

### Özgün Araştırmalar / Original Investigations

#### **The Modification in the Detection of LRV2**

LRV2 Tespitindeki Modifikasyon

Muhammed Nalçacı, Mehmet Karakuş, Yusuf Özbel, Ahmet Özbilgin, Seray Töz; İzmir, İstanbul, Manisa, Turkey

#### **Anti-leishmania Activity of Zingiber**

Zingiber'in Leishmania Karşıtı Etkinliği

Jasem Saki, Elaheh Biranvand, Reza Arjmand; Ahvaz, Iran

#### **Kutanöz Leishmaniasis'te Miltefosin Etkinliğinin Araştırılması**

Miltefosine Efficacy on Cutaneous Leishmaniasis

Varol Tunalı, Mehmet Harman, İbrahim Çavuş, Orçun Zorbozan, Ahmet Özbilgin, Nevin Turgay; Muğla, İzmir, Diyarbakır, Manisa, Türkiye

#### **Malaria Treatment with Dihydroartemisinin-Piperaquine Combinations**

Dihydroartemisinin-Piperaquine Kombinasyonu ile Sıtma Tedavisi

Lombok Sahaan; Sumatera Utara, Indonesia

#### **Intestinal and Blood Parasites in People**

İnsanlarda Kan ve Bağırsak Parazitleri

Abdurrahman Ekici, Esra Gürbüz, Ahmet Hakan Ünlü, Rahmi Yıldız, Selahattin Aydemir, Ahmed Galip Halidi, Nuriz Ödemiş, Sinan Karakuş, Şehriban Yürektürk, Mutalip Çiçek, Hasan Yılmaz; Van, Muş, Kırşehir, Turkey

#### **Results of the Parasitology Laboratory**

Parazitoloji Laboratuvarının Sonuçları

Neşe İnal, Tuğçe Ünalın Altıntop, Sibel Ergüven, Yakut Akyön Yılmaz; Ankara, Amasya, Turkey

#### **Bağırsak Parazitlerinin Retrospektif Analizi**

Retrospective Analysis of Intestinal Parasites

Nezahat Akpolat, Fatih Çakır, Mutalip Çiçek, Alican Bilden; Diyarbakır, Kırşehir, Türkiye

#### **Impact of Pandemic on Parasitology Laboratory**

Pandeminin Parazitoloji Laboratuvarına Etkisi

Orçun Zorbozan; İzmir, Turkey

#### **Anti-Echinococcus granulosus Seropozitifliği**

Seropozitifity of anti-Echinococcus granulosus

Mükremin Özkan Arslan, Neriman Mor, Hilal Bedir; Kars, Türkiye

#### **KE Tanılı Hastaların Değerlendirilmesi**

Evaluation of Patients with CE

Merve Yürük, Ozan Yaman, Eda Sivcan, Emrah Erdoğan; Kayseri, Türkiye

#### **Kistik Ekinokokkozis Seropozitifliği**

Cystic Echinococcosis Seropositivity

Tuncay Çelik, Cüret Alev, Sadık Akgün, Emek Güldoğan, Funda Şahin; Adıyaman, Malatya, Türkiye

#### **Soft Tissue Hydatid Cyst**

Yumuşak Doku Kist Hidatik

Mehmet Patmano, Durmuş Ali Çetin, Tufan Gümüş, Gülçin Patmano, Ali Erkan Yenigül; Şanlıurfa, Turkey



■ **Türkiye Parazitoloji Derneği adına sahibi /  
Owner on behalf of Turkish Society for  
Parasitology**

**Yusuf Özbel**

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Parazitoloji Anabilim  
Dalı, İzmir, Türkiye  
Department of Parasitology, School of Medicine,  
Ege University, İzmir, Turkey  
yusuf.ozbel@ege.edu.tr  
yusuf.ozbel@gmail.com  
ORCID No: 0000-0001-8335-1997

**Baş Editör / Editor-in-Chief**

**Yusuf Özbel**

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Parazitoloji Anabilim  
Dalı, İzmir, Türkiye  
Department of Parasitology, School of Medicine,  
Ege University, İzmir, Turkey  
yusuf.ozbel@ege.edu.tr  
yusuf.ozbel@gmail.com  
ORCID No: 0000-0001-8335-1997

**Biyoistatistik Editörü / Biostatistical  
Consultant**

**Aliye Mandıracıoğlu**

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Halk Sağlığı Anabilim  
Dalı, İzmir, Türkiye  
Department of Public Health Care, Faculty of  
Science, Ege University, İzmir, Turkey  
aliye.mandiracioglu@ege.edu.tr  
ORCID No: 0000-0002-0873-4805

■ **Yayın Kurulu / Editorial Board  
Tıbbi Parazitoloji / Medical Parasitology**

**Ziya Alkan**

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Parazitoloji Anabilim Dalı,  
İzmir, Türkiye  
Department of Parasitology, School of Medicine, Ege  
University, İzmir, Turkey  
m.ziya.alkan@ege.edu.tr  
ORCID No: 0000-0003-3738-4768

**Nermin Şakru**

Trakya Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji Anabilim  
Dalı, Edirne, Türkiye  
Department of Microbiology, School of Medicine, Trakya  
University, Edirne, Turkey  
nsakru@yahoo.com  
ORCID No: 0000-0002-1312-7233

**Seray Töz**

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Parazitoloji Anabilim Dalı,  
İzmir, Türkiye  
Department of Parasitology, School of Medicine, Ege  
University, İzmir, Turkey  
seray.ozensoy.toz@ege.edu.tr  
ORCID No: 0000-0001-5957-8665

**Nevin Turgay**

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Parazitoloji Anabilim Dalı,  
İzmir, Türkiye  
Department of Parasitology, School of Medicine, Ege  
University, İzmir, Turkey  
nevin.turgay@ege.edu.tr  
ORCID No: 0000-0003-4517-3223

**Özlem Miman**

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Parazitoloji Anabilim  
Dalı, İzmir, Türkiye  
Department of Parasitology, School of Medicine, Dokuz  
Eylül University, İzmir, Turkey  
ozlem.miman@deu.edu.tr  
ORCID No: 0000-0003-3415-4959



Galenos Yayinevi Kurucusu ve Sahibi/  
Galenos Publishing House Owner and Publisher  
Derya Mor  
Erkan Mor

Genel Yayın Koordinatörü/Publication  
Coordinator  
Burak Sever

Web Koordinatörleri/Web Coordinators  
Fuat Hocalar  
Turgay Akpınar

Grafik Departmanı/Graphics Department  
Ayda Alaca  
Çiğdem Birinci  
Gülşah Özgül

Finans Koordinatörü/Finance Coordinator  
Sevinç Çakmak  
Emre Kurtulmuş

Proje Koordinatörleri/Project Coordinators

Aysel Balta  
Duygu Yıldırım  
Gamze Aksoy  
Gülşah Akın  
Hatice Sever  
Melike Eren  
Özlem Çelik Çekil  
Pınar Akpınar  
Rabia Palazoğlu  
Sümeyye Karadağ

Araştırma&Geliştirme/Research&Development  
Nihan Karamanlı  
Melisa Yiğitoğlu

Dijital Pazarlama Uzmanı/Digital Marketing  
Specialist  
Ümit Topluoğlu

Yayinevi İletişim/Publisher Contact

Address: Molla Gürani Mah. Kaçamak Sk. No: 21/1

34093 İstanbul, Turkey

Telefon/Phone: +90 (212) 621 99 25

Faks/Fax: +90 (212) 621 99 27

E-posta/E-mail: info@galenos.com.tr/

yayin@galenos.com.tr

Web: www.galenos.com.tr

Publisher Certificate Number: 14521

Online Publication Date: Haziran / June 2022

E-ISSN: 2146-3077

Üç ayda bir yayımlanan süreli yayındır.  
International scientific journal published quarterly.



**İ. Cüneyt Balcıoğlu**

Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi, Parazitoloji Anabilim Dalı,  
Manisa, Türkiye  
Department of Parasitology, School of Medicine, Celal Bayar  
University, Manisa, Turkey  
drcbal@yahoo.com

**Songül Delibaş**

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Parazitoloji Anabilim  
Dalı, İzmir, Türkiye  
Department of Parasitology, School of Medicine, Dokuz Eylül  
University, İzmir, Turkey  
songul.bdelibas@deu.edu.tr

**Mert Döşkaya**

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Parazitoloji Anabilim Dalı, İzmir,  
Türkiye  
Department of Parasitology, School of Medicine, Ege University,  
İzmir, Turkey  
mert.doskaya@ege.edu.tr  
ORCID No: 0000-0001-6868-008X

**Özgür Kuru**

Gülhane Askeri Tıp Akademisi Parazitoloji Anabilim Dalı,  
Ankara, Türkiye  
Department of Parasitology, Gulhane Military Medical  
Academy, Ankara, Turkey  
okoru@gata.edu.tr

**Özgür Kurt**

Acıbadem Üniversitesi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İstanbul,  
Türkiye  
Department of Microbiology, School of Medicine, Acıbadem  
Üniversitesi, İstanbul, Turkey  
oz1605@hotmail.com  
ORCID No: 0000-0001-5575-588X

**■ Biyoloji/Biology****Hüseyin Çetin**

Akdeniz Üniversitesi Fen Fakültesi Biyoloji Bölümü, Antalya,  
Türkiye  
Akdeniz University Faculty of Science, Department of  
Biology, Antalya, Turkey  
hçetin@akdeniz.edu.tr  
ORCID No: 0000-0002-9758-6356

**■ Veteriner Parazitoloji / Veterinary Parasitology****Atıla Akça**

Kafkas Üniversitesi Veteriner Fakültesi, Parazitoloji Anabilim  
Dalı, Kars, Türkiye  
Department of Parasitology, School of Veterinary Medicine,  
Kafkas University, Kars, Turkey  
atilaakca@hotmail.com  
ORCID No: 0000-0002-7903-3950

**Ayşen Gargılı**

Marmara Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Hemşirelik  
Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye  
Department of Nursery, Faculty of Health Sciences,  
Marmara University, İstanbul Turkey  
agargili@yahoo.com  
ORCID No: 0000-0001-6677-1498

**Veli Yılğör Çırak**

Uludağ Üniversitesi Veteriner Fakültesi, Parazitoloji  
Anabilim Dalı, Bursa, Türkiye  
Department of Parasitology, Faculty of Veterinary  
Medicine, Uludağ University, Bursa, Turkey  
vcirak@uludag.edu.tr  
ORCID No: 0000-0003-0570-2514

**Tülin Karagenc**

Adnan Menderes Üniversitesi Veteriner Fakültesi,  
Parazitoloji Anabilim Dalı, Aydın, Türkiye  
Department of Parasitology, Faculty of Veterinary Medicine,  
Adnan Menderes University, Aydın, Turkey  
tulinkaragenc@yahoo.com

**Bayram Şenlik**

Uludağ Üniversitesi Veteriner Fakültesi, Parazitoloji  
Anabilim Dalı, Bursa, Türkiye  
Department of Parasitology, Faculty of Veterinary Medicine,  
Uludağ University, Bursa, Turkey  
bsenlik@uludag.edu.tr  
ORCID No: 0000-0003-2964-2245

**Sami Şimşek**

Fırat Üniversitesi Veteriner Fakültesi, Parazitoloji Anabilim  
Dalı, Elazığ, Türkiye  
Department of Parasitology, Faculty of Veterinary Medicine,  
Fırat University, Elazığ, Turkey  
ssimsek@firat.edu.tr  
ORCID No: 0000-0002-3567-326X

**Ahmet Doğanay**

Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi, Parazitoloji  
Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye  
Department of Parasitology, Faculty of Veterinary Medicine,  
Ankara, Turkey  
doganay@veterinary.ankara.edu.tr

## ■ Uluslararası Danışma Kurulu /International Advisory Board

### Tümay Güler

Ondokuz Mayıs Üniversitesi Veteriner Fakültesi, Parazitoloji Anabilim Dalı, Samsun, Türkiye  
Department of Parasitology, Faculty of Veterinary, Ondokuz Mayıs University, Samsun, Turkey

### Abdullah İnci

Erciyes Üniversitesi Veteriner Fakültesi, Parazitoloji Anabilim Dalı, Kayseri, Türkiye  
Department of Parasitology, Faculty of Veterinary Medicine, Erciyes University, Kayseri, Turkey

### Adil Allahverdiyev

Yıldız Teknik Üniversitesi Biyomühendislik Bölümü, İstanbul, Türkiye  
Department of Bioengineering, Yıldız Teknik University, İstanbul, Turkey

### Ahmet Gökçen

Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Veteriner Fakültesi, Parazitoloji Anabilim Dalı, Burdur, Türkiye  
Department of Parasitology, Faculty of Veterinary Medicine, Mehmet Akif Ersoy University, Burdur, Turkey

### Ahmet Özbilgin

Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi, Parazitoloji Anabilim Dalı, Manisa, Türkiye  
Department of Parasitology, School of Medicine, Celal Bayar University, Manisa, Turkey

### Ahmet Üner

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Parazitoloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye  
Department of Parasitology, School of Medicine, Ege University, İzmir, Turkey

### Ali Ahmet Kilimcioğlu

Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi, Parazitoloji Anabilim Dalı, Manisa, Türkiye  
Department of Parasitology, School of Medicine, Celal Bayar University, Manisa, Turkey

### Ali Aydoğdu

Uludağ Üniversitesi Mustafakemalpaşa MYO, Bursa, Türkiye  
Mustafa Kemal Paşa Vocational School, Uludağ University, Bursa, Turkey

### A. İhsan Diker

Balıkesir Üniversitesi Veteriner Fakültesi Klinik Öncesi Bilimler Bölümü Parazitoloji Anabilim Dalı, Balıkesir, Türkiye  
Balıkesir University Faculty of Veterinary Medicine Department of Pre-Clinical Sciences Department of Parasitology, Balıkesir, Turkey

### Alparslan Yıldırım

Erciyes Üniversitesi Veteriner Fakültesi, Parazitoloji Anabilim Dalı, Kayseri, Türkiye  
Department of Parasitology, Faculty of Veterinary Medicine, Erciyes University, Kayseri, Turkey

### André-Denis G. Wright

Vermont Üniversitesi, Hayvan Bilimi Anabilim Dalı, Burlington, ABD  
University of Vermont Department of Animal Science, Burlington, USA

### Anıl İça

Dumlupınar Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi, Biyoloji Anabilim Dalı, Kütahya, Türkiye  
Department of Biology, Faculty of Science-Letters, Dumlupınar University, Kütahya, Turkey

### A. Onur Girişgin

Balıkesir Üniversitesi Veteriner Fakültesi Klinik Öncesi Bilimler Bölümü Parazitoloji Anabilim Dalı, Balıkesir, Türkiye  
Bursa Uludağ University Faculty of Veterinary Medicine Department of Pre-Clinical Sciences Department of Parasitology, Bursa, Turkey

### Aykut Özkul

Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi, Viroloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye  
Department of Virology, Faculty of Veterinary Medicine, Ankara University, Ankara, Turkey

### Aynur Gülanber

İstanbul Üniversitesi Veteriner Fakültesi, Parazitoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye  
Department of Parasitology, Faculty of Veterinary Medicine, İstanbul University, İstanbul, Turkey

### Aysu Değirmenci Döşkaya

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Parazitoloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye  
Department of Parasitology, Ege University School of Medicine, İzmir, Turkey

### Ayşe Caner

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Parazitoloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye  
Department of Parasitology, School of Medicine, Ege University, İzmir, Turkey

### Ayşe Çakmak

Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi, Parazitoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye  
Department of Parasitology, Faculty of Veterinary Medicine, Ankara University, Ankara, Turkey

### Ayşegül Taylan Özkan

Hitit Üniversitesi Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Çorum, Türkiye  
Department of Microbiology, School of Medicine, Hitit University, Çorum, Turkey

### Ayşegül Ünver

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Parazitoloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye  
Department of Parasitology, School of Medicine, Ege University, İzmir, Turkey

### Aytül Önal

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Farmakoloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye  
Department of Pharmacology, School of Medicine, Ege University, İzmir, Turkey

### Bahadır Gönenc

Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi, Parazitoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye  
Department of Parasitology, Faculty of Veterinary Medicine, Ankara University, Ankara, Turkey





**Bariş Sarı**

Kafkas Üniversitesi Veteriner Fakültesi, Parazitoloji Anabilim Dalı, Kars, Türkiye  
Department of Parasitology, Faculty of Veterinary Medicine, Kafkas University, Kars, Turkey

**Bayram Ali Yukarı**

Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Veteriner Fakültesi, Parazitoloji Anabilim Dalı, Burdur, Türkiye  
Department of Parasitology, Faculty of Veterinary Medicine, Mehmet Akif Ersoy University, Burdur, Turkey

**Bayram Şenlik**

Uludağ Üniversitesi Veteriner Fakültesi, Parazitoloji Anabilim Dalı, Bursa, Türkiye  
Department of Parasitology, Faculty of Veterinary Medicine, Uludağ University, Bursa, Turkey

**Bekir Keskin**

Ege Üniversitesi Fen Fakültesi, Zooloji Anabilim Dalı, Bornova, Türkiye  
Department of Zoology, Faculty of Science and Letters, Ege University, Bornova, Turkey

**Bijen Kıvçak**

Ege Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, İzmir, Türkiye  
Faculty of Pharmacy, Ege University, İzmir, Turkey

**Bilal Dik**

Selçuk Üniversitesi Veteriner Fakültesi, Parazitoloji Anabilim Dalı, Konya, Türkiye  
Department of Parasitology, Faculty of Veterinary Medicine, Selçuk University, Konya, Turkey

**Bilge Karatepe**

Niğde Üniversitesi Bor Meslek Yüksek Okulu, Niğde, Türkiye  
Niğde University Bor Vocational School, Niğde, Turkey

**Burk A. Dehority**

Ohio Üniversitesi, Ohio, ABD  
Ohio State University, Ohio, USA

**Cem Ecmel Şaki**

Fırat Üniversitesi Veteriner Fakültesi, Parazitoloji Anabilim Dalı, Elazığ, Türkiye  
Department of Parasitology, Faculty of Veterinary Medicine, Fırat University, Elazığ, Turkey

**Cem Vuruşaner**

İstanbul Üniversitesi Veteriner Fakültesi, Parazitoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye  
Department of Parasitology, Faculty of Veterinary Medicine, İstanbul University, İstanbul, Turkey

**Çağrı Büke**

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye  
Department of Infectious Diseases, Faculty of Medicine, Ege University, İzmir, Turkey

**Chizu Sanjoba**

Tokyo Üniversitesi Moleküler İmmunoloji Bölümü, Tokyo, Japonya  
Department of Molecular Immunology, Tokyo University, Tokyo, Japan

**Çiğdem Banu Çetin**

Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Mikrobiyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı, Manisa, Türkiye  
Department of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, School of Medicine, Celal Bayar University, Manisa, Turkey

**Çiler Akisü**

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Parazitoloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye  
Department of Parasitology, School of Medicine, Dokuz Eylül University, İzmir, Turkey

**Daniela Pilarska Kirilova**

Bulgaristan Bilimler Akademisi Zooloji Enstitüsü, Sofia, Bulgaristan  
Institute of Zoology, Bulgaria Academy of Sciences, Sofia, Bulgaria

**Davut Alptekin**

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, Adana, Türkiye  
Department of Medical Biology, School of Medicine, Çukurova University, Adana, Turkey

**M. Emin Limoncu**

Celal Bayar Üniversitesi Sağlık Hizmetleri Meslek YO, Manisa, Türkiye  
Department of Parasitology, School of Medicine, Ege University, İzmir, Turkey

**Derya Dirim Erdoğan**

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Parazitoloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye  
Vocational school of Health Care Services, Celal Bayar University, Manisa, Turkey

**Emrah Şimşek**

Erciyes Üniversitesi Veteriner Fakültesi, Su Ürünleri ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Klinik Öncesi Bilimler Bilim Dalı, Kayseri, Türkiye  
emrahsimsekerciyes.edu.tr

**Engin Araz**

Gülhane Askeri Tıp Akademisi Parazitoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye  
Department of Parasitology, Gülhane Military Medical Academy, Ankara, Turkey

**Ergün Köroğlu**

Fırat Üniversitesi Veteriner Fakültesi, Parazitoloji Anabilim Dalı, Elazığ, Türkiye  
Department of Parasitology, Faculty of Veterinary Medicine, Fırat University, Elazığ, Turkey

**Erol Ayaz**

İzzet Baysal Üniversitesi Sağlık Hizmetleri MYOS, Bolu, Türkiye  
Vocational School of Health Care Services, İzzet Baysal University, Bolu, Turkey

**Erol Tokşen**

Ege Üniversitesi Su Ürünleri Fakültesi, İzmir, Türkiye  
Faculty of Aquaculture, Ege University, İzmir, Turkey

**Esin Güven**

Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi, Parazitoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye  
Department of Parasitology, Faculty of Veterinary Medicine, Ankara University, Ankara, Turkey

**Esmâ Kozan**

Kocatepe Üniversitesi Veteriner Fakültesi, Parazitoloji Anabilim Dalı, Afyon, Türkiye  
Department of Parasitology, Faculty of Veterinary Medicine, Kocatepe University, Afyon, Turkey

**Fadile Yıldız Zeyrek**

Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Şanlıurfa, Türkiye

Department of Microbiology, School of Medicine, Harran University, Şanlıurfa, Turkey

#### **Ferda Sevinç**

Selçuk Üniversitesi Veteriner Fakültesi, Parazitoloji Anabilim Dalı, Konya, Türkiye  
Department of Parasitology, Faculty of Veterinary Medicine, Selçuk University, Konya, Turkey

#### **Feride Kırçalı**

Kocatepe Üniversitesi Veteriner Fakültesi, Parazitoloji Anabilim Dalı, Afyon, Türkiye  
Department of Parasitology, Faculty of Veterinary Medicine, Kocatepe University, Afyon, Turkey

#### **Feyzullah Güçlü**

Selçuk Üniversitesi Veteriner Fakültesi, Parazitoloji Anabilim Dalı, Konya, Türkiye  
Department of Parasitology, Faculty of Veterinary Medicine, Selçuk University, Konya, Turkey

#### **Funda Doğruman Al**

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye  
Department of Microbiology, Faculty of Medicine, Gazi University, Ankara, Turkey

#### **Gönül Dinç**

Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı, Manisa, Türkiye  
Department of Infectious Diseases, School of Medicine, Celal Bayar University, Manisa, Turkey

#### **Gökman Zafer Pekmezci**

Ondokuz Mayıs Üniversitesi Veteriner Fakültesi Klinik Öncesi Bilimler Bölümü Su Ürünleri ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Samsun, Türkiye  
Ondokuz Mayıs University Faculty of Veterinary Medicine Department of Pre-Clinical Sciences Department of Water and Diseases, Samsun, Turkey

#### **Gülay Vural**

Namık Kemal Üniversitesi Veteriner Fakültesi, Parazitoloji Anabilim Dalı, Tekirdağ, Türkiye  
Department of Parasitology, Faculty of Veterinary Medicine, Namık Kemal University, Tekirdağ, Turkey

#### **Gülnaz Çulha**

Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Parazitoloji Anabilim Dalı, Hatay, Türkiye  
Department of Parasitology, School of Medicine, Mustafa Kemal University, Hatay, Turkey

#### **Gürol Cantürk**

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Adli Tıp Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye  
Department of Forensic Medicine, School of Medicine, Ankara University, Ankara, Turkey

#### **Hamdi Öğüt**

Karadeniz Teknik Üniversitesi Su Ürünleri Fakültesi, Trabzon, Türkiye  
Faculty of Aquaculture, Karadeniz Technical University, Trabzon, Turkey

#### **Hamza Avcioğlu**

Atatürk Üniversitesi Veteriner Fakültesi, Parazitoloji Anabilim Dalı, Erzurum, Türkiye  
Department of Parasitology, Faculty of Veterinary Medicine, Atatürk University, Erzurum, Turkey

#### **Handan Çetinkaya**

İstanbul Üniversitesi Veteriner Fakültesi, Parazitoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Department of Parasitology, Faculty of Veterinary Medicine, İstanbul University, İstanbul, Turkey

#### **Hande Dağcı**

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Parazitoloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye  
Department of Parasitology, School of Medicine, Ege University, İzmir, Turkey

#### **Hasan Eren**

Adnan Menderes Üniversitesi Veteriner Fakültesi, Parazitoloji Anabilim Dalı, Aydın, Türkiye  
Department of Parasitology, Faculty of Veterinary Medicine, Adnan Menderes University, Aydın, Turkey

#### **Hasan Yılmaz**

Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi, Parazitoloji Anabilim Dalı, Van, Türkiye  
Department of Parasitology, School of Medicine, Yüzüncü Yıl University, Van, Turkey

#### **Hatice Çiçek**

Kocatepe Üniversitesi Veteriner Fakültesi, Parazitoloji Anabilim Dalı, Afyon, Türkiye  
Department of Parasitology, Faculty of Veterinary Medicine, Kocatepe University, Afyon, Turkey

#### **Hatice Ertabaklar**

Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Parazitoloji Anabilim Dalı, Aydın, Türkiye  
Department of Parasitology, School of Medicine, Adnan Menderes University, Aydın, Turkey

#### **Hatice Öge**

Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi, Parazitoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye  
Department of Parasitology, Faculty of Veterinary Medicine, Ankara University, Ankara, Turkey

#### **Hayrettin Akkaya**

İstanbul Üniversitesi Veteriner Fakültesi, Parazitoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye  
Department of Parasitology, Faculty of Veterinary Medicine, İstanbul University, İstanbul, Turkey

#### **Hüseyin Arıkan**

Ege Üniversitesi Fen Fakültesi, Biyoloji Bölümü, İzmir, Türkiye  
Department of Biology, Faculty of Science and Letters, Ege University, İzmir, Turkey

#### **Hüseyin Can**

Ege Üniversitesi Fen Fakültesi, Biyoloji Bölümü, Moleküler Biyoloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye  
Department of Molecular Biology, Division of Biology, Ege University Faculty of Science, İzmir, Turkey

#### **A. İhsan Diker**

Balıkesir Üniversitesi Veteriner Fakültesi, Parazitoloji Anabilim Dalı, Klinik Öncesi Bilimler Bölümü, Balıkesir, Türkiye  
ihсандiker@yahoo.com

#### **İhsan Yaşa**

Ege Üniversitesi Fen Fakültesi Biyoloji Bölümü Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye  
Department of Microbiology, Division of Biology, Faculty of Science, Ege University, İzmir, Turkey

#### **İsmet Özel**

Ege Üniversitesi Su Ürünleri Fakültesi, İzmir, Türkiye  
Faculty of Aquaculture, Ege University, İzmir, Turkey



**İzzet Şahin**

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Parazitoloji Anabilim Dalı,  
Kayseri, Türkiye  
Department of Parasitology, School of Medicine, Erciyes  
University, Kayseri, Turkey

**Jerome Depaquit**

Reims Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Reims, Fransa  
Faculty of Pharmacy, Reims University, Reims, France

**Kader Yıldız**

Kırıkkale Üniversitesi Veteriner Fakültesi, Parazitoloji  
Anabilim Dalı, Kırıkkale, Türkiye  
Department of Parasitology, Faculty of Veterinary Medicine,  
Kırıkkale University, Kırıkkale, Turkey

**Kamile Biçek**

Yüzüncü Yıl Üniversitesi Veteriner Fakültesi, Parazitoloji  
Anabilim Dalı, Van, Türkiye  
Department of Parasitology, Faculty of Veterinary Medicine,  
Yüzüncü Yıl University, Van Turkey

**Kirami Ölgün**

Ege Üniversitesi Edebiyat Fakültesi, Coğrafya Bölümü, İzmir,  
Türkiye  
Department of Geography, Faculty of Letters, Ege  
University, İzmir, Turkey

**Kor Yereli**

Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi, Parazitoloji Anabilim  
Dalı, Manisa, Türkiye  
Department of Parasitology, School of Medicine, Celal  
Bayar University, Manisa, Turkey

**Kosta Mumcuoğlu**

Hebrew Üniversitesi Hadassah Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji ve  
Moleküler Genetik Bölümü, Kudüs, İsrail  
Department of Microbiology and Molecular Genetics,  
School of Medicine, Hebrew University, Jerusalem, İsrail

**Kwang-Poo Chang**

Rosalind Franklin Üniversitesi Mikrobiyoloji Bölümü, Şikago,  
ABD  
Department of Microbiology, Rosalind Franklin University,  
Chicago, USA

**Levent Aydın**

Uludağ Üniversitesi Veteriner Fakültesi, Parazitoloji  
Anabilim Dalı, Bursa, Türkiye  
Department of Parasitology, Faculty of Veterinary Medicine,  
Uludağ University, Bursa, Turkey

**Cemal Oğuz**

Atatürk Üniversitesi Fen Fakültesi, Erzurum, Türkiye  
Faculty of Science, Atatürk University, Erzurum, Turkey

**Fatih Şimşek**

Adnan Menderes Üniversitesi Fen Fakültesi, Ekoloji Anabilim  
Dalı, Aydın, Türkiye  
Department of Ecology, Science and Letters, Adnan  
Menderes University, Aydın, Turkey

**Özkan Arslan**

Kafkas Üniversitesi Veteriner Fakültesi, Parazitoloji Anabilim  
Dalı, Kars, Türkiye  
Department of Parasitology, Faculty of Veterinary Medicine,  
Kafkas University, Kars, Turkey

**Mehmet Ziya Alkan**

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Parazitoloji Anabilim Dalı,  
İzmir, Türkiye  
Department of Parasitology, School of Medicine, Ege  
University, İzmir, Turkey

**Mehmet Harman**

Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıklar  
Anabilim Dalı, Diyarbakır

Department of Dermatology, Faculty of Medicine  
University of Dicle, Diyarbakır, Turkey

**Mehmet Karakuş**

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü,  
Biyoteknoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye  
Department of Biotechnology, Health of Sciences University  
Health of Sciences Institute, İstanbul, Turkey

**Mehmet Yaman**

Mustafa Kemal Üniversitesi Veteriner Fakültesi, Parazitoloji  
Anabilim Dalı, Hatay, Türkiye  
Department of Parasitology, Faculty of Veterinary Medicine,  
Mustafa Kemal University, Hatay, Turkey

**Mehtap Gül Altaş**

Harran Üniversitesi Veteriner Fakültesi, Parazitoloji Anabilim  
Dalı, Şanlıurfa, Türkiye  
Department of Parasitology, Faculty of Veterinary Medicine,  
Harran University, Şanlıurfa, Turkey

**Meral Aydenizöz**

Kırıkkale Üniversitesi Veteriner Fakültesi, Parazitoloji  
Anabilim Dalı, Kırıkkale, Türkiye  
Department of Parasitology, Faculty of Veterinary Medicine,  
Kırıkkale University, Kırıkkale, Turkey

**Meral Türk**

Denizli Devlet Hastanesi, Parazitoloji Laboratuvarı, Denizli,  
Türkiye  
Denizli State Hospital, Parasitology, Denizli, Turkey

**Metin Atambay**

İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi, Parazitoloji Anabilim Dalı,  
Malatya, Türkiye  
Department of Parasitology, School of Medicine, İnönü  
University, Malatya, Turkey

**Metin Korkmaz**

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Parazitoloji Anabilim Dalı,  
İzmir, Türkiye  
Department of Parasitology, School of Medicine, Ege  
University, İzmir, Turkey

**Murat Kara**

Kafkas Üniversitesi Veteriner Fakültesi, Parazitoloji Anabilim  
Dalı, Kars, Türkiye  
Department of Parasitology, Faculty of Veterinary Medicine,  
Kafkas University, Kars, Turkey

**Murat Sevgili**

Harran Üniversitesi Veteriner Fakültesi, Parazitoloji Anabilim  
Dalı, Şanlıurfa, Türkiye  
Department of Parasitology, Faculty of Veterinary Medicine,  
Harran University, Şanlıurfa, Turkey

**Mustafa Açıç**

Ondokuz Mayıs Üniversitesi Veteriner Fakültesi, Parazitoloji  
Anabilim Dalı, Samsun, Türkiye  
Department of Parasitology, Faculty of Veterinary, Ondokuz  
Mayıs University, Samsun, Turkey

**Mustafa Demirci**

Katip Çelebi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji  
Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye  
Department of Microbiology, School of Medicine, Katip  
Çelebi University, İzmir, Turkey

**Mustafa Kaplan**

Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi, Parazitoloji Anabilim Dalı,  
Elazığ, Türkiye  
Department of Parasitology, School of Medicine, Fırat  
University, Elazığ, Turkey

**Mustafa Karatepe**

Niğde Üniversitesi Bor Meslek Yüksek Okulu, Niğde, Türkiye  
Nigde University Bor Vocational School, Niğde, Turkey

**Mustafa Köse**

Kocatepe Üniversitesi Veteriner Fakültesi, Parazitoloji  
Anabilim Dalı, Afyon, Türkiye  
Department of Parasitology, Faculty of Veterinary Medicine,  
University, Afyon, Turkey

**Mustafa Necati Muz**

Mustafa Kemal Üniversitesi Veteriner Fakültesi, Parazitoloji  
Anabilim Dalı, Hatay, Türkiye  
Department of Parasitology, Faculty of Veterinary Medicine,  
Mustafa Kemal University, Hatay, Turkey

**Mustafa Yaman**

Karadeniz Teknik Üniversitesi Fen Fakültesi, Trabzon, Türkiye  
Faculty of Science Karadeniz Technical University, Trabzon,  
Turkey

**Mustafa Yılmaz**

Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi, Parazitoloji Anabilim Dalı,  
Elazığ, Türkiye  
Department of Parasitology, School of Medicine, Fırat  
University, Elazığ, Turkey

**Münir Aktaş**

Fırat Üniversitesi Veteriner Fakültesi, Parazitoloji Anabilim  
Dalı, Elazığ, Türkiye  
Department of Parasitology, Faculty of Veterinary Medicine,  
Fırat University, Elazığ, Turkey

**Naciye Güllüz Şenler**

Yüzüncü Yıl Üniversitesi Veteriner Fakültesi, Parazitoloji  
Anabilim Dalı, Van, Türkiye  
Department of Parasitology, Faculty of Veterinary Medicine,  
Yüzüncü Yıl University, Van, Turkey

**Nalan Özdal**

Yüzüncü Yıl Üniversitesi Veteriner Fakültesi, Parazitoloji  
Anabilim Dalı, Van, Türkiye  
Department of Parasitology, Faculty of Veterinary Medicine  
Yüzüncü Yıl University, Van, Turkey

**Nazif Elaldi**

Fırat Üniversitesi Veteriner Fakültesi, Parazitoloji Anabilim  
Dalı, Sivas, Türkiye  
Department of Parasitology, Faculty of Veterinary Medicine,  
Fırat University, Sivas, Turkey

**Nazir Dumanlı**

Fırat Üniversitesi Veteriner Fakültesi, Parazitoloji Anabilim  
Dalı, Elazığ, Türkiye  
Department of Parasitology, Faculty of Veterinary Medicine,  
Fırat University, Elazığ, Turkey

**Nermin Şakrı**

Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji Anabilim  
Dalı, Edirne, Türkiye  
Department of Microbiology, School of Medicine, Trakya  
University, Edirne, Turkey

**Nevin Turgay**

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Parazitoloji Anabilim Dalı,  
İzmir, Türkiye  
Department of Parasitology, School of Medicine, Ege  
University, İzmir, Turkey

**Nihal Doğan**

Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Parazitoloji Bilim Dalı,  
Eskişehir, Türkiye  
Department of Parasitology, School of Medicine, Osmangazi  
University, Eskişehir, Turkey

**Nogay Girginkardeşler**

Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi, Parazitoloji Anabilim  
Dalı, Manisa, Türkiye  
Department of Parasitology, School of Medicine, Celal  
Bayar University, Manisa, Turkey

**Nuran Aysul**

Annan Menderes Üniversitesi Veteriner Fakültesi,  
Parazitoloji Anabilim Dalı, Aydın, Türkiye  
Department of Parasitology, Faculty of Veterinary Medicine,  
Annan Menderes University, Aydın, Turkey

**Nurşen Alpagut-Keskin**

Ege Üniversitesi Fen Fakültesi Biyoloji Bölümü Zooloji  
Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye  
Department of Zoology, Division of Biology, Faculty of  
Science, Ege University, İzmir, Turkey

**Oğuz Sarımehtemioğlu**

Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi, Parazitoloji  
Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye  
Department of Parasitology, Faculty of Veterinary Medicine,  
Ankara University, Ankara, Turkey

**Oktay Alver**

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji Anabilim  
Dalı, Bursa, Türkiye  
Department of Microbiology, School of Medicine, Uludağ  
University, Bursa, Turkey

**A. Onur Girişgin**

Bursa Uludağ Üniversitesi Veteriner Fakültesi, Parazitoloji  
Anabilim Dalı, Klinik Öncesi Bilimler Bölümü, Bursa, Türkiye  
onurgirisgin@gmail.com

**Osman Selçuk Aldemir**

Annan Menderes Üniversitesi Veteriner Fakültesi,  
Parazitoloji Anabilim Dalı, Aydın, Türkiye  
Department of Parasitology, Faculty of Veterinary Medicine,  
Annan Menderes University, Aydın, Turkey

**Önder Düzlü**

Erciyes Üniversitesi Veteriner Fakültesi, Parazitoloji Anabilim  
Dalı, Kayseri, Türkiye  
Department of Parasitology, Faculty of Veterinary Medicine,  
Erciyes University, Kayseri, Turkey

**Özgür Kurt**

Acıbadem Üniversitesi Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji Anabilim  
Dalı, İstanbul, Türkiye  
Department of Microbiology, School of Medicine, Acıbadem  
Üniversitesi, İstanbul, Turkey

**Özlem Miman**

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Parazitoloji Anabilim  
Dalı, İzmir, Türkiye  
Department of Parasitology, School of Medicine, Dokuz  
Eylül University, İzmir, Turkey

**Özlem Tünger**

Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji  
Anabilim Dalı, Manisa, Türkiye  
Department of Microbiology, School of Medicine, Celal  
Bayar University, Manisa, Turkey

**Petr Volf**

Charles Üniversitesi Fen Fakültesi, Prag, Çek Cumhuriyeti  
Faculty of Science, Charles University, Prague, Czech  
Republic

**Probir K. Bandyopadhyay**

Kalyani Üniversitesi Zooloji Bölümü, West Bengal, Hindistan  
Department of Zoology, Kalyani University, West Bengal,  
India

**Ramazan Adanır**

Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Veteriner Fakültesi,  
Parazitoloji Anabilim Dalı, Hatay, Türkiye  
Department of Parasitology, Faculty of Veterinary Medicine,  
Mehmet Akif Ersoy University, Hatay, Turkey





**Renate Radek**

Berlin Serbest Üniversitesi Biyoloji/Zooloji Enstitüsü, Berlin, Almanya  
Institute of Biology/Zoology, Berlin University, Berlin, Germany

**Bülent Altın**

Hacettepe Üniversitesi Fen Fakültesi, Ekoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye  
Department of Ecology, Faculty of Science and Letters, Hacettepe University, Ankara, Turkey

**Sabri Ünal**

Kastamonu Üniversitesi Orman Fakültesi, Kastamonu, Türkiye  
Faculty of Forestry, Kastamonu University, Kastamonu, Turkey

**Salih Gürel**

Samatya Devlet Hastanesi, Dermatoloji Kliniği, İstanbul, Türkiye  
Clinic of Dermatology, Samatya State Hospital, İstanbul, Turkey

**Sami Şimşek**

Fırat Üniversitesi Veteriner Fakültesi, Parazitoloji Anabilim Dalı, Elazığ, Türkiye  
Department of Parasitology, Faculty of Veterinary Medicine, Fırat University, Elazığ, Turkey

**Selim S. Çağlar**

Hacettepe Üniversitesi Fen Fakültesi, Ekoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye  
Department of Ecology, Faculty of Science and Letters, Hacettepe University, Ankara, Turkey

**Sema Ertuğ**

Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Parazitoloji Anabilim Dalı, Aydın, Türkiye  
Department of Parasitology, School of Medicine, Adnan Menderes University, Aydın, Turkey

**Semih Öge**

Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi, Parazitoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye  
Department of Parasitology, Faculty of Veterinary Medicine, Ankara University, Ankara, Turkey

**Semra Özçelik**

Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, Parazitoloji Anabilim Dalı, Sivas, Türkiye  
Department of Parasitology, School of Medicine, Cumhuriyet University, Sivas, Turkey

**Seray Töz**

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Parazitoloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye  
Department of Parasitology, School of Medicine, Ege University, İzmir, Turkey

**Serdar Değer**

Yüzüncü Yıl Üniversitesi Veteriner Fakültesi, Parazitoloji Anabilim Dalı, Van, Türkiye  
Department of Parasitology, Faculty of Veterinary Medicine, Van, Turkey

**Serdar Düşen**

Pamukkale Üniversitesi Fen Fakültesi, Biyoloji Bölümü, Denizli, Türkiye  
Department of Biology, Faculty of Science and Letters, Pamukkale University, Denizli, Turkey

**Serdar Paşa**

Adnan Menderes Üniversitesi Veteriner Fakültesi, Parazitoloji Anabilim Dalı, Aydın, Türkiye

Department of Parasitology, Faculty of Veterinary Medicine, Adnan Menderes University, Aydın, Turkey

**Serkan Bakırcı**

Adnan Menderes Üniversitesi Veteriner Fakültesi, Parazitoloji Anabilim Dalı, Aydın, Türkiye  
Department of Parasitology, Faculty of Veterinary Medicine, Adnan Menderes University, Aydın, Turkey

**Serpil Değerli**

Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, Parazitoloji Anabilim Dalı, Sivas, Türkiye  
Department of Parasitology, School of Medicine, Cumhuriyet University, Sivas, Turkey

**Serpil Nalbantoğlu**

Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi, Parazitoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye  
Department of Parasitology, Faculty of Veterinary Medicine, Ankara University, Ankara, Turkey

**Sibel Ergüven**

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Parazitoloji Bilim Dalı, Ankara, Türkiye  
Department of Parasitology, School of Medicine, Hacettepe University, Ankara, Turkey

**Soner Uzun**

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji Anabilim Dalı, Antalya, Türkiye  
Department of Dermatology, School of Medicine, Akdeniz University, Antalya, Turkey

**Songül Delibaş**

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Parazitoloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye  
Department of Parasitology, School of Medicine, Dokuz Eylül University, İzmir, Turkey

**Stefano Cecchini**

Della Basilicata Üniversitesi, Potenza, İtalya  
Della Basilicata University, Potenza, Italy

**Suna Gedikoğlu**

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı, Bursa, Türkiye  
Department of Infectious Diseases, School of Medicine, Uludağ University, Bursa, Turkey

**Süleyman Aypak**

Adnan Menderes Üniversitesi Veteriner Fakültesi, Parazitoloji Anabilim Dalı, Aydın, Türkiye  
Department of Parasitology, Faculty of Veterinary Medicine, Adnan Menderes University, Aydın, Turkey

**Süphan Karaytuğ**

Mersin Üniversitesi Fen Fakültesi, Biyoloji Bölümü, Mersin, Türkiye  
Department of Biology, Faculty of Science and Letters, Mersin University, Mersin, Turkey

**Şebnem Üstün**

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Gastroenteroloji Bilim Dalı, İzmir, Türkiye  
Department of Gastroenterology, School of Medicine, Ege University, İzmir, Turkey

**Şevki Ziya Coşkun**

Uludağ Üniversitesi Veteriner Fakültesi, Parazitoloji Anabilim Dalı, Bursa, Türkiye  
Department of Parasitology, Faculty of Veterinary Medicine, Uludağ University, Bursa, Turkey

**Şinasi Umur**

Ondokuz Mayıs Üniversitesi Veteriner Fakültesi, Parazitoloji Anabilim Dalı, Samsun, Türkiye  
Department of Parasitology, Faculty of Veterinary Medicine, Ondokuz Mayıs University, Samsun, Turkey

**Şükran Yağcı Yücel**

Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi, Parazitoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye  
Department of Parasitology, Faculty of Veterinary Medicine, Ankara University, Ankara, Turkey

**Tonay İnceboz**

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Parazitoloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye  
Department of Parasitology, School of Medicine, Dokuz Eylül University, İzmir, Turkey

**Tuğrul Dereli**

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Dermatoloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye  
Department of Dermatology, School of Medicine, Ege University, İzmir, Turkey

**Uğur Uslu**

Selçuk Üniversitesi Veteriner Fakültesi, Parazitoloji Anabilim Dalı, Konya, Türkiye  
Department of Parasitology, Faculty of Veterinary Medicine, Selçuk University, Konya, Turkey

**Ulus Salih Akarca**

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Gastroenteroloji Bilim Dalı, İzmir, Türkiye  
Department of Gastroenterology, School of Medicine, Ege University, İzmir, Turkey

**Ülgen Z. Ok**

Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi, Parazitoloji Anabilim Dalı, Manisa, Türkiye  
Department of Parasitology, School of Medicine, Celal Bayar University, Manisa, Turkey

**Ümit Çimli Aksoy**

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Parazitoloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye  
Department of Parasitology, School of Medicine, Dokuz Eylül University, İzmir, Turkey

**Veli Yılgör Çırak**

Uludağ Üniversitesi Veteriner Fakültesi, Parazitoloji Anabilim Dalı, Bursa, Türkiye  
Department of Parasitology, Faculty of Veterinary Medicine, Uludağ University, Bursa, Turkey

**Volkan Akyol**

Uludağ Üniversitesi Veteriner Fakültesi, Parazitoloji Anabilim Dalı, Bursa, Türkiye  
Department of Parasitology, Faculty of Veterinary Medicine, Uludağ University, Bursa, Turkey

**Yaşar Ali Öner**

İstanbul Üniversitesi Çapa Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye  
Department of Microbiology, Çapa School of Medicine, İstanbul University, İstanbul, Turkey

**Yunus Kılıç**

Kafkas Üniversitesi Veteriner Fakültesi, Parazitoloji Anabilim Dalı, Kars, Türkiye  
Department of Parasitology, Faculty of Veterinary Medicine, Kafkas University, Kars, Turkey

**Yüksel Gürüz**

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Parazitoloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye  
Department of Parasitology, School of Medicine, Ege University, İzmir, Turkey

**Zafer Karaer**

Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi, Parazitoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye  
Department of Parasitology, Faculty of Veterinary Medicine, Ankara University, Ankara, Turkey

**Gökmen Zafer Pekmezci**

Ondokuz Mayıs Üniversitesi Veteriner Fakültesi, Su Ürünleri ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Klinik Öncesi Bilimler Bilim Dalı, Samsun, Türkiye  
zpekmezci@omu.edu.tr

**Zati Vatanserver**

Kafkas Üniversitesi Veteriner Fakültesi, Parazitoloji Anabilim Dalı, Kars, Türkiye  
Department of Parasitology, Faculty of Veterinary Medicine, Kafkas University, Kars, Turkey

**Zeynep Sümer**

Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, Parazitoloji Anabilim Dalı, Sivas, Türkiye  
Department of Parasitology, School of Medicine, Cumhuriyet University, Sivas, Turkey

**Zeynep Taş**

Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi, Parazitoloji Anabilim Dalı, Van, Türkiye  
Department of Parasitology, School of Medicine, Yüzüncü Yıl University, Van, Turkey



## HAKKIMIZDA

TARİHÇE  
YAYIN POLİTİKASI  
İNDEKSLENME  
TELİF HAKKI  
DİJİTAL ARŞİVLEME VE KORUMA POLİTİKASI

Hinari  
OARE  
Turkish Medline  
Turkish Citation Index

### Tarihçe

Türkiye Parazitoloji Dergisi (Türkiye Parazit Derg), Türk Parazitoloji Derneği'nin çift-kör hakemli, açık erişimli bilimsel yayın organıdır. Dergi Mart, Haziran, Eylül ve Aralık aylarında olmak üzere üç ayda bir yayınlanır ve dört sayıda bir cildi tamamlanır. Yayın dili Türkçe ve İngilizce'dir.

İlk olarak 1978 yılında yayınlanmaya başlanan Türkiye Parazitoloji Dergisi; tıp, veterinerlik ve biyoloji alanlarında parazitoloji konulu klinik ve deneysel araştırma makaleleri, olgu sunumları, derleme ve editöre mektup türünde yayınladığı yüksek bilimsel standartlara sahip makalelerle 2004'ten beri internet ortamında açık erişimle uluslararası literatüre katkı sunmaktadır.

**Dergi Adı (İngilizce):** Turkish Journal of Parasitology

**Dergi Adı (Türkçe):** Türkiye Parazitoloji Dergisi

**Resmi Kısaltma:** Türkiye Parazit Derg

**E-ISSN:** 2146-3077

### Yayın Politikası

Gönderim, değerlendirme ve yayın sürecinde yazarlardan herhangi bir ücret talep edilmez. Dergi uygulamaları, etik kurallar, teknik bilgiler ve gerekli formlar derginin web sayfasında belirtilir.

Yazılar, dergi web sitesinde temsil edilen JournalAgent çevrimiçi makale sistemi aracılığıyla gönderilmektedir.

### İndekslenme

PubMed/MEDLINE  
BIOSIS-Zoological Record  
EBSCO Host  
Index Copernicus  
Gale  
ProQuest  
CINAHL  
BIOSIS Previews Biological Abstracts  
CABI  
SCOPUS  
Embase  
J-Gate  
TÜBİTAK ULAKBİM TR Dizin  
DOAJ  
ARDI  
GOALI

### Telif Hakkı

Yayın kararı alındıktan ve kabul edildikten sonra başvurulara "Telif Hakkı Devir Formu" eklenmelidir. Form, derginin makale gönderme ve değerlendirme sitesinden de indirilebilir. Telif Hakkı Devir Formu, katkıda bulunan tüm yazarlar tarafından imzalanmalı ve bu ıslak imzalı belgenin taranmış bir versiyonu gönderilmelidir.

Yazar(lar), makalelerinin yayına kabul edilmesi durumunda, makalelerinin telif haklarını Türkiye Parazitoloji Dergisi'ne devrederler. Telif hakkı, makalenin herhangi bir biçimde (baskı, elektronik ortam veya başka bir biçimde) çoğaltılması ve dağıtılması için münhasır ve sınırsız hakları kapsar; ayrıca tüm diller ve ülkeler için çeviri haklarını da kapsar.

Dergide açık erişim politikası uygulanmaktadır. Açık erişim politikası Budapest Open Access Initiative (BOAI) <http://www.budapestopenaccessinitiative.org/> kuralları esas alınarak uygulanmaktadır.

Yayınlanan tüm içerikler çevrimiçi ve ücretsiz olarak <https://www.turkiyeparazitolderg.org/> mevcuttur. Derginin içeriği, üçüncü şahısların, orijinal çalışmaya atıfta bulunmak ve ticari amaçlarla kullanmamak şartıyla, içeriği paylaşmasına ve uyarlamasına izin veren Creative Commons Attribution-NonCommercial (CC BY-NC-ND) 4.0 Uluslararası Lisansı (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>) ile lisanslanmıştır.

### Dijital Arşivleme ve Koruma Politikası

Dijital koruma, uzun vadeli, sürekli erişimi garanti etmek için artık dijital formatlarda mevcut olan bilgilerin alınmasını ve dağıtılmasını sağlayan bir dizi süreç ve aktivitedir. Koruma politikası aşağıdaki eylemleri içerir:

### Web Sitesi

Elektronik içeriğin tamamı (web sitesi, makale vb.) üç farklı kaynaktan saklanmaktadır. Bir sunucudaki içerik çevrimiçidir ve okuyucular tarafından erişilebilir. Aynı içeriğin bir kopyası, diğer iki kaynaktan yedek olarak korunur. Bir sunucu arızalanırsa, diğer kaynaklar çevrimiçi hale getirilebilir ve web sitesinin 24-36 saat içinde kullanıma sunulması beklenir.

### İndeksleme Hizmetleri

Dergimizin indeksleme hizmetleri, makaleler hakkında temel bilgileri depolar. Ayrıca bazı indeksleme servisleri makale ile ilgili metadataları ve makalelerin elektronik versiyonlarını arşivlemektedir. Bu sayede dergilere alternatif olarak makalelerin kopyaları bu sistemler aracılığıyla bilim camiasına sunulmaktadır.

## AMAÇ KAPSAM

Türkiye Parazitoloji Dergisi (Türkiye Parazitoloj Derg), Türk Parazitoloji Derneği'nin çift-kör hakemli, açık erişimli bilimsel yayın organıdır. Dergi Mart, Haziran, Eylül ve Aralık aylarında olmak üzere üç ayda bir yayınlanır ve dört sayıda bir cildi tamamlanır. Yayın dili Türkçe ve İngilizce'dir.

Türkiye Parazitoloji Dergisi; tıp, veterinerlik ve biyoloji alanlarında parazitoloji konulu klinik ve deneysel araştırma makaleleri, olgu sunumları, derleme, editöre mektup ve video makale türünde yayınladığı yüksek bilimsel standartlara sahip makalelerle uluslararası literatüre katkı sunmaktadır.

Derginin hedef kitlesi, tıbbi ve veteriner parazitoloji alanlarında ve biyoloji bilim dalının ilgili birimlerinde çalışan tüm bilim insanları ve bu alanlarda eğitim gören lisans ve lisansüstü öğrencilerdir.

Derginin editöryal ve yayın süreçleri ile etik kuralları International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE), World Association of Medical Editors (WAME), Council of Science Editors (CSE), Committee on Publication Ethics (COPE), European Association of Science Editors (EASE), ve National Information Standards Organization (NISO) gibi uluslararası kuruluşların kurallarına uygun olarak şekillenmektedir. Dergimiz, şeffaf olma ilkeleri ve "akademik yayıncılıkta en iyi uygulamalar ilkeleri" (doaj.org/bestpractice) ile uyum içindedir.

Türkiye Parazitoloji Dergisi, **PubMed/MEDLINE, BIOSIS-Zoological Record, EBSCO Host, Index Copernicus, Gale, ProQuest, CINAHL, BIOSIS Previews Biological Abstracts, CABI, SCOPUS, Embase, J-Gate, TÜBİTAK ULAKBİM TR Dizin, DOAJ, ARDI, GOALI, Hinari, OARE, Türk Medline** ve **Türkiye Atıf Dizini** tarafından indekslenmektedir.

**Dergi Adı (İngilizce):** Turkish Journal of Parasitology

**Dergi Adı (Türkçe):** Türkiye Parazitoloji Dergisi

**Resmi Kısaltma:** Türkiye Parazitoloj Derg

**E-ISSN:** 2146-3077

### Açık Erişim Politikası

Bu dergi, araştırmaları kamuya ücretsiz olarak sunmanın daha büyük bir küresel bilgi alışverişini desteklediği ilkesine dayanarak içeriğine anında açık erişim sağlar.

Yazarlar ve telif hakkı sahipleri, Türkiye Parazitoloji Dergisi 'nde yayınlanan makaleler için tüm kullanıcılara ücretsiz olarak erişim sağlar. Makaleler kaynak gösterilmek şartıyla kullanıma açıktır.

Açık Erişim Politikası, Budapeşte Açık Erişim Girişimi'nin (BOAI) kurallarına dayanmaktadır <https://www.budapestopenaccessinitiative.org/read/> (hyperlink), "açık erişim" ile, onun ücretsiz erişilebilirliğini kastedilmektedir. Herhangi bir kullanıcının bu makalelerin tam metinlerini okumasına, indirmesine, kopyalamasına, dağıtmasına, yazdırmasına, aramasına veya bağlantı vermesine, indeksleme için taramasına, yazılıma veri olarak iletmesine veya başka herhangi bir yasal amaç için internetin kendisine erişim elde etmekten ayrılmaz olanlar dışında finansal, yasal veya teknik engeller olmadan kullanmasına izin verir. Çoğaltma ve dağıtım üzerindeki tek kısıtlama ve bu alandaki

telif hakkının tek rolü, yazarlara çalışmalarının bütünlüğü üzerinde kontrol ve uygun şekilde tanınma ve alıntılanma hakkı vermek olmalıdır.

Gönderim, değerlendirme ve yayın sürecinde yazarlardan herhangi bir ücret talep edilmez.

### Creative Commons

Creative Commons lisansı, telif hakkıyla korunan çalışmaların veya çalışmaların ücretsiz dağıtımını sağlayan bir kamu telif hakkı lisansıdır. Yazarlar, çalışmalarını kullanma, paylaşma veya değiştirme hakkını üçüncü şahıslara devretmek için CC lisansını kullanır. Bu dergi, Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International (CC BY-NC-ND 4.0) altında lisanslanmıştır ve bu, üçüncü tarafların bu bilgileri orijinal çalışmaya uygun şekilde referans vererek paylaşmasına ve uyarlamasına ticari olmayan amaçlar için izin verir.

### Reklam Politikası

Potansiyel reklam verenler, Yazı İşleri ile iletişime geçmelidir. Reklam görselleri sadece Genel Yayın Yönetmeni'nin onayı ile yayınlanır.

### Materyal Sorumluluk Reddi

Dergide yayınlanan makalelerde yer alan ifadeler veya görüşler editörlerin, yayın kurulunun ve/veya yayıncının görüşlerini yansıtmaz. Editörler, yayın kurulu ve yayıncı bu tür materyaller için herhangi bir sorumluluk veya yükümlülük kabul etmez. Dergide yayınlanan tüm görüşler, makalelerin yazarlarına aittir.

### Yazışma Adresi

**Baş Editör:** Prof. Dr. Yusuf Özbel

**Adres:** Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Parazitoloji Anabilim Dalı, 35100 Bornova-İzmir, Türkiye

**Tel:** +90 232 390 47 24 / +90 232 373 00 08

**Faks:** +90 232 388 13 47

**E-mail:** yusuf.ozbel@ege.edu.tr / yusuf.ozbel@gmail.com

### Yayınevi Yazışma Adresi

**Galenos Yayınevi Tic. Ltd. Şti.**

**Adres:** Molla Gürani Mah. Kaçamak Sk. No: 21, 34093 Fındıkzade-İstanbul/Türkiye

**Tel:** +90 212 621 99 25 Faks: +90 212 621 99 27

**E-posta:** info@galenos.com.tr





## YAZARLARA BİLGİ

Türkiye Parazitoloji Dergisi (Türkiye Parazitoloj Derg), Türk Parazitoloji Derneği'nin çift-kör hakemli, açık erişimli bilimsel yayın organıdır. Dergi Mart, Haziran, Eylül ve Aralık aylarında olmak üzere üç ayda bir yayınlanır ve dört sayıda bir cildi tamamlanır. Yayın dili Türkçe ve İngilizce'dir.

Türkiye Parazitoloji Dergisi; tıp, veterinerlik ve biyoloji alanlarında parazitoloji konulu klinik ve deneysel araştırma makaleleri, olgu sunumları, derleme, editöre mektup ve video makale türünde yayınladığı yüksek bilimsel standartlara sahip makalelerle uluslararası literatüre katkı sunmaktadır.

Derginin editöryel ve yayın süreçleri, "International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE)", "World Association of Medical Editors (WAME)", "Council of Science Editors (CSE)", "Committee on Publication Ethics (COPE)", "European Association of Science Editors (EASE)" ve "National Information Standards Organization (NISO)" organizasyonlarının kılavuzlarına uygun olarak biçimlendirilmiştir. Türkiye Parazitoloji Dergisi'nin editöryel ve yayın süreçleri, "Principles of Transparency and Best Practice in Scholarly Publishing (doaj.org/bestpractice)" ilkelerine uygun olarak yürütülmektedir.

Özgünlük, yüksek bilimsel kalite ve atıf potansiyeli bir makalenin yayına kabulü için en önemli kriterlerdir. Gönderilen yazıların daha önce başka bir elektronik ya da basılı dergide, kitapta veya farklı bir ortamda sunulmamış ya da yayınlanmamış olması gerekir. Daha önce başka bir dergiye gönderilen ancak yayına kabul edilmeyen yazılar hakkında dergi önceden bilgilendirilmelidir. Bu yazıların eski hakem raporlarının Yayın Kuruluna gönderilmesi değerlendirme süresinin hızlanmasını sağlayacaktır. Toplantılarda sunulan çalışmalar için, sunum yapılan organizasyonun tam adı, tarihi, şehri ve ülkesi belirtilmelidir.

Türkiye Parazitoloji Dergisi'ne gönderilen tüm makaleler çift-kör hakem değerlendirme sürecinden geçmektedir. Tarafsız değerlendirme sürecini sağlamak için her makale alanlarında uzman en az iki dış-bağımsız hakem tarafından değerlendirilir. Dergi Yayın Kurulu üyeleri tarafından gönderilecek makalelerin değerlendirme süreçleri, davet edilecek dış bağımsız editörler tarafından yönetilecektir. Bütün makalelerin karar verme süreçlerinde nihai karar yetkisi Baş Editör'dedir.

Araştırmaların kabul edilen etik kurallar çerçevesinde yapıldığını temin etmek için yazarların etik uygunluk konusunda bilgi vermeleri gerekmektedir. İnsanlar üzerinde yapılan klinik ve deneysel çalışmalar, ilaç araştırmaları ve bazı olgu sunumları için "World Medical Association Declaration of Helsinki, Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects", (amended in October 2013, www.wma.net) çerçevesinde hazırlanmış Etik Komisyon raporu gerekmektedir. Gerekli görülmesi halinde Etik Komisyon raporu veya eşdeğeri olan resmi bir yazı yazarlardan talep edilebilir. İnsanlar üzerinde yapılmış deneysel çalışmaların sonuçlarını bildiren yazılarda, çalışmanın yapıldığı kişilere uygulanan prosedürlerin niteliği tümüyle açıklandıktan sonra, onaylarının alındığına ilişkin bir açıklama ile onay alınan etik kurul adı ve onay numarasına makalenin Yöntemler

bölümünde yer verilmelidir. Hastaların kimliklerinin gizliliğini korumak yazarların sorumluluğundadır. Hastaların kimliğini açığa çıkarabilecek fotoğraflar için hastadan ya da yasal temsilcilerinden alınan imzalı izinlerin de gönderilmesi gereklidir. Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar için de uluslararası etik kurallara uygunluğu gösteren komite onayı ilgili hayvan etik kurulundan alınmalıdır. Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalarda etik kurul onayının yanı sıra, hayvanlara ağrı, acı ve rahatsızlık verilmemesi için yapılmış olanlar açık olarak makalede belirtilmelidir.

Bütün makalelerin benzerlik tespiti denetimi, iThenticate yazılımı aracılığıyla yapılmaktadır.

Yayın Kurulu, dergimize gönderilen çalışmalar hakkındaki intihal, atıf manipülasyonu ve veri sahteciliği iddia ve şüpheleri karşısında COPE kurallarına uygun olarak hareket edecektir.

Yazar olarak listelenen herkesin ICMJE (www.icmje.org) tarafından önerilen yazarlık kriterlerini karşılması gerekmektedir. ICMJE, yazarların aşağıdaki 4 kriteri karşılmasını önermektedir:

Çalışmanın konseptine/tasarımına; ya da çalışma için verilerin toplanmasına, analiz edilmesine ve yorumlanmasına önemli katkı sağlamış olmak; **VE**

Yazı taslağını hazırlamış ya da önemli fikrinsel içeriğin eleştirel incelemelerini yapmış olmak; **VE**

Yazının yayından önceki son halini gözden geçirmiş ve onaylamış olmak; **VE**

Çalışmanın herhangi bir bölümünün geçerliliği ve doğruluğuna ilişkin soruların uygun şekilde soruşturulduğunun ve çözümlendiğinin garantisini vermek amacıyla çalışmanın her yönünden sorumlu olmayı kabul etmek.

Bir yazar, çalışmada katkı sağladığı kısımların sorumluluğunu almasına ek olarak, diğer yazarların çalışmanın hangi kısımlarından sorumlu olduğunu da teşhis edebilmelidir. Ayrıca, yazarlar birbirlerinin katkılarının bütünlüğüne güven duymalıdır.

Yazar olarak belirtilen her kişi yazarlığın dört kriterini karşılamalıdır ve bu dört kriteri karşılayan her kişi yazar olarak tanımlanmalıdır. Dört kriterin hepsini karşılamayan kişilere makalenin başlık sayfasında teşekkür edilmelidir.

Yazarlık haklarına uygun hareket etmek ve hayalet ya da lütuf yazarlığın önlenmesini sağlamak amacıyla sorumlu yazarlar makale yükleme sürecinde www.turkiyeparazitolog.org adresinden erişilebilen Yazar Katkı Formu'nu imzalamalı ve taranmış versiyonunu yazıyla birlikte göndermelidir. Yayın Kurulu'nun gönderilen bir makalede "lütuf yazarlık" olduğundan şüphelenmesi durumunda söz konusu makale değerlendirme yapılmaksızın reddedilecektir. Makale gönderimi kapsamında; sorumlu yazar makale gönderim ve değerlendirme süreçleri boyunca yazarlık ile ilgili tüm sorumluluğu kabul ettiğini bildiren kısa bir ön yazı göndermelidir.

Türkiye Parazitoloji Dergisi; gönderilen makalelerin değerlendirme sürecine dahil olan yazarların ve bireylerin,

## YAZARLARA BİLGİ

potansiyel çıkar çatışmasına ya da önyargıya yol açabilecek finansal, kurumsal ve diğer ilişkiler dahil mevcut ya da potansiyel çıkar çatışmalarını beyan etmelerini talep ve teşvik eder.

Bir çalışma için bir birey ya da kurumdan alınan her türlü finansal destek ya da diğer destekler Yayın Kurulu'na beyan edilmeli ve potansiyel çıkar çatışmalarını beyan etmek amacıyla ICMJE Potansiyel Çıkar Çatışmaları Formu katkı sağlayan tüm yazarlar tarafından ayrı ayrı doldurulmalıdır. Editörler, yazarlar ve hakemler ile ilgili potansiyel çıkar çatışması vakaları derginin Yayın Kurulu tarafından COPE ve ICMJE rehberleri kapsamında çözülmektedir.

Derginin Yayın Kurulu, itiraz ve şikayet vakalarını, COPE rehberleri kapsamında işleme almaktadır. Yazarlar, itiraz ve şikayetleri için doğrudan Editöryel Ofis ile temasa geçebilirler. İhtiyaç duyulduğunda Yayın Kurulu'nun kendi içinde çözemediği konular için tarafsız bir temsilci atanmaktadır. İtiraz ve şikayetler için karar verme süreçlerinde nihai kararı Baş Editör verecektir.

Türkiye Parazitoloji Dergisi 'ne makale gönderen yazarlar makalelerinin telif haklarını Türkiye Parazitoloji Derneği'ne devretmeyi kabul ederler. Reddedilen makalelerin telif hakları yazarlarına geri iade edilir. Türkiye Parazitoloji Dergisi her makalenin [www.turkiyeparazitolderg.org](http://www.turkiyeparazitolderg.org) adresinden erişebileceğiniz Yayın Hakkı Devir Formu ile beraber gönderilmesini talep eder. Yazarlar, basılı ya da elektronik formatta yer alan resimler, tablolar ya da diğer her türlü içerik dahil daha önce yayınlanmış içeriği kullanırken telif hakkı sahibinden izin almalıdırlar. Bu konudaki yasal, mali ve cezai sorumluluk yazarlara aittir.

Dergide yayınlanan makalelerde ifade edilen görüşler ve fikirler Türkiye Parazitoloji Dergisi, Baş Editör, Editörler, Yayın Kurulu ve Yayıncı'nın değil, yazar(lar)ın bakış açılarını yansıtır. Baş Editör, Editörler, Yayın Kurulu ve Yayıncı bu gibi durumlar için hiçbir sorumluluk ya da yükümlülük kabul etmemektedir. Yayınlanan içerik ile ilgili tüm sorumluluk yazarlara aittir.

### MAKALE HAZIRLAMA

Makaleler, ICMJE-Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing and Publication of Scholarly Work in Medical Journals (updated in December 2017 - <http://www.icmje.org/icmje-recommendations.pdf>) ile uyumlu olarak hazırlanmalıdır. Randomize çalışmalar CONSORT, gözlemsel çalışmalar STROBE, tanısıl değerli çalışmalar STARD, sistematik derleme ve meta-analizler PRISMA, hayvan deneyli çalışmalar ARRIVE ve randomize olmayan davranış ve halk sağlığıyla ilgili çalışmalar TREND kılavuzlarına uyumlu olmalıdır.

Makaleler sadece [www.turkiyeparazitolderg.org](http://www.turkiyeparazitolderg.org) adresinde yer alan derginin online makale yükleme ve değerlendirme sistemi üzerinden gönderilebilir. Diğer ortamlardan gönderilen makaleler değerlendirilmeye alınmayacaktır.

Gönderilen makalelerin dergi yazım kurallarına uygunluğu ilk olarak Editöryel Ofis tarafından kontrol edilecek, dergi yazım kurallarına uygun hazırlanmamış makaleler teknik düzeltme talepleri ile birlikte yazarlarına geri gönderilecektir.

Yazarların; Yayın Hakkı Devir Formu, Yazar Katkı Formu ve ICMJE Potansiyel Çıkar Çatışmaları Formu'nu (bu form, tüm yazarlar tarafından doldurulmalıdır) ilk gönderim sırasında online makale sistemine yüklemeleri gerekmektedir. Bu formlara [www.turkiyeparazitolderg.org](http://www.turkiyeparazitolderg.org) adresinden erişilebilmektedir.

**Başlık sayfası:** Gönderilen tüm makalelerle birlikte ayrı bir başlık sayfası da gönderilmelidir. Bu sayfa;

- Makalenin Türkçe ve İngilizce başlıkları ile 50 karakteri geçmeyen kısa başlıklarını,
- Yazarların isimlerini, kurumlarını, eğitim derecelerini ve ORCID ID numaralarını,
- Finansal destek bilgisi ve diğer destek kaynakları hakkında detaylı bilgiyi,
- Sorumlu yazarın ismi, adresi, telefonu (cep telefonu dahil), faks numarası ve e-posta adresini,
- Makale hazırlama sürecine katkıda bulunan ama yazarlık kriterlerini karşılamayan bireylerle ilgili bilgileri içermelidir.

**Özet:** Editöre Mektup türündeki yazılar dışında kalan tüm makalelerin Türkçe ve İngilizce özetleri olmalıdır. Özgün Araştırma makalelerinin özetleri "Amaç", "Yöntemler", "Bulgular" ve "Sonuç" alt başlıklarını içerecek biçimde hazırlanmalıdır.

**Anahtar Sözcükler:** Tüm makaleler en az 3 en fazla 5 anahtar kelimeyle birlikte gönderilmeli, anahtar sözcükler özetin hemen altına yazılmalıdır. Kısaltmalar anahtar sözcük olarak kullanılmamalıdır. Anahtar sözcükler "National Library of Medicine (NLM)" tarafından hazırlanan "Medical Subject Headings (MeSH)" veritabanından seçilmelidir.

### Makale Türleri

**Özgün Araştırma:** Ana metin "Giriş", "Yöntemler", "Bulgular", "Tartışma" ve "Sonuç" alt başlıklarını içermelidir. *Özgün Araştırmalarla ilgili kısıtlamalar için lütfen Tablo 1'i inceleyiniz.*

Sonucu desteklemek için istatistiksel analiz genellikle gereklidir. İstatistiksel analiz, tıbbi dergilerdeki istatistik verilerini bildirme kurallarına göre yapılmalıdır (*Altman DG, Gore SM, Gardner MJ, Pocock SJ. Statistical guidelines for contributors to medical journals. Br Med J 1983; 7; 1489-93*). İstatistiksel analiz ile ilgili bilgi, Yöntemler bölümü içinde ayrı bir alt başlık olarak yazılmalı ve kullanılan yazılım kesinlikle tanımlanmalıdır.

Birimler, uluslararası birim sistemi olan International System of Units (SI)'a uygun olarak hazırlanmalıdır.

**Editöryel Yorum:** Dergide yayınlanan bir araştırmanın, o konunun uzmanı olan veya üst düzeyde değerlendirme yapan bir hakemi tarafından kısaca yorumlanması amacını taşımaktadır. Yazarları, dergi tarafından seçilip davet edilir. Özet, anahtar sözcük, tablo, şekil, resim ve diğer görseller kullanılmaz.

**Derleme:** Yazının konusunda birikimi olan ve bu birikimleri uluslararası literatüre yayın ve atıf sayısı olarak yansıtmış uzmanlar tarafından hazırlanmış yazılar değerlendirmeye alınır. Yazarları dergi tarafından da davet edilebilir. Bir bilgi ya da



## YAZARLARA BİLGİ

konunun klinikte kullanılması için vardığı son düzeyi anlatan, tartışan, değerlendiren ve gelecekte yapılacak olan çalışmalara yön veren bir formatta hazırlanmalıdır. Ana metin "Giriş", "Klinik ve Araştırma Etkileri" ve "Sonuç" bölümlerini içermelidir. Derleme türündeki yazılarla ilgili kısıtlamalar için lütfen Tablo 1'i inceleyiniz.

**Olgu Sunumu:** Olgu sunumları için sınırlı sayıda yer ayrılmakta ve sadece ender görülen, tanı ve tedavisi güç olan hastalıklarla ilgili, yeni bir yöntem öneren, kitaplarda yer verilmeyen bilgileri yansıtan, ilgi çekici ve öğretici özelliği olan olgular yayına kabul edilmektedir. Ana metin; "Giriş", "Olgu Sunumu", "Tartışma" ve "Sonuç" alt başlıklarını içermelidir. Olgu Sunumlarıyla ilgili kısıtlamalar için lütfen Tablo 1'i inceleyiniz.

**Editöre Mektup:** Dergide daha önce yayınlanan bir yazının önemini, gözden kaçan bir ayrıntısını ya da eksik kısımlarını tartışabilir. Ayrıca derginin kapsamına giren alanlarda okurların ilgisini çekebilecek konular ve özellikle eğitici olgular hakkında da Editöre Mektup formatında yazılar yayınlanabilir. Okuyucular da yayınlanan yazılar hakkında yorum içeren Editöre Mektup formatında yazılarını sunabilirler. Özet, anahtar sözcük, tablo, şekil, resim ve diğer görseller kullanılmaz. Ana metin alt başlıksız olmalıdır. Hakkında mektup yazılan yayına ait cilt, yıl, sayı, sayfa numaraları, yazı başlığı ve yazarların adları açık bir şekilde belirtilmeli, kaynak listesinde yazılmalı ve metin içinde atıfta bulunulmalıdır.

### Tablolar

Tablolar ana dosyaya eklenmeli, kaynak listesi sonrasında sunulmalı, ana metin içerisindeki geçiş sıralarına uygun olarak numaralandırılmaz. Tabloların üzerinde tanımlayıcı bir başlık yer almalı ve tablo içerisinde geçen kısaltmaların açıkları tablo altına tanımlanmalıdır. Tablolar Microsoft Office Word dosyası içinde "Tablo Ekle" komutu kullanılarak hazırlanmalı ve kolay okunabilir şekilde düzenlenmelidir. Tablolarda sunulan veriler ana metinde sunulan verilerin tekrarı olmamalı; ana metindeki verileri destekleyici nitelikte olmalıdır.

### Resim ve Resim Altyazıları

Resimler, grafikler ve fotoğraflar (TIFF ya da JPEG formatında) ayrı dosyalar halinde sisteme yüklenmelidir. Görseller bir Word dosyası dokümanı ya da ana doküman içerisinde

sunulmamalıdır. Alt birimlere ayrılan görseller olduğunda, alt birimler tek bir görsel içerisinde verilmemelidir. Her bir alt birim sisteme ayrı bir dosya olarak yüklenmelidir. Resimler alt birimleri belli etme amacıyla etiketlenmemelidir (a, b, c vb.). Resimlerde altyazıları desteklemek için kalın ve ince oklar, ok başları, yıldızlar, asteriksler ve benzer işaretler kullanılabilir. Makalenin geri kalanında olduğu gibi resimler de kör olmalıdır. Bu sebeple, resimlerde yer alan kişi ve kurum bilgileri de körleştirilmelidir. Görsellerin minimum çözünürlüğü 300DPI olmalıdır. Değerlendirme sürecindeki aksaklıkları önlemek için gönderilen bütün görsellerin çözünürlüğü net ve boyutu büyük (minimum boyutlar 100x100 mm) olmalıdır. Resim altyazıları ana metnin sonunda yer almalıdır.

Makale içerisinde geçen tüm kısaltmalar, ana metin ve özetle **ayrı ayrı** olmak üzere ilk kez kullanıldıkları yerde tanımlanarak, kısaltma tanımının ardından parantez içerisinde verilmelidir.

Makale içinde ve kaynaklarda geçen parazitlerin cins ve tür isimleri italik ve sadece cins isminin ilk harfi büyük olarak yazılmalıdır.

Ana metin içerisinde cihaz, yazılım, ilaç vb. ürünlerden bahsedildiğinde ürünün ismi, üreticisi, üretildiği şehir ve ülke bilgisini içeren ürün bilgisi parantez içinde verilmelidir; "Discovery St PET/CT scanner (General Electric, Milwaukee, WI, USA)".

Tüm kaynaklar, tablolar ve resimlere ana metin içinde uygun olan yerlerde **sırayla** numara verilerek atıf yapılmalıdır.

