



T.C.
VAN YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ



**KİSTİK EKİNOKOKKOZ VE FASİYOLİYAZ’da IL-4, IL-10, TNF- α ve
IFN- γ DÜZEYLERİNİN ARAŞTIRILMASI**

Biyolog Cüneyt ALBAYRAK
PARAZİTOLOJİ ANABİLİM DALI
(TIP PROGRAMI)
YÜKSEK LİSANS TEZİ

DANIŞMAN
Doç. Dr. Yunus Emre BEYHAN
VAN-2019

T.C.
VAN YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**KİSTİK EKİNOKOKKOZ VE FASİYOLİYAZ’da IL-4, IL-10, TNF- α ve
IFN- γ DÜZEYLERİNİN ARAŞTIRILMASI**

Biyolog Cüneyt ALBAYRAK
PARAZİTOLOJİ ANABİLİM DALI
(TIP PROGRAMI)
YÜKSEK LİSANS TEZİ

DANIŞMAN
Doç. Dr. Yunus Emre BEYHAN

VAN-2019

Bu araştırma Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Başkanlığı
tarafından “TYL-2018-7531” numaralı proje olarak desteklenmiştir

KABUL VE ONAY

Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Tıp Parazitoloji Anabilim Dalında Cüneyt ALBAYRAK tarafından hazırlanan “Kistik Ekinokokkoz ve Fasiyoliyaz’da IL-4, IL-10, TNF- α ve IFN- γ Düzeylerinin Araştırılması” adlı tez çalışması aşağıdaki jüri tarafından YÜKSEK LİSANS/DOKTORA TEZİ olarak OY BİRLİĞİ ile kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi: 20/06/2019



İmza

Prof. Dr. Hasan YILMAZ

Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi

Jüri Başkanı



İmza

Doç. Dr. Yunus Emre BEYHAN

Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi

Jüri Üyesi



İmza

Dr. Öğr. Üyesi Ahmed Galip HALİDİ

Muş Alparslan Üniversitesi

Jüri Üyesi

Tez hakkında alınan jüri kararı, Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu tarafından onaylanmıştır.



İmza

Prof. Dr. Semiha DEDE

Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürü

ETİK BEYAN

T. C.

VAN YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ

SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ MÜDÜRLÜĞÜ'NE

Yüksek lisans tezi olarak hazırlayıp sunduğum “Kistik Ekinokokkoz ve Fasiyoliyaz’da IL-4, IL-5, TNF- α ve IFN- γ Düzeylerinin Araştırılması” başlıklı tezim; bilimsel ahlak ve değerlere uygun olarak tarafımdan yazılmıştır. Tezimin fikir/hipotezi tümüyle tez danışmanım ve bana aittir. Tezde yer alan deneysel çalışma/araştırma tarafımdan yapılmış olup, tüm cümleler, yorumlar bana aittir. Bu tezdeki tüm bilgiler akademik kurallara ve etik ilkelere uygun olarak hazırlanıp, bu kural ve ilkeler gereği, çalışmada bana ait olmayan tüm veri, düşünce ve sonuçlara atıf yapılmış ve kaynak gösterilmiştir.

Yukarıdaki hususların doğruluğunu beyan ederim.

Öğrencinin Adı Soyadı: Cüneyt ALBAYRAK

Tarih: 27/05/2019

İmza:

TEŞEKKÜR

Çalışmanın planlanması ve yürütülmesinde maddi ve manevi desteklerini esirgemeyen, eğitim sürecimde hoşgörüsü, tecrübesi ve bilgisinden yararlanıp hayatımın her safhasında kendime örnek aldığım danışmanım ve çok değerli hocam Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Parazitoloji Anabilim Öğretim Üyesi Doç. Dr. Yunus Emre BEYHAN'a, Parazitoloji Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Hasan YILMAZ'a, Parazitoloji Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Prof. Dr. Zeynep TAŞ CENGİZ'e Parazitoloji Anabilim Dalı Araştırma Görevlisi Abdurrahman EKİCİ'ye ve Yüzüncü Yıl Üniversitesi Dursun Odabaş Tıp Merkezi Parazitoloji Laboratuvarında görevli Uzm. Bio. Nüriz ÖDEMİŞ'e. Sayın Dr. Fatma Şeyma GÖKDEMİR'e, çalışmamda uzun mesai saatlerini ayıran Bio. İrem GÜVEN'e ve mütercim tercüman Yusuf EŞKİKARA'ya en kalbi duygularıyla teşekkür ederim.

Ayrıca Doktora Tez Projesi olarak yürütülen bu çalışmanın (Proje No: TYL-2018-7531) maddi giderlerini karşılayan Yüzüncü Yıl Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Başkanlığına teşekkür ederim.

ÖZET

Albayrak C. Kistik Ekinokokkoz ve Fasiyoliyaz'da IL-4, IL-10, TNF- α ve IFN- γ Düzeylerinin Araştırılması. Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Parazitoloji (Tıp) Anabilim Dalı, Yüksek Lisans Tezi, Van, 2019. Kistik ekinokokkoz (KE) ve fasiyoliyazda, Th1 ve Th2 immün yanıtlarında meydana gelen değişiklikler hastalıkların kliniği, patolojisi ve tanısı hakkında bilgiler sunmaktadır. Bu nedenle bu hastalıklarda immün yanıtların meydana gelmesinde görev alan spesifik sitokinlerin, sitokin reseptörlerinin ve kemokinlerin araştırılması büyük önem taşımaktadır. Materyal olarak Yüzüncü Yıl Üniversitesi Dursun Odabaş Tıp Merkezine başvuran ve yaşları 18-95 arasında değişen, 111 hastanın serum örnekleri kullanıldı. Bu aşamadan sonra üretici firmanın protokolüne göre IL-4, IL-10, TNF α ve IFN γ parametrelerinin düzeyleri ELISA testi ile araştırıldı. Sonuçlar spektrofotometrede okundu ve hangi immünolojik parametrelere hangi enfeksiyonda yanıt verildiği görüldü. Sitokin sonuçları ayrıca hasta yaş grupları ve cinsiyetlerine göre değerlendirildi. Sitokin yanıtının hastalık, yaş ve cinsiyet ile ilişkisinin incelenmesinde ki-kare ve/veya Fisher'in exact testi uygulandı. KE için 86 hastanın 34 (%39,5)'inde, seropozitif 61 hastanın 26 (%50,9)'unda, kontrol grubu 35 hastanın ise 8 (%22,8)'inde IL-4 yanıtına rastlanmıştır (P=0.032). Fasiyoliyaz için 87 hastanın 32 (%36,8)'inde, seropozitif 51 hastanın 22 (%43,1)'inde, kontrol grubu 36 hastanın ise 10 (%27,8)'inde IL-4 pozitifliği görülmüştür (P=0.016). KE için toplam 89 hastanın 29 (%32,6)'sında, seropozitif 52 hastanın 23 (%44,2)'sinde, kontrol grubu 37 hastanın ise 6 (%16,2)'sinde IL-10 yanıtına rastlanmıştır (P=0.005). Fasiyoliyaz için 87 hastanın 29 (%33,3)'ünde, seropozitif 51 hastanın 20 (%39,2)'sinde, kontrol grubu 36 hastanın ise 9 (%25)'inde IL-10 yanıtı gözlenmiştir (P=0.166). Toplam 90 hastanın 29 (%32,2)'sinde, KE seropozitif 30 hastanın 13 (%43,3)'ünde, fasiyoliyaz seropozitif 32 hastanın 11 (%34,4)'ünde, kontrol grubu 28 hastanın ise beş (%17,9)'unda TNF- α yanıtına rastlanmıştır (P=0.110). Toplam 90 hastanın 33 (%36,6)'sında, KE seropozitif 30 hastanın 13 (%43,3)'ünde, fasiyoliyaz seropozitif 31 hastanın 13 (%41,9)'unda, kontrol grubu 28 hastanın ise 7 (%25)'inde IFN- γ yanıtı tespit edilmiştir (P=0.297). Sitokin yanıtları ile yaş grupları arasında bir ilişkiye rastlanmazken, TNF- α ve IFN- γ yanıtlarının erkek hastalarda anlamlı derecede fazla olduğu görülmüştür. Her iki enfeksiyonda da Th1 ve Th2 yanıtının varlığı gözlemlenmiştir. Sonuç olarak bu sitokin düzeylerinin ölçümü ile, hastalıkların ve nükslerin erken saptanmasında yararlı olabileceği düşünülmektedir.

Anahtar Sözcükler: Kistik Ekinokokkoz, Fasiyoliyaz, IFN γ , TNF α , IL-4 ve IL-10

ABSTRACT

Albayrak C. Investigation of IL-4, IL-10, TNF- α and IFN- γ Levels in Cystic Echinococcosis and Fascioliasis. Van Yuzuncu Yil University, Institute of Health Sciences, Department of Parasitology (Medicine), M.Sc. Thesis, Van, 2019. Changes in Th1 and Th2 immune responses in cystic echinococcosis (CE) and fascioliasis provide information about the clinical, pathology and diagnosis of diseases. Therefore, it is very important to investigate specific cytokines, cytokine receptors and chemokines involved in the formation of immune responses in these diseases. Serum samples of 111 patients aged between 18-95 years who applied to Dursun Odabaş Medical Center of Yuzuncu Yil University were used as the material. After this stage, IL-4, IL-10, TNF α and IFN düzey levels were measured by ELISA according to the manufacturer's protocol. The results were evaluated on the spectrophotometer and which immunological parameters were responded to in which infection were detected. Cytokine results were also evaluated according to patient age groups and genders. Chi-square and / or Fisher's exact test was used to investigate the relationship between cytokine response and disease, age and gender. IL-4 response was found in 34 (39.5%) of 86 patients, 26 (50.9%) of 61 seropositive patients and 8 (22.8%) of 35 patients in control group, for CE (P=0.032). IL-4 positivity was found in 32 (36.8%) of 87 patients, 22 (43.1%) of 51 seropositive patients and 10 (27.8%) of 36 patients in control group, for fascioliasis (P=0.016). IL-10 response was found in 29 (32.6%) of 89 patients, 23 (44.2%) of 52 seropositive patients and 6 (16.2%) of 37 patients in control group, for CE (P = 0.005). IL-10 response was observed in 29 (33.3%) of 87 patients, 20 (39.2%) of 51 seropositive patients and 9 (25%) of 36 patients in control group, for fascioliasis (P=0.166). TNF- α response was detected totally in 29 (32.2%) of 90 patients, 13 (43.3%) of 30 seropositive patients, 11 (34.4%) of fascioliasis seropositive patients and five (17%) of 28 patients in control group (P = 0.110). IFN- γ response was found intotally 33 (36.6%) of 90 patients, 13 (43.3%) of 30 seropositive patients, 13 (41.9%) of 31 fascioliasis seropositive patients and, seven (25%) of 28 patients in control group (P = 0.297). While there was no correlation between cytokine responses and age groups, TNF- α and IFN- γ responses were significantly higher in male patients. The presence of Th1 and Th2 responses were observed in both infections. In conclusion, these cytokine levels may be useful in early detection of disease and recurrences.

Keywords: Cystic Echinococcosis, Fasciolosis, IFN gamma, TNF alpha, IL-4 and IL-10

İÇİNDEKİLER

KABUL ONAY.....	II
ETİK BEYAN.....	III
TEŞEKKÜR	IV
ÖZET	V
ABSTRACT.....	VI
İÇİNDEKİLER.....	VII
SİMGELER VE KISALTMALAR	IX
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	X
TABLolar LİSTESİ.....	XI
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	6
2.1. <i>Echinococcus granulosus</i>	6
2.1.1. Sınıflandırma.....	6
2.1.2. Morfoloji.....	6
2.1.3. Yaşam döngüsü.....	7
2.1.4. Epidemiyoloji.....	9
2.1.5. Klinik.....	11
2.1.6. Tanı.....	13
2.1.7. Kistik ekinokokkozda immun yanıt.....	19
2.1.8. Tedavi.....	21
2.1.9. Korunma ve kontrol.....	22
2.1.10. <i>Echinococcus granulosus</i> 'un antijenik yapısı.....	22
2.2. <i>Fasciola hepatica</i>	23
2.2.1. Sınıflandırma.....	23
2.2.2 Morfoloji.....	24
2.2.3 Yaşam döngüsü.....	27
2.2.4. Epidemiyoloji.....	28

2.2.5. Klinik.....	29
2.2.6. Tanı.....	30
2.2.7. Fasiyoliazda immün yanıt.....	32
2.2.8. Tedavi.....	33
2.2.9. Korunma ve kontrol.....	34
2.2.10. <i>Fasciola hepatica</i> 'nın antijenik yapısı.....	34
2.3. İmmünite.....	36
2.3.1. İmmün yanıt ve inflamasyonda sitokinlerin rolü.....	38
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	45
3.1. Gereç.....	45
3.2. Yöntem.....	46
3.3. İstatistiksel analiz.....	48
4. BULGULAR.....	49
5. TARTIŞMA VE SONUÇ.....	58
KAYNAKLAR.....	68
ÖZGEÇMİŞ.....	82
EKLER.....	83
Ek-1. İntihal Raporu.....	83
Ek-2. Etik Kurul Onayı.....	84
Ek-2. Etik Kurul Onayı Devamı.....	85

SİMGELER VE KISALTMALAR

Ark	: Arkadaşları
BT	: Bilgisayarlı tomografi
DNA	: Deoksiribonükleik Asit
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
<i>E. granulosus</i>	: <i>Echinococcus granulosus</i>
ELISA	: Enzyme Linked İmmunosorbent Assay
<i>F. hepatica</i>	: <i>Fasciola hepatica</i>
HCl	: Hidroklorik asit
IFN	: İnterferon
IFN-γ	: İnterferon gama
IgG	: İmmunoglobülin G
MHC	: Major histokompatibilite kompleks
NK	: Naturel killer
IL	: İnterlökin
İHA	: İndirekt hemaglutinasyon
İKT	: İmmunokromatografik test
Kda	: Kilo dalton
KE	: Kistik ekinokokkoz
MRG	: Manyetik Rezonans
NaCl	: Sodyum klorür
OD	: Ortalama değer
PAIR	: Ponksiyon, Aspirasyon, Enjeksiyon, Reaspirasyon
PKMH	: Periferel kan mononükleer hücreler
Th1	: T hücre alt grubu 1
Th2	: T hücre alt grubu 2
TGF	: Transforming growth faktör
TNF	: Tümör nekrozis faktör
TNF-α	: Tümör nekrozis faktör alfa
Ts	: T supressör
USG	: Ultrasonografi
WB	: Western Blot

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1.	<i>Echinococcus granulosus</i> yaşam döngüsü.....	9
Şekil 2.	<i>Fasciola hepatica</i> yaşam döngüsü.....	27
Şekil 3.	<i>F.hepatica</i> IL-10 ELISA test sonucu görüntüsü.....	53
Şekil 4.	TNF- α ELISA test sonucu görüntüsü	55



TABLULAR LİSTESİ

Tablo 1.	Kistik ekinokokoz IL-4 ELISA test sonuçları.....	49
Tablo 2.	KE için IL-4 ELISA testi pozitif sonuç veren hastaların yaş ve cinsiyet dağılımları.....	50
Tablo 3.	Fasiyoliyaz IL-4 ELISA test sonuçları.....	51
Tablo 4.	Fasiyoliyaz için IL-4 ELISA testi pozitif sonuç veren hastaların yaş ve cinsiyet dağılımları.....	51
Tablo 5.	Kistik ekinokokoz IL-10 ELISA test sonuçları.....	52
Tablo 6.	KE için IL-10 ELISA testi pozitif sonuç veren hastaların yaş ve cinsiyet dağılımları.....	52
Tablo 7.	Fasiyoliyaz IL-10 ELISA test sonuçları.....	53
Tablo 8.	Fasiyoliyaz için IL-10 ELISA testi pozitif sonuç veren hastaların yaş ve cinsiyet dağılımları	54
Tablo 9.	TNF- α ELISA test sonuçları.....	55
Tablo 10.	TNF- α ELISA testi pozitif sonuç veren hastaların yaş ve cinsiyet dağılımları....	56
Tablo 11.	IFN- γ ELISA test sonuçları.....	57
Tablo 12.	IFN- γ ELISA testi pozitif sonuç veren hastaların yaş ve cinsiyet dağılımları....	57

1. GİRİŞ

Echinococcus granulosus (*E. granulosus*)'un larva şeklinin insanlarda ve koyun, sığır gibi çiftlik hayvanlarının çeşitli organlarına yerleşmesiyle ortaya çıkan kistik ekinokokkoz (KE) insanların ve hayvanların sağlığı tehdit eden ve ciddi ekonomik kayıplara sebep olan bir hastalıktır (Altıntaş ve ark., 1999; Yazar ve Altıntaş, 2003; Özbilgin ve Kilimcioğlu, 2007). Erişkin paraziti bağırsaklarında barındıran etçil konakların dışkılarıyla atılan *E. granulosus* yumurtaları insan ve ara konak çiftlik hayvanlarında enfeksiyona sebep olmaktadır. Parazitin başta karaciğer olmak üzere; akciğer, böbrek, dalak, beyin, kemik gibi hemen tüm organlara yerleştiği bilinmektedir (Yazar, 1998). Enfeksiyonun Türkiye'de prevalansının en yüksek olduğu bölgeler, Doğu Anadolu, Güneydoğu Anadolu ve İç Anadolu'dur (Altıntaş ve ark., 1999; Charles, 2000). Hastalığın tanısında görüntüleme yöntemleri önemli yer tutmaktadır ancak operasyon sonrası nükslerin daha başarılı bir şekilde değerlendirilebilmesi için ön tanının serolojik tanı yöntemleriyle birlikte desteklenmesi gerekmektedir. Ayrıca, bazı kişilerde kistin büyüklüğüne, bulunduğu yere, yapısına, canlılığına ve kişinin immün aktivitesine bağlı olarak antikor oluşmadığı görülmektedir. Bundan dolayı negatif serolojik test sonuçlarının KE tanısından uzaklaştırmaması gerektiği de önem arz etmektedir (Yazar ve ark., 1998; Delibaş ve ark., 2006). Asemptomatik kist taşıyıcılarının belirlenmesinde, hastalığın toplumdaki yaygınlığını belirlemede serolojik testlerden faydalanılabilir (Parija, 1998).

Fasciola hepatica (*F. hepatica*) büyük ve küçükbaş çiftlik hayvanlarında yoğun olarak görülen, insanlarda sporadik olarak rastlanan, salyangozların ara konakçı olduğu bir trematoddur. İnsanlar kontamine gıdaları tüketmeyle bu parazit için konak olabilmektedir (Bassily ve ark., 1989). Hastalığa ülkemizde en çok Göller Bölgesi'nde rastlanır. Teşhisi sıklıkla cerrahi operasyonlar esnasında yapılır (Akyol, 2003). Hastalık akut (hepatik) ve kronik (biliyer) faz olmak üzere iki fazda seyretmektedir. Karaciğer parankiminin tutulduğu akut fazda hepatomegali, karın ağrısı, ateş, eozinofili ve anemi gibi semptom ve bulgular görülmektedir. Kronik fazda ise bunları kolestaz ve kolanjit semptom ve bulguları izlemektedir (Miman, 2010). Fasiyoliaz tanısı klinik bulgular temelinde gaitada parazitin yumurtalarının gösterilmesi, serolojik olarak antikorun saptanması veya patolojik inceleme ile konulmaktadır (Arjona ve ark., 1995).

İnsan vücudu kendi yapısına yabancı olan maddeleri (antijenleri) tanıyabilecek ve onlarla mücadele edebilecek özelliklere sahiptir. Böylece başta mikroplar olmak üzere yabancı ve zararlı olabilecek maddelere karşı kendisini savunabilmektedir.

İmmün hücreler kemik iliğindeki kök hücrelerden farklılaşarak gelişimlerini tamamlarlar. Kemik iliğinde pluripotent hemotopoetik kök hücreden daha özelleşmiş iki farklı öncül hücre oluşmaktadır. Bu hücreler myeloid progenitör hücre ve lenfoid progenitör hücredir. Myeloid progenitor hücreden eritrosit, trombosit, granülosit, monositler ve mast hücreleri gelişmektedir. Lenfoid progenitor hücreden T ve B lenfositler gelişmektedir. Gelişimi tamamlayan, olgun lenfositler (T ve B) daha sonra periferik lenfoid organlara gidip yerleşerek antijenle karşılaşmayı beklerler ve gerek duyulduğunda (antijenle karşılaşınca) bağışıklık yanıtı oluştururlar (Kılıçturgay, 2003). İmmünolojik savunma cevapları, patojen mikroorganizma için spesifik olmakla beraber aynı antijenle daha sonraki karşılaşmalarda daha da şiddetli yanıt oluşur. Bu patojene konağın immünolojik cevabı immünglobulinler ve T lenfositler aracılığı ile oluşmaktadır. Fakat bu cevabın oluşmasında fagositik ve kompleman hücreler gibi spesifik olmayan elemanların da katkılarına ihtiyaç duyulur (Abul, 1991; Mills ve Drutz, 1994; Ryan, 1994).

T lenfositler hücresel, B lenfositler ise humoral (sıvısal) bağışıklıkta görev alırlar. Hümmoral bağışıklık elemanlarını immünglobulinler, sitokinler, kompleman sistemi ve araşidonik asid türevleridir (Kılıçturgay, 2003).

Sitokinlerin bazı fizyolojik fonksiyonları olmakla beraber, immün cevabın başlamasını ve sürmesini düzenlemede rol alırlar. Proinflamatuvar sitokinler ve Anti-inflamatuvar sitokinler olmak üzere iki tipleri mevcuttur. Başlıca makrofajlar ve monositlerden tarafından salgılanan proinflamatuvar sitokinler, IL-1 β , IL-2, IL-6, IL-12, TNF- α , IFN- α ve IFN- γ 'dır. Bunlar serum amyloid A, C-reaktif proteini, alpha 1-antitrypsin, kompleman ve fibrinojen gibi akut faz proteinlerin sentezini arttırırken, mikroorganizmalar, inflamatuvar ajanlar, antijenler, bitkisel lektinler, lenfokinler ve çeşitli kimyasallar tarafından indüklenirler. Anti-inflamatuvar sitokinler ise önemlileri IL-1ra, IL-4, IL-6, IL-10, IL-11, IL-13, TGF- β ve bazı solubl sitokin reseptörleridir (solubl TNF reseptörü, solubl IL-1 reseptör tip II). Anti-inflamatuvar etkisi olan solubl sitokin reseptörlerinden başlıcaları olan solubl TNF reseptörü, TNF'nin etkisini ve solubl IL-1

reseptörü tip II ise IL-1 β 'nın etkisini engeller. IL-1 reseptör antagonisti (IL-1ra), IL-1'in doğal inhibitörü olup, IL-1 reseptörüne bağlanmak için IL-1 ile yarışır (Kılıçturgay, 2003).

IL-4 'ün en önemli biyolojik etkinlikleri; Th1 subgrup indüksiyonu, Sitotoksik T hücre aktivasyonunun artması, Aktive B hücre çoğalma faktörü (IgE ve IgG4) yapımının hızlanması, Mast hücrelerinin çoğalma faktörü, Th2 subgrup indüksiyonu, VCAM-1 indüksiyonu, MHC klas-II ekspresyonunun artması, IL-1, IL-6, IL-8, TNF- α ve nitrik oksit sentezi üzerine süpresif etki ve IL-1Ra ekspresyonunun indüksiyonudur (Kılıçturgay, 2003).

IL-10 'un en önemli biyolojik etkinlikleri; IL-1, IL-6, IL-8, G-CSF ve GM-CSF sentezinin inhibisyonu, IFN- γ ve IL-2 sentezinin inhibisyonu, Th1 subset proliferasyonunun süpresyonu, IgA, IgG1, G2 ve G3'e yönelim, IL-1Ra ekspresyonunun indüksiyonu, NK ve makrofaj aktivasyonunun inhibisyonu, reaktif nitrik oksit yapımının süpresyonu B hücre proliferasyonu diferansiyasyonunun indüksiyonudur (Kılıçturgay, 2003).

IFN- γ 'nın en önemli biyolojik etkinlikleri; NK ve Th1 hücre aktivitesinin güçlenmesi, Th2 subgrup hücrelerinin inhibisyonu, CD4+ T hücrelerinin Th1 fenotipine diferansiyasyonu, B hücre proliferasyonu ve diferansiyasyonudur (Kılıçturgay, 2003).

Günümüzde paraziter infeksiyonlar gelişmekte olan ülkeler için neden oldukları yüksek mortalite ve morbidite oranları yüzünden risk oluşturmaktadırlar. Parazitlere karşı doğal immünite güçlü değildir ve spesifik immün cevapla konaktan atılmaya karşı direnç gösterir. Bunlarla birlikte antiparaziter ilaçlar gösterdikleri toksik etkiye karşın hastalıkla mücadelede yüksek başarı göstermezler. Bunların sonucunda paraziter infeksiyonların önemli bir kısmı kronik seyrir gösterirler. Parazitin insanlarda uzun süre bulunması nedeniyle çeşitli immünolojik reaksiyonlara neden olup, dokularda hasara yol açabilirler (Young, 1990; Abul, 1991; Mills ve Drutz, 1994; Ryan, 1994).

Parazitlere, bakteri ve virüslerden farklı bir immün cevap gösterilir ve farklı parazitlere karşı gösterilen immün yanıtta da farklılıklar gösterir. Diğer paraziter enfeksiyonlarda olduğu gibi helmintlerin neden olduğu enfeksiyonlarda da eozinofili ve

IgE yapımı sıklıkla görülmektedir. Flaria, Nippostrongylus, ve Schistosomaların neden olduğu enfeksiyonlarda artan IgE sentezi diğer parazitler enfeksiyonlardan daha fazladır. Bu parazitler IL-4 ve IL-5 salgılayan CD4+ yardımcı T lenfositlerinin Th2 klonunu uyarırlar. Kronik seyreden parazitler enfeksiyonların neden olduğu antijenik uyarım zamanla Th2 hücrelerinin farklılaşmasında etki gösterir. Bu durum IL-4 IgE sentezini artmasına ve IL-5 eozinofiliye sebep olur. Yapılan İn vitro gözlemler de eozinofillerin IgE aracılı sitotoksitesiteyle helmint enfeksiyonlarında etkili olduğu gösterilmiştir. Eozinofillerin granüllerindeki Major Basic Protein (MBP)'nin, helmintler için makrofaj ve nötrofillerden salgılanan proteolitik reaktif oksidanla ve enzimlerden daha toksik olduğu görülmüştür. IgE helmintlere bağlanır, eozinofiller opsonize olmuş bu parazitleri IgE'nin Fc parçasına spesifik reseptörleri ile tanırlar, aktive olurlar, granüllerinde bulunan MBP'yi salgılayıp paraziti lizise uğratırlar (Mahmoud, 1989; Scott ve ark., 1989).

Yapılan bir araştırmaya göre CD4+ yardımcı T lenfositleri ve sitokinler bazı parazitler enfeksiyonların rezolüsyonu ve alevlenmesinde etkili olabilir. Kobaylarda Leishmania majör enfeksiyonuna karşı direncin CD4+ T lenfositlerinin IFN- γ ve TNF yapımı ile ilişkili olduğu görülmüştür. Lezyonların alevlenmesi durumunda ise IL-4 düzeyi yüksek bulunmaktadır. Fatal Leishmania enfeksiyonu gelişen kobaylara göre enfeksiyona dirençli kobaylarda, IFN- γ ve TNF daha yüksek düzeyde olmaktadır. IFN- γ ve TNF makrofajları aktive edip ve Leishmania'ların hücre içinde öldürülmesini artırmaktadır (Mahmoud, 1989).

IFN- γ ve TNF IL-4 düzeyinin artışı baskırlar. Bunların yanında TNF gibi makrofajlar da sitokinlerin sentezini durdurabilir. Parazitler enfeksiyonlar TNF parazitlerin neden olduğu enfeksiyonların klinik ve patolojik bulgularına katkı sağlar. Kobaylarda yapılan bir çalışmada serebral malaryanın fatal seyrinin anti-TNF antikorları tarafından engellendiği görülmüştür. Diğer parazitler de benzer şekilde CTL ve sitokin salımına sebep olurlar (Scott ve ark., 1989).

Kronik KE'li hastalarda yapılan bir çalışmada Th1 ve Th2 yanıtlarının birlikte görüldüğü ve sitokinlerin birbirleriyle down-regulate bir şekilde çalıştıkları tespit edilmiştir (Zhang ve ark., 2008). Hasta takibi için yapılan başka bir çalışmada tedaviye cevap veren hastaların serumlarında IFN- γ yüksek ve IL-4, IL-10 düşük seviyede gözlemlenmiştir (Naik ve ark., 2016).

Bu bilgilerden yola çıkarak ülkemizde görülen KE ve Fasiyoliyaz hastalarının serumlarında IL-4, IL-10, IFN- γ TNF- α serum düzeylerine bakılarak, bu sitokinlerin hasta takibinde kullanılabilirliğini gözlemek amacıyla bu çalışma planlanmıştır.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. *Echinococcus granulosus*

2.1.1. Sınıflandırma

Bugüne kadar yapılmış çalışmalarda *Echinococcus* cinsi içerisinde 16 türü ve 13 alt türü olduğu görülmüştür. Ancak yapılan çalışmalarda bu tür veya alt türlerin önemli bir kısmının sinonim olduğu tespit edilmiştir. *Echinococcus* cinsi içerisinde 4 tür bulunmaktadır. Bu türler *Echinococcus granulosus*, *Echinococcus oligarthrus*, *Echinococcus vogeli* ve *Echinococcus multilocularis*'dir (Dubinsky ve ark., 1998; McManus, 2013).

Echinococcus türlerinin hayvanlar alemindeki yeri;

Regnum: Animalia

Subregnum: Metazoa

Divisio: Platyhelminthes

Classis: Cestoda

Subclassis: Eucestoda

Ordo: Cyclophyllidea

Familia: Taenidae (Ludwig, 1886)

Genus: *Echinococcus* (Rudolphi, 1801)

Species: *Echinococcus granulosus* (Batsch, 1786)

Species: *Echinococcus multilocularis* (Leuckart, 1863)

Species: *Echinococcus vogeli* (Rausch ve Bernstein, 1972)

Species: *Echinococcus oligarthrus* (Diesing, 1863)

2.1.2. Morfoloji

Erişkin formu: Son konağı olduğu köpek ve köpeklerde yaşayan formudur. *E. granulosus*'un yetişkin hali 2-7 mm aralığında olmaktadır, seyrek olarak 11 mm'ye kadar ulaştığı da görülmüştür. Scolex (baş) kısımlarında rostellum bulunur ve rostellum üzerinde 2 sıra halinde sayıları 34 ile 38 arasında değişen çengelleri bulunur. Büyük olan

çengeller rostelumunun önünde küçük olan çengellerse rostelumun arkasında yer alır. Scolex'de dört adet vantuz (çekmen) yer alır. Parazitin boyun bölgesi oldukça kısadır, halkalar buradan oluşur. Parazitin gövdesindeki (strobila) halkaların sayısı 2 ila 7 arasında olmakla beraber ekseriyetle 3 halkadan (segment) oluşmaktadır. Sonuncu halka gebe olmakla beraber bir önceki halka olgun halkadır. Gebe halka parazitin yarısından daha uzun olabilmektedir. Parazitin uterusu halkanın içindedir ve önden arkaya doğru çeşitli sayı ve uzunluklarda pek çok daldan oluşmaktadır. Gebe olan bir halkanın içerisinde 200-800 arasında yumurta bulunur (Güralp, 1981; Thompson, 1995; Unat ve ark., 1995).

