



T.C.
VAN YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ



**AĞRI YÖRESİNDE KÖPEKLERDE *Echinococcus granulosus*
YUMURTALARI İLE KOYUN VE SIĞIRLARDAN ELDE EDİLEN
KİSTİK EKİNOKOKKOZ İZOLATLARININ CYTB GEN
BÖLGESİNİN MOLEKÜLER YÖNTEMLERLE ARAŞTIRILMASI**

Öğr. Gör. Rahmi YILDIZ
PARAZİTOLOJİ ANABİLİM DALI
(TIP PROGRAMI)
DOKTORA TEZİ

DANIŞMAN
Prof. Dr. Hasan YILMAZ

2. DANIŞMAN
Dr. Öğr. Üyesi A. Galip HALİDİ

VAN-2022

T.C.
VAN YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**AĞRI YÖRESİNDE KÖPEKLERDE *Echinococcus granulosus*
YUMURTALARI İLE KOYUN VE SIĞIRLARDAN ELDE EDİLEN
KİSTİK EKİNOKOKKOZ İZOLATLARININ CYTB GEN
BÖLGESİNİN MOLEKÜLER YÖNTEMLERLE ARAŞTIRILMASI**

Öğr. Gör. Rahmi YILDIZ
PARAZİTOLOJİ ANABİLİM DALI
(TIP PROGRAMI)
DOKTORA TEZİ

DANIŞMAN
Prof. Dr. Hasan YILMAZ

2. DANIŞMAN
Dr. Öğr. Üyesi A. Galip HALİDİ

Bu araştırma, Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Başkanlığı tarafından “TDK-2021-9490” numaralı proje olarak desteklenmiştir.

ETİK BEYAN

T.C.

VAN YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ

SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ MÜDÜRLÜĞÜ'NE

Doktora tezi olarak hazırlayıp sunduğum “Ağrı yöresinde köpeklerde *Echinococcus granulosus* yumurtaları ile koyun ve sığırlardan elde edilen kistik ekinokokkoz izolatlarının cytb gen bölgesinin moleküler yöntemlerle araştırılması” başlıklı tezim; bilimsel ahlak ve değerlere uygun olarak tarafımdan yazılmıştır. Tezimin fikir/hipotezi tümüyle tez danışmanım ve bana aittir. Tezde yer alan deneysel çalışma/araştırma tarafımdan yapılmış olup, tüm cümleler ve yorumlar bana aittir. Bu tezdeki bütün bilgiler akademik kurallara ve etik ilkelere uygun olarak hazırlanıp, bu kural ve ilkeler gereği, çalışmada bana ait olmayan tüm veri, düşünce ve sonuçlara atıf yapılmış ve kaynak gösterilmiştir.

Yukarıda belirtilen hususların doğruluğunu beyan ederim.

Rahmi YILDIZ

Tarih:

İmza:

TEŞEKKÜR

Doktora tezimin planlanması, yürütülmesi ve sonuçlanmasında emeği olan danışmanım Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Parazitoloji Anabilim Dalı başkanı Prof. Dr. Hasan YILMAZ'a; tezimin yürütülmesinde önemli katkıları olan ikinci danışmanım Muş Alparslan Üniversitesi öğretim üyesi Dr. Öğr. Üyesi Ahmed Galip HALİDİ'ye; doktora eğitimi süresi içerisinde değerli bilgi ve birikimlerini esirgemeyen Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Parazitoloji Anabilim Dalı öğretim üyeleri Prof. Dr. Zeynep TAŞ CENGİZ ve Dr. Öğr. Üyesi Abdurrahman EKİCİ'ye; laboratuvar çalışmalarında önemli katkıları olan Arş. Gör. Dr. Selahattin AYDEMİR'e; birçok konuda bana yardımcı olan Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Gevaş Meslek Yüksekokulu öğretim üyesi Dr. Öğr. Üyesi Ahmet Hakan ÜNLÜ'ye; numunelerin toplanmasında sahada her an yanımda olan çok değerli babam Behram YILDIZ'a; hayatımın her anında olduğu gibi doktora sürecinde de manevi desteğini her an bana hissettiren değerli eşim Vet. Hek. Münire YILDIZ'a teşekkür ederim. Ayrıca bu çalışmaya maddi destek sağlayan (Proje No: TDK-2021-9490) Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Başkanlığına teşekkür ederim.

ÖZET

Yıldız R. Ağrı yöresinde köpeklerde *Echinococcus granulosus* yumurtaları ile koyun ve sığırlardan elde edilen kistik ekinokokkoz izolatlarının cytb gen bölgesinin moleküler yöntemlerle araştırılması. Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Tıbbi Parazitoloji Anabilim Dalı, Doktora Tezi, Van, 2022. Bu çalışmanın amacı, Ağrı yöresinde kesimi yapılan sığır ve koyunlardan elde edilen hidatik kist örnekleri ile köpeklerin dışkı örneklerinde saptanan *E. granulosus* yumurtalarının mitokondriyal CYTB gen bölgesini karakterize ederek suşları ve meydana gelen mutasyonları belirlemektir. Çalışma, Ağrı merkez ve ilçeleri ile Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Parazitoloji Anabilim Dalı Araştırma Laboratuvarında 15.06.2021- 15.06.2022 tarihleri arasında yürütüldü. Çalışmaya kesimleri yapılan 100 sığır ve 100 koyuna ait hidatik kist örneği ile 200 adet sahipsiz köpeğe ait dışkı örnekleri dahil edildi. Toplanan kist sıvısı örnekleri mikroskopik olarak incelendi. Kistlerin germinal membranından ve dışkı örneklerindeki parazit yumurtalarından DNA izolasyonu yapıldı. Parazitin mitokondriyal CYTB gen bölgesi, CYTBF ve CYTBR primerleri kullanılarak PCR yöntemi ile çoğaltıldı. Örnekler agaroz jelde yürütüldü ve 1609 bp'lik bölgede bant veren örneklerin sekans analizleri yaptırıldı. Elde edilen genomik dizilimler GenBank'taki referans suşlar ile karşılaştırılıp raporlandı. Kistlerin koyunlarda en yüksek oranda akciğerlerde, sığırlarda ise karaciğerde yerleştiği belirlendi. Koyun kistlerinin %75'inin, sığır kistlerinin ise %25,61'inin fertil olduğu saptandı. Mikroskopik olarak incelenen 200 köpeğe ait dışkı örneğinin %6'sında *Taenia* spp./ *Echinococcus* spp. yumurtası görüldü. PCR yöntemi ile incelenen 50 dışkı örneğinin dördünde *E. granulosus* yumurtası saptandı. Sekans analizi yaptırılan 10 sığır, 10 koyun ve dört köpek örneğinin tümünün G1 suşu olduğu belirlendi. Sekans sonuçlarının incelenmesinde beş örneğin farklı bölgelerinde bir veya birden fazla mutasyonlar görüldü. Sonuç olarak, Ağrı yöresinde G1'in baskın suş olduğu belirlendi. Hastalığın yayılmasının önlenmesi için hayvan kesimlerinin kontrollü yapılması, kist hidatikli organların köpek ve köpekgiller tarafından yenilemeyecek şekilde imha edilmesi konusunda halkın bilgilendirilmesi gerektiği kanaatine varıldı.

Anahtar sözcükler: Ağrı, CYTB, *Echinococcus granulosus*, Genotiplendirme

SUMMARY

Yıldız R. Investigation of CYTB gene region of *Echinococcus granulosus* eggs in dogs and cystic echinococcosis isolates obtained from sheep and cattle by molecular methods in Ağrı region. Van Yüzüncü Yıl University, Institute of Health Sciences, Department of Medical Parasitology, PhD Thesis, Van, 2022. The aim of this study was to characterize the mitochondrial CYTB gene region of hydatid cyst samples obtained from cattle and sheep slaughtered in the Ağrı region and *E. granulosus* eggs detected in stool samples of dogs and to determine the strains and mutations. The study was carried out between 15.06.2021 and 15.12.2022 in Ağrı center and its districts and Van Yüzüncü Yıl University Faculty of Medicine Parasitology Department Research Laboratory. Hydatid cyst samples of 100 cattle and 100 sheep slaughtered and stool samples of 200 stray dogs were included in the study. Collected cyst fluid samples were examined microscopically. DNA was isolated from the germinal membrane of the cysts and from the parasite eggs in the stool samples. Mitochondrial CYTB gene region of the parasite was amplified by PCR method using CYTBF and CYTBR primers. The samples were run on agarose gel and sequence analyses of the samples showing bands in 1609 bp region were performed. The obtained genomic sequences were compared with the reference strains in GenBank and reported. It was determined that the highest rate of cysts was located in the lungs of sheep and liver of cattle. It was determined that 75% of sheep cysts and 25,61% of cattle cysts were fertile. *Taenia* spp/ *Echinococcus* spp eggs were seen in 6% of the stool samples of 200 dogs examined microscopically. *E. granulosus* eggs were detected in four of 50 stool samples analysed by PCR method. It was determined that all of the 10 cattle, 10 sheep and four dog samples, which were sequenced analysis, were G1 strains. In the analysis of the sequence results, one or more mutations were seen in different regions of the five samples. As a result, it was determined that G1 was the dominant strain in Ağrı region. In order to prevent the spread of the disease, it was concluded that the public should be informed about the controlled slaughter of animals and the destruction of hydatid organs in a way that cannot be eaten by dogs and canines.

Key words: Ağrı, CYTB, *Echinococcus granulosus*, Genotyping

İÇİNDEKİLER

KABUL VE ONAY SAYFASI.....	II
ETİK BEYAN	III
TEŞEKKÜR	IV
ÖZET	V
ABSTRACT	VI
İÇİNDEKİLER	VII
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	IX
ŞEKİLLER LİSTESİ	X
TABLolar LİSTESİ	XI
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. <i>Echinococcus granulosus</i> 'un Tarihçesi	3
2.2. Taksonomi.....	4
2.3. Morfoloji.....	5
2.4. Hayat Döngüsü	10
2.5. Kistik Ekinokokkoz'un Dünya'da ve Türkiye'deki Yaygınlığı.....	12
2.6. <i>Echinococcus granulosus</i> Suşları	18
2.6.1. <i>Echinococcus granulosus</i> sensu stricto (G1, G2 ve G3).....	20
2.6.2. <i>Echinococcus equinus</i> (G4, At suşu).....	21
2.6.3. <i>Echinococcus ortleppi</i> (G5, Sığır suşu)	21
2.6.4. <i>Echinococcus canadensis</i> (G6, G7, G8 ve G10)	22
2.6.5. İnsan suşu (G9).....	24
2.6.6. Aslan suşu (<i>Echinococcus felidis</i>).....	24
2.7. <i>Echinococcus</i> tür ve suşlarının ayırımında kullanılan yöntemler	25
2.7.1. Polimerase chain reaction (PCR)	25
2.7.2. Restriction fragment length polymorphism; Kesilmiş parça uzunluk polimorfizmi (RFLP)	26
2.7.3. PCR-RFLP.....	27
2.7.4. RAPD-PCR (Random amplified polymorphic DNA; rastgele çoğaltılmış polimorfik DNA	28

2.7.5. SSCP (Single stranded conformation polymorphism; tek zincir yapı polimorfizmi).....	30
2.7.6. ddF (Dideoxy fingerprinting)	31
2.8. DNA Dizi Analizi (DNA Sequencing)	33
2.9. Echinococcosis'te Tanı Yöntemleri	34
2.10. Kistik Ekinokokkozda Patojenite	36
2.11. Tedavi	36
2.11.1. Son konaklarda tedavi.....	36
2.11.2. Ara konaklarda tedavi.....	37
2.12. Korunma ve Kontrol.....	37
3. GEREÇ VE YÖNTEM	40
3.1. Gereç.....	40
3.2. Yöntem	40
3.2.1. Kullanılan cihaz ve malzemeler.....	40
3.2.2. Örneklerin makroskopik ve mikroskopik bakışı.....	42
3.2.3. Dışkıda DNA izolasyonu	42
3.2.4. Sığır ve koyunlardan elde edilen kistlerden DNA izolasyonu	44
3.2.5. <i>Cytb</i> gen bölgesinin PCR ile çoğaltılması	45
3.2.6. <i>Cytb</i> gen bölgesinin DNA dizi analizi.....	46
4. BULGULAR	48
4.1. Mitokondriyal <i>Cytb</i> PCR Bulguları.....	50
4.2. Mitokondriyal <i>CYTB</i> Gen Bölgesinin Çift Yönlü DNA Dizi Analizi	
Sonuçları	51
5. TARTIŞMA VE SONUÇ	55
KAYNAKÇA.....	62
ÖZGEÇMİŞ	74
EKLER.....	75
EK 1. Etik Kurul Raporu.....	75
EK 2. Tez Orjinallik Raporu.....	76

SİMGELER VE KISALTMALAR

°C	: Santigrat Derece
A	: Adenin
C	: Sitozin
dH₂O	: Distile Su
dk	: Dakika
DNA	: Deoksiribonükleik asit
g	: Gram
G	: Guanin
mg	: Miligram
ml	: Mililitre
mm	: Milimetre
PCR	: Polymerase Chain Reaction
RNA	: Ribonükleik Asit
TAE	: Tris Asetat EDTA
µl	: Mikrolitre
µm	: Mikrometre
bp	: Base pair
CO1	: Sitokrom c oksidaz subunit 1
ddFN	: Dideoxy Fingerprinting
ddNTP	: Dideoksinükleotid
ELISA	: Enzyme Linked Immunosorbent Assay
ITS1	: Internal transcribed spacer 1
KE	: Kistik ekinokokkozis
mtDNA	: Mitokondriyal DNA
ND1	: NADH dehidrogenaz subunit1
CYTB	: Mitokondriyal sitokrom b

