T.C.
Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi
Genel Cerrahi Anabilim Dalı

ALVEOLAR EKİNOKOK HASTALARINDA sCD163 ve sCD206 RESEPTÖR DÜZEYLERİNİN TANI VE TEDAVİDE KULLANIMI

Muhammet YILDIRIM

UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN
Prof. Dr. Gürkan ÖZTÜRK

ERZURUM-2024

ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ TEZ SINAVI TUTANAĞI

I. UZMANLIK ÖĞRENCİSİ ve TEZİ İLE İLGİLİ BİLGİLER	
Adı, Soyadı : Dr.Muhammet YILDIRIM	**Sınav tarihi:** 23.12.2024
Anabilim Dalı : Genel Cerrahi	
Tez Danışmanı ve Atanma Tarihi: Prof.Dr.Gürkan ÖZTÜRK 16/06/2023(Değişti-03/05/2024)	
Tezin Konusu ve Başlığı : "Alveolar Ekinokok Hastalarında Scd163 Ve Scd206(Human Soluble Mannose Receptor, Smr;Scd206) Reseptör Düzeyi Tanı Ve Tedavi İzleminde Kullanılabilir Mi? " **Belirlenme Tarihi** :	
Tezin Niteliği : ☒ Tıpta Uzmanlık Tezi ☒ Klinik Çalışmalar (X) Prospektif ( ) Retrospektif ( ) Kesitsel ☐ Laboratuvar Çalışmaları ( ) Invitro (Cansız) Çalışmaları ( ) Hayvan Çalışmaları	
Tez Sınavının Nasıl Yapıldığı: ☒ Yüz yüze katılım sağlanarak ☐ Online (Jürinin teşkil edilmesinde kurum dışından belirlenecek olan jüri üyesi, aynı il sınırları içerisinde bulunmadığından, tez sınavı dijital ortamda yapılmıştır.)	

II. KARAR

Tıpta ve Diş Hekimliğinde Uzmanlık Eğitimi Yönetmeliğinin 19. maddesi gereğince yapılan tez savunma sınavının tamamlanması sonucunda adı geçenin tezinin, jüri üyelerince "Tıpta Uzmanlık Tezi" olarak;

☒ Kabulüne

1.Tez Sınavı ☐ Reddine (Eksikliklerin tamamlanması ve gerekli düzeltmelerin yapılması için uzmanlık öğrencisine, TUEY'nin 19. Maddesinin 6. fıkrası gereğince altı aylık ek bir süre verilmesine)

2.Tez Sınavı ☐ Reddine (TUEY'nin 19. Maddesinin 7. fıkrası gereğince, uzmanlık öğrencisinin uzmanlık öğrenciliği ile ilişiğinin kesilmesine)

☒ Oy birliği ☐ Oy çokluğu ile karar verilmiştir.

III. AÇIKLAMALAR

Çalışmanın amacı ve dayandığı bilimsel düşünceler açık olarak ifade edilmemiş.
Yöntemler ayrıntılarıyla açıklanmış ve kaynaklarla desteklenmemiş.
Olgu, gözlem ve deney sayısı yeterli değil.
Konunun daha iyi anlaşılması için yeterli tablo, şekil ve grafik kullanılmamış.

IV. JÜRİ ÜYELERİ

	Unvanı Adı Soyadı	Uzmanlık Dalı	Kurum Bilgisi	İmza
Jüri Başkanı	Prof.Dr.M.Nuran AKÇAY	Genel Cerrahi	Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi	
Jüri Üyesi	Prof.Dr.Gürkan ÖZTÜRK	Genel Cerrahi	Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi	
Jüri Üyesi	Doç.Dr. Salih KARA	Genel Cerrahi	Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi	

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER ..... **i**
TABLOLAR DİZİNİ ..... **iii**
ŞEKİLLER DİZİNİ ..... **iv**
KISALTMALAR DİZİNİ ..... **v**
TEŞEKKÜR ..... **vi**
ÖZET ..... **vii**
ABSTRACT ..... **viii**
1. GİRİŞ VE AMAÇ **1**
2. GENEL BİLGİLER **5**
2.1. Ekinokokkoz 5
2.2. Kistik Ekinokkozis 5
2.3. Alveolar ekinokkozis 7
2.4. Yaşam Döngüsü 7
2.5. Epidemiyoloji 8
2.6. Patogenez 8
2.7. Klinik bulgular 9
2.8. Teşhis 10
2.8.1. Görüntüleme 11
2.8.1.1. Ultrasonografi 11
2.8.1.2. Ultrasonografi Dışındaki Görüntüleme Teknikleri 12
2.8.2. Serolojik Parametreler 12
2.9. DSÖ'nün AE Sınıflaması 15
2.10. Tedavi 15
2.10.1. Medikal 16
2.10.2. Cerrahi Tedavi 17
2.10.2.1. Karaciğer Nakli 17
2.10.3. Endoskopik ve Perkütan Girişimler 18
3. GEREÇ VE YÖNTEM **22**
3.1. Biyokimya Analizleri 22
3.2. İstatistik Analizleri 23
4. BULGULAR **24**

5. TARTIŞMA 29
6. SONUÇ 32
KAYNAKÇA 34

TABLOLAR DİZİNİ

Tablo 1. Alveolar Ekinokokkozisin PNM sınıflaması 15
Tablo 2. Alveolar ekinokokkozise evreye özgü yaklaşım 18
Tablo 3. Hastaların demografik verilerinin istatistiksel analizi. 25
Tablo 4. Hastaların lezyon boyutu ve karaciğer enzimlerinin istatistiksel analizi. ... 26
Tablo 5. Metastaz varlığı ve Serum biyomarkerları arasındaki ilişkiler..... 26
Tablo 6. Serum CD163 ve sMR düzeyleri ve istatistik anlamlılık düzeyleri. 26
Tablo 7. CD163 ve sMR ile AST, ALT ve Lezyon boyutların korelasyonu 28

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. *Echinococcus granulosus* yaşam döngüsü..... 6
Şekil 2. *Echinococcus multilocularis* yaşam döngüsü..... 7
Şekil 3. CD206 yapısal formasyonu, CLTDs; C-tipi lektin kısmı 19
Şekil 4. CD 163 yapısal formasyonu, SRCR; scavenger receptor cytokine-rich 20
Şekil 5. Hastaların başvurdukları bölgelerin dağılımı 24
Şekil 6. Hasta grubundaki vakaların riskli meslek dağılımları..... 25
Şekil 7. Serum CD163 ve sMR düzeyleri..... 27
Şekil 8. Serum CD163 ve sMR düzeyleri korelasyon grafiği..... 27

KISALTMALAR DİZİNİ

AE : Alveolar Ekinokkozis

ALT : Alanin aminotransferaz

AST : Aspartat Aminotransferaz

BMZ : Benzimidazol

BT : Bilgisayar Tomografi

CD : Cluster of Differentiation

ELISA : Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay

IWGE : Informal Working Groups on Echinococcosis

KE : Kistik Ekinokkozis

MRCP : Manyetik Rezonans Kolanjiopankreatografi

MRG : Manyetik Rezonans Görüntülenme

PET : Pozitron emisyon tomografisi

sMR : Soluble Mannoz Reseptörü

USG : Ultrasonografi

VKI : Vücut Kitle İndeksi

WHO : Dünya Sağlık Örgütü

TEŞEKKÜR

Asistanlık eğitimim süresince her türlü cerrahi bilgi ve beceriyi edinmemde büyük emekleri geçen, ahlaki ve etik değerleri ile örnek edindiğim sayın hocalarım; başta tez danışman hocam Prof. Dr. Gürkan Öztürk'e Prof. Dr. Durkaya ÖREN, Prof. Dr. Sabri Selçuk ATAMANALP, Prof. Dr. Mehmet İlhan YILDIRGAN, Prof. Dr. Müfide Nuran AKÇAY, Prof. Dr. Yavuz ALBAYRAK, Doc. Dr. Erdem KARADENİZ, Dr. Öğr. Üy. Nurhak AKSUNGUR, Doc. Dr. Esra DİŞÇİ, Dr. Öğr. Üyesi, Necip ALTUNDAŞ, Doc. Dr. Salih KARA, Doc. Dr. Rıfat PEKSÖZ, Doc. Dr. Murat KARTAL'a ve Biyokimya Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Prof. Dr. Nurinnisa ÖZTÜRK'e teşekkür ederim.

Hem hoca ağırlığını hem de abi samimiyetini hissettiren kıymetli yandal uzmanlarımıza, genel cerrahi asistanlığım süresince beraber çalışıp birçok anı paylaştığım asistan arkadaşlarıma; servis, poliklinik, endoskopi ünitesi ve ameliyathanede birlikte çalıştığım her zaman yardımlarından yararlandığım personel, att ve hemşire ekibine teşekkür ederim.

Doğduğum günden bugüne eğitimimde ve hayatımda elini her zaman omuzumda hissettiğim en büyük destekçilerim canım annem, babam ve abilerime teşekkür ederim.

Mesleğin zorluğunu ve yorgunluğunu güler yüzleri ve varlıkları ile hafifleten, asistanlık hayatım boyunca anlayış ve fedakarlıklarıyla bana destek olan kıymetlilerim; canım eşim ve biricik oğlum Yiğit Aslan' ıma en içten sevgi ve teşekkürlerimi sunuyorum.

Dr. Muhammet YILDIRIM

ÖZET

Alveolar Ekinokok Hastalarında sCD163 ve sCD206 Reseptör Düzeyi Tanı ve Tedavi İzleminde Kullanılabilir mi?

Amaç: Alveolar ekinokok hastalığı, *Echinococcus multilocularis* parazitinin neden olduğu nadir ve invaziv bir zoonotik enfeksiyondur. Özellikle karaciğer dokusunda tümör benzeri lezyonlar oluşturarak ciddi komplikasyonlara yol açan bu hastalık, geç dönemde teşhis edilmesi nedeniyle tedavi sürecinde zorluklar doğurmaktadır. Bu çalışmanın amacı, alveolar ekinokok hastalığında makrofaj aktivasyon belirteçleri olan sCD163 ve sCD206'nın tanı ve hastalık şiddetini belirlemede kullanılabilirliğini araştırmaktır. sCD163 ve sCD206, inflamasyon sırasında makrofaj aktivasyonunu ve doku hasarını yansıtan önemli immünolojik biyobelirteçlerdir.

Gereç ve Yöntem: Bu çalışmada, Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde radyolojik veya patolojik olarak yeni tanı alan 45 hasta ile sağlıklı bireylerden oluşan kırk beş kişilik bir kontrol grubu karşılaştırılmıştır. Hastalardan ve kontrol grubundan alınan kan örneklerinde sCD163 ve sCD206 düzeyleri ELISA yöntemiyle ölçülmüştür.

Bulgular: Alveolar ekinokok hastalarında sCD163 düzeylerinin kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek olduğunu (25,02±4,47 ng/mL'ye karşı 6,27±4,07 ng/mL, $p<0,05$) ortaya koymuştur. Benzer şekilde, sCD206 düzeyleri de hasta grubunda belirgin şekilde yüksek bulunmuştur (27,07±6,04 ng/mL'ye karşı 12,87±3,34 ng/mL, $p<0,05$). Ayrıca, serum sCD163 ve sCD206 düzeyleri arasında güçlü bir pozitif korelasyon saptanmıştır ($r=0.774$, $p<0.001$). Bu sonuçlar, makrofaj aktivasyonunun alveolar ekinokok hastalığının patogenezinde önemli bir rol oynadığını ve bu biyomarkerların tanı ve hastalık izleminde kullanılabileceğini göstermektedir.

Sonuç: sCD163 ve sCD206 düzeyleri alveolar ekinokok hastalığının erken tanısında ve hastalık progresyonunun izlenmesinde değerli biyobelirteçler olabilir. Bu belirteçler, hastalığın seyrinin daha iyi anlaşılmasına ve bireyselleştirilmiş tedavi yaklaşımlarına katkı sağlayabilir.

Anahtar Kelimeler: Alveolar ekinokok, makrofaj aktivasyonu, tanı, sCD163, sCD206

ABSTRACT

Can sCD163 and sCD206 Receptor Levels Be Used in the Diagnosis and Monitoring of Treatment in Patients With Alveolar Echinococcosis?

Aim: Alveolar echinococcosis, caused by the *Echinococcus multilocularis* parasite, is a rare and invasive zoonotic infection. It leads to tumor-like lesions, particularly in liver tissue, causing severe complications. Due to its late diagnosis, treatment options are often limited. The aim of this study is to investigate the potential use of macrophage activation markers, sCD163 and sCD206, in diagnosing and assessing the severity of alveolar echinococcosis. sCD163 and sCD206 are significant immunological biomarkers that reflect macrophage activation and tissue damage during inflammation.

Material and Method: In this study, 45 newly diagnosed patients at Atatürk University Faculty of Medicine were compared with a control group of forty-five healthy individuals. Blood samples from both groups were analyzed for sCD163 and sCD206 levels using the ELISA method.

Results: The results demonstrated that sCD163 levels were significantly higher in the patient group compared to the control group (25,02±4,47 ng/mL vs. 6,27±4,07 ng/mL, $p<0,05$). Similarly, sCD206 levels were also significantly elevated in the patients (27,07±604 ng/mL vs. 12,87±3,34 ng/mL, $p<0,05$). A strong positive correlation was observed between serum sCD163 and sCD206 levels ($r=0.774$, $p<0.001$). These findings suggest that macrophage activation plays a critical role in the pathogenesis of alveolar echinococcosis, and these markers could be valuable in diagnosing the disease and monitoring its progression.

Conclusion: Elevated sCD163 and sCD206 levels may serve as potential biomarkers for the early diagnosis and monitoring of disease progression in alveolar echinococcosis. Their use could improve understanding of disease progression and contribute to individualized treatment strategies.

