

**T.C.
İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

***ECHINOCOCCUS GRANULOSUS* KİSTLERİNDE
NEKROZLA BAĞLANTILI DOKU DEĞİŞİKLİKLERİ**

UZMANLIK TEZİ

**Dr. Elif Burcu AYDIN
TIBBİ PATOLOJİ ANABİLİM DALI**

**DANIŞMAN
Prof. Dr. N.Engin AYDIN**

MALATYA – 2009

**T.C.
İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

***ECHINOCOCCUS GRANULOSUS* KİSTLERİNDE
NEKROZLA BAĞLANTILI DOKU DEĞİŞİKLİKLERİ**

UZMANLIK TEZİ

**Dr. Elif Burcu AYDIN
TIBBİ PATOLOJİ ANABİLİM DALI**

**DANIŞMAN
Prof. Dr. N.Engin AYDIN**

MALATYA – 2009

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER.....	I
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	II
TABLolar DİZİNİ.....	III
GRAFİKLER DİZİNİ.....	IV
RESİMLER DİZİNİ.....	V
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ.....	VI
1.GİRİŞ.....	1
2.GENEL BİLGİLER.....	3
2.1.Tarihçe.....	3
2.2.Sınıflandırmadaki yeri.....	4
2.3. <i>E. Granulosus</i> 'un suşları.....	4
2.4.Morfoloji ve histopatoloji.....	8
2.5.Evrim.....	12
2.5.1.Ara konakta evrim.....	13
2.5.2.Kesin konakta evrim.....	15
2.6.Epidemiyoloji.....	15
2.7.Klinik.....	17
2.8.Hidatik antijenler ve immunoloji.....	19
2.9.Tanı.....	20
2.10.Tedavi.....	26
2.11.Korunma ve kontrol.....	26
2.12.Major histokompatibilite kompleksi.....	27
3.GEREÇ VE YÖNTEM.....	30
4.BULGULAR.....	39
5.TARTIŞMA.....	60
6.SONUÇ VE ÖNERİLER.....	68
7.ÖZET.....	70
8.SUMMARY.....	71
9.KAYNAKLAR.....	72

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1: <i>Echinococcus granulosus</i> tiplerinin ara ve son konakları.....	7
Şekil 2: <i>Echinococcus spp.</i> Yumurtası.....	8
Şekil 3: Metasestod şekli.....	9
Şekil 4: <i>E.granulosus</i> 'un yaşam döngüsü.....	12

TABLolar DİZİNİ

Tablo 1: <i>Echinococcus</i> türlerinin özellikleri.....	5
Tablo 2: <i>Echinococcus granulosus</i> ' un farklı suşlarının son konak ve ara konakları, insanlara karşı enfektivitesi ve coğrafi dağılımları.....	6
Tablo 3: HKH saptanan olgularda yaş gruplarına göre cinsiyet dağılımı.....	40
Tablo 4: Olguların tek organ tutulumu açısından dağılımı.....	40
Tablo 5: Sayısal açıdan organ tutulum özellikleri.....	41
Tablo 6 : HKH' ı olan olgularda yaş gruplarına göre organ lokalizasyonları.....	42
Tablo7: Kist çevre dokusunda görülen histopatolojik değişiklikler.....	43
Tablo8: Organ tutulumuna göre çevre dokuda nekroz varlığı.....	53
Tablo 9: Nekroz izlenen ve izlenmeyen olgularda HLA DR DP DQ immunreaksiyonları.....	54

GRAFİKLER DİZİNİ

Grafik 1: Çalışmaya alınan olguların cinsiyet dağılımı.....	40
Grafik 2: Yirmili yaş gruplarına göre organ tutulum dağılımları.....	42
Grafik 3: Nekroz ve diğer histopatolojik değişikliklerin	54
Grafik 4: Nekroza yakın alanda HLA DR DP DQ boyanması.....	56
Grafik 5: Nekroza uzak alanda HLA DR DP DQ boyanması.....	58
Grafik 6: Nekroz izlenmeyen olgularda HLA DR DP DQ boyanması.....	59
Grafik 7: Nekroz izlenen olgularda yaygınlığın karşılaştırılması.....	60

RESİMLER DİZİNİ

Resim 1: Lamellertabaka komşuluğunda makrofaj toplulukları ve fibröz bağ dokusu oluşumu, asellüler laminar tabaka.....	43
Resim 2: Kist iç yüzündeki asellüler lameller tabaka ve bunun komşuluğunda yoğun nekroz.....	44
Resim 3: Nekroz komşuluğundaki bağ dokusu içinde mononükleer (lenfosit, histiyosit) inflamatuvar hücreler.....	45
Resim 4: Nekroz komşuluğundaki bağ dokusu içinde mononükleer (lenfosit) inflamatuvar hücreler.....	45
Resim 5: Konak akciğer ve fibröz bağ dokusundaki alveolar makrofajlar.....	46
Resim 6: Nekroz komşuluğundaki bağ dokusu içinde plazma hücre infiltrasyonu.....	47
Resim 7: Yoğun nekroz ile konak doku arasındaki fibrotik perikist dokusu.....	48
Resim 8-9: Yoğun nekroz gösteren duvar yapısında eozinofil lökositler.....	49
Resim 10: Asellüler lameller tabaka komşuluğunda multinükleer yabancı cisim reaksiyonu gösteren histiyositler.....	50
Resim 11: Nekroza komşu bölgedeki nötrofil lökositler.....	51
Resim12-13: Yapısı korunmuş ve çengelleri belirgin olarak izlenebilmekte olan protoskoleksler.....	52
Resim 14: Nekroz izlenen olguda 3+ şiddetinde HLA DR DP DQ boyanması.....	55
Resim 15: Nekroz izlenen olguda 2+ şiddetinde HLA DR DP DQ boyanması.....	56
Resim 16: Nekroz çevresindeki alveolar makrofajların HLA DR DP DQ ile boyanması.....	57
Resim 17: Nekroz izlenmeyen olguda 2+ şiddetinde HLA DR DP DQ boyanması.....	58

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

AE	: Alveolar ekinokokkozis
BT	: Bilgisayarlı tomografi
ELISA	: Enzyme linked immunosorbent assay
HKH	: Hidatik kist hastalığı
HLA	: Human leucocyte antigen
IB	: İmmunoblot
ID	: İmmun difüzyon
IE	: İmmun elektroforez
IFA	: İndirekt floresan antikor
Ig	: İmmun globulin
IHA	: İndirekt hemaglutinasyon
KE	: Kistik ekinokokkozis
MHC	: Major histokompatibilite Antijeni
MRG	: Manyetik Resonans Görüntüleme
LA	: Lateks aglütinasyon
PAIR	: Ponksiyon-Aspirasyon-Enjeksiyon-Reaspirasyon
PCR	: Polymerase chain reaction
PE	: Polikistik ekinokokkozis
SD	: Standart deviasyon
SSCP	: Single Strand Conformational Polymorphism
Th	:T helper lenfosit
Ts	:T sitotoksik lenfosit
USG	: Ultrasonografi
WB	: Western blot

1. GİRİŞ

Ekinokokkosis (Hidatik kist hastalığı) çok uzun yıllardır bilinen ve helmint hastalıkları içinde insan ve hayvan sağlığının yanı sıra, sebep olduğu ekonomik kayıplar nedeniyle güncelliğini ve önemini korumaya devam eden bir paraziter hastalıktır(1,2).

Ekinokokkosis ve hidatidozis terimleri ekinokok cinsi sestodların erişkin ve larva (metasestod) şekillerinin yol açtığı zoonotik infeksiyonları tanımlamakta kullanılmaktadır. *Ekinokokkosis* terimi genellikle *E.granulosus* ve *E.alveolaris* için kullanılırken, hidatidozis veya hidatik kist hastalığı terimleri yalnızca metasestod infeksiyonlarını tanımlamaktadır. Yani çok yaygın kullandığımız şekliyle “Hidatik Kist” terimi aslında bir hastalık ismi değil, *Echinococcus granulosus*’un (EG) yaşam siklusundaki larva (metasestod) evresidir. Bu nedenle doğru kullanılan şeklinin “Hidatik kist hastalığı” (HKH) olması gerekmektedir (1,2)

Echinococcus granulosus’un larval formunun koyun, sığır gibi otçul hayvanlarda ve insanda yerleşmesi ile ortaya çıkan klinik tabloya HKH adı verilir. Türkiye’de sık olarak görülen HKH’nin yayılışını etkileyen başlıca faktörler halkın kültür seviyesi, bölgenin iklimi, temizlik kurallarına uyulmaması, kaçak ve kontrolsüz kesimlerdir. Bulaşta en önemli rolü kesin konak olan köpekler üstlenmiştir. Gerçekte köpeklerle koyun, sığır gibi otçul hayvanlar arasında oluşan döngünün rastlantısal ara konağı olan insan, köpek dışkısı ile enfekte olmuş gıdalar ve köpekle yakın temasla etkeni alır. Ağız yolu ile alınan yumurtadan çıkan embriyo kan yolu ile dağılır ve uygun yerleşme noktası bulduğunda kist oluşturur. Larvaların neden olduğu kistler başta karaciğer olmak üzere akciğer ve vücudun diğer organlarına veya dokularına yerleşir. Kist içi renksiz, kokusuz, berrak bir sıvı ile doludur ve bu sıvıda protoskoleks olarak adlandırılan milyonlarca küçük larvalar yüzer.

Kist duvarı ise içten dışa germinal membran laminar tabaka ve fibrovasküler tabakadan oluşur(4).

Hastalık yaşamsal önemi olan organlarda yaptığı doku hasarı ve komplikasyonlarla çok ciddi sorunlar oluşturmakta ve ölümlerle sonuçlanabilen tablolara sebep olabilmektedir. Bu nedenle çeşitli görüntüleme yöntemleri ve serolojik tanı yöntemleri ile erken tanısının konması son derece önemlidir. Halen kesin tedavisinin cerrahi olması ve hastaların bir kısmının tedaviye yanıt vermemesi nedeniyle ameliyat sonrası izlenecek takip ve tedavi yöntemi kesin tanıya göre belirlenebilecektir. Bu noktada alınan doku örneklerine verilecek patoloji raporunun önemi tartışılmazdır.

Bu çalışmanın amacı HKH olgularını yaş, cinsiyet, lokalizasyonları açısından irdelemek, kist duvarı yapılarından literatürde daha önceden bir yayında yer verilmiş olan nekrozun varlığını desteklemek ve immunohistokimyasal olarak kist duvarındaki inflamasyonu değerlendirmek, çeşitli parametrelerle ilişkisini ortaya koyabilmek ve tanısal değerini tartışmaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Tarihçe

Echinococcosis terimi *echinococcus* cinsinden herhangi bir enfeksiyonu ifade eder. Parazitin erişkini intestinal *echinococcosis*, larvaları ise hydatidosis enfeksiyonunu oluşturur. İnsan ve hayvan hidatik kistleri hakkındaki ilk bilgiler Anadolu hekimlerine aittir.

Hidatik kist (su kesesi) terimini ilk kez İstanköylü Hippokrates (M.Ö.160-347) kullanmıştır. Hippokrates, Kapadokyalı Aretaeus ve Bergamalı Galen, insan ve hayvanların iç organlarında içi su dolu keseler gördüklerini bildirmişlerdir. Uzun yıllar ne oldukları anlaşılamayan, tümör veya dokunun kist haline geçişi olarak kabul edilen bu yapılar için o dönemlerde hidatid terimi kullanılmıştır. Bu terim başlangıçta yalnızca içinde sıvı bulunan tümörler için kullanılmışsa da, daha sonraları hidatik kistleri ifade eden bir anlam kazanmıştır. 1684 yıllarında tenyaların skoleksleri, 16-17 y.y larda erişkin *echinococcus*, 1782 de skolekslerin engelleri tanımlanmıştır. 1786 yılında ölen John Hunter karaciğer ve dalaktaki kistin patlaması ile pelvise yayıldığını ileri sürmüştür. *Echinococcus* türüne ait (küçük olması, bölmelerinin olmaması, ön kısımlarında 4 çekmen olması ve çengellerden şekillenmiş taç varlığı) özellikler 1801 yılında C.A. Rudolphi tarafından tarif edilmiştir. Batsh 1786'da ilk kez köpek barsağında parazitlenen küçük şerit türü ile otçul hayvanların ve insanın değişik organlarında oluşan hidatik keselerin aynı parazit türünün ayrı birer gelişim evresi olduklarını saptamış ve bunu *Hydatigena granulosa* olarak adlandırmıştır. Siebold 1853 yılında 12 köpek yavrusu ve bir tilkiye koyun ve sığır karaciğerinden aldığı kistleri yedirerek ilk kez deneysel olarak erişkin parazitleri elde etmiş ve bunları *Taenia echinococcus* olarak adlandırmıştır(3). 20. yüzyıldaki çalışmalarla parazitin

biyolojik, kimyasal, fizyolojik özellikleri ile insanda oluşturduğu hastalığın mekanizması aydınlatılmış ve farklı *Echinococcus* türleri ayrıştırılmıştır (4).

Türkiye’de *Echinococcosis* ilk Osmanlı döneminde 1872 yılına ait olup, 1939 yılında Kamile AYGÜN’ün tespit ettiği vakadan sonra önem kazanmıştır. Türkiye’de hidatidozun önemi dikkate alınarak Prof.Dr. Muhittin Ülker tarafından kurulan Türk Hidatidoloji Derneği’nce (1957-1978) uzun bir süre çıkarılmış olan Türk Hidatidoloji Dergisi (1962-1978) bu alandaki öncü çalışmalar olmuştur. 1999 yılındaki çalışmaları ile derneği yeniden canlandıran Prof.Dr. Nazmiye ALTINTAŞ 2001 yılında 20. Uluslararası-1.Ulusal kongrelerini gerçekleştirmiştir ve günümüze kadar güncel çalışmalarına devam etmiştir.

2.2. Sınıflandırmadaki yeri

Echinococcus granulosus adlı sestodun sınıflandırmada; Cestoda sınıfı, Eucestoda alt sınıfı, Cyclopylidea takımı, Taenidae ailesi, *Echinococcus* cinsi ve granulosus türünden olduğu görülmektedir. Ayrıca *E.multilocularis*, *E.oligarthrus* ve *E.vogeli* olmak üzere olmak üzere üç türü daha bulunmaktadır. *Echinococcus* türlerinin taksonomik olarak sınıflandırılmasında değer taşıyan özellikleri Tablo 1’de gösterilmiştir. (5)

2.3. *E.granulosus*’un suşları

Echinococcus türleri için en ideal suş tanımı “aynı türün diğer gruplarından gen frekansları yönünden ve *echinococcosis*in epidemiyoloji ve kontrolünde aktüel veya potansiyel öneme sahip bir veya daha fazla karakter yönünden istatistiksel olarak farklılık gösteren varyantlar” şeklindedir. *Echinococcus* cinsi içerisinde bulunan *Echinococcus granulosus*’un çeşitli genetik varyantları olup, günümüzde yapılan mitokondriyal DNA sekansları neticesinde on farklı genetik yapı (G1-10 genotipleri) tanımlanmıştır. *Echinococcus granulosus*’daki genetik çeşitlilik yaşam döngüsünü, konak spesifitesini, gelişme hızını, antijenitesini, bulaşma dinamiklerini, kemoterapotik ajanlara karşı sensitivitesini ve patolojisini etkileyebilmektedir. Farklı suşların belirlenmesi hidatid hastalığının epidemiyoloji ve kontrolü açısından büyük önem arz etmektedir. Son yapılan moleküler çalışmalarda bazı araştırmacılar koyun suşunun (G1) *E.granulosus sensu stricto* adıyla beşinci, at suşunun (G4) *E.equinus* adıyla altıncı,

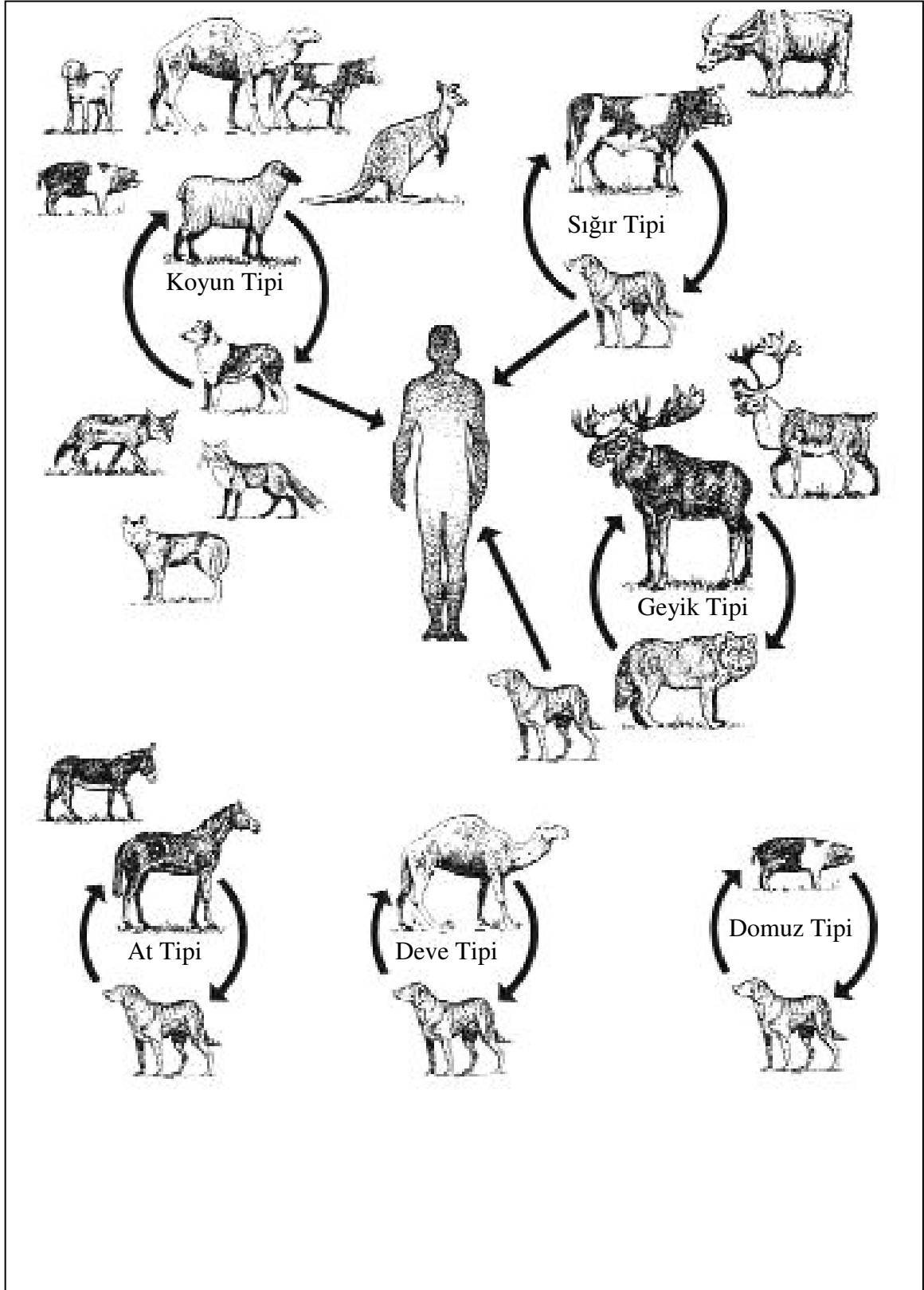
sığır suşunun (G5) *E.ortleppi* adıyla yedinci tür olabileceğini bildirmişlerdir. Ancak bu genotiplerin suş mu *E.granulosus*'un alt türleri mi yoksa bağımsız türler mi oldukları konusunda henüz yerleşmiş bir ortak kullanım bulunmamaktadır. Sadece Çin'de lokal bir bölgede tespit edilen *E.shiquicus*'un yeni bir tür olduğu ifade edilmektedir (6,7,8).

TÜR ADI	<i>E.granulosus</i>	<i>E.multilocularis</i>	<i>E. oligarthrus</i>	<i>E.vogeli</i>
COĞRAFİ DAĞILIM	Kosmopolit	Avrasya-Kuzey Amerika	Orta-Güney Amerika	Orta-Güney Amerika
KESİN KONAK	Köpekçiller	Tilki, köpek,kedi	Vahşi kediler	Köpekler
ARA KONAK	Tek tırnaklılar,geviş getiren memeli hayvanlar,keseli hayvanlar.İnsan	Kemirgenler, ot yiyen hayvanlar, İnsan	Kemirgenler, dikenli sıçanlar,İnsan	Kemirgenler ,dikenli sıçanlar,İnsan
Metasestod Tipi	Unioküler(Kistik)	Multiveziküler(Alveolar)	Polikistik	Polikistik
Lokalizasyonu	İç organlar (karaciğer,akciğer.)	İç organlar (karaciğer)	Periferel kaslar ,bazen iç organlar	İç organlar (karaciğer)
Erişkin				
Segment sayısı	3 (2-7)	5 (2-6)	3	3
Halkaların toplam uzunluğu	2,0-11,0 mm	1,2-4,5 mm	2,2-2,9mm	3,9-5,5 mm
Genital deliğin yeri	Ortaya yakın	Ortanın önünde	Ortanın önünde	Ortanın arkasında
Erişkin halka	Ortanın arkasında	Ortanın önünde	Ortada	Ortanın arkasında
Gebe halka	Ortanın arkasında	Ortanın önünde	Ortada	Ortanın arkasında
Ortalama testis sayısı	32-68(25-80)	18-26(16-35)	29(15-46)	56(50-67)
Testislerin dağılımı	Genital deliğin arkasında	Genital deliğin arkasında	Genital deliğin arkasında	Genital deliğin arkasında
Erişkin halkanın yeri	Sonradan bir önceki	Sondan iki önceki	Sondan iki önceki	Sondan iki önceki
Uterusun yapısı	Yanlara dallanmış	Kese şeklinde	Kese şeklinde	Uzun,tübüler ve kese şeklinde
Strobilianın önkısının gebe halkaya oranı	1:0,86-1,30	1:0,31-0,80	1:0,96-1,10	1:1,90-3,00

Tablo 1: *Echinococcus* türlerinin özellikleri

Suş	Son konak	Ara konak	İnsanlara karşı	Coğrafi dağılımı
Koyun (G1)	Köpek,tilki, dingo,kurt, çakal,sırtlan	Koyun, keçi, sığır, manda, yak, deve, domuz, tek tırnaklılar,kanguru	Enfektif	Kuzey, Orta ve Güney Amerika Avrupa, Afrika, Asya, Avustralya
Tazmanya koyun (G2)	Köpek	Koyun, sığır, manda	Enfektif	Tazmanya, Arjan tin, Romanya, Hin distan
Manda (G3)	Köpek, tilki (?)	Manda, sığır, koyun	Enfektif	Asya, Avrupa
At (G4)	Köpek	At ve diğerk tek tırnaklılar	Düşük veya değıl	Avrupa, Orta-doğru,Güney Afrika, Yeni Ze-landa, Amerika
Sığır (G5)	Köpek, tilki (?)	Sığır, koyun, keçi, manda	Enfektif	Orta Avrupa, Rusya, Güney Afrika, Hindistan,SriLanka
Deve (G6)	Köpek	Deve, keçi, sığır, koyun	Enfektif	Ortadoğru, Afrika, Arjantin, Çin
Domuz (G7)	Köpek, tilki (?)	Domuz, yaban domuzu, sığır, keçi	Enfektif	Avrupa ,Rusya, Orta Amerika
Geyik (G8)	Kurt, köpek	Geyikler	Enfektif	Kuzey Amerika, Avrasya
İnsan (G9)	Kanideler	İnsan	Enfektif	Polonya
Fenoskandian geyik suşu (G10)	Kanideler Geyikler		Aseptomatik	Finlandiya
Arslan	Arslan	Manda, zebra,antilop, yaban domuzları, yaban öküzü	(?)	Afrika
Lagomorph	Gri tilki	Yabani tavşanlar	(?)	Güney Amerika

Tablo 2. *Echinococcus granulosus*'un farklı suşlarının son konak ve ara konakları, insanlara karşı enfektivitesi ve coğrafi dağılımları (9)



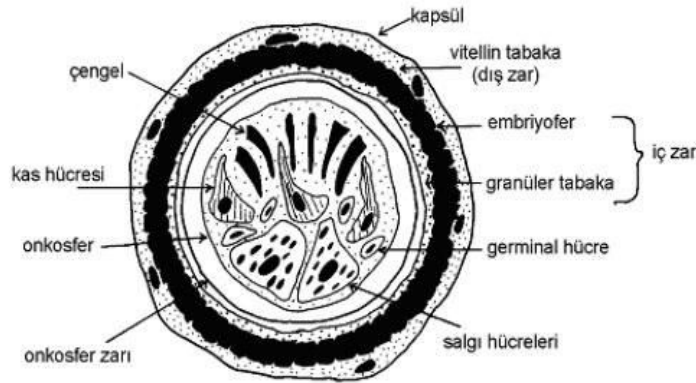
Şekil 1: *Echinococcus granulosus* tiplerinin ara ve son konakları

2.4. Morfoloji ve Histopatoloji

A- Morfoloji

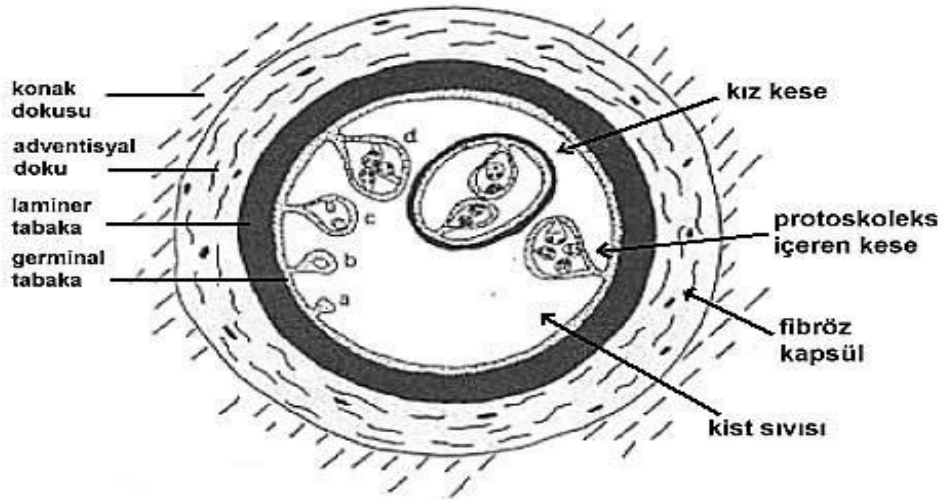
Erişkin: *E.granulosus* köpekgillerin ince bağırsağının ön ¼ ünde yaşayan, 2-10 mm uzunluğunda, 3-4 halkalı bir sestodtur. Skoleks küçük olup (0,26-0,36 mm çapında) dört tane çekmeni bulunur. Gövde (strobilia) genellikle üç halkalı olup ,olgun halkanın boyu eninin iki katı kadardır. Genital organları gelişmiş olup halkanın arka üçte birinde yer almaktadır. Böbrek şeklinde ovaryumu ve sayıları 20-80 arasında değişen testisleri bulunmaktadır. Gebe halka (son halka) parazitin toplam uzunluğunun yarısı kadardır.Bu halka içinde bulunan uterus 200-800 arasında yumurta bulundurur(10).

Yumurta: Yuvarlak veya hafif oval, 28-36 µm çapında, kalın çeperli, koyu kahve renginde ve duvarı ışınal 6 çizgilidir. İçlerinde 6 çengelli embriyo (onkosfer) vardır. Işık mikroskopunda diğer Echinococcus ve Taenia türlerinin yumurtalarından ayırt edilemezler(10).



Şekil 2: *Echinococcus spp.* Yumurtası (12).

Protoskoleks: Echinococcus kisti içindeki germinatif membrandan doğan 0,14-0,20 mm boyunda oval yapılardır. Protoskolekslerin ön yarısında dikenleri bulunur.



Şekil 3: Metasestod şekli (12).

Metasestod(Hidatik kist): *E.granulosus* 'un metasestodu küre şeklinde, içi sıvı dolu bir yapıdır. Kist içte aseksüel tomurcuklanma ile çimlenme kapsüllerini oluşturan germinal tabaka (endokist), bunu destekleyen dayanıklı, elastik, farklı kalınlıklarda laminer tabaka (ektokist) ve bunu çevreleyen konağa ait fibröz adventisyal tabakadan (perikist) oluşmaktadır. (Şekil 3,Resim 1) (10). Germinal tabaka süt beyazı sarımsı renkte kist sıvısını, protoskoleksleri, lameller tabakayı ve iç-dış keseleri üretmektedir. Tüm *Echinococcus* türlerinde lameller tabakanın PAS pozitif boyanır. Ayrıca lameller tabaka konak ve parazitin arasındaki hücresel iletişim ve etkileşimi sağlamaktadır. Fibröz kapsül konak tarafından oluşturulan hücresel yangısal tepkime sonucudur. Kist etrafında eozinofillerin ve dev hücrelerin infiltrasyonu bulunmaktadır.

Germinal membran tek hücre kalınlığında, nükleuslar içeren sellüler bir tabakadır. Lameller ve germinatif membranın invajinasyonları ile kız keseler meydana gelir. Dışa doğru büyüyen kız keseler nadir görülür. Kız keselerin içi hidatik sıvısı ile dolar. Çimlenme kapsülünün içinde aseksüel olarak çoğalan protoskoleksler vardır. Protoskoleksler germinal membrandan doğarlar. 0,14-0,20 mm boyda ve 0,12-0,16 mm eninde oval yapılardır. Rostellumlarında 32-40 tane her biri 24-29 µm boyda çengelleri ve 4 adet çekmeni vardır. Zamanla çimleme kapsülünün germinal tabaka ile bağlantısı incilir ve kapsülün parçalanması ile protoskoleksler sıvıya düşer. Yaşlı kistlerin

içerisinde kız keseler, serbest protoskoleksler, üreme kapsülleri kist sıvısında bir arada bulunurlar ve 'hidatid kumu' olarak adlandırılırlar(10).

