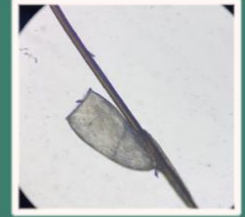
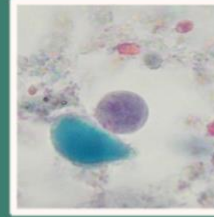
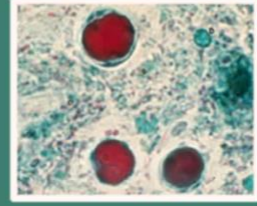
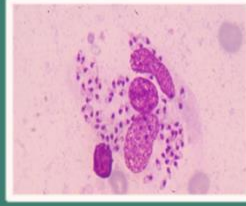
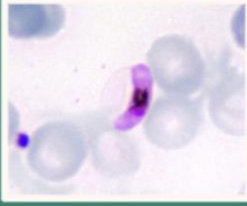




OLGULARLA Paraziter Hastalıklarda TEDAVİ

Dientamoebiasis Giardiasis Trichomoniasis Kistik Alveolar Ekinokokkozis Taeniasis Enterobiasis Fascioliasis



Editörler: Prof. Dr. **Nevin TURGAY**
Prof. Dr. **Seray TÖZ**
Prof. Dr. **Hatice ERTABAKLAR**

Türkiye Parazitoloji Derneği Yayın No: 27



TÜRKİYE CUMHURİYETİ'NİN YÜZÜNCÜ YILI



Olgularla Paraziter Hastalıklarda Tedavi

Editörler

Prof. Dr. Nevin TURGAY

Prof. Dr. Seray TÖZ

Prof. Dr. Hatice ERTABAKLAR

Türkiye Parazitoloji Derneği Yayın No: 27



Olgularla Paraziter Hastalıklarda Tedavi

ISBN: 978-625-98884-0-8

© Bu kitabın yayın hakkı ve tüm hakları saklıdır. Kitabın tamamı veya herhangi bir bölümünün kopya edilmesi, başka dillere tercüme edilmesi, basılması ve çoğaltılması Türkiye Parazitoloji Derneği'nin iznine bağlıdır. Kaynak göstermek suretiyle alıntı yapılabilir.

Kitapta Bulunan bölüm yazılarının tüm sorumluluğu yazarlarına aittir.

Kapak ve Dizgi: Prof. Dr. Yusuf ÖZBEL

**Bu e-kitap 23. Parazitoloji Kongresi'nde Kongre Kitabı olarak
hazırlanmıştır.**

İzmir, Ekim, 2023

Önsöz

Paraziter enfeksiyonların tüm dünyada olduğu gibi Türkiye’de de ihmal edilen hastalıklar arasında olduğu bilinen bir gerçektir. Paraziter enfeksiyonların Türkiye’de sık görülmekle birlikte özellikle klinik branşlarda daha az tanındıkları dikkati çekmektedir. Özellikle bazı parazit enfeksiyonlarının tedavisinde kullanılan birincil seçenek ilaçların Türkiye’de temininin mümkün olmaması klinisyen hekimlerin tedavi ve hasta takibinde zorluklar yaşamasına neden olabilmektedir. Bu nedenle sık görülen ama az bilinen parazit enfeksiyonlarının tanısı raporlandığında klinisyen hekimlerden laboratuvar hekimine konsültasyon talepleri gelmektedir. Bu kitapla sunulan olgu serileriyle klasik tedavilerin yanı sıra komplikasyonlu olgularda uygulanan alternatif tedavi protokolleri paylaşarak parazit enfeksiyonların tanınırlığının artması ve hasta takibi uygulamalarında bilgi ve deneyim paylaşımı amaçlanmıştır.

Özellikle bağışıklık sistemi baskılanan hastalarda parazitlerin önemli bir kısmının fırsatçı enfeksiyona dönüşme potansiyeli taşıdığı bilinmektedir. Bu hasta grubunda ölümcül seyredabilen bu sekonder enfeksiyonların tanılarındaki zorluklar, tedavideki seçenek kısıtlılıkları ve uzun süren ilaç uygulamalarında karşılaşılan direnç tabloları klinisyen hekim içinde büyük sıkıntılara neden olabilmektedir. Bu nedenle hasta takip sürecinde klinisyen ve laboratuvar hekimlerinin iletişimi ve birlikte çalışmaları sürecin pozitif sonuçlanmasına önemli oranda katkı sağlayabilmektedir. Kitabımızda her bölüm, laboratuvar tanı koyan hekim ve hastaların tedavisinin planlanması ve takibinde çalışan klinisyen hekimin ortak katkıları ile hazırlanmıştır. Her bölümdeki yazarlar ilgili hastalığa dair Türkiye’de dikkate değer tecrübeye sahip bilim insanlarıdır.

Bölümlerin yazımında konu ile ilgili bir klasik ve/veya bir komplike olmak üzere, ilgi çekici ve öğretici özelliği olan olgular seçilmiştir. Kitap bölümü, “Giriş”, “Olgu Sunumu”, “Sonuç” ve “Tartışma” alt başlıklarını içermektedir. Özellikle tedavi seçeneklerinin detaylandırılması ve klasik tedaviler yanında, komplikasyonlu olgularda uygulanan tedavi protokolleri hakkında da bilgiler içerilmesine özen gösterilmiş olup, tedavi sıkıntısı yaşanan olgularda sahada çalışan hekimlere alternatifler sunulması amaçlanmıştır. Bu olgulardaki deneyimlerin paylaşılmasının bilime katkı sağlayacağı düşünülmüş, ileriki yıllarda yeni olguların eklenmesiyle organik/dinamik ve sürekli yenilenebilir bir yapıda olması planlanmıştır.

“Ben, manevi miras olarak hiçbir nass-ı katı, hiçbir dogma, hiçbir donmuş ve kalıplaşmış kural bırakmıyorum. Benim manevi mirasım, bilim ve akıldır. Benden sonra beni benimsemek isteyenler, bu temel mihver üzerinde akıl ve ilmin rehberliğini kabul ederlerse manevi mirasçılarım olurlar.” diyen sevgili Atatürk’ün kurduğu Cumhuriyetimizin 100. yılına dek gelen bu yılda kitabımızın yazılmasına vesile olmak, üç Cumhuriyet bilim kadını olarak bizim için ayrı bir övünç kaynağı olmuştur. Kitabın yazımında değerli katkılar sağlayan tüm yazarlara teşekkür eder, kitabımızın hekimlerin tedavi seçeneği arayışlarında alternatifler sunmasını dileriz.

Nevin TURGAY, Seray TÖZ, Hatice ERTABAKLAR

Ekim 2023

İÇİNDEKİLER

BÖLÜM 1. PARAZİTER PROTOZOONLAR

1. Olgularla Sıtma Tedavisi	1
<i>Ahmet ÖZBİLGİN, Deniz ÖZER, Varol TUNALI</i>	
1.1. Türkiye'deki Sıtma Vektörleri, Türleri ve Epidemiyolojisi	1
1.2. Olgu Sunumu 1: <i>P. vivax/P. ovale</i> miks enfeksiyon	4
1.3. Olgu Sunumu 2: <i>P. falciparum</i> enfeksiyonu.....	5
1.4. Sağlık Bakanlığı Sıtma Vaka Yönetim Rehberi	10
1.5. Sıtma Kliniğinin Yönetiminde Diğer Hususlar	14
1.6. Özellikli Risk Gruplarında Sıtma Tedavisi	15
1.7. Tedavinin Laboratuvar Takibi.....	17
1.8. Sıtma Tedavisi 2023 DSÖ Rehberindeki Değişiklikler	17
1.9. Sıtmada Kemoprofilaksi	20
2. Olgularla Visseral Leishmaniasis Tedavisi	37
<i>Çağla ÖZBAKIR, İlkay YURTSEVEN, Özlem BAĞ, Yusuf ÖZBEL</i>	
2.1. Klinik, Tanı, Tedavi	38
2.2. Olgu Sunumu 1.....	40
3. Olgularla Kutanöz Leishmaniasis Tedavisi	43
<i>Mehmet HARMAN, Seray TÖZ</i>	
3.1. Olgu Sunumu 1.....	43
3.2. Olgu Sunumu 2.....	44
4. Olgularla Toxoplasmosis Tedavisi	50
<i>Derya DİRİM ERDOĞAN, Elçin KALALI ISSI</i>	
4.1. Toksoplazmoz Klinik Tipleri.....	50
4.2. Olgu Sunumu.....	52
5. Olgularla Blastocystosis Tedavisi	64
<i>Özgür KURT, Özgür TİMURKAYNAK, Selin KOCAGÖZ</i>	
5.1. Olgu Sunumu 1.....	67
5.2. Olgu Sunumu 2.....	68
6. Olgularla Cryptosporidiasis Tedavisi	73

6.1. Olgu Sunumu.....	74
6.2. Tedavi.....	76
7. Olgularla Cyclosporiasis Tedavisi.....	87
<i>Zeynep TAŞ CENGİZ, Selahattin AYDEMİR, Sevil ALKAN, Hasan YILMAZ</i>	
7.1. Olgu Sunumu 1.....	90
7.2. Olgu Sunumu 2.....	90
8. Olgularla Dientamoebiasis Tedavisi	98
<i>Nogay GİRİNKARDEŞLER, Tarkan İKİZOĞLU, Özgür KURT</i>	
8.1. Olgu Sunumu 1.....	101
8.2. Olgu Sunumu 2.....	103
9. Olgularla Giardiyazis Tedavisi.....	107
<i>Nida ÖZCAN, Fadile YILDIZ ZEYREK</i>	
9.1. Olgu Sunumu.....	109
9.2. bildirimleri.....	9
10. Olgularla Trichomoniasis Tedavisi	113
<i>İbrahim YILDIZ, Selda DEMİRCAN SEZER</i>	
10.1. Olgu Sunumu.....	115

BÖLÜM 2. PARAZİTER HELMİNTLER

11. Olgularla Kistik Ekinokokkoz Tedavisi.....	122
<i>Habibe Tülin ELMASLAR MERT, Canan ERYILDIZ, Nermin ŞAKRU</i>	
11.1. Klinik	122
11.2. Tanı Yöntemleri	123
11.3. Tedavi	126
11.4. Olgu Sunumu 1	129
11.4. Olgu Sunumu 2	130
12. Olgularla Hepatik Alveolar Ekinokokkoz Tedavisi	135
<i>Selma TUTCU ŞAHİN, Ali Ahmet KİLİMCİOĞLU</i>	
12.1. Olgu Sunumu	136
12.2. Cerrahi Tedavi	141
12.3. Tıbbi Tedavi	144
12.4. Radyolojik Girişimsel Tedaviler	146
13. Olgularla Tenyazis Tedavisi	151
<i>Fatma Meral İNCE, Nida ÖZCAN, Fadile YILDIZ ZEYREK</i>	
13.1. Tedavi	152
13.2. Olgu Sunumu 1	154
13.3. Olgu Sunumu 2	154

14. Olgularla Enterobiasis Tedavisi	159
<i>Sema ERTUĞ, Mehmet Hadi YAŞA</i>	
14.1. Olgu Sunumu	161
15. Olgularla Fascioliasis Tedavisi	164
<i>Gülsüm İcral BAYHAN, Gönül TANIR, Halil KURT, Ayşegül TAYLAN ÖZKAN</i>	
15.1. Olgu Sunumu 1	165
15.2. Olgu Sunumu 2	165
15.3. Olgu Sunumu 3	166
15.4. Epidemiyoloji	167
15.5. Klinik	168
15.6. Tanı	170
15.7. Tedavi ve Prognoz	171
16. Olgularla Ascariasis Tedavisi	177
<i>Salim YAKUT, Fadile YILDIZ ZEYREK</i>	
16.1. Olgu Sunumu	182
17. Olgularla Trichuriasis Tedavisi	192
<i>Salim YAKUT, Fadile YILDIZ ZEYREK</i>	
17.1. Olgu Sunumu	193
18. Olgularla Strongyloidosis Tedavisi	200
<i>Hatice ERTABAKLAR, Şerife BARÇIN ÖZTÜRK</i>	
18.1. Olgu Sunumu	205
19. Olgularla Toksokaroz Tedavisi	212
<i>Ayşegül TAYLAN ÖZKAN, Gülsüm İcral BAYHAN, Meral AYDENİZÖZ, Kader YILDIZ, Gönül TANIR,</i>	
19.1. Olgu Sunumu	212
19.2. Epidemiyoloji	213
19.3. Klinik	216
19.4. Tanı	218
19.5. Tedavi ve Prognoz	219

BÖLÜM 3. PARAZİTER ARTROPODLAR

20. Olgularla Pediculosis Tedavisi	225
<i>Cemal BİLAÇ, İ. Cüneyt BALCIOĞLU</i>	
20.1. Olgu Sunumu 1	225
20.2. Olgu Sunumu 2	226
20.3. Pedikülozis kapitis (Baş bitlenmesi)	227
20.4. Pedikülozis korporis (Gövde bitlenmesi)	236

20.5. Pedikülozis pubis (Kasık bitlenmesi)	237
21. Olgularla Scabiesisde Tedavi.....	243
<i>Orçun ZORBOZAN, İlkin ÇANKAYALI</i>	
21.1. Olgü Sunumu.....	245
21.2. Uyuz Tedavisinde Kılavuz Önerileri ve Genel Öneriler	254
21.3. Tedavi Yanıtının Değerlendirilmesi ve Tedaviye Direnç	256

PARAZİTER PROTOZOONLAR

GİRİŞ

Tüm dünyada “malarya” ismi ile tanınan sıtma hastalığının insanda hastalık yapan etkenleri *Plasmodium vivax*, *P. falciparum*, *P. malariae*, *P. ovale* ve son zamanlarda özellikle Güneydoğu Asya ülkelerinden bildirilen olgular ile *P. knowlesi* türleridir.

Tarih boyunca ülkemiz coğrafyasında sıtma hastalığı görüldüğüne dair kayıtlar vardır. İkinci Dünya Savaşından sonra dünyada sıtma vaka sayılarında önemli artışlar olmuş ve 1955 yılında Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tüm Dünyada “Sıtma Eradikasyon Programını” başlatmıştır. Ülkemiz bu programı 1957’de (“Türkiye Ulusal Sıtma Eradikasyon Programı”) kabul etmiş ve 1970’te hastalık kontrol altına alınarak vaka sayısı 1263’e kadar inmiştir (1).

Türkiye’deki Sıtma Vektörleri, Türleri ve Epidemiyolojisi

Türkiye’de *An. algeriensis*, *An. claviger*, *An. hyrcanus*, *An. maculipennis*, *An. marteri*, *An. plumbeus*, *An. pulcherrimus*, *An. sacharovi*, *An. subalpinus*, *An. superpictus* olmak üzere 10 adet Anofel türü bulunmaktadır. Bunlardan *An. sacharovi* sıtmanın en önemli vektörüdür. Bunu ikincil önemli vektörler olan *An. superpictus*, *An. maculipennis* ve *An. subalpinus* takip eder (2,3).

Anadolu’nun geçmişinde *P. vivax*, *P. malariae*, *P. falciparum*’un her üçünün de yerli bulaş yapmış olduğuna ilişkin bulgu ve bilgileri içeren yayınlar bulunmaktadır. Sıtma savaş kapsamında 1951 yılında incelenen 20132 pozitif kan örneğinin; 14560’inin *P. vivax*, 3449’unun *P. falciparum* ve 584’ünün *P. malariae* olarak saptandığı bildirilmektedir (4). Günümüzde ise, saptanan sıtma olgularında yerli bulaş olarak değerlendirilen tür yalnızca *P. vivax* ve *P. falciparum* olarak görülmekte, diğer *Plasmodium* türlerinin neden olduğu olguların yurt dışı kaynaklı olduğu gözlenmektedir. Ancak, bu konuda çalışan araştırmacılar geçmişte olduğu gibi gelecekte de *P. vivax*, *P. falciparum* ve *P. malariae* türlerinin Türkiye’de yerli bulaş olarak daha sık görülme ve yaygın enfeksiyonlar riskinin olduğunu kabul etmektedirler (2, 5-6).

Dünya Sağlık Örgütü verilerine göre Türkiye’de 2015 yılından bu yana yerli sıtma vakası görülmediği bildirilmiştir. Sıtma vektörlerinin bulunmasından dolayı geçmişte olduğu gibi gelecekte de yerli sıtma vakalarının görülebileceği ve bu konuda dikkatli olunması gerekliliği yapılan tüm çalışmalarda bildirilmektedir. Kayseri ilinde üç yerli *P. falciparum* ve *P. vivax* miks enfeksiyonları, Manisa ilinde ise bir *P. vivax* vakası 2023 yılı içerisinde görüldüğü bildirilmiştir (7,8). Ayrıca laboratuvarımızda 2015 yılından sonra yurtdışı seyahat öyküsü bulunmayan 3 hastaya *P. vivax* sıtması tanısı konulmuştur.

P. vivax ve *P. malariae* türlerinde sporogonik evrim dönemi 15.5°C’de, *P. falciparum* türünde ise 18°C’de sonlanmaktadır. Sıtma parazitlerinin bulaşması için 16.1-33.9°C arası sıcaklık derecelerinin gerektiği, en iyi bulaş ortamının ise 21°C olduğu bildirilmektedir. *P. falciparum* türünün bulaş için diğer iki türe oranla 3-4°C daha fazla sıcaklığa ihtiyaç duyduğu bilinmektedir. Türkiye’de sıtma mevsimsel bir dağılım gösterebilmektedir. Geçmiş yıllarda olgu sayıları Mart ayından itibaren yükselmeye başlamakta Temmuz, Ağustos, Eylül aylarında en yüksek sayılara ulaşmakta ve Ekim ayından sonra ise hızlı bir düşüş göstermekteydi (1-2, 9).

Rusya ve İran sınırının yakınlarında bulunan Aras vadisi, Marmara, Ege ve Akdeniz bölgelerinin kıyı kesimleri ve Güneydoğu Anadolu’da Suriye ve Irak sınırlarına yakın düşük rakımlı bölgelerde *P. falciparum* sıtmasının insanlara bulaşması için uygun sıcaklıklar bulunmaktadır. Bu saydığımız yerler dışında Anadolu’nun çoğu bölgesinde *P. vivax* sıtmasının yerli bulaşı için uygun koşullar mevcuttur ancak bunun üç aydan uzun süreli meydana geldiği bölgelerin sayısı oldukça sınırlı olup yukarıda sayılan bölgelerin dışında Karadeniz’in kıyı bölgeleri ve Orta Anadolu’dan geçen büyük nehirlerin yataklarında görülmektedir. Orta Anadolu platosunun, Doğu Anadolu’daki yüksek rakımlı bölgelerin ve Karadeniz’in kıyı şeridinin geriye kalan bölgelerinde ise *P. vivax*’a bağlı epidemilerin oluşabilmesi için gerekli sıcaklığa Temmuz ayında ulaşılmaktadır (1-2, 10).

Küresel bir sağlık sorunu olan sıtma, çeşitli *Plasmodium* türlerinden kaynaklanmaktadır. *Plasmodium falciparum*, *P. vivax*, *P. malariae*, *P. ovale* ve *P. knowlesi* insanı enfekte eden başlıca türlerdir ve her biri farklı coğrafi bölgelerde, farklı şiddetlerde klinik tablolar oluşturur.

Sıtmanın klinik belirtileri hafif veya şiddetli olabilmektedir. Yaygın semptomlar ateş, titreme, baş ağrısı, yorgunluk ve kas ağrılarını içerir. Şiddetli vakalarda

organ fonksiyon bozukluğu ve ölüm görülebilir. Klinik farklılıklar; konak faktörleri, parazit türleri ve bireysel bağışıklık durumu arasındaki etkileşimlerin bir sonucudur.

Hastalığın şiddeti enfekte olunan *Plasmodium* türleriyle uyumludur ve *P. falciparum* en ölümcül olan türdür. Türlerin baskınlığı, çevresel faktörler ve vektörler nedeniyle bölgeye göre değiştiğinden, coğrafi dağılım oldukça karmaşıktır.

Konak bağışıklığı klinik süreci şekillendirir. Çoğunlukla endemik olmayan bölgelerde yaşayan, bağışıklığı olmayan bireyler ciddi semptomlarla karşı karşıya kalır. Endemik bölgelerde yaşayanlar kısmi bağışıklık geliştirerek genellikle daha hafif klinik belirtiler gösterirler (11).

Sıtma tanısı, laboratuvar temelli tanı olanaklarının bulunmadığı durumlarda sıklıkla klinik semptomlar ile konmaktadır. Sıtmanın klinik tanısı genellikle muayene eden kişinin yeterliliğine bağlı kalmaktadır. Klinik sıtma tanısı önceleri hastalardaki ateş veya ateş öyküsüne dayanıyordu. Sıtmanın tipik semptomları olan ateş, titreme, baş ağrısı, mide bulantısı, kusma, kas ağrıları, halsizlik vb. semptomlar genellikle tipik değildir ve tek başına tanıyı yanıltıcı ve hatta zararlı olabilmektedir (12). Klinik tanı hiçbir zaman antimalaryal ilaçların seçimi için yeterli değildir.

Sıtma tanısı için standart yöntem mikroskopidir. Giemsa ile boyanmış kan yaymalarının basit ışık mikroskobu ile incelenmesi en yaygın kullanılan yöntemdir. Mikroskobik incelemenin doğruluk, kullanılabilirlik, düşük maliyet, parazitemi ve parazitemi takibinin yapılabilmesi gibi birçok avantajı vardır. Bunların yanında, tür ayırımına ve aseksüel parazit aşamalarının gametositlerden ayırt edebilmesine imkân vermesi yöntemin diğer avantajlarıdır (13).

Dünya Sağlık Örgütü, mikroskopi alt yapısının olmadığı durumlarda sıtma tanısında hızlı tanı testlerinin [HTT] kullanılmasını önermektedir. HTT'ler, immünokromatografik teknikler kullanarak *Plasmodium* antijenlerini tanımlama temeline dayanmaktadır (14).

Hipoendemik bölgelerde sıtmanın tanısı için, 1-10 parazit/μl kadar az sayıdaki *Plasmodium*'u saptayabilen PZR gibi daha hassas yöntemler gerekmektedir. Konvansiyonel ve gerçek zamanlı PZR teknikleri dahil olmak üzere sıtma tanısı için çok sayıda PZR kiti, *Plasmodium* 18S rRNA gen bölgelerini hedef alarak cinse veya türe özgü dizileri tanımlayabilmektedir (15).

OLGU SUNUMU 1. *P. vivax* ve *P. ovale* miks enfeksiyon olgusu

Otuzsekiz yaşında erkek hasta ateş yüksekliği, üşüme-titrete şikayeti ile Enfeksiyon Hastalıkları polikliniğimize başvurdu. Öyküsünde Etiyopya'ya seyahat olması ve kliniğinin uyumlu olması nedeni ile sıtma ön tanısı konuldu. Tıbbi Parazitoloji Anabilim Dalı ile konsülte edilen olgunun parmak ucundan alınan kandan yapılan Giemsa ile boyalı ince yayma preparatlarında da *P. vivax* ve *P. ovale* eritrositer formlarına rastlanılmıştır (Resim 1-2). Periferik kan RT-qPCR analizi ile türü parazitlerin türü *P. vivax* ve *P. ovale* olarak genotiplendirilmiştir (Resim 3-4). Ayrıca Abbott Malaria Ag P.f/P.v hızlı tanı kiti kullanılarak yapılan taramada da *P. vivax* türüne ait pozitiflik saptanmıştır (Resim 7). Hasta *P. vivax* ve *P. ovale* miks plasmodium enfeksiyonu olarak değerlendirilerek tetkik ve tedavi amacı ile kliniğimize yatırıldı.

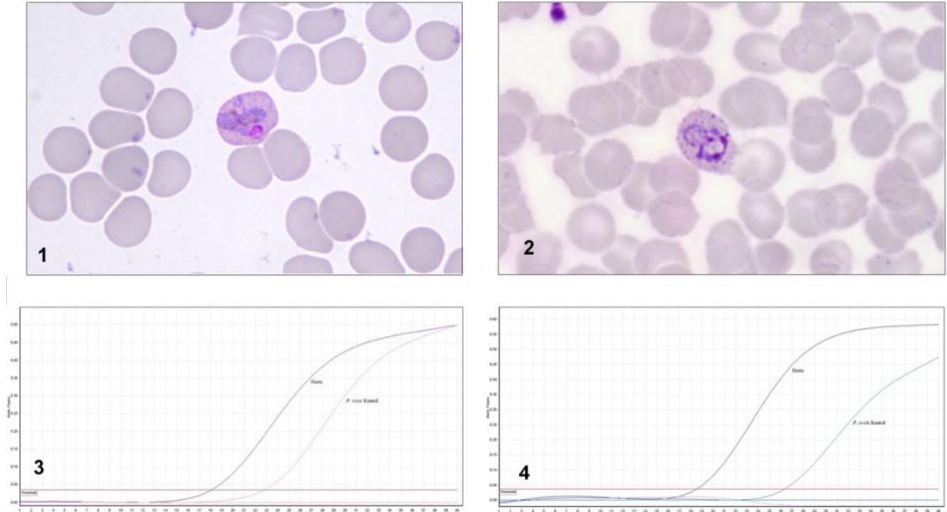
Yatışı sırasında alınan öyküde hastanın 2 ay önce çalışmak üzere gittiği Etiyopya'dan döndüğü, seyahat öncesi ve seyahati sırasında sıtma profilaksisi aldığı, fakat düzenli ve yeterli sürede almadığı öğrenildi. Yaklaşık 1.5 ay önce başlayan ateş yüksekliği, üşüme-titrete, terleme, halsizlik ve yorgunluk şikayetlerinin başladığı belirlendi.

Fizik muayenesinde genel durumu iyi, bilinç açık, koopere oryante idi. Vital bulgularında, kan basıncı: 120/80 mmHg, nabız: 90 atım/dakika, ateş: 37°C saptandı. Splenomegali dışında sistem muayeneleri normal olarak değerlendirildi. Hastanın yapılan ilk rutin laboratuvar tetkiklerinde hemogramda lökosit 5120/mm³ (n:4500-10300), hemoglobin: 11.1 g/dL (n:13.6-17.2), trombosit 175000/mm³ (n:156000-373000) saptandı, C-reaktif protein (CRP) 94 mg/L (n:0-5) bulundu. Kanın biyokimyasal incelemesinde laktat dehidrogenaz 345 U/L (n:0-248) dışında patolojik bulgu yoktu. Kanama diyatez testleri normal, diğer biyokimyasal incelemeleri, akciğer grafisi ve tam idrar incelemesi normaldi.

Fizik muayenesinde splenomegalisi olan hastanın istenen batin ultrasonografisinde karaciğer boyut parankim eko grade 0-1 hepatosteatoza sekonder artmış, dalak boyutu 16 cm olarak izlendi. Tek taraflı kulak çınlaması tarifleyen hasta Kulak Burun Boğaz Bölümü tarafından konsülte edildi, muayenesinde patoloji saptanmayan hastadan istenen tetkikler yapıldı randevuları alınarak KBB poliklinik kontrolü önerildi.

Yatırıldığı sırada genel durumu iyi olan hastaya semptomatik tedavi olarak hidrasyonu sağlandı ve antipiretik verildi. İl Sağlık Müdürlüğü ile iletişime

geçilerek artemether/lumefantrine (20/120 mg'lık tablet, 2x4 tb, 3 gün) kombinasyonu ve primakin tablet tedavisi (0.25 mg/kg/gün, 14 gün) başlandı. Hastanın brucella aglütinasyon testleri, sifiliz, EBV, CMV, hepatit B, C ve HIV belirteçleri negatif saptandı. Alınan kan kültürlerinde üreme olmadı. Tedavi başladıktan sonra Parazitoloji Bölümü tarafından altı saatte bir yapılan periferik yayma incelemesinde parazit yükü giderek azaldı ve tedavinin 3. gününde periferik yaymada her iki türün de eritrositer formları görülmedi. Genel durumu düzelen ateşi olmayan, yakınmaları azalan, biyokimyasal değerleri normale dönen, hastanın *P. vivax* ve *P. ovale*'nin hipnozoid formuna etki etmesi amacıyla başlanan primakin tedavisi 14 güne tamamlanması önerilerek taburcu edildi. Taburculuktan 15. gün ve bir ay sonra yapılan kontrollerinde herhangi bir patoloji ve kanda *Plasmodium* saptanmadı, relaps gözlenmedi.



Şekiller 1. *P. vivax* olgun trofozoit (X100); **2.** *P. ovale* genç şizont (X100); **3.** *P. vivax* RT-qPCR görüntüsü; **4.** *P. ovale* RT-qPCR görüntüsü (Fotolar: Özbilgin A.)

OLGU SUNUMU 2. *P. falciparum* enfeksiyon olgusu

Kırk bir yaşında erkek hasta ateş, üşüme-titrete, bulantı-kusma, artralji nedeni ile acil servise başvurdu. Yurt dışından gelme öyküsü olan hastadan dış merkezde pandemi nedeniyle ayırıcı tanı amaçlı istenen COVID-19 testi negatif sonuçlanmış. On dört ay Tanzania'da çalışan ve on gün önce Türkiye'ye dönüş yapan üç gündür şikayetleri olan ve çevresindeki arkadaşlarında da benzer şikayetler tanımlayan hasta sıtma ön tanısı ile Enfeksiyon Hastalıkları

bölümünce konsülte edildi. Tıbbi Parazitoloji Anabilim Dalında olgunun parmak ucundan alınan kandan yapılan Giemsa ile boyalı ince yayma preparatlarında da bol miktarda *P. falciparum*'un genç trofozoit formlarına ve gametositlerine rastlanılmıştır (Resim 5-6). Periferik kan RT-qPCR analizi ile türü *P. falciparum* olarak genotiplendirilmiştir (Resim 9). Ayrıca Abbott Malaria Ag P.f/P.v hızlı tanı kiti kullanılarak yapılan taramada da *P. falciparum* türüne ait pozitiflik saptanmıştır (Resim 8). Acil serviste Hematoloji ve Parazitoloji Bölümü tarafından değerlendirilen hasta *P. falciparum* sıtması tanısı ile tedavi ve takip amaçlı yatırıldı.

Fizik muayenesinde genel durumu orta, şuur açık ve koopere idi. Vital bulgularında, kan basıncı 104/72 mmHg, nabız 100 atım/dakika, ateş 36,4° C idi. Hastanın sistem muayenesinde patolojik bulgu yoktu. Hastadan tam kan sayımı, biyokimya, CRP, tam idrar incelemesi, abdominal ultrasonografi ve akciğer grafisi istendi. Kan incelemelerinde hemoglobin 15.8 gr/dL (n:13.6-17.2), trombosit sayısı 59000 /mm³ (n:156000-373000), lökosit sayısı 6020 /mm³ (n:4500-10300), glukoz 143 mg/dL (n:74-106), aspartat aminotransferaz (AST) 120 IU/L (n:0-50), alanin aminotransferaz (ALT) 88 IU/L (n:0-50), total bilirubin 2.9 mg/dL (n:0.3-1.2), direkt bilirubin 1.12 mg/dL (n:0-0.2), laktat dehidrogenaz (LDH) 520 U/L (n:0-248), kreatin kinaz 218 U/L (0-171), sodyum 131 mEq/L (n:136-146), klor: 97 mEq/L (N:99-109), fosfor 1.4 mg/dL (2.5-4.5) protrombin zamanı 15.9 saniye (n:10.9- 15.2), uluslararası normalize oran (INR) 1.23 (n:0.8-1.2), CRP 189.2 mg/L (n:0-5) idi. Abdominal ultrasonografisinde hepatosplenomegali dışında anormal bulgu tespit edilmedi. Diğer biyokimyasal parametreleri, akciğer grafisi ve tam idrar incelemesi normaldi.

Genel durumu orta olan hastanın semptomatik olarak hidrasyonu sağlandı, ateşi ve bulantı ve kusması olması nedeni ile antipiretik ve antiemetik verildi. Karaciğer fonksiyon testleri yüksek seyretmesi nedeni ile genel dahiliyenin de önerisiyle asetil sistein infüzyonu açıldı. İl Sağlık Müdürlüğü ile iletişime geçilerek artemether/lumefantrine (20/120 mg'lık tablet, 2x4 tb, 3 gün) kombinasyonu tedavisi başlandı. Takiplerinde CRP değeri 229.6 mg/L olması üzerine koenfeksiyon düşünülerek ampirik meropenem tedavisi başlandı ve kültürleri gönderildi. Yatışının ikinci gününde trombosit 32000 /mm³ olması nedeni ile 1 ünite aferez replasmanı yapıldı D-Dimer 16133 ng/mL olan ve düşük molekül ağırlıklı heparin başlanan hasta Göğüs Hastalıkları bölümünce pulmoner tromboemboli açısından değerlendirildi. Solunum semptomu ve hipoksemi olmaması, WELLS skoru 0 olması nedeni ile D-Dimer yüksekliği

sıtma hastalığının endotelial etkilerine bağlanarak olası tromboz odakları açısından yakın takip önerildi. Ayırıcı tanı amaçlı istenen mikrobiyolojik ve serolojik tetkiklerinde (hepatit ve HIV belirteçleri) patoloji saptanmadı. İdrar, kan ve balgam kültürlerinde üreme olmadı. Kontrol Covid-19 testi negatif sonuçlandı. Parazitoloji Anabilim Dalı tarafından 8 saatte bir yayma yapılarak değerlendirilen hastanın üçüncü gününde bakılan yaymasında parazite rastlanmadı. Yatışının altıncı gününde trombosit değerleri $127000 /\text{mm}^3$ olan destek ve antibiyotik tedavisi devam eden hasta kendi isteği ile poliklinik kontrolü önerilerek taburcu edildi. Taburculuktan 15. gün ve bir ay sonra yapılan kontrollerinde herhangi bir patoloji ve kanda *Plasmodium* saptanmadı, relaps gözlenmedi.

SONUÇ

Bu iki vaka örneği, doğru teşhis ve tedavinin sıtma hastalığının yönetimindeki kritik önemini vurgulamaktadır. İlk vakada, *P. vivax* ve *P. ovale* 'nin miks enfeksiyonunun doğru teşhisi sayesinde tedaviye erken başlanması hem hastanın semptomlarının hızla düzelmesine hem de relaps riskinin azalmasına yardımcı olmuştur. Ayrıca, hastanın seyahat öncesi ve sırasında sıtma profilaksisini düzenli almadığı durumda, sıtma riskinin artabileceği anlaşılmıştır.

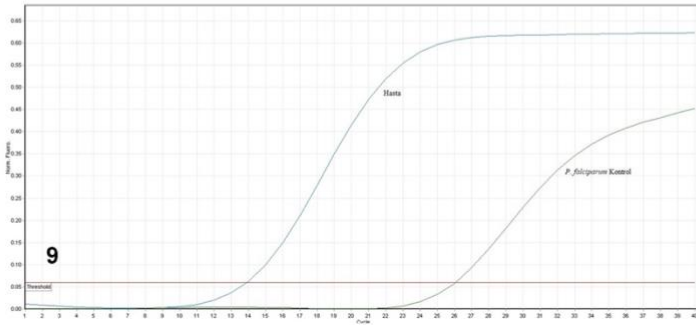
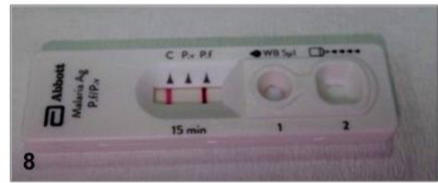
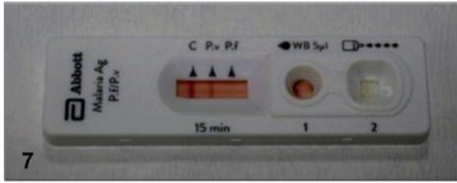
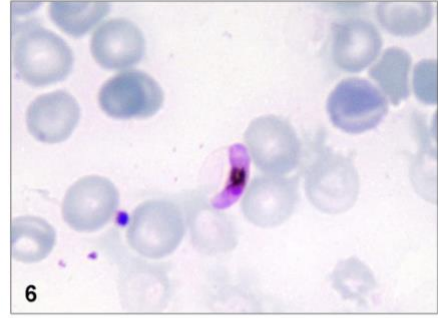
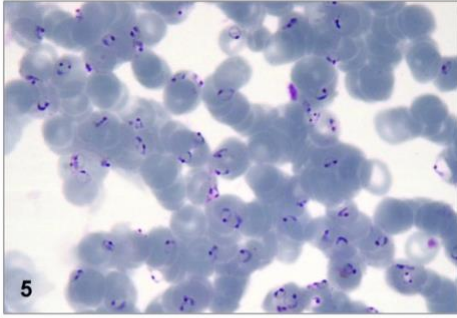
İkinci vaka ise *P. falciparum* enfeksiyonunu göstermektedir. Bu tür, özellikle endemik bölgelerde ciddi bir sağlık tehdidi oluşturabilir. Doğru teşhis ve hızlı tedavi, morbidite ve mortalitenin önlenmesinde hayati önem taşır. Ayrıca, bu vaka, sıtmanın tromboz gibi komplikasyonlara yol açabileceği ve endotel etkilerine neden olabileceğini göstermektedir. Dolayısıyla, sıtma vakalarının yönetiminde multidisipliner bir yaklaşım gerekebileceğini vurgulamaktadır.

Her iki vaka da, sıtmanın yönetiminde doğru teşhis ve tedavinin hayati önem taşıdığını vurgulamaktadır.

TARTIŞMA

Sıtma tanısının acil ve doğru olarak konması hastalığın yönetiminde özellikle tedavide önemli bir bileşeni oluşturmaktadır. Tanı ve tedavide gecikme, hastalığın hızla ilerlemesine ve ölüme yol açabilmektedir.

Sıtma bulgu ve semptomları non spesifik olduğundan özellikle endemik bölgelerden dönen veya daha önce bu bölgelerde bulunan ve ateş hikayesi olan kişilerde kemoprofilaksi alması olsa dahi sıtmadan şüphelenilmelidir.



Şekiller 5. *P. falciparum* genç trofozoit (X100); **6.** *P. falciparum* gametosit (X100); **7.** Hızlı Tanı Kitinde *P. vivax*; **8.** Hızlı Tanı Kitinde *P. falciparum*; **9.** *P. falciparum* RT-qPCR görüntüsü (Fotolar: Özbilgin A.)

Sıtma hastalığının tedavisi *Plasmodium* türüne göre farklılık gösterdiğinden sıtma tanısında *Plasmodium* tür ayrımının yapılması son derece önemlidir. Genelde etken tek bir tür olsa da birden fazla *Plasmodium* türünün sebep olduğu miks olgular da olabilmektedir.

Komplikasyonsuz sıtmada hastaların fizik muayenesinde sıklıkla ateş dışında önemli bir bulgu tespit edilememektedir. Çocuklarda hepatomegali, splenomegali ve uyku hali erişkine göre daha fazla olmaktadır. *P. falciparum* sıtmasında tanı gecikirse, kliniği ilerlemiş hastalarda sarılık, konfüzyon veya nöbetler olabilmektedir.

Sıtma türü *P. vivax* veya *P. ovale* ise hipnozoitlere etkili primakin verileceğinden Glukoz-6-fosfat dehidrogenaz (G6PD) enzim aktivitesi ölçülmelidir. Primakin G6PD enzim eksikliği olan hastalarda hemolize sebep olabilmektedir.

Falciparum sıtmasında etkin tedavi verilmezse veya gecikirse hızla şiddetli sıtma kliniğine ilerleyebilmektedir. Bu durum koma (serebral sıtma), metabolik asidoz, ağır anemi, hipoglisemi, akut böbrek yetmezliği veya akut pulmoner ödem bulgularından biri veya birkaçı ile kendini göstermektedir. Tedavide önerilen ilaçların uygun doz ve sürede kullanılması sıtma tedavisinde çok önemlidir. Tedavi ile klinik ve parazitolojik iyileşme sağlanmakla birlikte başkalarına geçiş de önlenmektedir.

Sıtmada uygun tedavi parazitin türü, hastanın klinik durumu, etkenin alındığı coğrafi bölgedeki direnç durumu, profilakside kullandığı ilaç veya daha önceki tedavilerdeki ilaçlar göz önüne alınarak belirlenmelidir. *P. falciparum* ve *P. knowlesi* enfeksiyonları hızlı bir gelişim göstererek şiddetli hastalığa veya ölüme sebep olabilmektedir. *P. vivax*, *P. ovale* ve *P. malariae* türlerinin şiddetli bulgulara yol açma olasılıkları daha azken, *P. vivax* ve *P. ovale* enfeksiyonlarında nüksleri önlemek için karaciğerde uyku halinde kalan hipnozoitlere yönelik tedavi de gerekmektedir. *P. vivax* veya *P. ovale* tedavisinde verilen 14 günlük primakin tedavisinin tamamlanması nüksleri ve diğer kişilere bulaşı önlediğinden çok önemlidir.

Tedavide etkili doz önemli, yaşa ve kiloya göre hesaplamalar yapılmaktadır. Kiloya göre hesaplama yapmak doğru doz verilmesi açısından daha uygun olmaktadır. Tedavinin etkililiği ilaç dozu dışında uygun kullanımına, ilaç formülasyonuna, bazı ilaçlarda yağlı yiyeceklerden etkilenmeye bağlı değişebilmektedir. Parazitin ilaç duyarlılığı da tedavide önemlidir, kemoprofilaktik kullanımına rağmen hastalık geliştirse bu amaçla kullanılan ilaçlar tedavide yer almamalıdır. Sıtma tanısı onaylanmış ama türü belli değilse, etken *P. falciparum* gibi düşünülerek derhal tedaviye başlanmalıdır.

Sıtma olgu yönetiminde hastanın klinik durumu değerlendirilmeli komplikasyonlu (şiddetli) veya komplikasyonsuz ayrımı yapılmalıdır. Komplikasyonlarla seyreden olgular hastanede yatırılarak tedavileri verilmelidir. Ayaktan tedavi edilecek hastaların tedavi ilk dozları sağlık kuruluşunda verilmeli ve hasta ve yakınına şikayeti geçse bile tedavinin tamamlanması konusunda uyarıda bulunulmalıdır.

Artemisinin bazlı kombine tedaviler (AKT) verilmelidir. Sıtma bildirimi zorunlu hastalıklar sınıfında yer almaktadır ve tedavide kullanılacak ilaçlar İl Sağlık Müdürlüklerinden temin edilmektedir. Tedavi başladıktan sonra klinik ve parazitolojik yanıt kan yaymaları ile takip edilmelidir.

T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI SITMA VAKA YÖNETİM REHBERİ 2019 TEDAVİ ÖNERİLERİ

KOMPLİKASYONSUZ *P. falciparum* SITMASI:

Komplikasyonsuz *P. falciparum* enfeksiyonu sıtma bulguları gösteren laboratuvar tarafından parazitolojik tanısı konmuş şiddetli hastalık bulguları ve /veya hayati organ yetmezliği bulguları olmayan sıtma parazitemisidir.

Birinci trimesterdeki gebeler hariç komplikasyonsuz tüm *P. falciparum* vakaları AKT ile tedavi edilmelidir. AKT'ler içerisinde en çok kullanılan artemether/lumefantrine tablet insanı enfekte eden tüm sıtma türlerine karşı etkili ve en iyi tolere edilendir. Hastanın ağırlığına göre belirlenen doz günde 2 kez olacak şekilde 3 gün verilir. İlk iki doz 8 saat ara ile verilmelidir.

Tablo 1. Artemether-lumefantrine tabletin (20 mg artemether, 120 mg lumefantrine) önerilen kullanımı

Vücut ağırlığı (kg)	Tablet sayısı					
	Birinci gün		İkinci gün		Üçüncü gün	
	İlk doz	8.saat	24.saat	36.saat	48.saat	60.saat
5-14	1	1	1	1	1	1
15-24	2	2	2	2	2	2
25-34	3	3	3	3	3	3
≥ 35	4	4	4	4	4	4

- 3 yaşından küçük çocuklarda, gebelerde, obez erişkinlerde, meflokin, rifampisin ve efavirenz kullanan hastalarda ve sigara kullananlarda lumefantrine etkisinin azaldığı rapor edilmiştir. Bu kişiler tedavi başarısızlığı riski nedeniyle, tedaviye cevapları yakından takip edilmelidir.
- AL ile birlikte lopinavir-lopinavir/ritonavir bazlı antiretroviral ilaç kullananlarda lumefantrine etkisinin arttığı gözlenmiştir. Ancak bu artış toksisiteyi arttırmamaktadır, doz ayarlaması yapmaya gerek yoktur.

Birinci trimesterdeki gebelerde komplikasyonsuz *P. falciparum* enfeksiyonları oral yedi günlük kinin ve klindamisin ile tedavi edilmelidir

Tedaviden sonraki 4 hafta içerisinde ateşin ve paraziteminin devam etmesi tedavi başarısızlığı olarak değerlendirilmektedir. Hastanın tam tedavi olduğunu teyit etmek amacıyla kontrol kanı alınarak sıtma açısından yeniden değerlendirmek gerekmektedir.

Uygun tedavi edildiğinden emin olunan ilk 4 hafta içinde tekrarlayan *P. falciparum* enfeksiyonları kinin içeren tedavi rejimleri ile tekrar tedavi edilmelidir. Oral kinin tedavisinde 10 mg/kg üzerinden hesaplanan doz günde 3 kez 7 gün boyunca verilir. Kinin tedavisine ek olarak 250 gr tetrasiklin günde 4 kez veya 100 mg doksisiklin tablet günde iki kez veya 10 mg baz/kg/gün olarak hesaplanan klindamisin günlük dozu 4'e bölünerek 6 saatte bir olmak üzere 7 gün boyunca kullanılmalıdır.

Miks enfeksiyonlarda artemether/lumefantrine yanında 14 günlük primakin tedavisi (gebeler, 6 aydan küçük çocuklar ve 6 aydan küçük çocukları emziren kadınlar hariç) de verilmelidir.

DSÖ tarafından sıtma bulaşının az olduğu bölgelerde eliminasyon öncesi veya eliminasyon aşamasında *P. falciparum* bulaşının önlenmesi için artemether/lumefantrine tedavisine ek olarak G6PD enzim seviyesine bakılmadan tek doz 0.25 mg/ kg primakin önerilmektedir (gebeler, 6 aydan küçük çocuklar ve 6 aydan küçük çocukları emziren kadınlar hariç)

Tablo 2. Tek doz primakin 0.25 mg/kg dozu için önerilen kullanım

Vücut ağırlığı (kg)	7.5 mg baz içeren tablet	15 mg baz içeren tablet
10 - <25	½	¼
25 - <50	1	½
50 - 100	2	1

KOMPLİKASYONLU (ŞİDDETLİ) *P. falciparum* SITMASI:

Birincil amaç hastanın ölmesini engelleme, ikincil amaç enfeksiyonun nüksünden ve minör yan etkilerinden kaçınmaktır. Şiddetli sıtma vaka yönetimi; hastanın klinik değerlendirmesini, spesifik antimalaryal tedaviyi, ilave ilaç tedavisini ve destekleyici tedaviyi içermektedir. Komplikasyonlarla seyreden sıtma vakalarının tümünün hastanede yatarak tedavi ve takibi yapılmalıdır.

Ölüm sıklıkla hastaneye kabulden sonra 1-2 saat içerisinde olmaktadır. Oral ilaç alamayan, hayati organ yetmezliği ve yüksek parazitemisi olan hastalarda ölüm riski yüksektir. Gerçek risk; enfekte eden sıtma parazitinin türüne, etkilenen sistem sayısına, hayati organ yetmezliğinin derecesine, hastanın yaşına ve immünite durumuna, kişinin hastalık öncesi sağlık durumuna, eşlik eden hastalıklara ve uygun tedaviye erişim imkanı ile süresine bağlıdır. Şiddetli sıtmada vakit kaybetmeden parenteral antimalaryal ilaçlara başlanmalıdır.

Şiddetli sıtmanın başlangıç tedavisinde acilen parenteral artesunate kullanımı ilk tercihtir. Tedavi dozu 2.4 mg/kg üzerinden hesaplanır. 0. 12. ve 24. saatte verilir, devamında 24 saatte bir verilir. Hasta oral tedaviyi tolere etse dahi 24 saat parenteral tedaviye devam edilmesi, sonrasında tam doz artemether/lumefantrine verilmesi (ilk trimesterdeki gebeler hariç, ilk trimesterdeki gebelerin tedavisinde kinin kullanılmalıdır) önerilmektedir. Artemether-lumefantrine dışında kinin + klindamisin veya kinin + doksisisiklin veya kinin + tetrasiklin ile de tedavi tamamlanabilir. Doksisisiklin ve tetrasiklin gebelere ve 8 yaşından küçük çocuklara verilmemelidir, bu grupta klindamisin tercih edilmelidir. İmmunitesi olmayan hiperparazitemik (*P. falciparum* parazitemisi >%10) hastalarda artesunate ile tedavi sonrası gecikmiş hemoliz bildirimleri olduğundan hastalar tedavi sonrası yakından takip edilmelidir

Başlangıçta parazit sayısının bilinmesi hastalığın olası şiddetini tahmin etmede yararlıdır. Her ne kadar enfeksiyonun evresine bağlı olsa da %2 den fazla eritrosit parazit içerdiğinde şiddetli hastalık gelişme olasılığı yüksektir. Prognozu belirleyen diğer faktörler: *P. falciparum*' un periferel kan şizontlarının varlığı, kan yaymasında periferel polimorfonükleer lökositlerde pigment olması ve metabolik asidoz veya yüksek laktat seviyesidir

KOMPLİKASYONSUZ *P. vivax*, *P. ovale*, *P. malariae* ve *P. knowlesi* SITMA VAKA YÖNETİMİ VE TEDAVİSİ

P. vivax insan sıtmasına neden olan ikinci önemdeki türdür. *P. vivax* dünya genelinde tespit edilen vakaların yaklaşık %9' unu oluşturmaktadır ve Afrika kıtası dışında dominant türdür. İnsan *Plasmodium* türleri içerisinde sadece *P. vivax* ve *P. ovale* primer enfeksiyondan haftalar hatta yıllar sonra nükslere sebep olan parazitin dormant evresi olan hipnozoitleri oluşturmaktadır. *P. vivax* ve *P. ovale* sıtmalarında tedavinin amacı; enfeksiyonun kan evresi ile nüksleri ve yinelemeleri önlemek için karaciğer evrelerini (radikal tedavi) tedavi etmektir.

Bu nedenle *P. vivax* ve *P. ovale* de nüksleri önlemek için tedavide ilave olarak primakin kullanılmalıdır.

Genel yaklaşım olarak klorokin direnci olmayan bölgelerde ve parazitin buralardan alındığı importe komplikasyonsuz *P. vivax*, *P. ovale*, *P. malariae* ve *P. knowlesi* sıtma tedavisinde klorokin ile tedavi edilmelidir. Güncel direnç durumunun bilinmediği durumlarda AL tablet (ilk trimesterdeki gebeler hariç) ile tedavi edilmelidir

İlk trimesterdeki gebelerde *P. vivax* sıtmasında kinin kullanılmalıdır.

P. malariae artemisinin türevleri ve AKT'lere de duyarlıdır. *P. knowlesi*; kinin, atovaquane-proguanil ve artemether/lumefantrine'e duyarlıdır. Atovaquane – proguanil hastanın ağırlığına göre belirlenen doz günde tek doz olarak 3 gün verilir.

Tablo 3. Atovaquane-proguanil tabletin (250 mg atovaquane, 100 mg proguanil) önerilen tedavi dozları

Vücut ağırlığı (kg)	Tablet sayısı		
	Birinci gün	İkinci gün	Üçüncü gün
11-20	1	1	1
21-30	2	2	2
31-40	3	3	3
≥ 41	4	4	4

***P. vivax* ve *P. ovale*'de KARACİĞER (HİPNOZOİTLERİN) EVRE ENFEKSİYONUN TEDAVİSİ**

Nüksleri önlemek için tedaviye primakin mutlaka eklenmelidir. Ilıman *P. vivax* suşlarında toplam 3.5 mg baz/kg (0.25 mg/kg günlük) 14 gün boyunca verilmelidir. Doğu Asya ve Okyanusya'da yaygın olan tropikal *P. vivax* suşlarından ise toplam 7 mg baz/kg (0.5 mg/kg günlük) 14 gün verilmelidir. Primakin, abdominal rahatsızlık yan etkisinden dolayı yemekle beraber veya hemen sonrasında alınmalıdır. Primakin kullanan hastalarda G6PD eksikliği durumunda hemoliz açısından yakın takip edilmelidir. G6PD eksikliği olduğu bilinen hastalarda primakin 0.75 mg baz/kg dozunda haftada bir 8 hafta hastane koşullarında verilmesi uygun olacaktır. Sıtma hastasının G6PD enzim durumu bilinmediği durumlarda ilk doz tıbbi gözlem altında verilmelidir.

Tablo 4. Primakin tabletin önerilen günlük tedavi dozları

Vücut ağırlığı (kg)	Ilıman <i>P.vivax</i> suşu		Tropikal <i>P.vivax</i> suşu	
	7.5 mg baz içeren tablet	15 mg baz içeren tablet	7.5 mg baz içeren tablet	15 mg baz içeren tablet
10-<25	½	¼	1	½
25-<50	1	½	2	1
50-100	2	1	4	2

Komplikasyonlu (şiddetli) *P. vivax*, *P. ovale*, *P. malariae* ve *P. knowlesi* sıtması

Komplikasyonlu *P. vivax*, *P. ovale*, *P. malariae* ve *P. knowlesi* enfeksiyonlarında erişkin ve çocuklar (yenidoğan, tüm trimesterdeki gebeler, emziren kadınlar dahil) oral alıma geçene kadar parenteral artesunate ile tedavi edilmelidir. Parenteral artesunate kullanımını takiben tam doz AKT tedavisi (ilk trimesterdeki gebeler hariç) yapılmalıdır. İlk trimesterdeki gebeler kinin ile tedavi edilmelidir. Hasta *P. vivax*, *P. ovale* de, *P. falciparum* sıtmasından farklı olarak tedavi sonrası primakin ile tedavi edilmelidir. Şiddetli *P. knowlesi* sıtma vakaları artesunate tedavisine iyi cevap vermektedir. *P. knowlesi* de AL yerine kemoprofilaktik olarak olarak kullanılmadıysa atovaquane-proguanil de tercih edilebilir.

SITMA KLİNİĞİNİN YÖNETİMİNDE DİĞER HUSUSLAR

Sıvı tedavisi

Şiddetli sıtma hastalarında sıvı açığı miktarı değişiklik gösterdiğinden sıvı replasmanı için genel öneri vermek mümkün değildir. Bundan dolayı her hasta bireysel olarak değerlendirilmeli ve tahmini açığa göre sıvı replasmanı yapılmalıdır.

Kan transfüzyonu

Sıtma bulaşının yoğun olduğu yerleşim yerlerinde hemoglobin seviyesi <5 g/100 mL (hematokrit <%15) olan çocuklarda genellikle kan transfüzyonu önerilmektedir. Sıtma bulaşının az olduğu yerleşim yerlerinde ise kan transfüzyonu için eşik değer %20 (hemoglobin 7 g/100 mL) dir. Hasta, bu genel öneriler kapsamında bireysel olarak değerlendirilmeli ve kan transfüzyonu yapıp yapılmama kararı verilmelidir.

Kan değişimi

Sıtma tedavisinde artesunate kullanılıyorsa ilacın parazit yükünü hızlı bir şekilde düşüreceğine vurgu yapılarak bu durumda kan transfüzyonunun olası yararının sınırlı olabileceğinden bahsedilmektedir.

Endikasyonları, yararları ve tehlikelerine; değıştirilmesi gereken kan hacmine ilişkin fikirbirliğı yoktur. Bu nedenle kan değışimi ile ilgili DSÖ bir öneri yapmanın mümkün olmadığını belirtmektedir. Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi (CDC) şiddetli sıtma hastalarında kan değışimini önermemektedir.

Eşzamanlı antibiyotik kullanımı

Sepsis ve şiddetli sıtma birlikte olabilir, özellikle çocuklarda tanı örtüşebilir. Bu nedenle bakteriyel enfeksiyon ekarte edilene kadar kültürler alındıktan sonra geniş spektrumlu bir antibiyotik verilebilir. Sıtma tedavisi başladıktan sonra da açıklanmayan kötüleşme durumunda takip eden bir bakteriyel enfeksiyondan şüphelenilmelidir.

Antikonvülzanların kullanımı

Serebral sıtmada konvülsiyonların tedavisi diğer herhangi bir sebebe bağılı olarak gelişen tekrarlayan nöbetlerin tedavisi ile aynıdır. İntravenöz (veya mümkün değilse rektal) benzodiazepinler veya intramüsküler paraldehid verilir.

Oral tedavi alamayan hastalar

Oral tedaviyi tolere edemeyen hastalara bir-iki gün parenteral tedavi (artesunate ampul) sonrası tam doz AKT ile tedavi devam ettirilmelidir.

Ateş düşürücülerin kullanımı

Paresetamol veya ibuprofen ateş düşürücü olarak kullanılabilir. Aspirin ve diğer non steroid antienflamatuar ilaçlar gastrointestinal kanama, renal yetmezlik ve Reye sendromu riski nedeniyle önerilmemektedir.

Anti emetiklerin kullanımı

Anti emetik ilaçların sedatif etkileri ve nöropsikiyatrik yan etkileri olabileceğinden şiddetli sıtmanın kliniğini gölgeleyebilmektedirler. Bu nedenle dikkatli kullanılmalıdır.

Nöbetlerin yönetimi

Nöbetler serebral sıtmanın prodromu olabilmektedir. Bu nedenle 24 saat içerisinde iki veya daha fazla nöbet geçiren hastalar şiddetli sıtma kabul edilerek tedavileri düzenlenmelidir. Nöbetler devam ederse hava yolu açılmalı ve antikonvülzanlar verilmelidir.

ÖZELLİKLİ RİSK GRUPLARINDA SITMA TEDAVİSİ

Gebe kadınlar, çocuklar ve ilacın farmakokinetiğini etkileyen enzim indükleyici ilaç kullananlar (rifampisin, efavirenz) sıtma açısından özellikli risk gruplarını oluşturmaktadırlar.

Gebe ve emziren kadınlar

İlk trimesterdeki gebe kadınlarda komplikasyonsuz *falciparum* sıtma tedavisinde en güvenli tedavi kinin + klindamisin (10 mg/kg, günde 2 kez, 7 gün) tedavisidir. Kinin yoksa veya tedavide başarısız olursa AL + klindamisin kullanılabilir.

Gebeliğin ikinci ve üçüncü trimesterindeki kadınlarda diğer erişkinlere göre şiddetli sıtma gelişme riski daha yüksektir. Sıtma enfeksiyonlu gebelerde fetüs ölümü ve erken doğum sık görülür. Gecikmeden tam doz parenteral artesunate ile tedaviye başlanmalıdır.

İkinci ve üçüncü trimesterdeki gebelerde komplikasyonsuz *P. falciparum* tedavisinde AKT'lerin kullanımı önerilmektedir.

Gebeliğin geç döneminde kinin hipoglisemi riskini arttırdığından sadece AL yoksa komplikasyonsuz *P. falciparum* tedavisinde klindamisin ile beraber kullanılmalıdır. Gebelerde primakin ve tetrasiklin kullanılmamalıdır. Emziren kadınlarda da primakin ve tetrasiklin kullanılmamalıdır.

Kilolu ve obez erişkinlerde sıtma tedavisi

Obez hastalarda diğer dokulara göre vücudun yağlı bölgelerine daha az ilaç gitmektedir. Bu nedenle bu hastalarda doz hesaplamasında gerçek ağırlıkları değil tahmini yağsız ideal ağırlıkları kullanılmalıdır. Kilolu ancak obez olmayan hastalarda tedavi ilaç dozu gerçek ağırlıklarına göre hesaplanmalıdır.

HIV ile ko-enfekte sıtma hastalarının tedavisi

HIV enfeksiyonu olanların AKT'lere olan terapötik cevapları ile ilgili bilgi kısıtlı olduğundan tedavilerinin, genel sıtma tedavi önerileri doğrultusunda düzenlenmesi önerilmektedir. Ancak bu hastaların tedavisinde kullanılan antiretroviral ilaçlar ile sıtma tedavi ilaçlarının etkileşimi göz önünde bulundurulmalıdır.

Tüberküloz ile ko-enfekte sıtma hastalarının tedavisi

Rifamisinler özellikle rifampisin sıtma tedavi ilaçlarının etkililiğini değiştirebilmektedir. Erişkinlerde kinin ile sıtma tedavisi esnasında rifampisin kullanımı kinin seviyesini belirgin bir şekilde düşürmekte ve nüks oranını beş kat arttırmaktadır. HIV taşıyıcısı ve rifampisin kullanan tüberküloz hastalarında artemether+lumefantrine etken maddesinin etkililiği düşmektedir. Nüks olasılığı olacağından yakın takip edilmesi önerilmektedir.

İmmunitesi olmayan ziyaretçiler

Sıtma endemik ülkelerde yaşamadığı için doğal immunitesi olmayan komplikasyonsuz *P. falciparum* vakaları artemether+lumefantrine ile tedavi edilmelidir. Yurtdışı kaynaklı sıtmalarda şiddetli sıtma gelişme riski yüksek olacağından tedaviye bir an önce başlanmalıdır. Yukarıda verdiğimiz tedavi önerileri "T.C. Sağlık Bakanlığı Sıtma Vaka Yönetim Rehberi 2019 Tedavi Önerileri"nden alınmıştır (16).

TEDAVİNİN LABORATUVAR TAKİBİ

Sıtmada ilaç direnci önerilen miktarda ya da daha yüksek dozda verilen ilacın emilmesine rağmen parazit türünün yaşamını devam ettirebilmesi ve çoğalabilmesi olarak açıklanır. İlaç direnci tedavi yetersizliğine neden olmasına karşın tüm tedavi yetersizlikleri ilaç direncinin bir sonucu değildir. Tedavi yetersizlikleri yanlış ya da yetersiz doz kullanımı, kötü kaliteli ilaçlar, ilaç etkileşimleri, yetersiz ilaç emilimi, yanlış tanı gibi birçok etkenin sonucu olabilir.

Tedavi başlangıcından itibaren yedi gün içinde rekürrens olmaksızın aseksüel parazitemi temizlenirse parazit dirençsizdir. Tedavinin başlangıcından itibaren 7-28 gün içinde aseksüel parazitenin temizlenmesi ancak rekürrensin görülmesinde parazit hafif düzeyde dirençlidir. Aseksüel parazitemide belirgin azalma tam temizlenememe varsa parazit orta düzeyde dirençlidir. Parazitemi değişmiyorsa ağır düzeyde direnç vardır (18) ([Şekil 10-17](#)).

DSÖ 2023 REHBERİ'NDEKİ SITMA TEDAVİ ÖNERİLERİNDEKİ ÖNEMLİ DEĞİŞİKLİKLER:

DSÖ, 14 Mart 2023 tarihinde sıtmanın yönetimi konusunda önemli değişiklikler getiren yeni bir rehber yayınlamıştır. Bu bölümde, güncellenmiş bu rehberdeki tedavi ile ilişkili önemli farklılıkları bir araya getirmek amaçlanmıştır.

Komplike Olmayan *P. falciparum* Sıtmasının Klinik Yönetimi:

Öneri: Yenidoğan dahil tüm pediatrik yaş grupları, birinci, ikinci ve üçüncü trimesterdeki hamile kadınlar ve emziren kadınlar dahil komplike olmayan *P. falciparum* sıtmasının tedavisi için tercih edilen yaklaşım, AKT kullanılmasıdır. DSÖ onaylı birinci basamak AKT seçenekleri:

Artemether-lumefantrine (AL)

Artesunat-amodiakin (AS+AQ)

Artesunat-meflokin (ASMQ)

Dihidroartemisinin-piperakin (DHAP)

Artesunat + sülfadoksin-pirimetamin (AS+SP)

Artesunat-pironaridin (ASPY) (2022)

Bu AKT seçenekleri, bebekler, emziren kadınlar ve ikinci ve üçüncü trimesterdeki hamile kadınlar dahil olmak üzere hem yetişkinler hem de çocuklar için şiddetle tavsiye edilir. (Güçlü öneri, yüksek kanıt düzeyi) İlk trimesterdeki gebeler için de son rehberde AKT önerilmektedir (**Güçlü öneri, düşük kanıt düzeyi**)

Düşük bulaşma riskinin bulunduğu bölgelerde (*P. falciparum*'un endemik olmadığı bölgelerde), *P. falciparum* sıtma hastalarına (hamile kadınlar, <6 aylık bebekler ve <6 aylık emziren anneler hariç) AKT ile birlikte tek doz 0.25 mg/kg primakin verilmelidir (G6PD testi gerekli değildir).

***P. vivax*, *P. ovale*, *P. malariae* veya *P. knowlesi*'nin neden olduğu komplike olmayan sıtma:**

DSÖ, son yayınlanan rehberinde (2023) tüm *P. vivax*, *P. ovale*, *P. malariae* veya *P. knowlesi* sıtması tedavisinde AKT önermektedir (**Güçlü öneri, yüksek kanıt düzeyi**).

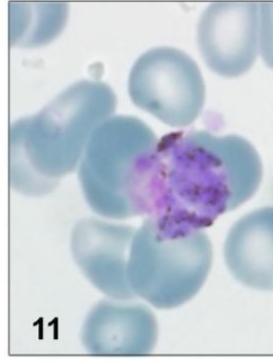
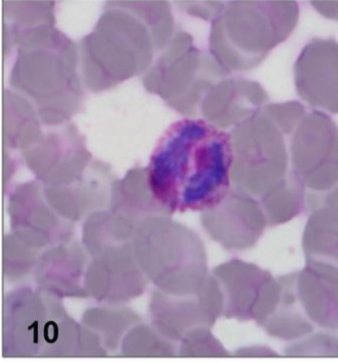
Bunun sebepleri olarak:

- AKT'ler parazitleri klorokin'den daha hızlı temizler (**yüksek kanıt düzeyi**).
- Uzun yarı ömürlü AKT'ler, nökslere ve yeni enfeksiyonlara karşı daha uzun süreli baskılayıcı tedavi sonrası profilaksi sağlar (**yüksek kanıt düzeyi**).
- Komplike olmayan sıtmanın tüm biçimleri için basitleştirilmiş ulusal protokoller sağlar.
- Karışık enfeksiyonlarda teşhis edilmemiş *P. falciparum*'un yeterli tedavisine olanak sağlar.

***P. vivax* veya *P. ovale* sıtmasında nöksü önleme:**

DSÖ yayınlanan son rehberinde, 14 günlük standart tedavi yerine 7 günlük kısa süreli primakin tedavisi önermektedir.

P. vivax veya *P. ovale* sıtmasında nöksü önlemek için, çocuklarda ve yetişkinlerde (hamile kadınlar, <6 aylık bebekler, emziren kadınlar hariç) yedi gün boyunca 0.5 mg/kg/gün primakin kullanımı önerilir (**Güçlü öneri, çok düşük kanıt düzeyi**)



Şekiller

10. Tedavi almamış sıtma parazitinin görüntüsü (X100);

11. Tedavi 2. doz sonrası sıtma parazitinin görüntüsü (X100)

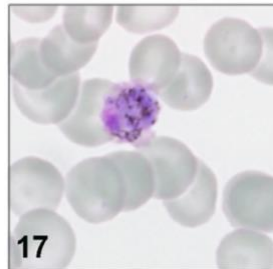
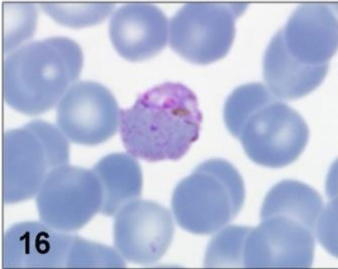
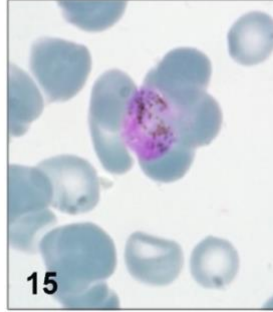
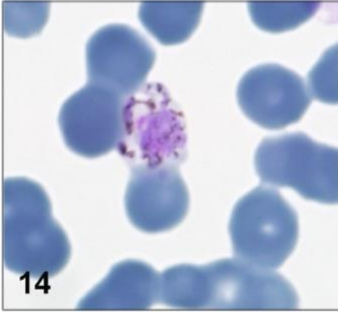
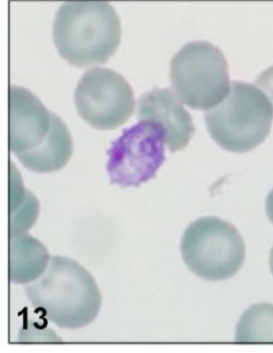
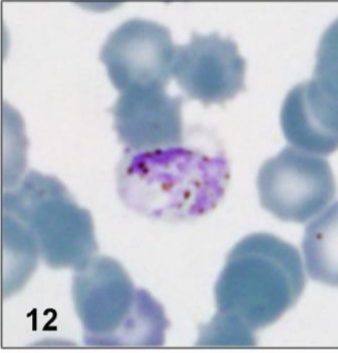
12. Tedavi 3. doz sonrası sıtma parazitinin görüntüsü (X100);

13. Tedavi 4. doz sonrası sıtma parazitinin görüntüsü (X100);

14. Tedavi sonrası 8. günde dirençli sıtma parazitinin görüntüsü (X100);

15. Tedavi sonrası 8. günde dirençli sıtma parazitinin görüntüsü (X100);

16-17. Antibiyotik ve parasetamol içeren ilaçları kullandıktan sonra Plasmodium'ların görüntüsü (X100) (Fotolar: Özbilgin A.)



Kararın gerekçeleri:

DSÖ Rehber yazım grubu, eldeki kanıtların kesinliği çok düşük olmasına rağmen, 2023 rehberinde bu konuda güçlü bir tavsiye vermiştir, çünkü:

- tedavi etkisinin büyüklüğü, 14 günlük 0.25 mg/kg/gün'lük standart rejimle karşılaştırılabilir düzeyde bulunmuştur ve buna ek olarak;
- hiçbir ciddi yan/advers etki tespit edilmemiştir;
- ek bir tedavi seçeneği sunulması, tedaviye erişimde muhtemelen artan eşitlik sağlayacaktır
- daha kısa tedavi süresi nedeniyle uyumda bir artış beklenebilir.

G6PD eksikliği olan kişilerde nüksün önlenmesi

G6PD eksikliği olan kişilerde, nüksü önlemek için 8 hafta boyunca haftada bir kez 0.75 mg/kg bw primakin bazı, potansiyel primakine bağlı hemoliz açısından yakın tıbbi gözetim altında verilebilir (**Koşullu öneri, çok düşük kanıt düzeyi**) (17)

SITMADA KEMOPROFLAKSİ

Sıtmanın önlenmesi, sivrisinek ısırıklarına karşı önlem ve kemoprofilaksi önlemlerini beraber içermelidir. Kemoprofilaksi seyahat edilen bölgelerdeki tüm sıtma türlerini kapsmalı ve hem kısa hem de uzun süreli seyahat edenler için geçerli olmalıdır. Kemoprofilaksi oldukça etkili olmasına rağmen yüzde yüz koruyucu değildir, bu nedenle sıtma endemik bölgelerden dönen ateşli kişiler kemoprofilaksi almış olsalar dahi sıtma açısından test edilmelidirler.

Bireysel olarak kişilerin risk değerlendirmesi yapılmalı. Seyahat eden kişilerin özelliklerine (gebelik, altta yatan hastalık durumu vb.) ve seyahat ettikleri bölgedeki sıtma özelliklerine (bulaşma yoğunluğu ve seyahat edilen bölgedeki ilaç direnç durumu) bağlı olarak profilaksi değişmektedir. Risk düzeyine bağlı olarak sadece sivrisinekten kaçınma önlemleri veya kemoprofilaksi ile birlikte olabilir.

Çeşitli faktörler de riski artırır. Kısa süreli de olsa sıtmanın yoğun olduğu bölgelere seyahat enfeksiyona neden olabilir. Sıtmanın mevsimsel olduğu ülkelerde, bulaşmanın en yoğun olduğu mevsimlerde seyahat etmek de riski artırır. Sıtma bulaşması bir ülke genelinde homojen olarak dağılmamaktadır, bu nedenle seyahatin yüksek endemik bölgelerde gerçekleşip gerçekleşmeyeceğini belirlemek için seyahat programı tam olarak gözden geçirilmelidir. Kırsal alanlara giden perdesi veya kliması olmayan yerlerde konaklayanlar da daha fazla risk altında olacaktır. Sıtma endemik bir ülkede yaşayanlar, kendilerini hastalığa karşı bağışık olarak

gördükleri için kendilerini risk altında görmeyebilirler. Ancak sıtmaya sürekli maruz kalma yoluyla kazanılan tolerans hızla kaybolur; diğer bağışık olmayan gezginlerle aynı riske sahip oldukları düşünülmelidir. Daha önce sıtma geçirmiş olan kişilerin de sıtma açısından risk altında oldukları unutulmamalıdır.

Sivrisinekten Kaçınma Önlemleri

Anofel sivrisineklerinin gece beslenme alışkanlıkları nedeniyle, sıtma bulaşması öncelikle alacakaranlık ve şafak arasında gerçekleşir. Seyahat edenler, kapalı klimalı odalarda veya iyi perdelenmiş alanlarda kalarak, ilaç emdirilmiş cibinlik altında uyuyarak, akşam ve gece saatlerinde yaşam ve uyku alanlarında etkili bir böcek ilacı spreyi veya sivrisinek bobinleri kullanarak ve vücudun çoğunu örten kıyafetler giyerek sivrisineklerle teması azaltabilirler. Tüm yolcular DEET içeren etkili sinek kovucu kullanmalıdır. Kovucular cildin açıkta kalan kısımlarına uygulanmalıdır. Yolcular aynı zamanda güneş kremi de kullanıyorsa, önce güneş kremi, ardından böcek kovucu sürmelidirler. Topikal bir böcek kovucu kullanmanın yanı sıra, sivrisineklere karşı ek koruma için cibinliklere ve giysilere permetrin içeren bir ürün uygulanabilir. Sivrisinek kovucu emdirilmiş giysiler de mevcuttur.

Sıtmayı Önlemek için İlaç Seçimi

Önerilen tüm birincil profilaksi rejimleri, sıtmalı bir bölgeye seyahat öncesinde, sırasında ve sonrasında ilaç alınmasını içerir. İlaça seyahatten önce başlanması, antimalaryal ajanın yolcunun sıtma parazitlerine maruz kalmadan önce kanda bulunmasını sağlar. Seyahat öncesinde bir profilaksi rejimi seçerken, seyahat eden kişi ve seyahat sağlığı sağlayıcısı, seyahat bölgesinde antimalaryal ilaç direncinin varlığı, seyahat süresi, hastanın diğer tıbbi durumları, alerji geçmişi, reçete edilen veya halihazırda alınan diğer ilaçlar (olası ilaç etkileşimlerini değerlendirmek için), potansiyel yan etkiler ve antimalaryalin maliyeti dahil olmak üzere çeşitli faktörleri göz önünde bulundurmalıdır.

Hiçbir antimalaryal ilaç %100 koruyucu değildir; bu nedenle, seyahat edenler profilaksiyi sivrisinekten kaçınma ve kişisel koruyucu önlemlerle (örneğin, böcek kovucu, uzun kollu kıyafet, uzun pantolon, sivrisineksiz bir ortamda uyumak, ilaç emdirilmiş bir cibinlik kullanmak) birleştirmelidir.

Atovaquone-Proguanil

Sıtma endemik bölgeye seyahatten 1-2 gün önce başlanmalı, endemik bölgede kalındığı süre boyunca ve ayrıldıktan sonra 7 gün boyunca her gün aynı saatte alınmalıdır (1x250/100 mg tb /gün)

Atovaquone-proguanil iyi tolere edilir ve yan etkileri nadirdir. Profilaksi veya tedavi için atovaquone-proguanil kullanan kişilerde bildirilen en yaygın yan etkiler karın ağrısı, bulantı, kusma ve baş ağrısıdır.

<5kg ağırlığındaki çocuklar, gebelerde, <5 kg bebek emziren kişilerde ve ciddi böbrek yetmezliği olan hastalarda profilaksi için önerilmez. Varfarin etkisini arttırabilir bu nedenle INR takibi ve varfarin dozu ayarlama gerekliliği olabilir. Bununla birlikte Atovaquone-Proguanil ve varfarin aynı anda alınmasının klinik etkisine ilişkin hiçbir veri mevcut değildir.

Klorokin & Hidroksiklorokin

Klorokin fosfat veya hidroksiklorokin sülfat (Plaquenil) sadece klorokine dirençli *Plasmodium* türlerinin aktif olmadığı yerlerde kullanılabilir. Profilaksi, sıtma endemik bölgelere seyahatten 1-2 hafta önce başlamalıdır. Yolcular ilacı haftada bir kez, haftanın aynı günü, sıtma endemik bölgelerde seyahat sırasında ve endemik bölgelerden ayrıldıktan sonra 4 hafta boyunca almaya devam etmelidir (1x300 mg klorokin tb/hafta veya 1x310 mg hidroksiklorokin tb/hafta)

Klorokin ve hidroksiklorokin yan etkileri arasında yer alan bulanık görme, baş dönmesi, gastrointestinal rahatsızlık, baş ağrısı, uykusuzluk ve kaşıntı genellikle yolcuların ilacı bırakmasını gerektirmez. Yüksek dozlarda klorokin (örneğin romatoid artrit tedavisinde kullanılanlar) retinopati ile ilişkilendirilmiştir; klorokin rutin haftalık sıtma profilaksisi için kullanıldığında bu ciddi yan etkinin görülme olasılığı son derece düşüktür. Klorokin ve ilgili bileşiklerin sedef hastalığını şiddetlendirebileceği bildirilmiştir. Klorokin aldıktan sonra rahatsız edici yan etkiler yaşayan kişiler, ilacı yemeklerle birlikte alarak daha iyi tolere edebilirler. Alternatif olarak, yan etkiler yaşayan bir yolcu, ilgili bileşik olan hidroksiklorokin sülfatı daha iyi tolere edebilir.

Doksisiklin

Doksisiklin profilaksisine, sıtmanın endemik olduğu bölgelere seyahatten 1-2 gün önce başlanmalıdır. Seyahat sırasında ve ayrıldıktan sonra 4 hafta boyunca günde bir kez, her gün aynı saatte alınmalıdır (1x100 mg/gün) Minosiklin, antimalaryal profilaktik etkinliği hakkında yeterli veri bulunmamaktadır. Uzun süreli minosiklin kullanan ve profilaksi ihtiyacı duyan kişiler seyahatten 1-2 gün önce minosiklin almayı bırakmalı ve bunun yerine doksisikline başlamalıdır. Minosiklin, tam doksisiklin kürü tamamlandıktan sonra yeniden başlatılabilir

Doksisisiklin, genellikle abartılı güneş yanığı reaksiyonu olarak ortaya çıkan fotosensitiviteye neden olabilir. Böyle bir reaksiyon riski, uzun süreli, doğrudan güneşe maruz kalmaktan kaçınarak ve güneş kremi kullanarak en aza indirilebilir. Ayrıca doksisisiklin kullanımı vajinal mantar enfeksiyonu sıklığında artış ile ilişkilendirilmiştir.

Gastrointestinal yan etkiler (bulantı, kusma) ilacın yemekle birlikte alınmasıyla veya genellikle daha ucuz olan jenerik doksisisiklin hiklat yerine doksisisiklin monohidrat veya enterik kaplı doksisisiklin hiklat reçete edilmesiyle en aza indirilebilir. Özofajit riskini azaltmak için yeterli sıvı ile yutmalarını ve yatmadan kısa bir süre önce doksisisiklin almaktan kaçınmaları tavsiye edilmelidir. Doksisisiklin, tetrasiklinlere karşı alerjisi olan kişilerde, hamile kişilerde ve 8 yaşından küçük bebek ve çocuklarda kontrendikedir. Oral tifo aşısı Ty21a ile aşılama, bir doz doksisisiklin almadan ≥ 24 saat önce tamamlanmalıdır.

Meflokin

Meflokin profilaksisine sıtma endemik bölgelere seyahatten ≥ 2 hafta önce başlanmalıdır. Seyahatleri sırasında ve endemik bölgelerden ayrıldıktan sonra 4 hafta boyunca her hafta aynı gün ilacı almaya devam etmelidir (1x228 mg /hafta)

Profilaktik dozlarda meflokin nadir fakat ciddi yan etkilerle (örn. psikoz, nöbetler) ilişkilendirilmiştir; bu etkiler tedavi için kullanılan yüksek dozlarda daha sıktır. Profilaksi çalışmalarında bildirilen diğer yan etkiler arasında anormal rüyalar, anksiyete bozukluğu, depresyon, baş dönmesi, gastrointestinal rahatsızlık, baş ağrısı, uykusuzluk ve görme bozuklukları yer almaktadır. Ara sıra bildirilen diğer nöropsikiyatrik bozukluklar arasında agresif davranış, ajitasyon veya huzursuzluk, konfüzyon, ensefalopati, unutkanlık, halüsinasyonlar, duygudurum değişiklikleri, panik ataklar, paranoya ve duyuusal ve motor nöropatiler (örn. ataksi, parestezi, tremorlar) yer almaktadır. Zaman zaman, psikiyatrik semptomların meflokin kesildikten uzun süre sonra da devam ettiği bildirilmiştir. FDA ayrıca meflokin kullanımından sonra kalıcı baş dönmesine ilişkin nadir raporlar hakkında uyarı içermektedir.

Meflokin, ilaca veya ilgili bileşiklere (örn. kinidin, kinin) karşı bilinen aşırı duyarlılığı olan, aktif depresyonu, yakın zamanda depresyon öyküsü, yaygın anksiyete bozukluğu, psikoz, şizofreni ve diğer majör psikiyatrik bozuklukları veya nöbetleri olan kişilerde kontrendikedir. Meflokin, psikiyatrik rahatsızlıkları veya depresyon öyküsü olan kişilerde kullanılmamalıdır.

Altta yatan bir aritmi yoksa mevcut verilerin gözden geçirilmesi, meflokin'in eş zamanlı olarak beta-bloker kullanan kişilerde güvenle kullanılabileceğini göstermektedir. Bununla birlikte, kalp iletim anormallikleri olan kişiler için meflokin önerilmemektedir.

Primakin

Primakin, G6PD eksikliği olan kişilerde potansiyel olarak hayatı tehdit eden hemolize neden olabilir. Primakin reçetelemeyen önce kantitatif bir laboratuvar testi ile G6PD eksikliğini ekarte edilmelidir.

Primakin fosfatın G6PD düzeyleri normal olan kişilerde sıtmanın önlenmesi için 2 farklı kullanımı vardır: öncelikle *P. vivax* bulunan bölgelerde birincil profilaksi ve sıtma endemik bölgelerde uzun süre maruz kalmış yolcular için terminal profilaksi. Primakin kullanan normal G6PD düzeyine sahip kişiler arasında en sık görülen advers olay gastrointestinal rahatsızlıktır; bu durum yiyeceklerle birlikte alınması durumunda en aza indirilebilir veya ortadan kaldırılabilir.

a) Birincil profilaksi

Primer profilaksi için primakin, sıtma endemik bölgelere seyahatten 1-2 gün önce, sıtma endemik bölgedeyken her gün (her gün aynı saatte) ve bölgeden ayrıldıktan sonra 7 gün boyunca her gün alınmalıdır (1x30 mg/gün)

b) Terminal profilaksi

Birincil profilaksiye ek olarak, terminal profilaksi (varsayımsal antirelaps tedavisi olarak da bilinir) genellikle *P. ovale* veya *P. vivax* sıtmasına uzun süre maruz kalan uzun süreli yolcular (örneğin, askeri personel, misyonerler, Barış Gönüllüleri) için endikedir. Terminal profilaksi, *P. ovale* veya *P. vivax*' ın hipnozoitlerini ortadan kaldırmak ve böylece nüksetmesini veya gecikmiş başlangıçlı klinik tablolarını önlemek amacıyla maruziyet süresinin sonuna doğru (veya hemen sonrasında) primakin alınmasını içerir. Dünyanın sıtma endemik bölgelerinin çoğunda (Karayipler hariç) *P. ovale* veya *P. vivax*' a yakalanma riski vardır, ancak bireysel bir yolcu için gerçek riski tanımlamak zordur.

Sıtma endemik bir bölgeden ayrıldıktan sonra 14 gün boyunca primakin almalı ve birincil profilaksi ilaçlarıyla eş zamanlı olarak kullanılmalıdır. Primer profilaksi için klorokin, doksisisiklin veya meflokin kullanılıyorsa, yolculara maruziyet sonrası profilaksinin son 2 haftasında almaları için primakin reçete edin. Birincil profilaksi için atovaquone-proguanil kullanıldığında, yolcular atovaquone-proguanilin son 7 günü boyunca ve ardından ek 7 gün boyunca primakin alabilirler. Primer ve terminal profilaksinin eş zamanlı uygulanması mümkün değilse, yolculara primer

profilaksi ilaçlarını tamamladıktan sonra primakin almalarını söyleyin. Primakin veya tafenokin ile primer profilaksi (aşağıdaki bölüme bakınız) terminal profilaksi ihtiyacını ortadan kaldırır.

Tafenokin

Tafenokin, G6PD eksikliği olan kişilerde potansiyel olarak hayatı tehdit eden hemolize neden olabilir. Hastalara tafenokin reçete etmeden önce kantitatif bir laboratuvar testi ile G6PD eksikliğini ekarte edin.

a) Birincil profilaksi

Seyahat edenler sıtma endemik bir bölgeye gitmeden önce 3 gün boyunca günlük tafenokin yükleme dozu almalıdır (1x200 mg); yükleme dozu tamamlandıktan 7 gün sonra başlayarak, sıtma endemik bölgedeyken haftalık idame dozu almalıdırlar; daha sonra sıtma endemik bölgeden ayrıldıktan sonraki hafta son bir doz almalıdırlar. Dozlar her hafta aynı gün alınmalıdır.

Tafenokin, hamile kişilerde ve emzirme döneminde kontrendikedir. Psikotik bozukluk öyküsü olan kişilerde yüksek doz tafenokin kullanımında nadir psikiyatrik advers olaylar gözlemlendiğinden tafenokin reçete etmekten kaçınılmalıdır. Tafenokin kullanımı ile bildirilen en yaygın advers olaylar baş dönmesi, gastrointestinal rahatsızlıklar, baş ağrısı ve hemoglobinde klinik olarak önemsiz düşüşlerdir. Tafenokin yiyeceklerle birlikte alınmalıdır.

b) Terminal profilaksi

2020 itibarıyla CDC, P. ovale veya P. vivax sıtmasının terminal profilaksisi için artık tafenokin önermemektedir.

Bebekler, Çocuklar ve Ergenler için Profilaksi

Sıtmanın endemik olduğu bölgelere seyahat eden tüm çocuklar, genellikle bir sıtma ilacını almayı da içeren önleme tedbirlerini kullanmalıdır. Pediatrik dozları hastanın vücut ağırlığına göre dikkatlice hesaplanmalı ve yetişkin dozu aşılmamalıdır. Amerika Birleşik Devletleri'nde antimalaryal ilaçlar sıvı formülasyonda bulunmaz ve tatları acı olabilir. Eğer bir çocuk kapsül veya tablet yutamıyorsa, tabletler toz haline getirilerek az miktarda tatlı bir şeyle (örn. yoğunlaştırılmış süt, çikolata şurubu, sürülebilir çikolata) karıştırılarak ilaç dozunun alınması sağlanmalıdır. Dozun tok karnına verilmesi mide rahatsızlığını ve kusmayı en aza indirebilir.

Atovaquone-proguanil, ≥ 5 kg (11 lb) ağırlığındaki bebekler ve çocuklar için profilaksi olarak kullanılabilir. Klorokin ve meflokin, ilaç direncine bağlı olarak

her yaş ve ağırlıktaki bebekler ve çocuklar için seçeneklerdir. Doksisiklin ≥ 8 yaşındaki çocuklar için kullanılabilir. Primakin, G6PD eksikliği olmayan ve esas olarak *P. vivax* olan bölgelere seyahat eden çocuklar için kullanılabilir.

Gebelik Sırasında Profilaksi

Sıtma enfeksiyonu gebe kişilerde hamile olmayanlara göre daha ağır seyredebilir. Erken doğum, spontan düşük ve ölü doğum gibi olumsuz gebelik sonuçları riskini artırır; bu nedenle, hiçbir profilaksi rejimi tamamen etkili olmadığından, hamile olan veya hamile kalma olasılığı olan kişilere mümkünse sıtmanın bulaştığı bölgelere seyahat etmekten kaçınmaları tavsiye edilmelidir. Sıtma endemik bir bölgeye seyahat ertelenemiyorsa, etkili bir profilaksi rejimi ve sivrisinekten kaçınma önlemleri şarttır.

Klorokin dirençli *P. falciparum*' un bildirilmediği bölgelere seyahat eden gebe kişiler klorokin profilaksisi alabilirler. Sıtma profilaksisi için önerilen dozlarda kullanıldığında klorokin fetüs üzerinde zararlı etkilere sahip bulunmamıştır; bu nedenle gebelik, klorokin veya hidrosiklorokin ile sıtma profilaksisi için bir kontrendikasyon değildir.

Klorokin dirençli *Plasmodium* olduğu bilinen bölgelere seyahat için meflokin, gebelik sırasında sıtma profilaksisi için önerilen tek ilaçtır. Hamilelik sırasında meflokin kullanımına ilişkin çalışmalarda fetüs üzerinde olumsuz etkilere dair herhangi bir bulguya rastlanmamıştır.

Atovaquone-proguanil, güvenliğine ilişkin verilerin sınırlı olması ve diğer seçeneklerin mevcut olması nedeniyle gebelik sırasında kullanılması önerilmemektedir. Bununla birlikte, diğer antimalaryal ilaç seçenekleri uygun değilse, klinisyenler ve hastalar, hasta için en iyi kararı vermek üzere atovaquone-proguanil kullanmanın seçeneklerini, risklerini ve faydalarını tartmalıdır. Doksisiklin, ilgili bir ilaç olan tetrasiklin ile fetüs üzerinde görülen yan etki riski nedeniyle gebelik sırasında sıtma profilaksisi için kontrendikedir. Bu yan etkiler arasında dişlerde renk değişikliği ve displazi ve kemik büyümesinin engellenmesi yer alır. Ne primakin ne de tafenokin gebelik sırasında kullanılmamalıdır; her iki ilaç da G6PD eksikliği olan bir fetüse transplasental olarak geçebilir ve hemolitik anemiye neden olabilir.

Gebe kalmayı planlayan kişiler, gebelik sırasında kullanılması önerilen ilaçları (seyahat bölgesine bağlı olarak klorokin veya meflokin) kullanabilirler. CDC, sıtma profilaksi ilaçlarının kullanımından sonra gebeliğin ertelenmesi konusunda tavsiyede bulunmamaktadır.

Emzirme Sırasında Profilaksi

Emziren kişilerin anne sütüne geçen antimalaryal ilaç miktarları emzirilen bebeklere yeterli koruma sağlamak için yetersizdir. Klorokin ve meflokin bebeklere güvenle reçete edilebildiğinden, bebekler anne sütüne geçen küçük miktarlara da güvenle maruz kalabilirler. Emziren kişilerde doksisisiklin kullanımına ilişkin veriler çok sınırlıdır; ancak çoğu uzman, bebekte yan etkilerin teorik olarak uzak bir ihtimal olduğunu düşünmektedir. Anne sütüne geçen primakin veya tafenokin miktarı hakkında bilgi bulunmamakla birlikte, bu ilaçlardan herhangi biriyle kemoprofilaksiye başlamadan önce hem emziren kişi hem de bebek G6PD eksikliği açısından test edilmelidir.

Klorokin Dirençli Sıtmanın Bulunduğu Bölgelere Seyahat

Klorokine dirençli *P. falciparum*, Karayipler ve Panama Kanalı'nın batısındaki ülkeler dışında dünyanın her yerinde bulunur. Klorokine dirençli *P. falciparum* Afrika'da baskın olmasına rağmen, Güney Amerika ve Asya'da klorokine duyarlı *P. vivax* sıtması ile birlikte bulunur. Klorokine dirençli *P. vivax* sadece Papua Yeni Gine ve Endonezya'da doğrulanmıştır. Klorokine dirençli olduğu bilinen *Plasmodium* türlerinin bulunduğu yerlerde, sivrisinekten kaçınma önlemlerine ek olarak, profilaksi olarak atovaquone-proguanil, doksisisiklin, meflokin veya tafenokin reçete edilmelidir.

Klorokin Duyarlı Sıtmanın Olduğu Bölgelere Seyahat

Klorokine duyarlı *Plasmodium* türlerinin bulunduğu bölgeler, sıtmaya ağırlıklı olarak *P. vivax*'ın neden olduğu birçok Latin Amerika ülkesini içermektedir. Klorokine duyarlı *P. falciparum*, Panama Kanalı'nın batısındaki Karayipler ve Orta Amerika ülkelerinde mevcuttur. Klorokine duyarlı olduğu bilinen *Plasmodium* türlerinin bulunduğu yerlerde sivrisinekten kaçınma önlemlerine ek olarak birçok etkili profilaksi seçeneği arasında klorokin, atovaquone-proguanil, doksisisiklin, meflokin ve tafenokin bulunmaktadır. *P. vivax*' ın baskın olduğu ülkelerde primakin de bir seçenektir.

Meflokin Dirençli Sıtmanın Görüldüğü Bölgelere Seyahat

Meflokin dirençli *P. falciparum* Güneydoğu Asya'da Tayland'ın Burma (Myanmar) ve Kamboçya sınırlarında, Kamboçya'nın batı eyaletlerinde, Burma'nın Burma ve Çin sınırındaki doğu eyaletlerinde, Burma ve Laos sınırları boyunca ve güney Vietnam'da doğrulanmıştır. Bilinen meflokin dirençli *Plasmodium* türlerinin bulunduğu yerler için sivrisinekten kaçınma önlemlerine ek olarak profilaksi seçenekleri atovaquone-proguanil, doksisisiklin ve tafenokin'dir.

Sıtma Bulaşının Sınırlı Olduğu Bölgelere Seyahat

Sıtma vakalarının ara sıra görüldüğü ve yolculara bulaşma riskinin düşük olduğu yerler için CDC, yolcuların sadece sivrisinekten kaçınma önlemlerini kullanmalarını ve kemoprofilaksi kullanmamalarını önermektedir (18,19).

Plasmodium'ları hızla yayarak sıtma epidemileri oluşturabileceği ve aynı zamanda ülkemizde sadece *P. vivax* sıtmasını değil *P. falciparum* sıtmasını da yayabilecek vektör türleri mevcuttur (20, 21). Tüm bu raporlar ve bilimsel çalışmalar bize Türkiye için sıtmanın geçmişte (22) olduğu gibi günümüzde ve gelecekte de (20, 23) önemli bir halk sağlığı tehdidi ve problemi olarak önümüze gelmeye devam edeceğini göstermektedir. Ülkemizde sıtma epidemilerinin oluşması için gerekli şartlar bulunmaktadır.

1. İklim Değişikliği

Son elli yılın sıcaklık verilerinin istatistiksel çözümlemesi, Türkiye'nin de içinde bulunduğu Doğu Akdeniz ve Orta Doğu Bölgesi'nde günlük ortalama ve en düşük sıcaklıklarda artma eğilimi göstermektedir. Türkiye'de 1950-2004 sıcaklık ölçümlerinin zaman serisi çözümlemesine bakıldığında Karadeniz Bölgesi dışındaki bölgelerde sıcaklık artışı belirgindir ve yağışlarda ise azalma eğilimi vardır (24, 25). Yapılan modelleme çalışmalarında ve hesaplamalarda Doğu Akdeniz ve Orta Doğu Bölgesi'nde yüzyılın ortalarında özellikle yaz aylarında 1.5-2.0 °C'lik artışlar öngörülmektedir. Yüzyılın sonlarında ise yaz dönemlerinde Türkiye'nin güney batısında 6-7°C, batısında 6°C, doğusunda ise 4°C, sonbahar döneminde 4-5°C, kış ve ilkbahar döneminde ise 2.5-3.0 °C sıcaklık artışı beklenmektedir (26).