Keywords: Alveolar echinococcosis, macrophage activation, diagnosis, sCD163, sCD206

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Ekinokokkoz, Echinococcus cinsi parazitlerin neden olduğu zoonotik bir enfeksiyon olup, dünyada önemli bir halk sağlığı sorunu olarak karşımıza çıkmaktadır. Ekinokokkozun başlıca dört formu bulunmaktadır: *Echinococcus granulosus, Echinococcus multilocularis, Echinococcus oligarthrus, Echinococcus vogeli* (1). *Echinococcus oligarthrus, Echinococcus vogeli* daha çok Meksika çöllerinden Güney Amerika'ya uzanan neotropik bölgelerde görülmektedir. İnsanlar tipik olarak karaciğer polikistik ekinokokozise sebep olduğu bildirilmiştir. Metasestod formunda ise peritoneal ve plevral kaviteyle birlikte birçok organa yayılabilmektedir. *E. oligarthrus* türünde ise bildirilmiş üç insan olgusu mevcuttur. Bunlardan ikisi orbital kist diğeri ise kalpte yer alan bir kisttir(2). Kistik ekinokkozis (KE), daha yaygın olan form olup, *Echinococcus granulosus* tarafından oluşturulurken, alveolar ekinokkozis (AE), *Echinococcus multilocularis* tarafından meydana getirilen daha nadir ve malign bir formdur. Özellikle karaciğerde oluşturduğu infiltratif lezyonlarla tümör benzeri bir gelişim gösteren AE, ileri evrelerinde ölümcül sonuçlara yol açabilir. Türkiye'nin Doğu Anadolu Bölgesi gibi endemik bölgelerinde AE, ciddi bir sağlık sorunu olarak öne çıkmaktadır ve tanı konduğunda genellikle ilerlemiş bir safhada bulunur(3, 4) .

E. multilocularis'in yaşam döngüsü, temel olarak ara konakçı olan kemirgenler ve nihai konakçı olan yaban köpekleri, tilkiler gibi karnivor hayvanlar üzerinden sürdürülmektedir. İnsanlar ise bu döngüde tesadüfi ara konakçı olarak görev yapar ve enfeksiyonun yanlış konakçısıdır. İnsanlar, enfekte hayvan dışkısıyla kontamine olmuş su veya yiyecekleri tüketerek ya da enfekte hayvanlarla temas ederek paraziti alırlar. Ekinokokkoz, dünya genelinde belirli bölgelerde endemik olarak yaygınlaşmıştır ve özellikle kırsal alanlarda hayvancılık faaliyetlerinin yoğun olduğu yerlerde sıklıkla görülür. AE, Doğu ve Orta Avrupa, Asya ve Kuzey Amerika'da endemik olup, Türkiye'nin doğu bölgelerinde de ciddi bir problem olarak karşımıza çıkar (5).

Parazit oral olarak alındıktan sonra portal ven vasıtasıyla karaciğere gelir. Karaciğere ulaştığında, E. multilocularis larvaları, portal ven dalları ve mikro dolaşım ağını kullanarak sinüzoidlerde ilerler. Sinüzoidleri geçme sürecinde, parazit, konak hücrelerin reseptörleri ve kendi yüzey yapıları aracılığıyla endotelyal bariyeri aşar.

Sinüzoidal bariyerin geçilmesinde, parazitin proteolitik enzimler salgılaması ve konağın immün yanıtını baskılayan mekanizmaları önemli bir rol oynar.

Sinüzoidlerden çıktıktan sonra parazit hepatik parankime yerleşir ve burada çoğalmaya başlar. Parazit, tomurcuklanma (budding) yoluyla çevresel dokuya yayılır ve birincil lezyonlar oluşturur. Bu süreçte parazit, konak hücresinin immün yanıtından kaçmak için kist duvarı ve çevresel koruyucu yapılar geliştirir. Parankimde oluşan bu lezyonlar, invaziv bir büyüme paterni sergileyerek normal hepatik dokuyu yerinden eder ve ciddi doku hasarına neden olur. Bunun sonucu olarak kronik inflamasyon, fibrozis ve karaciğer fonksiyonlarının bozulması gibi komplikasyonlar gelişebilir. Bu patogenez, AE'nin malign tümörlere benzer şekilde davranmasına yol açar (6).

AE patogenezi, *E. multilocularis* larvalarının karaciğerde mikrokistik yapılar oluşturması ve bunların çevre dokulara infiltrasyonu ile ilişkilidir. Parazit, yavaş bir büyüme gösterir ve bu süreçte hem lokal inflamatuar yanıta hem de sistemik bağışıklık tepkilerine neden olur. Karaciğer dokusundaki inflamasyonun önemli bir özelliği makrofajların aktive olmasıdır. Bu bağlamda, makrofajların aktivasyonunu gösteren sCD163 ve sCD206 reseptörlerinin seviyeleri, enfeksiyonun şiddetini ve yayılımını değerlendirmede kullanılabilecek potansiyel biyobelirteçler olarak öne çıkmaktadır. sCD163, antiinflamatuar makrofaj aktivasyonunu yansıtırken, sCD206 ise patojenlerin tanınmasında rol oynayan mannose reseptörünün çözünür formudur ve inflamatuar yanıtla ilişkili olabilir (7).

AE, sinsi seyreden ve erken dönemde belirgin semptomlar vermeyen bir hastalıktır. Genellikle hastalık ileri evrede, karaciğerde yaygın lezyonlar oluşturduğunda semptomlar ortaya çıkar. Hastalarda halsizlik, karın ağrısı, kilo kaybı gibi non-spesifik bulgular olabilir. Karaciğerin yanı sıra akciğer, beyin ve diğer organlarda metastatik lezyonlar görülebilir. Karaciğer yetmezliği, portal hipertansiyon ve safra yollarında obstrüksiyon gibi komplikasyonlar da hastalığın ileri evrelerinde ortaya çıkar.

AE tanısında, anamnez ve epidemiyolojik veriler, klinik bulgular, görüntüleme yöntemleri ve serolojik testler bir arada kullanılır. Ultrasonografi (USG), manyetik

rezonans görüntüleme (MRG) ve bilgisayarlı tomografi (BT) gibi görüntüleme teknikleri ile kistik ve infiltratif lezyonlar saptanabilir. Serolojik olarak ise ELISA ve Western Blot testleri, özellikle endemik bölgelerde yaygın olarak kullanılmaktadır. Yapılan çalışmalar, Em2-Em18 ELISA testinin AE tanısında yüksek özgüllük ve duyarlılığa sahip olduğunu göstermektedir (8).

AE tedavisinde en etkili yöntem, erken evrede tanı konulabilen vakalarda radikal cerrahi ile lezyonların çıkarılmasıdır. Ancak erken dönemde hastalığı uzun bir asemptomatik dönemi mevcuttur. İnkübasyon periodu 5 ila 15 yıl arasında olduğundan hastalar genellikle rastlantısal olarak tanı alır, geç tanı konulduğu için de cerrahi tedavi genellikle sınırlı kalır (9). Karaciğer rezeksiyonu yapılamayan olgularda, karaciğer transplantasyonu tedavi seçeneği olabilir. Cerrahi müdahaleye uygun olmayan ya da yaygın metastatik hastalığı olan vakalarda ise albendazol gibi anti-parazitik ilaçlarla uzun süreli medikal tedavi uygulanabilir. AE'nin malign bir seyir göstermesi ve tedaviye yanıtının sınırlı olması nedeniyle hastalığın prognozu sıklıkla kötüdür (10).

Akut ve kronik inflamatuar karaciğer hastalıklarında hem hastalığın gelişim aşamasında, hem progresyonun da hem de rezolüsyonunda makrofajlar önemli yol oynamaktadır (11). Kupffer hücreleri karaciğerde yerleşik makrofajlardır ve fizyolojik koşullarda ve patolojide karaciğer homeostazının düzenlenmesinde öncü rol oynamaktadırlar. CD163 biyomarkerı immunohistokimyasal boyamalar ile kupffer hücre yüzeylerinde gösterilmiş ve inflamasyonla yakından ilişkili olduğu gösterilmiştir (12). Bu hücre yüzey belirteçleri histolojik boyama teknikleriyle gösterilebilirken serumda çözünür formları olan sCD206 ve sCD163 serumda kolayca tespit edilebilmektedir (13). Bu bağlamda, makrofaj aktivasyon belirteçleri olan sCD163 ve sCD206'nın AE'nin tanı, prognoz ve tedavi izleminde kullanılabilirliğini araştırmak büyük önem taşımaktadır. AE gibi karmaşık patofizyolojiye sahip paraziter enfeksiyonlarda, inflamatuar yanıtta kritik rol oynayan makrofajlar, hastalığın ilerleyişini belirlemede anahtar hücrelerdir. Bu nedenler çoğunlukla inkübasyon süresi 5 ila 15 yıl arasında değişen bu sinsi seyirli paraziter enfeksiyonda bir serum biyobelirtecinin tarama kullanılabilecek olması tedavi şansını artırabilecektir (9). sCD163 ve sCD206 seviyelerinin serumda ölçülerek, hastalığın şiddetini ve yayılımını öngörmeye yardımcı olacak biyobelirteçler olarak kullanılıp kullanılamayacağı

araştırılacaktır. Özellikle karaciğer yetmezliği ve diğer organ tutulumlarının erken saptanması, hastaların uzun dönem tedavi stratejilerinin belirlenmesinde kritik rol oynayabilir.

Sonuç olarak, AE hastalığının tanı ve tedavisinde yeni biyobelirteçlerin geliştirilmesi, klinik pratiği önemli ölçüde iyileştirebilir. Bu çalışmanın primer amacı AE hastalığında makrofajların doğal bağışıklık ve inflamatuar rolleri göz önüne alındığında makrofaj aktivasyonunun (sCD163 ve sCD206) hastalığın tanısını koymada ve hastalığın şiddetini belirlemede bir biyobelirteç olarak kullanılıp kullanılamayacağının araştırılmasıdır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Ekinokokkoz

Ekinokokkoz, Echinococcus cinsi parazitlerin neden olduğu zoonotik bir enfeksiyon olarak bilinmektedir. Bu parazitlerin larval formu, insanlarda ciddi hastalıklara yol açabilmektedir. *Echinococcus granulosus*, kistik ekinokokkozis (KE) ve *Echinococcus multilocularis* ise alveolar ekinokokkozis (AE) olarak adlandırılan iki ana enfeksiyon türüne neden olur (14). Bu türler dışında *Ekinokokkus vogeli*, *Ekinokokkus oligarthus* türleri de mevcut olsa da en sık etken *E. granulosus*, *E. multilocularis*'dir. Bu parazitler, etçil hayvanlar tarafından son konağa ulaşır ve ara konaklar üzerinde kistler oluşturarak hastalığın yayılmasına neden olurlar. İnsanlar yanlış konak olarak enfekte olduğunda, hastalık ciddi komplikasyonlara yol açabilir (15).

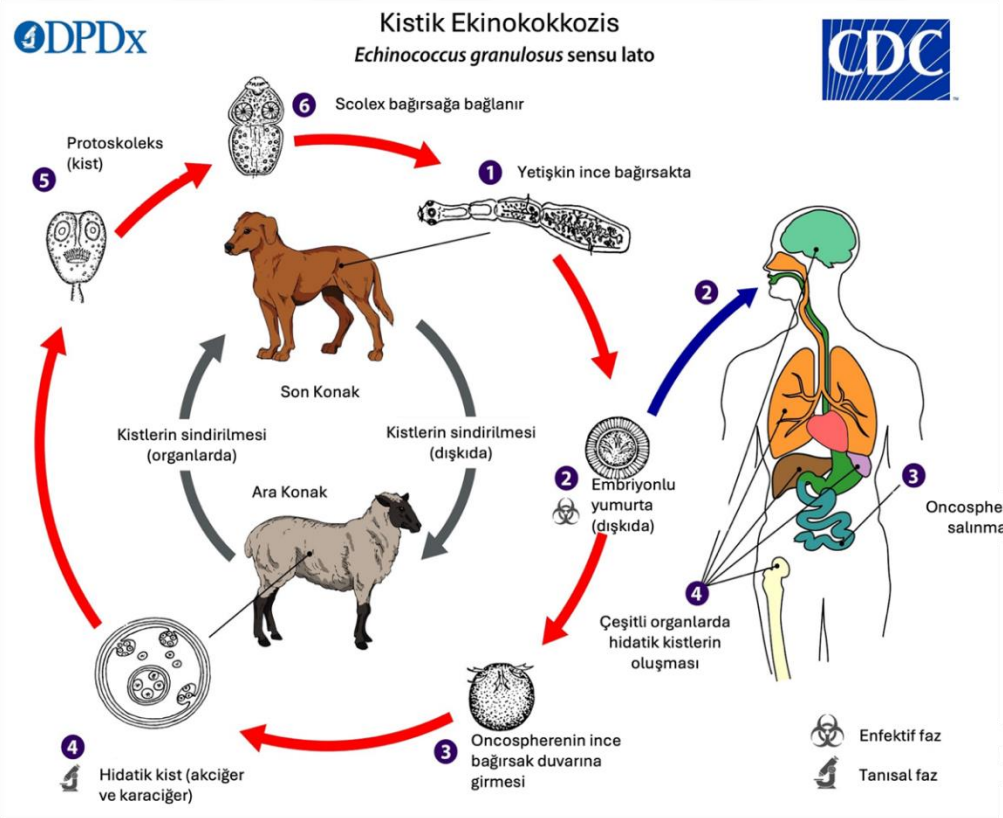
Kistik ekinokokkozis, karaciğer ve akciğer gibi organlarda büyük kistik yapılar oluşturarak, AE ise daha yaygın ve infiltratif kistlerle karakterizedir. Hastalığın yayılması, hijyenik olmayan koşullarda enfekte hayvanlarla temas eden insanlar arasında daha sık görülmektedir. Özellikle endemik bölgelerde bu hastalıklar, önemli bir halk sağlığı sorunu olarak ortaya çıkmaktadır. Türkiye'de özellikle Güneydoğu ve Doğu Anadolu bölgelerini ekinokokkozis için endemik bölge olarak kabul edilmekte ve daha sık rastlanmaktadır (16).