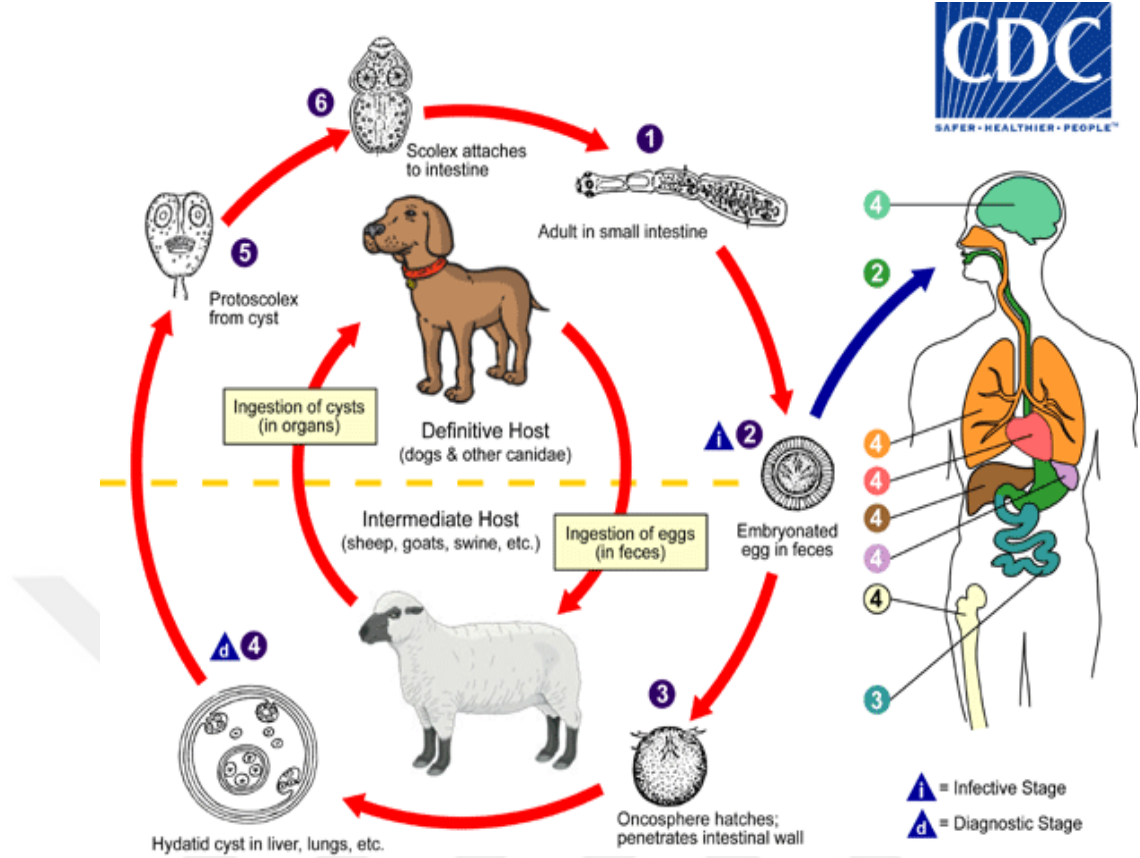
Larval form (Metasestod): İnsanın da dahil olduğu ara konaklarda bulunan formudur. Parazitin protoskoleksleri ve kist sıvısı hidatik kist içerisinde bulunur. Hidatik kistin dış tabakası, elastik, dayanıklı, hücresiz laminer(kütiküler) tabakadan oluşur. Bu tabakanın üzerinde konak tarafından oluşturulmuş fibröz yapıda bir tabaka ve bunun altında da germinatif tabaka vardır. 10-25 µm kalınlığındaki germinatif tabakadan, kütiküler tabaka, skoleksler, iç ve dış yavru keseler üretilir (Güralp, 1981; Soulsby ark., 1982; Unat ark., 1995; Doğanay, 1998). İkincil kistleri (fibröz kapsülleri) içeren germinal tabakalar ve kist sıvısı, hidatik kistin iç tabakalarını oluşturur. Yavru kistler bu tabakadan tomurcuklanarak oluşur. Yavru kistler tomurcuklandıkları kiste bağımlı veya bağımsız olarak gelişebilirler (Moro, 2015). Hidatik kist içerisinde şeffaf ve temiz su bulunur bu su, parazit ve konağın salgılarını içerir. Bu sıvının pH'ı bazik olmakla beraber içerisinde sodyum, klor, potasyum ve karbondioksit bulunur, yoğunluğu ise 1.008 ve 1.015 arasındadır. Sıvının bileşimi konağın serumunun bileşimini benzerdir ve bazı proteinler sıvıya antijenik özellik kazandırır (Silva, 2010). Kistler, skoleks içeren akışkan bir sıvıya ve yüksek basınçta sahip aktif veya skoleksi olmayan, bulanık sıvıya sahip ve yüksek basınçlı inaktif olabilirler (Moro, 2015).

2.1.3. Yaşam döngüsü

Bir sestod olan *Echinococcus* türlerinin yaşam döngüleri birbirine benzerdir. Gelişimlerini tamamlamaları için iki farklı memeliye ihtiyaç duyarlar. Parazitin köpek başta olmak üzere kesin konağı çakal ve kurtların ince bağırsaklarıdır. Son konaklar ara konaklarda bulunan protoskoleksleri oral yolla alarak enfekte olmaktadır. Kistler içinde bulunan protoskoleksler midedeki enzimler, duodenumun üst kısmında

gerçekleşen pH değişikliklerinin etkisi ve safra ile etkileşim sonucu kistin dışına çıkarlar. Parazitin erişkin forma dönüşmesi türüne, suşuna ve konağın duyarlılığına göre değişiklik gösterir. Parazitin enfekte formları halka içeren yetişkin formundaki gebe halka veya halkaların parçalanması ile açığa çıkan yumurtalar dışkıyla dışarı atılır ve çevreye yayılırlar (Güralp, 1981; Thompson, 1995; Şener ve ark., 2004; Özcel ve ark., 2007).

Son konak tarafından dışkı ile atılan bu yumurtalar. Çeşitli eklem bacaklılar, hayvanlar, rüzgar ve yağmur tarafından etrafa yayılır. İnsanda dahil olmak üzere ara konaklar (Sığır, deve, koyun, keçi, domuz ve nadiren yabani otçullar) dış ortama yayılmış bu yumurtalarla kontamine olmuş su, meyve ve sebzeleri sindirim yolu ile almalarıyla enfekte olurlar (Budak, 1991; Ayçiçek ve ark., 1998). Ara konaklar tarafından sindirim yolu ile alınan yumurtalar mide ve ince bağırsaklardaki enzimlerin etkisiyle açılarak onkosferler serbest kalır. Serbest kalan onkosferler kapı toplardamarı ile karaciğere burada tutunamayanlar akciğer atar damarı ile akciğere tutunur, büyük bir kısmı bu iki organda tutulmakla beraber akciğere de tutunamayan onkosferler aort ile çeşitli dokulara yerleşir ve yerleştikleri organda hitadik kist açığa çıkar. Onkosferlerin ilk karşılaştıkları organ olmaları ve çok fazla kılcal damar içermeleri nedeniyle en çok karaciğer ve akciğere tutunarak gelişim gösterirler (Şekil 1) (Dunn, 1978; Güralp, 1981; Urquhart ve ark., 1988).



Şekil 1. *Echinococcus granulosus* yaşam döngüsü (Anonim, 2019)

2.1.4. Epidemiyoloji

Kistik Ekinokokkoz (KE) tüm dünyada yayılış göstermekle beraber, tarım ve hayvancılığın yoğun ve bilinçsiz yapıldığı ülkelerde hastalığa daha sıklıkla rastlanılmaktadır (Tiğın ve ark., 1991). Ancak pek çok ülkede yeterli veri toplanamadığından dolayı, şu anki durumla ilgili uluslararası bir değerlendirme yapılamamaktadır. Parazitin beş kıta da olduğu ve yüzün üzerinde ülkede görüldüğü bilinmektedir. Hastalığın görülme sıklığı ülkeler arasında önemli farklılıklar göstermektedir. Yapılan çalışmalarda, yüz binde 1 ile 500 arası değerler bildirilmiştir. Parazitin görülme sıklığının Avrasya (Örneğin; Rusya Federasyonu ve çevresi, Akdeniz ülkeleri), Afrika (Kuzey ve Doğu bölgeleri), Güney Amerika ülkeleri ve Avustralya'da daha yüksek olduğu bildirilmektedir (Tiğın ve ark., 1991; Köktürk, 2001). Hastalığa günümüze kadar Grönland ve İzlanda'da hiç rastlanmadığı bildirilmiştir (Merdivenci, 1982).

Parazite ülkemizde sokak köpeklerinin fazla olması ve yeterince önlem alınmaması nedeniyle oldukça sık rastlanmaktadır (Romig, 2003). Ülkemizin her bölgesinde görülmekle beraber hayvancılığın yoğun olarak yapıldığı Doğu Anadolu başta olmak üzere, İç Anadolu, Marmara ve Trakya’da sıklıkla görülmektedir. Ülkemizde Sağlık Bakanlığının alınan verilerine göre, 1955 ile 2005 yılları arasında 55.000’den fazla KE olgusu rapor edilmiştir. Bu sayı yıllık ortalama 2000-2500 artmaktadır. Hastalığın görülme oranı, yapılan çalışmalarda %0,8-11 olarak belirtilmiştir (Altıntaş, 2003; Cobanoğlu ve ark., 2012).

Kayseri’de 1999-2004 yılları arasında durumun belirlenmesi amacıyla yapılan bir çalışmada farklı hastane kayıtları ve İl Sağlık Müdürlüğü kayıtları retrospektif olarak incelenerek tespit edilen KE olguları incelenmiştir. Araştırmanın sonuçlarına göre 330 (%47,2)’u erkek, 369 (%52,8)’u kadın olan toplam 699 KE olgusu saptanmıştır. Bu olgular toplamda 9.246 gün hastanede yattığı rapor edilmiştir (Yazar, 2005).

Erzurum ve çevre illerinde 1999 – 15 Temmuz 2004 tarihleri arasında yapılan bir çalışmada cerrahi kliniklerinden Patoloji laboratuvarına gönderilen doku örneklerinin incelemesiyle toplam 133 KE/AE tanısı konulmuştur. Bu hastaların 111’i (%83,5) KE ve 22’si (%16,5) AE tanısı almıştır. Yıllara göre tanı konulan hasta sayısı 1999’da 16, 2000’de 13, 2001’de 15, 2002’de 46, 2003’de 25 ve 2004 yılı 15 Temmuz’a kadar 18 KE/AE olmuştur. Araştırmada toplam olguların 66’sı (%49,6) erkek ve 67’si (%50,4) kadın hastalardan oluşmuştur. Tanı alan 119 olgunun; %58’i Erzurum, %13,4’ü Ağrı, %7,6’sı Kars, %5,9’u Iğdır, %3,4’ü Erzincan olmak üzere Van, Bingöl, Muş, Ardahan, Bayburt ve Gümüşhane illerine kayıtlı olduğu görülmüştür (Gündoğdu ve ark., 2005).

Yüzüncü Yıl Üniversitesi yapılan bir çalışmada, 1998-2005 tarihleri arasında Uniloküler Kist Hidatik Olgular saptamak için yapılan çalışmada, KE şüpheli toplam 558 hastanın %25,6’sının ELISA ya da IHA yöntemleriyle seropozitif olduğu görülmüştür. Bu pozitif bulunan hastaların opere edilmesiyle elde edilen kistlerin uniloküler kist olduğu tespit edilmiştir. Çalışmada 255 erkek hastadan %25,5’inde, 303 kadın hastadan %25,7’sinde; 15 yaş üzerindeki 510 erişkin hastanın ise %24,7’ünde, 8-15 yaş grubu 48 çocuk hastadan %33,3’ünde seropozitiflik saptanmıştır (Yılmaz ve ark., 2013).

İzmir çevresinde KE yaygınlığının belirlenmesi amacıyla 2055 kişi üzerinde yapılan bir taramada %3,45 oranında seropozitiflik tespit edilmiştir (Altıntaş, 2002). KE

günümüzde bazı bölgelerde parazitin insidansının artması ile tekrardan acil enfeksiyon hastalıkları (reemerging) arasında sayılmaktadır.

Bu artışın nedenleri;

1. *E. granulosus* ile enfekte son konak (özellikle sokak köpeği) yaygınlığının fazla olması.
2. *E. granulosus* 'un kistini taşıyan ara konakların (Büyük ve küçükbaş çiftlik hayvanları vs.) iç organlarının son konakların (özellikle başıboş gezen köpekler) kolayca ulaşması.
3. Kist taşıyan hayvan organlarının kesim anında kontrolsüz şekilde etrafa yayılması.
4. Hayvanların kontrolsüz bir şekilde kesimi.
5. Kırsal bölgelerde köpeklerle çiftlik hayvanlarının yakın ilişkisi.
6. Hayvanların gerek ülke içi gerek ülkeler arası hareketleri.
7. Uygunsuz yaşam koşullarının olması (uygunsuz içme suyu).
8. Yeterli sağlık eğitiminin olmaması.
9. Hastalıkla mücadele için yeterli finansman bulunmaması (Eckert ve Deplazes, 2004).

2.1.5. Klinik

E. granulosus'un neden olduğu hastalığın klinik belirtileri ve patojenitesi yerleştiği doku organa ve kistin büyüklüğüne bağlı olarak değişmektedir. Hastalık yavaş gelişmekte olup, klinik belirtilerin ortaya çıkması 10-20 yılı bulabilmektedir. Primer enfeksiyonunların ilk safhası daima asemptomatiktir. Küçük ve iyi kapsüllü veya kalsifiye kistler organda patoloji oluşturacak bölgede değilse yıllarca veya tamamen asemptomatik kalabilirler. Hastalık etkisini kistin büyüklüğüne bağlı olarak değişmekle beraber çevre doku ve organlara baskı yaparak gösterir. Olası yırtılma gibi komplikasyonlara sekonder enfeksiyonlara da neden olabilir. Yapılan pek çok araştırmada kistin ayda 1 mm yılda ise 1 cm kadar büyüdüğü yönündedir (Canda ve Canda, 1995; Karaman ve ark., 2002).

Hastalığın insanda en çok görüldüğü organlar %50-70'lik oranla karaciğer ve %20-30 oranla akciğerdir. Hastalık kemik, böbrek, beyin, dalak, kalp, subkutan dokular,

kas, göz, tiroid tükrük bezleri ve uterus gibi doku ve organlarda daha düşük sıklıkta görülür. Hastalığın görülmediği organ yok gözükmemektedir (Karaman ve ark., 2002).

Karaciğer yerleşimi: Olguların %50-70'lik bir oranı karaciğerde görülmekle beraber portal kan dolaşımının daha yoğun olduğu sağ lobda daha sık yerleşmektedir (Dinkel ve ark., 2004). Mekanik baskı nedeniyle tıkanma sarılığı, portal hipertansiyon, kolanjit ve siroz görülebilir ve olası bir sekonder bakteriyel enfeksiyon bağlı olarak karaciğerde abse ve süpüratif kolanjit de oluşabilir (Aslan ve ark., 2003).

Olguların üçte birinde epigastrik ağrı, üçte birinde kolestatik sarılık, kilo kaybı veya yorgunluk gibi birçok hastalıkta görülebilecek semptomlar mevcuttur. Bunlarla beraber ilerleyen vakalarda hepatomegali görülebilmektedir (McManus ve ark., 2003).

Akciğer yerleşimi: Olguların %20-30 oranla akciğerdir. Pulmonar kist hidatiğinin en çok görülen belirtileri göğüs ağrısı, öksürük, dispne ve hemoptizidir. Ayrıca toraks deformasyonu, kusma, mide bulantısı, halsizlik de daha az görülen belirtiler arasındadır. Abse ve ampiyem gibi ikincil bakteriyel enfeksiyonların da görülme sıklığı daha yüksektir. Yapılan pek çok çalışmaya göre pulmonar kist hidatiğinin çocuklarda yetişkinlere göre daha yüksek oranda görüldüğü tespit edilmiştir (Aslan ve ark., 2003; Karaman ve ark., 2005).

Kist yırtılıp bronşlara açıldığında balgamda protoskoleksler görülebilir bu durum sekonder enfeksiyonlara neden olabilir. Sekonder enfeksiyonlar sonucunda abse gelişebilir. Ayrıca bu durum hastada göğüs ağrısı, öksürme, hemoptizi, kusma, plevral efüzyon, ampiyema neden olabilir. Rüptür doğal boşluklara doğru gelişmesi durumunda mediasten ve plevral kavitede sekonder yerleşimler oluşabilir (Çiftçioğlu, 1995).

Batın (periton boşluğu) yerleşimi: Hastalık primer veya sekonder olarak oluşabilmekle beraber en çok karın ağrısı semptomu vardır (Eğilmez ve ark., 1995). Harici bir travma, kendiğinden veya cerrahi bir müdahale esnasında kistin rüptüre olması, hafif bir ürtikeryal döküntüden anafilaktik şok ve hatta hastanın ölümüne kadar gidebilen sonuçlar ortaya çıkarabilmektedir. Daha nadir durumlarda rüptürün tek bulgusu ürtiker benzeri cilt döküntüleri veya bayılma olabilir (Büyükaşık ve ark., 2012).

Böbrek yerleşimi: Parazit üriner sisteme yerleşmesi durumunda spesifik bir bulgu göstermez. Komplikasyonlar genellikle kistin büyümesine bağlı olarak ortaya

çıkar. Renal kistler, renal rüptür, kist enfeksiyonu, perirenal yayılım ve retroperitoneal hemoraji vb. sorunlara neden olabilir (Özkan ve ark., 2005).

Dalak yerleşimi: Dalağı tutan olgularda hastalık genelde belirti vermezken, tanı daha çok başka hastalıklar araştırılırken konur (Berrada ve ark., 1991; Cebollero ve ark., 2001). Semptomatik splenik kist hidatik olgularında en çok rastlanılan klinik semptomlar, sol üst kadranda oluşan ağrılı bir kitle, karın ağrısı ve ateştir (Cebollero ve ark., 2001; Dar ve ark., 2002).

Beyin yerleşimi: Tüm KE olgularının sadece %1-2'sinde Serebral Kistik Ekinokokkoz (SKE) raporlanmıştır (Ersahin ve ark., 1993; Gupta ve ark., 1999). Baş ağrısı ve kusma hastalığın başlangıç şikayetleri olmakla beraber (Ersahin ve ark., 1993; Cavuşoğlu ve ark., 2009; Duishanbai ve ark., 2011) papil ödemi tanı yapılırken genellikle mevcuttur (Ersahin ve ark., 1993; Ozkan ve ark., 2001; Bükte ve ark., 2004) ve genellikle bilateraldir (Işıkay ve ark., 2012). Kistin yerleşimine bağlı olarak, halsizlik, görme bozukluğu, epileptik nöbet, ataksi, gaita inkontinansı gibi şikayetler görülebilir (Ersahin ve ark., 1993; Ozkan ve ark., 2001; Duishanbai ve ark., 2011).

Diğer yerleşimler: Olguların %1'inde kemiklerde yerleşim, %0,5'de tiroid, orbita, kardiak ve kas yerleşimleri rapor edilmiştir (Temiz ve ark., 1995; Ersöz, 1995).

2.1.6. Tanı

Ülkemizde hayvanlarda yoğun olarak görülen ve insan sağlığını da olumsuz yönde etkileyen kistik ekinokokkoz enfeksiyonunun arakonaklarda klinik tanısı hemen hemen imkansızdır. Tanıda serolojik testler kullanılmakla beraber parazitin kesin tanısı nekropsisi ile yapılmaktadır (Zhang ve ark., 2003; Şenlik, 2004).

Klinik Tanı

Klinik bulgular oldukça değişkendir semptomlar kistin yerleştiği organlara, büyüklüğüne ve organdaki gelişimine, büyüyen kist ile kiste komşu olan organ yapıları arasındaki ilişkiye (karaciğerde safra yolları ve damar sistemi), kistin rüptürü sonucunda gelişen komplikasyonlara, kistin bakteriyel enfeksiyonuna, astım, anafilaksi, membranöz nefropati gibi immünolojik reaksiyonlara bağlıdır. Hastalık uzun süre asemptomatik

kalabilir bu nedenle klinik belirtiler seroloji ve görüntüleme teknikleri ile doğrulanmalıdır (Köksal ve ark., 2004).

Görüntüleme Yöntemleri

Ultrasonografi (USG), Manyetik Resonans Görüntüleme (MRG), Bilgisayarlı tomografi (BT) ve X-Ray (Röntgen) KE'nin tanısında en çok kullanılan görüntüleme yöntemleridir (Romig, 2003).

Basit kistler USG, BT ile ya da MR'la kolaylıkla teşhis edilmektedir. Küçük olan kistlerin teşhisi ise USG'de 4 kritere bağlıdır. Bunlar: Bölmesiz, keskin pürüzsüz kenarlar, anekoik (sıvı dolu boşluk), güçlü posteriyör duvar ekoları, küresel veya oval şeklinde ve ekoların gerçek vurgularındır. USG bu basit kistlerin tanısında %90'a yakın duyarlılık ve özgüllüğe sahip olmakla beraber MR ve BT teknolojisi kullanmak daha yüksek duyarlılık ve özgüllük sağlar (Wang ve ark., 2013).

MRG'in BT'ye üstünlüğü yoktur. Sadece karaciğer içi veya dışı venöz sistemi değerlendirmede daha iyi bilgi verir. Organları gözlemlene olanağı sunan BT, küçük kistleri saptayabilmesi, parazitik kist oluşumlarını parazitik olmayanlardan ayırt edebilmesinden dolayı USG'ye göre daha başarılı olmasına karşın BT'nin maliyetinin yüksek olması kullanımının düşük kalmasına neden olmaktadır (Canda ve ark., 1995).

Laboratuvar Yöntemleri

Direkt Tanı

Uygun şartlarda laboratuvara gönderilen hidatik kist sıvısındaki içindeki *E. granulosus* çengellerini tespit etmek için steril sıvıdan lam-lamel arası preparat hazırlanarak, protoskoleksler ve çengeller aranır. Daha sonra Karbol fuksin, Giemsa, Metilen mavisi, Ziehl-Neelsen Boyama gibi boyama yöntemleriyle çengeller boyanarak renkli hale getirilir ve incelenir (Rahman ve ark., 2008).

Alerjik Deri Testleri

Casoni Deri (intra dermal- ID) Testi

Test ilk olarak 1912’de Casoni tarafından uygulanmıştır. Bu deri testinde antijen olarak insan ya da hayvan kökenli steril kist sıvısı deri içine enjekte edilmektedir. İmmün yanıt, değişik zamanlarda olmak üzere iki kez değerlendirilmektedir. Tepkime ilk 15-20 dakikada gerçekleşirse sonuç pozitif 24 saat sonra gerçekleşirse negatif kabul edilir (Merdivenci ve Aydınoglu, 1982). Ancak test sonrasında kişi duyarlı hale gelebilir yani sonraki testler için yalancı pozitiflik gösterebilir (Şaşmaz ve Ark., 1995). Bu nedenle günümüzde KE tanısı için bu test kullanılmamaktadır. Bunlarla beraber Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından uygulanmaması yönünde tavsiye vermiştir (Romig, 2003).

Serolojik Yöntemler

KE’nin tanısında radyolojik yöntemler kullanılmasına rağmen kistin apse ve tümör gibi olgularda ayırıcı tanısının yapılabilmesi için serolojik tanı yöntemlerine ihtiyaç duyulmaktadır (Şaşmaz ve ark., 1995).

Serolojik yöntemler hastalığın tanısının yanında, toplumdaki yaygınlığını belirlemede, aseptomatik kist taşıyıcıların belirlenmesi, tedavi olan hastaların tedaviye verdikleri yanıtın ve koruyucu önlemlerin takibinde kullanılmaktadır (Lightowers ve Gottstein, 1995).

Komplement Birleşmesi (Weinberg reaksiyonu)

Testi ilk olarak 1906’da Ghedini kullanılmış olup, test bağışık serumdaki antikorların komplemanla karşılaştığında spesifik antijenlerle bağlanması esasına dayanmaktadır. KE kist sıvısındaki bazı bileşikler direkt olarak kompleman aktivasyonuna yol açtığından dolayı sıklıkla yanlış pozitiflik ortaya çıkmaktadır (Merdivenci, 1982).

Latex Aglutinasyon (LA) Testi

İlk olarak 1960’da kullanılmıştır. Bu testte ekinokok antijenleriyle kaplanmış lateks partiküllerini kullanılmaktadır. Hastanın serumuyla karşılaşan lateks partikülleri on dakikada gibi bir sürede çökelmetedir. Test pratik olmasından dolayı

seroepidemiyolojik çalışmalar için sıklıkla kullanılmıştır (Picardo ve Guisantes, 1981). Testin duyarlılığı %83, özgüllüğü %94'dür (Force ve ark., 1992).

İndirekt Hemaglütinasyon (IHA) testi

İlk olarak 1957'de Garabedian ve arkadaşları tarafından kullanılmıştır (Garabedian ve ark., 1957). Testte tannik asitle duyarlaştırılmış alyuvarların yüzey gerilimlerinin değişmesi sonucu antijenleri tutma özelliklerinden faydalanılmaktadır. Antijenle kaplı olan koyun eritrositleri hasta serumuyla karşılaştığında çökelmektedir (Altıntaş ve Yazar, 1999). Yapılan çalışmalarda testin duyarlılığının %80-94 arasında olduğunu göstermiştir (Özçelik ve Saygı, 1990; Altıntaş ve Özcel, 1991; Baldelli ve ark., 1992; Force ve ark., 1992; Kuru ve Baysal, 1999; Aslan ve ark., 2003) ancak %54 (Ortona ve ark., 2000). Testin özgüllüğü ise %92-100 arasında değişmektedir (Özçelik ve Saygı, 1990; Kuru ve Baysal, 1999; Gönügür ve ark., 2004; Osborn ve ark., 2006). IHA testi bazı araştırmalarda karaciğer kistlerinin %89'unda pozitif, akciğer kistlerinin ise %73'ünde pozitif sonuç bulmuştur (Gönügür ve ark., 2004). Karaciğer kistlerinde görölen seropozitivitenin daha düşük olmasının bir nedenin immün kompleksler olduğu düşünölmektedir. Karaciğer kistli hastalarda IHA %75'inde pozitif görölmüş ve %12 'sinde immün kompleks görölmüşken. Akciğer kistlerinin %42'sinde IHA pozitif görölmüş ve %50 'sinde immün komplekslere rastlanılmıştır (Pini ve ark., 1983). *Taenia saginata*, *Taenia solium*, *Fasciola hepatica*, *Toxoplasma gondii*, *Ascaris lumbricoides*, Plasmodium ve Ekinokok türleri ile ortak antijenler bulundurmaları nedeniyle yanlış pozitiflik göröldüğü bildirilmektedir (Balcı ve ark., 2001). Bundan dolayı KE tanısı için IHA'da 1/360 ve altındaki titreler anlam taşımaktadır. Çünkü düşük titreler yanlış pozitiflik riskini artırmaktadır (Sahip ve ark., 2001).

İndirekt İmmünofluoresan Test (IFAT)

İlk olarak 1964 yılında Azevedo ve Rombert kullanmıştır. Fluoressein izosiyanat veya fluoressein izotiyosiyanat gibi fluoresans verici maddelerle işaretlenmiş olan antikor, antijen ile bağlandığında fluoresan mikroskopla görülebilir hale gelir. Pozitif preparatlar sarı-yeşil fluoresans verir (Rickard, 1984). Testin duyarlılığı %90-98, özgüllüğü %95-98 aralığındadır (Wattal ve ark., 1986; Altıntaş ve ark., 1991). Testin duyarlılığı karaciğer kistlerinde %90 akciğer yerleşimli kistlerde ise duyarlılık %81 bulunmuştur (Wattal ve ark., 1986).

Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA)

Bu testte polistren plaklara emdirilmiş antijen molekülleri ve anti immüoglobulin eklenmiş renksiz enzimin bulunduğu ortama hastanın serumu konulur. Serumda antikor olması durumunda antijen-antikor-anti-immüoglobulin kompleksi oluşur ve enzim kromojen madde bağlı substratı ile birleşir. Test spektrofotometre ile değerlendirilir ve absorbans ölçümleri kriter alınır ve belli bir eşik değerin (cut-off) üstü pozitif olarak kabul edilir. Çıplak gözle de ELISA testinin sonucu değerlendirilebilir. Oluşan renk, optik dansite değerleri ile tetkik edilebilir. Optik dansite değerleri pratikte antikor konsantrasyonunun belirlenmesinde de kullanılabilir (Altıntaş ve Yazar, 1999). Türkiye’de yapılan çalışmalarda IgG ELISA testinin özgüllüğü %86-88 aralığında bulunmuştur (Baran ve ark., 1994; Yalçınöz ve ark., 1996). IgG ELISA oldukça özgün bir test olmasına rağmen duyarlılığı konusunda %72-76 gibi düşük oranları bildirenler olduğu gibi %94-100 gibi yüksek oranları bildirenler araştırmalarda mevcuttur (Şener ve ark., 2004; Akısu ve ark., 2005; Sunita ve ark., 2007).

İmmunodiffüzyon (ID) ve İmmüoelektroforez (IE) testleri

İlk olarak 1953’de Grabar ve Williams jel elektroforezi ve daha sonra immundifüzyon uygulamışlardır. Yöntem bugünkü halini Scheidegger tarafından geliştirilerek almıştır (Altıntaş ve Korkmaz, 1997; Koltaş, 2011). Testte jelin içerisine optimal konsantrasyonlarda antijen ve antikor molekülleri eklenir. Daha sonra antijen, antikorla karşılaştığında çöktürarak elti oluş presipitasyon bandı oluşturur. Testte hasta serumu ile karşılaşan kist sıvısı antijenlerinin hep aynı bölgede çok belirgin bir presipitasyon bandını oluşturur, bu band “Arc5” ve bunu yapan antijen de “Antijen 5” olarak

adlandırılmıştır. Testin önceleri testin KE'ye özgün olduğu düşünülmüştür. Ancak daha sonra yapılan çalışmalar Taenia enfeksiyonlarında da testin pozitif çıkabileceği göstermiştir. Test %97 üzerinde bir özgüllüğe sahiptir ve duyarlılığı ise %26-51 aralığındadır. Bazı araştırmacılar göre testin özgüllüğü “Arc5” görülmesine bağlıdır (Erkan, 2004).

