

T.C.  
KATİP ÇELEBİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ  
TIBBİ MİKROBİYOLOJİ ANABİLİM DALI  
Prof. Dr. SELÇUK KAYA

**KORTİKOSTEROİD KULLANAN HASTALARDA  
*STRONGYLOİDES STERCORALİS* SIKLIĞININ  
ARAŞTIRILMASI**

**YAN DAL UZMANLIK TEZİ  
Uzm. Dr. AYŞEGÜL AKSOY GÖKMEN**

**TEZ DANIŞMANI  
Prof. Dr. MUSTAFA DEMİRCİ**

**İZMİR-2014**

## TEŞEKKÜR

Yandal uzmanlık eğitimim süresince desteğini esirgemeyen tez danışmanım Prof. Dr. Mustafa Demirci başta olmak üzere, bilgi ve deneyimlerini esirgemeyen Katip Çelebi Üniversitesi Tıp Fakültesi Anabilim Dalı başkanı Prof. Dr. Selçuk Kaya'ya, genç bilim insanı Doç. Dr. Erkan Yula'ya, tezimi yapmamda bana her türlü imkanı sağlayan Ege Üniversitesi öğretim üyesi Prof. Dr. Metin Korkmaz'a, Doç. Dr. Derya Dirim Erdoğan'a, Atatürk Eğitim Araştırma Hastane'si parazitoloji uzmanı Uzm.Dr. Bayram Pektaş'a, tez örneklerimi sağlamama yardımcı olan Prof. Dr. Servet Akar'a ve Uzm. Dr. Atilla Üzüm'e, sağlık teknisyeni Nedim Kavak'a, tüm çalışma arkadaşlarıma ve aileme en içten duygularıyla teşekkür ederim.

# İÇİNDEKİLER

KISALTMALAR .....	
TABLO DİZİNİ .....	
ŞEKİL DİZİNİ .....	
RESİM DİZİNİ .....	
1.GİRİŞ VE AMAÇ .....	
2.GENEL BİLGİLER .....	
2.1. <i>Strongyloides stercoralis</i> .....	
2.1.1.Tarihçe .....	
2.1.2. Sınıflandırma .....	
2.1.3. Morfoloji .....	
2.1.3.1. Parazitik şekil .....	
2.1.3.2. Serbest şekil.....	
2.1.4. Yaşam döngüsü .....	
2.1.4.1. Parazitik döngü.....	
2.1.4.2. Serbest yaşam döngüsü .....	
2.1.5. Epidemiyoloji .....	
2.1.5.1. Bulaş yolları .....	
2.1.5.2. Dünyada <i>Strongyloides stercoralis</i> enfeksiyonları .....	
2.1.5.3. Ülkemizde <i>Strongyloides stercoralis</i> enfeksiyonları .....	
2.1.6. Risk faktörleri.....	
2.1.6.1. Kortikosteroid.....	
2.1.6.2. İmmüsupresif ilaçlar.....	
2.1.6.3. HTLV-1 .....	
2.1.6.4. HIV .....	
2.1.6.5. Çevresel faktörler .....	
2.1.7. Klinik.....	
2.1.7.1. Derideki dönem .....	
2.1.7.2. Akciğer dönemi.....	
2.1.7.3. Gastrointestinal dönem.....	
2.1.7.4. Hiperenfeksiyon ve dissemine stronyloidosis .....	

2.1.8. Tanı.....	.....
2.1.8.1. Eozinofili .....	.....
2.1.8.2. Dışkı incelemeleri .....	.....
2.1.8.3. Agar plak kültür yöntemi .....	.....
2.1.8.4. Duodenal sıvı incelemeleri.....	.....
2.1.8.5. Endoskopi.....	.....
2.1.8.6. Tanısal radyoloji.....	.....
2.1.8.7. İntradermal deri testleri .....	.....
2.1.8.8. Seroloji .....	.....
2.1.8.9. Moleküler testler .....	.....
2.1.8. Tedavi ve Korunma.....	.....
3. Gereç Yöntem .....	.....
3.1. Hasta popülasyonu ve klinik örnekler .....	.....
3.2. Klinik örneklerin alınması ve laboratuara ulaştırılması .....	.....
3.3. <i>Strongyloides stercoralis</i> 'in serolojik yöntemle araştırılması.....	.....
3.3.1. Solüsyon ve malzemelerin hazırlanması .....	.....
3.3.2. <i>Strongyloides stercoralis</i> IgG ELISA testinin uygulanması .....	.....
3.3.3. <i>Strongyloides stercoralis</i> IgG ELISA testinin kontrolü ve yorumlanması.....	.....
3.4. Dışkıda agar plak kültürü yöntemi .....	.....
3.5. İstatistiksel analiz .....	.....
4. Bulgular.....	.....
4.1. Hasta ve kontrol grubu .....	.....
4.2. Klinik örneklerde saptanan <i>Strongyloides stercoralis</i> pozitiflik oranları .....	.....
4.3. <i>Strongyloides stercoralis</i> pozitif olan olguların değerlendirilmesi .....	.....
5. Tartışma.....	.....
6. Sonuç.....	.....
7.Özet .....	.....
8. Summary .....	.....
9. Bilgilendirilmiş gönüllü olur formu .....	.....
10. Olgu rapor formu.....	.....
11. Kaynaklar .....	.....

## **TABLO DİZİNİ:**

Tablo 1: Hastaların cinsiyetlere göre yaş ortalaması dağılımı

Tablo 2: Hasta ve kontrol grubu hastalarının yaş ortalaması dağılımı

Tablo 3: Hasta ve kontrol grubunda agar plak kültür ve ELISA yöntemi ile elde edilen *Strongyloides stercoralis* sonuçları

Tablo 4: Çalışma ve kontrol grubunda *Strongyloides stercoralis* pozitif olguların cinsiyetlere göre dağılımı

## **ŞEKİL DİZİNİ**

Şekil 1: Hasta grubunda serumda *Strongyloides*- IgG ELISA yöntemi sonucunda elde edilen Optik dansite dağılımı

Şekil 2: Kontrol grubunda serumda *Strongyloides*- IgG ELISA yöntemi sonucunda elde edilen Optik dansite dağılımı

## 1.GİRİŞ VE AMAÇ

*Strongyloides stercoralis* (*S.stercoralis*) özellikle immunsupresif kişilerde daha sık görülen ve ölümcül seyirli olabilen fırsatçı enfeksiyon etkeni bir nematodtur. *S. stercoralis* enfeksiyonlarının (Strongyloidosis) yeryüzünde 30-100 milyon kişiyi enfekte ettiği tahmin edilmektedir (1, 2). Strongyloidosis genellikle tropikal (Sahra altı Afrika, Güneydoğu Asya, Latin Amerika) ve subtropikal (Amerika'nın güneydoğu bölgeleri, bazı Avrupa ülkeleri) bölgelerde görülür. Değişik ülkelerde yapılan çalışmalarda prevalansı %10-40 arasında iken, ülkemizde yapılan seroprevalans çalışmalarında %0,3-%0,9 arasında bildirilmiştir (3-6). İmmünkompetan kişilerde asemptomatik veya hafif klinikle seyretmekte, kronik latent enfeksiyon yapmaktadır. Özellikle kortikosteroid tedavisi alan hastalar, HIV (+), HTLV (+) hastalar, organ nakli hastaları, alkolikler, malignite hastalarında hiperenfeksiyon ve dissemine enfeksiyonlara yol açmakta, fatal seyredebilmektedir (1,2). Yapılan çalışmalarda kortikosteroidlerle *S. stercoralis* enfeksiyonları arasında ciddi bir ilişki bulunmaktadır. Kortikosteroidler, kortikosteroid dozuna ve süresine bağlı olmadan yaptıkları immunsupresyonla özellikle asemptomatik hastalarda enfeksiyon riskini 2-3 kat arttırarak hiperenfeksiyon ve dissemine enfeksiyon oluşturabilirler (7-11). *S. stercoralis* larvaları dışkı, balgam, duodenal sıvı, gastrik biyopsiler, servikal örnekler ve BOS'ta görülebilmektedir. Enfeksiyonların tanısında direk bakı, konsantrasyon yöntemleri sıklıkla kullanılırken gelişmiş laboratuvarlarda serolojik ve moleküler yöntemler de kullanılmaktadır. Konvansiyonel yöntemler kronik latent enfeksiyonu olan hastalarda, tedavi takibinde yetersiz kalmaktadır (12,13). Bu nedenle immunsupresif hasta grubunda akut ve kronik latent enfeksiyonun tanısında ve enfeksiyon durumunda gelişebilecek komplikasyonları önlemek için duyarlılığı ve özgüllüğü daha yüksek olan testlere ihtiyaç duyulmuştur (12,13).

Bu çalışmada; İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim Araştırma Hastanesi romatoloji ve nefroloji polikliğine başvuran üç aydan uzun süre kortikosteroid kullanan hastalarda *S. stercoralis* sıklığını seroloji ve agar plak kültür yöntemi ile araştırılması amaçlanmıştır. Muhtemel ilişkinin belirlenmesi durumunda kortikosteroid kullanımında *S. stercoralis* taramasının önerilmesi, enfeksiyon etkeni olarak akılda tutulması ikincil amaçtır.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. *STRONGYLOIDES STERCORALIS*

#### 2.1.1. Tarihçe

Hastalık ilk olarak 1876 yılında Vietnam’da görevli ciddi diarezi olan 50 askerin dışkısında *Strongyloides stercoralis*’in (*S. stercoralis*) görülmesi ile rapor edilmiştir. Bu nedenle “asker solucanı” olarak da tanımlanan parazitin yaptığı hastalık yıllarca “Cochin China dairesi” (Yeni adı Vietnam) olarak da tanımlanmıştır. Parazitin yaşam döngüsü parazitin bulunmasından 50 yıl sonra tanımlanmıştır. Ülkemizde bu parazitin tanımlanması ilk kez Dr. Reşat Rıza tarafından yapılmış ve Balkan Savaşları sırasında Makedonya’da manastırdaki askerlerin dışkılarında görülmüştür (1, 2, 4).

#### 2.1.2. Sınıflandırma

*Strongyloides* cinsi parazitler, nematod sınıfı, Strongyloidoidea üst ailesi ve Strongyloididae ailesinde yer almaktadır. Yaklaşık 53 türü tanımlanmış olmakla birlikte tıbbi önemi olan *Strongyloides* türleri *S.stercoralis*, *S.fuelleborni* ve *S.kellyi*’dir. *S.stercoralis*’in dışkıda genellikle sadece larvalarına rastlanır. Otoenfeksiyon yapması, kronik enfeksiyonlara yol açması, fatal seyredebilmesi ve geniş coğrafi bir alanda görülebilmesi önemli özellikleri arasındadır. *S. fuelleborni* ve *S.kellyi*’nin ise dışkıda larvaları görülmeyip sadece yumurtaları görülür. Otoenfeksiyon yapmazlar. Orta Afrika ülkelerinde rastlanan *S.fuelleborni* genellikle asemptomatik seyreder ve anne sütünde rastlanması postpartum geçiş olabileceğini düşündürmüştür. *S.kellyi* sadece Papua Yeni Gine’de görülmüştür. Genellikle 3 aydan küçük çocuklarda swollen belly syndrome olarak adlandırılan ve karında şişkinlik yapan fatal enfeksiyona yol açar (1,3).

### 2.1.3. Morfoloji

*Strongyloides*'in parazitik ve rhabditoid olmak üzere iki farklı larval formu bulunmaktadır.

**2.1.3.1. Parazitik şekil:** Bu şeklin sadece dişileri bilinmektedir. Dişiler partogenetik olarak erkek cinsiyete ihtiyaç duymadan ürerler. Boyları 2-3 mm, enleri 45 µm dir. Parazitik dişilerde filariform özefagus bulunmaktadır. Partogenetik olarak oluşan yumurtalar yaklaşık 30-34X 50-58 µm boylarında oval, ince saydam kabuklu yapılardır. Yumurtalar bağırsakta açılarak rhabditiform larva çıkmaktadır. Konak dışkısında görülen larval form rhabditiform larvadır. Dişiler çift overli olup vücut uzunluğunun 2/3 kısmında yer alır (1-4, 14-16).

**2.1.3.2. Serbest (rhabditoid ) şekil:** Bu şeklin erkek ve dişileri vardır. Serbest yaşayan dişilerin 1mm x 60 µm, parazitik dişilerden daha kısa fakat daha geniş oldukları görülmüştür. Vücutları silindirik olup iki uca doğru incelmış olarak uzanmaktadır. Serbest yaşayan erkekler 0.7x0.04 mm ebadında arka uçları kıvrık ve uç kısma iki eşit uyumlulukta spikül bulunmaktadır. Parazitin dişileri çift overli olup vulva serbest şekillerde ise orta bölümde yer almaktadır. Serbest yaşayan dişilerin yumurtaları oval olup yaklaşık 45x70 µm boyutlarındadır. Yumurtalar yumurtlanmadan önce açıldıkları için parazit vivipar özellik taşımaktadır (1-4, 14-16).

### 2.1.4. Yaşam döngüsü

*S.stercoralis*'in yaşam döngüsünün özgür ve parazitik döngüler arasında olması, konağın içinde çoğalabilmesi ve otoenfeksiyonların görülmesi gibi özellikleri ile diğer helmintlerden farklıdır.

**2.1.4.1. Parazitik döngü:** Filariform (strongyloid, enfektif, L<sub>3</sub>) larvalar nadiren oral yolla vücuda girsede ana giriş yolu deri yoluyla'dır. Deri yoluyla konağa giren larvalar kan ve lenf dolaşımıyla portal dolaşıma, sağ kalbe ve akciğerlere girmektedir. Akciğere gelen larvalar akciğerlerde gömlek değiştirirler. Bu larvalar akciğerlerde pulmoner kapillerlerden alveolar boşluklara ve trakeaya varmaktadır. Trakeada, glottis,



farinks, duodenum ve üst jejunuma ulaşmaktadır. İnce barsak mukozasına yerleşen L<sub>4</sub> larvalar iki gömlek değiştirerek 15 günde erişkin dişiye oluşturmaktadır. Yaklaşık 2 mm olan erişkin dişiler partogenetik olarak ince barsak mukozasında yumurta üretmektedirler. Dişilerin yumurtlaması enfeksiyonun kazanılmasından yaklaşık bir ay sonra (2-5 hafta) olmaktadır. Yumurtalar kancalı kurt yumurtalarına benzemektedir. Yumurtalardan rabditiform larvalar (noninfektif larva-L<sub>1</sub>) serbestleşmektedir. Dışkıya ulaşan rabditiform larvalar iki farklı evrim geçirebilmektedir. Bunlar ya dışkıyla atılarak serbest siklusu başlatarak serbest yaşayan erişkinlere dönüşmekte ya da iki kez gömlek değiştirerek otoenfeksiyonlara (direk evrim) neden olan infektif filariform larvalara dönüşmektedir. İnfektif larva dönüşümü bağırsak içinde olduğu gibi perianal dışkı parçası içinde de gerçekleşebilmektedir. Filariform larvalar penetre oldukları yere göre iç ve dış oto enfeksiyonu başlatabilir. İç otoenfeksiyonda bazı rabditiform larvalar bağırsaktan geçerken filariform larva haline geçer ve intestinal mukozayı invaze ederek portal sistemle akciğerlere giderek tekrar bağırsaklara döner. Dış oto enfeksiyonda larvalar dışkıyla dışarı atılıp perianal deriden tekrar konağa geçer ve döngü yeniden başlar (1-4,14-16).

