

ÖZGÜN ARAŞTIRMA

ÜÇ FARKLI EKİNOKOKKOZLU HASTA GRUBUNDA ELISA İLE SERUM SİTOKİNLERİNİN ANALİZİ

ANALYSIS OF SERUM CYTOKINES BY ELISA IN THREE DIFFERENT PATIENT GROUPS WITH ECHINOCOCCOSIS

^{1*}Melike Tepe, ²Özden Boral, ³Erhan Ayşan, ⁴Mürşit Dinçer, ⁵Filiz İslim, ⁶Erkan Yavuz

ÖZET

Amaç: Yeni tanı alan, tedavi olan ve hastalığın nüks ettiği toplamda 48 hasta çalışmamıza dahil edilmiştir. Bu üç hasta grubunda interlökin 2 (IL-2), IL-4, IL-9, IL-10 ve IFN- Gamma sitokinlerinin saptanıp, hasta grupları içerisinde karşılaştırılmalı olarak değerlendirilmesi ve nüks takibinde kullanılabilirliği amaçlanmıştır.

Yöntem: Hasta serumlarında enzim-linked immunosorbent assay (ELISA), İndirekt hemaglutinasyon (İHA), immunokromatografik test (İKT) ile *Echinococcus*'a özgün antikor; ELISA ile İnterlökin 2 (IL-2), IL-4, IL-9, IL-10 ve IFN- Gamma sitokin değerleri araştırılmıştır.

Bulgular: Yeni tanı alan hastalarda IL-10 ve IFN- Gamma düzeyi, diğer gruplara göre daha yüksek bulunurken; nükseden hastalarda IL-2, IL-4 ve IL-9 düzeyi diğer hasta gruplarına göre daha yüksek bulunmuştur.

Sonuç: Sonuç olarak çalışma bulgularımız özellikle nükslerin takibinde IL-2, IFN- Gamma, IL-4 sitokinlerinin araştırılmasının yararlı olabileceğini göstermiştir. Çalışmamız IL-9 sitokininin ekinokokkozlu hastalarla yapılan çalışmada kullanıldığı ikinci çalışmadır. İlk yapılan çalışmada nükseden hastalarla çalışılmamıştır. Çalışma sonuçlarımız ilk yapılan çalışmaya destekler nitelikte olup, ayrıca ekinokokkozlu hastalarda da IL-9' u yüksek düzeyde bulmamız, bu sitokinin nükslerin takibinde önemli olabileceğini göstermiştir.

Anahtar sözcükler: Ekinokokkoz, nüks, sitokin, *Echinococcus spp.*, interlökin

Aim: 48 patients who have just been diagnosed and who have been treated and who had relapsed disease were included in our study. In these patients groups, it was aimed to detection and compare interleukin 2 (IL-2), IL-4, IL-9, IL-10 and IFN- Gamma cytokine levels and whether these cytokines may be used to determine the patients with relapsed disease and in the patients follow up.

Methods: The antibody specific to *Echinococcus* were detected by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA), indirect hemaglutination assay (IHA), immunochromatographic test (ICT) and IL-2, IL-4, IL-9, IL-10 ve IFN- Gamma cytokine levels were measured by ELISA in three patients' sera.

Results: While IL-10 and IFN- Gamma levels in patients who have just been diagnosed were found to be higher than other patients, IL-2, IL-4 and IL-9 levels in patients who had relapsed disease were found to be higher than other patients.

Conclusion: In conclusion, our study results showed that determination of IL-2, IL-4, IFN- Gamma levels can be useful, especially following the patients with relapse. Also, our study is the second study evaluates IL-9 cytokine levels by patients with echinococcosis. In te first study, patients with relapsed disease were not included in study. We found similar results with this study and also IL-9 levels were higher in the patients with relapsed disease, which suggested this cytokine could be important in the evaluation of the patients with relapsed disease.

