

← Adınızı soyadınızı giriniz

Tez kabul edildikten sonra yapılan **sabit ciltte sırt yazısı**  
bu şablona göre yazılacak. Yazılar tek satır olacak  
Cilt sırtı yazıların yönü yukarıdan aşağıya  
(sol yandaki gibi) olacak .



Tez, Yüksek Lisans'sa, YÜKSEK LİSANS TEZİ;  
← Doktora ise DOKTORA TEZİ ifadesi kalacak

← Tez Sınavının yapılacağı yılı yazınız

**T.C.  
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**( YÜKSEK LİSANS TEZİ )**

**KİST HİDATİKLİ HASTALARDA ANTİKOR VE IL-2, IL-4,  
IL-9, IL-10 VE IFN – GAMMA SİTOKİN YANITLARININ  
BİRLİKTE DEĞERLENDİRİLMESİ**

**MELİKE TEPE**

**DANIŞMAN  
PROF. DR. ÖZDEN BORAL**

**TIBBİ MİKROBİYOLOJİ ANABİLİM DALI  
MİKROBİYOLOJİ PROGRAMI**

**İSTANBUL-2016**

## YÜKSEK LİSANS TEZİ ONAYI

İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü İstanbul Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Mikrobiyoloji Programında Yüksek Lisans öğrencisi Melike TEPE tarafından Prof. Dr. Özden BORAL'ın danışmanlığında hazırlanan “ Kist Hidatikli Hastalarda Antikor ve IL-2, IL-4, IL-9, IL-10 ve IFN- Gamma Sitokin Yanıtlarının Birlikte Değerlendirilmesi” başlıklı tez aşağıdaki jüri üyeleri tarafından 27/ 06/2016 tarihinde yapılan Tez Savunma Sınavında başarılı bulunmuş ve Yüksek Lisans Tezi olarak kabul edilmiştir.

**Jüri Başkanı**  
Prof. Dr. Ali AGAÇFIDAN  
İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi  
Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

**Jüri-Danışman**  
Prof. Dr. Özden BORAL  
İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi  
Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

**Jüri**  
Prof. Dr. Şengül DERBENTLİ  
İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi  
Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

**Jüri**  
Prof. Dr. Tanju KADİR  
Marmara Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi  
Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

**Jüri**  
Prof. Dr. Arif KAYGUSUZ  
İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi,  
Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

**BEYAN**

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün safhalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmayla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, yine bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığı beyan ederim.

Melike TEPE (İmza)



## İTHAF

*“Aileme ithaf ediyorum.”*

## TEŞEKKÜR

Bilgisini ve ilgisini yüksek lisans öğretimim boyunca eksik etmeyen danışman hocam Prof. Dr. Özden BORAL'a çok teşekkür ederim.

Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Ali AĞAÇFİDAN'a, yüksek lisans eğitimime katkıda bulunan bütün hocalarıma ve asistan arkadaşlarıma teşekkürlerimi sunarım.

Tez çalışmamda bana yardımcı olan Genel Cerrahi' de görev yapan Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Genel Cerrahi ABD Bşk. Prof. Dr. Erhan AYŞAN ve Öğr. Gör. Dr. Fatma Ümit MALYA'ya, Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde görev yapan Doç. Dr. Filiz İSLİM, Doç. Dr. Murat GÖNENÇ ve Dr. Alpen GÜMÜŞOĞLU'na, Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi Genel Cerrahi'de görev yapan Opr. Dr. Rafet KAPLAN ve Uzm. Dr. Mürşit DİNÇER'e, Bağcılar Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde görev yapan Başhekim Yrd. Uzm. Dr. Ayşe Banu Esen ve Genel Cerrahi'de görev yapan Uzm. Dr. Erkan YAVUZ'a, Memorial Hastanesi'nde görev yapan Uzm. Dr. Servet ALAN'a ve bu hastanelerde çalışan sağlık görevlilerine çok teşekkür ederim.

Tez çalışmamın istatistik analizlerinde yardımcı olan İstanbul Üniversitesi, Halk Sağlığı Bölümü'nde çalışan Dr. Sevda ÖZER'e teşekkür ederim.

Hayatımın her anında desteğini maddi ve manevi eksik etmeyen aileme teşekkür ederim.

Bu çalışma, İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından desteklenmiştir. Proje No: 59047

## İÇİNDEKİLER

TEZ ONAYI .....	İİ
BEYAN.....	İİİ
İTHAF.....	İV
TEŞEKKÜR.....	V
İÇİNDEKİLER .....	VI
TABLolar LİSTESİ.....	Vİİİ
ŞEKİLLER LİSTESİ .....	İX
SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ .....	X
ÖZET .....	XI
ABSTRACT.....	Xİİ
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER .....	3
2.1. <i>Echinococcus granulosus</i> .....	3
2.1.1. Tarihçe .....	3
2.1.2. Sınıflandırma.....	3
2.1.3. Morfoloji .....	4
2.1.4. Yaşam Döngüsü .....	9
2.1.5. Genotipler.....	10
2.1.6. Virülans .....	13
2.1.7. Epidemiyoloji.....	15
2.1.8. Kist Hidatikte İmmun Yanıt.....	17
2.1.9. Klinik Bulgular .....	23
2.1.9.1. Karaciğer .....	23
2.1.9.2. Akciğer .....	24
2.1.9.3. Diğer Organlar .....	24
2.1.10. Tanı .....	25
2.1.10.1. Direkt Tanı .....	25
2.1.10.2. Seroloji .....	28
2.1.10.3. Görüntüleme.....	29
2.1.10.4. Moleküler Yöntemler .....	30

2.1.11. Tedavi.....	30
2.1.11.1. Cerrahi.....	30
2.1.11.2. Perkütanöz Tedaviler .....	31
2.1.11.3. Medikal Tedavi .....	33
2.1.11.4. Bekleme Ve İzleme Stratejisi.....	33
2.1.12. Önleme Ve Kontrol.....	34
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	36
3.1. Çalışma Grupları.....	36
3.2. IgG ELISA .....	36
3.3. İndirekt Hemaglutinasyon Testi (İHA).....	37
3.4. Kist Hidatik İmmunokromatografik Kart Test (İKT) .....	37
3.5. IL-2, IL-4, IL-10 ve IFN- gamma ELISA Testleri .....	38
3.6. IL-9 ELISA Testleri .....	38
3.7. İstatistiksel Değerlendirme .....	38
4. BULGULAR.....	39
4.1. IL-2 ELISA Sonuçları.....	47
4.2. IL-4 ELISA Sonuçları.....	47
4.3. IL-9 ELISA Sonuçları.....	47
4.4. IL-10 ELISA Sonuçları.....	48
4.5. IFN- gamma ELISA Sonuçları .....	48
5. TARTIŞMA.....	49
6. KAYNAKLAR .....	55
FORMLAR .....	64
ETİK KURUL KARARI .....	68
ÖZGEÇMİŞ .....	71



## TABLOLAR LİSTESİ

Tablo 2-1: DSÖ' ye Göre Hidatik Kist Tiplerinin Sınıflandırılması ve Tedavisi (18).....	8
Tablo 2-2: Echinococcus granulosus genotiplerinin ülkelere göre epidemiyolojisi (35-38).....	12
Tablo 2-3: Ülkelere göre Echinococcus granulosus insidansının dağılımı (1, 37-38, 46-51).....	16
Tablo 2-4: Echinococcus granulosus çengellerini boyama yöntemleri (69).....	27
Tablo 2-5: Akciğer ve Karaciğer Kist Hidatik Hastalığı İçin Serolojik Testlerin Duyarlılığı (18,70,71) .....	29
Tablo 2-6: Kist hidatik hastalığıyla ilgili risk faktörleri (9) .....	35
Tablo4-1: Yeni Tanı Alan Kist Hidatikli Hastalarda Görülen Klinik Bulgular.....	40
Tablo 4-2.Tedavi Olan Kist Hidatikli Hastalarda Görülen Klinik Bulgular.....	41
Tablo 4-3: Nükseden Kist Hidatikli Hastalarada Görülen Klinik Bulgular.....	42
Tablo 4-4: Kist hidatikli hastalarda İKT ve ELISA, İHA Testlerinin Sonuçları .....	42
Tablo 4-5: Kist Hidatikli Hastaların ELISA ile IgG antikor değerleri .....	43
Tablo 4-6: Kist Hidatikli Hastaların İKT Sonuçları .....	44
Tablo 4-7: Kist hidatikli hastaların İHA Test Sonuçları.....	44
Tablo 4-8: İHA, İKT ve ELISA yöntemlerinin duyarlılık ve yanlış negatif oranı .....	45
Tablo 4-9: IgG ELISA ve İKT İstatistik Sonuçları.....	45
Tablo 4-10: Nükseden hastaların İKT, İHA, IgG ELISA Sonuçları .....	46
Tablo 4-11: Sitokinlerin Hasta Gruplarına Göre Dağılımı .....	47

## ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 2-1. <i>Echinococcus granulosus</i> ' un erişkin formunun son konaklardaki gelişim evreleri (17).....	4
Şekil 2-2. Ekinokokkal kist yapısı (18) .....	5
Şekil 2-3. <i>Echinococcus granulosus</i> ' un erişkin formu (21) .....	6
Şekil 2-4. <i>Echinococcus granulosus</i> yumurtasının şematik ( a) ve mikroskopik ( b) görünümü. (17-23).....	7
Şekil 2-5. <i>Echinococcus granulosus</i> yaşam döngüsü (25) .....	9
Şekil 2-6. <i>Echinococcus granulosus</i> ' un coğrafik dağılımı (45) .....	15
Şekil 2-7. Konakta hidatik kiste karşı immün yanıtın majör komponentleri (53) .....	17
Şekil 2-8. <i>Echinococcus granulosus</i> enfeksiyonunda rol oynayan immün modülatörler (57).....	19
Şekil 2-9. Kist hidatik enfeksiyonu süresince kist gelişimine bağlı olarak immün yanıtın değişimi (13).....	20
Şekil 2-10. Kist sıvısındaki protoskolekslerin lam- lamel arası preparattaki görünümü (orijinal) .....	26
Şekil 2-11 <i>Echinococcus granulosus</i> çengellerinin farklı boyama yöntemlerine göre mikroskop altındaki görünümleri (69).....	27
Şekil 2-12 Hidatikli kistlerin ultrasonografik sınıflandırması (18) .....	30
Şekil 2-13 Pair Yöntemi (77).....	32
Şekil 2-14. <i>Echinococcus granulosus</i> ' un bulaşma yolları (79) .....	34
Şekil 3-15. Kist hidatikli hastaların İHA deney sonuçları ( orijinal ).....	37
Şekil 3-16.Kist hidatikli hastaların İKT Sonuçları (orijinal) .....	38

**SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ**

*E. granulosus: Echinococcus granulosus*

KE: Kistik Ekinokokkoz

IL: İnterlökin

IFN: İnterferon

PAIR: Ponksiyon, Aspirasyon, Enjeksiyon, Reaspirasyon

IgG: İmmunoglobülin G

ELISA: Enzim -ilintili immunosorban Deney

İKT: İmmunokromatografik test

İHA: İndirekt hemaglutinasyon

Kda: Kilo dalton

HCL: Hidroklorik asit

NaCL: Sodyum klorür

OD: Ortalama Değer

Th1: T Hücre Alt Grubu 1

Th2: T Hücre Alt Grubu 2

PKMH : Periferal kan mononükleer hücreleri

## ÖZET

TEPE M. (2016) . Kist Hidatikli Hastalarda Antikor ve IL-2, IL-4, IL-9, IL-10 ve IFN – gamma Sitokin Yanıtlarının Birlikte Değerlendirilmesi. İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Tıbbi Mikrobiyoloji ABD Yüksek Lisans Tezi. İstanbul.

Kist hidatik, *Echinococcus* larvalarının neden olduğu zoonotik bir enfeksiyondur. *Echinococcus*' un 4 türü insanda enfeksiyona neden olur; *E. granulosus*, *E. multilocularis* sırasıyla kistik ekinokokkoz ve alveolar ekinokokkoza neden olan ve en sık görülen türlerdir. *E. vogeli* ve *E. oligarthus* ise polikistik ekinokokkoz etkenidir; ancak daha nadir görülür. *Echinococcus granulosus*, Akdeniz, Türkiye, Avustralya, Kuzey Afrika, Yeni Zellanda, Güney Amerika, Filipinler, Kuzey Çin ülkelerinde ve Hindistan'da endemiktir. Ülkemizde hayvancılıkla geçimin sağlandığı Erzurum, Kars gibi şehirlerde kist hidatik yaygın olarak görülmektedir. Kist hidatikli hastalarda özellikle, tedavi sonrası nükslerin sağlıklı bir şekilde değerlendirilmesi için serolojik yöntemlerle de hasta değerlerinin desteklenmesi gerekmektedir, ancak her zaman yeterli olmamaktadır. Çalışmamızda bu konuda özellikle nükseden, yeni tanı alan ve tedavi olan hastaların serolojik test değerleri karşılaştırılarak yapılan bu kadar kapsamlı bir çalışma olmadığından, yeni kist hidatik tanısı alan ve tedavi olan, nükseden hastalarda antikor ve IL-2, IL-4, IL-9, IL-10 ve IFN -gamma sitokin yanıtlarını birlikte değerlendirmek, hasta takibinde ve nükslerin belirlenmesinde sitokinlerin kullanılabilirliğini araştırmak amaçlanmıştır. Bu amaçla yeni tanı alan, tedavi olan ve nükseden toplamda 48 hasta çalışmamıza dahil edilmiş ve bu hasta serumlarında IgG ELISA, İKT ve İHA yöntemleri ile *Echinococcus*'a özgün antikor ve ELISA yöntemi ile de IL-2, IL-4, IL-9, IL-10 ve IFN -gamma sitokin değerleri araştırılmıştır. ELISA, İKT ve İHA yöntemlerinin duyarlılık değerleri sırasıyla % 31, % 81, % 58 olarak belirlenmiştir. Tedavi olan hastalarda IL-2 değeri yeni tanı alan hastalara göre daha yüksek, istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $P < 0.008$ ). Nükseden hastalarda IL-2 değeri, yeni tanı alan hastalara göre daha yüksek, istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $P < 0.026$ ). Nükseden hastalarda, tedavi olan ve yeni tanı alan hastalara göre IL-4 değeri daha yüksek bulunmuş, ancak istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ( $P < 0.289$ ). Nükseden hastalarda, tedavi olan hastalara göre IL-9 değeri daha yüksek ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $P < 0.001$ ). Yeni tanı alan hastalarda, tedavi olan hastalara göre IL-9 değeri daha yüksek, istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $P < 0.001$ ). Yeni tanı alan hastalarda tedavi olan hastalara göre IL-10 değeri daha yüksek, istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $P < 0.045$ ). Yeni alan hastalarda, tedavi olan hastalara göre IFN-gamma değeri daha yüksek ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $P < 0.012$ ). Sonuç olarak, çalışma bulgularımız özellikle nükslerin takibinde IL-2, IFN-gamma, IL-4 araştırılmasının yararlı olabileceğini göstermiştir. Ayrıca çalışmamız IL-9 sitokininin kist hidatikli hastalarla yapılan araştırmada kullanıldığı ikinci çalışmadır. İlk yapılan çalışmada yeni kist hidatik tanısı alan ve tedavi olan hasta gruplarında IL-9 düzeyinin yeni tanı alan hastalarda tedavi olanlara göre yüksek düzeyde bulunduğu bildirilmiştir. Ancak bu çalışmada nükseden hastalar çalışılmamıştır. Çalışma sonuçlarımız bu bulguyu desteklemekte olup, buna ek olarak nükseden kist hidatikli hastalarda da IL-9' u yüksek düzeyde bulmamız, bu sitokinin nükslerin takibinde önemli olabileceğini göstermiştir.

**Anahtar Kelimeler:** *Echinococcus granulosus*, kist hidatik, nüks, sitokin, kistik ekinokokkoz

Bu çalışma, İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından desteklenmiştir.  
Proje No: 59047

## ABSTRACT

Tepe M. (2016). Management of Antibody and IL-2, IL-4, IL-9, IL-10 and IFN- gamma Cytokine Response in Patients with Cystic Echinococcosis. Istanbul University, Institute of Health Science, Medical Mikrobiology Department. MSc Thesis. Istanbul.

Cyst hydatid is zoonotic infection caused by *Echinococcus* metacestode. Four *Echinococcus* species is caused to echinococcosis. *E. granulosus*, *E. multilocularis* are most common causing cystic and alveolar echinococcosis, respectively. *E. vogeli* and *E. oligarthus* cause polycystic echinococcosis, but they are less frequently associated with human infection. Mediterranean, Turkey, Australia, North Africa, New Zealand, South America, Philippines, North China and India are endemic areas for cyst hydatid disease. Echinococcosis is common in Erzurum, Kars where people make a living to livestock. In patients with hydatid disease, especially patients with relapsed disease, patients test results is required to support by serologic test after therapy in following disease. Especially about this disease, there is no research about comparing serological test results of patients who has just diagnosed, has been treated and relapsed disease and so in our study, we aimed to research and manage antibody and IL-2, IL-4, IL-9, IL-10 and IFN-gamma cytokine levels in patients who has just diagnosed, has been treated and relapsed disease and whether these cytokines may be use when this disease reoccurs and after therapy in following disease. According to our purpose, and 48 patients who has just diagnosed, has been treated and relapsed disease are included in our study and antibody were detected by ICT, IgG ELISA, IHA and IL-2, IL-4, IL-9, IL-10, IFN-gamma cytokine levels were measured in these patients' sera. IL-2 cytokine levels in patients who has been treated higher than in patients who has just diagnosed, and it is value for statistical analyses. ( $P < 0.008$ ). IL-2 cytokine levels in patients who relapsed disease higher than in patients who has just diagnosed, and it is value for statistical analyses. ( $P < 0.026$ ). IL-4 cytokine levels in patients who relapsed disease higher than in patients who has just diagnosed and has been treated, but it is not value for statistical analyses ( $P < 0.289$ ). IL-9 cytokine levels in patients who relapsed disease in patients who has been treated and it is value for statistical analyses ( $P < 0.001$ ). IL-9 cytokine levels in patients who has just diagnosed higher than in patients who has been treated, and it is value for statistical analyses ( $P < 0.001$ ). IL-10 cytokine levels in patients who has just diagnosed higher than in patients who has been treated, and it is value for statistical analyses ( $P < 0.045$ ). IFN-gamma cytokine levels in patients who has just diagnosed higher than in patients who has been treated, and it is value for statistical analyses ( $P < 0.012$ ). In conclusion, our study results showed that determination of IL-2, IFN-gamma, IL-4 levels can be useful, especially following the patients with relapse. Also, our study is the second study that evaluates IL-9 cytokine levels in hydatid cyst patients. In the first study, IL-9 levels are higher in patient groups that just diagnosed as cystic echinococcosis compared to the treated group. However, relapsed patients has not been included in this study. Our results are similar to this findings, in addition, IL-9 levels were higher in the patients with relaps, that suggested this cytokine could be important in the management of relapse of this disease.

**Key Words:** *Echinococcus granulosus*, cyst hydatid, relapse, cytokine, cystic echinococcosis

The present work was supported by the Research Fund of Istanbul University. Project No. 59047

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Kist hidatik, *Echinococcus* cinsi parazitin neden olduğu zoonotik bir enfeksiyondur. Son yıllarda Dünya Sağlık Örgütü, ihmal edilen tropikal hastalıkların kontrolü için 2008- 2015 stratejik planların bir kısmında kist hidatiğe de yer vermiştir.

*Echinococcus granulosus* dünya çapında geniş bir dağılıma sahiptir. Özellikle Akdeniz ülkeleri, Güney Rusya, Asya' nın merkezi, Çin , Güney ve Doğu Afrika, Avustralya ve Güney Amerika' da görülmektedir (1). Ülkemizde bu hastalık, büyükbaş hayvancılığın yapıldığı yerlerde, toprakla uğraşan insanlarda, mezbahada çalışanlarda görülebilmektedir. Ülkemizde yapılan farklı çalışmalarda da seropozitiflik oranının %2.7 ile %30.1 arasında değişkenlik gösterdiği belirtilmektedir (2-7).

*Echinococcus* yumurtası, kontamine köpeklere temas sonucu kirli eller ile ya da parazitin yumurtası ile kontamine gıda/ içeceklerin sindirim yolu ile alınır, midede yumurta kabuğu çeşitli enzimler tarafından eritilir, serbest kalan larva kan veya lenf yolu ile karaciğer, akciğer, dalak gibi organlara giderek çengellerini kaybedip kist hidatik şeklini alır.

Hidatik kiste karşı savunmada Th1 ve Th2 yanıtı rol oynamaktadır. Onkosfer organa yerleştikten sonra, küçük hidatik kist gelişir, makrofaj ve eozinofil hücrelerin infiltrasyonunu içeren hücre aracılı konak immun yanıtı ile karşı karşıya gelir, daha sonra Th1 yanıtı düşük seviyede görülür (8). Enfeksiyonun erken evresinde, hücresel immun yanıt enfeksiyona karşı önemli rol oynamaktadır (9). Bu yanıtta rol oynayan Th1 hücreleri IL-2, IFN – gamma üretirken; Th2 hücreleri de IL-4, IL-5, IL-6, IL-10 üretir (10). Th1 yanıtı, metasestodları erken evrede öldürebilir, daha sonra kronik evrede Th2 yanıtı baskın hale gelebilir. Aslında, kist hidatikli hastalarda sitokin üretiminin, kistin bulunduğu yer ve hastalığın klinik evresine bağlı olduğu ve enfeksiyon boyunca Th1 ve Th2 yanıtının birlikte görüldüğü birçok çalışmada gösterilmiştir (9).

İnsanda bu hastalığın tanınması veya saptanması pahalı cihazlar olmadan (ultrason, BT, serolojik testler) çok zordur. Tedavisi de çok zordur ve her zaman başarılı olmayabilir. Moleküler yöntemler de çok pahalı olduğu için laboratuvarında tanı amaçlı seroloji tanı yöntemleri kullanılmaktadır. Direkt ve indirekt ELISA yöntemleri

ile parazite karşı IgG, IgM gibi antikorlar ve parazit antijeni bakılmaktadır. İHA, lateks aglütinasyon gibi çeşitli serolojik tanı yöntemleri de kullanılmaktadır. Serolojinin yanı sıra kullanılan görüntüleme tanı yöntemlerinde kistler her zaman gözükmemektedir. 2 cm'den büyük kistlerin genellikle tanısı konulabilmektedir. Özellikle bu hastalığın nüksünde ve hasta takibinde görüntüleme yöntemleri ile her zaman kesin tanı konulamamaktadır.

