

KİSTİK EKİNOKOKKOZİS SEROLOJİK TANISI

11. BÖLÜM

Ayşe BARIŞ¹

Giriş

Kistik ekinokokkozis (KE) ya da hidatik kist, *Echinococcus granulosus*' un larva evresinden (metastod) kaynaklanan zoonotik bir hastalıktır. Özellikle gelişmekte olan ülkelerde insan sağlığına verdiği zararların yanı sıra ekonomik kayıplara da neden olmaktadır^(1,2). KE tanısı genellikle görüntüleme yöntemleri ile yapılmaktadır. Dünya Sağlık Örgütü' nün (DSÖ) resmi olmayan çalışma grubu, karaciğerde bulunan kistleri, ultrasonografik görüntülemeyi temel alarak kistlerin görünümü ve aktifliğine göre beş evreye (CE1-CE5) ayırmıştır⁽³⁾. Ultrasonografik ve bilgisayarlı tomografik görüntülemede bazı yer kaplayan lezyonlar (kolele ve pankreasta yerleşmiş lipoma eşlik eden yalancı kistler, ovarian, intra-abdominal kistadenom ve karaciğer yerleşimli hematomlar, vb) hidatik kist olarak yanlış tanımlanabilmektedir. Bu nedenle görüntüleme yöntemlerine ek olarak uygun bir serolojik yöntemin kullanılması doğru tanıya önemli katkı sağlar⁽⁴⁾.

İnsanlardaki KE'nin serolojik tanısına yönelik çalışmalar 20. yüzyılın başlarına dayanmaktadır. Ghedinie, Weinberg (1909) ve Parvu kandaki anti-Echinococcus antikorlarının tespiti için kompleman fiksasyon testini geliştirmiştir. Bu test "Ghedinie Weinberg testi" olarak da bilinmektedir

⁽⁴⁾. Fleig ve Lisbonne aynı yıllarda presipitasyon testini⁽⁴⁾, Casoni (1912) ise intradermal olarak uygulanan "Casoni testini" geliştirmiştir⁽⁵⁾. 20. yüzyılın ortalarından itibaren lateks aglütinasyon, indirekt hemaglütinasyon (İHA), enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA), indirekt floresan antikor (İFA), immüno blotlama ve immüno kromatografi gibi farklı mekanizmalara dayalı birçok yöntem geliştirilmiştir⁽⁴⁾. Serolojik tanıda ve tedavi takibinde başlıca kullanılan yöntem, spesifik immunglobulin G (IgG) antikorlarının belirlenmesidir. Bunun için en yaygın kullanılan antijen kaynağı hidatik kist sıvısıdır⁽⁶⁾. Antikor belirlenmesinde ELISA ve İHA genellikle ilk aşamada kullanılan serolojik testlerdir. İmmüno blot testleri ise genellikle doğrulayıcı test olarak kullanılmaktadır⁽⁷⁾. Antikor saptanması için; parazitin erişkin formu, protoskoleks, yumurta veya kist hidatik sıvısından saflaştırılarak elde edilen farklı doğal antijenler kullanılmaktadır. Son 20 yılda rekombinant antijen teknolojilerindeki gelişmeler, antijenlerin üretilerek saflaştırılmasına olanak sağlamıştır. Bu antijenlerin kullanıldığı ticari sistemler de yaygınlaşmaktadır. Antijenlerin seçimi, hazırlanması ve standardizasyonuna bağlı olarak ticari testlerin performansları değişmektedir. Ayrıca konaktan kaynaklanan kistin yeri, boyutu ve evresi gibi faktörler de testlerin performansını etkilemektedir.

¹ Uzm. Dr., Sağlık Bilimleri Üniversitesi Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Mikrobiyoloji, aysebarisacb@gmail.com

kinlerin ELISA ile saptanması, hem KE hem de AE hastalarının tanı ve takibinde yararlı olabilmektedir. Sitokin araştırılan testlerde de antikor tespit edilen yöntemlere benzer problemler görülmektedir. Tedavi edilen hastalarda spesifik sitokin seviyelerinin düşüşü, antikorların düşüşünden daha hızlı gerçekleştiği için hastaların takibinde bazı sitokinler valide edilebilir⁽⁶⁾.