Key words: *Echinococcosis*, relapse, cytokine, *Echinococcus spp.*, interleukin

ABSTRACT

¹Gebze Teknik Üniversitesi,
Moleküler Biyoloji ve Genetik
Bölümü, Kocaeli, Türkiye

²İstanbul Üniversitesi,
İstanbul Tıp Fakültesi,
Tıbbi Mikrobiyoloji AD,
İstanbul, Türkiye

³Bezmialem Vakıf Üniversitesi
Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi AD,
İstanbul, Türkiye

⁴Haseki Eğitim ve Araştırma
Hastanesi, Genel Cerrahi
Bölümü, İstanbul, Türkiye

⁵Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim
ve Araştırma Hastanesi,
Girişimsel Radyoloji Bölümü,
İstanbul, Türkiye

⁶Bağcılar Eğitim ve Araştırma
Hastanesi, Genel Cerrahi
Bölümü, İstanbul, Türkiye

Geliş:

18.08.2017

Kabul:

13.09.2017

Sorumlu yazar

Melike Tepe

Gebze Teknik Üniversitesi,
Moleküler Biyoloji ve Genetik
Bölümü, Kocaeli, Türkiye

e- posta:

melike.tepe@ogr.iu.edu.tr

Giriş

Ekinokokkoz, *Echinococcus* cinsi parazitin neden olduğu zoonotik bir enfeksiyondur. *Echinococcus*' un 4 türü insanda enfeksiyona neden olmaktadır. *E. granulosus*, *E. multilocularis* sırasıyla kistik ekinokokkoz ve alveolar ekinokokkoza neden olan ve en sık görülen türlerdir. *E. vogeli* ve *E. oligarthus* ise polikistik ekinokokkoz etkenidirler; ancak diğer türlere göre daha nadir görülürler¹. *Echinococcus granulosus*, dünya çapında geniş bir dağılıma sahiptir. Son yıllarda Dünya Sağlık Örgütü, ihmal edilen tropikal hastalıkların kontrolü için 2008-2015 stratejik planların bir kısmında ekinokokkoza yer vermiştir. Ekinokokkoz, özellikle Akdeniz ülkeleri, Güney Rusya, Asya'nın merkezi, Çin, Güney ve Doğu Afrika, Avustralya ve Güney Amerika'da görülmektedir². Ülkemizde yapılan farklı çalışmalarda da seropozitiflik oranının %2.7 ile 30.1 arasında değişkenlik gösterdiği belirtilmektedir³⁻⁸. *Echinococcus* yumurtası, enfekte köpeklere temas sonucu kirli eller ya da kontamine gıda/içeceklerle sindirim yolu ile alınır, yumurta kabuğu midede çeşitli enzimler tarafından eritilir. Ardından serbest kalan larva, kan veya lenf yolu ile karaciğer, akci-

ğer, dalak gibi organlara giderek çengellerini kaybedip kist hidatik şeklini alır⁹. Ekinokokkoza karşı savunmada Th1 ve Th2 yanıtı rol oynamaktadır. Onkosfer organa yerleştikten sonra, küçük hidatik kist gelişir, makrofaj ve eozinofil hücrelerin infiltrasyonunu içeren hücre aracılı konak immün yanıtı ile karşı karşıya gelir, daha sonra Th1 yanıtı düşük seviyede görülür⁹. Enfeksiyonun erken evresinde, hücresel immün yanıt enfeksiyona karşı önemli rol oynamaktadır¹⁰. Bu yanıtta rol oynayan Th1 hücreleri IL-2, IFN-gamma üretir; Th2 hücreleri de IL-4, IL-5, IL-6, IL-10 üretir¹¹. Th1 yanıtı, metastodları erken evrede öldürebilir, daha sonra kronik evrede Th2 yanıtı baskın hale gelebilir. Aslında, kist hidatikli hastalarda sitokin üretiminin, kistin bulunduğu yer ve hastalığın klinik evresine bağlı olduğu ve enfeksiyon boyunca Th1 ve Th2 yanıtının birlikte görüldüğü birçok çalışmada gösterilmiştir¹⁰. Parazitin canlı kalmasına yardımcı olan Th2 yanıtındaki sitokinler ile benzer özellikler taşıyan IL-9' un, Th 9 diye adlandırılan bir başka hücre tarafından üretildiği son yıllarda yapılan çalışmalar ile belirtilmiştir.