TÜBA'nın hazırladığı ve iklim değişikliği ile ülkemizde halk sağlığı sorunu oluşturarak tehdit edecek vektörler ile bulaşan hastalıkların ilk sırasında sıtma hastalığı gelmektedir. *P. falciparum* sıtması vakalarının 2050 yılına kadar yükselerek ülkemizi tehdit edeceği ve önemli bir halk sağlığı sorunu olacağı vurgulanmaktadır (23, 27). Bunun yanı sıra iklim değişikliğinin vektör kaynaklı hastalıkları arttırarak bölgemiz için risk ve tehdit oluşturacağı, Türkiye'de *P. vivax*'ın sıtma epidemileri oluşturabileceği de belirtilmektedir (21, 28-29).

Küresel ısınma, hastalık etkeni taşıyan vektörlerin popülasyonlarının artmasına ve dağılım alanlarının değişimine etki edecek en önemli faktördür. Vektörlerin yaşaması için uygun olmayan sıcaklık koşullarının küresel ısınma sonucu elverişli duruma gelmesi ile, vektör canlıların aktif yaşam sürelerinin uzama olasılığı vardır. Vektör popülasyonunun büyümesi ve daha geniş alana yayılması sonucu

ise, başta sıtma olmak üzere artropod vektörlerle bulaşan hastalıkların artışına neden olabilecektir (30).

Sıtma bulaş ve epidemiyolojisinin iklim değişiklikleri ile ilişkisinin farklı yönleri şöyle sıralanabilmektedir:

- A.** Vektör sivrisinek yönünden; hava sıcaklıklarının artması ile sivrisinek popülasyonlarında artış beklenmektedir. Sivrisinek türlerinin sınırlı olan üreme ve çoğalma alanları, deniz seviyesine göre şu an bulundukları yükseklikten daha yüksek alanlara ve daha kuzey enlemlerdeki bölgelere doğru genişleyebilecektir. Yüksek sıcaklıklarda *Plasmodium* parazitlerinin sivrisineklere adaptasyonunun daha kolay olabileceği ve bu durumun da enfekte vektör popülasyonunda artışlara neden olacağı düşünülmektedir. Vektör sivrisineğin kan emme ve beslenme ihtiyacının, sayısının artarak konak ile daha fazla temas kurabileceği ve vektör sivrisineklerin doğada kalma süresinin uzayabileceği düşünülmektedir.
- B.** *Plasmodium* türleri yönünden; iklim değişikliklerinin yaratacağı yeni koşullar ile *Plasmodium*' ların vektörde geçen evrim dönemleri daha kısa sürede tamamlanarak yeni konaklara bulaşları hızlanabileceği, dağılım bölgeleri genişleyerek enfeksiyonun yıllık bulaşma süresi uzayabileceği düşünülmektedir.
- C.** Konaklar yönünden; İnsanların açık havada geçirecekleri zamanların artabileceği, kapalı alanların havalandırma ihtiyaçlarının da artmasıyla vektör sivrisinekler ile olan temasları sıklaşabileceği ve enfeksiyon riski yükselebileceği düşünülmektedir (31-34).

Son yıllarda yapılan haritalandırma çalışmaları, iklim değişikliğinin başta sıtma olmak üzere birçok enfeksiyon hastalığının dağılım ve şiddetini değiştirebileceğini göstermektedir. Örneğin, sıtma sıcaklık ortalamalarının artmasına bağlı olarak Afrika'nın güney ve doğu bölgelerinde daha yüksek alanlarda görülmeye başlamıştır (33, 34).

Türkiye'deki *Anopheles superpictus* türü dışı sivrisineklerin laboratuvarında deneysel olarak *Plasmodium falciparum* ile enfekte edilebildiği açıklanmıştır. Ayrıca, sıcaklığın artması sivrisinekteki sporogonik dönemi hızlandıracağı için *P. vivax* sıtması olgularında artış olabileceği unutulmamalıdır (2, 35-37).

Türkiye beşeri, ticari ve doğal göç yolları üzerinde ve karayolu ulaşımı ile bir çok ülkeyi Avrupa'ya bağlaması özelliği ile, başta sıtma olmak üzere bulaşıcı hastalıkların yayılma riski açısından kritik bir konumda bulunmaktadır. Komşu ve çevre ülkelerde, savaş ve yetersiz kaynaklar etkisiyle bulaşıcı hastalık kontrollerinin yetersiz kalma olasılığının varlığı görülmektedir. Tüm bu etkenler

nedeniyle sıtma epidemisi riski var olan Türkiye'nin bu enfeksiyonu Avrupa'ya transfer edebilecek bir köprü görevi görme olasılığı gözden kaçırılmamalıdır

2. Seyahat ve Göçler

Küreselleşen dünyada seyahat, göç ve sezonluk işçiler sebebiyle endemik olmayan bölgelere sıtmanın kolayca taşınabileceği görülmektedir. WHO 2020 Sıtma Raporuna göre ülkemizde 2010-2020 yılları arasında 1728 import vaka gözlemlenmiştir (38). Ülkemiz üzerinden Avrupa'ya göç eden başta Afganistan, İran, Pakistan ve Hindistanlı mülteciler tarafından sıtma ülkemize taşınarak yayılabilmektedir (39). Ayrıca turizm ve ticaret amacıyla başta Afrika ülkelerine olmak üzere seyahat eden kişilerde de günümüzde sıtmaya sıkça rastlamaktayız. Yine Özbilgin ve ark. ve İzmir'de Zorbozan ve ark. ise 2016 yılında mikroskopide atipik görünümlü biri *P. falciparum* diğeri *P. vivax* olmak üzere iki import vaka bildirmiştir (40, 41). Antalya'da 2012-2017 yılları arasındaki import olguları değerlendiren bir çalışmada toplamda 36 olgu bildirmiştir. Bu olguların 29'u *P. falciparum*, 4'ü *P. vivax*, 2'si *P. ovale* ve 1'i ise *P. malaria* olarak saptanmıştır (42). Diğer bir çalışmada ise 2019 yılı içinde tanı alan 4 import olgu sunulmuş, olguların 2'si *P. falciparum*, 2'si ise *P. vivax* olarak bildirilmiştir (43). Sağlık Bakanlığının yayınında ise zaten ülkemizde her yıl ortalama 200-250 yurtdışı kaynaklı sıtma vakalarını yaklaşık %75'inin *P. falciparum* sıtması olduğu ve her yıl ortalama 1-4 kişi yurtdışı kaynaklı *P. falciparum* sıtmasına bağlı olarak hayatını kaybettiği bildirilmektedir (16).

3. İlaç Direnci

Tayland Kamboçya sınırı boyunca komplike olmayan *falciparum* sıtmasının tedavisinde artesunate-meflokin kombinasyonu kullanılması nedeniyle Kelch13 (k13) geninde mutasyon meydana gelmiş ve artesunate-meflokin kombinasyonunun etkinliğinde azalma meydana gelmiştir. Dirençli *P. falciparum* suşları Büyük Mekong Alt Bölgesi'nin birçok alanına yayılmıştır. Daha sonra sırasıyla Kamboçya, Vietnam, Tayland, Laos'da hızla yayıldığı Bangladeş ve Hindistan'a kadar ulaşarak Güneydoğu Asya'nın büyük bir kısmını etkisi altına almaya başladığı gözlenmiştir. Bu şekilde yayılma devam ederse dirençli izolatların ülkemize ve Afrika kıtasına da ulaşma ihtimali bulunmaktadır. Afrika kıtasına ulaştığında milyonlarca insanı öldürecek ve enfeksiyonun kontrol altına alınamayacağından şüphelenilmektedir. Ülkemiz ilaca dirençli sıtma riski altındaki bölgede yer almakta olup sıtma tedavisi, tedavinin izlenmesi ve sıtma ilaçlarına karşı direnç büyük önem kazanmaktadır (44-48).

ÖNERİLER

Günümüzde ve gelecekte ülkemizde sıtmanın epidemiler oluşturmaması için aşağıdaki konulara dikkat edilmeli ve önem verilmelidir.

- 1 Türkiye sıtmanın bulaşıp yayılabileceği subtropikal bölgede yer alır; iklim ve çevresel faktörler sıtma epidemileri için uygundur.
- 2 Sıtmanın yaygın görülebileceği bölgelerde iç ve dış göçler de oldukça fazla görülmekte, başta tarım, inşaat işçiliği ve turizm olmak üzere geçici ve mevsimlik nüfus hareketleri yoğun olarak yaşanmaktadır.
- 3 Sulama projeleri su birikintisi olan alanları ve özellikle yazın hasat toplama dönemlerinde küçük küçük birçok yerleşim yerlerini oluşturmaktadır. Bunun yanı sıra büyük şehir ve kasabaların yakınlarına işçiler ve çalışan kişiler tarafından yeni yerleşim yerleri yapılmakta, bu alanlarda su çukurları açılmakta ve sular uygun olmayan yerlerde depolanmaktadır. İnsan ve suyun yan yana olduğu bu alanlar sivrisineklerin beslenmesi ve sıtmayı bulaştırması için önemli habitatlar oluşturmaktadır.
- 4 Artan seyahat ve ticaret ilişkileri, başta sıtma olmak üzere bulaşıcı hastalıkların ülkeler arasındaki hızlı yayılma olasılığını arttırmaktadır. Yurt dışından gelen bu sıtma vakaları ülkemizde uygun vektörlerin, iklim ve çevresel faktörlerin bulunması nedeni ile sıtma epidemilerine neden olabilir. Avrupa'nın birçok bölgesi sosyo ekonomik yönden gelişmiştir ve iyi bir sağlık sistemi oluşturulmuştur. Bu nedenle import sıtma vakaları genellikle büyük bir tehdit oluşturmamaktadır. Bununla beraber DSÖ'nünde özellikle uyardığı gibi yurt dışından gelen sıtma vakaları düşük sosyoekonomik seviyedeki halk arasına yayılırsa ve sağlık hizmetlerinde aksama görülürse büyük çapta sıtma epidemileri görülebileceği unutulmamalıdır.
- 5 Ülkemizde son yıllarda yerli *P. vivax* ve *P. falciparum* vakalarına rastlanmaya başlanmıştır. Türkiye'deki parazitlerin ilaç direncinin gelişmesi, sivrisineklere adaptasyon yeteneklerindeki değişiklikler, sivrisineklerin davranışlarındaki değişiklikler, sivrisineklerde paraziti geliştirecek mutasyonların olması ve yine sivrisineklerde insektist direncinin gelişmesi ile sıtmanın Türkiye'nin en önemli güncel sorunu haline gelebileceği unutulmamalıdır.
- 6 Dünya'da başta uzak doğu olmak üzere birçok bölgede, *P. vivax* türünün klorokin ve primakine hatta son yıllarda artemisine karşı direnç geliştirdiği gözlenmektedir. Aynı şekilde *P. falciparum*'un artemisin direnci tüm

dünyada hızla yayılmaktadır. Bu bölgelerden enfekte insanlar veya sivrisinekler ile taşınacak dirençli *P. vivax* ve *P. falciparum* türlerinin Türkiye’de yaygın enfeksiyon oluşturmaları ve yerleşmesi riski vardır, ayrıca ülkemizdeki yerli *P. vivax* suşunun bu ilaçlar karşısında direnç geliştirme olasılığı da vardır.

- 7** Ülkemizde sıtmayı taşıyan anofel türlerinin bulunması, büyük nüfus hareketleri, yurtdışından gelen sıtma vakalarındaki artış, sınırlardan zaman zaman kontrolsüz göçmen girişleri ve artan hava sıcaklıkları düşünülerek sıtmanın epidemiler yapıp önemli sağlık problemleri oluşturabileceği unutulmamalıdır.
- 8** Sıtma konusunda halkın bilinç düzeyini yükseltmek, hekimlerin farkındalıklarını arttırmak için eğitimler düzenlemek gereklidir.
- 9** Türkiye beşeri, ticari ve doğal göç yolları üzerinde ve karayolu ulaşımı ile bir çok ülkeyi birbirine bağlayan bir köprü görevi gördüğü, bir çok seyahat ve göçte kullanıldığı unutulmamalıdır.
- 10** Sıtma konusunda coğrafi epidemiyolojik amaçlı birtakım çalışmaların yapılması önemli olup bunları iki grup altında toplamak mümkündür. **a)** Geçmiş verileri de içeren sıtma ile ilişkili (çevresel, entomolojik, parazitolojik ve epidemiyolojik) geniş ölçekli coğrafi bir veritabanı oluşturulmalıdır. **b)** DSÖ tarafından da önerilen Sıtma Erken Uyarı Sistemi oluşturulmalıdır (49-51).

Sonuç olarak, yukarıda sunduğumuz iki vakada, sıtma yönetiminde doğru tanı ve hızlı tedavinin önemli rolünü vurgulamakta ve hem klinik uygulamada hem de sıtmayı önleme çabalarında dikkatli olunması gerektiğinin altı çizilmiştir.

KAYNAKLAR

1. World Health Organization. The long road to malaria elimination in Turkey. 2013. Available from: URL: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/94961>
2. Alten B, Kampen H, Fontenille D. Malaria in Southern Europe: resurgence from the past?, Emerging Pests and Vector-Borne Diseases in Europe 2007; 1: 35-57
3. Ramsdale CD, Alten B, Caglar SS, Özer N. A revised, annotated checklist of the mosquitoes (Diptera, Culicidae) of Turkey. European Mosquito Bulletin 2001; 9: 18-28.
4. Suyev M. Sıtma çalışmaları albümü. Turkish Ministry of Health, Husunutabiat Publishing, İstanbul, Turkey, 1953.

5. Aslan G, Seyrek A, Kocagoz T, Ulukanligil M, Erguven S, Gunalp A. The diagnosis of malaria and identification of plasmodium species by polymerase chain reaction in Turkey. *Parasitol Int* 2007; 56(3): 217-20. doi: 10.1016/j.parint.2007.03.001.
6. Dilmeç F., Kurcer MA, Akkafa F., Simsek Z. Monitoring of failure of chloroquine treatment for *Plasmodium vivax* using polymerase chain reaction in Sanliurfa province, Turkey. *Parasitol Res* 2010; 106: 783–788. doi: 10.1007/s00436-009-1710-8.
7. Türe Z, Yıldız O, Yaman O, Kalın Ünüvar G, Aygen B. Kayseri ilinde görülen yerli sıtma olguları. *Mikrobiyol Bul* 2023; 57(2): 307-316. doi: 10.5578/mb.20239922.
8. Gülen H, Türedi Yıldırım A, Çavuş İ, Türkmen H, Özbilgin A. Lösemi Öntanılı Yerli Sıtma Olgusu. *Mikrobiyol Bul* 2023;
9. Markel EK, Voge M, John DT, editors. *Medical Parasitology*. Saint Louis, Missouri: W.B. Saunders, 1992.
10. Unat EK, Yaşarol Ş, Merdivenci A, editors. *Sıtma, Türkiye'nin Parazitolojik Coğrafyası*, İzmir: Ege Üniversitesi Matbaası, 1965.
11. Pohl K, Cockburn IA. Innate immunity to malaria: The good, the bad and the unknown, *Front Immunol* 2022; 13. doi: [10.3389/fimmu.2022.914598](https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.914598).
12. Siahaan L. Laboratory diagnostics of malaria. [*IOP Conference Series: Earth and Environmental Science* 2018; 125: 012090.](#)
13. Payne D. Use and limitations of light microscopy for diagnosing malaria at the primary health care level, *Bulletin of the World Health Organization* 1988; 66(5): 621–626.
14. Azikiwe CC, Ifezulike CC, Siminialayi IM, Amazu LU, Enye JC, Nwawkwunit OE. A comparative laboratory diagnosis of malaria: microscopy versus rapid diagnostic test kits. *Asian Pacific journal of tropical biomedicine* 2012; 2(4): 307–310. doi:[10.1016/S2221-1691\(12\)60029-X](https://doi.org/10.1016/S2221-1691(12)60029-X)
15. Shokoples SE, Ndao M, Kowalewska-Grochowska K, Yanow SK. Multiplexed real-time PCR assay for discrimination of *Plasmodium* species with improved sensitivity for mixed infections, *Journal of clinical microbiology* 2009; 47(4): 975–980. doi:[10.1128/JCM.01858-08](https://doi.org/10.1128/JCM.01858-08)
16. T.C. Sağlık Bakanlığı. Sıtma Vaka Yönetim Rehberi. HSGM. Available from: URL: https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/birimler/zoootik-vektorel-hastaliklar-db/zoootik-hastaliklar/4-Sitma/6-Rehber/Stma_Vaka_Ynetim_Rehberi_2019.pdf.
17. World Health Organization. (2023). WHO guidelines for malaria, 14 March 2023. World Health Organization. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/366432>.
18. CDC traveler's Health: [Malaria | CDC Yellow Book 2024](#) (<https://wwwnc.cdc.gov/travel/yellowbook/2024/infections-diseases/malaria#prevent>)
19. [Yellow Fever Vaccine & Malaria Prevention Information, by Country | CDC Yellow Book 2024](#) (<https://wwwnc.cdc.gov/travel/yellowbook/2024/preparing/yellow-fever-vaccine-malaria-prevention-by-country>)

20. Akisu Ç, Sıtma Tedavisi. In: Akisu Ç, Korkmaz M, editors. Tıbbi Parazitolojide Tedavi. İzmir: Meta Basım, 2005. p.65-86
21. Özbilgin A, Topluoglu S, Es S, Islek E, Mollahaliloglu S, Erkoc Y. Malaria in Turkey: successful control and strategies for achieving elimination, *Acta Trop* 2011; 120(1-2): 15-23. doi: 10.1016/j.actatropica.2011.06.011.
22. Özbilgin A. 2010. Sağlıkta Dönüşüm Programı Kapsamında Sıtmayla Savaş Programının Detaylı Analiz ve Değerlendirme Çalışması. T.C. Sağlık Bakanlığı Sağlıkta Dönüşüm Programı, Nihai Raporu, 2010.
23. Köse Ş, Büke Ç, Çakmak F, Akçiçek E. editors. Tarihsel Süreçte Anadolu'da Sıtma. Ankara: Gece Kitaplığı Yayınevi; 2017.
24. Şeker M, Koyuncu İ, Öztürk İ. editors. Climate Change and Public Health in Turkey. Ankara: Türkiye Bilimler Akademisi; 2020. p. 35–37.
25. Tayanç M, Toros H. Urbanization effects on regional climate change in the case of four large cities of Turkey, *Climatic Change* 1997; 35(4):501-524. doi: 10.1023/A:1005357915441.
26. Tayanç M, İm U, Doğruel M, Karaca M. Climate change in Turkey for the last half century, *Climatic Change* 2009; 94:483-502.
27. Gao X, Giorgi, F. Increased aridity in the Mediterranean region under greenhouse gas forcing estimated from high resolution simulations with regional climate model, *Global and Planetary Change* 2008; 62: 195-209. doi: 10.1016/j.gloplacha.2008.02.002.
28. United Nations Environment Programme (UN). Climate change and malaria. Available from: URL: <http://www.grida.no/resources/7718>
29. Özer N. Emerging Vector-borne Diseases in a Changing Environment, *Turk J Biol* 2005; 29 (2005): 125-135.
30. Yazgan N. Şanlıurfa ilinde iklim değişikliği sıtma-vektör organizma tabanlı coğrafi bilgi sistemi oluşturulması. Ankara: Hacettepe Üniv. 2003.
31. World Health Organization. Climate change and human health: risk and response: summary. Available from: URL: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/42749>.
32. Khasnis AA, Nettleman MD. Global warming and infectious disease, *Archives of Medical Research* 2005; 36(6): 689-696.
33. Zell R. Global climate change and the emergence/re-emergence of infectious diseases, *Int J Med Microbiol* 2004; 293(37): 16-26. doi: 10.1016/s1433-1128(04)80005-6.
34. Blashki G, McMichael T, Karoly DJ. Climate change and primary health care. *Aust Fam Physician* 2007; 36(12): 986-9
35. Zoller T, Naucke TJ, May J, Hoffmeister B, Flick H, Williams CJ, Frank C, et al. Malaria transmission in non-endemic areas: case report, review of the literature and implications for public health management, *Malaria Journal* 2009; 8: 71. doi: 10.1186/1475-2875-8-71.

36. Luty AJF, Sousa C, Rosario V, Özer N, Poncon N. Transmission of African *P. falciparum* by European anophelines: historical results, new data how to properly assess the question? 15 Th European Sove Meeting; 2006 April 10-14; Serres, Greece: 2006.p.48.
37. Sousa C, Rosario V, Özer N, Poncon N, Alten B, Çağlar SS, Kaynas S, Simsek F, Vegte-Bolmer M, van Gemert GJ, Fontenille D, Luty AJF. Transmission of African *P. falciparum* by European anophelines, European Community FP6 EDEN Project Annual Meeting; 2007 January 8-13; Antalya, Türkiye: 2007.
38. World Health Organization. World Malaria Report 2020. Geneva: WHO Press; 2020
39. Kanık MK, Şahin A, Dalgıç N, Yıldırım Y, Bayraktar B, Bilgin N. *Plasmodium vivax*'ın Etken Olduğu Pediatrik Sıtma Olgusu. Journal of Pediatric Infection 2018; 12: 33-36. doi: 10.5578/ced.66786.
40. Özbilgin A, Çavuş İ, Yıldırım A, Gündüz C. The First Monkey Malaria in Turkey: A Case of *Plasmodium knowlesi*, Mikrobiyol Bul 2016; 50(3): 484-490. doi: 10.5578/mb.27788.
41. Zorbozan O, Pullukçu H, Atalay Şahar E, Karakavuk M, Can H, Tunalı V, Döşkaya M, et al. The Importance of the Contribution of Rapid Test, Serological and Molecular Methods in the Diagnosis of Two Imported Malaria Cases with Atypical Microscopy, Mikrobiyol Bul 2017; 51(4): 396-403. doi: 10.5578/mb.61822.
42. Ser Ö. Evaluation of Malaria Cases Detected in Antalya Province between 2012 and 2017, Türkiye Parazitoloj Derg 2020; 44(1): 1-6. Doi: 10.4274/tpd.galenos.2019.6466.
43. Keskin BH, Tunca B, İnce N, Elif Öztürk C, Gökçe Ö, Dönmez B. Düzce ilinde son bir yılda görülen yurtdışı kaynaklı dört sıtma olgusu, DÜ Sağlık Bil Enst Derg 2020; 10(2): 235-240. doi: 10.33631/duzcesbed.660371.
44. Denis MB, Tsuyuoka R, Poravuth Y, Narann TS, Seila S, Lim C, Incardona S, et al. Surveillance of the efficacy of artesunate and mefloquine combination for the treatment of uncomplicated falciparum malaria in Cambodia, Trop Med Int Health 2006; 11(9): 1360–6. doi: 10.1111/j.1365-3156.2006.01690.x.
45. World Health Organization. Global report on antimalarial drug efficacy and drug resistance 2000–2010. Geneva: WHO Press; 2010
46. Ashley EA, Dhorda M, Fairhurst RM, Amaratunga C, Lim P, Suon S, Sreng S, et al. Tracking resistance to artemisinin Collaboration (TRAC): spread of artemisinin resistance in *Plasmodium falciparum* malaria, N Engl J Med 2014; 371(5): 411–23. doi: 10.1056/NEJMoa1314981.
47. McLean ARD, Indrasuta C, Khant ZS, Phyo AK, Maung Maung S, Heaton J, Aung H, et al. Mass drug administration for the acceleration of malaria elimination in a region of Myanmar with artemisinin-resistant falciparum malaria: a cluster-randomised trial, Lancet Infect Dis 2021; 21(11); 1579-1589. doi: 10.1016/S1473-3099(20)30997-X.

48. Wellems TE, Hayton K, Fairhurst RM. The impact of malaria parasitism: from corpuscles to communities, *J Clin Invest* 2009; 119(9): 2496–2505. Doi: 10.1172/JCI38307.
49. World Health Organization. Prevention and Control of Malaria Epidemics : third (3rd) meeting of the Technical support network, Geneva: WHO Press; 2002. . Available from: URL: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/67396>
50. Global Partnership to Roll Back Malaria. A framework for field research in Africa : malaria early warning systems: concepts, indicators and partners.2001. Available from: URL: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/66848>
51. World Health Organization. Malaria epidemics : forecasting, prevention, early detection and control : from policy to practice : report of an informal consultation Leysin, Switzerland, 8-10 December 2003. Available from: URL: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/70073>

**Çağla ÖZBAKIR¹, İlkay YURTSEVEN¹, Özlem BAĞ¹,
Yusuf ÖZBEL², PhD**

¹SBÜ Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Süt
Oyun Çocuğu 1 Kliniğı, İZMİR;

²Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Parazitoloji AD, İZMİR

GİRİŞ

Kala-azar olarak da bilinen visseral leishmaniasis (VL), başta *Leishmania donovani* ve *Leishmania infantum* türü protozoonların neden olduğu ihmal edilmiş tropikal bir hastalıktır. Bu iki tür dışında nadir de olsa *Leishmania tropica*'nın etken olduğu VL olguları da bildirilmiştir (1). Visseral leishmaniasis etken *Leishmania* parazitleri insanlara enfekte dişi kum sineklerinin ısırması yoluyla bulaşan ve enfeksiyon başlarsa öncelikle dalak, karaciğer ve kemik iliğini etkileyerek tedavi edilmediğinde %95 oranında ölüme yol açan bir hastalıktır. Bu paraziter enfeksiyon, Dünya'da tropik ve subtropik bölgelerde bildirilen vakalarla geniş bir küresel dağılıma sahiptir ve endemik bölgelerde önemli bir halk sağlığı sorunu oluşturmaktadır. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), 2014 yılında Dünya'da 14 ülkeyi (Bangladeş, Brezilya, Çin, Etopya, Gürcistan, Hindistan, Kenya, Nepal, Paraguay, Somali, Güney Sudan, İspanya, Sudan, Uganda) en fazla sayıda VL olgularının görüldüğü ülkeler olarak bildirmiştir. 2019 yılında 5.710 ölümün bildirildiği Dünya'da yılda 50 ila 90 bin arasında olgu rapor edilse de bunun gerçek gerçek rakamın sadece %25 ila %45'ini oluşturduğu tahmin edilmektedir (2).

Türkiye'de daha çok sporadik (25-30 vaka/yıl) olarak rapor edilen C grubu bildirimi zorunlu hastalıklar grubunda bulunan visseral leishmaniasis Akdeniz ve Ege Bölgelerinde yer alan illerden bildirilmekte ise de diğer illerimizden de sporadik vakalara rastlanmaktadır. 2003-2007 yılları arasında yıllık ortalama 29 olgu DSÖ'ye rapor edilmiş ve buna göre yıllık insidans 60 ila 12 arasında olabileceği tahmini yapılmıştır (3). Hastalık ülkemizde genelde 12 yaş altındaki çocuklarda görülmekle birlikte Denizli, İzmir ve Çanakkale gibi bazı illerimizde erişkinlerde de görülebilmektedir (4).

KLİNİK

İnkübasyon dönemi günlerden aylara kadar değişiklik gösterebilen visseral Leishmaniasisde klinik bulgular ani veya yavaş olarak ortaya çıkabilmektedir. Subakut ve kronik olgularda ateş, halsizlik, iştahsızlık, öksürük ve kilo kaybı bulunmaktadır. Bazı olgularda, karaciğer enzimleri yüksekliği ve sarılık görülebilmektedir. Çocuklarda hastalığın ileri dönemlerinde periferik ödem görülebilmektedir. Epistaksis ve gingival kanamalarla sıklıkla karşılaşmaktadır. Dünya Sağlık Örgütü verilerine göre subklinik enfeksiyonların klinik enfeksiyonlara oranı 5:1 olarak bildirilmektedir (5).

Akut seyreden olgularda sıtma nöbetini andıran bir periyodisite görülebilmektedir. Ateş sürekli, intermittan veya remittan olabilmekte ve düzensiz aralıklarla oluşabilmekte, günde iki veya üç kez ateşin yükselmesi karakteristik olsa da her zaman görülmemektedir. Anemi, genellikle oluşmaktadır. Hastalık ilerledikçe artan kilo kaybı görülmekte, vücut iyice zayıflamakta ve karın büyüyen karaciğer ve dalak nedeniyle iyice belirgin hale gelmektedir. İki organ da sıklıkla yumuşak ve genelde hassas değildir. Hastalığın ilerleyen dönemlerinde asit oluşabilmektedir.

TANI

Leishmania parazitini görerek tanı koymak için, sıklıkla kemik iliği aspirasyonu yapılabilir, dalak veya karaciğer aspirasyonu önerilmemektedir. Örneğin lama yayılarak Giemsa boyaması sonrası parazitler araştırılabilir, ek olarak NNN besiyerine ekim yapılarak promastigot formları elde edilebilir. Aspirasyonla elde edilen örnekler veya direkt kan kullanılarak Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PZR) uygulanabilmektedir. İmmünyasyon objektifinde yapılan inceleme en az 100 mikroskop sahasını kapsamalıdır (tercihan preparatın kenarlarını). Etkensel tanı yanı sıra serolojik olarak da ELISA veya IFAT ile de tanı konabilmekte ve tedavi takibi yapılabilir.

TEDAVİ

Kala-azar klasik olarak beş değerlikli antimon bileşikler (Pentostam – Sodyum Stibogluconate – 100 mg antimon/ml; Glucantim – meglümin antimoniat – 85 mg antimon/ml) ile tedavi edilir ancak istenmeyen yan etkileri (hepatik, Renal, kardiyak toksisite gibi) bulunmaktadır (6,7).

Çok az toksik etkili olan Liposomal amphotericine B (AmBisome) sıklıkla alternatif tedavide tercih edilmekte, 10 günden fazla süreyle 3-4 mg/kg olarak kullanılmasıyla iyi sonuçlar alınmaktadır. Lipozomal amphotericin B Akdeniz

lkeleri, Fransa, Hindistan ve Brezilya'da antimonu dirençli olgularda etkili bulunmuştur (8).

Özellikle Asya lkelerinde oral bir ilaç olan miltefosinin tek başına tedavide başarılı olduğu bildirilmektedir (9). Miltefosine; 5 değerlikli antimonlara karşı ağız yoluyla alınabilen, etkili, toksik olmayan ve daha ucuz bir ilaca gereksinimin duyulması, potansiyel olarak leishmaniose etkili ilaçların araştırılmasına ve miltefosinin (Impavido®) tanımlanmasına yol açmıştır. Miltefosine Hindistan' da VL hastalarında erişkinlerde 100 hastada 100 mg/gün olacak şekilde 4 hafta süreyle uygulanmış ve hastaların %96'sının iyileştiği bildirilmiştir. Çocuklarda 2,5 mg/kg/gün'lük dozun 2 -11 yaş arasında etkili olduğu bildirilmiştir. Ağız yoluyla bir süre kullanıldığında plazma yarı ömrünün 150 -200 saat arasında olduğu (6-8 gün) bildirilmiştir. İlacın tamamına yakını böbrek yoluyla atılmaktadır. Bu çalışmalarda ilacın kabul edilebilir oranlarda iyi tolere edildiği ve VL tedavisinde güvenilir, etkili olduğu bildirilmiştir. Bazı hastalarda bulantı, kusma gibi yan etkileri olabilmekte ise de bunlar genellikle tedavinin kesilmesini gerektirmemektedir. Daha geniş kontrollü çalışmalara gereksinim olsa da miltefosine'in VL tedavisi için tüm dünyada kullanılabilecek bir ilaç olabileceği dşnlmekte ve DSÖ bu ilaçla ilgili araştırmaları desteklemektedir (10,11)

Tedavi süresince hasta yataklı tedaviye alınması ve ilaçların mümkünse uzman eşliğinde uygulanması gerekmektedir. İmkanlar kısıtlı bile olsa en kısa zamanda tedaviye başlanmasının ve VL ile birlikte ortaya çıkabilen diğer bütün hastalıkların da aynı zamanda tedavisinin yapılması gerekmektedir. Hastaya tedavi sırasında uygun besin diyeti sağlanmalıdır. Hastanın geldiği ailede veya köyde başka hastalar olup olmadığını anlamak için hasta ve yakınları sorgulanmalı, şüpheli olan kişiler varsa gerekli incelemeler başlatılmalıdır.

Hastanın tedavi sırasında çok iyi beslenme almasına zen gösterilmeli, vitamin ve demir preparatları eklenmelidir. Ağız hijyeninin korunarak ağız infeksiyonlarının önlenmesi ve varsa ağızdaki yaraların tedavisi, deri hijyeninin korunması ve derideki yaraların tedavisi, varsa sıtma, tüberküloz tedavisi uygulanmalıdır. Çok nadir olarak ağır anemi veya tromsitopeniye bağlı kanama nedeniyle kan transfüzyonu gerekli olabilmektedir.

Tedavinin sonunda hastanın kilo alması, dalağının küçülmesi, son 2-3 haftadır ateşinin görülmemesi klinik düzelme olarak değerlendirilmektedir. Hemoglobinin ve beyaz kan hücreleri sayısı da normal değerlerine çıkmalıdır. Parazitolojik onaylama rutin olarak gerekli değildir ancak klinik cevabından

şüphe duyulan olgularda uygulanabilir. Relapsların da saptanabilmesi için parazitolojik onaylamanın gerektiği bildirilmiştir. Tedaviden sonra hasta 1, 3, 6 ve 12. aylarda muayene edilmelidir. İyi bir klinik gidişte; ateşin hiç görülmemesi, kilo alımının devam etmesi, dalağın tamamen normale dönmesi ve hemoglobinin artması beklenmektedir.

OLGU SUNUMU

İzmir'in Kiraz ilçesinde yaşamakta olan 22 aylık erkek olgu, A.K.

Bir haftadır olan ateş yüksekliği nedeniyle başvurdu. Olgu öyküsünde oral amoksisilin klavulonik asit ve intramusküler seftriakson kullanımına rağmen ateşinin devam etmesi ve alınan tetkiklerinde pansitopenisi olması nedeniyle yatırıldı.

Fizik muayenesinde vücut sıcaklığı 39° C olarak saptandı. Ateş odağını açıklayacak herhangi bir muayene bulgusu yoktu. Lenfadenopati ve organomegali saptanmadı. Hastanın alınan tetkiklerinde hipokrom mikrositer anemisi, retikülositopenisi, lökopenisi ve trombositopenisi mevcuttu. Periferik yaymasında sola kayma saptandı, atipik hücre/blast saptanmadı. Akciğer grafisi olağandı, mediasten genişliği görülmedi. Viral enfeksiyonlar açısından gönderilen viral seroloji negatif saptandı. Enfeksiyon odağı saptanamayan olgu, Kawasaki hastalığı açısından değerlendirildi; tanı kriterlerini karşılamadığı görüldü. Kırsal bölgede yaşayan ve taze peynir yeme öyküsü de olan olgudan, endemik bir ülke de olmamız nedeniyle Brucella açısından Rose Bengal tarama testi ve Wright tüp aglütinasyon testi gönderildi. Tetkik sonuçları negatif olarak değerlendirildi. 7 günü geçen ateş yüksekliği olan olgunun laboratuvar bulgularında pansitopenisinin olması nedeniyle hemofagositik lenfhistiyositoz (HLH) gelişebileceği düşünüldü. Yapılan tetkiklerinde ferritin yüksekliği (7074 mg/dl) ve trigliserid yüksekliği (650 mg/dl) saptandı. İzlemde ateş yüksekliği sebat eden olguda perikardial, plevral ve periton boşluklarında serözit ve sıvı koleksiyonu gelişti. HLH ön tanısıyla yapılan kemik iliği aspirasyonu yaymasında normo-hiperselüler heterojen hücre dağılımı ve en az 2 adet hemofagositoz saptandı. Hemofagositik sendrom tanı kriterlerini karşılaması nedeniyle HLH olarak değerlendirilen olguya 1 gr/kg/g IVIG (2 gün) ve deksametazon tedavisi başlandı. Ateş yüksekliği izleminde devam eden olgunun antibiyotik tedavileri geniş spektrumlu Vankomisin ve Meropenem olarak düzenlendi. Brucella açısından gönderilen kemik iliği kültüründe üreme saptanmadı.

Hastanın organomegalisi olmamasına rağmen Kiraz bölgesinde, sulak bölgede yaşaması, yaz boyu sivrisinek ısırığı öyküsünün de olması nedeniyle Halk Sağlığı'na *Leishmania* serolojisi ve Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Parazitoloji Kliniği'ne kemik iliği yaymaları gönderildi. Kemik iliği yaymalarında amastigot izlenen olgunun *Leishmania* IFAT testi 1/256 titrede pozitif saptandı. Visceral leishmaniasis ve enfeksiyona sekonder HLH olarak değerlendirilen olguya IVIG ve deksametazon tedavisine ek olarak, 1-5. Gün, 14.gün ve 21. günlerde verilmek üzere 3 mg/kg'dan lipozomal Amfoterisin B tedavisi başlandı. Tedavi başlangıcından 2 gün sonra ateşi kontrol altına alınan olguda, 7. günde seröz boşluklarda sıvı birikimlerinin gerilemesiyle sekonder HLH tablosuna kontrol altına alındı. Pansitopenisi düzelen olgu, tedavi protokolü tamamlandı. Kontrollerde sağlık durumunun iyi olduğu görüldü.

TARTIŞMA

Zamanında ve doğru olarak tanı konularak uygun şekilde tedavi verilmediğinde ölümle seyreden visseral leishmaniasis için antimon bileşikleri yüzyılı aşkın süredir ilk tedavi seçeneği olarak uygulanmaktadır. Ancak son 10 yıllık sürede geliştirilen lipozomal amfoterisin B (AmBisome) ve daha yakın zamanda kullanıma giren oral ilaç Miltefosin (Impavido) endemik ülkelerde daha sıklıkla kullanılmaya başlanmıştır. Antimon bileşiklerinden kaçışta en önemli etkenler direnç gelişimi ve ciddi yan etkilere sahip olmalarıdır.

Miltefosin ulaşım ve kullanım kolaylığı ile ucuz olması nedeniyle özellikle Bangladeş, Hindistan ve Nepal gibi ülkelerde sosyo-ekonomik durumları düşük olan endemik alanlardaki hastalar için geniş kullanım alanı bulmuş ve insidansın azalmasında rol oynamıştır (LIT). Ülkemizde bu oral ilaç henüz bulunmamaktadır AmBisome ise Sağlık Bakanlığı tedavi algoritmalarında bulunduğu ve yan etkileri çok düşük olduğu için antimon bileşikleri yerine sıklıkla tercih edilmektedir.

KAYNAKLAR

1. Ozensoy Toz S, Culha G, Yildiz Zeyrek F, Ertabaklar H, Alkan MZ, Tetik Vardarlı A, Gunduz C, Özbel Y. (2013) A Real-Time ITS1-PCR Based Method in the Diagnosis and Species Identification of *Leishmania* Parasite from Human and Dog Clinical Samples in Turkey. PLoS Negl Trop Dis 7(5): e2205. doi:10.1371/journal.pntd.0002205
2. WHO, 2016. Leishmaniasis in high-burden countries: an epidemiological update based on data reported in 2014. Wkly. Epidemiol. Rec. 91, 287–296. www.who.int/leishmaniasis/resources/Leishmaniasis_cp_Syria_2014_updated.pdf.

3. Alvar J, Vélez ID, Bern C, Herrero M, Desjeux P, Cano J, Jannin J, den Boer M; WHO Leishmaniasis Control Team. Leishmaniasis worldwide and global estimates of its incidence. *PLoS One*. 2012;7(5):e35671. doi: 10.1371/journal.pone.0035671. Epub 2012 May 31.
4. Ozbek Y, Turgay N, Ozensoy S, Ozbilgin A, Alkan MZ, Ozel MA, Jaffe CL, Schnur L, Oskam L, Abranches P. Epidemiology, diagnosis and control of leishmaniasis in the Mediterranean region. *Annals of Tropical Medicine and Parasitology*, 89: 89-93
5. WHO, The fight against Leishmaniasis. Report of a WHO committee experts. Technical Series No. 793. Geneva, Switzerland. 1990.
6. Guerin PJ, Olliaro P, Sundar S, Boelaert M, Croft SL, Desjeux P, Wasunna MK, Bryceson AD. Visceral leishmaniasis: current status of control, diagnosis and treatment and a proposed research and development agenda. *Lancet Infect Dis* 2002;2:494-501.
7. Hepburn NC, Nolan J, Herd RM, Neilson JM, Sutherland GR. Cardiac effects of sodium stibogluconate: myocardial, electrophysiological and biochemical studies. *Q J Med* 1994;87: 465-472.
8. Murray HW. Clinical and Experimental Advances in Treatment of Visceral Leishmaniasis. *Antimicrob Agents Chemother*; 45: 2185–2197, 2001.
9. Sundar S, Jha TK, Thakur CP, Engel J, Sindermann H, Fischer C, Junge K, Bryceson A, Berman J. Oral miltefosine for Indian visceral leishmaniasis. *N Eng J Med* 2002;347:1739-1746.
10. Fischer C, Voss A, Engel J. Development status of miltefosine as first oral drug in visceral and cutaneous leishmaniasis. *Med Microbiol Immunol*; 2001; 190: 85-87.
11. Soto J, Toledo J, Gutierrez P, Nicholls RS, Paddilla J, Engel J, Fischer C, Voss A, Berman J. Treatment of American cutaneous leishmaniasis with miltefosine, an oral agent. *Clin Infect Dis*; 2001; 33(7): E57-61.

GİRİŞ

Leishmaniasis *Leishmania* protozoan parazitlerinin neden olduğu, enfekte dişi *Phlebotomus* cinsi kum sineklerinin ısırması ile insanlara bulaşan paraziter bir hastalıktır. Hastalığın visseral (VL), kutanöz (KL) ve mukokutanöz leishmaniasis (MKL) olmak üzere 3 ana formu vardır. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ)'nün ihmal edilmiş tropikal hastalıklar listesinde yer almaktadır. DSÖ'nün verilerine göre, tüm dünyada toplam 98'den fazla ülke/bölgede yaklaşık 12 milyon insan leishmaniasise yakalanmış olup, 350 milyon kişi ise risk altındadır. Her yıl bu rakamlara 2 milyon yeni olgunun katıldığı, bu olguların yaklaşık 1,5 milyonunun KL olduğu tahmin edilmektedir. Türkiye KL'nin endemik olduğu ülkelerden biridir. Türkiye'nin komşuları İran ve Suriye gibi ülkelerde önemli bir halk sağlığı sorunudur (1).

Kutanöz leishmaniasis lezyonlarının ağrısız olması, olguların çoğunda ortalama bir yıl içinde iz bırakarak kendiliğinden iyileşebilmesi, sistemik komplikasyonlara ve ölüme neden olmaması hastalığın toplum tarafından ihmal edilmesine yol açmıştır. Bununla birlikte aktif lezyonu veya skatrisi depresyon, anksiyete ve yaşam kalitesinde azalma gibi sosyal ve psikolojik sorunlara yol açmaktadır (2).

Hastalığın tanı ve tedavisinde zorluklar yaşanmaktadır. KL farklı klinik belirtiler göstermesi nedeniyle dermatolojinin önemli taklitçi hastalıklarından biridir. Bu durum yanlış tanı veya tanıda gecikmelere neden olmaktadır. Günümüzde ideal bir tedavi seçeneği yoktur, tedavide ilk seçenek olarak kullanılan ilaçlar 1940'li yıllarda geliştirilen antimon bileşikleridir.

OLGU SUNUMU 1

FA, 14 yaşında erkek, Diyarbakır'ın Kulp ilçesinin Kamışlı köyünde yaşamaktaydı. Sağ kulak arkasında fındık büyüklüğünde kabartı nedeniyle başvurdu. Öyküsünde lezyonun 6 ay önce küçük kabartı şeklinde başladığını ve yavaş bir şekilde büyüdüğünü, lezyonda ağrı ve kaşıntı gibi subjektif

yakınmaların olmadığını, köyde akrabalarının birkaç çocuğunda da benzer lezyonlar olduğunu belirtiyordu.

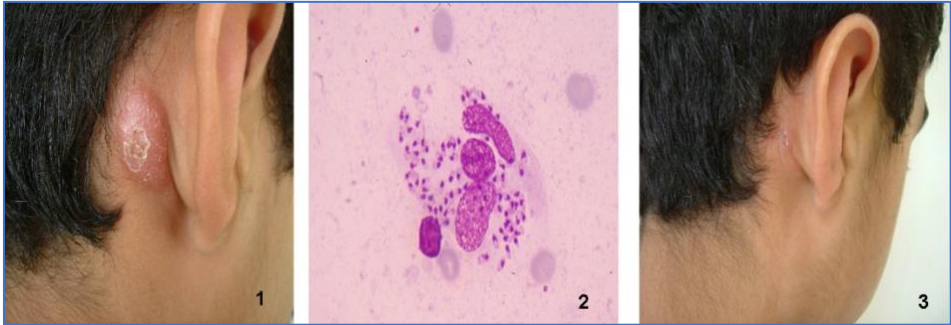
Fizik muayenede sağ retroaurikular alanda 1.0x1.5 cm boyutlarında, merkezinde hiperkeratotik kabuk bulunan mat eritematöz nodüler lezyon görüldü (Şekil 1).

Hastanın KL endemik olduğu bilinen bir köyde yaşaması, köyde benzer şikâyeti olan kişilerin olması, lezyonun vücudun örtünmeyen kısmında olması, birkaç aylık öyküsünün olması ve belirgin subjektif yakınmalarının olması nedeniyle KL düşünüldü.

Lezyondan alınan dermal materyalden hazırlanan ve Giemsa ile boyanan yaymanın mikroskopik incelemesinde *Leishmania* amastigotları görülerek tanı doğrulandı (Şekil 2).

Lezyonun tek olması, nodüler olması, uygun lokalizasyonda olması, kronik veya komplike olmaması nedeniyle intralezyonal (İL) meglumin antimoniyat (Glucantime® amp) tedavisi planlandı. Haftada 2 kez olmak üzere toplam 10 kez İL tedavi yapıldı. Her İL tedavide lezyon solana kadar lezyon içine insülin veya tüberkülin enjektörü ile ilaç verildi.

Tedavi sırasında lezyonda belirgin iyileşme gözlemlendi. Tedavi bitiminden bir ay sonraki muayenede tama yakın iyileşme görüldü (Şekil 3).



Şekil 1. Tedavi öncesi; 2. Yaymada amastigotlar; 3. Tedavi sonrası

OLGU SUNUMU 2

NN, 48 yaşında erkek, Şanlıurfa'nın Eyyübiye ilçesinde yaşamaktaydı.

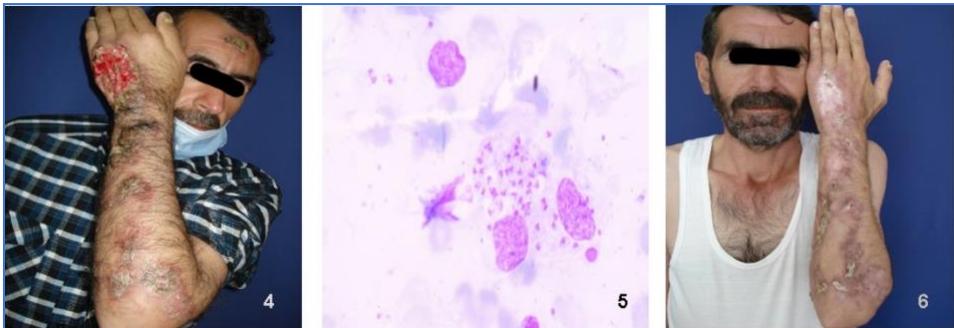
Sol elde, kolda ve alında yaralar nedeniyle başvurdu. Öyküsünde yaklaşık 2 yıl önce sol el sırtında ve alında sivilce şeklinde 2 adet küçük kabartı çıktığını ve lezyonların zamanla büyüdüğünü, son bir yılda koluna yayıldığını belirtiyordu. Bu süre içinde Şanlıurfa'da önce haftada 2 kez olmak üzere 10 kez İL, bir ay

sonra 15 gün günde 1.5 amp. intramuskular (İM) meglumin antimoniyat tedavisi yapıldığı öğrenildi. Bu tedavilerden sonra iyileşmeyen hasta sırasıyla Gaziantep ve Ankara'da Dermatoloji polikliniğine başvurmuştur. Ankara'da başvurduğu uzman tarafından Dicle Üniversitesi Hastanesi Deri ve Zührevi Hastalıkları polikliniğine başvurması önerilmiştir.

Bu süre zarfında Şanlıurfa'da yapılan yaymada *Leishmania* görülmediği, Gaziantep'te sol el sırtındaki lezyondan yapılan punch biyopsisinin histopatolojik incelemesinde KL ile uyumlu bulgular olduğu rapor edilmiştir. Yapılan yara kültüründe siprofloksasin ve ampisilin duyarlı bakteri ürettiği saptanmıştır.

Yapılan fizik muayenede; sol el sırtında derin ülser, kolda krutlu ve cerahatlı ülserler, alında krutlu ülsere plak görüldü (Şekil 4). Sol aksiller LAP saptandı. El sırtındaki ülsere lezyonun kenar kısmı steril spançla silindikten sonra ortaya çıkan temiz ülsere yüzeyden 15 numara bistüri ile alınan materyalden hazırlanan ve Giemsa ile boyanan yaymada makrofajların içinde ve dışında amastigotlar görüldü (Şekil 5). Yara kültüründe ampisiline duyarlı bakteri üretti.

Klinik ve laboratuvar bulguları dikkate alınarak enfekte KL tanısı kondu. Öncelikle bakteriyel enfeksiyonu tedavi etmek amacıyla Ampisilin-sulbaktam 1 gr flk 4x2 İV 10 gün verildikten sonra KL tedavisi için liposomal amfoterisin-B tedavisi planlandı. Lipozomal amfoterisin (Ambisome® 50 mg flk 1x4/gün İV %5 Dextroz içinde 5 gün, 14. ve 21. günlerde olmak üzere) toplam 7 doz verildi. Tedavi ile lezyonlarda hızlı gerileme, 2 ay sonra skatrisle iyileşme gözlemlendi (Şekil 6)



Şekil 4. Tedavi öncesi; 5. Yaymada amastigotlar; 6. Tedavi sonrası

TARTIŞMA

Kutanöz leishmaniasis ölümüne sebebiyet veren ve yaşam kalitesini önemli derecede etkileyen bir hastalık değildir. Olguların büyük çoğunluğunda hastalıkla birlikte gelişen immünolojik yanıtla ilişkili olarak kendiliğinden iyileşme olur. Ayrıca tedavi için ideal bir tedavi seçeneği de yoktur. Bu nedenle her hastayı tedavi etmek gerekmez. Ancak tedavi iyileşmeyi hızlandırır, tekrarlama olasılığını azaltır, skar oluşumunu önler/azaltır, hastalığın yayılma riskini (dissemine kutanöz, mukozal) ve özellikle antroponotik KL'de hastanın rezervuar olma riskini azaltır (3).

Kutanöz leishmaniasisin uygun yerleşimli papüller ve ülserleşmemiş nodüler lezyonlarında İL pentavalan antimon (PA) tedavisi önerilmektedir. İL tedavide haftada 1-2 kez olmak üzere toplam 5-10 kez, her seferinde lezyon solana kadar PA lezyon içine enjekte edilir. Parmaklar, kulak, burun, göz kapağı ve dudağa yerleşimli lezyonlara İL antimon tedavisi önerilmemektedir. Bu tedavi kriyoterapi ile kombine edilebilir (4,5).

Termoterapinin göz kapağı, burun, dudak, kulak lokalizasyonlu olmayan, az sayıda ve küçük lezyonlarda kriyoterapiye alternatif bir tedavi olabileceği bildirilmiştir. İlave olarak termoterapi ve kriyoterapi sistemik tedaviden sonra iyileşmeyen rezidüel lezyonların tedavisinde kullanılabilir. Ayrıca gebe ve emziren kadınlarda her iki tedavi de uygundur (6).

Fotodinamik tedavi, reaktif oksijen ürünleri oluşturarak dokuda harabiyete neden olur. Bu amaçla hedef dokuda seçici olarak biriken bir fotoduyarlandırıcı alındıktan sonra ışınlama yapılır. Nispeten yeni olan bu tedavi yöntemine ilişkin veriler sınırlıdır (7).

Basit lezyonlar için lokal tedavi önerilirken, komplike KL için sistemik tedavi önerilir (8). Tedavi morbiditeyi, nüksü ve mukozal hastalığa ilerlemeyi önleyebilir. Pentavalan antimon bileşikler (meglumin antimoniat ve sodyum stiboglukonat), lipozomal amfoterisin-B, pentamidin ve oral miltefosin dahil olmak üzere çoklu sistemik tedaviler mevcuttur (9).

Riskleri nedeniyle PA bileşikler sistemik olarak sadece şiddetli ve komplike olgularda kullanılmalıdır. Özellikle kardiyak, hepatik, pankreatik, hematolojik hastalığı olanlarda ve yaşlılarda (ölümüne neden olabilecek yüksek toksisite riskleri nedeniyle) çok gerekli olmadıkça sistemik pentavalan antimon tedavisi tercih edilmemelidir (9). PA bileşikler gebelerde ve emzirenlerde kontrendikedir. PA bileşiklerine dirençli veya şiddetli yan etkilerin görüldüğü olgularda başta amfoterisin B olmak üzere, miltefosin, pentamidin,

paromomisin ve azol grubu antifungaller gibi alternatif ilaçlar da kullanılabilir. *Leishmania infantum*'un etken olduğu geç tanı konmuş kronik komplike KL olgusu lipozomal amfoterisinle başarılı bir şekilde tedavi edilmiştir (10).

Genellikle PA'ya dirençli veya PA'nin kontrendike olduğu hastalarda kullanılan ve KL tedavisinde ikinci seçenek ilaçlardan birisi olan lipozomal amfoterisin B, antifungal bir ajandır. Klinik direncin görülmediği tek antileishmanial ilaçtır (11). KL'de kullanılan dozu halen tartışmalı olmakla birlikte, toplam birikmiş doz 18 mg/kg'yi geçmeyecek şekilde günde 3 mg/kg ardışık 5 gün ve 10. günde olmak üzere 6 doz şeklinde uygulama etkili bulunmuştur (12). Uygulama 30-60 dakikada yavaş infüzyon şeklinde yapılmalıdır. Uygulama süresince renal fonksiyonlar yakından izlenmelidir. Ayrıca potasyum kaybı ve buna bağlı kardiyak aritmiler açısından da uyanık olunmalıdır. Yaşlılarda ve gebelerde kullanılmamalıdır. Bu ilacın çok pahalı olması KL tedavisinde birinci seçenek olmasını engelleyen en önemli faktördür (13).

Miltefosin oral yolda alınan alkileyici kemoterapötik bir ajandır. Kutanöz, mukozal ve VL'de etkili bulunmuştur. *Leishmania donovani*'nin neden olduğu visseral, *L. braziliensis*, *L. guyanensis* ve *L. panamensis*'in neden olduğu KL'li 12 yaşın üzerindeki bireylerin tedavisinde FDA onayı almıştır. Etkinliği ile ilgili çalışmaların çoğu Yeni Dünya'da yapılmış ve genellikle etkili bulunmuştur. Gebelerde kullanımı kontrendikedir (14). Türkiye'de henüz preparatı bulunmamaktadır.

Oral antifungallerin etkisi ile ilgili sonuçlar çelişkilidir. Azollerin KL'deki etkinliği sınırlı, tedavi başarısızlığı sıktır (15).

SONUÇ

- Kutanöz leishmaniasis için ideal (topikal, etkili, ucuz ve güvenli) bir tedavi seçeneği yoktur. Bu nedenle spontan iyileşme aşamasında olan krutlanmış, komplike olmayan lezyonlarda tedavisiz spontan iyileşme beklenebilir. Ancak bu hastaların rezervuar rolü oynayabilecekleri göz önüne alındığında birçok dezavantajına rağmen PA bileşikleri hala tedavide ilk seçeneklerdir.
- Komplike olmayan erken KL olgularında primer tedavi yaklaşımı İL PA tedavisidir.
- Risk ve faydaları dikkate alındığında PA bileşikleri sistemik olarak sadece şiddetli ve komplike olgularda kullanılmalıdır.

- Lipozomal amfoterisin B genellikle PA bileşiklerine dirençli veya PA'nin kontrendike olduğu hastalarda kullanılan ikinci seçenek bir ajandır.
- Özellikle KL'li çocuklar için yeni, daha az toksik ve daha az ağrılı tedavi seçeneklerine büyük bir ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Harman M. Leishmaniasis. Turk J Dermatol 2015;9:168-76.
2. Yanik M, Gurel MS, Simsek Z, Kati M. The psychological impact of cutaneous leishmaniasis. Clinical and Experimental Dermatology 2004; 29(5): 464-7.
3. Harman, M. Kutanöz Leishmaniasis. Türkiye Klin J Dermatol-Special Topics 2017;10(2):125-32.
4. Mohammadzadeh M, Behnaz F, Golshan Z. Efficacy of glucantime for treatment of cutaneous leishmaniasis in Central Iran. J Infect Public Health 2013;6:120-4.
5. Salmanpour R, Razmavar MR, Abtahi N. Comprasion of intralesional meglumine antimoniate, cryotherapy and their combination in the treatment of cutaneous leishmaniasis. Int J Dermatol 2006;45(9):1115-6.
6. López L, Robayo M, Vargas M, Vélez ID. Thermotherapy. An alternative for the treatment of American cutaneous leishmaniasis. Trials 2012; 13:58.
7. Asilian A, Davami M. Comparison between the efficacy of photodynamic therapy and topical paromomycin in the treatment of Old World cutaneous leishmaniasis: a placebo-controlled, randomized clinical trial. Clin Exp Dermatol 2006; 31(5):634.
8. Burza, S., Croft, SL., Boelaert, M. Leishmaniasis. Lancet Lond Engl. 2018; 392:951-70.
9. Oliveira, LF., Schubach, AO., Martins, MM., Passos, SL., Oliveira, RV., Marzochi, MC., Andrade, CA. Systematic review of the adverse effects of cutaneous leishmaniasis treatment in the New World. Acta Trop 2011;118(2), 87-96.
10. Vanlier, C., Marot, L., Laranaga, E., D'abadie, P., Yombi, JC., Yildiz, H., Baeck, M. A case report of cutaneous leishmaniasis: a misleading clinical presentation. Infection 2021, 49(1):177-180.
11. Koreniewski K, Olszański R. Leishmaniasis among soldiers of stabilization forces in Iraq. Review article. Int Marit Health 2004;55:155-63.
12. Solomon M, Pavlitsky F, Leshem E, et al. Liposomal amphotericin B treatment of cutaneous leishmaniasis due to Leishmania tropica. J Eur Acad Dermatol Venereol 2011;25:973-7.
13. Blum JA, Hatz CF. Treatment of cutaneous leishmaniasis in travelers. J Travel Med 2009;16:123-31.
14. Sindermann, H., & Engel, J. Development of miltefosine as an oral treatment for leishmaniasis. Trans R Soc Trop Med Hyg 2006, 100 Suppl 1:S17-20.

15. Emad M, Hayati F, Fallahzadeh MK, Namazi MR. Superior efficacy of oral fluconazole 400 mg daily versus oral fluconazole 200 mg daily in the treatment of cutaneous leishmania major infection: a randomized clinical trial. *J Am Acad Dermatol* 2011;64(3):606.

GİRİŞ

Toksoplazmoz, zorunlu hücre içi protozoanlardan *Toxoplasma gondii*'nin etken olduğu, dünyada yaygın görülen paraziter bir enfeksiyondur (1). Bu parazit, insanlar ile memeliler ve kuşlar dahil olmak üzere tüm sıcakkanlı hayvanları enfekte edebilir (2). *T.gondii*'nin takizoit (trofozoit), ookistlerin içinde bulunan sporozoit, doku kistlerinde bulunan bradizoit olmak üzere üç enfeksiyöz formu vardır. Ookistler, yalnızca kedi bağırsaklarında gelişir ve kedilerin dışkıyla dış ortama atılarak bir-iki hafta içinde enfektif hale gelir. Takizoitler, en hızlı çoğalan formdur ve ara konaklarda sistemik yayılım ile aktif doku enfeksiyonundan sorumludur. Takizoitler, çekirdekli tüm hücrelere girip, çoğalabilir ve dolan enfekte hücrenin parçalanmasıyla açığa çıkıp, yeni hücreleri enfekte ederek multifokal doku nekrozuna neden olabilir (3). Konak genellikle enfeksiyonun bu aşamasını sınırlar, daha sonra parazit bağışıklık sisteminden kaçarak sıklıkla beyin, kalp, iskelet kasları ve retinada bulunan doku kistlerini oluşturabilir (4). Yüzlerce bradizoit içerebilen bu kistler, genellikle herhangi bir reaksiyona neden olmadan konağın yaşamı boyunca uykuda (latent) kalabilir (5).

İnsanlarda enfeksiyon, sıklıkla kist içeren az pişmiş/çiğ et ile ookistle kontamine su ve gıdaların tüketilmesiyle meydana gelir. Ayrıca gebelikte edinilen primer enfeksiyonların transplasental yolla fetüse geçmesi, kan transfüzyonu, enfekte organ transplantasyonu, laboratuvar kazaları ile de bulaş gerçekleşebilir (1,6). Toksoplazmozun dünya çapındaki seroprevalansı %30-50'dir, ancak iklim, diyet, hijyen ve konak duyarlılığındaki farklılıklar nedeniyle bölgeye göre büyük farklılıklar göstermektedir (4).

Toksoplazmoz kliniği beş başlık altında özetlenebilir:

1. **Bağışıklık sistemi sağlıklı kişilerde toksoplazmoz:** Bu grupta primer *T.gondii* enfeksiyonu, genellikle asemptomatik (7) iken, olguların %10-20'sinde en sık görülen bulgu lenfadenopatidir (8). Konağın duyarlılığına ve

suşun virölansına bağlı olarak bu kişilerde daha az görülen bulgular arasında ateş, pnömoni, retinokoroidit, miyokardit ve/veya polimyojit sayılabilir (9).

2. **Bağışıklık sistemi baskılanmış hastalarda toksoplazmoz:** AIDS, hematolojik malignite (özellikle lenfoma), hematopoetik kök hücre nakli ve katı organ nakli (kalp, akciğer, karaciğer veya böbrek) gibi bağışıklık sisteminin baskılandığı durumlarda komplikasyon riski taşıyan fırsatçı bir enfeksiyondur (8). İmmün yetmezlik durumunda, *T. gondii* ile ilk kez karşılaşan hastalarda akut, şiddetli ve ölümcül toksoplazmoz gelişebilirken; latent toksoplazmozlu hastalar reaktivasyon sonucu sekonder enfeksiyon riski altındadır. İmmün sistemi baskılanmış hastalarda pnömoni, miyokardit ve ensefalit gibi hayatı tehdit edici komplikasyonlar ve görmeyi tehdit eden ciddi atipik nekrotizan retinokoroidit gelişebilir (10).
3. **Gebelerde toksoplazmoz:** Gebelerde primer *T.gondii* enfeksiyonu genellikle asemptomatik olsa da, fetüste ciddi malformasyon/ölüme ve yenidoğanda uzun vadeli sekellere neden olabilen konjenital toksoplazmoz (KT) gelişebilir. Parazitin vertikal bulaşması; parazitin virölansına, annenin immün yanıtına ve enfeksiyonun edinildiği gebelik dönemine bağlı olarak çeşitli derecelerde hasara neden olur (8,11). Gebelik yaşı arttıkça dikey bulaş sıklığı artarken, enfekte bebekte klinik belirtilerin şiddeti azalmaktadır. Tedavi edilmeyen olgularda fetal enfeksiyon insidansı, ilk trimesterde %10-15, ikinci trimesterde %30 ve üçüncü trimesterde %60'tır (12).
4. **Konjenital toksoplazmoz:** Birinci ve ikinci trimesterde annenin enfeksiyonu fetal ölüm ve spontan düşükle sonuçlanabilir. Etkilenen bebeklerde hidrosefali, mikrosefali gibi ciddi semptomlar veya görme bozukluğu, intrakraniyal kalsifikasyonlar, zeka geriliği gibi sekeller görülebilmektedir (13). Buna karşılık, üçüncü trimesterde annenin enfeksiyonu yenidoğanlarda genellikle subklinik toksoplazmozla sonuçlanırken, bu bebeklerde yaşamın ilerleyen dönemlerinde retinokoroidit gelişebilir.
5. **Oküler toksoplazmoz (OT):** Oldukça değişken prognoza sahip, bağışıklık sistemi sağlam bireylerde enfeksiyöz arka üveitin en yaygın nedenlerinden biridir (3). Bazı hastalarda arka üveit, akut *T. gondii* enfeksiyonunun tek semptomu olabilir (14). OT'de, akut enfeksiyona bağlı konjenital/edinilmiş bir hastalık veya latent enfeksiyonun reaktivasyonu sonucunda retino-koroidit gelişebilir (15).

Oldukça geniş klinik yelpazesi olan toksoplazmoz için bu bölümde kurgulanmış bir oküler toksoplazmoz olgusu sunulmuştur.

OLGU SUNUMU

Kırk sekiz yaşında erkek hasta bir ay önce katarakt operasyonu uygulanan sol gözünde aniden başlayan ağrısız bulanık görme, ışığa hassasiyet ve göz önünde siyah noktaların uçuşması şikayeti ile dış merkezde göz hastalıkları uzmanına başvurmuştur. Daha öncesinde gözle ilgili hiçbir yakınması olmayan olgunun 5 yıldır kullandığı oral antidiyabetiklerle kontrol altında tutulan Tip 2 diabetes mellitus (DM) dışında sistemik bir hastalığının bulunmadığı öğrenilmiştir. Göz muayenesinde görme keskinliği sağ gözde tam olup, sol gözde 0.6 düzeyinde saptanmıştır. Biyomikroskopik incelemede her iki gözde ön segmentin normal olduğu belirlenmiştir. Goldmann aplanasyon tonometresi ile göz içi basınçları sağ gözde 14 mmHg, sol gözde 26 mmHg olarak ölçülmüştür. Fundus muayenesinde sağ göz normal değerlendirirken; sol göz dibinde +2 vitritis makula yakınında kabarık pamuk atığına benzer sarımsı beyaz renkte, sınırları düzensiz, çevresi ödemli retinal lezyon (>1 OD çapı) bu lezyona komşu pigmente retinokoroidal skar gözlenmiş ve retinokoroidit tanısı konmuştur. Olası enfeksiyon etkenleri için yapılan serolojik taramada CMV, Rubella ve EBV'ye özgül IgG antikorları pozitif, IgM antikorları negatif saptanırken; *T.gondii* 'ye özgül IgG ve IgM antikorlarının pozitif, anti-*Toxoplasma* IgG avidite indeksinin ara değerde olduğu belirlenmiştir.

OT tanısı konan hastanın anamnezi derinleştirildiğinde; 5 ay önce gittiği Brezilya seyahatinde az pişmiş et ile bol salata tükettiği ve döndükten 1 ay sonra halsizlik, kas ağrısı, ateş gibi nonspesifik şikayetlerinin olduğu ancak doktora gitmeden kendiliğinden iyileştiği öğrenilmiştir. Aktif OT için trimetoprim-sülfametoksazol (TMP-SMX) (160 mg-800 mg, 2x1 tablet/gün, altı hafta) tedavisi başlanmış ve tedavinin 3.gününde oral prednizolon (1 mg/kg/gün) eklenmiştir. Haftada bir detaylı göz muayenesi ile tedavi takibi yapılan hastada tedaviye 2 haftada yanıt alınamamıştır. Danışılan Parazitoloji uzman hekimi tarafından tedaviye haftada bir intravitreal klindamisin (1 mg) enjeksiyonunun eklenmesi, klinik cevaba göre prednizolon dozunun azaltılarak antiparaziter ilaçlar kesilmeden önce bırakılması ve en az 3 ay TMP-SMX ile (160mg-800mg, günde 1 tablet) profilaktik tedavisinin uygulanması önerilmiştir.

Tedavinin 2.haftasında yapılan ilk intravitreal klindamisin enjeksiyonundan sonra 3.hafta kontrolünde retinadaki lezyonun sınırlarının belirginleşmeye başladığı görülmüş ve bir doz daha klindamisin enjeksiyonu yapılarak, prednizolonun dozu azaltılmaya başlanmıştır. Altı haftalık TMP-SMX tedavisi tamamlandığında aktif lezyonun atrofik skar dokusuna dönüştüğü gözlenmiş

ve nüks gelişmemesi için günaşırı 1 tablet 160mg-800 mg TMP-SMX ile 1 yıl profilaksi uygulanmıştır. Tedavi bitiminden sonra ilk yıl 3 ayda bir göz muayenesi ile takibi yapılan hastada, 2.yıldan itibaren kontroller 6 ayda bir e çekilmiş ve günümüze kadar olan 3 yıllık izlemde nüks gelişmemiştir.

TARTIşMA

Son yıllarda yapılan moleküler çalışmalarla *T.gondii*'nin farklı coğrafi bölgelerde yaygın görülen ve patojenitesi ile kliniği değişkenlik gösteren 3 ana genotipinin (tip I, II ve III) olduğu saptanmıştır. Tip II genotipinin görüldüğü Avrupa ve ABD'de enfekte kişilerin %80-90'ı asemptomatik iken; tip I genotip ve atipik suşların baskın olduğu Güney ve Orta Amerika'da hastalığın ciddiyeti önemli ölçüde artmaktadır. Güney ve Orta Amerika'daki *T. gondii* enfeksiyonunda diğer coğrafi bölgelerden çok daha yüksek oranda arka üveit geliştiği bildirilmiştir. Brezilya'da *T. gondii* seroprevalansının %80'e kadar çıktığı ve OT prevalansının da bağışıklık sistemi sağlam bireylerde %6-18 arasında değiştiği belirtilmiştir. Buna karşılık, ABD'de *T.gondii* ile enfekte olmuş kişilerin %2'sinden azında OT geliştiği vurgulanmıştır (14). Brezilya seyahati dönüşü gelişen ancak hasta tarafından önemsenmeyen nonspesifik bulgulara bir süre sonra göz şikayetlerinin eklenmesi ve göz muayene bulgularını destekleyen serolojik testlerle de OT tanısı konan olgumuzun da patojenitesi ve arka üveit gelişme oranı yüksek olan genotip tip I/atipik suşlarla enfektif olabileceği düşünülmüştür.

İlk kez 1952 yılında Helenor Campbell Wilder tarafından, şiddetli göz içi enflamasyonu olan en kleasyonlu gözlerde takizoit ve bradizoitlerin varlığı tanımlanarak, *T.gondii*'nin sağlıklı yetişkinlerde üveitin bir nedeni olduğu doğrulanmıştır. Takizoitler hematogen yolla vücuda yayıldığında serebro- ve retinovask ler endotelial hücrelere olan yüksek afinitesi nedeniyle retina içinde yerleşebilir (16). Göze ulaşan takizoitler, konağın immün yanıtının kontrolü altında kist içinde latent halde kalır. Kist rüptürü tetiklendiğinde bradizoitler takizoite dönüşür ve enflamatuvar yanıt aktive edilir. OT'un en sık görülen belirtisi retinit ve vitrittir. Enflamasyonun yeri, şiddeti ve lezyonun boyutu gibi faktörler görme prognozunu etkileyebilir. Ayrıca neovaskülarizasyon, vitreomaküler traksiyon, retina dekolmanı, kistik makula  demisi, optik atrofi, glokom ve katarakt gibi komplikasyonlar da görme prognozunu kötüleştirir (3,10).

 nceki yıllarda OT'nin genellikle konjenital enfeksiyon sonucu geliştiği düşünülürken, daha sonra yapılan  alışmalar OT'nin sanıldığından daha sık

olarak edinsel enfeksiyon sonucu geliştiğini desteklemiştir (10). Oküler lezyonlar KT'nin en sık görülen belirtileridir. KT'nin oküler belirtileri, retinokoroidit başta olmak üzere mikroftalmi, optik sinir atrofisi, iris anormallikleri, katarakt ve şaşılık. Retinada KT'nin neden olduğu tipik 'vagon tekerleği' lezyonu atrofik, hiperpigmente, skarlı bir maküler lezyondur. KT'li bebeklerde yapılan bir çalışmada, oküler tutulumun %70,4 oranında meydana geldiği ve vakaların ortalama aktif lezyon yaşının 1,4 ay olduğu bildirilmiştir (17). Ayrıca yeni lezyonların 5 yaşından sonra da, ciddi görme bozukluklarıyla birlikte ortaya çıkmaya devam ettiği belirtilmiş ve gebelikten önce serolojik olarak toksoplazmoz taraması yapılması önerilmiştir. Prenatal dönemde başlanıp, yenidoğanda yaşamın ilk yılı boyunca sürdürülen tedavinin hastalığın prevalansı ve şiddetinde önemli bir azalmaya neden olduğu bildirilmiştir (3).

Edinsel OT genellikle ikinci ile dördüncü dekatlar arasında ortaya çıkar (16). Enfekte sağlıklı bireylerin yaklaşık %10'unda servikal lenfadenopati, yorgunluk, ateş ve myalji gibi nonspesifik semptomlar bildirilmektedir. OT'de retinitinin en sık görülen semptomu görme bozukluğu olan uçuşmalardır ancak klinik çok geniş bir spektruma sahiptir (3,7). Bazı hastalarda arka üveit, akut *T. gondii* enfeksiyonunun tek semptomu olabilir (14). Olguların %30-38'inde göz içi basıncında artış rapor edilmiştir (18). Tipik *Toxoplasma* retinitisi eski, pigmentli bir skarın kenarında, üzerinde vitrit bulunan aktif fokal nekrotizan retinitir. Bosch-Driessen ve arkadaşları tarafından hastaların %72'sinde önceden subklinik seyreden retinokoroidal skarların var olduğu ve bu pigmentli skarlarda hareketsiz kalan parazitlerin kist parçalanınca çevre dokuda retinite neden olduğu açıklanmıştır (16). Ancak bazen *Toxoplasma* retinitinin komşu skar dokusu olmadan ortaya çıkabileceği, normal görünen retinada doku kistlerinin bulunabileceği bilinmektedir. Akut *Toxoplasma* retinokoroiditinde ayrıca retina damarlarında vaskülit/tıkanıklık, optik sinir tutulumu (nöroretinit) ve kistoid makula ödemi gelişebilir (3).

Sol gözde ani başlangıçlı ağrısız bulanık görme, fotofobi ve siyah noktaların uçuşması şikayetleriyle göz hastalıkları uzmanına başvuran ve göz muayenesinde retinokoroidit saptanan olgumuz, gözde tek lezyon olması, öyküsünde toksoplazmozun endemik olduğu bölgeye seyahat sonrası gripal enfeksiyon benzeri şikayetler saptanması ve bu bulguların serolojik olarak da desteklenmesi nedeniyle edinsel OT olarak değerlendirilmiştir. Akut *Toxoplasma* retinokoroiditinde retinanın başlangıçtaki sistemik enfeksiyon sırasında enfekte olmasına rağmen klinik olarak belirgin lezyonların

olmayabileceği belirtilmiştir (19). Olgumuzda da 4 ay önce başlayan nonspesifik enfeksiyon belirtilerine rağmen gözle ilgili bir şikayet gelişmemiş ve 1 ay önce geçirdiği katarakt operasyonu sırasında da herhangi bir oküler lezyon saptanmamıştır.

Bağışıklık sistemi baskılanmış kişilerde (yaşlılar, AIDS, malignite, immunsupresif tedavi vb) ise oldukça büyük, çok odaklı, iki taraflı, yaygın retina tutulumu veya panoftalmi şeklinde atipik *Toxoplasma* retinitisi gelişebilir. Bir toksoplazmik retinokoroidit atağını takiben, nüks riskinin sonraki yıllara göre ilk 2 yıl içinde daha yüksek olduğu bildirilmektedir (16,19). Reaktivasyon nedenleri genellikle belirlenememekle birlikte, travma, hormonal dalgalanmalar ve humoral/hücreselel immün yanıtla ilgili olarak gelişebilir. Ayrıca AIDS hastalarında, uzun süreli antiparaziter tedavi uygulanmadığında genellikle nüks geliştiği belirtilmiştir. Hamilelik ve katarakt ameliyatı da artmış reaktivasyon riski ile ilişkilendirilmiştir (3,20). Bosch-Driessen ve arkadaşları, OT'li kadınların %9'unda gebelik sırasında nüks geliştiğini bildirmişlerdir. Bu ilişkinin gebelik sırasında meydana gelen hormonal/immünolojik değişikliklere bağlı olabileceği ileri sürülmüştür (16). OT öyküsü olup, katarakt, vitrektomi vb göz operasyonu sonrasında nüks geliştiğini bildiren yayınlara (20-22) benzer şekilde ancak daha önce OT geçirmemiş olan olgumuzda da uygulanan göz ameliyatının yarattığı travma sonucunda retinadaki lezyonların ortaya çıktığı düşünülmüştür.

OT tanısı genellikle klinik, göz muayene bulguları ve destekleyici serolojik testlerle konulmaktadır. Serumda ilk aşamada *T.gondii*'ye özgül IgG ve IgM antikoru araştırılır, imkan varsa IgG avidite testi çalışılır (3). Akut primer enfeksiyonda, anti-*Toxoplasma* IgM antikoru genellikle 7-10 gün içinde pozitifleşir, 1 ayda pik yapar ve genellikle 1-6 ay arasında negatifleşir ancak bazı kişilerde 2 yıl veya daha uzun süre pozitif kalabilir. Anti-*Toxoplasma* IgG antikoru primer enfeksiyondan yaklaşık 2-3 hafta sonra gelişir, 2-3 ayda zirveye ulaşır ve kişiye göre farklı hızlarda azalarak genellikle yaşam boyu düşük düzeylerde devam eder (14,23,24).

Yüksek duyarlılık ve özgüllüğe sahip serolojik testlerin kullanıldığı laboratuvarlarda test sonuçlarının deneyimli parazitoloji uzmanları tarafından yorumlanması önemlidir: (i) Akut primer OT'de: IgG sıklıkla pozitif iken, IgM pozitif/negatif olabilir. Ancak oküler bulgular genellikle ilk enfeksiyondan birkaç ay sonra geliştiği için negatif IgM tanıyı dışlamaz; (ii) Reaktivasyon sonucu gelişen OT'de: IgM antikoru genellikle negatif iken, IgG antikoru

saptanabilir düzeyden yüksek düzeye kadar değişebilir. Ancak bağışıklık sistemi baskılanmış hastalarda serolojinin yorumlanması daha zor olabilir. Reaktivasyonda negatif anti-*Toxoplasma* IgG beklenmemesine rağmen, kronik lenfositik lösemili bir hastada ardışık serum örneklerinde IgG negatifliği devam ederken polimeraz zincir reaksiyonu (PZR) ile doğrulanmış OT tanısı gibi nadir seronegatif göz olguları bildirilmiştir (14).

Olgumuzda *T. gondii* 'ye özgül IgG ve IgM antikorlarının pozitif, anti-*Toxoplasma* IgG avidite indeksinin ara değerde saptanmış olması; 3-6 ay önce edinilmiş primer toksoplazmozdu düşündürmüştü ve yaklaşık 4 ay önce döndüğü Brezilya seyahatinden sonra gelişen ve kendiliğinden düzelen nonspesifik enfeksiyon bulgularıyla da bu görüş desteklenmiştir.

Sadece IgG pozitifliği OT tanısını desteklese de tek başına aktif enfeksiyonu geçirilmiş enfeksiyondan ayırt edemediğinden tanıyı doğrulamaz ve başka nedenlere bağlı arka üveit dışlanamaz. Bu nedenle klinik muayene bulguları net değilse lokal antikor üretiminin gösterilmesi için eş zamanlı alınan serum ve göz içi sıvısında (hümör aköz) IgG antikor araştırılması, göz içi sıvısında PZR ile *T.gondii* DNA'sının gösterilmesi ve nadiren vitreal örneğin sitopatolojik incelenmesi gibi ek tanı yöntemleri uygulanabilir (14).

Saptanan lokal ve sistemik anti-*Toxoplasma* IgG'yi karşılaştırmak için Goldmann-Witmer katsayısı (GWK) hesaplanır. GWK [(göz içi sıvısında anti- *Toxoplasma* IgG/göz içi sıvısında toplam IgG)/(serumda anti- *Toxoplasma* IgG/serumda toplam IgG)]'nın birin üzerinde olması göz içi antikor üretimini gösterse de bu durum sağlıklı kontrollerde de saptandığından, sıklıkla iki/üzeri bir değer aktif hastalıkta intraoküler IgG sentezinin kanıtı olarak kabul edilir (3). OT şüphesi olan 18 hastayı içeren bir çalışmada serum antikor testi, hümör aköz analizi (PZR ve antikor testi-GWK) ile birleştirildiğinde 15 (%83) hastada OT doğrulanmıştır (17). Enfeksiyöz etiolojiden şüphelenilen arka üveitli bağışıklık sistemi sağlam 137 hastada hümör aköz analizinin kullanıldığı başka bir çalışmada, 37 hastada pozitif sonuç elde edilmiş ve bunların %75'inde *Toxoplasma* enfeksiyonu kanıtı saptanmıştır (25). Bağışıklık sistemi sağlam, klinik ve muayene bulgusuyla OT ön tanısı konup, seronegatif saptanan olgularda intraoküler antikor üretimi ölçümü ile tanı konabilir (14).

Intraoküler sıvıda PZR testinin, 50 yaşın üzerindeki OT şüpheli enflamasyon (Tyndall $\geq 1/2+$, panüveit), retinokoroidit alanı $>3DA$ olan olgularda ve göz içi sıvı alımının semptomların başlangıcı ile 4 aya kadar olan sürede, başvurudan sonraki 1 hafta içinde yapıldığı durumlarda yararlı olabileceği bildirilmiştir. OT tanısında

GWK testinin gerçek zamanlı PZR'den daha duyarlı olduğu ve özellikle gözlerinde az enflamasyon ile daha küçük boyutlu retinokoroidal lezyonları olan genç hastalarda tercih edilmesi gerektiği belirtilmiştir. Klinik OT ön tanılı olguların gerçek zamanlı PZR ile %62,5'i doğrulanırken, GWK'nin %87,5'ini doğruladığı bildirilmiştir. Diğer çalışmalarda, OT hastası olan 25 hastanın %90'ında GWK'nin pozitif olduğunu, PZR testinin ise sadece %36'sında pozitif olduğunu belirtilmiştir (26,27).

OT'nin kendini sınırlayan bir doğası (bağışıklık sistemi sağlıklı kişilerde 1-2 ay olduğundan, antibiyotik tedavisinin amacı akut göz içi enflamasyon semptomlarının süresini, şiddetini, kalıcı görme bozukluğu (retinokoroidal skarın boyutunu küçültmek) ve tekrarlayan ataklar riskini azaltmaktır (3). Optik diski tutan/komşu olan, maküla, makülopapüler demeti tutan, büyük damar arkadı içinde yer alan lezyonlar, yoğun vitrit, retina ven oklüzyonu, görme keskinliğinde 2 sıradan fazla azalmaya neden olan yaygın/multipl lezyon, 1 aydan uzun süren dirençli enflamasyonu olanlar ve immünsüprese hastalarda tedavi endikedir. Ortalama 6 hafta (4-8 hafta) süreyle uygulanan tedavide paraziti baskılamak için antiparaziter ilaçlar ve enflamasyonu baskılamak amacıyla da kortikosteroidler (KS) kullanılmaktadır. KS'ler tek başına kullanılmaz, antiparaziter ilaçlarla birlikte kullanılmalı ve antiparaziter tedaviden 1-2 gün sonra başlanıp, enflamasyon hafifleyince kesilmelidir (10).

OT tedavisinde genellikle çeşitli antimikrobiyal ilaç kombinasyonları kullanılmaktadır. Klasik antiparaziter tedavi; ilk gün 100mg, sonra 50 mg/gün primetamin, günde 5 mg folinik asit ve günde dört kez 1 g sülfadiazin ile sistemik KS kombinasyonudur (28). Primetaminin gastrointestinal, dermatolojik ve lökopeni, trombositopeni gibi hematolojik yan etkileri olduğundan tedavi süreci boyunca kan tablosunun düzenli olarak izlenmesi gerekmektedir. Bu tedavi uygulanan hastaların %26'sında ilaçların neden olduğu komplikasyonların gelişmesi nedeniyle tedavinin bırakıldığı bildirilmiştir (3).

Alternatif tedavi rejimi, günde iki kez 160 mg-800 mg TMP-SMX ve sistemik KS'dir. Genellikle iyi tolere edilen bu kombinasyonda sülfonamide bağlı gastrointestinal ve makülopapüler döküntü gibi reaksiyonlar meydana gelebileceği ve hastaların %4'ünde tedavinin kesilmesini gerektiren yan etkilerin ortaya çıktığı bildirilmiştir (3).

Pirimetamin-sülfadiazin ve TMP-SMX tetrahidrofolat sentezini inhibe ederek, *T.gondii*'nin nükleik asit sentezini önleme şeklinde benzer bir etki mekanizmasına sahiptir. Klasik/alternatif tedavi kullanıldığında retina

lezyonunu küçültme ve görme keskinliğinde iyileşme (klasik tedavide %61, TMP-SMX'de %59) açısından ilaç etkinliklerinin benzer olduğu sonucuna varılmıştır. Bu nedenle OT tedavisinde TMP-SMX iyi bir alternatif olarak yaygın bir şekilde kullanılmaktadır (3,29). Olgumuzda retinadaki lezyonun makulaya yakın olması, +2 vitritis olması, DM ve yakın zamanda geçirilmiş katarakt operasyonu öyküsü bulunması nedeniyle antiparaziter ilaçla (TMP-SMX) birlikte KS tedavisine başlanmıştır.

Klindamisin günde dört kez 300 mg dozunda genellikle üçlü tedaviye eklenir ve buna "dörtlü tedavi" adı verilir (10,28). Klindamisin hayvan çalışmalarında doku kisti sayısını azalttığı gösterilirken, insanlarda tekrarlayan hastalıkları önlemediği belirlenmiştir. Psödomembranöz kolit, ishal yan etkileri gelişebilen klindamisin, şiddetli/inatçı OT tedavisinde en popüler tamamlayıcı ajan olarak kullanılmaya devam etmektedir (3).

Atovakuon günde üç/dört kez 750 mg ve azitromisin günde 250 mg OT tedavisinde kullanılan iki antiparaziter ajandır. Bu ilaçların insanda tekrarlayan toksoplazmik retinokoroiditi önlemediği gösterilmiştir. Winterhalter ve arkadaşları tarafından atovakuonun iyi tolere edildiği ancak ortalama 39 aylık bir dönem içinde olguların %44'ünde reaktivasyon geliştiği bildirilmiştir. OT tedavisinde azitromisinin hastaların %64'ünde 1 ay içinde retinitte gerileme sağlamasına rağmen, %27'sinde takibin ilk yılında nüks gelişmesi nedeniyle nüksleri önlemedeki etkinliği tartışmalıdır (3,30,31).

Son araştırmalar, OT tedavisinde steroidlerin çeşitli nedenlerle yaygın olarak kullanıldığını göstermektedir. Şiddetli vitreus inflamatuvar reaksiyonu (%71), görme azalması (%59), lezyonların fovea/optik diske yakınlığı (%35) ve büyük lezyonlar (%5) gibi spesifik endikasyonlar için KS kullanımları bildirilmiştir (3,32). Oral KS'ler, retinal enflamasyonu ve dolayısıyla daha fazla çevre doku hasarını azaltmak ve kan-retina bariyerinin bozulmasını önlemek için aktif faz sırasında kullanılmaktadır. Ayrıca *Toxoplasma* skar izini de küçültebilirler. KS'lere genellikle antiparaziter ilaç başlandıktan 1-3 gün sonra başlanır ve yaklaşık 1 ay devam edilir. Lezyonda iyileşme, enflamatuvar reaksiyonda azalma, görmede belirgin iyileşme veya ilacın olumsuz etkileri gibi durumlarda tedavi daha erken kesilebilmektedir (28). Bağışıklık sistemi baskılanmış bireylerde OT tedavisinde konak savunmasının daha fazla baskılanmasına neden olmamak için oral KS'ler kullanılmamaktadır. İmmün sistemi baskılanmış hastalarda klinik seriler enflamatuvar bulgular da dahil olmak üzere OT belirtilerinin, tek başına antiparaziter tedaviye hızla yanıt verebileceğini göstermiştir (3,10).

Alternatif tedavi olarak intravitreal klindamisin (1 mg) ve doksameton (400 µg) kullanılmış olup, intravitreal klindamisinin yarılanma ömrünün 5-6 gün olması nedeniyle enjeksiyonların 2 hafta aralıklarla tekrarlanabileceği belirtilmiştir. Soheilian ve arkadaşları tarafından, makula/optik sinir tutulumu veya büyük bir damara bitişik ve/veya ciddi vitrit ile ilişkili OT'li hastalarda intravitreal tedavi ile oral primetamin-sülfadiazin ve prednizolon kullanımını karşılaştırılmıştır. Bu çalışmada gruplar arasında lezyon boyutunda azalma, görme keskinliğinde artış ve vitreus inflamasyonunda azalma açısından anlamlı bir farklılık saptanmadığı ancak klasik oral tedavi alan IgM pozitif hastalarda sadece intravitreal tedavi alanlara göre lezyon boyutunda anlamlı azalma görüldüğü bildirilmiştir. Sistemik bir enfeksiyon olan edinsel toksoplazmoza bağlı OT'nin sistemik tedavi ile daha iyi tedavi edilebileceği belirtilmiştir (3,33). Bazı yazarlar tarafından intravitreal klindamisin gebe ve pediatrik hastalar için iyi bir alternatif olabileceği ileri sürülmüştür. Ayrıca tedaviye yanıt vermeyen hastalarda 6 haftalık sistemik tedavinin, muayenedeki hastalık aktivitesine göre bir/daha fazla intravitreal klindamisin (1,0 mg/0,1 mL) enjeksiyonuyla desteklenebileceği bildirilmiştir. Genellikle bu tedavinin sistemik tedaviye toleransı olmayan/yanıt alınamayan kişiler ile lezyonun makulaya yaklaşması durumunda sistemik tedaviye ek olarak kullanılabileceği belirtilmiştir (14). Makulaya yakın retinal lezyonu olan ve oral TMP-SMX ile KS tedavisine hızlı yanıt alınamayan olgumuza intravitreal klindamisin enjeksiyonunun eklenmesiyle başarılı sonuç alınmıştır.

Tekrarlayan OT ataklarının önlenmesinde TMP-SMX kullanılabilir. Silveira ve arkadaşları tarafından 20 ay boyunca her 3 günde bir oral yolla kullanılan TMP-SMX (160 mg-800 mg)'in tekrarlayan toksoplazmik retinokoroidit riskini tedavi edilmemiş kontrol deneklerinde %23,8'den %6,6'ya düşürerek önemli ölçüde azalttığı bildirilmiştir (34). Sık ve şiddetli nüks öyküsü olan veya foveaya bitişik toksoplazmik skarları olan ve herhangi bir reaktivasyonun derin görme kaybına yol açabileceği hastalarda bu tür önleyici tedavinin etkili olduğu öne sürülmüştür. Profilaktik tedavinin mantığı, enfeksiyon süresi arttıkça nüks oranlarının azalmasıdır. Eğer nüks sıklığı zamanla azalırsa, en büyük risk döneminde nüksleri baskılamak için edinilmiş enfeksiyonlardan hemen sonra profilaktik tedaviye başlanması faydalı olabileceği bildirilmektedir. Çeşitli göz operasyonları sonrasında da toksoplazmik retinokoroidit nükslerinin gelişebileceği belirtilmiştir (20,35). Bu nedenle hastalara ameliyattan 2 gün önce profilaktik tedavi başlanarak 1 hafta süreyle sürdürülmesi önerilmektedir (3). Ayrıca

virlan bir parazit suşuyla (rneğın, Güney Amerika'dan gelenler) enfekte olan OT olgularında reaktivasyonu önlemek için ilk tedavi kr tamamladıktan sonra bir süre uygulanan profilaktik tedavinin yararlı olabileceğı bildirilmiştir. Bu amaçla gnaşını TMP-SMX (160 mg/800 mg) ile uygulanan profilaktik tedavinin genellikle tıbbi duruma ve hastanın bireysel faktörlerine bağlı olarak en az 3 ay sürdürülmesi önerilmektedir (34,36). Yapılan alışmalarda TMP-SMX profilaktik tedavisinin, yalnızca alındığı sürece hastalığın tekrarlamaya riskini azalttığı bulunmuştur. Hastaların tedaviye yanıtını izlemek ve tedavi süresini belirlemek için düzenli göz muayeneleri yapılmalıdır. Çoğu hastada tekrarlamaya riski ve süresi tahmin edilemediği için lezyon iyileştikten sonra düzenli ziyaretler genellikle gerekli değildir, ancak makula hastalığı olanların ilk yıl 3 ayda bir, ikinci yıl ise 6-12 ayda bir değerlendirilmesi önerilmektedir (14). Edinilmiş OT olgumuzda, makulaya yakın retina lezyonu, patojenitesi yüksek suşların görüldüğü ülkeye seyahat etme, retinopati yapabilecek DM ve yakın zamanda geçirilmiş katarakt operasyonu öyküsünün de olması nedeniyle, aktif enfeksiyon tedavisinden sonra OT nüks riskinin en yüksek olduğu ilk yılda TMP-SMX profilaksisi uygulanmış ve 3 yıllık takipte nüks gelişmemiştir.

SONUÇ

Görme kaybı veya uuşmalar şikayetiyle başvuran ve göz muayenesinde enflamatuvar retinal/retinokoroidal lezyon saptanan hastalarda OT'ye bağlı arka üveitten şphelenimelidir. Arka veit, KT'un bir bulgusu olarak veya yakın zamanda kazanılmış bir enfeksiyon ya da reaktivasyon sonucu gelişebilir. OT'li kişilerin asemptomatik olabileceği ve rutin muayenede aktif olmayan hastalık bulgularının (skar) görülmesiyle tanı konulabileceği unutulmamalıdır. OT tanısı tipik göz muayene bulgularıyla konur, serolojik testler ve gerektiğinde hümör aköz analizi ile desteklenir.

Aktif Toxoplasma koryoretinitinde optimumm tedavi için ortak bir konsensüs yoktur. Ancak günümüzde aktif OT tedavisinde TMP-SMX ve oral KS kombinasyonu yaygın olarak kullanılmakta ve iyi tolere edilmekte olup, gerektiğinde tedaviye oral azitromisin/klindamisin veya intarvitreal klindamisin eklenebilir. Olası ilaç yan etkileri için dikkatli olunmalıdır. Mevcut tedavi yöntemleri aktif hastalığı iyileştirmede etkili olsa da nks etkili bir şekilde önleyememektedir. Katarakt, vitrektomi gibi göz operasyonlarından sonra OT nüks oranlarının arttığı bildirildiği için özellikle görme kaybı riski olan hastalara göz içi ameliyatlardan önce antiparaziter ilaçlarla profilaktik tedavi yapılması faydalı olabilir. Özellikle nüks oranının yüksek olduğu ilk yılda TMP-SMX profilaksisi ile nksler önlenabilir.

Hastalığın ortadan kaldırılmasına yardımcı olabilecek antimikrobiyallerin geliştirilmesine yönelik daha ileri çalışmalar yapılabilir.