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1.	<i>Echinococcus granulosus</i> 'un erişkin formu.....	6
Şekil 2.	<i>Echinococcus</i> yumurtasının morfolojik görüntüsü.....	7
Şekil 3.	<i>Taenia</i> spp. yumurtası mikroskopik görüntüsü.....	7
Şekil 4.	Hidatid kistin şematik yapısı.....	8
Şekil 5.	Koyunlarda akciğer kisti.....	9
Şekil 6.	Protoskoleks invagine hali, evagine olmuş hali.....	10
Şekil 7.	<i>E. granulosus</i> 'un hayat döngüsü.....	12
Şekil 8.	G5-G10 suşlarının yakınlıklarının besian ağacı (A) ve filogenetik network analizi (B) ile gösterilmesi.....	24
Şekil 9.	PCR aşamaları.....	26
Şekil 10.	RFLP diagramı.....	27
Şekil 11.	PCR-RFLP diagramı.....	28
Şekil 12.	RAPD-PCR diagramı.....	29
Şekil 13.	PCR-SSCP diagramı.....	31
Şekil 14.	ddF diagramı.....	32
Şekil 15.	Sanger dizi analiz diagramı.....	34
Şekil 16.	Mikroskopta incelenen kist sıvısı örneğinde görülen protoskoleks.....	49
Şekil 17.	Kist örneklerinin mitokondriyal CYTB gen bölgesinin PCR ile çoğaltılması sonucunda oluşan 1609 bp'lik bantlar.....	50
Şekil 18.	Dışkı örneklerinde mitokondriyal CYTB gen bölgesinin PCR ile çoğaltılması sonucunda oluşan 1609 bp'lik bantlar.....	51
Şekil 19.	AGR01S sığır izolatında görülen mutasyon.....	52
Şekil 20.	AGR02S sığır izolatında görülen mutasyonlar.....	52
Şekil 21.	AGR03S sığır izolatında görülen mutasyonlar.....	53
Şekil 22.	AGR04K koyun izolatında görülen mutasyon.....	53
Şekil 23.	AGR05K koyun izolatında görülen mutasyonlar.....	54

TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo 1.	Dünya’da koyunlarda KE dağılımı.....	13
Tablo 2.	Dünya’da sığırlarda KE dağılımı.....	14
Tablo 3.	Dünya’da köpeklerde <i>Echinococcus granulosus</i> ’un dağılımı.....	15
Tablo 4.	Bazı ülkelerde insanlarda KE dağılımı.....	16
Tablo 5.	Türkiye’de çiftlik hayvanlarında KE dağılımı.....	17
Tablo 6.	Türkiye’de köpeklerde <i>Echinococcus granulosus</i> ’un dağılım.....	17
Tablo 7.	<i>Echinococcus granulosus</i> suşları.....	19
Tablo 8.	Mitokondrial cytb gen bölgesinin PCR işleminde kullanılan primer dizileri.....	45
Tablo 9.	PCR karışımında kullanılacak malzeme ve miktarları.....	45
Tablo 10.	Çalışmada kullanılan PCR protokolü.....	46
Tablo 11.	Çalışmada kullanılan referans dizilerin Genbank numaraları ve referansları.....	47
Tablo 12.	Kist hidatik örneklerinin organ yerleşimi	48
Tablo 13.	İncelenen dışkı örneklerinde <i>taenai</i> spp/ <i>E.granulosus</i>	49
Tablo 14.	Toplanan kist örneklerinin konaklara göre fertilité dağılımı.....	49

1. GİRİŞ

Türkiye’de ve dünyada yaygın olarak görülen kistik ekinokokkoz (KE), *Echinococcus granulosus*’un larvalarının sebep olduğu, insan ve hayvanlarda ölümlere ve büyük ekonomik kayıplara neden olan önemli zoonoz bir paraziter hastalıktır (Özcel ve ark., 2009; Erdoğan ve ark., 2017; Xian ve ark., 2021).

Köpek, kurt ve çakal gibi köpekgiller parazitin son konağı olup, insanlar ve çiftlik hayvanları tarafından son konak dışkısında bulunan yumurtalarla enfekte olmuş gıdaların direkt veya indirekt olarak alınmasıyla enfeksiyon bulaşır. Ara konaklar tarafından alınan yumurtalar mide ve ince bağırsaklarda bulunan enzimler vasıtasıyla parçalanarak onkosferin serbest kalmasına neden olur. Serbest kalan onkosfer çengeller ile bağırsak lümenine yapışarak villus epitelinde lamina propria’ya ulaşır. Buradan venüllere geçerek en çok karaciğer ve akciğerlere, nadiren de olsa beyin, kas, böbrek, dalak ve diğer organlara ulaşır ve içleri sıvı dolu kistleri oluştururlar (Erdoğan ve ark., 2017; Ertabaklar ve ark., 2019).

Son yıllarda gelişmiş ülkelerde halkın eğitim düzeyinin yüksek olması ve köpeklerin düzenli olarak antiparaziter ilaçlar ile tedavi edilmesi nedeniyle KE’un yayılmasında azalmalar olmuştur. Ancak gelişmekte olan ülkelere hijyen kurallarına dikkat edilmemesi, kasaplık hayvan kesimlerinin çoğunlukla kontrolsüz ve kaçak yapılması, başıboş köpek sayısının fazla olması ve kistli organların imha edilmeyip gelişigüzel çevreye bırakılması gibi faktörler parazitin yayılmasında önemli rol oynamaktadır. Ülkemizde tarım ve hayvancılığın yaygın olması, sosyoekonomik düzeyin özellikle kırsal alanlarda düşük olması, parazitin yayılışında iklim şartlarının uygun olması ve mezbaha dışında kontrolsüz ve kaçak kesimlerin yaygın olması gibi etkenler KE görülme oranını artırmaktadır (Akyol, 2001; Demir ve Mor, 2011).

Moleküler yöntemlerin yaygın olarak kullanılmaya başlanmasıyla *E. granulosus* türü içerisinde G1’den G10’a kadar 10 farklı suş tayini yapılmıştır. Fakat en son yapılan moleküler çalışmalarda *E. granulosus* olarak bilinen parazitin beş (5) farklı tür adı altında sınıflandırıldığı bildirilmiştir. Bunlar *E. granulosus sensu stricto* (s.s.) (G1, G2 ve G3), *Echinococcus equinus* (G4), *Echinococcus orteppi* (G5), *Echinococcus canadensis* (G6, G7, G8 ve G10) ve *Echinococcus felidis* türleridir. Ancak G2 suşunun

yapılan son taksonomik çalışmalar neticesinde G3 suşunun bir mikrovaryantı olduğu kabul edilmiştir. Bu beş türün içerisinde en yaygın olarak görülen ve insanlarda hastalığın oluşmasında en fazla sorumlu olan suşun *E. granulosus* sensu stricto (s.s.) olduğu bildirilmiştir (McManus ve ark., 2003; Casulli ve ark., 2022; şnbel ve ark., 2022).

Ülkemizde yeterli düzeyde eradikasyon programlarının olmaması ve insanların bu hastalıkla ilgili yeterli düzeyde bilgi sahibi olmaması, KE ile mücadeleyi hem zorlaştırmakta hem de sağlık ve ekonomik sorunları beraberinde getirmektedir.

Bu çalışmanın yürütüldüğü Ağrı ilinde başıboş gezen sokak köpeklerinin sayısının fazla olması, kistli organların köpeklere yedirilmesi, halkın bu hastalık ile ilgili yeterli düzeyde bilgi sahibi olmaması ve bu yörede bu konu ile ilgili herhangi bir çalışmaya rastlanmamış olması gibi nedenlerden dolayı çalışmanın bu yörede yapılmasına karar verilmiştir.

Bu çalışmanın amacı Ağrı bölgesinde sığır ve koyunlardan alınan kist örnekleri ile köpek dışkısında saptanan *E. granulosus* yumurtalarının mitokondriyal cytb gen bölgesini karakterize ederek suşları ve meydana gelen mutasyonları belirlemektir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. *Echinococcus granulosus*'un Tarihçesi

Ekinokok Yunancada kirpi anlamına gelen “echinos” kelimesinden, “granulosus” ise Latince küçük anlamına gelen “granulom” kelimesinden gelmektedir. *E. granulosus*'un larval formunun neden olduğu kistik ekinokokkoz çok eski zamanlarda bilinmektedir. İlk kez 1684'te Redi, 1685'te Hartmann ve daha sonra 1691'de Tyson, hayvanlarda kese şeklinde oluşumların olduğunu tespit etmiş ve KE'un zoonoz olduğunu belirtmişlerdir. Pallas, 1766'da ilk olarak insan ve diğer memelilerde hidatik kistlerin benzerliğini tespit etmiştir. Goetze, 1782'de kistlere neden olan protoskoleksleri ve kist hidatik ile sistiserkus arasındaki farkları ayrıntılarıyla incelemiştir. Batsch, 1786 yılında köpeklerin bağırsağında mevcut olan şeritler ile çiftlik hayvanlarının ve insanların çeşitli organlarında meydana gelen kistlerin aynı parazitin farklı gelişim safhaları olduğunu bildirmiştir. Siebold tarafından ilk kez 1853'te koyun ve sığırların kistli organları köpeklere yedirilerek enfekte olan köpeklerin bağırsakları incelenmiş, bunun sonucunda erişkin parazitler tespit edilmiş ve bu erişkin parazitlere *Taenia echinococcus* denilmiştir. Siebold, yaptığı bu çalışma neticesinde parazitin ara konak ve son konakta formlar arasındaki bağlantıyı açıklamıştır (Merdivenci, 1976; Rahman ve ark., 2015; Özyalın, 2019).

Osmanlı döneminde KE'la ilgili ilk olguyu 1872 yılında Doktor Katibian ‘kyste hydatique multiloculare’ adı ile bildirmiştir. Dr. Ali Rıza Bey, 1903 yılında kist hidatik sıvısının kimyasal analizini yapmıştır. İsmail Hakkı Çelebi, 1928'de köpeklerde ilk *E. granulosus* araştırmasını yapmış, 100 köpeğe yapılan nekropsi sonucunda üç köpekte erişkin parazit bulduğunu bildirmiştir. Kamile Aygün, 1939'da ülkemizde insanlardaki ilk kist hidatik olgusunu bildirmiştir. Ekrem Kadri Unat, 1950'de Ziehl Nielsen boyasını kullanarak hidatid çengellerinin tespitini yapmıştır. Ülkemizde ilk Türkçe makale 1976 tarihinde “Türkiye’de Hidatidoz” başlığıyla Prof. Dr. Ahmet Merdivenci tarafından yayınlanmıştır (Tınar, 1991; Unat, 1991; Altıntaş ve ark., 2004; Yalçinkaya, 2016; Özyalın, 2019).

2.2. Taksonomi

Echinococcus'un taksonomisi yıllarca tartışmalı bir konu olmuştur. Ancak son zamanlarda gelişen moleküler epidemiyolojik çalışmalar sonucunda *Echinococcus* cinsi içerisinde birden fazla alt tür olduğu saptanmıştır. Fakat günümüzde taksonomik olarak sınıflandırmada kabul edilen dört tür bulunmaktadır. Bunlar; *E. granulosus*, *E. multilocularis*, *E. oligarthrus* ve *E. vogeli* türleridir. Ancak son zamanlarda Çin'in bir bölgesinde saptanan *E. shiquicus* yeni bir tür olarak kabul edilmektedir. Bu türler içerisinde en çok görülen ve hastalık oluşumunda daha fazla öneme sahip olan tür *E. granulosus*'tur. Türlerin sistematigi aşağıda verilmiştir (Thompson, 1988; Thompson ve McManus, 2002; McManus, 2013).

Alem (Phylum): Plathelminthes

Sınıf (Class): Cestoda

Altsınıf (Subclass): Eucestoda

Takım (Order): Cyclophyllidea

Aile (Family): *Taeniidae*

Cins (Genus): *Echinococcus*

Tür (Species): *Echinococcus granulosus* Batsch, 1786

Tür (Species): *Echinococcus multilocularis* Leuckart, 1863

Tür (Species): *Echinococcus vogeli* Rausch ve Bernstein, 1972

Tür (Species): *Echinococcus oligarthrus* Diesing, 1863

Son zamanlarda moleküller yöntemlerin fazla kullanmaya başlanmasıyla *E. granulosus* türü içerisinde 10 farklı suş tayini yapılmıştır. Bunlar sırasıyla; G1- evcil koyun suşu, G2- Tazmanya koyun suşu, G3-manda suşu, G4- at suşu, G5- sığır suşu, G6- deve suşu, G7- domuz suşu, G8- geyik suşu, G9- insan suşu, G10- Fennoscandian geyik suşu'dur. Ancak yapılan son çalışmalar neticesinde evcil koyun suşu, Tazmanya

koyun suşu ve manda suşu (G1, G2 ve G3), *E. granulosus* s.s.; at suşu (G4) *Echinococcus equinus*; sığır suşu (G5) *Echinococcus ortleppi*; deve suşu, domuz suşu geyik suşu ve Fennoscandian geyik suşu (G6, G7, G8 ve G10) *Echinococcus canadensis* ve *Echinococcus felidis* şeklinde beş farklı tür altında sınıflandırılmıştır (Altıntaş ve ark., 2004; Ito ve ark., 2017).