Sonuç

KE hastalarının tanı ve takibi temel olarak görüntüleme tekniklerine dayanmaktadır. Kist evrelerinin tanımlanmasıyla, evreye özgü bir klinik yaklaşım yapılmaktadır. Ancak hastalığın yönetiminde, görüntüleme tekniklerini destekleyen serolojik testlere ihtiyaç vardır. Günümüzde standart, duyarlılığı ve özgüllüğü yüksek bir test henüz yoktur. Çapraz reaksiyonların yanı sıra, hastalığın doğasından (kistin yapısı, yerleşimi, vb) ve hastanın immun durumundan kaynaklanan nedenlerle testlerin duyarlılık ve özgüllükleri değişmektedir. HS antijeni gibi doğal antijenlerin kullanımında spesifik olmayan reaksiyonlar görülebildiği için rekombinant antijenlerin kullanımı iyi bir alternatif olabilir. Spesifik rekombinant antijenler, tanı ve takipte iyi bir potansiyele sahiptir. Ancak bu alandaki ilerlemeyi de standardizasyon eksikliği engellemektedir. Serolojik tanının geliştirilmesi ve standardizasyonu için, rekombinant antijenler ve sentetik peptidlerle geniş hasta popülasyonuna sahip, çok merkezli çalışmalar yapılmasına ihtiyaç vardır.

Kaynaklar

1. Sarkari B, Rezaei Z. Immunodiagnosis of human hydatid disease: Where do we stand? *World J Method.* 2015;5:185-195.
2. Budke CM, 2006. Global socioeconomic impact of cystic echinococcosis. *Emerg Infect Dis* 12: 296-303.
3. 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;114(1):1-16.
4. Eckert J, Thompson RC. Historical aspects of Echinococcosis. *Adv Parasitol.* 2017;95:1-64.
5. Casoni T. La Diagnosi biologica dell'echinococcosi umana mediante l'introdermoreazione. *Folia Clinica Chimica e Microscopica;* 1912: 4
6. Siles-Lucas M, Casulli A, Conraths FJ, Müller N. Laboratory Diagnosis of Echinococcus spp. in Human Patients and Infected Animals. *Adv Parasitol.* 2017;96:159-257.
7. 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?. *Bioméd Res Int.* 2015;2015:428205.
8. Lissandrin R, Tamarozzi F, Piccoli L, et al. Factors Influencing the Serological Response in Hepatic Echinococcus granulosus Infection. *Am J Trop Med Hyg.* 2016;94(1):166-171.
9. Us AD. Temel immünoloji ve seroloji. Hipokrat Kitapevi, Ankara, 2016
10. Sarı C, Ertuğ S, Karadam SY, Özgün H, Karaoğlu AÖ, Ertabakalar H. Kistik Ekinokokkozis Tanısında ELISA (Enzym Lynked Immunosorbent Assay), İndirekt Hemaglutinasyon Testi (IHA) ve İndirekt Floresan Antikor Testi (IFAT) 'nin Karşılaştırılması Olarak Değerlendirilmesi. *Türkiye Parazitoloji Dergisi* 2009; 33(1) :73-76. 23.
11. Bilge UE, Ozdemir M, Baykan M. (Comparison of commercial İFA, İHA and in-hous İFA Test in the Diagnosis of Cystic Echinococcosis). *Türkiye Parazitoloji Dergisi* 2009; 33: 73-76.
12. Akgün S, Sayiner HS, Kaslıgil T. Kistik Ekinokokz'un serolojik tanısında indirekt hemaglutinasyon, İndirekt Floresan Antikor ve Enzim İmmuno Assay testlerinin etkinliğinin değerlendirilmesi. *J Contemp Med* 2018;8(1):14-19
13. Pakala T, Molina M, Wu GY. Hepatic Echinococcal Cysts: A Review. *J Clin Transl Hepatol.* 2016;4(1):39-46.
14. Chirag S, Fomda BA, Khan A, et al. Detection of hydatid-specific antibodies in the serum and urine for the diagnosis of cystic echinococcosis in patients from the Kashmir Valley, India. *J Helminthol.* 2015;89(2):232-237.
15. Sunita T, Khurana S, Malla N, Dubey ML. Immunodiagnosis of cystic echinococcosis by antigen detection in serum, urine, and saliva samples. *Trop Parasitol.* 2011;1(1):33-38.
16. Hernández-González A, Sánchez-Ovejero C, Manzano-Román R, et al. Evaluation of the recombinant antigens B2t and 2B2t, compared with hydatid fluid, in IgG-ELISA and immunostrips for the diagnosis and follow up of CE patients. *PLoS Negl Trop Dis.* 2018;12(9):e0006741. Published 2018 Sep 6.
17. Tamer GS, Dündar D, Uzuner H, Baydemir C. Evaluation of immunochromatographic test for the detection of antibodies against Echinococcosis

