

T1422



T.C.

AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
İNFEKSİYON HASTALIKLARI ve
KLİNİK MİKROBİYOLOJİ

+

ANTALYA YÖRESİNDE FASCIOLA HEPATICA SEROEPİDEMİYOLOJİSİ

Dr. Özge ARTUN TURHAN

T1422 1/1

Uzmanlık Tezi

Tez Danışmanı

Yrd. Doç Dr. Rabin SABA

AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
REKTÖRLÜĞÜ KÜTÜPHANESİ

"Akdeniz Üniversitesi Araştırma Fonunca 20.02.0103.02 Numaralı Proje ile
Desteklenmiştir"

"Kaynakça Gösterilerek Tezimden Yararlanılabilir"

Antalya, 2003

TEŞEKKÜR

Asistanlık dönemim boyunca eğitimimde büyük emeği geçen, yolumu aydınlatan Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji AD Başkanı, hocam Prof. Dr. Latife Mamıkoğlu'na, güleryüzünü ve yardımını esirgemeyen tez danışmanım Yrd. Doç. Dr. Rabin Saba' ya, eğitimimde katkıları bulunan Doç. Dr. Filiz Günseren'e ve Yrd. Doç. Dr. Dilara İnan'a teşekkür ederim

Tez çalışmalarım sırasında bilgisini, tecrübesini, emeğini ve sabrını esirgmeden bana destek olan ve bu tezi gerçekleştirmemde büyük katkıları bulunan Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Parazitoloji AD. öğretim üyesi Doç. Dr. Metin Korkmaz'a en içten teşekkürlerimi sunar, laboratuvar çalışmalarında yardımcı olan Dr. Aylin Babaoğlu'na ve Parazitoloji AD tüm çalışanlarına teşekkür ederim

Çalışmaya alınan kişilerden serum ve verilerin toplanması aşamasında yardım eden Uzm. Dr. Veli Günay'a, Yük. Hemş. F. Türkan Özçelik'e, Uzm. Hemş. Sevim Keskin'e, laboratuvar çalışmalarında büyük imkan sağlayan Biyokimya AD öğretim üyesi Prof. Dr. Gültekin Yücel'e, görüntüleme çalışmalarının gerçekleştirilmesini sağlayan, bilgi ve deneyimlerini bizimle paylaşan Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyoloji AD öğretim üyesi Doç. Dr. Adnan Kabaalioğlu'na, desteklerinden dolayı Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji AD'daki tüm asistan arkadaşlarıma teşekkür ederim

Beni yetiştiren sevgili anneme ve babama, tezimin her aşamasında büyük emeği olan hayat arkadaşım Dr. Murat Turhan' a desteklerinden dolayı teşekkür ederim

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
KISALTMALAR DİZİNİ.....	iv
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	v
TABLolar DİZİNİ.....	vi
1.GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2.GENEL BİLGİLER.....	2
2.1.TARİHÇE.....	2
2.2.TAKSONOMİ.....	2
2.3.EPİDEMİYOLOJİ.....	3
2.4.MORFOLOJİ.....	7
2.4.1.Erişkin.....	7
2.4.2.Yumurta.....	8
2.4.3.Larvalar.....	8
2.5.YAŞAYIŞ VE KONAKLAR.....	10
2.6.EVRİM.....	11
2.7.PATOLOJİ.....	13
2.7.1.Akut Dönem.....	13
2.7.2.Kronik Dönem.....	13
2.8.İMMÜNOLOJİ.....	14
2.9.KLİNİK.....	14
2.9.1.Akut Form.....	14
2.9.2.Kronik Form.....	15
2.9.3.Aseptomatik Form.....	16
2.10.TANI.....	16
2.10.1.Parazitin Doğrudan Tanısı.....	16
2.10.2.Görüntüleme Yöntemleri.....	17
2.10.3.Serolojik Testler.....	18
2.11.PROGNOZ VE KOMPLİKASYONLAR.....	20
2.12.TEDAVİ.....	20
2.12.1.Tedavide Yararlanılan İlaçlar.....	20
2.13.KORUNMA.....	22

3.MATERYAL VE METOD	23
3.1.ELISA.....	24
<i>Fasciola hepatica</i> ES antijeni.....	24
<i>ELISA İçin Antijen Kaplı Plakların Hazırlanması</i>	25
<i>ELISA Yönteminin Uygulanması</i>	25
<i>Sonuçların Değerlendirilmesi</i>	26
3.2.DIŞKI BAKISI.....	26
3.3.İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRME.....	26
4.BULGULAR	27
5.TARTIŞMA	32
SONUÇ	36
ÖZET	37
KAYNAKLAR	38

KISALTMALAR DİZİNİ

CDC	Centers for Disease Control
ALT	Alanin aminotransferaz
AST	Aspartat aminotransferaz
GGT	Gama glutamil transferaz
EKG	Elektrokardiyografi
AIDS	Acquired Immuno Deficiency Syndrome

ŞEKİLLER DİZİNİ

Erişkin <i>Fasciola hepatica</i> 'ların makroskopik görünüşleri	7
<i>Fasciola hepatica</i> yumurtaları	8
<i>Fasciola hepatica</i> mirasidyumlarının mikroskopik görünüşleri	8
<i>Fasciola hepatica</i> redyalarının mikroskopik görünüşü	9
<i>Fasciola hepatica</i> serkaryalarının mikroskopik görünüşü	9
<i>Fasciola hepatica</i> metaserkaryalarının mikroskopik görünüşü	10
<i>Fasciola hepatica</i> 'nın yaşam döngüsü	12

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1: <i>Fasciola hepatica</i> 'nın sınıflandırılması	2
Tablo 2:Endemik ülkelerdeki bazı bölgelerde fasyoliaz görülme oranları	5
Tablo 3: Çalışmaya alınan yörelerin isimleri ve nüfus dağılımları.....	23
Tablo 4:Çalışmaya alınan kişilerinden sorgulanan parametreler.....	24
Tablo 5:Çalışmaya alınan kişilerin mesleklere ve cinsiyetlere göre dağılımı	27
Tablo 6:Çalışmaya alınan kişilerin eğitim durumu ve cinsiyetlere göre dağılımı	28
Tablo 7:Çalışmaya alınan kişilerin sosyal güvence ve cinsiyetlere göre dağılımı	28
Tablo 8: Çalışmaya alınan kişilerin şikayetleri ve cinsiyetlerinin dağılımı	28
Tablo 9:Seropozitif kişilere yapılan USG bulgularının karşılaştırılması	30
Tablo 10: Seropozitif kişilerin sosyal güvence, eğitim durumu ve meslek dağılımı	31

1.GİRİŞ ve AMAÇ

Fasciola hepatica, dünyanın hemen her yerinde çeşitli hayvanların (özellikle koyun, keçi, sığır) safra yollarına yerleşerek enfeksiyon oluşturan bir trematodtur. Temel olarak besi hayvanlarını enfekte etmesine karşın insan da kesin konakları arasındadır. Enfeksiyon metaserkaryalar bulunan su teresi gibi su bitkilerinin yenmesi, metaserkarya bulaşmış suların içilmesi veya mutfak aletlerinin kullanımı ile gerçekleşir.^{1,2,3,4,5}

İnsan olgularının coğrafik dağılımı, hayvan ve insan olguları arasındaki tahmin edilen uyumun çok düşük seviyede olduğunu göstermiştir. Fasyoliyazın büyük veterinerlik problemi olduğu bölgelerde, insanlarda hastalığın görülme oranı düşük bulunmuştur. Bu nedenle fasyoliyazın yalnızca sekonder zoonotik bir enfeksiyon olarak düşünülmemesi, büyük bir tropikal hastalık olarak sınıflandırılması gerektiği bildirilmiştir. Dünyada son tahminlere göre 2,4-17 milyon insanın *Fasciola hepatica* ile enfekte olduğu belirtilmiştir.⁶

Ülkemizde ara konakçı olan *Lymnaea truncatula* her yerde bulunmaktadır. Koyun ve sığırlarımızda fasyoliyaz yüzdesi; özellikle sonbahar ve kış aylarında oldukça yüksektir. Buna karşılık insanlarda tanısı konabilen enfeksiyon sayısı dikkat çekecek derecede azdır. Türkiye’de genellikle cerrahi sırasında saptanan sporadik olgular bildirilmektedir.^{7,8,9,10,11,12,13,14,15}

Fasyoliyazda kesin tanı dışkıda veya duodenum sıvısında yumurtalarının görülmesiyle konur. Ancak akut dönemde, erişkin hale ulaşmış yumurta çıkaramaması; kronik dönemde yumurta atılımının düzensiz aralıklarla olması; enfekte karaciğer yenilmesine bağlı yalancı pozitiflik görülebilmesi nedeniyle 1970’li yıllardan sonra tanıda serolojik yöntemler önem kazanmıştır.^{1,3,4,5,16,17,18}

Bölgemizin mevsimsel özellikleri, yöre halkının sığır, koyun, keçi besleme ve sulu tarımla geçimini sağlaması, çiğ bitki ve sebze tüketiminin sıkça olması ve 1998-2000 yılları arasında üniversitemizde tanı konulup tedavi edilen 32 olgunun¹⁹ bulunması nedeniyle, Antalya’da kaldığı dönemde enfekte olup yaşadığı Almanya’da tanı konan bir olgu da²⁰ dikkate alınarak bölgemizde fasyoliyazın seroepidemiolojisinin anlaşılması ve gerekli önlemlerin alınması amaçlanmıştır.

2.GENEL BİLGİLER

2.1.TARİHÇE

Fasciola hepatica, dünyanın her yerinde, çiftlik hayvanlarına verdiği ağır hasar nedeniyle çok eski yıllardan beri bilinen parazitlerdendir. İlk olarak 1379 yılında Jean de Brie tarafından tanımlanmıştır. 1547’de Gabacinus tarafından koyun ve keçilerin karaciğerinde tespit edilmiştir. İlk insan olgusu 1600’de Pallas tarafından bildirilmiştir. Trematodun yaşam döngüsünü ilk olarak Leuckart (1882) ve Thomas (1883) saptamıştır.¹ Türkiye’de *Fasciola hepatica*’nın insanda varlığı, ilk kez 1932 yılında Fethi Erden tarafından bildirilmiştir.⁴

2.2.TAKSONOMİ

Fasciola hepatica (Linnaeus, 1758)

George R. LaRue tarafından sistematik olarak sınıflandırılmıştır.²¹

Bölüm	Plathelminthes
Sınıf	Trematoda
Alt Sınıf	Digenea
Takım	Echinostomida
Alt Takım	Echinostomato
Üst Aile	Echinostomatoidea
Aile	Fasciolidae
Cins	Fasciola
Tür	hepatica

Tablo 1:*Fasciola hepatica*’nın sınıflandırılması.

2.3.EPIDEMİYOLOJİ

İnsanda fasyoliyaz, asemptomatik veya silik klinikle seyredebilmesi, tanı konamaması ya da yanlış tanı konması nedeniyle gerçekte bildirilenden çok daha fazladır.^{6,22,23} Önceleri insan fasyoliyaz olguları ile o bölgelerdeki hayvanlar arasındaki olgular ilişkili bulunsa da fasyoliyazın büyük bir veterinerlik sorunu olduğu bölgelerde, insanlarda yüksek sıklığın görülmeyeceği ve bu nedenle yalnızca sekonder zoonotik bir enfeksiyon olarak değil, büyük bir tropikal hastalık olarak sınıflandırılması gerektiği bildirilmiştir. Mas-Coma et al.⁶ son 25 yıldır 51 ülkeden rapor edilmiş toplam 7071 insan olgusunun dağılımını; Afrika'da 487, Amerika'da 3267, Asya'da 354 Avrupa'da 2951, Okyanusya'da 12 olgu olarak bildirmişlerdir. Fasyoliyaza bağlı sağlık problemleri daha çok Güney Amerika'nın Andean ülkelerinde, Kuzey Afrika'da, İran'da ve Batı Avrupa'da bulunmuştur. Son tahminler dünyada 2.4 – 17 milyon insanın *Fasciola hepatica* ile enfekte olduğunu, 180 milyondan fazla insanın da enfeksiyon riski taşıdığını göstermektedir.^{6,24,25}

Mas-Coma et al.⁶, 1999 yılında Dünya Sağlık Örgütü bülteninde epidemiyolojiyi 4 ana başlıkta toplamışlardır: Dış kaynaklı olgular; kendisinden kaynaklanan, izole olgular; endemik olgular; epidemik olgular.

Dış kaynaklı olgular, *Fasciola hepatica* ile bulaşların görüldüğü bölgelerde enfekte olmuş insan olgularının, hayvanlar arasında bile *Fasciola hepatica*'nın görülmeyeceği bölgelerde rastlanması olarak tanımlanmıştır.

Kendisinden kaynaklanan izole olgular, hayvanlarda fasyoliyazın bulunduğu, yaşadıkları yerde enfeksiyonu alan insan olgularıdır. Bu olgular sporadiktir, devamlılık göstermez.

Endemik olgular ise dışkı incelemeleriyle elde edilen bilgilere göre tüm toplumdaki fasyoliyaz görülme oranı ile üçe ayrılır:

1-Hipoendemik: Hastalığın görülme oranı %1'den azdır. Aritmetik ortalama yoğunluk, dışkıda 50 epg-gram dışkı başına yumurta- sayısından düşüktür. Enfekte yumurtaların çıkarımıyla olan yayılımında insan faktörü ihmal edilebilir düzeydedir. Genelde kanalizasyon ve atık su veya lağım suyu imha sistemleri mevcuttur. Açık alanda dışkılama alışkanlıkları nadirdir.

2-Mezoendemik: Hastalığın görülme oranı %1-10 arasındadır, 5-15 yaşta daha yüksek oran görülebilir (holoendemik). Aritmetik ortalama yoğunluk genellikle 50-300 epɡ'dir, nadiren yüksek epɡ düzeyleri olabilir. İnsan faktörü yumurta atılımıyla hastalığın yayılmasına katılabilir. Kanalizasyon ve atık su veya lağıın suyu imha sistemleri yaygın değildir, açık alanda dışkılama alışkanlıkları olabilir.

3-Hiperendemik: Hastalığın görülme oranı %10'dan büyüktür, 5-15 yaşlarındaki çocuklar genellikle daha yüksek orana sahiptir (holoendemik). Aritmetik ortalama yoğunluk genellikle 300 epɡ'den yüksektir. İnsan faktörü yumurta atılımıyla hastalığın yayılmasına katkıda bulunur. Kanalizasyon yoktur, atık su veya lağıın suyu imha sistemleri yeterli değildir, kontrolsüz açık alanda dışkılama alışkanlıkları genelde yaygındır.