KAYNAKLAR

1. Rostami A, Karanis P, Fallahi S. Advances in serological, imaging techniques and molecular diagnosis of *Toxoplasma gondii* infection. Infection 2018; 46(3): 303-15. doi: 10.1007/s15010-017-1111-3. Epub 2018 Jan 12. PMID: 29330674.
2. Döşkaya M, Caner A, Ajzenberg D, Değirmenci A, Dardé ML, Can H, et al. Isolation of *Toxoplasma gondii* strains similar to Africa 1 genotype in Turkey. Parasitol Int 2013; 62: 471–4.
3. Kamal Gerges T. Ocular Toxoplasmosis: An Update on Diagnosis, Multimodal Imaging and Therapy [Internet]. Infectious Eye Diseases - Recent Advances in Diagnosis and Treatment. IntechOpen 2021. Available from: <http://dx.doi.org/10.5772/intechopen.96752>
4. Weiss LM, Kim K. The development and biology of bradyzoites of *Toxoplasma gondii*. Front Biosci. 2000; 5: D391-405. doi: 10.2741/weiss. PMID: 10762601; PMCID: PMC3109641.
5. Ozgonul C, Besirli CG. Recent Developments in the Diagnosis and Treatment of Ocular Toxoplasmosis; Ophthalmic Res 2017; 57: 1-12.
6. Gürüz AY, Özcel MA. Toxoplasmosis. In: Özcel MA, Özbel Y, Ak M, editors. Özcel'in Tıbbi Parazit Hastalıkları, Meta Basım, Bornova: İzmir; 2007. p.141-89.
7. Montoya JG, Liesenfeld O. Toxoplasmosis. Lancet 2004; 363: 1965–76.
8. Montoya JG. Laboratory Diagnosis of *Toxoplasma gondii* infection and toxoplasmosis. J Infect Dis 2002; 185 (Suppl 1): 73–82.
9. Robert-Gangneux F, Dardé ML. Epidemiology of and diagnostic strategies for toxoplasmosis. Clin Microbiol Rev 2012; 25: 264–96.
10. Ağalar C, Aral Akarsu G, Kara Aksay A, Tanır Başaranoğlu S, Bayhan Gi, Çağ Y et al. Toksoplazmoz Tanı ve Tedavi Uzlaşı Raporu. Ağalar C, Çağ Y, Kurtaran B, Pullukçu H, Işıkgöz Taşbakan M, editors. e-ISBN:978-605-4488-86-5. Bilimsel Tıp Yayınevi, Ankara; 2022. Available from: <https://www.ekmud.org.tr/138-toksoplazmoz-tani-ve-tedavi-uzlasi-raporu#>
11. Lopes FMR, Gonçalves DD, Mitsuka-Breganó R, Freire RL, Navarro IT. *Toxoplasma gondii* infection in pregnancy. Braz J Infect Dis 2007; 11(5): 496- 506.
12. Montoya JG, Remington JS. Management of *Toxoplasma gondii* infection during pregnancy. Clin Infect Dis 2008; 47: 554–66.
13. Villard O, Cimon B, L'Ollivier C, Fricker-Hidalgo H, Godineau N, Houze S, et al. Serological diagnosis of *Toxoplasma gondii* infection: recommendations from the French National Reference Center for Toxoplasmosis. Diagn Microbiol Infect Dis 2016; 84: 22–33.
14. Garweg JG, Petersen E. Toxoplasmosis: Ocular disease. Durand ML, Mitty J, editors. UpToDate. Last updated: Feb 14, 2020. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/toxoplasmosis-ocular-disease>
15. Park SW, Kim SH, Kwon HJ, Lee SM, Byon IS, Lee JE. Diagnostic Value of Positive Findings of *Toxoplasma gondii*-Specific Immunoglobulin M Serum Antibody in Uveitis Patients to Confirm Ocular Toxoplasmosis. Ocul Immunol Inflamm 2019; 27(4): 583-90. doi: 10.1080/09273948.2018.1433303. Epub 2018 Mar 7. PMID: 29513626.
16. Bosch-Driessen LE, Berendschot TT, Ongkosuwito JV, Rothova A. Ocular toxoplasmosis: clinical features and prognosis of 154 patients. Ophthalmol 2002; 109: 869-78.
17. Melamed J, Eckert GU, Spadoni VS, Lago EG, Uberti F. Ocular manifestations of congenital toxoplasmosis. Eye 2010; 24: 528-34.

18. Westfall AC, Lauer AK, Suhler EB, Rosenbaum JT. Toxoplasmosis retinochoroiditis and elevated intraocular pressure: a retrospective study. *J Glaucoma* 2005; 14(1): 3-10. doi: 10.1097/01.jg.0000146373.51495.c1. PMID: 15650597.
19. Bonfioli AA, Orefice F. Toxoplasmosis. *Semin Ophthalmol* 2005; 20(3): 129-41. doi: 10.1080/08820530500231961. PMID: 16282146.
20. Bosch-Driessen LH, Plaisier MB, Stilma JS, Van der Lelij A, Rothova A. Reactivations of ocular toxoplasmosis after cataract extraction. *Ophthalmol* 2002; 109: 41-5. [PubMed: 11772577]
21. Souza GM, de Souza CE, Passos RM, Nascimento HMD, Belfort R Junior. Recurrence of Ocular Toxoplasmosis after Vitrectomy: Case Report and Review. *Ocul Immunol Inflamm* 2023; 31(2): 416-20. doi: 10.1080/09273948.2022.2026408. Epub 2022 Jan 26. PMID: 35081011.
22. Hazar L, Altan C, Basarir B, Yazici AT, Oyur G, Demirok A. Reactivation of ocular toxoplasmosis after pars plana vitrectomy. *Retin Cases Brief Rep* 2013; 7(4): 368–70. doi:10.1097/ICB.0b013e3182964fa5. PMID: 25383807.
23. Dard C, Fricker-Hidalgo H, Brenier-Pinchart MP, Pelloux H. Relevance of and new developments in serology for toxoplasmosis. *Trends Parasitol* 2016; 32(6): 492- 506.
24. Zhang K, Lin G, Han Y, Li J. Serological diagnosis of toxoplasmosis and standardization. *Clin Chim Acta* 2016; 461: 83–9.
25. Rothova A, de Boer JH, Ten Dam-van Loon NH, Postma G, de Visser L, Zuurveen SJ, et al. Usefulness of aqueous humor analysis for the diagnosis of toxoplasmosis. *Ophthalmol* 2008; 115(2): 306-11. doi: 10.1016/j.ophtha.2007.05.014. Epub 2007 Jul 31. PMID: 17669497.
26. Errera M, Goldschmidt P, Batellier L, Degorge S, Héron E, Laroche L. Real-time polymerase chain reaction and intraocular antibody production for the diagnosis of viral versus toxoplasmic infectious uveitis. *Arch Clin Exp Ophthalmol* 2011; 249: 1837-46.
27. Westeneng AC, Rothova A, De Boer JH, de Groot-Mijnes JD. Infectious uveitis in immunocompromised patients and the diagnostic value of polymerase chain reaction and Goldmann–Witmer coefficient in aqueous analysis. *Am J Ophthalmol* 2007; 144: 781-85.
28. Holland GN, Lewis KG. An update on current practices in the management of ocular toxoplasmosis. *Am J Ophthalmol* 2002; 134: 102-14. [PubMed: 12095816]
29. Soheilian M, Sadoughi MM, Ghajarnia M, Dehghan MH, Yazdani S, Behboudi H, et al. Prospective randomized trial of trimethoprim/sulfamethoxazole versus pyrimethamine and sulfadiazine in the treatment of ocular toxoplasmosis. *Ophthalmol* 2005; 112:1876-82.
30. Winterhalter S, Severing K, Stammen J, Maier AK, Godehardt E, Jousen AM. Does atovaquone prolong the disease-free interval of toxoplasmic retinochoroiditis? *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2010; 248: 1187-92.
31. Bosch-Driessen LH, Verbraak FD, Suttrop-Schulten MS, van Ruyven RLJ, Klok AM, Hoyng CB, et al. A prospective, randomized trial of pyrimethamine and azithromycin vs pyrimethamine and sulfadiazine for the treatment of ocular toxoplasmosis. *Am J Ophthalmol* 2002; 134: 34-40. [PubMed: 12095805]
32. Jasper S, Vedula SS, John SS, Horo S, Sepah YJ, Nguyen QD. Corticosteroids as adjuvant therapy for ocular toxoplasmosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2017; 26; 1(1): CD007417. doi: 10.1002/14651858.CD007417.pub3. PMID: 28125765; PMCID: PMC5369355.
33. Soheilian M, Ramezani A, Azimzadeh A, Sadoughi MM, Dehghan MH, Shahghadami R, et al. Randomized trial of intravitreal clindamycin and dexamethasone versus pyrimethamine, sulfadiazine, and prednisolone in treatment of ocular toxoplasmosis. *Ophthalmol* 2011; 118(1): 134-41. doi: 10.1016/j.ophtha.2010.04.020. Epub 2010 Aug 12. PMID: 20708269.
34. Silveira C, Muccioli C, Nussenblatt R, Belfort R Jr. The Effect of Long-term Intermittent Trimethoprim/Sulfamethoxazole Treatment on Recurrences of Toxoplasmic Retinochoroiditis: 10 Years of Follow-up. *Ocul Immunol Inflamm* 2015; 23(3): 246-7. doi: 10.3109/09273948.2014.964422. Epub 2014 Oct 17. PMID: 25325434.

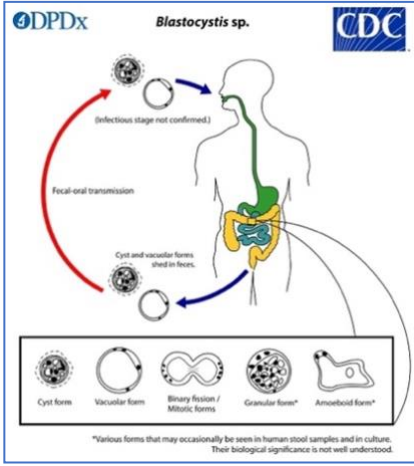
35. Holland GN, Crespi CM, ten Dam-van Loon N, Charonis AC, Yu F, Bosch-Driessen LH, et al. Analysis of recurrence patterns associated with toxoplasmic retinochoroiditis. *Am J Ophthalmol* 2008; 145(6): 1007-13. doi: 10.1016/j.ajo.2008.01.023. Epub 2008 Mar 17. PMID: 18343351.
36. Felix JP, Lira RP, Zacchia RS, Toribio JM, Nascimento MA, Arieta CE. Trimethoprim-sulfamethoxazole versus placebo to reduce the risk of recurrences of *Toxoplasma gondii* retinochoroiditis: randomized controlled clinical trial. *Am J Ophthalmol* 2014; 157(4): 762-66.e1. doi: 10.1016/j.ajo.2013.12.022. Epub 2014 Jan 3. PMID: 24388839.

GİRİŞ

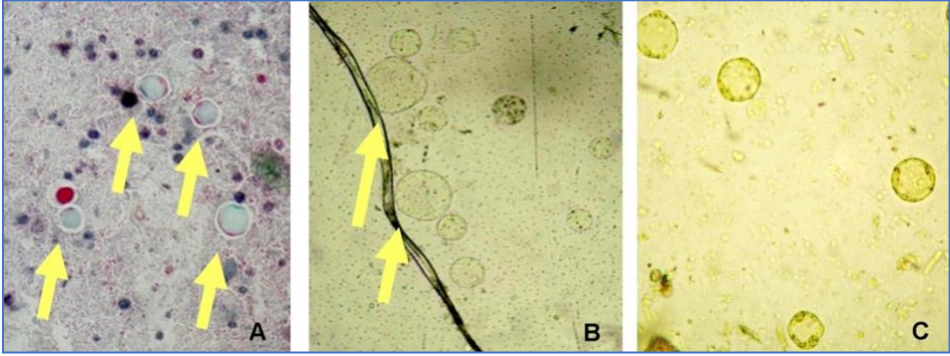
Blastocystis, tüm dünyada insanlarla birçok hayvanın gastrointestinal sisteminde bulunan bir grup protozoonun cins ismidir. Uzun yıllar *Blastocystis hominis* olarak adlandırılan ve mantarlar içinde sınıflandırılan bu mikroorganizmanın anti-protozoal tedavilere yanıt vermesi ve protozoonlara ait kültürlerde üreyebilmesi gibi nedenlerle protozoonlara dahil edilmesine karar verilmiş, ayrıca moleküler analizlerle mikroskop altında ayırt edilemeyen, genetik açıdan birbirinden farklı subtipleri olduğu bulunduğundan, cins ismiyle anılması uygun bulunmuştur (1).

İnsanlara kontamine yiyecek ve içeceklerin ağız yoluyla alınması sonrası bulaşabilen *Blastocystis*'in tüm dünyada 1 milyarın üzerinde insanın bağırsağında bulunduğu, tahmin edilmektedir. Patojenitesi ve klinik önemi konularında şüpheler bulunmakla birlikte, *Blastocystis*'in tanıda tek etken olarak saptandığı ve uygun tedavi sonrası tam iyileşme saptanan olgular bulunmaktadır (1-4). Dışkının mikroskopik incelemesinde sıklıkla vakuoler ve granüler yaşam formları saptanmakta, nadir saptanan ameboid formun patojeniteyle ilişkili olduğu belirtilmektedir (Şekil 1). Kültür ile dev boyutlu *Blastocystis*'ler saptanabilmekte, trikrom boyamada da özellikle vakuoler formları kolayca saptanabilmektedir (Şekil 2).

Son yıllarda moleküler tanı yöntemlerinin yaygınlaşması ve bağırsak mikrobiyotası ile ilgili çalışmaların yoğunlaşması sonrası *Blastocystis*'e bakışta bazı değişiklikler olmuştur. Bugün *Blastocystis*, bazı koşullar altında patojen etkiler gösterebilen, ancak genel olarak varlığında bağırsaktaki bakteri sayı ve çeşitliliğinin arttığı gözlemlenen yararlı bir mikroorganizma olarak değerlendirilmektedir (2-5). Özetle, ilk kez tanımlanmasının üzerinden 110 yılı aşkın bir süre geçmiş olsa da bu gizemli intestinal protozoon ile ilgili halen birçok bilinmeyen bulunmaktadır.



Şekil 1. *Blastocystis*'in yaşam döngüsü ve morfolojik yaşam formları (sıklıkla vakuoller, granüler, ameboid kist (www.cdc.gov))



Şekil 2. *Blastocystis*. A. Trikróm boyama (x1000); B. Kültür (x100)/Jones besiyerinde dev *Blastocystis*'ler; C. Lugol boyalı preparat (x400) (Kurt Ö, CBÜ Parazitoloji Arşivi)

İlk kez tanımlandığı 1910'lardan 1990'lara kadar insanların bağırsağında yaşayan kommensal bir mantar türü olarak tanımlanan "*Blastocystis hominis*", paraziter tanı seçeneklerinin gelişmesine ve dünyanın farklı bölgelerinden gelen klinik olgu sunumları sonrası patojen etkiler ortaya çıkarabilen bir protozoon olarak tanımlanmaya başlanmıştır (1-6). Protozoonlarda bulunan ve patojen etkiler yaratabilen sisten proteaz gibi enzimlere sahip *Blastocystis* türleriyle yapılan çalışmalarda, *Blastocystis*'lerin bağırsak geçirgenliğinin artması, epitel bariyerlerin yıkımı, sisten proteaz üzerinden salgısal IgA artışı ve kolon hücrelerinden sitokin salınımını arttırarak bağışık yanıtı değiştirebilen toksik etkiler ile patojen etkiler geliştirebildikleri belirlenmiştir (2-4). İki binli yılların başlarında moleküler çalışmaların yaygınlaşmasıyla belirlenen *Blastocystis* subtipleri ile patojenite arasında bağıntı olup olmadığı tüm dünyada araştırılmış ancak güvenilir kanıtlara ulaşılamamıştır (5-9). Subtip

taramalarının evcil ve vahşi hayvanlara yönelmesiyle *Blastocystis*'in zoonotik potansiyeli bugün için çok daha iyi anlaşılır olmuştur (10).

Morfolojik olarak sık görülen vakuolar ve granüler formlarından çok nadir görülen ameboid form *Blastocystis*'lerin klinik tablolar ile ilişkili olduğu bildirilmektedir (11). *Blastocystis*'lerle ilişkili olarak tanımlanan klinik tablolar çoğunlukla gastrointestinal sistemi ilgilendiren ve hastada karın ağrısı, bulantı ve ishal gibi yakınmalara yol açarken, gastrointestinal herhangi bir yakınmaya yol açmayıp sadece kaşıntı ve ürtiker gibi dermatolojik yakınmalara yol açabilen olgular da bildirilmektedir (1-5, 12,13). Yapılan deneysel çalışmalarda, *Blastocystis*'in daha çok kanatlılarda saptanan subtipi olan ST7'nin farelerde mikrobiyotaya zarar vererek patojen etkiler gösterdiği bildirilmiştir (14,15). Bununla birlikte, *Blastocystis*'in bir başka subtipi olan ve insanlarda sık rastlanan ST4 ile bağırsak mikrobiyotasının iyi bir etkileşim sergilediği ve deneysel ortamda patojen bakterilerin çoğalmasını engellediğini (16); ayrıca *Blastocystis*'in sağlıklı bireylerde 3 yıla kadar uzayan sürelerde herhangi bir semptomu yol açmadan bulunduğunu belirten çalışmalar da bulunmaktadır (4). Sonuç olarak *Blastocystis*'in dünyada milyonlarca insanın bağırsağında kolonize olduğu, bugün için bildiğimiz etmenler (örn. *Blastocystis*'in subtipi, zoonotik kökenli bir subtip olması, vücuttaki yoğunluğu, bireyin yaşı, bağırsak mikrobiyotası içeriği, sistein proteaz aktivitesi, bağışıklık sisteminin durumu) yanında belki henüz bilmediğimiz etmenlere bağlı olarak da kişide ya sadece kolonizasyon yaptığı ya da antimikrobiyal tedavi gerektiren klinik tablolara yol açabildiği düşünülmektedir. Ayrıca, bugün *Blastocystis*-pozitif bulunan bireylerin çoğuna tedavi verilmeksizin izlem önerilirken, yukarıda belirtilen etmenlere bağlı *Blastocystis*'in klinik tablo oluşturduğu ve ancak uygun antimikrobiyal tedaviyle eradikasyonu sonrası iyileşen olgular bulunduğu da unutulmamalıdır (17,18).

Önceki yıllarda *Blastocystis*-pozitif bulunan bireylere uygulanan antimikrobiyal ilaçlar Tablo 1'de gösterilmiştir (17). Bu ilaçlar, bağırsaklardaki diğer parazitler ve Gram-negatif bakteri enfeksiyonlarına etkili olduğu bilinen ajanlar olup farklı etkinlik düzeylerine ve yan etki profillerine sahiptirler. Bunlardan biri olan metronidazol, *Blastocystis* için de sıklıkla tercih edilen, uzun yıllardır piyasada olan bir antimikrobiyal ajandır. Amebiasis ve giardiasis gibi diğer önemli bağırsak parazitozlarının tedavisi için de kullanılan metronidazol, hastalarda neden olduğu yan etkiler ve son yıllarda metronidazole dirençli mikroorganizmaların sayısındaki artış nedeniyle daha

az tercih edilmektedir (17-19). Ayrıca, metronidazol kullanımının plasebodan üstün olmadığını gösteren çalışmalar da yayınlanmıştır (20). Ko-Trimaksazol, paromomisin ve *Saccaromyces boulardii* preparatı ve nitazoksanid gibi birçok farklı ajanla gerçekleştirilen çalışmalarda *Blastocystis*'lerin etkin bir şekilde ortadan kaldırıldığı, hastalardaki semptomların kaybolduğu bildirilmiştir (20-23). Ayrıca, dünyanın farklı bölgelerinden endemik bitkilerle yapılan in vitro ve in vivo denemelerle, diğer mikroorganizmalar için olduğu gibi, *Blastocystis*'e karşı etkili yeni antimikrobiyal bileşiklerin araştırılması da sürdürülmektedir (24).

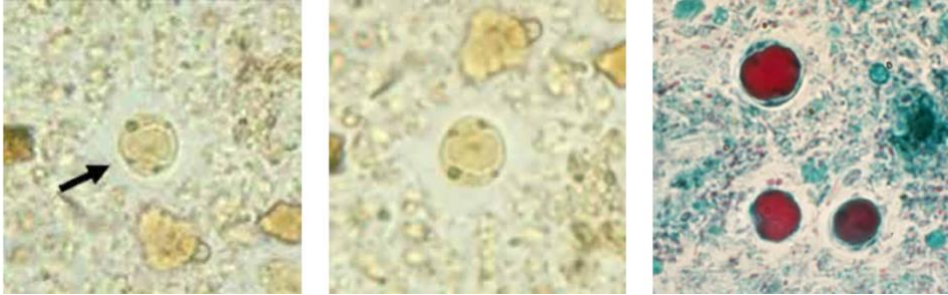
Sonuç olarak, dışkı incelemelerinde *Blastocystis*-pozitif bulunan bireylerin antimikrobiyal ajanlar verilerek tedavisi konusunda bugün için kabul edilen görüş, klinisyenin hastanın klinik durumu ve yakınmalarına göre karar vermesi yönündedir. Çoğu olguda semptom bulunmazken bazı klinik olguların gastrointestinal semptomlar yerine kaşıntı, ürtiker gibi dermatolojik yakınmalarla ortaya çıkabildiği gözlenmektedir. Bu nedenle, etiolojisinde kayda değer bir bulgu bulunmayan klinik olgularda paraziter etkenlerin araştırılması değerli olacaktır. Tedavi gerektiğinde, yaygın olarak metronidazol tercih edilmekle birlikte ülkemizde de bulunabilen tek doz kullanılıp daha az yan etkiye yol açabilen seknidazol ve ornidazol, paromomisin veya nitazoksanid yararlı olacaktır.

OLGU SUNUMU 1

Hastaneye birkaç gündür devam eden bulantı, iştahsızlık, karın ağrısı ve ishal (son üç gündür günde 4-5 kez sulu dışkılama) yakınmalarıyla 38 yaşında bir erkek hasta başvurmuştur. Bir önceki hafta Anadolu'da birçok şehre iş gezisi yaptığını belirten hasta, çoğu kez dışarda yemek yiyip açık su içtiğini belirtmiştir. Fizik muayenesinde bağırsak hareketlerinde artış saptanan hastanın kan tablosu incelendiğinde, lökosit: 8500 /ml; hemogloblin: 14.3 mg/dl; trombosit: 400k/ml bulunmuştur. Dışkı örneğinin mikroskopik incelenmesinde, lökositlere rastlanmazken Lugol ile hazırlanmış yaymanın x400 büyütmesinde aşağıdaki resimde görülen mikroorganizmalardan her mikroskop sahasında 6-7'şer adet bulunmuştur (Şekil 3). Kültürde patojen bakteriyel etkene (*Salmonella*, *Shigella*, *Campylobacter*) rastlanılmamıştır. Ayrıca gerçek zamanlı PCR ile yapılan Enterik Panel*de de herhangi bir etkene rastlanılmamıştır.

Tablo 1. Geçmişten bugüne *Blastocystis*-pozitif olgulara uygulanan antimikrobiyal ilaçlar (17).

Drug	Dosage suggested	Side effects	Dosage applied	Efficacy (%)	Reference
Metronidazole	Adult:	Metallic taste, nausea	250–750 mg tid	33	Moghadam et al., 2005 Lucia et al., 2007 Nassir et al., 2004 Gupta and Parsi, 2006 Katsarou-Karsari, 2008
	500–750 mg tid, 10 days		500 mg tid	100	
			750 mg tid	100	
			750 mg tid	100	
			750 mg tid	100	
			800 mg tid	0	
			1500 mg single	80	
			1500 mg single	100	
			2000 mg single	0	
			30 mg/kg bid	67	
Trimetoprim (TMP) –sulfamethoxazole (SMX)	Adult:	Hives, loss of appetite, nausea, vomiting, skin rash	6 mg/kg TMP + 30 mg/kg SMX, bid	95	Armentia et al., 1993 Dinleyici et al., 2010 [58]
	320 mg TMP + 1600 mg SMX, bid, 7 days		320 mg TMP + 1600 mg SMX, bid	93	
	Pediatric:		80 mg TMP + 400 mg SMX, tid	100	
	6 mg/kg TMP + 30 mg/kg SMX, bid, 7 days		500 mg tid	100	
Nitazoxanide	Adult:	Yellowish urine, abdominal pain, headache, nausea	500 mg tid	100	Romero-Cabello, 1997 Cimerman, 2003 Diaz, 2003 Rossignol et al., 2005
	500 mg tid, 3 days		500 mg tid	100	
	Pediatric:		N/A	97	
	1–3 years: 100 mg bid, 3 days 4–11 years: 200 mg bid, 3 days		100–200 mg bid (<12 years) 500 mg bid, (>12 years)	86	
Paromomycine	Adult:	Nausea, abdominal pain, cramps, diarrhea	25 mg/kg tid, 10 days	100	Armentia et al., 1993
	500 mg tid, 10 days		500 mg tid, 10 days	77	
	Pediatric:		500 mg tid, 10 days	100	
	25 mg/kg tid, 10 days		650 mg tid, 10–20 days	0	
Iodoquinol	650 mg tid, 10–20 days	–	200 mg/d, 14 days	100	Markell & Udkow, 1986, Cohen AN, 1985
	200 mg/d, 14 days	–	100 µg/ml	50	
	–	–	500 mg tid, 7 days	50	
	–	–	2000 mg, single or 50 mg/kg/d 5 days	46	
Ornidazole	–	Nausea	250 mg bid, 10 days	78	Hahn & Fleischner, 1985 El Masry, 1988
	–	Nausea	250 mg bid, 10 days	78	
Saccharomyces boulardii preparation	250 mg bid, 10 days	–	250 mg bid, 10 days	78	Dinleyici et al., 2010
Combination therapies					
Paromomycine (PAR)–metronidazole (MTZ)		500 mg PAR bid + 750 mg MTZ tid, 10 days		100	[10]
Triple therapy (nitazoxanide + furazolidone + secnidazole)		–		0	[5]
Triple therapy (diloxanide furoate + secnidazole + TMP–SMX)		500 mg tid + 400 mg tid + 160 mg–800 mg bid		60	[72]



Şekil 3. Olgu 1’de saptanan *Blastocystis*’ler.

Dışkının mikroskopik incelemesinde rastlanan mikroorganizmalar *Blastocystis* olarak belirlendiğinden hastaya metronidazol 500 mg günde 2 kez 7 gün boyunca uygulanmıştır. Kontrol muayenesinde hasta, tedavi sırasında yoğun bulantı ve ağzında oluşan metalik tada rağmen tedaviyi tamamladığını belirtmiştir. Hasta yakınmalarının kaybolduğunu, kendisini iyi hissettiğini belirtmiştir. Dışkının kontrol incelemesi de negatif bulunmuştur.

OLGU SUNUMU 2

64 yaşındaki bir kadın hasta, son 1 haftadır süren hafif karın ağrısı sonrası 4-5 gündür yumuşak/sulu dışkılama yakınmaları bildirmektedir. Bu yakınmaların yanında son 3 gündür sabahları daha şiddetli olup, gün içinde azalan, hatta kaybolabilen ancak tekrar eden kaşıntı ile birlikte deride kabarık döküntüler

oluşmaktadır. Hasta öyküsünde ilk kez bu derece yoğun kaşıntı ve kabarık döküntü yakınmalarıyla hekime başvurduğunu belirtmiş, özgeçmişinde ya da aile öyküsünde alerjik ya da dermatolojik hastalıklar olmadığını belirtmiştir. Hasta ailece hayvancılıkla uğraştıklarını ve kendisinin her gün ahırda birkaç saat büyük ve küçükbaş hayvanlarla bir arada çalışması gerektiğini belirtmiştir. Hastanın kan tablosu incelendiğinde, Lökosit: 10.340/ml; Eozinofil: %18; IgE: 729 IU/ml (N: <158 IU/ml) dikkat çekmiştir. Dışkının mikroskopik incelenmesinde, önceki hastada görülen mikroorganizmaların her mikroskop sahasında 7-8 adet görüldüğü belirlenmiştir. Hastaya 7 gün boyunca günde 2 kez 500 mg tedavisi metronidazol uygulanmıştır. Yan etkileri nedeniyle hasta tedavinin ikinci günü hekime başvurmuş ve tedaviye günde 2 kez 5 gün Trimetoprim-Sulfametoksazol (800 mg/160 mg) ile devam edilmiştir. Kontrol muayenesinde hasta tüm dermatolojik ve gastrointestinal yakınmalarının kaybolduğunu ve kendisini iyi hissettiğini belirtmiştir. Dışkının kontrol incelemesi de negatif bulunmuştur.

SONUÇ

Blastocystis, dışkının mikroskopik incelemelerinde tüm dünyada en sık rastlanan bağırsak protozoonudur. Bununla birlikte, özellikle bağışıklık sistemi sağlam bireylerde çoğunlukla klinik tabloya yol açmamaktadır. Diğer olası etkenlerin negatif bulunduğu ishal ve/veya ürtiker ya da yoğun kaşıntı bulunan olguların ise tedaviden yarar gördüğü gözlenmektedir.

TARTIŞMA

Yirminci yüzyılın son yıllarında, ihmal edilmiş bir bağırsak “patojeni” olarak ilgi çekmeye başlayan ve dünyanın farklı bölgelerinde yapılan dışkının mikroskopik incelemelerinde hep en sık rastlanan etken olan *Blastocystis*, son yıllarda farklı bir gözle değerlendirilmektedir. Her ne kadar belirli koşullar altında (hastanın yaşı, immün durumu, parazit yükü, *Blastocystis*’in subtipi, ameboid formda *Blastocystis* varlığı, sistein proteaz enzim aktivitesi vb.) *Blastocystis*’in tek başına etken olduğu klinik tablolara rastlanılsa ve bu klinik tablolar sadece gastrointestinal sistemle değil dermatolojik tablolara da ilişkili olabilse de son çalışmalar *Blastocystis*’lerin çoğunlukla bağırsaklarda enfeksiyona değil kolonizasyona yol açtığını ve bu kolonizasyonun bağırsak mikrobiyotasındaki bakteriyel çeşitliliğin artmasıyla, dolayısıyla da hastalıkla değil sağlıkla ilişkili olduğunu göstermektedir. Gerçekten de, 2010 sonrası gelişen Polimeraz Zincirleme Reaksiyonu (PZR) ve Yeni Nesil DNA Dizileme (NGS: Next Generation Sequencing) Teknolojisi ile yürütülen çalışmalarda, *Blastocystis*’in sağlıklı

bireylerde bazen daha sık bulunduğu, çeşitli hastalıklara sahip bireylerde ise görülme oranının düştüğü belirlenmiştir. Genom ve morfolojik büyüklüğü bakterilerin onlarca katı olan *Blastocystis*'lerin bağırsaklarda bulunduklarında bakteriler arası rekabeti engelleyip çeşitliliğin artmasını sağladıkları, yokluklarında ise bağırsaktaki bakteriler arasında oluşan rekabet sonucu yok olan “yararlı” bakteriler nedeniyle kişilerin “hastalandığı” ileri sürülmektedir (4,5,17).

Tüm bu nedenlere bağlı olarak, *Blastocystis*-pozitif bir hasta ile karşılaşıldığında antimikrobiyal etkili uygun bir ajanla tedavi öncesi hastanın yakınmaları ve semptomları sorgulanmalı, semptomsuz olgular sadece izlenmelidir (17,23). Bununla birlikte, semptomlu bireylerdeki *Blastocystis*'lerin, başka etkenlerin araştırılıp negatif bulunması sonrası hastanın sağlığı için etkin bir antimikrobiyal ajan ile ortadan kaldırılması hedeflenmelidir. Bugün için metronidazol, trimetoprim-sulfametoksazol ve paromomisin tedavide en sık kullanılan ajanlardır. Tanıda dışkının mikroskopik incelemesi ile gerektiğinde kültür yöntemi yeterli olurken, en duyarlı tanı yönteminin dışkıdan elde edilecek DNA ile yapılacak gerçek zamanlı polimeraz zincirleme reaksiyonu (RT-PCR) olduğu bildirilmektedir. Tanıda hastanın kan tablosunda lökosit, eritrosit veya trombositlerde belirgin bir farklılığa rastlanılmazken, paraziter enfeksiyonlara özgü eozinofili ve IgE artışının dikkat çekici olabildiği gözlenir.

Sonuç olarak, *Blastocystis*'in patojenitesi ile ilgili tartışmalar günümüzde de devam etmektedir. Mikrobiyota çalışmalarında *Blastocystis*'lerin bulunduğu dışkı örneklerinde bakteri çeşitliliğinin ve iyi bakterilerin oranının çoğunlukla artmış olduğu, hastalara göre sağlıklı bireylerde daha yüksek oranda *Blastocystis* bulunduğu dikkati çekmektedir. Bir aralar ihmal edilmiş bir bağırsak patojeni olarak değerlendirilip, antimikrobiyal ajanlarla vücuttan eradikasyonu önerilen *Blastocystis*'lerin gelecekte sağlıklı bir mikrobiyota için geliştirilecek mikrobiyota formüllerinde yer alması belki de hiç şaşırtıcı olmayacaktır (25-28).

KAYNAKLAR

1. Tan KS. New insights on classification, identification, and clinical relevance of *Blastocystis* spp. Clin Microbiol Rev 2008; 21: 639-65.
2. Stensvold CR, Clark CG. Current status of *Blastocystis*: A personal view. Parasitol Int 2016, 65(6 Pt B):763-71.
3. Scanlan PD. *Blastocystis*: past pitfalls and future perspectives. Trends Parasitol. 2012;28(8):327-34.
4. Scanlan PD, Stensvold CR. *Blastocystis*: getting to grips with our guileful guest. Trends Parasitol. 2013;29(11):523-9.

5. Dagci H, Kurt Ö, Demirel M, Mandiracioglu A, Aydemir S, Saz U, Bart A, Van Gool T. Epidemiological and diagnostic features of blastocystis infection in symptomatic patients in izmir province, Turkey. Iran J Parasitol 2014, 9(4): 519-29.
6. Ozyurt M, Kurt O, Mølbak K, Nielsen HV, Haznedaroglu T, Stensvold CR. Molecular epidemiology of Blastocystis infections in Turkey. Parasitol Int 2008, 57(3):300-6.
7. Stensvold CR, Clark CG. Pre-empting Pandora's Box: Blastocystis Subtypes Revisited. Trends Parasitol 2020; 36: 229-32.
8. Mülâyim S, Aykur M, Dağcı H, Dalkılıç S, Aksoy A, Kaplan M. Investigation of Isolated Blastocystis Subtypes from Cancer Patients in Turkey. Acta Parasitol 2021; 66: 584-92.
9. Gulhan B, Aydin M, Demirkazik M, Koltas IS, Cikman A, Turkmen K, et al. Subtype distribution and molecular characterization of Blastocystis from hemodialysis patients in Turkey. J Infect Dev Ctries 2020; 14: 1448-54.
10. Alfellani MA, Taner-Mulla D, Jacob AS, Imeede CA, Yoshikawa H, Stensvold CR, et al. Genetic diversity of blastocystis in livestock and zoo animals. Protist 2013; 164: 497-509.
11. Katsarou-Katsari A, Vassalos CM, Tzanetou K, Spanakos G, Papadopoulos C, Vakalis N: Acute urticaria associated with amoeboid forms of Blastocystis sp. subtype 3. Acta Derm Venereol. 2008, 88 (1): 80-81.
12. Pasqui AL, Savini E, Saletti M, Guzzo C, Puccetti L, Auteri A. Chronic urticaria and blastocystis hominis infection: a case report. Eur Rev Med Pharmacol Sci 2004; 8: 117-20.
13. Bahrami F, Babaei E, Badirzadeh A, Riabi TR, Abdoli A. Blastocystis, urticaria, and skin disorders: review of the current evidences. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2020;39(6):1027-42.
14. Yason JA, Liang YR, Png CW, Zhang Y, Tan KSW. Interactions between a pathogenic Blastocystis subtype and gut microbiota: in vitro and in vivo studies. Microbiome. 2019 11;7(1):30.
15. Deng L, Lee JWW, Tan KSW. Infection with pathogenic Blastocystis ST7 is associated with decreased bacterial diversity and altered gut microbiome profiles in diarrheal patients. Parasit Vectors. 2022 5;15(1):312.
16. Deng L, Wojciech L, Png CW, Koh EY, Aung TT, Kioh DYQ, et al. Experimental colonization with Blastocystis ST4 is associated with protective immune responses and modulation of gut microbiome in a DSS-induced colitis mouse model. Cell Mol Life Sci. 2022 18;79(5):245.
17. Kurt Ö, Dogruman AI F, Tanyüksel M. Eradication of *Blastocystis* in humans: Really necessary for all? Parasitol Int 2016, 65(6 Pt B):797-801.
18. Rajamanikam A, Kumar S, Samudi C, Kudva M. Exacerbated symptoms in Blastocystis sp.-infected patients treated with metronidazole: two case studies. Parasitol Res 2018, 117(8): 2585-90.
19. Rajamanikam A, Hooi HS, Kudva M, Samudi C, Kumar S. Resistance towards metronidazole in Blastocystis sp.: A pathogenic consequence. PLoS One, 2019: 14(2): e0212542.
20. Cobuccio LG, Laurent M, Gardiol C, Wampfler R, Poppert S, Senn N, et al. Should we treat Blastocystis sp.? A double-blind placebo-controlled randomized pilot trial. J Travel Med 2023, 30(1): taac 143.
21. Ok UZ, Girginkardeşler N, Balcioglu C, Ertan P, Pirildar T, Kilimcioğlu AA. Effect of trimethoprim-sulfamethaxazole in Blastocystis hominis infection. Am J Gastroenterol 1999; 94: 3245-7.
22. Dinleyici EC, Eren M, Dogan N, Reyhanioglu S, Yargic ZA, Vandenplas Y. Clinical efficacy of Saccharomyces boulardii or metronidazole in symptomatic children with Blastocystis hominis infection. Parasitol Res 2011, 108(3): 541-5.
23. Stensvold CR, Smith HV, Nagel R, Olsen KE, Traub RJ. Eradication of Blastocystis carriage with antimicrobials: reality or delusion? J Clin Gastroenterol 2010, 44(2):85-90.

24. Mostafa El-Sayed N, Gamal Masoud N. Medicinal Plants as Natural Anti-Parasitic Agents Against Blastocystis species. Recent Adv Antiinfect Drug Discov 2023, 18(1): 2-15.
25. Andersen LO, Stensvold CR. Blastocystis in Health and Disease: Are We Moving from a Clinical to a Public Health Perspective? J Clin Microbiol 2016; 54: 524-8.
26. Scanlan PD, Stensvold CR, Rajilić-Stojanović M, Heilig HG, De Vos WM, O'Toole PW, Cotter PD. The microbial eukaryote Blastocystis is a prevalent and diverse member of the healthy human gut microbiota. FEMS Microbiol Ecol 2014;90(1):326-30.
27. Deng L, Wojciech L, Gascoigne NRJ, Peng G, Tan KSW. New insights into the interactions between Blastocystis, the gut microbiota, and host immunity. PLoS Pathog 2021; 17: e1009253.
28. Stensvold CR, Sørland BA, Berg RPKD, Andersen LO, van der Giezen M, Bowtell JL, El-Badry AA, Belkessa S, Kurt Ö, Nielsen HV. Stool Microbiota Diversity Analysis of Blastocystis-Positive and Blastocystis-Negative Individuals. Microorganisms. 2022, 31:10(2): 326.

***Enterik Panel kapsamında araştırılan mikroorganizmalar şunlardır**

Campylobacter grubu bakteriler (*C. coli*, *C. jejuni*, *C. lari*); Rotavirus A; *Salmonella* spp., *Yersinia enterocolitica*, *Clostridium difficile* toxin A/B, Enteroaggregative *Eschericia coli* (EAEC), Enteroinvasive *E. coli* (EIEC)/Shigella, Enteropathogenic *E. coli* (EPEC), Enterotoxigenic *E. coli* (ETEC) It/st, *Plesiomonas shigelloides*, Shiga-like toxin producing *E.coli* (STEC) stx1/stx2, Shiga-like toxin producing *E.coli* (STEC) O157:H7, *Vibrio cholerae*, *Vibrio parahaemolyticus*, *Vibrio vulnificus*, Adenovirus F40/41, Astrovirus, Norovirus GI, Norovirus GII, Sapovirus (GI, GII, GIV, GV), ile birlikte ön plandaki protozoal etkenler olan *Cryptosporidium spp.*, *Cyclospora cayetanensis*, *Entamoeba histolytica* ve *Giardia lamblia*.

Serhat UYSAL, Türkan ÖZTÜRK KAYGUSUZ, Nevin TURGAY

Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları AD, Elazığ

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Parazitoloji AD, İzmir

GİRİŞ

Cryptosporidiosis, fekal-oral bulaşan zorunlu hücre içi protozon (1, 2) olan *Cryptosporidium spp.*'nin etken olduğu, ishal ile karakterize bir zoonozdur(3). *Cryptosporidium spp.* ilk olarak yirminci yüzyıl başlarında farelerin midesinde tanımlanmış olup (4), insanda hastalık yaptığına işaret eden veriler ise yirminci yüzyıl son çeyreğinde ortaya çıkmıştır (5). Özellikle de HIV/AIDS sonrası dönemde insan da Cryptosporidiosis belirgin olarak artmıştır (6).

Cryptosporidiosis; 1.immun sistemi sağlam bireylerde içme suyu kaynaklı kendi kendini sınırlayan sporodik ishal (7), 2.kaynakları kısıtlı ülkelerde küçük (iki yaş altı) çocuklarda yetersiz beslenme ile birlikte ortaya çıkan ishal(7, 8) ve 3.immun yetmezlikli bireylerde yaşamı tehdit eden kronik ishal(7, 8) olmak üzere üç ana klinik tablo oluşturmaktadır. Cryptosporidiosis tüm insanları enfekte edebilse de, vakalarının görülme sıklığı kırsal bölgelerde (9, 10), kaynakları yetersiz ülkelerde (3, 11), özellikle yüksek etkinlikli anti-retroviral tedavi (ART) öncesi dönem (12) HIV/AIDS olgularında (6, 12) ve çeşitli immun yetmezlik durumlarında artmaktadır(13-16). Her bir immun yetmezlik hastası yetmezlik derecesine göre şiddetli hastalık gelişme riski altındadır (17).

Son 20 yılda fırsatçı patojenler olarak çeşitli *Cryptosporidium* türleri özellikle immun sistemi baskılanmış bireylerde ve çocuklarda ölümcül olabilen şiddetli ishalin sık rastlanan etkeni olarak tanımlanmaktadır (18). *Cryptosporidium spp.* için hem insanlar hemde hayvanlar ana konakçılar olabilir (2). AIDS'li bireyler, hemodiyaliz hastaları, organ nakli alıcıları ve neoplazmlar için tedavi gören veya bağ dokusu hastalıkları nedeniyle immünsüpresan ilaçlar kullanan bireyler gibi immun sistemi baskılanmış hastalarda, cryptosporidiosis 3 haftaya kadar sürebilen, ciddi su kaybı ile seyreden, kronik ve ölümcül koleriform ishale neden olabilir (17, 18). Bu nedenle cryptosporidiosis için riskli olan hastalarda doğru ve hızlı teşhis oldukça önemlidir.

Bu yazı kapsamında, literatürde daha önce sunulmuş (15, 16) CD40 eksikliğine bağlı otozomal resesif hiperimmunoglobulin M (HIGM3) tanılı bir bebekte görülen Cryptosporidiosis olgusu eşliğinde konunun önemi vurgulanmak istenmiştir (15, 16).

OLGU SUNUMU

Yüksek ateş, solunum sıkıntısı ve büyüme-gelişme geriliği, kronik sulu ishali olan 12 aylık kız hasta Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'na başvurdu. Normal büyüme ve gelişme sürecinde olan bebeğe 9 aylıkken solunum sinsityal virüs (RSV) pnömonisi nedeniyle mekanik ventilasyon uygulandı. Hastanın fizik muayenesinde takipne, interkostal kontraksiyonlar ve kostal bölgenin 5 cm altına uzanan karaciğeri olduğu görüldü. Hastada lökositoz ($20,2-437 \times 10^9/L$), eozinofili ($>5 \times 10^9/L$), orta düzeyde anemi (10,3 gr/dl) ve trombositoz ($828 \times 10^9/L$) saptanırken, alkalin fosfat (1858 U/L) ve γ glutamil transpeptidaz (558 U/L) değerleri yüksek bulundu. Abdominal ultrasonografide intrahepatik safra kanallarında dilatasyon ve periportal hiperekojenite görüldü. Karaciğer biyopsisi safra kanalında kistik dilatasyon, periduktal bölgelerde eozinofili ve polimorfonükleer lenfosit (PML) infiltrasyonu şeklinde sonuçlandı. Toraks bilgisayarlı tomografisinde (BT) pulmoner fibrozis, ateletazi ve bronşektazi saptandı. TTA'da aşırı eozinofili saptandı. Ciddi nekrotik pnömoni tanısı ile hastanede takip edilen hastaya trakeostomi uygulandı. Şiddetli laringo-trakeobronşit izlendi. Kan ve plevral efüzyon kültürlerinde *Pseudomonas aeruginosa* üredi. İmmünolojik ve genetik incelemeler sonrasında hastaya CD40 eksikliğine bağlı otozomal resesif hiperimmunoglobulin M (HIGM3) tanısı konuldu. Serum IgG ve IgA değerleri ciddi oranda düşen hastanın IgM değeri normal sınırlarda (80mg/dl) bulundu. (15) (16).

Parazitolojik İncelemeler: Hastaya ait transtrakeal aspirasyon (TTA) sıvısı Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Parazitoloji Anabilim dalı Poliklinik laboratuvarına ulaştırıldıktan sonra, sitosantrifüjde 1500 rpm'de 10 dakika döndürülüp, elde edilen çökelti preparatları Giemsa, Gram-Weigert ve Kinyoun Asit fast boyama yöntemleri kullanılarak boyanıp, incelenmiştir(13). Dışkı örneklerine serum fizyolojik, Lugol boyası ve modifiye etil asetat çöktürme yöntemi uygulanarak yaymalar yapıp, Trichrome ve Kinyoun acid-fast boyama yöntemleriyle boyanmış ve bir yıl boyunca farklı aralıklarla toplam 22 kez incelenmiştir. Ayrıca tüm aileden alınan dışkı örnekleri aynı yöntemlerle detaylı olarak incelenmiştir. Giemsa ve Gram-Weigert boyama yöntemleriyle incelenen TTA örneğinde

*Pneumocystis carinii*ye rastlanmazken, Kinyoun Asit-fast boyama yöntemiyle yapılan incelemede mavi zeminde pembe rengi boyanan yaklaşık 6-7 µm boyutlarında *Cryptosporidium* spp. ookistleri tespit edilmiştir (15, 16).

Trichrome ve Kinyoun Asit fast boyama yöntemleriyle incelenen 22 dışkı örneğinin dokuzunda *Cryptosporidium* spp ookistleri, bu dokuz dışkı örneğinin birinde ise ayrıca *Endolimax nana* trofozoitleri tespit edilmiştir. Ancak ailenin yapılan dışkı incelemelerinde her hangi bir parazite rastlanamamıştır (15, 16).

TARTIŞMA

Bugüne kadar tanımlanmış kırktan fazla *cryptosporidium* türü arasından yaklaşık 20 tür insanda enfeksiyon yapabilmektedir(19). *C. parvum* ve *C. hominis*, insanlarda, geviş getiren hayvanlarda ve diğer hayvan türlerinde hastalığa neden olan en sık *Cryptosporidium* türleridir(19). Bulaşma esas olarak fekal-oral yolla, *Cryptosporidium* ookistlerinin yutulması, doğrudan veya dolaylı teması takiben gerçekleşir(2). Klora karşı yüksek toleransı (2, 20), parazitin klorlu içme suyu veya yüzme havuzu gibi ortamlarda bile uzun süre hayatta kalmasına olanak tanır(2, 20). *Cryptosporidium* ookistlerinin böyle ortamlara feçesten taşınması ve bu ortamlardan da diğer insanların yutarak bu ookistleri alması, dolaylı yoldan fekal-oral bulaşma mekanizmasına örnektir (2). Besin zincirine de bu yolla girerek varlığı ve bulaşmasını devam ettirir. Kaynatılmamış veya filtrelenmemiş içme suyu, yüzme havuzları, göller, nehirler, göletler ve akarsular özelinde, insani amaçlı tüketilen kontamine sular yaygın bulaş sebepleridir(2, 21, 22). Bunula birlikte, *Cryptosporidium* gıda ve su kaynaklı enfeksiyonlardan sorumlu tutulmaktadır (23). Dünya çapında en yaygın su kaynaklı enfeksiyonlardan biri olarak kabul edilmektedir (23). Efstratiou ve arkadaşlarının (23) çalışmasında tüm dünyada 2011-2016 yılları arasında görülen su kaynaklı en az 381 parazitik salgının %63'ünde etkenin *Cryptosporidium* spp. olduğu bildirilmiştir (23). Bu etken “İçme Suyu Kalitesi Kılavuzu” içerisinde bile yer almakta olup, önemli bir referans patojeni olarak içme suyu kalitesi ile yakından ilişkilendirilmiştir(24). Ayrıca, *Cryptosporidium* ookistlerinin sıcak veya soğuk dış hava koşullarına(25) ve klora dayanıklılığı(2, 20), 9-10 kadar ookistin yutulmasının sağlıklı insan enfeksiyonu için yeterli olması(26) enfeksiyon zincirinin devamlılığı açısından oldukça değerli durmaktadır.

Cryptosporidiosis belirtileri genellikle parazitile enfekte olduktan ortalama 7 (2-10) gün sonra başlar (17). İnce bağırsak en sık etkilenen bölge olmasına rağmen, immun sistemi zayıf kişilerde *Cryptosporidium* enfeksiyonları muhtemelen sindirim sistemi veya solunum yolunun diğer bölgelerine de yayılabilir (17).

Sağlıklı bireylerde asemptomatik seyreden veya kendini sınırlayabilen cryptosporidiosis enfeksiyonunun en yaygın belirtisi, 1-2 hafta (birkaç gün ila dört hafta) süren sulu ishaldir. İmmun sistemi zayıflamış kişilerde, semptomlar 4 haftadan fazla sürebilir. Mide krampları, dehidratasyon, bulantı, kusma, ateş, kilo kaybı görülebilir. Semptomlar, birkaç günlük iyileşme döngüleri ile devam edebilir (17).

TEDAVİ

Cryptosporidiosis tedavisinde her durumda etkili olabilecek bir antiparaziter-antimikrobiyal ajan bulunmamakla (27) birlikte, normal immün sisteme sahip olguların çoğu 1-2 hafta içinde kendiliğinden iyileşir ve antiparaziter tedaviye ihtiyaç duymazlar (17). Bu nedenle antiparaziter-antimikrobiyal tedaviler daha ziyade uzamış ve/veya şiddetli seyreden cryptosporidiosis hastalarında kullanılır. Fakat hafif veya şiddetli seyreden tüm hastalar için asıl tedavi yaklaşımı; yeterli sıvı ve elektrolit takviyesinin temiz içme suyu ile ağızdan sağlanması, sanitasyon, gıda/içme suyu temizliği ile kişisel/toplumsal hijyen önerileri şeklinde özetlenebilir (17, 28-30). Diyet gibi davranışsal öneriler genel olarak akut ishal hastalarındaki öneriler ile benzerdir (17, 28-30). Uygun beslenme önerileri sayesinde, özel hazırlanan oral rehidratasyon sıvılarına ihtiyaç azalmıştır (8). Sıvı elektrolit kayıplarının bu şekilde karşılanamaması durumunda damar yolu açılarak kristalloid replasmanları yapılabilir (28-30). Diyet önerileri olarak, haşlanmış nişasta ve tahılların (örneğin patates, erişte, pirinç, buğday ve yulaf) tuzla birlikte kullanılması önerilir. Ayrıca kraker, muz, çorba ve haşlanmış sebzeler de tüketilmelidir (29). İshal tam olarak düzelmeden yüksek yağ içeriğine sahip gıdalar kullanılmamalıdır (31). Antidiyareik ajanlar ana tedavi yaklaşımı içinde öncelikle yer almazlar (30).

HIV hastalarında olduğu gibi çeşitli cryptosporidiosis hastalarında immün yetmezliğin derecesi tedavi başarısını etkileyen en önemli kriter olduğu için, bu hastalarda cryptosporidiosis tedavisi immün sistemin ayağa kaldırılması veya immün yetmezliğin hafifletilmesi ile yakından ilişkilidir. AIDS hastalarında cryptosporidiosis semptomlarını gideren, immün sistemi ayağa kaldıran ART'dir. Antiparaziter ilaç ise sonraki seçenek niteliğine sahiptir(32). Sonuç olarak, Cryptosporidiosis ile gelen hafif seyirli hastaya ART başlandıktan sonra ishal şikayetinin geçmesi beklenir. ART'ye rağmen semptomları devam ederse antiparaziter tedavi başlanır(32).

Antimikrobiyal veya antiparaziter tedaviler açısından seçenekler aşağıda özetlenmiştir.

Nitazoxanid

Bazı anaerobik bakteri ve parazitlerin metabolizması için esas olan pyruvate:ferredoksin oksidoreduktaz (PFOR) enzimini inhibe ederek etki göstermektedir (33). Nitazoxanid kullanımından sonra elde edilen başarılı sonuçlar immün sistemi sağlam olan hastalarda belirgindir (17, 27, 34, 35). Bu nedenle, Amerika Birleşik Devletleri(ABD)'nde immün yetmezliği olmayan cryptosporidiosis hastalarının tedavisinde ilk tercih olarak FDA onayı almıştır(17, 33). Her ne kadar, HIV ile enfekte hastalarda dışkı yoluyla atılan parazitleri azalttığına ve klinik rahatlama sağladığına işaret eden çalışmalar bulunsa da (36, 37), özellikle CD4 sayısı azalmış AIDS'li cryptosporidiosis hastalarında nitazoxanid tedavisinin sürece anlamlı katkısı olmadığına işaret eden kanıt düzeyi yüksek karşıt çalışmalar bulunmaktadır (27, 38, 39). Bu nedenle, immün yetmezlikli cryptosporidiosis hastalarında nitazoxanid tedavisi için FDA onayı yoktur (17). Bu durum, HIV ile enfekte cryptosporidiosis hastalarında nitazoxanid kullanılmasının hiçbir fayda vermeyeceği anlamına gelmez. Çünkü, Cryptosporidiosis varlığında anti retroviral tedavi (ART) moleküllerinin barsaktan emilimi azalabilir (40). Ayrıca, ART başlandıktan sonra görülen immün rekonstrüksiyon inflamatuvar sendromu gibi durumlarda ART ile birlikte antiparaziter bir tedavinin başlanması mükemmel sonuçlar verebilir (41, 42).

Cryptosporidiosis hastalarına antiparaziter tedavi başlanacaksa ilk seçenek nitazoxanid olmalıdır (27, 32, 34, 39, 43). Nitazoksanid yüksek dozda (3000 mg/gün) uzun süre(medyan 60 gün) kullanılsa bile kısmi gastrik yan etkileri dışında iyi tolere edilen güvenli bir ilaçtır (36). 12 yaş üzeri normal boy ve kilodaki hastalara önerilen günlük doz ise 2x500mg 'dır. Daha küçükler için doz hastaya özel hesaplanır, fakat 1 yaş altı hastalarda kullanılmamalıdır. İmmün sistemi sağlam fakat şiddetli semptomlarla başvuran hastalarda 3 günlük tedavi genellikle yeterli olmaktadır. Erişkin hasta tedavisi şiddetli semptomların varlığında, uzamış hastalıkta ve ileri immün yetmezlik durumunda 8 haftaya kadar uzatılabilir ve günlük doz 2x1000mg'a kadar arttırılabilir (27, 30, 32, 34, 39, 43, 44).

Nitazoxanid, ülkemizde bulunan antiparaziter tedavilerden biri değildir. Ülkemizde kullanıma sunulmamıştır. Bu durum özellikle ülkemizde Cryptosporidiosis ile takip edilen immün yetmezlik hastaları açısından bir dezavantaj olarak gözükmektedir.

Paromomisin

Barsaklardan emilmeyen bir aminoglikozid olan paromomisinin etkinliği, insan cryptosporidiosis tedavisi için çeşitli klinik çalışmalarda karşılaştırılmıştır (45-47). Paromomisin, Cryptosporidium'un prokaryot ribozomlarına bağlanarak protein sentezini inhibe etmekte ve enfeksiyonu önlemektedir. HIV'li bireylerde yapılan alışmalar, CD4 seviyeleri ≤ 200 hücre/ μ L olan hastalarda klinik iyileşmenin ve paraziti dışkıdan eradike etme oranlarının daha dışuk olduğuna işaret etmektedir (45-47). 14-21 gün boyunca günde 3-4 kez 500 mg paromomisin dozunun, hasta gruplarında plaseboya kıyasla önemli bir farlılık yaratmadığı görülmüştür (46). Daha yüksek doz paromomisin ve daha uzun süre tedaviye azitromisin eklemek de suboptimal sonuçlar vermiştir (47). Bu veriler göstermektedir ki, nitazoxanid'te olduğu gibi paramomisin de ART'nin immun sistemi ayağa kaldırması sonrasında fayda verebilecektir. Ayrıca, paromomisin nitazoxanid ile karşılaştırıldığında iyileşme oranlarını daha dışuk kalmaktadır (48). Uzatılmış tedavi sürelerine rağmen zayıf etkililiği nedeniyle, insan cryptosporidiosis tedavisinde ancak nitazoxanid kullanımının mümkün olmadığı durumlarda alternatif olarak paromomisin tercih edilir (32). Paromomisin kullanılacaksa erişkinde 3x500mg/gün dozunda (pediatrik doz 25-35 mg/kg/gün) genellikle 7 gün süreyle kullanılmalıdır (32).

Makrolidler

Cryptosporidiosis tedavisinde in vitro ve in vivo modelleri içeren çeşitli çalışmalarda denenmişlerdir. Bir makrolid olan azitromisinin, özellikle kültür ortamında ve immun yetmezlikli sıçanlarda Cryptosporidium'un büyümesini inhibe ettiği bulunduktan sonra insanlarda da yaygın olarak kullanılmıştır (49). HIV'li yetişkinlerde yapılan iki çalışmada 500 mg ve 1.5 g arasındaki dozlarla %67-%100 klinik iyileşme gerçekleştiği saptanmıştır (50). Ancak yüksek dozun, ishal ataklarının azalması ve parazit eradikasyonuna çok fazla katkı sağlamadığı görüldüğün, 14 gün boyunca 500 mg tek doz azitromisin kullanarak uygulanan daha uzun tedavi uygulamasının, dışkıda olan ookist atılımını %83'e kadar azalttığı ve daha iyi sonuçlar elde edildiği bildirilmektedir (50, 51).

Başka bir makrolid antibiyotik olan roxithromycin, insan cryptosporidiosis için terapötik seçeneklerden biri olarak önerilmektedir. Ancak, HIV-pozitif bireylerinde yapılan çalışmalarda beklenen olumlu sonuçları gösterememiş ve klinik iyileşme %27-79 ve parazit eradikasyonu için ise %50-68 arasında değişen oranlarda kalmıştır (52, 53). Makrolidler arasından özellikle azitromisin, 2-8 hf

antiparaziter mono terapiye rağmen yanıt alınamayan hastalarda kombinasyon tedavisi için önerilmektedir. Fakat ülkemizde bulunan *Cryptosporidium* spp.'ye etkili ilaç olması nedeniyle, çoğu zaman başka ilaç seçeneği de olmadığı için ülkemizde ilk sıra ve tek kullanılan ilaç olmaktadır.

Deneyisel anti-paraziter tedaviler

Sığır kolostrumundan türetilen hiperimmün sığır kolostrumu (HBC), gebe ineklerin aşılınmasıyla elde edilen ve immunoglobulinler bakımından zengin olup, gastrointestinal enfeksiyonların potansiyel tedavisindeki etkileri için geniş bir şekilde çalışılmıştır (54). Daha önce yapılan çalışmalar, HBC ile beslenen *Cryptosporidium* enfeksiyonlu buzağların belirgin olarak ishal ataklarının azaldığı ve ookist atılma süresinin daha kısa olduğu bulunmuştur (55). Ayrıca HBC ile insanlarda gastrointestinal sistemde, rotavirüs, *Shigella* spp., enterotoksijen *E. coli* ve *Clostridium difficile*'nin neden olduğu ishallerin tedavisi veya önlenmesinde de çalışılmıştır (54). Benzer çalışmalar, kronik cryptosporidiosis veya şiddetli ishali olan küçük bir hasta gruplarında da yapılmış olup, hasta takiplerinde aksaklıklar yaşandığı için sonuçların yorumlanmasında dikkatli olunması gerektiği vurgulanmıştır.

Sanitasyon, Hijyen ve Temizlik önerileri

Korunmanın önem kazandığı bu paraziter enfeksiyonda dışkı ve kusmuk ile kirlenmiş çarşaflar ve giysiler, oyuncaklar, bulaşıklar mümkün olan en kısa sürede yıkanmalıdır. Çamaşır deterjanı ile en az 50 C'de ve en az 10 dakika yıkanmalı, kurutma makinesinde en yüksek ısı ayarında kurutulmalıdır. El ve yüzey temizliğinde sabun ve su kullanılmalı, alkol bazlı el dezenfektanları ve klorun *Cryptosporidium*'a karşı etkili olmadığı unutulmamalıdır (17). Kloro dirençli olan bu etkenle olası bulaş riski olan bir suyun tüketilme mecburiyetinde ise su mutlaka 10 dk kaynatıldıktan sonra kullanılmalıdır. Musluk suları gerekli durumlarda ise filtre edilirken 1 µm'dan küçük por açıklığı olan filtre sistemlerinin kullanılması önerilmektedir (56).

Havuzla giren kişiler, girdikleri suyu yutabilir ve kendisinde olan *Cryptosporidium* ookistlerini Havuzla giren diğer kişiler ile paylaşır(17). *Cryptosporidium* ile enfekte olmuş bir kişinin suda ishal olması durumunda, su onlarca veya yüz milyonlarca mikropla kirlenmiş olacaktır(17). Gelişmiş ülkelerde klorlu halka açık yüzme havuzlarında yüzmeye ilişkin rapor edilen su kaynaklı salgınların yarısından fazlasını *Cryptosporidiosis* oluşturur (57).

Ayrıca cryptosporidiosis ile takip edilen ve süreç içinde şikayetleri gerileyen hastalar da bir süre ookistleri yaymaya devam edebilirler. Bu nedenle semptomlar bittikten sonra ortak kullanılan bir yüzme havuzuna en az 15 gün süreyle girmemeleri önerilmelidir (17, 58).

SONUÇ

Türkiye’de cryptosporidiosis tedavisinde yaşanan zorlukların temelinde yurtdışında tedavide kullanılan birincil ilaç seçeneklerinin ülkemizde bulunmaması gelmektedir. Varolan ilaçlar arasından tedavi uygulamaları seçilmekte ancak immun yetmezlikli hastaların takibi açısından bazı boşluklar oluşmaktadır. Ülkemizde hem nitozoxanide hem de paromomycin bulunmadığı için, makrolid grubu antibiyotiklerden özellikle azitromisin ile tedaviye çalışılmaktadır. Hastaların ve hekimlerin klinikte yaşadığı zorluklar dikkate alınarak yeni tedavi seçeneklerini üretecek çalışmalara ve birincil seçenek ilaçların ülkemizde yaygın olarak bulunmasına ihtiyaç olduğu sonucuna varılmıştır.

KAYNAKLAR

1. Khan SM, Witola WH. Past, current, and potential treatments for cryptosporidiosis in humans and farm animals: A comprehensive review. *Frontiers in cellular and infection microbiology*. 2023;13:1115522. PubMed PMID: 36761902. Pubmed Central PMCID: PMC9902888. Epub 2023/02/11. eng.
2. Nasser AM. Transmission of Cryptosporidium by Fresh Vegetables. *Journal of food protection*. 2022 Dec 1;85(12):1737-44. PubMed PMID: 36048914. Epub 2022/09/02. eng.
3. Fayer R, Ungar BL. Cryptosporidium spp. and cryptosporidiosis. *Microbiological reviews*. 1986 Dec;50(4):458-83. PubMed PMID: 3540573. Pubmed Central PMCID: PMC373083. Epub 1986/12/01. eng.
4. Tyzzer E. A sporozoan found in the peptic glands of the common mouse. *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine*. 1907;5(1):12-3.
5. Nime FA, Burek JD, Page DL, Holscher MA, Yardley JH. Acute enterocolitis in a human being infected with the protozoan Cryptosporidium. *Gastroenterology*. 1976 Apr;70(4):592-8. PubMed PMID: 815126. Epub 1976/04/01. eng.
6. CDC. Cryptosporidiosis: assessment of chemotherapy of males with acquired immune deficiency syndrome (AIDS). *MMWR Morbidity and mortality weekly report*. 1982 Nov 12;31(44):589-92. PubMed PMID: 6817065. Epub 1982/11/12. eng.
7. Mor SM, Tzipori S. Cryptosporidiosis in children in Sub-Saharan Africa: a lingering challenge. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2008 Oct 1;47(7):915-21. PubMed PMID: 18715159. Pubmed Central PMCID: PMC2724762. Epub 2008/08/22. eng.
8. Chen XM, Keithly JS, Paya CV, LaRusso NF. Cryptosporidiosis. *The New England journal of medicine*. 2002 May 30;346(22):1723-31. PubMed PMID: 12037153. Epub 2002/05/31. eng.

9. Kuhls TL, Mosier DA, Crawford DL, Griffis J. Seroprevalence of cryptosporidial antibodies during infancy, childhood, and adolescence. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 1994 May;18(5):731-5. PubMed PMID: 8075261. Epub 1994/05/01. eng.
10. Jann HW, Cabral-Castro MJ, Costa JVB, Alencar A, Peralta JM, Peralta RHS. Prevalence of human cryptosporidiosis in the Americas: systematic review and meta-analysis. *Revista do Instituto de Medicina Tropical de Sao Paulo*. 2022;64:e70. PubMed PMID: 36383892. Pubmed Central PMCID: PMC9673120. Epub 2022/11/17. eng.
11. Mahmoudi MR, Ongerth JE, Karanis P. Cryptosporidium and cryptosporidiosis: The Asian perspective. *International journal of hygiene and environmental health*. 2017 Oct;220(7):1098-109. PubMed PMID: 28760503. Epub 2017/08/02. eng.
12. O'Connor R M, Shaffie R, Kang G, Ward HD. Cryptosporidiosis in patients with HIV/AIDS. *AIDS (London, England)*. 2011 Mar 13;25(5):549-60. PubMed PMID: 21160413. Epub 2010/12/17. eng.
13. Turkcapar N, Kutlay S, Nergizoglu G, Atli T, Duman N. Prevalence of Cryptosporidium infection in hemodialysis patients. *Nephron*. 2002 Mar;90(3):344-6. PubMed PMID: 11867957. Epub 2002/02/28. eng.
14. Uysal S, Tunalı V, Akdur Öztürk E, Ardeniz Ö, Işıkgöz Taşbakan M, Pullukçu H, et al. Incidence of Parasitic Diarrhea in Patients with Common Variable Immune Deficiency. *Türkiye parazitolojii dergisi*. 2016 Jun;40(2):67-71. PubMed PMID: 27594285. Epub 2016/09/07. eng.
15. Dirim D, Dagci H, Turgay N. Disseminated cryptosporidiosis in Turkey: case report. *East African medical journal*. 2003 Oct;80(10):550-2. PubMed PMID: 15250630. Epub 2004/07/15. eng.
16. Kutukculer N, Moratto D, Aydinok Y, Lougaris V, Aksoylar S, Plebani A, et al. Disseminated cryptosporidium infection in an infant with hyper-IgM syndrome caused by CD40 deficiency. *The Journal of pediatrics*. 2003 Feb;142(2):194-6. PubMed PMID: 12584544. Epub 2003/02/14. eng.
17. CDC. Parasites - Cryptosporidium (also known as "Crypto"): CDC; 2021 [updated 13.10.2023; cited 2023 13.10.2023]. November 24, 2021:[Available from: <https://www.cdc.gov/parasites/crypto/>].
18. Khalil IA, Troeger C, Rao PC, Blacker BF, Brown A, Brewer TG, et al. Morbidity, mortality, and long-term consequences associated with diarrhoea from Cryptosporidium infection in children younger than 5 years: a meta-analyses study. *The Lancet Global health*. 2018 Jul;6(7):e758-e68. PubMed PMID: 29903377. Pubmed Central PMCID: PMC6005120. Epub 2018/06/16. eng.
19. Ryan UM, Feng Y, Fayer R, Xiao L. Taxonomy and molecular epidemiology of Cryptosporidium and Giardia - a 50 year perspective (1971-2021). *International journal for parasitology*. 2021 Dec;51(13-14):1099-119. PubMed PMID: 34715087. Epub 2021/10/30. eng.
20. Korich DG, Mead JR, Madore MS, Sinclair NA, Sterling CR. Effects of ozone, chlorine dioxide, chlorine, and monochloramine on Cryptosporidium parvum oocyst viability. *Applied and environmental microbiology*. 1990 May;56(5):1423-8. PubMed PMID: 2339894. Pubmed Central PMCID: PMC184422. Epub 1990/05/01. eng.

21. Fayer R. Cryptosporidium: a water-borne zoonotic parasite. *Veterinary parasitology*. 2004 Dec 9;126(1-2):37-56. PubMed PMID: 15567578. Epub 2004/11/30. eng.
22. Mac Kenzie WR, Hoxie NJ, Proctor ME, Gradus MS, Blair KA, Peterson DE, et al. A massive outbreak in Milwaukee of cryptosporidium infection transmitted through the public water supply. *The New England journal of medicine*. 1994 Jul 21;331(3):161-7. PubMed PMID: 7818640. Epub 1994/07/21. eng.
23. Efstratiou A, Ongerth JE, Karanis P. Waterborne transmission of protozoan parasites: Review of worldwide outbreaks - An update 2011-2016. *Water research*. 2017 May 1;114:14-22. PubMed PMID: 28214721. Epub 2017/02/20. eng.
24. WHO. Risk Assessment of Cryptosporidium in Drinking-water WHO/HSE/WSH/09.04 2009 [cited 2023 13.10.2023]. Available from: https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/70117/WHO_HSE_WSH_09.04_eng.pdf?sequence=1.
25. Fayer R, Trout J, Nerad T. Effects of a wide range of temperatures on infectivity of *Cryptosporidium parvum* oocysts. *The Journal of eukaryotic microbiology*. 1996 Sep-Oct;43(5):64s. PubMed PMID: 8822861. Epub 1996/09/01. eng.
26. Okhuysen PC, Chappell CL, Crabb JH, Sterling CR, DuPont HL. Virulence of three distinct *Cryptosporidium parvum* isolates for healthy adults. *The Journal of infectious diseases*. 1999 Oct;180(4):1275-81. PubMed PMID: 10479158. Epub 1999/09/09. eng.
27. Abubakar I, Aliyu SH, Arumugam C, Hunter PR, Usman NK. Prevention and treatment of cryptosporidiosis in immunocompromised patients. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2007 Jan 24(1):Cd004932. PubMed PMID: 17253532. Epub 2007/01/27. eng.
28. Riddle MS, DuPont HL, Connor BA. ACG Clinical Guideline: Diagnosis, Treatment, and Prevention of Acute Diarrheal Infections in Adults. *The American journal of gastroenterology*. 2016 May;111(5):602-22. PubMed PMID: 27068718. Epub 2016/04/14. eng.
29. Duggan C, Santosham M, Glass RI. The management of acute diarrhea in children: oral rehydration, maintenance, and nutritional therapy. *Centers for Disease Control and Prevention. MMWR Recommendations and reports : Morbidity and mortality weekly report Recommendations and reports*. 1992 Oct 16;41(Rr-16):1-20. PubMed PMID: 1435668. Epub 1992/10/16. eng.
30. NIH C, HIVMA, IDSA. Guidelines for the Prevention and Treatment of Opportunistic Infections in Adults and Adolescents with HIV: Guidelines for the Prevention and Treatment of Opportunistic Infections in Adults and Adolescents with HIV. National Institutes of Health, Centers for Disease Control and Prevention, HIV Medicine Association, and Infectious Diseases Society of America.; 2023 [cited 2023 13.10.2023]. Available from: <https://clinicalinfo.hiv.gov/en/guidelines/adult-and-adolescent-opportunistic-infection/whats-new-guidelines>
31. LaRocque R, Harris M. Approach to the adult with acute diarrhea in resource-abundant settings.: UPTODATE; 2023 [cited Topic 2717 Version 56.0 2023]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/approach-to-the-adult-with-acute-diarrhea-in-resource-abundant-settings?search=ishal&source=search_result&selectedTitle=2~150&usage_type=default&display_rank=2.

32. Leder K, Weller P. Cryptosporidiosis: Treatment and prevention. Topic 16217 Version 26.0: UPTODATE; 2023 [cited 2023 15.10.2023]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/cryptosporidiosis-treatment-and-prevention?search=Criptosporidyum&source=search_result&selectedTitle=2~84&usage_type=default&display_rank=2.
33. FDA. Alinia® (nitazoxanide) Tablets and Oral Suspension. Romark pharmaceuticals. Romark Laboratories, FL, USA; FDA and Romark Laboratories, FL, USA; 2005 [cited 2023 15.10.2023]. Available from: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2005/021818lbl.pdf.
34. Rossignol JF, Ayoub A, Ayers MS. Treatment of diarrhea caused by *Cryptosporidium parvum*: a prospective randomized, double-blind, placebo-controlled study of Nitazoxanide. The Journal of infectious diseases. 2001 Jul 1;184(1):103-6. PubMed PMID: 11398117. Epub 2001/06/09. eng.
35. 3Ali S, Mumar S, Kalam K, Raja K, Baqi S. Prevalence, clinical presentation and treatment outcome of cryptosporidiosis in immunocompetent adult patients presenting with acute diarrhoea. JPMA The Journal of the Pakistan Medical Association. 2014 Jun;64(6):613-8. PubMed PMID: 25252476. Epub 2014/09/26. eng.
36. Rossignol JF. Nitazoxanide in the treatment of acquired immune deficiency syndrome-related cryptosporidiosis: results of the United States compassionate use program in 365 patients. Alimentary pharmacology & therapeutics. 2006 Sep 1;24(5):887-94. PubMed PMID: 16918894. Epub 2006/08/22. eng.
37. Doumbo O, Rossignol JF, Pichard E, Traore HA, Dembele TM, Diakite M, et al. Nitazoxanide in the treatment of cryptosporidial diarrhea and other intestinal parasitic infections associated with acquired immunodeficiency syndrome in tropical Africa. The American journal of tropical medicine and hygiene. 1997 Jun;56(6):637-9. PubMed PMID: 9230795. Epub 1997/06/01. eng.
38. Rossignol JF, Hidalgo H, Feregrino M, Higuera F, Gomez WH, Romero JL, et al. A double-'blind' placebo-controlled study of nitazoxanide in the treatment of cryptosporidial diarrhoea in AIDS patients in Mexico. Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene. 1998 Nov-Dec;92(6):663-6. PubMed PMID: 10326116. Epub 1999/05/18. eng.
39. Amadi B, Mwiya M, Musuku J, Watuka A, Sianongo S, Ayoub A, et al. Effect of nitazoxanide on morbidity and mortality in Zambian children with cryptosporidiosis: a randomised controlled trial. Lancet (London, England). 2002 Nov 2;360(9343):1375-80. PubMed PMID: 12423984. Epub 2002/11/09. eng.
40. Brantley RK, Williams KR, Silva TM, Sistrom M, Thielman NM, Ward H, et al. AIDS-associated diarrhea and wasting in Northeast Brazil is associated with subtherapeutic plasma levels of antiretroviral medications and with both bovine and human subtypes of *Cryptosporidium parvum*. The Brazilian journal of infectious diseases : an official publication of the Brazilian Society of Infectious Diseases. 2003 Feb;7(1):16-22. PubMed PMID: 12807688. Epub 2003/06/17. eng.
41. Maggi P, Larocca AM, Ladisa N, Carbonara S, Brandonisio O, Angarano G, et al. Opportunistic parasitic infections of the intestinal tract in the era of highly active antiretroviral therapy: is the CD4(+) count so important? Clinical infectious diseases : an official publication of the

- Infectious Diseases Society of America. 2001 Nov 1;33(9):1609-11. PubMed PMID: 11588705. Epub 2001/10/06. eng.
42. Okhuysen PC, Robinson P, Nguyen MT, Nannini EC, Lewis DE, Janecki A, et al. Jejunal cytokine response in AIDS patients with chronic cryptosporidiosis and during immune reconstitution. *AIDS (London, England)*. 2001 Apr 13;15(6):802-4. PubMed PMID: 11371698. Epub 2001/05/24. eng.
 43. Sparks H, Nair G, Castellanos-Gonzalez A, White AC, Jr. Treatment of *Cryptosporidium*: What We Know, Gaps, and the Way Forward. *Current tropical medicine reports*. 2015 Sep;2(3):181-7. PubMed PMID: 26568906. Pubmed Central PMCID: PMC4640180. Epub 2015/11/17. eng.
 44. Fox LM, Saravolatz LD. Nitazoxanide: a new thiazolide antiparasitic agent. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2005 Apr 15;40(8):1173-80. PubMed PMID: 15791519. Epub 2005/03/26. eng.
 45. Flanigan TP, Ramratnam B, Graeber C, Hellinger J, Smith D, Wheeler D, et al. Prospective trial of paromomycin for cryptosporidiosis in AIDS. *The American journal of medicine*. 1996 Mar;100(3):370-2. PubMed PMID: 8629685. Epub 1996/03/01. eng.
 46. Hewitt RG, Yiannoutsos CT, Higgs ES, Carey JT, Geiseler PJ, Soave R, et al. Paromomycin: no more effective than placebo for treatment of cryptosporidiosis in patients with advanced human immunodeficiency virus infection. *AIDS Clinical Trial Group. Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2000 Oct;31(4):1084-92. PubMed PMID: 11049793. Epub 2000/10/26. eng.
 47. Smith NH, Cron S, Valdez LM, Chappell CL, White AC, Jr. Combination drug therapy for cryptosporidiosis in AIDS. *The Journal of infectious diseases*. 1998 Sep;178(3):900-3. PubMed PMID: 9728569. Epub 1998/09/05. eng.
 48. Hussien SM, Abdella OH, Abu-Hashim AH, Aboshiesha GA, Taha MA, El-Shemy AS, et al. Comparative study between the effect of nitazoxanide and paromomycine in treatment of cryptosporidiosis in hospitalized children. *Journal of the Egyptian Society of Parasitology*. 2013 Aug;43(2):463-70. PubMed PMID: 24260825. Epub 2013/11/23. eng.
 49. Giacometti A, Cirioni O, Scalise G. In-vitro activity of macrolides alone and in combination with artemisin, atovaquone, dapsone, minocycline or pyrimethamine against *Cryptosporidium parvum*. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*. 1996 Sep;38(3):399-408. PubMed PMID: 8889715. Epub 1996/09/01. eng.
 50. Dionisio D, Orsi A, Sterrantino G, Meli M, Di Lollo S, Ibba Manneschi L, et al. Chronic cryptosporidiosis in patients with AIDS: stable remission and possible eradication after long-term, low dose azithromycin. *Journal of clinical pathology*. 1998 Feb;51(2):138-42. PubMed PMID: 9602688. Pubmed Central PMCID: PMC500509. Epub 1998/05/29. eng.
 51. Kadappu KK, Nagaraja MV, Rao PV, Shastry BA. Azithromycin as treatment for cryptosporidiosis in human immunodeficiency virus disease. *Journal of postgraduate medicine*. 2002 Jul-Sep;48(3):179-81. PubMed PMID: 12432190. Epub 2002/11/15. eng.
 52. Sprinz E, Mallman R, Barcellos S, Silbert S, Schestatsky G, Bem David D. AIDS-related cryptosporidial diarrhoea: an open study with roxithromycin. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*. 1998 Mar;41 Suppl B:85-91. PubMed PMID: 9579719. Epub 1998/05/14. eng.

53. Uip DE, Lima AL, Amato VS, Boulos M, Neto VA, Bem David D. Roxithromycin treatment for diarrhoea caused by *Cryptosporidium* spp. in patients with AIDS. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*. 1998 Mar;41 Suppl B:93-7. PubMed PMID: 9579720. Epub 1998/05/14. eng.
54. Steele J, Sponseller J, Schmidt D, Cohen O, Tzipori S. Hyperimmune bovine colostrum for treatment of GI infections: a review and update on *Clostridium difficile*. *Human vaccines & immunotherapeutics*. 2013 Jul;9(7):1565-8. PubMed PMID: 23435084. Epub 2013/02/26. eng.
55. Perryman LE, Kapil SJ, Jones ML, Hunt EL. Protection of calves against cryptosporidiosis with immune bovine colostrum induced by a *Cryptosporidium parvum* recombinant protein. *Vaccine*. 1999 Apr 23;17(17):2142-9. PubMed PMID: 10367947. Epub 1999/06/15. eng.
56. Turgay N. Yaşlılarda sağlıklı beslenme – sağlıklı su tüketimi. *Ege Tıp Dergisi*. 2015;54(Ek sayı):12-5.
57. Dziuban EJ, Liang JL, Craun GF, Hill V, Yu PA, Painter J, et al. Surveillance for waterborne disease and outbreaks associated with recreational water--United States, 2003-2004. *Morbidity and mortality weekly report Surveillance summaries (Washington, DC : 2002)*. 2006 Dec 22;55(12):1-30. PubMed PMID: 17183230. Epub 2006/12/22. eng.
58. Shane AL. Red Book: 2006 Report of the Committee on Infectious Diseases, 27th Edition. *Emerg Infect Dis*. 2006 Dec;12(12):2003-4. eng.

Zeynep TAŞ CENGİZ¹, Selahattin AYDEMİR¹,**Sevil ALKAN², Hasan YILMAZ¹**

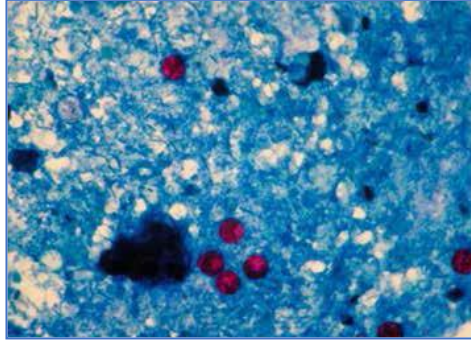
¹Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Parazitoloji AD, VAN; ²Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji AD, ÇANAKKALE

GİRİŞ

Cyclosporiasis, Apicomplexa şubesinin Coccidia alt sınıfında Eimeriidae ailesine ait bir protozoon olan *Cyclospora cayetanensis*'in (Şekil 1) neden olduğu bir hastalıktır. Bu hastalık özellikle bağışıklığı baskılanmış bireylerde, ayrıca çocuk ve yaşlılarda gastrointestinal sistemi etkileyip ciddi semptomlara sebep olur. İnsanlarda ilk *C. cayetanensis* vakası 1979'da Ashford tarafından rapor edilmiştir (1). Günümüzde parazitin tek konağının insan olduğu bilinmektedir. Bu enfeksiyonun sporlanmış ookistlerle kontamine olmuş yiyecek ya da suların tüketilmesiyle insanlara bulaştığı düşünülmektedir (2). Tropikal ve subtropikal bölgelerde daha yaygın olmak üzere, dünya çapında insanlarda görülme sıklığı %3-4 civarındadır (3, 4). Hastalığın başlangıcından önceki iki hafta içinde taze yapraklı yeşillikler, çilek, fesleğen ve kişniş tüketme öyküsü cyclosporiasis için klinik şüphe uyandırabilir. Ayrıca endemik olan bölgelerden dönen ya da bu bölgelere yeni göç etmiş hastalarda da cyclosporiasis akla getirilmelidir (5). *C. cayetanensis*, insanlarda iştahsızlık, halsizlik, mide bulantısı ve abdominal krampların eşlik ettiği bol sulu ishale neden olur ve immünsüprese hastalarda uzun süren bu ishaller hayatı tehdit edebilir (1, 2, 6).

Cyclosporiasisin önlenmesi için bir aşı bulunmadığından, kemoterapötik tedavi özellikle HIV (Human Immunodeficiency Virus / İnsan Bağışıklık Yetmezliği Virüsü) ile enfekte bireyler, organ nakli yapılan hastalar, bağışıklık sistemini baskılayıcı ya da antikanser tedavisi (ya da her ikisi) alan hastalar gibi bağışıklık yetersizliği olan hasta gruplarında çok önemlidir. Cyclosporiasisin erken teşhisi ve tedavisi ile klinik olarak olumlu sonuçlar alınabilmektedir (6).

Cyclosporiasis tedavisinde belirli ilaçlar hasta grupları da dikkate alınarak seçilebilen süre ve dozlarda kullanılmaktadır.

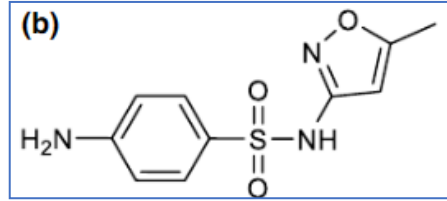
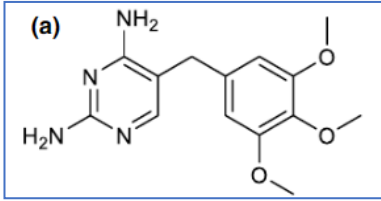


Şekil 1. Modifiye asit-fast boyamada *C. cayetanensis* ookistleri (4).

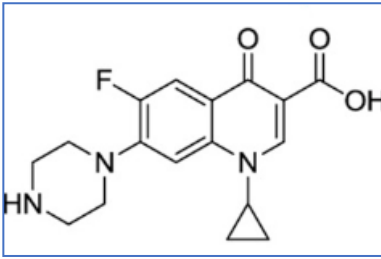
Co-trimoksazol olarak da bilinen trimetoprim (TMP)/sülfametoksazol (SMX) (Şekil 2) kombinasyonu cyclosporiasis'e karşı ilk tercih edilen ilaç olarak kabul edilir. Bu kombinasyon ilk kez Madico ve arkadaşları tarafından 1993 yılında bu hastalığın tedavisinde kullanılmıştır (6, 7). TMP tetrahidrofolik asit üretimini bloke ederken, SMX parazitin dihidrofolik asit sentezini inhibe eder. Böylece, bu kombinasyon parazit için gerekli olan nükleik asitler ve proteinlerin biyosentezindeki iki ardışık adımı bloke eder. TMP/SMX tüm hastalarda güvenle kullanılamaz. Bağışıklığı baskılanmış hastalarda kullanımı, gastro-intestinal ve hematolojik yan etkilere, ayrıca böbrek rahatsızlıklarına sebep olabilir. TMP, antifolat etki göstererek erken fetal gelişim sırasında zararlı sonuçlara yol açabileceğinden gebeliğin ilk üç ayında kullanılamaz. Sülfamalerjisi olan kişilerde de TMP/SMX kombinasyonu kullanılamaz. Bu kombinasyon 7 günlük tedaviden sonra oldukça etkilidir ve bazıları sülfonamidleri tolere edemeyenler de HIV/AIDS hastaları tarafından da kullanılabilir. TMP/SMX (160/800 mg)'ün bir hafta boyunca günde 2 kez ya da 10 gün boyunca günde 4 kez; ardından 3 hafta boyunca günde 2 kez alınması ile yapılan kombine tedavi, genellikle 1-2 gün içinde klinik semptomlar ve ookist atılımında çözüm olur (6, 8). HIV/AIDS hastalarında haftada 3 gün bir tablet TMP/SMX (160/800 mg) kullanımı ile sekonder profilaksi, semptomatik rekürrensleri önler (9).

Cyclosporiasis tedavisinde sülfonamid ilaçları tolere edemeyen ya da sülfamalerjisi olan hastalarda TMP/SMX'den daha az etkili olan siprofloksasin (Şekil 3) kullanılabilir (2, 5, 11). Siprofloksasin, DNA topoizomera ve DNA-girazi etkileyerek DNA replikasyonunu inhibe eden florokinolon ilaç sınıfından bir antibiyotiktir. Geleneksel olarak, diğer florokinolonlar gibi siprofloksasin de kemik ve kıkırdak hasarına sebep olabileceğinden gebelik sırasında

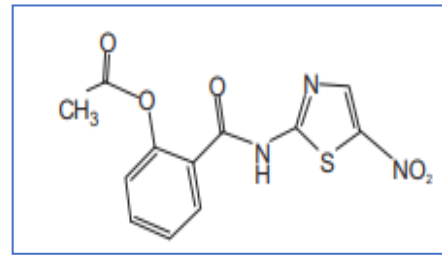
kontrendike olarak kabul edilir. Bununla birlikte, mevcut literatürde, ilacın gebelerde kullanımı ile ilgili herhangi bir olumsuz veri bildirilmemiştir. Siprofloksasin, gelişmekte olan eklemler üzerindeki olumsuz etkilere ilişkin endişeler nedeniyle emziren annelere önerilmemektedir (12). Bu ilaç (oral yolla, 500 mg bir hafta süreyle günde 2 kez ve ardından 2 hafta boyunca günde 3 kez) transplantasyon yapılan cyclosporiasisli hastaların tedavisinde bir alternatiftir (6).



Şekil 2. TMP (a) ve SMX (b)'ün kimyasal yapısı (10).



Şekil 3. Siprofloksasinin kimyasal yapısı (13)



Şekil 4. NTZ'in kimyasal yapısı (16)

Cyclosporiasis tedavisinde, alerjisi olan ya da TMP/SMX ve siprofloksasin tedavisi başarısız olan hastalar için nitazoksanid (NTZ) ([Şekil 4](#)) önemli bir tedavi seçeneğidir (2, 5, 11). NTZ, anaerobik bakterilere, protozoonlara, helmintlere ve virüslere karşı aktiviteye sahip bir tiyazolittir. Piruvat-ferredoksin oksidoredüktazın inhibisyonu yoluyla elektron taşınmasını ve dolayısıyla anaerobik metabolizmayı bloke ederek etki gösterir. Ancak bilinmeyen bir mekanizma yoluyla piruvat-ferredoksin oksidoredüktaz içermeyen çeşitli organizmalara karşı da aktivite gösterir (14). Gebelerde ve bebeklerde güvenle kullanabileceği (15) bildirilse de bu konuda literatürde yeterli veri bulunmamaktadır. NTZ'in cyclosporiasis tedavisinde etkinliğinin %71-%87 arasında değiştiği bildirilmiştir (3).

Öte yandan, yapılan çalışmalarda norfloksasin, metronidazol, tinidazol ve kinakrinin cyclosporiasis tedavisinde etkisiz olduğu gösterilmiştir (2).

Farklı bakış açılarıyla çalışmalar yaparak cyclosporiasis tedavisinde etkin bir şekilde kullanılabilecek yeni ilaç seçenekleri bulmak da mümkün olabilir. *C. cayetanensis*'in *Eimeria* türleri ile yakın genetik ilişkisi nedeniyle cyclosporiasis, kuş koksidiyozlarına karşı kullanılmış ancak *Cyclospora*'ya karşı henüz değerlendirilmemiş olan sülfonamidler, kinolonlar ve iyonoforlar gibi ilaçlarla tedavi edilebilir. Ayrıca, mitokondriyal ya da apikoplast metabolizmayı hedefleyen ilaçlarla yapılan denemeler, *Cyclospora*'ya karşı aktiviteleri yönünden araştırılabilir (6).

OLGU SUNUMU 1

Bu olgu sunumu yedi cyclosporiasis hastasını içermektedir. Dört olgunun (4, 5, 6 ve 7.) biyokimyasal, hematolojik ve mikrobiyolojik parametreleri normal aralıklar içerisinde. Birinci olguya (immünsüpre) 10 gün, diğer olgulara ise bir hafta boyunca günde 2 defa olmak üzere TMP/SMX tedavisi uygulanmıştır. Olguların dışkı örnekleri tedaviden bir hafta sonra tekrar incelenmiş ve hiçbirinde etkene rastlanmamıştır.

Birinci olgu 26 yaşında immünsüpre bir hastadır. Bu hastada arter anevrizması ve tromboz tanısı konulduktan sonra, pulse steroid ve heparin uygulanmasını takiben ishal, ateş ve karın ağrısı şikayeti olmuştur. Hastanın bazı biyokimyasal ve hematolojik parametreleri şöyledir: AST (aspartat aminotransferaz) 57 U/L (↑), ALT (alanin aminotransferaz) 166 U/L (↑), LDH (laktat dehidrogenaz) 1146 U/L (↑), WBC (white blood cell) $16.7 \times 10^9 / \text{mm}^3$ (↑). İkinci olgu ishal, karın ağrısı, bulantı, kusma, halsizlik ve ateş şikayetleri olan 34 yaşında bir hastadır. Hastada, AST 52 U/L (↑), ALT 66 U/L (↑) olarak belirlenmiştir. Üçüncü olgu ishal ve karın ağrısı şikayetleri olan 35 yaşında bir hastadır. Bu hastada AST 72 U/L (↑), ALT 104 U/L (↑), LDH 587 U/L (↑) olarak saptanmıştır. Dördüncü olgu ishal, karın ağrısı ve iştahsızlık şikayetleri olan 16 yaşında bir hastadır. Beşinci olgu ishal, karın ağrısı, bulantı, kusma, halsizlik ve ateş şikayetleri olan 23 yaşında hamile bir hastadır. Altıncı olgu ishal, karın ağrısı, bulantı, kusma, halsizlik, ateş ve terleme şikayetleri olan 30 yaşında; yedinci olgu ise karın ağrısı ve ishal şikayetleri olan 48 yaşında bir hastadır (4).

OLGU SUNUMU 2

Bir havayolu şirketinde pilot olan 26 yaşındaki erkek olgu, mukus, irin ya da kan içermeyen günde 5-8 kez ishal, karın ağrısı, bağırsaklarda meydana gelen

guruldama, halsizlik, orta derecede baş ağrısı, baş dönmesi ve mide bulantısı şikayetleriyle hastaneye başvurmıştır. Cyclosporiasis tanısı konulan hasta, semptomların başlangıcından itibaren 2 hafta boyunca ve ardından 4 hafta boyunca günde 4 kez TMP/SMX verilerek tedavi edilmiştir. Ancak tedavi kesildiğinde semptomların nüksettiği görülmüştür. Bunun üzerine TMP/SMX tedavisine son verilmiş ve 10 gün hastaya herhangi bir tedavi uygulanmamıştır. Bu süreyi takiben hasta 7 gün boyunca günde 2 kez 7,5 mg/kg dozda NTZ ile tedavi edilmiştir. Hasta öngörülen tedaviyi tamamlamış ve tedavinin ikinci gününde barsak hareketlerinin sayısında azalma ve prognozda iyileşme olmuştur. Hastanın tedavisinden 10, 20 ve 30 gün sonra yapılan tüm tanı testleri negatif sonuç vermiştir (17).

TARTIŞMA

Hem immünsüprese hem de immünkompetan bireylerde patojen olan fakat genellikle dikkate alınmayan *C. cayetanensis*'in ishal, karın ağrısı gibi şikayetlerle başvuran hastalarda saptanması durumunda tedavisinin yapılması gerektiği bildirilmiştir. İnsan cyclosporiasisinde tedavi, özellikle immün sistem yetmezliği olan kişilerde çok önemlidir (3, 4).

Cyclosporiasis tedavisinde ilk tercih edilen ilaç TMP/SMX'dur. Ancak doz ve kullanım süresi hastanın immünolojik durumuna bağlıdır. Alkorta ve arkadaşlarına (18) göre bağışıklığı yeterli yetişkinlerde tercih edilen rejim, 7-10 gün boyunca günde 2 kez 160 mg TMP, 800 mg SMX'dur. Bağışıklığı baskılanmış hastaların tedavisinde ise bu ilaç her 6 saatte bir uygulanmalı ve tedavi 10-14 gün sürmelidir. Çocukların tedavisinde 7-10 gün boyunca günde bir kez TMP/SMX (5/25 mg/kg) kullanımının uygun olacağı bildirilmiş olsa da (18) yapılan bir çalışmada bu ilacın aynı dozda 3 günlük kullanımı ile de çok iyi sonuçlar elde edildiği saptanmıştır (19).

