

Karaciğerde kitle oluşturan paraziter etkenlerin tanısındaki serolojik sonuçların retrospektif incelenmesi

Retrospective investigation of serological finding in diagnosis of parasite agents caused mass in liver

Safnaz Demirkaya, Tuncer Özekinci, Mutalip Çiçek

ÖZET

Amaç: Birçok paraziter etken karaciğeri etkileyerek hastalık oluşturmaktadır. Karaciğere yerleşen paraziter enfeksiyonlar bu organda reaktif hiperplazi veya granulomatoz reaksiyonlar olarak isimlendirilen fokal kitlelere neden olur. Karaciğerde fokal kitleler oluşturan parazitlerden bazıları Kistik echinococ, *Fasciola hepatica*, *Entamoeba histolytica*'dir. İç organ yerleşimli bu gibi paraziter hastalıkların tanısı serolojik testler (İndirekt Hemaglutinasyon (IHA), İndirekt Floresan Antikor Tekniği (IFAT) ve ELISA (Enzyme Linked Immunosorbent Assay) ve radyolojik görüntüleme ile yapılmaktadır. Bu çalışmada radyolojik tetkiklerle karaciğerde kitle ön tanısı alan hastalarda kistik echinococcosis, fascioliasis ve amebik karaciğer apsesi gibi paraziter hastalıkların serolojik yöntemlerle yaygınlığının araştırılması amaçlandı.

Yöntemler: Bu araştırma için, 100 hasta serumu çalışma kapsamına alındı. Radyolojik tetkiklerle karaciğerde kitle ön tanısı ile gelen hastaların serumunda IHA yöntemiyle amebik karaciğer apsesine yönelik anti-*E.histolytica* antikor, IFAT tekniğiyle anti-*Echinococcus* IgG ve ELISA testiyle anti-*Fasciola* IgG antikorları araştırıldı.

Bulgular: Hastaların %27'sinde paraziter hastalığa rastlandı. Hastaların %1'inde *E.histolytica* antikor, %13'ünde Kistik echinococcus ve %13'ünde ise *F.hepatica* seropozitifliği saptandı.

Sonuçlar: Karaciğerinde kitle ön tanısı alan hastalar bu parazitler yönünden değerlendirilmelidir. Bu parazit enfeksiyonların ayırıcı tanısında ise sadece radyoloji ile tanının yeterli olmayacağı, beraberinde mutlaka bir serolojik yöntemle tanının desteklenmesi gerektiği kanaatine varılmıştır.

Anahtar kelimeler: Karaciğerde kitle, kistik echinococcosis, fascioliasis, amebik karaciğer apsesi

ABSTRACT

Objective: Many of parasite agent cause diseases damaging the liver. The parasite infections settled the liver give rise to focal mass named as reactive hyperplasia or granulomatous reactions in this organ. Some of parasites caused focal mass in liver are cystic echinococ, *Fasciola hepatica* and *Entamoeba histolytica*. The diagnoses of these parasites which are localized to liver have been carried out with serological methods (Indirect hemagglutination (IHA), Indirect Fluorescent Antibody Technic (IFAT) and ELISA (Enzyme Linked Immunosorbent Assay) and radiological imaging. In this study, we was aimed to investigating of prevalence with serological methods of parasite diseases like cystic echinococcosis, fascioliasis and amebic liver abscess in patients determined preliminary diagnosis mass with radiological imaging

Methods: For this study, One hundred patient's sera were included to investigation. It were investigated *E.histolytica* antibody with IHA method, anti-*Echinococcus* IgG antibody with IFAT method and anti-*Fasciola hepatica* IgG antibody with ELISA method in sera of patient's determined mass preliminary diagnosis with radiological imaging.

Results: It were encountered these parasite in 27% of patients who determined mass preliminary diagnosis. It was determined in 1% *E.histolytica*, 13% Cystic echinococcus and 13% *Fasciola hepatica* seropositive of patients.

Conclusion: The patients detected mass preliminary in liver should be evaluated for these parasites. We believe that will not be enough only radiological imaging in identification of these parasitic infections and should definitely need to be supported with a serological test.

