3.3.2 Solüsyonlar ve Malzemelerin Hazırlanması

Test stripleri : *Toxocara* antijen ile kaplı 96 mikro çukur içermektedir

Enzim konjuge : Peroksidaz içeren protein A konjugeı (12ml)

Pozitif Kontrol : Ticari kitteki kullanıma hazır pozitif insan kontrol serumu (1.2 ml)

Negatif Kontrol : Ticari kitteki kullanımına hazır negatif insan kontrol serumu (2.5 ml)

Dilüsyon tamponu : Örnek tampon, fosfat tamponlu NaCl çözeltisi

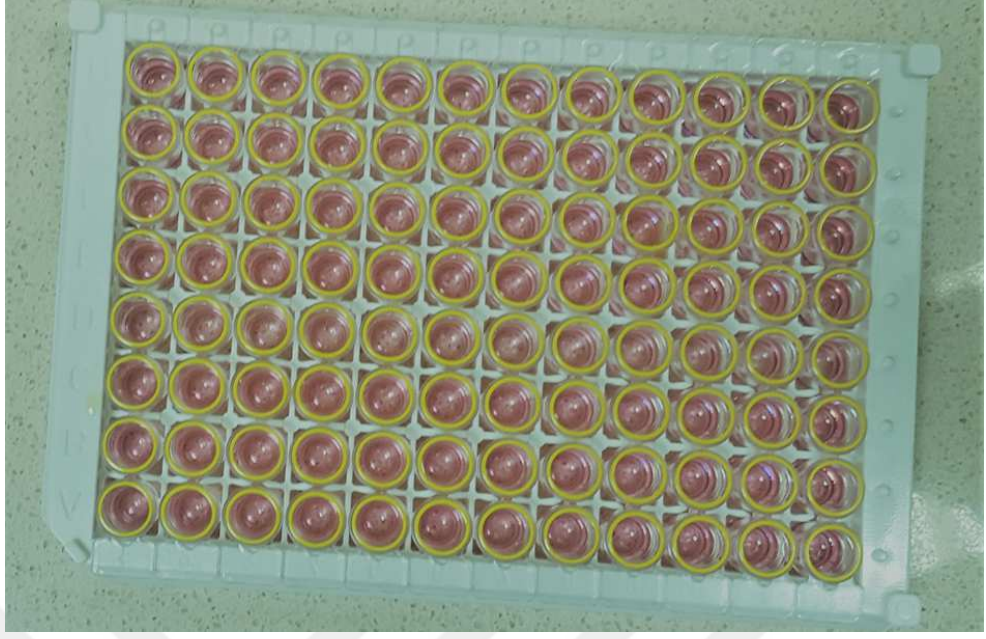
Yıkama tamponu (10x) : Tris tamponlu NaCl çözeltisi

Substrat : H₂O₂ /tetrametil benzidin

Durdurma Solüsyonu : 0.5 M sülfirik asit

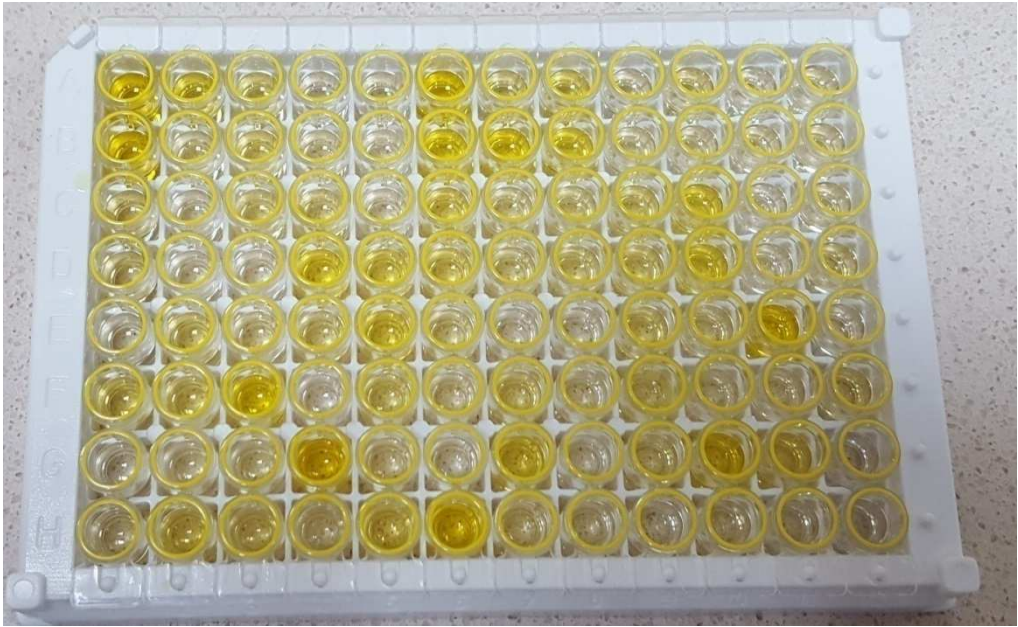
3.3.3 *Toxocara canis* IgG ELISA Testinin Uygulanması:

Serumda *Toxocara canis* IgG antikorlarının varlığı ELISA tekniği ile her serum örneğinden iki farklı zamanda iki kez araştırılmıştır. Kullanılan tampon solüsyonlar *Toxocara canis*- IgG ELISA kit protokolüne göre hazırlanmıştır. Bütün serum örnekleri çalışılncaya kadar -20 °C de muhafaza edilmiştir. Çalışma günü -20 °C den çıkarılan serum örnekleri ve +4 °C saklanmış *Toxocara canis*- IgG ELISA kiti oda ısısına gelinceye kadar bekletilmiştir. Test edilecek serum örnekleri test kabında sulandırma solüsyonu ile 1/50 olacak şekilde dilüe edilmiştir. Negatif kontrol ve pozitif kontrol serumları sulandırılmadan direkt kullanılmıştır. Tüm örnekler için çift çukur çalışılmıştır. *Toxocara canis* antijeni ile kaplı olan ELISA plakları üzerine dilüe edilmiş serum örnekleri 100 µl olarak ilave edilmiş ve 15 dakika oda ısısında inkübasyon yapılmıştır. ELISA plakları yıkama solüsyonu (100 ml yıkama solüsyonu+900 ml distile su) ile beş kere yıkandıktan sonra plak çukurları tamamen boşaltılıp her çukura 100 µl konjuge aktarılmıştır. Oda ısısında 15 dakika enkübasyon yapılmıştır (resim 1). Enkübasyon sonrası plaktaki içerikler dökülmüş, çok katlı gazlı bez üzerine vurularak tamamen boşaltılmış ve tekrar her çukur beş kez yıkanmıştır. Plaklar yıkandıktan sonra çukurlara substrat peroksidaz (TMB) dan 100 µl ilave edilmiş ve oda ısısında plak çukurundaki karışım maviye dönünceye kadar 15 dakika enkübasyon yapılmıştır. En son olarak üzerine 50 µl. durdurma solüsyonu ekleyerek reaksiyon durdurulmuştur (resim 2).



Resim 1: 100 uL protein A- konjuge eklenmiş, üzeri kapalı şekilde oda sıcaklığında (20 - 25°C) 15 dakika enkübe edilmiş ELISA plağı

Sonuçlar hiç vakit kaybetmeden otomatik ELISA okuma cihazı (Bio-Tek ELx808,A.B.D.) ile 450 nm dalga boyunda okutulmuştur.



Resim 2: Durdurma solüsyonu eklenmiş, oda ısısında beş dakika bekletilmiş, ELISA plağı

3.3.4 Test Sonuçlarının Değerlendirilmesi

1. Örneklem İndeksini Değerlendirme

	Negatif	Belirsiz	Pozitif
Örnek indeks	< 0.9	0.9 – 1.1	> 1.1

Kit prosedürüne göre negatif kontrol: 0,0 ile 0,9 OD ünit arasında, pozitif kontrol 1,1 OD ünit ve üzerinde değerleri vermesi gerekmektedir. Üretici talimatlarına göre serum örneklerinden 1.1 OD değerinden yüksek olanlar pozitif, 0.9'dan küçük olanlar ise negatif olarak değerlendirilmiştir.

3.4 İstatistiksel Analiz:

Verilerin istatistiksel analizi IBM SPSS Statics Version 25 programında yapılmıştır. Kategorik değişkenlerin gruplar arasında karşılaştırılmasında Pearson Chi-Square ve Fisher's Exact test, sürekli verilerin normal dağılım özelliğinde olmamasından dolayı (Kolmogorov-Smirnov $p < 0,05$) gruplar arasında karşılaştırılmasında Mann Whitney U istatistiksel analizleri kullanılmıştır. ELISA sonuçlarının WB sonuçları ile uyumu Kappa uyum analizi ve ROC analizi ile değerlendirilmiştir. $p < 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

3.5 Toksokariyaz Tanısında Western Blot Yöntemi

Western yöntemi moleküler biyolojide proteinlerin incelenmesinde kullanılan temel yöntemlerden biridir. En basit tanımıyla bir karışımda bulunan belirli proteinleri saptama amacıyla kullanılır (63).

Toxocara canis larvalarına ait çıkartı ve salgı (ES) antijenlerinin kullanıldığı WB yönteminde *Toxocara*-IgG diğer helmint hastalıklarıyla enfekte insan serumlarında çapraz reaksiyonlara bağlı sorunların elenebileceği ve düşük moleküler ağırlıktaki şeritlerin toksokariyaz için spesifik olduğu bildirilmiştir (63).

3.5.1 *Toxocara*-IgG Western Blot Yöntem Uygulaması

Bu çalışmada -20°C saklanmış serum örneklerine, *Toxocara*-IgG WB yöntemi Ege Üniversitesi Tıbbi Parazitoloji Seroloji Laboratuvarında uygulanmıştır.

Toksokariyaz tanısı için Western blot testi *T. canis* ikinci dönem larvalarından daha önce elde edilen çıkartı/salgı (ES) antijenleri kullanılarak gerçekleştirilmiştir (27). ES antijenlerinin ayırma işlemi, %10 ayrıştırıcı jeli ve %4 yığıcı jel ile sodyum dodesil sülfat poliakrilamid jel elektroforezi (SDS-PAGE) kullanılarak elektroforetik olarak gerçekleştirilmiştir (30).