2.3. Morfoloji

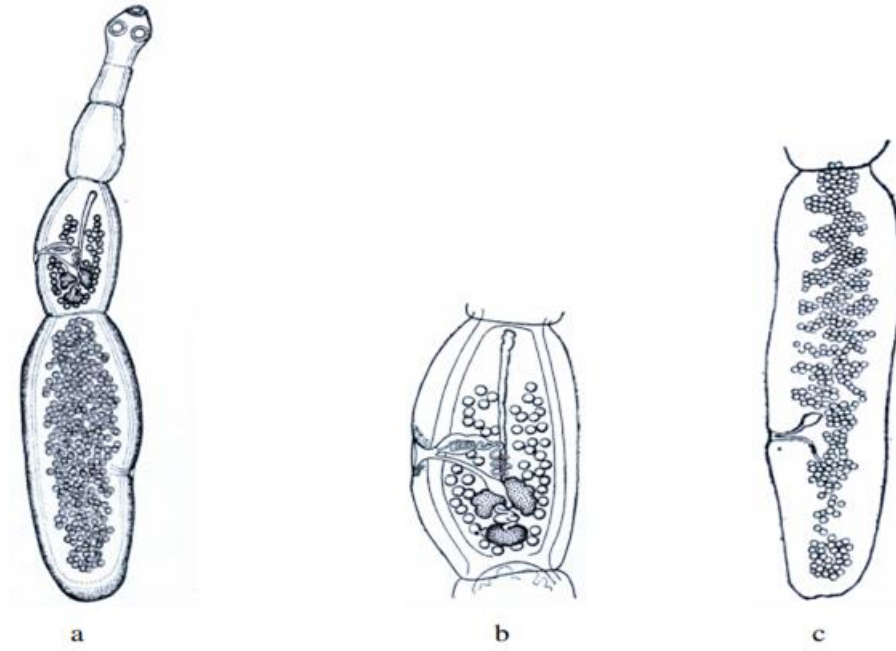
Taeniidae ailesinde *Echinococcus* cinsi diğer cinslerden farklı bazı özellikler taşımaktadır. Erişkin bir *Echinococcus* sadece birkaç mm uzunluğunda ve genellikle üç veya dört halkaya sahip olmasıyla diğer taeniid sestodlardan ayrılır. *Echinococcus granulosus*, son konak olan köpek, tilki, çakal ve sırtlan gibi köpekgillerin ince bağırsaklarına yerleşir. Larval ya da metasesod formları ise ara konak olan koyun, sığır, keçi, deve, manda, domuz gibi memeliler ile insanların başta karaciğer ve akciğerleri olmak üzere birçok farklı doku ve organlarına yerleşerek kist formlarına dönüşüp, buralarda çeşitli patolojik bozukluklara ve klinik belirtilere neden olmaktadır (Eckert, 2001; Thompson ve McManus, 2001; Pal, 2022).

Morfolojik olarak erişkin bir *E. granulosus*'un boyu 2-9 mm, eni ise 0,4-0,6 mm'dir (Şekil 1). Vücudu skoleks (baş), proliferasyon bölgesi (boyun) ve 3-4 adet strobilia (halka)'dan oluşur (Thompson ve McManus, 2001; Altıntaş ve ark., 2004; Özcel ve ark., 2007; Pal, 2022).

Parazitin erişkin formları morfolojik olarak incelendiğinde, halkaların birbirinden farklı olduğu anlaşılmıştır. Buna göre üreme organlarının gelişmediği baş kısmına en yakın olan birinci halkaya immatür, üreme organlarının işlevsel olarak geliştiği ikinci halkaya matür, morfolojik olarak en büyük, yumurtalarla dolu olan ve uterusu sahip son halkaya ise gebe halka ismi verilir. Genital delik genellikle tek taraflı olup, halkanın ortasından dışarı açılmaktadır. Parazitin seksüel gelişimi türlere göre değişmek üzere 3-4 hafta sürmektedir (Thompson ve McManus, 2001; Halidi, 2017) (Şekil 1).

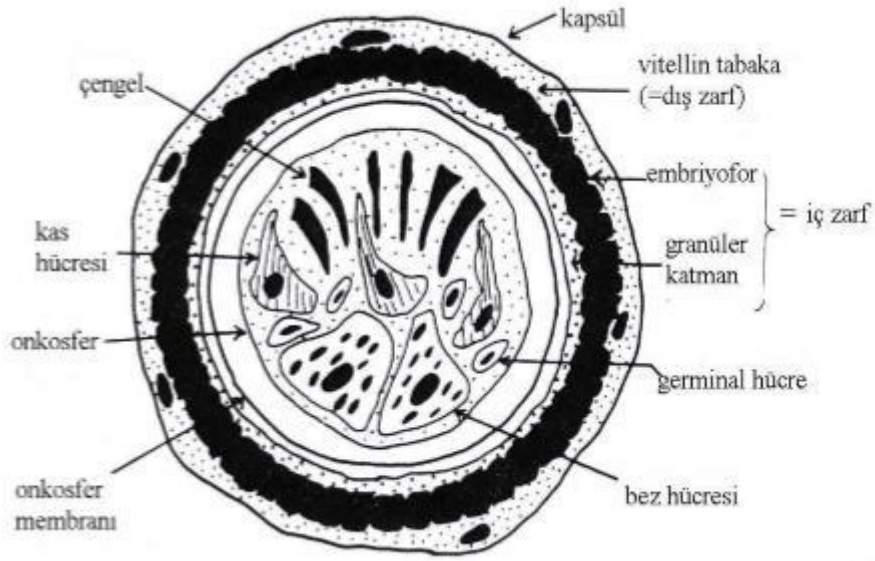
Parazitin scolex'inin çapı 0,26-0,36 mm'dir. Parazitin son konakta bağırsağa tutunmasını sağlayan dört adet kaslı çekmen bulunur ve rostellum'da çift sıra halinde

dizilmiş 34-38 adet çengel yer almaktadır (Thompson ve McManus, 2001; Altıntaş ve ark., 2004; Özcel ve ark., 2007).



Şekil 1. *E. granulosus*’un a: Erişkin formu b: Olgun halkası c: Gebe halkası (Şenlik ve ark., 2004)

Yumurtalar yuvarlak veya oval şeklinde, ortalama 30-50 µm çapında, kalın çeperli, koyu kahverenginde ve ışınsal (radial) çizgileri mevcuttur. Çevre şartlarına oldukça dirençli çift katmanla çevrili ve içerisinde üç çift çengelli ve gelişmiş bir onkosfer (embriyo) bulunur. Embriyofor, yumurtanın fiziksel dayanıklılığını sağlayan en dış katmanı olup onkosferi korumak ile görevlidir. Bu katman, çok kalın ve keratin benzeri bir protein yapısında olmasıyla yumurtayı çevrenin olumsuz şartlarına karşı korur. Bu protein yapı sayesinde yumurtanın +2°C’de 2,5 yıla kadar canlılığını koruması sağlanır. Fakat yüksek sıcaklığa ve kuraklığa dayanıklı değildir. Yumurtalar, son konakların ince bağırsaklarında yaşayan parazitin gebe halkalarının parçalanmasıyla veya halkaların parçalanmadan dışkıyla dış ortama atılıp burada parçalanması sonucu etrafa saçılır. Dış ortama atılan yumurtalar enfeksiyon yapma yeteneğine sahiptir. Yumurtanın morfolojik yapısı Şekil 2 ve Şekil 3’te gösterilmiştir (Merdivenci, 1976; Thompson ve McManus, 2001; Örsten, 2017).



Şekil 2. *Echinococcus* yumurtasının morfolojik görüntüsü (Yılmaz ve ark., 2016)

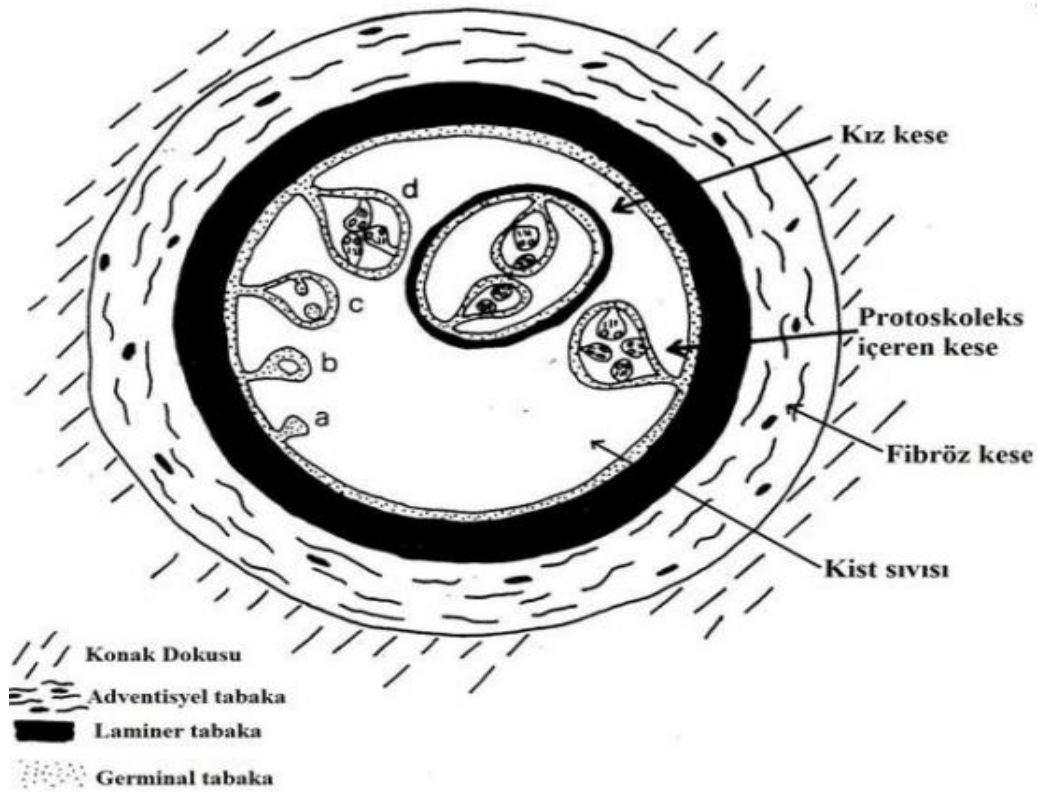


Şekil 3. *Taenia* spp. yumurtasının mikroskopik görüntüsü (orijinal)

Echinococcus granulosus'un metasestod ya da kist hidatik formu makroskopik olarak incelendiğinde uniloküler ve multiveziküler (multikistik) kistler olmak üzere iki farklı şekilde görülür. Uniloküler yapıdaki kistler büyük bir kese şeklinde ve içerisinde çok sayıda serbest kız kesesi bulunur (Şekil 5). Multiveziküler yapıdaki kistlerde ise çok sayıda birbirine yapışık halde dışa doğru kız kese oluşturan tek bir kistten meydana gelir. Uniloküler yapıdaki kistler insan ve koyunlarda yerleşirken, multiveziküler

yapıdaki kistlerin ise sığırlarda yerleştiği bildirilmiştir (Ütük ve ark., 2008; Kuru ve ark., 2013; Örsten, 2017; Kesik, 2018).

Bir kist morfolojik olarak incelendiğinde dıştan içe doğru sırasıyla şu yapıları içermektedir: Fibröz tabaka (perikist), kütiküler tabaka, germinal zar, protoskoleksler, üreyici kapsüller, kız keseleri, en içte de kist sıvısı ve kist boşluğu bulunur (Şekil 4) (Ütük ve ark., 2008; Kuru ve ark., 2013; Örsten, 2017; Kesik, 2018).

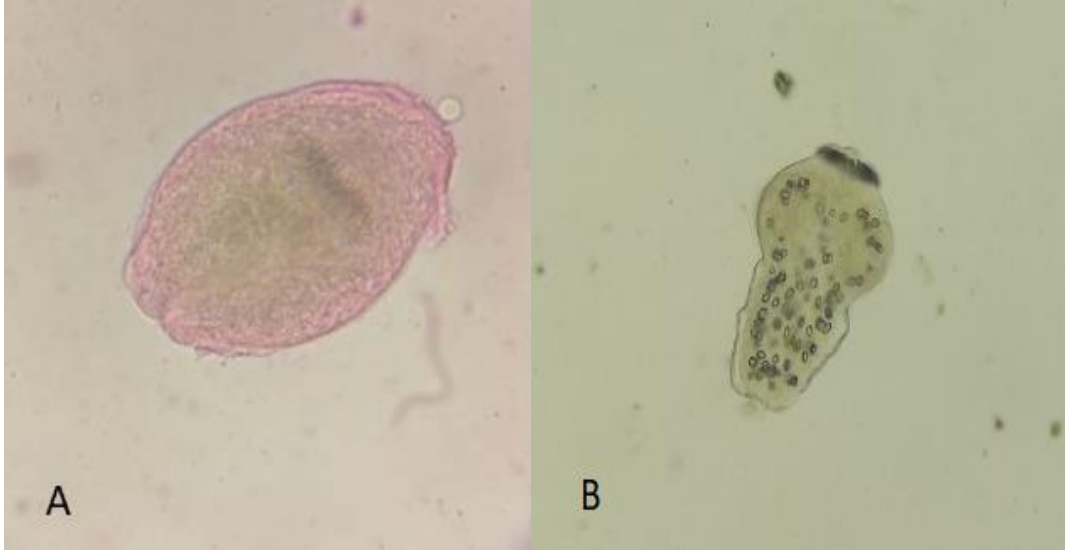


Şekil 4: Hidatid kistin şematik yapısı (Şenlik ve ark., 2004)



Şekil 5:Koyunlarda akciğer kisti (Orijinal)

Protoskoleksler, 0,12-0,16 mm eninde ve 0,15-0,21 mm boyunda oval şekilde olup çimlenme kapsüllerinin içinden doğarlar. İçinde protoskoleks bulunan kistlere fertil kistler, bulundurmayan kistlere ise steril kistler denir. İnvaginasyon durumunda olan protokoleksler ortamdaki ısı, osmotik basınç, bazı enzimler ve safra sıvısı vasıtasıyla uyarılarak evaginasyon durumuna geçer (Şekil 6) (Unat, 1991; Thompson ve ark., 1995; Çelik ve ark., 2015).