Key words: Mass in liver, cystic echinococcosus, fascioliasis, amebic liver abscess

GİRİŞ

Birçok paraziter etken karaciğeri etkileyerek hastalık oluşturmaktadır. Bunlardan bazıları önemli karaciğer hastalıklarına sebep olurken bazıları da kendi yaşam döngülerinin bir döneminde hepatositleri kullanarak organda küçük tahribatlara neden olurlar. Karaciğer retikuloendotelial sistemin (RES) önemli bir organı olduğu için, parazitlerde dâhil olmak üzere pek çok mikroorganizmaya karşı bağışık yanıtta rol almaktadır. Bu nedenle karaciğere yerleşen paraziter enfeksiyonların çoğunda reaktif hiperplazi veya granulomatoz reaksiyonlar dediğimiz karaciğerde yer kaplayan fokal kitleler oluşmaktadır [1,2].

Entamoeba histolytica'nın neden olduğu amibik apselerin en sık yerleştiği organ karaciğerdir. Enfekte bireylerin %3-7 kadarında karaciğer apsesi görülür. Genellikle sağ üst loba tutar. Karaciğerdeki amip apsesi %85 oranında soliter olup, klinik olarak ağrılı hepatomegali, ateş, kilo kaybı ve terleme görülür. Tanıda serolojik testler önemlidir ve %90'dan fazla olguda pozitifdir [3,4].

Echinococcus granulosus'un neden olduğu kistik echinococcosisin %50-70'i karaciğerde %10'u akciğerde ve %10'u vücudun diğer organlarında yerleşir. Karaciğerde bu kistlerin çoğu sağ loba yerleşir ve 5 cm çapa ulaşıncaya kadar belirti vermezler. Karaciğer kist hidatiğinde hastalar genelde sağ üst kadranda ağrısı ve karında şişkinlikten yakınır. En sık görülen fizik muayene bulgusu hepatomegalidir. Enfeksiyon varlığında karaciğer apsesi bulguları, safra yollarına açılan kistlerde sarılık ve pankreatit görülebilir. Karaciğer kist hidatiğinin teşhisi radyolojik görüntüleme yöntemleri ve serolojik testlerle yapılır [5,6].

Fasciola hepatica karaciğer safra yollarına yerleşen zoonoz bir parazittir. Hastalık akut ve kronik olarak iki fazdan oluşur. Akut dönemde görülen semptomlar göç eden larvaların neden olduğu hasara ve inflamatuvar yanıtla bağlıdır. Hastalığın en önemli üç belirtisi sağ hipokondriumda ağrı, ateş ve hepatomegalidir. Parazitin karaciğer parankiminde apse ve nekroz odakları ile safra yollarında oluşturduğu periportal hipodens alanlar radyolojik görüntüleme ile izlenebilir. Dışkı muayenesi, seroloji ve radyolojik görüntüleme ile hastalık teşhis edilebilmektedir [7-10].

Bu çalışmada, karaciğerinde kitle olan hastalar Cystic echinococcus, Fascioliasis ve Amibik Karaciğer Apsesi yönünden retrospektif olarak değerlendirilerek yöremizdeki kitle ön tanısı alan hastalarda bu paraziter hastalıkların oranlarının belirlenmesi amaçlanmıştır.

YÖNTEMLER

Eylül 2011- Eylül 2012 tarihleri arasında. Tıp Fakültesi Genel Cerrahi ve Gastroenteroloji Anabilim Dallarına başvuran karaciğerinde parazitik kitlesi olan hastalar çalışmaya alındı.

Hastalardan alınarak Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Laboratuvarı'na gönderilen kan örnekleri santrifüj edildi. Serumları ayrılan kanlar serolojik testler (IFA, ELISA, IHA) çalışılincaya kadar +4°C de saklandı. Hemen çalışılmayacak serumlar ise -20°C'de saklandı.