2.2. Kistik Ekinokkozis

Kistik ekinokokkozis (KE), *E. granulosu*s'un neden olduğu yaygın bir parazitik enfeksiyondur. Bu parazit, genellikle köpekler ve koyunlar arasında döngüsünü tamamlayarak insanlara bulaşır (Şekil 1). İnsanlar enfekte hayvan dışkısıyla kontamine yiyecek veya suyu tükettiklerinde KE gelişebilir. Kistlerin büyümesi uzun bir süre zarfında gerçekleşir ve genellikle semptomsuz ilerler. En sık olarak karaciğer ve akciğerde kistik yapıların oluşmasına neden olur, ancak nadir durumlarda diğer organlarda da yerleşim gösterebilir (17).

KE'nin tedavisinde cerrahi olarak kistlerin çıkarılması en etkili yöntemdir. Kistin tam olarak çıkarılamadığı vakalarda, antikist tedavi olarak albendazol gibi antiparaziter ilaçlar kullanılabilir. Cerrahi müdahale ve medikal tedavi kombinasyonu, hastalığın seyrini iyileştirmede kritik bir rol oynar.

Biyolojik açıdan kistik ve alveolar ekinokokkozise neden olan parazitler aynı cins sınıfına aittir. Ancak klinik olarak, *Echinococcus granulosus* türü tarafından neden olunan kistik ekinokokkozis ve *Echinococcus multilocularis* türüyle enfeksiyondan sonra oluşan AE, klinik belirtiler, hastalığın seyri ve prognoz açısından tamamen farklıdır; öyle ki klinisyenler bu iki parazitik enfeksiyonu belirgin şekilde farklı olgular olarak değerlendirmelidir (18-20). AE, karaciğer parankimini infiltre etme ve uzak organlara yayılma eğilimi nedeniyle malign bir tümöre benzetilebilir. Hidatik hastalık ise, aksine, karaciğerde ve potansiyel olarak diğer organlarda gelişen, ancak enfekte organı infiltre etmeyen parazitik kistlerden oluşmaktadır (21). Bunun yanı sıra KE yer değiştirme ve basınç atrofisine neden olurken, AE infiltratif büyüme ile genişlemektedir (22).

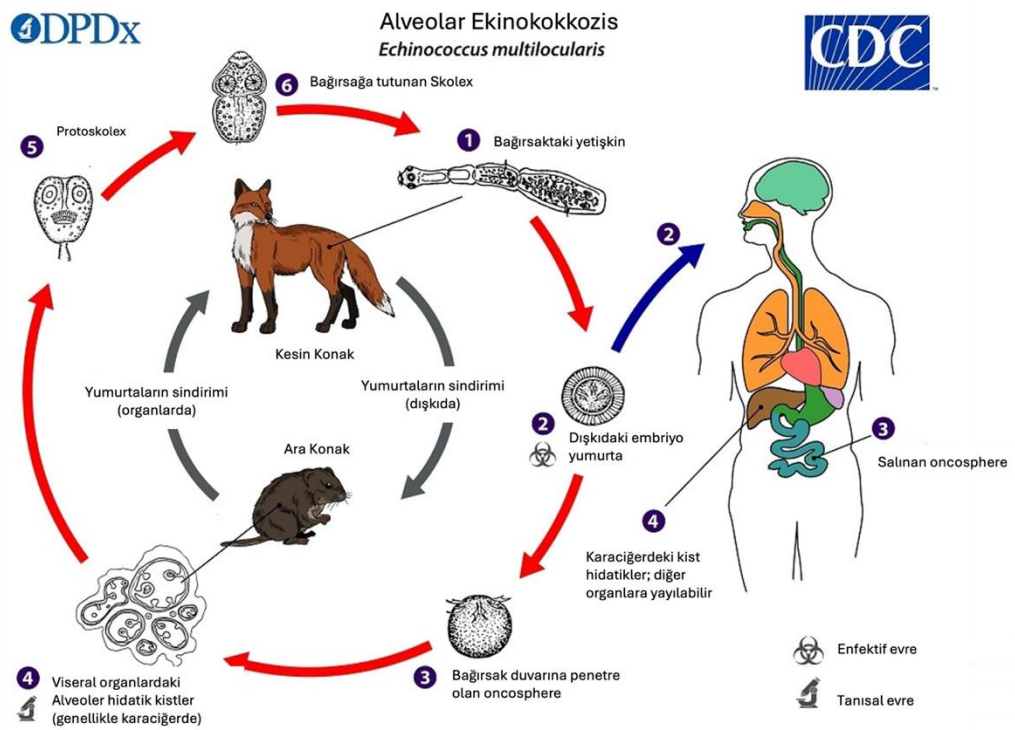


Şekil 1. *Echinococcus granulosus* yaşam döngüsü (23)

2.3. Alveolar ekinokkozis

AE, *E. multilocularis*'in neden olduğu nadir fakat ölümcül bir parazitik enfeksiyondur. AE, özellikle karaciğerde çok sayıda küçük kist oluşturarak tümör benzeri bir gelişim gösterir. Hastalık sinsi bir seyir izler ve genellikle ileri evrelerde teşhis edilir. AE, metastatik potansiyele sahip olup, karaciğerin dışında beyin, akciğer ve diğer organlara yayılabilir (Şekil 2).

AE'nin tedavisinde radikal cerrahi müdahale tercih edilirken, ilerlemiş vakalarda karaciğer transplantasyonu gerekli olabilir. AE'nin prognozu genellikle kötüdür ve medikal tedaviye yanıt sınırlıdır. Hastalığın erken teşhisi, uzun vadede cerrahi tedavi şansını artırabilir (24).



Şekil 2. *Echinococcus multilocularis* yaşam döngüsü (23)

2.4. Yaşam Döngüsü

E. multilocularis ve *E. granulosus*, yaşam döngüsünü genellikle etçil hayvanlar ve ara konakları olan memeliler üzerinde tamamlar. *E. granulosus*'un son konağı

köpekler, ara konağı ise koyunlar gibi hayvanlardır. *E. multilocularis* ise tilki gibi yaban hayvanlarını son konak olarak kullanır ve kemirgenler ara konak olarak görev yapar. İnsanlar ise bu döngüde yanlış konak olarak enfekte olur.

İnsanlar enfekte dışkıyla temas etmiş su veya yiyecekleri tüketerek bu parazitlerle enfekte olur. Parazitlerin larval formları, insan vücudunda gelişerek karaciğer, akciğer ve diğer organlarda kistler oluşturur. Bu yaşam döngüsü, hijyenik olmayan koşullarda ve evcil hayvanlarla yakın temasta olan bireylerde daha sık görülür (24).

2.5. Epidemiyoloji

Ekinokokkozis, dünya genelinde yaygın olarak görülen bir zoonotik enfeksiyondur. Türkiye'de özellikle Doğu Anadolu Bölgesi'nde kistik ve alveolar ekinokokkozis endemik olarak görülmektedir. *E. granulosus*, genellikle kırsal kesimlerde hayvancılık yapan topluluklarda yaygındır. *E. multilocularis* ise daha çok tilkiler ve diğer yaban hayvanları aracılığıyla yayılır (25).

Epidemiyolojik çalışmalar, AE'nin kadınlarda daha yaygın olduğunu ve karaciğerde %95 oranında yerleştiğini göstermektedir. Kistik ekinokokkozis vakaları, en çok karaciğerde (%72) ve akciğerde (%9) görülmektedir. Bu veriler, endemik bölgelerdeki halk sağlığı politikalarının önemini vurgulamaktadır.

2.6. Patogenez

AE, *E. multilocularis*'in karaciğerde oluşturduğu mikrokistik yapılar ile karakterizedir. Parazit, çevre dokulara yayılır ve invaziv bir şekilde büyüyerek organların işlevini bozar. Kistlerin çevresindeki inflamasyon, makrofajlar ve diğer immün hücreler tarafından düzenlenir. Bu süreçte makrofaj aktivasyonu ve bağışıklık yanıtları hastalığın patogenezinde kritik bir rol oynar. *E. multilocularis* larvaları, sıvıyla dolu ve vakaların %15'inde protoskolekslerle dolu çoklu mikro kistlere dönüşen tümör benzeri tomurcuklar olarak büyümektedir. Parazitik mikrokistler, hemen konakçının bağışıklık sistemi tarafından oluşturulan coşkulu bir granülomatöz

yanıtla çevrili olan bir germinal tabaka ve lamine bir tabaka ile kaplıdır. Bu reaksiyonun 2 ana sonucu vardır, fibrozis ve nekroz, her iki reaksiyon da konakçıyı larva büyümesine karşı korur ancak aynı zamanda doku harabiyetine de neden olabilmektedir.

Fibrozis, AE enfeksiyonlarında başlangıçtan itibaren oldukça aktif olarak devam etmektedir. Geri dönüşümsüz olarak meydana gelen fibrozis kolajen dokular arasında çapraz bağlar oluşturarak parazitik lezyonun izolasyonunu sağlamaktadır ancak bu durum aynı zamanda majör vasküler yapıların ve sistik kanalın obstrüksiyonuna da neden olabilmektedir. Lezyonun merkezinde meydana gelen nekroz ise mantar ya da bakteri süperenfeksiyona neden olarak olası komplikasyonlara yol açabilmektedir.

Kistik ekinokokkozis ise tek bir kistik yapı oluşturur ve daha az invazivdir. Ancak büyüdükçe çevre dokulara baskı yaparak semptomlara yol açabilir. Kist duvarındaki inflamasyon ve kistik içeriğin yapısı, patogenezin ana belirleyicilerindendir.

2.7. Klinik bulgular

Başlıca belirtiler arasında kolestatik sarılık (%45'e kadar), epigastrik ağrı ve/veya dispepsi (%35) yer alır ve vakaların yaklaşık üçte birinde hastalık, kontrol sırasında tesadüfen, spesifik olmayan semptomlar (yorgunluk, kilo kaybı, hepatomegali) nedeniyle tespit edilir (26). Kistik ve alveolar ekinokokkozis hastalıkları genellikle sinsi seyreder ve erken dönemde belirti vermezler. KE'de en sık görülen belirtiler karın ağrısı, şişlik ve kilo kaybıdır. Kistler büyüdükçe çevre dokulara baskı yaparak fonksiyon bozukluklarına neden olabilir. Akciğer tutulumu olan vakalarda öksürük ve nefes darlığı görülür.

AE'de ise hastalık genellikle karaciğerde tümör benzeri lezyonlarla başlar ve metastaz yapabilir. Sarılık, karın ağrısı ve kilo kaybı gibi belirtiler yaygındır. Hastalık ilerledikçe karaciğer yetmezliği ve diğer sistemik komplikasyonlar gelişebilir. AE herhangi bir organı etkileyebilir ancak karaciğer, enfeksiyonun yaygın olduğu yerdir.

AE, "parazitik kanser" olarak anılmaktadır ve infiltratif büyüme ile tümör benzeri özellikler göstermektedir. Karaciğerde meydana gelen kitle büyük ve heterojen bir parazitik kütledir; periferde aktif olarak çoğalan bölgeler, merkezde ise nekrotik dokular bulunmaktadır. Ekzojen oluşum ve tomurcuklanma yoluyla büyümektedir.

2.8. Teşhis

Ekinokokkozisin tanısında anamnez, epidemiyolojik veriler ve görüntüleme yöntemleri önemlidir. Ultrasonografi (USG), bilgisayarlı tomografi (BT) ve manyetik rezonans görüntüleme (MRG) gibi teknikler, kistik yapıları tespit etmek için kullanılır. Serolojik testler ise özellikle AE erken tanısında kullanılır. ELISA ve Western Blot testleri, Echinococcus'a özgü antikorları tespit ederek tanıya katkı sağlar (27). Karaciğer AE'sinde bir kitle etkisi yaratan lezyon olarak tanısında, öncelikli olarak görüntüleme teknikleri kullanılmalıdır. Özellikle ultrason, bilgisayarlı tomografi ve/veya manyetik rezonans görüntüleme bu amaçla tercih edilmektedir. Laboratuvar tanısı ise esas olarak spesifik antikor tespiti için yapılan serolojik testlere dayanır ve bu testler hem AE'nin doğrulanmasında hem de endemik bölgelerde birincil tarama ve epidemiyolojik çalışmalarda faydalı olabilir (26).

AE'nin erken teşhisi zor olsa da endemik bölgelerde yapılan tarama testleri ve serolojik incelemeler, cerrahi müdahale şansını artırabilir. Kistik ekinokokkoziste ise görüntüleme yöntemleri, hastalığın yaygınlığını değerlendirmede kullanılır. AE tanısında endemik bölgelerde klinik şüphe sonrasında ilk testler genellikle ultrasonografi ve BT taramalarından oluşmaktadır. Radyolojik görüntüleme sonrasında şüpheli lezyon varlığında ikinci aşama taramasında ise serolojik testler yer almaktadır.

İkinci aşama olarak kullanılan serolojik testlerde ilk seçenek yüksek sensitif, indirekt hemaglütinasyon testi ya da heterolog antijenle gerçekleştirilen Enzime Bağlı İmmünosorbent Testidir. İkinci seçenek olarak ise Western Blot testi tercih edilmektedir.