Epidemik olgular, bölgenin endemik oluşu veya endemik olmayışına göre farklı salgın tiplerine göre tanımlanmıştır:

- Fasyoliyazın hayvanlarda endemik olduğu ama insanlarda endemik olmadığı bölgelerdeki epidemiler: Daha önce yalnızca izole ve sporadik insan olgularının olduğu bölgelerde salgının görülmesidir. Genelde aynı kontaminasyon kaynağından (aile veya küçük gruplardaki olgular, evde ya da ticari olarak yetiştirilen ve metaserkaryalar içeren bitkilerden) bulaşan salgınlardır.
- İnsan için endemik bölgelerdeki epidemiler: İnsanlarda endemik olan bölgelerde salgınlar olur, çok sayıda insan etkilenir. Parazit ve salyangoz için uygun iklim koşullarının olduğu ortamlara bağlı ortaya çıkar. Salgınlar hipoendemik, mezoendemik ve hiperendemik bölgelerde görülebilir.

Hem fizyolojik ve iklimsel şartlar hem de yumuşakçaların lokal dağılımları nedeniyle fasyoliyaz epidemiyolojisi noktasal dağılıma sahiptir. Bu nedenle ülke düzeyinde fasyoliyazın özelliklerinden söz etmek uygun değildir. Endemik ülkelerde hastalığın görülme oranı farklılık göstermektedir.

Çok Düşük Düzey	Basse – Normandie (Fransa)	0.34-3 1/100.000
	Corsica (Fransa)	0.83-1 16/100.000
	VII Bölge (Şili)	%0.7
Orta Düzey	Porto (Portekiz)	%3.2
	Alexandria (Mısır)	%4.6
	Nil Deltası (Mısır)	%7.3
	Sharkia (Mısır)	%8.7-%10.9
	Cajamarca (Peru)	%8.7
	Corazal (Puerto-Rico)	%10.9
Yüksek Düzey	Puno (Peru)	%15.6
	Asillo (Puno-Peru)	%24.3
	Mantaro Vadisi (Peru)	%34.2

Tablo 2: Endemik ülkelerdeki bazı bölgelerde fasyoliz görölme oranları^{6,23,26,27}

En yüksek oran, dışkı incelemesiyle %66.7, immünolojik yöntemlerle %53 oranında Bolivya Altiplano'dan bildirilmiştir.^{6,23,26,27}

Fasyoliz, metaserkaryaların bulunduğu su bitkilerinin (başta su teresi olmak üzere) yenmesi, suların içilmesi veya kontamine mutfak aletlerinin kullanılmasıyla bulaşır. Hayvanlarda plasenta yoluyla bulaşabileceği de bildirilmiştir.^{3,4,6} Bulaşda, iklim, sıcaklık, nem, toprağın kimyasal yapısı, suyun florası, yeterli su kaynağı olması, tuvalet kullanma alışkanlığının olmaması, atık sularla bitkilerin sulanması önemli rol oynar. Hastalığın kırsal kesimde, koyun ve sığır besiciliği yapanlarda daha yaygın olduğu bildirilmiştir.^{6,26,28,29}

Fasyolizin görölme oranı ve yaş arasındaki ilişki, insan endemik ve endemik olmayan bölgelerinde farklılık gösterir. Endemik olmayan bölgelerde tüm yaş gruplarının etkilenmesine karşı, endemik bölgelerde 15 yaş altındaki çocuklarda en yüksek oranlara rastlanmıştır, 6 yaşın altında fasyoliz nadirdir.^{6,23,29,30} Genel olarak, yumurta atılımının oranı ve yoğunluğu çocuklarda (%75; 24-4440 epg), erişkinlere (%41.7; 144-864 epg) göre yüksektir. Ancak hiperendemik bölgelerde erişkinler hem gençken aldıkları parazitlerin hala kalması hem de yüksek bulaşma riski olan bölgelerde yaşamaları nedeniyle yeni

enfeksiyon sonucu bu paraziti devam ettirmektedir. Fasyoliyazın görölme oranı ve enfeksiyon şiddetinin kadınlarda daha yüksek olduğunun belirtilmesine karşı, kadın-erkek oranında fark bulunmayan çalışmalar da bildirilmiştir.^{23,26,29}

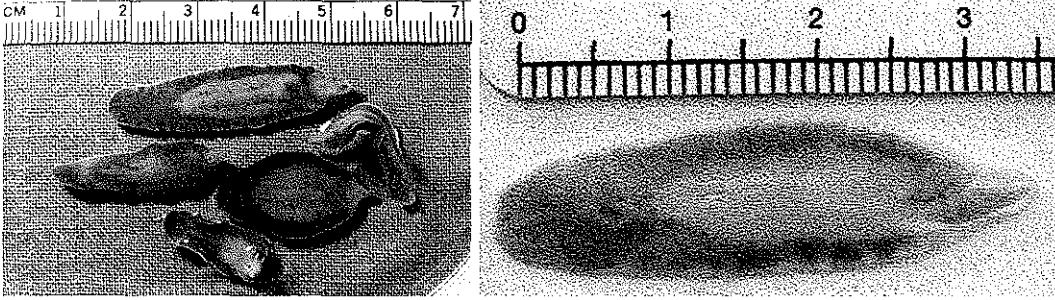
Fasyoliyazın bulaşma olasılığı, tüm yıl boyunca sürse de yaz mevsiminde en yüksek düzeydedir. Yumuşakçalarda enfeksiyon haziran-temmuz aylarında, insanda akut enfeksiyon ağustos ayında en yüksek düzeye erişir.³¹ Türkiye’de yapılan araştırmalarda, fasyoliyazın sıklıkla farklı ön tanılarla yapılan operasyonlar sırasında tespit edildiği bildirilmiştir.^{7,8,10,12 14,15,32,33, 34 35}

Dışkı incelemelerinde *Fasciola hepatica* yumurtlarına, %0.009-%2.43 arasındaki sıklıkta rastlanmıştır. Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakóltesi Parazitoloji laboratuvarına başvuran 3534 erişkinden birinde; aynı bölgede 206 kişinin parazitolojik bakısında 5 kişide; 293 öğrencide yaptıkları başka bir çalışmada ise 2 kişide *Fasciola hepatica* yumurtalarına rastlamışlardır.³⁶⁻³⁸

Akdeniz vd.³⁶, aynı bölgede 227 kişide 1 fasyoliyaz olgusu saptamışlardır. Doğan vd.³⁷, yetiştirme yurdunda kalan 7-12 yaş arasındaki 116 çocuktan 1’inde *Fasciola hepatica* yumurtasına rastlamışlar, bu çocuğun da bölge dışından geldiğini tespit etmişlerdir. Şener vd.³⁸ ise 1980-1996 yıllarında Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakóltesi Parazitoloji laboratuvarında incelenen toplam 122.400 dışkı örneğinin sadece 1’inde *Fasciola hepatica* yumurtası tespit etmişlerdir.

2.4.MORFOLOJİ

2.4.1.Erişkin



Şekil 1: Erişkin *Fasciola hepatica*'ların makroskopik görünüşleri

(<http://www.cal.nbc.upenn.edu/paraav/Labs/>)

Fasciola hepatica, yassı, yaprak şeklinde, ortalama 2-3 cm. boyunda, 1-1,5 cm. eninde bir trematodur.^{1,4,39}

Vücudun ön bölgesi koni şeklindedir. Baş konisi denen bu bölgeden sonra vücut genişler ve trematodun tanısında çok önemli olan omuz yapısını oluşturur. Omuzdan sonra vücut daralarak sonlanır. Trematodun üzerinde arkaya doğru yönelmiş sert, kitin yapılı dikenler vardır. İki kuvvetli çekmeni olup biri ağız (ön çekmen) biri de karın (haptor ve acetabulum) bölgesinde bulunur. Sindirim sistemi ön çekmende bulunan ağızla başlayıp kör olarak sonlanır, ağzın aynı zamanda anüs görevi de yaptığı bildirilmiştir. Kenarları esmer koyu boz, ortası sarı-turuncu renktedir. Çekumlar gıda ile dolu ise bu kısımlar siyah görülür. Hermafrodittirler, iki tane testisi, acetabulumun arkasında ovaryumu, içi yumurta dolu uterusu bulunur. İyi gelişmemiş duyu organları vardır. Sinir sistemi yutağın iki yanında uzanan ganglionlar ve periferik sinir ağlarından oluşur.^{1,4,5,39,40}

2.4.2.Yumurta



Şekil 2: *Fasciola hepatica* yumurtaları. (<http://www.cal.nbc.upenn.edu/paraav/Labs/>)

130-150 μm boyunda, 63-90 μm eninde, oval, sarımsı kahverengi, kapaklıdır. Dışkı ile dışarı atıldıkları zaman içlerinde henüz embriyo gelişmemiştir.^{1,4,5,39,40}

2.4.3.Larvalar

a-Mirasidyum



Şekil 3: *Fasciola hepatica* mirasidyumlarının mikroskopik görünüşleri.

(<http://www.cal.nbc.upenn.edu/paraav/Labs/>)

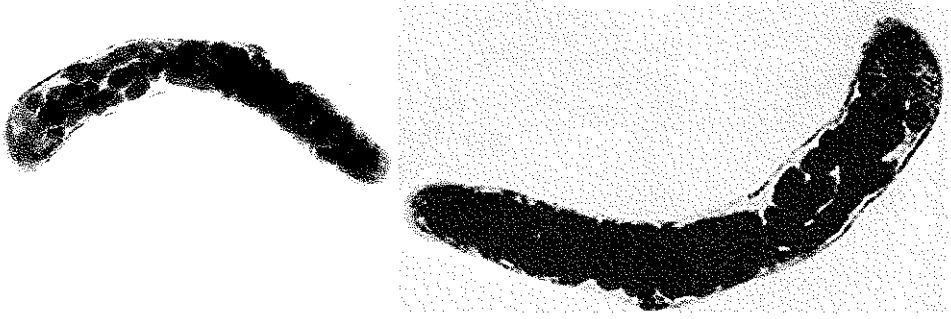
Etrafı kirpiklidir. Barsak ve çıkartı torbası vardır.

b-Sporokist

Çimlenme hücreleri vardır. Bu hücrelerden redyalar oluşur.

c-Redya

Birer adet çekmeni, körbarsağı, çıkartı sistemi ve genital deliği vardır.



Şekil 4: *Fasciola hepatica* redyalarının mikroskopik görünümü,

(<http://www.cal.nbc.upenn.edu/paraav/Labs/>)

d-Serkarya

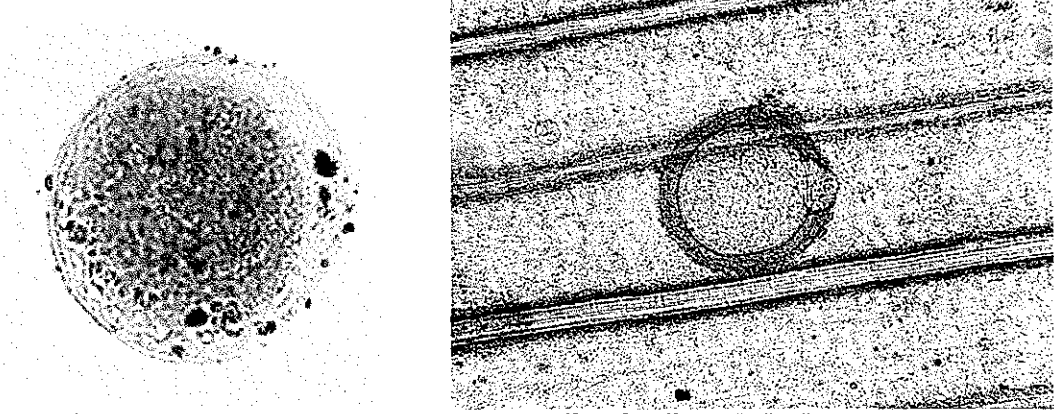
2 adet çekmeni, körbarsak olarak sonlanan sindirim boruları, çıkartı ve sinir sistemleri, salgı bezleri, ön ucunda delici organları ve kuyrukları vardır.



Şekil 5: *Fasciola hepatica* serkaryalarının mikroskopik görünümü

(<http://www.cal.nbc.upenn.edu/paralab/labs/lab6.html>)

e-Metaserkarya



Şekil 6: *Fasciola hepatica* metaserkaryalarının mikroskopik görünümü.

(<http://www.cal.nbc.upenn.edu/paraav/Labs/>)

Kuyruksuz, su bitkilerinin üzerine yapışmış, kistleşmiş şeklidir. İçerisinde genç, olgunlaşmamış *Fasciola hepatica*' lar bulunur.^{4,39}

2.5.YAŞAYIŞ ve KONAKLAR

Fasciola hepatica'nın erişkin şekilleri anaerop, larvaları ise aeroptur. Koyun ve keçide ömrü en az 5 yıl iken insanda 13-15 yıl bile yaşayabildiği bildirilmiştir.^{4,41}

Fasciola hepatica, son konakları olan koyun, sığır, keçi, manda, deve, lama, domuz, at, eşek, tavşan, fil, geyik, sincap, maymun ve insanların safra yollarına yerleşir.^{4,5,39,40} Deneysel çalışmalar ile laboratuvarlarda, tavşan, kobay, siyah rat, kene, fare,hamsterlerin infekte edilebileceği bildirilmiştir.^{4,6}

Türkiye'deki araştırmalarda Celep vd.⁴² Samsun ve yöresinde sığırlarda %15.43, koyunlarda ise %20.99 oranında *Fasciola hepatica* saptadıklarını bildirmişlerdir. İstanbul'da kesilen 520 sığırın %1.3'ünde⁴³, 963 koyunun ise %6'sında⁴⁴ *Fasciola hepatica* bulunurken, Konya'da kesilen 478 sığırın %6.69'unda, 867 koyunun %8.3'ünde⁴⁵ tespit edilmiştir.