Hidatik sıvı: Germinal tabakanın salgıları sonucu kaya suyu denen, duru, kokusuz, hafif bazik (ph=7,2-7,4) antijenik bir sıvıdır.

B- Histopatoloji

E.granulosus larvaları, ilk olarak kapiller içinde tutunarak mononükleer hücreler, polimorf nüveli lökositler ve eozinofillerden zengin yangısal reaksiyon oluştururlar. Larvaların çoğu fagosit edilmesine rağmen bir kısmı kistleşir.

Kist duvarı üç tabakadan oluşur. En içteki germinatif tabaka 10-25 um kalınlıktadır ve nükleusları içerir. Fertil kistlerde bu tabakada oluşan yavru kapsüllerden protoskoleksler oluşur. Her skoleksin çift sıralı refraktil, asit fast çengel yapıları ve dört yuvarlak emicisi vardır. Bu yavru kistler kız kistleri oluştururlar. Kist sıvısı kız kistler, skoleksler ve serbest çengel yapıları içerir, inflamasyon yoktur. Germinal tabakanın dışında damarsız, eozinofilik, nükleus içermeyen, refraktil, laminasyon gösteren, 1 mm kalınlıkta lameller tabaka bulunur. Histokimyasal olarak PAS, Gomori-Methenamin Gümüş ve Best Karmine boya ile kuvvetle boyanırlar(14). En dışta mononükleer hücreler içeren kalın fibrovasküler tabakadan oluşan adventisyel tabaka(perikist) bulunur. %25 olguda bu tabakanın kalsifikasyonu görülebilir(13).

HKH histopatolojisinde perikistik nekroz varlığından söz eden tek bir çalışmaya rastlanmıştır. Nekroz canlı organizmada hücre ölümüyle oluşan morfolojik değişikliklerdir. Hücre zedelenmesini takiben ortaya çıkabilirden doğrudan oluşabilir.

Koagulatif (koagulasyon veya pıhtılaşma) nekrozu: Doku yapısı hücrelerin silüetlerinin korunmasıyla tanınabilir bir şekilde kalmıştır. En sık örneğini solid organların kan akımının kesilmesi (iskemik nekroz) ile görmekteyiz, ör: kalp kası, böbrek. Bu nekroz diğer zedeleyici etkenlerle oluşabilir (toksik veya viral karaciğer lezyonları, cilt yanıkları). Tüm koagulasyon nekrozları değişken bir zaman diliminde likefiye olurlar.

Likefaksiyon (kolliküasyon, erime) nekrozu: Litik enzimlerin etkisi baskınsa dokunun silüet halindeki yapısı korunamaz bir yumuşama, erime meydana gelerek hücre artıklarının lökositlerle karıştığı bir yapı ortaya çıkar(15). Bu çalışmada

araştırmacılar farklı organlarda yerleşen 61 örneğin %55,7'sinde nekroz saptadıklarını bildirmişlerdir (16).

Karaciğer yerleşimli kist hidatik; kistin içindeki sıvının çevreye bası yapması sonucunda karaciğer dokusu atrofiye uğrar. Kan damarları ve safra yolları sıkışır ve akım mekanik olarak engellenir. Bu olayların sonucunda ise reaktif hepatit görülür. Bazı olgularda sekonder enfeksiyon eklenebilir ve nadir olarak da siroza kadar varan ağır patolojilere yol açabilir. Kist çeperinin yırtılarak safra yollarına açılması sonucu kolanjit gelişebilir. Glisson kapsülünün altında yerleşen kistler diyafragma doğru büyürse plevraya, perikard boşluğuna, akciğer ya da bronşlara açılabilirler. Karın boşluğuna doğru büyüyenler düodenuma, kolona, böbrek pelvisine ya da periton boşluğuna açılabilirler. Eğer kist karaciğer hilusuna doğru büyürse ana safra kanallarını basıya uğratarak sarılığa neden olabilir (17).

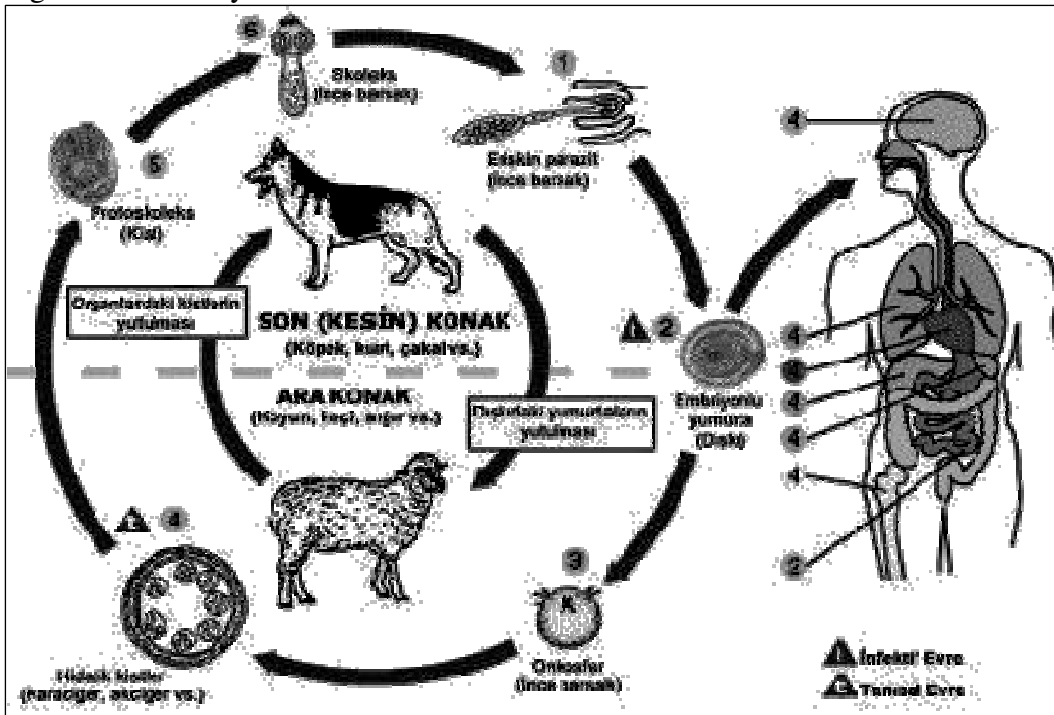
Akciğer yerleşimli kist hidatik 'de ise kistin etrafında kısa zamanda epitelioid hücreler, yabancı cisim dev hücreleri, eozinofil lökositler ve fibroblastlar yoğunlaşır, fibröz bir kapsül gelişir. Akciğer parankiminin yumuşaklığı nedeniyle kistler 15-20 cm çapa kadar büyüyebilirler. Kistin çevresi ince bir atelektatik akciğer dokusu ile kuşatılır. Kist hidatiklerin bu yerleşimlerinde solunum yollarında sık olarak bakteri enfeksiyonları görülmektedir (18,19).

Dalak yerleşimli kist hidatik primer ya da sekonder olabilir. Primer kistler arteriyel dolaşım ile sekonder kistler periton yanda komşu organlarda bulunan kistlerin fistülleşmesi ya da taşınması yolu ile oluşur. Kemik yerleşimli kistler ise medulla kısmında çok yavaş gelişme gösterdikleri gibi kollajen bağ dokusu da oluşturmazlar. Ancak havers kanallarındaki kan damarlarında kalarak gelişirlerse dışa doğru büyüme gösterirler ve bu durumda periost üstünde yumuşak doku ve kollajen bağ dokusu oluşturlar (17).

Hidatik kistlerin en sık yerleşim yeri karaciğerdir (%60-70), bunu akciğerler takip eder (%20-25). Daha az sıklıkta dalak, böbrekler, kalp, kemik ve SSS'de görülebilir (%10). Geyik tipi kistlerde ise esas yerleşim yeri akciğerlerdir. Ayrıca bu tip hastalık, koyun tipine kıyasla daha benign ve daha az komplikasyonlu seyreder(11).

2.5.Evrım

E. granulosus'un erişkin formu, kesin konak olan köpek ve diğer kpekgillerin ince bağırsağında, larva formu ise ara konak olan koyun, keçi, sığır ve domuz gibi hayvanların ve seyrek, rastlantısal olarak insanların i organlarında yerleşir. *Echinococcus* türleri genel olarak diğer sestodlarda olduğu gibi yaşam döngülerini tamamlayabilmek için iki farklı konak türüne ihtiyaç duymaktadır. Enfekte arakonak hayvanların parazitik kist içeren organları, kesin konak tarafından çiğ olarak yenildiğinde, kesin konak hayvanların ince bağırsaklarında erişkin haline gelir. *Echinococcus* erişkinleri bağırsak içeriği ile beslenir, dokuları istila etmezler. Bu nedenle son konakta birkaç bin parazitin bulunduğu ağır infeksiyonlar bile genellikle asemptomatik seyretmektedir (1,8). Çevreye dışkıyla saçılan *Echinococcus* yumurtaları son konakları için infektif özellikte değildirler. Larva evresi olan metasestod yapı, gelişebilmek için farklı konak türlerine gereksinim duymaktadır. İnsan da içinde bulunduğu çok sayıda memeli türü *Echinococcus* türlerinin metasestodlarıyla enfekte olabilmektedir. İnsanda en sık karşılaşılan kistik ekinokokkoz (kist hidatik, hidatidoz) etkeni *E.granulosus*'dur. *E.multilocularis* alveolar ekinokokkoz (AE), *E. vogeli* polikistik ekinokokkoz (PE) etkenidir. *E. oligarthrus* bugüne kadar dört olguda PE etkeni olarak bildirilmiştir. İnsan arakonaklar, genellikle kr nokta oluşturarak yaşam döngüsünde kesintiye neden olurlar.



şekil 4: *E.granulosus*'un yaşam döngüsü (11).

2.5.1. Ara konakta evrim

İnsan dahil olmak üzere, ara konaklar köpek dışkılarıyla dış ortama yayılan yumurtaları, çiğ tüketilen veya iyi yıkanmamış meyve ve sebzeler ayrıca kontamine içme sularıyla alırlar. Genel olarak son konakların dışkılarıyla dış ortama saçtıkları yumurtaların ağız yoluyla, sular ve besinlerle alınması sonucu *E. granulosus* larvaları insanlarda ve diğer ara konaklarda gelişmektedir (Şekil 4)(20,21). Bazı durumlarda yumurtaların bir kısmı infekte köpeklerle yakın ortamlarda yaşayan diğer köpeklerin tüylerine, ayaklarına ve dışkıyı koklama sırasında burunlarına yapışmaktadır. Yakın temas sonucunda yumurtalarla kirlenen ellerin ağza götürülmesiyle de insanlara bulaş olabilmektedir. Dışkıdan beslenen sinekler de yumurtaları mekanik olarak taşıyıp besinleri ve suları kirletebilmektedir. İnsanlar, solunum yolu ile yumurtaları alarak infekte olabilmekte, ayrıca fetusda plasenta yolu ile intrauterin bulaş da meydana gelebilmektedir (14,22).

Canlı *Echinococcus* yumurtaları uygun bir arakonak tarafından alındığında mide ve ince barsaklarda açılır. Açılma iki aşamada olmaktadır.

1. Onkosfer zırının ortaya çıkması; Embriyoforun parçalanmasında pepsin ve pankreatin gibi proteolitik enzimler rol oynamaktadır. Onkosfer membranının açığa çıkması ile birlikte safra tuzlarının etkisi ile membran geçirgenliğinde değişiklikler olur ve onkosfer aktif hale geçer.

2. Onkosferin aktifleşmesi ve zırın delinmesi; Aktif hale geçen onkosfer serbest kaldığında ritmik hareketlerle ince bağırsak villuslarına tutunup 30-120 dakika içinde onkosfer salgılarının da yardımıyla lamina propria'ya ulaşır. Bağırsak duvarını delerek venöz dolaşım ile pasif olarak karaciğere taşınır. Larval gelişme burada olabileceği gibi, burada tutunamayanlar portal sistemle kalbe, oradan akciğerlere geçip yerleşebilmektedir. Akciğerlerde de tutunamazlarsa pulmoner venler aracılığı ile tekrar kalbe, oradan da sistemik dolaşımla vücudun herhangi bir organına gidip yerleşebilmektedir (23,24).

Onkosfer yerleşim göstereceği organa ulaştığında metasestod oluşumu başlamaktadır. Onkosferin bir organa yerleşiminden sonra çok hızlı değişim gösterdiği ve 1-14 gün içinde hücre proliferasyonu, onkosfer çengellerinin kaybolması, kas

atrofisi, vezikülleşme, orta boşluğun oluşması, germinal ve laminar tabakaların oluşması ile metasetod şekline dönüşmektedir.

Bulaşmadan sonra yumurtadan serbestleşen onkosferler çengellerini kaybederek, yerleştikleri dokuda dördüncü günde 40µ çapa ulaşırlar. İçinde kist boşluğu oluşmaya başlar, yedinci günde belirgin veziküler KE kabarcığı gelişir. Onuncu günde çimlenme zarının gelişmesi ve çimlenme çekirdeklerinin oluşumu izlenir; 30. günde kist çeperinin konağa ait fibröz doku tabakası ile çevrenmesiyle kist oluşumu tamamlanmış olur (25,26)

Echinococcus da onkosferin yerleşimi, germinal ve laminar tabakaların oluşması ilk 14 günde hızlı olmakta sonraki gelişme yavaş olmaktadır. Enfeksiyonun alınmasından sonraki 21. günde kistler 0,25-0,35 mm çapında olduğu, 60. günden sonra 10-30 mm yi bulduğu ve çeperlerin belirginleşmeye başladığı, 90. günde de 40-50 mm 'ye ulaştığı bildirilmektedir. *Echinococcus* kistleri yılda 1-5 cm kadar büyümekte ve arakonaklarda oldukça yavaş gelişen bu kistlerin içlerinde protoskoleks ve çimlenme kapsüllerinin meydana gelmesi 5-6 ayı bulmaktadır.

Kistler genellikle uniloküler olup yılda 1-5 cm büyüme oranı göstermektedirler. Giderek boyutları artarak 5 yıl veya daha uzun sürede 10 cm çapa kadar ulaşabilirler (18). Karaciğer yerleşimlilerde %75 olguda kistler tektir ve 10 cm'e ulaşınca kadar bulgu vermeyebilirler. Kistler parankim derinlerinde veya Glisson kapsülünün hemen altında yerleşebilirler (17).

Antijenik özellikte olan berrak kist sıvısında tuzlar, enzimler, proteinler ve toksik maddeler bulunmaktadır. Taneli yapıda ince hidatik sıvı içinde serbest bulunan protoskoleksler, hidatik bir zar olan germinal tabaka, kist içine ve bazen dışına doğru tomurcuklanır. Meydana gelen çimlenme kapsülleri içinde aseksüel çoğalmayla meydana gelmiş protoskoleksler bulunmaktadır. Hidatik sıvı içinde 140-160µ büyüklüğünde, içeri çekilmiş (invagine) skoleks bulunduran infektif yapılar olan protoskoleksler, kesin konak bağırsağında erişkin parazite gelişebilmektedir. Kist parçalanması sonrasında serbestleşerek sekonder kistlerin ortaya çıkmasına neden olmakta ve endojenik yolla ana kist içinde kız vezikülleri meydana getirebilmektedir. Her kız vezikül ana kistin tam bir kopyasıdır. Kız veziküller çok sayıda olduklarında multiveziküler kist yapısının ortaya çıkmasına neden olurlar (23,26).

2.5.2. Kesin konakta evrim

Bütün *Echinococ* türlerinin kesin konakları etobur hayvanlardır. Otoburlara ait başta karaciğer ve akciğer olmak üzere protoskoleks içeren iç organlar uygun kesin konak tarafından ağız yolu ile alındığında kistler çiğneme esnasında parçalanmakta ve protoskoleksler açığa çıkmaktadır. Midede pepsin, duodenumda pH değişikliği ve safranin etkisi ile evagine olmaktadır. Evaginasyon için ısı ve osmotik basınç değişiklikleri de etkili olmaktadır.(12) Protoskolekslerin % 86,5'i alındıktan 6 saat sonra evagine olmaya başlarlar ve evaginasyon 3 gün içinde tamamlanır (12)

Gelişmekte olan genç parazitler çengel ve çekmenleriyle dokulara tutunmakta, tutunamayanlar ise barsaklardan dışarı atılmaktadır. Çengeller mukoza epiteline çok derin girmemekle birlikte parazitin barsaklarda tutunmasına yardımcı olmaktadır. Erişkin parazitin gelişimi germinal ve somatik farklılaşmayı içermektedir. Germinal farklılaşmada önce halkalar oluşmakta ve olgunlaşmaktadır. Somatik farklılaşmada ise parazitin boyu uzamakta ve segmentasyonla her halka arasında somatik sınırlar oluşmakta ve buna strobilizasyon denilmektedir(12). Son konakta prepatent süre 34-58 gün arasında olup, olgunlaşmış *E.granulosus*'lar 7-14 günde dışkıyla bir halka dışarı atarlar(24). Dışarı atılan enfektif yumurtalar veya halkalardan çıkan yumurtalar doğada ısı ve rutubete bağlı olarak yaklaşık bir yıl kadar canlılıklarını korurlar(22). Köpeklerde olgun parazitler klinik belirtiyeye neden olmazlar ancak çok fazla sayıda *E.granulosus* olduğunda enteritis görülebilir (27).

Protoskoleks içeren kistli organların (karaciğer, akciğer, beyin vb), bir şekilde insanlar tarafından yenilmesiyle insanların bağırsaklarında ne olgun *E.granulosus*'lar gelişir ne de iç organlarında kistik ekinokoklar şekillenir. Sadece mezbahada yapılan sakatat muayenesi sırasında kistlere kesit yapılırken göze sıçrayan protoskolekslerin gözde kist geliştirebileceği bildirilmiştir (28).

2.6. Epidemiyoloji

HKH, özellikle besi ve mezbaha hayvancılığının önemli bir gelir kaynağı olduğu ülkelerde daha yaygın olmak üzere tüm dünyada görülmektedir (22). Buna ek olarak hijyen koşulları, parazit genotipi gibi faktörler de prevalansı etkilemektedir. Çoğunluğu koyunculuk yapılan bölgeler olmak üzere, iki milyon insanda HKH olduğu düşünülmektedir (1,29). Parazit prevalansının en yüksek olduğu bölgeler Avrasya,

Afrika, Avustralya ve Güney Amerika'nın bazı bölgeleridir. Enfeksiyonun endemik olarak görüldüğü bölgelerin yanında sporadik olarak da saptanabildiği, Grönland ve İzlanda'da ise parazite hiç rastlanmadığı bildirilmiştir (23).

E.granulosus'un yumurtalarını yüksek ısı ve kuraklık gelişmesini engellerken, kar altında ve donma derecelerinde yaşama kabiliyetlerini korumaktadırlar. Sığ ve sabit su kaynakları bu enfeksiyonun insan ve çiftlik hayvanlarına nakledilmesinde önemlidir, zira yumurtalar suda uzunca bir süre canlı kalırlar.(30)

E.granulosus'un yaşam döngüsünün, Avrupa'da özellikle Akdeniz'e komşu olan İspanya, İtalya, Yugoslavya, Yunanistan, Türkiye gibi ülkelerde ve Rusya'nın Avrupa dışında kalan kısmında köpek-koyun arasında; Batı Avrupa ve İrlanda'da ise köpek-at arasında geliştiği bildirilmiştir. Avrupa'nın Belçika, Almanya ve İsviçre gibi bazı ülkelerinde çoğunlukla köpek-sığır döngüsüne rastlanmaktadır. Köpek-domuz döngüsü ise daha çok Polonya, Macaristan gibi bazı Doğu Avrupa ülkelerinde görülmektedir(31). Çin Halk Cumhuriyeti'nde özellikle kuzeybatıda HKH'nın endemik olarak görülmekte olduğu rapor edilmiştir (32).

Ülkemizde HKH'nasokak köpeklerinin yaygınlığı ve gerekli önlemlerin alınmaması nedeniyle oldukça sık rastlanmakta fakat verilerin büyük çoğunluğu hastane kayıtlarına dayanmaktadır. Verilerin düzenli olarak toplanamaması veya yanlış bildirilmesi nedeniyle Sağlık Bakanlığı verilerinin gerçeği ne derece yansıttığı tartışmalıdır. Bu verilere göre 1975-1994 yılları arasında toplam 40.242 olgu rapor edilmiştir(33). Bununla birlikte çeşitli araştırmacıların Türkiye'nin değişik bölgelerinde yaptığı çalışmalar HKH'nın dağılımı ile ilgili az da olsa bilgi vermektedir.

HKH, ülkemizin birçok bölgesinde görülmesine rağmen, AE soğuk iklimli ve çok yüksek yerleşimli doğu bölgelerimizde sınırlı kalmaktadır(34). *E. Granulosus* taşıyan köpeklerin sıklığı, Ankara'da %44, Bursa'da %36, Sivas'ta %28, Kars'ta %40,5 olarak bildirilmiştir (35-36).

İzmir civarındaki beş yerleşim bölgesinde 2055 kişide KE'in durumunun belirlenmesi amacıyla yapılan taramada %3.45 oranında seropozitiflik saptanmıştır (34). Malatya ve çevresindeki durumun belirlenmesi amacıyla İnönü Üniversitesi Parazitoloji Anabilim Dalı laboratuvarında HKH ön tanılı toplam 392 hastanın serumları incelenmiş, 159 olgu pozitif olarak değerlendirilmiştir (37). Cerrahpaşa Tıp Fakültesine başvuran, HKH şüpheli 53 hastanın serum örnekleri çalışılmış ve %49 oranında

seropozitiflik saptanmıştır (38). Kars ili merkez ve köylerinde yaşayanlar incelenmiş ve %34,6 oranında seropozitiflik saptanmıştır (39).

Bölgemiz çevre illerinden bazılarında (Erzurum, Sivas, Adana, Diyarbakır illerinde) muhtelif yıllarda yapılan olgu değerlendirme çalışmalarında yılda ortalama 6 ila 36 arasında değişen olgu saptandığı; olguların çoğunluğunun kadınlar olduğu ve öncelikle karaciğer ve akciğer yerleşimli olduğuna dikkat çekilmiştir (40-44).

2.7. Klinik

Kist oluşumunun başlangıç dönemi kistler genellikle sessiz seyrederler. Toplam kistlerin %40-60'ı belirti vermeden yaşamlarını sürdürürler. Belirtisi olmayan kistlerde tanı genellikle rutin bir muayene sırasında, bir cerrahi girişim sırasında ya da otopside konur.

Kistlerin belirtileri komşu dokuya olan basıları, komplikasyonları ya da parazitin toksik etkilerine reaksiyonlar olarak ortaya çıkar. Belirti vermeyen bir kistin aniden belirti vermesi genellikle spontan açılma ya da travma sonucu açılmaları ile olur. Bası etkileri kistin lokalizasyonuna ve yapısına göre değişir. Kist hidatik hastalığı olanlar genellikle sağlıklı görünürler.(45) Yapılan bir çok çalışmada kistlerin büyüme hızlarının farklılık gösterdiği görülmüştür. Genel kabul gören rakam ayda 1 mm, yılda da yaklaşık 1 cm büyüdüğü yönündedir (20,45)

İnsanlarda kistin başlıca yerleşim yerleri karaciğer (%50-70) ve akciğerdir (%20-30). Kistlerin daha az görüldüğü doku ve organlar ise kemik, böbrek, beyin, kalp, dalak, kas, tiroid, subkutan dokular, göz, tükürük bezleri ve uterus olarak sıralanmaktadır. Yerleşmediği organ ve doku yok gibi gözükmemektedir (45).

a)Karaciğer Yerleşimi: Karaciğer kistleri, sağ lobun daha büyük olması ve portal kan dolaşımının daha fazla olması nedeniyle sıklıkla sağ loba yerleşmektedir.(30)Komplike olmayan olgularda kistin çevre dokularda oluşturduğu mekanik basısonucu tıkanma sarılığı, kolanjit, reaktif hepatit, siroz ve portal hipertansiyon gibi klinik tablolar görülebilmektedir. Enfeksiyon kendini sınırladığından %10'undan azında komplikasyonlar gelişmektedir.(30) İkincil bakteriyel enfeksiyon oluştuğunda karaciğer absesi, süpüratif kolanjit ve subfrenik apse oluşabilmektedir. Sık görülen bir komplikasyon olan kistin yırtılması ile safra kanalı veya kesesine boşalma olduğunda koledokolithasis, kolanjit ve kolesistit belirtileri görülebilmektedir. Daha nadir olarak

kist içeriği periton, plevra, akciğer parankimi ve bronşlara gidebilmekte, bazen perikart, renal pelvis ve bağırsaklara da açılabilir. En tehlikeli komplikasyon ise kistin kan damarlarına açılması ve buna bağlı anafilaktik şok ve ölüm görülebilmektedir. Genelde kist yavaşça büyürken, salgılarının kana karışması ile kaşıntı, ürtiker, ödem, disrni, astma, eozinofili gibi alerjik belirtiler sık görülebilmektedir.

b)Akciğer yerleşimi: Akciğer kistleri primer yada karaciğer kistine sekonder gelişebilir. Akciğerlerdeki intakt hidatik kistler semptomu neden olmazlar(11). Ancak sızıntı ve ya rüptüre olması öksürük, ateş, dispne, göğüs ağrısı ve hemoptiziye neden olup, apse ve ampiyem gibi ikincil bakteriyel enfeksiyonlar daha sık görülmektedir. Çocuklarda akciğer tutulumu erişkinlere oranla daha sık olduğu rapor edilmektedir (46,47). Kist rüptüre olup bronşlara açıldığında balgamda protoskoleksler görülebilir. Rüptür doğal boşluklara doğru gelişirse mediasten veya plevral kavitede sekonder yerleşimler oluşabilir (47).

c)Periton boşluğuna yerleşim: Peritonda da primer yada sekonder olarak rastlanabilir. Karın ağrısı ana semptomu yanı sıra infertilite ile gelen olgu da literatürde yerini almıştır (48).

d)Böbrek yerleşimi: Olguların % 4 'ünü oluşturmaktadır. Ele gelen renal kitle, karın ağrısı, hematüri, albuminüri veya hidatidüri olabilir.(30, 49)

e)Dalak yerleşimi: Olguların %2-3 kadarını oluşturmaktadır. Hastalarda sol hipokondriumda şişkinlik, hafif ağrı, bulantı gibi yakınmalara neden olabilir. Dalak kist büyüklüğüne bağlı büyüyebilir ve basıya bağlı segmental portal hipertansiyona neden olabilir.(30)

f)Diğer yerleşimler: Beyin %2-3 oranında, kemik %0,5-2 oranında (en sık vertebra yerleşiminde), kardiak %0,5-2 oranında, aort, parotis, tiroid ve orbita yerleşimleri de görülebilmektedir(13).

2.8. Hidatik Antijenler ve İmmunoloji

Echinococcus granulosus'un değişik yaşam evrelerinin farklı antijenik yanıtlar verdiği, hidatik antijenlerin genel kaynağının ise kist sıvısı, kist membranı ve protoskoleksler olduğu bilinmektedir (50). Günümüze kadar kist sıvısı içerisinde iki farklı antijenik yapı belirlenmiş olup bunların ısıya dayanıksız bir lipoprotein olan antijen 5 ve ısıya dayanıklı bir protein olan antijen B olduğu bildirilmiştir (52, 51).

Antijen 5, parazitin hidatik sıvısında ve kistin somatik dokularında bulunan 10 veya daha fazla antijenden biri olup, immunoelektroforetik çalışmalar bu antijene karşı oluşmuş antikorların hastanın serumunda bulunmasının hidatidosisin tanısında kesin bir kriter olduğunu göstermiştir (53). Bu antijene aynı zamanda *Taenia hydatigena* sistiserkleri içindeki sıvıda da rastlandığı ve bu nedenle cysticercosis ile çapraz reaksiyona neden olduğu bildirilmiştir (54). İkinci önemli hidatik antijen Oriol ve ark (51) tarafından tanımlanan, lipoprotein yapıda, ısıya dayanıklı ve moleküler ağırlığı 12000 dalton olan antijen B'dir. Bu antijen, kist sıvısı kaynatıldıktan sonra geriye kalan en önemli antijenik bileşimdir (51). Kist membranının geçirgenliği antijen B için antijen 5'e göre 10 kat daha fazladır(50).

HKH tanısında antijen olarak en çok kullanılan kist sıvısı bir çok protein ve karbonhidrat fraksiyonu içerir. Kist sıvısının kimyasal, biyokimyasal ve fizyopatolojik analizleri yapılmış, pH, dansite, içerdikleri şeker, albumin ve diğer elementler yönünden bir çok makale yayınlanmıştır. Tüm bunlara rağmen spesifik antikor yanıtının karmaşık mekanizması tam aydınlatılamamıştır. İmmunolojik yanıtın antijenlerin etkinliğine, bu da parazitin türü veya suşu, konağın türü, konağın bağışıklık sisteminin yeterliliği, parazitin yerleştiği organ, kist fertilesi, kistin canlılığı ve kist duvarının bütünlüğü gibi çeşitli faktörlere bağlı olduğu bildirilmektedir (55). Bağışıklık yanıtının değerlendirilmesinde IgG, IgM, IgA ve IgE antikor gruplarının beirlenmesine yönelik çalışmalar yapılmış, genel olarak tüm immunglobulinlerde artış saptanmıştır (56). IgM antikorları, akut enfeksiyonda görülmekte ve kist çıkarıldıktan 1 yıl sonra normal değerlere düşmektedir. Spesifik IgG antikorları, kronik enfeksiyonlarda bulunmakta ve kistler çıkarıldıktan sonra uzun yıllar varlığını sürdürmektedir. (52,57).

2.9. Tanı

A- Klinik Tanı

KE'de klinik tablo çok farklı olup, her yaşta ve organda görülebilmektedir. İnsanlarda sıklıkla klinik belirtiler gözlenmesine rağmen hayvanlarda çoğunlukla hiçbir klinik belirti görülmez. Bu yüzden klinik belirtiler görüntüleme teknikleri ve seroloji ile doğrulanmalıdır.

B- Görüntüleme Yöntemleri (33)

KE'nin tanısında kullanılan başlıca görüntüleme yöntemleri şunlardır.

