

T.C.
ABANT İZZET BAYSAL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

BOLU YÖRESİNDE FASCIOSİS'İN SEROPREVALANSI

Bio. Kübra CEYLAN AYAZ

MİKROBİYOLOJİ ANABİLİM DALI
YÜKSEK LİSANS TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Erol AYAZ

**Bu çalışma Abant İzzet Baysal Üniversitesi Bilimsel Araştırmalar Projeleri
Birimi tarafından desteklenmiştir (Proje numarası: 2012.08.01.539).**

Ocak 2014

BOLU

Abant İzzet Baysal Üniversitesi;
Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürlüğüne,

Kübra CEYLAN AYAZ tarafından hazırlanan ve 22.01.2014 tarihinde savunulan **“Bolu ve yöresinde Fasciolosis’in seroprevalansı”** başlıklı bu çalışma jürimiz tarafından oy birliği/oy çokluğu ile Mikrobiyoloji Programında Yüksek Lisans Tezi olarak kabul edilmiştir.

Jüri Başkanı Doç Dr İhsan Hakkı ÇİFTÇİ (Sakarya Ün.)

Tez Danışmanı Prof Dr Erol AYAZ (AİBÜ)

Üye Doç Dr Esra KOÇOĞLU (AİBÜ)

Üye Doç Dr Tekin TAŞ (AİBÜ)

Üye Yrd Doç Dr Zafer MENGELOĞLU (AİBÜ)

İMZA

Tarih:...../...../.....

Bu tez ile AİBÜ Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yönetim KuruluYüksek Lisans derecesini onaylamıştır.

Doç. Dr. Esra KOÇOĞLU

(imza).....

Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürü

ÖZET

BOLU YÖRESİNDE FASCIOLOSİS' İN SEROPREVALANSI

Fasciolosis, halk arasında karaciğer kelebeği olarak bilinen *Fasciola hepatica*'nın neden olduğu, esas olarak geviş getiren hayvanların, nadiren de insanların karaciğer ve safra yollarına yerleşerek enfeksiyon oluşturan zoonoz bir hastalıktır.

Bu çalışmada, Bolu ve yöresinde insanlarda *Fasciola hepatica*'nın ELISA yöntemi ile seroprevalansını belirlemek ve klinisyenlere yardımcı olacak somut bilgiler vermek amaçlanmıştır. Bu amaçla, Bolu merkez ve ilçelerindeki farklı yaş, cinsiyet ve meslek gruplarındaki insanlardan, *Gönüllü Bilgilendirme ve Rıza Formu* alınan, toplam 363 kan örneği alındı. Alınan kan numunelerinin, Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp fakültesi Mikrobiyoloji Anabilim dalı laboratuvarında serumları çıkarılarak ELISA yöntemi ile *Fasciola hepatica*'nın antikorlarına bakıldı. Yapılan inceleme sonucunda 363 kişinin 16 (%4,4)'sında seropozitiflik gözlemlendi. Seropozitifliğin kadınlarda %2,0, erkeklerde ise %7,5 olarak tespit edildi. Kan örneği alınan 40 yaş altı kişilerin 2 (%1,7)'sinde ve 40 yaş ve üstü kişilerin ise 14 (%6,0)'ünde seropozitiflik bulundu. Ki-kare (χ^2) testi ile *Fasciola hepatica* varlığı açısından yaş, cinsiyet, meslek grupları arasında anlamlı bir farklılık saptanmadı.

Sonuç olarak Bolu yöresinde fasciolosis'in yayılışının yüksek olduğu ve halk sağlığı açısından problem oluşturduğu, bundan korunmak için yeşillik tüketimine ve temizliğine dikkat edilmesi gerektiği, klinisyenlerin bu hastalığı göz ardı etmemeleri gerektiği kanısına varıldı.

Anahtar kelimeler: *Fasciola hepatica*, seroprevalans, ELISA, Bolu.

ABSTRACT

Fascioliasis is a zoonotic disease caused by *Fasciola hepatica*, known as liver fluke in society, that mainly causes infection in ruminants and rarely colonizes to infect liver and bile duct in human. In the present study, it was aimed to determine seroprevalence of *Fasciola hepatica* in humans in Bolu using ELISA method, and to provide information for clinicians. For this purpose, we collected total of 363 blood samples either from voluntary individuals of various ages, gender and occupation in Bolu, with signed Voluntary Disclosure Forms. *Fasciola hepatica* antibodies were investigated using ELISA method after extraction of sera from blood samples in the laboratory of Medicine Faculty of Abant İzzet Baysal University. As a result of the examination, 16 of 363 (4.4 %) cases were found seropositive. Seropositivity were detected as 2.0% in women, as 7.5% in men. Amongst the individuals from whom blood samples were taken, seropositivity was detected in two (1.7%) of the ones below 40-year-old, and in 12 (6.0%) of the ones over 40. No significant differences were found between groups according to age, gender and occupation in terms of presence of *Fasciola hepatica* using the chi-square test.

In conclusion, it has been considered that prevalence of fasciolosis is high, and is still a public health problem, that there is need for taking attention for water plant consumption and cleaning in order to protect from this disease, and it is concluded that clinicians should not over look this disease.

Keywords: *Fasciola hepatica*, seroprevalence, ELISA, Bolu.

TEŞEKKÜR

Mikrobiyoloji Anabilim Dalında yapmış olduğum yüksek lisans eğitimim süresince danışmanlığımı yapan, çalışmalarım sırasında hiçbir desteğini esirgemeyen, maddi-manevi her konuda yardım eden, örnek aldığım, beni sürekli her konuda yönlendiren ve bir baba şefkati ile yanımda olan sayın hocam Prof.Dr.Erol AYAZ' a,

Eğitimim boyunca çalışkanlığı, titizliği, düzeni, özveriyi ve en ince ayrıntılara dikkat etmenin güzelliğini öğreten ve bize bölümümüzde aile ortamı sağlayan Anabilim Dalı Başkanımız Doç.Dr.Esra KOÇOĞLU' na,

Sorduğu zor sorularla hem öğreten, hem düşündüren, sürekli çalışmamızı teşvik eden, deneyimlerinden istifade ettiğim hocam Yrd.Doç.Dr.Tekin TAŞ' a,

Pratik zekasıyla sorunlarıma her zaman çözümler bulan, ince esprileri ve hayata dair nükteleriyle ufkumu açan, tezimin istatistik kısmında yardımlarını esirgemeyen hocam Yrd. Doç.Dr. F.Zafer MENGELOĞLU' na,

Başladığım günden beri her zaman bana destek olan her türlü bilgisini paylaşan Uzm. Şeyda KARABÖRK'e, Dr. Özlem BUCAK' a, Dr. Duygu TEKİN'e

Anabilim Dalında üç yıldır acı-tatlı birçok şeyi paylaştığım bunaldığımda yanlarında soluk aldığım, her türlü konuda desteklerini esirgemeyen master dönemi boyunca beni yalnız bırakmayan sıra arkadaşlarım; Çile, Kadriye, Dilek, Gülin ve Nilgün'e

Eğitimim ve çalışmalarım boyunca yardımları ve güzel dostluklarıyla yanımda olan Mikrobiyoloji Anabilim Dalı personeline,

Tezimin basımı ve yürütülmesi aşamasında beni destekleyen Abant İzzet Baysal Üniversitesi Bilimsel Araştırma Proje Birimi' ne,

Hayatım boyunca arkamda hissettiğim, maddi- manevi destekleriyle hep yanımda olan, hiçbir fedakarlıktan kaçınmayan, canım Annem, Babam, Kardeşime,

Tezimin hazırlanmasının son aşamalarına şahit olan, her türlü aksaklıkta, zorlukta yanımda olan, mesafelere rağmen hep yanımda hissettiğim, maddi-manevi fedakarlıklarla, sabırla destek veren sevgili Eşime,

İsimlerini tek tek buraya yazamadığım arkadaşlarıma ve dostlarıma teşekkürlerimi sunuyorum.

Kübra CEYLAN AYAZ

BOLU-2014

İÇİNDEKİLER

•	ONAY SAYFASI	iii
•	ÖZET	iv
•	ABSTRACT	v
•	TEŞEKKÜR	vi
•	İÇİNDEKİLER	viii
•	SİMGELER VE KISALTMALAR	x
•	ŞEKİLLER	xi
•	TABLolar	xii
•	GRAFİKLER	xiii
1.	GİRİŞ	1
2.	GENEL BİLGİLER	3
2.1.	Tarihçe	3
2.2.	Taksonomi ve Morfolojik Özellikler	3
2.3.	Biyoloji	8
2.4.	Epidemiyoloji	9
2.5.	Yayılım	11
2.5.1.	Dünyada yayılım	11
2.5.2.	Türkiye'de yayılım	13
2.6.	Klinik	16
2.6.1.	Akut dönem	17
2.6.2.	Kronik Dönem	19
2.7.	Patojenite	19
2.8.	İmmunoloji	20
2.9.	Tanı	23
2.10.	Tedavi	24
2.11.	Korunma	25

3.	GEREÇ VE YÖNTEM	26
3.1.	Saha Çalışması	28
3.2.	Laboratuvar Çalışması	29
3.2.1.	ELISA testinin uygulanması	29
3.2.2.	ELISA çalışma prosedürü	31
3.3.	İstatistik	31
4.	BULGULAR	32
5.	TARTIŞMA	39
6.	SONUÇ ve ÖNERİLER	48
7.	KAYNAKLAR	49
8.	EKLER	56

SİMGELER VE KISALTMALAR

ALP	:	Alkalenfosfataz
AST	:	Aspartataminotransferaz
ALT	:	Alaninaminotransferaz
BCIP/NBT	:	5-bromo-4-chloro-3-indol phosphate /nitroblue tetrazolium
°C	:	Derece santigrat
CDC	:	Center for disease control and prevention
DNA	:	Deoksiribonükleik asit
dk	:	Dakika
EKG	:	Elektrokardiyografi
ELISA	:	Enzyme-linked immunosorbent assay
H₂SO₄	:	Sülfürik asit
HRP	:	Horseradish peroxidaz
HCl	:	Hidroklorik asit
Ig	:	İmmunglobulin
IFN-γ	:	İnterferon gamma
IFAT	:	İndirek immün floresan test
IHA	:	İndirek hemaglutinasyon test
IL	:	İnterlökin
mm³	:	Milimetre küp
μl	:	Mikrolitre
nm	:	Nanometre
NaOH	:	Sodyum hidroksit
PBS	:	Fosfat tampon solüsyon
TCZ	:	Triclabendazole
Th	:	T-helper
TMB	:	Tetramethylbenzidine
TNF-α	:	Tümör nekrozis faktör-alfa

ŞEKİLLER

Şekil 2.1: *Fasciola hepatica*'nın iç organları.

Şekil 2.2: *Fasciola hepatica* larva dönemleri.

Şekil 2.3.1: *F. hepatica*'nın yaşam siklusu.

Şekil 3.1: Yeşil su bitkileri.

TABLÖLAR

Tablo 2.5.2.1:	Türkiye’de insanlarda <i>Fasciola hepatica</i> ’nın prevalansı.
Tablo 3.1:	Bolu ve ilçelerinden serum örnekleri alınan insanların yerleşim yerine göre dağılımı.
Tablo 3.2:	Bolu ve ilçelerinde serum örnekleri alınan insanların yaş ve cinsiyete göre dağılımı.
Tablo 3.3:	Bolu merkez ve ilçelerde insanlardan toplanan kan örneklerinin dağılımı.
Tablo 4.1:	Bolu yöresinde <i>F.hepatica</i> ’nın ilçelere göre seropozitiflik dağılımı.
Tablo 4.2:	Bolu ve ilçelerinden alınan serumlarda <i>F.hepatica</i> seropozitifliğinin cinsiyete göre dağılımı.
Tablo 4.3:	Bolu merkez ve ilçelerden alınan serum örneklerinde <i>F.hepatica</i> ’nın yayılışı.
Tablo 4.4:	İlçelerdeki seropozitif olan hastaların klinik ve genel özellikleri.
Tablo 4.5:	Bolu ve ilçelerinden alınan serum örneklerinde <i>F.hepatica</i> seropozitifliğinin yaş ve cinsiyete göre dağılımı.
Tablo 4.6:	Bolu ve İlçelerden alınan serum örneklerinde <i>F.hepatica</i> ’nın seropozitifliğinin yaşa göre dağılımı.
Tablo 4.7:	İlçelerdeki hastaların yeşillik yeme oranları ve seropozitifliğin karşılaştırılması.

GRAFİKLER

- Grafik 4.1:** Bolu ve ilçelerinden alınan serumlarda *F.hepatica* seropozitifliğinin cinsiyete göre dağılımı.
- Grafik 4.2:** Bolu ve ilçelerden alınan serum örneklerinde *F.hepatica*’nın seropozitifliğinin yaşa göre dağılımı.

1. GİRİŞ

Fasciolosis; trematodların *Fasciola* cinsine bağı türler tarafından oluşturulan, halk arasında kelebek olarak adlandırılan zoonotik bir hastalıktır (1). *Fasciola hepatica* ve *Fasciola gigantica* bu cinsin ülkemizde ve tüm dünyada yaygın olarak görülen önemli iki türüdür. Karaciğer kelebeği olarak isimlendirilen *F.hepatica*'nın çok geniş bir konak çeşitliliği vardır. Beslenmeye bağı bir parazit olan bu parazit başta koyun, keçi, sığır, manda gibi ruminantlar olmak üzere tek tırnaklılar, domuz, tavşan, köpek ve kedilerde, zaman zaman insanlarda da görülmektedir (1,2). Parazitin olgun formu; 2-5 cm boyunda ve 4-15 mm eninde, yaprak şeklinde, yassı ve kahverengimsi yapıdadır. Enfekte insan ve hayvanların dışkısı ile dışarı atılan 130-150 µm x 70-90 µm büyüklüğündeki kapaklı yumurtalardan bir iki hafta içerisinde mirasidyum gelişmekte, sulu ortamda yumurtayı terk ederek *Lymnea* cinsi sümüklü böceklerle girmektedirler (1-3). Sümüklü böceklerde parazitin sporokist, redi ve serker formları gelişmekte, serkerler gastropodu terk ederek, sulu ortamda bulunan sucul bitkiler üzerinde kistlenerek enfektif form olan metaserker haline gelmektedirler. Parazitin enfektif formu olan metaserkerleri taşıyan su teresi, maydanoz gibi sucul bitkilerin iyi temizlenmeden yenmesiyle insanlarda enfeksiyon görülmektedir. Dünya sağık örgütünün 1970'ten 1990'a kadar olan dönemde yaptığı açıklamada 42 ülkeden 2594 insan vakasının olduğı bildirilmiştir. Toplam 61 ülkede 2,4 milyon insanın enfekte olduğı tahmin edilmekte ve dünya genelinde 180 milyondan fazla insanın risk altında olduğı kaydedilmektedir (1,4,5). Bu parazitin varlığının ortaya çıkmasında su bitkileri, kontamine içme suları veya bu sularla yıkanmış sebze ve meyvelerin vücuda alınması önemli bir faktördür. Dünyada ve ülkemizde yeterince araştırılmayan, genellikle olgu sunumları şeklinde bildirilen bu parazitin yayılışı, korunma yolları ve tedavisi hakkında çalışmalar devam etmektedir. Parazitin neden olduğı fasciolosis hastalığının tanısı oldukça güçtür. Bunun altında hastalığın nadir görülmesi, semptomların diğerk hastalıklarla karışması ve anamnezlerin dikkatli incelenmemesi olduğı anlaşılmış, başka şikâyetlerle hastaneye başvurarak araştırmalar neticesinde fark edilen birçok vaka görülmüştür (6). *F.hepatica*'nın Mısır, İran, Fransa, Bolivya ve Peru gibi ülkelerde özellikle

çocuklarda salgınlara neden olduğu bilinmektedir (7). Bu ülkelerde yapılan seroepidemiolojik çalışmalar hastalık ve parazit hakkındaki durumun önemini ortaya çıkarmıştır. Hayvanlar üzerinde yeterince çalışma olmasına rağmen insan enfeksiyonlarına yönelik epidemiolojik çalışmalar yok denecek kadar azdır. Ülkemizde de vaka bildirimleri dışında son zamanlarda, Van, Adana, Antalya, Isparta ve Kayseri illerinde parazit araştırılmaya başlanmış ve parazitin neden olacağı hastalık hakkında tedbirler alınmaya çalışılmaktadır. Önlemlerin erken alınması hastalığın tanı, tedavi ve korunma yollarının ortaya çıkarılmasını sağlamaktadır (2,8,9,10).

Yaptığımız gözlemler neticesinde Bolu yöresinde özellikle küçük baş hayvanlar başta olmak üzere tüm geviş getiren hayvanlarda, resmi bir kayıt olmamakla birlikte karaciğer kelebek hastalıklarından *Fasciola spp.* ve *Dicrocoelium dendriticum*'un yaygın olduğu kanısına varılmıştır. Ayrıca Bolu bölgesi yılın tüm mevsimlerinde bol yağış alması, bitki örtüsünün çeşitliliği ve çoğu zaman bütün bir yıl boyunca yoğun bitki örtüsüne sahip olması nedeniyle hem *F.hepatica*'nın arakonağı olan sümüklü böcekler, hem de birinci konağı olan geviş getiren hayvanlar yönünden zengin bir coğrafi özelliğe sahiptir. Bunun yanında yoğun ve zengin bitki örtüsü nedeniyle yöre halkı tarafından Kaldirik Otu (*Trachysteman orientalis*), Ispanak (*Spinacia oleracea*), Kuzu Kulağı (*Rumex acetosa*), Gelincik (*Papaver rhoeas*), Yemlik (*Scorzenera*), Maydonoz (*Petroselinum sativum*) ve Su Teresi (*Nasturtium officinale*) gibi su bitkilerinin bolca tüketildiği, yöresel pazarlarda çokça satıldığı gözlemlerimiz neticesinde tespit edilmiştir. Enfeksiyonun geviş getiren hayvanlarda bol görülmesi, bölgenin bitki ve iklim özelliği ile geleneksel tüketim alışkanlıkları nedeniyle bizde *F.hepatica*'nın yöre insanlarında görülebileceği düşüncesini gündeme getirmiştir. Bu amaçla, Bolu ili ve çevresinde yaşayan insanlarda *F.hepatica*'nın ELISA yöntemi ile seroprevalansının araştırılması planlanmıştır. Bu sayede ülkemiz ve ilimizdeki bu parazitin varlığı ortaya konularak daha sonraki geniş kapsamlı çalışmalar için örnek teşkil edebileceği gibi, klinisyenlere de enfeksiyonun durumu hakkında destek bilgiler verilecektir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Tarihçe

Fasciola hepatica çok eski yıllardan beri bilinen parazitlerden birisidir. De Brie 1379 yılında ilk olarak *F.hepatica*'yı gözlemlemiş, Pallas 1600 yılında ilk insan olgusunu saptamış, Redi 1668 yılında doğal üreme konusundaki bilgilerin yanlışlığını kanıtlamış, Swammerdam 1737 yılında gastropotda ilk serkerya'yı göstermiş, Müller 1773'de serkerya'nın suda yüzdüğünü göstermiş, Zeder 1803'de ilk olarak mirasdiyumun yumurtadan çıktığını gözlemlemiş, Bojanus 1818 yılında redi ve serkerya formlarını tanımlamış, Wagener 1857'de mirasdiyum kabuklulara penetre olduğunu ve sonradan rediaların gelişimini gözlemlemiş, Leuckart ve Thomas 1882'de *F.hepatica*'nın hayat döngüsünde larval fomların *Lymnaea truncatula*'da geliştiğinin kanıtlamış, Lutz 1892-93 yıllarında kesin konak hayvanlarda gelişen *F.hepatica*'nın erişkinlerinin metaserkerlerin yenmesi ile oluştuğunu gözlemlemiş ve Sinitsin 1914'de *F.hepatica*'nın karaciğere ulaşım yolunu göstermiştir. Ülkemizde insan fasciolosis'in çoğunlukla cerrahlar tarafından bildirildiği, Unat ve ark.'nın bildirdiğine göre fasciolosis olguları ilk kez 1932 yılında Fethi Erden tarafından bildirildiği kaydedilmiştir (2,11).