Laboratuvar parametrelerinde total kan sayımında lenfopeni, serum immunoglobulin seviyeleri ve inflamatur parametreler ve karaciğer fonksiyon testleri de yardımcı olabilmektedir.

Mevcut tanı yöntemleri incelendiğinde rutin kan tetkikleri arasında KE için özel olarak kullanılabilecek herhangi bir tetkik bulunmamaktadır (28). Hiperbilirubinemi ve alkalen fosfataz ve gama glutamil transferazın artmış seviyeleri kistin safra yoluna açıldığını gösterbilmektedir ancak kesin bir sonuç vermemektedir (29). KE parazitik bir enfeksiyon olmasına rağmen, eozinofili her zaman mevcut olmayabilir. Serolojik tanı yöntemleri radyolojik tanıyı desteklemek ve takip değerlendirmesi için kullanılmaktadır. Hastalığa karşı immünolojik yanıt hastalar arasında farklılık göstermektedir (28). İntakt kistler minimal immün yanıt gösterme eğilimindeyken, sızdıran veya rüptüre kistler güçlü bir immün yanıt uyandırma eğilimindedir. İndirekt hemaglütinasyon genellikle spesifik değildir ve ELISA gibi diğer araştırmalarla birlikte değerlendirilmektedir. Ancak, bu immünolojik yöntemler genellikle diğer parazitik antijenlerle veya malignite veya karaciğer sirozu gibi parazitik olmayan hastalıklarla çapraz reaksiyon göstermektedirler. Tüm bunlar dikakte alındığında ve tedavide geç kalındığında tanıyı takip eden 10 yıllık süreçte mortalite oranının %95 olduğu göz önünde bulundurulmalı ve alternatif tanı araçları ortaya konulmalıdır (26, 28).

2.8.1. Görüntüleme

2.8.1.1. Ultrasonografi

Ultrasonografi değerlendirmesi, abdominal yerleşimli AE tanısında deneyimli bir klinisyen tarafından yapıldığında ilk basamağı oluşturmaktadır (30). Vakaların %70'indeki tipik bulgular (1) düzensiz sınırlara ve dağınık kalsifikasyona sahip psödotümörde hiper ve hipoekojenik alanların yan yana gelmesi ve (2) düzensiz bir hiperekojenik halka ile çevrili geniş bir merkezi nekroz alanına bağlı yalancı kistik görünümüdür. Daha az görülen tipik özellikler (vakaların %30'u) arasında ise (1) hemanjiyom benzeri hiperekojenik nodüller ve (2) ölü veya küçük boyutlu gelişmekte olan parazite bağlı küçük bir kalsifiye lezyon yer almaktadır (31, 32). Doppler

ultrasonografi ise vasküler yapıların ve biliyer sistemin invazyonu hakkında bilgi yermekte yararlı olmaktadır (8).

2.8.1.2. Ultrasonografi Dışındaki Görüntüleme Teknikleri

Bilgisayarlı tomografi, lezyonların anatomik ve morfolojik olarak karakterizasyonunu sağlar ve kalsifikasyonun karakteristik paternini en iyi şekilde ortaya koymaktadır. Tanısal şüphe olması durumlarında, MRG lezyonların multi-veziküler morfolojisini gösterebilir ve böylece tanıyı destekleyebilmektedir ve MR görüntüleme komşu yapılara uzanımı incelemek için en iyi tekniktir (32). Ameliyat öncesi değerlendirme için MR kolanjiopankreatografi (MRCP), AE lezyonu ile safra yolları arasındaki ilişkiyi incelemek için perkütan kolanjiyografinin yerini almaktadır (32).

2.8.2. Serolojik Parametreler

Ekkinokkokkoz enfeksiyonunun immünodiagnozundaki en büyük zorluk son derece sensitif ve spesifik antijen araştırılmasından kaynaklanmaktadır. Bu zorluğu aşmak için AE'nin serodiagnozu için aday molekül olarak parazitin farklı gelişim aşamalarından çok çeşitli antijenler, insanlarda ve diğer ara konaklarda test edilmektedir. Özellikle, saflaştırılmış ve rekombinant antijenlerin kullanımı, tanı testlerinin sensitivitesini ve spesifiteisni önemli ölçüde geliştirmektedir (33). Saflaştırılmış ve/veya rekombinant veya invitro olarak üretilmiş *E. multilocularis* antijenlerinin kullanımı %90-100 gibi yüksek bir tanısal duyarlılığa ve %95-100'lük bir özgüllüğe sahiptir. Saflaştırılmış antijenlerin çoğu vakaların %80-95'inde AE ve KE arasında ayrım yapılmasını sağlamaktadır. Western blot testleri doğrulama için ya da kolayca bulunabiliyorsa ilk basamak tanı olarak kullanılabilmektedir (34).

Em2+, Em10 ve Em18, genel olarak AE'ye özgü olmakla birlikte, nadiren de olsa diğer paraziter enfeksiyonlarla çapraz reaksiyona girebilir. Bu durum, yanlış pozitifliklere yol açabilir. Ayrıca bu markerlar, AE'nin erken evrelerinde her zaman yeterli duyarlılık göstermez. Enfeksiyonun ilk evrelerinde, konak antikor yanıtı henüz gelişmemiş olabilir, bu da serolojik tanıyı zorlaştırır. Her ne kadar hastalığın varlığını

doğrulamada etkili olsa da, Em10 ve Em18 düzeyleri her zaman hastalığın progresyonunu doğrudan yansıtmayabilir (35). Özellikle tedavi sonrası takipte, antikor düzeylerinin düşmesi zaman alabilir ve hastalığın aktif kontrolünü değerlendirmekte tam anlamıyla yeterli olmayabilir.

AE mikroçevresi, parazitin çevresinde oluşan immünosupresif bir yapı ile karakterizedir. Parazit, konağın bağışıklık hücrelerinden korunmak için kist benzeri bir yapı oluşturur. Bu yapı, fibröz kapsüller, makrofajlar, dendritik hücreler ve T hücreleri gibi bağışıklık hücrelerini içerir. Ancak, bu hücreler çoğunlukla immünosupresif özellik kazanarak parazite karşı etkin bir yanıt oluşturmaz. Mikroçevrede M2 fenotipinde makrofajların yoğun olarak bulunması, anti-inflamatuar bir yanıtı destekler. Bu, parazitin konağın bağışıklık sisteminden saklanmasını sağlayarak hastalığın kronikleşmesine katkıda bulunur. Buradan yola çıkarak AE tanısında makrofaj kaynaklı biyolojik markerların tanıda kullanılması alternatif bir seçenek olarak düşünülmektedir.

Em2+ Antijeni

Nativ Em2 antijeni aynı zamanda Em2a olarak da bilinmektedir ve temelde *E.multilocularis* metasestodlarından afinite kromatografisi ile elde edilmektedir. Em2+, *E.multilocularis* metakestodlarının (enfeksiyona yol açan larva evresi) lamine tabakasından türetilen yüksek moleküler ağırlıklı, karbonhidrat açısından zengin bir antijendir. Bu antijen, AE hastalarında belirgin bir bağışıklık yanıtını tetikleyen benzersiz karbonhidrat epitoplarına sahiptir. Em2+, spesifik antijenik profili sayesinde, *E. multilocularis*'e karşı üretilen antikorlarla seçici olarak bağlanarak, tanısal testlerde yüksek özgüllük sağlamaktadır (36).

Em2+ antijeni, öncelikle AE'nin serolojik tanısı için ELISA ve immunoblotting tekniklerinde kullanılmaktadır. Em2+ antijeninin özgüllüğü, diğer parazitlere (örneğin *E. granulosus*, *Taenia solium* veya diğer sestodlar) karşı üretilen antikorlarla çapraz reaktivite riskini azaltarak geleneksel serolojik testlerde yanlış pozitif sonuçları en aza indirir.

1. **ELISA**: Em2+ antijenine dayalı ELISA, AE'nin ilk taraması ve tanısı için yaygın olarak kullanılmaktadır. Bu testin Em2+'ye karşı IgG antikorlarını tespit etme yeteneği, diğer paraziter enfeksiyonlardan AE'yi ayırt etmek için gereken yüksek duyarlılık ve özgüllüğü sağlamada kritiktir.
2. **İmmünoblotting**: Em2+ antijeninin kullanıldığı immünoblotting, ELISA sonuçlarını doğrulamada daha ayrıntılı bir antijen-antikor etkileşimi görselleştirmesi sağladığından önemlidir. Bu yöntemde, AE'de daha yaygın olarak görülen IgG alt sınıflarını (örneğin IgG4) tanımlamak için Em2+ antijeni kullanılarak tanısal doğruluk güçlendirilmektedir.

Em18

Em18, E. multilocularis protoskolekslerinden izole edilen düşük moleküler ağırlıklı bir proteindir (18 kDa). E. multilocularis'e özgü olması, onu özellikle IgG antikorları için AE'ye spesifik antikorların tespitinde son derece özgül bir hedef yapmaktadır. Bu antijen, immünodominant özellikleriyle bilinir, yani enfekte konakta güçlü bir humoral immün yanıt oluşturur, bu da güvenilir serolojik tespit için kritik önemdedir (11). Em18, AE hastalarında enfeksiyonun erken evrelerinde bile ölçülebilir güçlü bir IgG yanıtı uyandırır. Em18'e özgü IgG antikorlarının tespiti, aktif veya yakın dönemdeki bir enfeksiyonu göstermektedir; zira aktif AE sırasında antikor seviyeleri yüksektir ve başarılı tedavi veya hastalık gerilemesini takiben düşüş gösterebilir.

Em18 yüksek spesifikliğe sahip olsa da enfeksiyonun tüm aşamalarını kapsamayabilir; özellikle antikor titrelerinin başlangıçta düşük olduğu durumlarda bu geçerlidir. Erken dönemde, abortif enfeksiyonlarda veya bağışıklık yanıtının baskılandığı durumlarda, Em18 titreleri tespit edilebilir seviyelere ulaşmayabilir. Ayrıca, diğer paraziter hastalıklarla çapraz reaktivite minimal olmasına rağmen, parazitin bağışıklık modülasyonu durumlarında Em18 çapraz reaktiviteyi tamamen dışlayamaz.

2.9. DSÖ'nün AE Sınıflaması

Görüntüleme bulgularına dayanan WHO-IWGE PNM sınıflama sistemi teşhis ve tedavi önlemlerinin standartlaştırılmış değerlendirmesi için uluslararası bir ölçüt olarak belirlenmiştir (37). Parazitin karaciğerde yayılımını (P), komşu organların tutulumunu (N) ve metastazları (M) göstermektedir (Tablo 1).

Tablo 1. Alveolar Ekinokokkozisin PNM sınıflaması (37)

P: Parazitin Hepatik Lokalizasyonu	
PX	Primer lezyon değerlendirilemez
P0	Karaciğerde tespit edilebilir bir lezyon yok
P1	Proksimal vasküler ve/veya biliyer tutulum olmadan periferik lezyonlar
P2	Tek lobda proksimal vasküler ve/veya biliyer tutulumlu santral lezyonlar(a)
P3	Her iki lobda ve/veya iki hepatik veni içeren hilus vasküler ve biliyer tutulumu olan santral lezyonlar
P4	Vasküle r(b) ve biliyer ağaç boyunca uzanan herhangi bir karaciğer lezyonu
N: Komşu Organların Ekstrahepatik Tutulumu	Diaphragma, akciğer, plevra, perikard, kalp, mide ve duodenal duvar, adrenal bezler, periton, retroperiton, pariyetal duvar (kas, cilt, kemik), pankreas, bölgesel lenf nodları, karaciğer ligamentleri, böbrek
NX	Değerlendirilemez
N0	Bölgesel tutulum yok (yukarıda belirtildiği gibi)
N1	Komşu organlar veya dokuların bölgesel tutulumu
M: Uzak Metastazların Varlığı veya Yokluğu	Akciğer, uzak lenf nodları, dalak, SSS, orbita, kemik, cilt, kas, uzak periton ve retroperiton
MX	Tam olarak değerlendirilemedi
M0	Metastaz yok (c)
M1	Metastaz var

(a) Sınıflandırma için, safra kesesi yatağının altından ve inferior vena kavanın karaciğeri iki loba ayırdığı düzlem dikkate alınmıştır. (b) Vasküler terimi, inferior vena kava, portal ven ve arterleri ifade eder. (c) Göğüs röntgeni ve serebral BT negatiftir.

2.10. Tedavi

Tedavi, tüm mevcut tedavi öncesi görüntülemelerinin unsurları dikkate alınarak multidisipliner olarak planlanmalıdır. Kistik ekinokokkozis tedavisinde

cerrahi müdahale ve anti-parazitik ilaçlar birlikte kullanılır. Kistlerin tam olarak çıkarılması mümkün olmadığında, albendazol gibi anti-parazitik ilaçlar uzun süreli kullanılabilir. Tedavinin başarısı, kistin boyutuna ve yerleşim yerine bağlıdır.

AE tedavisinde ise radikal cerrahi müdahale ve karaciğer transplantasyonu gerekli olabilmektedir. İlerlemiş vakalarda, cerrahi müdahale yapılamıyorsa uzun süreli medikal tedavi uygulanır. AE'nin malign seyri ve tedaviye yanıtın sınırlı olması nedeniyle erken teşhis ve cerrahi müdahale büyük önem taşır. Kemoterapiye alternatif tedavi seçenekleri arasında yer almaktadır (31). Erken tanı, gelişmiş cerrahi yöntemler ve hastaların tıbbi bakımı, tedavinin başarısına ve son 30 yılda hastaların sağkalım süresinin artışına katkıda bulunmaktadır. Hastalar, uygun olduğunda tanınmış ulusal/bölgesel AE tedavi merkezlerine yönlendirilmelidir ya da bu merkezlerin rehberliğinde tedavi edilmelidir (8, 38, 39).