- Ultrasonografi (USG)
- Bilgisayarlı tomografi (BT)
- Manyetik Resonans Görüntüleme (MRG)
- X-Ray (Röntgen)

Herhangi bir organı izleme olanağı sunan BT, daha küçük kistleri saptaması, boyutlarını ölçmesi, parazitik kist oluşumlarını parazitik olmayanlardan ayırt edebilmesi nedeniyle USG'ye oranla daha üstündür. Ancak BT'nin yüksek maliyeti kullanımını kısıtlamaktadır (58). Toplum taramalarında USG kullanılmaktadır.

C- Laboratuvar Yöntemleri (33)

Alerjik Deri Testleri

Casoni cilt testi: İlk kez 1912'de Casoni tarafından kullanılan Casoni cilt testinde ön kol derisinin içine insan veya hayvan orijinli steril kist sıvısı verilerek immun yanıt, farklı zamanlarda olmak üzere iki kez değerlendirilmektedir. 30 dk sonra ilk değerlendirme yapılır ve buna 'Erken Reaksiyon' denir. Bu reaksiyon humoral antikorlara bağlı gelişmektedir. 'Geç Reaksiyon' denilen ikinci tepki ise 24 saat sonra değerlendirilir ve bu tepki kişinin hücresel bağışıklığının bir belirtisi sayılmaktadır(58). Testte kullanılan antijenin yüksek azot ve protein konsantrasyonuna sahip oluşu ve kan grubu maddelerinden zenginliği nedeniyle % 30-40'a varan yalancı pozitiflikler ile karşılaşmaktadır. Diğer yandan Casoni testinde enjekte edilen antijen kişiyi duyarlı hale getirebilir ve bu kişi sonraki serolojik testlere yalancı pozitif yanıt verebilir(59). Bu nedenle Yazar'a göre bugün KE tanısında bu test terk edilmiş ve ayrıca Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından uygulanmaması tavsiye edilmiştir (33).

Serolojik Yöntemler

Günümüzde KE'nin radyolojik tanı yöntemleriyle teşhis edilmeye çalışılmasına rağmen kistin tümör, apse gibi olgularla ayırıcı tanısının yapılabilmesi için serolojik tanı yöntemleriyle desteklenmesi gerekmektedir. KE'nin tanısında kullanılan serolojik testler şunlardır (59):

- 1- Kompleman birleşme testi (Weinberg)
- 2- Latex Aglutinasyon (LA) Testi

- 3- Indirekt Hemaglutinasyon (IHA) Testi
- 4- Indirekt Fluoresan Antikor (IFA) Testi
- 5- Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA)
- 6- Immunodiffuzyon (ID) ve Immunoelektforez (IE) Testleri
- 7- Western blot (WB) yöntemi
- 8- Dot-ELISA
- 9- Ko-aglutinasyon

HKH'da genetik materyali daha ileri tekniklerle (PCR) kolayca saptanabilmekte fakat kullanımı oldukça kısıtlıdır (60). Kesin tanı günümüzde ameliyatla çıkarılmış materyalin ya da otopsi materyalinin histopatolojik incelemesi ile konmaktadır (61).

Serolojik testler sadece hasta olguları saptamak için kullanılmamakta; asemptomatik kist taşıyıcılarının da belirlenmesinde, hastalığın toplumdaki yaygınlığını ve varsa bir kontrol programının etkinliğini göstermek amacıyla da kullanılmaktadır. Buna ek olarak serolojik testler, olguların tedaviye verdikleri yanıtın izlenmesinde pahalı radyolojik tetkiklerin yerine de kullanılabilmektedir (62). Cerrahi sonrası küçük bir kist gizli kalmış veya cerrahi esnasında sekonder enfeksiyon gelişmiş olabilir. Diğer yandan *E.granulosus* suşu kemoterapiye dirençli olabilir (63). Antikorlar cerrahi rezeksiyondan sonra bile uzun yıllar değişmeden kalabileceğinden aktif veya yeni enfeksiyonu araştırmak açısından *E.granulosus* antijenlerine bakılması daha doğru olacaktır. Ancak KE'li hastaların ancak % 33-85'inde serumda solübl *E.granulosus* antijenleri gösterilebilmiştir (64).

1- Kompleman birleşmesi (Weinberg testi):İlk kez 1906'da Ghedini tarafından kullanılmıştır. Bağışık serumdaki antikor, ekinokok antijeninin varlığında komplemanı bağlamaktadır (59). Weinberg testi tüm KE olgularının % 62'sinde (53), akciğer yerleşimli olguların ancak % 32-38 'inde pozitif çıkmaktadır (65). Weinberg testinde antijenin standardize edilmesinde bazı problemler vardır. Hidatik kist sıvısındaki bazı bileşikler doğrudan kompleman aktivasyonuna yol açtığından yanlış pozitiflik sıklıkla görülmektedir. Testin özgüllüğü % 77-78 düzeyindedir. Hidatik kistin cerrahi yolla çıkarılmasını takiben uzun dönemli izlemde Casoni ve Weinberg testlerinin 2-5 yıl süreyle pozitif kalması nedeniyle rekürrensleri göstermede değerleri yoktur (59,65,66).

2- Lateks aglütinasyon (LA) testi: İlk kez 1960'ta kullanılan bu testte ekinokok antijenleri ile kaplanmış lateks partikülleri kullanılmaktadır. Hasta serumu ile karşılaşan lateks partikülleri 10 dakikada çökmektedir. Test daha çok pratikliği nedeniyle sero-epidemiolojik çalışmalar için kullanılmaktadır. Testin duyarlılığının %83, özgüllüğü %94 olduğu bildirilmektedir (33).

3- İndirekt hemaglütinasyon (IHA) testi: Testte tannik asitle duyarlılaştırılmış eritrositlerin yüzey gerilimlerinin değişmesi sonucu antijen tutma özelliklerinden yararlanılmaktadır. Antijen ile kaplı koyun eritrositleri hasta serumuyla karşılaşınca çökmektedir (59). IHA ilk kez 1957 'de Garabedian ve arkadaşları tarafından kullanılmış, 16 hasta olgunun 13 'ünde (%81) pozitif bulunmuştur (67). Testin duyarlılığı genellikle %80-94 arasında değişmekle beraber (52,66) %54 (68) gibi düşük duyarlılık oranı bulan çalışmalar da vardır.

Bununla beraber testin özgüllüğü %92-100 arasında değişmektedir (65.69.70). Bazı araştırmacılar akciğer kistlerinin %73'ünde, karaciğer kistlerinin %89'unda IHA testini pozitif bulmuşken (69) başka bazı araştırmacılar akciğer kistlerinin %59'unda, karaciğer kistlerinin ise % 76'sında IHA pozitifliğine rastlamışlardır (71). Ekinokok türü ile ortak antijenler nedeniyle *Taenia solium*, *Taenia saginata*, *Ascaris lumbricoides*, *Fasciola hepatica*, *Toxoplasma gondii* ve *Plasmodium* infeksiyonlarında da yanlış pozitiflik görüldüğü bildirilmektedir (33).

KE tanısı için IHA 'da 1/360 ve üzerindeki titreler anlamlı olup, düşük titrelerde yanlış pozitiflik riskinin arttığı gözlemlenmiştir (72).

4- İndirekt immünofluoresan (IFA) testi: Fluoressein izosiyanat, fluoressein izotiyosiyanat veya Rodamin B200 gibi fluoresans verici maddelerle işaretlenmiş antikor, antijen ile bağlanınca fluoresan mikroskop altında görülebilir hale gelmektedir. Pozitif preparatlar sarı-yeşil fluoresans vermektedir. Testin duyarlılığı %90-98, özgüllüğü %95-98 civarındadır(52,71). Akciğer yerleşimli kistlerde duyarlılık %81, karaciğer kistlerinde ise %90 bulunmuştur (71).

5- Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA): ELISA testinde polistren plaklara emdirilmiş antijen molekülleri bulunan çukurcuklara hasta serumu ve takiben enzimle işaretlenmiş anti-antikor eklenir. Serumda antikor varsa antijen-antikor-anti-immünoglobulin kompleksi oluşur ve enzim kromojen madde bağlı substratı ile birleşir. Test spektrofotometre ile değerlendirildiğinde absorbans ölçümleri kriter alınır

ve belli bir eşik değerin (cut-off) üstü pozitif olarak kabul edilir. ELISA sonucu çıplak gözle de değerlendirilebilir. Oluşan renk, optik dansite değerleri ile irdelenir. Optik dansite değerleri pratikte antikor konsantrasyonunun belirlenmesinde de kullanılabilir (59). Ülkemizde yapılan iki çalışmada IgG-ELISA 'nın özgüllüğü %86-88 (65,73) bulunmuş iken diğer araştırmalarda hep %98'in üzerinde sonuçlar alınmıştır (71,74,75). IgG ELISA'nın duyarlılığı konusunda %72-76 (74,68) gibi oranlar yanında %94-100 (71,75) oranlarını bildirenler de vardır. Saflaştırılmış ekinokok antijenlerinin kullanıldığı ELISA 'nın duyarlılığı %73 iken işlenmemiş KE sıvısı kullanıldığında bu oranın %45'e düştüğü gözlenmiştir (76). Araştırmalar Antijen 5'in 38 kDa 'luk alt ünitesine göre Antijen B 'nin 12 kDa 'luk alt ünitesinin kullanılmasının ELISA'nın duyarlılık ve özgüllüğünü arttıracakını düşündürmektedir (77). Bir araştırmada Antijen B'ye yönelik IgG 'nin ELISA ile araştırılmasının duyarlılığı %93 ve özgüllüğü %90 bulunmuştur (78).

6- İmmunodiffuzyon (ID) ve İmmünoelektroforez (IE) testleri: Bu testler antijen ve antikor moleküllerinin jel içinde optimal konsantrasyonda yayılırken karşılaştıkları bölgede presipitasyon oluşturarak çizgi şeklinde görülür hale gelmesi esasına dayanmaktadır (59). Önceleri testin kist hidatiğe özgün olduğu sanılmış ama daha sonra Taenia enfeksiyonlarında da pozitif çıkabileceği anlaşılmıştır. Bununla beraber testin özgüllüğü %97'nin üzerindedir. Duyarlılığı ise %26-51 arasında değişmektedir (52,77).

7- Western blot (WB) yöntemi: Tekniğin ilk basamağında yapılan sodyum dodesil sülfat poliakrilamid jel elektroforezi ile mikroorganizma protein ekstraktları molekül ağırlıklarına göre migrasyonel separasyona tabii tutularak fraksiyone edilmektedir. Bu işlem bir yandan antijenik profil erinin tespitine imkan sağlarken, diğer yandan fraksiyonların nitroselüloz asetat membrana kopyalanarak immobilize edilmeleri, bu fraksiyonlara karşı hasta serumunda oluşmuş antikorların tespitine de imkan vermiştir. Hatta hastalığın dönemine göre farklı protein fraksiyonlarına karşı antikor cevabı verilmesi nedeniyle bu teknik ile hastalıklarda dönem tespiti de mümkün hale gelmiştir. Bu teknikte multimerik proteinler gibi makromolekül er sodyum dodesil sülfat veya üre gibi ajanlarla polipeptid bileşenlerine ayrılabilir. Bu denatüre edici ajanlar uzaklaştırıldığında ayrıştırılan proteinler yeniden oluşabilir (79). WB yönteminin değerini inceleyen bir çalışmada,

iki ayrı serolojik tanı yönteminin birlikte kul anılmasında; duyarlılığın arttığı, özgünlüğün ise düştüğü saptanmış, WB yönteminin IFA, IHA ve ELISA yöntemleri ile kombinasyonunun duyarlılığı %100'e yükselttiği görülmüştür (33).

8- Dot-ELISA: ELISA'nın bir modifikasyonu olup ekinokok antijenleri yapıştırılmış nitroselüloz bir membrana hasta kanı eklenir. Serumda antikor varsa bu antijenlere yapışıp kalır. Daha sonra enzimle işaretli anti-antikor eklenerek antijen-antikor reaksiyonu çıplak gözle görünür hale gelir. Test 30 dakikada sonuç vermekle beraber pahalı olup enzim bazlı materyalin sıcağa dayanırlılığı düşüktür (80).

9- Ko-aglütinasyon: Serumda ekinokok antijeninin olup olmadığını gösteren bir testtir. Testte IgG'nin Fc kısmını, taşıdığı A proteini ile bağlayabilen Staphylococcus aureus Cowan 1 suşu kul anılır. Tavşanlar işlenmemiş kist sıvısı ile immünize edildikten sonra serumları alınır ve anti-ekinokok antikorları içeren hiperimmün serum üretilmiş olur. Mueller-Hinton agarda üretilen S. aureus Cowan 1 suşu formalin veya ısıyla öldürülüp hiperimmün serumla maruzbırakılır. Bu serumla eşit miktarda hasta serumu eklendiğinde mikroskopta bakterilerin küme küme yığıldıkları görülür. Test ucuz ve kullanılan materyal ısıya dayanıklıdır (62). Testin duyarlılığı %95, özgünlüğü %84'dür (63).

Tedavi Takibinde Serolojik Testler

Kistin cerrahi prosedür ile çıkarılması hidatik kist antijenlerinin dökülmesine ve olayısıyla immün yanıtın uyarılmasına neden olmaktadır (52,75). Bu nedenle seropozitif olgularda nüks olmaksızın cerrahiden sonraki 3 aylık dönemde antikor titreleri yükselmeye devam etmektedir. Ancak postoperatif 6. aydan sonra antikor titreleri yükselmeye devam ediyorsa o zaman relaps düşünülmelidir. Kür elde edilen olgularda anti-ekinokok IgG antikorları kistin çıkarılmasını takiben birinci yılın sonunda azalmaya başlasa da pozitiflik 6 yıl sürebilmektedir (75). Cerrahi sonrası antikor titrelerindeki düşme akciğer KE'sinde karaciğer KE'sinden daha hızlı ve belirgin olmaktadır (66). Cerrahi işlem sonrası antijen düzeyleri yedinci günden sonra hızla azalmaktadır. Cerrahi rezeksiyon sonrası birinci ayda, kemoterapi sonrası 6. ayda serumda ekinokok antijeni kalmamaktadır (63). Bu nedenle erken postoperatif dönemde açığa çıkan antijenler, antikorlar ile kompleks oluşturup antikor düzeylerinde geçici bir düşüşe yol açabilirler (75). Cerrahi tedavi yapılan KE

olgularının takibinde en iyi testler IHA ve IgG-ELISA bulunmuş iken kemoterapi ile tedavi edilenlerin takibinde kür ile en iyi korelasyon gösteren IgE-ELISA çıkmıştır. Diğer antikor alt tiplerine göre (IgA, IgG) ekinokok larvalarının öldüğünü gösteren en iyi parametre antiekinokok IgE düzeyi olduğu bildirilmiştir (64,75). Dördüncü yıl sonunda kür sağlananların %64 'ünde, rekürrens olanların %100 'ünde IHA pozitif çıkmış iken IgE-ELISA ve immünoelektroforez kür sağlananların hiçbirisinde pozitif çıkmamıştır. Ancak rekürrens olanların %46'sında immünoelektroforez pozitif iken IgE-ELISA %100 'ünde pozitif çıkmıştır (66). Spesifik IgE-ELISA 'nın operasyon öncesi tanı duyarlılığı % 24-44 arasında değişmekte iken (78) kemoterapi takibinde %100 düzeyinde duyarlılıkve özgüllüğe kavuşmaktadır. Yalnız cerrahi kür elde edilen pek çok olguda anti-ekinokok IgE düzeyinin uzun zaman yüksek kalabileceği de unutulmamalıdır (75).

Histopatolojik inceleme:

Histopatolojik inceleme öncesinde örneği preparat haline getirmek için yapılan bir dizi işlem ve sonrasında boyama yapılmaktadır. Histopatolojik tanı küçük bir fragman bile olsa öncelikle laminar tabakanın görülmesi ile konulmaktadır. Çengel görülmesi de tanısal olmakla beraber daha çok sitolojide değerlidir. Tanı değeri sıralamasında bir sonraki sırayı parazite ait diğer yapılar olan germinal membran ve protoskoleksler almaktadır (81-85).

Histopatolojide metasestoda ait patognomik olan yapılar dışında konakdokuya ait kronik yangısal yanıt bulguları da görülmektedir. AE tanısında nekrozvarlığı önemli bir bulgu olarak kabul edilmekte ancak HKH'da nekroz varlığından tanı değeri olan bir bulgu olarak söz edilmemektedir (17).

2.10. Tedavi

KE tedavisinde en çok başvuru alan tedavi şekli cerrahi olmaktadır. Bununla birlikte puncture-aspiration-injection-reaspiration (PAIR) ve kemoterapinin girişi özellikle inoperabl kistler ve yüksek hayati risk taşıyan kistlerde, alternatif tedavi yöntemlerini oluşturmuştur (86,87).

Operasyon öncesi benzimidazollerden albendazol veya mebendazol ile kemoterapi sekonder HKH'ı riskini azaltmaktadır. HKH tedavisinde albendazol 10-15

mg/kg/ gün dozda birkaç ay boyunca 14 günlük aralarla; Mebendazol ise oral dozu en az 3-6 ay olmak şartıyla 45-50 mg/kg/gün uygulanmaktadır. Ayrıca tedavide benzimidazole alternatif olarak bir isoquinoleine türevi olan praziquantel 40 mg/kg/ hafta dozunda kullanılabilir (88).

2.11. Korunma ve Kontrol

HKH'dan korunmada ana yöntem parazit-konak ilişkisini engel emektir. Erişkin parazitler ve larval evrede mücadele yolunda enfeksiyonun endemik olduğu bazı ülkelerde bilinçli ve iyi organize edilmiş kontrol programları ile eradikasyonda oldukça başarılı sonuçlar alınmıştır (31). Ancak programların aynı zamanda politikacı ve idareciler tarafından desteklenmesi gerekmekte, bunun gerçekleşmediği durumlarda ise bu çalışmalardan istenilen sonuçlar alınamamaktadır.

HKH'dan korunmak amacıyla aşı geliştirme çalışmalarında oldukça önemli adımlar atılmış ve EG95 aşısı geliştirilmiştir. EG95 aşısı parazit yumurtasındaki onkosferde bulunan bir proteini içermektedir (89,90). EG95 aşısının hayvanlarda ticari olarak kullanılabilmesi için araştırmalar ve saha denemeleri devam etmektedir. Köpeklerdeki enfeksiyonun tanısında kullanılabilecek en pratik yöntemin dışkıda antijenleri saptamaya yönelik koproantijen ELISA yöntem olduğu bildirilmiştir (91). Parazitin yayılmasını önlemek için uygulanabilecek konservatif tedbirler şöyle sıralanabilir:

- a. Dışkı muayenelerinin zor olduğu yörelerde köpekler periyodik olarak prepatent süre göz önüne alınarak (3 ayda bir gibi) antiparaziter ilaçlarla tedavi edilmelidir (Arecoline hydrobromide, Praziquantel, Niclosamide, Bunamidine hydrochloride)
- b. Tedaviyi takip eden 3-5 gün boyunca dışkı toplanarak derince toprağa gömülmeli ya da yakılmalıdır.
- c. Köpek parazitleriyle mücadele edilmesinin yanı sıra yabani karnivorlar da kontrol altına alınmalıdır.
- d. Köpekler kısırlaştırılmalı ve kontrolsüz çoğalmaları engellenmelidir.
- e. Köpeklerin meyve-sebze bahçeleri ve su kanallarına girmeleri engellenmelidir
- f. Enfekte organların mezbahaların etrafına geliş güzel atılması önlenmeli ve ezbahalarda yakma fırınları oluşturulmalıdır.

- g. Kaçak hayvan kesimleri engellenmeli, hayvan kesim yerleri telle çevrilerek köpeklerden izole edilmelidir.
- h. Kesimi yapılan etlerin sağlık kontrolü veteriner hekimlerce yapılmalıdır.
- i. Kesim yerlerinde çalışan personelin, kasap, çiftçi ve çobanların eğitimi sağlanmalı ve hastalığa karşı duyarlı hale getirilmelidir.
- j. İnsanların hijyen ve sanitasyon hakkında eğitimine önem verilmeli, ayrıca halkın zoonoz hastalıklar konusunda medya ve yazılı basın tarafından sürekli veya periyodik sürelerde bilgilendirilmesi sağlanmalıdır.
- k. Eğitim programlarına özelikle kurban bayramlarında daha bir önem verilmelidir.

2.12. Major histokompatibilite kompleksi (HLA DR DP DQ):

Kanlarında beyaz hücrelerin olduğu tüm canlılardaki hücrelerde, bunları tanımlamaya yarayan ve hücre yüzeyinde yer alan birtakım glikoprotein yapıları izlenmektedir ve bunlar “Major histokompatibilite Antijenleri” (doku uygunluk antijenleri) olarak adlandırılmaktadır. İnsanlardaki MHC proteinleri ise “Human Lökosit Antijeni “ (HLA) olarak anılmaktadır. Bunlar tüm çekirdekli hücrelerin yüzeyinde yer alan, hücre zarının lipid tabakasında serbestçe hareket edebilen ve çeşitli immünolojik işlevlere doğrudan katılmak yolu ile iş gören homolog antijenlerdir(93,94)

Major histokompatibilite antijenleri, insanda 6. kromozomun kısa kolu üzerinde bulunan bir grup gen tarafından kontrol edilirler. Bu gen kompleksine Major histokompatibilite Kompleksi (MHC) denmektedir. MHC Sınıf I (HLA-A-B-C-E-F-G), MHC Sınıf II (HLA-DR-DP-DQ) ve MHC Sınıf III (HLA C2-C4A-C4B-PF-TNF alfa, beta antijenleri) olmak üzere, yapı ve fonksiyonları bakımından farklı üç grupta incelenir. Klas I antijenler Klas II'den daha yaygın eksprese edilirler. Sınıf I HLA molekülleri hemen tüm çekirdekli hücrelerin yüzeyinde yer alırken, sınıf II HLA molekülleri özellikle immün sistemde aktif olarak yer alan ve antijen sunan hücre (APC) özelliği taşıyan makrofaj ve B lenfosit gibi hücrelerin zarlarında yer almaktadır(93,94)

HLA antijenleri, özellikle greft reddi reaksiyonunun temelini oluşturdukları için klinik olarak önem taşımakta olup her bireyin farklı HLA fenotipi bulunmaktadır. Her loküste 2 allel gen bulunur ve allel genlerin çeşitliliğine bağlı olarak pek çok HLA fenotipi mümkündür(93). MHC, her loküs için alternatif genlerin çok sayıda olmasından

dolayı çok polimorfik bir yapıya sahiptir. HLA klas I ve klas II antijenlerini kodlayan 100 kadar allel gen belirlenmiştir. Ancak türün her üyesinde bu allellerden ikiden fazlası için genetik bilgi bulunmadığından, bu loküs için ayrılmış diğer bütün alleller kişiye yabancıdır. Allelerin bu loküslere dağılım şansları sonuç itibarı ile kişinin histokompatibilite mozayigini tayin eder. Ancak HLA yüzey molekülleri klonal olarak değişkenlik göstermezler. Yani herhangi bir kişide, aynı tür hücreler aynı HLA antijenlerini taşırlar(92)

T Hücreler antijene spesifik hücre aracılı yanıtlar T lenfositleri tarafından gerçekleştirilir. T hücreleri spesifik antijeni eksprese eden hücrelere sitotoksik gösterebilir veya inflamasyonu tetikleyen sitokinler salgılayabilir (gecikmiş hipersensitivite). Bu iki tip T hücre yanıtı farklı populasyonlarla ilgilidir. Sitotoksik T hücreleri (Tc), gecikmiş tip hipersensitivitede ise yardımcı T hücreleri (Th) etkilidir.

Bu iki tip T hücresi, hücre içi patojenlerin (tüm virüsler, bazı bakteri ve parazitler) yok edilmesinden sorumludur. CD4+ ve CD8+ T hücreleri, kendilerine sırasıyla MHC-II ve MHC-I molekülleri oluşturma sunulan ve Antijene spesifik hücre tarafından peptidlere dönüştürülmüş protein antijenlerine yanıt verirler. Fagosite edilen bakteriler, fagozomdan kaçabilmeyi başarabildiklerinde, ya da fagozomdan sitozole taşındıklarında, fagositik hücrelerin mikrobisidal etkisinden kurtulmuş olurlar; ancak bu durumda CD8+ T hücreleri uyarılır ve sonuçta Tc enfekte hücrelere saldırıp, onları yıkıma uğratır. Bu durum, hücre içi bakterilerin yıkımında, CD4+ T hücrelerinin aktive ettiği makrofajların ve CD8+ T hücrelerinin işbirliği sonucu, hücre immünitenin rol oynadığı göstermektedir. Antijenin tanınması yardımcı T hücresinin yüzeyindeki reseptörlerle ilişkilidir (T hücre reseptörü -THR, CD4 veya CD8 ve CD3). T hücre aktivasyonu belirli hücre yüzey molekül ekspresyonu, proliferasyon ve sitokin üretimi ile karakterizedir. Fenotipik aktivasyon molekülleri yüksek afiniteli interlökin-2 (IL-2) reseptörü, HLA-DR ve CD38'dir. Bunlara ek olarak CD45RO ekspresyonu bellek lenfositlerini CD45RA taşıyan naif T hücre populasyonundan ayırır.(99)

HLA antijenleri organizmada yaşamsal önemde biyolojik fonksiyonlar yaparlar. MHC içindeki tüm loküslerin görevi, immun cevapları regüle etmektir. T Hücrelerinin antijenleri tanınması bu moleküller aracılığı ile olur. Bir yabancı antijen, hücre yüzeyinde HLA klas-II molekülleri ile birleşmedikçe immün cevap için T-Helper hücresini

uyaramaz. Yine bir yabancı antijen HLA klas-I molekülleri ile birleşmedikçe de T-Sitotoksik hücreleri tarafından tanınamaz ve hedef hücreye karşı sitolitik tepki gerçekleşmez(94).

HLA antijenlerinin ekspresyonu birtakım immünolojik hastalıkların ortaya çıkmasına genetik yatkınlık oluşturmaktadır. Buna karşılık bu hastalıklarda tam bir genetik geçişin gösterilememesi, ailelerde izlenen sıklığın beklenenden daha düşük olması ve göçlerle değişen çevrelerde hastalık sıklığının beklenenden daha değişik olması patogeneizde genetik yatkınlığın yanı sıra birtakım çevresel etkenlerin de rol oynadığının düşündürmektedir. Birtakım HLA yapılarının hastaları ya dışarıdan gelen birtakım tetikleyici enfeksiyon etkenlerine karşı duyarlı hale getirdiği, ya inflamatuvar yanıtı oluşturmak üzere birtakım sitokinlerin salınımını kolaylaştırdığı, ya da birtakım antijenlere karşı yanıtı kolaylaştırdığı düşünülmektedir (94,95).

İmunohistokimyasal olarak HLA DR DP DQ ile B lenfositler ,T lenfositler, endotel hücreleri, dendritik langerhans hücreleri,makrofajlar ve tonsil, epiglot , trakea , ince barsak , üretra , epididim ve proksimal tubul hücreleri gibi epitel hücreleri ve bazı tümörlerden eksprese edilirler(96,97,98).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Turgut Özal Tıp Merkezinde Ocak 2006 – Aralık 2008 tarihleri arasındaki 3 yıllık süreçte HKH ön tanısı ile ameliyat edilip doku örnekleri aynı hastane patoloji laboratuvarında incelenmiş ve kesin tanıları konmuş 63 hasta çalışmaya alınmıştır.

Dosya bilgilerinden olguların yaş ve cinsiyetlerine ait veriler toplanmış, cinsiyet dağılımları ve yaş ortalamaları incelenmiştir.

Karaciğer, akciğer, intraabdominal, böbrek, tiroid, toraks, aort, uyluk ve lomber bölge olarak tanımlanan lokalizasyonlarda kistin geliştiği saptanmıştır. Yaş gruplarına göre tutulum özellikleri hem onlu hem de yirmili yaş gruplarına göre irdelendi.

Ayrıca nekroz ile diğer histopatolojik değişiklikler arasındaki ilişki incelendi

Patolojik incelemeler :

Örnekler, patoloji laboratuvarına nötral – tamponlu % 10'luk formalin çözeltileri içinde oda sıcaklığında fikse edilmiş olarak getirilmektedir. Tanımlama, numaralandırma ve tasnif gibi kayıt işlemleri sonrasında materyalin makroskopik özellikleri kaydedilmiştir. Daha sonra rutin prosedüre uygun olarak preparatların hazırlanması ve mikroskopik bakı aşamalarına geçilmektedir.

Çalışmada önceden opere olmuş 61 olgunun patolojik preparatları İ.Ü. Tıp Fakültesi Patoloji laboratuvarı arşivinden çıkartılarak değerlendirmeye alınmıştır. Ameliyat materyalleri tüm olgularda aşağıda anlatıldığı gibi mikroskopik inceleme öncesi hazırlanmıştır.

Preparatların hazırlanması (100):

***Örneklerin kasetlenmesi:**

1 cm çaplı doku örneklerinin alınması sonrası standart patolojik piyes kasetlerine her kasete 1 parça olacak şekilde materyal yerleştirilmiştir. Materyaller numaralandıktan sonra işleme konuluncaya kadar yine nötral – tamponlu % 10 formol çözeltisi içinde fiksasyon için oda sıcaklığında bekletilmiştir. Sonra doku takibine geçilmiştir. İşlem sırasında kullanılan fiksatif şu şekilde hazırlanmıştır.