- granulosus. *Med Sci Monit.* 2015;21:1219-1222.
18. Yılmaz A, Karamişe M, Akkaş O, Uslu H. Kistik hidatik şüpheli hastaların tanısında ELISA ve immunokromotografik yöntemin karşılaştırılması. *Muğla Sıtkı Kocman Üniversitesi Tıp Dergisi* 2016;3: 13-6.
 19. Ertuğ S, Çalışkan SÖ, Malatyalı E, Ertabaklar H. Investigation of the applicability of a rapid diagnosis test in the diagnosis of cystic echinococcosis. *Türkiye Parazitoloj Derg.* 2018;42(2):118-121.
 20. Altıntaş N, Yazar S. Cystic echinococcosis (CE)'de tanı. *Türkiye Parazitoloji Dergisi* 1999;23(2):160-168.
 21. Hadipour M, Nazari M, Sanei B, et al. Immunological diagnosis of human hydatid cyst using Western immunoblotting technique. *J Res Med Sci.* 2016;21:130.
 22. Ahn CS, Han X, Bae YA, Ma X, Kim JT, Cai H, et al. Alteration of immunoproteome profile of *Echinococcus granulosus* hydatid fluid with progression of cystic echinococcosis. *Parasit Vectors.* 2015;8:10.
 23. Carmena D, Benito A, Eraso E. Antigens for the immunodiagnosis of *Echinococcus granulosus* infection: An update. *Acta Trop.* 2006;98(1):74-86.
 24. Zhang W, Wen H, Li J, Lin R, McManus DP. Immunology and immunodiagnosis of cystic echinococcosis: an update. *Clin Dev Immunol.* 2012;2012:101895.
 25. Monteiro KM, Cardoso MB, Follmer C, et al. *Echinococcus granulosus* antigen B structure: subunit composition and oligomeric states. *PLoS Negl Trop Dis.* 2012;6(3):e1551.
 26. Tamarozzi F, Sako Y, Ito A, Piccoli L, Grisoli A, Itoh S, et al. Recombinant AgB8/1 ELISA test vs. commercially available IgG ELISA test in the diagnosis of cystic echinococcosis. *Parasite Immunol.* 2013; 35:433-440.
 27. Jiang L, Zhang YG, Liu MX, Feng Z. Analysis on the reactivity of five subunits of antigen B family in serodiagnosis of echinococcosis. *Exp Parasitol.* 2012;131(1):85-91.
 28. Hernández-González A, Muro A, Barrera I, Ramos G, Orduña A, Siles-Lucas M. Usefulness of four different *Echinococcus granulosus* recombinant antigens for serodiagnosis of unilocular hydatid disease (UHD) and postsurgical follow-up of patients treated for UHD. *Clin Vaccine Immunol.* 2008;15(1):147-153.
 29. Sunita T, Dubey ML, Khurana S, Malla N. Specific antibody detection in serum, urine and saliva samples for the diagnosis of cystic echinococcosis. *Acta Trop.* 2007;101(3):187-191.
 30. Rafiei A, Craig PS. The immunodiagnostic potential of protoscolex antigens in human cystic echinococcosis and the possible influence of parasite strain. *Ann Trop Med Parasitol.* 2002;96(4):383-389.
 31. Tenguria RK, Naik MI. Evaluation of human cystic echinococcosis before and after surgery and chemotherapy by demonstration of antibodies in serum. *Ann Parasitol.* 2014;60(4):297-303.
 32. Lorenzo C, Ferreira HB, Monteiro KM, et al. Comparative analysis of the diagnostic performance of six major *Echinococcus granulosus* antigens assessed in a double-blind, randomized multicenter study. *J Clin Microbiol.* 2005;43(6):2764-2770.
 33. Fathi S, Jalousian F, Hosseini SH, Parsa H, Kor-dafshari S. A Study of Cross-Reactivity Between Recombinant EPC1 Antigen of *Echinococcus granulosus* in Serum from Patients with Confirmed Cystic Echinococcosis Infection and Other Parasitic Infections. *Am J Trop Med Hyg.* 2016;94(6):1313-1317.
 34. Sadjjadi SM, Abidi H, Sarkari B, Izadpanah A, Kazemian S. Evaluation of enzyme linked immunosorbent assay, utilizing native antigen B for serodiagnosis of human hydatidosis. *Iran J Immunol.* 2007;4(3):167-172.
 35. Reiterová K, Auer H, Altıntaş N, Yolasıgımağ A. Evaluation of purified antigen fraction in the immunodiagnosis of cystic echinococcosis. *Parasitol Res.* 2014;113(8):2861-2867.
 36. Rahimi H, Sadjjadi S, Sarkari B. Performance of antigen B isolated from different hosts and cyst locations in diagnosis of cystic echinococcosis. *Iran J Parasitol.* 2011;6(1):12-19.
 37. Khabiri AR, Bagheri F, Assmar M, Siavashi MR. Analysis of specific IgE and IgG subclass antibodies for diagnosis of *Echinococcus granulosus*. *Parasite Immunol.* 2006;28(8):357-362.
 38. Bashiri S, Nemati Mansoor F, Valadkhani Z. Expansion of a highly sensitive and specific ELISA test for diagnosis of hydatidosis using recombinant EgB8/2 protein. *Iran J Basic Med Sci.* 2019;22(2):134-139.
 39. Song X, Hu D, Yan M, et al. Molecular Characteristics and Serodiagnostic Potential of Dihydrofolate Reductase from *Echinococcus granulosus*. *Sci Rep.* 2017;7(1):514.
 40. Auer H, Stöckl C, Suhendra S, Schneider R. Sensitivität und Spezifität neuer kommerziell erhältlicher Tests zum Nachweis von *Echinococcus*-Antikörpern [Sensitivity and specificity of new commercial tests for the detection of specific *Echinococcus* antibodies]. *Wien Klin Wochenschr.* 2009;121 Suppl 3:37-41.
 41. Gonzalez-Sapienza G, Lorenzo C, Nieto A. Improved immunodiagnosis of cystic hydatid disease by using a synthetic peptide with higher diagnostic value than that of its parent protein, Echi-