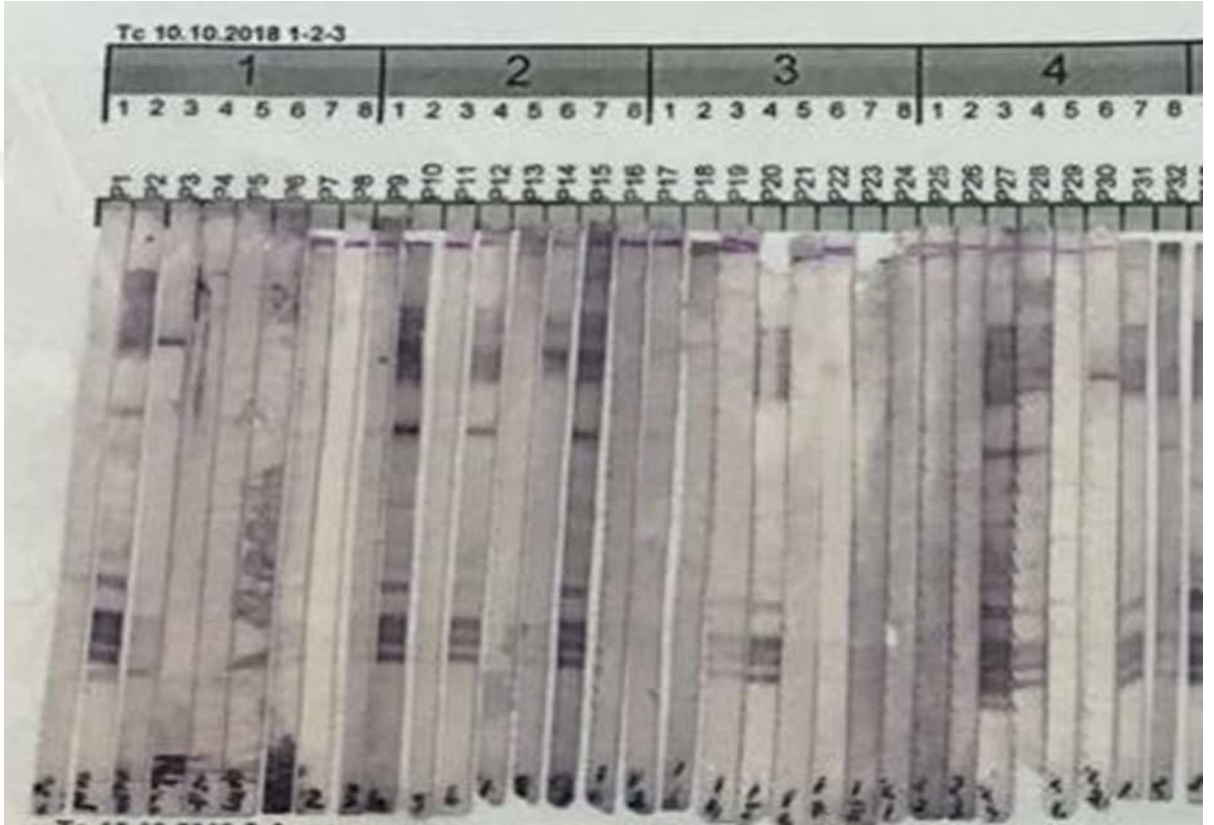
Resim 3: WB yönteminde jel elektroforezinde antijenlerin ayrıştırılması

Ayırma işlemi sonrasında antijenler nitroselüloz membrana yarı kuru transfer işlemiyle aktarılmış ve membranlar fosfat tampon içerisinde hazırlanmış %0,5'lik kazein (PBS-CB) ile bloklanmıştır. Daha sonra membranlar 4 kez PBS ile yıkayıp 2 mm eninde kesilerek 1/50 dilüsyonda hazırlanmış şeritler elde edilmiştir. Her bir serum örneği PBS-CB ile 90 dk boyunca şeritlerle birlikte inkübe edilmiştir. Bu işlem sonrasında şeritler 4 kez PBS ile yıkayıp 1/5000 dilüsyondaki alkalin fosfat işaretli insan IgG antikoru ile 90 dakika inkübe edilmiş ve 4 kez PBS ile yıkamıştır. Son olarak antikor yanıtı dietanolamin tampon içinde 5-bromo-4-kloro-3-indolil fosfat ve toluidinyum-nitroblue tetrazolyum substratı kullanılarak görsel hale getirilmiştir. Bütün işlemler oda sıcaklığında bir çalkalayıcı üzerinde gerçekleştirilmiştir (Resim 4).



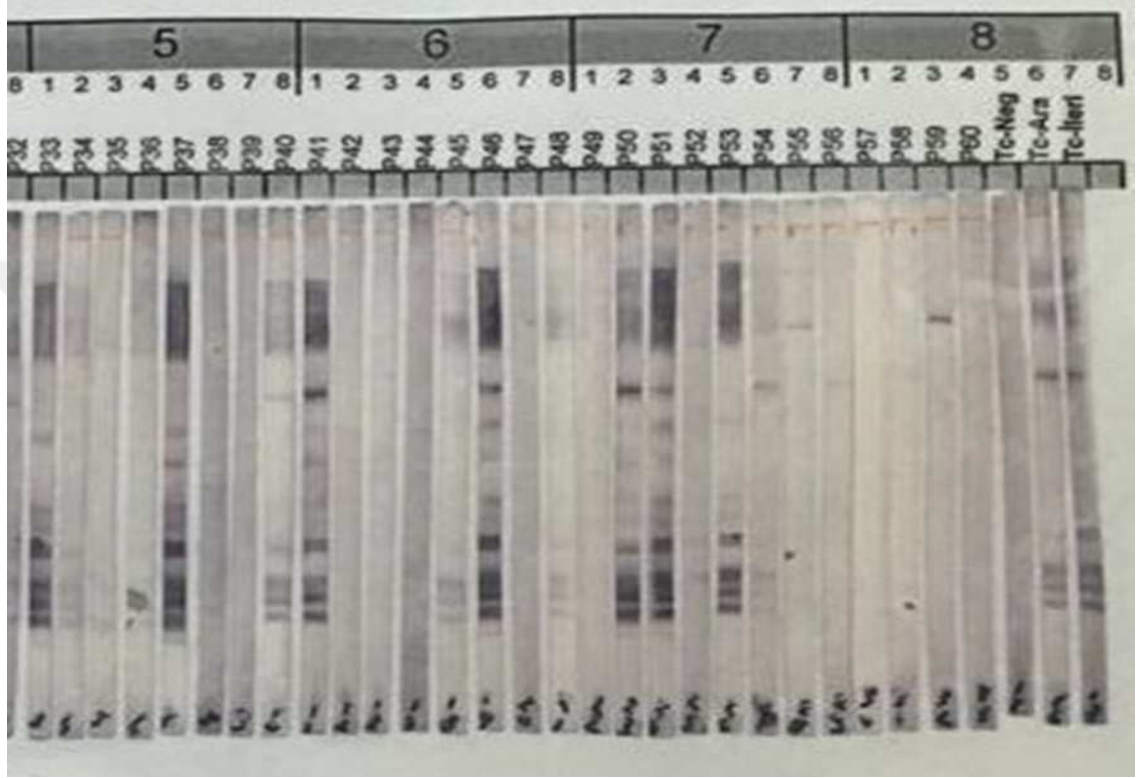
Resim 4: WB yönteminde şeritlerin çalkalayıcı üzerindeki görüntüsü

WB yönteminde hasta grubuna ait şeritler ‘P’ koduyla, kontrol gurubuna ait şeritler ‘K’ koduyla gösterilmiştir. Sonuçlar üç adet düşük moleküler ağırlıklı şerit (30-45 kDa) görüldüğünde pozitif olarak değerlendirilmiştir. Hasta grubuna ait serum örneklerinin P1-P31 arası anti-Toxocara-IgG antikor yanıtın pozitif çıkan düşük moleküler ağırlıklı şeritleri *(P2, P3, P7, P9, P10, P12, P14, P15, P19, P20, P22, P23, P27, P28,P31) gösterilmiştir (Resim 5).



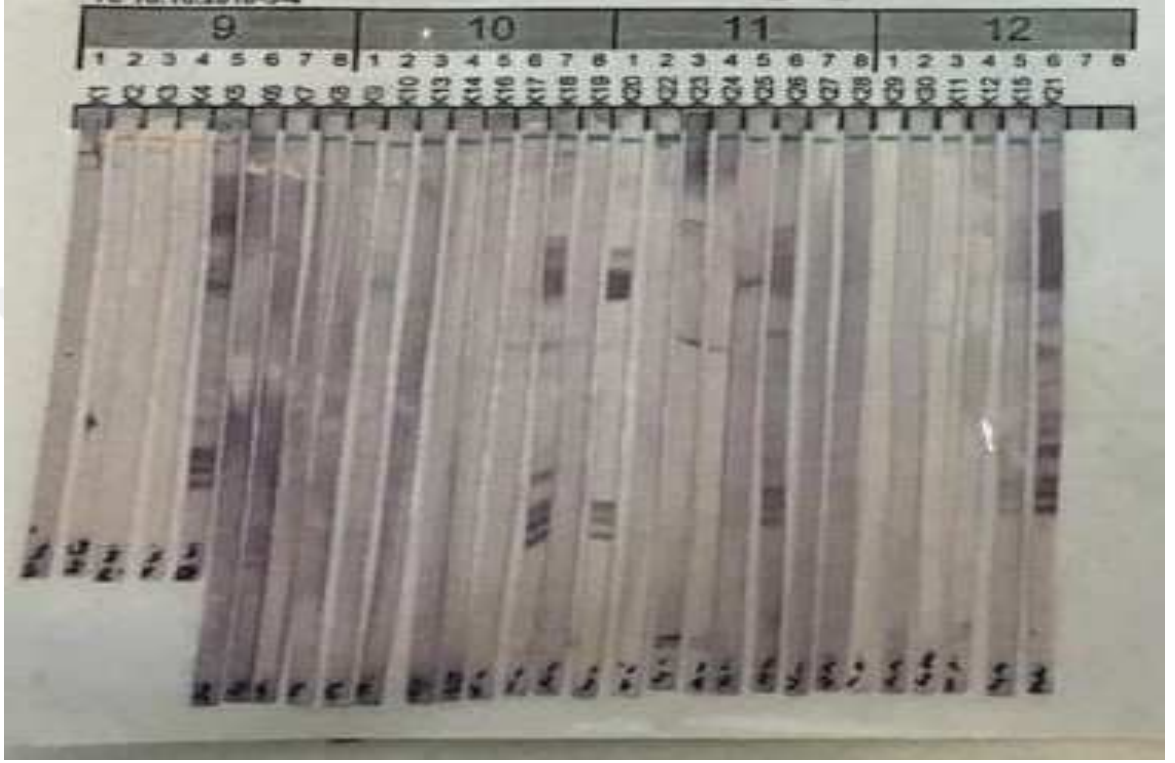
Resim 5: Hasta grubunda serum örneklerinde western blot yöntemi ile saptanmış anti-*Toxocara*-IgG antikor yanıtın gösterilmesi *(P2, P3, P7, P9, P10, P12, P14, P15, P19, P20, P22, P23, P27, P28,P31 kodlu şeritler pozitif saptanan serum örnekleridir)

WB yönteminde hasta grubuna ait serum örneklerinin P31-P60 arası anti-Toxocara-IgG antikor yanıtın pozitif çıkan düşük moleküler ağırlıklı şeritleri *(P32, P33, P34, P37, P40, P41, P45, P46, P48, P50, P51, P52, P53, P54) (Resim 6)'da gösterilmiştir.