2.2. Taksonomi ve Morfolojik Özellikler

Parazit yaklaşık 3-5 cm büyüklüğünde, yaprak şeklinde, kahverengimsi, vücudunda biri ağız diğeri karın olmak üzere iki adet çekmeni olan, ağızla başlayan ve dallanmış bir sindirim sistemi, basit bir boşaltım ve sinir sistemi ile çok iyi gelişmiş üreme sistemi olan hermafrodit canlıdır. Gelişimleri indirektir ve başta *Lymnaea truncatula* olmak üzere akuatik su sümüklülerini arakonak olarak kullanırlar (2,3,8).

Biyolojilerinde yumurta, mirasidyum, sporokist, redi, serker ve enfektif form olan metaserker dönemleri bulunur. Tegüment üzerinde uçları arkaya dönük dikenler vardır. Yumurtaları oval ve sarı renklidir, bir kutbunda kapak bulunur. Boyutları ortalama 130-150 x 63-90 µm'dır (2,3,12).

Taksonomik kriterler parazitlerde gruptan gruba farklılıklar göstermektedir. Bazılarında iskelet yapısı önemli iken bazılarında büyük oranda üreme organlarının,

sayısına, büyüklüğüne ve vücuttaki yerleşimine bağlıdır. *Fasciola* türlerinin hayvanlar alemindeki yeri aşağıdaki gibidir, türlerin birbirinden ayrımı parazitin büyüklüğü, morfolojik yapısı, parankima içindeki organların yerleşim yerleri ve parazitin biyolojisindeki arakonak farklılığına göre yapılmaktadır.

Üstalemler: *Eukaryota*

Alem: *Animata*

Altalemler: *Metazoa*

Şube: *Platyhelminthes*

Sınıf: *Trematoda Rudolphi*,1808.

Altsınıf: *Digenea Van Beneden*,1858.

Takım: *Echinostomata* (Echinostomatiformes)

Üstaileler: *Fascioloidea*

Aile: *Fasciolidae* Railliet,1895.

Cins: *Fasciola* Linnaeus,1758.

Bugün *Fasciola* cinsine ait 8 tür olduğu kabul edilmektedir.

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

2.Tür: *Fasciola gigantica* Cobbold,1885.

3.Tür: *Fasciola jacksoni* Stazzi,1900.

4.Tür: *Fasciola halli* Sinitsin,1933.

5.Tür: *Fasciola nyanzae*

6.Tür: *Fasciola indica* Varma,1953

7.Tür: *Fasciola traglephi*

8.Tür: *Fasciola californica* Sinitsin,1933 (3).

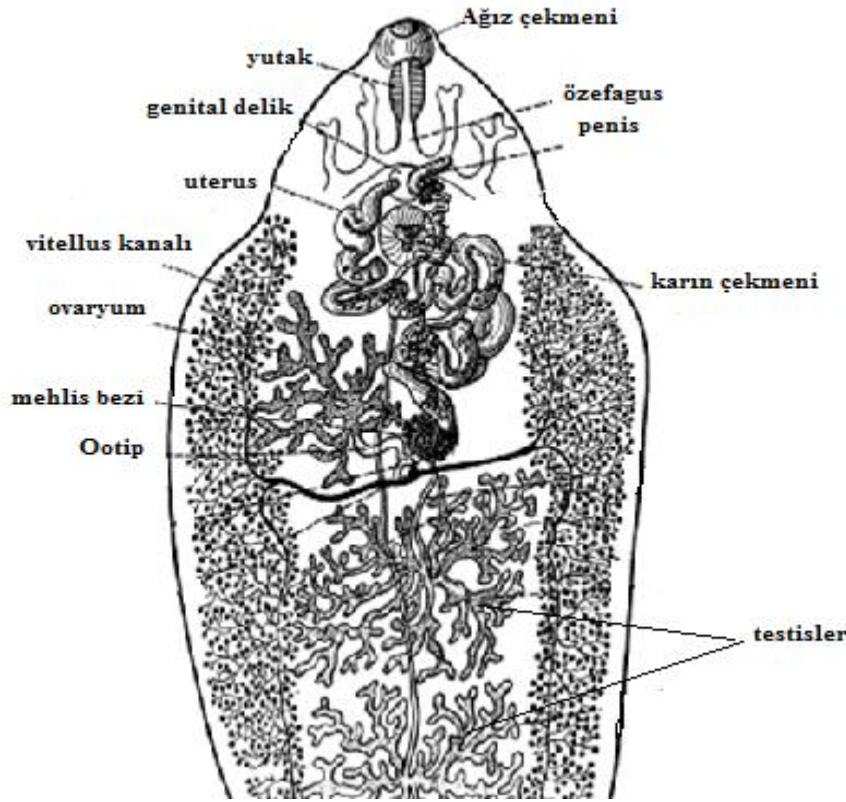
Fascioliade ailesindeki parazitlerin vücutları yaprak şeklindedir. İki adet çekmen taşırlar. Öndekine ağız, onun arkasındakine karın çekmeni adı verilir. Hermafrodit ve aselomate canlılar olup vücut boşlukları yoktur. İç organlar mezodermal hücrelerden oluşmuş parankim içinde bulunmaktadır. Vücut dikenli yapıda olan tegüment ile örtülüdür. Tegümentin görevleri; paraziti konak enzimlerinden korumak, vücutta oluşan azotlu bileşikler dışarı atmak ve alınması gereken bazı aminoasitleri absorbe etmektir. Tegümentin yapısı; parazitin antijenik özelliğinde, ilaç ve aşı çalışmalarında büyük önem taşımaktadır (3).

Sindirim sistemi: Ağız ile başlayan, sırasıyla prefarinks, farinks, özefagus ve bağırsaklardan oluşur. Gıdaları genellikle kan ve dokudur. Sindirim bağırsaklarda olur, anüs bulunmadığından gıdalar ağızdan dışarı atılmaktadır.

Boşaltım sistemi: Parankimada bulunan çok sayıda kirpikli alev hücreleriyle başlar. Kirpiklerin hareketiyle alev hücresinde negatif basınç oluşur ve vücuttaki atık maddelerin boşaltım kanallarında ilerlemesi sağlanır.

Sinir sistemi: Üç sinir ipliği ve bunların özefagus civarında birleşmesinden oluşan iki sinir yumağından oluşmaktadır. Gangliyondan ön tarafa doğru çıkan uzantıyla; ağız çekmeni, farinks ve ağız çevresi kontrol edilmektedir.

Üreme organları: Hermafrodit olan bu parazitte çok sayıda dallardan oluşan ovaryum ve testisler bulunur. Erkek üreme organları vücudun orta yerinde büyük bir yer kaplayan dallanmış olan testisle başlar. Vasa efferensler testislerden çıkar. Vasa efferensler birleşerek vasa deferensi oluşturur. Vasa deferens, sirrus kesesi denilen keseden içeri girer. Sirrus kesesi içinde vesicula seminalis, prostat bezleri ve ileri geri hareket edebilen sirrus yer alır. İlkel bir penis olan sirrusun ucu genital deliğe açılır. Dişi üreme organları karın çekmeninin lateralinde yer alan ve dallanma gösteren tek parça olan bir ovaryum ile başlar. Ovaryumdan yumurta kanalı çıkar ve kanal distalde genişleterek ootip adına alır. Ootipten sonra kıvrımlı boru şeklinde uterus gelir. Uterusun ucu genital deliğe açılır. Ayrıca oviduktan köken alan ve vücudun dorsoline açılan bir kanal vardır. Bu kanala laurer kanalı veya vajinal kanal adı verilir. Ootipin çevresinde mehlis bezleri bulunur. Bunların kanalları ootipe açılır. Parazitin iki tarafında simetrik olarak yer alan ve çok sayıda folliküllerden oluşan vitellojen bezler bulunur. Bezler birleşerek tek bir kanal halinde ootipe açılır (Şekil 2.1).



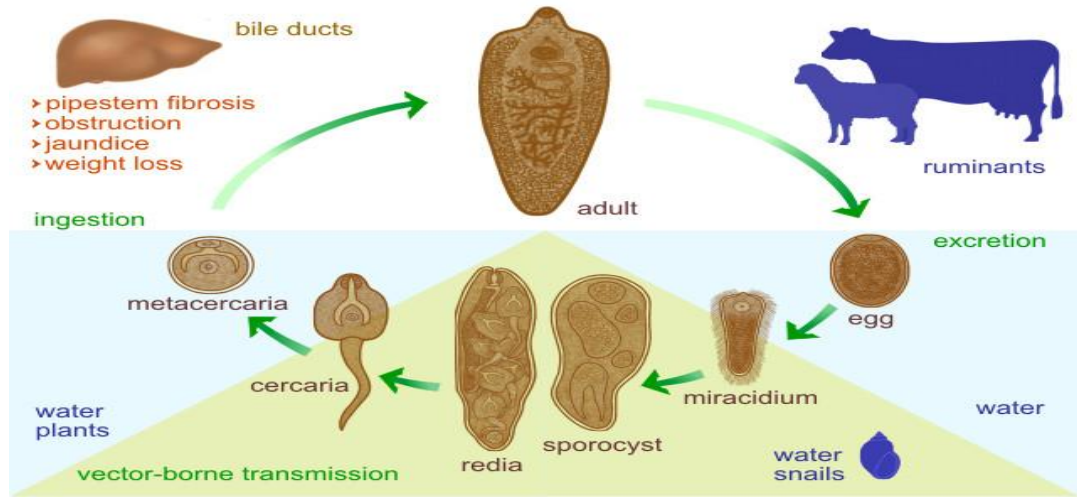
Şekil 2.1. *Fasciola hepatica*'nın iç organları (4).
(<http://www.phsource.usimages.Helminthsfa112gan.gif>' den değiştirilmiştir.)

Larva dönemleri: Parazitin biyolojisinde mirasidyum, sporokist, redi, serker ve metaserker adı verilen larva dönemleri görülür.

Mirasidyum: Yumurtadan çıkan ilk larva dönemidir. Üzeri kirpikli bir epitelle örtülüdür. Bunlar sayesinde suda yüzmektedir. Ön uçta arakonağın dokularını delmeye yarayan bir çıkıntı bulunur.

Sporokist: Mirasidyumun sümüklüde gelişmesiyle ve üzerindeki silli epiteli atarak oluşur. Bu larva dönemi bir ucunda sindirim boşluğu bulunan germinal hücreleri içeren ince cidarlı bir kese biçimindedir. Kesenin iç cidarında aktif olarak bölünebilen germinal hücreler bulunur. Bu hücrelerin bölünmesi sonucu, kese içinde üreyici hücre kümeleri meydana gelir. Bu hücre kümeleri daha sonra redileri veya ikinci nesil sporokistleri meydana getirir. Bunlar her bir sporokist içinde çok sayıda oluşurlar ve sporokisti patlatarak ara konak sümüklünün vücudunda serbest hale gelirler.

Redi: Her bir sporokist'ten 5–8 adet redi gelişir. Bunlarda da sporokistlerde olduğu gibi vücudun iç cidarında aktif olarak bölünebilen hücreler vardır. Bu hücrelerin gelişmesi ve sürekli bölünmesi sonucu kese içinde yer alan hücre kümeleri (yavru rediler) gelişir. Her bir kümeden serkarya oluşur. Her bir redi içinde çok sayıda oluşan serkaryalar boyun bandının arkasında yer alan doğum deliğinden rediyi terk ederler (Şekil 2.2).



Şekil 2.2. *Fasciola hepatica* larva dönemleri (5).

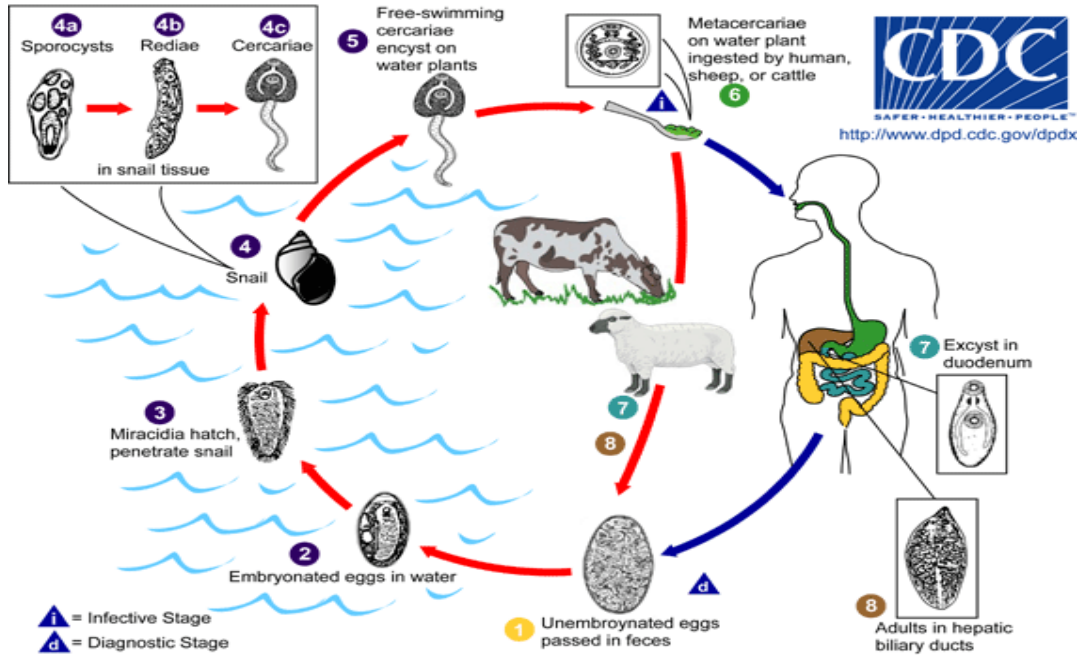
(<http://www.parasite.org.aupara-site.fasciolafasciola-clinical.html>)

Serkarya: Vücutları gövde ve kuyruk olmak üzere iki bölümden meydana gelir. Serkaryalarda proteolitik enzimler salgılayan bezler bulunur. Bu enzimler arakonağı terk etmede ve daha sonraki ara konağa veya kesin konağa girmede rol alır. Serkaryalar sümüklüde 4–7 haftada gelişirler.

Metaserkarya: Son konak için enfektif larva dönemidir. Serkaryaların kuyruklarını kaybedip kistlenmiş halidir. Serkarya yapısında olup proteolitik enzim salgılayan bezler bulunmaktadır. Serbest yüzebilen serkarya uygun bir bitkiye yapışır ve üzerinde kist duvarları oluşur. Serkarya olgunlaşıp da metaserkarya dönemine geçerken rengi koyulaşır ve sertleşir. Laterallerde bulunan sitogenoz bezler belirginleşir ve bir kaç dakikayla iki saatlik sürede bitkiye yerleşerek enfektif hale gelir (2,3).

2.3. Biyoloji

Dışkı ile dışarı atılan yumurtalardan uygun ısı ve sıcaklıkta 15-45 gün içinde mirasidyum çıkar. Mirasidyum tatlı su sümüklü böceklerinin tentakul veya manto boşluğundan vücuduna girerek yaklaşık 50 gün içinde sporokist, redi ve serkerler gelişir (2,3). Gelişmesini bitiren serker yumuşakçanın vücudundan dışarı çıkar. Suda kuyruğu ile yüzer. Serker suda yalnız birkaç dakika yüzebilir. Su bitkilerinin alt yüzeyine ya da yüzen bitkisel parçalara yapışır. Kuyruğu düşer ve salgıladığı özel salgı ile sarılır. Meydana gelen sert kabuk su geçirmez. Serkerler su yüzeyinde veya su dibinde de kistleşebilir. Kistleşen serkere metaserker adı verilir. Metaserker olarak adlandırılan dönem enfektiftir. İnsan su bitkilerinin üzerinde bulunan metaserkeri alırsa duodenumda serbest kalır ve tam olgunlaşmamış parazitler duodonal duvarı arasında göç ederler. Daha sonra burada oluşan oyukların arasından glisson kapsülü ve karaciğer parankim hücrelerinden 6-7 haftada safra kanallarına geçerler. Erişkin parazitler yumurta üretmeye başlarlar (Şekil 2.3.1) (2,3,16).



Şekil 2.3.1. *F. hepatica*'nın yaşam siklusu (6).

(<https://www.cdc.gov/parasites/fasciolabiology.html>)

2.4. Epidemiyoloji

Fasciolosis geçmişte insanlarda seyrek rastlanan bir enfeksiyon olarak düşünülmekteydi. Son yıllarda birçok ülkeden fasciolosis olgularının artan sıklıkta yayınlanması bu hastalığa bakış açısını değiştirmiştir. Fasciolosis'in epidemiyolojik dağılımı; iklim, rezervuar canlıların bulunması, ara konağı olan *Lymnea truncatula*'nın dağılımı, beslenme alışkanlığı ve insanların sosyo-ekonomik düzeyi gibi birçok değişken nedeniyle farklılık gözlenmiştir. Dünyada özellikle Akdeniz ülkeleri olmak üzere Avrupa, Asya, Afrika ve Okyanusya'dan birçok ülkede insan fasciolosis olguları belirtilmiştir. Son beş yılda 6848 insan olgusu bildirildiği, gerçek enfeksiyon rakamlarının bu sayının çok üzerinde yaklaşık olarak 17 milyon olduğu tahmin edilmektedir (17-21).

Hastalığın yayılmasında iklim, sıcaklık, nem, toprağın kimyasal yapısı, suyun florası, yeterli su kaynağı gibi ekolojik faktörlerin yanı sıra, Bolivya Altiplano'da gibi hiperendemik bölgelerdeki tuvalet alışkanlığının da önemli rol oynadığı belirtilmiştir (18).

Küresel ısınmanın da birçok trematod türünün coğrafik dağılımını parazit lehinde değiştirdiği tahmin edilmektedir. Fasciolosis insidansının hava sıcaklığı ve yağış miktarı ile ilişkili olduğu söylenmiştir. Yapılan analizler sıcaklık artışının yumuşakçalardan serker çıkışını artırmada önemli rol oynadığını öne sürmüştür (22).

Mas Coma ve ark. (22)'da yapmış oldukları çalışmada; insan ve hayvan fasciolosisinin düşük rakımlı alanlarda iklim değişikliklerinden etkilenebileceğini belirtmişler ve İngiltere'de küresel ısınmayı; artan hayvan fasciolosis'in nedeni olarak tespit etmişlerdir.

Esteban ve ark. (23) yeme alışkanlıklarının da *F.hepatica*'nın insan olgularıyla ilişkili olduğunu, enfeksiyonun Bolivya Altiplano'da kötü beslenen ve erken yaşlarda tarım ve hayvancılıkla ilgili işlerde ailesine yardım eden çocuklarda daha fazla görüldüğünü bildirmişlerdir.

Mailles ve ark. (24) Fransa'da yaptığı çalışmada, serolojik olarak doğrulanan 18 olgunun 17 'sinde yeşil su bitkisi tüketme öyküsü olduğunu tespit etmişler ve tahminen her yıl 300 kişinin kendi yetiştirdikleri kontamine yeşillikleri yemeleri sonucu enfekte olduklarını bildirmişlerdir.