Pang ve diğ.'nin 2014 yılında yaptıkları çalışma, ekinokokkozlu hastalarda bu sitokin değerinin önemli derecede arttığını gösteren ilk çalışmadır¹². Bir diğer yandan endokistin cerrahi yolla başarısız olarak çıkartılması sonucu kist sıvısının sızması nüklere neden olmaktadır¹³. Tedavi sonrası takip edilen hastaların T hücre profillerine bakıldığında, IL-4 ve IL-10 seviyelerinin tedaviye yanıt veren hastalarda azaldığı ve IFN-gamma seviyesinin arttığı bildirilmiştir¹⁴. Bu çalışmayla aynı doğrultuda bir başka araştırmada ise kronik kistik ekinokokkozlu hastalarda Th1 ve Th2 yanıtlarının her ikisinin de görüldüğü, bu yanıtlar sonucu üretilen sitokinlerin birbirleriyle daime "down-regülasyon" şeklinde çalıştığı belirtilmiştir¹⁵.

Bu bilgilerden yola çıkarak ülkemizde yeni tanı alan, tedavi olan ve hastalığın nüksettiği hasta serumlarında IL-2, IL-4, IL-9, IL-10 ve IFN- gamma serum seviyelerine bakılarak, bu sitokinlerin hasta takibinde kullanılabilirliğini gözlemek amacıyla bu çalışma planlanmıştır.

Yöntem

Hasta Seçimi

Bu çalışmada Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Bağcılar Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Memorial Hastanesi'nde kistik ekinokokkoz tanısı almış 48 hasta ile çalışılmıştır. Hasta seçiminde herhangi bir yaş aralığı ve cinsiyet ayrımı dikkate alınmamıştır. Tüm hastalara etik kurulun kararına uygun olarak bilgilendirilmiş gönüllü olur formu okutulmuş ve imzalatılmıştır. Yeni tanı alan hasta grubuna, IgG antikor seviyesi ve ultrason sonuçları ile ekinokokkoz tanısı alan, hiç ilaç kullanmamış hastalar dahil edilmiştir. Tedavi olan hasta grubuna ise hastaların IgG antikor seviyesi ve patoloji sonuçları doğrultusunda, son 6 ay, 1 yıl ve 2 yıl içerisinde ilaç kullanan, ameliyat olan hastalar dahil edilmiştir. Nükseden hasta grubunda, son 6 ay ve 1 yıl içerisinde hastalığın nüksettiği hastaların IgG antikor seviyesi ve patoloji sonuçlarına bakılarak hastalar belirlenmiş, tüm gruplara dahil edilen hastaların ise aktif/pasif Tip 2, Tip 3 kistlere sahip olup/olmadığına dikkat edilmiştir.

Çalışma için İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 26.10.2015 tarih / 1820 sayısı ile onay alınmıştır.

Seroloji

Hastalardan alınan kan örnekleri 1000g'de 15 dakika santrifüj edildikten sonra serumları ayrılmıştır ve -20 °C'de saklanmıştır. IgG antikorlarının kantitatif olarak belirlenmesinde IgG ELISA kiti (TML, Türkiye) kullanılmış ve kit prosedürüne uygun olarak çalışılmıştır. Serum örneklerinde ≤ 12 U/ml antikor belirlenen örnekler negatif; >12 U/ml antikor belirlenen örnekler ise pozitif olarak değerlendirilmiştir.

İndirekt hemaglutinasyon testi, insan serumunda anti-*Echinococcus* antikorlarının saptanması için kullanılan bir

testtir. Çalışmada İHA kiti (Fumouze, Fransa) kullanılmış vektör prosedürüne uygun bir şekilde hasta serumları çalışılmıştır. 1/320 ve üzeri serum sulandırımında elde edilen sonuçlar pozitif olarak değerlendirilmiştir.

İnsan serum veya plazmasında *Echinococcus*'a karşı total antikorları kalitatif saptamak için ticari immuno-kromatografik test (VIRAPID, İspanya) kullanılmış ve kit prosedürüne uygun olarak en geç 30 dk içinde beliren çizginin renk tonuna bağlı olarak 0.5, 1, 2, 3 pozitif olarak değerlendirilmiştir.