Nötral tamponlu %10 Formalin (%4 Formaldehid)

%37 – 40’lık formaldehid.....100 ml

Distile su.....900 ml

Sodyum fosfat monobazik monohidrat.....4 gr

Sodyum fosfat dibazik anhidroz.....6,5 gr

***Doku takibi:**

Dokuların mikroskopik incelemeye hazır hale getirilmesi amacı ile yapılan, gömme ile sona eren işlemler dizisine doku takibi denilmektedir. Sırasıyla dehidratasyon, şeffaflandırma ve infiltrasyondan oluşan doku takibi aşamaları patoloji laboratuvarında otomatik olarak gerçekleştirilmiştir. Doku takip cihazı olarak SHANDON Hypercenter XP otomatik kapalı sistem doku takip cihazı kullanılmıştır. Doku önce alkol serilerinden ve takibinde izopropil serisinden geçirilerek dehidrate edilmiştir. Daha sonra temizleyici ajan olarak ksilen kullanılan serilerden geçirilerek temizlenmiş, teknik olarak şeffaflandırılmıştır. Amaç dehidratasyon maddesinin temizlenmesidir. Sertleştirici madde olarak kullanılacak olan parafin ile geçimli olması ve dokuyu yıpratmaması nedeniyle şeffaflandırıcı madde olarak ksilen seçilmiştir. Doku takibinin son aşaması olan infiltrasyonda, kolay kullanılabilir olması, dokuya az zarar vermesi, kısa sürede bloklanabilmesi ve dokuya özel işlemlerin yapılmasını sağlaması nedeniyle en yaygın kullanılan sertleştirici madde olarak parafin kullanılmıştır. Son aşama olan infiltrasyonda amaç, dokudaki solüsyonların tutucu bir madde ile yer değiştirmesidir. Bu işleme “impregnasyon”

–doyurma- da denilmektedir. Doku parafin serisinden geçirilerek doku takip işlemi sona ermiştir (100,101). Kasetlerin doku takip işlemi bittikten sonra bloklamaya geçilmiştir.

Kapalı sistem otomatik doku takibi aşamaları:

<u>Kullanılan ajan</u>	<u>Süre</u>	<u>Süzülme</u>
Etil alkol %80’lik	1,30 sa	15 sn
Etil alkol %85’lik	1 sa	15 sn
Etil alkol %90’lık	1 sa	15 sn
Etil alkol % 95’lik	1 sa	15 sn
Etil alkol %95’lik	1 sa	15 sn
İzopropil %99	1 sa	15 sn
İzopropil %99	1 sa	15 sn
Ksilen	30 dk	15 sn
Ksilen	1 sa	15 sn
Ksilen	1 sa	15 sn
Parafin	1 sa	15 sn
Parafin	2 sa	

*** Bloklama:**

Doku gömme ya da bloklama; dokuların infiltrasyon ortamı ile kaplanmasıdır. Doku takip işlemi biten kasetler Thermo SHANDON Histocentre 2 blok cihazına alınmıştır. Burada manuel olarak çalışılmıştır. Kasetlerinden parafini eritilerek çıkarılan örnekler yeniden doğru oryante edilerek 56°C eriyik parafinle kasetlere gömülerek bloklanmıştır. Parafinin hızlı bir şekilde soğutulup kristal yapısına dönmesi sağlanmıştır. Dokular bloğun ortasına ve bir bloğa bir parça olacak şekilde yerleştirilmiştir(100,101). Daha sonra soğutucuda 1 saat kadar bekletilip sertleşmesi sağlanan parafine gömülü dokunun kesit işlemine geçilmiştir.

***Kesit alma:**

Leica HI 1210 marka termostatlı, içi distile su dolu, su sıcaklığı 46°C ayarlı doku su banyosu; kesitlerin manipulasyonu için ince uçlu bir fırça ve iyi kalitede, 76 x 25 mm boyutlarında 1 – 1,2 mm kalınlığında, kenarı kurşun kalemle numaralandırılmış lamalar hazırlanmıştır. Kesit alma işlemi için Leica RM 2135 Rotary (çarklı) mikrotom kul anılmıştır. Mikrotoma SHANDON MX 35 Premier + çelik mikrotom bıçağı blok ve bıçak arasındaki aç 5°C olacak şekilde yerleştirilmiştir. Bıçak açısı ayarlanıp bıçak tutucuya sabitlendikten sonra blok ilgili yuvaya sabitlenip ön traşlama yapılmıştır. İyi kesit alınacak dokuya ulaşıldığına kanaat getirildikten sonra 5 mikron kalınlıkta kesit alınmıştır. Kesit suya bırakılıp, dikkatli bir şekilde lama alınmış, arada kağıt havlu ile su banyosu temizliği yapılmış, her bloktan 2 cam hazırlanmış ve lamalar deparafinizasyon işlemi için çelik taşıma sepetlerine konmuştur.(100,101) Daha sonra deparafinizasyon işlemine geçilmiştir.

***Deparafinizasyon:**

Dokunun iyi boyanması için lamalar etüvde 56°C’de 1 saat tutularak deparafinize edilmiştir.

***Boyama:**

Boyamada histolojik boyalar içinde en geniş kullanımı olan, dokunun farklı bölgelerini farklı olarak boyayan Hematoksilen-eosin seçilmiştir. Lamalar nükleusu mavi-siyah renkte boyayarak intranükleer detayı iyi gösteren hematoksilen ve hücre sitoplazmasını ve bağ dokusu elemanlarını çeşitli varyasyonlarda pembe, turuncu ve kırmızı renkte boyayan eosin ile rutindeki gibi SHANDON Varistain 24 – 4 otomatik sistem boyama cihazı kullanılarak boyanmıştır. Hematoksilen ve eosin boyaları prosedüre uygun olarak hazırlanmıştır. Progresif hematoksilen boyama (Mayer metodu) uygulanmıştır. “Harris metodu” olarak da bilinen regresif metod daha çok ortopedik materyaller için kullanılan ve nükleus, sitoplazma, konnektif doku vs. tüm doku strüktürlerini boyayabilmektedir. Mayer metodu ise yalnız nükleusu boyamaktadır; hazırlama metodunda civa yoktur (boya atıkları ile çevrenin kiretilmemesi açısından bu önemlidir.); daha iyi boya kalitesi sağlanabilmektedir ve regresif metoda göre boya israfı da önlenmiş olmaktadır (101). Parafini uzaklaştırmak için ksilen serileriyle başlayan boyama işlemi lamin oda sıcaklığında havada kurutulması sonrası ksileni uzaklaştırmak için alkol serileri ile devam

etmiştir. Akar çeşme suyu altında alkolü uzaklaştırılan lam hematoksilen ile boyanmış, yine akar çeşme suyu ile yıkanma sonrası eosin ile boyanmıştır. Daha sonra; önce alkol, hemen ardından ksilen serilerinden geçirilen lamın boyama işlemi tamamlanmıştır. Boyamanın en son aşaması olan ksilenden çıktıktan sonra camın kurumasına fırsat verilmeden altı temiz bir gazlı bez ile silinerek Kanada Balsamı ile kapatılmıştır (100,101)

***Boyaların hazırlanması:**

Eosin solüsyonu :

Distile su	225 ml
Etil alkol	525 ml
Eosin Y	3 gr (Carlo Erba, cod: 446634, cinsi: suda eriyen)
Asetik asit	12 ml

Balona konan eosin distile suda çözülür. Üzerine alkol eklenir. İyi karışması için otomatik çalkalayıcıda çalkalanır. Asetik asit eklenir. Koyu yeşil iken asetik asit eklenmesi ile parlak sıklamen pembesi renk almış olmasına dikkat edilmiştir. Bu stok boya haftalık hazırlanıp 3 günde bir de süzgeçten geçirilmiştir (101).

Mayer hemotoksilen solüsyonu:

Aluminium kalium sulfat (şap)	50 gr
Distile su	1000 ml
Hematoksilen kristali	1 gr
Sodyum iodat	0.2 gr
Sitrik asit	1 ml
Kloral hidrat	50 gr

Balona konan distile su içine şap atılır. Otomatik çalkalayıcıda iyice çözünmesi sağlandıktan sonra hematoksilen eklenir. Yine çalkalayıcıda bir süre karıştırıldıktan sonra sodyum iodat eklenir. Otomatik çalkalayıcıda oda sıcaklığında 10 dakika karıştırılır. Mor renk aldığını gördükten sonra sitrik asit eklenir. İyice çalkalandıktan sonra sonucun koyu mor renkte bir solüsyon olmasına dikkat edilmiştir. En son kloral hidrat eklenip, hazırlandıktan sonra 1 gün bekletilmiştir. Stok boyanın raf ömrü 1 ay olup, haftada bir süzülerek saklanmıştır (101).

Periodik Asit Solüsyonu :

Periodik asit	0.5 gr
Distile su	100 ml

Coleman Schiff reaktifi

Bazik foksine	1 gr
Distile su (60°C’de ısıtılmış)	200 ml
Potasyum metabisülfite	2gr
1 N Hidroklorik asit	10 ml
Aktif kömür (karbon)	0.5 gr

200 ml distile su 60°C’ye kadar ısıtılıp içine basik füksin eklenip erimesi sağlanır. Biraz soğutulup (50°C’ye kadar) içine potasyum metabisülfite eklenir. Karıştırıcıda iyice karışması sağlanır. 1 N HCl’ den 10 ml eklenip karıştırmaya devam edilir. 10-15 dk karıştırıldıktan sonra 24 saat oda ısısında bekletilir. Aktif kömür karışıma katılıp bir dakika boyunca hızlıca çalkalanır. Kaba süzgeç kağıdından süzülüp süzüntü karanlıkta buzdolabında 2 gün bekletilir. Renk saman sarısını aldığı anda kullanıma hazır hale gelmiştir.

Boyama:

Mayer’in hematoksilin-eosini:

Kullanılan kimyasal	Süre
Ksilen	5 dk
Ksilen	5 dk
Ksilen	5 dk
Ksilen	5 dk
Havada kurutma	2 dk(oda sıcaklığında)
Etil alkol % 96’lık	1 dk
Etil alkol % 96’lık	1 dk
Etil alkol % 96’lık	1 dk
Akar çeşme suyunda yıkama	3 dk
Hematoksilen	15 dk
Akan çeşme suyunda yıkama	10 dk
Eosin	5 dk

Etil alkol %96'lık	1 dk
Etil alkol %96'lık	1 dk
Etil alkol %96'lık	1 dk
Etil alkol %96'lık	1 dk
Havada kurutma	2 dk(oda sıcaklığında)
Ksilen	2 dk
Ksilen	2 dk
Ksilen	3 dk
Ksilen	3 dk

Havada kurutma basamakları standart prosedüre ilave edilmiştir. Absolü alkol (%99'luk) yerine %96'lık alkol kullanıldığından havada kurutma işlemi eklenerek sonraki aşamalara hız kazandırılmıştır

Mikroskopik inceleme ve değerlendirme:

Örneklerden hazırlanan her iki preparat binoküler ışık mikroskopunda incelenmiş ve değerlendirilmiştir. İncelemeler sırasında tüm büyütmelemler kullanılmıştır. Normal doku ve beraberindeki tüm hücrel ve yapısal değişiklikler histopatolojik olarak değerlendirilmiştir. Parazite ait yapıların ne oranda bulunduğu (asellüler lameller tabaka, germinatif zar ve protoskoleksler); çevre konak dokusundaki özellikler (nekroz, fibröz bağ dokusu oluşumu ve hücrel yanıt) incelenmiştir.

İmunohistokimyasal incelemeler:

Nekroz izlenen 14 ,nekroz izlenmeyen 12 olmak üzere toplam 26 seçilmiş olguya immunohistokimyasal boyama uygulandı. Nekroz izlenen olgularda nekroza yakın ve nekroza uzak alanlarda HLA DR DP DQ, nekroz izlenmeyen olgularda konak doku cevabı olarak HLA DR DP DQ ekspresyonu değerlendirildi.

Seçilen bloklardan polilizinle kaplı lamalar üzerine, her bloktan 5 mikron kalınlığında olmak üzere 1'er kesit alındı. HLA DR DP DQ ile boyanacak preparatlar , 60 °C'de etüvde 1 saat bekledikten sonra ksilol ve derecesi giderek azalan alkollerden geçerek distile suda yıkandı.Takiben HLA DR DP DQ antikoru damlatılmadan önce antijen geri kazanımı için pH 6 'da 10 mM fırında sitrat tampon içerisine konularak

mikrodalga fırında 20 dk boyunca 700 watt ısıya sabit tutuldu. Daha sonra preparatlar oda ısısında 20 dk boyunca soğumaya bırakıldı. Daha sonra preperatlar %3 lük hidrojen peroksit ile muamele edilerek endojen peroksidaz aktivitesi kaldırıldı.

- Kesitler fosfatla tamponlanmış salin solüsyonunda (PBS) yıkandı.
- Tüm preperatlar ultra V block ile 5 dakika muamele edildi. Yıkamadan dokuların üzerinden akıtılıp etrafı kurulandı.
- Primer antikör damlatılır, 60 dk bekletildi.
- Kesitler PBS ile yıkandı.
- 20 dakika LİNK (Anti-Polyvalent Biotinylated antibody) uygulandı.
- Kesitler PBS ile yıkandı.
- 20 dk Label (HRP) uygulandı.
- Kesitler PBS ile yıkandı.
- 10 dakika AEC kromojen uygulandı.
- Kesitler deiyonize su ile yıkandıktan sonra 2-3 dakika Mayer'in hematoksileni ile zıt boyama yapılarak çeşme suyu ile yıkandı.
- Preparatlar gliserin jel damlatıldıktan sonra lamel ile kapatıldı.

Kesitlerin kurumaması için işlemlerin tümü oda ısısında ve nemli bir ortamda gerçekleştirildi. Hazırlanan kesitler ışık mikroskopunda değerlendirildi. HLA DR DP DQ ile sitoplazmik boyanma dikkate alındı(98).

HLA DR DP DQ değerlendirilmesinde boyanma kuvveti ve yaygınlığı dikkate alınarak zayıf(1+), orta(2+), kuvvetli(3+) boyanma olarak +1 'den +3 'e kadar skorlandı, yaygınlığı ise 0-3 arasında derecelendirildi.

Derece 0:Hücrelerin % 25 'inden azında boyanma

Derece 1:Hücrelerin %25-50 'sinde boyanma

Derece 2:Hücrelerin %50-75 'inde boyanma

Derece 3:Hücrelerin % 75 'inden fazlasında boyanma

Nekrozlu olgularda nekroza bitişik inflamasyon alanı nekroza yakın, konak dokuya yakın kısım ise nekroza uzak bölge olarak değerlendirilmiştir. Nekrozsuz olgularda perikist tabakası ile konak doku arasındaki inflamatuvar hücre topluluğu değerlendirilmiştir. Nekroz alanındaki zemin boyanması dikkate alınmadı. Pozitif kontrol olarak tonsil dokusu kullanıldı. Bulgular istatistiksel olarak Fisher exact ki-kare

ve spearman'ın korelasyon analizi ile değerlendirildi. İstatistiksel anlamlılık seviyesi olarak $p<0,05$ seçilmiştir. Tüm istatistiksel incelemeler SPSS for Windows (6.0, SPSS Inc., USA) programı ile yapılmıştır (102).

3. İstatistiksel incelemeler

Bu çalışmada aşağıdaki istatistiksel incelemeler yapılmıştır:

- Cinsiyetin nekroz varlığı üzerine etkisi
- Histopatolojik olarak nekroz varlığının yaş ile ilişkisi
- Yaşın nekroz varlığı üzerine etkisi
- Histopatolojik bakıda çevresel dokuda mononükleer hücre infiltrasyonu varlığı ile yaş ilişkisi
- Tutulan organa göre nekroz varlığı
- Birden fazla organ tutulumunun tutulum yeri ile ilişkisi
- Birden fazla organ tutulumunun nekroz ile ilişkisi
- Birden fazla organ tutulumunun yaş grupları ile ilişkisi
- Nekrozun diğer histopatolojik bulgularla birlikteliği
- İmmunohistokimyasal olarak nekroz izlenen ve izlenmeyen olgularda HLA DR DP DQ yaygınlık ve şiddetin ilişkisi.
- İmmunohistokimyasal olarak nekroz izlenen ve nekroz izlenmeyen olgularda nekroza yakın ve nekroza uzak alanlarında HLA DR DP DQ ekspresyonunun ilişkisi.

Grupların varyanslarının eşitliği Levene testi ile, dağılım özellikleri Kolmogorov-Smirnov testi ile araştırılmıştır. İkili veri grupları eşit veya eşit olmayan varyanslı bağımsız t-testi ile veya eşleştirilmiş t-testi ile; ikiden fazla veri grupları ise gruplar normal dağılım gösteriyorsa tek yönlü ANOVA, göstermiyorsa Kruskal-Wallis testi ile değerlendirilmiştir. Tek yönlü ANOVA ile istatistiksel farklılık bulunan incelemelerde farkın kaynaklandığı grubu bulmak için Bonferoni testine başvurulmuştur. Non-parametrik olarak gözleme dayalı sayılan değerlerin istatistiksel incelemesinde çok gözlü Ki-kare testi uygulanmıştır. Korelasyonlar için ise Pearson korelasyon katsayısı testi uygulanmıştır. İstatistiksel anlamlılık seviyesi olarak $p<0,05$ seçilmiştir. Tüm istatistiksel incelemeler SPSS for Windows (6.0, SPSS Inc., USA) programı ile yapılmıştır (102).

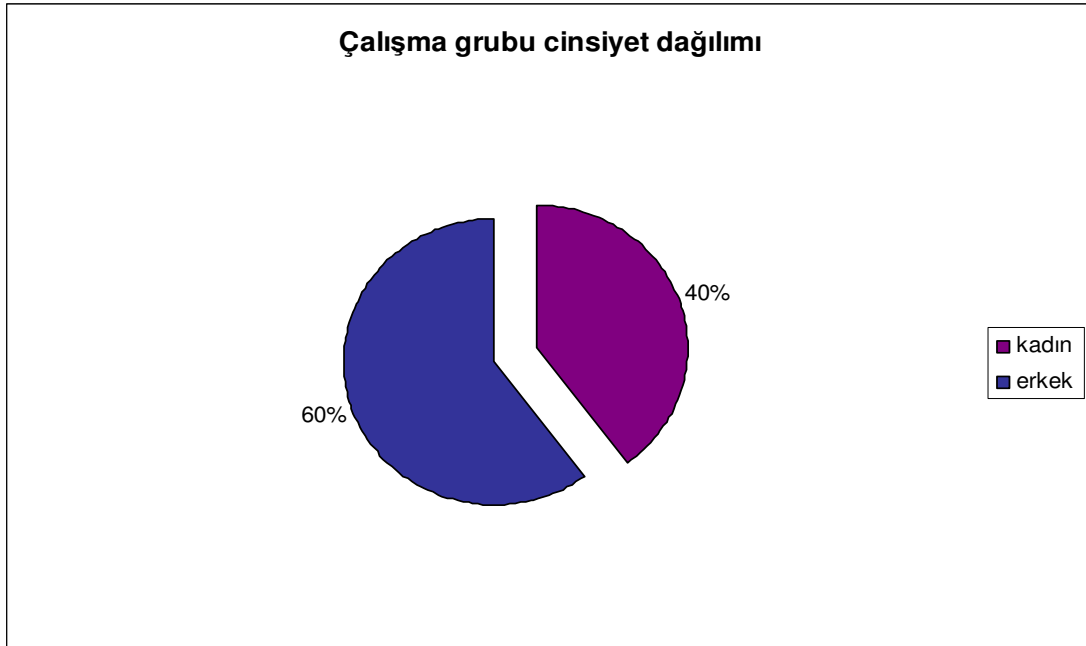
4. BULGULAR

1. Çalışma grubu

İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Turgut Özal Tıp Merkezinde Ocak 2006 – Aralık 2008 tarihleri arasındaki 3 yıllık süreçte HKH ön tanısı ile ameliyat edilip doku örnekleri aynı hastane patoloji laboratuvarında incelenmiş ve kesin tanıları konmuş 63 hasta çalışmaya alınmıştır.

2. Hasta bilgileri

2.1. Yaş ve cinsiyet: Çalışmaya giren 63 hastanın 38'sinin erkek 25'ünün kadın hasta olduğu saptanmıştır (Grafik 1).



Grafik 1: Çalışmaya alınan olguların cinsiyet dağılımı

Çalışmaya giren 63 hastanın yaşlarının 4 ile 76 arasında değiştiği ve yaş ortalamasının nekroz görülenlerde $34,07 \pm 17,38$ nekroz izlenmeyen vakalarda $32,00 \pm 15,75$ olduğu saptanmıştır. Yaş ile nekroz arasında istatistiki anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p>0,05$).

Olgular onlu yaş grupları halinde dağıtıldığında ve cinsiyetleri açısından incelendiğinde ortaya çıkan durum Tablo 3’de özetlenmiştir.

Yaş grupları	Kadın	Erkek
0-9	2 (%8)	3 (%7,80)
10-19	5 (%20)	6 (%15,78)
20-29	2 (%8)	8 (%21,05)
30-39	6 (%24)	6 (%15,78)
40-49	4 (%16)	11 (%28,94)
50-59	4 (%16)	3 (%7,80)
60-69	1 (%4)	-
70-79	1 (%4)	1 (%2,63)

Tablo 3: HKH saptanan olgularda yaş gruplarına göre cinsiyet dağılımı

2.2.Organlara dağılım: Organ yerleşimi yönünden incelendiğinde; kistlerin olguların 40’ında karaciğerde, 14’ünde akciğerde 2’sinde dalakda, 2’sinde böbrekde, 2’sinde beyinde, 1’inde memede, 1’inde pankreasda lokalize olduğu ve diğer tutulum olarak grupladığımız safra kesesi, periton, rektus kası, kolumna vertebralis, omentum, pelvis yerleşimli 6 hasta olduğu görülmüştür (Tablo 5)

Tutulum yeri	Hasta sayısı	Yüzde oranı
Karaciğer	38	%60,31
Akciğer	11	%17,46
Diğer	10	%15,87
Birden fazla organ tutulumu	4	%6,34

Tablo 4: Olguların tek organ tutulumu açısından dağılımı

Olgularda saptanan organ tutulumlarının detayı aşağıda ve Tablo 6’daki gibidir:

a. Karaciğer tutulumu gözlenen 40 hastanın 38’u sadece karaciğerde, 2’si beraberinde farklı organ tutulumları ile birlikte saptanmıştır. Birlikte tutulum gösterdiği organlar 2 hastada dalak+karaciğer+akciğer olduğu gözlenmiştir.

b. Akciğer tutulumu gözlenen 14 hastanın 11'i sadece akciğerde, 3'ü ise beraberinde farklı organ tutulumları ile birlikte gözlenmiştir. Birlikte tutulum gösteren yerleşimler hastalarda şöyledir: karaciğer + akciğer + dalak 2

hasta, rektus kası + akciğer 1 hasta olduğu gözlenmiştir.

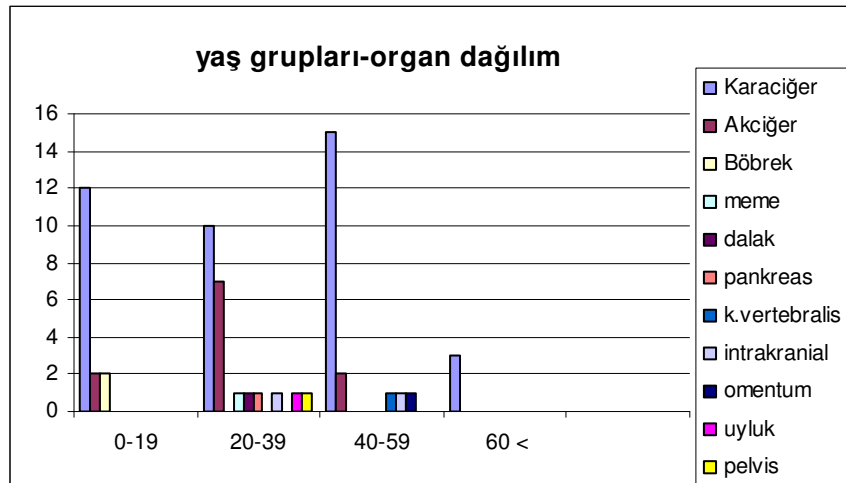
c. Diğer tutulumlar olarak grupladığımız hastalar ise; böbrek 2 hasta, beyin 2 hasta ,meme 1 hasta, pankreas 1 hasta,omentum 1 hasta, safra kesesi 1 hasta,pelvis 1 hasta,rektus kası 1 hasta olmak üzere toplam 10 hastadan oluşmaktadır. Bu hastalardan sadece 8'i bir organda sınırlı tutulum olarak karşımıza çıkarken birlikte tutulum olan sayısı 2'dir.(omentum+safra kesesi,rektus kası+akciğer).

	Karaciğer	Akciğer	Diğer
Tek organ tutulumu	38	11	10
Birden fazla organ tutulumu	2	3	2

Tablo 5: Sayısal açıdan organ tutulum özellikleri

Birden fazla organ tutulumunu incelendiğinde akciğer yerleşimi %4,79 oranında diğer tutulumlara göre daha fazla çoklu organ tutulumu gösterdiği saptanmıştır.

Birden fazla organ tutulumu yirmili yaş gruplarına göre irdelenmiş olup 20 yaş altında %0, 20-39 yaş aralığında %4,5, 40-59 yaş aralığında %13,6 ve 59 yaş üzerinde % 0 oranında birden fazla organ tutulumu izlenmiştir.



Grafik 2: Yirmili yaş gruplarına göre organ tutulum dağılımları

Verilerin dağınıklığını gidermek için yapılan yirmili yaş gruplarına göre organ tutulum dağılımı ise Tablo 6 'de belirtilmiştir.

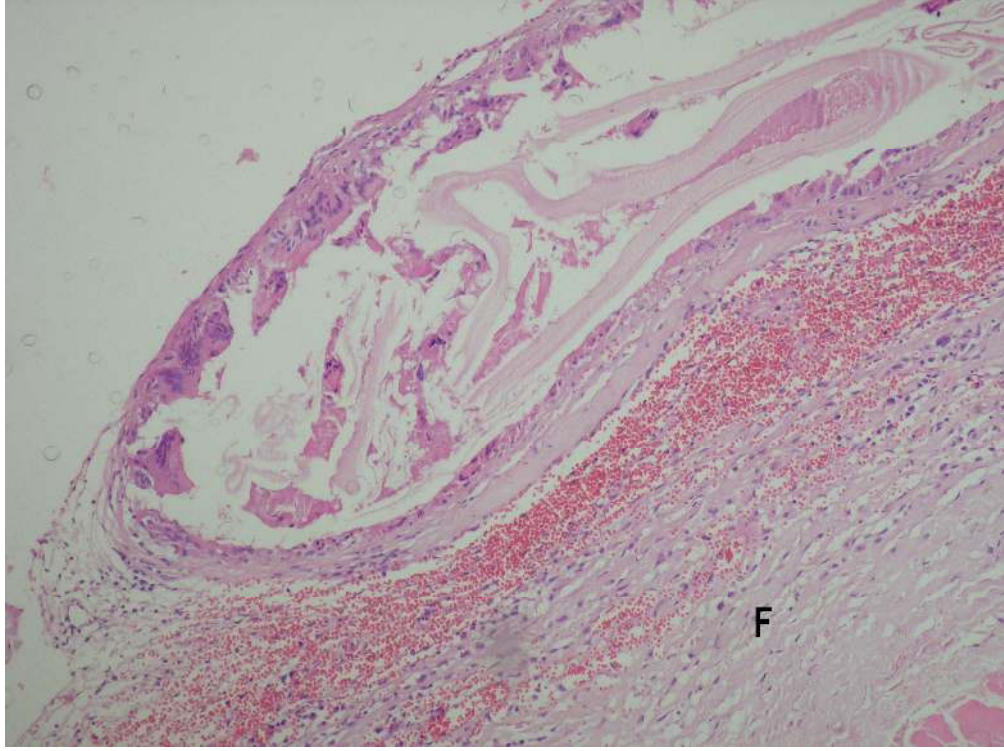
	Karaciğer	Akciğer	Dalak	Böbrek	Beyin	Meme	Pankreas	Diğer
0 -19 yaş	12	2		2				
20 - 39 yaş	11	6			1	1	1	3
40 - 59 yaş	14	6	2		1			3
60 ve üstü	3							

Tablo 6: HKH'ı olan olgularda yaş gruplarına göre organ lokalizasyonları

Olgularda yirmili yaş gruplarına göre organ tutulumları dağılımı incelendiğinde en sık tutulum karaciğerde izlendi. 0-19 yaş arasında karaciğer, akciğer, böbrek tutulumu, 60 yaş ve üzerinde sadece karaciğer tutulumu, 20-59 yaş aralığında karaciğer, akciğer, böbrek, meme, dalak, vertebra, intrakranial, uyluk, rektus kası, pelvis, periton ve birden fazla organ lokalizasyonları izlendi. Diğer tutulumlar olarak ifade ettiğimiz tüm tutulumların 20-59 yaş aralığı arasında yığılma gösterdiği dikkati çekmektedir.

Histopatolojik bulgular :

Histopatolojik incelemeye gönderilen örnekler öncelikle asellüler laminar tabaka (Resim 1) ve sonrasında kistin çevresindeki dokudaki değişiklikler (Tablo 7), kistin germinal membranın durumu ve kist içinde protoskoleks varlığı yönünden incelenmiştir. Atmışüç hastanın 7'inde uygulanan cerrahi prosedürün şekli gereği kist, çevre dokusu olmadan histopatolojik incelemeye gönderildiğinden nekroz ve diğer konak doku yanıtları açısından değerlendirilememiştir. Nekroz, reaktif değişiklikler ile parazite ait laminar tabaka arasında koagülasyon nekrozu ile likefaksiyon nekrozunun birlikteliği şeklindedir. Temelde lökositler halinde gözlenen hücresel yanıtın nitelikleri (polimorf çekirdekli veya mononükleer lökositler, eozinofil lökositler ve çok çekirdekli dev hücreler halinde) irdelenmiştir. Ayrıntılı doku incelemesi yapıldığında protoskolekslere rastlanılmış ancak değeri daha çok sitolojide artan çengel seyrek olarak görülmüştür. Mikroskopik incelemede tanısal olan asellüler laminar tabaka ya da perikist dokusu tüm olgularda gösterilmiştir.