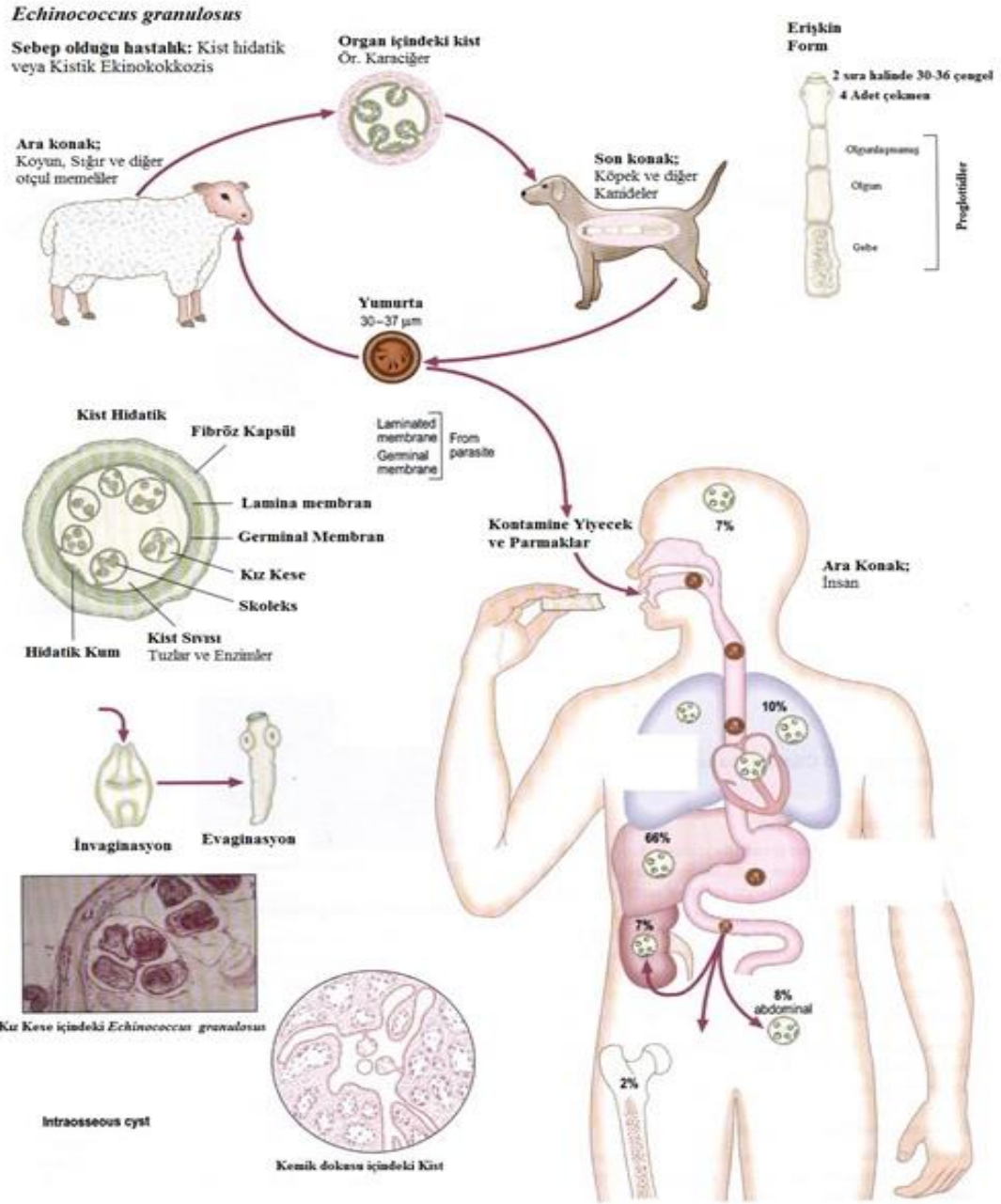
Şekil 6: Protoskoleks (Orijinal) A- İnvagine hali, B- Evagine olmuş hali

2.4. Hayat döngüsü

Son konak olan köpeklerin dışkılarıyla dışarıya atılan *E. granulosus*'un enfektif yumurtalarının koyun, sığır, manda, keçi ve insan gibi memeli ara konaklar tarafından en çok ağız, nadiren de solunum yoluyla alınması sonucu çeşitli organlarında kistik ekinokokkoz meydana gelir. Ara konaklar tarafından alınan yumurtalar mide ile incebağırsakta bulunan sindirim enzimleri ve safra sıvısının etkisi ile açılır. Yumurtanın parçalanması sonucunda onkosfer serbest hale geçer. Onkosfer çengel hareketleri ve histolitik enzimlerin yardımıyla bağırsaktaki villüs epitellerine yapışıp lamina propria'ya ulaşır. Bağırsak duvarını delen onkosferler mezenterik dolaşım ile karaciğere ulaşır ve çoğu burada kalır. Karaciğere tutunamayanlar ise portal sistemle sağ kalbe, buradan da akciğerlere giderek burada yerleşirler. Akciğerlerde de tutunamayan onkosferler, pulmoner venler aracılığı ile sol kalbe taşınıp buradan büyük kan dolaşımıyla vücudun herhangi bir organına yerleşir. Hedef dokuya ulaşan onkosferler 14 gün sonra kese şeklini alır. Keseler 21. günde içi sıvı dolu, etrafı çeşitli zarlarla çevrili metasestod ya da kist hidatik olarak adlandırılan yapıya dönüşür. Kistlerin büyüme hızı oldukça yavaş olup, 4.-5. aylarda yaklaşık olarak 5-10 cm çapa ulaştığı, birkaç yıl içinde ise 30 cm çapa ulaşabildiği bildirilmiştir. Kistlerin yapıları ve gelişim süreleri konağın yaşına, türüne ve kistin yerleştiği organa göre değişiklik

göstermektedir. (Altıntaş ve ark., 2004; Özcel ve ark., 2007; Yalçinkaya, 2016; Özyalın, 2019; Acıöz ve ark., 2021).

Kistler fertil kist ve steril kist olmak üzere ikiye ayrılır. Fertil kistler, içerisinde protoskoleks içeren kistler olup bunlar genellikle koyunlarda bulunur. Steril kistler ise içerisinde protoskoleks bulundurmeyen kistler olup genellikle sığırlarda bulunmaktadır. Bu nedenle enfeksiyonun yayılmasına neden olan kistler genellikle koyun kökenlidir. Fertil hidatik kistli organların son konak olan köpekgiller tarafından alınmasıyla protoskoleksler mide içinde bulunan pepsin, pH ve ince bağırsaklarda safranin etkisiyle evajine olup çekmen ve çengelleri ile bağırsak villuslarına yapışarak boyunda halkalar oluşmaya başlar. İnce bağırsaklarda 12 ay içinde erişkin parazitler oluşur ve gebe halkaların dışarı atılması sonucunda döngü tamamlanır (Özcel ve ark., 2007; Çelik ve ark., 2015; Halidi, 2017; Örsten, 2017; Şimşek ve ark., 2019) (Şekil 7).



Şekil 7: *E. granulosus*'un yaşam çemberi (Chiodini ve ark., 2001).

2.5. Kistik Ekinokokkozun Dünya'da ve Türkiye'deki Yaygınlığı

Ekonomisi hayvancılığa dayalı olan birçok ülkede KE yaygın bir şekilde görülmektedir. Sosyoekonomik olarak düşük olan coğrafi bölgelerde, kontrol programlarının yeteri düzeyde uygulanmaması nedeniyle KE halen büyük bir halk sağlığı sorunu olarak önemini korumaktadır. Parazit prevalansının en yoğun olduğu

bölgeler ılıman kuşakta bulunan Avrasya, Orta Asya, Orta Doğu, Güney Amerika'nın bazı bölgeleri, Afrika, Yeni Zelanda ve Avustralya olduğu bildirilmiştir. İzlanda ve Grönland gibi ada ülkelerinde gerekli eradikasyon programlarının uygulaması sonucu parazite hiç rastlanmadığı bildirilmektedir (Zhenghuan ve ark., 2008; Ito ve ark., 2017; Topluoğlu, 2020; Ohiolei ve ark., 2020).

Dünya'da KE'un çiftlik hayvanlarında yaygınlığı ile ilgili birçok çalışma yapılmış olup, bu çalışmaların bazıları Tablo 1, Tablo 2 ve Tablo 3'te verilmiştir.

Tablo 1. Dünya'da koyunlarda KE dağılımı.

Ülke	Örnek Sayısı	Prevalans %	Referans
İtalya	822	0,4	Manfredi ve ark., 2011
Fransa	725903	0,004	Umhang ve ark., 2013
Romanya	642	65,5	Mitrea ve ark., 2014
Moldova	5580	61,9	Chihai ve ark., 2016
Yunanistan	898	30,2	Chaligiannis ve ark., 2015
Suudi Arabistan	41822	69,6	Toulah ve ark., 2012
Mısır	820	7,1	Omar ve ark., 2013
Cezayir	32247	18,1	Ouchene ve ark., 2014
Kenya	625	14,9	Nungari ve ark., 2019
Umman	708	12,2	Al-Kitani ve ark., 2017
Fas	1600	7,6	Brik ve ark., 2018
Libya	25314	10,5	Elmajdoub ve ark., 2015
İran	1799	65,2	Ziaei ve ark., 2011
İran	1191871	2,9	Borji ve ark., 2012
Hindistan	230	12,2	Moudgil ve ark., 2020
Çin Halk Cum.	1270	3,5	Guo ve ark., 2019

Tablo 2. Dünya’da sığırlarda KE dağılımı

Ülke	Örnek Sayısı	Prevalans %	Referans
İtalya	5336	8,1	Poglayen ve ark., 2017
Fransa	138624	0,003	Umhang ve ark., 2013
Romanya	754	40,1	Mitrea ve ark., 2014
Moldova	1525	59,3	Chihai ve ark., 2016
Yunanistan	372	4,8	Founta ve ark., 2016
S. Arabistan	2668	8,3	Ibrahim, 2010
Mısır	2910	0,1	Omar ve ark., 2013
Cezayir	6592	23,3	Ouchene ve ark., 2014
Kenya	388	14,2	Nungari ve ark., 2019
Umman	687	12,9	Al-Kitani ve ark., 2017
Fas	652	42,9	El Berbri ve ark., 2015
Libya	161	10,6	Elmajdoub ve ark., 2015
İran	125593	6,2	Borji ve ark., 2012
Hindistan	278	5,4	Mokhtaria ve ark., 2013
Çin	759	4,1	Guo ve ark., 2019

Tablo 3. Bazı ülkelerde köpeklerde *Echinococcus granulosus*'un dağılımı

Ülke	Çalışma Metodu	İncelenen Örnek Sayısı	Prevalans (%)	Referans
İtalya	PZR	40	2,5	Manfredi ve ark., 2011
Kosova	PZR	519	1,15	Alishani ve ark., 2017
Litvanya	PZR	240	3,8	Bruzinskaite ve ark., 2009
Fransa	PZR	259	1,2	Umhang ve ark., 2014
Galler	ELİSA	577	10,6	Mastin ve ark., 2011
Arnavutluk	Nekropsi+ PZR	111	2,7	Xhaxhiu ve ark., 2011
Portekiz	Nekropsi+ PZR	105	1,1	Conceição ve ark., 2017
Tunus	PZR	1095	25,3	Chaâbane Banaoues ve ark., 2015
Filistin	PZR	93	18,2	Al-Jawabreh ve ark., 2015
Nijerya	ELİSA	273	12,2	Adediran ve ark., 2014
Cezayir	Nekropsi	120	18,3	Kohil ve ark., 2017
Sudan	Nekropsi+ PZR	84	51,2	Omer ve ark., 2018
İran	PZR	100	38,0	Ghabdian ve ark., 2017
Çin	PZR	750	19,2	Liu ve ark., 2018
Avusturalya	Nekropsi	201	50,7	Harriott ve ark., 2019
Avusturalya	ELISA	1425	3,15	Jenkins ve ark., 2014
Kanada	PZR	1086	0,4	Villeneuve ve ark., 2015
Peru	ELISA	22	36,0	Reyes ve ark., 2012

Kistik ekinokokkozun ultrason, serolojik, cerrahi ve ELISA yöntemiyle bazı ülkelerde insanlarda tespit edilen prevalans değerleri Tablo 4'te verilmiştir.

Tablo 4. Bazı ülkelerde insanlarda KE yaygınlığı

Ülke	Çalışma Yöntemi	Kişi sayısı (n)	KE Prevalans Değeri	Referans
Arjantin	Ultrason taraması	560	%7,1	Bingham ve ark., 2014
Hindistan	ELISA	1429	%5,03	Fomda ve ark., 2015
Yemen	Seroloji	244	%2,87	Shaibani ve ark., 2015
Çin	Ultrason ve Seroloji	557	%9,9	Fenf ve ark., 2015
Kenya	Ultrason	4188	%8,63	Solomon ve ark., 2017
İran/ Mazenderan	ELISA	600	%3,8	Hezarjaribi ve ark., 2017
İran/Elburz	ELISA	680	%31,6	Dabaghzadeh ve ark., 2018
Bulgaristan,	Ultrason	8602	%0,4	Tamarozzi ve ark., 2018
Romanya	Ultrason	7461	%0,4	Tamarozzi ve ark., 2018
Çin	ELISA ve Ultrason	972	%8,6	Liu ve ark., 2019
İran/Tahran	Cerrahi	682	%27,5	Moradi ve ark., 2019
İran/ Gülistan	Seroloji	612	%2,6	Fathi ve ark., 2019

Ülkemiz’de KE yaygınlığı ile ilgili bölgelerimizde pek çok çalışma yürütülmüştür. Ara konak ve son konaklarda KE insidansı Tablo 5, Tablo 6’da verilmiştir.