Alkorta ve arkadaşları (18), altı kür R-CHOP (rituksimab 375 mg/m², siklofosamid 750 mg/m², adriamisin 50 mg/m², vinkristin 1,4 mg/m², metil prednizolon 100 mg/gün per oral 5 gün) kemoterapi kombinasyonu ile tedavi edilen ve diffüz büyük B hücreli lenfoma (evre IV) olan 76 yaşındaki erkek hastaya cyclosporiasis tanısı konulduktan sonra TMP/SMX tedavisi başlamışlardır. Bu hastanın immünsüpresyonu nedeniyle tedavisi 31 gün sürmüştür. TMP/SMX (160/800 mg), 6 saat aralıklarla 10 gün boyunca hastaya verildikten sonra 3 hafta boyunca günde tek doz olarak tedavi devam ettirilmiştir. Husain ve arkadaşları (20), renal allograft nakli geçirmiş bağışıklığı baskılanmış bir hastayı, oral rehidrasyon solüsyonu ve günde 2 kez oral yolla

TMP/SMX (160/800 mg) ile 2 hafta boyunca tedavi etmişlerdir. Tedavinin ardından haftada 3 kez sekonder profilaksi uygulanmıştır. Ayrıca hastaya sodyum bikarbonat verilmiş ve rutin tedavisinde yer alan antikoagülanlar (varfarin) ve immün baskılayıcılar (prednizolon ve takrolimus) ile tedavisine devam edilmiştir (20).

Tas Cengiz ve arkadaşları (4) tarafından sunulan yedi cyclosporiasis olgusundan immünsüprese olan bir hastaya 10 gün, immünkompetan altı hastaya ise bir hafta boyunca günde 2 kez TMP/SMX (160/800 mg) tedavisi uygulanmıştır. Çiçek ve arkadaşları (21) tarafından sunulan iki, Yazar ve arkadaşları (22) tarafından sunulan üç immünkompetan olgu, 2 hafta süre ile TMP/SMX (2X160/240 mg) kullanılarak tedavi edilmiştir. Kılbaş ve arkadaşları (23) tarafından sunulan olgu ise renal transplantlı olmasına rağmen tedavisinde bir hafta süre ile TMP/SMX (160/800 mg) kullanılması yeterli olmuştur.

Literatürde sunulan bu olgular dikkate alındığında tedavi protokolünün hasta grubuna göre farklılık gösterebildiği anlaşılmaktadır.

Bazı hastalarda TMP/SMX ile tedavi yeterli olmayıp bu ilaç tedavisinin devamında NTZ'in kullanılması gerekebilir. Sanchez-Vega ve arkadaşları (17) tarafından sunulan bir olgunun tedavisinde önce 2 hafta boyunca ardından 4 hafta boyunca günde 4 kez verilen TMP/SMX tedavisi yetersiz kalınca hastaya 7 gün boyunca günde 2 kez 7,5 mg/kg dozda NTZ tedavisi verilerek iyileşmesi sağlanmıştır. NTZ ayrıca, sülfonamidlere alerjisi olan hastalarda kullanılabilir (18). Bu ilacın hamilelerde de kullanılması mümkündür (15). Ayrıca *C. cayetanensis* ile beraber *Cryptosporidium* spp. ile enfekte olan hastalarda kullanıldığında cryptosporidiosis için %100 olmasa da belirli bir düzeyde etki gösterdiği bildirilmiştir (24).

TMP/SMX, böbrek nakli olan hastalarda akut interstisyel nefrite neden olabilir. Sülfonamid grubu ilaçları tolere edemeyen hastalarda TMP/SMX'den daha az etkili olan siprofloksasin kullanılabilir. Ayrıca antibiyotik direnci ya da alerjisi olan hastalara da siprofloksasin önerilmektedir (25). Lugo ve arkadaşları (25) böbrek nakli olan bir vakanın cyclosporiasis tedavisinde siprofloksasin ve probiyotik bir bakteri olan *Lactobacillus acidophilus* kullanmıştır. Hastaya parenteral solüsyonlar (başlangıçta fizyolojik ve daha sonra Hartman), serum düzelene kadar solüsyonlarda magnezyum, *L. acidophilus* BOUCARDII suşu (5 milyar) ve her 8 saatte bir butilhiyosin verilmiştir. Daha sonra, günde 2 kez intravenöz siprofloksasin (400 mg) tedavisi uygulanmıştır. İki günlük tedaviden

sonra hastada iyileşme, daha az sayıda ve daha katı kıvamlı dışkılama, idrar hacminde artış ve böbrek fonksiyonlarında düzelme görülmüş; hastaya 5 gün boyunca oral olarak siprofloksasin (500 mg) ve 30 gün boyunca *L. acidophilus* BOUCARDII suşu (5 milyar) tedavisi verilerek hastaneden taburcu edilmiştir. Bir ay boyunca hastaya bir diyet reçete edilmiş; tedavinin başarılı olduğunu doğrulamak için üçlü bir koproparazitoskopik kontrol çalışması yapılmış ve dışkı örneklerinin hiçbirinde *C. cayetanensis* ookistine rastlanmamıştır. Bir ay sonra hastanın iyileşmesi tamamlanmış, kontrolde böbrek fonksiyonlarının normal olduğu görülmüştür. Llanes ve arkadaşları (26), *C. cayetanensis* ve *Salmonella typhi* koenfeksiyonunun görüldüğü HIV pozitif bir vakanın her iki gastrointestinal enfeksiyon tedavisi için 2 hafta boyunca günde 2 kez oral siprofloksasin (500 mg) kullanmışlardır. Hasta bu tedaviye cevap vermiş ve semptomları düzelmiştir.

Bazı hastalara, öncelikle siprofloksasin tedavisi uygulansa da ilacın yetersizliği nedeniyle TMP/SMX ile tedaviye devam etmek gerekebilir. Sardar ve arkadaşlarının (1) bir olgu sunumunda Hodgkin lenfoma (Evre IV) teşhisi konulup kemoterapi ve radyoterapi ile tedavi edilen kadın bir hasta bu tedaviden yaklaşık 13 yıl sonra kötü kokulu ishal şikayetiyle hastaneye başvurmuştur. Hastaya her 12 saatte bir 400 mg siprofloksasin ve 400 mg norfloksasin tedavisi verilmiş ancak bu tedavi önemli bir etki göstermemiştir. Hastanın dışkı incelemesinde *C. cayetanensis* ookistlerine benzer yapılar görüldükten sonra hastaya 2 gün boyunca 12 saatte bir 500 mg NTZ tablet verilmiştir. PCR ile dışkısında *C. cayetanensis* DNA'sı saptandıktan sonra hasta 10 gün boyunca günde bir defa TMP/SMX (160/800 mg) ile tedavi edilmiştir. Bu tedavinin ardından ishali kesilen hasta iyileşmiştir. Bednarska ve arkadaşları (27), böbrek nakli yapılan ve nakilden itibaren takrolimus, mikofenolik ve deflazacort kullanan immünsüprese bir erkek olguyu koksidiya/mikrosporidia enfeksiyonlarına karşı siprofloksasin (2x500 mg), metronidazol (3x500 mg) ve ardından vankomisin (4x125 mg) ile tedavi etmiş ancak bu tedaviler başarısız olmuş ve hastanın akut ishali devam etmiştir. Daha sonra tedavi için 10 gün süre ile günde 2 defa TMP/SMX (160/800 mg) kullanılmıştır. Hastanın ishal şikayetinde beşinci günden itibaren kademeli olarak gerileme olmuş ve hasta TMP/SMX ile tedavinin başlamasından 8 gün sonra düzelmiştir. Ayrıca bu tedavi ile hastanın kilo kaybı durmuştur. Üç ay sonra mikroskopik ve PCR yöntemleriyle yapılan kontrol çalışmasında, 3 bağımsız dışkı örneğinde *C. cayetanensis* ookistleri/DNA'sı saptanmamıştır.

Bazı hastalarda TMP/SMX yerine başka ilaçlar kullanılarak tedavi denenmiştir. Khanaliha ve arkadaşlarının (28) bir olgu sunumunda HIV pozitif olan ve sulu ishal, öksürük, balgam çıkarma, grip benzeri semptomlar ve akciğer lezyonları olan bir kadın hastanın dışkı örneğinde *C. cayetanensis* saptanmıştır. İshal ve akciğer lezyonları nedeniyle hasta azitromisin, tazosin ve flukonazol ile tedavi edilmiştir. Bu tedaviden sonra hastada nispi remisyon gözlenmiştir.

Gebeliğin ilk 3 ayında TMP'in antifolat etki göstermesi nedeniyle TMP/SMX kullanılmamaktadır. Ancak bu dönemden sonra bu kombinasyon kullanılarak cyclosporiasis tedavisi yapılması mümkündür (8). Doğan ve Sağlık (29) tarafından yapılan bir olgu sunumunda, hamileliğinin 28. haftasında *C. cayetanensis* ve *Cryptosporidium parvum* pozitif olduğu saptanan bir hastaya hamileliği nedeniyle ilaç tedavisi verilmeyip bol sıvı alması ve genel hijyen kurallarına dikkat etmesi önerilmiştir. Yirmi gün sonra tekrar kontrole gelen hastanın yakınmalarının devam etmesi ve dışkı mikroskopisinde her iki parazit türünün ookistlerine yoğun bir şekilde rastlanması nedeniyle hastaya 15 gün süre ile günde 2 kez TMP/SMX (160/800 mg) tedavisi verilmiştir. Tedavi bitiminde hastanın dışkı mikroskopisinde *C. cayetanensis* ookistlerinde önemli oranda azalma saptanırken, *C. parvum* yoğunluğunda herhangi bir değişim gözlenmemiştir. Hastaya teratojenik etkisi nedeniyle *C. parvum* için tedavi önerilmemiştir. Bebek, sağlıklı bir şekilde dünyaya geldikten sonra hasta, Budd-Chiari sendromu tanısı ile hastanede tedavi altına (heparin ve kumadin) alınmıştır. Tedavisi tamamlanan hastanın diğer yakınmaları ile birlikte ishal yakınmasının de geçtiği tespit edilmiştir.

SONUÇ

Gastrointestinal şikayetleri olan, özellikle sulu ishalleri hastalarda cyclosporiasis akla getirilmelidir. Cyclosporiasis tanısı konulan hastalar kesinlikle tedavi edilmelidir. Tedavide 7-14 gün süreyle günde iki kez TMP/SMX (160/800 mg) kullanımı genellikle yeterli olmaktadır. Ancak bu ilaç ile yapılan tedaviye cevap verilmediği durumlarda farklı tedavi protokolleri uygulanabilmektedir. Yapılan çalışmalarda TMP/SMX'e alternatif olarak, hasta profiline göre siprofloksasin ya da NTZ kullanımının uygun olduğu görülmüştür.

KAYNAKLAR

1. Sardar SK, Goel G, Ghosal A, Deshmukh R, Bhattacharya S, Haldar T, et al. First case report of cyclosporiasis from eastern India: Incidence of *Cyclospora cayetanensis* in a patient with unusual diarrheal symptoms. J Infect Dev Ctries. 2023; 17(7):1037-40.

2. Li J, Wang R, Chen Y, Xiao L, Zhang L. *Cyclospora cayetanensis* infection in humans: biological characteristics, clinical features, epidemiology, detection method and treatment. *Parasitology*. 2020; 147(2):160-70.
3. Li J, Cui Z, Qi M, Zhang L. Advances in cyclosporiasis diagnosis and therapeutic intervention. *Front Cell Infect Microbiol*. 2020; 10:43.
4. Tas Cengiz Z, Beyhan YE, Yilmaz H. *Cyclospora cayetanensis*, opportunistic protozoan parasite, in Van province, Turkey: A report of seven cases. *Turkiye Parazitolo Derg*. 2016; 40(3):166-8.
5. Mathison BA, Pritt BS. Cyclosporiasis-updates on clinical presentation, pathology, clinical diagnosis, and treatment. *Microorganisms*. 2021; 9:1863.
6. Giangaspero A, Gasser RB. Human cyclosporiasis. *Lancet Infect Dis*. 2019; 19(7):e226-e36.
7. Shields JM, Olson BH. *Cyclospora cayetanensis*: a review of an emerging parasitic coccidian. *Int J Parasitol*. 2003; 33(4):371-91.
8. Gaafar MR, El-Zawawy LA, El-Temsahy MM, Shalaby TI, Hassan AY. Silver nanoparticles as a therapeutic agent in experimental cyclosporiasis. *Exp Parasitol*. 2019; 207: 107772.
9. Strausbaugh LJ, Herwaldt BL. *Cyclospora cayetanensis*: a review, focusing on the outbreaks of cyclosporiasis in the 1990s. *Clin Infect Dis*. 2000; 31(4):1040-57.
10. Nesměrák K, Kroiherová A, Baptistová A, Hraníček J. Spectrometric determination of trimethoprim and sulfamethoxazole in tablets by automated sequential injection technique. *Monats Chem*. 2020; 151:1311-6.
11. Almeria S, Cinar HN, Dubey JP. *Cyclospora cayetanensis* and cyclosporiasis: An update. *Microorganisms*. 2019; 7(9):317.
12. Thai T, Salisbury BH, Zito PM. Ciprofloxacin. *StatPearls* [Internet]: StatPearls Publishing; 2023.
13. Zhang G-F, Liu X, Zhang S, Pan B, Liu M-L. Ciprofloxacin derivatives and their antibacterial activities. *Eu J Med Chem*. 2018; 146:599-612.
14. Bloom AK, Ryan ET. Nitazoxanide. *Hunter's Tropical Medicine and Emerging Infectious Disease*: Elsevier; 2013. p. 1106-7.
15. Calderon JM, Flores MDF, Coria LP, Garduno JCB, Figueroa JM, Contreras MJV, et al. Nitazoxanide against COVID-19 in three explorative scenarios. *J Infect Dev Ctries*. 2020; 14(9):982-6.
16. Rossignol J-F. Nitazoxanide: a first-in-class broad-spectrum antiviral agent. *Antiviral Res*. 2014; 110:94-103.

17. Sanchez-Vega JT, Cabrera-Fuentes HA, Romero-Olmedo AJ, Ortiz-Frias JL, Sokolina F, Barreto G. Case report: *Cyclospora cayetanensis*: This emerging protozoan pathogen in Mexico. Am J Trop Med Hyg. 2014; 90(2):351-3.
18. Alkorta M, Manzanal A, Zeberio I. A case of severe diarrhoea caused by *Cyclospora cayetanensis* in an immunocompromised patient in northern Spain. Access Microbiol. 2022; 4(2):000313.
19. Madico G, McDonald J, Gilman RH, Cabrera L, Sterling CR. Epidemiology and treatment of *Cyclospora cayetanensis* infection in Peruvian children. Clin Infect Dis. 1997; 24(5):977-81.
20. Husain U, Sharma A, Khurana S, Bhushan B, Datta P. Cyclosporiasis in an immunocompromised patient who had undergone renal allograft transplant-A rare case report. Indian J Med Microbi. 2022; 40(3):465-7.
21. Çiçek M, Uçmak F, Özekinci T. Two diarrhea cases caused by *Cyclospora cayetanensis*. Mikrobiyol Bul. 2011; 45(3):553-7.
22. Yazar S, Mistik S, Yaman O, Yıldız O, Özcan H, Sahin I. Three diarrheal cases caused by *Cyclospora cayetanensis* in Kayseri. Türkiye Parazitolo Derg. 2009; 33(1):85-8.
23. Kılbaş Z, Yenicesu M, Araz E, Tanyüksel M. *Cyclospora cayetanensis* infection in a patient with renal transplant. Turk Hij Den Biyol Derg. 2009; 66(1):25-7.
24. Caravedo MA, White AC. Treatment of cryptosporidiosis: nitazoxanide yes, but we can do better. Expert Rev Anti-Infe. 2023; 21(2):167-73.
25. Lugo R, Angulo-Varguez F, Avila-Nava A, Gutierrez-Solis AL, Reyes-Sosa M, Medina-Escobedo M. Acute kidney injury associated with intestinal infection by *Cyclospora cayetanensis* in a kidney transplant patient. A case report. Parasitol Int. 2021; 80: 102212.
26. Llanes R, Velazquez B, Reyes Z, Somarriba L. Co-infection with *Cyclospora cayetanensis* and *Salmonella typhi* in a patient with HIV infection and chronic diarrhoea. Pathog Glob Health. 2013; 107(1):38-9.
27. Bednarska M, Bajer A, Welc-Faleciak R, Pawelas A. *Cyclospora cayetanensis* infection in transplant traveller: a case report of outbreak. Parasit Vectors. 2015; 8:411.
28. Khanaliha K, Mohebbi M, Davoudi S, Hosseini OR, Tarighi F, Rezaeian T, et al. Detection of emergence *Cyclospora cayetanensis* in A HIV+/AIDS patient with diarrhea from tehran: A case report. Iran J Public Health. 2015; 44(6):865-8.
29. Dogan N, Saglik I. *Cyclospora cayetanensis* and *Cryptosporidium parvum* coinfection in a pregnant woman with prolonged diarrhoea. Mikrobiyol Bul. 2010; 44(1):155-9.

**Nogay GİRİNKARDEŞLER¹, Tarkan İKİZOĞLU²,
Özgür KURT³**

¹Manisa Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Parazitoloji AD, MANISA; Acıbadem
Üniversitesi Tıp Fakültesi, ²Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD;
³Tıbbi Mikrobiyoloji AD, İSTANBUL

GİRİŞ

İnsan kalın bağırsak ve çekumunda yaşayan, ilk kez 1918 yılında Jepps ve Dobell tarafından tanımlanan, bir amibe benzeyen, yalnızca trofozoit yaşam formu bulunan, görünen kamçıları olmadığı halde kamçılılar arasında sınıflandırılan bir bağırsak protozoonu olan *Dientamoeba fragilis*, yakın zamana kadar ihmal edilen bir bağırsak paraziti olarak tanımlanmaktaydı (1, 2).

Çalışma için seçilen insan topluluğunun özellikleri, yaş grubu ve uygulanan yöntemlere göre *D. fragilis* yaygınlığının oldukça değişkenlik gösterdiği, patojen mi apatojen mi olduğu, semptomatik ve asemptomatik olgularda bile varlığının saptanabildiği, tedavisinin gerekli olup olmadığı gibi konular birçok araştırmada farklılık göstermektedir (3, 4). Hatta belki de en başta yanıtlanması gereken konulardan biri olan *D. fragilis*'in hangi yaşam formuna sahip olduğu konusu bile tartışmalıdır. Literatürde *D. fragilis*'in tek bir yaşam formunun trofozoit formu olduğu genel kabul görse de, çok az sayıda araştırmacı kist formunun da bulunduğunu yayınlamıştır, ancak bu araştırma diğer pek çok araştırmacı tarafından şüpheli bulunmuştur (5, 6).

Hastalığın kaynağı enfekte bireyler, konak zinciri insan-insan-insandır. *D. fragilis*'in insana geçiş yolu halen tam olarak bilinmemektedir. Burrows ve Swerdlow, *Enterobius vermicularis* yumurtalarının içinde *D. fragilis* olabilecek küçük yapıların varlıklarını bildirmiştir. Ockert gönüllü olarak ağız yoluyla *E. vermicularis* yumurtalarını alarak kendini *D. fragilis* ile enfekte etmeyi başarmış ve Almanya'da okul çocuklarında *D. fragilis* ve *E. vermicularis*'in birlikte beklenenden daha yüksek oranda görüldüklerini bildirilmiş, bu durum araştırmacıları *E. vermicularis*'in *D. fragilis* için vektör olabileceği konusunda şüphelendirmiştir (7, 8). *E. vermicularis*'in *D. fragilis*'in insanlara bulaşmasında rolü olabileceği Manisa'da yapılan bir araştırmada da gösterilmiştir (9).

Son 50-60 yıllık dönemde, tüm dünyada *D. fragilis*'e %0'dan %82,9'a kadar oldukça değişken oranlarda rastlandığı bildirilmektedir (6,10). Ülkemizde bağırsak protozoonlarının tanısında nativ-Lugol, formol-eter konsantrasyon ve trikrom boyama yöntemlerinin 311 dışkı örneğinin tümüne uygulanarak karşılaştırılmasının yapıldığı bir araştırmada, sadece 1 (%0,3) örnekte *D. fragilis* saptandığı belirtilmiştir (11). Çeşitli sindirim sistemi yakınmaları bulunan 400 hasta uygun mikroskopik tanı yöntemleri ile araştırıldığında ise 35'inde (%8,8) *D. fragilis* saptanmıştır (2).

Dientamoebiasisde klinik, asemptomatikten şiddetli semptomatik olgulara kadar değişen farklılıklar gösterebilir. Semptomatik olgularda sıklıkla görülen belirtiler arasında karın ağrısı, diyare, anoreksi, bulantı, kusma ve karında gaz sayılabilir. Karın ağrısının karakteri, yerleşimi ve süresi değişkenlik gösterir. Daha az görülen belirtiler ise, baş ağrısı, ateş, kilo kaybı ve yorgunluk olarak bildirilmektedir. Dientamoebiasisde sindirim sistemi belirtileri baskın olmakla birlikte bazı olguların dermatolojik bir tabloyla karakterize olabildiği, hastalarda kaşıntı, ürtiker ve eozinofilinin görülebileceği de bildirilmiştir (2, 6, 12).

Manisa'da yapılan bir klinik araştırmada, dışkı örneklerinin mikroskopik incelemelerinde *D. fragilis* saptanan 35 hastanın içinde yer alan, başka hiçbir mikrobiyal ajanın bulunmadığı 32'sinde sindirim sistemi yakınmaları belirlenmiş ve bu yakınmalar arasında en sık olarak karın ağrısı (%81,3), diyare (%71,9), iştahsızlık (%15,6) ve yorgunluk (%9,4) saptanmıştır (2).

D. fragilis enfeksiyonunun mikroskopik tanısı, bir gün veya daha uzun aralarla alınan en az 3 dışkı örneğinin özellikle trikrom veya demir hematoksilen gibi kalıcı boyalarla incelenmesine dayanmaktadır. Organizmanın dışkıda tanınabilir olarak kaldığı süre sınırlı olduğu için ya taze dışkı örneklerinin incelenmesi ya da dışkı örneğinin gecikmeden bir fiksatif solüsyona atılarak korunması önerilmektedir. Taze veya korunmuş dışkı örneklerinden hazırlanan yayma preparatlarına uygulanan kalıcı boyama yöntemleri mutlaka gereklidir, çünkü flotasyon ve sedimantasyon gibi konsantrasyon yöntemleri organizmanın ortaya çıkarılmasında yetersizken, direkt bakı yöntemi de kesin tanıya olanak sağlamamaktadır (10, 13, 14).

D. fragilis'in mikroskopik tanısı için gerekli olan en önemli noktalardan biri de; taze veya fiksatiflerde korunan dışkı örneklerinden yapılan kalıcı boyalı preparatların mutlaka eğitimli ve deneyimli bir kişi tarafından incelenmesi gerektiğidir. Kalıcı boyalı preparatlarda dahi *D. fragilis* trofozoitlerinin *Entamoeba histolytica*, *Entamoeba hartmanni*, *Endolimax nana*, *Iodamoeba*

bütschlii, *Trichomonas hominis* veya *Blastocystis* spp. ile karıştırılabileceği ve yanlış tanı alabileceği bildirilmektedir (15).

Tanıda kültür yöntemi, mikroskopik inceleme yöntemlerine göre daha duyarlı olmasına karşın rutin tanı laboratuvarlarında uygulanamayacak kadar yoğun zaman ve emek gerektirmektedir (16, 17).

D. fragilis'in kültürü için kullanılan Robinson, Dobell, Talis ve Boeck-Drbohlav gibi besiyerlerinin tamamı, parazitlerin bakteriyel bir flora eşliğinde çoğaldığı ksenik besiyerleri olup *D. fragilis*'in aksenik kültürü henüz gerçekleştirilememiştir (18). *D. fragilis* kültürü için kullanılan besiyerlerinin etkinliklerini karşılaştırdığımız Manisa'da yapılan bir başka çalışmada, Robinson besiyerinin gerek trofozoit sayısı, gerekse trofozoitlerin besiyerinde canlı kalma süresi bakımından Dobell ve Talis besiyerlerinden üstün olduğu gösterilmiştir (19).

Dientamoebiasisin rutin tanısında yaşanan güçlükler, son yıllarda moleküler yöntemlerle ilgili çalışmalara hız kazandırmış ve *D. fragilis*'i doğrudan dışkı örneklerinden saptayabilen PCR uygulamaları geliştirilmiştir. Dientamoebiasis tanısında PCR'in diğer protozoonlarla çapraz reaksiyon vermediği, % 100 özgüllük ve % 93,5 duyarlılığa sahip olduğu, sonradan geliştirilen Gerçek zamanlı PZR'nin ise özgüllük ve duyarlılığının % 100 olduğu bildirilmektedir (20).

Son çalışmalarda, *D. fragilis*'e ait genetik çeşitliliğin saptanması için ribozomal RNA'nın küçük alt üniteleri (SSS rRNA) üzerindeki ITS-1 olarak adlandırılan bölgenin uygun olduğu bildirilmektedir (6, 21).

Dientamoebiasis tedavisinde sıklıkla kullanılan ilaçlar; metronidazol, seknidazol, ornidazol, paromomisin, tetrasiklin, iyodokinolün etkili olduğu, bunların dışında eritromisin ve hidroksikinolinin de başarılı olduğu bildirilmiştir (2, 17, 19) (Tablo 1).

Dientamoebiasis tedavisinde sıklıkla kullanılan metronidazolün kullanım şeması olarak; yetişkinlerde günde 3 kez 500-750 mg, çocuklarda ise günde 30-50 mg/kg 3 eşit dozda ağız yoluyla 10 gün boyunca alınması önerilmektedir. Çeşitli araştırmalarda metronidazolün dientamoebiasis klinik etkinliğindeki tutarsızlığına rağmen, *D. fragilis*'i dışkı örneklerinde %66,75 - %100 oranında ortadan kaldırdığı, sonuç olarak dientamoebiasis tedavisinde oldukça etkin olduğu gösterilmiştir (19, 22, 23).

Manisa'da bir üniversite hastanesinde yapılan iki ayrı çalışmada ise, tek doz olarak kullanılabilen seknidazol ve ornidazolün *D. fragilis*'e karşı etkinlikleri metronidazolden istatistiksel olarak anlamlı düzeyde üstün bulunmuştur.

Araştırmalarda seknidazol ve ornidazol yetişkinlerde 2 g, çocuk hastalarda 30 mg/kg olacak şekilde günde tek doz ve bir gün olarak verilmiş klinik iyileşme sırasıyla %100 ve %96,4, parazitik eradikasyon ise sırasıyla %97 ve %92,9 olarak bulunmuştur (2, 19).

Tablo1: Dientamoebiasis tedavisinde sıklıkla kullanılan ilaçlar ve dozları (PO: ağız yoluyla).

İlaç	Yetişkin dozu	Çocuk dozu
Metronidazol	500-750 mg x 3, 10 gün PO	30-50 mg/kg/gün 3 eşit dozda, 10 gün PO
Seknidazol	2 g tek doz PO	30 mg/kg tek doz PO
Ornidazol	2 g tek doz PO	30 mg/kg tek doz PO
Tetrasiklin	500 mg x 4, 10 gün PO	40 mg/kg/gün 4 eşit dozda (2 g maksimum), 10 gün PO
İyodokinol	650 mg x 3, 20 gün	30-40 mg/kg/gün 3 eşit dozda (2 g maksimum), 20 gün
Paromomisin	25-35 mg/kg/gün 3 eşit dozda, 7 gün PO	25-35 mg/kg/gün 3 eşit dozda, 7 gün PO

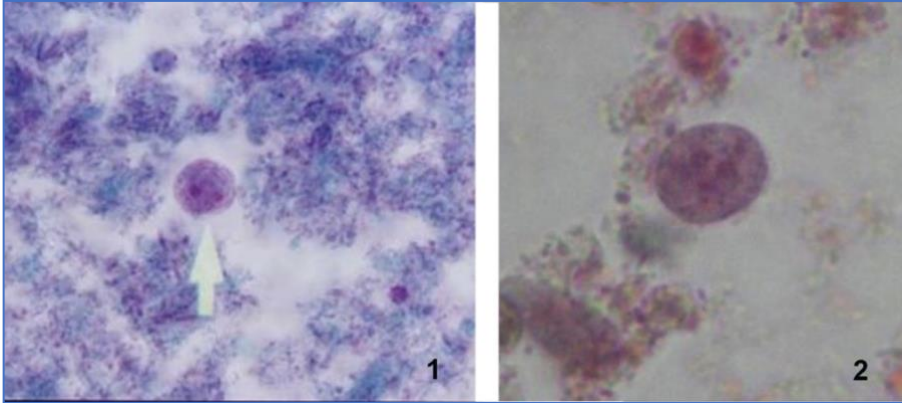
İlerleyen bölümde; Manisa Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Parazitoloji Anabilim Dalı bünyesindeki laboratuvarlarda tetkik, izlem ve kontrollerini yaptığımız ve o dönemde Tıbbi Parazitoloji doktora öğrenimini gerçekleştiren Dr. Özgür Kurt'un tezi kapsamında izlediğimiz dientamoebiasis olgularının sunulması ve tartışılması amaçlanmıştır.

OLGU SUNUMU 1

Dermatoloji polikliniğe başvuran 71 yaşındaki erkek hasta sadece tek yakınması olan yüzünde ve vücudunda ağrısız şişlik şikâyeti ile daha öncesinde birkaç kez farklı kliniklerde tedavi görmüş, ancak yakınması geçmemiş. Anamnezinde hastanın tavuk yetiştiriciliği yaptığı, tek yakınmasının yüzde ve vücutta şişlik olduğu ve sindirim sistemine ait yakınmalarının bulunmadığı anlaşılmaktadır.

Fizik muayenesinde anjiyoödem saptanan hastanın parazitolojik incelemelerinde anal bant örneği negatif bulunurken, direkt bakı, %10 formol yoğunlaştırma ve trikrom kalıcı boyama yöntemleri ile yapılan ilk dışkı örneği incelemesinde trikrom kalıcı boyalı preparatlarda *D. fragilis* trofozoitleri

saptanmıştır (Şekil 1). Biyokimya testlerinde ise kan değerleri normal bulunurken IgE düzeyinin oldukça yüksek olduğu (535 IU/ml) tespit edilmiştir.



Şekil 1 ve 2. *Dientamoeba fragilis* trozoit (Trikrom boyama, x1000, orijinal fotoğraf)

Tedavi için dermatoloji kliniğe yatırılan hastada anjiyoödem etiyolojisini açıklayacak başka bir veri saptanamadığı için, laboratuvarımızda saptanıp bildirilen *D. fragilis*'in eradikasyonu amacıyla hastaya tek doz 2 g ornidazol verilmiştir. Bir hafta sonra yapılan ilk kontrolde, hastanın dışkı örneğinin kalıcı boyalı preparatlarıyla yapılan parazitolojik incelemesinde yine *D. fragilis* tofozoitleri görüldüğü bildirilmiştir (Şekil 2). Bu sırada hastanın yakınmalarının geçmediği, anjiyoödem sürdüğü de gözlenmiştir.

Gerçekleştirdiğimiz bu araştırmada diğer birçok hastada dientamoebiasis tedavisinde parazitolojik ve klinik iyileşmede ornidazolü yüksek oranda etkili bulmamıza rağmen, bu olguda etkisiz olması sonucunda ilaç değişikliğine gidilerek alternatif ilaç olarak metronidazol verilmesi kararlaştırılmış ve metronidazol hastaya günde 3 kez 500 mg 5 gün süreyle verilmiştir. On gün sonra yapılan kontrollerde dışkı örneğinde *D. fragilis* saptanmadığı, parazitolojik iyileşmenin gerçekleştiği ve hastanın anjiyoödem tablosunda ciddi gerileme olduğu, yakınmalarının ortadan kalktığı, IgE değerinin düştüğü (17 IU/ml) ve klinik iyileşmenin de gerçekleştiği saptanmıştır. Hasta şifa ile dermatoloji kliniğinden taburcu edilmiştir.

Bu olguda yaptığımız diğer araştırmalardan farklı olarak tek doz ornidazol etkisiz bulunmuş, alternatif ilaç olarak verdiğimiz ve çalışmalarda iştah kaybı, metalik tat, baş ağrısı, uykusuzluk ve vertigo gibi yan etkileri bulunmasının yanı sıra parazitolojik ve klinik iyileştirme etkisinin görece düşük olan metronidazol uygulanmış ve bu kez etkili bulunmuştur. Bu durum bize dientamoebiasis

tedavisinde kullanılan ilaçların etkinliğinin hastadan hastaya zaman zaman değişkenlik gösterebildiğini düşündürmüştür.

OLGU SUNUMU 2

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları polikliniğine uzun zamandır süren karın ağrısı, ağızdan salya akması, günde 5-6 kez ishal gibi sindirim sistemine ait ve halsizlik, iştahsızlık, kilo kaybı yakınmaları ile başvuran 6 yaşındaki hastanın dışkı örneği parazitolojik yönden incelenmiştir.

Anamnezinde hastanın 8 kardeşli bir ailenin çocuğu olduğu, ailenin sosyoekonomik durumunun düşük olduğu, tuvaletin evin dışında bulunduğu, sağlık ve temizlik kurallarına aile içerisinde uygun ölçülerde dikkat edilmediği anlaşılmıştır. Fizik muayenede kronik sindirim sistemi yakınmalarının beraberinde hastada kilo kaybının olduğu, büyüme ve gelişme geriliğinin bulunduğu görülmüştür. Hastaya uygulanan parazitolojik inceleme sonucunda anal bant örneğinde *Enterobius vermicularis* yumurtaları, trikrom boyalı kalıcı preparatlarda ise *D. fragilis* trofozoitleri saptanmıştır (Şekil 3).

Bu araştırmada hasta randomize olarak metronidazol grubuna dahil edildiği için hastaya günde 3 kez 20 mg/kg dozunda 5 gün süreyle metronidazol verilmiş ve hasta iki hafta sonra kontrole çağırılmıştır. Ayrıca enterobiasis için de uygun ilaç verilmiştir.

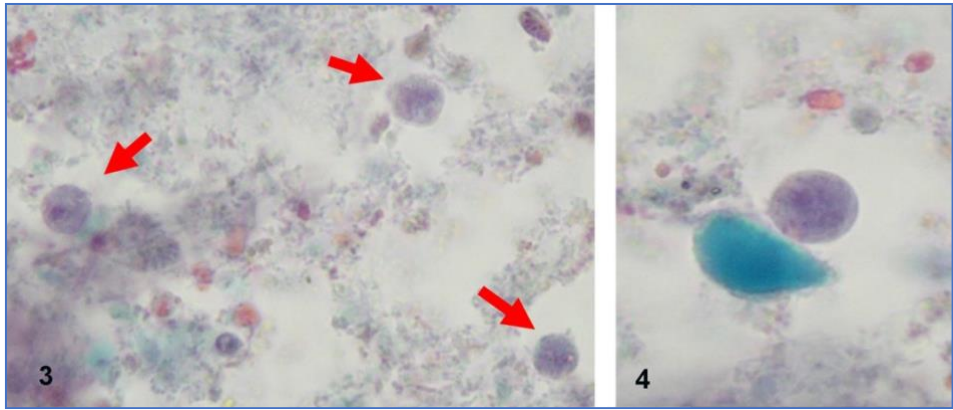
İlk kontrolünde *E. vermicularis*'in iyileştiği ancak, trikrom preparatlarında *D. fragilis* trofozoitlerinin halen görüldüğü saptanmıştır (Şekil 4). İlk metronidazol tedavinin etkisiz bulunması, hastada karın ağrısı, bulantı, metalik tat gibi yan etkilerinin görülmesi nedeniyle alternatif ilaç olarak seknidazol verilmesi uygun bulunmuştur. Seknidazol hastaya 30 mg/kg tek doz olarak verilmiş, ikinci kontrole iki hafta sonra çağırılmıştır.

Hastanın ikinci ve sonrasında üçüncü kez yapılan parazitolojik incelemelerinde *D. fragilis* trofozoitlerine rastlanmamış, sindirim sistemi yakınmalarının geçmesiyle birlikte klinik iyileşmenin de gerçekleştiği saptanmıştır.

TARTIŞMA VE SONUÇ

Tüm bu antibiyotik uygulamaları sonrasında yapılan kontrol incelemelerinde dışkı örneklerinde *D. fragilis*'in tamamen ortadan kalkması veya çok az sayıda görülmesi ve bunun yanı sıra asıl önemlisi yüksek oranda klinik iyileşme saptanmasına rağmen, günümüzde özellikle semptomsuz *D. fragilis* pozitif bireylerde tedavinin gerekliliği ve sindirim sisteminde *D. fragilis*'in mikrobiyatada kommensal bir parazit olup olmadığı konuları halen

tartışmalıdır. Tüm bu verilerin yanısıra, literatürde yayımladığımız deneyimlerimiz ışığında; dışkı örneğinde *D. fragilis* saptanan hastaların klinik yakınmaları ve bulguları olduğunda ve bu yakınmaları açıklayacak başka bir etiyolojik ajan ya da neden bulunamadığında bu hastaların uygun antimikrobiyal ajanlarla tedavi edilip, sonra da klinik ve laboratuvar yöntemleriyle izlenmeleri büyük önem taşımaktadır. Her ne kadar günümüzde dışkının PCR ile incelenmesiyle saptanan *D. fragilis* pozitifliğinin klinik açıdan önem taşımadığını bildiren, *D. fragilis* saptanan bireylere sadece izlem öneren çalışmalar yayınlansa da (4, 25), özellikle çocuk ve immün sistemi baskılanmış bireyler için *D. fragilis* enfeksiyonundan korunmak halen çok önemlidir.



Şekil 3 ve 4. *Dientamoeba fragilis* trozoitleri (Trikrom boyama, x1000, orijinal fotoğraf)

KAYNAKLAR

1. Barratt JN, Harkness J, Marriott D, Ellis JT, Stark D. 2011. The ambiguous life of *Dientamoeba fragilis*: the need to investigate current hypotheses on transmission. *Parasitol.* 138:557-72.
2. Girinkardeşler N, Coşkun Ş, Balcıoğlu İC, Ertan P, Ok ÜZ. *Dientamoeba fragilis*, a neglected cause of diarrhea, successfully treated with secnidazole. *Clin. Microbiol. Infect.* 9: 110-3, 2003.
3. Jokelainen P, Hebbelstrup Jensen B, Andreassen BU, Petersen AM, Röser D, Krogfelt KA, Nielsen HV, Stensvold CR. *Dientamoeba fragilis*, a Commensal in Children in Danish Day Care Centers. *J Clin Microbiol.* 2017 Jun;55(6):1707-1713. doi: 10.1128/JCM.00037-17. Epub 2017 Mar 22. PMID: 28330885; PMCID: PMC5442526.
4. Shasha D, Grupel D, Treigerman O, Prajrod G, Paran Y, Haham D, Ben-Ami R, Albukrek D, Zacay G. The Clinical Significance of *Dientamoeba fragilis* and *Blastocystis* in Human Stool - Retrospective Cohort Study. *Clin Microbiol Infect.* 2023 Sep 7:S1198-743X(23)00421-4. doi: 10.1016/j.cmi.2023.09.003. Epub ahead of print. PMID: 37689266.
5. Munasinghe VS, Vella NG, Ellis JT, Windsor PA, Stark D. Cyst formation and faecal-oral transmission of *Dientamoeba fragilis*--the missing link in the life cycle of an emerging

- pathogen. *Int J Parasitol.* 2013 Oct;43(11):879-83. doi: 10.1016/j.ijpara.2013.06.003. Epub 2013 Jul 19. PMID: 23872523.
6. Garcia LS. *Dientamoeba fragilis*, One of the Neglected Intestinal Protozoa. *J Clin Microbiol.* 2016 Sep;54(9):2243-50. doi: 10.1128/JCM.00400-16. Epub 2016 Apr 6. PMID: 27053676; PMCID: PMC5005499.
 7. Burrows RB, Swerdlow MA. *Enterobius vermicularis* as a probable vector of *Dientamoeba fragilis*. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 5: 258-265, 1956.
 8. Ockert G. Epidemiology of *Dientamoeba fragilis* Jepps and Dobell, 1918. 2. Attempt at species transfer with *Enterobius* eggs. *J. Hyg. Epidemiol. Immunol.* 16(2): 222-5, 1972b.
 9. Girginkardeşler N, Kurt Ö, Kilimcioğlu AA, Ok ÜZ. Transmission of *Dientamoeba fragilis*: Evaluation of the role of *Enterobius vermicularis*. *Parasitol. Int.* 57(1): 72-5, 2007.
 10. Windsor JJ, Johnson EH. *Dientamoeba fragilis*: the unflagellated human flagellate. *Br. J. Biomed. Sci.* 56: 293-306, 1999.
 11. Ok ÜZ, Korkmaz M, Ok GE, Özkan AT, Özcel MA. Bağırsak protozoasının tanısında nativ-lugol, formol-eter konsantrasyon ve trichrome boyama yöntemlerinin karşılaştırılması. *T. Parazitol. Derg.* 20(1): 75-82, 1996.
 12. Butler WP. *Dientamoeba fragilis*. An unusual intestinal pathogen. *Dig. Dis. Sci.* 41(9): 1811-3, 1996.
 13. Kilimcioğlu AA, Ok ÜZ. Makroskopik İnceleme ve Taze Dışkı İncelemeleri. Korkmaz M, Ok ÜZ, editörler. *Parazitolojide Laboratuvar Yöntem, Yorum, Akreditasyon.* İzmir: Tür Par Der, yayın no:23; 2011. s. 17-22.
 14. Girginkardeşler, Ok ÜZ. Kalıcı Boyalı Yaymalar. Korkmaz M, Ok ÜZ, editörler. *Parazitolojide Laboratuvar Yöntem, Yorum, Akreditasyon.* İzmir: Tür Par Der, yayın no:23; 2011. s. 29-36.
 15. Garcia LS, Bruckner DA. *Intestinal Protozoa: Flagellates and Ciliates.* Diagnostic Medical Parasitology. 2nd ed. Washington D.C., American Society for Microbiology. P: 31-48, 1993.
 16. Windsor, J.J., MacFarlane L., Hughes-Thapa G., Jones S.K.A., Whiteside T.M. Detection of *Dientamoeba fragilis* by culture. *Br. J. Biomed. Sci.* 60(2): 79-83, 2003.
 17. Johnson, E.H., Windsor J.J., Clark C.G. Emerging from obscurity: biological, clinical and diagnostic aspects of *Dientamoeba fragilis*. *Clin. Microbiol. Rev.* 17(3): 553-70, 2004.
 18. Clark C. G., Diamond L. S. Methods for the cultivation of luminal parasitic protists of clinical importance. *Clin Microbiol Rev*; 15: 329 – 341, 2002.
 19. Kurt Ö, Girginkardeşler N, Balcıoğlu İC, Özbilgin A, Ok ÜZ. A comparison of metronidazole and single-dose ornidazole for the treatment of *dientamoebiasis*. *Clin. Microbiol. Infect.* Jun, 14 (6): 601-4, 2008.
 20. Stark D., Beebe N., Marriott D., Ellis J., Harkness J. Detection of *Dientamoeba fragilis* in fresh stool specimens using PCR. *Int. J. Parasitol.* 35 (1): 57 – 62, 2005b.
 21. Cacciò SM. Molecular epidemiology of *Dientamoeba fragilis*. *Acta Trop.* 2018 Aug;184:73-77. doi: 10.1016/j.actatropica.2017.06.029. Epub 2017 Jul 8. PMID: 28697994.
 22. Stark D, Barratt J, Roberts T, Marriott D, Harkness J, Ellis J. A review of the clinical presentation of *dientamoebiasis*. *Am J Trop Med Hyg.* 2010 Apr;82(4):614-9. doi: 10.4269/ajtmh.2010.09-0478. PMID: 20348509; PMCID: PMC2844584.
 23. Nagata N, Marriott D, Harkness J, Ellis JT, Stark D. Current treatment options for *Dientamoeba fragilis* infections. *Int J Parasitol Drugs Drug Resist.* 2012 Sep 3;2:204-15. doi: 10.1016/j.ijpddr.2012.08.002. PMID: 24533282; PMCID: PMC3862407.

24. Wong ZW, Faulder K, Robinson JL. Does *Dientamoeba fragilis* cause diarrhea? A systematic review. *Parasitol Res.* 2018 Apr;117(4):971-980. doi: 10.1007/s00436-018-5771-4. Epub 2018 Feb 5. PMID: 29404747.

GİRİŞ

Giardia duodenalis (*Giardia intestinalis* veya *Giardia lamblia* olarak da adlandırılır) kamçılı protozoalardan olup insanda giardiyazis kliniğine yol açar. Parazitin kist formu dışkıyla atılır, nemli ortamda uzun süre kalabilir ve bulaştıran sorumludur. Ağız yoluyla alınan, yemek borusu ve mideyi geçen kistten duodenumda dört adet trofozoit çıkar. Parazitin trofozoit formu armut şeklinde, iki çekirdek ve dört çift kamçıya sahip olup ventral yüzeyindeki yapışkan disk ile ince bağırsağın duodenum ve jejunum kısımlarına yapışır. Az sayıda (10 kadar) kistin ağız yolu ile alınması bulaş için yeterlidir ve ortalama bir iki haftalık (10-30 gün) inkübasyon sonrası giardiyazis kliniği ortaya çıkar (1).

Giardia duodenalis tüm dünyada insanlarda ve hayvanlarda bildirilmiştir. Son yıllarda yapılan moleküler çalışmalar giardiyazisin zoonotik bir hastalık olduğunu kesin olarak ortaya koymuştur, ancak genotip ve alt tip seviyelerinde konakçı adaptasyonu, zoonotik bulaşma olasılığını azaltmıştır. Bu çalışmalar ile, *G. duodenalis* genotiplerinin coğrafi bölgeler arasındaki dağılım farklılıkları, ayrıca A ve B alt tip topluluklarının klinik belirtileri ve salgın potansiyellerindeki farklılıkları da tanımlanmıştır (3).

Giardiyazis tedavisinde son on yıla kadar metronidazol ilk tercih edilecek antiparaziter ilaç olarak kabul ediliyordu. Ancak mevcut tedavi seçeneklerini karşılaştıran randomize kontrollü çalışmaların sonuçları incelendiğinde klinik etkinliği, yan etkileri ve kanıt miktarı açısından tinidazol en etkili ilaç olarak bildirilmiştir. Böylece tek doz tinidazol, yetişkin (2 gr tek doz, ağız yoluyla) ve 3 yaş üstü çocuklarda (50 mg/kg tek doz, ağız yoluyla) semptomatik ve asemptomatik giardiyazis için mevcut en iyi tedavi yöntemi olarak gösterilmiş ve tedavi rehberlerinde ilk tercih olarak yerini almıştır (4). Alternatif tedavi rejimlerinden olan metronidazol, 1 yaş altı çocuklarda kullanılabileceğine dair klinik verilerin mevcut olduğu tek ilaçtır. Metronidazol tedavisi yetişkinlerde

günde 2 kez 250 mg, çocuklarda ise 15 mg/kg'lık toplam dozun günde 3 kez verilmesi şeklindedir ve 5-7 güne kadar sürdürülmesi önerilir. Gastrointestinal yan etkiler metronidazol tedavi sürecinde en sık görülen yan etkilerdir. Nitazoksanid ile 3 günlük tedavi, erişkinler ve 1 yaş üstü çocuklarda kullanılan alternatif rejimlerden biridir. Erişkinlerde günde iki kez 500 mg kullanılması önerilirken 1-3 yaş arası çocuklarda günde iki kez 100 mg, 4- 11 yaş grubunda ise günde iki kez 200 mg kullanılmaktadır. Diğer alternatif tedavi rejimleri arasında 5 günlük kinakrin (erişkinde günde 3 kez 100 mg, çocuklarda günde 3 kez 2mg/kg), 5 günlük albendazol (günde tek doz 400 mg), 5-10 günlük paromomisin (10 mg/kg, günde 3 kez) ve 7 günlük furazolidon (günde 4 kez, 100 mg) yer almaktadır (5).

Nitroimidazol dirençli giardiyazis olgularında veya bağışıklığı baskılanmış hastalarda 5 günlük kinakrin (günde 3 kez 100 mg) tedavisinin hastaların %90'nına yakınında kür sağladığı ve hastaların büyük kısmında iyi tolere edildiği bildirilmiştir (6). Nash ve ark., kinakrin ve metronidazol kombinasyonu ile tedavi ettikleri 6 dirençli giardiyazis olgusundan 5'inde kür sağladıklarını belirtmişlerdir (7).

Giardiyazis olgularında 5-nitroimidazol direncinin yaygın olması alternatif tedavilerin araştırılmasına yol açmıştır. Küba'da yürütülen prospektif bir kohort çalışmasında erişkin giardiyazis hastalarına (toplam 456 hasta), birinci basamakta metronidazol monoterapisi, ardından 2.-5. basamak tedaviler olarak sırasıyla seknidazol, tinidazol, seknidazol artı mebendazol ve kinakrinden oluşan basamaklı tedavi uygulanmıştır. Metronidazol monoterapisi (5 gün boyunca günde üç kez 500 mg) ile hastaların %54'ü (248/456) iyileşmiştir. İkinci basamak tedavi olarak tek doz seknidazol (2 gr) 50/208 (%24) hastayı iyileştirmiştir. Tek doz 2 gr tinidazol içeren üçüncü basamak tedavisi ile 43/158 (%27) hasta iyileşmiştir. Toplamda üç tur 5-nitroimidazol tedavisinden hastaların %75'i(341/456) fayda görmüştür. Seknidazol artı mebendazol (3 gün boyunca her 8 saatte bir 200 mg) kombinasyonu ile nitroimidazol dirençli enfeksiyonların %87'si (100/115), kinakrin tedavisi ile kalan 15 hasta iyileşmiştir. Çalışmada, metronidazol dirençli olgularda diğer 5-nitroimidazol türevlerinin tedavide yetersiz kaldığı, buna karşın mebendazol artı seknidazol kombinasyonunun 5-nitroimidazol dirençli *G. intestinalis* enfeksiyonunun tedavisinde etkili olduğu sonucuna varılmıştır (8).

OLGU SUNUMU

Herhangi bir immün yetmezliği veya ek hastalığı olmayan 43 yaşında kadın hasta, bir haftadır devam eden günde 4-5 kez kötü kokulu ishal, karında şişkinlik, bulantı ve halsizlik yakınmaları ile enfeksiyon hastalıkları polikliniğine başvurmuştur. Hasta 3 günden beri Aile Sağlığı Merkezi'nde reçete edilen ornidazol 500 mg tabletten günde 2 kez kullandığını ancak şikayetlerinin geçmediğini belirtmiştir. Hastanın tam kan ve biyokimyasal parametrelerinde patolojik bulguya rastlanmamıştır. Hastadan alınan ilk dışkı örneğinin mikroskopik incelemesinde paraziter bulguya rastlanmaması üzerine iki gün sonra tekrar örnek getirmesi istenmiştir. İkinci  rneğin serum fizyolojik ve %1'lik lugol-iyot preparatları kullanılarak direkt mikroskopi ile incelenmesi sonucunda *Giardia* trofozoit ve kistleri görülerek giardiyazis tanısı konmuştur.

Hastanın ornidazol tedavisi sonlandırılarak günde üç kez 500 mg oral metronidazol tedavisine başlanmış ancak hasta ilacı içtiğinde karın ağrılarının arttığını belirterek tedavisini dördüncü günde kesmiştir. Beşinci günde hastadan alınan dışkı örneklerinin mikroskopik incelemesinde *Giardia* kistleri görülmeye devam etmiştir. Hastaya bir hafta sonra 3 gün boyunca günde 2 kez 500 mg nitazoksanid ile 7 gün boyunca günde 4 kez 200 mg albendazol kombinasyon tedavisi başlanmıştır. Bu tedaviyi daha iyi tolere eden hastada bir hafta sonra ishal ve karın ağrıları düzelmiş, birer hafta arayla alınan 3 dışkı örneğinin mikroskopik incelemelerinde paraziter bulguya rastlanmamıştır.

TARTIşMA

Giardiyazis genellikle kendi kendini sınırlar ve tedavi olmaksızın 3 ila 6 hafta içinde iyileşir. Klinik tablo asemptomatik enfeksiyondan şişkinlik ve karın kramplarıyla birlikte akut veya kronik ishale kadar değişir. Birinci basamak tedavi nitroimidazoller, özellikle metronidazol ile yapılır. Ancak özellikle son dekatlarda nitroimidazol dirençli olgular giderek daha fazla bildirilmektedir. Enfeksiyonun kalıcılığı, ilaca direnç, optimal olmayan ilaç konsantrasyonları, yeniden enfeksiyon, bağışıklık sisteminin baskılanması ve immünoglobulin A eksikliği gibi çeşitli nedenlere bağlıdır (9).

Kombinasyon tedavilerinin giardiyazis hastalarında tedavi başarısızlıklarına karşı yararlı alternatifler olduğu belirlenmiştir. Metronidazol ile birlikte albendazol, paromomisin, kinakrin ve nitazoksanid, dirençli giardiyazise karşı etkili bulunan en yaygın kombinasyonlardır (10). İtalya'dan bildirilen tedaviye dirençli bir giardiyazis olgusunda; metronidazol (ilk olarak 7 gün boyunca günde üç kez 500 mg oral, ardından 4 haftalık tedavi) tinidazol+albendazol

kombinasyonu (2 gr tek doz tinidazol ve 7 gün boyunca günde 4 kez 200 mg albendazol) ve furazolidon + seknidazol kombinasyonları (7 gün boyunca günde 4 kez 100 mg furazolidon ve 2 gr'lık tek doz seknidazol) kullanılmıştır. Hastanın giardiyazis kliniği bu tedavilere rağmen yaklaşık bir buçuk yıl devam etmiş, son olarak nitazoksanid+ metronidazol (3 gün boyunca günde 2 kez 500 mg nitazoksanid ve 7 gün boyunca günde 3 kez 500 mg metronidazol) kombinasyon tedavisiyle hastada tam iyileşme sağlanabildiği bildirilmiştir (11). Metronidazol ve albendazol, giardiyazis tedavisinde kullanılan başlıca bileşikler olmaya devam etmektedir. Ancak nitroimidazol grubu ilaçlara dirençli olgularda nitazoksanid, furazolidon ve paromomisin gibi ek bileşikler kombinasyonlara eklenerek tedavi başarısına katkıda bulunabilir.

Bir nitroiazolid bileşiği olan “nitazoksanid”, bakterilere, protozalara ve helmintlere karşı aktivite gösterir. İlk olarak 2004 yılında *Giardia* enfeksiyonlarının tedavisi için onaylanmıştır. İlacın etki mekanizmasının, parazitteki nitro-redüktazlar gibi enzim aktivitelerinin inhibe edilmesine bağlı olduğu düşünülmektedir (12). Furazolidon, giardiyazis tedavisinde kullanılan bir başka ilaçtır. Bakterilere karşı etkili olup 1950'den beri giardiyazis tedavisinde kullanılmaktadır. Furazolidonun etki mekanizması metronidazolünkine benzer, çünkü aynı zamanda parazitin elektron taşıma yolunu da hedef alır. Kimyasal yapısı nedeniyle bu ilaç, toksik ara ürünler üreten bir nitro radikali içerir. Furazolidonun bu ikincil metabolitleri, DNA da dahil olmak üzere çeşitli hücre bileşenlerine zarar verebilir. Ayrıca furazolidon, protozoonların altyapısını değiştirir, sitoplazmik içerikleri tüketir ve parazitin yapışmasını ve çoğalmasını azaltır (13). *In vitro* çalışmalar, furazolidona karşı parazit direncinin indüklenebileceğini ve tiyole bağımlı enzimlerin artan seviyeleri ile korele olduğunu göstermiştir. Bir aminoglikozit olan paromomisin, *G. intestinalis*'e karşı *in vitro* etkinlik göstermektedir. Ribozomal alt birimlere bağlanarak protein sentezini inhibe eder. Olumlu aktivitesine rağmen, bu ilaçla yapılan klinik tedavi, metronidazol, albendazol ve diğer bileşiklerden daha düşük iyileşme oranları sağlamıştır. Sonuç olarak, nitroimidazollerin gebeliğin ilk trimesterindeki bilinmeyen etkileri nedeniyle paromomisin kullanımı hamile kadınlarla sınırlıdır; albendazol ise teratojenik olarak kabul edilir. Çeşitli patojenlere karşı geniş bir aktivite spektrumuna sahip bir akrinin bileşiği olan kinakrin, tarihsel olarak giardiyazis tedavisinde kullanılmıştır. Ancak kusma ve psikoz gibi yan etkilerinden dolayı kullanımı sınırlıdır. Şu anda kinakrin, bazı ülkelerde metronidazol tedavisine yanıt

vermeyen vakalar için ayrılmıştır. Ek olarak, bu ilacın kesin etki mekanizması belirsizliğini korumakta, ancak potansiyel olarak parazitin deoksiribonükleik asit (DNA) sentezini inhibe ettiği düşünülmektedir (14).

Giardiyazis tedavisi için kullanılan bileşiklerle ilgili mevcut sorunlar göz önüne alındığında, yeni alternatif kemoterapötikler geliştirmek için devam eden bir çaba vardır. Bu yaklaşımlar; *Trichomonas vaginalis* ve *Entamoeba histolytica* gibi diğer anaerobik protistlere karşı aktivite sergileyen bileşiklerin kullanılmasına yönelik girişimler, diğer hücrelerde gözlenen metabolik döngülerde yer alan enzimler üzerinde önleyici etkileri olan test bileşiklerinin *G.intestinalis*'te de denenmesi, hali hazırda diğer hastalıklar için kullanılan bileşiklerin yeniden konumlandırılması ve bitkilerden, hayvan zehirlerinden ve son zamanlarda deniz organizmalarından elde edilen moleküller olarak sayılabilir. Bu stratejiler, yüksek performanslı sanal taramadan ve molekül kütüphanelerindeki yeni bileşiklerin yüksek verimli taranmasından giderek daha fazla yararlanmaktadır (15).

SONUÇ

Giardiyazis için *in vitro* duyarlılık testi zordur ve ilaç direncinin genetik belirteçleri de bilinmemektedir. Dirençli hastalığın ampirik tedavisi için özel bir kılavuz yoktur. Tedaviye dirençli olgularda predispozan faktörleri araştırmak ve tedavide ilaç kombinasyonlarını kullanmak klinik sonuçları iyileştirebilir.

KAYNAKLAR

1. Hill DR, Nash TE. Intestinal flagellate and ciliate infections. In: Tropical Infectious Diseases: Principles, Pathogens and Practice, 3rd ed, Guerrant RL, Walker DA, Weller PF (Eds), Saunders Elsevier, Philadelphia 2011. p.623.
2. Leung AKC, Leung AAM, Wong AHC, Sergi CM, Kam JKM. Giardiasis: An Overview. Recent Pat Inflamm Allergy Drug Discov. 2019;13(2):134-143.
3. Feng Y, Xiao L. Zoonotic potential and molecular epidemiology of Giardia species and giardiasis. Clin Microbiol Rev. 2011;24(1):110-40.
4. Ordóñez-Mena JM, McCarthy ND, Fanshawe TR. Comparative efficacy of drugs for treating giardiasis: a systematic update of the literature and network meta-analysis of randomized clinical trials. J Antimicrob Chemother. 2018;73(3):596-606.
5. The Sanford Guide to Antimicrobial Therapy. Dallas, TX :Antimicrobial Therapy, Inc., 2023.
6. Bourque DL, Neumayr A, Libman M, Chen LH. Treatment strategies for nitroimidazole-refractory giardiasis: a systematic review. J Travel Med. 2022;29(1):taab120.
7. Nash TE, Ohl CA, Thomas E, Subramanian G, Keiser P, Moore TA. Treatment of patients with refractory giardiasis. Clin Infect Dis. 2001;33(1):22-8.
8. Cañete R, Noda AL, Rodríguez M, Brito K, Herrera E, Kofoed PE, Ursing J. 5-Nitroimidazole refractory giardiasis is common in Matanzas, Cuba and effectively treated by secnidazole plus high-dose mebendazole or quinacrine: a prospective observational cohort study. Clin Microbiol Infect. 2020;26(8):1092.e1-1092.e6.

9. Escobedo AA, Hanevik K, Almirall P, Cimerman S, Alfonso M. Management of chronic *Giardia* infection. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2014;12:1143e57.
10. Escobedo AA, Lalle M, Hrastnik NI, Rodríguez-Morales AJ, Castro-Sánchez E, Cimerman S, Almirall P, Jones J. Combination therapy in the management of giardiasis: What laboratory and clinical studies tell us, so far. *Acta Trop*. 2016;162: 196-205.
11. Iza JA, Iza SN, Olivera MJ. Giardiasis: report of a case refractory to treatment. *Infez Med*. 2019;27(3):336-339.
12. Müller J, Wastling J, Sanderson S, Müller N, Hemphill A. Nitroreductase (GINR1) increases susceptibility of *Giardia lamblia* and *Escherichia coli* to nitro drugs. *J Antimicrob Chemother*. 2011;66(5):1029-35.
13. Campanati L, Monteiro-Leal LH. The effects of the antiprotozoal drugs metronidazole and furazolidone on trophozoites of *Giardia lamblia* (P1 strain). *Parasitol Res*. 2002;88(1): 80-85.
14. Zenginler A, Hart CJS, Trenholme KR, Skinner-Adams TS. Anti-*Giardia* Drug Discovery: Current Status and Gut Feelings. *J Med Chemistry*. 2020; 63: 13330–13354.
15. Benchimol M, Gadelha AP, Souza WU. Itrastructural Alterations of the Human Pathogen *Giardia intestinalis* after Drug Treatment. *Pathogens*, 2023; 12(6): 810.

GİRİŞ

İlk kez 1836 yılında Fransız Doktor Alfred Donné tarafından tanımlanan *Trichomonas vaginalis* (*T. vaginalis*), cinsel yola bulaşan, genitoüriner sistem enfeksiyonlarına neden olan kamçılı bir protozoondur (1-3). Şekil ve boyutu değişkenlik gösteren bu ökaryotik mikroorganizma, yaklaşık 8-10 µm eninde ve 15-20 µm boyundadır. Günümüze kadar sadece trofozoit formu saptanmış olup kist formu hiç tanımlanmamıştır (4). Dalgаланan zarı ve kamçıları ile kendi etrafında dönerek hareket eden parazit, normalde armutumsu bir morfolojiye sahip olsa da epitel hücrelerine tutunduğunda ameboid bir hal almaktadır (5). *Trichomonas vaginalis* virüslerden sonra cinsel yolla bulaşan etkenler arasında en sık görülen patojen olarak bilinmektedir. Dünya Sağlık Örgütü'nün son yayınladığı rapora göre dünya genelinde her yıl 150 milyondan fazla insan *T. vaginalis* ile enfekte olmakta ve kadınlar erkeklere oranla daha fazla etkilenmektedir (6).

Parazitin oluşturduğu klinik tablo trichomoniasis olarak isimlendirilmekte, bakteriyel vajinosis ve kandida vulvovajiniti ile birlikte cinsel aktif kadınlarda en yaygın üç vajinal enfeksiyon nedeninden biri olarak gösterilmektedir. Klinik tablo erken dönemde sıklıkla asemptomatik olup tedavi uygulanmayan kişilerde geç de olsa semptomlar kendisini göstermektedir. Kadınlarda akut dönemde yanma, dizüri, kaşıntı, kasık ağrısı ve kötü kokulu mukopürülan akıntı karakteristiktir. Kronik enfeksiyonlarda ise semptomlar daha hafif seyirli olmakta, kaşıntı ve disparoni en çok karşılaşılan şikayetler olarak dikkat çekmektedir (7-8). *Trichomonas vaginalis* ile enfekte kadınların fizik muayenesinde vajinal mukozada eritem en sık saptanan bulgudur. *Trichomonas vaginalis* ile özdeşleşen yeşil-sarı renkli, kötü kokulu mukopürülan akıntı ise pozitif olguların yaklaşık %20'sinde görülmektedir. Vajinal mukozaya ve servikste oluşan noktasal kanamaların neden olduğu ve çilek görünümü olarak bilinen klinik tablo ise nadir olarak saptanabilmektedir.

(9). Kadınlarda görülen klinik tablo enfekte kişinin menstrüasyon döneminde şiddetlenme eğilimi göstermektedir (8). *Trichomonas vaginalis*'in, tedavi edilmeyen olgularda üretrit, sistit, histerektomi sonrası apse-selülit, pelvik inflamatuvar hastalık ve infertilite gibi tablolara neden olduğu bildirilmektedir (10-12). Parazitin aynı zamanda servikal intraepitelyal neoplaziye, gebelikte erken membran rüptürü ve düşük doğum ağırlığı gibi komplikasyonlara yol açabileceği belirtilmektedir. Ayrıca son yıllarda *T. vaginalis*'in HIV, HSV, klamidy, gonore ve HPV gibi etkenlerin bulaşma riskini artırdığını raporlayan birçok çalışma yayınlanmıştır (13-14). Hastalık erkeklerde ise sıklıkla asemptomatik seyretmekle birlikte *Neisseria gonore* harici üretrit kliniğinin önemli bir nedeni olarak görülmektedir. Erkek olgularda mukopürülan akıntı, dizüri ve kaşıntı *T. vaginalis* varlığı ile ilişkili olabilmektedir. *Trichomonas vaginalis* ile enfekte erkek olguların çoğunluğu spontan iyileşme gösterirken tedavi almayan olguların bir kısmı aylarca semptomatik kalabilmektedir (13).

Kadın olgularda *T. vaginalis* tanısı amacıyla posterior forniksten alınan sürüntü örneğinin incelenmesi önerilmektedir. Ayrıca vajinal akıntı veya idrar numunelerinde de parazit saptanabilmektedir. Erkeklerde ise prostat sıvısı, üretral akıntı ve idrar örnekleri parazitin tanısı amacıyla kullanılmaktadır. Rutin olarak tanıda direkt bakı ve kültür yöntemleri tercih edilse de serolojik ve moleküler tanı yöntemleri de mevcuttur (2,15).

Metronidazol *T. vaginalis* tedavisinde ana etken madde olarak yer almaktadır. İlk kez 1959 yılında kullanılan ve 5-nitroimidazol türevi olan bu tedavi ajanı günümüze kadar parazitin tedavisinde başarı ile kullanılmıştır (5). Parazitin tedavisinde başarılı kullanımına rağmen bazı dirençli olgular ve yan etkileri nedeniyle alternatif ilaçlar aranmakta, etkin ve güvenli yeni tedavi ajanları için çalışmalar halen devam etmektedir. Günümüzde alternatif etken madde olarak ilk sırada tinidazol yer almakta, eşlik eden hastalık, direnç gelişimi veya metronidazole karşı yan etki gelişimi gibi durumlarda başarılı ve güvenli şekilde kullanılmaktadır (15-16). *Trichomonas vaginalis* tedavisi klinik belirtiler ve eşlik eden hastalığa göre değişmektedir. Güncel çalışmalarda HIV ile enfekte kadınlarda 2 gr tek doz halinde kullanılan rutin metronidazol tedavi rejiminin, günde iki defa 500 mg olarak 7 gün boyunca alınan tedavi kadar etkili olmadığı gösterilmiştir (17-18). Benzer olarak bu konuda yapılan geniş kapsamlı bir meta-analizde, günlere yayılmış çok dozlu tedavinin, 2 gr tek doz tedaviye oranla daha başarılı olduğu sonucuna varılmıştır (18). Dünya Sağlık Örgütü (WHO) ve Amerika Birleşik Devletleri Hastalık Kontrol ve Korunma

Merkezi'nin (CDC) *T. vaginalis* tedavisi için önerdiği tedavi protokolleri [Tablo 1](#)'de özetlenmiştir.

Tablo 1. *Trichomonas vaginalis* tedavisi için önerilen tedavi protokolleri

İlaç	Doz	CDC	DSÖ	Kaynak
Metronidazol	2 gr, tek doz, oral,	✓	✓	(15)
Metronidazol	500 mg, günde 2 defa, 7 gün, oral	HIV pozitif olgularda	Ø	(15)
Metronidazol	400-500 mg, günde 2 doz, 5-7 gün, oral	Ø	Alternatif	(15)
Tinidazol	2 gr, tek doz, oral	✓	✓	(15)
Tinidazol	500 mg, günde 2 defa, 5 gün, oral	Alternatif	Ø	(15)

CDC: ABD Hastalık Kontrol ve Korunma Merkezleri, **DSÖ:** Dünya Sağlık Örgütü

Cinsel yolla bulaşan tüm hastalıklarda olduğu gibi *T. vaginalis* enfeksiyonundan korunmada tek eşlilik, güvenli cinsel ilişki ve prezervatif kullanımı çok önemlidir. Ayrıca parazitle enfekte kişilerin tedavisi planlanırken, partnerinin de tedavisi, enfeksiyonun tekrar etmemesi açısından kritiktir (19).

OLGU SUNUMU

Yaklaşık iki aydır vajinal kaşıntı ve zaman zaman artan kötü kokulu akıntı şikayetiyle kadın hastalıkları ve doğum polikliniğine başvuran 32 yaşındaki hasta üç yıllık evli olup hiç gebe kalmamış (GO, PO). Olgunun anamnezinde herhangi kronik hastalığının olmadığı ve yaklaşık dört aydır çocuk sahibi olmak için eşiyile herhangi bir korunma yöntemi kullanmadığı öğrenildi. Yaklaşık 10 yıl önce adet düzensizliği nedeniyle gittiği kadın hastalıkları ve doğum doktoru tarafından olgumuza polikistik overlerinin bulunduğu söylenmiş. Kullandığı ilaçlardan sonra bir daha adet düzensizliği yaşamadığını ve tekrar kontrole gitmediğini belirten olgunun jinekolojik muayenesinde vulva ve perine doğal görünümdeydi. Spekulum muayenesi sırasında kötü kokulu açık yeşilimsi hafif akıntı görüldü. Öncelikle *T. vaginalis* vajinitinden şüphelenilen olgudan bakteriyel ve fungal etkenlerin atlanmaması amacıyla vajen duvarından direkt mikroskopik bakı ve kültür örnekleri alındı. *Trichomonas vaginalis* incelenmesi amacıyla ise posterior forniksten sürüntü örneği alınarak kültür ve direkt bakı incelenmesi amacıyla gönderildi. Bakteriyel ve fungal etkenlerin saptanamadığı

olguda parazitoloji açısından incelenen direkt bakı sonucu da negatif olarak raporlandı. Ancak *T. vaginalis* kültür sonucunun pozitif çıkmasının ardından hastanın tedavisi metronidazol 2 x 500mg 7 gün olarak düzenlendi ve partnerinin de tedavi olması konusunda bilgilendirildi. Olgunun 10 gün sonraki kontrolünde kötü kokulu akıntısının ve kaşıntı şikayetlerinin tamamen geçtiği görüldü ve alınan örneklerde tekrar *T. vaginalis* saptanmadı. Kontrolden yaklaşık dört ay sonra tarafımıza kötü kokulu yoğun akıntı, kaşıntı ve ara ara şiddetlenen kasık ağrısı şikayetleriyle tekrar başvuran olgunun spekulum muayenesinde yoğun yeşil-sarı kötü kokulu akıntı ve vajen duvarında eritem görüldü. Posterior fornixten alınan sürüntü örneğinin direkt bakısında *T. vaginalis* trofozoitleri saptandı ve ayrıca kültürde *T. vaginalis* ürediği raporlandı. Yapılan sorgulamada olgunun kocasının herhangi bir şikayeti olmaması nedeniyle tedaviyi reddettiği anlaşıldı. Olgunun yapılan tetkiklerinde halen gebe olmadığı kesinleştikten sonra tedavisi tekrardan 7 gün boyunca 2 x 500 mg metronidazol olacak şekilde planlandı. Olgu on gün sonra kontrole çağrıldı ve yapılan kontrolde şikayetlerinin tamamen geçtiği öğrenildi ve muayenesinde patolojik bulgu saptanmadı. Alınan kontrol örneklerinde de *T. vaginalis* saptanmadı. Olgunun kocasının da bu süreçte tedaviyi kabul ettiği ve tedavilerinin eş zamanlı gerçekleştirildiği öğrenildi.

SONUÇ

Trichomonas vaginalis kliniği kişiye ve cinsiyete göre değişen, çoğu kez asemptomatik seyreden ve tedavisiz olgularda zamanla semptomatik hale gelen bir tablodur. Kaşıntı, kasık ağrısı ve kötü kokulu akıntı gibi vajinit tablolarının neredeyse tümünde saptanan nonspesifik bulgular *T. vaginalis* şüphesini de akla getirmelidir. Özellikle erkeklerde kliniğin daha hafif seyirli olması ve çoğu kez hiç belirti göstermemesi, partnere bulaş açısından risk teşkil etmektedir. Parazitle enfekte olduğu saptanan hastalar, partner tedavisi konusunda bilgilendirilmeli ve tedavi partnerle eş zamanlı olarak planlanmalıdır.

TARTIŞMA

Trichomonas vaginalis mikraerofilik, kamçılı bir protozoon olup, trichomoniasis hastalığının etkenidir. Tedavisi mümkün cinsel yolla bulaşan hastalıklar arasında viral etkenlerden sonra ilk sırada yer almaktadır. Trichomoniasis görülme oranı,

sosyoekonomik faktörler, hijyen şartları, cinsel partnerlerinin sayısı ile yakından ilişkili olduğu bildirilmektedir (20). Küresel çapta her yıl 150 milyondan fazla kişiyi enfekte eden parazit hakkında ülkemizde de yapılmış çok sayıda çalışma bulunmaktadır ve bu çalışmalarda *T. vaginalis* görülme oranı %0,9-72,3 arasında değişkenlik göstermektedir. Bu oranların çalışmaların planlanma şekline, kullanılan tanı yöntemlerine, seçilen olguların semptomatik olup olmayışına ve mesleklerine göre ciddi değişkenlik gösterdiği anlaşılmaktadır (21-23). Ankara'da gerçekleştirilen bir çalışmada semptomatik olgularda *T. vaginalis* varlığı araştırılmış ve olguların %7'sinde parazit saptanmıştır (21). Polat ve ark.'ın yaptığı başka bir çalışmada ise olgu grubu olarak İstanbul'daki bir kadın hastalıkları ve doğum kliniğine başvuran kişiler seçilmiş ve parazit olguların %0,9'unda saptanmıştır (22). Fakat çalışılan olgu grubu olarak seks işçilerinin seçildiği başka bir çalışmada *T. vaginalis* görülme oranı %72,3 gibi çok yüksek bir oranda saptanmıştır (23).

Parazitin kadınlarda, vajinit, üretrit, servisit ve pelvik inflamatuvar hastalığına, erkeklerde ise üretrit, prostatit, epididimite yol açtığı bilinmektedir. Trichomoniasisin, aynı zamanda erken membran rüptürü, düşük doğum ağırlığı, artmış neonatal mortalite ve morbidite, infertilite, alt genitoüriner sistemde postoperatif enfeksiyon ve servikal intraepitelyal neoplaziye neden olabileceği belirtilmektedir. Enfeksiyonun bir diğer önemi, vulvovajinal bulaşa bağlı olarak kız bebeklerde konjenital trichomoniasis kliniğini oluşturma ve enfekte kişilerde HIV bulaşını arttırma potansiyelidir (24-26). Fakat parazitin özellikle erkekler başta olmak üzere her iki cinsiyette de sıklıkla asemptomatik seyrettiği unutulmamalıdır. Olgumuzda olduğu gibi partnerlerden biri semptomatik diğeri asemptomatik olsa da eş zamanlı partner tedavisinin, nükslerin önlenmesi amacıyla çok önemli olduğu unutulmamalı, hastalar bu konuda bilgilendirilmeli ve tedaviye ikna edilmelidir. *Trichomonas vaginalis* temel olarak cinsel yolla bulaşsa da ortak kıyafet/havlu, ıslak mayo/bikini, ortak klozet ve banyo kullanımıyla da kişiden kişiye geçebileceği bildirilmektedir (27). Parazitle enfekte kişilerle ortak yaşam alanları veya kıyafet kullanan kişiler var ise onlar da hastalık hakkında bilgilendirilmeli ve şikayetleri olması durumunda parazitle enfekte olma ihtimalleri göz önünde bulundurulmalıdır.

KAYNAKLAR

- 1- Powell WN. *Trichomonas vaginalis* Donné 1836: its morphologic characteristics, mitosis and specific identity. American Journal of Epidemiology, 1936; 24(1): 145-169.

- 2- Apalata T, Carr WH, Sturm WA, Longo-Mbenza B, Moodley P. Determinants of symptomatic vulvovaginal candidiasis among human immunodeficiency virus type 1 infected women in rural KwaZulu-Natal, South Africa. *Infectious Diseases in Obstetrics and Gynecology*, 2014. <http://dx.doi.org/10.1155/2014/387070>
- 3- Conrad M, Zubacova Z, Dunn LA, Upcroft J, Sullivan SA, Tachezy J, et al. Microsatellite polymorphism in the sexually transmitted human pathogen *Trichomonas vaginalis* indicates a genetically diverse parasite. *Molecular and Biochemical Parasitology*, 2011; 175(1): 30-38.
- 4- Afzan MY, Sivanandam S, Kumar GS. Modified Field's staining—a rapid stain for *Trichomonas vaginalis*. *Diagnostic microbiology and infectious disease* 2010; 68(2): 159-162.
- 5- Petrin D, Delgaty K, Bhatt R, Garber G. Clinical and microbiological aspects of *Trichomonas vaginalis*. *Clinical Microbiology Reviews*, 1998; 11(2), 300-317.
- 6- Chetty R. Genotyping of *Trichomonas vaginalis* in antenatal women from eThekweni (Doctoral dissertation): University of KwaZulu-Natal. 2020.
- 7- Peterman TA, Tian LH, Metcalf CA, Satterwhite CL, Malotte CK, DeAugustine N, et al. High incidence of new sexually transmitted infections in the year following a sexually transmitted infection: a case for rescreening. *Annals of Internal Medicine*, 2006; 145(8), 564-572.
- 8- Landers DV, Wiesenfeld HC, Heine RP, Krohn MA, Hillier SL. Predictive value of the clinical diagnosis of lower genital tract infection in women. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 2004; 190(4), 1004-1008.
- 9- Fouts AC, Kraus SJ. *Trichomonas vaginalis*: reevaluation of its clinical presentation and laboratory diagnosis. *Journal of Infectious Diseases*, 1980; 141(2), 137-143.
- 10- Wiringa AE, Ness RB, Darville T, Beigi RH, Haggerty CL. *Trichomonas vaginalis*, endometritis and sequelae among women with clinically suspected pelvic inflammatory disease. *Sexually Transmitted Infections*, 2020; 96(6), 436-438.
- 11- Schwebke JR, Gaydos CA, Nyirjesy P, Paradis S, Kodsí S, Cooper CK. Diagnostic performance of a molecular test versus clinician assessment of vaginitis. *Journal of Clinical Microbiology*, 2018; 56(6), e00252-18.
- 12- Grodstein F, Goldman MB, Cramer DW. Relation of tubal infertility to history of sexually transmitted diseases. *American Journal of Epidemiology*, 1993; 137(5), 577-584.
- 13- Ginocchio CC, Chapin K, Smith JS, Aslanzadeh J, Snook J, Hill CS, et al. Prevalence of *Trichomonas vaginalis* and coinfection with *Chlamydia trachomatis* and *Neisseria gonorrhoeae* in the United States as determined by the Aptima *Trichomonas vaginalis* nucleic acid amplification assay. *Journal of Clinical Microbiology*, 2012; 50(8), 2601-2608.
- 14- Lazenby GB, Taylor PT, Badman BS, Mchaki E, Korte JE, Soper DE, et al. An association between *Trichomonas vaginalis* and high-risk human papillomavirus in rural Tanzanian women undergoing cervical cancer screening. *Clinical Therapeutics*, 2014; 36(1), 38-45.

- 15- Masha S. *Trichomonas vaginalis* infection among pregnant women in Kilifi, Kenya: prevalence, risk factors, genotyping, and interaction with the vaginal microbiome and HIV (Doctoral dissertation): Ghent University. 2018.
- 16- Yıldız İ, Tileklioğlu E, Yılmaz Ö, Ertabaklar H, Sakarya S. Stabilized hypochlorous acid, a topical therapeutic strategy for *Trichomonas vaginalis* infection: An in vitro study. *Parasitologists United Journal*, 2020; 13(1), 60-65.
- 17- Kissinger P, Mena L, Levison J, Clark RA, Gatski M, Henderson H, et al. A randomized treatment trial: single versus 7-day dose of metronidazole for the treatment of *Trichomonas vaginalis* among HIV-infected women. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, 2010; 55(5), 565-571.
- 18- Howe K, Kissinger PJ. Single-dose compared with multidose metronidazole for the treatment of trichomoniasis in women. *Sexually Transmitted Diseases*, 2017; 44(1), 30-35.
- 19- d'Oro LC, Parazzini F, Naldi L, La Vecchia C. Barrier methods of contraception, spermicides, and sexually transmitted diseases: a review. *Sexually Transmitted Infections*, 1994; 70(6), 410-417.
- 20- Shafir SC, Sorvillo FJ. Viability of *Trichomonas vaginalis* in urine: epidemiologic and clinical implications. *Journal of Clinical Microbiology*, 2006; 44(10), 3787-3789.
- 21- Akarsu GA. Nonspesifik vajinal akinti şikayeti olan poliklinik hastalarında *Trichomonas vaginalis* araştırılması. *Türkiye Parazitol Derg*, 2006; 30(1):19-21.
- 22- Polat E, Sirekbasan S, Yıldırım Z, Bağdatlı Y, Çepni İ, Çift T, et al. İstanbul'da Kadın Hastalıkları Hastaları ile Hayat Kadınlarında *Trichomonas vaginalis* Görülme Sıklığının 10 Yıl Önceki Oranla Karşılaştırılması. *Türkiye Parazitol Derg*, 2011; 35, 68-71.
- 23- Suay A, Yayla M, Mete Ö, Elçi S. 300 hayat kadınında direkt mikroskopi ve kültür yöntemleriyle *Trichomonas vaginalis* ve buna bağlı olarak Trikomoniyaz'ın araştırılması. *Türkiye Parazitol Derg*, 1995; 19(2), 170-173.
- 24- Jatau ED, Olonitola OS, Olayinka AT. Prevalence of *Trichomonas* infection among women attending antenatal clinics in Zaria, Nigeria. *Ann Afr Med* 2006; 5(4), 178-81.
- 25- Pustan L, Ailiesei O, Dunca S. *Trichomonas vaginalis* a risk factor for cervical cancer. *Journal of Experimental and Molecular Biology*, 2010; 11(1): 107-112.
- 26- Viikki M. Gynaecological infections as risk determinants of subsequent cervical neoplasia. *Acta Oncologica*, 2000; 39(1), 71-75.
- 27- Crucitti T, Jespers V, Mulenga C, Khondowe S, Vandepitte J, Buvé A. Non-sexual transmission of *Trichomonas vaginalis* in adolescent girls attending school in Ndola, Zambia. *PLoS One*, 2011; 6(1): e16310.

PARAZİTER HELMİNTLER

Habibe Tülin ELMASLAR MERT¹, Canan ERYILDIZ²,
Nermin ŞAKRU²

Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi, ¹Enfeksiyon Hastalıkları AD;
²Tıbbi Mikrobiyoloji AD, EDİRNE

GİRİŞ

Kistik Ekinokokkozis (KE) diğer adı ile “kist hidatik” etkeni olan *Echinococcus granulosus* (*E. granulosus*); “Platyhelminthes” şubesinin “Cestoda” sınıfında bulunan “Cyclophillidea” takımındaki “Taeniidea” ailesine aittir (1). Erişkin parazitler, son konak köpekgillerin ince bağırsaklarında bulunmakta iken, parazitin larval (metasestod) formu ise tırnaklı hayvanlar ve insanların iç organlarına yerleşmektedir (2). Dünya Sağlık Örgütü verilerine göre, endemik bölgelerde insanda hastalık insidansı 50/10⁵’den fazla olabilmektedir (3). KE ülkemizde de endemik olup bildirimi zorunlu C grubu bir hastalıktır ve insanlardaki insidansı 2.25 / 10⁵ olarak saptanmıştır (4,5).

Klinik

Enfeksiyon genellikle hayatın erken dönemlerinde kazanılır fakat uzun yıllar semptom görülmez. Kistler komşu dokuya baskı uygularsa ve diğer patolojik olaylara neden olursa enfeksiyon semptomatik hale gelebilir. KE kliniği; tutulan organa, kist sayısı ve boyutuna, kistin etkilenen organ içindeki yerleşimine ve kist rüptürü ile ilgili komplikasyonlar gibi çeşitli faktörlere bağlı olarak değişiklik gösterir (6,7). Hastaların çoğunda (olguların %40-80’i) tek organda yerleşmiş tek bir kist bulunur. Olguların yaklaşık %70’inde karaciğer, %20’sinde akciğer etkilenir. Kistler; abdominal veya plevral kavite, böbrek, dalak, kemik, beyin, göz, ovaryum, testis, pankreas gibi hemen her organ ve yapıda yerleşebilir. Ürtiker, astım, membranöz nefropati ve anafilaksi gibi nadir görülen immün aracılı reaksiyonlar da tanımlanmıştır (8). Karaciğer tutulumunda semptomlar genellikle kist çapı büyük olduğunda (> 10 cm) veya organ hacminin %70’i kist(ler) tarafından işgal edildiğinde ortaya çıkar. Hastalarda görülen yaygın şikayetler arasında sağ hipokondriyal ağrı, hepatik kitle, bulantı ve kusma bulunur. Komşu bir karaciğer kisti safra sistemini sıkıştırırsa tıkanma sarılığı

oluşabilir. Fizik muayene bulgusu olarak hepatomegali veya abdominal distansiyon saptanabilir (9). Akciğer tutulumunda klinik semptomlar, kistler komşu yapılar üzerinde mekanik etkiler oluşturacak veya komplikasyon geliştirecek kadar büyüdüğünde ortaya çıkar. Genellikle çapı 5 cm'den büyük kistler bronşiyal básiya neden olabilir. Pulmoner hidatik kistlerin komplikasyonları arasında rüptür, sekonder enfeksiyon, pnömotoraks ve süpürasyon yer alır. Hastalarda kist rüptüründen sonra ani başlayan göğüs ağrısı, öksürük, ateş ve hemoptizi gelişebilir. Kistlerin bir bronşiyole perforasyonu ve bunun sonucunda germinatif membranın veya parazitin çengellerinin ekspektorasyonu “hidatoptizi” olarak adlandırılır. Bazen hastalar, rüptüre bir pulmoner kist hidatik göstergesi olarak ağızda tuzlu bir tattan da şikayet edebilirler. Rüptür olması halinde ürtiker ve hırıltıdan anafilaksiye kadar değişen aşırı duyarlılık reaksiyonları gelişebilir (10).

Tanı yöntemleri

Kistik ekinokokkozis tanısı; klinik bulgular, görüntüleme teknikleri ve serolojik yöntemlere dayanır. Ayrıca terapötik ponksiyon (PAIR) veya tanısal ponksiyondan sonra alınan hidatik sıvı örneklerinde *E. granulosus*'un karakteristik protoskoleks veya çengellerin varlığı mikroskopik olarak araştırılabilir. Akciğer, karaciğer veya böbreklerdeki kistlerin spontan rüptürü sonrasında balgam, safra, dışkı veya idrarda nadiren protoskoleks veya çengellere rastlanabilir. Doğrudan tanı ayrıca, ameliyatla elde edilen *E. granulosus* kistlerinin yapı ve boyutunun makroskopik olarak tanımlanması ve/veya ameliyat veya biyopsi sonrasında mevcut olan parazit dokusunun histolojik incelemesi ile de yapılabilir. Steril kist sıvısında spesifik *E. granulosus* antijeni araştırılması ve kist sıvısı veya parazit dokusunda DNA incelemesi de tanıda kullanılabilen ileri yöntemlerdir (3,7,11).

Görüntüleme yöntemleri

KE'nin tanısı amacıyla kullanılan görüntüleme yöntemleri arasında radyografi, ultrasonografi (USG), bilgisayarlı tomografi (BT) ve manyetik rezonans görüntüleme (MRI) yer almaktadır. Radyografi; akciğerlerdeki hidatik kistlerin tanısında yardımcı olup, diğer bölgelerde kistin saptanabilmesi için kalsifikasyon gereklidir (12). Radyografide akciğer lezyonları genellikle hafif düzensiz, kalsifikasyonsuz, uniform dansiteli yuvarlak kitle olarak kendini gösterir. Karaciğer lezyonlarının yarısından fazlası ise düz, kalsifik bir kenar sergiler (13).

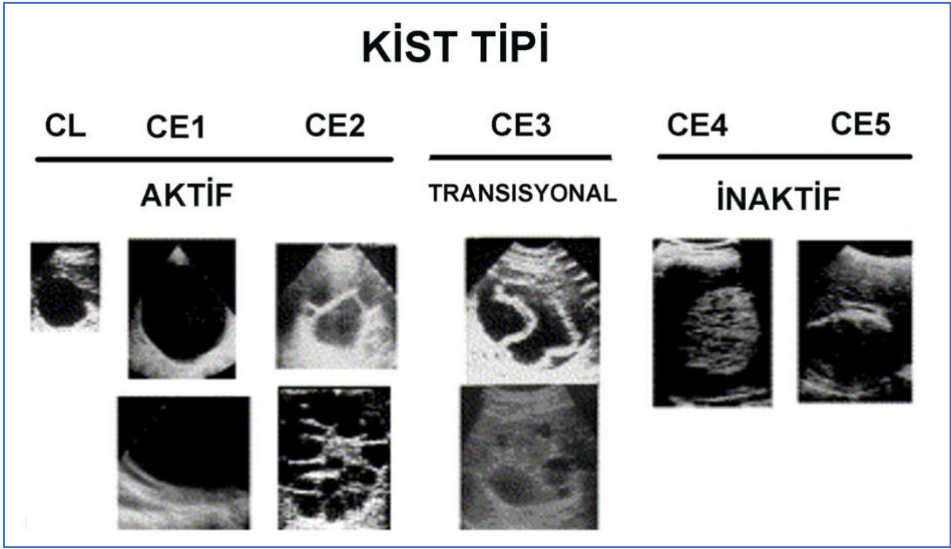
Abdominal kistik lezyonların çoğunun tanı, evreleme, ayırıcı tanı ve takibi için kullanılabilmesi, radyasyon olmaması ve yüksek çözünürlüğü nedeniyle USG tercih edilen bir görüntüleme yöntemidir. Ayrıca, KE'nin girişimsel tedavisinde önemli bir rolü vardır. Saha araştırmalarında ise bir tarama aracı olarak taşınabilir ultrason kullanılmaktadır (14). Gharbi sınıflandırmasında, hidatik kistler USG'deki görüntülerine göre beş tipe ayrılır (Tablo 1). Dünya Sağlık Örgütü (WHO) sınıflandırması, kistleri tip ve boyuta göre kategorize eder (Tablo 2). CL (kistik lezyon), CE1 ve CE2 tipleri aktif formu, CE3 ara formu, CE4 ve CE5 inaktif formdaki kistleri tanımlamaktadır (Şekil 5) (WHO 2003). USG ile erişilemeyen kistler, bilgisayarlı tomografi (BT) veya manyetik rezonans görüntüleme (MRI) gibi diğer görüntüleme yöntemleri kullanılarak incelenebilir (8).

Bilgisayarlı tomografi (BT); BT, kist duvarının kalsifikasyonu, iç septa, yüzen membranlar ve yavru veziküllerin gösterilmesinde, komplikasyonların değerlendirilmesinde, kemik lezyonlarının saptanmasında ve USG'nin kısıtlı olduğu durumlarda (obezite, aşırı barsak gazları, karın duvarı deformiteleri ve geçirilmiş cerrahi) önemli bir tanı yöntemidir. Hepatik KE için yüksek duyarlılığa ve özgüllüğe sahiptir (17, 18).

Manyetik rezonans görüntüleme (MRG); USG'de görülen kistlerin yapısal, evre belirleyici özelliklerini tespit etmede BT'den daha iyidir. Karaciğer kistik ekinokokkoz evreleri CE1 ile CE4 için USG ve MRG arasında çok iyi düzeyde bir uyum vardır. Öte yandan MR, kist duvarı kalsifikasyonunu göstermede BT'YE göre duyarlılığı düşüktür. MR kolanjiyopankreatografinin (MRCP) ise sistobilier fistüller gibi komplikasyonların preoperatif değerlendirilmesinde rolü vardır ve biliyer obstrüksiyonun saptanmasında endoskopik retrograd kolanjiyopankreatografi (ERCP) kadar iyi performans gösterir (8, 17).

Tablo 1. Gharbi sınıflaması (15)

Tip I	Saf sıvı koleksiyonu
Tip II	Ayrılmış duvarlı sıvı koleksiyonu
Tip III	Septasyonlar içeren sıvı koleksiyonu
Tip IV	Heterojen eko paternleri
Tip V	Kalsifiye/refleksiyonlu kalın duvar



Şekil 1. Kistik ekinokokkozisin doğal seyrini takip eden aktif, transisyonel ve inaktif formdaki kist tipleri (16).

Serolojik yöntemler

KE hastalarının tanı ve takibi ağırlıklı olarak görüntüleme tekniklerine dayanmaktadır. Olası radyolojik tanının doğrulanması veya ayırıcı tanıda ve operasyon sonrası nükslerin değerlendirilmesinde serolojik tanı yöntemlerinden yararlanılmaktadır. Ancak, bulguların doğru yorumlanabilmesi için kistik ekinokokkozda serodiagnozun sınırlılıkları bilinmelidir. İnsanlarda KE tanısı ve takibi için kullanılan ana serolojik yöntemler, spesifik IgG antikorlarının saptanmasına dayanır. Testlerde kullanılan antijenin kalitesi gibi teknik konuların yanı sıra hastanın bağışıklık durumu gibi konak faktörleri de dahil olmak üzere birçok faktör analiz hassasiyetini etkileyebilir. Testin duyarlılığı ayrıca kist duvarının bütünlüğüne ve kistin gelişim aşamasına da bağlıdır. Kullanılan serolojik testler arasında enzime bağlı immünosorbent deneyleri (ELISA), indirekt hemaglutinasyon antikor testleri (IHAT), lateks aglütinasyon (LAT), immünofloresan antikor testleri (IFAT) ve immünoelektroforez (IEP) yer almaktadır (19, 20, 21, 8).

Tanısal kriterler

Dünya Sağlık Örgütü - Ekinokokkoz Çalışma Grubu'na (WHO-IWGE) (22) göre tanı için klinik olarak aşağıdaki üç kriterlerden en az biri sağlanmalıdır:

1. Görüntüleme teknikleri ile belirlenen, yavaş büyüyen veya gelişme göstermeyen kistik kitle(ler) (semptom ve bulgular kistin yeri, boyutu, türü ve sayısına göre değişir)
2. Sızıntı veya yırtılmış kist nedeniyle anafilaktik reaksiyon
3. Semptom göstermeyen bir taşıyıcıda görüntüleme teknikleriyle veya tarama stratejileriyle rastlantısal olarak bir kistin bulunması

Tanısal kriterler ise:

- A. Görüntüleme teknikleri ile tespit edilen tipik organ lezyonları
- B. Yüksek duyarlılığa sahip serolojik bir test ile değerlendirilen spesifik serum antikorlarının, yüksek özgüllüğe sahip farklı bir serolojik test ile doğrulanması
- C. Kistik ekinokokkozis ile uyumlu histopatolojik veya parazitolojik bulgular
- D. Cerrahi örneklerde kist(ler)in patognomonik makroskopik morfolojilerinin saptanması

Tedavi

KE tedavi yöntemleri, kistlerin yerleşim yeri, boyutu, evreleri ve hastanın genel sağlık durumuna göre değişiklik gösterir.

“İzle ve bekle” yöntemi: Kistler; küçük, semptomsuz ve düşük riskli bölgelerde ise bu yöntem tercih edilebilir. Klinisyen tarafından; kistler, düzenli aralıklarla görüntüleme yöntemleriyle (USG, BT veya MR) izlenip, kistlerde büyüme veya diğer endişe verici değişiklikler görüldüğünde tedaviye başlanabilir (22).