Parkinson ve ark. (9) 2007’de yaptıkları çalışmada, Bolivya Altiplano’da 8-11 yaş arası çocuklarda yüksek prevalansın olduğunu tespit etmişler ve yaş ile enfeksiyonun büyük oranda ilişkisi olduğunu, bunun da sebebinin çocukların yetişkinlere oranla metaserkerler ile kontamine suları ve sucul bitkileri daha fazla tüketiyor olmalarına bağlamışlardır.

Fasciolosis enfeksiyonunun kadınlarda daha ağır seyredebileceği, Şili ve Mısır’da kadınlarda sıkça saptandığı, Bolivya ve İspanya’da ise hastalık sıklığının kadın ve erkeklerde birbirine yakın olduğu bildirilmiştir (9,25,26). Yaş ile prevalans arasındaki ilişkinin endemik ve non-endemik bölgelerde değişiklik gösterdiği, yüksek prevalanslı bölgelerde 15 yaşın altındaki çocuklarda genellikle en yüksek oranlara rastlanırken, non-endemik bölgelerde tüm yaş gruplarının etkilendiği, 6 yaş altındakilerde en düşük prevalansın görüldüğü söylenmiştir. Bu hastalığın kırsal kesimde, koyun ve sığır besiciliği ile ilgilenen kişilerde daha yaygın olduğu belirtilmiştir (23, 25).

Gonzalez ve ark. (27) Peru Cajamarca bölgesinde yaptıkları çalışmada kadınlarda erkeklerden daha fazla yayılımı tespit etmişler, fakat istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulamamışlardır.

Mas Coma ve ark. (25) günümüzdeki insan fasciolosisi saptanan epidemiyolojik bölgeler dış kaynaklı, izole, endemik ve epidemik olgular şeklinde sınıflandırılabilirliğini bildirmişlerdir. Araştırmacılar tarafından önerilen epidemiyolojik sınıflamaya göre:

Dış kaynaklı olgular: Hayvanlarda *F.hepatica* olgusuna rastlanılmayan bölgelerde başka bir bölgeden infekte olunması sonucu insan fasciolosis olgusuna rastlanması.

İzole olgular (autochthonous): Enfeksiyon rastlanılan bölgede tek tük hayvan olguları ve sporadik insan olguları saptanması.

Endemik olgular: Koprolojik tanı yöntemleri ile elde edilen bilgilere göre toplam nüfustaki prevalans için üç farklı endemik durum gözlenir (serolojik testlerle elde edilen prevalans daha yüksek çıkabilir):

Hipoendemik: Prevalans %1’den azdır. Aritmetik ortalama yoğunluk dışıda her gramda 50 yumurta sayısından düşüktür, ilkel ya da orta düzeyde kanalizasyon sistemleri vardır.

Mezoendemik: Prevalans %1-10, aritmetik ortalama yoğunluk dışkıda 50-300 yumurta/gram'dır. İnsan enfeksiyonlarının kaynağı dışarıya defekasyon alışkanlığına bağlı olabilir.

Hiperendemik: Prevalans %10'dan fazladır, aritmetik ortalama yoğunluk dışkıda 300 yumurta/gram'dan yüksektir. Genellikle 5-15 yaşındakiler yüksek prevalansa sahiptir. İnsandan insana kontaminasyon önemli derecede yüksektir. İlkel kanalizasyon sistemleri vardır. Tuvalet kullanma alışkanlığı olmayıp, dışarıya dışkılama sıkça görülür. Bölgenin endemik veya non endemik oluşuna göre farklı salgınlar görülebilir. Hayvanlar için endemik, insanlar için non endemik olan bölgelerdeki salgınlar; daha önceden sporadik insan olguları görülen bölgelerde aynı kontaminasyon kaynağından (aile ya da küçük gruplardaki olgular, evde ya da ticari olarak yetiştirilen, metaserker taşıyan bitkilerden) bulaşan salgınlardır (14,18,25).

2.5. Yayılış

2.5.1. Dünyada yayılış

Fasciola hepatica'nın yayılışı dünyanın değişik bölgelerinde insan ve hayvanlarda farklılıklar göstermektedir. İnsanlarda parazit ile ilgili verilerin daha çok olgu sayıları ile sınırlı kaldığı, epidemiyolojik çalışmaların yetersiz olduğu bildirilmektedir. Sınırlı sayıda yapılan epidemiyolojik çalışmalarda (7,14,17,18,25,29) yayılışın insanlarda dışkı bakılarına göre %0,3–72,0 (15,24) ve serolojik çalışmalara göre ise %0,6-100,0 olduğu bildirilmektedir (7,18). Dünyanın değişik yerlerinde yayılışın, *F.hepatica*'nın beslenmeye bağlı bir enfeksiyon olması nedeniyle evcil hayvanlarda insanlardan daha fazla olduğu kaydedilmekte ve yapılan hem direkt dışkı bakısı hem serolojik çalışmalar ve hem de mezbaha bakılarına göre sığırlarda %0,50-85,0 koyunlarda %0,7-83,7 ve keçilerde %4,9-18,0 olduğu kaydedilmektedir (29).

Dünya çapında son 25 yılda beş kıtadaki 51 ülkeden olgu sayılarına göre yapılan çalışmalarda; Amerika'da 3267; Avrupa'da 2951; Afrika'da 487; Asya'da 354 ve Okyanusya'da 12 olmak üzere toplam 7071 insan vakası tespit edilmiş, tanı yöntemlerinin uygulanmasındaki yaygınlığın sınırlı olması ve enfeksiyonun bildirimi zorunlu hastalıklar arasında olmayışı nedeniyle gerçekteki olgu sayısının yayınlananlardan çok daha fazla olması gerektiği bildirilmiştir (21).

Orta Asya’da, Tacikistan’da ve Semerkant bölgesinde 1968-1986 yılları arasında otopsi sonucu 81 kişinin karaciğerinde *F.hepatica* bulunmuştur (14).

Fasciolosis’in And Dağları ülkeleri (Bolivya, Peru, Şili, Ekvador), Karayipler (Küba), Kuzey Afrika (Mısır), Batı Avrupa (Portekiz, Fransa, İspanya) ve Hazar Denizi çevresinde (İran) önemli bir halk sağlığı problemi olarak görüldüğü kaydedilmekte yapılan son çalışmalarda İran ve Bolivya’nın insanlar için en önemli endemik bölgeler olarak görüldüğü bildirilmektedir. Bunun yanında Afrika ülkelerinden Irak, Lübnan, Fas, Tunus, Yemen, Cezayir, Kenya, Güney Afrika ve Etiyopya’da enfeksiyonun sporadik olgular şeklinde görüldüğü kaydedilmektedir (2-7,21,23,25,27).

Dünyanın farklı bölgelerinde yapılan epidemiyolojik çalışmalarda yayılımın Portekiz’de %3, Peru’da %9, Mısır’da %2-17 (21) gibi yüksek oranlarda görüldüğü, enfeksiyonun Bolivya’nın bazı yerlerinde %28 gibi yüksek oranlarda rastlandığı bildirilmiştir (23). Hiperendemik bölge olarak tanımlanan Peru’da %6,7-47,7 varlığı ile şimdiye kadar kaydedilmiş yüksek fasciolosis prevalansı olarak tespit edilmiştir (27). *F.hepatica*’nın zoonoz bir parazit olması nedeniyle hastalığın görüldüğü ülkelerdeki evcil ve yabani hayvanlardaki yayılım ile direkt bağlantısının olduğu kaydedilmekte, yapılan çalışmalarda bazı ülkelere hayvanlardaki yayılımın; Mısır’da %0,7-14,2, Fransa’da %10,0 Şili’de %0,7-13,3 olduğu bildirilmektedir (14). Avustralya ve Yeni Zelanda’da koyun yetiştiriciliği yaygın olarak bulunmasına ve hayvanlarda fasciolosis bildirilmesine rağmen son yıllara kadar çok az insan olgusu rapor edilmiştir (14).

Parkinson ve ark. (23) 2007’de Bolivya’nın bazı bölgelerinde fasciolosis’in yayılımının %50’nin üzerinde olduğunu, Kuzey Bolivya’nın Altiplano bölgesinde bu yayılımın daha yüksek olduğunu bildirmişlerdir. Aynı bölgede dışkı incelemesine göre yapılan başka bir çalışmada ise yayılım %67,0 gibi çok yüksek oranlarda tesbit edilmiştir (30). Avrupa’da önemli bir epidemik bölge olarak değerlendirilen Fransa’da, 12 yıllık süre içinde dokuz hastaneden toplam 5863 insan olgusu bildirilmiştir (7). Mısır’da Nil deltası çevresinde, bazı köylerde yapılan epidemiyolojik çalışmada yayılımın %18,0-19,0 olarak belirlendiği, normalde bu sayının çok düşük olduğunun tahmin edildiği bildirilmekte ve aynı bölgede 830.000 kişinin *F.hepatica* enfeksiyonundan etkilendiğinin düşünüldüğü belirtilmektedir (25).

Yapılan çalışmalarda Asya ülkeleri içinde İran'ın Hazar denizi kıyısındaki Gilan bölgesinde uzun yıllar insanlarda ve çiftlik hayvanlarında fasciolosis'in sık görüldüğü, 1980 ve 1990 yıllarında binlerce insanın etkilendiği ve epidemilere rastlanıldığı bildirilmektedir. Aynı bölgede yapılan başka bir çalışmada İran'ın özellikle Gilan ve Mazandaran bölgesinde 1988 Şubat ayında başlayan bir salgında, 18 aylık bir sürede yaklaşık 10.000 olgu bildirilmiş ve altı milyon insanın risk altında olduğu kaydedilmiştir (7,14,31).

2.5.2. Türkiye'de yayılış

Ülkemizde son zamanlarda artan olgu sayısına rağmen yeterince araştırılmayan bu parazitin hem insan hem de hayvanlardaki yayılışı, korunma yolları ve tedavisi hakkında çalışmalar halen devam etmektedir. Hastalığın insanlarda nadir görülmesi, semptomların diğer hastalıklarla karışması ve anamnezlerin dikkatli incelenmemesi nedeniyle tanısı oldukça zordur. Başka şikâyetlerle hastaneye başvurarak araştırmalar neticesinde fark edilen birçok vaka görülmüştür. İnsanlarda az görüldüğü gerekçesiyle fazla önem verilmeyen, ancak gerek tanı yöntemlerindeki gelişmeler gerekse hastalığın patogenezinde ve kliniğindeki yeni bulguların ortaya konması ile fasciolosis'in bulunma sıklığı ve önemi artmıştır. Son yıllarda, bir çok ülkeden, fasciolosis olgularının artan sıklıkta yayınlanması da bu hastalığa bakış açısını değiştirmiştir. Ülkemizde, bu gelişmelere paralel olarak 1990–2013 yılları arasında değişik şikâyetlerle hastaneye başvuran insan enfeksiyonları olguları artan sıklıkla bildirilmeye başlanmıştır (20,32-44).

Ülkemizde günümüze kadar *F.hepatica*'nın epidemiyolojisi üzerine yapılan çalışma sayısı Van, Adana, Isparta, Kayseri ve Antalya gibi şehirlerle sınırlı kalmıştır (2,8-10,42-44). Yapılan çalışmalar daha çok fasciolosis tanısı almış yörelerdeki mevcut durumu tespit etmek ve halkın bulaşta önemli rol oynayan beslenme alışkanlıklarını belirlemeye yönelik yapılmıştır. Ülkemizde fasciolosis'in insan ve hayvanlarda yayılışına yönelik yapılan çalışmalarda çok farklı sonuçların ortaya çıktığı görülmektedir. İnsanlardaki yayılışı daha çok serolojik çalışmalarla belirlenirken, hayvanlarda hem serolojik, hem dışkı bakıları hem de mezbahadaki otopsi sonuçlarına göre yapılmaktadır. Yayılışın insanlarda yapılan dışkı bakılarında serolojik yöntemlere göre daha az olduğu, bunun da akut enfeksiyon formunda

dışkıda görülebilen parazit yumurtalarının kronik enfeksiyonlarda tespit edilememesinden dolayı gerçek yayılım oranlarının serolojik yöntemlerle daha yüksek ve daha gerçekçi olduğu bildirilmektedir. Tüm yapılan bu çalışmalarda ülkemizde yayılımın insanlarda, %0,009-6,1 (Tablo2.5.2.1), hayvanlarda ise %0,6-68,0 arasında olduğu bildirilmektedir. Beslenmeye bağlı bir hastalık olması nedeniyle yayılımın evcil hayvanlarda çok yüksek oranlarda görüldüğü kaydedilmektedir (1,2,11-14,29,48).

Tablo 2.5.2.1. Türkiye’de insanlarda *Fasciola hepatica*’nın prevalansı.

İller	ELISA	IHA	Dışkı İncelemesi
Kayseri	%3,48	%2,97	-
Van	-	-	%0.009-1,8
Isparta	%0,9-6,1	-	%0,4-1,7
Antalya	%3,1	-	-
Elazığ	%2,77	-	-
Adana	-	%3,78	-

Fasciolosis’in yayılımı üzerine aynı bölgeden farklı zamanlarda ve farklı yöntemlerle değişik çalışma gruplarında yapılan araştırmalarda seropozitiflik oranlarında birbirinden farklı sonuçlar çıkmaktadır. Türkiye’de insanlarda yapılan dışkı incelemelerinde; *F.hepatica* yumurtalarına %0,009 ile %2,43 arasında rastlanılmıştır (1). "Taş ve ark." (49) Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarına başvuran 2009-2011 yıllarına ait toplam 2595 hastada bağırsak parazitlerinin dağılımına yönelik yaptıkları retrospektif bir çalışmada sadece bir olguda *Fasciola spp.* yumurtasına rastladıklarını bildirmişlerdir. "Yılmaz ve Gödekmerdan" (47) Van Erciş’de insan fasciolosis’i araştırmak için yaptıkları çalışmada 500 asemptomatik dışkı örneğini incelemiş ve dışkı örneklerinin 9’unda *F.hepatica* yumurtasını belirlemişlerdir. Bu incelemede %1,8 olan prevalansı bölgede su teresi gibi bitkilerin yaygın olarak tüketilmesinden kaynaklı olduğunu bildirmişlerdir. "Şener ve ark." (1998) ise çalışmalarında; 1980-1996 yıllarında

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Parazitoloji Laboratuvarında incelenen toplam 122.400 dışkı örneğinde sadece bir örnekte (%0,0009) *F.hepatica* yumurtalarına rastladıklarını kaydetmişlerdir (14). "Taş Cengiz ve ark. " (50) Van ilinde ilköğretim çocuklarında parazitoz yayılımını belirlemek için yapmış oldukları çalışmada; 1289'u kız, 1686'sı erkek olmak üzere 2975 öğrenciden dışkı örneği incelenmiş ve dışkı muayenesi sonucuna göre *F.hepatica*'nın yayılımı %0,03 bulunmuştur. İnsanlardaki fasciolosis'in yayılımını serolojik olarak belirlemeye yönelik yapılan epidemiyolojik çalışmalarda genellikle ELISA ve IHA yöntemleri kullanılmıştır. "Kaya ve ark." (11) Isparta'da ELISA yöntemi ile yaptıkları epidemiyolojik bir çalışmada; şehir merkezi ve köylerden topladıkları toplam 415 hastada antikor pozitiflik oranını %2,4 olarak belirlemişler ve çalışmada Aşağı Gökdere köyünden topladıkları 171 kişideki seropozitifliği %9,3 olarak belirtmişlerdir. Yaptıkları çalışmada sirke içerisinde yıkayarak sebze tüketenlerde *F.hepatica*'ya rastlamadıklarını tespit etmişlerdir. Şehir merkezi ile köylerdeki seropozitiflik arasında anlamlı bir fark belirlemişlerdir. Antalya Göller Bölgesinde ELISA yöntemi ile yapılan diğer bir çalışmada "Turhan ve ark. 2002" fasciolosis'in seropozitiflik oranını %6,1, aynı ilde 10 köyden seçilen 597 kişide yapılan çalışmada ise %3,0 seropozitiflik tespit edilmiştir (11). Aynı bölgede yapılan başka bir çalışmada ise "Demirci ve ark." (13) eozinofili saptanan 756 ve saptanmayan 320 hastada sırasıyla %6,1 ve %0,9 oranında ELISA yöntemi ile seropozitiflik saptamışlar ve bu hastalardan 19'unu klinik özellikleriyle sunmuşlardır. "Akdeniz ve ark." Van'da dışkı inceleme yöntemi ile yaptıkları serolojik bir çalışmada 227 kişinin birinde (%0,4) pozitif sonuç saptamışlardır. Araştırmacılar *F.hepatica*'nın bu bölgede insanlarda sık rastlanmasında sulama kanalları içerisinde yetişen bazı yeşil su bitkilerinin bölge insanı tarafından bol miktarda çiğ olarak yenmesinden kaynaklandığını söylemişlerdir. "Doğan ve Akgün" yetiştirme yurdunda kalan 115 çocukta yaptıkları araştırmada 7-12 yaş grubundaki bir çocukta (%0,9) *F.hepatica* yumurtalarına rastlamışlardır. parazitin bu bölgede daha önce hiç rastlanmamış olması nedeniyle alınan anamnezde, çocuğun 1 ay önce Van'dan geldiğini tesbit etmişlerdir (14).

"Kaplan ve ark." (46) Elazığ yöresinde yaptıkları 540 sağlık gönüllüde ELISA yöntemi ile yaptıkları serolojik bir çalışma sonucunda pozitiflik oranını kadınlarda %2,80, erkeklerde %2,76 olarak bildirmişlerdir.

Şahin ve ark. (12) Kayseri'nin Karpuzseki bölgesinde yaşayan toplam 374 kişide IHA ve ELISA yöntemleriyle anti-*F.hepatica* antikorlarını belirlemek amacıyla yaptıkları çalışmada, düşük dilüsyonlarda 13 kişide (%3,48) seropozitiflik saptamışlar, seropozitif kişilerin dışkı incelemesinde ise parazit yumurtaları tespit etmemişlerdir. Seropozitif kişilerin radyolojik incelemesinde herhangi bir patolojik bulguya rastlamamışlardır. Belirlenen bu yüksek yayılım oranının bölgenin sulak yapısıyla alakalı olduğunu belirtmişlerdir.

Adana ve çevresinde yaşayan insanlarda *F.hepatica*'nın IHA yöntemiyle yayılımını tespit etmek amacıyla daha önce fasciolosis tanısı almış ve opere edilmiş bir hastanın yaşadığı köy olan Antalya Kozan ilçesi Bağtepe köyünde toplam 291 kişi üzerinde yapılan çalışmada anlamlı titre olan 1/320 sulandırma 11 kişide (%3,78) pozitiflik tespit etmiştir (2).

Fasciolosis tüm dünyada geviş getiren hayvanlarda oldukça yüksek bir yayılışa sahiptir. Yapılan çalışmalarda sığırlarda yayılımın Şili'de %90,0, Bosna-Hersek'de %6,5, Fransa'da %75,0, İngiltere'de %35,4, İtalya'da %28,4, Polonya'da %0,5, Asya %0,7-100,0, Avrupa'da %0,3-70,7 ve Amerika kıtasında %3,5- 90,0 gibi yüksek bir yayılım gösterdiği tespit edilmiştir. Türkiye'de ise farklı şehirlerde yapılan çalışmalarda yayılımın sığırlarda %15,4-55,0, koyunlarda %0,6-62,3, keçilerde %12,9 olduğu bildirilmiş, en fazla yayılımın Doğu Anadolu Bölgesinde olduğu gözlenmiştir. Van yöresinde yayılımın %15,9 civarında olduğu ve aynı bölgede insanlarda yapılan çalışmada yayılımın %1,8 gibi yüksek oranlarda bulunduğu bildirilmiştir (29,48).