Özgün araştırmaların kısıtlamaları, engelleri ve yetersizliklerinden Sonuç paragrafı öncesi "Tartışma" bölümünde bahsedilmelidir.

### Kaynaklar

Atıf yapılırken en son ve en güncel yayınlar tercih edilmelidir. Atıf yapılan erken çevrimiçi makalelerin DOI numaraları mutlaka sağlanmalıdır. Kaynakların doğruluğundan yazarlar sorumludur. Dergi isimleri Index Medicus/Medline/PubMed'de yer alan dergi kısaltmaları ile uyumlu olarak kısaltılmalıdır. Altı ya da daha az yazar olduğunda tüm yazar isimleri listelenmelidir. Eğer 7 ya da daha fazla yazar varsa ilk 6 yazar yazıldıktan sonra "et al" konulmalıdır. Ana metinde kaynaklara atıf yapılırken parantez içinde Arabik numaralar kullanılmalıdır. Farklı yayın türleri için kaynak stilleri aşağıdaki örneklerde sunulmuştur:

**Tablo 1: Makale türleri için kısıtlamalar**

| Makale türü     | Sözcük limiti | Özet sözcük limiti | Kaynak limiti | Tablo limiti | Resim limiti               |
|-----------------|---------------|--------------------|---------------|--------------|----------------------------|
| Özgün Araştırma | 3500          | 250 (Alt başlıklı) | 30            | 6            | 7 ya da toplamda 15 resim  |
| Derleme         | 5000          | 250                | 50            | 6            | 10 ya da toplamda 20 resim |
| Olgu Sunumu     | 1000          | 200                | 15            | Tablo yok    | 10 ya da toplamda 20 resim |
| Editöre Mektup  | 500           | Uygulanamaz        | 5             | Tablo yok    | Resim yok                  |

## YAZARLARA BİLGİ

**Dergi makalesi:** Blasco V, Colavolpe JC, Antonini F, Zieleskiewicz L, Nafati C, Albanese J, et al. Long-term outcome in kidney recipients from donors treated with hydroxyethylstarch 130/0.4 and hydroxyethylstarch 200/0.6. *Br J Anaesth* 2015; 115: 797-8.

**Kitap bölümü:** Sherry S. Detection of thrombi. In: Strauss HE, Pitt B, James AE, editors. *Cardiovascular Medicine*. St Louis: Mosby; 1974.p.273-85.

**Tek yazarlı kitap:** Cohn PF. Silent myocardial ischemia and infarction. 3rd ed. New York: Marcel Dekker; 1993.

**Yazar olarak editör(ler):** Norman IJ, Redfern SJ, editors. *Mental health care for elderly people*. New York: Churchill Livingstone; 1996.

**Toplantıda sunulan yazı:** Bengissson S, Sothemin BG. Enforcement of data protection, privacy and security in medical informatics. In: Lun KC, Degoulet P, Piemme TE, Rienhoff O, editors. *MEDINFO 92. Proceedings of the 7th World Congress on Medical Informatics; 1992 Sept 6-10; Geneva, Switzerland*. Amsterdam: North-Holland; 1992.p.1561-5.

**Bilimsel veya teknik rapor:** Smith P, Golladay K. Payment for durable medical equipment billed during skilled nursing facility stays. Final report. Dallas (TX) Dept. of Health and Human Services (US). Office of Evaluation and Inspections: 1994 Oct. Report No: HHSIGOE 169200860.

**Tez:** Kaplan SI. Post-hospital home health care: the elderly access and utilization (dissertation). St. Louis (MO): Washington Univ. 1995.

**Yayına kabul edilmiş ancak henüz basılmamış yazılar:** Leshner AI. Molecular mechanisms of cocaine addiction. *N Engl J Med* In press 1997.

**Erken Çevrimiçi Yayın:** Aksu HU, Ertürk M, Gül M, Uslu N. Successful treatment of a patient with pulmonary embolism and biatrial thrombus. *Anadolu Kardiyol Derg* 2012 Dec 26. doi: 10.5152/akd.2013.062. [Epub ahead of print]

**Elektronik formatta yayınlanan yazı:** Morse SS. Factors in the emergence of infectious diseases. *Emerg Infect Dis* (serial online) 1995 Jan-Mar (cited 1996 June 5); 1(1): (24 screens). Available from: URL: <http://www.cdc.gov/ncidod/EID/cid.htm>.

## REVİZYONLAR

Yazarlar makalelerinin revizyon dosyalarını gönderirken, ana metin üzerinde yaptıkları değişiklikleri işaretlemeli, ek olarak, hakemler tarafından öne sürülen önerilerle ilgili notlarını "Hakemlere Cevap" dosyasında göndermelidir. Hakemlere Cevap dosyasında her hakemin yorumunun ardından yazarın cevabı gelmeli ve değişikliklerin yapıldığı satır numaraları da ayrıca belirtilmelidir. Revize makaleler karar mektubunu takip eden 30 gün içerisinde dergiye gönderilmelidir. Makalenin revize versiyonu belirtilen süre içerisinde yüklenmezse, revizyon seçeneği iptal olabilir. Yazarların revizyon için ek süreye ihtiyaç duymaları durumunda uzatma taleplerini ilk 30 gün sona ermeden dergiye iletmeleri gerekmektedir.

Yayına kabul edilen makaleler dil bilgisi, noktalama ve biçim açısından kontrol edilir. Yayın süreci tamamlanan makaleler, yayın planına dahil edildikleri sayıyla birlikte yayınlanmadan önce erken çevrimiçi formatında dergi web sitesinde yayına alınır. Kabul edilen makalelerin baskıya hazır PDF dosyaları sorumlu yazarlara iletilir ve yayın onaylarının 2 gün içerisinde dergiye iletilmesi istenir.

## Editöryal Ofis

**Baş Editör:** Prof. Dr. Yusuf Özbel

**Adres:** Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Parazitoloji Anabilim Dalı, 35100 Bornova-İzmir, Türkiye

**Tel:** +90 232 390 47 24 / +90 232 373 00 08

**Faks:** +90 232 388 13 47

**E-mail:** [yusuf.ozbel@ege.edu.tr](mailto:yusuf.ozbel@ege.edu.tr) / [yusuf.ozbel@gmail.com](mailto:yusuf.ozbel@gmail.com)

## Yayınevi Yazışma Adresi

**Galenos Yayınevi Tic. Ltd. Şti.**

**Adres:** Molla Gürani Mah. Kaçamak Sk.

**No:** 21, 34093 Fındıkzade-İstanbul-Türkiye

**Tel:** +90 212 621 99 25

**Faks:** +90 212 621 99 27

**E-posta:** [info@galenos.com.tr](mailto:info@galenos.com.tr)





## YAYIN ETİĞİ

### Hakem Değerlendirmesi, Yayın Etiği ve Kötüye Kullanım

#### Hakem Değerlendirmesi

Makalelerin daha önce yayınlanmamış olması ve aynı anda başka bir yere gönderilmemiş olması koşuluyla başvuru kabul edilir; yazarlar, içeriği okuduğunu, onayladığını, tüm yazarların çıkar çatışmalarını beyan ettiğini, çalışmanın etik onaya uygun olduğunu ve uluslararası kabul görmüş etik standartlarda yürütüldüğünü kabul eder. Etik suistimalden şüphelenilmesi durumunda, Yayın Kurulu ilgili uluslararası yayın etiği kurallarına (COPE yönergelerine) uygun olarak hareket edecektir.

Derginin yayın politikaları, Bilim Konseyi Editörleri tarafından önerilen kurallarda belirtildiği gibi yürütülür ve Biyomedikal Dergilere Gönderilen Makaleler için Tekdüzen Gereklilikler: Biyomedikal Yayın için Yazma ve Düzenleme (<http://www.icmje.org/>)'da yansıtılır. Buna göre yazarlar, gözden geçirenler ve editörlerin bu bildirimde yer alan etik davranışa ilişkin en iyi uygulama kılavuzlarına uymaları beklenmektedir.

Gönderilen yazılar çift-kör hakem değerlendirmesine tabi tutulur. Dergide yayımlanacak yazıların seçimine rehberlik eden bilim kurulu, derginin seçilmiş uzmanlarından ve gerekirse ilgili araştırma alanında ulusal ve uluslararası uzmanlardan seçilmiş uzmanlardan oluşur. Tüm yazılar editör, bölüm yardımcı editörleri ve en az üç dahili ve harici uzman hakem tarafından incelenir. Tüm araştırma makaleleri de bir istatistik editörü tarafından yorumlanır.

#### İnsan ve Hayvan Araştırmaları

DeneySEL, klinik, ilaç ve insan çalışmaları için, etik kurul onayı ve çalışma protokolünün uluslararası anlaşmalara uygunluğuna dair bir beyan (World Medical Association Association of Helsinki "Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects," Ekim 2013, [www.wma.net](http://www.wma.net)) gereklidir. DeneySEL hayvan çalışmalarında yazarlar, izlenen prosedürlerin hayvan haklarına uygun olduğunu (Laboratuvar Hayvanlarının Bakım ve Kullanım Kılavuzu, [www.nap.edu.catalog/5140.html](http://www.nap.edu.catalog/5140.html)) belirtmeli ve hayvan Etik Kurul Onayı almalıdır. Etik Kurul Onayı belgesi, makale ile birlikte Türkiye Parazitoloji Dergisi'ne gönderilmelidir.

Etik Kurul Onayı ile yukarıda belirtilen uluslararası kılavuzlara uyum ve hastanın aydınlatılmış onamının alındığına dair beyan "Materyal ve Yöntem" bölümünde belirtmeli ve kullanılan veri/medyanın hastanın kimliğini ortaya çıkarabileceği durumlarda vaka raporları gerekmektedir. Yazarlar, kurumlar arasında çıkar çatışması beyanı, herhangi bir mali veya maddi desteğin kabulünün belirtilmesi makale gönderen yazarlar için zorunludur ve bu açıklama makalenin sonunda yer almalıdır. Hakemler, yazarlar veya kurumlar ile aralarında herhangi bir potansiyel çıkar çatışması varsa, bunu rapor etmelidir.

#### İntihal ve Etik Suistimal

Türkiye Parazitoloji Dergisi, tüm makaleleri yayınlanmadan önce "iThenticate" kullanarak intihal taramasına tabi tutar.

Yazarların aşağıda yazılanlar gibi her türlü intihal ve etik suistimalden kaçınmaları önemlidir:

**İntihal:** Başka bir yazarın yayınındaki bir içeriğin tamamını veya bir kısmını kaynak göstermeden yeniden yayınlamak.

**Fabrikasyon (Uydurma):** Var olmayan veri ve bulguları/ sonuçları yayınlamak.

**Çoğaltma:** Bir makalenin farklı dillerde yeniden yayınlanmasını içeren başka bir yayından alınan verileri kullanmak.

**Dilimleme (Salamizasyon):** Bir çalışmanın sonuçlarını bölerek birden fazla yayın oluşturmak.

**Veri Manipülasyonu/Yanlışlığı:** Yanlış bir izlenim vermek için araştırma verilerini manipüle etmek veya kasıtlı olarak çarpıtmak.

İntihal, fabrikasyon, çoğaltma, veri manipülasyonu ve dilimleme gibi etik olmayan uygulamaları ve yazarlık hediye etme, uygunsuz teşekkür ve COPE akış şemalarına uygun olmayan referanslar gibi uygulamalarla inceleme sürecini etkilemeye yönelik çabaları onaylamıyoruz.

Gönderilen yazılar ayrıca otomatik yazılım tarafından intihal ve yayın değerlendirmesine tabi tutulur. Yazarlar, çalışma sonuçlarını tamamen veya kısmen özet şeklinde yayınlayıp yayınlamadıklarını bildirmekle yükümlüdür.

### A. YAYINCININ GÖREVLERİ:

#### Etik Olmayan Yayınlama Davranışının Ele Alınması

Yayıncı, iddia edilen veya kanıtlanmış bilimsel suistimal, hileli yayın veya intihal durumlarında, söz konusu makaleyi editörlerle yakın iş birliği içinde değiştirmek için tüm uygun önlemleri alacaktır. Bu, en ciddi durumda, etkilenen çalışmanın bir yanlışlık sonucu yayınlanmasını, ifşa edilmesini veya geri çekilmesini içerir. Yayıncı, editörlerle birlikte, araştırma suistimalinin meydana geldiği makalelerin yayınlanmasını tespit etmek ve önlemek için makul adımları atacak ve hiçbir koşulda bu tür kötüye kullanımın gerçekleşmesine teşvik etmeyecek veya bilerek izin vermeyecektir.

#### Editöryal Özerklik

Türkiye Parazitoloji Dergisi, herhangi birinin veya ticari ortakların etkisi olmaksızın editöryal kararların özerkliğini sağlamayı taahhüt eder.

#### Fikri Mülkiyet ve Telif Hakkı

Türkiye Parazitoloji Dergisi, dergide yayınlanan makalelerin mülkiyetini ve telif haklarını korur ve her makalenin yayınlanmış kaydını tutar. Dergi, yayınlanan her makalenin bütünlüğünü ve şeffaflığını sağlar.

#### Bilimsel Suistimal

Türkiye Parazitoloji Dergisi'nin yayıncısı, hileli yayın veya intihal ile ilgili gerekli tüm önlemleri almaktadır.

### B. EDITÖRLERİN GÖREVLERİ:

#### Yayın Kararı ve Sorumluluğu

Dergi editörü, dergideki her şeyi kontrol altında tutar, okuyucuların ve yazarların ihtiyaçlarını karşılamaya çalışır.

## YAYIN ETİĞİ

Editör ayrıca dergiye gönderilen makalelerin hangilerinin yayınlanması gerektiğine karar vermektен ve hakaret, telif hakkı ihlali ve intihal ile ilgili yasal gerekliliklere tabi politikalar tarafından yönlendirilmekten sorumludur. Editör, yayın kararları verirken hakemlerle tartışabilir. Yayının içeriğinden ve genel kalitesinden editör sorumludur. Editör, adil ve uygun bir hakemlik süreci sağlamalıdır.

### Nesnellik

Dergiye gönderilen makaleler her zaman önyargısız olarak değerlendirilir.

### Gizlilik

Editör, gönderilen bir makaleyle ilgili herhangi bir bilgiyi, editör kadrosu, hakemler ve yayıncı dışında hiç kimseye açıklamamalıdır.

### Çıkar Çatışmaları ve İfşa

Türkiye Parazitoloji Dergisi, yazarlar, hakemler ve editörler gibi taraflar arasında herhangi bir çıkar çatışmasına izin vermez. Gönderilen bir makaledeki yayınlanmamış materyaller, yazarın açık izni olmaksızın hiç kimse tarafından kullanılmamalıdır.

### Yayımlanan Eserlerde Temel Hatalar

Yazarlar, yayımlanan çalışmada önemli hatalar veya yanlışlıklar tespit edilirse, derhal dergi editörlerini veya yayıncısını bilgilendirmek ve makaleyi düzeltmek veya geri çekmek üzere onlarla iletişim sağlamakla yükümlüdür. Editörler veya yayıncı, yayımlanan bir çalışmanın önemli bir hata veya yanlışlık içerdiğini üçüncü bir taraftan öğrenirse, yazarlar makaleyi derhal düzeltmeli, geri çekmeli veya dergi editörlerine makalenin doğruluğuna dair kanıt sağlamalıdır.

## C. HAKEMLERİN GÖREVLERİ:

### Değerlendirme

Hakemler, yazarların kökeni, cinsiyeti, cinsel yönelimi veya politik felsefesini gözetmeksizin yazıları değerlendirir. Hakemler ayrıca değerlendirme sırasında gönderilen yazılar için adil bir kör hakem incelemesi sağlar.

### Gizlilik

Gönderilen makalelerle ilgili tüm bilgiler gizli tutulur. Hakemler, editör tarafından izin verilmedikçe başkalarına tartışılmamalıdır.

### Çıkar Çatışmaları ve İfşa

Hakemlerin yazarlar, fon sağlayıcılar, editörler vb. taraflarla ilgili herhangi bir çıkar çatışması yoktur.

### Editöre Katkı

Hakemler, editöre karar vermede ve makaleyi geliştirmede yardımcı olabilir.

### Nesnellik

Daima objektif bir değerlendirme yapılır. Hakemler görüşlerini uygun destekleyici argümanlarla açıkça ifade eder.

### Kaynakların Onaylanması

Hakemler, yazarların atıfta bulunmadığı ilgili yayınlanmış bir çalışmayı tanımlamalıdır. Hakemler ayrıca, makale ile

kişisel bilgilerine sahip oldukları diğer yayınlanmış makaleler arasındaki önemli benzerlikleri veya örtüşmeleri editörün dikkatine sunarlar.

## D. YAZARLARIN GÖREVLERİ:

### Raporlama Standartları

Gönderilen bir makale orijinal olmalı ve yazarlar, makalenin daha önce herhangi bir dergide yayınlanmamış olmasını sağlamalıdır. Araştırmanın verileri makalede tam anlamıyla sunulmalıdır. Bir makale, başkalarının çalışmayı yeniden kopyalamasına izin vermek için gerekli ayrıntı ve referansları içermelidir.

### Özgünlük

Çalışmalarını dergiye göndermek isteyen yazarlar, çalışmalarının tamamen özgün olduğundan emin olmalıdır. Literatürden alınan kelime ve cümleler uygun şekilde alıntılanmalıdır.

### Çoklu Yayınlar

Yazarlar, aynı çalışmayı başka bir dergide yayınlanmak veya değerlendirilmek üzere göndermemiş olmalıdır. Aynı çalışmanın birden fazla dergiye aynı anda gönderilmesi kabul edilemez ve etik dışı bir davranış olarak nitelendirilir.

### Kaynakların Belirtilmesi

Başkalarının çalışmalarının uygun bir şekilde alıntılanması gerekir. Yazarlar, çalışmayı belirlemede etkili olan yayınlara atıfta bulunmalıdır. Çalışmanın sürecini kapsayan tüm kaynaklar belirtilmelidir.

### Makale Yazarlığı

Bir makalenin yazarlığı, çalışmaya kayda değer bir katkı yapmış olanlarla sınırlı olmalıdır. Başkaları araştırmaya katılmışsa, katkıda bulunanlar olarak listelenmelidir. Yazarlık aynı zamanda bir derginin editörü ile iletişim halinde olan bir sorumlu yazarı da içerir. Sorumlu yazar, tüm uygun ortak yazarların bir makaleye dahil edilmesini sağlamalıdır.

### Çıkar Çatışmaları ve İfşa

Tüm finansal destek kaynakları açıklanmalıdır. Tüm yazarlar, çalışmalarını oluşturma sürecinde (varsa) çıkar çatışmasını ifşa etmelidir. Gönderilen bir çalışma için bireylerden veya kurumlardan alınan mali yardımlar veya diğer destekler, Türkiye Parazitoloji Dergisi Yayın Kurulu'na açıklanmalıdır. ICMJE Potansiyel Çıkar Çatışması Bildirim Formu, olası bir çıkar çatışmasını açıklamak için katkıda bulunan tüm yazarlar tarafından doldurulmalı ve gönderilmelidir. Derginin Yayın Kurulu, editörler, yazarlar veya hakemler arasında olası bir çıkar çatışması durumlarında COPE ve ICMJE yönergeleri kapsamında hareket eder.

Mali veya şahsi fayda sağlayan koşullar, bir çıkar çatışması doğurur. Bu durum, bilimsel sürecin ve yayımlanan makalelerin güvenilirliği, bilimsel çalışmaların planlanması, uygulanması, yazılması, değerlendirilmesi, düzenlenmesi ve yayınlanması sırasında çıkar çatışmalarının objektif olarak ele alınması ile doğrudan ilişkilidir.

Finansal ilişkiler en kolay tespit edilen çıkar çatışmalarıdır ve derginin, yazarların ve bilimin güvenilirliğini zedelemesi kaçınılmazdır. Bu çatışmalara bireysel ilişkiler, akademik



## YAYIN ETİĞİ

rekabet veya entelektüel yaklaşımlar neden olabilir. Yazarlar, çalışmanın tüm verilerine ulaşmalarını veya makalelerini analiz etme, yorumlama, hazırlama ve yayınlama olanaklarını kısıtlayan kâr veya başka bir avantaj elde etme düşüncesiyle sponsorlarla anlaşmalardan mümkün olduğunca kaçınmalıdır. Editörler, çalışmalarını değerlendirirken aralarında ilişki olabilecek kişileri bir araya getirmekten kaçınmalıdır. Makaleler hakkında nihai kararı verecek olan editörlerin, karar verecekleri konulardan hiçbiriyle kişisel, mesleki veya mali bağı olmamalıdır. Yazarlar, makalelerinin bağımsız bir değerlendirme süreci ile etik ilkeler çerçevesinde değerlendirilmesini sağlamak için olası çıkar çatışmalarını yayın kuruluna bildirmelidir.

Editörlerden birinin herhangi bir yazıda yazar olması durumunda editör, makale değerlendirme sürecinden çıkarılır. Herhangi bir çıkar çatışmasını önlemek için makale değerlendirme süreci çift- kör olarak yapılmaktadır. Çift- kör değerlendirme sürecinden dolayı Baş Editör dışında hiçbir yayın kurulu üyesine, uluslararası danışma kurulu üyesine veya hakemlere, makalenin yazarları veya yazarların kurumları hakkında bilgi verilmemektedir.

Yayın ekibimiz tüm bu durumları göz önünde bulundurarak değerlendirme sürecinin tarafsız bir şekilde yürütülmesi için özveriyle çalışmaktadır.

Her yazarın imzalaması gereken Çıkar Çatışması Formu makale gönderimi sırasında yüklenmelidir.

## ABOUT US

### JOURNAL HISTORY

### FREE-OF-CHARGE PUBLICATION

### ABSTRACTING AND INDEXING

### COPYRIGHT

### DIGITAL ARCHIVING AND PRESERVATION POLICY

### Journal History

Turkish Journal of Parasitology (Turkiye Parazitol Derg) is the double-blind peer-reviewed, open access, international publication of Turkish Society for Parasitology since 2004. The journal is a quarterly publication, published on March, June, September and December and its publication languages are Turkish and English.

Turkish Journal of Parasitology, which was first published in 1978; Since 2004, has been contributing to the international literature with open access on the internet, with articles with high scientific standards published in the form of clinical and experimental research articles, case reports, reviews and letters to the editor on parasitology in the fields of medicine, veterinary and biology.

**English Title:** Turkish Journal of Parasitology

**Turkish title:** Türkiye Parazitoloji Dergisi

**Official abbreviation:** Turkiye Parazitol Derg

**E-ISSN:** 2146-3077

### Free-of-Charge Publication

No fee is charged from the authors during the submission, evaluation and publication process. Journal practices, ethical rules, technical information and necessary forms are specified on the journal's web page.

The manuscripts must be submitted via the JournalAgent online article system, represented on the journal website.

### Abstracting and Indexing

PubMed/MEDLINE

BIOSIS-Zoological Record

EBSCO Host

Index Copernicus

Gale

ProQuest

CINAHL

BIOSIS Previews Biological Abstracts

CABI

SCOPUS

Embase

J-Gate

TÜBİTAK ULAKBİM TR Dizin

DOAJ

ARDI

GOALI

Hinari

### OARE

Turkish Medline

Turkish Citation Index

### Copyright

After the publication decision is made and accepted, the "Copyright Transfer Form" should be attached to the submissions. The form can also be downloaded from the journal's article submission system. The Copyright Transfer Form must be signed by all contributing authors and a scanned version of this wet-signed document must be submitted.

By citing the author and the journal at the same time, without any profit-making motive, and only for educational purposes, the readers can copy the article without the permission of the copyright holder.

Turkish Journal of Parasitology is an open access publication, and the journal's publication model is based on Budapest Open Access Initiative (BOAI) declaration (<https://www.budapestopenaccessinitiative.org/read/>). All published content is available online, free of charge at <https://www.turkiyeparazitolderg.org/>. The journal's content is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial (CC BY-NC-ND) 4.0 International License (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>) which permits third parties to share and adapt the content for non-commercial purposes by giving the appropriate credit to the original work.

### Digital Archiving and Preservation Policy

Digital preservation is a set of processes and activities that ensure the retrieval and distribution of information now available in digital formats to guarantee long-term, perpetual access. The preservation policy includes the following measures:

### Website Archiving

All of the electronic content (website, manuscript, etc.) is stored in three different sources. Content on a server is online and accessible to readers. A copy of the same content is preserved as a backup on two other sources. Should a server fail, other resources can be brought online, and the website is expected to be available in 24-36 hours.

### Abstracting/Indexing Services

Our journal's Abstracting/Indexing services store essential information about articles. In addition, some of our journals' Abstracting/Indexing services archive metadata about the article and electronic versions of the articles. In this way, copies of articles are presented to the scientific community through these systems as an alternative to journals.





## AIMS AND SCOPE

Turkish Journal of Parasitology (Türkiye Parazitolojisi Dergisi) is the double-blind peer-reviewed, open access, international publication organ of Turkish Society for Parasitology. The journal is a quarterly publication, published on March, June, September and December and its publication languages are Turkish and English.

Turkish Journal of Parasitology aims to contribute to the international literature by publishing original clinical and experimental research articles, case reports, review articles, letters to the editor and video articles biological, medical and veterinary parasitology.

The journal's target audience includes researchers, physicians and healthcare professionals who are interested or working on medical and veterinary parasitology, and relevant disciplines of biology, as well as PhD and MSc students studying on these topics.

The editorial and publication processes of the journal are shaped in accordance with the guidelines of the International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE), World Association of Medical Editors (WAME), Council of Science Editors (CSE), Committee on Publication Ethics (COPE), European Association of Science Editors (EASE), and National Information Standards Organization (NISO). The journal is in conformity with the Principles of Transparency and Best Practice in Scholarly Publishing (doaj.org/bestpractice).

Turkish Journal of Parasitology is currently indexed in PubMed/MEDLINE, BIOSIS-Zoological Record, EBSCO Host, Index Copernicus, Gale, ProQuest, CINAHL, BIOSIS Previews Biological Abstracts, CABI, SCOPUS, Embase, J-Gate, TÜBİTAK ULAKBİM TR Dizin, DOAJ, ARDI, GOALI, Hinari, OARE, Turkish Medline and Turkish Citation Index.

**English Title:** Turkish Journal of Parasitology

**Turkish title:** Türkiye Parazitoloji Dergisi

**Official abbreviation:** Türkiye Parazitolojisi Dergisi

**E-ISSN:** 2146-3077

### Open Access Policy

This journal provides immediate open access to its content on the principle that making research freely available to the public supports a greater global exchange of knowledge.

Author (s) and copyright owner (s) grant access to all users for the articles published in the Turkish Journal of Parasitology as free of charge. Articles may be used provided that they are cited.

Open Access Policy is based on rules of Budapest Open Access Initiative (BOAI) <https://www.budapestopenaccessinitiative.org/read/>. By "open access" to [peer-reviewed research literature], we mean its free availability on the public internet, permitting any users to read, download, copy, distribute, print, search, or link to the full texts of these articles, crawl them for indexing, pass them as data to software, or use them for any other lawful purpose, without financial, legal, or technical barriers other than those inseparable from gaining access to the internet itself. The only constraint on reproduction and distribution, and the only role for copyright in this domain, should be to give

authors control over the integrity of their work and the right to be properly acknowledged and cited.

**Turkish Journal of Parasitology not demand any subscription fee, publication fee or similar payment for access to electronic resources.**

### Creative Commons

A Creative Commons license is a public copyright license that provides free distribution of copyrighted works or studies. Authors use the CC license to transfer the right to use, share or modify their work to third parties. This journal is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International (CC BY-NC-ND 4.0) (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>) which permits third parties to share and adapt the content for non-commercial purposes by giving the appropriate credit to the original work.

Open access is an approach that supports interdisciplinary development and encourages collaboration between different disciplines. Therefore, Turkish Journal of Parasitology contributes to the scientific publishing literature by providing more access to its articles and a more transparent review process.

### Advertisement Policy

Potential advertisers should contact the Editorial Office. Advertisement images are published only upon the Editor-in-Chief's approval.

### Material Disclaimer

Statements or opinions stated in articles published in the journal do not reflect the views of the editors, editorial board and/or publisher; The editors, editorial board and publisher do not accept any responsibility or liability for such materials. All opinions published in the journal belong to the authors.

### Contact

#### Editorial Office

**Editor in Chief:** Yusuf Özbel, MD, Prof

**Address:** Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Parazitoloji Anabilim Dalı, 35100 Bornova-İzmir, Turkey

**Phone:** +90 232 390 47 24 / +90 232 373 00 08

**Fax:** +90 232 388 13 47

**E-mail:** [yusuf.ozbel@ege.edu.tr](mailto:yusuf.ozbel@ege.edu.tr) / [yusuf.ozbel@gmail.com](mailto:yusuf.ozbel@gmail.com)

#### Publisher Info

##### Galenos Publishing House

**Address:** Molla Gürani Mahallesi Kaçamak Sokak No: 21 34093 Fındıkzade - İstanbul/Turkey

**Phone:** +90 (212) 621 99 25

**Fax:** +90 (212) 621 99 27

**E-mail:** [info@galenos.com.tr](mailto:info@galenos.com.tr)

## INSTRUCTIONS FOR AUTHORS

### Instructions for Authors

Turkish Journal of Parasitology (Turkiye Parazitolojisi Dergisi) is the double-blind peer-reviewed, open access, international publication organ of the Turkish Society for Parasitology. The journal is a quarterly publication, published in March, June, September and December, and its publication languages are Turkish and English.

Turkish Journal of Parasitology aims to contribute to the international literature by publishing original clinical and experimental research articles, case reports, review articles, letters to the editor and video articles biological, medical and veterinary parasitology.

The editorial and publication process of the Journal of the Turkish Academy of Dermatology are shaped in accordance with the guidelines of the International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE), World Association of Medical Editors (WAME), Council of Science Editors (CSE), Committee on Publication Ethics (COPE), European Association of Science Editors (EASE), and National Information Standards Organization (NISO). The journal is in conformity with the Principles of Transparency and Best Practice in Scholarly Publishing.

Originality, high scientific quality, and citation potential are the most important criteria for a manuscript to be accepted for publication. Manuscripts submitted for evaluation should not have been previously presented or already published in an electronic or printed medium. The journal should be informed of manuscripts that have been submitted to another journal for evaluation and rejected for publication. The submission of previous reviewer reports will expedite the evaluation process. Manuscripts that have been presented in a meeting should be submitted with detailed information on the organization, including the name, date, and location of the organization.

Manuscripts submitted to the Turkish Journal of Parasitology will go through a double-blind peer-review process. Each submission will be reviewed by at least two external, independent peer reviewers who are experts in their fields in order to ensure an unbiased evaluation process. The editorial board will invite an external and independent editor to manage the evaluation processes of manuscripts submitted by editors or by the editorial board members of the journal. The Editor in Chief is the final authority in the decision-making process for all submissions.

To ensure that the research has been conducted according to accepted ethical principles, authors should declare information on ethical compliance. For studies involving human participants, and approval of research protocols by the Ethics Committee in accordance with international agreements (World Medical Association Declaration of Helsinki "Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects," amended in October 2013, [www.wma.net](http://www.wma.net)) is required for experimental, clinical, and drug studies and for some case reports. Information on patient consent, the name of the ethics committee, and the ethics committee approval number should also be stated in the Methods section of the manuscript. For manuscripts concerning

experimental research on animals, approval of research protocols by an Animal Ethics Committee in accordance with international principles is required. If required, ethics committee reports or an equivalent official document will be requested from the authors. For studies carried out on animals, the measures taken to prevent pain and suffering of the animals should be stated clearly.

All submissions are screened by a similarity detection software (iThenticate by CrossCheck).

In the event of alleged or suspected research misconduct, e.g., plagiarism, citation manipulation, and data falsification/fabrication, the Editorial Board will follow and act in accordance with COPE guidelines.

Each individual listed as an author should fulfil the authorship criteria recommended by the International Committee of Medical Journal Editors

(ICMJE - [www.icmje.org](http://www.icmje.org)). The ICMJE recommends that authorship be based on the following 4 criteria:

- 1 Substantial contribution to the conception or design of the work; or the acquisition, analysis, or interpretation of data for the work; AND
- 2 Drafting the work or revising it critically for important intellectual content; AND
- 3 Final approval of the version to be published; AND
- 4 Agreement to be accountable for all aspects of the work in ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work are appropriately investigated and resolved.

In addition to being accountable for the parts of the work he/she has done, an author should be able to identify which co-authors are responsible for specific other parts of the work. In addition, authors should have confidence in the integrity of the contributions of their co-authors.

All those designated as authors should meet all four criteria for authorship, and all who meet the four criteria should be identified as authors. Those who do not meet all four criteria should be acknowledged on the title page of the manuscript.

Turkish Journal of Parasitology requires corresponding authors to submit a signed and scanned version of the authorship contribution form (available for download through <http://turkiyeparazitolderg.org/eng/Anasayfa>) during the initial submission process in order to act appropriately on authorship rights and to prevent ghost or honorary authorship. If the editorial board suspects a case of "gift authorship," the submission will be rejected without further review. As part of the submission of the manuscript, the corresponding author should also send a short statement declaring that he/she accepts to undertake all the responsibility for authorship during the submission and review stages of the manuscript.

Turkish Journal of Parasitology requires and encourages the authors and the individuals involved in the evaluation process of submitted manuscripts to disclose any existing or potential conflicts of interests, including financial,



## INSTRUCTIONS FOR AUTHORS

consultant, and institutional, that might lead to potential bias or a conflict of interest. Any financial grants or other support received for a submitted study from individuals or institutions should be disclosed to the Editorial Board. To disclose a potential conflict of interest, the ICMJE Potential Conflict of Interest Disclosure Form should be filled in and submitted by all contributing authors. Cases of a potential conflict of interest of the editors, authors, or reviewers are resolved by the journal's Editorial Board within the scope of COPE and ICMJE guidelines.

The Editorial Board of the journal handles all appeal and complaint cases within the scope of COPE guidelines. In such cases, authors should get in direct contact with the editorial office regarding their appeals and complaints. When needed, an ombudsperson may be assigned to resolve cases that cannot be resolved internally. The Editor in Chief is the final authority in the decision-making process for all appeals and complaints.

When submitting a manuscript to the Turkish Journal of Parasitology, authors accept to assign the copyright of their manuscript to the Turkish Society for Parasitology. If rejected for publication, the copyright of the manuscript will be assigned back to the authors. Turkish Journal of Parasitology requires each submission to be accompanied by a Copyright Transfer Form (available for download at <http://turkiyeparazitolderg.org/eng/Anasayfa>). When using previously published content, including figures, tables, or any other material in both print and electronic formats, authors must obtain permission from the copyright holder. Legal, financial and criminal liabilities in this regard belong to the author(s).

Statements or opinions expressed in the manuscripts published in Turkish Journal of Parasitology reflect the views of the author(s) and not the opinions of the editors, the editorial board, or the publisher; the editors, the editorial board, and the publisher disclaim any responsibility or liability for such materials. The final responsibility in regard to the published content rests with the authors.

### MANUSCRIPT PREPARATION

The manuscripts should be prepared in accordance with the International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE) for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals (updated in December 2017 - <http://www.icmje.org/icmje-recommendations.pdf>). Authors are required to prepare manuscripts in accordance with the CONSORT guidelines for randomized research studies, PRISMA guidelines for systematic reviews and meta-analysis, ARRIVE guidelines and Guide for the Care and Use of Laboratory Animals for experimental animal studies and Helsinki Declaration as revised in 2013 for human research.

Manuscripts can only be submitted through the journal's online manuscript submission and evaluation system, available at <http://turkiyeparazitolderg.org/>. Manuscripts submitted via any other medium will not be evaluated.

Manuscripts submitted to the journal will first go through

a technical evaluation process where the editorial office staff will ensure that the manuscript has been prepared and submitted in accordance with the journal's guidelines. Submissions that do not conform to the journal's guidelines will be returned to the submitting author with technical correction requests.

Authors are required to submit the following:

Copyright Transfer Form,

Author Contributions Form, and

ICMJE Potential Conflict of Interest Disclosure Form (should be filled in by all contributing authors)

during the initial submission. These forms are available for download at <http://turkiyeparazitolderg.org/eng/Anasayfa>.

Preparation of the Manuscript

Title page: A separate title page should be submitted with all submissions, and this page should include:

The Turkish and English full title of the manuscript as well as a short title (running head) of no more than 50 characters, Name(s), affiliations, highest academic degree(s) and ORCID ID of the author(s),

Grant information and detailed information on the other sources of support,

Name, address, telephone (including the mobile phone number) and fax numbers, and email address of the corresponding author,

Acknowledgment of the individuals who contributed to the preparation of the manuscript but who did not fulfil the authorship criteria.

Abstract: A Turkish and an English abstract should be submitted with all submissions except for Letters to the Editor. Submitting a Turkish abstract is not compulsory for international authors. The abstract of Original Articles should be structured with subheadings (Objective, Methods, Results, and Conclusion). Please check Table 1 below for word count specifications.

Keywords: Each submission must be accompanied by a minimum of three to a maximum of five keywords for subject indexing at the end of the abstract. The keywords should be listed in full without abbreviations. The keywords should be selected from the National Library of Medicine, Medical Subject Headings database (<https://www.nlm.nih.gov/mesh/MBrowser.html>).

### Manuscript Types

Original Articles: This is the most important type of article since it provides new information based on original research. The main text of original articles should be structured with Introduction, Methods, Results, Discussion, and Conclusion subheadings. Please check Table 1 for the limitations for Original Articles.

Statistical analysis to support conclusions is usually necessary. Statistical analyses must be conducted in accordance with international statistical reporting standards (Altman DG, Gore SM, Gardner MJ, Pocock SJ. Statistical guidelines for

## INSTRUCTIONS FOR AUTHORS

contributors to medical journals. *Br Med J* 1983; 7; 1489-93). Information on statistical analyses should be provided with a separate subheading under the Materials and Methods section, and the statistical software that was used during the process must be specified.

Units should be prepared in accordance with the International System of Units (SI).

**Editorial Comments:** Editorial comments aim to provide a brief critical commentary by reviewers with expertise or with a high reputation in the topic of the research article published in the journal. Authors are selected and invited by the journal to provide such comments. Abstract, Keywords, and Tables, Figures, Images, and other media are not included.

**Review Articles:** Reviews prepared by authors who have extensive knowledge on a particular field and whose scientific background has been translated into a high volume of publications with a high citation potential are welcomed. These authors may even be invited by the journal. Reviews should describe, discuss, and evaluate the current level of knowledge of a topic in clinical practice and should guide future studies. The main text should contain Introduction, Clinical and Research Consequences, and Conclusion sections. Please check Table 1 for the limitations for Review Articles.

**Case Reports:** There is limited space for case reports in the journal and reports on rare cases or conditions that constitute challenges in diagnosis and treatment, those offering new therapies or revealing knowledge not included in the literature, and interesting and educative case reports are accepted for publication. The text should include Introduction, Case Report, Discussion, and Conclusion subheadings. Please check Table 1 for the limitations for Case Reports.

**Letters to the Editor:** This type of manuscript discusses important parts, overlooked aspects, or lacking parts of a previously published article. Articles on subjects within the scope of the journal that might attract the readers' attention, particularly educative cases, may also be submitted in the form of a "Letter to the Editor." Readers can also present their comments on the published manuscripts in the form of a "Letter to the Editor." Abstract, Keywords, and Tables, Figures, Images, and other media should not be included. The text should be unstructured. The manuscript that is being commented on must be properly cited within this manuscript.

### Tables

Tables should be included in the main document, presented after the reference list, and they should be numbered consecutively in the order they are referred to within the main text. A descriptive title must be placed above the tables. Abbreviations used in the tables should be defined below the tables by footnotes (even if they are defined within the main text). Tables should be created using the "insert table" command of the word processing software, and they should be arranged clearly to provide easy reading. Data presented in the tables should not be a repetition of the data presented within the main text but should be supporting the main text.

### Figures and Figure Legends

Figures, graphics, and photographs should be submitted as separate files (in TIFF or JPEG format) through the submission system. The files should not be embedded in a Word document or the main document. When there are figure subunits, the subunits should not be merged to form a single image. Each subunit should be submitted separately through the submission system. Images should not be labelled (a, b, c, etc.) to indicate figure subunits. Thick and thin arrows, arrowheads, stars, asterisks, and similar marks can be used on the images to support figure legends. Like the rest of the submission, the figures should also be blind. Any information within the images that may indicate an individual or institution should be blinded. The minimum resolution of each submitted figure should be 300 DPI. To prevent delays in the evaluation process, all submitted figures should be clear in resolution and large in size (minimum dimensions: 100 × 100 mm). Figure legends should be listed at the end of the main document.

All acronyms and abbreviations used in the manuscript should be defined at first use, both in the abstract and in the main text. The abbreviation should be provided in parentheses following the definition.

When mentioning parasites in the main text and references, the genus and species names must be italicized, and the genus name must be written with an initial capital letter.

When a drug, product, hardware, or software program is mentioned within the main text, product information, including the name of the product, the producer of the product, and city and the country of the company (including the state if in the USA), should be provided in parentheses in the following format: "Discovery St PET/CT scanner (General Electric, Milwaukee, WI, USA)."

All references, tables, and figures should be referred to within the main text, and they should be numbered consecutively in the order they are referred to within the main text.

Limitations, drawbacks, and shortcomings of original articles should be mentioned in the Discussion section before the conclusion paragraph.

### References

While citing publications, preference should be given to the latest, most up-to-date publications. If an ahead-of-print publication is cited, the DOI number should be provided. Authors are responsible for the accuracy of references. Journal titles should be abbreviated in accordance with the journal abbreviations in Index Medicus/ MEDLINE/PubMed. When there are six or fewer authors, all authors should be listed. If there are seven or more authors, the first six authors should be listed, followed by "et al." In the main text of the manuscript, references should be cited using Arabic numbers in parentheses. The reference styles for different types of publications are presented in the following examples.

Journal Article: Rankovic A, Rancic N, Jovanovic M, Ivanović M, Gajović O, Lazić Z, et al. Impact of imaging diagnostics on the budget – Are we spending too much? *Vojnosanit Pregl* 2013; 70: 709-11.





## INSTRUCTIONS FOR AUTHORS

**Table 1. Limitations for each manuscript type**

| Type of manuscript   | Word limit | Abstract word limit | Reference limit | Table limit | Figure limit             |
|----------------------|------------|---------------------|-----------------|-------------|--------------------------|
| Original Article     | 3500       | 250 (Structured)    | 30              | 6           | 7 or total of 15 images  |
| Review Article       | 5000       | 250                 | 50              | 6           | 10 or total of 20 images |
| Case Report          | 1000       | 200                 | 15              | No tables   | 10 or total of 20 images |
| Technical Note       | 1500       | No abstract         | 15              | No tables   | 10 or total of 20 images |
| Letter to the Editor | 500        | No abstract         | 5               | No tables   | No media                 |

**Book Section:** Suh KN, Keystone JS. Malaria and babesiosis. Gorbach SL, Barlett JG, Blacklow NR, editors. Infectious Diseases. Philadelphia: Lippincott Williams; 2004.p.2290-308.

**Books with a Single Author:** Sweetman SC. Martindale the Complete Drug Reference. 34th ed. London: Pharmaceutical Press; 2005.

**Editor(s) as Author:** Huizing EH, de Groot JAM, editors. Functional reconstructive nasal surgery. Stuttgart-New York: Thieme; 2003.

**Conference Proceedings:** Bengissson S. Sothemin BG. Enforcement of data protection, privacy and security in medical informatics. In: Lun KC, Degoulet P, Piemme TE, Rienhoff O, editors. MEDINFO 92. Proceedings of the 7th World Congress on Medical Informatics; 1992 Sept 6-10; Geneva, Switzerland. Amsterdam: North-Holland; 1992. pp.1561-5.

**Scientific or Technical Report:** Cusick M, Chew EY, Hoogwerf B, Agrón E, Wu L, Lindley A, et al. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. Risk factors for renal replacement therapy in the Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS), Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Kidney Int: 2004. Report No: 26.

**Thesis:** Yılmaz B. Ankara Üniversitesindeki Öğrencilerin Beslenme Durumları, Fiziksel Aktiviteleri ve Beden Kitle İndeksleri Kan Lipidleri Arasındaki İlişkiler. H.Ü. Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Doktora Tezi. 2007.

**Manuscripts Accepted for Publication, Not Published Yet:** Slots J. The microflora of black stain on primary human teeth. Scand J Dent Res. 1974.

**Epub Ahead of Print Articles:** Cai L, Yeh BM, Westphalen AC, Roberts JP, Wang ZJ. Adult living donor liver imaging. Diagn Interv Radiol. 2016 Feb 24. DOI: 10.5152/dir.2016.15323. [Epub ahead of print].

**Manuscripts Published in Electronic Format:** Morse SS. Factors in the emergence of infectious diseases. Emerg Infect Dis (serial online) 1995 Jan-Mar (cited 1996 June 5): 1(1): (24 screens). Available from: URL: <http://www.cdc.gov/ncidod/EID/cid.htm>.

## REVISIONS

When submitting a revised version of a paper, the author must submit a detailed "Response to the reviewers" that states point by point how each issue raised by the reviewers has been covered and where it can be found (each reviewer's comment, followed by the author's reply and line numbers where the changes have been made) as well as an annotated copy of the main document. Revised manuscripts must be submitted within 30 days from the date of the decision letter. If the revised version of the manuscript is not submitted within the allocated time, the revision option may be cancelled. If the submitting author(s) believe that additional time is required, they should request this extension before the initial 30-day period is over.

Accepted manuscripts are copy-edited for grammar, punctuation, and format. Once the publication process of a manuscript is completed, it is published online on the journal's webpage as an ahead-of-print publication before it is included in its scheduled issue. A PDF proof of the accepted manuscript is sent to the corresponding author, and their publication approval is requested within 2 days of their receipt of the proof.

## Editorial Office

**Editor in Chief:** Yusuf Özbel, MD, Prof

**Address:** Ege University Faculty of Medicine, Department of Parasitology, 35100 Bornova-İzmir, Turkey

**Phone:** +90 232 390 47 24 / +90 232 373 00 08

**Fax:** +90 232 388 13 47

**E-mail:** [yusuf.ozbel@ege.edu.tr](mailto:yusuf.ozbel@ege.edu.tr) / [yusuf.ozbel@gmail.com](mailto:yusuf.ozbel@gmail.com)

## Publisher Info

**Galenos Publishing House**

**Address:** Molla Gürani Mahallesi Kaçamak Sokak  
No: 21 34093 Fındıkzade - İstanbul/Turkey

**Phone:** +90 (212) 621 99 25

**Fax:** +90 (212) 621 99 27

**E-mail:** [info@galenos.com.tr](mailto:info@galenos.com.tr)



## ETHICAL POLICY

### Peer Review, Publication Ethics and Malpractice Statement

#### Peer- Review

Submission is considered on the conditions that papers are previously unpublished and are not offered simultaneously elsewhere; that authors have read and approved the content, and all authors have also declared all competing interests; and that the work complies with the Ethical Approval and has been conducted under internationally accepted ethical standards. If ethical misconduct is suspected, the Editorial Board will act in accordance with the relevant international rules of publication ethics (i.e., COPE guidelines).

Editorial policies of the journal are conducted as stated in the rules recommended by the Council of Science Editors and reflected in the Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals: Writing and Editing for Biomedical Publication (<http://www.icmje.org/>). Accordingly, authors, reviewers, and editors are expected to adhere to the best practice guidelines on ethical behavior contained in this statement.

Submitted manuscripts are subjected to double-blinded peer-review. The scientific board guiding the selection of the papers to be published in the journal consists of elected specialists of the journal and, if necessary, selected from national and international experts in the relevant field of research. All manuscripts are reviewed by the editor, section associate editors and at least three internal and external expert reviewers. All research articles are interpreted by a statistical editor as well.

#### Human and Animal Rights

For the experimental, clinical and drug human studies, approval by ethical committee and a statement on the adherence of the study protocol to the international agreements (World Medical Association Association of Helsinki "Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects," amended October 2013, [www.wma.net](http://www.wma.net)) are required. In experimental animal studies, the authors should indicate that the procedures followed were by animal rights (Guide for the care and use of laboratory animals, [www.nap.edu.catalog/5140.html](http://www.nap.edu.catalog/5140.html)), and they should obtain animal ethics committee approval. The Ethics Committee approval document should be submitted to the Turkish Journal of Parasitology together with the manuscript.

The approval of the ethics committee, statement on the adherence to international guidelines mentioned above and that the patient's informed consent is obtained should be indicated in the 'Material and Method' section and is required for case reports whenever data/media used could reveal the identity of the patient. The declaration of the conflict of interest between authors, institutions, acknowledgement of any financial or material support, aid is mandatory for authors submitting a manuscript, and the statement should appear at the end of the manuscript. Reviewers are required to report if any potential conflict of interest exists between the reviewer and authors, institutions.

#### Plagiarism and Ethical Misconduct

This journal uses "iThenticate" to screen all submissions for plagiarism before publication.

It is essential that authors avoid all forms of plagiarism and ethical misconduct as represented below.

**Plagiarism:** To Republish whole or part of a content in another author's publication without attribution.

**Fabrication:** To publish data and findings/results that do not exist.

**Duplication:** Using data from another publication that includes republishing an article in different languages.

**Salamisation:** Creating multiple publications by supernaturally splitting the results of a study.

**Data Manipulation/Falsification:** Manipulating or deliberately distorting research data to give a false impression.

We disapprove of such unethical practices as plagiarism, fabrication, duplication, data manipulation/falsification and salamisation and efforts to influence the review process with such practices as gifting authorship, inappropriate acknowledgements, and references in line with the COPE flowcharts. (hperlink) <https://publicationethics.org/guidance/Flowcharts>

Submitted manuscripts are also subjected to the evaluation of plagiarism, duplicate publication by automatic software. Authors are obliged to acknowledge if they published study results in whole or in part in the form of abstracts.

#### DUTIES OF PUBLISHER:

##### Handling of unethical publishing behaviour

The publisher will take all appropriate measures to modify the article in question, in close cooperation with the editors, in cases of alleged or proven scientific misconduct, fraudulent publication, or plagiarism. This includes the prompt publication of an erratum, disclosure, or retraction of the affected work in the most severe case. Together with the editors, the publisher will take reasonable steps to detect and prevent the publication of articles in which research misconduct occurs and will under no circumstances promote or knowingly allow such abuse to occur.

##### Editorial Autonomy

Turkish Journal of Parasitology is committed to ensuring the autonomy of editorial decisions without influence from anyone or commercial partners.

##### Intellectual Property and Copyright

Turkish Journal of Parasitology protects the property and copyright of the articles published in the journal and maintains each article's published version of the record. The journal provides the integrity and transparency of each published article.

##### Scientific Misconduct

Turkish Journal of Parasitology's publisher always takes all appropriate measures regarding fraudulent publication or plagiarism.



## ETHICAL POLICY

### DUTIES OF EDITORS:

#### Decision on Publication and Responsibility

The editor of the journal keeps under control everything in the journal and strives to meet the needs of readers and authors. The editor is also responsible for deciding which articles submitted to the journal should be published and guided by the policies subjected to legal requirements regarding libel, copyright infringement, and plagiarism. The editor might discuss with reviewers while making publication decisions. The editor is responsible for the contents and overall quality of the publication. Editor ought to provide a fair and appropriate peer-review process.

#### Objectivity

Articles that are submitted to the journal are always evaluated without any prejudice.

#### Confidentiality

The editor must not disclose any information about a submitted article to anyone other than editorial staff, reviewers, and publisher.

#### Conflicts of Interest and Disclosure

Turkish Journal of Parasitology does not allow any conflicts of interest between the parties such as authors, reviewers and editors. Unpublished materials in a submitted article must not be used by anyone without the express written assent of the author.

#### Fundamental Errors in Published Works

Authors are obliged to notify the journal's editors or publisher immediately and to cooperate with them to correct or retract the article if significant errors or inaccuracies are detected in the published work. If the editors or publisher learn from a third party that a published work contains a material error or inaccuracy, the authors must promptly correct or retract the article or provide the journal editors with evidence of the accuracy of the article.

### DUTIES OF REVIEWERS:

#### Evaluation

Reviewers evaluate manuscripts without origin, gender, sexual orientation or political philosophy of the authors. Reviewers also ensure a fair blind peer review of the submitted manuscripts for evaluation.

#### Confidentiality

All the information relative to submitted articles is kept confidential. The reviewers must not be discussed with others except if authorized by the editor.

#### Disclosure and Conflict of Interest

The reviewers have no conflict of interest regarding parties such as authors, funders, editors, etc.

#### Contribution to editor

Reviewers help the editor in making decisions and may also assist the author in improving the manuscript.

#### Objectivity

They always do objective judgment evaluation. The reviewers express their views clearly with appropriate supporting arguments.

#### Acknowledgement of Sources

Reviewers ought to identify a relevant published study that the authors have not cited. Reviewers also call to the editor's attention any substantial similarity or overlap between the manuscript and any other published paper of which they have personal knowledge.

### DUTIES OF AUTHORS:

#### Reporting Standards

A submitted manuscript should be original, and the authors ensure that the manuscript has never been published previously in any journal. Data of the research ought to be represented literally in the article. A manuscript ought to include adequate detail and references to allow others to replicate the study.

#### Originality

The authors who want to submit their study to the journal must ensure that their study is entirely original. The words and sentences getting from the literature should be appropriately cited.

#### Multiple Publications

Authors should not submit the same study for publishing in any other journals. Simultaneous submission of the same study to more than one journal is unacceptable and constitutes unethical behaviour.

#### Acknowledgement of Sources

Convenient acknowledgement of the study of others has to be given. Authors ought to cite publications that have been efficient in determining the study. All of the sources that used the process of the study should be remarked.

#### Authorship of a Paper

Authorship of a paper ought to be limited to those who have made a noteworthy contribution to the study. If others have participated in the research, they should be listed as contributors. Authorship also includes a corresponding author who is in communication with the editor of a journal. The corresponding author should ensure that all appropriate co-authors are included in a paper.

#### Disclosure and Conflicts of Interest

All sources of financial support should be disclosed. All authors ought to disclose a meaningful conflict of interest in the process of forming their study. Any financial grants or other support received for a submitted study from individuals or institutions should be disclosed to the Editorial Board of the Turkish Journal of Parasitology. The ICMJE Potential Conflict of Interest Disclosure Form should be filled in and submitted by all contributing authors to disclose a potential conflict of interest. The journal's Editorial Board determines cases of a potential conflict of interest of the editors, authors, or reviewers within the scope of COPE and ICMJE guidelines.

## ETHICAL POLICY

Conditions that provide financial or personal benefit bring about a conflict of interest. The reliability of the scientific process and the published articles is directly related to the objective consideration of conflicts of interest during the planning, implementation, writing, evaluation, editing, and publication of scientific studies.

Financial relations are the most easily identified conflicts of interest, and it is inevitable that they will undermine the credibility of the journal, the authors, and the science. These conflicts can be caused by individual relations, academic competition, or intellectual approaches. The authors should refrain as much as possible from making agreements with sponsors in the opinion of gaining profit or any other advantage that restrict their ability to access all data of the study or analyze, interpret, prepare, and publish their articles. In order to prevent conflicts of interest, editors should refrain from bringing together those who may have any relationship between them during the evaluation of the studies. The editors, who make the final decision about the articles, should not have any personal, professional or financial ties with any of the issues they are going to decide.

Authors should inform the editorial board concerning potential conflicts of interest to ensure that their articles will be evaluated within the framework of ethical principles through an independent assessment process.

If one of the editors is an author in any manuscript, the editor is excluded from the manuscript evaluation process. In order to prevent any conflict of interest, the article evaluation process is carried out as double-blinded. Because of the double-blinded evaluation process, except for the Editor-in-Chief, none of the editorial board members, international advisory board members, or reviewers is informed about the authors of the manuscript or institutions of the authors.

Our publication team works devotedly to ensuring that the evaluation process is conducted impartially, considering all these situations.

The conflict of interest form that each author has to sign must be uploaded during the manuscript submission.



## İÇİNDEKİLER/CONTENS

## ÖZGÜN ARAŞTIRMALAR / ORIGINAL INVESTIGATIONS

- 86** Increasing the Sensitivity of *Leishmania* RNA Virus 2 (LRV2) Detection with a Modification in cDNA Synthesis  
*Leishmania* RNA Virüs 2 (LRV2) Saptanmasında cDNA Sentezindeki Bir Modifikasyon ile Hassasiyetin Artırılması  
Muhammed Nalçacı, Mehmet Karakuş, Yusuf Özbel, Ahmet Özbilgin, Seray Töz; İzmir, İstanbul, Manisa, Turkey
- 91** The *in vitro* anti-*Leishmania* Effect of *Zingiber officinale* Extract on Promastigotes and Amastigotes of *Leishmania major* and *Leishmania tropica*  
*Zingiber officinale* Özütünün *Leishmania major* ve *Leishmania tropica*'nın Promastigotları ve Amastigotları Üzerindeki *in vitro* anti-*Leishmania* Etkisi  
Jasem Saki, Elaheh Biranvand, Reza Arjmand; Ahvaz, Iran
- 97** Kronik Kutanöz Leishmaniasis'te Miltefosin Etkinliğinin *in vitro* Olarak Araştırılması  
*Investigation of in vitro Efficacy of Miltefosine on Chronic Cutaneous Leishmaniasis*  
Varol Tunalı, Mehmet Harman, İbrahim Çavuş, Orçun Zorbozan, Ahmet Özbilgin, Nevin Turgay; Muğla, İzmir, Diyarbakır, Manisa, Türkiye
- 102** Observation of Malaria Treatment with Dihydroartemisinin-Piperaquine Combination at Primary Health Care  
*Birinci Basamak Sağlık Hizmetlerinde Dihydroartemisinin-Piperaquine Kombinasyonu ile Sıtma Tedavisinin Etkinliğinin Gözlenmesi*  
Lambok Siahaan; Utara, Indonesia
- 108** Investigation of Intestinal and Blood Parasites in People Returning to Turkey with a History of Traveling Abroad During the Pandemic  
*Pandemi Sürecinde Yurt Dışı Seyahat Öyküsü Olup Türkiye'ye Dönen İnsanlarda İntestinal ve Kan Parazitlerinin Araştırılması*  
Abdurrahman Ekici, Esra Gürbüz, Ahmet Hakan Ünlü, Rahmi Yıldız, Selahattin Aydemir, Ahmed Galip Halidi, Nuriz Ödemiş, Sinan Karakuş, Şehriban Yürektürk, Mutalip Çiçek, Hasan Yılmaz; Van, Muş, Kırşehir, Turkey
- 114** Retrospective Results of Hacettepe University Faculty of Medicine Parasitology Laboratory Between 2014-2019  
*Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Parazitoloji Laboratuvarı'nın 2014-2019 Yılları Arası Sonuçlarının Retrospektif Olarak Değerlendirilmesi*  
Neşe İnal, Tuğçe Ünalın Altıntop, Sibel Ergüven, Yakut Akyön Yılmaz; Ankara, Amasya, Turkey
- 119** 2011-2020 Yılları Arasında Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi'ne Başvuran Hastalarda Bağırsak Parazitlerinin Dağılımının Retrospektif Olarak Değerlendirilmesi  
*Retrospective Analysis of the Distribution of Intestinal Parasites in Patients Admitted to Dicle University Faculty of Medicine Between the Years 2011-2020*  
Nezahat Akpolat, Fatih Çakır, Mutalip Çiçek, Alican Bilden; Diyarbakır, Kırşehir, Türkiye
- 124** The Impact of COVID-19 Pandemic on Access to Healthcare: The Experience of the Diagnostic Parasitology Laboratory of Ege University  
*COVID-19 Pandemisinin Sağlık Hizmetlerine Erişime Etkisi: Ege Üniversitesi Parazitoloji Direkt Tanı Laboratuvarı Deneyimi*  
Orçun Zorbozan; İzmir, Turkey



## İÇİNDEKİLER/CONTENS

- 129** Kafkas Üniversitesi Sağlık Araştırma ve Uygulama Hastanesi'nde Kistik Ekinokokkozis Klinik Ön Tanılı Hastalarda Anti-*Echinococcus granulosus* Seropozitifliği  
*Seropozitifity of Anti-Echinococcus granulosus in Patients with of Clinical Prediagnosis Cystic Echinococcosis at Kafkas University Health Research and Application Hospital*  
Mükremin Özkan Arslan, Neriman Mor, Hilal Bedir; Kars, Türkiye
- 133** Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde Kistik Ekinokokkozis Ön Tanılı Hastalarda Anti-*Echinococcus granulosus* Antikor Prevalansının Retrospektif Olarak Değerlendirilmesi  
*Retrospective Determination of the Prevelense of Anti-Echinococcus granulosus Antibodies in Cystic Echinococcosis Pre-diagnosed Patients at Erciyes University Faculty of Medicine*  
Merve Yürük, Ozan Yaman, Eda Sivcan, Emrah Erdoğan; Kayseri, Türkiye
- 140** Adıyaman Eğitim ve Araştırma Hastanesi'ne 2013-2020 Yılları Arasında Kistik Ekinokokkozis Şüphesiyle Başvuran Olguların Serolojik Değerlendirme Sonuçları  
*A Retrospective Evaluation of Serological Results of Cystic Echinococcosis Suspected Cases Admitted to Adıyaman Training and Research Hospital Between 2013-2020*  
Tuncay Çelik, Cüret Alev, Sadık Akgün, Emek Güldoğan, Funda Şahin; Adıyaman, Malatya, Türkiye
- 145** Primary Soft Tissue Hydatid Cysts  
*Primer Yumuşak Doku Yerleşimli Kist Hidatik*  
Mehmet Patmano, Durmuş Ali Çetin, Tufan Gümüş, Gülçin Patmano, Ali Erkan Yenigül; Şanlıurfa, Turkey

## DERLEME/REVIEW

- 150** Parazit ve Kanser İlişkisi  
*Parasite and Cancer Relationship*  
Figen Çelik, Sami Şimşek; Elazığ, Türkiye

## OLGU SUNUMU / CASE REPORT

- 163** Şırnak'ta Eksternal Oftalmomiyaz Olguları  
*External Ophthalmomiasis Cases in Şırnak*  
Kemal Gültekin, Sefer Özer Babat, Erdal Polat, Derya Dirim Erdoğan; Şırnak, İstanbul, İzmir, Türkiye

- 166** ERRATUM



## EDİTÖRDEN

2022 yılının ikinci sayısını 12 özgün araştırma makalesi, 1 olgu sunumu ve 1 editöre mektup olmak üzere 14 makale ile çıkarmaktayız.

Özgün araştırmalarda tıbbi ve veteriner parazitoloji alanlarından makaleler arasında; *Leishmania* ile ilgili üç makalede, *Leishmania* RNA virüsü saptanması, İranlı arařtırmacılarđan gelen ve Zingibar officinale'nin *in vitro* etkisi ve kronik şark çıbanında miltefosinin etkinliğini incelenmesinden bahsedilmektedir. Ayrıca, Ankara, Kırşehir ve Van'da bağırsak parazitlerinin durumunu inceleyen üç makale, sıtma tedavisinde Endonezya deneyimi vurgulayan bir makale, pandemi döneminin sağlık hizmetlerine etkisini araştıran bir makale yer almaktadır. Ek olarak *Echinococcus granulosus* ve kistik Ekinokokkozis ile ilgili de üç ayrı makaleye yer verilmektedir.

Derleme makalemizde ise parazit hastalıkları ile kanser ilişkisi incelenmiş olup olgu sunumlarında ise eksternal oftalmomyiasis olguları yer almaktadır.

SCI/SCI-Expanded kapsamında olan dergilerde yapacağınız yayınlarda dergimizde yer alan makalelere atıf yapılmasının, dergimizin bu endekse başvuru/kabul sürecinde büyük önem taşıdığını yeniden belirtmek isterim. Bilim alanımızın en önemli unsurlarından ve bizleri güçlendiren araçlarından biri olan "Türkiye Parazitoloji Dergisi"nin bu sayısının da bilimsel çalışmalarınıza ve birikimlerinize yararlı olmasını umuyorum.

**Prof. Dr. Yusuf Özbel**  
**Baş Editör**

# Increasing the Sensitivity of *Leishmania* RNA Virus 2 (LRV2) Detection with a Modification in cDNA Synthesis

## *Leishmania* RNA Virüs 2 (LRV2) Saptanmasında cDNA Sentezindeki Bir Modifikasyon ile Hassasiyetin Artırılması

✉ Muhammed Nalçacı<sup>1</sup>, ✉ Mehmet Karakuş<sup>2</sup>, ✉ Yusuf Özbel<sup>3</sup>, ✉ Ahmet Özbilgin<sup>4</sup>, ✉ Seray Töz<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Ege University Graduate School of Natural and Applied Sciences, Department of Biology, İzmir, Turkey

<sup>2</sup>University of Health Sciences Turkey Hamidiye Faculty of Medicine, Department of Medical Microbiology, İstanbul, Turkey

<sup>3</sup>Ege University Faculty of Medicine, Department of Parasitology, İzmir, Turkey

<sup>4</sup>Celal Bayar University Faculty of Medicine, Department of Parasitology, Manisa, Turkey

Cite this article as: Nalçacı M, Karakuş M, Özbel Y, Özbilgin A, Töz S. Increasing the Sensitivity of *Leishmania* RNA Virus 2 (LRV2) Detection with a Modification in cDNA Synthesis. Türkiye Parazit Derg 2022;46(2):86-90.

### ABSTRACT

**Objective:** *Leishmania* RNA virus was detected the first time in the New World *Leishmania* species. Recent studies were also showed the presence of *Leishmania* RNA virus 2 (LRV2) in Old World *Leishmania* species including Turkish *L. major* and *L. tropica* isolates. This study aimed to increase the sensitivity of qPCR with a modification in the denaturation step of cDNA preparation protocol.

**Methods:** In this study, LRV2+ three *L. major*, two *L. tropica* strains and *L. major* control strain (MHOM/SU/73/5-ASKH) were included. Total RNA isolation was done using different numbers of *Leishmania* promastigotes ( $10^8$ ,  $10^5$  and  $10^3$ ). Before cDNA synthesis, samples were denatured at 95 °C for 2 min, as a modification of the kit procedure. qPCR was undertaken using 0.5 mM primers (LRV F-HR/LRV R-HR) diluted in SYBR Green Master mix.

**Results:** We observed lower Ct values in amplicons with the modified version than with the classical kit protocol for cDNA synthesis, in all of the strains used in the study. The addition of pre-denaturation step at 95 °C showed lower Ct values meaning the sensitivity increased. Different parasite dilutions showed similar results.

**Conclusion:** It is important to increase the sensitivity especially with the aim for detecting LRV in clinical samples obtained from patients probably have less number of parasites. The presence and burden of the virus can help to understand the relationship between the clinical findings and the pathogenicity of the parasite which may lead to changes in the course of treatment.

**Keywords:** *Leishmania*, *Leishmania* RNA virus 2, LRV2, cDNA, qPCR

### ÖZ

**Amaç:** *Leishmania* RNA virüsü, ilk olarak yeni dünya *Leishmania* türlerinde tespit edilmiştir. Son çalışmalar, Türkiye'deki *L. major*, *L. tropica* izolatları dahil olmak üzere, eski dünya *Leishmania* türlerinde de *Leishmania* RNA virüsü 2'nin (LRV2) varlığını göstermiştir. Bu çalışmada LRV2'nin tespiti için cDNA hazırlama protokolünün denatürasyon aşamasında yapılan bir modifikasyon ile qPCR'nin duyarlılığının artırılması amaçlanmıştır.

**Yöntemler:** Bu çalışmada, LRV2+ 3 *L. major*, 2 *L. tropica* ve kontrol olarak *L. major* (MHOM/SU/73/5- ASKH) suşları kullanılmıştır. Total RNA izolasyonu  $10^8$ ,  $10^5$  ve  $10^3$  sayılarına ulaşan *Leishmania* promastigotları kullanılmıştır. cDNA sentezinden önce numuneler, kit prosedüründen farklı olarak 95 °C'de 2 dakika denatüre edilmiştir. qPCR, SYBR Green Master karışımında seyreltilmiş 0,5 mM primerler (LRV F-HR/LRV R-HR) kullanılarak yapılmıştır.

**Bulgular:** Klasik kit prosedüründen farklı olarak 95 °C'de ön denatürasyon adımının eklenmesi, duyarlılığın arttığını gösteren daha düşük Ct değerleri ortaya çıkarmıştır. Farklı parazit dilüsyonları ile de benzer sonuçlar gözlenmiştir.

**Sonuç:** Özellikle hastalardan elde edilen klinik örneklerde muhtemelen daha az sayıda parazit bulunması nedeniyle, LRV'nin saptanabilmesi amacıyla duyarlılığın artırılması önemlidir. Virüsün varlığı ve yükü, klinik bulgular ile parazitin patojenliği arasındaki ilişkiyi anlamaya yardımcı olabilecek ve bu da tedavi aşamasında değişikliklere yol açabilecektir.

**Anahtar Kelimeler:** *Leishmania*, *Leishmania* RNA virus 2, LRV2, cDNA, qPCR



Received/Geliş Tarihi: 07.12.2021 Accepted/Kabul Tarihi: 10.03.2022

Address for Correspondence/Yazar Adresi: Muhammed Nalçacı, Ege University Graduate School of Natural and Applied Sciences, Department of Biology, İzmir, Turkey

Phone/Tel: +90 555 677 48 39 E-mail/E-Posta: muhammednalcac@gmail.com ORCID ID: orcid.org/0000-0002-9265-2887

## INTRODUCTION

Leishmaniasis is a vector-borne disease and endemic in more than 98 countries with the main clinical forms as cutaneous, mucocutaneous and visceral leishmaniasis (1,2). As an estimation, 350 million people are at risk of leishmaniasis globally (2). As agents, more than 20 *Leishmania* spp. protozoan parasites in *Leishmania* genus are transmitted by infected female sand flies (3,4). Cutaneous leishmaniasis (CL), the most common clinical form, is endemic in New and Old World countries, with an estimated one million new cases each year. CL is mainly caused by *L. tropica* and *L. major*, and less frequently by *L. infantum* and *L. aethiopia* in the Old World. Also, localized CL cases caused by *L. donovani* have been reported (5,6). Turkey is one of the 12 countries including Syria, and Iran, as being high-burden (>2.500/year cases) for CL in 2016 according to World Health Organization (4,7).

In Turkey, CL is endemic in Southeast Anatolia and the East part of the Mediterranean region, and most of the cases (96%) were reported from Şanlıurfa, Adana, Osmaniye, Hatay, Diyarbakır, İçel and Kahramanmaraş. In recent years, CL cases were also reported in the areas where known as non-endemic possibly due to migrated refugees and non-permanent workers. *L. tropica* is the most reported agent of CL and followed by *L. infantum* and *L. major* in Turkey. Recently, the presence of *L. donovani* as a causative agent of CL has been also shown in the country (8,9). *L. tropica* is known to cause anthroponotic CL with a slow course (12-18 mo) and late ulceration. However, *L. major* is known as zoonotic CL and lesions show a severe inflammation and recover in fast course (2-8 mo). Frequently, *L. major* can cause big, ulcerative and usually wet lesions or dysfunctional scarring (8). The disease progresses to chronic form in 5-10% of total CL cases which does not improve spontaneously or with treatment in two years in Turkey (10).

Aggressive symptomatic outcomes of CL has been implemented to a strong correlation with parasite species due to the presence of parasite-intrinsic virulence factors (11). *Leishmania* RNA virus (LRV) belongs to a double-stranded RNA virus genus, in Totiviridae family. Because of differences in gene regulation and sequences, LRV differentiated as LRV1 and LRV2 that seen in the New and Old World respectively. LRV1 has been detected in *L. guyanensis*, *L. braziliensis* and *L. shawi* in the New World (12-15) while LRV2 has been detected in *L. major*, *L. aethiopia*, *L. infantum*, and *L. tropica* in the Old World (16-19). Recently, the role of LRV on the development of infectious metastases in the New World has been shown in some studies in both human and animal models and the presence of LRV1 predisposing to metastatic development indicates a relationship between

the virus and metastatic complications of the disease, such as mucocutaneous leishmaniasis (20). For this reason, the detection of the LRV became important for understanding different clinical outcomes of CL. For the detection of LRV, different molecular and serological methods are used with different sensitivities.

In this study, we aimed to increase the sensitivity of quantitative real-time polymerase chain reaction (qPCR) based detection of LRV with by adding a modification step in cDNA synthesis using *L. major* and *L. tropica* strains which are found to be LRV2-1 positive previously (19).

## METHODS

### Parasite Cultures

Previously isolated and cryopreserved, three *L. major* and two *L. tropica* LRV2 positive strains (19) and a control strain (MHOM/SU/73/5- ASKH, *L. major*) which was also LRV2 positive were included Table 1.

Mass cultivation of *Leishmania* promastigotes were performed in RPMI 1640 medium supplemented with 10% fetal calf serum at 24-25 °C. Different promastigote dilutions ( $1 \times 10^8$ ,  $1 \times 10^5$  and  $1 \times 10^3$ ) were prepared for comparison.

### RNA Isolation and Complementary DNA (cDNA) Synthesis

Total RNA was isolated with different promastigote dilutions using trizol reagent (Roche) as performed previously (19). The quantity of the extracted RNAs was analysed using a NanoDrop spectrometer 100 ng RNA was added per reaction. Synthesis of cDNA was performed using a cDNA Synthesis Kit (EvoScript Universal cDNA Master, Roche) with random hexamer primers according to the protocol provided by the manufacturer (15 min at 42 °C, 5 min 85 °C, 15 min at 65 °C and cool to 4 °C with an unlimited hold time). The modification was done prior to cDNA synthesis, the samples were denatured at 95 °C for 2 min, as a modification of the kit procedure.

### qPCR

Quantitative real-time PCR was performed with a reaction solution of 0.5 mM primers in SYBR Green Master mix (Roche). The reaction performed with an initial denaturation (95 °C for 5 min) followed by 40 amplification cycles (10 s at 95 °C, 10 s at 55 °C, 10 s at 72 °C) and a fluorescence detection step (70 °C to 95 °C) with quantification of amplified DNA after each cycle. The DNA oligonucleotides (Microsynth, Switzerland) targeted LRV 2-1 RNA Dependent RNA polymerase (*RdRp*) gene were used (18,19). Molecular grade water was used as negative control.

**Table 1.** LRV positive strains used in the study

| Strain WHO code       | Clinical type                | <i>Leishmania</i> species          | LRV code          | LRV accession number |
|-----------------------|------------------------------|------------------------------------|-------------------|----------------------|
| MHOM/TR/93/EP1        | VL                           | <i>L. tropica</i>                  | LRV2-Ltr-EP1      | MK24753              |
| MHOM/TR/04/EP92       | CL                           | <i>L. tropica</i>                  | LRV2-Ltr-EP92     | MK24757              |
| MHOM/TR/2012/CBU18    | CL                           | <i>L. major</i>                    | LRV2-Lmj-CBU18    | MK24760              |
| MHOM/TR/2014/CBU33    | CL                           | <i>L. major</i>                    | LRV2-Lmj-CBU33    | MK24761              |
| MHOM/TR/2013/CBUALA17 | CL                           | <i>L. major</i>                    | LRV2-Lmj-CBUALA17 | MK24762              |
| MHOM/SU/73/5ASKH      | International control strain | <i>L. major</i> (positive control) | LRV2-Lmj-5-ASKH   |                      |

WHO: World Health Organization, CL: Cutaneous leishmaniasis, VL: Visceral leishmaniasis

**Table 2. Sybr green real-time PCR assays for the detection of LRV2 and Ct values of different dilutions respectively. This relative abundance which gives a corresponding measure of the viral load per parasite may be one of the factors associated with the pathogenesis of *Leishmania***

| Strain WHO code       | Clinical type                | <i>Leishmania</i> species          | 1x10 <sup>8</sup> pre-denaturation (Ct value) | 1x10 <sup>5</sup> pre-denaturation (Ct value) | 1x10 <sup>3</sup> pre-denaturation (Ct value) | 1x10 <sup>8</sup> non-denaturation (Ct value) | 1x10 <sup>5</sup> non-denaturation (Ct value) | 1x10 <sup>3</sup> non-denaturation (Ct value) |
|-----------------------|------------------------------|------------------------------------|---|---|---|---|---|---|
| MHOM/TR/93/EP1        | VL                           | <i>L. tropica</i>                  | 31,22   | 36,84   | 37,55   | 36,28   | -   | -   |
| MHOM/TR/04/EP92       | CL                           | <i>L. tropica</i>                  | 17,97   | 31,64   | 36,45   | 20,45   | 29,91   | 39,94   |
| MHOM/TR/2012/CBU18    | CL                           | <i>L. major</i>                    | 2,33  | 6,67  | 7,20  | 4,67  | 9,05  | 11,02   |
| MHOM/TR/2014/CBU33    | CL                           | <i>L. major</i>                    | 26,17   | 32,67   | 35,28   | 28,72   | 33,19   | 39,94   |
| MHOM/TR/2013/CBUALA17 | CL                           | <i>L. major</i>                    | 30,08   | 30,25   | 31,37   | 32,48   | 34,37   | 38,08   |
| MHOM/SU/73/5ASKH      | International control strain | <i>L. major</i> (Positive control) | 7,78  | 8,37  | 9,96  | 10,81   | 11,09   | 11,70   |

WHO: World Health Organization, CL: Cutaneous leishmaniasis, VL: Visceral leishmaniasis, Ct: Cycle threshold, PCR: Polymerase chain reaction

## Statistical Analysis

Statistical analysis has not been made in this study.