Fasciola hepatica'nın en önemli ara konağı Lymnaea cinsinden yumuşakçalardır. Genellikle her bir alanda sadece bir yumuşakça türü kendini gösterir. Lymnaea truncatula, Kuzey Asya, Avrupa'nın her yerinde geniş bir dağılım gösterir. Afrika'da Lymnaea natalensis, Avusturalya'da Lymnaea tomentosa, Kuzey Amerika'da Lymnaea bulimoides techella'nın bulaşımında rol alan yumuşakçalar olduğu bildirilmiştir. İzoenzim ve DNA çalışmaları, bir

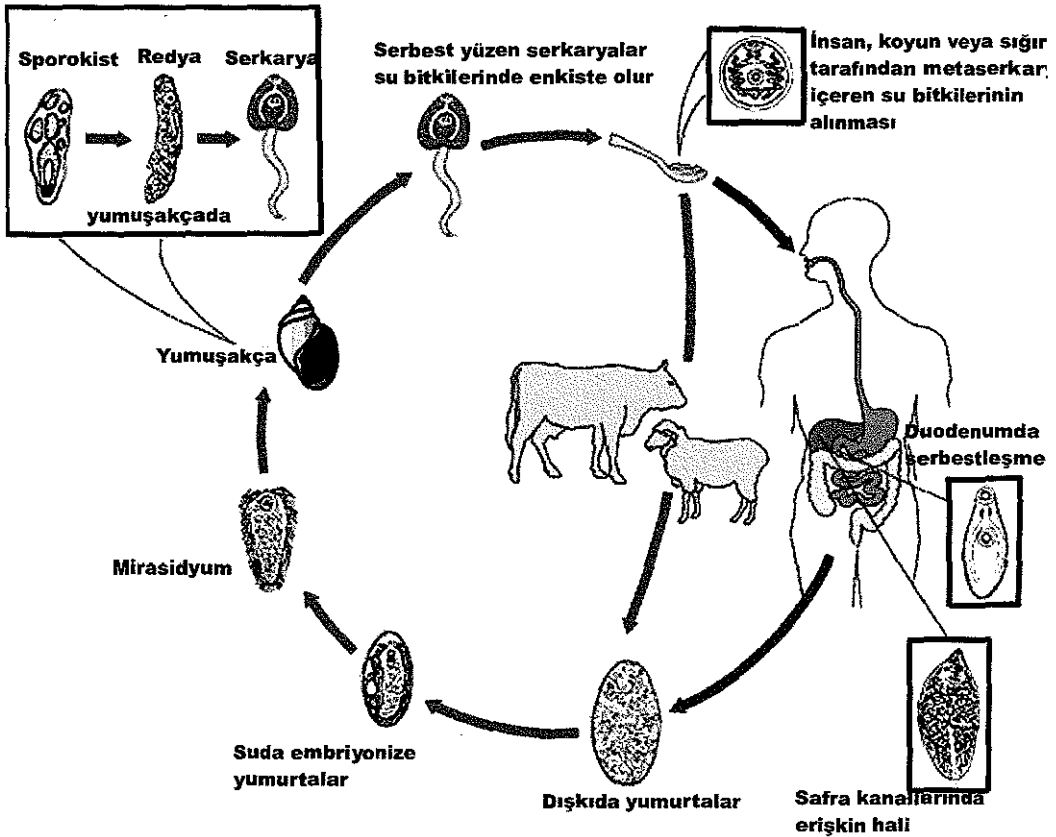
Avrupa türü olan *Lymnaea truncatula*'nın insan fasyoliyazının en sık görüldüğü Bolivya Altiplano'da, bulaşımdaki tek cins olduğunu göstermiştir⁶. Mas-Coma et al²² çalışmalarında Avrupa türü *Fasciola hepatica*'nın ve *L. Truncatula*'nın nasıl olup da bu kadar yüksek rakımlı bölgeye adapte olup yüksek infeksiyon oranlarına neden olduğunu araştırmış, yumuşakçalarda daha uzun serkarya dökme dönemi ve daha fazla serkarya üretimi tespit etmişlerdir. Her iki durum, Altiplano'daki infekte yumuşakçaların daha uzun yaşama süresi ile ilişkilendirilmiştir.

Ülkemizde *Lymnaea truncatula*'ya her yörede rastlanılmaktadır⁴

2.6.EVRİM

Yumurtalar, safra yollarından barsağa gelirler ve buradan dışkı ile dışarı atılırlar. Bu yumurtaların gelişebilmesi için sulak bir yere ulaşmaları gerekir. Kuruluğa karşı dirençleri azdır, kısa sürede ölürler. 25°C'de 14 günde, 16-19°C'de 5 haftada gelişen mirasidyumun yumurtadan çıkabilmesi için mor ötesi ışığa gereksinimi vardır. Işığın etkisiyle enzim salgılanarak kapağı kabuğa bağlayan madde erir ve mirasidyumlar yumurtadan çıkar. Mirasidyumların gelişebilmesi için 8-24 saat gibi kısa bir sürede kendisine uygun bir yumuşakçaya ulaşması gerekir. Bu yumuşakçalar bataklıklarda, su birikintilerinde, sulak çayırarda yaşarlar. Kirpikleriyle yüzen mirasidyumlar, yumuşakçanın mantosundan girerek limf kanallarına ulaşır ve kirpiklerini kaybedip sporokiste dönüşürler. Bir hafta sonra da tomurcuklanmayla çimlenme hücrelerinden redyalar oluşur. Uygun koşullarda redyalar hepatopankreasa göç ederler ve her birinden 10-20 tane serkarya gelişir. Bir yumuşakçada 500 kadar serkarya yetişir.

Yumuşakçanın infekte olması ile serkarya çıkarması arasındaki süre yaklaşık 4-7 haftadır. Matur serkaryalar su birikintileri üzerine yerleşene kadar kısa bir süre kuyrukları aracılığı ile yüzerler. Başta su teresi (*Nasturtium officinale*) olmak üzere su bitkilerine yerleştikten sonra kuyruklarını kaybedip salgıları ile etraflarında kılıf geliştirerek 1-3 saat içinde metaserkaryaya dönüşürler. Su teresi benzeri su bitkilerini yiyen ya da kontamine suyu içen son konakların ince barsaklarında, sindirim enzimleri ile dış çeperleri eriyerek metaserkaryaların içinde bulunan genç *Fasciola hepatica* lar serbest kalırlar. Bunlar barsak duvarını delerek periton boşluğuna, hepatotropizm göstererek Glisson kapsülüne ve karaciğer parankimine, buradan da safra yollarına geçerler. Prepatent periyod olarak da adlandırılan bu dönemde 3-4 ay içinde gelişip yumurtlamaya başlarlar. Geçiş sırasında bazı larvalar yollarını kaybederek periton boşluğuna veya ektopik alanlara gidebilirler.^{1,4,5,11,28,46,47}



Şekil 7: *Fasciola hepatica*'nın yaşam döngüsü

<http://www.dpd.cdc.gov/dpdx/images/ParasiteImages/A-F/Fascioliasis/> sitesinden

Türkçe'ye çevrilmiştir.

2.7.PATOLOJİ

Histopatolojik değişiklikler, *F. hepatica*'nın sayısına, yerleşim yerine ve hastalığın dönemine göre farklılık göstermektedir.

2.7.1.Akut Dönem

Bu dönemdeki bulgular, allerjik, immünolojik, travmatik ve toksik reaksiyonlar sonucu ortaya çıkar. Genç *Fasciola hepatica*'ların barsak duvarına saldırması sonucu, barsak duvarında ödem, akut inflamasyon ve hatta damar yırtılmalanıyla hemorajiler meydana gelebilir. Karaciğer parankimine ve safra yollarına ulaşıırken travmatik etkiyle sayılarına bağlı olarak büyük doku hasarı gelişebilir. Larvaların geçtiği yollarda histiositlerin, polimorf çekirdekli lökositlerin ve fazla miktarda eozinofil hücrelerin infiltrasyonu ile birlikte nekrozların görülmesi seyrek değildir. Karaciğer içinde gelişip büyüyen parazitler, geniş tünellere, enzimatik faktörlerle birlikte reaktif hepatite, hemorajilere ve subkapsüler hematoma yol açabilir. Akut dönemdeki karaciğer hasarının derecesi, parazitin sayısına, hareket yeteneğine, büyüme oranına ve ölü parazitlerin veya metabolik ürünlerin neden olduğu toksik değişikliklere bağlıdır. Nadiren, bu dönemde parankim içinde etrafında granülasyon dokusu bulunan yumurtalar görülebilir. Doku hasarı, hücre sel infiltrasyon, bağışıklık mekanizmasının tetiklenmesi ve parazitin ölümü ile parankim yenilenme mekanizması aktive olarak fibrozis, atrofi ve periportal fibrozis gelişimine neden olduğu bildirilmiştir. 1,2,3,4,5,41,48,49

2.7.2.Kronik Dönem

Kronik dönem, *Fasciola hepatica*'nın safra yollarına ulaşması ile başlar. Safra kesesi içinde taş, parazit, ödem ve fibrozis görülebileceği gibi normal de olabilir. Parazit ve dikenlerine bağlı olarak safra yollarında mekanik tıkanma ve hasar sonucu epitelde hiperplazi, dilatasyon, fibrozis, kalsifikasyon görülebilir. Biyopsilerde, periportal, fokal ya da periduktal interstisyel infiltrasyon; küçük ya da geniş fokal nekroz alanları; makrofaj, plazma hücreleri, nötrofil, lenfosit içeren odaklar, granülomlar; Kupffer hücrelerinde hiperplazi; Charcot-Leyden kristalleri; safra kanallarında trombüslerin oluşabileceği gösterilmiştir. Tıkanma, hasar ve

fibrozis sonucu safra yollarında kalınlaşmayla birlikte sekonder bakteriyel enfeksiyonlar bilier siroza neden olabilir.^{1,4,50}

2.8.İMMÜNOLOJİ

Fasyoliyazda hücrel ve humoral yanıt söz konusudur. İnfekte kişilerin ve laboratuvar hayvanlarının serumlarında bulunan antikorların koruyucu etkisinin zayıf olduğu belirtilmiştir. *Fasciola hepatica* antijenleri ile *Schistosoma* antijenleri arasında benzerlik bulunduğu ve bir miktar bağışıklık da (*S. mansoni* enfeksiyonlarını %83 azalttığı) olduğu bildirilmiştir.^{1,4,51,52,53,54,55}

2.9.KLİNİK

Azjona et al³, klinik tabloyu 3 ana gruba ayırmıştır:

- 1 Akut
 - a Tipik
 - b Atipik
 - c Ektopik
- 2 Kronik
- 3 Asemptomatik

2.9.1.Akut Form

a-Tipik Fasyoliyaz

“Fasyolitik hepatit” veya “febril fasyolitik eozinofilik sendrom” olarak adlandırılan ateş, ağrılı karaciğer büyümesi ve eozinofili triadı en önemli tanı koydurucu bulgulardır. Bu dönemdeki belirtiler genç parazitlerin karaciğere göçü sırasındaki doku hasarına bağlanmaktadır.

Karın ağrısı sıklıkla sağ hipokondriyumda ya da epigastriumda nadiren de yaygın olarak hissedilir. Genellikle ani başlayan ve çok yüksek seyretmeyen ateş vardır. Halsizlik, iştahsızlık, terleme, kas ağrısı, eklem ve kemik ağrıları, bulantı, kusma, şiddetli baş ağrısı, zayıflama, sarılık, ishal, tekrarlayan ürtiker atakları, asit

görülebilir Ayrıca allerjik reaksiyona bağlı öksürük, kaşıntı, Quincke ödemi de görülebileceği bildirilmiştir. Yüksek düzeyde saptanan (%80-90) eozinofiliye, sedimentasyon yüksekliği, hipokrom normositer anemi, lökositoz, hipergammaglobulinemi, bilirubin, alkalen fosfataz veya AST, ALT, GGT yüksekliği eşlik edebilir.^{1,2,3,4,5,7,11,17,41,47,50,56}

b-Atipik Fasyoliyaz

Öksürük, dispne, hemoptizi, plevral effüzyon, akciğer parankim infiltrasyonu görülebileceği, bazı olgularda da kardiyolojik ve nörolojik bulgularla karşılaşılabilceği bildirilmiştir.^{1,47}

c-Ektopik Fasyoliyaz

Genç *Fasciola hepatica*' ların karaciğer dışında bir organda görülmesi sonucu, yerleşim yerine özgü bulgular saptanmıştır. En sık deri yerleşimi ile karşılaşmıştır. Sıklıkla sağ veya sol hipokondrium, göbek çevresi ya da göğüs bölgesinde, deri altı yerleşimli, kaşıntılı, ağrılı, 1.5-6 cm büyüklükte, kırmızı kahverengi nodül şeklinde görülür. Nodül biyopsisi incelendiğinde nekroz, hemoraji, tüneller ve parazitin erişkin formunun da görülebileceği belirtilmiştir. Periton, omentum major, lenf düğümleri, kolon, çekum, göz, kalp, akciğer, beyin, medulla spinalis, plevra, pankreas, epididim, testis yerleşimli olgular bildirilmiştir. Ektopik fasyoliyaz, eozinofili, lökositoz ve kemik iliği bulguları nedeniyle kronik eozinofilik lösemnin ayrıncı tanısında düşünölmelidir.^{3,4,5,7,11,46,47,57,58,59}

Farengal fasyoliyaz (Halzoun): Orta Doğu'da koyun ya da keçi karaciğerini çiğ yeme alışkanlığından dolayı genç *Fasciola hepatica*' ların larengofarengal mukozaya tutunması ile gelişmektedir. Bu bölgedeki ödem ve konjesyona bağlı yutma güçlüğü, nefes darlığı, işitme kaybı ve asfiksiye bile neden olabileceği belirtilmiştir.^{1,3,5,46}

2.9.2.Kronik Form

Fasciola hepatica'nın safra yollarına geçişi ile kronik ya da latent dönem başlar. Akut dönemde tanı koyup tedavi edilemeyen olgularda 1-3 ay içerisinde bulguların kaybolabileceği veya kronik döneme geçilebileceği belirtilmiştir. Bulgular inflamatuvar yanıt ve safra yollarının tıkanmasına bağlıdır ve genellikle

siliktir Kolanjit, kolesistit bulgularıyla karışabilirken safra taşı ile birlikte bulunabilir. Mide ağrısı, karın şişkinliği, ağızda acılık hissi, geğirme, iştahsızlık, kilo kaybı, bulantı, genellikle yemeklerden sonra olan kusma, ishal-kabızlık atakları, ağır vakalarda ödem, kaşeksi görülebilir. Nadiren ataklar halinde ateş, karın ağrısı ve sarılık olabilir. Karaciğer ağrılı ve büyüktür, olguların yarısına yakınında eozinofili ve lökositoz -bazen nötropeni-, nadiren de alkalen fosfataz, AST, ALT, GGT, bilirubin yüksekliği, anemi, serum demir düzeyi düşüklüğü tespit edilebilir Bu dönemde koledok gibi ana safra yollarında bir tıkanma oluşursa cerrahi girişim gerekebileceği bildirilmiştir.^{1,3,4,5,9,10,15,17,32,33,41,60,61,62} Mannstadt et al.²⁰ ise safra yolları tıkanıklığı ve kolanjitle seyreden bir fasyoliyaz olgusunda medikal tedavi ile başarı sağladıklarını bildirmişlerdir

2.9.3.Aseptomatik Form

Bir hastaya fasyoliyaz tanısı konduktan sonra, bu hastanın aile bireylerinin veya rutin tetkikler sonucu eozinofili tespit edilen hastaların incelenmesiyle aseptomatik fasyoliyazın tespit edilebileceği bildirilmiştir. 50 hastalık bir araştırmada aseptomatik 9(%18) hasta saptanmıştır³

2.10.TANI

Araştırmacılar, su teresi yeme veya ailede fasyoliyaz öyküsü, eozinofili, atipik karın ağrısı, ateş, nedeni bilinmeyen ateş, fokal karaciğer içi lezyonlar, granülatöz hepatit, eozinofiliyle birlikte serözit ve menenjit, bilier kolik ve kolanjit varlığında fasyoliyazın da düşünülmesi gerektiğini belirtmişlerdir.¹³