Rabditiform larvalar 300-380 µm, filariform larvalar 490-630 µm uzunluktadır. Filariform larvaların kuyruk kısımlarındaki çatallanma; diğer nematodlarla kontamine olabilecek dışkı örneklerinin ayırımında *Strongyloides* için önemli bir tanısal özelliktir (1-4).

#### **2.1.4.2. Serbest Yaşam Döngüsü**

Dışkıyla atılan rhabditiform larvalar, dört kez gömlek değiştirerek serbest yaşayan erişkin erkek ya da erişkin dişilere dönüşmektedir. Ancak sıcak iklimlerde serbest yaşayan erişkinlere dönüşüm olmayabilmektedir. Uygun koşullarda toprakta çiftleşen dişiler yumurtlamakta ve bu embriyonlu yumurtalardan rhabditiform larvalar dışarı çıkmaktadır. İnfektif olmayan rhabditiform larvalar üç gömlek değiştirerek infektif üçüncü dönem filariform larva L<sub>3</sub> larva şekline dönüşmekte ve kişileri enfekte etmektedir. Ancak uygun konak bulamayan filariform larvalar ise serbest siklusu tekrarlamak üzere serbest erişkin şekillere dönüşebilmektedir (1).

## 2.1.5. EPİDEMİYOLOJİ

### 2.1.5.1. Bulaş yolları:

*S. stercoralis* enfeksiyonlarında bulaş en sık filariform larvanın (L<sub>3</sub>) özellikle ayak derisinden vücuda girmesi ile oluşmaktadır. Özellikle toprağı humuslu, 20 C nin üzerinde, uzun süre nemli toprakta, kerpiç tuğla ve kiremit yapım yerlerinde, maden ocaklarında, sulu tarım yapılan yerlerde, dere ve bataklık kıyılarında çıplak ayakla çalışan ve dolaşan insanların enfekte oldukları görülür. Ayrıca enfekte olmuş kişide otoenfeksiyon meydana gelebilmektedir. Otoenfeksiyon iç ve dış otoenfeksiyon şeklinde olmaktadır. Barsak içerisinde (iç otoenfeksiyon) ya da perianal bölgedeki dışkıda (dış otoenfeksiyon) bulunan enfektif olmayan rabditiform larvaların, enfektif olan strongyloid şekle dönmesi ve takiben bölgedeki mukoza ya da deriden tekrar kan damarlarına ulaşması ile oluşmaktadır (1, 3, 17).

### 2.1 5.2. Dünyada *Strongyloides stercoralis* enfeksiyonları

*S. stercoralis* enfeksiyonlarının yeryüzünde 30-100 milyon kişiyi enfekte ettiği tahmin edilmektedir (1, 3). Strongyloidosis genellikle tropikal ve subtropikal bölgelerde özellikle ılıman iklimlerde görülmektedir. Strongyloidosis kancalı kurt enfeksiyonlarında olduğu gibi yağışlı bölgelerde daha sık görüldüğü için bu iki parazitle paralel dağılım göstermektedir (3). *S. stercoralis* enfeksiyonlarının tropikal ve subtropikal ülkelerde popülasyonun %10-40 arasını etkilediğini bildirilmektedir. Sosyoekonomik düzeyin düşük olduğu tropikal ve subtropikal bölgelerde % 60'a kadar enfeksiyon oranları beklenmektedir. Gelişmiş ülkelerde çalışmalar genellikle mülteciler ve göçmenlerde yapılmış olup bu grupta enfeksiyon oranları %75' e kadar çıktığı bildirilmiştir (18). Kanada'da Gyork's ve ark' larının yüksek duyarlılıkta tanı yöntemlerinin kullanıldığı çalışmada Viyetnamlı mültecilerde enfeksiyon %11.8, Kamboçyalı mültecilerde %76.6 olarak bulunmuştur (18,19).

*Strongyloides stercoralis* enfeksiyonları Afrika, Güneydoğu Asya, Latin Amerika, A.B.D.'nin güneydoğusu, Avrupa'nın güneyinde endemiktir. Amerika ve Avrupa'daki prevalans çalışmaları mülteciler, göçmenler ve endemik ülkelere seyahat edenlerde görülmüştür (1, 2, 3). Schar ve ark.'ının yaptığı bir derlemede

toplum kökenli verilerde prevalans oranları Afrika Kuzey Gana'da %11.6, Nijerya'da %48.1, Güney Afrika'da %27.5, Tayland'da %23.7, Japonya'da %18.7, İspanya'da %14.8, Çin'de %14, Brezilyada %13, Meksika'da %1.6, Türkiye'de %0.6 olarak bildirilmiştir (18).

Enfeksiyon yetişkinlerde çocuklara, erkeklerde kızlara, beyaz ırkta siyah ırka göre daha sıktır (3).

### **2.1.5.3. Ülkemizde *Strongyloides stercoralis* enfeksiyonları**

Ülkemizde *S.stercoralis*'e ait yayınlanan prevalans çalışması bulunmamaktadır. Özellikle immün sistemi baskılanmış kişilerde sporadik olgular şeklinde yada rutin dışkı bakısı verileri arasında bildirilmektedir (3). Ülkemizden lenfoblastik lösemi tanılı hastalardan farklı zamanlarda üç *S. stercoralis* olgusu bildirilmiştir (3). Koltaş ve arkadaşları 731 yatan hasta dışkısında iki *S.stercoralis* larvasına rastlamışlardır (20). Özcan ve arkadaşları Hatay, Adana, İçel'de yaptıkları rutin dışkı incelemelerinde toplam 4022 dışkıda Hatay'da 11, Adana'da beş dışkıda *S. stercoralis* larvasına rastlanmış ve İçel'de olguya rastlamamışlardır (21). Alver ve ark.'larının 2005 yılında Uludağ Üniversitesi'nde *S. stercoralis* prevalansı 32346 rutin dışkı bakısında %0.6, İstanbul'da 27664 dışkı örneğinde konvansiyonel yöntemlerle yapılan bir çalışmada %0.7, Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesinde 2003-2007 yılları arasında yapılan bir çalışmada %0.4 olarak bulunmuştur (22,23,24).

### **2.1.6. RİSK FAKTÖRLERİ**

#### **2.1.6.1. Kortikosteroidler**

Bütün immunsupresif ilaçlar içinde en sık kullanılanlardır. Dozdan bağımsız olarak hiperenfeksiyon sendromu ile arasında güçlü bir ilişki vardır. Romatolojik hastalıklar, immunolojik hastalıklar hatta fasial paraliz durumlarında antiinflamatuvar amaçlı uygulanan steroid sonrasında hiperenfeksiyon olduğu bildirilmektedir. Glukortikosteroidler eozinofilleri akut olarak baskılayarak ve lenfosit aktivasyonu

yaparak etki gösterirler. Parazitlere direk etkili olup rabditiform larvadan filariform larvalara dönüşünü hızlandırmakta, latent dişi erişkinleri yenilemektedir (10, 18, 25, 26).

#### **2.1.6.2. İmmüsupresif ilaçlar**

Vinkristin kullanımını birçok hiperenfeksiyon vakasıyla ilişkilidir. İlk hiperenfeksiyon vakası vinblastin sülfat almış hodgkin lenfomalı bir hastada görülmüştür. Siklosporinle hiperenfeksiyon arasında ilişki net değildir. Siklosporinin antihelmintik etkisinden dolayı hiperenfeksiyonu önlediği düşünülmektedir. Siklosporin kullanan bir hastada görülen hiperenfeksiyon sendromlu hastada ilaç kesilmesinden sonra hasta tiyabendazole tedavi edilmiştir. Diğer bütün immüsupresiflerin tek başına uygulandığı vaka olmadığından hiperenfeksiyon sendromu ile ilişkileri kortikosteroidlere bağlanmıştır (10, 18, 26).

#### **2.1.6.3. Organ nakli**

Böbrek transplantasyonu olan hastalarda *S. stercoralis* hiperenfeksiyonu ilk olarak 1971 yılında rapor edilmiştir. Kalp transplantasyonu, ke transplantasyonu, akciğer transplantasyonu , pankreas transplantasyonu olan olgularda hiperenfeksiyon vakaları bildirilmiştir. Kök hücre nakli olan yedi olgunun altısının mortal seyrettiği bildirilmiştir. Kök hücre nakli olan hastalarda hiperenfeksiyon sendromunun diğer solid organ alıcılarına göre daha erken hiperenfeksiyon sendromu olduğu bunun nedeninin daha agresif immüsupresyon olduğu bildirilmiştir (10,18,25).

#### **2.1.6.4. HTLV-1**

İnsan T Lenfotropik Virüsü lenfosit proliferasyonunu ve tip 1 sitokinleri arttırarak etki gösterirler. *S. stercoralis* ile koenfekte hastalarda **IFN-gama** salınımının arttığı, IL-4, IL-5, IL-13 ve IgE üretiminin düştüğü bilinmektedir. Ko- enfekte hastalarda antiparazitik tedavi etkinliğinin düştüğü bildirilmiştir. Özellikle HTLV-1 enfeksiyonunun endemik olduğu Japonya'da *S. stercoralis* koenfeksiyonu siktir. Brezilya'da HTLV-1 taşıyıcılarında seronegatif gruba göre *S. stercoralis* sıklığı artmıştır (10,18, 26,27).

#### **2.1.6.5. HIV**

HIV(+) hastaların diğer seronegatif hastalara göre 2 kat daha fazla *S. stercoralis* enfeksiyonuna sahip olduğu bildirilmiştir. HIV (+) bireylerde Th2'nin artıp Th1 azaldığından daha çok bakteriyel ve viral enfeksiyonlarda artış görülmüştür. Literatürde bugüne kadar HIV enfekte bireylerde hiperenfeksiyon sendromu bildiriimi 30'dan az yayında görülmüştür (10,18).

#### **2.1.6.6. ÇEVRESEL FAKTÖRLER**

Yağışlı, toprağı humuslu, 20 °C'nin üstündeki sıcaklıkta ve uzun süre nemli olan yerlerde görülmektedir. En çok kerpiç tuğla ve kiremit yapımı olan yerlerde, maden ocaklarında, sulu tarım yapılan yerlerde, derelerde ve bataklık kıyılarında çıplak ayakla çalışan insanların enfekte olduğu bildirilmiştir (1,3).

#### **2.1.7. KLİNİK**

*S. stercoralis* immunkompetan ve immunsupresif kişilerde farklı semptomlara yol açabilmektedir. Klinik bulgular alınan parazit miktarına, konağın immun durumuna ve tutulan vücut durumu bölgesine göre farklılıklar gösterebilir. Enfeksiyon immunkompetan olanlarda asemptomatik seyrederek hatta tek bulgu eozinofili olabilir. Diğer taraftan immunsupresif hastalarda %70'lere varan ölüm oranları ile fulminan yayılım gösterebilir. Akut strongyloidosisin klinik belirtileri; deriden giren larvanın ince barsağına göçü sırasındaki göç yolu ile ilişkilidir. Enfekte bireylerde larvanın deriye girişi sonrası ciltte gelişen irritasyonun ardından trakeal irritasyon ya da kuru öksürük, sonuçta ishal, kabızlık, karın ağrısı bulantı gibi nonspesifik gastrointestinal semptomlar gelişebilmektedir. Semptomlar enfeksiyondan yaklaşık iki hafta sonra başlamakta ve 3-4 hafta sonra da dışkıda larvalar saptanabilmektedir (1,10).

Kronik strongyloidosis, immunitesi sağlam kişilerde sıklıkla asemptomatik enfeksiyonlara neden olmaktadır. Enfekte kişilerin %75'inde eozinofili veya yüksek

IgE düzeyleri olabilir. Bu nedenle *S. stercoralis* endemik bölgelere seyahat edenler veya göçmenlerde dirençli eozinofili durumlarında ayırıcı tanıda düşünülmalıdır (28).

Konakta izlediği göç yoluna göre primer belirti ve bulgular deri, akciğer ve gastrointestinal sistemle ilgilidir. İmmüsupresif hastalarda hiperenfeksiyon sendromu görülür (1,3).

### **2.1.7.1. Derideki dönem**

Larvanın deriye girişi sırasında herhangi bulgu görülmeyebilir veya minör bulgular görülebilir. Bazı olgularda kaşıntı, şişkinlik gibi ciddi olmayan deri reaksiyonları görülebilmektedir. Lezyonun şiddeti penetre olan larva sayısı ile ilişkili olabilmektedir. Larvanın girdiği bölgede küçük eritematöz papül, şiddetli kaşıntı, ürtiker ve peteşi oluşabilir ve sonrasında çizgi halindeki ürtikere “larva currens” denir. Kutanoz larva migranstan farklı olarak daha hızlı ilerler ve larva migranstaki belirgin hatlı lezyonun aksine larva currens ürtikeryal görünümündedir (1, 29, 30).

### **2.1.7.2. Akciğer dönemi**

Konağın immun durumu ve göç eden larva sayısına bağlı olarak asemptomatik şekilden pnömoniye kadar değişir. Parazit sayısının artmasına bağlı olarak ateş yüksek seyredebilir. Akciğerlerden larva geçişleri sırasında değişik bulgular görülebilir. Kanamalara bağlı hemoptizi, öksürük, göğüs bölgesinde yanma görülebilmektedir. Eozinofil sayısı artışı, lökosit infiltrasyonu mukozal ödem görülebilmektedir (1, 3, 8, 9,17).