Kist cerrahi yolla çıkartılırken, kist sıvısının sızması, endokistin başarısız olarak çıkartılmasına bağlı olarak hastalık nüks edebilmektedir (11). Çeşitli çalışmalarda kist hidatikli hastaların ameliyat öncesi ve sonrası serumlarında çeşitli sitokinler ve antikorların serum seviyelerine bakıldığında farklılıklar gözlenmiştir. Özellikle tedaviden sonra kontrole çağırılan hastaların 6, 12, 24 ay sonra T hücre profillerindeki değişimlerden dolayı, IL-4 , IL-10 ve IFN- gamma serum sitokin seviyelerine bakılarak hasta takibinde önemli sonuçlara ulaşılmıştır (12).

Kronik kist hidatikli hastalarda Th1 ve Th2 yanıtlarının her ikisinin de görüldüğü, Th1 ve Th2 sitokinlerinin daima birbirleriyle down-regulate şekilde çalıştığı bildirilmiştir (13). Ayrıca hasta takibi için de yapılan çalışmalardan birinde tedaviye yanıt veren hasta serumlarında IFN-gamma yüksek seviyede ve IL-4, IL-10 düşük seviyede bulunmuştur (12).

Bu bilgilerden yola çıkarak ülkemizde yeni tanı alan, tedavi olan ve hastalığın nüksettiği hasta serumlarında IL-2, IL-4, IL-9, IL-10 ve IFN- gamma serum düzeylerine bakılarak, bu sitokinlerin hasta takibinde kullanılabilirliğini gözlemlemek amacıyla bu çalışma planlanmıştır.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. *Echinococcus granulosus*

#### 2.1.1. Tarihçe

*Echinococcus* hidatik kistleri Galen, Arateus ve Hipokrat tarafından tanınmıştır. *Echinococcus granulosus* kistlerinin yapısını Francisco Redi açıklamıştır ve 1853 yılında Carl von Siebold, koyunlarda *Echinococcus* kistlerinin olduğunu göstermiştir, 1863 yılında Bernhard Naunyn, kist hidatiğe neden olan parazitin erişkin formunu köpeklerde, hidatik kistlerini ise insanlarda bulmuştur (14).

*Echinococcus granulosus*' un ilk kez son konakları olan sokak köpeklerinde bulunduğunu Türkiye' de Prof. Dr. İsmail Hakkı Çelebi belirtmiş, 1939'da Kamile Aygün de ilk kist hidatikli insan olgusunu bildirmiştir.

1950 yılında Prof. Dr. Ekrem Kadri Unat, 1956 yılında da kist hidatik tanısı için Boyden' in tanımladığı İHA testini bu parazitin tanısı için kullanmıştır (15).

#### 2.1.2. Sınıflandırma

##### **Bilimsel sınıflandırma**

**Âlem:** Animalia

**Şube:** Platyhelminthes ( Yassı solucanlar )

**Sınıf:** Cestoda ( Tenya)

**Takım:** Cyclophyllidea ( Vantuzlu skoleks , karasal döngü)

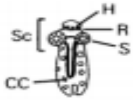
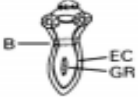

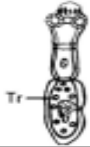
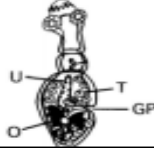
**Familya** Taeniidae

**Cins:** *Echinococcus*

**Tür:** *E. granulosus* (16)

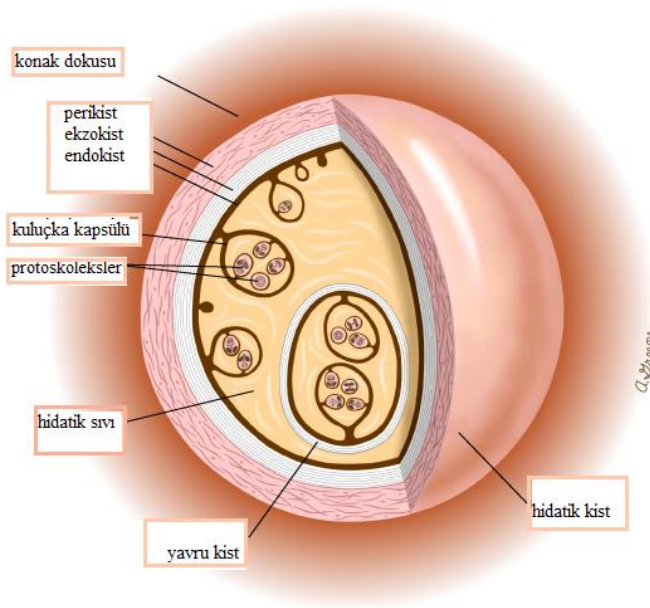


### 2.1.3. Morfoloji

1 günlük	Özellikleri
	S: skoleks H: çengel KK: Kalker cisimcikleri R: rostellum S: vantuz
11- 14 günlük	
	B: bant EC: salgı kanalı GR: genital açıklık
14-17 günlük	
	Sg: Segment
17- 20 günlük	
	T: Testisler
20- 28 günlük	
	U: Uterus O: Ovaryum T: Testis GP: Genital por

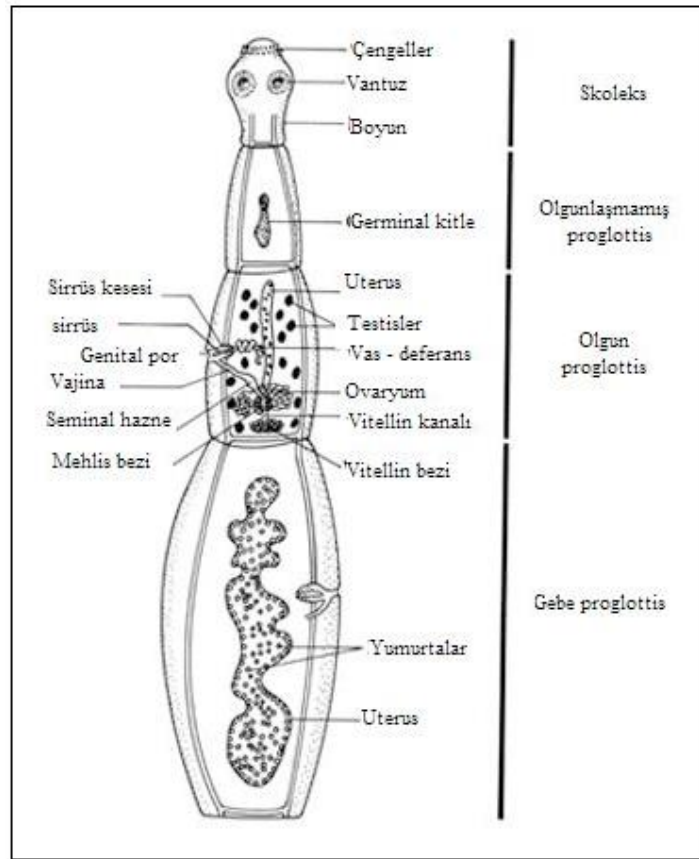
Şekil 2-1. *Echinococcus granulosus*' un erişkin formunun son konaklardaki gelişim evreleri (17)

*Echinococcus granulosus* ' un insan, diğer memeli ara konaklarında ve son konağı olan köpek/ köpekgillerde farklı morfolojik formları bulunmaktadır.



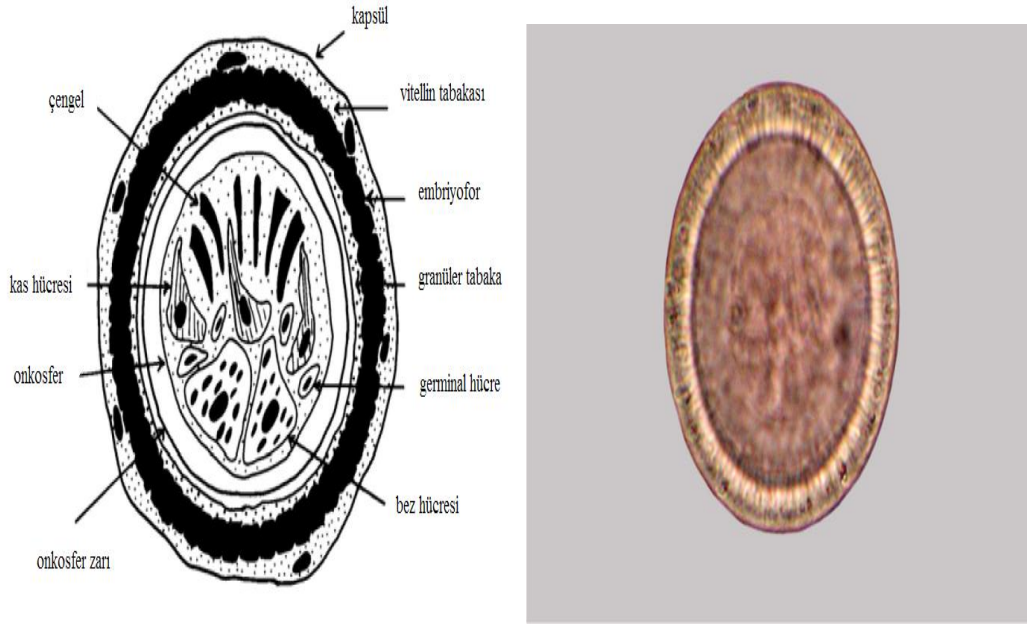
**Şekil 2-2.** Ekinokokkal kist yapısı (18)

**Larval Form (Metasestod) :** İnsan ve diğer memeli ara konaklarında bulunan formdur. Hidatik kist içerisinde parazitin protoskoleksleri ve kist sıvısı bulunur. Hidatik kistin iç tabakası, kist sıvısı ve ikincil kistleri (fibröz kapsülleri) içeren germinal tabakadır. Bu tabakadan fibröz kapsüller tomurcuklanarak yavru kistleri oluşturur. Yavru kistler tomurcuklandığı kiste bağlı ya da bağımsız olarak büyüyebilir. Germinal tabaka dışında, kalın aselüler laminar tabaka bulunmaktadır (19). Hidatik kistte bulunan sıvı doğal kaynak suyu gibi temiz ve şeffaftır, bu sıvı konak ve parazitin salgılarını içerir. Hidatik sıvının pH' ı baziktir ve içerisinde hidatik kum olarak adlandırılan Na, K, Cl, CO<sub>2</sub> bulunur, sıvının yoğunluğu 1.008 ve 1.015 arasındadır. Bu sıvı, konak serumuna benzer bir bileşime sahiptir ve bazı proteinler de ona antijenik özellik kazandırır (20). Aktif kistler, temiz, skoleks içeren akışkan bir sıvıya sahiptir ve yüksek basınçlıdır; inaktif kistler ise skoleks olmayan, bulanık sıvıya sahiptir ve yüksek basınçlı değildir (18).



**Şekil 2-3.** *Echinococcus granulosus*' un erişkin formu (21)

**Erişkin Formu:** Son konak olan köpek ve köpekgillerde bulunur. *E. granulosus* erişkini 2-9 mm uzunluğunda, baş (skoleks) ve üç proglottise sahiptir. Skolekste, 4 adet vantuz ve 28-50 çift çengelin üzerinde bulunduğu bir rostellum bulunur. Anteriyör proglottis olgunlaşmamıştır, orta proglottis olgunlaşmıştır, ovaryum ve testisler bulunmaktadır. Posteriyör proglottiste yumurtalarla dolu gebe uterus bulunmaktadır (22). ( Şekil 2-1, Şekil 2-3 ).



**Şekil 2-4.** *Echinococcus granulosus* yumurtasının şematik ( a) ve mikroskobik ( b) görünümü. (17-23)

*Echinococcus granulosus* yumurtası tipik tenya yumurtası görünümünde olup, küçük, yuvarlak 30- 43  $\mu\text{m}$  büyüklüğündedir, kalın kabukludur ve 6 çengelli bir onkosfer içerir (22). Yumurtalar fiziksel koşullara oldukça dirençlidir, örneğin; düşük sıcaklıkta (4- 15  $^{\circ}\text{C}$ ) bir yıl kadar dış ortamda enfektif olarak kalabilir (19). Bağıl nemin % 25 olduğu ortamda yumurtalar 4 günde ölürken; bağıl nemin % 0 olduğu ortamda 1 günde ölür. Ayrıca 60-80  $^{\circ}\text{C}$  sıcaklıkta yumurtalar, 5 dakikadan daha az sürede ölürler (17).

*Echinococcus granulosus* parazitinin üç özelliği vardır:

1. Parazit birçok farklı memeli türünü ara konak olarak kullanır ve girdiği canlılara hemen adapte olabilir.

2. Konakların iç organlarında onkosferlerin uzun süre kalması sonucunda kronik kist hidatik hastalığı görülür.

3. Bu parazit % 70 karaciğer, % 20 akciğer ve %10 da kalp,kemik,dalak,böbrek, beyin gibi organlara yerleşip, tek bölmeli içi hidatik sıvı dolu uniloküler kist oluşturur (24).

**Tablo 2-1: DSÖ' ye Göre Hidatik Kist Tiplerinin Sınıflandırılması ve Tedavisi (18)**

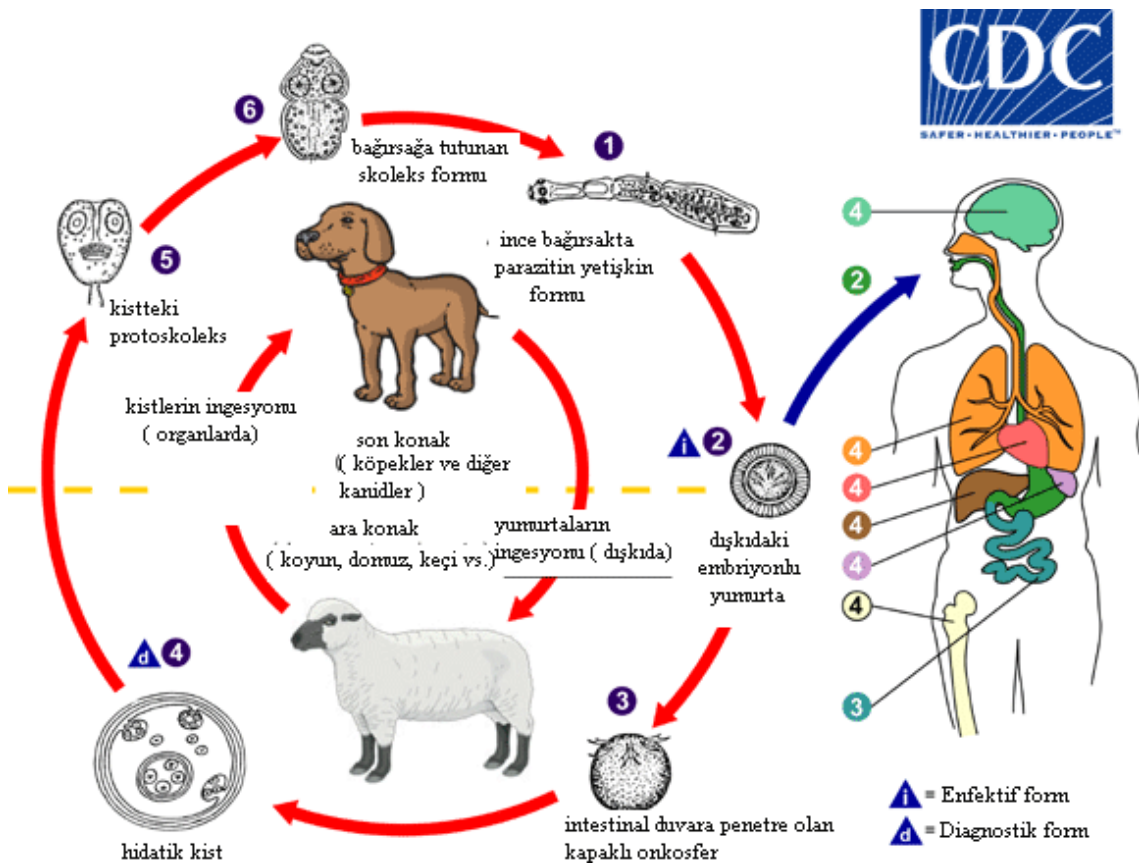
<b>Kist Evresi</b>	<b>Tanım</b>	<b>Büyükük</b>	<b>Öncelikli Tedavi</b>	<b>Alternatif Tedavi</b>
<b>KE1</b>	Çift çizgili/ çizgi ile uniloküler anekoik kistik lezyon	<5 cm >5 cm	-Sadece Albendazol -Albendazol+ Ponksiyon,aspirasyon, injeksiyon,reaspirasyon (PAIR)	Ponksiyon,aspirasyon, injeksiyon,reaspirasyon (PAIR)
<b>KE2</b>	Çok bölmeli, “ rozet gibi”, “petek” kist	Herhangi biri	Albendazol + Diğer modifiye kateterizasyon ya da cerrahi	Modifiye kateterizasyon
<b>KE3a</b>	Membrandan ayrılmış kist ( nilüfer işareti)	<5 cm >5 cm	Sadece Albendazol Albendazol + Çift doz	Ponksiyon,aspirasyon, injeksiyon,reaspirasyon (PAIR)
<b>KE3b</b>	Solid matrikste yavru kist ile birlikte kist	Herhangi biri	Albendazol + Diğer Modifiye Kateterizasyon ya da Cerrahi	Modifiye kateterizasyon
<b>KE4</b>	Yavru kistsiz, heterojen hipoekoik/ hiperekoik içerikli kist	Herhangi biri	Bekleme ve İzleme	-
<b>KE5</b>	Katı halde/ solid, kireçlenmiş	Herhangi biri	Bekleme ve İzleme	-

Dünya Sağlık Örgütü, çift çizgili uniloküler kisti KE1; rozet gibi çok bölmeli ya da petek görünümlü kisti KE2; membrandan ayrılmış nilüfer işareti görünümlü kisti KE3a; katı matrikste yavru kist ile birlikte bulunan kisti KE3b; yavru kistsiz, heterojen içerikli (hipoekoik/ hiperekoik) kisti KE4; duvarı kireçlenmiş kistleri de KE5 olarak,

KE1,KE2 kistlerini aktif; KE3a ve KE3b kistlerini geçiş; KE4 ve KE5 kistlerini ise inaktif olarak belirtmiştir (18) (Tablo 2-1).

#### 2.1.4. Yaşam Döngüsü

*Echinococcus granulosus*' un karnivor olan son konaklarında, herbivor olan ara konaklarında geçen yaşam döngüsü Şekil 2-5' te gösterilmiştir.



Şekil 2-5. *Echinococcus granulosus* yaşam döngüsü (25)

*Echinococcus granulosus* ' un son konakları köpekler, kurtlar gibi karnivorlardır. Bu hayvanların ince bağırsağında 4-5 haftada olgun hale gelirler. Gebe proglottislerden serbest kalan yumurtalar dışkı ile atılırlar, ara konak olan koyun, deve, domuz, keçi, sığırlar gibi herbivorların ve insanların, bu yumurtalar ile kontamine olmuş gıdaları/ suları sindirim yoluyla alması ile de enfekte olurlar.

Gebe proglottisler ve yumurtalar köpek dışkısına geçtiklerinde insan gibi ara konaklar da bunları kontamine gıda/ içecekler ile yutabilir. Yumurtalar, gastrik sisteme ve mide enzimlerine, pankreas salgısına maruz kaldıktan sonra, duodenumda

yumurtanın dış kabuğu parçalanır. Onkosferler, ince bağırsak duvarına 6 çengeli ile tutunarak, penetre olur. Kan ve lenf yolu ile insan ve ara konakların (koyun, deve, domuz, keçi, sığırlar gibi herbivorların) doku ve iç organlarına giderek, çengellerini kaybedip uniloküler içi sıvı dolu bir hidatik kist şeklini alırlar (24).

Hidatik kist, ya primer inokülasyonla ya da ikincil yayılım yoluyla vücudun hemen hemen herhangi bir bölgesinde bulunabilir, hastaların 2/3 ' ünün karaciğeri, 1/4' ünün akciğeri, küçük bir kısmının da burun, kalp, kas, böbrek, beyin, kemik ve pankreas gibi diğer organlarının etkilendiği belirtilmiştir (18). Kistlerin büyüme oranları ve oluşum zamanları hastadan hastaya göre de değişmektedir. Hidatik kist içerisindeki protoskoleksler enfeksiyondan 20 gün sonra gelişmeye başlarken (26); hidatik kistin çapı ise yılda 1-5 cm arası büyür (27) ve bu kistler yerleştiği organda 20 cm çapına kadar ulaşabilir (24).

### 2.1.5. Genotipler

1980' li yılların sonunda *Echinococcus* cinsi, farklı morfoloji, konak spesifisitesi, biyokimyasal parametreleri, gelişim biyolojisi ve coğrafik dağılımına göre *Echinococcus granulosus*, *Echinococcus multilocularis*, *Echinococcus vogeli* ve *Echinococcus oligarthus* olarak 4 farklı türe ayrılmıştır. Daha sonraki yıllarda bu türlerin genotiplerinin olabileceğiyle ilgili çalışmalar yapılmıştır. Koyun, Tazmanya koyunu, bufalo, at, deve, sığır, domuz, Amerikan geyiği, Fennoskandiya geyiği ve aslan ırkı olmak üzere toplamda 10 tane farklı genotip tanımlanmıştır. Bu 10 genotip, buldukları bölge, konak spektrumu ve morfolojilerine göre tanımlanmış ve epidemiyolojileri Tablo 2-2' de gösterilmiştir (28). G7-G8 ve G10 genotipleri, konakları ile ilgili farklı bilgiler bulunmaktadır. Bu genotiplerin dünya üzerinde hangi kıta ve ülkelerde endemik olduğu birçok makale ve yapılan çalışmalar ile bildirilmiştir.

2009 yılında Snabel ve ark. (29) ülkemizde yaptıkları moleküler çalışmada İzmir' de iki koyun ve bir insan izolatında, G7 domuz genotipinin görüldüğünü bildirmişlerdir. Ayrıca koyunların G7 genotipi için konak olmadığını, komşu ülke olan Yunanistan ve Ermenistan' dan getirilen çiftlik hayvanlarıyla ülkemize girebileceğini de belirtmişlerdir.

Fenotipik karakterler ve mitokondriyal *cox1*, *nad1*, *rrn* ve *cob* gen analizlerine dayalı olarak *E. granulosus*; *E. granulosus* sensu stricto (G1-G2-G3 varyantları) , *Echinococcus felidis* (aslan genotipi) , *Echinococcus equinus* (at, G4 genotipi), *Echinococcus ortleppi* (sığır, G5 genotipi), *Echinococcus canadensis* (deve, köpek G6 genotipi) olarak farklı genotiplere ayrılmaktadır. *E. intermedius* G7 genotipinin domuz, G8 ve *E. canadensis* G10 genotiplerinin konakları da geyik olarak bilinmektedir. *E. granulosus* sensu stricto, daha sık koyundan geçmektedir. Önceki çalışmaların aksine, *E. canadensis*' in artık G6/7 genotiplerinin insanları enfekte ettiği bilinmesine rağmen, *E. canadensis*' in yaygın görüldüğü yerlerde kist hidatik insidansı düşüktür. Sahra altı Afrika, *Echinococcus* genotiplerinin en yüksek çeşitlilikte görüldüğü yerdir ve burada yaşayan çeşitli vahşi karnivor türleri *Echinococcus granulosus*' un yaşam döngüsünde önemli rol oynamaktadır (28).

