T. C.
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

ÜRTİKERLİ HASTALARDA *BLASTOCYSTİS* SPP. SAPTANMASI VE ALT TİPLERİNİN BELİRLENMESİ

Laman MUSAYEVA

YÜKSEK LİSANS TEZİ

TIBBİ MİKROBİYOLOJİ ANABİLİM DALI

Danışman

Doç. Dr. Salih MAÇİN

Konya-2020

T. C.
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

ÜRTİKERLİ HASTALARDA *BLASTOCYSTİS* SPP. SAPTANMASI VE ALT TİPLERİNİN BELİRLENMESİ

Laman MUSAYEVA

YÜKSEK LİSANS TEZİ

TIBBİ MİKROBİYOLOJİ ANABİLİM DALI

Danışman

Doç. Dr. Salih MAÇİN

Bu araştırma Selçuk Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü tarafından 19202027 proje numarası ile desteklenmiştir.

Konya-2020

S.Ü. Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürlüğü'ne

Laman MUSAYEVA tarafından savunulan bu çalışma, jürimiz tarafından Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı'nda Yüksek Lisans Tezi olarak oy birliği ile kabul edilmiştir.

Jüri Başkan:	Prof. Dr. Recep KEŞLİ Selçuk Üniversitesi	İmza
Danışman:	Doç. Dr. Salih MAÇİN Selçuk Üniversitesi	İmza
Üye:	Doç. Dr. Bahadır FEYZİOĞLU Necmettin Erbakan Üniversitesi	İmza

ONAY:

Bu tez, Selçuk Üniversitesi Lisansüstü Eğitim-Öğretim Yönetmenliği'nin ilgili maddeleri uyarınca yukarıdaki jüri üyeleri tarafından uygun görülmüş ve Enstitü Yönetim Kurulu …… tarih ve ……sayılı kararı ile kabul edilmiştir.

Prof. Dr. F. Hümeyra YERLİKAYA AYDEMİR
SBE Müdürü

ÖNSÖZ

"Bir hocanın en güzel eseri yetişdirdiği öğrencileridir" bu prinsipe dayanarak benim gibi onlarla öğrencisinin hayatına işık tutan saygıdeğer danışman hocam Doç. Dr. Salih MAÇİN'e sonsuz teşekkürlerimi sunarım. Özellikle tez dönemimde sabırla ve büyük bir ilgiyle benden esirgemediğiniz engin bilgi ve tecrübeleriniz için, bana faydalı olabilmek için elinizden gelenin fazlasını sunduğunuz için size her zaman minnetdar olacağım. Her zaman sizin adınıza, emeğinize saygı duyarak gelecekte de sizi gururlandırmaya çalışacağım.

Tıbbi Mikrobiyoloji Yüksek Lisans başvurumu kabul etmekle eğitim hayatımda önemli rolü olan çok sevdiğim, saygı duyduğum hocam Sayın Prof. Dr. Duygu FINDIK'a, eğitimim boyunca her şey için Sayın Prof. Dr. E.İnci Tuncer'e, Sayın Prof. Dr. Uğur Arslan'a, Sayın Prof. Dr. Recep Keşli'ye ve Sayın Doç. Dr. Hatice Türk Dağı'na çok teşekkür ederim.

"Ürtikerli hastalarda *Blastocystis* spp. saptanması ve alt tiplerinin belirlenmesi" isimli tez projemin gerçekleşmesi için gerekli hasta sayına uluşmamda benden yardımlarını esirgemeyen değerli hocam Dermatoloji Anabilim Dalı Başkanı Doç. Dr. Gülcan SAYLAM KURTİPEK'e teşekkür ederim.

Tez projem boyunca parazitoloji laboratuvarının inceliklerini bana öğreten, örneklerin mikroskobik incelenmesinde Sayın Sağlık Teknisyeni Kasım Çilek abime sonsuz teşekkürler.

Bu çalışma boyunca manevi desteğini ve yardımlarını benden hiç esirgemeyen, her zaman yanımda olan değerli arkadaşım Ruqiyye Semedzade'ye teşekkürlerimi sunarım.

Ayrıca hayatım boyunca her türlü fedakarlıktan kaçınmayan sevgi ve destekleriyle bugünlere gelmemde çok büyük katkıları olan aileme özellikle sevgili anneannem Kifayet ALİYEVA'ya, annem Dürdane MUSAYEVA'ya, babam Zafer MUSAYEV'e ve kardeşim Nicat MUSAYEV'e sonsuz teşekkürler.

Lisansüstü eğitim sürecinde pratik eğitimimde her zaman yardımcı olan Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarı çalışanlarına teşekkür ederim.

Laman MUSAYEVA

Konya/2020

İÇİNDEKİLER

SİMGELER VE KISALTMALAR ..... **iv**
ÖZET ..... **vi**
SUMMARY ..... **vii**
TABLOLAR VE ŞEKİLLER DİZİNİ ..... **viii**
1.GİRİŞ **1**
1.1. Tarihçe ve Sınıflandırma 3
1.2. Morfoloji 4
1.2.1. Vaküoler form 5
1.2.2. Granüler form 7
1.2.3. Ameboid Form 8
1.2.4. Kist formu 8
1.2.5. Multivakuoler Form ve Avakuoler Form 9
1.3. Alt tipler 10
1.4. Epidemiyoloji 11
1.5.Hayat Döngüsü 12
1.6. Patogenez 13
1.7. Klinik 15
1.8. Tanı 16
1.8.1. Mikroskobik Tanı 17
1.8.2. Kültür Yöntemi 17
1.8.3. Serolojik Yöntemler 18
1.8.4. Moleküler Yöntemler 19
1.9. Tedavi **20**
2. ÜRTİKER **22**
2.1. Epidemiyoloji 22
2.2. Patogenez 23
2.3. Klinik 25
2.4. Tanı 28
2.5. Tedavi 30
3. GEREÇ VE YÖNTEM **33**
3.1. Örneklerin Toplanması 33
3.2. Kullanılan Solüsyonlar 33
3.2.1. Nativ 33
3.2.2. Lugol 33

3.2.3. Formalinli Tüp 33
3.2.4. 1X TBE (Tris-borik asit-EDTA) 33
3.2.5. Agaroz Jel 34
3.3. Genomik DNA İzolasyonu 34
3.4. Polimeraz Zincir Reaksiyonu 36
3.4.1. Master Miks Solüsyonunun Hazırlanması 37
3.4.2. Polimeraz Zincir Reaksiyonu Uygulanması 37
3.4.3. Agaroz Jel Elektroforezi ve Görüntülenmesi 38
3.5. Sekans Analizi 38
4. BULGULAR 39
5. TARTIŞMA 44
6. SONUÇ VE ÖNERİLER 56
7. KAYNAKLAR 57
8. EKLER 66
Ek A. Etik Kurul Onay Formu 66
EK B. Sorgulama Formu 67
EK C. Bilgilendirilmiş Gönüllü Onam Formu 68
EK D. Turnitin raporu 70
9. ÖZGEÇMİŞ 75

SİMGELER VE KISALTMALAR

ABD : Amerika Birleşik Devletleri

ACE : Anjiyotensin dönüştürücü enzim

AIDS : Kazanılmış immün yetmezlik sendromu

AÜ : Akut ürtiker

DBÜ : Gecikmiş basınç ürtikeri

DNA : Deoksiribonükleik asit

dNTP : Deoksinukleozit tri-fosfat

EDTA : Etilendiamin tetraasetik asit

EIA : Egzersize bağlı anaflaksi

ELISA : Enzim bağlı immünosorbent testi

ESR : Sedimantasyon

FECT : Formalin eter konsantrasyon tekniği

FRET : Floresans Rezonansı Enerji Transferi

XIVC : Ksenik in vitro kültür

IFA : İndirekt floresan antikor testi

IgA : Immünoglobulin A

IgE : Immünoglobulin E

IgG : Immünoglobulin G

IL : İnterlökin

IBS : İrritabl Bağırsak Sendromu

KSÜ : Kronik spontan ürtiker

KÜ : Kronik ürtiker

MEM : Minimal Essentialmedium

mM : Milimetre

mL : Mililitre

MLO : Mitokondri-benzer Organeli

NaCl : Sodyum klorür

NSAİD : Nonsteroidal Antiinflamatuar İlaçlar

OSDT : Otolog serum deri testi

PAF : Trombosit aktive edici faktör

PCR : Polymerase Chain Reaction

PZR : Polimeraz Zincir Reaksiyonu

RAST : Radyoallergosorbent

RNA : Ribonükleik asit

RT-PZR : Gerçek zamanlı polimeraz zincir reaksiyonu

SLE : Sistemik lupus eritamatozus

spp. : Species

SSU-rRNA : Küçük-alt ünite ribozomal RNA

ST : Alt Tip

STS-PZR : Sequence tagged site-PZR

TBE : Tris-Borik asit EDTA

TEM : Transmisyon Elektron Mikroskobu

TMP-SMX : Trimetoprim-sülfametoksozol

TSB : Triptik Soy Broth

°C : Santigrat derece

µL : Mikrolitre

ÖZET

T. C.
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

Ürtikerli Hastalarda *Blastocystis* spp. Saptanması Ve Alt Tiplerinin Belirlenmesi

Laman MUSAYEVA

Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

YÜKSEK LİSANS TEZİ / KONYA, 2020

Bu tez çalışmasında ürtiker tanısı almış hastalarda *Blastocystis* spp. saptanması, parazit ile ilişkili ürtiker sıklığının belirlenmesi ve bu hastaların kontrol grubu hastalarla karşılaştırılması amaçlanmıştır. *Blastocystis* türleri, insan ve hayvanlarda yaygın olarak görülen enterik protozoonlardır. Günümüzde 17 alt tipi saptanmış olup bunlardan dokuzu insandan izole edilmiştir. İnsanda saptanan bazı alt türlerinin patojenite ile ilişkili, bazı alt türlerin ise apatojen olduğu düşünülmektedir.

Çalışmamıza Selçuk Üniversitesi, Tıp Fakültesi Dermatoloji polikliniğine Şubat 2019 - Şubat 2020 tarihleri arasında başvuran 100 ürtiker tanılı hastadan oluşan hasta grubu ve sağlıklı 100 gönüllüden oluşan kontrol grubu dahil edildi. Nativ-lugol yöntemi kullanılarak direkt mikroskobik inceleme yapıldı ve *Blastocystis* spp. morfoloji formlarının en az birinin görülmesi sonucu pozitif olarak kabul edildi. PZR ve sekanslama yöntemleri kullanılarak *Blastocystis* alt tipleri belirlendi. Ayrıca çalışmada hasta grubuna hasta şikayetleri, sosyo-ekonomik seviye ve hijyen gibi bilgileri içeren bir anket uygulanarak, *Blastocystis* spp. varlığı ile bu değişkenler arasındaki ilişki araştırıldı.

Hasta grubundan alınan 100 gaita örneğinin 9'unda (%9) *Blastocystis* spp. pozitif olarak bulundu. Hasta grubuna ait pozitif olan örneklerin, 2'sinde (2%) *Entamoeba* spp. ve *Blastocystis* spp. birlikte, 7'sinde (%7) sadece *Blastocystis* spp. saptandı ve negatif olan örneklerde başka parazit bulunmadı. Kontrol grubundan alınan 100 gaita örneğinin toplam 5'inde (%5) *Blastocystis* spp. pozitif olarak bulundu. Kontrol gurubuna ait pozitif olan örneklerin 1'inde (1%) *Entamoeba* spp. ve *Blastocystis* spp. birlikte, 4'ünde (%4) sadece *Blastocystis* spp. saptandı ve negatif olan örneklerin 2'sinde (2%) *Entamoeba* spp. bulundu. Hasta grubunda belirlenen *Blastocystis* alt tip dağılımı: ST2 (n=4, %44,4), ST3 (n=3, %33,3), ST1 (n=1, %11,1), ST4 (n=1, %11,1) şeklinde, kontrol grubunda belirlenen *Blastocystis* alt tip dağılımı: ST3 (n=2, %40), ST1 (n=2, %40), ST2 (n=1, %20) şeklinde bulundu.

Çalışmamızda *Blastocystis* spp. varlığı, kontrol grubu hastalarda yapılan parazit incelemesi sonucu hasta grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte daha düşük saptandı. Alt tiplerin belirlenmesi sonucu ürtiker hasta grubunda ST2 alt tipinin yüksek oranda bulunması patojenite açısından önemli rol oynadığını gösterebilir. Çalışmamızda hasta grubundaki en yaygın bildirilen beş semptom (kaşıntı, kızarıklık, kabarıklık, ateş ve şişkinlik) değerlendirildiğinde kaşıntı ve kızarıklık semptomlarıyla *Blastocystis* alt tip dağılımının ilişkili olabileceği düşünülmektedir. Özellikle ST2 ile şişkinlik ve karın ağrısı semptomu ilişkisi dikkat çekmektedir.

Anahtar Sözcükler: alt tip, *Blastocystis* spp., PZR, ürtiker.

SUMMARY

REPUBLIC of Turkey
SELCUK UNIVERSITY
HEALTH SCIENCES INSTITUTE

BLASTOCYSTİS SPP. DETECTİON İN PATİENTS WİTH URTİCARİA AND DETERMİNATİON OF SUBTYPES

Laman Musayeva
Deparment of Medical Microbiology

MASTER THESIS/ KONYA-2020

In this thesis, it was aimed to detect *Blastocystis* spp. in patients diagnosed with urticaria, to determine the frequency of urticaria associated with the parasite, and to compare these patients with control group patients. *Blastocystis* species are enteric protozoans commonly seen in humans and animals. Today, 17 subtypes have been identified, nine of which have been isolated from humans. Some subspecies detected in humans are thought to be related to pathogenicity, and some subspecies to be apatogenous.

Our study included a patient group consisting of 100 patients with urticaria who applied to the Dermatology outpatient clinic of Selçuk University Faculty of Medicine between February 2019 and February 2020, and a control group consisting of 100 healthy volunteers who applied to the Medical Microbiology Laboratory of Selçuk University, Faculty of Medicine. Direct microscopic examination was performed using the native-lugol method and the result of seeing at least one of the Blastocystis morphology forms was accepted as positive. *Blastocystis* spp. subtypes were determined using PCR and sequencing methods. In addition, a questionnaire containing information such as patient complaints, socio-economic level and hygiene was applied to the patient group in the study, and the relationship between the presence of *Blastocystis* spp. and these variables was investigated.

Blastocystis spp. was found to be positive in 9 (9%) of 100 stool samples taken from the patient group. *Entamoeba* spp. and *Blastocystis* spp. were found together in 2 (2%) of the positive samples belonging to the patient group, and only *Blastocystis* spp. was found in 7 (7%) of them and no other parasites were found in the negative samples. *Blastocystis* spp. was found to be positive in 5 (5%) of 100 stool samples taken from the control group. *Entamoeba* spp. and *Blastocystis* spp. were detected together in 1 (1%) of the positive samples belonging to the control group, only *Blastocystis* spp. was detected in 4 (4%) of the samples and *Entamoeba* spp. was found in 2 (2%) of the negative samples. *Blastocystis* subtype was found distribution determined in the patient group: ST2 (n = 4, 44,4%), ST3 (n = 3, 33,3%), ST1 (n = 1, 11,1%), ST4 (n = 1, 11,1%), *Blastocystis* subtype distribution determined in the control group: ST3 (n = 2, 40%), ST1 (n = 2, 40%), ST2 (n = 1, 20%).

In our study, the parasite examination of the control group patients in terms of *Blastocystis* spp. was found to be lower, although it was not statistically significant, compared to the patient group. The high rate of ST2 in the urticaria patient group as a result of determining subtypes may indicate that it plays an important role in terms of its pathogenicity. In our study, when the five most commonly reported symptoms (itching, rash, swelling, fever and swelling) in the patient group are evaluated, it is thought that the itching and rash symptoms may be related to the *Blastocystis* subtype distribution. Especially, its relation with ST2 with bloating and abdominal pain symptoms is remarkable.

Keywords: *Blastocystis* spp., PCR, subtype, urticaria.

TABLOLAR DİZİNİ

Tablo 1. *Blastocystis* alt tiplerini belirlemek için kullanılan primerler 36

Tablo 2. PCR Miks İçeriği 37

Tablo 3. *Blastocystis* geni için PZR ısıl döngü ve süre diyagramı 38

Tablo 4. Hasta ve kontrol grupunun yaş ve cinsiyet dağılımı 39

Tablo 5. Hasta ve kontrol gruplarına göre saptanan parazit dağılımı..... 40

Tablo 6. *Blastocystis* alt tiplerinin hasta ve kontrol gruplarına göre dağılımı 42

Tablo 7. Hasta şikayetlerinin akut ve kronik ürtiker hasta gruplarına göre dağılımı 43

Tablo 8. Hasta grubu *Blastocystis* spp. pozitif hastaların semptomlarıyla alt tipleri arasındaki ilişkisi..... 43

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1: *Blastocystis* spp.'nin morfolojik formları : (a) vakuoler form, (b) granüler form, (c) ameboid form, (d) kist formları. Çubuk-10 μm (Parija ve Jeremiah 2013).. 5

Şekil 2: *Blastocystis* spp.'nin evrimi (Özcel ve ark 2007)..... 13

Şekil 3: Direkt mikroskobik incelemede farklı boyutlarda görülen *Blastocystis* spp. vakuoler formları (Bu çalışma) 40

Şekil 4. PZR ile pozitif saptanan *Blastocystis* spp. jel görüntüsü. Hasta grubu (a,b,c,d,e,f,g,h,ı) ve kontrol grubu (j,k,l,m,n) *Blastocystis* spp. genleri 119 bp boyutunda görülmektedir 41

Şekil 5. Çift yönlü okunan *Blastocystis* DNA dizilerinden birine ait kromatogram dosyası..... 42

1. GİRİŞ

Blastocystis hominis (B. hominis) insan bağırsak protozoonları arasında en çok rastlanan parazit olmasına karşın patojenitesi halen tartışılmaktadır (Ok ÜZ 1995). *B.hominis*'in oluşturduğu hastalık *Blastocystosis* olarak isimlendirilmiştir (Silberman ve ark 1996). Bağışıklığı baskılanmış hastalarda ciddi enfeksiyonlara yol açarak sağaltıma direnç göstermesi parazitin daha sık gündeme gelmesine neden olmuştur (Ok 2007). Bu parazit önemli ölçüde morfolojik değişkenlik ve karyotip çeşitliliği göstermektedir (Noël ve ark 2005). Anaerobik bir protozoon olan *B.hominis* insan kalın bağırsak epiteli ve lümeninde yaşamaktadır. Parazitin konak üzerinde çeşitli mekanizmalarla zararlı veya faydalı etkilere sebep olabileceği 17 farklı alt tipi tanımlanmıştır (Alfellani ve ark 2013).

Yapılan çalışmalar sonucu insanlarda *Blastocystis* prevalansı gelişmiş ülkelerde (% 1,5 ila % 10) gelişmekte olan ülkelere (% 30 ila % 50) göre daha aşağı oranda görünmektedir ve belirli bir ülkede bile, rapor edilen yaygınlık oranları büyük ölçüde değişmektedir (Stenzel ve Boreham 1996).

*B.hominis'*in çeşitli boyutlarda toplam 6 formu tanımlanmıştır. Bunlar; vakuoler, granüler, kist, ameboid, multivakuoler ve avakuoler formlardır (Mandell ve ark 2005). En çok saptanan formlardan biri olan vakuolar form 4 ila 15 μm arasında ölçülür ve büyük ölçüde (2-200 μm) değişkendir. Vakuoler formdan farklı olarak granüler form intrasitoplazmik granüller ile karakterizedir. Ameboid formu patogenezde önemli olduğu düşünülmüştür ve nadiren saptanır. Kist formu son yıllarda 2 ila 5 μm büyüklüğünde tanımlanmıştır ve boyutu küçük olduğundan dışkı döküntüsü olarak yanlış tanımlanılabilir (Mandell 2009).

Blastocystis'in tanısında inceleme için kullanılan materyal gaita örneğidir. Gaita örneğinde parazitin spesifik şekilleri görülerek tanı konur. Tanı için en çok kullanılan yöntem direkt mikroskobik inceleme olsa da yardımcı tanı olarak kültür yöntemleri de kullanılmaktadır. Polimeraz zincir reaksiyonu (PZR) yönteminin duyarlılığı % 94 olarak belirlenmiştir (Saygı 2016). Parazitin alt tiplerinin saptanmasında iki yaklaşım yaygın olarak tercih edilmektedir. Bunlardan birincisi; küçük-alt ünite ribozomal RNA kodlayan genin (SSU-rRNA) kısmen

sekanslanmasıdır. Alt tiplere özgü primerlerin kullanıldığı "sequence tagged site polimerase chain reaction" (STS-PCR) ise ikinci önemli yöntemdir (Stensvold 2013).

Enfeksiyonun asemptomatik seyreden formu için tedavi önerilmemektedir. Blastosistoz tedavisinde metronidazol, trimetoprim-sülfametoksozol (TMP-SMX) ve iyodokinol en çok kullanılan ilaçlardır. Ancak bu ilaçların farmakolojik etkileri farklılık göstermektedir (Mandell 2009).

Diğer paraziter hastalıklarda olduğu gibi *Blastocystis* enfeksiyonundan korunmak için önemli olan faktörler kişisel hijyen, eğitim ve çevre temizliğidir (Saygı 2016).

Plazma sızıntıları nedeniyle meydana gelen ürtiker deride veya mukozada geçici şişliklerle karakterize edilir. Ürtiker yüzeysel dermis ödemi ile tanımlanır. Ürtiker aynı zamanda kaşıntılı ve merkezleri pembe veya soluk renkli döküntülerle karakterize edilir (Bolognia ve ark 2012).

Bir ürtiker atağı altı haftadan az devam ederse akut ürtiker olarak tanımlanmaktadır. Ataklar daha uzun devam ederse, kronik ürtiker olarak tanımlanmaktadır. Akut ürtiker genel olarak çocuk ve gençlerde, kronik ürtiker ise erişkinlerde daha sık rastlanır (Özkaragöz ve Özkaragöz 2006).

Ürtiker etiyolojisi otoimmünite, allerji, ilaçlar, enfeksiyonlar ve diyet pseudoallerjenleri gibi farklı nedenlere bağlıdır. Yapılmış tam bir fizik muayene sonrasında ürtiker idiopatik olarak (nedeni açıklanamayan) değerlendirilebilir. Bu nedenle, ürtiker tanısı koyulduğu zaman; tanı anemneze dayandırılmalı, diyet ve fiziksel nedenlere bağlı tetiklenmeler, kan testleri, deri biyopsi ve deri testleri gibi araştırmalarla desteklenmelidir. Ürtiker kronik seyirli (uzun yıllar süren) ve toplumda yaygın bir hastalıktır. Ancak uygun tedaviyle kontrol altına alınabilir (Bolognia ve ark 2012).

Çalışmamızda, ütiker tanısı almış çocuk ve erişkin hastalarda *Blastocystis* spp. açısından değerlendirilmesi, parazit ile ilişkili ürtiker sıklığının belirlenmesi, bu hastaların sağlıklı kontrol grupları ile karşılaştırılması amaçlanmıştır. Bunun için çalışmaya dahil edilen kişilerden alınan gaita örnekleri direkt bakı (nativ-lugol yöntemi) ve dışkı konsantrasyon yöntemiyle incelendi. İnceleme sonrası gaitada

Blastoctysis spp. saptanan hasta örnekleri PZR yöntemiyle çalışılmıştır. *Blastocystis* alt tiplerini belirlemek için çift bazlı sekanslama analizi yapılmıştır. Ayrıca ürtiker tanısı almış hastalarla anket çalışması yapılmıştır. Araştırmaya katılmak tamamen gönüllülük esasına dayanmaktadır.

1.1.Tarihçe ve Sınıflandırma

Blastocystis hominis yaygın bir parazit olduğu halde sınıflandırılması halen tartışılmakta olan bir konudur. 1967 yılına dek bu parazit mantar olarak düşünülmüştür (Ok ve ark 1995). İlk kez Alexeieff 1911 yılında *Blastocystis* cinsini farklı bir organizma olarak tanımlamış ve *B.enterocola* adını önermiştir (Stenzel ve Boreham 1996). Daha sonra 1912 yılında E.Brumpt tarafından tanımlanmıştır (Brumpt 1922). İzole edildiği konaklara göre Schizosaccharomyces grubuna yerleştirilen *Blastocystis*, taksonomik olarak farklı şekillerde isimlendirilmiştir. Farklı konaklarda farklı *Blastocystis* türlerinin yerleşdiği fikri insanlardan elde edilen izolatların *B. hominis* olarak adlandırılması ireli sürülmüştür. Uzun süre yapılan araştırmalardan sonra 1973 yılında Zierdt bu parazitin yaşam döngüsünü bildirmiştir ve 1978 yılında *Blastocystea* sınıfı ile *Blastocystida* takımını oluşturmuştur (Zierdt 1973, Zierdt 1978). Mikroorganizmanın anti-protozoal ilaçlara duyarlı olması, mantar besiyerlerinde üremesi, antimikotiklere karşı dirençli olması; 33°C'nin altında çoğalamaması, 30°C'nin altında ölmesi, bağırsak protozoonları için hazırlanan besiyerlerinde üremesi, kültürde ürerken bakterilere gereksinim duyması, endodiyogeni ile çoğalması, yavaş hareket eden yalancı ayakların olması gibi nedenlerle *B.hominis*'in bir protozoon olarak kabul edilmesi öngörülmüştür (Zierdt ve Williams 1974, Jiang ve He 1993).

Yapılan RNA gen analizlerine dayanan bir çalışma sonucu bu parazitin kahverengi algler gibi Stramenophiles içinde yer alabileceğini göstermiştir (Silberman ve ark 1996). Kahverengli algler, diatomlar ve başka canlıların dahil olduğu Stramenophiles grubu bir ve çok hücreli protistleri kapsayan heterojen bir gruptan oluşmaktadır. Yapılan araştırmalar Chromista alemi içerisinde bir alt-alem olan Heterokontophyta ile Stramenopiles grubunun karakteristik özelliklerinin benzer olduğu tespit edilmiştir. Çalışmaların sonucuna dayanarak Chromista aleminin Heterokonophyta alt-aleminde *Blastocystis* spp. taksonomik olarak sınıflandırılmıştır. Genetik olarak heterojen olan bu parazit, farklı türlerinin

(*Blastocystis* subtype 1-30) çok olması sebebiyle *Blastocystis* olarak isimlendirilmiştir (Clark ve ark 2013). *Blastocystis* diğer stramenopillerden farklı olarak kamçıya sahip değildir. Bu nedenle, haraketsizdir. Parazitin bu özellikleri gözönünde bulundurularak; *Blastocystis* için Blastocystea adı verilen yeni bir sınıf oluşturulmuştur. Parazitin günümüzde kullanılan en güncel sistematikası aşağıdaki şekilde gösterilmektedir (Cavalier-Smith 1998, Tan 2008).