Kistin cerrahi olarak çıkarılması: Cerrahi, bir tedavi seçeneği olarak seçilmeden önce diğer tedavi seçenekleri de göz önüne alınarak dikkatli bir değerlendirme yapılmalıdır. Birden fazla yavru kisti olan büyük CE2-CE3b kistler, komşu hayati organlara bası yapan kistler, perkütan olarak drene edildiğinde kendiliğinden patlayabilen tek yüzeysel kistler veya perkütan drenaj tekniğinin mevcut olmadığı durumlarda cerrahi bir tedavi seçeneğidir. Enfekte kistler ve safra yolları ile ilişkili kistlerde genellikle cerrahi yaklaşım değerlendirilir. Hepatik ekinokokkoz için cerrahi; radikal ve konservatif yaklaşım olmak üzere iki teknik içerir. Radikal yaklaşımda, kısmi hepatektomi ve total perikistektomi yapılmaktadır. Konservatif nonrezeksiyonel yaklaşım olan endokistektomide ise kist içeriği boşalttıktan sonra kist açılıp rezidüel boşluğun yönetimini amaçlanır. Bu teknik, eksternal drenajlı endosistektomi, omentoplikasyon ve kapitonaj gibi çeşitli modifikasyonlara uğramıştır. Amaç,

çıkarılmadığı takdirde nüks olasılığını artıracığından rezidüel parazitik germinal tabakayı çıkarmaktır (23).

Karaciğer KE kistlerinin tedavisi için başlıca üç perkütan teknik bulunmaktadır:

Perkütan Aspirasyon-Enjeksiyon-Reaspirasyon (PAIR); ponksiyon, kist içeriğinin aspirasyonu, hipertonic salin solüsyonunun enjeksiyonu ve tüm sıvının yeniden aspire edilmesi anlamına gelir. PAIR tekniği, yalnızca USG veya USG ve floroskopi rehberliğinde gerçekleştirilebilir. Minimal invaziv işlem olması nedeni ile cerrahiye alternatif yöntemdir. Kiste kataterle girilerek, sıvı içeriğini aspire edilip, skolositik bir madde (≥ 20 NaCl içeren hipertonic salin veya %96 etanol veya her ikisi birden) enjekte ederek bir süre beklenip ardından sıvı tekrar aspire edilir (24, 25). Drenaj yapılamayan katı madde veya ekojenik odaklara sahip kist, karın boşluğuna yırtılma riski taşıyan yüzeysel kist, peritona rüptüre olan kist, biliyer bağlantılı kist, aktif olmayan veya kalsifiye kist durumlarında PAIR yapılmamalıdır (26). PAIR, WHO-IWGE tipi CE1 ve CE3a karaciğer kistleri için tercih edilen tedavidir (24).

Standart kateterizasyon tekniği, 1993 yılında Akhan ve arkadaşları tarafından koyunlarda yapılan deneysel bir çalışmada tarif edilmiştir. Bu teknik, PAIR tekniğinin bir modifikasyonudur. PAIR'in ilk üç adımından (PAI adımları) sonra, floroskopi rehberliğinde kist kavitesine bir pig-tail kateter yerleştirilir. Kavite içeriğinin aspirasyonundan sonra, kateter cilde sabitlenir ve 24 saat yerçekimi drenajına bırakılır. Safrasız günlük drenaj miktarı kademeli olarak 10 cc'nin altına düşerse, kavite ile safra yolları arasında fistül olmadığını göstermek için floroskopik kılavuzluğunda bir kistogram yapılır. Hipertonic tuzlu su ile kavite yıkama ve etanol ile skleroz tamamlandıktan sonra, kateter çekilmeden önce tüm sıvı içeriği aspire edilir (24).

Modifiye kateterizasyon tekniği; MoCaT (modifiye kateterizasyon tekniği) Akhan ve ark. tarafından WHO-IWGE tip CE2 ve CE3b kistlerinin tedavisi için geliştirilmiş. MoCaT'nin ana amacı hem kistik hem de katı (dejenere membranlar ve yavru veziküllerin parçaları) tüm boşluk içeriğini çıkarmaktır (24).

Medikal tedavi: Sistemik anti-enfektif tedavi, 2 benzimidazol karbamatin, albendazol ve mebendazolün sürekli olarak uygulanmasına dayanır ki bunlar, *Echinococcus* spp.'nin larval büyümesini durdurmak için klinik olarak etkili olan tek anti-enfektif ilaçlardır. Mebendazol, ekinokokkoz tedavisinde etkinliği kanıtlanmış ilk benzimidazoldür. Artmış biyoyararlanımı ve hastalara daha

kolay uygulanması nedeniyle, albendazol, ekinokokkoz için tercih edilen anti-enfektif tedavi olarak tercih edildi (ortalama 15 mg/kg/gün dozunda). Şu anda mebendazol, albendazol ile ciddi karaciğer yan etkileri yaşayan hastalar için yalnızca alternatif bir ilaçtır. KE'de tek başına medikal tedavi, küçük veya orta büyüklükteki izole kistler veya alternatif olarak karaciğerde ve/veya birden çok organdaki çok sayıda ve ameliyat edilemeyen kistler için uygulanmaktadır. Girişimsel tekniklerin albendazol ile kombinasyonu tavsiye edilir ve PAIR ve diğer modifiye tekniklerle rutin olarak kullanılır; cerrahide ise daha az yaygın olarak kullanılmaktadır (27). Klinik sınıflamaya göre önerilen tedavi seçimi [Tablo 2'](#)de özet şekilde gösterilmiştir (17).

Tablo 2. Dünya Sağlık Örgütü (WHO) sınıflandırması ve kist evresine göre tedavi (17,28).

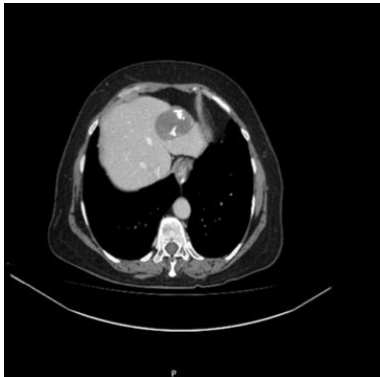
DSÖ evresi	Tanım	Evre	Boyut	Tercih edilen tedavi	Alternatif tedavi
CE1	Çift çizgi işaretli uniloküler anekoik kistik lezyon	Aktif	<5 cm	Tek başına albendazol	PAIR
			>5cm	Albendazol + PAIR	PAIR
CE2	Çok bölmeli, "rozet benzeri" "bal peteği" kisti	Aktif	Herhangi	Albendazol + modifiye kateterizasyon veya cerrahi	Modifiye kateterizasyon
CE3a	Membranları ayrılmış kist (nilüfer işareti)	Transisyonel	<5 cm	Tek başına albendazol	PAIR
			>5cm	Albendazol + PAIR	PAIR
CE3b	Solid matrikste yavru kistleri olan kist	Transisyonel	Herhangi	Albendazol + modifiye kateterizasyon veya cerrahi	Modifiye kateterizasyon
CE4	Heterojen hipoekoik/hiperekojen içerikli kist; yavru kisti yok	İnaktif	Herhangi	Gözlem	-
CE5	Katı içerik ve kireçlenmiş duvar	İnaktif	Herhangi	Gözlem	-

“Yeni yaklaşım” endoskopik cerrahi: KE cerrahi tedavisi için laparoskopik cerrahiye açık cerrahiyle karşılaştıran randomize klinik çalışma yoktur. Laparoskopi anterior yerleşimli hepatik kistlerin tedavisinde kullanılmaya başlanmıştır. Fakat çoklu yaygın kistlerin, arka kistlerin, derin intraparenkimal kistlerin ve vena kava

gibi diğer dokulara yapışıklıkları olanların laparoskopik yaklaşımla tedavi edilmesinde komplikasyonlar bildirilmiştir. Ayrıca laparoskopi esnasında yüksek karın içi basıncının dökülme riskini artırabileceği düşünülmektedir. Nüks oranlarını tespit etmek için daha fazla çalışmaya ve uzun vadeli takiplere ihtiyaç vardır (23). Laparoskopik kist hidatik operasyonlarında, kist içeriğini güvenli şekilde boşaltmaya yönelik sanayileştirilebilecek ilk ürünün patenti alındı. Cihazın yaygınlaşması halinde, kist hidatik operasyonlarında laparoskopik yöntem açık cerrahinin yerini alabilir (29).

OLGU SUNUMU 1

61 yaşında kadın hastada 10 yıldır kronik böbrek hastalığı ve hipertansiyon tanıları mevcut. Kronik böbrek hastalığı takibi için dış merkezde renal USG yerine tüm batın USG çekilince karaciğer sol lob lateral segmentte 5x4 cm boyutlarında kist (hidatik kist?) saptanmış. Bunun üzerine hastanemize başvuran hastanın Ekinokok İHA testi 1/320 titrede pozitif saptandı. Albendazol 2x400 mg oral tedavi başlandı. Çekilen batın BT'de karaciğer sol lob segment 2'de 5x3.5 cm boyutlarında periferinde kalsifikasyon içeren kistik nodüler lezyon saptandı (Şekil 2). Albendazol tedavisinin ikinci ayında kistotomi + drenaj + omentoplasti + kapitonaj işlemi yapıldı (kist içine 50 cc tuzlu su verilerek 10 dakika beklenip arkasından kist içeriği aspire edildi, kist içeriği ve kist poşu tamamen çıkarılıp tuzlu tamponlarla silindi, kist sahası omentum ile doldurulup, kist kenarları kapitone edildi). Ameliyat sonrasında toplam albendazol tedavisi 3 aya tamamlanan hastaya tekrar yapılan Ekinokok İHA testi negatif saptandı. Kontrol görüntülemelerde postoperatif değişiklikler haricinde patoloji saptanmadı.



Şekil 2. Olgı 1, BT'de karaciğer sol lob segment 2'de 5x3.5 cm boyutlarında periferinde kalsifikasyon içeren kistik nodüler lezyon

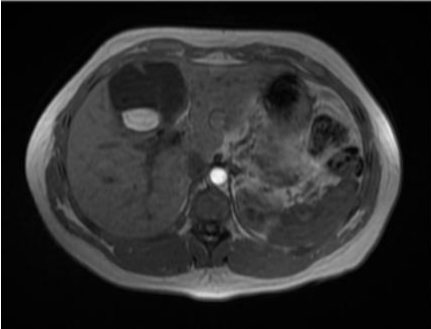
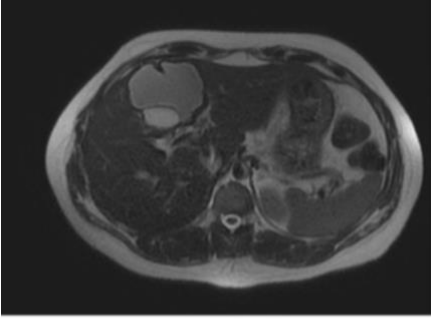
OLGU SUNUMU 2

51 yaşında kadın hastada, insidental olarak 2010 yılında batın USG'de karaciğer sol lob medial segmentte ekstrahepatik uzanım gösteren multiloküler, septalı, kalın cidarlı hidatik kist ile uyumlu lezyon ve lezyon etrafında safra yollarında ektaziler saptandı. Ekinokok İHA 1/2560 titrede pozitif saptanan hastaya albendazol 2x400 mg oral tedavi altında kistotomi ve kistektomi ameliyatı ile poş küçültücü işlemler uygulandı. Operasyonda, kist içine 50 cc tuzlu su verilip 20 dakika beklendi, bu esnada hastada anafilaktik reaksiyon gelişti. Kistotomi yapıp kist içi temizlendi ve aktif safra gelen iki odağa tamir uygulandı. Operasyon sonrasında albendazol tedavisi üç-altı ay devamı planlandı ancak hasta düzenli olarak kontrole gelmedi.

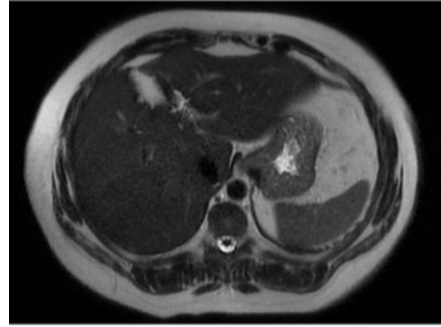
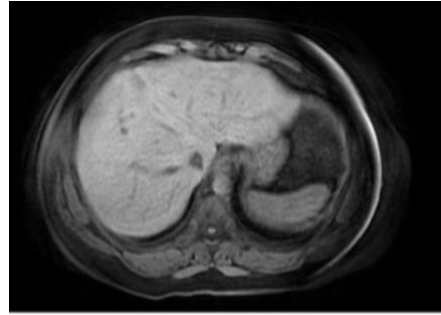
Operasyondan iki yıl sonra rutin kontrollerde çekilen USG'de karaciğer sol lob medial segmentte 8x5 cm boyutlarında, lobule kontürlü, anekoik sıvı lokulasyonu izlendi. Ekinokok İHA testi 1/1280 titrede pozitif saptandı. Albendazol tedavisi başlandı. Bir ay sonra Ekinokok İHA 1/2560 titrede pozitif saptanınca çekilen Batın BT'de karaciğer sol lob medial segmentte yaklaşık 6x5.5 cm çapında, kalın cidarlı, lobule konturlu kistik lezyon ve komşuluğunda 2.5x3.5 cm yağ dansitesinde alan saptandı. Albendazol tedavisine devam edildi. Tedavinin üçüncü ayında batın MRG'de karaciğer sağ lob anterior segment 8'de 7 cm çapında kalın cidarlı kistik lezyon (nüks hidatik kist) ve lezyon posterior konturunda mediolateral 3.5 cm uzanım gösteren 2.5 cm genişliğinde omentoplasti ile uyumlu nodüler alan saptandı. Nüks kist hidatik olarak değerlendirilen hastaya perkutan girişim önerildi ([Şekil 3](#)). Hastaya girişimsel radyoloji eşliğinde albendazol tedavisinin dördüncü ayında perkütan kateterizasyon (%30 tuzlu su 20 dakika bekletilip boşaltıldı) uygulandı ve kontrol görüntülemelerde kistin regrese olduğu saptanınca kateter çekildi. Albendazol tedavisi altı aya tamamlandı.

Perkütan girişimden altı ay sonra yapılan batın USG'de patoloji saptanmayıp, batında postoperatif değişiklikler olduğu değerlendirildi. Bu esnada Ekinokok İHA 1/2560 titrede pozitif saptandı. Üç ay sonra yapılan BT kontrolünde karaciğer sağ lob anterior segment 8'de 6x7.5 cm çaplı, kalın cidarlı kitle nüks hidatik kist olarak değerlendirildi. Hastaya tekrar albendazol tedavisi başlanıp tedavinin ikinci haftasında kistotomi, drenaj ve kapitonaj işlemi uygulandı (karaciğer explarasyonunda sağ lob süperiorda görülen 3x3 cm'lik kist içine 80 cc tuzlu su verilerek 10 dakika beklendi, sonra aspire edilip eski kist poşundaki omentum çıkarıldı, kist içeriği açılarak kist poşu tamamen çıkarılıp içerişi tuzlu tamponlar ile silindi ve kist kenarları dikildi). Hastanın albendazol tedavisi altı aya tamamlandı. Bir yıl sonraki kontrol USG'de parankim heterojen, kist ve kitle saptanmadı. Ekinokok İHA 1/2560 titrede pozitif olarak sonuçlandı ve hastaya altı ay albendazol

tedavisi uygulandı. Tedavi bitiminden bir yıl sonraki kontrol USG'de nüks kist olmayan fakat Ekinokok İHA pozitif gelen hastaya tekrar albendazol tedavisi altı ay süresince uygulandı. Son ameliyatın üzerinden dört yıl sonrasında, toplam altı defa altı ay albendazol tedavisi almış olmasına rağmen Batın USG de patoloji saptanmayıp Ekinokok İHA 1/40960 titrede pozitif olunca hastaya torakoabdominal BT çekildi ve postoperatif değişiklikler harici patoloji saptanmadı. Altı ay daha albendazol tedavisi verilen hastanın tedavi sonunda da Ekinokok İHA 1/40960 titrede pozitif gelince tedavisiz izlem kararı alındı. Tedavisiz 1 yıl sonunda ekinokok İHA 1/40960 titrede pozitif gelince hastaya 2022 yılında diffüzyon dinamik kontrastlı MRG çekildi ve patoloji saptanmadı (Şekil 4). Bunun üzerine hastanın tedavisiz takip edilmesine karar verildi.



Şekil 3. Olgu 2, MRG'de karaciğer sağ lob anterior segmentde 7 cm çapında kalın cidarlı kistik lezyon (nüks hidatik kist) ve lezyon posterior konturunda mediolateral 3.5 cm uzanım gösteren 2.5 cm genişliğinde omentoplasti ile uyumlu nodüler alan



Şekil 4. Olgu 2, Son kontrol MRG-1,2

TARTIŞMA

KE'da enfeksiyon genellikle hayatın erken dönemlerinde kazanılır fakat uzun yıllar semptom görülmez (7). Her iki olguda da kistler başka nedenlerle yapılan USG ile saptandı. Batın BT ile evreleme yapıldı. Marrone ve arkadaşları da batın BT ile evrelemenin önemine dikkat çekmektedir (17).

Tanının doğrulanması veya ayırıcı tanıda serolojik tanı yöntemlerinden yararlanılmaktadır (18). Olgularımızda tanının doğrulanmasında serolojik test olarak İHA kullanıldı.

Brunetti ve arkadaşlarının (2010) KE tanısal kriterleri; (i) görüntüleme teknikleri ile tespit edilen tipik organ lezyonları, (ii) spesifik serum antikorlarının, yüksek özgüllüğe sahip farklı bir serolojik test ile doğrulanması, (iii) KE ile uyumlu histopatolojik veya parazitolojik bulgular ve (iv) cerrahi örneklerde kist(ler)in patognomonik makroskopik morfolojisilerinin saptanması) her iki olgumuzda da sağlandı.

Wen ve arkadaşlarının derlemesinde (2019) hala ilk sırada tercih edilen ajan albendazoldür ve her iki olgumuzda da uzun süreli albendazol tedavisi kullanıldı (27).

Berto ve arkadaşlarının (2023) çalışmasında karaciğer KE'de Cerrahi tedavi seçeneklerinin KE hastalığının evrelemesine göre dikkatle değerlendirilmesi gerektiği belirtilmektedir. "Girişimsel Radyoloji", "Karın ve Karaciğer Cerrahisi" ve "Enfeksiyon Hastalıkları" klinikleri tarafından multidisipliner bir yaklaşım önerilir (23). İkinci olgumuzda da nüksler ve komplikasyonların yönetiminde bu multidisipliner yaklaşım ön plana çıkmaktadır. Nükslerle gelen olgu uzun süreli medikal cerrahi yanında, kateterizasyon, PAIR ve cerrahi teknikler uygulanarak tedavi edildi.

Olası tekrarlayan enfeksiyonların saptanması amacı ile her iki olguda da Eryıldız ve arkadaşlarının belirttiği gibi İHA ile kontroller yapıldı (20). Tekrarlayan KE nedenli takipte zorluklar yaşanan ikinci olguda İHA titrelerinin takibi tanının doğrulanması için radyolojik görüntülemelerle birlikte kullanıldı.

SONUÇ

Tedavi yöntemi seçimi; kistin konumu, boyutu, sayısı, hastanın genel sağlık durumu ve tıbbi tesisin uzmanlık alanları gibi faktörlere bağlı olarak değişir. Hidatik hastalığın yönetiminde deneyimli bir sağlık uzmanı tarafından doğru tanı konularak multidisipliner yaklaşımla bireyselleştirilmiş tedavi planı oluşturulması önemlidir.

KAYNAKLAR

1. Thompson RCA. Biology and systematics of *Echinococcus*. In: Thompson RCA, Lymbery AJ (Eds.). *Echinococcus* and hydatid disease. Wallingford: CAB International; 1995.p.1-50.
2. Eckert J, Deplazes P. Biological, epidemiological, and clinical aspects of Echinococcosis, a zoonosis of increasing concern. Clin Microbiol Rev 2004;17(1):107-35.
3. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/echinococcosis#:~:text=In%20endemic%20regions%2C%20human%20incidence,Africa%2C%20Central%20Asia%20and%20China>. (Erişim tarihi:15.09.2023).
4. Bulaşıcı hastalıklar ihbarı ve Bildirimi Sistemi Standart Tanı, Sürveyans ve Laboratuvar Rehberi, T.C. Sağlık Bakanlığı, 2004.
5. Altıntaş N, Topluoğlu S, Yıldırım A, et al. Türkiye’de kistik ekinokokkoz mevcut durum raporu. Turk Hij Den Biyol Derg. 2020; 77(3):1-52.
6. Milicevic MN. Hydatid disease. In: Blumgart LH, Fong Y, editors. Surgery of the Liver and Biliary Tract. 3rd ed. London, England: WB Saunders; 2001. pp. 1167-1204.
7. Pawlowski, Z., Eckert, J., Vuitton, D.A. Echinococcosis in humans: clinical aspects, diagnosis and treatment (2001) WHO/OIE Manual on Echinococcosis in Humans and Animals, pp. 20-72.
8. Agudelo Higueta NI, Brunetti E, McCloskey C. Cystic Echinococcosis. J Clin Microbiol. 2016;54(3):518-23. doi: 10.1128/JCM.02420-15.
9. Govindasamy A, Bhattarai PR, John J. Liver cystic echinococcosis: a parasitic review. Ther Adv Infect Dis. 2023;10:20499361231171478. doi: 10.1177/20499361231171478.
10. Sarkar M, Pathania R, Jhobta A, Thakur BR, Chopra R. Cystic pulmonary hydatidosis. Lung India. 2016;33(2):179-91. doi: 10.4103/0970-2113.177449.
11. 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.
12. Moro P, Schantz PM. Echinococcosis: a review. Int J Infect Dis 2009;13(2):125-33.
13. Ray CG, Plorde JJ. Pathogenic Parasites. In: Ryan KJ, Ray CG (Eds.). Sherris medical microbiology. 5th ed. New York: Mc Graw Hill Co; 2010.p.757-891.
14. Brunetti E, Tamarozzi F, Macpherson C, Filice C, Piontek MS, Kabaalioglu A, Dong Y, Atkinson N, Richter J, Schreiber-Dietrich D, Dietrich CF. Ultrasound and cystic echinococcosis. Ultrasound Int Open. 2018;4(3):E70-E78. doi: 10.1055/a-0650-3807.
15. Gharbi HA, Hassine W, Brauner MW, Dupuch K. Ultrasound examination of the hydatid liver. Radiology 1981; 139:459-463.
16. WHO Informal Working Group. International classification of ultrasound images in cystic echinococcosis for application in clinical and field epidemiological settings. Acta Tropica 85 (2003) 253-261.
17. Monge-Maillo B, Olmedo Samperio M, Pérez-Molina JA, Norman F, Mejía CR, Tojeiro SC, López-Vélez R. Osseous cystic echinococcosis: A case series study at a referral unit in Spain. PLoS Negl Trop Dis. 2019 Feb 19;13(2):e0007006. doi: 10.1371/journal.pntd.0007006. PMID: 30779741; PMCID: PMC6396934.
18. Marrone G, Crino F, Caruso S, Mamone G, Carollo V, Milazzo M, Gruttadauria S, Luca A, Gridelli B. Multidisciplinary imaging of liver hydatidosis. World J Gastroenterol. 2012;18(13): 1438–1447.
19. Schantz PM. Progress in diagnosis, treatment and elimination of echinococcosis and cysticercosis. Parasitology International 55 (2006) S7 – S13.
20. Manzano-Román R, Sánchez-Ovejero C, Hernández-González A, Casulli A, Siles-Lucas M. Serological Diagnosis and Follow-Up of Human Cystic Echinococcosis: A New Hope for the Future? Biomed Res Int. 2015;2015:428205. doi: 10.1155/2015/428205.
21. Eryildiz C, et al. Serological Follow-up of Human Cystic Echinococcosis in the Thrace Region, Turkey. Iran J Parasitol. 2022;17(4):517-524. doi: 10.18502/ijpa.v17i4.11279.

22. Brunetti E, Garcia HH, Junghanss T, International CE Workshop in Lima, Peru, 2009. Cystic echinococcosis: chronic, complex, and still neglected. *PLoS Negl Trop Dis* 2011; 5:e1146.
23. Berto CG, et al. Surgical management of cystic echinococcosis of the liver. *Curr Opin Infect Dis.* 2023 Aug 7. doi: 10.1097/QCO.0000000000000955.
24. Akhan O. Percutaneous treatment of liver hydatid cysts: to PAIR or not to PAIR *Curr Opin Infect Dis.* 2023 Aug 4. doi: 10.1097/QCO.0000000000000956.
25. Nasser Moghaddam S, Abrishami A, Malekzadeh R. Percutaneous needle aspiration, injection, and reaspiration with or without benzimidazole coverage for uncomplicated hepatic hydatid cysts. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; :CD003623.
26. Brunetti E, Junghanss T. Update on cystic hydatid disease. *Curr Opin Infect Dis.* 2009 Oct;22(5):497-502. doi: 10.1097/QCO.0b013e328330331c. PMID: 19633552.
27. Wen H, Vuitton L, Tuxun T, Li J, Vuitton DA, Zhang W, McManus DP. Echinococcosis: Advances in the 21st Century. *Clin Microbiol Rev.* 2019;32(2):e00075-18. doi: 10.1128/CMR.00075-18.
28. <https://www.uptodate.com/contents/echinococcosis-clinical-manifestations-and-diagnosis?csi=51d79df3-20a7-464f-82d2-3793e364d476&source=contentShare#topicGraphics>. (Erişim tarihi:15.09.2023).
29. Turkyilmaz Z. (2023) A device used in the implementation of laparoscopic hydatid cyst operations, US Patent US20180235647A1 <https://patents.google.com/patent/US11547429B2/en>. (Erişim tarihi:15.09.2023)

Semra TUTCU ŞAHİN¹, Ali Ahmet KİLİMCİOĞLU²

Manisa Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi, ¹Genel Cerrahi AD;
²Parazitoloji AD, MANİSA

GİRİŞ

Alveolar ekinokokkoz (AE), *Echinococcus multilocularis* larvalarının insanlarda neden olduğu zoonotik bir hastalıktır. Bu parazitin normal yaşam döngüsü kesin konak olan tilkilerle, ara konak olan küçük kemiriciler arasında sürmektedir. İnsanlar bu döngüye rastlantısal olarak ara konak rolünü üstlenerek girebilmektedir. İnsanlarda en sık tutulan organ tıpkı *Echinococcus granulosus*'un neden olduğu kistik ekinokokkoz (KE) gibi, karaciğerdir. Yumurtalar bağırsak mukozasından geçmekte ve daha sonra portal ven ile karaciğere ulaşmaktadır. Bunu karaciğere komşu diğer organlar ve kan yoluyla yayılım ile tüm organ ve dokular izlemektedir (1). Yerleştiği organlarda ise diffüz infiltrasyona neden olarak tümör benzeri gelişim gösterirler. AE'nin yaklaşık 5-15 yıllık asemptomatik bir inkübasyon süresi vardır ve klinik bulguları arasında başlıca kilo kaybı, karın ağrısı, genel halsizlik ve karaciğer yetmezliği belirtileri bulunmaktadır (2).

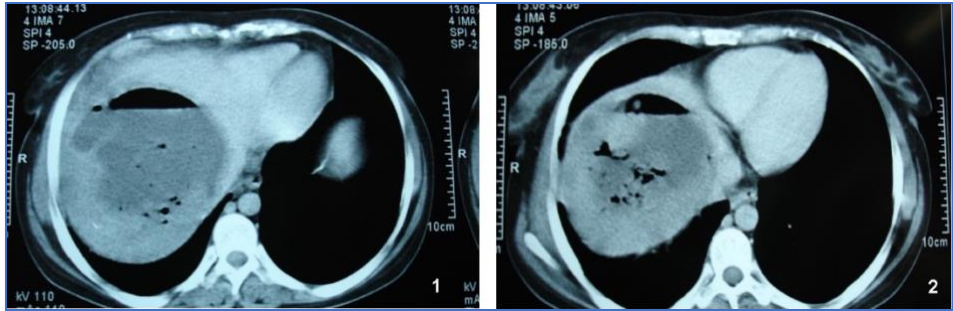
Türkiye'de 2019 yılına kadar bildirilen insan AE olgu sayısının 603 ile 916 arasında olduğu, başta Erzurum ve Kars olmak üzere doğu illerinin halk sağlığı açısından çok daha riskli olduğu görülmüştür (3). Ancak bu yorumun insan olguları baz alınarak yapıldığı için bazı tartışmaları da beraberinde getirdiği ve parazitin epidemiyolojisine yönelik ulusal çalışmalara ihtiyaç duyulduğu bildirilmiştir (3).

Hepatik AE'nin tedavisinde cerrahi yöntemler ilk seçenek olmasına rağmen, çoklu organ metastazı olan hastalar, inferior vena cava invazyonu olan hastalar veya cerrahi kontrendikasyonları olan hastalar vb. dahil olmak üzere son dönem ekinokokkozlu hastalarda ilaç tedavisi hala önemli ve yeri doldurulamaz bir rol oynamaktadır.

Biz bu yazımızda AE nedeniyle cerrahi tedavi uyguladığımız hastamızı sunmayı ve güncel literatür eşliğinde AE tedavisini tartışmayı amaçladık.

OLGU SUNUMU

42 yaşında erkek hasta, iştahsızlık, bulantı-kusma, karın ağrısı ve karında şişlik şikayetleriyle acil servise başvurusu sonrasında genel cerrahi kliniğimize konsülte edildi. Anamnezinde son 6 aydır aralıklı karın ağrısı, bulantı ve kusmalarının olduğu öğrenildi. Öyküsünde çocukluğundan bu yana dış merkezde Hepatit B taşıyıcılığı nedeniyle takipte olduğunu bildirdi. Yandaş kronik başka bir hastalık ve operasyon öyküsü yoktu. Fizik muayenesinde subfebril ateş, sağ üst kadranda ve epigastrik bölgede hassasiyet mevcuttu. Laboratuvar tetkiklerinde lökositoz, anemi, APTT ve hafif amilaz-lipaz yüksekliği saptandı. Kist hidatik serolojisi sonucu IgG: 1/1250 değerinde pozitif. Acil batın ultrasonografisinde (USG) karaciğer sağ ve sol lobuna uyan alanda 25 cm boyutunda solid ve kistik komponentler içeren kitle saptandı. Batın bilgisayarlı tomografisinde (BT) karaciğer sağ ve sol lobundan köken alan, inferiorda pankreasa, superiorda diafragma ve karın ön duvarına uzanım gösteren, mideyi laterale ve inferiora iten solid ve kistik komponenti bulunan kitle izlendi (Şekil 1 ve 2).



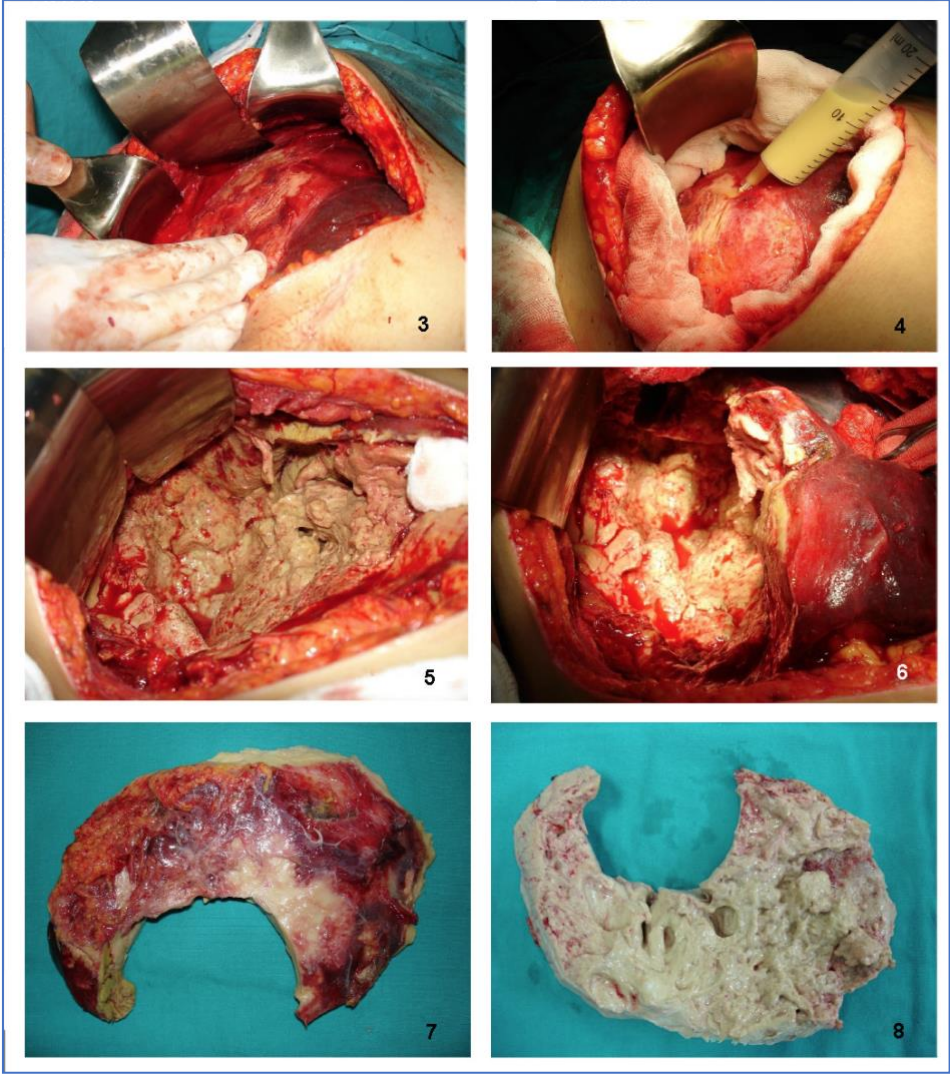
Şekil 1. Kistik ve solid komponentler içeren hepatik kitle; **Şekil 2.** Karaciğer sağ lobu tama yakın tutan kistik+solid kitle

Kistik içeriğin apse benzeri bir formasyon göstermesi, klinik ve laboratuvar bulgularının enfektif duruma işaret etmesi nedeniyle USG eşliğinde perkütan yolla girilerek yaklaşık 600 cc mayi boşaltıldı. Görüntü ve kokusu itibarıyla enfekte olduğu düşünülen mayinin biyokimyasal analizinde amilaz, lipaz ve bilirubin seviyeleri normal düzeydeydi. Direkt mikroskopik incelemede bol lökosit saptandı. Kültüründe koagülaz negatif stafilokok üremesi oldu, antibiyogram sonucuna uygun antibiyoterapi başlandı. Sıvının sitolojik

incelemesinde yoğun polimorf nüveli lökosit eksüdasyonu izlendi, malign hücreye rastlanmadı.

Kontrol USG'de kistik içeriğin tama yakın boşaldığı ve lezyonun izohiperekoik solid kitle formunu aldığı görüldü. Tariflenen kitleye ayırıcı tanı açısından BT eşliğinde tru-cut biyopsi yapıldı. Spesimenin mikroskopik incelemesi neticesinde, yangısal alanlar içerisinde parçalanmış halde kütiküler membran materyali ve bunun etrafında yama tarzında koagülasyon nekrozunun görülmesi nedeniyle hastamız *Echinococcus alveolaris* (multilocularis) enfeksiyonu tanısı aldı. Hastaya antibiyoterapi yanı sıra 15 mg/kg/gün dozunda albendazol (ABZ) tedavisi ve operasyon hazırlığı başlandı. Hazırlıkları tamamlanan hasta operasyona alındı. Eksplorasyonda, sağ loba tama yakın kaplayan ve sol loba uzanım gösteren, yaklaşık 30x35 cm çapında kitle saptandı (Şekil 3). Kistin posterior duvarının sağ hepatik veni invaze ettiği ve retrohepatik vena cavaya kadar ulaştığı görüldü. Kitle içinden 100 cc koyu kıvamlı pürülan vasıflı mayi aspire edildi (Şekil 4). Kist içine 150 cc %3'lük hipertonic salin solüsyonu verilerek beklendi. Kistotomi yapıp kist içeriğindeki mayinin tamamı aspire edildi. Kistotomi genişletildi, iç yüzeyinin yoğun nekrotik olduğu ve duvarının yoğun kalsifikasyon içerdiği görüldü (Şekil 5-6). Posterior duvarı kalacak şekilde parsiyel kistektomi yapıldı (Şekil 7-8). Kistin posteroinferior komşuluğunda yağlı gözeli doku içerisindeki 1,5 cm çapındaki lenf nodu eksize edildi ve usulüne uygun olarak operasyon sonlandırıldı. Ameliyata ait spesimenin patoloji sonucunda yaygın coğrafi nekroz ve parçalanmış kütiküler membran parçacıkları görülmesi nedeniyle *Echinococcus alveolaris* olarak raporlandı. Erken dönem komplikasyon olmayan hasta postoperatif 7. gün ABZ tedavisi ile taburcu edildi.

Postoperatif 1. ay USG kontrolünde, ameliyat lojuna uyan alanda oluşan serbest sıvı koleksiyonu perkütan drenaj kateteri yerleştirilerek drene edildi. 15 gün sonra drenajı sonlanan hasta, hastalığı ve tedavisi ile ilgili bilgi verilip takibe çağrılarak taburcu edildi. Ameliyat sonrası önerilen takiplerine gelmeyen hasta, postoperatif 7. yılında batın içi yaygın asit nedeniyle dış merkezden hastanemiz gastroenteroloji kliniğine sevki nedeniyle başvurdu.



Şekiller 3. Sağ lobu tama yakın kaplayan, sol loba uzanım gösteren AE; **4.** Kitle içinden pürülan kistik mayinin aspirasyonu; **5.** Kistotomi sonrası içerideki yoğun nekrotik görünüm; **6.** Kist duvarındaki kalın kalsifikasyon alanları; **7.** Parsiyel kistektomi materyali (posterior); **8.** Parsiyel kistektomi materyali (anterior)

Kliniğimize konsülte edilen hasta, ameliyat sonrası dönem takiplerini dış merkezde devam ettirdiğini, ABZ kullanmaya devam etmediğini bildirdi. Yapılan USG ve BT'de karaciğer sol lobda 10 cm çapında, sol hepatik veni ve sol portayı tamamen oblitere eden kitle, vena cava inferiordan sağ atriuma dek

uzanan trombüs, sağ lob posterior komşuluğunda 12 cm çapında ve retroperitonda sağ böbreği anteriora ve mediale deplase eden 11 cm çapında kistik lezyonlar izlendi. Bulgular, karaciğer kaynaklı ekzofitik büyümüş ve rüptüre olmuş nüks *Echinococcus alveolaris* olarak değerlendirildi. Mevcut bulgularıyla inoperabl kabul edilen hasta, elektrolit imbalansı, kanama-pıhtılaşma parametrelerinde bozulma ve anemisi nedeniyle Gastroenteroloji kliniği tarafından yatırılarak mevcut bulgularına yönelik konservatif tedavisi yapıldı. Klinik ve laboratuvar bulguları kısmen düzeldikten sonra kontrole çağrılarak taburcu edilen hastanın daha sonra hastanemize başvurusu bulunmamaktadır.

TARTIŞMA

İnsan ekinokokkozu, *Echinococcus* cinsi tenyaların neden olduğu zoonotik, paraziter bir hastalıktır. Ekinokokkoz; *E. granulosus*'un neden olduğu ve kist hidatik hastalığı olarak da bilinen kistik ekinokokkoz (KE), *E. multilocularis*'in neden olduğu alveolar ekinokokkoz (AE), *E. vogeli*'nin neden olduğu polikistik ve *E. oligarthrus*'un neden olduğu unikistik ekinokokkoz olmak üzere 4 formda ortaya çıkar. İnsanlarda tıp ve halk sağlığı açısından en önemli iki form KE ve AE'dir (2). AE genellikle tilkiler veya diğer etoburlar arasındaki yaşam döngüsünde ortaya çıkar ve küçük memeliler (çoğunlukla kemirgenler) ara konakçı olarak hareket eder. Evcil köpekler ve kediler de kesin konakçı olarak hareket edebilir (1,2).

1855 yılında Almanya'da Dr. Rudolf Virchow tarafından hastalığın tanımlanmasından bu yana, AE'nin endemik alanının sınırları genişlemeye devam etmektedir (4). Dünya üzerindeki yaygınlığı giderek artan bu hastalık her yıl 29.600 kişiyi enfekte etmekte ve yaklaşık 17.000 kişinin ölümüne neden olmaktadır (5). Vakaların büyük çoğunluğu kuzey yarımkürede, özellikle Asya ve Avrupa kıtasında yoğunlaşmaktadır. Özellikle rakımın yüksek olduğu kırsal alanlarda endemik olarak görülme oranı artmaktadır. 1999-2021 yılları arasını kapsayan ve 54 ülke verilerinin derlendiği bir çalışmada 27 ülkede AE'nin yaygın olarak görüldüğü bildirilmiştir (5). Ülkemizde ilk vakalar 1939 yılında ortaya çıkmış olup, yıllar içinde AE açısından endemik bir ülke halini almıştır.

Klinik olarak en sık hastalık oluşturduğu organ karaciğerdir. Bunun yanı sıra akciğer, beyin, böbrek gibi organlara ait vakalar da bildirilmiştir. Semptomlar, kistin yerleştiği organa, organdaki yerleşim yerine, kistin boyutlarına ve yerleştiği organın komşuluğundaki organları etkilemesine bağlı olarak değişebilmektedir.

Tanıda klinik, radyolojik, serolojik, moleküler yöntemler ve nihayetinde patolojik tanı yer almaktadır (6).

Karaciğer AE'de tanı; anamnez, klinik bulgular, laboratuvar parametreleri ve görüntüleme yöntemlerinden yararlanılarak konur. Halsizlik, iştahsızlık, epigastrik ağrı, karında dolgunluk hissi, kilo kaybı gibi nonspesifik bulgular yanı sıra, ilerlemiş olgularda tıkanma sarılığı, kolanjit, portal hipertansiyon, Budd-Chiari sendromu bulguları gelişebilir.

Rutin laboratuvar testlerinde sedimentasyon yüksekliği, IgE artışı, eosinofili, hastalığın şiddetine ve yerleşimine bağlı olarak bilirubin yüksekliği, protrombin zamanında uzama gibi spesifik olmayan bulgular görülür. Klinik bulguların başlangıçta nonspesifik olması ve rutin laboratuvar testlerinde hastalığa özgü bir parametre olmaması nedeniyle tanıda seroloji çok önemli bir yer tutmaktadır. Serolojik tanıda çoğunlukla ELISA ve indirek hemaglutinasyon testi (IHA) kullanılmaktadır. Bu testlerin pozitif çıkması durumunda doğrulayıcı test olarak Western blot yöntemi kullanılmaktadır. Korkmaz ve ark. AE tanısı için Western yönteminde Em70 ve Em90 proteinlerini önermişler ve bu proteinlerin duyarlılığını %100, özgüllüğünü %99,5 olarak bildirmişlerdir (7). Spesifik antijenlerinin fazla olması nedeniyle AE'nin serolojik tanısının oldukça güvenilir olduğu bilinmektedir. *E. multilocularis*'in saflaştırılmış antijenleriyle yapılan testlerde duyarlılık ve özgüllüğün oldukça yüksek olduğu bildirilmiştir (8).

1999-2021 yılları arasındaki yayınların incelendiği metaanalizde, ekinokokkoz tanısında kullanılan en yaygın yöntemin ELISA olduğu, tüm ekinokokkozlar için en güvenilir ve uygun tanı yönteminin, serolojik testler ve görüntüleme protokollerinin kombinasyonu olduğu sonucuna varılmıştır (4).

Tanı ve takipte ilk tercih edilen görüntüleme yöntemi ultrasonografidir. Karaciğer AE'si USG'de genellikle büyük, düzensiz sınırlı, heterojen ekojenitede, duvarında kalsifikasyonlar içeren kistik kitle şeklinde izlenir. USG'de görülen bu kitlenin ayırıcı tanısında, lezyonların sayısı ve lokalizasyonlarının belirlenmesinde, komşu organlarla ilişkisinin değerlendirilmesinde ve vasküler yapılarla ilişkisinin saptanmasında başvuru diğer yöntem BT'dir. AE lezyonları BT'de kontrast tutulumu göstermeyen, kalsifikasyonlar içeren, heterojen kitle şeklinde görüntülenir. Lezyonun ekstrahepatik yayılımını, biliyer sistem ve vasküler yapılarla olan ilişkisini değerlendirirken kullanılan bir diğer görüntüleme yöntemi Manyetik Rezonans (MR)'tir. MR'da heterojen intensitede, düzensiz sınırlı, hipovasküler, santral nekrotik kitle şeklinde görüntülenir (9).

AE hastalığının tanısını kolaylaştırmak, tedavi ve takip protokollerini belirlemede yardımcı olmak amacıyla uluslararası bir sınıflandırma sistemi oluşturulmuştur.

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından geliştirilen PNM evreleme sistemine göre P-lezyonun karaciğerdeki yayılımını, N-komşu organ ve doku tutulumunu, M-uzak metastazları tanımlar. AE hastalığı Evre I, II, IIIA, IIIB ve IV olmak üzere 5 evrede incelenir. (Tablo 1 ve 2) (10-11).

AE'ye yönelik yapılan cerrahi ve medikal tedaviler oldukça çeşitlidir, ama asemptomatik sürenin uzunluğu nedeniyle hastaların birçoğu tanı anında maalesef küratif cerrahi şansını yitirmiştir. Tanı aldıktan sonra herhangi bir tedavi almayan hastaların 10 yıllık mortalitesi %90 civarında bildirilmiştir (12, 13).

Cerrahi Tedavi

Karaciğer AE'nin primer tedavisinde altın standart, negatif cerrahi sınır ile rezeksiyon ve cerrahi sonrası ilaç kombinasyonudur (14, 15, 16). Hastalığın görünümü ve seyri karaciğer tümörüne çok benzediği için etkin tedavi açısından erken tanı çok önemlidir ve yapılacak cerrahi girişimde karaciğerin onkolojik cerrahi prensiplerine uyulmalıdır. Karaciğer rezeksiyonları, vasküler anatomiye ve fissürleri esas alan anatomik rezeksiyon ve lezyonun negatif cerrahi marj ile çıkarıldığı nonanatomik rezeksiyon olmak üzere 2 tiptir.

Karaciğerin cerrahi anatomisi Coinaud tarafından tanımlanmıştır. Karaciğer, önde safra kesesi, arkada vena cava inferior arasındaki hayali bir hat olan Ceantlie hattı ile iki loba ayrılır. Portal ve hepatik venlerin dağılımına göre de 8 fonksiyonel segmente ayrılır. Anatomik rezeksiyon için kullanılan terminoloji, hangi lob veya segmentin rezeke edileceğiyle ilişkilidir.

Buna göre rezeksiyonlar sol hepatektomi (segment 2,3,4), sağ hepatektomi (segment 5,6,7,8), genişletilmiş sol hepatektomi (segment 2,3,4,5,8), sağ lobektomi/sağ trisegmentektomi (segment 4,5,6,7,8) ve sol lobektomi (segment 2,3) olarak adlandırılır. Anatomik rezeksiyonun amacı, vasküler fonksiyonel bu bölünmelere uyarak kalan bölümlerin kanlanması bozmamak ve cerrahi kanamayı en aza indirmektedir.

Karaciğer rezeksiyonu kararını etkileyen birtakım faktörler vardır. Hastanın yaşı ve genel durumu, yandaş kronik hastalıkları, kitlenin lokalizasyonu, boyutu ve sayısı, hastalığın evresi, rezeksiyon sonrası rezidüel karaciğer fonksiyonları gibi faktörler cerrahi öncesi titizlikle değerlendirilmelidir.

Tablo 1. AE Pnm Evrelemesine Göre Bulguların Sınıflandırması

P	Lezyonun karaciğerdeki lokalizasyonu
Px	Lezyon belirlenemedi
P0	Karaciğerde lezyon yok
P1	Proksimal hepatik vasküler ve/veya biliyer tutulumu olmayan periferik lezyon
P2	Tek lobda ^a proksimal hepatik vasküler yapı ve/veya biliyer tutulumu olan santral lezyon
P3	Her iki lobda hiler vasküler ve biliyer tutulumu olan ve/veya 2 hepatik ven tutulumu olan santral lezyon
P4	Hepatik vasküler yapılar ^b veya biliyer sistem boyunca uzanan lezyon
N	Komşu organ ve doku tutulumu (Bölgesel lenf bezleri, mide, diafragma, pankreas vs)
Nx	Yayılım değerlendirilemedi
N0	Komşu organ ve doku yayılımı yok
N1	Komşu organ ve doku yayılımı var
M	Uzak metastaz
Mx	Metastaz değerlendirilemedi
M0	Metastaz yok ^c
M1	Metastaz var (Akciğer, dalak, kemik, orbita, santral sinir sistemi vs)

a: Sınıflandırma için safra kesesi yatağı ile vena cava inferior arasında uzanan düzlem karaciğeri 2 loba ayırır. **b:** Damarlar, inferior vena cava, portal ven ve arterlerdir. **c:** Akciğer grafisi ve serebral BT negatiftir.

Tablo 2. AE için Pnm Evrelemesi

Evre I	P1	N0	M0
Evre II	P2	N0	M0
Evre IIIA	P3	N0	M0
Evre IIIB	P1-3	N1	M0
	P4	N0	M0
Evre IV	P4	N1	M0
	Herhangi bir P	Herhangi bir N	M1

AE kitleleri için önerilen negatif cerrahi sınır marjı 1-2 cm'dir (17, 18, 19). Yapılan cerrahinin değerlendirilmesinde, parazit kalıntısının olmaması R0 rezeksiyon, mikroskopik parazit kalıntısı R1 rezeksiyon, makroskopik parazit kalıntısı R2

rezeksiyon olarak adlandırılır. AE lezyonları porta hepatitis ve retrohepatik inferior vena cavadan belli bir uzaklıkta ise veya porta hepatitis diseksiyon zor olmayacaksa anatomik rezeksiyon tercih edilmelidir. Porta hepatitis diseksiyonu zor olacaksa ya da lezyon ana biliyer kanallarla yakın ilişkideyse, hastanın güvenliği açısından nonanatomik rezeksiyon tercih edilebilir (16). Jide ve arkadaşları tarafından AE nedeniyle hepatektomi yapılan 240 hastanın uzun dönem takip sonuçlarının paylaşıldığı çalışmaya göre; anatomik rezeksiyonun, intraoperatif kan kaybı, karaciğerin iyileşme hızı, iskemi reperfüzyon oranı ve postoperatif komplikasyonlar açısından nonanatomik rezeksiyona üstün olduğunu göstermiştir. Ayrıca bu çalışmada, iki grup arasında genel sağ kalım açısından fark olmamasına rağmen, anatomik rezeksiyonlu hastalarda hastalıksız sağ kalım süresi daha uzun bulunmuştur (16). Cerrahi açıdan irrezektabl olarak değerlendirilen hastalar için parsiyel rezeksiyon ya da kavitenin küretajı gibi işlemler yapılabilir ancak faydası sınırlıdır (20). Parsiyel rezeksiyon, hem yüksek debili safra kaçağı, kanama gibi komplikasyon risklerinin yüksek olması ve ikincil cerrahi tedavi seçeneklerini zorlaştırması nedeniyle, hem de konservatif tedaviye bir üstünlükleri olmadığı için önerilmez. Cerrahi tekniklerin ve kullanılan teknolojik aletlerin gelişmesiyle birlikte, önceleri rezeksiyon için uygun bulunmayan lezyonların, iki aşamalı rezeksiyon yöntemiyle tedavisi bildirilmiştir. Ying Hong ve arkadaşları tarafından sunulan çalışmada, vena cava, surrenal, diafragma ve böbrek invazyonları olan 60 hastaya (P4N0M0 ve P4N1M0) iki aşamalı rezeksiyon uygulandığı ve 18 aylık takip süresinde nüks ve mortalite gelişmediği bildirilmiştir (21).

Vena cava inferiorun geniş çapta invazyonu, Budd-Chiari sendromu, portal ven invazyonuna bağlı kanamalar, karaciğer hilusunun ya da her iki karaciğer lobunun tutulmuş olması gibi nedenlerle rezeksiyona uygun olmayan ileri evre (Evre IIIA, IIIB) AE hastalarında diğer cerrahi seçenek karaciğer transplantasyonudur. Rezidüel ve metastatik AE hastalarında uygulanmamaktadır (13, 22, 23). AE için karaciğer naklinden sonra bir yıllık survey %77, 5 yıllık survey %71, 10 yıllık survey %49 bildirilmiştir. Hastalıksız sağ kalım 5 yılda %58, 10 yılda %45'tir (24).

Tıbbi Tedavi

İdeal tedavi cerrahi olsa da hastaların çoğuna ileri evrede tanı konduğu için ve cerrahi sonrası nüks riskini azaltmak amacıyla tıbbi tedaviye ihtiyaç

kaçınılmazdır. Günümüzde AE'nin medikal tedavisinde kullanılan en etkili antiparaziter ilaç albendazoldür. ABZ yokluğunda ya da ABZ'nin tolere edilemediği durumlarda alternatif olarak mebendazol (MBZ) kullanılmaktadır. ABZ, glikoz alımını inhibe eder, germinal tabaka hücrelerinin glikojenini tüketir, endoplazmik retikulum ve mitokondriyi denatüre eder ve MBZ'ye nazaran daha iyi absorbe edilir. Parazitosidal bir etkiden çok parazitostatik bir etki sergiler (25). Sitopeni, hepatotoksisite, agranülositoz gibi yan etkileri olmasına karşın çoğunlukla iyi tolere edilir. İlacın kullanımı süresince tam kan sayımı ve karaciğer fonksiyon testlerinin takibi gerekir. Gebeler için teratojendir, çocuklardaki kullanımına ilişkin veriler yeterli değildir. ABZ ikiye bölünmüş dozlar şeklinde, 10-15 mg/kg/gün, MBZ üçe bölünmüş dozlar şeklinde 40-50 mg/kg/gün dozunda önerilir. Ne kadar süreyle kullanılacağına dair kesin fikir birliği olmamakla birlikte, R0 rezeksiyon yapılan olgularda 2 yıl, inoperabl hastalarda, R1/R2 rezeksiyonlu hastalarda ve karaciğer transplantasyonu yapılan vakalarda ömür boyu kullanımı tavsiye edilmiştir (26, 27). Ciddi yan etki gözlemlenmesi durumunda kesilerek başka bir antiparaziter ajana geçilmesi gerekebilir. Praziquantel, nitazoxanid ve Amfoterisin B, benzimidazollerin kullanılmadığı durumlar için alternatif ilaçlardır fakat daha az etkili oldukları bildirilmiştir (28, 29).

Deneyimli merkezlerin uzman görüşlerine dayanarak hazırlanan evre bazlı tedavi önerileri Tablo 3'te özetlenmiştir (11).

Yeni Tıbbi Tedavi Araştırmaları:

Benzimidazol türevleri arasından AE için daha selektif ve terapötik etkisi yüksek moleküllerin bulunmasına yönelik çalışmalar yapılmaktadır. Albendazol sulfoxid, fenbendazol, Flubendazol, Oxfendazol, Triclabendazol gibi moleküllerle yapılan in vitro/in vivo deneysel çalışmalar mevcuttur (30).

AE'nin kemoterapötik yönetimini iyileştirme ve sinerjistik bir etki yaratmak amacıyla bazı doğal ve sentetik bileşikler ile benzimidazol türevlerinin kombinasyonları araştırılmıştır. Literatürde AE tedavisi için bildirilen kombine kemoterapötik çalışmaları [Tablo 4](#)'te gösterilmiştir (30).

Tablo 3. AE'de Evreye Özgü Tedavi Modaliteleri

WHO Sınıflama	Cerrahi	Basamak Tedavisi	İlaç Tedavisi	Öneri	Öneri Düzeyi
---------------	---------	------------------	---------------	-------	--------------

P1N0M0	✓		✓	Radikal rezeksiyon (R0) 2 yıl Benzimidazol PET-CT kontrolü	Optimal
				Radikal rezeksiyon (R0) 3 ay Benzimidazol	Minimal
P2N0M0	✓		✓	Radikal rezeksiyon (R0) 2 yıl Benzimidazol	Optimal
				Radikal rezeksiyon (R0) 3 ay Benzimidazol	Minimal
P3N0M0			✓	Ömür Boyu Benzimidazol Başlangıçta ve 2 yıl arayla PET- BT	Optimal
				Ömür boyu Benzimidazol	Minimal
P3N1M0		✓	✓	Ömür boyu Benzimidazol 2 yıl arayla PET-BT	Optimal
				Gereklilik halinde cerrahi	Minimal
P4N0M0		✓	✓	Ömür boyu Benzimidazol 2 yıl arayla PET-BT	Optimal
				Gereklilik halinde cerrahi	Minimal
P4N1M1		✓	✓	Ömür boyu Benzimidazol 2 yıl arayla PET-BT	Optimal
				Gereklilik halinde cerrahi	Minimal

Son yıllarda, patojene dirençli suşlara karşı sentetik bileşiklerle sinerjistik olarak hareket eden, düşük toksisiteye sahip, doğal olarak oluşan biyositlerin de (bitki ve mantar kökenli bileşikler) etkisi araştırılmıştır. Bu bağlamda Thymol (*in vitro*) ve *Cnidium monnieri osthole* bileşikleri (deney faresinde *in vivo*) çalışılmış, potansiyel olarak ABZ'ye benzer etkiler göstermiş olsalar da henüz AE hastalarında tek başına veya kombinasyon halinde test edilmemişlerdir (30).

Tablo 4. AE tedavisinde araştırılan Albendazol Kombinasyonları

Kombinasyon	<i>In vitro</i>	<i>In vivo</i>	Süre	Etki yüzdesi (%)
Albendazol+ Amfoterisin B	Evet		16 gün	100

Albendazol+Artesunat	Evet (Fare deneyi)	6 hafta	76
Albendazol+DHA	Evet (Fare deneyi)	6 hafta	76
Albendazol+Mefloquine	Evet (Fare deneyi)	8 hafta	-
Albendazol+Thymol	Evet	18 gün	35
Albendazol+Thymol	Evet (Fare deneyi)	20 gün	83,5

Bunların yanı sıra albendazolün farmakokinetik etkinliğini arttırmaya yönelik olarak da birtakım çalışmalar yapılmaktadır. Oral alımı takiben zayıf emilimi ve plazma ve karaciğer konsantrasyonlarının düşük olması nedeniyle araştırmalar ABZ'nin biyoyararlanımını arttırıcı teknolojilere yönelmiştir. Albendazol yüklü nanopartikül yardımcı tedavinin, tek başına ABZ'den daha etkili olduğu deneysel çalışmalarda gösterilmiştir (25, 31).

AE tedavisinde kullanılabilecek Benzimidazol türevlerinden farklı etken maddelerle ilgili ilaç araştırmaları sayısı da hız kazanmaktadır. İtrakonazol, menthol, iyonize radyasyon, thymol, crocin, Thiocloprid, Meflokin, Ampelopsin, Osthole, 3-bromopiruvat, 2-metoksiestradiol, Anakardik asit, Protein kinaz sinyal iletim yolu inhibitörleri, EGFR/MEK/ERK sinyal inhibitörleri, Metformin, Karbazol, Carvacrol, Allicin, Verapamil, Pentoksifilin, Diklorofen ile modifiye edilmiş silikanano partikülleri, İmatinib gibi çokça ajan tedavide kullanılabilirliği açısından henüz araştırılma aşamasındadır (25).

Radyolojik Girişimsel Tedaviler

Lokal Ablasyon: Mikrodalga ablasyonu ve radyofrekans ablasyon tekniklerini içeren bu uygulamalar, ısı etkisiyle hastalıklı dokuların tahrip edilmesi prensibine dayanır. AE için Jide ve arkadaşları tarafından 199 hastada hepatektomi ve ablasyonun karşılaştırıldığı çalışmada, ablasyon tedavisinin daha basit, minimal invaziv, daha hızlı iyileşme avantajlarına sahip olduğu gösterilmiş ancak hepatektomiden daha yüksek nüks oranları nedeniyle hepatektominin daha uygun bir tedavi seçeneği olduğu kabul edilmiştir (27).

Perkütan veya Endoskopik Drenaj: AE'de hastalığı tedavi edici bir model olarak kullanılmazlar. Kist içindeki nekrotik ya da apseleşmiş materyalin boşaltılması, biliyer sisteme bası nedeniyle gelişen sarılığın giderilmesi, kolanjit gibi

enfeksiyon durumlarında biliyer drenajın sağlanması, ileri evre irrezektabl hastalarda ABZ tedavisine ek olarak palyasyon amaçlı kullanılmaktadır (23, 32).

SONUÇ

Alveoler ekinokokkoz, başta karaciğer olmak üzere insan vücudundaki birçok doku ve organda görülebilen agresif, paraziter bir hastalıktır. Ülkemizde ve Dünya genelinde (özellikle Avrupa ve Asya'da) son yıllardaki vaka sayısı artışı dikkat çekicidir.

Bu nedenle hastalığın sık görüldüğü tüm ülkelerde parazitin epidemiyolojisini tespit etmeye yönelik ulusal çalışmalar yapılmalı, yüksek endemik olduğu belirlenen bölgelerde düzenli kontroller gerçekleştirilmelidir. AE hastalarında erken tanının önemi tartışmasızdır. Endemik olduğu belirlenen bölgelerde yapılacak düzenli kontroller ve erken tanı ile hem hastaların iyileşme oranları artacak hem de tedavi masrafları önemli oranda azalacaktır. AE'nin uygun tanı ve tedavisi, birçok branşın bilgi ve deneyiminden faydalanılması gereken multidisipliner bir yaklaşım ile mümkün olabilir. Cerrahi tedavide altın standart kabul edilen radikal hepatik rezeksiyonlar, morbidite ve mortalite oranı yüksek olan majör cerrahilerdir. Küratif rezeksiyon endikasyonu olan hastalar mutlaka hepatobilier cerrahi ve karaciğer transplantasyonu konusunda deneyimli merkezlere yönlendirilmelidir. Albendazol, AE için etkinliği kanıtlanan ve yaygın olarak kullanılan tek ilaç olmasına rağmen terapötik etkinliği optimal olmadığı için, tedavide daha etkili ilaçların geliştirilmesi için yeni çalışmalara ihtiyaç olduğu düşünülmektedir.

KAYNAKLAR

1. Özbilgin A, İnceboz T. Alveolar echinococcosis. Özcel'in Tıbbi Parazit Hastalıkları. Özcel MA, Özbel Y, Ak M, Eds. Türkiye Parazitoloji Derneği Yayını NO: 22. Meta Basım, İzmir, 2007. ISBN: 978-975-94646-7-7. Sayfa 567-584.
2. Echinococcosis. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/echinococcosis> (25 Ağustos 2023)
3. Gürler AT, Bölükbaş CS, Açıcı M, Umur Ş. Türkiye ve Dünya'da Echinococcus multilocularis'in Yayılışına Genel Bakış Türkiye Parazitol Derg 2019;43(1):Suppl 1:18-35.
4. Vuitton, Dominique Angèle; WANG, Qian; ZHOU, Hong-xia; Raoul, Francis; Knapp, Jenny; Bresson-Hadni, Solange; WEN, Hao; Giraudoux, Patrick A historical view of alveolar echinococcosis, 160 years after the discovery of the first case in humans: part 1. What have we learnt on the distribution of the disease and on its parasitic agent? Chinese Medical Journal 124(18):p 2943-2953, September 2, 2011.
5. Mughees Aizaz Alvi, Rana Muhammad Athar Ali, Sadiq Khan, Muhammad Saqib, Warda Qamar, Li Li, Bao-Quan Fu, Hong-Bin Yan, Wan-Zhong Jia. Past and present of diagnosis of echinococcosis: A review (1999–2021) Acta Tropica Volume 243, July 2023.

6. Kilimcioğlu AA, İnceboz T. Echinococcosis. Parazitolojide Laboratuvar. Korkmaz M, Ok ÜZ, Eds. Türkiye Parazitoloji Derneği Yayın No: 23. ISBN-978-605-87556-0-4. Meta Basım, İzmir, 2011. Sayfa 293-306.
7. Korkmaz M, Inceboz T, Celebi F, Babaoglu A, Uner A. Use of two sensitive and specific immunoblot markers, em70 and em90, for diagnosis of alveolar echinococcosis. J Clin Microbiol. 2004 Jul;42(7):3350-2. doi: 10.1128/JCM.42.7.3350-3352.2004. PMID: 15243114; PMCID: PMC446319.
8. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Kurumu. Ekinokokkozun (Echinococcus granulosus ve Echinococcus multilocularis) Mikrobiyolojik Tanısı https://samsunism.saglik.gov.tr/Eklenti/63888/0/1_ekinokokkoz-mikrobiyolojik-tani.pdf2015.
9. Bulakçı M, Kartal MG, Yılmaz S, Yılmaz E, Yılmaz R, Şahin D, Aşık M, Erol OB. Multimodality imaging in diagnosis and management of alveolar echinococcosis: an update. Diagn Interv Radiol 2016; 22:247–256.
10. Kern P, Wen H, Sato N, Vuitton DA, Gruener B, Shao Y, Delabrousse E, Kratzer W, Bresson-Hadni S. WHO classification of alveolar echinococcosis: Principles and application. Parasitology International 55 (2006) S283 – S287.
11. Brunetti E, Kern P, Vuitton DA. Writing Panel for the WHO-IWGE Expert consensus for the diagnosis and treatment of cystic and alveolar echinococcosis in humans. Acta Trop. 2010 Apr;114(1):1-16.
12. Tian Ma, Qian Wang, Mengmeng Hao, Chuizhao Xue, Xu Wang, Shuai Han, Qian Wang, Jiangshan Zhao, Xiao Ma, Xianglin Wu, Xiaofeng Jiang, Lei Cao, Yaming et al. Epidemiological characteristics and risk factors for cystic and alveolar echinococcosis in China: an analysis of a national population-based field survey. Parasit vectors 2023; 16: 181.
13. Moray G, Shahbazov R, Sevmis S, Karakayali H, Torgay A, Arslan G, Savaş N, Yılmaz U, Haberal M. Liver Transplantation in Management of Alveolar Echinococcosis: Two Case Reports Transplantation Proceedings. Volume 41, Issue 7, September 2009, Pages 2936-2938.
14. Aydin F, Yalcin A, Karaman A, Sade R, Öztürk G, Alper F. Diagnostic and Management Perspectives in Alveolar Echinococcosis: Review of Literature Eurasian J Med. 2022 Dec;54(Suppl1):10-15.
15. Akbulut S, Şahin TT. Comment on surgical approaches for definitive treatment on hepatic alveolar echinococcosis: result of a survey in 178 patients. Parasitology 2020 Nov;147(13):1408-1410.
16. Jide A, Zhang J, Chai J, Zhao S, Wang H, Xiangren A, Yang J. Comparison of the Efficacy of Anatomic and Non-anatomic Hepatectomy for Hepatic Alveolar Echinococcosis: Clinical Experience of 240 Cases in a Single Center. Front Public Health. 2022 Feb 8;9:816704.
17. Atanasov G, Benckert C, Thelen A, Tappe D, Frosch M, Teichmann D et al. Alveolar echinococcosis-spreading disease challenging clinicians: a case report and literature review. World Journal of Gastroenterology: WJG 2013; 19-(26):4257.
18. Wen H. New progress in the diagnosis and surgical treatment of hepatic echinococcosis. Chin J Dig Surg. (2011) 10:290–2.
19. Shabunin AV, Tavobilov MM, Karpov AA. Echinococcosis of the liver: evolution of surgical treatment. Khirurgiia (Mosk). (2021) 5:95–103.
20. Kadry Z, Renner EC, Bachmann LM, et al. Evaluation of treatment and long term follow-up in patients with alveolar echinococcosis. Br J Surg 2005; 92:1110.
21. Hong Y, Li H, Teng F, Chen Z. Two-step resection procedure for advanced hepatic alveolar echinococcosis: First case-series report. Asian J Surg. 2023 Aug 15;S1015-9584(23)00795-9.
22. Koch S, Bresson-Hadni S, Miguet JP, Crumbach JP, Gillet M, Manton GA, Heyd B, Vuitton DA, Minello A, Kurtz S; European Collaborating Clinicians. Experience of liver transplantation for

- incurable alveolar echinococcosis: a 45-case European collaborative report. *Transplantation* 2003 Mar 27;75(6):856-63.
23. Eren S, Aydın S, Kantarcı M, Kızılgöz V, Levent A, Şenbil DC, Akhan O. Percutaneous management in hepatic alveolar echinococcosis: A sum of single center experiences and a brief overview of the literature. *World J Gastrointest Surg.* 2023 Mar 27; 15(3): 398–407.
 24. Polat KY, Balık AA, Çelebi F. Hepatic alveolar echinococcosis: Clinical report from an endemic region. *Can J Surg.* 2002 Dec 01, 45(6) 415-419.
 25. Xu X, Qian X, Gao C, Pang Y, Zhou H, Zhu L, Wang Z, Pang M, Wu D, Yu W, Kong F, Shi D, Guo Y, Su X, Hu W, Yan J, Feng X, Fan H. Advances in the pharmacological treatment of hepatic alveolar echinococcosis: From laboratory to clinic. *Front Microbiol.* 2022 Aug 8;13:953846.
 26. Zavoikin VD, Zelya OP, Tumolskaya NI. The importance of uninterrupted albendazole treatment in patients with unresectable alveolar echinococcosis undergoing liver transplantation *Transpl Infect Dis.* 2020 Aug;22(4).
 27. Jide A, Jinping Chai, Zongping Shao, Shunyun Zhao, Hao Wang, Xiangren A, Jinyu Yang. Comparison of local ablation with Albendazole or laparoscopic hepatectomy combined with Albendazole in the treatment of early hepatic alveolar echinococcosis. *Front Public Health.* 2022; 10: 960635.
 28. Stettler M, Fink R, Walker M et al. In vitro parasitocidal effect of Nitazoxanide against *Echinococcus multilocularis* metacestodes. *Antimicrob Agents Chemother.* 2003 Feb;47(2):467-74.
 29. Reuter S, Buck A, Grebe O, et al. Salvage treatment with amphotericin B in progressive human alveolar echinococcosis. *Antimicrob Agents Chemother.* 2003 Nov;47(11):3586-91.
 30. Siles-Lucas M, Casulli A, Cirilli R, Carmena D. Progress in the pharmacological treatment of human cystic and alveolar echinococcosis: Compounds and therapeutic targets. *PLoS Negl Trop Dis.* 2018 Apr; 12(4).
 31. Bakhtiar NM, Akbarzadeh A, Casulli A, Mahami-Oskouei M, Ahmadpour E, Nami S, Rostami A, Spotin A. Therapeutic efficacy of nanocompounds in the treatment of cystic and alveolar echinococcoses: challenges and future prospects. *Parasitol Res.* 2019 Sep;118(9):2455-2466.
 32. Bresson-Hadni S, Delabrousse E, Blagosklonov O, Bartholomot B, Koch S, Miguet JP, Mantion GA, Vuitton DA. Imaging aspects and non-surgical interventional treatment in human alveolar echinococcosis. *Parasitol Int.* 2006;55 Suppl:S267-72.

Fatma Meral İNCE¹, Nida ÖZCAN², Fadile YILDIZ ZEYREK³

¹Selahaddin Eyyubi Devlet Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları Kliniği, DİYARBAKIR

²Dicle Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji AD, DİYARBAKIR

³Harran Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji AD, ŞANLIURFA

GİRİŞ

İnsan tenyazisi, *Taeniidae* familyasına ait tenyaların (Eucestoda alt sınıfı, Cyclophyllidea takımı) neden olduğu paraziter bir enfeksiyondur. *Taeniidae* familyasının insanı enfekte eden üç üyesi vardır; *Taenia saginata* , (sığır tenyası), *Taenia solium* (domuz tenyası) ve *Taenia asiatica* (Asya tenyası). Dünya çapında yaygın olan tenyazisde en büyük hastalık yükü gelişmekte olan ülkelerdedir. Bulaş, ara konakçıların (sığır veya domuz) az pişmiş et ve organlarının ağız yoluyla alınmasıyla olur. *Taenia* türlerinin yaşam döngüsünde insan son konaktır ve insanda “intestinal tenyazis” görülür. İntestinal tenyaziste bağırsaklarda parazitin proglottitlerden oluşan erişkin hali bulunur. İntestinal tenyazis tanısı anüsten istemsiz çıkan proglottitlerin gözle görülmesi veya dışkı mikroskopisinde tenya yumurtalarının görülmesi ile konur. Ancak yumurta atılımı aralıklı olduğundan dışkı mikroskopisinin duyarlılığı düşüktür. *T. saginata*'nın gebe proglottitleri anüse çıkıp yumurtalarını bırakabilir, bu nedenle oksiyür tanısında kullanılan selofan bant yöntemi bağırsak tenyazisinde de faydalı olabilir (1).

İntestinal tenyazis genellikle asemptomatiktir, her ne kadar karın ağrısı ve kilo kaybı rapor edilmiş olsa da taşıyıcılar dışkılarında proglottitlerin, özellikle de hareketli olan *T. saginata*'nın gözlemlenmesinden dolayı bir miktar sıkıntı yaşayabilirler (2). Bağırsak tenyazisinin nadiren rapor edilen sekelleri arasında safra kesesi perforasyonu, apandisit ve bağırsak tıkanıklığı yer alır (3).

Taenia türlerinin insanda yol açtığı en ciddi klinik tablo domuz tenyası *T. solium*'un neden olduğu sistiserkoz tablosudur. *T. solium* larvaları çiğ ya da az pişmiş domuz etlerinin yenmesiyle, yumurtaları da yiyecek ve içeceklerle

insana bulaşır. *T. solium* enfeksiyonlarında insan hem ara konak hem de kesin konak olup, erişkin formu bağırsağa yerleşir, *Cysticercus cellulosus* adı verilen larva şekli doku ve organlara yerleşerek “insan sistiserkozu” kliniği oluşur. Kas, deri altı, göz ve merkezi sinir sistemlerinde oluşan kistlerin meydana getirdiği klinik belirtiler ortaya çıkar (4). Santral sinir sisteminde (SSS) kistlerin gelişmesine bağlı olarak nörosistiserkoz (NSS) sıklıkla rapor edilmektedir. NSS, insan sinir sisteminin en yaygın paraziter enfeksiyonu olarak kabul edilir. Gelişmekte olan ülkelerde epilepsinin en önlenabilir nedenidir ve vakaların yaklaşık %30'u az gelişmiş ülkelere bildirilmektedir (5). Sistiserkoz çeşitli ülkelere yaygın olup yoksulluk ve hijyen eksikliğinin yanı sıra etkili tanı yöntemlerinin, önleyici ve kontrol çabalarının eksikliği ile de ilişkilidir. Sistiserkoz, et endüstrisinde domuz sistiserkozundan kaynaklanan kayıplar ve NSS'nin yönetiminde hastane maliyetleri nedeniyle önemli bir ekonomik yük getirmektedir (6,7).

TEDAVİ

Yaygın kullanılan antihelmintik ilaçlar niklosamid (tek doz olarak 2 g/kişi), prazikuantel (tek doz olarak 5-10 mg/kg), trindimidin (<15 yaş için 200 mg veya yetişkin başına 400 mg tek doz) ve albendazol (arka arkaya üç gün boyunca 3 x 400 mg/kişi) olarak sayılabilir (8). Üç doz albendazolün intestinal tenyazisi %100 iyileştirdiği gösterilmiştir. Buna karşın niklosamid ve prazikuantel sırasıyla %85 ve %95 etkinlik göstermiştir (9). Prazikuantel ve niklosamid tenyazisi için tercih edilen antihelmintik tedavi haline gelmiş olup prazikuantel, niklosamid ile karşılaştırıldığında kişi başına en uygun maliyetli tedavi gibi görünmektedir. Prazikuantelin rapor edilen minör yan etkileri karın ağrısı, baş dönmesi ve ishaldir ancak prazikuantelin kan-beyin bariyerini (KBB) geçme yeteneği nedeniyle, tanı konmamış latent NSS'nin aktivasyonu nedeniyle nörolojik sonuçlar ortaya çıkabilir (10). Bu endişelere rağmen, sistiserkoz ve şistozomiyaz için ortak endemik olan bir bölgede okul çocuklarının 40 mg/kg prazikuantel ile tedavi edildiği Tanzanya'daki bir çalışmada herhangi bir yan etki bildirilmemiştir. Albendazol tedavisinde nörolojik yan etkiler potansiyel bir tehlikedir. Niklosamidin ise tersine sistemik absorpsiyonu azdır ve bu nedenle NSS üzerinde hiçbir etkisi yoktur (11).

Nörosistiserkoz yönetimi zorlayıcı olabilir; nörologlar, radyologlar, parazitologlar vb. içeren multidisipliner bir ekip gerektirir ve mevcut seçenekler sınırlı olduğundan bireyselleştirilmelidir (12). Semptomların tedavisi, NSS yönetiminin temel taşı olmaya devam etmektedir ve antiinflamatuvar,

analjezik ve antiepileptik ilaçlar ve varsa intrakraniyal hipertansiyonun yönetimini içerir (13). Antiparaziter tedavi daha sonra hasta stabil hale geldiğinde ve özellikle aktif hastalık durumunda düşünülmelidir (14). Amacı kistleri yok ederek aktif lezyonların sayısını ve uzun süreli nöbet sıklığını azaltmaktır. Ancak antiparaziter ilaçların uygulanması kist dejenerasyonu nedeniyle inflamasyona yol açarak beyin ödemi artırabilir. Bu nedenle, bu tür bir tedavi antiinflamatuvar ilaçla birleştirilmelidir. Antiparaziter tedavinin etkinliği kısmidir ve daha iyi farmakokinetik profillere sahip yeni ilaçların yanı sıra tedavi rejimlerini iyileştirmeye yönelik stratejiler de önemlidir (12). Böyle bir tedavinin bir kürü ile kistlerin %70'inde, tedavi edilmeyen hastalarda ise %40'ında etkinlik rapor edilmiştir (15). Albendazol ve prazikuantel, kullanılan en yaygın iki antiparaziter ajandır; albendazol (8 gün boyunca günde 15 mg/kg), daha fazla sistidal etki, daha düşük fiyat ve diğer ilaçlarla daha az etkileşim gösterdiği için NSS'de tercih edilen antiparaziter ajandır (16). Ayrıca albendazol iyi tolere ediliyor ve hem uzun süreli nöbet sıklığını hem de kist sayısını azaltıyor gibi görünmektedir (17). Ayrıca, hem albendazol hem de prazikuantel ile kombine tedavi, çoklu serebral kistleri olan hastalarda sistidal etkinin artmasına neden olurken, yan etkilerin artmadığı görülmüştür (18).

Hedef popülasyondaki parazit yükünü kontrol etmeye yönelik bir strateji olarak tenyazisin tedavisi, önleyici ve kontrol tedavi (Preventive Chemotherapy, PC) olarak bilinir ve üç şekilde uygulanabilir. Toplu ilaç uygulaması (Mass Drug Administration; MDA), önceden tanımlanmış bir coğrafi bölgedeki tüm popülasyonun, klinik durumuna bakılmaksızın düzenli aralıklarla tedavi edilmesi şeklindedir. Buna karşılık, hedefe yönelik kemoterapi, düzenli aralıklarla yalnızca belirli risk gruplarını tedavi ederken, seçici kemoterapi hastaların taranması ve ardından klinik duruma göre tedavi edilmesini içerir. Toplu ilaç uygulamasının *T. solium* için bir kontrol stratejisi olarak tek başına veya diğer stratejilerle kombinasyon halinde kullanımını araştırmak için çeşitli çalışmalar yapılmıştır. Kısa vadede (2 yıl) tenyazis prevalansında bir azalma olduğu gösterilmiştir (19).

Tedavinin geleceği

Tedavide kullanılan ilacın çözünme hızını arttırmak için nanopartiküller kullanılarak albendazol ve prazikuantelin nanometre boyutlu kapsüller içine kapsüllenmesiyle emilimi teşvik edilebilir (20). Bir tümör nekroz faktörü alfa (TNF-a) inhibitörü olan etanersept (ETN), sistidal ilaç uygulanmasından kaynaklanan TNF-a ve diğer proinflamatuvar sitokinlerden kaynaklanan

inflamasyonu azaltmak için denenmektedir. Nörosistiserkoz hastalarında ilaçların kullanılması, hastalarda daha az semptom görülmesine neden olur (21). Etanersept verilmesi kortikosteroid kullanımında azalma, baş ağrısı ve nöbetlerde azalma gibi klinik iyileşmede başarı rapor edilmiştir. Ancak çoğu hasta metotreksat aldığından, ETN'nin tek başına mı yoksa metotreksatla birlikte kullanılmasının mı klinik iyileşmenin anahtarı olduğu belirsizdir (22).

OLGU SUNUMU 1

Çiftçilikle uğraşan 56 yaşında erkek hasta yürürken düşme ve yürümede dengesizlik yakınmalarıyla nöroloji polikliniğine başvurmuştur. Hastanın yapılan fizik muayenesinde hastanın düzensiz ve sarsıntılı yürüdüğü, yürürken dengesini sağlamakta zorlandığı, el-kol koordinasyonunu sağlayamadığı gözlenmiştir. Hastanın kontrastlı beyin manyetik rezonans görüntüleme tetkikinde cerebellumda periferik kontrastlanma gösteren 11 x 8 mm çapında, etrafı ödemli kistik görünüm izlenmiştir. Hastanın anamnezi derinleştirildiğinde yaklaşık bir ay önce çiftliğine saldıran bir domuzu öldürdüğü, ölmüş domuzu tarlasından atmaya çalışırken çıplak elle domuzla temas ettiği öğrenilmiştir. Hastanın biyokimyasal ve tam kan incelemesiyle ilgili laboratuvar bulgularında herhangi bir patoloji gözlenmemiştir. Dışkı mikroskopisinde paraziter bulguya rastlanmamıştır. Nöroloji, enfeksiyon hastalıkları, radyoloji ve beyin cerrahi uzmanlarının katıldığı konseyde hastanın durumu değerlendirilmiş, domuz temas öyküsü ve radyolojik bulguların nörosistiserkozu desteklediği kararına varılmıştır. Hastaya öncelikle deksametazon (ilk 10 gün 6 mg/gün oral, ardından doz azaltılarak toplam 21 gün) tedavisi başlanmış, bir hafta sonra tedaviye albendazol (günde iki kez 500 mg oral, toplam 14 gün) eklenmiştir. Hastanın semptomlarının tedricen gerileyerek 2 ay içinde tamamen geçtiği gözlenmiş, tekrarlayan radyolojik görüntülemelerde patolojik bulguya rastlanmamıştır.

OLGU SUNUMU 2

15 yaşındaki kız çocuğu anüsünden ara ara yaklaşık bir parmak boğumu büyüklüğünde beyaz hareketli yapıların düştüğünü belirterek çocuk kliniğine başvurmuştur. Son 6 aydır geceleri yastığını ıslatacak kadar ağzından su geldiği, iştah azalması ve zaman zaman karın ağrısı yakınmaları olan hastanın sık sık etli çiğ köfte yediği öğrenilmiştir. Hastanın tam kan ve biyokimyasal parametrelerinde patolojik bulgu saptanmamıştır. Hastadan 3 gün üst üste dışkı örneği alınarak nativ-lugol yöntemiyle incelenmiş ancak paraziter bulguya rastlanmamıştır. Bunun üzerine hastadan anal bölgeye yapıştırılmış

selofanlı bant istenmiş, selofanlı bant örneğinin mikroskopik bakışında *Taenia* spp. yumurtaları görülmüştür. Hastanın anüsünden istemsiz düşen parça, makroskopik bakışında *Taenia spp.* proglottiti olarak tanımlanmıştır. Hastaya tek doz Niklosamid tedavisi verilmiş (tek doz olarak 2 g), kontrolde proglottit düşme yakınmalarının sonlandığı anlaşılmış, dışkı ve selofanlı bant mikroskopik incelemelerinde parazit yumurtalarına rastlanmamıştır.

TARTIŞMA

Taenia solium'un NSS'ye neden olma potansiyeli nedeniyle, bu parazitin kontrolüne yönelik stratejilerin uygulanması önemlidir. *T. solium* tenyazisi için önleyici kemoterapi stratejilerinden biri, endemik popülasyonlarda toplu ilaç uygulamasının kullanılmasıdır. Ancak bu tür programların, etkinlik ve yan etkiler açısından en iyi ilaç ve dozun kanıtlarıyla desteklenmesi gerekmektedir (23).

Albendazol, prazikuantel ve niklosamid, tenyazis tedavisinde etkinlik gösterdiği gösterilen antihelmintik ilaçlardır. Niklosamid, tek doz olarak iyi bir etkinlik göstermektedir (yetişkinler ve 6 yaş üstü çocuklar için 2 gr ve 2-6 yaş arası çocuklar için 1 gr), sistemik emilimi azdır ve bu nedenle nörosistiserekozlu kişilerde olumsuz etkisi yoktur ancak genellikle prazikuantelden daha pahalıdır (9). Prazikuantelin hamile ve emziren kadınlarda kullanımında herhangi bir kısıtlama olmadığı gösterilmiştir (24). Bununla birlikte, sistemik olarak emilmesi ve kan-beyin bariyerini geçebilmesi gibi özellikleri nedeniyle NSS'li hastalarda ilacın zarar verdiği kistlerin başlattığı inflamatuvar yanıt sonucu gelişebilen olumsuz nörolojik sonuçlara yol açma potansiyeli vardır (9). Üçlü albendazol dozu (3 x 400 mg/gün/ardışık üç gün) *Taenia* türlerine karşı da iyi bir etkinlik göstermiştir ancak aynı zamanda kan-beyin bariyerini de geçebilmektedir (25). Albendazol hamileler tarafından alınamaz ancak 2 yaşın üzerindeki çocuklara daha düşük dozlarda verilebilir (26). Zayıf emilim nedeniyle ikisi de %100 etkili değildir; prazikuantelin oral emilim oranı %80'dir, albendazolün ise oral emilim oranı %5'ten azdır (ancak yüksek yağlı bir yemekle alındığında bu oran %25'e kadar çıkar (27). Prazikuantel 10-14 gün süreyle 50 mg/kg/gün dozunda hızla emilir ve yaygın olarak reçete edilir. Albendazol genellikle 10-14 gün süreyle 15 mg/kg/gün olarak verilir. Şiddetli hastalık durumunda ve bazı parankimal hastalıklarda 30 günlük uzatılmış albendazol tedavisi gerekebilir. Karşılaştırmalı klinik çalışmalarda albendazolün canlı larvaları azaltma açısından praziquantele eşdeğer veya üstün olduğu görülmüştür (28). Albendazolün 10 gün boyunca (15 mg/kg/gün),

beraberinde enflamasyonu azaltmak için 6 mg deksametazon dozu ile kombine tedavisinin jeneralize nöbet sıklığını tedaviyi takip eden 30 ay boyunca azalttığı gösterilmiştir (29). Albendazol, BOS'a prazikuantelden daha etkili şekilde nüfuz eder, ekstraparankimal formlara karşı daha etkilidir ve daha sık reçete edilir. Bazı hastalarda bu ilaçlar, sistiserkotik ensefalit ile intrakraniyal hipertansiyon semptomlarını şiddetlendirebilir. Bazı hastalar bir ilaca veya diğerine daha iyi yanıt verdiği için, bazı durumlarda iki ilacın kombinasyonu ile tedavi etmek optimal olabilir (18). Garcia ve Del Brutto, birden fazla beyin kisti olan hastalarda albendazol ve prazikuantel tedavisinin ilaca bağlı yan etkileri artırmadan sistidal etkileri arttırdığını bulmuşlardır. Ancak rutin ikili kombinasyon, antihelmintik direnç gelişme riskine katkıda bulunabilir (30).

SONUÇ

Tenyazis'in kontrolü için toplu ilaç uygulama programlarında prazikuantel 10 mg/kg, niklosamid 2 g ve üçlü doz albendazol 400 mg'nin kullanılması düşünülebilir. *T. solium*'un endemik olduğu bölgelerde prazikuantel ve albendazolün güvenliği konusunda bazı genel endişeler olduğu göz önüne alındığında, bu ilaçlar NSS ile uyumlu klinik belirtileri olan kişilere uygulanmamalıdır. Prazikuantel 10 mg/kg ve üçlü doz albendazol 400 mg'lı MDA'yı takiben yan etkilerin aktif olarak izlenmesi gerekmektedir.

KAYNAKLAR

1. Ferrer E, Garate T. Taeniosis and Cysticercosis. In; Helminth Infections and their Impact on Global Public Health . Ed: Bruschi F. Springer, Pisa, 2014, p: 201-228.
2. Garcia HH, Gonzalez AE, Evans CAW, Gilman RH. *Taenia solium* sistiserkoz. Lancet. 2003; 362 (9383):547-556.
3. Atef M, Emna T. A rare cause of intestinal obstruction. J Clin Case Rep 2015; 5 (594):2.
4. Murray CJL, Vos T, Lozano R, et al. Disability-adjusted life years (DALYs) for 291 diseases and injuries in 21 regions, 1990-2010: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. Lancet. 2012; 380 (9859):2197-2223.
5. Weka RP, Kamani J, Cogan T, Eisler M, Morgan ER. Overview of *Taenia solium* cysticercosis in West Africa. Acta Trop. 2019; 190: 329-338.
6. Ndimubanzi PC, Carabin H, Budke CM, Nguyen H, Qian YJ, Rainwater E, et al. A systematic review of the frequency of neurocysticercosis focusing on people with epilepsy. PLoS Negl Trop Dis. 2010; 4: e870.
7. Torgerson PR, Macpherson CN. The socioeconomic burden of parasitic zoonoses: Global trends. Vet Parasitol. 2011; 182: 79-95.
8. Steinmann P, Utzinger J, Du Z-W, et al. Efficacy of single-dose and triple-dose albendazole and mebendazole against soil-transmitted helminths and *Taenia spp.*: a randomized controlled trial. PLoS One. 2011;6(9):e25003.
9. Pawlowski Z, Allan J, Sarti E. Control of *Taenia solium* tenyazis/ cysticercosis: from research towards implementation. Int J Parasitol. 2005;35(11-12):1221-1232.

10. Flisser A, Sarti E, Lightowers M, Schantz P. Neurocysticercosis: regional status, epidemiology, impact and control measures in the Americas. *Acta Trop.* 2003;87(1):43–51.
11. Pawlowski ZS. Role of chemotherapy of tenyazis in prevention of neurocysticercosis. *Parasitol Int.* 2006;55: 105–109.
12. Fogang YF, Savadogo AA, Camara M, et al. Managing neurocysticercosis: challenges and solutions. *Int J Gen Med.* 2015;8: 333-344.
13. Nash TE, Singh G, White AC, et al. Treatment of neurocysticercosis: current status and future research needs. *Neurology.* 2006;67: 1120-1127.
14. Winkler AS, Richter H. Landscape analysis: management of neurocysticercosis with an emphasis on low and middle-income countries. World Health Organization: Geneva; 2015. Ulaşılabilirliği adres: https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/152896/WHO_HTM_NTD_NZD_2015.05_eng.pdf?sequence=1
15. Garcia HH, Pretell EJ, Gilman RH, et al; Cysticercosis Working Group in Peru. A trial of antiparasitic treatment to reduce the rate of seizures due to cerebral cysticercosis. *N Engl J Med.* 2004;350:249-258.
16. Del Brutto OH, Roos KL, Coffey CS, García HH. Meta-analysis: Cysticidal drugs for neurocysticercosis: albendazole and praziquantel. *Ann Intern Med* 2006;145: 43-51.
17. Matthaiou DK, Panos G, Adamidi ES, Falagas ME. Albendazole versus praziquantel in the treatment of neurocysticercosis: a meta analysis of comparative trials. *PLoS Negl Trop Dis.* 2008;2:e194.
18. Garcia HH, Gonzales I, Lescano AG, et al; Cysticercosis Working Group in Peru. Efficacy of combined antiparasitic therapy with praziquantel and albendazole for neurocysticercosis: a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet Infect Dis.* 2014;14: 687-695.
19. Gabrielli AF, Montresor A, Chitsulo L, Engels D, Savioli L. Preventive chemotherapy in human helminthiasis: theoretical and operational aspects. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 2011;105(12):683–693.
20. Bergquist R, Utzinger J, Keiser J. Controlling schistosomiasis with praziquantel: how much longer without a viable alternative? *Infect Dis Poverty.* 2017; 6: 74.
21. Garcia HH, Nash TE, Del Brutto OH. Clinical symptoms, diagnosis, and treatment of neurocysticercosis. *Lancet Neurol.* 2014;13: 1202– 1215.
22. Nash TE, Ware JM, Coyle CM, Mahanty S. Etanercept to control inflammation in the treatment of complicated neurocysticercosis. *Am J Trop Med Hyg.* 2018; 100:609–16.
23. Gamboa R, Vilchez P, Moyano LM, Muro C, Benavides V, O'Neil SE, et al. Efficacy and adverse events of niclosamide in a large scale cysticercosis elimination demonstration program on the North Coast of Peru. *Am J Trop Med Hyg.* 2017; 95(5 Suppl):140.
24. OIE/WHO/FAO, editor. WHO/FAO/OIE guidelines for the surveillance, prevention and control of tenyazis/cysticercosis. Paris: World Organization for Animal Health; 2005.
25. Ash A, Okello A, Khamlome B, Inthavong P, Allen J, Thompson RCA. Controlling *Taenia solium* and soil transmitted helminths in a northern Lao PDR village: Impact of a triple dose albendazole regime. *Acta Trop.* 2017; 174:171–8.
26. Merck Manuals. Ulaşılabilirliği adres: <https://www.merckmanuals.com/professional/resources/brand-names-of-some-commonly-used-drug>.
27. Fogang YF, Savadogo A, Camara M, Toffa DH , Basse A ,Sow AD , et al. Managing neurocysticercosis: challenges and solutions. *Int J Gen Med.* 2015; 8: 333–344.
28. White AC, Coyle CM, Rajshekhar V, Singh G, Hauser WA, Mohanty A, et al. Diagnosis and treatment of neurocysticercosis: 2017 clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America (IDSA) and the American Society of Tropical Medicine and Hygiene (ASTMH). *Am J Trop Med Hyg.* 2018; 98: 945–966.

29. Prevention C–C for DC. CDC -Cysticercosis–Resources for Health Professionals. Ulaşılabilir adres: https://www.cdc.gov/parasites/cysticercosis/health_professionals/index.html
30. Garcia HH, Del Brutto OH, Cysticercosis Working Group in Peru. Antiparasitic treatment of neurocysticercosis - The effect of cyst destruction in seizure evolution. *Epilepsy Behav.* 2017;76: 158–162.

GİRİŞ

Dişisi 9-12 mm erkeği 3-5 mm olan erişkin *Enterobius vermicularis* (*E. vermicularis*) gözle görülebilir. Asimetrik, çift tabakalı, ovalimsi ve yarı saydam yumurtaları 50-60 µm boyutlarındadır. Enfeksiyon infektif yumurtaların (yumurtlamayı takiben 4-6 saat içinde yumurtanın içindeki larva infektif hale geçer) ağız yoluyla alınmasıyla oluşur. Konak hücrenin sindirim sisteminde yumurtanın dış membranı yumuşar ve piloru geçtikten sonra ince bağırsakta larva yumurtadan dışarı çıkar. İki kez gömlek değiştiren larva erişkin hale gelerek çiftleşir ve çekum, apendiks, asendan kolon gibi kalın bağırsağın alt kısımlarına göç eder. Çiftleşmeyi takiben erkek erişkin ölür. Hamile dişinin ise yaşam süresi ortalama 100 gün kadar olup aktif migrasyon ile anal kanala ulaşır. Infektif yumurtanın ağız yolu ile alımından ortalama 2-6 hafta sonra erişkin dişi parazit yumurtlamaya hazır hale gelir. Yumurtlama genellikle konak istirahat halinde olduğu zamanlarda gerçekleşir. Anüse ulaşan dişiler perianal bölgedeki dokuya yumurtalarını adeziv matriks ile bırakır. Bu sırada anüs etrafında şiddetli bir kaşıntı oluşur. Perianal bölgenin konak tarafından kaşınması sonrası çevreye ve ele bulaşan yumurtaların ağızdan alınması ile parazit tekrardan konağı infekte eder. Ayrıca anüs etrafında yeni yumurtadan çıkan larva retrograt olarak anüse girer ve yeni enfeksiyon oluşturur. Nadiren bu larvalar başka organlara da gidip yerleşebilir (1).