Western Blot (WB) yöntemi

Testte ilk olarak sodyum dodesil sülfat poliakrilamid jel elektroforezi ile mikroorganizma protein ekstraktları molekül ağırlıklarına göre migrasyonel separasyona tabii tutularak fraksiyone edilmektedir. Bu işlem antijenik profillerinin tespitine ve fraksiyonların nitroselüloz asetat membrana kopyalanarak immobilize edilmeleri ve de bu fraksiyonlara karşı hasta serumunda oluşmuş antikorların tespitine de imkan sağlar. Hastalığın dönemine göre testte farklı protein fraksiyonlarına karşı antikor cevabı oluşmasından dolayı, hastalığın hangi dönemde olduğunu tespit etmeyi de mümkün kılmıştır. Testte multimerik proteinler gibi makromoleküller üre veya sodyum dodesil sülfat gibi ajanlarla polipeptid bileşenlerine ayrılabilir. Denatüre edici ajanlar uzaklaştırılmasıyla ayrıştırılan proteinler yeniden oluşabilmektedir (Wattal ve ark., 1986). Yapılan çalışmalarda hasta serumlarına iki ayrı serolojik testin uygulanmasının duyarlılığı arttırırken ve özgüllüğü düşürdüğü görülmüştür. WB yöntemi ELISA, IHA ve IFA ve yöntemleriyle birlikte kullanıldığında duyarlılığı %100'e kadar yükselttiği bildirilmiştir (Romig, 2003).

Dot-ELISA

ELISA testinin bir modifikasyonudur. Parazitten elde edilen antijenler yapılandırılmış nitroselüloz bir membrana hastanın kanı konulur. Serumda antikor bulunması durumunda bu antijenlere yapışır. İşlemin son basamağında enzimle işaretlenmiş anti-antikor ilave edilerek antijen-antikor reaksiyonu çıplak gözle görülebilir hale gelir. Testin sonuç vermesi otuz dakikada sürmektedir. Ancak maliyeti yüksektir ve enzim bazlı materyallerin sıcaklığa dayanırlılığının düşüktür (Sun, 1999).

Ko-aglütinasyon

Testte serumda ekinokok antijeninin olup olmamasına bakılır. Testte IgG'nin Fc kısmını, taşıdığı A proteini ile bağlayabilen *Staphylococcus aureus* Cowan 1 suşu kullanılır. İşlenmemiş kist sıvısı ile immünize edilen tavşanların serumları alınır. Böylece anti-ekinokok antikorları içeren hiperimmün bir serum elde edilir. *S. aureus* Cowan 1 suşu Mueller-Hinton agarda üretilir. Bu bakteriler formalin veya ısıyla öldürülür ve hiperimmün seruma maruz bırakılır. İşlem sonrasında elde edilen seruma hasta serumu ilave edildiğinde mikroskop altında bakterilerin kümelenmeleri görülür. Testin maliyeti düşük ve kullanılan malzemeler ısıya dayanıklıdır (Lightowers ve Gottstein, 1995) Testin duyarlılığı %95, özgüllüğü %84'dür (Ravinder ve ark., 1997).

2.1.7. Kist ekinokozda immün yanıt

E. granulosus 'un değişik hayat evrelerindeki antijenlerinde de farklılıklar gösterir. Parazitin metasestod larvasının antijenleri üzerinde günümüze kadar birçok çalışma yapılmış ve halen yapılmaktadır. Hastalığın tanısında protoskoleksler, kist membranları ve kist sıvısı antijen olarak kullanılmaktadır (Sun, 1999; Sayek., 2004).

Hidatik kiste karşı hücrel ve humoral immün yanıt verilebilmektedir. Parazitin immünolojik kontrolünde en önemli görevi T lenfositler üstlenir. T lenfositler, nötrofil ve makrofaj lökositleri metasestodlara yok etmek için programlar (Wangoo ve ark., 1987; Gönlügür ve ark., 2004). T lenfositleri bu görevlerine ilave olarak ekinokok metasestodlarına doğrudan toksik etki de göstermektedir (Wangoo ve ark., 1987). KE aynı zamanda konakçıda poliklonal B hücre aktivasyonuna neden olarak çeşitli sınıflarda (IgA, IgM, IgG ve IgE) antikorların oluşmasına neden olmaktadır (Rickard, 1984; Ali Khan ve ark., 1987). Enfeksiyondan oluştuktan bu antikor sınıflarından ilk hangisinin ortaya çıktığı bilinmemekle beraber (Sahip ve ark., 2001). Ancak IgG antikor yanıtı, IgA ve IgM yanıtlarına oranla daha fazla görülmektedir. Bunlarla birlikte akciğer kist hidatikli hastaların cerrahi rezeksiyon sonrası anti-ekinokok IgM düzeyleri dört ile altı ay içerisinde, karaciğer kist hidatikli hastalalarda ise on iki ay içerisinde normale döner. IgG antikorları ise uzun süre serumda yüksek düzeyde seyretmektedir (Rickard, 1984). IgG antikor yanıtı öncelikle IgG1 ve IgG4 'ü ilgilendirmektedir. Bunlarla birlikte IgG1 ve IgE antiparaziter immün yanıtta önemli görevleri olan antikorlardır (Evengard ve ark., 1988;

Shambesh ve ark., 1997). *E. granulosus*'un erişkin ve larva şekilleri arasında antijenler bakımından farklılıklar vardır. Parazitin larva şeklinin antijenleri üzerinde yoğun bir şekilde çalışılmıştır. Hidatik kist sıvısı, kütikülde ve protoskoleksler birçok antijen bulunmaktadır. Hidatik kist antijenlerinin konak kanında da bulunmaktadır. Bu antijenlerden antijen 5 iyi bağışıklık vericidir. İlgili antijen protoskolekslerin parankiminde, çimlenme zarında ve çıkartı sisteminde bulunur. Bir diğer antijen de B antijendir: bu da bir lipoprotein'dir. 100°C de 15 dakika ısıtılmaya dayanmaktadır. B antijeni parazitin dış kütikülünde, çimlenme kapsülünde protoskolekslerin dış örtüsünde bulunmaktadır. Isıya karşı dayanıklı iki antijen daha vardır ki bunlar *Fasciola hepatica*, *Taenia saginata* ve *Schistosoma mansoni* ile de ortak reaksiyonlara yol açmaktadır. Hidatik kistin sıvısında konağa özgül albumin ve globulin ayrıca bazı kistlerde immunoglobulinler bulunmaktadır. Bunlarla birlikte sıvının içindeki ABO antijeni, Forsman antijeni gibi konakla ortak olabilen antijen faktörleri de bulunmaktadır. Onkosferin sindirim sıvılarının, dokuların ve serumun öldürücü etkisinden kendini koruyabilmesi gerekir. Normal serumla protoskolekslerin erimesinde konağın komplemanının etkisiyle olmaktadır. Kompleman, sıvının bazı maddeleriyle aktif hale gelir ve kistin içinde çimlenme zarını etkiler. Kompleman kisten dışarı sızan sıvıyla oluşan anafilakside de rol oynar. Hidatik kistin etrafında oluşan fibröz tabaka konağın tepkisinin ürünüdür. Larvanın özellikle katı kısımları hidatidoz sırasında yeni bir enfeksiyona karşı koruyan bir bağışıklık geliştirmektedir (Unat ve ark., 1995; Gönügür ve ark., 2004).

Yapılan çalışmalarda araştırmacılar kist sıvı antijenlerinin aynı bölgede belirgin bir presipitasyon bandı oluşturduğunu gözlemlemişler. Bu banda "Arc5" ve bunu yapan antijene "Antijen 5" olarak adlandırılmıştır. Antijen 5, molekül ağırlıkları 20-24 kDa ve 37-38 kDa olan iki alt üniteden oluşur. Antijen 5, enfeksiyon oluştuktan sonra ilk tespit edilebilir seviyeye ulaşan antikorlardan biridir. KE'li olguların %74'ünde AE'li olanların ise %58 'inde immünoelektroforezde Arc5 bandı tespit edilmiştir. Nörosistiserkozis olgularında da Antijen 5'e yönelik antikorların oluştuğu gözlemlenmektedir. Bu durum Antijen 5'in ekinokok türleri dışında *T. solium* tarafından da sentezlenebileceğini göstermektedir. Antijen 5'e diğer parazit enfeksiyonu olanlar veya infekte olmamış insan serumunda antijen 5'i bağlayan antikorlar bulunsa dahi bunlar immünoelektroforezde

Arc5 bandını oluşturmazlar (Lightowers ve ark., 1989; Sbihi ve ark., 1996; Poretti ve ark., 1999; Gönlügür ve ark., 2004).

2.1.8. Tedavi

Kist doğal seyrine bırakıldığında; parazit birkaç yıl içerisinde ölmekte, sıvı kaybolmakta, kütikül buruşmakta ve yerine yeni bir doku yerleşmektedir veya kistin çeperine çeşitli mikroorganizmalar sarıp, ktiklle organizmanın yaptığı doku arasında üreyip beliren yangı ile parazitin beslenmesini zorlaştırarak ölümüne neden olmakta bu durumda kütikül büzülüp, içeriye mikroorganizmalar girmektedir. Bu enfeksiyon, periton ya da bronşlara aılabileceği gibi şifa ile de sonuçlanabilmektedir. Ancak büyük ve ince çeperli kistlerdeki gibi tramvayla yırtılması durumunda, kollaps ve ölüm görülebilmektedir (Unat ve ark.,1995).

KE tedavisinde en başarılı uygulama kistin rüptür edilmeden cerrahi olarak çıkarılmasıdır. İlaçlı tedavide mebendazol, fenbendazol ve flubendazol gibi benzimidazol bileşikleri kullanılmak ile beraber belli bir büyüklüğe ulaşmış hitadik kistlerin opere edilmesi gerekmektedir. İlgili ilaçlar operasyon sonrası gözden kaçabilecek ve sekonder veziküllerin yok edilmesinde etkili olabilmektedir (Unat ve ark.,1995; Altınbaş, 2002).

KE tedavisinde uygulanan yöntemler sırasıyla; cerrahi, girişimsel ve ilaçlı tedavidir (Pawlowski ve ark., 2001). En çok tercih edilen tedavi cerrahi olmakla beraber; cerrahi tek seçenek olarak uygulanmaktayken, günümüzde, PAIR ve benzimidazollerle ilaç tedavisi, cerrahi tedaviye destek olarak hatta cerrahinin yerine dahi tercih edilen tedaviler arasına girmiştir (Schantz, 2006).

2.1.9. Korunma ve kontrol

Bu parazitozdan korunma birkaç yönde yürütülmelidir:

- Erişkin parazitlerle savaş: köpeklerin muayenesinin yapılıp enfekte olanların tedavi edilmesi.
- Hayvan kesimlerini gerçek bir denetim altına almak: kistli organların imha edilip köpeklerin ulaşmasının engellenmesi.
- Yiyecek ve içeceklerin yumurtalarla bulaşmasını önlemek: insan ve diğer ara konakların parazitlerle enfekte olmasını önlenmesi.
- İyi planlanmış bir eğitimle halkın parazitoz konusunda bilgilendirilmesi (Miman ve Saygı, 2018).

2.1.10. *E. granulosus*'un antijenik yapısı

İmmünize tavşan serumlarında yapılan çalışmalar da *E. granulosus* için 23 ve *E. multilocularis* için ise 27 farklı antijenik komponent olduğu tespit edilmiştir (Gökçen, 2000). Bu tespitle birlikte dikkatler protoskolekslerde ve kist sıvısı bulunan iki majör lipoprotein üzerinde yoğunlaşmıştır. Parazitin protoskolekslerin parankiminde, boşaltım sistemlerinde ve çimlenme zarında Antijen 5 bulunur (Gökçen, 2000; Karaman ve ark., 2002). İmmünoelektroforez veya immünodifüzyon testlerinde çok belirgin bir presipitasyon bandı meydana gelir. Bu banda Arc5 adı verilmiştir. Arc5'den sorumlu antijene de Antijen 5 adı verilmiştir. (Chordi ve Kagan, 1965; Maddison ve ark., 1989). Antijen 5, molekül ağırlıkları 20-24 kDa ve 37-38 kDa olan iki alt üniteden oluştuğu gözlemlenmiştir (Sbihi ve ark., 1996; Poretti ve ark., 1999). Bu çalışmalarla birlikte immüno blotting ve (sdspage) gibi ileri teknikler ile yapılan çalışmalar da Antijen B'nin en küçük alt ünitesinin (8 kDa) olduğu ve bu ünitenin ekinokok türüne özgü olduğu görülmüştür (Lightowers ve ark., 1989; Saygı, 1996; Sbihi ve ark., 1996; Gönlügür ve ark., 2004). Antijen 5'e karşı çok çabuk antikor oluşmasına karşın her olguda Antijen 5'e karşı antikor oluşmaz (Gottstein, 1992). KE'li olguların %74'ünde, AE'li olanların ise %58'inde immünoelektroforezde Arc5 bandı tespit edilmiştir (Poretti ve ark., 1999). AE dışında Nörosistiserkozis olgularında da Antijen 5'e yönelik antikor gözlenir (Poretti ve ark., 1999) Bu durum Antijen 5 antijenini ekinokok türleri dışında *T. Solium* 'unda sentezlenebileceğini gösterir (Maddison ve ark., 1989). Ancak ekinokok enfeksiyonu

olmayan insanlarda Antijen 5 oluşsa dahi immünoelektroforezde Arc5 bandını oluşturmaz (Lightowers ve ark., 1989).

Ekinokok enfeksiyonunun primer kontrolü T lenfositler tarafından gerçekleştirilse de KE konakçıda poliklonal B hücre aktivasyonuna sebep olmaktadır. Antijen 5 ve antijen B major lipoprotein antijenler olmakla beraber diğer ekinokok antijenleri gibi zayıf bir antikor cevabına yol açmaktadırlar. Karaciğerdeki kistler akciğerdeki kistlere oranla daha immünoreaktiftir. KE hastalığının tanısında kullanılan serolojik testler, ortak antijenler nedeniyle diğer parazitik hastalıkların seyrinde de pozitif çıkabilmektedir (Gönlügür ve ark., 2004).

2.2. *Fasciola hepatica*

2.2.1. Sınıflandırma

Fasciola hepatica, Digenea alt sınıfının fasciolidae familyasında yer alır. Bir karaciğer trematodu türüdür. Bu tür insan ve hayvanlarda neden olduğu hastalığa Fasiyoliyaz adı verilir. Türkiye’de tıbbi önemi giderek artmakta birlikte, hayvancılık alanında oluşturduğu ciddi ekonomik kayıplar hastalığın asıl önemini oluşturur (Saygı, 1998; Vurusaner, 2003; Schweizer ve ark., 2005).

Fasciola türlerinin bilimsel sınıflandırması:

Regnum: Animalia

Subregnum: Metazoa

Divisio: Platyhelminthes

Classis: Trematoda Rudolphi, 1808.

Subclassis: Digenea Van Beneden, 1858

Ordo: Echinostomida (Echinostomatiformes)

Subordo: Echinostomato

Sub familia: Fascioloidae

Familia: Fasciolidae Railliet, 1895.

Genus: Fasciola Linnaeus, 1758.

1. Species: *Fasciola hepatica* Linnaeus, 1758.

2. Species: *Fasciola gigantica* Cobbold, 1885.
3. Species: *Fasciola jacksoni* Stazzi, 1900.
4. Species: *Fasciola halli* Sinitsin, 1933.
5. Species: *Fasciola nyanzae*
6. Species: *Fasciola indica* Varma, 1953.
7. Species: *Fasciola tragalaphi*
8. Species: *Fasciola californica* Sinitsin, 1933

(Skrjabin, 1948; Soulsby, 1965; Soulsby, 1986; Kassai ve ark., 1988; Chiejina, 1994; Toparlak ve Tüzer, 2002).

2.2.2. Morfoloji

Parazitin erişkinleri 1.8-5 cm (ortalama 2-3 cm) uzunluğunda ve 4-15 mm eninde ve yaprak görünümündedir. Genç formları ise birkaç mm uzunluğunda okun ucuna benzer bir şekle sahiptir. Olgun parazitin kenarları esmer, koyu boz ortası ise sarı, turuncu renktedir (Unat, 1995; Saygı, 1998; Vurusaner, 2003).

Parazitin gelişiminde yumurta, mirasidyum, sporokist, redi, serker ve enfektif formu olan metaserker olmak üzere 6 dönemi vardır. Tegüment dikenler vardır. Yumurtaları oval ve sarımsı renklidir ve tek kutuplarında kapak bulunmaktadır. Boyutları ise ortalama 130-150 x 63-90 µm'dir (Vurusaner, 2003; Şeker, 2005; Şahin ve ark., 2008).

F. hepatica'nın vücut şekli diğer Fascioliade ailesindeki diğer parazitler gibi yaprak şeklindedir. Önde ağız ve arkasında karında olmak üzere iki çekmenleri vardır. Parazit hermafroditdir ve vücutlarında boşluk yoktur. Canlının iç organları mezodermal hücrelerden oluşmuş parankim içinde bulunmaktadır. Vücutları dikenli yapıda olan tegüment ile örtülüdür. Tegüment canlıyı konak enzimlerinden korur, vücutta oluşan azotlu bileşiklerin dışarı atılmasında ve alınması gereken bazı aminoasitleri absorbe edilmesi görevlerini üstlenerek canlının yaşamında önemli rol oynar. Ayrıca yapısı, parazitin antijenik özelliğinde, aşı ve ilaç çalışmalarında önem arz etmektedir (Vurusaner, 2003).

Sindirim sistemi: ağız ile başlar ve bunu sırasıyla prefarinks, farinks, özefagus takip eder ve iki lob halindeki bağırsaklardan oluşur. Bağırsağın lobları çoğunlukla alt kollara ayrılmakla beraber kör olarak sonlanırlar. Bu yapılar sekum adını verilir ve anüsü

yoktur. Genellikle kan ve dokulardan beslenen parazitin anüsü olmadığı için sindirilmemiş gıdalar ağız yoluyla dışarı atılmaktadır (Soulsby, 1982).

Boşaltım sistemi: Parankimada simetrik olarak dağılmış çok sayıda kirpikli alev hücreleriyle başlamaktadır. Kirpiklerin hareketiyle alev hücresinde negatif basınç oluşur ve vücuttaki atık maddelerin boşaltım kanallarında ilerlemesi sağlanır (Güralp,1981; Soulsby, 1982).

Sinir sistemi: Üç sinir ipliği ve bunların özefagus civarında birleşmesinden oluşan iki sinir yumağından oluşmaktadır. Ağız çekmeni, farinks ve ağız çevresi gangliyondan ön tarafa doğru çıkan uzantıyla kontrol edilmektedir. Arkaya doğru ise kolaylıkla ayırt edilebilen, lateral dorsal ve ventral olmak üzere üç adet sinir kordonu bulunmaktadır. Bunlardan ventral kol diğerlerinden daha gelişmiştir. Bu üç kordon dış tarafa doğru ok sayıda sinir ipliği uzantıları yapar. Kordonlar yan bağlarla birbirine bağlanarak karın çekmenine, vücut kaslarına, öndeki gangliyon, çoğalma sistemi kanallarına ve çiftleşme organına ulaşmaktadır (Halton ve ark., 1999).

Üreme organları: Erkek üreme organları ovaryum ve testisler çok sayıda dallardan oluşmaktadır. Erkek üreme organları vücudun orta alanının önemli bir bölümünü kaplayan ve dallanma gösteren testisle başlamaktadır ve testislerden vasa efferensler çıkmaktadır. Daha sonra bu yapılar birleşerek vasa deferens oluşturur. Vasa deferens, sirrus (cirrus) kesesi adı verilen bir keseden içeri girer. Bu kesenin içinde vesicula seminalis, prostat bezleri ve ileri geri hareket edebilen sirrus yer alır, ilkel bir penis olan, sirrusun ucu genital deliğe açılır. Bu yapı, sirrus ve uterusun uç kısmının birleşerek dışarı açıldığı yerdir ve karın çekmeninin önünde bulunur (Tınar ve Korkmaz, 2003).

Dişi üreme organları, karın çekmeninin lateralinde yer alan ve yanlara doğru dallanma gösteren tek parça halinde olan bir ovaryumla başlar. Ovaryumdan ovidukt (yumurta kanalı) çıkar ve kanal distalde genişleyerek ootip (ootype) adını almaktadır. Ootipten sonra kıvrımlı boru şeklinde olan uterus gelir. Uterusun ucu genital deliğe açılır ve ayrıca oviduktan köken alan ve vücudun dorsoline açılan bir kanal vardır. Bu kanala, laurer veya vajinal kanala adı verilmektedir. Ootipin çevresinde mehlis bezleri bulunur. Mehlis bezleri, kanalları ootipe açılır. Parazitin iki tarafında simetrik olarak yer alan ve

çok sayıda folliküllerden oluşan vitellojen bezler bulunmakta ve bu bezlerin kanalları birleşerek tek bir kanal halinde otiye açılmaktadır (Güralp, 1981).

Larva dönemleri: Parazitte sırasıyla mirasidyum (miracidium), sporosist (sporocyst), redi (redia), serker (cercaria) ve metaserker (metacercaria) adı verilen dört larva dönemi görülür.

Mirasidyum: Yumurtadan çıkan ilk larva dönemidir, ön tarafta geniş üçgene benzer şekilde bir yapısı vardır. Üzeri kirpikli bir epitel ile örtülüdür. Suda yüzmesini bu yapı ile sağlar. Ön ucunda ara konağın dokularını delmesini sağlayan bir çıkıntı yer alır.

Sporokist: Mirasidyumun ara konakta gelişerek silli epiteli atarak sporokist oluşur. Bu larva döneminde bir ucunda sindirim boşluğu olan germinal hücreleri içeren ince çeperli bir kese şeklindedir. Bu kesenin çeperinde aktif olarak bölünebilen germinal hücreler bulunur. Germinal hücrelerin bölünmesiyle, kese içinde üreyici hücre kümeleri meydana gelir. Üreyici hücre kümeleri daha sonra redileri veya ikinci nesil sporokistleri meydana getirir. Bunlar sporokistler içerisinde çok sayıda oluşurlar ve sporokisti patlatarak ara konağın (sümüklünün) vücudunda serbest hale gelirler.

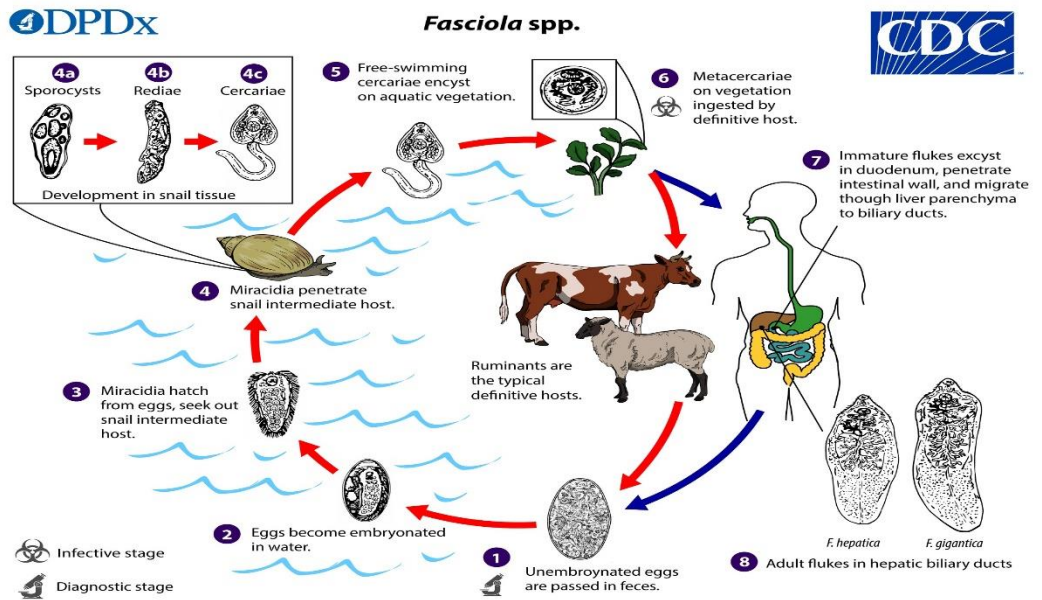
Redi: Sporokistlerin her birinden ortalama 5–8 adet redi gelişir. Bunların vücudun iç çeperinde aktif olarak bölünebilen hücreleri vardır. Bu hücrelerin gelişip bölünmesiyle kese içinde yer alan hücre kümeleri (yavru rediler) gelişir. Bu kümelerden serkarya oluşur. Serkaryalar boyun bandının arkasında bulunan doğum deliğinden rediyi terk ederler.

Serkarya: gövde ve kuyruk olmak üzere vücutları iki bölümden meydana oluşur. Serkaryalarda proteolitik enzimler salgılayan çeşitli bezler bulunmaktadır. Bu enzimler ara konağı ayrılımda ve daha sonraki ara konağa veya kesin konağa girmede rol alır. Serkaryalar ara konakta dört ile yedi haftada gelişirler.

Metaserkarya: Son konak için enfektif olan larva dönemidir. Serkaryaların kuyruklarını kaybettikten sonra kistlenmiş halidir. Serkarya yapısındadır ve proteolitik enzim salgılayan bezleri bulunmaktadır. Serbest olarak yüzebilen serkaryalar uygun bir bitkiye yapışır ve üzerinde kist duvarları oluşur. Serkarya olgunlaşıp metaserkarya dönemine geçerken sertleşir ve rengi koyulaşır. Laterallerde bulunan sitogenoz bezler belirgin hale gelir ve birkaç dakika ile iki saatlik sürede bitkiye yerleşerek enfektif hale gelir (Vurusaner, 2003; Şeker, 2005).

2.2.3. Yaşam döngüsü

Dışkıyla dış ortama bırakılan yumurtalardan 16-20 °C’de, 20-30 günde mirasidium gelişir. Yumurta kapağını açarak serbest hale gelen ve kendi hareketiyle sularda yüzen bu kirpikli larva ara konağını bulamazsa 10 gün içerisinde ölür. *F. hepatica*’nın ara konağı *Limnea turuncatula*’dır. Miracidium *L. turuncatula*’nın solunum boşluğuna girer, yuvarlaklaşarak sporokist adı verilen bir form halinde gelir. Sporokist içinde rediler oluşur ve daha sonra sporokist zarını delerek *L. turuncatula*’nın karaciğerine gelir. Orada yavru rediler ve onlar içinde de serkaryalar gelişir. Kuyruklu yapıda olan serkaryalar ara konağı terk ederek sularda serbest bir şekilde bir süre yüzdükten sonra su bitkilerine yapışarak kuyruğu kopar ve metaserkarya formuna dönüşür. Parazitin enfektif formu metaserkarya formudur. Hayvanlar otlarken insanlar ise metaserkarya bulunan bitkiler çiğ ve pişirmeden yedikleri takdirde enfekte olurlar. Sindirim sistemine gelen metaserkarya’nın dış kabuğu erir. Genç tremadot açığa çıkar ve barsağı delerek karın boşluğuna geçer. Burada 5-6 gün gelişimlerini sürdürdükten sonra karaciğer zarını dıştan delerek karaciğere girer. Daha sonra safra yoluna yerleşir ve 3 gibi bir sürede erişkin hale gelir (Şekil 2) (Altıntaş, 2002).



Şekil 2. *Fasciola hepatica* yaşam döngüsü (Anonim, 2019)

2.2.4. Epidemiyoloji

Esas kaynağı geviş getiren hayvanlar olan *F. hepatica* tanımladıktan 400 yıl sonra insanları da enfekte ettiği ve zoonotik bir hastalık olduğu anlaşılmıştır. *F. hepatica* 'aya küçükbaş hayvancılık yapılan ılıman iklime sahip bölgelerde sıklıkla olarak rastlanır. Ülkemizde'de 1934 tarihinden itibaren sporadik olgular şeklinde rapor edilmişse de son yıllarda hastalığın görülme sıklığı artmıştır. Parazitin ve primer yerleşim yerinin karaciğer olduğu rapor edilmiştir (Saygı, 2009; Şeker, 2009; Yazar ve ark., 2009).

İnsanlar dahil olmak üzere son konaklar fasiyoliyaza parazitin metaserkaryaların bulunduğu su bitkileri çiğ olarak tüketmekle veya kontamine suyu içerek yakalanırlar. Parazitin neden olduğu hastalık belirti göstermeden seyredebileceği gibi ağır karaciğer sirozu veya ölümle sonuçlabilen klinik bulgularla seyredebilir (Korkmaz ve Ok, 2007; Yazar ve ark., 2009). Parazit safra yollarına yerleşmekte olup, erişkinlerinin besin kaynağının kan olduğu ve vücutlarında B12 vitamini depoladıkları tespit edilmiştir. Ayrıca vücutları büyük olduğu için safra kanallarında tıkanmalara ve travmatik hasarlara neden olurlar. Akut ve kronik olmak üzere hastalık iki formda seyreder. *F. hepatica* enfeksiyonlarında ektopik yerleşim de görülmektedir (Saygı, 2009).

Yapılan bir çalışmada 51 ülkeden 7071 insan fasiyoliyaz olgusunun dağılımına bakılmış ve hastalığın coğrafiği dağılımıyla ilgili bilgiler edinilebilmiştir. Bu çalışmada Amerika'dan 3267 olgu, Avrupa'dan 2951 olgu, Afrika'dan 487 olgu, Asya'dan 354 olgu ve son olarak Avusturalya'dan ise 12 olgu 1998 yılı öncesi yirmi beş yılda rapor edilmiştir. Bu çalışma da fasiyoliyazın başta İspanya, Fransa ve Portekiz olmak üzere Avrupa'nın birçok ülkesinde görüldüğü rapor edilmiştir. Fransa'da 1950–1983 yılları arasında 3297 olguk kayıtlara geçmiştir. İspanya ve Portekiz hastalığın endemik olarak görüldüğü bölgeler arasında yer almaktadır. Orta Asya ülkelerinden Tacikistan'ın Semerkant bölgesinde 1968-1986 yılları arasında yapılan otopsilerde 81 kişinin karaciğerinde *F. hepatica* bulunmuştur. 1988 yılında İran'ın Gillan ve Mazandaran bölgesi başta olmak üzere 18 aylık sürede 10.000'e yakın olgu bildirilmiştir ve 6 milyonun üzerinde insanın risk altında olduğu bildirilmiştir (Farak, 1998).

2.2.5. Klinik

Fasiyoliyazda patogenezi kliniği ve buna bağı olarak gelişen klinik bulgular, metaserkerlerin enfektivite derecelerine, bir süreç dahilinde alınan metaserker sayısına, enfeksiyonun oluşumu için geçen süreye, konak türüne, konağın bağışıklığına, parazitlerin karaciğer parankimasında ya da safra kanallarında bulunmalarına ve karaciğerin büyüklüğüne göre değişiklik göstermektedir (Şeker, 2005).

F. hepatica larvalarının vücuda alındıktan sonra dokuya invaze olmasıyla beraber ateş, eozinofili ve ender durumlarda asit/plevral efüzyonun eşlik ettiği epigastrik ya da sağ üst kadranda ağrısıyla karakterize edilen akut/subakut klinik bulgular oluşmaktadır. Bu klinik bulgular parazitin erişkin formunun safra yollarına geçmesiyle geriler ve enfeksiyon asemptomatik seyredebilir (Soliman, 2008). Fasiyoliyazın erken dönemlerinde teşhis koymak için tipik klinik bulgular vardır ancak enfeksiyonun klinik tanısı zordur. Bunun nedeni hastalığın karın ağrısı, ateş, mide bulantısı, iştahsızlık, gibi sık rastlanan erken bulguları diğer hastalıkları taklit etmesidir ve sistematik semptomlar zamana göre oldukça farklılık gösterir. Bunlarla birlikte, bu bulguların şiddeti de alınan parazit miktarı, parazitin bulunduğu bölge ve konağın bağışık yanıtına göre farklılık gösterir. Fasiyoliyaz de gelişen hepatite bağı olarak yapılan laboratuvar incelemelerinde, karaciğer enzimleri ve bilirubin artışı haricinde hastalığa özgü biyokimyasal bir bulgu vermez. Dolayısıyla klinik ve laboratuvar bulgularında görülen bu özellikler nedeniyle erken tanı ve tedavi için enfeksiyondan şüphelenmek önem taşımaktadır.