*S. stercoralis* 'in solunum yollarında kliniği değişiklik gösterir. Hiperenfeksiyon sendromunda ve larva sayısının fazla olduğu durumda öksürük, nefes darlığı, **wheezing**, ateş, geçici akciğer infiltrasyonu loeffler sendromu görülebilir. Tüberküloz hastalarında tabloyu alevlendirebilir. Loeffler sendromu, *S. stercoralis*, *A. lumbricoides*, *T. canis* gibi paraziter etkenler ve mantarlar penisilin, hidralazin gibi ilaçlarla oluşabilmektedir (1, 3, 8, 9, 17)

### **2.1.7.3. Gastrointestinal dönem**

Larvalar barsakta yumurtlama esnasında barsakta ülserler, mukozada fibrozis, submukozal inflamatuvar odaklar görülebilmektedir. Sindirim sistemindeki parazitlerle ilgili en tipik belirti günde 5-7 kez olan inatçı ishaldir. İshalle birlikte karın ağrısı, zayıflama, ateş, kas ağrısı, bayılma ve sepsis görülebilmektedir. Artan larval yük sonucunda intestinal obstrüksiyon, ileus, hemodinamik olarak anlamlı gastrointestinal kanama ve kronik intestinal belirtilerin kötüleşmesi gibi komplikasyonlar meydana gelebilmektedir (1-3,14,15,30).

### **2.1.7.4. Hiperenfeksiyon sendromu ve Dissemine strongyloidosis**

Hiperenfeksiyon sendromu ve dissemine strongyloidosis genellikle immunsupresif kişilerde, kronik strongyloidosisli hastalarda otoenfeksiyon sonucunda görülür. Barsak içinde filariform larvalara dönüşen rabditiform larvaların sayısının artmasına bağlı olarak barsak yada barsak dışına larva göçü sonucu ortaya çıkmaktadır. Hiperenfeksiyon sendromu larva artışına bağlı olarak artan larvaların başta akciğerler olmak üzere barsak dışında görülmesi iken dissemine strongyloidosis tablosu ise beyin, karaciğer, kalp, pankreas gibi organlarda görülmesi olarak tanımlanmaktadır (1-3,14, 15, 30).

## **2.1.8. TANI**

### **2.1.8.1. Eozinofili**

*S. stercoralis* enfeksiyonunda diğer nemotod enfeksiyonlarına göre eozinofili daha sık görülmektedir. Strongyloidosis enfeksiyonlarında erişkin dişi parazitlerin barsak submukozasını tercih etmeleri nedeniyle eozinofil sayısının yüksek olabileceği düşünülmektedir. Özellikle asemptomatik bireylerde ve kronik strongyloidosis enfeksiyonlarında eozinofili tek başına belirteç olabilir (12, 13, 33)

### 2.1.8.2. Dışkı incelemeleri

Dışkı incelemeleri dışkıda larva sayısının >25 fazla olduğu ve tekrarlayan dışkı incelemeleri durumlarında faydalıdır. Dışkıda tanı koydurucu olan rabditiform larva olup yumurta beklenmez (1, 3, 12, 13).

Direk bakı (serum fizyolojik-lugol); Basit, kolay ve ucuz bir yöntemdir. Tek bir dışkı incelemesiyle tanısallık duyarlılık %30 iken tekrarlayan dışkı incelemeleriyle duyarlılık %100'e kadar ulaşabilmektedir. Eğer dışkıda larva sayısı az ise tanıda tek başına yetersiz olabilmektedir (1, 3, 12, 13). Aynı lama SF ve Lugol damlatıp mikroskopta x40 büyütme objektif kullanarak ve düşük ışık yoğunluğu ile sistemli ve dikkatlice incelendi.

Formol etil asetat konsantrasyon yöntemleri; en sık kullanılan çöktürme yöntemidir. Dışkı %10'luk formol ile muamele edilip 30 dakika bekletilir. Süspansiyon iki tabakalı gazlı bezden diğer kap içine süzülür buradan 15 ml'lik konik santrifüj tüpüne aktarılır. Üzerine serum fizyolojik solüsyonu eklenerek 400-500 X g'de 1-2 dakika santrifüj edilir. Üst kısım atılır ve çökelti serum fizyolojik ile sulandırılarak tekrar santrifüj edilir. Üst kısım atılarak çökelti 10 ml olana kadar %10 formol ile tamamlanır. Süspansiyona 3 ml etil asetat eklenir 30 sn kuvvetlice çalkalanır. Süspansiyon 400-500 devirde 2-3 dakika santrifüj edilir. Tüp santrifüjden çıkarıldığında 4 tabaka görülür. En üstte etil-asetat veya eter tabakası, tüpün duvarlarına yapışan bir dışkı artığı tabakası, formol tabakası ve çökelti şeklinde sıralanır. Çökelti dışındaki tabakalar dökülür bu çökelti ile serum fizyolojik ve iyotlu solüsyonlarla doğrudan bakı preparatları hazırlanır. Işık mikroskopunda x10, x40 objektifde değerlendirilir (1, 3, 12, 13).

Baermann konsantrasyon yöntemi; İlk olarak 1917 yılında tanımlanmış olup ucuz ve basit bir tekniktir. Cam huni bir boruya bağlanarak destek sağlanır. Altında lastik boru, onu sıkıca bağlayan bir kısıkaç kullanılır. Onun altına ise cam beher yerleştirilir. Huninin üzerine tel örgü, onun üzerine de iki katlı bez yerleştirilir. Dışkı örneği gazlı bezin üzerine konularak yayılır ve üzerinden su ile huni doldurulur. İki saat bu sistemde kalan materyal süre sonunda alttaki lastik boru gevşetilerek yaklaşık 10 ml kadar beher içine bırakılır. İki dakika 500 devirde santrifüj edilerek



mikroskopta incelenir. Bu yöntem yoğun iş gücü gerektirdiğinden uygulanabilmesi için deneyimli personel gerektirir. Taze ve buzdolabına konmamış dışkı gerektirmesi bir diğer dezavantajdır (2, 12, 13).

Harado-Mori tekniği; İnce kesilmiş kağıt filtrelelere dışkı örneği konur ve 10 gün boyunca 25-30 C'de 10 gün enkübe edilir. Tüpün dibinden hazırlanan preparat x10 ve x40 objektiflerle incelenir. Harado-Mori tekniği konsantrasyon yöntemi ve direk bakı yöntemlerine göre daha duyarlı bilinmesine rağmen duyarlılığı Baerman ve agar plak yöntemine göre azdır (2,12,13).

### **2.1.8.3. Agar plak kültür**

Diğer tanı yöntemlerinin bazılarında daha duyarlı olan agar plak kültür yöntemi *S. stercoralis* saptanmasında önerilmektedir. Dışkı agar plağına yerleştirilir, plağın üstü kazayla oluşabilecek enfeksiyonun engellenmesi amacıyla örtülür ve iki gün oda ısısında bekletilir. Larva agar üzerinde sürünerek hareket ederken bakterileri de beraberinde taşır. Bu nedenle agar üzerinde görünür bir iz bırakır. Plaklar larvaların varlığını kanıtlamak amacıyla mikroskop altında incelenir. Agar yüzeyi daha sonra %10'luk formalinle yıkanır, bu yıkama solüsyonundan alınan sedimentin mikroskopik bakışı ile larvaların varlığı kesin olarak doğrulanır. Agar plak metodunun direk yayma veya dışkı yoğunlaştırma yöntemlerinden daha duyarlı olduğu bildirilmektedir. Günlük olarak ardı ardına altı gün agar plak üzerindeki izlerin incelenmesi hem *S. stercoralis* hemde çengelli solucan enfeksiyonlarının çengelli solucan enfeksiyonlarının tanısındaki duyarlılığın artması ile sonuçlanır.

### **2 1.8.4. Duodenal sıvı incelenmesi:**

Duodenal aspirat yöntemi invaziv yöntem olup sadece hiperenfeksiyon sendromundan şüphelenilen ve hızlı tanı konulması gereken immunsupresif çocuklar için önerilmektedir (2, 12, 13).

### **2.1.8.5. Endoskopi**

*S. stercoralis* gastrointestinal sistemin herhangi bir bölümünü tutabilir. En sık görülen endoskopik oluşumlar ülserasyon, kanama, mukozal ödem, kalın duodenal

kıvrımlar veya mukozada kahverengi renk değişikliğidir. Kolonda püstül benzeri lezyonlar, mukozada haustranın kaybı, dar aftoid ülserasyonlar, sarımsı beyaz nodüller, eritem veya ülserasyonlardır görülür (2, 12, 13).

#### **2.1.8.6. Tanısal Radyoloji**

Patognomonik radyolojik bulgu bulunmamaktadır. Gastrointestinal sistemin normal görünümünden, ince barsak mukozası ödemine ve ciddi dilatasyona ya da hiperenfeksiyon sendromlu hastada parezi veya striktür gelişmiş ince barsak mukozasının kalın görüntüsüne kadar değişen birçok belirti bildirilmiştir. Ağır enfeksiyonlu olgularda baryumla yapılan incelemelerde duodenal dilatasyon veya darlık da tanımlanmıştır. Akciğer tutulumunda; intersitisyel ya da alveolar, diffüz ya da fokal, bilateral ya da tek taraflı gibi farklı görünümde pulmoner infiltrasyonlar saptanabilir. Nadiren kavitasyon veya abse formasyonları bildirilmiştir (2, 31, 32).

#### **2.1.8.7. İntradermal Deri Testleri**

Farklı sekretuar ve eksekretuar ve salgı antijenlerine karşı derideki ani hipersensitivite reaksiyonunun strongyloidiasis tanısı için uygun bir test olduğu bildirilmiştir. Fakat diğer nematod enfeksiyonlarıyla çapraz reaksiyon göstermesi ve tedaviden sonra pozitif deri testi reaksiyonun görülmesi nedeniyle rutin tanı için uygun bir test değildir (12).

#### **2.1.8.8. Seroloji**

Tanı için tek bir dışkı örneğinin direk bakı ve kültür yöntemleri ile duyarlılığının %30'larda olması, düşük larval yük durumlarında yetersiz kalması serolojik testlere ihtiyacı artırmıştır. Serolojik testlerin *S. stercoralis* için son derece özgül ve duyarlı olduğu bilinmektedir. Ayrıca strongyloidosis açısından riskli kişilerde immünespresif tedavi öncesi kronik latent enfeksiyonun gösterilmesi amacıyla serolojik testlerin önemi büyüktür. Bu nedenle özellikle riskli kişilerde *S. stercoralis* enfeksiyonlarının tanısı ve taramasında serolojik testler kullanılmaktadır (12,13).

Seroimmünolojik testler arasında, larva ekstraktlarını içeren deri testi, indirekt floresan testi (IFAT), lusiferaz immunopresipitasyon testi, spesifik IgE

radioallerjisorbent test ve jelatin partikül aglütinasyon testi, ELISA gibi testler mevcuttur (2, diagnosis).

İndirekt immünofluoresans mikroskopisine (IFAT) dayanan partikül aglütinasyon testi, serolojik testler arasında en yüksek duyarlılığa sahiptir. Son yıllarda Boscolo ve ark.'ları, yüksek tanı doğruluğu ve antikor titre eşiği  $\geq 1:20$  (%97 duyarlılık ve %98 özgüllük) olan, larvaların hepsini kullanan bir IFAT testini geliştirmiştir. Bu testin dezavantajı çok sayıda canlı infektif larvanın varlığı durumunda en iyi sonuç alınabilmesidir. Bu dezavantajı ortadan kaldırmak için jelatin partikül aglütinasyon testi geliştirilmiştir ve bu testin %81 duyarlılık ve %74 özgüllüğe sahip olduğunu bildirilmiştir (33,34).

İmmüno blot analizinin *S. stercoralis* ve *S. ratti*'nin immünodominant antijenlerinden özellikle 41-kDa veya 26-kDa larval bileşenine karşı IgG değerlendirilmesinde duyarlılığı yüksek bulunmuştur (12,13).

Strongyloidosis tanısı birçok ELISA çeşitleri geliştirilmiştir. Günümüzde in-house Bordier-ELISA ve IVD-ELISA olmak üzere iki ticari kit bulunmaktadır. Bu testlerin duyarlılığının %73-100 arasında olduğu gösterilmiştir. Ancak, immunsupresif hastalarda ELISA'nın duyarlılığı oldukça düşüktür. Bu durum; immunsupresif kişilerde antikor üretiminin az olmasıyla açıklanmaktadır (12).

İranlı araştırmacılar *S. stercoralis* tanısında ELISA yönteminin IFAT yöntemine göre daha duyarlı olduğunu belirtmiştir. ELISA ve IFAT testlerinin özellikle kist hidatik, toxocariasis, ve askariasis enfeksiyonlarında çapraz reaksiyon vermektedir. Diğer helmint enfeksiyonlarıyla çapraz reaksiyon vermesi özellikle göçmenlerin ve seyahat edenlerin değerlendirilmesinde önemlidir. Yapılan çalışmalarda göçmenlerin diğer seyahat edenlere göre *Strongyloides* dışındaki nematod enfeksiyonlarına daha sık rastlandığından çapraz reaksiyon daha sık görülür. Filaryal parazitler veya *Necator americanus* ile enfekte bireylerde serumun belirli nematod ekstraktıyla inkübe edilmesi yanlış pozitiflikleri azalttığından bazı araştırmacılar tarafından modifiye ELISA yöntemi geliştirilmiştir. ELISA'nın özgüllüğünü ve duyarlılığını artırabilmek için serum örneğinin *O. gutturosa*'nın fosfat tamponlu salin çözünür ekstraktıyla enkübe edilmesi önerilmektedir (12,13).

ELISA'nın, endemik ülkelerdeki popülasyonlar üzerinde test edilmesi test performansını belirlemede faydalıdır. Endemik yerlerde diğer nematod enfeksiyonlarıyla çapraz reaksiyon artacağından duyarlılık ve pozitif prediktif değer düşebilmektedir. *S. stercoralis* enfeksiyonunun tanısı için altın standart bir testin olmaması zorluk yaratmaktadır. Strongyloidosis tanısında ELISA'nın değerlendirilmesindeki problemler; antijenlerin çoğunlukla iyi tanımlanmaması ve laboratuvar protokollerinin çok değişken olması ve antijen üretmek için çok sayıda larvaya ihtiyaç duyulmasıdır (12,13).

*S. stercoralis* rekombinant antijeni; 5a ve 12 karakterize antijenlerinin filaryazis veya barsak nematod enfeksiyonlarına sahip hastalarda çapraz vermediği bildirilmiştir.

Rekombinant *Strongyloides* antijeni kullanarak lüsiferaz immünopresipitasyon sistemi (LIPS) geliştirilmiştir. Bu test %97 duyarlılık ve %100 özgüllük göstermiştir. Bu testin önemli bir avantajı geniş çapta saflaştırılıp üretilen rekombinant bir antijenin kullanımınıdır (12,13).