Tablo 5. Türkiye’de çiftlik hayvanlarında KE dağılımı

İl	Örnek sayısı	Prevalans	Ara konak	Referans
Erzurum	269	14,9	Sığır	Fidan ve Kapakin, 2016
Kars	3846	5,3	Sığır	Demir ve Mor, 2011
Kars	190	6,8	Sığır	Işık ve ark., 2019
Erzincan	37469	5,61	Sığır	Kara ve ark., 2019
Elâzığ	125297	13,7	Sığır	Başpınar ve ark., 2014
Kırıkkale	4914	3,4	Sığır	Doğan ve Gazyağcı, 2019
Ordu	444	11,3	Sığır	Fidan ve Kapakin, 2016
Erzincan	47067	5,4	Koyun	Kara ve ark., 2019
Erzurum	3319	31,7	Koyun	Avcıoğlu ve ark., 2018
Elâzığ	83597	14,9	Koyun	Başpınar ve ark., 2014
Kırıkkale	261	4,9	Koyun	Doğan ve Gazyağcı, 2019
Ordu	1791	6,5	Koyun	Karaman ve ark., 2015

Tablo 6. Türkiye’de köpeklerde *Echinococcus granulosus*’un dağılımı

Bölge	İl	Çalışma Metodu	İncelenen Örnek Sayısı	Prevalans %	Saptanan Türler	Referans
Doğu Anadolu	Erzurum	PZR	446	10,8	E. g. (G1-G3, G4, G5, G6)	Avcıoğlu ve ark., 2021
İç Anadolu	Ankara	PZR	100	14,0	E. g. (G1)	Öge ve ark., 2017
Ege	Aydın	PZR	100	1	E. g.	Kuru ve ark., 2013
Marmara	İstanbul	Dışkı bk.	250	0,8	E. g.	Öter ve ark., 2011

2.6. *Echinococcus granulosus* Suşları

Son yıllarda *Echinococcus* türü içerisinde bulunan değişik suşların belirlenmesine yönelik birçok laboratuvar ve saha çalışmaları yapılmıştır. Ancak fenotipik karakterlerinin netlik kazanmaması, coğrafik ve ekolojik yönden parazitin ayırımının zor olması nedeniyle *Echinococcus* türünün sınıflandırılması uzun zamandan beri tartışmalıdır (McManus, 2013; Moudgil ve ark., 2020).

Suş kavramı; “bir veya birden fazla özellikleri ile ayırt edilebilen”, “biyolojik ve morfolojik özellikleri yönünde çeşitlilik gösteren gruplar” şeklinde tanımlanmıştır. Bu çeşitlilikler, konak spesifitesi, gelişim hızı, parazitin biyolojik döngüsü, patojenite ve antijenitesi, bulaşma dinamikleri, kemoteropatik ajanlara duyarlılığı, hastalığın epidemiyolojisi ile kontrol yöntemleri üzerinde önemli olan birer faktördür. Bu nedenle hastalığın kontrol altına alınması ve eradikasyon programının sağlıklı bir şekilde yürütülebilmesi için endemik bir bölgedeki baskın suş ya da suşların tespit edilmesinin önemli olduğu bildirilmektedir (McManus, 2013; Moudgil ve ark., 2020).

Yapılan moleküler çalışmalar sonucunda *E. granulosus* türü içerisinde günümüze kadar G1’den G10’a kadar 10 farklı suş tayini yapılmıştır. Bunlar sırasıyla; evcil koyun suşu (G1), Tazmanya koyun suşu (G2), manda suşu (G3), at suşu (G4), sığır suşu (G5), deve suşu (G6), domuz suşu (G7), geyik suşu (G8), insan suşu (G9), Fennoscandian geyik suşu (G10)’dur. Fakat son zamanlarda G2 suşunun, G3 suşunun bir mikrovaryantı olduğu görüşü ağır basmaktadır (Eckert, 1997; McManus, 2013; Özyalın, 2019) (Tablo 8).

Tablo 7. *Echinococcus granulosus*'un suşları, yeni sınıflandırmalar ve türler (Eckert 1997, McManus 2013; Özyalın 2019)

Genotip	Yeni Sınıflandırma	Son Konak	Ara Konak	Coğrafi Dağılım
Evcil Koyun Suşu (G1)	<i>Echinococcus granulosus sensu stricto</i>	köpek, tilki, çakal, sırtlan	koyun, sığır, insan, deve, domuz, keçi	Avustralya, Avrupa, Yeni Zelanda, Amerika, Çin, Afrika ve Ortadoğu
Tazmania Koyun Suşu (G2)	<i>Echinococcus granulosus sensu stricto</i>	köpek, tilki	koyun, sığır	Romanya, Avusturalya, Arjantin ve Hindistan
Manda Suşu (G3)	<i>Echinococcus granulosus sensu stricto</i>	köpek, tilki	manda, sığır	Asya, Avrupa
At Suşu (G4)	<i>Echinococcus equinus</i>	köpek	at, eşek, katır ve diğer tek tırnaklılar	Avrupa, Amerika, Yeni Zelanda, Orta Doğu ve Güney Afrika
Sığır Suşu (G5)	<i>Echinococcus ortleppi</i>	köpek	sığır	Avrupa, Asya, Güney Afrika, Rusya ve Güney Amerika
Deve Suşu (G6)	<i>Echinococcus canadensis</i> (G6/7)	köpek	deve, keçi, sığır, koyun	Orta Doğu, Afrika, Asya, Arjantin
Domuz Suşu (G7)	<i>Echinococcus canadensis</i> (G6/7)	köpek	domuz	Avrupa, Güney Amerika ve Rusya
Geyik Suşu (G8)	<i>Echinococcus canadensis</i> (G8-10)	kurt, köpek	geyikler	Kuzey Amerika, Avrasya
İnsan Suşu (G9)	<i>Echinococcus canadensis</i> (G8-10)	kanideler	insan	Polonya
Fennoscandian Geyik Suşu (G10)	<i>Echinococcus canadensis</i> (G8-10)	kanideler	geyikler	Finlandiya
Aslan	<i>Echinococcus felidis</i>	aslan	manda, zürafa, antiloplar, yaban domuzu, zebra ve su aygırı	Afrika
Tavşan	<i>Echinococcus patagonicus</i>	tavşan	yabani tavşanlar	Güney Amerika

Günümüzde yapılan son taksonomik revizyonlara göre, *E. granulosus sensu stricto* (G1, G2 ve G3), *Echinococcus equinus* (G4), *Echinococcus ortleppi* (G5), *Echinococcus canadensis* (G6, G7, G8 ve G10) ve *Echinococcus felidis* olmak üzere *E. granulosus*un beş türden oluştuğu ileri sürülmüştür (Khan ve ark., 2021; Casulli ve ark., 2022).

2.6.1. *Echinococcus granulosus sensu stricto* (G1, G2 ve G3)

E. granulosus s.s. evcil koyun suşu (G1), Tanzania koyun suşu (G2), ve manda suşu olan (G3) olmak üzere üçe ayrılır. Daha önceki yıllarda bunlar farklı suşlar olarak kabul edilirken günümüzde moleküller yöntemlerin gelişmesiyle yapılan taksonomik çalışmalar neticesinde bu üç suş *E. granulosus* s.s. çatısı altında birleştirilmiştir (Ito ve ark., 2017; Casulli ve ark., 2022).

i. Evcil koyun suşu (G1)

Evcil koyun suşu (G1), dünyada en yaygın görülen ve insanlardaki KE'den en çok sorumlu olan suş olup, konak spesifitesi sadece koyunlarla sınırlı olmayıp aynı zamanda sığır, keçi, bufalo, deve, at, domuz, eşek ve katır gibi birçok memelilerde hastalığa neden olmaktadır. Bu suş koyunlarda fertil olup enfeksiyondan sorumludur. Diğer konaklarda ise non-fertil kistlere neden olduğu bilinmektedir. Koyun suşunun Amerika, Avrupa, Afrika, Asya ve Avustralya gibi geniş bir coğrafik dağılıma sahip olduğu belirlenmiştir (Thompson ve McManus, 2002; Ito ve ark., 2017; Kinkar ve ark., 2018; Tamarozzi ve ark., 2020).

ii. Tazmanyaya koyun suşu (G2)

Bu suş ilk olarak Tazmanyaya adasında bulunmuştur. Bunun yanı sıra Arjantin, Romanya ve Hindistan gibi ülkelerde de görüldüğü bildirilmiştir. Yapılan biyolojik ve morfolojik çalışmalar neticesinde bu bölgelerde bulunan koyun izolatlarının dünyanın farklı bölgelerinde yer alan diğer koyun izolatlarından farklı olduğu ortaya konulmuştur. Günümüzde altın standart olarak bilinen moleküler teknikler sonucunda, G1 suşu ile G2 suşu arasında üç nükleotitik fark bulunmasıyla birbirine benzemediği tespit edilmiştir. Deneysel olarak yapılan çalışmalar sonucunda evcil koyun suşunda (G1) son konakta yumurta çıkışı 45. gün iken, Tazmanyaya koyun suşunda (G2) 39. günde olduğu ortaya konulmuştur (Bart ve ark., 2006; Ütük ve Şimsek, 2008; Ito ve ark., 2017).

iii. Manda suşu (G3)

Manda suşu (G3), koyun suşunun varyantı olduğu düşünülmüştür. Aralarında küçük nükleotit farklılıklar bulunmakla G1 suşunda ayrılır. Özellikle Asya’da mandalar, *E. granulosus*’un arakonağı konumundadır. Kistler çoğunlukla fertil olup ekseriyet akciğer yerleşimlidir. Morfolojik olarak G3 suşunda gebe halkalar 2 segmentlidir ve bu özelliği ile G1 ve G2 suşunda ayrımı yapılmıştır (Busi ve ark., 2007; Hajialilo ve ark., 2012; Mehmood ve ark., 2020).

2.6.2. *Echinococcus equinus* (G4) At suşu

At suşu (G4), önceden *Echinococcus granulosus equinus* alttürü olarak tanımlanmıştır. Ancak son zamanlarda yapılan moleküller çalışmalar sonucunda *Echinococcus equinus* ismiyle sınıflandırılmıştır. At suşu (G4) Avrupa, Güney Afrika, Ortadoğu, Yeni Zelanda ve Amerika’da görülmektedir. Son konağının köpekler olduğu ancak kızıl tilkilerde enfeksiyonun yayılmasında rol aldığı düşünülmektedir. Ara konakları da genellikle tek tırnaklılar olup kistler genellikle karaciğer yerleşimlidir. İnsanlara bulaşması çok nadirendir (Thompson ve McManus, 2002; Ito ve ark., 2017; Alvarez Rojas ve ark., 2020).

2.6.3. *Echinococcus ortleppi* (G5) Sığır suşu

G5 suşunun son konağı köpek olup ara konağı ise sığırlardır. Bu form ilk kez İsviçre’de sığırlarda tespit edilmiştir. *Echinococcus ortleppi* ismiyle son yıllarda ayrı bir tür olarak önerilmektedir. Bunun nedeni diğer suşlardan hem biyolojik hem de morfolojik farklılıkların olmasındadır. Parazit, son konak olan köpeklerde 33-35 gün gibi hızlı gelişim sürecine sahiptir. Bu süre diğer suşlarda 40-48 gün arasında değişmekle birlikte bazen daha da uzun sürmektedir. Kistler fertil olup ekseriyet akciğer yerleşimlidir. Geniş bir coğrafik dağılıma sahip olan G5 suşunun insanlar için de oldukça enfektif olduğu bildirilmiştir (Thompson ve McManus 2002; McManus 2013; Ito ve ark., 2017; Mehmood ve ark., 2020).

2.6.4. *Echinococcus. canadensis* (G6, G7, G8 ve G10)

Daha önceki dönemlerde farklı olarak değerlendirilen bu suşlar, son dönemde yapılan moleküler çalışmalar ve filogenetik değerlendirmeler neticesinde *E. canadensis* türü altında toplanmışlardır. G6 ve G7 suşlarının gen dizi analizleri karşılaştırıldığında birbirinden farklı suşlar olarak görülse de gelişim evreleri ve morfolojileri açısından birbirine yüksek oranda benzerlik gösterdikleri saptanmış ve *E. intermedius* adını alması önerilmiştir (Ito ve ark., 2017; Casulli ve ark., 2022).

i. Deve suşu (G6)

Ara konakları genellikle deve, bazen de koyun, keçi ve sığır, son konakları ise köpeklerdir. Deve suşu Afrika, Asya ve Ortadoğu'nun birçok bölgesinde görülmektedir. Bu suşun morfolojik olarak sığır suşu ile benzerlik gösterdiği fakat at ve koyun suşları ile arasında farklılıklar olduğu bildirilmiştir. *E. granulosus*'un, keçi, koyun ve sığır gibi ara konaklarda görülen suşlarının fertilite oranının düşük, fakat develerde görülen suşlarının fertilite oranının yüksek olduğu ve kistlerin genellikle akciğere yerleştiği saptanmıştır (Harandi ve ark., 2002; Ahmadi ve Dalimi, 2006; Sharbatkhori ve ark., 2011; Hajjalilo ve ark., 2012; Mehmood ve ark., 2020; Mateus ve ark., 2021).

ii. Domuz suşu (G7)

Domuz suşu için ideal son konak köpeklerdir. Ancak yapılan deneysel çalışmalar sonucunda gümüş tilkileri ve vahşi karnivorların da bu suşa son konaklık yapabildiği ortaya konulmuştur. Parazitin son konaklarda gelişim süreçleri diğer türlere göre daha hızlıdır ve enfeksiyonu takiben 34. günden itibaren dışkı ile yumurta atılımı olmaktadır. Ara konak olan domuzlarda kistlere daha çok karaciğerde rastlanır. G7 suşuna Avrupa ülkeleri, Meksika, eski Sovyetler Birliği ve Arjantin'de rastlandığı, son zamanlarda ise Çin, Peru, Brezilya ve Türkiye'de de görüldüğü bildirilmiştir (Dinkel ve ark., 2004; Ütük ve Şimsek, 2008; Mateus ve ark., 2021).