2.6. Klinik

Fasciolosiste patogeneze ve buna bağlı olarak gelişen klinik bulgular, metaserkerlerin enfektivite derecelerine, bir süreç dahilinde alınan metaserker sayısına, enfeksiyonun oluşumu için geçen süreye, konak türüne, konağın bağışıklığına, parazitlerin karaciğer parankimasında ya da safra kanallarında bulunmalarına ve karaciğerin büyüklüğüne göre değişebilmektedir (1,2).

Parazitlerin konakları üzerine etkileri; mekanik, toksik ve kan kaybı biçimindedir. Parazitler parankimada hepatositlerin ve kan damarlarının tahribatına ve yıkımına, safra kanallarında mekaniksel irritasyon ile patolojik değişimlere ve kan emme sonucu anemiye neden olabilmekte, boşaltı ve salgısal ürünleriyle de dalak ve

böbrek fonksiyonları üzerine bazı olumsuz etkiler yapabilmektedir, asemptomatik enfeksiyondan ağır karaciğer sirozu ve ölüm arasında değişen bir yelpazede, oldukça farklı klinik bulgular ile kendini gösterebilir. Parazitin karaciğere özel bir tropizmi olmakla birlikte, hastalar nörolojik bozukluklardan deri belirtilerine kadar değişik sistemler ile ilgili semptom ve belirtiler verebilir. Fasciolosis hastaları gastroenteroloji, alerji, hematoloji, dermatoloji, psikiyatri, cerrahi veya enfeksiyon gibi farklı uzmanlıklara başvurulabilir. Bu farklı disiplinlerin tümü doğru tanının konulabilmesi için hastalığın tipik belirtilerini bilmek zorundadır. Hastalığın erken dönemlerinde fasciolosisi düşündürebilecek tipik klinik bulgular olmakla birlikte, enfeksiyonun klinik tanısı güçtür. Çünkü ateş, iştahsızlık, karın ağrısı, bulantı gibi sık rastlanan erken bulgular diğer hastalıkları taklit eder ve sistematik semptomlar zamana göre oldukça değişkenlik gösterir. Ayrıca, klinik bulguların şiddeti de, alınan parazit sayısı, parazitin bulunduğu yerleşim ve konağın bağışık yanıtına göre değişir. Hastalıkta gelişen hepatite yönelik ayrıntılı laboratuvar incelemeleri, karaciğer enzimleri ve bilirubin artışı dışında hastalığa özgü biyokimyasal bir bulgu vermez. Klinik ve laboratuvar tablodaki bu özellikler nedeniyle erken tanı ve tedavi için öncelikle enfeksiyondan şüphelenmek gereklidir. Hastalığın kliniği temel olarak göç eden larva ve safra yollarına yerleşen erişkine karşılık gelecek şekilde, akut ve kronik olmak üzere iki döneme ayrılabilir (1,2,13,51).

2.6.1. Akut dönem

Enfeksiyonunun bu aşamasında metaserkerlerin alınması ile ilk semptomlar görülmeye başlar ve bu dönem kuluçka dönemi olarak kabul edilir. Saldırı, yayılım veya toksienfeksiyöz dönem olarak da adlandırılır. Bu dönemde göç eden larva safra yollarına ulaşınca kadar geçen 3-4 aylık karaciğer parankiminde yangıya ve nekroza sebep olur. Bu dönemin temel bulguları parazitin karın boşluğunda ve karaciğerde göç esnasında oluşturduğu doku hasarı sonucu oluşur.

Hastalık kuluçka döneminden sonra kendini gösterir. Toksik ve alerjik etkiler ile birlikte ateş, sağ hipokondrium veya epigastriumda lokalize karın ağrısı, karaciğerde büyüme, eozinofili gelişerek hastalığın tipik bulguları ortaya çıkar. Akut dönemde dışkıda yumurtalara rastlanmaz, 2-3 ay içerisinde bulgular kaybolur ve kronik döneme geçilir. akut dönemde aşağıdaki semptomlar gözlenir:

Ateş: Genellikle ilk belirti olarak ortaya çıkan ve ani yükselen ateş görülür. Ağır enfeksiyonlu bazı olgularda 40-42°C ye kadar ulaşan ateş görülebilir.

Karın ağrısı: Başlangıçta yaygın olmakla birlikte sıklıkla sağ hipokondriumda veya epigastriumda hissedilir. Gerek akut, gerek kronik dönemdeki hasta serilerinde karın ağrısı %80,0'lerin üzerinde olmak üzere hastalığın temel semptomu olarak belirtilir.

Gastrointestinal rahatsızlıklar: İştahsızlık, dispepsi, bulantı, diyare, kabızlık atakları, gaz yakınmaları ve nadiren kusma gelişebilir. Dikkat çekici düzeylerde kilo kaybı olabilir ve hastalığın başlıca belirtisi olarak söylenebilir.

Eklem ve kemik ağrıları: Hastaların birçoğu eklem ve kas ağrılarının başlangıcını diğer semptomlara göre daha iyi tanımlarlar. Büyük ve küçük eklemlerde olabilen ağrı sürekli ve simetrik özellikler gösterir.

Solunum belirtileri: Bazı hastalarda nadiren öksürük, eozinofiliden zengin balgam çıkarma, astım nöbetlerini andıran dispne, göğüs ağrısı saptanırken, bu belirtiler bazı hastalarda ilk belirti olarak görülebilir.

Deri belirtileri: Ürtiker ve bazen kısa dönem astım atakları görülebilir.

Hepatomegali: Karaciğer genelde büyür ve yumuşaktır. Derin palpasyon yapıldığında ağrı görülebilir. Hastalık ilerledikçe hepatomegalinin derecesinin artacağı belirtilmiştir.

Anemi: Parazit akut dönemde karaciğer hücreleri ve eritrositlerle beslenir. Bu dönemde anemi hafif görülebilir. Deri ve mukozalardaki solukluğa çarpıntı ve halsizlik eşlik edebileceği bildirilmiştir.

Göğüs belirtileri: Akciğerler dinlendiğinde, sağ akciğer bazalinde öksürükle ortaya çıkan kuru ya da yaş raller gözlenebilir. En sık rastlanan radyolojik bulgular arasında parankim infiltrasyonu ve plevral efüzyon olabilir.

Sarılık: Nadiren görülür ve kronik dönemin habercisi olarak bildirilmiştir. Karaciğer işlevlerini yansıtan biyokimyasal laboratuvar bulguları hastalığın gidişatı hakkında önemli ip uçları verir. Akut dönemde lökosit sayısı genelde 10.000 hücre/ mm³ üzerinde görülür. Eozinofil sayısı toplam lökosit sayısının %5' ini geçecek şekilde artış gösterir. Hepatik enzimler hastalığın şiddetine göre değişik düzeylerde yükselebilir. Alkalen fosfataz ve iki aminotransferaz enziminin ölçümüne dayanır ve hücre içi enzimleri hücresel hasarın göstergesi olarak düşünülür. Hepatosellüler yıkımda hücresel enzimler aspartat aminotransferaz (AST), alanin aminotransferaz

(ALT) düzeyi yükselir. Bu enzimlerin sürekli yüksek düzeyde olmaları hücresel hasarın devam ettiğini gösterir (13,51).

2.6.2. Kronik Dönem

F. hepatica safra yollarına geçtikten sonra aylar ve yıllarca sürebilen latent bir dönemin ardından, tıkanma belirtilerinin açığa çıktığı kronik dönem başlar. Parazitin safra yollarına geçmesi ile parankimdeki olaylar sonlanır ve onarım başlar. Bununla birlikte akut döneme ait semptomlar azalır ya da tamamen silinir. Safra yollarına yerleşen *F.hepatica* yangıya, epitelde hiperplaziye ve safra yolları ve kesesi duvarında kalınlaşma ve genişlemeye de yol açar. Kronik dönem, safra yollarına yerleşen parazitlerin safra kanallarını tıkaması, salgılanan antijen, metabolitler ve yangısal yanıt oluşan kolanjit ve kolesistit bulgularıyla karışabilen bir evredir (18,19).

Parazit safra yollarında mekanik tıkanma oluşturabilecek boyutlardadır. Bu evredeki biliyer kolik, ateş, sarılık, kaşıntı, karın ağrısı, karın şişkinliği, midede yanma hissi, geğirme, iştahsızlık, kilo kaybı, yağlı besinlere tahammülsüzlük, bulantı, genelde yemeklerden sonra görülen kusma, ishal, kabızlık gibi klinik bulgular kolanjit, kolesistit bulgularından ayırt edilemez. Karaciğer ağrılı ve büyük olabilir. Karaciğer büyümesine dalak büyümesi ve asit eşik edebilir. Yumurta ya da ölü parazitler potansiyel olarak taş oluşumu için çekirdek görevi görebilir, bundan dolayı safra kesesinde ve kanallarında taş oluşumu görülür. Oluşan taşlar küçük ve az sayıda görülür (52).

2.7. Patojenite

Genç parazitlerin karaciğerde göçü esnasında oluşan değişiklikler akut döneme, erişkinlerin safra kanallarına yerleşmesi ile oluşan değişiklikler hastalığın kronik dönemine karşılık gelir. Patolojik değişiklikler *F.hepatica*'nın sayısına, yerleşim yerine ve hastalığın dönemine göre değişmekle birlikte, oluşturulan travmatik hasar hayvanlarda olduğu gibi kabaca bulunan parazit sayısı ile doğru orantılıdır. Bağırsak çeperinden giren genç parazitler karaciğer parankimine, oradan da safra kanallarına ulaşırken büyük hasarlara yol açabilirler. Barsak duvarını delen parazit, bağırsak duvarında ödem, yangı ve damar çeperlerini yırtarak hemorajilere

neden olabilirler. Genç trematod periton boşluğuna geçtikten sonra, Glisson kapsülünden geçerek karaciğere penetre olur ve buna bağlı olarak karaciğer yüzeyinde makroskopik, metastaz ile karıştırılabilen, izole veya çok sayıda sarı, 5-20 mm çaplı nodüller ve bunların çevresinde hemorajik yapılar görülebilir. Parazitin karaciğer parankimindeki göçü temel patolojik değişikliklerden sorumludur. Parazitin karaciğer dokusunu sindirmesi ile hemorajik lezyonlar, immunolojik ve inflamatuvar yanıt parankimal yıkım oluşur, travmatik etkisi ile de reaktif hepatit, hemoraji gelişir.

Fasciola türleri konaklara çeşitli şekillerde zarar verebilir. Bunları aşağıdaki gibi sınıflandırabiliriz.

- **Mekanik etki:** Genç kelebeklerin karaciğerde açtığı tünellerle karaciğer parankimini ve kan damarlarını tahribi, erişkin kelebeklerin safra yollarını tıkaması ve safra kesesi epitelyum katını irrite etmesi şeklinde görülür.
- **Toksik etki:** Kelebeklerin ekskresyon ve sekresyon ürünleri sonucu oluşur.
- **Kan kaybı:** Kelebeklerin kan emmesi ve karaciğerde oluşturdukları travmalar sonucu oluşur.
- **Enfeksiyonlara neden olma etkileri:** Genç kelebeklerin göçleri sırasında parankimada zararsız olarak bulunan sporlanmış anaerob bakterilerin aktif hale geçmeleri sonucu ikincil bir enfeksiyonu oluşumu şeklinde görülür (53,55).

2.8. İmmunoloji

Fagositöz, opsonizasyon ve enflamasyonun temel rolü üstlendiği doğal bağışıklık mekanizmaları, insan ya da diğer konakları fasciolosise karşı tam olarak koruyamamaktadır. Genel olarak doğal bağışıklık sistemi, enfeksiyonu sınırlayarak ve parazitlerin daha çok ve daha büyük olmasını engelleyerek kısmen de olsa mücadeleyi sağlarken, diğer yandan da hastalarda saptanan doku yıkımının başlıca sorumlusu olduğu düşünülmektedir. Genç *Fasciola*'ların barsaklardan girişi ve karaciğer göçü sırasında doku zedelenmesinin de etkisiyle hücrel enflamasyon ortaya çıktığı ve parazitin geçtiği yollarda eritrosit, lenfosit, nötrofil, eozinofil ve makrofajların bulunduğu saptanmıştır. Periferik kanda eozinofilide dramatik bir artış gözlemlendi; lenfosit, nötrofil, nadiren bazofil ve monositlerin de bu artışa eşlik ettiği bildirilmiştir. *F.hepatica* enfeksiyonlarında diğer birçok parazit için doğal savunma

sistemi olan mide sıvısı konağı koruyacağı yerde, metaserkeryal kistin açılmasına olanak sağlar. Parazit insanlarda genellikle ölüme neden olmamakla birlikte alınan parazit sayısına ve konağın verdiği immun yanıtı bağı olarak morbiditesinde değişiklikler görülebilmektedir. Trematod hastalıklarının bağışık yanıtı konusunda literatürde az çalışma bulunmaktadır. Bu hastalıkların bağışık yanıtını aydınlatılacak parazite ait antijenik yapıların son yıllarda aydınlatılamamış olması ve bunların deneylerde kullanılmasında yaşanan zorluklar başlıca nedenler arasındadır. Tüm parazit enfeksiyonlarında olduğu gibi, *F.hepatica*'nın da temel amacı üremek ve hayatının devamı için bir konağa geçebilmektir. Konak da enfeksiyonu ortadan kaldırmak için bağışıklık sistemini devreye sokar. *Fasciola*'ların uzun süre konakta kalabilmeleri için geliştirdikleri bağışık yanıtı kaçış mekanizmaları mevcuttur. Konak savunmasından kaçış mekanizmalarını şu şekilde sınıflandırabiliriz:

- Parazitlerin konak molekülleriyle yüzeyini saklayarak kendini maskeleymesi,
- Parazitin dış yüzey tabakasını (glikokaliks) sürekli olarak değiştirmesi ve yenilemesi
- İmmunolojik olarak güvenli olan safra yollarında yaşama
- Konak, antikor ve efektör hücrelerin yıkımlanması
- Parazitlerin konaklardaki göçleri sırasında hızlı hareket ederek immun sistemin efektör hücrelerinden kaçabilmesi
- Parazitler anti-oksidanlar ve diğer detoksifiye edici moleküller salgılayarak immun sistemin potansiyel toksik moleküllerini nötralize edebilir.
- Parazitler konak komplementine karşı dirençlidir,
- Konkomitant immunité fasciolosiste etkisiz kalır
- Parazitler konak yanıtı baskılayacak, yönlendirecek veya değiştirecek Thioredoxin peroxidase gibi bazı moleküller salgılayabilir
- İnfeksiyon boyunca parazitlerin göç ettiği farklı organlarda farklı bağışık yanıtların uyarılması etkin ve olgunlaşmış bir direncin oluşmasını engelleyebilir (53).

Son yıllarda fasciolosis için yapılan çalışmalarda, konağın bağışık yanıtının türe özgü farklılıklar gösterdiğini, ancak genel olarak helmintlerde tip 2 bağışık yanıtının geliştiğini göstermektedir. Th2 yanıtın gelişmesi sonucu IL-4, IL-5, IL-6, IL-10, IL-13 gibi sitokinlerin üretimiyle de B lenfositlerinden komplemanı

bağlamayan IgG4, IgA, IgE antikorlarının salınımı sağlanmaktadır. Helmin enfeksiyonlarında ve alerjik hastalıklarda IgG4, immunomodülatör olarak rol oynar ve IgG1 kanalıyla komplemanı aktive ederken, IgE'yi bloke eder. İnsanlarda *F.hepatica* enfeksiyonlarında IgG4'ün baskın olarak rol oynadığı saptanmıştır. Dışkıında *Fasciola* yumurtaları bulunan hastaların %100'ünde IgG4, %97'sinde IgG1 saptanırken, yalnızca %53'ünde IgG2 ve IgG3 antikorları bulunmuştur. Helmin enfeksiyonlarda gelişen Th2 aracılı immun yanıt neticesinde parazite özgü spesifik ve non spesifik olarak iki çeşit IgE üretimi meydana gelir. Helminlerin uyarımı sonucu konakta ihtiyacından fazla üretilen non-spesifik IgE'lerin parazite spesifik IgE'lerle yarışmaya girerek, konağın mast hücreleri, eozinofil, makrofajları ve B hücrelerindeki spesifik IgE reseptörlerini bloke ettiği ve böylece bu hücrelerin uyarılmalarını engellediği düşünülmektedir. İnsanlarda fasciolosis enfeksiyonlarına karşı gelişen bağışık yanıtın düzenlenmesinde etkili olan mekanizmanın saptanması amacıyla TNF- α ; yanısıra Th2 yanıtının göstergesi olarak IL-10; Th1 yanıtının göstergesi olarak ise IFN- γ , düzeyleri incelenmiştir (51,53,56).

F.hepatica enfeksiyonlarının oluşturduğu ekonomik kayıplar, aşı ve serum ile bağışıklık çalışmalarına yönelmeye yol açmıştır. Önceleri serum transferi ile başlayan bu çalışmalar, günümüzde gelişerek DNA düzeyindeki uygulamalara dönüşmüştür (53).

Araştırmacılar aşılama konusundaki çalışmaları 3 temel stratejiye göre gruplamışlardır:

1. Çapraz koruyucu antijenler: Fasciola yanısıra *S.mansoni* enfeksiyonlarına karşı da koruyucu olan antijenlerdir.

2. Homolog antijenler: Daha önce *S.mansoni* ve *S.japonicum*'a karşı koruyucu olduğu bilinen antijenlerdir.

3. Temel antijenler: Parazitin hayatını sürdürebilmesi için yaşamsal önemi olan antijenlerdir. Fasciolosisde temel olarak enflamasyon ve aşırı duyarlılıkla karakterize tip 2 bağışık yanıtı gelişmektedir. Kronik enfeksiyonlarda tip 1 ve tip 2 bağışık yanıtı, konağın aleyhine, parazitin lehine ilginç bir dengede bulunmaktadır. Reseptörler, hücreler, sitokinler ve parazitten oluşan bu karmaşık ilişki parazit yararına iken, konak için iki tarafı keskin bir bıçak gibidir. Konak, savunma mekanizmaları ile bir yandan parazitle mücadele ederken, diğer yandan schistosomiasis ve filariasisde daha

belirgin olduğu gibi kendi dokularına zarar vermektedir. Konağın immun mekanizmasının nasıl olup da parazit tarafından böyle yönlendirilebildiği henüz belirlenememiştir. Çalışmaların çoğu bu sorunu çözmek amacını taşımakta ve fasyoliyoz immunolojisindeki pek çok sır çözülmeyi beklemektedir (2, 54).

2.9. Tanı

Fasciolosis çok eski çağlardan beri bilinen bir hastalıktır. Asemptomatik ya da az semptom gösteren olguların olmasından dolayı bu hastalığın önemsenmediği düşünülebilirken, araştırmacılar eozinofili, sebebi bilinmeyen ateş, atipik karın ağrısı, fasciolosis aile öyküsü, iyi yıkanmamış yeşillik yeme öyküsü, biliyer kolik, ya da kolanjit olgularında bu enfeksiyonun düşünülmesi gerektiğini belirtmişlerdir. Parazitin doğru tanısı, başarılı bir tedaviyi de beraberinde getirir (1,2,57). Fasciolosis tanısında başlıca yöntem dışkıda yumurtanın görülmesidir fakat akut dönemde ve ektopik yerleşimli olgularda parazit yumurtasının görülmemesi ve kronik dönemde parazitin aralıklı yumurtlaması sebebiyle bu yöntemin duyarlılığının düşük olduğu bildirilmektedir. Bunun yanında infekte hayvanın karaciğerini yiyen olgularda dışkıda yumurta saptandığı için yalancı pozitiflik söz konusu olabilir. Dışkısında yumurta saptanmayan olgularda, duodenum sıvısının aspirasyonu ve enterotest ile *F.hepatica* yumurtaların gözlemlenebileceği bildirilmiştir (57-59). Fasciolosis tanısında serolojik yöntemler temel tanı yöntemleri olarak kabul edilir. Yumurtaların görülmediği akut dönemde bile tanıya bu yolla gidilebileceği ve tedavi izlenmesinde de bu yöntemlerin kullanılması uygun olacağı bildirilmektedir. Araştırmacılar *F.hepatica* enfeksiyonunda antikor veya antijen saptamak amacıyla serumda ya da dışkıda; ELISA, IFA, IHA, Western Blot yöntemlerini kullanmışlardır (60-63).