Koproantijen saptanması; El-Badry ve arkadaşları tarafından nematodlar ve trematodlarla çapraz reaksiyon göstermeyen koproantijen saptayan ELISA testi geliştirmiştir (35).

#### **2.1.8.9. Moleküler Tanı**

PCR yöntemlerinin enfeksiyon tanısında spesifitesi % 100'dür. Hedef bölge genellikle 18S rRNA, sitokrom c oksidaz alt birimi I geni veya 28S RNA gen bölgeleridir. *Strongyloides spp.*'nin 18S rDNA'sındaki birçok hiper-değişken bölgenin, türe özgül tanıda önemli olduğu düşünülmektedir. Düşük larva değerlerine sahip asemptomatik hastalarda, diğer tanı yöntemleriyle birlikte değerlendirildiğinde spesifite artmaktadır (36).

### 2.1.9. Tedavi ve Korunma

Strongyloidosis, tedavisi zor olan bir enfeksiyondur. Birçok helmint enfeksiyonunda klinik hastalığa neden olan parazit yükünün belli bir seviyenin altına inmesi yeterli tedavi olarak kabul edilirken strongyloidosis, ciddi hastalık tehlikesini ortadan kaldırmak için parazitin tamamen eradikasyonu gerekmektedir. Bu nedenle kimyasal maddelere karşı nispeten dirençli olan otoenfektif L3 larvaların, etkili bir anthelmintik ile öldürülmesi gerekmektedir. Tiyabendazol, gastrointestinal yan etkilerine ve yüksek nüks oranına rağmen, strongyloidosis tedavisinde tercih edilmektedir. En az üç gün boyunca ve günde iki kez 25 mg/kg dozunda kullanılmaktadır. Hiperenfeksiyon sendromunda ise 5-7 gün kullanılması önerilmektedir. Bu dozda *S. stercoralis*'i % 90 olarak eradike edebilmektedir. Ancak bu tedavi ile parazitin eradike edilemediğine ilişkin yayınlar da bulunmaktadır. Son çalışmalarda, ivermektin'in hem komplike olmayan hem de disemine strongyloidosis tedavisinde en etkili ilaç olduğu gösterilmiştir. İyileşme oranı tiyabendazole göre daha yüksektir. Bu ilaç Dünya Sağlık Örgütü'nün strongyloidosis tedavisi için gerekli ilaçlar listesindedir. İki hafta süreyle 100-200 µg/kg/gün kullanılması önerilmektedir. İmmünespresif tedavi alan, AIDS'li hastalarda tedavi başarısızlığını önlemek için ivermektin tedavisi uzun süreli verilmelidir. Mebendazol dört gün boyunca, günde iki kez 100 mg olarak verilebilmektedir. Tiyabendazol ile karşılaştırıldığında etkinliği daha az olmasına rağmen, daha iyi tolere edildiği bildirilmiştir (1, 17, 37-40). Ülkemizde tedavi seçeneği olarak albendazol ve mebendazol bulunmaktadır

*Strongyloides* enfeksiyonlarından korunmak için öncelikle halkın eğitimi ve bilgilendirilmesi sağlanmalıdır. Kişilerin toprak ile temasının önlenmesi amacıyla çıplak ayakla dolaşmaması, çizme ve eldiven giyilmesi sağlanmalıdır. Enfekte kişilere perianal bölge temizliği, taze sebze ve meyvelerin yıkanarak yenmesi konusunda bilgilendirilmeli, ilaç tedavisi verilmelidir. Özellikle kortikosteroid kullanan, HTLV-1 ile enfekte hastalar başta olmak üzere tüm immünespresif hastalar kronik strongyloidosis açısından araştırılmalı ve kronik strongyloidosis enfeksiyonu saptandığında tedavileri ya da proflaksileri sağlanmalıdır (1-3).

### **3. GEREÇ YÖNTEM**

#### **3.1. Hasta ve kontrol grubunun seçimi**

Bu çalışmaya 01 Ocak 2014 – 1 Haziran 2014 tarihleri arasında İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim Araştırma Hastanesi nefroloji ve romatoloji polikliğine başvuran üç aydan uzun süre kortikosteroid kullanan 93 kişiden oluşan hasta grubu ve tanı kodu Z00 olan 93 gönüllüden oluşan kontrol grubu olmak üzere toplam 186 kişi dahil edildi. Gönüllülerin 93'ü hasta grubu, 93'ü kontrol grubu olarak seçildi. Bu çalışma için “Katip Çelebi Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma Etik Kurulu”ndan izin alındı ve her gönüllüye bilgilendirilmiş gönüllü olur formu dolduruldu (2014-...). Ayrıca hasta ve kontrol grubu için hastaneye geliş tarihi, hastanın yaşı, cinsiyeti, doğum yeri ve yaşadığı yer, klinik tanısı, kortizon kullanıp kullanmadığı, çıplak ayakla toprağa basma, ek hastalıkları gibi bilgilerin yer aldığı “olgu rapor formu”<sup>2</sup> dolduruldu

Hasta grubu; İKÇÜ AEAH romatoloji ve nefroloji polikliniğine başvuran, 3 aydan uzun süredir herhangi bir dozda kortizon kullanan, 18 yaş üstünde olan 93 gönüllü çalışmaya dahil edildi. Kortizon kullanımı üç aydan az olan hastalar, 18 yaş altındakiler ve çalışmaya katılmayı red eden hastalar dahil edilmedi.

Kontrol grubu; hastanenin çeşitli polikliniklerine bilinen kronik rahatsızlığı olmayan check-up amacıyla başvurmuş, ICD Kodu Z00 (yakınma veya bilinen teşhisi olmayan kişilerin genel muayene ve incelenmesi), hayatın herhangi bir döneminde kortizon kullanmamış, kronik bir hastalığı olmayan, 18 yaş üzerinde olan 93 gönüllü çalışmaya dahil edildi. Kortizon kullanımı öyküsü, kronik hastalığı olan, 18 yaş altındakiler çalışmaya katılmayı red edenler dahil edilmedi.

#### **3.2. Klinik örneklerin alınması ve laboratuvara ulaştırılması**

Hasta ve kontrol grubundan 5 ml periferik venöz kan (Greiner bio-one; Z Serum Clot Activatör-9 ml) ve ağız burgulu temiz kaba 50 mgr dışkı örneği istendi. Periferik venöz kanlar 3000xg' de 10 dakika santrifüj edilerek serumları ayrıldı.

Klinik örnekler sorumlu araştırıcı ve yardımcı araştırıcılar tarafından teslim alınıp en geç 4 saat içinde İKÇÜ AEAH mikrobiyoloji laboratuvarına getirildi. Dışkı örnekleri teslim aldıktan hemen sonra agar plak kültür yöntemi uygulandı. Serumlar ise -20 C de serolojik açıdan değerlendirileceye kadar saklandı.

### **3.3. *Strongyloides stercoralis*'in Serolojik Yöntemle Araştırılması**

93 hasta ve 93 kontrol grubundan alınan toplam 186 serum örneğine *Strongyloides* IgG antikor varlığının araştırılması için ELISA yöntemi uygulanmıştır. ELISA testinde kullanılacak pozitif ve negatif kontrollerin belirlenmesi için ticari kit ( DRG® Diagnostics *Strongyloides* IgG ELISA EIA-4208; Almanya retici firmanın talimatları doğrultusunda kullanılmıştır. Test sırasında kullanılan solüsyonlar ve sarf malzemeleri aşağıda belirtilmiştir.

#### **3.3.1. Solüsyonlar ve malzemelerin hazırlanması**

*Strongyloides* IgG ELISA (DRG) kit içeriği aşağıda listelenmiştir.

- Test striptleri: *Strongyloides stercoralis* antijeni ile kaplı 96 mikroukur içermektedir.
- Enzim konjugatı: peroksidaz içeren protein A konjugatı (11ml)
- Pozitif Kontrol: dilue pozitif tavşan kanı (1 ml)
- Negatif Kontrol: dilue negatif insan kanı (1 ml)
- Kromojen: tetrametilbenzidin (TMB) kromojeni
- Yıkama tamponu (20X): konsantre tampon ve surfaktan (25 ml)
- Dilüsyon tamponu: Tamponlanmış protein solüsyonu (30 ml)
- Durdurma solüsyonu: 0,73 M fosforik asit (11 ml)

Üretici firmanın protokolüne göre 25 ml yıkama tamponu (20X) zerine 475 ml distile su ilave edilerek hazırlanmıştır.

### **3.3.2. *Strongyloides stercoralis* IgG ELISA Testinin Uygulanması**

Serumda *S. stercoralis* IgG antikorları ELISA tekniği ile aynı seruma iki farklı zamanda en az iki kez araştırılmıştır. Kullanılacak tampon solüsyonlar *Strongyloides* IgG ELISA kit protokoluna göre hazırlanmıştır. Hasta serumları sulandırım kabında sulandırma solüsyonu ile 1/64 olacak şekilde dilüe edilmiştir. Pozitif ve negatif kontrol serumları sulandırılmadan direkt kullanılmıştır. Tüm örnekler için çift çukur çalışılmıştır. *Strongyloides* antijeni ile kaplı olan ELISA plakları üzerine dilüe edilmiş serum örnekleri 100 µl olarak ilave edilmiş ve 10 dk enkübasyon yapılmıştır. ELISA plakları yıkama solüsyonu ile 3 kere yıkandıktan sonra plak çukurları tamamen boşaltılıp her çukura 100 µl konjuge aktarılmıştır. Oda ısısında 5 dk enkübasyon yapılmıştır. Enkübasyon sonrası plaktaki içerikler dökülmüş, çok katlı gazlı bez üzerine vurularak tamamen boşaltılmış ve tekrar her çukur 3 kez yıkanmıştır. Plaklar yıkandıktan sonra çukurlara substrat peroksidaz (TMB) dan 100 µl ilave edilmiş ve oda ısısında plak çukurundaki karışım maviye dönene kadar 5 dk enkübasyon yapılmıştır. En son olarak üzerine durdurma solüsyonu eklenerek ELISA plak okuyucuda (Bio-Tek ELx808, A.B D.) 450 nm dalga boyunda okutulmuştur.

### **3.3.4. *Strongyloides* IgG-ELISA Testinin Kontrolü ve Yorumlanması**

Test içinde negatif kontrol: 0,0 ile 0,2 OD ünit arasında, pozitif kontrol 0,5 OD ünit ve üzerinde değerleri vermesi gerekmektedir. Serum örneklerimizden 0,2 OD ünit değerinden yüksek olanlar pozitif, düşük olanlar ise negatif olarak değerlendirilmiştir.

### **3.4. Dışkıda Agar Plak Kültür yöntemi**

- 1- Ortalama 2 g taze dışkı kanlı agar plağının ortasına eklendi.
- 2- Kanlı agar plağının kapağı kapatıldı kapağın etrafı parafilm ile çevrelendi
- 3- Kanlı agar plağı 2 gün oda ısısında kapaklı yüz üst tarafta olacak şekilde bekletildi. Duyarlılığın daha artırılması için altı güne kadar bekletildi.



- 4- İki gün sonra etrafı bantlı plakları kapakların üzerinden mikroskopta incelendi.
- 5- Sıcak pensin ucu ile plastik petri kabının üstünde delik açıldı.
- 6- Delikten agar yüzeyine doğru yavaşça 10 ml %10'luk formalin ilave edildi agar plağı çalkalayarak yüzeye yayıldı. Bu şekilde 30 dakika beklendi.
- 7- Agar plağı saran parafilm bantları çıkararak kapak kaldırıldı. Santrifüj tüpüne huni yardımı ile %10'luk formalini döküldü.
- 8- Formalin ile yıkanmış sıvıyı 5 dakika 500xg'de santrifüj edildi
- 9- Sedimentten yayma preparat hazırlandı ve x10 objektifle larvaların varlığı incelendi. Eğer larva görülürse, x40 objektif kullanarak teşhis doğrulanması gerekir.

### **3.5.İstatistiksel analiz:**

Verilerin istatistiksel analizi SPSS 15.0 for Windows paket programında %95 güven aralığında yapıldı. *S.stercoralis* IgG pozitifliğinin ELISA yöntemi gruplar arasında karşılaştırılmasında Fisher's Exact test, olguların cinsiyetlerine göre yaş ortalamalarının karşılaştırılmasında independent sample t test istatistiksel analizleri kullanıldı.  $p < 0,05$  istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

## 4.BULGULAR

### 4.1.Hasta ve kontrol grubu populasyonu :

120'si (% 64.5) kadın, 66'sı (%35.5) erkek toplam 186 hastanın yaş ortalaması  $45,79\pm15,77$  (18-83) idi (tablo1). Kadınların yaş ortalaması  $44,94\pm15,09$ , erkeklerin yaş ortalaması  $47,33\pm16,94$  olarak bulundu. Çalışmaya alınan erkek ve kadın hastaların yaş ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ( $p>0,05$ ) (tablo 1).

**Tablo 1: Hasta ve kontrol grubunun cinsiyetlerine göre yaş ortalaması dağılımı**

Grup	Cinsiyet	n (%)	Yaş		p
			Ort.±SS	Min.-Max.	
Hasta grubu	Kadın	63 (67,7 %)	$45,87\pm13,41$	19-83	0,848
	Erkek	30 (32,3 %)	$46,5\pm17,16$	22-83	
Kontrol grubu	Kadın	57 (61,3 %)	$43,91\pm16,82$	18-76	0,255
	Erkek	36 (38,7 %)	$48,03\pm16,96$	18-74	
Hasta grubu		93 (50 %)	$46,08\pm14,63$	19-83	0,806
Kontrol grubu		93 (50 %)	$45,51\pm16,9$	18-76	
Total		186 (200 %)	$45,79\pm15,77$	18-83	

\*İndependent Sample t test, SS:Standart Sapma

Hasta grubu 63 (%67.7) kadın ve 30 (%32.3) erkekten oluşuyordu. Kontrol grubu ise 57 ( %61.3) kadın ve 36 (%38.7) erkekten oluşuyordu. Hasta grubunun yaş ortalaması  $46,08\pm14,63$  (19-83), kontrol grubunun yaş ortalaması  $45,51\pm16,9$  (18-76) idi. Hasta ve kontrol grubunda cinsiyetler arasında yaş ortalaması bakımından anlamlı fark yoktu ( $p=0.806$ ,  $p>0,05$ ) (tablo 1).