Sitokin Deneylemleri

Hastaların serum örneklerinde sitokin düzeylerinin belirlenmesi amacıyla ticari ELISA kiti (Boster, Amerika ve e-Bioscience, Amerika) kullanılmıştır. Kit prosedürlerine uygun olarak çalışılmıştır. Standart dilüsyonların absorbans değerleri ile hasta serumlarının absorbans değerleri orantılanarak, serumdaki IL-2, IL-4, IL-9, IL-10 ve IFN-gamma düzeyleri pg/ml olarak belirlenmiştir.

İstatistiksel Değerlendirme

Normal dağılım uygunluk testleri yapılmış olup, yaş haricinde diğer sürekli değişkenlerin (IL-2, IL-4, IL-9, IL-10, IFN-gamma, IgG ELISA) gruplarda normal dağılımı görülmediği için diğer değişkenlerin karşılaştırılmasında Kruskal Wallis Testi kullanılmıştır.

Bulgular

Çalışmamızda incelemeye alınan hastalar için oluşturduğumuz izlem formuna göre hastanın özellikleri ve klinik bulguları değerlendirilmiş ve bunlar not edilmiştir. Çalışmamızda yeni tanı alan 16 hastada sıklıkla sağ ön kadranda ağrı, sırt ağrısı, karın ağrısı ve mide bulantısı; tedavi olan 23 hastada karın ağrısı, mide bulantısı ve sağ ön kadranda ağrı; hastalığın nüksettiği 9 hastada sağ ön kadranda ağrı, şişkinlik ve karın ağrısı klinik belirtilerinin olduğu gözlemlenmiştir.

IgG ELISA yöntemi ile yapılan araştırma sonucunda, yeni tanı alan 7 hasta ve nükseden 2 hasta ile tedavi olan 6 hastada IgG antikorları belirlenirken; diğer 33 hasta ise seronegatif olarak belirlenmiştir. Ekinokokkozlu hastalarda yeni tanı alanların 14'ü, tedavi olanların 19'u, nüksedenlerin 6'sı İKT ile pozitif sonuç vermiştir ve yeni tanı alan hastalarda İKT ile alınan pozitiflik oranı, tedavi olan ve nükseden hastalara göre daha yüksek ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0.028$). Yeni tanı alan hastalarda ELISA ile IgG antikorları, tedavi olan ve nükseden hastalara göre daha yüksek olmasına karşın, istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p=0.647$). İHA ile yeni tanı alan grubunda 8, tedavi olan grubunda 13, nükseden grubunda ise 2 hastada pozitif sonuç elde edilmiştir. Nükseden hastalarda İKT ile 6; İHA ile 2; IgG ELISA ile 2 hastada pozitif sonuç elde edilmiştir.

Hasta serumlarında saptanan IL-2, IL-4, IL-9, IL-10 ve IFN-gamma sitokin değerleri Çizelge 1.'de belirtilmiştir.

Çizelge 1. Sitokinlerin hasta gruplarına göre dağılımı.

	Yeni Tanı Alan	Tedavi Olan	Nükseden	X ²	p
IL-2 (pg/ml)	21.88 ± 10.03 19.50 (10-45)	34.39 ± 17.12 33 (9-99)	37.56 ± 19.56 34 (21-86)	11.002	0.004
IL-4 (pg/ml)	48.94 ± 21.74 43.50 (30-106)	38.87 ± 16.69 37 (10-71)	49.56 ± 18.86 46 (21-81)	2.482	0.289
IL-9 (pg/ml)	10.91 ± 3.08 10.50 (6-16)	3.70 ± 1.77 3 (2-10)	11.50 ± 2.73 12 (7-15)	32.900	0.001
IL-10 (pg/ml)	43.31 ± 17.51 38 (26-81)	33.83 ± 16.57 28 (20-98)	34.22 ± 17.23 29 (20-76)	6.995	0.03
IFN-gamma (pg/ml)	53.88 ± 33.19 46.50 (23-166)	31 ± 19.50 23 (10-83)	25 ± 18.83 16 (9-66)	12.535	0.002

Parametrik olmayan Kruskal Wallis testi kullanılmıştır.