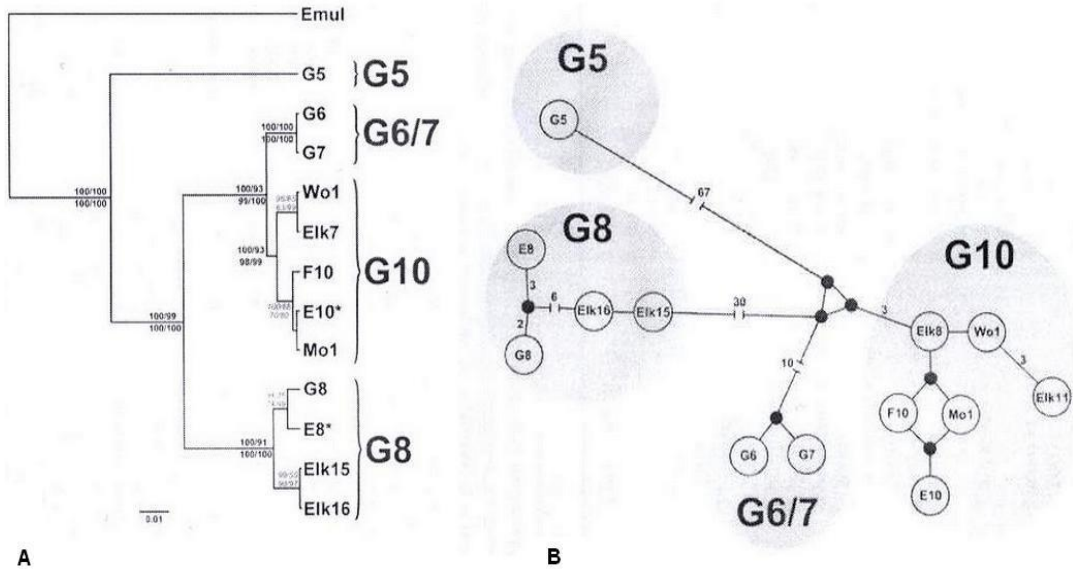
iii. Geyik suşu (G8)

Geyik suşu (G8), ilk olarak *Echinococcus granulosus canadensis* alt türü olarak gösterilmiştir. Ara konakları Ren geyikleri ve Alageyik, son konakları ise köpek ve kurtlardır. Bu suşa Kuzey Amerika, Avrasya ve Kanada’da rastlanmıştır. Morfolojik ve biyolojik olarak geyik suşu ile sığır suşunun birbirine çok benzediği saptanmıştır. Geyiklerin birden fazla suş ile enfekte olabileceği bildirilmiştir. İnsanları enfekte etmesi ise yok veya çok nadirdir (Eckert ve Thompson, 1997; Ito ve ark., 2017; Mateus ve ark., 2021).

iiii. Fennoscandian geyik suşu (G10)

Yapılan moleküller ve filogenetik çalışmalar sonucunda, Fennoscandian geyik suşunun (G10), geyik suşu (G8) ile arasında benzerliklerin olduğu fakat diğer suşlar ile arasında farklılıkların olduğu bildirilmiştir. Finlandiya’da geyiklerden elde edilen izolatların moleküler olarak incelenmesi sonucunda bu suşun Fennoscandian geyik suşu (G10) olarak adlandırılmasına karar verilmiştir (Lavikainen ve ark., 2003).

Filogenetik ve moleküller çalışmaları sonucunda G8 ve G10 suşlarının, G6 ve G7 suşlarına oldukça yakın oldukları gösterilmiştir. Yaygın olan görüş ise bu suşların (G6, G7, G8 ve G10), *E. canadensis* olarak sınıflandırılmasıdır. Son yapılan filogenetik çalışmalar neticesinde bu suşların, sığır suşuyla (G5) da yakınlıklarının olduğu ve bu nedenle bu beş suşun (G5, G6, G7, G8 ve G10) bir grup olarak ele alınması gerektiği belirtilmiştir (Şekil 8) (Lavikainen ve ark., 2003; Moks ve ark., 2008, Beyhan, 2011).



Şekil 8. G5, G6, G7, G8 ve G10 suşlarının yakınlık ağacı (A) ve filogenetik analizi (B) (Moks ve ark., 2008; Beyhan, 2011).

2.6.5. İnsan suşu (G9)

Polonya’da hastalar üzerinde aspirasyon tekniği ile *E. granulosus* izolatları toplanmış ve elde edilen parazit materyallerin PCR-RFLP ve DNA dizilim tekniği uygulanmıştır. Bunun sonucunda hastaların tüm dünyada yaygın olan koyun suşu (G1) ile enfekte olmadıkları görülmüştür. Enfeksiyon oluşturan etkenin daha önce saptanan G7 suşuna benzeyen ancak farklı bir suş ile enfekte olduğu belirlenmiş ve bu suşa G9 suşu adı verilmiştir (Scott ve ark., 1997; Babaoğlu, 2018; Mehmood ve ark.,2020).

2.6.6. Aslan suşu (*Echinococcus felidis*)

Aslan suşu, Afrika bölgesinde görülmekte olup *E. granulosus*’un alt türü olan *Echinococcus felidis* olarak adlandırılmıştır. Son konakları av köpeği, sırtlan ve çakallar, ara konakları ise yaban domuzu, zürafa, antiloplar, zebra ve su aygırı gibi vahşi hayvanlardır. İnsan ve çiftlik hayvanlarında hastalık oluşturup oluşturmadığına dair herhangi bir bilgi mevcut değildir. Bu şusun mitokondriyal genomunun *E. granulosus* s.s. suşu ile çok yakın benzerlikler içermesi nedeniyle, G1/G3 kompleksine ait olabileceği önerilmiştir (Rausch, 1995; Eckert ve Thompson, 1997; Ito ve ark., 2017).

2.7. *Echinococcus* tür ve suşlarının ayrımında kullanılan yöntemler

Echinococcus cinsinin metacestod ve erişkinlerinin tür ayrımında morfolojik, biyolojik ve epidemiyolojik yöntemlerden yararlanılmaktadır. Ancak suş ayrımı yapmak için belirtilen kriterlere ek olarak biyokimyasal ve moleküler kriterler gibi birçok kriterlerin birlikte değerlendirildiği karmaşık bir olaydır (Le ve ark., 2002; Maravilla ve ark., 2004; Ito ve ark., 2017).

Echinococcus granulosus türlerinin ve suşların tanımlanması ve sınıflandırılmasında en çok PCR tabanlı yöntemlere başvurulmaktadır. PCR, RFLP, PCR-RFLP, RAPD-PCR, SSCP, dideoxy fingerprinting (ddF) ve DNA baz dizi analizi hem parazitlerin genomlarının araştırmasında hem de tanıya yönelik moleküler çalışmalarda kullanılan önemli metotlardır. Moleküler çalışmalara göre ilk yapılması gereken DNA veya RNA izole etmektir. Ekinokoklarda DNA veya RNA izole etmek için erişkin parazitin kendisi, protoskoleks ve germinatif membran kullanılır (Gasser ve ark., 1998; Hökelek ve Arıkoğlu, 2004; Capuano ve ark., 2006; Ito ve ark., 2017).

Echinococcus türleri ile mücadelede etkin bir şekilde kullanılan gerek tanı yöntemleri gerekse aşı ve ilaçların üretilmesi ve geliştirmesi açısından suşların ayrımı önemlidir (Thompson ve Lymbery, 1988; Bowles ve McManus, 1993).

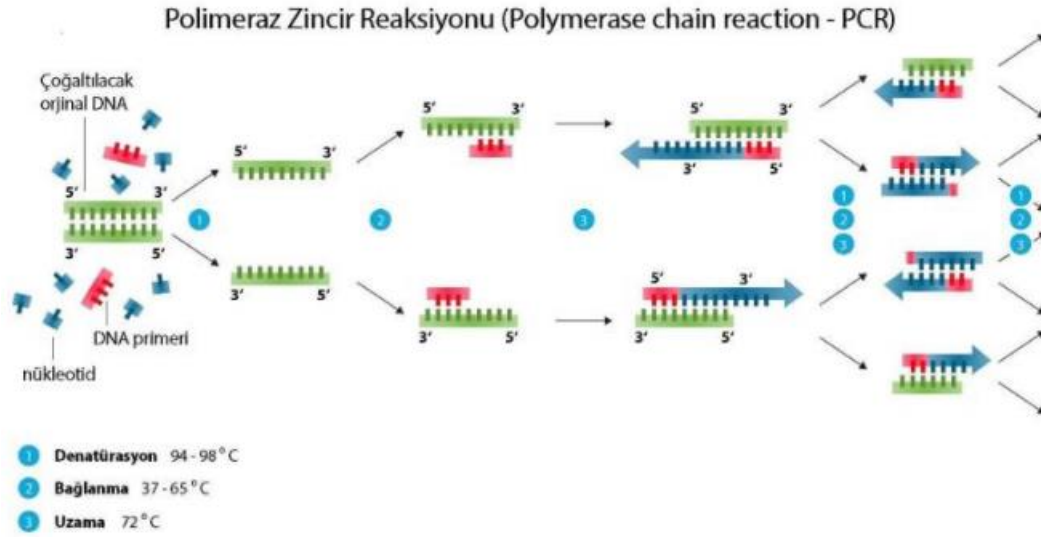
2.7.1. Polimerase Chain Reaction (PCR)

1983'te ilk kez Kary Mullis tarafından kullanılan PCR, in vitro şartlarda belirli bir nükleik asit dizisini, enzimatik reaksiyonlar sonucunda çoğaltılması prensibine dayanan bir yöntemdir. Bu yöntemin kullanım alanı oldukça geniş olup, *Echinococcus* türlerinde gen karakterizasyonu ve haritalaması, türler arası ve tür içi genetik varyasyonların araştırılmasında kullanılır. Bu yöntemin çalışma prensibi, hedef DNA molekülünün, spesifik komplementer oligonükleotitler (primer), adenin, timin, guanin ve sitozin bazların bulunduğu dNTP (deoksiribonükleotit trifosfat) ve ısıya dayanıklı Taq (polimeraz enzimleri) kullanılarak çoğaltılmasını (amplifikasyonunu) amaçlar. Bir PCR döngüsü üç aşamada oluşur ve her aşaması için farklı ısılar uygulanmaktadır (Alkan ve ark., 1997) (Şekil 7).

1. Denatürasyon; DNA'nın tek iplikçik haline gelmesi

2. Annealing; Primerlerin hedef bölgeye bağlanması

3. Amplifikasyon; Uzama



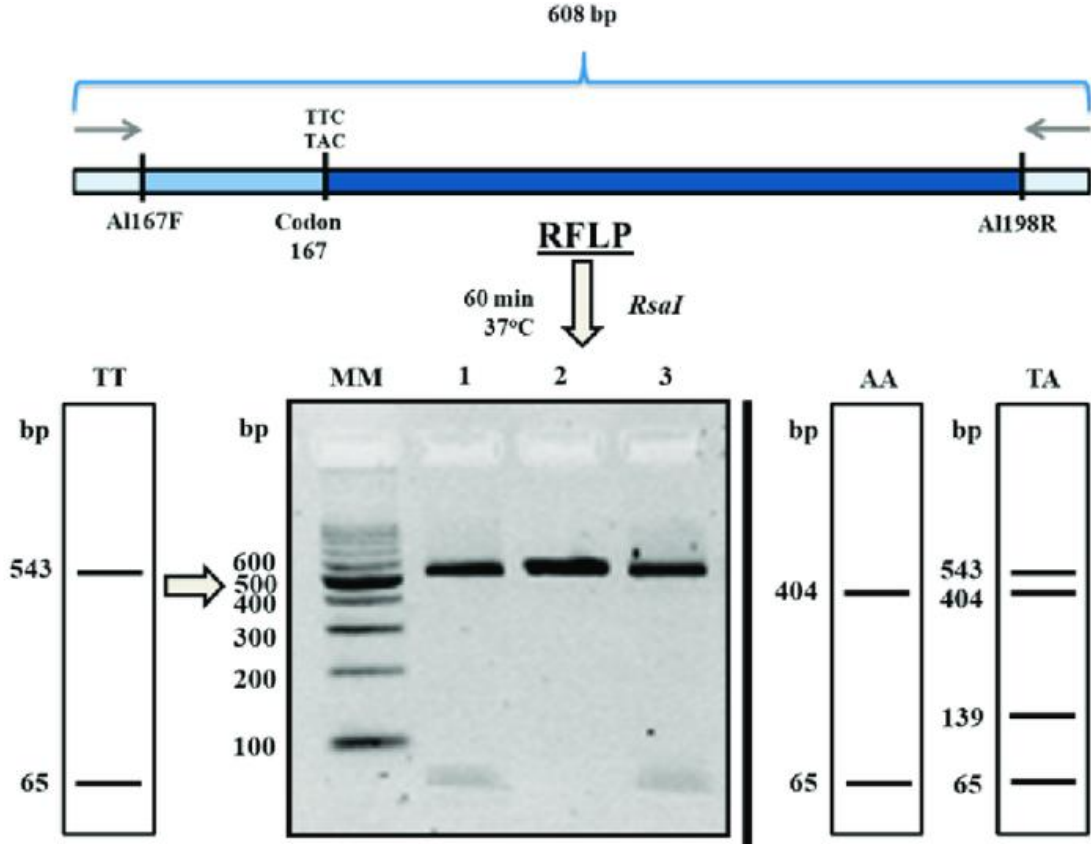
Şekil 9. PCR aşamaları (Özdoğan, 2021)

Çift iplikli hedef DNA molekülü 94-98°C’de 15-60 sn’de birbirinden ayrılarak tek sarmal haline geçer. Sonra sıcaklık 50-65°C’ye düşürülüp 30-60 sn. zaman aralığında ortamda bulunan primerler, tek sarmal haline geçen DNA molekülleri üzerinde spesifik bölgelere bağlanırlar. Daha sonra 72°C’de Taq (DNA polimeraz enzimi) ortamdaki dNTP’leri kullanarak primerin 3’ hidroksil ucundan uzamasını sağlar ve böylece yeni bir DNA molekülü sentezlenmiş olur. Her bir döngüde mevcut DNA sayısı iki katına çıkarak uzamaya devam eder. Sonuç olarak belirlenen formülde “n” döngü sayısını ifade ettiği için 2^n olarak ifade edilir (Siqueira ve Roças, 2003; Sharbatkhori ve ark., 2009) (Şekil 9).