Hasta grubunun 27'si (%29) böbrek nakilli, 66'sı (%71) romatoloji polikliniğine başvuran hastalardı. Romatoloji polikliniğine başvuran hastaların 31'i (%47) belirlenemeyen bağ dokusu hastalığı, 10'u (% 15.1) inflamatuvar spondilopati,

10'u (%15.1) sistemik lupus eritematosus, 5'i (%7.5) seropozitif romatoid artrit, 4'ü (%6) ankilozan spondilit, 2'si (%3) seronegatif romatoid artrit, 2'si (%3) Wegener, 1'i (%1.5) polimiyalji romatika, 1'i (%1.5) CREST tanısı almıştı. Kontrol grubunun tanıları ise Z00 (yakınma veya bilinen teşhisi olmayan kişilerin genel muayene ve incelenmesi) olarak görüldü.

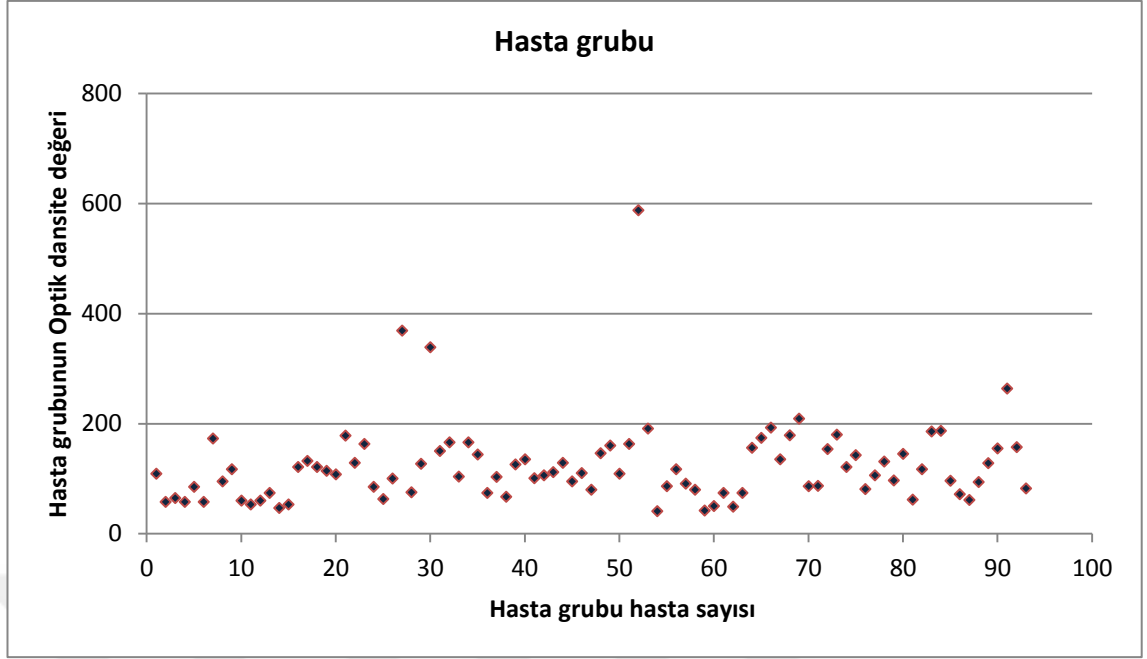
Strongyloidosis açısından risk faktörleri sorgulandığında; hasta grubunda tüm hastaların çıplak ayakla toprağa basma, 30 hastanın bahçe işleri ile uğraşma, 13 hastanın ise mesleği çiftçilikti. Kontrol grubunda ise 10 hastanın nadiren çıplak ayakla toprağa basma öyküsü vardı.

#### 4.2.Klinik örneklerde ELISA yöntemi ile *S.stercoralis* pozitiflik oranları

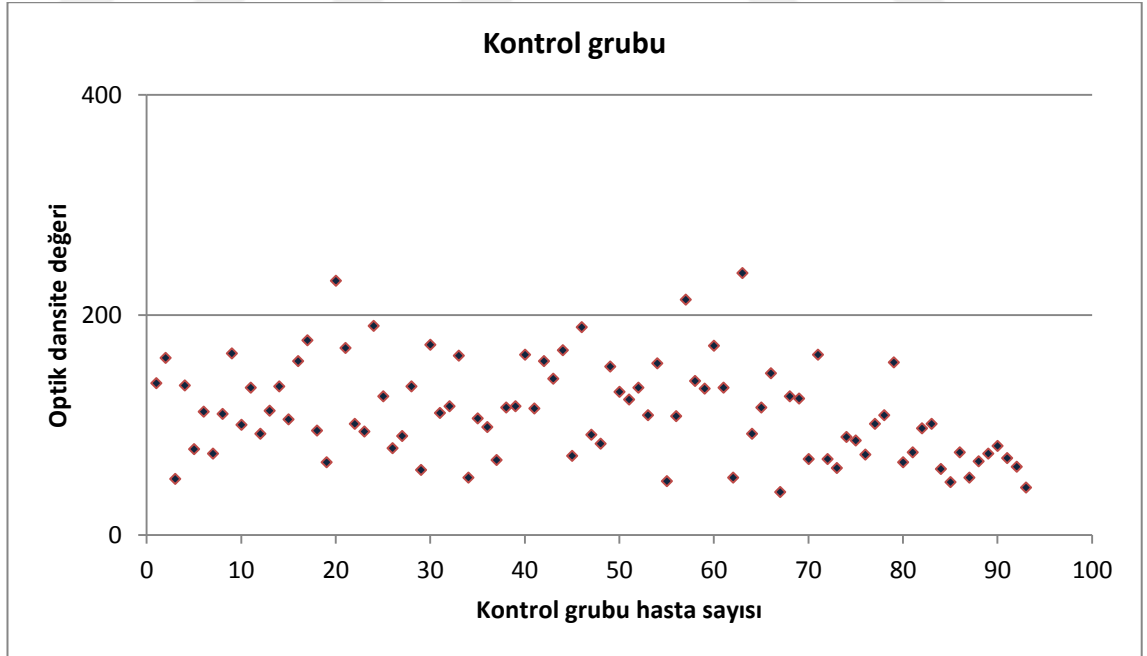
Bu değerlendirmeye göre serumda *S.stercoralis* IgG ELISA yöntemi ile 8 (%4.3) örnek pozitif, 178 (%95.7) örnek negatif bulundu. Kontrol ve hasta grubunun optik dansite dağılımı şekil-1 ve şekil-2'de gösterilmiştir. Dışkıda agar plak kültür yöntemi ile 186 (%100) klinik örneğin tümü negatif idi. Hasta grubunda *S.stercoralis* IgG ELISA yöntemi ile 5 (%5.4) örnek pozitif, 78 (%95.6) örnek negatif idi. Kontrol grubunda ise 3 (%3.2) örnek pozitif, 90 (%96.8) örnek negatif idi (Tablo 2).

**Tablo 2 :** Hasta ve kontrol grubunda agar plak kültür ve ELISA yöntemi ile elde edilen *Strongyloides stercoralis* sonuçları

		Agar plak kültür	ELISA
		n (%)	n (%)
Hasta grubu	Pozitif	0 (0 %)	5 (5,4 %)
	Negatif	93 (100 %)	88 (94,6 %)
Kontrol grubu	Pozitif	0 (0 %)	3 (3,2 %)
	Negatif	93 (100 %)	90 (96,8 %)
Pozitif		0 (0 %)	8 (4,3 %)
Negatif		93 (100 %)	177 (95,7 %)



**Şekil 1:** Hasta grubunda serumda *Strongyloides*- IgG ELISA yöntemi sonucunda elde edilen Optik dansite dağılımı



**Şekil 2:** Kontrol grubunda *Strongyloides* IgG ELISA yöntemi sonucunda elde edilen Optik dansite dağılımı

#### 4.3. *Strongyloides stercoralis* pozitif kabul edilen hastaların özellikleri

Hasta grubunda *S.stercoralis* IgG ELISA yöntemiyle OD>0.2 üzerinde olup pozitif olarak kabul edilen 5 hastada kadındı. Kontrol grubunda pozitif kabul edilen 3 hastanın biri erkek, ikisi kadındı. Hasta ve kontrol grubu olgularının cinsiyetlere göre ELISA pozitifliği dağılımı incelendiğinde gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmadı (p= 0.375, p>0,05).

**Tablo 4:** Hasta ve kontrol grubunda ELISA yöntemiyle pozitif bulunan hastaların cinsiyetlerine göre dağılımı

Cinsiyet	Hasta grubu	Kontrol grubu	Toplam	p
	n (%)	n (%)	n (%)	
Kadın	5 (100 %)	2 (66,7 %)	7 (87,5 %)	0,375*
Erkek	0 (0 %)	1 (33,3 %)	1 (12,5 %)	
Total	5 (100 %)	3 (100 %)	8 (100 %)	

\*Fisher's Exact test

#### 4.4. *Strongyloides stercoralis* pozitif olan olguların değerlendirilmesi

Hasta grubundan birinci olgu 40 yaşında ev hanımı bayandı. Hasta Balıkesir'in merkeze bağlı köyünde doğmuş olup 20 yıldır Balıkesir merkezde oturmaktadır. 2008 yılında renal hipertansiyon nedeniyle kadavradan böbrek nakli olan hastanın ek bir hastalığı yoktu. Nefroloji polikliğine rutin kontrol nedeniyle başvurmuştu. Strongyloidosis açısından hastada var olan risk faktörü hastanın 6 yıldır 80 mg/gün kortizon kullanıyor olması, 10 yıl kadar çiftçilikle aktif olarak uğraşması ve daha sonrada çıplak ayakla toprağa basma ve bahçe işleri ile uğraşmaya devam etmesidir. İkinci olgu 27 yaşında Trabzon Yomra doğumlu olup 7 yıldır İzmir'de yaşamaktadır. İki yıl önce sjogren tanısı alan hasta 2 yıldır 15 mg/kortizon kullanmaktaydı. Hastanın böbrek biyopsisi sonucu fokal segmental glomeruloskleroz

olarak rapor edilmişti. Ek immunsupresif almıyordu. Hastanın uzun yıllar Karadeniz bölgesinde yaşadığı, çıplak ayakla toprağa bastığı öğrenildi. Üçüncü olgu 24 yaşında bayan hasta İzmir doğumlu olup İzmir’de yaşamaktadır. Olgu epilepsi hastasıdır. Altı ay önce belirlenemeyen bağ dokusu hastalığı tanısı alan olgu 4 aydır 5 mgr/gün kortizon kullanmaktadır. Kortizon kullanması dışında başka risk faktörü belirtmiyordu. Dördüncü olgu 50 yaşında İzmir doğumlu ev hanımı bayan hastadır. Belirlenemeyen bağ dokusu hastalığı tanısı ile 6 aydır 5 mgr/gün kortizon kullanmaktadır. Hasta kortizon kullanımı dışında başka risk faktörü tanımlamıyor. Beşinci olgu 53 yaşında Malatya Hekimhan doğumlu bayan hastadır. 6 yıldır sjogren tanısı tanısıyla takip edildiği ve 2mg/gün kortizon aldığı altı aydırda kinin tableti aldığı öğrenildi. Beşinci olgu 1964 doğumlu ev hanımı bayan hastadır. 2 yıldır bağ dokusu hastalığı ile takip edilen hasta 6 aydır 4 mgr/gün kortizon almış. Hastanın başka risk faktörü yoktu.

Kontrol grubundaki biri erkek, ikisi kadın olan hasta İzmir’de ikamet ettiklerini erkek olan emekli memur olduğunu, kadın hastaların ise ev hanımı olduğu bilinmektedir. Herhangi bir risk faktörü olmayan hastalar sadece yaz aylarında deniz kumuna nadiren çıplak ayakla bastıklarını tarifliyordu.

## 5.TARTIŞMA

Barsak parazitleri tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de halk sağlığı sorunudur. Barsak parazitlerinin görülme sıklığı; etkenin türüne, yüküne, konağın immun durumuna, iklim ve kişilerin hijyen durumuna bağlı olarak değişmektedir. Barsak nematodu olan *S.stercoralis*, immunsupresif, kötü sosyoekonomik şartlara sahip özellikle ılıman bölgelerde yaşayan kişilerde ciddi enfeksiyonlara yol açabilmesi nedeniyle önemlidir. *S.stercoralis*'in yaşam döngüsünün karışık olması, tanıda altın standart bir yöntemin olmaması, paraziti tanıyabilmek ve klinik olarak düşünebilmek için uzman kişilere ihtiyaç olması nedeniyle sık atlanan önemli bir parazittir. *S.stercoralis* enfeksiyonları immunkompetan kişilerde asemptomatik veya hafif klinikle seyretmekte, kronik latent enfeksiyon yapmaktadır. Özellikle kortikosteroid tedavisi alan hastalar, HIV (+), HTLV-1 hastaları, organ nakli olan hastalar, alkolikler, malignite hastalarında hiperenfeksiyon ve dissemine enfeksiyonlar yaparak ciddi sorun oluşturmakta fatal seyredebilmektedir. Kortikosteroidler, kortikosteroid dozuna ve süresine bağlı olmadan yaptıkları immunsupresyonla özellikle asemptomatik hastalarda enfeksiyon riskini 2-3 kat arttırarak hiperenfeksiyon ve dissemine enfeksiyon oluşturabilirler (13,41,42,). Kortikosteroidlerin eozinofiller gibi *S.stercoralis*'e karşı immun cevapta başlıca rol oynayan efektör hücreler üzerindeki supresif etkileri nedeniyle parazitlere karşı konak savunmasını azaltmışlardır. İmmunsupresif kişilerde otoenfeksiyon riskini arttırarak gram negatif bakterilerin larvalarla birlikte sistemik dolaşıma katılmasına ve sepsis gelişimine neden olmaktadır. Aynı zamanda kortikosteroidlerin *S.stercoralis* rabditiform larvasını filariform larvaya dönüşümünü hızlandıklarından parazitler üzerinde doğrudan bir etkiye sahip oldukları düşünülmektedir (9, 10). Bu nedenle kortikosteroid tedavisi alan hastalarda *S.stercoralis* enfeksiyonu açısından dikkatli olunmalı, ülkemizde tedavi öncesi tarama protokolüne girmesi için ileri çalışmalar yapılmalıdır.

Bu çalışmanın amacı; hastanemize romatoloji ve nefroloji polikliğine başvuran üç aydan uzun süre kortikosteroid kullanan hastalarda *S.stercoralis* sıklığını dışkıda agar plak kültür ve serumda ELISA yöntemi ile saptamaktır.