2.10. Tedavi

Fasciolosis olgularının bazıları kendiliğinden iyileşebilir. Ancak semptomatik olguların dışında, komplikasyonlardan korunmak amacıyla asemptomatik olguların tedavi edilmesi gerektiği belirtilmektedir (64). Günümüzde insanlarda fasciolosis tedavisinde çok sayıda ilaç önerilmesine karşın etkili bir tedavi uygulaması ve değerlendirilmesi konusunda henüz ortak bir görüş oluşmamıştır. Farklı ülkelerden farklı tedavi uygulamaları bulunması ve bildirilen ilaçların başarı oranlarının

değişken olması, ilaçların değerlendirilmesini çoğunlukla zorlaştırmaktadır. Bu sorunlara, parazitin erişkin ve genç formlarının ilaçlara farklı duyarlılığı, parazitin büyüklüğü, karaciğer fonksiyonlarının azalması gibi nedenler sebep olur. Fasciolosis tedavisinde halihazırda kullanılan tedavi seçenekleri tatmin edici değildir. Emetin ve dihidroemetin etkilidir; fakat parenteral uygulanmasından, sınırlı tolerabilite, özellikle EKG gerektiren kardiyotoksitesinden dolayı kullanımı sınırlandırılmıştır. Praziquantel, metronidazol ve albendazol gibi antihelmintikler hemen hemen etkisizdirler (1,2,64).

Triclabendazol (TCZ), veteriner hekimlikte koyun ve büyükbaş hayvan fasciolosisin tedavisinde trematodlara karşı 1983'den beri kullanılan bir benzimidazoldur. Etkisi tek doz olarak erişkin kelebeğin hem olgun hem olgun hem olgun olmayan formuna karşı etkilidir. Farmakolojik aktivitesi; ya mitokondrideki oksidatif fosforilasyonu bozarak ya da parazitin tubulin monomerlerine bağlanıp solunum kontrol kaybına yol açarak gerçekleşir (65).

1998 den beri CDC (Centres for Disease Control and Prevantation) tedavide ilk önerilen ilaç olarak TCZ'yi kabul etmiştir. Bunun nedenini de; kolay uygulanabilir olması ve minimal düzeyde yan etkiye sahip olması olarak açıklamışlardır (66). Graham ve ark. (66) *F.hepatica* ile enfekte hafif enfekte bir kişiye 1 doz, ağır enfekte kişiye de 2 doz 20 mg/kg TCZ vererek tedavi etmişlerdir.

İran'da yapılan kontrollü bir çalışmada ise 165 hasta üzerinde tek ve iki doz TCZ denenmiş ve 14, 30, 60 günlerde yapılan dışkı kontrollerinde başarılı sonuçlar elde etmişlerdir (67).

Türkiye'de yapılan bir çalışmada fasciolosis öyküsü olan 3 olguda ard arda iki kez 10 mg/kg dozda verilen TCZ'nin etkili olduğu gözlemlenmiştir (35).

2.11. Korunma

Bütün hayvan aracılı parazitler hastalıklarda geçerli olan korunma yöntemleri fasciolosis için de geçerlidir. Bu yöntemler başlıca:

- Hastalığın bulunduğu bölgelerde, insan ve hayvanlarda hastalığın saptanması ve tedavisi,
- İnsanlara bulaşmada önemli bir etken olan su kenarı yetişen bitkilerinin çiğ yenmemesi,

- Su teresi gibi yeşilliklerin iyice yıkandıktan sonra, kaynar suya batırılıp çıkarılması veya 60°C’de birkaç dakika tutulması ile metaserkaryaların öldürülmesi.
- Enfeksiyonlu bölgelerde şüpheli suların kaynatılarak içilmesi.
- Yeşil sebze yetiştirilen alanların dış etkenlerden korunması.
- Çiftlik hayvanlarında hastalığın yıl içinde periyodik olarak kontrol ve tedavi edilmesi ekonomik yarar sağlayabileceği gibi, insan enfeksiyonlarının önlenmesi için de temel bir adımdır.
- Yeşil sebze yetiştirilen alanların dış etkenlerden korunması, özellikle yeni koyun gübresinin sulama sırasında kullanımının önlenmesi metecarcaria gelişimini önlenmesine yardımcı olacaktır.
- Gastropodlarla savaş için niclosomid, sodyum pentachlorophenate ve N37 Tritilmorpholine gibi mollusidlerden yararlanılabileceği önerilmiştir (2,9,14).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma, Bolu ve yöresinde (Mengen, Mudurnu, Göynük, Seben, Dörtdivan, Gerede, Yeniçağa) farklı yaş, cinsiyet ve meslek gruplarında fasciolosisin seroprevelansını tespit etmek amacıyla yapıldı. Bu amaçla 201 (%55,4)'i kadın ve 162 (%44,6)'si erkek olmak üzere toplam 363 kişiden serum örnekleri toplandı. Toplanan serum örneklerinin 133 (%36,6)'ü şehir merkezinden (AİBÜ Tıp Fakültesi Hastanesi Kliniklerine çeşitli şikayetlerle gelen insanlardan alınan kan örnekleri), 230 (%63,4)'u ise ilçelerde oturan insanlardan alındı. Toplanan serum örneklerini gösteren veriler (Tablo 3.1)'de verilmiştir. Serumları alınan kişilerin 128 (%35,3)'nin 40 yaş altı, 235 (%64,7)'inin ise 40 yaş üstü insanlardan oluştu (Tablo 3.2). Kırk yaş altı alınan numunelerin biri hariç tamamı 20 yaş ve üzeri insanlara aitti. Hastaneden alınan serum örneklerinin ait olduğu kişilerin yaşadıkları ilçe yerleşim yerleri (Tablo 3.3)'de verilmiştir. Bu ilçelerde su teresi gibi yeşil bitkilerin bol tüketildiği görüldü (Şekil3.1). Çalışma, 2012 sonbahar-kış ve 2013 bahar aylarını kapsayan dönemde yapıldı. Bu amaçla İl Sağlık Müdürlüğünden ve Abant İzzet Baysal Tıp Fakültesi Etik kurulundan çalışma izni alındı. Çalışma saha çalışması ve laboratuvar çalışması olmak üzere iki aşamada yapıldı. Bu çalışmadaki aşamalar aşağıdaki gibi yürütüldü:

1. Bolu İl Sağlık Müdürlüğünden ve Bolu Valiliğinden izin alınması.
2. Abant İzzet Baysal Üniversitesi Etik Kurul onayı alınması.
3. Bolu'nun 8 ayrı ilçesine giderek, halka çalışmanın amacının anlatılması ve katılmak isteyenler için, aydınlatılmış onamın imzalatılması ve kişilere ait bilgilerin anket uygulamalarıyla belirlenmesi ve gönüllü kişilerden kan örneklerinin alınması.
4. Toplanan kan örneklerinin Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Laboratuvarına getirilerek serumlarının ayrılması.
5. Ayrılan serumların çalışılncaya kadar -20°C de muhafaza edilmesi.
6. Serumların mikro ELISA testi ile çalışılması.
7. Sonuçların değerlendirilmesi.



Şekil 3.1. Yeşil su bitkileri.

Tablo 3.1. Bolu ve ilçelerinden serum örnekleri alınan insanların yerleşim yerine göre dağılımı.

İlçeler	Merkez			İlçeler			Genel Toplam			
	♀	♂	n	♀	♂	n	♀	♂	N	%
Mudurnu	18	12	30	23	29	52	41	41	82	22,6
Gerede	20	14	34	39	18	57	59	32	91	25,1
Yeniçağ	7	4	11	11	2	13	18	6	24	6,6
Mengen	7	4	11	21	11	32	28	15	43	11,9
Seben	6	5	11	14	36	50	20	41	61	16,8
Göynük	13	4	17	0	0	0	13	4	17	4,7
Kıbrıscık	6	5	11	0	6	6	6	11	17	4,7
Dörtdivan	6	1	7	10	10	20	16	11	27	7,4
Dış Merkez	0	1	1	0	0	0	-	1	1	0,3
Toplam	83	50	133	108	112	230	201	162	363	
%	62,4	37,6	100,0	49,0	51,0	100,0	55,4	44,6		100,0

Tablo 3.2. Bolu ve ilçelerinde serum örnekleri alınan insanların yaş ve cinsiyete göre dağılımı.

	♀			♂			Genel Toplam		
	40>n	40≤n	N	40>n	40≤n	N	40>n	40≤n	N
Merkez	13	70	83	7	43	50	20	113	133
%	15,7	84,3	100,0	14,0	86,0	100,0	15,0	85,0	100,0
İlçeler	57	61	118	51	61	112	108	122	230
%	48,3	51,7	100,0	45,5	54,5	100,0	47,0	53,0	100,0
Genel Toplam	70	131	201	58	104	162	128	235	363
%	34,8	65,2	100,0	35,8	64,2	100,0	35,3	64,7	100,0

Tablo 3.3. Bolu merkez ve ilçelerde insanlardan toplanan kan örneklerinin dağılımı.

Yerleşim Yeri	♀		♂		Genel Toplam	
	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%
Merkez	83	62,4	50	37,6	133	36,6
İlçeler	118	51,3	112	48,7	230	63,4
Toplam	201		162		363	
%	55,4		44,6		100,0	

3.1. Saha Çalışması

Başta Bolu olmak üzere, Bolu'nun tüm ilçelerinde farklı zamanlarda en az üçer defa gidilerek sağlık ocakları, devlet hastaneleri ziyaret edilecek gönüllü bilgilendirme formu alınan hastalardan az 5 cc kan örnekleri steril şartlarda alındı. Alınan kan numuneleri üzerlerine karışmaması için, alınan yerin ve kişilerin ismi ile gönüllü anket formunda verilen numaralar yazılarak soğuk zincir şartlarında termos içerisinde Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı laboratuvarına getirilerek serumları çıkarıldı. Serum örnekleri dikkatli bir şekilde ependorflara konularak üzerlerine alınan kişinin ad-soyad, tarih, ilçe not edildi. Örnekler kullanılıncaya kadar -20°C de saklandı. Bu sırada sahadan kan örneği alınan kişilere daha önceden hazırlanmış beslenme ve yaşama alışkanlıklarının belirlemeye yönelik 17 maddelik

anket formu dolduruldu. Aynı anket formları uygulama zorluğundan dolayı hastaneye gelen ve kan örnekleri alınan kişilere verilmedi.

Bolu'ya bağlı 8 ilçede yapılan bu çalışmada halkın çok büyük bir kesimi hayvancılık ve bahçe-tarım işi ile uğraşmaktadır. Sosyo-ekonomik düzeyi düşük olan bu ilçelerden kendi rızaları ile alınan toplam 230 kan örneği toplandı. Toplanan kan örnekleri Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı laboratuvarına termos ile soğukta muhafaza edilerek getirildi ve kan örnekleri santrifüj edilerek serumlarına ayrıldı.

3.2. Laboratuvar Çalışması

Bolu merkez ve ilçelerinden Laboratuvara getirilen toplam 363 kişiye ait serum örnekleri DRG firmasının verdiği aşağıda verilen uygulama prosedürler doğrultusunda ELISA yöntemi ile çalışıldı ve sonuçlar kayıt defterine kaydedildi.

3.2.1. ELISA testinin uygulanması

Bu yöntem konjugatı işaretlemek için enzimlerin kullanıldığı ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay) olarak adlandırılır. Bu yöntemin avantajları arasında geniş enfeksiyon tanı parametrelerin kolayca temin edilebilmesi, yöntemin otomasyona uyarlanabilirliği ve böylece çok sayıda örneğin kısa sürede çalışılabilmesi, sonuçların spektrofotometrede objektif olarak, kalitatif-semikantitatif ya da kantitatif değerlendirilmesi gibi özellikler sayılabilir. ELISA testi 5 temel esasına dayanır:

Katı faz (Matriks): Manuel ELISA yöntemlerinde kullanılan katı faz, genellikle çukurlarına analitlerin (antijen veya antikor) bağlanmış olduğu 96 çukurlu mikropleytlerdir. ELISA prensibi ile çalışan otomatize sistemlerde submikron boyutlarında manyetik bilyalar veya lateks partikülleri kullanılır.

Enzim ve substratlar: Konjugatın işaretlenmesinde en sık kullanılan enzimler alkalen fosfataz (ALP) ve horseradish peroksidaz (HRP) enzimleridir. ELISA yöntemlerinde ALP için kullanılan substrat BCIP/NBT (5-bromo-4-chloro-3-indol phosphate /nitro blue tetrazolium), HRP için ise TMB (tetramethylbenzidine)'dir. Bu

enzimlerin kromojenik (önceden renksiz olup reaksiyona girdiğinde renkli ürün oluşturan) substratlarıyla birleşmesiyle renk değişimi olur.

Son yıllarda işaretleme maddesi olarak kullanılan biotin-avidin sistemleri, moleküller arasında bağlanma bölgelerinin daha fazla olması, bağlanmaların daha özgül ve kuvvetli olması gibi nedenlerle oluşan sinyal miktarını artırmakta ve böylece ELISA yöntemlerinin duyarlılığını yükseltmektedir. Bu yöntemde antikor molekülü biotin ile işaretlidir, ortama enzimle işaretli streptavidin eklendiğinde biotin ile kuvvetle bağlanır ve daha sonra substratın eklenmesiyle renk değişimi ortaya çıkar.

Yıkama: ELISA yönteminde her bir safha arasında fosfatlı tampon solüsyonu (PBS, wash buffer) ile yıkama önemli bir yer tutmaktadır. Bu işlem, özgül bağlanmaları etkilemezken özgül olmayan bağlanmaları gidermektedir. Yıkama işlemleri iyi yapılmadığında yalancı pozitiflikler saptanabilir.

Durdurma: ELISA'nın son safhası olan "reaksiyon durdurulması" basamağında asidik veya bazik çözeltiler (H_2SO_4 , HCl, NaOH) kullanılır. Böylece enzim-substrat reaksiyonu istenilen sürede sona erdirilir. Bu işlemin yapılmaması ya da geç yapılması kromojenik substratın bir süre sonra kendiliğinden (özgül olmayan) renk değiştirmesine, dolayısıyla da geçersiz sonuçların elde edilmesine yol açar.

Okuma: Reaksiyon sonunda oluşan rengin şiddeti spektrofotometrik olarak ölçülür. Okumada en sık kullanılan dalga boyları 405, 450, 630 nm'dir. Sonuçlar tek bir dalga boyunda okutulabileceği gibi çift dalga boyuyla da okutulabilir. Çukurların renk şiddeti (absorbans değeri=optik densite) örnekteki analitin konsantrasyonu ile ilişkilidir (68).

Çalışmamızda DRG Marka Fasciola Ig G ELISA kiti kullanılmıştır.

Kit içeriği:

1. 96 kuyucuklu mikropalak
2. Sample diluent
3. Stop solüsyon
4. Wash solüsyon
5. Enzim konjugat
6. Substrat solüsyon
7. Pozitif kontrol
8. Negatif kontrol

9. Cut-off kontrol

3.2.2. ELISA çalışma prosedürü

1. Kullanmadan önce kit malzemeleri ve serum örnekleri oda sıcaklığına getirildi.
2. Serum örnekleri sample diluent ile 1/101 oranında dilue edildi. Ependorf tüpününü içine 10 µl hasta serumu ve 1000 µl sample diluent eklenerek karıştırıldı.
3. Mikroplaklara serum dilusyonları ve kontroller eklendi. A1 kuyucuğu hariç diğer kuyucuklara sırasıyla; B1 kuyucuğuna 100 µl negatif kontrol, C1 ve D1 kuyucuğuna 100 µl cut-off kontrol, E1 kuyucuğuna 100 µl pozitif kontrol ve daha sonraki kuyucuklara da örnek serumlar konularak 96 kuyucuklu bir mikroplakta eklemeler tamamlandı.
4. Kuyucukların üzeri buharlaşma olmaması için kaplanır ve 37°C de 60 dk inkübasyona bırakıldı.
5. İnkübasyon sonrasında mikroplak nazikçe sallandı.
6. Otomatik yıkama cihazı ile 5 kere 300 µl wash solüsyonuyla yıkama yapıldı.
7. A1(boş kuyucuk) hariç 100 µl enzim konjugat tüm kuyucuklara eklendi.
8. 30 dk oda sıcaklığında inkübasyona bırakıldı.
9. Otomatik yıkama cihazı ile 5 kere 300 µl wash solüsyonuyla yıkama yapıldı.
10. Yıkama bittikten sonra bütün kuyucuklara 100 µl substrat eklendi.
11. 15 dk oda sıcaklığında karanlıkta inkübasyona bırakıldı.
12. Tüm kuyucuklara 100 µl stop solüsyonu eklenerek reaksiyon durduruldu.
13. Stop solüsyonu eklendikten sonra, 30 dk içerisinde 450 nm’de optik density spektrofotometre ile ölçüldü.
14. Cihazdan çıkan test sonuçları dikkatlice kaydedildi.

3.3. İstatistik

F. hepatica’nın yaş, cinsiyet, beslenme alışkanlıkları ve yöresel farklılıklara göre bulunan veriler bilgisayar ortamında (SPSS 16.0) Statistical Package for The Social Science, version 16.0 programı ile değerlendirildi. İstatiksel değerlendirmede;

tanımlayıcı istatistik ve ki-kare (χ^2) kullanıldı. İstatiksel anlamlılık düzeyi $p < 0,05$ kabul edildi.