Resim 6: Hasta grubunda serum örneklerinde western blot yöntemi ile saptanmış anti-Toxocara-IgG antikor yanıtın gösterilmesi *(P32, P33, P34, P37, P40, P41, P45, P46, P48, P50, P51, P52, P53, P54 kodlu şeritler pozitif saptanan serum örnekleridir)

WB yönteminde kontrol grubuna ait serum örneklerinin 1K-30K arası anti-*Toxocara*-IgG antikor yanıtın pozitif çıkan düşük moleküler ağırlıklı şeritleri *(K5,K7,K10,K15,K18,K20,K21,K25,K26,K28) (Resim 7)'de gösterilmiştir.



Resim 7: Kontrol grubu serum örneklerinde western blot yöntemi ile saptanmış anti-*Toxocara*-IgG antikor yanıtın gösterilmesi *(K5,K7,K10,K15,K18,K20,K21,K25,K26,K28 kodlu şeritler pozitif saptanan serum örnekleridir)

4. BULGULAR

4.1 Hasta ve Kontrol Grubu Popülasyonu:

Çalışmaya dahil edilen 50'si (%55.6) kadın, 40'ı (%44.4) erkek toplam 90 gönüllünün yaş ortalaması $39,73 \pm 11,37$ (19-63) idi. Hasta grubunun yaş ortalaması $39,77 \pm 11,62$ kontrol grubunun yaş ortalaması $39,67 \pm 11,06$ idi. Çalışmada, hasta grubu ve kontrol grubunun cinsiyet ve yaşları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p > 0,05$) (Tablo 1).

Tablo 1: Olguların cinsiyetlerine ve gruplara göre yaş ortalaması dağılımı

Cinsiyet	n	%	Yaş		P
			Ort.±SS	Median(Min.Max.)	
Kadın	50	55,6	$39,76 \pm 11,14$	40 (23-63)	0,974
Erkek	40	44,4	$39,7 \pm 11,8$	40 (19-61)	
Hasta grubu	60	66,7	$39,77 \pm 11,62$	39 (19-63)	0,837
Kontrol grubu	30	33,3	$39,67 \pm 11,06$	43 (19-56)	
Total	90	100	$39,73 \pm 11,37$	40 (19-63)	

Mann Whitney U analizi

Hasta grubu eozinofil değeri % 5 üzerinde olan 24' ü (% 40) erkek; 36'sı (% 60) kadın 60 kişiden oluşuyordu. Kontrol grubu ise 16'sı (% 53.33) erkek 14'ü (% 46.67) kadın 30 kişi idi. Hasta grubunda eozinofil değerleri %5.4-% 62 arasındaydı. Kontrol grubunda ise eozinofil değeri < % 5 idi.

4.2 *Toxocara*-IgG ELISA ve WB Yöntemi Seropozitiflik Sonuçları

ELISA yöntemi ile çalışmaya dahil edilen 90 serum örneğinin 26'sı (%28.8) anti-*Toxocara*-IgG pozitif saptanmıştır. Bu oran çalışmaya dahil edilen hasta grubunun

22'sin de (%36,6) pozitif, kontrol grubunun ise dördünde (%13,3) pozitif çıkmış ve bu oranlar arasında istatistiksel anlamlı bir fark bulunmuştur ($p=0,021$) (Tablo 2).

Çalışmada toplamda 90 serum örneği anti-*Toxocara*-IgG antikorları varlığı açısından WB yöntemi ile araştırılmıştır. Elde edilen sonuçlara göre 90 serum örneğinin toplam 39'un da (%43,3) *Toxocara*-IgG pozitifliği bulunmuştur. Çalışmaya dahil edilen hasta grubunun 29'un (%48,3) da, kontrol grubunda ise 10'un da (%33,3) anti-*Toxocara*-IgG WB pozitifliği bulunmuş ve bu oranlar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p=0,176$) (Tablo2).

Tablo 2: Olguların gruplara göre cinsiyet, kedi-köpek besleme, WB ve ELISA pozitifliği oranları dağılımı

		Hasta grubu		Kontrol grubu		X ²	p
		n	%	n	%		
Cinsiyet	Kadın	36	72,0	14	28,0	1,440	0,230
	Erkek	24	60,0	16	40,0		
Kedi köpek besleme	Var	9	100,0	0	0,0	5,000	0,027
	Yok	51	63,0	30	37,0		
WB	Negatif	31	60,8	20	39,2	1,833	0,176
	Pozitif	29	74,4	10	25,6		
ELISA	Negatif	38	59,4	26	40,6	5,300	0,021
	Pozitif	22	84,6	4	15,4		

Hasta grubundan dokuz kişide evde kedi-köpek besleme öyküsü vardı. Bu dokuz kişinin ikisinin de (%22,2) anti-*Toxocara*-IgG WB pozitif; üçünde (%33) ise anti- *Toxocara*-IgG ELISA pozitif olarak sonuçlanmıştır. Olguların gruplara göre, kedi-köpek besleyen hasta grubu ve ELISA pozitifliği oranları açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ($p<0,05$)(Tablo 2). Ama kedi-

köpek besleyen ile beslemeyen grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktur (Tablo 2).

Hasta grubunda iki kişide pika öyküsü olup, WB yöntemi her iki kişide pozitif çıkarken ELISA yönteminde negatif sonuçlanmıştır.

4.3 ELISA, WB ve Her İki Yöntem Birlikte Değerlendirildiğinde Seropozitiflik Oranları:

Her iki yöntemde 90 gönüllü kişiden 14'ün (%15,5) de anti-*Toxocara*-IgG ELISA ve WB pozitifdir. Hasta grubunda 12'sin (%20) de anti-*Toxocara*-IgG ELISA ve WB pozitif çıkmıştır. Kontrol grubunda ise ELISA ve WB her iki yöntemde iki (%6,6) kişide pozitiflik saptanmıştır. Her iki yöntemden birisi pozitif olan hasta ve kontrol grupları sırasıyla 27 (%45) ve 10 (%33,3) dur(Tablo 3).

Tablo 3: ELISA,WB ve her iki yöntemin seropozitifliği

	ELISA ve WB yöntemlerinin birlikte pozitifliği		ELISA veya WB yöntemlerinden birinin pozitifliği		p
	n	%	N	%	
Hasta grubu	12	%20	27	%45	0,471
Kontrol grubu	2	%6,6	10	%33,3	
Toplam	14	%15,5	37	%41	

WB testi *Toxocara*-IgG tanısında altın standart test olarak kabul edildiğinde *Toxocara*-IgG ELISA testinin tüm hasta grubunda duyarlılığı %35,9, özgüllüğü %76,5, Pozitif Prediktif Değer(PPD) % 53,8, Negatif Prediktif Değer (NPD) % 60,9 olarak bulunmuştur.

Tablo 4: Tüm olgularda, Hasta ve Kontrol grubu olgularında WB pozitifliğine göre ELISA pozitifliği için yapılan Kappa uyum analizi sonuçları

	ELISA	WB				Kappa Value	p
		Pozitif		Negatif			
		N	%	n	%		
Tüm olgular	Pozitif	14	35,9	12	23,5	0,129	0,200
	Negatif	25	64,1	39	76,5		
	Total	39	43,3	51	56,7		
Hasta grubu	Pozitif	12	41,4	10	32,3	0,092	0,464
	Negatif	17	58,6	21	67,7		
	Total	29	48,3	31	51,7		
Kontrol grubu	Pozitif	2	20,0	2	10,0	0,118	0,448
	Negatif	8	80,0	18	90,0		
	Total	10	33,3	20	66,7		

Tüm olgularda, hasta ve kontrol grubu olgularında WB pozitifliğine göre ELISA pozitifliği için yapılan Kappa uyum analizinde; ELISA sonuçları ile WB sonuçları arasındaki uyum istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0,05$) (Tablo 4).

4.4 Hasta Grubunun Özellikleri ve Pozitif Tespit edilen Bulguları

Hasta grubunun 15'i (%25) alerjik rinit; 14'ü (%23,3) kaşıntı (pruritis);11'i (%18,3) ürtiker; sekizi (% 13,4) astım ve 12'si de (%20) teşhis koyulamamış şikayetlerle tanıydı.

Hasta grubundan sekiz astım teşhisi konmuş kişinin eozinofili değerleri %5,5-%19 arasındaydı. Alerjik rinit teşhisi konulan 15 kişinin eozinofili değeri, %5,4-%62; ürtiker teşhisi konulan 11 kişinin eozinofili değerleri %5,9-%11,6; pruritis (kaşıntı)

teşhisi konmuş 14 kişinin eozinofili değerleri %5,6-%17,9 dır. Alerji polikliniğine müracat etmiş teşhis koyulamamış 12 kişinin de eozinofili değeri %5,4-%49,7 dir. Bu hastaların ELISA ve WB yöntemi sonuçları tablo 5 de gösterildiği gibidir.

Tablo 5: Hasta grubundaki gönüllü kişilerin eozinofili değerleri, ELISA ve WB sonuçları

Hastalık Teşhisi	%	Eozinofili değeri	ELISA pozitif sonuç	WB pozitif sonuç
Allerjik Rinit(n=15)	%25	%5,4-%62	4	6
Pruritis(kaşıntı)(n=14)	%23,3	%5,6-%17,9	5	6
Ürtiker(n=11)	%18,3	%5,9-%11,6	6	7
Astım (n=8)	%13,4	%5,5-%19	3	3
Teşhis koyulamamış şikayetler(n=12)	%20	%5,4-%49,7	4	7
Toplam(n=60)	%100		22	29

Hasta grubunun teşhislere göre anti-*Toxocara* IgG WB seropozitif sonuçları alerjik rinitte %20,68, pruritisde %20,68, ürtikerde %24,13, astımda %10,13, teşhis koyulamamış şikayetlerle tanıli kişilerde %24,13 dür.