*S.stercoralis* larvaları dışkı, balgam, duodenal sıvı, gastrik biyopsiler, servikal örnekler ve BOS'ta görülebilmektedir. Tanıda direk bakı, konsantrasyon yöntemleri, kültür, seroloji ve moleküler testler sıklıkla kullanılmaktadır. Tek bir dışkı örneğinde duyarlılık %15-30 iken, 3 dışkı örneğinde %50 bulunmuştur. Yedi farklı zamanda alınmış dışkı örneğinde duyarlılık %100'e çıkmaktadır. Hastadan yedi dışkı örneği almak pratik ve rutin olmayıp zaman kaybettirir (10, 43, 44). Hiperenfeksiyon ve dissemine enfeksiyon durumunda larval yük fazlalığında tanıda faydalı olsa da özellikle, düşük larval yük ve asemptomatik kronik enfeksiyonu olan kişilerde direk bakı ve konsantrasyon yöntemleri yetersizdir (45). Bu nedenle akut enfeksiyonu olan hastalarda enfeksiyonu atlamamak özellikle kortizon kullanacak hastalarda kronik enfeksiyonu tespit etmek, hiperenfeksiyon ve dissemine enfeksiyonu önlemek, tedaviye cevabı görmek için daha duyarlı yöntem olan agar plak kültür ve ELISA yöntemi bu çalışmada birlikte kullanılmıştır.

1990'lı yılların başında araştırmacılar agar plak kültür yönteminin direk bakı, konsantrasyon teknikleri gibi konvansiyonel yöntemlere göre 1.6-6 kat daha duyarlı bir yöntem olduğunu bulmuşlardır (12). Sato ve ark.'ları (46) direk bakı, konsantrasyon yöntemi, Harado-mori, agar plak kültür yöntemi kullanarak yaptığı çalışmada en duyarlı yöntemin agar plak kültür olduğunu duyarlılığın %96 olduğunu bildirmişlerdir. Kaminsky ve ark.'ları (47) yaptığı çalışmada kültür yöntemini 4.4 kat daha duyarlı bulmuşlardır. Hernandez ve ark.'nın (48) 60 HIV hastasının dışkı ve duodenal sıvı kültüründe yaptığı çalışmada, *S.stercoralis* oranını dışkıda %3.3, duodenal sıvıda %5 olarak bulmuşlardır. Hirata ve ark.'ları (49) tekrarlayan dışkı örneklerinin kültüründe *S. stercoralis* sıklığının %4.7'den %7.4'e artış gösterdiğini bildirmiştir. Agar plak kültür yönteminin duyarlılığı mikroskop bazlı tekniklere göre fazladır fakat agar plak kültür yönteminin bazı dezavantajları vardır. Kronik latent enfeksiyonların tanısında başarısızdır. Kültürün 2-7 gün gibi zaman alıcı olması, daha pahalı olması gibi dezavantajları vardır. Larva görülmesi durumunda geniş güvenlik önlemlerinin alınması gerekmektedir (50). Özellikle immunsupresif hasta grubunda agar plak kültür yönteminde dışkıyı çift plağa ekim yapıp plaklardan birinin ikinci günde diğerinin altıncı günde incelenmesi gerektiği bildirilmektedir (k). Bu çalışmada dışkıda agar plak kültür yöntemi ile hasta ve kontrol grubunda pozitiflik saptanmamıştır. Bunun nedeninin daha önce denenmemiş olan kanlı agar



plağının seçilmiş olması, akut strongyloidosis hastası olmaması ve hastadan tek bir dışkı örneği alınmış olması, dışkının altıncı güne kadar bekletilmemiş olması olabileceği düşünüldü.

Bu çalışmada kullanılan diğer yöntem ise kanda *S.stercoralis* IgG antikorlarını saptayan ELISA yöntemidir. Salvador ve ark.'nın (51) eozinofil sayısı yüksek şüpheli *S. stercoralis* enfeksiyonu olan 147 kişilik grupta ELISA ve konvansiyonel yöntem karşılaştırması çalışmasında ELISA yöntemi ile prevalans % 60.5, konvansiyonel yöntemlerle %10.2 olarak bulunmuştur. Brezilya'da 92 temizlik işçisinde yapılan bir çalışmada Baerman ve lutz yöntemiyle altı, (%6.5), IFAT yöntemiyle 15 (%16.3), ELISA yöntemiyle 17 (%18.5) olguda *S. stercoralis* pozitifliğine rastlanmıştır(52).

Genta (53); ELISA yönteminin %88 duyarlılık, %99 özgüllük, %97 ve %95 pozitif ve negatif prediktif değerlere sahip olduğunu bildirmiştir. Kanada'da göçmenlerde yapılan farklı çalışmada duyarlılık %97, özgüllük %29 olarak bulunmuştur (53). Şili'li hastalarda yapılan çalışmada özgüllük, duyarlılık, negatif ve pozitif prediktif değer %100 olarak bulunmuştur (54). *S. stercoralis* tanısında altın standart bir tanı yönteminin olmaması tanı parametrelerinin değerlerini değişik aralıklarda bulunmasına sebep olmaktadır. ELISA yöntemi özellikle kortizon kullanan hastalarda asemptomatik ve kronik latent enfeksiyonu belirlemek için en duyarlı ve en özgül yöntemdir (12,13). Yetişkin ve çocuklarda akut ve dissemine strongyloidosis tedavisinde en etkili ilaç ivermektindir (13). İvermektin tedavisinden 6-12 hafta sonra antikor titrelerinin düştüğü bilinmektedir. *S.stercoralis* enfeksiyonlarında tedavi başarısını belirlemek için ELISA yöntemi kullanılarak tedavinin devamı ya da kesilmesi konusunda fikir edinilir. Fakat ELISA yönteminde özgüllük ve duyarlılığı olumsuz yönde etkileyen bazı faktörlerde vardır. ELISA testlerinde özellikle çapraz reaksiyon sorunu görülmektedir. Kancalı kurt enfeksiyonları, ascariasis, filariasis ve schistosomiasis açısından endemik olan bölgelerde çapraz reaksiyonlar açısından dikkatli olunmalıdır (55,56). İmmünesupresif hastalarda antikor cevabı düşük olduğundan yanlış negatif sonuç verebilmektedir. Bir diğer dezavantajı ise enfeksiyonun akut, kronik ayrımında ve otoenfeksiyonun devam edip etmediği hakkında bilgi vermez. Bu çalışmada *S. stercoralis* sıklığı

ELISA yöntemi ile %4.3, kortizon kullanan hastalarda %5.4, kontrol grubunda ise %3.2 olarak bulunmuştur. ELISA yönteminin endemik bölgelerde, kortikosteroid kullanımı gibi risk faktörleri varlığında asemptomatik kronik enfeksiyonu atlama ve tedaviye cevabın izlemi faydalı ve duyarlı bir test olduğunu düşünmekteyiz.

Schar ve ark'larının 2013 yılında, Ocak 1989-Kasım 2011 yılları arasındaki *Strongyloides stercoralis* ile ilgili yayınlanmış tüm verileri toplayarak yazdıkları derlemede dünyada *S. stercoralis* prevalansının %10-40 arasında olduğunu, sosyoekonomik düzeyin düşük olduğu ülkelerde %60'a yükseldiğini, hiperendemik bölgelerden gelen mültecilerde %75'e kadar çıktığını bildirmişlerdir. Çin ve Hindistan gibi kalabalık nüfusa sahip ülkelerde *S.stercoralis* prevalansına ait az bilgi mevcuttur. Japonya'da yapılan çalışmaların çoğu endemik bölge olan Okinawa şehrinde yapılmış, prevalans %16.4 olarak bulunmuştur Brezilya'da yapılan 43 farklı komünite tabanlı çalışmalarda prevalans %13, hastane tabanlı yapılan 37.621 dışkıda yapılan bir çalışmada %10.8 olarak bulunmuştur. Güneydoğu Asya ülkelerinden göç eden Tayvan'da çalışan göçmenler üzerinde yapılan çalışmada prevalans % 17.1 olarak bildirilmiştir. Gelişmiş ülkelerde özellikle Avrupa'da çalışmalar çoğunlukla mülteci, göçmenler ve endemik bölgelere seyahat edenlerde ve komünitelerde yapılmıştır (18). WGO (World Gastroenterology Organisation) verilerine göre dünyanın değişik bölgelerinde *S.stercoralis* prevalansı Brezilya'da %2.5-13 arasında, İsrail'de %0.9, Meksika'da %2, Kenya'da %4, Yeni Gine'de %6.4 olarak bildirilmiştir (57). Ülkemizde *S. stercoralis* enfeksiyonları ile ilgili verilerin çoğu olgu sunumları veya rutin dışkı sırasında rastlanan prevalans verileridir. Bursa, İstanbul ve Eskişehir'de farklı yıllarda yapılan çalışmalarda *S.stercoralis* prevalansı %0.3 - %0.9 olarak bildirilmiştir (22,23,24). Bu çalışmada ülkemizdeki sıklığı % 4.3 olarak bildirilmiş ve kortizon kullanan hasta grubuyla kontrol grubu arasında *S.stercoralis* sıklığı açısından anlamlı bir fark görülmemiştir ( $P>0.05$ ).

Ülkemizde ve dünyada yapılan birçok çalışmada immünsupresif hastalarda strongyloidosis olguları rapor edilmiştir (2). Altıntop ve arkadaşları (58) Samsun'da 68 yaşında romatoid artrit ve bronşiyal astım nedeniyle methotreksat ve kortikosteroid kullanan hastalardan strongyloidosis olgusu bildirmişlerdir. Hastanın gastrik biyopsi örneklerinde *S. stercoralis* larvası görülmüş, dışkı balgam

örneklerinde larva belirtilmiştir. Yılmaz ve ark.'ları tarafından bildirilen Behçet tanısı nedeniyle kortizon ve azotioprin kullanan hastada strongyloidosis saptanmış ve albendazol tedavisi planlanmıştır. Turhan ve arkadaşları (9) kısa süreli steroid kullanan 20 yaşında erkek hastada saptadıkları strongyloidosis olgusunun albendazol kullanımıyla başarılı şekilde tedavi edildiğini bildirmişlerdir. Newbeery ve ark.'ları (59) çalışmalarında dokuz hastada kortikosteroid tedavisi sırasında strongyloidosis görüldüğü, akut solunum yetmezliği, astım atağı, pulmoner embolizm ile hiperenfeksiyon tablosu ve ölümcül olabilen ciddi komplikasyonların geliştiğini bildirmişlerdir. Moghaddam ve arkadaşları (60) 45 yaşında bir bayan hastanın ülseratif kolit tedavisi için iki yıldır 10 mg/gün oral prednizolon kullanmakta iken gelişen strongyloidosis olgusunu bildirmiştir. Keiser ve arkadaşları (61) immun sistemi baskılanmış populasyonda *S.stercoralis* enfeksiyonlarını inceledikleri çalışmalarında immunsupresyonu baskılayan durumlardan en sık kortikosteroid kullanımının hiperenfeksiyon ile ilişkili olduğunu bildirmişlerdir. Lim ve ark. (62) Kanada'da komplike ve fatal strongyloidosis enfeksiyonlarında risk faktörlerini tanı ve tedaviyi inceledikleri çalışmalarında steroid ve HTLV enfeksiyonunu en önemli risk faktörleri arasında bildirmişlerdir. Ülkemizde organ transplantasyonu sonrası görülen strongyloidosis enfeksiyonu bildirilmemiştir. Le ve arkadaşları (63) ateşli silah yaralanması sonrası beyin ölümü gerçekleşen hastanın böbrek, kalp ve karaciğeri nakli sonrası *S.stercoralis* enfeksiyonu rapor edilmiştir. İlk olguda kalp nakli yapılan ABD doğumlu 60 yaşında İspanyol erkek hastada 48. Günde rejeksiyon saptanmıştır. Hastada septik şok tablosu, gram pozitif ve negatif bakteriyeminin yanı sıra BAL'da *S. stercoralis* larvalarının saptandığı ve albendazol ve ivermektin başlandığı bildirilmiştir. Böbrek nakli yapılan hastada 66 günde bulantı kusma, iştahsızlık başlamış duodenal mukozada erişkin strongloides parazitlerine rastlanmış ve tedavi verilmiştir. Diğer böbreğin nakli yapılan hasta 72. günde şikayetleri başlayan hastanın duodenal biyopsisinde rabditiform larvaya rastlanmıştır. Karaciğer nakli yapılan hastada ise dördüncü günde organ reddi olduğu ancak otopsisinde *S.stercoralis* rastlanmadığı bildirilmiştir (64). Mani ve ark.'ları 2006-2010 yılları arasında 16 transplant hastasında hiperenfeksiyon sendromu bildirmişlerdir (65). Bu çalışmada *S. stercoralis* IgG pozitif olan kontrol grubundaki beş hastanın biri böbrek

transplantasyonu nedeniyle diğer dört hastada romatoloji polikliniğinde takipli kortizon kullanan hastalardır.

*S. stercoralis* enfeksiyonlarında çiftçilik, bahçe işleri ile uğraşma, çıplak ayakla toprağa basma alışkanlığı, nemli topraklarda yaşama diğer risk faktörleri arasındadır. **Sanchez ve ark.'nın (66)** İspanya'da 250 tarım işçisinde yaptığı çalışmada 31 işçide (%12.4) *S. stercoralis* pozitif saptanmış ve bu işçilerin %77'sinin aktif tarım işçisi olup %97'sinin çıplak ayakla çalıştığı bildirilmiştir. 1992 yılında kuzey Karolina'da göçebe işçilerde *S. stercoralis* prevalansı %4 olarak bulunmuştur (66). Gazze'de tarımsal alanda yaşayan 1600 3-18 yaş arası bireyde direk mikroskopik ve formol-etil asetat çöktürme yöntemiyle yapılan çalışmada *S.stercoralis* oranını %5.6 olarak bulunmuştur (67). Ülkemizde nemli topraklara sahip olan Karadeniz bölgesinde daha sık görülebileceği düşünüldüğü halde yayınlanmış bir çalışma yoktur. Bu çalışmada hasta grubunda *S. stercoralis* pozitif olan hastaların birinin uzun yıllar çiftçilik yaptığı ikisinde bahçe işleri ile uğraşma, çıplak ayakla toprağa basma hikayesi mevcuttu. Kontrol grubu hastalarında *S.stercoralis* pozitif üç hastanın nadiren de olsa deniz kumuna çıplak ayakla toprağa basma hikayeleri vardı. Olgulardan biri Karadeniz doğumlu olup 20 yaşına kadar Karadeniz bölgesinde yaşadığını belirtti.