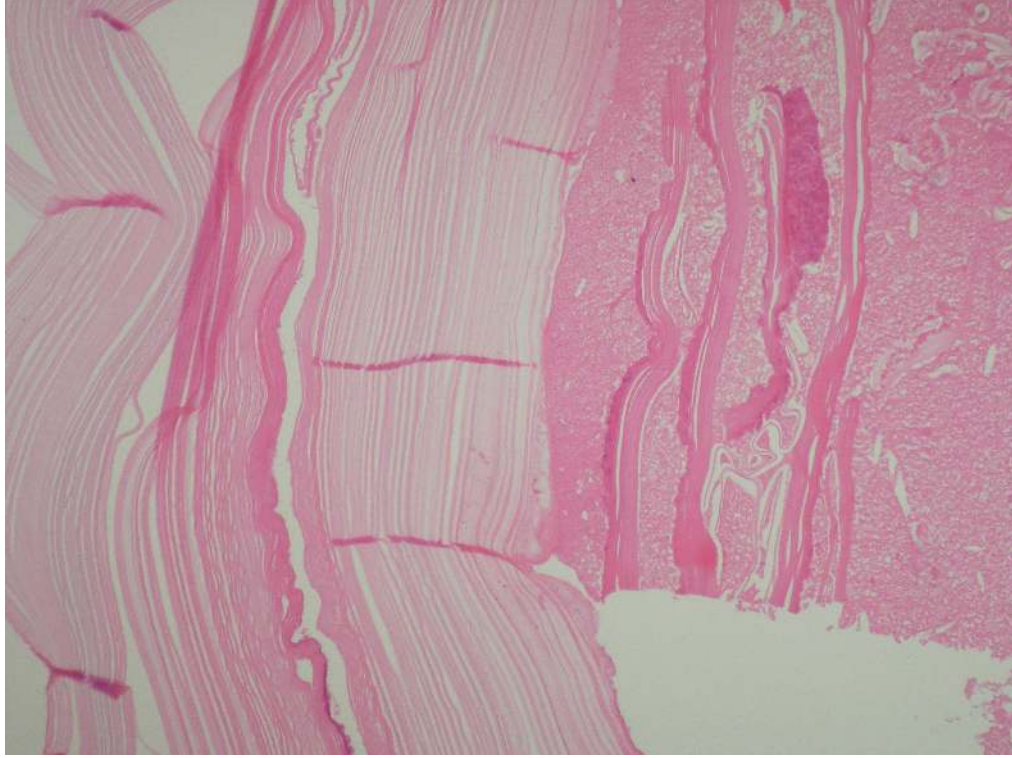


Resim 1: Laminar tabaka komşuluğunda makrofaj toplulukları ve fibröz bağ dokusu oluşumu, asellüler laminar tabaka. F: fibröz bağ dokusu (perikist). (H.E. x100)

Histopatolojik özellik	Pozitif olgu n (%)	Negatif olgu n (%)
Nekroz	42 (%66,66)	21 (%33,34)
Eozinofil	28 (%44,44)	35 (%55,56)
Nötrofil	16 (%25,59)	47 (%74,41)
Lenfosit	18 (%28,57)	45 (%71,43)
Plazma hücresi	17 (%26,98)	46 (%73,02)
Histiosit	19 (%30,15)	44 (%69,85)
Dev hücre	6 (%9,52)	57 (%90,48)
Skoleks	31 (%49,20)	32 (%50,80)
Asellüler membran	48 (%76,19)	15 (%23,81)
Fibrozis	46 (%73,01)	17 (%26,99)
Germinatif membran	46 (%73,01)	17 (%26,99)

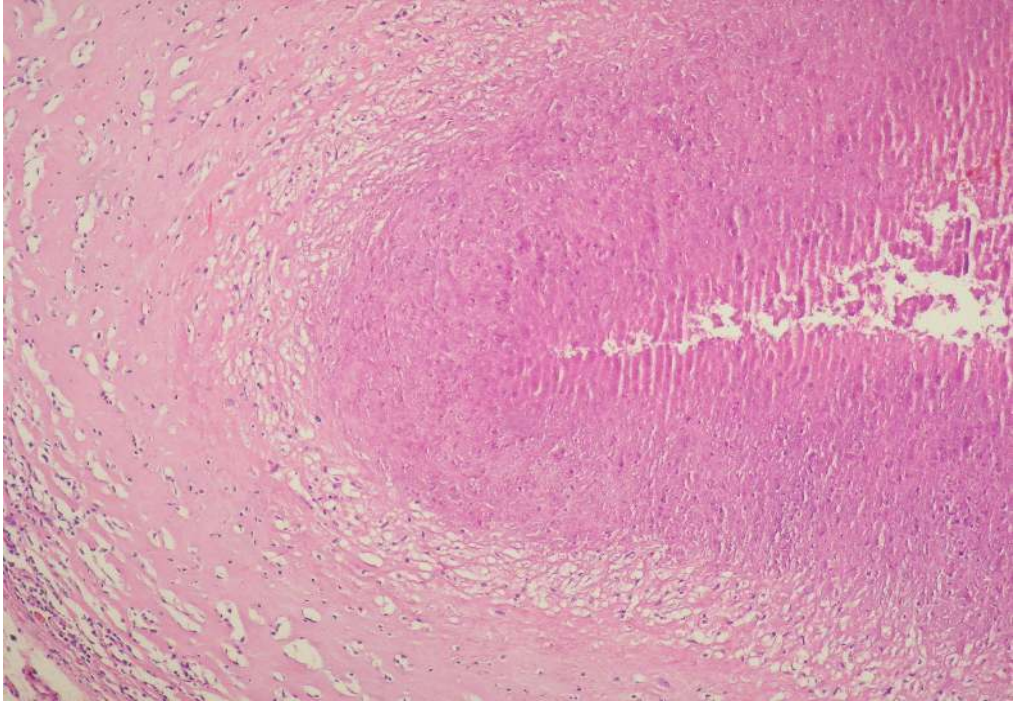
Tablo 7: Kist çevre dokusunda görülen histopatolojik değişiklikler

Buna göre değerlendirmeye alınan 63 hastanın materyalinin kist çevresi dokusunun 42'sinde nekroz saptanmış (% 66,66) (Resim 2); 21'sinde (% 33,34) nekroz gözlenmemiştir. Nekroz gözlenen hastaların yaş ortalaması $34,07 \pm 17,38$; nekroz gzlenmeyenlerinse $32,00 \pm 15,75$ olarak saptanmıştır. Nekroz görülenlerle görünmeyenler arasında yaş yönünden istatistiki anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p > 0,05$).

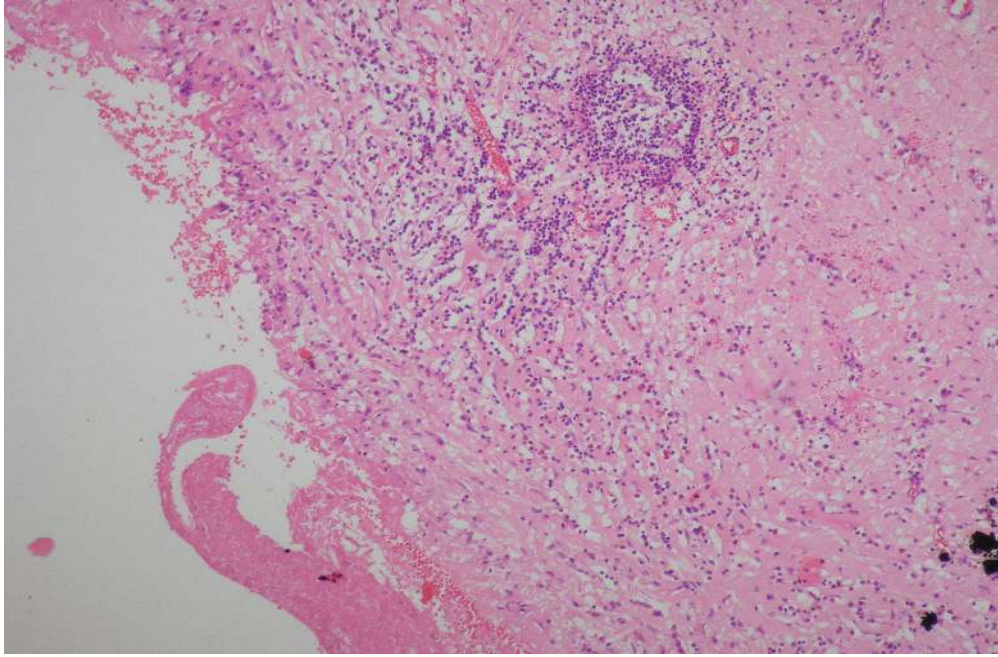


Resim 2: Kist i yüzündeki asellüler lameller tabaka ve bunun komşuluğunda yoğun nekroz. N: nekrotik bölge (H.E., x200)

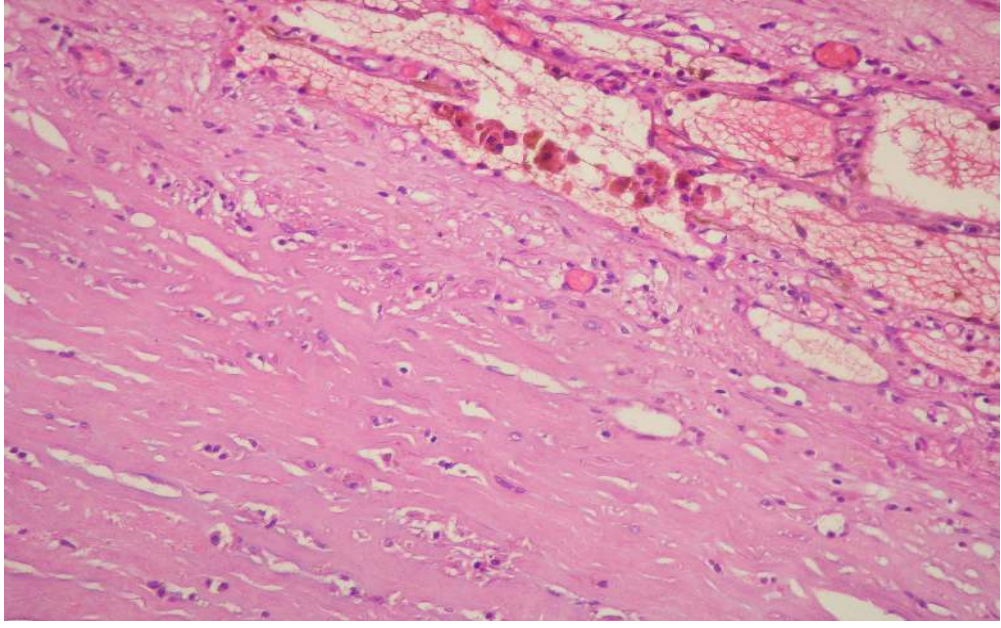
63 hastanın 18'inde (% 28,57) lenfosit, 19 'unda (%30,15) histiosit infiltrasyonu gözlenmiş olup; 45 hastada (%71,43) lenfosit infiltrasyonu, 44 hastada (%69,85) histiosit infiltrasyonu gözlenmemiştir. Lenfosit ve histiosit infiltrasyonu olan hastaların nekrozla birlikteliği yönünden istatistiki anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p > 0,05$). Lenfosit infiltrasyonu ve nekrozun birlikte yer aldığı olgu sayı 6, histiosit infiltrasyonu ve nekrozun birlikte yer aldığı olgu sayı 12 olarak bulunmuştur (Resim 3,4 ve 5).



Resim 3: Nekroz komşuluğundaki bağ dokusu içinde mononükleer (lenfosit, histiyosit) inflammatuar hücreler. (H.E. x100)

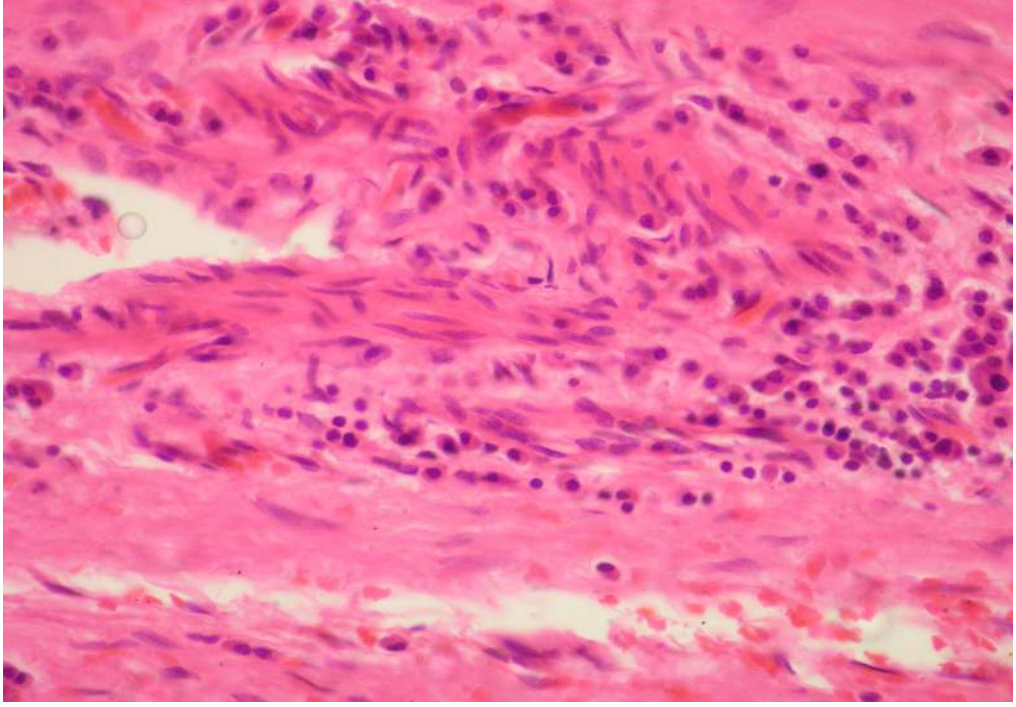


Resim 4: Nekroz komşuluğundaki bağ dokusu içinde mononükleer (lenfosit) inflammatuar hücreler. (H.E., x200)



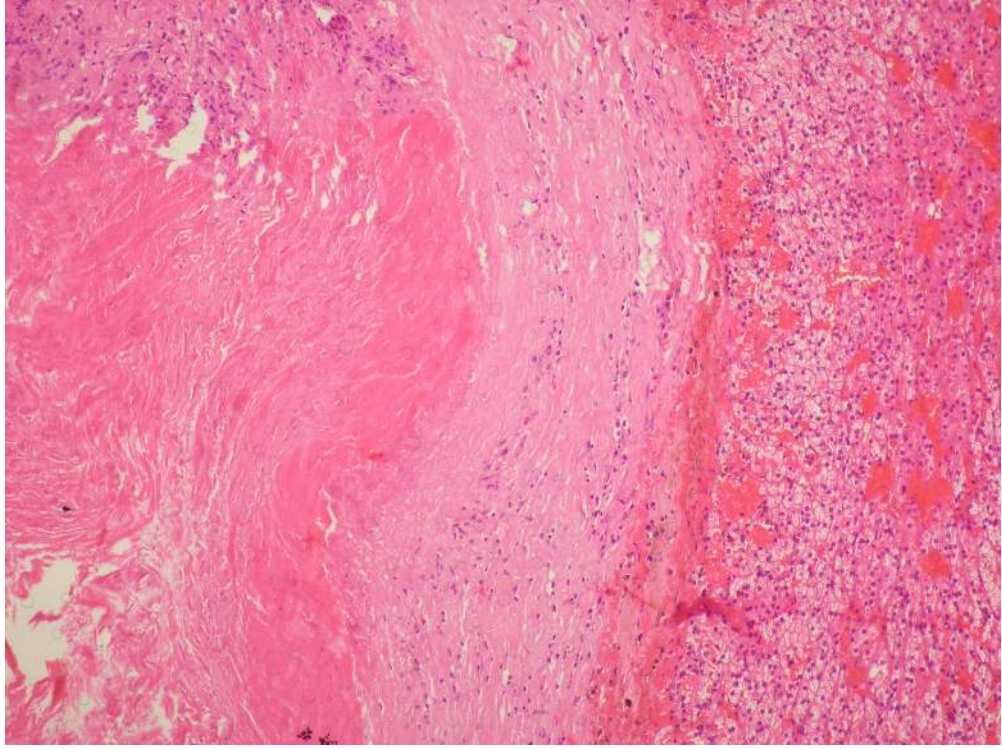
Resim 5: Konak akciğer ve fibröz bağ dokusundaki alveolar makrofajlar (H.E., x200)

Atmışüç hastanın 17'sinde (%26,98) plazma hücre infiltrasyonu gözlenmiş olup; 46 hastada (%73,01) plazma hücre infiltrasyonu saptanmamıştır. Plazma hücre infiltrasyonu olan hastaların nekrozla birlikteliği yönünden istatistiki anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p>0,05$). Plazma hücre infiltrasyonu ve nekrozun birlikte yer aldığı olgu sayı 8 olarak bulunmuştur.(Resim 6)



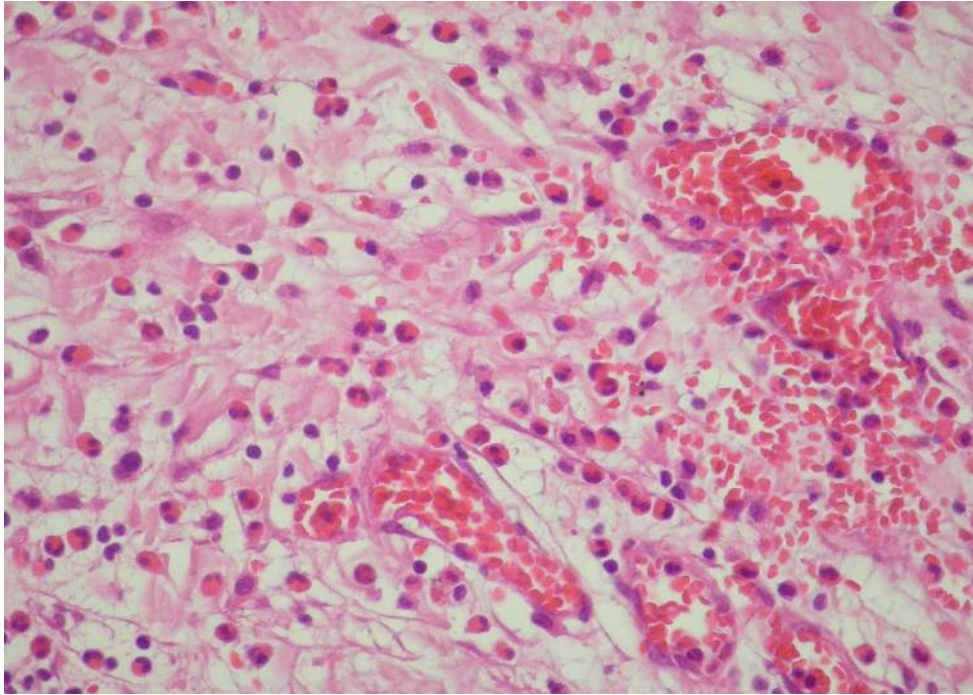
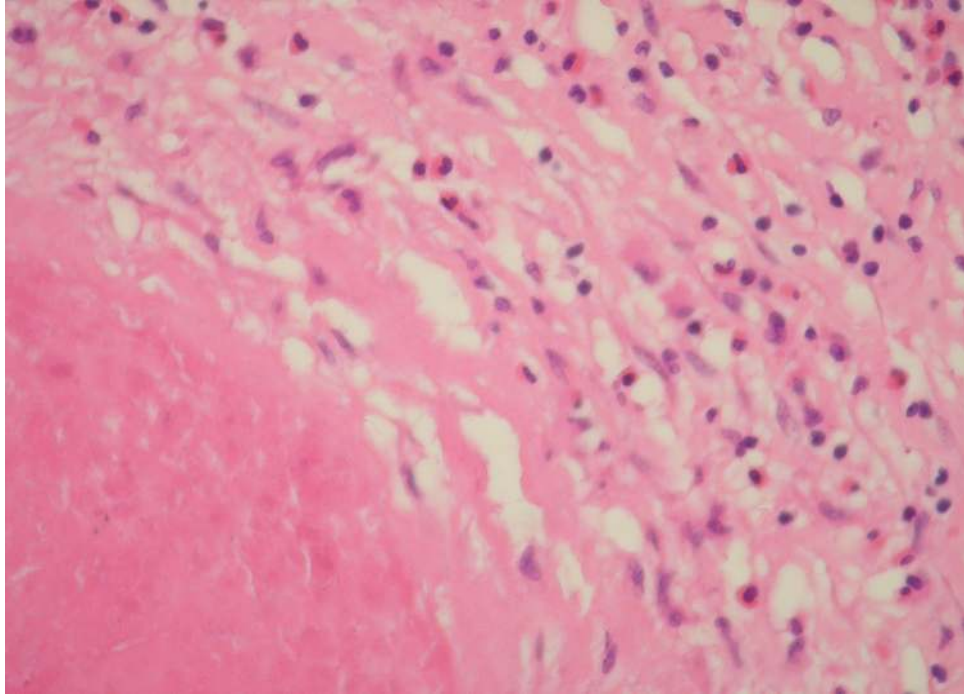
Resim 6: Nekroz komşuluğundaki bağ dokusu içinde plazma hücre infiltrasyonu
(H.E., x400)

Atmışüç hastanın 46'sında (%73,01) fibrozis saptanmış; 17'sinde (%26,99) saptanmamıştır. Fibrozis olan hastaların nekrozla birlikteliği yönünden istatistikî anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p>0,05$). Fibrozis ve nekrozun birlikte yer aldığı olgu sayısı 18 olarak bulunmuştur (Resim 7).



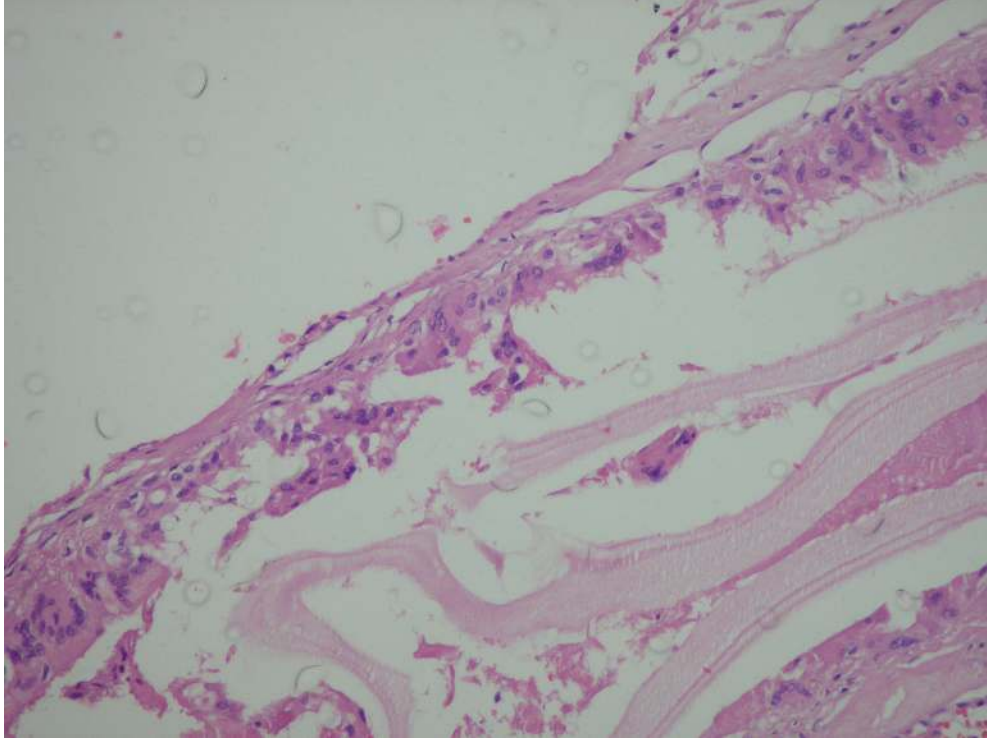
Resim 7: Yoğun nekroz ile konak doku arasındaki fibrotik perikist dokusu
(H.E. x200)

Eozinofil hücreler 63 hastanın 28'nde (%44,44) saptanmış; 35'inde (%55,56) saptanmamıştır. Eozinofil infiltrasyonu olan hastaların nekrozla birlikteliği yönünden istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0,05$). Eozinofil hücre ve nekrozun birlikte yer aldığı olgu sayısı 14 olarak bulunmuştur (Resim 8 ve 9).



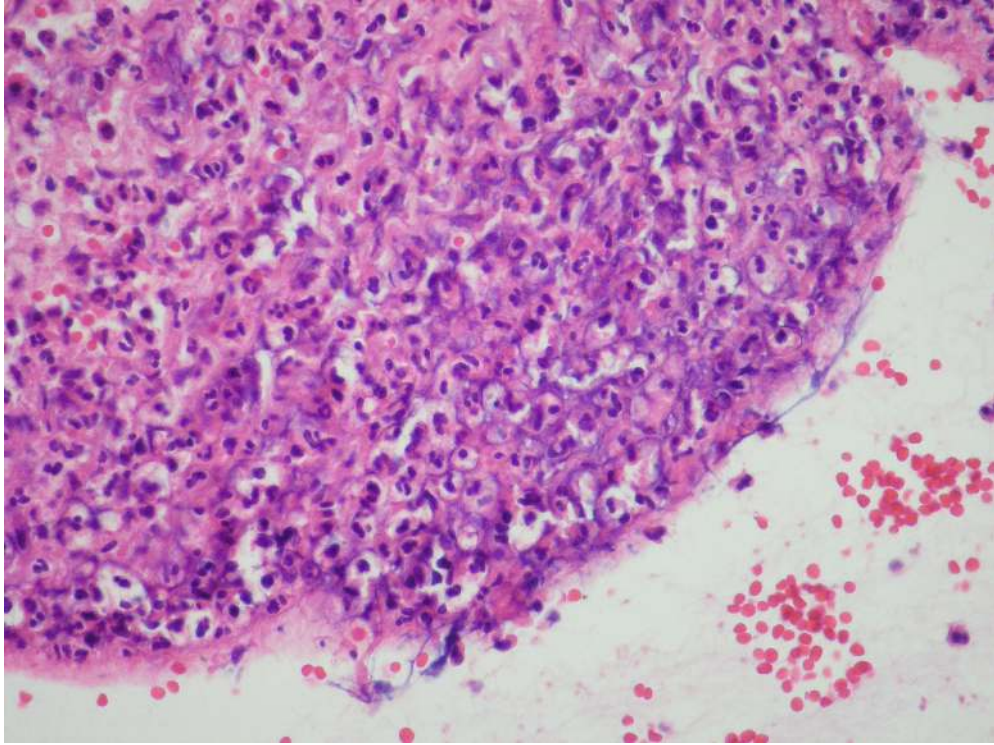
Resim 8-9: Yoğun nekroz gösteren duvar yapısında eozinofil lökositler (H.E., resim 8-9: x400)

Dev hücreler 63 hastanın 6'sında (%9,52) gözlenmiş (Resim 10); 57'sinde (%90,48) gözlenmemiştir. Dev hücreleri olan hastaların nekrozla birlikteliği yönünden istatistiki anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p>0,05$). Dev hücre ve nekrozun birlikte yer aldığı olgu sayısı 2 olarak bulunmuştur.