Domain Eukaryota

Kingdom Chromalveolata

Phylum Heterokontophyta

Class Blastocystae

Order Blastocystida

Family Blastocystidae

Genus Blastocystis

Species *Blastocystis hominis*

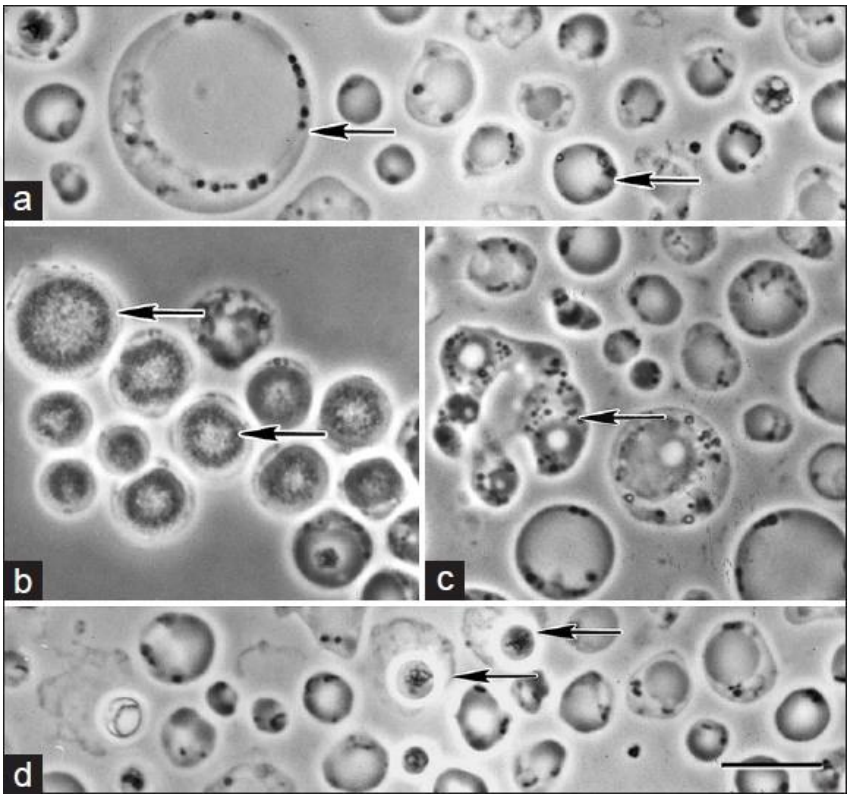
1.2. Morfoloji

*B.hominis'*in çeşitli boyutlarda toplam 6 formu tanımlanmıştır. Bunlar; vakuoler, granüler, kist, ameboid, multivakuoler ve avakuoler formlardır. Son çalışmalarda en çok saptanan formların kist ve multivakuoler form olduğu ve bu formların kültür besiyerlerinde bir-birine dönüştüğü bildirilmiştir. Bağırsakta enfeksiyonun oluşmasına *B.hominis*'in kist formunun neden olduğu düşünülmektedir (Mandell ve ark 2005). Kültür besiyerlerinde üreyen örneklerde görülen formlar dışkıda görülen formlara nısbeten büyük santral vakuollü ve yüzey örtülerinin daha ince olduğu bildirilmiştir (Ok ve ark 1995).

En çok saptanan formlardan biri olan vakuolar form 4 ila 15 μm arasında ölçülür ve büyük ölçüde değişkendir. Vakuoler formdan farklı olarak granül form intrasitoplazmik granüller ile karakterize olunur. Ameboid formu patogenezde önemli olduğu düşünülmüştür ve nadiren saptanır. Kist formu son yıllarda 2 ila 5 μm

büyüklüğünde tanımlanmıştır ve boyutu küçük olduğundan yanlış tanımlanılabilir (Bennett ve ark 2014).

Blastocystis'in 4 önemli morfolojik formunun in-vitro kültürü yapılmıştır: vakuolar, granüler, ameoboid ve kist formu. Vakuoler ve granüler formu in-vitro kültürde ve dışkıda en çok saptanan ve tanınabilen formdur. Yapılan çalışmalar irregüler ameboid formun sadece patogenezde rol oynayabileceğini göstermiştir. *Blastocystis* izolatlarının tanımlanması için insan ve hayvanlarda tespit edilen izolatların SSU-rRNA tabanlı araştırmalar sonucunda subtipleri (*Blastocystis* ST1-17) belirlenmiştir (Saygı 2016).



Şekil 1: *Blastocystis* spp.'nin morfolojik formları : (a) vakuoler form, (b) granüler form, (c) ameboid form, (d) kist formları. Çubuk-10 μm (Parija ve Jeremiah 2013).

1.2.1. Vakuoler Form

Vakuoler form rutin tanıda işık mikroskobuyla aranan *B. hominis*'in en tipik formdur. Bu form hafif veya yuvarlak, düzensiz bir çepere sahiptir. Boyutları 2 ile 200 μm arasında değişiklik göstermektedir. Gaita örneklerinde yaklaşık 4-15 μm boyutunda görülmektedir. Ancak yapılan kültürlerde daha geniş boyutlarda görülebilir (Hızaler ve ark 2018). Vakuoler form bir veya iki çekirdeğe sahiptir.

Yapılan araştırmalar sonucunda birden fazla çekirdeği olan izolatlar da belirlenmiştir. Yapılan mikroskopilerde eğer hücre iki çekirdekliyse her bir çekirdeğin hücrenin karşı kenarlarında görüldüğü saptanmıştır. Çekirdek sferik veya ovoidal formdadır. Mikroskopi raporlarında hilal şeklindeki kromatin kütlesinin çekirdeğin sonunda görüldüğü bildirilmiştir (Tan ve ark 2001).

Formun adından belli olduğu gibi hacminin yaklaşık % 90'nı vakuoler yapıdadır. Periodik asit schiff, sudan Black B boyaları ile karbohidrat ve lipid varlığı vasıtası ile vakuolün depo görevi ortaya çıkarılmıştır. Morfolojik açıdan farklı vakuoller saptanmıştır. Genel olarak vakuoller çok sayıda granüllerden oluşmaktadır. Ancak granüler forma geçişte granüllerin gelişmesini sağlayan bir yapı olduğu belirlenmiştir. *Blastocystis*'in vakuoler formunun sitoplazması tipik olarak ökaryotlarda bulunan organelleri içermektedir (Tan 2008).

Sitoplazma merkezi vakuol tarafından kenara itilmiş bir periferde yerleşmektedir. Hücre sitoplazmasının kalınlaştığı alanda; çekirdek, mitokondri-benzer organeli (MLO), golgi ve mikrotübüller yer almaktadır. Vezikül-benzeri veya filament-benzeri yapıları ise sitoplazma merkezi vakuole doğru evajine olarak oluşturmaktadır. Genellikle sitoplazmada çekirdeğin yanında yer alan ovoid şekilli olan MLO'nin (0,5–2 μm) sayısı bazı hücrelerde yüzlerle saptanmıştır (Yarlett ve Tan 2007).

Protozonun yüzey tabakası (fibriler tabaka veya kapsül) hücresel elemanları çevrelemiştir. Bir araştırmada, tavuk, domuz, maymun ve insandan izole ettikleri *Blastocystis* izolatlarını elektron mikroskobu ile incelemişlerdir. Mikroskopi sonucunda protozoonun etrafını çevreleyen fibriler bir yapı bulunmuş ve kalınlığının izolatlar arasında farklılık olduğu belirtilmiştir. (Cassidy ve ark 1994). Bununla birlikte, genellikle yeni izole edilmiş *Blastocystis'*lerde bu tabaka kalın olmuş ve laboratuvar kültürlerinde giderek inceldiği gösterilmiştir (Tan 2008). Paraziti çevreleyen bu fibriler yapının işlevinin ozmotik şoklardan paraziti korumak ve bakterileri yakalamak olduğu düşünülmektedir (Zaman ve ark 1995). Slime tabakası veya kapsül dış sitoplazmik zarın etrafında farklı kalınlık ve morfolojide olup yüzey örtüsü görevini yapmaktadır. Uzun kültür periyodunda slime tabakasının incelip kaybolduğu bildirilmiştir (Stenzel ve Boreham 2001, Tan ve ark 2002).

Merkezi vakuol protozoonun en sık gözlenen hücresel yapısı olup, görevi tam olarak bilinmemektedir. Ayrıca, filipin indikatörü ile merkezi vakuolda kolesterol bulunduğu bildirilmiştir. Yapılan çalışmalarda, bu yapının yağ deposu ve karbonhidrat olarak hücre bölünmesinde ve büyümesinde kullanıldığı bildirilmiştir (Yoshikawa ve Hayakawa 1996). Benzer araştırmalar sonucunda programlı hücre ölümü sırasında ortaya çıkan apoptotik cisimciklerin depolanmasında ve hücre dışına salınmasında merkezi vakuolün rolü olabileceği belirtilmiştir (Nasirudeen ve ark 2001).

1.2.2. Granüler Form

Vakuoler formlara kıyasla, granüler formlar daha az derecede pleomorfizm gösterir. Ortalama çapı 15 μm ila 25 μm arasında değişen granüler formların en büyüğü 80 μm olarak saptanmıştır (Zierdt 1973, Zierdt ve Williams 1974). İntrasitoplazmik granüller ile karakterizedir. Aksenik olmayan besiyerlerinde, antibiyotik eklenmiş besiyerlerinde ve uzun süre devam ettirilen kültürlerde en sık rastlanan formdur (Yamada ve Yoshikawa 2012). Merkezinde lipit, metabolik, veya üreme granülleri ile gizleyen yüzlerce mitokondri içermektedir. Granüllü görünümü; küçük veziküllerin, yağ damlacıklarının, miyelin-benzeri inklüzyonların ve kristalin granüllerinin oluşturduğu gösterilmiştir (Dunn ve ark 1989).

Araştırmacılar tarafından yapılmış sitokimyasal çalışmalar granüllerin büyük bir kısmının lipitlerden (özellikle fosfolipid ve yağ asitlerden) oluştuğu belirlenmiştir. Ayrıca, protein olarak bilinen küçük granüller ise bazı hücrelerde gözlemlenmiştir. Farklı morfolojiye sahip olan granüller farklı bileşenlere de sahiptir. Granüler formun vakuoler formdan dönüşümüne sebep olan durumlar; kültür ortamında artan serum konsantrasyonları, MEM (Minimal essentialmedium) ortamına transferi ve aksenisazyonda bazı antibiyotiklerin kullanılması, özellikle norfloksasin ve amfoterisin B'nin eklenmesi olarak bildirilmiştir. Gösterilen bu koşullar granüler formun vakuoler formdan dönüşümünün çeşitli koşullar altında gerçekleştiğini göstermektedir. (Boreham ve Stenzel 1993).

Yapılmış elektron mikroskopik çalışmalar sonucunda metabolik, üreme ve lipit granülleri olmak üzere üç tip granül tanımlamıştır. Sadece sitoplazmada bulunan metabolik granüller organizmanın çeşitli metabolik yollarını yürütmekle ilişkilidir.

Genellikle merkezi bedende görülen üreme granülleri şizogonideki rollerinin önerisi halen tartışılmaktadır. (Suresh ve ark 1994, Tan ve ark 2003). Depolama gövdesi olarak işlev gören lipid granülleri hem sitoplazmada hem de merkezde görülür. (Tan ve Zierdt 1973).

1.2.3. Ameboid Form

Bu form dışkı ve kültürler içerisinde çok az rastlanılmaktadır. Genel olarak mikroskopide; 2.6-7.8 mm çapında düzensiz şekilli, sıklıkla psödopodlarıyla tanımlanmaktadır. Ameboid form, psödopodlarının olmasına rağmen hareketsizdirler (Tan 2008).

Transmisyon elektron mikroskobu (TEM) ve işık mikroskopu ile yapılmış mikroskobik incelemeler sonucu ameboid formda merkezi vakuolün bulunduğu saptanmıştır. Ayrıca, yalancı ayak benzeri sitoplazmik uzantılarda çok sayıda MLO ve golgi'nin yer aldığı belirtilmiştir (Tan ve ark, 2001). Gözlenen bu organeller ameboid formun aktif bir form olduğuna kanıtlamaktadır. Bu formda bulunan yalancı ayak benzeri yapılar amiplerden farklı olarak hareket için kullanılmamaktadır. Fakat bakteri fagositozunda rol oynadığı belirtilmiştir (Boreham ve Stenzel 1993). Ayrıca, ameboid formların bakterilerle beslendiği bildirilmiştir (İnceboz ve Usluca 2009).

Bu formun bağırsak immün homeostazını bağırsak epitelyal hücrelerine daha iyi yapışarak etkilediği öne sürülmüştür. Enflamatuar hücrelerin dolaşımının, parazitlerin yüzeyindeki antijenlere karşı oluşan immün cevap sonucunda sağlandığı düşünülmektedir (Valsecchi ve ark 2004).

1.2.4. Kist Formu

Çoklu vakuol, glikojen ve lipit birikintilerini içeren çevreye dirençli, 1 ila 4 çekirdekli bir kist formu tanımlanmıştır (Long ve ark 2008). En son tanımlanan şekil olan kist formu, diğer formlara göre daha küçük boyutlara sahiptir. Kist formu küresel veya oval bir görünüme sahiptir. Kist formu diğer formlardan farklı olarak daha küçük boyutlara (2-5 μm) sahiptir ve *in vitro* kültürlerde nadiren saptanmaktadır (Tan 2008). Çok katlı bir kist duvarına sahip olan bu formun, örneklerin bazılarında gevşek ve kırılgan bir tabakanın kist yüzeyinde bulunabileceği belirtilmiştir (Zaman ve ark 1995). Oldukça yoğun bir yapıda olan kist

sitoplazmasının, 1 ila 4 çekirdek ve çok sayıda lipit/glikojen vakuolleri ve MLO içerdiği tanımlanmıştır (Abou ve Negm 2001, Tan 2008).

Kist formun canlı kalabildiği süre 25ºC sıcaklıkta bir ay, +4ºC'de sıcaklıkta iki aydan fazla olarak rapor edilmiştir. Ayrıca, kist formu klorlamaya karşı dirençli olduğu bildirilmiştir (Zaki ve ark 1996). Yapılmış canlılık çalışmaları, kistlerin su ile lizise dirençli olduğunu, oda sıcaklığında 19 güne kadar hayatta kalabildiklerini ispatlanmıştır. Ayrıca, araştırmalar kist formlarının aşırı sıcak ve soğukta ve yaygın dezenfektanlarda kırılgan olduklarını göstermiştir (Long ve ark 2008). Protozoonun kist formu, parazitin dış ortamda hayatta kalma mekanizmasını temin eden ve insanlar arasında geçişi sağlayan formudur (Gülabi 2016).

1.2.5. Multivakuoler Form ve Avakuoler Form

Yaygın bilinen dört formunun dışında az sayıdaki çalışmada nadiren rastlanan formlar da tanımlanmıştır. Taze dışkı örneklerindeki *Blastocystis* izolatlarının transmisyon elektron mikroskobu (TEM) ile incelenmesi sonucu Bu küçük formlar (5-8µm) rapor edilmiştir (Yamada ve Yoshikawa 2012).

Tek nukleus (nadiren 2) multivakuoler formda bulunur. Nukleusun bir kutbunda (birkaç istisna dışında) elektron opak yarımay şeklinde bir bant mevcuttur. Gaita nümunelerinde saptanan tüm multivakuoler formların kültürdekilerden farklı olarak kalın bir yüzey tabakasına sahip oldukları gözlemlenmiştir. Çukurlarla kaplı hücre membranına sahiptir. *B. hominis*'in değişik multivakuoler formlarının gaita materyalindeki kısa süreli kültüründe sadece granüler ve vakuollü form rapor edilmiştir. Ancak uzun süreli kültürlerde ise sadece vakuollü formlar tespit edilmiştir. Belirgin morfolojik farklılıklar ise mitokondri benzeri yapılarda izlenmiştir (Sienzel ve ark 1991).

Organel matrikse uzanan sayısız krista avakuoler formlar da bulunmaktadır. Bu yapılar kültür formlarda kısa tübüler veya kesecik şeklinde olup çok az sayıda bulunmaktadır. Bu formda, MLO diğer formlardakilere göre daha az elektron opaktır. Bu farklılıkların nedeni daha açıklanamamıştır (Zierdt ve Tan 1976, Sienzel ve ark 1991).

1.3. Alt Tipler

Blastocystis'in insan ve hayvanlarda enfeksiyona neden olan 17 alt tipi (ST) tanımlanmıştır. Parazitin alt tipleri, rezervuarlarına, coğrafik dağılımına ve bulaşma yollarına göre farklılık göstermektedir. Günümüzde insanda *Blastocystis* spp.nin 9 alt tipi tanımlanmıştır. ST3, insanlarda en sık saptanan alt tiptir. Ayrıca, ST1, ST2, ST4, ST5, ST6, ST7, ST8, ST9'da insanlarda saptanan alt tiplerdendir. Yapılmış araştırmalarda değişik bölgelerde farklı alt tiplerin dominant olduğu belirlenmiştir (Popruk ve ark 2013, Wawrzyniak ve ark 2013). Yapılmış benzeri çalışmalarda insanlarda diğer konaklara göre alt tiplerden ST1-ST4 daha yüksek oranda bildirilmiştir. Bu dört alt tip insanlardan başka; kuşlarda, köpeklerde, sıçanlarda, insan-dışı primatlarda, domuzlarda ve sığırlardan saptanmıştır (Villanueva-Garcia ve ark 2017). ST6 ve ST7 kanatlılarda, ST5 ise domuzlarda yaygın görülmektedir. Sadece ST8 insan dışındaki primatlardan izole edilmiştir. Yapılmış araştırmaların hiçbirinde ST9, insan dışında başka bir organizmadan izole edilememiştir (Yoshikawa ve ark 2016). Böcek, amfibi ve sürüngenleri enfekte eden *Blastocystis* izolatları halen alt tiplere göre sınıflandırılmamıştır (Betts ve ark 2018).

Ayrıca, farklı *Blastocystis* alt türleri farklı patojenik potansiyellere sahiptir (Clark 1997). Gastrointestinal semptomlardan ST1, ST2 ve ST4 sorumlu tutulmaktadır (Kaneda ve ark 2001). İrritabl Bağırsak Sendromu (IBS) ile ST7 ile ilişkilidir (Poirier ve ark 2012). Apopitozu ST4'ün indüklediği bildirilmiştir. Konak dokusunda hidrolazları alt tip 7, kendi besin ihtiyacı için kullanmaktadır (Puthia ve ark 2008). Artan patojenite ile ST1'in ilişkili olduğu bildirilmiştir (El Safadi ve ark 2013).

Çeşitli *Blastocystis* alt tiplerinin şüpheli patojenitesini araştırmak için; Polymerase Chain Reaction (PCR) tabanlı yöntemler (Forsell ve ark 2017), genomik çalışmalar (Denoeud ve ark 2011, Gentekaki ve ark 2017), protein aktivite çalışmaları gibi yaklaşımlar veya dışkı mikrobiyotasının metagenomik analizi (Forsell ve ark 2017, Siegwald ve ark 2017) gibi yöntemler kullanılabilir.

Parazitin genomlarının farklı ilgi çekici özellikleri bunlardır: ortolog proteinler arasında amino asit sekansında aşırı sapma (ortalama % 39-41 farklılık), gen içeriği ve intron sayısı açısından alt türler arasında büyük genetik çeşitlilik (her

bir alt tipin gen setinin % 9-20'si benzersizdir), bir başlangıç kodonunu kaybeden (ör., rps4'te) veya çerçeve içi durdurma kodonlarına sahip (ör.,"orf160" içinde) mitokondriyal genler (Jacob ve ark 2016).

Gen içeriği, alt tipler arasında farklılıklar göstermektedir. ST1'in STE20 / 7 kinaz gen ailesinin bir genişlemesine sahip olduğunun bulunması bu genetik farklılıklara örnek gösterilebilir. Ayrıca, ST4 ve ST7'ye özel, kalsiyum–kalmoduline bağımlı benzeri kinazlar da alt tipler arasındaki farklılıklara örnektir. M23 metalopeptidaz ailesinin, ST1 ve ST7'de bulunmasına karşın ST4'de tamamen eksik olduğu saptanmıştır (Gentekaki ve ark 2017).

ST3'ün patojenik potansiyele sadece amoeboid form mevcut olduğunda sebep olabileceği öne sürülmüştür (Yan ve ark 2006).

1.4. Epidemiyoloji

Kozmopolitan bir parazit olan *Blastocystis* spp. dünyada geniş prevalansa sahiptir. İlk kez Türkiye'de 1928 yılında İsmail Hakkı (Çelebi)'nin yayınladığı dışkı muayene sonuçlarında saptanmıştır, lakin mantar olduğu düşüncesiyle protozoonlar arasında sınıflandırılmamıştır (Hakki 1928).

Yapılmış araştırma sonuçlarına göre incelenen dışkı örneklerinde *Blastocystis* %25'e yakın bir oranda saptanmıştır. Kazanılmış bağışıklık eksikliği sendromu (AIDS) hastalarında veya kortikosteroid kullananlarda *Blastocystis hominis*'in nadir olsa da patojen olarak saptandığı gösterilmiştir (Betts ve ark 2003).

Dünya Sağlık Örgütü'nün Water Sanitation and Health programı kapsamında *Blastocystis* bir parazit olarak kabul edilmektedir. Türkiye, Amerika Birleşik Devletleri (ABD) ve Fransa gibi birçok ülkede *Blastocystis* türlerinin yaygınlığının *Entamoeba, Cryptosporidium* ve *Giardia* gibi intestinal protozoonlardan daha yüksek olduğu bildirilmiştir. Ülkeden ülkeye farklılık gösteren *Blastocystis* dağılımı aynı ülkenin çeşitli bölgelerinde de farklılık göstermektedir. Sosyo-ekonomik seviyenin kötü olması, alt yapı şartlarının uygunsuzluğu, yiyecek ve içeceklerin kontamine bir şekilde kullanılması ve hijyen gibi sebeplere bağlı olarak parazitin görülmesi ve yaygınlığı artmaktadır. Ayrıca, hayvan temasının parazitin yaygınlığını etkileyen faktörlerden biri olarak kabul edilmektedir. Kozmopolit bir epidemiyolojiye sahip

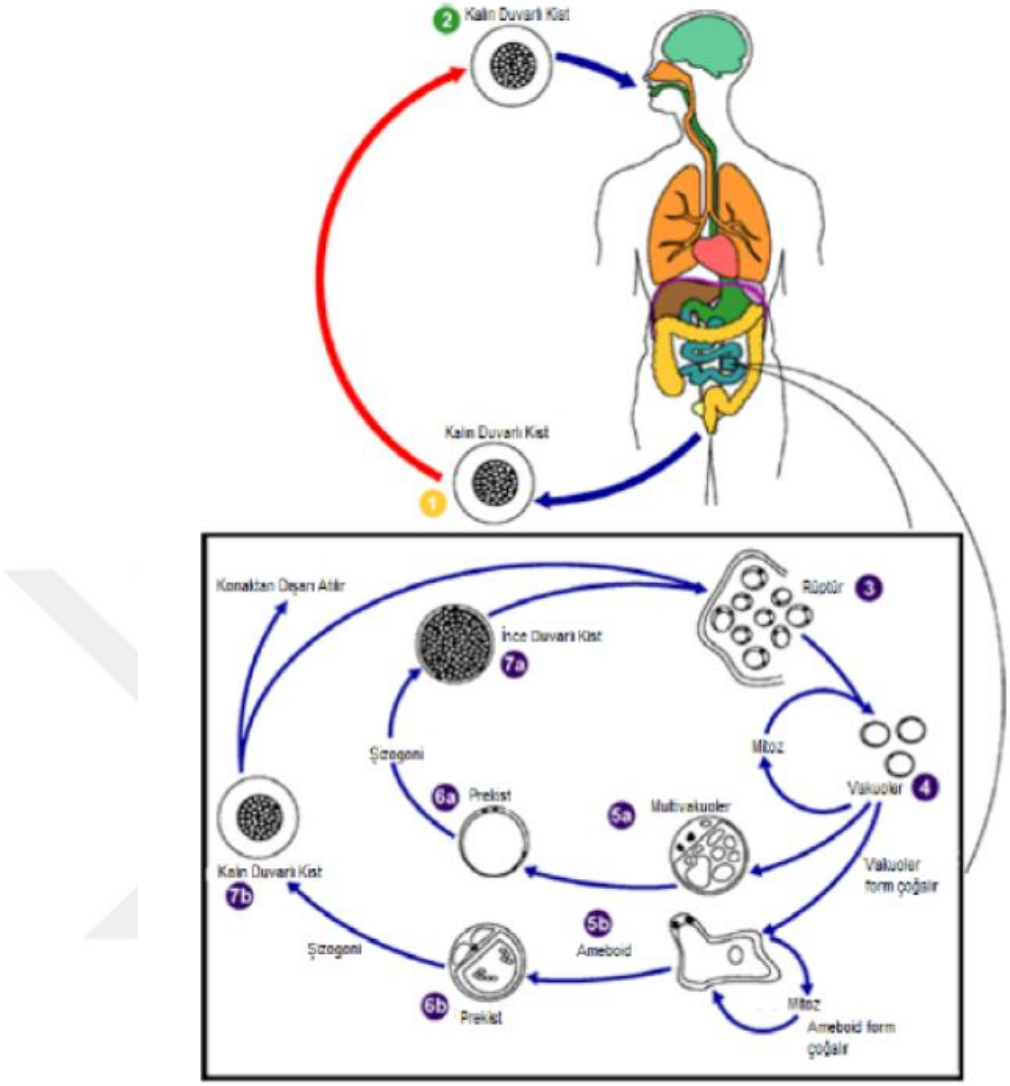
Blastocystis spp. Türkiyede de geniş yayılım göstermektedir. Bu parazit hem insan bağırsağında hem de fare, rat, tavuk, sığır ve domuz gibi omurgalı hayvanlarda bulunmuştur (Saygı 2016).

1.5. Hayat Döngüsü

Blastocystis'in ilk tanımlandığı yıllarda, tomurcuklanma, şizogoni, otogami, endodiyogeni ve plazmotomi ile çoğaldığı öne sürülmüştür. Buna rağmen halen bu konuda tartışmalar devam etmektedir (Zierdt 1991, Tan 2008). Parazitin hayat döngüsüyle ilgili araştırmalar halen davam etmektedir. Genellikle, parazitin kist formlarıyla insanlar enfekte olmaktadır. Vakuoler formun oluşması için kistlerin kalın bağırsakta ekskistasyona uğraması gerekmektedir. Parazitin multivakuolar veya ameboid formları vakuoler formun binary füzyon ile bölünmesi sonucu oluşur. Prekist ve devamında şizogoni ile otoenfeksiyondan sorumlu ince duvarlı kiste dönüşüm multivakuoler form sayesinde gerçekleşmektedir. Prekist ve devamında şizogoni ile kalın duvarlı kiste dönüşen ameboid form ise gaita ile atılmaktadır. Kistlerin ölçüleri 6-40 μm arlığında değişmektedir. Yiyecek ve içecekler dışkı ile atılan kalın duvarlı kistlerle kontamine olduğu için parazitin fekal-oral yolla insanları enfekte ettiği düşünülmektedir. *Blastocystis*'in mitokondri benzeri organelinin kolon gibi oksijeni az ortam şartlarında yaşayabilen çift katlı membranı vardır. Yapılan yeni araştırmalarla bu parazitin hücresel organellerinin hem aerobik hem anaerobik metabolik aktivitesi olduğu belirlenmiştir (Saygı 2016).

Blastocystis'in bağırsak mukozal kenarında veya lümeninde lokalize olarak bu bölgelerden müsin salınımının artmasına sebep olduğu bildirilmiştir. *Blastocystis* dokulara invaze olmadan bağırsak epiteline yapışırak besin parçalarını sindirdiği bildirilmiştir (Fayer ve ark 2014, Ajjampur ve Tan 2016).