Tedavi protokolü için Brunetti E. ve ark. tarafından yayınladığı uzman görüşü raporunda bir takım ilkeler izlenmesi önerilmektedir: (1) benzoimidazollerin (BMZ) tüm hastalarda zorunlu olduğu; lezyonların tamamen rezeksiyonundan sonra geçici olarak ve diğer tüm durumlarda ömür boyu kullanılması, (2) müdahaleye yönelik işlemlerin mümkün olduğunda palyatif cerrahiye tercih edilmesi ve (3) radikal cerrahinin, lezyonların tamamen rezeksiyonu için uygun olan tüm vakalarda birinci tercih olması önerilmektedir (8). Uzman görüşü raporu WHO-IWGE PNM evrelerine göre tedavi seçeneklerini özetleyecek birgörüş birliğine ulaşmıştır (40) (Tablo 2).

2.10.1. Medikal

AE, hastalarında tedavi protokolü KE kıyasla daha zordur (28). Hepatik lezyonlar için genellikle radikal rezeksiyon gerekmektedir. Konservatif ve palyatif cerrahi, tıbbi farmakoterapiye göre hiçbir avantaj sağlamadıkları için önerilmemektedir (38). Medikal tedavinin DSÖ sınıflamasına göre kullanım süreleri Tablo 2'de özetlenmiş olsa da ameliyatla tedavi edilmeyen hastalarda albendazol tedavisinin optimum süresi net değildir. Ancak, albendazolün herhangi bir komplikasyon olmaksızın 20 yıla kadar sürekli kullanıldığı vakalar bildirilmiştir (41). Ameliyatla tedavi edilemeyen hastalarda albendazol kullanımı 15 yıllık sağkalımı

%0'dan %53-%80'e çıkardığı da bildirilmektedir (42, 43). Albendazol 10-15 mg/kg dozlarda günde iki doza bölünerek kullanılmaktadır. Albendazolun tolere edilemediği durumlarda emilimi albendazole kıyasla daha az olduğu için daha yüksek dozlarda mebendazol de alternatif olarak kullanılabilmektedir. 40-50 mg/kg/gün dozunda üç doza bölünerek de mebendazol kullanılabilmektedir (8, 41).

2.10.2. Cerrahi Tedavi

Radikal rezeksiyon birincil hedeftir. Tüm parazitik lezyonun eksizyonu, rezeksiyon kalitesine göre sınıflandırılan tümör cerrahisi kurallarına uymalıdır; R0: kalıntı yok; R1: mikroskobik kalıntı; R2: makroskobik kalıntı varlığı olarak nitelendirilmektedir. Daha öncesinde parazitik kitle yükünü azaltmakta faydalı olduğu düşünülen radikal olmayan karaciğer cerrahisinin artık konservatif tedaviye göre avantaj sunmadığı düşünülmektedir (8, 38). Karaciğerle sınırlı olmayan lezyon varlığının cerrahi için kontrendikasyon oluşturmadığı uzman görüş raporunda bildirilmiş ancak R0 cerrahi rezeksiyon kriterine bağlı kalınması gerektiği vurgulanmıştır (8). Mümkün olduğunda AE lezyonunun tam rezeksiyonu gerçekleştirilmesi ve rezeksiyon potansiyelinin ve yayılım olup olmadığının da pre-operatif olarak değerlendirilmesi uzman görüş raporunda belirtilmektedir. Yine aynı raporda karaciğer naklinin bir kurtarma tedavisi olarak hastalığın çok ileri formlarına sahip hastalar için saklanması gerektiği ifade edilmektedir. Bu raporda öneri düzeyi B ve kanıt düzeyi III olarak AE lezyonunun malign bir tümör gibi değerlendirilerek 2 santimetre güvenli cerrahi sınırla R0 rezeksiyon yapılmasının mantıklı olacağı ifade edilmektedir (8).

2.10.2.1. Karaciğer Nakli

Koch ve ark. 2003 yılında yayınladıkları bir çalışmada 1996-1999 arasında avrupa da 83 karaciğer nakli merkezine gönderilen anket çalışması ile AE için in-opere olarak kabul edilen ve/veya kronik karaciğer yetmezliği gelişen 45 hastada karaciğer nakli gerçekleştirildiği bildirilmiştir (44). Bu hastalarda immünsüpresyonun, larval kalıntıların yeniden büyümesine ve metastazların oluşumununa neden olabileceğine dikkat çekilmektedir (45).

AE hastalarında karaciğer nakline uygun olma kriterleri şöyle sıralanabilir;

1. Şiddetli karaciğer yetmezliği (sekonder biliyer siroz veya Budd Chiari sendromu) veya tekrarlayan yaşamı tehdit eden kolanjit
2. Radikal karaciğer rezeksiyonu yapılamaması
3. Ekstra-hepatik AE lokasyonlarının olmaması: akciğer veya abdominal kavitede yer alan AE vakaları istisnai endikasyon olarak değerlendirilmelidir (41).

2.10.3. Endoskopik ve Perkütan Girişimler

Endoskopik girişimler için en temel endikasyon cerrahinin yüksek riskli olduğu düşünülen hasta grubudur. Radikal rezeksiyonun güvenli bir şekilde yapılamayacağı düşünülen veya cerrahi sonrası gelişen komplikasyonların tedavisinde endoskopik ve perkütan tedavi seçenekleri endikedir. Ana endikasyonlar nekrotik lezyonun bakteriyel enfeksiyonuna bağlı gelişen karaciğer absesi, akut kolanjitle veya akut kolanjitsiz safra kanalı tıkanıklığına bağlı sarılık, hepatik veya portal ven trombozu ve portal hipertansiyona sekonder özofageal varis kanamasının tedavisidir.

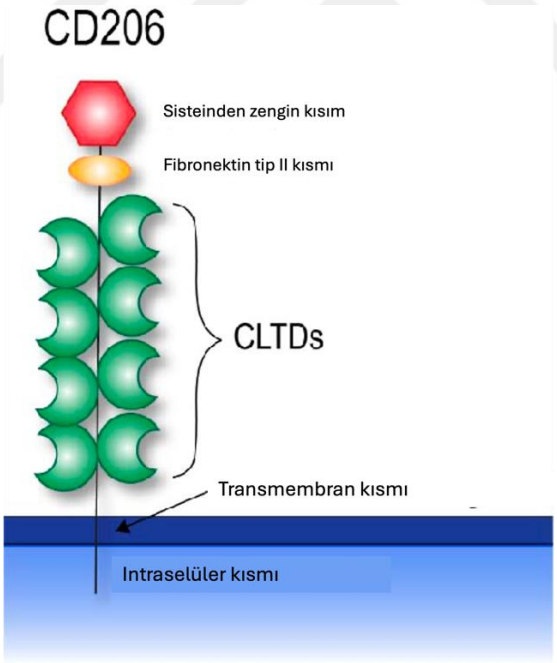
Tablo 2. Alveolar ekinokokkozise evreye özgü yaklaşım (8)

DSÖ Sınıflaması	Cerrahi	Girişimsel tedavi	İlaç tedavisi	Önerilen
P1N0M0	✓		✓	Radikal rezeksiyon (R0), BMZ 2 yıl süreyle, PET/BT kontrolleri
P2N0M0		✓	✓	Radikal rezeksiyon (R0), BMZ 2 yıl süreyle, PET/BT kontrolleri
P3N0M0		✓	✓	BMZ sürekli, PET/BT/MRG taramaları başlangıçta ve 2 yıl aralıklarla, BMZ sürekli
P3N1M0		✓	✓	BMZ sürekli, PET/BT/MRG taramaları başlangıçta ve 2 yıl aralıklarla, Cerrahi, eğer uygunsa
P4N0M0		✓	✓	BMZ sürekli, PET/BT/MRG taramaları başlangıçta ve 2 yıl aralıklarla, Cerrahi, eğer uygunsa
P4N1M1		✓	✓	BMZ sürekli, PET/BT/MRG taramaları başlangıçta ve 2 yıl aralıklarla, Cerrahi, eğer uygunsa

sCD 206

Primer olarak makrofaj ve dentritik hücrelerde eksprese olan ancak lenfatik, hepatik, splenik endotel, renal mezengial hücreler, trakeal düz kas hücreleri ve retinal pigment epitel hücrelerinde de bulunan Cluster of Differentiation 206 (CD206), 175 kDa büyüklüğünde membran bağlı bir proteindir (46).

Çözünür CD206 (sCD206), insan dendritik hücreleri, insan makrofajları ve murin makrofajlarından elde edilen kültür ortamında ve ayrıca insan ve murin serumunda bulunmaktadır (47). sCD206 sağlıklı bireylerin plazmasında rutin olarak bulunmaktadır, bu durum bu yüzey markerinin yapısal olduğunu düşündürmektedir. Buna rağmen sCD 206 plazma konsantrasyonu birçok hastalıkta da artmaktadır (48, 49). sCD206 aynı zamanda mannoz reseptörü (sMR) olarak da adlandırılmaktadır (50).



Şekil 3. CD206 yapısal formasyonu, CLTDs; C-tipi lektin kısmı (47)

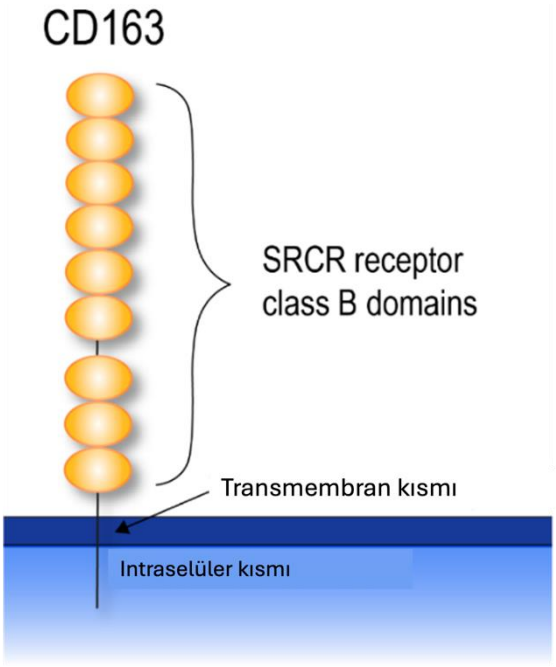
Makrofajların enfeksiyon yanıtındaki rolü düşünüldüğünde, CD206'nın özellikle M2 fenotipinde yüksek ekspresyonu, AE enfeksiyonunda dikkate değer bir göstergedir. *E. multilocularis* gibi parazitler, enfeksiyonun başlangıcında inflamatuar (M1) makrofajları aktive ederken, zamanla M2 makrofajları baskın hale gelir. M2

makrofajları, bağışıklık sisteminden kaçmaya olanak sağlayan bir immünosupresif mikroçevre oluşturur; bu bağlamda CD206, parazitin kalıcılığını destekleyen önemli bir fenotipik adaptasyon sunar. Yapılan fare modellerinde, makrofajların tükenmesinin parazit yükünü artırdığı ve hastalık progresyonunu desteklediği gösterilmiştir; bu da CD206'nın özellikle enfeksiyonun ilerleyen evrelerinde kronikleşmeyi desteklediğini ortaya koymaktadır (51, 52).

Fare modellerinde yapılan çalışmalarda, makrofaj tükenmesi yoluyla AE'nin kontrolünün zayıfladığı ve parazit yükünün arttığı gözlemlenmiştir. Özellikle CD206 marker ekspresyonu, M2 makrofajlarının baskın hale geldiği evrelerde, parazitin kalıcılığını sağlamak ve kronik bir enfeksiyonu desteklemek için gerekli bir adaptasyon olarak değerlendirilmektedir (51).

sCD 163

Cluster of Differentiation163 (CD 163), başlıca monosit ve makrofaj yüzeylerinde yer alan 130 kDA molekül büyüklüğünde bir hücre yüzey belirtecidir (53, 54). Bu yüzey belirtecinin esas görevi intravasküler hemoliz sonucu dolaşımda oluşan hemoglobin-haptoglobulin kompleksinin uzaklaştırılmasıdır (55).



Şekil 4. CD 163 yapısal formasyonu, SRCR; scavenger receptor cytokine-rich(56)

CD163, *E. multilocularis* enfeksiyonunun tanı ve takibinde, özellikle M2 makrofajlarının belirlenmesi ve inflamatuar yanıtın modülasyonu açısından önemli bir biyobelirteç olarak değerlendirilmektedir. Bu yüzey reseptörü, M2 makrofajlarında yüksek oranda eksprese edilerek anti-inflamatuar bir mikroçevre oluşturan IL-10 ve Arg-1 gibi sitokinlerin salınımını teşvik etmektedir. Bu durum, parazitin kronik evrelerinde bağışıklık sisteminden kaçmasını sağlar ve kronik enfeksiyonun progresyonuna katkıda bulunmaktadır (57).

CD163'ün yapısı, bu makrofajları hedef alabilen bir scavenger reseptörü olarak farklılaşmaktadır. Hemoglobinden türeyen haptoglobin-hem komplekslerini tanıma kapasitesine sahip olup, inflamasyonun modülasyonuna katkıda bulunmaktadır. *E. multilocularis* kaynaklı AE gibi kronik enfeksiyonlarda, CD163'ün ekspresyon düzeylerinin takip edilmesi, hastalık progresyonu ve fibrozis gelişimi hakkında bilgi sağlamaktadır. Özellikle ileri evrelerde, CD163 düzeylerinin izlenmesi, enfeksiyonun yayılma hızının kontrol edilmesi ve immün yanıtın derecesini değerlendirmede kritik bir parametre olarak kullanılabilmektedir (12).