Kistik ekinokokkosiz ön tanılı hastalar için serumdaki antikorların İndirekt Floresan Antikor yöntemi ile teşhisine dayanan teşhis kitleri üretici firmanın (Anti-Echinococcus granulosus IIFT (IgG), EUROIMMUN Medizinische Labordiagnostika AG, Luebeck, Almanya) önerileri doğrultusunda çalışıldı. F. hepatica IgG antikorlarının araştırılması için ELISA yöntemi kullanıldı. Test üretici firmanın (Fasciola IgG ELISA, DRG Instruments, Germany) talimatlarına göre yapıldı. Amibik karaciğer apselerinin teşhisi için ise E.histolytica'ya karşı oluşmuş serumdaki antikorların IHA yöntemiyle teşhisine dayalı test üretici firmanın (IHA Amoebiasis FUMOUZE Diagnostics, France) önerileri doğrultusunda çalışıldı.

BULGULAR

Genel cerrahi ve Gastroenteroloji kliniklerinden karaciğerinde USG ile kistik yapıda kitle tespit edilmiş 100 hasta çalışmaya alındı. Çalışmamıza retrospektif olarak, her üç parazite yönelik tetkik yapılan hastalar dahil edilmiştir. Buna göre 100 hastanın 57'si (%57) kadın 43'ü (%43) erkekti.

Çalışmada 100 hastanın %27'si parazitik enfeksiyon açısından pozitif bulundu. Bu 100 hastanın %1'inde amibik karaciğer apsesi, %13'ünde kist hidatik, %13'ünde fascioliasis saptandı.

E. histolytica pozitif bulunan 1 hastanın 50 yaşında, erkek, kırsal alanda yaşadığı, sedimantasyon ve eozinofil değerinin yüksek olduğu tespit edilmiştir.

Kistik echinococcosis pozitif bulunan hastaların 5'inde sedimantasyon ve eozinofil değeri yüksek, 5 hastanın sadece sedimantasyonu 1 hastanın da sadece eozinofili yüksek iken 2 hastada da sedimantasyon ve eozinofil değerleri normal bulundu. Pozitiflik tespit edilen hastaların 8'i kırsal alanda, 5'i de şehirde yaşamaktadır. Bu hastaların 8'i kadın, 5'i erkek hastadır.

Fascioliasisin teşhisi için yapılan ELISA testi ile 13 hastada F.hapatica pozitifliği saptandı ve bu hastaların 3'ünde sedimantasyon ve eozinofil değerleri yüksek, 3 tanesinin sadece sedimantasyonu, 1 tanesinin ise sadece eozinofil değeri yüksek iken 6 hastanın hem sedimantasyonu hem de eozinofil değerleri normal bulunmuştur. Pozitif hastaların 8'i kırsal alanda 5'i de kentsel alanda yaşamakta ve yine bu hastaların 11'i kadın 5'i erkek hasta idi.

Tablo 1. Karaciğerinde kitle olan kişilerde görülen paraziter hastalık oranları

Paraziter hastalıklar	Pozitif		Negatif	
	n	%	n	%
Kist Hidatik	13	13	87	87
Amibik Karaciğer Apsesi	1	1	99	99
Fascioliasis	13	13	87	87
Toplam	27	%27	73	73

TARTIŞMA

İnvaziv intestinal ve ekstraintestinal amoebiasis teşhisinde serumda anti-amibik antikorları araştıran testler önerilmektedir. Semptomları olan hastalarda bir hafta sonra serumda anti-amibik antikorların oluştuğu ve IHA testi ile anti-amibik antikor titrelerinin hastalıktan yıllar sonra bile yüksek olarak kaldığı bildirilmektedir [11].

Proctor'un [12] yapmış olduğu çalışmada karaciğer amip apseli hastaların serumlarında E. histolytica'ya karşı oluşan antikorların %87-100 akut amipli dizanterili hastaların serumlarında ise %85-95 arasında pozitiflik verdiği ve bu nedenle serolojik tanıda başarı ile kullanılabilirliği ifade edilmiştir.

Saygı ve ark.'ları [13] inceledikleri 108 serumun %21,3'ünde 1/64 ve daha yüksek titreler de pozitif sonuç elde etmişlerdir. Kullandıkları antijenle hasta serumlarının 1/128 ve üzerindeki serumlarda elde edilen pozitif reaksiyonla halen devam eden aktif doku amoebiasisin tanınabileceğini, 1/32-1/64 sulandırılardaki pozitifliğin geçmiş bir enfeksiyona veya enfeksiyonun çok yeni olduğuna işaret edebileceğini, 1/32'den düşük sulandırmadaki pozitifliğin ise doku amoebiasisinin tanısı yönünden önemli olmadığını vurgulamışlardır.