Bu parazitin hayat döngüsü şekil 2'de açıklanmıştır. Dışkıda bulunan kalın duvarlı kistler, kontamine su ve besinlerle alınarak fekal-oral yolla bulaştan sorumlu olan dönemdir. (3-4) Sindirim kanalının epitel hücrelerini enfekte eder ve aseksüel olarak çoğalır. Vakuolar formdan (5a) multivakuolar ve (5b) ameboid formlar meydana gelir. Multivakuolar formdan prekistler (6a) oluşmakta ve bunlardan da şizogeni ile ince duvarlı kistler (7a) meydana gelir. Ameoid formdan oluşan prekistler (6b) ise şizogeni ile kalın duvarlı kistleri (7b) meydana getirirler.



Şekil 2. *Blastocystis* spp.'in evrimi (Özcel ve ark 2007).

1.6. Patogenez

Yayınların önemli bir kısmı *B.hominis'*in patojen bir mikroorganizma olduğunu desteklesede bu konuda bilimsel tartışmalar halen devam etmektedir (Ok ve ark 1995, Stenzel ve Boreham 1996). Bilim insanları arasında parazitin patojenitesini savunanlar bir mikroskop sahasında X40 büyütmede *B.hominis'*in beşten fazla görünmesini patojenite kriteri olarak kabul etmektedir. Bu hipotezin tersini iddia edenler ise parazitin sayısının patojenitesi ile ilişkili olmadığını bildirmektedir (Özcel ve ark 2007).

Parazitin farklı immünolojik yanıtlarının veya genetik kimliğinin derecesinin patojenisite derecesi ile ilişkili olduğu bilimsel bir gerçektir (Long ve ark 2008).

Yapılan bilimsel çalışmalarda araştırmacılar, Blastosistozun patojenitesine dair ortak bir karara varamamışlardır. Ayrıca, parazitin elangasyon faktör 1 α geninin analizi *E.histolytica* ile benzerliğini de ortaya çıkarmıştır (Ho ve ark 2001).

Hem semptomatik hem de asemptomatik hastalarda *Blastocystis*'in görülmesi parazitin patojen olup olmadığı konusunda şüpheler oluşturmaktadır. Ancak yapılan son bilimsel çalışmaların sonuçlarına göre parazit artık patojen olarak kabul edilmektedir. Yapılan çalışmalarda en büyük sorun *Blastocystis* ile ilgili uygun bir deneysel modelin bulunamamasıdır (Saygı 2016). Araştırmacıların bir kısmı "semptomatik blastosistoz"un nedeni olarak, fonksiyonel bağırsak bozukluklarını veya saptanamayan bir patojeni ileri sürmektedir (Murray ve ark 2016).

Yüzeylere daha yüksek oranda ameboid form yapışabilmektedir. Ameboid formun bu özelliği yüksek patojenite ile ilişkili olduğu belirtilmektedir (Scanlan 2012). Yapılmış bir araştırmada, 21 gastrointestinal semptomu olan ürtiker hastasının 20'sinde (%95,2) ameboid form bulunmasına karşın, kontrol grubundaki asemptomatik *Blastocystis* spp. bulunan kişilerin hiçbirinde ameboid form saptanmamıştır (Hameed ve ark 2011).

Blastocystis spp.'nin kofaktörü olarak; aspirin veya nonsteroidal antiinflamatuar ilaçların (NSAİD), egzersize bağlı, besin ilişkili anafilaktik reaksiyondaki patojenik mekanizmaların da ürtikeryal reaksiyona neden olabileceği düşünülmektedir (Biedermann ve ark 2002, Lepczyńska ve ark 2016). Ayrıca, parazit antijenlerinin Th2 enflamasyonunu uyarması sonucu IL-3, IL-4, IL-5 ve IL-13 gibi spesifik sitokinlerin üretimiyle IgE yapısındaki antikor yapımına sebep olduğu bildirilmiştir. Dolaşımdaki eozinofillerdeki artış, parazit enfeksiyonu sık ilişkili olsa da alerjik reaksiyona bağlı başka bir faktör de olabilir (Demirci ve ark 2003, Pasqui ve ark 2004).

Kronik ürtiker patogenezinde predispozan faktör olarak düşünülen oksidatif stres *Blastocystis* spp. ile ilişkilidir. Bağırsak duvarına iyi invaze olma kabiliyetine sahip olan vakuoler form, diğer antijenlerin absorpsiyonuna neden olabilir (Raho ve ark 2003).

1.7. Klinik

Kontamine yiyecek ve içeceklerin oral yolla alınmasıyla parazit hayvandan insana veya insandan insana bulaşır. Erişkinlere kıyasla çocuklarda prevalansı daha yüksektir. Parazitoz nonspesifik gastrointestinal semptomlarla beraber genellikle asemptomatik olarak seyretmektedir. Ancak etken olarak virüs, bakteri veya başka bir parazit saptanmamış olması durumunda bu belirtileri *Blastocystis*'e bağlamak ve en önemlisi dışkı mikroskopisinde *Blastocystis*'in görülmesi gerekmektedir. Yapılmış son çalışmalar da *Blastocystis*'in; Ülseratif kolit, Crohn hastalığı, kutanöz ülser, İBS, akut ve kronik ürtiker gibi hastalıklarla ilişkisi saptanmıştır (Saygı 2016).

Blastocystis asemptomatik kişilerin dışkılarında saptandığı gibi, persistan ishali olan hastaların dışkı örneklerinde de bulunmaktadır (Murray ve ark 2016). Erişkin hastaların birkaç serisinde sınırlı olsa da karın ağrısı, ishal ve kabızlık ve şişkinlik gibi klinik semptomlar bildirilmiştir. Karın rahatsızlığı, ishal, kabızlık ve şişkinlik parazitozun en yaygın semptomlarıdır. Anoreksi, şişkinlik, ateş, kramplar, alternatif ishal ve kabızlık, kusma, bulantı ve kilo kaybı enfeksiyonun bildirilen diğer semptomlar arasındadır. Genellikle semptomlar 3 ila 10 gün sürer. Ancak bazen semptomlar haftalarca veya aylarca süre bilmektedir. Yapılan tetkiklerde yukarda gösterilmiş semptomlara başka bir neden tespit edilmediğinde, bağırsak hastalığının olası bir ajanı olarak *B.hominis* düşünülmelidir. IBS veya ishal olan kişilerle *B.hominis* arasındaki önemli ilişki sebebiyle bağırsak bozukluklarının bir nedeni olabileceği düşünülmektedir. Genellikle, gaitada lökositler bulunmamaktadır. Bazı durumlarda ise eozinofiller saptanmıştır. Yapılmış radyolojik, endoskopik ve histopatolojik incelemeler normal sonuçlar göstermiştir (Long ve ark 2008).

Virülan ve avirülan *B.hominis* suşlarının semptomlardaki değişkenliğe neden olabileceği düşünülmektedir. Enfeksiyonun spesifik olmayan gastrointestinal semptomlarla ilişkili olduğunu gösteren çok sayıda raporlanmış vaka raporuna ve kontrolsüz veya retrospektif serilere dayanarak, *B.hominis*'in bağırsak hastalığına nedensel olarak bağlı olduğu düşünülmektedir. Yapılmış çalışmalarda asemptomatik kontrollerde *B.hominis*'in dışkı örneklerinde tanımlanması ve özellikle gastrointestinal semptomların varlığı organizmaların dışkı örneklerinde konsantrasyonu ile ilişkili bulunmamıştır (Mandell 2010).

*Blastocystis'*in insanlarda neden olduğu enfeksiyon zamanı ürtikerin bir klinik belirti olarak ortaya çıktığını ispatlayan literatürde çok sayıda olgu sunumu bulunmaktadır. Gastrointestinal bölgede, özellikle de bağırsakta lokalize olan parazitler çok çeşitli immünolojik reaksiyonların başlamasına neden olmaktadır (Valsecchi ve ark 2004).

1.8. Tanı

Blastosistoz enfeksiyonunun tanısı için kullanılan materyal gaita örneğidir. Gaita örneğinde bu parazitin farklı morfolojik formları görülerek tanı konulur. Parazitin saptanması için en duyarlı yöntemlerden biri trikrom boyamadır. Demir hematoksilen, wright, field ve giemsa boyalarının da dışkı yaymalarının boyanmasında kullanıldığı ve başarılı sonuçlar verdiği belirtilmiştir (Stenzel ve Boreham 1996).

Parazitin tüm formlarının, özellikle de vakuoler formunun lizisine neden olan konsantrasyon yöntemleri, diğer tanı yöntemlerinden daha az duyarlılığa sahiptir. Kist ve granüler formları kalıcı boyama yöntemleri kullanılarak daha iyi ayırt edilebilir. *Blastocystis*, diğer parazitlerden farklı olarak, dışkı örneğinde birden fazla kez incelenmeli ve rastlanma sıklığı rapor edilmelidir. Değişken formları ve boyutlarının olması nedeniyle *B.hominis*'in mikroskobik tanıda zorluk yaranmasına neden olabilir. Dışkıda mikroorganizma az sayıda olduğunda, konsantrasyon ve mikroskopi yöntemlerinden yetersiz kaldığında daha çok duyarlı olan Jones'un ortamındaki in vitro hücre kültürü kullanılabilir. Bu kültürlerin üremesi için 48 ila 72 saat gerekmektedir. Polimeraz zincir reaksiyonu (PZR) rutin tanı için standart olmasada en hassas ve spesifik yöntemdir. Ancak, seroloji, *Blastocystis'*in tanısı için yararlı değildir (Mandell ve ark 2010).

Blastocystis'in gaitayla atılımı diğer bağırsak parazitlerinde olduğu gibi düzenli olmadığı için ardışık günlerde toplam üç gaita nümunesinin incelenmesi gerekmektedir (Vennila ve ark 1999, Tan 2008).

1.8.1. Mikroskobik Tanı

Rutin laboratuvarında *Blastocystis* tanısı için en yaygın kullanılan yöntem; maliyeti düşük olduğu ve kolay uygulanabilir olduğu için direkt mikroskopidir (Stensvold ve ark 2007, Tan 2008).

Bazı araştırmacılar *Blastocystis*'in mikroskobik incelenmesi zamanı; diğer enteropatojenler olmadığında ve mikroorganizmanın x40 büyütmede bir mikroskop sahasında 5 veya daha fazla görüldüğü halde enfeksiyonun kesin kanıtı olarak kabul etmektedirler (Ok ve ark 1995).

İşık mikroskobunda yapılan inceleme mikroskobik tanıda en yaygın kullanılan metoddur. Genellikle nativ-lugol yöntemiyle inceleme yapılmaktadır. Parazitin mikroskobik incelenmesinde boyalı preparatların duyarlılığı daha yüksektir. Özellikle de trikrom boyama yönteminin parazitlerin değerlendirilmesinde yüksek oranda başarılı olduğu bildirilmiştir (Stenzel ve Boreham 2001).

Trikrom boyama yönteminin başlıca kısıtlılıkları şu şekilde belirtilmiştir: (i) kist formlarının boyutlarının küçük olması nedeniyle gözden kaçırılması, (ii) *Blastocystis* morfolojisinin kullanılan ilaçlara bağlı olarak bozulması, (iii) *Blastocytis*'in, maya, *Cyclospora spp.*, makrofajlar, nötrofiller ve yağ globülleri ile karıştırılması (Parija ve Jeremiah 2013, Wawrzyniak ve ark 2013)

Blastocystis' in vakuollü, multivakuollü ve granuler formlarını, diğer protozoonlar için kullanılan konsantrasyon metodları ve distile su parçaladığı için, bu metodların yerine izotonik tuzlu su kullanılmalıdır (Gülabi 2016).

1.8.2. Kültür yöntemi

Tanımlanmamış bir bakteri florası varlığında yapılan kültür, Ksenik in vitro kültür (XIVC) olarak tanımlanır. Ksenik olarak çeşitli besiyerlerde *Blastocystis* üretilebilmektedir. Jones besiyeri, ucuzluğu ve basitliği nedeniyle en sık kullanılan besiyerdir. Diğer sık kullanılan bir besiyeri ise Robinson besiyeridir. Gerçek zamanlı PZR ile yapılan karşılaştırmalarında Jones besiyeri ile yapılan ksenik kültürlerin duyarlılığı %52-%79 arasında saptanmıştır (Stensvold ve Clark 2016).

Blastocystis için aksenize kültürler de kullanılabilmektedir. Yapılan aksenize kültürde *Blastocystis* dışında herhangi bir organizma olmamalıdır. Locke solüsyonlu bifazik yumurtalı besiyeri veya Iscove Modifiye Dulbecco besiyeri aksenize kültürler için en çok kullanılan besiyerlerdir. Moleküler ve biyolojik çalışmalar için aksenik kültürlerin yapılması önemlidir. Antibiyotik kokteyllerinin kullanılarak mantar ve bakterilerin uzaklaştırılması birkaç hafta sürebilecek uzun bir işlem olması aksenize kültürlerin dezavantajıdır. Ayrıca, kullanılan antibiyotik kokteyllerinin rağmen mikrobiyal kontaminantların uzaklaştırılması garanti değildir. Diğer taraftan, bazı izolatların bakteri olmaksızın canlılıklarını sürdüremediği de gözönüne alınmalıdır (Tan 2008).

Yapılmış araştırmalarda formalin eter konsantrasyon tekniği (FECT) ve direkt mikroskobiden kültür yönteminin duyarlılığının yüksek olduğu bildirilmiştir (Leelayoova ve ark 2002, Ertuğ ve ark 2015). Zaman alıcı bir yöntem olan kültür yönteminin sonuçlarının en az 2-3 gün beklendikten sonra değerlendirilmesi gerekmektedir. Gaita örneklerinin parazitin en az iki genotipinin bulunduğu olgularda, örnekler kültüre edildiğinde genotiplerden bazılarının daha hızlı ürediği ve devam eden pasajlarda baskın hale gelebildiği saptanmıştır (Tan 2008, Roberts ve ark 2014). Aksenik kültürde rejenerasyon zamanlarının *Blastocystis* izolatlarının alt tipine göre farklılık gösterdiği bildirilmiştir (Parija ve Jeremiah 2013). Genellikle kullanılan besiyerine bağlı olarak jenerasyon zamanının 17-22 saat arasında değiştiği belirtilmiştir. Fakat, yapılan araştırmalarda ksenik kültürden aksenik kültüre geçiş yapıldığında bu sürenin 7-12 saat olduğu rapor edilmiştir (Irikov ve ark 2009).

1.8.3. Serolojik Yöntemler

Enzim bağlı immünosorbent testi (ELISA) ve indirekt immünfloresan antikor testi (IFA) ile salınan IgG ve IgA antikorları saptanmaktadır. (Tan 2008). Ancak kullanılan IFA ve ELISA yöntemlerinin *Blastocystis* için tanısal faydası halen tartışılmaktadır. Buna neden; bu serolojik yöntemlerin sadece sınırlı sayıdaki araştırmalarda kullanılmış ve çok sınırlı sayıdaki örneklere uygulanmış olmasıdır. *Blastocystis'in* alt tiplerinin tespit edilmesinde bu testler belirsiz sonuçlar verdiğinden bu testlerin faydası henüz kesin değildir (Stensvold ve Clark 2016).

Günümüzde *Blastocystis*'in rutin tanısında serolojik yöntemler kullanılmaktan oldukça uzaktır. Bunun sebepleri olarak; (i) *Blastocystis*'in çok çeşitli morfolojik formlarının olması, (ii) konak immün cevapı hakkında yeterince bilgi sahibi olunmaması, (iii) Parazitin izolatlar arasında yüzey antijenik yapısının büyük farklılık göstermesi, (iv) *Blastocystis*'in çok sayıda subtipinin olması gösterilebilir (Tan 2008). (Tan 2008). Bu nedenlere rağmen Ag-ELISA ve IFA'nın rutin tanıda kullanılması yönünde araştırmalar halen devam etmektedir. Ticari olarak geliştirilmiş ve günümüzde *Blastocystis*'in serolojik tanısı için kullanılan bazı tanı kitleri tasarlanmıştır, fakat bu kitlerin az sayıda örnekde elde edilen sonuçları tanısal değerin henüz yeterli olmadığını göstermiştir (Stensvold ve Clark 2016). Diğer taraftan, serolojik çalışmalarda *Blastocystis* izolatlarındaki genetik çeşitlilik göz önüne alınmadığı zaman yeterli olmadığı düşünülmektedir. (Nagel ve ark 2015, Stensvold ve Clark 2016).

Genellikle araştırma amacıyla kullanılan serolojik yöntemler, yapılan araştırmalarda çok düşük oranda başarı göstermiştir. Araştırmacılar tarafından İndirekt İmmünfloresan Antikor yönteminde kullanılmak üzere hazırladıkları tavşan antiserumları ile amoeboid ve granüler formlar, santral cisim immunfloresan boyamalarını hazırlamışlardır. Çalışmanın sonuçlarına göre fluoresan boyanın başarı ile kullanılabileceği bildirilmiştir (Zierdt ve ark 1995).

Parazitin türlerine ve alt tiplerin karşı konağın antijenik farklılıkları ve immün yanıtı ilgili bilgiler oldukça kısıtlıdır. Bu nedenle rutin laboratuvar tanısında serolojik yöntemlerin kullanılması önerilmemiştir (Tan 2008).

1.8.4. Moleküler Yöntemler

İlk tanısal PZR *Blastocystis* için 2006 yılında yapılmıştır. Ancak yapılan çalışmalar bazı alt tiplerin tercih edilen amplifikasyonunun diğerlerinden fazla bulduklarından şüphelenilmiştir. PZR yönteminin duyarlılığının FECT'den daha yüksek olduğu ve en az kültür yöntemi kadar duyarlılığa sahip olduğu, %100 özgüllük gösterdiği saptanmıştır. *Blastocystis*'in moleküler tanısı için üç tanısal gerçek zamanlı PZR testi geliştirilmiştir. Bilinmeyen bir *Blastocystis* hedefine Floresans Rezonansı Enerji Transferi (FRET) probları kullanılarak bir gerçek zamanlı PZR, ST1, ST3 ve ST4'e karşı doğrulanmıştır. SYBR green gerçek zamanlı

PZR ikinci gerçek zamanlı PZR yöntemi olarak kullanılmaktadır. *Blastocystis*'e spesifik DNA'nın (ST1-ST9) tespiti için SSU rRNA genini kullanılan bu yöntemde, sonraki alt tipleme, erime eğrisi analizi ile gerçekleştirilmiştir. Bu testin özgüllüğü %95 olup kullanılan nispeten büyük PZR ürünü (320 ila 342 baz çifti, alt türe bağlı olarak), özellikle DNA kalitesi uygun değilse testin hassasiyetini bozabilir. Üçüncü gerçek zamanlı analiz, SSU rRNA genini temel alan bir hidroliz probunu kullanan bir yöntemdir. Bu yöntem ise şimdiye kadar insanlarda tanımlanan dokuz alt türün hepsinin saptayabilmekte ve %100 özgüllüktedir (Stensvold ve Clark 2016).

Blastocystis tanısında PZR'nin avantajlarından biri saklanmış dışkı örneklerinden çalışabilmesi için diğer yöntemlerde olduğu gibi taze dışkı örneğine ihtiyaç duyulmamasıdır. Yöntemin diğer avantajı çoklaştırmada olduğu gibi fazla örneğe ihtiyaç duyulmaması ve kültür yönteminden farklı olarak daha kısa sürede sonuç vermektedir. PZR yönteminin yüksek duyarlılık göstermesine rağmen moleküler yöntemler rutin *Blastocystis* tanısından çok araştırma amaçlı kullanılmaktadır. Moleküler yöntemlerin rutin tanıda kullanılmama nedeni olarak; özel laboratuvar ekipmanlarına ihtiyaç duyulması ve geleneksel tanı yöntemlerine göre maliyetinin yüksek olmasıdır (Stensvold ve ark 2007).

Blastocystis tedavisi sonrası olguların takibine de polimeraz zincir reaksiyonunun katkı sağladığı bildirilmiştir. Ancak genellikle alt tiplerin bazılarına özgü olarak yüksek duyarlılık ve özgüllük gösteren gerçek zamanlı polimeraz zincir reaksiyonları (RT-PZR) tasarlanabilmiştir. Bu sebeple PZR inhibitörlerini test etmeye olanak sağlayacak ve tüm alt tiplerde aynı performansı gösterecek şekilde geliştirilecek testlerin tasarlanması gerekmektedir (Stensvold ve Clark 2016).

1.9. Tedavi

Parazitin tedavisinde en çok kullanılan ilaç metronidazole olup 3x 250-750 mg 10 gün kullanımı tavsiye edilmektedir. Aynı zamanda paromomycine veya TMP-SMX ile kombine de kullanılabilir. Tedavide etkin olarak diğer ilaçlardam co-trimoxazole, ornidazole, nitazoxanide, chloroquine, iodoquinol, tinidazole, emetine, pentamidine, iodochlorhydroxyquin ve furazolidone da kullanılabilir (Roberts ve ark 2014). Metronidazol ile tedavi yapılan çalışmaların bazılarında etkili, bazılarında ise etkisiz sonuçlar elde edilmiştir (Ok ve ark 1995).

Mısır'da yapılan bir araştırmada *Blastocystosis* enfeksiyonuna karşı ornidazolün en etkili ilaç olduğu kanaatine varılması ve Türkiye'de yapılan bir araştırmada ise bu ilacın üç olgunun her birinde etkisiz olması suşlar arasında direnç farklılığı olabileceğini düşündürmektedir (El-Masry N 1993, Ok ve ark 1997). Yapılan başka olgu çalışmasında ornidazole yanıt vermeyen bir olgunun tedavisinde trimetroprim-sülfametoksazolün kullanılarak başarılı sonuçlar alınmıştır ve bu esas alınıp araştırma yapılmıştır. Sonuç olarak bu ilacın semptomatik 38 çocuğun 36'sında ve 15 erişkinin 14'ünde organizmanın eradikasyonunda etkili olduğu bulunmuştur (Ok ve ark 1997, Ok ve ark 1999).

Nitazoksanit, klinik çalışmalarda sınırlı şekilde kullanılmış ve başarılı sonuç alınmıştır (Rossignol ve ark 2005).

2. ÜRTİKER

Aniden ortaya çıkan ve tüm toplumlarda sıkça görülen ürtiker hastalığı spontan kaşıntılı ve ödemli plaklar ile karakterize edilmektedir. Heterojen bir şekilde sınıflandırılan bu hastalık farklı mekanizmalar ve değişik sebeplerden oluşmaktadır. Hastalığın iki formu vardır; akut formu, 6 haftadan daha kısa sürmektedir; kronik formu ise yıllarca süren bir seyre sahiptir. Bununla birlikte; her iki formun anjiyoödemle birlikte seyreden formları ve daha nadir görülen sendromik veya uyarılabilen formları da tanımlanmıştır. Anjiyoödem vakaların yaklaşık olarak %50'sine eşlik etmektedir. Hastaların yaşam kalitesini özellikle kronik formlarında belirgin biçimde olumsuz etkilemektedir (Kocatürk Göncü ve ark 2016).

Kaşıntılı ve ödemli papül/plaklarla karakterize olan ürtiker subkutis veya derin dermiş tutulumuna bağlı anjiyoödemle yada her ikisinin aynı zamanda gelişmesiyle ortaya çıkan bir hastalıktır (Zuberbier ve ark 2014). Akut ürtiker (AÜ) 6 haftadan kısa süren bir klinik tablo sergilemektedir. Kronik ürtiker (KÜ) 6 hafta yada daha uzun süren kliniğiyle karakterizedir. Epizodik kronik ürtiker ise haftada 2'den daha az atak gelişen ancak 6 haftadan uzun süren klinik tablo ile tanımlanmaktadır (Wedi ve ark 2009).

Son yıllarda ürtikerin patogeneziyle ilgili yapılan çalışmalardan elde edilen sonuçlara göre ürtikerin 'endojen' yönünün ağırlığını vurgulamak ve tanımsal bir birlik sağlamak için 'kronik otoimmün ürtiker' veya 'kronik idiyopatik ürtiker' tanımlarından vazgeçilmiştir ve 'kronik spontan ürtiker' (KSÜ) terimi önerilmiştir. Uyarılabilir ürtiker tanımı ise gösterilebilir fiziksel veya diğer uyarıların varlığında gelişen ürtiker türlerinin tanımlanması için kullanılır. Kronik uyarılabilir ürtiker türleri; semptomatik dermografizm, kolinerjik ürtiker, titreşim anjiyoödemi, geç basınç ürtikeri, sıcak ürtikeri, soğuk ürtikeri, akuajenik ürtiker, solar ürtiker, temas ürtikeri olarak tanımlanmıştır (Zuberbier ve ark 2014).

2.1. Epidemiyoloji

Günümüzde ürtikerin epidemiyolojisindeki veriler yetersiz ve bazı zaman aralığıyla bir-biriyle uyumsuz bulgular göstermektedir. Genetik ulusal, coğrafi uyumsuzluklar gibi yapılan bilimsel araştırmaların tanımlarından (fiziksel, idiyopatik, uyarılabilir vs.) niteliklerinden dolayı da bu farklar ortaya çıkmaktadır.

AÜ insanların yaklaşık %15-20'sinin hayatlarının belli bir döneminde geçirdiği bildirilmiştir (Zuberbier ve Maurer 2007, Maurer ve ark 2011).

KÜ'in prevalansı uluslararası düzeye bakıldığında en çok 20-40 yaşlarında kadınlarda daha sık rastlandığı belirlenmiştir. Aynı zamanda yaklaşık olarak %1 insanı etkileyen bu hastalık; insanların 1/2-3/4'ünde KSÜ ve 1/3'de ise fiziksel (uyarılabilir) ürtiker varlığının olduğu gösterilmiştir. KÜ olgularının yaklaşık %5-25'ni oluşturan 'kronik uyarılabilir ürtiker' en çok genç erişkinlerde görülmesine rağmen epidemiyolojisi ile ilgili veriler oldukça azdır. %10-50 arasında ise KSÜ ile fiziksel ürtikerin birlikte seyrettiği bildirilmiştir (Kocatürk Göncü ve ark 2016).

2.2. Patogenez

Ürtikerin mast hücre bağımlı ve mast hücre bağımsız olarak iki in vivo mekanizması vardır. Akut veya epizodik ürtikerin bazı durumları mast hücreleri üzerindeki spesifik IgE'nin Fab bölümünün perkütan ve dolaşıımdaki alerjenlerle çapraz bağlanması sonucunda oluşabilir. Ancak kronik sürekli ürtikerin patogenez nedeni asla bu mekanizma olamaz. Balık, fındık ve meyve gibi gıdalar akut ürtikere örnek iken doğal kauçuk lateks kontakt ürtikere örnek gösterilebilir. Bununla birlikte genel olarak ürtiker vakaları alerjen durumlarla yakından ilişkili değildir (Jorizzo ve ark 2012).

Antikorlardan İgE, soğuk ürtikeri, güneş ürtikeri ve semptomatik dermografizmin patogenezinde önemli rola sahiptir. Ancak derideki hangi mast hücrelerinin fiziksel uyarılara karşı daha fazla duyarlılık gösterdiği belirlenememiştir (Kaplan 1997). Ürtiker hastalarında fiziksel uyaranın mast hücresine bağlı spesifik IgE antikorları ile reaksiyona giren bir neoantigeni uyardığı bildirilmiştir. Ek bir mekanizma olan nöropeptid salınımı, mast hücre aktivasyonunu başlatabilir veya potansiyalize edebilir. Elektron mikroskobu kullanılarak lokalize trombositlerın toplanması soğuk ürtiker olgularında gösterilmiştir. Ürtikerin patogenezinde trombosit aktive edici faktör (PAF) ve faktör IV'ü içeren trombosit mediatörlerinin salınımı hastalığın gelişmesine katkıda bulunmaktadır (Sabroe ve ark 1999).