Bu markerin ileri evre karaciğer fibrozisi gibi komplikasyonların erken tanısında kullanılması, AE hastalığında hasta yönetimini iyileştirebileceği ve hedefe yönelik tedavi geliştirilmesine olanak sağlayabileceği düşünülmektedir.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmaya Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'nun 06.07.2023 tarih ve B.30.2.ATA.0.01.00/516 sayılı etik onayı alınarak başlanmıştır. Ağustos 2023 itibariyle yeni tanı alan AE hastaları çalışmaya dahil edilmiştir. 18-75 yaş aralığında yeni tanı almış 45 hastada prospektif olarak sCD163 ve sCD206 düzeyine ELISA yöntemi ile bakılacak, hastalık tanısı ile sCD163 ve sCD206 düzeyi arasındaki ilişki değerlendirilecektir.

Hastaların ve kontrol grubu, yaş, cinsiyet, BMİ, sigara kullanımı, alkol kullanımı, total bilirubin, albümin, kreatinin, üre, sodyum, kalsiyum, uluslararası normalleştirilmiş oran (INR), alanin aminotransferaz (ALT), aspartat aminotransferaz (AST), alkalin fosfataz (ALP), gama-glutamil transferaz (GGT), lipaz, amilaz, glikoz, laktat, pH, fbrinojen, C-reaktif protein (CRP), prokalsitonin (PCT), beyaz küre sayısı (WBC), hemoglobin, hematokrit ve trombosit sayısı rutin laboratuvar analizleri kullanılarak analiz edilecektir.

3.1. Biyokimya Analizleri

Serum örneklerinde CD163 düzeyleri SunRed marka (Cat No: 201-12-0247, Shanghai Sunred Biological Technology Co., Ltd, Shanghai, China) ELİSA kiti ile üreticinin önerdiği standart protokole göre ELİSA okuyucu cihazında (BioTek Powerwave XS, USA) ELİSA yöntemi ile analiz edildi. Tüm numuneler çift çalışıldı ve ortalamaları alınarak istatistik analiz yapıldı. Kitin ve çalışmamızın intra assay CV leri <%10 ve inter assay CV leri <%10 idi.

Serum örneklerinde MR düzeyleri SunRed marka (Cat No: 201-12-0338, Shanghai Sunred Biological Technology Co., Ltd, Shanghai, China) ELİSA kiti ile üreticinin önerdiği standart protokole göre ELİSA okuyucu cihazında (BioTek Powerwave XS, USA) ELİSA yöntemi ile analiz edildi. Tüm numuneler çift çalışıldı ve ortalamaları alınarak istatistik analiz yapıldı. Kitin sensitivitesi 0,223ng/mL idi.

3.2. İstatistik Analizleri

İstatiktik analizleri SPSS 20.0 (SPSS, Chicago, IL, United States) programı kullanılarak yapıldı. Parametrelerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogrov-Smirnov testi ile değerlendirildi. Normal dağılım gösteren parametrelerin karşılaştırılmasında bağımsız örneklemlerde t-testi (independent-testi, Student t testi) kullanıldı. Parametreler arasındaki korelasyon, pearson analizi ile değerlendirildi. Sonuçlar ortalama ± standart sapma (mean± SS) olarak verildi. Gruplar arasındaki anlamlı farklılık için $p< 0,05$ değeri kullanıldı.

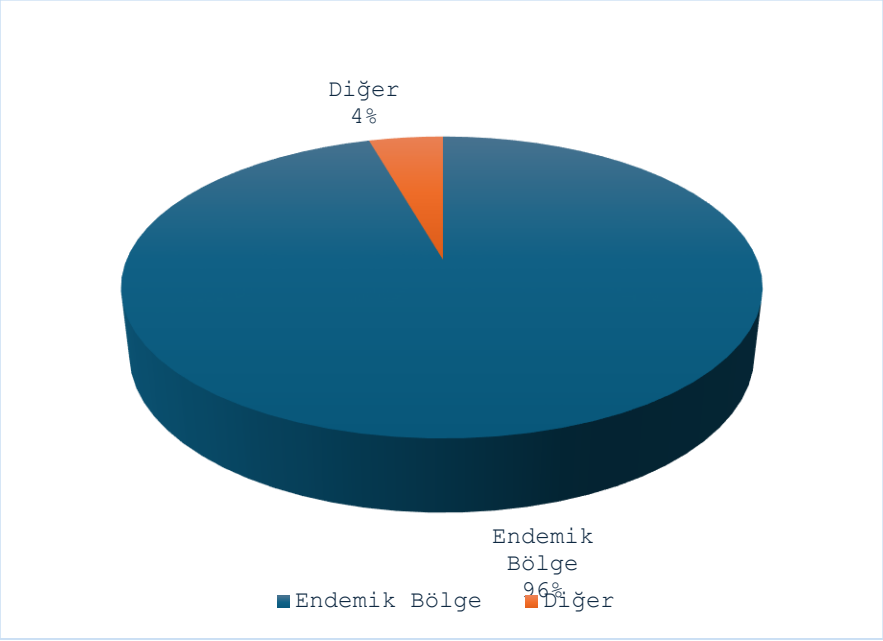
ELİSA kiti ile üreticinin önerdiği standart protokole göre ELİSA yöntemi ile analiz edildi.

4. BULGULAR

Çalışma süresince dahil edilme kriterlerini karşılayan ve bilgilendirilmiş onamı alınan AE tanısı alarak Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi kliniğine başvuran 45 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Hasta grubundan alınan kan örnekleri Hasta Grubu olarak değerlendirilmiş, bunlarla kıyaslamak için sağlıklı popülasyondan da aynı sayıda numune alınmıştır.

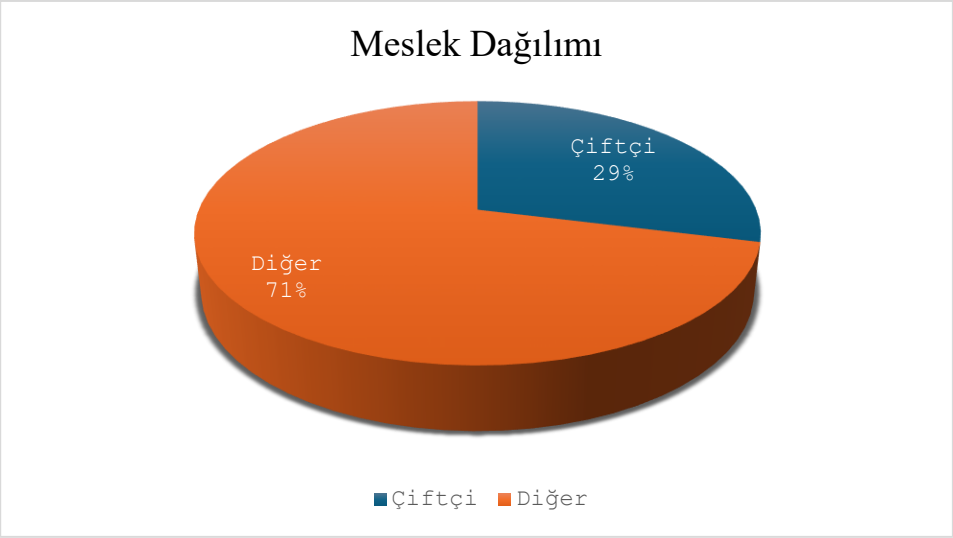
Hasta Grubu (n=45), radyolojik veya patolojik olarak yeni tanı alan AE hastaları; Kontrol Grubu (n=45) bilinen ek sistemik hastalığı olmayan sağlıklı erişkin hastaları göstermektedir.

Çalışmaya dahil edilen hastaların başvurdukları bölgeler Şekil 5' de gösterilmiştir. Hasta grubunda dahil edilen toplam 45 hastanın %96'si endemik bölgeden başvurmaktayken yalnız %4'ü endemik bölge dışından başvurmaktadır.



Şekil 5. Hastaların başvurdukları bölgelerin dağılımı

Hastaların mesleki dağılımları Şekil 6' da verilmiştir. Hastaların %21'i çiftçi olup riskli meslek grubunda yer alırken diğer hastalar özellikli meslek grubunda değerlendirilmemiştir.



Şekil 6. Hasta grubundaki vakaların riskli meslek dağılımları

Çalışmaya alınan hastalara ait demografik veriler, Tablo 3' de verilmiştir. Hasta ve kontrol grubunda cinsiyet dağılımı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p>0,05$). Hasta ve Kontrol grubu arasında yaş ve vücut kitle indeksi açısından da istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p>0,05$).

Tablo 3. Hastaların demografik verilerinin istatistiksel analizi.

	Kontrol Grubu (n=45)	Hasta Grubu (n=45)
Kadın	19	24
Erkek	26	21
Yaş (yıl)	48,55±14,36	53,84±14,23
VKİ (kg/m^2)	26,79±2,6	26,06±3,14

Tüm veriler ortalama±standart sapma olarak verilmiştir. Kısaltma: VKİ, Vücut Kitle İndeksi

Lezyon boyutu AST ve ALT değerleri arasındaki ilişki Tablo 4' de gösterilmiştir. Lezyon boyutu ve AST, ALT değerleri arasında istatistiksel anlamlı fark görülmemiştir ($p>0,05$).

Tablo 4. Hastaların lezyon boyutu ve karaciğer enzimlerinin istatistiksel analizi.

	Hasta Grubu (n=45)	p
Lezyon Boyutu (cm)*	10,82±6,72	0,546
AST (U/L)	8,00-796,00	
ALT (U/L)	2,00-488,00	

* Ortalama±standart sapma olarak verilmiştir, diğer veriler minimum-maksimum olarak verilmiştir. Kısaltma: AST, Aspartat Aminotransferaz; ALT, Alanin aminotransferaz.

Metastazı olan ve olmayan hastalarda bakılan Serum CD163 ve mannose reseptör düzeyleri arasında ilişki Tablo 5' de gösterilmiştir. Metastazı olan ve olmayanlar arasında Serum CD163 ve mannose reseptör düzeyleri açısından anlamlı bir farlılık belirlenmedi ($p>0,05$).

Tablo 5. Metastaz varlığı ve Serum biyomarkerları arasındaki ilişkiler

Parametreler	Metastaz Olmayan Hastalar (n=36) Ort±SS	Metastaz Olan Hastalar (n=9) Ort±SS	p
CD163 düzeyi (ng/mL)	24,79±4,77	26,15±5,40	0,461
Mannose reseptör (ng/mL)	26,07±5,95	26,49±6,28	0,853

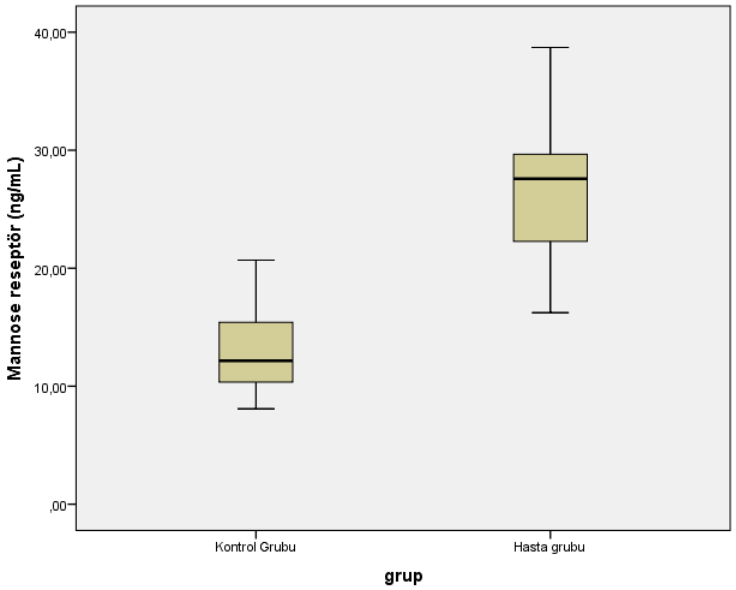
Tüm veriler ortalama±standart sapma olarak verilmiştir.

Grupların CD163 ve sMR değerlerine ait değerler Şekil 7 ve Tablo 6'de verilmiştir. Kontrol Grubu ve Hasta Grubu arasında CD163 düzeyleri ve sMR düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmüştür ($p<0,05$).

Tablo 6. Serum CD163 ve sMR düzeyleri ve istatistik anlamlılık düzeyleri.