Hastalığın klinik bulguları, parazitin yaşam siklusunun evreleriyle birlikte değişiklik göstermektedir. Akut veya subakut klinik dönem genç erişkin parazitlerin dokuya invazyonuyla ile başlar ve birkaç hafta sürer. Bu dönemde karın ağrısı, eozinofili ve ateş belirgin olmakla beraber iştahsızlık, halsizlik, bulantı, kusma, kilo kaybı, ishal, sarılık, kas ağrısı, eklem ve kemik ağrıları, şiddetli baş ağrısı ve tekrarlayan ürtiker atakları görülebilir. Parazitin safra yollarına geçmesiyle beraber bu belirtiler azalır ve kronik veya latent dönem başlar. Hastalık bu dönemde kolesistit ve kolanjit bulgularına neden olabileceği gibi asemptomatik olarak da seyredebilir. Melena veya larvaların bağırsak, akciğer, kalp deri ve beyin gibi çeşitli organlara göçleriyle apse ve nodüller görülebilir. Ayrıca safra yollarına kanamayla oluşan hematemez hastalığın komplikasyonlarıdır (Saba ve ark., 2004; Richards, 2008).

2.2.6. Tanı

Asemptomatik veya az semptom gösteren olguların olması nedeniyle semptomatik olgularda yanlış tanıyla hastalığın önemsenmediği düşünülebilir. Yapılan araştırmalar eozinofili, atipik karın ağrısı, nedeni bilinmeyen ateş, fasiyoliz aile öyküsü olanlar, iyi yıkanmamış ve pişmemiş yeşilliklerin yeme öyküsü olanlar, biliyer kolik veya kolanjit olgularında fasiyoliz düşünülmesi gerektiğini göstermiştir (Korkmaz, 1999).

Parazitin Doğrudan Tanısı

Dışkıda yumurtanın görülmesiyle kesin tanı konur. Ancak hastalığın akut döneminde ve ektopik yerleşimli olgularda parazitin yumurtasının görülüyor olması ve kronik dönemde parazitin düzenli olarak yumurtlamanın olmamasından dolayı yöntemin duyarlılığı düşüktür. Tekrar alınan örneklerde de yumurtanın saptanamayabileceği ve ayrıca hastanın karaciğer yemesi durumunda yalancı parazitlik olabileceği rapor edilmiştir.

Dışkıda her zaman yumurta tespit edilememektedir. Bu durumlarda hastaların duodenal tubaj sıvısı ve enterotest ile de *F. hepatica* yumurtalarını görerek, tanının mümkün olduğu görülmüştür (Naqira ve ark., 1971; Unat ve ark., 1991).

Serolojik Tanı

Fasiyoliz serolojik testlerde *E. granulosus*, *P. westermani*, *A. lumbricoides*, *S. mansoni* gibi diğer parazitlerle çapraz reaksiyon verebilmektedir. Ancak tüm klinik formlarda serolojik testlerle tanıya gidilebileceği ve tedavi takibinde kullanılabileceği belirtilmiştir (Aijona, 1995; Apt ve ark., 1995). Henüz yumurta görülmeye başlanmayan akut dönemde erken tanıda, düşük ya da sporadik yumurta üretimi olduğu kronik dönemi doğrulamada, yalancı pozitifliğin ayırımında ve ektopik fasiyolizde serolojik testler önem taşımaktadır (Hainasuta ve ark, 1993; Hillyer ve ark., 1993)

İndirekt İmmüno Floresan Test (IFAT)

Test ilk olarak 1964 yılında Azevedo ve Rombert tarafından uygulanmıştır. Fluoressein izosiyanat veya fluoressein izotiyosiyanat gibi fluoresans verici maddelerle işaretlenmiş antikor, antijen ile bağlandığında fluoresan mikroskobu görülebilmektedir. Pozitif preparatlar sarı-yeşil fluoresans vermektedir (Rickard, 1984). Yapılan çeşitli

çalışmalarda bu testin yönteminin duyarlılığını %100, özgüllüğünü %64,4 olarak bildirmilerdir (Christmann ve ark., 2002; Tınar ve Korkmaz., 2003).

İndirekt Hemaglütinasyon Testi (İHA)

Testte tannik asitle duyarlaştırılan eritrositlerin yüzey gerilimlerinin değişmesiyle oluşan antijen tutma özelliklerinden yararlanılmaktadır. Antijenle kaplı koyun eritrositleri hasta serumuyla karşılaştığında çökmektedir. 20 fasyoliyozlu hastanın bulgularından derlenen bir çalışmada, olguların 18'inin tanısında İHA yönteminden yararlanıldığı ve 17 olguda 1/1601/5120 arası ve bir olguda da 1/81920 sulandırım değerlerinde pozitiflik saptandığını bildirilmiştir (Arjona ve ark., 1995).

ELISA Yöntemi

Bu yöntemde, örneklerde antijen veya antikor aramak amacıyla solid fazda (plaklara) antijen ve antikorun karışlatığında oluşan antijen –antikor kompleksinin üzerine enzim işaretli anti-globulin ve enzime spesifik substrat ilave edildiğinde renk değişimi meydana getirmesi ve bu değişimin gözle veya bir spektrofotometre ile değerlendirilmesi esasına dayanmaktadır. Bir alışmada *F. hepatica* erişkin antijenlerinin ELISA yönteminde kullanımıyla antikorların birinci aydan tespit edilebildiği, yedi ay kadar yüksek seyrettiği, tedavi sonrasında bir bir buçuk ay sonra düştüğü, erişkin ve ES antijenleriyle hazırlanan ELISA yöntemlerinde sığırlarda 2. haftadan, koyunlarda ise 4. haftadan sonra antikorların tespit edilebilir dzeyeye ulaştığı ve iki antijen arasında anlamlı bir fark görülmediği, diğer çalışmalarında ise ES-ELISA yöntemiyle tavşanlarda 3. haftadan itibaren antikorların tespit edilebildiği ve bu antikorların bir yıl boyunca saptanabilir düzeyde seyrettiklerini belirtmişlerdir (Hillyer ve ark., 1992).

Western Blot Yöntemi (Immunoblotting)

Western Blot (WB) yöntemi çeşitli infeksiyon hastalıklarının serolojik tanısında doğrulama testi olarak uzun süredir kullanılmaktadır. Yirmi fasyoliyozlu olguda 58 ve 25–29 kDa'luk bandların tüm hastalarda grldğ. Ayrıca 32 kDa'luk bandın hastalığın erken döneminde daha yüksek oranlarda tanındığını rapor edilmiştir (Alkan ve ark., 1994; Espino ve ark., 1994).

Radyolojik Tanı

Dışkıdan veya safra kesesinden alınan örnekte *F. hepatica* yumurtalarının görülmesi ile kesin tanıyı koyulur, ancak hastalığın akut döneminde dışkı örnekleri genellikle negatiftir. Bu dönemde tanı serolojik ve radyolojik ve radyojik yöntemlerle mümkün olmaktadır. Hastalığın en önemli laboratuvar bulgusu eozinofilidir (Price ve ark., 1993).

Ülkemizde 1991 tarihine kadar 25 vaka bildirilmiş oluo, 1995-2000 tarihleri arasında Akdeniz Üniversitesinde *F. hepatica* tanısı ile 52 olgu bildirilmiştir. Bu hastaların 40'ında safra kesesi örneklemeyle kesin tanı almış oluo, bunların 31'inde üst abdomen BT ile fasiyoliaz ile uyumlu olduğu görülmüştür (Çubuk ve ark., 2001). Van ilinde fasiyoliaz prevalansını saptamak için yapılan bir çalışmada 500 aseptomatik vakanın dışkı örnekleri incelenmiş ve 9 (%1,8) örnekte *F. hepatica* yumurtası görülmüştür (Yılmaz ve Gödekmerdan, 2004).

2.2.7. Fasiyoliazda immün yanıt

Bağışıklık sistemi doğal ve edinsel olmak üzere ikiye ayrılır. Organizma doğal bağışıklık sistemi içinde deri, mukoza, mide asidi, vücut ısısı ve vücudun bazı biyokimyasal ve fizyolojik özellikleri yer alır. Bu özellikler parazitin organizmaya girişini engellemeye çalışır. Ancak bu özellikler mikroorganizmaların vücuda girmesine her zaman engel olamazlar ve mikroorganizmaların bu engelleri aştığında edinsel bağışıklık yanıt gelişmeye başlar. Parazite karşı doğal yanıtta bağırsak epiteli, periton ve mide pH'ı gibi faktörler rol oynamaktadır. Fakat parazite karşı edinsel cevap daha fazla önem taşımaktadır. Edinsel immünite, antikorların sentez ve salınımın düzenleyen hümmoral immünite, sitokinler salgılayarak immün yanıtı düzenleyen hümmoral immünite olmak üzere ikiye ayrılır (Bogitsh ve Ark., 2005).

Fasiyoliaz için yapılan çalışmalarda, konağın bağışık yanıtının türe özgü farklılıklar gösterdiğini, fakat genel olarak helmintlerde tip 2 bağışık yanıtının geliştiğini görülmektedir. Th2 yanıtın gelişmesi sonucu olarak IL-4, IL-5, IL-6, IL-10 ve IL-13 gibi sitokinlerin üretimiyle de B lenfositlerinden komplemanı bağlamayan IgG4, IgA, IgE antikorlarının salınımı sağlanmaktadır. Helmint enfeksiyonlarında ve alerjik hastalıklarda IgG4, immunomodülatör olarak rol oynar ve IgG1 kanalıyla komplemanı aktive ederken, IgE'yi bloke etmektedir. İnsanlarda görülen *F.hepatica* enfeksiyonlarında IgG4'ün

baskın olarak rol oynadığı tespit edilmiştir. Dışkıında *Fasciola* yumurtaları bulunan hastaların %100'ünde IgG4, %97'sinde IgG1 saptanırken, yalnızca %53'ünde IgG2 ve IgG3 antikoru bulunmuştur. Helmint enfeksiyonlarda gelişen Th2 aracılı immün yanıt neticesinde parazite özgü spesifik ve non spesifik olarak iki çeşit IgE üretimi meydana gelmektedir. Helmintlerin uyarımı sonucu konakta ihtiyacından fazla üretilen non-spesifik IgE'lerin parazite spesifik IgE'lerle yarışmaya girerek, konağın mast hücreleri, eozinofil, makrofajları ve B hücrelerindeki spesifik IgE reseptörlerini bloke ettiği ve böylece bu hücrelerin uyarılmalarını engellediği düşünülmektedir. İnsanlarda fasiyoliyaz enfeksiyonlarına karşı gelişen bağışık yanıtın düzenlenmesinde etkili olan mekanizmanın tespit edilmesi amacıyla TNF- α ; yanısıra Th2 yanıtının göstergesi olarak IL-10; Th1 yanıtının göstergesi olarak ise IFN- γ , düzeyleri incelenmiştir (Osman ve ark., 1999; Demirci ve Korkmaz, 2007; Demirci ve ark., 2009).

2.2.8. Tedavi

Fasiyoliyaz olgularının bazıları kendiliğinden iyileşmek ile beraber semptomatik olguların dışında, komplikasy, onlardan korunmak amacıyla asemptomatik olguların tedavi edilmesi gerektiği belirtilmektedir (Çırak, 2003).

Günümüzde insan fasiyoliyazında tercih edilen ilaç triclabendazol'dür. Triclabendazol bir benzimidazol derivesi olup, parazitin hem genç hem de erişkin formlarına karşı etkilidir. 10-12 mg/kg şeklinde tek doz uygulanmaktadır. Dozun iki gün uygulanmasının tedavi etkinliğini artırdığı bildirilmekle beraber yemeklerden sonra alınması da ilacın etkinliğini artırmaktadır. Triclabendazol genellikle iyi tolere edilen bir ilaçtır. Tek kontrendikasyonu triklabendazole veya diğer benzimidazollere karşı hipersensitivite gelişen durumlardır. Triclabendazol'ün en sık görülen yan etkisi bilier kolik ve abdominal ağrıdır. Diğer yan etkileri; epigastrik ağrı, terleme ve daha az sıklıkta bulantı, ateş, kusma, ürtiker, kaşıntıdır (Hillyer ve Galanes, 1988; Apt ve ark., 1995; Moreno ve ark., 1997; Millán ve ark., 2000; Camilla ve ark., 2001; Shii ve ark., 2002; Coles, 2006).

Hastalığın tedavisinin değerlendirilmesinde, klinik semptomların birkaç hafta veya birkaç ay görülmemesi, radyolojik bulguların normale dönmeye başlaması ve ELISA titrelerinin altıncı aydan itibaren azalma eğilimi göstermesi kullanılmaktadır. Eğer

tedavinin altıncı ayında bu düzelmeler yoksa tedavi yenilenmelidir (Apt ve ark., 1995; Camilla ve ark., 2001).

2.2.9. Korunma ve kontrol

Kullanılabileceği temel araçlar; antihelmintik tedavi, sanitasyon koşullarının uygun hale getirilmesi ve sağlık eğitimidir. Özellikle enfekte hayvanların bulunup tedavi edilmeleri ve dolayısıyla çevreye yumurta atımlarının sonlandırılarak salyangozları enfekte etmelerinin önlenmesi oldukça önemlidir. Sanitasyon ile de insan dışkısı ile atılan yumurtalarla salyangozların enfeksiyonu engellenebilir. Hastalık hakkında halkın bilgilendirilerek özellikle endemik bölgelerde su teresi metaserkarya taşıyabilecek diğer su bitkilerinin çiğ olarak tüketilmesinin engellenmesi ve bu su bitkilerinin bulunduğu bölgelerin insan veya hayvan dışkısı ile kirlenmesinin önlenmesi son derece önemlidir. Kanalizasyonun insan ve hayvanlar tarafından yenilebilen su bitkilerinin olduğu yerlere deşarjının önlenmesi ve insan dışkısının gübre olarak kullanılmaması korunmada büyük önem taşımaktadır. Ara konak salyangoz popülasyonunun azaltılmasına yönelik korunma yöntemleri uygulanabilir ancak yöntem pahalı ve oldukça zor bir yöntemdir (Miman ve Saygı, 2018).

2.2.10. *Fasciola hepatica*'nın antijenik yapısı

Parazitin tanı ve immünizasyon için önemi olan antijenleri yağ asidi bağlayan proteinler (YABP), glutatyon S-transferazlar (GST), hemoglobin (Hb), paramyosin ve proteazlar olarak sıralanabilir.

Yağ asidi bağlayan proteinler özellikle parazitlerin parankim hücreleri ve reproduktif dokularında bulunurlar ve parazitin konak sıvılarından yağ asitlerin alınması ve taşınmasında görev alırlar. Yağ asitleri oleat, palmitat, safra asitleri gibi maddeleri ihtiva eder. YABP'ler ilk saflaştırılan ve fasiyoliyaza karşı aşı olarak ilk denenen antijenlerdir. Deneysel immünizasyon çalışmalarında YABP'ler ile farelerde %69–78, buzağılarda ise %55 koruyuculuk bulunmuştur (Spithill ve ark., 1997; Espino ve ark., 2001).

S-Transferazlar bol miktarda salgılanan ve konak immün yanıtını güçlü bir şekilde uyaran güçlü antijenik enzimlerdir. GST'ler organizmada çeşitli kimyasal maddelerin salgılanmasında ve bazı zararlı hücre metabolitlerin detoksifikasyonunda görevli

izoenzimlerden oluşmaktadır. İmmünohistokimyasal çalışmalara göre GST'ler erişkin parazitlerin barsak, parankim, tegüment ve kas hücrelerinde yaygın olarak bulunmaktadır. GST'lere karşı oluşan immün yanıtta antikorlar doğrudan GST'leri nötralize eder veya substrat bağlanan kısmını engelleyerek aktivitesini azaltır. Buna bağlı olarak nitrik oksit (NO) ve reaktif oksijenler detoksifiye edilemediği için parazitler dokularda hasar oluşur. Yapılan çalışmalarda sığırlarda GST'lerin protein aşısı olarak kullanılmasıyla %19-69 koruma sağlanmıştır (Dalton ve ark., 1996; Spithill ve ark., 1997).

Hemoglobin (Hb), oksijen taşıma ve depolama özelliği ile safra kanalları gibi düşük oksijen basıncına sahip yerlerde yaşayan parazit için hayati öneme sahiptir. Yapılan deneysel immünizasyon çalışmalarında, *F. hepatica* hemoglobini (FHb) ile parazit yükünde %43,8 azalma sağlanmıştır. FHb sığırlarda cathepsin L1 ile kombine edildiğinde %42,5-52 ve cathepsin L2 proteini ile kombine edildiğinde parazit sayısındaki azalma %72'ye ulaşmıştır. İmmünizasyon çalışmalarında en etkili sonuçlar yumurta canlılığı üzerinde alınmıştır. *F. hepatica*'da yumurta üretimi oksidatif metabolizma ile sağlanmakta olup, aşılama amacıyla kullanılan bütün antijenlerde yumurtaların canlılık oranında azalma saptanmıştır. Ancak en fazla düşüşün cathepsin L2/Hb kullanımında olduğu görülmüş ve döl veriminde %98'den fazla azalma bulunmuştur (Dalton ve ark., 1996; Spithill ve ark., 1997).

Paramyosin, *F. hepatica*'nın subtegümental bir proteindir ve immünizasyon çalışmalarında parazit yükünde koyunlarda %45, sığırlarda %47 oranında azalma sağladığı bildirilmiştir (Dalton ve ark., 1996).

Proteazlar, proteinlerin hidrolizini katalizleyen bir grup enzimdir. Fizyolojik ve patolojik koşullarda hücresel düzeyden organ düzeyine kadar etkili olabilen farklı fonksiyonlara sahiptirler. Proteazların görevleri arasında; zimojenik enzimlerin aktivasyonu, kanın pıhtılaşması, fibrin pıhtısının eritilmesi, sekretuar proteinlerin işlenmesi ve membrandan transportu yer almaktadır (Rao ve ark., 1998; Dalton ve ark., 2003).

F. hepatica ve onun E/S ürünleri üzerinde yapılan çalışmalar 27-29 kDa ağırlığında cathepsin L proteinazların varlığını göstermiştir. Işık ve elektron mikroskopik seviyede yapılan immüno-lokalizasyon çalışmaları ile, bu proteazın *F. hepatica* barsak epitel hücrelerindeki veziküllerde bulunduğu gösterilmiştir. Cathepsin L parazitin E/S

proteinlerinin %60-80 bir kısmını oluşturmaktadır (Smith ve ark., 1993; Dowd ve ark., 1994; Wijffels ve ark., 1994).

F. hepatica 'ın majör bir proteazı olan olan cathepsin L1, parazitin migrasyonunda, dokulara penetrasyonun kolaylaştırılmasında, beslenmesinde, safra yollarında ülserasyon oluşumunda ve immün yanıtta kaçışında rol oynamaktadır. Cathepsin L1 ve Cathepsin L2 proteinazların her ikisi de hücre dışı matris proteinleri, kollagen, laminin, fibronektin, tip IV kollagen gibi birçok proteini parçalamaktadır (Berasain ve ark., 1997; Halton, 1997; Piacenza ve ark., 1997; Rao ve ark., 1998).

Cathepsin L1 protein, eozinofillerin yeni eksiste olan parazite tutunmasını önlemektedir (Carmona ve ark., 1993). Bunlarla beraber immünooglobulinleri parçalayıp parazite tutunmasını engelleyerek parazitin immün sistemden kaçmasına yardımcı olmaktadır. Parazitin her gelişme döneminde salgılanan E/S ürünlerindeki cathepsin L1 enzimi tüm IgG alt gruplarını spesifik olarak menteşe bölgesinden parçalayarak Fab ve Fc kısımlarına ayırmaktadır (Smith ve ark., 1993; Berasain ve ark., 2000).

2.3. İmmünite

Patojenlere karşı korunma deri, mukozal membranlar, mukus örtüsü, silyali epitelyal hücrelerin dahil olduğu anatomik, fizyolojik bariyerler ve çeşitli immün sistem bileşenlerinin birlikteliğinde sağlanmaktadır. İmmün sistem, doğal bağışıklık ve edinsel (adaptif) bağışıklık olmak üzere iki temel immün cevap mekanizmasından oluşmaktadır (Ochs ve ark., 2014; Abbas ve ark., 2015; Kliegman ve ark., 2016).

Doğal bağışıklık, patojen mikroorganizmalar konağa girdiklerinde konağın direnci ile karşılaşılır. Doğal direnç, mikroorganizmalarla henüz karşılaşmamış olmasına rağmen organizmada kendiliğinden oluşmuş, yapısal ve genetik, anatomik, fizyolojik, biyokimyasal, RES (retiküloendotelial sistem) özelliklere bağlı olan dirençtir. Bu direnç, belli bir mikroorganizmaya veya tüm mikroorganizmalara karşı olabilir (Tunalı, 2015).

Edinsel (adaptif) bağışıklık da ise T lenfosit, B lenfosit ve NK hücreler ile yüksek özgülükte bir cevap oluşturmaktadır. Edinsel bağışıklığın en önemli özelliği bir hafıza oluşturabilmesidir. Bu mikroorganizma ile daha önceki karşılaşmasını hatırlaması sonucunda: daha hızlı ve güçlü biçimde yanıt vermesini sağlar. T lenfositler yüzeylerinde bulunan özgül reseptörler sayesinde, antijen sunan hücreler tarafından MHC (Major

histocompatibility complex) molekülleri ile birlikte sunulan protein, polisakkarit, lipid veya nükleik asit yapıda çok çeşitli antijeni tanıma özelliğine sahip hücrelerdir. B hücreler antijen ile uyarıldıklarında antikor olarak adlandırılan proteinleri salgılayan plazma hücrelerine farklılaşırlar (Ochs ve ark., 2014; Abbas ve ark., 2015; Kliegman ve ark., 2016).

B lenfositlerinin, yüzeylerinde antikorlar bulunur. Antikorlar reseptör olarak görev yaparlar antijenleri tanırlar. Antijenler, bu antikora bağlanmak suretişse hümmoral immüneyi aktifleştirirler (Abbas ve Lichtman, 2007).

T lenfositleri hüccesel immüneye görevlidirler. T lenfositlerinin bir kısmı, CD4 yüzey proteini taşıır, bunlara, yardımcı T hücreleri (T helper hücreleri = Th hücreleri) adı verilir. Çünkü Th hücreleri, mikropların yıkımı için fagositlere ve antikor yapımı için B lenfositlerine ve yardım etmektedirler (Abbas ve Lichtman, 2000; 2007).

Th hücreleri Th0, Th1, Th2 olmak üzere üç alt gruba dönüşebilirler. Bu dönüşüm antijenik uyarının türüne ve özellikleriyle geçirdikleri proliferasyon ve farklılaşmaya göre değişiklik gösterir. Th0 alt grubu, Th1 ve Th2 alt gruplarının ana hücreleri olmakla beraber bu iki alt grubun hücrelerin sentezlediği sitokinleri sentezleyebilirler. Th1 ve Th2 alt gruplarının sitokin sentez ve fonksiyonları daha sınırlıdır (Abbas ve Lichtman, 2000).

IL2 ve IFN- γ intrasellüler mikroorganizmalara karşı gerçekleşen hüccesel immüneye ve gecikmiş aşırı duyarlılık reaksiyonlarında rol alırlar. Bu ve benzeri sitokinler Th1 hücreleri tarafından sentezlenmektedir. Ayrıca Th1 hücreleri, antijenlerin fagositozundaki opsonizasyon, kompleman aktivasyonu ve bazı antikor izotiplerinin uyarılmasında da etkilerler. Bu nedenlerden dolayı Th1 hücreleri, fagositoz aracılı immüneyi uyararak hüccesel immüneyin en önemli yapıtaşını oluştururlar (Abbas ve Lichtman, 2007).

Th2 hücreleri, IL-4, IL-5, IL-10 ve IL-13 gibi sitokinleri sentezler. IL-4, IgE antikorlarının oluşmasını uyarırken, IL-5 ve IL-4 eozinofilleri aktive eder. IL-10 ve IL-13 ise hüccesel immüneyi baskılar. Bu nedenlerden dolayı Th2 hücreleri helmintlere karşı etkili olan eozinofil aracılığıyla, fagositozdan bağımsız bir şekilde immüneyi uyarırlar (Abbas ve Lichtman, 2000; 2007).

Th1 ve Th2 hüccelerinin birbirleri üzerinde inhibitör etkileri etkileri vardır. Bu etkiyi salgıladıkları sitokinlerin birbirini inhibe etmesiyle sağlarlar. Th2 hücreleri

tarafından sentezlenen IL-4, IL-10 ve IL-13 gibi sitokinler Th1 hücrelerinin sitokin sentezlemelerini ve proliferasyonlarını inhibe eder. IFN- γ Th1 hücrelerin tarafından salgılanır ve Th2 hücrelerinin aktivasyonunu engelleyebilir (Abbas ve Lichtman, 2000; 2007).

T lenfositler edinsel immünyete uyarılara cevap verirken, aktive/makrofaj monosit, doğal ve öldürücü hücrelerden salgılanan sitokinler doğal immünyete görev alırlar. Üretildikleri hücre ve fonksiyonlarına göre sitokinlerin lenfokin, monokin, interlökin ve kemokin adını alırlar. T lenfositlerinden salgılanan sitokinler lenfokin, lökositler arası etkileşim yapanlara interlökin, kemotaksis yapanlara kemokin, son olarak aktive monosit, makrofaj veya doğal öldürücü hücrelerden salgılanan sitokinler monokin olarak adlandırılır. Sitokinlerin, salgılandıkları hücrelerin çeşitli fonksiyonlarında görev almakla beraber, farklı inflamatuvar ve immün hücre gruplarının birbirleriyle iletişimde de görev alırlar (Abbas ve Lichtman, 2000; 2007).

2.3.1. İmmün yanıt ve inflamasyonda sitokinlerin rolü

Sitokinler, immün ve inflamatuvar olaylarda görev alan hücrelerin etkinliklerinin artışı veya azalışını sağlayan, uyarılan T, B lenfositler, monositler, makrofajlar ve diğer bazı hücrelerce salınan hormon benzeri etkili olan moleküllerdir. Sitokinler hem kendi hücre grubuna (otokrin) hem de çevredeki diğer hücrelere (parakrin) etkili olan 20-30 KD moleküler ağırlıklı, peptid veya glikoprotein yapıda çözünür özellikte mediatör (aracı) maddelerdir. Çeşitli hücrelerin yüzey reseptör moleküllerine bağlanma özellikler, vardır. Sitokinler farklı hücrelerden salınmakla birlikte; immün sistem hücreleri vücutta farklı sistemlere de etki edebilir (Tunalı, 2015).

Genellikle kan ve sorumda bulunmazlar ancak lenfoid olmayan hücrelerden salınan sitokinler kanda bulunabilirler. Sitokinler belli bir fonksiyonun aktivasyonu ve baskılanması şeklinde etki gösterebilirler. Kırkın üzerinde sitokin türü bilinmektedir. Lenfositlerden salınan sitokinlere lenfokin, monosit ve makrofajlardan salınanlara monokrin, kemotaksis oluşturan sitokinlere de kemokrin adı verilir (Tunalı, 2015).

Sitokinlerin genel fonksiyonları;

- 1- İmmün cevap ve yangıda hücreler arası iletişim sağlarlar.
- 2- Kemik iliğinde hematopoiesizi düzenlenler.
- 3- Lenfoid hücrelerin proliferasyon ve differensiasyonunu düzenlerler
- 4- İmmün cevabı arttır veya baskırlarlar.
- 5- Bazı hipofiz hormonların ve diğer biyolojik maddelerin sentez ve salınmasını sağlarlar.
- 6- Antiviral etki gösterirler.
- 7- Baş ağrısı, bitkinlik, ateş gibi genel enfeksiyon semptomlarını, yüksek konsantrasyonda
- 8- Şok, toksik öldürücü etki oluşturabilirler (Tunalı, 2015).

Sitokinlerin sınıflandırılması;

- 1- Elgert'in aile gruplarına göre sitokinler;
İnterlökinler: IL-1 α , IL-1 β , IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-14, IL-15.
Kemokinler: IL-18, Monosit Kemotaktik Protein-1 (MCP-1).
İnterferonlar: IFN- α , IFN- β , IFN- γ
Sitotoksik/immün düzenleyici/büyüme faktörleri: TNF- α , TNF- β , TGF- β .
Koloni uyarıcı faktörler (Hematopoietik büyüme faktörleri): G-CSF, GM-CSF, M-CSF, IL-3, IL-7.
- 2- Fonksiyonlarına göre sitokinler;
Doğal immüniteye aracılık edenler: Tip I interferonlar, TNF, IL-1, IL-6, kemokinler.
Lenfosit aktivasyonu, farklılaşım ve çoğalmayı düzenleyenler: IL-2, IL-4, TGF- β .
İnflamatuvar yanıtı düzenleyenler: IFN- γ , lenfotoksin, IL-5, IL-10, IL-12
Hematopoezi uyarıcılar: C-Kit ligand (stem cell factor), IL-3, IL-7, G-CSF, GM-CSF, M-CSF, IL-7, IL-9, IL-11 (Tokgöz, 1997).

Sitokinlerin Genel Özellikleri

1. **İnterlökin-1 (IL-1):** Özellikle monosit ve makrofajlar tarafından üretilmekle beraber tüm çekirdekli hücrelerden salgılanabilir. T hücrelerini farklılaşması ve IL-2 üretme yönünden etkinleştirmede görev alır. Ayrıca çeşitli hücrelerin farklılaşmasında ve özgül ürünler sentezlemesinde görev alır. Endojen pirojendir,

santral sinir sistemi üzerinde IL-1'in etkisiyle ateşi yükseltir. İnflamatuvar cevapları indüklemeye, lökositlerin endotel hücrelerinde adezyonunun sağlanmasında, vasküler geçirgenliği arttırarak PMNL ve makrofajların bölgeye göçünü sağlar (Kılıçturgay, 1991; Roitt ve ark., 2001).