2.10.1.Parazitin Doğrudan Tanısı

Tanıda en güvenilir yol dışkıyla atılan yumurtaların görülmesidir. Ancak bu yöntemin duyarlılığı düşüktür. Henüz yumurta üretilmediği için akut dönemde, aralıklı yumurta atılımı nedeniyle kronik dönemde, ektopik yerleşimde tekrarlayan dışkı bakılarına rağmen yumurta saptanamayabilir. Ayrıca infekte hayvanın karaciğerini yiyen olgularda dışkıda yumurta saptandığı için yalancı pozitiflik söz konusudur.^{1,3,4,5,9,11} Dışkısında yumurta saptanmayan olgularda, duodenum sıvısının aspirasyonu ve enterotest ile yumurtaların saptanabileceği belirtilmiştir.^{1,3,63,64}

Dışkı bakısında yumurtların az olabilmesi ve ağır olması nedeniyle çöktürme yöntemi önerilir. Hastalık oranını gösteren çalışmalarda Kato-Katz yöntemine ek olarak MIF(mertiolat-iyot-formol) ve formol-eter konsantrasyon yöntemlerinin kullanımıyla tanının güçlendirileceği belirtilmiştir. ^{4,11,23,30}

2.10.2.Görüntüleme Yöntemleri

Akut dönemde, parankimal fazda bilgisayarlı tomografi(BT) ve manyetik rezonans görüntüleme (MRI) oldukça duyarlıdır. Karaciğer boyunca nadiren tek, genelde çok sayıda, küçük(<2cm.) hipodens nodüler lezyonlar görüntülenebilir. Daha çok periferik ve sağ lobda yerleşir. İnflamasyona bağlı karaciğer kapsülünde kalınlaşma, periferik kıvrımlı, dallı tüneller halinde görülen mikroapseler fasyoliyazı akla getirir. Tedavi sonrası BT'de görülen lezyonlarda yavaş bir seyirle azalma ya da kalsifikasyon görülebilir. ^{3,47,50,63,65,66,67}

Radyoaktif izotoplarla (⁹⁹Tcm ya da ¹⁹⁸Au) yapılan karaciğer sintigrafisinde, akut fazda çok sayıda fokal soğuk alanlar görülebilir. Bu alanlarda ⁶⁷Ga alınımı normal olabilir. ^{3,65}

Ultrasonografi(USG), parazitin safra yollarına ve kesesine geçtiği kronik fazda duyarlıdır. Safra yollarında ya da kese içinde çok sayıda çizgisel, küresel veya oval, hipo-hiperekojen, akustik gölgelenme göstermeyen, bir kısmı küme halinde oluşumlar görülür. Safra yollarında genişleme ve safra kesesi duvarında kalınlaşma saptanabilir. Periferik parankimal lezyon, intrahepatik nodüller, hepatik mikroapseler görülebileceği gibi tamamen doğal yapılar da bildirilmiştir. Ektopik fasyoliyazda ve serolojik testlerin uygulanamadığı yerlerde USG, hızlı, kolay, ucuz, tanıda yardımcı bir yöntemdir. ^{3,47,63,66,67,68,69,70,71,72}

Perkütanöz-intravenöz kolanjiografi ve kolesistografi ile spesifik olmayan anomaliler görülebilir. Kronik fasyoliyazda endoskopik retrograd kolanjiopankreatografi (ERCP) ile safra kesesi ya da kanallarında yarımay veya yaprak şeklinde dolum defekti saptanabilir. Bazı hastalarda sfinkterotomiyi takiben canlı *Fasciola hepatica* çıkarıldığı bildirilmiştir. ^{3,9,13,60,63,65,70,71,73}

Benzer radyolojik bulgular verebilen kolanjitte birlikte safra taşı, diğer paraziter hastalıklar, Caroli hastalığı, AIDS ilişkili kolanjit ayırıcı tanıda düşünülmelidir. ^{63,73,74}

Laparoskopi ile peritonda, omentum majorda, karaciğerde çok sayıda, sarı beyaz nodüller ve peritonda yapışıklıklar görülebileceği de belirtilmiştir.^{3,11}

2.10.3.Serolojik Testler

E granulosis, *P westermani*, *A lumbricoides*, *S mansoni* gibi diğer parazitlerle çapraz reaksiyon verebilse de tüm klinik formlarda serolojik testlerle tanıya gidilebileceği ve tedavi takibinde kullanılabileceği belirtilmiştir.^{3,16} Haftalarca dışkıda yumurta görülmeyen akut dönemde erken tanıda, düşük ya da sporadik yumurta üretimi olduğu zaman kronik dönemde doğrulamada, yalnız pozitifliği ayırmada ve ektopik fasyoliyazda serolojik testler önde gelir.^{5,75}

Erişkin veya ekskretuar sekretuar (ES) antijenlerle hazırlanan ELISA (Enzyme-linked immunosorbent assay) yönteminin hızlı, duyarlı (%95-100) ve özgül(%93-97) olduğu belirtilmiştir.^{17,18} Hassan et al²⁷, okul çocuklarında yaptıkları bir çalışmada ELISA ile %100 duyarlılık, %63 özgüllük tespit etmişlerdir. Hayvan çalışmalarında tedavi sonrası 18-21 haftada antikor titrelerinde düşme saptanmıştır. Bir seride tedavi edilen insan fasyoliyaz olgularında 12 ayda ELISA'da negatifleşme tespit edilmiştir.⁵⁰

Tanıda, FAST-ELISA (Falcon Assay Screening Test ELISA) ve DOT-ELISA(Nokta ELISA)'nın da kullanıldığı, duyarlı ve özgül bulunduğu vurgulanmıştır.^{76,77,78} Hillyer et al⁷⁶ izlenen fasyoliyaz olgularında FAST-ELISA yöntemiyle serum değerlerinin 20-47 hafta sonra normal seviyesine ulaştığı, yeterli tedavi edilmeyen olgularda ise 3 yıla kadar yüksek seviyede olumlu sonuçlar aldıklarını, başka bir çalışmalarında ise Bolivya'da 100 kişiden 53'ünde seropozitiflik saptandığını, yöntemin %95 duyarlılıkta bulunduğunu belirtmişlerdir.⁷⁷

Araştırmacılar insan, koyun, sığır ve tavşan fasyoliyaz infeksiyonlarında EITB (Enzyme-linked immunotransfer blotting) yöntemi ile tanı konulabileceğini yayınlamışlardır. Arafa et al⁷⁹, testin duyarlılığını %45.2, özgülüğünü %100; Shaker et al¹⁸, duyarlılık ve özgülüğü %100 olarak saptamışlardır. Bu yöntemin, tanıyı doğrulama testi olarak kullanılmasının uygun olacağı belirtilmiştir.^{75 80}

Alkan vd.⁸¹, yüksek özgülüğü nedeniyle birçok infeksiyon hastalığının serolojik tanısında doğrulama testi olarak kullanılan Western blotting yönteminin fasyoliyaz tanısında, ELISA' ya ek olarak uygulanmasının -çapraz reaksiyon,

yalancı parazitliklerin görülebileceği göz önüne alındığında- önemli olduğunu belirtmişlerdir.

Sandwich immunosorbent assay (Sandwich ELISA) yöntemiyle antijen araştırmaları yapılmaktadır. Espino et al^{82,83}, dışkıda ve serumda antijen saptamanın duyarlılığını %94, özgüllüğü ise %100 olarak tespit etmişlerdir. Araştırmacılar tarafından, bir fasyoliyaz salgını sırasında antijeneminin kronik dönemdeki olgularda rastlanmadığını, buna karşın prepatent dönemdeki %28 8 olguda saptandığı, koproantijenin olguların %81 4'ünde olumlu bulunduğu bildirilmiştir.

IELISA (Inhibition enzyme-linked immunosorbent assay) yöntemi ile antijeneminin kronik olguların %70'inde, akut olguların %100'ünde olumlu bulunduğu bildirilmiştir⁸⁴. Arafa et al⁷⁹, ELISA ile koproantijen aramanın duyarlılığını %91.4, özgüllüğünü %92.3 olarak belirtmişlerdir.

Counterelectrophoresis (CEP)/Counter Immuno-electrophoresis(CIEP) yöntemi ile dışkı ve serumda *Fasciola hepatica* antikorlarının ve antijenlerinin saptanabileceği, tedavi izleniminde kullanılabileceği bildirilmiştir.^{79,85,86,87,88,89,90,91} Youssef et al⁹², 108 olgunun tümünde CIEP yöntemiyle koproantijen saptadıklarını, Arafa et al.⁷⁹ da duyarlılığı %38.7, özgüllüğü %100 olarak saptadıklarını bildirmişlerdir.

İnsan ve hayvanlarda *Fasciola hepatica* ve *Fasciola gigantica* infeksiyonlarında IFA (Indirect Fluorescent Antibody) yönteminden yararlanılabilmektedir.^{93,94,95}

Fasyoliyaz tanısında ve tedavi izleniminde ticari IHA (indirect hemagglutination) tanı kitinden yararlanılabileceği bildirilmiştir.^{35,96,97} Pulpeirone et al⁴⁷, sadece 3'ünde yumurta görülen 13 hastada IHA ile 1/640-1/20.000 arası sulandırılmalarda olumlu sonuçlar elde etmişlerdir. Şakru⁴⁰ çalışmasında IHA duyarlılığını %89.18 olarak saptamış, duyarlılığının ve özgüllüğünün DOT-ELISA ve ES-ELISA testlerine göre düşük bulunduğu IHA yönteminin kolay bir test olması nedeniyle 2 testten biriyle birlikte kullanılmasının uygun olacağını belirtmiştir.

Lee et al⁹⁸ tarafından, izoelektrik odaklama yönteminin tür ayırımında ve tanıda kullanılabileceği yayınlanmıştır.

2.11.PROGNOZ ve KOMPLİKASYONLAR

Fasyoliyaz, parazitlerin sayısına ve yerleşim yerine göre hafiften ağıra doğru farklı klinik seyir gösterebilir. Kendiliğinden iyileşme görülebileceği gibi genellikle silik klinik bulgularla seyrederek Safra epitelinde ve çevre dokularda mekanik hasara bağlı hemobilia gelişebilir. Fasyoliyazlı çocuklarda hematemez ve meleno bildirilmiştir. Nadiren ağır infeksiyonlar bilier siroza ve sklerozan kolanjite yol açabilir. Safra yollarında genişleme, yaygın tıkanma, taşlı ve ampiyemli, akalküloz kolesistit bildirilmiştir. Hemoperitoneumla birlikte hepatik rüptür, subkapsüler hematoma, safra kesesi rüptürü, tek veya çok sayıda karaciğer apsesi komplikasyonları arasındadır.^{1,4,5,9,10,11,14,15,47,72,99,100,101}

Bengisun vd.¹¹ tüm karaciğer yüzeyinde, peritonda, omentum majorda 0.5-1 cm çapında çok sayıda nodüller görülen bir hastanın, peritoneal karsinomatoz ön tanısıyla yapılan laparoskopisinde, kolesistit ve *Fasciola hepatica* tespit etmişlerdir. Fasyoliyaza bağlı pnömotoraks,¹⁰² pulmoner apse,⁴⁷ tekrarlayan eozinofilik pannikülit¹⁰¹ olguları bildirilmiştir. Çok ağır vakalarda bacaklardan başlayıp vücuda yayılan ödem, sonrasında kaşeksi ve ölüm görülebilir.⁴

2.12.TEDAVİ

Fasyoliyazlı bazı hastalarda tedavi olmadan iyileşme görülebilse de gelecekteki komplikasyonlarından dolayı asemptomatik olguların bile tedavi edilmesi gerektiği bildirilmiştir. Tedavi sonucunda klinik belirtilerin kaybolması, duodenum aspirasyon sıvısında ve tekrarlayan dışkı bakılarında yumurtaların saptanamaması, 3 ay içinde eozinofilinin, 3-12 ay içinde de serolojik testlerin gerilemesi ya da kaybolması beklenmektedir.^{3,47,103}

2.12.1.Tedavide Yararlanılan İlaçlar

Emetin deriveleri, 1-10 mg/kg dozunda intramusküler veya subkutan 10 gün süreyle önerilir. Akut ve kronik dönemde etkili bulunmuş ancak hipotansiyon, taşikardi, EKG değişiklikleri, kusma ve ishal gibi ciddi yan etkileri ve hastanede takip gerektirdiği için günümüzde kullanımdan uzaklaştırılmıştır. Dehidroemetin daha az toksiktir ve daha iyi tolere edilebilir.^{3,11,29}

Prazikuantel, 25-75 mg/kg/gün dozda, 5-7 gün süreyle önerilir. Bazı araştırmacılar tarafından tedavide başarılı olduğu bildirilse de insan fasyoliyazında prazikuantel etkisizdir. ^{3,9,11,50,104,105,106}

Bitionol, uzun süredir fasyoliyaz tanısında 25-50 mg/gün dozunda, 5-30 gün (gün aşırı) süreyle önerilir. Çeşitli çalışmalarda başarı oranı %50 ile %100 arasında değişmektedir, ishal, bulantı, kusma, kaşıntı, ürtiker, karın ağrısı görülebilse de ilacı kesmeyi gerektirecek şiddette değildir. ^{3,11,50,103,106,107}

Albendazol, insan fasyoliyazında yetersiz bulunan ilacın hayvan infeksiyonlarında erişkin parazitlere karşı oldukça etkili bulunduğu belirtilmiştir. ^{11,104}

Metronidazol (1,5 gr/gün), **mebendazol** (50 mg/kg), **ornidazol** (15 mg/kg), **niklofolan** kullanımına dair yayınlar vardır. ^{3,11,64,104}

Triklabendazol, benzimidazollerden aktif sulfoksid metabolit formudur. Hayvan ve insan fasyoliyazında, akut ve kronik dönemlerde, hem olgun hem de olgunlaşmamış *F. hepatica*' ya son derece etkili olduğu bildirilmiştir. 1983'den beri veteriner hekimlikte kullanılan triklabendazol ilk olarak 1988'de iki vakada, sonrasında da 1989'da İran'daki fasyoliyaz epidemisinde kullanılmıştır. 1998 yılında da CDC tarafından *Fasciola hepatica* tedavisinde ilk ilaç olarak önerilmiştir. 10-12 mg/kg günde tek doz ya da 12 saat arayla günde 2 doz, yemeklerle birlikte alınması önerilir. Çok iyi tolere edilebilen ilaç ile önemli bir yan etki saptanmasa da nadiren tedavinin 2-7 günlerinde parazitlerin ölmesi sonucu sağ üst kadranda kolik tarzda karın ağrısı görülebilir, spazmolitik tedaviye iyi yanıt verir. ^{3,11,16,50,104,104,108,109,110,111,112,113,114,115,116,117}

2.13.KORUNMA

Fasyolizaz, iş gücü ve ekonomik kayıplara yol açabileceği için halk sağlığı açısından önemlidir Korunmada:

- Halka hastalığın tanıtılması,
- Su teresi gibi su bitkilerinin çiğ yenmemesi, iyice yıkandıktan sonra kaynar suya batırıp çıkarılması veya 60°C’de birkaç dakika tutulması,
- İnfeksiyonlu bölgelerde şüpheli suların kaynatılarak içilmesi,
- Hasta hayvanların tedavi edilmesi,
- Yumuşakçalarla savaş için mollusidlerden yararlanılması,
- Açık havada dışkılama alışkanlığının engellenmesi,
- Kanalizasyon, atık su ve lağım suyu imha sistemleri kurulmasının sağlanması,
- Kontamine sularla sulama yapımının engellenmesi önerilmektedir

1,4,6 27

3.MATERYAL ve METOD

Başlıca su teresi olmak üzere çiğ bitki ve sebze yetiştirilip tüketilen, üniversitemizde fasyoliyaz tanısı alıp tedavi edilen hastaların yoğun olduğu Antalya'daki yöreler tespit edildi.