Anti-*Toxocara* IgG ELISA seropozitiflik sonuçları ise; alerjik rinitte %18,18, pruritisde % 22,72; ürtikerde % 27,27; astımda % 13,63; teşhis koyulamamış şikayetlerle tanıli hastalarda %18,18 dir.

5. TARTIŞMA

Bağırsak parazitleri tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de halk sağlığı sorunudur. Bağırsak parazitlerinin görülme sıklığı; etkenin türüne, yüküne, konağın immun durumuna, iklim ve kişilerin hijyen durumuna bağlı olarak değişmektedir. Toksokariyaz immunkompetan kişilerde asemptomatik veya hafif klinikle seyretmekte, kronik latent enfeksiyon yapmaktadır. Sanayileşmiş ülkelerde yüksek seviyelerde bulunan total IgE ve eozinofili sıklıkla alerjik hastalıklarla ilişkilendirilirken, Türkiye gibi gelişmekte olan ülkelerde ise bu durum parazitik hastalıklarla ilişkilendirilmektedir (7).

İnsanlar arasında toksokariyaz görülme sıklığının %2,2-%92,8 arasında değiştiği, Türkiye’de ise insanlardaki bulunma sıklığının %2,16-%51,35 arasında olduğu rapor edilmiştir (4).

İzmir ilinde yapılmış önceki çalışmada, toksokariyaz şüpheli hastalarda, alerjik hastalarda, sağlıklı çocuklarda ve sağlıklı erişkinlerde sırasıyla, %39,4, %44,9, %28,5 ve %33,3 oranında pozitiflik saptanmıştır (27).

Türkiye genelinde yapılmış diğer çalışmalara da bakıldığında, Kayseri’de %21,4 oranında, Türkiye’nin kuzey batısında kırsal alanlarda yaşayan çocuklarda %16,97, kentte yaşayan çocuklarda ise %0,71 oranında ve İstanbul’da kırsal kesimlerde %42,2, kentsel bölgelerinde de %11,9 oranında seropozitiflik saptandığı belirtilmiştir (21, 28, 29). Bunun yanında Muğla’da yapılan bir çalışmada hayvancılık ile uğraşan kişiler arasında *Toxocara spp.* seroprevalansı %8 oranında bulunmuştur (30).

Isparta’da yapılan başka bir çalışmada ise seropozitiflik %15,6 oranında bulunmuştur. Ayrıca aynı çalışmada kasabada yaşayanlar arasında %28,2, şehir merkezinde yaşayanlarsa ise %13,6 oranında seropozitiflik saptanmıştır (31).

Görüldüğü gibi bölgesel farklılıklar hatta aynı bölgenin farklı yerlerinde yaşayan topluluklar arasında ve bunun yanında inceleme yapılan grubun çocuk ya da yetişkin olması, bağlı pozitiflik oranlarında değişiklik gösterebilmektedir.

Parazit enfeksiyonlarıyla hipereozinofili arasında yıllardır araştırılan, uzun yıllardır bilinen bir ilişki mevcuttur (64, 65). İnsanda *Toxacara spp.* enfeksiyonunun da erişkin *T. canis* yumurtalarının bağırsakta açılarak, bağırsak duvarına penetre olup karaciğer, akciğer ve diğer organlara göç etmesiyle hipereozinofili görülebilir. Eozinofili, klinik belirtileri olan toksokariyalı insanlar yanında herhangi bir klinik belirti göstermeyen *Toxacara spp.* pozitif kişilerde dahil olmak üzere sıklıkla ortaya çıkan klinik bir belirti olarak bilinmektedir. Ayrıca bu duruma yüksek total IgE antikor yanıtı eşlik etmektedir (8). Burada antikor bağımlı hücre aracılı sitotoksikite parazit larvalarının öldürülmesi sürecinde temel bir savunma mekanizması olup bu işlemin sürdürülmesinde parazite özgül olarak oluşturulmuş IgE antikorları büyük rol oynamaktadır.

Okul öncesi çocuklarda *Toxacara spp.* seropozitifliği ile eozinofili arasında ve yüksek IgE antikor seviyesi *Toxacara spp.* enfeksiyonu ile ilişkilendirilmiştir (8). Farklı bir çalışmada nedeni bilinmeyen eozinofilisi olan hastalarda *Toxacara spp.* enfeksiyonunda istatistiksel olarak önemli bir ilişkinin bulunduğu belirtilmiştir (5).

ELISA yöntemiyle çalışılan bir çalışmada %10 üzerinde eozinofilisi olan hastaların dahil edildiği bir çalışmada, % 68 oranında seropozitiflik saptanmıştır (32).

Toxacara spp. enfeksiyonunun IgE ve eozinofili ile ilişkisinin araştırıldığı başka bir çalışmada, eozinofilisi % 10 üzerinde olan hastalarda % 69, eozinofilisi % 4-9 arasında olan hastalarda % 50.7 ve eozinofilisi <% 4 olanlarda % 40.4 oranında ELISA seropozitifliği bulunmuştur (33).

İskoçyada yapılan bir çalışmada, hepatomegali ve hipereozinofilisi olan hastaların %16 sında, oküler lezyonu olan hastaların %15 de, bahar nezlesi, astım ve egzeması olan olguların %14 de *Toxacara* seropozitifliği bulunmuştur (66).

2003 yılında hipereozinofilisi olan 15 hastada *Toxacara* seropozitifliğini % 93 bildirmişler (67).

Hırvatistan'da 2009 yılında 3-18 yaş arası 142 hipereozinofilisi bulunan çocukda *Toxacara* seropozitifliğini %32,1 oranında bulmuşlardır (68).

İranda 2011 yılında hipereozinofili bulunan 100 çocukta seroprevalansı %19 saptanmıştır (69).

Hipereozinofilisi olan ve olmayan bireylerde yapılan çalışmalarda seropozitifliği hipereozinofilisi olanlarda % 86,9, olmayanlarda % 37,6 olarak tespit etmişlerdir (64).

Rolden ve arkadaşları 2008 yılında yaptıkları çalışmada okul öncesi çocuklarda *Toxocara* seropozitifliği ile eozinofili arasında istatistiksel olarak önemli bir ilişkinin bulunduğunu belirtmişlerdir (5).

Ülkemizde 2008 yılında hipereozinofilisi olan ve olmayan bireylerde yapılan çalışmalarda hipereozinofilisi olanlarda *Toxocara* seroprevalansını % 32,6, eozinofilisi olmayan grupta % 20,3 olarak tespit etmişlerdir (70).

2002 yılında Demirci ve arkadaşlarının yapmış oldukları çalışmada *Toxocara* seropozitifliğini hipereozinofili grupta % 29,1 eozinofilisi olmayan grupta % 19,4 oranında tespit etmişlerdir (65).

Bu çalışmada elde ettiğimiz sonuçlara göre ELISA yönteminde çalışmaya dahil edilen eozinofili değeri % 5,4- % 62 arasında olan hasta grubunda %36,6, eozinofili değeri % 5 altında olan kontrol grubunda ise % 13,3 anti-*Toxocara* IgG seropozitifliği saptanmıştır. Bu oranlar arasında istatistiksel anlamlı bir fark bulunmuştur.

WB yöntemi sonuçlarına göre ise eozinofili değeri % 5,4 ve % 62 arasında olan serum örneklerinin % 48,3'ü pozitif olarak saptanmıştır. Eozinofili değeri %5 altında olan kontrol grubunda ise seropozitiflik % 33,3 olarak saptanmıştır.

Bu çalışmada literatürdeki diğer çalışmalarda da olduğu gibi eozinofilisi olan grupta *Toxocara*-IgG seropozitifliği yüksek bulunmuştur.

Literatürdeki çalışmalarla da uyumlu olarak bu çalışmada elde edilen sonuçlar %5 üzerinde eozinofiliye sahip hastaların toksokariyaz yönünde laboratuvar incelemelerinin yapılmasını işaret etmektedir.

Toksokariazda görülen kaşıntının sebebi bazı hipotezlere göre hipereozinofilidir. Başka bir hipotezde ise larval ekskretuar sekretuar antijenlerin proteinaz aktivitesiyle histamin salınımını tetiklemesi olabileceği varsayılmıştır (71).

Ülkemizde 2003 yılında Demirci ve arkadaşları yaptığı bir çalışmada kronik ürtikerli hastalarda *Toxocara* antikor pozitifliğini, kontrol grubu sağlıklı bireylere göre yüksek bulmuşlardır (72).

Farklı ülkelerde yapılan çalışmalar incelendiğinde, Humbert ve arkadaşları *Toxocara* antikor pozitifliğini kronik prurigo olan 21 kişide % 38,1, kronik kaşıntısı olan 52 hastada % 15,4, ürtiker tanısı konmuş 51 hastada % 19,5, ekzeması olan 72 hastada % 18,6 olarak saptamış ve *Toxocara* antikor pozitifliği ile kronik prurigo ve kronik ürtiker hastalıkları arasında istatistiksel anlamlılık olduğunu belirtmişlerdir (73).

Başka bir çalışmada Wolfrom ve arkadaşları 33 kronik ürtikerli hastada % 65, kontrol grubunda % 21 *Toxocara* antikor pozitifliğini istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulmuşlardır (74).

Ülkemizde Kuştimur ve arkadaşları 2007 yılında astımlı 124 hastada, *Toxocara* seroprevalansını % 9,7 bulmuşlar (22).

Kuk ve arkadaşları ise 2006 yılında yine 53 astımlı hastada *Toxocara* seroprevalansını % 13,2 oranında bulmuşlardır (75).

Kaplan ve arkadaşları 45 romatoid artrit hastasında seropozitifliği % 35,6; 48 sağlıklı kontrol grubunda ise % 8,3 bulmuşlardır (76).

Çalışmaya katılmayı kabul eden *Toxocara* hasta grubunu oluşturan 60 kişinin tanımlarını incelediğimizde hastaların 15'i (%25) alerjik rinit; 14'ü (%23,3) kaşıntı (pruritis), 11'i (%18,3) ürtiker, sekizi astım (% 13,4) ve 12'si (%20) eozinofilisi yüksek tanı koyulamayan gruptu.

Anti-*Toxocara* IgG WB seropozitiflik sonuçları eozinofili değeri % 5,5-%19 arasında olan sekiz astım hastasında % 10,13; eozinofili değeri, % 5,4-% 62 arasında olana 15 alerjik rinit hastasında % 20,68; eozinofili değerleri % 5,9-% 11,6 arasında

olan ürtiker teşhisi konulan 11 hastanın %24,13; eozinofili değerleri % 5,6-% 17,9 arasında pruritis (kaşıntı) teşhisi konmuş 14 hastanın % 20,68; teşhis koyulamamış 12 hastanın eozinofili değeri % 5,4-% 49,7 arasında olup seropozitifliği % 24,13'tür.