Yılmaz ve ark.'ları [14] 52 sağlıklı fabrika işçisinde IHA yöntemi ile E. histolytica'ya karşı oluşan antikorları %5,7 oranında saptadıkları ve bu yöntemin saha araştırmaları için uygun olduğunu bildirmişlerdir.

Wiwanitkit ve ark.'ları [15] Tayland'da hastaneye yatan 39 Karaciğer Amibik Apsesi olan (KAA) hastada biyokimyasal değerler ile IHA titreleriyle korelasyona bakarak KAA tanısı koymaya yönelik yaptığı çalışmada antikor titresi ile diğer parametreler arasında herhangi bir önemli korelasyon bulunmamıştır. Bu çalışma KAA tanısında serolojik çalışmaların gerekliliğini ve faydasını göstermektedir.

Tarafımızca yapılan çalışmada KAA' si pozitif çıkan hasta 50 yaşında erkek hasta olup IHA titresi 1/2560 da pozitif çıkmıştır. IHA testi seroepidemiolojik çalışmalarda kullanımının kolay ve hızlı olması, özgüllük ve duyarlılığın yüksek olması ve ucuz olması nedeniyle geniş ölçüde kullanılmaktadır.

Günümüzde kistik echinococcosis ön tanısı genellikle radyolojik tanı yöntemleriyle yapılmaktadır. Ancak ön tanının serolojik tanı yöntemleriyle desteklenmesi gerektiği de ifade edilmektedir [16].

Türkiye çapında yapılan araştırmalarda kistik echinococcosisin kadınlarda daha fazla görüldüğü rapor edilmiştir [17,18,19,20]. Çalışmamızda da bu çalışmalarla benzer olarak kadınlarda daha sık görüldüğü sonucuna varılmıştır. Türkiye'de kadınlarda daha fazla görülmesinin sebebi Anadolu'da özellikle kırsal alanda kadınların köpeklerin bakım ve temizliğini üstlenmeleri bunun yanı sıra yemek ve temizlik işleri ile ilgilenmeleri gösterilebilir.

Karaciğer yerleşimli kistik echinococcosis teşhisinde IFA'nın kullanıldığı çalışmalar, [14,16,21,22], IFA testinin özellikle karaciğer yer-

leşimli KE' de duyarlı ve özgül bir test olduğunu savunmuşlardır. Çalışmamızda, protoskoleks kesitlerinin kullanıldığı ticari IFA kiti ile hasta serumları çalışıldı ve yukarıdaki çalışmalarla uyumlu olarak özellikle karaciğer yerleşimli KE tanısında, IFA testinin radyolojik yöntemlerle birlikte tanıda oldukça faydalı bir yöntem olduğu; ayrıca testin kolay uygulanabilirliği ve kısa sürede sonuç vermesi bu testin bir diğer avantajı olarak yorumlanabilir.

Fascioliasis Latin Amerika, Mısır ve Uzak doğuda sık bildirilen bir trematod enfeksiyondur [23]. Son yıllarda Ülkemizde de hastalığın tanınmasıyla ve serolojik yöntemlerdeki gelişmelere paralel vaka bildirimlerinde artışlar olmuştur.

Son on yılda fascioliasisin serolojik teşhisindeki ilerlemeler Ülkemizde rapor edilen fasciola vakalarında artışa neden olmuştur. ELISA yöntemiyle IgG antikorunun araştırılmasına yönelik çalışmalarda; Elazığ'da 540 kişinin %2,78'inde [24], Antalya'da 597 kişinin %3,01'inde [25] Isparta'da 756 kişinin %6,1'inde [26] Van'da 122 kişinin %19,67'sinde [27], Mersin'de 729 kişinin %0,79'unda [28] fascioliasis pozitifliği saptandığı bildirilmiştir. Tarafımızca Diyarbakır'da yapılan bu çalışmada ise karaciğerinde kitle ön tanısı alan 100 hastanın %13'ünde fascioliasis saptanmıştır. Geçmiş yıllarda sporadik vakalar olarak bildirilmesinin sebebi hastalığın hekimlerce yeterince tanınmaması ve serolojik yöntemlerdeki yetersizlikten kaynaklanabilir. Son yıllardaki bu çalışmalar fascioliasisin Ülkemizde tahmin edilenden daha sık görüldüğünün bir delili sayılabilir.