Resim 10: Asellüler lameller tabaka komşuluğunda multinükleer yabancı cisim reaksiyonu gösteren histiyositler. (H.E., x200)

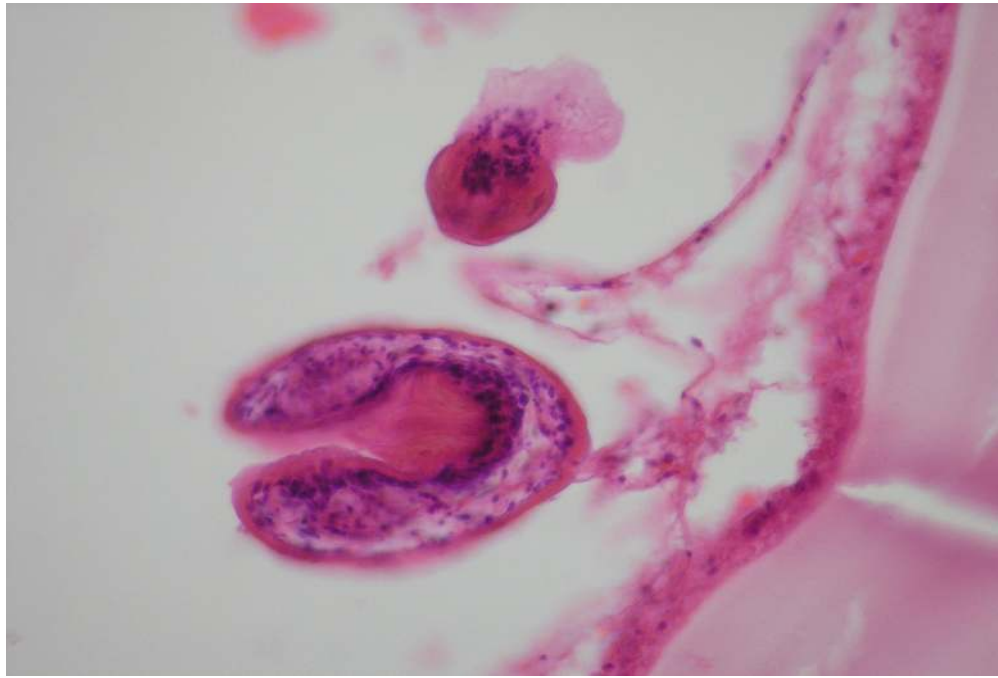
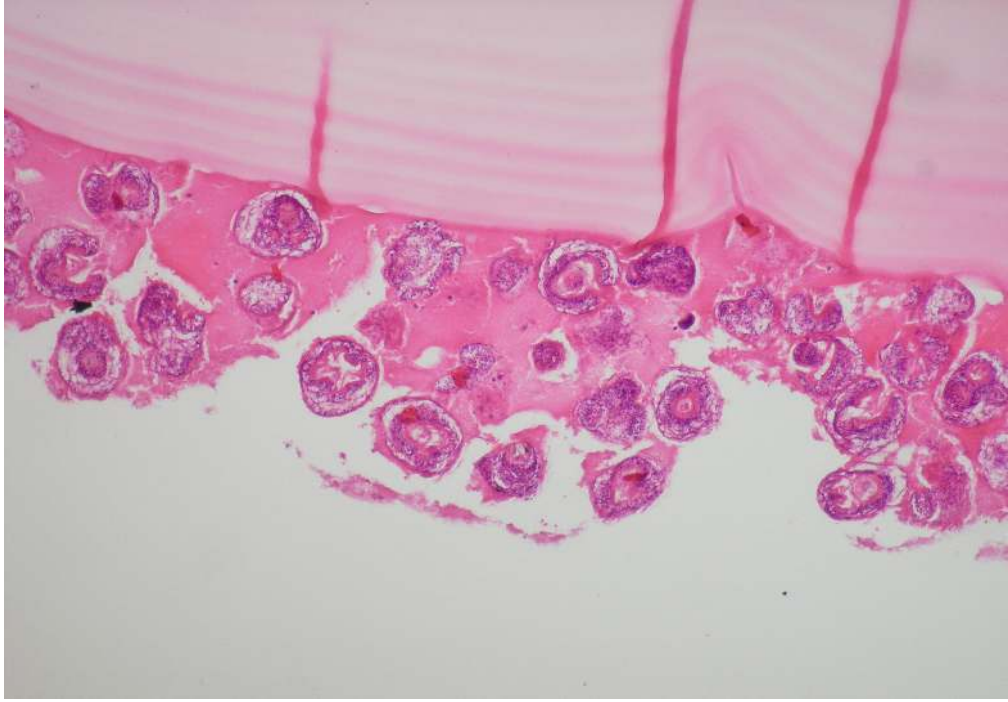
Nötrofil lökositler 63 hastanın 16'sında (%25,59) saptanmış; 47'sinde (%74,41) saptanmamıştır. Nötrofil lökositleri olan hastaların nekrozla birlikteliği yönünden istatistikî anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p>0,05$). Nötrofil lökositler ve nekrozun birlikte yer aldığı olgu sayısı 14 olarak bulunmuştur. (Resim 11)



Resim 11: Nekroza komşu bölgedeki nötrofil lökositler (HE.,X400)

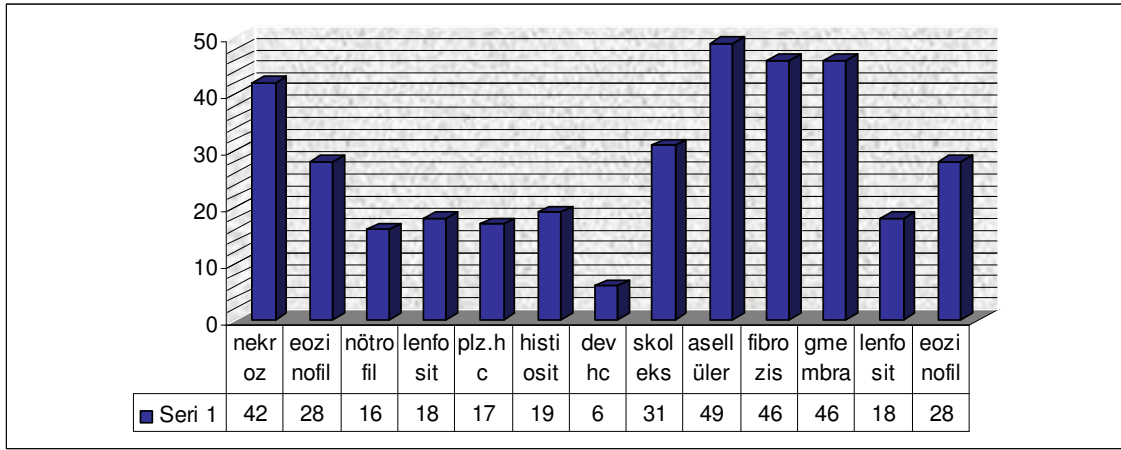
Germinal membran 63 olgunun 46'sında (%73,01) gösterilmiş; 17'sinde (%26,99) gösterilememiştir. Germinal membranları bulunan hastaların nekrozla birlikteliği yönünden istatistikî anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p>0,05$). Germinal membran ve nekrozun birlikte gözlendiği olgu sayısı 30 olarak saptanmıştır.

Protoskoleksler ve daha az da serbest çengel yapıları 63 olgunun 31'inde (%49,20) gösterilmiş (Resim12-13); 32'sinde (%50,80) gösterilememiştir. Protoskoleksleri bulunan hastaların nekrozla birlikteliği yönünden istatistikî anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p>0,05$). Protoskoleks ve serbest çengel yapılarının nekrozla birlikte gözlendiği olgu sayısı 17 olarak bulunmuştur.



Resim 12-13: Yapısı korunmuş ve çengelleri belirgin olarak izlenebilmekte olan protoskoleksler. (H.E. resim 12 X200,resim 13 X400)

Histopatolojik bulgulardan nekroz ve diğerleri grafik 3'te gösterilmiştir. Bu bulgular arasında nekroz, fibrozis, çevresel dokuda eozinofil varlığı diğer bulgulara kıyasla daha çok gözlenmektedir.



Grafik 3: Nekroz ve diğer histopatolojik değişikliklerin birlikteliği

Tutulum yerlerine göre kist çevre dokusunda nekroz varlığı dağılımı tablo 8'deki verilerle istatistiksel olarak incelendiğinde anlamlı farklılık saptanmıştır ($p<0,01$). Buna göre karaciğer ve akciğerde nekrozun daha fazla, diğer diye tanımladığımız pankreas, pelvis, periton, rektum kası, omentum, safra kesesi, meme, dalak, vertebra tutulumlarında daha az olduğu görülmektedir.

	Karaciğer	Akciğer	Böbrek	Diğer
Nekroz var	26	6	2	8
Nekroz yok	14	6		1

Tablo 8: Organ tutulumuna göre çevre dokuda nekroz varlığı.

2.4.İmmunohistokimyasal bulgular:

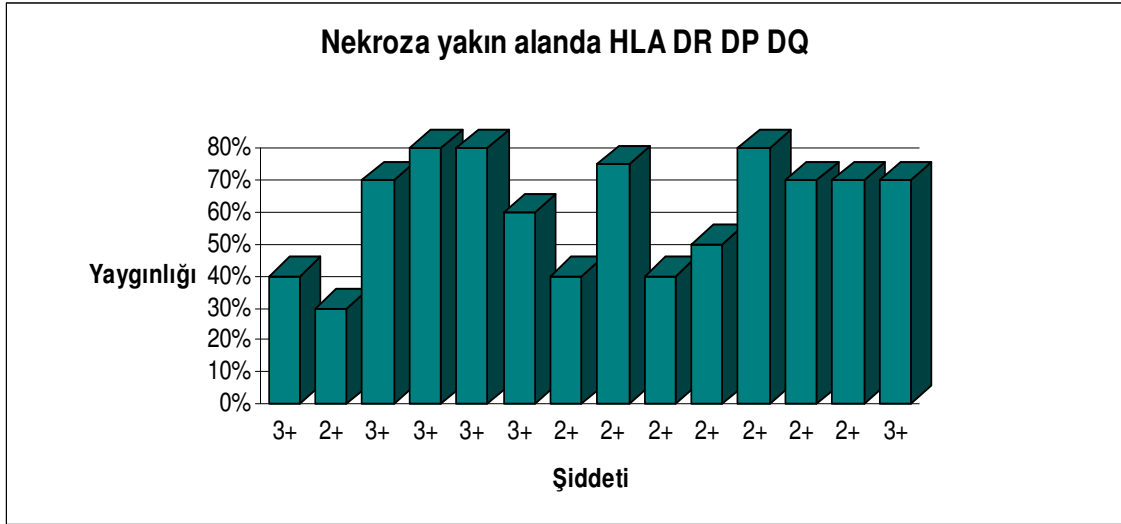
Çalışmamızda normalde inflamasyon alanında HLA DR DP DQ pozitifliği gösteren lenfositler, makrofajlar, dev hücreler, kupfer hücreleri mevcuttu. Bizim çalışmamızda nekroz izlenen olgularda nekroza yakın ve uzak alanlar ile nekroz izlenmeyen olgularda inflamatuvar hücrelerin boyanma şiddeti ve yaygınlığı inceledik.

Ondört tane nekroz izlenen, 12 tane nekroz izlenmeyen olmak üzere toplam 26 olguya HLA DR DQ DP ile mononükleer ve multinükleer hücre infiltrasyonu incelenmiştir. Olgulardan 2 tanesi (nekroz izlenmeyen) teknik nedenlerden dolayı değerlendirmeye alınamamıştır Burada incelenen HLA DR DP DQ antijen immün-reaksiyonlarının semikantitatif değerlendirmeleri Tablo 9 'da gösterilmiştir.

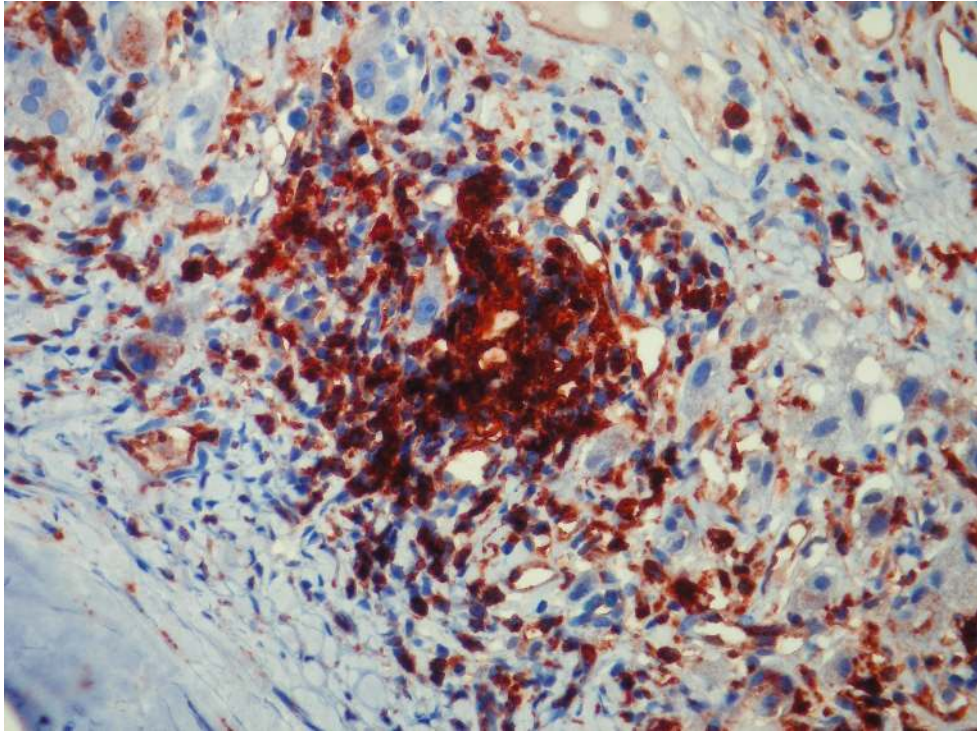
	NEKROZ İZLENENLER				NEKROZ İZLENMEYENLER	
	NEKROZ YAKIN		NEKROZ UZAK		Şiddeti	Yaygınlığı
	Şiddeti	Yaygınlığı	Şiddeti	Yaygınlığı		
Olgu 1	3+	40%	2+	10%		
Olgu 2	2+	30%	2+	20%		
Olgu 3	3+	70%	3+	50%		
Olgu 4	3+	80%	3+	20%		
Olgu 5	3+	80%	2+	20%		
Olgu 6	3+	70%	2+	30%		
Olgu 7	2+	30%	2+	10%		
Olgu 8	2+	75%	2+	35%		
Olgu 9	2+	50%	2+	30%		
Olgu 10	2+	60%	2+	20%		
Olgu 11	2+	80%	2+	30%		
Olgu 12	2+	80%	2+	30%		
Olgu 13	2+	60%	2+	25%		
Olgu 14	3+	70%	2+	15%		
Olgu 15					1+	40%
Olgu 16					2+	30%
Olgu 17					2+	20%
Olgu 18					2+	60%
Olgu 19					2+	60%
Olgu 20					2+	70%
Olgu 21					3+	80%
Olgu 22					3+	40%
Olgu 23					2+	80%
Olgu 24					2+	30%

Tablo 9:Nekroz izlenen ve izlenmeyen olgularda HLA DR DP DQ immunreaksiyonları

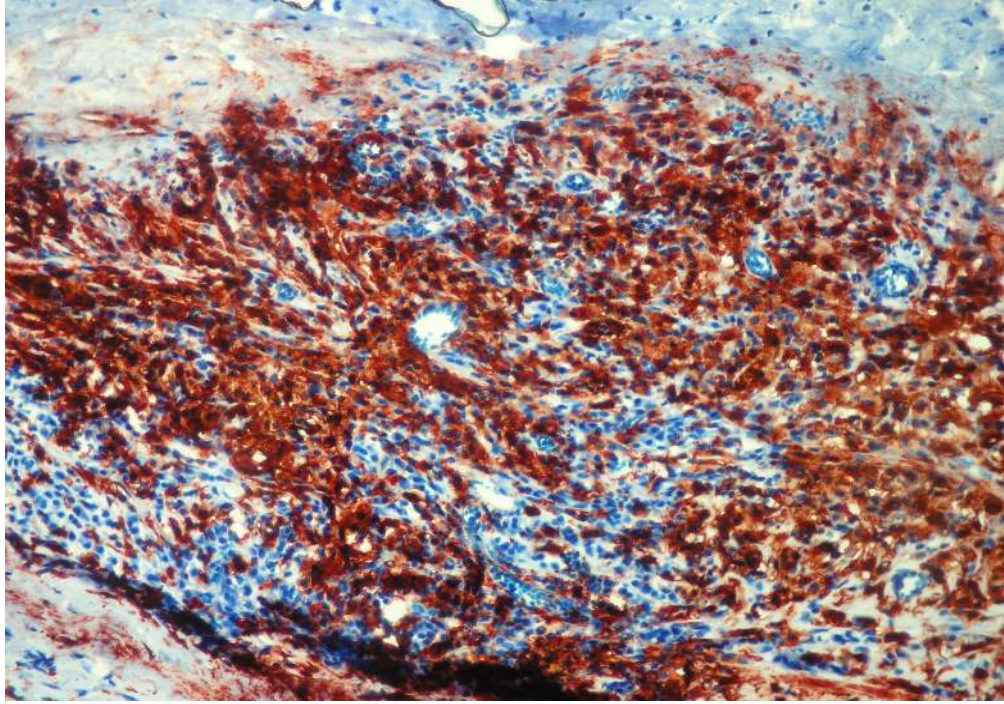
Bu çalışmada nekroz izlenen 14 olgunun nekroza yakın alanında 6 olguda 3+ şiddetinde, 8 olguda 2+ şiddetinde boyanma izlenmiştir. Bu grupta istatistiksel olarak dağılımına bakıldığında 1+ şiddetinde boyanma gösteren olgu saptanmamıştır, 2+ şiddetinde boyanma gösterenler olguların % 57,1'ini ve 3+ şiddetinde boyanma gösterenler olguların % 42,9 'unu oluşturmaktadır.(Grafik 4)(Resim 14,15)



Grafik 4:Nekroza yakın alanda HLA DR DP DQ boyanması

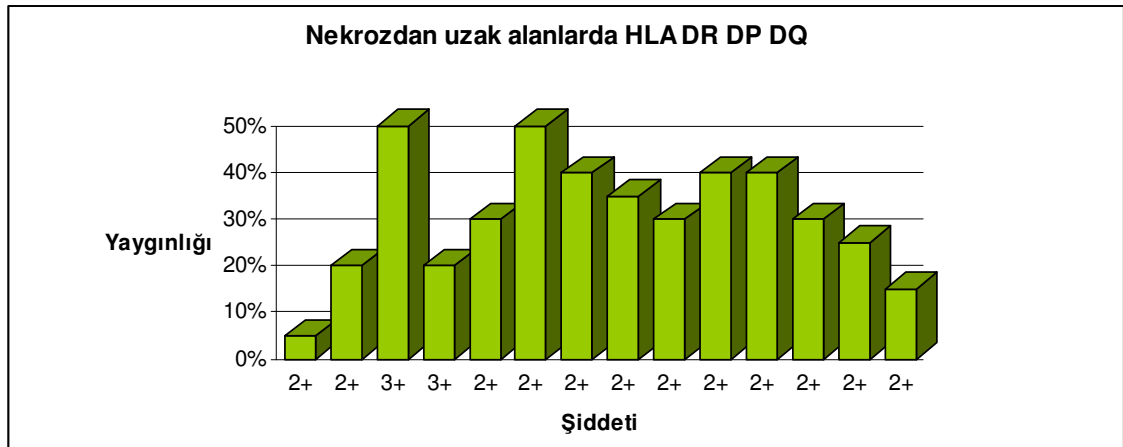


Resim 14:Nekroz izlenen olguda 3+ şiddetinde HLA DR DP DQ boyanması(HEX400)

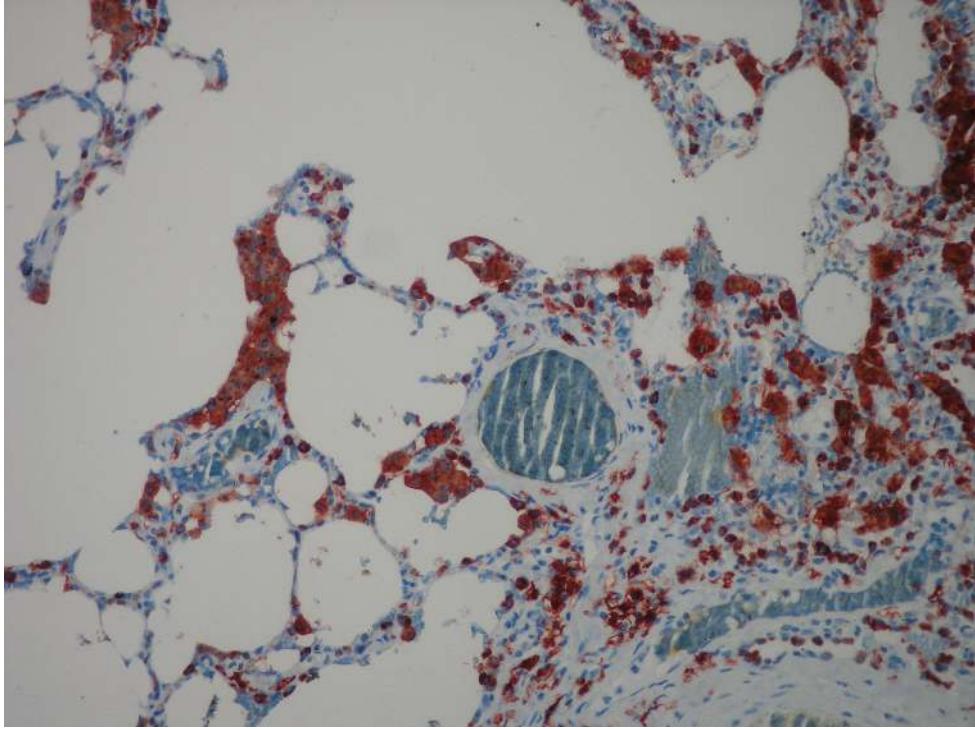


Resim 15: Nekroz izlenen olguda 2+ şiddetinde HLA DR DP DQ boyanması(HEX200)

Nekroz izlenen 14 olgunun nekroza uzak alanında 12 olguda 2+ şiddetinde, 2 olguda 3+ şiddetinde boyanma izlenmiştir. Bu grupta istatistiksel olarak dağılımına bakıldığında 1+ şiddetinde boyanma gösteren olgu saptanmamıştır, 2+ şiddetinde boyanma gösterenler olguların % 85,7'sini ve 3+ şiddetinde boyanma gösterenler olguların % 14,3 ' ünü oluşturmaktadır.(Grafik 5)(Resim 16)

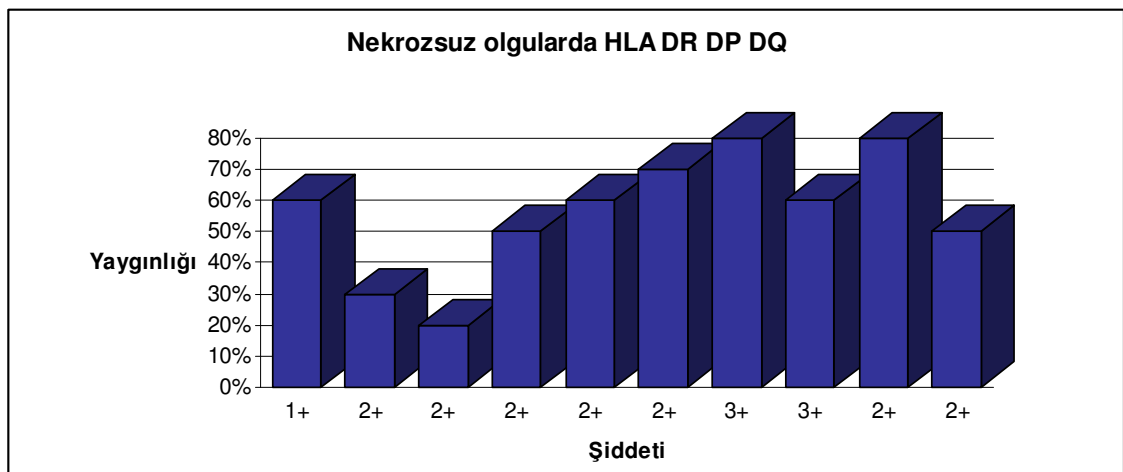


Grafik 5: Nekroza uzak alanda HLA DR DP DQ boyanması

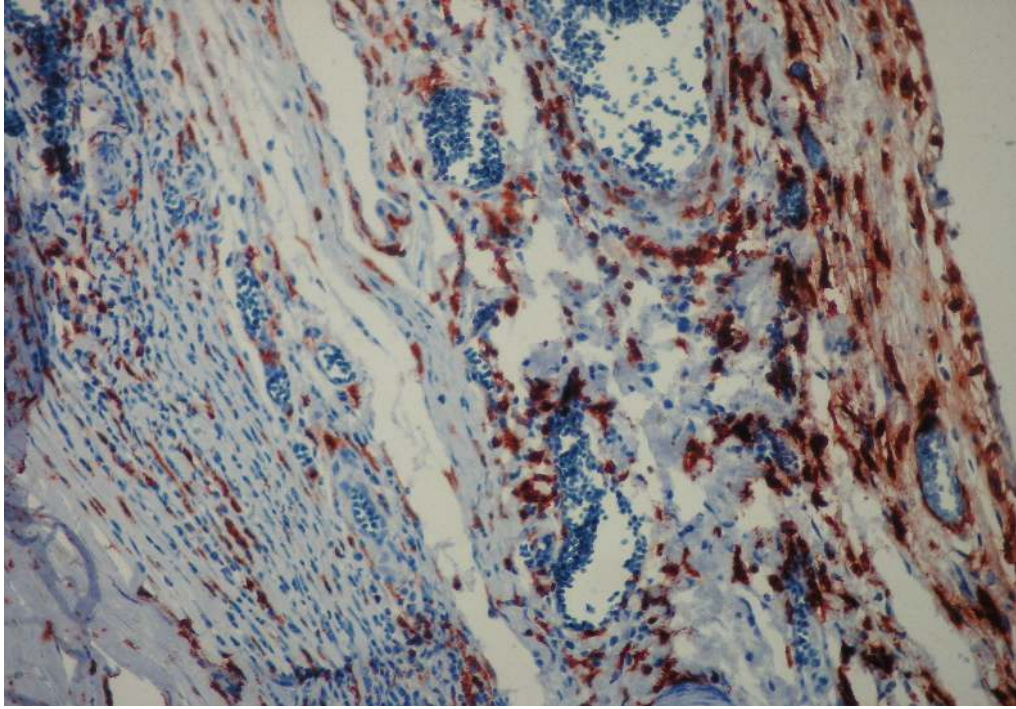


Resim16:Nekroz çevresindeki alveolar makrofajların HLA DR DP DQ ile boyanması (HEX200)

Nekroz izlenmeyen 10 olgunun 1 tanesinde 1+ şiddetinde, 7 tanesinde 2+ şiddetinde ve 2 tanesinde 3 + şiddetinde boyanma izlenmiştir. Bu grubun istatistiksel olarak dağılımına bakıldığında 1+ şiddetinde boyanma gösterenler olguların %10'unu, 2+ şiddetinde boyanma gösterenler olguların %70'ini, 3+ şiddetinde boyanma gösterenler olguların % 20'sini oluşturmaktadır.(Grafik 6)(Resim 17)



Grafik 6: Nekroz izlenmeyen olgularda HLA DR DP DQ boyanması

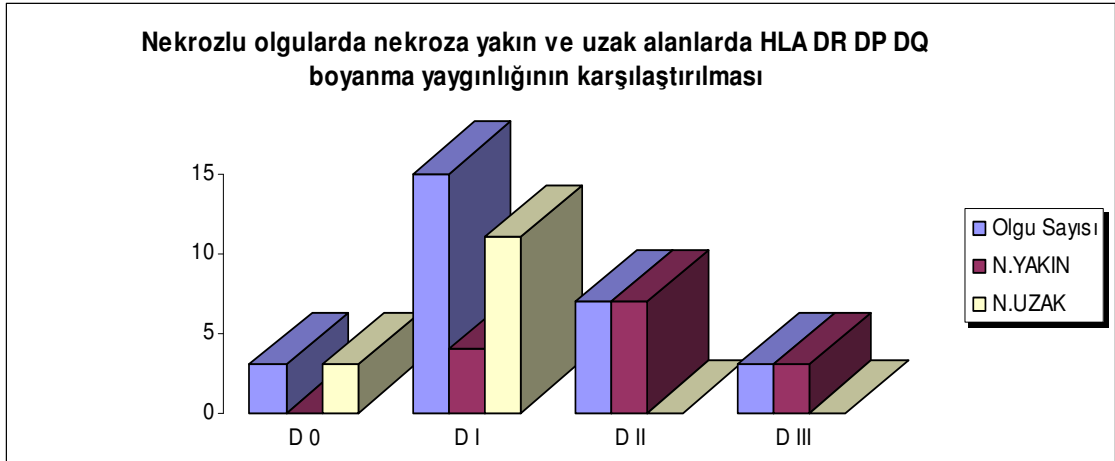


Resim 17:Nekroz izlenmeyen olguda 2+ şiddetinde HLA DR DP DQ boyanması

Nekroz çevresinde HLA DR DP DQ yaygınlığının değerlendirilmesi derece 0 (%25'inden azında boyanma), derece I (%25-50 arasında boyanma) , derece II(%50-75 'inde boyanma) , derece III (%75'inden fazlasında boyanma) olarak sınıflandırılmıştır.

Nekroz izlenmeyen 10 olgunun 1 tanesi D0, 3 tanesi DI, 4 tanesi DII ve 2 tanesi DIII olup ortalama yaygınlığı $56,00 \pm 19,55$ 'dir. Nekroz izlenen 14 olgunun nekroza yakın alanda 4 tanesi DI, 7 tanesi DII ve 3 tanesi DIII olup ortalama yaygınlığı $61,07 \pm 17,56$ 'dır.İstatistiksel olarak nekroza yakın alanlar ve nekroz izlenmeyen olgular yaygınlık açısından karşılaştırıldığında anlamlı fark yoktur($p > 0,05$)

Nekroz uzak alanda 3 tanesi D0, 11 tanesi DI olup , % 50 den fazla yaygınlıkta boyanma görülmemiştir ve ortalama yaygınlık $30,71 \pm 12,98$ 'dir. İstatistiksel olarak nekroza uzak alanlar ve nekroz izlenmeyen olgularda yaygınlık açısından karşılaştırıldığında fark anlamlı bulunmuştur ($p < 0,01$). (Grafik 7)



Grafik7:Nekroz izlenen olgularda yaygınlığın karşılaştırılması

Karaciğer dokusu izlenen kesitlerde hepatositler arasında kupfer hücrelerinin, akciğer dokusu izlenen kesitlerde alveolar makrofajların ve lenf nodu izlenen kesitlerde lenfositlerin HLA DR DP DQ ile pozitif olduğunu izlendi.

5. TARTIŞMA

Hidatik kist hastalığı tarım ve hayvancılıkla uğraşan, çevre sağlığı ve koruyucu hekimlik önlemlerinin yetersiz kaldığı tüm toplumlarda görülen önemli bir paraziter hastalıktır. Bununla birlikte yalnızca gelişmekte olan ülkelerde değil, Kuzey Amerika gibi gelişmiş ülkelerde bile önemli morbidite nedenlerinden biridir. Hidatik kist hastalığı dünyanın her yerinde görülebilen insan infeksiyonların %15-30'unu oluşturan bir hastalıktır. Hastalığın gelişiminde konak özellikleri olarak yaş cins, ırk, din, etnik özellikler, meslek, gelenek ve alışkanlıklar, yaşam koşulları, eğitim ve sosyoekonomik düzey, vb. birçok faktör rol oynamaktadır(103). HKH'nın en yüksek prevalansı ılıman iklimli ülkelerde; Orta ve Güney Amerika, Meksika, Afrika, İspanya, İtalya, Yunanistan, Türkiye başta olmak üzere bütün Akdeniz ülkeleri, İngiltere, eski Sovyetler Birliği ülkeleri, Orta Asya, Çin, Yeni Zelanda ve Avustralya'da saptanır. HKH, ülkemizin kırsal alanı, özellikle Doğu ve İç Anadolu bölgelerimizde önemli bir halk sağlığı problemidir. Sağlık Bakanlığı kayıtlarına göre 1965-1995 yılları arasında 51 500 yeni kistik ekinokokkozis olgusu yayımlanmış ve Türkiye'de HKH insidansı yüzbinde 3,4 olarak bildirilmiştir. Sonuç olarak veriler çok değişken olmakla birlikte, ülkemizde hastalık insidansının 100 000'de 2, prevalansının ise 100 000'de 50 civarında olduğu söylenebilir. Bu değerlerle Türkiye'de halen 30-35 000 kist hidatikli hastanın yaşadığı tahmin edilmekte ve her yıl yaklaşık 1300 yeni hasta buna eklenmektedir(103). Yine

bakanlık verilerine göre 1999-2002 yıllarında ülkemizde toplam 16.022 HKH olgusu saptanmıştır. Yeni verilerle HKH görülme sayısının 4.000/yıla ulaştığı gözlenmiştir (105). Ülkemiz hayvanlarında HKH prevalansı koyun, inek, keçi ve atlarda sırasıyla %30,6, 25,9, 12,7 ve 1,4 bulunmuştur. Koyunlarda akciğerlerde HKH görülme oranı karaciğerden yüksektir. *E.granulosus*'un erişkin şeklinin daha çok köpek cinsi hayvanların bağırsaklarında yaşadığı, larvalarının sığır, koyun, domuz gibi memelilerde yerleştiği düşünülürse; özellikle kırsal kesimde köpek ve koyunların bir arada bulunması, hayvan kesimlerinin veteriner kontrolü olmaksızın ve hijyenik olmayan koşullarda gerçekleşmesi sonucunda enfeksiyonun ülkemizde yaygınlığını koruması ve gün geçtikçe ölçülebilen sıklığının daha da artması kaçınılmazdır. HKH'da insan olgularının değerlendirildiği çalışmalar genellikle hastane kayıtlarının retrospektif olarak incelenmesine dayanmaktadır.