Yöre Adı	Genel Nüfus	15 yaş üzeri nüfus
Gökçam	775	587
Doyran	1430	1090
Geyikbayırı	390	330
Ahatlı	6983	4907
Şafak	3919	2495
Gülveren	5266	3835
Teksarıncı	6261	4186
Duraliler	1459	1069
Aşağıkaraman	1126	815
Uncalı	8698	6461

Tablo 3: Çalışmaya alınan yörelerin isimleri ve nüfus dağılımları.

Bu yöreleri kapsayan nüfus orantılı kura çekilerek 4 mahalleye gidildi. Sağlık evleri ve ocaklarına başvuran toplam 597 kişiden 8-10 ml kan alınarak 2 mililitrelik %0,040 mililitre %7.5'luk EDTA K3 içeren vakumlu tüpe (Tam Kan Tüpü, TK), geri kalan kısmı da jel içeren vakumlu düz tüpe (Biyokimya Tüpü, BK) konuldu. TK tüpüne konulan kan örneklerinden 1-2± saat içinde Abbott Firmasının Celldyne 3700 otomatik kan analizatör cihazı ile hemogram çalışılarak eozinofili değerleri kaydedildi. Eozinofili oranı olarak $500/\text{mm}^3$ ve üzeri değerler pozitif kabul edildi¹¹⁸. BK tüpüne alınan kan örnekleri serolojik çalışma (ELISA) yapılınca kadar -70 °C'de uygun koşullarda saklandı. Kan alınan kişilerde tablo 4'deki parametreler sorgulanarak kaydedildi.

Dermografik Bilgiler	Yakınmalar
Kimlik Bilgileri (adı,soyadı, adresi, telefonu)	Ateş
Yaş	Kaşıntı
Cinsiyet	Kilo kaybı
Eğitim durumu	Döküntü
Mesleği	Göğüs ağrısı
Sosyal güvencesi	Karın ağrısı
İkametgah süresi	Kusma
Yeşillik yeme öyküsü	Bulantı
Hayvan besleme öyküsü	Halsizlik

Tablo 4:Çalışmaya alınan kişilerinden sorgulanan parametreler.

Taşınabilir USG cihazının organize edilebildiği tüm hastalara Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyoloji Anabilim Dalı'nda görevli doktorlar tarafından eş zamanlı USG yapıldı

BK tüpünde -70 °C'de saklanan kan örneklerinden Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Parazitoloji Anabilim Dalı'nda *Fasciola hepatica* IgG'si ELISA yöntemiyle tarandı. ELISA pozitif çıkan kişilere tekrar ulaşılarak dışkı bakısı yapıldı, ELISA ve USG tekrarlandı. *Fasciola hepatica* tanısı konulan kişilere uygun tedavileri verilerek poliklinik takibine alındı.

3.1.ELISA

ELISA yöntemi ile *Fasciola hepatica*'nın ekskretuar-sekretuar (ES) antijenlerinden yararlanılarak fasyoliyazın serolojik tanısı yapıldı.

Serolojik araştırma Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Parazitoloji Anabilim Dalı seroloji laboratuvarında uygulanmış, yöntem için gerekli malzemelerin bir kısmı araştırma fonundan diğer bir kısmı ve antijen Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Parazitoloji Anabilim Dalı tarafından sağlanmıştır.

Fasciola hepatica ES antijeni

Seroloji laboratuvarının rutin tanı amacıyla kullandığı (*Fasciola hepatica* ES antijeni) mezbahada yeni kesilmiş infekte sığı karaciğerindeki erişkin canlı *Fasciola hepatica*'lardan elde edilen antijen kullanıldı.^{39,40}

ELISA İçin Antijen Kaplı Plakların Hazırlanması

Çalışmalarda Nunc-immuno™ plate MaxiSorp™ surface polisteren 96 çukurlu, dibi düz ELISA plakları kullanıldı. *F.hepatica* ES antijeni taze hazırlanan karbonat-bikarbonat tampon (NaHCO_3 15 mM, Na_2CO_3 35 mM, pH 9.6) ile 12,8 $\mu\text{g/ml}$ protein konsantrasyonunda kullanıldı, ELISA plağının her çukuruna 100'er μL konuldu, plaklar bir gece +4 °C de bekletildi ve ertesi sabah içeriğı dökülerek kullanıldı

ELISA Yönteminin Uygulanması

Tüm testler sırasında plakların iki sütunu pozitif (n=4) ve negatif (n=2) kontroller için ayrıldı. Negatif kontrol grubu olarak da herhangi bir paraziter hastalığı bulunmayan 14 sağıklı birey serumları kullanıldı

Antijen kaplanmış ELISA plaklarına, fosfat tampon solüsyonu-kazein (PBS: K_2HPO_4 10 mM, NaH_2PO_4 10 mM, NaCl 100 mM, kazein %0 5, pH 7 2,) ile 1:100 oranında sulandırılan serum örnekleri uygulandı. Çukurlara her serum örneğı için iki çukur olmak üzere 100'er μL konuldu. Serum rneklerinin inkübasyonundan sonra plaklar 3 kez 5'er dakika PBS-Tween 20 (%0 05) ile yıkandı. Plakların yıkanmasında Bio-tek instruments, inc ELx50 Auto strip washer kullanıldı. Yıkama işleminden sonra çukurlara daha önce PBS-kazein ile 1:20.000 sulandırımında çalıştığı belirlenen peroksidaz enzimi işaretli anti-insan IgG konjuge (μ -chain specific anti-human IgG, Sigma), her çukura 100 μl olacak şekilde konuldu ve inkübe edildi, süre sonunda çukurlardaki konjuge dökülüp plaklar 3 kez PBS-T ile 5'er dakika yıkandı

Yıkama işleminden sonra çukurlara 100'er μL tetrametilbenzidin (TMB) substrat solüsyonu eklendi. Substratlar konulduktan sonra ELISA plakları 30 dakika karanlıkta, oda ısısında bekletildi. Süre sonunda her çukur için 75'er μL olmak üzere 2 N sülfirik asit eklenerek tepkime durduruldu.

Sonuçların Değerlendirilmesi

Sonuçlar ELISA okuyucuda (ELX808, Bio-Tek Instruments) 450 nm dalga boyunda değerlendirildi. Negatif kontrollerin optik dansite (OD) değerlerinin aritmetik ortalaması ve standard sapma (SS) hesaplanarak:

Negatif OD ortalama +2 SS = eşik değeri üstündeki değerler pozitif olarak değerlendirildi.

Seropozitif olguların serolojik incelemeleri tekrarlanmış ve yeniden kan örnekleri alınarak serolojik inceleme yapılmıştır.

3.2.DIŞKI BAKISI

Seropozitif kişilerin ikinci kez değerlendirilmesinde dışkı örnekleri alındı. %10 formolde homojenize edilerek Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Parazitoloji Anabilim Dalı'na gönderildi. Formalin-etil asetatla santrifüjlendiren çöktürme yöntemiyle *Fasciola hepatica* yumurtası araştırıldı.¹¹⁹

3.3.İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRME

Çalışmaya alınan kişilerden elde edilen veriler, SPSS for Windows Release 10.0 5 (27 Nov 1999) kullanılarak değerlendirildi. Ortalamalar standart sapmaları ile gösterildi. Veriler arasında farklılık olup olmadığını saptamak için Chi-Square Fisher's Exact testi uygulandı. $P < 0.05$ anlamlı olarak kabul edildi.

4.BULGULAR

Çalışmamıza alınan 15 yaş ve üzeri 597 kişinin 224(%37.53)'ü erkek, 373 (%62.47)'ü kadındı. Erkeklerin yaş ortalaması 39.60 ± 16.31 (aralık 15-90 yaş), kadınların yaş ortalaması 38.00 ± 15.29 (aralık 15-80) idi. Çalışmamıza alınan erkeklerin 184(%82.14)'ünde, kadınların 246(%65.95)'sında ve toplamda 430(%72.02) kişide su teresi yeme öyküsü mevcuttu. Çalışmamıza dahil edilenlerin meslekleri, eğitim durumları, sosyal güvenceleri, şikayetleri sırasıyla tablo 5, tablo 6, tablo 7 ve tablo 8'de gösterilmiştir.

Meslekler	Erkek		Kadın		Toplam	
	Kişi Sayısı	Yüzde %	Kişi Sayısı	Yüzde %	Kişi Sayısı	Yüzde %
Çiftçi	143	63.56	108	29.03	249	41.71
Ev Hanımı	0	0	199	53.49	199	33.33
Memur	5	2.22	0	0	5	0.83
İşsiz	5	2.22	1	0.26	6	1.00
Seracı	3	1.33	18	4.83	21	3.51
Öğrenci	19	8.44	21	5.64	40	6.7
Bilinmiyor	5	2.22	7	1.88	12	2.01
Esnaf	4	1.77	2	0.53	6	1.00
Emekli	11	4.88	3	0.80	14	2.34
Piyanist	0	0	1	0.26	1	0.16
İşçi	22	9.77	2	0.53	24	4.02
Doktor	1	0.44	1	0.26	2	0.33
Serbest meslek	1	0.44	1	0.26	2	0.33
İmam	1	0.44	0	0	1	0.16
Hemşire	0	0	9	2.41	9	1.50
Öğretmen	3	1.33	0	0	3	0.50
Çoban	1	0.44	0	0	1	0.16
Şoför	1	0.44	0	0	1	0.16
Kaptan	1	0.44	0	0	1	0.16
Toplam	224	100	373	100	597	100

Tablo 5: Çalışmaya alınan kişilerin mesleklere ve cinsiyetlere göre dağılımı.

Eğitim Durumu	Erkek		Kadın		Toplam	
	Kişi Sayısı	Yüzde %	Kişi Sayısı	Yüzde %	Kişi Sayısı	Yüzde %
Okur-yazar değil	6	2.67	81	21.71	87	14.57
Okur-yazar	5	2.32	15	4.02	20	3.35
İlkokul	160	71.42	238	63.80	398	66.66
Ortaokul	20	8.92	15	4.02	35	5.86
Lise	23	10.26	13	3.48	36	6.03
Lisans	9	4.01	12	3.21	21	3.51
Toplam	224	100.00	373	100.00	597	100.00

Tablo 6: Çalışmaya alınan kişilerin eğitim durumu ve cinsiyetlere göre dağılımı.

Sosyal Güvence	Erkek		Kadın		Toplam	
	Kişi Sayısı	Yüzde %	Kişi Sayısı	Yüzde %	Kişi Sayısı	Yüzde %
Bilinmiyor	84	37.50	106	28.42	190	31.83
Yok	54	24.11	89	23.86	143	23.95
Bağ-kur	46	20.54	73	19.57	119	19.93
SSK	27	12.05	80	21.45	107	17.92
Emekli Sandığı	11	4.91	19	5.09	30	5.02
Yeşil Kart	2	0.89	5	1.34	7	1.17
Özel	0	0.00	1	0.26	1	0.16
Toplam	224	100	373	100	597	100

Tablo 7: Çalışmaya alınan kişilerin sosyal güvence ve cinsiyetlerine göre dağılımı.

Şikayetler	Erkek		Kadın		Toplam	
	Kişi Sayısı	Yüzde %	Kişi Sayısı	Yüzde %	Kişi Sayısı	Yüzde %
Ateş	15	6.69	49	13.13	64	10.72
Kasıntı	24	10.71	58	15.54	82	13.73
Kilo Kaybı	13	5.80	30	8.04	43	7.20
Döküntü	5	2.23	11	2.94	16	2.68
Göğüs Ağrısı	29	12.94	31	8.31	60	10.05
Karın Ağrısı	17	7.58	52	13.94	69	11.55
Bulantı	8	3.57	58	15.54	66	11.05
Kusma	3	1.33	19	5.09	22	3.68
Halsizlik	46	20.53	132	35.38	178	29.81

Tablo 8: Çalışmaya alınan kişilerin şikayetleri ve cinsiyetlerinin dağılımı.

Çalışmaya alınanların 234 (%39.19)'ünde hayvan (keçi, koyun, sığır) besleme öyküsü mevcuttu

Taşınabilir cihaz organize edilemediği için 253 (%42.38) kişiye USG yapılamadı. Kadınların 241(%64.61)'ine, erkeklerin 103(%45.98)'üne olmak üzere toplam 344(%57.62) kişiye USG yapıldı. USG sonuçları normal, karaciğer dışı bulgular ve karaciğer bulguları şeklinde üç farklı grupta incelendi; 301 kişide normal, 29 kişide karaciğer, 9 kişide ise karaciğer dışı USG bulguları saptandı. USG'daki karaciğer bulguları, safra taşı (8 kişi), kist (7 kişi), yağlanma(4 kişi), kalsifikasyon (2 kişi), hemanjiom (1 kişi), safra kesesinde polip (1 kişi), periportal ekonjenite artışı (1 kişi), yağlanma ve safra taşı (1 kişi), kalsifiye kist ve safra kesesinde polip (1 kişi), safra kesesinde polip ve taş (1 kişi), safra kesesinde polip ve hepatomegali (1 kişi), safra kesesinde internal ekolar ve yoğun safra (1 kişi) şeklinde saptanmıştır. Karaciğer dışı bulgular ise, gebelik (5 kişi), kronik böbrek yetmezliği (2 kişi), splenomegali (2 kişi), hidronefroz(1 kişi), böbrekte multipl basit kist (1 kişi), dalak kalsifikasyonu (1 kişi), bilateral plevral efüzyon ve sağ böbrekte basit kist (1 kişi)'den oluşmaktaydı.

Çalışmaya alınan 597 kişinin kanında eozinofili araştırıldı. Ortalama eozinofili değeri $229.32 (\pm 200.91)/mm^3$ olarak saptandı. Eozinofili saptanan 37(%6.19) hastanın 12 (%32.43)'si erkek, 25(%67.57)'i kadındı

ES-ELISA yapılan 597 kişinin 18 (%3.01)'inde pozitiflik saptandı. Pozitif saptanan bu 18 kişiden 13(%72.22)'ü kadın, 5(%27.78)'i erkekti. Kadın-erkek arasında ELISA pozitifliği açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanamadı ($P=0.46$).