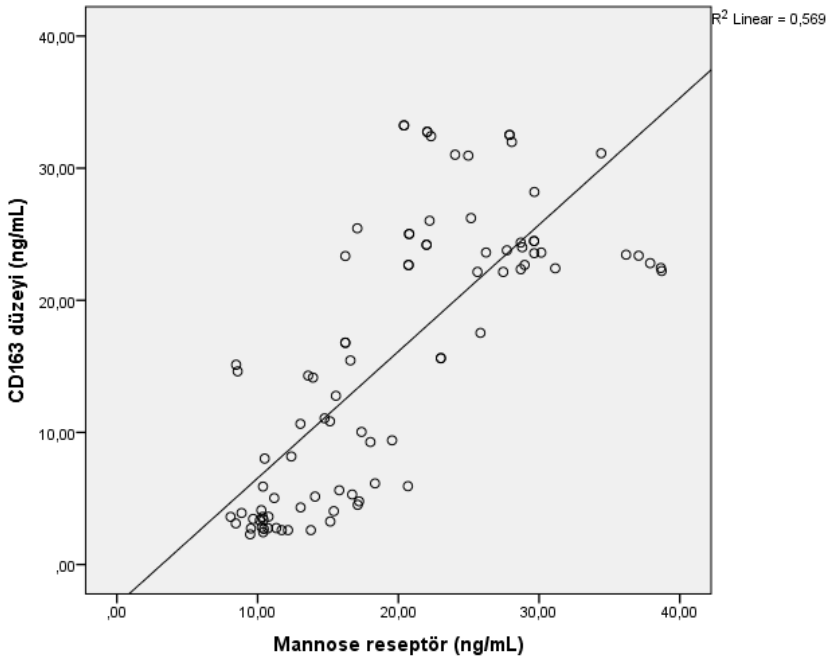
	Kontrol Grubu (n=45)	Hasta Grubu (n=45)	p
CD163 (ng/mL)	6,27±4,07	25,02±4,47	0,001
sMR (ng/mL)	12,87±3,34	27,07±6,04	0,001

Tüm veriler ortalama±standart sapma olarak verilmiştir. Kısaltma: sMR, soluble mannose receptor



Şekil 7. Serum CD163 ve sMR düzeyleri

Hasta Grubundaki Serum CD163 ve mannose reseptör düzeyleri arasında korelasyon Şekil 8'de gösterilmiştir. Serum CD163 ve mannose reseptör düzeyleri arasında istatistiksel anlamlı pozitif bir korelasyon görülmüştür (p=0,001, r=0,774) (Şekil 8).



Şekil 8. Serum CD163 ve sMR düzeyleri korelasyon grafiği

Serum CD163 ve mannose reseptör düzeyleri ile AST, ALT aktiviteleri arasında istatistiksel anlamlı korelasyon görülmedi (p>0,05). Serum CD163 ve mannose reseptör düzeyleri ile tümör lezyon boyutu arasında da arasında istatistiksel anlamlı korelasyon görülmedi (p>0,05).

Tablo 7. CD163 ve sMR ile AST, ALT ve Lezyon boyutların korelasyonu

Parametreler	AST	ALT	Lezyon Boyutu
CD 163	0,388[b]	0,434[b]	0,955[a]
sMR	0,250[b]		0,735[a]

[a]Pearson korelasyon testi, [b] Spearman's rho korelaston testi

CD163 ve sMR ile AST, ALT ve Lezyon boyutları arasındaki korelasyon p değerleri tabloda verilmiştir.

5. TARTIŞMA

AE gibi ciddi seyirli paraziter enfeksiyonların erken dönemde tanınması ve prognozunun doğru bir şekilde belirlenmesi, hastalığın yönetiminde kritik rol oynamaktadır. Ancak AE'nin sinsi seyri ve genellikle ileri evrelerde tanı alması, hastalığın tedavi başarısını olumsuz etkilemektedir. Bu bağlamda, makrofaj aktivasyon belirteçleri olan sCD163 ve sCD206'nın kullanımı, AE'nin klinikte daha erken evrede tanınması ve hastalığın seyrinin daha doğru öngörülmesi açısından büyük önem arz etmektedir. Özellikle bu belirteçler, AE'nin inflamatuar yanıtını ve hastalığın invazyon potansiyelini yansıtarak, tedavi stratejilerinin bireyselleştirilmesine olanak tanıyabilir. Bu çalışma, AE tanısında ve hastalığın şiddetinin belirlenmesinde sCD163 ve sCD206 makrofaj aktivasyon belirteçlerinin potansiyel rolünü değerlendirmiştir.

Hasta grubundaki vakaların başvurdukları bölgeler incelendiğinde hastaların ağırlıklı olarak endemik bölgelerden başvurduğu görülmektedir (25). Literatürdeki yayınlar incelendiğinde endemik bölgelerdeki vaka sayıları ile çalışmamızdaki vaka sayıları korele görülmektedir. Aynı zamanda meslek gruplarının büyük çoğunluğunun çiftçi olması da dikkat çekmektedir, normal şartlarda AE daha çok kırsal da yaşayan popülasyonda değil, yaban hayatının içinde olan popülasyonlarda görülmektedir. Çiftçiler normal şartlarda yaban hayati içinde yaşamaz ve bu popülasyonda daha çok KE izlenir buna karşın ülkemizdeki çiftçilik profili daha çok yaban hayatına yakın olduğu için demografik veri grubumuzda çiftçilerde normal popülasyona göre daha fazla AE olgusu görülmekte ve bu durum da literatürle uyumlu olarak gözlenmektedir (58). Hastaların belli bir endemik topluluktan olması da bizlere erken tanı açısından tarama kolaylığı sağlayabilir.

sCD163, makrofajların anti-inflamatuar aktivasyonunu yansıtırken, sCD206 inflamatuar yanıtla ilişkili mannose reseptörünün çözünür formudur (11). Çalışmamızda, AE hastalarında bu belirteçlerin her ikisinde de belirgin bir artış gözlemlenmiştir. Bu sonuçlar, AE'nin ilerleyici doğası ve makrofajların hastalığın patogenezinde oynadığı rol ile uyumlu görünmektedir. Daha önceki çalışmalar, makrofajların inflamatuar yanıtı düzenlediğini ve parazitlerin invaziv gelişimine yanıt olarak fibrozis ve granülomatöz reaksiyonların ortaya çıktığını vurgulamıştır (11, 59).

sCD163 seviyelerinin AE hastalarında kontrol grubuna kıyasla önemli ölçüde yüksek olması, karaciğer hasarının derecesi ile makrofaj aktivasyonu arasında güçlü bir korelasyon olduğunu düşündürmektedir. Bu bulgu, önceki araştırmalarla tutarlıdır; inflamasyonun ilerlemesi ve fibrotik yanıtların gelişimi makrofaj aracılı süreçlerle yakından ilişkilidir. Özellikle AE'nin malign seyri göz önüne alındığında, sCD163 seviyelerinin hastalığın ilerleyişini ve prognozunu öngörmede kullanılabilecek önemli bir belirteç olabileceği düşünülmektedir (11, 59, 60).

sCD206 düzeyleri de AE hastalarında anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. sCD206'nın parazitik enfeksiyonlarda patojen tanınmasında önemli rol oynadığı bilinmektedir. Bu bağlamda, yüksek sCD206 düzeyleri, *Echinococcus multilocularis*'in invazyon potansiyeli ve yayılımı ile ilişkili olabilir. Ayrıca, sCD206'nın AE'nin metastatik potansiyelini ve karaciğer dışındaki organ tutulumunu değerlendirmede kullanılabileceği düşünülmektedir. Bu yönde bir destekleme ve literatürde hastalığın evresi ile serum biyomarkerları arasındaki korelasyonu ortaya koyacak çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Literatürde kupffer hücre yüzey markerlarının immünohistokimyasal olarak boyanarak çalışıldığı veriler mevcut olsa da bizim çalışmamızda bu markerların serumda ki çözünür formlarının (sCD163 ve sCD206) çalışılması kullanılabilirlik açısından avantaj sağlamaktadır (12). İmmunohistokimyasal boyama için ya postmortem karaciğer dokusunun kullanılması ya da biyopsi ile doku örneklemesi yapılması gerekirken serum düzeylerinin çalışması için kan örneğinin biyokimya tüpüne alınması yeterli olmaktadır.

AE, tanısında kullanılan mevcut serolojik testler yüksek sensitivite ve spesifite göstermekte olsalar da (61), yaygın kullanılabilirlikleri oldukça sınırlıdır. Ancak bu serolojik testlere alternatif olarak geliştirilebilecek serum markerlarının çalışılması ilerleyen dönemlerde tanı ve tarama testlerini kolaylaştırabileceği görüşündeyiz. Buna karşın kullanmış olduğunuz sCD163 ve sCD206 markerlarının AE hastalığı özelinde spesifitesi ve sensitivitesine dair elimizde klinik veri bulunmamaktadır. Bu da çalışmamız örneklem grubunun hasta popülasyon oluşmasından kaynaklanma ve çalışmanın bir limitasyonu olarak yer almaktadır.

Çalışmamızın bulguları, sCD163 ve sCD206 belirteçlerinin AE tanısında ve hastalığın şiddetinin değerlendirilmesinde kullanılabilirliğini desteklemektedir. Ancak, bu biyobelirteçlerin klinik pratiğe entegre edilmesi için daha geniş hasta grupları ile yapılacak ileri çalışmalara ihtiyaç vardır. Özellikle, AE'nin sinsi seyri ve ileri evrelerde tanı konulması göz önüne alındığında, bu belirteçler hastaların erken dönemde tespit edilmesini sağlayabilir. Bununla birlikte, sCD163 ve sCD206 düzeylerinin hastalığın prognozu ile olan ilişkisini daha iyi anlayabilmek için uzun dönem takip çalışmaları yapılmalıdır.

Sonuç olarak, sCD163 ve sCD206 belirteçleri AE'nin tanısında ve hastalığın şiddetinin değerlendirilmesinde umut vaat eden biyobelirteçlerdir. Bu biyobelirteçlerin kullanımı, AE hastalarının erken teşhis ve tedavi süreçlerini iyileştirebilir, dolayısıyla hastalığın mortalitesini ve morbiditesini azaltabilir.

6. SONUÇ

AE, invaziv seyir izleyen paraziter bir enfeksiyon olup, erken tanı ve etkili takip gerektiren karmaşık bir hastalıktır (62). AE'nin tanı ve takibinde kullanılan geleneksel markerlar arasında Em10 ve Em18 gibi serolojik biyobelirteçler öne çıkmaktadır. Ancak bu markerların etkinliği sınırlıdır. Em10 ve Em18, AE'ye spesifik bağışıklık yanıtlarını tetikleyen antijenler olup, yüksek özgüllük ve duyarlılık sağlamakla birlikte, enfeksiyonun erken dönemlerinde veya abortif (eksik gelişmiş) enfeksiyon durumlarında yeterli duyarlılığı gösterememektedir. Ayrıca, Em10 ve Em18 antijenlerine dayalı serolojik testlerin, bazı durumlarda çapraz reaksiyona yol açma olasılığı bulunmaktadır. Bu durum, yanlış pozitifliklerle sonuçlanarak AE tanısında ve takip sürecinde güvenilirliği kısıtlamaktadır (63).

AE mikroçevresi, parazitin konağın bağışıklık sistemine karşı geliştirdiği bir savunma mekanizması olarak oldukça karmaşıktır. *E.multilocularis*, konağın bağışıklık hücrelerinden korunmak amacıyla kendini çevreleyen immünosupresif bir mikroçevre oluşturur. Bu mikroçevre, özellikle makrofajlar, dendritik hücreler ve T hücreleri gibi bağışıklık hücrelerinin immünolojik aktivitesini baskılar ve konağın yanıt oluşturmasını zorlaştırır. AE'nin bu immünolojik gizlenme stratejileri, parazitin konağın bağışıklık sisteminden kaçmasına ve kronik bir enfeksiyon yaratmasına olanak tanır. Özellikle M2 fenotipindeki makrofajların yoğun olarak bulunması, anti-inflamatuar bir yanıtı destekler ve parazitin bu ortamda uzun süre saklanmasını sağlamaktadır (64).

Parazit, konağın bağışıklık sistemi tarafından tanınmasını önlemek için çeşitli biyomoleküller salgılayarak "immünolojik görünmezlik" sağlar. Bu moleküller, konağın inflamatuar yanıtını baskılayarak parazitin enfeksiyonu sürdürmesine olanak tanır. Bu immünolojik görünmezlik mekanizmaları, parazitin konağın bağışıklık sisteminden saklanmasını sağlarken, hastalığın tanı ve tedavi sürecinde zorluk yaratmaktadır. Ayrıca, abortif hastalık olarak bilinen bu durumlarda, enfeksiyon düşük seviyelerde kalarak aktif bir klinik tablo oluşturmaz; ancak bu düşük seviyeli enfeksiyon bile parazitin çevre dokulara yayılmasını tetikleyebilir (65).

Bu çalışma, makrofaj aktivasyon markerları olan sCD163 ve sCD206'nın AE tanısında ve hastalık progresyonunun izlenmesinde potansiyel biyobelirteçler olarak önemini vurgulamaktadır. Geleneksel serolojik markerların aksine, CD163 ve CD206, doğrudan makrofaj aktivasyonunu yansıttığı için AE patogenezine dair daha geniş bir perspektif sunmaktadır. sCD163, özellikle anti-inflamatuar makrofaj aktivasyonunu yansıtarak karaciğer dokusundaki inflamasyon ve fibrozis süreçleri ile yakından ilişkilidir. Bu bağlamda, yüksek sCD163 seviyeleri, AE hastalarında inflamasyonun ilerlemesi ile doğrudan ilişkilidir ve hastalığın şiddetini öngörmede değerli bir belirteç olarak kullanılabilir. sCD206 ise *Echinococcus multilocularis*'in immün yanıtı baskılayan mannoz reseptörünün çözünür formunu temsil eder ve parazitik invazyon derecesini değerlendirmede önemli bir rol oynayabilir.

sCD163 ve sCD206'nın AE tanısında ve takibinde geleneksel markerlara kıyasla sunduğu avantajlar, bu biyobelirteçlerin AE mikroçevresi ve immün yanıt üzerindeki rolünden kaynaklanmaktadır. Özellikle, AE'nin immünolojik gizlenme mekanizmaları göz önüne alındığında, bu makrofaj temelli markerlar, enfeksiyonun kontrolünde daha etkili ve duyarlı bir izleme süreci sağlamaktadır. Makrofaj aktivasyonunun dolaylı bir göstergesi olan bu belirteçler, hastalığın erken evrede tespit edilmesi, invazyonun yayılımının izlenmesi ve uygun tedavi stratejilerinin geliştirilmesinde büyük katkı sunabilir.