2014 yılında Rojas ve ark. (30) tarafından yayınlanan bir makalede Arjantin, Brezilya, Meksika, Hindistan, Güney Afrika' da G5 sığır genotipinin (*E. ortleppi*' nin) , 7 insanda kist hidatik enfeksiyonuna neden olduğu bildirilmiştir.

1997 yılında Scott ve ark. (31) yayınladığı bir makaleye göre de Polonya' da G9 insan/ domuz genotipinin ( *E. granulosus* 'un) 1 insanda kist hidatik enfeksiyonuna neden olduğu bildirilmiştir.

Aaty ve ark. (32) yaptıkları çalışmada, Mısır' da G6 deve genotipi ile G7 domuz genotiplerinin 184 insanda kist hidatiğe neden olduğunu, G8 ve G10 geyik genotiplerinin (*E. borealis*' in ) de 2 insanda kist hidatiğe neden olduğunu belirtmiştir.

2006 yılında Lavikainen ve ark. ' nın (28) yaptığı bir çalışmaya göre de ara konağı Fenoskandiyan geyiği olan G10 genotipinin, insanlarda kist hidatik enfeksiyonuna neden olduğu raporlanmıştır.

2011 yılında Şimşek ve ark. (33) kist hidatikli hasta örneklerinden yapılan çalışmalarında, 27 hastada G1-G3 koyun genotipi ve 2 hastada da G6 deve genotipini saptamıştır.

2012 yılında Eryıldız ve ark. (34) yaptıkları bir çalışmada, G1 koyun genotipinin Türkiye' de kist hidatik hastalığına neden olan baskın bir genotip olduğu, ayrıca G7 domuz genotipinin ikinci kez insane izolatlarında saptandığı belirtilmiştir.



**Tablo 2-2: Echinococcus granulosus genotiplerinin ülkelere göre epidemiyolojisi (35-38)**

<b>Genotip / Tür</b>	<b>Konak</b>	<b>Bulunduğu Yer</b>
G1	Koyun, kurt, çakal, sığır	İran, Güney Afrika, Amerika, Şili, Avustralya, Çin, Morokko, Cezayir, Yunanistan, İspanya, İtalya, Kenya, Türkiye Kazakistan, Hindistan
G2	Tazmania koyunu,	Avustralya, İtalya, Hindistan
G3	Bufalo	Güney Asya, Yunanistan, İtalya, Hindistan
G4 ( <i>Echinococcus equines</i> )	At	İtalya, Lübnan, Suriye, Afrika, Güney Afrika
G5 ( <i>Echinococcus ortleppi</i> )	Sığır	Güney Afrika
G6 ( <i>E. canadensis</i> )	Deve, köpek	Nepal, İran, Arjantin, Çin, Tunus, Mısır, Cezayir, Polonya, Ukrayna, Kenya Kazakistan, Hindistan,
G7 ( <i>E. intermedius</i> )	Domuz, köpek	İspanya, İtalya, Güney Amerika
G8 ( <i>E. borealis</i> )	Amerikan geyiği	Güney Amerika, Finlandiya
G9 ( <i>E. canadensis</i> )	İnsan, domuz	Polonya
G10 ( <i>E. canadensis</i> )	Fenoskandiyan geyiği, kurt	Nepal, İran, Kenya, Arjantin, Finlandiya, Polonya, Ukrayna

### 2.1.6. Virülans

*Echinococcus granulosus*' un başlıca virülans faktörü hidatik sıvı içinde bulunan Antijen B ve Antijen 5' tir, bu antijenler parazitin konakta yaşamını sürdürebilmesinde rol oynar. Antijen B olgunlaşmamış dendritik hücrelerin farklılaşmasını baskılar, bu hücrelerin olgunlaşmasını değiştirir, CD4+ hücrelerinin Th2 hücrelerine farklılaşması için gerekli sinyalleri üreten dendritik hücrelerin gelişmesini ve üretilmesini engeller. Bir çalışmada dendritik hücrelerin sitokin üretimini değiştirdiği ve IL-12 ve TNF- $\alpha$  sentezini azalttığı belirtilmiştir (39).

#### Antijen 5

Antijen 5, germinal tabaka içinde protoskolekslerde bulunan majör parazit antijenidir. Ara konak içerisinde larvanın korunması ve gelişmesini sağlayabilir (40).

Antijen 5, 57 kDa ve 67 kDa, 38 ve 22-24 kDa ağırlığında, olmak üzere beş komponentten oluşmaktadır. Biyolojik rolü tam olarak bilinmemekle birlikte onkosfer gelişiminde kist hidatikli hastalarda bu antijen seviyesinin arttığı gözlemlenmiştir. Antijen 5, kist hidatikli hastaların serolojik tanısı için özellikle immunoelktroforez deneylerinde presipitasyon bandının tanımlanmasında kullanılmıştır (41).

Khabiri ve ark. (42) 2006 yılında yaptıkları çalışmada, doğal Arc 5 antijeni kullanıldığında, serolojik testlerin duyarlılığının %100 özgüllüğünün ise %70.2 olduğunu belirtmiştir.

#### Antijen B

Antijen B, 120 kDa ağırlığında, immunojenik özellikte polimerik lipoprotein yapıdadır ve diğer dolaşan antijenler gibi insan kanında ölçülebilmektedir. Parazit biyolojisinde antijen B' nin fonksiyonu, tam olarak bilinmemektedir. Ancak yapılan birkaç çalışmaya göre, bu molekülün, konak immun yanıtını inhibe edebildiği belirtilmiştir. Chemale ve ark.' nın (43) yaptığı bir çalışmaya göre de antijen B' nin görevinin, lipid alımı ve detoksifikasyon ile ilgisi olabileceği de belirtilmiştir.

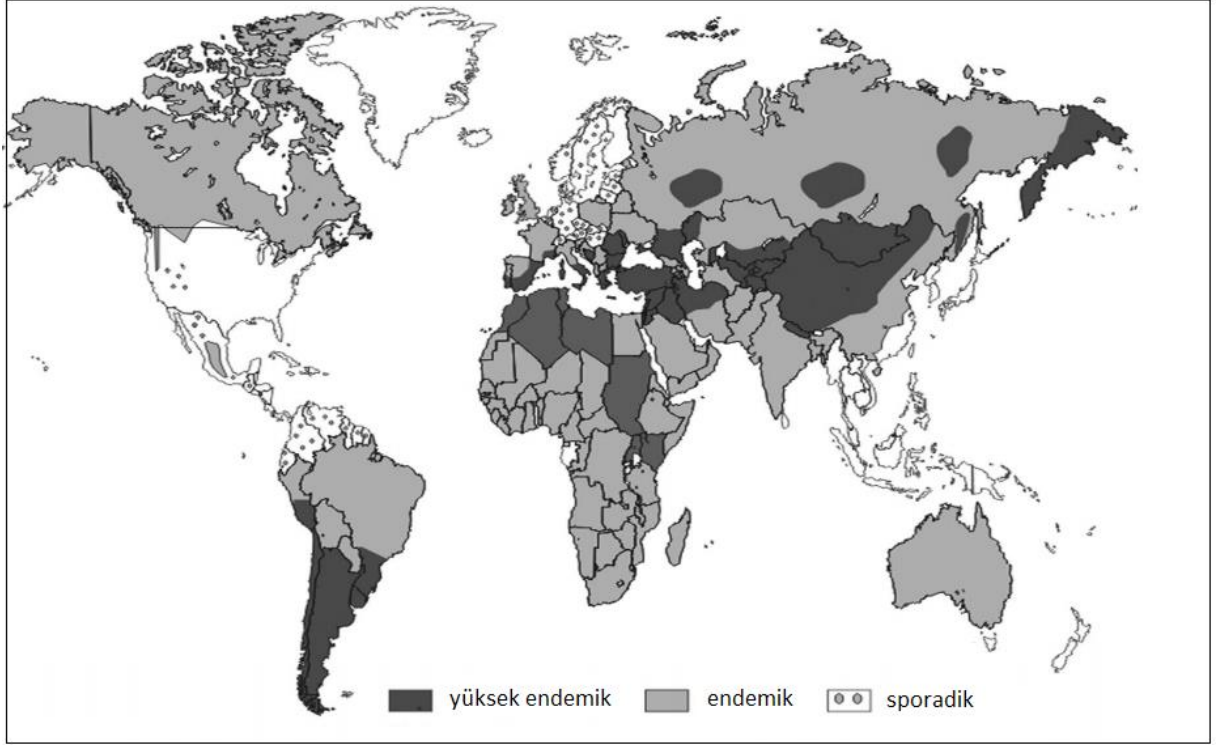
Antijen B' nin konak immun yanıtın modülasyonu ile bir ilgisi olduğu, bu nedenle, nötrofil kemotaksisini inhibe eden ve koruyucu olmayan immun yanıtı düzenleyen proteaz inhibitörleri gibi rol oynadığı bildirilmiştir. Ayrıca kist hidatikli hastalarda immun hücre apoptozunu uyardığı da belirtilmiştir. Son araştırmalara göre, Antijen B' nin detoksifikasyon mekanizmasıyla ilgili olduğu, ksenobiyotikleri ayırdığı ve stokladığı hakkında bilgi verilmiştir. Antijen B' nin, 8 kDA ağırlığı ile en küçük alt ünite olduğu için immunoblot saptanmasında, tanı için en güvenilir alt ünite olduğu da belirtilmiştir (41).

Yapılan moleküler çalışmalarda, Antijen B' nin EgAgB1, EgAgB2, EgAgB3, EgAgB4 ve EgAgB5 olmak üzere 5 majör gen tarafından kodlandığı gösterilmiştir. Yapılan bir çalışmada da, EgAgB1, EgAgB2' nin rekombinant proteinler gibi eksprese edildiği ve bu genlerin tanı için kullanıldığı belirtilmiştir. Başka bir çalışmada da antijen B' ye göre EgAgB2' nin tanı için daha etkili ve önemli olduğu da gösterilmiştir (41).

Kist hidatikli hasta serumlarında hem doğal hem rekombinant antijen B için IgG4 yanıtının baskın olduğu gözlenmiştir, bu nedenle IgG4' ün tanıda tercih edilen bir izotip olabileceği belirtilmiştir (41).

Hernandez – Gonzalez ve ark. ' nın (44) 2008 yılındaki yaptıkları çalışmada, antijen B' nin, serolojik testlerdeki duyarlılığının %91.2 ve özgüllüğünün ise % 93 olduğu bildirilmiştir.

### 2.1.7. Epidemiyoloji



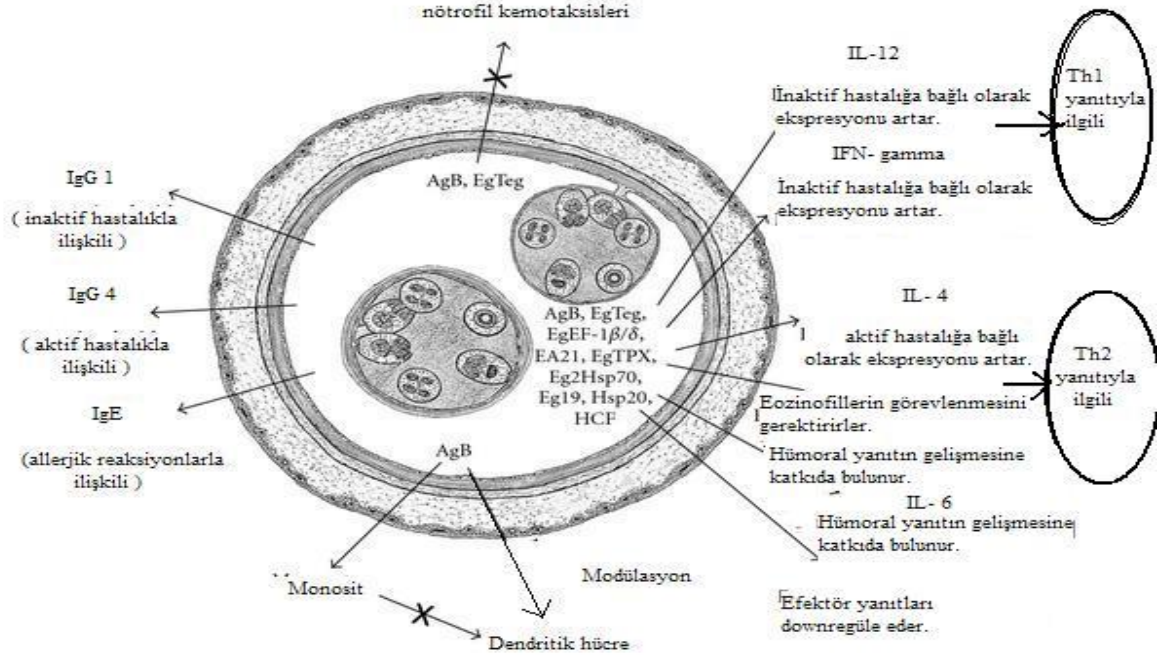
**Şekil 2-6.** *Echinococcus granulosus*' un coğrafik dağılımı (45)

*Echinococcus granulosus* dünya çapında geniş bir dağılıma sahiptir. Özellikle Akdeniz ülkeleri, Rusya Federasyonu, komşu devletler ve Çin, Güney ve Doğu Afrika, Avustralya ve Güney Amerika' da tüm kıtalarda görülür (Şekil 2-6). Bu parazitin ülkelere göre insidansı Tablo 2-3' te gösterilmiştir.

**Tablo 2-3: Ülkelere göre Echinococcus granulosus insidansının dağılımı (1, 37-38, 46-51)**

Ülke	Kişi/ İnsidansı	Yıl
<i>İspanya</i>	<i>100000/ 0.40</i>	<i>2008</i>
<i>Libya</i>	<i>100000/ 4.2</i>	<i>2002</i>
<i>Cezayir</i>	<i>100000/ 3.6- 4.6</i>	<i>1997</i>
<i>Mısır</i>	<i>100000/ 1.34- 2.60</i>	<i>2004</i>
<i>Tunus</i>	<i>100000/ 12.6- 15</i>	<i>2010</i>
<i>Morokko</i>	<i>100000/ 5.2</i>	<i>2012</i>
<i>Kıbrıs</i>	<i>100000/ 12.9</i>	<i>2000</i>
<i>Bulgaristan</i>	<i>100000/ 4-8</i>	<i>2001</i>
<i>Yunanistan</i>	<i>100000/ 0.122</i>	<i>2007</i>
<i>Fransa</i>	<i>100000/ 10</i>	<i>2003</i>
<i>İtalya</i>	<i>100000/ 1.3</i>	<i>2008</i>
<i>Kazakistan</i>	<i>100000 / 5</i>	<i>2015</i>
<i>Hindistan</i>	<i>100000/ 1-200</i>	<i>2015</i>
<i>Kolombiya</i>	<i>100000/ 50</i>	<i>2015</i>
<i>Filistin</i>	<i>100000/ 3.1</i>	<i>2002</i>
<i>Şili</i>	<i>100000/ 6.6- 8.4</i>	<i>2015</i>
<i>Uruguay</i>	<i>100000/ 9.2</i>	<i>2015</i>
<i>Peru</i>	--	<i>2015</i>
<i>İsrail</i>	<i>100000/ 0.3-2.7</i>	<i>2016</i>
<i>Çin / Tibet</i>	<i>100000 / 1.9- 155</i>	<i>2015</i>

### 2.1.8. Kist Hidatikte İmmun Yanıt



Şekil 2-7. Konakta hidatik kiste karşı immün yanıtın majör komponentleri (53)

Onkosfer organa yerleştikten sonra, küçük hidatik kist gelişir ve makrofajların, eozinofil hücrelerin infiltrasyonunu içeren hücre aracılı konak immün yanıtı ile karşı karşıya gelir, daha sonra Th1 yanıtı düşük seviyede görülür. Antikor yanıtı ise zayıftır ve hastalığın ilk 2-3 haftası boyunca saptanmaz (8).

Deneysel fare modelinde oluşturulan enfeksiyonun erken fazında onkosfer, karaciğer, akciğer gibi organlara kan ve lenf yoluyla taşınır, çengellerini kaybederek hidatik kist halini alır. Th1 yanıtı, özellikle makrofaj ve eozinofillerin infiltrasyonu sayesinde, olgunlaşmamış kist konak tarafından tolere edilebilir (13).

Enfeksiyondan 6-8 hafta sonra farelerde kistin büyümesi görülür ve kompleks ekinokokkal antijenler kistten ayrılır. Bu antijenler kompleks immün yanıtı uyarır ve Th2 yanıtı ile Th1 yanıtı dengeli olarak görülür. Aynı zamanda, parazit önemli miktarda çeşitli antijenler üretir. Bu antijenler parazite faydalı olabilen immün yanıtı module eder (13).

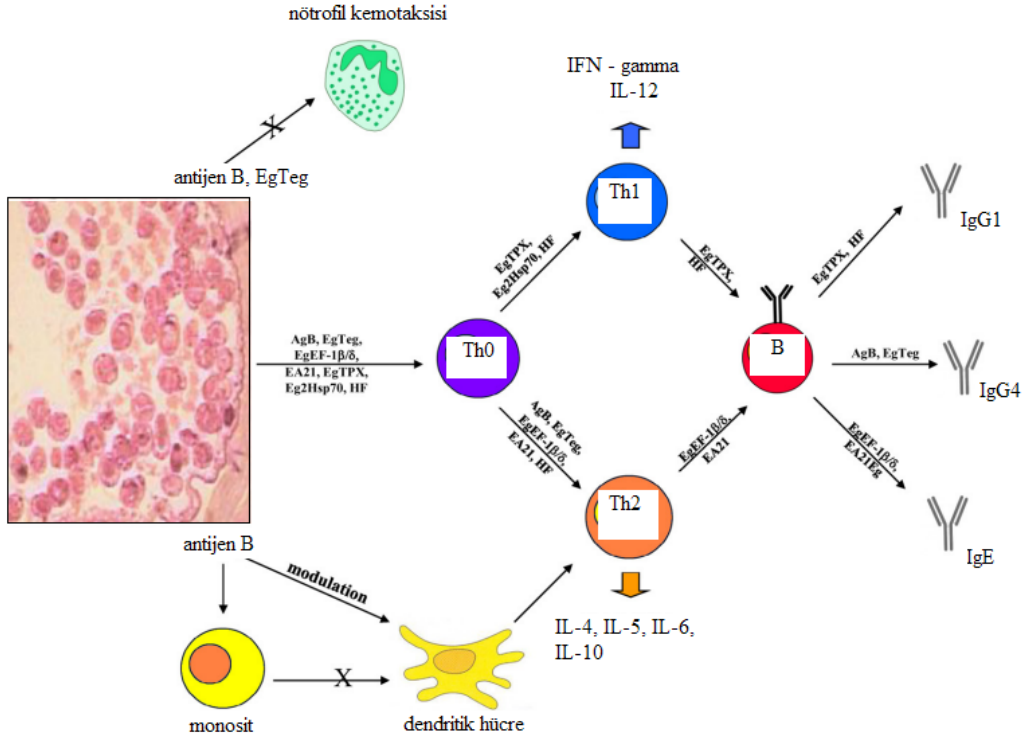
*Echinococcus granulosus*, konağın savunmasından kaçmak ve boşluğa düşmemek için yüksek etkili stratejiler geliştirmektedir. Antijenik mimikri, antijenik azaltma, antijenik çeşitlilik, immunolojik duyarsızlık, immunolojik saptırma, immunolojik yıkılma gibi çeşitli mekanizmalar oluşturur (24).

*Echinococcus granulosus*' un yumurtaları ya da onkosferleri ile enfekte fareler ve koyunlarda 2-11 haftadan sonra, hidatik kist sıvısı ve antijenlerine karşı IgG yanıtı görülmektedir. Kronik kist hidatikli hayvan serumlarında IgG, IgM, IgE seviyelerinin de arttığı, IgG1 ve IgG4' ün seviyelerinin bu antikorlara göre daha baskın olduğu da bildirilmiştir(8). Kist hidatikli hastalar ve sağlıklı kontroller ile yapılan bir çalışmada, kist hidatikli hastalarda sağlıklı kontrollere göre IgG, IgE, IL-4, IL-10 seviyelerinin önemli derecede arttığı da bildirilmiştir (54).

Kist hidatikli hastalarda antikor yanıtı kistin yeri ve durumuyla ilgili olabilir. Örneğin; insanda akciğer, dalak ya da böbrekte kisti olan hastaların serumlarında daha düşük seviyede antikor olabileceği bildirilmiştir (24). Daeki ve ark.(55), KE1, KE2, KE3a ve KE3b tip kistlerin büyümesi, gelişmesi ve hastalığın ilerlemesi ile IgG4 yanıtının ilişkili olduğunu; dejenere olmuş ya da kısmi/ tamamen kireçlenmiş KE4, KE5 tip kistler ile IgG1, IgG2, IgG3 yanıtının ilişkili olduğunu yapılan çalışma sonucunda belirtmiştir.

Kist hidatikli hastalar için cerrahi sonrası ya da antiparaziter tedavi sonrası en önemli şey, tedavinin etkinliğini gösteren belirteçleri tanımlamaktır. İlk terapötik başarıdan sonra hastalığın nüksetme sıklığı, bugünlerde kist hidatikli hastaların antiparaziter tedavisinde ciddi bir problemdir (56).