ES-ELISA pozitif çıkanların 17(%94.44)'sine daha önceki taşınabilir cihazla yapılan USG'nin kontrolü için Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyoloji A.D 'da USG tekrarlandı, 1 erkek hastaya ulaşılamadı. ES-ELISA pozitif olan hastaların ilk ve son USG bulguları tablo 9'da verilmiştir.

Cins.	Kişi #	1. USG	2. USG
E	186	Normal	Karaciğerde grade 1 steatoz lehine bulgular.
E	265	Normal	Safra lümeni içinde F hepatica ile uyumlu hareketli ekojen görünümlem izlendi.
E	363	Yok	Ulaşılamadı
E	560	Yok	Hepatomegali, grade 2-3 steatoz lehine bulgular.
E	562	Yok	Karaciğerde grade 2 steatoz lehine bulgular.
K	36	Normal	Safra kesesi içinde F hepatica ile uyumlu ekojeniteler izlendi
K	60	Normal	Hepatomegali, kesede milimetrik internal ekolar izlendi
K	64	Normal	Kese içerisinde birkaç adet şüpheli internal ekolar izlendi.
K	149	Gebe	Kese lümeni içerisinde yaygın internal ekolar izlendi (Ölü F hepatica?)
K	163	Normal	Koledokda dilatasyon (koledok çapı 6.5 mm.), safra kesesi içinde F hepatica ile uyumlu ekojeniteler izlendi.
K	241	Normal	Karaciğerde grade 2-3 steatoz, hepatomegali, kolelitiazis
K	249	Normal	Karaciğerde grade 1 steatoz lehine bulgular, hepatomegali.
K	257	Normal	Normal
K	272	Normal	Karaciğerde grade 1 steatoz lehine bulgular
K	281	Normal	Normal
K	300	Normal	Normal
K	310	Normal	Sınırdan splenomegali izlendi.
K	344	Normal	Normal

Tablo 9: Seropozitif kişilere yapılan USG bulgularının karşılaştırılması

ES-ELISA pozitif olan 18 kişinin sadece 2(%11.11)'inde eozinofili tespit edildi. ES-ELISA pozitifliği ile eozinofili varlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p=0.3$).

ES-ELISA pozitifliği olan 18 kişiden 16 (%88.8)'sının dışkıları incelenebildi (1 hastaya ulaşamadı, 1 hasta da dışkı örneği veremedi), 16 kişinin 4 (%25)'ünde *Fasciola hepatica* yumurtası tespit edildi.

ES-ELISA pozitif olan erkeklerin yaş ortalaması 56.4 ± 16.84 , kadınların ise 40.92 ± 13.43 ; o yörede ortalama oturma süreleri 29.5 ± 23.43 yıl olarak saptandı. Bu kişilerin 14(%77.77)'ünde su teresi yeme, 8(%44.44)'inde hayvan

besleme öyküsü vardı. ES-ELISA pozitifliği ile su teresi yeme öyküsü arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilemedi ($p=0.4$). ES-ELISA pozitifliği ile hayvan besleme öyküsü arasında da istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanamadı ($p=0.6$).

ES-ELISA pozitif olanlardan 4 (%22.22)'ünde bulantı, 2 (%11.11)'sinde kusma, 7 (%38.88)'sinde halsizlik, 3(%16.66)'ünde kaşıntı, 4(%22.22)'ünde ateş, 3 (%16.66)'ünde kilo kaybı, 1(%5.55)'inde döküntü, 3(%16.66)'ünde göğüs ağrısı, 5 (%27.77)'inde karın ağrısı mevcuttu. ES-ELISA pozitifliği ile bulantı ($p=0.12$), kusma ($p=0.13$), halsizlik ($p=0.27$), kaşıntı ($p=0.45$), ateş ($p=0.11$), kilo kaybı ($p=0.13$), döküntü ($p=0.39$), göğüs ağrısı ($p=0.26$), karın ağrısı ($p=0.36$) arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilemedi.

ES-ELISA pozitif kişilerin sosyal güvence, eğitim durumu ve mesleki dağılımı da tablo 10'da gösterilmiştir.

Sosyal Güvence	Yok	8	%44.44
	Bağ-kur	6	%33.33
	SSK	4	%22.22
Eğitim Durumu	Okur yazar değil	2	%11.11
	İlkokul	13	%72.22
	Ortaokul	3	%16.66
Meslek	Çiftçi	5	%27.77
	Ev Hanımı	11	%61.11
	Memur	1	%5.55
	İşsiz	1	%5.55

Tablo 10: Seropozitif kişilerin sosyal güvence, eğitim durumu ve mesleklerinin dağılımı.

ES-ELISA pozitif saptanan 18 kişiden 13(%72.22) 'ü kadın; 5(%27.78)'i erkekti. Fasyoliyazın görülme oranı ve enfeksiyon şiddetinin kadınlarda daha yüksek olduğunun belirtilmesine karşı, kadın-erkek arasında fark bulunmayan çalışmalar da bildirilmiştir.^{23,26,29} Çalışmamızda kadınlarda ES-ELISA pozitifliğinin yüksek saptanması, çalışmaya alınan 597 kişide kadın oranının yüksek olmasından kaynaklanmış olabilir

Fasyoliyaz tanısında hızlı, kolay, ucuz ve yardımcı bir yöntem olması⁶³ nedeniyle taşınabilir cihazın organize edilebildiği toplam 344 kişiye tarama amaçlı USG uygulandı. ES-ELISA pozitifliği saptanan 18 kişiden 17(%94.44)'sine ulaşıp Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyoloji AD.'a çağrılarak USG'leri tekrarlandı İlk USG'da normal olarak değerlendirilen 6(%35.29) kişide 2. USG'de fasyoliyaz ile uyumlu bulgular saptandı. Bu farkın saha koşullarının yetersiz olmasına, zamanın kısıtlı olmasına, taşınabilir cihazın görüntü kalitesinin düşük olmasına bağlı olabileceği düşünüldü Bu nedenle özellikle kronik fazda duyarlı olan USG'nin tarama için iyi bir yöntem olmadığı kanısına varıldı.

Çalışmaya alınan 597 kişinin 37(%6.19)'sinde eozinofili tespit edildi. ES-ELISA pozitifliği olan 18 kişinin ise sadece 2(%11.11)'sinde eozinofili mevcuttu. ES-ELISA pozitifliği ile eozinofili arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilemedi ($p=0.3$) Özellikle akut formda sıklıkla (%80-90) eozinofili görülebilirken bu oran kronik formda daha düşüktür^{2,3,4,5,41,47,71,123} Bizim de fasyoliyaz tespit edebildiğimiz hastaların, kronik formda olduğu düşünüldü. Demirci vd.¹²⁰ tarafından Isparta bölgesinde hastaneye başvuran 756 eozinofili tespit edilen hastada ES-ELISA yöntemiyle fasyoliyaz araştırılmış, 46(%6.1) hastada pozitiflik tespit edilmiştir Eozinofili sayısı $350/\text{mm}^3$ 'den düşük olan 321 hastada da %0.9 ES-ELISA pozitifliği ile 2 grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur. Bizim çalışmamızda ise $500/\text{mm}^3$ ve üzeri eozinofili olarak kabul edilmiş, eozinofilisi olan tüm hastaların (37 kişi, %6.19) %5.4'ünde ES-ELISA pozitifliği ile fasyoliyaz saptanmıştır. Eozinofilisi olmayan 560(%93.8) kişinin 16(%2.86)'sında ES-ELISA pozitifliği mevcuttur. Ülkemizde yapılan bu iki epidemiyolojik çalışmadan başka diğer bölgelerdeki fasyoliyaz oranını gösteren çalışmalara da ihtiyaç vardır

ES-ELISA pozitifliği olan 16 kişinin dışkıında fasyoliyaz yumurtası çöktürme yöntemi ile bakıldı, 4 (%25) hastada yumurta görüldü. Hassan et al²⁷ tarafından dışkı incelemesinin duyarlılığı %47, özgüllüğü %100 olarak belirtilmiştir. Akut dönemde ve ektopik yerleşimli olgularda parazit yumurtasının görülmemesi ve kronik dönemde parazitin aralıklı olarak yumurta çıkarması nedeniyle ES-ELISA pozitif kişilerin hepsinde yumurta tespit edilemedi. Çalışmaya alınan 597 kişiden de dışkı alınıp incelenememesi çalışmamızın en önemli eksikliğidir.

Çalışmaya alınan 597 kişinin 430(%72.02)'unda; ES-ELISA pozitifliği saptanan 18 kişinin ise 14(%77.77)'ünde su teresi yeme öyküsü mevcuttu. Fasyoliyaz, metaserkaryaların bulunduğu su bitkilerinin (başta su teresi olmak üzere) yenmesi, suların içilmesi veya kontamine mutfak aletlerinin kullanılmasıyla bulaşır.^{3,4,6} Bizim çalışmamızda fasyoliyaz ile su teresi yeme öyküsü arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilemedi($p=0.4$). Çalışmamıza alınan kişilerin yediği her su teresinin metaserkarya içermemesinin bunun nedeni olabileceği düşünüldü.

Seropozitif kişilerin 8(%44.44)'inde hayvan besleme öyküsü vardı. ES-ELISA pozitifliği ile hayvan besleme öyküsü arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark elde edilemedi ($p=0.6$). Fasyoliyaz ile hayvan beslemenin doğrudan bir ilişkisinin olmadığı bilinmektedir.

ES-ELISA pozitifliği olanlardan 4(%22.22)'ünde bulantı, 2(%11.11)'inde kusma, 7(%38.88)'inde halsizlik, 3(%16.66)'ünde kaşıntı, 4(%22.22)'ünde ateş, 3(%16.66)'ünde kilo kaybı, 1(%5.55)'inde döküntü, 3(%16.66)'ünde göğüs ağrısı, 5(%27.77)'inde karın ağrısı mevcuttu. Akut formda daha belirgin olmak üzere karın ağrısı, ateş, halsizlik, iştahsızlık, terleme, kas ağrısı, eklem ve kemik ağrıları, bulantı, kusma, baş ağrısı, kilo kaybı, sarılık, ishal, tekrarlayan ürtiker atakları görülebilir.^{1,4,5,17,41,50} Çalışmamıza katılanlara kısa süre içinde sorgulayabildiğimiz semptomlar ile ES-ELISA pozitifliği arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilemedi ($p>0.05$). Fasyoliyaz semptomlarının non-spesifik ve silik olabilmesi veya asemptomatik seyredebilmesi nedeniyle istatistiksel fark tespit edilemediği düşünüldü.

Sonuç olarak fasyoliz, tüm dünyada görülebilen çeşitli hayvanların ve insanların safra yollarına yerleşerek infeksiyon oluşturan bir trematodtur. Ülkemizde ara konakçı olan *L. truncatula* her yerde bulunmaktadır. Bugüne kadar Türkiye’de, genellikle cerrahi işlem sırasında saptanan sporadik insan olguları bildirilmiştir. Hekimler arasında hastalığın çok iyi tanınmaması, dışkıda yumurtanın kronik dönemde düzensiz aralıklarla atılması, akut dönemde ise hiç atılmaması, serolojik yöntemlerin yaygın olarak kullanılmaması nedeniyle insanlarda tanısı konabilen infeksiyon sayısı oldukça azdır. Eğer klinik şüphe varsa, fasyoliz grlme oranı yönünden mezoendemik gruba giren bölgemizde fasyolizin araştırılması gerekmektedir.

SONUÇ

Bu çalışma, insanlarda sessiz seyrederek kronikleşebilen, dünyanın hemen her yerinde görülebilen fasyoliyazın bölgemizdeki epidemiyolojisini tespit etmek amacıyla yapılan Türkiye'deki birinci basamağa başvuranlarda yapılmış ilk epidemiyolojik çalışmadır. Çalışma sonucunda %3 oranında fasyoliyaz tespit edilmiş ve bölgemiz mezoendemik düzeydeki bölgeler arasında yerini almıştır.

Fasyoliyazın kesin tanısında dışkı ya da duodenum sıvısında yumurtalarının görülmesi oldukça değerlidir. Ancak yumurtaların akut ve ektopik formda görülmemesi, kronik formda ise aralıklarla atılması nedeniyle epidemiyolojik çalışmalarda alternatif tanı yöntemlerine ihtiyaç duyulmuştur. Bizim çalışmamızda da bu nedenlerden dolayı ES-ELISA pozitif tespit edilenlerin sadece %25'inin dışkısında yumurta görülebilmisti.

Fasyoliyaz tanısında ES-ELISA, duyarlılığı ve özgüllüğü yüksek olan bir yöntemdir. Türkiye'de sınırlı sayıda merkezde uygulanabilen yöntemin, ülkemizdeki epidemiyolojik verilerin tespit edilmesi için daha da yaygınlaştırılması gerekmektedir.

Fasyoliyazda -özellikle akut formda- sıklıkla eozinofili saptanmaktadır. Bizim çalışmamıza katılan kişilerden ES-ELISA pozitifliği olanların muhtemelen kronik formda olması nedeniyle eozinofili ile ES-ELISA pozitifliği arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır. Bu nedenle epidemiyolojik çalışmalarda eozinofili bakılması uygun bir yöntem olarak görünmemektedir.

Parazitin safra yollarına ve safra kesesine geçtiği kronik fazda ucuz, hızlı, kolay ve duyarlı bir yöntem olan USG' nin, epidemiyolojik çalışmalarda yeterli fiziksel ortamın sağlanamaması ve tecrübe gerektirmesi nedeniyle taramada uygun bir yöntem olmadığı düşünüldü.

Ateş, kilo kaybı, kaşıntı, halsizlik, döküntü, göğüs ağrısı, karın ağrısı, bulantı-kusma gibi yakınmalar özgün olmadığı için klinik, fasyoliyaz tanısında yetersizdir, ancak doktorun şüphelenmesi ve fasyoliyaz konusunda yeterli bilgiye sahip olması durumunda klinik, tanıya yardımcıdır.

ÖZET

Fasciola hepatica, dünyanın hemen her yerinde çeşitli hayvanların ve insanların safia yollarına yerleşerek infeksiyon oluşturan bir trematodtur. İnfeksiyon, metaserkarya ile kontamine olmuş su teresi gibi su bitkilerinin yenmesi, suların içilmesi veya mutfak aletlerinin kullanılması ile gerçekleşir. Dünyada son tahminlere göre 2,4-17 milyon insanın infekte olduğu, 180 milyon kişinin de risk altında olduğu bildirilmiştir. Büyük bir tropikal hastalık olarak sınıflandırılan fasyoliyazın ara konakçısı olan *Lymnea truncatula* ülkemizin her bölgesinde bulunmaktadır.