4. BULGULAR

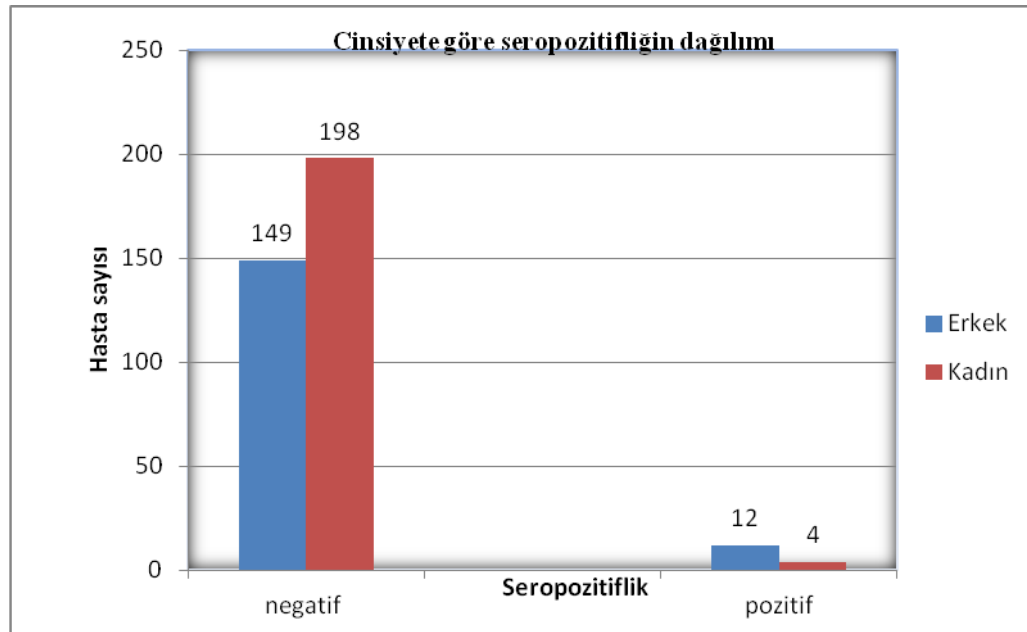
Yapılan bu çalışmada Bolu merkez ve ilçelerdeki insanlardan toplanan serumlardaki *Fasciola hepatica* seropozitifliğini gösteren tüm sonuçlar (Tablo 4.1)'de verilmiştir. Tablodan da görüleceği gibi mikro ELISA yöntemi ile çalışılan toplam 363 örneğin 16 (%4,4)'sında seropozitiflik saptandı. Seropozitif kişilerin 4 (%25,0)'ü kadın, 12 (%75,0)'si ise erkekti. Bolu merkez ve ilçelerinden toplanan 162 erkeğin 12 (%7,5)'si ve 201 kadının ise 4 (%2,0)'ünde seropozitiflik tespit edildi (Tablo 4.2; Grafik 4.1). Bolu merkezden toplanan 133 hastaya ait serumların 12 (%9,0)'sinde, ilçelerden toplanan 230 kişiye ait serum örneklerinin de 4 (%1,7)'ünde seropozitiflik gözlemlendi. Yapılan bu çalışmada enfekte kişilerin 4 (%25,0)'ü ilçelerden toplanan serumlarda, 12 (%75,0)'si şehir merkezinde hastaneye gelen kişilerde tespit edildi. Bolu merkezden hastaneye başvuran ve seropozitif olan hastalardan 1'i Dörtdivan (%3,7), 3'ü Kıbrısık (%17,6), 3'ü Göynük (%17,6), 1'i Mengen (%2,3), 1'i Yeniçağ (%4,2), 2'si Gerede (%2,2) ilçelerine bağlı hastalar olduğu tespit edildi. İlçelerden toplanan seropozitif serumların Seben'de 2 ve Mudurnu'da 2 olduğu gözlemlendi (Tablo 4.1, Tablo 4.3). Yapılan anket sonuçlarına göre ilçelerdeki seropozitif kişilerin yeşil su bitkilerini tüketme öykülerine ve meslek durumlarına bakıldığında hepsinin yeşillik yeme öyküsünün olduğu, tarım ve hayvancılıkla uğraştıkları tespit edildi (Tablo 4.4.).

Tablo 4.1. Bolu yöresinde *F.hepatica* 'nın ilçelere göre seropozitiflik dağılımı.

Yaşadığı yer	Negatif		Pozitif		Toplam
	n	%	n	%	
Gerede	89	%97,80	2	%2,20	91
Mudurnu	80	%97,60	2	%2,40	82
Mengen	42	%97,70	1	%2,30	43
Dörtdivan	26	%96,30	1	%3,70	27
Göynük	14	%82,40	3	%17,60	17
Seben	59	%96,70	2	%3,30	61
Yeniçağa	23	%95,80	1	%4,20	24
Kıbrıscık	14	%82,40	3	%17,60	17
Dış merkez	0	%0	1	%100	1
Toplam	347	%95,60	16	%4,40	363

Tablo 4.2. Bolu ve ilçelerinden alınan serumlarda *F.hepatica* seropozitifliğinin cinsiyete göre dağılımı.

Cinsiyet	Test sonucu				Toplam
	Negatif		Pozitif		
	n	%	n	%	
Erkek	149	%92, 5	12	%7, 5	161
Kadın	198	%98, 0	4	%2, 0	202
Toplam	347	%95, 6	16	%4, 4	363



Grafik 4.1. Bolu ve ilçelerinden alınan serumlarda *F.hepatica* seropozitifliğinin cinsiyete göre dağılımı.

Tablo 4.3. Bolu merkez ve ilçelerden alınan serum örneklerinde *F.hepatica*'nın yayılışı.(N:363)

Yerleşim yerleri		N	♀ n: 201 + %		♂ n: 162 + %		Toplam + %	
Merkez (n:133;♂:50,♀:83)	Mudurnu	30	-	-	-	-	-	-
	Gerede	34	-	-	2	5,9	2	5,9
	Yeniçağa	11	-	-	1	9,1	1	9,1
	Seben	11	-	-	-	-	-	-
	Göynük	17	3	17,7	-	-	3	17,7
	Kıbrısık	11	-	-	3	27,3	3	27,3
	Dörtdivan	7	-	-	1	14,3	1	14,3
	Mengen	11	-	-	1	9,1	1	9,1
	Dış kaynaklı	1	-	-	1	100	1	100
	Toplam	133	3	2,2	9	6,8	12	9,0
İlçeler(n:230;♂:112,♀:118)	Mudurnu	52	1	1,9	1	1,9	2	3,9
	Gerede	57	-	-	-	-	-	-
	Yeniçağa	13	-	-	-	-	-	-
	Seben	50	-	-	2	4,0	2	4,0
	Göynük	0	-	-	-	-	-	-
	Kıbrısık	6	-	-	-	-	-	-
	Dörtdivan	20	-	-	-	-	-	-
	Mengen	32	-	-	-	-	-	-
	Toplam	230	1	0,4	3	1,3	4	1,7
GenelToplam		363	4		12		16	
%			2,0		7,5		4,4	

♂: Erkek, ♀: Kadın, n: İncelenen numune sayısı.

Tablo 4.4. İlçelerdeki seropozitif olan hastaların klinik ve genel özellikleri.

Seropozitif hastalar	Cinsiyet	Yaş	İlçe	Meslek	Yeşillik yeme	Geçirilmiş hastalık	Sindirim sistemi şikayeti
1	Erkek	>40	Seben	Tarım	Ara sıra	Yok	Evet
2	Erkek	>40	Seben	Hayvancılık	Hergün	Yok	Hayır
3	Kadın	>40	Mudurnu	Tarım, hayvancılık	Arasıra	Yok	Hayır
4	Erkek	>40	Mudurnu	Tarım, hayvancılık	Hergün	Yok	Hayır

Serumları incelenen 40 yaş altı 118 kişinin 2 (%1,7)'sinde, 40 yaş üstü 235 kişinin ise 14 (%6,0) seropozitiflik gözlemlendi. Kırk yaş üstü erkeklerin 11(%10,6)'inde, 40 yaş altı erkeklerin 1 (%1,7)'inde; 40 yaş üstü kadınların 3 (%2,3)'ünde ve 40 yaş altı kadınların 1 (%1,4)'inde seropozitiflik tespit edildi. (Tablo 4.5) Yaş grupları dikkate alındığında 40 yaş üstü bireylerde enfeksiyonun fazla olduğu görüldü. Yaş grupları ile enfeksiyon sıklığı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmedi ($p=0,184$).

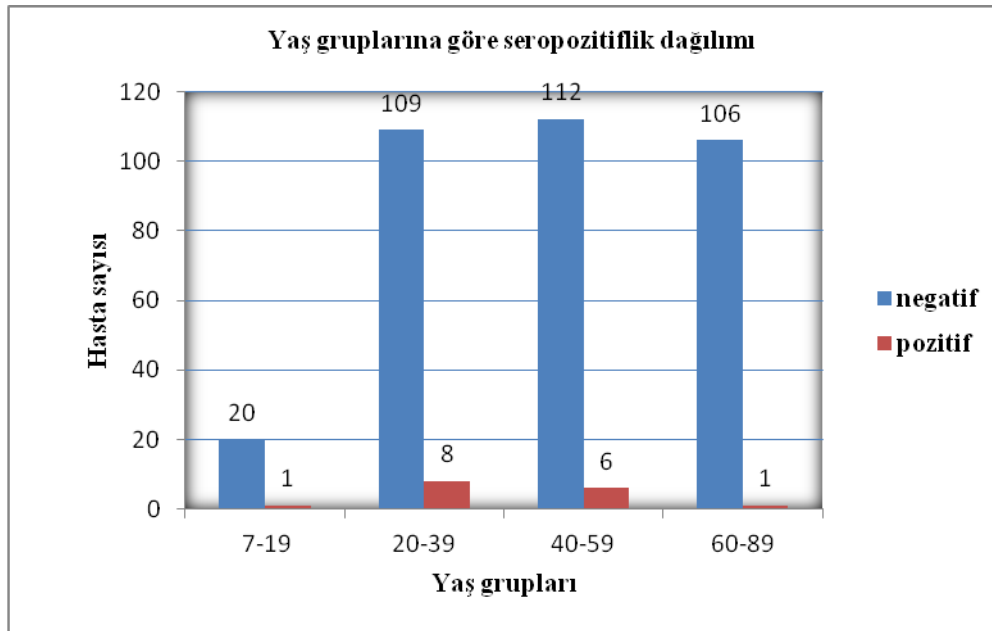
Tablo 4.5. Bolu ve ilçelerinden alınan serum örneklerinde *F.hepatica* seropozitifliğinin yaş ve cinsiyete göre dağılımı.

	♀			♂			Toplam		
	40>n	40≤n	N	40>n	40≤n	N	40>n	40≤n	N
İSS	70	131	201	58	104	162	118	235	363
SP	1	3	4	1	11	12	2	14	16
%	1,4	2,3	2,0	1,7	1,6	7,5	1,7	6,0	4,4

İSS: İncelenen Serum Sayısı, SP: Seropozitif

Tablo 4.6. Bolu ve ilçelerden alınan serum örneklerinde *F.hepatica*'nın seropozitifliğinin yaşa göre dağılımı.

Yaş	Negatif		Pozitif		Toplam
	n	%	n	%	
7-19	20	%95,2	1	%4,8	21
20-39	109	%93,2	8	%6,8	117
40-59	112	%94,9	6	%5,1	118
60-89	106	%99,1	1	%0,9	107
Toplam	347	%95,6	16	%4,4	363



Grafik 4.2. Bolu ve ilçelerden alınan serum örneklerinde *F.hepatica*'nın seropozitifliğinin yaşa göre dağılımı.

İlçelerden toplanan 230 kişinin anket sonuçlarının değerlendirildiğinde 188 kişinin sık sık ve arasıra olmak üzere su teresi ve buna benzer yeşil sebze tükettiği ve bunlardan da dördünün seropozitif olduğu gözlenmiştir (Tablo 4.7).

Tablo 4.7. İlçelerdeki hastaların yeşillik* yeme oranları ve seropozitifliğin karşılaştırılması.

Yeşillik yeme öyküsü	Evet	Hayır	Toplam
Pozitif	4	0	4
Negatif	184	42	226
Toplam	188	42	230

* Yeşillik: Su teresi, marul, maydanoz.

5.TARTIŞMA

Fasciolosis “büyük karaciğer kelebeği” olarak bilinen, *Fasciola* spp. cinsinin neden olduğu, karaciğer, safra yollarına yerleşerek, safra yolları hiperplazisi, tıkanması, genişlemesi ve safra stazı, safra taşı oluşması ile bunların çevresinin fibroz ve granülosit infiltrasyonu ile özetlenen hastalığa yol açan, zoonotik bir hastalıktır. Bu cinse bağlı *F. hepatica*, *F. gigantica*, *F. jacksoni*, *F. halli*, *F. nyonzae*, *F. indica*, *F. tragelaphi*, *F. californica* türleri bulunmaktadır (2,3). Yurdumuzda ve dünyada en çok görülen türler *F.hepatica* ve *F.gigantica*'dır. Bu parazite halk arasında kelebek ve yaptığı hastalığa da kelebek hastalığı adı verilmektedir. Temel olarak otçul hayvanları infekte etmesine karşın insan da kesin konakları arasında yer almaktadır (1-3) .İnsan olgularının coğrafik dağılımı, hayvan ve insan olguları arasındaki tahmin edilen uyumun çok düşük seviyede olduğunu göstermiştir (32-44,69-81). Fasciolosis, asemptomatik enfeksiyondan aşırı karaciğer sirozu ve ölüm arasında değişen oldukça farklı klinik bulgular ile kendini gösterebildiği gibi, bazı hastalarda nörolojik bozukluklardan deri belirtilerine kadar değişik sistemler ile ilgili belirtiler göstermektedir (1,2,19). Dünyada olduğu gibi, ülkemizde de insan fasciolosis olgular, serolojik tam yöntemlerinin uygulanmadığı zamanlarda ülke genelinde sporadik olgular şeklinde çoğunlukla cerrahi operasyonlar sırasında saptanmıştır. Ülkemizde fasciolosis olguları ilk kez 1932 yılında Erden tarafından bildirilmiş, dışkıda yumurta saptanmasıyla tanısı konan ilk olgu Kırmızı ve Ademoğlu tarafından 1959 yılında kaydedilmiştir. İlk olgu ise Unat göre 1932 yılında Fethi Erden tarafından bildirilmiştir (2). İnsan ve hayvanlarda *F.hepatica*'nın yayılışı dünyanın değişik bölgelerinde farklılıklar göstermektedir. İnsanlarda parazitin yayılışı ile ilgili verilerin daha çok olgu sayıları ile sınırlı kaldığı, epidemiyolojik çalışmaların yetersiz olduğu kaydedilmektedir. Dünyanın değişik ülkelerinde yapılan sınırlı sayıdaki çalışmalarda yayılışın insanlarda dışkı bakılarına göre %0,6–72,0 ve serolojik çalışmalara göre ise %0,009-100,0 olduğu bildirilmektedir (7,18). Dünyanın değişik yerlerinde yayılışın, *F.hepatica*'nın beslenmeye bağlı bir enfeksiyon olması nedeniyle evcil hayvanlarda insanlardan daha fazla olduğu kaydedilmekte, yapılan hem direkt dışkı bakısı hem serolojik

alışmalar ve hem de mezbaha bakılarına göre sığırda %0,5-85,0, koyunlarda %0,7-83,7 ve keçilerde %4,9-18,0 olduğu kaydedilmektedir (29,48).

Dünyanın farklı bölgelerinde yapılan epidemiyolojik çalışmalarda yayılışın Portekiz’de %3,0, Peru’da %9,0, Mısır’da %2,0-17,0 (21) gibi yüksek oranlarda görüldüğü, enfeksiyonun Bolivya’nın bazı bölgelerinde % 27,6 gibi yüksek oranlarda rastlandığı bildirilmiştir (23). Hiperendemik bölge olarak tanımlanan Peru’da %6,7-47,7 varlığı ile şimdiye kadar kaydedilmiş en yüksek fasciolosis prevalansı tespit edilmiştir (27).

Haseeb ve ark. (8), tahmini olarak insan enfeksiyonu sayılarını Bolivya’da 360.000, Ekvador’da 20.000, Mısır’da 830.000, İran’da 10.000, Peru’da 742.000 ve Yemen’de 37.000 olarak bildirmişlerdir. Toplam 61 ülkede 2.4 milyon insan enfekte olduğu tahmin edilmekte ve dünya genelinde 180 milyondan fazla insanın risk altında olduğunu kaydedilmektedir (1,7,8,10,11,74). Chen ve Mott, 1970-1990 yılları arasında tüm kıtaları kapsayan 42 farklı ülkeden 2594 enfekte insan olgusu bildirmişler ve fasciolosis’in önemli bir halk sağlığı problemi oluşturduğunu kaydetmişlerdir (18,21). Esteban ve ark. (21), son 25 yıl içinde Afrika’dan 486, Amerika’dan 3267, Asya’dan 354, Avrupa’dan 2951 ve Okyanusya’dan 12 olmak üzere 51 ülkeden 7071 insan olgusunu tespit etmişler ve fasciolosis’in Bolivya, Peru, Şili, Ekvador gibi And dağları ülkelerinde, Küba ve Kuzey Afrika’da, İran ve komşu ülkelerinde büyük bir insan sağlığı problemi oluşturduğunu bildirmişlerdir (12,22,82-83).

Türkiye’de fasciolosis’in insan ve hayvanlarda yayılışına yönelik yapılan çalışmalarda çok farklı sonuçların ortaya çıktığı görülmektedir. İnsanlardaki yayılışı daha çok serolojik çalışmalarla belirlenirken, hayvanlarda hem serolojik, hem dışkı bakıları hem de mezbahadaki otopsi sonuçlarına göre yapılmaktadır. Fasciolosis’in yayılışı üzerine aynı bölgeden farklı zamanlarda ve farklı yöntemlerle değişik çalışma gruplarında yapılan araştırmalarda seropozitiflik oranlarında birbirinden farklı sonuçlar çıkmaktadır. Türkiye’de insanlarda yapılan çalışmalarda yayılışın dışkı incelemelerine göre %0,009 ile %2,43, serolojik çalışmalara göre %0,9-6,1 arasında olduğu kaydedilmekte (1,11); hayvanlarda ise %0,5-90,0 arasında olduğu bildirilmektedir (29,48). Yapılan serolojik çalışmalarda, Isparta’da (11) şehir merkezinde %2,4, Aşağı Gökdere köyünde %9,3; Antalya’da (11) %0,9-6,1; Van’da

(2) %0,4; Elazığ'da (46) %2,8; Kayseri'de (12) %3,5 ve Adana'da (2) %3,8 yayılımı tespit edilmiştir.

Fasciolosis tüm dünyada geniş getiren hayvanlarda oldukça yüksek bir yayılışa sahiptir. Yapılan çalışmalarda sığırlarda yayılımın Şili'de % 90,0, Bosna-Hersek'de %6,5, Fransa'da %75,0, İngiltere'de %35,4, İtalya'da %28,4, Polonya'da %0,5, Asya %0,7-100,0, Avrupa'da %0,3-70,7 ve Amerika kıtasında %3,5-90,0 gibi yüksek bir yayılım gösterdiği tespit edilmiştir. Türkiye'de ise farklı şehirlerde yapılan çalışmalarda yayılımın sığırlarda %15,4-55,0, koyunlarda %0,6-62,3, keçilerde %12,9 olduğu bildirilmiş, en fazla yayılımın Doğu Anadolu Bölgesinde olduğu gözlenmiştir (29, 48).

Yapılan bu çalışmada; Bolu Merkezden 133 ve ilçelerden ise 230 olmak üzere (201 kadın ve 162 erkek) toplam 363 kişiden toplanan serum örneklerinin ELISA yöntemi ile incelenmesi sonucu *F.hepatica*'nın yayılımının %4,4 (16 kişi) olduğu tespit edilmiştir. Çalışmada Bolu merkezden toplanan 133 kişiye ait serum örneklerinin 12 (%9,2)'sinde, ilçelerden toplanan 230 serum örneklerinin ise 4(% 1,7)'ünde seropozitiflik gözlenmiştir. Yayılımın Türkiye'de Kayseri, Adana, Van ve Antalya ile Isparta'da şehir merkezine ait sonuçlardan yüksek, Antalya Göller bölgesi (%6,1) ile Isparta'daki bir köy merkezinden (%9,3) elde edilen sonuçlardan düşük olduğu tespit edilmiştir. Dünyanın değişik ülkelerindeki sonuçlar ile kıyaslandığında yayılımın oldukça yüksek olduğu anlaşılmaktadır. Bu yüksek sonuç daha önceki yapılan çalışmalardan da görüldüğü gibi bölgenin bitki örtüsü ve iklim yapısı, çok sayıda doğal ve yapay göllere sahip olması ile yakından ilişkili olduğu kanaatine varılmıştır.