Enfeksiyonun önlenmesinde aşağıda belirtilen hijyen kurallarına mutlaka uyulması gerekmektedir. Dışkılama sonrası ve yemek öncesi eller mutlaka sabunla yıkanmalıdır. Tırnak yeme alışkanlığına son verilmelidir. Tırnaklar kısa kesilmelidir. İç çamaşırları günlük olarak değiştirilmeli ve en az 40°C' de yıkanmalıdır. Havlular ve yatak takımları kullanana özel olmalıdır. Anal bölge dışkılama sonrası yıkanarak temizlenmelidir. Kaşıntı çok fazla ise çinkolu yağlar uygulanmalıdır. Evde beraber yaşadığı kişiler ve seks partnerleri de aynı esnada tedavi edilmelidir. Olası enfeksiyon riski bulunan bireyler de dahil olmak üzere

infeksiyonlular hastalığın geçiş şekli ve semptomları açısından bilgilendirilmelidir (1).

Parazit yumurtaları ev tozu ve çevredeki eşyalarda da bulunabilir. Sekonder infeksiyon kaynağı olarak değerlendirilen bu hipotezin doğrulanmasının zor olduğu, oda ısısında yumurtaların beş gün kadar infektif kalabildiği ifade edilmektedir (2).

Mebendazol: İlk infeksiyonda tek doz olarak 100-200 mg alınması önerilmektedir. İki yaşın üzerindeki bireylerde kullanılması uygundur. Başarı oranı %90-100 arasındadır. İlacın ilk dozunu takiben 14. ve 28. günlerde tekrarlanması önerilmektedir. Genellikle iyi tolere edilen bir ilaç olmakla beraber nadiren bulantı, kusma, ishal, kramp ve şişkinlik gibi gastrointestinal şikayetler görülebilir. Metronidazol'un, simetidin, praziquantel ve deksametazon ile beraber kullanımından kaçınılmalıdır. Gebelik ve emzirme dönemlerinde dikkatli kullanılması gerekmektedir. Kronik tekrarlayan infeksiyonlarda ise 16 hafta boyunca her 14 günde bir ilacın tekrarlanması önerilmektedir (1, 3,4).

Pirantel embonat: İlk infeksiyonda 10 mg/kg tek doz kullanılabilir. Yedi aylıktan büyük çocuklarda kullanımı uygundur. Tedavi ilk dozdan 14 ve 28 gün sonra tekrarlanmalıdır. Maksimum dozu bir gr olup genellikle iyi tolere edilmektedir. Nadiren iştahsızlık, başağrısı, halsizlik, bulantı, kusma, ishal, transaminaz seviyesinde yükselme görülebilir. Karaciğer hastalığı olanlarda ilaç önerilmemektedir. Piperazin ve teofilin ile ilaç etkileşimine girebilir (1, 3,4).

Pirivinium embonat: İlk infeksiyonda 5 mg/kg tek doz verilmelidir. Dört aylıktan büyük çocuklar için kullanımının güvenli olduğu bildirilmiştir. Tedavi ilk dozdan 14 ve 28 gün sonra tekrarlanmalıdır. Maksimum doz 400 mg. dir. Nadiren abdominal semptomlara neden olur. Karaciğer hasarı, böbrek yetmezliği ve kronik inflamatuvar bağırsak hastalığı olanlarda ilacın kullanımında kotrendikasyon vardır (1, 3,4).

Albendazol:İlk kullanımda 200-400 mg tek doz olarak verilmelidir. İki yaşından büyük ve 10 kg dan fazla olan çocuklarda 400 mg verilebilir. Bir yaşında ve kilosu 10 dan az olanlarda 200 mg önerilmektedir. Yine 14 ve 28 gün sonra tedavi tekrarlanmalıdır. Genellikle iyi tolere edilen bu ilaçta nadiren abdominal semptomlar olabilir. Olası teratojenik ve hepatotoksik yan etkisi bulunmaktadır. Metronidazol, simetidin, praziquantel ve deksametazon ile beraber kullanıldığında ilaç etkileşimleri olabilir. Tekrarlayan infeksiyonlarda 16 hafta boyunca her 14 günde bir ilacın tekrarlanması önerilmektedir. Ekstraintestinal infeksiyonlarda ilacın sistemik etkisine bağlı olarak mebendazolden daha etkin olduğu bildirilmektedir (1, 3,4).

İvermektin: Genellikle ürogenital gibi ekstraintestinal infeksiyonlarda tercih edilmelidir. Tek doz 200 µg kilo başına verilmelidir. Yine ilk ilaç dozunu takiben 14 üncü ve 28 inci günlerde ilacın tekrarlanması önerilmektedir. Geçici hipereozinofili ve transaminazlarda yükselme yan etkileri arasındadır. Onbeş kilonun altındaki çocuklarda kullanımı önerilmemektedir. (5,6).

Mebendazol ve albendazol hem erişkin hem de yumurtalara etkin benzimidazol grubundan ilaçlar olup bu iki ilaçta tubulin polimerizasyonunu inhibe eden β-tubuline bağlanır ve parazitin glikojen rezervlerini tüketir. İnsan ve parazitlerde β-tubulin yapısının birbirine benzemesi nedeniyle bazı olgularda özellikle ilacın uzun ve yüksek doz kullanımında yan etkilere neden olur (1). Albendazolün tersine mebendazol'un yalnızca %7'si oral alımı takiben absorbe olur ve aktif kısmının büyük oranda bağırsaklarda kalması sebebiyle daha az yan etkilere yol açarken bağırsakta etkisini daha yüksek oranda gösterir (3).

OLGU SUNUMU

Makatta aşırı kaşıntı ve kabızlık şikayetleri ile Gastroenteroloji Polikliniğine başvuran 49 yaşında kadın hasta daha önce dış merkezde üç ay boyunca takip edilmiş. Dış merkeze sık sık yaşadığı karın ağrısı, karında şişlik, kabızlık ve makatta kaşıntı şikayetleri nedeniyle başvuran olguya *E. vermicularis* tanısı konulmuş ve iki kür şeklinde pirantel pamoat tedavisi uygulanmış. Olgunun şikayetlerinde gerileme olmaması nedeniyle albendazol ve pirantel pamoat tedavileri birlikte uygulanmış ve tedavi sonucunda bulantı, kusma, ishal gibi yan etkileri görülüş. Yapılan tedavilere rağmen şikayetlerinde herhangi bir düzelme olmayan olgu hastanemizin Gastroenteroloji Polikliniğine yönlendirilmiş. Burada alınan anamnezinde olgumuzun panik atak dışında süregelen bir hastalığının bulunmadığı, daha önce sezeryan dışında bir operasyon geçirmediği ve sık analjezik kullanması (haftada 1-2) dışında sürekli kullandığı bir ilacın bulunmadığı öğrenilmiş. Anamnezde aile bireylerinin ilaç kullanmadığı belirtilmiştir. Olgunun yapılan fizik muayenesinde patolojik bulgu saptanmamış, dışkı örneğinde de parazit bulunmamış fakat selofan bant örneğinde *E. vermicularis* yumurtalarının görüldüğü raporlanmıştır. İnfeksiyonun önlenmesinde yazıda (yukarıda) belirtilen hijyen kurallarına mutlaka uyulması gerektiği tekrar tekrar hastaya anlatılmıştır. Ailesinin de mutlaka tedavi alması önerilmiştir. Olgunun geçmişinde aldığı tedaviler göz önüne alınarak şikayetleri gerilemeyen olguya mebendazol tek doz olarak 100-200 mg reçetelendirilmiş, ilacın ilk dozunu takiben 14. ve 28. günlerde

tekrarlanması önerilmiştir. Tedavi sonrasında selofanlı bant örneğinin laboratuvar tarafından mikroskopik bakısında parazit yumurtalarına rastlanmamıştır.

SONUÇ

1-Enterobiasis ilaçla kolayca tedavi edilebilmesine karşın çeşitli yollarla enfeksiyonun tekrarlanması nedeniyle ilacın ilk dozunu takiben 14. ve 28. günlerde tekrarlanması gereklidir. Tekrar tedaviden sonra laboratuvar tanı yenilenmeli parazit yumurtası saptanırsa tedaviye 16 hafta boyunca her 14 günde bir olmak üzere devam edilmelidir.

2-Hastalar parazitin bulaş yolları ve yaşam döngüleri hakkında bilgilendirilerek gerekli hijyen kurallarına uymaları gerektiği konusunda bilgilendirilmelidir.

3- Hasta ile yakın teması olanların ve evde beraber yaşadığı bireylerin aynı anda tedavi edilmesi gerekmektedir.

TARTIŞMA

Parazit yumurtaları anüs çevresinde bulunur ve hastada aşırı kaşıntıya neden olur. Bu nedenle yumurtaların bulaştığı ellerin temizliğine öncelikle önem verilmelidir. Dışkılama sonrası ve yemek öncesi eller mutlaka sabunla yıkanmalıdır. Tırnak yeme alışkanlığına son verilmelidir. Tırnaklar kısa kesilmelidir. İç çamaşırlar günlük olarak değiştirilmeli ve en az 40°C' de yıkanmalıdır. Havlular ve yatak takımları kullanana özel olmalıdır.

Parazit yumurtaları ev tozu ve çevredeki eşyalarda da oda ısısında beş gün kadar infektif kalabilir. Bu nedenle evde beraber yaşadığı kişiler ve seks partnerleri gibi yakın ilişkide bulunduğu kişiler mutlaka hasta ile aynı anda tedavi edilmelidir

KAYNAKLAR

1. Wendt S, Trawinski H, Schubert S, Rodloff AC, Mössner J, Lübbert C. The diagnosis and treatment of pinworm infection. Dtsch Arztebl Int, 2019; 116:213–9.
2. Hulínská D. Morphogenesis and viability of larvae in the eggs of Enterobius vermicularis. Folia Parasitol, 1974; 21: 225–32.
3. Georgiev VSt. Chemotherapy of Enterobiasis (Oxyuriasis). Expert Opin Pharmacother 2001; 2: 267–75.
4. Ibarra J. Threadworms: a starting point for family hygiene. Br J Community Nurs, 2001; 6: 414–20.

5. Naquira C, Jimenez G, Guerra JG, [Bernal](#) R, [Nalin](#) DR, [Neu](#) D, [Aziz](#) M. Ivermectin for human strongyloidiasis and other intestinal helminths. *Am J Trop Med Hyg*, 1989; 40:304–9.
6. Wen LY, Yan XL, Sun FH, Fang YY, Yang MJ, Lou LJ. A randomized, double-blind, multicenter clinical trial on the efficacy of ivermectin against intestinal nematode infections in China. *Acta Trop*, 2008;106: 190–4.

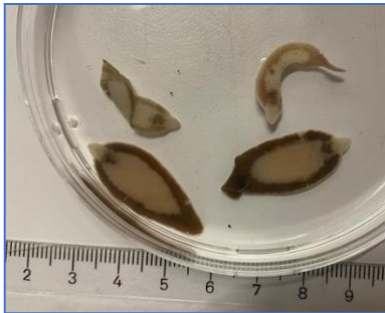
Gülsüm İclal BAYHAN¹, Gönül TANIR², Halil KURT³,
Ayşegül TAYLAN ÖZKAN⁴

¹Yıldırım Beyazıt Üniversitesi, Tıp Fakültesi; Ankara Şehir Hastanesi, Çocuk Enfeksiyon Kliniği, ANKARA; ²Emekli Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Uzmanı, ANKARA; ³TOBB Ekonomi ve Teknoloji Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji AD, ANKARA; ⁴TOBB Ekonomi ve Teknoloji Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji AD, ANKARA

GİRİŞ

Karaciğer kelebeği (trematod) olarak da adlandırılan fasiyoloz, *Fasciola hepatica* ya da *Fasciola gigantica*'nın etken olduğu bir zoonozdur (1,2) (Şekil 1). *Fasciola* spp. koyun, sığır, manda, keçi, eşek, at ve tavşanın safra kanallarında yaşar ve yumurtaları bu hayvanların dışkıları ile çevreye saçılır. İnsanlara bulaş metaserkarya ile kontamine su teresi, yeşil sebzeler ve suyun tüketilmesi ile olur (1-4). Ateş, hepatomegali ve karın ağrısı fasiyolozun tipik klinik triyadıdır (2,4).

Beş kıtadaki birçok ülkede insan vaka sayılarının artması, hastalığın patojenitesi, bağışıklığı ve kronik dönemine ilişkin çalışmaların sonuçları fasiyolozun artık sadece ikincil bir zoonotik hastalık olarak değerlendirilemeyeceğini düşündürmektedir. Fasiyoloz Dünya Sağlık Örgütü'nün gündeminde gıda kaynaklı insan trematod hastalığı tanımıyla öncelikli olarak yer almaktadır (4,5). Bu bölümde; biri klasik hepatik fasiyoloz hastalığı tablosu sergileyen, diğeri ise tedavi yan etkisi sonucu kolanjit gelişen iki pediatrik olgu ve bir erişkin olgu sunulmuştur.



Şekil 1. *Fasciola hepatica* erişkinleri

OLGU SUNUMU 1

Van ilinde ikamet etmekte olan 9 yaşında kız hasta 4 haftadır devam eden karın ağrısı, aralıklı ateşlenme ve iştahsızlık şikayetleri ile Yüzüncü Yıl Üniversitesi Çocuk Enfeksiyon polikliniğine getirildi. Fizik muayenesinde karaciğer kot altında 2 cm palpabl ve hassastı. Laboratuvar tetkiklerinde hemoglobin 14 g/dL (11-18 g/dL), beyaz küre sayısı 11.800/mL ($4-11 \times 10^3$ /mL), mutlak eozinofil sayısı 4.560/mL (<500 /mL), platelet sayısı 456.0000/mL ($150-400 \times 10^3$ /mL), C reaktif protein (CRP) 8,1mg/L (0-5 mg/L), eritrosit sedimantasyon hızı (ESH) 25 mm/saat (0-20 mm/saat)'ti. Batın ultrasonografisi (US)'nde karaciğerde çok sayıda, en büyüğünde çapı 34 mm'yi bulan coğrafi şekilli hipoekoik alanlar ve portal hilusta lenfadenopati izlendi. Çiğ sebze tüketme öyküsü olan hastanın dışkı incelemesinde parazit yumurtası izlenmedi. *Fasciola* spp. indirek hemaglütinasyon testi (İHA) sonucu 1/320 titrede pozitif geldi. Triklabendazol, 10 mg/gün dozunda iki gün verildi. Bir hafta sonraki kontrolünde hastanın şikayetleri geçmişti. Bir ay sonra çekilen kontrol batın US'si normal sonuçlanan hastanın üç ay sonraki kontrolünde eozinofil değerleri de normal sınırlara inmişti.

OLGU SUNUMU 2

Van'da yaşayan 16 yaşında erkek hasta üç aydır devam eden karın ağrısı şikâyeti ile Yüzüncü Yıl Üniversitesi Çocuk Enfeksiyon Polikliniğine başvurdu. Öykü derinleştirildiğinde hastanın sağ üst kadranda ağrı olduğu ve ailesi ile kırlardan ot toplayıp yediği öğrenildi. Laboratuvar tetkiklerinde hemoglobin 14 g/dL, beyaz küre sayısı 12.100/mL, platelet sayısı 176.000^3 /mL, CRP 3,4 mg/L, ESH 5 mm/saat'ti. Periferik yayma bakısında eozinofili görülmedi. Batın US'de safra kesesi normalden büyük ve içerisinde çok sayıda hareketli ekojeniteler izlendi. Dışkı incelemesinde oval şekilli kapaklı parazit yumurtaları görüldü. *Fasciola* spp. İHA 1/2.560 tirede pozitif geldi. Ayaktan izlenen hastaya triklabendazol 10 mg/gün dozunda bir gün verildi. Bir hafta sonra hasta şiddetli karın ağrısı ile çocuk acil servise başvurdu. Fizik muayenede Murphy bulgusu pozitif bulunan hasta akut kolesistit olarak değerlendirildi. Batın US'de safra kesesi hidropik, intra ve ekstrahepatik safra yolları dilateydi. Hastaneye yatırılarak, oral alımı kesilen ve hidrate edilen hastanın karın ağrısı tedricen azalarak üçüncü gün tamamen kayboldu. Onuncu günde çekilen batın US'de safra kesesi ve safra yolları tamamen normaldi.

OLGU SUNUMU 3

Ankara Polatlı'da yaşayan 58 yaşında erkek hastanın üşüme, titreme, terleme, eklem ağrısı, gece terlemesi, kaşıntı, karın ağrısı ve bulantı şikayetleri mevcuttu. Ateşinin yükseldiğini ama ölçümde vücut sıcaklığının normal çıktığını ifade etti. Yaklaşık 1 aydır devam eden şikayetleri nedeniyle doktora gitmiş, CRP:40, akciğer tomografisinde her iki akciğer üst lob apikalinde fibrotik değişikliklere bağlı sekel bulunmuş. Bir hafta levofloksasin 500 mg tab 1x1 kullanan hasta şikayetlerinin düzelmemesi nedeniyle kliniğimize başvurdu.

Fizik muayene de genel durumu iyi, kan basıncı 120/80 mmHg, vücut sıcaklığı 35.7 OC, nabız 67/dak, Solunum sayısı 20/dak ve diğer sistem bulguları normaldi. Hemoglobin 13.7 g/dL (14-18 g/dL), mutlak eozinofil sayısı 4.575/mm³ (100-400/mm³) beyaz küre sayısı 17.950/mL (4,5-11×10³/mL), trombosit sayısı 237×10³/ul (130-400) bulundu. Periferik yaymada %24.6 parçalı, %12.6 lenfosit, %5.4 monosit, %56.8 eozinofil saptandı. ESH 43 mm/saat (0-20 mm/saat), CRP 40 mg/L (0-5 mg/L), ferritin 458.6 ng/ml (30-400 ng/ml), Alkalen fosfataz 235 U/L (40-130 U/L), Total bilirübin 0.43 mg/dl (0.3-1.35 mg/dl), Gama glutamil transferaz (GGT) 135 U/L (7-60 U/L), Alanin aminotransferaz (ALT) 35 U/L (10-50 U/L), Aspartat Aminotransferaz (AST) 40 U/L (10-42 U/L), kreatinin 1.2 mg/dl (0.5-1.2 mg/dl), Total Ig E 808.4 IU/L (0-100 IU/L) olarak belirlendi. Gaitada parazit kist ve yumurtası görülmedi. ANA, *Brucella* aglütinasyonu (Coombs antiserumu ile), HBsAg, Anti HCV, Anti HIV. *Borrelia burgdorferi* IgM ve IgG, *Echinococcus* antikorları negatifti. *F. hepatica* IgG (Distamatoz)(IHA) 14.12.2019 tarihindeki ilk analizde negatif (<0.6 negatif, >0.6-<1.2 sınırda, >1.2 pozitif) iken, 3.02.2020 tarihinde sınırda pozitif (1.1) olarak raporlandı. Benzer bir şekilde hastanın 13.12.2019 tarihindeki tüm abdomen US, gastroduodenoskopi, kolonoskopi sonuçları normaldi ve mide biyopsi patoloji sonuçlarında da intestinal metaplazi ve neoplazmaya rastlanmadı ancak *Helicobacter pylori*'si pozitif. Diğer yandan 20.12.2019 da Manyetik Rezonans (MR) kolanjiyografisinde karaciğer parankimi içerisinde dağınık tarzda safra yolu distal kesimleri etrafına uyan düzeylerde, T2 ağırlıklı serilerde sınırları net ayırt edilemeyen karaciğer parankimine göre minimal hiperintens izlenen, bazılarının orta kesiminde nodüler hipointensite mevcut olan, intravenöz kontrast madde (İVKM) sonrası kistik ve tübüler şekilde uzanım ve bazılarının etrafında kontrast tutulumu gösteren ve bazılarının santralinde difüzyon kısıtlaması izlenen kolanjit-mikroabse odaklarına ait olduğu düşünülen lezyonlar dikkati çekti (Şekil 2). Hipereozinofilisi olan hastanın, seroloji sonucu ve MR kolanjiyografisinin fasiyoloz ile uyumlu olarak değerlendirilmesi nedeniyle triklabendazol 250 mg tab akşam 750

mg, 12 saat sonra 250 mg toplam 1.000 mg başlandı. Hastanın üşüme, titreme, terleme, eklem ağrısı, karın ağrısı ve bulantı şikayetleri düzeldi; gece terlemeleri ve vücudundaki kaşıntıları azaldı; CRP, sedimantasyon, ALP, GGT değerleri normale döndü. Periferik yaymada eozinofil, 15 gün sonra %38'e, bir ay sonra %15'e geriledi. Tedaviden bir ay sonra triklabendazol tedavisi tekrarlandı ve 1.5 ay sonraki kontrol MR'ında lezyon boyutlarının küçüldüğü, fokal dilate safra yollarına ait olduğu düşünülen tübüler görünümünün de büyük çoğunlukla kaybolduğu izlendi. Tedaviden iki ay sonra hastanın eozinofil değeri %4.9'a geriledi ve 3 ay sonra da terleme ve kaşıntı şikayetleri düzeldi.

TARTIŞMA

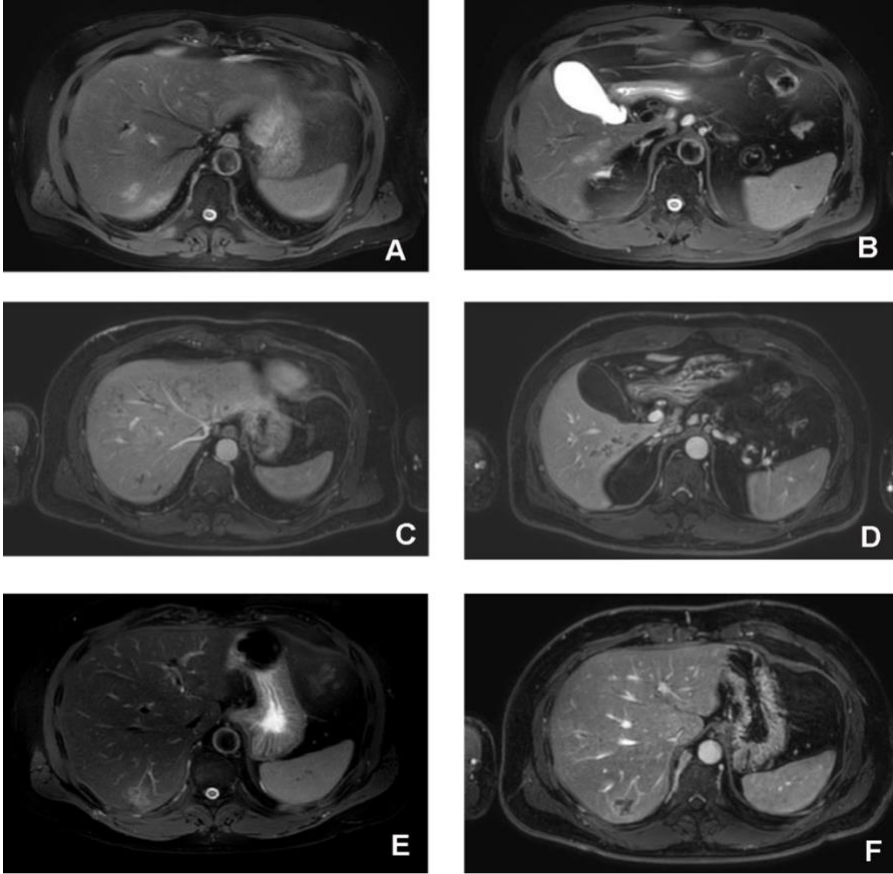
Epidemiyoloji

İnsanları enfekte eden iki *Fasciola* spp. türü *Fasciola hepatica* and *Fasciola gigantica*'dır (4-6). Dünya çapında çoğu çocuk olmak üzere 2,6 milyon kişinin enfekte olduğu tahmin edilmektedir (6,7). Bolivya'da fasiyoloz prevalansı %100'lere kadar çıkabilirken Avrupa'da sporadik vakalar görülmektedir (4). Türkiye'de de hastalığın yaygınlığının %0.04-5.6 arasında olduğu bildirilmiştir (8-11)

En sık doğal konakları koyun, keçi ve sığırlardır ancak manda, eşek, domuz, at, deve, lama ve diğer otçullarda da görülebilir. İnsanlar tesadüfi konak olup genellikle parazitin yaşam döngüsüne katkıda bulunmazlar (1-5). Fasiyolozun yaşam döngüsü karmaşıktır ve süreç enfekte hayvanların safra kanallarındaki erişkin *Fasciola*'lardan atılan yumurtalarının dışkı yoluyla tatlı su kaynaklarına ulaşmasıyla başlar. Kapaklı yumurtanın içinden çıkan mirasidyum Lymnaeidae ailesinden belirli bir su salyangozu türüne ara konak olarak yerleşir, çoğalır ve serkarya halini alır. Salyangozdan suya salınan kuyruklu serkaryalar yüzerek su içinde veya kenarında yaşayan bitkilerin yapraklarına ve gövdelerine yapışarak küçük kistler (metaserkaryalar) oluşturur. Metaserkarya bulunan bitkilerin özellikle de su teresinin çiğ tüketilmesi fasiyoloz bulaşında başlıca rolü oynar (3-5). Ancak enfekte hayvanların ve su kanallarının yakınında yetişen diğer yeşil yapraklı bitkilerin tüketilmesi de enfeksiyon için kaynak olabilir. Satışa sunulmadan önce sık sık sulanması gereken marul, yonca, ıspanak, nane, roka, pırasa gibi yeşilliklerin de metaserkarya içeren sulardan kontaminasyonu mümkündür (3-5,7). Metaserkarya içeren suların içilmesi ya da bu sularla meyve suyu, salata, sos hazırlanması da diğer bir risk faktörüdür (2-4,12). *Fasciola* larvalarını içeren çiğ ciğer tüketiminin de bulaşta rolü olabileceği bildirilmiştir (3,4).

Klinik

Fasiyoloz insanlara genellikle temel hijyen önlemlerine uymadıkları takdirde bulaşır. Metaserkarya bulunan kontamine su veya gıdaların insanlar tarafından tüketilmesi ile birkaç gün ile birkaç ay arasında değişen inkübasyon süresi başlar (2-4). İnkübasyon dönemini akut (hepatik) ve kronik (biliyer) faz takip eder:



Şekil 2. T2 ağırlıklı serilerde (A,B), karaciğer parankiminde sınırları net olarak ayırt edilemeyen, dağınık ve minimal hiperintens lezyonlar mevcuttu. İntravenöz kontrast enjeksiyonundan (C,D) sonra bu lezyonların bazıları kistik değişiklikler ve duvar kontrastlanmasıyla birlikte tübüler genişleme göstermekteydi. Bazılarında merkezi olarak apse oluşumu tanısı konan (gösterilmemiştir) difüzyon kısıtlaması vardı. Bu lezyonların kolanjit ve *F. hepatica* enfeksiyonuna sekonder gelişen mikro abse odaklarına ait olduğu düşünüldü. Hastanın tedavi sonrası kontrol MR'ında (E,F), lezyon boyutlarında azalma olduğu ve fokal dilate safra kanallarını gösteren tübüler görünümünün çoğunun kaybolduğu görüldü.

Akut faz; yaklaşık 2-4 ay süren bu dönem immatür parazitlerin intestinal duvara penetre olarak peritoneal kaviteye kaçması ile başlar. Daha sonra

larvalar Glisson kapsülünden penetre olarak karaciğere ve buradan da safra yollarına ulaşır. Bu invazyon; hepatositlerin ölümüne ya da tahribatına yanı sıra internal kanamalara yol açabilir. Bu evredeki belirti ve bulgular karaciğerde larva migrasyonu sırasındaki destrüksiyon ve buna cevap olarak gelişen inflamasyon ile ilişkilidir. Akut faz sırasında parazitler henüz erişkin hale gelmediği için dışkıda yumurta bulunmaz (2,4,13-15).

Kronik faz (biliyer faz); parazitlerin vücuda girişinden yaklaşık 6 ay sonra safra yollarına ulaştıklarındaki dönemdir. Burada erişkin hale gelen *Fasciola*'lar yumurta üretmeye başlar ve bu yumurtalar safra yoluyla bağırsaklara oradan da dışkıya ulaşır (2,4,13,15). Dışkı incelemesinde yumurtalar görülebilirse de insanlarda genellikle enfeksiyon yükü ve dolayısıyla da yumurta sayısı az olacağı için dışkı bakısında gözden kaçabilir. Ayrıca insanlar tesadüfi konak olduğundan biliyer fazda konağa tam olarak adapte olamayan parazitler de yumurta üretimi görülmeyebilir (2,16). 10 yıldan uzun sürebilen kronik fazda hastaların yarısında eozinofilinin gerilediği saptanmıştır bu nedenle eozinofili bulunmaması fasiyoloz tanısını ekarte ettirmez (2,13,15). Uzun süre devam eden enfeksiyonlara bağlı olarak anemi ve malnütrisyon gelişebileceği bildirilmiştir (17).

Hastanın semptomları dört aydan az bir süre önce başlamışsa ve US'de safra kesesi içerisinde motil ekojeniteler izlenmiyorsa hasta akut (hepatik) fazda kabul edilmelidir. Eğer semptomlar dört aydan uzun süredir devam ediyorsa ve safra kesesinin sonografik incelemesinde fasiyoloz lehine bulgular varsa hasta kronik fazda kabul edilmelidir (18).

Fasiyolozda en sık görülen semptom karın ağrısıdır. Diğer semptomlar ise ateş, iştahsızlık, kilo kaybı, halsizlik, miyalji ve artraljidir ancak akut ve kronik fazdaki semptom ve bulgular farklılık gösterebilir (8,16,19). Türkiye'den bildirilen akut fazda tanı almış fasiyoloz hastalarının yer aldığı bir olgu serisindeki semptomlar arasında karın ağrısı hastaların tamamında, ateş %59, bulantı %14, kilo kaybı %18, kaşıntı ve ürtiker %5'inde; fizik muayenede ise sağ üst kadranda hassasiyet %68, hepatomegali %27 olarak saptanmıştır. Kronik fazdaki hastaların hepsinde karın ağrısı, %63'ünde sağ üst kadranda hassasiyet, %38'inde bulantı, %25'inde ateş, %13'ünde kilo kaybı ve %13'ünde de skleralarda ikter belirlenmiştir (20). Başka bir seride kronik fazdaki hastaların yarısının asemptomatik olduğu ve en sık karşılaşılan semptomların intermittan karın ağrısı, ikter ve anemi olduğu bildirilmiştir (13). Fasiyoloza bağlı kolanjit ve kolesistit *Fasciola spp.*'nin invazyonu sırasında biliyer sistemdeki enflamatuvar

yanıtın katkısıyla gelişebileceği gibi burada sunulan ikinci olguda görüldüğü gibi triklabendazol tedavisiyle ölen ya da zarar gören parazitin safra yollarını tıkaması neticesinde de gelişebilir (12,21).

İnsan vücudunda karaciğerden farklı bölgelerde bulunan parazitlere bağlı oluşan klinik tabloya “ektopik fasiyoloz” adı verilmektedir. Bu hastaların neredeyse tamamında etken, olgunlaşmamış larvalarsa da erişkin parazitlerin de neden olduğu az sayıda ektopik vaka rapor edilmiştir. İnsanlarda en sık görülen ektopik lezyonlar gastrointestinal sistemdedir (4,22,23). Karın duvarı, pankreas, dalak, deri altı dokusu, kalp, kan damarları, akciğer ve plevra boşluğu, iskelet kası, apendiks ve epididimden bildirilen olgular da bulunmaktadır. Ektopik lezyonların patolojik etkileri, göç yollarının enflamasyon ve fibrozisinin yol açtığı doku hasarından kaynaklanmaktadır (4,22,23). Lübnan ve diğer Ortadoğu ülkelerinde çiğ ciğer tüketimi sonucu boğaz dokusunu tutan *Fasciola* larvalarına bağlı “Halzoun” hastalığı saptanmaktadır (3,4).

Tanı

Fasiyolozda en sık saptanan laboratuvar anormallikleri total IgE, total IgG yüksekliği, lökositoz, eozinofili ve artmış ESH'dir (20,24). Eozinofili, fasiyolozda özellikle parazitin migrasyon yaptığı akut dönemde görülür (8,18). Doku invazyonu yapan bir parazit olması nedeniyle eozinofilik lökomoid reaksiyona yol açabilir (25). US'de karaciğerde multipl, coğrafi şekilli, sınırları irregüler ya da net olmayan hipoekoik nodüller izlenir. Bu nodüller parazitin migrasyon yolunda yer alır; karaciğerde periferik ve supkapsüler alanda ve biliyer traktus çevresinde yerleşimlidir (24,26,27). US, fasiyoloz tanısında öncelikle tercih edilmesi gereken bir görüntüleme yöntemi olsa da hepatik fazdaki nodüllerin keskin sınırlı olmaması nedeniyle karaciğer çok heterojen görünebileceğinden tecrübesiz bir göz tanıyı atlayabilir (28). Bu nedenle parazit varlığı abdominal bilgisayarlı tomografi (BT) ya da manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ile de araştırılmalıdır (25,29). Batın görüntüleme tetkiklerinde intrahepatik safra yollarında ödem ve dilatasyon, safra kesesi duvarında kalınlaşma, koledok kanalında kalınlaşma ve safra kesesinde hareketli parazitler izlenebilir (19,30).

Fasiyoloz tanısı için altın standart bir test yoktur. Dışkı mikroskopisi muhtemelen endemik ülkelerde en çok kullanılan yöntemdir ve tipik büyük kapaklı ve içerisinde mirasidyum gelişmemiş yumurtalar görülür ([Şekil 3](#)) Ancak hem yalancı pozitiflik hem de yalancı negatiflik oranı yüksektir. Akut dönemde ve ektopik vakalarda dışkıda yumurtaları saptamak mümkün değildir. Çok az sayıda parazit olduğunda da gözden kaçabilme ihtimali

yüksektir. Ciğer tüketimine bağlı dışkıda yumurta görülebilmesi nedeniyle “yalancı parazitlik” olarak adlandırılan yanlış tanı konması mümkündür (4,7). Bu nedenle yumurta saptanması durumunda hastanın ciğer yeme öyküsü sorgulanmalıdır. Nitekim muhtemelen akut fazda yakalanan Olgu 1’de yumurta gözlenmezken, Olgu 2’de saptanabilmiştir. IHA ve enzim bağlı immunosorbent yöntemi (Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay-ELISA) ile antikor araştırılması fasiyolozda yaygın olarak kullanılan bir tanı aracı olup özellikle akut fazda faydalıdır. Ticari olarak da temin edilebilen bu testlerde genellikle, *F. hepatica*’nın salgı/çıkartı ürünlerinden veya somatik dokusundan elde edilen antijenlerden yararlanılmaktadır (4,17,31). ELISA, IHA gibi antikor araştırmaya dayanan testlerinin çoğunun duyarlılığı ve özgüllüğü, %90’dan yüksektir (4,17,31). Polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) testleri kullanılarak dışkı örneklerinde *Fasciola* DNA’sının saptanması da genel olarak yüksek bir duyarlılığa ve özgüllüğe sahiptir. Bazı PCR testleri ile yumurtaların dışkıda görülmesinden haftalar önce *parazit*in DNA’sı tespit edilebilmektedir (4,17).



Şekil 3. *F. hepatica* yumurtası (kapaklı ve içerisinde mirasidyum gelişmemiş)

Tedavi ve Prognoz

Triklabendazol, *Fasciola* (*F. hepatica* ve *F. gigantica*) ve *Paragonimus* spp.’ye karşı aktiviteye sahip dar spektrumlu bir antihelmintik olup fasiyoloz için Dünya Sağlık Örgütü tarafından önerilen tek tedavi yöntemidir (17,32). İnsan fasiyolozunun triklabendazol ile tedavisi, çok çeşitli coğrafi bölgelerde çeşitli dozlar ve rejimler kullanılarak yaklaşık 30 yıldır izlenmektedir. Ancak etkili alternatif tedavi seçeneklerinin bulunmaması yanı sıra araştırmaya plasebo ile kontrol grubunun eklenmesinin etik açıdan kabul edilebilir olmaması

nedeniyle triklabendazol ile ilgili çalışmaların çoğu karşılaştırmalı değildir. Buna karşın klinik çalışmalara ek olarak çok geniş coğrafi bölgelerde yapılan çalışmalarda, çok sayıdaki vaka raporları ve vaka serilerinde insan fasiyolozunun tüm formları ve aşamalarına karşı triklabendazoln başarılı olduğu bildirilmiştir. Enfeksiyonun akut ve kronik evrelerine ek olarak asemptomatik kronik fasiyolozda ve az sayıdaki vaka raporunda yer alan ektopik fasiyolozda de ilaç etkili bulunmuştur. Başarı oranı *F. hepatica*'ya göre daha düşük olmakla birlikte, triklabendazolle tedavi edilen *F. gigantica* vakaları da bildirilmiştir (33).

Bir imidazol türevi olan triklabendazoln dozajı bir veya iki gün boyunca ağızdan 10 mg/kg'dır. İlaç nispeten iyi tolere edilir ve tercihen yağlı bir yemeğin ardından alındığında emilimi artar. şubat 2019'da ABD Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) 6 yaş ve üzeri fasiyoloz hastalarının tedavisinde toplam 20 mg/kg'lık (12 saat arayla verilen iki adet 10 mg/kg) triklabendazol dozunu onaylanmıştır. Hastanın tedaviye yanıt durumuna göre gerekirse doz tekrarlanabilir. Triklabendazol, sınırlı güvenlik ve etkililik verilerine rağmen, 6 yaşın altındaki çocuklara da uygulanmaktadır (34).

Mevcut veriler triklabendazoln fasiyoloz tedavisinde iyi tolere edildiğini göstermektedir (6,32). Triklabendazoln en sık görülen yan etkisi biliyer kolik olup buna bağlı olarak abdominal, hipokondriyal ve epigastrik ağrı, obtrktif ikter, alkalen fosfataz başta olmak üzere hepatik enzim düzeylerinde yükseklik görülebilir. Biliyer kolik semptomları tedavi sonrası 3 ile 7. günler arasında ortaya çıkar (33). Çiftlik hayvanları enfeksiyonlarında triklabendazole karşı direnç iyi bilinmesine rağmen, insan fasiyolozunda nadir ve sporadiktir (33). Önerilen dozlarda triklabendazol ile çoklu tedavi krlerine yanıt alınamayan az sayıda insan vakası da bildirilmiştir (32). Bu vakalar, genellikle çiftlik hayvanlarında tedavi direncinin yaygın olduğu bölgelerden saptanmıştır. Semptomların gelişimi, tedavi detayları ve tedavi yanıtına ilişkin kronoloji bu vakaların tedavisinin başarısızlığından ziyade re-enfeksiyon olabileceğini dşndrmekteyse de dirence bağlı tedavi başarısızlığı da tam olarak dışlanamamıştır (33).

Prazikuantel, albendazol ve metronidazol gibi çoğu antihelmintik fasiyolozda bir miktar etkinlik göstermektedir (33). Ülkemizden üç hafta süreyle metronidazol ile tedavi edilmiş bir pediyatrik olgu bildirilmiştir (29). Etkili olduğu bildirilmesine rağmen emetin ve dehidroemetinin kullanımını başta kardiyotoksisite olmak üzere güvenlik sorunları engellemektedir.

Triklabendazolün geliştirilmesinden önce, yaygın olarak kullanılmış olan bithionolün, uzun bir tedavi süresi gerektirmesi ve tolere edilebilirliğinin düşük olması nedeniyle kür oranları düşüktür ve artık ticari olarak mevcut değildir. Etkili olduğu bildirilen ancak faz çalışmalarıyla araştırılmamış olan diğer bir bileşik nitazoksaniddir. Artemisinin türevleri de insan fasiyolozu tedavisinde denenmiş ancak etkinliği optimal bulunmamıştır (33).

Tedavi sonrası tam iyileşme semptomların geçmesi, periferik eozinofilinin kaybolması, dışkıda yumurtaların izlenmemesi, serolojik test titrelerinin tedrici düşüşü ve radyolojik bulgularda düzelme olarak tanımlanmıştır (2-4,14).

Koruma ve Kontrol

Fasiyolozun önlenmesi ve yönetimi, insan-hayvan ve ekosistemler arayüzünde sektörler arası iş birliğini gerektirmektedir. Endemik ülkelerde fasiyolozun kontrolü *Fasciola*'nın yaşam döngüsündeki bazı kritik noktalara odaklanır. Salyangoz kontrol stratejileri bulaşmayı önemli ölçüde azaltabilirse de mollusid kullanımı salyangoz popülasyonlarında yalnızca geçici bir azalmaya neden olur diğer yandan çevredeki diğer birçok türü de negatif yönde etkiler. Sulak alanların kurutulması da diğer canlı organizmalar üzerinde benzer ekolojik etkilere sahip olur ve endemik bölgelerde gerçekleştirilmesi zordur. Enfeksiyon kaynağı hayvanların tedavisi gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelere yaygın olarak uygulanan önemli bir kontrol stratejisidir. DSÖ, hastalık yükünün yüksek olduğu ülkelere insan fasiyoloz prevalansını azaltmak için özellikle okul çağındaki çocuklar için sürdürülen kitlesel ilaç uygulamasını teşvik etmektedir (4,5,17).

SONUÇ

Fasiyoloz, küresel dağılıma sahip ihmal edilmiş bir zoonotik enfeksiyondur. Gelişmiş ülkelere daha çok tropikal ve seyahatle ilişkili bir hastalık olarak ortaya çıkarken gelişmekte olan ülkelere çocuklar öncelikli olmak üzere insanlar için büyük bir hastalık yükü oluşturmaktadır. Ülkemizde de sporadik olarak görülen asemptomatik, akut ve kronik formlardaki fasiyoloz, insan sağlığı üzerinde kısa ve uzun vadeli etkilerle ilişkilidir. İnsandaki *Fasciola* enfeksiyonunun karmaşık patofizyolojisi, hastalığın tanısı ve tedavisi açısından zorluklar oluşturabilir yanı sıra tanıyı takiben enfeksiyonun tüm biçimleri tedaviyi gerektirir. İnsanlarda fasiyolozun tedavisi ve kontrolü için önerilen tek ilaç triklabendazoldür. Çiftlik hayvanlarında ve insanlarda triklabendazole karşı ortaya çıkan direnç, enfekte hastaların yönetimi ve etkilenen insan

popölasyonlarının kontrolü için bir tehdit oluşturmaktadır. Hastalıkla mücadele için tek sağlık yaklaşımı ile multidisipliner ve multisektörel mücadele gereklidir.

KAYNAKLAR

1. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/foodborne-trematode-infections> (Erişim Ağust, 2023)
2. Arjona R, Riancho JA, Aguado JM, Salesa R, Gonzalez-Macias J. Fascioliasis in developed countries: A review of classic and aberrant forms of the disease. *Medicine (Baltimore)* 1995; 74: 13-23.
3. Mas-Coma S, Bargues MD, Valero MA. Human fascioliasis infection sources, their diversity, incidence factors, analytical methods and prevention measures. *Parasitology*. 2018;145(13):1665-99. doi: 10.1017/S0031182018000914.
4. Mas-Coma S, Valero MA, Bargues MD. Fascioliasis. *Adv Exp Med Biol*. 2019;1154:71-103. doi: 10.1007/978-3-030-18616-6_4.
5. Mas-Coma S, Valero MA, Bargues MD. One Health for fascioliasis control in human endemic areas. *Trends Parasitol*. 2023;39(8):650-67. doi: 10.1016/j.pt.2023.05.009.
6. De NV, Le TH, Agramunt VH, Mas-Coma S. Early postnatal and preschool-age infection by *Fasciola* spp.: Report of five cases from Vietnam and worldwide review. *Am J Trop Med Hyg*. 2020;103(4):1578-89. Doi: 10.4269/ajtmh.20-0139.
7. Webb CM, Cabada MM. Recent developments in the epidemiology, diagnosis, and treatment of *Fasciola* infection. *Curr Opin Infect Dis*. 2018;31(5):409-14. doi: 10.1097/QCO.0000000000000482.
8. Taş Cengiz Z, Yılmaz H, Dölger AC, Akdeniz H, Karahocagil MK, Çiçek M. Seroprevalence of human fascioliasis in Van province, Turkey. *Turk J Gastroenterol* 2015; 26: 259-62.
9. Taş Cengiz Z, Yılmaz H, Beyhan YE, Çiçek M. A Comprehensive retrospective study: Intestinal parasites in human in Van Province. *Türkiye Parazitol Derg*. 2019;43(2):70-3. doi: 10.4274/tpd.galenos.2019.5997.
10. Yılmaz H, Gödekmerdan A. Human fasciolosis in Van province, Turkey. *Acta Trop*. 2004;92(2):161-2. doi: 10.1016/j.actatropica.2004.04.009.
11. Tidman R, Kanankege KST, Bangert M, Abela-Ridder B. Global prevalence of 4 neglected foodborne trematodes targeted for control by WHO: A scoping review to highlight the gaps. *PLoS Negl Trop Dis*. 2023;17(3):e0011073. doi: 10.1371/journal.pntd.0011073.
12. Marcos L, Maco V, Samalvides F, Terashima A, Espinoza JR, Gotuzzo E. Risk factors for *Fasciola hepatica* infection in children: a case-control study. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2006;100:158-66.
13. Kaya M, Beştaş R, Cetin S. Clinical presentation and management of *Fasciola hepatica* infection: single-center experience. *World J Gastroenterol* 2011;17:4899-904.
14. Graham CS, Brodie SB, Weller PF. Imported *Fasciola hepatica* infection in the United States and treatment with triclabendazole. *Clin Infect Dis* 2001;33:1-5.
15. Fürst T, Duthaler U, Sripa B, Utzinger J, Keiser J. Trematode infections. *Infect Dis Clin North Am* 2012;26:399-419.
16. Mas-Coma MS, Esteban JG, Bargues MD. Epidemiology of human fascioliasis: a review and proposed new classification. *Bull World Health Organ* 1999; 77: 340-6.

17. Caravedo MA, Cabada MM. Human fascioliasis: current epidemiological status and strategies for diagnosis, treatment, and control. *Res Rep Trop Med.* 2020;11:149-58. doi: 10.2147/RRTM.S237461.
18. Ulger BV, Kapan M, Boyuk A, et al. *Fasciola hepatica* infection at a university clinic in Turkey. *J Infect Dev Ctries* 2014; 8: 1451-5.
19. Bayhan Gİ, Özkan AT, Beyhan YE. The clinical characteristics of fascioliasis in pediatric patients. *Turk Pediatri Ars.* 2020;55(1):67-71. doi: 10.5152/TurkPediatriArs.2018.6842.
20. Kaya M, Beştaş R, Cetin S. Clinical presentation and management of *Fasciola hepatica* infection: single-center experience. *World J Gastroenterol* 2011; 28; 17: 4899-904.
21. Cwiklinski K, O'Neill SM, Donnelly S, Dalton JP. A prospective view of animal and human fasciolosis. *Parasite Immunol* 2016; 38: 558-68.
22. Öngören AU, Ozkan AT, Demirel AH, Üstün H, Dönmez M. Ectopic intra-abdominal fascioliasis. *Turk J Med Sci* 2009; 39: 819-23. doi: 10.3906/sag-0801-5
23. Tanir G, Karaman A, Tüfekçi SB, Erdoğan D, Tuğgun N, Ozkan AT. A case of ectopic intraabdominal fascioliasis presented with acute abdomen. *Turk J Gastroenterol.* 2011;22(3):347-50. doi: 10.4318/tjg.2011.0226.
24. Karahocagil MK, Akdeniz H, Sunnetcioglu M, Cicek M, Mete R, Akman N, Ceylan E, Karsen H, Yapici K. A familial outbreak of fascioliasis in Eastern Anatolia: a report with review of literature. *Acta Trop.* 2011 Jun;118(3):177-83. doi: 10.1016/j.actatropica.2008.08.013.
25. Bayhan Gİ, Batur A, Taylan-Özkan A, Demirören K, Beyhan YE. A pediatric case of Fascioliasis with eosinophilic pneumonia. *Turk J Pediatr.* 2016;58(1):109-12. doi: 10.24953/turkjp.2016.01.018.
26. Turhan O, Korkmaz M, Saba R, Kabaaalioglu A, Inan D, Mamikoglu L. Seroepidemiology of fascioliasis in the Antalya region and uselessness of eosinophil count as a surrogate marker and portable ultrasonography for epidemiological surveillance. *Infez Med* 2006; 14: 208-12.
27. Zali MR, Ghaziani T, Shahraz S, Hekmatdoost A, Radmehr A. Liver, spleen, pancreas and kidney involvement by human fascioliasis: imaging findings. *BMC Gastroenterol.* 2004;4:15. doi: 10.1186/1471-230X-4-15.
28. Aksoy DY, Kerimoğlu U, Oto A, Ergüven S, Arslan S, Unal S, Batman F, Bayraktar Y. *Fasciola hepatica* infection: clinical and computerized tomographic findings of ten patients. *Turk J Gastroenterol.* 2006;17(1):40-5.
29. Ergenc Z, Kepenekli E, Yakut N, Yapici O, Batu U, Tutar E. Successful Treatment of *Fasciola hepatica* with Metronidazole in a Child: A Case Report. *Iran J Parasitol.* 2022;17(4):596-8. doi: 10.18502/ijpa.v17i4.11288.
30. Göya C, Özkaçmaz S, Özgökçe M, Turko E, Dündar İ, Durmaz F. Radiological evaluation of response to treatment in hepatobiliary fascioliasis. *Gastroenterol Hepatol.* 2022;45(7):507-14.. doi: 10.1016/j.gastrohep.2021.09.004.
31. Taylan Özkan A, Korkmaz M, Kuman A, Ayçiçek H, Tanyüksel M. Comparison of somatic and excretion/secretion antigens obtained in PBS and RPMI 1640 by ELISA method for the serodiagnosis of fascioliasis. *Turk Hij Den Biyol Derg.* 2005; 62(1): 17-26.
32. Marcos L, Maco V, Terashima A. Triclabendazole for the treatment of human fascioliasis and the threat of treatment failures. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2021;19(7):817-23. doi: 10.1080/14787210.2021.1858798.

33. Gandhi P, Schmitt EK, Chen CW, Samantray S, Venishetty VK, Hughes D. Triclabendazole in the treatment of human fascioliasis: a review. Trans R Soc Trop Med Hyg. 2019;113(12):797-804.
34. Leder K, Weller PF. Liver flukes: Fascioliasis. In: Uptodate Literature Review Current Through. Section Ed: Ryan ET, Dep Ed: Baron EL. [Erişim tarihi: Aug 2023].

GİRİŞ

Ascariasis, helmintlerden Nematoda sınıfına ait yuvarlak uzun bir solucan olan *Ascaris lumbricoides*'in neden olduğu enfeksiyondur. İnsanların ince bağırsağında yaşayan erişkinlerinin boyları dişi; 20-35 cm, erkekleri 15-17 cm uzunluğundadır. Larvası ise vücutta çeşitli organlara göç ederek gelişmesini tamamlar. *A. lumbricoides* monoksen bir parazit olup tek konağı insandır. Konak zinciri insan-insan-insan şeklindedir. Dünyanın her yerinde görülen ascariasis prevalansı, sıcak ve nemli iklimlerin tüm yıl boyunca bulaşmayı kolaylaştırdığı tropik ülkelerde en yüksektir. Kuru bölgelerde bulaşma çoğunlukla yağışlı aylarda meydana gelir. Ascariasis en yaygın olarak, toprağın, suyun ve yiyeceklerin dışkıyla kirlenmesiyle ilişkili olarak yetersiz sanitasyon uygulamalarının olduğu alanlarda ortaya çıkar. Vakaların çoğu Asya'nın tropikal ve subtropikal bölgelerinde, Sahra altı Afrika'da ve Latin Amerika'da görülür (1, 2, 3, 4). Ascariasis tüm dünyada yaygın olup yaklaşık 807 milyon ile 1.2 milyar insanı etkilediği tahmin edilmektedir. Özellikle 5-15 yaş arası çocuklarda daha sık görülür (1,5,6).

Larvaların göçüne ve bağırsak içinde veya bağırsak dışındaki erişkinlere bağlı olarak farklı klinik bulgular görülebilmeye rağmen vakaların çoğu asemptomatik seyretmektedir (7). Erişkinlere bağlı gelişen bağırsak ascariasisinde anoreksi, bulantı, şişkinlik, tekrarlayan karın ağrısı, geceleri ağızdan salya akması ve aralıklı ishal görülebilir (8). Tek veya çok sayıda yetişkin solucandan kaynaklanan mekanik bağırsak tıkanıklığı (en sık), volvulus, invajinasyon, bağırsak perforasyonu, apandisit, kolesistit, safra taşı, kolanjit, safra kanalı perforasyonu, obstrüktif sarılık, karaciğer absesi, peritonit gibi kronik komplikasyonlar görülebilir (4).

Ascariasisin tanısını klinik bulgularla koymak mümkün değildir. Tanı için dışkının mikroskopik incelemesi, tam kan sayımı, balgamın mikroskopik incelemesi ve moleküler yöntemler kullanılabilir. Dışkı örneğinde çoklaştırma

yöntemleriyle serum fizyolojik içinde hazırlanan preparatların mikroskopta incelenmesiyle yumurtaların görülmesi kesin tanıyı koydurur (4, 9).

Ascariasisin tedavisinde kullanılan temel ilaçlar albendazol, mebendazol, ivermektin, pirantel pamoat ve piperazin sitrat sayılabilir. Bu ilaçlar düşük maliyetlidirler, güvenlidirler ve kolayca uygulanırlar (10, 11).

Benzimidazol grubunda yer alan albendazol ve mebendazol parazitlerin mikrotübül sistemini bloke ederek glikoz alımı ve taşınmasını inhibe eder ve sonuçta hücrenin ölümüne neden olur. Parazitler üzerinde ovisidal, larvisid ve vermisidal etkilere sahiptirler. Benzimidazoller ascariasis, kancalı kurt enfeksiyonları, trichuriasis, strongyloidiasis ve enterobiasis tedavisi için tercih edilirler. Bu ilaçlar aynı zamanda doku nematodu/sestodu enfeksiyonlarına (visseral, oküler, nöral ve kutanöz larva migrans, anisakiasis, trichinosis, hepatik ve bağırsak kapilleriasisi, anjiyostrongyliasis, gnathostomiasis, gongylonemiasis, thelaziasis, drakunculiasis, serebral ve subkutanöz sistiserkoz ve ekinokokkoz) karşı da önemli terapötik etki göstermektedirler. Albendazole ayrıca tek başına veya ivermektin veya dietilkarbamazin gibi diğer ilaçlarla kombinasyon halinde filaryal enfeksiyonların (lenfatik filaryaz, onkoserkiyaz, loyaz, mansonelloz ve dirofilariyaz) tedavisinde de kullanılır (12).

Albendazole, metil [5-(propiltiyo)-1H-benzimidazol-2-il] karbamat, ilk kez 1975 yılında koyun ve sığırlarda karaciğer parazitleri, tenyalar, akciğer ve gastrointestinal nematodların tedavisi için kullanılan geniş spektrumlu bir antiparazit ajandır (13). İnsanlarda kullanımı 1982'de onaylanmıştır (14). Albendazol 400 mg, tek doz olarak kullanılır. Gebelik kategorisi C'dir. Hamile kadınlarda albendazol kullanımına ilişkin veriler sınırlıdır, ancak mevcut kanıtlar kitlesel önleme kampanyaları sırasında kazara albendazol ile tedavi edilen kadınların çocuklarında, almayanlarla karşılaştırıldığında konjenital anormallikler açısından bir fark olmadığını göstermektedir. Dünya Sağlık Örgütü'nün (DSÖ) tedavinin faydasının riskten ağır bastığı tespit ettiği kitlesel önleme kampanyalarında, albendazolün gebeliğin 2. ve 3. trimesterinde kullanımına izin vermektedir. Albendazolün insan sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir. Albendazol emziren kadınlarda dikkatli kullanılmalıdır. Albendazolün bir yaşından küçük çocuklarda kullanımına ilişkin çalışmalar, kullanımının güvenli olduğunu göstermektedir. DSÖ'nün kitlesel önleme kampanyalarına ilişkin yönergelerine göre albendazol, 1 yaşından küçük çocuklarda kullanılabilir. Bu kampanyalarda 6 yaşından küçük pek çok çocuk, azaltılmış dozda da olsa albendazol ile tedavi edilmiştir (1).

Mebendazol, metil 5-benzoil-1H-benzimidazol-2-il-karbamat da geniş spektrumlu bir antelmintiktir ve ilk kez 1971'de insanlara uygulanmıştır (15). Mebendazol gebelik kategorisi C'dedir. Mebendazolün gebe kadınlarda kullanımına ilişkin veriler sınırlıdır. Mevcut kanıtlar, kitlesel tedavi programları sırasında mebendazol ile tedavi edilen kadınların çocuklarındaki konjenital anomalilerde, almayanlarla karşılaştırıldığında hiçbir fark olmadığını göstermektedir. DSÖ tedavinin faydasının riskten fazla olduğu tespit ettiği kitlesel tedavi programlarında, mebendazolün gebeliğin 2. ve 3. trimesterinde kullanımına izin vermektedir. Anne sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir. DSÖ mebendazolü emzirmele uyumlu olarak sınıflandırıyor ve emziren kadınlarda mebendazol kullanımına izin veriyor. Ascariasis tedavisinde 100 mg/gün, günde 2 kez 3 gün boyunca veya 500 mg tek doz şeklinde kullanılması önerilir (1).

Albendazol ve mebendazol, yalnızca 1-3 gün boyunca önerilen dozlarda kullanıldığında önemli yan etkiler olmaksızın (epigastrik ağrı, ishal, baş ağrısı, bulantı, kusma, kabızlık, kaşıntı vb) genellikle güvenlidir (10, 11, 16).

Ölümler son derece nadirdir ve neredeyse tamamen altta yatan ciddi hastalıklar veya AIDS ile ilişkili enfeksiyonlarla ilişkilidir (16). Bununla birlikte, bu ilaçlar doku helmintlerini tedavi etmek için uzun süre kullanıldığında, hatta bağırsak helmintleri için profilaktik olarak yalnızca bir kez kullanıldıklarında bile, karaciğer toksisitesi, alerjik reaksiyonlar ve nadiren şiddetli miyelosüpresyon (özellikle nötropeni) meydana gelebilir. Ek olarak, son zamanlarda kancalı kurt enfeksiyonlarında, trichuriasis, askariasis ve lenfatik filariasisde albendazol ve mebendazole karşı ilaç direncinin tedavi başarısızlığı ile ortaya çıktığı rapor edilmiştir ve bu durum yeni ortaya çıkan önemli bir sorun haline gelmiştir (17, 18, 19, 20, 21).

Albendazol ve mebendazol, okul çağındaki çocukların tedavisi için endemik ülkelerde DSÖ aracılığıyla ulusal sağlık kuruluşlarına bağışlanmaktadır (10). Mebendazol, önerilen dozlarda kullanıldığında oldukça güvenli bir antelmintik ilaçtır. En önemli yan etkilerden biri hepatotoksisitedir, ancak insidansı çok nadirdir (22). Yüksek dozda mebendazol ile tedavi edilen hastalarda granülositopeni, alopesi, kaşıntı, cilt apsesi ve artrit rapor edilmiştir (23, 24, 25). İvermektin, ascariasis tedavisi için 150-200 mcg/kg dozunda tek doz şeklinde kullanılır (1). Etki mekanizması, glutamat kapılı klorür kanallarına bağlanarak antiparazitik aktivite gösterir (26). Daha az ölçüde, aynı zamanda GABA, glisin ve nikotinik asetilkolin dahil olmak üzere diğer ligand kapılı iyon kanalı

reseptörleri üzerinde de bağlanma etkisine sahiptir. Reseptöre bağlandıktan sonra hücre zarının klorür iyonlarına karşı geçirgenliğinin artmasına neden olur, bu da hücresel hiperpolarizasyona ve ardından parazit felci ve ölümüne neden olur (27, 28, 29). İvermektin gebelik kategorisi C'dir. DSÖ, hamile kadınları ivermektin kullanan kitlesel önleme kampanyalarının dışında tutuyor. Anne sütüne düşük konsantrasyonlarda geçtiğinden, emziren kadınlarda yalnızca, tedavinin yokluğunda annede hastalığın ilerlemesi riskinin bebeğe yönelik riskten daha ağır bastığı durumlarda kullanılmalıdır (1). Vücut ağırlığı 15 kg'a eşit veya daha büyük olan çocuklarda kullanım için Food and Drug Administration (FDA) tarafından onaylanmış ancak aynı zamanda daha düşük kilolu popülasyonlarda 556 mcg/kg'a kadar dozlarda da kullanılmıştır (30). İvermektin genellikle iyi tolere edilir. Yaygın yan etkiler arasında baş ağrısı, mide bulantısı, ağrı, ödem, deri döküntüleri ve baş dönmesi yer alır (31). Okul çağındaki pediatrik hastalarda ivermektin, 600 mcg/kg'a kadar olan dozlarda tolere edilmiştir. Bu popülasyonda baş ağrısı, karın ağrısı, fotofobi ve kaşıntı gibi olumsuz olayların çoğu hafif olup ilacın uygulanmasından sonraki 48 saat içinde geçmiştir. Bulanık görme ve renkli görmede değişiklikler dahil olmak üzere oküler yan etkiler, ivermektinin oral alımından sonrasında ortaya çıkabilir. Bu oküler etkiler doza bağımlıdır ve genellikle hafif ve geçici olup yalnızca birkaç saat sürer (32, 33, 34).

Pirantel pamoat, bir pirimidin türevi olup nematodların nöromüsküler kavşağında depolarizasyon sonucunda parazitlerin felce uğramasına neden olur. Antihelmintik aktivitesi ilk olarak 1966'da tanımlanmış. Hem veterinerlik alanında hem de insanlarda 1970'lerden bu yana geniş spektrumlu bir antihelmintik olarak kullanılmaktadır. Kancalı kurtlar, *Enterobius vermicularis* ve *Ascaris lumbricoides*'in neden olduğu enfeksiyonlarda kullanılması önerilir. Yetişkinlerde ve çocuklarda tek doz olarak 11 mg/kg'dır (Günlük doz 1 g'a kadar) (35, 36).

Piperazin, askaris ve kıl kurdunda nöromüsküler kavşakta kas membranını hiperpolarize ederek etki gösterir. Bu etki sonucu helmintlerde gevşek felç oluşumuna neden olarak parazitin canlı olarak dışarı atılımını sağlar. Sitrat, fosfat, tartarat gibi çeşitli tuzları oral yoldan kullanılır. Epilepsi hastalarında, karaciğer ve böbrek yetmezliğinde kullanmamalıdır. Karın ağrısı, ataksi, bulanık görme, bulantı-kusma, katarakt, vertigo gibi yan etkileri görülebilir (37). Ascariasis tedavisinde 2-7 gün boyunca 75 mg/kg dozunda kullanılır. Pirantel pamoat ile birlikte kullanılmamalıdır (38).

Levamisol, 1960'lı yıllarda geliştirilen bir antihelmintiktir. *Ascaris* ve *Trichostrongylus*'da pirantel pamoat gibi spastik felç oluşturur. Antihelmintik etkisi fumarat redüktaz enzimini inhibe etmesi sonucu oluşur. İmmunostimulan etkisi de vardır. 50 ila 150 mg'lık tek dozlar, solucan yüküne bakılmaksızın ascariasis hastalarının %90 ile 100'ünde tüm parazitleri yok edebilir. Önerilen dozlarda neredeyse hiçbir yan etkisi yoktur (37, 39).

Nitazoksanid, çeşitli nematodlara (*Ascaris*, *Trichuris*, *Ancylostoma*), sestodlara (*Taenia*) ve trematodlara (*Fasciola*, *Schistosoma*) ve ayrıca *Giardia*, *Cryptosporidium* ve *Entamoeba* gibi protozoan parazitlere karşı geniş bir aktivite spektrumuna sahip bir tiazoliddir. Amerika Birleşik Devletleri'nde 2004 yılında *Giardia lamblia* veya *Cryptosporidium parvum* enfeksiyonuna bağlı ishalde kullanım için onaylanmıştır. Tiazolidlerin, memelilerde bulunmayan ama parazitlerde bulunan anaerobik metabolizmada önemli bir enzim olan piruvat ferrodoksin oksidoredüktaz ile etkileşime girerek etki gösterdiğine inanılmaktadır. Nitazoksanid genellikle iyi tolere edilir; yan etkiler genellikle hafiftir ve ishal, mide-bağırsak rahatsızlığı, baş ağrıları ve saç dökülmesini içerebilir (40).

Tablo 1. Ascariasis tedavisinde kullanılan ilaçların doz ve kullanım süreleri

İlaç	İlk tercih veya alternatif	Erişkin dozu	Pediyatrik doz	Kullanım süresi
Albendazol	İlk tercih	400 mg	400 mg	Tek doz
Mebendazol	İlk tercih	100 mg/gün, günde 2 defa	100 mg/gün, günde 2 defa	3 gün
İvermektin	Alternatif	500 mg	500 mg	Tek doz
Pirantel pamoat	Alternatif	150-200 mcg/kg	150-200 mcg/kg	Tek doz
Nitazoxanid	Alternatif	11 mg/kg	11 mg/kg	Tek doz
Piperazin sitrat	Alternatif	500 mg, günde 2 defa	500 mg, günde 2 defa	3 gün
		75 mg/kg	75 mg/kg	2-7 gün

OLGU SUNUMU

Daha önce herhangi bir hastalığı olmayan 8 yaşında erkek hasta, son 3 gündür devam eden ateş, karın ağrısı ve günde 8-10 defa olan ishal şikayetleriyle çocuk acil servisine başvurdu. Hastadan tam kan sayımı, biyokimyasal testler, C-reaktif protein (CRP), dışkı mikroskopisi, dışkı kültürü, dışkıda hızlı antijen

testleri (Adenovirüs, Rotavirüs, *E. histolytica*, *G. lamblia*, *Cryptosporidium*) ve gastrointestinal panel testleri istendi. Tam kan sayımı ve biyokimyasal testleri normal, hızlı antijen testleri negatif olarak saptandı. Dışkı mikroskopisinde (nativ-lugol) lökosit ve *Ascaris* yumurtaları görüldü. Dışkı örneğinde *FilmArray* Multipleks PCR (*BioFire*, Biomerieux Diagnostics, France) ile *Shigella*/Enteroinvaziv *E.coli* tespit edildi. Hastaya Albendazol 400 mg tek doz, Azitromisin 500 mg/gün olacak şekilde 3 günlük tedavi planlanarak taburcu edildi. İki hafta ve üç hafta sonra hastadan alınan dışkı örneklerinde hem direk hem çoklaştırma sonrası nativ-lugol preparatlarda *Ascaris* yumurtaları görülmedi.

TARTIŞMA

Ascariasis, dünya çapında önemli bir halk sağlığı sorunu olmaya devam etmekte ve endemik bölgelerde ciddi morbiditeye neden olmaktadır (41). *A. lumbricoides* enfeksiyonu olan hastalar, asemptomatik olsalar bile, parazitin vücuttaki göçünden kaynaklanan komplikasyonları önlemek için antelmintik tedaviyi gerektirir (8). Ascariasis tedavisinde ilk tercih olarak önerilen ilaçlar albendazol ve mebendazol'dür ancak ivermektin, pirantel pamoat, nitazoksanid ve piperazin de tedavide kullanılabilen alternatif ilaçlardır.

Pene ve arkadaşları 1982 yılında albendazolün çeşitli parazitler üzerindeki etkisi ile ilgili ilk klinik çalışmayı yapmışlar. Bu çalışma parazitlerin neden olduğu tek veya karışık enfeksiyonları olan Fransa ve Batı Afrika'dan çocuk ve yetişkinlerde 392 hasta üzerinde çok merkezli, çift kör, plasebo kontrollü bir çalışma olarak planlanmıştır. Tüm hastalar tedaviden önce ve tedaviden 7 gün ve 21 gün sonra elde edilen dışkı örnekleri, bir konsantrasyon tekniği (Ritchie) ve bir yumurta sayımı (Kato) kullanılarak incelenmiş. Erişkinlerde 400 mg'lık tek dozun ardından iyileşme oranları Ascariasis'te %96 olarak bulunmuştur. Yetişkin dozunun yarısının (200 mg) etkinliğinin çocuklarda çok daha düşük olduğu saptanmıştır (42).

Ekenjoku AJ ve arkadaşları Kasım-Aralık 2005 tarihleri arasında Nijerya'nın Calabar bölgesinde dört ilkokulda yaşları 4-12 arasında değişen çocuklarda dışkıda intestinal nematod araştırmışlardır. Alınan dışkı numuneleri 30-45 dakika içinde direk mikroskopi ile incelenmiştir. Toplam 284 çocuğun dışkı numunesi incelenmiş ve 74 çocukta *Ascaris*, 101 çocukta kancalı kurt ve 19 çocukta *Trichuris trichiura* yumurtaları tespit edilmiştir. *Ascaris* yumurtası tespit edilen çocukların 19'una mebendazol 500 mg, 31'ine pirantel pamoat 10 mg/kg ve 24'üne levamisol 2.5 mg/kg dozunda verilmiş ve tedaviden bir hafta

sonra çocuklardan tekrar dışkı numunesi alınmış ve direk mikroskopi ile yumurta olup olmadığı incelenmiş. Bu çalışmada her üç ilaç da *Ascaris*'e karşı %100 etkinlik göstermiştir. Mebendazol, ülkedeki en yaygın üç bağırsak solucanına karşı en etkili antihelmintik ilaç olarak tespit edilmiştir (43).

Amelia ve arkadaşları 2009 yılında Endonezya'da ilkokula giden çocuklarda dışkıda topraktan bulaşan helmintleri araştırmışlardır. Toplam 288 çocukta 130'unda en az bir helmint saptamışlardır. *A. lumbricoides* ve *T. trichiura* saptanan çocukları iki gruba ayırıp bir gruba 500 mg mebendazol diğer gruba ise 500 mg mebendazol + 10 mg/kg pirantel pamoate vermişler ve tedaviden 7, 14, 21 ve 28 gün sonra kür oranlarına bakmışlar. *A. lumbricoides* saptanan ve sadece mebendazol alan çocuklarda kür oranını %95.4, mebendazol + pirantel pamoate alan grupta ise kür oranını %98.5 olarak saptamışlar ve kür oranları açısından anlamlı bir fark olmadığını belirtmişlerdir (p:0.081) (44).

Farid ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada *Ascaris lumbricoides* ile enfekte olan 33 hasta tek doz piperazin sitrat ile tedavi edilmiş; ağırlığı 33 kg ve üzerinde olanlara iki bölünmüş porsiyon halinde 6 gram, 33 kg'ın altında olanlara ise 3 gramlık tek doz verilmiş. Vakaların %79'unda kür meydana gelmiş (45). Yapılan başka bir çalışmada *Ascaris* ile enfekte hastalara 10 mg/kg dozda tek doz pirantel pamoate, befenyum hidroksinaftat (2,5 g baz) ve piperazin sitrat (2-3 g) rejimi 2-3 gün verilmiştir. Pirantel pamoate için iyileşme oranları yaklaşık %95 iken, diğer iki grup için %90 olarak bulunmuştur (46). Bangladeş'te yapılan bir çalışmada ise hafif, orta ve ağır klinik tablosu olan *Ascaris* ile enfekte çocuklara 2 hafta arayla piperazin sitrat verilmiştir. İki hafta sonra bu gruplardaki kür oranları sırasıyla %53, %31 ve %36 gibi düşük oranlarda bulunmuştur (47). İran, Brezilya, Mississippi ve Louisiana'da *Ascaris* enfeksiyonları ile enfekte çocuklarda yapılan çok merkezli bir çalışmada 453 hasta levamizol ile; 461 çocuk piperazin sitrat ile; 17 çocuk ise pirantel pamoat ile tedavi edilmiş. Tedavi oranları ve ortalama yumurta sayılarında gözlemlenen toplam azalma, levamizol için sırasıyla %92 ve %98, piperazin için ise %66 ve %90 olmuştur. Pirantel pamoat ile tedavi edilen 17 kişiden 16'sı iyileşmiştir. Yazarlar, Levamizolün iyi tolere edilen, oldukça etkili, tek dozlu bir askarisit olduğu yorumunu yapmışlardır (48).

Ascariasis, hem immünkompetan hem de immünsüpresif hastalarda görülebilir. Özellikle endemik bölgelerde yaşayan gebeler de risk altındadır. Adegnika ve arkadaşlarının Gabon'da 105 hamile kadın ve 58 hamile olmayan kadınlar üzerinde yaptıkları çalışmada bağırsak helmintlerinin prevalansının

hamile katılımcılarda %66 (n=58), hamile olmayan kontrollerde ise %36 (n=32) ($P<0.001$) olduğunu saptamışlardır (49). Feleke ve arkadaşlarının 783 hamile kadın üzerinde yaptıkları çalışmada ise hamile kadınlar arasında bağırsak paraziti prevalansını %70,6 (%95 GA %67-74), *Ascaris lumbricoides*'i (%32,7) ise baskın bağırsak paraziti türü olarak tespit etmişlerdir (50).

Ascariasis tedavisinde ilk tercih edilecek ilaçlar benzimidazol türevleri olan albendazol veya mebendazoldür. Gebelik gibi, benzimidazollerin kullanılmadığı durumlarda tek doz pirantel pamoat (10 mg/kg, en fazla 1 g) ascariasis tedavisinde kullanılabilir (51).

Organ tutulumunun olmadığı, bağırsaktaki erişkinlerin tedavisi için farklı ilaç seçenekleri bulunmaktadır ancak bağırsak tıkanıklıklarında veya organ tutulumu durumunda endoskopik veya cerrahi tedavi gerekebilir. Sunulan bir olguda 4 yaşında kız hasta, bir haftadır devam eden karın şişliği ve ağrı şikayetiyle çocuk cerrahisi acil servisine başvurmuş. Kolik tarzında ağrı yavaş yavaş artmış. Hastanın fizik muayenesinde irritasyon, dehidratasyon, taşikardi, karın şişliği, bağırsak seslerinin duyulmaması, palpasyonda kolik tarzında ağrı ve karında hassasiyet belirlenmiş. Laboratuvar sonuçlarında lökositoz ve CRP artışı saptanmış. Batın grafisinde ileus ile uyumlu çoklu hava-sıvı seviyeleri ile bağırsak tıkanıklığı bulguları belirlenmiş. Yatışının ertesi günü hasta, ciddi ileus nedeniyle çocuk cerrahları tarafından ameliyata alınmış. Batın eksplorasyonunda *A. lumbricoides* tarafından dilate edilen jejunum ve ileum ansları belirlenmiş. Distal ileumdaki enterotomiden bir tencere *Ascaris* solucanı manuel olarak sağılmış. Canlı *Ascaris* solucanlarının ileumun tamamen tıkanmasına neden olduğu görülmüş. Postoperatif dönemde intravenöz sıvı (%5 dekstroz ile 0,45 normal salin), profilaktik antibiyotikler (7 gün boyunca intravenöz Seftriakson 50 mg/kg/gün ve intravenöz Metronidazol 10 mg/kg/8 saat) ve antihelmintik bir ilaç olan Albendazol 2 gün boyunca günde 400 mg ile devam edilmiş. Hasta, solucan tedavisinin 6 hafta içinde yapılması planlanarak sorunsuz bir şekilde taburcu edilmiş (52).

Başka bir olgu sunumunda 37 yaşında kadın hasta, iki haftadır devam eden üst karın ağrısı ataklarıyla başvurduğunu antiasit ve analjeziklerle ağrısının geçmediğini ayrıca bir aydır devam eden iştahsızlık ve 5 kg'a varan bir kilo kaybının olduğunu, son üç gündür bulantı ve kusmasının da olduğunu belirtmişler. Muayenede batın yumuşak ve şiddetli epigastrik hassasiyet varmış. Ele gelen kitle veya hepatosplenomegali yokmuş. Batın ultrasonografisinde ana safra kanalının 9 mm genişlediğini ve ana safra

kanalında lineer tübüler ekojenik yapı dikkati çekmiş. Epigastrik bölgede ve sağ bel bölgesinde bağırsak anslarında dikkat çeken başka bir doğrusal ekojenik yapı daha olduğu saptanmış. Hastaya Endoskopik Retrograd Kolanjiyo Pankreatografi (ERCP) yapıldı. ERCP'de midede büyük bir yetişkin solucan görülmüş. Duodenumun birinci ve ikinci kısımlarında çok sayıda büyük yetişkin *Ascaris* görülmüş. Kolanjiyogramda sol hepatik kanalda ve proksimal ana safra kanalında büyük bir yetişkin solucan görülmüş. Kılavuz tel seçici olarak sol hepatik kanala yerleştirildi ve yetişkin solucan balon ağıyla çıkarıldığı bildirilmiş. Ana safra kanalının normale döndüğü, solucanların temizlendiği ve sol hepatik kanalın derinliklerine 5 cm'lik 8,5 Fr çift pigtail stent yerleştirildiği belirtilmiştir. Hastaya iki hafta boyunca haftada bir kez 400 mg albendazol tablet verildiği bildirilmiştir (53).

Bağırsak disbiyotik değişikliklerinin patogenetik tedavisindeki birincil modern yöntem, probiyotik ilaçların kullanılmasıdır. Araştırmalar bu ilaçların hem bulaşıcı olmayan hastalıklarda hem de enfeksiyon etkenlerinin neden olduğu hastalıklarda etkili olduğunu göstermektedir (54, 55).

Yapılan bir çalışmada Giardiasis ve Ascariasis ile enfekte hastalara *Saccharomyces bouvardias* CNCM I 745 içeren probiyotikler verilmiş ve tedavi öncesi ve sonrasında mikrobiyota değişikliklerini araştırmışlardır. Çalışma sonucunda Giardiasis ve Ascariasis'in ile enfekte hastaların tedavisinde probiyotiklerin kullanılması, bağırsak mikrobiyotasında önemli bir iyileşmenin ardından tedavi verimliliğini artırdığını belirtmişlerdir (56).

İntestinal parazit enfeksiyonları ihmal edilen hastalıklardır ve parazitlerin mevcut ilaçlara karşı artan direnci nedeniyle giderek artan bir terapötik zorluk oluşturmaktadır. Bu nedenle antiparaziter aktiviteye sahip yeni bileşiklerin bulunmasına ihtiyaç vardır (57).

A. lumbricoides'e karşı mevcut antihelmintik tedavilerin güvenli olduğu kanıtlanmıştır. Ancak tek doz ilaçların etkinliğinin azaldığı rapor edilmiştir. Son yıllarda hem insanlarda hem de hayvanlarda paraziter hastalıkların tedavisinde ilaçların kötüye kullanılması ve yetersiz kullanılması sonucunda parazitlerin mevcut ilaçlara karşı ilaç direncinde artış gözlenmiştir. Çoklu ilaç direnci, paraziter hastalıkların tedavisinde kullanılan etkili madde havuzunun daralması anlamına gelir ve bu da antiparazitik ve antelmintik özelliklere sahip yeni bileşiklerin araştırılması ihtiyacını doğurur (58, 59, 60, 61, 62). Veteriner hekimlikte antihelmintik ilaç direnci geri dönüşü olmayan bir sorundur. DSÖ'nün önerdiği ilaçlara (albendazol, mebendazole, levamisol ve pirantel

pamoat) ek olarak, trindimidin ve nitazoksanid gibi yeni antihelmintik alternatiflerin, insan denemelerinde *A. lumbricoides* ve diğer topraktan bulaşan helmintiyazlara karşı güvenli ve etkili olduğu kanıtlanmıştır. Ayrıca, veterinerlikte kullanıma yönelik bazı yeni ilaçlar, monepantel ve siklooktadepsi-peptitler (örn., PF1022A), muhtemelen insan tedavileri için gelecekteki ilaç spektrumunu genişletecektir (63).

Geerts S Gryseels B. antihelmintik ilaçlara direnç gelişimini önlemek için; semptomatik bireysel vakaların erişilebilir tanı ve tedavisine öncelik verilmesini, yalnızca gerçekten gerekliyse, yani morbidite yüksekse toplum temelli tedavinin kullanılmasını, ilaç kullanımını sağlık eğitimi programları, tuvalet inşaatı vb. gibi diğer önlemlerle birleştirerek tedavi sıklığının azaltılmasını, ilaçların doğru dozda kullanılmasını, kombine ilaç kullanımının uygulanmasını veya yıllık ilaç rotasyonunun uygulanmasını ve ilaç direnci gelişiminin izlenmesini önermişlerdir (64). Ascariasisin endemik olduğu birçok ülkede uygun sanitasyon sıkıntısı göz önüne alındığında, yok etme ne gerçekçi ne de ihtiyatlı bir hedeftir. Çok az miktarda kanıt, *A. lumbricoides* dahil olmak üzere topraktan bulaşan dört yaygın nematod türü için, ilkokullara devam eden çocuklara geniş spektrumlu antihelmintik ilaçların düzenli olarak uygulanmasının, enfeksiyonları kontrol altına almanın uygun maliyetli bir yolu olduğunu göstermektedir. Antihelmintik ilaçların kalitesi ve etkinliği kanıtlanmış olmalı ve sağlık profesyonelleri, ortaya çıkması durumunda ilaç direncini tespit edip yönetmeye hazır olmalıdır denilmiştir (65). Endemik bölgelerde kitlesel tedavi programları hastalığın tamamen yok edilmesini sağlamamakla birlikte kontrol altına alınmasını sağlayabilir. Kitlesel tedavi programları kısa dönemde etkili olmakla birlikte, uzun dönemde prevalansta azalma sağlayabilmek için kitlesel tedavinin tekrarlanması önerilir (66, 67).

SONUÇ

Ascariasis genellikle asemptomatik olarak seyretmektedir. Semptomatik olarak genelde gastrointestinal şikayetlerle seyreder ancak vücuttaki göçe ve farklı dokuların tutulumuna bağlı olarak çeşitli klinik tablolar görülebilmektedir. Mevcut antihelmintik tedavilerin etkinliği yüksek olmakla birlikte klinik başarısızlık olabilmektedir. Bu durumda aynı tedavinin tekrarlanması, farklı antihelmintik ilaç ile tedavi veya kombine tedavi önerilebilir. Gebelerde nitroimidazollerin kullanımının kontrendike olmasından dolayı pirantel pamoate kullanılması önerilir. Doku veya organ

tutulumunda öncelikle konservatif tedavi denenmeli, tedavi başarısızlığı durumunda cerrahi tedavi seçeneği göz önünde bulundurulmalıdır.

KAYNAKLAR

1. https://www.cdc.gov/parasites/ascariasis/add_resources.html (Erişim tarihi: 10.09.2023)
2. Schindler-Piontek M, Chaubal N, Dehmani S, Cui XW, Dong Y, Sharma M, Dietrich CF. Ascariasis, a review. *Med Ultrason*. 2022;24(3):329-338.
3. Özcel MA. Ascariasis (Solucan Hastalığı), Özcel'in Tıbbi Parazit Hastalıkları, İzmir, Türkiye Parazitoloji Derneği, 2007; s.719-728
4. Saygı G, Miman Ö. Temel Tıbbi Parazitoloji (1.baskı). İstanbul Tıp Kitabevleri, İstanbul, 2018; s.154-159)
5. Pullan RL, Smith JL, Jasrasaria R, Brooker SJ. Global numbers of infection and disease burden of soil transmitted helminth infections in 2010. *Parasites Vectors*. 2014;7(1):1–19.
6. Holland C. Predisposition to ascariasis: patterns, mechanisms and implications. *Parasitology*. 2009;136(12):1537–1547.
7. Lejkina ES. Research on ascariasis immunity and immunodiagnosis. *Bull World Health Organ* 1965;32:699-708.
8. Leung AKC, Leung AAM, Wong AHC, Hon KL. Human Ascariasis: An Updated Review. *Recent Pat Inflamm Allergy Drug Discov*. 2020;14(2):133-145.
9. Lamberton PH, Jourdan PM. Human Ascariasis: Diagnostics Update. *Curr Trop Med Rep* 2015;2:189
10. World Health Organization. The selection and use of essential medicines. WHO Technical Report Series 2017;1006:1-604.
11. Utzinger J, Keiser J. Schistosomiasis and soil-transmitted helminthiasis: common drugs for treatment and control. *Expert Opinion on Pharmacotherapy* 2004;5(2):263-85.
12. Chai JY, Jung BK, Hong SJ. Albendazole and Mebendazole as Anti-Parasitic and Anti-Cancer Agents: an Update. *Korean J Parasitol*. 2021;59(3):189-225.
13. Theodorides VJ, Gyurik RJ, Kingsbury WD, Parish RC. Anthelmintic activity of albendazole against liver flukes, tapeworms, lung and intestinal roundworms. *Experientia*. 1976;32:702–703.
14. Pene P, Mojon M, Garin JP, Coulaud JP, Rossignol JF. Albendazole: a new broad spectrum anthelmintic. Double-blind multicenter clinical trial. *Am J Trop Med Hyg*. 1982;31:263–266.
15. Brugmans JP, Theinpont DC, Wijngaarden IV, Vanparijs OF, Schuermans VL, Lauwers HL. Mebendazole in enterobiasis. Radiochemical and pilot clinical study in 1,278 subjects. *JAMA*.1971;217:313–316.
16. Soula G, Stopathis RM. Le Zentel® dans le traitement des nématodoses intestinales en République Centrafricaine. *Méd Afr Noire*.1982;29:29–32.
17. Braithwaite PA, Thomas RJS, Thompson RCA. Hydatid disease: the alveolar variety in Australia. A case report with comment on the toxicity of mebendazole. *Aust N Z J Surg*.1985;55:519–523.
18. Moon SY, Baek YH, Lee SW. Drug induced liver injury by prophylactic administration of albendazole. *Korean J Gastroenterol*. 2019;73:360–364.
19. Krücken J, Fraundorfer K, Mugisha JC, Ramünke S, Sifft KC, Geus D, Habarugira F, Ndoli J, Sendegeya A, Mukampunga C, Bayingana C, Aebischer T, Demeler J, Gahutu JB, Mockenhaupt FP, von Samson-Himmelstjerna G. Reduced efficacy of albendazole against *Ascaris lumbricoides* in Rwandan schoolchildren. *Int J Parasitol Drugs Drug Resist*. 2017;7:262–271.

20. Rashwan N, Bourguinat C, Keller K, Gunawardena NK, de Silva N, Prichard R. Isothermal diagnostic assays for monitoring single nucleotide polymorphisms in *Necator americanus* associated with benzimidazole drug resistance. *PLoS Negl Trop Dis*. 2016;10:e0005113.
21. Moser W, Schindler C, Keiser J. Drug combinations against soil-transmitted helminth infections. *Adv Parasitol*. 2019;103:91–115.
22. Tolomeo M, Colomba C, Meli M, Cascio A. Hepatotoxicity caused by mebendazole in a patient with Gilbert's syndrome. *J Clin Pharm Ther*. 2019;44:985–987.
23. Braithwaite PA, Thomas RJS, Thompson RCA. Hydatid disease: the alveolar variety in Australia. A case report with comment on the toxicity of mebendazole. *Aust N Z J Surg*. 1985;55:519–523.
24. Puente S, Lago M, Subirats M, Sanz-Esteban I, Arsuaga M, Vicente B, Alonso-Sardon M, Behlhasen-Garcia M, Muro A. Imported *Mansonella perstans* infection in Spain. *Infect Dis Poverty*. 2020;9:105.
25. Miskovitz PF, Javitt NB. Leukopenia associated with mebendazole therapy of hydatid disease. *Am J Trop Med Hyg*. 1980;29:1356–1358.
26. Wolstenholme AJ, Rogers AT. Glutamate-gated chloride channels and the mode of action of the avermectin/milbemycin anthelmintics. *Parasitology*. 2005;131:85–95.
27. Omura S, Crump A. Ivermectin: panacea for resource-poor communities? *Trends Parasitol*. 2014;30(9):445–455.
28. Crump A. Ivermectin: enigmatic multifaceted 'wonder' drug continues to surprise and exceed expectations. *J Antibiot (Tokyo)*. 2017;70(5):495–505.
29. Estrada-Mondragon A, Lynch JW. Functional characterization of ivermectin binding sites in $\alpha 1\beta 2\gamma 2L$ GABA(A) receptors. *Front Mol Neurosci*. 2015;8:55.
30. Levy M, Martin L, Bursztejn AC, et al. Groupe de recherche de la société française de dermatologie pédiatrique. Ivermectin safety in infants and children under 15 kg treated for scabies: a multicentric observational study. *Br J Dermatol*. 2020;182(4):1003–1006.
31. Kipp W, Bamhuhiiga J, Rubaale T, et al. Adverse reactions to ivermectin treatment in simulium neavei-transmitted onchocerciasis. *Am J Trop Med Hyg*. 2003;69(6):621–623.
32. Matamoros G, Sánchez A, Gabrie JA, et al. Efficacy and safety of albendazole and high-dose ivermectin co-administration in school-aged children infected with *Trichuris trichiura* in Honduras: a randomized controlled trial. *Clin Infect Dis*. 2021;27:365.
33. Kamgno J, Gardon J, Gardon-Wendel N, et al. Adverse systemic reactions to treatment of onchocerciasis with ivermectin at normal and high doses given annually or three-monthly. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 2004;98(8):496–504.
34. Smit MR, Ochomo EO, Aljayyousi G, et al. Safety and mosquitocidal efficacy of high-dose ivermectin when co-administered with dihydroartemisinin-piperaquine in kenyan adults with uncomplicated malaria (IVERMAL): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Infect Dis*. 2018;18(6):615–626.
35. LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury [Internet]. Bethesda (MD): National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; 2012–. Anthelmintic Agents. 2021 Sep 24. PMID: 31643915.
36. Kopp S, Keiser J. Pyrantel and Oxantel Pamoate, Kucers' The Use of Antibiotics, 7.edition, ABD, CRC Press, 2017; s:3381-84
37. Korkut S, Kurt NG, Oğuztürk H, Kayıpmaz AE, Güngörer B. Endoparaziter ilaçlar ve toksisite. *Hitit Med J* 2021;3(1): 30-34.
38. Yereli K. Helmetiasis sağaltımı. *ANKEM Derg* 1999;13(3): 248-251

39. Miller MJ. Use of Levamisole in Parasitic Infections. *Drugs* 1980;19: 122-130
40. LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury [Internet]. Bethesda (MD): National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; 2012–. Nitazoxanide. 2020 Apr 30.
41. Else KJ, Keiser J, Holland CV, Grencis RK, Sattelle DB, Fujiwara RT, et al. Whipworm and roundworm infections. *Nat Rev Dis Prim*. 2020;6(1):1–23.
42. Pene P, Mojon M, Garin JP, Coulaud JP, Rossignol JF. Albendazole: a new broad spectrum anthelmintic. Double-blind multicenter clinical trial. *Am J Trop Med Hyg*. 1982 Mar;31(2):263-6.
43. Ekenjoku AJ, Oringanje C, Meremikwu MM. Comparative efficacy of Levamisole, Mebendazole and Pyrantel Pamoate against common intestinal nematodes among children in Calabar, South-South Nigeria. *Niger J Paed* 2013; 40 (3): 217 –221
44. Amelia F, Ali M, Pasaribu S. Mebendazole vs. mebendazole-pyrantel pamoate for soil-transmitted helminthiasis infection in children. *Paediatr Indones*, 2013;53(4):209-213
45. Farid Z, Bassili S, Wissa J, Omar MS. Single-dose treatment for *Ascaris* infection with piperazine citrate; with a study of the egg-parasite ratio. *Am J Trop Med Hyg*. 1966;15(4):516-8.
46. Kale OO. Controlled comparative study of the efficacy of pyrantel pamoate and a combined regimen of piperazine citrate and bephenium hydroxynaphthoate in the treatment of intestinal nemathelminthiasis. *Afr J Med Med Sci*. 1981;10(1-2):63-7.
47. Greenberg BL, Gilman RH, Shapiro H, Gilman JB, Mondal G, Maksud M, Khatoon H, Chowdhury J. Single dose piperazine therapy for *Ascaris lumbricoides*: an unsuccessful method of promoting growth *Am J Clin Nutr*. 1981;34(11):2508-2516
48. Miller MJ, Farahmandian I, Arfaa F, Katz N, Winsor E, Bennett E. An evaluation of levamisole for treatment of ascariasis. *South Med J*. 1978;71(2):137-140.
49. Adegnikaa AA, Agnandji ST, Chai SK, Ramharter M, Breitling L, Kendjo E, Issifou S, Yazdanbakhsh M, Kombila M, Kremsner PG. Increased prevalence of intestinal helminth infection during pregnancy in a Sub-Saharan African community. *Wien Klin Wochenschr*. 2007;119(23-24):712-6.
50. Feleke BE, Jember TH. Prevalence of helminthic infections and determinant factors among pregnant women in Mecha district, Northwest Ethiopia: a cross sectional study. *BMC Infect Dis*. 2018;18(1):373.
51. Korkmaz M. Bağırsak Helmintleri. *ANKEM Derg* 2006;20(Ek 2):170-176
52. Ali AY, Mohamed Abdi A, Mambet E. Small bowel obstruction caused by massive ascariasis: two case reports. *Ann Med Surg (Lond)*. 2023;85(3):486-489.
53. Koller JJ, Thabet AMJ, Mohammedain S, Sajid S, Ahmed Z, Momin U. A Case Report on Biliary Ascariasis. *Cureus*. 2023;15(1):e33323.
54. Besirbellioglu BA, Ulcay A, Can M, Erdem H, et al. *Saccharomyces boulardii* and infection due to *Giardia lamblia*. *Scand J Infect Dis*. 2006;38(6-7):479-481.
55. Midha A, Janek K, Niewianda A, Henklein P, et al. The Intestinal Roundworm *Ascaris suum* Releases Antimicrobial Factors Which Interfere with Bacterial Growth and Biofilm Formation. *Front Cell Infect Microbiol*. 2018; 8:271.
56. Pryshliak OY, Protsyk AL, Semaniv MV, Boichuk OP, Gerych PR. Effect of probiotics on the intestinal microbiota of patients with giardiasis and ascariasis. *J Med Life*. 2022;15(10):1278-1282.

57. Kołodziej P, Wujec M, Doligalska M, Makuch-Kocka A, Khylyuk D, Bogucki J, Demkowska-Kutrzepa M, Roczeń-Karczmarz M, Studzińska M, Tomczuk K, Kocki M, Reszka-Kocka P, Granica S, Typek R, Dawidowicz AL, Kocki J, Bogucka-Kocka A. Synthesis and anthelmintic activity of novel thiosemicarbazide and 1,2,4-triazole derivatives: *In vitro*, *in vivo*, and *in silico* study. J Advanced Research. 2023
58. S. Geerts, B. Gryseels. Anthelmintic resistance in human helminths: a review. Trop Med Int Health, 2001;6(11):915-921
59. Wolstenholme AJ, Fairweather I, Prichard R, Himmelstjerna GVS, Sangster NC. Drug resistance in veterinary helminths. Trends Parasitol, 2004;20(10):469-476
60. Partridge FA, Forman R, Bataille CJR, Wynne GM, Nick M, Russell AJ, *et al.* Anthelmintic drug discovery: target identification, screening methods and the role of open science. Beilstein J Org Chem, 2020;16:1203-1224
61. Geary TG, Chibale K, Abegaz B, Andrae-Marobela K, Ubalijoro E. A new approach for anthelmintic discovery for humans. Trends Parasitol, 28 (5) (2012), pp. 176-181
62. El Ridi RA, Tallima HA. Novel therapeutic and prevention approaches for schistosomiasis: review. J Adv Res, 2013;4 (5):467-478
63. Hagel I, Giusti T. Ascaris lumbricoides: an overview of therapeutic targets. Infect Disord Drug Targets. 2010;10(5):349-67.
64. Geerts S, Gryseels B. Anthelmintic resistance in human helminths: a review. Trop Med Int Health. 2001;6(11):915-21.
65. Crompton DW: Ascaris and ascariasis, Adv Parasitol 2001;48:285-375
66. Sarinas PS, Chitkara RK: Ascariasis and hookworm, Semin Respir Infect 1997;12(2):130-7.
67. Wakelin D: Helminths, Curr Opin Infect Dis 2000;13(5):465-9.