Çalışmamızda değerlendirilen ameliyat materyallerinin çoğunluğunun sağlandığı Malatya ilinde 1999-2001 yılları arasında 68 HKH olgusu, 2000-2006 ilk 3 ayı içerisinde 271 HKH olgusu saptandığı bildirilmiştir(105). Bu bulguların sadece birkaç hastaneden alınan verileri kapsadığı ve enfeksiyonun sıklıkla yıllarca herhangi bir bulgu vermeksizin geliştiği göz önüne alındığında, prevalansın aslında çok daha yüksek olduğu bir gerçektir. Aynı bölge ve coğrafik olarak yakın illerin yaptıkları epidemiyolojik çalışmalar da HKH'nın kırsal alanların önemli bir sağlık sorunu olmaya devam ettiğini göstermesi ve Malatya bulgularımızla örtüşmeleri açısından önemlidir (39-41,43,106,104,107-109).

HKH her yaşta görülebilmektedir. Olguların görülme yaşı değişkenlik göstermekle birlikte ülkemizde yapılan çalışmaların çoğunda 20-50 yaşlar arasında belirgin olduğu izlenmiştir. Bir çalışmada olguların %78,5'inin 20-60 yaşlar arasında olduğu göze çarpmaktadır (13,16). Bizim çalışmamızda yaşları 4 ile 76 arasında değişen olgular en sık 30-50 yaşlar arasında yığılma göstermiş olup bu aralıkta %44,72' si erkek, %40 'ının kadın olduğu izlenmiştir. Ancak bu istatistiksel olarak bir anlam ifade etmemektedir.

HKH hastalığının cinsiyet dağılımı hakkında farklı sonuçlar bulunmaktadır. Benzer araştırmalar olarak hidatik kist olgusunu kadınlarda Canda ve ark.%64, Kabukçuoğlu ve ark.(112) % 62,5, Aşçı ve ark.(111) %54,78, İnceboz ve Üner(113) %77, Tevfik ve ark.(114) %57,74, Kaplan ve ark.(115)%57,6, Hökelek. (116) %60,6,

Yazar(117) %51.2, Aslan-(118)%71, Aldemir ve ark.(119) %68, Akar ve Üner(120) %58, Hakverdi ve ark(13) % 53,73 oranlarında saptamışlardır. (35,13,121)Bizim çalışmamızda kadınlarda %40, erkeklerde %60 oranında saptanmış olup istatistiksel olarak değerlendirildiğinde cinsiyetler arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır ($p>0,05$).

Vücudun tüm boşluklarını, organ ve dokularını etkileyebilen HKH'nın dünyada ve ülkemizde yapılan birçok araştırmada en sık ilk yerleşim yeri olan karaciğerde %50-70 oranında ve ikinci sırada akciğerde (%5-25) olduğu bildirilmiştir (40.106.122.123.124). Kendi olgularımızda da en sık yerleşim %60,31 ile karaciğer, ikinci sıklıkta ki yerleşim yeri olan akciğerde %17,46 olarak saptanmıştır. Birden fazla organ tutulumları içerisindeki karaciğer tutulumları da dahil edildiğinde bu oran %63,49'a ulaşmaktadır. Akciğerin ikinci sıklıkta tutulumunu destekleyen benzer çalışmalar Türkmen ve ark(16) %23,Gündoğdu ve ark(121) %9, Özlen ve ark %10 -30 (125), Rahman ve ark %5 (122) oranında saptamıştır. Bizim çalışmamızda da akciğer tutulumu %17,46 saptanmıştır. Birden fazla organ tutulumları içerisindeki akciğer tutulumları da dahil edildiğinde bu oran %22,22' ye ulaşmaktadır. Akciğere yerleşim gösteren bu 14 olgunun 11'i erkek (%78,57) 3'ü kadın (%21,42) olup, daha çok erkeklerde yerleştiği saptanmıştır. Ülkemizde akciğer yerleşimli olguların benzer şekilde daha çok erkeklerde yerleştiği yönünde bildirimler bulunmaktadır (126) Çelik ve ark. 1957-1995 yılları arasında ülkemizde yayınlanmış 23 çalışmada yer alan toplam 13 006 akciğer hidatik kistli olgunun özelliklerini incelediğinde; %45'inin kadın, %55'inin ise erkek olduğunu saptamışlardır.(127)

Akciğer yerleşimli olguların yaş gruplarına göre dağılımına bakıldığında yaş ortalaması 31,45'dir. Altaner ve arkadaşlarının çalışmasında da karaciğer yerleşimli olgularının yaş ortalamasının 40, akciğer yerleşimli olgularının yaş ortalamasının 26 olduğuna dikkat çekilmiştir(122). Yine Tavlı ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada çocuklarda akciğer tutulumu %55 olarak verilmiştir(124). İnsanda HKH'na her yaşta rastlansa da en sık yakalanan grubun çocuklar olduğu dile getirilmiştir. Çocukların köpeklerle daha sık temasta olmaları bulaşmayı kolaylaştırma sebebi olarak gösterilmiştir(20). Parazitin akciğerlere ulaşım yollarından biri inhalasyon yolu olduğu düşünülürse, erken dekatlardaki bu akciğer yerleşimli HKH olgularının göze çarpan fazlalığı bir nebze de olsa açıklanmış olacaktır. Tüm bu izlemlere rağmen organ

tutulmalarının yaş gruplarına göre dağılımlarında istatistiksel açıdan bir fark saptanmamıştır.

Karaciğer ve akciğer dışı yerleşimler seyreklerdir. Grassi seyrek yerleşimlerle ilgili olarak, 1965 yılında, istatistiksel bir sınıflandırma yöntemi kullanmıştır(128). Olguları yerleştikleri organlara göre seyrek yerleşimler arasında sık görülen grup, böbrek, dalak, kemik ve kas, daha seyrek görülen grup beyin, pankreas, diafram, tiroid, kalp, meme, tükrük bezi, pelvis boşluğu ve en az görülen grupta da, hipofiz bezi, prostat, böbrek üstü bezi, lenf nodu, periferik sinirler, göz ve labiyum majus yerleşimi olarak üç sınıfta toplamıştır. Buna göre çalışmamızdaki olguların 6'sı sık görülen, 4'ü de daha az görülen yerleşim grubundadır(13). Seyrek yerleşim oranı çeşitli çalışmalarda %5 ile %33 arasında bildirilmiştir(32). Serimizde bulduğumuz oran %22,21'dir. Periferik yerleşim en sık batin, böbrek, dalak, kas, kemik, beyin, meme gibi doku ve organlarda görülmektedir(106,109). Bir çalışmada karaciğer ve akciğer yerleşiminin ardından en sık lokalizasyonun %9,3 ile batin olduğu bildirilmiştir(129). Bizim çalışmamızda intraabdominal tutulum olarak değerlendirdiğimiz omentum, dalak, pelvis, pankreas, periton ve safra kesesi yerleşimli 6 olgu tüm olguların %10,5'ini oluşturmaktadır. Periferik yerleşimli değerlendirdiğimiz rektus kası, vertebra, meme, beyin yerleşimli 6 olgu, tüm olguların %10,5'ini oluşturmaktadır. Birlikte tutulumlar da düşünüldüğünde bu oran daha da yükselmektedir. Abdominal ve pelvik bölgede primer kistler oluşabileceği gibi kistlerin çoğunluğu karaciğer ve akciğer lokalizasyonlu olguların spontan rüptürü ya da cerrahi ekilmesini izleyen sekonder enfeksiyonlar şeklinde oluştukları ve multipl olma eğiliminde oldukları bildirilmiştir (129,122). Bizim çalışmamızda intraabdominal yerleşimli kistlerin %33,33'ü multipl gözlenmiştir.

İlk yerleşim yeri karaciğer olanlarda karaciğer ve peritonda ikincil kistler gelişebilir(130). Çalışmamızda karaciğer-intraabdominal tutulum birliktelikleri saptanmış, bu grupta olguların 3'ünde sekonder kistin safra kesesi, omentum, peritonda olduğu görülmüştür. İlk yerleşim yeri akciğer olan 1 olguda rektus abdominis kasında mevcuttu.

Nadir yerleşimli HKH olgularımızdan böbrek yerleşimlilerin olguların tümünün %3,17'sini oluşturduğu saptanmıştır. Böbrek yerleşimli 2 olgunun 2'sinde ilk 2 dekatta olduğu dikkatimizi çekmiştir. Bir çalışmada da %5,3 olarak verilen böbrek yerleşimli HKH olguları bizim verimiz ile örtüşmektedir (40).

Birden çok organ tutulumu olgularımızın %6,34'ünü oluşturmaktadır. Literatürlerde de bu durum %4,3-11,9 olarak verilmiştir ve en çok karaciğer-akciğer birlikteliği bildirilmiştir(44.131.132). Bizim çalışmamızda en çok karaciğer-akciğer-dalak, akciğer-rektus kası ve omentum-safra kesesi birlikteliği olan 4 olgu saptanmıştır. Birden fazla organ tutulumu olan olguların % 75' i erkek cinsiyetinde olduğu saptandı. Taranan tüm literatürler içinde sadece Akar ve Üner'in çalışmasında bizim çalışmamızla örtüşen bir tutulum birlikteliğinden söz edilmektedir(120) .

Histolojik olarak kist duvarı asellüler lameller tabaka, germinal membran, protoskoleks olmak üzere 3 tabakası bulunmaktadır. Öncelikle asellüler laminar tabakayı, sonra parazite ait diğer yapılar olan germinal membranı ve protoskoleksleri görmek tanısaldır. Kist çevresindeki inflamatuvar fibröz tabaka özelliğindeki konak doku reaksiyonu yalancı kapsül gibi görüntü vermektedir (133-137). Çevre doku reaksiyonu olarak gözlenen fibrozis ve kronik inflamatuvar yanıt olguların tanı koydurucu bulgularını maskeleyebilir ve nekroz varsa ayırıcı tanıyı güçleştirebilir(16). Histopatolojik olarak komşu karaciğere infiltrasyon gösteren ve kapsülün bulunmadığı AE'de nekroz alanları içinde ince laminasyon gösteren membran yapıları (tabakalar) görülmektedir(17). Germinal membran sıklıkla yoktur ya da incedir. HKH'nın karsinoma görüntüsü veren AE'ten ayrımının iyi yapılması gerekmektedir. AE'nin mutlak nekroz odakları içermesi gerektiği bildirilmiştir (18). Bu yüzden HKH'da nekroz daha önceleri klasik kitaplarda tarif edilmediğinden, nekroz ve laminasyon gösteren membran yapılarına bakarak kolaylıkla AE demek mümkündür.

Taranan literatürlerin pek çoğunda histolojik olarak kist lümeninde skoleslerle birlikte en içte germinal membran, asellüler lameller tabaka ile dışta fibröz kapsül ve yangısal bulguların görüldüğü bildirilmiş ve/veya resmedilmiştir (138.139.140). Bununla birlikte HKH'daki yangısal reaksiyonun niteliği ve bulguların rastlanma oranları üzerine yazılmış makale sayısı çok azdır.

Histopatolojik tanı ayrıntılarına daha çok AE olgularında yer verilmiştir (42,141). Oysa çevre doku reaksiyonu olarak gözlenmekte olan fibrozis, nekroz, mononükleer hücre, eozinofil ve nötrofil lökositler ve dev hücreler gibi hücresel infiltrasyonun düzeni de HKH'nın tanısı lehine bir bulgu olabilecektir. Bizim çalışmamızla paralel olan Miman ve ark. 'nın yaptığı çalışmada konak doku ile lameller tabaka arasında nekroz izlenmiştir.(155)

Dokuda düzensiz infiltrasyon ve nekroz AE'nin özelliği olarak tanımlanmıştır(142). Plazma hücre varlığı, lenfoplazmositer infiltrasyon ise lokal humoral-hücreyel immun cevabın izleri olarak immunolojik yanıtın yorumlanmasına yardımcı olabileceklerdir.

Çevre konak dokuda inflamatuvar hücreler ile nekroz karşılaştırıldığında eozinofil lökositlerin varlığı dışında diğer hücrelerin nekrozla birlikteliği yönünden anlamlı fark saptanmamıştır($p>0,05$). Eozinofil infiltrasyonu olan hastaların nekrozla birlikteliği istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur($p<0,05$). Eozinofil hücre ve nekrozun birlikte yer aldığı olgu sayısı 14 olarak bulunmuştur.

Lameller tabaka 1 mm kalınlığında asellüler tabakalı jelatinöz bir özelliktedir. Glikoproteinlerden zengin yapısı nedeniyle periyodik asid Schiff reaksiyonunda pozitif boyanma gösterir (143.144.145). Gelen ve ark çalışmalarında mikroskopik olarak kistlerin çoğunun yalnız lameller tabaka ve germinal membrandan oluştuğunu bildirilmiş ancak oran vermemişlerdir(123). Az sayıda olguda da dışta fibroblastlar, mononükleer yangı hücreleri ve eozinofilleri içeren alanlar izlendiği eklenmiştir. Köksal ve Gököz çalışmalarında olgularının %67,03'ünde germinal membranı, %85,87'sinde lameller tabakayı gördüklerini belirtmiş; ayrıca lameller yapıdaki dejenerasyonları da ağır ve hafif olarak derecelendirmişlerdir(151). Bizim olgularımızda abseleşmeye olmadığından, lameller dejenerasyonu da gözlenmemiştir.

Çalışmamızda protoskoleksler ve daha az da serbest çengel yapıları olguların %49,20'sinde gösterilmiştir. Literatür bilgilerinde protoskoleks görülme oranı %31-34 olarak verilmiştir ve olguların yarısından da azında görülmesinin yapılan cerrahi işlem ve sağaltıma bağlı olduğu ölçüde, mikroskopik olarak incelenecek materyal hacmine de bağlı olduğu dile getirilmiştir(151,152). Kist lümeninde skoleks saptanma oranı en az %5,07 olarak bildirilmiştir (123). AE'de ise kist içinde protoskoleks ya çok seyrek bulunmakta (%10'dan az vakada) ya da genellikle protoskolekse hiç rastlanmamaktadır (17.153.132).

AE'de laminar membran çevresinde geniş alanda süpüratif debris, jeografik likefaksiyon nekrozu izlenir(154). Olgularımızın %66,66'sında nekroz saptanmıştır. Nekroz, parazite ait asellüler lameller tabaka ile henüz konak doku reaksiyonu olarak tanımlayacağımız fibröz tabaka arasında gözlenmiştir. Bizim olgularımızda görülen

nekrozda, koagülasyon nekrozuna likefaksiyon nekrozu eklenmiştir. Ve süpürasyon izlenmemiştir

Miman ve ark.'ları nekrozla hasta yaşı ve kistin çapı arasında anlamlı bir istatistiksel sonuca ulaşamamışlar. Yerleşim yerlerine göre nekroz karaciğer ve böbrekte diğer organlara göre istatistiksel olarak anlamlı olarak fazla saptanmış olup bazı organlardaki farklı doku cevabının daha fazla nekroza neden olabileceğini düşünmüşler. Nekrozun bizim çalışmamızdan farklı olarak karaciğer ve böbrekte sık görülüp, akciğerde daha az görülmesini akciğer parankiminin daha az dirençli olmasından olabileceğini düşünmüşler. (155) Bizim çalışmamızda nekroz görülenlerle görünmeyen olguların yaşı irdelenmiş ancak aralarında istatistiksel anlamlı bir fark saptanmamıştır. Nekrozun varlığı ve yokluğu ile KE'nin yerleşim yeri ilişkisi incelendiğinde ise istatistiksel açıdan anlamlı bir fark saptanmıştır ($p<0,01$). Sırasıyla karaciğer, akciğer ve böbrek yerleşimli olgularda çevre dokuda nekroz daha fazla gözlenmiştir. Nekroz, böbrek olgularının tümünde yer almıştır. Diğer diye tanımladığımız pankreas, pelvis, periton, rektum kası, omentum, safra kesesi, meme, dalak, vertebra tutulumlarında daha az olduğu görülmüştür.

Kist sıvısının yüksek antijenik özelliği olduğu bilinmektedir(146). Ani yırtılmalar anafilaktik reaksiyona yol açabilir, yavaş ve uzun bir süreçte bu antijenik sıvı sitotoksik ve sitolitik etkileri ile tıpkı AE'deki gibi nekroza yol açabilir. AE'de parazitin parankime sızan sıvısı ile sitotoksik ve sitolitik etki görülmekte, oluşan yeni alveoller ve nekroz odakları parankim yıkımına neden olmaktadır(17). Olası bir minör travma ve küçük sızıntılarla immunojenik yanıt hücreleri doku nekrozu yapabilir. Doku nekrozu yapabilen bu mediatörler (örneğin TNF vb.) daha ileri çalışmalarla incelenebilir ve ortaya konabilir. Nekroz, enfekte olunan *E.granulosus* suşu ile de açıklanabilir (147). Lameller tabakadan sonra gelen kistin bulunduğu organ veya dokuya ait perikistik (fibröz) tabakada fibroblastlar, mononükleer hücreler, eozinofil lökositler ve dev hücrelerden ibaret iltihabi bir reaksiyon gözlenmiştir. Bu HKH'nın klasik patolojisinde de yer alan kronik inflamatuvar hücre yanıtıdır. Bu hücresel yanıtta mononükleer inflamatuvar hücreler (makrofaj, lenfosit ve plazma hücreleri) ve/veya eozinofil lökositler, bazen de multinükleer dev hücrelerin izlenebileceği bilinmektedir (148,149). Daha sonra bu tabaka, fibroblastlardan yoksun, kompakt kollajen bağ dokusuna dönüşecektir (17,150). Olgularımızın %73,01'inde fibrozis, %28,57'sinde

lenfositler, %30,15'inde histiositler, %44,44'ünde eozinofil hücreler, %9,52'sinde dev hücreler, %26,98'inde plazma hücreleri ve %25,59'unda nötrofil lökositler gözlenmiştir. Bir çalışmada eozinofil lökosit varlığı %75 olarak bildirilmiştir (151). Bu inflamatuvar hücrelerden Türkmen ve ark. nın yaptığı çalışmada dev hücre %32,7, nötrofil lökosit %3,2 olup, bizim çalışmamızdan farklı sonuçlar elde etmişlerdir(16).

Bizim çalışmamızda nekroz izlenen ve izlenmeyen sınırlı sayıda vakaya immunohistokimyasal olarak HLA DR DP DQ uygulanmış ve yapılan taramalarda HKH olan olgularda nekrozla ilişkili immunohistokimyasal çalışmaya rastlanmamıştır.

HLA DR DP DQ; B lenfosit, endotel hücreleri, T lenfositler, dendritik langerhans hücreleri, makrofajlar ve tonsil, epiglot, trakea, ince barsak, üretra, epididim ve proksimal tubul hücreleri gibi epitel hücreleri ve bazı tümörlerden eksprese edilirler (96,97). Başka bir çalışmada çürük süt dişinin pulpasındaki HLA DR pozitif hücreler incelenmiş ve HLA DR + hücrelerin hangi tip antijen sunan hücre olduğuna yani dendritik hücre ya da makrofaj olup olmadığına dair ayrıntılı bir fenotipik ve morfolojik yorum getirilememiştir. Contos ve Torgersen HLA DR ekspresyonu sergileyen hücrelerin; dendritik hücreler, makrofajlar, Langerhans hücresi. fibroblast, endotelyal hücreler, B lenfosit ve aktive T lenfosit olabileceğini bildirmişler.(156) Çalışmamızda normalde inflamasyon alanında HLA DR DP DQ pozitifliği gösteren lenfositler, makrofajlar, dev hücreler, kupfer hücreleri mevcuttu.

Çalışmamızda nekroz izlenen olgularda nekroza yakın ve uzak alanları ile nekroz izlenmeyen olgularda inflamatuvar hücrelerin boyanma yaygınlığını incelendi ve nekrozdan uzak alanlardaki yaygınlık ile nekroz izlenen olgulardaki yaygınlık istatistiksel olarak fark anlamlı çıkmıştır.

Karaciğer dokusu izlenen kesitlerde hepatositler arasında kupfer hücrelerinin, akciğer dokusu izlenen kesitlerde alveolar makrofajların ve lenf nodu izlenen kesitlerde lenfositlerin HLA DR DP DQ ile pozitif olduğunu izlendi.

HLA DR DP DQ reaktivitesinin nekrozla farklılaşması parazite ait tanımlanmamış sitotoksik moleküllere bağlı olabileceği düşünüldü. Bu sitotoksitenin ara konakla ilgili bir aşırıduyarlılık reaksiyonu olabilmesi ve bireysel farklılıkların olmasında söz konusudur. Bu patogenezin aydınlatılabilmesi için moleküler düzeyde ileri çalışmalara gerek vardır.

6. SONUÇLAR ve ÖNERİLER

Bu çalışmada elde ettiğimiz anlamlı sonuçlar aşağıda sıralanmıştır:

1.Nekrozla birlikte görülen diğer histopatolojik bulguların varlığının anlamlı farklılık gösterdiği saptanmıştır ($p<0,01$). Çevresel dokuda eozinofil varlığı, gözlenmesinin daha sıklıkla nekrozla birlikte görüldüğü (nötrofil, dev hücre, MNH, germinatif hücre membranı ve skoleks görülmesi ile karşılaştırıldığında) saptanmıştır.

2.Tutulum yerlerine göre kist çevre dokusunda nekroz varlığı incelenmiş ve istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ($p<0,01$). Buna göre karaciğer ve akciğerde nekrozun daha fazla, diğer diye tanımladığımız pankreas, pelvis, periton, rektum kası, omentum, safra kesesi, meme, dalak, vertebra tutulumlarında daha az olduğu görülmüştür.

3.İmmunohistokimyasal olarak. nekroza uzak alanlar ve nekroz izlenmeyen olgularda HLA DR DP DQ boyanma yaygınlığı karşılaştırıldığında anlamlı bulunmuştur ($p<0,01$).

4.HKH'nın histopatolojisinde nekrozun varlığı ile ilgili çalışmaların daha çok sayıda örneklerle yapılarak istatistiksel verilerin değerlendirilmesinin uygun olacağı düşünülmektedir.

5.Birden fazla organ tutulumunu incelendiğinde akciğer yerleşimi %4,79 oranında diğer tutulumlara göre daha fazla çoklu organ tutulumu gösterdiği saptanmıştır.

Ayrıca istatistiksel inceleme yapılp ve anlamlılık saptanamayan bulgular da aşağıda sıralanmıştır:

1.KE’li olgularda yirmili yaş gruplarına göre gruplama yapıldığında, organ tutulumları dağılımı istatistiksel olarak incelenmiş, anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p>0,05$).

2.KE örneklerinin histopatolojik olarak incelenmesinde nekroz ve MNH infiltrasyonu görülenlerle görünmeyenler arasında yaş yönünden istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p>0,05$).

Öneriler: HLA DR DP DQ reaktivitesinin nekrozla farklılaşması parazite ait tanımlanmamış sitotoksik moleküllere bağlı olabileceği düşünüldü. Bu sitotoksitenin ara konakla ilgili bir aşırıduyarlılık reaksiyonu olabilmesi ve bireysel farklılıkların olmasıda söz konusudur. Bu patogenezin aydınlatılabilmesi için moleküler düzeyde ileri çalışmalara gerek vardır.

7.ÖZET

***ECHINOCOCCUS GRANULOSUS* KİSTLERİNDE NEKROZLA BAĞLANTILI DOKU DEĞİŞİKLİKLERİ**

Ekinokokkozis tarım ve hayvancılığın yaygın olduğu toplumlarda sıklıkla görülen paraziter bir hastalıktır. Türkiye’de Doğu Anadolu, İç Anadolu, Marmara ve Trakya bölgelerinde daha sık izlenmektedir. Klinik olarak yerleştiği organda basıya bağlı semptomlar gelişebileceği gibi bazı vakalarda rüptür, alerjik reaksiyonlar ve enfeksiyon gelişimi de görülebilmektedir.

Bu çalışmada 63 olgu yaş, cinsiyet, lokalizasyon, histopatolojik incelemesi ve konak doku reaksiyonu olarak belirtilen alanda görülen nekrozun KE’daki tanısal değeri ve bunun diğer parametrelerle ilişkisi araştırılmıştır.

Histopatolojik olarak kist komşuluğundaki nekrozlu dokuda eozinofil varlığı, diğer inflamatuvar hücrelerden (nötrofil lökosit, dev hücre, mononükleer hücreler) daha belirgin olarak izlendi. Karaciğer ve akciğer yerleşimli kist hidatiklerdeki nekrozun, diğer lokalizasyonlara göre daha sık olduğu saptandı.

İmmunohistokimyasal olarak nekroz izlenen ve izlenmeyen olgularda inflamatuvar hücrelerin HLA DR DP DQ boyanma yaygınlığı karşılaştırılmış olup, nekroza uzak alanlardaki olgular ile nekroz izlenmeyen olguların yaygınlığı açısından sonuç anlamlı bulunmuştur. Dokularda meydana gelen nekrozun oluş mekanizması ve klinik önemi daha ileri çalışmalara gerek duymaktadır. Bu konuda nekrozla ilgili ek verilere gereksinim olduğu kanaatine varılmıştır.

Anahtar sözcükler: Kistik ekinokokkozis, Echinococcus granulosus, Nekroz

8. SUMMARY

NECROSIS RELATED TISSUE REACTIONS IN *ECHINOCOCCUS* *GRANULOSUS* CYSTS

Echinococcosis is a parasitic disease frequently occurring in societies where agriculture and raising animals are common. In Turkey, it is more commonly observed in eastern and middle Anatolia and in Marmara and Trakya regions. The main clinical manifestation of cystic echinococcosis is mass where it is localized. The symptoms are related to whether the pressure of this mass or its rupture, allergic reaction and infection.

In this report, 63 patients with cystic echinococcosis have been investigated according to their age, sex, localization, histopathologic examinations and diagnostic value of necrosis seen in the area which is remarked as host tissue reaction and its relationship with other parameters.

Histopathologically eosinophilia at the host tissue to CE was more prominent than mononuclear cells, neutrophils and giant cells. Necrosis was observed mostly at liver and lung than the other locations.

In this study host tissue reaction area was evaluated immunohistochemically for HLA DR DP DQ positivity in inflammatory cells and statistically significant results were determined.