Fasciolosis beslenmeye bağlı bir enfeksiyon olup, insanların yaşam alışkanlıkları, mesleki durumları, hayvancılıkla ve/veya doğal yaşam biçimleri enfeksiyonun insanlar arasındaki yayılımını etkilemektedir. Ülkemizde ve dünyanın farklı bölgelerinde farklı zamanlarda yapılan çalışmalarda kadın ve erkeklerdeki *F.hepatica*'nın seropozitiflik oranları farklılık göstermektedir. İnsanların beslenme ve yaşam alışkanlıkları ve mesleki uygulamaları ülkeden ülkeye değiştiği gibi aynı ülke içerisinde yöresel farklılıklar da bulunmaktadır. Örneğin bazı ülkelerde tarım ve hayvancılıkla erkekler meşgul olurken bizim gibi bazı ülkelerde bu işlerle kadınlar daha aktif rol oynamaktadırlar. Ülkemizin farklı yörelerinde farklı uygulamalarda

görülmektedir. Karadeniz bölgesinde kadınlar tarım ve hayvancılıkla uğraşırken, doğu bölgelerinde erkekler daha aktif görev almakta, batı bölgelerinde ise kadın ve erkeklerin birlikte eşit düzeyde görev alabilmektedirler. *F.hepatica* enfeksiyonunun parazitin enfektif formu olan metaserkerleri taşıyan su teresi gibi yeşil su bitkilerini yeme alışkanlığına bağlı bir enfeksiyon olması nedeniyle tarımla uğraşan ve yoğun bir şekilde yeşil sebze tüketen kadınlarda enfeksiyon yayılımı daha fazla görülmektedir. Yapılan çalışmalarda yayılımın bazı ülkelerde kadınlarda (82), bazı ülkelerde erkeklerde yüksek olduğu, bazı çalışmalarda ise cinsiyet arasında anlamlı bir fark olmadığı bildirilmektedir (83).

Mas-Coma ve ark. (7)'nin yaptıkları çalışmada Bolivya'da insan fasciolosis enfeksiyonunun en fazla kadın ve çocuklarda görüldüğünü bildirmişlerdir (7). Kadınlardaki bu yüksek yayılımın kültürel, hijyenik, davranışsal faktörlere bağlı olabileceği; kadınların ev işleriyle ilgili işlerle uğraşırken parazitin arakonağı olan su sümüksüklülerinin bulunduğu geniş sulama kanallarından yararlandıkları ve potansiyel olarak metaserker taşıyan taze su bitkilerini de yemek hazırlamada kullanmalarının önemli bir rol oynadığını bildirmişlerdir (83). Türkiye'de Van'da yapılan bir çalışmada Yılmaz ve ark. (47) 500 asemptomatik olgunun koprolojik olarak incelemesinde yayılımı %1,8 olarak tespit etmişler ve yayılımın bayanlarda erkeklerden daha fazla olduğunu tespit etmişlerdir. Bayanlardaki bu yüksek yayılımın sebebinin, Van bölgesinde kadınların erkeklerden daha fazla su bitkisi tüketmesiyle ilişkili olabileceğini öne sürmüşlerdir.

Yapılan bazı çalışmalarda ise enfeksiyonun yayılımında cinsiyetler arasında anlamlı bir fark olmadığı bildirilmektedir. Esteban ve ark. (23); Bolivya'da 308'i erkek, 250'si kız toplam 558 okul çocuğunda yaptığı çalışmada, fasciolosis enfeksiyonu açısından cinsiyetler arasında önemli farklılık olmadığını bildirmişlerdir. Moghaddam ve ark. (67); İran'da yaptıkları çalışmada farklı yerleşim yerlerinden toplam 107 hastada fasciolosis enfeksiyon seropozitifliğinin sırasıyla erkeklerde 17, kadınlarda 19, olduğunu bulmuşlardır ve cinsiyetlere göre fasciolosis dağılımı arasında anlamlı farklılık olmadığını bildirmişlerdir. Sierra ve ark. (84) ise; Arjantin'de yaptığı çalışmada 120 erkek, 147 kadından oluşan toplam 267 olguda sırasıyla seropozitiflik oranlarını %44,9, %55,0 olarak bulmuşlar ve serolojik olarak kadınlarda seropozitifliği daha yüksek bulmalarına rağmen cinsiyetler arasında

herhangi anlamlı bir fark bildirmemişlerdir. Başka bir çalışmada (83,85) And dağları bölgesindeki ülkelerde enfeksiyonun prevalansında cinsiyetler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı kaydedilmektedir. Türkiye’de Elazığ’da (46) yapılan bir çalışmada ise seropozitiflik oranını kadınlarda %2,8 ve erkeklerde %2,76 olarak bulmuşlar ve *F.hepatica* seropozitifliği saptanan olguların cinsiyete göre dağılımı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit etmemişlerdir. Kaya ve ark. (11) ise; Isparta merkez ve Isparta’ya bağlı bir köyde yaptıkları bir çalışmada yayılımı kadınlarda %5,3 erkeklerde %2,6 olarak bulmuşlar ve cinsiyete bağlı herhangi bir fark bildirmemişlerdir.

Yaptığımız bu çalışmada; 201 kadının 4 (%2,0)’ünde, 162 erkeğin 12 (%7,5)’inde seropozitiflik gözlemlendi. Bolu merkezden toplanan 83 kadına ait serumların üçünde (%3,6), 50 erkeğe ait serumların dokuzunda (%18,0); ilçelerden toplanan 118 kadına ait serumların birinde (%0,9) ve 112 erkeğe ait serumların ise üçünde (%2,7) seropozitiflik tespit edildi. Yayılımın cinsiyetler arası istatistiksel olarak incelenmesi sonucunda anlamlı bir fark bulunmadı ($p=0,12$). Bolu ve yöresinde kadınların bağ ve bahçe; erkeklerin ise hayvancılık işleriyle daha yoğun bir şekilde uğraşmalarına rağmen erkeklerdeki yüksek yayılımın tesadüfi olabileceği kanısına varıldı.

F.hepatica enfeksiyonun parazitin metaserker formunu taşıyan Ispanak (*Spinacia oleracea*), Kuzu Kulağı (*Rumex acetosa*), Gelincik (*Papaver rhoeas*), Yemlik (*Scorzenera*), Maydonoz (*Petroselinum sativum*) ve Su Teresi (*Nasturtium officinale*) gibi bitkilerin iyi yıkanmadan yenmesi ve metaserker taşıyan enfekte suların içilmesi sonucu bulaşması nedeniyle doğrudan hijyenle alakalıdır. Özellikle hijyen kurallarına dikkat edemeyecek konumda olan çocuklar başta olmak üzere bağ ve bahçe işlerinde çalışan ve tarımla uğraşan her yaş grubundaki kadın ve erkeklerin *F.hepatica* ile enfekte olmaları mümkündür.

Esteban ve ark. (58); hiperendemik bir bölge olan Bolivya’da 5-19 yaş arası 308 erkek ve 250 kızdan oluşan toplam 558 okul çocuğu ile yaptıkları koprolojik bir araştırmada; *F.hepatica*’nın yayılımını farklı yaş gruplarında %27,6 olarak bulmuşlar; bu yüksek yayılımın yetişkinlerden, çocuk ve gençlere doğru azaldığını, bunun nedeninin uzun süre hiper endemik bir bölgede yaşamak ya da parazitin daha erken yaşlarda alınmış olmasından kaynaklanıyor olabileceğini belirtmişlerdir. Yazar başka

bir çalışmasında (59); 20 yaşından küçüklerde enfeksiyon riskinin daha yüksek olduğunu, ancak 2 ile 70 arasındaki tüm yaş gruplarında enfeksiyona yatkınlık olduğunu bildirmişlerdir.

Moghaddam ve ark. (67) İran'da yaptıkları bir araştırmada 11-60 yaş arası 107 hastanın *F.hepatica* ile enfekte olduğunu tespit etmişler ve yaş ile enfeksiyon arasında anlamlı bir fark olmadığı bildirmişlerdir. Mas-Coma ve ark. (83,84). *F.hepatica*'nın görülme sıklığının çocuklarda 9-11 yaş aralığında, yetişkinlerde ise 21-40 yaş ve üstü olarak belirtmişlerdir. Başka bir araştırmacı (27); Peru'da 2-18 yaş arası 476 kişide yapmış olduğu çalışmada, enfeksiyonun 9-11 yaşları arasında pik yaptığını bildirmişlerdir.

Türkiye'de Elazığ'da (46) yapılan bir çalışmada, *F.hepatica*'nın seropozitifliği 30-39 yaşlarında %8,4, 40-49 yaşlarında ise %4,8 olarak tespit edilmiş; fakat enfeksiyonla yaş arasında istatistiksel bir anlam bulunmadığı bildirilmiştir. Yılmaz ve ark. (47); Van'da yaptıkları bir çalışmada *F.hepatica* ile enfekte olan bütün olgular çocukluk çağında bulunmuş, bunun nedeni olarak da yetişkinlerin *F.hepatica* 'ya karşı önceden bağışık olmasından kaynaklanmış olacağı belirtilmiştir.

Yaptığımız çalışmada; incelenen 40 yaş altı 118 kişinin 2 (%1,7)'sinde, 40 yaş üstü 235 kişinin ise 14 (%6,0) seropozitiflik gözlemlendi. Kırk yaş üstü erkeklerin 11 (%10,6)'inde, 40 yaş altı erkeklerin birinde (%1,7); 40 yaş üstü kadınların üçünde (%2,3) ve 40 yaş altı kadınların birinde (% 1,4) seropozitiflik tespit edildi. Yaş grupları ile enfeksiyon sıklığı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmedi ($p= 0,184$). Yaş grupları dikkate alındığında 40 yaş üstü bireylerde enfeksiyonun fazla olduğu görüldü. Bu yüksek yayılımın Esteban ve ark. (58)'ini doğrular nitelikte olup, yaşla beraber enfeksiyon sıklığının arttığını göstermektedir. Bu durumu Bolu bölgesinin bitki örtüsü, iklim yapısı, suni ve doğal göl ve göletler yönünden *F.hepatica*'nın biyolojisi için uygun bir ortam oluşturması ve insanların ilerleyen hayatlarında giderek artan oranlarda metaserker taşıyan su bitkileri ile karşılaşma riskinin yüksek olmasıyla açıklamak mümkündür.

F.hepatica enfeksiyonu genellikle insanlara metaserker ile kontamine olmuş sularla ya da su teresi gibi yeşil su bitkileri ile bulaşmaktadır. Parazitin biyolojisine bakıldığında enfeksiyonun oluşması ile beslenme alışkanlığı arasında çok büyük bir

ilişki bulunmaktadır. Nitekim fasciolosis'in özellikle otçul hayvanlarda yayılışının çok yüksek olması parazitin beslenmeyle alakalı olduğunun en büyük göstergesidir.

Hardman ve ark. (86) İngiltere'de 1968 yılında patlak veren ve o zamana kadar kaydedilen en büyük salgında fasciolosis teşhisi konulan 44 kişinin geçmişinde enfekte koyun ve sığırların otladığı bir merada yabani su teresi yeme öyküsü bulunduğunu bildirmişlerdir.

Esteban ve ark. (23); Boliviya'da çocuklarda tespit ettikleri yüksek *F.hepatica* enfeksiyonunun nedenlerini; bu bölgedeki çocukların yetersiz beslenmesi, erken yaşlardan itibaren tarla-bahçe işlerinde ailelerine yardım etmeleri, hayvanlarla uğraşmaları, uzun süre evlerinden uzakta dışarıda vakit geçirmeleri ve bunun bir sonucu olarak su teresi ve diğer yerel yeşil su bitkilerden sıklıkla tüketmeleri ve kaynatılmamış doğal su içmelerine, bu nedenle de metaserkerleri alarak kolayca enfekte olmalarına bağlamışlardır. Aynı araştırmacılar (85); Peru'da çocuklarda yüksek fasciolosis enfeksiyonunun nedenlerini, park ve bahçeler yakınında bulunan insan yapımı su kanallarının bahçe sulamasında kullanılması ve çocukların bu sağlıksız kanallardan su içmeleriyle açıklamışlardır. Moghaddam ve ark. (67); İran'da 107 *F.hepatica* enfeksiyonu olgusunu ülkenin geleneksel olarak bir tür bitkiden yapılan Delar adlı yiyeceğin bolca tüketilmesine bağlamışlardır.

Clark ve ark. (79); Peru'da genç bir insanın safra kanallarından *F.hepatica* erişkin kelebeğin çıkarılması sonucu yapmış oldukları olgu sunumunda, hastanın geçmişinde ülkenin yüksek rakımlı dağ eteklerinde yetişen bir tür yeşil bitkiyi tüketme öyküsünü gözlemlemişlerdir. Mas-Coma ve ark. (83) ise; Mısır'ın fasciolosis ile hiper endemik bölgelerinde halkın muhtemelen metaserker içeren bitkilerle hazırlanmış yemek tükettiklerini ve yeşil bitkileri salata yoluyla çiğ olarak kullandıklarını tespit etmişlerdir.

Ashrafi ve ark. (87); İran ve Mısır'da taze yeşil bitkilerle çiğ olarak yapılan yiyeceklerde bulunan metaserkerlerin varlığını, enfektivite yeteneğini araştırmışlar ve *F.hepatica* enfeksiyonunun doğal-suni su ve kara bitkilerinin tüketimi ve yöresel bitkilerden yapılmış içeceklerin içilmesiyle meydana geldiğini tespit etmişlerdir.

Marcos ve ark. (70); Peru'da çocuklarda *F.hepatica* için risk faktörlerini belirlemeye yönelik yapmış oldukları çalışmada fasciolosis ile yonca suyu içme alışkanlığı, yeşil su bitkilerini yeme alışkanlığı, köpek besleme, beşden fazla koyun

yetiştirme gibi faktörlerle arasında ilişkiye bakmışlar seropozitif olan 61 olgudan 42'sinde yonca suyu içme öyküsü tespit ederek *F.hepatica* enfeksiyonu açısından yonca suyu içme alışkanlığını temel maruziyet faktörü olarak göstermişlerdir. Başka bir olgu sunumunda ise (Fica ve ark); fasciolosis'li dört olgunun üçünde su teresi yeme öyküsü bulunmuştur (74).

Ülkemizde yapılan bir çalışmada (47,88); fasciolosis genellikle kadınlarda daha sık görüldüğü, bunun nedeni olarak kadınlar tarafından su teresinin daha fazla tüketiliyor olması, iyi pişirilmeden yenen enfekte hayvan karaciğer, yeşil salata, ıspanak yenmesi ve içme sularıyla da bulaşmanın olduğunu belirtmişlerdir. Dülger ve ark. (37); yaptıkları bir olgu sunumunda *F.hepatica* ile enfekte bayan hastanın çiftçi olduğu ve su teresi yeme öyküsü bulunduğu bildirilmişler; tüketilen yiyeceklerin aynı olması nedeniyle diğer bireylerin de tehlike altında olabileceğini düşünülerek yapılan araştırmada aile bireylerinden beşini de *F.hepatica* yönünden pozitif bulmuşlardır. Karahocagil ve ark. (20); Van aynı aileden su teresi yeme öyküsü olan 92 kişi, ve kontrol grubu olarak da komşu ailelerden 30 kişiyi çalışmaya dahil ederek yaptıkları çalışmada 24 kişide *F.hepatica* pozitifliği tespit etmişler ve pozitif olan bütün olgularda su teresi yeme öyküsü olduğu bildirilmişlerdir. Deveci ve ark. (32); karın ağrısı ve toprak yeme şikayetiyle hastaneye başvuran dokuz yaşındaki bir çocuğun yapılan serolojik incelemesinde *F.hepatica* yönünden pozitif bulmuşlar ve enfeksiyonun toprak yeme alışkanlığına bağlı olduğunu düşündüklerini belirtmişlerdir.

Yapılan bu çalışmada Bolu merkezden AİBÜ Sağlık Araştırma ve Uygulama Hastanesindeki çeşitli kliniklere başvuran 133 kişide 17 maddelik beslenme alışkanlığı ve meslek durumunu belirlemeye yönelik anket formu uygulama zorluğu nedeniyle yapılamamış; fakat ilçelerden toplanan 230 kişide doldurulmuştur. Yapılan 230 kişilik anketin değerlendirmesi sonucunda 188 kişinin sık sık ve arasıra olmak üzere su teresi ve buna benzer yeşil sebze tükettiği ve bunlardan da dördünün seropozitif olduğu gözlenmiştir. İncelenen vaka sayısının az olması, seropozitifliğin dörtle sınırlı kalması ve seronegatif bireylerde de yeşillik yeme öyküsü olması nedeniyle çalışmamızda enfeksiyon ile beslenme alışkanlığı arasında istatistiksel olarak bir anlamlılık olup olmadığı belirlenememiştir. Fakat fasciolosis'in beslenmeye bağlı bir enfeksiyon olması, metaserkerlerin yeşillik yemeyle alınarak enfeksiyon

oluşturması ve Bolu Merkez ve ilçelerinde sulak alanların bolluğu ve yeşillik yeme alışkanlığının yaygın olması nedeniyle seropozitif vakaların tamamının su teresi vemaydonoz gibi yeşil bitkilerini tüketmeyle ilişkili olduğunu söylemek mümkündür.

6. SONUÇ ve ÖNERİLER

- Bolu ve yöresinde *F.hepatica*'nın ELISA yöntemi ile yayılışı %4,4 olarak belirlenmiştir. Bu oran *F.hepatica*'nın Bolu ve yöresinde bir halk sağlığı problemi oluşturduğunu göstermektedir.
- Yayılışın kadınlarda %2,0 (4 kişi), erkeklerde ise %7,5 (12 kişi) olarak tespit edilmiştir. Bolu merkezde enfeksiyon oranı %9,0, ilçelerde ise %1,7 olarak bulunmuştur.
- Enfeksiyonunun yayılışı ile yaş ve cinsiyet arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır.
- Enfeksiyonun yayılışında bölgenin bitki örtüsünün, ikliminin, suni ve doğal göl, gölet, dere ve çay gibi su kaynaklarının bolluğunun önemi büyüktür.
- Enfeksiyonun yayılışında yöre halkı tarafından çokça tüketilen Kaldirik Otu (*Trachysteman orientalis*), Ispanak (*Spinacia oleracea*), Kuzu Kulağı (*Rumex acetosa*), Gelincik (*Papaver rhoeas*), Yemlik (*Scorzenera*), Maydanoz (*Petroselinum sativum*) ve Su Teresi (*Nasturtium officinale*) gibi yeşil bitkil önemli rol oynar.
- *F.hepatica* enfeksiyonundan korunmak için yöre halkını, parazit hakkında ve su bitkilerini iyice yıkamadan tüketme konusunda bilgilendirmek gerekmektedir.
- Enfeksiyonun takibi ve uzun soluklu çalışmalar yapılabilmesi için yerel/ulusal kaynaklar kullanılarak kit üretilmesi yararlı olabilir.