2.7.2. RFLP (Restriction Fragment Length Polymorphism; Kesilmiş parça uzunluk polimorfizmi)

RFLP, restriksiyon enzimleri (RE) kullanarak DNA molekülünün farklı büyüklükteki fragmentlere ayrılması işlemidir. Ayrılan DNA parçalarının ethidium bromid ile boyanarak agaroz jel elektroforezde görüntülenmesi sonucu oluşan DNA bantlarının sayısı ve yeri karşılaştırılarak genomdaki tek baz değişikliklerin belirlenmesi yöntemidir. Kolaylıkla uygulanabilen bir yöntem olmasına rağmen, kullanılacak

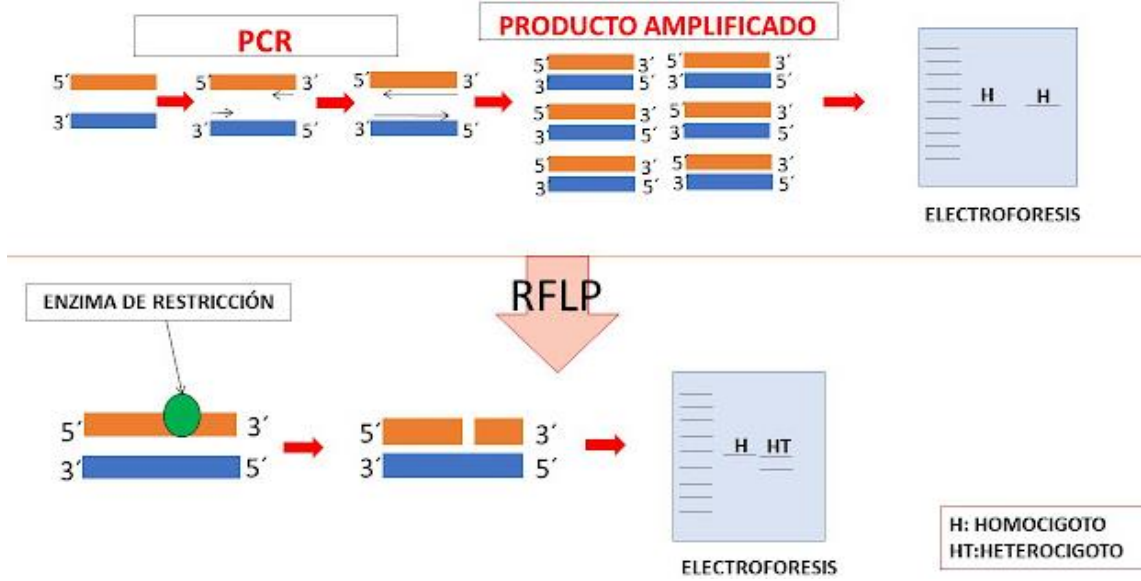
restriksiyon enzimlerinin seçimi büyük önem arz etmektedir (Yağcı, 2001; Altıntaş ve ark., 2004; Hökelek ve Arıkoğlu, 2004) (Şekil 10).



Şekil 10. RFLP diagramı (Dmitryjuk ve ark., 2020).

2.7.3. PCR-RFLP

PCR-RFLP, hızlı, duyarlı ve oldukça basit bir yöntem olması nedeniyle hem *Echinococcus* izolatlarının hem de diğer parazitlerin ayrımında etkin bir şekilde kullanılmaktadır. Bu yöntemde ilk önce belirlenen DNA'nın hedef bir bölgesi uygun primerler kullanılarak çoğaltılıp restriksiyon enzimi ile kesimi yapılır. Daha sonra agaroz jelde yürütülmesi ve ethidium bromide ile boyanıp ultraviyole ışık altında görüntülenmesi prensibine dayanır (Yağcı, 2001) (Şekil 11).

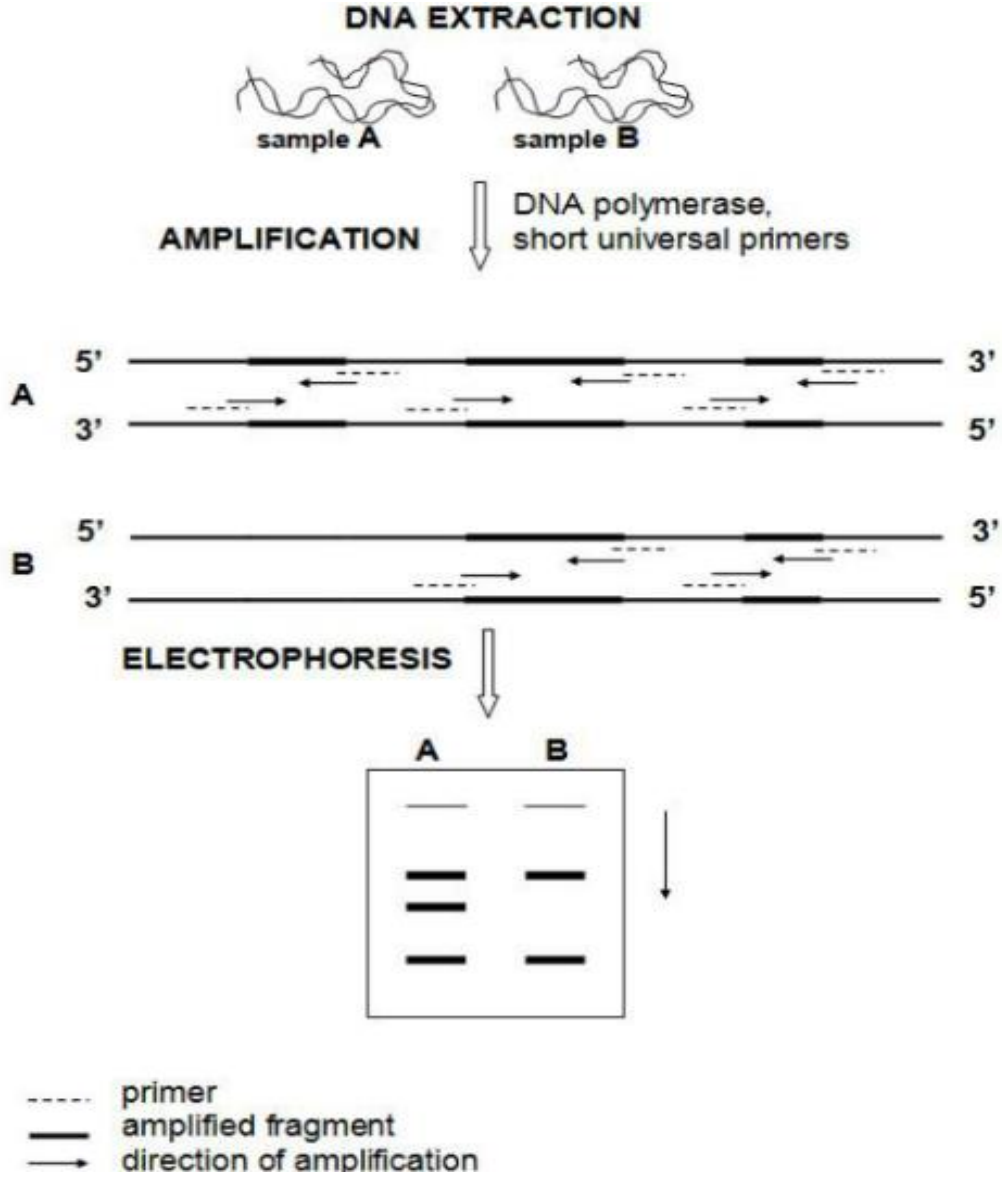


Şekil 11. PCR-RFLP diagramı (Anonim 1, 2022).

2.7.4. RAPD-PCR (Random amplified polymorphic DNA; rastgele çoğaltılmış polimorfik DNA)

RAPD-PCR (Rastgele Arttırılmış Polimorfik DNA, Randomly Amplified Polymorphic DNA), ilk defa 1990’da uygulanan rastgele seçilmiş bir veya birden fazla primer kullanılarak DNA’nın ilgili alanının çoğaltılma tekniğidir. RAPD yönteminin ana prensibi, DNA üzerinde rastgele seçilmiş bazların, genellikle G-C bakımında zengin 9-10 bazlık primerler kullanılıp, düşük bağlanma sıcaklığında tesadüfi olarak bağlanarak PCR ile çoğaltılmasıdır. Daha ampikon radyoaktif olmayan standart jel elektroforezde yürütülür ve bantlar halinde gözlemlenerek incelenir (Aydın, 2004).

Bu yöntemde sıcaklık 40-50°C’ye kadar düşürülüp, primerlerin bölgelere bağlanma olasılığını artırmaktır. Aynı tür içindeki farklı suşlarda primerlerin bağlanma yeri ve sayısı farklı olacağından, primerlerin bağlandığı yerde bir mutasyon varsa, jel elektroforezinde yürütüldüğünde farklı bantlar oluşacaktır. Bu farklı görüntüler karşılaştırıldığında suşlar hakkında fikir verecektir (Olive ve Bean, 1999) (Şekil 12).



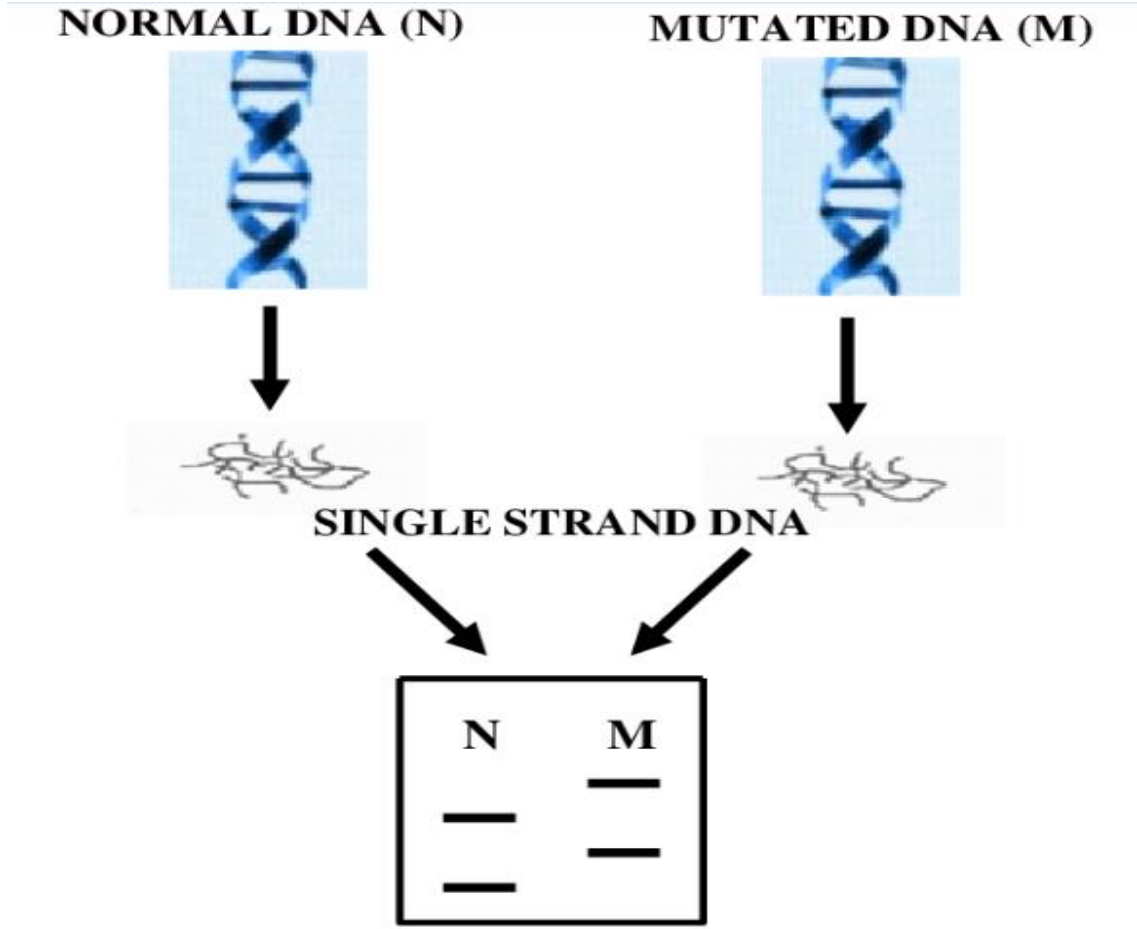
Şekil 12. RAPD-PCR diagramı (Arif, 2010).