Anti-*Toxocara* IgG ELİSA seropozitiflik sonuçları ise alerjik rinit %18,18, pruritis % 22,72, ürtiker % 27,27, astım %13,63, teşhis koyulamamış şikayetlerle tanıli hastalarda % 18,18 dir.

Eozinofili değerleri > %5,4 ve üzeri olan astım, alerjik rinit, ürtiker ve pruritis teşhisli hasta grubunda; yukarıdaki diğer çalışmalarla uyumlu olarak istatistiksel anlamlı ilişki olduğu ve toksokariyaz yönünden değerlendirilmesi gerektiği tespit edilmiştir.

Toxocara spp. seropozitifliği kedi-köpek besleyen bireylerde beslemeyenlere göre daha yüksek bulunmuştur (24,25,35).

Dünya genelinde bu enfeksiyonun bulaşında önemli role sahip kedi ve köpeklerde, sırasıyla *T. cati* ve *T. canis* saptanma oranı % 8-% 91 ve % 3,1- % 81,6 arasında olduğu bildirilmiştir (4).

Evinde kedi-köpek besleme ile ilgili ülkemizde yapılan çalışmalarda *T. canis* kolonizasyon oranlarının %14-50 arasında olduğu ve bu parazitin köpeklerde görülen en yaygın nematodlardan olduğudur (21, 78).

Yapılan çalışmalardan birinde evinde kedi-köpek besleyenlerde seropozitifliği %23 oranında bildirmişken beslemeyenlerde seropozitiflik bulamamışlardır (64).

Doğan ve arkadaşları seropozitiflik oranını besleyenlerde % 12,3, beslemeyenlerde % 4,6 olarak bildirmişler (28).

Kaplan ve arkadaşları ise besleyenlerde %50, beslemeyenlerde %30,3 oranında bildirmişlerdir (76).

Farklı bir ülkede yapılan çalışmada evinde kedi-köpek besleyenlerde %28,5 beslemeyenlerde ise %20,2 oranında seropozitiflik tespit etmişlerdir (77).

Roldan ve arkadaşları ise evinde kedi veya köpek besleyenlerde seropozitifliği % 93,9, beslemeyenlerde ise % 6,1 oranında saptamışlardır (79).

Bu çalışmada kedi-köpek besleyenlerde *Toxocara*-IgG WB seropozitifliği % 22,2; *Toxocara*-IgG ELISA seropozitifliği ise % 33 olarak sonuçlanmıştır.

Çalışmamızda literatürdeki çalışmalardan farklı olarak, kedi-köpek beslenen evlerde *Toxocara spp.* seropozitifliği beslemeyenlere göre istatistiksel olarak anlamsız sonuçlanmıştır .

Toprak yeme hastalığı ve *Toxocara* seropozitiflikleri ile yapılan çalışmalarda Roldan ve arkadaşları (79), 2009 yılında Brezilya'da *Toxocara* seropozitifliğini gelişigüzel seçilmiş kişilerde % 53,1, toprak yeme hikayesi olanlarda % 80, olmayanlarda ise % 20 olarak bildirmişlerdir.

Schantz ve arkadaşları (46), 1979 yılında ABD'de yaptıkları 17 OLM hastası ve retinoblastom içeren diğer OLM hastalığı bulunan 15 kontrol grubunda, pika öyküsü olanları ayrıca değerlendirmişler ve pika öyküsü olanların seropozitifliğini istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulmuşlardır.

Bu çalışmada pika öyküsü olan kişiler de WB seropozitifliği %100 tespit edilmiştir. Pika öyküsü olan bireylerde literatürdeki çalışmalarla da uyumlu olarak, pika öyküsü olmayanlara göre *Toxocara* seropozitifliği istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.

T. canis'in yaşam döngüsünün karışık olması nedeniyle, kesin tanısının hem klinik hem de laboratuvar bulgularıyla kolay koyulamadığı tartışılmaktadır (19). Kesin tanının biyopsi materyalinde larvanın görülmesiyle konulabileceği, fakat *T.canis* larvalarının biyopsi kesitlerinde bulunması ve tanınması zor olması nedeniyle biyopsinin de çözüm getirmediği bildirilmektedir. İnsanlarda *T.canis* larvaları erişkin formuna ulaşamadığından insan dışkısında yumurtalarının araştırılması anlamsızdır. OLM'nin kesin histopatolojik tanısı ancak gözün çıkarılmasından sonra konulabilmektedir (19). *Toxocara spp.* enfeksiyonları, tanıda standart bir yöntemin olmaması nedeniyle, sık atlanan önemli bir parazit nemoatod hastalığıdır. *Toxocara*

spp. enfeksiyonlarının tanısı için serolojik testler önerilmiş ve bu testler geliştirilmeye çalışılmıştır (17, 20, 24,53).

Toksokariyazın tanısında en sık kullanılan serolojik test ELISA'dır. ELISA ile Anti-Toxocara IgG pozitif olan hasta sonuçlarında kesin tanı için WB metodu önerilmektedir (80).

Magnaval ve arkadaşları WB yönteminin diğer helmint hastalıklarıyla enfekte insan serum örneklerinde, çapraz reaksiyona bağlı problemleri elelediğini bildirilmiştir (48).

Slovenia'da 2001-2003 yılları arasında 239 OLM hastasının serum örnekleri anti-toxocara IgG ELISA yöntemiyle incelenmiş ve doğrulayıcı test olarak WB yöntemi tercih edilmiştir. Seropozitiflik %28 bulunmuştur (81).

Macaristan'da yapılan bir çalışmada 6985 asemptomatik hasta serumuna ELISA yöntemiyle anti-*Toxocara* IgG bakılmış %28,3 seropozitiflik saptanmıştır. Sınırlı değerlerde pozitif bulunanlar WB yöntemiyle doğrulanmıştır (82).

Bolivya'nın kırsal bölgelerinde Nicoletti ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada ELISA yönteminden sonra muhtemel yanlış sonuçlardan kaçınmak için WB tekniği ile doğrulaması yapılmıştır. WB yönteminin duyarlılığının altı çizilmiştir (83).

Bu çalışmada; *T. canis* sıklığı hastanemiz alerji kliniğine başvuran hastaların ve kontrol grubunun serum örnekleri, ELISA ve Western Blot yöntemi ile araştırılmıştır.

ELISA yönteminde çalışmaya dahil edilen eozinofili miktarı % 5,4-% 62 arasında olan serum örneklerinde %36,6, eozinofili miktarı % 5 altında olan serum örneklerinde % 13,3 anti-*Toxocara* IgG seropozitif sonuçlar elde edilmiştir.

WB yöntemi sonuçlarına göre ise eozinofili miktarı % 5,4 ve % 62 arasında olan serum örneklerinin % 48,3'ü pozitif olarak, eozinofili miktarı % 5 altında olan serum örneklerinde ise seropozitiflik %33,3 olarak saptanmıştır.

WB yöntemi bu çalışmada referans metod olarak kabul edildiğinde ELISA yönteminin özgüllük (% 76.5) ve duyarlılığı (% 35.9) düşük bulunmuştur.

Toksokariyaz tanısında literatürde altın standart yöntemle ilgili kesin bilgiler olmamakla birlikte özgüllük ve duyarlılığı yüksek WB yöntemi kabul görmüştür. ELISA yönteminden sonra yanlış sonuçlardan kaçınmak için WB tekniği ile doğrulaması yapılmalıdır (83). Litaratürde yapılan çalışmalar doğrultusunda bu çalışmada da WB yönteminin duyarlılığının altı çizilmiştir. Bu çalışmada her iki yöntemin seropozitifliğini kıyasladığımızda WB yönteminin ELISA yöntemine göre daha güvenilir olduğu istatistiksel olarak anlamlı çıkmasada toksokariyazın serolojik tanısında WB yönteminin ELISA yöntemine göre daha hassas ve daha spesifik olması; çapraz reaksiyonları elemesi nedeniyle daha önce yapılan çalışmalar doğrultusunda öncelikli tercih edilmesi gerektiği belirlenmiştir.



6. SONUÇ

Elde ettiğimiz sonuçlara göre ELISA yönteminde çalışmaya dahil edilen serum örneklerinin; eozinofili değeri %5,4-%62 arasında olan hasta grubunda %36,6, eozinofili değeri %5 altında olan kontrol grubunda ise %13,3 anti-Toxocara IgG seropozitifdi. Bu oranlar arasında istatistiksel anlamlı bir fark bulunmuştur.

WB yöntemi sonuçlarına göre ise eozinofili değeri %5,4 ve %62 arasında olan serum örneklerinin %48,3'ü pozitif olarak saptanmıştır. Diğer taraftan eozinofili değeri %5 altında olan kontrol grubunda ise seropozitiflik %33,3 olarak saptanmıştır.

Litaratürdeki çalışmalarla da uyumlu olarak bu çalışmada elde edilen sonuçlar %5 üzerinde eozinofiliye sahip hastaların toksokariyaz yönünde laboratuvar incelemelerinin yapılmasını işaret etmektedir.

Bu çalışmada hasta grubunun özelliklerine göre alerjik rinit %20,68, pruritis %20,68, ürtiker %24,13, astım %10,13, teşhis koyulamamış şikayetlerle tanıli hastalarda %24,13 WB seropozitifliği elde edilmiştir.

ELISA seropozitiflik sonuçları ise alerjik rinit %18,18, pruritis %22,72, ürtiker %27,27, astım %13,63, teşhis koyulamamış şikayetlerle tanıli hastalarda %18,18 dir.

Eozinofili değerleri $>5,4$ ve üzeri olan astım, alerjik rinit, ürtiker ve pruritis teşhisli hasta grubunda; yukarıdaki diğer çalışmalarla uyumlu olarak istatistiksel anlamlı ilişki olduğu ve toksokariyaz yönünden değerlendirilmesi gerektiği sonucuna varılmıştır.

Çalışmamızda kedi-köpek besleyenlerde Toxocara-IgG WB seropozitifliği %22,2; Toxocara-IgG ELISA seropozitifliği ise %33 olarak sonuçlanmıştır. Bu çalışmada litaratürdeki çalışmalardan farklı olarak, kedi-köpek beslenen evlerde Toxocara spp. seropozitifliği beslemeyenlere göre istatistiksel olarak anlamsız sonuçlanmıştır .

Bu çalışmada pika öyküsü olan kişiler de WB seropozitifliği %100 tespit edilmiştir. Pika öyküsü olan bireylerde literatürdeki çalışmalarla da uyumlu olarak, pika öyküsü olmayanlara göre Toxocara seropozitifliği istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.