## RESULTS

### Effect of pre-cDNA Modification on Cycle Threshold (Ct) Values

The differences were determined after the modification was applied. After the amplification of LRV2-1 specific RNA dependent RNA polymerase (RdRp) region, we observed lower Ct values in amplicons with modified version than classical kit protocol for cDNA synthesis in all of the strains used in the study (Only one strain at the 10<sup>5</sup> dilutions showed discordance with other results). This is showing that the sensitivity of the quantitative real time PCR (qPCR) is increasing by modification in cDNA synthesis protocol (Table 2).

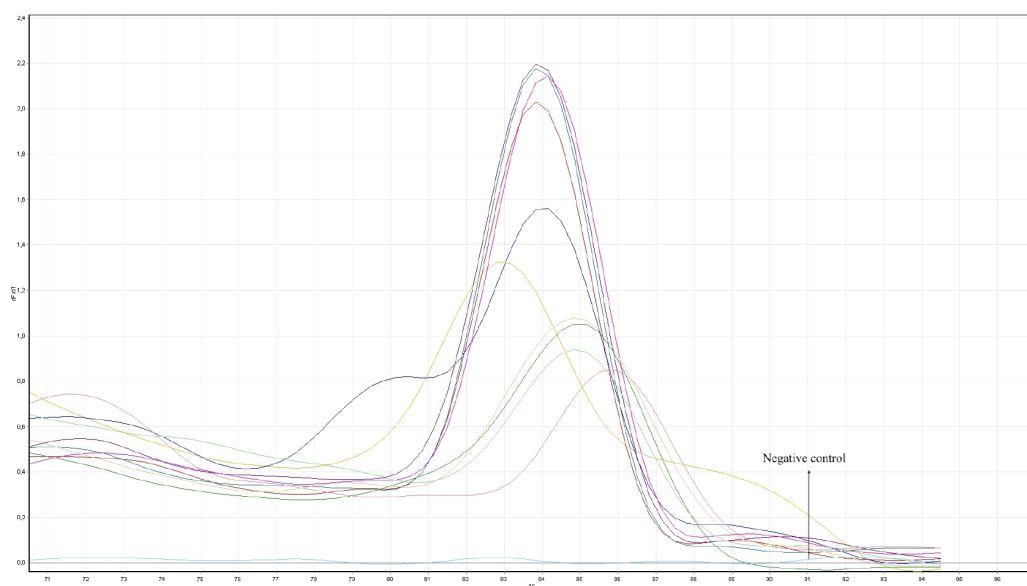
### Results with Limiting Dilution

Whether this difference in the sensitivity of qPCR performed with the products of the modified and classical cDNA synthesis is effected with the limitation of the parasite numbers is also examined. With this aim modified and classical protocols were performed to three different dilutions as 10<sup>8</sup>-10<sup>5</sup> and 10<sup>3</sup> to all strains included in the study and than PCR results were compared. Lower Ct values in 1x10<sup>8</sup> and 1x10<sup>5</sup> parasite numbers than 1x10<sup>3</sup> in all strains. When the test conducted using 10<sup>3</sup> parasites, Ct values increased to 37-38 depending on different strains (Table 2). These values can be considered as weak reactions and in some cases it can be said that they are inadequate to give clear results. In the melting curve analyzes, there were not any non-specific products. All of our products were higher than 80 °C showing that they are not primer dimers but PCR products (Figure 1).

## DISCUSSION

Studies have shown LRV positivity in *Leishmania* species/strains is one of the important factor in the worsening of prognosis of CL lesion and drug resistance of the causative agent (21). Previously, LRV was found to be positive in some *L. major* and *L. tropica* strains isolated from Turkey (19) after it is reported in the *L. major*, *L. infantum* and *L. aethiopica* strains from Old World countries (17,18). In this study, we aimed to increase the sensitivity of PCR by the modification of cDNA synthesis due to double stranded character of LRV. SYBR green qPCR was performed in order to compare the sensitivity of the modified method. In the literature, we could not find any application for LRV similar to our modification step (17,22). However, we have observed in several publications that for different double-stranded viruses a additional step is added before cDNA synthesis (23-25). In two studies, on Bursal disease virus seen in young chickens and Magnaporthe oryzae virus, which causes disease in rice plants, denaturation process was applied before cDNA synthesis. No information about the purpose of pre-denaturing was given in the studies (23,25). In recent studies on Pseudomonas virus and Saccharomyces cerevisiae virus, it has been reported that DMSO is used together with the temperature factor before cDNA synthesis. So far, successful results have been obtained in the denaturation of dsRNA. However, more research is needed on this subject (26,27).





**Figure 1.** SYBR green real-time PCR melt curve analysis. Melting analysis was performed to determine the presence of non-specific conditions such as primary dimer. The dissociation curves provide a melting temperature of the amplified PCR products thus confirming its specificity. The changes observed in the melting curves are due to differences in the virus genome PCR: Polymerase chain reaction

The modification in this study was applied in order to separate the chains of the double stranded virus, LRV2, allowed us to obtain different Ct values on the same strain. We observed lower Ct values in amplicons with the modified version for cDNA synthesis in the strains included in the study except one (MHOM/TR/04/EP92). We observed incompatibility in only this strain at the  $10^5$  dilutions, probably due to a manipulation in the lab. This is showing that the sensitivity of the qPCR increase with our modification in cDNA synthesis protocol. The importance of the modification was also showed with the limiting dilution of the parasites (Table 2). Higher positivity rates were obtained by molecular methods than either agarose gel method or serological methods in LRV studies (28). In our previous study, LRV2 could detected in three *L. major* strains by agarose gel method and PCR while seven *L. tropica* strains were found to be LRV2 positive only by PCR (19). Higher sensitivity is especially important for the LRV detection in patient's clinical samples in order to determine the prognosis of the disease.

The present study was performed using laboratory strains isolated before, therefore we did not have the clinical records. In Turkey, approximately 10% of CL cases were reported as chronic CL patients with a survey longer than two years. It is reported that, some CL cases caused by *L. major* were showing a rapid progressing course with severe inflammation and ulceration. These cases had frequently numerous large lesions with a bad appearance or scatrises which is causing functional disorders. Usually *L. tropica* causes small and dry lesions with a long course. However, some *L. tropica* cases have lesions continuing many years, resistant to therapy and especially spreading to the other parts of the face (8,10).

## CONCLUSION

The sensitivity of qPCR was increased with a modification in pre cDNA synthesis protocol. It is important especially for detecting

LRV in clinical samples obtained from patients which probably have less number of parasites especially to understand the relationship between LRV and pathogenicity.

### \*Ethics

**Ethics Committee Approval:** No studies were conducted on humans or animals in this study. Therefore, there was no need for approval from the local ethics committee.

**Informed Consent:** Patient consent not applicable for this study.

**Peer-review:** Externally peer-reviewed.

### \*Authorship Contributions

Concept: M.N., M.K., Y.Ö., S.T., Design: M.N., M.K., Y.Ö., S.T., Data Collection or Processing: M.N., A.Ö., S.T., Analysis or Interpretation: M.N., M.K., Y.Ö., A.Ö., S.T., Literature Search: M.N., S.T., Writing: M.N., Y.Ö., S.T.

**Conflict of Interest:** All authors declared that there is no conflict of interest.

**Financial Disclosure:** This work was supported by the Ege University Scientific Research Projects Coordination Unit (17-FEN-045) and partially by the Scientific and Technological Research Council of Turkey (TÜBİTAK) project no: 144S999.

## REFERENCES

1. Steverding D. The history of leishmaniasis. *Parasit Vectors* 2017; 10: 82.
2. WHO. Department of Control of Neglected Tropical Diseases Global leishmaniasis update, 2006-2015: a turning point in leishmaniasis surveillance. *Weekly Epidemiological Record* 2017; 92: 557-65.
3. MacMorris-Adix M. Leishmaniasis: A review of the disease and the debate over the origin and dispersal of the causative parasite Leishmania. *Macalester Reviews in Biogeography* 2009; 1.
4. WHO. Leishmaniasis. Available from: <https://www.who.int/leishmaniasis/disease/en/2019> (accessed october 2019)
5. van Henten S, Adriaansen W, Fikre H, Akuffo H, Diro E, Hailu A, et al. Cutaneous Leishmaniasis Due to *Leishmania aethiopsica*. *EClinicalMedicine* 2019; 6: 69-81.

6. Özbilgin A, Yıldırım A, Çavuş İ, Baştemir S. Three Autochthonous Cutaneous *Leishmaniasis* Cases in Manisa. *Türk Mikrobiyol Cem Derg* 2016; 45: 103-8.
7. Uzun S, Gürel MS, Durdu M, Akyol M, Fettahloğlu Karaman B, Aksoy M, et al. Clinical practice guidelines for the diagnosis and treatment of cutaneous leishmaniasis in Turkey. *Int J Dermatol* 2018; 57: 973-82.
8. Harman M. Cutaneous Leishmaniasis. *Turk J Dermatol* 2015; 9: 168-76.
9. Özbilgin A, Çavuş İ, Yıldırım A, Gündüz C. [Do the rodents have a role in transmission of cutaneous leishmaniasis in Turkey?] *Mikrobiyol Bul* 2018; 52: 259-72.
10. Gurel MS, Yeşilova Y, Olgen MK, Ozbel Y. [Cutaneous Leishmaniasis in Turkey]. *Turkiye Parazitoloj Derg* 2012; 36: 121-9.
11. Ives A, Ronet C, Prevel F, Ruzzante G, Fuertes-Marraco S, Schutz F, et al. Leishmania RNA virus controls the severity of mucocutaneous leishmaniasis. *Science* 2011; 331: 775-8.
12. Tarr PI, Aline RF, Smiley BL, Scholler J, Keithly J, Stuart K. LR1: a candidate RNA virus of *Leishmania*. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1988; 85: 9572-5.
13. Stuart KD, Weeks R, Guilbride L, Myler PJ. Molecular organization of *Leishmania* RNA virus 1. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1992; 89: 8596-600.
14. Salinas G, Zamora M, Stuart K, Saravia N. *Leishmania* RNA Viruses in *Leishmania* of the *Viannia* Subgenus. *Am J Trop Med Hyg* 1996; 54: 425-9.
15. Cantanhêde LM, da Silva Júnior CF, Ito MM, Felipin KP, Nicolette R, Salcedo JMV, et al. Further Evidence of an Association between the Presence of *Leishmania* RNA Virus 1 and the Mucosal Manifestations in Tegumentary Leishmaniasis Patients. *PLoS Negl Trop Dis* 2015; 9: e0004079.
16. Scheffter SM, Ro YT, Chung IK, Patterson JL. The complete sequence of *Leishmania* RNA virus LRV2-1, a virus of an Old World parasite strain. *Virology* 1995; 212: 84-90.
17. Zangger H, Hailu A, Desponds C, Lye LF, Akopyants NS, Dobson DE, et al. *Leishmania aethiopia* Field isolates bearing an endosymbiotic dsRNA virus induce pro-inflammatory cytokine response. *PLoS Negl Trop Dis* 2014; 8: e2836.
18. Hajjarian H, Mahdi M, Mohebbali M, Samimi-Rad K, Ataei-Pirkooh A, Kazemi-Rad E, et al. Detection and molecular identification of leishmania RNA virus (LRV) in Iranian *Leishmania* species. *Arch Virol* 2016; 161: 3385-90.
19. Nalçacı M, Karakuş M, Yılmaz B, Demir S, Özbilgin A, Özbel Y, et al. Detection of *Leishmania* RNA virus 2 in *Leishmania* species from Turkey. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2019; 113: 410-7.
20. Hartley M-A, Ronet C, Zangger H, Beverley SM, Fasel N. *Leishmania* RNA virus: when the host pays the toll. *Front Cell Infect Microbiol* 2012; 2: 99.
21. Ives A, Masina S, Castiglioni P, Prével F, Revaz-Breton M, Hartley MA, et al. MyD88 and TLR9 dependent immune responses mediate resistance to *Leishmania guyanensis* infections, irrespective of *Leishmania* RNA virus burden. *PLoS One* 2014; 9: e96766.
22. de Souza MM, Manzine LR, da Silva MVG, Bettini J, Portugal RV, Cruz AK, et al. An improved purification procedure for *Leishmania* RNA virus (LRV). *Braz J Microbiol* 2014; 45: 695-8.
23. Urayama SI, Takaki Y, Nunoura T. FLDS: A comprehensive DSRNA sequencing method for intracellular RNA virus surveillance. *Microbes Environ* 2016; 31: 33-40.
24. Crabtree AM, Kizer EA, Hunter SS, Van Leuven JT, New DD, Fagnan MW, et al. A Rapid Method for Sequencing Double-Stranded RNAs Purified from Yeasts and the Identification of a Potent K1 Killer Toxin Isolated from *Saccharomyces cerevisiae*. *Viruses* 2019; 11: 70.
25. Boot HJ, ter Huurne AH, Peeters BP. Generation of full-length cDNA of the two genomic dsRNA segments of infectious bursal disease virus. *J Virol Methods* 2000; 84: 49-58.
26. Wilcox AH, Delwart E, Díaz-Muñoz SL. Next-generation sequencing of dsRNA is greatly improved by treatment with the inexpensive denaturing reagent DMSO. *Microb Genom* 2019; 5: e000315.
27. Nwokeoji AO, Kung AW, Kilby PM, Portwood DE, Dickman MJ. Purification and characterisation of dsRNA using ion pair reverse phase chromatography and mass spectrometry. *J Chromatogr A* 2017; 1484: 14-25.
28. Zangger H, Ronet C, Desponds C, Kuhlmann FM, Robinson J, Hartley MA, et al. Detection of *Leishmania* RNA virus in *Leishmania* parasites. *PLoS Negl Trop Dis* 2013; 7: e2006.

# The *in vitro* anti-*Leishmania* Effect of *Zingiber officinale* Extract on Promastigotes and Amastigotes of *Leishmania major* and *Leishmania tropica*

*Zingiber officinale* Özütünün *Leishmania major* ve *Leishmania tropica*'nın Promastigotları ve Amastigotları Üzerindeki *in vitro* anti-*Leishmania* Etkisi

✉ Jasem Saki<sup>1</sup>, ✉ Elaheh Biranvand<sup>2</sup>, ✉ Reza Arjmand<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Cellular and Molecular Research Center, Medical Basic Sciences Research Institute, Ahvaz Jundishapur University of Medical Sciences, Ahvaz, Iran

<sup>2</sup>Department of Parasitology, School of Medicine, Ahvaz Jundishapur University of Medical Science, Ahvaz, Iran

Cite this article as: Saki J, Biranvand E, Arjmand R. The *in vitro* anti-*Leishmania* Effect of *Zingiber officinale* Extract on Promastigotes and Amastigotes of *Leishmania major* and *Leishmania Tropica*. Türkiye Parazitoloj Derg 2022;46(2):91-6.

## ABSTRACT

**Objective:** Recently, the use of pentavalent antimony compounds for *Leishmaniasis* treatment has been associated with disease recurrence, drug resistance, and severe side effects. Therefore, there is a need to develop alternative treatment strategies. This study investigates the *in vitro* effects of *Zingiber officinale* on promastigotes and amastigotes of *Leishmania major* and *Leishmania tropica*.

**Methods:** Promastigotes and amastigotes of *Leishmania major* and *Leishmania tropica* were cultured and mass-produced in an RPMI1640 medium enriched with other necessary compounds. The MTT colorimetric method and calculating the IC50 value were used to evaluate the anti-leishmania activity of hydroalcoholic extract of *Zingiber officinale*.

**Results:** The hydroalcoholic extract of *Zingiber officinale* inhibited the growth of *Leishmania major* and *Leishmania tropica* promastigotes in 24, 48, and 72 hours after *in vitro* incubation. The IC50 of hydroalcoholic extract of *Zingiber officinale* was 56 µg/mL for *Leishmania major* and 275 µg/mL for *Leishmania tropica* promastigotes after 72 hours. The IC50 of hydroalcoholic extract of *Zingiber officinale* was 75 µg/mL for *Leishmania major* and 325 µg/mL for *Leishmania tropica* amastigotes after 72 hours.

**Conclusion:** The results showed that hydroalcoholic extract of *Zingiber officinale* has cytotoxicity properties, and *Leishmania tropica* has a higher resistance to hydroalcoholic extract of *Zingiber officinale* than *Leishmania major*. Further research is recommended.

**Keywords:** *Zingiber officinale*, *Z. officinale*, gingers, *Leishmania major*, *Leishmania tropica*

## ÖZ

**Amaç:** Son zamanlarda, *Leishmaniasis* tedavisinde beş değerlikli antimon bileşiklerinin kullanımı, hastalığın tekrarlaması, ilaç direnci ve ciddi yan etkiler ile ilişkilendirilmiştir. Bu nedenle alternatif tedavi stratejilerinin geliştirilmesine ihtiyaç vardır. Bu çalışmanın amacı, *Zingiber officinale*'nin *Leishmania major* ve *Leishmania tropica*'nın promastigotları ve amastigotları üzerindeki laboratuvar etkilerini araştırmaktır.

**Yöntemler:** *Leishmania major* ve *Leishmania tropica* promastigotları ve amastigotları, diğer temel bileşiklerle zenginleştirilmiş RPMI1640 ortamında kültürlenerek toplu olarak üretilmiştir. Zencefilin hidroalkolik ekstraktının *anti-Leishmania* aktivitesini değerlendirmek için MTT kolorimetrik yöntem ve IC50 değeri kullanılmıştır.

**Bulgular:** *Zingiber officinale*'nin hidroalkolik özütü, *in vitro* inkübasyondan 24, 48 ve 72 saat sonra *Leishmania major* ve *Leishmania tropica* promastigotlarının büyümesini engellemiştir. *Zingiber officinale*'nin hidroalkolik ekstraktının IC50'si 72 saat sonra *Leishmania major* için 56 µg/mL ve *Leishmania tropica* promastigotlar için 275 µg/mL olarak tespit edilmiştir. *Zingiber officinale*'nin hidroalkolik ekstraktının IC50'si 72 saat sonra *Leishmania major* için 75 µg/mL ve *Leishmania tropica* amastigotes için 325 µg/mL olarak sonuçlanmıştır.



Received/Geliş Tarihi: 10.04.2021 Accepted/Kabul Tarihi: 17.12.2021

**Address for Correspondence/Yazar Adresi:** Reza Arjmand, Cellular and Molecular Research Center, Medical Basic Sciences Research Institute, Ahvaz Jundishapur University of Medical Sciences, Department of Parasitology, Ahvaz, Iran

**Phone/Tel:** +989161135448 **E-mail/E-Posta:** arjmand.reza@yahoo.com **ORCID ID:** orcid.org/0000-0003-4990-6586

**Sonuç:** Sonuçlar, *Zingiber officinale*'nin hidroalkolik özütünün sitotoksisine özelliklerine sahip olduğunu göstermektedir. Ayrıca, *Leishmania tropica*, *Zingiber officinale*'nin hidroalkolik özüne karşı *Leishmania major*'dan daha yüksek bir dirence sahiptir. Konu ile ilgili daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır.

**Anahtar Kelimeler:** *Zingiber officinale*, *Z. officinale*, zencefil, *Leishmania major*, *Leishmania tropica*

## INTRODUCTION

The protozoan parasite of Kinetoplastida called *Leishmania* causes *Leishmaniasis*, which has different forms of clinical presentation, including skin and mucosal lesions and visceral signs (1,2). *Leishmania* is an intracellular parasite that lives in the phagolysosome of vertebrate phagocytic cells. Phlebotomine sand flies play the role of the vector of this parasite (3-5). This tropical infection, commonly seen and ignored in developing countries, is an emerging public health problem in about 2 to 4 million new cases and almost leads to 70,000 deaths each year (6). According to the World Health Organization (WHO) report, around 13 million people have been affected, 350 million others are at the risk of exposure to this disease, and 2 million new patients are added to this number annually (7-10). Iran is one of 10 countries where 75% of global cutaneous leishmaniasis cases have been reported. In addition, it ranks first place in the Middle East in terms of reported cases of cutaneous leishmaniasis (7).

Today, with the increase in the number of patients with defective immune systems, opportunistic infections such as leishmaniasis are increasing. The treatment with pentavalent antimony drugs, which is the first preference for treating leishmaniasis, is limited due to its numerous side effects and drug resistance (11). Pentavalent antimony compounds, including meglumine antimoniate (glucantime), and sodium stibogluconate (pentostam), remain the first-line treatment for all clinical forms of Leishmaniasis. These compounds inhibit adenosine triphosphate production by interrupting the parasite phosphodiesterase enzyme (12-14). However, due to inherent toxicity and frequent infections, these drugs have side effects such as liver and heart disorders and biochemical changes (15). Considering the drug resistance and tremendous side effects of these compounds, researchers seek alternative forms of treatment that are more effective with fewer side effects (16).

It is essential to study medicinal plants to find a suitable drug against the *Leishmania* parasite and Leishmaniasis (17). Several herbal compounds have been used so far for the treatment of cutaneous leishmaniasis lesions. Various researchers have recently evaluated the *in vivo* and *in vitro* effects of the parasite's essential oils and extracts of some local and native plants. One of these plants is *Zingiber officinale*, that antifungal, antibacterial, and even antiparasitic properties have been proven (17-21). *Zingiber officinale* is a yellow plant with purple petioles. Its main constituents include sugars (50-70%), fats (3-18%), oleoresins (4-5.5%) and spicy compounds (1-3%). The ingredients of *Zingiber officinale* include *gingerol shogaols*, *zingeronone*, *Zingiberene*, and *Zabolin*, which make the odor and flavor of *Zingiber officinale* (22,23).

This study, among the MTT colorimetric, aims to determine the *in vitro* effects of the extract of *Zingiber officinale* on promastigotes and amastigotes of *Leishmania major* (MRHO/IR/75/ER) and *Leishmania tropica* (MHOM/IR/02/Mash 10).

## METHODS

### Cultivation of Promastigotes

The standard promastigotes of *L. tropica* (MHOM/IR/02/Mash 10) and *L. major* (MHOM/IR/75/ER) were prepared from Ahvaz Jundishapur University of Medical Sciences. Parasites were culture in RPMI1640 enriched with 10% fetal calf serum (FCS) and antibiotics (100 IU/mL penicillin and 100 IU/mL streptomycin) at 25±2 °C. The optimal 1×10<sup>6</sup> per mL parasite was obtained by counting promastigotes by a hemocytometer slide.

### Cultivation of Amastigotes

To culture, the amastigotes forms of *L. major* and *L. tropica*, in the first step, the enriched RPMI1640 medium's acidity with 10% FCS containing 1×10<sup>6</sup> mL of the parasite was reduced to pH=5-5.5. Culture flasks were kept at an incubator (25 °C & 5% CO<sub>2</sub>). The temperature was increased by 2-3 °C daily until the optimum temperature of 32°C was obtained. Within four days, the parasites were transformed from promastigotes to amastigotes (24).

### Preparation of Zingiber officinale Extract

The *Zingiber officinale* rhizome was washed with water and dried, and then completely ground. Extraction was carried out using the 80% methanol percolation method and then evaporated at 40 °C and a low pressure using a rotary evaporator device, and the extract was condensed. The condensed extract was stored at 60 °C in a hot, dry oven and then was kept at 4 °C until use. The *Zingiber officinale* extracts were prepared at 600, 300, 150, 75, 37.5, 18.75, and 9.375 µg/mL concentrations.

Promastigotes were exposed to different concentrations of *Zingiber officinale* extract. 100 µL of the RPMI1640 medium enriched with 10% FCS containing at least 1×10<sup>5</sup> promastigotes were placed in 96-well plates, and 100 µL of the hydroalcoholic solution of *Zingiber officinale* extract was added to the wells at concentrations of 600, 300, 150, 75, 37.5, 18.75, and 9.375 µg/mL. The promastigotes were incubated for three days at 25±2°C. The RPMI1640 culture medium containing parasites without *Zingiber officinale* extract was used as a control. All tests were performed in triplicate. Amastigotes were exposed to different concentrations of *Zingiber officinale* extract. 100 µL of the RPMI1640 medium enriched with 10% FCS containing at least 1×10<sup>5</sup> amastigotes was placed in 96-well plates, and 100 µL of the *Zingiber officinale* extract solution was added to the wells at concentrations of 1.200, 600, 300, 150. 75, 37.5, and 18.75 µg/mL. The amastigotes were incubated for three days at 32 °C. The RPMI1640 culture medium containing parasites without *Zingiber officinale* extract was used as a control.

The parasites incubated with *Zingiber officinale* extract were evaluated using the methyl thiazolyl tetrazolium assay (MTT) method after 24, 48, and 72 hours. The MTT powder was prepared at a concentration of 5 mg/mL in PBS (Phosphate Buffered Saline), and 20 µL of it was added to each well so that the final concentration of MTT would reach 0.5 mg/mL. The plates were incubated at 25±2 °C for 2-5 hours. Subsequently, 100 µL of 1% dimethyl sulfoxide was added to each well and mixed



well to help solve the insoluble crystalline formazan formed due to the reduction of tetrazolium by the succinate dehydrogenase enzyme. After 20 minutes of incubation, the wells' optical density (OD) was read with The ELISA reader device at 570 nm. The cell viability percentage was calculated using the Excel software and the formula: [Viable cell %= (AT-AB)/(AC-AB) ×100], where AB represents the optical density of the blank well, AC represents the optical density of the control well, and AT represents the optical density of the drug-treated cell. The results were calculated in an IC50 measurement by linear regression test (25).

### Statistical Analysis

IC 50 values of promastigotes and intracellular amastigotes were calculated for the mean and standard deviation. We performed all tests in triplicate. The mean and standard deviation of the three trials were registered. The data were analyzed using SPSS 19. Statistical analysis of the differences among mean values gotten for the experimental groups was done by analyzing variance (ANOVA). Values less than 0.05 were considered significant.

## RESULTS

The IC50 values of the *Zingiber officinale* extract for *L. major* after 24, 48, and 72 hours were 112, 90, and 56 µg/mL, respectively, while the IC50 values for *L. tropica* at those times were 600, 390, and 275 µg/mL respectively.

The IC50 values of the *Zingiber officinale* extract for amastigotes of *L. major* after 24, 48, and 72 hours were 130, 105, and 75 µg/mL, respectively, while the IC50 values for *L. tropica* at those times were 720, 430, and 325 µg/mL respectively. According to these results, *Zingiber officinale* extract showed a concentration and time-dependent cytotoxicity activity against promastigotes and amastigotes of *L. major* and *L. tropica*. However, the value of time for inhibitory effect was observed less than an increase in *Zingiber* concentrations. Over time, the cell viability increased but was still not significant for *L. tropica* promastigotes, *L. major* amastigotes, and *L. tropica* amastigotes between 24 and 48 hours. At the same time, cell viability was substantial between 24 and 72 hours (Table 1, Figures 1-4).

## DISCUSSION

Leishmaniasis is a public health concern throughout the world, especially in tropical and subtropical countries (9). There are various drugs for the treatment of Leishmaniasis, but their toxicity, side effects, and drug resistance are problems associated with their use (14,26). According to the WHO, almost 80% of people use traditional medicines to treat their illnesses (27). Today, herbal drugs for treating parasitic diseases, especially

Leishmaniasis, have special significance, and essential oils and extracts of various herbs have been used in recent years to treat cutaneous Leishmaniasis. Since herbal medicines are more cost-effective and have fewer side effects than chemical medicines, they can be an excellent alternative. Many studies have been conducted on the effect of medicinal herbs such as Thyme, Yarrow, Propolis, Sideritis, Medlar tree leaf, and many other herbs on Leishmaniasis. These studies indicate that the medicinal herb extract has an inhibitory effect on parasite growth in some cases. The inhibitory effect of *Zingiber officinale* extract on many microorganisms has been reported in recent years (28-30).

A study conducted by Shoaie et al. (20) in 2012 on clinical species of *Candida albicans* showed that *Zingiber officinale* has an inhibitory effect on the growth of it. The minimum inhibitory concentration of *Zingiber officinale* extracts on *Candida albicans* was 62.25 µg/mL (20). Feizi et al. (31) investigated the effects of methanol extract of *Zingiber officinale* on protozoa at three concentrations of 25, 50, and 100 mg/mL at different times. This study showed that the ethanolic extract of *Zingiber officinale* in concentrations of 50, 100, and 150 mg/mL killed 100% of the protozoa after 60, 90, and 120 minutes (31). Duarte et al. (32), investigated the effect of *Zingiber officinale* extract and F10 fraction on promastigotes of *L. amazonensis* and obtained the IC50 values of 125.5 µg/mL for aqueous extract of *Zingiber officinale* and 49.8 µg/mL for the F10 fraction of *Zingiber officinale* F10.

In some studies, nanoemulsion preparation based on plant extracts for anti-Leishmania use has been very promising (33). One of these anti-Leishmania extracts is derived from *Artemisia dracuncululus* (Tarragon). Some active ingredients of which are flavonoids, phenolic acids, coumarins, and Alkamides (33,34). Another herbal medicine that has been attributed to the anti-amastigote forms of *L. tropica* properties is *Zataria multiflora* (35), however, there are limited studies on *L. tropica* in the literature. Further, the analyses confirmed that the main components of essential oil were *thymol* (monoterpenoid phenol), *carvacrol* (phenolic monoterpenoid), and *p-cymene* (monoterpene), that the presence of all these active ingredients in *Zingiber officinale* has also been reported (35-37). The therapeutic activities of *Zingiber* are mainly attributed to its active plant compounds 6-gingerol, 6-shogaol, zingerone, and other phenolics and flavonoids. *Gingerol* has been reported as the most abundant bioactive compound in *Zingiber* with various medicinal effects, including antioxidant, analgesic, anti-inflammatory, and antipyretic properties (38,39). A study evaluating 6-gingerol alone in combination with amphotericin B on the *L-major* stage using experimental and *in vivo* rat models stated that the binding affinity of 6-gingerol and IFN-γ (interferon-gamma) was the basis of the docking conformations (38).

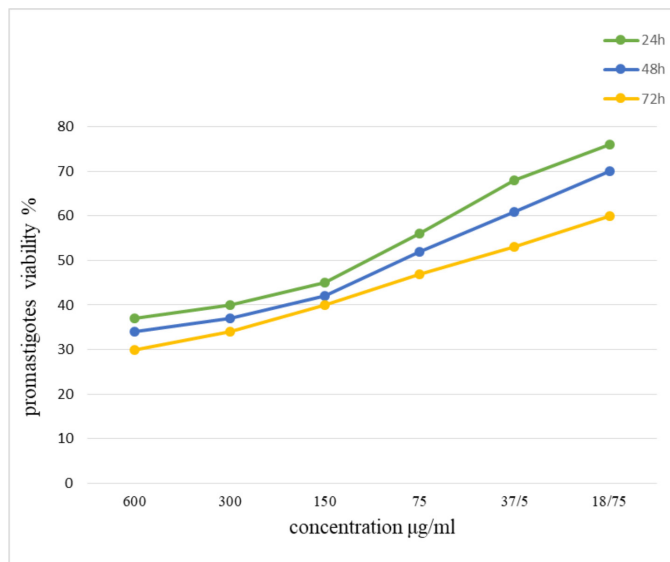
This study investigated the inhibitory effects of *Zingiber officinale* extract on both promastigotes and amastigotes of *L. major* and *L. tropica*. The study showed an increase in the extract concentration and an increase in incubation time, decreasing the survival percentage of the parasite's two strains. Besides, the *Zingiber officinale* extract has a more significant inhibitory effect on *L. major* than *L. tropica*. As a result, higher concentrations of *Zingiber officinale* are needed to kill the *L. tropica* parasite, and the *Zingiber officinale* extract had a more significant effect on the promastigotes of the two strains than on their amastigotes. However, the value of time for inhibitory effect in this study was less observed than an increase in *Zingiber* concentrations.

**Table 1. The cytotoxicity activity of *Zingiber officinale* extracts on *L. major* and *L. tropica***

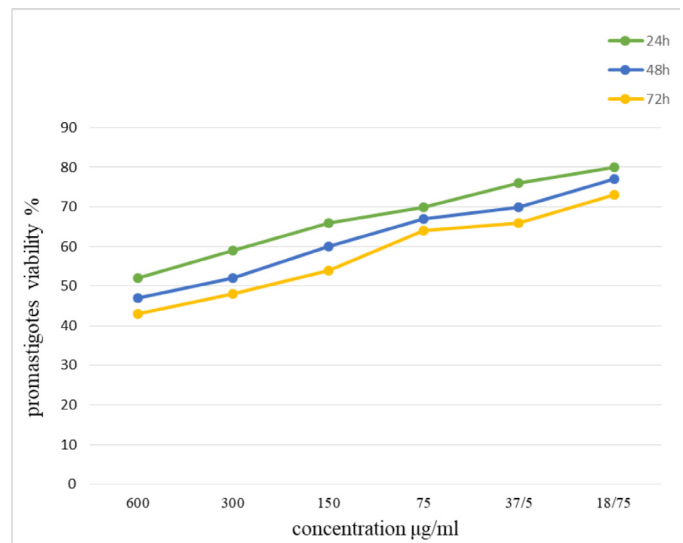
| Parasite                          | Cytotoxicity µg/mL (IC50) |            |            |
|-----------------------------------|---------------------------|------------|------------|
|                                   | 24 h                      | 48 h       | 72 h       |
| <i>L. major</i> (promastigotes)   | 112±9.03                  | 90±6.6     | 56±10*     |
| <i>L. tropica</i> (promastigotes) | 600±17.1                  | 390±14.2** | 275±8.9*** |
| <i>L. major</i> (amastigotes)     | 130±8                     | 105±6.3*   | 75±8.4**   |
| <i>L. tropica</i> (amastigotes)   | 720±39.04                 | 430±22.8** | 325±15.4** |

Data expressed as mean ± standard deviation. \*p<0.05, \*\*p<0.01, \*\*\*p<0.001 compared to first time (24 h)

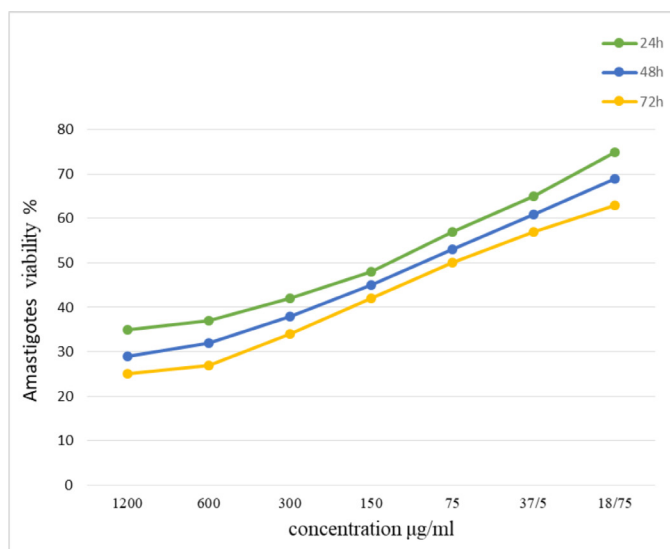




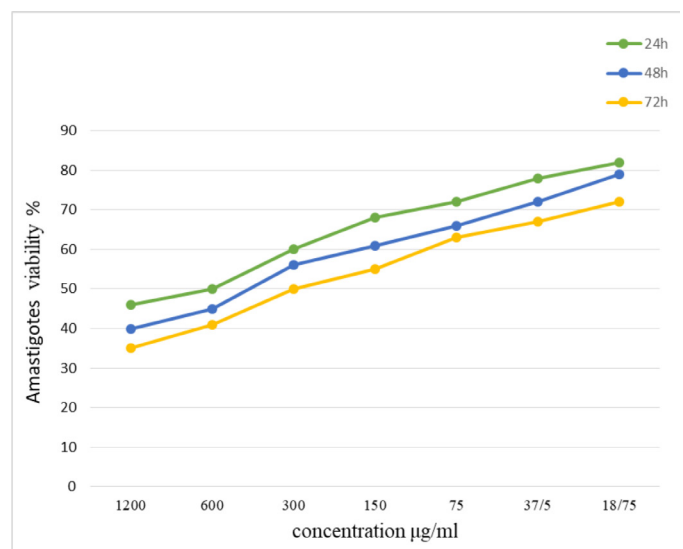
**Figure 1.** The cell viability of *L. major* promastigotes at different concentrations of *Zingiber officinale* extract after 24, 48, and 72 hours of incubation



**Figure 2.** The cell viability of *L. tropica* promastigotes at different concentrations of *Zingiber officinale* extract after 24, 48, and 72 hours of incubation



**Figure 3.** The cell viability of *L. major* amastigotes at varying concentrations of *Zingiber officinale* extract after 24, 48, and 72 hours of incubation



**Figure 4.** The cell viability of *L. tropica* amastigotes at varying concentrations of *Zingiber officinale* extract after 24, 48, and 72 hours of incubation

## CONCLUSION

This study confirms the *in vitro* inhibitory effects of *Zingiber officinale* on the promastigotes and amastigotes of both *L. major* and *L. tropica*. Since the pathogens form of this parasite is intracellular, further experiments are necessary to evaluate the effect of the mentioned extract on the *Leishmania* parasite in animal models and human volunteers in later stages.

## ACKNOWLEDGMENT

This study is financially supported by Grant (no: OG-94112) from the Research Deputy of Ahvaz Jundishapur University of Medical Sciences, Iran. The authors would like to kindly appreciate the cooperation of the parasitology department staff for the period of conduction. The Ethics Committee of Ahvaz Jundishapur

University of Medical Sciences approved this experiment, and ethical approval no: IR.AJUMS.REC.1394.151.

### \*Ethics

**Ethics Committee Approval:** The Ethics Committee of Ahvaz Jundishapur University of Medical Sciences approved this experiment, and ethical approval no: IR.AJUMS.REC.1394.151.

**Informed Consent:** Given that this study was performed *in vitro*, there was no need for informed consent.

**Peer-review:** Externally and internally peer-reviewed.

### \*Authorship Contributions

Surgical and Medical Practices: J.S., E.B., R.A., Concept: J.S., R.A., Design: J.S., R.A., Data Collection or Processing: E.B., R.A., Analysis or Interpretation: J.S., R.A., Literature Search: J.S., E.B., R.A., Writing: J.S., E.B., R.A.

**Conflict of Interest:** No conflict of interest was declared by the authors.

**Financial Disclosure:** This study is financially supported by Grant (no: OG-94112) from the Research Deputy of Ahvaz Jundishapur University of Medical Sciences, Iran.

## REFERENCES

- Babaeekhou L, Mohebalı M, Lahiji N, Mehrabitavana A. The therapeutic effects of Eucalyptus, Myrtus, Ferula, Artemisia, Allium and Urtica extracts against cutaneous leishmaniasis caused by Leishmania major in small white mice (out-bred). *Hakim Research Journal* 2007; 10: 21-7.
- Gürel MS, Yesilova Y, Öngen MK, Özbel Y. [Cutaneous leishmaniasis in Turkey]. *Turkiye Parazitol Derg* 2012; 36: 121-9.
- Saha P, Mukhopadhyay D, Chatterjee M. Immunomodulation by chemotherapeutics against Leishmaniasis. *Int Immunopharmacol* 2011; 11: 1668-79.
- Taran M, Mohebalı M, Esmaeli J. In vivo efficacy of gum obtained pistacia atlantica in experimental treatment of cutaneous leishmaniasis. *Iran J Public Health* 1970; 39: 36-41.
- Van Assche T, Deschacht M, Inocencio da Luz R, Maes L, Cos P. Leishmania-macrophage interactions: Insights into the redox biology. *Free Radic Biol Med* 2011; 51: 337-51.
- Direkel Ş, Ünver Y, Akdemir C. Antileishmanial Antileishmanial Activity of New Synthesized Schiff and Mannich (Morpholine) Base Compounds. *Turkiye Parazitol Derg* 2020; 44: 216-20.
- Alvar J, Vélez ID, Bern C, Herrero M, Desjeux P, Cano J, et al. Leishmaniasis worldwide and global estimates of its incidence. *PloS One* 2012; 7: e35671.
- Sinha PK, Pandey K, Bhattacharya SK. Diagnosis & management of leishmania/HIV co-infection. *The Indian J Med* 2005; 121: 407-14.
- WHO Expert Committee on the Control of the Leishmaniasis & World Health Organization. Control of the leishmaniasis: report of a meeting of the WHO Expert Committee on the Control of Leishmaniasis, Geneva, 22-26 March 2010. Geneva: World Health Organization; 2010.
- Shakila A, Bilqees FM, Salim A, Moinuddin M. Geographical distribution of cutaneous leishmaniasis and sand flies in Pakistan. *Turkiye Parazitol Derg* 2006; 30: 1-6.
- Limoncu ME, Eraç B, Gürpınar T, Özbilgin A, Balcıoğlu IC, Hoşgör-Limoncu M. Investigation of in vitro antileishmanial activity of moxifloxacin, linezolid and caspofungin on Leishmania tropica promastigotes. *Turkiye Parazitol Derg* 2013; 37: 1-3.
- Khademvatan S, Gharavi MJ, Rahim F, Saki J. Miltefosine-induced apoptotic cell death on Leishmania major and L. tropica strains. *Korean J Parasitol* 2011; 49: 17-23.
- Croft SL, Yardley V. Chemotherapy of leishmaniasis. *Curr Pharm Des* 2002; 8: 319-42.
- Croft SL, Sundar S, Fairlamb AH. Drug Resistance in Leishmaniasis. *Clin Microbiol Rev* 2006; 19: 111-26.
- Kazemi E, Talari S, Hooshyar H. The effect of an alcoholic extract of Berberis Vulgaris on Cutaneous leishmaniasis (L. major) in BALB/c mice. *Journal of School of Public Health and Institute of Public Health Research* 2007; 5: 35-42.
- Kobets T, Grekov I, Lipoldova M. Leishmaniasis: prevention, parasite detection and treatment. *Curr Med Chem* 2012; 19: 1443-74.
- Luize PS, Tiunan TS, Morello LG, Maza PK, Ueda-Nakamura T, Dias Filho BP, et al. Effects of medicinal plant extracts on growth of Leishmania (L.) amazonensis and Trypanosoma cruzi. *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences* 2005; 41: 85-94.
- Martin T, Villaescusa L, Gasquet M, Delmas F, Bartolomé C, Díaz-Lanza A, et al. Screening for protozoocidal activity of Spanish plants. *Pharmaceutical Biology* 1998; 36: 56-62.
- Arbabi M, Delavari M, Kashan ZF, Taghizadeh M, Hooshyar H. Ginger (Zingiber officinale) induces apoptosis in Trichomonas vaginalis in vitro. *Int J Reprod Biomed* 2016; 14: 691-8.
- Shoae N, Mohammadi P, Roudbar Mohammadi S. Antifungal effect of Teucrium polium and Zingiber officinale extracts on clinical isolates of Candida species. *Armaghane-Danesh* 2012; 17: 416-22.
- Feysi F, Moradkhani S, Matini M, Parandin F, Roshan A, Fallah M. In vitro Scolicidal effects of methanolic extract of artemisia (Artemisia aucheri) and ginger (Zingiber officinale) on live protoscolecids of hydatid cyst. *J Arak Uni Med Sci* 2015; 18: 45-52.
- Momeni L, Zamanzad B. The antibacterial properties of Allium cepa (onion) and Zingiber officinale (ginger) extracts on Staphylococcus aureus Pseudomonas aeruginosa Escherichia coli and Candida albicans isolated from vaginal specimens. *J Shahrekord Univ Med Sci* 2010; 11: 81-7.
- Chen JC, Huang LJ, Wu SL, Kuo SC, Ho TY, Hsiang CY. Ginger and its bioactive component inhibit enterotoxigenic Escherichia coli heat-labile enterotoxin-induced diarrhea in mice. *J Agric Food Chem* 2007; 55: 8390-7.
- Nasereddin A, Schweynoch C, Schonian G, Jaffe CL. Characterization of Leishmania (Leishmania) tropica axenic amastigotes. *Acta Trop* 2010; 113: 72-9.
- Yousefi E, Eskandari A, Javad Gharavi M, Khademvatan S. In vitro activity and cytotoxicity of Crocus sativus extract against Leishmania major (MRHO/IR/75/ER). *Infect Disord Drug Targets* 2014; 14: 56-60.
- Croft SL, Seifert K, Yardley V. Current scenario of drug development for leishmaniasis. *Indian J Med Res* 2006; 123: 399-410.
- Calixto J. Efficacy, safety, quality control, marketing and regulatory guidelines for herbal medicines (phytotherapeutic agents). *Braz J Med Biol Res* 2000; 33: 179-89.
- Asadi M, Bahrami S, Ansari Samani R, Pakniat N. Effect of hydroalcoholic extracts of Stachys lavandulifolia Vahl and Mespilus germanica leaves on Leishmania major. *Hormozgan Medical Journal* 2012; 15: 279-84.
- Barati M, Sharifi I, Sharififar F. In vitro Evaluation of Anti-Leishmanial Activities of Zataria Multiflora Boiss, Peganum Harmala and Myrtus Communis by Colorimetric Assay. *JKMU* 2010; 16: 32-42.
- Shirani-Bidabadi L, Mahmoudi M, Saberi S, Zolfaghari-Baghbaderani A, Nilforoushzadeh M, Abdoli H, et al. The effectiveness of mix extracts of Thyme, Yarrow and Propolis on Cutaneous Leishmaniasis: a comparative study in animal model (Balb/c). *Tehran Univ Med J* 2009; 66: 785-90.
- Feizi F, Moradkhani S, Matini M, Parandin F, Roshan A, Fallah M. To study the solicial effects of the extracts of Ginger (Zingiber officinale) and Artemisia (Artemisia aucheri) on protoscolecids of Hydatid Cyst in vitro. *AMUJ* 2015; 18: 45-52.
- Duarte MC, Tavares GS, Valadares DG, Lage DP, Ribeiro TG, Lage LM, et al. Antileishmanial activity and mechanism of action from a purified fraction of Zingiber officinalis Roscoe against Leishmania amazonensis. *Exp Parasitol* 2016; 166: 21-8.
- Ghanbariasad A, Azadi S, Agholi M, Osanloo M. The nanoemulsion-based nanogel of Artemisia dracunculoides essential oil with proper activity against Leishmania tropica and Leishmania major. *Nanomedicine Research Journal* 2021; 6: 89-95.
- Mumivand H, Babalar M, Tabrizi L, Craker LE, Shokrpour M, Hadian J. Antioxidant properties and principal phenolic phytochemicals of Iranian tarragon (Artemisia dracunculoides L.) accessions. *Hortic Environ Biotechnol* 2017; 58: 414-22.
- Saedi Dezaki E, Mahmoudvand H, Sharififar F, Fallahi S, Monzote L, Ezatkah F. Chemical composition along with anti-leishmanial and cytotoxic activity of Zataria multiflora. *Pharm Biol* 2016; 54: 752-8.
- Shokri A, Saeedi M, Fakhari M, Morteza-Semnani K, Keighobadi M, Teshnizi SH, et al. Antileishmanial activity of Lavandula angustifolia and Rosmarinus officinalis essential oils and nano-emulsions on Leishmania major (MRHO/IR/75/ER). *Iran J Parasitol* 2017; 12: 622-31.
- Gupta R, Singh PK, Singh R, Singh RL. Pharmacological activities of Zingiber officinale (ginger) and its active ingredients: A review. *IJSIR* 2016; 4: 1-18.
- Keyhani A, Sharifi I, Salarkia E, Khosravi A, Tavakoli Oliaee R, Babaei Z, et al. In vitro and in vivo therapeutic potentials of 6-gingerol in combination with amphotericin B for treatment of Leishmania major infection:

- Powerful synergistic and multifunctional effects. *Int Immunopharmacol* 2021; 101: 108274.
39. de Lima RMT, Dos Reis AC, de Menezes AAPM, Santos JVdO, Filho JWGdO, Ferreira JRdO, et al. Protective and therapeutic potential of ginger (*Zingiber officinale*) extract and [6]-gingerol in cancer: A comprehensive review. *Phytother Res* 2018; 32: 1885-907.

# Kronik Kutanöz Leishmaniasis'te Miltefosin Etkinliğinin *in vitro* Olarak Araştırılması

## Investigation of *in vitro* Efficacy of Miltefosine on Chronic Cutaneous Leishmaniasis

Varol Tunalı<sup>1,2</sup>, Mehmet Harman<sup>3</sup>, İbrahim Çavuş<sup>4</sup>, Orçun Zorbozan<sup>2</sup>, Ahmet Özbilgin<sup>4</sup>, Nevin Turgay<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Muğla Üniversitesi Tıp Fakültesi, Acil Tıp Anabilim Dalı, Muğla, Türkiye

<sup>2</sup>Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Parazitoloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

<sup>3</sup>Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi, Dermatoloji Anabilim Dalı, Diyarbakır, Türkiye

<sup>4</sup>Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi, Parazitoloji Anabilim Dalı, Manisa, Türkiye

Cite this article as: Tunalı V, Harman M, Çavuş İ, Zorbozan O, Özbilgin A, Turgay N. Investigation of *in vitro* Efficacy of Miltefosine on Chronic Cutaneous Leishmaniasis. Türkiye Parazit Derg 2022;46(2):97-101.

### ÖZ

**Amaç:** Leishmaniasis, Dünya Sağlık Örgütü'nün ihmal edilen hastalıklar sıralamasında sıtmadan sonra dünyada en fazla ölüme sebep olan ikinci paraziter hastalıktır. Kutanöz leishmaniasis (KL), Leishmaniasis'in en yaygın görülen formu olup, çatışma ve çevresel faktörlerden dolayı, insidansı artmakta olan az sayıdaki bulaşıcı hastalıklardan biri olarak bilinmektedir. KL iki ana gruba ayrılabilir: Akut KL (AKL) ve kronik KL (KKL). Bu çalışmada, oral yol ile kullanılan bir alkilfosfolipid analogu olan miltefosinin, standart tedavide kullanılan beş değerli antimon bileşiklerine göre tedavi etkinliğinin *in vitro* olarak karşılaştırılması amaçlanmıştır.

**Yöntemler:** Çalışmada, daha önce 5 KKL hastasından elde edilen hasta örnekleri kullanılmıştır. Bu izolatlara internal transcribed spacer-1 problu gerçek zamanlı polimeraz zincir reaksiyonu testi uygulanarak genotiplenmiştir. Genotiplenme sonrası, meglumin antimoniat (MA) ve miltefosine karşı etkinliklerini değerlendirmek amacıyla *in vitro* ilaç etkinliği testleri uygulanmıştır. MA ve miltefosinden hazırlanan seri sulandırılmalar (512, 256, 128, 64, 32, 16, 8 ve 4 µg/mL) RPMI 1640 besiyeri (%15 FCS eklenmiş) içinde 96'lık düz tabanlı hücre kültürü plaklarında 100 µL olarak hazırlanmış ve 48 saat boyunca 24 °C'lik etüvlerde enkübe edilmiştir. İlaçların *Leishmania* spp. promastigotları üzerindeki etkisi, 24. ve 48. saatlerde, hemositometri lamında sayılarak ve XTT hücre canlılık testi ile değerlendirilmiştir.

**Bulgular:** Tüm örnekler *L. tropica* olarak genotiplenmiştir. İlk 24 saat sonunda yapılan hemositometri ve XTT testleri sonucunda, miltefosin ve MA'nın tam leishmaniasidal etki gösterdiği minimum konsantrasyon sırasıyla 128 µg/mL ve 256 µg/mL olarak saptanmıştır. Kırk sekizinci saatteki incelemede, miltefosin ve MA'nın minimum etkin konsantrasyonu 32 µg/mL ve 64 µg/mL olarak izlenmiştir. Hemositometri ile sayım ve XTT yöntemi sonuçları korelasyon göstermektedir.

**Sonuç:** Literatürde, KKL hasta örneklerinde miltefosin etkinliğinin değerlendirildiği bir çalışma bulunmamaktadır. Bu özel hasta grubunda karşılaşılan tedavi zorluklarının giderilmesi için daha fazla çalışma yapılması gerekmektedir. Elde ettiğimiz sonuçlara göre, miltefosinin KKL tedavisinde etkili bir ajan olduğu görülmüş ve miltefosin ile yapılacak klinik çalışmaların değerli veriler sunacağı sonucuna varılmıştır.

**Anahtar Kelimeler:** Kutanöz leishmaniasis, ilaç direnci, miltefosin, Türkiye

### ABSTRACT

**Objective:** Leishmaniasis is the second deadliest parasitic disease in the World Health Organisation's list of neglected diseases, following malaria. Cutaneous leishmaniasis (CL) is the most common form of the disease and it is one of the few communicable diseases with increasing incidence rates owing to factors like armed conflicts and climate change. CL can be divided into two major groups: Acute CL (ACL) and chronic CL (CCL). The aim of this study was to compare the *in vitro* efficacy of miltefosine and pentavalent antimony compounds in the CCL patient samples.

**Methods:** Five isolates previously isolated from 5 CCL patients were included in this study. Genotyping is performed using internal transcribed spacer 1 (ITS 1) gene region real-time PCR. *In vitro* drug efficacy tests were applied to determine their activity against meglumine antimoniate (MA) and miltefosine. Serial dilutions (512, 256, 128, 64, 32, 16, 8 and 4 µg/mL)



Geliş Tarihi/Received: 04.08.2021 Kabul Tarihi/Accepted: 21.01.2022

Yazar Adresi/Address for Correspondence: Varol Tunalı, Muğla Üniversitesi Tıp Fakültesi, Acil Tıp Anabilim Dalı, Muğla; Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Parazitoloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

Tel/Phone: +90 555 630 32 31 E-Posta/E-mail: varoltunalı@gmail.com ORCID ID: orcid.org/0000-0003-1799-2539

prepared from MA and miltefosine were prepared in 96-well flat-bottom cell culture plates and incubated at 24 °C for 48 hours. The efficacy of the drug on *Leishmania* spp. promastigotes after 24 and 48 hours was evaluated by hemocytometer slide and XTT cell viability test.

**Results:** All of the samples were genotyped as *L. tropica*. Evaluation of 24 and 48 hours showed, 128 µg/mL and 256 µg/mL and 32 µg/mL and 64 µg/mL concentrations of miltefosine and MA were enough to kill all the promastigotes respectively. The results of the hemocytometer slide and XTT were consistent.

**Conclusion:** There are no studies investigating the *in vitro* efficacy of miltefosine with the CCL patient group. To overcome the treatment challenges experienced in this special patient group, more studies are needed. According to our results, it is concluded that miltefosine is efficient for the treatment of CCL and further clinical studies with miltefosine will reveal valuable data.

**Keywords:** Cutaneous leishmaniasis, drug resistance, miltefosine, Turkey

## GİRİŞ

Leishmaniasis, Dünya Sağlık Örgütü'nün ihmal edilen hastalıklar listesinde yer alan ve iklim değişikliği nedeniyle özellikle Avrupa'da kuzeye yayılım trendi gösteren farklı *Leishmania* türleri tarafından oluşturulan vektör kaynaklı bir protozoon hastalığıdır. Dünya'da milyonlarca kişide enfeksiyona neden olan leishmaniasisin üç temel klinik formu bulunmaktadır; iç organları tutarak karakterize olan formu visseral leishmaniasis (VL), deri tutulumu ile lezyonlara sebep olan formu kutanöz leishmaniasis (KL), mukoza ve deriyi beraber etkileyen ve daha çok Güney Amerika'da görülen formu muko-kutanöz leishmaniasis (MKL) (1). KL, mortaliteden çok morbiditeye sebep olan bir enfeksiyon hastalığıdır. Ateş veya genel semptomlara neden olmadan, genellikle bir veya birden fazla uzun süreli deri lezyonu ile seyreden KL, temelde iki büyük gruba ayrılabilir: Akut KL (AKL) ve kronik KL (KKL) (2). KL lezyonları 2 yıl içinde tedavi ile veya kendiliğinden iyileşmez ise KKL olarak adlandırılmaktadır.

KL, Türkiye'de 1980'li yıllardan beri bildirimi zorunlu hastalıklar arasında yer almaktadır. Sağlık Bakanlığı verilerine göre 2005-2014 yılları arasında 14.587 KL olgusu bildirilmiştir (1). Bu olgular arasında KKL hasta sayısı tam olarak bilinmemekle birlikte, bu tanının konması uzun süreli takip gerektirdiği ve oluşumunun multifaktöriyel bir tablo olduğu göz önüne alındığında, hastalığın seyri ve tedavisinde yaşanabilecek zorluklar daha iyi anlaşılabilir.

Leishmaniasis tedavisi açısından da ihmal edilmiş hastalıklardan biridir. Halen tedavinin temelini oluşturan beş değerli antimon bileşikler 1940'lı yıllarda geliştirilen ajanlardır (3). Leishmaniasis tedavisi, kullanılan beş değerli antimon bileşiklerinin ciddi toksik yan etkileri olması, tedavinin uzun sürmesi, gelişen direnç ve hastanın tedavi uyumsuzluğu gibi sebeplerle başarısızlığa uğrayabilmektedir (4). KL'nin alt tiplerinden olan KKL olgularında ise güncel tedavi yöntemleriyle tedavi başarısızlığı oranı daha yüksek olmaktadır. Bu durum alternatif tedavi seçeneklerini gündeme getirmektedir. VL tedavisinde etkinliği kanıtlanmış ve oral yol ile kullanılan miltefosin, antineoplastik bir ajan olarak geliştirilmiş bir alkil fosfolipid analogudur (5).

Çalışmamızda oral yol ile kullanılan miltefosinin, leishmaniasisin standart tedavisinde kullanılan meglumin antimoniata (MA) kıyasla, tedavi etkinliklerinin *in vitro* olarak karşılaştırılması amaçlanmıştır.

## YÖNTEMLER

Diyarbakır ve Şanlıurfa'da yaşayan 5 KKL hastasından daha önce izole edilen ve kriyoprezervasyon ile sıvı nitrojende saklanan 5 izolat, R1-R5 şeklinde kodlanarak çalışmaya dahil edilmiştir. Bu çalışma, Celal Bayar Üniversitesi Deney Hayvanları Yerel Etik Kurulu'nun 77.637.435-55-27.09.2016 numaralı kararı ile onaylanmıştır.

## Örneklerin Zenginleştirilmiş NNN Besiyerine İnokülasyonu ve *Leishmania* spp. Suşlarının Kültivasyonu

Dondurulmuş *Leishmania* spp. promastigotlarının yüksek miktarlarda çoğaltılması için; sıvı azottan çıkarılan promastigotlar hızlı bir şekilde çözdürüldükten sonra örnekler klasik Novy-MacNeal-Nicolle (NNN) besiyerinde üretilmediğinden dolayı, zenginleştirilmiş NNN (Z-NNN) besiyerine ekimleri gerçekleştirilmiştir. Z-NNN besiyerinin bileşiminde klasik NNN besiyerine ek olarak, dana karaciğer ekstraktı vb. zenginleştirici maddeler bulunmaktadır (6). Z-NNN besiyerinde ilk üreme gerçekleşikten sonra fazla miktarda üretmek amacıyla RPMI-1640 besiyerinde kültüre alınmıştır. Ticari olarak temin edilen besiyerine kullanmadan önce %10 FCS, 200 U penisilin/mL ve 0,2 mg/mL streptomisin eklenip, 25 mL'lik hücre kültürü flasklarına 5'er mL dağıtılmıştır. Ekim yapılan flasklar 25 °C'lik etüvde inkübe edilmişlerdir. Parazitlerin çoğalması takip edilerek, 2-3 günde bir taze besiyerinin eklenmesiyle, 1x10<sup>6</sup>/mL yoğunluğunda promastigot ihtiva edecek şekilde, 10 mL promastigot içeren besiyeri elde edilmiştir.

## Genotiplendirme

Çalışmada, izolatların genotiplendirilmesi amacıyla internal transcribed spacer 1 (ITS-1) problu gerçek zamanlı polimeraz zincir reaksiyonu (PZR) testi uygulanmıştır (7). *Leishmania* parazitlerinin ssu rRNA ve 5.8S rRNA'yı kodlayan genleri ayıran ribozomal ITS-1 bölgesi, Forward primer; 5'-CTGGATCATTTTCCGATG -3', Reverse Primer; 5'- GAAGCCAAGTCATCCATCGC -3' primerleri, LightCycler-FastStart DNA Master karışımı (Roche Life Sciences) ile birlikte aşağıdaki özgün problemler kullanılarak çoğaltılmıştır (7).

**Probe 1:** CCGTTTATACAAAAATATACGGCGTTTCGGTTT—FL

**Probe 2:** LC640-GCGGGGTGGGTGCGTGTGTG—PH

Gerçek zamanlı PZR testi amacıyla hazırlanan toplam 25 µL'lik reaksiyon karışımında; 1,5 µL H<sub>2</sub>O (PCR grade water), 1 µL Forward Primer, 1 µL Reverse Primer, 0,5 µL Probe1, 0,5 µL Probe2, 12,5 µL QuantiTect Probe PCR Kit Master karışımı (Qiagen GmbH, Hilden, Germany) ve 5 µL genomik DNA örneği kullanılmıştır.

*Leishmania* tür ayrımı (*L. tropica*, *L. infantum* ve *L. major* ayrımı) saptanması için belirlenen termal profil; denatürasyon, çoğaltma, erime eğrisi analizi ve soğutma basamaklarından oluşur ve Rotor-Gene (Qiagen GmbH, Hilden, Germany) cihazının programında çalışma protokolleri olarak önceden kayıtlı olarak bulunmaktadır. Rotor-Gene'de melting analizi yapılarak sonuçlar elde edilmiştir.

## İn vitro Miltefosin Etkinlik Testleri

Bu beş izolata, MA ve miltefosine karşı etkinliklerinin saptanması için iki ayrı yöntem ile *in vitro* ilaç etkinliği testleri uygulanmıştır. MA ve miltefosinden hazırlanan seri sulandırılmalar (4, 8, 16, 32, 64, 128, 256 ve 512 µg/mL) RPMI 1640 besiyeri (%15 FCS



eklenmiş) içinde 96'lık düz tabanlı hücre kültürü plaklarında 100 µL olarak hazırlanmıştır. Logaritmik fazdaki *Leishmania* spp. promastigotları ( $1 \times 10^6$ /mL) 100 µL olacak şekilde her bir çukura eklenmiştir. Plaklar 48 saat 24 °C'de inkübe edilmiştir. Yirmi dört ve kırk sekiz saat sonra ilacın *Leishmania* spp. promastigotları üzerindeki etkisi:

A. Deneysel ve kontrol grubu için hazırlanmış besiyerlerindeki parazit sayıları hemositometre lamında sayılarak belirlenmiş, B. XTT (sodium 3,3',5,5'-tetrazolium-2,2'-diyodid-5-sülfonat) bis(4-metoksi-6-nitro) benzen sülfonik asit hidrat) hücre proliferasyon kiti ile canlılıkları değerlendirilmiştir. XTT yöntemi 3 aşamadan oluşmakta olup, birinci aşamada hücreler olası toksik maddeye maruz bırakılmış, ikinci aşamada ortamdaki toksik madde uzaklaştırıldıktan sonra XTT eklenir ve 1-4 saat boyunca inkübe edilir ve son aşamada da renk değişimi spektrofotometrik yöntemle ölçülerek viabilite ölçümü yapılmıştır (8). Deneyler üç kez tekrarlanmış olup, kontrol grubu olarak ilaç eklenmemiş besiyerleri kullanılmıştır (9).

### İstatistiksel Analiz

Verilerin istatistiksel olarak değerlendirilmesinde GraphPad Prism 7 (Chicago, ABD) paket programı kullanılmıştır. Normal dağılıma uyan ölçümsel değişkenlerin arasındaki farkın anlamlılığı, tek yönlü varyans analizi (One-Way ANOVA) ile belirlenmiştir. Bunu takiben Sidak'ın çoklu değişken karşılaştırma testi, GraphPad Prism 7 rehberine uygun olarak uygulanmıştır (10).

## BULGULAR

### KKL İzolatlarının Genotipleri

KKL olarak sınıflandırmış olduğumuz rezidivan ve lupoid tipteki KL lezyonlarından elde edilmiş 5 adet izolatın tamamının *L. tropica* olduğu saptanmıştır (Şekil 1).

### İn vitro MA ve Miltefosin Etkinlik Testi Sonuçları

İlk 24 saat sonunda yapılan hemositometri ve XTT testleri sonucunda, miltefosin ve MA'nın tam leishmaniasidal etki gösterdiği minimum konsantrasyon sırasıyla 128 µg/mL ve 256 µg/mL olarak saptanmıştır (Şekil 2). Kırk sekizinci saatteki

incelemede, miltefosin ve MA'nın sırasıyla minimum etkin konsantrasyonu 32 µg/mL ve 64 µg/mL olarak izlenmiştir (Şekil 3). Hemositometri ile sayım ve XTT yöntemi sonuçları korelasyon göstermektedir. Kontrol grubundaki promastigotların ise yüksek miktarlarda canlılıklarını sürdürdükleri görülmüştür.

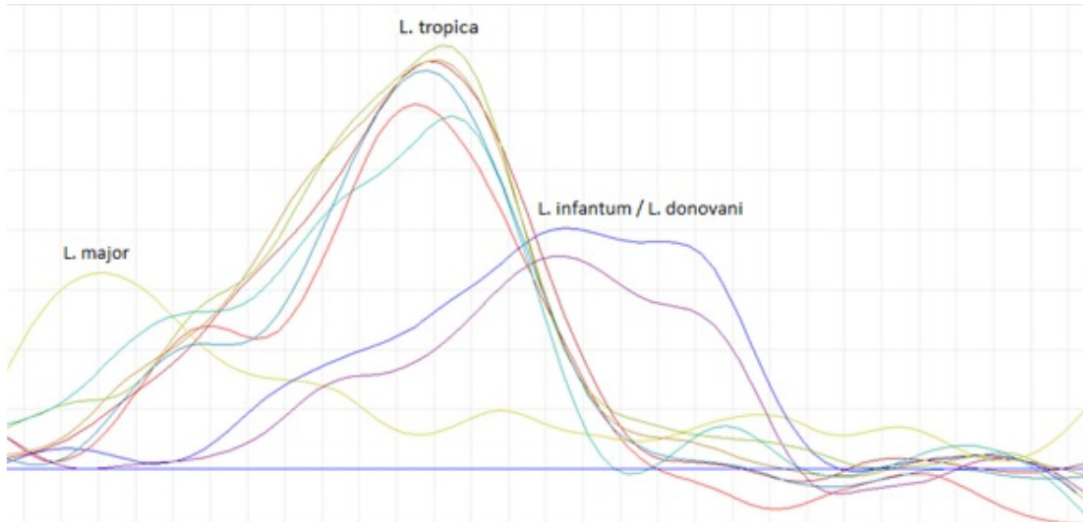
### İstatistiksel Analiz

İn vitro test sonuçlarının yapılan istatistiksel analizinde; miltefosin ve MA'nın doz ve zamandan bağımsız olarak, ilaçsız kontrole kıyasla anlamlı etkinliği olduğu saptanmıştır (p-değeri <0,0001). Buna karşın miltefosin ve MA arasında, tüm konsantrasyonlar ve tüm saatler göz önüne alındığında, etkinlik açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmemiştir (p-değeri >0,05).

## TARTIŞMA

*Leishmania* türlerinin çeşitli kimyasal sınıflardan bir dizi ilaç molekülüne tepkilerini vurgulayan deneysel kanıtlar giderek artmaktadır. Bu çalışmalarda kullanılan farklı test koşulları mevcut olsa da, bazı *Leishmania* türleri arasında ilaç hassasiyetinde farklılıklar olduğu açıktır ve bu insan hastalığının tedavi rejimlerinin sonucunu etkileyebilir (11). İlaç direnci, *Leishmania* parazitinin ilaca duyarlı olmasından, ilaca cevap verilmemesine kadar gelişebilecek tüm süreçleri ifade eder. İnsan enfeksiyonlarında bu durum, hastanın tedaviye yanıtızsızlığı veya tedaviden sonra relapsların ortaya çıkması veya KKL'de olduğu gibi farklı klinik şekiller olarak kendini gösterebilir. Tedavi başarısı; bağışıklık durumu, beslenme, yaş ve cinsiyet gibi konak faktörlerinden ve aynı zamanda ilgili ilaçların farmakokinetik özelliklerinden de etkilenir (12,13).

Günümüzde yoksulluğun bir hastalığı olarak tanımlanan KL'de kronikleşen hastalık tablosu, uzayan tedavi sürelerine, direnç gelişimi endişesiyle çoklu ilaç kullanımı seçeneklerinin gündeme gelmesine, neredeyse tamamı parenteral olarak uygulanan ilaçlar dolayısıyla hastane yatışı gereksinimine ve relapsların önlenmesi açısından, uzun dönem hasta takibine sebebiyet verebilmektedir (14). Bu durum, uzayan tedavi süreleri ve birim maliyetleri son derece yüksek olan ilaçların kombine kullanımı gerekçeleriyle çok yüksek tedavi giderlerine sebep olmaktadır. Bununla beraber,

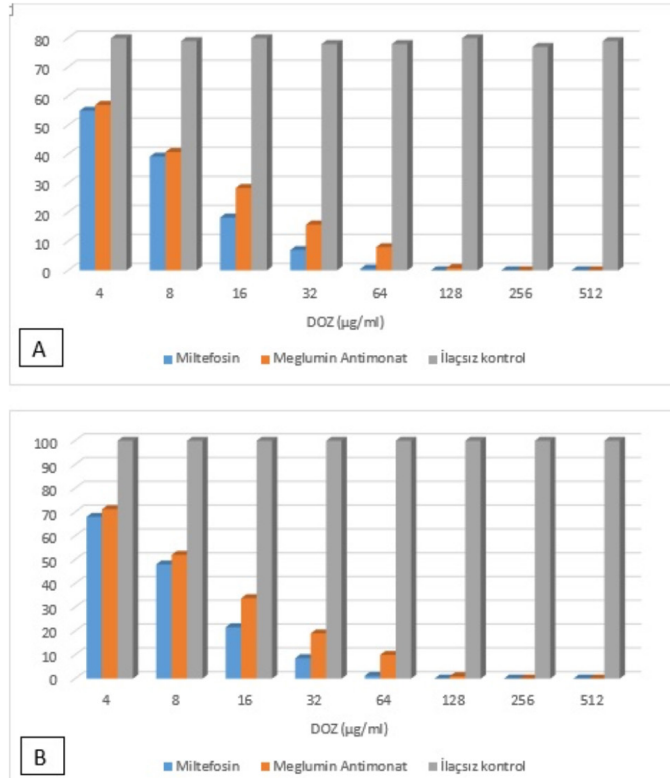


**Şekil 1.** Beş KKL izolatından yapılan genotiplendirme sonuçları. *L. tropica* referans suşu dışında 5 adet pik olduğu izlenmektedir  
KKL: Kronik kutanöz leishmaniasis

hastane yatışı gerekçesiyle gelişebilecek hastane enfeksiyonları gibi risklerin yanı sıra, uzun dönemli hasta takibinin beraberinde getireceği lojistik birçok soruna yol açabilmektedir. Tüm bu sebeplerden ötürü, hastalığın endemik olarak görüldüğü, neredeyse tamamı gelişmekte olan ülkeler listesinde bulunan bölgelerde hastalık kısır bir döngüye girmektedir (15).

KL tedavisinde uzun yıllardır altın standart tedavi seçeneği olarak kullanılan antimon bileşikleri, parenteral yolla sistemik veya intra-lezyoner enjeksiyon şeklinde uygulanabilmektedir. Giderek artan sayıdaki dirençli olgular, amfoterisin-B gibi alternatif tedavi yöntemlerinin önünü açmış olsa da, amfoterisin-B tedavisinde, ciddi hepatotoksisite gelişme riski, hastane yatış gerekliliği ve çok yüksek maliyetler gibi sebepler, tedavi alternatiflerinin aranmasına yol açmıştır. Bu noktada, VL hastalarında uzun süre boyunca güvenle kullanılan ve başarılı sonuçlar elde edilen miltefosin, tedavi zorluklarının en belirgin şekilde ortaya çıktığı KKL hasta grubunda önemli ve değerli bir tedavi alternatifi olarak göze çarpmaktadır. Oral yolla kullanım hasta uyumunu artırırken, amfoterisin-B'ye kıyasla düşük yan etki profili de bir diğer önemli avantaj olarak kendini ortaya koymaktadır. Uzun yarılanma ömrü direnç gelişimi açısından endişe yaratabilecek bir husus olmasına rağmen uygun bir ilaçla kısa süreli kombinasyonları bu sorunu ortadan kaldırmaktadır (16).

Yaptığımız bu çalışmada, KKL hastalarından elde edilen *Leishmania* izolatlarında, *in vitro* olarak ilaç etkinliği değerlendirilmeye çalışılmıştır. Bu amaçla ülkemizde ve dünyada en sık kullanılan anti-leishmanial ilaç olan antimon bileşiklerinden MA ve düşük yan etki profili, kolay kullanım avantajı ve maliyet açısından göze çarpan yeni bir anti-leishmanial ajan olan miltefosin etkinliği karşılaştırılmıştır.



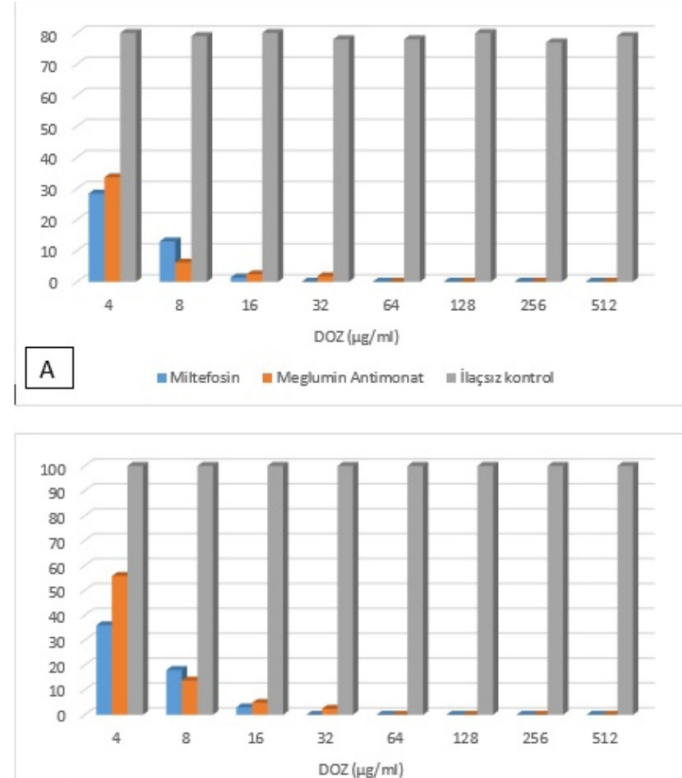
**Şekil 2.** Yirmi dört saat sonunda hemositometri lamı ve XTT testi sonuçları. A. Işık mikroskopunda hemositometre lamı 24 saatteki parazit sayısı (10<sup>6</sup>/mL), B. XTT yöntemi ile 24 saatteki kolormetrik olarak parazitlerin % canlılık değerleri (10<sup>6</sup>/mL)

VL için Hindistan'da ilk seçenek ilaç durumuna gelen miltefosinin KL için kullanımı da yaygınlaşmaktadır. Mart 2014'te Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi, gebe veya emzirmeyen erişkinlerde ve ergenlerde KL'nin tedavisinde oral ajan miltefosini onaylamıştır (17). Her ne kadar, VL'de miltefosin kullanımını yaygın da olsa, tüm *Leishmania* türlerine bağlı KL olgularında kanıtı dayalı faz IV çalışmaları yeterli miktarda değildir. Farklı *Leishmania* türlerini kapsayan *in vitro* ve *in vivo* modeller oluşturulmuş ve umut verici sonuçlar alınmıştır (18).

HIV ile birlikte visseral ve kutanöz tutulumlu leishmaniasisi olan hastalarda yapılan bir çalışmada, antimonlar ve lipozomal amfoterisin-B'ye karşı direnç gelişimi veya relapsların görüldüğü bir hasta grubunda, oral miltefosin kullanılmış ve gerek ilaç etkinliği gerekse de hastaların ilaç toleransı açısından etkili sonuçlar alınmıştır (19). Hollanda'da *L. major* ve *L. infantum* ile enfekte iki KL olgusunda yapılan klinik bir çalışmada, oral miltefosin'in lezyon üzerindeki parazit sayısında hızlı bir gerileme sağladığı ve uzun süreli takiplerinde de, yarılanma ömrü uzun olmasından dolayı kalıcı bir sağaltım sağladığı izlenmiştir (20).

Miltefosinin KL hastalarında kullanıldığı örnekler, genel olarak Güney Amerika kıtasından ve *L. braziliensis* ile enfekte olgular ile yapılan çalışmalarda ortaya konmaktadır (21).