Ter bezlerinin kolinerjik sempatik innervasyonunun uyarılmasına yanıt olarak kolinerjik ürtiker gelişmektedir. Mast hücre aktivasyonuna ve histamin salınımına neden olan sinir uçlarından asetilkolin salınımının nasıl gerçekleştiği

tanımlanamamıştır. Bir grup araştırmacı tarafından tere karşı gelişen bir alerjik reaksiyon olarak tanımlanmıştır ancak doğrulayıcı araştırmaların yapılmasına ihtiyaç vardır. Bir geç faz reaksiyonu; basınca bağlı kabarıklar sebebiyle gelişebileceği ileri sürülmektedir. Ancak yapılan araştırmalarda spesifik bir antijen saptanamamıştır (Jorizzo ve ark 2012). Döküntülerle başlayan olağan ürtikerin patogenezi tam olarak aydınlanmamıştır. Ancak basınç, ısı gibi plazma ekstravazasyonuna neden olan faktörlere bağlı olarak gelişebilmektedir. Ürtikeryal yanıta yol açan otoantikorların ekstravazyonuna ve mast hücre degranülasyonuna neden olmaktadır (Sabroe ve ark 1999).

Diyet ve ilaç pseudoalerjenlerinin anjidonik asit metabolizmasının prostoglandinden lökotrien sentezlemesi ile ürtikere sebep olması hipotezi en papüler hipotezlerden biridir. Bu mekanizmanın nasıl ürtikere neden olabileceği açıklanamamıştır. Ancak küçük kan damarlarının üzerinde bulunan LTC4, LT4 ve LTE4'un doğrudan etkisiyle intradermal enjeksiyondan döküntülere sebep olabileceği gösterilmiştir. Yapılan çalışmalarda fare peritoneal mast hücrelerinden elde edilen verilere göre; immünolojik mast hücre degranülasyonu üzerine PQD2 ve PQE2'nın inhibitör etkisi olduğu gösterilmiştir (Chan ve ark 2000).

Bazı klinik araştırmalarda diyet pseudoalerjenlerinden kullanmamak ile ilgili ümit verici sonuçlara varılmıştır (Zuberbier ve ark 1995). Ürtiker nedeni olarak gösterilen aspirin çok daha az yaygındır ve kronik hastalığı olan hastaların %30'unda ürtikeri ağırlaştırmaktadır (Doeglas 1975).

Önemli sorunlardan biri de 'idiyopatik ürtikerin gelişim mekanizmasının anlaşılmasıdır. Sonuç olarak ürtikerin kliniği multifaktorel bir sorun olarak kabul edilmelidir ve ağırlaştırıcı faktörleri belirlemek buna bağlı olan sebepleri ortadan kaldırmak çok önemlidir (Bolognia ve ark 2012).

Mast hücrelerinden bağımsız mekanizmaları olan, ürtikeryal döküntülerle veya anjioödemle seyreden birkaç klinik tablo vardır. Bu durumların prognozu ve tedavisi farklı olduğu için özel dikkat gösterilmelidir. Genellikle C1 inhibitör eksikliği kalıtsaldır. Ancak edinsel olarak da görülmektedir. C1 İnhibitör için yapısal genin bir kopyasındaki mutasyon sonucu (olguların %85; tip 1), Hereditör anjioödem (HAE) oluşmaktadır. Herediter anjioödem (HAE), C1 İnhibitör düzeylerindeki

azalma ile veya azalmış C1 İnhibitör fonksiyonu (vakaların %15; tip 2) sonucu gelişmektedir. Normal allelin trans inhibisyonunu veya C1 inhibitörün artmış katabolizma olması Tip 1 HAE'li hastalarda mutasyonların normalin %5-30'u düzeylerinde olduğunu (beklenen %50 yerine) göstermektedir (Bowen ve ark 2001).

Trombin ve plazmini de içeren proteolitik enzimler vasıtasıyla komplemanın C1 komponentinin aktivasyonuna ve kininojen üzerinden kallikreninin aktivasyonuyla bradikinin üretimine C1 İnhibitör eksikliği neden olur. Tedavi edilmemiş hastalarda ataklar sırasında ve arasında sürekli ve tanısal özelliğe sahip C4 düzeylerinin serumdaki değerlerinin düşmesi komplemanın bir sonrakı tüketimi ile ilişkilidir. Ayrıca, C1 inhibitörüne değerlerinin düşmesi edinsel eksikliye sebep olmaktadır. C1 İnhibitörüne karşı oluşan inhibitör otoantikorlardan ya da lenfoproliferatif hastalığı olan hastalarda anti-idiotypic antikorlar (bir paraproteine karşı üretilmiş) tarafından C1q'nun kalıcı düşük düzeyli aktivasyonu sonucu edinsel eksiklik olarak tanımlanmaktadır. C1 inhibitör tüketimine. C4 gibi C1q düşük serum düzeyleri neden olmaktadır (Markovic ve ark 2000).

Anjiyotensin converting enzim inhibitörü ile indüklenen ürtikerin, doğrudan kanıtın eksik olmasına rağmen, endojen kininaz inhibisyonu sonucu oluştuğu düşünülmektedir. Anjioödem, çoğunlukla orofasiyal olarak kendini gösterir ve hayatı tehdit edebilir. Non-steroid antiinflamatuvar ilaçlar (NSAIDs), prostaglandinler tarafından baskılanabilen nonimmünolojik kontakt ürtikerin (sorbik asit gibi), bazı paternlerinin patogenezinde rol oynadığına inanılmaktadır (Wakelin 2001).

2.3. Klinik

İlaç reaksiyonları, eozinofilik sellülit ve büllöz pemfigoid gibi ürtikeryal dermatozlardan ürtikeri ayırt etmek çok önemlidir. Ürtiker döküntülerini andıran ürtikeryal vaskülit genel olarak ürtiker sınıflandırılmasına ait edilse de aslında farklı bir ürtikeryal dermatozdur. Fiziksel üritkerler zamanı çeşitli klinik tiplerin ayrımında döküntülerin dağılımı ve morfolojisi çok önemlidir. Örneğin anjioödem döküntüleri birleşme eğiliminde olabilir ve bu döküntülerin ayırımını yapmak çok zordur. Bununla birlikte bu döküntüler boğazı içeriyorsa anjiodem anaflaksi özelliği gösterebilir. Bu nedenle döküntüler, anjioödem ve anafilaksi bir klinik tablonun çeşitli parçalarıdır. Klinik sınıflandırma için en pratik yöntem ürtikerin etiyolojisi

yerine klinik özelliklerine dayanmaktır. Çünkü ilk muayene zamanı hastalığın etiyolojisi çoğu zaman bilinmemektedir. Anjioödemin eşlik ettiği olağan ürtikerde (dalgalanan döküntülerde), süre veya etiyoloji ne kadar olur olsun fiziksel bir tetikleyici yoksa eksojen bir temas sonucu oluşmamışsa, vaskülit kanıtına rastlanmamışsa ürtiker tanısı koymak için çok dikkat edilmelidir. Muayene sırasında olağan ürtiker bir nedenle ilişkilendirilemiyorsa bu durum idiyopatik olarak değerlendirilmelidir. Bazı vakalarda anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) inhibitörü, inhibitör eksikliği ve NSAID reaksiyonlarına bağlı olarak ortaya çıkan döküntüsü anjiödemi ürtikerin diğer modellerinden ayırmak çok önemlidir (Bolognia ve ark 2012).

Ürtiker vakalarının tümü akut başlangıçlıdır. Genellikle altı hafta veya daha uzun süreyle tanımlanan bu klinik tablo bir süre daha devam ederse kronik hale dönebilir. Tedavisiz bir haftada en az iki kez meydana gelen devamlı ürtiker 'kronik ürtiker' olarak tanımlanmaktadır. Epizodik (ya da rekürren) ürtiker uzun bir periodda daha seyrek meydana gelen klinik tablonu tanımlamaktadır. Epizodik ürtiker çevresel tetikleyici nedeniyle nüks etmektedir. Akut ürtikerin viral enfeksiyonlarla yüksek oranda ilişkili olduğu belirlenmiştir. Buna neden olarak besin alerjisi eksikliği gösterilmektedir (Zuberbier ve ark 1996).

Olağan ürtiker her yaşta ortaya çıkabilir. Atopik dermatitli küçük çocuklarda akut ürtiker çok yaygındır. Dördüncü dekatta ise kronik ürtiker pik yapar. Birden çoklu kaşıntılı döküntüler farklı boyutlara vücudun her yerinde oluşabilmektedir. Daha sonra 2-24 saat içinde morarma olmadan yavaş yavaş kaybolurlar. Ancak anjioödem uzun sürer. Genellikle ürtiker akşam ya da uyumaya yakın zamanda nüks etmektedir. Geceler irritasyonun en yoğun olduğu zamandır. İrritasyon rahatsız edıcidir ve uykuya engel olabilir. Bu da insanların yaşam kalitesinin düşmesine neden olur. Terleme, titreme, halsızlık, yorgunluk veya artralji gibi birçok sistemik belirtileri içeren devamlı ataklar geçirilebilir. Ancak artrit veya yüksek ateş oluşumu ürtikeryal sendrom (örneğin Muckle-Wells veya Schnitzler sendromu) veya ürtikeryal vaskülit başka bir benzer klinik tablonun belirteci olabilir (O'Donnell ve ark 1997).

Kronik ürtikerin HLA-DR4 ve ilişkili aleli HLADG8, histamin salgılanan otoantikorlar gösterilen hastalıklarla güçlü bir ilişkisi vardır (O'Donnell ve ark 1999).

Ürtiker ile *Helikobakter pilori* gastriti arasındaki ilişkiyi inceleyen birçok çalışma yapılmıştır (Federman ve ark 2003). Yapılan çalışma sonuçlarına göre enfeksiyonun eradike edildiği durumlarla edilmeyen durumlara göre ürtiker nükslerinde artış saptanmıştır. Kronik ürtiker bağırsak strongyloidiasis gibi parazitik enfeksiyonlarla da ilişkili bulunmuştur. Bu parazıt ürtiker için gelişmiş ülkelerde nadir bir neden iken endemik olduğu ülkelerde önemli ölçüde sorun oluşturabilmektedır. Kronik ürtiker ile mide kandidizayisi veya diş enfeksiyonları ile korelasyonun olup olmadığını araştırmak için yapılan çalışmalar halen devam etmektedir. Yapılan epidemiyolojik çalışmalarda tutarlı bir kanıt bulunamamıştır (Daschner ve ark 1998).

1974 yılında Schinztler ve ark. tarafından ateş, kemik ağrısı, aralıklı ateş, artrit veya eklem ağrısı artmış sedimantasyon (ESR) ve bir monoklonal IgM gammopathy ile tekrar eden kaşıntısız döküntülerin eşlik ettiği kronik ürtikerin nadir bir varyantı tarif edilmiştir (Schnitzler 1974). Genellikle cilt biyopsisi nötrofil-baskın dermal infiltratı gösterse de, tam gelişmiş vaskülit nadirdir. Hastalığın patogenezinde İgM döküntüsü önemli olabilir. Çünkü böyle hastaların yaklaşık %30'unda yüzeysel dermal damarların çevresinde cilde karşı İgM antikorları bulunmuştur (Lipsker ve ark 2001).

Fiziksel bir dış tetikleyici tarafından uyarılma sonucunda fiziksel ürtiker oluşmaktadır. Fiziksel ürtiker kendiliğinden oluşmayan farklı bir ürtiker alt grubunu temsil etmektedir. Fiziksel ürtiker döküntü anjioödem ve anafilaksiyi uyaran fiziksel tetikleyiciye göre sınıflandırılır. Fiziksel ürtiker lezyonlarının çoğu provokasyon dakikaları içinde oluşup 2 saat içinde düzelmektedir. Genellikle fiziksel ürtikerde döküntüler bölgeye lokalizedır (Kontou- Fili ve ark 1997).

Dermografizm semptomatik veya basit olarak ikiye ayrılmıştır. Derinin okşanma cevabı olarak ortaya çıkan basit ani dermografizm normal insanların yaklaşık %5'ında görülmektedır. Basit ani dermografizm abartılı fizyolojık yanıt olarak kabul edilebilir. Fiziksel ürtikerlerin en yaygını olan semptomatik dermografizmdır (Breathnach ve ark 1983). Bu ürtiker tipi yaka ve giysi manşetleri gibi sürtünme bölgelerinde, kaşınma bölgelerinde lineer kabarıklarıyla kendini göstermektedir. Genellikle genç erişkinlerden oluşan hasta popülasyonu kabarıklıklar oluşmadan önce kaşıntı şikayetinden bahsederler. Kaşıntı nöbetleri akşamları daha çok nüks etmektedir. Ancak lezyonlar genellikle 1 saat içinde düzelir. İyileşme

aşamalı olarak meydana gelir, ancak tedavisi için ortak bir görüş yoktur. Gecikmiş dermografizm bir okşama uyaranının tetiklemesi sonucunda en az 30 dakika sonra görülür (Bolognia ve ark 2012).

Ürtikerin diğer görülen tiplerine örnek olarak; gecikmiş basınç ürtikeri (DBÜ), vibratuar anjiyoödemi gösterebiliriz. Isı ve strese maruz kalmayla ilişkili ürtiker tiplerine; kolinerjik ürtiker, egzersize bağlı anaflaksi (EIA), adenerjik ürtiker, lokalize ısı kontakt ürtiker tiplerini gösterebiliriz. Soğuğa maruza kalmayla ilişkili ürtiker tiplerine ise primer soğuk kontakt ürtiker, sekonder soğuk kontakt ürtiker, refleks soğuk ürtikeri, ailesel soğuk ürtiker tiplerini gösterebiliriz. Diğer risklere bağlı ürtiker tiplerine; solar ürtiker, primer solar ürtiker, aquajenik ürtiker gösterilebilir (Bolognia ve ark 2012).

2.4. Tanı

Öncelikle ürtiker şüpheli her hastada kapsamlı bir anamnez alınması gereklidir. Bu anamnez; atak sıklığı bireysel lezyonların süresi, hastalık süresi, bilinen yan etkiler, eşlik eden hastalık, daha önceki tedaviler, genetik ve aile öyküsü hastalığın hastanın hayat kalitesine etkileri ve hobileri ve boş zaman aktivitelerini kapsamalıdır. Tam bir tanısal değerlendirme için ESR ve tam kan sayımı birlikte ayrıntılı bir sorgulamanın yapılması yeterli olarak bulunmuştur (Kozel ve ark 1998). Lezyon veya döküntülerin morfolojisini ve süresini tanımlamak için yapılan tam bir fizik muayene, livedo retikülaris, morarma ve sistemik hastalık belirtilerini ortaya koymak amacıyla çoğu zaman normal olmasına rağmen her zaman yapılması tavsiye edilmektedir. Ayrıca hastanın kendi çektiği fotoğraflar çoğu zaman tanı için yararlı olabilir. Çünkü hasta hastaneye başvurana kadar ürtiker genelde sönmüş olur. Deri biyopsisi (24 saatten fazla süren lezyonu olan tüm hastalarda), kan testleri, gıda katkı maddeleri ve ilaçlar, fiziksel ürtiker, seyrek olarak histamin salgılatan otoantikor düzeyi ölçümleri ve alerjıyi ortaya koyan deri testlerini içermelidir. Hastalardan antihistaminik ilaçlara duyarlı olanlar için geniş bir sorgulama gerekmez (Jorizzo ve ark 2012).

Çevresel alerjenlere karşı gelişen IgE aracılı reaksiyonlar, radyoallergosorbent (RAST) kan testleri, prick deri testlerı gibi tetkikler sayesinde

akut ürtiker ve kontakt ürtiker tanımlanabilir. Ancak laboratuvar sonuçları klinik tabloya uygun olarak yorumlanmalıdır.

Hafif düzeydeki hastaların (antihistaminiklere yanıt veren) büyük bir kısmında hiçbir sorgulama yapmaya gerek yoktur. Ancak şiddetli hastalığı olanlar (antihistaminiklere yanıt vermeyen) için faydalı bir tarama profili; tan kan sayımı ve akyuvar diferansiyeli (örneğin bağırsak parazitozunun eozinofilisini tespit) ve ESR'yi (genellikle kronik ürtikerde normaldir) içermelidir. Ayrıca tiroid antikorları dikkate alınmalı ve hastanın klinik semptomlarına göre tiroid reaksiyon testleri yapılmalıdır. Yapılan kontrollerde kronik ürtikerin bir belirteci olabilir. Fizik muayene ve geniş kapsamlı anamnez birinci basamak hekimi tarafından yapılabilir. Dispeptik semptomu olan hastalarda Helikobakter enfeksiyonu bulgusu aranabilir. Fonksiyonel serum antikorları olan hastalar için "otoimmün" ürtiker terimi giderek geniş bir şekilde kullanılmaktadır. Ancak halen basit doğrulayıcı testlerin olmaması sebebiyle böyle bir tanının koyulması konusunda bir fikir birliği bulunmamaktadır.

Otolog serumun (otolog serum deri testi, OSDT) intradermal olarak deriye enjekte edilmesi zamanı lokalize bir kabarıklık ve hale yanıtı gözlemlenmektedir. Bu kabarıklıkların gözlemlenmesi kandaki fonksiyonel faktörlerin kanıtlanması için yeterlidir. Ancak bu antikorlar için halen özelleşmiş bir testin olmaması tanıyı kısıtlamaktadır. Serum fizyolojik enjeksiyonu uygulaması komşu alandan 30 dakika içinde en azı 1,5 mm'den büyük çapta bir pembe kabarıklık oluşması OSDT'nın oldukça özgül ve duyarlı bir tarama testi olduğunu göstermektedir (Sabroe ve ark 1999).

Anti-IgE ve anti-FceRI için yapılan serolojik testlerin muhakkak histamin algılayan mast hücresi ve bazofil testleriyle körele yapılması gerekmektedir. Çünkü otoantikorlar fonksiyonel otoantikorlar kadar duyarlı olmasa da Western blot ve ELISA ile tespit edilmiştir. Ürtikeri otoimmün hastalıklar sırasına dahil etmek için her üç testle (OSDT, Fonksiyonel otoantikorlar ve serolojik testler) doğrulamak gerekmektedir (Jorizzo ve ark 2012).

Fiziksel ürtikerin tanısı için kullanılan testler, uluslararası standartlara dayanarak tasarlanmıştır. Örneğin bir tahta spatulanın yuvarlak kenarı ile deriyi hafifçe geriye doğru okşayarak kolayca semptomatik dermografizm test edilebilir.

"Dermographometre" basıncı önceden belirlenebilen (36gr/ml2) deri hassasiyetini ölçebilen yaylı bir kalemdir. Gecikmiş basınç ürtiker tanısı için sırta veya uyluka 20 dakika boyunca 2,5 kg bir ağırlık uygulandığında 2-8 saat içinde bir palpabl kabarıklık oluşmaktadır. Sıcak bir ortamda terleme noktasına kadar egzersizi veya 42 derecelik sıcak bir banyoda 10 dakikalık beklemeyle kolinerjik ürtiker test edilebilir. Ancak ikinci test egzersize bağlı gelişen anaflaksi tanıyı dışlar. 20 dakika boyunca ince bir polietilen torba veya eldiven içinde bir buz küpünün uygulandığı yerde kabarıklık gelişimi soğuk kontakt ürtikeri doğrular (Grattan ve ark 1992).

Doğal veya yapay radrasyona maruz kaldıktan sonra dakikalar içinde gelişen ürtikeryal lezyon geişimiyle güneş ürtikeri tanısı koyulur. Yapılan fototest vastasıyla dalga boylarının spektrumları darbant monokromatörlerle tespit edilir. 20 dakika vücut sıcaklığında uygulanan ıslak gazlı bez altında ya da vücut sıcaklığında yapılan bir banyo veya duş sonrasında uyarılan kabarıklıklarla akuajenık ürtiker tanısı konulur. 30 saniyeden 5 dakikaya kadar uzayan bir sürede deride ısıtılmış silindir (43°C ve 56°C arasındaki sıcaklıkla) uygulanmasıyla lokalize sıcak ürtiker tanısı doğrulanır (Bolognia ve ark 2012).

Ürtikeryal vaskülit tanısında; 24 saatten fazla süren işaretlenmiş lezyonlarda lökositoklastik vaskülitin histolojik olarak varlığı veya yokluğunun araştırılması, serum kompleman testleri, sistemik lupus eritamatozus (SLE) dışlama testleri, böbrek ve karaciğer fonksiyonu için tam bir kan sayımı, ESR, idrar tahlili, C3-C4 ve CH50'nın serum kompleman düzeyleri, solunum fonksiyon testlerı ve uygunsa akciğer filmi yapılmalıdır (Davis ve ark 1998).

Düşük serum C4 testi döküntüsüz anjiyoödem tanısında çok hassastır bir testtir. Edinsel C1 testi ise İnhibitör eksikliği için non-spesifik bir tarama testidir (Jorizzo ve ark 2012).

2.5. Tedavi

Ürtiker için nedenin ortadan kaldırılması ve semptomların giderilmesi ürtiker tedavisinin temel 2 hedefini oluşturmaktadır. Ürtikerin kronikleşen formunda ise hastalığın sebebinin belirlenmesi ve ortadan kaldırılması hayli zorluk oluşturabilir. Aspirin, NSAİİ, ve fiziksel tetikleyiciler başta olmakla bazı gıdalar stres ve bazı

ilaçlar gibi ürtikeri aktive edebilecek etkenlerden korunmak tüm hastalara önerilmektedir (Kocatürk Göncü ve ark 2016).

Bir çok semptomu sinirlerde ve endotel hücrelerde bulunan ürtiker hastalığı H1 reseptörleri aracılığı ile gelişmektedir. Bu nedenle ürtikerin tedavisinde H1 reseptör blokerleri major ilaçları oluşturmaktadır (Sharma ve ark 2015). H1 antihistaminlerin birinci kuşağı için çok iyi yapılmış farmokinetik araştırmalar yoktur. İlaç aktivitesi ve konsantrasyonları arasındaki ilişkiyi isbat edebilecek farmodinamik araştırmalar ise çok azdır. Birinci kuşak H1 antihistaminlerin antipururitik etkileri 4-6 saat sürmektedir (Simon ve Simons 2008, Erkılınç 2015). H1 antihistaminlerin ikinci kuşak ilaçları 24 saat etki etmektedir. Akrivastin, ebastin, desloratadin, setirizin, levosetirizin, rupatadin ve loratadin Türkiyede en sık kullanılan ikinci kuşak antihistaminlerdir (Kocatürk Göncü ve ark 2016).

Akut ürtikerde ikinci kuşak H1 antihistaminleri standart dozda kullanılmaktadır. Bazı hastalarda semptomları kontrol altına alınamazsa standart doz 4 katına kadar artırılabilir. Eğer yine de semptomlar kontrol altına alınamıyorsa son kullanılan doza uygun ilave bir ikinci kuşak H1 antihistamini önerilebilir. Antihistaminler düzenli olarak her gün kullanılmalıdır. Akut ürtiker için en etkin ikinci kuşak H1 antihistamini önermek için yeterince çalışma yoktur (Erdem 2015).

Türkiyede akut ürtikerin tedavisinde en çok kullanılan antihistamin feniramin maleattır. Lökotrien reseptör antagonistleri genel anlamda güvenli ilaçlar olduğu için ve düşük yan etki profilleri nedeniyle hem antihistaminlere yeterince duyarlı olmayan KSÜ'de hem de soğuk ürtiker, dermografik ürtiker, solar ürtiker ve geç basınç ürtikerlerinde ikinci kuşak antihistaminler de kombine edilerek kullanılmaktadır (Di Lorenzo ve ark 2006, Silva ve ark 2014).

Siklosporin, özellikle KSÜ tedavisinde oldukça etkili bir ajandır. Ancak uzun süre kullanımı zamanı gelişebilecek yan etki riski nedeniyle omalizumab tedavisine dirençli KÜ olgularında ve yüksek doz antihistaminlerle tedavi edilen vakalarda kullanılmaktadır (Baskan ve ark 2004).

Omalizumab, KSÜ hastalarında yüksek doz antihistamin tedavisine rağmen semptomlar devam ederse kullanılan etkin güvenilir ve onaylı tek tedavi

alternatifidir. Nüks gelişmesi halinde 6 aylık kullanım sonrasında tekrar etkinlik kaybı olmadan kullanılabilir (Metz ve ark 2014).

Hem kronik, hem akut ürtikerde kısa sürede semptom kontrolü sağlamakta oldukça başarılı olan sistemik steroidler ile ilgili bilimsel araştırmalar çok azdır. Sistemik steroidlerin en fazla 10 gün olacak şekilde akut alevlenme dönemlerinde kullanılması önerilmektedir (Zuberbier ve ark 2014).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamız Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurul Komisyonu'nun 06.02.2019 tarih ve 2019/04 numaralı etik kurul kararı ile tez projesi olarak onaylanmış; sonrasında Selçuk Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeler Koordinatörlüğü tarafından 19202027 numarası ile desteklenmiştir.

Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarı'na Dermatoloji polikiliniğinden ürtiker hastalığı tanısıyla gönderilen hastaların gaita örneklerinden saptanan 9 *Blastocystis spp.* ve sağlıklı gönüllülerden alınan gaita örneklerinde saptanan 5 *Blastocystis spp.* çalışmaya dahil edilmiştir.

3.1. Örneklerin Toplanması

Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarına gönderilen toplamda 100 ürtikerli hasta ve 100 gönüllüden elde edilen gaita örnekleri incelemeye alındı. Olgular 10 gün içerisinde üç farklı günde gaita örneği vermeleri konusunda bilgilendirildiler. Gaita örnekleri nativ-lugol yöntemi kullanılarak direkt mikroskobide incelendi. *Blastocystis* spp. pozitif olgulardan formalin tüpüne ve ependorfa örnek eklenerek iki şekilde saklamaya alındı. *Blastocystis* spp. pozitif olgular çalışmaya alınana kadar -20ºC'de saklandı.

3.2. Kullanılan Solüsyonlar

3.2.1. Nativ

3.2.2. Lugol

3.2.3. Formalinli tüp

3.2.4. 1X TBE (Tris-borik asit-EDTA)

Hassas terazide tartılan Trisma base 10.8 g/L, Borik asit 5.5 g/L, EDTA 0.744 g/L 1X TBE için 2000 mL distille su içerisine eklendi. Manyetik karıştırıcıda ısı 2, mixing 5 olmak şartıyla iyice eritilene kadar bekletildi.

3.2.5. Agaroz Jel

Hassas terazide tartılarak hazırlanmış 2 gr agaroz (Sigma, Almanya) 200 mL 0,5X TBE içerisine konularak agaroz jel (%1,5) hazırlandı. Agaroz tamamen homojen hale gelene kadar mikrodalga fırında kaynatıldı. Agaroz elle dokunulabilir sıcaklığa gelene kadar soğutuldu. Etidyum bromür (SNP Biyoteknoloji, Türkiye) son konsantrasyonu 8 µg/mL olacak şekilde soğutulmuş agarozun içerisine eklendi. Hazırlanmış olan agaroz jel kabarcıkların oluşmasını engellemek için taraklar çok dikkatli bir şekilde yerleştirildi. Agaroz jel elektroforez yatağına döküldüğü zaman katılaşmasının standart olması için 30 dakika oda ısısında bekletildi. Taraklar jel tamamen katılaştıktan sonra kuyucukları bozmayacak bir şekilde çıkartıldı. Jel yüklemesinin son aşamasında ise içerisinde 0.5X TBE bulunan elektroforez tankına hazırlanan jel aktarıldı.