Tedavi olan hastalarda IL-2 değeri yeni tanı alan hastalara göre daha yüksek, istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0.008$). Nükseden hastalarda IL-2 değeri, yeni tanı alan hastalara göre daha yüksek, istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0.026$). Nükseden hastalarda, tedavi olan ve yeni tanı alan hastalara göre IL-4 değeri daha yüksek bulunmuş, ancak istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p=0.289$). Nükseden hastalarda, tedavi olan hastalara göre IL-9 değeri daha yüksek ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0.001$). Yeni tanı alan hastalarda, tedavi olan hastalara göre IL-9 değeri daha yüksek, istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0.001$). Yeni tanı alan hastalarda tedavi olan hastalara göre IL-10 değeri daha yüksek, istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0.045$). Yeni tanı alan hastalarda, tedavi olan hastalara göre IFN-gamma değeri daha yüksek, istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0.012$). Yeni tanı alan hastalarda, nükseden hastalara göre IFN-gamma değeri daha yüksek, istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0.005$) (Çizelge 1.).

Tartışma ve Sonuç

Tedavi sonrası hasta takibi, hastalığın nüksü açısından son derecede önemlidir. MR, BT gibi görüntüleme yöntemleri ve serumda IgG antikor ve CRP değerlerine bakılarak hasta takibi yapılmaktadır. Özellikle tedavi sonrası nükslerin sağlıklı bir şekilde değerlendirilmesi için serolojik yöntemlerle de bulguların desteklenmesi gerekmektedir. Rigano ve diğ. serum sitokinleri için hızlı testlerin, nüks ihtimali bulunan hastaları saptayabileceğini ve bu hastaların daha yakından takip edilebileceğini ve rekombinant sitokinlerin immunoterapi için aday olabileceklerini belirtmiştir¹⁶.

Kist hidatikli hastalığın tanısında görüntüleme yöntemlerinin yanı sıra İKT, İHA, ELISA gibi serolojik yöntemler de kullanılmaktadır. Tamarozzi ve diğ. kist hidatikli hasta serumlarında üç farklı (ADAMU-CE, VIRapid, *Echinococcus* DIGFA) İKT kullandıkları çalışmalarında, VIRapid testinin duyarlılığını %74, özgüllüğünü ise % 96 olarak diğer testlerden anlamlı derecede yüksek bulmuşlardır. Yine bu çalışmada hastalarda ELISA ile IgG antikorlarının duyarlılığının %69.5, özgüllüğünün ise %96 olduğu belirtilmiş ve referans test kabul ettikleri IgG ELISA duyarlılığının, VIRapid teste göre daha düşük olduğu bildirilmiştir. Ayrıca tüm testlerin inaktif ve erken dönemdeki aktif kist varlığında zayıf duyarlılık gösterdiği,

bu durumun da yanlış tanıları yol açabildiği ve çeşitli nedenlerden dolayı kistik ekinokokkoz seroloji sonuçlarının da etkilendiği belirtilmiştir¹⁷. Zhang ve diğ. de bu durumun dolaşan *E. granulosus* antijenlerinin B hücrelerini inhibe etmesinden dolayı, hastaların %30-40'ında antikor negatifliğinin görülebildiğini belirtmiştir¹⁸. Çalışmamızda da benzer şekilde VIRapid (İKT) ile duyarlılık %81, IgG ELISA ile duyarlılık %31 olarak belirlenmiştir. Bir başka çalışmada kist hidatikli hasta serumlarında IgG ELISA yöntemiyle 15 hastanın 3'ünde IgG antikorlarının belirlenmediği, tedavi öncesi ve sonrasında da antikor seviyelerinin değişmediği belirtilmiştir¹⁹. Çalışmamızda da benzer şekilde aynı hastalar ile ikinci kez çalışmış olmamakla birlikte, genel olarak yeni tanı alanlardaki IgG ELISA ile ortalama antikor miktarı 24.33 U/ml bulunmasına rağmen, nükseden 9 hastadaki IgG ELISA ile ortalama antikor miktarı 12.23 U/ml bulunmuştur. Bu durum nükslerde, antikorların anlamlı derecede yükselmediğini göstermiştir.