Bizim çalışmamızda, tüm KKL izolatlarının *L. tropica* olduğu yapılan genotiplendirme ile gösterilmiştir. Antroponotik KL etkeni olan *L. tropica* ile enfekte hastalarda miltefosin etkinliğinin araştırıldığı çalışmalar sınırlıdır. Kanada'da, Afganistan'dan dönen altı KL hastası asker ile yapılan bir çalışmada, tüm hastaların lezyonları kuru tip olarak sınıflandırılmış ve iki hastada da genotiplendirme ile *L. tropica* ile enfekte oldukları gösterilmiştir. Tüm hastalara çeşitli



**Şekil 3.** Kırk sekiz saat sonunda hemositometri lamı ve XTT testi sonuçları. A. Işık mikroskopunda hemositometre lamı 48 saatteki parazit sayısı (10<sup>6</sup>/mL), B. XTT yöntemi ile 48 saatteki kolormetrik olarak parazitlerin % canlılık değerleri (10<sup>6</sup>/mL)

sebeplerle oral miltefosin tedavisi verilmiş ve şifa sağlanmıştır (22). İngiltere'de, *L. tropica* ile enfekte iki KL hastası Afgan mülteci ile yapılan bir çalışmada, oral miltefosin tedavisi uygulanmış ve hastaların tam iyileşme gösterdiği ve relaps gelişmediği bildirilmiştir (23).

## SONUÇ

*In vitro* çalışmaların sonuçları karşılaştırıldığında, miltefosin ve MA gruplarının kontrol gruplarına kıyasla belirgin tedavi edici etkisi olduğu gözlenmiştir. Buna rağmen miltefosin ve MA gruplarının tedavi etkinliği açısından, gerek hemositometri ile sayım sonuçları, gerekse de XTT testi sonuçları arasında anlamlı fark izlenmemiştir. Tüm örneklerde her iki ilacın da yeterli leishmaniasidal etki gösterdiği görülmüştür. R1 izolatı, tüm örnekler arasında özellikle MA'ya karşı en yüksek *in vitro* direnci gösteren izolat olarak dikkati çekmektedir.

KKL olgularında *in vitro* olarak miltefosin etkinliğinin değerlendirildiği çalışmamızın sonuçları incelendiğinde, miltefosin'in KKL tedavisinde etkin bir ilaç olduğu yönünde güçlü kanıtlar görülmektedir. Tedavisinde zorluklar yaşanan KKL'nin tedavisi amacıyla, miltefosinin etkili ve kullanım kolaylığı olan bir ajan olarak ortaya çıktığı görülmektedir. Bu bilgilerin ışığında, KKL hastalarında miltefosinin ilk tercih olarak akla gelmesi gereken ajanlardan biri olabileceği ve KKL tedavisinde önemli fayda sağlayacağı düşünülmektedir. Ayrıca *in vitro* sonuçların *in vivo* hayvan modelleri ile desteklenmesi gerektiği kanaatine varılmıştır.

### \*Etik

**Etik Kurul Onayı:** Bu çalışma, Celal Bayar Üniversitesi Deney Hayvanları Yerel Etik Kurulu'nun 77.637.435-55-27.09.2016 numaralı kararı ile onaylanmıştır.

**Hasta Onayı:** Gerek yoktur.

**Hakem Değerlendirmesi:** Editörler kurulu ve editörler kurulu dışında olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

### \*Yazarlık Katkıları

Cerrahi ve Medikal Uygulama: V.T., İ.Ç., N.T., Konsept: V.T., M.H., A.Ö., N.T., Dizayn: V.T., M.H., İ.Ç., O.Z., A.Ö., N.T., Veri Toplama veya İşleme: V.T., M.H., İ.Ç., N.T., Analiz veya Yorumlama: V.T., M.H., O.Z., A.Ö., N.T., Literatür Arama: V.T., O.Z., Yazan: V.T., A.Ö., N.T.

**Çıkar Çatışması:** Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

**Finansal Destek:** Bu çalışma Ege Üniversitesi Araştırma Fonu Saymanlığı'nın 2017/TIP/017 numaralı projesince desteklenmiştir.

## KAYNAKLAR

- Gürel MS, Yeşilova Y, Olgen MK, Ozbel Y. [Cutaneous leishmaniasis in Turkey]. Türkiye Parazitoloji Dergisi 2012; 36: 121-9.
- Douba MD, Abbas O, Wali A, Nassany J, Aouf A, Tibbi MS, et al. Chronic cutaneous leishmaniasis, a great mimicker with various clinical presentations: 12 years experience from Aleppo. J Eur Acad Dermatol Venereol 2012; 26: 1224-9.
- Brito NC, Rabello A, Cota GF. Efficacy of pentavalent antimoniate intralésional infiltration therapy for cutaneous leishmaniasis: A systematic review. PLoS ONE 2017; 12: e0184777.

- Vanaerschot M, Dumetz F, Roy S, Ponte-Sucre A, Arevalo J, Dujardin JC. Treatment failure in leishmaniasis: drug-resistance or another (epi-) phenotype? Expert Rev Anti Infect Ther 2014; 12: 937-46.
- Sundar S, Olliaro PL. Miltefosine in the treatment of leishmaniasis: Clinical evidence for informed clinical risk management. Ther Clin Risk Manag 2007; 3: 733-40.
- Özbilgin A, Çulha G, Uzun S, Harman M, Topal SG, Okudan F, et al. Leishmaniasis in Turkey: first clinical isolation of Leishmania major from 18 autochthonous cases of cutaneous leishmaniasis in four geographical regions. Trop Med Int Heal 2016; 21: 783-91.
- Toz SO, Culha G, Zeyrek FY, Ertabaklar H, Alkan MZ, Vardarlı AT, et al. 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 2013; 7: e2205.
- Tokur O, Aksoy A. In Vitro Sitotoksikite Testleri. Harran Üniv Vet Fak Derg 2017; 6: 112-8.
- Williams C, Espinosa OA, Montenegro H, Cubilla L, Capson TL, Ortega-Barría E, et al. Hydrosoluble formazan XTT: its application to natural products drug discovery for Leishmania. J Microbiol Methods 2003; 55: 813-6.
- Motulsky HJ. No Title [Internet]. GraphPad Statistics Guide. [cited 2020 Apr 29]. Available from: <http://www.graphpad.com/guides/prism/7/statistics/index.htm>
- Ponte-Sucre A, Gamarro F, Dujardin JC, Barrett MP, López-Vélez R, García-Hernández R, et al. Drug resistance and treatment failure in leishmaniasis: A 21st century challenge PLoS Negl Trop Dis 2017; 11: e0006052.
- Loiseau P, Bories C. Mechanisms of drug action and drug resistance in Leishmania as basis for therapeutic target identification and design of antileishmanial modulators. Curr Top Med Chem 2006; 6: 539-50.
- Croft SL, Sundar S, Fairlamb AH. Drug resistance in leishmaniasis. Clin Microbiol Rev 2006; 19: 111-26.
- Singh OP, Singh B, Chakravarty J, Sundar S. Current challenges in treatment options for visceral leishmaniasis in India: a public health perspective. Infect Dis Poverty 2016; 5: 19.
- Uliana SRB, Trinconi CT, Coelho AC. Chemotherapy of leishmaniasis: present challenges. Parasitology 2018; 145: 464-80.
- Rahman R, Goyal V, Haque R, Jamil K, Faiz A, Samad R, et al. Safety and efficacy of short course combination regimens with AmBisome, miltefosine and paromomycin for the treatment of visceral leishmaniasis (VL) in Bangladesh. PLoS Negl Trop Dis 2017; 11: e0005635.
- Aronson N, Herwaldt BL, Libman M, Pearson R, Lopez-Velez R, Weina P, et al. Diagnosis and Treatment of Leishmaniasis: Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America (IDSA) and the American Society of Tropical Medicine and Hygiene (ASTMH). Clin Infect Dis 2016; 63: e202-64.
- Escobar P, Yardley V, Croft SL. Activities of hexadecylphosphocholine (miltefosine), AmBisome, and sodium stibogluconate (Pentostam) against Leishmania donovani in immunodeficient scid mice. Antimicrob Agents Chemother 2001; 45: 1872-5.
- Sindermann H, Engel KR, Fischer C, Bommer W. Oral miltefosine for Leishmaniasis in immunocompromised patients: compassionate use in 39 patients with HIV infection. Clin Infect Dis 2004; 39: 1520-3.
- Dorlo TPC, van Thiel PPAM, Schoone GJ, Stienstra Y, van Vugt M, Beijnen JH, et al. Dynamics of parasite clearance in cutaneous leishmaniasis patients treated with miltefosine. PLoS Negl Trop Dis 2011; 5: e1436.
- Soto J, Arana BA, Tolado J, Rizzo N, Vega JC, Diaz A, et al. Miltefosine for new world cutaneous leishmaniasis. Clin Infect Dis 2004; 38: 1266-72.
- Keynan Y, Larios OE, Wiseman MC, Plourde M, Ouellette M, Rubinstein E. Use of oral miltefosine for cutaneous leishmaniasis in Canadian soldiers returning from Afghanistan. Can J Infect Dis Med 2008; 19: 394-6.
- Killingly B, Lamb LEM, Davidson RN. Miltefosine to treat cutaneous leishmaniasis caused by Leishmania tropica. Ann Trop Med Parasitol 2009; 103: 171-5.

# Observation of Malaria Treatment with Dihydroartemisinin-Piperaquine Combination at Primary Health Care

*Birinci Basamak Sağlık Hizmetlerinde Dihidroartemisinin-Piperaquine Kombinasyonu ile Sıtma Tedavisinin Etkinliğinin Gözlenmesi*

© Lambok Siahaan

Universitas Sumatera Utara Medical Faculty, Department of Parasitology, Sumatera Utara, Indonesia

Cite this article as: Siahaan L. Observation of Malaria Treatment with Dihydroartemisinin-Piperaquine Combination at Primary Health Care. Türkiye Parazit Derg 2022;46(2):102-7.

## ABSTRACT

**Objective:** Dihydroartemisinin-Piperaquine (DHP) combination is the first-line treatment for uncomplicated malaria in Indonesia and has been used since 2010. This study was conducted to determine the efficacy of DHP combination for uncomplicated malaria treatment in a community-based evaluation.

**Methods:** Recruitment was done by active or passive case detection. All uncomplicated malaria patients were treated with DHP once a day, for 3 days, administered orally (as is done in primary health care). Patients were followed up until day 28 post-treatment. The primary end point was a 28-day cure rate.

**Results:** In this study, 484 subjects were screened through active and passive cases detection. A total of 45 subjects infected by *P. vivax* and 2 subjects infected by *P. falciparum* agreed to participate through written informed consent. There was no difference between clinical malaria and asymptomatic malaria in all analyzed characteristics. One patient had a D3 parasite density greater than 25% D0, although no parasites were found on the following day (D4). This study found 46 patients (97.9%) who had adequate clinical and parasitological responses. No adverse event was reported during the follow up of this study.

**Conclusion:** DHP was effective, safe, and well tolerated in the treatment of uncomplicated malaria at primary health care.

**Keywords:** Dihydroartemisinin-Piperaquine, malaria, primary health care

## ÖZ

**Amaç:** Dihidroartemisinin-Piperaquine (DHP) kombinasyonu, Endonezya'da komplike olmayan sıtma için birinci basamak tedavidir ve 2010 yılından beri kullanılmaktadır. Bu çalışma, toplum temelli bir değerlendirmede komplike olmayan sıtma tedavisi için DHP kombinasyonunun etkinliğini belirlemek için yapılmıştır.

**Yöntemler:** Çalışmaya katılım, aktif veya pasif olgu tespiti ile yapıldı. Komplike olmayan tüm sıtma hastaları günde bir kez üç gün boyunca ağızdan DHP ile tedavi edildi (birinci basamak sağlık hizmetinde yapıldığı gibi). Hastalar tedavi sonrası 28. güne kadar takip edildi. Birincil son nokta 28 günlük bir iyileşme oranıydı.

**Bulgular:** Bu çalışmada 484 denek aktif ve pasif olgu tespiti ile tarandı. *P. vivax* ile enfekte olan toplam 45 denek ve *P. falciparum* ile enfekte olan iki denek, yazılı bilgilendirilmiş onam ile katılmayı kabul etti. Analiz edilen tüm özelliklerde klinik sıtma ile asemptomatik sıtma arasında hiçbir fark yoktu. Bir hastanın D3 parazit yoğunluğu %25 D0'dan daha yüksek olmasına rağmen ertesi gün parazit bulunmadı (D4). Bu çalışmada, yeterli klinik ve parazitolojik yanıtla sahip 46 hasta (%97,9) bulundu. Çalışmanın takibi sırasında herhangi bir advers olay bildirilmedi.

**Sonuç:** DHP, birinci basamak sağlık hizmetlerinde komplike olmayan sıtmanın tedavisinde etkili, güvenlidir ve iyi tolere edilmektedir.

**Anahtar Kelimeler:** Dihidroartemisinin-Piperaquine, sıtma, birinci basamak sağlık hizmetleri



Received/Geliş Tarihi: 03.02.2021 Accepted/Kabul Tarihi: 01.12.2021

Address for Correspondence/Yazar Adresi: Lambok Siahaan, Universitas Sumatera Utara Medical Faculty, Department of Parasitology, Sumatera Utara, Indonesia

Phone/Tel: +62618201672 E-mail/E-Posta: lamboksiahaan\_fkusu@yahoo.com ORCID ID: orcid.org/0000-0002-8662-5014



## INTRODUCTION

Malaria is still a public health problem in Indonesia. Actions to control and eliminate malaria need to be supported by evaluating the accuracy of the diagnosis and the efficacy of the antimalarials used. The use of artemisinin-based combination therapy (ACTs) has become the main choice in Indonesia. It is widely accepted that ACTs provides the best available treatment for uncomplicated malaria (1). ACTs can slow down the development of resistance. ACTs is also very fast in clearing plasmodium in the blood, and has a gametocide effect to inhibit the spread of malaria transmission (2).

The artesunate-amodiaquine combination is an Artemisinin derivative that was widely used in malaria endemic countries in early 2000s, including Indonesia. However, there have been many reports stating a decreased efficacy of the Artesunate-Amodiaquine combination. Thwing, in their study in South Kenya, found that 31.1% of the Artesunate-Amodiaquine combination treatment has failed (3). A related research in Timika also reported treatment failure by 22% (4). Artemisinin combination side effects are often the reasons why patients did not adhere to the treatment process (5). The decrease in efficacy of the Artesunate-Amodiaquine combination has been followed up by changes in treatment patterns, replacing the drug combination with other artemisinin derivatives, namely the dihydroartemisinin-piperaquine (DHP) combination (1).

As the most reliable antimalarial combination at this time, the use of the DHP combination should receive serious attention. Hasugian found that the efficacy of the DHP combination treatment was still superior to the artesunate-amodiaquine combination (4). Similarly, Tjitra found that the efficacy of the DHP combination was still above 95% (6). Overall, although there have been reports of decreased efficacy, this DHP combination is still superior to other artemisinin derivatives. Therefore, routine monitoring of the therapeutic efficacy of ACTs is essential in making timely changes of treatment policy. It can also help to detect early changes in the parasite susceptibility to antimalarial drugs (1). This study was also conducted as an effort to achieve the elimination of malaria by 2030 in Indonesia.

## METHODS

### Study Design

This study was a prospective observation of the clinical and parasitological response to directly observed treatment for malaria. The World Health Organization (WHO) standard protocol for the assessment of the efficacy of antimalarial drugs for 28 days was modified according to existing conditions in public health services (7).

This was a part of a research to establish a diagnostic model for patients with asymptomatic malaria in hypo endemic area from 2015 to 2019. The therapy observation data was specifically collected from February 2018 to December 2018 in 2 Primary Health Care and 5 villages in the study area. The study was conducted in Batubara District, one of 13 malaria hypoendemic areas in North Sumatra Province. The study subjects were taken from the districts with the highest malaria prevalence, namely Tanjung Tiram and Labuhan Ruku Districts. This study was approved by the Health Research Ethical Committee, Medical Faculty, Universitas Sumatera Utara (decision number: 262/

KOMET/FK USU/2015). Data collection was only done after obtaining medical approval after an explanation (informed consent) by the subject or the subject's parents.

### Patient Selection

Subjects were people who live permanently around research location, selected by random sampling. They were obtained in two ways: Active case detection and passive case detection. Active case detection was carried out by visiting people who have a history of suffering from malaria in the last 2 years based on secondary data. Meanwhile, passive case detection was done by waiting for patients to visit the public health center. Subjects were collected by simple random method. Examination would be carried out after the subject received an explanation and gave an informed consent. The main criteria for subjects to be included in this study were: Subjects with age greater than 1 year and has written informed consent to participate in the study. Pregnant or lactating mothers and anyone with signs or symptoms of severe malaria were excluded from the study.

The diagnosis of malaria was established by performing microscopic examination by at least two trained microscopic experts. If differences in results are found, the final decision will be determined by the third examiner. All subjects were observed for 28 days. Follow-up microscopic examination was carried out on a fixed schedule on day 0, 1, 2, 3, 4, 7, 14, 21, 28, and every day the subject felt unwell. Thick and thin blood stains with Giemsa's stain were examined on the same day as the blood draw. The parasite density was calculated by counting the number of asexual parasites/gametocytes against the number of white blood cells (WBC) in thick blood films. Parasite density was expressed as the number of asexual parasites per microliter ( $\mu\text{L}$ ) of blood. Density was calculated by dividing the number of asexual parasites by the number of WBCs counted, then multiplying by 5000 (assuming a WBC density of 5000 WBCs/ $\mu\text{L}$ ). When the number of parasites was less than 10 per 200 WBCs in follow-up examination, counting was done against at least 500 WBCs. Blood slides were considered negative when the examination of 1000 WBCs did not reveal any asexual parasites.

The hemoglobin level is measured by the dipstick method [Easy Touch GHb meter, Lot HB15414B4T: Control: (N) 12-15 g/mL]. Axillary temperature was measured by digital thermometer. Condition of fever is defined by axillary temperature  $\geq 37.5$  °C. Meanwhile, other characteristics were obtained through interviews and observation.

A fixed-dose DHP regimen was given to subjects with uncomplicated malaria. One tablet of DHP (D-ARTEPP™ from Guillin Pharmaceutical Co. Ltd), consisted of 40 mg dihydroartemisinin and 320 mg piperaquine. DHP dosage was 2-4 mg/kg body weight/day dihydroartemisinin and 16-32 mg/kg body weight/day piperaquine, given for 3 days orally, in single dose per day on day 0, 1, and 2. All DHP doses were administered under supervision by a nurse or midwife designated by the principal investigator. Side effects are defined as signs and symptoms that occur after treatment has been initiated. Serious side effects are defined as death, life-threatening reactions, events requiring hospitalization or resulting in disability, or medical events requiring intervention.

The primary endpoint of this study was the treatment efficacy by day 28. The outcomes were evaluated with reference to the classification system suggested by the WHO, as follows:



Early treatment failure (ETF), late clinical failure (LCF), late parasitological failure (LPF) and adequate clinical and parasitological response.

### Statistical Analysis

Categorical variables were presented as absolute and proportions (%). Quantitative variables were presented as means and standard deviations. Chi-square test was used to analyze significant differences of proportion, and t-test was used for differences in numerical values. Statistical analyses were conducted using SPSS 20 for Windows and checked before analysis.

## RESULTS

The baseline characteristics of enrolled study was summarized in Table 1. Among 484 subjects who were admitted as subjects of this study, 47 (9.7%) tested positive for malaria by microscopy, 45 (95.7%) tested positive by *Plasmodium vivax* and 2 (4.3%) tested positive by *Plasmodium falciparum*. All patients were successfully received followed up treatments with no drop-outs. There was no difference in sex ( $p>0.05$ ) between the two groups. Subjects in the Malaria (+) group were younger, even though the age difference with Malaria (-) group was small ( $p>0.05$ ). There was also no difference in fever ( $p>0.05$ ), although difference between

two groups' mean axillary temperatures were apparent ( $p<0.05$ ). Meanwhile, there was a difference in the mean hemoglobin, where malaria patients appeared to have lower hemoglobin level. All patients who had fever at day 0 were not feverish anymore after taking DHP in the next day (D1). There were no adverse reactions or severe malaria.

The baseline characteristics of patients was summarized in Table 2. There were 24 patients without fever (asymptomatic malaria) and 23 patients with fever (clinical malaria). However, there was no characteristics difference between the two groups. There was no significant difference in all variables analyzed in the two groups ( $p>0.05$ ).

The mean parasitic density on D0 started to decrease on D1 until D3, in both of clinical malaria and asymptomatic malaria. The decreased also occurred in gametocyte. There were no significant differences of parasitic density and gametocytes in all malaria patients ( $p>0.05$ ). During D4, D7, D14, D21 and D28, there were no parasites found in the blood smears in all patients. The mean hemoglobin was higher in asymptomatic malaria than clinical malaria, although there was no significant difference ( $p>0.05$ ).

The efficacy of the DHP combination in this study was shown in Table 3. There were 3 patients who had the same parasite density at D2 as D0, namely 2 patients with clinical malaria and 1 asymptomatic malaria. However, none of the patients

**Table 1.** Baseline characteristics of study's population

| Variables  | Malaria (+)                   | Malaria (-)                   | P     |
|--|-------------------------------|-------------------------------|-------|
|  | (n=47)                        | (n=437)                       |       |
| Species : <i>Plasmodium vivax</i> : <i>Plasmodium falciparum</i> , (%) | 45 (95.7) : 2 (4.3)           | 0                             | -     |
| Sex : Male : Female, %   | 42.6 : 57.4                   | 48.3 : 51.7                   | 0.455 |
| Fever : Yes : No, %  | 48.9 : 51.1                   | 60.0 : 40.0                   | 0.145 |
| Mean age $\pm$ SD (range), years                                       | 18.74 $\pm$ 12.804 (4-60)     | 21.72 $\pm$ 14.878 (1-72)     | 0.141 |
| Mean axillary temperature $\pm$ SD (range), °C                         | 37.55 $\pm$ 0.529 (36.9-38.5) | 37.29 $\pm$ 0.745 (36.2-38.4) | 0.004 |
| Mean haemoglobin $\pm$ SD (range), g/dL                                | 12.09 $\pm$ 0.852 (10.3-13.2) | 13.05 $\pm$ 0.674 (10.1-14.0) | 0.000 |

SD: Standard deviation

**Table 2.** Baseline characteristics of malaria's patients

| Variables  | Clinical malaria                   | Asymptomatic malaria              | P     |
|--|------------------------------------|-----------------------------------|-------|
|  | (n=23)                             | (n=24)                            |       |
| Sex : Male, female, %  | 43.5 : 56.5                        | 41.7 : 58.3                       | 0.900 |
| Fever : Yes : No, %  | 52.2 : 47.8                        | 45.8 : 54.2                       | 0.664 |
| Mean age $\pm$ SD (range), years                                     | 16.87 $\pm$ 11.833 (4-19)          | 20.54 $\pm$ 13.676 (8-60)         | 0.331 |
| Mean axillary temperature $\pm$ SD (range), °C                       | 37.62 $\pm$ 0.457 (37.9-38.5)      | 37.48 $\pm$ 0.594 (36.9-37.4)     | 0.389 |
| Mean haemoglobin $\pm$ SD (range), g/dL                              | 12.06 $\pm$ 0.926 (10.3-12.0)      | 12.13 $\pm$ 0.794 (10.7-13.2)     | 0.786 |
| Mean asexual parasite density $\pm$ SD (range) on day 0, per $\mu$ L | 2740.87 $\pm$ 1768.116 (2160-6320) | 2440.00 $\pm$ 1370.598 (480-5600) | 0.517 |
| Mean asexual parasite density $\pm$ SD (range) on day 1, per $\mu$ L | 1206.09 $\pm$ 876.925 (880-3480)   | 1055.42 $\pm$ 629.327 (200-2240)  | 0.501 |
| Mean asexual parasite density $\pm$ SD (range) on day 2, per $\mu$ L | 1172.17 $\pm$ 1094.012 (80-3560)   | 996.67 $\pm$ 937.706 (0-2120)     | 0.557 |
| Mean asexual parasite density $\pm$ SD (range) on day 3, per $\mu$ L | 64.35 $\pm$ 109.038 (0-360)        | 60.00 $\pm$ 130.284 (0-440)       | 0.902 |
| Mean gametocyte density $\pm$ SD (range) on day 0, per $\mu$ L       | 442.17 $\pm$ 214.835 (140-800)     | 487.08 $\pm$ 250.191 (0-880)      | 0.513 |
| Mean gametocyte density $\pm$ SD (range) on day 1, per $\mu$ L       | 73.04 $\pm$ 37.951 (40-120)        | 77.50 $\pm$ 46.555 (0-220)        | 0.721 |
| Mean gametocyte density $\pm$ SD (range) on day 2, per $\mu$ L       | 6.96 $\pm$ 15.502 (0-40)           | 6.67 $\pm$ 15.228 (0-40)          | 0.949 |
| Mean gametocyte density $\pm$ SD (range) on day 3, per $\mu$ L       | 0                                  | 0                                 | -     |

SD: Standard deviation

had a higher parasite density at D2 than in D0. However, it was found that many patients had a higher density of parasite D2 than D1.

Meanwhile, it was found that one patient had a parasite density greater at D3 than 25% D0 density. Technically, this indicates early failure of treatment. At that time, the patient was unwilling to start second-line treatment. Interestingly, on the 4<sup>th</sup> day of blood tests, parasites were no longer found. The same results were obtained at the next examination. Up to follow-up on day 28, there was no finding of treatment failure, neither LCF nor LPF.

## DISCUSSION

The main issue at the moment is malaria elimination. Efforts that have been made include improving the quality of diagnosis and evaluating the efficacy of treatment. The efficacy of antimalarials is assessed by the reduced density of plasmodium in the blood after antimalarial administration accompanied by the disappearance of clinical signs and symptoms of malaria. Decrease in drug efficacy can occur due to resistance. Antimalarial resistance occurs due to inadequate use of drugs, either due to insufficient doses or due to incomplete treatment. Early detection of decreased drug efficacy can prevent drug resistance.

DHP is the foremost ACT for uncomplicated malaria in many countries, including Indonesia. Dihydroartemisinin is one of the highly active artemisinin derivatives and the main *in vivo* metabolite of artesunate or artemeter. Piperaquine is bisquinoline which maintains activity against chloroquine resistant *Plasmodium*. Both drugs are very active against the asexual stage of *Plasmodium* (8). In general, therapeutic efficacy studies on DHP have shown good results for malaria infection, as well as the post-treatment prophylactic effect of delaying reinfection (4,9,10).

This study did not find any differences in the characteristics of both the malaria and non-malaria groups, as well as in the clinical malaria and asymptomatic malaria groups. Hemoglobin levels in malaria patients appear to be lower. This is consistent with the pathogenesis of malaria, although there was no significant difference in hemoglobin levels between clinical malaria and asymptomatic malaria groups. Body temperature above 37.5 °C can still be used as an initial screening for malaria ( $p < 0.05$ ), although this variable cannot differentiate between clinical malaria patients and asymptomatic malaria ( $p > 0.05$ ). This

suggests that microscopic examination is the standard for the diagnosis of malaria.

Several studies have reported the side effects of the drugs, which are nausea, diarrhea, and vomiting. Other side effects reported are anemia, dizziness, coughing and difficulty of sleeping (11-13). Although there is no evidence of cardiotoxicity, piperaquine can make the QT interval lengthen (14-16). This combination should also get serious attention when given to patients with age over 70 years, body weight  $< 5$  kg, and liver and kidney disorders (15,16).

This study actually also observed at adverse events, adherence, fever clearance time and parasite clearance time as indicators of treatment. Adverse events were assessed by direct interview. Adverse events were defined as a condition of any unfavorable, unintended sign, symptom, syndrome or disease that develops or worsens concomitant with the use of study medicines, regardless of whether it is related to the study medicines. But throughout the observations in this study, there were no adverse events of the drugs that bothered the patients, so all patients were adherent to taking medication according to the rules. The same results were obtained in several other studies (17-20).

By 24 hours after treatment, all of the patients were afebrile. Therefore, the time needed to relieve fever is around 24 hours. Other studies have also found a fast fever-reducing effect on DHP (6,17,18). Measurement of parasite clearance time cannot be done because the patient was only willing to draw blood once a day. Even the calculation of parasite density every day cannot be done exactly per 24 hours. However, asexual parasites were no longer seen in 2 patients (4.3%) in D2, 13 patients (27.7%) in D3 and 32 patients (68%) in D4, respectively. Meanwhile, gametocytes were no longer seen in 2 patients (4.3%) in D2, 13 patients (27.7%) in D3 and 32 patients (68%) in D4, respectively.

This study found an interesting phenomenon, namely fluctuation in parasite density after treatment. Parasitic density is expected to decrease gradually from the start of treatment (D0) until all parasites are gone on the third day after treatment (D3). However, this study found the same parasite density in D2 as D0 in 3 patients (3/47; 6.38%). It was even found that 20 people (20/47; 42.55%) had a greater parasite density in D2 compared to D1. Parasite was still found in D3 in 16 people (16/47; 34.04%).

This result is different from several other studies which found that asexual parasite disappearance in some patients started in D1 and disappeared completely in D3 (17,21). However, these

**Table 3.** Outcomes of malaria's patients treated with DHP

| Characteristics   | Clinical malaria | Asymptomatic malaria |
|---|------------------|----------------------|
|   | (n=23)           | (n=24)               |
| <b>Early treatment failure, ratio</b>   | <b>1/47</b>      |                      |
| Asexual parasite density on day 0 < day 1, ratio  | 0                | 0                    |
| Asexual parasite density on day 0 = day 2, ratio  | 2/23             | 1/24                 |
| Asexual parasite density on day 0 < day 2, ratio  | 0                | 0                    |
| Asexual parasite density on day 1 < day 2, ratio  | 13/23            | 7/24                 |
| Asexual parasite density on day 3 > 0 per $\mu$ L, ratio                                | 11/23            | 5/24                 |
| <b>Asexual parasite density on day 3 <math>\geq</math> 25% of count on day 0, ratio</b> | 0                | <b>1/24</b>          |
| <b>Late clinical failure, ratio</b>   | 0                |                      |
| <b>Late parasitological failure, ratio</b>  | 0                |                      |
| <b>Adequate clinical and parasitological response rate, ratio</b>                       | <b>46/47</b>     |                      |

results differ from the decrease in the number of sexual parasites (gametocytes), where gametocytes begin to disappear in D3 (21) and have not even shown a decrease up to D7 (17).

In this study, a once per day, 3-dose treatment of DHP was a simple, highly efficacious, and generally well-tolerated treatment for uncomplicated malaria, even one of them had a density greater than 25% density at D0. Results of this study clearly indicate that DHP is still highly effective (46/47 or 97.87%).

The treatment efficacy in this study was still good, even the efficacy was still above 95%. The same results were found in several studies (6,8,18,19,22-26). Some studies have even stated that giving this combination of drugs can reduce recurrence by up to 42 days (24,27). The results of this study can also provide an idea that the level of patient compliance in the treatment process is still good. This is important to note because patient adherence to treatment greatly affects the efficacy of the drug (24).

## CONCLUSION

This study found one patient who was categorized as ETF, who needs serious attention. This information reflects a possible decrease in the ability of antimalarials to eliminate parasites in the patient's blood. This can be seen from the fluctuation of parasite density after antimalarial administration. A decrease in the ability of these drugs can indicate an early sign of drug resistance. For this reason, an effort is needed to determine what risk factors affect the density fluctuation of the parasite so the drug resistance process can be prevented.

Observation of drug efficacy is one part of many efforts needed to break the chain of malaria transmission. One of the inhibitors of the malaria elimination process is the occurrence of antimalarial resistance. Observation of early signs of drug resistance in primary care, is the answer for malaria elimination.

## ACKNOWLEDGMENTS

This research was funded by Ministry of Research, Technology and Higher Education through Research Institute, Universitas Sumatera Utara. We thank the health workers in health care services in Batubara district, and also to the holders of the malaria program in Batubara district, North Sumatera. We also thank all the participants in this study.

### \*Ethics

**Ethics Committee Approval:** This study was approved by the Health Research Ethical Committee, Medical Faculty, Universitas Sumatera Utara (decision number: 262/KOMET/FK USU/2015).

**Informed Consent:** Each participant was clearly informed about the objective of the study, and verbal permission from the head of each household was obtained.

**Peer-review:** Externally and internally peer-reviewed.

**Financial Disclosure:** The author declared that this study received no financial support.

## REFERENCES

- World Health Organization. Guidelines for The Treatment of Malaria. Geneva. 2015.
- World Health Organization. Antimalarial Drug Combination Therapy. Report of a WHO Technical Consultation. World Health Organization. Geneva. 2001.
- Thwing JI, Odero CO, Odhiambo FO, Otieno KO, Kariuki S, Ord R, et al. In-vivo efficacy of amodiaquine-artesunate in children with uncomplicated Plasmodium falciparum malaria in western Kenya. Trop Med Int Health 2009; 14: 294-300.
- Hasugian AR, Purba HL, Kenangalem E, Wuwung RM, Ebsworth EP, Maristela R, et al. Dihydroartemisinin-piperaquine versus artesunate-amodiaquine: superior efficacy and posttreatment prophylaxis against multidrug-resistant Plasmodium falciparum and Plasmodium vivax malaria. Clin Infect Dis 2007; 44: 1067-74.
- Siahaan L, Yuniarti T, Juliani I, Darmawan P. Perbandingan Beberapa Kombinasi Artesunate Pada Pengobatan Malaria Falciparum Tanpa Komplikasi. Simposium Nasional Parasitologi Dan Penyakit Tropis. Denpasar, 25-26 Agustus 2007.
- Tjitra E, Delima D, Hasugian AR, Siswanto H, Avriana R, Sampurno OD. Efficacy and safety of dihydroartemisinin-piperaquine in Indonesia children infected with uncomplicated Plasmodium falciparum and Plasmodium vivax, Paediatrica Indonesiana 2011; 51: 351-60.
- World Health Organization. Monitoring Antimalarial Drug Resistance. Report of a WHO Consultation. Geneva 2001: 9-21.
- Ashley EA, McGready R, Hutagalung R, Phaiphun L, Slight T, Proux S, et al. A randomized, controlled study of a simple, once-daily regimen of dihydroartemisinin-piperaquine for the treatment of uncomplicated, multidrug-resistant falciparum malaria. Clin Infect Dis 2005; 41: 425-32.
- Ratcliff A, Siswanto H, Kenangalem E, Maristela R, Wuwung RM, Laihah E, et al. Two fixed-dose artemisinin combinations for drug-resistant falciparum and vivax malaria in Papua, Indonesia: an open-label randomised comparison. Lancet 2007; 369: 757-65.
- Pasaribu AP, Chocejindachai W, Sirivichayakul C, Tanomsing N, Chavez I, Tjitra E, et al. A randomized comparison of dihydroartemisinin-piperaquine and artesunate-amodiaquine combined with primaquine for radical treatment of vivax malaria in Sumatera, Indonesia. J Infect Dis 2018; 208: 1906-13.
- Krudsood S, Looareesuwan S, Tangpukdee N, Wilairatana P, Phumratanapapin W, Leowattana W, et al. New fixed-dose artesunate-mefloquine formulation against multidrug-resistant Plasmodium falciparum in adults: a comparative phase IIb safety and pharmacokinetic study with standard-dose nonfixed artesunate plus mefloquine. Antimicrob Agents Chemother 2010; 54: 3730-7.
- Mwesigwa J, Parikh S, McGee B, German P, Drysdale T, Kalyango JN, et al. Pharmacokinetics of artemether-lumefantrine and artesunate-amodiaquine in children in Kampala, Uganda. Antimicrob Agents Chemother 2010; 54: 52-9.
- Sirivichayakul C, Sabchareon A, Pengsaa K, Thairaporn I, Chaivisuth A, Na-Bangchang K, et al. Comparative study of the effectiveness and pharmacokinetics of two rectal artesunate/oral mefloquine combination regimens for the treatment of uncomplicated childhood falciparum malaria. Ann Trop Paediatr 2007; 27: 17-24.
- Stepniewska K, Taylor W, Sirima SB, Ouedraogo EB, Ouedraogo A, Gansané A, et al. Population pharmacokinetics of artesunate and amodiaquine in African children. Malar J 2009; 8: 200.
- German PI, Aweeka FT. Clinical pharmacology of artemisinin-based combination therapies. Clin Pharmacokinet 2008; 47: 91-102.
- Karunajeewa H, Lim C, Hung TY, Ilett KF, Denis MB, Socheat D, et al. Safety evaluation of fixed combination piperaquine plus dihydroartemisinin (Artekin) in Cambodian children and adults with malaria. Br J Clin Pharmacol 2004; 57: 93-9.
- Wang Y, Yang Z, Yuan L, Zhou G, Parker D, Lee MC, et al. Clinical Efficacy of Dihydroartemisinin-Piperaquine for the Treatment of Uncomplicated Plasmodium falciparum Malaria at the China-Myanmar Border. Am J Trop Med Hyg 2015; 93: 577-83.
- Zwang J, Ashley EA, Karema C, D'Alessandro U, Smithuis F, Dorsey G, et al. Safety and efficacy of dihydroartemisinin-piperaquine in falciparum malaria: a prospective multi-centre individual patient data analysis. PLoS One 2009; 4: e6358.
- Myint HY, Ashley EA, Day NP, Nosten F, White NJ. Efficacy and safety of

- dihydroartemisinin-piperaquine. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2007; 101: 858-66.
20. Janssens B, van Herp M, Goubert L, Chan S, Uong S, Nong S, et al. A randomized open study to assess the efficacy and tolerability of dihydroartemisinin-piperaquine for the treatment of uncomplicated falciparum malaria in Cambodia. *Trop Med Int Health* 2007; 12: 251-9.
  21. Lidia K, Deo DA, Pakan PD, Riwu M. Evaluation of therapeutic efficacy and safety of Dihydroartemisinin-Piperaquine in uncomplicated Plasmodium falciparum infection in Timor Tengah Selatan district, Nusa Tenggara Timur, Indonesia. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 2018; 49: 733-40.
  22. Wang Q, Zhang Z, Yu W, Lu C, Li G, Pan Z, et al. Surveillance of the Efficacy of Artemisinin-Piperaquine in the Treatment of Uncomplicated *Plasmodium falciparum* Malaria Among Children Under 5 Years of Age in Est-Mono District, Togo, in 2017. *Front Pharmacol* 2020; 11: 784.
  23. Chotsiri P, Zongo I, Milligan P, Compaore YD, Somé AF, Chandramohan D, et al. Optimal dosing of dihydroartemisinin-piperaquine for seasonal malaria chemoprevention in young children. *Nat Commun* 2019; 10: 480.
  24. Nambozi M, Van Geertruyden JP, Hachizovu S, Chaponda M, Mukwamataba D, Mulenga M, et al. Safety and efficacy of dihydroartemisinin-piperaquine versus artemether-lumefantrine in the treatment of uncomplicated Plasmodium falciparum malaria in Zambian children. *Malar J* 2011; 10: 50.
  25. Karema C, Fanello CI, van Overmeir C, van Geertruyden JP, van Doren W, Ngamije D, et al. Safety and efficacy of dihydroartemisinin/piperaquine (Artekin) for the treatment of uncomplicated Plasmodium falciparum malaria in Rwandan children. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2006; 100: 1105-11.
  26. Tangpukdee N, Krudsood S, Thanachartwet W, Chalermrut K, Pengruksa C, Srivilairit S, et al. An open randomized clinical trial of Artekin vs artesunate-mefloquine in the treatment of acute uncomplicated falciparum malaria. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 2005; 36: 1085-91.
  27. Commons RJ, Simpson JA, Thriemer K, Abreha T, Adam I, Anstey NM, et al. The efficacy of dihydroartemisinin-piperaquine and artemether-lumefantrine with and without primaquine on Plasmodium vivax recurrence: A systematic review and individual patient data meta-analysis. *PLoS Med* 2019; 16: e1002928.



# Investigation of Intestinal and Blood Parasites in People Returning to Turkey with a History of Traveling Abroad During the Pandemic

## *Pandemi Sürecinde Yurt Dışı Seyahat Öyküsü Olup Türkiye'ye Dönen İnsanlarda İntestinal ve Kan Parazitlerinin Araştırılması*

Abdurrahman Ekici<sup>1</sup>, Esra Gürbüz<sup>2</sup>, Ahmet Hakan Ünlü<sup>3</sup>, Rahmi Yıldız<sup>3</sup>, Selahattin Aydemir<sup>1</sup>, Ahmed Galip Halidi<sup>4</sup>, Nuriz Ödemiş<sup>5</sup>, Sinan Karakuş<sup>6</sup>, Şehriban Yürektürk<sup>7</sup>, Mutalip Çiçek<sup>8</sup>, Hasan Yılmaz<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Van Yüzüncü Yıl University Faculty of Medicine, Department of Parasitology Van, Turkey

<sup>2</sup>University of Health Sciences Turkey, Van Training and Research Hospital, Clinic of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Van, Turkey

<sup>3</sup>Van Yüzüncü Yıl University Gevaş Vocational School, Department of Veterinary Medicine, Van, Turkey

<sup>4</sup>Muş Alparslan University, Bulanık Vocational School, Muş, Turkey

<sup>5</sup>Van Yüzüncü Yıl University, Dursun Odabaş Medical Center Parasitology Laboratory, Van, Turkey

<sup>6</sup>Turkish Red Crescent Blood Donor Center, Van, Turkey

<sup>7</sup>Van Yüzüncü Yıl University, Vocational School of Health Services, Van, Turkey

<sup>8</sup>Kırşehir Ahi Evran University Faculty of Medicine, Department of Parasitology, Kırşehir, Turkey

Cite this article as: Ekici A, Gürbüz E, Ünlü AH, Yıldız R, Aydemir S, Halidi AG, Ödemiş N, Karakuş S, Yürektürk Ş, Çiçek M, Yılmaz H. Investigation of Intestinal and Blood Parasites in People Returning to Turkey with a History of Traveling Abroad During the Pandemic. Türkiye Parazit Derg 2022;46(2):108-13.

### ABSTRACT

**Objective:** To investigate intestinal and blood parasites in people who have a history of traveling abroad during the Coronavirus disease-2019 pandemic and returning to Turkey.

**Methods:** In this study, 104 patients with gastrointestinal system and/or fever complaints who had traveled abroad during the pandemic period and returned to Turkey were included. Parasitic agents were investigated by taking blood and stool samples from the patients. Additionally, urine samples were obtained from patients with hematuria or dysuria with the suspicion of schistosomiasis. A direct microscopic examination, the Crypto-Giardia immunochromatographic test, and ELISA methods were used in the examination of the stool samples. In order to detect *Plasmodium* species, blood samples were examined by preparing both the rapid diagnostic test and thick drop and thin smear preparations.

**Results:** One or more parasite species were detected in 38 (38.5%) of 104 patients included in the study. While intestinal parasites were detected in 16 (32%) of 50 patients who traveled to Iran and 16 (33.3%) of 48 patients who traveled to Northern Iraq, blood parasites were not found. *Schistosoma mansoni* was detected in all 5 of the patients with a history of traveling to Sudan. *Plasmodium falciparum* was detected in 1 patient who traveled to the African continent.

**Conclusion:** It is vital to take precautions to prevent parasitic diseases, such as malaria and schistosomiasis, during travels to African countries. During travels to neighboring countries of Turkey, such as Northern Iraq and Iran, hygiene should be paid attention to, so as to prevent contracting intestinal parasitic diseases. In addition, it was concluded that people who plan to travel abroad should have information about the endemic parasitic diseases of the country that they are going to.

**Keywords:** Intestinal and blood parasites, *Plasmodium falciparum*, Schistosomiasis, *Schistosoma mansoni*



Received/Geliş Tarihi: 22.06.2021 Accepted/Kabul Tarihi: 20.12.2021

Address for Correspondence/Yazar Adresi: Abdurrahman Ekici, Van Yüzüncü Yıl University Faculty of Medicine, Department of Parasitology Van, Turkey

Phone/Tel: +90 507 704 24 00 E-mail/E-Posta: abdurrahman2400@gmail.com ORCID ID: orcid.org/0000-0001-6034-513X



## ÖZ

**Amaç:** Koronavirüs hastalığı-2019 pandemisi sürecinde yurt dışı seyahat öyküsü olup Türkiye'ye dönen insanlarda intestinal ve kan parazitlerinin araştırılmasıdır.

**Yöntemler:** Çalışmaya pandemi sürecinde yurt dışı seyahati olup Türkiye'ye dönen insanlardan gastrointestinal sistem ve/veya ateş şikayeti olan 104 hasta dahil edilmiştir. Hastalardan kan ve dışkı örnekleri alınarak parazitler etkenler araştırılmıştır. Ayrıca hematüri veya dizüri şikayeti olan hastalardan schistosomiasis şüphesiyle idrar örnekleri alınmıştır. Dışkı örneklerinin incelenmesinde direkt mikroskopik bakı, Crypto-Giardia immünokromatografik test ve ELISA yöntemleri kullanılmıştır. Kan örnekleri, *Plasmodium* türlerini saptamak amacıyla, hem hızlı tanı testi hem de kalın damla ve ince yayma preparatlar hazırlanarak incelenmiştir.

**Bulgular:** Çalışmaya dahil edilen 104 hastanın 38'inde (%38,5) bir ya da birden fazla parazit türü saptanmıştır. İran'a seyahat eden 50 hastanın 16'sında (%32), Kuzey Irak'a seyahat eden 48 hastanın 16'sında (%33,3) intestinal parazitler saptanırken, kan parazitlerine rastlanmamıştır. Sudan'a seyahat öyküsü olan 5 hastanın tümünde *Schistosoma mansoni* saptanmıştır. Afrika kıtası seyahati olan bir hastada ise *Plasmodium falciparum* saptanmıştır.

**Sonuç:** Afrika ülkelerine seyahatlerde sıtma ve schistosomiasis gibi parazitler hastalıklardan korunmak için önlemlerin alınması hayati önem taşımaktadır. Kuzey Irak ve İran gibi Türkiye'ye komşu ülkelere seyahatlerde ise intestinal parazitler hastalıklardan korunmak için hijyene dikkat edilmesi gerekmektedir. Ayrıca yurt dışı seyahati planlayan kişilerin, gideceği ülkenin endemik parazitler hastalıkları hakkında bilgi sahibi olması gerektiği kanaatine varılmıştır.

**Anahtar Kelimeler:** İntestinal ve kan parazitleri, *Plasmodium falciparum*, Schistosomiasis, *Schistosoma mansoni*

## INTRODUCTION

Due to the increase in the welfare level and the ease of travel opportunities, international travel continues to increase day by day in Turkey, as well as in the rest of the world. Many people travel from Africa to Asia, and from Latin America to Oceania for various reasons. These include business, education, research, eco-tourism, adventure, touristic trips, visiting relatives, medical reasons, religious travels, natural or humanitarian disasters (1).

One of the most current problems caused by these travels is the ongoing Coronavirus disease-2019 (COVID-19) pandemic (2). In the globalizing world, this human mobility, which occurs for various reasons, causes the spread of different infections between continents and changes in the epidemiology of diseases. People can face serious health problems when traveling, especially if they choose regions where certain infections are endemic. The parasitic infections that pose a risk to travelers to these endemic areas include malaria, leishmaniasis, schistosomiasis, filariasis, foodborne trematode infections, soilborne helminth infections, and tourist diarrhea. In a booklet published by the American National Center for Disease Control in 2016, it was stated that 25 out of 75 infectious diseases are due to parasites and 8 are viral/bacterial infections transmitted by vectors. Such diseases can cause significant morbidity and mortality in cases where necessary precautions are not taken during travel and preventive drugs are not used. When travelers return to their countries, they can carry these pathogens that they were infected with and cause the spread of infectious diseases all over the world (3-5). In 1-month trips to developing countries, which constitute almost half of international travel worldwide, it was reported that approximately 50% of the travelers felt sick during or after the trip, 10% consulted a doctor while abroad or when they returned to their country, 7% felt the need to rest, 2% were too ill to go to work after the trip, less than 1% were hospitalized while abroad, and 0.001% died during the trip. Parasitic infections constitute approximately one-fifth of these. When infections transmitted by vectors are added to the lesions and irritations caused by external parasites, it becomes clear how important parasitic diseases are. Parasitic infections transmitted by water and food can be carried to their living spaces by people returning to their countries. Care should be taken in terms of infections such as giardiasis, cryptosporidiosis, which may lead to epidemics. On the other hand, the serious health problems that may arise due to the fact that the sick person who goes to the regions where the disease

does not exist, but where the appropriate vector is present, is the reservoir of the disease, shows how important it is (1).

With this study, it was aimed to investigate intestinal and blood parasites in people who had a history of traveling abroad during the pandemic period and returning to Turkey, and to minimize mortality-morbidity by taking precautions against parasitic diseases that travelers may encounter at their destination.

## METHODS

The study included 104 patients who applied to the University of Health Sciences Turkey, Van Training and Research Hospital with gastrointestinal system and/or fever complaints, hematuria, or dysuria and had a history of traveling abroad during the COVID-19 pandemic and returning to Turkey. Parasitic agents were investigated by taking blood and stool samples from those with gastrointestinal system and/or fever complaints, and urine samples from those with hematuria or dysuria.

A direct microscopic examination, Crypto-Giardia immunochromatographic test, and ELISA methods were used in the examination of stool samples. The urine samples taken were analyzed using the precipitation method. In order to detect *Plasmodium* species, the blood samples were analyzed by preparing both a rapid diagnostic test, and thick drop and thin smear preparations. The epidemiological history and clinical symptoms of the patients were recorded from the hospital automation system.

### Microscopic Examination of the Stool Samples

The native-Lugol, brine flotation, and formol-ether precipitation methods were used to analyze the stool samples taken from all of the individuals included in the study. The prepared preparations were examined under the light microscope with a 10 magnification to detect the presence of helminth eggs and a 40 magnification to detect protozoan trophozoites and cysts.

### Microscopic Examination of the Urine Samples

Urine samples were collected from patients with hematuria or dysuria for a period of 3 days, in the afternoon of each day. The patients were instructed to take the sample towards the end of urination. The collected urine samples were centrifuged at 1500 rpm for 5 min. The resulting debris was examined under a light microscope with 10 and 40 lenses.

### Crypto-Giardia Immunochromatographic Assay

The Certest Crypto-Giardia (Biotec, Barcelona, Spain) cassette test was used to detect patients who were positive for *Cryptosporidium* spp. and/or *Giardia intestinalis*. Cassette tests were performed in accordance with the manufacturer's instructions for use.

### ELISA *E. histolytica* Adhesin Test

The commercial ELISA kit (*E. histolytica* II Test Kit; Wampole TechLab, Blacksburg, VA, USA) was used to detect *Entamoeba histolytica* adhesin antigen in stool. The ELISA test was performed in accordance with the manufacturer's instructions for use.

### Microscopic Examination of the Blood Samples

Thick drop and thin smear preparations were prepared from the samples taken from the peripheral blood of the patients. The prepared preparations were stained with Giemsa dye. Blood parasites were investigated with a 100-lens objective under the light microscope.

### Malaria Rapid Diagnostic Test

A rapid diagnostic test (OptiMAL, DiaMed GmbH, Cressier FR, Switzerland) was used to detect antigens of *Plasmodium* species from the peripheral blood samples that were taken from the patients. The test was performed in accordance with the manufacturer's instructions for use.

### Statistical Analysis

No statistical analysis was required in the study.

**Ethical considerations:** Approval of the ethics committee with decision number 16 was obtained on 20.08.2020 from the University of Health Sciences Turkey, Van Training and Research Hospital Ethics Committee. Informed consents were obtained from patients.

## RESULTS

A total of 104 patients, including 50 patients who traveled to Iran, 48 patients who traveled to Northern Iraq, 5 patients who traveled to Sudan, and 1 patient who traveled to the African continent, were included in the study. It was determined that all of the patients with a travel history to Iran and Northern Iraq applied to the hospital with gastrointestinal complaints. Severe watery diarrhea was detected in some patients, and bloody diarrhea was detected in 1 patient. Fatigue, weakness, fluctuating fever and sweating, pain during urination, and severe abdominal and kidney pain were determined in 5 patients who traveled to Sudan, and fever was found in the 1 patient who traveled to the African continent.

One or more parasite species was detected in 38 (36.5%) patients. Intestinal parasites were detected in 16 (32%) of 50 patients who traveled to Iran and 16 (33.3%) of 48 patients who traveled to Northern Iraq, while blood parasites were not detected. *Schistosoma mansoni* was detected in all 5 of the patients who traveled to Sudan (Figure 1). *Plasmodium falciparum* was detected in the 1 patient who traveled to the African continent (Table 1).

## DISCUSSION

Natural disasters have affected human life through chain events throughout history, and have deeply affected and changed areas

such as socio-cultural, economic, and public health. Epidemics, mass migration events, and interactions, which have a significant impact on these events, shape the history of humanity. It has been observed that migration events that occur for different reasons are a reservoir for infectious diseases. Infectious diseases, which have emerged in various forms throughout history, have affected not only societies, but the whole world and have caused great destruction. The spread of epidemics to the global area through migration has now become faster and easier, and has greatly affected societies and human history. The ongoing COVID-19 pandemic, similar to the breaking points in the past, affects the whole world and takes its place in history as the largest pandemic of the century World Health Organization (WHO) (6,7).

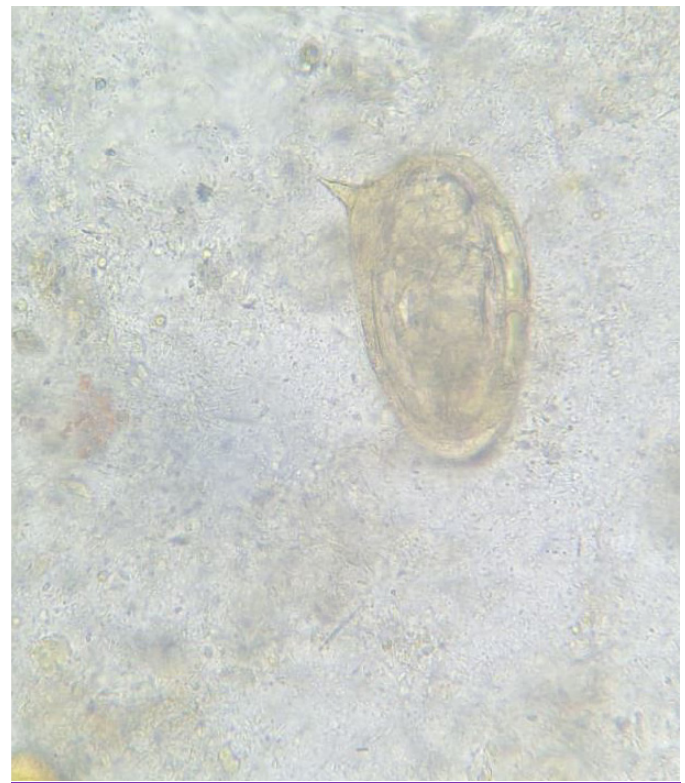
Infectious diseases caused by immigration for various reasons are a public health problem for both immigrants and those living in the countries of immigration. Infected people traveling from endemic areas to non-endemic areas carry the disease to the areas they visit if the vector and environmental conditions are suitable. Moreover, healthy individuals traveling to endemic areas may be at greater risk of infection than those living there. Infectious diseases especially occur in areas with poor sanitation or overcrowded populations. Especially in such places, it has been seen that infectious diseases spread rapidly, are carried to other places by travelers, and even death can result if precautions are not taken (2). Like many parasitic infectious agents, *G. intestinalis* can be transmitted by asymptomatic people. Those who are asymptomatic returning from travel may pose a serious threat to public health. In addition, the fact that malaria, which can be carried by people returning from travel, remains current as a threat to public health, can be given as a different example (3). Medical parasitologists face problems in controlling the spread of disease rather than treating it (8). People infected with parasites, such as *G. intestinalis* and *Cryptosporidium* spp., which are common in Turkey and neighboring countries, can easily spread the infection to the environment. It should become known that if these infections become endemic, especially in the regions where the Southeastern Anatolia Project (GAP) is conducted, it will be very difficult to control and this will come at great cost (9). Migration poses a great threat to the emergence and spread of infectious diseases, especially for infectious diseases with diarrhea (2).

Travel health should be constantly monitored in terms of source countries and infectious diseases, as it is constantly changing. In Europe in 2011, 482 (8.1%) of 5.965 patients admitted to clinics after travel had malaria, 221 (3.7%) had giardiasis, 131 (2.2%) had schistosomiasis, and 154 cutaneous larva migrans was found in 2.6%, and cutaneous leishmaniasis was found in 46 (0.8%) (1). The African continent is a very important region in terms of travel-related parasitic diseases. In addition, the African continent is a region where many parasitic diseases, especially the *P. falciparum* detected in this study, are epidemic or endemic. Most of the malaria cases seen in Turkey and other developed countries originate from the African continent. Apart from malaria, schistosomiasis, trypanosomiasis, onchocerciasis, lymphatic filariasis, and leishmaniasis, which are endemic to the African continent, are other parasitic diseases that can be transmitted to people traveling to the African continent. Moreover, 3.2 billion people in 106 countries around the world are at risk of contracting malaria. According to WHO data, 214 million cases of malaria were detected in 2015 and 438 thousand people died

due to this disease. In a study conducted with people who had a history of traveling to the African continent, 27.9% of 24,920 people were found to have fever, and 21% of these patients were diagnosed with malaria (10). If necessary precautions are not taken and appropriate prophylactic drugs are not applied during travels to Africa, significant morbidity and mortality could be seen (4). In this study, *Plasmodium falciparum* was detected in 1 patient who traveled to the African continent. In order to protect against vector-borne parasitic infections, first of all, those who are going to travel to endemic areas should be informed about these infections. It was concluded that protective measures should be taken, especially against vector bites; areas that could be exposed to vectors should be minimized by wearing light-colored and long-sleeved clothing, long pants, boots, and hats; and exposed areas should be protected with repellent.

Another disease that causes significant travel-related health problems is schistosomiasis. According to WHO data, schistosomiasis affects more than 250 million people worldwide and brings a global burden of 1.4 million dollars annually. Sudan is one of the places with the highest prevalence of schistosomiasis in the world. In different studies, the prevalence of schistosomiasis in Sudan was reported to be 40% (11,12). Apart from schistosomiasis, Oriental boil, leishmaniasis, African sleeping sickness, yellow fever, and malaria, which are endemic in the continent, are also common parasitic infections in Sudan.

Although schistosomiasis infection is not endemic to Turkey, cases originating from abroad have been reported at different times (13). In Turkey, a Nigerian student in 2004 (9), a Ghanaian patient in 2008 (14), a Nigerian student in 2010 (15), A case of *Schistosoma haematobium* was reported in a patient who had a



**Figure 1.** *S. mansoni* eggs (x40) detected in a patients

**Table 1.** Intestinal and blood parasites detected in people with a history of traveling abroad and returning to Turkey during the COVID-19 pandemic

| Country travelled to (number of patients) | Species of parasites detected | Number of patients with parasites | Total number of patients with parasites (%) |
|---|-------------------------------|-----------------------------------|---|
| <b>Iran (50)</b>                          | <i>G. intestinalis</i>        | 3                                 | 16 (32)                                     |
|   | <i>Cryptosporidium</i> spp.   | 3                                 |   |
|   | <i>Blastocystis hominis</i>   | 2                                 |   |
|   | <i>Entamoeba coli</i>         | 3                                 |   |
|   | <i>Endolimax nana</i>         | 1                                 |   |
|   | <i>Iodamoeba butschlii</i>    | 1                                 |   |
|   | <i>Taenia saginata</i>        | 1                                 |   |
|   | <i>Ascaris lumbricoides</i>   | 1                                 |   |
|   | <i>Hymenolepis nana</i>       | 1                                 |   |
| <b>Northern Iraq (48)</b>                 | <i>B. hominis</i>             | 3                                 | 16 (33.3)                                   |
|   | <i>G. intestinalis</i>        | 5                                 |   |
|   | <i>E. histolytica</i>         | 1                                 |   |
|   | <i>E. coli</i>                | 1                                 |   |
|   | <i>I. butschlii</i>           | 1                                 |   |
|   | <i>H. nana</i>                | 1                                 |   |
|   | <i>T. saginata</i>            | 1                                 |   |
|   | <i>A. lumbricoides</i>        | 3                                 |   |
| <b>Sudan (5)</b>                          | <i>S. mansoni</i>             | 5                                 | 5 (100)                                     |
| <b>Africa (1)</b>                         | <i>P. falciparum</i>          | 1                                 | 1 (100)                                     |
| <b>Total (104)</b>                        |                               |                                   | 38 (36.5)                                   |



history of travel to the countries of 2011 in Cameroon, Guinea and Mali (16). In this study, a case of schistosomiasis was detected in 5 people who stayed in Sudan for 6 months and went into the water with bare feet at the riverside as a group during their stay. It was concluded that, in the prevention of schistosomiasis, those who will travel to endemic areas should be informed about this disease and that fresh water such as lakes, streams, and rivers should be avoided, and that necessary precautions should be taken if contact with them is necessary.

Food- and soil-borne parasitic infections still remain a major public health problem in many developing countries. Food- and soil-borne parasitic infections are an important public health problem in Iraq. The prevalence of parasitic infections is high in Iraq due to poor sanitation, poor environmental conditions, and low socioeconomic conditions (17). There have been many studies on parasitic diseases in Iraq. In a study by AL-Kubaisy et al. (17), on children with diarrhea, it was determined that 45.54% of the children had *G. intestinalis*, 23.44% had *E. histolytica*, 12.7% had *E. vermicularis*, 9.82% had *H. nana*, 5.4% had *T. trichiura*, and 2.2% had *A. lumbricoides*. In a study by Al-Saqr et al. (18), it was emphasized that *E. histolytica/dispar*, *E. vermicularis*, and *G. intestinalis* were the most common parasites. Latif et al. (19) conducted a study on parasites in human feces, animal feces, and vegetables. In their study, they reported that parasitic agents, especially *E. histolytica/dispar*, *G. intestinalis*, and *Cryptosporidium* spp., were an important public health problem in Baghdad. In a study conducted by Duda et al. (20), intestinal parasites were detected in 17% of Polish soldiers returning from Iraq. In this study, one or more intestinal parasites was detected in 33.3% of the patients who traveled to Northern Iraq. These results were similar to those of other studies conducted in Northern Iraq (17-19). This result, which was determined at a high rate, showed that intestinal parasitic diseases are still an important public health problem in Northern Iraq. Therefore, in order to reduce the risk of catching food-borne infections, individuals who are going to travel to countries with high food- and soil-borne parasite contamination should be informed. In order to be protected from foodborne infections, they must be sure of their cleanliness before consuming water and aquatic plants. In addition, it was concluded that those who like to try new foods should be careful about consuming raw, pickled, or undercooked seafood in the countries that they visit.

Iran has favorable conditions for intestinal parasites due to its geographical location, climate, and biological and cultural characteristics. Although sanitation conditions have steadily improved over the past 3 decades in Iran, intestinal parasitic infections are quite common, especially in rural areas and small towns (21). Studies in different regions of Iran have shown that intestinal helminth infections have a low prevalence, but intestinal protozoan infections still have a high prevalence (22). In studies examining human fecal samples, intestinal parasites were detected in 56% in Chaharmahal and Bakhtiari Province (23), 37.5% in Boyer-Ahmad (24), 32.7% in Tehran (25), 32.2% in Nahavand (21) and 29.3% in Kerman Province. The rate of 32% found in this study was similar to the results of studies conducted in Iran.

## CONCLUSION

As a result, there is a risk of the transmission of parasitic diseases, such as schistosomiasis and malaria, when traveling to Sudan

and African countries, and intestinal parasitic diseases when traveling to neighboring countries, such as Northern Iraq and Iran. Against these risks, before traveling, the risks of infection in the destination country, the prevalence of infections, and the age, gender, and immunity status of the traveler, and the travel plan and duration should be reviewed. It is of vital importance to receive health consultancy services before traveling and to benefit from appropriate health services, such as vaccinations and prophylaxis before travel, as it will reduce the risk of disease during and after travel. In addition, if these personal precautions are taken, the risk of carrying pathogens and causing the global spread of infectious diseases will be minimized when returning to their countries.

## \*Ethics

**Ethics Committee Approval:** Approval of the ethics committee with decision number 16 was obtained on 20.08.2020 from the University of Health Sciences Turkey, Van Training and Research Hospital Ethics Committee.

**Informed Consent:** Informed consents were obtained from patients.

**Peer-review:** Internally peer-reviewed.

## \* Authorship Contributions

Concept: A.E., E.G., A.H.Ü., H.Y., Design: A.E., R.Y., N.Ö., M.Ç., Data Collection or Processing: A.E., S.A., S.K., Analysis or Interpretation: A.E., Ş.Y., Literature Search: A.E., M.Ç., Writing: A.E., E.G., A.G.H., H.Y.

**Conflict of Interest:** No conflict of interest was declared by the authors.

**Financial Disclosure:** The authors declared that this study received no financial support.

## REFERENCES

1. Tunali V, Turgay N. The concept of travel medicine and the actual situation of travel-related illnesses. *Turkiye Parazit Derg* 2017; 41: 114-8.
2. Taşkın D, Özkoçak V. Anthropological Evaluations in the Context of Mass Migration and Infectious Diseases: Coronavirus (Covid-19). *Turkish Studies* 2020; 15: 1105-27.
3. Öztürk EA, Ünver A. Güney-Doğu Asya ve Batı Pasifik Ülkelerine Seyahat Edenlerin Karşılaşabilecekleri Paraziter Enfeksiyonlar. *Turkiye Parazit Derg* 2017; 41: 239-24.
4. Aykur M, Karakavuk M, Ünver A, Dağcı H. Amerika Kıtasına Seyahat Edenlerde Risk Oluşturabilecek Paraziter Enfeksiyonlar ve Alınacak Önlemler. *Turkiye Parazit Derg* 2018; 42: 81-9.
5. Yürekli İB. Türkiye'de Yapılan Bulaşıcı Hastalıklara Yönelik Turizm ve Seyahat Sağlığı İle İlgili Çahşmalar. 2008.
6. Gostin LO. COVID-19 reveals urgent need to strengthen the World Health Organization. *JAMA* 2020; 323: 2361-2.
7. WHO. WHO; 2020 (cited 2021 14.01). Available from: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019>
8. Musa IS. Incidence of helminthiasis in humans in Iraq. *Karbala International Journal of Modern Science* 2017; 3: 267-71.
9. Alver O, Kılıçarslan E, Helvacı S, Töre O. Nijerya'lı bir hastada görülen *Schistosoma haematobium*. *Turkiye Parazit Derg* 2004; 28: 197-8.
10. Karakavuk M, Aykur M, Ünver A, Döşkaya M. Afrika Kıtasına Seyahat Edenlere Bulaşabilecek Paraziter Hastalıklar. *Turkiye Parazit Derg* 2018; 42: 154-60.
11. Abdalla EA, Youssouf AM, Ahmed BM. Prevalence of *Schistosoma haematobium* infection among students at Al-Agali Islamic complex in Al-Kalakela area, Khartoum State-Sudan. *IJCMPH* 2020; 7: 3796.

12. Cha S, Hong ST, Lee JS, Jeong HG, Kwon IS, Saed AAW, et al. Comparison of the Change in the Prevalence and Intensity of *Schistosoma haematobium* Infection Between High and Low Prevalence Areas of White Nile State, Sudan. *Korean J Parasitol* 2020; 58: 421-30.
13. Karataş ÖF, Yıldırım ME, Bayazıt N, Badem H, Bayrak Ö, Ünal D, et al. An Uncommon Reason of Hematuria in Our Country, Intravesical Schistosomiasis: Case Report. *Turkiye Klinikleri J Urology* 2011; 2: 29-32.
14. Yazar S, Sipahioğlu M, Ünal A, Yaman O, Şahin İ, Utaş C, et al. *Schistosoma haematobium* Infection in a Ghanaian Patient Residing for a Period in Turkey. *Turkiye Parazitoloj Derg* 2008; 32: 161-3.
15. Yaman O, Çetinkaya Ü, Hamamcı B, Kaya M. *Schistosoma haematobium* infection in a Nigerian student residing in Turkey for a period. *Turk Hij Den Biyol Derg* 2010; 67: 185-8.
16. Özvatan TS, Koçak C, Alver O, Mistik R, Aslan E. Travel related *urinary schistosomiasis*: Case report. *Turkiye Parazitoloj Derg* 2011; 35: 175-7.
17. AL-Kubaisy W, AL-Talib H, Al-khateeb A, Shanshal MM. Intestinal parasitic diarrhea among children in Baghdad–Iraq. *Trop Biomed* 2014; 31: 499-506.
18. Al-Saqr IM, Al-Warid HS, Al-Qaisi AQ, Al-Bahadely HS. Prevalence of gastrointestinal parasites in Iraq during 2015. *AIP Conference Proceedings*; 2020: AIP Publishing LLC.
19. Latif B, Al-Talib H, Al-Akely S. Prevalence of Intestinal Protozoa among Humans, Animals and Vegetables in Baghdad, Iraq. *International Medical Journal* 2020; 27: 136-40.
20. Duda A, Kosik-Bogacka D, Lanocha-Arendarczyk N, Kołodziejczyk L, Lanocha A. The prevalence of *Blastocystis hominis* and other protozoan parasites in soldiers returning from peacekeeping missions. *Am J Trop Med Hyg* 2015; 92: 805-6.
21. Kiani H, Haghighi A, Rostami A, Azargashb E, Tabaei SJS, Solgi A, et al. Prevalence, risk factors and symptoms associated to intestinal parasite infections among patients with gastrointestinal disorders in Nahavand, Western Iran. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo* 2016; 58: 42.
22. Gholipour S, Nikaeen M, Farhadkhani M, Nikmanesh B. Survey of *Listeria monocytogenes* contamination of various environmental samples and associated health risks. *Food Control* 2020; 108: 106843.
23. Pestehchian N, Nazari M, Haghighi A, Salehi M, Yosefi HA, Khosravi N. Prevalence of intestinal parasitic infection among inhabitants and tribes of Chelgerd, Iran, 2008-2009. *J Clin Diagn Res* 2015; 9: LC01-4.
24. Sarkari B, Hosseini G, Motazedian MH, Fararouei M, Moshfe A. Prevalence and risk factors of intestinal protozoan infections: a population-based study in rural areas of Boyer-Ahmad district, Southwestern Iran. *BMC Infect Dis* 2016; 16: 703.
25. Mahni MB, Rezaeian M, Eshrat Beigom K, Raeisi A, Khanaliha K, Tarighi F, et al. Prevalence of intestinal parasitic infections in Jiroft, Kerman Province, Iran. *Iran J Parasitol* 2016; 11: 232-8.



# Retrospective Results of Hacettepe University Faculty of Medicine Parasitology Laboratory Between 2014-2019

*Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Parazitoloji Laboratuvarı'nın 2014-2019 Yılları Arası Sonuçlarının Retrospektif Olarak Değerlendirilmesi*

Neşe İnal<sup>1</sup>, Tuğçe Ünal Altıntop<sup>2</sup>, Sibel Ergüven<sup>1</sup>, Yakut Akyön Yılmaz<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Hacettepe University Faculty of Medicine, Department of Medical Microbiology, Ankara, Turkey

<sup>2</sup>Amasya University, Sabuncuoğlu Şerefeddin Training and Research Hospital, Clinic of Medical Microbiology, Amasya, Turkey

Cite this article as: İnal N, Ünal Altıntop T, Ergüven S, Yılmaz YA. Retrospective Results of Hacettepe University Faculty of Medicine Parasitology Laboratory Between 2014-2019. Türkiye Parazitol Derg 2022;46(2):114-8.

## ABSTRACT

**Objective:** Parasitic infections emerge as a significant health problem, especially in underdeveloped and developing countries. Epidemiological data play an important role in taking effective measures against parasitic diseases.

**Methods:** Clinical samples (stool, blood, bone marrow and tissue samples, etc.) that were sent to Hacettepe University Hospitals Parasitology Laboratory between 2014 and 2019 were analyzed retrospectively.

**Results:** The positivity rates of the parasites detected in this study are as follows; *Blastocystis* sp. (71.6%), *Dientamoeba fragilis* (13.3%), *Giardia lamblia* (4.7%), *Echinococcus* spp. (1.9%), *Enterobius vermicularis* (1.8%) and *Taenia* spp. (0.3%). In this study, four of the patients were found to be positive for *Leishmania* spp. and two patients for *Plasmodium falciparum* and four patients for *Plasmodium* spp. *E. histolytica*/*E. dispar* cysts and/or trophozoites examined by Trichrome staining in our study were not detected within six years.

**Conclusion:** According to this data and in the light of the results obtained from different regions of our country, it will be possible to properly direct the necessary strategies for the diagnosis, treatment of parasitic infections and the implementation of preventive measures.

**Keywords:** *Blastocystis* sp., *Dientamoeba fragilis*, parasitology

## ÖZ

**Amaç:** Paraziter enfeksiyonlar, özellikle az gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde önemli bir sağlık sorunu olarak ortaya çıkmaktadır. Epidemiyolojik veriler, paraziter hastalıklara karşı etkili önlemlerin alınmasında önemli rol oynamaktadır.

**Yöntemler:** Çalışmamızda 2014-2019 yılları arasında Hacettepe Üniversitesi Hastanesi Parazitoloji Laboratuvarı'na gönderilen klinik örnekler (dışkı, kan, kemik iliği ve doku örnekleri vb.) retrospektif olarak incelenmiştir.

**Bulgular:** Parazitlerin pozitiflik oranları; *Blastocystis* sp. (%71,6), *Dientamoeba fragilis* (%13,3), *Giardia lamblia* (%4,7), *Echinococcus* spp. (%1,9), *Enterobius vermicularis* (%1,8) ve *Taenia* spp. (%0,3) şeklinde tespit edilmiştir. Hastaların dördünde *Leishmania* spp., iki hastada *Plasmodium falciparum* ve dört hastada *Plasmodium* spp. saptanmıştır. Çalışmamızda Trichrome boyama ile incelenen *E. histolytica*/*E. dispar* kistleri ve/veya trofozoitleri altı yıl içinde tespit edilmemiştir.

**Sonuç:** Bu veriler doğrultusunda ve ülkemizin farklı bölgelerinden elde edilen sonuçlar ışığında paraziter enfeksiyonların teşhisi, tedavisi ve önleyici tedbirlerin uygulanması için gerekli stratejilerin doğru yönlendirilmesi mümkün olacaktır.

**Anahtar Kelimeler:** *Blastocystis* sp., *Dientamoeba fragilis*, parazitoloji



Received/Geliş Tarihi: 12.04.2021 Accepted/Kabul Tarihi: 21.01.2022

Address for Correspondence/Yazar Adresi: Neşe İnal, Hacettepe University Faculty of Medicine, Department of Medical Microbiology, Ankara, Turkey

Phone/Tel: +90 312 305 10 80 E-mail/E-Posta: nese-inal-108@hotmail.com ORCID ID: orcid.org/0000-0001-8701-8649

## INTRODUCTION

Parasitic infections emerge as a significant health problem, especially in underdeveloped and developing countries (1). The World Health Organization (WHO) stated that 3.5 billion people on earth are infected with intestinal parasites and 450 million people have the disease symptomatically (2). Intestinal parasitic infections cause malnutrition, malabsorption, anemia, growth retardation, learning difficulties, diarrhea and other gastrointestinal system complaints, especially in children (3).

In this global era, the importance of travel health is understood better and blood and tissue parasites are not only tropical countries problems anymore. *Plasmodium* and *Leishmania* species are important mortality and morbidity causes worldwide. In 2019, approximately 87 million cases of malaria were diagnosed in 87 endemic countries, according to WHO reports (4). Every year, it is estimated that approximately thirty thousand new visceral leishmaniasis cases and one million cutaneous leishmaniasis cases are diagnosed (5).

Epidemiological data play an important role in taking effective measures against parasitic diseases. Regional epidemiological data should be evaluated to take preventive measures and determine treatment strategies. In this study, we aimed to retrospectively evaluate the data of samples processed in the parasitology laboratory of our hospital between 2014-2019.

## METHODS

Clinical samples (stool, blood, bone marrow and tissue samples, etc.) that were sent to Hacettepe University Hospitals Parasitology Laboratory between 2014 and 2019 were analyzed retrospectively. Stool samples were collected in containers containing formol. Stool samples were processed by the modified formol ethyl acetate precipitation method and examined with saline and Lugol's iodine. Modified kinyoun's acid-fast staining was performed to detect *Cryptosporidium*, *Cyclospora* or *Cystoisospora*. Trichrome staining was performed for other intestinal protozoa. To detect *Enterobius vermicularis* infection, the cellophane tape method was used. Cyst fluids were examined by the direct microscopic examination for the diagnosis of *Echinococcus* spp. Blood, bone marrow and tissue samples were stained with Giemsa stain. Bone marrow samples were inoculated to NNN medium to detect *Leishmania* species and incubated at 23-25 °C for three weeks and the presence of promastigotes was investigated microscopically every week.