3.3. Genomik DNA izolasyonu

Çalışmaya alınacak örneklerin -20°C soğutucudan çıkartılarak oda ısısında normal hale gelmesi beklendi. Genomik DNA izolasyonu (Norgen Biotek, Canada) ticari kiti kullanılarak gerçekleştirildi. İzolasyon aşamaları aşağıdaki gibi yapıldı:

Lizat preparatı

1. Hassas terazide verilen boncuk tüpüne 200 mg gaita örneği eklendi.

2. Boncuk tüpüne 1 ml lizis solüsyonu L eklendi ve kısa süre vorteks yapılarak karıştırıldı.

3. 100 µl lizis solüsyonu A eklendi ve kısa süre vorteks yapılarak karıştırıldı.

4. Düz yataklı bir vorteks üzerinde çapraz şekilde tutularak 5 dakika boyunca maksimum hızda karıştırıldı.

5. 14 000 rpm'de 2 dakika boyunca santrifüjlendi.

6. Hücre peletini almayacak şekilde boncuk tüpünden 600 µl temiz süpernatan dikkatlice toplandı ve DNAz içermeyen bir mikrosantrifüj tüpüne aktarıldı.

7. 100 µl bağlayıcı solüsyon I eklendi ve birkaç kez ters yüz edilerek karıştırıldı.

8. 10 dakika boyunca buz üzerinde inkübe edildi ve süre sonunda 14 000 rpm'de 2 dakika boyunca santrifüj yapıldı.

9. Hücre peletine temas etmeden 500 µl temiz süpernatan 2 ml'lik DNAz içermeyen mikrosantrifüj tüpüne aktarıldı.

10. Toplanan lizata eşit miktarda yani 500 µl %70 etanol eklendi ve karıştırmak için kısa bir süre vorteks yapılarak karıştırıldı.

Kolona bağlanma

1. Verilen toplama tüpleriyle spin kolonları monte edildi.

2. Etanol ile berraklaştırılmış lizattan 600 µl toplama tüpünün içerisine yerleştirilmiş kolona eklendi ve 14 000 rpm'de 1 dakika boyunca santrifüj yapıldı.

3. Lizat hacminin tamamı geçmeyen kolonlar, 14 000 rpm'de ek 1 dakika daha santrifüj yapıldı.

4. Akış boşaltıldı ve spin kolonu yeniden toplama borusuyle monte edildi.

5. Etanol ile berraklaştırılmış kalan lizat miktarı aynı kolona eklendi ve 14 000 rpm'de 1 dakika boyunca santrifüj yapıldı.

6. Lizat hacminin tamamı geçmeyen kolonlar, 14 000 rpm'de ek 1 dakika daha santrifüj yapıldı.

7. Akış boşaltıldı ve spin kolonu yeniden toplama borusuyle monte edildi.

Kolon yıkama

1. 500 µl bağlayıcı solüsyon C kolona eklendi ve 10 000 rpm'de 1 dakika boyunca santrifüj yapıldı.

2. Akış boşaltıldı ve spin kolonu yeniden toplama borusuyle monte edildi.

3. 500 µl yıkama solüsyonu A eklendi ve 10 000 rpm'de 1 dakika boyunca santrifüj yapıldı.

4. Akış boşaltıldı ve spin kolonu yeniden toplama borusuyle monte edildi.

5. 500 µl yıkama solüsyonu A eklendi ve 10 000 rpm'de 1 dakika boyunca santrifüj yapıldı.

6. Kolonda reçinenin tamamen kurumasını sağlamak için 10 000 rpm'de 2 dakika boyunca santrifüj yapıldı ve toplama tüpü atıldı.

DNA elüsyonu

1. Kolon 1,7 ml'lik yeni bir elüsyon tüpüne yerleştirildi.

2. 100 µl elüsyon solüsyonu B kolona eklendi.

3. Oda sıcaklığında 1 dakika inkübe edildi.

4. 10 000 rpm'de 1 dakika boyunca santrifüj yapıldı.

5. Kolonlar atılarak elüsyon tüpleri kapatıldı.

6. PZR işleminde kullanılacak olan bu tüpler uzun süreli depolama için -20°C soğutucuda saklandı.

3.4. Polimeraz Zincir Reaksiyonu

PCR yönteminde hedef genlere ait primer dizileri ve çoğaltılan baz çifti uzunlukları **Tablo 1.**'de yer almaktadır.

Tablo 1. *Blastocystis* alt tiplerini belirlemek için kullanılan primerler

Hedef Gen	Primer Dizisi (5'-3')	Bant Büyüklüğü (bp)
F	GGTCCGGTGAACACTTTGGATTT	23
R	CCTACGGAAACCTTGTTACGACTA	26

3.4.1. Master Miks Solüsyonunun hazırlanması

Primerler 250 µl steril distille su ile sulandırıldıktan sonra kısa süre santrifüjlendi ve karıştırmak için vorteks yapıldı. 20 µl alınarak mikrosantrifüj tüpüne aktarıldı ve üzerine 180 µl steril distille su ilave edildi. Kullanılacak olan kimyasallar -20° C dondurucudan çıkarılarak oda ısısında çözünmesi beklendi. Taq polimeraz ise diğer kimyasallardan farklı olarak işlem sırası geldiğinde çıkarıldı. Çözünen kimyasallar vortekslenip mikrosantrifüj tüplerine pipetlendi. Taq polimeraz enzimi ise vortekslenmeyip, kısa bir süre santrifüjlendikten sonra mikrosantrifüj tüpüne aktarıldı. Hazırlanmış olan master miks solüsyonu 0,2 ml' lik PZR tüplerine 22,5 µl dağıtıldı. 0,2 µl' lik tüpler numaralandırıldı ve izole edilen DNA örneklerinden 2,5 µl master miks solüsyonlarına eklendi. PCR miksi **Tablo 2**'de görüldüğü gibi hazırlandı.

Tablo 2. PCR Miks İçeriği

Malzeme	**1 örnek için miktar (µl)**
10xTaq Buffer	5 µL
dNTP (10mM)	1 µL
10 pmol F primer	1 µL
10 pmol R primer	1 µL
25 mM $MgCl_2$	4 µL
Taq Polimeraz	0.3 µL
ddH_2O	32.7 µL
DNA	5 µL
Toplam	**50 µL**

3.4.2. PZR uygulaması

Hedeflenen DNA parçalarını çoğaltmak için Sensoquest (Labcycler, Germany) PZR cihazına yerleştirildi ve aşağıda belirtilen döngü uygulandı (**Tablo 3**).

Tablo 3. *Blastocystis* spp. geni için PZR ısıl döngü ve süre diyagramı

Basamak	**Döngü Sayısı**	**Sıcaklık**	**Süre**
Başlangıç denatürasyon	1	95°C	2 dk
Denatürasyon	35	95°C	30 sn
Bağlanma		58°C	
Uzama		72°C	35 sn
Son uzama	1	72°C	7 dk
Bekletme	1	4°C	∞

3.4.3. Agaroz Jel Elektroforezi ve Görüntülenmesi

Elektroforez tankına hazırlanan jelin üstünü kaplayacak şekilde 0.5X TBE tamponu eklendi. 4µL 3000 bp DNA ladder ilk kuyucuğa, 3µL PCR amplifikasyon ürünü 3µL 6X Orange DNA Loading Dye ile karıştırılarak diğer kuyucuklara yüklendi. 120Vv akımda ve 60dk süresinde jel elektroforezi gerçekleştirildi. 60 dk bittikden sonra tanktan alınan jel görüntüleme cihazı (Gel Logic 200 Imging System, Kodak) kullanılarak bantların varlığı açısından görüntülendi. Değerlendirme zaman moleküler standart ile uyumlu baz çiftine sahip ve pozitif DNA örneğinin karşısına denk gelen örneklerin geni taşıdığı belirlendi.

3.5. Sekans Analizi

PCR ürünü saflaştırma aşamasında, elde edilen tek bant örnekler için "HighPrep™ PCR Clean-up System" (AC-60005) saflaştırma enzimi kullanılıp, kitin prosedürlerine uyarak saflaştırılmıştır.

Sanger Dizileme örnekleri için, Macrogen Hollanda laboratuvarında, ABI 3730XL Sanger dizileme cihazı (Applied Biosystems, Foster City, CA) ve BigDye Terminator v3.1 Cycle Dizileme Kiti kullanılmıştır (Applied Biosystems, Foster City, CA).

4. BULGULAR

Bu çalışmada Şubat 2019 - Şubat 2020 tarihleri arasında Selçuk Üniversitesi, Tıp Fakültesi Dermatoloji polikliniğinde muayene olan, 100 ürtiker tanısı almış hastalar ile 100 sağlıklı kontrol grubundan alınmış gaita örnekleri direkt mikroskopi, PZR ve sekanslama yöntemleri kullanılarak *Blastocystis* spp. açısından değerlendirilmiştir. Ayrıca çalışmada hasta grubuna hasta şikayetleri, sosyo-ekonomik seviye ve hijyen gibi bilgileri içeren bir anket uygulanarak, *Blastocystis* spp. varlığı ile bu değişkenler arasındaki ilişki araştırılmıştır.

Yaş ve Cinsiyet dağılımı

Çalışmaya 100 hasta grubu gaita örneği, 100 kontrol grubu gaita örneği dahil edilmiştir. Hasta grubunda 36 erkek ve 64 kadın, kontrol grubunda ise 47 erkek ve 53 kadın çalışmaya alınmıştır. Hasta ve kontrol grubunun yaşa göre değerlendirilmesinde; hasta grubunda erkeklerde minimum yaş 4, maksimum yaş 61, kadınlarda minumum yaş 1, maksimum yaş 82'dir. Kontrol grubunda erkeklerde minimum yaş 1, maksimum yaş 87, kadınlarda minumum yaş 1, maksimum yaş 76 olmuştur (**Tablo 4**).

Tablo 4. Hasta ve kontrol grupunun yaş ve cinsiyet dağılımı.

Yaş	**Hasta grubu**		**Kontrol grubu**		**Toplam**
	Kadın	**Erkek**	**Kadın**	**Erkek**	**n (%)**
0-18	4	4	11	7	26 (%13)
18-50	46	26	28	26	126 (%63)
>50	14	6	16	12	48 (%24)
Toplam	64	36	55	45	200

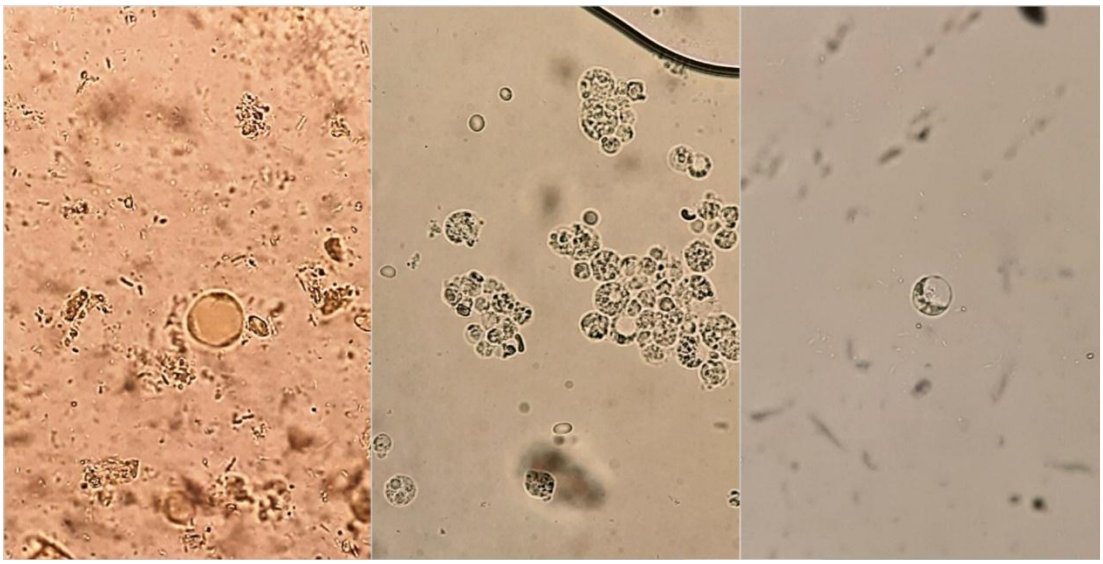
Blastocystis spp. kontrol grubunda 1 (1%) çocukda saptanmıştır, çocuk hasta grubunda saptanmamıştır. Kontrol grubunda 4 (4%) erişkinde, erişkin hasta grubunda ise 9 kişide saptanmıştır. Kontrol grubu *Blastocystis* spp. pozitif kişilerin 1'i (1%) çocuk, 4'ü (4%) yaşlı kişi olmuştur. Hasta grubu *Blastocystis* spp. pozitif kişilerin 5'i (5%) orta yaşlı, 4'ü (4%) yaşlı kişi olmuştur.

Parazit dağılımı

Çalışmaya toplam 200 gaita örneği alınmış ve x400 büyütmede bir mikroskop sahasında en az bir mikroorganizma görüldüğü takdirde *Blastocystis* spp. pozitif olarak kabul edilmişdir. Buna göre sırasıyla; 200 gaita örneğinin 14'ünde (%7) *Blastocystis* spp. pozitif olarak saptanmıştır. Hasta grubundan alınan 100 gaita örneğinin 9'unda (% 9) *Blastocystis* spp. pozitif olarak bulunmuştur. Hasta grubuna ait pozitif olan örneklerin, 2'sinde (% 2) *Entamoeba* spp. ve *Blastocystis* spp. birlikte, 7'sinde (%7) sadece *Blastocystis* spp. saptanmıştır, negatif olan örneklerde başka parazit bulunmamıştır. Kontrol grubundan alınan 100 gaita örneğinin 5'inde (%5) *Blastocystis* spp. pozitif olarak bulunmuştur. Kontrol gurubuna ait pozitif olan örneklerin 1'inde (%1) *Entamoeba* spp. ve *Blastocystis* spp. birlikte, 4'ünde (%4) sadece *Blastocystis* spp. saptanmıştır, negatif olan örneklerin 2'sinde (%2) *Entamoeba* spp. bulunmuştur.

Tablo 5. Hasta ve kontrol gruplarına göre saptanan parazit dağılımı

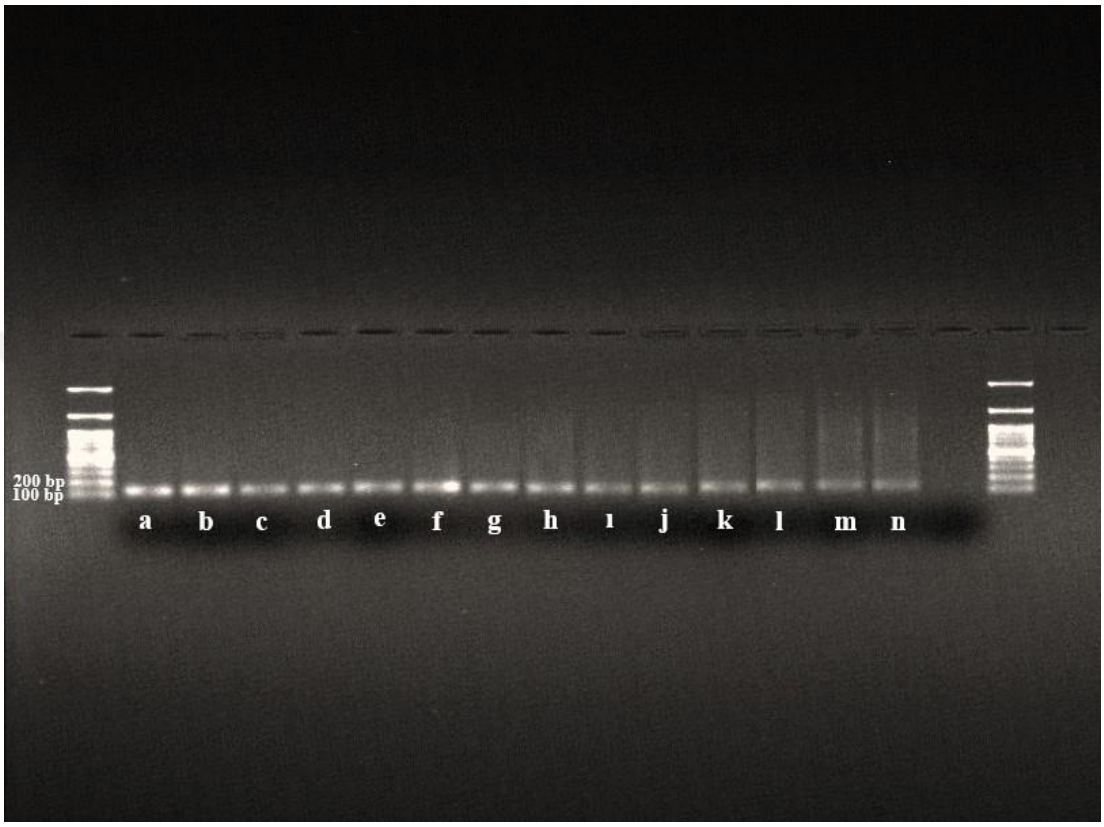
Parazit dağılımı	**Hasta grubu n=100**	**Kontrol grubu n=100**	**Toplam n=200**
	n (%)	n (%)	n (%)
***Blastocystis* spp.**	7 (%7)	4 (%4)	11 (%5,5)
***Blastocystis* spp. + *Entamoeba* spp.**	2 (%2)	1 (%1)	3 (%1,5)
***Entamoeba* spp.**	-	2 (%2)	2 (%1)



Şekil 3. Direkt mikroskobik incelemede farklı boyutlarda görülen *Blastocystis* spp. vakuoler formları (Bu çalışma).

PZR sonuçları

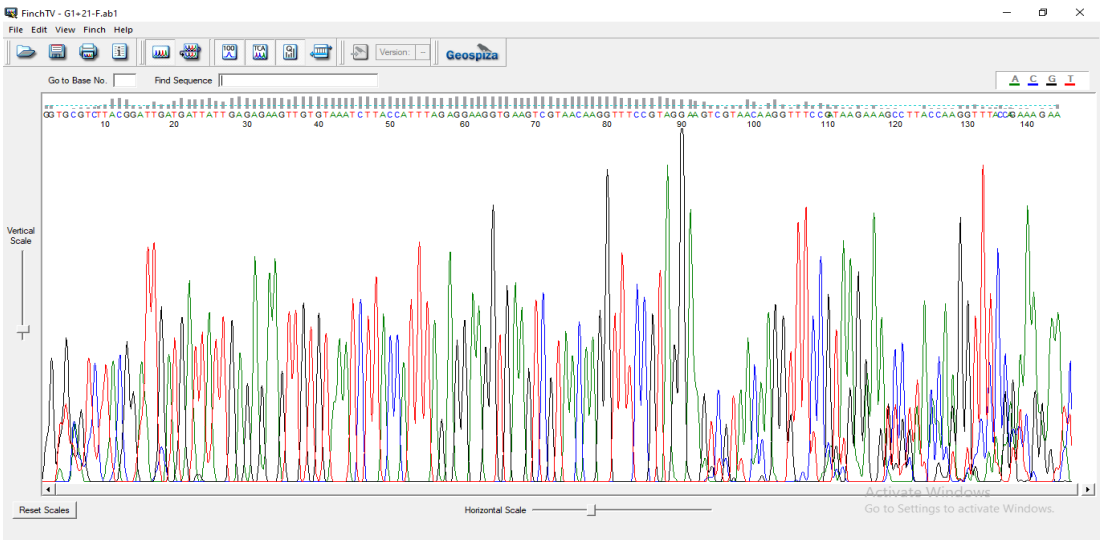
Direkt mikroskobik inceleme sonrası *Blastocys*tis saptanan 14 gaita örneğinden genomik DNA izolasyonu yapılarak *Blastocystis* SSU rRNA genine özgü PZR çalışılarak beklenen boyutta (~119bp) amplifikasyon görülmüştür **(Şekil 4)**.



Şekil 4. PZR ile pozitif saptanan *Blastocystis* spp. jel görüntüsü. Hasta grubu (a,b,c,d,e,f,g,h,ı) ve kontrol grubu (j,k,l,m,n) *Blastocystis* spp. genleri 119 bp boyutunda görülmektedir.

Sekanslama sonuçları

DNA dizi işlemi çift yönlü olarak okutulmuştur. Gaita örneklerinden DNA izolasyonu ve PZR yöntemleri kullanılarak elde edilen DNA dizileri, referans dizilerle sıralanmıştır ve kromotogram görüntüleri incelenerek olası yanlış nükleotit okumaları düzeltilmiştir (**Şekil 5**).



Şekil 5. Çift yönlü okunan *Blastocystis* DNA dizilerinden birine ait kromatogram dosyası

Tablo 6. *Blastocystis* alt tiplerinin hasta ve kontrol gruplarına göre dağılımı.

Alt Tip	**Hasta**		**Kontrol**	
	Sayı	**(%)**	**Sayı**	**(%)**
ST1	1 (% 11,1)		2 (% 40)	
ST2	4 (% 44,4)		1 (% 20)	
ST3	3 (% 33,3)		2 (% 40)	
ST4	1 (% 11,1)		-	
Toplam	9		5	

Blastocystis spp. pozitif ürtiker grubu hastalarının semptomları **Tablo 7**.de gösterilmiştir.

Hasta anket sonuçları

Yapılan anket sonuçlarına göre ürtiker grubu hastaların 87'si (% 87) şehir merkezinde, 13'ü (% 13) ilçede yaşadığını belirtmiştir. Hastaların 11'i (% 11) hazır su, 28'i (% 28) şebeke suyu, 61'i (% 61) şebeke suyu ile hazır suyu birlikte kullandığını belirtmiştir. Gaita örneği verirken hastaların 11'i (% 11) antibiyotik kullandığını ve 4'ü (% 4) evcil hayvan beslediğini belirtmiştir.

Tablo 7. Hasta şikayetlerinin akut ve kronik ürtiker hasta gruplarına göre dağılımı.

Semptomlar	Akut ürtiker (n=36)	Kronik ürtiker (n=64)	Toplam (n=100)
	n (%)	n (%)	n (%)
Kaşıntı	34 (%94,4)	59 (%92,1)	93 (%93)
Kızarıklık	31 (%86,1)	58 (%90,6)	89 (%89)
Kabarıklık	11 (%30,5)	35 (%54,6)	46 (%46)
Ateş	8 (%22,2)	36 (%56,2)	44 (%44)
Şişkinlik	9 (%11,1)	31 (%48,4)	40 (%40)
Deride döküntü	3 (%8,3)	19 (%29,6)	22 (%22)
Karın ağrısı	1 (%2,7)	8 (%12,5)	9 (%9)
İshal	3 (%8,3)	1 (%1,5)	4 (%4)
Bulantı	1 (%2,7)	3 (%4,6)	4 (%4)
Kabızlık	-	3 (%4,6)	3 (%3)
Hazımsızlık	-	3 (%4,6)	3 (%3)
Kusma	1 (2,7%)	1 (%1,5)	2 (%2)
Kilo Kaybı	-	-	-

Tablo 8. Hasta grubu *Blastocystis* spp. pozitif hastaların semptomlarıyla alt tipleri arasındaki ilişkisi.

Semptomlar	ST1 (n=1)	ST2 (n=4)	ST3 (n=3)	ST4 (n=1)	Toplam (n=9)
Kızarıklık	1	3	3	1	8
Kaşıntı	1	3	2	1	7
Ateş	1	2	2	1	5
Kabarıklık	1	1	1	-	3
Şişkinlik	-	2	-	-	2
Karın ağrısı	-	1	-	-	1

5. TARTIŞMA

Dünya genelinde incelenen gaita örneklerinde en çok saptanan mikroorganizmalardan biri olan *Blastocystis spp.* zorunlu anaerobik ve intestinal yerleşimli bir protozoondur (Popruk ve ark 2013). *Blastocystis*'in hem semptomatik hem de asemptomatik hastalarda görülmesi onun patojenik olup olmadığı konusunda şüpheler oluştursa da günümüzde parazit artık patojen olarak kabul edilmektedir. *Blastocystis* ile ilgili çalışmalarda en önemli sorun uygun bir deneysel modelin bulunamamış olmasıdır. (Saygı 2016).

Klinik görünümü oldukça değişken olan ürtiker heterojen bir hastalık grubudur ve çeşitli faktörlerden kaynaklanabilir (Gupta ve Parsi 2006). Ürtikerin nedenlerinden biri de protozoon ve helmintler olduğu bilinmektedir. Kaşıntılı lezyonların nedeni ciltte immün mekanizma sonucu oluşan histamin salınımıdır. Parazitlerin lümende TH2'den salgılanan IL-3, IL-4, IL-5 ve IL-13 gibi belli immünolojik mediatörlerin salgılanmasını uyararak IgE yanıtı sonucu histamin salınımının indüklendiği bildirilmiştir (Karaman 2009). *Blastocystis* pozitifliği ile ürtiker arasında yakın bir korelasyon olduğu yapılan birçok araştırma sonucu bildirilmiştir ve bu parazitin belirli immün mediatörleri aktive ederek ürtikere neden olabileceği çalışmaların bazılarında belirtilmiştir (Bálint ve ark 2014, Lepczyńska ve ark 2016).

Türkiyenin Malatya ilinde yapılan bir araştırmada ürtiker tanısı konulan hastalarda bağırsak parazitlerinin dağılımını belirlemek için 57 kronik ürtiker ve 47 akut ürtiker tanılı toplam 100 hasta çalışmaya dahil edildi. Gaita örnekleri selofanlı lam, formol-etil-asetat çöktürme yöntemi ve nativ-lugol yöntemiyle incelendi ve tüm olguların eozinofil değerlerine bakıldı. Toplam 100 ürtiker tanılı olgunun 11'i (%52,4) kronik ürtiker ve 10'u (%47,6) akut ürtiker olarak toplam 21 olguda parazit saptandı. *Giardia intestinalis* 1 olguda, *Enterobius vermicularis* 4 olguda *Entamoeba coli* 8 olguda, *Iodomoeba butschlii* 2 olguda, *Blastocystis hominis* 5 olguda, *Trichomonas hominis* 1 olguda bulundu. İstatistiki değerlendirmede alerjik ürtikerli olgularla parazitozların ilişkisi konusunda anlamlı bir sonuca varılamadı (p=0,81) (Aycan ve ark 2011). Bizim çalışmamızda hasta grubuna 36 akut ürtiker ve 64 kronik ürtiker tanılı toplam 100 hasta dahil edildi. Toplam 9 olguda parazit tespit

edildi ve *Blastocystis* spp. %9 oranında saptanarak bu çalışmaya göre daha yüksek oranda, *Entamoeba* spp. daha düşük oranda bulundu.

Rize'de yapılan bir çalışmada kronik ürtiker etiyolojisinde protozoonların rolü araştırıldı. Çalışmaya 49 hasta ve 36 sağlıklı kişi dahil edildi. Nativ-lugol yöntemi ve triktom boyama yöntemleri kullanıldı. Her iki grubun serum IgE seviyeleri nefelometrik yöntemle ölçüldü. Hasta grubunda 19 (% 38,8), kontrol grubunda ise 4 (% 11,1) hastada parazit saptandı ve bu fark anlamlı bulundu. Protozoon saptanan hastaların protozoon saptanmayan hastalarla karşılaştırıldığında toplam serum IgE düzeylerinde dört kat artış oldu. Hasta grubu gaita örneklerinin inceleme sonucu 9 örnekte *Entamoeba coli*, 7 örnekte *Blastocystis hominis* ve 3 örnekte *Giardia* spp. saptandı. Kontrol grubunda ise 3 örnekte *Entamoeba coli* ve bir örnekte *B.hominis* saptandı. Hasta grubu ile kontrol grubu arasında parazit bulunma sıklığı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu (Ki-kare, $p \leq 0,05$). (Dilek ve ark 2012). Bizim çalışmamızda kontrol grubuna 100 sağlıklı kişi dahil edildi ve toplam 7 olguda parazit saptandı. Bu çalışmaya göre bizim çalışmamızda saptanan parazitler hasta grubunda daha aşağı oranda, kontrol grubunda daha yüksek oranda bulundu. Bunlardan 5'inde *Blastocystis* pozitif olarak tespit edildi ve *Blastocystis* negatif örneklerin 2'sinde sadece *Entamoeba* spp. saptandı.