Bu çalışmada her iki yöntemin seropozitifliğini kıyasladığımızda WB yönteminin ELISA yöntemine göre daha güvenilir olduğu istatistiksel olarak anlamlı çıkmasada toksokariyazın serolojik tanısında WB yönteminin ELISA yöntemine göre daha hassas ve daha spesifik olması; çapraz reaksiyonları elemesi nedeniyle daha önce yapılan çalışmalar doğrultusunda öncelikli tercih edilmesi gerektiği belirlenmiştir.

Sonuç olarak, insan toksokariyazı görülmesi sıklığı, farklı çalışmalarda değişiklik gösterse de var olan seroprevalans değerleri dikkate değerdir. Bunun yanında eozinofilisi olan hastalarda; pika öyküsü olanlarda ve evde özellikle yavru kedi-köpek besleyen insanlarda, klinisyenlerin Toxocara spp. enfeksiyonunu akılda tutması gerektiği düşünülmüştür. İnsanlara bulaşta önemli bir role sahip olan sokakta yaşayan kedi ve köpeklerin toksokariyaz açısından kontrollerinin ve tedavilerinin düzenli olarak yapılması ve bu sayede de potansiyel olarak insanlarda Toxocara spp. enfeksiyonu görülme sıklığının azalabileceği ön görülmektedir.

7. KAYNAKLAR

1. <https://www.aid.org.tr/hastaliklar/alerji-ile-iliskili-hastaliklar/hipereozinofilik-sendrom> (23.04.2019)
2. <file:///C:/Users/Lenovo/Downloads/hiper%20eozinofili%20nedeni.pdf> (23.04.2019)
3. Iddawela D, Ehambaram K, Atapattu D, Pethiyagoda K, Bandara L. Frequency of Toxocariasis among Patients Clinically Suspected to Have Visceral Toxocariasis: A Retrospective Descriptive Study in Sri Lanka. *J Parasitol Res.* 2017;2017:4368659. doi: 10.1155/2017/4368659. Epub 2017 Dec 6.
4. Öge H, Öge S, Özbakış G, Gürçan S. Comparison of *Toxocara* eggs in hair and faecal samples from owned dogs and cats collected in Ankara, Turkey. *Vet Parasitol.* 2014 Dec 15;206(3-4):227-31.
5. Roldán WH, Espinoza YA, Atúnçar A, Ortega E, Martínez A, Saravia M. Frequency of eosinophilia and risk factors and their association with *Toxocara* infection in school children during a health survey in the north of Lima, Peru. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo.* 2008 Sep-Oct;50(5):273-8.
6. Magnaval JF, Glickman LT, Dorchie P, Morassin B. Highlights of human toxocariasis. *Korean J Parasitol.* 2001 Mar;39(1):1-11.
7. Cooper PJ, Alexander N, Moncayo AL, Benitez SM, Chico ME, Vaca MG, Griffin GE. Environmental determinants of total IgE among school children living in the rural Tropics: importance of geohelminth infection and effect of an anthelmintic treatment. *BMC Immunol.* 2008 Jun 27;9:33. doi: 10.1186/1471-2172-9-33.
8. Dattoli VC, Freire SM, Mendonça LR, Santos PC, Meyer R, Alcantara-Neves NM. *Toxocara canis* infection is associated with eosinophilia and total IgE in blood donors from a large Brazilian centre. *Trop Med Int Health.* 2011 Apr;16(4):514-7. doi:10.1111/j.1365-3156.2010.02719.x. Epub 2011 Jan 10

9. Sprent J. Observations on the development of *Toxocara canis* (Werner, 1782) in the dog. *Parasitology*, 1958; 48(1-2): 184-209.
10. Walton AC. A revision of the nematodes of the Leidy collections. *Proceedings of the Academy of Natural Sciences of Philadelphia*, 1927; 79: 49-163.
11. Perlingiero J, Gyorgy P. Chronic eosinophilia; report of a case with necrosis of the liver, pulmonary infiltrations, anemia and ascaris infestation. *Am J Dis Child*, 1947; 73(1): 34-43.
12. Mercer R, Lund H, Bloomfield R, Caldwell F. Larval ascariasis as a cause of chronic eosinophilia with visceral manifestations. *Am J Dis Child*, 1950; 80(1): 46-58.
13. Wilder H. Nematode endophthalmitis. *Trans Am Acad Ophthalmol Otolaryngol*, 1950; 55: 99-109.
14. Milburn C, Ernst K. Eosinophilia-hepatomegaly syndrome of infants and young children; report of a case due to invasion of liver by nematode larvae. *Pediatrics*, 1953; 11(4): 358-67.
15. Gault E, Webb J. Tropical eosinophilia; hepatic lesions related to presence of nematode larvae. *Lancet*, 1957; 273(6993): 471-2.
16. Ashton N. Larval granulomatosis of the retina due to *Toxocara*. *Br J Ophthalmol*, 1960; 44:129-48.
17. Beaver PC. The nature of visceral larva migrans. *J Parasitol* 1969;55(1):3-12.
18. Unat Ek İnsanın Ökaryonlu Parazitleri ve Bunlarla Oluşan Hastalıklar "Tıp Parazitleri", 3. Baskı, kitabında, İstanbul, 1982; 273-288.
19. Korkmaz M. 32. Toxocarosis. Özcel'in Tıbbi Parazit Hastalıkları Kitabı. Ed. Özcel MA. İzmir: Meta Basım 2007; 650-660

20. Arıkan MS. Toxocariasis hastalarında eozinofilik katyonik protein düzeylerinin araştırılması. Uzmanlık Tezi. Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji ABD, 2007.
21. Büyükbaba Ö, Özkan E, Büğet E. Toxocariasis canis ve çocuklardaki seroprevalansının ELISA ile araştırılması. İnfeksiyon Derg, 1996; 10(1): 7-11.
22. Kustimur S, Dogruman Al F, Oguzulgen K, Bakir H, Maral I, Turktas H, et al. Toxocara seroprevalence in adults with bronchial asthma. Trans R Soc Trop Med Hyg, 2007; 101(3): 270-4.
23. Yazar S, Yaman O, Cetinkaya U, Hamamci B, Sahin I. Investigation of anti-Toxocara canis IgG antibodies in patient presenting at the Erciyes University Medical Faculty, Department of Parasitology. Turkiye Parazitol Derg, 2010; 34(1): 24-6.
24. Smith H, Holland C, Taylor M, Magnaval JF, Schantz P, Maizels R. How common is human toxocariasis? Towards standardizing our know ledge. Trends Parasitol, 2009; 25(4): 182-8.
25. Caucanas JP, Magnaval JF, Pascal JP. Prevalence of Toxocara Idisease. Lancet, 1988; 1(8593): 1049.
26. Good B, Holland CV, Taylor MR, Larragy J, Moriarty P, O'Regan M. Ocular toxocariasis in school children. Clin Infect Dis, 2004; 39(2): 173-8.
27. Korkmaz M. Visceral larva migrans. İkinci evre Toxocara canis larvalarının in vitro kültürü, ekskretuar/sekretuar antijenin elde edilmesi ve ELISA yöntemi ile tanısı (Uzmanlık tezi). Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Parazitoloji Anabilim Dalı, İzmir. (1998).
28. Doğan N, Dinleyici EC, Bor O, Töz SO, Ozbel Y. Sero epidemiological survey for Toxocara canis infection in the North western part of Turkey. Turkiye Parazitol Derg. 2007;31(4):288-91.

29. Yazar S, Yaman O, Cetinkaya U, Hamamci B, Sahin I. Investigation of anti-Toxocara canis IgG antibodies in patients presenting at The Erciyes University Medical Faculty, Department of Parasitology. *Turkiye Parazitol Derg.* 2010;34(1):24-26.
30. Sözen H, Cital BE, Caylak S, Gokmen AA, Kaya S, Demirci M, Korkmaz M, Sahin C, Kirli I. Sero epidemiological Study of Toxocariasis among Volunteers Animal Husbandry Workers and Veterinary in Southern Anatolia in Turkey in 2014. *Iran J Parasitol.* 2015 Jul-Sep;10(3):473-81
31. Demirci M, Kaya S, Cetin E, Aridoğan B, Onal S, Korkmaz M. Sero epidemiological investigation of toxocariasis in the Isparta region of Turkey. *Iran J Parasitol.* 2010 Jun;5(2):52-9.
32. Kwon NH, Oh MJ, Lee SP, Lee BJ, Choi DC. The prevalence and diagnostic value of toxocariasis in unknown eosinophilia. *Ann Hematol.* 2006 Apr;85(4):233-8. Epub 2006 Feb 7.
33. Kim HB, Seo JW², Lee JH², Choi BS³, Park SG². Evaluation of the prevalence and clinical impact of toxocariasis in patients with eosinophilia of unknown origin. *Korean J Intern Med.* 2017 May; 32(3):523-529. doi: 10.3904/kjim.2014.270. Epub 2017 Mar 30.
34. Sprent JFA, Barrett MG. Large round worms of dogs and cats: differentiation of *Toxocara canis* and *Toxocara leonina*. *Aust Vet J*, 1964; 40(4):166-71.
35. Selek MB, Baylan O. İnsan toksokariyazı. *Türk Hij Den Biyol Derg*, 2013; 70(2): 113-133.
36. Perlingiero J, Gyorgy P. Chronic eosinophilia; report of a case with necrosis of the liver, pulmonary infiltrations, anemia and ascaris infestation. *Am J Dis Child*, 1947; 73(1): 34-43.
37. Unat EK, Yücel A, Altaş K, Samastı M. Unat'ın Tıp Parazitolojisi. İnsanın ökaryonlu parazitleri ve bunlarla oluşan hastalıkları. 5. Baskı. İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Vakfı Yayınları, 1995; 15: 682-860.