Wang ve diğ. hidatik kisti karaciğer dışında bulunan hastaların, karaciğerde bulunan hastalara göre serum antikor titresinin daha düşük olduğunu bildirmişlerdir. Çalışmalarında IgG ELISA yöntemiyle 7 pulmonar kistik ekinokokkozlu hastanın 4'ü, İKT yöntemiyle de 7 hastanın 3'ü pozitif sonuç vermiştir. Bu durumun da pulmonar kistik ekinokokkozlu hastaların çoğunun seronegatif eğiliminde olmasıyla ilgili olduğunu açıklamıştır²⁰. Yaptığımız çalışmada da yeni tanı alan pulmonar kist hidatikli 1 hastanın İHA ile 1/1280 titrasyonda ve İKT ile 3 değerinde pozitif sonuç vermesine rağmen, IgG ELISA ile negatif sonuç vermiştir.

Auer ve diğ.'nin *E. granulosus* enfeksiyonunun tanısı için yaptıkları bir çalışmada, İHA testinin (Fumouze, Fransa) özgüllük ve duyarlılık değerleri %94.3 ve %81 olarak; İHA (Cellognost, Almanya) özgüllük ve duyarlılık değerleri %98.9 ve %71.4 olarak; ELISA özgüllük ve duyarlılık değerleri de %87.5 ve %82.4 olarak belirtilmiştir. Çalışmamızda ise karaciğerinde kisti olan 46 hastanın 17'si (%36) İHA ile ($\geq 1/320$ titrasyonda) pozitif olarak bulunmuştur. Sınır ve düşük pozitif titreleri değerlendirmeye aldığımızda 46 hastanın 26 (% 56.5)'sında antikor belirlenmiştir²¹. Bu çalışmalar ve bulgularımız doğrultusunda, dolaşan *Echinococcus* antijen miktarı, kist sayısı, kist yerleşim yeri nedeniyle IgG ELISA duyarlılığının tanı alan ve nükseden hastalarda düşük olabileceği düşünülmüştür.

Th1 ve Th2 yanıtında rol oynayan sitokinlerin seviyeleriyle

İlgili, üç hasta grubumuzda da farklı sonuçlar elde edilmiştir. Naik ve diğerlerinin 2016 yılında yayınladıkları çalışmaya göre, Th2 yanıtında rol oynayan IL-4, IL-10 ile Th1 yanıtında rol oynayan IFN-gamma serum sitokin düzeylerinin değişimlerinin 6 ay, 1 yıl ve 2 yıl içerisinde değerlendirilmesi sonucunda, IL-4 ve IL-10 düzeylerinin tedaviye yanıt veren hastalarda azaldığı görülmüştür ($P = 0.001$)¹⁴. Çalışmamızda da IL-4 seviyesi tedavi olan hastalarda, nükseden hastalara göre daha düşük; ancak istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Buna karşın IL-10 değeri yeni tanı alan hastalarda, tedavi olan hastalara göre daha yüksek ve istatistiksel olarak da anlamlı bulunmuştur ($p < 0.005$).

Pang ve diğ.'nin 2014 yılında yaptıkları çalışma, IL-9 sitokininin, yeni tanı alan kist hidatikli hastalarda önemli derecede arttığını gösteren ilk çalışmadır. Ayrıca albendazol ve cerrahi tedaviden sonra IL-9 seviyesinin düştüğü, dolayısıyla bu sonuçların kist hidatikli hastalar için prognostik faktör olarak kullanılabilirliği de belirtilmiştir. Sağlıklı kontroller ile kist hidatikli hastaların IL-9 serum değerleri karşılaştırıldığında, sağlıklılara göre hastaların serumlarında bu değerlerin daha yüksek olduğu bildirilmiştir. Ayrıca hasta grubunda Th2 sitokinlerinden IL-4 IL-10 ve Th9 sitokini IL-9 değerlerinin de belirgin olarak yükseldiği ve tedaviden sonra ise bu değerlerin azaldığı bildirilmiştir¹². Yaptığımız çalışmada da IL-9 değeri, yeni tanı alan hastalarda tedavi olan, iyileşmiş hastalara göre daha yüksek ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p < 0.001$).