### Statistical Analysis

Because of the low number of patients, statistical analyses could not be made.

## RESULTS

A total of 67,069 clinical samples were sent to the parasitology laboratory between 2014-2019. Of these samples, 99.1% were stool samples. The incidence of intestinal parasites was found as 7.5% in this study. The distribution of samples by year as follows; 2014: 13.3% (n=8,935), 2015: 16.7% (n=11,226), 2016: 19.0% (n=12,785), 2017: 17.0% (n=11,451), 2018: 17.2% (n=11,553), 2019: 16.5% (n=11,119). The rate of parasite positive samples tends to decrease after 2015 (Table 1). The highest parasite rate was found in 2015.

A total of 5.082 clinical samples from 4.793 patients were detected as parasite positive. The distribution of detected parasites is as follows; *Blastocystis* sp. (71.6%), *Dientamoeba fragilis* (13.3%), *Giardia lamblia* (4.7%), *Echinococcus* spp. (1.9%), *Enterobius vermicularis* (1.8%) and *Taenia* spp. (0.3%). The distribution of intestinal parasites by year and species are given in Table 2. In this study, four of the patients were found to be positive for *Leishmania* spp. and two patients for *Plasmodium falciparum* and four patients for *Plasmodium* spp. *Leishmania* spp. was detected only in 2014, 2016, 2018, 2019. *Plasmodium* spp. was detected only in 2018, 2019.

## DISCUSSION

The source of intestinal parasites is humans with parasitosis and it can occur by the spread of cysts, oocysts, eggs and larvae to the environment, directly, after they have developed in the soil or by using another living thing as a mediator (6,7). It is reported that the most common mode of transmission in intestinal parasites is oral ingestion of infective forms (8-11). The incidence of intestinal parasites varies according to the socio-economic and cultural level of societies, hygiene conditions, eating habits, demographic characteristics and geographical conditions (12). Today, the prevalence of intestinal parasites is accepted as an indicator of the development level of societies. Globally reported results to vary by year and region. In studies conducted in different regions of our country; the incidence of intestinal parasites varies between 4.1 and 75%, depending on age groups, the laboratory method applied, the experience of the laboratory staff performing the stool examination, and whether apathogenic ones are included in the study (13). Although it is believed that the spread of parasites loses its significance with time, it is obvious that the problem of parasitosis continues. The study which included the distribution of parasites detected by Çaycı et al. (12) between 2014 and 2016 years, also found an incidence of intestinal parasites at 1.89%. The most common parasites also were found as *Giardia intestinalis* and *Blastocystis* sp. In the study of the distribution of pathogenic intestinal parasites in Sivas Cumhuriyet University Faculty of Medicine Research and Application Hospital between 2006-2018, the parasite positivity rate was detected as 10.8% (14). In another study, intestinal parasites were detected in 9.79% of patients who were admitted during five years period. In the study the most frequently identified intestinal parasites were detected *Blastocystis* sp., *Giardia intestinalis* and *Dientamoeba fragilis* in

**Table 1.** The number of clinical samples sent to the laboratory between 2014-2019 years and the rate of samples with parasites

| Years        | Number of samples containing parasite % (n) | Total number of samples % (n) |
|--------------|---|-------------------------------|
| 2014         | 1.3% (881)                                  | 13.3% (8,935)                 |
| 2015         | 1.7% (1,202)                                | 16.7% (11,226)                |
| 2016         | 1.4% (1,001)                                | 19.0% (12,785)                |
| 2017         | 1.1% (799)                                  | 17.0% (11,451)                |
| 2018         | 0.9% (649)                                  | 17.2% (11,553)                |
| 2019         | 0.8% (550)                                  | 16.5% (11,119)                |
| <b>Total</b> | <b>7.5% (5,082)</b>                         | <b>100% (67,069)</b>          |

**Table 2.** Distribution of the number of patients with intestinal parasites by year and species

| Parasite                       | 2014       | 2015       | 2016       | 2017        | 2018       | 2019       | Total       |
|--------------------------------|------------|------------|------------|-------------|------------|------------|-------------|
| <i>Blastocystis</i> sp.        | 10% (527)  | 16% (806)  | 14% (715)  | 11.8% (568) | 9.3% (449) | 7.6% (365) | 71% (3.430) |
| <i>Dientamoeba fragilis</i>    | 2.7% (134) | 2.7% (132) | 2.9% (139) | 1.6% (77)   | 1.7% (84)  | 1.5% (72)  | 13.3% (638) |
| <i>Giardia lamblia</i>         | 0.8% (42)  | 1.11% (54) | 0.8% (39)  | 0.83% (40)  | 0.54% (26) | 0.52% (25) | 4.6% (226)  |
| <i>Echinococcus</i>            | 0.1% (8)   | 0.5% (27)  | 0.12% (6)  | 0.25% (12)  | 0.4% (20)  | 0.3% (19)  | 1.9% (92)   |
| <i>Enterobius vermicularis</i> | 0.3% (16)  | 0.05% (24) | 0.16% (8)  | 0.29% (14)  | 0.25% (12) | 0.2 (14)   | 1.8% (88)   |
| <i>Taenia</i> spp.             | 0.04% (2)  | 0.04% (2)  | 0.06% (3)  | 0           | 0.04% (2)  | 0.06% (3)  | 0.24% (12)  |
| <i>Ascaris lumbricoides</i>    | 0          | 0          | 0          | 0           | 0.02% (1)  | 0          | 0.02% (1)   |
| <i>Hymenolepis nana</i>        | 0.02% (1)  | 0.04% (2)  | 0          | 0           | 0          | 0          | 0.06% (3)   |
| <i>Cystoisospora belli</i>     | 0          | 0          | 0          | 0           | 0.02% (1)  | 0          | 0.02% (1)   |
| <i>Cryptosporidium parvum</i>  | 0          | 0          | 0          | 0           | 0.02% (1)  | 0          | 0.02% (1)   |

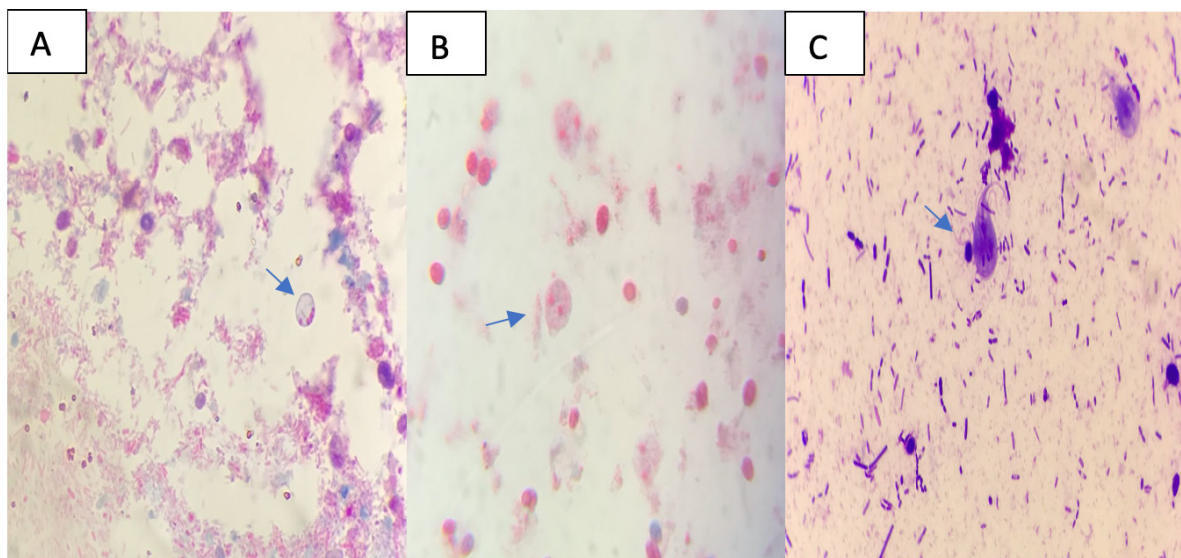
stool samples by Baştemiz et al. (15). This distribution of parasites is compatible with our study. The incidence of intestinal parasites was found as 7.5% in this our study. The rate of parasite positive samples tends to decrease after 2015 in our study.

*Blastocystis* sp. is a common intestinal parasite worldwide. The prevalence is higher in developing countries and is usually associated with poor standards of hygiene, exposure to animals and the consumption of contaminated food or water. Its pathogenicity is debated but it is argued to be a causative agent of gastrointestinal and dermatological disorders (16). Accumulating data suggest a correlation between *Blastocystis* sp. with cutaneous lesions, particularly urticarial (17). In our study, the most common intestinal parasite was found to be *Blastocystis* sp. each year. In our study, the positivity rate of *Blastocystis* sp. was found to be %71 (n=3.430) (Figure 1A). The high positivity rate of *Blastocystis* sp. is noteworthy. *Blastocystis* sp. is also found to be the most prevalent parasite in other studies from Turkey (10,18-20). In a study conducted by Uyar et al. (19), the most common parasite was detected as *Blastocystis* sp. (13.1%) between 2011 and 2013. In a study from Dokuz Eylül University Medical Faculty Hospital, *Blastocystis* sp. was the most common parasite and detected positive in 689 patients (4.83%) between 2005-2008. In a study from from Dokuz Eylül University Medical Faculty,

the most frequently detected parasite was also *Blastocystis* sp. between 2008-2017 (39.8%) (20). Furthermore, Kaya et al. (21) determined that *Blastocystis* sp. was the most frequently detected parasite in immunosuppressive patients.

*Giardia lamblia* (69.5%), *Enterobius vermicularis* (9.7%) and *Taenia saginata* (6.8%) were found to be the most common parasites respectively between 1991 and 2001 in our laboratory. Between 2003 and 2010, the most common parasites were *Giardia lamblia* (40%), *Blastocystis* sp. (22%), *Dientamoeba fragilis* (9%), *Enterobius vermicularis* (5%), *Echinococcus* spp. (4%) and *Taenia* spp. (3%) respectively. *Giardia lamblia*, the most common parasite, tended to decrease after 2004 whereas cases with *Blastocystis* sp. showed a clear increase in 2011 and 2012 (1). This tendency can be explained by an increasing in awareness for *Blastocystis* sp. and *Dientamoeba fragilis*. In recent years, there has been significant debate regarding whether *Blastocystis* sp. are intestinal commensals, markers of dysbiosis, or true pathogens and more and more studies are conducted on this parasite (22).

*E. histolytica*/*E. dispar* cysts and/or trophozoites, which are examined by trichrome staining in our study were not detected within five years. It has been observed that trichrome staining is the method recommended method for the detection of *E. histolytica*/*E. dispar* cysts and/or trophozoites (23). Additionally,



**Figure 1.** A) Microscopic examination of the vacuolar form of *Blastocystis* sp. in the trichrome stain preparation B) Trophozoite form of *Dientamoeba fragilis* in the trichrome stain preparation (Trichrome stain-1.000x); C) Trophozoite form of *Giardia lamblia* in the Giemsa stain preparation (Giemsa stain-1.000x)



an improvement in hygiene conditions and access to clean water may be the reason for the decreased numbers of positivity for *Giardia lamblia* and *E. histolytica/dispar* in our laboratory.

Between 2003-2012 four *Leishmania* spp. and four *Plasmodium* spp. patients were reported in our hospital in ten years (1). In our study, between 2014-2019 four *Leishmania* spp. and four *Plasmodium* spp. and two *Plasmodium falciparum* positive patients were found. Our region is not endemic for cutaneous and visceral leishmaniasis. It is mostly reported in Southeastern Anatolia, Mediterranean and Aegean Regions in our country. One of the patients diagnosed with *Leishmania* spp. had a travel history abroad, and the other three patients were admitted from endemic regions of our country. Four *Plasmodium* spp. and two *Plasmodium falciparum* positive patients had a travel history abroad. *Plasmodium vivax* is the most common malaria agent in Turkey, but cases of malaria originating abroad have been reported in our study. This shows that there is a tendency to increase in travel related to this infection compared to past years. This underlines the necessity of more awareness studies and effective measures in travel medicine.

In this study, we included the retrospective results of Hacettepe University Faculty of Medicine Parasitology Laboratory between 2014-2019. We did not include the 2020-2021 data because we predicted that the occurring severe acute respiratory syndrome-coronavirus-2 (SARS-CoV-2) pandemic could affect the parasite data. In the future, results will be shared with the literature about data of parasite infections in the case of the SARS-CoV-2 pandemic will also be shared.

## CONCLUSION

The prevention and control of intestinal parasitic infections are now more possible than ever before, owing to the discovery of safe and effective drugs, the improvement and simplification of some diagnostic procedures. In recent years, general health care strategies have emphasized preventive medicine and community cooperation in the control of endemic disease and have created a favourable environment for the design and implementation of control measures against intestinal parasitic infections. As a result, this study shows a decrease in parasite rates since 2015.

In our study, we have found that the rate of positivity of *Blastocystis* has increased and *Giardia lamblia* has decreased. Improvement in hygiene conditions can be a reason for the decrease in *Giardia lamblia*. The pathogenicity of *Blastocystis* sp. has been under debate and more studies are needed to understand its pathogenic ability. Therefore, the clinicians give their treatment according to the patient's clinical situation. The low numbers of patients were detected with *Leishmania* and *Plasmodium* but an increase in annual rate has been noticed. The evaluation of the results of our laboratory, which is one of the centers that can screen many patients in its region, will contribute to the epidemiological data of our country. In the light of the results obtained from different regions of our country, it will be possible to properly direct the necessary strategies for the diagnosis, treatment of parasitic infections and the implementation of preventive measures. This highlights the fact that parasitic infections are still an important public health problem.

## \*Ethics

**Ethics Committee Approval:** Not necessary.

**Informed Consent:** Not necessary.

**Peer-review:** Externally peer-reviewed.

## \*Authorship Contributions

Concept: N.İ., T.Ü.A., Design: N.İ., T.Ü.A., Data Collection or Processing: N.İ., Analysis or Interpretation: N.İ., S.E., Y.A.Y., Literature Search: N.İ., T.Ü.A., S.E., Y.A.Y., Writing: N.İ., T.Ü.A., S.E., Y.A.Y.

**Conflict of Interest:** No conflict of interest was declared by the authors.

**Financial Disclosure:** The authors declared that this study received no financial support.

## REFERENCES

- Gülmez D, Sarbaş Z, Akyön Y, Ergüven S. [The results of Hacettepe University Faculty of Medicine Parasitology Laboratory in 2003-2012: evaluation of 10 years]. *Turkiye Parazit Derg* 2013; 37: 97-101.
- World Health Organization (WHO). 2010. Intestinal parasites. Available from: <http://apps.who.int/ctd/intpara/burdens.htm>. Accessed on July 7, 2010.
- Taş T, Ayaz E, Koçoğlu E, Bucak O, Karabörk S. The Distribution of Intestinal Parasites Detected in the Abant İzzet Baysal University Medical Faculty Hospital. *Abant Medical Journal* 2014; 3: 124-7.
- World malaria report 2020: 20 years of global progress and challenges. 2020.
- Ruiz-Postigo JA, Grout L, Saurabh J. Global leishmaniasis surveillance, 2017-2018, and first report on 5 additional indicators/Surveillance mondiale de la leishmaniose, 2017-2018, et premier rapport sur 5 indicateurs supplémentaires. *Weekly epidemiological record* 2020; 95: 265-80.
- Saygı G. *Temel tıbbi parazitoloji*. Esnaf Ofset Matbaacılık; Sivas, 1998.
- Unat EK YA, Altaş K, Samastı M. *Unat'ın Tıp Parazitolojisi*. 5. Baskı İst. Üniv. Cerrahpaşa Tıp Fak Yay. No: 15 İstanbul. 1995.
- Iver O, Özakin C, Töre O. [The distribution of intestinal parasites detected in the Uludağ University Medical Faculty Hospital between 2009-2010]. *Turkiye Parazit Derg* 2012; 36: 17-22.
- Taş Cengiz Z, Yılmaz H, Beyhan YE, Çiçek M. A Comprehensive Retrospective Study: Intestinal Parasites in Human in Van Province. *Turkiye Parazit Derg* 2019; 43: 70-3.
- Usluca S, İnceboz T, Över L, Tuncay S, Yalçın G, Arcak ŞS, ve ark. Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi'nde 2005-2008 yılları arasında saptanan bağırsak parazitlerinin dağılımı. *Turkiye Parazit Derg* 2010; 34: 27-31.
- World Health Organisation MHPWVS.
- Çaycı YT, Hacıminoğlu K, Birinci A. Ondokuz Mayıs Üniversitesi Hastanesi tıbbi parazitoloji laboratuvarında 2014-2016 yılları arasında saptanan bağırsak parazitlerinin dağılımı. *Kocaeli Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi* 2017; 3: 6-8.
- Pektaş B, Gökmen A, İnci A, Biten A, Keşli R. Bir Eğitim Araştırma Hastanesi'nde üç yıllık bağırsak parazitlerinin dağılımı: Retrospektif bir çalışma. *J Clin Exp Invest* 2015; 6: 269-73.
- Ataş AD. The Distribution of Pathogenic Intestinal Parasites in Sivas Cumhuriyet University Faculty of Medicine Research and Application Hospital between 2006-2018. *Turkiye Parazitolojii Dergisi* 2020; 44: 25.
- Baştemir S, Öncel K, Yereli K, Kilimcioglu AA, Balcioglu C, Girginkardeşler N. Celal Bayar Üniversitesi Hafsa Sultan Hastanesi tıbbi parazitoloji laboratuvarında 2011-2015 yılları arasında saptanan bağırsak parazitlerinin dağılımı. *Türk Mikrobiyol Cem Derg* 2016; 46: 76-81.
- Katsarou-Katsari A, Vassalos CM, Tzanetou K, Spanakos G, Papadopoulou C, Vakalis N. Acute urticaria associated with amoeboid forms of *Blastocystis* sp. subtype 3. *Acta Derm Venereol* 2008; 88: 80-1.

17. 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: 1027-42.
18. Cengiz Z, Beyhan Y, Çiçek M, Yılmaz H. Bir üniversite hastanesi parazitoloji laboratuvarında belirlenen intestinal ve hepatik parazitler. *Dicle Tıp Dergisi* 2015; 42: 350-4.
19. Uyar Y, Yürük M, Erdoğan E, Kuk S, Şahin İ, Yazar S. Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Parazitoloji Laboratuvarı'na 2011-2013 yılları arasında başvuran hastalarda bağırsak parazitlerinin dağılımı. *Türk Hijyen ve Deneysel Biyoloji Dergisi* 2014; 71: 125-30.
20. Ulusan ÖU, Zorbozan O, Yetismis K, Töz S, Ünver A, Turgay N. The Distribution Of The Intestinal Parasites Detected In Ege University Medical Faculty Parasitology Direct Diagnosis Laboratory; 10-Years Evaluation. *Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti Dergisi* 2019; 49: 49-61.
21. Kaya F, İnkaya AÇ, Aksoy S, Abbasoğlu O, Ertenli Aİ, Büyükaşık Y, et al. Investigation of Intestinal Protozoon Prevalence in Immunocompromised Patients at a University Hospital. *Türkiye Parazitol Derg* 2021; 45: 39-44.
22. Doyle PW, Helgason MM, Mathias RG, Proctor EM. Epidemiology and pathogenicity of *Blastocystis hominis*. *J Clin Microbiol* 1990; 28: 116-21.
23. Aykan B, Çağlar K, Kuştımur S. [Evaluation of the protozoa found in fecal samples using the trichrome staining method.]. *Türkiye Parazitol Derg* 2005; 29: 34-8.



# 2011-2020 Yılları Arasında Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi'ne Başvuran Hastalarda Bağırsak Parazitlerinin Dağılımının Retrospektif Olarak Değerlendirilmesi

*Retrospective Analysis of the Distribution of Intestinal Parasites in Patients Admitted to Dicle University Faculty of Medicine Between the Years 2011-2020*

Nezahat Akpolat<sup>1</sup>, Fatih Çakır<sup>1</sup>, Mutalip Çiçek<sup>2</sup>, Alican Bilden<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Diyarbakır, Türkiye

<sup>2</sup>Ahi Evran Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Parazitoloji Anabilim Dalı, Kırşehir, Türkiye

Cite this article as: Akpolat N, Çakır F, Çiçek M, Bilden A. Retrospective Analysis of the Distribution of Intestinal Parasites in Patients Admitted to Dicle University Faculty of Medicine Between the Years 2011-2020. Türkiye Parazitoloj Derg 2022;46(2):119-23.

## ÖZ

**Amaç:** Bu çalışmada, 2011-2020 yılları arasında Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Parazitoloji Laboratuvarı'na başvuran hastalarda tespit edilen bağırsak parazitlerin dağılımının retrospektif olarak değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

**Yöntemler:** Parazit incelemesi için parazitoloji laboratuvarına gönderilen dışkı numuneleri native-Lugol yöntemi ve selofan bant ile gönderilen numuneler ise direkt mikroskopi ile incelenmiştir. Ayrıca protozoonların tanımlanmasında modifiye asit-fast ve trikrom boyama yöntemi kullanılmıştır.

**Bulgular:** Parazitoloji laboratuvarına gönderilen 60,501 Gaita numunesinin %5,99'unda parazit tespit edildi. Bu parazitlerin içerisinde %57,62 ile *Blastocystis* spp. en yüksek oranda saptandı, bunun dışında saptanan diğer parazitler ise sırasıyla *Giardia intestinalis* %31,93, *Entamoeba histolytica/dispar* %3,75, *Hymenolepis nana* %2,37, *Fasciola* spp., %1,57, *Taenia* spp. %0,91, *Enterobius vermicularis* %0,72, *Cryptosporidium* spp. %0,52, *Cyclospora cayatanensis* %0,42, *Ascaris lumbricoides* ise %0,19 oranında idi.

**Sonuç:** Çalışmamızda bağırsak parazit enfeksiyonlarının görülme oranları on yıllık süre içinde azalma gösterse de önemini korumaya devam etmektedir. Bu nedenle, bağırsak parazitlerinin prevalansının azaltılması için; temiz su kaynaklarının korunması, alt yapı sorunlarının giderilmesi, toplumun sanitasyon kuralları hakkında bilgilendirilmesi gerekmektedir.

**Anahtar Kelimeler:** Bağırsak parazitleri, prevalans, sanitasyon

## ABSTRACT

**Objective:** The purpose of this study was to determine and evaluate retrospectively the distribution of intestinal parasites detected in patients who applied to Dicle University Medical Faculty Parasitology Laboratory between 2011-2020.

**Methods:** Stool samples sent to the parasitology laboratory for parasite examination were examined by the native-Lugol method and the samples sent with cellophane tape were examined microscopically for parasite examination. In addition, modified acid-fast and trichrome staining methods were used to identify protozoan.

**Results:** Parasites were detected in 5.99% of 60.501 stool samples sent to the parasitology laboratory. *Blastocystis* spp. (57.62%) was detected with the highest rate among positive samples, followed by 31.93% *Giardia intestinalis*, 3.75% *Entamoeba histolytica/dispar*, 2.37% *Hymenolepis nana*, 1.57% *Fasciola* spp., 0.91% *Taenia saginata*, 0.72% *Enterobius vermicularis*, 0.52% *Cryptosporidium* spp., 0.42% *Cyclospora cayatanensis*, 0.19 *Ascaris lumbricoides* were detected.

**Conclusion:** Although the incidence of intestinal parasite infections in our study decreased over a ten-year period, it continues to maintain its importance. Therefore, to reduce the prevalence of intestinal parasites; It is important to safeguarding clean water resources, solve infrastructure problems, and inform the public about sanitation rules.

**Keywords:** Intestinal parasites, prevalence, sanitation



Geliş Tarihi/Received: 04.06.2021 Kabul Tarihi/Accepted: 17.02.2022

Yazar Adresi/Address for Correspondence: Fatih Çakır, Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Diyarbakır, Türkiye  
Tel/Phone: +90 505 624 81 00 E-Posta/E-mail: sfcakir@gmail.com ORCID ID: orcid.org/0000-0002-9808-4366

## GİRİŞ

Dünya'da özellikle gelişmekte olan ülkelerde bağırsak parazit enfeksiyonları ve bunların oluşturdukları komplikasyonlar önemli bir halk sağlığı sorunudur (1). Dünya Sağlık Örgütü'ne göre, protozoon ve helmint kaynaklı bağırsak enfeksiyonları dünya çapında 3,5 milyar kişiyi etkilemekte ve 450 milyon kişide ciddi semptom ve komplikasyonlar ile seyretmektedir (2,3). Yapılan epidemiyolojik çalışmalar; iklim ve çevre şartları, altyapı eksiklikleri, bireylerin sosyal ve ekonomik durumları, toplumların eğitim seviyeleri ve sanitasyon düzeyleri gibi etmenlerin bağırsak parazitlerinin prevalansının artışında ciddi rol oynadığını göstermektedir (1,4). Ülkemizin coğrafik konumu ve iklim özellikleri nedeniyle farklı türlerde parazitlere sıkça rastlanmaktadır. Bununla birlikte son yıllarda yoğun bir şekilde mülteci akını olması, ülkemizde daha önce görülmemeyen veya az görülen parazitlerin yeniden artmasına sebep olabilmektedir (5).

Diyarbakır'da son 10 yılda önemli altyapı çalışmaları yapılması ve Hevsel bahçeleri olarak bilinen tarım arazilerinin sulamasında yeşil sebze üretiminde kanalizasyon sularının kullanılmasının önüne geçilmesi parazitik bulaş riskini düşürmüştür (6,7). Buna karşın son yıllarda ilimize çevre ülkelerden gelen düzensiz göçmenler parazitik enfeksiyon insidansının artışında ciddi risk oluşturmaktadır (8). Bu nedenle belirli aralıklarla parazit etkenlerinin çeşitlilik ve sıklığının saptanması, koruyucu sağlık hizmetlerinin, tedavi stratejilerinin geliştirilmesi yönünden önem taşımaktadır.

Bizim çalışmamızda da Ocak 2011-Aralık 2020 tarihleri arasında fakültemiz parazitoloji laboratuvarına başvuran hastalardan saptanan bağırsak parazitlerin görülme sıklığının ve bu dağılımın yaş, cinsiyet gibi değişkenlerle ilişkisinin gösterilmesi amaçlanmıştır.

## YÖNTEMLER

Ocak 2011-Aralık 2020 yılları arasında Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Parazitoloji Laboratuvarı'na başvuran toplam 60,501 hastanın parazitolojik değerlendirme sonuçlarının dağılımı retrospektif olarak incelemeye alınmıştır. Laboratuvara gelen dışkı numuneleri makroskobik ve mikroskobik olarak incelendi. Mikroskobik inceleme için nativ-Lugol yöntemi kullanılarak hazırlanan preparatlar protozoon ve helmint varlığı yönünden incelendi. Protozoon varlığı açısından şüphelenilen numune trikrom boyama yöntemi ile boyanarak değerlendirmeye alındı. *Coccidian* parazit olduğundan şüphelenilen dışkı numuneleri modifiye asit-fast yöntemi ile boyanarak incelendi. Selofan bant yöntemi ile gelen numune ise ışık mikroskobu ile direkt olarak incelendi. *Blastocystis* spp. için  $\times 40$  büyütmede her mikroskop sahasında 5 veya daha fazla parazit görülen numuneler pozitif olarak kabul edilmiştir.

## İstatistiksel Analiz

Çalışmada elde edilen bulguların istatistiksel analizleri IBM SPSS Statistics for Windows, version 20 programı ile gerçekleştirilmiştir. Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında ki-kare testi kullanılmıştır. Çalışmada  $p < 0,05$  değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

## BULGULAR

Çalışmamızda, Ocak 2011-Aralık 2020 tarihleri arasındaki on yıllık dönemde incelenen toplam 60,501 hastanın 3,624'ünde (%5,99) bağırsak parazitine rastlandı. Parazit saptanma oranlarının yıllara göre dağılımı incelendiğinde en yüksek değer 2015, en düşük değerin ise 2020 yılına ait olduğu görülmüştür (Şekil 1). Parazit görülme sıklığı 2015 yılından itibaren giderek düşmüş ve yıllara göre parazitlerin görüldüğü hasta sayıları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ( $p > 0,05$ ).

Parazit tespit edilen hastaların %54,10'unun erkek, %45,89'unun ise kadın olduğu görülmüştür. Parazit görülme sıklığı erkek hastalarda istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $p < 0,05$ ) (Tablo 1). Hastaların yaşa göre dağılımı incelendiğinde en yüksek 0-17 yaş arası %44,90, 18-45 yaş arası bireylerde %37,42, ve 46 yaş ve üstü bireylerde %17,69 oranında parazit görülmüştür (Tablo 1).

Parazit saptanma oranlarının aylara göre dağılımı incelendiğinde en fazla ve en az parazit saptanan aylar sırasıyla Temmuz ve Kasım aylarıdır (Şekil 2).

Saptanan parazitlerin %94,23'ünü protozoonlar, %5,77'sini helmintler oluşturmuş, hastaların %1,79'unda ise birden fazla parazite rastlanmıştır. Verilerin değerlendirildiği on yıllık sürede pozitif numuneler içinde en sık tespit edilen parazit %57,62'lik oran ile *Blastocystis* spp.'dir. *Blastocystis* spp.'den sonra sırasıyla *G. intestinalis* (%31,93), *E. histolytica/dispar* (%3,75), *H. nana* (%2,37), *Fasciola* spp. (%1,57), *Taenia* spp. (%0,91), *E. vermicularis* (%0,72), *Cryptosporidium* spp. (0,52), *C. cayatenensis* (%0,42), *A. lumbricoides* (0,01) saptanmıştır (Tablo 2).

**Tablo 1.** Örneklerin parazit varlığı açısından yaşa ve cinsiyete göre dağılımı

| Yaş       | Sayı  | Oran    | Cinsiyet | Sayı  | Oran    |
|-----------|-------|---------|----------|-------|---------|
| 0-17 yaş  | 1,627 | %44,90  | Kadın    | 1,664 | %45,90  |
| 18-45 yaş | 1,356 | %37,42  | Erkek    | 1,960 | %54,10  |
| 45-<      | 641   | %17,69  |          |       |         |
|           | 3,624 | %100,00 |          | 3,624 | %100,00 |

**Tablo 2.** Saptanan parazitlerin türe göre dağılımı

|                              | Parazitler | Pozitif oran* | Genel oran** |
|------------------------------|------------|---------------|--------------|
| <i>Blastocystis</i> spp.     | 2,088      | %57,62        | %3,45        |
| <i>G. intestinalis</i>       | 1,157      | %31,93        | %1,91        |
| <i>E. histolytica/dispar</i> | 136        | %3,75         | %0,22        |
| <i>H. nana</i>               | 86         | %2,37         | %0,14        |
| <i>Fasciola</i> spp.         | 57         | %1,57         | %0,09        |
| <i>T. saginata</i>           | 33         | %0,91         | %0,05        |
| <i>E. vermicularis</i>       | 26         | %0,72         | %0,04        |
| <i>C. parvum</i>             | 19         | %0,52         | %0,03        |
| <i>C. cayatenensis</i>       | 15         | %0,41         | %0,02        |
| <i>A. lumbricoides</i>       | 7          | %0,19         | %0,01        |
| Toplam                       | 3,624      | %100,00       | %5,99        |

\* Bağırsak paraziti saptanan dışkı örneklerine göre oranı, \*\* İncelenen tüm dışkı örneklerine göre oranı

## TARTIŞMA

Paraziter enfeksiyonların görülme oranlarındaki artış veya azalış birçok farklı değişkene bağlıdır. Bu enfeksiyonlar esas olarak geri kalmış ve gelişmekte olan ülkeler için önemli bir halk sağlığı sorunudur. Bununla beraber düzensiz göçlerin, turistik veya ticari amaçlı uluslararası seyahatlerin artması ve immün sistemi baskılayan hastalıkların yaygınlaşması bu enfeksiyonları gelişmiş ülkelerin de sorunu haline getirmektedir (9-11).

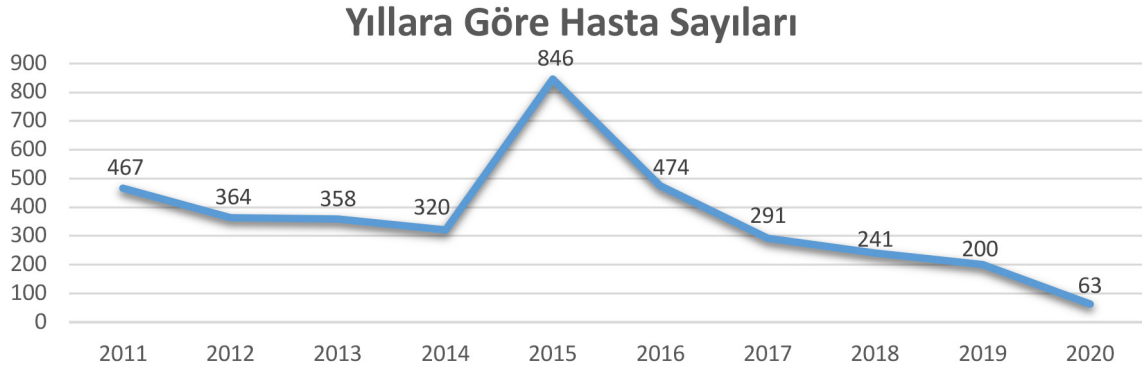
Ülkemiz subtropikal kuşakta yer aldığı için bağırsak parazitleri açısından endemiktir. Bu sebepten ülkemizde farklı bölgelerde paraziter etkenlerin yaygınlığını araştıran birçok çalışma yapılmıştır. Bu çalışmalarda parazit görülme oranları %1,84-28,5 arasında değişmektedir (12-19). Bu çalışmalarda paraziter etkenlerin çeşitlilik ve yaygınlığı birbirinden farklıdır. Bizim çalışmamızda ise parazit görülme oranı %5,99 olarak tespit edilmiştir. Bu sonuç, ilimizde parazit görülme oranlarının Türkiye ortalamasında olduğunu göstermektedir. Yapılan çalışmalarda görülen bu farklılık coğrafi bölgelere, iklim şartlarına, sosyo-ekonomik duruma, toplumun sanitasyon kurallarına uymasına hatta tanı için kullanılan yöntemlerin farklılığına bağlı olarak değişmektedir.

İklim koşulları ve demografik yapısı Diyarbakır ile benzer çevre illerde yapılan çalışmalarda görülen parazit sıklığı %15,06 ile %27,6 oranları arasında değişmektedir (16,20-22). Bu veriler Diyarbakır'da parazit görülme oranlarının bölge illere oranla

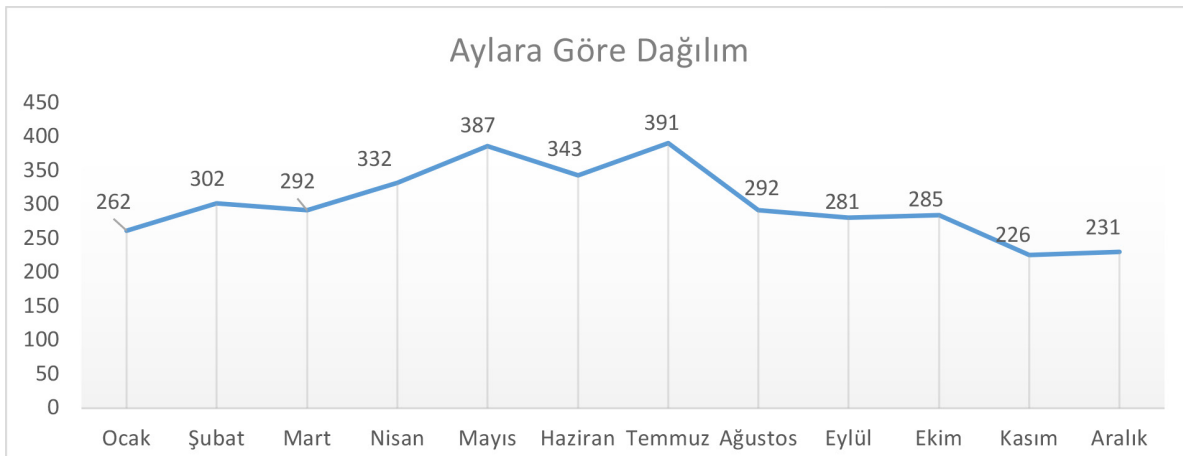
daha düşük olduğunu göstermektedir. Bu durumun sebebi olarak ilimizde 2010 yılından itibaren altyapı problemlerinin büyük ölçüde çözülmesi gösterilebilir.

Çalışmamızda 2015 yılından itibaren parazit görülme sıklığında istikrarlı bir düşüş görülmektedir (Şekil 1). Son yıllarda yapılan çalışmalarda bizim çalışmamıza benzer şekilde paraziter etkenlerin görülme sıklığında düşüş gözlemlenmektedir (15,18,19). Paraziter etkenler ülkenin gelişmişlik seviyesini ve toplumun hijyen kurallarına uyup uymadığını gösteren önemli bir göstergedir. Bu veriler ülkemizde sanitasyon kurallarına uyma ve temiz suya ulaşım noktasında ilerleme olduğunu göstermektedir. Ayrıca bu çalışmada, 2012 yılından itibaren artan ve bölgemizi sosyo-ekonomik olarak etkileyen düzensiz göçlerin özellikle bağırsak parazitlerinin görülme sıklığının artması noktasında bir etkisi olmadığı anlaşılmaktadır. Fakat yine de ilerleyen yıllarda düzensiz göçlerin paraziter hastalıklar noktasında oluşturabileceği olumsuz etkiler göz önünde tutulmalıdır.

Çalışmamızda 2015-2016 yıllarında parazit görülme oranlarında kısmi bir artış gözlemlenmiştir. Bunun sebebi olarak, o dönem çalışılan bir doktora tezinde belli hasta gruplarında *Blastocystis* spp. görülme sıklığını araştırılması için kültür ve moleküler yöntemler gibi daha ileri tanı yöntemlerinin kullanılması ve *Blastocystis* spp. ile uyumlu hastalardan Gaita numunesi gönderilmesi için kliniklerle özel iletişim kurulması gösterilebilir. Bu durum kliniklerin uygun hasta numunelerini göndermesi,



Şekil 1. Parazit saptanma oranlarının yıllara göre dağılımı



Şekil 2. Parazit saptanma oranlarının aylara göre dağılımı

laboratuvarın parazitler etkenlerin tespitinde farklı tanı yöntemleri kullanılması durumunda bağırsak parazitlerinin görülme sıklığının artabileceğini göstermektedir.

Diyarbakır'da 2001 ve 2004 yıllarında yapılan iki farklı çalışmada %39,4-52,51 gibi yüksek oranlarda bağırsak paraziti tespit edilmiştir (23,24). Bizim çalışmamızda bu oran %5,99'dur. Bu verilere bakıldığında ilimizde parazit görülme sıklığında ciddi düşüş olduğu görülmektedir. Diyarbakır'a son yıllarda yapılan yatırımların, altyapı çalışmalarının bir sonucu olarak temiz su kaynaklarının korunması ve Hevsel bahçeleri olarak bilinen tarım arazilerinin sulanmasında ve yeşil sebze üretiminde hijyenik olmayan suların kullanılmasının önüne geçilmesi bu durumun önemli sebepleri arasında gösterilebilir.

Çalışmamızda protozoonlardan en sık *Blastocystis* spp sonrasında ise *G. intestinalis* tespit edilmiştir (Tablo 2). Bu sonuçlar ülkemizde ve bölgemizde yapılan diğer çalışmalar ile uyumludur. Bununla beraber Ataş (18) tarafından yapılan bir çalışmada en yüksek oranda görülen parazitin *Giardia* olduğu rapor edilmiştir. Bu farklılığın sebebi, bazı laboratuvarlarda *Blastocystis* spp.'nin patojen bir etken olarak kabul edilmemesinden dolayı kliniğe rapor edilmemesi gösterilebilir.

Çalışmamızda en sık görülen bağırsak helmintleri sırasıyla *H. nana*, *Fasciola* spp., *Taenia* spp. *E. vermicularis*'dir. Ülkemizde bu alanda yapılan çalışmalarda bizim çalışmamızdan farklı sonuçlar görülmektedir (15,18,22). Benzer çalışmalarda en sık görülen helmint *E. vermicularis* iken bizim çalışmamızda *H. nana*'dır. Bu farklılığın sebebi kliniklerin laboratuvar istemlerindeki parazit inceleme yönteminin farklılığı olabilir. *E. vermicularis* selofan bant yöntemi ile tespit edilebilen dışkıda nadir görülen bir etkidir. Bu sebeple klinik istemlerde selofan bant yöntemi ile parazit aranması ne kadar çok istenirse *E. vermicularis* görülme oranı da o nispette artacaktır.

Aylara göre değerlendirildiğinde çalışmamızda; en fazla parazit görülen ay Temmuz (%10,79), en az parazit görülen ay ise Kasım (%6,24) aynadır (Şekil 2). Ülkemizde yapılan çalışmalarda parazit enfeksiyonlar bahar ve yaz mevsimlerinde daha çok görülmektedir (15,25,26). Bu durumun sebebi bahar aylarında yağışlar ve taşkınlara bağlı suların kontaminasyonu, parazit bulaşında önemli bir aracı olan yeşil sebze vb. gıdaların daha çok tüketilmesi ve insanların bu mevsimlerde daha çok toprakla uğraşması olabilir. İlimizde ise bunlara ek olarak yaz aylarında kırsala göçlerin artması parazitler etkenlerin daha fazla görülmesinin sebebi olabilir.

Cinsiyete göre parazit saptanma oranlarına bakıldığında erkeklerde %54,10 kadınlarda %45,90 oranında parazit görülmektedir. Ülkemizde ve dünyada yapılan çalışmalarda birbirinden farklı sonuçlar çıkmıştır (18,25,27,28). Bu çalışmalar değerlendirildiğinde bağırsak parazitleri ile cinsiyet arasında belirgin bir korelasyon olmadığı anlaşılmaktadır.

Çalışmamızda parazitler etkenler en yüksek oranda (%44,90) çocuk yaş grubunda en az oranda ise (%17,69) yaşlılarda tespit edilmiştir. Bu alanda yapılan çalışmalarda yaş arttıkça beslenme bilgisinin de arttığı bulunmuştur (29). Bu durumun sebebi, yaş ile birlikte sağlık sorunları sıklıkla artma eğilimi göstermesi sebebiyle bireylerin sağlıklı beslenmeye ilişkin bilgi ve tutumlarının da artması gösterilebilir. Bu durumun sebebi olarak, çocukların hijyen kurallarına daha az riayet etmesi, bulaş riski yüksek kontamine madde ve toprakla daha fazla temas etmesi, yaşlı bireylerin sağlık sorunları sıklıkla artma eğilimi göstermesi sebebiyle sağlıklı beslenmeye ilişkin bilgi ve tutumlarının artması

ve bulaş etkenlerine karşı kendilerini daha iyi korumaları gösterilebilir.

## SONUÇ

Çalışmamızda bağırsak parazit görülme oranları geçmiş yıllara oranla ciddi düşüş göstermiş olsa da gelişmiş ülkelere oranla yüksektir. Bu durumun önüne geçilmesi için, alt yapı hizmetlerinin devam etmesinin yanında bireylerin hijyen ve sanitasyon konusunda farkındalıklarının artırılması için çalışmalar yapılması gerekmektedir. Ayrıca ülkemizin bağırsak parazitleri açısından endemik olduğu ve düzensiz göçün bu etkenlerin sayı ve çeşitliliğini değiştirebileceği göz önünde tutulmalıdır. Bu sebeple koruyucu sağlık hizmetlerinin ve tedavi stratejilerinin geliştirilmesi için parazit tanısında duyarlılık ve özgülüğü daha hassas yöntemlerin kullanılması ve düzenli aralıklarla parazit etkenlerinin çeşitlilik ve sıklığının belirlenmesi gerekmektedir.

### \*Etik

**Etik Kurul Onayı:** Dicle Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 30.06.2021 tarih ve 321 no'lu karar ile onay alınmıştır.

**Hasta Onayı:** Çalışmamızın retrospektif olmasından kaynaklı olarak hasta onay bilgisine gerek duyulmamıştır.

**Hakem Değerlendirmesi:** Editörler kurulu ve editörler kurulu dışında olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

### \*Yazarlık Katkıları

Cerrahi ve Medikal Uygulama: N.A., M.Ç., Konsept: N.A., Dizayn: F.Ç., A.B., Veri Toplama veya İşleme: M.Ç., F.Ç., Analiz veya Yorumlama: F.Ç., N.A., M.Ç., A.B., Literatür Arama: F.Ç., A.B., Yazan: N.A., M.Ç.

**Çıkar Çatışması:** Yazarlar çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

**Finansal Destek:** Yazarlar bu olgu için finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

## KAYNAKLAR

1. Trevisan C, Torgerson PR, Robertson LJ. Foodborne Parasites in Europe: Present Status and Future Trends. *Trends Parasitol* 2019; 35: 695-703.
2. Food and Agriculture Organization of the United Nations, World Health Organization. Multicriteria-Based Ranking for Risk Management of Food-Borne Parasites. *Microbiological Risk Assessment Series (MRA) 23* [Internet]. 2014. 324 p. Available at: <http://www.fao.org/publications/card/en/c/ee07c6ae-b86c-4d5f-915c-94c93ded7d9e/>
3. Menjetta T, Simion T, Anjulo W, Ayele K, Haile M, Tafesse T, et al. Prevalence of intestinal parasitic infections in Hawassa University students' clinic, Southern Ethiopia: A 10-year retrospective study. *BMC Res Notes* 2019; 12: 702.
4. Ulukanlıgil M. [The results of a control program carried out on school children for intestinal parasites in Sanliurfa province, Turkey between the years of 2001 and 2005]. *Türkiye Parazit Derg* 2006; 30: 39-45.
5. Karadağ M, Çilhoroz Y, Işık O. Salgın Hastahkların Yayılmasında Göçün Rolü. *Peer-Reviewed Ref* 2021; 13: 14-54.
6. Diyarbakır Suriçi Sosyo-Ekonomik Analizi Projesi. Diyarbakır; 2013.
7. Ali Ceylan. Hevsel Bahçeleri ve Tarımda Kullanılan Kentsel Atık Suyun Toplum Sağlığına Etkileri [Internet]. 2009. Erişim linki: [http://amida.info/org/tarim\\_doga/1/makale/DBTH\\_1\\_10.pdf](http://amida.info/org/tarim_doga/1/makale/DBTH_1_10.pdf)
8. Özbilgin A. Türkiye'de göç ve seyahat ile görülecek parazitler hastalıkları. *Eskişehir*; 2017; 222-6. Erişim linki: [http://turkiyeparazitolojidernegi.org/kongre\\_eskisehir/02\\_PARAZITOLOJI2017%20OZET%20KITABI\\_2.pdf](http://turkiyeparazitolojidernegi.org/kongre_eskisehir/02_PARAZITOLOJI2017%20OZET%20KITABI_2.pdf)



9. Karakavuk M, Aykur M, Ünver A, Döşkaya M. Parasitic Diseases that can Infect Travelers to Africa. *Türkiye Parazitoloji Derg* 2018; 42: 154-60.
10. Turan M, Kaya AA, Sezen İ. Türkiye'deki Suriyeli Misafirler Ve İlişkilendirilen Bulaşıcı Hastalıklar. *GÜŞBD* 2018; 7: 119-27.
11. Garcia LS. *Diagnostic Medical Parasitology*. Diagnostic Medical Parasitology, 2016.
12. Tanrıverdi Çaycı Y, Hacıeminoğlu K, Birinci A. Ondokuz Mayıs Üniversitesi Hastanesi Tıbbi Parazitoloji Laboratuvarında 2014-2016 Yılları Arasında Saptanan Bağırsak Parazitlerinin Dağılımı. *Kocaeli Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi* 2017; 3: 6-8.
13. Topal İ. Bir eğitim hastanesinde pediatrik hastalarda gastroenterit etkenlerinin değerlendirilmesi. *Kocatepe Tıp Dergisi* 2019; 188-94.
14. Bayındır Bilman F, Yetik M. The epidemiology of intestinal parasites: evaluation of five years. *İKSSTD* 2019; 11: 184-9.
15. Polat E, Özdemir S, Sirekbasan S. The Distribution of Intestinal Parasites in Patients Presenting to a University Hospital in Istanbul: A Seven-year Retrospective Analysis. *Türkiye Parazit Derg* 2020; 44: 139-42.
16. Yula E, Deveci Ö, İnci M, Tekin A. Intestinal parasites and report of etiological analysis in a state hospital. *J Clin Exp Invest* 2012; 2: 74-9.
17. Yılmaz H, Taş-Cengiz Z, Ceylan A, Ekici A. [The distribution of intestinal parasites in people admitted to the Yüzüncü Yıl University Parasitology Laboratory of Health Research and Training Hospital, in 2009]. *Türkiye Parazit Derg* 2012; 36: 105-8.
18. Ataş AD. The Distribution of Pathogenic Intestinal Parasites in Sivas Cumhuriyet University Faculty of Medicine Research and Application Hospital between 2006-2018. *Türkiye Parazit Derg* 2020; 44: 25-30.
19. Kaya F, İnkaya AÇ, Aksoy S, Abbasoğlu O, Ertenli Aİ, Büyükaşık Y, ve ark. Bir Üniversite Hastanesinde İmmünsüpresif Hastalardaki İntestinal Protozoon Prevalansının Araştırılması. *Türkiye Parazit Derg* 2021; 45: 39-44.
20. Toprak M. Şanlıurfa Bölgesinde Bağırsak Parazitlerinin Dağılımı ve ELISA Yöntemi ile Entamoeba histolytica Sıklığının Araştırılması. *Harran Üniversitesi; 2007*. Erişim linki: <https://tez.yok.gov.tr/UlusalTezMerkezi/tezSorguSonucYeni.jsp>
21. Kuk S, Erensoy A, Keleştemur N. Son Bir Yıl İçinde Fırat Üniversitesi Fırat Tıp Merkezi Parazitoloji Laboratuvarında Koproparazitolojik İnceleme Sonuçları. *Fırat Tıp Dergisi* 2006; 11: 113-5.
22. Özkeklikçi A, Avcıoğlu F. Incidence of Intestinal Parasites in Patients Applying to Parasitology Laboratory: A Six-Year Evaluation. *Abant Med J* 2019; 8: 134-40.
23. Ceylan A, Acemoğlu H, Özerdem N, Özbağ D, Gül K. Diyarbakır Kent Merkezinde Barsak Parazit Prevalansı 2001. *Türk Hij Den Biyol Derg* 2002; 59: 7-12.
24. Uzun A, Tekay F, Karasahin Ö, Yeşilmen S, Topçu M, Gül K. Diyarbakır İl Merkezinde Farklı Bölgelerdeki Beş İlköğretim Okulunda Bağırsak Parazitlerinin Araştırılması. *Türkiye Parazit Derg* 2004; 28: 133-5.
25. Ekşi F, Doğan Y, Özdemir G, Zer Y, Bayram A, Karşıl T. Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde Bir Yıllık Sürede Gaita Örneklerinde Saptanan Bağırsak Parazitlerinin Dağılımı. *Fırat Tıp Derg* 2013; 18: 235-8.
26. Turgay N, Unver-Yolasıgımaz A, Oyur T, Bardak-Özcem S, Töz S. [Monthly distribution of intestinal parasites detected in a part of western Turkey between May 2009-April 2010-results of acid fast and modified trichrome staining methods]. *Türkiye Parazit Derg* 2012; 36: 71-4.
27. Uyar Y, Yürük M, Erdoğan E, Kuk S, Şahin I, Yazar S. Distribution of intestinal parasites in patients presenting at the Erciyes University Medical School Parasitology Laboratory between 2011 and 2013. *Türk Hij Den Biyol Derg* 2014; 71: 125-30.
28. Tüzemen NÜ, Alver O, Ener B. Investigation of Parasitic Infection Rate in Stool Samples Submitted to Uludağ University Parasitology Laboratory Between 2011-2015. *Flora J Infect Dis Clin Microbiol* 2017; 22: 160-5.
29. Özenoğlu A, Gün B, Karadeniz B, Koç F, Bilgin V, Bembeyaz Z, et al. The Attitudes of Nutrition Literacy in Adults Towards Healthy Nutrition and Its Relation With Body Mass Index. *Life Sciences (NWSALS)* 2021; 16: 1-8.

# The Impact of COVID-19 Pandemic on Access to Healthcare: The Experience of the Diagnostic Parasitology Laboratory of Ege University

COVID-19 Pandemisinin Sağlık Hizmetlerine Erişime Etkisi: Ege Üniversitesi Parazitoloji Direkt Tanı Laboratuvarı Deneyimi

Orçun Zorbozan

Ege University Faculty of Medicine, Department of Medical Parasitology, İzmir, Turkey

Cite this article as: Zorbozan O. The Impact of COVID-19 Pandemic on Access to Healthcare: The Experience of the Diagnostic Parasitology Laboratory of Ege University. Türkiye Parazitoloj Derg 2022;46(2):124-8.

## ABSTRACT

**Objective:** Beyond the Coronavirus disease-2019 (COVID-19) itself, the pandemic influenced healthcare settings in all aspects. It is aimed to demonstrate the effect of the pandemic on access to the healthcare setting in the parasitology direct diagnosis laboratory.

**Methods:** Stool parasitological examination results were obtained retrospectively from the laboratory information system. Data belonging to the one-year of pandemic, lock-down and gradual normalization periods and their time equivalents were compared retrospectively.

**Results:** During pandemic, parasites were detected in 529 of 2.233 samples. Parasites were detected in 58 of the 178 samples during the lock-down period and 471 of the 2.055 samples in the gradual normalization period. Incidence of *Cryptosporidium* spp. increased during the pandemic and lock-down periods. Incidence of *Blastocystis* spp. decreased during the pandemic and gradual normalization periods. Incidence of *Giardia intestinalis* decreased during the pandemic and gradual normalization periods. Incidence of *Entamoeba histolytica/dispar* increased during the pandemic and gradual normalization periods. Incidence of *Cyclospora* spp. increased during the pandemic and gradual normalization periods. Incidence of *Enterobius vermicularis* decreased during the pandemic and gradual normalization periods and no case was seen during the lock-down period.

**Conclusion:** Although the incidence of parasites gives the impression that COVID-19 does not cause weakness in the fight against intestinal parasitic diseases, there may be parasitic infections with a similar frequency in the society that cannot access the laboratory. It is predicted that the effects of this vulnerability may lead to an increase in the incidence of parasites in post-pandemic period.

**Keywords:** COVID-19, healthcare, intestinal parasites

## ÖZ

**Amaç:** Koronavirüs hastalığı-2019 (COVID-19) pandemisi sağlık hizmetlerini her açıdan etkilemiştir. Bu çalışmada, parazitoloji direkt tanı laboratuvarında pandeminin sağlık hizmetlerine erişim üzerindeki etkisinin ortaya konulması amaçlanmıştır.

**Yöntemler:** Dışkı parazitolojik inceleme sonuçları laboratuvar bilgi sisteminden geriye dönük olarak elde edildi. Pandeminin bir yılı, tam kapanma ve kademeli normalleşme dönemlerine ait veriler ve bunların zaman eşdeğerleri geriye dönük olarak karşılaştırıldı.

**Bulgular:** Pandemi sırasında 2,233 örneğin 529'unda parazit tespit edildi. Tam kapanma döneminde 178 örneğin 58'inde ve kademeli normalleşme döneminde 2,055 örneğin 471'inde parazit tespit edildi. *Cryptosporidium* spp. insidansı pandemi ve tam kapanma dönemlerinde arttı. *Blastocystis* spp. insidansı pandemi ve kademeli normalleşme dönemlerinde azaldı. *Giardia intestinalis* insidansı pandemi ve kademeli normalleşme dönemlerinde azaldı. Pandemi ve kademeli normalleşme dönemlerinde *Entamoeba histolytica/dispar* insidansı arttı. Pandemi ve kademeli normalleşme dönemlerinde *Cyclospora* spp. insidansı arttı. Pandemi ve kademeli normalleşme dönemlerinde *Enterobius vermicularis* insidansı azaldı ve tam kapanma döneminde olgu görülmedi.

**Sonuç:** Parazitlerin görülme sıklığı, intestinal parazit hastalıkları ile mücadelede COVID-19'un zayıflığa neden olmadığı izlenimini verse de toplumda laboratuvara ulaşamayan kişilerde de benzer sıklıkta parazit enfeksiyonları olabilir. Bu zaafiyetin etkilerinin pandemi sonrası dönemde parazitlerin görülme sıklığında artışa yol açabileceği tahmin edilmektedir.

**Anahtar Kelimeler:** COVID-19, sağlık bakımı, bağırsak parazitleri



Received/Geliş Tarihi: 16.09.2021 Accepted/Kabul Tarihi: 03.03.2022

Address for Correspondence/Yazar Adresi: Orçun Zorbozan, Ege University Faculty of Medicine, Department of Medical Parasitology, İzmir, Turkey

Phone/Tel: +90 544 321 34 68 E-mail/E-Posta: orcun-zorbozan@hotmail.com ORCID ID: orcid.org/0000-0002-9645-7085

## INTRODUCTION

A cluster of acute respiratory disease cases, later named Coronavirus disease-2019 (COVID-19), occurred in December 2019 that was linked to a seafood market in Hubei Province of Wuhan, China (1-3). The World Health Organization (WHO) declared COVID-19 as a pandemic on March 11, 2020, while 118,319 cases were confirmed globally (4). The first laboratory-confirmed COVID-19 case in our country was declared on March 11, 2020, by the Republic of Turkey Ministry of Health (5). The number of globally confirmed cases on March 14, 2021, was 119.218,587 and the total global number of deaths was 2.642,673 according to the WHO situation report (6).

Beyond the COVID-19 itself, the pandemic influenced healthcare settings in all aspects. Since the first case in our country on March 11, 2020, the Ministry of Health has taken various measures. It is obvious that measures such as lock-down and outpatient restriction will reduce patient admission to the hospital but there are no real-life data present to date.

Intestinal parasites such as *Cryptosporidium* species, *Giardia intestinalis* and *Entamoeba histolytica* cause transmissible diseases. The control of these parasitic diseases is a long-term process, which is provided by using appropriate diagnostic methods, effective surveillance, providing appropriate sanitation conditions and reducing the circulating parasite load with effective treatments. Eliminating the effects of a weakness in the fight against intestinal parasitic diseases may require years of struggle. In this context, disruption of services provided by diagnostic parasitology laboratory is of critical importance for public health.

This study aims to demonstrate the effects of the COVID-19 pandemic on access to healthcare settings for diagnostic parasitology laboratory.

## METHODS

The study was conducted in the Laboratory of Medical Parasitology Department of Ege University Faculty of Medicine. Ege University, which is the largest university hospital in its region, providing healthcare services to neighboring cities in the Aegean region. Various clinical samples of approximately 6.000 patients are evaluated in terms of parasitic infections annually in the parasitology laboratory where the study was conducted. In the study, the data belonging to the pandemic period and the pre-pandemic period were compared retrospectively. To eliminate seasonal effects, the period after the declaration of the pandemic was compared with the equivalent period of the previous year. The data of the pandemic period were analysed in two periods, the period of "lock-down" and the period of "gradual normalization". The period of lock-down was begun on March 11, 2020 and ended on May 31, 2020. The period of gradual normalization was started on June 1, 2020 and went on for the rest of the year till March 10, 2021. In the mentioned periods, stool parasitological examination results were obtained retrospectively from the laboratory information system of Ege University Parasitology Laboratory. The total number of faeces admitted to laboratory, the number of faeces with one or more parasites detected in these applications, and the number of parasite species detected were recorded.

## Statistical Analysis

Research data were expressed as numbers and percentages. The resulting data were analysed using Office 365® Excel (Microsoft, United States of America) software. The relationship between categorical variables was examined using the Pearson's chi-square test. The degrees of freedom were calculated using the formula " $DF = (n_{row} - 1) \times (n_{column} - 1)$ ";. The chi-square value was calculated using the formula  $\chi^2 = \sum (f_{observed} - f_{expected})^2 / f_{expected}$

". With the obtained chi-square and degrees of freedom values, p-values were calculated using the online p calculator application (accessed from <https://www.socscistatistics.com/pvalues/chidistribution.aspx>). P-values below 0.05 were considered statistically significant. Fisher's Exact test was used for the tables with expected frequencies below 5. Fisher's Exact test was carried out with the online Simple Interactive Statistical Analysis tool (accessed from <https://www.quantitativeskills.com/sisa/statistics/fisher.htm>).

## RESULTS

The total number of faeces admitted to parasitology laboratory, the number of faeces with one or more parasites detected in these applications, the number of parasite species detected, and calculated p-values for both pandemic and pre-pandemic periods were given in the table (Table 1).

During the one-year period of the pandemic, 2.233 patient samples were admitted by parasitology laboratory, in which 529 (23.7%) were found to be positive by parasites. It was determined that parasites were detected in 1.058 of 4.914 samples accepted in the one-year period before the pandemic. The frequency of parasite detection was found to be significantly higher in samples accepted during the pandemic period ( $p=0.041$ ).

When the sub-periods of the pandemic were evaluated, parasites were detected in 58 of the 178 patient samples admitted during the lock-down period. It was observed that parasites were detected in 105 of the 1.073 patient samples accepted in this date range before the pandemic. The frequency of parasite detection in samples accepted during the lock-down period was significantly higher than the same period one year ago ( $p<0.00001$ ).

Parasites were detected in 471 of the 2.055 patient samples admitted in the gradual normalization period. Parasites were detected in 953 of 3.841 patient samples admitted in this date range prior to the pandemic. The frequency of parasite detection in samples accepted during the gradual normalization was not significantly different with the same period previous year ( $p=0.105$ ).

When the incidence of parasite species was evaluated separately according to the periods, it was seen that the incidence of *Cryptosporidium* spp. increased significantly during the pandemic and lock-down periods ( $p<0.00001$  and  $p=0.0008$ , respectively) (Figures 1, 2). The incidence of *Blastocystis* spp. and the incidence of *Giardia intestinalis* decreased significantly during the pandemic and gradual normalization periods (for *Blastocystis* spp.  $p=0.0007$  and  $p=0.0004$ , respectively; for *Giardia intestinalis*  $p=0.047$  and  $p=0.033$ , respectively). The incidence of *Entamoeba histolytica/dispar* and the incidence of *Cyclospora* spp. increased significantly

**Table 1.** The total number of faeces admitted to the laboratory, the number of faeces with one or more parasites detected in these applications, the number of parasite species detected

|  | Lock-down | Lock-down equivalent | p*       | Gradual normalization | Gradual normalization equivalent | p*       | Pandemic one year | Pandemic one-year equivalent | p*       |
|--|-----------|----------------------|----------|-----------------------|----------------------------------|----------|-------------------|------------------------------|----------|
| The number of admission                          | 178       | 1073                 |          | 2055                  | 3841                             |          | 2233              | 4914                         |          |
| The number of samples with at least one parasite | 58        | 105                  | <0.00001 | 471                   | 953                              | 0.105    | 529               | 1058                         | 0.041    |
| <i>Cryptosporidium</i> spp.                      | 34        | 40                   | <0.00001 | 356                   | 642                              | 0.552    | 390               | 682                          | 0.0008   |
| <i>Blastocystis</i> spp.                         | 9         | 48                   | 0.729    | 50                    | 162                              | 0.0004   | 59                | 210                          | 0.0007   |
| <i>Giardia intestinalis</i>                      | 0         | 1                    | NA       | 2                     | 15                               | 0.033    | 2                 | 16                           | 0.047    |
| <i>Entamoeba histolytica/dispar</i>              | 6         | 3                    | 0.052    | 28                    | 19                               | 0.045    | 34                | 22                           | <0.00001 |
| <i>Cyclospora</i> spp.                           | 3         | 2                    | 0.232    | 18                    | 18                               | <0.00001 | 21                | 20                           | 0.0056   |
| <i>Enterobius vermicularis</i>                   | 0         | 7                    | NA       | 1                     | 28                               | 0.0006   | 1                 | 35                           | 0.0002   |
| Mixed  | 5         | 3                    | 0.002    | 16                    | 63                               | 0.006    | 21                | 66                           | 0.150    |
| Other rare parasites                             | 1         | 1                    | 0.264    | 0                     | 6                                | NA       | 1                 | 7                            | 0.231    |

\* p<0.05 were considered statistically significant, NA: Not applicable

during the pandemic and gradual normalization periods (for *Entamoeba histolytica/dispar* p<0.00001 and p=0.045, respectively; for *Cyclospora* spp. p<0.00001 and p=0.045, respectively). Not only the incidence of *Enterobius vermicularis* decreased significantly during the pandemic and gradual normalization periods (p=0.0002 and p=0.0006, respectively) but also no case was seen during the lock-down period (Table 1).

## DISCUSSION

Since the COVID-19 infection was declared as a pandemic, WHO has been publishing case and mortality data from all countries. Despite the existence of more than one effective severe acute respiratory syndrome-coronavirus-2 (SARS-CoV-2) vaccine, the pandemic is still active with regular peaks. It is obvious that COVID-19 has become a major public health issue due to the chaotic environment it created in health services, as well as its damage. Although it varies between countries, regions, states and even cities, various measures are taken according to the spread rate and mortality of the virus. Measures may also restrict access to hospital for people suffering from diseases other than COVID-19. It has been stated in various publications that death and morbidity from non-communicable diseases, cancers and other conditions will accelerate over time without adequate care (7-9). The effect of the measures taken with a holistic approach on the healthcare system is a matter of debate. Providing access to the healthcare system in the most efficient way or planning for COVID-19 infection has become a double-edged sword for healthcare managers.

Three of the intestinal parasitic infections, *Cryptosporidium* species, *Giardia intestinalis* and *Entamoeba histolytica*, are within the scope of group D notifiable diseases (10). Therefore, disruption

of parasitology laboratory services is of critical importance in terms of public health. The control of these parasitic diseases is a long-term process, which is provided by using appropriate diagnostic methods, effective surveillance, providing appropriate sanitation conditions and reducing the circulating parasite load with effective treatments.

In this manner we aimed to demonstrate the effect of the COVID-19 pandemic on access to the parasitology laboratory. During the lock-down period, outpatient admission to our hospital was completely stopped. In the gradual normalization period, outpatient admission continued with limiting the number of patients admitted daily. During the one year of pandemic and lock-down periods, the frequencies of parasites detected in faeces were significantly higher than the pre-pandemic periods while there was no significant difference for the gradual normalization period. We considered that this was due to the lack of outpatient services, practices such as pre-employment porter screening and preschool screening during the pandemic period, and the relative increase in hospital admissions of patients with clinical signs and symptoms.

When the diagnosed parasite species were considered one by one, it was observed that the frequency of *Cryptosporidium* species, the most common intestinal protozoan in the region where our laboratory is located, increased significantly in one year of the pandemic and during the lock-down period, while the frequency of *Blastocystis* species and *Giardia intestinalis* decreased significantly in one year of the pandemic and during the gradual normalization period. On March 11, 2020, the first day that the pandemic reached our country, we did a risk assessment for COVID-19 in our laboratory and changed various standard operating procedures. Briefly, we stopped cellophane



tape investigation, native-lugol wet mount examination and modified formol ethyl acetate concentration due to the high risk of SARS-CoV-2 transmission during microscopic examination. We applied trichrome staining and acid-fast staining to all stool samples accepted to the parasitology direct diagnosis laboratory (11). It was expected that the incidence of parasites would increase in the samples we examined, since inpatient service overtakes outpatient services during the pandemic. While the procedures for the diagnosis of *Cryptosporidium* during the lock-down period continue without reducing our test sensitivity, we think that the incidences of *Blastocystis* species and *Giardia intestinalis* were not elevated during the lock-down period since the direct microscopic examination method, which we used as a sensitive diagnostic test for *Blastocystis* species and *Giardia*

*intestinalis*, could not be applied. In the pre-pandemic period, we were diagnosing parasites in the stool samples of many patients from the dermatology outpatient clinic of our hospital, especially regarding patients with allergy and urticaria complaints. In a study conducted in our laboratory in previous years, it was shown that *Blastocystis* species are common in patients who applied to the dermatology outpatient clinic (12). Another reason for the decrease in the frequency of *Blastocystis* species is thought to be the relative decrease in the number of patients who applied to the dermatology outpatient clinic during the pandemic period. It can hypothetically be said that hygiene and distance measures taken during the pandemic period may reduce the incidence of *Enterobius vermicularis*. However, since the cellophane tape test was not applied in our laboratory during the pandemic, it

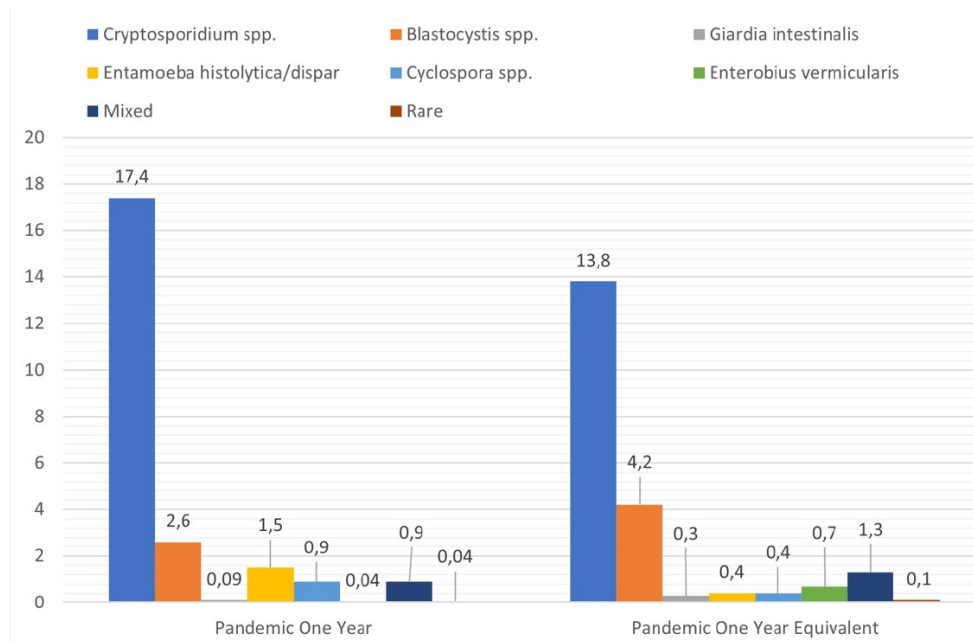


Figure 1. Prevalence of parasite species (%) during the one year of pandemic and equivalent period

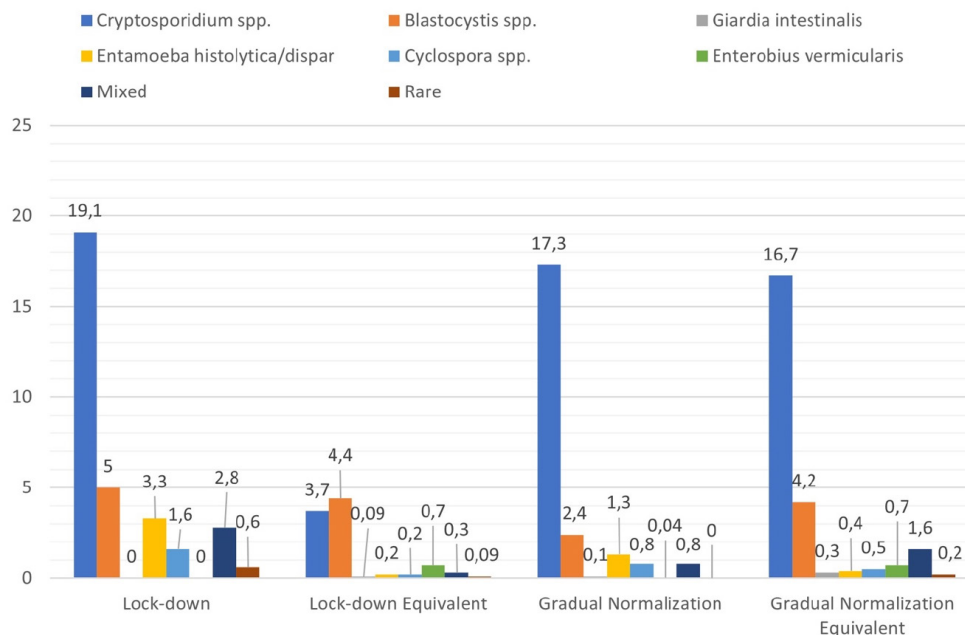


Figure 2. Prevalence of parasite species (%) during lock-down and gradual normalization and their equivalent periods

is not appropriate to comment on our incidence of *Enterobius vermicularis* in this period.

Although there are publications on the effect of the pandemic on the frequency of various parasitic diseases, studies on intestinal parasites are limited (13,14). In order to evaluate the data of the pandemic period in epidemiological studies to be carried out in the post-pandemic period, it is important to document the data of this extraordinary period with its justifications.

## CONCLUSION

Considering the data of this study, although the incidence of parasites gives the impression that COVID-19 does not cause weakness in the fight against intestinal parasitic diseases, there is a mandatory and significant decrease in the number of samples accepted to the laboratory compared to the previous year. Considering that there may be parasitic infections with a similar frequency in the society that cannot access the laboratory, this stands as an important problem in combating intestinal parasitic infections. It is predicted that the effects of this vulnerability may lead to an increase in the incidence of intestinal parasites in the post-pandemic period.

## ACKNOWLEDGMENTS

I thank Professor Doctor Nevin Turgay, the chief of the Diagnostic Parasitology Laboratory, for her supports. The findings and conclusions in this study are those of the author and do not necessarily represent the official positions of the Ege University Faculty of Medicine. We declare no conflicts of interest.

### \*Ethics

**Ethics Committee Approval:** Since the study was retrospective and only parasite frequencies were shared anonymously, ethics committee approval was not obtained.

**Informed Consent:** Since this is a retrospective study and only parasite frequencies were shared anonymously, informed consent was not obtained.

**Peer-review:** Internally peer-reviewed.

**Financial Disclosure:** The author declared that this study received no financial support.

## REFERENCES

1. Lu H, Stratton CW, Tang YW. Outbreak of pneumonia of unknown etiology in Wuhan, China: the mystery and the miracle. *J Med Virol* 2020; 92: 401-2.
2. Hui DS, I Azhar E, Madani TA, Ntoumi F, Kock R, Dar O, et al. The continuing 2019-nCoV epidemic threat of novel coronaviruses to global health- The latest 2019 novel coronavirus outbreak in Wuhan, China. *Int J Infect Dis* 2020; 91: 264-6.
3. Paules CI, Marston HD, Fauci AS. Coronavirus infections-more than just the common cold. *JAMA* 2020; 323: 707-8.
4. World Health Organization. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Situation Report-58. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2020.
5. Republic of Turkey Ministry of Health. Coronavirus is not stronger than the measures we will take. Republic of Turkey Ministry of Health. 2020. Available from: <https://www.saglik.gov.tr/EN,64527/quotcoronavirus-is-not-stronger-than-the-measures-we-will-takequot.html> accessed at May 11, 2021.
6. World Health Organization. COVID-19 Weekly Epidemiological Update as of March 14, 2021. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2021.
7. Rathnayake D, Clarke M, Jayasinghe VI. Health system performance and health system preparedness for the post-pandemic impact of COVID-19: A review. *International Journal of Healthcare Management* 2021; 14: 250-4.
8. Mian BM, Siddiqui S, Ahmad AE. Management of urologic cancers during the pandemic and potential impact of treatment deferrals on outcomes. *Urol Oncol* 2021; 39: 258-67.
9. Richards M, Anderson M, Carter P, Ebert BL, Mossialos E. The impact of the COVID-19 pandemic on cancer care. *Nat Cancer* 2020; 1: 565-7.
10. T. C. Sağlık Bakanlığı. Bulaşıcı Hastalıkların İhbarı ve Bildirim Sistemi Hakkında Tebliğ. 6 Kasım 2004 Sayılı Resmî Gazete, Sayı 25635.
11. Zorbozan O, Zorbozan N, Turgay N. Biosafety Risk Assessment of a Routine Diagnostic Laboratory During the Coronavirus Disease 2019 Pandemic. *Applied Biosafety* 2021; 26. <http://doi.org/10.1089/apb.20.0064>
12. Tunalı V, Akdur Öztürk E, Ünver A, Turgay N. The Prevalence of *Blastocystosis* among Patients with Gastrointestinal and Dermatologic Complaints and Effects of *Blastocystis* spp. density on Symptomatology. *Turkiye Parazit Derg* 2018; 42: 254-7.
13. Turan Ç, Metin N. Impact of Pandemic in the Frequency of Scabies: Possible Scabies Outbreak Scenario Aftermath COVID-19. *Turkiye Parazit Derg* 2021; 45: 190-4.
14. Gutman JR, Lucchi NW, Cantey PT, Steinhardt LC, Samuels AM, Kamb ML, et al. Malaria and Parasitic Neglected Tropical Diseases: Potential Syndemics with COVID-19?. *Am J Trop Med Hyg* 2020; 103: 572-7.