Bu çalışmada ülkemizde bildirilenlerden çok daha fazla sayıda vaka olduğu düşünülen fasyoliyazın, Türkiye’ de birinci basamağa başvuranlardaki ilk epidemiyolojik verileri sunulmuştur. Çalışmaya alınan 597 kişinin 18’ inde ES-ELİSA pozitifliği tespit edilmiştir. Seropozitif kişilerde ES-ELİSA tekrarlanmış ek olarak da dışkı incelemesi ve USG kontrolü yapılmıştır. Çalışmaya alınan 597 kişide eozinofili bakılmış, semptomlar sorgulanmıştır. ES-ELİSA pozitifliği ile eozinofili, su teresi yeme, hayvan besleme öyküsü ve bulantı, kusma, halsizlik, kaşıntı, ateş, kilo kaybı, döküntü, göğüs ağrısı, karın ağrısı gibi klinik yakınmalar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilememiştir. ELİSA pozitif kişilerin 6(%35,29)’ sında USG’ de fasyoliyazla uyumlu görüntü saptanırken, 4(%25) hastanın dışkısında *Fasciola hepatica* yumurtası görülmüştür.

Türkiye’de birinci basamağa başvuranlarda yapılmış seroepidemiyolojik bu ilk çalışma ile bölgemiz, %3 fasyoliyaz oranıyla mezoendemik bölgeler arasında yer almıştır.

Anahtar kelimeler: *Fasciola hepatica*, fasyoliyaz, seroepidemiyoloji.

KAYNAKLAR

- ¹ Naquira-Vildoso F, Marcial-Rojas RA: Fasciolasis, Pathology of protozoal and helminthic diseases, ed. Marcial-Rojas RA Krieger Publishing Co., New York 1975, 477-489.
- ² Price AT, Tuazon CU, Simon GL: Fasciolasis: Case Reports and Review, Clinical Infectious Disease 1993;17:426-30.
- ³ Arjona R, Riancho JA, Aguado JM, Salesa R, Gonzalez-Macias J: Fasciolasis in Developed Countries: A Review of Classic and Aberrant Forms of the Disease. Medicine (Baltimore), 74(1), 1995:13-23.
- ⁴ Unat EK, Yücel A, Altay U, Samastı M: Fasciola hepatica ve parazitliği, Unat'ın Tıp Parazitolojisi, İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Yayınları, 4. Baskı, 1991:379-386.
- ⁵ Harinasuta I, Pungpak S, Keystone JS: Trematode infections, Infec Dis Clin North America 1993; Vol:7(3):706-709.
- ⁶ Mas-Coma MS, Esteban JG, Bargues MD: Epidemiology of human fasciolasis: a review and proposed new classification, Bulletin of the World Health Organization 1999; Vol:77(4):340-346.
- ⁷ Atalay F, Kırımlıoğlu V, Dağlı Ü, Akıncıoğlu T, Akoğlu M and Seven C: Human fasciolasis, Surgery Today, Springer-Verlag 1993;23:366-369
- ⁸ Güçlü F, Dik B, Ağaoğlu M: Bir kadında Fasciola hepatica'dan ileri gelen fascioliasis olgusu, T Parazit Derg, 1995;19(3):370-374.
- ⁹ Büyükbaba Ö, Özkan E, Büyükuncu Y, Büget E: Fasciola hepatica'ya bağlı bir kolesistit olgusu, Klimik Derg, 1996;9(2):98-99.
- ¹⁰ Ersoy N, Iınar R: Bursa Sosyal Sigortalar Hastanesi'nde bir distomatoz (Fasciola hepatica) olgusu. T Parazit Derg 1992;16(3-4):73-79.
- ¹¹ Bengisun U, Ozbas S, Sarioglu U: Fascioliasis observed during laparoscopic cholecystectomy. Langenbecks Arch Surg. 1999 Feb;384(1):84-7.
- ¹² Perek A, Perek S, Sonsuz A: İnsanda fasciolasis. Çağdaş Cerrahi Dergisi 1996;10(4):228-229.

- 3 Boyacıoğlu S, Dalay R, Hilmioğlu F, Akoğlu M, Şahin B The Cholangiographic Findings of Human fascioliasis: A report of two cases Gastroenteroloji 1991;2(2):130-132
- 4 Demir C, Cümşüdoğru C, Topgül K, Baydar B, Hasıroğlu F, İaner Ş, Şahin H, Kartaneş HC Koledokta Fasciola hepatica Gastroenteroloji 1996;7(Ek 1):90
- 5 Tetik A, Türkan I, Bilgen I, Yandakçı K Mekanik iktere neden olan beş Fasciola hepatica vakası. Klinik ve Deneysel Cerrahi Dergisi 1995;3(4):229
- 6 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 Jun;52(6):532-5.
- 7 Sampaio Siva ML, Correia JM, Correia Da Costa JM, Viana Da Costa AM, Aires MA, Lopes SA, Castro AM, Monjour L. Antigenic Components of excretory-secretory products of adult Fasciola hepatica recognized in human infections Am J Trop Hyg. 1996;54(2):146-148.
- 8 Shaker ZA, Demerdash ZA, Mansour WA, Hassanein HI, El-Baz HG, Gindy I. Evaluation of specific Fasciola antigen in the immunodiagnosis of human fascioliasis in Egypt. J Egypt Soc Parasitol 1994;24(3):463-470.
- 9 Saba R, Mamikoğlu L, Korkmaz M, İnan D, Erdaloğlu G, Kabaalioğlu A. Thirty-two cases of fascioliasis in Antalya and its surroundings 11th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases. İstanbul, Turkey 1-4 April 2001
- 10 Mannstadt M, Sing A, Leitritz L, Brenner-Maucher K, Bogner J Conservative management of biliary obstruction due to Fasciola hepatica. Clin Infect Dis. 2000 Nov;31(5):1301-1303.
- 11 Hoops HC, Price DL. Parasitic disease-general considerations, including ecology and geographic distribution Pathology of protozoal and helminthic disease. Editor Marcial-Rojas RA, RE Krieger Publishing Co, New York 1975:1-4.
- 12 Mass-Coma S, Funatsu IR, Bargues MD: Fasciola hepatica and lymnaeid snails occurring at very high altitude in South America, Parasitology 2001;(123):115-27.

-
- ²³ Esteban JG, Flores A, Aguirre C, Strauss W, Abgles R, Mas-Coma S: Presence of very high prevalence and intensity of infection with *Fasciola hepatica* among Aymara children from the Northern Bolivian Altiplano, *Acta Tropica* 1977 (66):1-14
- ²⁴ Bousses SH, Meunier C, Durand P, Renaud F. Dynamics of host-parasite interactions: the example of population biology of the liver fluke (*Fasciola hepatica*) *Microbes and Infection*, 3, 2001, 841-849
- ²⁵ Teichmann D, Grobusch PM, Göbels K, Müller HP, Koehler W, Suttorp N Acute Fascioliasis with Multiple Liver Abscesses. *Scand J Infect Dis* 2000, 32: 558-560
- ²⁶ Esteban JG, Gonzalez C, Bargues MD, Angles R, Sanchez C, Naquira C, Mas-Coma S: High fasciolosis infection in children linked to a man-made irrigation zone in Peru, *Trop Med Int health* Apr;7(4): 339-348.
- ²⁷ Hassan MM, Moustafa NE, Mahmoud LA, Abaza BE, Hegab MHA: Prevalence of fasciola infection among school children in Sharkia Governorate, Egypt, *Journal of Egyptian Society Parasitology*, Vol 25(2), August 1995:543-549.
- ²⁸ Kendall SB. Relationship between the species of fasciola and their molluscan host. *advances in Parasitology*. Vol3. Editor Ben Dawes, Academic Press, London & New York 1965:59-98.
- ²⁹ Mas-Coma MS, Bargues MD, Esteban JG. Human fasciolosis, *Fasciolosis*, Ed Dalton JP, CABI publishing, Wallingford, 1999: 411-434
- ³⁰ Esteban JG, Flores A, Angles R, Strauss W, Aguirre C, Mas-Coma S A population-based coprological study of human fascioliasis in a hyperendemic area of the Bolivian Altiplano *Trop Med Int Health* 1997 Jul;2(7):695-699
- ³¹ Farag HF, Salem AI, Khalil SS, Farahat A: Studies on human fascioliasis in Egypt 1- Seasonality of transmission, *Journal of Egyptian Society Parasitology*, Vol 23(2), August 1993:331-340
- ³² Altıntaş K, Kurt N, Kıyan M *Fasciola hepatica'* ya Bağlı Bir Kolesistit olgusu *T Parazitoloji Dergisi*. 1991; 15(1):39-42.
- ³³ Kayabali I, Gokcora IH, Yerdel MA, Ormeci N. Hepatic fascioliasis and biliary surgery. *Int Surg* 1992 Jul-Sep;77(3):154-157

- ⁴ Savaşçın B, Savan B, Aydede H, Arıcı A. Dış safra yollarının paraziter hastalıkları. Klinik ve Deneysel Cerrahi Dergisi 1995;3(4):212
- ⁵ Bacq Y, Besnier JM, Duong TH, Pavie G, Metman EH, Choutet P. Successful treatment of acute fascioliasis with bithionol. Hepatology. 1991 Dec;14(6):1066-1069.
- ⁶ Akdeniz H, Irmak H, Buzgan T, Seçkinli I, Demiröz AP. Van yöresinde karşılaşılan paraziter enfeksiyonlar, 19. Ulusal Parazitoloji bildiri özetleri kitabı 1997:154.
- ⁷ Doğan N, Akgün T. Eskişehir yetiştirme yurdunda barsak parazitleri prevalansı. Parazitoloji Dergisi 1998;22(3):282-286.
- ⁸ Şener B, Ergüven S, Ercis S. 1980-1996 yıllarında Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi parazitoloji laboratuvarında dışkıının parazitolojik inceleme sonuçları. T Parazitoloji Dergisi 1998;22(1):37-40.
- ⁹ Taylan Özkan HA. Fasciola hepatica tanısında ekskretuar/sekretuar ve somatik antijenlerin elde edilmesi, ELISA yönteminde uygulanması ve IHA yöntemiyle karşılaştırılması. I.C. Ege Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Parazitoloji A.D. Doktora Tezi, 1999.
- ¹⁰ Şakru N. Tanısı Kanıtlanmış Fasciolasis Olgularında Serolojik Yöntemlerin Değerlendirilmesi. I.C. Ege Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Parazitoloji A.D. Doktora Tezi, 2000.
- ¹¹ Stark ME, Herrington DA, Hillyer GV, McGill DB. An international traveler with fever, abdominal pain, eosinophilia, and a liver lesion. Gastroenterology. 1993 Dec;105(6):1900-1908
- ¹² Celep A, Açıcı M, Çetindağ M. Samsun yöresi sığır ve koyunlarında paraziter epidemiyolojik çalışmalar, 8. Ulusal Parazitoloji Kongresi bildiri özetleri kitabı 1993: 91
- ¹³ El-Metanawy T, Vuruşaner C. İstanbul’ da kesilen sığırlardaki karaciğer lebekleri üzerine bir araştırma. Enfeksiyon Dergisi 1991;5(3):203-205.
- ¹⁴ Vuruşaner C, Çetin B, Akaya H, Gökçe R. İstanbul’da kesilen koyunlardaki karaciğer kelekleri üzerine bir araştırma. Türkiye Parazitoloji Dergisi 1998;22(4):432-437.

-
- ⁴⁵ Handemir E Konya et ve balık kurumu mezbahasında kesilen koyunlarda karaciğer trematod enfeksiyonları. *T. Parazitoloji Dergisi* 1997;21(3):311-316.
- ⁴⁶ Prociv P, Walker JC, Whitby M: Human ectopic fasciolasis in Australia: First case reports, *The Medical Journal of Australia*; March 1992; Vol 156:349-351.
- ⁴⁷ Pulpeiro JR, Armesto V, Varela J, Corredoira J Fascioliasis: Findings in 15 patients. *The British J Radiology* 1991;64:798-801.
- ⁴⁸ Osman MM, Rashwan E, Farag HF. Phagocytic activity of neutrophils in human fasciolosis before and after treatment. *J Egypt Soc Parasitol* 1995 Aug;25(2):321-327
- ⁴⁹ Martinez-Moreno A, Martinez Moreno FJ, Acosta I et al. Humoral and cellular immune responses to experimental *Fasciola hepatica* infections in goats. *Parasitol* 1997;83:680-686.
- ⁵⁰ Graham CS, Bredie SB, Weller PF: Imported *Fasciola hepatica* Infection in the United States and Treatment with Triclabendazole, *Clinical Infectious Diseases* 2001;33:1-6.
- ⁵¹ Carmona C, Dowd AJ, Smith AM, Dalton JP. Cathepsin L proteinase secreted by *Fasciola hepatica* in vitro prevents antibody-mediated eosinophil attachment to newly excysted juveniles. *Mol Biochem Parasitol*. 1993 Nov;62(1):9-17
- ⁵² Martinez-Moreno A, Martinez-Moreno FJ, Acosta I, Gutierrez PN, Becerra C, Hernandez S. Humoral and cellular immune responses to experimental *Fasciola hepatica* infections in goats. *Parasitol Res*. 1997;83(7):680-686
- ⁵³ Hillyer GV, Rios IG. Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) for the immunodiagnosis of schistosomiasis. *Am J Trop Med Hyg*. 1979;28(2):237-241.
- ⁵⁴ Hillyer GV. Induction of immunity in mice to *Fasciola hepatica* with a *Fasciola*/*Schistosoma* cross-reactive defined immunity antigen. *Am J Trop Med Hyg* 1985 Nov;34(6):1127-1131.
- ⁵⁵ Hillyer GV, Garcia Rosa MI, Alicea H, Hernandez A. Successful vaccination against murine *Schistosoma mansoni* infection with a purified 12 Kd *Fasciola hepatica* cross-reactive antigen. *Am J Trop Med Hyg*. 1988 Jan;38(1):103-110.