2. **İnterlökin-2 (IL-2):** TH, TS ve TC, NK hücrelerini ve timositler tarafından salgılanır. Hücrelerin kendisine ve makroja ulaşan bir glikoproteindir. Makrofajların sunduğu antijen karşısında TH otokrin etki göstererek diğer lenfokinleri de salar. TC ve NK hücre etkisini arttırır ve B lenfositleri farklılaştırır (Tunalı, 2015).
3. **İnterlökin-3 (IL-3):** Hematopoetik büyüme faktörü olarak fonksiyon gören IL-3, CD4+ T lenfositlerce salınır. Kemik iliğinde, erken progenitor hücrelerde büyümeyi artırır. Eozinofil fonksiyonlarını uyarır ve monosit sitotoksitesini arttırır (Abbas ve Lichtman, 2000; Oppenheim ve Ruscetti, 2001).
4. **İnterlökin-4 (IL-4):** Aktive Th hücreler, mast hücreleri ve NK hücrelerden salınan glikoprotein yapısında bir sitokindir. Mast hücreleri ve eosinofillerin büyüme ve fonksiyonlarını arttırarak, Ig E salınımına neden olduğu ve allerjik reaksiyonlarda rol aldığı bildirilmiştir. Th2 hücrelerin gelişimini sağlarken, Th1 lenfositlerin gelişimi ve fonksiyonu üzerine inhibitör etkisi vardır. Makrofajlara yaptığı çoklu etkiyle IL-1, IL-6 ve TNF- α gibi proinflamatuvar sitokinlerin salınımını inhibe eder ve hücrel immün cevabı baskılar (Kokuludağ, 1999; Oppenheim ve Ruscetti, 2001).
5. **İnterlökin-5 (IL-5):** TH hücreler, mast hücreleri ve NK hücreleri tarafından salgılanmaktadır. B lenfositlerinin Ig A oluşturmalarını sağlar. Kemik iliğinde paraziter enfeksiyonlarla mücadelede etkin eosinofil hücrelerinin artışı sağlar. T lenfositlerde ise kısmen etkilidir (Tunalı, 2015).
6. **İnterlökin-6 (IL-6):** T helper lenfositler ve Makrofajlar tarafından üretilirler ve B hücrelerinin farklılaşmasını sağlar. Ayrıca hipotalamusu etkileyerek ateşi yükseltir ve karaciğer tarafından akut faz proteinlerin üretilmesini uyarır (Kılıçturgay, 1991; Roitt ve ark., 2001).
7. **İnterlökin-7 (IL-7):** Timus, dalak ve kemik iliği stromal hücrelerinden salınan, B ve T hücre prekürsörlerinin gelişmesi için önemli uyarılar yapan, glikoprotein yapısında bir sitokindir. Monositlerden sitokin salınımını indükleyerek

makrofajların sitotoksik aktivitesini artırır (Abbas ve ark., 2000; Oppenheim ve Ruscetti, 2001).

- 8. İnterlökkin-8 (IL-8):** Temel etkisi nötrofil aktivasyonu ve kemotaksis üzerine olan sitokin, sinovyal doku makrofajları ve fibroblastlar tarafından üretilir (Kokuludağ, 1999).
- 9. İnterlökkin-9 (IL-9):** Aktif T hücrelerden salınan mast hücreleri ve bazı T hücrelerinde büyümeyi destekleyici etkisi olan polipeptid yapıda bir sitokindir (Abbas ve Lichtman, 2000; Oppenheim ve Ruscetti, 2001).
- 10. İnterlökkin-10 (IL-10):** Sitokin sentez inhibitör faktörü olarak da bilinen, protein yapıda, aktif Th2, B hücreler, monosit ve keratinositlerden salınır. Sıklıkla TGF- β ile uyumlu çalışarak aktif T hücrelerinden salınan sitokinleri inhibe ederler. Antiinflamatuvar sitokin olarak da bilinir (Oppenheim ve Ruscetti, 2001).
- 11. İnterlökkin-11 (IL-11):** Kan hücreleri ve lenfoid hücrelerin büyüme ve değişimlerini etkileyen bir sitokindir. Kemik iliğinin stromal hücrelerinden salınır. Direk olarak megakaryositleri uyarır ve megakaryopoezde önemli rol oynar (Minbay, 1994; Oppenheim ve Ruscetti, 2001).
- 12. İnterlökkin-12 (IL-12):** Aktif B hücreleri, makrofajlar, dendritik hücreler ve hatta astrositlerde yapılan bir sitokindir. NK hücrelerinin en kuvvetli uyarıcısıdır. Fonksiyonel T hücre ayrışmasının güçlü uyarıcısıdır. Hücrel immün cevabı ve Th 1 reaksiyonları artırır. IL-12, intrasellüler patojenlerin eliminasyonunda hücrel immün cevapta merkezi role sahiptir (Abbas ve ark., 2000).
- 13. İnterlökkin-13 (IL-13):** Th2 hücrelerden ve bazı epitelyal hücrelerden salınan ve çok sayıda sitokinin üretimi üzerine inhibitör etkisi olan sitokindir. Proanjio etkileri olduğu, endotelyal kemotaksisi uyardığı, IL-4'e benzer yapı ve fonksiyonlara sahip olduğu tespit edilmiştir (Abbas ve ark., 2000; Oppenheim ve Ruscetti, 2001).
- 14. İnterlökkin-14 (IL-14):** IL-2'ye benzer aktivitesi vardır. Çevresel uyarı ve enfeksiyöz ajanlara bağlı olarak makrofajlar ve diğer hücreler tarafından salınarak, transkripsiyon, aktivasyon ve uyarımda rol alan intrasellüler moleküllerin aktivasyonu ve salınımı ile monosit, makrofaj, NK hücreler, T ve B lenfositlerin ayrışması ve büyümesi için önemlidir. Koruyucu immün cevapta

ve değişik immünoinflamatuvar bozukluklarda merkezi role sahiptir (Kokuludağ, 1999; Abbas ve ark., 2000; Oppenheim ve Ruscetti, 2001).

15. İnterlökin-16 (IL-16): CD8 T hücrelerinden salınır ve eozinofiller için kemoatraktan role sahiptir. Mikst lenfosit reaksiyonu ve CD4+ hücrelerden IL-2 salınımını azaltarak T hücre anerjisinde rol alabileceği düşünölmektedir (Abbas ve ark., 2000; Oppenheim ve Ruscetti, 2001).

16. İnterlökin-17 (IL-17): Makrofaj ve keratinositlerden hücrelerinden salınan homodimerik yapıda bir sitokindir. Nötrofil prekürsörlerinin büyüme ve farklılaşması ile T hücre artışını sağladığı bildirilmiştir (Abbas ve ark., 2000; Oppenheim ve Ruscetti, 2001)

17. Tümör Nekroz Faktör (TNF): TNF, inflamasyonda görev alan önemli sitokinlerden birisidir. TNF'ün aynı resptöre bağlanan TNF- α (kaşektin) ve TNF- β (lenfotoksin) olmak üzere iki farklı formu vardır. Sentezledikleri hücrelerin farklı olması aralarındaki en önemli farktır. TNF- α ve Kupffer hücreleri makrofaj/monositlerde yapılırken, TNF- β ise aktive T hücrelerde yapılır. TNF- α virüsle enfekte hücrelere sitotoksik etki ve/veya direkt antiviral etki gösterebilir. Ayrıca apoptoz ve multipl biyolojik fonksiyonlarda ve immünomodölatör aktivitede önemli görevleri olduğu bilinmektedir (Makhatadze, 1998; Oppenheim ve ark., 2001).

TNF- α 'nın genel sistemik etkileri:

a.TNF- α , endojen pirojendir ve hipotalamik etkiyle ateş oluşturur. Bunu ateşi hipotalamik hücrelerin aşırı prostoglandin sentezlemesiyle sağlar.

b.TNF- α , IL-1 ve IL-6 ve hepatositlerin akut faz proteinlerini sentezlemesini uyarır. Akut faz proteinleri, organizmada bir doku hasarı ve inflamasyon olduğu durumlarda plazma düzeyleri değişiklik gösteren proteinlerdir. Bunlardan bir kısmı konsantrasyonu artarken (Creaktif protein, serum amiloid-A, α -2 makroglobulin, fibrinojen, seruloplazmin, ferritin, kompleman komponent-3 gibi) bazılarınınki düşer (albumin, transferrin gibi).

c.TNF- α , damar endotelinin antikoagölan ve prokoagölan fonksiyonlarında değişiklikler yaparak pıhtılaşma sistemini aktive eder.

d. TNF- α , uzun süre tatbik edildiğinde kemik iliğinde kök hücre bölünmesini baskı altına alarak lenfopeni, kaşeksi gelişmesi ve immün yetmezliğe yol açabilir.

TNF- α , osteoblastik ALP aktivitesini, osteoklastların kemik rezorpsiyonunu, kondrositlerin kartilaj turnover'ını, fibroblast ve sinoviyal hücrelerin proliferasyonunu uyarır. Yüksek miktarda TNF- α salınımı dolaşım yetmezliği ve dissemine intravasküler koagülasyon ile ölüme sebep olabilir (Makhatadze, 1998).

- 1. Transformik Growth Faktör- β (TGF- β):** Kemik, böbrek, plenta dokusunda, tromnosit, aktive eden makrofajlar, T ve B lenfositlerince oluşturulur. TGF- β ; antiproliferatif aktivite, hematopoez ve immünette negatif düzenleyici etkilere sahip bir sitokindir. Yapılan son çalışmalarda Th3 olarak tanımlanan Th hücrelerinin alt tipi tarafından salındığı bildirilen ve major olarak immünsüpresif etkileri olan TGF- β 1, 2 ve 3 olmak üzere en az üç tane alt tipi ve beş tane hücre yüzey reseptörünün bulunduğu saptanmıştır. TGF- β 1 İmmün sistemde en fazla salınan formudur (Letterio ve Roberts, 1998; Abbas ve ark., 2000; Oppenheim ve ark., 2001; Tunalı, 2015).
- 2. Platelet Derivated Growth Factor (PDGF):** PDGF Fibroblastlar ve düz kas hücreleri üzerine kemotaktik etkilidir, makrofajlar, endotelial hücreler ve trombositler tarafından üretilmektedir. Sistemik sklerozda fibrotik dönemde TGF- β ile birlikte görev alır (Kokuludağ, 1999).
- 3. Vasculer endothelial growth factor (VEGF):** Spesifik bir endotelial mitojendir. Vasküler permeabilityyi artırarak inflamatuvar alana lökositlerin migrasyonunu sağlar (Szekanecz ve ark., 1998).
- 4. İnterferon (IFN):** Oluşturuldukları canlı türünde etkili olurlar. Protein ve glikoprotein yapıdadırlar. Viruslar, çift katlı RNA, endotoksinler, intraselüler Listeria, Rickettsia, Chlamydia, Toksoplasma, polianyonik asit, polikarboksilik kopolimerler, mitojen ve aktive T hücreleri gibi uyarımlarla vücutta çeşitli hücreler tarafından interferon sentelenir. İnterferonları α , β ve γ olmak üzere üç tipi mevcuttur. α -INF lökosit, β -INF fibroblastlarda, γ -INF T, NK ve granüllü hücreler tarafından oluşturulurlar. α -INF ve β -INF virüslere etkindir. γ -INF, antijen veya mitojenlere etkindir (Tunalı, 2015).

IFN- γ , tip 1'e benzemez ve polipeptidlerin homodimer yapısındadır. IFN- γ ; T hücreler, B hücreler, NK hücreler, makrofajlar ve diğer hücrelerin

farklılaşmasını ve aktivasyonunu kapsayan inflamatuvar ve immün cevabın bütün fazlarında rol aldığı bilinmektedir. Genelde, Th1 lenfositlerden salınmasına rağmen CD8+ hücreler, NK hücreler ve bazı Th0 hücrelerden de salınabilmektedir. IFN- γ makrofajların güçlü aktivatörü olmasına rağmen nötrofilleri de aktive edebilir ve NK hücrelerin sitolitik aktivitesini de uyarabilir. Th1 hücrelerin aktivitesini artırırken Th2 hücrelerin aktivitesini inhibe etmektedir (Abbas ve ark., 2000; Oppenheim ve Ruscetti, 2001).



3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Gereç

Çalışmamız, 15.08.2018-15.05.2019 tarihleri arasında Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Parazitoloji Anabilim Dalı Araştırma Laboratuvarına başvuran 18-65 yaş aralığındaki hastalardan rutin tetkik ve tedavi işlemleri sırasında alınan kanlar üzerinde yürütüldü. Bu işlem için hastalardan onam formu alındı. Hastaların kanları işleme alınacakları ana kadar -20 derece saklandı.

Çalışmaya, KE tanısı konan 51, fasiyoliyaz tanısı konan 32 ve kontrol grubu olarak da 28 olmak üzere toplam 111 hasta dahil edildi. 56'sı kadın 30'u erkek olmak üzere toplam 86 hasta üzerinde IL-4 KE; 54'ü kadın 33'ü erkek olmak üzere toplam 87 hasta üzerinde IL-4 fasiyoliyaz; 53'si kadın 36'i erkek olmak üzere toplam 89 hasta üzerinde IL-10 KE; 52'si kadın 35'i erkek olmak üzere toplam 87 hasta üzerinde IL-10 fasiyoliyaz; 61'i kadın 29'si erkek olmak üzere toplam 90 hasta üzerinde TNF- α ve 58'si kadın 32'si erkek olmak üzere toplam 90 hasta üzerinde IFN- γ ELISA testleri çalışıldı. Serum örneklerinin bazılarının miktarının bir kısmının az olması nedeniyle yerine farklı hastalara ait serum örneklerine kullanıldı.

Çalışma için Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 19.10.2018 tarih ve 07 sayısı ile onay alındı.

Başlıca kullanılan cihazlar ve malzemeler

Santrifüj cihazı
Mikropipet
Steril pipet uçları
Soğutucu dolap
Ependorf tüpü
ELISA kiti
Spektrofotometre
Yıkama küveti
Mezür
Distile su
Kurutma kağıdı

3.2. Yöntem

Bu çalışmada, üretici firmanın protokolüne göre IL-4, IL-10, TNF- α ve IFN- γ parametrelerinin düzeyleri ELISA yöntemi ile araştırıldı.

Yöntemde kullanılan kimyasal maddeler: Assay Buffer Conc, Primary Antibody, Biotinylated peptide, Streptavidin Horseradish Peroxidase, Substrate Solution.

HUMAN TNF- α ELISA KİTİ

- Kit ekstrakte edilmiş serum örneklerinde çalışıldı.
- Kit 96 testlik orijinal ambalajında kullanıldı.
- Kitin kullanılacağı ana kadar saklama koşulu 4°C'da saklandı.
- Kit içeriğindeki Assay Buffer Conc. (20x, 50ml), Primary Antibody (Rabbit-anti peptide IgG, 1 şişe), Standard peptide (1 şişe), Biotinylated peptide (1 şişe), Streptavidin Horseradish Peroxidase (30 μ L), Positive Control (2 şişe), Substrate Solution (TMB, 12 ml), 2N HCl (15 ml) kullanıldı.
- İnkübasyon süresi 2 saati sürdü.
- Kitin hassaslığı 2.827ng/L.
- Kitin çalışma aralığı 3ng/L→900ng/L.
- Ürün saklama koşullarına uygun olarak saklandı.
- Analiz süresi kısa ve basit oldu.

HUMAN IFN- γ ELISA KİTİ

- Kit ekstrakte edilmiş serum, plazma, doku örneği çalışıldı.
- Kit 96 testlik orijinal ambalajında kullanıldı.
- Kitin kullanılacağı ana kadar saklama koşulu 4°C'da saklandı.
- Kit içeriğindeki Assay Buffer Conc. (20x, 50ml), Primary Antibody (Rabbit-anti peptide IgG, 1 şişe), Standard peptide (1 şişe), Biotinylated peptide (1 şişe), Streptavidin Horseradish Peroxidase (30 μ L), Positive Control (2 şişe), Substrate Solution (TMB, 12 ml), 2N HCl (15 ml) kullanıldı.
- İnkübasyon süresi 2 saati sürdü.
- Kitin hassaslığı 1.706ng/L.
- Kitin çalışma aralığı 2ng/L→600ng/.
- Ürün saklama koşullarına uygun olarak saklandı.

- Analiz süresi kısa ve basit oldu.

HUMAN IL-4 ELISA KİTİ ELISA

- Kit ekstrakte edilmiş serum, plazma, doku örneği çalışıldı.
- Kit 96 testlik orijinal ambalajında kullanıldı.
- Kitin kullanılacağı ana kadar saklama koşulu 4°C’da saklandı.
- Kit içeriğinde Assay Buffer Conc. (20x, 50ml), Primary Antibody (Rabbit-anti peptide IgG, 1 şişe), Standard peptide (1 şişe), Biotinylated peptide (1 şişe), Streptavidin Horseradish Peroxidase (30µL), Positive Control (2 şişe), Substrate Solution (TMB, 12 ml), 2N HCl (15 ml) kullanıldı.
- İnkübasyon süresi 2 saati sürdü.
- Analiz süresi kısa ve basit oldu.
- Kitin hassaslığı 4.116pg/ml.
- Kitin çalışma aralığı 5pg/ml→1450pg/ml.

HUMAN IL-10 ELISA KİTİ

- Kit ekstrakte edilmiş serum, plazma, doku örneği çalışıldı.
- Kit 96 testlik orijinal ambalajında kullanıldı.
- Kitin kullanılacağı ana kadar saklama koşulu 4°C’da saklandı.
- Kit içeriğindeki Assay Buffer Conc. (20x, 50ml), Primary Antibody (Rabbit-anti peptide IgG, 1 şişe), Standard peptide (1 şişe), Biotinylated peptide (1 şişe), Streptavidin Horseradish Peroxidase (30µL), Positive Control (2 şişe), Substrate Solution (TMB, 12 ml), 2N HCl (15 ml) kullanıldı.
- İnkübasyon süresi 2 saati sürdü.
- Analiz süresi kısa ve basit oldu.
- Kitin hassaslığı 9.012pg/ml.
- Kitin çalışma aralığı 10pg/ml→3000pg/ml.

İnsan serumunda IFN- γ , TNF- α , IL-4 ve IL-10 parametrelerinin kantitatif olarak belirlenmesi için ticari ELISA (SunRed Human IL-4, SunRed Human IL-10, SunRed Human IFN- γ , SunRed Human TNF- α) kitleri kullanıldı ve kit prosedürüne uygun olarak çalışıldı. Standart dilüsyonların absorbans değerleri ile

hasta serumlarının absorbands değerleri orantılanarak, örneklerin düzeyi pikogram/ml cinsinden hesaplandı.

3.3. İstatistiksel Analiz

Kategorik değişkenler bakımından ilişki ya da gruplar arası farklılıkların incelemesinde ki-kare ve/veya Fisher'in exact testi uygulandı ve sonuçlar oranlar ve rastlanma sıklıkları ile sunuldu. Çalışmanın istatistiksel analizlerinin gerçekleştirilmesinde SPSS 15.0 programı kullanılmış ve istatistiksel anlamlılık sınırı olarak $p < 0.05$ kabul edildi.



4. BULGULAR

KE için, toplam 86 hastanın serum örneğinde IL-4 varlığı araştırılmıştır. Bunlardan 34 (%39,5)'inde IL-4 yanıtı alınmış, 52 (60,5)'inde ise alınmamıştır. KE seropozitif 61 hasta serumunun 26 (%50,9)'unda, kontrol grubu 35 KE seronegatif hasta örneğinin ise 8 (%22,8)'inde IL-4 pozitifliğine rastlanmıştır (Tablo 1). KE seropozitif hastalarda IL-4 düzeyi artışının anlamlı olduğu görülmüştür (P=0.032). IL-4 pozitifliğinin cinsiyetler arasındaki dağılımına bakıldığında; 56 kadın hastanın 18 (%32,1)'inde, 30 erkek hastanın da 16 (%53,3)'ünde pozitiflik görülmüştür. Erkek hastalarda IL-4 düzeyi artışı fazla olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı olmadığı tespit edilmiştir (P=0.055). IL-4 düzeyinde artış görülen KE seropozitif hastalarının yaş ve cinsiyet dağılımlarına bakıldığında en fazla pozitiflik 19 kişi ile 18-30 yaş grubunda görülürken, 0-17 yaş grubunda dört, 31-40 yaş grubunda beş, 41-50 yaş grubunda iki, 50 yaş ve üzerindeki yaş grubunda ise dört hastada tespit edilmiştir (P=0.786) (Tablo 2).

Tablo 1. Kistik ekinokokoz IL-4 ELISA test sonuçları

	IL-4		Toplam
	+	-	
KE seropozitif	26 (%42,6)	25	61
KE seronegatif	8 (% 14,3)	22	35
Toplam	34 (%39,5)	52	86

Tablo 2. KE için IL-4 ELISA testi pozitif sonuç veren hastaların yaş ve cinsiyet dağılımları

Yaş Grupları	Yaş Cinsiyet					Toplam
	0-17	18-30	31-40	41-50	50 ve üzeri	
Kadın	1	10	3	1	3	18
Erkek	3	9	2	1	1	16
Toplam	4	19	5	2	4	34

Fasiyoliyaz için, toplam 87 hastanın serum örneğinde IL-4 varlığı araştırılmıştır. Bunlardan 32 (%36,8)'inde IL-4 yanıtı alınmış, 55 (%63,2)'sinde ise alınmamıştır. Fasiyoliyaz seropozitif 51 hasta serumunun 22 (%43,1)'inde, kontrol grubu 36 fasiyoliyaz seronegatif hasta örneğinin ise 10 (%27,8)'inde IL-4 pozitifliğine rastlanmıştır (Tablo 3). Fasiyoliyaz seropozitif hastalarda IL-4 düzeyi artışının anlamlı olduğu görülmüştür (P=0.016). IL-4 pozitifliğinin cinsiyetler arasındaki dağılımına bakıldığında; 54 kadın hastanın 21 (%38,9)'inde, 32 erkek hastanın da 11 (%34,4)'ünde pozitiflik görülmüştür (P=0.602). IL-4 düzeyinde artış görülen fasiyoliyaz seropozitif hastalarının yaş ve cinsiyet dağılımlarına bakıldığında en fazla pozitiflik 11 kişi ile 18-30 yaş grubunda görülürken, 0-17 yaş grubunda üç, 31-40 yaş grubunda dokuz, 41-50 yaş grubunda dokuz, 50 yaş ve üzeri yaş grubunda ise yedi hastada tespit edilmiştir (P=0.123) (Tablo 4).

Tablo 3. Fasiyoliyaz IL-4 ELISA test sonuçları

	IL-4		Toplam
	+	-	
Fasiyoliyaz +	22 (%44)	29	51
Fasiyoliyaz -	10 (%27,8)	26	36
Toplam	32 (%36,8)	55	87

Tablo 4. Fasiyoliyaz için IL-4 ELISA testi pozitif sonuç veren hastaların yaş ve cinsiyet dağılımları

Yaş Grupları	Yaş Cinsiyet					Toplam
	0-17	18-30	31-40	41-50	50 ve üzeri	
Kadın	2	4	8	2	4	21
Erkek	0	7	1	1	2	11
Toplam	3	11	9	3	7	33

KE için toplam 89 hastanın serum örneğinde IL-10 varlığı araştırılmıştır. Bunlardan 29 (%32,6)'sında IL-10 yanıtı alınmış, 60 (%67,4)'ünde ise alınmamıştır. KE seropozitif 52 hasta serumunun 23 (%44,2)'sinde, kontrol grubu 37 KE seronegatif hasta örneğinin ise 6 (%16,2)'sinde IL-10 pozitifliğine rastlanmıştır (Tablo 5). KE seropozitif hastalarda IL-4 düzeyi artışının anlamlı olduğu görülmüştür (P=0.005). IL-10 pozitifliğinin cinsiyetler arasındaki dağılımına bakıldığında; 53 kadın hastanın 16 (%30,2)'sinde, 36 erkek hastanın da 13 (%36,1)'sinde pozitiflik görülmüştür (P=0.558). IL-10 düzeyinde artış görülen KE seropozitif hastalarının yaş ve cinsiyet dağılımlarına bakıldığında en fazla pozitiflik 14 kişi ile 18-30 yaş grubunda görülürken, 0-17 yaş grubunda yedi, 31-40 yaş grubunda dört, 41-50 yaş grubunda dört, 50 yaş ve üzeri yaş grubunda ise iki hastada tespit edilmiştir (P=0.898) (Tablo 6).

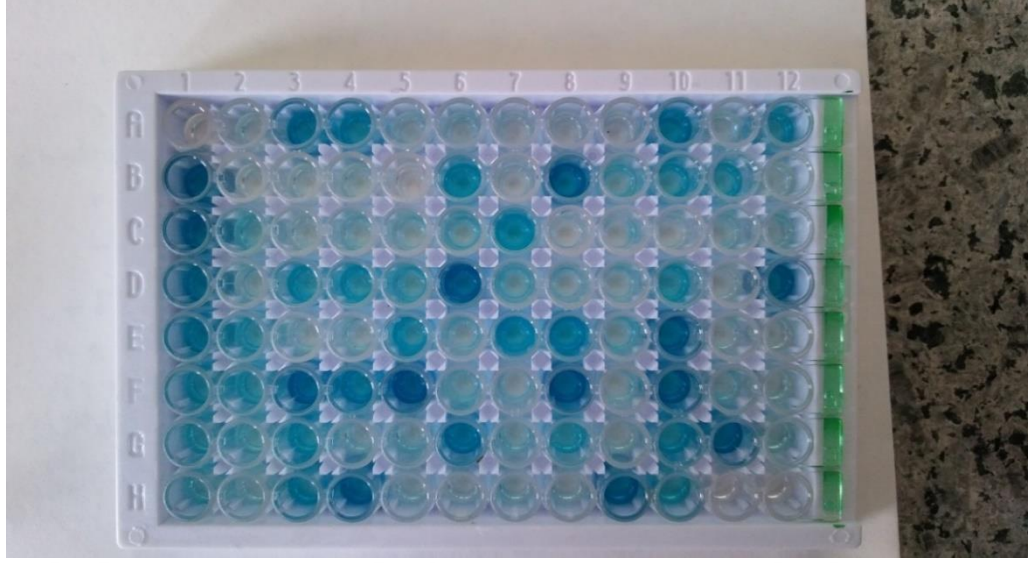
Tablo 5. Kistik ekinokokoz IL-10 ELISA test sonuçları

	IL-10		Toplam
	+	-	
KE +	23 (%44,2)	29	52
KE -	6 (%16,2)	31	37
Toplam	29 (%32,6)	60	89

Tablo 6. KE için IL-10 ELISA testi pozitif sonuç veren hastaların yaş ve cinsiyet dağılımları

Yaş Grupları	Yaş Cinsiyet					Toplam
	0-17	18-30	31-40	41-50	50 ve üzeri	
Kadın	2	8	3	2	1	16
Erkek	3	6	1	2	1	13
Toplam	7	14	4	4	2	29

Fasiyoliyaz için toplam 87 hastanın serum örneğinde IL-10 varlığı araştırılmıştır. Bunlardan 29 (%33,3)'ünde IL-10 yanıtı alınmış, 68 (%78,2)'sinde ise alınmamıştır (Şekil 3). Fasiyoliyaz seropozitif 51 hasta serumunun 20 (%39,2)'sinde, kontrol grubu 36 fasiyoliyaz seronegatif hasta örneğinin ise 9 (%25)'inde IL-10 pozitifliğine rastlanmıştır (Tablo 7). Fasiyoliyaz ile IL-4 düzeyi arasında anlamlı bir ilişkiye rastlanmamıştır (P=0.166). IL-10 pozitifliğinin cinsiyetler arasındaki dağılımına bakıldığında; 52 kadın hastanın 17 (%32,7)'sinde, 35 erkek hastanın da 12 (%34,3)'ünde pozitiflik görülmüştür (P=0.194). IL-10 düzeyinde artış görülen fasiyoliyaz seropozitif hastalarının yaş ve cinsiyet dağılımlarına bakıldığında en fazla pozitiflik 10 ile 18-30 yaş grubunda görülürken, 0-17 yaş grubunda üç, 31-40 yaş grubunda dokuz, 41-50 yaş grubunda iki, 50 yaş ve üzeri yaş grubunda ise dört hastada tespit edilmiştir (P=0346) (Tablo 8).



Şekil 3. *F.hepatica* IL-10 ELISA test sonucu görüntüsü

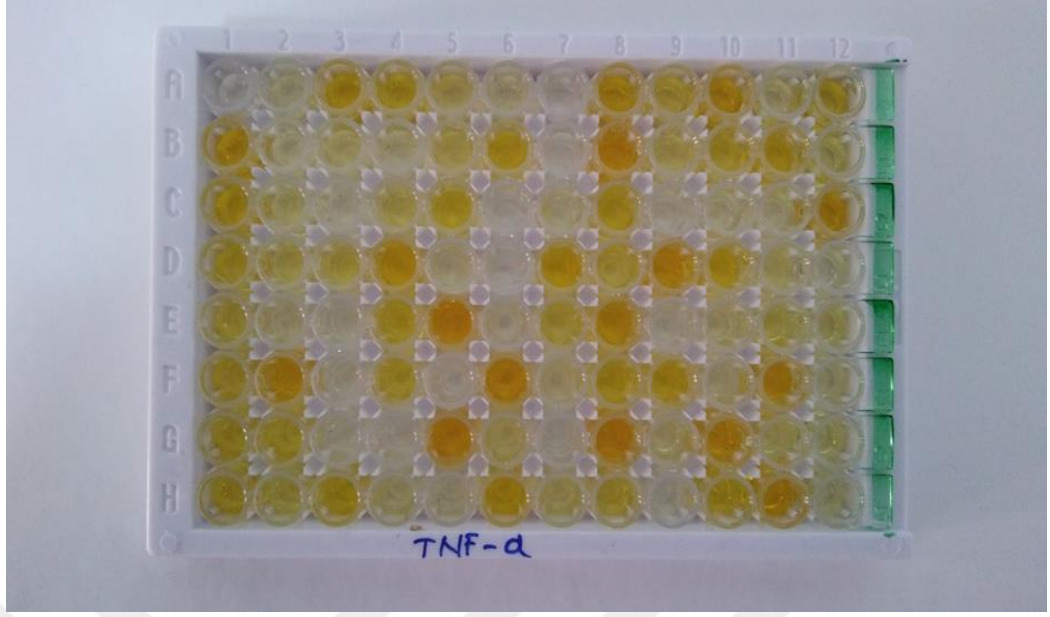
Tablo 7. Fasiyoliyaz IL-10 ELISA test sonuçları

	IL-10		Toplam
	+	-	
Fasiyoliyaz +	20 (%39,2)	31	51
Fasiyoliyaz -	9 (%25)	27	36
Toplam	29 (%33,3)	58	87

Tablo 8. Fasiyoliyaz için IL-10 ELISA testi pozitif sonuç veren hastaların yaş ve cinsiyet dağılımları

Yaş Grupları	Yaş Cinsiyet					Toplam
	0-17	18-30	31-40	41-50	50 ve üzeri	
Kadın	3	6	5	2	1	17
Erkek	0	4	4	0	3	11
Toplam	3	10	9	2	4	28

Toplam 90 hastanın serum örneğinde TNF- α varlığı araştırılmıştır (Şekil 4). Bunlardan 29 (%32,2)'sinde TNF- α yanıtı alınmış, 61 (%67,8)'inde ise alınmamıştır. KE seropozitif 30 hasta serumunun 13 (%43,3)'ünde, fasiyoliyaz seropozitif 32 hasta serumunun 11 (%34,4)'ünde, kontrol grubu KE ve fasiyoliyaz negatif 28 hasta örneğinin de 5 (%17,9)'unda TNF- α pozitifliğine rastlanmıştır (Tablo 9). Hasta gruplarında sitokin düzeyi artışı belirgin olmasına rağmen istatistiksel ilişki saptanamamıştır ($P=0.110$). Hasta gruplarının kontrol grubu ile ayrı karşılaştırılmasında ise, TNF- α yanıtı ile KE pozitifliği arasındaki ilişkinin anlamlı ($p=0.036$), fakat fasiyoliyaz arasındaki ilişkinin anlamsız olduğu görülmüştür ($p=0.149$). TNF- α pozitifliğinin cinsiyetler arasındaki dağılımına bakıldığında; 61 kadın hastanın 15 (%24,5)'inde, 29 erkek hastanın da 14 (%48,3)'ünde pozitiflik görülmüştür. Erkek hastalarda TNF- α pozitifliğinin anlamlı olarak yüksek olduğu görülmüştür ($P=0.02$). TNF- α düzeyinde artış görülen KE ve fasiyoliyaz seropozitif hastalarının yaş ve cinsiyet dağılımlarına bakıldığında en fazla pozitiflik 10 kişi ile 18-30 yaş grubunda görülürken, 0-17 yaş grubunda beş, 31-40 yaş grubunda sekiz, 41-50 yaş grubunda yok, 50 yaş ve üzerindeki yaş grubunda ise dört hastada tespit edilmiştir ($P=0.162$) (Tablo 10).