# Kafkas Üniversitesi Sağlık Araştırma ve Uygulama Hastanesi'nde Kistik Ekinokokkozis Klinik Ön Tanılı Hastalarda Anti-*Echinococcus granulosus* Seropozitifliği

*Seropozitifity of Anti-Echinococcus granulosus in Patients with of Clinical Prediagnosis Cystic Echinococcosis at Kafkas University Health Research and Application Hospital*

✉ Mükremin Özkan Arslan, ✉ Neriman Mor, ✉ Hilal Bedir

Kafkas Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Parazitoloji Anabilim Dalı, Kars, Türkiye

Cite this article as: Arslan MÖ, Mor N, Bedir H. Seropozitifity of Anti-*Echinococcus granulosus* in Patients with of Clinical Prediagnosis Cystic Echinococcosis at Kafkas University Health Research and Application Hospital. Türkiye Parazitoloj Derg 2022;46(2):129-32.

## ÖZ

**Amaç:** Kistik ekinokokkozis (KE), *Echinococcus granulosus*'un larva formunun hem hayvanlarda hem de insanlarda çeşitli organlara yerleşmesiyle oluşan, dünyada yaygın görülen zoonotik bir hastalıktır. KE, hayvancılık yapılan bölgelerde ve kırsal yörelerde yaygındır. Bu çalışma, Türkiye'nin Doğu Anadolu Bölgesi'nde Kafkas Üniversitesi Sağlık Araştırma ve Uygulama Hastanesi'nde KE klinik ön tanılı hastalarda anti-*E. granulosus* seropozitifliğini belirlemek amacıyla yapılmıştır.

**Yöntemler:** Çalışma materyalini Kafkas Üniversitesi Sağlık Araştırma ve Uygulama Hastanesi'ne Ocak 2018-Aralık 2020 tarihleri arasında müracaat eden KE klinik ön tanılı hastalardan alınarak Parazitoloji Laboratuvarı'na gönderilen 498 kan örneği oluşturmuştur. Elde edilen serum örnekleri indirekt hemaglutinasyon yöntemiyle incelenmiştir.

**Bulgular:** Kist hidatik yönünden klinik ön tanılı 498 hastanın 74'ünde (%14,9) anti-*E. granulosus* antikorları saptanmıştır. Pozitiflik saptanan 74 örneğin 53'ü (%71,6) kadın, 21'i ise (%28,4) erkek hastalara aittir ( $p < 0,05$ ). Anti-*E. granulosus* antikorları en yaygın olarak 16-30 yaş aralığında (%32,9) saptanmış olup ( $p < 0,05$ ), 16-60 yaş aralığında ise %19,3 olarak bulunmuştur.

**Sonuç:** Çalışma verileri Türkiye'nin Doğu Anadolu Bölgesi'nin tamamını kapsamasa da bölgede KE'nin halk sağlığı sorunu olarak önemini koruduğu kanaatine varılmıştır.

**Anahtar Kelimeler:** Kistik ekinokokkozis, anti-*Echinococcus granulosus*, seropozitif, Türkiye

## ABSTRACT

**Objective:** Cystic echinococcosis (CE) is a common zoonotic disease in the world, which is caused by the larval form of *Echinococcus granulosus* settling in various organs in both animals and humans. It is common in livestock breeding areas and rural areas. This study was conducted to determine anti-*E. granulosus* seropositivity in patients with clinical pre-diagnosis/suspected CE in Kafkas University Health Research and Application Hospital in the Eastern Anatolia region of Turkey.

**Methods:** Study material; between January 2018 and December 2020, 498 blood samples were sent to the Parasitology Laboratory from patients with clinical pre-diagnosis of CE, who applied to Kafkas University Health Research and Application Hospital for three years. The obtained serum samples were analyzed by indirect hemagglutination method.

**Results:** Anti-*Echinococcus granulosus* antibodies were detected in 74 (14.9%) of 498 patients with clinical pre-diagnosis of hydatid cyst. Of the positive cases, 53 (71.6%) were observed in women, and 21 (28.4%) in men ( $p < 0.05$ ). Anti-*E. granulosus* antibodies were most commonly detected in the 16-30 age group (32.9%) ( $p < 0.05$ ), and 19.3% in the 16-60 age group.

**Conclusion:** Although the study data do not cover the entire Eastern Anatolia region of Turkey, it has been concluded that KE maintains its importance as a public health problem in the region.

**Keywords:** Cystic echinococcosis, anti-*Echinococcus granulosus*, seropozitifity, Turkey



Geliş Tarihi/Received: 16.09.2021 Kabul Tarihi/Accepted: 10.03.2022

Yazar Adresi/Address for Correspondence: Mükremin Özkan Arslan, Kafkas Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Parazitoloji Anabilim Dalı, Kars, Türkiye

Tel/Phone: +90 533 543 72 48 E-Posta/E-mail: ozkanarslan@gmail.com ORCID ID: orcid.org/0000-0002-6447-5561

## GİRİŞ

Kistik ekinokokkozis (KE) helmint parazitlerden olan *Echinococcus granulosus* yumurtalarının rastlansal olarak insanlar tarafından ağız yoluyla alınması sonucu karaciğer ve akciğer başta olmak üzere tüm doku ve organlarda larvalarının gelişmesiyle oluşan kist hidatik olarak bilinen bir hastalıktır. Dünya’da yaygın görülen zoonotik paraziter hastalıklardan olan KE epidemiyolojisinde köpekler ve kasaplık hayvanları önemli rol oynamaktadır. Özellikle kırsal bölgelerde koyun yetiştiriciliği ve köpek ilişkisi hastalığın yayılışında etkili risk faktörleri olarak bilinmektedir (1).

Dünya’da Yeni Zelanda, İzlanda ve Tanzanya’da elimine edilen KE’ye Akdeniz Bölgesi, Orta Asya, Çin Halk Cumhuriyeti’nin Kuzeybatısı, Doğu Afrika ile Orta ve Güney Amerika’da endemik olarak rastlanılmaktadır (2). Türkiye’de 2019 yılında KE’nin morbidite hızı 100.000’de 2,25 olarak bildirilmiştir (2). İnsanlarda KE klinik ön tanımlı hastalarda teşhis için ultrason, radyoloji ve serolojik yöntemler kullanılmaktadır (2). Türkiye’de klinik ön tanımlı hastalarda seropozitiflik oranı Adıyaman’da %20,5 (3), Ankara’da %15,0 (4), Çorum’da %12,7 (5), Erzurum’da %9,5 (6), Bursa’da ise %19,9 (7) olarak bildirilmiştir. Kars ilinde 2009-2013 yılları arasında Kars Devlet Hastanesi’nde 168 (8), 2012-2015 yılları arasında Kars Kafkas Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma Hastanesi’nde 67 (9) olmak üzere toplam 235 KE olgusu bildirilmiştir.

Bu çalışma Türkiye’nin Doğu Anadolu Bölgesi’nde Kafkas Üniversitesi Sağlık Araştırma ve Uygulama Hastanesi’nde KE klinik ön tanımlı hastalarda Ocak 2018 ile Aralık 2020 tarihleri arasında anti-*E. granulosus* seropozitifliğini retrospektif olarak değerlendirmek amacıyla yapılmıştır.

## YÖNTEMLER

Çalışmanın materyali Türkiye’nin Doğu Anadolu Bölgesi’nde bulunan Kars ilindeki Kafkas Üniversitesi Sağlık Araştırma ve Uygulama Hastanesi, Kars, Ardahan, Iğdır başta olmak üzere nadiren de Ağrı ve Artvin’den kabul edilen hastalardan sağlanmıştır.

Araştırma, Ocak 2018-Aralık 2020 tarihlerinde üç yıl süresince elde edilen verilerin geriye dönük değerlendirilmesiyle yürütülmüştür. Çalışma materyalini; Kafkas Üniversitesi Sağlık Araştırma ve Uygulama Hastanesi’ne Ocak 2018 ile Aralık 2020 tarihleri arasında üç yıl süresince başvuran KE klinik ön tanımlı hastalardan parazitoloji laboratuvarına gönderilen 498 kan örneği oluşturmuştur. Hastalardan elde edilen serum örneklerinin indirekt hemaglutinasyon (İHA) yöntemiyle incelenen laboratuvar sonuçları geriye dönük olarak değerlendirilmiştir. Araştırmada her olguya ait bir serum örneği dikkate alınmış olup, aynı yıl ve yıllar arasında tekrarlayan hastalara ait serum örnekleri çalışma dışında tutulmuştur. Çalışmada hastalara (hastaneye başvuran her hastadan muayene öncesi onam formu alınmakta) ait veriler hastane kayıt sisteminden geriye dönük olarak taranarak alınmıştır.

Çalışmada toplam 498 serum örneği anti-*E. granulosus* antikorları yönünden İHA (Hydatidose, Echinococcosis, Fumouze Diagnostic, France) yöntemiyle üretici firmanın önerileri doğrultusunda çalışılmıştır. Buna göre sonuçlar pozitif, klinik ön tanımlı/şüpheli ve negatif olarak değerlendirilmiştir. Test sonucu pozitif olan örnekler 1/80, 1/160, 1/320, 1/640, 1/1280 ve 1/2560 dilüsyonda titre edilmiştir. İnkübasyon sonucu çökelti durumuna

göre 1/320 ve üzeri pozitif, 1/160 şüpheli, 1/80 negatif olarak değerlendirilmiştir. Titre 1/160 ve 1/80 rapor edilen hastalarda üç hafta sonra test tekrar edilmiştir.

## İstatistiksel Analiz

Araştırmadan elde edilen verilerin istatistiki analizinde IBM SPSS Statisticsfor Windows Version 23.0 (Statistical Package for the Social Sciences, IBM. Corp., Armonk, NY, ABD) programı ile Pearson ki-kare ( $\chi^2$ ) testi uygulanmış olup,  $p < 0,05$  değeri anlamlı kabul edilmiştir.

## BULGULAR

KE yönünden klinik ön tanımlı 498 hastanın 298’i (%59,8) kadın, 200’ü (%40,2) erkeklerden oluşmuştur. Çalışmada değerlendirilmeye alınan toplam 498 hasta serum örneğinin 74’ünde (%14,9) anti-*E. granulosus* antikor pozitifliği saptanmıştır. Üç yıllık dönemde KE seropozitif 74 örneğin 53’ünü (%17,8) kadınların, 21’ini (%10,5) ise erkeklerin oluşturduğu görülmüştür (Tablo 1).

**Tablo 1.** Kistik ekinokokkozis klinik ön tanımlı hastalarda anti-*Echinococcus granulosus* antikorlarının yıllara ve cinsiyete göre dağılımı

| Yıl           | Kadın<br>x/n (%) | Erkek<br>x/n (%) | Toplam<br>x/n (%) |
|---------------|------------------|------------------|-------------------|
| 2018          | 18/97 (18,6)     | 4/66 (6,1)       | 22/163 (13,5)     |
| 2019          | 23/135 (17,0)    | 10/93 (10,8)     | 33/228 (14,5)     |
| 2020          | 12/66 (18,2)     | 7/41 (17,1)      | 19/107 (17,8)     |
| <b>Toplam</b> | 53/298 (17,8)    | 21/200 (10,5)    | 74/498 (14,9)     |

x/n: Pozitif örnek sayısı/incelenen örnek sayısı

Tablo 2’de görüleceği üzere kadınlarda (%71,6) anti-*E. granulosus* antikorlarının seropozitiflik oranı erkeklere (%28,4) göre daha yüksek tespit edilmiştir ( $p < 0,05$ ).

**Tablo 2.** Kistik ekinokokkozis pozitif olguların cinsiyete göre dağılımı (n=74)

| Cinsiyet      | Pozitif<br>olgu sayısı | Seropozitifliği<br>% | X <sup>2</sup> /p-değeri          |
|---------------|------------------------|----------------------|-----------------------------------|
| Kadın         | 53                     | 71,6                 | X <sup>2</sup> =27,676<br>p=0,000 |
| Erkek         | 21                     | 28,4                 |                                   |
| <b>Toplam</b> | 74                     | 100                  |                                   |

Araştırmada anti-*E. granulosus* antikorlarının seropozitiflik oranı en yaygın olarak 16-30 yaş grubunda (%32,9) bulunmuştur ( $p < 0,05$ ) (Tablo 3).

Bu çalışmada İHA testi ile incelenen 498 KE klinik ön tanımlı hastaya ait serum örneğinin 108’inde (%21,7) oluşan reaksiyon sonucunda çökelti saptanmış olup ileri titrasyona tabii tutulmuştur (Tablo 4).

## TARTIŞMA

Enfeksiyon hastalıkları her geçen gün global olarak önemini devam ettirmektedir. Bu hastalıklardan olan KE; *E. granulosus* parazitlerinin insanlarda neden olduğu zoonotik hastalıktır.



**Tablo 3.** Yaş gruplarına göre kistik ekinokokkozis seropozitifliği

| Yaş grubu     | x/n*   | Seropozitifliği % |
|---------------|--------|-------------------|
| 0-15          | 5/59   | 8,5               |
| 16-30         | 25/76  | 32,9              |
| 31-45         | 19/115 | 16,5              |
| 46-60         | 19/136 | 14,0              |
| 61-75         | 4/85   | 4,7               |
| 76 ve üzeri   | 2/27   | 7,4               |
| <b>Toplam</b> | 74/498 | 14,9              |

x/n: Pozitif olgu sayısı/incelenen örnek sayısı

**Tablo 4.** Kistik ekinokokkozis klinik ön tanı serum örneklerinde İHA test sonuçları (n=498)

| Titre         | Örnek sayısı* | %    | Sonuç    |
|---------------|---------------|------|----------|
| Negatif       | 390           | 78,3 | Negatif  |
| 1/80          | 20            | 4,0  | Negatif  |
| 1/160         | 14            | 2,8  | Şüpheli* |
| 1/320         | 19            | 3,8  | Pozitif  |
| 1/640         | 7             | 1,4  | Pozitif  |
| 1/1280        | 12            | 2,4  | Pozitif  |
| 1/2560        | 36            | 7,2  | Pozitif  |
| <b>Toplam</b> | 498           | 99,9 |          |

\*: Test kiti protokolüne göre negatif olarak kabul edilmiştir, İHA: İndirekt hemaglutinasyon

Parazitin larvası olan kist hidatikler karaciğer ve akciğer başta olmak üzere tüm doku ve organlarda görülür. Coğrafi olarak kırsal bölgelerde daha yaygın olarak görülen KE epidemiyolojisinde sonkonak köpekler ve arakonak kasaplık hayvanlar özelliklerle fertil kistleri daha fazla taşıyan koyunlar önemli rol oynarlar. Parazitolojik olarak insanlarda hastalığın tanı ve takibinde direkt kist aspirasyonu sıvısı incelemesi, radyolojik görüntüleme yöntemleri ve serolojik testlerden yararlanılmaktadır (2). Bunlardan en yaygın kullanılan testlerin başında İHA gelmektedir (1,2). Tarım ve hayvancılığın yoğun yapıldığı bölgelerden olan Türkiye'nin Doğu Anadolu Bölgesi'ni kapsayan Kars il merkezli beş yüz bin nüfuslu bölgede bu çalışma yapılmıştır. Klinik olarak KE klinik ön tanı hastalardan istemi yapılan kan örneklerinin parazitoloji laboratuvarında İHA testi ile anti-*E. granulosus* antikorları yönünden analizleri yapılmıştır.

Dünya'da kozmopolit olarak görülen KE'in epidemiyolojisi ve kontrolü üzerine yaygın araştırmalar yapıldığı rapor edilmiştir. İnsanlara hastalığın bulaşmasında köpekler rol oynamakta ve köpek dışkıları ile atılan *Echinococcus* yumurtalarının insanlar tarafından rastlantısal olarak ağız yoluyla alınmasıyla enfeksiyon oluşmaktadır (2). Bu nedenle parazite karşı tedavi edilmeyen ve kontrolü yapılmayan köpeklerin olduğu alanlardaki insanlar risk altındadır. Bu bölgelerdeki hastanelere insanlar kist hidatik klinik ön tanı olarak müracaat etmektedir. Türkiye'nin çeşitli illerinde hastanelere müracaat eden KE klinik ön tanı hastalarda yapılan serolojik testler sonucu Elazığ'da %12,9 (10), Ankara'da %15,0 (4), Adıyaman'da %20,5 (3), Çorum'da %12,7 (5), Van'da %30,3 (11), Erzurum'da %9,5 (6) Aydın'da %32,0 (12), Erzincan'da %21,4 (13) ve Bursa'da %19,9 (7) oranında seropozitiflik bildirilmiştir. KE epidemiyolojisi yönünden riskli bölgelerden olan Türkiye'nin

Doğu Anadolu Bölgesi'nde yapılan bu çalışmada ise KE klinik ön tanı hastalarda anti-*E. granulosus* antikorları %14,9 oranında tespit edilmiştir. Bu sonuçlar Türkiye'de son 10 yıl içerisinde klinik ön tanı hastalarda KE seropozitifliğinin ortalama %10-30 arasında değiştiğini göstermektedir. Daha önce Kars ilinde yapılan çalışmalarda ise Kars Devlet Hastanesi'nde 2009-2013 yıllarında 168 (8), Kafkas Üniversitesi Araştırma Hastanesi'nde 2012-2015 yıllarında 67 (9) olmak üzere 2009-2015 dönemini kapsayan yedi yıllık sürede klinik ön tanı hastalarda 235 kist hidatik olgusu bildirilmiştir. Bu çalışma ise 2018-2020 yıllarında kist hidatik klinik ön tanı kişilerde yapılmış ve üç yıllık sürede 74 pozitif olgu belirlenmiş olup her yıl ortalama 25 kişide KE olgusunun görüldüğü sonucuna varılmıştır. Araştırmanın elde edilen bu sonuçları daha önceki çalışmalar ile benzer bulunmuştur.

Avrupa'da birçok ülkede görülen KE (2) ile ilgili Bulgaristan, İtalya, Romanya, İspanya ve Türkiye'yi kapsayan HERACLES projesi yürütülmüş olup, ultrason ile yapılan taramada Bulgaristan ve Romanya'da %0,41, Türkiye'de %0,59 oranında KE kaydedilmiştir (14). Pakistan'ın Punjab Eyaleti'ndeki dört hastanede 2012-2017 yılları arasında retrospektif olarak 198 olgu (15) bildirilmiştir. İran'da KE prevalansı üzerine 2016-2017 yıllarında yapılan çalışmada yılda her bir milyon nüfus başına 6,8 olgu olarak tespit edilmiştir (16). Kars il merkezindeki üniversite hastanesi parazitoloji laboratuvarı sonuçlarının yapılan değerlendirmesine göre çalışma grubundaki hastalarda KE seropozitifliğinin yılda 100 bin kişi başına 4,9 olgu olduğu belirlenmiştir. Bu çalışma ile Kars ili ve çevresinin KE için endemik olduğu değerlendirilmiştir.

KE epidemiyolojisi ile ilgili yapılan araştırmalarda saptanan önemli bir bulguda kadınlarda enfeksiyonun daha yüksek görülüyor olmasıdır. Daha önce yapılan KE ile ilgili araştırmalarda (4,5,12,13) kadınlarda daha yüksek prevalansın olduğu bildirilmiştir. Bu çalışmada da cinsiyete göre yapılan risk faktörü hesaplamasında KE pozitif olgularının %71,6'sı kadınlarda, %28,4'ünün ise erkeklerde görüldüğü hesaplanmıştır (p<0,05). Kadınlarda KE görülme oranının daha yüksek olmasında; kadınların hem tarım ve hayvancılık işlerinde aktif olarak çalışmalarına hem de kontrolsüz köpekler ile temaslarının daha sık olmasına bağlanabilir.

İnsanlarda anti-*E. granulosus* antikorlarının seropozitifliğinde kişilerin yaş grupları da risk faktörü olarak yer almaktadır. Bu çalışmada KE seropozitifliği en yaygın olarak 16-30 yaş grubunda rastlanmış olup, saptanan 74 olgunun 63'ü (%85,1) 16-60 yaş grubundaki kişilerde görülmüştür. Bu sonuçlar ile KE görülme oranı 16-30 yaş (8), 30-39 yaş (17) ve 21-30 yaş (15) grubunda en yüksek seropozitiflik saptanan çalışma sonuçlarıyla benzerlik göstermektedir.

## SONUÇ

KE klinik ön tanı kişilerde anti-*E. granulosus* seropozitifliğinin oldukça dikkati çeker boyutta olduğu bu çalışma ile ortaya koyulmuştur. Bu hastalık için endemik olan bu bölgede halk sağlığı açısından KE göz ardı edilmemelidir. Dünya'da özellikle tıp ve veteriner hekimliği ortak problemi olan KE tek sağlık kavramı içerisinde değerlendirilen önemli paraziter zoonotik hastalıklardan birisidir. Bu nedenle KE ile ilgili epidemiyolojik çalışmaların köpekler, çiftlik hayvanları ve insanlarda eş zamanlı olarak araştırmaların yapılmasına ihtiyaç duyulmaktadır. Köpeklerin kontrol altına alınması, kesimhanelerin kontrolü ve halk sağlığı eğitimlerine sürdürülebilir bir şekilde devam edilmelidir.

**\*Etik**

**Etik Kurul Onayı:** Kafkas Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'nun 23.02.2022 tarih ve -99/17 sayılı yazısı ile etik kurul onayı alınmıştır.

**Hasta Onayı:** Çalışmada hastalara (hastaneye başvuran her hastadan muayene öncesi onam formu alınmakta) ait veriler hastane kayıt sisteminden geriye dönük olarak taranarak alınmıştır.

**Hakem Değerlendirmesi:** Editörler kurulu tarafından olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

**\*Yazarlık Katkıları**

Cerrahi ve Medikal Uygulama: N.M., Konsept: M.Ö.A., Dizayn: M.Ö.A., H.B., Veri Toplama veya İşleme: N.M., Analiz veya Yorumlama: N.M., H.B., Literatür Arama: H.B., Yazan: M.Ö.A.

**Çıkar Çatışması:** Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

**Finansal Destek:** Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

**KAYNAKLAR**

- Altıntaş N. Kistik ekinokokkozis. In: Altıntaş N, Editör. Tıbbi Parazitoloji. Ege Üniversitesi Yayınları, Tıp Fakültesi Yayın No.160, 2015.p.99-103.
- Altıntaş N, Topluoğlu S, Yıldırım A, Uslu H, Ekşi F, Ok ÜZ, ve ark. Türkiye'de Kistik Ekinokokkoz Mevcut Durum Raporu. Turk Hij Den Biyol Derg 2020; 77: 1-52.
- Çitil BE, Tunçoğlu E, Erbil ÖF, Değirmenci M, Özenoğlu A, Sert H. Adıyaman'da Kistik Ekinokokkozis Ön Tanılı Hastaların İndirekt Hemaglutinasyon (İHA) Yöntemi ile Değerlendirilmesi. Van Tıp Dergisi 2015; 22: 220-4.
- Beyhan YE, Babür C, Mungan M, Özkan AT. Evaluation of Cystic Echinococcosis Suspected Patients Applied to National Parasitology Reference Laboratory of Public Health Institution of Turkey Between 2009-2013. Türkiye Parazit Derg 2015; 39: 17-21.
- Güreser AS, Özcan O, Özünel L, Boyacıoğlu Zİ, Taylan Özkan HA. Evaluation of the Radiological, Biochemical and Serological Parameters of Patients Prediagnosed as Cystic Echinococcosis in Çorum, Turkey. Mikrobiyol Bul 2015; 49: 231-9.
- Yılmaz A, Uslu H, Aktaş F. 2009-2013 Yılları arasında Erzurum Bölge Hastanesindeki kistik ekinokokkozis klinik ön tanıli hastaların indirekt hemaglutinasyon (İHA) metoduyla değerlendirilmesi. Gümüşhane Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi 2016; 5: 23-32.
- Alver O, Payashoğlu AM, Özakan C, Esen S. Laboratory Results of Cystic Echinococcosis in 2017 and 2018. Türkiye Parazit Derg 2021; 45: 207-10.
- Mor N, Diken Allahverdi T, Anuk T. The situation of cystic echinococcoses in Kars state hospital for the last five years. Türkiye Parazit Derg 2015; 39: 108-11.
- Mor N, Diken Allahverdi T, Allahverdi E, Tekdoğan ÜY. Retrospective evaluation of patients diagnosed with cystic echinococcosis at Kafkas University Faculty of Medicine's Surgical Outpatients Unit. Türkiye Parazit Derg 2018; 42: 196-201.
- Aşçı Toraman Z, Arslan R, Arı N, Bayır Z, Özavcı H, Kaplan M. 2011 yılında kistik ekinokokkozis şüphesi ile başvuran hastalarda İHA sonuçları. F.Ü. Sağ.Bil.Tıp Derg 2014; 28: 55-8.
- Cengiz ZT, Yılmaz H, Beyhan YE, Kotan MÇ, Çobanoğlu U, Ekici A, Ödemiş N. Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Parazitoloji Laboratuvarına 2005-2013 Yılları Arasında Gönderilen Kan Örneklerinde Kistik Ekinokokkozis Seropozitifliği: Retrospektif Değerlendirme. Türkiye Parazit Derg 2015; 39: 209-11.
- Ertabaklar H, Yıldız İ, Malatyalı E, Tileklioğlu E, Çalışkan SÖ, Ertuğ S. Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Parazitoloji Laboratuvarı'na 2005-2017 yılları arasında kistik ekinokokkozis şüphesiyle başvuran olguların retrospektif olarak değerlendirilmesi. Türkiye Parazit Derg 2019; 43: 118-22.
- Kara M, Davarci I, Dabanlioglu B. Prevalence of cystic echinococcosis in humans in Erzincan Province. Ann Med Res 2020; 27: 128-32.
- Casulli A, Siles-Lucas M, Cretu CM, Vutova K, Akhan O, Vural G, et al. Achievements of the HERACLES project on cystic echinococcosis. Trends Parasitol 2020; 36: 1-4.
- Khan A, Zahoor S, Ahmed H, Malik U, Butt RA, Muzam MS, et al. Retrospective analysis on the cystic echinococcosis cases occurred in northeastern Punjab Province, Pakistan. Korean J Parasitol 2018; 56: 385-90.
- Ebrahimipour M, Rezaeian S, Shirzadi MR, Barati M. Prevalence and risk factors associated with human cystic echinococcosis in Iran. J Parasit Dis 2019; 43: 385-92.
- Dabaghzadeh H, Bairami A, Kia EB, Mojgan Aryaeipour M, Rokni MB. Seroprevalence of human cystic echinococcosis in Alborz Province, Central Iran in 2015. Iran J Public Health 2018; 47: 561-6.

# Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde Kistik Ekinokokkozis Ön Tanılı Hastalarda Anti-*Echinococcus granulosus* Antikor Prevalansının Retrospektif Olarak Değerlendirilmesi

*Retrospective Determination of the Prevalence of Anti-Echinococcus granulosus Antibodies in Cystic Echinococcosis Pre-diagnosed Patients at Erciyes University Faculty of Medicine*

✉ Merve Yürük, ✉ Ozan Yaman, ✉ Eda Sivcan, ✉ Emrah Erdoğan

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Parazitoloji Anabilim Dalı, Kayseri, Türkiye

Cite this article as: Yürük M, Yaman O, Sivcan E, Erdoğan E. Retrospective Determination of the Prevalence Of Anti-*Echinococcus granulosus* Antibodies in Cystic Echinococcosis Pre-diagnosed Patients at Erciyes University Faculty of Medicine. Türkiye Parazitoloj Derg 2022;46(2):133-9.

## ÖZ

**Amaç:** Kistik ekinokokkozis (KE), helmint hastalıkları içinde yıllardır bilinen, insan ve hayvan sağlığının yanı sıra sebep olduğu ekonomik kayıplar nedeniyle dünyanın birçok bölgesinde ve ülkemizde halk sağlığı problemi olarak önemini koruyan paraziter bir hastalıktır. Bu çalışmada Ocak 2013-Aralık 2018 tarihleri arasında parazitoloji laboratuvarına tetkik için başvuran ve ön tanısı KE olan hastaların anti-*E. granulosus*-IgG antikorlarının dağılımının retrospektif olarak değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

**Yöntemler:** İndirekt hemaglutinasyon (IHA), indirekt floresan antikor testi (IFAT) ve Western blot (WB) yöntemlerinde ticari kit önerisine göre test prosedürü hasta numunelerinden elde edilen serumlar kullanılarak uygulanmıştır. Ayrıca, polimeraz zincir reaksiyon (PZR)/QPZR testleri yapılması istenilen kist aspirasyon mayii, beyin omurilik sıvısı ve kan hasta materyalleri incelenmiştir.

**Bulgular:** Serum örnekleri IHA, IFAT ve WB yöntemlerinin en az biri veya bu yöntemlerin kombinasyonları ile test edilerek, toplam 2283 olgudan 443 olgunun *E. granulosus* seropozitif olduğu belirlenmiştir. Dört yüz kırk üç pozitif hastanın 369'unun (%62,03) kadın ve 330'unun (%37,97) erkek hastalardan oluştuğu tespit edilmiştir. Bu hastalardan, IFAT ve/veya IHA testi negatif olan 87 hastanın WB yöntemi ile test sonucunun pozitif olduğu tespit edilmiştir. WB testi negatif olan 13 hastanın IFAT veya IHA test sonuçları ise pozitif olarak tespit edilmiştir. Her iki testin pozitif fakat WB test sonucunun ise negatif olduğu 4 hasta saptanmıştır. Ayrıca, PCR/QPCR testleri yapılan toplam 72 hastanın da 36'sinin pozitif olduğu tespit edilmiştir.

**Sonuç:** Altı yıllık bir retrospektif tarama sonucunda olguların %22'sinin pozitif tespit edilerek KE yaygınlığının yüksek olduğu ve KE tanısında tek bir testin kullanımının yetersiz kalabileceği, bu nedenle test kombinasyonlarının doğru tanyaya ulaşmada duyarlılığı ve güvenilirliği artıracığı kanaatine varılmıştır.

**Anahtar Kelimeler:** Kistik ekinokokkozis, IHA, IFAT, WB, PCR, QPCR

## ABSTRACT

**Objective:** Cystic echinococcosis (CE) is a parasitic disease that has been known for years in helminth diseases and it is important as human and animal health problem in many parts of the world and in our country due to economic losses. In this study, it was aimed to retrospectively evaluate the distribution of anti-*E. granulosus*-IgG antibodies in patients with pre-diagnosis of CE that referred to parasitology laboratory between January 2013-December 2018.

**Methods:** Commercial kit was used for indirect hemagglutination (IHA), indirect fluorescent antibody test (IFAT) and Western blot (WB) methods using sera from patient samples was applied according to the kit proposal. In addition, patient materials for CAM, CSF and blood for which polymerase chain reaction (PCR)/QPCR tests were requested were examined.

**Results:** Sera of the patients who were tested with at least one of the IHA, IFAT and WB methods or a combination of these methods, and 443 cases out of 2.283 cases were found to be *E. granulosus* seropositive. It was determined that 369 (62.03%) of 443 positive patients were female and 330 (37.97%) were male patients. Among these patients, 87 patients whose IFAT and/or IHA tests were negative were found to have positive results with the WB method. IFAT or IHA test results of 13 patients with negative



Geliş Tarihi/Received: 20.08.2021 Kabul Tarihi/Accepted: 17.02.2022

Yazar Adresi/Address for Correspondence: Merve Yürük, Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Parazitoloji Anabilim Dalı, Kayseri, Türkiye  
Tel/Phone: +90 555 517 99 55 E-Posta/E-mail: merveyuruk@erciyes.edu.tr ORCID ID: orcid.org/0000-0003-3295-5322

WB tests were found to be positive. Four patients were identified with both tests positive but WB test results negative. In addition, 36 of 72 patients who underwent PCR/QPCR tests were found to be positive.

**Conclusion:** As a result of a six-year retrospective screening, 22% of the cases were found to be positive, and it was concluded that the prevalence of CE is high and the use of a single test may be insufficient in the diagnosis of CE, therefore, test combinations will increase the sensitivity and reliability in reaching the correct diagnosis.

**Keywords:** Cystic echinococcosis, IHA, IFAT, WB, PCR, QPCR

## GİRİŞ

İnsanlarda, *Echinococcus* cinsine ait sestodların larval evresi ile enfeksiyonu sonucunda kistik ekinokokkozis (KE) görülmektedir (1). Bu cins içinde *Echinococcus granulosus* (*E. granulosus*) en yaygın türü temsil eder ve ağırlıklı olarak etkilenen bölgeler arasında Akdeniz Bölgesi, Doğu Avrupa, Güney Amerika'nın bazı kısımları, Afrika'nın bazı kısımları, Orta Asya ve Batı Çin bulunmaktadır. Parazit dünya çapında ciddi halk sağlığı sorunlarına, ekonomik kayıplara ve hayatı tehdit eden hastalıklara neden olur (2,3). Bir halk sağlığı sorunu olarak KE kontrolü ve insan olgularının azaltılması veya ortadan kaldırılması için verilen mücadele 1960'lardan günümüze kadar devam etmektedir (4).

Hastalık gelişimi konak türüne ve konağa bağlı immünolojik faktörler gibi diğer bazı faktörlere bağlıdır (2,5). Cins genelinde metasesodlar, ince bir hücre tabakası (germinal tabaka) ile sınırlandırılır ve laminar tabaka olarak bilinen asellüler bir yapı tarafından dışa doğru korunur. *Echinococcus* cinsinin ayırt edici özelliği olan laminar tabaka, şüphesiz bu parazitlerin immünokompetan memelilerin iç organlarında yıllar boyunca yaşama kabiliyetinin önemli bir bileşenidir (6). Laminar tabaka, parazit tarafından sentezlenen ve karbonhidrat açısından zengin bir yapıdır ve *E. granulosus* metasesodlarında konak tarafından türetilmiş kalınlık bakımından çok daha belirgin adventisyal bir tabaka ile çevrelenmiştir (2,5). Bu süreç genellikle "ilerleyen tümör benzeri büyüme" olarak adlandırılır. Çoğu durumda merkezi olarak yerleşmiş nekrotik dokudan oluşan büyük ve heterojen bir parazitik kütle ve aktif olarak çoğalan periferik alanların oluşumuna yol açar (2). Bu nedenle KE kronik, subaküt veya akut bir seyir gösterebilir ve erken tanının konmadığı olgularda oluşabilecek doku harabiyeti ve komplikasyonlar sonucunda fatal olabilir. KE olgularının büyük bir kısmının asemptomatik olması, klinik belirtilerin karakteristik olmaması ve kistin gelişiminin çok yavaş olması nedeniyle gerçek yaygınlık bilinmemektedir. Enzim bağlı immüno-sorbent deneyi (ELISA), indirekt floresan antikor testi (IFAT), indirekt hemaglutinasyon testi (IHA), Western blot (WB) gibi serolojik ve DNA tabanlı moleküler yöntemler invaziv olmayan görüntüleme teknikleri ile birleştirildiğinde, tanı ve tedavide olduğu kadar kontrol programları sırasında da izleme ve gözetim için tercih edilen yaklaşım olmuştur (4). Bu yöntemlerin, hastaların daha yakından izlenerek aşılarda dahil olmak üzere uygun immünoterapötik araçların geliştirilmesini; parazit yaygınlığının değerlendirilmesini; anti-parazit tedavilerinin ayarlanmasını ve optimize edilmesini sağlayacağı bildirilmektedir (2).

Yapılan bu çalışmada Ocak 2013-Aralık 2018 tarihleri arasında parazitoloji laboratuvarına tetkik için başvuran ve ön tanısı KE olan hastaların anti-*E. granulosus*-IgG antikorlarının dağılımı ve moleküler test verileri retrospektif olarak değerlendirilmiştir.

## YÖNTEMLER

Çalışmada, KE şüphesiyle tıbbi parazitoloji laboratuvarlarına 2013-2018 tarihleri arasında gönderilmiş ve serolojik ve/veya moleküler testler uygulanmış olan 2,283 hastaya ait kan, 45 hastaya ait kist aspirasyon mayii (KAM) örnekleri retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Retrospektif incelemeye başlamadan önce klinik araştırmalar etik kurulundan izni alınmıştır.

### Serolojik Testler

Hasta örnekleriyle IFAT (EuroimmunGmbH, Lübeck, Germany), IHA (Hydatidose, FumozeLaboratories, Signes, France) ve WB (EuroimmunGmbH, Lübeck, Germany) testleri çalışılmıştır. IHA, IFAT ve WB yöntemleri için ticari kit kullanılmış ve kit prosedürü uygulanarak hasta örneklerinden elde edilen serumlar test edilmiştir. Hastalardan alınan kan örnekleri, 1,500 rpm'de 10 dakika santrifüj edilerek serumlar elde edilmiştir. Anti-*E. granulosus*-IgG IHA yöntemi için U tabanlı mikropklarda serum sulandırılmaları yapılarak, sensitize edilmiş koyun eritrositleri damlatılmıştır. 1/320 titre ve üzerindeki titreler için örneklerin pozitiflikleri değerlendirilmiştir. Anti-*E. granulosus*-IgM IFAT için serum örnekleri, tween-20 ilaveli fosfat tamponu (PBS-T) çözeltisinde vorteksleme ile 1/16 oranında seyreltilmiş ve daha sonra ticari kit prosedürüne göre 3,500×g'de 5 dakika santrifüj edilmiştir. Santrifüj sonrası üst kısımdan 30 µL alınarak, antijen kaplı slaytlara eklenmiş ve 30 dakika oda sıcaklığında inkübe edilmiştir. Beş dakika inkübasyondan sonra preparatlar PBS-T solüsyonu ile yıkanmış ve 25 µL konjuge, antijen-antikorla kaplı alanlara eklenmiştir. Karanlıkta oda sıcaklığında 30 dakika inkübe edilmiş ve yıkama işlemi tekrar edilmiştir. Preparatlar 480 nm dalga boyundaki floresan mikroskopu ile incelenmiştir. Anti-*E. granulosus*-IgG WB testinde yıkama kuvvetine her hasta için bir strip konularak 2 mL yıkama solüsyonuyla 15 dakika boyunca ön yıkama yapılmıştır. 1/50 oranında sulandırılmış serumlar striplerin üzerine ön yıkama sonrasında eklenerek 30 dakika çalkalayıcıda inkübe edilmiştir. Serumlar toplandıktan sonra 3 kez 5'er dakika arayla yıkama yapılmıştır. 1/10 oranında sulandırılmış konjuge ile 30 dakika muamele edilmiş ve tekrar yıkama yapılarak striplere tetramethylbenzidine substrat eklenmiştir. On beş dakika sonra substrat uzaklaştırılarak bant profilleri izlenmiştir.

### Mikroskopik İnceleme ve Moleküler Testler

Moleküler testler olan polimeraz zincir reaksiyonu (PZR) ve QPZR testleri uygulanmak üzere KAM, beyin omurilik sıvısı (BOS) ve kan örnekleri incelenmiştir. BOS ve KAM materyali 3,000 rpm'de 10 dakika santrifüj edilmiştir. DNA izolasyonu yapılmadan önce tüpün dip kısmındaki sıvıdan direkt bakı için bir kısmı alınarak çengel ve protosokoleks varlığı bakımından mikroskopik olarak incelenmiştir. Santrifüj sonrası örnekten 200 µL alınarak ticari kit (Qiagen, Hilden, Germany) prosedürüne göre DNA izolasyonu yapılmıştır. 10 µL (2x) SYBR Green master miks (Roche, Indianapolis, USA), F (5'-CCTGAGAAACGGCTACCACT-3') ve R (5'-TGCTGGGAGTGGGTAATTTG-3') primerlerden 1'er µL



(10 pmol), 5 µL DNA (15ng), 3 µL dH<sub>2</sub>O kullanılarak karışım hazırlanmış belirlenen sıcaklık döngüleri ile reaksiyon QPZR (Roche Light Cycler 480II, Mannheim, Germany) cihazında gerçekleştirilmiştir. Örnekler aynı zamanda standart PZR ile incelenmiş, PZR reaksiyonu COX-1 gen spesifik COX-1(S)-F (5'-TTTTTGGGCATCCTGAGGTTTAT-3') ve COX-1(S)-R (5'-TAAAGAAAGAC ATAATGAAAATG-3') primerleriyle PZR (Sensoquest, Göttingen, Germany) cihazında inkübe edilmiştir. PZR ürünleri %1,5'lik agaroz jele yüklenerek elektroforez edilmiş ve ardından bant profilleri görüntülenmek üzere ultraviyole altında incelenmiştir.

### İstatistiksel Analiz

Veri analizi, IBM Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) versiyon 23 yazılımı ile yapılmıştır. İHA, İFAT, WB ve PZR yöntemleri ile tanımlayıcı özellikler sıklık ve yüzdelere kullanılarak verilmiştir.

### BULGULAR

Ocak 2013-Aralık 2018 tarihleri arasında müracaat eden toplam 2283 olgudan 443'ünün (%19,36) *E. granulosus* seropozitif olduğu tespit edilmiştir. Yıllar içindeki dağılımlar incelendiğinde kadın ve erkek hastalarda en düşük oranın 2013 yılında görüldüğü ve bu oranların her yıl giderek arttığı dolayısıyla 2018 yılı içinde müracaat eden hasta sayısı ve pozitiflik oranlarının hem erkek

hem de kadın hastalarda diğer yıllara göre artış gösterdiği tespit edilmiştir (Tablo 1). Pearson ki-kare testi ile yapılan istatistiksel analiz sonuçlarına göre, tüm olgular arasında yıllara göre pozitif olgular karşılaştırıldığında, anlamlı yıl-x pozitif etkileşimi bulunmuştur (p<0,001).

Cinsiyete ve yıllara göre toplam 443 pozitif hasta sayısı üzerinden seropozitiflik oranları değerlendirildiğinde 6 yıllık süre içinde pozitif hastaların %62'sinin kadın ve %38'inin erkek hastalardan oluştuğu tespit edilmiştir ve istatistiksel olarak karşılaştırıldığında, cinsiyet-x pozitif etkileşimi bulunmuştur (p<0,001). Ayrıca 2018 yılında kadın ve erkekler arasında *E. granulosus* seropozitifliği bakımından anlamlı farklılık olduğu bulunmuştur (p<0,001). Ayrıca Pearson ki-kare testi ile yapılan analiz sonuçlarına göre, yıllara göre kadın-erkek arasında anlamlı bir farklılık bulunmadı (p>0,05). Hastalar yaş aralıklarına ve yıllara göre de ayrı ayrı incelenmiştir. Buna göre; yaş ortalamasının 42 olduğu erkek ve kadın hastalarda en fazla pozitif olgunun 15-65 yaş arasında olduğu görülmüştür (Tablo 2).

2013-2018 yıllarında müracaat eden hastaların serumları İHA, İFAT ve WB yöntemlerinin en az biri veya bu yöntemlerin kombinasyonları ile test edilerek 443 olgunun pozitifliği belirlenmiştir. Bu hastalardan, İFAT ve/veya İHA testi negatif olan 87 hastanın WB yöntemi ile test sonucunun pozitif olduğu tespit edilmiştir. WB testi negatif olan 13 hastanın İFAT veya İHA test sonuçları ise pozitif olarak tespit edilmiştir. Ayrıca, her iki testin pozitif fakat WB test sonucunun ise negatif olduğu 4 hasta saptanmıştır (Tablo 3).

Serolojik incelemeler yapılması için parazitoloji laboratuvarına farklı kliniklerden gönderilen örnek sayıları tespit edilmiştir (Tablo 4). Bu serolojik testlere ilaveten 2015 yılından itibaren *E. granulosus* spesifik primerler ile BOS, kan ve KAM örneklerine, moleküler yöntemler olan PZR ve QPZR testleri doktor istemine bağlı olarak karşılaştırmalı uygulanmıştır.

Dolayısıyla, 2015-2018 yılları arasındaki veriler toplanmıştır. PZR ve QPZR testleriyle bu süreler içinde müracaat eden toplam 72 hastanın 36'sının pozitif olduğu tespit edilmiştir. Yıllara göre incelendiğinde, 2015 yılında *E. granulosus* bakımından PZR ve QPZR testleri ile incelenen 7 hastadan 6'sı pozitif bulmuş ve 1 hastanın WB testi negatif olmasına rağmen PZR ve QPZR testlerinin pozitif olduğu görülmüştür. 2016 yılında ise PZR'si ve QPZR'si yapılan 3 olgunun 2'sinde PZR, WB ve İHA testleri negatiftir. On dört yaş altı diğer olgunun ise KAM materyalinden yapılan direkt bakı sonucu negatif iken PZR ve QPZR sonuçları

**Tablo 1. Cinsiyete ve yıllara göre *E. granulosus* seropozitifliği**

| Yıllar | Cinsiyet |       |       |       |      |       |
|--------|----------|-------|-------|-------|------|-------|
|        | Kadın    |       |       | Erkek |      |       |
|        | n        | %*    | %**   | n     | %*   | %**   |
| 2013   | 25       | 1,09  | 5,6   | 15    | 0,65 | 3,39  |
| 2014   | 42       | 1,84  | 9,5   | 19    | 0,83 | 4,29  |
| 2015   | 30       | 1,31  | 6,78  | 18    | 0,78 | 4,07  |
| 2016   | 27       | 1,18  | 6,0   | 22    | 0,96 | 4,97  |
| 2017   | 59       | 2,58  | 13,34 | 35    | 1,53 | 7,91  |
| 2018   | 92       | 4,03  | 20,81 | 59    | 2,58 | 13,34 |
| Toplam | 275      | 12,03 | 62,03 | 168   | 7,35 | 37,97 |

\*İki bin iki yüz seksen üç olgunun tamamına göre yüzdelik oranlar, \*\*Dört yüz kırk üç pozitif hasta sayısına göre yüzdelik oranlar

**Tablo 2. Yaş gruplarında toplam kadın ve erkek pozitif hasta sayısına göre *E. granulosus* seropozitifliği**

| Yıllar       | Cinsiyet |      |       |       |     |       |          |      |       |       |     |      |
|--------------|----------|------|-------|-------|-----|-------|----------|------|-------|-------|-----|------|
|              | Kadın    |      |       |       |     |       | Erkek    |      |       |       |     |      |
|              | 0-14     |      | 15-65 |       | ≥65 |       | 0-14     |      | 15-65 |       | ≥65 |      |
|              | n        | %    | n     | %     | n   | %     | n        | %    | n     | %     | n   | %    |
| 2013         | 1        | 0,22 | 18    | 4,06  | 6   | 1,35  | 2        | 0,45 | 10    | 2,25  | 3   | 0,67 |
| 2014         | 0        | 0    | 31    | 6,99  | 11  | 2,48  | 0        | 0    | 16    | 3,61  | 3   | 0,67 |
| 2015         | 3        | 0,67 | 23    | 5,19  | 4   | 0,90  | 1        | 0,22 | 12    | 2,70  | 5   | 1,12 |
| 2016         | 3        | 0,67 | 21    | 4,74  | 3   | 0,67  | 1        | 0,22 | 12    | 2,70  | 9   | 2,03 |
| 2017         | 1        | 0,22 | 47    | 10,60 | 11  | 2,48  | 2        | 0,45 | 24    | 5,41  | 9   | 2,03 |
| 2018         | 2        | 0,45 | 71    | 16,02 | 19  | 4,28  | 4        | 0,90 | 46    | 10,38 | 9   | 2,03 |
| Toplam       | 10       | 2,25 | 211   | 47,62 | 53  | 11,96 | 10       | 2,25 | 120   | 27,08 | 38  | 8,57 |
| Genel toplam | 275, %62 |      |       |       |     |       | 168, %38 |      |       |       |     |      |

**Tablo 3. IHA, IFAT ve WB ile değerlendirilen hastaların *E. granulosus* seropozitifliği**

|             |        | - | IHA (+),<br>IFAT (+) | IHA (-),<br>IFAT (+) | IHA (+),<br>IFAT (-) | IHA (-),<br>IFAT (-) | IHA (+) | IHA (-) |
|-------------|--------|---|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|---------|---------|
|             |        |   | n                    | n                    | n                    | n                    | n       | n       |
| <b>2013</b> | -      | - | 30                   | 3                    | -                    | -                    | -       | -       |
|             | WB (+) | - | 6                    | -                    | -                    | 1                    | -       | -       |
|             | WB (-) | - | -                    | -                    | -                    | -                    | -       | -       |
| <b>2014</b> | -      | - | 22                   | 18                   | 2                    | -                    | -       | -       |
|             | WB (+) | 2 | 4                    | 1                    | -                    | 3                    | -       | -       |
|             | WB (-) | - | 2                    | 7                    | -                    | -                    | -       | -       |
| <b>2015</b> | -      | - | 17                   | 8                    | -                    | -                    | -       | -       |
|             | WB (+) | 2 | 14                   | 3                    | -                    | 2                    | -       | -       |
|             | WB (-) | - | 2                    | -                    | -                    | -                    | -       | -       |
| <b>2016</b> | -      | - | 2                    | -                    | 2                    | -                    | 9       | -       |
|             | WB (+) | 1 | 2                    | -                    | -                    | -                    | 19      | 12      |
|             | WB (-) | - | -                    | -                    | -                    | -                    | 2       | -       |
| <b>2017</b> | -      | - | -                    | -                    | -                    | -                    | 6       | -       |
|             | WB (+) | 5 | -                    | -                    | -                    | 2                    | 50      | 27      |
|             | WB (-) | - | -                    | -                    | -                    | -                    | 4       | -       |
| <b>2018</b> | -      | - | -                    | -                    | -                    | -                    | 19      | -       |
|             | WB (+) | 5 | -                    | -                    | -                    | -                    | 82      | 42      |
|             | WB (-) | - | -                    | -                    | -                    | -                    | 3       | -       |

IFAT: İndirekt floresan antikor testi, IHA: İndirekt hemaglutinasyon testi, WB: Western blot

pozitif olarak tespit edilmiştir. 2017 yılında 17 hastanın PZR ve QPZR testleri yapılmıştır. Bu hastalardan 7'si pozitif olarak tespit edilmiş ve 5 hastanın KAM materyalinin mikroskopik incelemelerinin negatif ve 2 hastanın daha önce yapılan serolojik testlerinin pozitif sonuç verdiği gözlemlenmiştir. 2018 yılında direkt bakıları negatif olan ve PZR, QPZR testleri yapılan 45 hastanın 22'sine sadece moleküler testler ve 23'üne hem moleküler testler hem de serolojik testler olan WB ve IHA testlerinden biri yapılmıştır. Kırk beş hastanın 22'si PZR, QPZR testleri pozitif olup, bu hastalardan aynı anda 10'unun seroloji testleri yapılırken 12 hastanın seroloji testleri doktor istemine bağlı olarak yapılmamıştır. PZR, QPZR pozitif olan bu hastaların 6'sının seroloji testlerinin pozitif, 4'ünün seroloji testlerinin negatif olduğu tespit edilmiştir. Kırk beş hastadan moleküler test sonuçları negatif olan 23 hastanın 6'sının WB testi pozitif, 7'sinin WB testi negatif tespit edilmiş ve 10'unun

ise seroloji testleri doktor istemine bağlı olarak yapılmamıştır (Tablo 5) (Şekil 1, 2).

## TARTIŞMA

KE hastalığı, dünya çapında ekonomik ve medikal etkisi olan bir zoonozdur. Tıbben önemli KE tanısı, çeşitli organları enfekte olan hastanın anamnezine, klinik semptomlara, görüntüleme teknikleri ile belirlenen morfolojik değişikliklere ve serolojik olarak doğrulanmasına dayanmaktadır. Serolojik tanı sadece erken dönemde enfeksiyonun tespitinde değil, ayrıca opere edilen ve ilaç tedavisi alan hastaların uzun dönemli takibinde de önemlidir. KE'ye karşı oluşan antikor yanıtının derecesi; kistin konumu ve kalsifikasyon derecesi ile ilişkilidir. Genellikle

**Tablo 4. Seroloji laboratuvarına en çok örnek gönderen klinikler ve hasta sayıları**

| Bölüm adı                              | Toplam hasta sayısı | Pozitif hasta sayısı |
|--|---------------------|----------------------|
| Genel cerrahi polikliniği              | 727                 | 215                  |
| Gastroenteroloji polikliniği           | 533                 | 64                   |
| Göğüs hastalıkları polikliniği         | 412                 | 37                   |
| Enfeksiyon hastalıkları polikliniği    | 96                  | 19                   |
| Üroloji polikliniği                    | 93                  | 13                   |
| Pediyatri gastroenteroloji polikliniği | 70                  | 12                   |
| Diğer poliklinikler                    | 352                 | 83                   |
| Toplam                                 | 2,283               | 441                  |

**Tablo 5. PZR ile değerlendirilen örneklerin seropozitiflikleri**

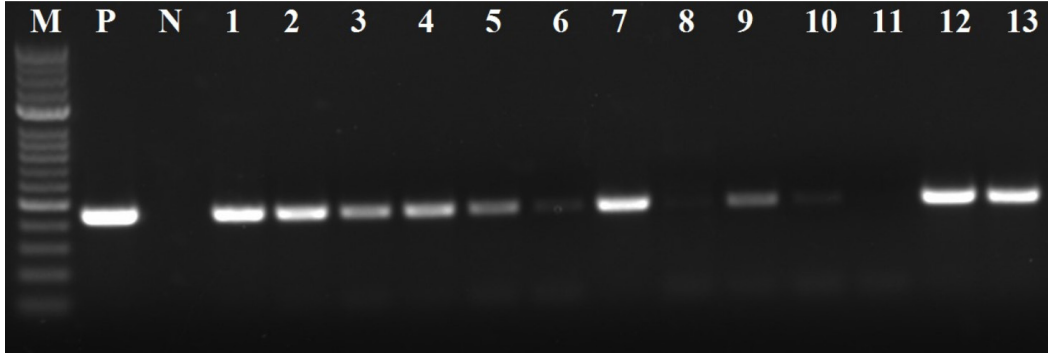
| Yıllar      | Direkt bakı | Moleküler testler | Serolojik testler (anti- <i>E. granulosus</i> IgM) |     |   |
|-------------|-------------|-------------------|--|-----|---|
|             |             | PZR/QPZR          | WB   | IHA |   |
| <b>2015</b> | P           | 0                 | 6  | -   | - |
|             | N           | 7                 | 1  | 1   | - |
| <b>2016</b> | P           | 0                 | 1  | 0   | 0 |
|             | N           | 3                 | 2  | 2   | 2 |
| <b>2017</b> | P           | 0                 | 7  | 1   | 2 |
|             | N           | 17                | 10   | 5   | 8 |
| <b>2018</b> | P           | 0                 | 22   | 12  | - |
|             | N           | 45                | 23   | 11  | 2 |

P: Pozitif, N: Negatif, PZR: Polimeraz zincir reaksiyonu, IHA: İndirekt hemaglutinasyon testi, WB: Western blot

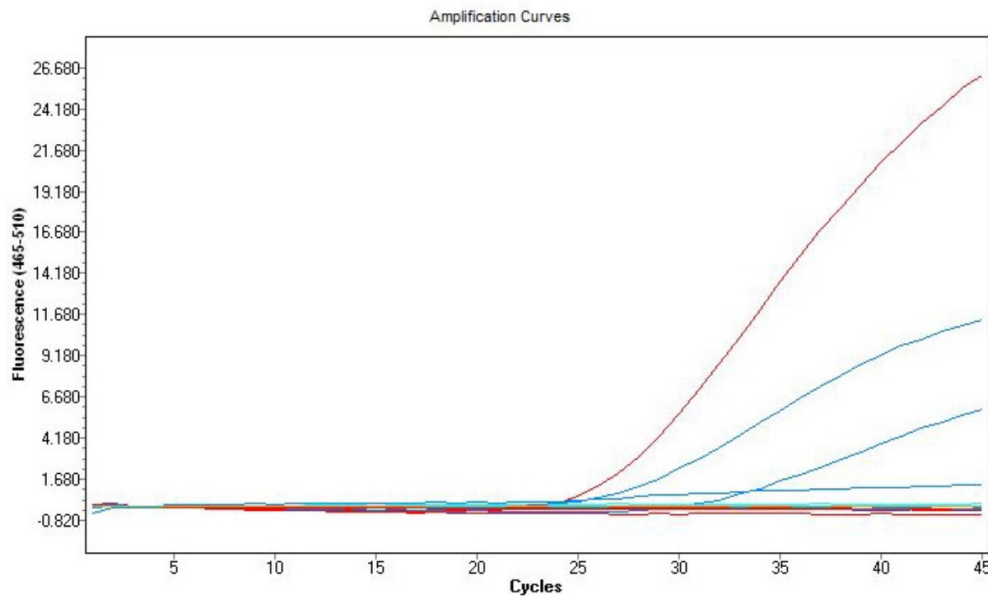
karaciğer kistleri, akciğer kistlerine göre daha yüksek bir antikor yanıtı üretmektedir. Tıbbi görüntüleme teknikleri ile serolojik testler, kistin doğası hakkında ve cerrahi müdahale konusuna ilgili yararlı ve tamamlayıcı bilgiler vermektedir (7). Parazit antijenlerinin kan grubu antijenleri ile benzerliği yalancı pozitifliğe yol açabilmekte ve kanda serbest halde bulunan az miktardaki parazit antijenleri ise yalancı negatifliğe neden olabilmektedir. Dolayısıyla, kandaki antikor titresinin sınırda veya negatif görüldüğü hastalarda spesifik antijenlerin tayininde test kombinasyonları ile enfeksiyonun gösterilmesi önemlidir (8).

Echinococcus türlerinden dünyada en yaygını ve KE etkeni olan *E. granulosus*'a Grönland ve İzlanda dışında dünyanın hemen her bölgesinde rastlanmaktadır. KE Türkiye'de yaygın olarak görülmektedir (9). Aydın ilinde yapılan bir çalışmada, 2005-2017 yılları arasında incelenen 3,446 serum örneğinin 1,104'ü pozitif olarak ELISA yöntemiyle saptanmıştır. %58'i kadın, %42'si erkek olan olguların %81,8'inde karaciğer kistleri ve %6,1'inde akciğer kistlerinin olduğu tespit edilmiştir (10). ELISA ve immünografi yöntemleri ile KE şüpheli 120 hastanın

serumlarında antikor varlığının karşılaştırmalı araştırıldığı bir başka çalışmada 32 (%26,6) olgunun her iki yöntemden biriyle pozitif olduğu tespit edilmiştir (11). İki bin altı yüz kırk iki hastaya ait kan örneklerinin ELISA yöntemiyle KE bakımından değerlendirildiği başka bir çalışmada, 801 olgu (%30,3) seropozitif bulunmuştur. Erkeklerin %31,9'u kadınların %29'u pozitifdir. Pozitif saptanan hastalar patolojik olarak teyit edilmiştir (12). Kayseri'de 1999 ve 2004 yılları arasındaki hastane kayıtlarına göre KE'nin değerlendirildiği bir çalışmada, 330'u (%42,2) erkek ve 369'u (%52,8) kadın olmak üzere 699 olgu pozitif olarak saptanmıştır (13). Bu çalışmada ise mevcut çalışmalarla paralel olarak IHA, IFAT ve WB test sonuçlarına göre, müracaat eden 2,283 olgu arasında kadın olguların (274, %12,03) seropozitifliğinin erkek olgulardan (168, %37,95) daha yüksek olduğu tespit edilmiştir. 2006-2016 yılları arasında yapılan retrospektif bir çalışmada 50 çocuk hastanın KE tanısıyla takibi yapılmış ve bu çocuk hastalardan 33'ünün erkek olduğu görülmüştür. Hastaların 35'i kentsel, 15'i kırsalda yaşamaktadır. Bu hastaların arasında çoğunluğu akciğer tutulumu olmak üzere karaciğer ve diğer organ tutulumlarının olduğu da tespit edilen



**Şekil 1.** Echinococcus granulosus PZR jel görüntüsü; P: pozitif kontrol; N: Negatif kontrol; M: 100 bp DNA ladder, 1-13: Hastalara ait PZR ürünleri  
PZR: Polimeraz zincir reaksiyonu



**Şekil 2.** QPZR ile pozitif saptanan hastaların amplifikasyon eğrileri; P: pozitif kontrol, N: Negatif kontrol, HÖ: Hasta örneği

bulgular arasındadır (14). Çalışmamızda, 0-14 yaş aralıklarında toplam 20 çocuk hasta olduğu bunların eşit sayıda kız ve erkek hasta oldukları belirlenmiştir. Ayrıca, göğüs cerrahisinden müracaat eden 412 hastanın serolojik yöntemlerle incelenmesi sonucunda 37'sinin akciğer KE'si bakımından pozitif olduğu tespit edilmiştir. Çorum'da KE ön tanısı ile başvuran hastaların radyolojik, biyokimyasal ve serolojik olarak değerlendirildiği bir çalışmada, seropozitif olduğu tespit edilen hastaların dışında 3 hastanın radyolojik veriler ile incelenerek pozitif olduğu tespit edilmiştir. Hastaların çoğunluğunun genel cerrahi kliniklerinden başvurduğu, sonra bunu enfeksiyon hastalıkları ve gastroenteroloji polikliniklerinin takip ettiği tespit edilmiştir (15). Bu çalışmada ise hastaların çoğunluğu genel cerrahi polikliniği başta olmak üzere sırasıyla gastroenteroloji, göğüs hastalıkları, enfeksiyon hastalıkları, üroloji, pediatri gastroenteroloji ve diğer polikliniklerden müracaat ettikleri gözlemlenmiştir. Türkiye Halk Sağlığı Kurumu Ulusal Parazitoloji Referans Laboratuvarı'nın yaptığı bir çalışmada, 2,921 hastaya ait serumlar ELISA, IHA ve WB testleri ile incelenmiştir. Örneklerden 439'u en az bir yöntemle pozitif bulunmuştur. On bir bin yüz yetmiş yedi erkeğin 153'ü (%13), 1,744 kadının 286'sı (%16,4) pozitifdir. ELISA ve IHA sonuçları arasında %91,4; WB ile diğer testler arasında %89,7 oranında uyum olduğu tespit edilmiştir. Pozitifliklerin WB yöntemi ile doğrulanmasının daha doğru sonuçların elde edilmesinde yardımcı olacağı savunulmuştur (16). Yukarıda bahsedilen farklı yörelerde ve laboratuvarlarda yürütülen bu çalışmaların sonuçlarına göre, Türkiye'de önemli bir sağlık sorunu olan kist hidatid tanısında hassasiyeti yüksek, güvenilir yöntemlerin önemi artmaktadır. Bu çalışmada, IHA, IFAT ve WB testleri ile incelenen olguların altı yıl boyunca tutulan kayıtları retrospektif olarak taranmıştır. Altı yıllık süre içinde incelenen olgulara bakıldığında 87 hastanın IHA ve/veya IFAT yöntemleri ile negatif olmalarına rağmen WB yöntemi ile pozitif olduğu saptanmıştır. Buna ilaveten, IHA veya IFAT yöntemlerinden biri ile pozitif olarak tespit edilmiş 13 hasta ise WB testi bakımından negatiftir. Bu durum, kullanılacak diğer serolojik yöntemlerin sonucuna bakılmaksızın WB testinin çalışılması gerektiğini ve WB testinin diğer serolojik testlere nispeten daha duyarlı olmasına rağmen karşılaştırmalı sonuçların daha güvenilir olduğunu göstermektedir. Ayrıca, seroloji testlerinde kullanılması uygun olmayan BOS, KAM gibi materyaller ile yapılacak direkt bakı yöntemlerinin de yetersiz kalması, araştırmacıyı daha güvenilir olan moleküler testlere yönlendirmektedir. Bu gibi durumlarda moleküler test sonuçları, aynı hastaların serumlarıyla yapılan serolojik testlerle birlikte değerlendirildiğinde PZR ve QPZR sonuçlarının daha duyarlı olduğu gözlemlenmiştir. Moleküler testler ile karşılaştırıldığında ise seroloji tabanlı test sonuçları yanıltıcı olabilmektedir. Hastalığın tanısında moleküler yöntemler uygulanarak hem cerrahi müdahale gerektiren riskli durumlarda hem de opere edilen hastaların takibindeki şüpheli durumlarda uygun tedavi protokolleri veya girişimsel yaklaşımlar belirlenebilecektir.

## SONUÇ

Bu çalışma, altı yıllık bir retrospektif tarama sonucunda olguların %22'sinin pozitif tespit edilerek yöremizde KE yaygınlığının yüksek olduğunu göstermektedir ve hasta sırası nedeniyle uzun süreli beklemlere neden olan radyolojik yöntemlere kıyasla daha pratik olan ve kısa sürede sonuç veren serolojik veya moleküler

testlerin kullanımını önermektedir. Ayrıca, KE tanısında tek bir serolojik testin kullanımının yetersiz kalabileceği, moleküler testler olan PZR ve QPZR testler ile bu sonuçların desteklenebileceği, bu nedenle test kombinasyonlarının doğru tanıya ulaşmada duyarlılığı ve güvenilirliği artıracak kanaatine varılmıştır.

## \*Etik

**Etik Kurul Onayı:** Retrospektif incelemeye başlamadan önce klinik araştırmalar etik kurulundan izni alınmıştır.

**Hasta Onayı:** Çalışmada, KE şüphesiyle tıbbi parazitoloji laboratuvarlarına 2013-2018 tarihleri arasında gönderilmiş ve serolojik ve/veya moleküler testler uygulanmış olan 2,283 hastaya ait kan, 45 hastaya ait kist aspirasyon mayii (KAM) örnekleri retrospektif olarak değerlendirmiştir.

**Hakem Değerlendirmesi:** Editörler kurulu ve editörler kurulu dışında olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

## Yazarlık Katkısı

Konsept: M.Y., O.Y., E.S., E.E., Dizayn: M.Y., Veri Toplama veya İşleme: M.Y., E.E., Analiz veya Yorumlama: M.Y., Literatür Arama: M.Y., Eleştirel İnceleme: M.Y., O.Y., E.E., E.S., Yazan: M.Y.

**Çıkar Çatışması:** Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

**Finansal Destek:** Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

## KAYNAKLAR

1. Boubaker G, Gottstein B, Hemphill A, Babba H, Spiliotis M. *Echinococcus* p29 antigen: molecular characterization and implication on post-surgery follow-up of ce patients infected with different species of the *Echinococcus granulosus* complex. PLoS One 2014; 9: e98357.
2. Gottstein B, Wang J, Blagosklonov O, Grenouillet F, Millon L, Vuitton DA, et al. *Echinococcus* metacestode: in search of viability markers. Parasite 2014; 21: 63.
3. Düzü O, Yıldırım A, Sarıözkan S, İnci A. Kayseri yöresinde üç farklı mezbahada kesilen koyun ve sığırlarda kistik *Echinococcus*'in ekonomik önemi. Erciyes Üniv Vet Fak Derg 2010; 7: 7-11.
4. Craig P, Mastin A, van Kesteren F, Boufana B. *Echinococcus granulosus*: Epidemiology and state-of-the-art ofdiagnostics in animals. Vet Parasitol 2015; 213: 132-48.
5. Díaz A. Immunology of cystic echinococcosis (hydatid disease). Br Med Bull 2017; 124: 121-33.
6. Díaz A, Fernández C, Pittini A, Seoane PI, Allen JE, Casaravilla C. The laminated layer: Recent advances and insights into *Echinococcus* biology and evolution. Exp Parasitol 2015; 158: 23-30.
7. Reiterová K, Auer H, Altintas N, Yolasigmaz A. Evaluation of purified antigen fraction in the immunodiagnosis of cystic echinococcosis. Parasitol Res 2014; 113: 2861-7.
8. Eşgin M, Aktaş M, Coşkun Ş. İndirekt Hemagglütinasyon Testi (IHA) Yöntemi ile Kistik Ekinokokoz Şüpheli Hastaların Serumlarında Antikor Varlığının Araştırılması. Türkiye Parazitoloj Derg 2007; 31: 283-7.
9. Yazar S, Taylan Özkan A, Hökelek M, Polat E, Yılmaz H, Özbilge H, et al. Türkiye'de 2001-2005 Yılları Arasında Kistik Ekinokokkozis. Türkiye Parazitoloj Derg 2008; 32: 208-20.
10. Ertabaklar H, Yıldız İ, Malatyalı E, Tileklioğlu E, Çalışkan SÖ, Ertuğ S. Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Parazitoloji Laboratuvarı'na 2005-2017 Yılları Arasında Kistik Ekinokokkozis Şüphesiyle Başvuran Olguların Retrospektif Olarak Değerlendirilmesi. Türkiye Parazitoloj Derg 2019; 43: 118-22.
11. Yılmaz A, Karamiş M, Akkaş Ö, Uslu H. Kist Hidatik Şüpheli Hastaların Tanısında ELISA ve İmmunokromatografik Yöntemin Karşılaştırılması. Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Tıp Dergisi 2016; 3: 13-6.



12. Taş Cengiz Z, Yılmaz H, Beyhan YE, Kotan MC, Cobanoğlu U, Ekici A, et al. Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Parazitoloji Laboratuvarına 2005-2013 Yılları Arasında Gönderilen Kan Örneklerinde Kistik Ekinokokkozis Seropozitifliği: Retrospektif Değerlendirme. Türkiye Parazitoloji Dergisi 2015; 39: 209-11.
13. Yazar S. Kayseri'de Kistik Ekinokokkozisin Son Altı Yılda Durumu. Türkiye Parazitoloji Dergisi 2005; 29: 241-3.
14. Şişmanlar Eyüboğlu T, Ramazlı Gürsoy T, Tana Aslan A, Pekcan S, Budakoğlu İ. Ten-year follow-up of children with hydatid cysts. Turk Pediatry 2019; 54: 173-8.
15. Güreşer AS, Özcan O, Özünel L, Boyacıoğlu Zİ, Özkan AT. Çorum'da Kistik Ekinokokkozis Ön Tanısı ile Başvuran Hastaların Radyolojik, Biyokimyasal ve Serolojik Analizlerinin Değerlendirilmesi\*. Mikrobiyoloji Bul 2015; 49: 231-9.
16. Beyhan YE, Babür C, Mungan M, Özkan AT. Türkiye Halk Sağlığı Kurumu Ulusal Parazitoloji Referans Laboratuvarı'na 2009-2013 Yılları Arasında Başvuran Kistik Ekinokokkozis Şüpheli Hastaların Değerlendirilmesi. Türkiye Parazitoloji Dergisi 2015; 39: 17-21.

# Adıyaman Eğitim ve Araştırma Hastanesi'ne 2013-2020 Yılları Arasında Kistik Ekinokokkozis Şüphesiyle Başvuran Olguların Serolojik Değerlendirme Sonuçları

*A Retrospective Evaluation of Serological Results of Cystic Echinococcosis Suspected Cases Admitted to Adıyaman Training and Research Hospital Between 2013-2020*

✉ Tuncay Çelik<sup>1</sup>, ✉ Cüret Alev<sup>1</sup>, ✉ Sadık Akgün<sup>1</sup>, ✉ Emek Güldoğan<sup>2</sup>, ✉ Funda Şahin<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Adıyaman Üniversitesi Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Adıyaman, Türkiye

<sup>2</sup>İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biyoistatistik ve Tıp Bilişimi Anabilim Dalı, Malatya, Türkiye

Cite this article as: Çelik T, Alev C, Akgün S, Güldoğan E, Şahin F. A Retrospective Evaluation of Serological Results of Cystic Echinococcosis Suspected Cases Admitted to Adıyaman Training and Research Hospital Between 2013-2020. Türkiye Parazitoloj Derg 2022;46(2):140-4.

## ÖZ

**Amaç:** Kistik ekinokokkozis (KE), ülkemizde özellikle hayvanlarda çok yaygın olması nedeniyle, hem insan sağlığı hem de hayvancılık yönünden önemli bir zoonozdur. Bu çalışmada hastanemizin mikrobiyoloji laboratuvarına KE şüphesiyle gönderilen hasta serumlarında çalışılan indirekt hemagglütinasyon (IHA) test sonuçlarının geriye dönük olarak değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

**Yöntemler:** Ocak 2013-Aralık 2020 tarihleri arasında 1,607 hastada anti-*E. granulosus* immünoglobulin G antikorlarının varlığı laboratuvarımızda araştırılmıştır. Hastaların sosyo-demografik özellikleri ve radyolojik veriler hastane otomasyon sisteminden taranarak elde edilmiştir.

**Bulgular:** Yaşları 1-96 arasında (yaş ortalaması 45,26±19,91) değişen toplam 1,607 hastanın 244'ü (%15,18) pozitif, 78'i (%4,86) ara değer ve 1,285'i (%79,96) negatif saptanmış olup; 963'ü (%59,9) kadın, 644'ü (%40,1) erkekti. IHA testine göre 1/320 ve üzeri sonuçlar pozitif olarak değerlendirilmiştir. Yüz altmış dört olgunun radyolojik verileri ile anti-*E. granulosus* IgG antikor titreleri karşılaştırıldığında; negatif olarak değerlendirilen (1/80) 21 hastanın %28,6'sının radyolojik bulgularında karaciğerde kistik lezyonlar mevcut iken, 1/160 titrede (ara değer) 78 hastanın %46,2'sinde ise farklı bölgelerde kistik lezyonlar tespit edilmiştir.

**Sonuç:** Hastaların serolojik sonuçları yorumlanırken, titre değerinin yanı sıra hastanın klinik ve radyolojik bulgularının da değerlendirmeye dahil edilmesi, mümkünse ELISA gibi diğer bir serolojik yöntem ile birlikte kullanılmasıyla, KE hastalarının tanı ve tedavisine destek sağlanabileceği değerlendirilmektedir.

**Anahtar Kelimeler:** Kistik ekinokokkozis, *Echinococcus granulosus*, indirekt hemagglütinasyon testi (IHA), prevalans

## ABSTRACT

**Objective:** Cystic echinococcosis (CE) is prevalent, especially in animals in Turkey and stands as a significant zoonose. In this study, we aimed to retrospectively evaluate the indirect hemagglutination (IHA) tests results performed on samples of CE suspected patients in microbiology laboratory of our hospital.

**Methods:** One thousand six hundred-seven files of patients admitted to hospital between January 2013 and December 2020 were examined for the presence of anti-*E. granulosus* immunoglobulin G antibodies. The patient's socio-demographic characteristics and radiological data were obtained from the hospital automatization system.

**Results:** A total of 1.607 file records; 644 (40.1%) males and 963 (59.9%) females, aged between 1-96 years (average 45.26±19.91) were examined. It was found that 244 (15.18%) of the patients were positive, 78 (4.86%) were determined at an intermediary value and 1.285 (79.96%) were negative. According to the IHA method a titer of 1/320 and above were evaluated as positive. Compared to anti-*E. granulosus* IgG antibody titers 164 radiological data; while 28.6% of 21 patients who are evaluated as negative (1/80) and 46.2% of 78 patients who were evaluated as intermediary titer (1/160) had cystic lesion in the radiological findings.



Geliş Tarihi/Received: 30.04.2021 Kabul Tarihi/Accepted: 01.12.2021

**Yazar Adresi/Address for Correspondence:** Tuncay Çelik, Adıyaman Üniversitesi Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Adıyaman, Türkiye  
Tel/Phone: +90 416 223 16 90 E-Posta/E-mail: tcelik@adiyaman.edu.tr ORCID ID: orcid.org/0000-0001-6422-0350

**Conclusion:** Based on the data, it is suggested that while interpreting the patient's serum antibody titers, patient's clinical and radiological findings should also be taken into account. If possible, it should be used along with another serological method like ELISA to assist CE patient's diagnosis and treatment.

**Keywords:** Cystic echinococcosis, *Echinococcus granulosus*, indirect hemagglutination assay (IHA), prevalence

## GİRİŞ

Kistik ekinokokkozis (KE); *Echinococcus granulosus* (*E. granulosus*) isimli sestod larvası tarafından çoğu memeli türlerinin iç organlarında kist oluşumu ile karakterize zoonoz bir hastalıktır (1). Ülkemizde en sık raslanılan *E. granulosus* olmasına rağmen *E. multilocularis* olguları da bildirilmektedir. *E. granulosus*'un son konağı olan köpeklerin dışkısı ile atılan yumurtalar hem çiftlik hayvanları hem de insanlardaki enfeksiyonların asıl kaynağıdır. İnsanlar enfekte köpeklerin dışkısında bulunan yumurtaların direkt veya kontamine olmuş gıdalarla alınması ile enfekte olmaktadır. Hastalık insan ve hayvan sağlığını olumsuz yönde etkileyerek morbidite ve mortalitenin yanında büyük ekonomik kayıplara da sebep olmaktadır. Hastalık dünyada ve Türkiye'de oldukça önemli bir halk sağlığı problemidir (2-4).

KE'ye özgü genellikle herhangi bir klinik bulgu olmamakla birlikte, kistin lokalizasyonu ve büyüklüğüne göre parazit farklı semptomlarla kendini gösterebilmekte veya hiç bulgu görülmemektedir (5). Hastaların kliniği kistin büyüklüğü, yerleştiği organ, kistin patlaması ve immünolojik cevaba göre değişir. Küçük ve iyi kapsüllü kistler kalsifiye olup yıllarca asemptomatik kalabilir. En sık karaciğer ve akciğerler tutulurken nadir olarak kaslar, kemik, böbrek, beyin, dalak gibi organları da tutulabilir. Kistlerin çoğu asemptomatiktir ve spontan olarak gerileyebilir (3,6). Hem KE hem de alveolar ekinokokkozis tedavisi genellikle pahalı ve karmaşıktır, bazen kapsamlı cerrahi ve/veya uzun süreli ilaç tedavisi gerektirmektedir. Günümüzde KE tedavisi için 4 seçenek önerilmektedir: 1. PAIR tekniği ile hidatik kistlerin perkütan tedavisi, 2. Ameliyat, 3. Anti-enfektif ilaç tedavisi, 4. İzle ve bekle (7).