38. Overgaauw PA. Aspects of *Toxocara* epidemiology: human toxocarosis. *Crit Rev Microbiol* 1997; 23(3): 215-31.
39. Glickman LT, Schantz PM. Epidemiology and pathogenesis of zoonotic toxocariasis. *Epidemiol Rev*, 1981;3(1):230-50.
40. Markell EK, John DT, Krotoski WA. The intestinal nematodes. The blood and tissue nematodes. Markell and Voge's *Medical Parasitology*. 8th ed. Philadelphia: W.B.Saunders Company, 1999; 345-6.
41. Selek MB. Asemptomatik ve semptomatik bireylerde toksokariyaz. Uzmanlık Tezi. GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi Tıbbi Mikrobiyoloji Servisi, 2012.
42. Despommier D. Toxocariasis: clinical aspects, epidemiology, medical ecology, and molecular aspects. *Clin Microbiol Rev* 2003; 16(2): 265-72
43. Brunaska M, Dubinsky P, Reiterova K. *Toxocara canis*: ultra structural aspects of larval moulting in the maturing eggs. *Int J Parasitol*, 1995; 25(6): 683-90.
44. Burren CH. The distribution of *Toxocara* larvae in the central nervous system of the mouse. *Trans R Soc Trop Med Hyg*, 1971; 65(4): 450-3.
45. Nagakura K, Tachibana H, Kaneda Y, Kato Y. Toxocariasis possibly caused by ingesting raw chicken. *J Infect Dis*, 1989; 160(4): 735-6.
46. Schantz PM. *Toxocara larva migrans* now. *Am J Trop Med Hyg*, 1989; 41(3 Suppl):21-34.
47. Sabrosa NA, de Souza EC. Nematode infections of the eye: toxocariasis and diffuse unilateral subacute neuro retinitis. *Curr Opin Ophthalmol*, 2001;12(6):450-4.
48. Magnaval JF, Fabre R, Maurieres P, Charlet JP, de Larrard B. Application of the western blotting procedure for the immuno diagnosis of human toxocariasis. *Parasitol Res*, 1991; 77(8): 697-702.

49. Beaver P C Visceral Larva Migrans. Clinical Parasitology. 2.ed..Newyork. 1964. 481-487
50. Saygı G. Temel Tıbbi Parazitoloji. 1. Baskı. Sivas: Esnaf Ofset Matbaacılık, 1998; 128-9.
51. Güngör Ç, Çiftçi E, Aral Akarsu G. Nedeni bilinmeyen karın ağrısı şikayeti olan çocuklarda Toxocara antikoru prevalansı. Türkiye Parazitol Derg, 1999;23 (1): 24-7.
52. Nash TE. Visceral larva migrans and other unusual helminth infections. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, eds. Principles and Practice of Infectious Diseases. New York, Churchill Living stone Inc, 1995: 2553-7.
53. Craft JC. Visceral larva migrans. In: Hoeprich PD, Jordan MC, eds. Infectious Diseases. Philadelphia, JB Lippincott Company, 1989; 825-9.
54. Lambertucci JR, Rayes A, Serufo JC, Teixira DM, Gerspacher-Lara R, Nascimento E, et al. Visceral larva migrans and tropical pyomyelitis: a case report. Rev Inst Med Trop Sao Paulo, 1998; 40(6): 383-5.
55. Yamasaki H, Araki K, Lim PK, Zasmy N, Mak JW, Taib R, Aoki T. Development of a highly specific recombinant Toxocara canis second-stage larva excretory-secretory antigen for immuno diagnosis of human toxocariasis. J Clin Microbiol, 2000; 38(4): 1409-13.
56. Glickman L, Schantz P, Dombroske R, Cypess R. Evaluation of serodiagnostic tests for visceral larva migrans. Am J Trop Med Hyg, 1978; 27(3): 492-8.
57. Özcel MA, Altıntaş N. İç organ larva göçü hastalığının serolojik yöntemlerle araştırılması. Türkiye Parazitol Derg, 1987; 11(2): 88-95.
58. Dinning WJ, Gillespie SH, Cooling RJ, Maizels RM. Toxocariasis: a practical approach to management of ocular disease. Eye(Lond), 1988; 2(5): 580-2.

59. Gillespie SH, Bidwell D, Voller A, Robertson BD, Maizels RM. Diagnosis of human toxocariasis by antigen capture enzyme linked immunosorbent assay. *J Clin Pathol*, 1993; 46(6): 551-4.
60. Stürchler D, Schubarth P, Gualzata M, Gottstein B, Oettli A. Thiabendazole vs. albendazole in treatment of toxocariasis: a clinical trial. *Ann Trop Med Parasitol*, 1989; 83(5): 473-8.
61. Korkmaz M. Helminlere karşı kullanılan yeni ilaçlar. *ANKEM Derg*, 2012; 26(Ek 2): 121-6.
62. Gillespie SH. Human toxocariasis. *J Appl Bacteriol*, 1987; 63(6): 473-9.
63. Korkmaz M. 15. Western Yöntemi. *Parazitolojide Laboratuvar. Yöntem-Yorum-Akreditasyon*. Yayın No:3 İzmir 2011
64. Chiodo P, Basualdo J, Ciarmela L, Pezzani B, Apezteguia M, Minvielle M. Related factors to human toxocariasis in a rural community of Argentina. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 2006;101(4):397-400.
65. Demirci M, Korkmaz M, Sakru N, Kaya S, Kuman A. Diagnostic importance of serological methods and eosinophilia in tissue parasites. *J Health Popul Nutr*, 2002; 20(4): 352-5.
66. Girdwood RW, Smith HV, Bruce RG, Quinn R. Human *Toxocara* infection in west of Scotland. *Lancet*, 1978; 1(8077): 1318.
67. Choi JH, Suh YJ, Jung JW, Song HJ, Suh CH, Huh S, et al. Clinical significance of serum ECP and sero-prevalence of human toxocariasis in patients with eosinophilia. *J Asthma Allergy Clin Immunol*, 2003; 23(1): 26-32.
68. Sviben M, Cavlek TV, Missoni EM, Galinovic GM. Seroprevalence of *Toxocara canis* infection among symptomatic children with eosinophilia in Croatia. *J Helminthol*, 2009; 83(4): 369-71.

69. Maraghi S, Rafiei A, Hajihosseini R, Sadjjadi SM. Seroprevalence of toxocariasis in hyper-eosinophilic individuals in Ahwaz, SouthWestern Iran. *J Helminthol*, 2012; 86(2): 241-4.
70. Karadam SY, Ertug S, Ertabaklar H, Okyay P. The comparison of IgG antibodies specific to *Toxocara* spp. Among eosinophilic and non-eosinophilic groups. *New Microbiol*, 2008; 31(1): 113-6.
71. Gavignet B, Piarroux R, Aubin F, Millon L, Humbert P. Cutaneous manifestations of human toxocariasis. *J Am Acad Dermatol*, 2008; 59(6): 1031-42.
72. Demirci M, Yildirim M, Aridogan BC, Baysal V, Korkmaz M. Tissue parasites in patients with chronic urticaria. *J Dermatol*, 2003; 30(11): 777-81.
73. Humbert P, Niezborala M, Salembier R, Aubin F, Piarroux R, Buchet S, et al. Skin manifestations associated with toxocariasis: a case-control study. *Dermatology*, 2000; 201(3): 230-4.
74. Wolfrom E, Chene G, Lejoly-Boisseau H, Beylot C, Geniaux M, Taieb A. Chronic urticaria and *Toxocara canis* infection: a case control study. *Ann Dermatol Venereol*, 1996; 123(4): 240-6.
75. Kuk S, Özel E, Oğuztürk H, Kırkıl G, Kaplan M, Seroprevalence of *Toxocara* antibodies in patients with adult asthma. *South Med J*, 2006; 99(7): 719-22.
76. Kaplan M, Kamanlı A, Kalkan A, Kuk S, Gülseren A, Ardiçoğlu Ö, et al. Toxocariasis seroprevalence in patients with rheumatoid arthritis. *Türkiye Parazitol Derg*, 2005; 29(4): 251-4.
77. Rubinsky-Elefant G, da Silva-Nunes M, Malafronte RS, Munis PT, Ferreira MU. Human toxocariasis in rural Brazilian Amazonia: seroprevalence, risk factors, and spatial distribution. *Am J Trop Med Hyg*, 2008; 79(1): 93-8.
78. Kuman HA, Altıntaş N. Ege Bölgesinde serolojik olarak saptanan toxocariasis olguları. *Türkiye Parazitol Derg*, 1984; 7(2): 113.

- 79.** Roldan WH, Espinoza YA, Huapaya PE, Huiza AF, Sevilla CR, Jimenez S. Frequency of human toxocariasis in a rural population from Cajamarca, Peru determined by DOT-ELISA test. *Rev Inst Med Trop Sao Paula*, 2009; 51(2): 67-71.
- 80.** De Savingny HD, Voller A, Woodruff AW: Toxocariasis :Serological Diagnosis by Enzyme-Immunoassay. *J Clin Pathol* 1979;32:284-288.
- 81.** Logar J, Soba B, Kraut A, Stirn-Kranjc B: Seroprevalence Of Toxocara Antibodies Among Patients Suspected Of Ocular Toxocariasis In Slovenia. *Korean J Parasitol* 2004; 3:137-140.
- 82.** Szenasi Z: A Study On Some Epidemiologic and Pediatric Aspects Of Toxocarosis In Hungary. *Journal of Thrombosis and Haemostasis* Volume 1, Supplement 1, July, 12-18/Abstracts from XIX International ISTH Congress, 2003.
- 83.** Nicolletti A et al: Epilepsy, cysticercosis and toxocariasis. *Neurology* 2002; 58:1251-1261.

8. EKLER

BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU (FORM 15)

LÜTFEN DİKKATLİCE OKUYUNUZ !!!

Bu çalışmaya katılmak üzere davet edilmiş bulunmaktasınız. Bu çalışmada yer almayı kabul etmeden önce çalışmanın ne amaçla yapılmak istendiğini anlamanız ve kararınızı bu bilgilendirme sonrası özgürce vermeniz gerekmektedir. Size özel hazırlanmış bu bilgilendirmeyi lütfen dikkatlice okuyunuz, sorularınıza açık yanıtlar isteyiniz.

ÇALIŞMANIN AMACI NEDİR?

Toxocara canis ve cati parazit mikrobudur. Oluşturduğu enfeksiyona toksokariyazis denmektedir. Bu enfeksiyon bu parazitin yumurtalarının ağızdan alınmasıyla veya iyi pişirilmemiş etlerle bulaşmaktadır. Toksokariyazis denen parazit enfeksiyonu insanlarda herhangi bir şikayet oluşturmayabilir. Fakat bazen tüm organlarda ve gözde ciddi enfeksiyon oluşturabilir. Kanda beyaz hücre olan eozinofil sayısını arttırabildiği gibi ateş, karaciğer büyümesi yapabilir. Bu çalışmada, İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim Araştırma hastanesi iç hastalıkları allerji kliniğine gelen kandaki beyaz hücre olan eozinofil düzeyi 500/ml'den büyük olan hastalarda toksokariyazis enfeksiyonunun sıklığının sizden alınan kan örneğinde laboratuvar yöntemleriyle saptanıp sizde bu parazitin olup olmadığını belirlemek amaçlanmıştır.

KATILMA KOŞULLARI NEDİR?