Fasciola hepatica karaciğerde kolaylıkla apse oluşumuna neden olabilir ve başka hastalıklar ile karışabilir. Ağır enfeksiyonlarda zedelenmiş epitelten tekrar karaciğer parankimine geçerek tek veya çok sayıda apse oluşumuna neden olabilir [29]. Fascioliasis tanısında radyolojik ve serolojik incelemelerin oldukça yararlı olduğu bildirilmiştir [30]. Ultrasonografi ile organizmanın safra kesesi içindeki hareketleri ve karaciğerde oluşturduğu lezyonların tespit edilebileceği, Bilgisayarlı Tomografi incelemesi ile de kontrastlanma göstermeyen küme halinde veya dağınık hipodens nodüler lezyonlar ile buna eşlik eden tünel benzeri çizgisel hipodens lezyonların F. hepatica'yı düşündürdüğü rapor edilmiştir [30,31]. Fascioliasisin teşhisinde kullanılan serolojik yöntemler spesifik ve duyarlıdır. Bazı

merkezlerde enfeksiyon tanınmamaktadır ve hala bazı hastalar, malign tümör veya safra taşları şüphesiyle opere olmaya devam etmektedir. Radyoloji ve seroloji ile birlikte değerlendirildiğinde teşhisin daha kolay olabileceği kanaatindeyiz.

Karaciğerinde kitle ön tanısı alan hastalar bu parazitler yönünden değerlendirilmelidir. Bu parazitler enfeksiyonların tanısı sadece radyolojik tanı yöntemleri ile konulmaya çalışıldığında kitlenin diğer piyojenik apse, tümör, basit kist gibi kitlelerle ayırıcı tanısının yapılabilmesi için radyolojik tanının serolojik tanı yöntemleri ile desteklenmesi gerekmektedir. Ayrıca serolojik tanı yöntemleri kolay uygulanabilir olması ve kısa zamanda sonuç vermesi ile de karaciğerde kitle oluşturan parazitler etkenlerin tanısında avantajlı kullanıma sahiptir.

KAYNAKLAR

1. Diaz Granados CA, Duffus WA, Albrecht H. Parasitic diseases of the liver. In: Zakim D & Boyer TD, eds. Hepatology, A text book of Liver Diseases, 6th edn. Pennsylvania, 2002:1073-1107.
2. Talwani R, Gilliam BL, Howell C. Infectious diseases and the liver. Clin Liver Dis 2011;15:111-130.
3. Garcia LS. Diagnostic Medical Parasitology, 7rd edn. Washington: ASM Press, 2007:428-435.
4. Li E, Stanley SL Jr. Protozoa. Amebiasis. Gastroenterol Clin North Am 1996;25:471-492.
5. Altintas N. Past to present: echinococcosis in Turkey. Acta Trop 2003;85:105-112.
6. Sayek I, Onat D. Diagnosis and treatment of uncomplicated hdatid cyst of the liver. World J Surg 2001;25:21-27.
7. Kabalioglu A, Cubuk M, Senol U, et al.: US CT and MRI findings with new observations. Abdom Imaging 2000;25:400-404.
8. Korkmaz M, Ok ÜZ. Fasciolosis. Özcel MA edt. Tıbbi Parazit Hastalıkları, 1. Baskı, İzmir, 2007:490-518.
9. Mas-Coma S. Epidemiology of fascioliasis in human endemic areas. J Helminthol 2005;79:207-216.
10. Dusak A, Onur MR, Cicek M, et al. Radiological Imaging Features of Fasciola hepatica Infection - A Pictorial Review. J Clin Imaging Sci 2012;2:2.
11. Ravdin, J. I. Entamoeba histolytica (amebiasis). In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R. Eds. Mandell, Douglas and Bennett's principles and practice of infectious diseases, 5th edn. Churchill Livingstone, Philadelphia, 2000:2798-2810.
12. Proctor EM. Laboratory diagnosis of amebiasis, Clin Lab Med 1991;11:829-859.
13. Saygı G, Özçelik S, Temizkan N. Amöbiyaz şüpheli olguların serumlarında IHA deneyi ile saptanan bulgular. Türkiye Parazit Derg 1990;14: pp:1-6.