Nükseden ve tedavisi başarısız olan hastalarda Th2 sitokin ekspresyonu artarken, Th1 sitokin ekspresyonunun azaldığı, bundan dolayı tedaviden sonra hastaların klinik takibinde sitokin araştırılmasının faydalı olabileceği belirtilmiştir²². Bir başka çalışmada da ilk ameliyattan iki yıl sonra hastalığın ikinci kez nüksettiği bir hasta serumunda IL-2, IL-4, IL-10 seviyelerinin arttığı belirtilmiştir²³. Bu çalışmalara benzer olarak, çalışmamızda Th2 sitokinleri olan IL-4, IL-10, nükseden hastalarda yüksek ve Th1 sitokini olan IFN-gamma değeri, yeni tanı alan hastalara göre daha düşük seviyede saptanmıştır ($p < 0.005$).

Atipik görünümde ve küçük boyutta olan kist hidatik lezyonların, fiziksel görüntüleme teknikleri ile abse ve neoplazmalardan net olarak ayırt edilemeyebileceği ve bu görüntüleme tekniklerinin, pahalı cihazlar olması nedeniyle toplumdan izole ve uzak topluluklarda bulunmayabileceği, dolayısıyla görüntüleme yöntemleri dışında kist hidatik hastalığı tanısında çok basit ve kolay olduğu için tanı metodlarının kullanılmasının gerekliliği belirtilmiştir²⁰. Hastalığın asemptomatik görüldüğü hastalarda, parazite karşı hümmoral ve hümmoral yanıtın belirlenmesinin hasta takibinde yararlı olacağı belirtilmiştir⁹. Sonuç olarak, çalışma bulgularımız özellikle nükslerin takibinde IL-2, IFN-gamma, IL-4 araştırılmasının yararlı olabileceğini göstermiştir. Ayrıca çalışmamız IL-9 sitokininin kist hidatikli hastalarla yapılan araştırmada kullanıldığı ikinci çalışmadır. İlk yapılan çalışmada, IL-9 düzeyi yeni tanı alan hastalarda, tedavi olan hastalara göre daha yüksek düzeyde bulunmuştur. Ancak bu çalışmada nükseden hastalar ile çalışılmamıştır. Çalışma sonuçlarımız bu bulguyu desteklemekte olup, buna ek olarak nükseden ekinokokkozlu hastalarda da IL-9'u yüksek düzeyde bulmamız, bu sitokinin nükslerin takibinde önemli olabileceğini göstermiştir.

Teşekkür: Yazarlar arasında herhangi bir çıkar çatışması yoktur. Bu çalışma, İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından desteklenmiştir. Proje No: 59047.