Çalışmamızda ürtikerli hasta grubuna 100 kişi dahil edildi. *Blastocystis* spp. çocuk hasta grubunda saptanmadı, erişkin hasta grubunda ise 9 kişide saptandı. Bunlardan 6'sı kronik ürtikerli, 3'ü akut ürtikerli hastada saptandı. Hasta grubu *Blastocystis* spp. pozitif kişilerin 5'i (5%) orta yaşlı, 4'ü (4%) yaşlı kişi olarak belirlendi. Yapılan araştırmaların birinde KSÜ tanılı hasta grubuna 76 çocuk ve 38 erişkin, sağlıklı kontrol grubuna 106 çocuk, 34 erişkin dahil edildi. Çocuk hasta grubunda 17 hastada (%22,3), çocuk kontrol grubunda 16 çocukta (%14,6), erişkin hasta grubunda 7 hastada (%18,4), erişkin kontrol grubunda ise 3 kişide (%8,8) dışkı konsantrasyon ve trikrom boyama yöntemleri ile parazit saptandı ve bu farklar istatistiksel olarak anlamlı değildi (sırasıyla p=0,181 ve p=0,376). Modifiye Kinyoun asit-fast yöntemi kullanılarak yapılan boyama sonucu hiçbir grupta parazit saptanmadı. Çocuk hasta grubunda (%18,4) *Blastocystis* spp. pozitif örnek sayı çocuk kontrol grubundan (%13,7) daha yüksek oranda bulundu. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0,155). Hasta ve kontrol gruplarında saptanan parazitler ile eozinofili ve total IgE

yüksekliği arasında anlamlı ilişki bulunmadı. Parazit saptanan olgularda uygun antiparaziter tedavi sonrası yaklaşık %50 oranında KSÜ semptomlarında iyilişme önemli bir bulgu olarak değerlendirildi (Vezir ve ark 2019).

Blastocystis spp.'nin ameboid formunun patojenite ile ilişkili olabileceğini gösteren bazı çalışmalar vardır (Katsarou-Katsari ve ark 2008). Mısır'da yapılan bir çalışmada da *Blastocystis* pozitif ürtikerli hastaların % 60.6'sında amoeboid formu bulundu, ancak sağlıklı kontrollerin hiçbirinde bulunamadı. Toplam 54 ürtikerli hasta ve kontrol grubundan 50 kişi çalışmaya alındı. Dışkı örnekleri mikroskopide incelendi ve PCR ile değerlendirildi. Hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha fazla sayıda (P <0.001) parazit tespit edildi. Akut ve kronik ürtikerli hastalar arasında anlamlı fark yoktu (P = 0.2).. 54 hastadan 33'ü (% 61.1) *Blastocystis* pozitif iken, 50 kontrolden sadece 4'ü (% 8) pozitif bulundu (Zuel-Fakkar ve ark 2011). Bizim çalışmamızda genellikle, vakuoler ve kist formları görüldü.

Çalışmamızda hasta grubundaki en yaygın bildirilen beş semptom (kaşıntı, kızarıklık, kabarıklık, ateş ve şişkinlik) değerlendirildiğinde kaşıntı ve kızarıklık semptomlarıyla *Blastocystis* alt tip dağılımının ilişkili olabileceği düşünülmektedir. Ayrıca, ST2 ile şişkinlik ve karın ağrısı semptomu ilişkisi dikkat çekmektedir. *Blastocystis* spp. ile klinik bulgular arasındaki ilişkinin belirlenmesi için bir çok çalışma yapılmıştır. Bu çalışmalardan birinde *Blastocystis*'in semptomatik ve asemptomatik gruplar arasındaki prevalansını ve klinik önemini araştırmak için toplam 554 gaita örneği çalışmaya dahil edildi. Örnekler formalin-etil asetat konsantrasyonu kullanılarak konsantre edildi ve daha sonra Lugol'ün iyot boyama ve ışık mikroskobu kullanılarak mikroskobik olarak incelendi. Ayrıca DMEM ortamında kültür yapıldı. DMEM kültürü sonucu asemptomatik ve semptomatik hastaların sırasıyla 64/398 (% 16.08) ve 29/156 (% 18.58) *Blastocystis* pozitif olduğu belirlendi. Hasta semptomları ile *Blastocystis* arasında anlamlı bir ilişki bulunmadı (P = 0.528), ancak ürtiker ile *Blastocystis* pozitifliği arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki gözlendi (P<0.05). *Blastocystis* varlığı ile semptomlar arasındaki ilişki sırasıyla ishal 19/116 (% 16,37), kabızlık 10/59 (% 16,94), şişkinlik 19/122 (% 15,57), bulantı 15/105 (% 14,28) ve ürtiker 5/7 (% 71,42) olarak belirlendi (Riabi ve ark 2017).

Konak özgüllüğü ve farklı izolatların patojenik potansiyelinin, SSU rRNA genindeki dizi varyasyonları ile bağlantılı olduğu bulunmuştur (Skotarczak 2018). *Blastocystis* izolatları arasında göze çarpan genetik heterojenite farklı alt tipler ile patojenite arasında bir ilişki olduğunu göstermektedir. *Blastocystis*'in doğrudan alerjik belirtiyle mi yoksa bağırsak mikrobiyotasının ortak bir bileşeni mi olduğu belirsizdir. Brezilya'da 2019 yılında ürtikerli hastalarda *Blastocystis* spp. moleküler çeşitliliğini değerlendirmek amacıyla çalışma yapıldı. Toplam 58 ürtikerli hastanın gaita örnekleri parazitolojik yöntemlerle incelendi ve daha sonra *Blastocystis*'e özgü primerler kullanılarak PZR ile analiz edildi. Alt tipler (ST'ler) ve aleller (a), BLASTn ve MLST araçları kullanılarak belirlendi. Ürtikerli hastalarda ST1, ST2, ST3, ST4, ST6 ve miks enfeksiyon (ST1 + ST3) tespit edildi, ST1 (a4), ST3 (a34 ve a36) ve ST4 (a42) en yaygın olanlardı (Baptista ve ark 2019).

Ürtiker semptomları ve *Blastocystis* spp. arasındaki ilişkinin tanımlanmasına çalışılan birkaç vaka sunumu mevcuttur (Katsarou-Katsari ve ark 2008, Vogelberg ve ark 2010). Bir vaka sunumunda *Blastocystis* ST2 enfeksiyonu, gastrointestinal hastalık ve kronik ürtikerin eşzamanlı olarak ortaya çıkması ile ilişkilendirildi. Farklı antimikrobiyal ilaçlar ile tekrarlanan kemoterapiye rağmen, semptomsuz kısa aralıklardan sonra hem gastrointestinal hem de kutanöz bozukluklar tekrar meydana geldi. Parazitlerin ortadan kaldırılması ve hastanın tıbbi durumunun kalıcı olarak çözülmesi metronidazol ve paramomisin kombinasyonunun uygulanmasıyla sağlandı (Vogelberg ve ark 2010). Bizim çalışmamızda da sadece ST2 saptanan ürtiker tanılı hastalarda şişkinlik ve karın ağrısı semptomu ilişkisi dikkat çekmektedir.

Çalışmamızda ST1, ST2, ST3 ve ST4 olmak üzere toplam dört farklı alt tip saptandı. Hasta grubunda belirlenen *Blastocystis* alt tip dağılımı: ST2 (n=4, %44,4), ST3 (n=3, %33,3), ST1 (n=1, %11,1), ST4 (n=1, %11,1) şeklinde, kontrol grubunda belirlenen *Blastocystis* alt tip dağılımı: ST3 (n=2, %40), ST1 (n=2, %40), ST2 (n=1, %20) şeklinde bulundu. Arjantin'de yapılan bir çalışmada hastalardan toplam 270 gaita örneği toplandı. Hastalar asemptomatik kontrol ve semptomatik olarak gruplandırıldı. Semptomatik grupa kronik ürtikerli ve ishal, kabızlık, karın ağrısı ve şişkinlik gibi bağırsak semptomları olan hastalar dahil edildi. Taze ve SAF (salin, sodyum asetat, formalin) korunmuş gaita örnekleri (dört günlük toplama boyunca kişi başına dört farklı örnek) formalin-etil asetat ve Hoffman sedimantasyon

konsantrasyonları teknikleri, iyodin çözeltisi, Gram-kromotrop, trikrom boyama kullanılarak hemen incelendi. Modifiye aside dirençli ve modifiye trikrom boyaları paralel olarak gerçekleştirildi. Örnekler Jones besiyerine ekildi. QIAmp DNA Dışkı Mini Kiti (Qiagen, Hilden, Almanya) kullanılarak DNA ekstraksiyonu yapıldı. Asemptomatik ve semptomatik hastalarda *Blastocystis* morfotipleri ve ST'ler, p <0,05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. *Blastocystis* alt tiplerinin % 71,6'sı (n = 49) ST3 olarak belirlendi. Tanımlanan diğer alt tipler ST1 (% 14.9, n = 10), ST6 (% 7.5, n = 5) ve ST2 (% 5.9, n = 4) idi. ST3 alt tipinin % 71,4'ü (n = 35) semptomatik, % 28,6'sı (n = 14) asemptomatik grupda bulundu. *Blastocystis* 18S veri tabanından alınan aleller, a34 ve a134'ün alınan tüm allellerin %72'sini (49/68) temsil etti. Ürtikerli hastaların % 85,7'sinde (18/21) a34 saptandı (p <0,0001). Aynı zamanda, a134 asemptomatik hastaların (kontrol grubu) % 46.4'ünde (p <0.0001) ve ürtiker hariç diğer semptomları olan hastaların % 42.8'inde (p <0.0001) baskındı (Casero ve ark 2015).

Diyarbakır'da yapılan bir araştırmada *Blastocystis* alt tiplerinin belirlemek için 282 insan gaita örneği, 343 hayvan dışkı örneği incelenmeye alındı. Toplam 96 gaita örneğinde *Blastcosytis* pozitif saptandı ve bunların 69'u insanlardan, 27'si farklı hayvanlardan toplam 96 gaita örneği toplandı. Ürtiker tanısı konulmuş 80 hastanın gaita örneğinden 18'i pozitif bulundu. Çalışmaya alınan gaita örnekleri nativ-lugol ve trikrom boyama yöntemi ile değerlendirildi. Pozitif bulunan örnekler Jones medium kültür yöntemi ile çalışıldı. Kültürde pozitif bulunan gaita örnekleri alt tip belirlenmesi için PZR yöntemiyle çalışıldı ve STS primerleri kullanıldı. Türkiye'de yapılan bu çalışmada ilk kez ST5 ve ST6 alt tipleri koyunlarda saptandı. Hem insan hem de hayvan izolatlarında en baskın ST3 alt tipi bulundu. Alt tipler sırasıyla; ST3(% 43,8), ST1 (%12,5), ST2 (%12,5), ST7 (% 6,3), ST6 (% 4,2) ve ST5 (% 3,1) olarak belirlendi ve pozitif 96 *Blastocystis* izolatının %27,2'sinde ise hiçbir alt tip bulunmadı. İnsan gaita örneklerinden izole edilen *Blastocystis* izolatının %10,4'ünde miks subtip saptandı. Kemoterapi tedavisi alan bir kişide ST1, ST2 ve ST3 alt tipleri birlikte saptandı. Ürtikerli hastaların birinde ST1 ve ST2, üçünde ST1 ve ST3, GİS şikâyeti olan bir kişide ST2 ve ST3 ve kontrol grubuna ait bir kişide ST1 ve ST3 görüldü. Hayvan grubundan kanatlıya ait bir izolatda ST6 ve ST7 görüldü. Alt tipi belirlenmeyen izolatların 8'i büyükbaş, 7'si küçükbaş, 7'si

ürtikerli, 3'ü GİS şikayetleri olanlar, 1 kontrol grubu hastası ve 1 kanatlı olarak tespit edildi. (Çakır 2017).

Çalışmamızla benzer nitelikte olan bir araştırmada ürtiker hastalarından oluşan hasta grubu (akut ürtiker n=72; kronik ürtiker n=65) ve kontrol grubundan (n=129) gaita örnekleri toplandı. *Blastocystis* varlığı, nativ-lugol incelemesi, trikrom boyama, STS primerleri kullanılarak PCR ve DNA sekanslama analizi ile yapıldı. Filogenetik ağaç çizildi. Nativ-lugol ve trikrom boyama yöntemleri ile inceleme sonrası, 16 ürtikerli hastanın (16/133, %12) gaita örneğinde *Blastocystis* pozitif bulundu ve yedisi (7/133, %5.3) akut ve dokuzu (9/133,% 6.8) kronik ürtiker hasta örneği olmuştur. Akut ürtiker hastalarının üçünde ST1, birinde ST2 ve üçünde ST3 bulundu, kronik ürtiker hastalarından birinde ST1 ve sekizinde ST3 bulundu. Kontrol grubunda iki örnekte (2/123,% 1,6) *Blastocystis* pozitifliği tespit edildi ve her iki örnek ST3 olarak belirlendi. Bir hastanın *Blastocystis* pozitif gaita örneğinde *Giardia* pozitifliği vardı. 133 hastanın 22'sinde ve 123 sağlıklı kontrolden 10'unda hayvan teması bulundu. *Blastocystis*'in varlığı ile hayvan teması arasında istatistiksel bir fark yoktu (P = 0.64, P = 0.67). Ürtiker hastaları ve kontroller arasında *Blastocystis* pozitifliği (P <0.01) açısından istatistiksel olarak önemli bir fark bulundu. Alt tip dağılımı (P = 0.67) veya *Blastocystis* varlığı ve gastrointestinal şikayetler açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. Hasta grubunda *Blastocystis* pozitifliği olan bireylerin semptomları şu şekildeydi: kaşıntı (16/16), gaz (11/16), şişkinlik (9/16), bulantı (6/16), karın ağrısı (5/16)), kabızlık (5/16), ishal (3/16), kusma (1/16) ve kilo kaybı (1/16). Bu çalışmanın önemli sonucu, *Blastocystis* pozitif hastalarda metronidazol tedavisinden sonra ürtiker lezyonlarının kaybolması ve bu da ürtiker ile *Blastocystis* arasında gastrointestinal semptomatoloji ve alt tipten bağımsız bir ilişki olasılığını ortaya çıkarmasıdır. Bu çalışma sonucu ürtikerli hastalarda *Blastocystis* alt tipleri ile patojenite arasındaki ilişkiyi ortaya koymak için hasta grubunda farklı ülke ve toplumlarda tedavinin etkinliğini araştırmak için kapsamlı çalışmalara ihtiyaç olduğu kanaatine varıldı (Aydin ve ark 2019). Bizim çalışmamızda ürtiker hasta grubu 100 kişiden gaita örneği verirken hastaların 11'inin (% 11) antibiyotik kullandığı ve 4'ünün (% 4) evcil hayvan teması bulundu.

Blastocystis alt tip araştırmaları Türkiye, İran, Rusya, Tayland, İsveç, İtalya, Almanya, Çin gibi birçok ülkede yapılmış ve en çok ST3 alt tipi saptanmıştır.

Blastocystis alt tiplerinin patojenite ile ilişkisini anlamamız için hayvan modelleri ve deneysel çalışmaların *Blastocystis* patojenitesinin belirlenmesinde çok gerekli olduğu açıkça görülmektedir (Tan 2008, Ajjampur ve Tan 2016). *Blastocystis*'in alt tip dağılımının belirlenmesi bu mikroorganizmanın epidemiyolojik verilerinin değerlendirilmesi için önemli noktadır. Bölgelere göre risklerin belirlenmesinde *Blastocystis* spp. yaygınlığının araştırılmasının daha anlamlı olacağı düşünülmektedir ve daha çok alt tiplerin belirlenmesi ve dağılımı üzerine yapılan araştırmalar yoğunlaşmaktadır (Tan 2008). Kuzey Kıbrıs'ta yapılan bir çalışmada *Blastocystis* spp. prevalansını belirlemek için 230 gönüllüden gaita örnekleri toplandı. Örneklerin incelenmesinde nativ-Lugol ve trikrom boyama yöntemleri kullanıldı. PZR ve dizileme yöntemleriyle alt tipler belirlendi. En yaygın *Blastocystis* subtipleri ST3 (20; %31,2), ST2 (18; %28,2), ST1 (8; %12,5) ve ST4 (7; %11); diğer ST'ler ise ST6 (3; %4.7), ST7 (2; %3.2) ve ST olmayan (6; %9.4) olarak belirlendi. *Blastocystis* spp. ile gastrointestinal semptomlar arasında önemli bir ilişkisi bulunmamıştır. Bu bulgular *B.hominis'in* insanlarda bağırsak mikrobiyotasının elemanı olabileceğini düşündürmektedir (Seyer ve ark 2017). Bu çalışmada ST6 ve ST7 bulunması ve alt tipi belirlenemeyen örneklerin olması Kuzey Kıbrıs'ta *Blastocystis* alt tiplerinin genetik çeşitliliğinin daha yaygın olduğunu gösteriyor.

İran'da yapılan bir çalışmada *Blastocystis'*in moleküler epidemiyolojisini ve alt tip dağılımını değerlendirmek için 2012-2014 yılları arasında dışkı muayenesi için başvuran hastalardan toplam 481 gaita örneği toplanmıştır. Örnekler direkt mikroskobide incelendi. PCR, SSU rDNA genini hedefleyen yedi primer çifti kullanılarak gerçekleştirildi ve sekanslandı. Toplam 69 (%14,35) örnekte *Blastocystis* spp. pozitif bulunmuş ve 50 örneğin alt tipleri belirlenmiştir. ST1 (%22), ST2 (%6), ST3 (%40), ST4 (%2) ve ST5 (%8) dahil olmak üzere beş farklı alt tip (ST) belirlenmiştir. 5'i ST3/ST4 karışımı olmak üzere 11 (%22) karışık enfeksiyon bulunmuştur. ST1/ST3 ve ST1/ST4 karışımları sırasıyla 3'tür. Bu çalışmada ST3 ile enfekte kişiler en çok gastrointestinal semptomlar göstermiştir. Bulgular, bu alt tip ile parazitin patojenik potansiyeli arasında olası bir ilişki olduğunu göstermektedir (Khademvatan ve ark 2018). Bizim çalışmamızda kontrol grubunda toplam 2 hastanın gaita örneğinde ST3 belirlendi. Ürtikerli hasta grubunda ST3 belirlenen toplam 3 hastada gastrointestinal semptomlar bulunmadı.

Çin'de yapılan bir araştırmada, iki ila altı yaşındaki çocuklardan 609 gaita örneği toplandı ve PZR ile incelendi. Toplam 87 (%14,3) örnekte *Blastocystis* pozitif bulundu. İlçeler arasında ve cinsiyetler arasında önemli bir farklılık bulunmadı. *Blastocystis* alt tipleri küçük alt birim ribozomal RNA geninin dizi analizi ile tanımlandı. En yaygın subtip ST3 (n = 41) bulundu ve bunu ST1 (n = 38), ST2 (n = 8) izledi. ST1 (ST1A ila ST1G) için yedi varyasyon, ST2 (ST2A ila ST2D) için dört ve ST3 (ST3A ve ST3B) için iki varyasyon dahil olmak üzere alt tip içi düzeyde genetik polimorfizmler belirlendi; ST1F ve ST2B yeni varyasyonlar bulundu (Qi ve ark 2020). *Blastocystis* alt tiplerinin çok varyasyonlu olması genetik çeşitliliği artırmaktadır.

Yapılan araştırmaların bazılarında çocuklarda ve immün-sistemi baskılanmış kişilerde *Blastocystis* fırsatçı bir patojen olarak tanımlanmış daha dikkatli takip edilmesinin önem taşıdığı bildirilmiştir (Eassa ve Masry 2016, Sánchez ve ark 2017). Yersal ve ark (2016) tarafından yapılan bir araştırmada *Blastocystis*'in sıklığını ve genetik çeşitliliğini kanser hastalarda incelendi. Gaita örnekleri hem mikroskopi hem de kültür yöntemleriyle incelendi. Kültür pozitif örnekler, DNA izolasyonuna ve STS-PCR (Sequence Tagged Site-PCR) analizine tabi tutuldu. Direkt mikroskobik incelemede 232 dışkı örneğin 15'i (% 6.5) ve kültür yöntemleriyle 25'i (% 10.8) *Blastocystis* pozitif olarak tespit edildi. Kültür pozitif 25 izolattan en yaygın alt tip ST3 (%59), ardından ST1 (%23) ve ST2 (%18) olarak belirlenmiştir. *Blastocystis* sıklığı erkek hastalarda kadınlara göre (%19'a karşı % 6.5, $p < 0.05$), kentsel alanda yaşayanlarda kırsala göre daha yüksekti (%15.3'e karşı % 6.6, $p < 0.05$). İlginç bir şekilde, *Blastocystis* akciğer kanseri olan hastalarda diğer kanser türlerine göre daha sıktı ($\chi 2 = 18$, $p < 0.05$). Ayrıca en az sekiz kemoterapi döngüsü alan hastalarda da diğerlerine göre daha sık bulundu (% 21.4'e karşı % 9.9, $p < 0.05$). Gastrointestinal semptomların oranı, enfekte ve enfekte olmayan hastalar arasında önemli ölçüde farklı değildi. *Blastocystis*'in kanser hastalarında patojenik ve klinik etkileri, özellikle tedavi, mikrobiyota ve kanser tipi ile ilgili olarak daha ayrıntılı incelenmelidir (Yersal ve ark 2016). Bu çalışmada kültür yönteminin daha duyarlı olduğu kanaatine varıldı ve sonuçlar bizim çalışmamıza benzer şekildeydi. Bizim çalışmamızda farklı olarak *Blastocystis* sıklığı kadın hastalarda (n=9) erkek hastalara (n=5) göre daha yüksek bulundu.

Türkiye'de yapılan başka bir çalışmada ülseratif kolit (ÜK) hastalarında *Blastocystis* sıklığını ve alt tiplerini (ST) belirlemek 150 ÜK hastasından alınan gaita örnekleri direkt mikroskopi ile incelendi ve Jones besiyerine ekim yapıldı. *Blastocystis* pozitif kültürler, DNA izolasyonuna tabi tutulmuş ve barkod bölgesi sekanslanarak alt tipler tanımlanmıştır. C reaktif protein (CRP), lökosit sayımları (WBC), nötrofil sayımları ve sedimantasyon hızları üzerinde geriye dönük bir analiz yapıldı. *Blastocystis* spp. 12 hastada (%8) pozitif bulundu. En yüksek oranda ST3 (n=8, %66,7) bulundu. Diğer izolatlar ST1, ST2 ve ST7 olarak tespit edildi. *Blastocystis* ile enfekte ve enfekte olmayan ÜK hastaları arasındaki laboratuvar bulguları önemli ölçüde farklı değildi. Aktif dönemdeki hastalarda *Blastocystis* sıklığı %3,8 iken remisyon dönemindeki hastalarda %11,8 idi (Coskun ve ark 2016). Bu çalışmada farklı olarak ST7 tespit edildi. Bizim çalışmamızda ST7 bulunmadı.

İtalya'da HIV pozitif toplam 156 hastadan 39'u (%25) *Blastocystis* spp. pozitif olarak saptandı. Olguların % 30.7'sinde *Blastocystis, Entamoeba coli, Endolimax nana, Giardia intestinalis* ve *Iodamoeba butschlii* gibi diğer protozoalarla birlikte bulundu. Alt tipler sırasıyla ST3 (% 51,3), ST1 (% 30,8), ST4 (% 10,2), ST4 (% 7,7) olarak belirlendi. *Blastocystis* spp. pozitif hasta şikayetleri sırasıyla şişkinlik 12 (30.76%), diyare 10 (25.64%), karın ağrısı 7 (17.94%), iştahsızlık 5 (12.82%), bulantı 3 (7.69%), kilo kaybı 3 (7.69%) şeklinde bulundu. *Blastocystis* ile ilişkili tek semptom, protistin varlığı ile bağırsak mikrobiyotasının bileşimi ve stabilitesi arasında bir bağlantı olduğunu gösteren şişkinlikti (Sulekova ve ark 2019). Bizim çalışmamızda hasta şikayetleri arasında kilo kaybı bulunmadı.

İran'da yapılan başka bir çalışmada IBS tanısı konulan 74 hastada, kronik ürtiker tanısı konulan 59 hastada ve kliniğe genel olarak başvuran 51 hastada *Blastocystis* spp. incelenmiş ve alt tiplemesi yapıldı. Alt tipleme sonucu, tüm insanların % 28.89'unda *Blastocystis* pozitif bulundu ve ST3, ST2 ve ST1 prevalansının sırasıyla %22.22, %22.22 ve %17.78 olduğu gösterildi. Kronik ürtiker grubunda en fazla ST2 (% 33,3) alt tipi bulundu, kontrol grubunda ise en fazla ST3 (% 33,3) alt tipi bulundu (Shirvani ve ark 2019). Bizim çalışmamızda ürtiker hasta grubunda en fazla ST2 (4/9) bulundu ve ST2'nin ürtikerle ilişkisi olabileceği düşünülmektedir.

Aydın'da yapılan bir araştırmada gaita örneklerinde bulunan *Blastocystis* izolatlarının kinik semptomlarla ilişkisi değerlendirilmesi ve alt tiplerinin belirlenmesi amaçlandı. *Blastocystis* pozitif 61 gaita örneği çalışmaya alınmıştır. Örnekler direkt mikroskobik inceleme sonrası Jones besiyerine ekildi ve 37°C'de 72 saatlik inkübasyon yapılarak parazit çoğaltıldı. Genomik DNA izolasyonu, ticari bir kit ile saklanan pelletlerden veya besiyerlerinden direkt olarak yapıldı. PZR ile 44 (%72.1) izolatda alt tip belirlendi, fakat 17 (%27.9) izolatda belirlenemedi. Örneklerin 17 (%38.6)'si ST3, 13 (%29.5)'ü ST2 ve 9 (%20.5)'u ST1 olarak saptandı; örneklerin 4'ünde ST1 ve ST3, bir örnekte ise ST1 ve ST2 birlikte saptandı. *Blastocystis* pozitif olgularda saptanan şikayetler sırasıyla; karın ağrısı (n= 24, %39.4), kaşıntı (n= 22, %36.1), ishal (n= 4, %6.6) ve kabızlık (n= 2, %3.3) olarak izlendi. Bu çalışmadaki veriler baskın olan ST3'ün insan kaynaklı izolat olduğu fikrini destekledi. Ayrıca, *Blastocystis* ile enfekte olgularda kaşıntı şikayeti diğer çalışmalardan farklı olarak daha yüksek oranda görüldü (Ertuğ ve ark 2015). Bu çalışmada bizim çalışmamızdan farklı olarak kültür yöntemi kullanıldı ve *Blastocystis*'in farklı subtipleri toplam 5 örnekte birlikte tespit edildi. Bizim çalışmamızda en yaygın bildirilen hasta şikayetleri kaşıntı, kızarıklık, kabarıklık, ateş ve şişkinlik olarak izlendi. Bizim çalışmamızda hasta ve kontrol grubu dahil toplam *Blastocystis* spp. pozitif 14 olgunun 5'i ST3, 5'i ST2, 3'ü ST1 ve bir örnekte ST4 tespit edildi. Bizim çalışmamızda bu çalışmadan farklı olarak ST4 bulundu.