-
- ⁵⁶ Cosme A, Ojeda E, Cilla G, Torrado J, Alzate L, Beristain X, Orive V, Arenas J. *Fasciola hepatica*: study of a series of 37 patients. *Gastroenterol Hepatol*. 2001 Oct;24(8): 375-380.
- ⁵⁷ Rangheard AS, N'Senda P, Herve D, Tubiana JM, Lionel A. Peritoneal location of fascioliasis mimicking a peritoneal carcinomatosis. *J Computer Assisted Tomography* 1999; 23(5):699-700.
- ⁵⁸ Chang EC, Choi HL, Park YW, Kong Y, Cho SY. Subcutaneous fascioliasis: a case report. *Kisaengchunghak Chapchi* 1991 Dec;29(4):403-405.
- ⁵⁹ Aguirre Errasti C, Merino Angulo J, Flores Torres M, de los Rios A. Unusual forms of *Fasciola hepatica* infestation. Report of two cases (author's transl) *Med Clin (Barc)*. 1981 Feb 10;76(3):125-128.
- ⁶⁰ Roses LL, Alonso D, Iniguez F, Mateos A, Bal M, Agüero J. Hepatic fascioliasis of long-term evolution: diagnosis by ERCP. *AJG*. 1993;88(12):2118-2119.
- ⁶¹ Salem A, Mervette O, Kandil M, Abaza M, Elewa S. Studies on human fascioliasis in Egypt 1- Serum iron and copper in chronic fascioliasis. *J Egypt Soc. Parasitol*. 1993; 23(2):357-364.
- ⁶² Osman MM, Ismail Y, Aref TY. Human fascioliasis: A study on the relation of infection intensity and treatment to hepatobiliary affection. *Journal of Egyptian Society of Parasitology*. 1999;29(2):353-363.
- ⁶³ Kabaalioglu A, Apaydin A, Sindel T, Lüleci E. US-guided gallbladder aspiration: a new diagnostic method for biliary fascioliasis. *Eur Radiol* 1999;9:880-882.
- ⁶⁴ Magdi M, Arafa AS, Lashen AH. A case of human fascioliasis in Qalyobia Governorate, J. *Egypt Soc. Parasitol* 1993;23(2):599-600.
- ⁶⁵ Takeyama N, Okumura N, Sakai Y, Kamma O, Shima Y, Endo K, Hayakawa I. Computed tomography findings of hepatic lesions in human Fascioliasis: Report of two cases. *The American Journal of Gastroenterology* 1986;81(1):1078-1081.
- ⁶⁶ Van Beers B, Pringot J, Geubel A, Trigaux JP, Bigaignon G, Doooms G. Hepatobiliary Fascioliasis: Noninvasive imaging findings. *Radiology* 1990;174:809-810.

-
- ⁶⁷ Han JK, Choi BI, Cho JM, Chung KB et al. Radiological findings of human fascioliasis. *Abdominal Imaging* 1993;18:261-264
- ⁶⁸ Rawia KF, Aziza ES and Mervat MO. Ultrasonographic findings in the gallbladder in human fascioliasis. *Journal of Egyptian Society of Parasitology*. 1992;22(3):827-831.
- ⁶⁹ Bassily S, Iskander M, Youssef FG, El-Masry N, Bawden M. Sonography in diagnosis of fascioliasis. *The Lancet* 1989 June 3:1270-1271.
- ⁷⁰ Ooms HWA, Puylaert JBCM, Van der Werf SDJ. Biliary fascioliasis: US and endoscopic retrograde cholangiopancreatography findings. *Eur. Radiol* 1995;5:196-199.
- ⁷¹ Pandolfo I, Zimbaro G, Bartiroma G, Genitori A, Taccone M, Gaeta M, Ioli A, Giudice LL. Ultrasonographic and Cholecystographic findings in a case of fascioliasis of the Gallbladder. *J Clin Ultrasound* 1991;19:505-507
- ⁷² Basha Abou LM, Fadali GA, Nour BM, Abdalla MS. Uncommon complications of human fascioliasis in Alexandria. *Journal of Egyptian Society of Parasitology*. 1989;19(2):743-749.
- ⁷³ Hauser SC, Bynum TE. Related Articles, Abnormalities on ERCP in a case of human fascioliasis. *Gastrointest Endosc* 1984 Apr;30(2):80-82.
- ⁷⁴ Dolmatch BL, Laing FL, Federle MP, Jeffrey RB, Cello J. AIDS related cholangitis: radiographic findings in nine patients. *Radiology* 1983;163:313-316.
- ⁷⁵ Hillyer GV. Serological diagnosis of *Fasciola hepatica*. *Parasitol al Dia* 1993;17:130-136.
- ⁷⁶ Hillyer GV, Galanes MS. Identification of a 17-kilodalton *Fasciola hepatica* immundiagnostic antigen by the Enzyme-linked immunoelectrotransfer blot technique. *J Clin Microbiol* 1988;26(10):2048-2053.
- ⁷⁷ Hillyer GV, Taylor DW. Immunoprecipitation of *fasciola hepatica* mRNA in vitro translation products using infection and hyperimmune sera. *Am J Trop Med Hyg* 1988;38(3):547-552.
- ⁷⁸ Shaheen HI, Kamal KA, Farid Z, Mansour N, Boctor FN, Woody JN. DOT-enzyme linked immunosorbent assay (DOT-ELISA) for the rapid diagnosis of human fascioliasis. *J Parasitol* 1989;75(59):549-552.

-
- ⁷⁹ Arafa MS, Abaza SM, El-Shewy KA, Mohareb EW, El-Moamly AA. Detection of fasciola-specific excretory/secretory (E/S) protein fraction band (49.5 kDa) and its utilization in diagnosis of early fascioliasis using different diagnostic techniques. *J Egypt Soc Parasitol* 1999;29(3): 911-926.
- ⁸⁰ Shaker ZA, Demerdash ZA, Mansour WA, Hassanein HI, Mohandes M, Gindy H. Evaluation and characterization of a specific fasciola antigen. *J Egypt Soc Parasitol* 1994;24(2):309-316.
- ⁸¹ Aklan MZ, Korkmaz M, Babaoğlu A, Şakru N, Dayangaç N, Dirim D. Fascioliasisın serolojik tanısında Western Blotting yönteminin geçerliliğinin araştırılması. *Türkiye Parazitoloji Dergisi*, 2002;26(2): 161-165.
- ⁸² Espino AM, Diaz A, Perez A, Finlay CM. Dynamics of antigenemia and coproantigens during a human *Fasciola hepatica* outbreak. *J Clin Microbiol* 1998;36(9):2723-2726.
- ⁸³ Espino AM, Marcet R, Finlay CM. Detection of circulating excretory secretory antigens in human fascioliasis by sandwich enzyme-linked immunosorbent assay. *J Clin Microbiol* 1990;28(12):2637-2640.
- ⁸⁴ Shehab AY, Hassan EM, Abu Basha LM, Omar EA, Helmy MH, El-Morshedy HN, Farag HF. Detection of E/S antigens in the sera of patients with fascioliasis by IELISA: a tool of seroangiogenesis and assessment of cure. *Tropical Medicine and International Health* 1999;4(10):686-690.
- ⁸⁵ El Zawawy LA, El Nassery S, Al Azzouni MZ, El Naga IF, El Temsahi MM, Awadalla HN. A study on patients with eosinophilia of suspected parasitic origin. *J Egypt Soc Parasitol* 1999;25(1):245-255.
- ⁸⁶ Hillyer GV. Use of counter-electrophoresis to detect infections of *Fasciola hepatica*. *J Parasitol* 1975;63(3):557-559.
- ⁸⁷ Hillyer GV, Diaz AL. Use of immunologic techniques to detect chemotherapeutic success in infection with *Fasciola hepatica* 1-Rabbit infections. *Am J Trop Med Hyg* 1976;307-311.
- ⁸⁸ Hillyer GV, Santiago N. Partial purification of *Fasciola hepatica* antigen for the immunodiagnosis of fascioliasis in rats. *J Parasitol* 1977;63(3):430-433.

-
- ⁸⁹ Hillyer GV. Use of immunologic techniques to detect chemotherapeutic success in infections with *Fasciola Hepatica* III. Comparison of counterelectro-phoresis and indirect hemagglutination in infected rabbits. *J Parasitology* 1979;65(6):960-963
- ⁹⁰ Levine MD, Hillyer GV, Flores SI. Comparison of CEP, ELISA and Kato fecal examination for diagnosis of fascioliasis in infected mice and rabbits. *Am J Trop Med Hyg.* 1980;29(4):602-608
- ⁹¹ Makled MKHI, Khalil HM, El-Sibae MM, Abdalla HM, El Zayyat EA. Fascioliasis ant hepatic affection. *J Egypt Soc Parasitol* 1988;18(1):1-9
- ⁹² Youssef FG, Mansour NS, Aziz AG. Early diagnosis of human fascioliasis by the detection of copro-antigens using counter immunoelectrophoresis, *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene* 1991;85:383-384.
- ⁹³ Özcel MA, Üner A, Ertuğ S. İmmünofloresans yöntemi. *Parazit Hastalıklarında Tanı* Editor: Özcel MA, Altıntaş N. İzmir, Türkiye Parazitoloji Derneği Yayın (15) 1997; 215-239.
- ⁹⁴ Özcel MA. İmmünofloresans ve Parazitolojide uygulanması. *Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Yayınları* 1978;108:130-133.
- ⁹⁵ Tınar R. Floresan antikör tekniği ile koyunlarda *Fasciola gigantica*'nın erken teşhisi üzerine araştırmalar. *AÜ Vet Fak Yayınları* 1975;328:125-136.
- ⁹⁶ Bassiouny HK, Soliman NK, El-Daly SM, Badr NM. Human fascioliasis in Egypt: Effect of infection and efficacy of bithional treatment. *J Trop Med Hyg* 1991;94: 333-337.
- ⁹⁷ Hammouda NA, El-Mansoury SI, El-Azzouni MZ, El-Gohari Y. Therapeutic effect of triclabendazole in patients with fascioliasis in Egypt. A preliminary study. *J Egypt Soc Parasitol* 1995;25(1):137-143.
- ⁹⁸ Lee CG, Zimmerman GL, Bishop JK. Host influence on the banding profiles of whole body protein and excretory-secretory product of *fasciola hepatica* by isoelectric focusing. *Vet Parasitology* 1992;41:57-68.

-
- ⁹⁹ Teichmann D, Grobusch MP, Gobels K, Muller HP, Koehler W, Suttorp N. Acute fascioliasis with multiple liver abscesses. *Scand J Infect Dis* 2000;32(5):558-560
- ¹⁰⁰ Kiladze M, Chipashvili L, Abuladze D, Jatchvliani D. Obstruction of common bile duct caused by liver fluke *Fasciola hepatica*. *Sb Lek*. 2000;101(3):255-259.
- ¹⁰¹ Perez C, Vives R, Montes M, Ostiz S. Recurrent eosinophilic panniculitis associated with *Fasciola hepatica* infection. *J Am Acad Dermatol*. 2000 May;42(5 Pt 2):900-902.
- ¹⁰² Aghajanzadeh M, Sarshad A, Ebrahimian R. Pneumothorax a Rarity in Fascioliasis. <http://pearl.sums.ac.ir/AIM/9924/aghajanzadeh9924.html>
- ¹⁰³ Bassiouny HK, Soliman NK, El_daly SM, Badr NM. Human fascioliasis in Egypt: effect of infection and efficacy of bithionol treatment, *Journal of Tropical Medicine and Hygiene* 1991;94: 333-337.
- ¹⁰⁴ Laird PP, boray JC. Human fascioliasis successfully treated with triclabendazole. *Aust NZ J Med* 1992;22:45-47.
- ¹⁰⁵ Queneau PE, Koch S, Bresson-Hadni S, Bartholomot B, Arbez-Gindre F, Heyd B, Miguet JP. Pseudotumor form of hepatic distomatosis: successful treatment with praziquantel. *Gastroenterol Clin Biol* 1997;21(6-7):511-513
- ¹⁰⁶ Savioli L, Chitsulo L, Montresor A. New opportunities for the Control of fascioliasis, *Bulletin of the World Health Organization*, 1999;77(4):300.
- ¹⁰⁷ Abdel Rahman ZA, Fadali GA, Abou Basha LM. Human fascioliasis: T cell subsets in liver before and after bithionol treatment. *Journal of the Egyptian society of Parasitology*. 1990;20(2):521-526.
- ¹⁰⁸ Coles GC. Related Articles, Anthelmintic activity of triclabendazole. *J Helminthol* 1986 Sep;60(3):210-212.
- ¹⁰⁹ Bennett JL, Kohler P. *Fasciola hepatica*: Action in vitro of triclabendazole on immature and adult stages. *Experimental parasitology* 1987;63:49-57
- ¹¹⁰ Hammouda NA, El-Mansoury ST, El-Azzouni MZ, El-Gohar Y. Therapeutic effect of triclabendazole in patients with fascioliasis in Egypt a preliminary study. *Journal of the Egyptian society of Parasitology*. 1995;25(1):137-143.

-
- ¹¹ Puente LG Acute and subacute fasciolosis of Alpacas (Lama Pacos) and treatment with triclabendazole. *Trop. Anim. Health Prod* 1997;29:31-32.
- ¹¹² Stitt AW, Fairweather I *Fasciola hepatica*: disruption of the vitelline cells in vitro by sulphoxide metabolite of triclabendazole. *Parasitol Res* 1996;82:333-339.
- ¹¹³ Wessely K, Reisching L, Heinerman M, Stempka R Human fasciolosis treated with triclabendazole (Fasinex) for the first time. *Transactions of the royal society of tropical Medicine and hygiene* 1988;82:743-745.
- ¹¹⁴ Millan 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 Nov-Dec;63(5-6):264-9.
- ¹¹⁵ Stitt AW, Fairweather I The effect of the sulphoxide metabolite of triclabendazole ('Fasinex') on the tegument of mature and immature stages of the liver fluke, *Fasciola hepatica*. *Parasitology* 1994 Jun;108 (Pt 5):555-567.
- ¹¹⁶ Laird PP, Boray JC Human fascioliasis successfully treated with triclabendazole. *Aust N Z J Med*. 1992 Feb;22(1):45-7.
- ¹¹⁷ Stitt AW, Fairweather I *Fasciola hepatica*: tegumental surface changes in adult and juvenile flukes following treatment in vitro with the sulphoxide metabolite of triclabendazole (Fasinex). *Parasitol Res*. 1993;79(7):529-536.
- ¹¹⁸ Steven MH, John IG Disorders of granulocytes and monocytes. In: Fauci AS, Braunwald E, Isselbacher KJ, eds *Harrison's Principles of Internal Medicine* 14th Edition. The McGraw-Hill Companies, 1998;1:358.
- ¹¹⁹ Bilgehan H. *Klinik Mikrobiyolojik Tanı Barış Yayınları, Fakülteler Kitabevi, İzmir*, 2002:356-357.
- ¹²⁰ Demirci M, Korkmaz M, Kaya S, Kuman A Fascioliasis in Eosinophilic Patients in the Isparta Region of Turkey. *Infection* 2002;30:93-96.
- ¹²¹ Sampaio Silva ML, Costa JMC, Costa AVM, et al. Antigenic components of excretory-secretory products of adult *Fasciola hepatica* recognized in human infections. *Am J Trop Med Hyg* 1996;54(2):146-148.
- ¹²² Osman MM, Helmy MH Molecular weight determination of fasciola antigens specific for diagnosis of acute fascioliasis. *J Egypt Soc. Parasitol* 1994;24(3):471-478.

¹²³ El-Sayed M, El Zayat EA. Evaluation of purified antigens in hemagglutination test (IHA) for determination of cross reactivities in diagnosis of fascioliasis and schistosomiasis. J Egypt Soc. Parasitol, 1996;26(3):677-685

AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
REKTÖRLÜĞÜ KÜTÜPHANESİ