## T Hücre Yanıtı



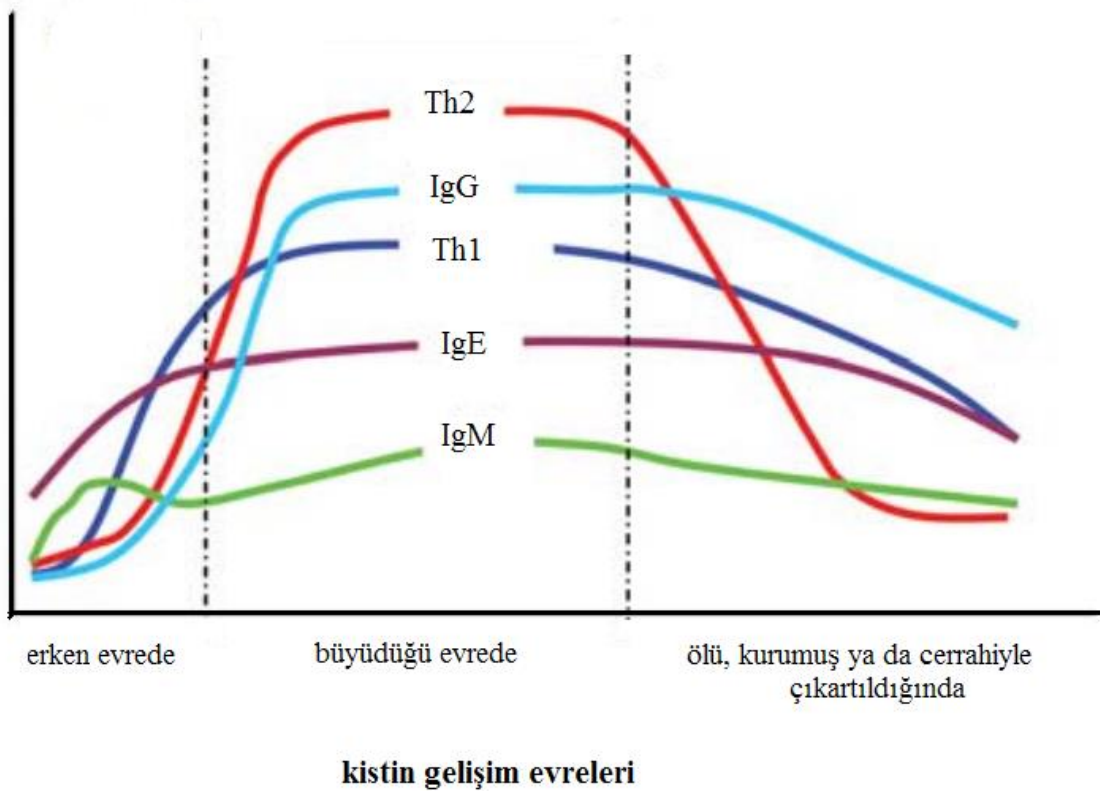
**Şekil 2-8.** *Echinococcus granulosus* enfeksiyonunda rol oynayan immun modülatörler (57)

Enfeksiyonun erken evresinde, hücresel immün yanıt enfeksiyona karşı önemli rol oynamaktadır. Th1 yanıtı, metasesodları erken evrede öldürebilir, kronik evrede ise Th2 yanıtı baskın hale gelebilir. Aslında, kist hidatikli hastalarda sitokin üretimini, kistin bulunduğu yer ve hastalığın klinik evresine bağlı olduğu ve enfeksiyon boyunca Th1 ve Th2 yanıtının birlikte görüldüğü birçok çalışmada gösterilmiştir (9).

Yapılan bir çalışmada, kronik karaciğer kist hidatiğinde periferik mononükleer hücreler ile makrofajların ilişkili olduğu bulunmuştur. Özellikle helmint enfeksiyonlarının kronik fazlarına karşı antikora bağlı hücre aracılı sitotoksitenin primer aktif role sahip olduğu belirtilmiştir. Enfeksiyonun erken fazı boyunca, Th1 sitokinleri (IL-2, IFN-gamma, IL-12, TNF-alfa) makrofajları aktive eder, çeşitli immunomediyatörlerin salınımı, nötrofiller ve diğer lökositleri uyarır ve aktifleştirir. İndüklenebilir nitrik oksit sentaz salınımı serbest nitrit radikallerinin serbest kalmasına neden olan IFN-gamma, IL-1 beta ve TNF-alfa gibi proenflamatuvar sitokinlerin



aktivasyonu ile artırılır. Kronik enflamasyonun, hepatik stellat hücrelerin ve fibrozların transformasyonuna neden olan Th2 sitokinleri tarafından aktive edilen makrofajlar ile ilişkili olduğu, Th1 ve Th2 sitokin yanıtının, dokuda yaşayan kronik helmint enfeksiyonuna karşı rol oynadığı, bu durumun da parazitin konakta canlı kalmasını kolaylaştırabildiği; ancak kronik granülamatöz reaksiyonlara ve fibroza da neden olabildiği belirtilmiştir (58). Kronik kist hidatikli hastalarda Th1 ve Th2 yanıtlarının her ikisi de görülür. Th1 ve Th2 sitokinleri daima birbirleriyle down-regulate şekilde çalışırlar (13). Örneğin; Zhang ve ark.'nın (10) parazit yumurtalarıyla enfekte edilmiş fare modelleriyle yaptıkları bir çalışmada, enfeksiyonun erken evresinde IFN- gamma, IL-2, IL-4 sitokinlerinin fare serumunda saptanmadığı; ancak enfeksiyonun son evresinde bu sitokinlerin saptandığı bildirilmiştir. Yine bu çalışmada, hastalığın nüks ettiği hasta serumlarında IL-4, IL-5, IL-10 seviyelerinin arttığı, IgE, IgG4' ün yüksek seviyede saptandığı belirtilmiştir. Nükseden ve tedavisi başarısız olan hastalarda Th2 sitokin ekspresyonu artarken, Th1 sitokin ekspresyonu azalmaktadır (59). Bundan dolayı Ortona ve ark. (59) yaptıkları çalışma sonuçlarına göre, tedaviden sonra hastaların klinik takibinde sitokin araştırılmasının faydalı olabileceğini belirtmiştir.



**Şekil 2-9.** Kist hidatik enfeksiyonu süresince kist gelişimine bağlı olarak immun yanıtın değişimi (13)

İmmun yanıt kist hidatikli hastalarda, kistin gelişim evrelerine göre değişebilmektedir ve bu da Şekil 2-9' da gösterilmiştir.

Kist hidatik enfeksiyonunda, koruyucu immün yanıtta Th1 yanıtı rol oynamaktadır. Th1 yanıtında IL-2, IFN- gamma ve TNF- beta rol oynar. Bu sitokinlerden IFN- gamma' nın, immunoregülatör ve anti-proenflamatuvar etkisiyle konak koruyucu immün yanıtında önemli bir rolü vardır. IFN- gamma sitokinleri üreten hücreleri uyarır, MHC 1 ve MHC 2 (temel doku uygunluğu bileşeni) antijenlerini içeren çeşitli membran proteinlerin ekspresyonunu ve T hücre fenotiplerinin gelişmesini düzenler (60). Th1 sitokinleri parazitin gelişmesi kontrolünde ve bazı kist hidatikli hastalarda lezyonların büyümesini sınırlandırmada da rol oynarlar (61).

Primer kist hidatik enfeksiyonunda Th1 sitokinleri olan IL-2, IFN-gamma yüksek seviyede saptanır (10). Petrone ve ark. ' nın (9) 2015 yılında kist hidatikli hastalarla yaptıkları bir çalışmada, aktif kiste sahip olan hasta serumlarında IL-2, TNF-alfa saptandığı ve Th2 sitokinlerinden IL-10 saptandığı bildirilmiştir.

### **Th2 Yanıtı**

Hastalığın aktif olduğu hastalarda Th2 yanıtının baskın olduğu ve tedaviye yanıt veren hastalarda Th2 (IL-4, IL-6, IL-5, IL-10) sitokin seviyelerinde önemli derecede azalma olduğu bildirilmiştir (12). Son zamanlarda yapılan çalışmalarda, in vitro ortamda kist hidatikli hastaların PKMH' leri tarafından IFN- gamma, IL-4, IL-5, IL-6, IL-10 üretimi gözlenmiştir. Th1 hücre aktivasyonunun koruyucu bağışıklık ile ilişkisi olabileceği ve Th2 (IL-4, IL-10) hücre aktivasyonunun da hastalığa duyarlılık ile ilişkisi olabileceği araştırmacılar tarafından öne sürülmüştür (56).

Amri ve ark. (62) yaptıkları çalışma sonuçlarında, IL-4 ve IL-10 sitokinlerinin, protoskolekslerin ölmesini inhibe ettiği, bu nedenle koruyucu immün yanıtını etkilediği ve hastada parazitin canlı kalmasını sağladığını bildirmiştir. Başka bir çalışmada da kist hidatikli hasta serumunda, IL-4, IL-10, IFN-gamma değerlerinin yüksek seviyede bulunmasının, bu enfeksiyon açısından son derece önemli olduğu, IL-4 ve IL-10 sitokinlerinin kist hidatikli hastalarda parazitin canlı kalmasına izin verebildiği ve Th1 koruyucu yanıtı da bozabildiği belirtilmiştir (24).

Kronik kist hidatik enfeksiyonunda başlangıçta IL-10 seviyesi yüksektir. IL-10 da parazite karşı savunmada etkili yanıtın immunoregülasyonu ile ilişkilidir. IL-10' un ilk fonksiyonu enflamatuvar yanıt ile sınırlı olarak gözükmemektedir. IL-10, lökositlerin farklılaşmasını ve büyümesini de düzenler. IL-10, regulator T hücrelerinin fonksiyonu ve farklılaşmasında da önemli rol oynamaktadır (13). Başka bir çalışmada da nükseden hastalarda, özgül antikör titrelerinin ve eozinofil sayısının arttığı belirtilmiştir. Nükseden hastalarda IFN- gamma düzeyinin düştüğü saptanmıştır (63).

Petrone ve ark. 'nın (9) 2015'te yaptıkları bir çalışmada, aktif kiste sahip hastalarda Th2 yanıtının baskın olduğunu raporlamış, bu nedenle IL-4' ün konakta bulunan kistlerdeki protoskolekslerin öldürülmesini inhibe ederek, parazitin canlı kalmasına izin verdiğini, KE3a ve KE3b tip kistlere sahip hasta serumlarında IL-4 seviyesinin yükseldiğini belirtmiştir. Ortona ve ark. (59) da aktif kiste sahip hasta serumlarında IL-4/ IL-10 seviyelerinin arttığını ve kronik kist hidatikli hastalarda Th2 yanıtının daha baskın olduğunu belirtmiştir.

İlaç ile tedavinin immun yanıtı düzenlediği bilinmektedir, bu nedenle Th1 ve Th2 sitokin yanıtları da değişmektedir. Kist hidatik tanısı almış hastalar, ilaçla tedavi olduğunda ya da kist cerrahi yolla çıkarıldığında, Th2 yanıtı direkt olarak azalır ve Th1 yanıtı baskın hale gelir. Ancak nüks olduğunda, Th2 yanıtı tekrar baskın hale gelir (8). Kist öldüğünde, kurduğunda ya da cerrahi yolla çıkarıldığında, Th2 yanıtı hızlıca azalır. Th1 yanıtı ise Th2 yanıtına göre daha yavaş azalır, sonra polarize olur. Hastalığın nüksettiği hastalarda, Th2 yanıtı çok hızlı bir şekilde artarken, Th1 yanıtı da yavaşça artar (8).

### **Th9 Yanıtı**

Th2 hücrelerinin mekanizmasıyla ilgili özelliklerini Th9 ile paylaşabildiği bu zamana kadar yapılan çalışmalarda öne sürülmüştür. IL-9 sitokininin, Th9 hücresi tarafından üretildiği son yıllarda yapılan çalışmalar ile keşfedilmiştir. Th9 hücreleri otoimmün ve allerjik hastalıklarda rol oynamaktadır. Pang ve ark. 'nın (61) 2014

yılında yaptıkları çalışma, IL-9 sitokininin, kist hidatikli hastalarda önemli derecede arttığını gösteren ilk çalışmadır. Ayrıca albendazol ve cerrahi tedaviden sonra IL-9 seviyesinin düştüğü, dolayısıyla bu sonuçların kist hidatikli hastalar için prognostik faktör olarak da kullanılabileceği belirtilmiştir.

### **2.1.9. Klinik Bulgular**

Kist hidatik tanısı alan hastalarda sağ ön kadranda ağrı, sırt ağrısı gibi belirtiler görülürken, tedavi sonrasında da bu belirtilerin devam edebildiği bilinmektedir.

#### **2.1.9.1. Karaciğer**

*Echinococcus granulosus* enfeksiyonunun klinik belirtileri, kistlerin büyüklüğüne ve yerine bağlıdır, küçük ya da kireçlenmiş kistlere sahip hastalarda asemptomatik olarak kalabilir. Ayrıca klinik belirtiler organlardaki kitlelere, kan ve lenfatik akıma ya da yırtılma gibi komplikasyonlara bağlı olmasına rağmen, ikincil enfeksiyonlara da neden olabilir.

Genel olarak kistlerin çapları yılda 5 cm artar. Buna rağmen kistlerin büyüme oranları ve oluşum zamanları son derece değişkendir.

Karaciğerde bulunan bir kistin yırtılması sonucu safra ağrısı, obstrüktif sarılık, kolanjit ya da pankreatit görülebilir. Hepatik venler ya da inferiyor vena kava geçitlerindeki basınç ya da kitle etkisi sonucu kolestaz, portal hipertansiyon, damar tıkanmaları, Budd- Chiari sendromu (karaciğer venlerinin thrombus veya tümör nedeniyle tıkanması sonucu portal hipertansiyon, alt göğüs ve karın derileri altındaki kollateral damarların oluşması, karında su toplanması, karaciğerin büyümesi, işlev yetersizliği görülmesi) meydana gelebilir. Bunun yanısıra bu kistler peritonda yırtılınca peritonit görülebilir, sıvıdaki protoskoleksler diyaframı geçip bronşçuklara gidip, bronşiyal fistül ve pulmonar hidatidoza yol açabilir (18).

Mc Manus ve ark. (64) yaptığı bir çalışmada da karaciğerinde hidatik kisti bulunan hastalarda üst abdominal bölgede rahatsızlık ve iştahsızlık gibi belirtilerin görüldüğünü bildirmiştir.

Vakaların üçte birinde kolestatik sarılık, üçte birinde epigastrik ağrı, kilo kaybı ya da yorgunluk gibi belirsiz semptomlar mevcuttur. Ayrıca sonradan karaciğer büyümesi görüldüğü de belirtilmiştir (65).

İkincil kist hidatik, kist sıvısı diğer organlara yayıldığında oluşur. Primer enfeksiyonun ilk fazı daima asemptomatiktir; ancak kist içeriği komşu organlara dağılırsa enfeksiyon semptomatik hale gelebilir (66).

### **2.1.9.2. Akciğer**

Pulmonar kist hidatiğinin en sık görülen belirtileri öksürük, göğüs ağrısı, nefes darlığı, hemoptizdir; mide bulantısı, kusma, toraks deformasyonu, halsizlik de nadir görülen belirtilerdir.

Akciğerde bulunan kistler yırtılabilir ve ikincil enfeksiyona yol açabilir. Kistin yırtılması ile protoskoleksler saçılır ve hidatik sıvı açığa çıkar, daha sonra protoskoleksler bronşlara gider. Bu durumda öksürme, göğüs ağrısı, hemoptizi, kusma, plevral efüzyon, ampiyema görülebilir. Ayrıca pulmonar abse de ikincil enfeksiyona bağlı olarak meydana gelebilir. Karaciğere oranla, akciğerlerde kist görülme sıklığı, çocuklarda yetişkinlere göre daha yüksektir (18).

### **2.1.9.3. Diğer Organlar**

Böbrekteki kistler, yan ağrısına ya da hematüriye neden olabilir. Dolaşıma katılan immun kompleksler böbrekte birikerek nefrotik sendroma yol açabilir (18).

En sık karaciğer ve akciğerde görülen hidatik kistler beyin, dalak, omurilik, kalp gibi organlarda da görülebilmektedir. Hidatik kistlerin nadir lokalizasyonları arasında %0.5-2 insidans ile kardiyak lokalizasyonu, en sık görülen kardiyak lokalizasyonu %55-60 insidans ile sol ventrikül olduğu Tetik ve ark. (67) yaptığı çalışmada bildirilmiştir.

Beyin hidatidozu çocuklarda %1-2 oranında görülmekte; pankreatik hidatidoz insidansı ise %0.25-0.75 olarak bildirilmektedir. Hidatik kistlerin tanımlandığı diğer lokalizasyonlar dalak, periton, genital organ, kas, kemik, omurga, tiroid, adrenal bez ve subkütanöz yumuşak dokular olarak bildirilmektedir (68).

Multivisseral ekinokokkoz ve multipl ekinokokkoz kavramları da günümüzde sık sık gündeme gelmektedir. Multivisseral ekinokokkoz; birden daha fazla organda hidatik kistlerin simültane lokalizasyonu olarak tanımlanmaktadır. Ayrıca araştırmacılar çifti olan organlarda aynı anda bulunan hidatik kistleri multivisseral ekinokokkoz gibi düşünmektedir; çünkü ameliyat esnasında çifti olan organlarda (akciğer, böbrek vs.) bulunan kistlerin diğerlerinden tamamen farklı olduğu gözlenmiştir. 1978 yılında Romanya’ da Burdescu ilk kez çocuk vakalarda multivisseral ekinokokkoz varolduğunu raporlarken, 1984 yılında da Bisson diffüz hepato-pulmonar hidatik hastalığını örneklemiştir.

Multiple ekinokokkoz aynı organda çoklu hidatik kistlerin lokalizasyonu olarak tanımlanmaktadır. Çoklu ekinokokkoz, çift ekinokokkoz (iki hidatik kistin aynı organda bulunması), üçlü ekinokokkoz vs. gibi tanımlanabilmektedir (68). Eğer kist ve safra yolu arasında bağlantı varsa, bu durum özellikle ölümcül ikincil sklerozlu kolanjit ile sonuçlanabilir (65).

## **2.1.10. Tanı**

### **2.1.10.1. Direkt Tanı**

Laboratuvara getirilen hidatik kist sıvısı içindeki *Echinococcus granulosus* çengellerini saptamak için steril sıvıdan lam-lamel arası preparat hazırlanıp, çengeller ve protoskoleksler aranır ( Şekil 2-10 ).

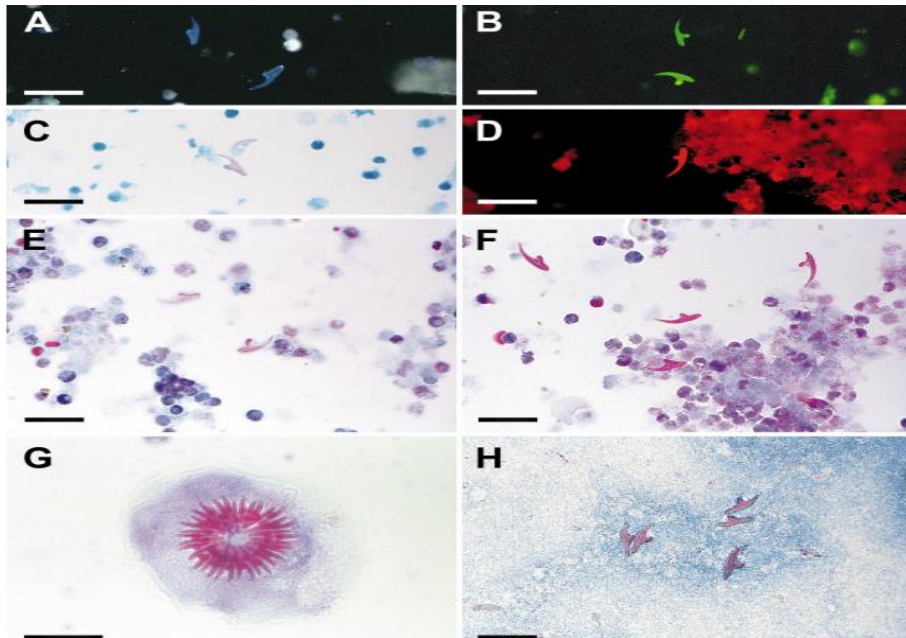


**Şekil 2-10.** Kist sıvısındaki protoskolekslerin lam- lamel arası preparattaki görünümü (orijinal)

Daha sonra aside dirençli boyama yöntemi olan Ziehl- Neelsen, Modifiye Baxby Boyama gibi çeşitli yöntemlerle çengeller boyanarak renkli olarak da görüntülenir. Ziehl- Neelsen boyama yöntemi ile boyanan preparatta çengeller, yeşil uyarıcı ışık altında 546 nm dalga boyunda floresan parlak kırmızı görünüme sahiptirler. Ziehl- Neelsen gibi tanı için kullanılan çeşitli boyama yöntemleri Tablo 2-4' te gösterilmiştir (18).

**Tablo 2-4: Echinococcus granulosus çengellerini boyama yöntemleri (69)**

Boyama Yöntemi	Boyanan parazit yapısı	Renk
Ziehl-Neelsen	Çengel	Açık pembe
Modifiye Baxby	Çengel	Pembe
Trikrom	Çengel	Pembe
Gomori Trikrömun Wheatley Modifikasyonu	Çengel	Pembe
Ryan Trikrömun Mavi	Çengel	Koyu pembe



**Şekil 2-11 Echinococcus granulosus çengellerinin farklı boyama yöntemlerine göre mikroskop altındaki görünüşleri (69)**



### 2.1.10.2. Seroloji

Kist hidatik, genelde asemptomatik enfeksiyon olmasına rağmen, enfeksiyona karşı konak hücre yanıtı saptanabilir. Ayrıca etkili serodiagnostik araçların geliştirilmesi için bu yanıtların ölçülmesi gereklidir (24).

Seroloji laboratuvar tanı yöntemleri:

- Kompleman fiksasyonu
- İndirekt hemaglütinasyon (İHA)
- İndirekt immunofloresan (İFA)
- Lateks aglütinasyon
- Çift Difüzyon İmmunoelektroforez
- Ters Akıntı İmmunoelektroforez
- Radioimmunoassay (RIA)
- Enzim –ilintili İmmunosorban Deney ( ELISA)
- Enzim- ilintili İmmunoelektrodifüzyon Deney (ELIEDA)
- Zaman Ayarlı Floroimmunoassay (TR-FLA)
- İmmunokromatografik Test (İKT)

Serolojik testlerin duyarlılığıyla ilgili bilgiler Moro' nun (18) yaptığı çalışma sonuçlarına göre Tablo 2-5' te gösterilmiştir.