*S. stercoralis* enfeksiyonları erkeklerde kadınlara oranla daha fazla görülmektedir. Erkeklerde fazla görülmesinin nedeninin çiftçilikle erkeklerin daha fazla uğraşması, seyahatlerin erkeklerde kadınlara göre daha fazla olmasına bağlanabilir (2,. Bu çalışmada pozitif olan olguların 7'si (%87.5) kadın biri (%12.5) erkek olup istatistiksel olarak cinsiyetler arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır ( $p>0.05$ ).

Bu çalışma İzmir bölgesinde kortizon kullanan hastalarda yapılmış ilk çalışma olup kronik latent enfeksiyonun tanısında ELISA yöntemi faydalı bir testir. Bölgemiz *S.stercoralis* açısından endemik bir bölge olmamasına rağmen kortikosteroid kullanımı gibi risk faktörü bulunan kişilerde ve ülkemiz tarım ülkesi olması nedeniyle kortizon kullanımının yanında çiftçilikle uğraşma gibi ek risk faktörü de varsa tedaviye başlamadan önce tarama yapılmalı, bu grupta strongloidosis enfeksiyonları mortalite riskinden dolayı akıldan çıkarılmamalıdır.



## 6.SONUÇ

Bu çalışmada 186 hastada serum örneğinde ELISA yöntemi ile 8 (%4.3) örnek pozitif bulunmuş, dışkıda agar plak kültür yöntemiyle pozitiflik saptanmamıştır. Kortikosteroid kullanan 93 hastada serumda ELISA yöntemiyle beş (% 5.4) örnek pozitif bulunurken, kontrol grubunda üç (% 3.2) örnek pozitif bulundu. Strongyloidosisin sık görüldüğü bölgeler de dahil olmak üzere ülkemizde bu enfeksiyonun prevalansı %0,3 ile %0.9 arasında değişmektedir. Belli bir risk grubu olan hasta grubunda çalışılmış olması nedeniyle sıklık ülkemize göre daha yüksek bulunmuştur. Ülkemizde kortizon kullanan hastalarda strongyloidosis prevalansını değerlendiren bir çalışma bulunmadığından bu çalışma İzmir ilinde kortizon kullanan hastalarda *S.stercoralis* sıklığını göstermektedir. Bu çalışmayla; ELISA yönteminin özellikle kortikosteroid kullanımı, organ nakli gibi risk faktörleri varlığında kronik latent enfeksiyon tanısında özgül ve duyarlı bir test olduğu kanısına varıldı. Ancak, bu konuda daha kesin karara varılabilmesi için, ülkemizde ve bölgemizde değişik gruplarda daha çok veri toplamak gerektiği kanaatindeyiz.

## 7. ÖZET

*Strongyloides stercoralis* (*S. stercoralis*) özellikle immünyüpresif kişilerde daha sık görülen ve ölümcül seyirli olabilen fırsatçı enfeksiyon etkeni bir nematodtur. Strongyloidosisde tanı genellikle gecikmekte ve ağır strongyloidosis olgularında % 80'e varan oranlarda mortalite görülebilmektedir. Bu nedenle kortikosteroid kullanan, HIV, HTLV pozitif ya da çeşitli nedenlerle (organ nakli, kemoterapi, immünoterapi gibi ) immünyüpresyon öncesi dönemde olan kişilerin dışkı larva kültürü ve serolojik yöntemlerle taranması önerilmektedir. Bu çalışmada; İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Tıp fakültesi romatoloji ve nefroloji polikliniğine 1 Ocak 2014-1 Haziran 2014 tarihleri arasında başvuran ve üç aydan uzun süre kortizon kullanan hastalarda *S. stercoralis*'in kültür ve ELISA yöntemiyle araştırılması amaçlandı. Kontrol grubu olarak hastanenin herhangi bir bölümüne rutin tetkik amacıyla başvuran ve kronik hastalığı olmayan, daha önce hiç kortizon almamış hastalar dahil edildi. Kontrol ve hasta grubundan toplam 186 (93+93) serum örneğine *S. stercoralis* IgG antikor varlığının araştırılması için enzimle-linked immünosorbent testi (ELISA) uygulanmıştır. ELISA testinde kullanılacak pozitif ve negatif kontrollerin belirlenmesi için ticari kit ( DRG® Diagnostics *Strongyloides* IgG ELISA EIA-4208; Almanya ) kullanılmıştır. Dışkı örneklerinde kanlı agar plağında kültür araştırılmıştır. Sonuç olarak; *S. stercoralis* sıklığı ELISA yöntemi ile %4.3 olarak bulunmuştur. Kortizon kullanan hastalarda sıklık %5.4, kontrol grubunda ise %3.2 olarak bulunmuştur. Özellikle kortizon kullanan hastalarda tedaviye başlamadan önce ELISA yöntemi ile *S. stercoralis* taraması yapmak, kronik latent enfeksiyonu atlamamak ve ortaya çıkacak komplikasyonları önlemek açısından önemlidir. Bu çalışmada kortizon kullanan hastalarda *S. stercoralis* sıklığını araştıran ilk çalışmadır.

# BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU

[LÜTFEN DİKKATLİCE OKUYUNUZ!...]

Bu çalışmada yer almayı kabul etmeden önce çalışmanın ne amaçla yapılmak istendiğini anlamanız ve kararınızı bu bilgilendirme sonrasında özgür iradenizle vermeniz gerekmektedir.

## 1.ARAŞTIRMAYLA İLGİLİ BİLGİLER:

**1-Araştırmanın Adı:** 'Kronik kortikosteroid kullanan hastalarda *Strongyloides stercoralis*'in araştırılması

**2-Araştırmanın İçeriği:** Kortizon ilacı kullanan hasta grubunda *Strongyloides stercoralis* denen parazit mikrobuyla karşılaşp karşılaşmadığının araştırılması

**3-Araştırmanın Amacı:** *Strongyloides stercoralis* özellikle bağışıklık sistemi herhangi bir nedenle (organ nakli, kanser ilacı kullanmış olmak, AIDS hastası olmak, kortizon ilacı kullanmış olmak) bozulmuş kişilerde önemli bir parazit mikrobudur. Bu parazit bağışıklığı sağlam kişilerde herhangi bir belirti vermezken, bağışıklığı bozuk kişilerde kaşıntı, öksürük, inatçı ishal hatta tüm organları tutan hiperenfeksiyon denen bir hastalığa neden olup ölümcül olabilmektedir. Bu nedenle bu çalışmada bağışıklığı baskılanmış olarak kabul edilen **3 aydan uzun süredir herhangi bir dozda** kortizon kullanan kişilerde bu parazit mikrobu alıp almadığını test etmek ve bu hasta grubunda parazitin sıklığını belirlemek ve ikincil olarak eğer aldıysa doktoruna haber verilip gerekli önlemleri alması, gerektiğinde bu parazite karşı tedavi amaçlanmıştır

**4-Araştırmanın Öngörülen Süresi:** 1 yıl

## 5- Araştırmaya Katılması Beklenen Gönüllü Sayısı:

1. Grup:100 kişi kortizon ilacı kullanan grup
2. Grup:100 kişi ise herhangi bir bağışıklık baskılayıcı ilaç almayan bağışıklığı sağlam gönüllüler



## **6- Araştırmada İzlenecek Uygulamalar ve Tedavi:**

Sizin damarınızdan 5 ml kan alınacak ve bizim vereceğimiz dışkı kabına yaklaşık bir fındık büyüklüğünde (5 gr) dışkı yapmanız istenecektir. Siz kan ve dışkıyı sorumlu hekime teslim ettikten sonra çalışmadan hiçbir şekilde sorumlu değilsiniz. Sizin kanınız ELISA cihazı dediğimiz cihaz vasıtasıyla, dışkınız ise mikroskop altında dışkı inceleme yöntemleri (doğrudan bakı, lugol, formol etil-asetat) ve besiyerinde üretme yöntemiyle *S. stercoralis* denen parazit mikrobu açısından değerlendirilecektir. Eğer mikrop varsa doktorunuza haber verilecek gerekli önlemleri alması konusunda bilgilendirilecektir. Tedavi vermek çalışmaya ait bir uygulama olmayıp doktoru gerekli görürse hastaya verebilir.

## **2.ARAŞTIRMAYA KATILMA İLE BEKLENEN OLASI YARAR(LAR):**

Bu araştırmada sizin için beklenen yarar(lar) : Bu parazit mikrobunu alıp almadığınız ortaya çıkacak bundan sonra bu parazit konusunda gerekli önlemler alınacaktır.

## **3.GÖNÜLLÜNÜN UYGULAMA SIRASINDA KARŞILAŞABİLECEĞİ RİSKLER VE RAHATSIZLIKLAR:**

Sizin kolunuzdan 5 (beş) ml kan alınacaktır. Kan alınan yerde hafif bir kanama, sonra morarma olabilir. Morarma olduğunda çalışmayı yürüten sorumlu hekime başvurabilirsiniz .

## **4.GÖNÜLLÜLER İÇİN ARAŞTIRMADAN BEKLENEN TIBBİ YARAR:**

Çalışma sırasında herhangi bir ilaç tedavisi almayacaksınız fakat *sizde S. stercoralis* paraziti saptandıysa sorumlu hekiminize bildirilip bu parazite yönelik riskler anlatılıp eğer siz tedavi almak isterseniz ve gerekliyse tedavi verilebilir.

## **5.GEBELİK**

Gebe ya da çocuk emziren kadınlar bu çalışmaya katılamazlar. En iyisi gebe olmadığınızdan ve çalışma boyunca gebe kalmamaya niyetli olduğunuzdan emin olmalısınız. Çalışma sırasında gebe kaldığınızdan şüphelenirseniz, hemen çalışma doktoruna haber vermelisiniz. Gebe iseniz izniniz alınmadan araştırmadan çıkarılacaksınız.

## **6.ARAŞTIRMAYA SEÇENEK OLAN GİRİŞİMLER YA DA TEDAVİLER KONUSUNDA BİLGİLENDİRİLME**

Yukarıdaki araştırmada uygulanacak tetkik ve tedaviye yönelik girişimler dışında hastalığımla ilgili başka uygun yöntemlerin var olduğunu, ancak bu araştırmada uygulanmayacağını öğrendim. Eğer yukarıdaki çalışmaya katılmayı kabul etmezsem sözü edilen öteki tedavileri alma hakkına sahip olduğumun bilincindeyim.

## **7.ARAŞTIRMA DIŞI BIRAKILMA DURUMLARI**

Çalışma programını aksatmanız, gebe kalmanız durumunda doktorunuz sizin izniniz olmadan sizi çalışmadan çıkarabilir.

## **8.ARAŞTIRMA KAPSAMINDAKİ GİDERLERİN KARŞILANMASI**

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

## **9.ARAŞTIRMAYA KATILMA DURUMUNDA HERHANGİ BİR ÖDEME YAPILACAK MIDIR?**

Bu araştırmada yer almanız nedeniyle size hiçbir ödeme yapılmayacaktır.

## **10.ARAŞTIRMA SÜRESİNCE ÇIKABİLECEK SORUNLAR İÇİN İRTİBAT**

Uygulama süresi boyunca araştırma hakkında ek bilgiler almak için ya da çalışma ile ilgili herhangi bir sorun, istenmeyen etki ya da diğer rahatsızlıklarınız için ya da araştırma dışı bir ilaç almak durumunda kaldığınızda aşağıdaki doktor ile irtibat kurabilirsiniz.

Uzm. Dr. AYŞEGÜL AKSOY GÖKMEN

1.Telefon: 5063592016 2.Telefon:5492694002

### **11.ZARARLARIN KARŞILANMASI:**

Bu çalışmaya katıldığım için zarar göreceğim olursam, gerekli olan tıbbi bakımım sorumlu araştırmacı / doktor tarafından yerine getirileceğini, masraflarımın sorumlu araştırmacıların karşılayacağı bana bildirildi.

### **12.GÖNÜLLÜLÜK, ARAŞTIRMAYI REDDETME VE ARAŞTIRMADAN ÇEKİLME HAKKI, ARAŞTIRMADAN ÇIKARILMA:**

a. Araştırmaya hiçbir baskı ve zorlama altında olmaksızın gönüllü olarak katılıyorum.

b. Araştırmaya katılmayı reddetme hakkına sahip olduğum bana bildirildi.

c. Sorumlu araştırmacı / doktora haber vermek kaydıyla, hiçbir gerekçe göstermeksizin istediğim anda bu çalışmadan çekilebileceğimin bilincindeyim. Bu çalışmaya katılmayı reddetmem ya da sonradan çekilmem halinde hiçbir sorumluluk altına girmediğimi ve bu durumun şimdi ya da gelecekte gereksinim duyduğum tıbbi bakımı hiçbir biçimde etkilemeyeceğini biliyorum.

d. Çalışmanın yürütücüsü olan araştırmacı / doktor ya da destekleyen kuruluş, çalışma programının gereklerini yerine getirmedeki ihmali nedeniyle ya da almakta olduğum tıbbi bakımın kalitesini yükseltmek amacıyla, benim onayımı almadan beni çalışma kapsamından çıkarabilir.

### **13.GİZLİLİK:**

Bu çalışmadan elde edilen bilgiler, çalışmanın sonuçları bilimsel toplantılar ya da yayınlarda sunulabilir. Ancak, bu tür durumlarda kimliğim kesin olarak gizli tutulacaktır.

### **14.ÇALIŞMAYA KATILMA ONAYI:**

Yukarıda yer alan ve araştırmadan önce gönüllüye verilmesi gereken bilgileri gösteren **Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formunu** kendi anadilimde okudum ya da bana okunmasını sağladım. Bu bilgilerin içeriği ve anlamı, yazılı ve sözlü olarak açıklandı. Aklıma gelen bütün soruları sorma olanağı tanındı ve sorularıma yeterli cevaplar aldım.

Çalışmaya katılmadığım ya da katıldıktan sonra çekildiğim durumda, hiçbir yasal hakkımdan vazgeçmiş olmayacağım. Bu koşullarla, söz konusu araştırmaya hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın gönüllü olarak katılmayı kabul ediyorum.

*Bu formun imzalı bir kopyası bana verildi.*

Gönüllünün :Adı- Soyadı:

Yaş ve Cinsiyeti:

İmzası:

Adresi (varsa telefon ve/veya fax numarası):

.....  
.....

Tarih:

Velayet ya da vesayet altında bulunanlar için;

Veli ya da Vasinin Adı- Soyadı:

İmzası:

Adresi (varsa telefon ve/veya fax numarası):

.....  
.....