7. KAYNAKLAR

1. **Saba R.** Fasyoliyaz, *Klimik, XI. Türk Klinik Mikrobiyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları Kongresi*, İzmir, **2003**: 189-190.
2. **Şeker Y.** Adana ve Çevresinde Yaşayan İnsanlarda *Fasciola hepatica* Antikorlarının Serolojik Yöntemle Araştırılması, Yüksek Lisans Tezi, *Çukurova Üniv Sağlık Bilim Enst*, Adana, **2005**: 53s.
3. **Vuruşaner C**, Taksonomi ve Morfolojik Özellikler. Tınar R, Korkmaz M, *Fasciolosis*, Türkiye Parazitol Dern, Yayın No:18, Bornova-İzmir: Meta Basım, **2003**: 1-13.
4. <http://www.phsource.usimages.Helminthsfa112gan.gif>
5. <http://www.parasite.org.au/para-site/fasciola/fasciola-clinical.html>
6. <http://www.cdc.gov.parasites/fasciolabiology.html>
7. **Mas-Coma S.** Epidemiology of fascioliasis in human endemic areas. *Journal of Helminthology*. **2005**; 79: 207–216.
8. **Haseeb AN, el-Shazly AM, Arafa MA, Morsy AT.** A review on fascioliasis in Egypt. *J Egypt Soc Parasitol*. **2002**; 32(1): 317-54.
9. **Parkinson M, O'Neill SM, Dalton JP.** Controlling fasciolosis in the Bolivian Altiplano, *Trends in Parasitol*, **2007**; 23: 6.
10. **Alatoom A, Cavuoti D, Southern P, Gander R.** *Fasciola hepatica* Infection in the United States, *Labmedicine*, **2008**; 39: 7.
11. **Kaya S, Demirci M, Demirel R, Arıdoğan BC, Öztürk M, Korkmaz M.** Seroprevalance of fasciolosis between rural area and city center in Isparta, Turkey, *Saudi Med J*, **2006**; 27(8): 1152-1156.
12. **Şahin İ, Yazar S, Yaman O.** Kayseri-Karpuzseki Havzasında Yaşayan İnsanlarda *Fasciola Hepatica* Prevalansı, *Sağlık Bilimleri Dergisi (Journal of Health Sciences)*, **2008**; 17(2): 97-103.
13. **Demirci M, Korkmaz M, Kaya S, Kuman A.** Fascioliasis in Eosinophilic Patients in the Isparta Region of Turkey. *Infection*, **2003**; 31: 1.
14. **Demirci M**, İnsanlarda Epidemiyoloji, Tınar R, Korkmaz M, *Fasciolosis*, Türkiye Parazitol Dern, Yayın No:18, Bornova-İzmir: Meta Basım, **2003**: 343-358.
15. **Miman Ö, Özkeçeci T, Okur N, Çiftçi İH, Polat C.** Nadir Bir Tıkanma Sarılığı Sebebi: Fascioliasis, *Türkiye Parazitol Derg*, **2010**; 34: 190-2.

16. Aksoy DY, Kerimoğlu U, Oto A, Erguven S, Arslan S, Unal S, Batman F, Bayraktar Y. Infection with *Fasciola hepatica*, *Clin Microbiol Infect*, **2005**; 11: 859–861.
17. Mas-Coma S, Angles R, Esteban JG, Bargues MD, Buchon P, Franken M, Strauss W. The Northern Bolivian Altiplano: a region highly endemic for human fascioliasis, *Trop Med Int Health*, **1999b**; 4(6): 454-467.
18. Mas-Coma MS, Esteban JG, Bargues MD. Epidemiology of human fascioliasis: a review and proposed new classification, *Bulletin of the World Health Organization*, **1999a**; 77(4).
19. Korkmaz M, Ok ÜZ. Fasciolosis. Özcel MA, Özbel Y, Ak M. *Özcel 'in Tıbbi Parazit Hastalıkları*. 1. Baskı, İzmir: Asya Tıp Kitabevi; **2007**: 3-76.
20. Karahocagil MK, Akdeniz H, Sünnetçioğlu M, Çiçek M, Mete R, Akman N, Ceylan E, Karsen H, Yapıcı K. A familial outbreak of fascioliasis in Eastern Anatolia: A report with review of literature, *Acta Tropica*, **2011**; 118: 177-183.
21. Esteban JG, Bargues MD, Mas-Coma S. Geographical Distribution, Diagnosis and Treatment of Human Fascioliasis: A Review, *Research and Reviews in Parasitol*, **1998**; 58(1): 13-42.
22. Mas-Coma S, Valero MA, Bargues MD. Effects of climate change on animal and zoonotic helminthiasis, *Rev sci tech Off int Epiz*, **2008**; 27(2): 443-452.
23. Esteban JG, Flores A, Aguirre C, Strauss W, Angles 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*, **1997**; 66: 1-14.
24. Mailles A, Capek I, Ajana F, Schepens C, Ilef D, Vaillant V. Commercial watercress as an emerging source of fascioliasis in Northern France in 2002: results from an outbreak investigation, *Epidemiol Infect*, **2006**; 134: 942-945.
25. Mas-Coma S. Human Fascioliasis: Epidemiological Patterns in Humans Endemic Areas of South America, Africa and Asia, *Southeast Asian J Trop Med Public Health*, **2004**; 35: 1.
26. Parkinson M, O'Neill SM, Dalton JP. Endemic human fasciolosis in the Bolivian Altiplano, *Epidemiol Infect*, **2007**; 135: 669-674.
27. Gonzalez LC, Esteban JG, Bargues MD, Valero MA, Ortiz P, Naquira C, Mas-Coma S. Hyperendemic human fascioliasis in Andean valleys: An altitudinal transect analysis in children of Cajamarca province, Peru, *Acta Tropica*, **2011**; 120: 119-129.
28. Claxtona JR, Zambranob H, Ortizb P, Amoros C, Delgadob E, Escurra E, Clarkson MJ. The epidemiology of fasciolosis in the inter-Andean of Cajamarca, Peru, *Parasitology International*, **1997**; 46: 281-288.
29. Yavuz A. Sığırlarda *Fasciola Hepatica*'nın seroprevalansı, Yüksek Lisans Tezi, Erciyes Üniv Sağlık Bilim Enst, Kayseri, **2006**: 52s.
30. Graham CS, Brodie SB, Weller PF. Imported *Fasciola hepatica* Infection in the United States and Treatment with Triclabendazole, *Clinical Infectious Diseases*, **2001**; 33: 1–6.

31. Talaie H, Emami H, Yadegarinia D, Nava-Ocampo A, Massoud J, Azmoudeh M, Mas-Coma S. Randomized trial of a single, double and triple dose of 10 mg/kg of a human of Triclabendazole in patients with Fascioliasis, *Clin Experimental Pharmacol and Physiol*, **2004**; 31: 777-782.
32. Deveci U, Öztürk T, Üstün C. Radyolojik Olarak Tanı Konulan Pediatrik Fasciola hepatica Olgusu, *Türkiye Parazitol Derg*, **2011**; 35: 117-9.
33. Büyükbaba Ö, Özkan E, Büyükuncu Y, Büğet E. Fasciola hepatica'ya Bağlı Bir Kolesistit Olgusu, *Klinik Derg*, **1996**; 9(2): 98-99.
34. Zeren C, Eren A, Çelikel A, Motor Köksaldı V, Yengil E, Hamamcı B. Investigation of Fasciola hepatica Seropositivity in Forensic Autopsies in the Çukurova Region, *Türkiye Klinikleri J Med Sci*, **2013**; 33(2): 501-4.
35. Arslan F, Batirel A, Samasti M, Tabak F, Mert A, Özer S. Fascioliasis: 3 cases with three different clinical presentations, *Türk J Gastroenterol*, **2012**; 23(3): 267-271.
36. Tanır G, Karaman A, Tüfekçi SB, Erdoğan D, Tuğgun D, Özkan AT. A case of ectopic intraabdominal fascioliasis presented with acute abdomen. *Türk J Gastroenterol*, **2011**; 22(3): 347-350.
37. Dülger AC, Küçükoglu ME, Yılmaz H, Avcu S, Kemik Ö, Bartın MK. Acute Cholangitis and Hepatitis Caused By Fasciola Hepatica: A Case Report, *Van Tıp Dergisi*, **2010**; 17(2): 50-53.
38. Sezgin O, Altıntaş E, Tombak A, Üçbilek E. Fasciola hepatica-induced acute pancreatitis: Report of two cases and review of the literature, *Türk J Gastroenterol*, **2010**; 21(2): 183-187.
39. Miman Ö, Özkeçeci T, Okur N, Çiftçi İH, Polat C. Nadir Bir Tıkanma Sarılığı Sebebi: Fascioliasis, *Türkiye Parazitol Derg*, **2010**; 34: 190-2.
40. Bahçecioğlu İH, Yalnız M, Ataseven H, Kuzu N, İlhan F, Erensoy A. Biliyer Fasciolosis: ERCP ile Tanı Konulan Üç Olgu Raporu, *Türkiye Parazitol Derg*, **2008**; 32(4): 375-378.
41. Akarsu M, Meral M, Bahçeli S, Solmaz D, Kayahan H, Soytürk M, Akpınar H. Case of Fascioliasis: Extraction With Endoscopic Retrograde Cholangiography, *Digestive Endoscopy*, **2007**; 19: 49-51.
42. Kabaalioglu A, Çeken K, Alimoğlu E, Saba R, Çubuk M, Arslan G, Apaydın A. Hepatobiliary Fascioliasis: Sonographic and CT Findings in 87 Patients During the Initial Phase and Long-Term Follow-Up, *American Roentgen Ray Soc*, **2007**; 189: 824-828.
43. Nart D, Ertan Y, Doğanavşargil B, Kılıç M, Korkmaz M, Yüce G, Yılmaz F. Fascioliasis: Üç olgu sunumu, *Akademik Gastroenterol Derg*, **2005**; 4(3): 185-189.
44. Özer B, Serin E, Gümürdülü Y, Gür G, Yılmaz U, Boyacıoğlu S. Canlı fasiola hepatikanın endoskopik çıkarılması: Vaka raporu ve literatürderlemesi, *Türk J Gastroenterol*, **2003**; 14(1): 74-77.

45. **Hamamcı B, Çetinkaya Ü, Yaman O, Kaya M, Yazar S.** Kayseri'deki Yabancı Uyruklu Lise Öğrencilerinde *Fasciola hepatica* Antikorlarının Araştırılması, *Türk Hijyen ve Deneysel Biyol Derg*, **2010**; 67(3): 121-126.
46. **Kaplan M, Kuk S, Kalkan A, Demirdağ K, Özdemir A.** Elazığ Yöresinde *Fasciola hepatica* Seroprevalansının Araştırılması, *Mikrobiyol Bült*, **2002**; 36: 337-342.
47. **Yılmaz H, Gödekmerdan A.** Human fasciolosis in Van province, Turkey, *Acta Tropica*, **2004**; 92: 161-162.
48. **Akyol ÇV,** Tarihçe ve Epidemiyoloji, Tınar R, Korkmaz M, *Fasciolosis*, Türkiye Parazitol Dern, Yayın No:18, Bornova-İzmir: Meta Basım, **2003**: 85-106.
49. **Taş T, Ayaz A, Koçoğlu E, Bucak Ö, Karabörk Ş.** Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarına Başvuran Hastalarda Bağırsak Parazitlerinin Dağılımı, *Abant Med J*, (Baskıda).
50. **Taş Cengiz Z, Akbayram S, Çiçek M, Yılmaz H,** Van'da İlköğretim Okulu Öğrencilerinde Saptanan Bağırsak Parazitizmleri, *Türkiye Parazitol Derg*, **2009**; 33 (4): 289 - 293.
51. **Demirci M, Tanyel TT, Kaya S.** Fasciolosisli Hastalarda İmmunoglobulin Tiplerinin Araştırılması. *Mikrobiyol Bul*, **2009**; 43: 471-475.
52. **Korkmaz M, OK ÜZ.** İnsanlarda Fasciolosis, Tınar R, Korkmaz M, *Fasciolosis*, Türkiye Parazitol Dern, Yayın No:18, Bornova-İzmir: Meta Basım, **2003**: 265-282.
53. **Demirci M, Korkmaz M.** Karaciğerde Yerleşen Trematod Hastalıkları ve İmmunolojisi. Özcel MA, İnci A, Turgay N, Köroğlu E, *Tıbbi ve Veteriner İmmunoparazitoloji*, İzmir: Meta Basım, **2007**: 230-250.
54. **Umur Ş, Akça A,** Aşı Çalışmaları, Tınar R, Korkmaz M, *Fasciolosis*, Türkiye Parazitol Dern, Yayın No:18, Bornova-İzmir: Meta Basım, **2003**: 223-248.
55. **Doğanay A, Sarımehtetoğlu HO,** Patojenite, Tınar R, Korkmaz M, *Fasciolosis*, Türkiye Parazitol Dern, Yayın No:18, Bornova-İzmir: Meta Basım, **2003**: 107-118.
56. **Osman MM, Abo El-Nazar SY.** IL-10, IFN- γ and TNF- α in Acute and Chronic Human Fascioliasis, *J Egypt Soc Parasitol*, **1999**; 29 (I): 13-20.
57. **Şakru N,** İnsanlarda Tanı, Tınar R, Korkmaz M, *Fasciolosis*, Türkiye Parazitol Dern, Yayın No:18, Bornova-İzmir: Meta Basım, **2003**: 301-312.
58. **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, *Tropical Medicine and International Health*, **1997**; 2(7): 695-699.

59. **Esteban JG, Flores A, Angles R, Mas-Coma S.** High endemicity of human fascioliasis between Lake Titicaca and La Paz valley, Bolivia, *Transactions of The Royal Soc of Trop Med and Hygiene*, **1999**; 93: 151-156.
60. **Ibarra F, Montenegro N, Vera Y, Boulard C, Quiroz H, Flores J, Ocho P.** Comparison of three ELISA tests for seroepidemiology of bovine fasciolosis, *Veterinary Parasitology*, **1998**; 77: 229±236.
61. **Espinoza JR, Maco V, Marcos L, Saez S, Neyra V, Terashima A, Samalvides F, Gotuzzo E, Chavarry E, Huaman MC, Bargues MD, Valero MA, Mas-Coma S.** Evaluation of FAS2-ELISA for The Serological Detection Of *Fassciola Hepatica* Infection in Humans, *Am J Trop Med Hyg*, **2007**; 76(5): 977–982.
62. **Özkan AT, Korkmaz M, Kuman A, Ayçiçek H, Tanyüksel M.** Fascioliasis Tanısında Erişkin Antijeni ile PBS ve RPMI 1640’da Elde Edilen Ekskresyon/Sekresyon Antijenlerinin ELISA Yöntemiyle Karşılaştırılması, *Türk Hij Der Biyol Derg*, **2005**; 62(1, 2, 3): 17-26.
63. **Valero MA, Periago MV, Crespo IP, Rodriguez E, Perteger MJ, Garate T, Gongalez-Barbera EM, Mas-Coma S.** Assessing the validity of an ELISA test for the serological diagnosis of human fascioliasis in different epidemiological situations, *Trop Med and International Health*, **2012**; 17(5): 630-636.
64. **Çırak VY,** Tedavi, Tınar R, Korkmaz M, *Fasciolosis*, Türkiye Parazitol Dern, Yayın No:18, Bornova-İzmir: Meta Basım, **2003**: 143-162.
65. **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**; 63(5, 6): 264–269.
66. **Graham CS, Brodie SB, Weller PF.** Imported *Fasciola hepatica* Infection in the United States and Treatment with Triclabendazole, *Clin Infectious Diseases*, **2001**; 33: 1–6.
67. **Moghaddam AS, Massoud J, Mahmoodi M, Mahvi AH, Periago MV, Artigas P, Fuentes MV, Bargues MD, Mas-Coma S.** Human and animal fascioliasis in Mazandaran province, northern Iran, *Parasitol Res*, **2004**; 94: 61–69.
68. **Us AD,** *Serolojik Tanı Yöntemleri*, Ankara: Hacettepe Üniversitesi Yayınları, **2006**: 33-34.
69. **Clark BM, Lloyd BA, Christopher GW, Foody WF.** A Young Man from Peru with Fever and Abdominal Pain, *Clin Infectious Diseases*, **2005**; 40: 879-80.
70. **Marcos L, Maco V, Samalvides F, Terashima A, Espinoza JR, Gotuzzo E.** Risk factors for *Fasciola hepatica* infection in children: a case-control study, *Transactions of the Royal Society of Trop Med and Hygiene*, **2006**; 100: 158-166.
71. **Behar JM, Winston JS, Borgstein R,** Hepatic fascioliasis at a London hospital-the importance of recognising typical radiological features to avoid a delay in diagnosis, *The British J Radiol*, **2009**; 82: 189–193.

72. **Aminian K, Rezayat KA, Shafaghi A, Tanhaeevash R.** Living Fasciola Hepatica in biliary tree: a case report, *Annals of Hepatol*, **2012**; 11(3): 395-398.
73. **Qurashi HA, Masoodi I, Sofiyani MA, Musharaf HA, Shaqhan M, Ahmed GN, Ali A.** Biliary fascioliasis-an uncommon cause of recurrent biliary colics: Report of a case and brief review, *German Med Science*, **2012**; 10.
74. **Fica A, Dabanch J, Farias C, Castro M, Jercic MI, Weitzel T.** Acute fascioliasis-clinical and epidemiological features of four patients in Chile, *Clin Microbiol Infect*, **2011**.
75. **Gandhi V, Jain P, Rathod V, Nagral S.** Endoscopic ultrasound in biliary fasciolosis. *Indian J Gastroenterol*, **2010**; 29: 128.
76. **Kim JB, Kim DJ, Huh S, Cho SY.** A human case of invasive fascioliasis associated with liver abscess, *The Korean J Parasitol*, **1995**; 33(4): 395-398.
77. **Han JK, Han D, Choi BI, Han MC.** MR findings in human fascioliasis, *Trop Med and Inter Health*, **1996**; 1(3): 367-372.
78. **Sellami H, Ellaoumi M, Cheikhrouhou F, Makni F, Baklouti S, Ayadi A.** Fasciola hepatica infestation with joint symptoms, *Joint Bone Spine*, **2003**; 70: 71-72.
79. **Clark BM, Lloyd BA, Christopher GW, Foody WF.** A Young Man from Peru with Fever and Abdominal Pain, *Clin Infectious Diseases*, **2005**; 40: 879-80.
80. **Llanos C, Soto L, Sabugo F, Gallegos I, Valenzuela O, Verdaguer J, Cuchacovich M.** Systemic vasculitis associated with *Fasciola hepatica* infection, *Scand J Rheumatol*, **2006**; 35: 143-146.
81. **Lee OJ, Kim TH.** Indirect evidence of ectopic pancreatic fascioliasis in a human, *J Gastroenterol and Hepatol*, **2006**; 21: 1631-1633.
82. **Hotez PJ, Brindley PJ, Bethony JM, King CH, Pearce EJ, Jacobson J.** Helminth infections: the great neglected tropical diseases, *J Clin Invest*, **2008**; 118: 1311-1321.
83. **Mas-Coma S, Bargues MD, Valero MA.** Fascioliasis and other plant-borne trematode zoonoses, *International J Parasitol*, **2005**; 35: 1255-1278.
84. **Sierra RM, Agramunt VH, Cuervo P, Mas-Coma S.** Human fascioliasis in Argentina: retrospective overview, critical analysis and baseline for future research, *Parasites & Vectors*, **2011**; 4: 104.
85. **Esteban JG, Gonzalez C, Bargues MD, Angles R, Sanchez C, Naquira C, Mas-Coma S.** High fascioliasis infection in children linked to a man-made irrigation zone in Peru, *Trop Med and Inter Health*, **2002**; 7(4): 339-348.
86. **Hardman EW, Jones RLH, Davies AH.** Fascioliasis-A Large Outbreak, *British Med Journal*, **1970**; 3: 502-505.

87. Ashrafi K, Valero MA, Massoud J, Sobhani A, Solaymani-Mohammadi S, Conde P, Khoubbane M, Bargues MD, Mas-Coma S. Plant-Borne Human Contamination By Fascioliasis, *Am. J Trop Med Hyg*, **2006**; 75(2): 295–302.
88. Uzunlar AK, Fascioliasis; Nadir Bir Kolesistit Nedeni, *Fırat Tıp Derg*, **2009**; 14(3): 202-203.

8. EKLER