Radyolojik görüntüleme yöntemleri KE tanısı için önemli olduğu, sadece görüntüleme yöntemi kullanılmasının, yer kaplayan diğer lezyonlarla ayırıcı tanısında yetersiz kalabileceği, sadece serolojik testler kullanılmasının da kişisel immün yanıt farklılıkları ve çapraz reaksiyon gibi nedenlerden ötürü kısıtlılıkları olabileceği düşünülürse, iki tanı yönteminin birlikte kullanılmasının gerektiği bildirilmektedir (8). En sık kullanılan serolojik testler; indirekt hemaglutinasyon (IHA), ELISA, indirekt floresan antikor ve spesifik IgG antikorlarını tespit eden immüno-blotlama testleri tanı koymada, tanıyı doğrulamada ve yapılan girişimler sonrasında hastaların izlenmesinde yararlı olduğu bildirilmektedir (9-11). KE, Antarktika hariç her kıtada görülmekle birlikte, AE kuzey yarımkürede özellikle Çin, Rusya, Avrupa ve Kuzey Amerika kıtasında sınırlıdır. Dünya Sağlık Örgütü verilerine göre dünyada KE ve AE hastalıklarından yılda yaklaşık 19.300 ölüm görülmektedir. KE'nin Türkiye'deki prevalansına ilişkin verilerin çoğu hastane kayıtlarına veya bildirilen olgulara dayanmakta ve gerçeği yansıtmamaktadır. Sağlık Bakanlığı'na bildirilen olgu sayısı (2008-2012 yılları arasında) 1,802 iken; Sosyal Güvenlik Kurumu verilerine göre bu süre içinde KE nedeniyle 32.261 hasta tedavi görmüş, 12.556 hastaya ise cerrahi girişim uygulandığı bildirilmektedir (7,12).

Bu çalışmada, KE ön tanısı ile hastanemize başvuran hastaların serolojik sonuçlarını radyolojik veriler ile birlikte retrospektif olarak değerlendirmeyi ve ilimizde bizden önce yapılan çalışmanın

sonuçları arasında bulunabilecek farklılıkları ortaya koymayı amaçladık.

## YÖNTEMLER

Ocak 2013-Aralık 2020 tarihleri arasında Adıyaman Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi'ne farklı poliklinik ve servislerden gönderilen toplam 1,607 olgunun serum örneklerinde ticari IHA (Fumouze Laboratories, Fransa) ile spesifik anti-*E. granulosus* IgG antikorlarının varlığı araştırıldı. Hastalardan alınan kanların santrifüj edilmesiyle elde edilen serumlar 1/40 oranında dilüe edildi. Mikropleyitin her kuyucuğuna 50 µL fosfat buffer dağıtıldı. İlk kuyucuğa dilüe edilmiş hasta serumundan 50 µL eklendi. Daha sonra birinci kuyucuktan altıncı kuyucuğa kadar 50 µL aktarılıp son kuyucuktan 50 µL atıldı. Bu işlemten sonra 1/80-1/2,560 arasındaki oranlarda serum dilüsyonları elde edildi. Son olarak, her bir kuyucuğa 17 µL duyarlılaştırılmış (tannik asit ile) koyun eritrositleri ilave edildi ve oda ısısında ve karanlık ortamda iki saat inkübe edildi. Kuyucukların dip kısmında geniş halka şeklinin görülmesi pozitif, nokta şeklinde çökme negatif olarak değerlendirildi. Kit prosedürüne uyularak,  $\geq 1/320$  serum titreleri pozitif,  $=1/160$  ara değer,  $\leq 1/80$  negatif kabul edildi. Hastaların sosyo-demografik özellikleri, kist lokalizasyonu ve radyolojik veriler hastane otomasyon sisteminden taranarak retrospektif olarak araştırıldı. Çalışmamız 21.07.2020 tarih 2020/7-9 karar sayısı ile Adıyaman Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurul tarafından onaylandı.

## İstatistiksel Analiz

Nicel veriler ortalama ve standart sapma, nitel veriler ise sayı ve yüzde ile verildi. Verilerin istatistiksel analizinde ki-kare testi kullanıldı. Anlamlılık düzeyi 0,05 olarak kabul edildi. Analizlerde IBM SPSS Statistics 26.0 programı kullanıldı.

## BULGULAR

Yaşları 1-96 yaş arasında (yaş ortalaması 45,26±19,91) değişen 1,607 hastanın IHA test sonucunda 244'ü (%15,18) pozitif, 78'i (%4,86) ara değer, 1,285'i (%79,96) negatif saptanmış olup, 963'ü (%59,9) kadın, 644'ü (%40,1) erkeklerden oluşmaktadır. IHA testi ile IgG antikor varlığı saptanan 244 hastanın 153'ü (%62,7) kadın, 91'i (%37,3) erkek olarak belirlendi (Tablo 1). Antikor varlığı ve cinsiyet açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur (ki-kare test;  $p < 0,001$ ). Anti-*E. granulosus* IgG antikorları saptanan olguların yıllara göre dağılımı ise Şekil 1'de gösterilmiştir. KE ön tanılı olgulara ait serolojik test sonuçları Tablo 2'de gösterildi. Hastaların yaş ve cinsiyete göre dağılımı incelendiğinde en yüksek seropozitiflik oranının kadınlarda 46-60 yaşları arasında %27,5 oranında, erkeklerde ise, (16-30 ve 31-45) yaş aralığında her ikisinde de %24,2 oranında bulundu (Tablo 3). Parazitin yerleştiği lokalizasyona göre incelendiğinde; radyolojik bulguları olan ve seropozitif olan 165 olguda en sık tutulan organlar sırasıyla 146 (%88,5) karaciğer, 9 (%5,5) multipl kistler (2 hastada akciğer ve karaciğer, 2 hastada karaciğer ve dalak, 1 hastada karaciğer-akciğer-dalak, 1 hastada karaciğer-dalak-böbrek-pankreas, 1

**Tablo 1.** IHA sonuçlarının cinsiyete göre dağılımı

| IHA Cinsiyet | Pozitif n (%) | Ara değer n (%) | Negatif n (%) | Toplam n (%)  |
|--------------|---------------|-----------------|---------------|---------------|
| Kadın        | 153 (62,7)    | 48 (61,5)       | 762 (59,3)    | 963 (62,7)    |
| Erkek        | 91 (37,3)     | 30 (38,5)       | 523 (40,7)    | 644 (37,3)    |
| Toplam       | 244 (100,0)   | 78 (100,0)      | 1,285 (100,0) | 1,607 (100,0) |

IHA: İndirekt hemaglutinasyon

**Tablo 2.** KE ön tanımlı hastaların serolojik olarak değerlendirilmesi

| Dilüsyon | Örnek sayısı | %    |
|----------|--------------|------|
| 1/80     | 21           | 6,1  |
| 1/160    | 78           | 22,7 |
| 1/320    | 59           | 17,2 |
| 1/640    | 63           | 18,4 |
| 1/1,280  | 89           | 25,9 |
| 1/2,560  | 18           | 5,2  |
| >1/2,560 | 15           | 4,4  |
| Toplam   | 343          | 100  |

KE: Kistik ekinokokkozis

**Tablo 3.** Pozitif olguların yaş grupları ve cinsiyete göre dağılımı

| Cinsiyet Yaş | Erkek n (%) | Kadın n (%) | Toplam n (%) |
|--------------|-------------|-------------|--------------|
| 0-15         | 8 (8,8)     | 6 (3,9)     | 14 (5,7)     |
| 16-30        | 22 (24,2)   | 36 (23,5)   | 58 (23,8)    |
| 31-45        | 22 (24,2)   | 39 (25,5)   | 61 (25,0)    |
| 46-60        | 20 (22,0)   | 42 (27,5)   | 62 (25,4)    |
| >60          | 19 (20,9)   | 30 (19,6)   | 49 (20,1)    |
| Toplam       | 91 (100,0)  | 153 (100,0) | 244 (100,0)  |

hastada karaciğer-dalak-böbrek, 1 hastada lumbosakral ve gluteal bölge, 1 hastada tüm mediasten ve kardiyak yapılarda) ve 6 (%3,6) akciğer olduğu görüldü (Tablo 4). Radyolojik verilerine ulaşabildiğimiz 164 olgunun anti-*E. granulosus* IgG antikor titreleri karşılaştırıldığında; 1/80 titre ile negatif olarak değerlendirilen 21 olgunun 6'sında (%28,6) radyolojik incelemede karaciğerde kistik lezyonların mevcut olduğu, 1/160 titrede tespit edilen 78 olgudan ise 36'sında (%46,2) ise karaciğer-dalak-pelvik-akciğer olmak üzere farklı bölgelerde kistik lezyonların olduğu görüldü.

## TARTIŞMA

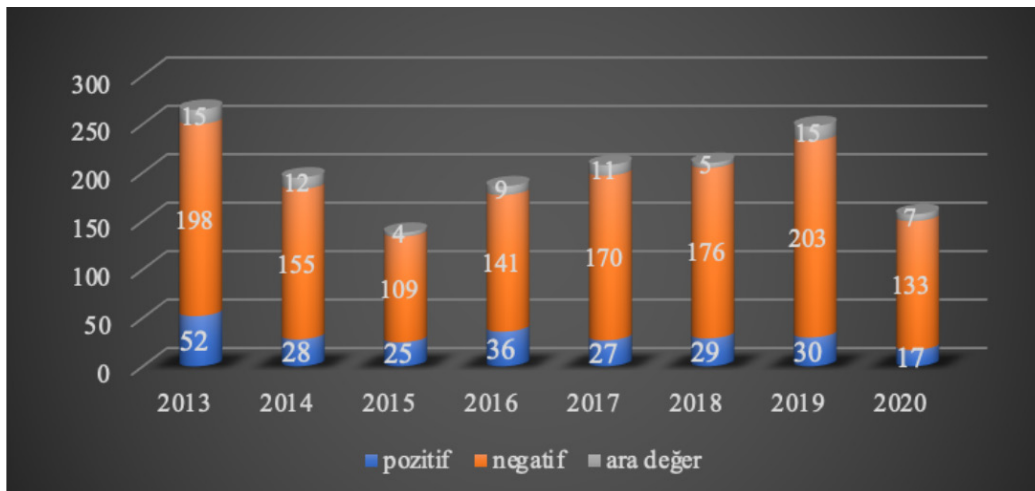
Günümüzde gelişmiş ülkelerde pek rastlanmayan KE, yurdumuzda büyük bir kesimin hayvancılıkla uğraşması ve gerekli önlemlerin alınmaması nedenleriyle gerek koyun, sığır gibi hayvanlarda, gerekse insanlarda son derece yaygın bir hastalıktır ve önemli bir sağlık sorunu oluşturmasının yanında, önemli ekonomik kayıplara da yol açmaktadır (2). Dünya Sağlık Örgütü'nün enfeksiyonun endemik olduğu bölgelerde her yıl 100.000 kişiden 50'den fazla insanı enfekte ettiği ve Arjantin'in bazı bölgeleri, Orta Asya, Çin, Doğu Afrika ve Peru'da prevalansın yüksek oranlara (%5-10) ulaştığı ifade edilmektedir (7). Türkiye'de KE bildirim zorunlu bulaşıcı hastalıklar arasında yer almasına karşın, yapılan çalışmalar çoğunlukla hastane kayıtlarına ya da retrospektif çalışmalara dayanmakta olup, mevcut prevalansın gerçeğin çok altında olduğu bildirilmektedir (12,13).

KE'ye yönelik en değerli epidemiyolojik veriler, aktif sörveyans yöntemiyle ve ultrasonografi kullanılarak yapılan taramalarla iken, ülkemizde yapılan çalışmalar çoğunlukla seroloji, radyoloji

**Tablo 4.** KE tanısı kesinleşen olgularda parazitin yerleştiği organa göre dağılımı

| Yerleştiği organ | Olgu sayısı | %     |
|------------------|-------------|-------|
| Karaciğer        | 146         | 88,48 |
| Akciğer          | 6           | 3,64  |
| Dalak            | 3           | 1,82  |
| Miyokard         | 1           | 0,61  |
| Multipl kistler  | 9           | 5,45  |
| Toplam           | 165         | 100   |

KE: Kistik ekinokokkozis

**Şekil 1.** 2013-2020 yılları arasında Anti-*Echinococcus granulosus* IgG antikorları saptanan olguların yıllara göre dağılımı



ve patoloji sonuçlarına göre geriye dönük hastane kayıtlarından elde edilmektedir (12). Günümüzde KE tanısında daha çok hasta serumunda özgül antikorları saptamak için ELISA ve IHA testleri en duyarlı ve özgül testler olduğu bildirilmektedir. IHA testinin, ekinokokkoz tanısında %70-97 arasında duyarlılıkta sonuçlar verdiği, kistin lokalizasyonuna göre antikor yanıtının değiştiği, akciğer kistlerinde serolojik testin duyarlılığının azaldığı bildirilmektedir (13-15). Ayrıca, ekinokok türü ile ortak antijenler nedeniyle bazı parazitler enfeksiyonlarda yalnızca pozitiflik görülmektedir (16,17). KE tanısında en avantajlı tarama yöntemi ultrasonografi (USG) olup, klinisyenlere kistlerin yeri, sayısı ve büyüklüğü gibi birçok konuda bilgi vermesinden dolayı bilgisayarlı tomografi (BT) veya manyetik rezonans görüntüleme (MRG) yöntemlerinde daha üstündür (18,19). Yazar ve ark. (14) 2001-2005 yılları arasında yaptığı çalışmada, ülkemizdeki coğrafik bölgelere bağlı farklılık göstermekle birlikte seroprevalansın %2,75 ile %38,57 arasında değiştiği gösterilmiştir. IHA testi ile yapılan bazı seroprevalans çalışmalarında; Adıyaman'da %20,5 (13), Ankara'da %14 (20), Konya'da %25,1 (21) iken, ELISA testi ile Aydın'da %32 (22), İzmir'de %17 (23) oranında anti-*E. granulosus* IgG pozitifliği bildirilmiştir.

Çalışmamızda IHA testi ile 1,607 olgudan 244'ünde (%15,18) parazite özgü IgG antikorları saptanmıştır. İki yüz kırk dört (%100) olgu içerisinde; 165 (%67,6) olgunun radyolojik ve serolojik sonucu ile uyumlu, 23 (%9,4) olguda ön tanı ve seroloji uyum göstermiş radyolojik bulguları bulunamamış, 56 (%23) olguda ise görüntüleme ya da ön tanı olmaksızın sadece serolojik olarak pozitif bulunmuştur. Ayrıca, serolojik titre ile radyolojik bulgular karşılaştırıldığında; 1/80 titre ile negatif olarak değerlendirilen hastaların %28,6'sında radyolojik verilerinde karaciğerde, 1/160 titrede ise (ara değer) tespit edilen hastaların %46,2'sinde karaciğer, dalak, pelvik, ve akciğer olmak üzere farklı bölgelerde kistik lezyonların olduğunu tespit ettik. Hastanemizde kullandığımız ticari kiti kullanan hastanelerde klinisyenlerin KE tanısında serolojik test sonuçlarını, hastanın klinik ve radyolojik bulguları ile birlikte değerlendirilmesi kanısındayız.

Türkiye'de yapılan araştırmalarda hastalığın cinsiyet ve meslek gruplarına göre sıralandığında kadınlarda (ev hanımı) daha fazla görüldüğü rapor edilmiştir. Çalışmamızda seropozitif olguların %62,7'sinin kadın olduğu, yapılan çalışmalarla benzer olduğu görülmektedir (21,23).

Çalışmamızda en yüksek seropozitivite oranına sahip yaş aralığı erkeklerde (16-30 ve 31-45 yaş aralıklarında) her iki grupta da %24,2, kadınlarda 46-60 yaş aralığında %27,5 oranında saptandı. Çalışmalarda bu yaş aralığının %37,7 ile 41-65 yaş aralığı, diğer bir çalışmada kadınlarda 41-60 yaşları arasında %86,6 oranında erkeklerde ise, 20-30 yaş aralığında %40 oranında olduğu tespit edilmiştir (8,23). Yaş dağılımının hastalığın yavaş seyirli bir enfeksiyon olması nedeniyle çocukluk çağında alınan parazitlerin ileri yaşlarda bulgu vermesinden kaynaklanmış olabileceği düşünülmektedir.

KE'nin organ tutulumu açısından değerlendirildiğinde yapılan çalışmalarda en sık karaciğer olduğu bunu sırasıyla akciğer ve daha düşük oranlarda diğer organların izlendiği bildirilmektedir (2,24). Saygı (25), 6,234 olguda organ tutulumunun %51,70'inin karaciğer, %38,8'inin akciğer ve %2,98 ile diğer dokularda (dalak, böbrek, beyin, periton, kas ve kemik) olduğunu rapor etmiştir. Ertaçlar ve ark. (22) KE'li olguların %81,8'inde sadece karaciğerde, %6,1'inde ise akciğer ve karaciğerde beraber olarak, %6,1'inde ise sadece akciğerde ve daha düşük oranlarda diğer

organlarda (dalak, böbrek, karaciğer-dalak, karaciğer-akciğer-dalak, karaciğer-böbrek, karaciğer-dalak-böbrek) kist saptandığını bildirilmektedir. Araştırmamızda hidatik kistlerin en fazla %88,48 ile karaciğer, %5,45 ile multipl kistler (dalak, böbrek, pankreas, mediasten, kardiyak, lumbosakral ve gluteal bölge), %3,64 akciğer yerleşimli olduğu görüldü.

## SONUÇ

Çalışmamızda ilimizde KE prevalansının diğer çalışmalara göre daha düşük olduğunu tespit ettik. IHA testi, ucuz ve kolay uygulanabilir olması, tedavi öncesi ve sonrası antikor düzeylerinin izlenmesine imkan vermesi gibi avantajları nedeniyle hastanemizde KE'nin serolojik tanısında tek yöntem olarak kullanılmaktadır. Hastaların serolojik sonuçlarını yorumlarken titre değeri yanı sıra hastanın klinik ve radyolojik bulgularıyla birlikte kesin tanıya gidilmesi, mümkün ise ELISA gibi farklı bir serolojik testin şüpheli hastaların değerlendirilmesinde birlikte kullanılmasının daha uygun olacağı kanaatindeyiz.

### \* Etik

**Etik Kurul Onayı:** 21.07.2020 tarih 2020/7-9 karar sayısı ile Adıyaman Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurul tarafından onaylandı.

**Hasta Onayı:** Çalışmamız retrospektif olmasından dolayı hasta onayı alınmamıştır.

**Hakem Değerlendirmesi:** Editörler kurulu tarafından değerlendirilmiştir.

### \* Yazarlık Katkıları

Konsept: T.Ç., C.A., Dizayn: T.Ç., C.A., Veri Toplama veya İşleme: T.Ç., S.A., C.A., E.G., F.Ş., Analiz veya Yorumlama: T.Ç., C.A., E.G., Literatür Arama: T.Ç., Yazan: T.Ç.

**Çıkar Çatışması:** Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

**Finansal Destek:** Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

## KAYNAKLAR

- McManus DP, Zhang W, Li J, Bartley PB. Echinococcosis. Lancet 2003; 362: 1295-304.
- Özbilgin A, Kilimcioğlu AA. Kistik Echinococcosis. In: Özcel MA (editor). Özcel'in Tıbbi Parazit Hastalıkları. 1. baskı, İzmir: Türkiye Parazitoloji Derneği Yayını no: 22, 2007: 541-65.
- Altintas N. Past to present: echinococcosis in Turkey. Acta Trop 2003; 85: 105-12.
- Merdivenci A, Aydınhoğlu K. Hidatidoz (Hidatik Kist Hastalığı). İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Yayınları: İstanbul; 1982.
- Thompson RCA. Biology and systematics of Echinococcus. *Echinococcus and hydatid disease*. In: Thompson RCA, Lymbery AJ, (eds). CAB International UK; 1996: 1-37.
- Amman R, Eckert J. CESTODES: Echinococcus. Gastroenterology Clinics of North America 1996; 25: 655-89.
- WHO. Echinococcosis. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/echinococcosis> Date of access: 11.04.2021
- Taşbent FE, Yağcı B, Kadiyoran C, İyisoy MS. IHA ve Radyolojik Yöntemlerin Kistik Ekinokokkoz Ön Tanısındaki Etkinliklerinin Karşılaştırmalı Olarak Değerlendirilmesi. Türkiye Parazit Derg 2021; 45: 22-7.
- Gemmell MA, Roberts MG, Beard TC, Campano Diaz S, Lawson JR, Nonnemaker JM. Control of echinococcosis. In: Eckert J, Gemmell MA, Meslin FX, Pawlowski ZS (eds), WHO/OIE Manual on echinococcosis in

- humans and animals: a public health problem of global concern 2002 pp: 195-237, Paris, France.
10. Wuestenberg J, Gruener B, Oeztuerk S, Mason RA, Haenle MM, Graeter T, et al. Diagnostics in cystic echinococcosis: serology versus ultrasonography. *Turk J Gastroenterol* 2014; 254: 398-404.
  11. Kilimcioglu AA, Girginkardeşler N, Korkmaz M, Özkol M, Düzgün F, Östan I, et al. A mass screening survey of cystic echinococcosis by ultrasonography, western blotting, and ELISA among university students in Manisa, Turkey. *Acta Trop* 2013; 128: 578-83.
  12. Ok ÜZ, Kilimcioglu AA, Özkol M. [Cystic Echinococcosis in Humans in Turkey]. *Mikrobiyol Bul* 2020; 54: 510-22.
  13. Çitil BE, Tunçoğlu E, Erbil ÖF, Değirmenci M, Özenoğlu A, Sert H. Adıyaman'da Kistik Ekinokokkozis Ön Tanılı Hastaların İndirekt Hemaglütinasyon (İHA) Yöntemi ile Değerlendirilmesi. *Van Tıp Dergisi* 2015; 22: 220-4.
  14. Yazar S, Taylan ÖA, Hökelek M, Polat E, Yılmaz H, Özbilge H, ve ark. Türkiye'de 2001-2005 Yılları Arasında Kistik Ekinokokkozis. *Türkiye Parazit Derg* 2008; 32: 208-20.
  15. Ok ÜZ. İnsanlarda epidemiyoloji, sorunun kaynakları ve çözüm yolları. (Türkiye'de Kistik Ekinokokkozis Sorunu ve Çözüm Yolları başlıklı Yuvarlak Masa Sunumu'nda) 20. Ulusal Parazitoloji Kongresi (Uluslararası Katılımlı), 25-29 Eylül 2017, Eskişehir. Program ve Özet Kitabı, s: 155-8.
  16. Sahip N, Uysal H, Öztoprak A, Ögüt T, Şengür G, Öner YA. 1993-2000 yılları arasında İstanbul Tıp Fakültesinde incelenen kist hidatik ön tanılı olguların serolojik sonuçları. *Türkiye Parazit Derg* 2001; 253: 236-8.
  17. Akasü Ç, Aksoy Ü, İnceboz T, Açıkgöz M, Orhan V. Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Parazitoloji Bilim Dalı'na son yılda gelen kistik ekinokokkozis şüpheli hastaların serolojik sonuçları. *Türkiye Parazit Derg* 2003; 27: 24-6.
  18. Kuman HA. İndirekt Hemaglütinasyon. Özcel MA, Altıntaş N (Eds). *Parazit Hastalıklarında Tanı. Türkiye Parazitoloji Derneği. Yayın no:15, İzmir, 1997; 193-214.*
  19. Zarzosa MP, Domingo AO, Gutiérrez P, Alonso P, Cuervo M, Prado A, et al. Evaluation of six serological tests in diagnosis and postoperative control of pulmonary hydatid disease patients. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1999; 35: 255-62.
  20. Akarsu GA, Güngör Ç. Kistik Ekinokokkoz Ön Tanılı Hastalarda Serolojik Değerlendirme Sonuçları. *Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası* 2007; 60: 148-51.
  21. Çiftçi N, Ateş F, Dağı HT, Fındık D. Kistik ekinokokkoz ön tanısı alan hastaların seropozitifliklerinin değerlendirilmesi. *Genel Tıp Derg* 2017; 27: 91-4.
  22. Ertabaklar H, Yıldız İ, Malatyalı E, Tileklioğlu E, Çalışkan SÖ, Ertuğ S. Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Parazitoloji Laboratuvarı'na 2005-2017 Yılları Arasında Kistik Ekinokokkozis Şüphesiyle Başvuran Olguların Retrospektif Olarak Değerlendirilmesi. *Türkiye Parazit Derg* 2019; 43: 118-22.
  23. Delibaş SB, Özkoç S, Şahin S, Aksoy Ü, Akasü Ç. Dokuz Eylül üniversitesi tıp fakültesi parazitoloji anabilim dalı seroloji laboratuvarına kistik ekinokokkozis şüphesi ile başvuran hastaların değerlendirilmesi. *Türkiye Parazit Derg* 2006; 30: 279-81.
  24. Eşgin M, Aktaş M, Coşkun Ş. İndirekt Hemaglütinasyon Testi (İHA) Yöntemi ile Kistik Ekinokokkoz Şüpheli Hastaların Serumlarında Antikor Varlığının Araştırılması. *Türkiye Parazit Derg* 2007; 31: 283-7.
  25. Saygı G. Temel tıbbi parazitoloji. Esnaf Ofset Matbaacılık, Sivas. 1998: 235-43.

# Primary Soft Tissue Hydatid Cysts

## Primer Yumuşak Doku Yerleşimli Kist Hidatik

© Mehmet Patmano<sup>1</sup>, © Durmuş Ali Çetin<sup>1</sup>, © Tufan Gümüş<sup>1</sup>, © Gülçin Patmano<sup>2</sup>, © Ali Erkan Yenigül<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Şanlıurfa Training and Research Hospital, Clinic of General Surgery, Şanlıurfa, Turkey

<sup>2</sup>Mehmet Akif İnan Training and Research Hospital, Clinic of Anesthesia and Reanimation, Şanlıurfa, Turkey

<sup>3</sup>Şanlıurfa Training and Research Hospital, Clinic of Orthopedics and Traumatology, Şanlıurfa, Turkey

Cite this article as: Patmano M, Çetin DA, Gümüş T, Patmano G, Yenigül AE. Primary Soft Tissue Hydatid Cysts. Türkiye Parazitoloj Derg 2022;46(2):145-9.

### ABSTRACT

**Objective:** Hydatid cyst disease is a helminthic infection caused by *Echinococcus granulosus*, which is encountered with cysts in many organs, especially the liver and lungs. Soft tissue and intramuscular hydatid cyst are rare even in endemic countries. It is challenging to distinguish subcutaneous and intramuscular hydatid cysts from soft tissue tumors. This study aimed to present the clinical features of primary soft tissue hydatid cyst cases without liver and lung hydatid cyst in the Southeast Anatolian region, where hydatid cyst disease is endemic.

**Methods:** Patients admitted to the Şanlıurfa Training and Research Hospital General Surgery and Orthopedics and Traumatology Outpatient Clinic between September 2018 and December 2019 with complaints of pain and/or swelling under the skin and soft tissue were evaluated. After the examinations, the records of the patients who were operated on with a pre-diagnosis of hydatid cyst and whose histopathologic evaluation was reported as a hydatid cyst were reviewed retrospectively.

**Results:** Eight patients were included in the study. The mean age of the patients was 39.75±14.80 years. Lesions were located in neck (12.5%), left thoracic posterior area (25%), gluteus (25%), thigh (12.5%), right upper quadrant of abdominal wall (12.5%), and under the right clavicle (12.5%). When imaging methods were examined, ultrasonography was performed in 7 patients (87.5%), chest computed tomography was performed in 1 patient (12.5%), and magnetic resonance imaging was performed in 2 patients (25%).

**Conclusion:** Diagnosis of hydatid cyst should be considered in the differential diagnosis of soft tissue tumors in countries of endemic regions for hydatid cyst disease such as Southeastern Anatolia Region, Turkey.

**Keywords:** *Echinococcus granulosus*, hydatid cyst, soft tissue mass

### ÖZ

**Amaç:** Kist hidatik hastalığı, başta karaciğer ve akciğer olmak üzere birçok organda kistlerle karşımıza çıkan, *Echinococcus granulosus* kaynaklı helmintik bir enfeksiyondur. Yumuşak doku ve kas içi kist hidatik, endemik ülkelerde bile nadirdir. Deri altı ve kas içi kist hidatikleri yumuşak doku tümörlerinden ayırt etmek zordur. Bu çalışmada, kist hidatik hastalığının endemik olduğu bölgemizde karaciğer ve akciğer kist hidatik öyküsü olmayan primer yumuşak doku yerleşimli kist hidatik olgularının klinik özelliklerinin sunulması amaçlanmıştır.

**Yöntemler:** Eylül 2018 ile Aralık 2019 tarihleri arasında Şanlıurfa Eğitim ve Araştırma Hastanesi Genel Cerrahi ve Ortopedi ve Travmatoloji Poliklinikleri'ne deri altında ve yumuşak dokuda ele gelen kitle, ağrı ve şişlik şikayeti ile başvuran olgular değerlendirilmiştir. Yapılan tetkikler sonrası kist hidatik ön tanısıyla ameliyata alınan ve patoloji sonucu kist hidatik olarak raporlanan hastaların kayıtları retrospektif olarak incelenmiştir.

**Bulgular:** Sekiz hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Hastaların yaş ortalaması 39,75±14,80 idi. Lezyon yerleşim yerlerinin 1 (%12,5) hastada boyunda, 1 hastada sağ klavikula altında, 1 hastada karın duvarı sağ üst kadranda, 2 hastada sırtta vertebra lateralinde, 2 hastada gluteusda ve 1 hastada uylukta olduğu görülmüştür. Görüntüleme yöntemi olarak ise, 7 hastaya (%87,5) ultrasonografi yapıldığı, 1 hastaya (%12,5) toraks bilgisayarlı tomografi çekildiği ve 2 hastaya da (%25) manyetik rezonans görüntüleme yapıldığı saptanmıştır.

**Sonuç:** Kist hidatik, ülkemiz gibi endemik olan bölgelerde yumuşak doku kitlesi olan hastalarda akılda tutulmalıdır. Tedavide kist total olarak eksize edilmelidir.

**Anahtar Kelimeler:** *Echinococcus granulosus*, kist hidatik, yumuşak doku kitlesi



Received/Geliş Tarihi: 29.08.2021 Accepted/Kabul Tarihi: 29.10.2021

Address for Correspondence/Yazar Adresi: Mehmet Patmano, Şanlıurfa Training and Research Hospital, Clinic of General Surgery, Şanlıurfa, Turkey

Phone/Tel: +90 555 426 56 65 E-mail/E-Posta: mpatmano@yahoo.com ORCID ID: orcid.org/0000-0002-1755-614X



## INTRODUCTION

Hydatid cyst disease is a parasitic disease caused by *Echinococcus granulosus*, occurring most commonly in the liver and lungs. *Echinococcus granulosus* is transmitted to a human, an intermediate host, through infected food. Following the removal of the larvae in the infected food, it is absorbed from the duodenum and comes to the liver via the venous route and clings to the sinusoids, forming the hydatid cyst. Larvae that exceed the sinusoids cause disease in peripheral organs through systemic circulation (1,2). Hydatid cyst disease is most common in the liver (70%) and lungs (12%). Liver and lung act as a filter for interference. Rarely, parasites involved in the systemic circulation may also cause lesions in organs and soft tissues (3). Due to the presence of lactic acid, muscle tissue forms an unfavorable environment for the parasite, so hydatid cysts in the muscles are extremely rare (4). Soft tissue and intramuscular hydatid cysts are rare even in endemic countries for hydatid cyst disease (0.7-0.9%). It is extremely difficult to differentiate subcutaneous and intramuscular hydatid cysts from soft tissue tumors (5). Hydatid cyst disease is a pathology that should be immediately removed when determined, and its differentiation from other benign events of soft tissue should be made strictly.

This study aimed to contribute to the literature by evaluating the clinical features of our primary soft tissue hydatid cyst cases with no history of liver and lung hydatid cyst disease in the Southeast Anatolian region, where cyst hydatid disease is endemic.

## METHODS

Patients admitted to the Şanlıurfa Training and Research Hospital General Surgery and Orthopedics and Traumatology outpatient clinic between September 2018 and December 2019 with complaints of pain and/or swelling under the skin and soft tissue were evaluated. The records of the patients who were operated on with a pre-diagnosis of hydatid cyst and whose postoperative pathology report was determined as a hydatid cyst were analyzed retrospectively. Patients' age, gender, liver and lung cyst hydatid history, serology test results, preoperative imaging [abdominal and/or superficial ultrasonography (USG), computed tomography (CT), magnetic resonance imaging (MRI)], and pathology reports were obtained from the hospital registry system and patient files. Only isolated soft tissue hydatid cyst cases were included in the study. Patients with hydatid cysts in the liver and/or lungs along with soft tissue, patients whose preoperative imaging and biochemical data were not available, patients who did not have proper imaging examinations, and refugees living in the camps were not included in the study. The study was performed according to Helsinki Declaration. Informed consent was obtained from the patients and/or their relatives.

### Statistical Analysis

Statistical Package for the Social Sciences (SPSS 21 Inc., Chicago, IL, USA) computer software was used for bio-statistical analyses. The data were presented either as mean and standard deviation values or median with minimum-maximum values.

## RESULTS

Between September 2018 and December 2019, 98 patient was operated at our hospital due to hydatid cyst. Eight patients with

primary soft tissue hydatid cysts were included in the study. Patients whose pathology results were reported as hydatid cysts did not have a history of hydatid cysts of the lungs or liver. Two patients were referred to the orthopedic outpatient clinic, and six were referred to the general surgery outpatient clinic. Three patients (37.5%) were male, and five patients (62.5%) were female. The mean age of the patients was  $39.75 \pm 14.80$  years. All of the patients had lived in the Southeastern Anatolia region, an endemic region for hydatid cyst disease. Patients' complaints for the referral to the outpatient clinic were pain and/or swelling at the lesion site. The serology test (IHA) results examined in the preoperative and/or postoperative period were negative in 1 patient (12.5%) and positive in 7 patients (87.5%). Lesions were located in neck (12.5%), left thoracic posterior area (25%), gluteus (25%), thigh (12.5%), right upper quadrant of abdominal wall (12.5%), and under the right clavicle (12.5%). When imaging methods were examined, it was determined that USG was performed in 7 patients (87.5%), chest CT in 1 patient (12.5%), and MRI in 2 patients (25%) (Table 1). Lesions were reported as anechoic cystic lesions or heterogeneous hyperechoic lesions (hydatid cyst?) in USG. The CT of only patient was reported as "approximately 6x4 cm cystic lesion under the right clavicle" (Figure 1). MRI determined 45x23x30 mm cystic mass lesion in the left vastus lateralis muscle" in one patient and "cystic mass lesion in the right gluteal region, measuring 151x133x91 mm" in another (Figure 2, 3). In all patients, the lesions were completely excised without deteriorating the tissue integrity (Figure 1). Two patients were operated on under spinal anesthesia, and six patients were operated on under local anesthesia. Perioperative anaphylaxis and postoperative complications were not observed in patients. All patients were discharged on the first postoperative day without any complications. Albendazole 10-15 mg/kg was administered to patients for an average of 3 months in the postoperative period. Pathology results of all our patients were



**Figure 1.** Images of the patient with a diagnosis of hydatid cyst on the anterior chest wall



compatible with hydatid cyst. Recurrence was not observed in any patients at 6 and 12 months of follow-up.

## DISCUSSION

Hydatid cyst disease is widespread in most developing livestock raising countries such as Turkey, and hydatid cyst disease remains an important health problem. The organs where the disease is most common are the liver and lungs (6,7). Infrequent settlements besides the liver and lungs are spleen, soft tissue, abdomen, kidney, brain, bone, pancreas, breast, pelvis, joint, bladder, heart, ovary, thyroid, retroperitoneum, incision scar, and choledochal cord, in order of frequency (7). However, parasitic cysts tend to grow in the muscles of the trunk, neck, and legs, where blood flow is high, and muscle contraction is relatively low. Intramuscular hydatid cyst has been reported in pectoral major, sartorius, quadriceps and gluteus muscles (8,9). Gougoulias et al. (10) described cyst hydatid cases in the thigh, popliteal fossa, posterior humerus, and scapular region. Demirel et al. (11) presented retroperitoneal cases in the muscle behind the right hemithorax, under the left clavicle, and in the right iliac fossa. A case of primary subcutaneous lumbo-vertebral hydatid cyst was presented in a study (12). In Tekin et al.'s (13) study, a subcutaneous hydatid cyst in the neck was presented. In the study of Akbaş et al. (14), a primary hydatid cyst on the iliac muscle was presented during pregnancy. The initial symptoms are oftenly swelling and pain. In our cases, the complaints of the patients were pain and swelling as well.

It is vital to distinguish soft tissue and intramuscular hydatid cysts from soft tissue tumors. In the diagnosis of hydatid cyst, history, radiological imaging methods, and serological tests are used. Serological tests are diagnostic tests, but they are also used in post-treatment follow-up (15). Serological and immunological tests may be negative in the early period; therefore, radiological imaging methods are more reliable (16,17). Intravesicular female

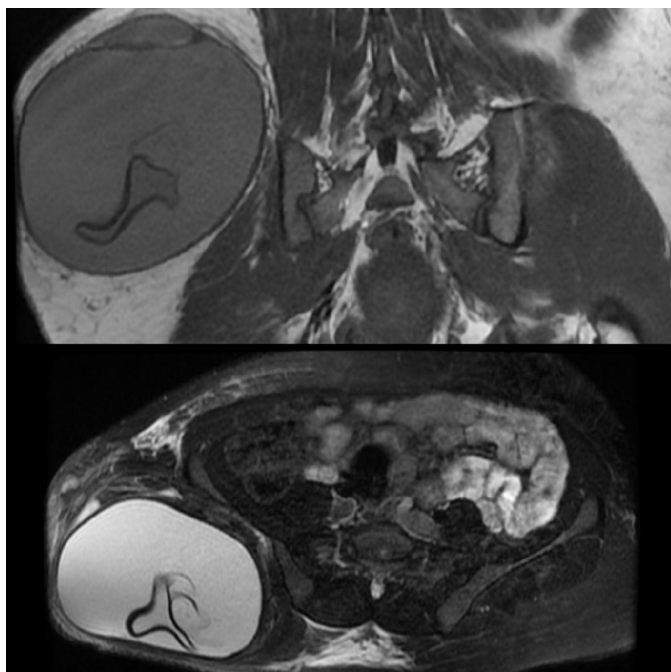
cysts, commonly observed in liver hydatid cyst disease imaging, are generally not seen on USG or CT imaging of skeletal muscle cysts. Classic MRI findings are a multivesicular cyst, a low-density peripheral ring ("rim sign"), or a detached membrane on T2-weighted images (18,19). In only one of our patients, serological tests were negative, and in all remaining patients, serological tests were positive. Preoperative imaging methods have guided physicians at the point of diagnosis.

In patients presenting with pain and swelling in soft tissue, benign and malignant tumors should be considered (20). Diagnosis of hydatid cyst can be made by determining the layered membranes or hooks in fine-needle aspiration biopsy (FNAB). However, it should be remembered that during this procedure, scolexes may pass into the systemic circulation and cause an anaphylactic reaction or cause the disease to spread (15). The exact diagnosis is made by the histopathological methods (17,21).

The recommended treatment for soft tissue hydatid cysts is surgical excision (22). Physicians should be careful during the operation and should avoid contact with the tissue around the cyst. If there is contact, the recurrence rate increases and complications such as fever, eosinophilia, and anaphylactic shock may also occur. Albendazole treatment can be administered before and after surgery. The recommended dose of albendazole is 10-15 mg/kg/day for an average of 3 months (23,24). To ensure sterilization during surgery, it is recommended to wash the area with alcohol, formol (1%), and hypertonic sodium chloride (20%), where the cyst is removed (25). Total cystectomy was performed surgically in our cases. None of the patients had postoperative complications. Albendazole treatment was administered to all patients for three months.

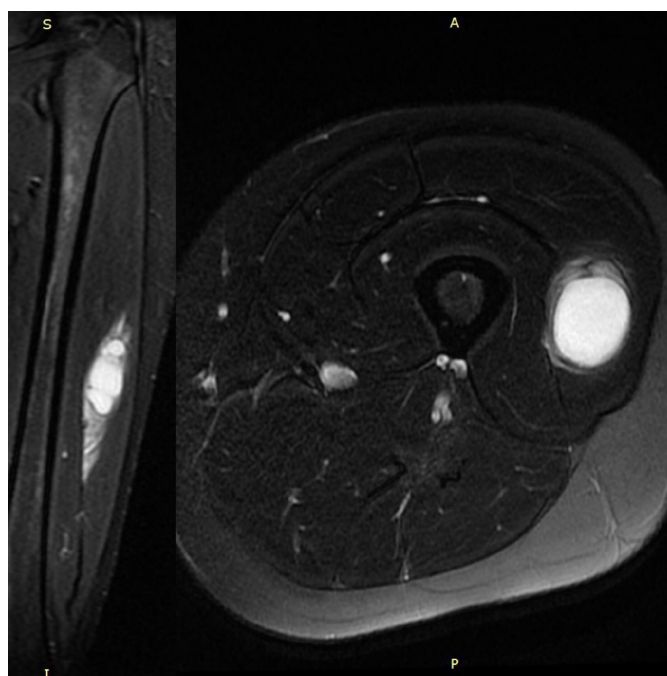
## Study Limitations

Our study has some limitations. First, its design was retrospective. Therefore, determining the clinical features of the patients



**Figure 2.** Pelvic MRI axial and coronal image

MRI: Magnetic resonance imaging



**Figure 3.** Left lower extremity contrasted MRI axial and coronal image

MRI: Magnetic resonance imaging

**Table 1.** The demographic, clinical, and radiological characteristics of the patients

| Patient no | Age | Gender | Lesion location              | Liver and lung hydatid cyst | Serology | Preoperative USG findings  | Preoperative CT/MRI findings   | Pathology    |
|------------|-----|--------|------------------------------|-----------------------------|----------|--|--|--------------|
| 1          | 24  | M      | Under right clavícula        | None                        | 1/640    | 6x3.5 cm anechoic cystic lesion (hydatid cyst?)  | 6x4 cm cystic lesion under the right clavícula   | Hydatid cyst |
| 2          | 35  | F      | Neck                         | None                        | 1/80     | 3x2 cm anechoic cystic lesion  | None   | Hydatid cyst |
| 3          | 45  | F      | Torasic posterior area       | None                        | 1/320    | 11x6 cm cystic lesion about 2 cm from the skin   | None   | Hydatid cyst |
| 4          | 67  | M      | Right gluteus                | None                        | 1/1.280  | Heterogeneous hyperechoic 10x5 cm lesion containing cystic areas under the skin (hydatid cyst?)      | None   | Hydatid cyst |
| 5          | 48  | F      | Left thoracic posterior area | None                        | 1/640    | 5x4 cm anechoic cystic lesion under the skin (hydatid cyst?)   | None   | Hydatid cyst |
| 6          | 33  | F      | Right gluteus                | None                        | 1/640    | Revealed a thick-walled heterogeneous lesion of 106x70 mm in soft tissue in the right gluteal region | Right hip revealed cystic mass lesion sized as 151x133x91 mm with uniformly limited, localized lobulation including dissociated membranes subcutaneously located in the postero-superior of the right gluteal region and in the posterior of the iliac crest | Hydatid cyst |
| 7          | 21  | F      | Left thigh                   | None                        | 1/640    | None   | Athick-walled cystic mass, including a small amount of thin septa and microcysts, sized as 45x23x30 mm in the left vastus lateralis muscle   | Hydatid cyst |
| 8          | 45  | M      | Abdominal wall               | None                        | 1/320    | 7x4 cm heterogeneous hypoechoic lesion under the skin (hydatid cyst?)                                | None   | Hydatid cyst |

USG: Ultrasonography, CT: Computed tomography, MRI: Magnetic resonance imaging

was limited. Second, long-term results of patients could not be achieved.

## CONCLUSION

In conclusion, hydatid cyst disease remains a serious public health problem in developing countries and in countries where livestock raising is widespread, such as Turkey. Hydatid cyst disease should be kept in mind in the differential diagnosis of soft tissue tumors, especially in patients presenting with pain and swelling in the endemic regions for hydatid cyst disease.

### \*Ethics

**Ethics Committee Approval:** Since it is a retrospective study, we did not apply for ethical committee approval.

**Informed Consent:** Informed consent was obtained from the patients and/or their relatives.

**Peer-review:** Internally peer-reviewed.

### \*Authorship Contributions

Surgical and Medical Practices: M.P., T.G., A.E.Y., Concept: M.P., D.A.Ç., G.P., A.E.Y., Design: T.G., G.P., Data Collection or Processing: D.A.Ç., T.G., A.E.Y., Analysis or Interpretation: M.P., D.A.Ç., Literature Search: D.A.Ç., G.P., Writing: M.P.

**Conflict of Interest:** No conflict of interest was declared by the authors.

**Financial Disclosure:** The authors declared that this study received no financial support.

### REFERENCES

- Patmano M, Çetin DA, Gümüş T, Yavuz Y. A Rare Case; Hydatid Cyst of the Breast. *Turkiye Parazitoloj Derg* 2019; 43: 47-9.
- Kayaalp C, Dirican A, Aydın C. Primary subcutaneous hydatid cysts: a review of 22 cases. *Int J Surg* 2011; 9: 117-21.
- Köksal AS, Arhan M, Oğuz D. Kist Hıdatik. *Güncel Gastroenteroloji* 2004; 1: 61-7.

4. Gozeneli O, Barut B, Karabacak A. A rare hydatid cyst disease localization: sartorius muscle hydatid cyst. *Istanbul Medical Journal* 2013; 14: 198-201.
5. Madhar M, Aitsoultana A, Chafik R, Elhaoury H, Saidi H, Fikry T. Primary hydatid cyst of the thigh: on seven cases. *Musculoskelet Surg* 2013; 97: 77-9.
6. Gündoğdu C, Arslan R, Arslan MÖ, Gıcık Y. [Evaluation of cystic and alveolar echinococcosis cases in people in Erzurum and surrounding cities] *Turkiye Parazitoloj Derg* 2005; 29: 163-6.
7. Hakverdi S, Sayar H, Yıldız M, Erdoğan Ş, Akansu B, Canda MŞ. [Unusual localization of echinococcosis in Cukurova (134 cases)] *Turkiye Parazitoloj Derg* 2009; 33: 77-81.
8. Tekin R, Avci A, Tekin RC, Gem M, Cevik R. Hydatid cysts in muscles: clinical manifestations, diagnosis, and management of this atypical presentation. *Rev Soc Bras Med Trop* 2015; 48: 594-8.
9. Kocakusak A, Koyuncu A, Arikan S, Senturk O. Primary hydatid cyst of vastus lateralis muscle. *Acta Chir Belg* 2004; 104: 471-2.
10. Gougoulas NE, Varitimidis SE, Bargiotas KA, Dovas TN, Karydakos G, Dailiana ZH. Skeletal muscle hydatid cysts presenting as soft tissue masses. *Hippokratia* 2010; 14: 126-30.
11. Demirel AH, Akgün A, Öngören AU, Kisakürek M, Erol MF. Atipik lokalizasyonlu kist hidatikler. *Akademik Gastroenteroloji Dergisi* 2007; 6: 158-60.
12. Anuk T. Ekstra Hepatik Kist Hidatikte Sıradışı Tutulum: Primer Subkutanöz Lumbo-Vertebral Kist Hidatik. *Kafkas J Med Sci* 2019; 9: 214-6.
13. Tekin H, Şimşek M, Beger B. Atypical Localization of Subcutaneous Mass: Hydatid Cyst of the Neck. *Akd Med J* 2018; 1: 85-6.
14. Akbaş A, Daşiran F, Dagmura H, Daldal E, Özsoy Z, Okan I. Primary hydatid cyst localized in soft tissue during pregnancy. *J Surg Case Rep* 2019; 2019: rjy324.
15. Yenigül AE, Cetin DA. Two rare cases; primary soft tissue hydatid cyst mimicking soft tissue tumor. *Annals of Medical Research* 2019; 26: 293-5.
16. White C, Weller PF. Echinococcosis. In: Braunwald E, Fauci AS, Kasper DL, Longo DL, Jameson JL (eds). *Harrison's Principles of Internal Medicine* 15th edition. McGraw Hill; 2001; p.1250.
17. Gürbüz B, Baysal H, Baysal B, Yalman H, Yiğitbaşı MR. Gluteal bölgede izole kist hidatik. *Turkiye Parazitoloj Derg* 2014; 38: 51-4.
18. Cermak BV, Akhan O, Hiemetzberger R, Zelger B, Vogel W, Jäschke W, et al. Echinococcosis of the liver. *Abdominal Imaging* 2008; 33: 133-43.
19. García-Díez AI, Ros Mendoza LH, Villacampa VM, Cozar M, Fuertes MI. MRI evaluation of soft tissue hydatid disease. *Eur Radiol* 2000; 10: 462-6.
20. Sevimli R, Korkmaz MF. Analysis of orthopedic surgery of patients with metastatic bone tumors and pathological fractures. *J Int Med Res* 2018; 46: 3262-7.
21. Bagatur AE, Uğur F, Zorer G. [Primary giant hydatid cyst in the thigh]. *Acta Orthop Traumatol Turc* 2002; 36: 72-5.
22. Vicidomini S, Cancrini G, Gabrielli S, Naspetti R, Bartoloni A. Muscular cystic hydatidosis: case report. *BMC Infect Dis* 2007; 7: 23.
23. Bonifacino R, Dogliani E, Craig PS. Albendazole treatment and serological follow-up in hydatid disease of bone. *Int Orthop* 1997; 21: 127-32.
24. Andalib Aliabady Z, Berenji F, Jamshidi MR. A case report of muscle hydatidosis from Iran. *Iran J Parasitol* 2015; 10: 132-5.
25. Charles RW, Govender S, Naidoo KS. Echinococcal infection of the spine with neural involvement. *Spine (Phila Pa 1976)* 1988; 13: 47-9.

# Parazit ve Kanser İlişkisi

## Parasite and Cancer Relationship

Figen Çelik, Sami Şimşek

Fırat Üniversitesi Veteriner Fakültesi, Parazitoloji Anabilim Dalı, Elazığ, Türkiye

Cite this article as: Çelik F, Şimşek S. Parasite and Cancer Relationship. Türkiye Parazit Derg 2022;46(2):150-62.

### ÖZ

Kanser, vücudun herhangi organ ya da dokusundaki hücrelerin kontrolsüz çoğalması sonucunda ortaya çıkan ve hayatı tehdit eden bir hastalık tablosudur. Parazitler ise bazı durumlarda ölüme de neden olabilen tehlikeli organizmalardır. Parazit ve kanser hücreleri eksojen büyüme faktörlerinden bağımsız olarak yaşayabilme ve çoğalabilme, apoptoza dirençli olma ve konak bağışıklık mekanizmalarından kaçabilme kapasiteleri bakımından benzerlik göstermektedirler. Bu nedenle vücudun kanser hücrelerinden ve parazitler ajanlardan tamamen kurtulması zordur. Parazit-kanser ilişkisini inceleyen *in vitro* çalışmalar veya deneysel hayvan çalışmaları doğrudan kansere neden olabilen parazitlerin yanı sıra, çeşitli mekanizmalarla dolaylı yoldan kanser gelişimini uyaran parazitlerin de olduğunu göstermiştir. Diğer taraftan bazı parazitlere karşı gelişen immün yanıtın vücutta antitümöröral etkinlik gösterebildiği de bilinmektedir. Parazitler ajanların immün yanıtın düzenlenmesi, metastaz ve anjiyogenezi önlenmesi, proliferatif sinyallerin inhibisyonu, kanser gelişimini indükleyen enflamatuvar yanıtların düzenlenmesi yoluyla hem tümöröral hem de antitümöröral etkileri bulunabilmektedir. Bu derlemede, parazit kanser ilişkisi tedavi hedefi olabilecek ortak moleküler yapılar göz önünde bulundurularak ayrıntılı olarak incelenmiştir.

**Anahtar Kelimeler:** Kanser, parazit, ilaç, antijen

### ABSTRACT

Cancer is a life-threatening disease that occurs as a result of the uncontrolled proliferation of cells in any organ or tissue of the body. Parasites are dangerous organisms that can cause death in some cases. Parasite and cancer cells are similar in their capacity to survive and proliferate independently of exogenous growth factors, to be resistant to apoptosis, and to evade host immune mechanisms. Therefore, it is difficult for the body to completely get rid of cancer cells and parasitic agents. *In vitro* studies or experimental animal studies examining the parasite-cancer relationship have shown that besides parasites that can cause cancer directly, there are also parasites that can indirectly stimulate cancer development through various mechanisms. On the other hand, it is known that the immune response against some parasites can show antitumoral activity in the body. Parasitic agents can have both tumoral and antitumoral effects through regulation of immune response, prevention of metastasis and angiogenesis, inhibition of proliferative signals, and regulation of inflammatory responses that induce cancer development.

**Keywords:** Cancer, parasite, drug, antigen

### GİRİŞ

Kanser, hücrelerin çoğalması, farklılaşması ve apoptozu arasındaki dengenin çoğalma lehine olacak şekilde bozulmasıdır. Normal hücreler çoğalmak için büyüme faktörlerine gereksinim duyarken, kanser hücrelerinde kontrolsüz bir hücre bölünmesi mevcuttur (1). Dünya'da her yıl yaklaşık 14 milyon insan kansere yakalanmakta ve bu insanların 8,2 milyonu kansere bağlı nedenlerle kaybedilmektedir. Kansere yakalanma oranının önümüzdeki 20 yıl içinde daha da artacağı ve 22 milyona kadar ulaşabileceği tahmin edilmektedir (2).

Kanseri indükleyebilen ajanlara genel olarak karsinojen adı verilmektedir. Bu ajanlardan genomun

replikasyonu sırasında DNA bazlarında mutasyona neden olarak kanser gelişimini indükleyenler ise mutajen olarak adlandırılmaktadır. Tütün dumanında bulunan benzo (a) piren veya dimetilnitrozamin, bazı mikroorganizmalar, radyasyon, östrojenler gibi hücre çoğalmasını uyaran bazı hormonlar en çok bilinen karsinojenlerdendir (3). Uluslararası Kanser Araştırmaları Ajansı (IARC) "insanlar için karsinojen" olan ve grup 1 karsinojen olarak sınıflandırılan 11 patojen mikroorganizma türü tanımlamıştır. Bu ajanlar, *Helicobacter pylori*, Hepatit B virüsü, Hepatit C virüsü, *Opisthorchis viverrini*, *Clonorchis sinensis*, *Schistosoma haematobium*, insan papilloma virüsü (HPV), Epstein-Barr virüsü, insan T-hücresi lenfotropik virüs tip-1, insan herpes virüsü tip-8 ve



Geliş Tarihi/Received: 24.02.2021 Kabul Tarihi/Accepted: 03.01.2022

**Yazar Adresi/Address for Correspondence:** Sami Şimşek, Fırat Üniversitesi Veteriner Fakültesi, Parazitoloji Anabilim Dalı, Elazığ, Türkiye  
Tel/Phone: +90 424 237 00 00 E-Posta/E-mail: ssmsek@firat.edu.tr ORCID ID: orcid.org/0000-0002-3567-326X



insan immün yetmezlik virüsü tip-1'dir (4-6). IARC tarafından kansere neden olabileceği kabul edilen patojenlere ek olarak, diğer birçok paraziter ajan da çeşitli mekanizmalar ile kanserin gelişiminde rol oynayabilmektedir (Tablo 1).

Karsinojen olan bu parazitlere ek olarak, bazı parazitler direkt kanser gibi davranabilmektedir. Örneğin, insanlarda *Echinococcus multilocularis*'in neden olduğu alveolar ekinokokkozis, karaciğer, akciğer ve beyin tümörü gibi davranmakta, çok hızlı büyüme ve yayılmaktadır. Metastodun sınırsız proliferasyon kapasitesinin, fosforilasyona bağlı sinyal olaylarında rol alarak DNA onarım mekanizmalarını inhibe eden ve apoptozu önleyen 14-3-3 isimli protein ailesinin aşırı üretimi ile ilgili olabileceği belirtilmektedir (7).

### Klinik ve Araştırma Etkileri

Kanser hücreleri ve parazitler arasında çok sayıda benzerlikler mevcuttur. Her ikisi de insanlarda veya diğer memelilerde apoptozu dirençlidirler. Ayrıca hücre içi parazitlerin konak hücrelerinin apoptoz mekanizmasına müdahale ettiği gösterilmiştir (8). Konak adaptasyonu iyi olan parazitler ve iyi huylu tümörler konağı hemen öldürmezler. Konağın bağışıklık sisteminden kaçan parazit ve kanser hücreleri, bağışıklığı zayıflamış organizmanın dokularında yayılırlar. Bu dokulara ulaşmak için salgıladıkları proteazlar gibi birtakım molekülleri ve çeşitli sinyal yollarını kullandıkları bilinmektedir (9). Konak dokularında hayatta kalmak isteyen parazitler konağın apoptoz mekanizmalarına müdahale etmekte olup, içinde yaşadıkları konak hücrelerinin apoptozunu önlerken, parazitlere karşı gelişen bağışık yanıtını azaltmak için immün sistem hücrelerinin apoptozunu indüklemektedirler. Böylece konak dokularında korunaklı bir şekilde yaşamlarını uzun süre devam ettirebilirler (10).

Hayatı tehdit eden kanser, gelişmiş ülkelerde ölüm nedenleri arasında ilk sıralarda yer almakla birlikte, çeşitli enfeksiyonlar ve paraziter hastalıkların az gelişmiş ülkelerde ana ölüm nedenleri olarak kabul edildiği ifade edilmektedir. Dünya Sağlık Örgütü'nün 2002 yılı istatistiklerine göre, gelişmiş ve gelişmekte olan toplam 15 ülkede bulaşıcı ve paraziter hastalıklardan kaynaklanan ölüm sayısı gelişmiş ülkelerde ortalama 12,6/100.000 iken gelişmekte olan ülkelerde 962,6/100.000 olmuştur. Aynı yıl kanserden kaynaklanan ölüm sayısı gelişmiş ülkelerde 230,6/100.000 iken gelişmekte olan ülkelerde bu oran 59,8/100.000 olarak açıklamıştır. Bu ülkelerdeki ölüm nedenlerindeki bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (11,12). Parazit ve kanserin bazı temel biyolojik yönleri arasında benzerliği parazitologlara onkolojide kullanılanlara benzer yaklaşımlar kullanma ve bu alanlar arasındaki ilişkiyi keşfetme konusunda ilham vermiştir. Onkoloji araştırmaları, parazitoloji araştırmalarındaki genomik araştırmaların yolunu açmış, farklı teknolojiler ve deneysel yaklaşımlar kullanılmış ve test edilmiştir. Tüm gelişmelere rağmen, patojenler ve kanser arasındaki bağlantıyı kanıtlamak hala zordur. Çalışmaların çoğu epidemiyolojik nitelikte olup, ilgili mekanizmalar büyük ölçüde bilinmemektedir (13,14). Ek olarak, bir parazit enfeksiyonu ile kanserin gelişmesi arasında onlarca yıl geçebilmektedir. Örneğin; mesane kanseri, *Schistosoma haematobium* enfeksiyonundan 40-50 yıl sonra ortaya çıkabilmektedir (15).

Epidemiyolojik araştırmalar, bir popülasyonda parazitlerle enfekte konakların genellikle semptom göstermediğini

ortaya koymaktadır (16). Bu durumda, uyarılan bağışıklık yanıtı antitümör etkiler gösterebilmektedir. *Trichinella spiralis* ile enfekte olmuş farelerde oluşan antikörlerin tümör büyümesine ve metastazına karşı antitümör etki göstermesi buna örnek olarak verilebilir (17). Paraziter hastalıkların tümör oluşumunu önlemedeki etkilerinin, apoptozun indüklenmesi, konak bağışık yanıtının aktivasyonu, metastaz ve anjiyogenezin önlenmesi, çoğalma sinyallerinin inhibisyonu ve kanser oluşumunu tetikleyen enflamatuvar yanıtların düzenlenmesi yoluyla olabileceği belirtilmektedir (18). Diğer taraftan, parazit yüküne ve bağışıklık yanıtlarına bağlı olarak enfeksiyon şiddeti fazla olan bireylerde, parazitlerin neden olduğu kronik enflamasyon ortamı, konakta kanser gelişmesine neden olabilir. Bu duruma örnek olarak; *Clonorchis sinensis* ve *Opisthorchis viverrini* (kolanjiyokarsinom), *Schistosoma japonicum* (karaciğer kanseri ve kolorektal kanser), *Schistosoma mansoni* (kolorektal kanser) ve *Schistosoma haematobium* (mesane kanseri) gibi parazitler verilebilir (19).

Parazit ve kanser ilişkisi çeşitli hayvan modellerinde de araştırılmıştır (Tablo 2). Deneysel olarak adenokarsinom oluşturulan farelere sekiz farklı *Trypanosoma cruzi* virülan suşu verilerek tümör büyümesi üzerinde etkisi araştırılmış ve tümör büyümesini doz ve suş bağımlı olarak belirli düzeylerde azalttığı gösterilmiştir (20). Yine *Toxoplasma gondii*'nin ve *Toxocara canis*'in deney hayvanlarında ve *in vitro* kanser modellerinde *Trypanosoma cruzi*'ye benzer olarak anti-tümör etkinlik gösterdiği belirtilmiştir. *T. gondii* ve *T. canis* parazit yumurta antijenleri fibrosarkom fare modelinde tümör büyümesinin inhibisyonunu indüklediği tespit edilmekle birlikte, parazit antijenlerinin tümör büyümesine nasıl müdahale ettiği ve bu antijenlerin antikanser etkilerinin mekanizmasının ne olduğu anlaşılamamıştır. Bir olasılık, parazit antijenleri tarafından tetiklenen bağışıklık tepkilerinin tümör hücrelerine karşı spesifik olmayan bir şekilde etkili olabilmesidir. Bu bağlamda *T. gondii* ve *T. canis* antikörlerinin hedefe yönelik tedavide konak hücrelerine zarar vermeden kullanılabilmesi fikri ortaya çıkmıştır (21).

Parazitler ve kanserler arasında benzer antijenler de rapor edilmiştir. Kanser hücrelerinde ve bazı parazitlerde ortak olarak ekspres edilen mün tipi Tn, TF, sial Tn ve Tk gibi antijenler bulunmakta olup (22,23), bu antijenler Tablo 3'te listelenmiştir. Ortak antijenlerin parazit ve kanser hücrelerinin tutunması, invazyonu ve metastazında rol oynadığı gösterilmiştir (24). *S. mansoni*'nin yüzeyinde ekspres edilen TF antijenine karşı oluşan anti-TF antikörlerinin üreteryal ve mesane karsinomlarıyla reaksiyona girdiği ve TF antijenine sahip olan üriner sistem dokularında proliferasyona, hiperplazi ve sonunda kanser gelişimine yol açtığı belirtilmiştir (25). Diğer taraftan ortak antijenlerle yapılan aşılamanın antitümöral etkide olabileceği ve immünoterapide kullanılabilmesine dair çalışmalar da literatürde mevcuttur (26). Kanserli hastalar arasında kistik ekinokokkoz prevalansının normal popülasyona göre anlamlı derecede düşük bulunması kanser ve *E. granulosus* ortak antijenlerinin oluşturduğu bağışık yanıtın bir diğerine karşı çapraz koruyuculuk oluşturabileceği yönünde yorumlanmıştır. Kistik ekinokokkoza bağlı olarak gelişen kistlerin laminer ve germinal tabakalarına karşı oluşan antikörlerin, kanser antijenleri ile reaksiyona girmesi iki yapı arasında ortak antijenler olduğunu göstermektedir. Ayrıca bazı kanserli hastaların serumları ile kistik ekinokokkoz antijenleri arasında bir çapraz reaksiyon tespit edilmesi de

**Tablo 1.** Parazitik patojenler ve enfeksiyonla ilişkili karsinojenik ve antikanser aktiviteleri

| Parazitik patojenler             | İlişkili olduğu kanser   | Mekanizma   | Kaynak  |
|----------------------------------|--|---|---------|
| <i>Schistosoma haematobium</i>   | Adenokarsinom, skuamöz hücre karsinomu   | Enflamasyon ve parazit kaynaklı moleküllerin neden olduğu oksidatif stres   | (32)    |
|                                  | Mesane kanseri   | Ürogenital schistosomiasis (UGS) ile ilişkili endojen oksijen radikalleri, nötrofil ve makrofaj aktivitesi sonucu oluşan yumurta granulomu ve buna bağlı epitel hasarı, kronik enflamatuvar süreçler ve oksidatif stres   | (33)    |
|                                  | <i>Schistosoma mansoni</i> ile birlikte prostat adenokarsinomu   | Bilinmiyor (tek olgu)   | (34)    |
| <i>Schistosoma japonicum</i>     | Kolorektal kanser, karaciğer kanseri, skuamöz hücre karsinomu, membranöz nefropati, metastatik akciğer kanseri | Enflamasyon, parazit kaynaklı moleküllerin neden olduğu oksidatif stres   | (35-37) |
|                                  | Rektum kanseri   | p53 genindeki somatik mutasyonlar   | (38)    |
|                                  | Karaciğer kanseri, kolon kanseri   | Prevalans birlikteliği  | (39)    |
| <i>Schistosoma mansoni</i>       | Hepatoselüler karsinom   | Enflamasyon, parazit kaynaklı moleküllerin neden olduğu oksidatif stres   | (40)    |
|                                  | Prostatik adenokarsinom, sigmoid kolon kanseri   | Prevalans birlikteliği  | (41,42) |
|                                  | Kolorektal kanser  | Tümör protein 53 (TP53), Bcl-2 ve c-myc gibi onkogenlerdeki somatik mutasyonlar ve konaktaki birkaç sinyal yolunun aktive edilmesiyle bağışıklık yanıtının düzenlenmesi   | (43)    |
|                                  | Mesane kanseri   | Etiyolojik ilişki tanımlanmış   | (44)    |
| <i>Schistosoma mekongi</i>       | Bağırsağın leiomyosarkomu  | Bilinmiyor  | (45)    |
| <i>Schistosoma intercalatum</i>  | Rektosigmoid karsinom  | Bilinmiyor  | (46)    |
| <i>Opisthorchis viverrini</i>    | Safra kanalı kanseri   | Parazitin beslenme aktivitesinin neden olduğu mekanik hasar, parazit ile ilişkili enflamasyona bağlı immünoopatoloji ve parazitler tarafından üretilen ekskretuar sekretuar (ES) moleküller   | (47)    |
|                                  |  | Parazit kaynaklı moleküllerin neden olduğu oksidatif stres, hücre çoğalması   | (19)    |
| <i>Clonorchis sinensis</i>       | Kolanjiyokarsinom  | Tekrarlayan yara onarımı, enflamasyon, parazit kaynaklı ES moleküllerin neden olduğu oksidatif stres, hücre çoğalmasının indüklenmesi   | (48)    |
|                                  |  | Th2 ile ilişkili enflamasyonun kuvvetli uyarılması  | (49)    |
| <i>Opisthorchis felineus</i>     | Kolanjiyokarsinom  | Th1/Th2 düzenleyici genlerin modifikasyonu, parazit antijenlerinin, SOCS5 (suppressor of cytokine signaling 5) ve IFNG (interferon-γ) gibi spesifik genlerin ekspresyonu  | (50)    |
| <i>Plasmodium falciparum</i>     | Burkitt lenfoma  | Epstein-Barr virüsü (EBV) ile enfekte B hücre popülasyonunun genişlemesi, EBV'ye özgü T hücre bağışıklığının baskılanması, EBV'nin yeniden aktivasyonu, AID'ye (aktivasyon kaynaklı deaminaz) bağlı genomik translokasyon ilişkili dolaylı karsinojenite            | (51)    |
|                                  | Endemik Burkitt lenfoma (EBL)  | c-myc translokasyonu riskini artıran B hücrelerinin sayısındaki artış, indüklenen sitidin deaminazın düzensizliği ile germinal merkez B hücrelerini (EBL'nin ortaya çıktığı yerden) hedefleyerek kronik <i>P. falciparum</i> ile EBL'ye karşı koruyucu etki sağlama | (52,53) |
| <i>Strongyloides stercoralis</i> | HTLV-1 (insan T-lenfotropik virüsü) kaynaklı lenfoma/lösemiler (dolaylı karsinojenite), kolon adenokarsinomu   | Parazit konak ile etkileşime girerek ve/veya konak immün tepkisini aktive ederek tümörü indükleme   | (54)    |
|                                  |  | HTLV-1 replikasyonunun uyarılması ve HTLV-1 ile enfekte lenfositlerin oligoklonal genişlemesi   | (55)    |
|                                  | Orta derecede farklılaşmış mide adenokarsinomu   | Bilinmiyor  | (56,57) |
| <i>Fasciola gigantica</i>        | Karaciğer leiomyomu  | Sığırlarda intrahepatik oksidatif stresin artırılması   | (58)    |

**Tablo 1.** Devamı

| Parazitik patojenler                                      | İlişkili olduğu kanser  | Mekanizma   | Kaynak     |
|---|---|---|------------|
| <i>Heligmosomoides polygyrus</i>                          | Kolit ile ilişkili kolorektal kanser (CAC)  | Kanserin erken evrelerinde CD8 + efektör T hücrelerinin azalması yoluyla kolonda hem enflamasyonun hem de tümörögenезin uyarılması  | (59)       |
| <i>Plasmodium fastosum</i>                                | Kedilerin karaciğerindeki kolanjiyokarsinom   | Tümör gelişiminin bu parazitin neden olduğu kronik enfeksiyonla ilişkili olabileceği varsayılmıştır   | (60)       |
| <i>Cryptosporidium parvum</i>                             | Kan kanseri, kolorektal kanser, karaciğer kanseri   | Bilinmiyor  | (61)       |
|   | X'e bağlı hiper-IgM sendromlu çocuklarda karaciğer kanseri  | Bcl-2 ve c-myc protoonkogeni gibi apoptozda yer alan genlerin ekspresyon düzeyini değiştirme  | (62)       |
|   | Gastrointestinal adenokarsinom, yüksek dereceli bağırsak displazisi                                     | Parazit yükünün neoplastik dönüşüm üzerindeki etkisi  | (63)       |
| <i>Toxoplasma gondii</i>                                  | Lenfoma   | Enflamasyonu teşvik ederek primer intraoküler B hücreli lenfoma şekillendirme   | (64)       |
|   | Skvamoz karsinom  | Bir olguda bronkoalveolar lavajlarda parazit takizoiti tespit edilmiştir  | (65)       |
|   | Lenfoma   | Aktif toksoplazmozun anaplastik büyük hücreli lenfomanın etiolojisinde rol oynadığı gösterilmiştir  | (66)       |
|   | Beyin kanseri   | Konaktaki kist nedeniyle üretilen enflamatuvar ve antiapoptotik yanıt   | (67)       |
|   | Akciğer kanseri, rahim ağzı kanseri, beyin kanseri, endometriyal kanser                                 | Seroprevalans ilişkisi belirlenmiştir   | (13)       |
|   | Melanom   | APC'de CD8 +, NK hücrelerinin aktivasyonu ve MHC-I ve MHC-II'nin ekspresyonu  | (28)       |
|   | Fibrosarkom   | Sitotoksik T hücrelerinin aktivitesinde artış   | (68)       |
|   | Melanom, akciğer kanseri  | Hipoksi ve avasküler nekroz indüksiyonu yoluyla neovaskülarizasyonun baskılanması   | (69)       |
| <i>Taenia solium</i>                                      | Lenfoid doku neoplazisi   | Parazitin neden olduğu nörosistiserkozisin (NCC) hastaların lenfositlerinde kromozom instabilitesine neden olabileceği ileri sürülmüştür  | (70)       |
| <i>Trichomonas vaginalis</i>                              | Prostat kanseri   | Parazit makrofaj göç inhibitör faktörü (TvMIF) hücre proliferasyonu, enflamasyonu ve invazivliği artırmaktadır  | (71)       |
| <i>Heterakis gallinarum</i> ve <i>Heterakis isolonche</i> | Leiomyoma   | Tümörün kontrolsüz hücre proliferasyonunu indüklemesi   | (72)       |
| <i>Theileria</i>  | Lenfoma   | Enfekte hücrelerin metastazının aracısı matris metalloproteinazın (MMP), özellikle MMP-9 tümör büyümesini, anjiyogenezini, hücre göçünü ve invazyonunu düzenleyerek tümörijenез ve metastaz oluşumunda rol oynaması | (73)       |
| <i>Echinococcus granulosus</i>                            | Akciğer kanseri, kolon kanseri  | Tümör hücrelerinin tanınması için antikor üretimi   | (74,75)    |
| <i>Trichinella spiralis</i>                               | İnsan hepatoma, insan kronik miyeloid lösemi  | Hücre döngüsünde G1 veya S fazında duraklama  | (76,77)    |
| <i>Trypanosoma cruzi</i>                                  | Gastrointestinal kanser, kolon kanseri, uterus leiomyomu, özefagus leiomyosarkomu, şagazik megaözefagus | Kronik enflamasyon sırasında somatik mutasyona ve genomik dengesizliğe neden olma   | (38,78,79) |
|   | Meme kanseri, kolon kanseri   | CD4 + ve CD8 + hücrelerinin aktivasyonu ve kanser hücrelerine karşı antikor üretimi ve böylece daha fazla NADPH oksidaz aktivitesinde artış görülmesi   | (80)       |
|   | Meme kanseri  | Parazitten üretilen kalretikülün etkisiyle anti-anjiyojenik etki, epitel hücrelerinin endositozisine bağlı olarak endotel hücrelerinin göçünü ve proliferasyonunu inhibe etme                                       | (81)       |
|   | Melanom   | Yüzey moleküllü olan gp82'ye dayanan J18 proteini ve Tc52 gibi diğer proapoptotik bileşiklerin kaspaz 3 aracılığıyla apoptozu indüklemesi   | (30)       |

**Tablo 2.** Deneysel hayvan modellerinde karsinojenik ve antikanser aktiviteye sahip parazitler

| Parazit                         | Kanser                               | Hayvan modelleri | Mekanizması  | Parazitin kanser üzerindeki etkisi | Kaynak     |
|---------------------------------|--------------------------------------|------------------|--|------------------------------------|------------|
| <i>Trypanosoma cruzi</i>        | Adenokarsinom, lenfoma               | Fare             | Ortak antijenlere sahip olması, antitümör aktivitesi, parazite karşı antikor seviyesi ile ilişkili bulunmuştur   | Antikanser                         | (20,82-84) |
|                                 | Tümör                                | Fare             | Yüksek parazitemi ile yüzey hücrel antijenlerin ve parazitin inhibe edici veya parçalayıcı etkisinin antikanser aktivitelere katkıda bulunmuştur   | Antikanser                         | (85)       |
|                                 | Meme tümörü                          | Fare             | Yüksek derecede immünojenik rekombinant kalretikülin (TcCRT) antitümör etkisi göstermiştir   | Antikanser                         | (86)       |
| <i>Trichuris muris</i>          | Tümör                                | Fare             | Tümör gelişimini başlatmış, bağırsak proliferasyonu ile tümör sayısını artırmıştır   | Karsinojenik                       | (87)       |
| <i>Trichinella spiralis</i>     | Melanom                              | Fare             | CXCL9 (C-X-C motifli kemokin ligandı 9), CXCL10, CXCL1, CXCL13 ve IL-4 gibi kemokinlerin üretimini azaltarak, akciğerlere metastazı azaltmıştır  | Antikanser                         | (17)       |
| <i>Taenia crassiceps</i>        | Kolit ile ilişkili kolorektal kanser | Fare             | Enflamatuvar monositlerin toplanmasını ve kolondaki inflamasyonu azaltır, goblet hücre kaybını önler   | Antikanser                         | (88)       |
| <i>Toxoplasma gondii</i>        | Melanom, Lewis akciğer kanseri       | Fare, sıçan      | Hipoksi ve avasküler nekrozun indüksiyonu yoluyla neovaskülarizasyonun bastırılmasına yol açarak neoplastik büyümeyi inhibe etmiştir   | Antikanser                         | (89,69)    |
|                                 | Melanom, fibrosarkom                 | Fare             | Parazitten üretilmiş antijen varlığında olgunlaşan dendritik hücreler ile bağışıklık kazandırılmasıyla, sitotoksik T hücrelerinin aktivitesinin artması sonucu tümör büyümesinde azalma olmuştur   | Antikanser                         | (68)       |
| <i>Acanthamoeba castellanii</i> | Melanom                              | Fare             | <i>In vitro</i> olarak canlı parazitlerin yanı sıra parazit lizatlarının tümör hücrelerinde hızlı ve kapsamlı sitolize neden olmuştur. <i>In vivo</i> olarak ise parazitin subkütan enjeksiyonunun tedavi edilmeyen kontrol grubuna göre tümör hücrelerinde %53-85 azalma ile sonuçlanmıştır | Antikanser                         | (90)       |
| <i>Plasmodium yoelii</i>        | Lewis akciğer kanseri                | Fare             | Kanser büyümesini ve metastazını inhibe etmiş, ayrıca anjiyogenezi de inhibe ettiği gösterilmiştir   | Antikanser                         | (91)       |
| <i>Toxocara canis</i>           | Fibrosarkom                          | Fare             | Parazit yumurta antijenlerinin tümör büyümesinin inhibisyonunu indüklediği bildirilmiştir  | Antikanser                         | (21)       |
|                                 | Tümör                                | Fare             | Kronik enfeksiyonda artan F4/80 + makrofajlar, CD19 + lenfositler ve CD4 + Foxp3 + Treg hücrelerinin yanı sıra IL-4, IL-10 ve VEGF'nin yüksek dalak ve serum seviyeleri ile konakçı bağışıklık tepkisini düzenlemiş ve karşılığında tümör büyümesini desteklemiştir                          | Karsinojenik                       | (92,93)    |
| <i>Cryptosporidium parvum</i>   | Polip, adenokarsinom                 | Fare             | Deksametazon ile tedavi edilen şiddetli immün yetmezliği olan farelerin bağırsağındaki poliplerin ve adenokarsinom lezyonlarının oluşumu ile ilişkilidir   | Karsinojenik                       | (94)       |
| <i>Opisthorchis viverrini</i>   | Kolanjiyokarsinom                    | Fare             | Parazitten elde edilen sekret/ekskret ürünleri tarafından indüklenen fibroblast NIH-3T3'ün <i>in vitro</i> artan hücre proliferasyonu gerçekleştirilmiştir   | Karsinojenik                       | (95)       |



**Tablo 2.** Devamı

| Parazit  | Kanser            | Hayvan modelleri                                  | Mekanizması   | Parazitin kanser üzerindeki etkisi | Kaynak |
|--|-------------------|---|---|------------------------------------|--------|
| <i>Opisthorchis felineus</i>                           | Kolanjiyokarsinom | Hamster   | Parazit ve dimetiltirozaminin (DMN) kombine etkisi ile kolanjiyofibroz ve kolanjiokarsinom  | Karsinojenik                       | (96)   |
| <i>Echinococcus granulosus</i><br><i>protoskoleksi</i> | Akciğer kanseri   | Fare  | Karaciğerde ekinokokkoz ve metastatik lezyonların birlikte varlığı, IFN - $\gamma$ ve CCR5 <sup>+</sup> Th1 hücrelerinde önemli azalma ve CD25 <sup>+</sup> T hücrelerinde artış gibi immünolojik bir bağlantı ile ilişkilendirilmiştir | Antikanser                         | (97)   |
|  | Fibrosarkom       | Fare  | Güçlü antikanser aktiviteyle her iki hücre tipinin hücre proliferasyonu inhibe edilmiş ve fibrosarkom hücrelerinin lizizi artmıştır   | Antikanser                         | (29)   |
|  | Kolon kanseri     | Fare  | Tümör gerilemesi uyarılmıştır   | Antikanser                         | (75)   |
|  | Melanom           | Fare  | Canlı protoskolekslerin etkisiyle tümör büyümesi azalmıştır   | Antikanser                         | (98)   |
|  | Meme tümörü       | Sıçan   | Protoskolekslerin enjeksiyonu ile ortaya çıkan intraperitoneal kist hidatik, DMBA ile indüklenen meme tümör oluşumunu inhibe etmiştir   | Antikanser                         | (99)   |
|  | Meme kanseri      | Fare  | EgKI-1'in kanser metastazında rol oynayan nötrofil elastazını inhibe ederek kanser hücresinin göçünü azaltmış ve tümör büyümesi yavaşlamıştır   | Antikanser                         | (100)  |
|  | Melanom           | Fare  | Kist hidatik antijenleri ile aşılama IFN- $\gamma$ üretiminin ve tümör büyümesinin inhibisyonu ile sonuçlanmıştır   | Antikanser                         | (101)  |
| <i>Schistosoma intercalatum</i>                        | Mesane karsinomu  | Cynomolgus maymunu ( <i>Macaca fascicularis</i> ) | Bilinmiyor (Yüzeysel olarak infiltre edici farklılaşmamış mesane karsinomları olarak yorumlanan atipik epitel hücreleri enfeksiyondan 23 hafta sonra bir maymundaki bulunmuştur)  | Karsinojenik                       | (102)  |

**Tablo 3.** Parazit ve kanser hücreleri arasındaki ortak antijenler

| Kanser antijeni                       | İfade edildiği parazit   | Kaynak       |
|---------------------------------------|--|--------------|
| <b>Tn antijen</b>                     | <i>Echinococcus granulosus</i>   | (23,103)     |
|                                       | <i>Schistosoma mansoni</i>   | (103)        |
| <b>Tk antijen</b>                     | <i>Taenia hydatigena</i> , <i>T. crassiceps</i> , <i>Mesocestoides vogae</i> , <i>S. mansoni</i> | (22,104)     |
| <b>Sial Tn antijeni</b>               | <i>E. granulosus</i> (hem larva hem de erişkin)  | (22,23)      |
| <b>TF antijeni</b>                    | <i>E. granulosus</i> , <i>Fasciola hepatica</i> , <i>S. mansoni</i>                              | (25,105,106) |
| <b>Non-glikosile 27 kDa molekülü</b>  | <i>E. granulosus</i>   | (107)        |
| <b>Heat shock proteini 70 (HSP70)</b> | <i>E. granulosus</i>   | (75)         |
| <b>40 kDa'lık bir antijen</b>         | <i>E. granulosus</i>   | (108)        |

bu görüşü destekler nitelikte olup, ortak olarak bulunan antijenlerden bir tanesi Tn antijeni. Tn antijeni, glikosillenmiş bir moleküldür, bu nedenle kanser hastasının serumu ile kist hidatik antijeni arasındaki çapraz reaksiyon, glikoproteinlerin karbonhidrat dalları ile ilgili olabilir. Bu nedenle, hem kanser dokusunda hem de karaciğer kistik ekinokokkozunda saptanan Tn ortak antijeni, parazitin kanser hücrelerinin proliferasyonunu baskılayabileceğine örnek olarak gösterilebilir (27). Parazitler bağışıklık sistemini aktive ederek tümör hücreleriyle vücudun savaşmasına katkıda bulunabileceği gibi, hücre döngüsünde proliferasyonu baskılayarak da antitümör etkinlik gösterebilir.