- nococcus granulosus antigen B. *J Clin Microbiol.* 2000;38:3979-3983.
42. Sadjjadi SM, Sedaghat F, Hosseini SV, Sarkari B. Serum antigen and antibody detection in echinococcosis: application in serodiagnosis of human hydatidosis. *Korean J Parasitol.* 2009;47(2):153-157.
 43. Bauomi IR, El-Amir AM, Fahmy AM, Zalat RS, Diab TM. Evaluation of purified 27.5 kDa protoscolex antigen-based ELISA for the detection of circulating antigens and antibodies in sheep and human hydatidosis. *J Helminthol.* 2015;89(5):577-583.
 44. Swarna SR, Parija SC. Evaluation of Dot-ELISA and enzyme-linked immuno-electrotransfer blot assays for detection of a urinary hydatid antigen in the diagnosis of cystic echinococcosis. *Trop Parasitol.* 2012;2(1):38-44.
 45. Sunita T, Khurana S, Malla N, Dubey ML. Immunodiagnosis of cystic echinococcosis by antigen detection in serum, urine, and saliva samples. *Trop Parasitol.* 2011;1(1):33-38.
 46. Fauser S, Kern P. T-lymphocyte cytokine mRNA expression in cystic echinococcosis. *Acta Trop.* 1997;64(1-2):35-51.