Kocaeli'de yapılan başka bir araştırmada formol-etil asetat yöntemi kullanılarak 50 *Blastocystis* spp. örneği çalışmaya alındı. Örnekler modifiye aside dirençli ve trikrom boyama ile tüm parazitler yönünden incelendi. 50 semptomatik hastadan elde edilen izolatların Jones ve RPMI Serum-Antibiyotik (RSA) besiyerinde kültürleri yapıldı. PZR ve sekanslama yöntemleri kullanılarak alt tip dağılımının belirlendi. Alt tipler ile klinik bulgular arasındaki ilişkiler incelendi. Kültür sonuucu olarak 40 (%80) örnek her iki besiyerinde, 5 (%10) örnek iki besiyerinden sadece birinde üredi ve 5 (%10) örnek ise iki besiyerinde de üremedi. Alt tiplerin belirlenmesi sonucu 39 (%78) örnekte tek bir alt tip saptanırken, 11 (%22) örnekte birden fazla alt tip saptandı ve en sık ST3 saptanırken bunu sırasıyla ST1, ST5, ST2 ve ST4 izledi. En sık rastlanan klinik semptom olan karın ağrısı 23 (%46) hastada, allerjik semptomlar ise 17 (%34) hastada görüldü. Ürtiker yakınması olan hastalarda 5 örnekte ST3, bir örnekte ST2, bir örnekte ST2+ST3 ve bir örnekte

ise ST3+ST5 alt tip dağılımı bulundu. Bunun dışında hastalarda çeşitli gastrointestinal semptomlar ve eklem ağrısı varlığı da görüldü. Klinik semptomlar ile alt tipler arasında anlamlı bir ilişki saptanamadı (Boral ve ark 2017). Bizim çalışmamızda *Blastocystis*'in farklı alt tipleri miks enfeksiyon şeklinde bulunmadı. Bu çalışmada bizim çalışmamızdan farklı olarak ürtikerli hastada ST5 bulundu.

Tanzanya'da yapılan bir çalışmada ishalli ve ishalli olmayan iki grub hastadan toplam 174 gaita örneği toplandı ve bunların %85'inde bağırsak parazitleri tespit edildi, %56'sında iki veya daha fazla parazit saptandı. Direkt mikroskobik inceleme sonrası *Blastocystis, Entamoeba histolytica ve E. dispar, Giardia intestinalis, Cryptosporidium* spp. *ve Dientamoeba fragilis* için real-time PZR yöntemi kullanıldı. Mikroskopiye ek olarak *Blastocystis*, *Entamoeba histolytica* ve *E. dispar*, *Giardia intestinalis*, *Cryptosporidium* spp. ve *Dientamoeba fragilis* için real-time PCR kullanıldı. *Blastocystis* alt tipleri, SSU-rRNA geninin kısmi dizilimi ile belirlendi. *Blastocystis* spp. ve *Giardia intestinalis* saptanan en yaygın saptanan parazitler olarak sırasıyla gaita örneklerinin %61 ve %53'ünde PCR ile tanımlandı, ancak *Blastocystis* ve *Giardia* arasında korelasyon ilişkisi bulunmadı. 85 örnekte PZR yöntemiyle *Blastocystis* spp. pozitif bulundu ve alt tipleri belirlendi. *Blastocystis* negatif örneklerini qPCR ile analiz ederek ek 21 örnek pozitif bulundu ve toplam örnek sayı 106 (%60,9) olarak belirlendi. Toplamda, tanımlanan alt tipler; ST1 36 (%34.0), ST2 28 (%26.4), ST3 27 (%25.5), ST7 1 (%0.9) ve tiplenemeyen 14 (%13.2) olarak belirlendi (Forsell ve ark 2016).

Suudi Arabistan'da yapılan bir çalışmada *Blastocystis* spp. semptomatik ve asemptomatik bireylerden izole edilmiştir. Gastrointestinal şikayetleri olan hastalardan ve asemptomatik bireylerden toplam 1.262 gaita örneği toplandı. Tüm örnekler mikroskopi, kültür ve PZR yöntemleriyle analiz edildi. *Blastocystis* spp. izolatlarının alt tipleri, STS dayalı yöntemle belirlendi. PZR ile 133 pozitif örnek tespit edildi, bunlardan 122'si kültür yöntemiyle ve 83'ü direkt mikroskopla pozitif saptanmıştı. Direkt mikroskopi ve kültür yönteminin hassasiyetleri sırasıyla %62 ve %92 idi. En yüksek oranda ST3 (% 80.5) belirlendi, bunu ST1 (% 14.5) ve ST2 (% 5) izledi. Semptomatik hastalar arasında ST3 enfeksiyonları önemli ölçüde baskındı ($P < 0.05$). *Blastocystis* spp. prevalansı %10.5 oranında bulunarak üç alt tip, ST1, ST2 ve ST3'ün varlığını ortaya koymaktadır (Mohamed ve ark 2017).

Günümüzde *Blastocystis* ile enfekte bireylerin büyük kısmının asemptomatik olduğu birçok araştırmacı tarafından kabul edilmektedir. Ayrıca son çalışmalarda *Blastocystis*'in sağlıklı bir intestinal floranın belirteci olabileceği dahi iddia edilmektedir (Audebert ve ark 2016, Stensvold ve Clark 2016). Araştırmalar sonucu klinik bulguların *Blastocystis* genotipi, konak immün yanıtı, *Blastocystis* yoğunluğu, mikrobiyota, eşlik eden diğer enfeksiyonlar gibi birçok faktöre bağlı olarak geliştiği kabul edilmektedir (Tan ve ark 2010, Andersen ve Stensvold 2016).

6. SONUÇ

Bu çalışmada PZR yöntemiyle sadece direkt mikroskobik incelemede *Blastocystis* spp. pozitif görülen örneklerin çalışıldığı için bu testlerin özgüllük ve duyarlılıkları noktasında bir karşılaştırma yapılmamıştır. PZR yönteminin pahalı olması ve hassas birçok basamak içermesi dezavantajlı yönleri, *Blastocystis*'in patojenitesiyle ilişkilendirilen subtipleri belirlemesi ve kısa sürede sonuç vermesi avantajlı yönleri olarak değerlendirildi.

Çalışmamızda patojeniteyle ilişkisini araştırdığımız *Blastocystis* izolatları hasta grubunda 9/100 (%9), kontrol grubunda 5/100 (%5) oranında tespit edildi ve günümüzde insanlarda enfeksiyon oluşturduğu bilinen 9 alt tip çalışıldı. Çalışmamızda *Blastocystis* izolatlarının bazı çalışmalara nisbette aşağı oranda olma nedeni sosyo-ekonomik düzeyin iyi olması, hijyen koşullarına dikkat edilmesi olarak düşünülmektedir.

Ürtikerli hasta grubunda belirlenen toplam 9 subtip içerisinde ST2 en baskın alt tip olarak 4 örnekte belirlendi. Bunu ST2'ten sonra sırasıyla ST3 (n=3), ST1 (n=1), ST4 (n=1) izledi. Sağlıklı kontrol grubunda belirlenen toplam 5 subtip içerisinde ST3 (n=2), ST1 (n=2), ST2 (n=1) tespit edildi. Çalışmamızda hasta grubunda ST2'nin diğer subtiplere göre yüksek bulunması dikkat çekmektedir. Hasta ve kontrol grubunda belirlenen tüm subtipler içinde ST3 ve ST2 baskın subtip olarak tespit edildi.

Ürtiker hasta grubunda semptomlarla alt tipler arasındaki ilişkiye baktığımızda toplam 9 *Blastocystis* spp. pozitif hastanın 8'inde (8/9) kızarıklık, 7'inde (7/9) kaşıntı, 6'ında ateş (6/9), 3'ünde kabarıklık (3/9), 2'inde şişkinlik (2/9) ve 1'inde (1/9) karın ağrısı semptomu tespit edildi. Şişkinlik ve karın ağrısı semptomları sadece ST2 saptanan hastalarda bulundu. Anket analizi sonucu ST2 ile semptomlar arasındaki ilişkinin varolabileceği kanaatine varılmıştır.

Öneri:

Blastocystis alt tiplerin virülans faktörlerinin hayvan deneyleri ile araştırılması gerekmektedir.

7. KAYNAKLAR

Abou IEN, Negm AY, 2001. Morphology, histochemistry and infectivity of Blastocystis hominis cyst. Journal of the Egyptian Society of Parasitology, 31, 2, 627-35.

Ajjampur SS, Tan KS, 2016. Pathogenic mechanisms in Blastocystis spp.—Interpreting results from in vitro and in vivo studies. Parasitology international, 65, 6, 772-9.

Alfellani MA, Taner-Mulla D, Jacob AS, Imeede CA, Yoshikawa H, Stensvold CR, Clark CGJP, 2013. Genetic diversity of Blastocystis in livestock and zoo animals. 164, 4, 497-509.

Andersen LOB, Stensvold CR, 2016. Blastocystis in health and disease: are we moving from a clinical to a public health perspective? Journal of clinical microbiology, 54, 3, 524-8.

Audebert C, Even G, Cian A, Loywick A, Merlin S, Viscogliosi E, Chabe M, 2016. Colonization with the enteric protozoa Blastocystis is associated with increased diversity of human gut bacterial microbiota. Scientific reports, 6, 1, 1-11.

Aycan M, Daldal N, Kaya Ö, 2011. ÜRTİKERLİ HASTALARDA BAĞIRSAK PARAZİTLERİNİN DAĞILIMI. Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Dergisi, 2, 7.

Aydin M, Yazici M, Demirkazik M, Koltas IS, Cikman A, Gulhan B, Duran T, Yilmaz A, Kara M, 2019. Molecular characterization and subtyping of Blastocystis in urticarial patients in Turkey. Asian Pacific Journal of Tropical Medicine, 12, 10, 450.

Bálint A, Dóczi I, Bereczki L, Gyulai R, Szűcs M, Farkas K, Urbán E, Nagy F, Szepes Z, Wittmann T, 2014. Do not forget the stool examination!—cutaneous and gastrointestinal manifestations of Blastocystis sp. infection. Parasitology research, 113, 4, 1585-90.

Baptista G, de Mello Malta F, Maruta CW, Criado PR, Castilho VLP, do Nascimento Gonçalves EM, do Espirito MCdC, 2019. Characterization of subtypes of Blastocystis sp. isolated from patients with urticaria, São Paulo, Brazil. Parasite Epidemiology and Control, 7.

Baskan EB, Tunali S, Turker T, Saricaoglu H, 2004. Comparison of short-and long-term cyclosporine A therapy in chronic idiopathic urticaria. The Journal of dermatological treatment, 15, 3, 164-8.

Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ, 2014. Mandell, douglas, and bennett's principles and practice of infectious diseases: 2-volume set, Elsevier Health Sciences, p.

Betts EL, Gentekaki E, Thomasz A, Breakell V, Carpenter AI, Tsaousis AD, 2018. Genetic diversity of Blastocystis in non-primate animals. Parasitology, 145, 9, 1228-34.

Betts RF, Penn RL, Chapman SW, 2003. Reese and Betts'a practical approach to infectious diseases, Lippincott Williams & Wilkins, p.

Biedermann T, Hartmann K, Sing A, Przybilla* B, 2002. Hypersensitivity to non- steroidal anti- inflammatory drugs and chronic urticaria cured by treatment of Blastocystis hominis infection. British Journal of Dermatology, 146, 6, 1113-4.

Bolognia JL, Jorizzo JL, Rapini RP, 2012. DERMATOLOJİ, Nobel Tıp Kitapevleri, Elsevier, p.

Boral ÖB, PAYÇU DGÇ, AKGÜL A, İŞSEVER H, 2017. Blastocystis spp. Saptanan 50 Semptomatik Hastada Subtip Dağılımın Saptanması. Kocaeli Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi, 3, 1, 6-10.

Boreham PF, Stenzel DJ, 1993. Blastocystis in humans and animals: morphology, biology, and epizootiology. In: Advances in parasitology. Eds: Elsevier, p. 1-70.

Bowen B, Hawk JJ, Sibunka S, Hovick S, Weiler JM, 2001. A review of the reported defects in the human C1 esterase inhibitor gene producing hereditary angioedema including four new mutations. Clinical Immunology, 98, 2, 157-63.

Breathnach S, Allen R, Ward AM, Greaves M, 1983. Symptomatic dermographism: Natural history, clinical features, laboratory investigations and response to therapy §. Clinical and experimental dermatology, 8, 5, 463-76.

Brumpt E, 1922. Précis de parasitologie, Masson, p.

Casero RD, Mongi F, Sánchez A, Ramírez JD, 2015. Blastocystis and urticaria: Examination of subtypes and morphotypes in an unusual clinical manifestation. Acta tropica, 148, 156-61.

Cassidy M, Stenzel D, Boreham P, 1994. Electron microscopy of surface structures ofBlastocystis sp. from different hosts. Parasitology research, 80, 6, 505-11.

Cavalier- Smith T, 1998. A revised six- kingdom system of life. Biological Reviews, 73, 3, 203-66.

Chan C, Jones R, Lau H, 2000. Characterization of prostanoid receptors mediating inhibition of histamine release from anti- IgE- activated rat peritoneal mast cells. British journal of pharmacology, 129, 3, 589-97.

Clark CG, 1997. Extensive genetic diversity in Blastocystis hominis. Molecular and biochemical parasitology, 87, 1, 79-83.

Clark CG, van der Giezen M, Alfellani MA, Stensvold CR, 2013. Recent developments in Blastocystis research. In: Advances in parasitology. Eds: Elsevier, p. 1-32.

Coskun A, Malatyali E, Ertabaklar H, Yasar MB, Karaoglu AO, Ertug S, 2016. Blastocystis in ulcerative colitis patients: Genetic diversity and analysis of laboratory findings. Asian Pacific journal of tropical medicine, 9, 9, 916-9.

Çakır F, 2017. Genotyping and subtyping of blastocystis sp., which is seen in humans and animals.

Daschner A, Alonso-Gómez A, Caballero T, Barranco P, Suarez-De-Parga J, López-Serrano M, 1998. Gastric anisakiasis: an underestimated cause of acute urticaria and angio-oedema? The British Journal of Dermatology, 139, 5, 822-8.

Davis M, Daoud MS, Kirby B, Gibson LE, Rogers 3rd R, 1998. Clinicopathologic correlation of hypocomplementemic and normocomplementemic urticarial vasculitis. Journal of the American Academy of Dermatology, 38, 6 Pt 1, 899-905.

Demirci M, Yildirim M, Aridogan BC, Baysal V, Korkmaz M, 2003. Tissue parasites in patients with chronic urticaria. The Journal of dermatology, 30, 11, 777-81.

Denoeud F, Roussel M, Noel B, Wawrzyniak I, Da Silva C, Diogon M, Viscogliosi E, Brochier-Armanet C, Couloux A, Poulain J, 2011. Genome sequence of the stramenopile Blastocystis, a human anaerobic parasite. Genome biology, 12, 3, 1-16.

Di Lorenzo G, Pacor M, Mansueto P, Esposito- Pellitteri M, Ditta V, Lo Bianco C, Leto-Barone M, Di Fede G, Rini G, 2006. Is there a role for antileukotrienes in urticaria? Clinical and Experimental Dermatology: Clinical dermatology, 31, 3, 327-34.

Dilek AR, Dilek N, Saral Y, Ekşi S, 2012. The role of protozoa in the etiology of chronic urticaria. Dermatologica Sinica, 30, 3, 90-2.

Doeglas H, 1975. Reactions to aspirin and food additives in patients with chronic urticaria, including the physical urticarias. British Journal of Dermatology, 93, 2, 135-44.

Dunn L, Boreham P, Stenzel D, 1989. Ultrastructural variation of Blastocystis hominis stocks in culture. International journal for parasitology, 19, 1, 43-56.

Eassa SM, Masry S, 2016. Blastocystis hominis among Immunocompromised and Immunocompetent Children in Alexandria, Egypt. Ann Clin Lab Res, 4, 92.

El-Masry N BS, Farid Z, Mansour N, Podgore JK, 1993. Eradiication of Blastocystis hominis carriege: a comparative retrospective review of four antiprotozoal agents. J Trop Med, 2, 9-13.

El Safadi D, Meloni D, Poirier P, Osman M, Cian A, Gaayeb L, Wawrzyniak I, Delbac F, El Alaoui H, Delhaes L, 2013. Molecular epidemiology of Blastocystis in Lebanon and correlation between subtype 1 and gastrointestinal symptoms. The American journal of tropical medicine and hygiene, 88, 6, 1203-6.

Erdem T, 2015. Akut Üritker. Türkiye Klinikleri J Dermatol-Special Topics, 8:7-12.

Erkılınç AC, 2015. Ürtiker ve Antihistaminler. Türkiye Klinikleri Dermatoloji-Özel Konular, 8, 1, 67-75.

Ertuğ S, Malatyalı E, Ertabaklar H, 2015. Aydın ilinde elde edilen Blastocystis izolatlarının alt tip dağılımı ve klinik semptomların değerlendirilmesi. Microbiyol Bul, 49, 98-104.

Ertuğ S, Malatyalı E, Ertabaklar H, Çalışkan Ö, Bozdoğan B, 2015. Subtype distribution of Blastocystis isolates and evaluation of clinical symptoms detected in Aydin province, Turkey. Mikrobiyoloji bulteni, 49, 1, 98-104.

Fayer R, Elsasser T, Gould R, Solano G, Urban J, Santin M, 2014. Blastocystis tropism in the pig intestine. Parasitology research, 113, 4, 1465-72.

Federman DG, Kirsner RS, Moriarty JP, Concato J, 2003. The effect of antibiotic therapy for patients infected with Helicobacter pylori who have chronic urticaria. Journal of the American Academy of Dermatology, 49, 5, 861-4.

Forsell J, Bengtsson-Palme J, Angelin M, Johansson A, Evengård B, Granlund M, 2017. The relation between Blastocystis and the intestinal microbiota in Swedish travellers. BMC microbiology, 17, 1, 1-9.

Forsell J, Granlund M, Samuelsson L, Koskiniemi S, Edebro H, Evengård B, 2016. High occurrence of Blastocystis sp. subtypes 1–3 and Giardia intestinalis assemblage B among patients in Zanzibar, Tanzania. Parasites & vectors, 9, 1, 370.

Gentekaki E, Curtis BA, Stairs CW, Klimeš V, Eliáš M, Salas-Leiva DE, Herman EK, Eme L, Arias MC, Henrissat B, 2017. Extreme genome diversity in the hyper-prevalent parasitic eukaryote Blastocystis. PLoS biology, 15, 9, e2003769.

Grattan C, Francis D, Barlow R, Greaves M, Slater N, 1992. Plasmapheresis for severe, unremitting, chronic urticaria. The Lancet, 339, 8801, 1078-80.

Gupta R, Parsi K, 2006. Chronic urticaria due to Blastocystis hominis. Australasian journal of dermatology, 47, 2, 117-9.

Gülabi BB, 2016. Samsun İlinden Alınan Su Örneklerinde Blastocystis Türlerinin Moleküler Teknikler Kullanılarak Araştırılması, Ordu Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü.

Hakki I, 1928. Distribution of Intestinal Parasites in Turkey. Zentralblatt fur Bakteriologie, Parasitenkunde, Infektionskrankheiten und Hygiene, 108, 7/8.

Hameed DMA, Hassanin OM, Zuel-Fakkar NM, 2011. Association of Blastocystis hominis genetic subtypes with urticaria. Parasitology research, 108, 3, 553-60.

Hızaler E, Şenol V, Çetinkaya Ü, Şahin İ, 2018. Proton Pompa İnhibitörü Kullanımının Blastocystis sp.'nin Görülme Sıklığı Üzerine Etkisi. Konuralp Medical Journal/Konuralp Tip Dergisi, 10, 1.

Ho L-C, Jeyaseelan K, Singh M, 2001. Use of the elongation factor-1α gene in a polymerase chain reaction-based restriction-fragment-length polymorphism analysis of genetic heterogeneity among Blastocystis species.

İnceboz T, Usluca S, 2009. Blastocystis hominis bağırsak hastalığı için potansiyel bir tehlike olabilir mi? Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi, 23, 1, 37-45.

Irikov O, Antokhin A, Romanov YA, 2009. Study of the dynamics of Blastocystis hominis reproduction in vitro. Bulletin of experimental biology and medicine, 148, 1, 99.

Jacob AS, Andersen LOB, Bitar PP, Richards VP, Shah S, Stanhope MJ, Stensvold CR, Clark CG, 2016. Blastocystis mitochondrial genomes appear to show multiple independent gains and losses of start and stop codons. Genome biology and evolution, 8, 11, 3340-50.

Jiang J, He JJPt, 1993. Taxonomic status of Blastocystis hominis. 9, 1, 2.

Jorizzo JL, Bolognia JL, Rapini RP, 2012. DERMATOLOJİ, Nobel Tıp Kitabevleri, p. 263.

Kaneda Y, Horiki N, Cheng X-j, Fujita Y, Maruyama M, Tachibana H, 2001. Ribodemes of Blastocystis hominis isolated in Japan. The American journal of tropical medicine and hygiene, 65, 4, 393-6.

Kaplan AP, 1997. Urticaria and angioedema. In. Eds, 2nd.edn. Philadelphia: WB Saunders: Allergy, p. 573-92.

Karaman H, 2009. ATOPİK DERMATİTLİ HASTALARDA TOPİKAL% 1 PİMEKROLİMUS TEDAVİSİNİN SKORAD ENDEKS SKORU VE SERUM EOZİNOFİL KATYONİK PROTEİN ÜZERİNE ETKİSİ.

Katsarou-Katsari A, Vassalos CM, Tzanetou K, Spanakos G, Papadopoulou C, Vakalis N, 2008. Acute urticaria associated with amoeboid forms of Blastocystis sp. subtype 3. Acta dermato-venereologica, 88, 1, 80-1.

Khademvatan S, Masjedizadeh R, Yousefi-Razin E, Mahbodfar H, Rahim F, Yousefi E, Foroutan M, 2018. PCR-based molecular characterization of Blastocystis hominis subtypes in southwest of Iran. Journal of Infection and Public Health, 11, 1, 43-7.

Kocatürk Göncü E, Aktan Ş, Atakan N, Bülbül Başkan E, Erdem T, Koca R, Şavk E, Taşkapan O, Utaş AAHCO, 2016. Türkiye ürtiker tanı ve tedavi kılavuzu-2016. TÜRKDERM-Deri Hastalıkları ve Frengi Arşivi, 50, 3, 82-98.

Kontou- Fili K, Borici- Mazi R, Kapp A, Matjevic L, Mitchel F, 1997. Physical urticaria: classification and diagnostic guidelines: an EAACI position paper. Allergy, 52, 5, 504-13.

Kozel MM, Mekkes JR, Bossuyt PM, Bos JD, 1998. The effectiveness of a history-based diagnostic approach in chronic urticaria and angioedema. Archives of dermatology, 134, 12, 1575-80.

Qi M, Wei Z, Zhang Y, Zhang Q, Li J, Zhang L, Wang R, 2020. Genetic diversity of Blastocystis in kindergarten children in southern Xinjiang, China. Parasites & Vectors, 13, 1, 1-6.

Leelayoova S, Taamasri P, Rangsin R, Naaglor T, Thathaisong U, Mungthin M, 2002. In-vitro cultivation: a sensitive method for detecting Blastocystis hominis. Annals of tropical medicine and parasitology, 96, 8, 803-7.

Lepczyńska M, Chen WC, Dzika E, 2016. Mysterious chronic urticaria caused by Blastocystis spp.? International journal of dermatology, 55, 3, 259-66.

Lipsker D, VERAN Y, GRUNENBERGER F, CRIBIER B, HEID E, GROSSHANS E, 2001. The Schnitzler syndrome: four new cases and review of the literature. Medicine, 80, 1, 37-44.

Long SS, Pickering LK, Prober CG, 2008. Principles and practice of pediatric infectious diseases.

Mandell, Bennett, Dolin R, 2010. Mandell, Douglas, and Bennett's principles and practice of infectious diseases. JAMA, 304, 18, 2067-71.

Mandell D, 2010. Bennett. Principles and practice of infectious diseases, 250, 3132-63.

Mandell GL, 2009. Mandell, Douglas, and Bennetts Principles and Practice of infectious Diseases, Churchill Livingstone, p.

Mandell GL, Bennett J, Dolin R, 2005. Principles and practice of infectious diseases, Churchill Livingstone. Inc., New York, NY.

Markovic SN, Inwards DJ, Frigas EA, Phyliky RP, 2000. Acquired C1 esterase inhibitor deficiency. Annals of internal medicine, 132, 2, 144-50.

Maurer M, Weller K, Bindslev- Jensen C, Giménez- Arnau A, Bousquet P, Bousquet J, Canonica G, Church M, Godse K, Grattan C, 2011. Unmet clinical needs in chronic spontaneous urticaria. A GA2LEN task force report 1. Allergy, 66, 3, 317-30.

Metz M, Ohanyan T, Church MK, Maurer M, 2014. Retreatment with omalizumab results in rapid remission in chronic spontaneous and inducible urticaria. JAMA dermatology, 150, 3, 288-90.

Mohamed RT, El-Bali MA, Mohamed AA, Abdel-Fatah MA, El-Malky MA, Mowafy NM, Zaghlool DA, Bakri RA, Al-Harthi SA, 2017. Subtyping of Blastocystis sp. isolated from symptomatic and asymptomatic individuals in Makkah, Saudi Arabia. Parasites & vectors, 10, 1, 174.

Murray PR, Rosenthal KS, Pfaller MA, 2016. Tıbbi Mikrobiyoloji, Pelikan Yayıncılık LTD. ŞTİ., p. 748.

Nagel R, Traub RJ, Kwan MM, Bielefeldt-Ohmann H, 2015. Blastocystis specific serum immunoglobulin in patients with irritable bowel syndrome (IBS) versus healthy controls. Parasites & vectors, 8, 1, 453.

Nasirudeen A, Singh M, Yap E, Tan K, 2001. Blastocystis hominis: evidence for caspase-3-like activity in cells undergoing programmed cell death. Parasitology research, 87, 7, 559-65.

Noël C, Dufernez F, Gerbod D, Edgcomb VP, Delgado-Viscogliosi P, Ho L-C, Singh M, Wintjens R, Sogin ML, Capron MJJocm, 2005. Molecular phylogenies of Blastocystis isolates from different hosts: implications for genetic diversity, identification of species, and zoonosis. 43, 1, 348-55.

O'Donnell B, Lawlor F, Simpson J, Morgan M, Greaves M, 1997. The impact of chronic urticaria on the quality of life. British Journal of Dermatology, 136, 2, 197-201.

O'Donnell B, O'neill C, Francis D, Niimi N, Barr R, Barlow R, Kobza Black A, Welsh K, Greaves M, 1999. Human leucocyte antigen class II associations in chronic idiopathic urticaria. British Journal of Dermatology, 140, 5, 853-8.

Ok Ü, Üner A, Korkmaz M, 1995. Blastocystosis. Özcel MA, eds. İmmun Yetmezlikte Önemi Olan Parazit Hastalıkları, 43-9.

Ok ÜZ, 2007. Blastocystosis. In: Tıbbi Parazit Hastalıkları. Eds: Özcel MA. Türkiye Parazitoloji Derneği, p. 383.