Sonuç olarak, sCD163 ve sCD206'nın AE'nin tanı ve takibinde kullanılması, AE hastalarının klinik yönetimini iyileştirebilecek umut verici bir yaklaşımdır. Bu biyobelirteçler, AE'nin sinsi seyri ve invaziv doğası ile mücadelede hastalığın erken tanısını mümkün kılarak, daha doğru bir prognoz öngörüsünde bulunulmasına ve hastalık yönetiminin daha etkin bir şekilde yapılmasına katkıda bulunabilir. Bu nedenle, makrofaj temelli CD163 ve CD206 markerlarının klinik pratiğe entegrasyonu, AE hastalarının mortalite ve morbiditesini azaltmaya yönelik önemli bir adım olabilir.

KAYNAKÇA

1. Eckert J, Deplazes P. Biological, epidemiological, and clinical aspects of echinococcosis, a zoonosis of increasing concern. Clinical microbiology reviews. 2004;17(1):107-35.
2. D'Alessandro A, Rausch RL. New aspects of neotropical polycystic (Echinococcus vogeli) and unicystic (Echinococcus oligarthrus) echinococcosis. Clin Microbiol Rev. 2008;21(2):380-401, table of contents.
3. Yılmaz GR, Babür C. Ekinokokkosis Tanısı. Türk Hijyen ve Deneysel Biyoloji Dergisi. 2007;64(3):35-44.
4. Avcioglu H, Guven E, Balkaya I, et al. Echinococcus multilocularis in Red Foxes in Turkey: Increasing risk in urban. Acta Tropica. 2021;216:105826.
5. Simoncini A, Massolo A. Multiscale ecological drivers of Echinococcus multilocularis spatial distribution in wild hosts: A systematic review. Food and Waterborne Parasitology. 2024;34:e00216.
6. Nunnari G, Pinzone MR, Gruttadauria S, et al. Hepatic echinococcosis: clinical and therapeutic aspects. World J Gastroenterol. 2012;18(13):1448-58.
7. Nielsen MC, Hvidbjerg Gantzel R, Clària J, et al. Macrophage Activation Markers, CD163 and CD206, in Acute-on-Chronic Liver Failure. Cells. 2020;9(5).
8. Brunetti E, Kern P, Vuitton DA. Expert consensus for the diagnosis and treatment of cystic and alveolar echinococcosis in humans. Acta Tropica. 2010;114(1):1-16.
9. Aydin F, Yalcin A, Karaman A, et al. Diagnostic and Management Perspectives in Alveolar Echinococcosis: Review of Literature. The Eurasian Journal of Medicine. 2022;54(1):S10.
10. Vuitton DA, Azizi A, Richou C, et al. Current interventional strategy for the treatment of hepatic alveolar echinococcosis. Expert Rev Anti Infect Ther. 2016;14(12):1179-94.
11. Nielsen MC, Hvidbjerg Gantzel R, Clària J, et al. Macrophage Activation Markers, CD163 and CD206, in Acute-on-Chronic Liver Failure. Cells. 2020;9(5):1175.

12. Liu Y, Tian F, Shan J, et al. Kupffer Cells: Important Participant of Hepatic Alveolar Echinococcosis. Front Cell Infect Microbiol. 2020;10:8.
13. Rittig N, Svart M, Jessen N, et al. Macrophage activation marker sCD163 correlates with accelerated lipolysis following LPS exposure: a human-randomised clinical trial. Endocr Connect. 2018;7(1):107-14.
14. Conraths FJ, Deplazes P. Echinococcus multilocularis: Epidemiology, surveillance and state-of-the-art diagnostics from a veterinary public health perspective. Veterinary Parasitology. 2015;213(3):149-61.
15. Eckert J, Deplazes P. Alveolar Echinococcosis in Humans: The Current Situation in Central Europe and the Need for Countermeasures. Parasitology Today. 1999;15(8):315-9.
16. Altıntaş N, Yazar S, Yolasığmaz A, et al. Türkiye'de 1980-1998 yılları arasında saptanan alveolar echinococcosis olguları. T Parazitol Derg. 1999;23(2):133-6.
17. METİNTAŞ S. Echinococcus' un Yaşam Döngüsü ve Epidemiyolojisi. Turkiye Klinikleri Journal of Surgical Medical Sciences. 2006;2(9):1-9.
18. Pawłowski Z, Eckert J, Vuitton D, et al. Echinococcosis in humans: clinical aspects, diagnosis and treatment. 2001.
19. Kern P. Clinical features and treatment of alveolar echinococcosis. Current opinion in infectious diseases. 2010;23(5):505-12.
20. Brunetti E, Garcia HH, Junghanss T, members of the International CE Workshop in Lima P. Cystic echinococcosis: chronic, complex, and still neglected. PLoS neglected tropical diseases. 2011;5(7):e1146.
21. Joliat GR, Halkic N. Letter to the Editor: Difference between alveolar echinococcosis and hydatid disease. Respir Med Case Rep. 2024;47:101967.
22. Stojkovic M, Junghanss T. Chapter 26 - Cystic and alveolar echinococcosis. In: Garcia HH, Tanowitz HB, Del Brutto OH, editors. Handbook of Clinical Neurology. 114: Elsevier; 2013. p. 327-34.
23. Control CfD, Prevention. Echinococcosis: CDC; 2023 [Available from: https://www.cdc.gov/dpdx/echinococcosis/index.html.
24. Romig T. Epidemiology of echinococcosis. Langenbeck's Archives of Surgery. 2003;388(4):209-17.

25. Gündoğdu C, Arslan R, Arslan MÖ, Gıcık Y. Erzurum ve çevresinde insanlarda kistik ve alveolar ekinokokkozis olgularının değerlendirilmesi. Türkiye Parazitol Derg. 2005;29(2):163-6.
26. Craig P. Echinococcus multilocularis. Current Opinion in Infectious Diseases. 2003;16(5):437-44.
27. Siles-Lucas MM, Gottstein BB. Molecular tools for the diagnosis of cystic and alveolar echinococcosis. Trop Med Int Health. 2001;6(6):463-75.
28. Mihmanli M, Idiz UO, Kaya C, et al. Current status of diagnosis and treatment of hepatic echinococcosis. World J Hepatol. 2016;8(28):1169-81.
29. Filippou D, Tselepis D, Filippou G, Papadopoulos V. Advances in liver echinococcosis: diagnosis and treatment. Clin Gastroenterol Hepatol. 2007;5(2):152-9.
30. Bartholomot G, Harraga S, Vuitton D, et al. Combined ultrasound and serologic screening for hepatic alveolar Echinococcosis in central China. The American journal of tropical medicine and hygiene. 2002;66.
31. Bresson-Hadni S, Vuitton DA, Bartholomot B, et al. A twenty-year history of alveolar echinococcosis: analysis of a series of 117 patients from eastern France. Eur J Gastroenterol Hepatol. 2000;12(3):327-36.
32. Bresson-Hadni S, Delabrousse E, Blagosklonov O, et al. Imaging aspects and non-surgical interventional treatment in human alveolar echinococcosis. Parasitol Int. 2006;55 Suppl:S267-72.
33. Carmena D, Benito A, Eraso E. The immunodiagnosis of Echinococcus multilocularis infection. Clin Microbiol Infect. 2007;13(5):460-75.
34. Ito A, Craig PS. Immunodiagnostic and molecular approaches for the detection of taeniid cestode infections. Trends Parasitol. 2003;19(9):377-81.
35. Fecková M, Antolová D, Reiterová K. A Comparative Study of Different Immunoassays to Detect Specific Antibodies to Echinococcus Spp. in Human Sera. Helminthologia. 2020;57(3):219-25.
36. Grüner B, Peters L, Hillenbrand A, et al. Echinococcus multilocularis specific antibody, systemic cytokine, and chemokine levels, as well as antigen-specific cellular responses in patients with progressive, stable, and cured alveolar echinococcosis: A 10-year follow-up. PLoS Negl Trop Dis. 2022;16(2):e0010099.

37. Jenkins D. WHO/OIE manual on Echinococcosis in humans and animals: a public health problem of global concern. International Journal for Parasitology. 2001;31:1717–8.
38. Kadry Z, Renner EC, Bachmann LM, et al. Evaluation of treatment and long-term follow-up in patients with hepatic alveolar echinococcosis. Br J Surg. 2005;92(9):1110-6.
39. Buttenschoen K, Carli Buttenschoen D, Gruener B, et al. Long-term experience on surgical treatment of alveolar echinococcosis. Langenbecks Arch Surg. 2009;394(4):689-98.
40. Kern P, Wen H, Sato N, et al. WHO classification of alveolar echinococcosis: Principles and application. Parasitology International. 2006;55:S283-S7.
41. Brunetti E, Kern P, Vuitton DA. Expert consensus for the diagnosis and treatment of cystic and alveolar echinococcosis in humans. Acta Trop. 2010;114(1):1-16.
42. Ammann RW, Hirsbrunner R, Cotting J, et al. Recurrence rate after discontinuation of long-term mebendazole therapy in alveolar echinococcosis (preliminary results). Am J Trop Med Hyg. 1990;43(5):506-15.
43. Ammann RW, Fleiner-Hoffmann A, Grimm F, Eckert J. Long-term mebendazole therapy may be parasitocidal in alveolar echinococcosis. J Hepatol. 1998;29(6):994-8.
44. Koch S, Bresson-Hadni S, Miguet JP, et al. Experience of liver transplantation for incurable alveolar echinococcosis: a 45-case European collaborative report. Transplantation. 2003;75(6):856-63.
45. Vuitton DA, Zhang SL, Yang Y, et al. Survival strategy of Echinococcus multilocularis in the human host. Parasitol Int. 2006;55 Suppl:S51-5.
46. Gröger M, Holnthoner W, Maurer D, et al. Dermal Microvascular Endothelial Cells Express the 180-kDa Macrophage Mannose Receptor In Situ and In Vitro1. The Journal of Immunology. 2000;165(10):5428-34.
47. Taylor ME, Conary J, Lennartz M, et al. Primary structure of the mannose receptor contains multiple motifs resembling carbohydrate-recognition domains. Journal of Biological Chemistry. 1990;265(21):12156-62.
48. Rødgaard-Hansen S, Rafique A, Christensen PA, et al. A soluble form of the macrophage-related mannose receptor (MR/CD206) is present in human serum

and elevated in critical illness. Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM). 2014;52(3):453-61.

49. Sandahl TD, Støy SH, Laursen TL, et al. The soluble mannose receptor (sMR) is elevated in alcoholic liver disease and associated with disease severity, portal hypertension, and mortality in cirrhosis patients. PLoS one. 2017;12(12):e0189345.
50. Taylor ME, Conary JT, Lennartz MR, et al. Primary structure of the mannose receptor contains multiple motifs resembling carbohydrate-recognition domains. J Biol Chem. 1990;265(21):12156-62.
51. Wang H, Zhang C-S, Fang B-B, et al. Dual role of hepatic macrophages in the establishment of the Echinococcus multilocularis metacestode in mice. Frontiers in immunology. 2021;11:600635.
52. Ma Y, Li J, Liu Y, et al. Identification and exploration of a new M2 macrophage marker MTLN in alveolar echinococcosis. International Immunopharmacology. 2024;131:111808.
53. Backe E, Schwarting R, Gerdes J, et al. Ber-MAC3: new monoclonal antibody that defines human monocyte/macrophage differentiation antigen. Journal of clinical pathology. 1991;44(11):936-45.
54. Pulford K, Micklem K, McCarthy S, et al. A monocyte/macrophage antigen recognized by the four antibodies GHI/61, Ber-MAC3, Ki-M8 and SM4. Immunology. 1992;75(4):588-95.
55. Kristiansen M, Graversen JH, Jacobsen C, et al. Identification of the haemoglobin scavenger receptor. Nature. 2001;409(6817):198-201.
56. Law SK, Micklem KJ, Shaw JM, et al. A new macrophage differentiation antigen which is a member of the scavenger receptor superfamily. Eur J Immunol. 1993;23(9):2320-5.
57. Fabriek BO, van Bruggen R, Deng DM, et al. The macrophage scavenger receptor CD163 functions as an innate immune sensor for bacteria. Blood. 2009;113(4):887-92.
58. Ö M, S Y. Literatür ışığında Türkiye'de alveolar ekinokokkozis. Türkiye Parazitol Derg. 2012;36(116):20.

59. Gantzel RH, Kjær MB, Laursen TL, et al. Macrophage Activation Markers, Soluble CD163 and Mannose Receptor, in Liver Fibrosis. Front Med (Lausanne). 2020;7:615599.
60. Tan-Garcia A, Lai F, Sheng Yeong JP, et al. Liver fibrosis and CD206(+) macrophage accumulation are suppressed by anti-GM-CSF therapy. JHEP Rep. 2020;2(1):100062.
61. Gottstein B, Lachenmayer A, Beldi G, et al. Diagnostic and follow-up performance of serological tests for different forms/courses of alveolar echinococcosis. Food Waterborne Parasitol. 2019;16:e00055.
62. Miman Ö, Yazar S. Alveolar echinococcosis in Turkey: in the light of the literature. Türkiye Parazitolojii Dergisi. 2012;36(2):116.
63. Demirkazık M, Koltas İS, İnceboz T, et al. Alveolar Ekinokokkoz Tanısında ELISA (Em2-Em18) ve Western Blotting Yöntemlerinin Kullanımı. Turkiye Parazitol Derg. 2019;43(1):13-7.
64. Vuitton DA, Guerret-Stocker S, Carbillet JP, et al. Collagen immunotyping of the hepatic fibrosis in human alveolar echinococcosis. Z Parasitenkd. 1986;72(1):97-104.
65. Eckert J, Deplazes P. Alveolar echinococcosis in humans: the current situation in Central Europe and the need for countermeasures. Parasitol Today. 1999;15(8):315-9.