**Tablo 2-5: Akciğer ve Karaciğer Kist Hidatik Hastalığı İçin Serolojik Testlerin Duyarlılığı (18,70,71)**

Lezyon Bölgesi	Serolojik Testlerin Duyarlılığı
<b>Karaciğer</b>	IgG ELISA: %80-90
	IgE ELISA: %82-92
	Lateks Aglütinasyon: %65-75
	İmmunoblot ( Antijen 5 ya da Antijen B zengin- fraksiyonu/ parçası kullanılan): %80 -90
	Enzim-Bağlayıcı İmmunotransfer Blot: %80
	İHA: % 81
	İKT: % 92.4
<b>Akciğer</b>	IgE ELISA : %45-70
	Lateks Aglütinasyon: %50-70
	İmmunoblot ( Antijen 5 ya da Antijen B zengin-fraksiyonu/ parçası kullanılan): %55-70
	Enzim-Bağlayıcı İmmunotransfer Blot: %55

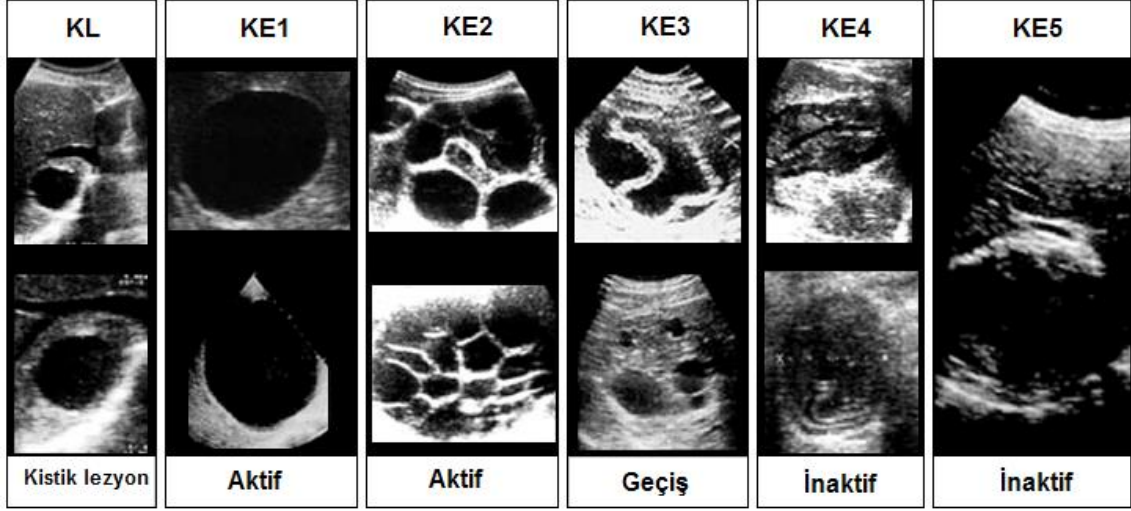
### 2.1.10.3. Görüntüleme

Çok basit kistler ultrasonda, BT’ de ya da MR’ da tanınmaktadır. Küçük kistlerin tanısı ultrason takibi ile şu kriterlere dayalıdır : Anekoik (sıvı dolu boşluk), bölmesiz, keskin pürüzsüz kenarlar, güçlü posteriyor duvar ekoları, küresel ya da oval şeklinde ve ekoların gerçek vurgularındır. Ultrason bu basit kistlerin tanısı için yaklaşık % 90 duyarlılık ve özgüllüğe sahiptir, non-invaziv ve kost-efektif görüntüleme modeli olarak bilinmektedir, BT ve MR teknolojisi ile daha yüksek duyarlılık oranları ile sonuçlar elde edilebilir (72). Abdominal ultrasonografi, kistlerin sayısının, yerinin, büyüklüğünün ve canlılığının belirlenmesi için altın standarttır.

Ultrasonografi tümörler ya da abseler gibi lezyonlardan hidatik kistleri daima ayırt edemeyebilir; bu yüzden görüntüleme teknikleri ek olarak manyetik rezonans görüntüleme ve bilgisayarlı tomografi taramaları gerekebilir.

İmmunodiagnoz, radyolojik tanıyı doğrulamada kullanışlı olabilir ve immün yanıtı saptanabilen tüm hastalarda olmasa da, cerrahi ya da farmakolojik tedaviden sonra hasta takibi için önemli bir araç olabilir (73).

Kist hidatik için ilk ultrason sınıflandırması 1981’ de geliştirilmiştir. DSÖ kist hidatik grubu, hidatik kistlerini beş grupta sınıflandırmıştır ( Şekil 2-12) (64).



Şekil 2-12 Hidatikli kistlerin ultrasonografik sınıflandırması (18)

#### 2.1.10.4. Moleküler Yöntemler

*Echinococcus* türlerinin ayırımında PCR kullanılmaktadır; ancak rutin tanı amaçlı kullanımı sınırlıdır (74).

#### 2.1.11. Tedavi

Hipokrat’ın yaşadığı dönemden beri günümüzde kullanılan 4 temel tedavi yöntemi vardır. Parazite glukoz sağlayan, çimlenme kapsülünü, protoskoleksleri üreten kist sıvılarını meydana getiren kistleri yok etmek tedavinin asıl amacıdır (75).

Cerrahi, ilaç, bekleme ve izleme, perkütanöz olmak üzere toplamda 4 farklı tedavi yöntemi uygulanmaktadır.

##### 2.1.11.1. Cerrahi

Büyük kistler, yüzeysel ve kopma olasılığı olan kistler ile enfekte kistler için cerrahi müdahale tedavinini temelini oluşturur.

Perikistektomi, kısmi hepatektomi ya da lobektomi, açık kistektomi (omentoplasti ile ya da değil) ya da enfekte kistlerin tüp drenajı (hafifletici) ameliyat seçenekleridir.

Barret'in tekniği kist çıkarma, akciğer hastalığı olanlar için kullanılan önemli bir yöntemdir. Daha radikal cerrahi, daha yüksek komplikasyon oranı ile bağlantılıdır; ancak nüksetme oranı daha düşüktür.

Kistlerin nüksü, daima ya yetersiz kist çıkarmasına ya da kistin önceden saptanamamasına bağlıdır. Bildirilen tekrarlama oranları %2 -25 arasındadır (65).

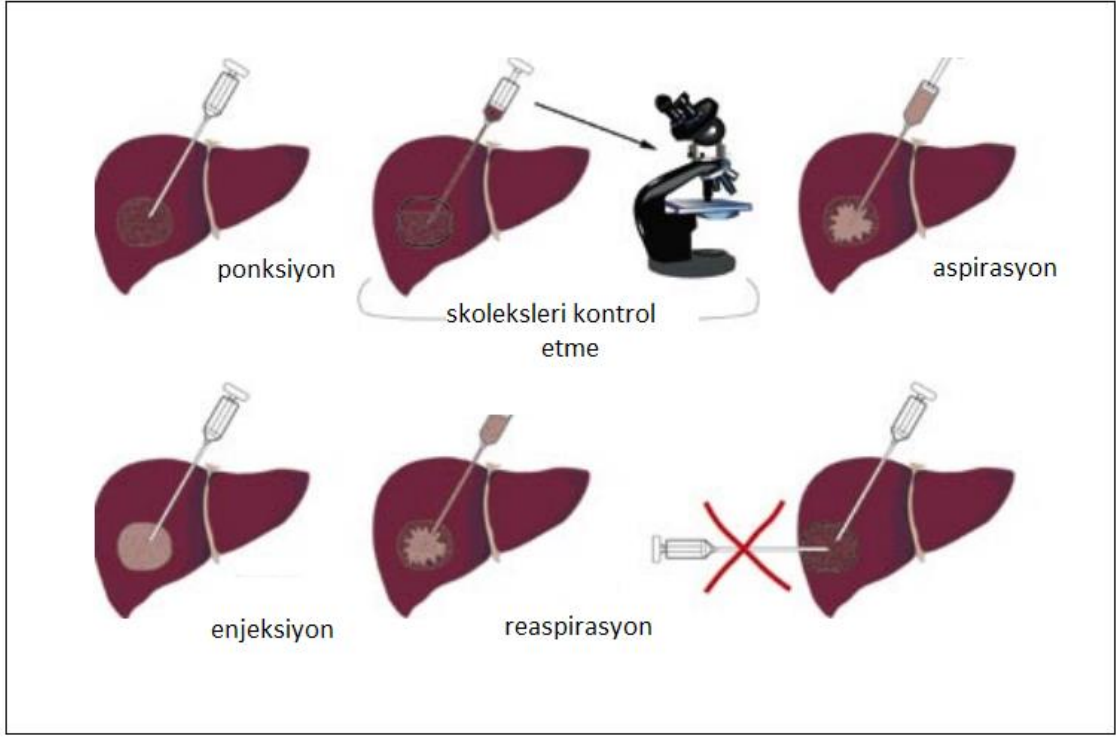
Hastalarda Gharbi sınıflandırmasına göre KE4, KE5 tip kistleri, organlarda birden fazla sayıda olduğunda cerrahi tedavi mutlaka gerekmektedir (75).

#### **2.1.11.2. Perkütanöz Tedaviler**

Bu yöntemler, kistlerin germinal tabakalarını yokeden, PAIR' i, ve kistleri tamamen çıkartan modifiye kateterizasyonu içermektedir (64).

Perkütanöz tedavi girişimi, cerrahi ve daha uzun hastaneye yatmaya bağlı komplikasyonları önlemek için umut verici bir yöntemdir (76).

Köroğlu ve ark.'nın (76) yaptığı çalışmada 33 hastadaki 44 kist tedavi edilmiştir. 44 kistin 35' i PAIR tekniği ile 9' u da kateterizasyon tekniği ile tedavi edilmiştir. KE1' den KE3 tip kiste kadar tedavide kateterizasyon tekniği kullanılmaktadır.



Şekil 2-13 Pair Yöntemi (77)

## PAIR

PAIR tekniği 1980'lerin ortasında tanıtılmıştır. Kist sıvısı, ultrason altında ponksiyon ile alınır, protoskolosit ajan enjekte edilir, kist içeriği 15-20 dk sonra reaspire edilir (Şekil 2-13). Kist aspiratları protoskolekslerin ve bilirubin varlığı için değerlendirilmelidir. PAIR, ikincil kistik ekinokokkoz riskini en aza indirmek için antiparaziter ilaç alan hastalarda kullanılmalıdır. Yüzeysel, erişilemez olan, kireçlenmiş, katılaşmış ya da safra kanalıyla bağlantılı kistler için tavsiye edilmemektedir. PAIR için komplikasyon oranı albendazol kullanılmadığında %28'dir.

Andazol kullanımı ile PAIR, düşük post-prosedür morbidite ile tek randomize prospektif çalışmada hepatik kistik ekinokokkoz için perikistektomi kadar etkili olabileceği gösterilmiştir (65).

Kist içeriğini, kisti, germinal membranı, bu membranın içerdiği laminal membranı, skoleksleri ve yavru kistleri doktorlar cerrahi yöntem ile çıkartabilmektedir. PAIR ve Örmeci tekniğinde ise farklı sklerozanlar kullanılır ve germinal membran ortadan kaldırılır (75).

PAIR tekniği ile tedaviden sonra ikincil kistik ekinokokkoz riski için benzimidazol kullanılır. KE2 ve KE3b evrelerindeki kistler için bu tedavi problem olabilir; çünkü PAIR'den sonra bireysel ponksiyonlar hastalığın tekrar nüksetmesine yol açabilir (64).

### **Modifiye Kateterizasyon Tekniği**

Geniş borulu kateterler, aspirasyon ekipmanlarıyla kombine edilir, bunlar KE2 ve KE3b tip kistler için gelecekte PAIR yerine tercih edilebilir (64).

Modifiye kateterizasyon tekniğinde kalın kateterler ile içerik boşaltılır, sitolojik ve mikrobiyolojik inceleme yapılır. Sitolojik ve mikrobiyolojik incelemede canlılık değerlendirmesi için materyal nötral eosin ile boyanarak skolekslerin boya alıp-almadığı izlenir. Boya almayan protoskoleksler canlı, boya alanlar ise ölü olarak değerlendirilir.

#### **2.1.11.3. Medikal Tedavi**

Medikal tedavide prazikuantel, oksfendazol veya albendazol gibi çeşitli benzimidazol türevi ilaçlar oral yolla alınarak hastalar tedavi edilmektedir. Sinerjistik etkileşimleri olduğundan albendazol, prazikuantel ile birlikte kullanılmaktadır.

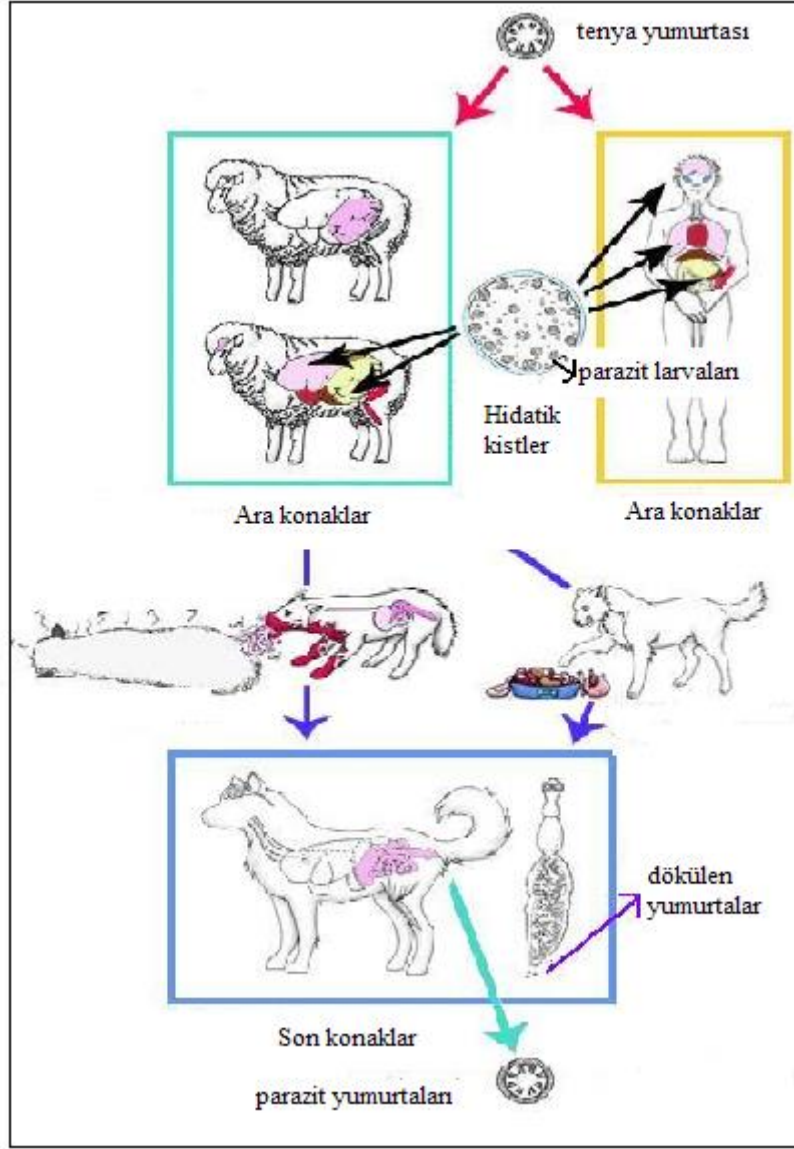
Kistlerin belirgin şekilde boyutları, hacimleri küçülmüş, duvarları kalınlaşmış ve düzensiz ise, kist sıvı miktarında belirgin şekilde azalma veya tamamen kaybolma var ise hastanın iyileştiği düşünölmektedir (18).

#### **2.1.11.4. Bekleme Ve İzleme Stratejisi**

Tedavi edilemeyen kist tiplerinin kireçlenme zamanlarını ve inaktif hale gelmelerini değerlendirmede partiküler ultrason görüntölemesi kullanılmaktadır (64).

Rinaldi ve ark. (78) yaptığı çalışmada, KE3b kistlerine sahip hastalar en az 24 ay izleme ve bekleme yöntemi ile tedavi edilmiştir. Albendazol ile tedavi edilen hastalar ile izleme ve bekleme stratejisiyle tedavi edilen hastaların sonuçlarında benzerlik görölmüştür.

### 2.1.12. Önleme Ve Kontrol



**Şekil 2-14.** *Echinococcus granulosus* ' un bulaşma yolları (79)

Kist hidatik hastalığının bulaşmasında en önemli etken son konaklar olan köpeklerdir. Köpekler, hidatik kisti bulunan ölmüş hayvanların etlerini yediklerinde *Echinococcus* paraziti ile enfekte olurlar (Şekil 2-14).

*Echinococcus* enfeksiyonlarının kontrolünde kullanılan önleyici tedbirler; köpek ve köpekgillerin dışkısına temastan kaçınma, el yıkama, gelişmiş sağlık önlemleri,

arekolin hidrobromid ya da prazikuantel emdirilmiş yemler ile köpeklerin tedavisi, enfekte organların ortadan kaldırılması ve sağlık eğitimidir.

*Echinococcus granulosus* yumurta ve larvalarından evcil köpekleri korumak için, köpeğe ağızdan arekolin hidrobromid ilacı kullanılabilir. Günümüzde enfekte köpekleri tedavi etmek için Avustralya, İzlanda ve Yeni Zellanda gibi ülkelerde prazikuantel türevi ilaçlar kullanılmaktadır. Arjantin, Şili, Portekiz, Çin ve bazı Akdeniz ülkelerinde de kontrol programları uygulanmaya devam etmektedir.

*Echinococcus granulosus* parazitinden korunma yollarından bir diğeri de hayvanları aşılamaştır. EG95 adı verilen içerisinde adjuvan olarak *Echinococcus granulosus* onkosferinin saflaştırılmış rekombinant proteini bulunan aşı günümüzde hayvanlar için kullanılmaktadır (19). Ayrıca kist hidatik hastalığıyla ilgili risk faktörleri de Tablo 2-6' da belirtilmiştir.

**Tablo 2-6: Kist hidatik hastalığıyla ilgili risk faktörleri (9)**

1	Kist hidatiğin endemik olduğu bölgelerde hastalığın sürekliliği
2	Meslekle ilgili geçmiş ( kasap, çiftçi, çoban vs. )
3	Çiftlikle ilgili aktiviteler
4	Kist hidatiğin endemik olduğu bölgelerdeki köpekler ile koyunlara temas
5	Köpek dışkısı ile kontamine yiyecek ve içeceklerin sindirim yolu ile alınması
6	Köpek dışkısı ile kontamine toprağa temas



### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

#### 3.1. Çalışma Grupları

Bu çalışmada Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Bağcılar Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Memorial Hastanesi'nde kistik ekinokokkoz tanısı almış 48 hasta ile çalışılmıştır. Hasta seçiminde herhangi bir yaş aralığı ve cinsiyet ayrımı dikkate alınmamıştır. Bu hastalarda kistler; 42' sinde karaciğer; 1' inde beyin, 1' inde akciğer ve karaciğer; 1' inde akciğer; 1' inde karaciğer, akciğer ve kalp; 1' inde kalp ve akciğer; 1' inde sol- sağ böbrek ve karaciğerde dağılım göstermiştir.

Çalışmada 48 hasta, yeni kist hidatik tanısı alan 16, ameliyat/ PAIR veya ilaç ile tedavi olan 23, hastalığın nüksettiği 9 hasta olarak gruplandırılmıştır.

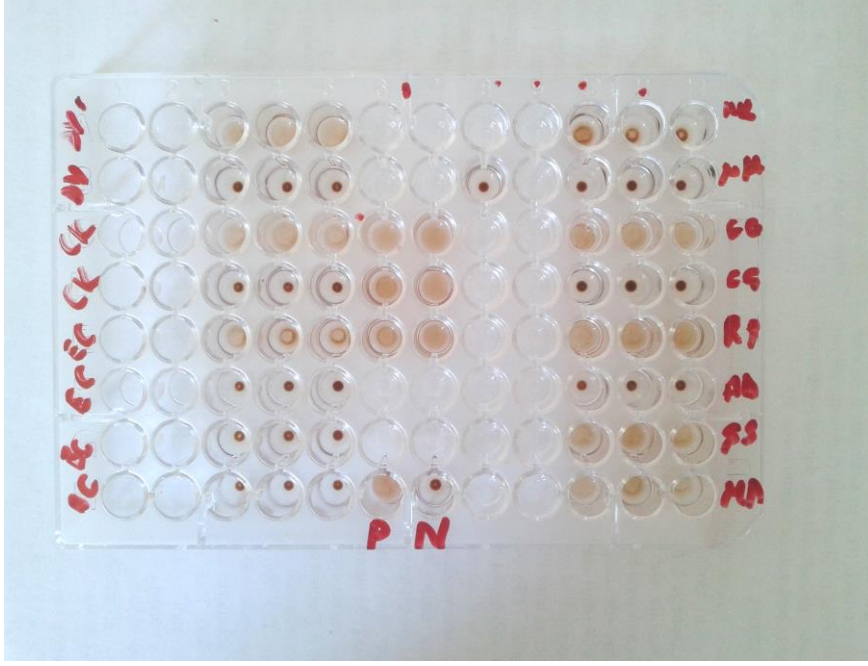
Çalışma için İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 26.10.2015 tarih/ 1820 sayısı ile onay alınmıştır.

#### 3.2. IgG ELISA

Hastalardan alınan kan örnekleri 1000g' de 15 dakika santrifüj edildikten sonra serumları ayrılmıştır ve - 20 °C' de saklanmıştır. IgG antikorlarının kantitatif olarak belirlenmesinde IgG ELISA kiti (TML, Türkiye) kullanılmış ve kit prosedürüne uygun olarak çalışılmıştır. Serum örneklerinde  $\leq 12$  U / ml antikor belirlenen örnekler negatif ;  $>12$  U / ml antikor belirlenen örnekler ise pozitif olarak değerlendirilmiştir.

### 3.3. İndirekt Hemaglütinasyon Testi (İHA)

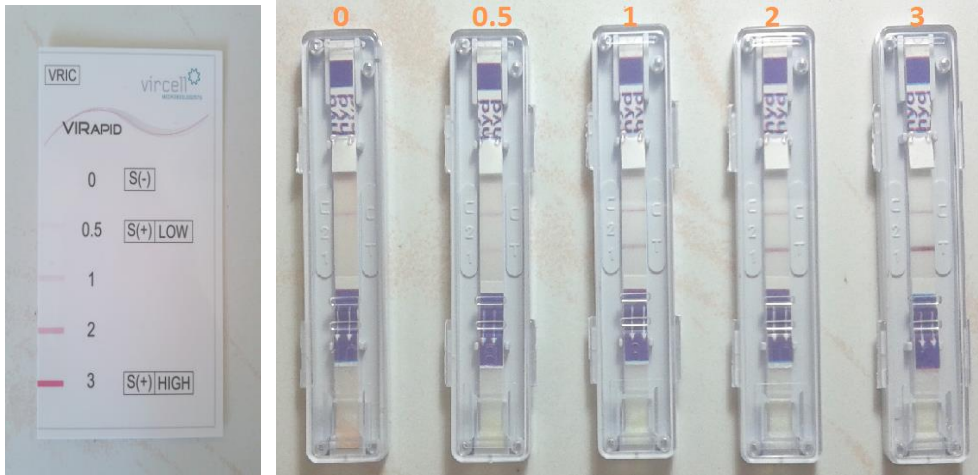
İndirekt hemaglütinasyon testi, insan serumunda anti-*Echinococcus* antikorlarının saptanması için kullanılan bir testtir. Çalışmada İHA kiti (Fumouze, Fransa) kullanılmış ve kit prosedürüne uygun bir şekilde hasta serumları çalışılmıştır. 1/320 ve üzeri serum sulandırımında elde edilen sonuçlar pozitif olarak değerlendirilmiştir ( Şekil 3-15).