Kaynaklar

- Moro P.L.(2015, Aralık).Clinical Manifestations and Diagnosis of Echinococcosis. Up To Date. 1 Mart 2016'da <http://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-and-diagnosis-of-echinococcosis> adresinden indirildi.
- Grosso G, Gruttaduria S, Biondi A ve diğ. Worldwide Epidemiology Of Liver Hydatidosis Including The Mediterranean Area. *World J Gastroenterol.* 2012 Apr 7; 18(13):1425-1437.
- Yazar S, Yaman O, Cetinkaya F ve diğ. Cystic echinococcosis in Central Anatolia, Turkey. *Saudi Med J.* 2006; 27(2):205-209.
- Beyhan YE, Babür C, Mungan M ve diğ. Türkiye Halk Sağlığı Kurumu Ulusal Parazitoloji Referans Laboratuvarı' na 2009-2013 Yılları Arasında Başvuran Kistik Ekinokokkozis Şüpheli Hastaların Değerlendirilmesi. *Türkiye Parazit Derg.* 2015; 3917-3921.
- Çetinkaya Ü, Hamamcı B, Kaya M ve diğ. Kistik Ekinokokkozis Ön Tanılı Hastalarda Anti-Echinococcus granulosus Antikorlarının Araştırılması. *Türkiye Parazit Derg.* 2012; 36:57-60.
- Yılmaz A, Uslu H, Aktaş F.2009-2013 Yılları Arasında Erzurum Bölge Hastanesindeki Kistik Ekinokokkozis Şüpheli Hastaların İndirekt Hemaglutinasyon (IHA) Metoduyla Değerlendirilmesi. *Gümüşhane University J Health Sciences.* 2016; 5(1):23-32.
- Cengiz Z, Yılmaz H, Beyhan Y.E ve diğ. Yüzcüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Parazitoloji Laboratuvarına 2005-2013 Yılları Arasında Gönderilen Kan Örneklerinde Kistik Ekinokokkozis Seropozitifliği: Retrospektif Değerlendirme. *Türkiye Parazit Derg.* 2015; 39:209-211.
- Güreser AS, Özcan O, Özünel L ve diğ. Çorum'da Kistik Ekinokokkozis Ön Tanısı ile Başvuran Hastaların Radyolojik, Biyokimyasal ve Serolojik Analizlerinin Değerlendirilmesi. *Mikrobiyol Bul.* 2015; 49(2):231-239.
- Zhang W, McManus D.P. Recent advances in the immunology and diagnosis of echinococcosis. *FEMS Immunol Med Mic.* 2006; 47:24-41
- Petrone L, Vanini V, Petruccioli E ve diğ. IL-4 specific-response in whole blood associates with human Cystic Echinococcosis and cyst activity. *J Infection.* 2015; 70(3):299-306.
- Zhang W, Li J, McManus DP. Concepts in Immunology and Diagnosis of Hydatid Disease. *Clin Microbiol Rev.* 2003; 16(1):18-36.
- Pang N, Zhang F, Ma X ve diğ. (2014). Th9/IL-9 Profile in Human Echinococcosis: Their Involvement in Immune Response during Infection by Echinococcus granulosus. *Hindawi Publishing Corporation Mediators of Inflammation.* 2 Eylül 2015 tarihinde <https://www.hindawi.com/journals/jir/2015/895416/> adresinden indirildi.
- Rinaldi F, Brunetti E, Neumayr A ve diğ. Cystic echinococcosis of the liver: A primer for hepatologists. *World J Hepatol.* 2014; 6(5):293-305.
- Naik MI, Tenguria RK, Haq E. Detection of serum cytokines before and after pharmacological and surgical treatment in patients with cystic echinococcosis. *J Helminthol.* 2016; 90(01):91-95.
- Zhang W, Ross AG, McManus DP. Mechanisms of immunity in hydatid disease: implications for vaccine development. *J Immunol.* 2008; 181(10):6679-6685.
- Riganò R, Profumo E, Ioppolo S ve diğ. Serum cytokine detection in the clinical follow up of patients with cystic echinococcosis. *Clin Exp Immunol.* 1999; 115(3):503-507.
- Tamarozzi F, Covini I, Mariconti M ve diğ. Comparison of the Diagnostic Accuracy of Three Rapid Tests for the Serodiagnosis of Hepatic Cystic Echinococcosis in Humans. *PLoS Negl Trop D.* 2016; 12: 10(2):e0004444.
- Zhang W, Wen H, Li J ve diğ. (2012). Immunology and Immunodiagnosis of cystic echinococcosis: An Update. *Hindawi.* 3 Ocak 2016'da <https://www.hindawi.com/journals/jir/2012/101895/> adresinden indirildi.
- Siracusanò A, Riganò R, Ortona E ve diğ. Immunomodulatory Mechanisms During Echinococcus Granulosus Infection. *Exp Parasitol.* 2008; 119(4):483-9.
- Wang J, Gao C, Steverdin D ve diğ. Differential diagnosis of cystic and alveolar echinococcosis using an immunochromatographic test based on the detection of specific antibodies. *Parasitol Res.* 2013; 112:3627-3633.
- Auer H, Stöckl C, Suhendra S ve diğ. Sensitivität und Spezifität neuer kommerziell erhältlicher Tests zum Nachweis von Echinococcus-Antikörpern. *Wien Klin Wochenschr.* 2009; 121(3):37-41.
- Ortona E, Riganò R, Buttari B ve diğ. An update on immunodiagnosis of cystic echinococcosis. *Acta Trop.* 2003; 85:165-171.
- Bayraktar MR, Mehmet N, Durmaz R. Th1 and Th2 inducing cytokines in Cystic echinococcosis. *Türkiye Parazit Derg.* 2005; 29(3):167-170.