Tarih:

Açıklamaları Yapan Araştırmacı- Doktorun

Adı- Soyadı:

İmzası:

Tarih:

Onam alma işlemine başından sonuna kadar tanıklık eden kuruluş görevlisinin

Adı- Soyadı:

İmzası:

Görevi:

Tarih:

## KAYNAKLAR

1. Akısü Ç. 43.Strongyloidosis. Özcel'in Tıbbi Parazit Hastalıkları Kitabı. Ed. Özcel MA. İzmir: Meta Basım 2007; 757-767.
2. Ok ÜZ. İmmün sistemi baskılananlardaki barsak parazitolojileri. Ankem Derg 2006; 20 (Ek 2):
3. Ardıç N. Strongyloides stercoralis ve Enfeksiyonlarına Genel Bakış. Mikrobiyol Bul 2009; 43: 169-177.
4. Saygı G. Paraziter Hastalıklar ve Parazitler Kitabı. Sivas: Es Form Ofset 2009; 276-277.
5. Özcan K, Koltaş S, Tanrıverdi S, Yiğit S. Hatay'daki bazı ilkokullarda barsak parazitleri araştırması. Türkiye Parazit Derg 1994; 18(4): 461-468.
6. Özcan K, Yiğit S, Köksal F, Başlamışlı L, Nikkhou H. Adana ve çevresindeki geçici işçilerde barsak parazitleri araştırması. Türkiye Parazit Derg 1990; 14(3-4): 85-91.
7. Montes M, Sawhney C, Barros N. *Strongyloides stercoralis*: there but not seen. Curr Opin Infect Dis 2010; 23: 500-504.
8. Yılmaz İ, Çağlar B, Akay BN ve ark. Behçet hastasında *Strongyloides stercoralis* Hiperenfeksiyon Sendromu. Türkiye Parazit Derg 2013; 37: 139-142.
9. Turhan V, Çoban M, Öncül O, Çavuşlu Ş. Kısa Süreli Steroit Kullanan Bir Hastada Saptanan Strongyloidoz ve Loeffler Sendrom Tablosu. Türkiye Parazit Derg 2008; 32 (1): 48-50.
10. Keiser PB, Nutman TB. *Strongyloides stercoralis* in the Immunocompromised population. Clin Microbiology Reviews 2004 (17); 208-217
11. Davidson RA, Fletcher RH, Chapman LE. Risk factors for strongyloidiasis. A case control study. Arch Intern Med 1984; 144: 321-324.

12. Requena-Mendez A, Chiodini P, Bisoffi Z, Buonfrate D, Gotuzzo E et al. The Laboratory Diagnosis and Follow Up of Strongyloidiasis: A Systematic Review. PLoS Negl Trop Dis 2013; 7(1): e2002.
13. Siddiqui AA, Berk S. Diagnosis of *Strongyloides stercoralis* infection. Clin Infect Dis 2001; 33(2): 1040-1047.
14. Markell EK, John DT, Krotoski WA. Markell and Voge's Medical Parasitology. Philadelphia: W.B Saunders company. 8th ed. 1999; 269-304.
15. Umur Ş, Özensoy Töz S. Strongyloidiasis. Zoonozlar (Hayvandan İnsana Bulaşan Enfeksiyonlar) Kitabı. Ed. Doğanay M, Altıntaş N. Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi 2009; 1065-1072.
16. Garcia LS. Diagnostic Medical Parasitology. 4th ed. Washington DC: American Society for Microbiology 2001; 203-211.
17. Özbilgin A, Atambay M. Strongyloidosis. In: Immun Yetmezlikte önemi artan parazitler hastalıkları. Ed. Özcel MA 1995; 121-135.
18. Schar F, Trostorf U, Giardina F et al. *Strongyloides stercoralis*: Global Distribution and Risk Factors. PLOS Neglected Tropical Diseases 2013 7 (7): e2288 (1-16).
19. Gyorkos TW, Genta RM, Viens P, MacLean JD. Seroepidemiology of *Strongyloides* infection in the Southeast Asian refugee population in Canada. Am J Epidemiol 1990; 132: 257-264.
20. Özcan K, Koltaş S, Tanrıverdi S, Yiğit S. Hatay'daki bazı ilkokullarda barsak parazitleri araştırması. Türkiye Parazit Derg 1994; 18(4): 461-468.
21. Koltaş İS, Çulha G, Mıdıklı M, Aras D, Tanrıverdi S, Özcan K. Türkiye Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Balcalı Hastanesinde yatarak tedavi gören hastalarda bağırsak parazitlerinin dağılımı. Türkiye Parazit Derg 1999; 23: 291-293.

22. Alver O, Özakin C, Yılmaz E, Akçağlar S, Töre O. Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesinde 2009-2010 Yıllarında Saptanan Bağırsak Parazitlerinin Dağılımı. *Türkiye Parazitoloj Derg* 2012; 36: 17-22.
23. Köksal F, Başlantı İ, Samastı M. A Retrospective Evaluation of the Prevalence of Intestinal Parasites in Istanbul, Turkey. *Türkiye Parazitoloji Dergisi* 2010; 34 (3): 166-171.
24. Doğan N, Demirüstü C, Aybey A. Eskişehir Osmangazi Üniversitesinin Beş Yıllık Bağırsak Paraziti Prevalansının Türlerine ve Cinsiyetlere Göre Dağılımı. *Türkiye Parazitoloji Dergisi* 2008; 32 (2): 120-125.
25. Stone WJ, Schaffner W. *Strongyloides* infections in transplant recipients. *Semin Respir Infect.* 1990; 5(1): 58-64.
26. Ramanathan R, Nutman TB. *Strongyloides stercoralis* Infection in the İmmünocompromised Host. *Curr Infect Dis Rep* 2008 May; 10(2): 105-110.
27. Carvalho EM, Fonseca Porto ADA. Epidemiological and clinical interaction between HTLV-1 and *S.stercoralis*. *Parasite Immunology*; 2004; 26:487-497
28. Nutman TB. Evaluation and differential diagnosis of marked, persistent eosinophilia. *İmmünol Allergy Clin North Am.* 2007; 27: 529-549. A useful approach to the evaluation of patients with high-grade eosinophilia.
- 29- Johnston FH, Morris PS, Speare R, et al. Strongyloidiasis: a review of the evidence for Australian practitioners. *Aust J Rural Health* 2005; 13: 247-54.
30. Belding DL. *Textbook of Parasitology*. Third Ed. New York: Appleton-Century-Crofts 1964.
31. Dallemand S, Waxman M, Farman J. Radiological manifestations of *Strongyloides stercoralis*. *Gastrointest Radiol* 1983; 8: 45-51.
32. Louisy CL, Barton CJ The radiological diagnosis of *Strongyloides stercoralis* enteritis. *Radiology* 1971; 98: 535-541

33. Zaha O, Hirata T, Kinjo F, Saito A. Strongyloidiasis—progress in diagnosis and treatment. *Int J Gastroenterol* 2004; 23: 214-216.
34. Gam AA, Neva FA, Krotoski WA. Comparative sensitivity and specificity of ELISA and IHA for serodiagnosis of strongyloidiasis with larval antigens. *Am J Trop Med Hyg* 1987; 37: 157-161.
35. El-Badry AA. ELISA-based coproantigen in human strongyloidiasis: a diagnostic method correlating with worm burden. *J Egypt Soc Parasitol* 2009; 39: 757-768.
36. Verweij JJ, Canales M, Polman K, Ziem J, Brienen EA et al. Molecular diagnosis of *Strongyloides stercoralis* in faecal samples using real-time PCR. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2009; 103(4): 342-346
37. Grove DI. Human strongyloidiasis. *Adv Parasitol* 1996; 38: 251-309.
38. Liu LX, Weller PF. Strongyloidiasis and other intestinal nematode infections. *Infect Dis Clin North Am* 1993; 7: 655-682.
39. Gutierrez Y. Rhabditia. In: Diagnostic pathology of parasitic infections with clinical correlation. 2th ed. New York: Oxford University Press 2000; 283-313
40. Zaha O, Hirata T, Kinjo F, Saito A. Strongyloidiasis progress in diagnosis and treatment. *Intern Med* 2000; 39: 695-700.
41. Davidson RA, Fletcher RH, Chapman LE. Risk factors for strongyloidiasis. A case control study. *Arch Intern Med* 1984; 144: 321-324.
42. Nucci M, Portugal R, Pulcheri W et al. Strongyloidiasis in patients with hematologic malignancies. *Clin Infect Dis* 1995; 21: 675-677.
43. Nielsen PB, Mojon M. Improved diagnosis of *Strongyloides stercoralis* by seven consecutive stool specimens. *Zentralbl Bakteriol Mikrobiol Hyg [A]* 1987; 263: 616-618.



44. Pelletier LL. Chronic strongyloidiasis in World War II Far East ex-prisoners of war. Am J Trop Med Hyg 1984; 33: 55-61.
45. Liu LX, Weller PF. Strongyloidiasis and other intestinal nematode infections. Infect Dis Clin North Am 1993; 7: 655-682.
46. Sato Y, Kobayashi J, Toma H, Shiroma Y. Efficacy of stool examination for detection of *Strongyloides* infection. Am J Trop Med Hyg 1995; 53: 248-50.
47. de Kaminsky RG. Evaluation of three methods for laboratory diagnosis of *Strongyloides stercoralis* infection. J Parasitol 1993; 79: 277-80.
48. Urdez-Hernandez E, Jimenez-Galán S, Antonio-Manríquez M et all. Strongyloidiasis detected by the agar plate culture method among patients infected by HIV. AIDS Patient Care STDS. 1999 Oct;13(10):625-8.
49. Tetsuo Hirata, Hiroshi Nakamura, Nagisa Kinjo, Akira Hokama, Fukunori Kinjo, Nobuhisa Yamane, and Jiro Fujita Increased Detection Rate of *Strongyloides stercoralis* by Repeated Stool Examinations Using the Agar Plate Culture Method. J Am Trop. Med. Hyg., 77(4), 2007, pp. 683–684
50. Ertuğ Sema. Larval Dönem Nematodlarının “Kültürü”: *Strongyloides stercoralis* için Agar Plak Kültürü. Klinik Mikrobiyoloji Yöntemleri El Kitabı. Ed. Ahmet Başustaoğlu, Şinasi Taner Yıldırım .Ankara: 3.baskı Cilt 2.9.5.4.1-3
51. Fernando Salvador, Elena Sulleiro, Adrián Sánchez-Montalvá, José María Saugar, Esperanza Rodríguez, Albert Pahissa, and Israel Molina Usefulness of *Strongyloides stercoralis* Serology in the Management of Patients with Eosinophilia Am J Trop Med Hyg 2014 90:830-834,;
52. Eleuza R. Machoda, Eliane M. Teixeira, Fabiana M. de Paula et all. Immunoparasitological diagnosis of *Strongyloides stercoralis* in garbage collectors in Uberlândia, MG, Brazil. Parasitol Latinoam 2007; 62: 180 – 182
53. Genta RM. Predictive value of an enzyme-linked immunosorbent assay for the diagnosis of strongyloidosis. Am j Clin Pathol 1988; 89:391-4

54. Mercado R, Jercic MI, Torres P, Alcayaga S, Martins de Paula F, Costa-Cruz JM, Ueta MT Immunodiagnosis of *Strongyloides stercoralis* infections in Chile using ELISA test]. Rev Med Chil. 2002 Dec;130(12):1358-64. Spanish
55. Prospective evaluation of enzyme-linked immunosorbent assay and immunoblot methods for the diagnosis of endemic *Strongyloides stercoralis* infection. Lindo JF, Conway DJ, Atkins NS, Bianco AE, Robinson RD, Bundy DA. Am J Trop Med Hyg. 1994 Aug;51(2):175-
56. Conway DJ, Atkins NS, Lillywhite JE, Bailey JW, Robinson RD et al. Immunodiagnosis of *Strongyloides stercoralis* infection: a method for increasing the specificity of the indirect ELISA. Trans R Soc Trop Med Hyg 1993; 87: 173-176.
57. World Gastroenterology Organisation Practice Guideline Management of strongyloidiasis 28 october 2004
58. **Altintop L, Cakar B, Hokelek B, Bektas A, Yildiz L, Karaoglanoglu M. *Strongyloides stercoralis* hyperinfection in a patient with rheumatoid arthritis and bronchial asthma: a case report. Annals of Clinical Microbiology and Antimicrobials 2010; 9: 27**
59. Lim S, Katz K, Krajden S, Fuksa M, Keystone JS, Kain KC. Complicated and fatal *Strongyloides* infection in Canadians: risk factors, diagnosis and management. CMAJ 2004; 171: 479-84.
60. Newberry AM, Williams DN, Stauffer WM, Boulware DR, Hendel- Paterson BR, Walker PF. *Strongyloides* hyperinfection presenting as acute respiratory failure and gram-negative sepsis. Chest 2005; 128: 3681-4.
61. Moghaddam KG, Khashayar P, Hashemi M. Gastrointestinal strongyloidiasis in immunocompromised patients: a case report. Acta Med Indones 2011; 43: 191-4.
62. Keiser PB, Nutman TB. *Strongyloides stercoralis* in the Immunocompromised Population. Clin Microbiol Rev 2004; 17: 208-17.

63. 18. Lim S, Katz K, Kraiden S, Fuksa M, Keystone JS, Kain KC. Complicated and fatal *Strongyloides* infection in Canadians: risk factors, diagnosis and management. CMAJ 2004; 171: 479-84.
64. Le M, Ravin K, Hasan A et al. Single Donor-Derived Strongyloidiasis in Three Solid Organ Transplant Recipients: Case Series and Review of the Literature. American Journal of Transplantation 2014; XX: 1-8.
65. *Strongyloides stercoralis* and Organ Transplantation Bhalaghuru Chokkalingam Mani, Moses Mathur, Heather Clauss, Rene Alvarez, Eman Hamad, Yoshiya Toyoda, Mark Birkenbach, and Mustafa Ahmed. Hindawi Publishing Corporation Case Reports in Transplantation. Volume 2013, Article ID 549038
- 66.** High prevalence of *Strongyloides stercoralis* among farm workers on the Mediterranean coast of Spain: analysis of the predictive factors of infection in developed countries. Román-Sánchez P<sup>1</sup>, Pastor-Guzmán A, Moreno-Guillén S, Igual-Adell R, Suñer-Generoso S, Tornero-Estébanez C
67. Bassam F. Alzain. Study on the status of prevalence of *Strongyloides stercoralis* infection among children in agricultural areas in Beit Lahia, Gaza The Islamic University Journal (Series of Natural Studies and Engineering) Vol.14,No.2, P.67-73 , 2006,