Şekil 3-15. Kist hidatikli hastaların İHA deney sonuçları ( orijinal )

### 3.4. Kist Hidatik İmmunokromatografik Kart Test (İKT)

İnsan serum veya plazmasında *Echinococcus*' a karşı total antikorları kalitatif saptamak için ticari immunokromatografik test (VIRAPID, İspanya) kullanılmış ve kit prosedürüne uygun olarak en geç 30 dk içinde beliren çizginin renk tonuna bağlı olarak 0.5, 1, 2, 3 pozitif olarak değerlendirilmiştir (Şekil 3-16).



Şekil 3-16. Kist hidatikli hastaların İKT Sonuçları (orijinal)

### 3.5. IL-2, IL-4, IL-10 ve IFN- gamma ELISA Testleri

Hastaların serum örneklerinde sitokin düzeylerinin belirlenmesi amacıyla ticari ELISA kitleri (Boster, Amerika) kullanılmıştır. Kit prosedürlerine uygun olarak çalışılmıştır. Standart dilüsyonların absorban değerleri ile hasta serumlarının absorban değerleri orantılanarak, serumdaki IL-2, IL-4, IL-10 ve IFN-gamma düzeyleri pikogram/ml olarak belirlenmiştir.

### 3.6. IL-9 ELISA Testleri

İnsan serumunda IL-9 sitokininin kantitatif olarak belirlenmesi için ticari ELISA (e-Bioscience, Amerika) kiti kullanılmış ve kit prosedürüne uygun olarak çalışılmıştır. Standart dilüsyonların absorban değerleri ile hasta serumlarının absorban değerleri orantılanarak, örneklerin IL-9 düzeyi pikogram/ml cinsinden hesaplanmıştır.

### 3.7. İstatistiksel Değerlendirme

Normal dağılım uygunluk testleri yapılmış olup, yaş haricinde diğer sürekli değişkenlerin (IL-2, IL-4, IL-9, IL-10, IFN- gamma, IgG ELISA) gruplarda normal dağılımı görülmediği için diğer değişkenlerin karşılaştırılmasında Kruskal Wallis Testi kullanılmıştır.

#### 4. BULGULAR

Çalışmada 5 farklı hastanede serolojik ve görüntüleme yöntemleri ile yeni kist hidatik tanısı alan (n=16), albendazol/ cerrahi/ PAIR tedavisi gören (n=23) ve nükseden (n= 9) olmak üzere toplam 48 hasta ile çalışılmıştır. Hastalardan alınan 5 ml kan örneği, 1000g' de 15 dk santrifuj edilip, serumu ayrılarak -20°C' de deneyler yapılana kadar muhafaza edilmiştir.

48 hastadan alınan serum örneklerinde IgG ELISA, IHA, İKT ile kist hidatik için özgün antikorlar ve ELISA ile IL-2, IL-4, IL-9, IL-10 ve IFN-gamma değerleri araştırılmıştır.

Çalışmamızda incelemeye alınan hastalar için oluşturduğumuz izlem formuna göre hastanın özellikleri ve klinik bulguları değerlendirilmiş ve Tablo 4-1, Tablo 4-2, Tablo 4-3' te özetlenmiştir.

**Tablo4-1: Yeni Tanı Alan Kist Hidatikli Hastalarda Görülen Klinik Bulgular**

Hasta No	Yaş / Cinsiyet	Kistin Yerleşim Yeri	Semptomlar
1	55 / K	Karaciğer ve akciğer	Nefes Darlığı
2	77/ K	Karaciğer	Karın ağrısı, bulantı, kusma
3	29 / K	Karaciğer	Karın ağrısı
4	30 / E	Karaciğer	Sağ ön kadranda ağrı, bulantı, karın ağrısı
5	26 / E	Karaciğer	Aseptomatik
6	58 / K	Karaciğer	Sağ ön kadranda ağrı, sırt ağrısı
7	5 / E	Beyin	Aseptomatik
8	26 / K	Karaciğer	Karın ağrısı
9	21 / K	Karaciğer	Karın ağrısı
10	22 / K	Karaciğer	Sırt ağrısı, bulantı
11	26 / K	Karaciğer	Sağ ön kadranda ağrı, bulantı
12	31 / E	Karaciğer	Karın ağrısı
13	31 / E	Karaciğer	Karın ağrısı, sırt ağrısı, bulantı
14	38 / K	Karaciğer	Sağ ön kadranda ağrı, sırt ağrısı, bulantı
15	43 / K	Karaciğer	Şişkinlik
16	48 / K	Karaciğer	Sağ ön kadranda ağrı, sırt ağrısı,

Çalışmamızda yeni tanı alan 16 hastada sıklıkla sağ ön kadranda ağrı, sırt ağrısı, karın ağrısı ve mide bulantısı; tedavi olan 23 hastada karın ağrısı, mide bulantısı ve sağ ön kadranda ağrı; hastalığın nüksettiği 9 hastada sağ ön kadranda ağrı, şişkinlik ve karın ağrısı klinik belirtilerinin olduğu gözlemlenmiştir (Tablo 4-1, Tablo 4-2, Tablo 4-3).

**Tablo 4-2.Tedavi Olan Kist Hidatikli Hastalarda Görülen Klinik Bulgular**

Hasta No	Yaş / Cinsiyet	Kistin Yerleşim Yeri	Semptomlar
1	62 / E	Karaciğer	Asemptomatik
2	54 / E	Karaciğer	Karın ağrısı, şişlik
3	49 / E	Karaciğer	Batında ağrı, şişlik
4	38/ K	Karaciğer	Sırt ağrısı, bulantı, karın ağrısı
5	53 / K	Karaciğer	Asemptomatik
6	50 / E	Karaciğer	Asemptomatik
7	48 / E	Karaciğer	Asemptomatik
8	40 / E	Karaciğer	Asemptomatik
9	45 / K	Karaciğer	Asemptomatik
10	52 / E	Karaciğer	Asemptomatik
11	43 / E	Karaciğer	Asemptomatik
12	26 / E	Karaciğer	Asemptomatik
13	54 / K	Karaciğer	Asemptomatik
14	36 / K	Karaciğer	Mide bulantısı, öksürük
15	51 / E	Karaciğer	Asemptomatik
16	38 / K	Karaciğer	Kaşıntı
17	40 / K	Karaciğer	Bel ağrısı
18	18 / K	Karaciğer	Sağ ön kadranda ağrı
19	40 / K	Karaciğer	Mide bulantısı, sağ ön kadranda ağrı
20	43 / K	Karaciğer	Şişlik, sağ ön kadranda ağrı
21	40 / K	Karaciğer	Asemptomatik
22	27/ K	Karaciğer	Karın ağrısı, şişlik
23	54/ E	Akciğer	Asemptomatik

**Tablo 4-3: Nükseden Kist Hidatikli Hastalarda Görülen Klinik Bulgular**

Hasta No	Yaş / Cinsiyet	Kistin Yerleşim Yeri	Semptomlar
1	40 / E	Karaciğer, sağ ve sol böbrek	Sağ ön kadranda ağrı
2	44 / K	Karaciğer	Karın ağrısı, şişlik
3	64 / K	Karaciğer	Aseptomatik
4	32 / K	Karaciğer	Aseptomatik
5	29 / E	Karaciğer, akciğer, kalp	Aseptomatik
6	42 / K	Karaciğer	Aseptomatik
7	21 / K	Karaciğer	Sağ ön kadranda ağrı, Şişlik, Sırt ağrısı
8	55 / K	Kalp ve akciğer	Aseptomatik
9	29 / K	Karaciğer	Karın ağrısı, Şişkinlik, Mide bulantısı

**Tablo 4-4: Kist hidatikli hastalarda İKT ve ELISA, İHA Testlerinin Sonuçları**

Toplam (n= 48)	Pozitif ( % )	Negatif ( % )
ELISA	15 ( 31.25 )	33 ( 68.75 )
İKT	39 ( 81.25 )	9 ( 18.75 )
İHA	19 ( 39.59 )	29 ( 60.41 )

**Tablo 4-5: Kist Hidatikli Hastaların ELISA ile IgG antikor değerleri**

Hasta No	Yeni Tanı Alan IgG ( U / ml )	Hasta No	Tedavi Olan IgG ( U/ ml )	Hasta No	Nükseden IgG ( U/ ml )
1	0.6	1	0.5	1	9
2	0.5	2	9.5	2	3
3	15	3	20	3	14
4	23	4	14	4	4
5	8	5	282	5	61
6	0.9	6	42	6	8
7	217	7	0.5	7	0.6
8	0.6	8	32	8	0.5
9	18	9	0.5	9	10
10	25	10	15	10	
11	33	11	1	11	
12	44	12	1	12	
13	0.7	13	0.5	13	
14	2	14	0.7	14	
15	0.5	15	1	15	
16	0.5	16	0.9	16	
17		17	4	17	
18		18	0.7	18	
19		19	0.5	19	
20		20	6	20	
21		21	1	21	
22		22	5	22	
23		23	0.5	23	



IgG ELISA yöntemi ile yapılan araştırma sonucunda, yeni tanı alan 7 hasta ve nükseden 2 hasta ile tedavi olan 6 hastada IgG antikörleri belirlenirken; diğer 33 hasta ise seronegatif olarak belirlenmiştir (Tablo 4-5).

**Tablo 4-6: Kist Hidatikli Hastaların İKT Sonuçları**

	Yeni Tanı Alan	Tedavi Olan	Nükseden
<b>Negatif</b>	2	4	3
<b>0.5 pozitif</b>	0	6	2
<b>1 pozitif</b>	5	5	3
<b>2 pozitif</b>	1	5	0
<b>3 pozitif</b>	8	3	1

Kist hidatikli hastalarda yeni tanı alanların 14' ü, tedavi olanların 19' u, nüksedenlerin 6' sı İKT ile pozitif sonuç vermiştir (Tablo 4-6).

**Tablo 4-7: Kist hidatikli hastaların İHA Test Sonuçları**

Titreler	Pozitif		
	Yeni Tanı Alan (n = 16)	Tedavi Olan (n= 23)	Nükseden (n= 9)
<b>Negatif</b>	8	10	4
<b>1/80</b>	0	3	1
<b>1/160</b>	2	1	2
<b>1/320</b>	1	4	1
<b>1/640</b>	1	1	0
<b>1/1280</b>	4	4	1
<b>1/2560</b>	0	0	0

**Tablo 4-8: İHA, İKT ve ELISA yöntemlerinin duyarlılık ve yanlış negatif oranı**

	<b>ELISA</b>	<b>Kart Test</b>	<b>İHA</b>
<b>Duyarlılık ( %)</b>	31	81	58
<b>Yanlış negatif Oranı (%)</b>	68	18	41

**Tablo 4-9: IgG ELISA ve İKT İstatistik Sonuçları**

	<b>Yeni Tanı Alan</b>	<b>Tedavi Olan</b>	<b>Nükseden</b>	<b>x<sup>2</sup></b>	<b>P</b>
<b>IgG ( U / ml )</b>	24.33 <sup>a</sup> ± 53.18 <sup>b</sup> 5 <sup>c</sup> ( 0.50 <sup>d</sup> - 217 <sup>e</sup> )	19.08 ± 58.36 1 ( 0.50- 282 )	12.23 ± 18.848 8 ( 0.50 – 61 )	0.870	<0.647
<b>İKT</b>	1.94 ± 1.18 2.50 ( 0-3 )	1.17 ± 1 1 ( 0- 3 )	0.78 ± 0.94 0.50 ( 0- 3 )	7.131	<0.028

a: Mean değeri, b: Standart sapma değeri, c: ortalama değeri d: Minimum , e: Maksimum

Yeni tanı alan hastalarda ELISA ile IgG antikorları, tedavi olan ve nükseden hastalara göre daha yüksek olmasına karşın, istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ( P <0.647).

Yeni tanı alan hastalarda İKT ile alınan pozitiflik oranı, tedavi olan ve nükseden hastalara göre daha yüksek ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. (P<0.028)

(Tablo 4-9).

**Tablo 4-10: Nükseden hastaların İKT, İHA, IgG ELISA Sonuçları**

	<b>İKT</b>	<b>İHA ( Serum titrasyonu )</b>	<b>IgG ELISA ( U / ml )</b>
<b>1</b>	<b>0.5</b>	1 / 80	9
<b>2</b>	<b>1</b>	1/ 160	3
<b>3</b>	<b>0.5</b>	<b>1/ 320</b>	<b>15</b>
<b>4</b>	<b>1</b>	Negatif	4
<b>5</b>	<b>3</b>	<b>1 / 1280</b>	<b>61</b>
<b>6</b>	0	Negatif	8
<b>7</b>	0	Negatif	0.6
<b>8</b>	0	Negatif	0.5
<b>9</b>	<b>1</b>	1 / 160	10

Nükseden hastalarda İKT ile 6; İHA ile 2; IgG ELISA ile 2 hastada pozitif sonuç elde edilmiştir (Tablo 4-10).

**Tablo 4-11: Sitokinlerin Hasta Gruplarına Göre Dağılımı**

	Yeni Tanı Alan	Tedavi Olan	Nükseden	X <sup>2</sup>	P
<b>IL-2 (pg / ml)</b>	21.88 ± 10.03	34.39 ± 17.12	37.56 ± 19.56	11.002	<0.004
	19.50 (10-45)	33 (9-99)	34 (21-86)		
<b>IL-4 (pg / ml)</b>	48.94 ± 21.74	38.87 ± 16.69	49.56 ± 18.86	2.482	<0.289
	43.50 (30-106)	37 (10-71)	46 (21-81)		
<b>IL-9 (pg / ml)</b>	10.91 ± 3.08	3.70 ± 1.77	11.50 ± 2.73	32.900	< 0.001
	10.50 (6-16)	3 (2-10)	12 (7-15)		
<b>IL-10 (pg / ml)</b>	43.31 ± 17.51	33.83 ± 16.57	34.22 ± 17.23	6.995	<0.03
	38 (26-81)	28 (20-98)	29 (20-76)		
<b>IFN-gamma( pg / ml)</b>	53.88 ± 33.19	31 ± 19.50	25 ± 18.83	12.535	<0.002
	46.50 (23-166)	23 (10-83)	16 (9-66)		

Non- parametrik Kruskal Wallis testi kullanılmıştır.

#### 4.1. IL-2 ELISA Sonuçları

Tedavi olan hastalarda IL-2 değeri yeni tanı alan hastalara göre daha yüksek, istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (P < 0.008).

Nükseden hastalarda IL-2 değeri, yeni tanı alan hastalara göre daha yüksek, istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (P < 0.026) (Tablo 4-11).

#### 4.2. IL-4 ELISA Sonuçları

Nükseden hastalarda, tedavi olan ve yeni tanı alan hastalara göre IL-4 değeri daha yüksek bulunmuş, ancak istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (P < 0.289)

( Tablo 4-11).

#### 4.3. IL-9 ELISA Sonuçları

Nükseden hastalarda, tedavi olan hastalara göre IL-9 değeri daha yüksek ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( P < 0.001 ) ( Tablo 4-11).

Yeni tanı alan hastalarda, tedavi olan hastalara göre IL-9 değeri daha yüksek, istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (  $P < 0.001$  ) ( Tablo 4-11).

#### **4.4. IL-10 ELISA Sonuçları**

Yeni tanı alan hastalarda tedavi olan hastalara göre IL-10 değeri daha yüksek, istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (  $P < 0.045$  ) ( Tablo 4-11).

#### **4.5. IFN- gamma ELISA Sonuçları**

Yeni tanı alan hastalarda, tedavi olan hastalara göre IFN- gamma değeri daha yüksek, istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (  $P < 0.012$  ).

Yeni tanı alan hastalarda, nükseden hastalara göre IFN- gamma değeri daha yüksek, istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (  $P < 0.005$  ) (Tablo 4-11).

## 5. TARTIŞMA

Kist hidatik, *Echinococcus granulosus* larvalarının insanda neden olduğu zoonotik bir enfeksiyondur.

Primer enfeksiyonun ilk fazı daima asemptomatiktir. Genellikle enfeksiyon çocuk yaşta kazanılır; ancak yetişkinliğe kadar klinik bulgular görülmeyebilir. Çoğunlukla 50 yaş üzeri hastalarda semptomların görüldüğü, klinik bulguların, kistin yeri ve ölçüsüne bağlı olarak değiştiği birçok çalışmada bildirilmiştir (18). Hastalarda tedavi sonrası hasta takibi, hastalığın nüksü açısından son derecede önemlidir. MR, BT gibi görüntüleme yöntemleri ve serumda IgG antikor ve CRP değerlerine bakılarak hasta takibi yapılmaktadır. Ancak hastalığın ilk 2-3 haftasında hasta serumunda IgG antikorunun saptanmayabilir. Ayrıca kistin küçüklüğüne bağlı olarak, görüntüleme yöntemleri ile kesin tanı da konulamayabilir. Özellikle tedavi sonrası nükslerin sağlıklı bir şekilde değerlendirilmesi için serolojik yöntemlerle de bulguların desteklenmesi gerekmektedir. Karaciğerdeki kistlerin sayısı, karakteristikleri ile IL-2, IL-4, IL-1 sitokinlerinin yakın ilişkisi olduğu bildirilmiş, hidatik kistler cerrahi ile alındıktan sonra sitokin seviyelerinin ölçülmesinin nüksün erken saptanmasında önemli olabileceği belirtilmiştir (12). Ortona ve ark. (59) yaptıkları çalışma sonuçlarına göre, nükseden ve tedavisi başarısız olan hastalarda Th2 sitokin ekspresyonunun arttığını, Th1 sitokin ekspresyonunun azaldığını gözlemlemiş ve tedaviden sonra hastaların klinik takibinde sitokin araştırılmasının faydalı olabileceğini belirtmiştir. Rigano ve ark. (56) da serum sitokinleri için hızlı testlerin, nüks ihtimali bulunan hastaları saptayabileceğini ve bu hastaların daha yakından takip edilebileceğini ve rekombinant sitokinlerin immunoterapi için aday olabileceklerini belirtmiştir.

Kist hidatikli hastalığın tanısında görüntüleme yöntemlerinin yanı sıra İKT, İHA, ELISA gibi serolojik yöntemler de kullanılmaktadır. Tamarozzi ve ark. (80) kist hidatikli hasta serumlarında üç farklı ( ADAMU- CE, VIRapid, *Echinococcus* DIGFA) İKT kullandıkları çalışmalarında, VIRapid testinin duyarlılığını %74, özgüllüğünü ise % 96 olarak diğer testlerden anlamlı derecede yüksek bulmuşlardır. Ayrıca, bu hastalarda ELISA ile IgG antikorlarının duyarlılığının % 69.5, özgüllüğünün ise % 96

olarak belirlemişler ve referans test kabul ettikleri IgG ELISA duyarlılığının, VIRapid teste göre daha düşük olduğunu bildirmişlerdir. Ayrıca tüm testlerin inaktif ve erken dönemdeki aktif kist varlığında zayıf duyarlılık gösterdiği, bu durumun da yanlış tanıya yol açabildiği ve çeşitli nedenlerden dolayı kistik ekinokokkoz seroloji sonuçlarının da etkilendiği belirtilmiştir. Çalışmamızda da benzer şekilde VIRapid ( İKT) ile duyarlılık %81, IgG ELISA ile duyarlılık % 31 olarak belirlenmiştir. Bir başka çalışmada kist hidatikli hasta serumlarında IgG ELISA yöntemiyle 15 hastanın 3' ünde IgG antikorlarının belirlenmediği, tedavi öncesi ve sonrasında da antikor seviyelerinin değişmediği belirtilmiştir (57). Çalışmamızda da benzer şekilde aynı hastalar ile ikinci kez çalışmış olmamakla birlikte, genel olarak yeni tanı alanlardaki IgG ELISA ile ortalama antikor miktarı 24.33 U/ ml bulunmasına rağmen, nükseden 9 hastadaki IgG ELISA ile ortalama antikor miktarı 12.23 U / ml bulunmuştur. Bu durum nükselerde, antikorların anlamlı derecede yükselmediğini göstermiştir.

Wang ve ark. (71) hidatik kisti karaciğer dışında bulunan hastaların, karaciğerde bulunan hastalara göre serum antikor titresinin daha düşük olduğunu bildirmişlerdir. Çalışmalarında IgG ELISA yöntemiyle 7 pulmonar kistik ekinokokkozlu hastanın 4' ü, İKT yöntemiyle de 7 hastanın 3' ü pozitif sonuç vermiştir. Wang ve ark. bu durumun da pulmonar kistik ekinokokkozlu hastaların çoğunun seronegatif eğiliminde olmasıyla ilgili olduğunu açıklamıştır. Yaptığımız çalışmada da yeni tanı alan pulmonar kist hidatikli 1 hastanın İHA ile 1/ 1280 titrasyonda ve İKT ile 3 değerinde pozitif sonuç vermesine rağmen, IgG ELISA ile negatif sonuç vermiştir. Yine pulmonar kist hidatikli başka bir hastanın İHA ile 1/320 titrasyonda pozitif ve İKT ile 0.5 değeri ile pozitif sonuç vermesine rağmen, IgG ELISA ile negatif sonuç vermiştir. Bunun yanı sıra beyinde kist bulunan hastanın İKT ve IgG ELISA ile sonucu pozitif olmasına rağmen, İHA sonucu negatif olarak bulunmuştur. Yine kalp ve akciğerinde kist bulunan nükseden bir hasta da IgG ELISA ile negatif sonuç vermiştir.

Zhang ve ark. yaptıkları bir araştırmada, kist cerrahi yolla çıkarıldıktan yıllar sonra da IgG antikorunun serumda hala belirlenebilir düzeyde saptanabileceğini bildirmiştir (13). Bu bilgi doğrultusunda çalışmamızda IgG antikorları ELISA ile tedavi olan 6 hasta serumunda saptanmıştır.

Auer ve ark. 'nın (70) *E. granulosus* enfeksiyonunun tanısı için yaptıkları bir çalışmada, İHA testinin (Fumouze, Fransa) özgüllük ve duyarlılık değerleri %94.3 ve

%81 olarak; İHA (Cellognost, Almanya) özgüllük ve duyarlılık değerleri %98.9 ve %71.4 olarak ; ELISA özgüllük ve duyarlılık değerleri de %87.5 ve %82.4 olarak belirtilmiştir. Bilge ve ark. (81) ' nın *Echinococcus granulosus* antijenleri ile yaptıkları bir çalışmada ise İFA, İHA ve in house İFA testlerinin her üçünü de özgüllükleri %100; duyarlılıkları ise sırasıyla %87.7, %74.6 ve %83.3 olarak belirtilmiştir. İHA test sonuçları ameliyat olmuş 100 hastanın 66' sında 1/320 ve/veya ileri titrasyonlarda pozitif ve 34 hasta ise negatif olarak belirtilmiştir. Wuestenberg ve ark. (82) 2014 yılında yaptıkları araştırmada, 1999-2009 yılları arasında İHA testi çalışma sonuçlarına göre, hepatik kist hidatik tanısı alan 68 hastanın 18' ini (% 26) pozitif olarak belirlemişlerdir. Ancak araştırmacılar sınır ve düşük pozitif titreleri de dikkate almışlardır. Çalışmamızda ise karaciğerinde kisti olan 46 hastanın 17' si ( % 36 ) İHA ile ( $\geq 1/320$  titrasyonda ) pozitif olarak bulunmuştur. Sınır ve düşük pozitif titreleri değerlendirmeye aldığımızda 46 hastanın 26 ( % 56.5 ) ' sında antikor belirlenmiştir.