14. Yılmaz E, Gün H, Kocabeyoğlu Ö, ve ark. Kistik Hidatidoz Tanısında İmmüno Floresan Yöntemin Değeri. *Türk Hij Den Biyol Derg* 1988;45:161-162.
15. Wiwanitkit V. A note on IHA antibody titers among hospitalized patients in Thailand with amebic Liver abscesses. *Med Gen Med* 2002;23:5.
16. Biava MF, Dao A, Fortier B. Laboratory Diagnosis of Cystic Hydatid Disease. *World J Surg* 2001;25:10-14.
17. Ertabaklar H, Pektaş B, Turgay N, et al. İzmir ve çevresindeki hastanelerde Ocak 1997- Mayıs 2001 arasında saptanan kistik ekinokokkozis olguları. *Türkiye Parazitoloj Derg*, 2003;27:125-128.
18. Delibaş B, Özkoç S, Şahin S, et al. Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp fakültesi parazitoloji anabilim dalı seroloji laboratuvarına kistik ekinokokkozis şüphesi ile başvuran hastaların değerlendirilmesi. *Türk Parazitoloj Derg* 2006;30:279-281.
19. Eşgin M, Aktaş M, Coşkun Ş, İndirekt hemaglutinasyon testi (IHA) ile kistik ekinokokkoz şüpheli hastaların serumlarında antikor varlığının araştırılması. *Türk. Parazitoloj Derg*, 2007;31:283-287.
20. Dirican A, Sümer F, Ünal B, et al. Two cases of primary intramuscular hydatid cyst in the same family. *Dicle Med J* 2011; 38: 486-488.
21. Şenlik B. Koyunlarda Hidatidoz'un Teşhisinde İndirekt Fluoresan Antikor Testi (IFA) ve İndirekt Hemaglutinasyon (IHA) Testlerinin Kullanımı. *Türk Parazitoloj Derg* 2000;24:408-413.
22. Akpolat N, Gedik E. Kistik ekinokokkoz tanısında indirekt floresan antikor testinin önemi. *Türkiye Klinikleri J Med Sci* 2009;29:1594-1597.
23. Haseeb AN, el-Shazly AM, Arafa MA, Morsy AT. A review on fascioliasis in Egypt. *J Egypt Soc Parasitol* 2002;32:317-54.
24. Kaplan M, Kuk S, Kalkan A, et al. Fasciola hepatica seroprevalence in the Elazig region. *Mikrobiyol Bül* 2002;36:337-342.
25. Turhan O, Korkmaz M, Saba Ret al. Seroepidemiology of fascioliasis in the Antalya region and uselessness of eosinophil count as a surrogate marker and portable ultrasonography for epidemiological surveillance. *Infecz Med* 2006;14:208-212.
26. Demirci M, Korkmaz M, Kaya S, Kuman A. Fascioliasis in eosinophilic patients in the Isparta region of Turkey. *Infection* 2003;31:15-18.
27. Karahocağil MK, Akdeniz H, Sünnetçioğlu M, et al. A familial outbreak of fascioliasis in Eastern Anatolia: a report with review of literature. *Acta Trop* 2011;118:177-183.
28. Özturhan H, Emekdaş G, Sezgin O, et al. Seroepidemiology of Fasciola Hepatica in Mersin province and surrounding towns and the role of family history of the Fascioliasis in the transmission of the parasite. *Turk J Gastroenterol*. 2009;20:198-203.
29. Kim JB, Kim DJ, Huh S, Cho SY. A human case of invasive fascioliasis associated with liver abscess. *Korean J Parasitol* 1995;33:395-398.
30. Koç Z, Ulusan Ş, Tokmak N. Hepatobiliary fascioliasis: imaging characteristics with a new finding. *Diagn Interv Radiol* 2009;15:247-251.
31. Lim JH, Kim SY, Park CM. Parasitic disease of the biliary tract. *AJR Am J Roentgenol* 2007;188:1596-1603.