Şekil 4. TNF- α ELISA test sonucu görüntüsü

Tablo 9. TNF- α ELISA test sonuçları

	TNF- α		Toplam
	+	-	
KE +	13 (%43,3)	17	30
Fasiyoliyaz +	11 (%34,4)	21	32
Kontrol grubu -	5 (%17,9)	23	28
Toplam	29 (%32,2)	61	90

Tablo 10. TNF- α ELISA testi pozitif sonuç veren hastaların yaş ve cinsiyet dağılımları

Yaş Grupları	Yaş Cinsiyet					Toplam
	0-17	18-30	31-40	41-50	50 ve üzeri	
Kadın	1	5	4	0	4	14
Erkek	4	5	4	0	0	13
Toplam	5	10	8	0	4	27

Toplam 90 hastanın serum örneğinde IFN- γ varlığı araştırılmıştır. Bunlardan 33 (%36,6)'sında IFN- γ yanıtı alınmış, 57 (%63,3)'ünde ise alınmamıştır. KE seropozitif 30 hasta serumunun 13 (%43,3)'ünde, fasiyoliyaz seropozitif 31 hasta serumunun 13 (%41,9)'ünde, kontrol grubu KE ve fasiyoliyaz negatif 28 hasta örneğinin ise 7 (%25)'inde IFN- γ pozitifliğine rastlanmıştır (Tablo 11). Hasta gruplarında sitokin düzeyi artışı belirgin olmasına rağmen istatistiksel ilişki saptanamamıştır (P=0.297). IFN- γ pozitifliğinin cinsiyetler arasındaki dağılımına bakıldığında; 58 kadın hastanın 14 (%24,1)'inde, 32 erkek hastanın da 19 (%59,4)'ünde pozitiflik görülmüştür. Erkek hastalarda IFN- γ yanıtının yüksek derecede anlamlı olduğu görülmüştür (P=0.001). IFN- γ düzeyinde artış görülen KE ve fasiyoliyaz seropozitif hastalarının yaş ve cinsiyet dağılımlarına bakıldığında en fazla pozitiflik 12 kişi ile 18-30 yaş grubunda görülürken, 0-17 yaş grubunda sekiz, 31-40 yaş grubunda yedi, 41-50 yaş grubunda bir, 50 yaş ve üzerindeki yaş grubunda ise beş hastada tespit edilmiştir (P=0.881) (Tablo 12).

Tablo 11. IFN- γ ELISA test sonuçları

	TNF-α		Toplam
	+	-	
KE +	13 (%43,3)	17	30
Fasiyoliyaz +	13 (%41,9)	19	31
Kontrol grubu -	7 (%25)	21	28
Toplam	33 (%36,6)	57	90

Tablo 12. IFN- γ ELISA testi pozitif sonuç veren hastaların yaş ve cinsiyet dağılımları

Yaş Grupları	Yaş tablosu					Toplam
	0-17	18-30	31-40	41-50	50 ve üzeri	
Kadın	4	4	4	0	2	14
Erkek	4	8	3	1	3	8
Toplam	8	12	7	1	5	33

5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Sitokinler, immün yanıt ve inflamasyonun regülasyonunda, doku onarımı ve hematopoezis gibi pek çok olayda rol alan protein yapısındaki maddelerdir (Cohen ve Cohen, 1996). İmmün yanıt ve inflamasyonda önemli görevleri bulunan sitokinler, hücreler arası iletişimi sağlayıp immün yanıtın şiddeti ve sürekliliğini belirlemede önemli rol oynamaktadırlar (Mondelli ve ark., 1988; Kocabaş ve ark., 1998). Farklı sitokinler farklı hücrelerde farklı sinyal yollarını uyarabileceği gibi bir sitokin bir hücrede aynı sinyal yollarını da tetikleyebilir. Bu süreçlerden hangisinin uyarılacağı, sitokinin tetiklediği hücre içi sinyal yoluna, dolayısıyla bağlandığı reseptörlere, transkripsiyon faktörlerine bağlı olarak ve reseptörlerin ilişki içinde olduğu alt birimlere göre değişiklik göstermektedir (Campbell, 2005).

İnterferonlar protein ve glikoprotein yapıda olup, oluşturuldukları canlı türünde etkili olurlar. Viruslar, çift katlı RNA, endotoksinler, intraselüler *Listeria*, *Rickettsia*, *Chlamydia*, *Toxoplasma*, polianyonik asit, polikarboksilik kopolimerler, mitojen ve aktive T hücreleri gibi uyarılar ile vücutta çeşitli hücreler tarafından interferon sentezlenir. İnterferonların α , β ve γ olmak üzere üç tipi mevcuttur. INF- α lökositler, INF- β fibroplastlar, INF- γ da NK ve granüllü hücreler tarafından oluşturulurlar. INF- α ve INF- β virüslere; INF- γ ise antijen veya mitojenler üzerinde daha etkindir (Tunalı, 2015).

TNF ailesinin 19 üyesi vardır (Gaur ve Aggarwal 2003). Çalışmalar daha çok TNF- α ve TNF- β üzerinde yoğunlaşmıştır. TNF- α , en çok makrofaj ve lenfositler olmak üzere çeşitli immün ve somatik hücrelerde sentezlenir. Doğal ve kazanılmış bağışıklık, hücre regülasyonu, apoptoz ve farklılaşma süreçlerinde önemli görevlere sahip, birbirinden farklı tip hücrelerde birden fazla etkisi olan, polipeptid yapıda proinflamatuvar bir sitokindir (Mitoma, 2008).

IL-4, T hücresi kaynaklı, B hücresi stimulan faktör olarak tanımlanan antiinflamatuvar bir sitokindir (Paul, 1987). Yoğunlukla Th2 hücrelerinden salınmakla birlikte, makrofajlar, monositler, mast hücreleri, bazofiller, fibroblast ve endotel hücrelerinden de salınım yapılmaktadır. İmmunoenflamatuvar cevabın düzenlenmesinde önemli rol oynayan IL-4, Th 1 hücrelerini inhibe ederken, Th-2 tip immün cevabı stimüle eder. Makrofaj fonksiyonunu azaltmak, monositlerin apoptozisini indüklemek,

lipopolisakritler için anahtar reseptörlerden biri olan CD14 reseptörünü azaltmak, B hücre aktivasyonu, proliferasyonu ve diferansiyasyonunu yapmak, proenflamatuvar sitokin sentezini inhibe etmek ve antiinflamatuvar etkili IL-1 reseptör antagonisti üretimini arttırmak etkileri arasındadır (Shapira ve ark., 1992; Bastos, 2009).

IL-10, antiinflamatuvar bir sitokindir. Yardımcı Th2 lenfositler, monositler, makrofajlar, keratinosit ve B lenfositlerden salgılandığı görülmüştür (Fiorentino ve ark., 1989; MacNeill ve ark., 1990). Çeşitli in vitro etkileri saptanmış olup, IL-1, IL-6, IL-8 ve TNF- α gibi proinflamatuvar sitokinlerin üretimini inhibe ettiği bilinmektedir (Fiorentino ve ark., 1991; Cassatella ve ark., 1993).

KE *E. granulosus*'un larvalarının (metasestod) insanda neden olduğu zoonotik bir enfeksiyondur (Altıntaş, 2003). Hastalığın ülkemizdeki prevalansı 50/100,000, insidansının ise 2/100,000 olduğu rapor edilmiştir (Işıtmangil ve ark., 2010). KE %50-70 ile en çok karaciğere, %10 ile akciğere ve %10'u vücudun diğer organlarına yerleşir. Karaciğerde çoğunlukla sağ loba yerleşen parazitler 5 cm çapa ulaşına kadar herhangi bir belirti vermemektedir. Karaciğer kist hidatiğinde hastaların genellikle sağ üst kadran ağrısı ve karında şişkinlik belirtileri görülür. En çok görülen fizik muayene bulgusu ise hepatomegalidir. Enfeksiyon varlığında karaciğer apsesi ve safra yollarına açılan kistlerde sarılık ve pankreatit görülebilmektedir. Karaciğer kist hidatiğinin teşhisinde radyolojik görüntüleme yöntemlerinin yanında serolojik yöntemlerden de faydalanılır (Sayek, 2001; Altıntaş, 2003). KE'de parazitolojik tanı; ameliyat, ekspektorasyon, ince iğne biyopsisi gibi yollarla elde edilen kist sıvısında kroşe ve skolekslerinin mikroskop ile, kist membranlarının histolojik yapısının makroskopik ve mikroskopik muayenesi ile yapılmaktadır (Köksal ve ark., 1995). Radyolojik tanısı günümüzde ultrasonografi (USG), ve manyetik rezonans (MRG) bilgisayarlı tomografi (BT) gibi görüntüleme yöntemleriyle yapılmaktadır. USG en önemli görüntüleme yöntemidir. USG özellikle kist içerisindeki membran, septa ve hidatik kumu görüntülemeye başarılı sonuçlar vermektedir. BT kalsifikasyonun gösterilmesi ve kalsifikasyon arkasındaki kistin iç yapısının gösterilmesinde yardımcı olmaktadır. Kist duvarını ve safra yolları ile ilişkisini göstermede MRG kullanımı daha uygun bir yöntemdir (Uysal ve ark., 2016). KE tanısında görüntüleme yöntemlerinin birlikte serolojik testlerden de kullanılmaktadır (Altıntaş ve Yazar, 1999). Klinik ve radyolojik olarak belirsizliğin olduğu vakalarda serolojik tanı daha fazla önem arz etmektedir (Kilimcioğlu ve Ok, 2004). Serolojik

yöntemler yalnızca hasta olguları teşhisinde kullanılmaz; asemptomatik kist taşıyıcılarının tespit edilmesinde, hastalığın prevelansını ve varsa bir kontrol programının etkinliğini gözlemek amacıyla da kullanılabilir (Parija, 1998). Serolojik yöntemler bunların yanında, olguların tedaviye verdikleri yanıtın izlenmesi ve takibinde pahalı radyolojik tetkiklerin yerine de kullanılabilir (Ravinder ve ark., 1997). Serolojik tanıda kullanılan testlerin çoğu, hasta serumunda anti-*E. granulosus* antikoru aranması temeline dayanmakta olup, uygulama kolaylığı ve maliyet düşüklüğünün yanında yüksek duyarlılık ve özgünlüklerinden nedeniyle ELISA ve IHA teknikleri sıklıkla tercih edilmektedir (Gottstein, 1992; Altıntaş ve Yazar, 1999; Yazar ve Altıntaş, 2003).

KE tedavi sonrası nüksedebileceği için hasta takibi önem arz etmektedir. Hastalığın takibinde BT, MR gibi görüntüleme yöntemlerinin yanında serumda CRP değerlerine ve IgG'ye de bakılmaktadır. Hastalığın ilk 2-3 haftasında serumda IgG antikoru saptanamayabilmektedir. Ayrıca kistin boyutunun küçüklüğüne bağlı olarak radyolojik yöntemlerde kesin tanıda yeterli olmayabilir. Serolojik testler, tedavi sonrası oluşan nükselerin takibi açısından önem eder. IL-1, IL-2, IL-4 sitokinleri karaciğerdeki kistlerin sayısı, karakteristikleri yakından ilişkilidir. Cerrahi operasyonla kistleri alınmış hastalarda, sitokin seviyelerinin ölçülmesinin nükslerin erken tespit edilmesinde fayda sağlayabileceği düşünülmektedir (Naik ve ark., 2016). Yaptığımız çalışmada da yukarıda belirtilen sitokinlerden IL-4 ve TNF- α yanıtın, KE seropozitif hastalarda daha yüksek olduğu görülmüştür.

Malatya'da Turgut Özal Tıp Merkezi'nde 32 tanesi enfekte, 30 tanesi sağlıklı kontroller olmak üzere toplam 62 kişi ile yapılan bir araştırmada en küçük vaka 12, en yaşlı vaka ise 74 yaşındaydı. Olguların %68,7'sinde en sık artan sitokin IL-4 olarak tespit edilmiş bunu sırasıyla %46,8 ile IL-2 ve %40,6 ile IL-10 izlemiştir. Bu sonuçlar farklı immüno-regülatör olayların ve sitokin yanıtının olduğunu göstermektedir. Çalışma ile, eş zamanlı Th1 ve Th2 sitokin tipi profilleri ve Th2 sitokinlerinin baskınlığı tespit edilmiştir (Bayraktar ve ark., 2005). *E. granulosus*'un konak bağışıklık sisteminden kaçma ve uzun süreli istilası için parazitin kullandığı stratejiler üzerinde yürütülen bir çalışmada, IL-4/IL-10'un Th1 koruyucu yanıtı bozduğunu ve hidatik hastalarda parazitin hayatta kalmasını sağladığı gösterilmiştir (Amri ve ark., 2009).

Deneysel fare modelinde ve insanlarda, *Echinococcus* enfeksiyonunun metasestod aşamasında Th1 tipi sitokin salgılanmasının neden olduğu hücresel bağışıklığın, başlangıç evresinde metasestati başarıyla engellediğini göstermektedir. Onkosferin/metasestodun antijenik proteinleri ve karbonhidratları (belki de antijenik olmayan, mitojenik bileşenleri) onkosfer/metasestodun antijen sunumu ve hücre aktivasyonuna müdahale edebilmesi, böylece konakçı lenfositleri ve diğer immün hücrelerin sitokinler (özellikle IL-10) üretebilmesi ve bunların hücre sel immün reaksiyonunun efektör fazını inhibe edebildiğini göstermiştir. Konağın immünogenetik özellikleri, immün tepkinin bu parazite bağlı olarak gelişmesi için çok önemlidir. *E. multilocularis* enfeksiyonunda, kombine Th1 ve Th2 sitokin profili, uzun süreli metasestod büyümesi ve hayatta kalması bakımından çok önemli görünmektedir. Th1 sitokinlerinin, metasestod etrafındaki başlangıç hücre alımını teşvik ettiği ve tamamen organize edilmiş bir periparazitik granülom ve bunların sonucunda; fibroz ve nekroz ile sonuçlanan hücre sızıntısının kronikliği ile ilgili olduğu varsayılmaktadır. Diğer yandan, Th2 sitokinlerinden özellikle IL-10'un "antiinflamatuvar" potansiyeli bulunmaktadır. İmmün cevabın çeşitli kollarının bu kombinasyonu hem *Echinococcus* metasestod hem de konağın kısmen korunmasına neden olmaktadır. Bununla birlikte, hastalığın çeşitli komplikasyonlarından sorumlu olarak kabul edilmektedir. KE'deki anafilaktik reaksiyonlardan sorumlu olduğu bilinen Th2 ile ilgili IgE sentezi ve mast hücre aktivasyonu, AE'teki alerjik komplikasyonlarda daha nadir görülmektedir. Bununla birlikte, etkili Th1 ile ilişkili hücre sel immün tepkinin kısmi fakat kronik etkileri, hem metasestod büyümesini ve yayılmasını sağlayan hem de lezyonların merkezi nekrozuna ve AE'nin klinik komplikasyonlarına yol açan sitotoksik olaylardan sorumludur. Ayrıca, Th1 tepkisi safra kanalı ve damar tıkanıklığına yol açan ana ve geri dönüşü olmayan fibroza sorumludur. Ek olarak, peri-paraziter fibroz, antiparaziter ilaçların göreceli olarak etkin olmama nedenlerinden biri olabilir. Araştırmada konakçı immün tepkisinin, örneğin Interferon- α kullanılarak modülasyonu, parazite karşı etkili bir immün yanıt oluşturulması ve komplikasyonlarını önlemek için yeni bir araç olabileceği düşünülmektedir (Vuitton ve Angèle, 2003).

Hacettepe Üniversite'sinde yapılan bir çalışmada, karaciğerde *E. granulosus* enfeksiyonunun immün yanıtta oluşturabileceği değişikliklerin, meme kanserinin karaciğer ve diğer organ metastazları üzerindeki etkisi araştırılmıştır. Araştırmada denek

olarak dişi BALB/c fareleri kullanılmış, bunlar dördüncü ayın başında sakrifiye edilerek tümör, karaciğer ve dalak dokuları makroskopik, histopatolojik ve akım sitometri analizi ve immünolojik olarak değerlendirilmiştir. Araştırmada sonucunda, meme kanserinin karaciğerdeki KE enfeksiyonu gelişimini ve kanser metastazının artırtığı gözlenmiştir. Bu durum değerlendirildiğinde, kist hidatik+meme kanserinin hem tümör hem de metastod ölümüne neden olan Th1 tipi immün yanıtların (CD4+IFN- γ + ve CD4 +CCR5 + T lenfosit alt-tipleri) karaciğerde belirgin bir şekilde düştüğu ve immün yanıtları baskılayıcı CD4 +CD25 + düzenleyici T lenfosit (Treg) oranlarının yükseldiği görülmüştür. Araştırmada deneysel *E. granulosus* ve meme kanseri modelinde, KE enfeksiyonunun karaciğerde immün baskılama oluşturarak, karaciğeri metastaz hedefi haline getirebileceğine dair bulgulara ulaşılmıştır (Nihan, 2014).

Bir çalışmada KE'li 15 hastada serum sitokin düzeyleri ve tedavi sonuçları arasındaki ilişki değerlendirilmiştir. Serum IL-4, IL-10 ve IFN- γ düzeyleri, üç aylık bir albendazol tedavisinden önce ve sonra ELISA yöntemi ile belirlenmiştir. Çalışmada IL-4'ün 13 hastada (%87), IFN- γ 'nin 2 hastada (%13) ve IL-10'nun 5 hastada (%33) tespit edilebilir düzeyde olduğu görülmüştür. Tedavinin bitiminden bir yıl sonra yapılan klinik değerlendirmede, 15 hastanın 11'inin klinik olarak yanıt verdiği görülmüştür. Bu hastaların yedisinde IL-4 serum düzeyleri daha düşük, ikisinde sabit ve ikisinde de tespit edilemez miktarlarda olduğu görülmüştür. Buna karşılık, yanıt vermeyen hastaların üçünde daha yüksek ve bir hastada değişmeyen serum IL-4 düzeyleri osaptanmıştır. Serum IL-10 düzeyleri de yanıt verenlerin tamamında (3/5) azalmış, vermeyenlerin hepsinde (2/5) arttığı gözlemlenmiştir. Çalışmada sitokin düzeyleri ile kist özellikleri veya antikor seviyeleri arasında ilişki bulunmamıştır. Genel olarak bu veriler, KE hastalarının izlenmesinde serum IL-4 saptamasının faydalı olabileceğini göstermektedir (Riganò ve ark., 1999).

Parazitin kaçınma ve konakta uzun süreli istila için kullandığı stratejiler üzerine yürütölen bir çalışmada, IL-4 ve IL-10'un, hasta PBMC'si ile birlikte kültüre edilen protoskollere (PSC) olan etkilerini araştırılmıştır. Çalışmanın sonuçları IL-4 ve IL-10'un PSC öldürmesini azalttığını göstermiştir. Bu azalma, PMBC tarafından NO üretimindeki düşüş ile ilişkili bulunmuştur. Sonuç olarak, burada bildirilen sonuçlar, IL-4 / IL-10'un Th1'in koruyucu yanıtı bozduğunu ve parazitin hayatta kalmasını sağladığını göstermiştir (Amri ve ark., 2009).

Yeni KE tanısı alan, tedavi olan ve hastalığın nüksettiği toplamda 48 hasta üzerinde yapılan bir çalışmada, bu üç hasta grubunda IL-2, IL-4, IL-9, IL-10 ve IFN- γ sitokinlerinin saptanıp, hasta grupları içerisinde karşılaştırmalı olarak değerlendirilmesi ve nüks takibinde kullanılabilirliği amaçlanmıştır. Yeni tanı alan hastalarda IL-10 ve IFN- γ düzeyleri, diğer gruplara göre daha yüksek bulunurken; nükseden hastalarda IL-2, IL-4 ve IL-9 düzeyleri, diğer hasta gruplarına göre daha yüksek bulunmuştur. Sonuç olarak çalışmadaki bulgular özellikle nükslerin takibinde IL-2, IFN- γ , IL-4 sitokinlerinin araştırılmasının yararlı olabileceğini göstermiştir. Çalışma IL-9 sitokininin KE hastalarla yapılan araştırmada kullanıldığı ikinci çalışmadır. İlk yapılan çalışmada nükseden hastalarla çalışılmamıştır. Çalışma sonuçları ilk yapılan araştırmayı destekler nitelikte olup, ayrıca ekinokokozlu hastalarda da IL-9'un yüksek düzeyde bulunması, bu sitokin nükslerin takibinde önemli olabileceğini göstermiştir (Tepe ve ark., 2017). Yaptığımız çalışmada yine bu çalışmaya benzer sonuçlar alınmış, IL-4, IL-10 ve IFN- γ sitokinleri, KE seropozitif hastalarda seronegatif hastalara oranla daha yüksek oranda yanıt vermiştir.

Fasiyoliz insanlarda nadir rastlanan bir karaciğer ve safra yolları paraziter hastalığıdır (Adel, 2000). İnsanlar dahil tüm ara konaklar fasciola meteserkaryalarını çiğ tatlı su bitkilerini yemekle veya kontamine suyu içerek enfekte olurlar. (Cook, 1998). Literatüre göre son on yılda 61 ülkede yaklaşık olarak 2.5 milyon insanda *F. hepatica* enfeksiyonu mevcut olup, 180 milyon insan ise risk altındadır (Haseeb ve ark., 2002; Moghadeami ve Mardani, 2008). Hastalık hijyen ve sanitasyon kurallarının yeterince uygulanmadığı Doğu ve Ortadoğu ülkelerinde daha sıklıkla görülür (Rajan ve ark., 2010). Enfeksiyon Türkiye'de en sık Göller Bölgesi'nde görülmekle birlikte sporadik olgular şeklinde görülmekte ve hastalık sıklıkla cerrahi operasyonlar sırasında saptanmaktadır (Akyol, 2003).

Fasiyoliz akut ve kronik olmak üzere iki fazdan oluşur. Akut dönemde görülen semptomlar göç eden larvaların neden olduğu hasara ve inflamatuvar yanıtla bağlıdır. Sağ hipokondriumda ağrı, ateş ve hepatomegali hastalığın en önemli belirtileri olup, parazitin karaciğer paramkiminde nekroz ve apse odaklarıyla safra yollarında neden olduğu periportal hipodens olanlar radyolojik görüntüleme yöntemleri kullanılarak izlenebilir. Hastalığın en önemli tanı kriteri dışkı muayenesi iken, serolojik ve radyolojik görüntüleme yöntemleri de hastalığın teşhisinde kullanılmaktadır (Kabalioglu ve ark.,

2000; Dusak ve ark., 2012). *F. hepatica* karaciğerde apse oluşumuna neden olabilen ve başka hastalıklarla karışabilen bir parazittir. İlerlemiş olgularda zedelenmiş epitelden tekrar karaciğer parankimine geçen parazitler bir veya daha fazla apse oluşumuna neden olabilir (Kim ve ark., 1995). Fasiyoliz tanısında radyolojik ve serolojik incelemelerin birlikte kullanılmasının daha faydalı olduğunu bildirilmiştir (Koç ve ark., 2009). USG ile organizmanın safra kesesi içindeki hareketleri ve karaciğerde oluşturduğu lezyonların tespit edilebilir. Ayrıca BT incelemesiyle de kontrastlanma göstermeyen küme halinde veya dağınık hipodens nodüler lezyonlar ile buna eşlik eden tünel benzeri çizgisel hipodens lezyonların *F. hepatica* 'yı düşündüreceği bildirilmiştir (Lim, 2007; Koç ve ark., 2009).

Alternatif olarak aktive edilmiş makrofajlar (AAMφ), öncelikle paraziter enfeksiyonların kronik evreleri ve polarize Th2 yanıtının gelişimi ile ilişkilidir. Çalışmada BALB /c farelerinin *F. hepatica* enfeksiyonunun, hastalığın hem latent hem de kronik evresinde bir polarize Th2 yanıtı indüklediğini gösterilmiştir. Ayrıca çalışmada makrofajların aktivasyon durumu, alternatif aktivasyon, yani Fizz1, Ym1 ve Arg1 genetik markerlarının ifadesi değerlendirilerek bu helmint enfeksiyonu modelinde analiz edilmiştir. *F. hepatica* enfeksiyonundan 24 saat sonra ve parazit boşaltım salgılama (ES) ürünlerinin intraperitoneal enjeksiyonundan sonra farelerin peritonuna AAMy'ler eklenmiştir. ES ürünlerinde bulunan bir rekombinant antioksidan tioredoksin peroksidazının (TPx) uygulanması, aynı zamanda AAMy'nin peritona alınmasını da indüklemiştir. In-vitro çalışmalar, bu rekombinant TPx'in RAW 264.7 makrofajlarını doğrudan düşük seviyelerde IL-12 ile karşılık gelen yüksek seviyelerde IL-10, prostaglandin E2 üretimi ile karakterize edilen alternatif olarak aktive edilmiş bir fenotipe dönüştürdüğünü göstermiştir. Verilere göre, helmint *F. hepatica* tarafından indüklenen Th2 yanıtlarının, makrofajların alımını ve alternatif aktivasyonunu indükleyen, TPx moleküllerin salgılanmasına aracılık ettiğini göstermiştir (Donnelly ve ark., 2005).

F. hepatica, memeli konakçıda Th2/Treg bağışıklık yanıtlarını aktive eden bir helmint patojendir. Parazit, bu tip bağışıklık yanıtını indüklemek için kritik olan çok sayıda molekülü serbest bırakmaktadır. Burada dendritik hücreler (DC'ler) ile etkileşimlerini incelemek için iki büyük *F. hepatica* molekülü, proteaz catepsin L (rFhCL1) ve sigma sınıfı glutatyon transferaz (rFhGST-si) rekombinant formları seçilmiştir. Bu moleküller arasındaki enzimatik ve fonksiyonel farklılıklara rağmen, her

ikisi de DC'ler ve gelişmiş CD40 ekspresyonundan kaynaklanan IL-6, IL-12, p40 ve makrofaj inflamatuvar protein 2 (MIP-2) sekresyonunu indüklemiştir. Bu indüksiyona Toll-benzeri reseptör 4 (TLR4) aracılık ederken, takip eden hücre içi sinyal yolları farklılık göstermiştir. Ne rFhCL1 ne de rFhGST-si, in vivo olarak DC fagositozu veya indüklenmiş Th2 immün yanıtlarını arttırmıştır. Bununla birlikte, DC'ler, in vivo olarak OVA peptide özgü T hücrelerinden enzim zayıflatılmış IL-17 üretimi varlığında olgunlaşmıştır. Ek olarak, salgılanan IL-23 seviyelerini azaltmıştır. Bu nedenle, hem *F. hepatica* FhCL1 hem de FhGST-si, konakçıda parazitin hayatta kalmasına yardımcı olabilecek bir immün modülatör mekanizma olan kronik enflamasyonla ilişkili yanıtları baskılayarak konakçı immünesini modüle ettiği düşünülmüştür (Dowling ark., 2010).

F. hepatica ile enfekte hastalar, hastalığın akut ve kronik evrelerinde immünosupresyon yaşamaktadırlar. Bu immünosupresyon, devam eden bir immün tepki karşısında parazitlerin hayatta kalmasına izin verebilmektedir. Sığırlarda enfeksiyonun erken evrelerinde devam eden IL-4 ve IgG1 üretimi, hastalığın kronik aşamasında mevcut olan Th0/2 yanıtının az sayıdaki özelliklerinden biridir. Burada, artan IL-10 seviyelerinden ve erken enfeksiyon evrelerinden (TGF)- β 1 transformasyonu ile deneysel ortamdaki periferik kan mononükleer (PBMC) spesifik parazit seviyelerinin, enfeksiyon kronik hale geldikçe arttığını göstermektedir. Bu sitokinlerin in-vitro nötralizasyonu deneysel olarak enfekte olmuş sığırlardan PBMC kültürü sırasında, spesifik parazite ve spesifik olmayan stimülasyona cevap olarak IL-4 ve IFN- γ üretimini arttırmıştır. Yapılan çalışmalarda enfeksiyondan sonraki dördüncü haftada, TGF- β 'nin nötralizasyonu, IL-10 ile kıyasla spesifik ve spesifik olmayan IFN- γ 'yi etkilemek için daha büyük bir role sahip olan parazit kaynaklı IL-4'te bir artışa yol açmaktadır. Enfeksiyondan sonraki 12. haftada ise, IL-10 ve TGF- β 'nin inhibe edilmesiyle bile IL-4 yanıtı yenilenememiştir. Bununla birlikte, IL-10 aynı zamanda hem parazite spesifik hem de spesifik olmayan IFN- γ üretimini etkilemiştir. Bu olay, IL-10 ve TGF- β 'nin fasiyoliz üzerindeki rolünü vurgulamış, ancak bunların hücre kaynakları henüz tanımlanamamıştır. Bu durum, IFN- γ üretim supresyonunun parazit molekülleri tarafından enfeksiyon sırasında ortaya çıktığını ve IFN- γ üretimin supresyonunun bu hastalıkta sağ kalan parazite aracılık edebileceğini göstermiştir (Flynn ve ark., 2008).

F. hepatica, mikrobiyal enfeksiyonlara karşı Th1 kaynaklı immün yanıtı bastırırken, güçlü Th2 ve T-regulatory immün tepkilerini başlatmaktadır. Ayrıca, bu

parazit Th1 immün tepkileri ve Th17'nin baskılanması yoluyla farelerde Th1 aracılı otoimmün hastalıkların başlamasını önlemektedir. Araştırmacılar *F. hepatica* tegumental coat Ag'yi (FhTeg) izole ederek, direkt dendritik hücreleri hedef almışlar, Th1 kaynaklı tepkileri uyarma yeteneklerini azaltarak in vivo baskılayıcı etkisini göstermeye çalışmışlardır. Mast hücreleri, bakteriyel enfeksiyon sırasında Th1 koruyucu immüniteyi geliştirmede ve otoimmün hastalıklarda Th1 aracılı patolojik durumları yönlendirmede kritik öneme sahiptir. Araştırmacılar bu çalışmalarında, TNF- α , IL-6, IFN- γ , ve IL-10 sitokin salgılanmasını baskılayarak Th1 immün tepkisini yönlendirmek için mast hücrelerinin kabiliyetini ve LPS ile uyarılmış mast hücrelerinde ICAM1 ekspresyonunu göstermişlerdir. Isı ile inaktive edilmiş uyarılmış *B. pertussis* Ag/LPS mast hücreleri, FhTeg ile ön işleme tabi tutulduklarında CD4+ T hücrelerinde Th1 immün tepkilerini desteklemekte başarısız olmaktadır ve bu işlemdeki ICAM1 için bir rol gösterilmiştir. FhTeg, sitokin üretimindeki ve hücre yüzeyi marker ekspresyonundaki azalmayı açıklayan TLR sinyal yolundaki transkripsiyon faktörlerinin aktivasyonunu baskılamaktadır. FhTeg'in MAPK ve NF- κ B aktivasyonunu baskıladığını ve TLR yolları üzerindeki olumsuz etkisini açıklayabilecek SOCS3 ekspresyonunu geliştirdiğini gösterildi. Çalışmada sonuç olarak FhTeg'in Th1 bağışıklık tepkilerini sürdürebilmelerini engelleyerek kalıtsal hücreleri hedeflediğini görülmüştür (Vukman ve ark., 2013).