Mezioug ve Touil – Boukaffa (83) kist hidatikli hastalarla , kontrollerin serumlarını karşılaştırdıklarında IFN- gamma, IL-12, IL-16, IL-18, IL-4, IL-5, IL-10 ve IL-13 seviyelerinin hastalarda kontrollere göre daha yüksek olduğunu bildirmiştir. Yaptığımız çalışmada da yukarıda belirtilen sitokinlerden IFN- gamma, IL-4, IL-10, yeni tanı alan hastalarda diğer gruplara göre daha yüksek saptanmıştır.

İnaktif kiste sahip hastaların T hücre yolağında Th1 yanıtı görülürken, aktif ve geçici kiste sahip hastaların T hücre yolaklarında Th1/ Th2 görüldüğü bildirilmiştir (57). Yaptığımız çalışmada da yeni tanı alan hastalarda (aktif kisti olan), tedavi olan hastalara ( inaktif kisti olan ) göre Th1 sitokini olan IFN- gamma ve Th2 sitokinleri olan IL-4, IL-10 yüksek değerlerde saptanmıştır.

Mebendazol ya da albendazol ile tedavi olan hastalarda Th1 yanıtının, Th2 yanıtına göre daha baskın olduğu, çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir. Bu durum enfeksiyonun son evresi süresince paraziti öldürme mekanizmasında Th1 yanıtının rol oynadığını göstermiştir (10, 24). Bir çalışmada da albendazol ile tedavi olan hastalardan tedaviden 3 ay önce ve 3 ay sonra kan örnekleri alınmış ve sitokin düzeyleri



ölçülmüştür. IFN- gamma ve TNF- alfa sitokin düzeyleri, hem tedavi süresince hem de tedaviden sonra artmıştır (58). Yaptığımız çalışmada da sadece andazol ile tedavi olan hastalarda Th1 yanıtında rol oynayan IL-2 ve IFN- gamma değerleri, PAIR ve cerrahi yolla tedavi olan hastalara göre istatistiksel olarak daha yüksek bulunmuştur. Bir başka çalışmada da IL-4, IL-10, IFN- gamma serum sitokin düzeylerinin değişimlerinin 6 ay, 1 yıl ve 2 yıl içerisinde değerlendirilmesi sonucunda, IL-4 ve IL-10 düzeylerinin tedaviye yanıt veren hastalarda azaldığı görülmüştür (  $P = 0.001$  ). Tedaviye yanıt veren hasta serumlarında IFN-gamma yüksek seviyede ve IL-4, IL-10 düşük seviyede bulunmuştur (12). Siracusano ve ark. (53) da *E. granulosus* enfeksiyonunda Th2 hücre aktivasyonunun daha baskın olduğunu; ancak Th1 yanıtının da görüldüğünü yaptıkları bu çalışma ile doğrulamış, tedaviye yanıt veren hasta serumlarında IFN- gamma 'nın yüksek seviyede ve IL-4, IL-10' nun düşük seviyede olduğunu gözlemlemiştir ve başarılı bir tedavi için bu sitokin değerlerinin önemli bir belirteç olduğunu bildirmiştir. Yaptığımız çalışmada kistektomi ve perikistektomi ile tedavi olan hastalarda IFN-gamma değeri düşük; ancak PAIR ile tedavi olan hastalarda yüksek bulunmuştur. Bu yüzden tedavi yöntemi ile IFN-gamma değerinin değişebildiği görülmüştür. Çalışmalardaki bulgulara benzer olarak IL-4, tedavi olan hastalarda yeni tanı alan hastalara göre daha düşük bulunmuş; ancak istatistiksel olarak anlamlı bulunmamış ve IL-10 değeri de tedavi olan hastalarda yeni tanı alan hastalara göre daha düşük ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (  $P < 0.045$  ).

İlaçla tedaviden 3 ay sonra kistin dejeneratif değişimlerin görüntülenmesiyle ilgili kanıtlar olmasına rağmen, tedaviye bir yıl içerisinde yanıt veren hastalarda tedaviden sonra serum IL-4 konsantrasyonlarının azaldığı, tedaviye yanıt vermeyen hastalarda da IL-4 sitokin konsantrasyonunun arttığı bildirilmiştir. Dolayısıyla bu sitokinin saptanmasının, kist hidatikli hastaların takibinde hastalar için faydalı olacağı öne sürülmektedir (56). Yaptığımız çalışmada da IL-4 seviyesi tedavi olan hastalarda, yeni tanı alan hastalara göre daha düşük, tedaviye yanıt vermeyen hastalığın nüksettiği hastalarda da daha yüksek bulunmuştur.

Pang ve ark.'nın (61) 2014 yılında yaptıkları çalışma, IL-9 sitokininin, yeni tanı alan kist hidatikli hastalarda önemli derecede arttığını gösteren ilk çalışmadır. Ayrıca albendazol ve cerrahi tedaviden sonra IL-9 seviyesinin düştüğü, dolayısıyla bu sonuçların kist hidatikli hastalar için prognostik faktör olarak kullanılabilceği de belirtilmiştir. Sağlıklı kontroller ile kist hidatikli hastaların IL-9 serum değerleri karşılaştırıldığında, sağlıklılara göre hastaların serumlarında bu değerler daha yüksek olduğu bildirilmiştir. Ayrıca hasta grubunda Th2 sitokinlerinden IL-4, IL-10 ve Th9 sitokini IL-9 değerlerinin de belirgin olarak yükseldiği ve tedaviden sonra ise bu değerlerin azaldığı bildirilmiştir. Yaptığımız çalışmada da IL-9 değeri, yeni tanı alan hastalarda tedavi olan, iyileşmiş hastalara göre daha yüksek ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $P < 0.001$ ).

Nükseden hastalarda özgül antikor titreleri ve eozinofil sayısının arttığı, IFN-gamma seviyesinin azaldığı belirtilmiştir (63). Zhang ve ark. da, IgG1 ve IgG4 değerlerinin, hastalık nüksettiğinde ya da kist içerisindeki parazit canlı olduğunda anlamlı olarak arttığını; IFN-gamma'nın periferik kan mononükleer hücreleri tarafından in vitro ortamda primer enfeksiyonlu hastalara göre daha düşük seviyede üretildiğini bildirmiştir (24). Bir başka çalışmada da kist hidatikli hasta serumlarında TNF-alfa, IFN-gamma, IL-4, IL-5, IL-6, IL-10, IL-12, IL-13, IL-16, IL-17A, IL-18 seviyelerinin ölçüldüğü ve nükseden hastalarda IL-6, IL-17A, IFN-gamma seviyelerinin azaldığı bildirilmiştir (58). Zhang ve ark. yaptıkları çalışmada hastalığın nüksettiği hasta serumlarında IL-4, IL-5, IL-10 düzeylerinin arttığını, IgE, IgG4'ün yüksek seviyede saptandığını bildirmiştir (10). Nükseden ve tedavisi başarısız olan hastalarda Th2 sitokin ekspresyonu artarken, Th1 sitokin ekspresyonunun azaldığı, bundan dolayı tedaviden sonra hastaların klinik takibinde sitokin araştırılmasının faydalı olabileceği belirtilmiştir (59). Bir başka çalışmada da ilk ameliyattan iki yıl sonra hastalığın ikinci kez nüksettiği bir hasta serumunda IL-2, IL-4, IL-10 seviyelerinin arttığı belirtilmiştir (84). Bu çalışmalara benzer olarak, çalışmamızda Th2 sitokinleri olan IL-4, IL-10, nükseden hastalarda yüksek ve Th1 sitokini olan IFN-gamma değeri, yeni tanı alan hastalara göre daha düşük seviyede saptanmıştır ( $P < 0.005$ ).

Atipik görünümde ve küçük boyutta olan kist hidatik lezyonların, fiziksel görüntüleme teknikleri ile abse ve neoplazmalardan net olarak ayırt edilemeyebileceği ve bu görüntüleme tekniklerinin, pahalı cihazlar olması nedeniyle toplumdan izole ve uzak topluluklarda bulunmayabileceği, dolayısıyla görüntüleme yöntemleri dışında kist hidatik hastalığı tanısında çok basit ve kolay olduğu için tanı metodların kullanılmasının gerekliliği belirtilmiştir (71). Hastalığın asemptomatik görüldüğü hastalarda, parazite karşı hümmoral ve hüccresel yanıtın belirlenmesinin hasta takibinde yararlı olacağı belirtilmiştir (8). Sonuç olarak, çalışma bulgularımız özellikle nükslerin takibinde IL-2, IFN-gamma, IL-4 araştırılmasının yararlı olabileceğini göstermiştir. Ayrıca çalışmamız IL-9 sitokininin kist hidatikli hastalarla yapılan araştırmada kullanıldığı ikinci çalışmadır. İlk yapılan çalışmada kist hidatik tanısı alan ve tedavi olan hasta gruplarında IL-9 düzeyinin yeni tanı alan hastalarda tedavi olanlara göre yüksek düzeyde bulunduğu bildirilmiştir. Ancak bu çalışmada nükseden hastalar çalışılmamıştır. Çalışma sonuçlarımız bu bulguyu desteklemekte olup, buna ek olarak nükseden kist hidatikli hastalarda da IL-9' u yüksek düzeyde bulmamız, bu sitokinin nükslerin takibinde önemli olabileceğini göstermiştir.

## 6. KAYNAKLAR

1. Grosso G, Gruttadauria S, Biondi A, Marventano S, Mistretta A. Worldwide Epidemiology Of Liver Hydatidosis Including The Mediterranean Area. *World J Gastroenterol.* 2012 Apr 7; 18(13): 1425–1437
2. Yazar S, Yaman O, Cetinkaya F, Sahin İ. Cystic echinococcosis in Central Anatolia, Turkey. *Saudi Med J.* 2006; 27(2): 205-209
3. Beyhan Y. E, Babür C, Mungan M, Taylan Özkan A. Türkiye Halk Sağlığı Kurumu Ulusal Parazitoloji Referans Laboratuvarı' na 2009-2013 Yılları Arasında Başvuran Kistik Ekinokokkozis Şüpheli Hastaların Değerlendirilmesi. *Türkiye Parazitol Derg .* 2015;39: 17-21
4. Çetinkaya Ü, Hamamcı B, Kaya M, Gücüyetmez S, Kuk S, Yazar S, Şahin İ. Kistik Ekinokokkozis Ön Tanılı Hastalarda Anti-Echinococcus granulosus Antikorlarının Araştırılması. *Türkiye Parazitol Derg.*2012; 36: 57-60
5. Yılmaz A, Uslu H, Aktaş F.2009-2013 Yılları Arasında Erzurum Bölge Hastanesindeki Kistik Ekinokokkozis Şüpheli Hastaların İndirekt Hemaglutinasyon (İHA) Metoduyla Değerlendirilmesi. *Gümüşhane University J Health Sciences:*2016;5(1): 23- 32
6. Cengiz Z, Yılmaz H, Beyhan Y.E, Kotan M. Ç, Çobanoğlu U, Ekici A, Ödemiş N.Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Parazitoloji Laboratuvarına 2005-2013 Yılları Arasında Gönderilen Kan Örneklerinde Kistik Ekinokokkozis Seropozitifliği: Retrospektif Değerlendirme. *Türkiye Parazitol Derg.* 2015; 39: 209-11
7. Güreser A.S, Özcan O, Özünel L, Boyacıoğlu Z. İ, Özkan A.Çorum' da Kistik Ekinokokkoz Ön Tanısı ile Başvuran Hastaların Radyolojik, Biyokimyasal ve Serolojik Analizlerinin Değerlendirilmesi. *Mikrobiyol Bul* 2015; 49(2): 231-239
8. Zhang W, McManus D.P. Recent advances in the immunology and diagnosis of echinococcosis. *FEMS Immunol Med Mic.*2006; 47 : 24-41
9. Petrone L, Vanini V, Petruccioli E, Ettore G.M, Rizzi E.B, Schinina V, Girardi E. ve ark.IL-4 specific-response in whole blood associates with human Cystic Echinococcosis and cyst activity. *J Infection .*2015;70(3):299-306
10. Zhang W, Li J, McManus D.P. Concepts in Immunology and Diagnosis of Hydatid Disease. *Clin Microbiol Rev.* 2003;16(1): 18–36

11. Rinaldi F, Brunetti E, Neumayr A, Maestri M, Goblirsch S, Tamarozzi F. Cystic echinococcosis of the liver: A primer for hepatologists. *World J Hepatol.* 2014; 6(5): 293–305
12. Naik M.I, Tenguria R.K, Haq E. Detection of serum cytokines before and after pharmacological and surgical treatment in patients with cystic echinococcosis. *Journal of Helminthology.* 2016;90 (01):91-95
13. Zhang W, Ross AG, McManus DP. Mechanisms of immunity in hydatid disease: implications for vaccine development. *J Immunol.* 2008; 181(10):6679-85.
14. Cox F. E. G. History of Human Parasitology. *Clin Microbiol Rev*, 2002; 15(4):595–612
15. Altintas N. Past to present: echinococcosis in Turkey. *Acta Trop* 2003;85: 105 - 112
16. Myers P, Espinosa R., Parr C. S., Jones T, Hammond G. S, Dewey T. A. *Echinococcus granulosus*. Erişim Tarihi: 31.03.2016. Animal Diversity Web. [http://animaldiversity.org/accounts/Echinococcus\\_granulosus/classification/](http://animaldiversity.org/accounts/Echinococcus_granulosus/classification/)
17. Thompson RCA, McManus DP. Aetiology: parasites and life-cycles. In Eckert J, Gemmell MA, Meslin F-X, Pawlowski ZS (Ed). WHO/OIE manual on echinococcosis in humans and animals: a public health problem of global concern. World Organisation for Animal Health, Paris, France, 2001; 1–19
18. Moro P. L. Clinical Manifestations and Diagnosis of Echinococcosis. 17.12.2015.01.03.2016. UpToDate. <http://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-and-diagnosis-of-echinococcosis>
19. Moro P.L. Epidemiology and control of echinococcosis. 22.01.2015. Erişim: 01.03.2016. UpToDate. <http://www.uptodate.com/contents/epidemiology-and-control-of-echinococcosis>
20. Silva A.M. Human Echinococcosis: Neglected Disease. *Gastroenterol Res. Prac.* 2010. Erişim Tarihi: 02.03.2016. <http://www.hindawi.com/journals/grp/2010/583297/>
21. Galindo M, Gonzalez MJ, Galanti N. *Echinococcus granulosus* protoscolex formation in natural infections. *Biol Res.* 2002; 35(3-4):365-71.
22. *Echinococcus*. The Australian Society for Parasitology Inc. Erişim Tarihi: 29.02.2016.

- <http://parasite.org.au/para-site/text/echinococcus-text.html>.
23. Echinococcus granulosus, Erişim Tarihi:20.04.2016.  
<http://parasite.org.au/para-site/echinococcus/echinococcus-egg.html>
  24. Zhang W. Wen H. Li J. Lin R. McManus D.P. Immunology and Immunodiagnosis of cystic echinococcosis: An Update. *Clinical and Developmental Immunology*.2012;2012:101895.
  25. Echinococcosis, Erişim tarihi: 2015  
<http://www.cdc.gov/parasites/echinococcosis/biology.html>
  26. Dematteis S. Rottenberg M. Baz A. Cytokine response and outcome of infection depends on the infective dose of parasites in experimental infection by *Echinococcus granulosus*. *Parasite Immunol*. 2003;25:189–197
  27. Siracusano A. Delunardo F. Teggi A. Ortona E. Cystic Echinococcosis : Aspects of Immune Response , Immunopathogenesis and Immune Evasion from the Human Host. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets*. 2012; 12: 16-23
  28. Romig T. Taxonomy and molecular epidemiology of *Echinococcus granulosus sensu lato*. *Vet Parasitol*. 2015;213(3-4):76-84
  29. Šnábel V, Altintas N, D'Amelio S, Nakao M, Romig T, Yolacmaz A, Gunes K , Turk M, Busi M, Hüttner M, Ševcová D, Ito A, Altintas N, Dubinský P. Cystic echinococcosis in Turkey: genetic variability and first record of the pig strain (G7) in the country. *Parasitol Res*. 2009; 105:145–154
  30. Rojas C.A.A, Romig T, Lightowers M. W. *Echinococcus granulosus sensu lato* genotypes infecting humans – review of current knowledge . *Int J Parasitol*. 2014; 44: 9-18
  31. Scott J.C, Stefaniak J, Pawlowski Z.S, McManus D.P. Molecular genetic analysis of human cystic hydatid cases from Poland: identification of a new genotypic group (G9) of *Echinococcus granulosus*. *Parasitology*. 1997 Jan;114 ( Pt 1):37-43.
  32. Aaty H.E. A., Abdel-Hameeda D.M. Alam-Eldina Y.H. El-Shennawya S.F. Aminoua H.A. Makledb S.S. Darweesh S.K. Molecular genotyping of *Echinococcus granulosus* in animal and human isolates from Egypt . *Acta Tropica* 2012; 121:125–128

33. Şimşek S. A comprehensive molecular survey of *Echinococcus granulosus* in formalin-fixed paraffin-embedded tissues in human isolates in Turkey. *Parasitol Res.* 2011; 109 (2) : 411- 416
34. Eryıldız C, Şakru N. Molecular Characterization of Human and Animal Isolates of *Echinococcus granulosus* in the Thrace Region, Turkey . *Balkan Med J.* 2012; 29: 261-267
35. Gruttadauria S. Worldwide epidemiology of liver hydatidosis including the Mediterranean area. *World J Gastroenterol.* 2012; 18(13): 1425-1437)
36. Addy F, Alakonya A, Wamae N, Magambo J, Mbae C, Mulinge E, Zeyhle E, Wassermann M, Kern P, Romig T. Prevalance and diversity of cystic echinococcosis in livestock in Maasailand , Kenya. *Parasitol Res.* 2012 ;111(6):2289-94
37. Abdybekova A, Sultanov A, Karatayev B, Zhumabayeva A, Shapiyeva Z, Yeshmuratov T, Toksanbayev D, Shalkeev R, Torgerson PR. Epidemiology of echinococcosis in Kazakhstan. *J Helminthol.* 2015;89(6):647-50
38. Fomda B.A, Khan A, Thokar M.A, Malik A.A, Fazili A, Dar R.A, Sharma M, Malla N. Sero-Epidemiological Survey of Human Cystic Echinococcosis in Kashmir, North India. *Plos One.* 2015; 27;10(4):e0124813.
39. Echinococcosis. *Microbe Wiki.* Erişim Tarihi:29.02.2016.  
<https://microbewiki.kenyon.edu/index.php/Echinococcosis>
40. Lorenzo C, Salinas G, Brugnini A, Wernstedt C, Hellman U, González-sapienza G. *Echinococcus granulosus* antigen 5 is closely related to proteases of the trypsin family . *Biochem J.* 2003; 3669: 191-198
41. Carmena D, Benito A, Eraso E. Antigens for the immunodiagnosis of *Echinococcus granulosus* infection : An update. *Acta Trop.* 2006; 98: 74-86
42. Khabiri AR, Bagheri F, Assmar M, Siavashi MR. IgE and IgG subclass antibodies for diagnosis of *Echinococcus granulosus*. *Parasite Immunol.* 2006;28(8):357-62
43. Zhang W, Li J, Lin R, Wen H, McManus D.P. Recent Advances in the immunology and serological diagnosis of echinococcosis. *Serological Diagnosis of Certain Human, Animal and Plant Diseases.* Moslih Al- Moslih (Ed). 2012. Intech.

44. Hernandez-Gonzalez A, Muro A, Barrera I, Ramos G, Orduna A. & Siles-Lucas, M. .Usefulness of four different *Echinococcus granulosus* recombinant antigens for serodiagnosis of unilocular hydatid disease (UHD) and postsurgical follow-up of patients treated for UHD. *Clin Vaccine Immunol.* 2008;15( 1):147-153
45. Eckert J, Deplazes P. Biological, Epidemiological, and Clinical Aspects of Echinococcosis, Zoonosis of Increasing Concern. *Clin Microbiol Rev.*2004; 17 (1): 107-135
46. Grosso G, Gruttadauria S, Biondi A, Marventano S, Mistretta A. Worldwide epidemiology of liver hydatidosis including the Mediterranean area. *World J Gastroenterol.* 2012; 18(13): 1425–1437
47. El Berbri I, Françoise Petavy A, Umhang G, Bouslikhane M, Fassi Fihri O, Boué F, Dakkak A. Epidemiological Investigations on Cystic Echinococcosis in North-West (Sidi Kacem Province) Morocco: Infection in Ruminants. 2015; 2015. Erişim Tarihi: 20.03.2016. Hindawi.  
<http://www.hindawi.com/journals/aep/2015/104025/>
48. Rodriguez-Morales A. J. Echinococcosis in Colombia : Neglected Zoonosis ? İçinde Rodriguez-Morales A.J. (Ed.) , *Current Topics in Tropical Medicine.* InTech
49. Ben-Shimol S, Sagi O, Hourri O, Bazarsky E, Berkowitz A, Bulkowstein S, Barrett C, Greenberg D. Cystic echinococcosis in Southern Israel. *Acta Parasitol.* 2016; 61 (1): 178- 186
50. Rojo-vazquez F, Pardo-lledias J, Francos-von hunefeld M, Corderosanchez M, Alamo-sanz R, Hernandez-gonzalez A, Brunetti E, Siles-lucas M. Cystic Echinococcosis in Spain: Current Situation and Relevance for Other Endemic Areas in Europe. *Plos Neglect Trop D.*2011; 5 (1): 893-99
51. Feng X, Qi1 X , Yang L, Duan X, Fang B, Gongsang Q , Bartholomot B, Vuitton D.A, Wen H, Craig P.S. Human cystic and alveolar echinococcosis in the Tibet Autonomous Region (TAR), China. *J Helminthol.*2015; 89(6):1-9
52. Oudni-M'rad M, M'rad S, Babba H. Molecular and Epidemiology Data on Cystic Echinococcosis in Tunisia. İçinde Rodriguez-Morales A.J. (Ed.) , *Current Topics in Tropical Medicine.* InTech, Rijeka, Croatia.2015:55-74.