Bununla birlikte parazitlerin konakta oluşturduğu antitümör yanıtlar kanserin türü, aşaması, konağın bağışıklık sistemi gibi faktörlere bağlı olarak değişkenlik gösterebilmekte olup, tüm parazitler ve parazitlere ait ürünler kanser üzerinde aynı etkiye sahip olmayabilir (18). Yani ortak antijenler kanser gelişimine karşı vücudu koruyabildiği gibi, parazitin türüne ve bağışıklık yanıtına bağlı kanser gelişimini de tetikleyebilirler. Ayrıca helmint ve protozoonların kanser tedavisinde kullanılma fikrinin, parazitlerin neden olacağı enfeksiyon şiddetinin konağın bağışıklık sistemine bağlı olarak oldukça ağır seyredileceği göz önünde bulundurulduğunda da uygulanabilir olmadığı

ileri sürülmüştür. Ancak attenué parazitlerin kullanılması fikri ile bu tereddütler ortadan kaldırılmaya çalışılmıştır (28). Bununla birlikte, parazitlerin salgıladıkları metabolitlerin ve yüzey moleküllerinin kanser hücreleri veya tümör mikro çevresi üzerinde doğrudan bir etkiye sahip olduğunun gösterilmesi ile birlikte, bu antijenlerin kanser immünoterapisinde kullanıma potansiyeli ortaya çıkmış olup, bu durumun, yeni antitümör tedavileri oluşturmanın anahtarı olabileceği düşünülmektedir (18).

Gelişmiş ülkelerde parazitler hastalıkların kontrol altına alınması ile kanser prevalansında belirgin bir artış olduğu ileri sürülmüştür (11,12). Parazit ve kanser ilişkisini araştıran çalışmalar antiparazitik ve antikanser ilaçlar için ortak hedef moleküllerin belirlenmesini, kanserlerin kontrolü ve tedavisi için bazı yeni ilaçların keşfedilmesini sağlayabilir. Kansere ve parazitlerin ortak özelliklerinden yola çıkarak antiparazitik ve antikanser ilaçlarının karşılıklı etkileri ile ilgili araştırmalar yapılmıştır. Antiparazitik ve antikanser ilaçların karşılıklı etkileşimleri hücre büyümesinin inhibisyonu ve apoptozun uyarılması, antitübülün aktivitesi ve bu ilaçların zar üzerindeki yıkıcı etkileri, bağışıklık sisteminin düzenlenmesi, parazit ve kanser metabolizmasındaki değişimi gibi çeşitli mekanizmalarla açıklanmıştır. Bu konular Tablo 4 ve 5'te detaylıca gösterilmiş olup, antiparazitik aktiviteye sahip antikanser ilaçlar Tablo 5'te, antikanser aktiviteye sahip antiparazitik ilaçlar ise Tablo 4'te gösterilmiştir. Ancak antikanser ilaçların antiparazitik ajan olarak kullanılmasıyla ilgili iki sorun öne çıkmaktadır: Birincisi, antikanser ilaçlar genellikle daha toksiktir, örnek olarak metotreksatin sıtma tedavisinde etkili olduğu gösterilmiş olmasına rağmen toksisitesiyle ilgili endişeler nedeniyle yaygın olarak kullanılamamış olması verilebilir. İkincisi ise antikanser ilaçların antiparazitik ilaçlardan daha pahalı olmalarıdır. Bu nedenle, antiparazitik ilaçları antikanser ajanları olarak uygun hale getirmek için çalışmalar yapmak daha faydalı

olacaktır. Ayrıca, antikanser ve antiparazitik ilaçların karşılıklı etkisinde yer alan mekanizmaları anlamak bu amaca ulaşmada faydalı olabilir. Yine, antikanser ve antiparazitik ilaçların karşılıklı etkisi için paylaşılan antijenlerin veya yüzey moleküllerinin belirlenmesi, daha önce belirtildiği gibi kanser immünoterapisinde kullanılmak üzere uygun moleküller sağlayabilir (29). Bu nedenle, parazitler hastalıkların farklı kanser türlerinde neden olduğu potansiyel yararlı ve/veya zararlı etkileri açıklığa kavuşturmak için daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır (18). Anti-parazitik ajanlar, gelecekte mevcut antikanser ilaçların etkisini artırmak için adjuvanlar olarak kullanılabilirler. Birkaç *in vitro* çalışma, parazitlerden köken alan bazı moleküllerin apoptozu indükleyebileceğini göstermesine rağmen, sadece birkaç çalışma altta yatan mekanizmayı tanımlamıştır. Bir araştırma parazit derivelerinin apoptozu artırma etkisini kaspaz 3'ün uyarılması aracılığıyla olduğunu belirtirken (30), diğer iki çalışmada antitümör etkinliğin çoğalmanın baskılanmasına veya bölgeye enflamatuvar hücrelerin toplanmasının engellenmesine bağlı olduğu ifade edilmiştir (31). Ancak, parazit kökenli moleküllerin tedavide güvenle kullanılmasını sağlamak için tüm mekanizmaları tanımlayan daha ayrıntılı çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

## SONUÇ

Parazit ve kanser ilişkisi hakkında karşılaştırmalı çalışmalar, ortak özellikleri olduğuna kanaat getirmektedir. Parazit enfeksiyonlarının kanserojenik ve antikanser etkilerinin altında yatan mekanizmaların açıklığa kavuşturulmasının parazitoloji ve onkoloji bilimine önemli katkıların olacağı açıktır. Yine, bu mekanizmaların bilinmesi halinde biyolojik ajanlardan türetilen moleküllerin kemoterapi ve/veya ve immünoterapi ile birlikte kullanılması, kanserde tedavi başarısını artırmak için kullanılabilir ve böylece kanser kaynaklı morbidite ve mortalitede azalma sağlanabilir.

**Tablo 4.** Antikanser etkileri olan antiparazitik ilaçlar

| İlaç sınıfı                | İlaçlar     | Etkili olduğu kanser türü              | Etki mekanizması  | Kaynak    |
|----------------------------|-------------|--|---|-----------|
| İnsektisidal, antimalaryal | Manzamine A | Pankreas kanseri                       | Tek hücre oluşumunu azaltır, hücre göçüne engel olur ve tümör hücre hattının apoptoza duyarlılığını artırır   | (109)     |
| Anti-trypanozomal ajan     | Suramin     | Prostat kanseri                        | Hücre büyümesi ve proliferasyonu için kritik olan protein kinaz enzim aktivitesini bloke eder, tümör biyolojisinde farklılaşma dahil önemli etkileri olan doku glikoz amino glikanlarında artışa neden olur   | (110,111) |
| Antimalarial               | Mefloquine  | Kanser                                 | Otofajiyi inhibe eder   | (112)     |
| Antimalarial               | Artemisin   | Kanser                                 | Doğrudan DNA hasarını (genotoksisite) indükleyerek veya dolaylı olarak maligniteyle ilgili bir dizi sinyal yoluna müdahale ederek etki eder. Anjiyogenezi inhibe eder ve endoperoksit bant mekanizmasına sahip bir antitümör etkiye sahiptir. Ayrıca, kanser hücrelerinde güçlü anti-proliferatif aktivite gösterir | (113,114) |
| Antelmintik ajan           | Albendazol  | Akciğer kanseri                        | Tümör büyümesinin inhibisyonu   | (91)      |
|                            |             | Kolorektal kanser                      | Tümör büyümesinin inhibisyonu, tümör belirteçlerinde düşüş veya stabilizasyon   | (21)      |
|                            |             | Hepatoselüler kanser                   | Hücre proliferasyonunda inhibisyon  | (115)     |
|                            |             | Ovaryum kanseri, adrenokortikal kanser | Tümör büyümesinin inhibisyonu   | (82)      |
| Antimalarial               | Klorokin    | Kanser                                 | Kanser tedavisi için potansiyel bir hedef olan ofotajiyi inhibe edebilir  | (116)     |

**Tablo 4.** Devamı

| İlaç sınıfı      | İlaçlar    | Etkili olduğu kanser türü | Etki mekanizması   | Kaynak    |
|------------------|------------|---------------------------|--|-----------|
| Antelmintik ajan | İvermektin | Meme kanseri              | Otofajiyi indüklemek için Akt/mTOR yolunun inhibisyonu ve p-21 ile aktive edilmiş kinaz 1 (PAK1) aktivasyonu   | (117)     |
|                  |            |                           | Apoptozu artırmadan hücre döngüsünü bloke ederek hücre proliferasyonunun ve Wnt yolunun inhibisyonu  | (118)     |
|                  |            | Kolanjiyokarsinoma (CCA)  | Proliferasyonun inhibisyonu<br>S fazında hücre döngüsünü durdurma ve apoptozu teşvik etme  | (119)     |
|                  |            | Hepatoselüler karsinom    | Yes ile ilişkili protein 1 (YAP1) aktivitesini bloke etme  | (120)     |
|                  |            | Beyin gliyomu             | Mitokondriyal disfonksiyon ve oksidatif stresin indüksiyonu ile hücre proliferasyonunu inhibe etme ve kaspaz bağımlı olarak apoptozu indükleme<br>Beynin mikrovasküler endotel hücrelerinin apoptozunu indükleme ve anjiyogenezi inhibe etme<br>Akt/mTOR yolunu inhibe ederek kanser hücrelerinin proliferasyonunu inhibe etme<br>(Potansiyel bir RNA helikaz inhibitörü olan ivermektin, kan-beyin bariyerini etkili bir şekilde geçemediği için gliomaların tedavisinde kullanılması uygun değildir) | (121-123) |
|                  |            | Rahim ağzı kanseri        | HeLa hücrelerinin hücre döngüsünü G1/S fazında bloke etme ve hücre proliferasyonunu ve göçünü önemli ölçüde inhibe etme (hücrelerde apoptozla ilgili tipik morfolojik değişiklikler gözlenmiştir)  | (124)     |
|                  |            | Ovaryum kanseri           | PAK1 kinaz inhibisyonu ile ilişkili olarak hücre proliferasyonunu inhibe etme<br>KPNB1'e bağlı bir mekanizma ile hücre döngüsünü bloke etme ve hücre apoptozunu indükleme<br>Paklitaksel ile kombine tedavide, tümör büyümesini inhibe etme (Akt/mTOR yolağının inhibisyonu ile Sisplatin etkinliğini artırabilmektedir)   | (125-127) |
|                  |            | Hematolojik kanserler     | Hücreye klorür iyonlarının akışındaki artışla ilişkili, plazma membranının hiperpolarizasyonuna ve reaktif oksijen türlerinin (ROS) üretiminin indüksiyonuna neden olarak normal hematopoietik hücreleri etkilemeden düşük konsantrasyonlarda lösemi hücrelerini öldürme   | (128)     |
|                  |            | Mide kanseri              | YAP1 ekspresyonuna bağlı olduğu <i>in vivo</i> ve <i>in vitro</i> olarak hücre proliferasyonunu önemli ölçüde inhibe etme  | (129)     |
|                  |            | Kolorektal kanser         | Proliferasyonun inhibisyonu ve Wnt yolunu bloke ederek apoptozu teşvik etme  | (130)     |
|                  |            | Renal hücreli karsinom    | Mitokondriyal disfonksiyon ile kanser hücre proliferasyonunu inhibe etme   | (131)     |
|                  |            | Prostat kanseri           | Kanseri hücre hattı olan LNCaP'deki anti-androjen ilaç olan enzalutamidin ilaç aktivitesini artırabilme ve bir diğer kanser hücre hattı PC3'ün dosetaksel direncini tersine çevirme  | (132)     |
|                  |            | Nazofarengeal kanser      | MAPK yolunu inhibe etmek için PAK1 kinaz aktivitesinin azaltılmasıyla sitotoksik bir etkiye sahip olup <i>in vitro</i> olarak farelerde nazofarengeal karsinom gelişimini önemli ölçüde inhibe etme  | (133)     |
|                  |            | Akciğer kanseri           | YAP1 aktivitesini inhibe ederek H1299 kanser hücrelerinin proliferasyonunu inhibe etme<br>Erlotinib ile kombine edildiğinde EGFR aktivitesini düzenleyerek ve HCC827 akciğer kanseri hücrelerinde sinerjik bir öldürme etkisi ortaya koyma<br>EMT'yi inhibe ederek akciğer kanseri hücrelerinin metastazını azaltabilme  | (120,133) |
|                  |            | Melanom                   | Dapafinib ile birlikte antitümör aktivitesini önemli ölçüde artırma<br>PAK1'in anti-melanom aktivitesine aracılık etme<br>TFE3'ün nükleer translokasyonunu aktive etme ve SK-MEL-28 melanom hücrelerinde TFE3'ün (Ser321) defosforilasyonu ile otofajiye bağımlı hücre ölümünü indükleme   | (134,135) |

**Tablo 5.** Antiparazitik aktiviteye sahip antikanser ilaçlar

| İlaç sınıfı  | İlaçlar                                   | Etki ettiği parazitler  | Etki mekanizmaları   | Kaynak    |
|--|---|---|--|-----------|
| Histon deasetilaz inhibitörleri  | Depsipeptid                               | Anti-leishmanial<br><i>Plasmodium</i> sp., <i>S. mansoni</i>  | Apoptoz benzeri bir sürece yol açabilen mitokondriyal elektrokimyasal gradyanın depolarizasyonu                                    | (136-138) |
| Depsipeptid (meme ve kolon kanseri, prostat kanseri ilacı)                 | Kahalalide F                              | Anti-leishmanial  | Sitotoksitesiteyi indükler ve G1 fazında hücre döngüsünü bloke eder<br>Zarın pertürbasyonu yoluyla antitümör aktivitesini indükler | (139)     |
| Antineoplastik, kronik miyelojenöz lösemi (CML), gastrointestinal tümörler | Imatinib                                  | Cestod larvaları, <i>Echinococcus multilocularis</i> kistleri | Tirozin kinaz inhibitörü   | (140)     |
|  |   | Schistosomiasis   | Parazit fizyolojisi üzerine önemli etkileri olduğu tespit edilmiştir   | (141)     |
| Antifolatlar   | TMX ve MTX                                | <i>P. falciparum</i>  | Toksik etkisinden dolayı düşük dozlarda sıtmaya karşı kullanılmaktadır   | (142)     |
| Altın kompleksleri   | Cisplatin                                 | Anti-leishmanial  | Parazitin CD8 + T hücresi aracılı öldürülmesini artırabilir<br>Parazitlerin apoptoz benzeri hücre ölümüne neden olur               | (143-145) |
|  |   | Anti-trypanosoma  | Sitotoksik T lenfosit aracılı antitümör bağışıklığına neden olma   | (146)     |
|  | Platin, paladyum, rutenyum                | Anti-leishmanial  | DNA'yı bağlama yeteneklerinden kaynaklanan antitümör etkilere sahiptirler  | (145)     |
|  | Auranofin, aurothiomalate, aurothioglucos | <i>S. mansoni</i>   | <i>S. mansoni</i> 'nin tioredoksin glutatyon redüktaz (TGR) enziminin inhibisyonu  | (147)     |
|  |   | <i>P. falciparum</i>  | Auranofin, parazitin büyümesini engeller   | (148)     |

**\*Etik**

**Hakem Değerlendirmesi:** Editörler kurulu ve editörler kurulu dışında olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

**\*Yazarlık Katkıları**

Konsept: F.Ç., S.Ş., Dizayn: F.Ç., S.Ş., Veri Toplama veya İşleme: F.Ç., S.Ş., Analiz veya Yorumlama: S.Ş., F.Ç., Literatür Arama: F.Ç., S.Ş., Yazan: S.Ş., F.Ç.

**Çıkar Çatışması:** Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

**Finansal Destek:** Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

**KAYNAKLAR**

- Cooper GM, Hausman RE, Hausman RE. The cell: a molecular approach: ASM press Washington, DC; 2007.
- Butterfield LH. Cancer vaccines. *BMJ* 2015; 350: h988.
- Carbone M, Arron ST, Beutler B, Bononi A, Cavenee W, Cleaver JE, et al. Tumour predisposition and cancer syndromes as models to study gene-environment interactions. *Nat Rev Cancer* 2020; 20: 533-49.
- de Martel C, Ferlay J, Franceschi S, Vignat J, Bray F, Forman D, et al. Global burden of cancers attributable to infections in 2008: a review and synthetic analysis. *Lancet Oncol* 2012; 13: 607-15.
- Bouvard V, Baan R, Straif K, Grosse Y, Secretan B, El Ghissassi F, et al. A review of human carcinogens--Part B: biological agents. *Lancet Oncol* 2009; 10: 321-2.
- Group IW. IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. IARC; 2012.
- Siles-Lucas M, Nunes CP, Zaha A. Comparative analysis of the 14-3-3 gene and its expression in *Echinococcus granulosus* and *Echinococcus multilocularis* metacestodes. *Parasitology* 2001; 122(Pt 3): 281-7.
- Kaczanowski S, Sajid M, Reece SE. Evolution of apoptosis-like programmed cell death in unicellular protozoan parasites. *Parasit Vectors* 2011; 4: 1-8.
- Doenhoff M, Curtis RH, Ngaiza J, Modha J. Proteases in the schistosome life cycle: a paradigm for tumour metastasis. *Cancer Metastasis Rev* 1990; 9: 381-92.
- James ER, Green DR. Manipulation of apoptosis in the host-parasite interaction. *Trends Parasitol* 2004; 20: 280-7.
- Data and statistics, causes of death. Table 3. Estimated deaths per 100.000 population by cause and number state. World Health Organization. 2002. Available from: <https://www.who.int/>
- Cancer mortality among American Indians and Alaska Natives--United States, 1994-1998. *MMWR* 2003; 52: 704-7.
- Cong W, Liu G-H, Meng QF, Dong W, Qin SY, Zhang FK, et al. *Toxoplasma gondii* infection in cancer patients: prevalence, risk factors, genotypes and association with clinical diagnosis. *Cancer Lett* 2015; 359: 307-13.
- Garcia SB, Aranha AL, Garcia FRB, Basile FV, Pinto APM, de Oliveira EC, et al. A retrospective study of histopathological findings in 894 cases of megacolon: what is the relationship between megacolon and colonic cancer? *Rev Inst Med Trop Sao Paulo* 2003; 45: 91-3.
- Gandomani HS, Tarazoj AA, Siri FH, karimi Rozveh A, Hosseini S, Borujeni NN, et al. Essentials of bladder cancer worldwide: incidence, mortality rate and risk factors. *Biomed Res Ther* 2017; 4: 1638-55.
- Araújo A, Reinhard K, Ferreira LF, Pucu E, Chieffi PP. Paleoparasitology: the origin of human parasites. *Arq Neuropsiquiat* 2013; 71(9B): 722-6.
- Kang YJ, Jo JO, Cho MK, Yu HS, Leem SH, Song KS, et al. *Trichinella spiralis* infection reduces tumor growth and metastasis of B16-F10 melanoma cells. *Vet Parasitol* 2013; 196: 106-13.
- Callejas BE, Martínez-Saucedo D, Terrazas LI. Parasites as negative regulators of cancer. *Biosci Rep* 2018; 38: BSR20180935.
- Feng M, Cheng X. Parasite-associated cancers (blood flukes/liver flukes). *Adv Exp Med Biol* 2017; 193-205.



20. Batmonkh Z, Kallinikova V, Pakhorukova L, Kravtsov E, Karpenko L, Dalin M. In vivo anticancer activity of lysates from *Trypanosoma cruzi* of different genetic groups. *Bull Exp Biol Med* 2006; 142: 470-3.
21. Darani HY, Shirzad H, Mansoori F, Zabardast N, Mahmoodzadeh M. Effects of *Toxoplasma gondii* and *Toxocara canis* antigens on WEHI-164 fibrosarcoma growth in a mouse model. *Korean J Parasitol* 2009; 47: 175-7.
22. Ubillos L, Medeiros A, Cancela M, Casaravilla C, Saldaña J, Domínguez L, et al. Characterization of the carcinoma-associated Tk antigen in helminth parasites. *Exp Parasitol* 2007; 116: 129-36.
23. Errico DA, Medeiros A, Míguez M, Casaravilla C, Malgor R, Carmona C, et al. O-glycosylation in *Echinococcus granulosus*: identification and characterization of the carcinoma-associated Tn antigen. *Exp Parasitol* 2001; 98: 100-9.
24. Baldus SE, Engelmann K, Hänisch FG. MUC1 and the MUCs: a family of human mucins with impact in cancer biology. *Crit Rev Clin Lab Sci* 2004; 41: 189-231.
25. Thors C, Jansson B, Helin H, Linder E. Thomsen-Friedenreich oncofetal antigen in *Schistosoma mansoni*: localization and immunogenicity in experimental mouse infection. *Parasitology* 2006; 132: 73-81.
26. Slovin SE, Keding SJ, Ragupathi G. Carbohydrate vaccines as immunotherapy for cancer. *Immun Cell Biol* 2005; 83: 418-28.
27. Daneshpour S, Bahadoran M, Hejazi SH, Eskandarian AA, Mahmoudzadeh M, Darani HY. Common antigens between hydatid cyst and cancers. *Adv Biomed Res* 2016; 5: 9.
28. Baird JR, Byrne KT, Lizotte PH, Toraya-Brown S, Scarlett UK, Alexander MP, et al. Immune-mediated regression of established B16F10 melanoma by intratumoral injection of attenuated *Toxoplasma gondii* protects against rechallenge. *J Immunol* 2013; 190: 469-78.
29. Darani HY, Yousefi M. Parasites and cancers: parasite antigens as possible targets for cancer immunotherapy. *Future Oncol* 2012; 8: 1529-35.
30. Atayde VD, Jasiulionis MG, Cortez M, Yoshida N. A recombinant protein based on *Trypanosoma cruzi* surface molecule gp82 induces apoptotic cell death in melanoma cells. *Melanoma Res* 2008; 18: 172-83.
31. Molinari JL, Mejia H, White Jr AC, Garrido E, Borgonio VM, Baig S, et al. *Taenia solium*: a cysteine protease secreted by metacestodes depletes human CD4 lymphocytes in vitro. *Exp Parasitol* 2000; 94: 133-42.
32. Berry A, Iriart X, Fillaux J, Magnaval J. [Urinary schistosomiasis and cancer]. *Bull Soc Pathol Exot* 2017; 110: 68-75.
33. Khaled H. Schistosomiasis and cancer in Egypt. *J Adv Res* 2013; 4: 461-6.
34. Figueiredo JC, Richter J, Borja N, Balaca A, Costa S, Belo S, et al. Prostate adenocarcinoma associated with prostatic infection due to *Schistosoma haematobium*. Case report and systematic review. *Parasitol Res* 2015; 114: 351-8.
35. Sekiguchi A, Shindo G, Okabe H, Aoyanagi N, Furuse A, Oka T. [A case of metastatic lung tumor of the colon cancer with ova of *Schistosoma japonicum* in the resected lung specimen]. *Kyobu Geka* 1989; 42: 1025-8.
36. Chen MG. Assessment of morbidity due to *Schistosoma japonicum* infection in China. *Infect Dis Poverty* 2014; 3: 16.
37. Matsuda K, Masaki T, Ishii S, Yamashita H, Watanabe T, Nagawa H, et al. Possible associations of rectal carcinoma with *Schistosoma japonicum* infection and membranous nephropathy: a case report with a review. *Japan J Clin Oncol* 1999; 29: 576-81.
38. Van Tong H, Brindley PJ, Meyer CG, Velavan TP. Parasite infection, carcinogenesis and human malignancy. *EBioMedicine* 2017; 15: 12-23.
39. Qiu DC, Hubbard A, Zhong B, Zhang Y, Spear R. A matched, case-control study of the association between *Schistosoma japonicum* and liver and colon cancers, in rural China. *Ann Trop Med Parasitol* 2005; 99: 47-52.
40. Almeida GFG, Sarinho FW, de Abreu PC, Filho JBO, Moura MAL, Ribeiro LNB, et al. DNA Repair Defect and RAS Mutation in Two Patients With *Schistosoma mansoni*-Associated Colorectal Cancer: Carcinogenesis Steps or Mere Coincidence? *J Global Oncol* 2017; 3: 423-6.
41. Salim OE, Hamid HK, Mekki SO, Suleiman SH, Ibrahim SZ. Colorectal carcinoma associated with schistosomiasis: a possible causal relationship. *World J Surg Oncol* 2010; 8: 68.
42. Basílio-de-Oliveira CA, Aquino A, Simon EF, Eyer-Silva WA. Concomitant prostatic schistosomiasis and sdenocarcinoma: case report and review. *Braz J Infec Dis* 2002; 6: 45-9.
43. Madbouly KM, Senagore AJ, Mukerjee A, Hussien AM, Shehata M, Navine P, et al. Colorectal cancer in a population with endemic *Schistosoma mansoni*: is this an at-risk population? *Int J Colorectal Dis* 2007; 22: 175-81.
44. Kiremit MC, Cakir A, Arslan F, Ormeci T, Erkuot B, Albayrak S. The bladder carcinoma secondary to *Schistosoma mansoni* infection: A case report with review of the literature. *Int J Surg Case Rep* 2015; 13: 76-8.
45. Cuesta RA, Kaw YT, Duwaji MS. *Schistosoma mekongi* infection in a leiomyosarcoma of the small bowel: a case report. *Hum Pathol* 1992; 23: 471-3.
46. Müller M. [A young woman from Cameroon with rectal blood loss, intestinal Schistosomiasis and rectosigmoid carcinoma]. *Ned Tijdschr Geneesk* 2008; 152: 951-5.
47. Sripa B, Brindley PJ, Mulvenna J, Laha T, Smout MJ, Mairiang E, et al. The tumorigenic liver fluke *Opisthorchis viverrini*-multiple pathways to cancer. *Trend Parasitol* 2012; 28: 395-407.
48. Fava G, Lorenzini I. Molecular pathogenesis of cholangiocarcinoma. *Int J Hepatol* 2011.
49. Kim EM, Bae YM, Choi MH, Hong ST. Cyst formation, increased anti-inflammatory cytokines and expression of chemokines support for *Clonorchis sinensis* infection in FVB mice. *Parasitol Int* 2012; 61: 124-9.
50. Saltykova IV, Ogorodova LM, Bragina EY, Puzyrev VP, Freidin MB. *Opisthorchis felineus* liver fluke invasion is an environmental factor modifying genetic risk of atopic bronchial asthma. *Acta Trop* 2014; 139: 53-6.
51. Molyneux EM, Rochford R, Griffin B, Newton R, Jackson G, Menon G, et al. Burkitt's lymphoma. *Lancet* 2012; 379: 1234-44.
52. Torgbor C, Awuah P, Deutsch K, Kalantari P, Duca KA, Thorley-Lawson DA. A multifactorial role for *P. falciparum* malaria in endemic Burkitt's lymphoma pathogenesis. *PLoS Pathog* 2014; 10: e1004170.
53. Aka P, Vila MC, Jariwala A, Nkrumah E, Emmanuel B, Yagi M, et al. Endemic Burkitt lymphoma is associated with strength and diversity of *Plasmodium falciparum* malaria stage-specific antigen antibody response. *Blood* 2013; 122: 629-35.
54. Tanaka T, Hirata T, Parrott G, Higashiarakawa M, Kinjo T, Kinjo T, et al. Relationship among *Strongyloides stercoralis* infection, human T-cell lymphotropic virus type 1 infection, and cancer: a 24-year cohort inpatient study in Okinawa, Japan. *Am J Trop Med Hyg* 2016; 94: 365-70.
55. Gabet A-S, Mortreux F, Talarmin A, Plumelle Y, Leroy A, Gessain A, et al. High circulating proviral load with oligoclonal expansion of HTLV-1 bearing T cells in HTLV-1 carriers with strongyloidiasis. *Oncogene* 2000; 19: 4954-60.
56. Seo AN, Goo YK, Chung DI, Hong Y, Kwon O, Bae HI. Comorbid gastric adenocarcinoma and gastric and duodenal *Strongyloides stercoralis* infection: a case report. *Korean J Parasitol* 2015; 53: 95-9.
57. Tomaino C, Catalano C, Tiba M, Aron J. Su2012 A First Case Report of Colorectal Cancer Associated With Chronic *Strongyloides stercoralis* Colitis and the Complex Management Decisions That Follow. *Gastroenterology* 2015; 148: 575.
58. Bahrami S, Esmailzadeh S, Oryan A. Role of oxidative stress in concomitant occurrence of *Fasciola gigantica* and leiomyoma in cattle. *Vet Parasitol* 2014; 203: 43-50.
59. Pastille E, Frede A, McSorley HJ, Gräß J, Adamczyk A, Kollenda S, et al. Intestinal helminth infection drives carcinogenesis in colitis-associated colon cancer. *PLoS Pathog* 2017; 13: e1006649.
60. Andrade R, Dantas A, Pimentel L, Galiza G, Carvalho F, Costa V, et al. *Platynosomum fastosum*-induced cholangiocarcinomas in cats. *Vet Parasitol* 2012; 190: 277-80.
61. Kalantari N, Gorgani-Firouzjaee T, Ghaffari S, Bayani M, Ghaffari T, Chehrizi M. Association between *Cryptosporidium* infection and cancer: A systematic review and meta-analysis. *Parasitol Int* 2020; 74: 101979.

62. Liu J, Deng M, Lancto CA, Abrahamsen MS, Rutherford MS, Enomoto S. Biphasic modulation of apoptotic pathways in *Cryptosporidium parvum*-infected human intestinal epithelial cells. *Infect Immun* 2009; 77: 837-49.
63. Abdou AG, Harba NM, Afifi AF, Elnaidany NE. Assessment of *Cryptosporidium parvum* infection in immunocompetent and immunocompromised mice and its role in triggering intestinal dysplasia. *Int J Infect Dis* 2013; 17: 593-600.
64. Shen DF, Herbort CP, Tuailon N, Buggage RR, Egwuagu CE, Chan CC. Detection of *Toxoplasma gondii* DNA in primary intraocular B-cell lymphoma. *Modern Pathol* 2001; 14: 995-9.
65. Lu N, Liu C, Wang J, Ding Y, Ai Q. Toxoplasmosis complicating lung cancer: a case report. *Int Med Case Report J* 2015; 8: 37-40.
66. Sayyahfar S, Karimi A, Gharib A, Fahimzad A. Association of systemic anaplastic large cell lymphoma and active toxoplasmosis in a child. *Iran J Cancer Prev* 2015; 8: e3438.
67. Thomas F, Lafferty KD, Brodeur J, Elguero E, Gauthier-Clerc M, Missé D. Incidence of adult brain cancers is higher in countries where the protozoan parasite *Toxoplasma gondii* is common. *Biol Lett* 2012; 8: 101-3.
68. Motamedi M, Arab S, Moazzeni SM, Abadi MK, Hadjati J. Improvement of a dendritic cell-based therapeutic cancer vaccine with components of *Toxoplasma gondii*. *Clin Vac Immunol* 2009; 16: 1393-8.
69. Kim JO, Jung SS, Kim SY, Kim TY, Shin DW, Lee JH, et al. Inhibition of Lewis lung carcinoma growth by *Toxoplasma gondii* through induction of Th1 immune responses and inhibition of angiogenesis. *J Korean Med Sci* 2007; 22(Suppl): S38-46.
70. Herrera LA, Rodríguez U, Gebhart E, Ostrosky-Wegman P. Increased translocation frequency of chromosomes 7, 11 and 14 in lymphocytes from patients with neurocysticercosis. *Mutagenes* 2001;16: 495-7.
71. Twu O, Dessi D, Vu A, Mercer F, Stevens GC, De Miguel N, et al. *Trichomonas vaginalis* homolog of macrophage migration inhibitory factor induces prostate cell growth, invasiveness, and inflammatory responses. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2014; 111: 8179-84.
72. Menezes RC, Tortelly R, Gomes DC, Pinto RM. Nodular typhlitis associated with the nematodes *Heterakis gallinarum* and *Heterakis isolonche* in pheasants: frequency and pathology with evidence of neoplasia. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 2003; 98: 1011-6.
73. Cock-Rada AM, Medjkane S, Janski N, Yousfi N, Perichon M, Chaussepied M, et al. SMYD3 promotes cancer invasion by epigenetic upregulation of the metalloproteinase MMP-9. *Cancer Res* 2012; 72: 810-20.
74. Noya V, Bay S, Festari MF, García EP, Rodríguez E, Chiale C, et al. Mucin-like peptides from *Echinococcus granulosus* induce antitumor activity. *Int J Oncol* 2013; 43 :775-84.
75. Berriel E, Russo S, Monin L, Festari MF, Berois N, Fernández G, et al. Antitumor activity of human hydatid cyst fluid in a murine model of colon cancer. *ScientificWorldJournal* 2013; 2013: 230176.
76. Wang X, Fu B, Yang S, Wu X, Cui G, Liu M, et al. *Trichinella spiralis*--A potential anti-tumor agent. *Vet Parasitol* 2009; 159: 249-52.
77. Wang X, Liu M, Sun S, Liu X, Yu L, Wang X, et al. An anti-tumor protein produced by *Trichinella spiralis* induces apoptosis in human hepatoma H7402 cells. *Vet Parasitol* 2013; 194: 186-8.
78. da Silva Manoel-Caetano F, Borim AA, Caetano A, Cury PcM, Silva AE. Cytogenetic alterations in chagasic achalasia compared to esophageal carcinoma. *Cancer Genet Cytogenet* 2004; 149: 17-22.
79. Bellini MF, Manzato AJ, Silva AE, Varella-Garcia M. Chromosomal imbalances are uncommon in chagasic megaesophagus. *BMC Gastroenterol* 2010; 10: 20.
80. Ubillos L, Freire T, Berriel E, Chiribao ML, Chiale C, Festari MF, et al. *Trypanosoma cruzi* extracts elicit protective immune response against chemically induced colon and mammary cancers. *Int J Cancer* 2016; 138: 1719-31.
81. López NC, Valck C, Ramírez G, Rodríguez M, Ribeiro C, Orellana J, et al. Antiangiogenic and antitumor effects of *Trypanosoma cruzi* Calreticulin. *PLoS Negl Trop Dis* 2010; 4: e730.
82. Kallinikova V, Borisova E, Pakhorukova L, Ogloblina T, Batmonkh T, Kravtsov E, et al. [Immunization against *Trypanosoma cruzi* and tumor growth in mice]. *Med Parazitol (Mosk)* 2006; 9-12.
83. Kallinikova V, Batmonkh T, Kosobokova E, Pakhorukova L, Ogloblina T, Kravtsov E, et al. [Antibodies against *Trypanosoma cruzi* in intact mice and their oncoprotective effect]. *Med Parazitol (Mosk)* 2008; 11-5.
84. Zenina A, Kravtsov E, Tsetsegsaikhan B, Yashina N, Dalin M, Karpenko L, et al. The study of immunological component in antitumor effect of *Trypanosoma cruzi*. *Bull Exp Biol Med* 2008; 145: 352-4.
85. Kallinikova V, Matekin P, Ogloblina T, Leikina M, Kononenko A, Sokolova N, et al. [Anticancer Properties of Flagellate Protozoan *Trypanosoma cruzi* Chagas, 1909]. *Izv Akad Nauk Ser Biol* 2001; 299-311.
86. Abello-Cáceres P, Pizarro-Bauerle J, Rosas C, Maldonado I, Aguilar-Guzmán L, González C, et al. Does native *Trypanosoma cruzi* calreticulin mediate growth inhibition of a mammary tumor during infection? *BMC Cancer* 2016; 16: 731.
87. Hayes K, Cliffe L, Potten C, Booth C, Grecis R. *Trichuris muris* infection is associated with exacerbated intestinal tumours. *Immunol* 2013; 140: 102.
88. León-Cabrera S, Callejas BE, Ledesma-Soto Y, Coronel J, Pérez-Plasencia C, Gutiérrez-Cirlos EB, et al. Extraintestinal helminth infection reduces the development of colitis-associated tumorigenesis. *Int J Biol Sci* 2014; 10: 948-56.
89. Hunter CA, Yu D, Gee M, Ngo CV, Sevignani C, Goldschmidt M, et al. Cutting edge: systemic inhibition of angiogenesis underlies resistance to tumors during acute toxoplasmosis. *The J Immunol* 2001; 166: 5878-81.
90. Pidherney MS, Alizadeh H, Stewart GL, McCulley JP, Niederkorn JY. In vitro and in vivo tumoricidal properties of a pathogenic/free-living amoeba. *Cancer Lett* 1993; 72: 91-8.
91. Chen L, He Z, Qin L, Li Q, Shi X, Zhao S, et al. Antitumor effect of malaria parasite infection in a murine Lewis lung cancer model through induction of innate and adaptive immunity. *PLoS One* 2011; 6: e24407.
92. Ruiz-Manzano RA, Hernández-Cervantes R, Del Río-Araiza VH, Palacios-Arreola MI, Nava-Castro KE, Morales-Montor J. Immune response to chronic *Toxocara canis* infection in a mice model. *Parasite Immunol* 2019; 41: e12672.
93. McSorley HJ, Maizels RM. Helminth infections and host immune regulation. *Clin Microbiol Rev* 2012; 25: 585-608.
94. Certad G, Ngouanesavanh T, Guyot K, Gantois N, Chassat T, Mouray A, et al. *Cryptosporidium parvum*, a potential cause of colic adenocarcinoma. *Infect Agents Cancer* 2007; 2: 22.
95. Thuwajit C, Thuwajit P, Kaewkes S, Sripa B, Uchida K, Miwa M, et al. Increased cell proliferation of mouse fibroblast NIH-3T3 in vitro induced by excretory/secretory product(s) from *Opisthorchis viverrini*. *Parasitology* 2004; 129: 455-64.
96. Maksimova GA, Pakharukova MY, Kashina EV, Zhukova NA, Kovner AV, Lvova MN, et al. Effect of *Opisthorchis felinus* infection and dimethylnitrosamine administration on the induction of cholangiocarcinoma in Syrian hamsters. *Parasitol Int* 2017; 66: 458-63.
97. Turhan N, Esendagli G, Ozkayar O, Tunali G, Sokmensuer C, Abbasoglu O. Co-existence of *Echinococcus granulosus* infection and cancer metastasis in the liver correlates with reduced Th1 immune responses. *Parasite Immunol* 2015; 37: 16-22.
98. Chookami M, Sharafi S, Sefiddashti R, Bahadoran M, Pestechian N, Yousofi Darani H. Effect of alive protoscoleces of hydatid cyst on the growth of melanoma cells in mouse model. *J Isfahan Med School* 2014; 32: 281.
99. Altun A, Saraydin SU, Soylu S, Inan DS, Yasti C, Ozdenkaya Y, et al. Chemopreventive effects of hydatid disease on experimental breast cancer. *Asian Pac J Cancer Prev* 2015; 16: 1391-5.
100. Ranasinghe SL, Boyle GM, Fischer K, Potriquet J, Mulvenna JP, McManus DP. Kunitz type protease inhibitor EgKI-1 from the canine tapeworm *Echinococcus granulosus* as a promising therapeutic against breast cancer. *PLoS One* 2018; 13: e0200433.

101. Rostami SR, Daneshpour S, Mofid MR, Andalib A, Eskandariyan A, Yousofi HD. Effect of hydatid cyst antigens on inhibition of melanoma cancer growth in mouse model. *Cell Mol Biol (Noisy-le-grand)* 2018; 64: 1-5.
102. Cheever AW, Kuntz RE, Moore JA, Huang T. Proliferative epithelial lesions of the urinary bladder in cynomolgus monkeys (*Macaca fascicularis*) infected with *Schistosoma intercalatum*. *Cancer Res* 1976; 36: 2928-31.
103. Nyame K, Cummings R, Damian R. *Schistosoma mansoni* synthesizes glycoproteins containing terminal O-linked N-acetylglucosamine residues. *J Biol Chem* 1987; 262: 7990-5.
104. Meichenin M, Rocher J, Galanina O, Bovin N, Nifant'ev N, Sherman A, et al. Tk, a new colon tumor-associated antigen resulting from altered O-glycosylation. *Cancer Res* 2000; 60: 5499-507.
105. Freire T, Casaravilla C, Carmona C, Osinaga E. Mucin-type O-glycosylation in *Fasciola hepatica*: characterisation of carcinoma-associated Tn and sialyl-Tn antigens and evaluation of UDP-GalNAc: polypeptide N-acetylgalactosaminyltransferase activity. *Int J Parasitol* 2003; 33: 47-56.
106. Casaravilla C, Malgor R, Carmona C. Characterization of carbohydrates of adult *Echinococcus granulosus* by lectin-binding analysis. *J Parasitol* 2003; 89: 57-61.
107. Sharafi SM, Rafiei R, Rafiei R, Hadipour M, Shirzad H, Khanahmad H, et al. A Nonglycosylated 27 kDa molecule as common antigen between human breast cancer and *Echinococcus granulosus* hydatid cyst wall. *Adv Breast Cancer Res* 2016; 5: 90.
108. Sharafi SM, Shirzad H, Khanahmad H, Ataei B, Darani HY. Monoclonal antibodies production against a 40kDa band of hydatid cyst fluid. *Recent Pat Biotechnol* 2018; 12: 57-64.
109. Guzmán EA, Johnson JD, Linley PA, Gunasekera SE, Wright AE. A novel activity from an old compound: Manzamine A reduces the metastatic potential of AsPC-1 pancreatic cancer cells and sensitizes them to TRAIL-induced apoptosis. *Invest New Drugs* 2011; 29: 777-85.
110. Stein C, LaRocca R, Thomas R, McAtee N, Myers CE. Suramin: an anticancer drug with a unique mechanism of action. *J Clin Oncol* 1989; 7: 499-508.
111. McGeary RP, Bennett AJ, Tran QB, Cosgrove KL, Ross BP. Suramin: clinical uses and structure-activity relationships. *Mini Rev Med Chem* 2008; 8: 1384-94.
112. Kumar N, Singh R, Rawat DS. Tetraoxanes: synthetic and medicinal chemistry perspective. *Med Res Rev* 2012; 32: 581-610.
113. Chen HH, Zhou HJ, Fang X. Inhibition of human cancer cell line growth and human umbilical vein endothelial cell angiogenesis by artemisinin derivatives in vitro. *Pharmacol Res* 2003; 48: 231-6.
114. Van Huijsduijnen RH, Guy RK, Chibale K, Haynes RK, Peitz I, Kelter G, et al. Anticancer properties of distinct antimalarial drug classes. *PLoS One* 2013; 8: e82962.
115. Yousofi Darani H, Soozangar N, Khorami S, Taji F, Yousofi M, Shirzad H. Hydatid cyst protoscolices induce cell death in WEHI-164 fibrosarcoma cells and inhibit the proliferation of baby hamster kidney fibroblasts in vitro. *J Parasitol Res* 2012; 2012: 304183.
116. Sharma N, Thomas S, Golden EB, Hofman FM, Chen TC, Petasis NA, et al. Inhibition of autophagy and induction of breast cancer cell death by mefloquine, an antimalarial agent. *Cancer Lett* 2012; 326: 143-54.
117. Dou Q, Chen HN, Wang K, Yuan K, Lei Y, Li K, et al. Ivermectin induces cytostatic autophagy by blocking the PAK1/Akt axis in breast cancer. *Cancer Res* 2016; 76: 4457-69.
118. Diao H, Cheng N, Zhao Y, Xu H, Dong H, Thamm DH, et al. Ivermectin inhibits canine mammary tumor growth by regulating cell cycle progression and WNT signaling. *BMC Vet Res* 2019; 15: 276.
119. Intuyod K, Hahnvajanawong C, Pinlaor P, Pinlaor S. Anti-parasitic drug ivermectin exhibits potent anticancer activity against gemcitabine-resistant cholangiocarcinoma *in vitro*. *Anticancer Res* 2019; 39: 4837-43.
120. Nishio M, Sugimachi K, Goto H, Wang J, Morikawa T, Miyachi Y, et al. Dysregulated YAP1/TAZ and TGF- $\beta$  signaling mediate hepatocarcinogenesis in *Mob1a/1b*-deficient mice. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2016; 113: E71-80.
121. Liu Y, Fang S, Sun Q, Liu B. Anthelmintic drug ivermectin inhibits angiogenesis, growth and survival of glioblastoma through inducing mitochondrial dysfunction and oxidative stress. *Biochem Biophys Res Commun* 2016; 480: 415-21.
122. Liu J, Liang H, Chen C, Wang X, Qu F, Wang H, et al. Ivermectin induces autophagy-mediated cell death through the AKT/mTOR signaling pathway in glioma cells. *Biosci Rep* 2019; 39: BSR20192489.
123. Kircik LH, Del Rosso JQ, Layton AM, Schaubert J. Over 25 years of clinical experience with ivermectin: an overview of safety for an increasing number of indications. *J Drugs Dermatol* 2016; 15: 325-32.
124. Zhang P, Zhang Y, Liu K, Liu B, Xu W, Gao J, et al. Ivermectin induces cell cycle arrest and apoptosis of HeLa cells via mitochondrial pathway. *Cell Prolif* 2019; 52: e12543.
125. Hashimoto H, Messerli SM, Sudo T, Maruta H. Ivermectin inactivates the kinase PAK1 and blocks the PAK1-dependent growth of human ovarian cancer and NF2 tumor cell lines. *Drug Discov Ther* 2009; 3: 243-6.
126. Kodama M, Kodama T, Newberg JY, Katayama H, Kobayashi M, Hanash SM, et al. In vivo loss-of-function screens identify KPNB1 as a new druggable oncogene in epithelial ovarian cancer. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2017; 114: E7301-E10.
127. Zhang X, Qin T, Zhu Z, Hong F, Xu Y, Zhang X, et al. Ivermectin augments the in vitro and in vivo efficacy of cisplatin in epithelial ovarian cancer by suppressing Akt/mTOR signaling. *Am J Med Sci* 2020; 359: 123-9.
128. Sharmeen S, Skrtic M, Sukhai MA, Hurren R, Gronda M, Wang X, et al. The antiparasitic agent ivermectin induces chloride-dependent membrane hyperpolarization and cell death in leukemia cells. *Blood* 2010; 116: 3593-603.
129. Nambara S, Masuda T, Nishio M, Kuramitsu S, Tobo T, Ogawa Y, et al. Antitumor effects of the antiparasitic agent ivermectin via inhibition of Yes-associated protein 1 expression in gastric cancer. *Oncotarget* 2017; 8: 107666-77.
130. Melotti A, Mas C, Kuciak M, Lorente-Trigos A, Borges I, Ruiz i Altaba A. The river blindness drug ivermectin and related macrocyclic lactones inhibit WNT-TCF pathway responses in human cancer. *EMBO Mol Med* 2014; 6: 1263-78.
131. Zhu M, Li Y, Zhou Z. Antibiotic ivermectin preferentially targets renal cancer through inducing mitochondrial dysfunction and oxidative damage. *Biochem Biophys Res Commun* 2017; 492: 373-8.
132. Nappi L, Aguda AH, Al Nakouzi N, Lej-Garolla B, Beraldi E, Lallous N, et al. Ivermectin inhibits HSP27 and potentiates efficacy of oncogene targeting in tumor models. *J Clin Invest* 2020; 130: 699-714.
133. Gallardo F, Mariamé B, Gence R, Tilkin-Mariamé AF. Macrocyclic lactones inhibit nasopharyngeal carcinoma cells proliferation through PAK1 inhibition and reduce in vivo tumor growth. *Drug Des Devel Ther* 2018; 12: 2805-14.
134. Gallardo F, Teiti I, Rochaix P, Demilly E, Jullien D, Mariamé B, et al. Macrocyclic lactones block melanoma growth, metastases development and potentiate activity of anti-BRAF V600 inhibitors. *Clinical Skin Cancer* 2016; 1: 4-14. e3.
135. Deng F, Xu Q, Long J, Xie H. Suppressing ROS-TFE3-dependent autophagy enhances ivermectin-induced apoptosis in human melanoma cells. *J Cel Biochem* 2018. doi: 10.1002/jcb.27490.
136. Luque-Ortega JR, Cruz LJ, Albericio F, Rivas L. The antitumoral decapeptide IB-01212 kills *Leishmania* through an apoptosis-like process involving intracellular targets. *Mol Pharm* 2010; 7: 1608-17.
137. Marek M, Kannan S, Hauser AT, Mourão MM, Caby S, Cura V, et al. Structural basis for the inhibition of histone deacetylase 8 (HDAC8), a key epigenetic player in the blood fluke *Schistosoma mansoni*. *PLoS Pathog* 2013; 9: e1003645.
138. Sumanadasa SD, Goodman CD, Lucke AJ, Skinner-Adams T, Sahama I, Haque A, et al. Antimalarial activity of the anticancer histone deacetylase inhibitor SB939. *Antimicrob Agents Chemother* 2012; 56: 3849-56.



139. Sithranga Boopathy N, Kathiresan K. Anticancer drugs from marine flora: an overview. *J Oncol* 2010; 2010: 214186.
140. Hemer S, Brehm K. In vitro efficacy of the anticancer drug imatinib on *Echinococcus multilocularis* larvae. *Int J Antimicrob Agents* 2012; 40: 458-62.
141. Beckmann S, Grevelding C. Imatinib has a fatal impact on morphology, pairing stability and survival of adult *Schistosoma mansoni* in vitro. *Int J Parasitol* 2010; 40: 521-6.
142. Kiara SM, Okombo J, Masseno V, Mwai L, Ochola I, Borrmann S, et al. In vitro activity of antifolate and polymorphism in dihydrofolate reductase of *Plasmodium falciparum* isolates from the Kenyan coast: emergence of parasites with Ile-164-Leu mutation. *Antimicrob Agents Chemother* 2009; 53: 3793-8.
143. Kaur S, Sachdeva H, Dhuria S, Sharma M, Kaur T. Antileishmanial effect of cisplatin against murine visceral leishmaniasis. *Parasitol Int* 2010; 59: 62-9.
144. Tavares J, Ouaisi M, Ouaisi A, Cordeiro-da-Silva A. Characterization of the anti-Leishmania effect induced by cisplatin, an anticancer drug. *Acta Trop* 2007; 103: 133-41.
145. Navarro M, Gabbiani C, Messori L, Gambino D. Metal-based drugs for malaria, trypanosomiasis and leishmaniasis: recent achievements and perspectives. *Drug Discov* 2010; 15: 1070-8.
146. Bonse S, Richards JM, Ross SA, Lowe G, Krauth-Siegel RL. (2, 2', 6', 2''-Terpyridine) platinum (II) Complexes Are Irreversible Inhibitors of *Trypanosoma cruzi* Trypanothione Reductase But Not of Human Glutathione Reductase. *J Med Chem* 2000; 43: 4812-21.
147. Alger HM, Williams DL. The disulfide redox system of *Schistosoma mansoni* and the importance of a multifunctional enzyme, thioredoxin glutathione reductase. *Mol Biochem Parasitol* 2002; 121: 129-39.
148. Sannella AR, Casini A, Gabbiani C, Messori L, Bilia AR, Vincieri FF, et al. New uses for old drugs. Auranofin, a clinically established antiarthritic metalloid drug, exhibits potent antimalarial effects in vitro: Mechanistic and pharmacological implications. *FEBS Lett* 2008; 582: 844-7.



# Şırnak'ta Eksternal Oftalmomiyaz Olguları

## *External Ophthalmomyiasis Cases in Şırnak*

✉ Kemal Gültekin<sup>1</sup>, ✉ Sefer Özer Babat<sup>2</sup>, ✉ Erdal Polat<sup>3</sup>, ✉ Derya Dirim Erdoğan<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Şırnak Devlet Hastanesi, Göz Hastalıkları Kliniği, Şırnak, Türkiye

<sup>2</sup>Şırnak Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Anabilim Dalı, Şırnak, Türkiye

<sup>3</sup>İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

<sup>4</sup>Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Parazitoloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

Cite this article as: Gültekin K, Babat SÖ, Polat E, Dirim Erdoğan D. External Ophthalmomyiasis Cases in Şırnak. Türkiye Parazitoloj Derg 2022;46(2):163-5.

### ÖZ

Miyazların etken olduğu dermatolojik olgular seyahat hastalıklarının yaklaşık %20'sini oluşturmaktadır ve bu olguların yaklaşık %5'inde de oküler tutulum görülmektedir. İnsanlarda görülen oküler enfestasyon olgularının çoğunda da etken olan *Oestrus ovis* (*O. ovis*) larvalarının konjunktiva tutulumu eksternal oftalmomiyaza neden olmaktadır. Temmuz ve Ekim aylarında, gözde hareket eden yabancı cisim hissi, yanma, batma, sulanma, kızarıklık ve göz kapağında şişlik şikayetleri ile Şırnak Devlet Hastanesi Göz Polikliniği'ne başvuran üç hastaya, konjunktiva üzerinden çıkarılan birinci dönem *O. ovis* larvalarına bağlı eksternal oftalmomiyaz tanısı konulmuştur. Larvaların çıkarılmasını takip eden birkaç gün içerisinde hastalardaki tüm semptomlar ortadan kalkmıştır. Küçükbaş hayvancılık faaliyetlerinin yoğun olarak yapıldığı bölgelerde benzer göz şikayetleriyle başvuran hastalarda ayrı tanı olarak *O. ovis*'e bağlı oftalmomiyaz akılda tutulmalıdır.

**Anahtar Kelimeler:** Eksternal oftalmomiyaz, *Oestrus ovis*, Türkiye

### ABSTRACT

Dermatological cases caused by myiasis make up approximately 20% of travel diseases. Ocular involvement occurred in approximately 5% of these myiasis cases. The conjunctival involvement of *Oestrus ovis* (*O. ovis*) larvae, which is the active agent in most ocular infestation cases in humans, causes external ophthalmomyiasis. External ophthalmomyiasis was diagnosed because of *O. ovis* first-stage larvae that were removed from the conjunctiva of three patients who applied to the Şırnak State Hospital Eye Clinic with complaints of foreign body sensation, burning, stinging, watering, and redness in the eyes and swelling of the eyelids in July and October. All symptoms of the patients disappeared within a few days after the removal of the larvae. Ophthalmomyiasis due to *O. ovis* must be kept in mind in the differential diagnosis of patients presenting with similar eye complaints in areas where sheep and goat husbandry is performed intensely.

**Keywords:** External ophthalmomyiasis, *Oestrus ovis*, Turkey

### GİRİŞ

Seyahat hastalıkları arasında bildirilen her beş dermatolojik olgudan birini miyazlar oluşturmaktadır (1). İnsan miyaz olgularında en sık cilt yaraları, göz, nazofarenks ve ürogenital sistem tutulumu görülürken bu olguların yaklaşık %5'inde oküler tutulum görülmektedir. Oküler enfestasyonda larvaların konjunktiva tutulumu eksternal oftalmomiyaza neden olmaktadır (2). İnsanlarda görülen eksternal oftalmomiyaz olgularında etken *Oestrus ovis* (*O. ovis*) larvaları başta olmak üzere *Hypodermis bovis* ve *Rhinoestrus purpureus* larvalarıdır (3).

*O. ovis*'in yaşam döngüsünde asıl konak koyun, keçi ve bazı yaban hayvanları iken insan rastlantısal konaktır. Küçükbaş hayvancılığın yaygın olduğu Asya, Afrika, Orta Doğu, Orta Amerika ve Akdeniz Havzası ülkelerinin birçok bölgesinde genellikle iklimin sıcak olduğu Haziran ile Eylül ayları arasında *O. ovis* kaynaklı oftalmomiyaz enfestasyonları bildirilmiştir (4).

Klinik belirtiler enfestasyonun yerleşim yerine göre değişiklik göstermektedir. Eksternal oftalmomiyazda kornea, konjunktiva ve göz kapağında görülen larvaların ağız yapısındaki çengeller ile gövde kısmındaki dikensi yapılar yırtılma, kızarıklık, ödem ve batma hissi gibi non-spesifik konjunktivit benzeri semptomlara neden olabilir. Ayrıca epitel



Geliş Tarihi/Received: 23.11.2021 Kabul Tarihi/Accepted: 21.01.2022

**Yazar Adresi/Address for Correspondence:** Sefer Özer Babat, Şırnak Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Anabilim Dalı, Şırnak, Türkiye

**Tel/Phone:** +90 532 065 56 15 **E-Posta/E-mail:** sozerbabat@gmail.com **ORCID ID:** orcid.org/0000-0002-7665-1606

dokusunun erezyonu, kornea ülseri, sekonder enfeksiyonlar ve alerjik reaksiyonlar da görülebilir. İnternal oftalmomiyazda larvaların skleraya girip göz küresine göç etmesi iridosiklit, vitrit, endoftalmi ve optik atrofi gibi ciddi komplikasyonlara yol açabilir. Larvaların orbitaya girmesiyle oluşan orbital oftalmomiyazda ise oküler adneks ve optik sinir etkilenebilir (1,5).

Bu çalışmada, Türkiye'nin Güney Doğusu'nda yer alan Suriye ve Irak ile sınır komşusu olan Şırnak ilinde Temmuz ve Ekim aylarında Şırnak Devlet Hastanesi Göz Hastalıkları Polikliniği'ne gözde hareket eden yabancı cisim hissi, yanma, batma, sulanma, kızarıklık ve göz kapağında şişlik şikayetleri ile başvuran, *O. ovis*'in etken olduğu üç eksternal oftalmomiyaz olgusu sunulmaktadır.

### Olgu 1

Şırnak kırsalında küçükbaş hayvan yetiştiriciliği yapan 19 yaşında erkek hasta, sağ gözde hareket eden yabancı cisim hissi, yanma, batma, sulanma, kızarıklık ve kapak şişliği şikayetleri ile Şırnak Devlet Hastanesi Göz Hastalıkları Polikliniği'ne başvurmuş ve yapılan muayenede siliyer enjeksiyon, kapak ödemi, pseudomembran ile birlikte 3 adet 1 mm boyutunda larva tespit edilmiştir (Şekil 1). Larvalar çıkarıldıktan kısa bir süre sonra hastanın tüm semptomları ortadan kalkmış ve 10. günde yapılan kontrolde herhangi bir komplikasyon saptanmamıştır.

### Olgu 2

Şırnak kırsalında yaşayan 12 yaşındaki erkek hasta, sağ gözde hareket eden yabancı cisim hissi, kaşıntı, batma, sulanma, kızarıklık, fotofobi ve kapak şişliği şikayetleri ile Şırnak Devlet Hastanesi Göz Polikliniği'ne başvurmuş ve yapılan muayenede siliyer enjeksiyon, kemozis, kapak ödemi, pseudomembran ve subkonjunktival hemoraji ile birlikte 3 adet 1 mm boyutunda larva tespit edilmiştir (Şekil 2). Larvalar çıkarıldıktan kısa bir süre sonra hastanın tüm semptomları ortadan kalkmış ve 10. günde yapılan kontrolde herhangi bir komplikasyon saptanmamıştır.

### Olgu 3

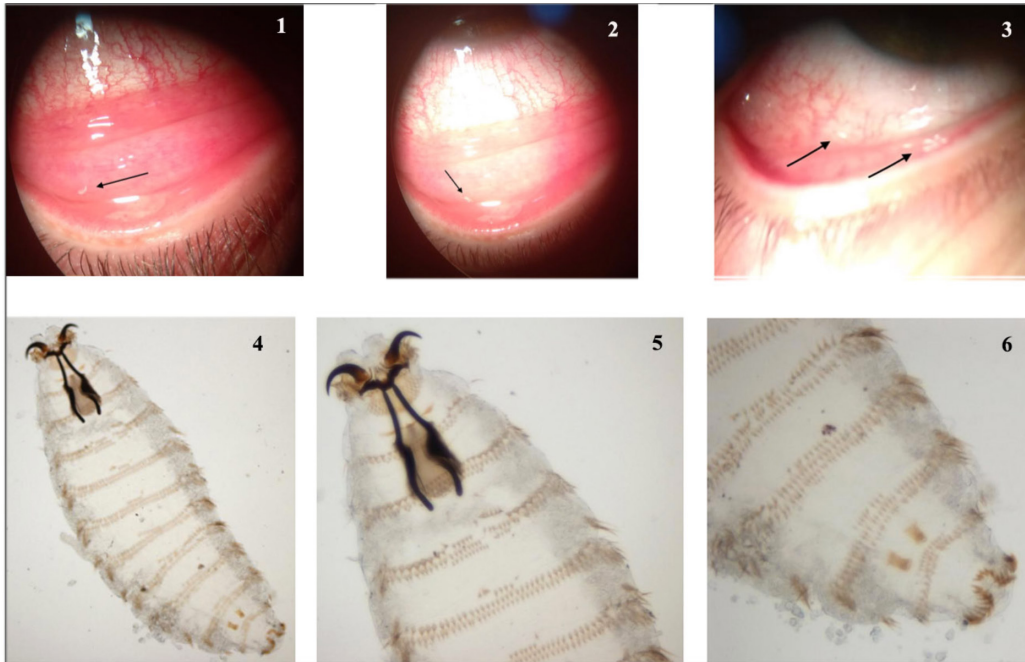
Şırnak kırsalında küçükbaş hayvan yetiştiriciliği yapan 51 yaşında erkek hasta, sol gözde hareket eden yabancı cisim hissi, yanma, kaşıntı, batma, sulanma ve kızarıklık şikayeti ile Şırnak Devlet Hastanesi Göz Polikliniği'ne başvurmuş ve yapılan muayenede siliyer enjeksiyon ile birlikte 10 adet 1 mm boyutunda larva tespit edilmiştir. Larvalar çıkarıldıktan kısa bir süre sonra hastanın tüm semptomları ortadan kalkmış ve 10. günde yapılan kontrolde herhangi bir komplikasyon saptanmamıştır (Şekil 3).

Her bir olgudan çıkarılan larvalar formaldehit içerisinde İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarı'na gönderilmiş ve yapılan morfolojik incelemede larvaların sefalik ve son segment yapısının tipik özelliklerine göre birinci dönem *O. ovis* larvaları olduğu tespit edilmiştir (Şekil 4-6) (1,5).

### Tartışma

İnsanlarda rastlantısal olarak enfestasyon yapan ve genellikle eksternal oftalmomiyaza neden olan *O. ovis*, daha çok sıcak iklimlerde yaygın olarak görülen bir küçükbaş hayvan parazitidir (1). Kornea boyunca hareket eden larvalar ağız yapılarında bulunan çengelleriyle konjunktival kanamalara ve keratite neden olabilmektedirler (6). Eksternal oftalmomiyaz genellikle tahriş, batma, hareketli yabancı cisim, ışığa duyarlılık ve ağrı şikayetlerine neden olmakla birlikte, larvaların derin dokuya ulaşarak kornea hasarı oluşturması durumunda körlük gelişebilmektedir (7). Fakat *O. ovis* larvalarında proteolitik enzimler bulunmadığı için korneaya geçmeleri ve oküler yapılarda hasara neden olmaları beklenmemektedir (1).

Dünya'da sıcak ve nemli bölgelerde sık görülen *O. ovis*'e bağlı miyaz olgularına ılıman bölgelerde nadiren rastlanılmaktadır. *O. ovis*'e bağlı miyaz olguları Akdeniz Havzası ülkelerinde endemik iken, Orta Avrupa'da sporadik olarak bildirilmektedir



**Şekil 1.** Birinci olguda konjunktiva üzerinde larva; 2. İkinci olguda konjunktiva üzerinde larva; 3. Üçüncü olguda konjunktiva üzerinde çok sayıda larva; 4. *O. ovis* birinci dönem larva (10X10); 5. *O. ovis*'e özgü larva dış yapısı ve faringeal sklerit (20X10); 6. Larva gövde segmenti üzerinde düzenlenmiş geriye dönük dikensi yapılar (20X10)

(8). İtalya'nın Sicilya Bölgesi'nden gelen çobanların yaklaşık %80'inin hayatlarında en az bir kere *O. ovis*'e bağlı miyaz geçirdiği belirtilmiştir (1).

Bildirdiğimiz üç olgudan ikisi küçükbaş hayvan yetiştiricisi iken, diğeri de küçükbaş hayvancılığın yoğun olarak yapıldığı kırsal alanda yaşamaktadır. Yapılan çalışmalarda özellikle Kuzey Afrika ve Güney Avrupa'da küçükbaş hayvanlarda *O. ovis*'in ciddi bir prevalansa sahip olduğu ve bu durumun insan olgularında artışa neden olabileceği bildirilmektedir (7). *O. ovis* olguları genellikle hayvancılık faaliyetleriyle ilişkilendirilmektedir. Ancak ülkemizde hayvancılık yapılan alanlarda bulunma öyküsü olmayan ve büyük şehirde yaşayan olgular da bildirilmiştir (6,9).

Türkiye'de bugüne kadar Aydın (10), Niğde (9), Hakkari (11), Bolu (12), Erzurum (13,14), İstanbul (5,6), Kayseri (15), Van (2), Gaziantep (16), Mersin (17), Burdur (18), Muğla (19) ve Konya'dan (20) *O. ovis* etkenli eksternal oftalmomyiazis olguları bildirilmiştir. Bu çalışmada Şırnak ilinde etkeni *O. ovis* olan eksternal oftalmomyiazis olguları ilk defa sunulmuştur.

Şırnak'ta özellikle küçükbaş hayvancılığın yaygın olduğu kırsal kesimler başta olmak üzere ülkemizde şehir merkezlerinde yaşayan ve gözde kızarıklık, hareket eden yabancı cisim hissi, yanma, batma, sulanma ile göz kapağında şişlik gibi şikayetlerle başvuran hastalarda ayırıcı tanıda *O. ovis*'e bağlı oftalmomyiazis akıld tutulmalıdır.

#### \*Etik

**Hasta Onayı:** Makalede geçen 3 olguya ait hastalardan onay alınmıştır.

**Hakem Değerlendirmesi:** Editörler kurulu tarafından değerlendirilmiştir.

#### \*Yazarlık Katkıları

Cerrahi ve Medikal Uygulama: K.G., Konsept: S.Ö.B., D.D.E., Dizayn: S.Ö.B., D.D.E., Veri Toplama veya İşleme: K.G., S.Ö.B., E.P., D.D.E., Analiz veya Yorumlama: K.G., S.Ö.B., E.P., D.D.E., Literatür Arama: S.Ö.B., D.D.E., Yazan: S.Ö.B.

**Çıkar Çatışması:** Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

**Finansal Destek:** Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

#### KAYNAKLAR

1. Brini C, Nguon B, Miglietta E, Sala L, Acutis PL, Riina MV, et al. Rhinomyiasis by *Oestrus ovis* in a tourist returning from Corsica. *Parasitol Res* 2019; 118: 3217-21.

2. Çalışkan S, Uğurbaş SC, Sağdıç M. Ophthalmomyiasis externa: Three cases caused by *Oestrus ovis* larvae in Turkey. *Trop Doct* 2014; 44: 230-2.
3. Özyol P, Özyol E, Sankur F. External ophthalmomyiasis: a case series and review of ophthalmomyiasis in Turkey. *Int Ophthalmol* 2016; 36: 887-91.
4. Pupiç-Bakrač A, Pupiç-Bakrač J, Škara Kolega M, Beck R. Human ophthalmomyiasis caused by *Oestrus ovis*-first report from Croatia and review on cases from Mediterranean countries. *Parasitology Res* 2020; 119: 783-93.
5. Kunduracı MS, Kutlutürk I, Tanındı Duman G, Polat E. Ophthalmomyiasis Externa: A Case Report. *Türkiye Parazitolojisi Dergisi* 2020; 44: 261-3.
6. Akçakaya AA, Sargin F, Aslan ZI, Sevimli N, Sadigov F. External ophthalmomyiasis seen in a patient from Istanbul, Turkey. *Türkiye Parazitolojisi Dergisi* 2014; 38: 205-7.
7. Basmacıyan L, Gabrielle PH, Valot S, Sautour M, Buisson JC, Creuzot-Garcher C, et al. *Oestrus ovis* external ophthalmomyiasis: A case report in Burgundy France. *BMC Ophthalmol* 2018; 22: 335.
8. Ahaduzzaman M. The global and regional prevalence of oestrosis in sheep and goats: A systematic review of articles and meta-analysis. *Parasitol Vectors* 2019; 12: 346.
9. Yar K, Özcan AA, Koltaş IS. [External ophthalmomyiasis: case reports]. *Türkiye Parazitolojisi Dergisi* 2011; 35: 224-6.
10. Eyigör H, Dost T, Dayanir V, Başak S Eren H. A case of naso-ophthalmic myiasis. *Kulak Burun Bogaz İhtis Dergisi* 2008; 18: 371-373.
11. İstek Ş. Ophthalmomyiasis externa from Hakkari, the south east border of Turkey. *BMJ Case Rep* 2014; 2014: bcr2013201226.
12. Çelik T. Bilateral External Ocular Myiasis Infestation: A Case Report. *Türk J Ophthalmol* 2014; 44: 256-8.
13. Uslu H, Salman İA, Coşkun MV, Pınar CL, Akkaş Ö. *Oestrus Ovis* (Sheep Bot Fly), Eksternal Oftalmomyiazis: A Case Report. *Muş Alparslan University Journal of Science* 2014; 2: 231-5.
14. İlhan A, Yolcu Ü, Gündoğan FÇ, Şen A, Akay F. [Ophthalmomyiasis externa: a case report]. *TAF Prev Med Bull* 2015; 14: 177-80.
15. Köksal M, Altun S, Bayer H. A Rare Conjunctivitis Case: External Ophthalmomyiasis. *Türk J Ophthalmol* 2014; 44: 316-8.
16. Dokur M, Eroglu F, Ipek DNS, Ulutasdemir N. Two different myiasis cases in southeast of Turkey: ophthalmomyiasis and cutaneous myiasis. *Parasitol Res* 2015; 114: 2767-70.
17. Sundu C, Dinç E, Kurtuluş UC, Yıldırım Ö. Ophthalmomyiasis externa: A report of three cases. *Türk J Ophthalmol* 2015; 45: 220-2.
18. Usta G, Zisan Karslioglu M, Adanir R. Differential diagnosis and proper approach for ophthalmomyiasis externa: an experience of 12 patients. *Eur Res J* 2015; 1: 50-4.
19. Özyol P, Özyol E, Sankur F. External ophthalmomyiasis: a case series and review of ophthalmomyiasis in Turkey. *Int Ophthalmol* 2016; 36: 887-91.
20. Dadacı Z, Saraçlıgil B, Macin S. External Ophthalmomyiasis Caused by *Oestrus Ovis*. *Selcuk Med J* 2020; 36: 51-3.

DOI: 10.4274/tpd.galenos.2021.65375 BİLGİLENDİRME section added "Bu makale İnan KARAKUŞ'a ait "Bazı Sağlık Kuruluşlarına Başvuran İshalli Çocuklarda Bağırsak Parazitlerinin Sıklığı" başlıklı Yüksek Lisans Tezinin kısaltılmış halidir".