Kronik KE enfeksiyonunun önemli bir özelliği, serumda IFN- γ , IL-4 ve IL10'un bir arada bulunmasıdır (Mezioug ve Touil-Boukoffa, 2009). KE enfeksiyonunda neden Th1 ve Th2 sitokinlerinin yüksek seviyelere seyrettiği açık değildir (Rigan`o ve ark., 1995). Hastalığın kistik aşamasında hem insanlarda hem de hayvanlarda tipik yanıt Th2 tipindedir ve serumda IL-4, IL-5, IL-10 ve IL-13 sitokinleri pozitifdir. (Zhang ve ark., 2003; Zhang ve ark., 2008). Ayrıca yapılan çalışmalarda sigara içen hastalarda IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-10 ve TNF- α parametrelerinde artış görüldüğü kaydedilmiştir (Atkinson ve Senior, 2003).

Çalışma sonucunda elde ettiğimiz parametrelerin bazı kontrol grubu hastalarda pozitif çıkması, kontrol grubunun sigara tiryakisi olabileceğini veya bakteriyel, viral enfeksiyon geçirmekte olabileceğini düşündürmüştür. Parametreler değerlendirilirken hastanın sigara içme alışkanlığı ve diğer enfeksiyonlarının varlığının da düşünülmesi daha sağlıklı bir sonuç alınmasını sağlayacaktır.

Sonuç olarak, KE ve fasiyoliyaz enfeksiyonlarında IL-4, IL-10, TNF- α ve IFN- γ parametrelerindeki değişim bize bu hastalıklara karşı gelişen immün yanıt hakkında bilgiler vermektedir. Sitokin değişimleri bu enfeksiyonların şiddeti ve takibinde önemli rol oynamaktadır. Bu sitokin düzeylerinin ölçümü ile, hastalıkların ve nükslerin erken saptanmasında yararlı olabileceği düşünölmektedir.



KAYNAKLAR

- Abbas AK. Immunity to Microbes. In: Lichtman AH Pober JS, Abul K. Abbas (eds). Cellular and Molecular Immunology. First edition, Philadelphia: WB Saunders, 1991:301-17.
- Abbas AK, Lichtman AH, Pober JS. Cellular and Molecular Immunology. USA: Saunders Company; 2000.
- Abbas AK, Lichtman AH. Temel İmmünoloji (İmmün Sistemin İşlev ve Bozuklukları) (çev: Prof. Dr. Yıldız Camcıoğlu, Prof. Dr. Günnur Deniz). 1. baskı. İstanbul: İstanbul Medikal Yayıncılık;2007.
- Abbas AK, Lichtman AH, Pillai S. Temel İmmünoloji İmmün Sistemin İşlevleri ve Bozuklukları, 4. baskı. Ankara: Güneş Tıp Kitap Evleri; 2015.
- Adel AFM: Trematodes and other flukes. Principles and Practice of Infectious Disease. Philadelphia: Churcill Livingstone; 2000.
- Akısı Ç, Bayram Delibaş S, Yuncu G, Aksoy Ü, Özkoç S, Biçmen C. Akciğer hidatidozunun tanısında IHA, ELISA ve Western Blot testlerinin değerlendirilmesi. Tuberk Toraks Derg. 2005;53(2):156-60.
- Akyol CV. Tarihçe ve Epidemiyoloji. In. Fascioliosis. Eds: Tınar R, Kormaz M. İzmir: Türkiye Parazitoloji Derneği; 2003.
- Ali Khan Z, Rausch RL. Demonstration of amyloid and immune complex deposits in renal and hepatic parenchyma of Alaskan alveolar hydatid disease patients. Ann Trop Med Parasitol. 1987;81:381-92.
- Alkan MZ, Korkmaz M, Babalolu A, akru N, Dayangaç N, Dirim D. Fascioliasis'in serolojik tanısında Western Blotting Yönteminin Geçerliliinin Araştırılması. Türkiye Parazit Derg. 2002;26(2):161-165.
- Altınbaş K. Tıbbi Parazitoloji. 2. Baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri; 2002.
- Altıntaş N. Past to present: Echinococcosis in Turkey. Acta Trop. 2003;85:105-12.
- Altıntaş N. Past to present: echinococcosis in Turkey. Acta Trop. 2003;85:105-112.
- Altıntaş N, MA. Kist hidatikli hastalarda operasyon öncesi ve sonrası IFAT ile IgG ve IgM antikorlarının araştırılması. Türkiye Parazit Derg. 1991;15:31-40.
- Altıntaş, K. Tıbbi Parazitoloji. Nobel Tıp Kitapevleri. İstanbul: 2002.
- Altıntaş N, Yazar S. Cystic echinococcosis'de tanı. Türkiye Parazit Derg. 1999;23:160-8.
- Altıntaş N, Korkmaz M. İmmundiffüzyon ve immünelektroforez. Özcel MA, Altıntaş N. (Eds). Parazit Hastalıklarında Tanı, İzmir: Türk Parazitoloji Derneği Yayınları: 1997.
- Altıntaş N, Yazar S, Yolasığmaz A, Akısı Ç, Şakru N, Karacasu F, et al. A serum epidemiological study of cystic echinococcosis in İzmir and its surrounding area. Turkey Helminthologia. 1999;36:19-23
- Altıntaş N, Yazar S, Yolasığmaz A, Şakru N, Gödekmerdan A,. Türkiye'de 1980-1998 Yılları Arasında Saptanan Alveolar Echinococcosis Olguları. Türkiye Parazit Derg, 1999;23(2):133-136.

Amri M, Manel, Mezioug D, Chafia Touil-Boukoffa. 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.

Amri M, Mezioug D, Touil-Boukoffa C. 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.

Anonim, 2019. *Echinococcus granulosus* yaşam döngüsü [Internet]. 2019 [Erişim Tarihi 10 Mayıs 2019]. Erişim adresi: www.cdc.gov/dpdx/echinococcosis/index.html

Apt W, Aguilera X, Vega F, Miranda C, Zulantay I, Perez C, Gabor M, Apt P Treatment of human chronic fascioliasis with triclabendazole: drug efficacy and serologic response *Am J Trop Med Hyg.* 1995; 52(6): 532-5.

Arjona R, Riancho JA, Aguado JM, Salesa R, Gonzalez-Macias J. Fascioliasis in developed countries: A review of classic and aberrant forms of the disease. *Med (Baltimore)*, 1995;74(1);13-21.

Aslan M, Polat E, Aygün G, Sağlam GM, Kocazeybek M, Altaş K. Kistik ekinokokkozis şüpheli serum örneklerinde IHA, ELISA IgG ve kendi hazırladığımız ELISA IgG test sonuçlarının karşılaştırılması. *Türkiye Parazitoloj Derg.* 2003;27(2);122-124.

Atkinson JJ, Senior RM. Matrix metalloproteinase-9 in lung remodeling. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2003; 28: 12-24

Avşar K., Kaya O, Sütçü R, Cüre M. Bruselloz olgularında sitokin düzeyleri. *Med J Suleyman Demirel Uni.* 2012;19(2).

Ayçiçek H, Sarımehtetoğlu HO, Tanyüksel M, Özyurt M, Gün H. Ankara sokak köpeklerinde görülen bağırsak helmintlerinin yaygınlığı ve bunların halk sağlığı bakımından önemi. *Türkiye Parazitoloj Derg.* 1998;22,2;156-158.

Balcı AE, Eren N, Eren Ş ve ark. Akciğer kist hidatiği: 728 olgunun cerrahi tedavi ve izlemi. *Solunum Hast.* 2001;12:216-21.

Baldelli F, Papili R, Francisci D, et al. Postoperative surveillance of human hydatidosis: evaluation of immunodiagnostic tests. *Pathol.* 1992;24:75-9.

Baran R, Baysal M, Kır A ve ark. Akciğerin hidatik kist hastalığında spesifik IgG-ELISA yönteminin tanısal değeri. *Solunum Hastalıkları Derg.* 1994;5:197-202.

Bassily S, Iskander M, Youssef FG, et al. Sonography in diagnosis of fascioliasis. *Lancet.* 1989;8649:1270-1.

Bastos MF, Lima JA, Vieira PM, Mestnik MJ, Faveri M, Duarte PM. TNF-a and IL-4 levels in generalized aggressive periodontitis subjects. *Oral Dis.* 2009;15: 82–87.

Bayraktar MR, Mehmet N, Durmaz, R. Th1 and Th2 inducing cytokines in Cystic echinococcosis. *Turkiye Parazitoloj Derg.* 2005;29(3),167-170.

Berasain P, Carmona C, Frangione B, Dalton JP, Goni F. *Fasciola hepatica*: parasite-secreted proteinases degrade all human IgG subclasses: determination of the specific cleavage sites and identification of the immunoglobulin fragments produced. *Exp Parasitol.* 2000;94:99-100.

- Berasain P, Goni F, McGonigle S, Dowd A, Dalton JP, Frangione B, Carmona C. Proteinases secreted by *Fasciola hepatica* degrade extracellular matrix and basement membrane components J Parasitol. 1997;83:1-5.
- Berrada S, Ridai M, Mokhtari M. Hydatid cyst of spleen: Splenectomy or conservative surgery Ann Chir. 1991;45:434-436.
- Bogitsh BJ, Carter CE, Oeltmann TN. Parasite-host interactions. In: Human Parasitology. Elsevier Academic Pres. Third edition. 2005;20-28.
- Budak S. Kist hidatik'in epidemiyolojisi. İnsanlarda ve hayvanlarda kist hidatik (Echinococcus). İzmir: Türkiye Parazitoloji Derneği, Ege Üniv Ofset Basımevi;1991.
- Bükte Y, Kemanoglu S, Nazaroglu H, Ozkan U, Ceviz A, Simsek M. Cerebral hydatid disease: CT and MR imaging findings. Swiss Med Wkly. 2004;134:459-67.
- Büyükaşık K, Toros A B, Tanin H, Aren A. A Ruptured Hydatid Cyst Case Applied to Emergency Unit with Urticaria and Syncope: A Case Report. İstanbul Tıp Derg. 2012;13(4):195-198
- Camilla SG, Sharon BB, Peter FW. Imported *Fasciola hepatica* Infection in the United States and Treatment with Triclabendazole. Clin Infect Dis. 2001;33:1--5.
- Campbell IL. Cytokine-mediated inflammation, tumorigenesis, and disease-associated JAK/STAT/SOCS signaling circuits in the CNS. Brain Res Rev. 2005;48:2,166-177.
- Canda MS, Canda T. Ekinokokkozis: 47 Olgunun Sunumu ve Türkiye'nin Ekinokokkozis Sorunu. Türkiye Parazit Derg. 1995;19(1):64-82.
- Canda MŞ, Canda T. Ünilöküler kistik ekinokokkozisde seyrek terleşim (13 olgu). Türkiye Ekopatoloji derg.1995;1(3-4):121-124.
- Carmona C, Dowd AJ, Smith AM, Dalton JP. Cathepsin L-like proteinase secreted by *Fasciola hepatica* in vitro prevents antibody-mediated eosinophil attachment to newly excysted juveniles. Mol Biochem Parasitol. 1993;62:9-17.
- Carol GCM, Barbara J, Allison CRF, Wendy CB. Rice-ficht Interleukin-10 downregulates proliferation and expression of interleukin-2 receptor p55 chain and interferon- γ , but not interleukin-2 or interleukin-4, by parasite-specific helper T cell clones obtained from cattle chronically infected with *Babesia bovis* or *Fasciola hepatica*. J Interferon Cytokine Res. 1995;15(10):915-922.
- Cavuşoğlu H, Tuncer C, Ozdilmac A, Aydın Y. Multipl intracranial hydatid cysts in a boy. Turk Neurosurg. 2009;19:203-7.
- Cassatella MA, Meda L, Bonora S, Ceska M, Constantin G. Interleukin (IL-10) inhibits the release of proinflammatory cytokines from human polymorphonuclear leukocytes. Evidence for an autocrine role of tumor necrosis factor and IL-1 β in mediating the production of IL-8 triggered by lipopolysaccharide. J Exp Med. 1993;178:2207-11.
- Cebollero MP, Cordoba E, Escartin J, Cantin S, Artigas JM, Esarte JM. Hydatid Cyst of spleen. J Clin Gastroenterol. 2001;33: 89-90.
- Çiftçioğlu M.A. Erzurum yöresinde Ekinokokkozis sorunu (289 olgu). Türkiye Ekopatoloji derg.1995;1(3-4):87-93, of sheep hydatid fluid by immunoelectrophoresis. J Parasitol. 1965;51:63-71.

- Charles HK. Cestodes (Tapeworms). Mandell Douglas and Bennett's Principles and Practise of Infectious Diseases. Cuhurrchill Livingstone;USA:2000.
- Chiejina SN. Epidemiology of some helminth infections of domesticated animals in the tropics with emphasis on fasciolosis and parasitic gastroenteritis. Helminthology. Delhi; Narosa Publishing House:1994.
- Christmann M, Henrich R, Mayer G, EH C. Infection with *Fasciola hepatica* Causing Elevated Liver Enzyme Results and Eosinophilia Serologic and Endoscopic Diagnosis and Theraphy. Z Gastroenterol. 2002;40(9):801-6.
- Çırak VY, Tedavi, Tınar R, Korkmaz M, Fasciolosis, Türkiye Parazitolojisi Derneği, Yayın No:18, Bornova-İzmir: Meta Basım; 2003.
- Cobanoğlu U, Sayır F, Mergan D. The results of radiological and serological screening in individuals sharing the same living space as patients with hydatid cysts. Türkiye Parazitolojisi Dergisi. 2012;36:65-70.
- Cohen MC, Cohen S. Cytokine function: a study in biologic diversity. Am J Clin Pathol, 1996; 105: 589-598.
- Coles GC. Treatment of Fascioliasis in Human Infections. Trans R Soc Trop Med Hyg. 2006;100:187-188.
- Cook GC. Manson's Tropical Diseases (22th Edition), 1998;1461-4.
- Çubuk M, Kabaalioğlu A, Çeken K ve ark. Hepatik fasciolosis: BT bulguları ve uzun dönem izlem sonuçları. Tanı Giriş Radyol Derg. 2001;7:529-534.
- 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.
- Dalton JP, McGonigle S, Rolph TP, Andrews SJ. Induction of protective immunity in cattle against infection with *Fasciola hepatica* by vaccination with cathepsin L proteinases and with hemoglobin. Infect Immun. 1996;64: 5066-5074.
- Dalton JP, Neill SO, Stack C, Collins P, Walshe A, Sekiya M, Doyle S, Mulcahy G, Hoyle D, Khaznadji E, Moiré N, Brennan G, Mousley A, Kreshchenko N, Maule AG, Donnelly SM. *Fasciola hepatica* cathepsin L-like proteases: biology, function and potential in the development of first generation liver fluke vaccines. Int J Parasitol. 2003;33:1173-1181.
- Dar MA, Shah OJ, Wani NA, Khan FA, Shah P. Surgical management of splenic hydatidosis. Surg Today. 2002;32:224-229.
- Delibaş SB, Ozkoç S, Sahin S, Aksoy U, Akisü C. Evaluation of patients presenting with a suspicion of cystic echinococcosis to the serology laboratory of the Parasitology Department of Dokuz Eylül University Medical Faculty. Türkiye Parazitolojisi Dergisi. 2006;30:279-81.
- Demirci M, Tanyel TT, Kaya S. Fasciolosisli Hastalarda İmmunoglobulin Tiplerinin Araştırılması. Mikrobiyol Bul. 2009; 43:471-475.
- Demirci M, Korkmaz M. Karaciğerde Yerleşen Trematod Hastalıkları ve İmmunolojisi. Özcel MA, İnci A, Turgay N, Köroğlu E, Tıbbi ve Veteriner İmmunoparazitoloji. İzmir: Meta Basım; 2007.

- Dinkel A, Njoroge EM, Zimmermann A, Walz M, Zeyhl E, Elmahdi EI, Mackenstedt U, Roming T. A PCR system for detection of species and genotypes of the *Echinococcus granulosus*-complex, with reference to the epidemiological situation in eastern Africa. *Int J Parasitol.* 2004;34:645-653.
- Doğanay A, Kara M. Hayvan. Sağlığı Yönünden Ekinokokkozun Türkiye’de ve Dünyadaki Epidemiyolojisi ve Profilaksisi. *Türkiye Klin J Surgery.* 1998;3(3):171-181.
- Dowling DJ, Hamilton CM, Donnelly S, La Course J., Brophy PM, Dalton J, O’Neill, SM. Major secretory antigens of the helminth *Fasciola hepatica* activate a suppressive dendritic cell phenotype that attenuates Th17 cells but fails to activate Th2 immune responses. *Infection and immunity.* 2010;78(2), 793-801.
- Dowd Aj, Smith AM, McGonigle S, Dalton JP. Purification and characterisation of a second cathepsin L proteinase secreted by the parasitic trematode *Fasciola hepatica*. *Eur J Biochem.* 1994;223:91-98.
- Dubinsky P, Stefancíková A, Turčeková L, Macko JK, Soltys J. Development and morphological variability of *Echinococcus granulosus*. *Parasitol Res.* 1998;84, 221-229.
- Duishanbai S, Geng D, Liu C, Guo HR, Hao YJ, Liu B, et al. Research Group of Hydatid Diseases. Treatment of intracranial hydatid cysts. *Chin Med J (Engl).* 2011; 124:2954-8.
- Donnelly S, O’Neill SM, Sekiya M, Mulcahy G, Dalton, JP (2005). Thioredoxin peroxidase secreted by *Fasciola hepatica* induces the alternative activation of macrophages. *Infection and immunity.* 2005;73(1),166-173.
- Dusak A, Onur MR, Cicek M, et al. Radiological Imaging Features of *Fasciola hepatica* Infection – A Pictorial Review. *J Clin Imaging Sci.* 2012;2:2.
- Dunn AM. *Veterinary Helminthology.* London; William Heinemann Medical Books London: 1978.
- Eckert J, Deplazes P. Biological, Epidemiological, and Clinical Aspects of Echinococcosis a Zoonosis of Increasing Concern. *Clin Microbiol Rev.* 2004;17:107-35.
- Eğilmez R, Aker H, Göze F, Ağcakale D. Sivas bölgesinde Ekinokokkozis (129 olgu). *Türkiye Ekopatoloji Derg.* 1995;1(3-4):110-112.
- Erkan HD. Akciğer kist hidatiğinde serolojik testlerin (spesifik IgE, spesifik IgG ve indirekt hemagglütinasyon testi) tanısal değeri. [Uzmanlık tezi]. İstanbul: Sağlık Bakanlığı Yedikule Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul;2004.
- Ersahin Y, Mutluer S, Guzelbag E. Intracranial hydatid cysts in children. *Neurosurgery.* 1993; 33: 219-5.
- Ersöz C. Çukurova bölgesinde ekinokokkozis sorunu (183 olgu). *Türkiye Ekopatoloji Derg.* 1995;1(3-4):101-3.
- Espino AM, Finlay CM. Sandwich enzyme-linked immunosorbent assay for detection of excretory secretory antigens in humans with fascioliasis. *J Clin Microbiol.* 1994; 32(3):860.
- Espino AM, Rodriguez MJR, Hillyer GV. Isolation and immunological characterization of fatty acid bind protein isoforms from *Fasciola hepatica*. *J Parasitol.* 2001;87:1028-1033.
- Evengard B, Hammarstrom L, Smith CI, Johansson SG, Linder E. Subclass distribution and IgE responses after treatment in human schistosomiasis. *Clin Exp Immunol,* 1988;73:383-8.

Farag H. F. Human Fascioliasis in some countries of the Eastern Mediterranean Region. *Am J Trop Med Hyg.* 1998;4(1):156-160.

Fasciola hepatica yaşam döngüsü [Internet]. 2019 [Erişim Tarihi 20 Mayıs 2019]. Erişim adresi: <https://www.cdc.gov/dpdx/fascioliasis/index.html>

Flynn RJ, Mulcahy G. The roles of IL-10 and TGF- β in controlling IL-4 and IFN- γ production during experimental *Fasciola hepatica* infection. *Int J Parasitol.* 2008;38(14):1673-1680.

Fiorentino DF, Bond MW, Mosmann TR. Two types of mouse T helper cells. IV. Th2 clones secrete a factor that inhibits cytokine production by Th1 clones. *J Exp Med.* 1989;170:2081-95.

Fiorentino DF, Zlotnik A, Mossmann TR, Howard M, O'garra A. IL-10 inhibits cytokine production by activated macrophages. *J Immunol.* 1991;147:3815-22.

Force L, Torres JM, Carrillo A, Busca J. Evaluation of eight serological tests in the diagnosis of human echinococcosis and follow-up. *Clin Infect Dis.* 1992; 15: 473-80.

Garabedian GA, Matossian RM, Djanian AY. An indirect hemagglutination test for hydatid disease. *J Immunol.* 1957;78:269-72.

Gaur U, Aggarwal B.B. Regulation of proliferation, survival and apoptosis by members of the TNF superfamily. *Biochemical Pharmacology.* 2003;66:1403-1408.

Gottstein B. Molecular and immunological diagnosis of echinococcosis. *Clin Microbiol Rev.* 1992;5:248-61.

Gökçen A. Kist hidatik ve aşı. *Türkiye Parazitol Derg.* 2000; 24: 419-25.

Gönlügür U, Gönlügür T, Akkurt İ. Ekinokok Antijenleri Ana Sayfa. *Archives of Lung.* 2004;5:162-164.

Gönlügür U, Gönlügür T, Akkurt İ. Kist Hidatik Tanısında Serolojik Testlerin Değeri. *Akciğer Arşivi.* 2004;5:158-161.

Gönlügür U, Gönlügür T. E, Akkurt, İ. Ekinokok Antijenleri Ana Sayfa. *Arch Lung.* 2004;5:162-164.

Gulsen MT, Savas MC, Koruk M, Kadayifci A, Demirci F. Fascioliasis: a report of five cases presenting with common bile duct obstruction. *Neth J Med.* 2006;64:17-19.7.

Gupta S, Desai K, Goel A. Intracranial hydatid cyst: a report of five cases and review of literature. *Neurol India.* 1999; 47: 214-7.

Gupta S, Desai K, Goel A. Intracranial hydatid cyst: a report of five cases and review of literature. *Neurol India.* 1999; 47: 214-7.

Gündoğdu S, Arslan R, Özkan Arslan M ve Gıcık Y. Erzurum ve Çevresinde İnsanlarda Kistik ve Alveolar Ekinokokkozis Olgularının Değerlendirilmesi, *Türkiye Parazitol Derg.* 2005;29(2):163-166.

Güralp N. *Helmintoloji Ders Kitabı.* 2. baskı. Ankara; Ankara Üniv. Vet. Fak. Yayın;1981.

Abbasoğlu O. Deneysel Kist Hidatik ve Meme Kanseri Modelinde Gelişen İmmün Baskılanma Karaciğeri Hedef Hale Getirir. [Uzmanlık tezi]. Ankara; Hacettepe Üniversitesi; 2014.

- Hairinasuta I, Pungpak S, Keystone JS. Trematode infections. *Infec Dis Clin North America*. 1993;7(3):706-709.
- Halton DW. Nutritional adaptations to parasitism within the platyhelminthes *Int J Parasitol*. 1997;247:693-704.
- Halton DW, Maule AG, Shaw C. Neurobiology. Dalton J P ed., *Fasciolosis*. CABI Publishing Printed and Bound in the UK at the University Press, Cambridge. 1999;307-340.
- Haseeb AN, el-Shazly AM, Arafa MA, Morsy AT. A review on fascioliasis in Egypt. *J Egypt Soc Parasitol*. 2002;32:317-354.
- Hillyer GV, Galanes M. Identification of a 17-Kilodalton *Fasciola hepatica* Immunodiagnostic Antigen by the Enzyme-Linked Immuno-electrotransfer Blot Technique. *J Clin Microbiol*. 1988;26:2048-2053.
- Hillyer GV. Serological diagnosis of *Fasciola hepatica*. *Parasitol al Dia*, 1993;17:130 -136.
- Hillyer GV, Soler GM, Roriquuez PJ, Bjorland J, Silva LM, Bryan RT. Use of The Falcon Assay Screening Test Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay (FAST-ELISA) and The Enzyme Linked Immuno-electro Transfer Blot (EITB) to Determine The Prevalence of Human Fascioliasis in the Bolivian Altiplano. *Am J Trop Med Hyg*. 1992;46(5): 603-9.
- İşıkay S, Kutluhan Y, Ölmez A. Two cases of rare cerebral hydatid cyst. *Türkiye Parazitoloj Derg*. 2012;36:41-4.
- İşitmangil T, Görür R, Yiğit N, et al. Evaluation of 308 cases patient surgically treated for thoracic hydatidosis. *Turkish J Thorac and Cardiovasc Surg*, 2010;18:27-33.
- Kabalioglu A, Cubuk M, Senol U, et al.: US CT and MRI findings with new observations. *Abdom Imaging*. 2000;25:400-404.
- Karaman Ü., Daldal, N., Atambay, M., Aycan, Ö. İnönü Üniversitesi Tıp Fakülte'sinde 1999-2002 tarihleri arasında incelenen hidatik kist ön tanılı olguların serolojik sonuçları. *İNönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Derg*. 2002;9, (4):233-235.
- Karaman Ü, Atambay M, Aycan ÖM, Daldal N. İndirekt hemagglütinasyon tekniğinde (IHA) insan, inek ve koyun antijenlerinin karşılaştırılması. *Türkiye Parazitoloj Derg*. 2002;26: 251-3.
- Kassai T, Campillo MCD, Euzeby J, Gaafar S, Hiepe TH, Himonas CA. Standardized nomenclature of animal parasitic diseases (SNOAPAD). *Vet Parasitol*. 1988;29:299-326.
- Korkmaz M. Fasciolosis: Dünü, Bugünü, Yarını. 11. Ulusal Parazitoloji Kongresi, 1999; Sivas.
- Köksal F, Serin MS, Kekeç Y, Sadr YE. İnsan ve hayvan kökenli kist hidatik sıvılarının SDS-PAGE metoduyla analizi ve Western blot metodunun klinik önemi. *Türkiye Parazitoloj Derg*. 1995;19:221-9.
- Kılıçturgay K. İmmünolojiye Giriş. 2.Basım. Bursa: Güneş Kitabevi; 1991.
- Kılıçturgay K. İmmünoloji.3. Baskı. İstanbul: Nobel Güneş Tıp Kitabevi; 2003.
- Kim JB, Kim DJ, Huh S, Cho SY. A human case of invasive fascioliasis associated with liver abscess. *Korean J Parasitol*. 1995;33:395-398.

- Kilimcioğlu A, Ok ÜZ. İnsanda Echinococcus Türlerinin Epidemiyolojileri, Coğrafi Yaygınlık ve Türkiye’deki Durum. Altıntaş N, Tınar R, Çoker A, editörler. Echinococcosis. İzmir: Hidatidoloji Derneği; 2004.
- Kliegman RM, Stanton BF, St Geme JW, Schor NF, Behrman RE. Nelson Textbook of Pediatrics. Immunology. Severe Combined Immunodeficiency; USA;2016.
- Kocabaş E, Aksaray N, Yıldızdaş D, Özbek S, Seydaoğlu G. Akut viral hepatitte serum tümör nekroze edici faktör- α (TNF- α), interlökin-1 beta (IL-1 β) ve interferon- γ (IFN- γ) düzeyleri. Viral Hepatit Derg. 1998; 1: 59-62.
- Kokuludağ A. Sitokinler. Gümüşdiş G, Doğanavşargil E (editörler). Klinik Romatoloji. İstanbul: Güneş Yayınları; 1999.
- Koltaş İS. Elektroforez. In: Korkmaz M, Ok ÜZ (Eds). Parazitolojide Laboratuvar Yöntem-Yorum-Akreditasyon. Bornova, İzmir: Meta Basım; 2011.
- Köksal AŞ, Arhan M, Oğuz D. Kist Hidatik. Güncel Gastroenteroloji. Ankara: Güneş Tıp Kitapevi;2004.
- Köksal F, Serin MS, Kekeç Y, Sadr YE. İnsan ve hayvan kökenli kist hidatik sıvılarının SDS-PAGE metoduyla analizi ve Western blot metodunun klinik önemi. Türkiye Parazitol Derg. 1995; 19: 221-9.
- Köktürk O. Akciğer Hidatik Kist Hastalığı. Solunum Sistemi Enfeksiyonları. Ankara: Toraks Kitapları;2001.
- Koç Z, Uluslan Ş, Tokmak N. Hepatobiliary fascioliasis: imaging characteristics with a new finding. Diagn Interv Radiol. 2009;15:247-251.
- Korkmaz M, Ok UZ. Fascioliasis. Özcel MA, Özbek Y, Ak M (editörler). Özcel’in Tıbbi Parazit Hastalıkları. İzmir: Meta Basım Matbaacılık Hizmetleri: 2007.
- Kuru C, Baysal B. Uniloküler kistik ekinokokkozis ‘in tanısında indirekt hemaglutinasyon yönteminin değeri. Türkiye Parazitol Derg. 1999;23:251-4.
- Kurcuoglu IC, Eroğlu A, Karaoglanoglu N, Turkyilmaz A, Tekinbas C, Basoglu A. Surgical approach of pulmonary hydatidosis in childhood. Int J ClinPract. 2005;59:168–72.
- Letterio JJ, Roberts AB. Regulation of immun responses by TGF- β . Anna Rev Immunol, 1998; 16: 137-161.
- Lightowers, M.W., Gottstein B. Echinococcus/Hydatidosis: Antigens, immunological and molecular diagnosis. Thompson RCA, Lymbery AJ eds. Echinococcus and Hydatid Disease. 1995;355-410.
- Lightowers MW, Liu D, Haralambous A, Rickard MD. Subunit composition and specificity of the major cyst fluid antigens of *Echinococcus granulosus*. Mol Biochem Parasitol. 1989;37:171-82.
- Lim JH, Kim SY, Park CM. Parasitic disease of the biliary tract. AJR Am J Roentgenol. 2007;188:1596-1603
- MacNeill A, Suda T, Moore KW, Mosmann TR, Zlotnik A. IL-10, a novel growth cofactor for mature and immature T cells. J Immunol. 1990;145:4167-73.