53. Siracusano A, Delunardo F, Teggi A, Ortona E. Host-Parasite Relationship in Cystic Echinococcosis: An Evolving Story. *Clin Dev Immunol* . 2012 ; 2012:639362
54. Chandrasekhar S, Parija S.C. Serum antibody & Th2 cytokine profiles in patients with cystic echinococcosis. *Indian J Med Res*. 2009;130(6):731-5.
55. Daeki AO, Craig PS, Shambesh MK. IgG-subclass antibody responses and the natural history of hepatic cystic echinococcosis in asymptomatic patients. *Ann Trop Med Parasitol*. 2000 ;94(4):319-28.
56. Riganò R, Profumo E, Ioppolo S, Notargiacomo S, Teggi A, Siracusano A. Serum cytokine detection in the clinical follow up of patients with cystic echinococcosis. *Clin Exp Immunol*. 1999; 115 (3): 503- 507
57. Siracusano A, Riganò R, Ortona E, Profumo E, Margutti P, Buttari B, Delunardo F, Teggi A. Immunomodulatory Mechanisms During Echinococcus Granulosus Infection. *Experimental Parasitol*. 2008;119(4):483-9
58. Vatankhah A, Halasz J, Piurko V, Barbai T, Raso E, Timar J. Characterization of the inflammatory cell infiltrate and expression of costimulatory molecules in chronic Echinococcus granulosus infection of the human liver. *BMC Infectious Diseases*. 2015;15:530
59. Ortona E, Rigano` R, Buttari B, Delunardo F, Ioppolo S, Margutti P, Profumo E, Teggi A, Vaccari S, Siracusano A. An update on immunodiagnosis of cystic echinococcosis. *Acta Trop*. 2003; 85 : 165-171
60. Esmaelizad M, Ahmadian G, Aghaiypour K, Shamsara M, Paykari H, Tebianian M. Induction of protective T-helper 1 immune responses against Echinococcus granulosus in mice by a multi-T-cell epitope antigen based on five proteins. *Memorias do Instituto Oswaldo Cruz* .2013;108(4): 408-413).
61. Pang N, Zhang F, Ma X, Zhang Z., Zhao H, Xin Y, Wang S, Zhu Y, Wen H, Ding J. Th9/IL-9 Profile in Human Echinococcosis: Their Involvement in Immune Response during Infection by Echinococcus granulosus . Hindawi Publishing Corporation *Mediators of Inflammation*. 2014.ID 781649
62. Amri M. Involvement of IL-10 and IL-4 in evasion strategies of Echinococcus granulosus to host immune response. *Eur Cytokine Netw*. 2009; 20(2): 63-68)

63. Hernandez –Pami A. Salvador R.B.Mır-Gisbert A. Analysis of cytokine and specific antibody profiles in hydatid patients with primary infection and relapse of disease. *Parasite Immunol.* 1997; 19: 553-561)
64. McManus D.P.Gray D.J.Zhang W. Yang Y. *Diagnosis, Treatment and management of echinococcosis.* *BMJ Clin Res.* 2012 ; 11;344:e3866.
65. McManus D.P. Zhang W. Li J. Bartley B.P.Echinococcosis. *Lancet.* 2003 ; 18:295-304.
66. Arandes A.S., Bertomeu F.G.Echinococcosis/ Hydatidosis İçinde Rodriguez-Morales A.J. (Ed.) , Current Topics in Tropical Medicine. InTech, Rijeka, Croatia. 2012; 299-323
67. Tetik Ö, Yetkin U, Yazıcı M, Tulukoğlu E, Gürbüz A.Sağ Ventrikül Duvarına Yerleşimli Dev Kardiyak Kist Hidatik: Olgu Sunumu. *Türk Göğüs Kalp Damar Cer Derg.* 2004;12:265-267
68. Grozavu C.Multivisseral echinococcosis: Concept, Diagnosis, Management. *Chirurgia.*2014;109(6):758-68.
69. Clavel, A. Varea M. Doiz O. Lo´Pez L. Qui´Lez Jcastillo F. J. Rubio C. Go´mez-Lus R. Visualization Of Hydatid Elements: Comparison Of Several Techniques Journal. *J Clin Microbiol.* 1999; 37(5): 1561–1563
70. Auer H, Stöckl C, Suhendra S, Schneider R. Sensitivität und Spezifität neuer kommerziell erhältlicher Tests zum Nachweis von Echinococcus-Antikörpern. *Wien Klin Wochenschr.* 2009; 121 (3) : 37–41.
71. Wang J, Gao C, Steverdin D, Wang X, Shi F, Yang Y. Differential diagnosis of cystic and alveolar echinococcosis using an immunochromatographic test based on the detection of specific antibodies. *Parasitol Res.* 2013 ; 112:3627–33
72. Lantinga M. A. Gevers TJ, Drenth JP. Evaluation of hepatic cystic lesions. *World J Gastroenterol.* 2013; 21;19(23):3543-54
73. Nunnari G, Pinzone MR, Gruttadauria S, Celesia BM, Madeddu G, Malaguarnera G, Pavone P, Cappellani A, Cacopardo B.Hepatic echinococcosis: clinical and therapeutic aspects. *World J Gastroenterol.* 2012; 18(13):1448-
74. Myjak P. Nahorski W. Pietkiewicz H. Nickisch-Rosenegk M. Stolarczyk J. Kacprzak E. Felczak-Korzybska I. Szostakowska B. Lucius R. Molecular

- Confirmation of Human Alveolar Echinococcosis in Poland. *Clin Infect Dis.* 2003; 15;37(8):e121-5
75. Örmeci N, PAIR vs Ormeci technique for the treatment of hydatid cyst. *Turk J Gastroenterol.* 2014;25(4):358-64
76. Köroğlu M , Erol B, Gürses C, Türkbey B , Baş C Y , Alparslan1 A Ş, Köroğlu B K , Toslak İ E , Çekiç B , Akhan O. Hepatic cystic echinococcosis: Percutaneous treatment as an outpatient procedure . *Asian Pac J Trop Med.* 2014; 212-215
77. WHO. PAIR: Puncture, Aspiration, Injection, Re-Aspiration An option for the treatment of Cystic Echinococcosis. WHO Situation Reports ( İnternette).2001, Haziran. Erişim: 04.03.2016,  
[http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/67207/1/WHO\\_CDS\\_CSRAPH\\_2001\\_6.pdf](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/67207/1/WHO_CDS_CSRAPH_2001_6.pdf)
78. Rinaldi F, De Silvestri A, Tamarozzi F, Cattaneo F, Lissandrin R, Brunetti E<sup>1</sup>. Medical Treatment versus Watch and Wait in the clinical management of CE3b echinococcal cyst of the liver . *BMC Infect Dis.* 2014 9;14:492.
79. Echinococcosis, 2015. Erişim Tarihi: 21.03.2016.  
<http://www.pet-informed-veterinary-advice-online.com/hydatid.html>,
80. Tamarozzi F, Covini I, Mariconti M, Narra R, Tinelli C, De Silvestri A, Manzoni F, Casulli A, Ito A, Neumayr A, Brunetti E. Comparison of the Diagnostic Accuracy of Three Rapid Tests for the Serodiagnosis of Hepatic Cystic Echinococcosis in Humans. *Plos Neglect Trop D.* 2016 ; 12: 10(2):e0004444.
81. Bilge U, Özdemir M, Baykan M. Kistik Ekinokokkozis Tanısında Ticari İndirekt Floresan Antikor (IFA), İndirekt Hemaglutinasyon (IHA) Testleri ve Laboratuvarımızda Hazırladığımız IFA Testinin Karşılaştırılması. *Türkiye Parazitol Derg,* 2009; 33 (3): 195-98
82. Wuestenberg J, Gruener B, Oeztuerk S, Mason R.A, Haenle M. M, Graeter T ve ark. Diagnostics in cystic echinococcosis: Serology versus Ultrasonography. *Turk J Gastroenterol* 2014; 25: 398-404.
83. Mezioug and C. Touil-Boukoffa, “[Cytokine profile in human hydatidosis: possible role in the immunosurveillance of patients infected with *Echinococcus granulosus*],” *Parasite*, vol. 16, no. 1, pp. 57–64, 2009.

84. Bayraktar MR1, Mehmet N, Durmaz R. Th1 and Th2 inducing cytokines in Cystic echinococcosis. *Turkiye Parazitol Derg.* 2005;29(3):167-70.

## FORMLAR

### BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU

Eylül 2015- Haziran 2016 tarihleri arasında I.Ü. İstanbul Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji ABD\* de 'Kist Hidatikli Hastalarda Antikor ve IL-2, IL-4, IL-9, IL-10 ve IFN-gamma Sitokin Yanıtlarının Birlikte Değerlendirilmesi' isimli tez projesi, ülkemizde daha önce böyle bir çalışma yapılmadığı için, yeni kist hidatik tanısı alan ve tedavisi devam eden hastalarda antikor ve IL-2, IL-4, IL-9, IL-10 ve IFN-gamma sitokin yanıtlarını birlikte değerlendirmek ve hasta takibinde sitokinlerin kullanılabilirliğini araştırmak, özellikle kemoterapili hastalarda, hastanın serumundan IFN-gamma değerine bakılarak tedavinin hasta için uygun olup olmamasını araştırmak, ayrıca ön tanı alan hastaların serumlarında IFN-gamma değerine bakılarak, hastanın inaktif kiste sahip olup olmadığını araştırmak amacıyla yapılacaktır.

Ekinokokkoz, *Echinococcus* cinsi helmintlerin larval formunun neden olduğu zoonotik bir enfeksiyondur. *Echinococcus granulosus* ve *Echinococcus multilocularis* en sık görülen kist hidatik etkenidirler. Hidatidozlu hastalarda karın ağrısı, mide bulantısı, kusma gibi çeşitli şikayetler belirtilirken, bazı hastalarda bu şikayetler görülmeyebilir. Bu bilimsel çalışma ile kist hidatik ön tanısı alan ve tedavisi devam eden hastaların serumlarında antikor ve IL-2, IL-4, IL-9, IL-10 ve IFN-gamma sitokin değerleri saptanıp, birlikte değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Türkiye'de ekinokokkoz ile ilgili çeşitli çalışmalar yapılmasına rağmen, hastaların serumlarında antikor ve çeşitli sitokin yanıtlarının araştırılması ve birlikte değerlendirilmesi ile ilgili bir çalışma yapılmadığından, yeni kist hidatik tanısı alan ve tedavisi devam eden hastalarda antikor ve IL-2, IL-4, IL-9, IL-10 ve IFN-gamma sitokin yanıtlarını birlikte değerlendirmek ve hasta takibinde sitokinlerin kullanılabilirliğini araştırmaktır. Özellikle kemoterapili hastalarda, hastanın serumundan IFN-gamma değerine bakılarak tedavinin hasta için uygun olup olmaması araştırılabilecektir. Ayrıca ön tanı alan hastaların serumlarında IFN-gamma değerine bakılarak, hastanın inaktif kiste sahip olup olmadığını araştırılabilecektir.

Bu çalışma için 25 kist hidatik ön tanısı almış ve 25 tedavisi devam eden gönüllüden 5 ml kuru kan örneği toplanacaktır. Gönüllüye herhangi bir etkisi yoktur. Gönüllü istediği anda araştırmacıya haber vererek çalışmadan çekilebilir ya da araştırmacı tarafından gerek görüldüğünde araştırma dışı bırakılabilir. Gönüllü araştırmayı kabul etmemesi durumunda veya herhangi bir nedenle çalışma programından çıkarılması veya çıkması halinde, gönüllünün tedavisinde bir aksama olmayacaktır.

Gönüllü, araştırma için yapılacak harcamalarla ilgili herhangi bir parasal sorumluluk altına girmeyecek, ayrıca gönüllüye de bir ödeme yapılmayacaktır.

Gönüllüden alınacak serum numunesi yalnızca adı geçen çalışmada kullanılacaktır.

Gönüllünün kimlik bilgileri gizli tutulacaktır.

**Katılımcının/Hastanın Beyanı**

Sayın Prof.Dr. Özden BORAL tarafından İ.Ü. İstanbul Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji ABD 'de tıbbi bir araştırma yapılacağı belirtilerek bu araştırma ile ilgili yukarıdaki bilgiler bana aktarıldı. Bu bilgilerden sonra böyle bir araştırmaya "katılımcı" (denek) olarak davet edildim. Eğer bu araştırmaya katılırsam hekim ile aramda kalması gereken bana ait bilgilerin gizliliğine bu araştırma sırasında da büyük özen ve saygı ile yaklaşılacağına inanıyorum. Araştırma sonuçlarının eğitim ve bilimsel amaçlarla kullanımı sırasında kişisel bilgilerimin ihtimalla korunacağı konusunda bana yeterli güven verildi.

Projenin yürütülmesi sırasında herhangi bir sebep göstermeden araştırmadan çekilebilirim. (Ancak araştırmacıları zor durumda bırakmamak için araştırmadan çekileceğimi önceden bildirmemim uygun olacağına bilincindeyim) Ayrıca tıbbi durumuma herhangi bir zarar verilmemesi koşuluyla araştırmacı tarafından araştırma dışı da tutulabilirim. Araştırma için yapılacak harcamalarla ilgili herhangi bir parasal sorumluluk altına girmiyorum. Bana da bir ödeme yapılmayacaktır. İster doğrudan, ister dolaylı olsun araştırma uygulamasından kaynaklanan nedenlerle meydana gelebilecek herhangi bir sağlık sorununun ortaya çıkması halinde, her türlü tıbbi müdahalenin sağlanacağı konusunda gerekli güvence verildi. (Bu tıbbi müdahalelerle ilgili olarak da parasal bir yük altına girmeyeceğim).

Araştırma sırasında bir sağlık sorunu ile karşılaştığımda; herhangi bir saatte, Prof. Dr. Özden BORAL ' ı İ.Ü. İstanbul Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Parazitoloji Bilim Dalı adresinden 0212 414 20 00 – 32718 numaradan arayabileceği arayabileceğimi biliyorum. Bu araştırmaya katılmak zorunda değilim ve katılmayabilirim. Araştırmaya katılmam konusunda zorlayıcı bir davranışla karşılaşmış değilim. Eğer katılmayı reddedersem, bu durumun tıbbi bakımımı ve hekim ile olan ilişkiye herhangi bir zarar getirmeyeceğini de biliyorum.

Bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Kendi başıma belli bir düşünme süresi sonunda adı geçen bu araştırma projesinde "katılımcı" (denek) olarak yer alma kararımı aldım. Bu konuda yapılan daveti büyük bir memnuniyet ve gönüllülük içerisinde kabul ediyorum.

İmzalı bu form kağıdının bir kopyası bana verilecektir.

**GÖNÜLLÜ ONAY FORMU**

Yukarıda gönüllüye araştırmadan önce verilmesi gereken bilgileri gösteren metni okudum. Bunlar hakkında bana yazılı ve sözlü açıklamalar yapıldı. Bu koşullarla söz konusu klinik araştırmaya kendi rızamla hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın katılmayı kabul ediyorum.

\*Gönüllünün

Adı-soyadı:

Tarih:

İmzası:

Adresi (varsa telefon no., faks no,...) :

\*Araştırma ekibinde yer alan ve yetkin bir araştırmacının

Adı-soyadı: Prof. Dr. Özden BORAL

İmzası:

Tarih:

\*Gerekliyorsa olur işleme tanık olan kişinin

Adı-soyadı: Melike TEPE

İmzası:

Tarih:

Adresi (varsa telefon no., faks no,...) :

\*Gerekliyorsa yasal temsilcisinin

Adı-soyadı:

İmzası:

Tarih:

Adresi (varsa telefon no., faks no,...) :

## KİST HİDATİK HASTASI İZLEM FORMU

Hasta Takip No	
Hastanın adı ve soyadı	
Hastanın yaşı	
Hastanın doğum yeri	
Hastanın yaşadığı yer	
Hastanın mesleği	
Hastalığın tanı süresi	
Kistlerin bulunduğu organ veya dokular	
Hastanın Şikayetleri	
Kist hidatik hastalığı ön tanısı alma süresi	
Kemoterapiye başlama süresi ve hastalığın nüks olması/ olmaması	

## Kistleri Görüntülemeye Kullanılan Yöntemler

Batın BT	
Beyin MR	
Göğüs MR	
MRCP (Manyetik Rezonans Kolanjiyopankreatografi )	
ERCP ( Endoskopik retrograt kolanjiopankreatografi )	

## Tedavi:

Cerrahi (Kistektomi, kısmi hepatektomi,lobektomi vs. )	
PAIR	
Kemoterapi ( Albendazol, Mebendazol vs. )	

## Hasta Serum Değerleri

Hasta serumunda IL-2 pg/ ml	
Hasta serumunda IL-4 pg/ ml	
Hasta serumunda IL-9 pg/ ml	
Hasta serumunda IL-10 pg/ ml	
Hasta serumunda IFN- gamma pg/ ml	
Hasta serumunda IgG antikor IU/ ml	



**ETİK KURUL KARARI**

T.C.  
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ  
İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ  
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU



Sayı : 1820

Tarih : 26.10.2015

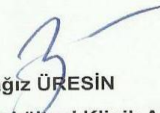
Konu : Prof. Dr. Özden BORAL

Sayın Prof. Dr. Özden BORAL  
Tıbbi Mikrobiyoloji

İlgi : Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalının 07/10/2015 gün ve 312645 sayılı yazı

Sorumlu araştırmacılığını üstlendiğiniz ve Yüksek Lisans Öğrencisi Melike TEPE' nin yürüteceği 2015/1804 dosya numaralı "Kist Hidatikli Hastalarda Antikor ve IL-2 , IL-4, IL-9, IL-10 ve IFN-gamma Sitokin Yanıtlarının Birlikte Değerlendirilmesi" başlıklı çalışma kurulumuzun 23/10/2015 tarih ve 18 sayılı toplantısında görüşülerek etik yönden uygun bulunmuş olup, tutanaklar ekte sunulmuştur.

Bilgilerinizi rica ederim.

  
Prof. Dr. A. Yağız ÜRESİN  
İstanbul Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar  
Etik Kurul Başkanı

Eki: İstanbul Tıp Fakültesi Klinik Araştırmaları Etik Kurulu Karar Formu

## İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU KARAR FORMU

ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU
	AÇIK ADRESİ:	İ.Ü.İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ HULUSİ BEHÇET KÜTÜPHANESİ KAT:3 FATİH/İSTANBUL
	TELEFON	0 (212) 414 21 53
	FAKS	0 (212) 414 21 53
	E-POSTA	itifetikkurul@istanbul.edu.tr.

BAŞVURU BİLGİLERİ	ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	"Kist Hidatikli Hastalarda Antikor ve IL-2 , IL-4, IL-9, IL-10 ve IFN-gamma Sitokin Yanıtlarının Birlikte Değerlendirilmesi"						
	ARAŞTIRMA PROTOKOL KODU	---						
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Prof. Dr. Özden BORAL						
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Tıbbi Mikrobiyoloji						
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Parazitoloji Bilim Dalı						
	DESTEKLEYİCİ	İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırmalar Birimi						
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ	---						
	ARAŞTIRMANIN FAZI	FAZ 1	<input type="checkbox"/>					
		FAZ 2	<input type="checkbox"/>					
		FAZ 3	<input type="checkbox"/>					
FAZ 4		<input type="checkbox"/>						
ARAŞTIRMANIN TÜRÜ	Yeni Bir Endikasyon	<input type="checkbox"/>						
	Yüksek Doz Araştırması	<input type="checkbox"/>						
	Diğer ise belirtiniz :							
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ	<input type="checkbox"/>	ÇOK MERKEZLİ	<input checked="" type="checkbox"/>	ULUSAL	<input checked="" type="checkbox"/>	ULUSLARARASI	<input type="checkbox"/>

## İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	"Kist Hıdatikli Hastalarda Antikor ve IL-2 , IL-4, IL-9, IL-10 ve IFN-gamma Sitokin Yanıtlarının Birlikte Değerlendirilmesi"
-----------------------	--

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili		
		ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ	09/10/2015		Türkçe <input checked="" type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU	<input checked="" type="checkbox"/>		Türkçe <input checked="" type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>
	OLGU RAPOR FORMU	<input type="checkbox"/>		Türkçe <input type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ	<input type="checkbox"/>		Türkçe <input type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı	<input type="checkbox"/>	Açıklama			
	TÜRKÇE ETİKET ÖRNEĞİ	<input type="checkbox"/>				
	SİGORTA	<input type="checkbox"/>				
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	<input checked="" type="checkbox"/>				
	BIYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	<input type="checkbox"/>				
	HASTA KARTI/GÜNLÜKLERİ	<input type="checkbox"/>				
	İLAN	<input type="checkbox"/>				
	YILLIK BİLDİRİM	<input type="checkbox"/>				
	SONUÇ RAPORU	<input type="checkbox"/>				
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	<input type="checkbox"/>				
KARAR BİLGİLERİ	Karar No:18	Tarih: 23/10/2015				
	İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Parazitoloji Bilim Dalında görevli Prof. Dr. Özden BORAL' ın sorumluluğunda ve Yüksek Lisans Öğrencisi Melike TEPE' nin yürüteceği yukarıda bilgileri verilen araştırma başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş, gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan Etik Kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir.					

İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU									
ÇALIŞMA ESASI		19.08.2011 tarihli, 28030 sayılı Resmî Gazetede yayınlanan Klinik Araştırmalar Hakkındaki Yönetmelik							
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:		Prof. Dr. A. Yağız ÜRESİN							
Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile ilişki *	Katılım **	İmza		
Prof. Dr. A. Yağız ÜRESİN	Farmakoloji ve Klinik Farmakoloji	İstanbul Tıp Fakültesi (Etik Kurul Başkanı)	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"/>	
Prof. Dr. Berrin UMMAN	Kardiyoloji	İstanbul Tıp Fakültesi (Etik Kurul Başkan Yardımcısı)	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"/>	
Prof. Dr. Ahmet GÜL	Romatoloji	İstanbul Tıp Fakültesi	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"/>	
Prof. Dr. Oğuzhan ÇOBAN	Nöroloji	İstanbul Tıp Fakültesi	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"/>	
Dr. Sevda ÖZEL YILDIZ	Biyoistatistik	İ.Ü. İstanbul Tıp Fakültesi Biyoistatistik	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"/>	

\* :Araştırma ile ilişki  
\*\* :Toplantıda Bulunma

İ.Ü. İstanbul Tıp Fakültesi Klinik araştırmalar Etik kurulu 13.04.2013 tarih, 28617 sayılı Resmî Gazetede yayınlanan Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelik çerçevesinde kurulmuş ve T.C. Sağlık Bakanlığı Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu tarafından onaylanmıştır. İlgili yönetmelik kapsamında kalan araştırmalar Sağlık Bakanlığında izin almak zorundadır. Yönetmelik kapsamı dışında kalan araştırmalar ise Etik Kurul bünyesinde oluşturulmuş 5 kişilik alt komisyon tarafından değerlendirilmekte olup Sağlık Bakanlığının iznine tabi değildir.