GİRİŞ

İnsan kırbaç kurdu (whipworm) olarak da bilinen *Trichuris trichiura*, insanlarda trichuriasise neden olan bir nematodtur (1). Dünya Sağlık Örgütü (WHO) ve Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezleri (CDC) tarafından ihmal edilen tropikal hastalıklar içinde değerlendirilmektedir. Hijyen koşullarının eksik olduğu Asya ve Afrika'nın bazı bölgelerinde, insanda trichuriasisin görülme sıklığı çok yüksektir (2). Dünyada tahmini olarak 604-795 milyon insanın kırbaç kurdu ile enfekte olduğu tahmin edilmektedir (3). Enfeksiyon, genellikle parazitin yumurtası ile kontamine olmuş yiyecek veya suların ağızdan alınması ile bulaşır. Parazitin erişkini insanda genellikle terminal ileum ve çekumda yerleşir (4).

T. trichiura ile enfekte hastalar çoğunlukla asemptomatiktir. Ancak parazit yüküne bağlı olarak karın ağrısı, ishal (mukuslu, kanlı), kabızlık, rektal prolapsus ve tenezm, özellikle çocuklarda anemi, büyüme-gelişme geriliği, bilişsel fonksiyonlarda bozulma ve yağda çözünen vitamin eksikliklerine bağlı klinik bulgular görülebilir. Uzun süreli enfekte hastalarda parmaklarda çomaklaşma gelişebilir (2, 3, 5).

Trichuriasis tanısında standart yöntem, dışkı örneğinde tipik yumurtalarının mikroskopik olarak tanımlanmasıdır. Hafif enfeksiyonlarda yumurta görülemeyebileceği için bir konsantrasyon tekniği önerilir (3). Tedavide tercih edilen ilaçlar; albendazol, mebendazol ve ivermektin gibi antihelmintik ilaçlardır. Tedavi süresi yaklaşık 3 gündür, anemi varsa demir replasmanı da önerilir (3).

Benzimidazol grubunda yer alan albendazol ve mebendazol parazitlerin mikrotübül sistemini bloke ederek glikoz alımı ve taşınmasını inhibe eder ve sonuçta hücrenin ölümüne neden olur. Parazitler üzerinde ovisidal, larvisid ve vermisidal etkilere sahiptirler. Benzimidazoller ascariasis, kancalı kurt enfeksiyonları, trichuriasis, strongyloidiasis ve enterobiasis tedavisi için tercih edilirler (6).

Albendazol, metil [5-(propiltiyo)-1H-benzimidazol-2-il] karbamat, ilk kez 1975 yılında koyun ve sığırlarda karaciğer parazitleri, tenyalar, akciğer ve gastrointestinal nematodların tedavisi için kullanılan geniş spektrumlu bir antiparazit ajandır (7). İnsanlarda kullanımı 1982'de onaylanmıştır (8). Albendazol 400 mg, 3 gün süreyle kullanılması önerilir (3). Mebendazol, metil 5-benzoil-1H-benzimidazol-2-il-karbamat da geniş spektrumlu bir antelmintiktir ve ilk kez 1971'de insanlarda kullanılmıştır. Mebendazolün trichuriasis de daha etkili olduğu ve birinci basamak tedavi olarak kabul edildiği rapor edilmiştir (2, 9). Trichuriasis tedavisinde 100 mg, günde 2 kez 3 gün boyunca kullanılması önerilmektedir (3). İvermektinin, trichuriasis tedavisinde 200 mcg/kg/gün dozunda 3 gün süreyle kullanılması önerilir (3).

OLGU SUNUMU

Yirmi sekiz yaşında erkek hasta. Yaklaşık bir haftadır devam eden günde 8-10 defa olan sulu, bazen kanlı ishal, karın ağrısı şikayetleri ile enfeksiyon hastalıkları polikliğine başvurdu. Hastanın öyküsünden son üç ay içinde Bangladeş'e seyahat öyküsünün olduğu öğrenildi. Fizik muayenede renginin solgun ve taşikardisinin olduğu görüldü. Lenfadenopati ve batin muayenesinde organomegalisi yoktu. Hastadan dışkı örneğinde direk mikroskopik inceleme, hızlı antijen testleri (*G. intestinalis*, *Cryptosporidium*, Adenovirüs, Rotavirüs, *E. histolytica*), dışkı kültürü, tam kan sayımı ve C-reaktif protein (CRP) ve biyokimyasal testler istendi. Direk mikroskopik incelemede (nativ-lugol) eritrosit, lökosit ve *T.trichiura* yumurtaları görüldü. Tam kan sayımında Hemoglobin: 10.24 g/dL (düşük), Hematokrit: %35,79 (düşük), serum demiri: 12.3 mcg/dL (düşük), demir bağlama kapasitesi: 380 mcg/dL (yüksek), CRP: 43.9 mg/L ve lökositoz (WBC: 19.8x10⁹/L) saptandı. Hızlı antijen testleri negatifti. Direk mikroskopi sonucu hem telefonla hem de elektronik sistemle klinisyene bildirildi. Klinisyen tarafından hastaya demir preparatı ve Albendazol 1X400 mg, 3 gün reçetelendi. İki hafta sonra hastanın şikayetlerinin devam etmesi üzerine tekrar direk mikroskopik inceleme yapıldı ve eritrosit, lökosit ve *T. trichiura* yumurtaları görüldü. Albendazol kesilerek mebendazol (100 mg, günde 2 kez 3 gün) ve İvermektin (200 mcg/kg/gün dozunda 3 gün) başlandı. Üç hafta sonra kontrole gelen hastanın şikayetlerinin geçtiği ve direk mikroskopik incelemede eritrosit, lökosit ve *T. trichiura* yumurtalarının görülmediği saptandı. Aynı zamanda çoklaştıрма (modifiye Ritche) yöntemiyle de parazit yumurtalarının görülmediği teyit edildi.

TARTIŞMA

Trichuriasis diğer helmintlere göre tedaviye daha dirençli olma eğilimindedir; bazı çalışmalarda tedavi oranları %28 ila %36 kadar düşük olarak bulunmuştur. Çoğu zaman diğer helmintlerle ko-enfeksiyonların bulunduğunu, dolayısıyla birden fazla ilaçla tedavi gerekebileceğini akılda tutmak önemlidir (2).

Steven ve arkadaşlarının Etiyopya ve Ruanda'da *A. lumbricoides* ve *T. trichiura* ile enfekte 1-15 yaş aralığındaki çocuklarda faz3, randomize, plasebo kontrollü, çift kör çalışmada tek doz mebendazol 500 mg çiğnenebilir tabletin etkinliğini araştırmışlardır. Çalışmada tek doz mebendazol alan 124 çocukta iyileşme oranı %33,9, plasebo grubundaki 119 çocukta ise iyileşme oranı %7,6 olarak saptanmıştır. Araştırmacılar bu çalışmada, tek doz çiğnenebilir mebendazol 500 mg tabletin, 1-15 yaş arası pediatrik hastalarda *A. lumbricoides* ve *T. trichiura* enfeksiyonlarının tedavisinde etkili olduğunu göstermektedir yorumunu yapmışlardır (10).

Legesse ve arkadaşları *A. lumbricoides* ve *T. trichiura* ile enfekte hastalarda tek doz 400 mg albendazol (Smith Kline Beecham) ile üç marka mebendazolün (Janssen, Unibios ve East African Pharmaceuticals) günde iki kez 100 mg dozunda ardı ardına üç gün süreyle tedavisinde karşılaştırmalı etkinliğini değerlendirmişlerdir. *T. trichiura* ile enfekte hastalarda vermox (Janssen) ile tedavi edilen grupta yüksek kür oranı (%89,8) ve yumurta azaltma oranı (%99,1) gözlemlenirken bunu Unibios (Hindistan) ile tedavi edilen grup izlemiştir (sırasıyla %53,3 ve %96,53 kür ve yumurta azaltma oranları). Albendazol uygulanan grupta düşük kür oranı (%17,1) ve yumurta azaltma oranı (%69,8) bulunmuştur. Bu çalışmanın sonucunda, *T. trichiura* ve/veya *A. lumbricoides* ile tek veya karışık enfeksiyonların yaygın halk sağlığı sorunları olduğu ve parazit tanımlaması için laboratuvar olanaklarının mevcut olmadığı durumlarda mebendazolün (özellikle Janssen ürünü vermox) tercih edilecek ilaç olduğunu göstermektedir denilmiştir (11).

Keiser ve arkadaşlarının *T. trichiura* ile enfekte hastalarda tek doz oral albendazol (735 hasta) ve mebendazolün (685 hasta) etkinliğini değerlendirmişlerdir. İyileşme oranları albendazol alan grupta %28, mebendazol alan grupta ise %36 olarak saptanmıştır. Çalışma sonucunda *T. trichiura*'nın mevcut antelmintiklerin tek oral dozlarıyla tedavisi yetersiz olup yeni antelmintiklere acilen ihtiyaç vardır değerlendirmesini yapmışlardır (12). Yapılan çalışmalarda *T. trichiura* için albendazolün etkinliği zamanla azalmaktadır, ancak direnç henüz insan enfeksiyonunda belgelenmemiştir (13).

Heukelbach ve arkadaşlarının Kuzeydoğu Brezilya'da yaptıkları bir çalışmada ivermektin ile seçici kitle tedavisinin bağırsak helmintiyazları ve paraziter cilt hastalıklarının prevalansı üzerindeki kısa vadeli ve uzun vadeli etkisini değerlendirmişlerdir. Toplam 525 kişiye ivermektin 200 mikrogram/kg, 10 gün sonra ikinci doz olacak şekilde tedavi vermişler. Çalışmaya katılan kişiler tedaviden 1 ay ve 9 ay sonra bağırsak helmintiyazları açısından tekrar değerlendirilmiştir. Trichuriasis tedavi öncesinde ve toplu tedaviden 1 ay ve 9 ay sonra görülme oranları sırasıyla %16,5, %3,4 ve %9,4 olarak saptanmıştır. Yazarlar, çalışmanın sonucunda İvermektin ile toplu tedavi, Brezilya'nın kuzeydoğusundaki yoksul bir toplulukta yaygın olan paraziter hastalıkların çoğunun prevalansını azaltmanın etkili ve güvenli olduğunu ve tedavinin etkileri uzun bir süre devam ettiğini belirtmişlerdir (14)

Toplu ilaç uygulaması, milyonlarca insanı etkileyen, ihmal edilen bazı tropik hastalıkların ortadan kaldırılması ve kontrolüne yönelik DSÖ stratejisinin ana direklerinden biridir. DSÖ tarafından koordine edilen toplu ilaç uygulama programlarının başlatılmasının üzerinden yirmi yıldan fazla bir süre geçti ve endemik bölgelerde tek başına veya kombinasyon halinde (hedef ihmal edilen tropikal hastalığa bağlı olarak) çok sayıda albendazol ve ivermektin dozu uygulandı. Sonuç olarak, ilaç direncinin ortaya çıkması ihtimaline ilişkin endişeler gündeme gelmiş olup, alternatif tedavi seçeneklerinin değerlendirilmesi büyük önem taşımaktadır (15).

Topraktan bulaşan helmintlere karşı mücadele çalışmaları albendazol ve mebendazol ile önleyici kemoterapiye odaklanmaktadır, ancak bu ilaçlar *T. trichiura* enfeksiyonlarına karşı tatmin edici olmayan sonuçlar vermektedir. Welsche ve arkadaşları ABD Gıda ve İlaç İdaresi tarafından 2018 yılında onkoserkiazis tedavisinde insanlarda kullanımı için onaylanmış olan moksidektin'in *T. trichiura*'ya karşı etkinliğini araştırmışlardır. Çalışma Tanzanya'da *T. trichiura* ile enfekte 536 hasta üzerinde yapılmıştır. Hastalar beş gruba ayrılmış ve 1. grupta 207 hastaya moksidektin (8 mg) + albendazol (400 mg), 2. grupta 211 hastaya ivermektin (200 mcg/kg) + albendazol, 3.grupta 19 hastaya sadece albendazol, 4.grupta 19 hastaya sadece ivermektin ve 5.grupta 80 hastaya sadece moksidektin verilmiş ve 14-21 gün sonra tekrar dışkı örnekleri değerlendirilmiştir. Çalışma sonucunda araştırmacılar, moksidektin ve albendazolün, *T. trichiura*'ya karşı ivermektin ve albendazol karşısında daha üstün olduğunu saptamışlardır. Yine çalışmada ivermektin ve albendazol kombinasyonunun, monoterapi olarak verilen albendazol, ivermektin veya

moksidektinden daha yüksek etkinlik gösterdiği bulunmuştur. Bununla birlikte, yüksek etkinliği göz önüne alındığında, moksidektinin birlikte uygulanması, özellikle ivermektinin mevcut olmadığı alanlarda tedavi programlarını tamamlayabilir yorumunu yapmışlardır (16).

SONUÇ

T. trichiura'ya mevcut antihelmintiklerin etkinliğinin düşük olduğu göz önüne alındığında yeni ilaçların geliştirilmesinin son derece zayıf olduğu, hali hazırda mevcut ilaçların terapötik sinerjilerinin değerlendirilmesi önerilebilir.

KAYNAKLAR

1. Bansal R, Huang T, Chun S. Trichuriasis. Am J Med Sci. 2018;355(2):e3.
2. Viswanath A, Yarrarapu SNS, Williams M. Trichuris trichiura Infection. 2023 Aug 14. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan–. PMID: 29939620.
3. <https://www.cdc.gov/parasites/whipworm/> (Erişim tarihi: 04.10.2023)
4. Else KJ, Keiser J, Holland CV, Grencis RK, Sattelle DB, Fujiwara RT, Bueno LL, Asaolu SO, Sowemimo OA, Cooper PJ. Whipworm and roundworm infections. Nat Rev Dis Primers. 2020;28:6(1):44.
5. Ranjan S, Passi SJ, Singh SN. Prevalence and risk factors associated with the presence of Soil-Transmitted Helminths in children studying in Municipal Corporation of Delhi Schools of Delhi, India. J Parasit Dis. 2015;39(3):377-84.
6. Chai JY, Jung BK, Hong SJ. Albendazole and Mebendazole as Anti-Parasitic and Anti-Cancer Agents: an Update. Korean J Parasitol. 2021;59(3):189-225.
7. Theodorides VJ, Gyurik RJ, Kingsbury WD, Parish RC. Anthelmintic activity of albendazole against liver flukes, tapeworms, lung and intestinal roundworms. Experientia. 1976;32:702–703.
8. Pene P, Mojon M, Garin JP, Coulaud JP, Rossignol JF. Albendazole: a new broad spectrum anthelmintic. Double-blind multicenter clinical trial. Am J Trop Med Hyg. 1982;31:263–266.
9. Brugmans JP, Theinpont DC, Wijngaarden IV, Vanparijs OF, Schuermans VL, Lauwers HL. Mebendazole in enterobiasis. Radiochemical and pilot clinical study in 1,278 subjects. JAMA.1971;217:313–316.
10. Silber SA, Diro E, Workneh N, Mekonnen Z, Levecke B, Steinmann P, Umulisa I, Alemu H, Baeten B, Engelen M, Hu P, Friedman A, Baseman A, Mrus J. Efficacy and Safety of a Single-Dose Mebendazole 500 mg Chewable, Rapidly-Disintegrating Tablet for *Ascaris lumbricoides* and *Trichuris trichiura* Infection Treatment in Pediatric Patients: A Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled, Phase 3 Study. Am J Trop Med Hyg. 2017;97(6):1851-1856.
11. Legesse M, Erko B, Medhin G. Comparative efficacy of albendazole and three brands of mebendazole in the treatment of ascariasis and trichuriasis. East Afr Med J. 2004;81(3):134-8
12. Keiser J, Utzinger J. Efficacy of current drugs against soil-transmitted helminth infections: systematic review and meta-analysis. JAMA. 2008;299(16):1937-48.
13. Moser W, Schindler C, Keiser J. Efficacy of recommended drugs against soil transmitted helminths: systematic review and network meta-analysis. BMJ 2017;358: j4307
14. Heukelbach J, Winter B, Wilcke T, Muehlen M, Albrecht S, de Oliveira FA, Kerr-Pontes LR, Liesenfeld O, Feldmeier H. Selective mass treatment with ivermectin to control intestinal helminthiasis and parasitic skin diseases in a severely affected population. Bull World Health Organ. 2004;82(8):563-71.

15. Webster JP, Molyneux DH, Hotez PJ, Fenwick A. The contribution of mass drug administration to global health: past, present and future. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 2014; 369: 20130434.
16. Welsche S, Mrimi EC, Hattendorf J, Hürlimann E, Ali SM, Keiser J. Efficacy and safety of moxidectin and albendazole compared with ivermectin and albendazole coadministration in adolescents infected with *Trichuris trichiura* in Tanzania: an open-label, non-inferiority, randomised, controlled, phase 2/3 trial. *Lancet Infect Dis* 2023; 23: 331–40.

GİRİŞ

Strongyloidosis, yaşamı tehdit eden enfeksiyon tablosuna neden olabilmesine rağmen ihmal edilen, çoğu zaman geç tanı alan tropikal hastalıklardan biridir. Etken sıklıkla topraktan bulaşan bir helmint olan *Strongyloides stercoralis*' dir(1). Bununla birlikte son yıllarda Asya, Papua Yeni Gine, Afrika'nın bazı bölgelerinde vahşi doğa ile temaslı kişilerde *Strongyloides fuelleborni fuelleborni* ve *Strongyloides fuelleborni kelleyi*'nin de etken olarak saptandığı bildirilmiştir (2, 3). Esas olarak insanları enfekte eder, ancak aynı zamanda evcil köpeklerde, kedilerde ve primatlarda da doğal olarak bulunur (1). Yılda 370 milyon insanın tropikal ve subtropikal bölgelerde enfekte oldukları bilinmekle birlikte tanısının özel yöntemler gerektirmesi nedeniyle gerçek sayının çok daha fazla olduğu düşünülmektedir (3, 4). Parazit tropikal ve subtropikal bölgelerde endemik olup nüfusun %10 ila 40'ını etkilediği ve tahminen 30-100 milyon olgu olduğu düşünülmektedir (2). *Strongyloides stercoralis* enfeksiyonunun epidemiyolojisi, otoenfeksiyon oluşturarak konağın yaşamı boyunca sürebilmesi nedeniyle diğer helmint enfeksiyonlarından farklıdır (5). Parazitin en yaygın bulaşma yolu, kontamine toprakla cilt temasıdır. Yeterli sanitasyon olanaklarının olmayışı önemli bir risk faktörüdür (2). Daha az görülen bulaşma yolları arasında fekal-oral yol, dışkı ile kontamine olmuş, larva taşıyan materyallerle temas ve kişiden kişiye bulaşma (cinsel temas) yer alır. Nozokomiyal bulaşma da tanımlanmıştır. (6-8). Asemptomatik *Strongyloides* enfeksiyonu açısından epidemiyolojik risk taşıyan donörlerden organ veya doku alan transplant alıcıları, donör kaynaklı strongyloidosis riski altındadır (9, 10).

Bağışıklığı baskılanmış kişiler *Strongyloides* hiperenfeksiyonu/yaygın hastalık geliştirme riski altındadır. Şiddetli strongyloidosis riski esas olarak hücre aracılı bağışıklık tepkisindeki kusurlar ile ilişkilidir(11). En belirgin risk faktörü kortikosteroid tedavisidir. Diğer risk faktörleri kemoterapi, siklosporin,

azatiyopirin, tüm vücut ışınlaması gibi tedaviler ve transplantasyon, hematolojik malignite, insan T hücreli lenfotropik virüs tip 1 (HTLV-1) enfeksiyonu, diyabet, yetersiz beslenme, alkolizm ve hipogamaglobulinemidir (12-14). HIV ile yaşayan kişilerde ciddi strongyloidosis riski tartışmalıdır(11). Bununla birlikte, HIV enfeksiyonu olan hastalarda, özellikle de endemik bölgelerden gelen sakinler ve seyahat edenler arasında, strongyloidosis prevalansı yüksektir (15).

Yaşam döngüsü, insan derisinin, toprakta veya insan dışkıyla kontamine olmuş diğer materyallerde bulunan *Strongyloides stercoralis*'in filariform larvalarıyla (enfektif larva aşaması) temas etmesiyle başlar. Filariform larvalar deriden girerek ve kan dolaşımı ve lenfatikler yoluyla akciğerlere göç eder ve burada alveolar hava keselerine geçerler. Larvalar daha sonra trakeobronşiyal ağaca tırmanır ve yutulur. Sindirim kanalında larvalar proksimal ince bağırsağın mukozasını istila eder. Burada olgunlaşır ve yumurta bırakırlar(16). Erkek yetişkinlerin yokluğunda yetişkin dişiler, gastrointestinal kanalın lümeni içinde erken larvaların ve daha sonra bulaşıcı olmayan larvaların (rabditiform larvalar) geliştiği yumurtalar üretir. Son olarak yumurtalar bağırsakta açılır ve rabditiform larvalar dışkıyla atılır. Filariform larvaların dermal penetrasyonundan dışkıda rabditiform larvaların ortaya çıkmasına kadar geçen döngü süresi yaklaşık üç ila dört haftadır (17).

Bazı rabditiform larvalar bağırsak lümeni içinde enfektif filariform larvalara olgunlaşır. Filariform larvalar daha sonra bağırsak mukozasına (iç otoenfeksiyon) veya perianal deriye (dış otoenfeksiyon) girerek kan dolaşımı ve lenfatikler yoluyla akciğerlere ve ardından bağırsağa göç ederek yaşam döngüsünü tamamlayabilir (16, 17). Otoenfeksiyon genellikle sağlam bir bağışıklık tepkisi ile sınırlıdır. Bununla birlikte, bağışıklık sistemi yeterli olan bir konakçıda bile, düşük düzeyde bir otoenfeksiyon meydana gelebilir ve klinik belirtilerin ilk enfeksiyondan çok sonra ortaya çıkmasına neden olabilir (18). Gastrointestinal sistem içinde rabditiform larvaların filariform larvalara dönüşümü kabızlık, divertikül, bağırsak hareketliliğini azaltan diğer durumlar ve steroidlerin veya diğer immünosüpresif ajanların kullanımı ile hızlandırılabilir (17).

Glukokortikoid uygulanan ve/veya hücre aracılı bağışıklığı azalmış hastalarda, otoenfeksiyonun bir sonucu olarak yaygın hastalıkla birlikte hiperenfeksiyon gelişebilir (12, 19). Hiperenfeksiyon sendromu, yüksek mortalite oranlarıyla hastalığın en şiddetli belirtisidir. Larvaların karaciğer, beyin gibi uç organlara yayılmasıyla sonuçlanan kontrolsüz ve hızlandırılmış otoenfeksiyondan

kaynaklanır. Sepsis, hiperenfeksiyon sendromu olan hastalarda bağırsak duvarından bakteriyel translokasyonun neden olduğu yaygın bir komplikasyondur (20).

İç otoenfeksiyon kapasitesi nedeniyle, *Strongyloides stercoralis*'e bağlı enfeksiyon onlarca yıl devam edebilir (17). Çoğu durumda strongyloidosis, özellikle bağışıklığı yeterli kişilerde asemptomatiktir. Genellikle enfeksiyonun tek belirtisi açıklanamayan periferik eozinofilidir(3).

Akut enfeksiyon tablosu, larvaların cilde nüfuz ettiği bölgede kaşıntılı, deri döküntüsü ile başlar. Larvaların giriş yerinden başlayan ve hemen tüm vücutta görülebilen bu yoğun ürtiker üç haftaya kadar sürebilir (21). Larva currens veya "gezici" larva, larvaların deri altı dokular yoluyla göç etmesinden kaynaklanır ve otoenfeksiyonda da görülebilir. Larvaya bağlı döküntü, kabarık, pembe, kaşıntılı, serpijinöz bir çizgi halinde ortaya çıkar ve saatte yaklaşık 5 ila 15 cm ilerleyebilir (22, 23). Larva göçü strongyloidosisin patognomonik bir dermatolojik belirtisi olmasına rağmen nadirdir. Buna karşılık ürtiker daha sık görülür (24, 25). Bulaşmayı takip eden bir hafta içinde, larvaların akciğerlerden geçişine bağlı olarak kuru öksürük, dispne, hırıltı, eozinofili ve gezici pulmoner infiltrasyonlarla birlikte Loeffler benzeri bir sendrom görülebilir. Larvalar venüller ve lenfatikler yoluyla pulmoner dolaşıma girerek pulmoner kanamalara ve öksürüğe neden olur. Alveolar boşlukların eozinofilik infiltrasyonu sıklıkla pnömoni ile de sonuçlanır (26). İnce bağırsakta enfeksiyonun ortaya çıkmasının ardından (bulaşmayı takip eden üçüncü hafta gibi erken bir zamanda), ishal, kabızlık, karın ağrısı veya anoreksi gibi gastrointestinal semptomlar ortaya çıkabilir. Bulaşmadan yaklaşık bir ay sonra, yeni oluşan yetişkin solucanların larva üretimi başlar; otoenfeksiyon yoluyla (bağırsak mukozasında veya perianal deride) yeni enfeksiyon döngüleri başlatılabilir (17).

Strongyloides stercoralis insanlarda yıllarca sürebilen kronik enfeksiyonlara da neden olabilir. Kronik *Strongyloides stercoralis* enfeksiyonları öksürük, ronküs, nefes darlığı, karın ağrısı, anoreksi, ishal ve/veya kabızlık ile kendini gösterir(25). Karın ağrısı periumblikal veya parazitlerin duodenal lokalizasyonuna bağlı olarak mid-epigastrik olabilir. Larva göçü, kaşıntı, ürtiker ve anjiyoödem kronik tabloda görülebilen dermatolojik belirtilerdir. Bazen ürtiker, kronik strongyloidosisin tek klinik belirtisi olabilir (24). Solunum semptomları kuru öksürük, boğaz tahrişi, nefes darlığı ve hırıltı olarak kendini gösterir. Kortikosteroid kullanımıyla paradoksal olarak kötüleşen astım ortaya çıkabilir (27).

Hiperenfeksiyon, konakçı içindeki parazitin hızlandırılmış otoenfeksiyonundan kaynaklanır ve bu da yüksek parazit yüküne ve ciddi hastalığa neden olur. Hiperenfeksiyonun belirti ve semptomları, organlarda artan larva göçünün semptomlarına benzer. Yaygın hastalık, larvaların karaciğer, safra kesesi, pankreas, böbrekler, mezenterik lenf düğümleri, overler, kalp, beyin ve iskelet kasları gibi uzak organlara yayılmasına yol açan hiperenfeksiyon sendromuyla ortaya çıkar (2). Bağırsak lümeninde büyük miktarlarda larva varlığı, elektrolit bozuklukları, iltihaplanma, kanama, ülserasyon ve ince bağırsak tıkanıklığı ile kendini gösterebilir. Ateş ve hemodinamik dengesizlik perforasyon şüphesini uyandırmalıdır. Abdominal radyografik görüntülemelerde dilate, kalınlaşmış bağırsak ansları ile birlikte parolitik ileus ve/veya hava-sıvı düzeyleriyle birlikte ince bağırsakta distansiyon görülebilir (17). Periumbilikal purpura yaygın enfeksiyonun patognomonik bir belirtisi olabilir; parmak izlerine benzer (28). Akut solunum sıkıntısı sendromu (ARDS), ciddi hastalık sırasında, genellikle çoklu organ yetmezliği ortamında ortaya çıkabilir. Akciğerin radyografik görüntülemesinde alveolar kanamayı yansıtan iki taraflı veya fokal interstisyel infiltrasyonlar görülebilir (17).

Otoenfeksiyon sırasında filariform larvaların göçü, enterik organizmaların sistemik dolaşıma girişini kolaylaştırabilir. Klinik olarak bu, pnömoni, menenjit veya sepsis gibi bağırsak dışı bakteriyel enfeksiyonlar olarak ortaya çıkabilir; bu nedenle ateş ve/veya hemodinamik instabilitenin varlığında sistemik bakteriyel enfeksiyon açısından değerlendirmeyi hızlandırmak gerekir (29).

Strongyloides stercoralis' in kesin tanısı dışkı örneğinde larvaların saptanması ile konur. Ancak strongyloidosis olgularının çoğunda larvaların yetersiz ve aralıklı olarak atılımı nedeniyle duyarlılığı düşüktür. Standart dışkı muayenesinin duyarlılığı yalnızca %21'dir. Baermann tekniği (duyarlılık %72) veya agar plaka kültürü (duyarlılık %89) gibi dışkı konsantrasyon yöntemleri, ardışık numunelere rağmen tanı için yeterli olmayabilir (30). Dışkıda larva saptanması dışkı örneklerinin sayısının artırılmasıyla artırılabilir. Bu nedenle 3-7 örnekten oluşan tekrarlanan dışkı incelemesi tavsiye edilir (31).

Serolojik yöntemler açısından, *Strongyloides stercoralis*'e karşı antikor tepkisini tespit etmek için kullanılan teknikler arasında ELISA, indirekt aglütinasyon, indirekt immüno Floresan ve western blot yer alır. Serolojik testlerin duyarlılığı daha iyi olmakla birlikte, topraktan bulaşan diğer helmintik antijenlerle, çapraz reaksiyon nedeniyle spesifitesi düşüktür (32). Öte yandan seroloji, endemik bölgelerde yaşayan kişilerde ve immünosüpresif tedavi öncesinde tarama testi

yapılması gereken göçmenlerde strongyloidosis tanısında ve seroepidemiolojik çalışmalarda kullanılmasının etkin olduğu belirtilmektedir. Ayrıca tedavi sonrası takipte ve halk sağlığı kontrol müdahale programlarının sonuçlarının izlenmesinde de serolojinin yeri vardır (31, 33-35). Son zamanlarda, strongyloidosis için çeşitli duyarlı ve spesifik hasta başı serolojik testler (point-of-care testleri) geliştirildi ve bunların duyarlılık ve özgüllükleri sırasıyla %91,3-93,3 ve %83,8-100 olarak bildirildi(36).

Son on yılda, strongyloidosis tanısı için polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) ve loop-mediated izotermal amplifikasyonun (LAMP) moleküler teknikleri geliştirilmiştir. Bu moleküler teknikler dışkı incelemesinin yanı sıra, balgam, kan, idrar, bronkoalveoler lavaj ve bağırsak aspirasyonu gibi diğer klinik örneklerle uyumlu olma avantajına sahiptir (37).

Bağırsak biyopsisi yapıldığında bazen mide kriptalarında veya duodenal bezlerde parazitlerin yanı sıra lamina propriada eozinofilik infiltrasyon da görülebilir(2). Bununla birlikte strongyloidosis şüphesi olan bir hastanın değerlendirilmesinde rutin endoskopinin hiçbir rolü yoktur.

Laboratuvar bulgusu olarak kronik enfeksiyon durumunda, semptomların varlığında veya yokluğunda vakaların yaklaşık üçte ikisinde eozinofili gözlemlenebilir(38). Ancak eozinofilinin strongyloidosis tanısında duyarlılığı düşüktür, polimeraz zincir reaksiyonu pozitif olan hastaların %27'sinde eozinofili gözlenmemiştir. Ayrıca hiperenfeksiyon ve yaygın enfeksiyon varlığında periferik eozinofili genellikle yoktur (9).

Tedavinin amacı paraziti tamamen yok etmektir ve bağışıklık durumu ne olursa olsun semptomatik ve asemptomatik bireyler için endikedir. Strongyloidosis karşı etkili antiparaziter ilaçlar arasında ivermektin, benzimidazol bileşikleri (tiabendazol, albendazol ve mebendazol) ve pirvinyum pamoat bulunur. Bununla birlikte, çoğu anti-parazitik ajan, otoenfeksiyonda göç eden larvaları ve yumurtaları öldüremez. Bu nedenle, otoenfeksiyonun ortadan kaldırılması için genellikle rejimin 2-3 haftalık aralıklarla tekrarlanması önerilir (11).

Albendazol, kronik strongyloidosis tedavisinde tiabendazolden daha az etkili olmasına rağmen daha iyi tolere edilir. Albendazol ayrıca geniş bir yelpazedeki bağırsak helmintlerine karşı da aktiviteye sahiptir. Günümüzde ivermektin komplike olmayan strongyloidosis tedavisinde tercih edilen ilaçtır. Yakın zamanda yapılan bir faz III randomize kontrol çalışmasında, komplike olmayan

strongyloidosis tedavisi için tek doz ivermektinin (200 µg/kg) yeterli olduğu bildirilmiştir (39). Genellikle iyi tolere edilmekle birlikte ivermektin karaciğer enzimlerinde yükselme, kaşıntı, baş ağrısı, gevşek dışkı, öksürük, ateş ve yorgunluk gibi yan etkilere yol açabilir (40).

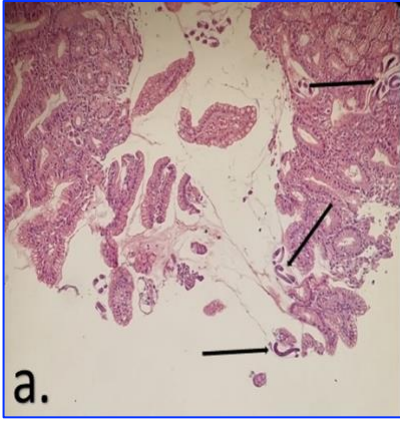
Şiddetli strongyloidosis tedavisi için standart bir kılavuz bulunmamakla birlikte, klinik sendromlar çözümlene ve ardışık üç örnekte parazit saptanmayana kadar 200 µg/kg/gün ivermektin önerilmiştir. Ek olarak, Strongyloides stercoralis 'in dışkı kültürü negatif olana kadar iki hafta boyunca tedaviye devam edilmesinin otoenfeksiyonu ortadan kaldıracağı öne sürülmüştür (12, 40). Eozinofili genellikle bir ay içinde normal seviyelere düşerken serolojik yanıt 6-12 ay sonra düşmektedir. Bu nedenle iki yıl boyunca her 3-6 ayda bir ardışık test yapılması önerilmektedir (35, 40).

OLGU SUNUMU

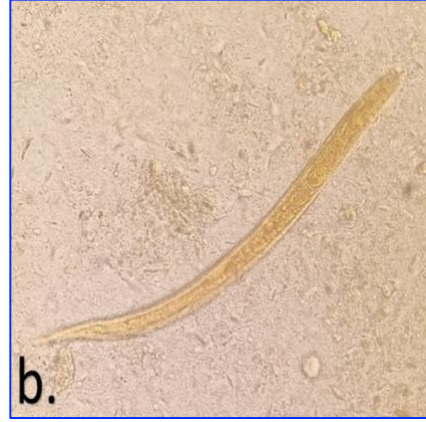
Altmışyedi yaşında erkek hasta bulantı, kusma, iştahsızlık, kilo kaybı, ishal yakınmaları ile polikliniğe başvurmuştur. Öyküsünden; yaklaşık sekiz ay önce Zonguldak' a fındık toplamaya gittiği ve üç ay burada kaldığı öğrenildi. Döndükten sonra halsizlik yakınması başlayan ve ardından gastrointestinal kanama geçiren hasta 4-5 gün yoğun bakımda olmak üzere yaklaşık 10 gün hastanede yatmış. Yapılan endoskopik incelemede bulbusta "Forrest 1b ülser" görülmüş ve skleroterapi uygulanmış. Hastanın o zamandan beri devam eden sulu kıvamlı ishalleri ve ara ara bulantıları oluyormuş ve son 5 ayda 25 kilo kaybetmiş. Merkezimize başvurusundan bir ay kadar önce, devam eden ishal nedeniyle kolonoskopi yapılmış ve ülseratif kolit ön tanısı ile mesalazin tedavisi başlanmış. Başvurusundan 10 gün önce ishal, bulantı, dışkıda kan görülmesi şikayetleri ile dış merkeze başvuran hastaya endoskopi yapılmış. Alınan mide biyopsi örneğinin patolojik incelemesinde *Strongyloides stercoralis* larvaları ile uyumlu görünüm saptanması üzerine servisimize yatışı yapıldı.

Beş yıl önce myastenia gravis tanısı alan hastanın, piridostigmin ve prednol (16 mg) tedavisi aldığı öğrenildi. Hasta 4-5 yıl kadar önce akciğerden kitle eksizyonu sonrası radyoterapi almış. Başvuruda yapılan fizik muayenesinde batında minimal hassasiyet ve tüm vücutta ciltte kuruluk dışında normal dışı bulgu saptanmadı. Hastanın tam kan sayımı ve periferik yayma incelemesinde eozinofili saptanmadı. Batın görüntülemesinde sigmoid kolon düzeyinde barsak duvarları ödemli, mezenterik yağlı planlar heterojen olarak raporlandı. Dış merkezden istenen mide biyopsi patoloji preparatlarında *Strongyloides stercoralis* larvaları görüldü. Yapılan dışkı incelemesinde de *Strongyloides*

stercoralis larvaları görüldü (Şekil 1 ve 2). Hastaya 200 µg/kg/gün ivermektin tedavisi başlandı. Kolonoskopisi tekrarlanan hastanın kolon biyopsisinin patolojik incelemesi kronik inflamasyon lehine ve eozinofil artışı olarak raporlandı. Ülseratif kolit ön tanısı ile başlanan mesalazın tedavisi kesildi. Haftalık olarak alınan üç gaita incelemesinde larva görülmeyen hastanın ivermektin tedavisi 14 gün sonunda kesildi. Tedavi sonlandırıldıktan sonraki dördüncü ayda bakılan gaita incelemesinde de larva görülmedi.



Şekil 1. *Strongyloides stercoralis* mide biyopsi örneği (Orijinal)



Şekil 2. Dışkı örneğinde *Strongyloides stercoralis* larvası (Orijinal)

TARTIŞMA

Strongyloidosis özellikle endemik bölgelerde ve ülkemizde de standart tedavilere yanıt alınamayan ishal, kabızlık, karın ağrısı veya ürtiker varlığında tanıda düşünülmesi gereken bir paraziter hastalıktır. Özellikle bağışıklığı baskılanmış bireylerde hiperenfeksiyona neden olabilmesi nedeniyle hayatı tehdit eden bir hastalık haline gelebilmektedir. Hiperenfeksiyon sendromu doz, süre veya kortikosteroid uygulama yoluna bakılmaksızın tanımlanmıştır; kısa süreli tedaviler bile hiperenfeksiyonla ilişkilendirilmiştir (2). Eozinofilinin strongyloidosis tanısında duyarlılığı düşüktür ve hiperenfeksiyon sendromu durumunda periferik eozinofili genellikle yoktur. Endoskopik incelemenin rutin tanıda yeri yoktur. Tanı konamamış gastrointestinal semptomları olan hastalarda endoskopik incelemede *Strongyloides* koliti, ülseratif koliti taklit edebilir inflamasyonun atlama paterni, hastalığın distalde zayıflaması,

eozinofilden zengin infiltrasyonlar, nispeten sağlam kript mimarisi ve eritematöz nodüllerle submukozanın sıklıkla tutulumu strongyloidosis lehine bulgulardır(41). Gastrointestinal semptomların yanısıra ürtiker varlığı askariasis ve kancalı kurt ile karışmasına neden olabilir. Bu nedenle dışkı mikroskopisi ve larva atılımının aralıklı olması göz önünde bulundurularak duyarlılığı arttırmak için özellikle örnek sayısının arttırılması gereklidir. Strongyloidosisin dermatolojik belirtisi olan larva göçü, kutanöz larva migrans (KLM)' dan ayırt edilmelidir. KLM' de larva izi daha yavaş ilerler, kırmızı, kabarıktır ve genellikle haftalarca devam eder (17).

Bağışıklık durumuna bakılmaksızın semptomatik ve asemptomatik bireyler için antelmintik tedavi gereklidir. Altın standart tedavi rejimi İvermektin'dir. Bu tedavinin hastalığın şiddetine göre, semptomlar düzeline ve en az iki hafta boyunca (bir otoenfeksiyon döngüsü) günlük dışkı muayenesi negatif çıkana kadar devam etmesi önerilir. Semptomları düzelen kalıcı immünsüpresyonu olan hastalara, en az altı ay boyunca ayda bir kez baskılayıcı ivermektin tedavisi önerilmektedir(42).

SONUÇ

Az bildirilen bir hastalık olan strongyloidosis gerçek yükünü ortaya çıkarmak için daha fazla araştırma yapılması gerekmektedir. Bağışıklık sistemi baskılanmış hastalarda, bağışıklık sistemini baskılayan tedavi gören bireylerde, ayrıca göçmenlerde ve endemik bölgelerden uzun süreli seyahat eden kişilerde tarama ve profilaktik stratejiler için standart önerilerin güçlendirilmesi gerekmektedir.

KAYNAKLAR

1. Mora Carpio AL, Meseeha M. 2023. Strongyloides stercoralis Infection, StatPearls, Treasure Island (FL).
2. Krolewiecki A, Nutman TB. 2019. Strongyloidiasis: A Neglected Tropical Disease. Infect Dis Clin North Am 33:135-151.
3. Schar F, Trostorf U, Giardina F, Khieu V, Muth S, Marti H, Vounatsou P, Odermatt P. 2013. Strongyloides stercoralis: Global Distribution and Risk Factors. PLoS Negl Trop Dis 7:e2288.
4. Bisoffi Z, Buonfrate D, Montresor A, Requena-Mendez A, Munoz J, Krolewiecki AJ, Gotuzzo E, Mena MA, Chiodini PL, Anselmi M, Moreira J, Albonico M. 2013. Strongyloides stercoralis: a plea for action. PLoS Negl Trop Dis 7:e2214.
5. Montes M, Sawhney C, Barros N. 2010. Strongyloides stercoralis: there but not seen. Curr Opin Infect Dis 23:500-4.

6. Centers for Disease C, Prevention. 2013. Notes from the field: strongyloides infection among patients at a long-term care facility--Florida, 2010-2012. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 62:844.
7. Jones JM, Hill C, Briggs G, Gray E, Handali S, McAuliffe I, Montgomery S, Komatsu K, Adams L. 2016. Notes from the Field: Strongyloidiasis at a Long-Term-Care Facility for the Developmentally Disabled - Arizona, 2015. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 65:608-9.
8. Sugiyama K, Hasegawa Y, Nagasawa T, Hitomi S. 2006. Exposure of medical staff to *Strongyloides stercoralis* from a patient with disseminated strongyloidiasis. *J Infect Chemother* 12:217-9.
9. Geri G, Rabbat A, Mayaux J, Zafrani L, Chalumeau-Lemoine L, Guidet B, Azoulay E, Pene F. 2015. *Strongyloides stercoralis* hyperinfection syndrome: a case series and a review of the literature. *Infection* 43:691-8.
10. Mitchell T, Lee D, Weinberg M, Phares C, James N, Amornpaisarnloet K, Aumpipat L, Cooley G, Davies A, Tin Shwe VD, Gajdadziev V, Gorbacheva O, Khwan-Niam C, Klosovsky A, Madilokkowitz W, Martin D, Htun Myint NZ, Yen Nguyen TN, Nutman TB, O'Connell EM, Ortega L, Prayadsab S, Srimanee C, Supakunatom W, Vesessmith V, Stauffer WM. 2018. Impact of Enhanced Health Interventions for United States-Bound Refugees: Evaluating Best Practices in Migration Health. *Am J Trop Med Hyg* 98:920-928.
11. Luvira V, Siripoon T, Phiboonbanakit D, Somsri K, Watthanakulpanich D, Dekumyoy P. 2022. *Strongyloides stercoralis*: A Neglected but Fatal Parasite. *Trop Med Infect Dis* 7.
12. Keiser PB, Nutman TB. 2004. *Strongyloides stercoralis* in the Immunocompromised Population. *Clin Microbiol Rev* 17:208-17.
13. Mirzaei L, Ashrafi K, Atrkar Roushan Z, Mahmoudi MR, Shenavar Masooleh I, Rahmati B, Saadat F, Mirjalali H, Sharifdini M. 2021. *Strongyloides stercoralis* and other intestinal parasites in patients receiving immunosuppressive drugs in northern Iran: a closer look at risk factors. *Epidemiol Health* 43:e2021009.
14. Ramanathan R, Nutman T. 2008. *Strongyloides stercoralis* infection in the immunocompromised host. *Curr Infect Dis Rep* 10:105-10.
15. Nabha L, Krishnan S, Ramanathan R, Mejia R, Roby G, Sheikh V, McAuliffe I, Nutman T, Sereti I. 2012. Prevalence of *Strongyloides stercoralis* in an urban US AIDS cohort. *Pathog Glob Health* 106:238-44.
16. Chavez IN, Brown TM, Assie A, Bryant AS, Samuel BS, Hallem EA. 2021. Skin-penetrating nematodes exhibit life-stage-specific interactions with host-associated and environmental bacteria. *BMC Biol* 19:221.

17. Leder K. 2023. Strongyloidiasis. www.uptodate.com. Accessed
18. Chu E, Whitlock WL, Dietrich RA. 1990. Pulmonary hyperinfection syndrome with *Strongyloides stercoralis*. *Chest* 97:1475-7.
19. Haque AK, Schnadig V, Rubin SA, Smith JH. 1994. Pathogenesis of human strongyloidiasis: autopsy and quantitative parasitological analysis. *Mod Pathol* 7:276-88.
20. (ed). 2023. *Strongyloides stercoralis* Infection. StatPearls Publishing LLC., National Library of Medicine. Accessed
21. Meinking TL, Burkhart CN, Burkhart CG. 2003. Changing paradigms in parasitic infections: common dermatological helminthic infections and cutaneous myiasis. *Clin Dermatol* 21:407-16.
22. Arthur RP, Shelley WB. 1958. Larva currens; a distinctive variant of cutaneous larva migrans due to *Strongyloides stercoralis*. *AMA Arch Derm* 78:186-90.
23. Nutman TB. 2017. Human infection with *Strongyloides stercoralis* and other related *Strongyloides* species. *Parasitology* 144:263-273.
24. Khieu V, Srey S, Schar F, Muth S, Marti H, Odermatt P. 2013. *Strongyloides stercoralis* is a cause of abdominal pain, diarrhea and urticaria in rural Cambodia. *BMC Res Notes* 6:200.
25. Tamarozzi F, Martello E, Giorli G, Fittipaldo A, Staffolani S, Montresor A, Bisoffi Z, Buonfrate D. 2019. Morbidity Associated with Chronic *Strongyloides stercoralis* Infection: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Trop Med Hyg* 100:1305-1311.
26. Puthiyakunnon S, Boddu S, Li Y, Zhou X, Wang C, Li J, Chen X. 2014. Strongyloidiasis--an insight into its global prevalence and management. *PLoS Negl Trop Dis* 8:e3018.
27. Sen P, Gil C, Estrellas B, Middleton JR. 1995. Corticosteroid-induced asthma: a manifestation of limited hyperinfection syndrome due to *Strongyloides stercoralis*. *South Med J* 88:923-7.
28. Pivoto Joao GA, Alves Antunes IF, Mendes Dos Santos L. 2021. Fatal Disseminated Strongyloidiasis with Periumbilical Purpura. *Am J Trop Med Hyg* 105:860-861.
29. Ghoshal UC, Ghoshal U, Jain M, Kumar A, Aggarwal R, Misra A, Ayyagari A, Naik SR. 2002. *Strongyloides stercoralis* infestation associated with septicemia due to intestinal transmural migration of bacteria. *J Gastroenterol Hepatol* 17:1331-3.
30. Campo Polanco L, Gutierrez LA, Cardona Arias J. 2014. [Diagnosis of *Strongyloides Stercoralis* infection: meta-analysis on evaluation of conventional parasitological methods (1980-2013)]. *Rev Esp Salud Publica* 88:581-600.
31. Siddiqui AA, Berk SL. 2001. Diagnosis of *Strongyloides stercoralis* infection. *Clin Infect Dis* 33:1040-7.

32. Levenhagen MA, Costa-Cruz JM. 2014. Update on immunologic and molecular diagnosis of human strongyloidiasis. *Acta Trop* 135:33-43.
33. Buonfrate D, Sequi M, Mejia R, Cimino RO, Krolewiecki AJ, Albonico M, Degani M, Tais S, Angheben A, Requena-Mendez A, Munoz J, Nutman TB, Bisoffi Z. 2015. Accuracy of five serologic tests for the follow up of *Strongyloides stercoralis* infection. *PLoS Negl Trop Dis* 9:e0003491.
34. Loutfy MR, Wilson M, Keystone JS, Kain KC. 2002. Serology and eosinophil count in the diagnosis and management of strongyloidiasis in a non-endemic area. *Am J Trop Med Hyg* 66:749-52.
35. Vargas P, Krolewiecki AJ, Echazu A, Juarez M, Cajal P, Gil JF, Caro N, Nasser J, Lammie P, Cimino RO. 2017. Serologic Monitoring of Public Health Interventions against *Strongyloides stercoralis*. *Am J Trop Med Hyg* 97:166-172.
36. Sadaow L, Sanpool O, Rodpai R, Boonroumkaew P, Maleewong W, Intapan PM. 2020. Development of immunochromatographic device as a point-of-care tool for serodiagnosis of human strongyloidiasis cases. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 39:465-470.
37. Watts MR, Kim R, Ahuja V, Robertson GJ, Sultana Y, Wehrhahn MC, Bradbury RS, Gilbert GL, Lee R. 2019. Comparison of Loop-Mediated Isothermal Amplification and Real-Time PCR Assays for Detection of *Strongyloides* Larvae in Different Specimen Matrices. *J Clin Microbiol* 57.
38. Naidu P, Yanow SK, Kowalewska-Grochowska KT. 2013. Eosinophilia: A poor predictor of *Strongyloides* infection in refugees. *Can J Infect Dis Med Microbiol* 24:93-6.
39. Buonfrate D, Salas-Coronas J, Munoz J, Maruri BT, Rodari P, Castelli F, Zammarchi L, Bianchi L, Gobbi F, Cabezas-Fernandez T, Requena-Mendez A, Godbole G, Silva R, Romero M, Chiodini PL, Bisoffi Z. 2019. Multiple-dose versus single-dose ivermectin for *Strongyloides stercoralis* infection (Strong Treat 1 to 4): a multicentre, open-label, phase 3, randomised controlled superiority trial. *Lancet Infect Dis* 19:1181-1190.
40. Luvira V, Watthanakulpanich D, Pittsuttithum P. 2014. Management of *Strongyloides stercoralis*: a puzzling parasite. *Int Health* 6:273-81.
41. Qu Z, Kundu UR, Abadeer RA, Wanger A. 2009. *Strongyloides colitis* is a lethal mimic of ulcerative colitis: the key morphologic differential diagnosis. *Hum Pathol* 40:572-7.
42. Segarra-Newnham M. 2007. Manifestations, diagnosis, and treatment of *Strongyloides stercoralis* infection. *Ann Pharmacother* 41:1992-2001.

**Ayşegül TAYLAN ÖZKAN¹, Gülsüm İclal BAYHAN²,
Meral AYDENİZÖZ³, Kader YILDIZ³, Gönül TANIR⁴**

¹TOBB Ekonomi ve Teknoloji Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji AD, ANKARA; ²Yıldırım Beyazıt Üniversitesi, Tıp Fakültesi; Ankara Şehir Hastanesi, Çocuk Enfeksiyon Kliniği, ANKARA; ³Kırıkkale Üniversitesi Veteriner Fakültesi Parazitoloji Anabilim Dalı, KIRIKKALE ⁴Emekli Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Uzmanı, ANKARA

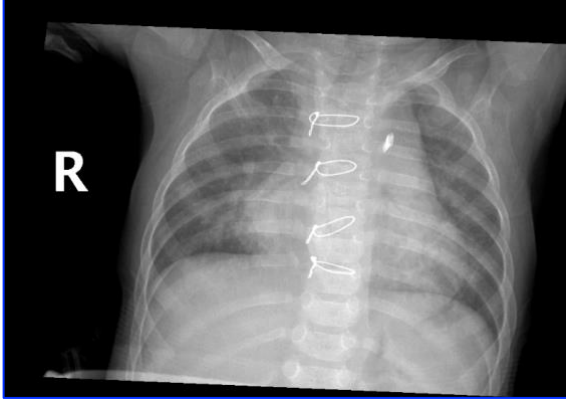
GİRİŞ

Toksokaroz (toxocariasis) esas olarak köpek ve kedileri etkileyen, *Toxocara canis* ve *Toxocara cati*'nin neden olduğu nispeten yaygın görülen bir paraziter hastalıktır (1,2). Bu nematodlar insana da bulaşır, enfektif dönem larvaları başta karaciğer olmak üzere vücudun çeşitli doku ve organlarına dağılarak "iç organ larva göçü ya da visceral larva migrans" olarak adlandırılan patolojik bozukluğa neden olur (1,2). Bu bölümde bir pediatrik olgu eşliğinde toksokaroz etkenleri ve semptomlarından, tanısı, tedavisi ve önlenmesine kadar olan temel yönler sunulmuştur.

OLGU SUNUMU

Ankara İli'nde ikamet etmekte olan üç yaşında konjenital kalp hastalığı olan erkek hasta iki haftadır süren karın ağrısı ve öksürük şikayeti ile başvurdu. Fizik muayenesinde hasta takipneikti, solunum sesleri kabaydı. Hasta yatırılarak yüksek akım nazal oksijene bağlandı. Hastanın batin ultrasonografisi normaldi ancak akciğer filminde bilateral buzlu cam dansiteleri izlendi (**Şekil 1**). Laboratuvar incelemesinde hemoglobin 10.4 g/dL, beyaz küre sayısı 12.770 x10⁶/L, platelet sayısı 434.000 x10⁶/L, C reaktif protein (CRP) 2.0 mg/L idi diğer biyokimya parametreleri normaldi. Periferik yaymasında %13 eozinofilisi mevcut olan hastanın mutlak eozinofil sayısı 1.660 x10⁶/L idi. Hastanın hipereozinofili ayırıcı tanısı amacıyla öyküsü derinleştirildiğinde parkta oynadığı ve bu parkta sokak köpeklerinin de bulunduğu öğrenildi. Hastadan eozinofili etiyolojisinin araştırılmasına yönelik olarak alınan serum örnekleri *Echinococcus* IHA, *Fasciola* IHA, *Toxocara* ELISA IgG ve araştırılması için gönderildi. Durumu iyileşen hastanın *Toxocara* ELISA IgG sonucu yüksek pozitif geldi. Hastaya beş gün süreyle ağızdan (PO) albendazol verildi. Solunum

sıkıntısı geçen, akciğer muayenesi normale dönen hasta taburcu edildi. Hasta dört ay sonra kontrol için başvurduğunda aktif şikâyeti yoktu. Mutlak eozinofil sayısı $270 \times 10^6/L$ 'ye gerilemişti.



Şekil 1. Toksokarozlu çocuk hastanın akciğer filminde bilateral buzlu cam dansiteleri

TARTIŞMA

Epidemiyoloji

İnsanlardaki toksokaroz, memelilerde yaygın olarak görülen *Toxocara* spp.'nin enfektif dönem larvaları ile enfeksiyonu sonucu şekillenir. Bu larvalar insan vücudunda erişkin parazite dönüşmediğinden, insan “tesadüfi veya sapkın konak” olarak kabul edilir (1,2-6).

Toxocara canis evcil köpeklerin, *Toxocara cati* ise kedilerin kesin konak olduğu kozmopolit parazitlerdir ve bu enfeksiyonlar yavru köpek ve kedilerde daha sık rastlanmaktadır (Şekil 2). Dünya çapında yaygın olmakla birlikte bu nematodların hayvan ve insanda görülme sıklığı gelişmekte olan ülkelerde daha yüksektir; gelişmiş ülkelerde ise daha çok sosyoekonomik düzeyi düşük kişilerde tespit edilmektedir. İnsanda enfeksiyon oluşturan yaygın türün *T. canis* olduğu tahmin edilmektedir, bununla birlikte *T. cati* ile enfeksiyon da yaygındır. *Toxocara* cinsinin diğer üyeleri olan *Toxocara malaysiensis* ve *Toxocara vitulorum*'un diğer türlerin insanları enfekte edip edemeyeceği bilinmemektedir (1-7).

Toxocara spp. doğrudan veya dolaylı bir yaşam döngüsüne sahiptir. Doğrudan yaşam döngüsünde içlerinde embriyo gelişmemiş yumurtalar, kesin konağın (köpek veya kedi) dışkıyla çevreye atılır (Şekil 3). Hava sıcaklığına ve neme bağlı olarak yumurta içinde yaklaşık üç hafta içerisinde enfektif dönem

(üçüncü dönem) larva gelişir (Şekil 4). Bu yumurtalar sahip olduğu kalın kabuk sebebiyle doğada uzun süre canlılığını korur ve çoğu dezenfektana dirençlidir. Köpek ve kedi gibi kesin konaklar tarafından ağız yoluyla alınan enfektif dönem larva taşıyan yumurtaların (Şekil 5) kabuğu açılarak taşıdığı larva serbest kalır, bağırsak duvarını delerek kan dolaşımına geçer. Bu parazit larvalarının vücuttaki göçü hayvanın yaşına göre değişmektedir. İki aylıktan küçük köpek ve kedi yavrularında enfektif dönem larvalar insanlardaki askaris yaşam döngüsüne benzer şekilde önce karaciğere gelir, takibinde akciğere, buradan da bronşlara ve yemek borusu yoluyla gastrointestinal sisteme göç eder. İnce bağırsakta erişkin hale dönen nematodlar çiftleşerek yumurtlamaya başlarlar. Erişkin köpekte ise daha önceki enfeksiyonlar nedeniyle gelişen kazanılmış bağışıklık reaksiyonu sonucunda enfektif dönem larvalar somatik dokularda hapsolur. Buna karşılık daha önce enfekte olmamış erişkin köpeklerde patent (yumurta üreten) enfeksiyon da meydana gelebilir. Dişi köpeklerin dokularında inhibe halde bekleyen enfektif dönem *T. canis* larvaları gebelik sırasında aktifleşerek transplasental (majör) veya laktojenik (minör) yolla köpek yavrularını enfekte edebilir. Bu parazitin biyolojisinde fare gibi küçük kemirgenler, koyun, tavşan, tavuk ve deve kuşu gibi bazı kanatlılar paratenik konak olarak görev alır. Bu paratenik hayvanların çeşitli dokularındaki *Toxocara* spp. larvaları daha ileri gelişim göstermeden uzun süre canlılığını ve enfektivitesini koruyabilir. Bu konakların çiğ ya da az pişmiş olarak son konak tarafından tüketilmesi sonucu larvalar ince bağırsaklara penetre olarak çeşitli doku ve organlara göç edebilir (3,5,6-8,9).



Şekil 2. *Toxocara* spp. erişkin dişi (uzun) ve erkek (kısa). Erişkin formların insanlarda gelişemeyeceği sadece kesin konak olan köpeklerde (*T. canis*) veya kedilerde (*T. cati*) saptanabileceği unutulmamalıdır!



Şekil 3. *Toxocara* spp. yumurta. Köpek veya kedi dışkıyla atıldığı anda döllenmiş ancak içinde enfektif dönem larva gelişmemiş, bulaşıcı değildir.



Şekil 4. *Toxocara* spp. yumurta. Toprak veya uygun ortamda bekleyerek içinde enfektif dönem larva gelişmiş, bulaşıcı.



Şekil 5. Yumurtadan çıkmış *Toxocara canis* 3. dönem larvası.

Toxocara spp. insanlara çoğunlukla enfektif (3. Dönem) larva taşıyan parazit yumurtaların kontamine eller, yiyecekler veya nesneler yoluyla ağızdan alınmasıyla bulaşır. Köpek ve kedilerin halka açık parklara ve oyun alanlarına erişiminin olduğu yerler, özellikle de çocukların enfektif yumurtaya maruz kalması açısından büyük risk taşımaktadır (1,3,6,7). Tesadüfi veya sapkın konak olan insanın sindirim kanalında yumurtadan çıkan larvalar (Şekil 5) yaşam döngüsünü tamamlayıp erişkin hale dönemez, bağırsak duvarına nüfuz ederek dolaşım yoluyla çeşitli organ ve dokulara (karaciğer, kalp, akciğerler, beyin, kas, gözler) taşınır. Bu bölgelerde daha fazla gelişme gösteremeyen larvalar lokal enflamatuvar reaksiyona ve mekanik hasara yol açarlar. İnsanlar

kuzu, tavşan ve tavuk gibi enfekte paratenik konakların iç organlarını çiğ ya da az pişmiş yiyerek de enfekte olabilir. Kuzu, tavuk, deve kuşu ve ördek eti (özellikle karaciğer) tüketimi sonucu insanda gelişen toksokaroz vakaları bildirilmiştir. Deneysel olarak enfekte edilmiş hamamböcekleri ve solucanların da paratenik veya taşıyıcı olarak bulaşta rol oynayabileceği gösterilmiştir (1-9).

Türkiye'de insanda *Toxocara* spp. nin yaygınlığı üzerine çok az çalışma bulunmakta olup genellikle vaka bazlı bildirimler yapılmıştır (10-16). Ülkemizdeki toksokaroz seroprevalansının %28 ile %72 arasında olduğu bildirilmiştir (3,4,13,17).

Klinik

İnsandaki *Toxocara* enfeksiyonu esnasında enfektif dönem larvalarının karaciğer, kalp, akciğer, böbrek, beyin, kas ve göz gibi çeşitli organlara göç etmesi nedeniyle çeşitli klinik semptomlar gelişebilir. Hastalığın şiddeti parazit yüküne, larva göçünün süresine ve etkilenen bireyin yaşına ve bağışıklık durumuna bağlıdır. İnsanlarda toksokaroz genellikle asemptomatik seyreitse de ciddi sağlık sonuçlarına yol açabilen dört klinik tablo içerir (6,8):

1. Visseral larva migrans (VLM sendromu veya visseral toksokaroz)
2. Oküler larva migrans (OLM sendromu veya oküler toksokaroz)
3. Nörotoksokaroz (NT veya serebral toksokaroz)
4. Gizli toksokaroz (CovT) ve Yaygın toksokaroz (ComT)

1. Visseral larva migrans (VLM sendromu veya visseral toksokaroz):

Çoğunlukla 2-7 yaş arası okul öncesi çocuklarda ortaya çıkar. Bu tablo özellikle çok sayıda *T. canis* larvasının alınması ya da tekrarlanan enfeksiyonlara bağlı olarak şekillenmektedir. Daha çok çocuklarda izlendiği bildirilse de Güney Kore, Japonya gibi ülkelerde çiğ/az pişmiş sığır eti, kuzu, tavuk veya devekuşu karaciğeri yiyen erişkin insanlardan da rapor edilmiştir. Karaciğer, VLM'de en sık etkilenen organdır ve granülomatöz lezyonlar ile hepatitin gelişimiyle ilişkilidir. Daha az sıklıkla, parazit larvaları kalp, akciğer, böbrek ve kas gibi diğer organları istila ederek miyokardit, eozinofilik polimiyozit ile miyalji, artrit ve nefrit görülmesine yol açabilir. Bazı VLM vakalarında larvalara karşı gelişen alerjik yanıtla bağlı olarak deri döküntüsü, kaşıntı, egzama, pannikülit, ürtiker ve vaskülit gibi dermatolojik değişiklikler de tespit edilmiştir. Klinik asemptomatik seyredebilirse de düşük dereceli ateş yaygın ve erken bir bulgudur. Larvalar akciğerlere göç ederse eozinofilinin eşlik ettiği alerjik hastalıklarda görülenlere benzer öksürük, hırıltı, dispne, bronkospazm, astım gibi solunum

semptomlarına da neden olabilir. İç organlarındaki larvalar nedeniyle karın ağrısı, kusma, ishal, anoreksi, hepatosplenomegali gibi gastrointestinal sistem semptomları görülebilir (2,6,8,18,19).

2. Oküler larva migrans (OLM sendromu veya oküler toksokaroz): OLM çoğunlukla daha büyük çocuklarda (5-10 yaş arası) veya genç erişkinlerde görülür ve nadiren iç organ belirtileri eşlik eder. Tutulum tipik olarak tek taraflıdır. OLM'de larvaların lokalizasyonuna ve sayısına bağlı olarak granülomlu periferik retinokoroidit, sklerit, kronik endoftalmi ve panüveit gibi çeşitli oftalmolojik lezyonlar gelişebilir. Diğer anormallikler arasında vitreus opasiteleri, optik diskte papilödem ile birlikte sarımsı beyaz intraretinal lezyonlar, canlı göz içi larva, papillit ve traksiyonel retina dekolmanı ve yaygın tek taraflı subakut nöroretinit yer alır. Üveit, retinit veya endoftalmi gelişimi görme bozukluğuna yol açabilir, kalıcı görsel hasar veya körlük meydana gelebilir. Görme bozukluğunun düzeyi larvaların konumuna, eozinofilinin derecesine ve distorsiyonun, heterotopinin ve/veya makülanın ayrılmasının indüklenmesinde rol oynayan fibrotik granülomatöz yanıtı bağlıdır. Larvalara bağlı oluşan granülomların bazı durumlarda retinoblastom olarak yanlış teşhis edilebileceği bildirilmiştir (1,2,5,6,8,16).

3. Nörotoksokaroz (NT veya serebral toksokaroz): *Toxocara* spp. larvalarının merkezi sinir sistemine göçü nadirdir ve eozinofilik meningoensefalite, miyelit, konfüzyon ve/veya menenjitte yol açar. Beyni ve omuriliği istila eden larvaların beyin kan damarlarını tıkaması yanı sıra ağırlıklı olarak serebral ve serebellar bölgede lezyonlar ve nörolojik hasar izlenir. NT gelişiminde konak genetiği, yutulan yumurta sayısı ve önceki maruziyetler gibi birçok faktör rol oynar. Şiddetli kardiyak, pulmoner veya nörolojik tutulumların eşlik etmesi ile ölüme neden olabilir. Hem çocuklarda hem de yetişkinlerde gelişebilen NT'de baş ağrısı, ateş, fotofobi, halsizlik, sırt ağrısı, konfüzyon, yorgunluk, görme bozukluğu, epileptik nöbetler, nöropsikolojik bozukluklar, demans ve depresyon, ataksi, rigor, paraor tetraparezi disestezisi, idrar retansiyonu ve fekal inkontinans gibi klinik motor bozukluklar gözlenebilir (1,2,5,6,8,15).

4. Gizli toksokaroz (CovT) ve Yaygın toksokaroz (ComT): 1980'lerin başında klinik olarak eozinofili ile birlikte veya eozinofili olmadan hafif veya belirsiz semptomlarla karakterize edilen, yeni bir toksokaroz kliniğinin eklenmesi önerilmiştir. İrlanda'da eozinofili ile birlikte veya eozinofili olmadan öksürük, karın ağrısı, baş ağrısı ve hışıltılı solunum şikayeti olan bir grup çocuk için gizli toksokaroz sendromu (CovT) adı verilen yeni bir klinik kategori

oluşturulmuştur. Bu çocuklarda davranış bozuklukları (uyku bozuklukları, sinirlilik ve huysuzluk) dahil olmak üzere ek semptomlar da gözlenmiştir. Yaygın toksokaroz (ComT) klinik tablosu ise ilk kez La Reunion'da yetişkinlerde yapılan bir "vaka kontrol çalışması" sırasında tanımlanmıştır. Güçsüzlük, kaşıntı, egzama, solunum problemleri ve karın ağrısı ile karakterize olan bu tabloda anti-Toxocara antikorlarının yüksek titreleri, eozinofili ve yüksek IgE düzeyleri de saptanabilmektedir (6,8,13).

Koenfeksiyonlar ve Yetişkinlerde Toksokaroz: İnsanlarda Toxocara enfeksiyonlarının farklı parazitlerle (örn. *Toxoplasma gondii*, *Plasmodium falciparum*, *Echinococcus granosus*) veya bakterilerle (*Borrelia* spp.) ortak seyrine ilişkin çok sayıda koenfeksiyon vakası yayınlanmıştır (8).

Toksokaroz daha çok çocuklarda görülen bir hastalık olmasına rağmen yetişkinlerde de saptanabilir. Yetişkinlerde genellikle pozitif seroloji ve persistan eozinofili gibi subklinik semptomlarla (CovT ve/veya ComT) seyretse de zaman zaman ağır tablolara karşılaşılabılır (hipoksi ve şiddetli astım benzeri krizlerin eşlik ettiği akut yaygın interstisyel eozinofilik pnömoni, hepatit, miyokardit, artrit ve nefrit gibi). Ülkemizden bildirilen olgu sunumları da daha çok toksokarozun yetişkinlerde saptanmasına yöneliktir. Karaciğer enfarktı/enfektif kitle, transvers miyelit, eozinofilik pnömoni, hipereozinofili-lenfadenopati birlikteliği, gastroenterit-peritonit birlikteliği, hipereozinofili-hepatomegali-bağırsak tutulumu birlikteliği, koriyoretinal granülom, akut batin gibi tablolara başvurup takiplerinde toksokaroz tanısı alan vakalara rastlanmıştır (10-16). Özellikle karaciğer ve akciğerdeki granülamatöz lezyonlar görüntüleme yöntemlerinde metastatik odaklar olarak yorumlanabilir (11,12).

Tanı

Klinik belirtilerin genellikle spesifik olmaması nedeniyle toksokaroz teşhisi atlanabilir. Klinik tablolardan herhangi birinin yanlış tanısı veya tanı konulamaması, ciddi sağlık sonuçlarına ve önemli miktarda tıbbi harcamalara neden olabilir. Öncelikle hastanın yavru köpek/kedilerle teması, çiğ veya az pişmiş sakatat tüketimi, pika/jeofaji gibi davranışları içeren öyküsü sorgulanmalıdır. Larvalar çeşitli organlara yayıldığı ve dokularda tutulduğundan parazitin morfolojisine dayalı direkt tanıdan genellikle yararlanılamaz. Histolojik kesitlerde larvaların görüntülenmesi kesin tanıyı sağlarsa da küçük bir biyopsi örneğinde larva yakalanma olasılığı düşüktür. Larvalar insanlarda erişkin hale dönüşemediği için dışkı muayenesinde *Toxocara* spp. yumurtasının tespit edilmesi mümkün değildir. Bu nedenle

toksokaroz tanısı çoğunlukla dolaylı yollara, özellikle de serolojiye dayanır, hatta antikor saptama yöntemleri *Toxocara* enfeksiyonlarıyla ilişkili VLM, OLM, NLM gibi klinik tanının doğrulanmasının tek yoludur. VLM'nin başlıca laboratuvar bulguları eozinofili, lökositoz ve yüksek IgE düzeyleridir (1,2,6,8-16).

Erişkin *Toxocara* spp. salgı ve çıkartılarından elde edilen antijenlerle oluşturulan enzim bağlantılı immünosorbent analiz (ELISA), Western blot gibi serolojik testler aracılığıyla türlerine karşı antikorlar tespit edilebilir. Serolojik testler, hem *T. canis* hem de *T. cati*'nin neden olduğu enfeksiyonları tespit edebilirse de ikisi arasında ayırım yapamaz. Pozitif serolojik sonuçlar her zaman hastanın klinik tablosu dikkate alınarak yorumlanmalıdır. Asemptomatik enfeksiyonların yaygınlığı nedeniyle testlerde pozitiflik saptanması kesin tanı için yeterli olmayabilir. Zamanla antikor düzeyinde önemli bir artış gösteren eşleştirilmiş serum numuneleri, aktif enfeksiyonun doğrulanması için faydalıdır. NT vakalarında hem serum hem de beyin omurilik sıvısı (BOS) örneklerinin birlikte çalışılması önerilir (1,6,8,10-16).

Larva göçünden etkilenen organların değerlendirilmesinde ve tanıda röntgen, ultrasonografi (USG), bilgisayarlı tomografi (BT), manyetik rezonans (MR) gibi görüntüleme yöntemleri yararlıdır. *Toxocara* enfeksiyonlarına bağlı tutulumlarda USG ile parankimde çok sayıda küçük, fokal, genellikle oval veya uzunlamasına bazen yuvarlak veya yamuk kenarları belirgin olmayan hipoekoik lezyonlar görülebilir. Ancak spesifik olmayan bu bulguların granülom, enflamatuvar lezyon, lenfoma, metastaz veya enfarktüstten ayırt edilmesi zordur. BT'de ve MR'de de bulgular toksokaroza spesifik değildir, çok sayıda küçük, sınırları belirgin olmayan, oval veya uzun, düşük atenüasyonlu nodüller tasvir edilebilir. Ayırt edici tanı için BT veya MR eşliğinde biyopsi yapılması önerilmektedir. NT hastalarının tanısı ve tedavisinin izlenmesinde de MR'dan yararlanılabilir (6,8,9,14,15).

Tedavi ve Prognoz

Toksokaroza bağlı hafif klinik belirtilere sahip hastaların çoğunda hastalık kendi kendini sınırlamakta ve birkaç hafta içerisinde herhangi bir tedavi verilmeksizin iyileşmektedir. Tedavi için kullanılan ilaçlar sınırlı etkiye sahiptir. Dietilkarbamazin ve tiyabendazolün vücuttaki toleransı düşüktür ve tedavi için uzun süreli kullanım gerekir. Tedavide ilk seçenek albendazoldür, ağızdan uygulandıktan sonra hızla albendazol sülfoksite metabolize olur ve kan beyin bariyerini aşar. Amerikan Gıda ve İlaç Ajansı (FDA) tarafından kabul edilmiş bir ilaç olan albendazolün toksokaroz tedavisinde kullanımı FDA tarafından

onaylanmamıştır. Avrupa ve Amerika Birleşik Devletleri'nde erişkin insan ve çocuklara 400 mg dozda günde iki kez beş gün süreyle uygulanır. Ancak bu uygulamanın klinik olarak tedavi etme oranı %32 civarında belirlenmiştir. Japonya'da ise günde 10-15 mg/kg dozda dört haftalık uygulama, takibinde iki hafta ilacın kesilmesi ve dört haftalık bir tedavi tekrarı şeklinde izlenen kistik ekinokokkoz tedavisi protokolü uygulanmaktadır. Bu tedavi hastalarda yan etki oluşturabilmektedir. Dietilkarbamazin (DEC) ve ivermektin gibi diğer antihelmintik ilaçlar da VLM tedavisinde kullanılmışsa da ivermektinin etkinliği belirsizdir (1,2,8,12,20,21).

Visseral larva migransına bağlı orta ya da ağır semptomları olan hastaların sağaltımı amacıyla albendazolün 400 mg dozunda günde iki kez, beş gün süre ile tok karına verilmesi önerilir. Ciddi respiratuvar semptomları olan hastalar ile miyokarditi ve santral sinir sistemi tutulumu olan ağır hastalarda tedaviye kortikosteroid (prednizon 0,5-1 mg/kg/gün) eklenmelidir (2,5,10).

Alternatif bir tedavi seçeneği olan mebendazolün beş gün süre ile 100-200 mg dozunda günde iki kez per oral verilmesi tavsiye edilmekteyse de özellikle oküler ve nörolojik tutulumda albendazol tercih edilmelidir. Ancak kortikosteroid ile birlikte mebendazol tedavisinin başarıyla sonuçlandığı hastalar da bildirilmiştir. Larvaların ölümüne bağlı olarak tedavi sırasında semptomlarda alevlenmeler görülebilir (2,5,13,15).

Oküler toksokarozun tedavisi konusunda bir fikir birliği yoktur. İntraoküler enflamasyonun kontrolünde topikal ya da sistemik kortikosteroidler genellikle enflamatuvar cevabı azaltması ve dolayısıyla traksiyonel retina dekolmanı engellemesi nedeniyle önerilmektedir. Özellikle görme kaybına yol açabilecek derecede oküler inflamasyon var ise sistemik kortikosteroid verilmesi tavsiye edilmektedir. Ölen larvaların dokuda ciddi reaksiyona yol açabilmesi nedeniyle antihelmintik ilaçların kullanımı tartışmalıdır. Buna karşın albendazolün göz içindeki parazitleri öldürücü etkisi sayesinde kan-retina bariyerini aşarak nüksü azaltması mümkündür. Albendazol ve oral prednizon ile kombine tedavinin, kortikosteroid monoterapisine kıyasla 6 aylık nüks oranlarını önemli ölçüde azalttığı rapor edilmiştir. Bu çerçevede OLM tedavisinde iki hafta süreyle albendazol ve prednizon (0,5-1 mg/kg/gün) ile olumlu sonuçlar bildirilmiştir. Sekonder hasar ise oftalmolojik cerrahi ile azaltılabilir (2,5,16).

Tedavi yanıtının izleminde eozinofil sayısı takip edilir. Eozinofil sayısı tedaviyi takiben genellikle bir ay içerisinde düşmeye başlar. IgG titreleri çok yavaş düştüğü için serolojik takip önerilmez (2).

Koruma ve Kontrol

Toksokarozun koruma ve kontrolü hijyen, su ve gıda güvenliği, hayvanların kontrolü, toprakla temasın önlenmesi gibi çeşitli tedbirleri içerir (6,7,9).

Hijyen: İyi kişisel hijyen uygulanması, özellikle evcil hayvanlara dokunduktan veya açık hava aktivitelerinden sonra ellerin iyice yıkanması, *Toxocara* spp. yumurtalarının yutulması riskini azaltabilir. Ebeveynler çocuklarını sık sık el yıkamanın gerekliliği ve kirli ellerle yemenin tehlikeleri gibi temel kişisel hijyen önlemleri konusunda eğitmelidir (6). Tırnak yenilmesi risk oluşturduğundan bu alışkanlığın bırakılması da önemlidir.

Su ve gıda güvenliği: Kaynatma ve dondurma (-80°C) işlemi parazit yumurtaları için öldürücüdür ancak enerji sıkıntısı olan yerlerde uygulanması zor olabilir. 120 ppm iyotlu çözeltilerin *Ascaris* spp. ve *Toxocara* spp. yumurtalarının (yumurta içindeki enfektif larvalar dahil) 1-5 dakika içinde öldüğü saptanmıştır. Sebze ve meyvelerin temizliği için de bu sular kullanılabilir (7).

Evcil ve sokak hayvanlarının kontrolü: Köpek ve kedilerin sayısındaki hızlı artış, özellikle de kontrolsüz yabani ve başıboş popülasyonlar ve bunların insanlara yakınlığı, insanlarda *Toxocara* enfeksiyonu riskini artırmıştır. Evcil hayvanların düzenli olarak bağırsak parazitlerinden arındırılması, evcil hayvan dışkılarının uygun şekilde imhası ve kedi-köpek gibi hayvanların çocukların oynadığı alanlardan uzak tutulması kontaminasyonu en aza indirebilir (6,7,9).

Toprak ile temasın önlenmesi: *Toxocara* yumurtalarını öldürmek için etkili bir yöntem olmadığından bu parazitin çevreden yok edilmesi imkansızdır. Özellikle parklar, oyun alanları ve kum havuzlarında köpek veya kedi dışkısıyla kirlenme ihtimali bulunan toprakla temas en aza indirilmelidir. Sebze ve meyvelerin kontamine toprakla ve hayvan dışkısıyla teması önlemelidir (6,7,9).

Bağışıklığın artırılması: Bazı probiyotiklerin (*Enterococcus faecalis* CECT 7121 ve *Saccharomyces boulardii*) hayvan modellerinde karaciğer, akciğer ve beyindeki larva yükünü önemli ölçüde azalttığı saptanmıştır (6).

SONUÇ

Toksokaroz, insanlarda çeşitli klinik belirtilere neden olabilen zoonotik bir paraziter enfeksiyondur. Daha çok çocuklarda klinik tabloya yol açabilen bu nematod VLM, OLM ve NLM gibi çeşitli formlarda görülebilir. Tabloya genellikle yüksek eozinofili ve IgE yüksekliği eşlik eder. Semptomların spesifik olmaması nedeniyle tanıda atlanmaktadır. Genelde asemptomatik olarak seyretmesine

karşın ağır enfeksiyonlarda ölüme kadar giden sonuçlara yol açabilir. İyi hijyen, su-gıda güvenliği ve evcil hayvan bakımı da dahil olmak üzere önleyici tedbirler, enfeksiyon riskinin azaltılmasında çok önemlidir. Erken teşhis ve uygun tedavi, hastalığın yönetimi ve komplikasyonlarını önlemek için çok önemlidir.

KAYNAKLAR

1. CDC-DPDx. <https://www.cdc.gov/dpdx/toxocariasis/index.html> (Erişim Ağust, 2023)
2. Weller PF, Leder K. Toxocariasis: Visceral and ocular larva migrans. Uptodate. (Erişim Ekim 2023)
3. Taylan-Ozkan A. Sources and seroprevalence of toxocariasis in Turkey. Adv Parasitol. 2020;109:465-82. doi: 10.1016/bs.apar.2020.01.021.
4. Selek MB, Baylan O. Human toxocariasis (in Turkish). Turk Hij Den Biyol Derg. 2013;70,113-134. doi: 10.5505/TurkHijyen.2013.04875.
5. American Academy of Pediatrics. Toxocariasis. In: Kimberlin DW, Barnett ED, Lynfield R, Sawyer MH, eds. Red Book: 2021 Report of the Committee on Infectious Diseases. Itasca, IL. 2021: 766-7.
6. Chen J, Liu Q, Liu GH, Zheng WB, Hong SJ, Sugiyama H, Zhu XQ, Elsheikha HM. Toxocariasis: A silent threat with a progressive public health impact. Infect Dis Poverty. 2018 Jun 13;7(1):59. doi: 10.1186/s40249-018-0437-0.
7. Bowman DD. *Ascaris* and *Toxocara* as foodborne and waterborne pathogens. Res Vet Sci. 2021 Mar;135:1-7. doi: 10.1016/j.rvsc.2020.12.017.
8. Auer H, Walochnik J. Toxocariasis and the clinical spectrum. Adv Parasitol. 2020;109:111-130. doi: 10.1016/bs.apar.2020.01.005.
9. Aydenizöz, M. Larva migransı. Türkiye Parazitolo Derg, 1999;23 (3) : 317-22.
10. Arslan F, Baysal NB, Aslan A, Simsek BC, Vahaboglu H. *Toxocara* related peritonitis: A case report and review of literature. Parasitol Int. 2019 Dec;73:101950. doi: 10.1016/j.parint.2019.101950.
11. Demirci M, Unlü M, Fidan F, Kaya S. Eosinophilic pneumonia due to toxocariasis: An adult case report. Türkiye Parazitolo Derg. 2012;36(4):258-9. doi: 10.5152/tpd.2012.61.
12. Duman Karakuş T, Çelik M, Öztürk Çerik H, Deveci A, Tanyel E. Toxocariasis presenting with hypereosinophilia and lymphadenopathy: A case report. Türkiye Parazitolo Derg. 2020 Dec 2;44(4):267-269. doi: 10.4274/tpd.galenos.2020.6643.
13. Merdin A, Ogur E, Çiçek Kolak Ç, Avcı Merdin F. A rare cause of hypereosinophilia: A case report. Türkiye Parazitolo Derg. 2016 Jun;40(2):114-6. doi: 10.5152/tpd.2016.4211.

14. Coşkun F, Akıncı E. Hepatic toxocariasis: A rare cause of right upper abdominal pain in the emergency department. *Türkiye Parazitol Derg.* 2013;37(2):151-3. doi: 10.5152/tpd.2013.33.
15. Ural S, Özer B, Gelal F, Dirim Erdoğan D, Sezak N, Balık R, Demirdal T, Korkmaz M. Toksokariyaza bağlı bir transvers miyelit olgusu ve tanıda yerel antikör üretiminin önemi. *Mikrobiyol Bul.* 2016 Jul;50(3):478-83. Turkish. doi: 10.5578/mb.25234.
16. Karaca I, Menteş J, Nalçacı S. *Toxocara* neuroretinitis associated with raw meat consumption. *Türk J Ophthalmol.* 2018 Oct;48(5):258-261. doi: 10.4274/tjo.27085.
17. Gündül Havuz S, Babaoğlu A, Kuru N, Korkmaz M, Taylan Özkan A. Eozinofilik ve non-eozinofilik hastalarda toksokariyaz seropozitifliği. 6. Ulusal Klinik Mikrobiyoloji Hibrid Kongresi, 20-24 Ekim 2021. SS-059. Sayfa:116-7.
18. Lee KT, Min HK, Chung PR, Chang JK. Studies on the inducing possibility of human visceral larva migrans associated with eating habit of raw liver of domestic animals. *Kisaengchunghak Chapchi.* 1976; 4:51-60. doi: 10.3347/kjp.1976.14.1.51.
19. Park JE, Oh MJ, Oh DH, Oh IM, Yoo KH, Im SG, Ghil HK. A case of toxocariasis with visceral larva migrans combined with ocular larva migrans. *Korean J Med.* 2012; 83:543-549.
20. Schneier AJ, Durand ML. Ocular toxocariasis: advances in diagnosis and treatment. *Int Ophthalmol Clin.* 2011; 51:135-144. doi: 10.1097/IIO.0b013e31822d6a5a.
21. Hombu A, Yoshida A, Kikuchi T, Nagayasu E, Kuroki M, Maruyama H. Treatment of larva migrans syndrome with long-term administration of albendazole. *J Microbiol Immunol Infect.* 2019; 52:100-105. doi: 10.1016/j.jmii.2017.07.002.

PARAZİTER ARTROPODLAR

GİRİŞ

İnsanlar üzerinde, zorunlu kan emen ektoparazitler olan bitler, yerleştikleri bölgelere göre (baş, gövde, kasık) üç tip bitlenmeye neden olurlar. Baş biti *Pediculus humanus var. capitis*, gövde biti *Pediculus humanus var. corporis* ve kasık biti ise *Phthirus pubis* olarak isimlendirilir. Pedikülozis kapitis en sık görülen bitlenme tipi olup, sıklıkla ilköğretim çağındaki çocukları etkilemektedir. Genellikle toplu yaşam alanlarında yaşayan (evsizler, mülteciler gibi), kötü hijyene sahip kişileri etkileyen pedikülozis korporis ve genellikle cinsel yolla bulaşan pedikülozis pubis ise daha çok yetişkinlerde görülür. Bit enfestasyonları dünyada halen sık görülen bir halk sağlığı problemi (1, 2).

OLGU SUNUMU 1

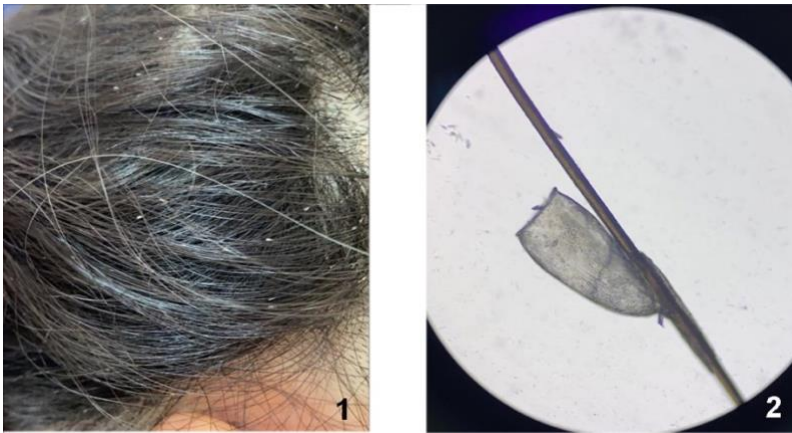
Sekiz yaşında kız çocuk, yaklaşık 3 aydır devam eden ve birçok kez baş biti tedavisi uygulanmasına rağmen saçlarda geçmeyen sirkeler nedeniyle ebeveynleri tarafından polikliniğimize getirildi. İlk kez altı ay önce saçlı deride kaşıntı şikâyeti ile başvurdukları hekim tarafından pedikülozis kapitis tanısı konularak önerilen piretrin+piperonil butoksit içerikli şampuan tedavisini, bir hafta ara ile iki kür şeklinde uyguladığı öğrenildi. Uygulanan tedaviden sonra sirkelerin geçmemesi üzerine, eczanede önerilen permetrin saç kremi ve dimetikon sprey tedavilerini de ikişer kür şeklinde, yeterli süre temas edecek şekilde ve son kürü 10 gün önce olacak şekilde kullandığı öğrenildi. Sirkelerin temizlenmesi konusunda herhangi bir uygulama yapıp yapmadığı sorulduğunda, önerilen losyon ve şampuan tedavilerinden sonra normal bir tarak ile saçların taranması dışında özel bir uygulama yapılmadığı ifade edildi.

Hastanın dermatolojik muayenesinde, saçlı deride oksipital bölgede daha fazla olmak üzere yumurtalar (saçlı deriden yaklaşık 7-10 cm uzaklıkta) saptanırken, ince dişli tarakla yapılan tarama sonucunda canlı parazit saptanmadı. Yumurtaların dermoskopik incelemesinde, yumurtaların canlı parazit içermeyen boş yumurtalar olduğu görüldü ve hiç dolu yumurta saptanmadı.

Son olarak 10 gün önce tedavi almış olan hastanın almış olduğu tedavilerin başarılı olduğu, ek bir tedaviye gerek olmadığı belirtilerek yumurtaların fiziksel olarak etkili şekilde temizlenebilmesi için en az iki hafta süreyle, her 3-4 günde bir olacak şekilde, saçların ıslatıldıktan sonra saç kremi kullanarak ve ince dişli bir taraklar 15-30 dakika süreyle saçların taranması gerektiği konusunda hastanın annesine sözlü bilgilendirme yapıldı ve aynı zamanda Türk Dermatoloji Derneği tarafından hazırlanan “Saç Bitlenmesi Hasta Bilgilendirme Broşürü” (3) verildi. Hastanın iki hafta sonra yapılan kontrol muayenesinde dermatolojik ve dermoskopik olarak canlı parazit veya yumurta saptanmadı.

OLGU SUNUMU 2

Altı yaşındaki kız çocuk, yaklaşık dört ay önce saçlı deride kaşıntı şikayeti ile başlayan ve toplamda iki kez pedikülozis kapitis tedavisi almış olmasına rağmen iyileşmeyen, saçlı deride bitlenme şikayeti ile polikliniğimize geldi. Hastaya, her defasında bir hafta arayla iki kür olacak şekilde, dört ay önce piretrin saç kremi, iki ay önce de dimetikon sprey ile tedavi uygulandığı, tedavi sürecinde saçlardaki yumurtaların da etkili şekilde fiziksel olarak temizlendiği öğrenildi. Kardeşi olmadığı öğrenilen hastanın, annesinin dermatolojik muayenesinde saçlarda yumurtalar (Şekil 1) ve dermoskopik muayenesinde de yumurta görünümü saptandı (Şekil 2). Çocuk ve anneye, eş zamanlı uygulanmak üzere dimetikon sprey tedavisi başlandı ve Türk Dermatoloji Derneği Saç Bitlenmesi Hasta Bilgilendirme Broşürü (3) verildi.



Şekil 1. Baş bitlenmesi (Olgu 2); 2. Boşalmış sirke

PEDİKÜLOZİS KAPİTİS (BAŞ BİTLENMESİ)

Etken *Pediculus humanus var. capitis*'tir. Genellikle bulunduğu saçın rengine uyum gösteren bitler 2-4 mm uzunluğunda ve altı tane bacağa sahiptir. Sirke adı verilen 0,6-0,8 mm uzunluğa ve 0,3 mm genişliğe sahip yumurtaları, dişi bitler tarafından saçlı deriye 2-4 mm yakınlıkta olacak şekilde, özellikle kulak arkası ve ense bölgesindeki saçların shaftına sıkıca yapışık olarak bırakılır (1, 2, 4). Yumurtalardan, 5-10 gün sonra nimf adı verilen yavru bitler çıkar ve 1-2 haftada erişkin hale gelir (1). Bitler zıplayamaz ve uçamaz, sadece çok yavaş hareket etme yeteneğine sahiptirler (5).

Pedikülozis kapitis, dünyanın her yerinde, her ırkta, her sosyoekonomik durum ve aile yapısında görülebilir (6). Sıklıkla ilkokul çağındaki çocukları etkileyen pedikülozis kapitis, özellikle 5-12 yaş arası kız çocuklarında en yüksek insidansa sahiptir. Pedikülozis kapitisli çocukların bakımını yapan kişilerde de insidansın arttığı bilinmektedir (6, 7). Sistemik bir derlemede, ülkemizdeki pedikülozis kapitis prevalansı toplumda %0,45-8,76; ilkokul öğrencilerinde ise %0,3- 34,1 olarak rapor edilmiştir (8).

Pedikülozis kapitis, genellikle doğrudan temasla bulaşır. Saç fırçası, şapka, havlu, paspas, yatak örtüsü, kıyafet, tarak, yastık gibi kişisel araçlar ile dolaylı olarak da bulaşabilir (9).

Hastalar asemptomatik olabileceği gibi, en sık rastlanan klinik belirti saçlı deride kaşıntıdır. Günde 4-6 kez kan emerek beslenen parazitin tükürük salgısındaki bazı maddeler ve dışkısına karşı, 2-6 haftada gelişen gecikmiş tip hipersensitivite reaksiyonu sonucu kaşıntı meydana gelir (10-12). Kaşıntı sonucu oluşan ekzoriyasyonların olduğu bölgelerde eritem, egzama, sekonder bakteriyel enfeksiyonlar (impetigo, furonküloz gibi), servikal lenf nodlarında büyüme, bazı olgularda ise ateş, halsizlik, huzursuzluk ve anemi gibi sistemik bulgular görülebilir (6, 11-14).

Tanıda altın standart; canlı bit, nimf ve/veya viabl (dolu) yumurtaların görülmesidir (12, 15). Çıplak gözle muayenede biti görmek her zaman kolay olmayabilir, fakat sirkeler rahatlıkla görülebilir (11). Muayenede canlı bitin saptanması aktif enfestasyonu gösterirken, sirkelerin varlığı geçirilmiş enfestasyonu gösterebilir (2). Sirkeler saç gövdesine yapışık olduğu için saç uzadıkça deri yüzeyinden uzaklaşırlar. Yumurtalar saçlı deriden 1 cm'den daha uzakta ise canlı olma ihtimalleri düşüktür (16). Aktif enfestasyonun saptanmasında, ıslak saçların taranarak incelenmesi yönteminin inspeksiyon ile inceleme yöntemine göre çok daha etkili olduğu rapor edilmiştir (17). Muayenede bit tarağı kullanılması, çıplak gözle muayeneye göre, canlı bit veya

sirkelerin saptanmasında çok daha hızlı, etkili ve 4-5 kat daha kolay bir yöntemdir (5, 11, 18, 19).

Ayırıcı tanıda seboreik kepekler, saçlara uygulanan kozmetik ürünlerin artıkları, psödonit (iç kök kılıfının oluşturduğu, saç shaftına yapışık, 2-7 mm uzunluğunda, beyaz renkli tubuler artıklar), piedra (*Piedraia hortae* ve *Trichosporon beigelii*'nin neden olduğu mantar enfeksiyonları) düşünülmelidir. Yumurtaların saç shaftına sıkıca yapışık olması ve saçlardan kolayca uzaklaştırılamaması, diğer durumlardan ayırt edilebilmesini sağlar (12, 20, 21). Dermoskopi (derinin yüzeysel mikroskobik incelemesi), başlıca melanositik deri lezyonlarının incelenmesinde kullanılan non-invaziv bir tanı yöntemidir. Pedikülozis kapitis tanısının konulmasında, erişkin parazitlerin büyütülmüş şekilde net görüntülenmesi dışında, canlı nimf içeren yumurtaların (kahverengi ve oval), hem boş yumurtalardan (yarı saydam ve uç kısmı düz), hem de psödonit ve diğer yapılardan ayırt edilmesinde oldukça yararlı bir yöntemdir (22).