Bu çalışmaya dahil edilebilmeniz için eozinofil sayınızın 500 üzerinde olması gerekmektedir

Kanser tanısı almamış olmalısınız

Bu çalışmaya katılmak için gönüllü olmalısınız

NASIL BİR UYGULAMA YAPILACAKTIR?

Her hastadan istekleri doğrultusunda 5 ml kan alınacaktır. 5ml kan 4000 rpm de 10 dakika santrifüj edilip serum kısmı ayrılacaktır. Hastaların serumları tüm hastalar tamamlanıncaya kadar -20 °C de saklanacaktır. İstenilen sayıya ulaşıldığında satın alınan ticari ELISA kitleri ile mesai saatleri dışında mikrobiyoloji laboratuvarında çalışılacaktır.

SORUMLULUKLARIM NEDİR?

Bu araştırmada bulunmak için herhangi bir sorumluluğunuz bulunmamaktadır.

KATILIMCI SAYISI NEDİR?

Araştırmada yer alacak gönüllülerin sayısı 200' dür.

KATILIMIM NE KADAR SÜRECEKTİR?

Bu araştırmada yer almanız için öngörülen süre 6 aydır

ÇALIŞMAYA KATILMA İLE BEKLENEN OLASI YARAR NEDİR?

Bu araştırmada sizin için beklenen yararlar Toxokariyazis açısından pozitiflik saptandığında eozinofil yüksekliği sebebi olabileceği akla gelmelidir. Diğer eozinofil yüksekliği sebebi yapan nedenler dışlandıktan sonra bu enfeksiyon için hekiminiz size uygun tedavi verebilir

ÇALIŞMAYA KATILMA İLE BEKLENEN OLASI RİSKLER NEDİR?

Çalışmaya katılacak gönüllünün kolundan 5 ml kan alınacak sadece iğnenin girdiği yerde hafif bir kızarıklık ve hafif bir morluk oluşabilir. Bunun dışında bilgileri üçüncü kişiler tarafından paylaşılmayacaktır.

GEBELİK

Gebe olmanız durumunda çalışmaya dahil edilmeyeceksiniz

ARAŞTIRMA SÜRECİNDE BİRLİKTE KULLANILMASININ SAKINCALI OLDUĞU BİLİLEN İLAÇLAR/BESİNLER NELERDİR?

Herhangi bir kısıtlama yoktur

HANGİ KOŞULLARDA ARAŞTIRMA DIŞI BIRAKILABİLİRİM?

Hastanın kan alındığı dönemde kanser olması ve çalışmaya katılmayı reddetmek durumunda araştırma dışı bırakılabilir

DIĞER TEDAVİLER NELERDİR?

Çalışmayla ilgili herhangi bir tedavi verilmeyecektir.

HERHANGİ BİR ZARARLANMA DURUMUNDA YÜKÜMLÜLÜK/SORUMLULUK KİMDEDİR VE NE YAPILACAKTIR?

Araştırmaya bağlı bir zarar söz konusu olduğunda, bu durumun tedavisi sorumlu araştırmacı tarafından yapılacak, ortaya çıkan masraflar Ayşegül Aksoy Gökmen tarafından karşılanacaktır.

ARAŞTIRMA SÜRESİNCE ÇIKABİLECEK SORUNLAR İÇİN KİMİ ARAMALIYIM?

Uygulama süresi boyunca, zorunlu olarak araştırma dışı ilaç almak durumunda kaldığınızda Sorumlu Araştırmacıyı önceden bilgilendirmek için, araştırma hakkında ek bilgiler almak için ya da çalışma ile ilgili herhangi bir sorun, istenmeyen etki ya da diğer rahatsızlıklarınız için 0 542 3572016 no.lu telefondan Dr *Ayşegül Aksoy Gökmen'e* başvurabilirsiniz.

ÇALIŞMA KAPSAMINDAKİ GİDERLER KARŞILANACAK MIDIR?

Yapılacak her tür tetkik, fizik muayene ve diğer araştırma masrafları size veya güvencesi altında bulunduğunuz resmi ya da özel hiçbir kurum veya kuruluşa ödetilmeyecektir.

ÇALIŞMAYI DESTEKLEYEN KURUM VAR MIDİR ?

Çalışmayı destekleyen kurum İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Tıp Fakültesi Bilimsel Araştırma Projeleri dir.

ÇALIŞMAYA KATILMAM NEDENİYLE HERHANGİ BİR ÖDEME YAPILACAK MIDİR?

Bu araştırmada yer almanız nedeniyle size hiçbir ödeme yapılmayacaktır.

ARAŞTIRMAYA KATILMAYI KABUL ETMEMEM VEYA ARAŞTIRMADAN AYRILMAM DURUMUNDA NE YAPMAM GEREKİR?

Bu araştırmada yer almak tamamen sizin isteğinize bağlıdır. Araştırmada yer almayı reddedebilirsiniz ya da herhangi bir aşamada araştırmadan ayrılabilirsiniz; reddetme veya vazgeçme durumunda bile sonraki bakımınız garanti altına alınacaktır. Araştırmacı, uygulanan tedavi şemasının gereklerini yerine getirmemeniz, çalışma programını aksatmanız veya tedavinin etkinliğini artırmak vb. nedenlerle isteğiniz dışında ancak bilginiz dahilinde sizi araştırmadan çıkarabilir.

Araştırmanın sonuçları bilimsel amaçla kullanılacaktır; çalışmadan çekilmeniz ya da araştırmacı tarafından çıkarılmanız durumunda, sizle ilgili tıbbi veriler de gerekirse bilimsel amaçla kullanılabilir.

KATILMAMA İLİŞKİN BİLGİLER KONUSUNDA GİZLİLİK SAĞLANABİLECEK MIDİR?

Size ait tüm tıbbi ve kimlik bilgileriniz gizli tutulacaktır ve araştırma yayınlsa bile kimlik bilgileriniz verilmeyecektir, ancak araştırmanın izleyicileri, yoklama yapanlar, etik kurullar ve resmi makamlar gerektiğinde tıbbi bilgilerinize ulaşabilir. Siz de istediğinizde kendinize ait tıbbi bilgilere ulaşabilirsiniz

ÇOCUKLARA YÖNELİK BİLGİLENDİRME

Çalışmaya çocuk hasta dahil edilmeyecektir

Çalışmaya Katılma Onayı:

Yukarıda yer alan ve araştırmaya başlanmadan önce gönüllüye verilmesi gereken bilgileri gösteren dört sayfalık metni okudum ve sözlü olarak dinledim. Aklıma gelen tüm soruları araştırmacıya sordum, yazılı ve sözlü olarak bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Çalışmaya katılmayı isteyip istemediğime karar vermem için bana yeterli zaman tanındı. Bu koşullar altında, bana ait tıbbi bilgilerin gözden geçirilmesi, transfer edilmesi ve işlenmesi konusunda araştırma yürütücüsüne yetki veriyorum ve söz konusu araştırmaya ilişkin bana yapılan katılım davetini hiçbir zorlama ve baskı olmaksızın büyük bir gönüllülük içerisinde kabul ediyorum. Bu formu imzalamakla yerel yasaların bana sağladığı hakları kaybetmeyeceğimi biliyorum.

Bu formun imzalı ve tarihli bir kopyası bana verildi.

GÖNÜLLÜNÜN		İMZASI
ADI ve SOYADI		
ADRESİ		
TEL. veya FAKS		
TARİH		

VELAYET VEYA VESAYET ALTINDA BULUNANLAR İÇİN VELİ VEYA VASİNİN		İMZASI
ADI ve SOYADI		
ADRESİ		
TEL. veya FAKS		
TARİH		

ARAŞTIRMA EKİBİNDE YER ALAN VE YETKİN BİR ARAŞTIRMACININ		İMZASI
ADI ve SOYADI		
TARİH		

GEREKİĞİ DURUMLARDA TANIK		İMZASI
ADI ve SOYADI		
GÖREVİ		
TARİH		

OLGU RAPOR FORMU

Hasta adı soyadı :

Adres :

Başvurduğu tarih :

Tanısı :

Eozinofil değeri :

Kedi köpek besleme :

Yaşadığı yer :

Toprak yeme :


T.C.
İZMİR KÂTİP ÇELEBİ ÜNİVERSİTESİ
Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Karar Formu

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI

Eozinofilik Olan Hastalarda Toksokariasis Sıklığının Serolojik Yöntemle
Araştırılması

VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU

-

Doç. Dr. Melih Kaan SÖZMEN	Halk Sağlığı	İKÇÜTF	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Ebru KÜÇÜKYILMAZ	Pedodonti	İKÇÜDHF	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	Katılmadı
Yrd. Doç. Dr. Hatice Sabaha TÜRE	Nöroloji	İKÇÜTF	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Yrd. Doç. Dr. Utku Kürşat ERCAN	Biyomedikal Mühendisliği	İKÇÜMMF	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Av. Fatma GÜLMEZOĞLU	Hukuk	İKÇÜ	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Meral MEHREKULA	Sivil	İKÇÜ ATATÜRK EAH	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	

*:Toplantıda Bulunma

Prof. Dr. Nihal OLGAC DÜNDAR



9. ÖZGEÇMİŞ

KİŞİSEL BİLGİLER

Adı soyadı : Pervin Olgundan
Doğum tarihi ve yeri : 03/03/1976 Akhisar
Yabancı dil bilgisi : İngilizce (B1)
Bilgisayar Kullanım : Microsoft Office (iyi), Microsoft excel (iyi)
İletişim bilgileri :
e-posta adresi : pervinap2006@gmail.com
telefon : 5303459461

EĞİTİM BİLGİLERİ

Mezun olduğu üniversite: Süleyman Demirel Üniversitesi Sağlık Yüksek Okul Lisans (1999), Anadolu Üniversitesi Açık Öğretim Fakültesi İşletme Lisans (2016),Türk Hava Kurumu Üniversitesi İşletme Yüksek Lisans (2016).

İŞ TECRÜBESİNE AİT BİLGİLER

Sağlık Bakanlığı Devlet Hastanesi (22 Kasım 1994), halen Urla Devlet Hastanesi Ameliyathane Biriminde hemşire olarak çalışmaktayım.

KLİNİK ARAŞTIRMALARLA İLGİLİ BİLGİ VE KATILIMLAR

Dezenfeksiyon Sterilizasyon Antisepsi (DAS)Okulu Mart 2012
İnfeksiyon Dünyası Çalıştayı (20-23 mart 2014) bildiri özetleri;
BUHASDER 6. Tepecik Enfeksiyon Günleri Sempozyumu(4-8 Kasım, Muğla)
İnfeksiyon Dünyası Çalıştayı (mart 2016) bildiri özetleri