Further studies should be realized to reveal the pathologic mechanism and the clinical importance of the necrosis seen in the host tissue of the patients with CE

Key words: Cystic echinococcosis, *Echinococcus granulosus*, Necrosis

9. KAYNAKLAR

1. Merdivenci A, Aydınoğlu K. Hidatidoz (Hidatik Kist Hastalığı). İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Yayınları, No: 97. İstanbul: Fatih Gençlik Vakfı Matbaası; 1982.
2. Unat EK, Üner A, Özcel MA ve ark, eds. Kist Hidatik. İzmir: Türkiye Parazitoloji Derneği Yayını (No:10); 1991.
3. Echinococcosis Tarihçesi. Eds. Altıntaş N., Tınar R.Çoker A. : Echinococcosis. Hidatitoloji Dern yay no 1, 1-9, 2004
4. Garcia L.S. : Diagnostic Medical Parasitology. Fourth edition, Washington: ASM Press, p: 386-396, 2001
5. Çetin E.T., Ang Ö., Törçü K. : Tıbbi Parazitoloji. 5. baskı, İstanbul: İ.Ü. basımevi, 248-257, 1995
6. Soulsby, EJL, 1986. Helminths, Arthropods and Protozoa of Domesticated Animals. Baillier and Tindall, London
7. Thompson RCA, McManus DP, 2002. Towards a taxonomic revision of the genus Echinococcus. Trends in Parasitol, 18(10):452-57.
8. Xiao N, Qiu J, Nakao M, Li T, Yang W, Chen X, Schantz PM, Craig PS, Ito A, 2005. Echinococcus shiquicus n. sp. ataeniid cestode from Tibetan fox and plateau Pika in China, Int JParasitol, 1-9
9. Ütük E.A.,Şimşek S. Echinococcus ve Suş Kavramı. Türkiye Parazitoloji Dergisi, 32 (1): 35-41,2008
10. Çetin E.T., Ang Ö., Törçü K. : Tıbbi Parazitoloji. 5. baskı, İstanbul: İ.Ü. basımevi, 248-257, 1995
11. Köktürk O.Türk Toraks Dergisi Ek - Paraziter Akciğer Hastalıkları Tanı ve Tedavi Rehberi Ağustos 2002, Cilt 3, Sayı 0, Sayfa(lar) 001-010
12. Thompson, R.C.A. : Biology and Systematics of Echinococcus. Thompson RCA, Lymbery AJ eds. Echinococcus and Hydatid Disease. p: 1-50. 1995

13. Hakverdi S, Sayar H, Yıldız M, Erdoğan Ş, Akansu B, Canda Ş. Çukurova Yöresinde Seyrek Yerleşimli Ekinokokkozis (134 olgu). Türkiye Parazitoloji Dergisi, 33 (1): 77 - 81, 2009
14. Senlik B.: *Echinococ*'ların türlerinin gelişmeleri. Eds. Altıntaş N., Tınar R., Çoker A. : Echinococcosis. Hidatitoloji Dern yay no 1, 31-44, 2004
15. Kumar V, Abbas A.K, Fausto N. Cellular Adaptations, Cell Injury, and Cell Death. Robbins and Cotran Pathologic Basis Of Disease, 7th edition, 3-45, 2004
16. Atambay M., Türkmen E., Karaman Ü., Söğütü G., Aydın N.E., Daldal N. : Uniloküler kistik ekinokokkozis olgularında yapısal değişiklikler. Türkiye Ekopatoloji Dergisi 11, (2), 71-74, 2005
17. Nart D. : Cystic ve alveolar echinococcosis patogenezi. Ed. Altıntaş N., Tınar R., Çoker A. : Echinococcosis. Hidatitoloji Dern Yay no 1, 149-158, 2004
18. Daldal N., Özdemir N. : Kist hidatigin patogenezi. Ed. Unat E.K. ve ark. insanlarda ve Hayvanlarda Kist Hidatik. Türkiye Parazitoloji Derneği Yayını no:10, 65-76, 1991
19. Barış Y., Sahin A.A., Bilir N. ve ark. : Hidatik Kist Hastalığı ve Türkiye'deki Konumu. Türkiye Akciger Hastalıkları Vakfı Yayınları no 1, Kent matbaası, Ankara, 1989
20. Unat E.K., Yücel A., Atlas K., Samastı M. : Unat'ın Tıp Parazitolojisi. 5. baskı, İstanbul: Cerrahpaşa Tıp Fak Vakfı yay no 15, 440-459, 1995
21. Çetin E.T., Ang Ö., Törçü K. : Tıbbi Parazitoloji. 5. baskı, İstanbul: İ.Ü. basımevi, 248-257, 1995
22. Budak S. : Kist Hidatik'in Epidemiyolojisi. Ed. Unat E.K., Üner A., ve ark. insanlarda ve hayvanlarda Kist Hidatik. Türkiye Parazitoloji Dern yay no 10, 55-64, 1991
23. Eckert, J., Deplazes, P. : Biological, epidemiological and clinical aspects of Echinococcosis, a zoonosis of increasing concern. Clinical Microbiology Review 107:135, 2004
24. Üner A. : Ekinokokların Sistematigi ve biyolojisi. Eds: Unat E.K., Üner A., ve ark.: insanlarda ve hayvanlarda Kist Hidatik. Türkiye Parazitoloji Dern yay no 10, 13-28, 1991
25. Altıntaş, K. : Tıbbi Parazitoloji. Nobel Tıp Kitapevleri. 250-257, 2002
26. McManus, D.P., Wenba, Z., Li, J., Bartley, P.B. : Echinococcosis. Lancet. 326, 1295-1304, 2003
27. Tigin Y., Burgu A., Doganay A. : Hayvanlarda Echinococ türleri. Ed. Unat E.K. ve ark. İnsanlarda ve Hayvanlarda Kist Hidatik. Türkiye Parazitoloji Dern yay no:10, 129-155, 1991
28. Gürbüz Ü. : Et Muayenesi. Selçuk Üniversitesi Veteriner Fakültesi Yayın Ünitesi. 145-146, 2000
29. Romig, T. : Epidemiology of Echinococcosis. Langenbecks Archives of Surgery 388, 209-217, 2003
30. Çetin E.T., Ang Ö., Törçü K. : Tıbbi Parazitoloji. 5. baskı, İstanbul: İ.Ü. basımevi, 248-257, 1995
31. Eckert, J., Gemmell, M.A., Matyas, Z., Soulsby E.J.L. : Guidelines for surveillance, prevention and control of Echinococcosis. WHO.VPH/81, 28, 1984
32. Wen H., Yan W.G. : Public health importance of cystic echinococcosis in China. Acta Tropica 67, 133-45, 1997

33. Yazar, S. : Cystic Echinococcosis (CE)'in tanısında SDS-PAGE ve Western blot yönteminin diğer serolojik tanı yöntemleri ile karşılaştırılması. Doktora Tezi. Ege Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, 1998
34. Altıntaş N. : Past to present: Echinococcus in Turkey. Acta Tropica. 85, 105-112, 2003
35. Doganay, A. : Ankara köpeklerinde görülen helmint türleri, bunların yayılışı ve halk sağlığı yönünden önemi. Ankara Üniv. Vet. Fak. Derg 39, (1-2), 336-348, 1983
36. Umur, S., Arslan M.Ö. : Kars yöresi sokak köpeklerinde görülen helmint türlerinin yayılışı. T Parazit Derg. 22, (2), 188-93, 1998
37. Karaman, Ü., Daldal, N., Atambay, M., Aycan, Ö. : İnönü Üniversitesi Tıp Fakülte'sinde 1999-2002 tarihleri arasında incelenen hidatik kist ön tanı olguların serolojik sonuçları. İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi 9, (4), 233-235, 2002.
38. Aslan, M., Polat, E., Aygün, G., Sağlam, G.M., Kocazeybek M., Altas, K.: Kistik ekinokokkozis şüpheli serum örneklerinde IHA, ELISA IgG ve kendi hazırladığımız ELISA IgG test sonuçlarının karşılaştırılması. T Parazit Derg 27, (2), 122-124, 2003
39. Karaman Ü., Mıman Ö., Kara M., Gıcık Y., Aycan Ö.M., Atambay M. : Kars bölgesinde Hidatik Kist prevalansı. T Parazitoloji Dergisi 29, (4), 238-240, 2005
40. Çiftçioglu M.A. : Erzurum yöresinde Ekinokokkozis sorunu (289 olgu). Türkiye Ekopatoloji dergisi 1, (3-4), 87-93, 1995
41. Egilmez R., Aker H., Göze F., Agcakale D. : Sivas bölgesinde Ekinokokkozis (129 olgu). Türkiye Ekopatoloji dergisi 1, (3-4), 110-112, 1995
42. Canda M.S., Canda T. : Türkiye Ekinokokkozis haritası ve kaynakçası. Türkiye Ekopatoloji dergisi 1, (3-4), 59-69, 1995
43. Temiz A., Özadın M., Müderriszade M., Yıldız M., Hakverdi S.: Diyarbakır yöresinde Ekinokokkozis sorunu (158 olgu). Türkiye Ekopatoloji dergisi 1, (3-4), 104-109, 1995
44. Ersöz C. : Çukurova bölgesinde ekinokokkozis sorunu (183 olgu). Türkiye Ekopatoloji dergisi 1, (3-4), 101-3, 1995
45. Sayek, İ. : Kist hidatik hastalığı; Klinik yönleri. Ed. Altıntaş N, Tınar R, Çoker A. : *Echinococcosis*. İzmir, Hidatidoloji Dernegi Yayın No:1, 141- 147, 2004
46. Sun T. : *Echinococcosis*. In: Parasitic Disorders: Pathology, diagnosis and management. Ed: Mitchell CW. 2nd edition, 377-87, 1999
47. Mahmoud A.A.F. : Helminthic diseases of the lungs. In: Fishman's pulmonary diseases and disorders. Ed. Alfred P. Fishman. Vol 2. Third edition, 2401-12, 1998
48. Blanton R. : Pulmonary echinococcosis. In: Parasitic lung diseases. Ed. Mahmoud A.A. ISBN: 0-8247-9722-1. Vol 101, 171-89, 1997
49. Angula J.C., Sanchez-Chapado M., Diego A., et al. Renal echinococcosis: clinical study of 34 cases. J Urol 157, 787-94, 1997
50. Musiani P, Piantelli M, Lauriola L, Arru E, Pozzuoli R. Echinococcus granulosus specific quantification of the two most immunoreactive antigens in hydatid fluids. J Clin Pathol 1978; 31:475-478.
51. Oriol C, Oriol R. Physicochemical properties of a lipoprotein antigen of Echinococcus granulosus. Am J Trop Med Hyg 1975; 24: 96-100. 8.Capron A,

- Yarzabal LA, Vernes A, Fruit J. Le diagnostic immunologique de echinococcose humaine. Pathologie Biologie 1970; 18: 357-365.)
52. Altıntaş N. : *Echinococcus* spp. ve kist hidatik'in immunolojisi. İnsanlarda ve hayvanlarda kist hidatik. İzmir: E.Ü. Basımevi, Türkiye Parazitoloji Derneği yayın no 10, 89-100, 1991
53. Capron A, Yazabal LA, Vernes A, Fruit J. Le diagnostic immunologique de l'echinococcose humaine. Pathologie Biologie 1970; 18: 357-365.
54. Varela-Diaz VM, Coltorti EA, Rickard MA, Torres JM. Comparative antigenic characterization of *Echinococcus granulosus* and *Taenia hydatigena* cyst fluids by immunoelectrophoresis. Res Vet Sci 1997; 23: 213-216.
55. Lightowers, M.W., Gottstein B. : Echinococcus/Hydatidosis: Antigens, immunological and molecular diagnosis. Thompson RCA, Lymbery AJ eds. Echinococcus and Hydatid Disease, 355-410, 1995
56. Craig, P.S., Rogan M.T., Allan J.C. : Detection, screening and community epidemiology of *Taeniid cestode* zoonoses: Cystic Echinococcosis, Alveolar Echinococcosis and Neurocysticercosis. Adv Parasitol 38, 169- 250, 1996
57. Richard M.D., Williams J.F. : Hydatidosis/Cysticercosis: Immune mechanisms and immunization against infection. Adv Parasitol 21, 229- 296, 1982
58. Saygı G.: Temel Tıbbi Parazitoloji. İkinci baskı, Sivas: Es-form ofset, 183, 2002
59. Altıntaş N., Yazar S. : Cystic Echinococcosis' se tanı. T Parazitol Derg 23,(2),160-168, 1999
60. Craig P.S., Bailoy W., Nelson G.S. : A Specific Test for the Identification of Cystic Fluid Samples from Suspected Human Hydatid Infection. Trans Roy Soc Trop Med Hyg 80, 256-257, 1986
61. Gönüllü U., Gönüllü T., Akkurt . : Kist Hidatik Tanısında Serolojik Testlerin Değeri. Akciger Arsivi 5, 158-161, 2004
62. . Parija S.C. : A review of some simple immunoassays in the serodiagnosis of cystic hydatid disease. Acta Tropica 70, 17-24, 1998
63. Ravinder P.T, Parija S.C, Ra K.S. : Evaluation of human hydatid disease before and after surgery and chemotherapy by demonstration of hydatid antigens and antibodies in serum. J Med Microbiol 47, 59-64, 1997
64. Gottstein B. : An immunoassay for the detection of circulating antigens in human echinococcosis. Am J Trop Med Hyg 33, 1185-91, 1984
65. Yalçınöz M.C, Tarlan S., Güder M. ve ark. : Akciger hidatik kist hastalığında serolojik yöntemlerin tanı değerleri ve karşılaştırılmaları. Heybeliada Tıp Bülteni 2, 21-4, 1996
66. Baldelli F., Papili R., Francisci D. et al. : Postoperative surveillance of human hydatidosis: evaluation of immunodiagnostic tests. Pathology 24, 75-9, 1992
67. Garabedian G.A, Matossian R.M, Djanian A.Y. : An indirect hemagglutination test for hydatid disease. J Immunol 78, 269-72, 1957
68. Ortona E., Rigano R., Margutti P. et al. : Native and recombinant antigens in the immunodiagnosis of human cystic echinococcosis. Parasite Immunol 22, 553-9, 2000
69. Kuru C., Baysal B. : Uniloküler kistik ekinokokkozisin tanısında indirekt hemagglütinasyon yönteminin değeri. T Parazitol Derg 23, (3), 251-254, 1999
70. Saygı G., Özçelik S., Temizkan N. : Cumhuriyet Üniversitesi hastanesi parazitoloji laboratuvarında kist hidatik şüpheli olgularda indirekt

- hemaglütinasyon ve Casoni cilt testi ile saptanan bulgular. Türkiye Parazitoloji Dergisi 14, (1), 27-34, 1990
71. Wattal C., Malla N., Khan I.A., Agarwal S.C. : Comparative evaluation of enzyme-linked immunosorbent assay for the diagnosis of pulmonary echinococcosis. J Clin Microbiol; 24, 41-6, 1986
 72. Sahip N., Uysal H., Öztoprak A. : 1993-2000 yılları arasında İstanbul Tıp Fakültesinde incelenen kist hidatik ön tanılı olguların serolojik sonuçları. T Parazitol Derg 25, 236-8, 2001
 73. Baran R., Baysal M., Kır A. ve ark. : Akcigerin hidatik kist hastalığında spesifik IgG-ELISA yönteminin tanısal değeri. Solunum Hastalıkları 5, 197-202, 1994
 74. Aslan M., Polat E., Aygün G. ve ark.: Kistik ekinokokkozis şüpheli serum örneklerinde IHA, ELISA IgG ve kendi hazırladımız ELISA IgG test sonuçlarının karşılaştırılması. T Parazitol Derg 27, 122-4, 2003
 75. Force L., Torres J.M, Carrillo A., Busca J. : Evaluation of eight serological tests in the diagnosis of human echinococcosis and follow-up. Clin Infect Dis 15, 473-80, 1992
 76. Iacona A., Pini C., Vicari G. : Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) in the serodiagnosis of hydatid disease. Am J Trop Med Hyg 29, 95-102, 1980
 77. Sbihi Y., Janssen D., Osuna A. : Serologic recognition of hydatid cyst antigens using different purification methods. Diagn Microbiol Infect Dis 24, 205-11, 1996
 78. Sbihi Y., Rmiqui A., Rodriguez-Cabezas M.N. et al. : Comparative sensitivity of six serological tests and diagnostic value of ELISA using purified antigen in hydatidosis. J Clin Lab Anal 15, 14-8, 2001
 79. Köksal F., Serin M.S., Kekeç Y., Sadr Y.E. : İnsan ve hayvan kökenli kist hidatik sıvılarının SDS-PAGE metoduyla analizi ve Westernblot metodunun klinik önemi. T Parazitol Derg 19, 221-9, 1995
 80. Kilimcioglu A.A. : Kistik Echinokokkozis'in serolojik tanısında B antijeninin etkinliğinin değerlendirilmesi. Doktora Tezi. Celal Bayar Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, 2002
 81. Canda MS, Güray GM, Canda T, Astarcioglu H. : The Pathology of Echinococcosis and the Current Echinococcosis Problem in Western Turkey (A Report of Pathologic features in 80 Cases). Turk J Med Sci 33, 369-374, 2003
 82. Von Lichtenberg F: Pathology of infectious diseases, Raven Press, New York, 1991, page: 331-335
 83. Demir M.A., Baloglu H., Öztürk S. : Komplike akciğer uniloküler kistik ekinokokkozisinde sitopatolojik tanı (2 olgu). Türkiye Ekopatoloji Dergisi 1, (3-4), 133-135, 1995
 84. Üstundag E, Yayla B, Muezzinoglu B, Yildiz K. : Pathology quiz case: Cervical hydatid cyst. Arch Otolaryngol Head Neck Surg. 132, (6), 695-6, 2006
 85. Parwani A.V., Burroughs F.H., Ali S.Z. : Echinococcal cyst of the liver Images in Cytology 31, (2), 111-112, 2004
 86. Çoker A., Zeytinli M. : Karaciger kist hidatik cerrahisi. Ed. Altıntaş N., Tınar R., Çoker A. Echinococcosis. Hidatidoloji Dern yay no 1, 229-238, 2004
 87. Akhan O. : Karaciger kist hidatiklerinin perkütan tedavisi. Ed. Altıntaş N., Tınar R., Çoker A. Echinococcosis. Hidatidoloji Dern yay no 1, 239-248, 2004
 88. Kılıçturgay S. : Hidatik kist hastalığında kemoterapi. Ed. Altıntaş N., Tınar R., Çoker A. Echinococcosis. Hidatidoloji Dern yay no 1, 249-257, 2004

89. Lightowlers, M.W. : Vaccination against Cysticercosis and Hydatid disease. *Parasitology Today*; 16, 191-196, 2000
90. Lightowlers, M.W. et al. : Vaccination trials in Australia and Argentina confirm the effectiveness of the EG95 hydatid vaccine in sheep. *Int J Parasitol* 29, 531-534, 1999
91. Craig P.S., Gasser R.B., Parada L., et al. Diagnosis of canine echinococcosis: comparison of coproantigen and serum antibody testing with arecoline purgation in Uruguay. *Vet Parasitol* 56, 293-301, 1995
92. Kılıçturgay K. İmmünolojiye giriş, 2. ed. Bursa: Güneş Kitabevi, 1991; 1-150.
93. Friedlaender MH. Allergy and immunology of the eye, 2. ed. New York: Raven Press, 1993; 1-325.
94. Akbatur HH, Şengün A. Behçet Hastalığı, Endoftalmiler ve Üveitler, 1. ed. Ankara: Atlas Kitabevi, 2002; 1-481
95. Rao NA. Uveitis and other intraocular inflammations. In: Yanoff M, Duker JS, eds. *Ophthalmology* 2. ed: Philadelphia: Mosby, 2004; 1105-238.
96. Sarioğlu S., Kırımca F., Çavdar C., Türkmen M., Glomerular HLA DR DP DQ Expression in Renal Diseases, *Türk J Med Sci* 31(2001)243-247 TÜBİTAK
97. Işıksay S., Kasapoğlu E., Öner Ü., Paşaoğlu Ö., Tel N., Demirüstü C., Prostat Adenokarsinomlarının HLA-DR Ekspresyonu ve interstisyel Mononükleer Hücre İçeriği Yönünden Değerlendirilmesi. *Ankara patoloji bülteni*, Cilt 13 (2), 24-29, 1996.
98. Skeletal Muscle expression of class II histocompatibility antigens (HLA DR) in polymyositis and other muscle Disorders with and inflammatory infiltrate.
99. Deniz G., T, B, NK Hücrelerin Değerlendirilmesinde Pratik Yaklaşımlar ,Cilt:5 Sayı : 1 March 2007.
100. Dogan Ö., Ahıskalı R., Çakaloğlu F., Özkan N., Ekicioglu G., Afalı M., Mete Ö. Patolojide Temel Histopatolojik Laboratuvar Teknikleri. İstanbul: Türk Patoloji Derneği Meslek İçi Eğitim Kursu 3, 2004
101. Prophet E.B., Mills B., Arrington J.B., Sobin L.H. : *Laboratory Methods in Histotechnology*. First edition, Washington, 1992
102. Akgül A. : *Tıbbi Araştırmalarda İstatistiksel Analiz Teknikleri*. 1. baskı, Ankara: Yükseköğretim Kurulu matbaası, 1997
103. Kaypmaz A. Hepato-Bilier Sistem ve Pankreas Hastalıkları Sempozyum Dizisi No: 28 Ocak 2002; s. 285-299
104. Yazar S. : Kayseri’de kistik ekinokokkozisin son altı yıldaki durumu. *T Parazit Derg* 29, (4), 241-243, 2005
105. Daldal N. : Malatya’da kistik ekinokokkoz olgularına bir bakış. *Ulusal Hidatidoloji Kongresi*, Samsun, özet kitabı s:38, 2006
106. Çiftçioglu A., elçes M., Gündoğdu C. : Seyrek görülen ekinokokküs lokalizasyonları (89 olgu). *Türkiye Ekopatoloji dergisi* 1, (3-4), 125-127, 1995
107. Aslan G., Aslan B. : Sanlıurfa bölgesinde Echinococcosis. *T Parazit Derg* 25,(2), 145-147, 2001
108. Canda M.S. : Ekinokokkozis patolojisi (50 olgu) ve Türkiye’de güncel ekinokokkozis sorunu. *Türkiye Ekopatoloji Dergisi* 1, (3-4), 55-58, 1995
109. Kılınç N., Uzunlar A.K., Özyayın M. : Seyrek yerleşimli ekinokokkozis olguları (45 olgu). *Türkiye Ekopatoloji Dergisi* 9, (1-2), 25-30, 2003
110. Lightowlers, M.W. : Vaccination against Cysticercosis and Hydatid disease. *Parasitology Today*; 16, 191-196, 2000

- 111.Aşçı Z., Seyrek A., Kızırgil A., Yılmaz M. Prevalance of Echinococcus granulosus in Elazığ Region as Detected by Casonie test. T. Parazitol Derg. 1997;21(3):257-259
112. Kabukçuoğlu S., Tel N., Tünerir B., Isıksoy S, Erişgen Ç. 208 Hidatik Kist Vakasında Retrospektif Bir Çalışma T. Parazitol Derg. 1996;20(1):51-55
- 113.İnceboz T. Üner A. Manisa Devlet Hastanesinde Saptanan Uniloküler Kistik Ekinokokkozis Olguları. T. Parazitol Derg. 2000; 24 (1): 29-32
- 114.Tevfik M., Aldemir OS., Karadaş K., Çelik T., Daldal N. Malatya Bölgesinde Uniloküler Kistik Ekinokokkozis. T. Parazitol Der. 2000; 24 (1): 33-36
- 115.Kaplan M., Gödekmerdan A., Kuk S., Burma S. 1998-2000 Yılları Arasında Elazığ İlinde Saptanan Üniloküler Kistik Derg.2001;25(2): 139-141
- 116.Hökelek M.. Samsun Yöresinde Echinococcosis Sorunu. 11. Ulusal Parazitoloji Kongresi 6-10 Eylül Sivas Kongre Kitabı 1999;78
- 117.Yazar S . Kayseri ve Çevresinde Echinococcosis 11. Ulusal Parazitoloji Kongresi 6-10 Eylül Sivas Kongre Kitabı 1999:8
- 118.Aslan G., Aslan B. Şanlıurfa bölgesindeki Echinococcosis. T. Parazitol Derg. 2001;25(2):145-147
- 119.Aldemir OS., Baykan M., Gökçen A. Konya Numune Hastanesinde 1986-1998 Yılları Arasındaki Hidatik kist Olgularının Retrospektif Değerlendirilmesi T. Parazitol Derg 2000;24(1): 73-75
- 120.Akar Ş., Üner A.İzmir Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesinde Saptanan Uniloküler Kistik Ekinokokkozis Olgularının Retrospektif Olarak Değerlendirilmesi T. Parazitol. Derg. 2001;25 (4): 349-352
- 121.Gündoğdu1C., Arslan1R, Arslan2Ö., GıcıkY2,Erzurum ve Çevresinde İnsanlarda Kistik ve Alveolar Ekinokokkozis Olgularının Değerlendirilmesi, Türkiye Parazitoloji Dergisi, 29 (2): 163-166, 2005
- 122.Altaner S., Seker V., Özpuyan F, candan L., Ekuklu Z. : Çesitli lokalizasyonlardaki 118 uniloküler kist hidatid olgusu. T Parazitol Derg 24,(4), 369-372, 2000
- 123.Gelen T., Elpek G.Ö., Aktan S., Emek K. : Antalya bölgesinde karaciğer uniloküler kistik ekinokokkozisi (73 olgu). Türkiye Ekopatoloji Dergisi 1, (3- 4), 113-117, 1995
- 124.Tavlı L., Yol S., Günel E., Tavlı S. : Konya yöresinde ekinokokkozis sorunu (885 olgu). Türkiye Ekopatoloji Dergisi 1, (1-2), 94-97, 1995
- 125.Özlen B., Özdemir L., Yörük Y., Altıay G., Tabakoğlu E., Hatipoğlu O.Aktif Akciğer Tüberkülozunu Taklit Eden Üst Lob Yerleşimli Patlamış Kist Hidatik Olgusu,Trakya Üni. Tıp Fak. Derg. 2007, Cilt 24, Sayı 2, Sayfa(lar) 146-149
- 126.Vardar F., Özkınay F., Yılmaz D., Özkınay C., Tanaç R. : Çocukluk yaş grubunda 10 kist hidatik olgusunun degerlendirilmesi.İnfeksiyon Dergisi 12, (1), 1-4, 1998
- 127.Çelik G, Kaya A, Amber Z, et al. Son 50 yılda ülkemizden bildirilen akciğer hidatik kisti olguları. Tüberküloz ve Toraks Dergisi, 1995; 43(4): 184-191.
- 128.Grassi G, 1965. Contributo allo studio di alcune localizzazioni rare delle cisti da echinocco. Gazz Sanit, 9: 428-434.
- 129.Canda M.S., Canda T. : Üniloküler kistik ekinokokkozisde seyrek terlesim (13 olgu). Türkiye Ekopatoloji dergisi 1, (3-4), 121-124, 1995
- 130.Çetin E.T., Ang Ö., Törçü K. : Tıbbi Parazitoloji. 5. baskı,İstanbul: İ.Ü. basımevi, 248-257, 1995

131. Öztekin İ. : İstanbul bölgesinde ekinokokkozis (1870 olgu). Türkiye Ekopatoloji Dergisi 1, (3-4), 73-80, 1995
- 132.Öztekin __, Demirel D., Baloglu H. : 100 askerde ekinokokkus graulosus parazitligi. Türkiye Ekopatoloji Dergisi 1, (3-4), 128-132, 1995
- 133.Canda MS, Güray GM, Canda T, Astarcioglu H. : The Pathology of Echinococcosis and the Current Echinococcosis Problem in Western Turkey (A Report of Pathologic features in 80 Cases). Turk J Med Sci 33, 369- 374, 2003
- 134.Von Lichtenberg F: Pathology of infectious diseases, Raven Press, New York, 1991, page: 331-335
- 135.Demir M.A., Baloglu H., Öztürk S. : Komplike akciğer uniloküler kistik ekinokokkozisinde sitopatolojik tanı (2 olgu). Türkiye Ekopatoloji Dergisi 1, (3-4), 133-135, 1995
- 136.Üstündağ E, Yayla B, Muezzinoglu B, Yıldız K. : Pathology quiz case: Cervical hydatid cyst. Arch Otolaryngol Head Neck Surg. 132, (6), 695-6, 2006
- 137.Parwani A.V., Burroughs F.H., Ali S.Z. : Echinococcal cyst of the liver Images in Cytology 31, (2), 111-112, 2004
- 138.Basdemir G.: İzmir bölgesinde ekinokokkozis (1646 olgu). Türkiye Ekopatoloji Dergisi 1, (1-2), 70-72, 1995
- 139.Kabukçuoglu S., Tel N., Tünerir B., Isıksoy S., Erisgen Ç. : Eskişehir bölgesinde ekinokokkozis (208 olgu). Türkiye Ekopatoloji Dergisi 1, (3-4), 98-100, 1995
- 140.Canda MS, Canda T.: Kist hidatik hastalığının patolojisi (22 olgu). Türkiye Parazitoloji Dergisi 16, (2), 16-24, 1992
- 141.Kurt A., Palancı A. : Ekinokokkus alveolaris (29 yeni olgu). Türkiye Ekopatoloji Dergisi 1, (3-4), 136-139, 1995.
- 142.Dursun A., Sak S.D., Üstün H., Atahan S., Sungur A., Seçkin S. : Ankara bölgesinde ekinokokkozis sorunu. Türkiye Ekopatoloji Dergisi 1, (1-2), 81- 86, 1995.
- 143.Von Lichtenberg F: Pathology of infectious diseases, Raven Press, New York, 1991, page: 331-335.
- 144.Sparks A.k., Connor D. H., Neafie R. C.: Echinococcosis, In Pathology of Tropical and extraordinary diseases, volume 2, Editors: Chapman H. Binford, Daniel H. Connor, AFIP, Washington D.C., 1976, page:530-533.
- 145.McAdam A. J., Sharpe A. H. : Infectious diseases, In Robbins and CotranPathologic Basis of Disease, 7th edition, 2005, Elsevier Saunders, Philadelphia, page: 406-407.
- 146.Sasmaz E., Hashemipoor G.R., Bahar __H.,Yulug N. : Comparative antigenic analysis in Echinococcus granulosus. T Parazitoloji Dergisi 19, (1), 83-87, 1995.
- 147.Lucas S. : Pathology of Tropical _nfections in, Oxford Textbook of Pathology, Volume 2b, Ed. James O.D. McGee, Peter G. Isaacson, Nicholas A. Wright. Oxford University Press, first edition, 2251-2254, 1992.
- 148.Sparks A.k., Connor D. H., Neafie R. C.: Echinococcosis, In Pathology of Tropical and extraordinary diseases, volume 2, Editors: Chapman H. Binford, Daniel H. Connor, AFIP, Washington D.C., 1976, page:530-533
- 149.McAdam A. J., Sharpe A. H. : Infectious diseases, In Robbins and CotranPathologic Basis of Disease, 7th edition, 2005, Elsevier Saunders, Philadelphia, page: 406-407.

- 150.Ügütmen H. : Kist hidatik patolojisi. Türkiye’de Ekinokok Problemi Sempozyumu, Ed. Köksal M., Ügütmen H. TUBİTAK Basımevi, 103-110, 1976.
- 151.Köksal M., Gököz A. : 276 Hidatik kist vakasında histopatolojik incelemeler. Türkiye’de Ekinokok Problemi Sempozyumu, Ed. Köksal M., Ügütmen H. TUBİTAK Basımevi, 103-110, 1976.
- 152.Turgutalp H., Harova G., Kanar M. : Trabzon bölgesinde ekinokokkozis (32 olgu). Türkiye Ekopatoloji Dergisi 1, (3-4), 118-120, 1995.
- 153.Kurt A., Palancı A. : Ekinokokkus alveolaris (29 yeni olgu). Türkiye Ekopatoloji Dergisi 1, (3-4), 136-139, 1995.
- 154.Özın Y., Kılıç Y., Parlak E., Kaçar S., Turhan N, Şaşmaz N., Şahin B., Hepatik *Echinococcus Multilocularis* (Alveolaris), Olgu Sunumu Ve Literatürün Gözden Geçirilmesi,Akademik Gastroenteroloji Dergisi, 2008; 7(2): 106-110
- 155.Miman Ö.,Atambay M.,Aydın N.E.,Daldal N.,Necrosis in Human Cystic Echinococcosis:An Underrecognized Tissue Reaction Possibly Related to Host ResponseTurk JMed Sci 2009;39(2):203-207 TUBİTAK
- 156.AkalN.,BiliciS.,OygürT.,GültekinS.,Çürük diş pulpasındaki İmmunokomponent hücrelerin değerlendirilmesi.GÜ Dişhek Fak Derg 19(2):1-8 2002