TEDAVİ

Pedikülozis kapitis tedavisinin uygulanması için canlı erişkin veya nimf evresindeki parazitlerin veya içinde parazitin bulunduğu yumurtaların saptanması (**aktif enfestasyon**) gerekmektedir. Sadece boş yumurtaların saptanması, tedaviye başlamak için yeterli değildir (21, 23). Profilaktik, önleyici veya muhtemel enfestasyon için pedikülozis kapitis tedavisinde kullanılan ilaçların kullanımları uygun değildir. Tekrar tekrar kullanıldığında muhtemel yan etkileri ortaya çıkacağı için kaçınılmalıdır ve bu ayrıca hızlı bir pedikülozit direnci gelişimine de yol açabilir. Antibiyotikler, baş bitinin önlenmesi veya kontrolü için etiketlenmemiş veya onaylanmamıştır ve bu amaçla kullanılmamalıdır (24).

Sadece ulusal sağlık otoriteleri tarafından gözden geçirilmiş ve özel olarak onaylanmış bit tedavisi ürünleri kullanılmalıdır. İnsanlara bu süreçten geçmemiş başka hiçbir insektisit, pestisit veya kimyasal madde uygulanmamalıdır. Toksik ve yanıcı yapıları nedeniyle petrokimyasal yakıtlar (benzin, gazyağı, parafin yağı ve dizel gibi) asla bit tedavisinde kullanılmamalıdır. Kullanılacak ilacın kullanım talimatları dikkatlice okunmalı ve tedavi talimatlarına uygun olarak yapılmalıdır. Tedaviye başlangıç zamanını not etmek ve ilacı talimatlarda belirtilen süre boyunca uygulamak özellikle önemlidir. Çok uzun saçlı kişilerde ilacın bir kutuda bulunan miktarı yetersiz olursa, gerektiğinde ikinci kutu ilaç kullanılmalıdır. Ailenin bir üyesinin enfeste

olduğunun tespit edilmesi durumunda, diğer tüm aile üyeleri kapsamlı şekilde muayene edilmeli, ancak sadece enfeste olanlar tedavi edilmelidir. Bu tedaviler mümkünse aynı gün ve aynı anda yapılmalıdır. Tek seferde uygulanan ürünler için, tedavi edilen kişiler 1. gün ve 10. günde tekrar muayene edilmelidir. İki turda uygulanan ürünler için, tedavi edilen kişiler son tedaviden bir gün sonra tekrar incelenmelidir (genellikle 7. gün ila 10. gün arasında gerçekleşir) (16, 23, 24).

Enfeste bireyin temas ettiği giysi, havlu, yatak takımı, tarak ve fırçalar, en az iki gün kullanılmadan bırakılarak veya en az 50°C'de 30 dakika yıkanarak veya kurutularak bitlerden arındırılabilir (25).

TOPIKAL TEDAVİ:

Baş bitlenmesinin tedavisinde kimyasal pedikülositler temel tedavi ajanlarıdır. Bununla birlikte bu ajanlara karşı direnç gelişimi mevcut olup, bu durumu engellemek için bu ajanlar dönüşümlü olarak kullanılabilir (26). Pedikülosit ajanlar, saçlara ve tüm saçlı deriye uygulanmalıdır (27).

Piretroidler (piretrin ve permetrin), bu ajanlara direncin olmadığı bölgelerde tedavide ilk tercih edilecek ajanlardır (28). Permetrin, pedikülozisin tedavisinde birçok rehberde ilk tercih tedavi olarak önerilir (16, 29).

Topikal tedaviden önce saçlar, saç kremi içermeyen (tedavi etkinliğinde azalmaya neden olduğu için) şampuanla yıkanmalıdır. Topikal pedikülosit uygulamasının, küvette veya duşta yapmak yerine lavaboda yapılması, deriye temasının azaltılması açısından önemlidir. Ilık suyla yıkama, sıcak suyla yıkamaya göre vazodilatasyonu ve sistemik Emilimi azaltması açısından tercih edilmelidir (28, 30, 31).

Topikal pedikülositlerle ilgili genel bilgiler [Tablo 1](#)'de yer almaktadır.

Birçok ülkede permetrin, piretrin, malathion ve lindana karşı direnç bildirilmiştir (32, 33). Bu nedenle abamectapir, izopropil miristat, 1,2-oktandiol ve dimetikon gibi bazı ajanlar da pedikülozis kapitis tedavisinde kullanılmıştır.

Tablo 1. Topikal pedikülositlerle ilgili genel bilgiler

Topikal Ajan	Etki Mekanizması	Ovisidal Aktivite	Uygulama	Önerilen Yaş	Özellikler
Permetrin (%1 losyon)	Nörotoksosite ve paralizi	Yok	Saç ilk olarak kremsiz şampuanla yıkanır, havlu ile kurulanır, daha sonra nemli saçta uygulanır, 10 dakika saçta bırakılır, sonra durulanır.	≥ 2 ay	Tedavi rehberlerinde ilk seçenek olarak önerilir. Gebelik kategorisi B
Piretrin (%0,3) + Piperonil butoksit (%4) şampuan	Nörotoksosite ve paralizi	Yok	Kuru saçta uygulanır, ilaç 10 dakika saçta bırakıldıktan sonra saçlar suyla durulanır. Uygulamadan sonraki 24-48 saat saçlar yıkanmaz.	≥ 2 yaş	Krizantem (Kasımpatı) alerjisi olanlarda kullanılmaz. Gebelik kategorisi B
Malathion (%0,5 losyon)	Kolinesteraz inhibisyonu ve solunum paralizisi	Kısmen	Kafa derisi ve saçları yeterince ıslatacak şekilde kuru saçta uygulanır, kendiliğinden kurumaya bırakılır. 8-12 saat sonra şampuanla yıkanır, durulanır ve bit tarağı kullanılır.	≥ 6 yaş	Alev alıcı özellikte olması nedeniyle dikkat edilmeli Gebelik kategorisi B
Benzil alkol (%5 losyon)	Solunum deliğini tıkayarak asfiksi	Yok	Kuru saçta uygulanır, ilaç 10 dakika saçta bırakıldıktan sonra saç durulanır.	6 ay -60 yaş	Gebe ve emziren kadınlarda kullanılabilir.
İvermektin (%0,5 losyon)	Hiperpolarizasyon ve paralizi	Kısmen	Kuru saç ve saçlı deriye uygulanır, ilaç 10 dakika sonra yıkanır.	≥ 6 ay	Tek uygulama yeterli*
Lindan (%1 şampuan) (Gama benzen hidroklorid)	Nöronal hiperstimülasyon ve sonrasında solunum paralizisi	Var	Kuru saçta uygulanır, suyla köpürtülür. Uygulama dört dakika sürer. AAP** ve CDC*** tarafından pediküloz tedavisinde kullanımı önerilmiyor	-	Dirençli olgularda kullanılır. Santral sinir sistemi toksisitesi riski nedeniyle infantlarda, gebelerde ve emziren annelerde, yaşlılarda, 50 kg'ın altındaki yetişkinlerde kullanılmamalıdır.
Spinosad (%0,9 topikal süspansiyon)	Hipereksitasyon ve solunum paralizisi	Var	Kuru saçta uygulanır, ilaç 10 dakika saçta bırakıldıktan sonra saç durulanır. Bit tarağının kullanımıyla daha iyi sonuçlar elde edilir.	≥ 6 ay	Dört yaş ve üzerindeki çocuklarda kullanımı güvenlidir. Benzil alkol içeriğinden dolayı 6 aydan küçük bebeklerde kullanılmaz. Tek uygulama yeterli*

* Lindan ve ivermektin dışındaki ajanların, 7-10 gün arayla iki kür uygulanması önerilmektedir. **AAP: American Academy of Pediatrics, ***CDC: Centers for Disease Control

Abametafir (%0,74 losyon): Çinko, bakır ve demir şelasyonu yoluyla bit yumurtası gelişimi, yumurtadan çıkma ve bitin hayatta kalması için kritik olan çeşitli metalloproteinazları inhibe ederek etki gösterir. Hem pedikülosidal, hem de ovisidal etkinlik gösteren abametafir losyon, içerdiği benzil alkol ile artmış ovisidal etkinliğe sahiptir. Kuru saçlar ve saçlı deriye uygulanan losyonun 10 dakika sonra ılık su ile durulanması önerilir. Genellikle tek kür uygulama yeterlidir. Benzil alkol içerdiği için 6 aylıktan küçük bebeklerde kullanımı önerilmez. Bunun dışında iyi bir güvenlik profiline sahiptir ve iyi tolere edilir. Faz 3 çalışmasında %81 tedavi başarısı elde edilen abametafir, altı aylıktan büyüklerde pedikülozis kapitis tedavisinde FDA tarafından 2020 yılında onaylanmıştır (27, 34-37).

İzopropil miristat: Siklometikon veya dekametsiklopentasiloksan solüsyonunda %50 izopropil miristat, pediküloz kapitisin için bir tedavi seçeneğidir. Bileşik, parazitin dış iskeletinin kütikülünü kaplayan mumsu tabakayı çözerek, kütikül yoluyla kontrol edilemeyen su kaybına ve dehidrasyon nedeniyle ölümüne yol açarak etkili olur. Ürün kuru saçlar ve saçlı deriye uyguladıktan 10 dakika sonra ılık su ile durulanır. Yedi gün sonra tekrar uygulama önerilir. Fiziksel etki göstermesi nedeniyle direnç gelişimi beklenmez. Dört yaşından küçük çocuklarda kullanımı önerilmez (27, 38).

1,2-Oktandiol (Kaprilil glikol): Baş biti üzerindeki kutiküler lipitleri çözer, böylece baş bitinin kütikülünün buharlaşma yoluyla su kaybını önleme kabiliyetini bozarak organizmanın dehidrasyonuna ve ölümüne neden olur. Birçok çalışmada pedikülozis kapitis tedavisindeki etkinliği gösterilmiştir. Bununla birlikte tolere edilebilirlik ve güvenlik ile ilgili veriler yetersizdir (27, 39, 40).

Dimetikon: Son dönemde pedikülozis kapitis tedavisinde, nörotoksik etkili ajanların yerine fiziksel yollarla etkisini gösteren yeni ürünlere (özellikle silikon bazlı) yönelim artmıştır (41). Dimetikon (polidimetilsilikon), düşük yüzey gerilimine sahip ve bu nedenle tüm yüzeyleri kaplama özelliği olan sentetik bir silikon yağdır. Silikon yağı çoğunlukla şampuan, saç kremi, vücut losyonu ve benzeri kozmetik ürünlerde ve tıpta yaygın olarak güvenle kullanılmaktadır (42). Dimetikon parazitin dış yüzeyini kaplar, solunum sistemine girerek trakea ve hava deliğini tıkar. Daha düşük viskoziteye sahip olan %92 dimetikon losyon, daha yüksek viskoziteye sahip %4 dimetikona göre, parazit yumurtalarının aerofillerinden daha kolay şekilde girer. Bu nedenle daha yüksek ovisidal etkinliğe sahiptir (43). Yüksek ovisidal etkinliği nedeniyle, yüksek

konsantrasyon dimetikon, pedikülozis kapitis tedavisinde mükemmel bir seçenektir. Pedikülositlere dirençli suşların prevalansı yüksek olan bölgelerde son derece etkili olarak kullanılmaktadır (41). On yedi araştırmanın değerlendirildiği (n=2005) bir meta-analizde, pedikülozis kapitis tedavisinde dimetikon gibi okluziv ajanların nörotoksik pedikülositlere göre üstün veya benzer düzeyde etkili olduğu rapor edilmiştir (44). Dimetikonun bir dezavantajı yanıcı özellikte olmasıdır. Bu nedenle, tedavi sırasında herhangi bir potansiyel ateş kaynağıyla (örn. yanan sigara, saç maşası, saç kurutma makinesi) temastan kaçınılmalıdır (27, 45).

ORAL TEDAVİ

Topikal tedavilere dirençli vakalarda oral tedavilere geçilebilir (14).

İvermektin: Antihelmintik bir ajandır. Pedikülozis tedavisinde endikasyon dışı olarak kullanılır. Pedikülozis kapitis tedavisinde 200-400 µg/kg dozunda, 7-10 gün arayla iki kür şeklinde kullanımı önerilmektedir. On gün sonra dozun tekrarlanması daha efektif olduğu gösterilmiştir (27,46). Yapılan bir araştırmada, iki kür uygulama ile oral ivermektin ve malathion losyon tedavilerinin benzer etkili (%92,5 vs %95) olduğu saptanmıştır (47). Yan etkiler (baş ağrısı, mide bulantısı, kusma, ishal, impetigo, anormal tendon refleksleri ve nöbet) nadirdir (48, 49). Gebelik kategorisi C olan ivermektin, nörotoksik etkileri nedeniyle 5 yaşından küçük ve 15 kilonun altındaki çocuklarda kullanılmamalıdır (50).

Trimetoprim/Sülfametoksazol (TMP/SMX): Parazitin hayatta kalması için gerekli B vitamininin, parazitin bağırsaklarında sentezini engelleyerek etkili olur. On günlük oral TMP/SMX (TMP 10 mg/kg/gün ve SMX 50 mg/kg/gün, iki doz) uygulamasının, pedikülozis kapitis tedavisinde etkili olduğu gösterilmiştir (5, 27). Permetrin %1 tedavisine kombine edildiğinde, tek başına permetrin kullanımına göre daha etkili (%93 vs %72) olduğu bildirilmiştir (51). Bulantı, kusma, karın ağrısı, diyare, deri döküntüsü, nadiren de nötropeni, hemoliz, renal yetmezlik ve Stevens–Johnson sendromu gibi yan etkileri bulunur (5, 27). TMP/SMX tedavisinin, uygun topikal pedikülositler ile tedaviye yanıt vermeyen vakalar için önerilmektedir.

FİZİKSEL METODLAR:

Tarama ile mekanik temizleme: Topikal insektisit ajanların hiçbirisi %100 etkili olmadığından, yumurtaların mekanik olarak temizlenmesi mantıklı ve yararlı bir yaklaşımdır. Saçları, ince dişli (diş aralığı 0,3 mm'den dar) bit tarağıyla

kökünden ucuna doğru ıslak olarak tarama mekanik temizlik sağlar. Bu tarama prosedüründe saçlara nemlendirici ya da yumuşatıcı ürünler (şampuan, saç kremi, vazelin) uygulanabilir ve her tarama seansı 15-30 dakika, tarama sonunda bit kalmayınca kadar sürmelidir. Bu uygulama 2-3 günde bir, toplam 2 hafta devam edecek şekilde yapılmalıdır. Fakat unutmamak gerekir ki, tarama gibi mekanik önlemler yararlı olmasına karşın, kimyasal ajanlar kadar etkili değildir (16, 27, 52, 53). Sirke ile (%4 asetik asit) üç dakika saçlara uygulama yapılması saç kılına sıkıca yapışmış olan yumurtaların temizlenmesine yardımcı olur (52).

Saçların tıraş edilmesi: Saçlardaki bitler ve yumurtalardan kurtulmanın etkili bir yolu olsa da, çocuk için duygusal olarak travmatik ve ebeveynler için rahatsız edici olabileceğinden önerilmemektedir (27, 54).

Sıcak hava uygulaması: Sıcak/ısıtılmış havanın, desikasyon (aşırı kurutma) yoluyla pedikülozis kapitis tedavisinde kullanılabileceği önerilmiş ve yapılan bir çalışmada, 30 dakika süreyle sıcak hava uygulamasının bitler üzerinde %80, yumurtalar üzerinde %98 mortaliteye sahip olduğu bildirilmiştir (48, 55).

Eşyalara yönelik uygulamalar: Tedavi sırasında yatak örtüleri, kıyafetler, havlular 50°C ve üzerindeki sıcaklıklarda yıkanmalı aynı zamanda tarak, saç fırçası gibi nesneler dezenfekte edilmelidir (56).

ALTERNATİF VE TAMAMLAYICI TEDAVİLER:

Bazı kültürlerde, pedikülozis kapitisin tedavisinde alternatif ve tamamlayıcı tedaviler popülerdir. Mayonez, tereyağı, margarin, zeytinyağı ve vazelin gibi okluziv ajanlar, parazitin hava almasına engel olabileceği düşüncesiyle tedavide kullanılmıştır (57). Bu ürünlerin çoğunun pedikülozis kapitis tedavisindeki etkinliği bilimsel olarak değerlendirilmemiş ve yapılan araştırmalarda da çelişkili sonuçlar elde edilmiştir (31). Bu nedenle iyi tasarlanmış çalışmalarda etkinliği gösterilmediği sürece bu ürünlerin kullanımı önerilmemektedir (27).

Doğal insektisitler: Modern sentetik insektisitler kullanılmaya başlanılmadan önce doğal insektisitler olarak adlandırılan piretrinler, çay ağacı yağı (tea tree oil), lavender oil (lavanta yağı), lemongrass oil (limon otu yağı), aspir yağı (safflower oil), yalancı tespih ağacı yağı (neem oil), aciağaç tentürü (Quassia tincture), ylang ylang, Hint ayvası (custard apple), karanfil yağı (clove bud oil), Afrika çalı çayı yağı (African bush tea oil), Hindistan cevizi yağı (coconut oil), bitkisel yağlar (zeytinyağı, soya yağı, ayçiçeği yağı, mısır yağı) ve okaliptüs yağı

ektoparazitlere karşı yoğun olarak kullanılmaktaydı. Başlangıçta modern sentetik insektisitler, doğal insektisitlerin yerini alsa da sonraki yıllarda bu insektisitlere karşı direnç gelişiminde artış, sentetik piretroidlerin maliyetinin yüksek olması, çevre/iş ve gıda güvenliği ile yüksek toksisitesi gibi nedenlerle pedikülozis kapitis tedavisinde doğal insektisitlere eğilim yeniden artış göstermiştir (41, 58). Esansiyel yağların topikal uygulamasıyla ilişkili yan etkiler arasında lokal tahriş ve alerjik kontakt dermatit yer alır (58).

Repellentler: Biberiye, sitronella ve piperonal gibi uçucu yağlar, vücut bitlerinin laboratuvar kolonilerine karşı repellent (kovucu/uzaklaştırıcı) olarak test edilmiştir (59). Plasebo kontrollü bir klinik çalışmada, sitronella formülasyonunun çocukların başlarına topikal olarak uygulandığında bit kovucu olarak etkin olduğu gösterilmiştir (60).

HASTALIK VE TEDAVİ KONUSUNDA EĞİTİM:

Bitin bulaşma yolları hakkında eğitim vermek, önleme metodları, kişisel hijyen, sağlıklı yaşam alanlarının sağlanması öğrenciler arasındaki baş biti enfestasyonlarının görülme sıklığını düşürmek için çok önemli bir yaklaşımdır (6). Ebeveynlere, farklı tedavi seçenekleri konusunda açıklamalar sunan, hangi pedikülozitlerin veya diğer tedavi yöntemleriyle en iyi sonucu nasıl alacağı gibi konularda soruları bulunması durumunda kime danışabileceğini belirten bir broşür verilmelidir (24).

Enfestasyon muhtemelen birkaç gün hatta haftalardır devam ediyor olabildiğinden, bit veya sirke varlığı nedeniyle çocukların okuldan uzaklaştırılması önerilmemektedir. Çocukların ertesi gün okula dönmelerine izin verilmelidir (24).

Tanıdan önceki iki gün içinde kullanılan tüm kıyafetler, havlu, yatak çarşafı ve oyuncak kıyafetleri 50°C'den daha sıcak suda yıkanmalı veya daha yüksek ısıda en az 30 dakika kuru temizleme işlemine tabi tutulmalıdır. Başta kullanılan tarak, telefon aparatları gibi aletler de temizlenmeli ve pedikülozit veya izopropil alkolle dezenfekte edilmelidir. Canlı yumurta taşıyan saç kalıntıları uzaklaştırmak için yerler, oyun odaları, halılar ve döşeme mobilyalar da elektrik süpürgesi ile süpürülmelidir (56).

Ebeveynler, normal saç bakımının bir parçası olarak ya da haftada/iki haftada bir çocuklarını baş biti enfestasyonu açısından nasıl en uygun bir şekilde inceleyecekleri konusunda rutin olarak bilgilendirilmelidir (24).

Ülkemizde yapılan bir araştırmada, ebeveynlere ve öğretmenlere pedikülozis konusunda verilen bilgilendirme ve eğitim sonrasında pedikülozis kapitis prevalansının %15,22'den %1,71'e azaldığı saptanmıştır (61). Tayland'da yapılan bir araştırmada ise kız öğrencilere pedikülozis konusunda verilen eğitimden iki hafta sonra yapılan kontrollerde eğitim verilen grupta enfestasyon oranında azalma (%59'dan %44'e) olurken, eğitim almayan kontrol grubunda ise artış (%56'dan %65'e) olduğu saptanmıştır. Yeni olgu insidansı ise eğitim grubunda %6,1 iken, kontrol grubunda %12,6 olarak bulunmuştur (62).

Makalemizde sunulan Olgu 1'in öyküsünde de, çocuk hastanın ebeveyninin topikal tedavileri doğru ve yeterli şekilde uygulamasına rağmen tedavi hakkında yeterli bilgiye sahip olmaması nedeniyle yumurtaların saçlardan uzaklaştırılması konusunda gerekli uygulamaları yapmadığı ve saçlardan yumurtaların temizlenmemesi nedeniyle gereksiz topikal tedavi uygulamaları yaptığı saptanmıştır. Pedikülozis kapitis tanısı konulan hasta/hasta yakınlarının, hastalık ve tedavi uygulamaları konusunda sözlü ve yazılı bilgilendirme ile gereksiz tedavi uygulamalarının da önlenmesi mümkün olacaktır.

TEDAVİ BAŞARISIZLIĞI:

Tedavide başarısızlık olduğunda; yanlış tanı, topikal tedavinin yetersiz veya yanlış kullanımı, tedaviye uyumsuzluk, uygulamayı doğru bir şekilde yapamama, diğer enfeste bireylerle temas sonucu tekrar enfestasyon gelişimi ve giderek artan şekilde yaygınlaşan pedikülositlere direnç varlığı sorgulanmalıdır (29, 63, 64). Ölü yumurtaları ve boş yumurta kabuklarını pedikülositlerle tedavi etmek gereksizdir ve pedikülosit tedavisi saçtaki sirkeleri ortadan kaldıramaz. Bu nedenle, sirkelerin devam eden varlığı ne tedavi başarısızlığı olarak yorumlanmalı ne de tedavinin sürdürülmesinin temeli olmalıdır (24).

Eğer bir hastada topikal pedikülosit doğru uygulanmasına rağmen tedavide başarısız olunmuşsa, başka bir topikal pedikülosit seçilmelidir. Topikal tedaviye yanıt alınamıyorsa oral ivermektin tedavide düşünülebilir (27, 63, 64).

Makalemizde sunulan Olgu 2'de, çocuk hastanın doğru ve etkili bir şekilde tedavi edilmesine rağmen, çocuğun annesine de bulaşmış olan enfestasyonun saptanamaması ve çocuğa tekrar bulaşan enfestasyon, yanlış şekilde tedavi başarısızlığı olarak değerlendirilmiştir. Bu durumla karşılaşmamak için, pedikülozis kapitis tanısı konulan hastanın yakın temasta

olduğu aile bireyleri ve arkadaşlarının da muayene edilmesi ve eş zamanlı tedavisi çok önemlidir.

PEDİKÜLOZİS KORPORİS (GÖVDE BİTLENMESİ)

Etken *Pediculus humanus var. corporis*, 2-4 mm uzunluğunda, kül renginden kahverengiye değişen renklerde, altı bacağa sahip, morfolojik olarak saç bitine benzeyen bir ektoparazitir. Bir dişi bit yaklaşık 2-4 haftalık yaşamı süresince 200-300 yumurta yumurtlar. Yumurtadan 6-9 günde larvalar çıkar ve bunlar yaklaşık 1 haftada olgunlaşır (2, 11, 18).

Gövde bitlenmesi daha çok yetişkinlerde görülür. Hijyenin yeterli olmadığı, toplu ve kalabalık yaşam koşullarında yaşayan, evsizler ve mülteciler en sık etkilenir. Bulaşma enfeste kişi ile ya direkt temasla veya enfeste kişiyle yatağı, çamaşırlar ve giysileri paylaşmakla olur (2, 11). Muayene esnasında mutlaka hastanın giysilerine de bakılmalıdır. Sıklıkla giysilerin dikiş ve kat yerlerinde yumurtaların veya bitin görülmesi tanı için yeterlidir. Nadiren bitler cilt üzerinde de gözlenebilir (11, 65). Temel yakınma kaşıntıdır. Lezyonlar sıklıkla giysi dikişlerinin vücuda temas bölgelerinde, bel çevresi ve aksiller bölgede yerleşir. Yakından incelendiğinde merkezinde hemorajik bir delik bulunan papüler lezyonlar ve kaşıntıya bağlı olarak gelişen ekzoriyasyon, likenifikasyon ve hiperpigmentasyon gibi bulgular görülebilir (11, 66). Hiperpigmente, egzamatize ve ekzoriye olmuş deri, serseri derisi (cutis vagabond) olarak isimlendirilir (67). Kaşıntılı deri hastalıklarının tümü, diğer böcek ısırıkları ve uyuz, ayırıcı tanıda düşünülmesi gereken hastalıklardır (11).

İnsan vücut biti; epidemik tifüs (salgın tifüs, bit tifüsü, lekeli humma) etkeni *Rickettsia prowazekii*, bitle bulaşan dönek ateş (louse-borne relapsing fever) etkeni *Borrelia recurrentis* ve siper ateşi (trench fever) etkeni *Bartonella quintana*'nın vektörüdür (68).

TEDAVİ: Tedavide ilk basamak, tüm kıyafetler, çamaşırlar, havlu gibi kişisel eşyalar ve yatakta kullanılan yatak örtüsü, çarşaf gibi eşyaların bitlerden arındırılmasıdır. Eşyaların yüksek sıcaklıkta yıkanması ve ütülenmesi, yıkanamayacakların eşyalara da kuru temizleme yapılması gerekir (65°C sıcaklık, ıslak veya kuru, 15-30 dakikada tüm bit ve yumurtaları öldürür). Ayrıca kişisel hijyen kurallarına uymak ve düzenli banyo da tedavinin parçasıdır (11, 18, 32, 65, 69, 70).

Tedavide genellikle pedikülositlere ihtiyaç duyulmamakla birlikte fazla vücut biti olan kişilerde ise vücut kıllarına yapışmış bit ve yumurtalar nedeniyle

pedikülozis kapitis tedavisine benzer şekilde topikal tedaviler uygulanmalıdır. Ek olarak parazitin neden olduğu kaşıntıyı azaltmak için antihistaminikler kullanılabilir (18, 32, 65, 69, 70).

PEDİKÜLOZİS PUBİS (KASIK BİTLENMESİ)

Kasık biti olarak bilinen *Phthirus pubis* 0,8-1,2 mm uzunluğunda, üç çift bacağına sahip bir ektoparazit (13, 71). Erişkin dişi bit yaşamı boyunca 30-50 arasında yumurta bırakır (71). Sıklıkla cinsel ilişkiyle bulaşmakla birlikte, nadiren çamaşır, havlu, çarşaf gibi eşyalarla indirekt olarak da bulaş olabilir (11).

Pedikülozis pubis, pubik bölgeyi enfeste etmekle beraber, bazen perianal bölge, önkol, gövde kılları ve aksiller bölge, nadiren de kirpik, kaş ve sakal yerleşimlerine rastlanmaktadır (13, 72). Çok nadir olarak bebek ve çocuklarda saçlı deride kasık biti enfestasyonu rapor edilmiştir (18). Tanı bit ve yumurtalarının görülmesiyle konulur (13). Bitler kıl diplerine sıkıca tutunurlar, kıl diplerinde siyah-gri veya grimsi-sarı nokta gibi görünürler. Yumurtaları kıllara sıkıca yapışmıştır (16). Kasık bitlenmesindeki en yaygın görülen semptom kaşıntıdır. Kaşıntılı kırmızı papüller, hipersensitiviteden kaynaklanır. Bazı olgularda karakteristik bulgu olan mavi-gri maküller (maculae ceruleae) saptanır. Bu bulgu özellikle alt abdomen bölgesi ve uyluk üzerinde görülür (13, 72).

Pedikülozis pubis genellikle cinsel temas ile bulaşır. Bu nedenle bu hastalarda HIV, sifiliz, gonore, klamidial infeksiyonlar, herpes, genital siğiller ve trikomoniasis gibi seksüel geçişli hastalıklar yönünden tarama yapılmalıdır (73).

Cinsel yolla bulaş ihtimali olduğundan eşin sorgulanması ve tedavi sonlanıncaya kadar ilişkiden kaçınılması gerekmektedir. Giysilerin, çarşaf ve yatak örtülerinin bitlerden arındırılması gerekir. Kuru temizleme ya da makinede yüksek ısıda (en az 50°C olacak şekilde) yıkama gereklidir. Giysilerin en azından 72 saat olacak şekilde ağzı kapalı bir poşet içinde bekletilmesi canlı bitlerin ölmesine neden olur (72, 73). Pedikülozis pubiste, kılların tıraşlanması ve pedikülozis kapisteki tedavi ajanlarının kullanımı önerilmektedir. Enfestasyondan etkilenen bölgenin yıkanıp temizlendikten sonra kurulanması, uygun şekilde ve önerilen süreyle topikal ilaçların uygulanması, durulandıktan sonra yumurtaların temizlenmesi ve sonrasında temiz çamaşır ve kıyafetler giyilmesi önerilmektedir. 7-10 gün sonrasında yeniden tedavi gerekebilmektedir. Malathion %0,5 losyon veya oral ivermektin 200 µg/kg iki

hafta sonra tekrarlanmak üzere alternatif tedavi olarak kullanılır. Hamilelik ve emzirme döneminde permetrin krem veya piretrin+piperonil butoksit kullanılırken, lindan ve ivermektin gibi ajanlar kontrendikedir. Topikal pedikülozidler, kirpik enfestasyonu için asla kullanılmamalıdır. Kirpik enfestasyonu 8-10 gün boyunca 24 saat içinde 3-5 kez vazelin uygulanarak eradike edilebilir. Enfestasyonun hızlıca eliminasyonu için kılların tıraş edilmesi de gerekebilmektedir (13, 16, 32, 73-75). Avrupa tedavi rehberinde, ilk basamakta topikal permetrin veya piretrin+piperonil butoksit kombinasyonu, ikinci basamakta topikal fenotrin, topikal malatyon veya oral ivermektin, üçüncü basamakta ise topikal ivermektin veya topikal benzil benzoat önerilmektedir (76).

KAYNAKLAR

1. Özbel Y. Pediculus capitis biyolojisi. Ed. Balcıoğlu İC. Baş Biti Enfestasyonları. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2013. p.1-6.
2. Uçmak D. Pedikülozis. Türkiye Klinikleri J Dermatol-Special Topics 2017; 10(2): 154-60.
3. Türk Dermatoloji Derneği. "media/hasta_bilgilendirme/Sac_Bitlenmesi". Erişim: 10.08.2023. https://turkdermatoloji.org.tr/media/hasta_bilgilendirme/Sac_Bitlenmesi.pdf
4. Engin B, Özçakır EC. Pedikülozis. Ed. Serdaroğlu S, Kutlubay Z. Derinin Paraziter Hastalıkları. 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2021. p.27-30.
5. Devore CD, Schutze. Head lice. Pediatrics 2015; 135: 1355-65.
6. Gholamnia Shirvani Z, Amin Shokravi F, Ardestani MS. Evaluation of a health education program for head lice infestation in female primary school students in Chabahar City, Iran. Arch Iran Med 2013; 16(1): 42-5.
7. Clore ER, Longyear LA. Comprehensive pediculosis screening programs for elementary schools. J Sch Health 1990; 60(5): 212-4.
8. Özkan Ö, Hamzaoglu O, Yavuz M. Türkiye’de pedikülozis kapitis prevalansı ve yönetimi: Sistemik derleme. Türkiye Parazit Derg 2015; 39: 135-46.
9. Eroglu F, Basaran Ü, Kürklü CG, Yüceer M, Yalcıntürk RG, Tanrıverdi M, et al. Pediculosis capitis is a growing neglected infestation due to migration in southeast Turkey. Parasitol Res 2016; 115(6): 2397-401.
10. Mumcuoglu KY, Meinking TA, Burkhart CN, Burkhart CG. Head louse infestations: the “nonit” policy and its consequences. Int J Dermatol 2006; 45(8): 891-6.
11. Karakaş M. Pedikülozis. Ed. Tüzün Y, Serdaroğlu S, Erdem C, Özpoyraz M, Önder M, Öztürkcan S. Dermatolojide Tedavi. 1.Baskı. İstanbul, Nobel Tıp Kitabevleri. 2010; p.637-40.
12. Bilaç C. Pediculus capitis’in klinik belirtileri. Ed. Balcıoğlu İC. Baş Biti Enfestasyonları. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2013. p.10-11.
13. Leone PA. Scabies and pediculosis pubis: an update of treatment regimens and general review. Clinical Infectious Diseases 2007; 44(3): 153-9.
14. Mumcuoglu KY, Klaus S, Kafka D, Teiler M, Miller J. Clinical observations related to head lice infestation. J Am Acad Dermatol 1991; 25(2 Pt 1): 248-51.
15. Leung AK, Fong JH, Pinto-Rojas A. Pediculosis capitis. J Pediatr Health Care 2005; 19(6): 369-73.
16. Gunning K, Pippitt K, Kiraly B, Sayler M. Pediculosis and scabies: A treatment update. Am Fam Physician 2012; 86: 535-41.

17. Jahnke C, Bauer E, Hengge UR, Feldmeier H. Accuracy of diagnosis of pediculosis capitis: visual inspection vs wet combing. *Arch Dermatol* 2009; 145(3): 309-13.
18. Ko CJ, Elston DM. Pediculosis. *J Am Acad Dermatol* 2004; 50: 1-12.
19. Mumcuoglu KY, Friger M, Ioffe-Uspensky I, Ben-Ishai F, Miller J. Louse comb versus direct visual examination for the diagnosis of head louse infestations. *Pediatr Dermatol* 2001; 18(1): 9-12.
20. França K, Villa RT, Silva IR, de Carvalho CA, Bedin V. Hair casts or pseudonits. *Int J Trichology* 2011; 3(2): 121-2.
21. Balcıoğlu İC. Pediculus capitis tanısı. Ed. Balcıoğlu İC. Baş Biti Enfestasyonları. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2013. p.12-13.
22. Centers for Disease Control and Prevention. "parasites/lice/head/treatment". Erişim: 10.08.2023. <https://www.cdc.gov/parasites/lice/head/treatment.html>
23. Chatterjee M, Neema S. Dermatoscopy of infections and infestations. *Indian Dermatol Online J* 2021; 12: 14-23.
24. Mumcuoglu KY, Pollack RJ, Reed DL, et al. International recommendations for an effective control of head louse infestations. *Int J Dermatol* 2021; 60(3): 272-80.
25. Izri A, Chosidow O. Efficacy of machine laundering to eradicate head lice: recommendations to decontaminate washable clothes, linens, and fomites. *Clin Infect Dis* 2006; 42: e9–e10.
26. Mumcuoğlu K. The near future of head louse control. *Cumhuriyet Medical Journal* 2015; 37(1): 1-3.
27. Leung AKC, Lam JM, Leong KF, Barankin B, Hon KL. Paediatrics: how to manage pediculosis capitis. *Drugs Context* 2022 Mar 14; 11: 2021-11-3.
28. Kasai S, Ishii N, Natsuaki M, et al. Prevalence of kdr-like mutations associated with pyrethroid resistance in human head louse populations in Japan. *J Med Entomol* 2009; 46: 77.
29. Flinders DC, De Schweinitz P. Pediculosis and scabies. *Am Fam Physician* 2004; 69(2): 341-8.
30. Meinking TL, Clineschmidt CM, Chen C, et al. An observer-blinded study of 1% permethrin creme rinse with and without adjunctive combing in patients with head lice. *J Pediatr* 2002; 141: 665.
31. Imboden A. Effective treatments for head lice. *Nurse Pract* 2019; 44(9): 36-42.
32. Özsürekcı Y, Kara A. Bit enfestasyonları. *Klinik Tıp Pediatri Dergisi* 2016; 8(4): 17-22.
33. Jones KN, English JC III. Review of common therapeutic options in the United States for the treatment of pediculosis capitis. *Clin Infect Dis* 2003; 36(11): 1355-61.
34. American Academy of Pediatrics. Pediculosis capitis (head lice). In: Kimberlin DW, Barnett ED, Lynfield R, Sawyer MH, eds. *Red Book (2021): Report of the Committee on Infectious Diseases*, 32nd edition. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics; 2021: 567-71.
35. Woods AD, Porter CL, Feldman SR. Abametapir for the treatment of head lice: a drug review. *Ann Pharmacother*. 2021; 56: 352-7.
36. Bowles VM, Hanegraaf S, Ahveninen T, Sidgiddi S, Allenby K, Alsop H. Effect of a new head lice treatment, abametapir lotion, 0.74%, on louse eggs: a randomized, double-blind study. *Glob Pediatr Health* 2019; 6: 2333794X19831295.
37. Bowles VM, VanLuvanee LJ, Alsop H, et al. Clinical studies evaluating abametapir lotion, 0.74%, for the treatment of head louse infestation. *Pediatr Dermatol* 2018; 35(5): 616-21.
38. Cummings C, Finlay JC, MacDonald NE. Head lice infestations: a clinical update. *Paediatr Child Health* 2018; 23(1): e18–e24.
39. Burgess IF, Lee PN, Kay K, Jones R, Brunton ER. 1,2-Octanediol, a novel surfactant, for treating head louse infestation: identification of activity, formulation, and randomised, controlled trials. *PLoS One* 2012; 7(4): e35419.
40. Burgess IF, Brunton ER, French R, Burgess NA, Lee PN. Prevention of head louse infestation: a randomised, double-blind, cross-over study of a novel concept product, 1% 1,2-octanediol spray versus placebo. *BMJ Open* 2014; 4(5): e004634.

41. Balcıoğlu İC. *Pediculus capitis*'in yeni tedavi yöntemleri, dimetikon ve etki mekanizması. Ed. Balcıoğlu İC. *Baş Biti Enfestasyonları*. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2013. p.18-24.
42. Yahagi K. Silicones as conditioning agents in shampoos. *J Soc Cosmet Chem* 1992; 43: 275-84.
43. Heukelbach J, Sonnberg S, Becher H, Melo I, Speare R, Oliveira FA. Ovicidal efficacy of high concentration dimeticone: a new area head lice treatment. *J Am Acad Dermatol* 2011; 64(4): 61-2.
44. Flores-Genuino RNS, Gnilo CMS, Dofitas BL. Occlusive versus neurotoxic agents for topical treatment of head lice infestation: a systematic review and meta-analysis. *Pediatr Dermatol* 2020; 37(1): 86-92.
45. Meister L, Ochsendorf F. Head lice. *Dtsch Arztebl Int.* 2016; 113(45): 763-72.
46. Dourmishev AL, Dourmishev LA, Schwartz RA. Ivermectin: pharmacology and application in dermatology. *Int J Dermatol* 2005; 44(12): 981-8.
47. Nofal A. Oral ivermectin for head lice: a comparison with 0.5 % topical malathion lotion. *J Dtsch Dermatol Ges* 2010; 8(12): 985-8.
48. Tebruegge M, Pantazidou A, Curtis N. Oral ivermectin for the treatment of pediculosis capitis. *Pediatr Infect Dis J* 2011; 30(4): 362-3.
49. Chosidow O, Giraudeau B, Cottrell J, et al. Oral ivermectin versus malathion lotion for difficult-to-treat head lice. *N Engl J Med* 2010; 362(10): 896-905.
50. Flinders DC, De Schweinitz P. Pediculosis and scabies, *Am Fam Physician* 2004; 69(2): 341-8.
51. Hipolito RB, Mallorca FG, Zuniga-Macaraig ZO, Apolinario PC, Wheeler-Sherman J. Head lice infestation: single drug versus combination therapy with one percent permethrin and trimethoprim/sulfamethoxazole. *Pediatrics* 2001; 107(3): E30.
52. Madke B, Khopkar U. Pediculosis capitis: An update. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2012; 78: 429-38.
53. Smith CH, Goldman RD. An incurable itch: head lice. *Can Fam Physician* 2012; 58(8): 839-41.
54. Iwegaba A. Shaving can be safer head lice treatment than insecticides. *BMJ* 2005; 330: 1510.
55. Goates BM, Atkin JS, Wilding KG, et al. An effective nonchemical treatment for head lice: a lot of hot air. *Pediatrics* 2006; 118(5): 1962-70.
56. Nutanson I, Steen CJ, Schwartz JA, Janniger CK. *Pediculus humanus capitis*: an update. *Acta Dermatoven APA* 2008; 17(4): 147-54, 156-7,159.
57. Heymann WR. Head lice treatments: searching for the path of least resistance. *J Am Acad Dermatol* 2009; 61(2): 323-4.
58. Eichenfield LF, Colon-Fontanez F. Treatment of head lice. *Pediatr Infect Dis J* 1998; 17(5): 419-20.
59. Canyon DV, Speare R, Muller R. Spatial and kinetic factors for the transfer of head lice (*Pediculus capitis*) between hairs. *J Invest Dermatol* 2002; 119: 629-31.
60. Mumcuoglu KY, Magdassi S, Miller J, Ben-Ishai F, Zentner G, Helbin V, et al. The repellency of a citronella formulation for the human head louse, *Pediculus humanus capitis*. *Isr Med Assoc J* 2004; 6: 756-9.
61. Kavur H, Özkurt H, Büyükkatran F, Evyapan G, Kalkan S, Çelik Z, et al. Effect of education and regular examination on the prevalence of head louse infestations in Adana. *Türkiye Parazitol Derg* 2022; 46(4): 327-33.
62. Yingklang M, Sengthong C, Haonon O, Dangtakot R, Pinlaor P, Sota C, et al. Effect of a health education program on reduction of pediculosis in school girls at Amphoe Muang, Khon Kaen Province, Thailand. *PLoS ONE* 13(6): e0198599.
63. Humphreys EH, Janssen S, Heil A, et al. Outcomes of the California ban on pharmaceutical lindane: clinical and ecologic impacts. *Environ Health Perspect* 2008; 116: 297.
64. Özgen FP. *Pedikülozda tedavi*. Ed. Serdaroğlu S, Kutlubay Z. *Derinin Paraziter Hastalıkları*. 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2021. p.31-6.

65. Sangare AK, Doumbo oK, Raoult D. Management and Treatment of Human lice. *Biomed Res Int* 2016; 2016: 8962685.
66. Nutanson I, Steen C, Schwartz RA. Pediculosis corporis: an ancient itch. *Acta Dermatovenereol Croat* 2007; 15(1): 33-8.
67. Rufli T. Diseases caused by arthropods. *Dermatology*. Ed. Burgdorf WHC, Plewig G, Wolff HH, Landthaler M. 3.Baskı. Heidelberg: Springer Medizin Verlag 2009; 323-42.
68. Mumcuoğlu KY. The vectorial capacity of human lice: *Pediculus humanus* and *Phthirus pubis*. *Ankara Üniv Vet Fak Derg* 2013; 60: 269-73.
69. Benkouiten S, Drali R, Badiaga S, et al. Effect of permethrin-impregnated underwear on body lice in sheltered homeless persons: a randomized controlled trial. *JAMA Dermatol* 2014; 150(3): 2739.
70. Centers for Disease Control and Prevention. "parasites/lice/body/treatment". Erişim: 10.08.2023. <https://www.cdc.gov/parasites/lice/body/treatment.html>
71. Gratz NG. Human Lice: Their Prevalence, Control and Resistance to Insecticides-A Review, 1985-1997. Geneva, Switzerland: World Health Organization, Division of Control of Tropical Diseases, WHO Pesticide Evaluation Scheme; 1997.
72. Scott GR, Chosidow O. European guideline for the management of pediculosis pubis, 2010. *Int J STD AIDS* 2011; 22(6): 304-5.
73. Workowski KA, Berman S; Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2010. *MMWR Recomm Rep* 2010; 59 (RR-12): 1-110.
74. Meinking TL, Burkhart CN, Burkhart CG, Elgart G. Infestations. Ed. Bologna JL, Jorizzo JL, Rapini RP. *Dermatology*. 2nd ed. Spain: Mosby Elsevier; 2008. p.1291-302.
75. Centers for Disease Control and Prevention. "parasites/lice/pubic/treatment". Erişim: 10.08.2023. <https://www.cdc.gov/parasites/lice/pubic/treatment.html>
76. Salavastru CM, Chosidow O, Janier M, Tiplica GS. European guideline for the management of pediculosis pubis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2017; 31: 1425-8.

GİRİŞ

Halk arasında uyuz hastalığı adıyla bilinen scabies, *Sarcoptes scabiei var hominis*'in sorumlu olduğu ektoparazitik bir dermatozdur (1). Etken ismi yunanca "sarx" ve "koptein" (sırasıyla et ve kesmek) ve Latince "scabere" (kaşımak veya çizmek) kelimelerinden köken almakta ve bilinen geçmişi 2500 yıl öncesine kadar dayanmaktadır (2). Bir mikroorganizmaya atfedilen ve 1687 yılında Giovan Cosimo Bonomo tarafından ışık mikroskobu ile etkenin gösterildiği ilk hastalık olması nedeniyle de uyuz tarihsel öneme sahiptir (3). Boyutları 0.4x0.3 mm olan dişi akar, cildin stratum corneum tabakasında açtığı tünellerin içerisine yumurtalarını bırakır. Yumurtalar üç-dört gün içerisinde açılarak larvalar tünelleri terk eder ve 14-21 gün süren yaşam döngüsü ile cilt yüzeyinde olgunlaşır. Dişi akar dört ile altı haftalık ömrü boyunca 40-50 yumurta bırakır (4). Uyuzun tipik belirtileri ilk enfestasyondan iki ile dört hafta sonra ortaya çıkar ancak daha önce hastalığı geçirmiş kişilerde enfestasyondan bir ile üç gün sonra da belirtiler görülebilir (5).

Uyuz hastalığının klinik görünümü hastanın yaşına, bağışıklık durumuna ve vücutta bulunan akar sayısına göre değişiklik göstermektedir. Klasik uyuzun tipik belirti ve bulguları tünellerin ucunda eritematöz papüller ve şiddetli kaşıntıdır. Lezyonlar stratum corneum tabakasının ince ve sebace foliküllerin düşük yoğunlukta olduğu parmak araları, ellerin kenarları, bilek ve dirseklerin iç yüzleri, koltuk altı, göbek bölgesi, bel çizgisi, kalça, uyluk iç yüzeyi, ayak sırtı ve kenarları; kadınlarda meme altı, areola ve erkeklerde penis ve skrotum gibi bölgelerde görülür (6). Kaşıntının şiddeti özellikle geceleri artmaktadır ancak bu durum uyuza özgü değildir ve atopik dermatit ve psöriaziste gibi cilt hastalıklarında da kaşıntı şiddeti geceleri artış gösterebilmektedir. Şiddetli kaşıntıya bağlı olarak ciltte kaşıma izleri görülebilir. Kaşınma sonucunda oluşan travmaya ikincil lokal ve/veya sistemik bakteriyel enfeksiyonlar gelişebilir (7). Doğuştan veya kazanılmış immün yetmezlikler, immunosupresif tedaviler, maligniteler gibi çeşitli nedenlerle bağışıklık sistemi baskılanmış kişilerde

klasik uyuzdan çok daha şiddetli olan kabuklu uyuz (Norveç Uyuzu, scabies crustosa veya hiperkeratotik uyuz olarak da adlandırılmaktadır) tablosu görülebilir. Kabuklu uyuz klasik uyuzdan parazit yükü, parazit yerleşimi ve klinik belirtiler açısından oldukça farklıdır. Kabuklu uyuzda parazitin çoğalması konak tarafından durdurulamaz ve epidermiste akarların aşırı çoğalması ile pullu, kabuklu, hiperkeratotik, griden sarı ve beyaza kadar değişen renkte papüller, fissürlü plaklar ve nodüller içeren yaygın eritrodermi ile karakterize edilen, oldukça bulaşıcı bir hastalık tablosu oluşur. Lezyonlar vücudun çeşitli bölgelerinde yaygındır ancak özellikle ayak tabanları, avuç içi, kulaklar ve dirseklerin ekstansör yüzeylerinde abartılı olma eğilimindedir. Konağın akara karşı verdiği yanıtın bir sonucu olarak ortaya çıkan kaşıntının, kabuklu uyuzda çok az olması veya hiç olmaması beklenen bir durumdur. Kabuklu uyuzda lezyonlara sıklıkla yaygın lenfadenopati de eşlik etmektedir (5). Uyuzun nadir bir diğer klinik çeşidi olan nodüler uyuz ise, uyuz tedavisinden sonra bile devam edebilen aşırı derecede kaşıntılı, eritematöz nodüllerle karakterizedir. Kaşıntı geceleri en yoğundur. Lezyonlar sıklıkla penis, skrotum, kasık, kalça ve koltuk altı kıvrımlarında bulunur. Canlı akar içermeyen bu nodüller, önceki veya mevcut enfestasyondan kalan parazit, yumurta ve/veya dışkı kalıntılarına karşı gecikmiş bir aşırı duyarlılık reaksiyonu sonucunda oluşur. Bununla birlikte nodüler uyuzun, akarın epidermisten daha derinde yer alan dermise yerleşerek daha güçlü bir inflamatuvar yanıtı yol açması sonucunda ortaya çıktığı da öne sürülmektedir (8). Bir diğer nadir klinik varyant olan büllöz uyuz ise çoğunlukla ileri yaşlarda görülen ve gece kaşıntısı ile gövde ve ekstremitelerde papül ve sillonların eşlik ettiği büllöz bir döküntü ile karakterizedir. Patogenezinde büll oluşumuna yol açan Staphylococcus aureus ile süperenfeksiyon, otoekzematizasyon, uyuz akarının salgıladığı litik enzimler sonucu bazal membranın hasar görmesi, büllöz pemfigoid antijenin akarın salgılarıyla değişmesi ve bazal membrana karşı antikor üretimi gibi süreçlerin rol oynadığı düşünülmektedir (9).

Uyuz tanısı konsensus kriterlerinde kanıt düzeyine göre sırasıyla “doğrulanmış uyuz”, “klinik uyuz” ve “şüpheli uyuz” olmak üzere üç kategori bulunmaktadır (10,11). Doğrulanmış uyuz tanısı; akarın kendisinin, yumurtasının veya dışkısının ışık mikroskobu ile gösterilmesi (A1) veya hasta üzerinde yüksek güçlü görüntüleme cihazları ile gösterilmesi (A2) veya akarın kendisinin dermoskopi ile (A3) gösterilmesi aracılığıyla yapılır. Klinik uyuz tanısı; sillonların görülmesi (B1) veya erkek genital bölgesinde tipik lezyonlar (B2) veya tipik yerleşimli tipik

lezyonlar ile iki özgeçmiş özelliği (kaşıntı veya temas) bulunması (B3) ile yapılır. Şüpheli uyuz tanısı; tipik yerleşimli tipik lezyonlar ile bir özgeçmiş özelliği (C1) veya atipik yerleşimli atipik lezyonlar ile iki özgeçmiş özelliği (C2) bulunması ile yapılır.

Yayılma dinamikleri birbirinden farklı olmakla birlikte uyuz, hem kaynakları yetersiz ve gelişmekte olan ülkeler, hem de gelişmiş ülkeler için önemli bir halk sağlığı sorunudur. Seçilen herhangi bir zamanda dünya çapında yaklaşık 130 milyon kişinin *Sarcoptes scabiei* enfeste olduğu tahmin edilmektedir (12). Uyuz hastalığının dünya çapında yayılımı ile ilgili olarak 2015 yılında yapılan çalışmada farklı ülkelerde %0.2 ile %71 arasında değişen uyuz prevalansı bildirilmiştir. *Sarcoptes scabiei* enfestasyonunun kişiden kişiye yakın temasla gerçekleştiği göz önüne alındığında, uyuz hastalığı kaynakların yetersiz ve sağlık hizmetlerine erişimin zor olduğu ülkelerde ve çocuk yaş grubunda daha sık olmak üzere yaygındır (13). Çoğunlukla Afrika veya Orta Doğu'daki çatışmalar nedeniyle oluşan mülteci sayısındaki artış, hem mültecilerin kendilerini uyuz hastalığı için duyarlı hale getirmekte hem de uyuz salgınları için odak oluşturmaktadır. Batıdaki sanayileşmiş toplumlarda ise uyuz salgınları bakım evleri, okullar, askeri kamplar ve hapisaneler gibi toplu yaşanan alanlara özel bir sorundur ve olgulara geriatrik yaş grubunda daha sık rastlanılmaktadır. *Sarcoptes scabiei* ile mücadelede temel iki yaklaşım akarın bulaşmasını sağlayacak şartların ortadan kaldırılması ve tanı konan olguların ve temaslılarının uygun biçimde tedavi edilmesidir. İlk yaklaşımda küresel politikalar konusunda ciddi düzenlemeler gerekirken ikinci yaklaşımda uygun tanı, tedavi ve korunma basamaklarının hekimler tarafından benimsenmiş olması önemlidir.

Uyuz hastalığının etkeni, bulaş yolları, klinik özellikleri ve tanısı ile ilgili giriş kısmındaki hatırlatmanın ardından organ yetmezliği ve sepsis tanısı ile yoğun bakıma yatışı yapılan komplike bir uyuz olgusu sunulacak, tartışma kısmında hem olgu özelinde hem de olgudan bağımsız olarak tedavi seçenekleri tartışılacaktır.

OLGU SUNUMU

Ekstremitelerde güçsüzlük, yüzde ve kollarda kızarıklık ve döküntü, ağız içerisinde aft yakınmaları olan 59 yaşında kadın hasta, bir ay önce dış merkeze başvurmuş ve hastaya mometazon furoat krem ve aftojel reçete edilmiş. Yakınmalarında gerileme olmaması ve tekerlekli sandalyeye bağımlı hale gelmesi üzerine Aralık 2017'de Dermatoloji polikliniğine yönlendirilmiş.

Hipertansiyon ve tip 2 diyabet nedeniyle takipli hasta dermatomiyozit ön tanısı ile ileri tetkik ve tedavi için Dermatoloji servisine yatırılmış. Fizik muayenesinde yüzde heliotropik raş, boyunda şal belirtisi, dirseklerde Gottron belirtisi izlenen hastanın serolojik tetkikleri ve ANA profil tetkikinde patolojik bulgu saptanmamış. Deri shave biyopsi materyalinde dermada interstisyel mukopolisakkarit birikimi saptanmış. Hiperüremisi olan hastaya İç Hastalıkları konsültanının önerisiyle ürikoliz başlanmış. Hiperpotasemisi olan hastada Nefroloji konsültanı ACE inhibitörü kullanımına bağlı hiperpotasemi ve prerenal akut böbrek hastalığı düşünülmüş. Proksimal kaslarda dokunmakla ağrısı olan hastadan Nöroloji konsültanının önerisiyle uyluk ve tibia MR incelemesi ile EMG incelemesi planlanmış. Kreatin kinaz değeri referans değerin 4-5 katı yüksek olan ve troponin yüksekliği olan hastanın Romatoloji Servisi'ne devri planlanmış, kas biyopsisi yapılması ayrıca olası malignitelerin araştırılması önerilmiş. Romatoloji servisine 2 gün sonra devredilen hastaya 10 gün 80mg/gün metilprednizolon verilmiş, 10. günden sonra 64mg/gün oral metilprednizolon ile devam edilmiş. Tüm vücut bilgisayarlı tomografi ile değerlendirilmiş, genel durumu iyi olan hasta poliklinik kontrolü, 64mg/gün metilprednizolon, haftada bir metotreksat 15mg subkutan enjeksiyon, pantoprazol 40mg/gün, kandesartan sileksetil 16mg tablet 2x1, metformin 1000mg/gün reçete edilerek öneriler ile 14 gün sonra Aralık 2017'de haliyle taburcu edilmiş.

Şubat 2018'de ani gelişen kusma, kol ve bacaklarda güçsüzlük ve yürüyememe yakınmaları olan hastaya dış merkezde üst solunum yolu enfeksiyonu tanısı koyulmuş ve siprofloksasin ve trimetobenzamid reçete edilmiş. İlaçları kullandıktan sonra vücudundaki döküntülerin arttığını ifade eden hastanın Mart 2018'de hemofagositoz ön tanısı ile İç Hastalıkları yoğun bakım servisine yatırışı yapılmış. Fizik muayenede saçlı deride yaygın kızarıklık ve kepeklenme, gövde ön ve arka yüzlerinde kepekli cilt lezyonları, her iki alt ekstremitede ekimotik lezyonlar, sakrumda bası yarası izlenmiş. Bilateral pretibial ödem ve akciğer bazallerinde raller mevcut olan hastaya IVIG ve metilprednizolon 500mg tedavileri başlanmış. IVIG'e bağlı olduğu düşünülen hiponatremiye yönelik olarak tedavi verilen ve vital bulguları stabil olan hastanın tedavisine 05.03.2018 tarihinden itibaren İç Hastalıkları servisinde devam edilmiş. Metilprednizolon dozu kademeli olarak 60mg/gün düzeyine düşürülmüş. İdrar kültüründe *Escherichia coli* üreyen hastaya fosfomisin verilerek sondası çekilmiş ancak 7 gün sonra tekrar ateş yüksekliği görülmesi üzerine bir doz

daha fosfomisin şase verilmiş. 2 gün sonra tekrar ateş yüksekliği görülmesi ve idrar kültüründe tekrar *Escherichia coli* üremesi nedeniyle Enfeksiyon Hastalıkları konsültanının önerisi ile seftriakson başlanmış. kemik iliği aspirasyonu ve biyopsisi yapılan hastada hemofagositoz saptanmış. Depresif durumu nedeniyle Psikiyatri konsültanının önerisi ile SSRI ve Alprazolam başlanmış. Malignite araştırmak üzere tüm vücut bilgisayarlı tomografi tetkiki uygulanan hastada pulmoner emboli bulguları saptanması üzerine düşük molekül ağırlıklı heparin başlanmış. Sitomegalovirüs ve parvovirüs IgG pozitif gelen hastada IVIG almış olması nedeniyle etiyolojiye yönelik olarak sitomegalovirüs viral yükü çalışılmış. Sitomegalovirüs viral yük sonucu 22547 IU/ml gelen hasta 3 gün sonra sitomegalovirüs enfeksiyonu tedavisinin düzenlenmesi için Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji servisine nakledilmiş. Mevcut tedavilerine ek olarak sitomegalovirüs viremisine yönelik 2x5mg/kg intravenöz gansiklovir tedavisi başlanmış. İzlemde ateş yüksekliği olmayan ve mukoziti gerileyen hastanın 7 gün sonra gece burundan sızıntı şeklinde kanama izlenmesi üzerine düşük molekül ağırlıklı heparine ara verilmiş ve tampon uygulanmış, hemogramda düşüş izlenmemiş. Ertesi gün saat 15:45'te genel durumu kötüleşen hastada saat 15:51'de solunum arresti gelişmiş ve entübe edilmiş, entübasyon tüpünden pıhtılı kanama aspire edilmiş. Ardından kardiyak arrest gelişen hastada kardiyopulmoner resüsitasyon (CPR) uygulanmış.

On dakika CPR sonrası nabız alınan hasta 1 gün sonra solunum yetmezliği, pulmoner emboli, pnömoni, sitomegalovirüs hastalığı, dermatomiyozit, post CPR, kandidal septisemi, sepsis, septik şok tanıları ile ileri tetkik ve tedavi amacıyla Anestezi yoğun bakım kliniğine yatırılmış. Yatışta Glasgow Koma Skalası E3M4VE, pupiller bilateral dilate, ışık refleksi bilateral pozitif olduğu görülmüş. Vücutta yaygın döküntü ve oral aft izlenen, oskültasyonda solunum sesleri kaba olan ve inotrop desteğinde devredilen hastada hemodinamiğin stabil olması üzerine inotrop tedavi kesilmiş. Ancak ilerleyen günlerde endikasyonu doğrultusunda vazopressör ve inotrop tedavi desteğine başlanmış. Yatış sırasında alınan biyokimyasal tetkiklerinde: "SGOT(AST) 57 U/L; SGPT(ALT) 38 U/L; Total Protein 5.5 g/dL; Albümin 2.6 g/dL; Total Bilirubin 0.31 mg/dL; Direkt Bilirubin 0.19 mg/dL; Glukoz (Random) 301 mg/dL; Üre 53 mg/dL; Kreatinin 0.51 mg/dL; eGFR (CKD-EPI) >60 mL/dak/1.73 m²; Sodyum 139 mEq/L; Potasyum 4.2 mEq/L; Klorür 98 mEq/L; Kalsiyum 7.9 mg/dL; Fosfor 3.65 mg/dL; Magnezyum 1.87 mg/dL; Protrombin Zamanı (süre) 10.9 sn; Protrombin

Zamanı (aktivite) %112; INR 0.9 ; APTZ 24.4 sn; CRP 1.27 mg/dL; Prokalsitonin 0.34 µg/L; Lökosit 14.76 10³/µL; Nötrofil % 96.4; Lenfosit % 2.8; Eritrosit 2.61 10⁶/µL; Hemoglobin 8.4 g/dL; Hematokrit %26.8; Trombosit 223 10³/µL” olduğu görülmüş. İnvasif mekanik desteğine alınan hastanın alınan ilk kan gazı örnekleme: “Anyon Gap:13.0 mmol/L; pH:7.48 ; Laktat:2.9 mmol/L; İ.Kalsiyum:1.11 mmol/L; Potasyum:3.3 mEq/L; Sodyum:139 mEq/L; Klor:104 mEq/L; Glukoz:274 mg/dL; Std bikarbonat kons.:23.8 mmol/L; Hematokrit:%27.8; PO₂:87.4 mmHg; PCO₂:29.9 mmHg; Bikarbonat aktuel:21.9 mmol/L; Baz fazlası(ECF):-1.2 mmol/L; Hemoglobin:9.0 g/dL; SO₂:%99.2” olarak raporlanmış.

Hastanın Anestezi yoğun bakım kliniğine yatışında çekilen Toraks BT incelemesi; “pulmoner tromboemboli, pnömomediastinum, viral pnömoni veya ilaç reaksiyonu veya alveoler hemorajiye sekonder gelişebilecek lezyonlar görüldü. Kranial BT de beyin sapı, serebellum ve 4. ventrikülün olağan olduğu, ventriküler sistemde ve sulkuslarda kortikal atrofiye sekonder ılımlı dilatasyon ve serebral parenkim olağan olarak raporlandı. Akut enfarkt sahası ile uyumlu olabilecek odak izlenmedi. Klinik korelasyon ve gereklilik halinde radyolojik takibi önerilir.” şeklinde raporlanmış.

İnvaziv monitörizasyonu, periferik kan kültürü, derin trakeal aspirat kültürü ve idrar kültürü alınarak endikasyonu dahilinde gerekli görülen konsültasyonlar yapılmış ve önerileri değerlendirilmiş. Hastanın myoklonik konvülsiyonlarının persisten olması nedeniyle almakta olduğu antikonvülzan tedavisine İV Sodyum Tiopental infüzyonuna başlanmış. Yoğun bakım tedavi prensipleri doğrultusunda hastanın nütrisyon tedavisi düzenlenmiş. Yoğun bakıma yatış sonrasında alınan tüm kültür antibiyogram örneklerinde derin trakeal aspiratta *Pseudomonas aeruginosa* ve maya mantarı (*Candida albicans*) üremesi olmuş. Kültür antibiyogram sonuçlarına göre Enfeksiyon hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji kliniği ile konsülte edilerek uygun tedavisi planlanmış. Kanda viral seroloji ve sitomegalovirüs viral yük çalışılmış.

Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji konsültanının önerisiyle haftada iki kez sitomegalovirüs viral yük takibiyle birlikte intravenöz gansiklovir tedavisine devam edilmiş. Pulmoner emboli açısından Göğüs Hastalıkları'na danışılan hastada aktif kanaması yoksa düşük molekül ağırlıklı heparin verilmesi önerilmiş ancak entübasyon esnasında aktif kanaması olması nedeniyle traneksamik asit tedavisi verilmiş. Kardiyopulmoner resüsitasyon sonrası gelişen miyoklonik nöbetler nedeniyle tiyopental infüzyonu ile sedatize

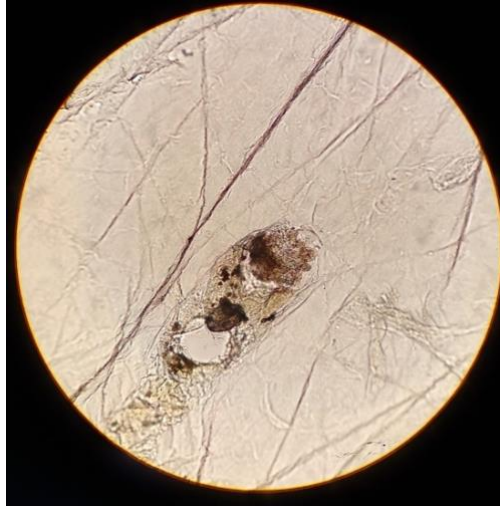
izlenen hastaya Nöroloji konsültanının önerisiyle levetirasetam 1000mg tedavisi başlanmış. Dermatomiyoit açısından İç Hastalıkları ve Romatoloji konsültanlarının önerileriyle mevcut metilprednizolon tedavisine devam edilmiş. Derin trakeal aspirat kültüründe *Candida albicans* üremesi olan hastaya Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji konsültanının önerisiyle Anestezi yoğun bakıma yatışından 3 gün sonra kaspofungin tedavisi başlanmış. Tüm vücutta yaygın hiperkeratotik döküntüler ve kalın skuamlar için 8 gün sonra Nisan 2018'de Dermatolojiye danışılan hastada kabuklu uyuz ön tanısı ile Tıbbi Parazitoloji ile görüşerek kazıntı alınması ve paraneoplastik dermatoz ön tanısı ile shave biyopsi yapılması önerilmiş. Tıbbi Parazitoloji tarafından 1 gün sonra yapılan deri kazıntısı incelemesi *Sarcoptes scabiei* olarak raporlanmış (şekil-1). Dermatoloji konsültanı tarafından hastaya kabuklu uyuza yönelik olarak Soufre precipite 10gr vazelin 100gr adet hazırlanması, tırnak araları ve kulak arkaları da dahil olmak üzere tüm vücuda 3 gün üst üste sürülmesi, üçüncü günün sonunda banyo yapılması, tüm kıyafetlerin en az 60 °C'de yıkanması ve yüksek sıcaklıkta ütülenmesi önerilmiş. Bulaştırmıcılığın yüksek olması nedeniyle hastanın izole edilmesi, tüm çarşafkların değiştirilmesi, hastaya temas eden yoğun bakım personelinin de aynı şekilde tedavi edilmesi önerilmiş. Ek olarak hasta için yurt dışından ivermektin preparatı getirilmesi önerilmiş.

Glasgow Koma Skalası E1M1V1E, pupiller dilate, ışık refleksi bilateral negatif olan sepsis, çoklu organ yetmezliği (SOFA - Sequential Organ Failure Assessment) Skoru 11) tanısı ile inotrop tedavisi ve mekanik ventilasyon tedavisi altında yoğun bakım tedavisi devam etmekte iken kardiyak arrest gelişmesi üzerine CPR uygulanan hasta yanıt alınmaması üzerine exitus kabul edilmiş.

TARTIŞMA

Sunulan olguda *Sarcoptes scabiei var hominis* enfestasyonu sonucunda oluşan kabuklu uyuz tablosunun primer kaynak veya sekonder gelişen fırsatçı enfeksiyon olup olmadığı konusu tartışmalıdır. Cilt enfeksiyonlarının etkin tedavisinin sepsis, iskelet enfeksiyonları, böbrek ve kalp hastalığından kaynaklanan morbidite ve mortalitenin azaltılmasında etkili olduğu bilinmektedir. Primer *Sarcoptes scabiei var hominis* enfestasyonu, morbiditesi ve mortalitesi yüksek olan sekonder bakteriyel enfeksiyonlara neden olmaktadır (14). *Sarcoptes scabiei var hominis* enfestasyonunun tedavisi, stafilokok ve streptokok enfeksiyonlarına ve sepsise yol açması nedeniyle aciliyet arz etmektedir (15). Stafilokok ve streptokok enfeksiyonlarına bağlı olarak gelişen

impetigo, abseler, fronküller, bakteriyemi ve sepsis, uyuzun sık görülen komplikasyonları olarak bilinmektedir. (6, 16, 17). *Sarcoptes scabiei* kompleman sistemini inhibe etmekte ve deri bütünlüğünü bozarak sistemik enfeksiyonlara yol açmaktadır (6, 18, 19). Kabuklu uyuz özellikle immun yetmezlikli hastalarda stafilokok enfeksiyonlarına bağlı ölümcül sepsis, endokardit ve beyin abselerine neden olmaktadır (20).



Şekil 1. Hastadan alınan kazıntı örneğinde *Sarcoptes scabiei* var. *hominis* erişkin, yumurta ve dışkı kalıntıları (x100 büyütme)

Sepsis; enfeksiyona yanıt olarak disregüle/ bozulmuş olan konak savunması nedeni ile gelişen hayatı tehdit eden organ disfonksiyonu olarak tanımlanırken, septik şok; sepsiste mortalite riskinin artışıyla birlikte olan “sirkulatuar, sellüler ve metabolik derin anormallikler” olarak tanımlanmaktadır (21). Dünya genelinde majör bir sağlık sorunu olarak kabul edilmektedir ve mortalite ve morbiditesinin yüksek olması nedeniyle erken tanı ve erken müdahale önem kazanmaktadır. İlk resüsitatif müdahale (sıvı resüsitasyonu, perfüzyon yeterliliği, vb.) ile birlikte uygun spektrumda antimikrobiyal tedavinin başlanması, kaynak kontrolünün sağlanması aciliyet arz etmektedir. İlaç tedavisi planlanması ile eş zamanlı kaynak kontrolü önemlidir. Acil kaynak kontrolü gerektiren spesifik bir anatomik enfeksiyon tanısının hızlı bir şekilde tanımlanması önerilmektedir. Kaynak kontrolü, devam eden mikrobiyal kontaminasyon kaynağının kesin kontrolünü

içermelidir. Olgumuzda da *Sarcoptes scabiei var hominis* enfestasyonu zemininde gelişmiş kronik deri lezyonları bu nedenle önem arz etmektedir (22).

Sunulan olguda sepsis kliniği ile yoğun bakım yatışı sonrasında kronik deri lezyonlarından yapılan örnekleme ile uyuz tanısının konması literatür açısından önem arz etmektedir. Yoğun bakıma sepsis, septik şok ve organ yetmezlikleri ile yatışı yapılan olgularda yatış öncesinde uzun süredir var olan kronik deri lezyonlarının komplike ve persistan oluşu, primer ya da sekonder neden olarak kaynak kontrolünde *Sarcoptes scabiei var hominis* enfestasyonunun analiz edilmesinin önemli olduğunu göstermektedir.

Uyuz sağaltımında hem topikal hem de sistemik tedavi seçenekleri bulunmaktadır. Klasik uyuz tablosu için bu seçenekler arasında tercih; hastanın bireysel özellikleri, uygulanabilirlik, ulaşılabilirlik, maliyet gibi parametreler göz önünde bulundurularak yapılmalıdır. Klasik uyuz tablosunda tedavi yanıtı bakımından topikal ve sistemik tedaviler arasında anlamlı fark gösterilememiştir. Genel yaklaşım topikal tedavinin doğru şekilde uygulanmadığı veya çok büyük hasta gruplarının tedavi edilmesi gerektiği klasik uyuz tablolarında sistemik tedavinin tercih edilmesidir. Çoğu hasta için tek doz uygulama yeterlidir. Tekrarlayan uygulama gerekliliğine karar verirken hastalığın yaygınlığı, temaslı kişi sayısı, seçilen ajan, yöntemin doğru uygulanmış olma olasılığı, hastanın bağışıklık durumu ve klinik yanıt gibi etkenler göz önünde bulundurulmalıdır (23). Kabuklu uyuz sağaltımında ise topikal ve sistemik tedaviler birlikte kullanılmalıdır (24).

Klinik tablodan bağımsız olarak *Sarcoptes scabiei var hominis*'e karşı etkili ilaçlar, etki mekanizmaları, uygulama yöntemleri ve yan etkileri aşağıda sıralanmıştır:

Permetrin: Parazit hücre membranındaki voltaj bağımlı sodyum kanallarına bağlanarak hiperpolarizasyona yol açan permetrin, akarın hem erişkin hem de yumurtalarına karşı etki göstermektedir. Permetrin, %5 konsantrasyonda krem formunda bulunmaktadır. Permetrin %5 krem ağız çevresi ve göz çevresi korunarak çene altında tüm vücuda uygulanır. Uygulamadan sonra ilacın ciltte 8-12 saat kalması, daha sonra banyo yapılması önerilir. İlk uygulamada tüm yumurtaların etkisiz hale gelmemiş olma ihtimaline karşı 7 ile 14 gün sonra bir uygulama daha yapılması önerilmektedir (25). Permetrin %5 krem, 2 aydan büyük bebek ve çocuklarda, gebelikte ve laktasyonda güvenle kullanılabilir (5, 26). İki aydan küçük olgularda uyuz tedavisinde kullanılan hiçbir ilaç için yeterli veri bulunmamakla birlikte ciltten emilimi çok az olan ve vücutta hızla

metabolize edilerek idrarla atılan permetrinin kullanılabileceği bildirilmektedir (26). Bu yaş grubunda emilimi daha da azaltmak için kremin vücutta bekletildiği süre azaltılabilir (27). Yan etkiler; nadiren rastlanan geçici parestezi, irritasyon, eritem, ciltte kuruluk, kaşıntı, yanma, egzama ve kontakt dermatit gibi lokal kutanöz reaksiyonlarla sınırlıdır (25).

Sülfür: Ciltte hidrojen sülfid, politiyonik asit ve pentatiyona dönüşen sülfürün erişkin akarlara karşı etkili olduğu gösterilmiştir. Sülfür, %5-10 konsantrasyonda parafin içerisinde merhem formunda bulunmaktadır (25). Ciltte 24 saat bekletilen ve ardından banyo yapılan 3 günlük uygulama şeklinde kullanılması önerilmektedir (27). İki aydan küçük bebeklerde ve gebelerde permetrin yerine kullanılabileceği bildirilmektedir (25, 28). Buna karşın preparasyonlarının homojen olmaması, kötü kokusu, giysilerde leke bırakması ve ciltte irritasyon yapması gibi nedenler kullanımını kısıtlamaktadır (27).

Benzil Benzoat: Benzil alkol ve benzoik asidin bir esteri olan ilacın etki mekanizması tam olarak bilinmemektedir ancak akarın sinir sistemi üzerinde etkili olduğu düşünülmektedir (29). Benzil benzoat, tolere edildiği takdirde uyuz tedavisinde mükemmel iyileşme oranlarına sahiptir. Özellikle HIV ile ilişkili uyuz tedavisinde ve kurumsal permetrin dirençli uyuz salgınlarnın kontrolünde ivermektin ile beraber etkili bir şekilde kullanılmaktadır (28). Benzil benzoat, %10-25 konsantrasyonda losyon formunda bulunmaktadır (25). Ciltte 24 saat bekletilen ve ardından banyo yapılan iki veya üç günlük uygulama şeklinde kullanılması ve 7 gün sonra tedavinin tekrarlanması önerilmektedir (27). Benzil benzoatın bebeklerde %6.25, çocuklarda %12.5 oranında seyreltilerek kullanılması önerilmekle birlikte ciltte tahriş ve yanma hissi gibi olumsuz etkileri nedeniyle iki yaşın altındaki çocuklarda kullanılmamalıdır (25). Benzil benzoatın gebelik kategorisi C'dir ve gebelikte ve laktasyonda kontrendikedir (30).

Lindan: Gama benzen heksaklorid'in %1'lik çözeltisi olan lindan organik bir insektisittir (28). *Sarcoptes scabiei*'ye karşı güçlü etkisine rağmen sistemik emilim sonucunda ölümlle sonuçlanabilecek şiddette nörotoksisiteye yol açabileceğinden birçok ülkede kullanımı yasaklanmıştır (25, 27).

Krotamiton: Etki mekanizması tam olarak bilinmeyen krotamiton, %10 konsantrasyonda krem formunda bulunmaktadır (25). Düşük toksisitesi nedeniyle bebeklerde ve çocuklarda tercih edilmektedir ancak kısıtlı etkisi nedeniyle çoklu uygulama gerektirmektedir (25, 28). Ciltte 24 saat bekletilen ve ardından banyo yapılan üç veya beş günlük uygulama şeklinde kullanılması

önerilmektedir (27). Çeşitli çalışmalarda tedavinin 10 ila 14 güne uzatılmasının etkinliğini artırdığı bildirilmektedir (25). Gebelik kategorisi ile ilgili yeterli veri olmadığından gebelikte ilk sırada tercih edilecek ilaçlar arasında değildir ancak sistemik emiliminin %1 düzeyinde olması nedeniyle gebelikte kullanımı güvenli kabul edilmektedir (30).

Malathion: Kolin esteraz inhibisyonu yaparak asetilkolinin degradasyonunu önler ancak uyuz tedavisinde etkili olduğunu gösteren yayınlar kısıtlıdır (25). Hem ciltte tahrişe yol açması hem de yanıcı olması nedeniyle alkollü çözeltisi yerine %0,5'lik sulu çözeltisi tercih edilmelidir. Ciltte 24 saat bekletilip ardından banyo yapılması önerilmektedir (27). Gebelik kategorisi B olmasına karşın birinci seçenek olan permetrine yanıt alınamaması durumunda tercih edilmelidir (30).

Topikal İvermektin: İvermektinin %1 konsantrasyonda losyon formunun topikal kullanımının uyuz tedavisinde permetrin kremin %2,5 konsantrasyonu kadar etkili olduğu bildirilmiştir (31). Akarın erişkin formuna karşı çok etkili olmasına karşın yumurtalar üzerinde etkisizdir. Topikal ivermektinin 400µg/kg dozunda uygulanarak ciltte 24 saat bekletilen tek uygulama şeklinde kullanılması ve 7 gün sonra tedavinin tekrarlanması önerilmektedir (32). Çocuk yaş grubunda kullanımını kısıtlayan yeterli veri olmamakla birlikte 6 aydan küçük bebeklerde kullanımı önerilmemektedir (27). Kategori C olan topikal ivermektinin gebelikte kullanımından kaçınılmalıdır (30).

Sistemik İvermektin: Yarı sentetik makrosiklik lakton sınıfından bir antibiyotik olan ivermektin, ligand kapılı klorür iyon kanallarının işlevini bozarak kanalların kalıcı olarak açık kalmasına neden olur. Ancak ilacın *Sarcoptes scabiei* üzerindeki hedefi henüz keşfedilmemiştir ve ivermektine duyarlı pH kapılı bir klorür kanalı olabileceği bildirilmektedir (27). Standart 200µg/kg oral tek doz ivermektin *Sarcoptes scabiei* erişkinine karşı etkilidir ancak yumurtalara karşı etkili olmadığı için ilk dozdan 14 gün sonra bir doz daha tedavi uygulanmalıdır. İki hafta aralıklı iki standart doz ile %100'e yakın oranda kür sağlanmaktadır (25, 28). Yemeklerle birlikte alınması biyoyararlanımını artırmaktadır. Sitokrom P450 3A4 yolağının substratı olması nedeniyle bu yolak üzerinde etkili ilaçlarla etkileşim konusunda dikkatli olunmalıdır. Böbrek yetmezliğinde doz ayarlaması gerektirmemektedir (27). Klasik dışı klinik tablolar olan kabuklu uyuz, nodüler uyuz ve büllöz uyuzda, bağışıklığı baskılanmış konaklarda, kurumsal salgınlarda ve endemik toplumların kitlesel ilaç uygulamalarında oral ivermektin önde gelen tedavi seçeneğidir (27). Kitlesel ilaç uygulama verileri oral ivermektinin yan etkiler açısından son derece güvenli olduğunu göstermektedir ancak gebelerde

ve beş yaş ve/veya 15 kg altı çocuklarda uyuz tedavisinde kullanımı ile ilgili yeterli veri bulunmamaktadır (27,28).

Uyuz Tedavisinde Kılavuz Önerileri ve Genel Öneriler

Klasik uyuz ve kabuklu uyuz tedavisi için Avrupa Deri ve Zührevi Hastalıklar Akademisi (European Academy of Dermatology and Venereology, EADV) tarafından önerilen yaklaşım [Şekil 2](#)'de özetlenmiştir (24).

Topikal tedavi saçlı deri, kasık, göbek deliği, dış genital bölge, el ve ayak parmak araları ve tırnak uçlarının altındaki deri dahil olmak üzere tüm cilt bölgelerine gece uygulanmalı ve seçilen ilaç için önerilen süre kadar bekletilmelidir. Tedavi uygulamasının tek seferde veya ardışık günlerde yapılması seçilen ilaca göre farklılık göstermektedir. Seçilen ilaca göre 7 ile 14 gün sonra ikinci bir uygulama yapılması önerilmektedir. Uygulama öncesinde sıcak banyo yapılması ciltteki gözeneklerin açılarak ilacın cilt içine nüfuzunu artırır. Uygulama yapılan cilt bölgesi kuru olmalıdır. Tedavi uygulandıktan sonra hastalar temiz giysiler giymeli ve temiz kişisel eşyalar kullanılmalıdır. Tedavi öncesinde kullanılmış olan giysiler, yatak takımları, havlular ve diğer kişisel eşyalar 50 °C veya daha yüksek sıcaklıkta yıkanmalı/kurutma makinesinde kurutulmalı, ütülenmeli veya havası alınarak ağzı sıkıca kapatılmış plastik torbalarda 3 ile 8 gün süreyle (ılıman iklimlerde kısa, nemli bölgelerde uzun süre) saklanmalıdır (33). Hastalara uyuz hastalığına ilişkin ayrıntılı bir bilgilendirme yapılmalı ve yazılı belge verilmelidir.

Yeniden bulaşı önlemek için hastanın yakın temasta bulunduğu tüm kişiler belirti veya bulgu aranmaksızın aynı anda tedavi edilmelidir. Endemik bölgelerde veya bakımevleri, kışlalar, öğrenci yurtları, mülteci kampları ve hapishaneler gibi toplu yaşanan yerlerde uyuz hastalığının kontrolü için kitlesel ilaç uygulaması önerilmektedir. Kitlesel ilaç uygulamasında belirti ve bulgu aranmaksızın tüm toplum kapsama alınmalıdır. Uygulama kolaylığı nedeniyle oral ivermektin topikal tedavilere tercih edilmekte ve tek dozluk uygulamadan 7 gün sonra ikinci dozun uygulanması önerilmektedir (24).

Kabuklu uyuz tedavisinde oral ivermektin ve topikal tedavi [Şekil 1](#)'de tariflenen doz ve sürelerde kullanılmalıdır (24). Kabukları uzaklaştırmak ve topikal tedavinin etkinliğini artırmak için %5-10 salisilik asit ve %40 üre gibi keratolitik ajanlar da tedaviye eklenmelidir. Kabuklu uyuz olgularında hastanın parazit yükü çok fazladır ve kabuklar da son derece bulaştıdırıcıdır. Bu bağlamda çevresel dekontaminasyon ve izolasyon da kabuklu uyuz olgularının kurumsal salgınlara yol açmaması açısından önemlidir (34).



Şekil 2. Klinik tablolara göre uyuz tedavi seçenekleri

Uyuz akarlarının tedavi ile yok edilmesinden sonra görülen lokalize nodüller ile karakterize nodüler uyuzun tedavisinde, yüksek potensli bir topikal kortikosteroid, intralezyonel kortikosteroid enjeksiyonu, kısa süreli oral prednizolon, takrolimus, pimekrolimus veya kriyoterapi uygulanabilir (25). Büllöz uyuzun tedavisi klasik uyuza benzer şekildedir ancak tedavi yanıtı yetersiz veya topikal tedavide kullanılan ilaçlara karşı alerjik reaksiyon gösteren olgularda oral ivermektin öncelikle tercih edilebilir (25). Cilt bariyerinin bozulması, *Sarcoptes scabiei*'nin kompleman sistemini inhibe etmesi gibi nedenlerle uyuz hastalığında sekonder bakteriyel enfeksiyonlara yatkınlık oluşmaktadır (28). Sıklıkla etken *Streptococcus pyogenes* veya *Staphylococcus aureus*'tur. Sekonder bakteriyel enfeksiyonların tedavisi için mupirosin, fusidik asit ve retapamulin gibi topikal antibiyotikler, şiddetli sekonder bakteriyel enfeksiyonların tedavisi için ise klindamisin, kloksasilin, makrolidler veya birinci veya ikinci kuşak sefalosporinlerle sistemik tedavi uygulanabilir. Ampirik antibiyotik seçiminde toplumun direnç profiline göre seçim yapılmalı ve özellikle metisiline dirençli *Staphylococcus aureus* suşlarının endemik olduğu toplumlarda bu suşlara karşı etkili antibiyotikler seçilmelidir (25).

Tedaviye Erişim

Yukarıda anılan ilaçlar arasında tercih yaparken hastaya ait özelliklerin yanı sıra, tedavi maliyeti ve ülkede ilacın beşerî preparatının bulunması da kritiktir. Ülkemizde permetrin %5 krem, ivermektin 3mg tablet ruhsatlı olarak bulunmakta, benzil benzoat, sülfür, Wilkinson pomadı, Peru balsamı gibi ilaçlar eczacılar tarafından majistral karışım olarak hazırlanmaktadır.

Tedavi Yanıtının Değerlendirilmesi ve Tedaviye Direnç

Tedavi bitiminden bir hafta sonra aktif uyuz belirtileri (aktif lezyon, gece kaşıntısı) görülmezse enfestasyonun temizlendiği kabul edilir. Tedavi bitiminden iki hafta sonra kontrol muayenesi ve mikroskopik inceleme yapılması önerilmektedir (24). Etkene ve kalıntılara karşı gelişen aşırı duyarlılık reaksiyonu nedeniyle tedavi sonrası kaşıntı 1 ile 4 haftaya kadar devam edebilir (25). Tedavi sonrası kaşıntıyı gidermek üzere cildi yumuşatıcı losyonlar uygulanmalıdır. Oral antihistaminikler ve hafif topikal kortikosteroidler de yararlı olabilir (24). Ancak yüksek potensli topikal veya sistemik kortikosteroidler kullanılmamalıdır (25). Tedavi başarısızlığından söz edebilmek için aşırı duyarlılığa ait belirti ve bulguların tamamen ortadan kalkması için gereken tedavi sonrası 6 haftalık süre geçilmiş olmalıdır. Tedavi sonrası belirti ve bulgular yanlış tanı konması, uygunsuz tedavi verilmesi, hastanın tedavi uyumunun yetersizliği, post-skabiyetik reaksiyon, delüzyonel parazitoz veya ilaç direnci gibi pek çok değişkene bağlıdır (25).

Yeni Tedavi Yaklaşımları

Uzun yarı ömrü ve lipofilik olması nedeniyle moksidektin ivermektine alternatif olarak düşünülmektedir. Lipofilik olması ciltte birikimini artırırken yarı ömrünün 20 gün olması ikinci doz gereksinimini de ortadan kaldırmaktadır (4, 25).

Kitin sentezini inhibe eden fluazuron yumurta içerisinde yeni larvaların gelişimini engelleyerek uyuz tedavisinde kullanıma aday ilaçlardandır ancak erişkin akarlara karşı etkisizdir (4).

SONUÇ

Uyuz hastalığının yönetimi; hastalığın akla getirilmesi ile başlayan ve doğru tanı, uygun tedavi, hasta uyumu, tedavi sonrası takip ve toplumsal korunma önlemlerinin planlanmasını gerektiren, disiplinler arası iletişim ve eş güdümün kritik olduğu bir süreçtir. Her basamaktan hekim uyuz hastalığının klinik belirti ve bulguları, tanısı, tedavisi ve korunma yolları konusunda güncel bilgilere sahip olmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Thomas C, Coates SJ, Engelman D, Chosidow O, Chang AY. Ectoparasites: Scabies. *J Am Acad Dermatol*. 2020;82(3):533-548. doi:10.1016/j.jaad.2019.05.109
2. Hengge UR, Currie BJ, Jäger G, Lupi O, Schwartz RA. Scabies: a ubiquitous neglected skin disease. *Lancet Infect Dis*. 2006;6(12):769-779. doi:10.1016/S1473-3099(06)70654-5
3. Orrico JA, Krause-Parello CA. Facts, fiction, and figures of the *Sarcoptes scabiei* infection. *J Sch Nurs*. 2010;26(4):260-266. doi:10.1177/1059840510375413
4. Arora P, Rudnicka L, Sar-Pomian M, et al. Scabies: A comprehensive review and current perspectives. *Dermatol Ther*. 2020;33(4):e13746. doi:10.1111/dth.13746
5. Leung AKC, Lam JM, Leong KF. Scabies: A Neglected Global Disease. *Curr Pediatr Rev*. 2020;16(1):33-42. doi:10.2174/1573396315666190717114131
6. Sunderkötter C, Wohlrab J, Hamm H: Scabies: epidemiology, diagnosis, and treatment. *Dtsch Arztebl Int*. 2021;118: 695–704. doi:10.3238/arztebl.m2021.0296
7. Ständer S, Ständer S. Itch in Scabies-What Do We Know? *Front Med*. 2021;8:628392. doi:10.3389/fmed.2021.628392
8. Yanes DA, Faith EF. Nodular scabies: a persistent nodular eruption. *Dermatol Online J*. 2018;24(8):13030/qt5xd8t1t3. doi:10.5070/D3248041135
9. Luo D, Huang M, Liu J, Tang W, Zhao Y, Sarkar R. Bullous Scabies. *The American Society of Tropical Medicine and Hygiene*. 2016;95(3):689-693. doi:10.4269/ajtmh.16-0273
10. Engelman D, Fuller LC, Steer AC; International Alliance for the Control of Scabies Delphi panel. Consensus criteria for the diagnosis of scabies: A Delphi study of international experts. *PLoS Negl Trop Dis*. 2018;12(5):e0006549. doi:10.1371/journal.pntd.0006549
11. Engelman D, Yoshizumi J, Hay RJ, et al. The 2020 international alliance for the control of scabies consensus criteria for the diagnosis of scabies. *Br J Dermatol*. 2020;183: 808–820. doi: 10.1111/bjd.18943
12. Widaty S, Miranda E, Cornain EF, Rizky LA. Scabies: update on treatment and efforts for prevention and control in highly endemic settings. *J Infect Dev Ctries*. 2022;16(2):244-251. doi:10.3855/jidc.15222
13. Karimkhani C, Colomba DV, Drucker AM, et al. The global burden of scabies: a cross-sectional analysis from the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet Infect Dis*. 2017;17(12):1247-1254. doi:10.1016/S1473-3099(17)30483-8
14. May PJ, Tong SYC, Steer AC, et al. Treatment, prevention and public health management of impetigo, scabies, crusted scabies and fungal skin infections in endemic populations: a systematic review. *Trop Med Int Health*. 2019;24(3):280-293. doi:10.1111/tmi.13198
15. Bernigaud C, Fischer K, Chosidow O. The Management of Scabies in the 21st Century: Past, Advances and Potentials. *Acta Derm Venereol*. 2020;100(9):adv00112. doi:10.2340/00015555-3468
16. Cox NH, Paterson WD. Epidemiology of scabies: the new epidemic. *Lancet*. 1991;337(8756):1547-1548. doi:10.1016/0140-6736(91)93239-6
17. Lavery MJ, Stull C, Nattkemper LA, et al. Nocturnal Pruritus: Prevalence, Characteristics, and Impact on ItchyQoL in a Chronic Itch Population. *Acta Derm Venereol*. 2017;97(4):513-515. doi:10.2340/00015555-2560
18. Swe PM, Christian LD, Lu HC, Sriprakash KS, Fischer K. Complement inhibition by *Sarcoptes scabiei* protects *Streptococcus pyogenes* - An in vitro study to unravel the molecular

- mechanisms behind the poorly understood predilection of *S. pyogenes* to infect mite-induced skin lesions. *PLoS Negl Trop Dis*. 2017;11(3):e0005437. doi:10.1371/journal.pntd.0005437
19. Yosipovitch G, Misery L, Proksch E, Metz M, Ständer S, Schmelz M. Skin Barrier Damage and Itch: Review of Mechanisms, Topical Management and Future Directions. *Acta Derm Venereol*. 2019;99(13):1201-1209. doi:10.2340/00015555-3296
 20. Lin S, Farber J, Lado L. A case report of crusted scabies with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia. *J Am Geriatr Soc*. 2009;57(9):1713-1714. doi:10.1111/j.1532-5415.2009.02412.x
 21. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*. 2016;315(8):801-810. doi:10.1001/jama.2016.0287
 22. Evans L, Rhodes A, Alhazzani W, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock 2021. *Intensive Care Med*. 2021;47(11):1181-1247. doi:10.1007/s00134-021-06506-y
 23. Rosumeck S, Nast A, Dressler C. Evaluation of Ivermectin vs Permethrin for Treating Scabies-Summary of a Cochrane Review. *JAMA Dermatol*. 2019;155(6):730-732. doi:10.1001/jamadermatol.2019.0279
 24. Salavastru CM, Chosidow O, Boffa MJ, Janier M, Tiplica GS. European guideline for the management of scabies. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2017;31(8):1248-1253. doi:10.1111/jdv.14351
 25. Al-Dabbagh J, Younis R, Ismail N. The current available diagnostic tools and treatments of scabies and scabies variants: An updated narrative review. *Medicine (Baltimore)*. 2023;102(21):e33805. doi:10.1097/MD.00000000000033805
 26. Hill TA, Cohen B. Scabies in babies. *Pediatr Dermatol*. 2017;34(6):690-694. doi:10.1111/pde.13255
 27. Kazeminejad A, Hajheydari Z, Ghahari M J. Scabies Treatment in Children: A Narrative Review. *J Pediatr Rev*. 2019;7(2):105-112. doi:10.32598/jpr.7.2.105
 28. Chandler DJ, Fuller LC. A Review of Scabies: An Infestation More than Skin Deep. *Dermatology*. 2019;235(2):79-90. doi:10.1159/000495290
 29. Sharma G, Dhankar G, Thakur K, et al. Benzyl Benzoate-Loaded Microemulsion for Topical Applications: Enhanced Dermatokinetic Profile and Better Delivery Promises. *AAPS Pharm Sci Tech* 2016;17:1221-1231. doi:10.1208/s12249-015-0464-0
 30. Patel VM, Lambert WC, Schwartz RA. Safety of Topical Medications for Scabies and Lice in Pregnancy. *Indian J Dermatol*. 2016;61(6):583-587. doi:10.4103/0019-5154.193659
 31. Goldust M, Rezaee E, Raghifar R, Hemayat S. Treatment of scabies: the topical ivermectin vs. permethrin 2.5% cream. *Ann Parasitol*. 2013;59(2):79-84.
 32. Victoria J, Trujillo R. Topical Ivermectin: A New Successful Treatment for Scabies. *Pediatric Dermatol*. 2001;18:63-65. doi:10.1046/j.1525-1470.2001.018001063.x
 33. Bernigaud C, Fernando DD, Lu H, et al. How to eliminate scabies parasites from fomites: A high-throughput ex vivo experimental study. *J Am Acad Dermatol*. 2020;83(1):241-245. doi:10.1016/j.jaad.2019.11.069
 34. Niode NJ, Adji A, Gazpers S, et al. Crusted Scabies, a Neglected Tropical Disease: Case Series and Literature Review. *Infect Dis Rep*. 2022;14:479-491. doi:10.3390/idr14030051