- Maddison SE, Slemenda SB, Schantz PM, et al. A specific diagnostic antigen of *E. granulosus* with apparent molecular weight of 8 kDa. *Am J Trop Med Hyg.* 1989; 40: 377-83.
- Mahmoud AAF. Parasitic protozoa and helminths: biological and immunological challengers. *Science.* 1989;246:1015-22.
- Makhatadze NJ. Tumor necrosis factor locus: genetic organization and biological implications. *Human Immunol.* 1998;59:571-579.
- Mamuti B, Yamasaki H, Sako Y, et al. Usefulness of hydatid cyst fluid of *Echinococcus granulosus* developed in mice with secondary infection for serodiagnosis of cystic echinococcosis in humans. *Clin Diagn Lab Immunol.* 2002; 9: 573-6.
- Marcos L, Maco V, Samalvides F, Terashima A, Espinoza JR, Gotuzzo E. Risk factors for *Fasciola hepatica* infection in children: a case-control study. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 2006;100:158-166.
- McManus, D. P. Current status of the genetics and molecular taxonomy of *Echinococcus* species. *Parasitology.* 2013;140(13):1617-1623.
- Merdivenci A, Aydınlioğlu K, Hidatidoz, İstanbul: İstanbul Üniv Cerrahpaşa Tıp Fak Yayınları Rektörlük No 2972;1982
- Mezioug D, Touil-Boukoffa C. Cytokine profile in human hydatidosis: possible role in the immunosurveillance of patients infected with *Echinococcus granulosus*. *Parasite.* 2009;16(1):57-64.
- Millán JC, Mull R, Freise S, Richter J. The Efficacy and Tolerability of Triclabendazole in Cuban Patients with Latent and Chronic *Fasciola Hepatica* Infection. *Am J Trop Med Hyg.* 2000;63:264-269.
- Mills J, Drutz DJ. Mechanisms of Immunity to Infection. In: Stiter DP, Terr AI, Parslaw TG (eds). *Basic and Clinical Immunology.* 8 th edition, Beirut, Lebanon: Appleton-Lange. 1994:622-6.
- Miman Ö, Özkeçeci T, Okur N, et al. A rare cause of obstructive jaundice: fascioliasis. *Türkiye Parazitoloj Derg.* 2010;34:190-2.
- Miman Ö, Saygı G. *Temel Tıbbi Parazitoloji.* İstanbul: İstanbul Tıp Kitabevleri; 2018
- Minbay A. Sitokinler ve interferonlar. Minbay A, Aydın N, Akay Ö, İzgür M, Diker S (editörler). *İmmünoloji.* 1. Baskı. Ankara: Medisan Yayınevi:1994.
- Mitoma H, Horiuchi T, Tsukamoto H, Tamimoto Y, Kimoto ve ark. Mechanisms for Cytotoxic Effects of Anti-Tumor Necrosis Factor Agents on Transmembrane Tumor Necrosis Factor-Expressing Cells Comparison Among Infliximab, Etanercept, and Adalimumab. *Arthritis & Rheumatism.* 2008;58:1248-1257 .
- Moghadeami M, Mardani M. A cause of obstructive jaundice in an elderly man from Iran. *Saudi J Gastroenterol.* 2008;14,208-210.
- Mondelli M, Manns M, Ferrari C. Does the immune response play a role in the pathogenesis of chronic liver disease? *Arch Pathol Lab Med.* 1988; 112: 489-497.
- Moreno AM, Jiménez V, Martínez-Cruz MS, Martínez-Moreno FJ, Becerra C, Hernández S. Triclabendazole Treatment in Experimental Goat Fasciolosis: Antihelmintic Efficacy and

- Influence in Antibody Response and Pathophysiology of the Disease. *Vet Parasitol.* 1997;68: 57-67.
- Naik M.I, Tenguria R.K, Haq E. Detection of serum cytokines before and after pharmacological and surgical treatment in patients with cystic echinococcosis. *J Helminthol.* 2016;90(01):91-95.
- Naqira F, Raul A, Marcial-Rojas MD. Fascioliasis. Raul A, Marcial-Rojas MD. *Pathology of Protozoal and Helminthic Diseases.* Williams & Wilkins. 1971; 477-490.
- Ochs HD, Smith CIE, Puck JM. *Primary Immunodeficiency Diseases: A Molecular and Genetic Approach.* New York, NY: Oxford University Press; 2014.
- Oppenheim JJ, Ruscetti FW. Cytokines. Parslow TG, Stites DP, Terr AI (editors). *Medical Immunology.* 10th edition, Mc Graw-Hill Companies. 2001; 148-166.
- Ortona E, Rigano R, Margutti P, et al. Native and recombinant antigens in the immunodiagnosis of human cystic echinococcosis. *Parasite Immunol.* 2000; 22: 553-9.
- Osborn AG, Preece MT. Intracranial Cysts: Radiologic-Pathologic correlation and Imaging Approach. *Radiol.* 2006;239, (3):650-664.
- Osman MM, Abo El-Nazar SY. IL-10, IFN- γ and TNF- α in Acute and Chronic Human Fascioliasis, *J Egypt Soc Parasitol.* 1999; 29 (I): 13-20.
- Ozkan U, Kemalolu MS, Selcuki M. Gigantic intracranial mass of hydatid cyst. *Childs Nerv Syst.* 2001; 17: 623-5.
- Özbilgin A, Kilimcioğlu AA. Kistik Echinococcosis. Özcel MA, Özbel Y, Ak M, editors. *Özcel'in Tıbbi Parazit Hastalıkları.* Meta basım: İzmir; 2007.
- Özcel A, İnci A, Turgay N, Köroğlu E. Tıbbi ve Veteriner İmmunoparazitolojisi. Kistik Ekinokokkozis ve İmmunolojisi. Altıntaş N, Yolasıǧmaz A, İzmir; Türkiye Parazitoloji derneği yayınları: 2007.
- Özçelik S, Saygı G. Kist hidatik tanısında indirekt hemaglutinasyon deneyinin duyarlılığı ve özgüllüğü. *Türkiye Parazit Derg.* 1990;14:21-6.
- Özkan B, Sancaklı Ö, Çitçi Ş, Demirkesen O, Alıcı B. Böbreğin Hidatik kist hastalığı. *Cerrahpaşa Tıp Derg,* 2005;36:84 – 89.
- Özkan C, Karaca M, Özdal N. Van Kedilerinin kulak uyuzunun (*Otodectes Cynotis*) topikal selamectin ile tedavisi. *Türkiye Parazit Derg.* 2013;37:269-72.
- Parija SC. A review of some simple immunoassays in the serodiagnosis of cystic hydatid disease. *Acta Trop.* 1998; 70: 17-24.
- Paul WE. High-efficiency purification and chemical characterization of B cell stimulatory factor-1/interleukin 4. *J Immunol.* 1987;139:1127–1134.
- Piacenza L, Acosta D, Dowd AJ, McGonigle S, Dalton JP, Carmona C. Proteinases secreted by *Fasciola hepatica*: time course of the inhibitory effect of serum from experimentally infected rabbits demonstrated by gelatin-substrate polyacrylamide gel electrophoresis *J Helminthol.* 1997;71:333-338.
- Picardo NG, Guisantes JA. Comparison of three immunological tests for seroepidemiological purposes in human echinococcosis. *Parasite Immunol.* 1981;3:191-9.

- Pini C, Pastore R, Valesini G. Circulating immune complexes in sera of patients infected with *Echinococcus granulosus*. Clin Exp Immunol. 1983; 51: 572-8.
- Poretti D, Felleisen E, Grimm F, Pfister M, Teuscher F, Zuercher C, et al. Differential immunodiagnosis between cystic hydatid disease and other crossreactive pathologies. Am J Trop Med Hyg. 1999;60:193-8.
- Price TA, Tuazon CU, Simon GL. Fascioliasis: case reports and review. Clin Infect Dis. 1993;17:426-430.
- Rahman A, Yücel A, Yılmaz N. Sekonder Yerleşimli Bir Perikardiyak Kist Hidatik Olgusu ve Kist Hidatik Skoleks ve Çengellerinin Bazı Boya Solüsyonları ile Boyanması. Türkiye Parazitolojisi Dergisi. 2008;32(1):31-34.
- Rajan FE, Taha AK, Kalandar AK. Endoscopic management of biliary fascioliasis: case report. J Med Case Reports. 2010;4:83.
- Rao MB, Tanksale AM, Ghatge MS, Deshpande VV. Molecular and biotechnological aspects of microbial proteases. Microbiol Mol Biol Rev. 1998;62:597-635.
- Ravinder PT, Parija SC, Ra KS. Evaluation of human hydatid disease before and after surgery and chemotherapy by demonstration of hydatid antigens and antibodies in serum. J Med Microbiol. 1997; 47: 59-64.
- Richards FO Jr. Clonorchis, opisthorchis, Fasciola, and Paragonimus Species. In: Long SS, Pickering LK, Prober CG (eds). Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases: Revised Reprint. 3rd ed. Pennsylvania: Churchill Livingstone Inc. 2008:1334-37.
- Rickard MD. Serological diagnosis and post-operative surveillance of human hydatid disease. Latex agglutination and immunoelectrophoresis using crude cyst fluid antigen. Pathol. 1984;16:207-10.
- Riganò R, E. Profumo, G. Di Felice, E. Ortona, A. Teggi, and A. Siracusano. In vitro production of cytokines by peripheral blood mononuclear cells from hydatid patients. Clin Exp Immunol. 1995;99:433-439.
- Riganò R, Profumo E, Loppolo 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.
- Roitt I, Brostoff J, Male D. Immunology. International Edition: Mosby and WB Saunders, 2001;119-129.
- Romig T. Epidemiology of Echinococcosis. Langenbecks Archives of Surgery. 2003;388:209-217.
- Ryan JL. Bacterial Disease. In: Stiter DP, Terr AI, Parslow TG (eds). Basic and Clinical Immunology, 8th edition, Beirut, Lebanon: Appleton-Lange. 1994:627-36.
- Saba R, Korkmaz M, Inan D, Mamikoğlu L, Turhan O, Gunseren F, et al. Human fascioliasis. Clin Microbiol Infect. 2004;10:385-7.
- Sahip N, Uysal H, Öztoprak A. 1993-2000 yılları arasında İstanbul Tıp Fakültesinde incelenen kist hidatik ön tanıli olguların serolojik sonuçları. Türkiye Parazitolojisi Dergisi. 2001;25:236-8.

- Sayek I, Onat D. Diagnosis and treatment of uncomplicated hdatid cyst of the liver. *World J Surg.* 2001;25:21-27.
- Sayek İ. Kist hidatik hastalığı; Klinik yönleri. Ed. Altıntaş N, Tınar R, Çoker A. *Echinococcosis.* İzmir: Hidatidoloji Derneği Yayın; 2004.
- Saygı G. Hidatidosis in Turkey within the last fourteen years (1979-1993). Sivas: Cumhuriyet Üniversitesi Yayını; 1996.
- Saygı G, Temel Tıbbi Parazitoloji. 1. Baskı. Sivas; Esnaf Ofset Matbaacılık:1998.
- Saygı G. Paraziter Hastalıklar ve Parazitler. Sivas; Es Form Ofset Ltd Şti:2009.
- Sbihi Y, Janssen D, Osuna A. Serologic recognition of hytatid cyst antigens using different purification methods. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 1996;24:205-11.
- Schweizer G, Braun U, Deplazes P, Torgerson PR. Estimating the financial losses due to bovine fasciolosis in Switzerland. *Vet Rec.* 2005;157: 188-193.
- Scott P, Pearce E, Cheever AW, Coffman RL, Scher A. Role of cytokines and CD4 + T-cell subsets in the regulation of parasite immunity and disease. *Immunological Rev.* 1989;112:161-82.
- Shambesh MK, Craig PS, Wen H, Rogan MT, Paolillo E. IgG1 and IgG4 serum antibody responsesin asymptomatic and clinically expressed cystic echinococcosis patients. *Acta Trop.* 1997;64:53-63.
- Shapira L, Van D, TE, Hart TC. A localized absence of interleukin-4 triggers periodontal disease activity: a novel hypothesis. *Med Hypoth.* 1992;39:319–322
- Shii Y, Uchiyama F, Nawa Y. A praziquantel-ineffective fascioliasis case successfully treated with triclabendazole. *Parasitol Int.* 2002;51: 205-209.
- Smith AM, Dowd AJ, Hefferman M, Robertson CD, , Dalton JP, *Fasciola hepatica*: a secreted cathepsin L-like proteinase cleaves host immunoglobulin. *Int J Parasitol.* 1993;23:977-983.
- Smith AM, Dowd AJ, McGonigle S, Keegan PS, Brennan G, Trudgett A, Dalton JP. Purification of a cathepsin L-like proteinase secreted by adult *Fasciola hepatica*. *Mol Biochem Parasitol.* 1993;62:1-8.
- Spithill TW, Piedrafita D, Smooker PM. Immunological Approaches for the Control of Fasciolosis. *International Journal of Parasitology.* 1997;27:1221-1235.
- Soliman MF. Epidemiological review of human and animal fascioliasis in Egypt. *J Infect Dev Ctries.* 2008;2:182-9.
- Soulsby E.J.L. Helminths, arthropods and protozoa of domesticated animals. London: Bailiare, Tindall and Cassell; 1982.
- Soulsby E.J.L. Helminths, arthropods and protozoa of domesticated animals. London: Bailliere Tindall;1986.
- Soulsby E.J.L. Textbook of Veterinary Clinical Parasitology. 1965;Vol I. :517–602.
- Soulsby, E. J. L. Helminths, arthropods and protozoa of domesticated animals (No. Ed. 7). London: Bailliere Tindall; 1982.

- Sunita T, Dubey M.L, Khurana S, Malla N. Specific antibody detection in serum, urine and saliva samples for the diagnosis of cystic echinococcosis. *Acta Trop.* 2007;101:187-91.
- Sun T. Echinococcosis. In: *Parasitic Disorders: Pathology, diagnosis and management.* Ed: Mitchell CW. 2nd edition. 1999;377-87:1999.
- Szekanecz Z, Koch AE, Kunkel SL, Strieter RM. Cytokines in rheumatoid arthritis: Potential targets for pharmacological intervention. *Drugs and Aging.* 1998;12:377-399.
- Şaşmaz E, Hashemipoor G.R., Bahar İ.H., Yuluğ N. Comparative antigenic analysis in *Echinococcus granulosus*. *Türkiye Parazitoloji Derg.* 1995;19,(1):83-87.
- Şahin İ, Yazar S, Yaman O. Kayseri-Karpuzseki Havzasında Yaşayan İnsanlarda *Fasciola Hepatica* Prevalansı, *Sağlık Bilimleri Dergisi (Journal of Health Sciences).* 2008;17(2):97-103.
- Şeker Y. Adana ve Çevresinde Yaşayan İnsanlarda *Fasciola hepatica* Antikorlarının Serolojik Yöntemle Araştırılması [Yüksek Lisans Tezi]. Çukurova Üniv. Adana; 2005.
- Şener S, Yazar S, Şahin İ. Cystic echinococcosis'in indirekt fluoresan antikor testi ile tanısında kullanılan antijenlerin tanı değerlerinin araştırılması. *Erciyes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Derg.* 2004;13(1):1-6.
- Şenlik B. Echinococcosis'de hayvanlarda tanı. In "Echinococcosis" Ed. by Altıntaş N, Tınar, R Çoker, A. İzmir: İzmir Hidatidoloji derneği Yayın No1 Ege Üniversitesi Matbaası Bornova; 2004.
- Temiz A, Özadın M, Müderriszade M, Yıldız M, Hakverdi S. Diyarbakır yöresinde Ekinokokkozis sorunu (158 olgu). *Türkiye Ekopatoloji Derg.* 1995; 1(3-4), 104-109,
- Tepe M, Boral Ö, Ayşan E, Dinçer M, İslim F, Yavuz E. Üç Farklı Ekinokokkozlu Hasta Grubunda ELISA İle Serum Sitokinlerinin Analizi. *Kocaeli Üniversitesi Sağlık Bilimleri Derg.* 2017;3(3): 9-12.
- Thompson RCA. Biology and systematics of Echinococcus. In: Thompson RCA, Lymbery AJL, eds. *Echinococcus and hydatid diseases.* UK/Wallingford-Oxon: CAB International; 1995.
- Tınar R ve Korkmaz M. Fasciolosis. 1. Baskı. İzmir; Türk Parazitoloji Dern: 2003.
- Tiğın Y, Burgu A, Doğanay A. Hayvanlarda Echinococ türleri. Ed. Unat E.K. ve ark. İnsanlarda ve Hayvanlarda Kist Hidatik. *Türkiye Parazitoloji Derneği,* 1991; yay no:10:129-155.
- Toparlık M ve Tüzer E. İstanbul; Veteriner Helmitoloji. İstanbul Üniv Vet Fak: 2002.
- Tokgöz G. Sitokinler. *Klinik İmmünoloji,* 1997;11:85-100.
- Turgay N, Delibaş SB, Erdoğan DD, Özbelli Y Şanlıurfa'da Antroponotik Kutanöz Leishmaniasis Hastalarının Hücresel İmmun Cevabı. *T. Parazitoloji Derg.* 2006;30(1):7-10.
- Unat EK. Unat'ın Tıp Parazitolojisi. 5.Baskı. İstanbul; Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Vakfı Yayınları; 1995.
- Unat EK, Yücel A, Altaş K, Samastı M. *Fasciola hepatica* ve parazitliği. Unat'ın Tıp Parazitolojisi. 4. Baskı. İstanbul; İstanbul Univ. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Yayınları: 1991.

- Unat EK, Yücel A, Altaş K, Samastı M. Unat'ın Tıp Patolojisi. İnsanın ökaryonlu parazitleri ve bunlarla oluşan hastalıkları. 5. Baskı. İstanbul; Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Vakfı Yayınları: 1995.
- Urquhart GM, Armour J, Duncan JI, Dunn AM, Jennıgs FW. Vet Parasitol. London: Longmann Group; 1988.
- Uysal E, Koplay M, Paksoy Y. Karaciğer Kist Hidatiklerinde Radyolojik Görüntüleme ve Sınıflamalar. Türkiye Klinikleri J Gen Surg-Special Topics. 2016;9(4):10-6.
- Vuitton, Dominique Angèle. The ambiguous role of immunity in echinococcosis: protection of the host or of the parasite?. Acta trop. 2003;85.2:119-132.
- Vukman, Krisztina V., et al. "Fasciola hepatica tegumental coat impairs mast cells' ability to drive Th1 immune responses." The Journal of Immunology 190.6 (2013): 2873-2879.
- Flynn, Robin J., and Grace Mulcahy. The roles of IL-10 and TGF- β in controlling IL-4 and IFN- γ production during experimental Fasciola hepatica infection. Int J Parasitol. 2008;38(14):1673-1680.
- Vurusaner C. Taksonomi ve Morfolojik Özellikler. Fasciolosis, ed: Tınar R, Korkmaz M. Meta Basım Bornova İzmir; Türkiye Parazitoloji Derneği: 2003.
- Yağmur T. İmmünoloji. 1. Baskı. Bursa; Dora Yayınları:2015.
- Yalçınöz MC, Tarlan Ş, Güder M ve ark. Akciğer hidatik kist hastalığında serolojik yöntemlerin tanı değerleri ve karşılaştırılmaları. Heybeliada Tıp Bülteni, 1996;2:21-4.
- Yazar S. Cystic Echinococcosis (CE)'in tanısında SDS-PAGE ve Western Blot yönteminin diğer serolojik tanı yöntemleri ile karşılaştırılması [Doktora tezi]. İzmir: Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Parazitoloji Anabilim Dalı. 1998.
- Yazar S, Altıntaş N. Serodiagnosis of cystic echinococcosis in Turkey. Helminthologia. 2003;40:9-13.
- Yazar S, Şahin İ, Yaman O. Fascioliasis. Doğanay M, Altıntaş N (editörler) Zoonozlar: Hayvanlardan İnsanlara Bulaşan Hastalıklar. Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi; 2009
- Yazar S. Kayseri'de Kistik Ekinokokkozisin Son Altı Yıldaki Durumu. Türkiye Parazitol Derg. 2005;29(4):241-243.
- Yılmaz H, Gödekmerdan A. Human fascioliasis in Van province, Turkey. Acta Trop. 2004;92:161-162.
- Yılmaz H, Taş Cengiz Z. Parasitology and Transmission. Yalçınkaya İ, editörler. Hydatid cyst of the lung. İstanbul; TÜSAD Eğitim Kitapları Serisi:2016.
- Yılmaz H, Taş Cengiz Z ve Çiçek M. Yüzüncü Yıl Üniversitesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi Parazitoloji Laboratuarında 1998-2005 Yılları Arasında Saptanan Uniloküler Kist Hidatik Olguları. Türkiye Parazitol Derg. 2013;37: 249-51.
- Young RA. Stress proteins and immunology. Ann Rev Immunol. 1990;8:401-20.
- Zhang W, Ross AG, McManus DP. Mechanisms of immunity in hydatid disease: implications for vaccine development. J Immunol. 2008;181(10):6679-85.
- Zhang W, Li Jun, McManus DP. Concepts in immunology and diagnosis of hydatid disease, Cilin Microbiol Rev. 2003;16:18-36.

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.

Wangoo A, Ganguly NK, Mahajan RC. Specific T cell cytotoxicity in experimental *Echinococcus granulosus* infected mice. *Indian J Med Res.* 1987;86:588-90.

Wattal C, Malla N, Khan IA, Agarwal SC. Comparative evaluation of enzyme-linked immunosorbent assay for the diagnosis of pulmonary echinococcosis. *J Clin Microbiol.* 1986;24:41-6.

Wijffels GL, Panaccio M, Salvatore L, Wilson L, Walker ID, Spithill TW. The secreted cathepsi L-like prpteinases of the trematode, *Fasiola hepatica*, contain 3-hydroxyprolibe residues. *Biochem J.* 1994;299:781-790.


ÖZGEÇMİŞ

Cüneyt ALBAYRAK 1990 tarihinde Trabzon'da doğdu. Kudret Saraçoğlu İlköğretim okulundan 2005, Bahçelievler Cumhuriyet Anadolu Lisesinden 2009, 19 Mayıs Üniversitesi, Fen-Edebiyat Fakültesi Biyoloji Bölümünden 2013 yılında mezun oldu. 2015 yılında Karadeniz Teknik Üniversitesi'nde Pedagojik Formasyon Eğitimini tamamlayan yazar aynı yıl Milli Eğitim Bakanlığına Biyoloji Öğretmeni olarak atanmış; Milli Eğitim Bakanlığının çeşitli birimlerinde İş Sağlığı ve Güvenliği Büro Yöneticiliği, Müdür Yardımcılığı ve Biyoloji Öğretmenliği görevlerini almıştır. Halen Biyoloji Öğretmeni olarak görev yapmaktadır.

EKLER

Ek-1. İntihal Raporu

	<p style="text-align: center;">T.C. VAN YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ Sağlık Bilimleri Enstitüsü</p>	
LİSANSÜSTÜ TEZ ORJİNALLİK RAPORU		

<p>Tez Başlığı / Konusu: Kistik Ekinokokkoz ve Fascioliside Bazı Sitokinlerin Araştırılması</p> <p>Yukarıda başlığı/konusu belirlenen tez çalışmamın Kapak sayfası, Giriş, Ana bölümler ve Sonuç bölümlerinden oluşan toplam 101 sayfalık kısmına ilişkin, 09/05/2019 tarihinde şahsım/tez danışmanım tarafından turnitin intihal tespit programından aşağıda belirtilen filtreleme uygulanarak alınmış olan orijinallik raporuna göre, tezin benzerlik oranı % 17..... (on yedi) dir.</p> <p><u>Uygulanan filtreler aşağıda verilmiştir:</u></p> <ul style="list-style-type: none">- Kabul ve onay sayfası hariç,- Teşekkür hariç,- İçindekiler hariç,- Simge ve kısaltmalar hariç,- Gereç ve yöntemler hariç,- Kaynakça hariç,- Alıntılar hariç,- Tezden çıkan yayınlar hariç,- 7 kelimededen daha az örtüşme içeren metin kısımları hariç (Limit match size to 7 words) <p>Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Lisansüstü Tez Orijinallik Raporu Alınması ve Kullanılmasına İlişkin Yönergeyi inceledim ve bu yönergede belirtilen azami benzerlik oranlarına göre tez çalışmamın herhangi bir intihal içermediğini; aksinin tespit edileceği muhtemel durumda doğabilecek her türlü hukuki sorumluluğu kabul ettiğimi ve yukarıda vermiş olduğum bilgilerin doğru olduğunu beyan ederim.</p> <p>Gereğini bilgilerinize arz ederim.</p>	<p style="text-align: right;">Tarih: 09/05/2019</p> <p style="text-align: right;"> Cüneyt ALBAYRAK İmza</p>
---	--

Öğrencinin Adı Soyadı	Cüneyt ALBAYRAK
Anabilim Dalı	: Tıp Parazitoloji
Öğrenci No	159302029
Programı	: <input checked="" type="checkbox"/> Yüksek Lisans <input type="checkbox"/> Doktora
DANIŞMAN ONAYI UYGUNDUR Doç.Dr. Yunus Emre BEYHAN 	ENSTİTÜ ONAYI UYGUNDUR

Ek-2. Etik Kurul Onayı



T.C.
VAN YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ
GİRİŞİMSEL OLMAYAN
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU
KARAR FORMU

Lareksin Benign ve Malign Kitlesi Olan Hastaların Biyopsi Öncesi Kan Nütrofil/Lenfosit Oranlarının Karşılaştırılması	ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Kistik Ekinokokkoz ve Fascioloside Bazı Sitokinlerin Araştırılması			
	ARAŞTIRMA PROTOKOL KODU	Yok			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Doç. Dr. Yunus Emre BEYHAN			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Parazitoloji			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Parazitoloji Anabilim Dalı			
	DESTEKLEYİCİ	Yok			
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ	Yok			
	ARAŞTIRMANIN TÜRÜ	Tüm gözlemsel çalışmalar	<input type="checkbox"/>		
		Anket çalışmaları	<input type="checkbox"/>		
		Dosya ve görüntü kayıtları kullanılarak yapılan retrospektif arşiv taramaları ve benzeri gözlemsel çalışmalar	<input type="checkbox"/>		
Kan, idrar, doku, görüntü gibi biyokimya, mikrobiyoloji, patoloji ve radyoloji koleksiyon materyalleriyle veya rutin muayene, tetkik, tahlil ve tedavi işlemleri sırasında elde edilmiş materyallerle yapılacak çalışmalar		<input type="checkbox"/>			
Rutin tetkik ve tedavi işlemleri sırasında elde edilmiş materyallerle yapılacak çalışma		<input checked="" type="checkbox"/>			
Hücre veya doku kültürü çalışmaları		<input type="checkbox"/>			
Gen tedavisi klinik araştırmaları dışında kalan ve tanılamaya yönelik olarak genetik materyalle yapılacak araştırmalar		<input type="checkbox"/>			
Hemşirelik faaliyetlerinin sınırı içerisinde yapılacak araştırmalar		<input type="checkbox"/>			
Gıda katkı maddeleriyle yapılacak diyet çalışmaları		<input type="checkbox"/>			
Egzersiz gibi vücut fizyolojisi ile ilgili araştırmalar		<input type="checkbox"/>			
Antropometrik ölçümlere dayalı yapılan çalışmalar	<input type="checkbox"/>				
Yaşam alışkanlıklarının değerlendirilmesi araştırmaları gibi insana bir hekimin doğrudan müdahalesini gerektirmeden yapılacak olan tüm araştırmalar	<input type="checkbox"/>				
Diğer :	<input type="checkbox"/>				
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ <input checked="" type="checkbox"/>	ÇOK MERKEZLİ <input type="checkbox"/>	ULUSAL <input checked="" type="checkbox"/>	ULUSLARARASI <input type="checkbox"/>	
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı	Açıklama			
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	<input checked="" type="checkbox"/>			
	BIYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	<input type="checkbox"/>			
	YILLIK BİLDİRİM	<input type="checkbox"/>			
	SONUÇ RAPORU	<input type="checkbox"/>			
	DİĞER:	<input checked="" type="checkbox"/> İyi Klinik Uygulamaları Taahhütnamesi, Tüm Araştırmacılara Ait Özgeçmiş, Anabilim Dalı Yazısı, Literatür ve CD			

K A R A R B İ L G İ L E R İ Karar No:07 Tarih: 19/10/2018

Sayfa 1

Adres : Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Rektörlük Binası Merkez Kampüsü Van
Tel : 432-2251701-05
Faks : 432-2251091
e-posta: etikkurull@gmail.com

Ek-2. Etik Kurul Onayı Devamı



T.C. VAN YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ GİRİŞİMSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

Doç. Dr. Yunus Emre BEYHAN sorumluluğunda yapılması tasarlanan ve yukarıda başvuru bilgileri verilen "Kistik Ekinokokkoz ve Fascioloside Bazı Sitokinlerin Araştırılması" isimli bilimsel araştırma başvuru dosyası ve ilgili belgeler araştırmanın gerekece, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiştir. Araştırmacıların Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulunun Çalışma Esasları Hakkında Yönergesinde belirtilen hususları yerine getirdikleri belirlenmiş olup, çalışmalarını ilgili tüm sorumluluk araştırmacılara ait olmak üzere, söz konusu çalışmanın gerçekleştirilmesinde sakınca bulunmadığına, toplantıya katılan Etik Kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu/oy birliği ile karar verilmiştir.	
GİRİŞİMSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU	
ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI	Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:	Prof. Dr. Yasin TÜLÜCE

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile ilişki		Katılım *		İmza
			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. Yasin TÜLÜCE	Tıbbi Biyoloji	Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi 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"/>	<i>Y. Tülüce</i>
Prof. Dr. Sıddık KESKİN	İstatistik Uzmanı	Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi 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"/>	<i>Sıddık Keskin</i>
Prof. Dr. Özgür KEMİK	Genel Cerrahi	Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Serap GÜNEŞ BİLGİLİ	Dermatoloji	Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi	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"/>	
Doç. Dr. Mahmut SÜNNETÇİOĞLU	Klinik Bakteriyojoloji ve Enfeksiyon	Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Dr. Öğr. Üyesi Muhammed BATUR	Göz Hastalıkları	Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi 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. Öğr. Üyesi Emine TÜRKMEÑOĞLU	Deontoloji	Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Veteriner Fakültesi	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"/>	<i>E. Türkmenoğlu</i>
Dr. Öğr. Üyesi Oruc ALLAHVERDİYEY	Tıbbi Farmakoloji	Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Eczacılık 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"/>	<i>O. Allahverdiyev</i>
Dr. Öğr. Üyesi Zehra KAYA	Tıbbi Biyoloji	Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi	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"/>	<i>Z. Kaya</i>
Dr. Öğr. Üyesi Sermin ALGÖL	Fizyoloji	Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi	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"/>	<i>S. Algöl</i>
Dr. Öğr. Üyesi Özgür GENÇ ŞEN	Endodonti	Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi	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"/>	<i>O. Genç Şen</i>
Nazlı AKTAŞ YILMAZ	Avukat	Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Hukuk Müşavirliği	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"/>	
Lütfü POLAT	Eczacı	Van Polat ECZANESİ	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"/>	<i>L. Polat</i>
Özge Burak DEĞER	Sağlık Mesleği Mensubu Olmayan Üye	Van Sanayiciler ve İş Kadınları Derneği	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Adnan SELÇUK	Sağlık Mesleği Mensubu Olmayan Üye	Van İş Geliştirme Merkezi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	<i>A. Selçuk</i>

Sayfa 2

Adres : Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Rektörlük Binası Merkez Kampüsü Van
Tel : 432- 2251701-05
Faks : 432-2251091
e-posta: etikkurull@gmail.com