Ok ÜZ, Cirit M, Üner A, Ok E, Akçiçek F, Başçi A, Özcel AJN, 1997. Cryptosporidiosis and blastocystosis in renal transplant recipients. 75, 2, 171-4.

Ok ÜZ, Girginkardeşler N, Balcioğlu C, Ertan P, Pirildar T, Kilimcioğlu AAJTAjog, 1999. Effect of trimethoprim-sulfamethaxazole in Blastocystis hominis infection. 94, 11, 3245-7.

Ok ÜZ KK, Çetingül N, Öztop S, Nişli G, Üner A, Özcel MA, 1995. Kemoterapi uygulanan tömürlü çocuklarda bağırsak parazitlerinin sıklığı. T Parazitol Derg, 19, 385-91.

Özcel MA, Özbel Y, Ak M, 2007. Özcel'in tıbbi parazit hastalıkları, Türkiye Parazitoloji Derneği, p.

Özkaragöz K, Özkaragöz F, 2006. Allerji hastalıkları, Güzel Sanatlar Matbaası, p.

Parija SC, Jeremiah S, 2013. Blastocystis: Taxonomy, biology and virulence. Tropical parasitology, 3, 1, 17.

Pasqui A, Savini E, Saletti M, Guzzo C, Puccetti L, Auteri A, 2004. Chronic urticaria and Blastocystis hominis infection. A case report. European review for medical and pharmacological sciences, 8, 117-20.

Poirier P, Wawrzyniak I, Vivarès CP, Delbac F, El Alaoui H, 2012. New insights into Blastocystis spp.: a potential link with irritable bowel syndrome. PLoS Pathog, 8, 3, e1002545.

Popruk S, Pintong A-r, Radomyos P, 2013. Diversity of Blastocystis subtypes in humans. J Trop Med Parasitol, 36, 2, 88-97.

Puthia MK, Lu J, Tan KS, 2008. Blastocystis ratti contains cysteine proteases that mediate interleukin-8 response from human intestinal epithelial cells in an NF-κB-dependent manner. Eukaryotic cell, 7, 3, 435-43.

Raho G, Cassano N, D'Argento V, Vena G, Zanotti F, 2003. Over- expression of Mn-superoxide dismutase as a marker of oxidative stress in lesional skin of chronic idiopathic urticaria. Clinical and Experimental Dermatology: Experimental Dermatology, 28, 3, 318-20.

Riabi TR, Haghighi A, Mirjalali H, Gol SMA, Karamati SA, Ghasemian M, Monfared AB, Aghamohammadi E, Zojaji H, 2017. Study of prevalence, distribution and clinical significance of Blastocystis isolated from two medical centers in Iran. Gastroenterology and hepatology from bed to bench, 10, Suppl1, S102.

Roberts T, Stark D, Harkness J, Ellis J, 2014. Update on the pathogenic potential and treatment options for Blastocystis sp. Gut pathogens, 6, 1, 17.

Roberts T, Stark D, Harkness J, Ellis JJGp, 2014. Update on the pathogenic potential and treatment options for Blastocystis sp. 6, 1, 17.

Rossignol JF, Kabil SM, Said M, Samir H, Younis AMJCG, Hepatology, 2005. Effect of nitazoxanide in persistent diarrhea and enteritis associated with Blastocystis hominis. 3, 10, 987-91.

Sabroe R, Grattan C, Francis D, Barr R, Greaves M, 1999. The autologous serum skin test: a screening test for autoantibodies in chronic idiopathic urticaria. The British Journal of Dermatology, 140, 3, 446-52.

Sabroe R, Seed P, Francis D, Barr R, Black AK, Greaves M, 1999. Chronic idiopathic urticaria: comparison of the clinical features of patients with and without anti-FcεRI or anti-IgE autoantibodies. Journal of the American Academy of Dermatology, 40, 3, 443-50.

Sánchez A, Munoz M, Gómez N, Tabares J, Segura L, Salazar Á, Restrepo C, Ruíz M, Reyes P, Qian Y, 2017. Molecular epidemiology of Giardia, Blastocystis and Cryptosporidium among indigenous children from the Colombian Amazon Basin. Frontiers in microbiology, 8, 248.

Saygı, 2016. Saygı'nın temel tıbbi parazitoloji'si. 2016, 1. Baskı. Kayseri: Erciyes Üniversitesi Yayınları.

Saygı G, 2016. Temel Tıbbi Parazitoloji, Erciyes Üniversitesi, p.

Scanlan PD, 2012. Blastocystis: past pitfalls and future perspectives. Trends in parasitology, 28, 8, 327-34.

Schnitzler L, 1974. Urticaire chronique, lesions osseuses, macroglobulinemie IgM: maladie de Wadenstrom? 2e presentation. Bull Soc Fr Dermatol Syph, 81, 363.

Seyer A, Karasartova D, Ruh E, Güreser AS, Turgal E, Imir T, Taylan-Ozkan A, 2017. Epidemiology and prevalence of Blastocystis spp. in North Cyprus. The American journal of tropical medicine and hygiene, 96, 5, 1164-70.

Sharma M, Bennett C, Carter B, Cohen SN, 2015. H1-antihistamines for chronic spontaneous urticaria: an abridged Cochrane Systematic Review. Journal of the American Academy of Dermatology, 73, 4, 710-6. e4.

Shirvani G, Fasihi-Harandi M, Raiesi O, Bazargan N, Zahedi MJ, Sharifi I, Kalantari-Khandani B, Nooshadokht M, Shabandoust H, Mohammadi MA, 2019. Prevalence and molecular subtyping of Blastocystis from patients with irritable bowel syndrome, inflammatory bowel disease and chronic urticaria in Iran. Acta Parasitologica, 1-7.

Siegwald L, Audebert C, Even G, Viscogliosi E, Caboche S, Chabe M, 2017. Targeted metagenomic sequencing data of human gut microbiota associated with Blastocystis colonization. Scientific data, 4, 170081.

Sienzel D, Boreham P, McDougall R, 1991. Ultrastructure of Blastocystis hominis in human stool samples. International journal for parasitology, 21, 7, 807-12.

Silberman JD, Sogin ML, Leipe DD, Clark CG, 1996. Human parasite finds taxonomic home. Nature, 380, 6573, 398.

Silva NL, Damayanthi H, Rajapakse AC, Rodrigo C, Rajapakse S, 2014. Leukotriene receptor antagonists for chronic urticaria: a systematic review. Allergy, Asthma & Clinical Immunology, 10, 1, 24.

Simon FER, Simons KJ, 2008. H 1 antihistamines: current status and future directions. World Allergy Organization Journal, 1, 9, 145.

Skotarczak B, 2018. Genetic diversity and pathogenicity of Blastocystis. Annals of Agricultural and Environmental Medicine, 25, 3, 411-6.

Stensvold C, Traub R, von Samson-Himmelstjerna G, Jespersgaard C, Nielsen H, Thompson R, 2007. Blastocystis: subtyping isolates using Pyrosequencing™ technology. Experimental parasitology, 116, 2, 111-9.

Stensvold CR, 2013. Blastocystis: genetic diversity and molecular methods for diagnosis and epidemiology. Tropical parasitology, 3, 1, 26.

Stensvold CR, Arendrup MC, Jespersgaard C, Mølbak K, Nielsen HV, 2007. Detecting Blastocystis using parasitologic and DNA-based methods: a comparative study. Diagnostic microbiology and infectious disease, 59, 3, 303-7.

Stensvold CR, Clark CG, 2016. Current status of Blastocystis: a personal view. Parasitology international, 65, 6, 763-71.

Stenzel D, Boreham P, 1996. Blastocystis hominis revisited. Clinical Microbiology Reviews, 9, 4, 563-84.

Stenzel D, Boreham PJCMR, 1996. Blastocystis hominis revisited. 9, 4, 563-84.

Stenzel D, Boreham R, 2001. Blastocystis. Principles and Practise of Clinical Parasitology, 355-68.

Sulekova LF, Gabrielli S, Furzi F, Milardi GL, Biliotti E, De Angelis M, Iaiani G, Fimiani C, Maiorano M, Mattiucci S, 2019. Molecular characterization of Blastocystis subtypes in HIV-positive patients and evaluation of risk factors for colonization. BMC Infectious Diseases, 19, 1, 1-7.

Suresh K, Howe J, Ng G, Ho L, Ramachandran N, Loh A, Yap E, Singh M, 1994. A multiple fission-like mode of asexual reproduction inBlastocystis hominis. Parasitology research, 80, 6, 523-7.

Tan HK, Zierdt CH, 1973. Ultrastructure of Blastocystis hominis. Zeitschrift für Parasitenkunde, 42, 4, 315-24.

Tan K, Stenzel D, Govind S, Anuar K, Smith H, 2003. Multiple reproductive processes in Blastocystis: Proceed with caution [2](multiple letters).

Tan KS, 2008. New insights on classification, identification, and clinical relevance of Blastocystis spp. Clinical microbiology reviews, 21, 4, 639-65.

Tan KS, Howe J, Yap E, Singh M, 2001. Do Blastocystis hominis colony forms undergo programmed cell death? Parasitology research, 87, 5, 362-7.

Tan KS, Mirza H, Teo JD, Wu B, MacAry PA, 2010. Current views on the clinical relevance of Blastocystis spp. Current infectious disease reports, 12, 1, 28-35.

Tan KS, Singh M, Yap EH, 2002. Recent advances in Blastocystis hominis research: hot spots in terra incognita. International journal for parasitology, 32, 7, 789-804.

Valsecchi R, Leghissa P, Greco V, 2004. Cutaneous lesions in Blastocystis hominis infection. ACTA DERMATOVENEREOLOGICA-STOCKHOLM-. 84, 4, 322-3.

Vennila G, Kumar GS, Anuar AK, Rajah S, Saminathan R, Sivanandan S, Ramakrishnan K, 1999. Irregular shedding of Blastocystis hominis. Parasitology research, 85, 2, 162-4.

Vezir S, Kaya F, Vezir E, Karaosmanoğlu N, Adiloğlu AK, 2019. Evaluation of intestinal parasites in patients with chronic spontaneous urticaria in a territory hospital in Turkey. The Journal of Infection in Developing Countries, 13, 10, 927-32.

Villanueva-Garcia C, Gordillo-Chavez EJ, Lopez-Escamilla E, Rendon-Franco E, Muñoz-Garcia CI, Gama L, Martinez-Flores WA, Gonzalez-Rodriguez N, Romero-Valdovinos M, Diaz-Lopez H, 2017. Clarifying the cryptic host specificity of Blastocystis spp. isolates from Alouatta palliata and A. pigra howler monkeys. Plos one, 12, 1, e0169637.

Vogelberg C, Stensvold CR, Monecke S, Ditzen A, Stopsack K, Heinrich-Gräfe U, Pöhlmann C, 2010. Blastocystis sp. subtype 2 detection during recurrence of gastrointestinal and urticarial symptoms. Parasitology international, 59, 3, 469-71.

Wakelin S, 2001. Contact urticaria. Clinical and experimental dermatology, 26, 2, 132-6.

Wawrzyniak I, Poirier P, Viscogliosi E, Dionigia M, Texier C, Delbac F, Alaoui HE, 2013. Blastocystis, an unrecognized parasite: an overview of pathogenesis and diagnosis. Therapeutic Advances in Infectious Disease, 1, 5, 167-78.

Wedi B, Raap U, Wieczorek D, Kapp A, 2009. Urticaria and infections. Allergy, Asthma & Clinical Immunology, 5, 1, 10.

Yamada M, Yoshikawa H, 2012. Morphology of human and animal Blastocystis isolates with special reference to reproductive modes. In: Blastocystis: Pathogen or Passenger? Eds: Springer, p. 9-35.

Yan Y, Su S, Lai R, Liao H, Ye J, Li X, Luo X, Chen G, 2006. Genetic variability of Blastocystis hominis isolates in China. Parasitology research, 99, 5, 597-601.

Yarlett N, Tan KS, 2007. Mitochondrial Remnant in Blastocystis. In: Hydrogenosomes and Mitosomes: Mitochondria of Anaerobic Eukaryotes. Eds: Springer, p. 255-64.

Yersal O, Malatyali E, Ertabaklar H, Oktay E, Barutca S, Ertug S, 2016. Blastocystis subtypes in cancer patients: analysis of possible risk factors and clinical characteristics. Parasitology international, 65, 6, 792-6.

Yoshikawa, Hayakawa, 1996. Freeze-fracture cytochemistry of membrane cholesterol in Blastocystis hominis. International journal for parasitology, 26, 10, 1111-4.

Yoshikawa H, Tokoro M, Nagamoto T, Arayama S, Asih PB, Rozi IE, Syafruddin D, 2016. Molecular survey of Blastocystis sp. from humans and associated animals in an Indonesian community with poor hygiene. Parasitology international, 65, 6, 780-4.

Zaki M, Zaman V, Sheikh NA, 1996. Resistance of Blastocystis hominis cysts to chlorine. Journal of Pakistan Medical Association, 46, 8, 178.

Zaman V, Howe J, Ng M, 1995. Ultrastructure ofBlastocystis hominis cysts. Parasitology Research, 81, 6, 465-9.

Zierdt CH, 1973. Studies of Blastocystis hominis. The Journal of protozoology, 20, 1, 114-21.

Zierdt CH, 1991. Blastocystis hominis--past and future. Clinical Microbiology Reviews, 4, 1, 61-79.

Zierdt CH, Tan HK, 1976. Ultrastructure and light microscope appearance ofBlastocystis hominis in a patient with enteric disease. Zeitschrift für Parasitenkunde, 50, 3, 277-83.

Zierdt CH, Williams RL, 1974. Blastocystis hominis: axenic cultivation. Experimental parasitology, 36, 2, 233-43.

Zierdt CH, Williams RLJEp, 1974. Blastocystis hominis: axenic cultivation. 36, 2, 233-43.

Zierdt CH, Zierdt WS, Nagy B, 1995. Enzyme-linked immunosorbent assay for detection of serum antibody to Blastocystis hominis in symptomatic infections. The Journal of parasitology, 127-9.

Zierdt CJPHL, 1978. Blastocystis hominis, an intestinal protozoan parasite of man. 36, 6, 147-60.

Zuberbier T, Aberer W, Asero R, Bindslev- Jensen C, Brzoza Z, Canonica GW, Church M, Ensina L, Giménez- Arnau A, Godse K, 2014. The EAACI/GA 2 LEN/EDF/WAO Guideline for the definition, classification, diagnosis, and management of urticaria: the 2013 revision and update. Allergy, 69, 7, 868-87.

Zuberbier T, Chantraine-Hess S, Hartmann K, Czarnetzki B, 1995. Pseudoallergen-free diet in the treatment of chronic urticaria. A prospective study. Acta dermato-venereologica, 75, 6, 484.

Zuberbier T, Iffländer J, Semmler C, Henz B, 1996. Acute urticaria: clinical aspects and therapeutic responsiveness. Acta dermato-venereologica, 76, 4, 295-7.

Zuberbier T, Maurer M, 2007. Urticaria: current opinions about etiology, diagnosis and therapy. Acta dermato-venereologica, 87, 3, 196-205.

Zuel- Fakkar N, Abdel Hameed D, Hassanin O, 2011. Study of Blastocystis hominis isolates in urticaria: a case–control study. Clinical and Experimental Dermatology: Experimental dermatology, 36, 8, 908-10.

Ek B : Anket Formu

Tarih :		
Adı, Soyadı :		
Yaş :		
Cinsiyet :		
İletişim adresi :		
İletişim telefonu :		
Aşağıda yer alan sorulara göre size en uygun olan ifadeyi yuvarlak içerisine alınız.		
1.	Hastanın şikayetleri ?	1. Karın ağrısı 2. Kaşıntı 3. İshal 4. Kabızlık 5. Gaz, şişkinlik 6. Bulantı 7. Kusma 8. Hazımsızlık 9. Ateş 10. Deri kaşıntısı 11. Deride döküntü 12. Kilo kaybı 13. Diğer …….
2.	Son 15 gün içinde antibiyotik veya bağırsak antiseptiği kullandınız mı?	1. Evet (……..…) 2. Hayır
3.	Oturduğunuz yer nerede ?	1. Şehir merkezi 2. İlçe 3. Köy
4.	İçme suyu olarak ne kullanıyorsunuz?	1. Şebeke (musluk) suyu 2. Hazır su (satın aldığınız) 3. Kuyu suyu
5.	Tuvalet evin içinde mi, dışında mı ?	1. İçinde 2. Dışında
6.	Hastada son iki ay içinde parazit saptandı mı?	1. Evet (……..…) 2. Hayır
7.	Aile bireylerinin birinde son dönemde parazit saptandı mı?	1. Evet (……..…) 2. Hayır
8.	Evcil hayvan beslediniz mi?	1. Evet (……..…) 2. Hayır
9.	Ürtiker teşhisi ve süresi :	1 Akut 2. Kronik
10.	Tedavi :	

NOT: (Aşağıdakı bölüm yetkili kişi tarafından doldurulacaktır)

Dışkı kıvamı : 1. Katı 2. Yarı katı 3. Yumuşak 4.Sulu

Diğer özellikler : 1. Kanlı 2. Mukuslu 3. Kötü kokulu

SONUÇ:

- Mikroskobi (Direkt bakı) :

- PZR :

EK C: Bilgilendirilmiş Gönüllü Onam Formu

Değerli katılımcı,

Bu form, Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji ve Deri ve Zührevi hastalıklar (Cildiye) Anabilim Dalı bünyesinde yapılacak olan "Ürtikerli hastalarda *Blastocystis* spp. saptanması ve alt tiplerinin belirlenmesi" isimli çalışma hakkında bilgi vermeyi amaçlayan bir formdur. Bu çalışma bir araştırma projesidir. Bu çalışma ile size önerdiğimiz ve sizin isteğinizle yapılması planlanan takip ve tedavileriniz sırasında yapılan rutin laboratuvar testleriniz için gönderilecek gaita örneklerinden parazitolojik incelemeler yapılacaktır. Yapılacak bu ölçümle, sizin hastalığınızın *Blastocystis* spp. ile ilişkisinin araştırılması planlanmaktadır. Bilmenizi isteriz ki, yapılacak testlerin size hiçbir yan etkisi yoktur. Kesinlikle sağlığınız için bir risk oluşturmadığı gibi belkide ileri ortaya çıkacak bir rahatsızlığınızıda önceden tahmin etme imkanını sağlayacaktır. Rutin testlerinize ilaveten size her hangi bir girişimsel işlem yapılmayacaktır ve ilave gaita örneği kesinlikle alınmayacaktır. Rutin tetkiklerden gaita örnekleri ürtiker hastalığı ile *Blastocystis* türlerinin ilişkisinin araştırılması için kullanılacaktır.

Bu çalışmaya katılmak tamamen sizin isteğinize bağlı olup çalışmaya katılmama ve katıldıktan sonra istediğiniz zaman çalışmadan ayrılma hakkınız bulunmaktadır. Çalışmaya katılmayan ve çalışmadan kendi rızasıyla ayrılan hastaların tedavisinde ve takibinde herhangi bir değişiklik yapılmayacaktır ve herhangi bir yaptırım veya ceza uygulanmayacaktır. Çalışmaya katılan kişilerden herhangi bir ücret talep edilmeyecek ve bu kişilere herhangi bir ödeme yapılmayacaktır.

Çalışmada yapılan ölçümlere ve orijinal tıbbi kayıtlara, çalışmanın izleyicileri, yoklama yapan kişiler, Etik Kurul, Kurum ve diğer ilgili sağlık otoriteleri, doğrudan erişimde bulunabilirler. Bu bilgilerin diğer şahıslardan ve kurumlardan gizli tutulacağı, yazılı bilgilendirilmiş gönüllü olur formunun imzalanmasıyla gönüllü veya yasal temsilcisinin söz konusu erişime izin vermiş olacağı bilinmelidir.

İlgili mevzuat gereğince gönüllünün kimliğini ortaya çıkaracak kayıtların gizli tutulacağı, kamuoyuna açıklanamayacağı; araştırma sonuçlarının yayımlanması halinde dahi gönüllünün kimliğinin gizli kalacağı bilinmelidir. Araştırma konusuyla ilgili ve gönüllünün araştırmaya katılmaya devam etme isteğini etkileyebilecek yeni

bilgiler elde edildiğinde gönüllünün veya yasal temsilcisinin zamanında bilgilendirileceği, gönüllünün araştırma hakkında, kendi hakları hakkında veya araştırmayla ilgili herhangi bir advers olay hakkında daha fazla bilgi temin edebilmesi için temasa geçebileceği kişiler ile bunlara günün 24 saatinde erişebileceği taahhüt edilmektedir.

Bilgilendirilmiş Gönüllü Onam Formundaki tüm açıklamaları okudum. Bana, yukarıda konusu ve amacı belirtilen araştırma ile ilgili yazılı ve sözlü açıklama aşağıda adı belirtilen hekim tarafından yapıldı. Araştırmaya gönüllü olarak katıldığımı, istediğim zaman gerekçeli veya gerekçesiz olarak araştırmadan ayrılabileceğimi biliyorum.Söz konusu araştırmaya, hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın kendi rızamla katılmayı kabul ediyorum.

Hastanın Adı-Soyadı : ….……İmzası:……..
Tarih:
Hasta vasisi/yakının Adı Soyadı :……..İmzası:……..
Tarih:
(Yakınlığı:……..)

Yukarıda ismi yazılı hasta/hasta yakınına tarafımdan çalışmanın amacı, beklenen riskler ve çalışmaya dair hakları tarafımca anlatılmıştır ve hastanın çalışma ile ilgili varsa soruları tarafımca cevaplanmıştır.

Tarih: 18.01.2019

Doktorun Adı Soyadı: Doç. Dr. Gülcan SAYLAM KURTİPEK İmzası:

Doç. Dr. Salih MAÇİN İmzası:

Ek D: Turnitin Raporu

Ürtikerli hastalarda Blastocystis spp. saptanması ve alt tiplerinin belirlenmesi

Yazar Laman Musayeva

Gönderim Tarihi: 16-Kas-2020 01:46PM (UTC+0300)
Gönderim Numarası: 1447667478
Dosya adı: rtikerli_hastalarda_Blastocystis_sp1.docx (806.86K)
Kelime sayısı: 13973
Karakter sayısı: 95800

Ürtikerli hastalarda Blastocystis spp. saptanması ve alt tiplerinin belirlenmesi

ORIJINALLIK RAPORU

%9	%6	%3	%2
BENZERLIK ENDEKSI	İNTERNET KAYNAKLARI	YAYINLAR	ÖĞRENCI ÖDEVLERI

BIRINCIL KAYNAKLAR

1	adudspace.adu.edu.tr:8080 İnternet Kaynağı	%3
2	Submitted to Selçuk Üniversitesi Öğrenci Ödevi	%1
3	www.mikrobiyolbul.org İnternet Kaynağı	%1
4	Submitted to Dicle University Öğrenci Ödevi	%1
5	GÖNCÜ, Emek Kocatürk, AKTAN, Şebnem, ATAKAN, Nilgün, BÜLBÜL BAŞKAN, Emel, ERDEM, Teoman, KOCA, Rafet, ŞAVK, Ekin, TAŞKAPAN, Oktay and UTAŞ, Serap. "Türkiye Ürtiker Tanı ve Tedavi Kılavuzu-2016", Deri ve Zührevi Hastalıkları Derneği, 2016. Yayın	<%1
6	halksagligiokulu.org İnternet Kaynağı	<%1

7	İNCEBOZ, Tonay and USLUCA, Selma. "Blastocystis hominis bağırsak hastalığı için potansiyel bir tehlike olabilir mi?", Dokuz Eylül Üniversitesi, 2009. Yayın	<%1
8	turkiyeparazitolojidernegi.org İnternet Kaynağı	<%1
9	parasitesandvectors.biomedcentral.com İnternet Kaynağı	<%1
10	Submitted to Erciyes Ãniversitesi Öğrenci Ödevi	<%1
11	www.ajtmh.org İnternet Kaynağı	<%1
12	acikerisim.aku.edu.tr İnternet Kaynağı	<%1
13	www.openaccess.hacettepe.edu.tr:8080 İnternet Kaynağı	<%1
14	Submitted to Trakya University Öğrenci Ödevi	<%1
15	Submitted to Adnan Menderes Üniversitesi Öğrenci Ödevi	<%1
16	Rodolfo Daniel Casero, Florencia Mongi, Angie Sánchez, Juan David Ramírez. "Blastocystis and urticaria: Examination of subtypes and	<%1

	morphotypes in an unusual clinical manifestation", Acta Tropica, 2015 Yayın	
17	www.meshursozler.com İnternet Kaynağı	<%1
18	Submitted to Kastamonu University Öğrenci Ödevi	<%1
19	Submitted to TechKnowledge Turkey Öğrenci Ödevi	<%1
20	medlibrary.org İnternet Kaynağı	<%1
21	www.oftalmoloji.org İnternet Kaynağı	<%1
22	D. Martiny, A. Bart, O. Vandenberg, N. Verhaar, E. Wentink-Bonnema, C. Moens, T. Gool. "Subtype determination of Blastocystis isolates by matrix-assisted laser desorption/ionisation time-of-flight mass spectrometry (MALDI-TOF MS)", European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases, 2013 Yayın	<%1
23	www.istanbulsaglik.gov.tr İnternet Kaynağı	<%1
24	www.labome.org İnternet Kaynağı	<%1

25	acikerisim.deu.edu.tr İnternet Kaynağı	<%1
26	www.noroloji.org.tr İnternet Kaynağı	<%1
27	Submitted to Bülent Ecevit Üniversitesi Öğrenci Ödevi	<%1
28	archive.org İnternet Kaynağı	<%1
29	www.actuarial-lookup.co.uk İnternet Kaynağı	<%1

Alıntıları çıkart	Kapat	Eşleşmeleri çıkar	Kapat
Bibliyografyayı Çıkart	Kapat		

9. ÖZGEÇMİŞ

Bireysel Bilgiler ve Eğitim Durumu:

Laman MUSAYEVA, Azerbaycan uyruklu 02.08.1995 doğumlu olup; doğum yeri Azerbaycandır. İlk, orta ve lise eğitimini Azerbaycan Cumhuriyeti, Gence ilinde tam teşekküllü okulda 2012 yılında tamamlamıştır. Lisans eğitimini Bakü Devlet Üniversitesi, Biyoloji bölümünde yapmıştır ve 2017 yılında mezun olmuştur.

Bilimsel Etkinlikler:

Katıldığı Kurs ve Eğitim Programları:

1. İndirekt immünfloresan tekniği, Floresan boyanma tipleri, Hep-2/karaciğer sistematik otoantikorlar, organ spesifik otoantikorlar, S.Ü. Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarı, Konya, 25-26 Nisan, 2019.

2. Tıp Eğitimini Geliştirme Derneği (TEGED), Hekime Yönelik Şiddetin Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Öğrencileri üzerinde Etkisinin Araştırılması. Poster sunum. Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Eskişehir, 10-12 Nisan, 2019.

3. Tıbbi Mikolojiye Giriş, S.Ü. Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarı, Konya, 12-16 Kasım, 2019.

4. 1st İnternational Rumi Pediatric Congress and 3rd J Project Congress, Investigation of The Presence of *Blastocystis* spp. in Pediatric Patients Admitted To Our Hospital With The Diagnosis of Gastroenteritis. Sözlü sunum. Dedeman otel, 4-7 Aralık, 2019.

5. COVID-19 Sempozyum, Online-Uluslararası Katılımlı-Multidisipliner, Sakarya Üniversitesi, 26-28 Haziran, 2020.

6. 35. ANKEM, Akılcı Antibiyotik Kullanımı Kongresi, 28 Ekim – 01 Kasım, 2020.