RAPD-PCR tekniğinin en büyük avantajı tüm organizmalar için aynı oligonükleotid primer seti kullanıldığından ilgilenilen mikroorganizma genleriyle ilgili herhangi bir ön bilgi gerektirmemesidir. Hızlı ve basit bir teknik olup çok az miktarlarda DNA'ya gereksinim duyulması da bu yöntemin avantajlarındadır. Aynı zamanda diğer moleküler yöntemlerle birlikte kullanılması önerilmiştir (Altıntaş ve ark., 2004, Aydın, 2004, Bhattacharya ve ark., 2008).

2.7.5. SSCP (Single stranded conformation polymorphism; Tek zincir yapı polimorfizmi)

DNA dizilimindeki farklılıkları ve nokta mutasyonların belirlenmesi prensibine dayanan bir yöntemdir. Bu yöntemde çift zincirli DNA parçası birtakım yöntemlerle denatürasyon sonucunda tek zincirli DNA'lar farklı formlarda katlanıp kıvrılarak farklı yapılar oluşur. Mutasyonların varlığını tespit etmek için jel elektroforezde yürütülmesi yapılır (Hökelek ve Arıkoğlu, 2004) (Şekil 13).

DNA fragmentinin uzunluğu SSCP yönteminin başarısına etki eden en önemli faktörlerden biridir. Sonuçların güvenilirliği için DNA fragmentinin uzunluğunun en az 150-200 bp olması önerilmektedir. Aynı zamanda DNA yoğunluğu, PCR denatürasyon yöntemi, elektroforez ısısı, jelin özellikleri ve pH gibi parametreler de bu yöntemin başarısında etkili olan faktörlerdir (Konstantinos ve ark., 2008, Babaoğlu, 2018; Özyalın, 2019).



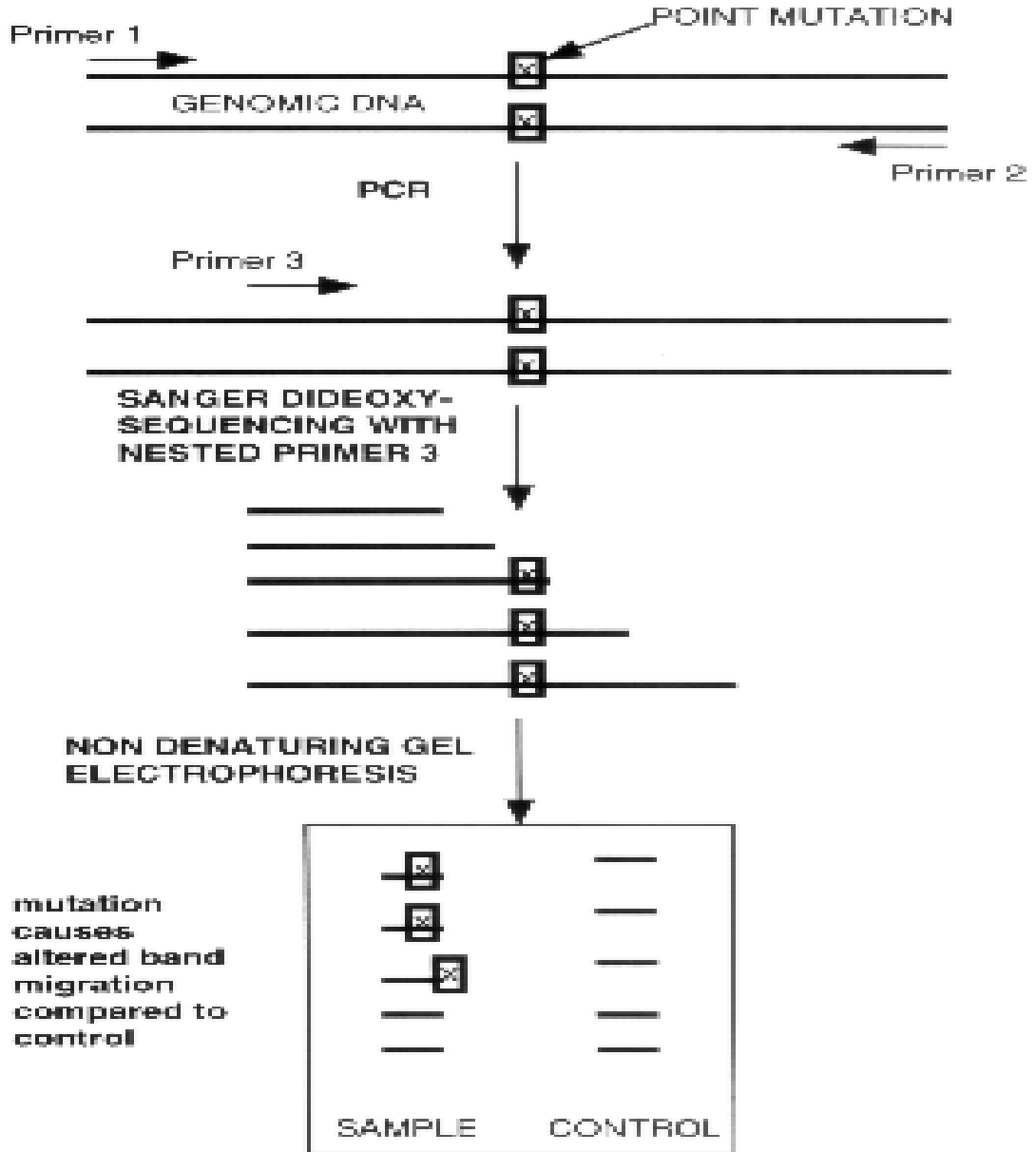
Şekil 13. PCR-SSCP diagramı (Konstantinos ve ark., 2008).

Bu yönteminin fazla örnek ile çalışılması, ucuz olması, kolay uygulanabilmesi, güvenilirliğinin yüksek olması, mutasyon tespitlerinin rahatlıkla yapılması ve radyoaktif olmayan işaretleme uygulananabilir olması gibi pek çok avantajları vardır. Ancak analiz edilebilecek parça uzunluğunun sınırlı olması, jelin değerlendirilmesinin bazen zor olması ve sekansı bilinmeyen DNA'ya uygulanabilirliğinin sınırlı olması bu yöntemin dezavantajlarından (Sunnucks ve ark., 2000).

2.7.6. ddF (Dideoxy fingerprinting)

PCR-SSCP yöntemi ile incelenemeyecek büyüklükte DNA parçalarındaki mutasyonları tespit etmek için kullanılan bir metot olup, SSCP'nin revize edilmiş hali olan bir yöntemdir (Gasser, 1997).

Dideoxy Fingerprinting (ddF)



Şekil 14: ddF diagramı (Sarkar ve ark., 1992)

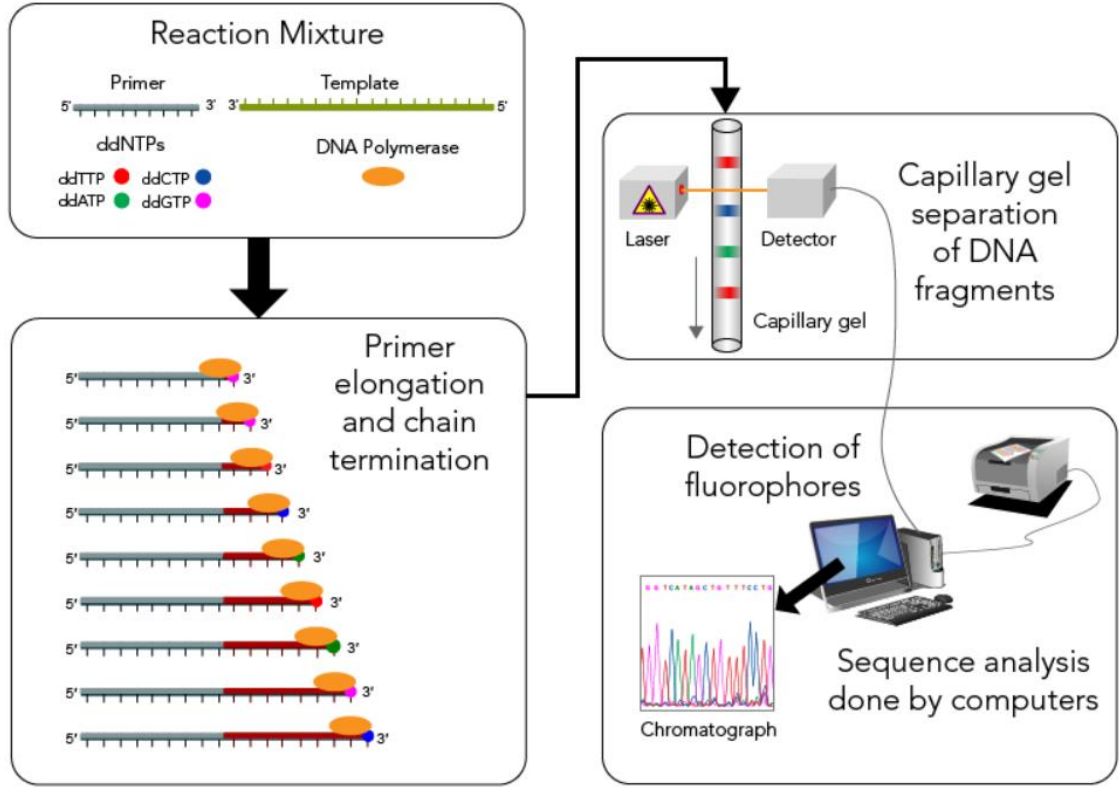
ddF yönteminin diğer moleküler tekniklere göre avantajları, tüm sekans varyasyonların tespit edilmesi, spesifik primerlerin kullanılmasıyla hata yapma olasılığını en aza indirmesi ve DNA sekanslamasına gerek kalmadan hem zaman hem de maliyet açısından çok sayıda örnekteki nükleotid mutasyonlarını doğru bir şekilde saptayabilmesidir (Gasser ve ark., 1998) (Şekil 14).

2.8. DNA Dizi Analizi (DNA Sequencing)

DNA dizi analizi ya da sekanslama, moleküler teknikler arasında en yaygın ve güvenilir bir yöntem olup, herhangi bir DNA parçasında bulunan bazların (A, G, T, C) nükleotid dizisinin belirlenmesi metoduna dayanan bir yöntemdir (Busi ve ark., 2007).

Günümüzde dizi analizi yöntemleri arasında Sanger ve Maxam-Gillbert yöntemleri kullanılmaktadır. Bu yöntemlerde, dizisi saptanacak DNA iplikçığının tamamlayıcısını sentezlemek için Tag DNA polimeraz, sekans enzimleri veya reverse transkriptazdan birisi kullanılmaktadır (Olive ve Bean, 1999).

Sanger dizi analizi veya zincir sonlanması reaksiyonu daha çok tercih edilmektedir. Bu yöntemin prensibi, reaksiyonda OH grubu taşımayan dideoksinükleosittrifosfatların (ddNTP) kullanılmasıdır. Reaksiyon karışımına, DNA polimeraz ve dNTP'lerin yanı sıra dört reaksiyon tüpünün her birine farklı ddNTP'ler de substrat olarak eklenir. DNA sentezlenirken ipliğe dNTP eklenirse uzama devam ederken, ddNTP eklenmesi halinde zincir sonlanmaktadır. Reaksiyon sonucunda, her bir tüpte farklı uzunluklarda DNA parçaları elde edilmiş olmaktadır. Bu DNA parçaları jel elektroforezinde incelenmektedir. Dizi analiz sonuçlarını görüntülemek amacıyla radyoaktif madde, kimyasal ışınlar veya floresan veren boyalarla işaretleme yapılmaktadır (Olive ve Bean, 1999; Morozova ve Marra, 2008) (Şekil 15).



Şekil 15: Sanger dizi analiz diagramı (Anonim 2, 2022).

2.9. Echinococcosis'te Tanı Yöntemleri

İnsan ve hayvan sağlığı açısından önem arz eden, *E. granulosus*'un son konak olan Canidae'lerde ve larval formun insan ile özellikle hastalığın epidemiyolojisinde önemli olan koyun ve sığır gibi çiftlik hayvanlarında erken teşhis ve tedavisi eradikasyon programında oldukça önemlidir. Son konak ve ara konaklarda parazitin oluşturmuş olduğu klinik tablo genellikle aseptomatiktir (Alemu ve ark., 2015).

Son konak olan Canidae'lerde *Echinococcus*'un tanısı, konak canlı iken teşhis için kan ve dışkıya bakılır. Serumda antikor aranır, dışkıda ise direkt dışkı bakısı, arekolin purgasyon yöntemi, dışkıda koproantijen veya parazit DNA'sının varlığı aranır. Ancak konakları ölmüş ise nekropsi yapılarak bağırsaklarda parazitin erişkin formların görülmesi ile tanı konulur. Dışkı muayenesinde *Tenia* türleri ile *Echinococcus* türlerinin yumurtalarını morfolojik olarak ayırt etmek mümkün değildir. Dışkıda parazitin halka, yumurta veya antijenleri aranır. Son konaklara praziquantel gibi antiparaziter ilaç verilerek parazitin halkalarının dışkı ile atılması sağlanır. Halkaların

varlığını tespit etmek için dışkı sulandırılarak çıplak gözle veya stereomikroskop altında incelenir. Ancak, bu halkalar çok küçük oldukları için gözden kaçabilirler (Eckert ve ark., 2001).

Serumda spesifik antikorların aranması prensibine dayanan serolojik yöntemler, tanıda pek güvenli değildir. Ancak klinik tanının doğrulanmasında, cerrahi veya antimikrobiyal tedavi sonrası prognozun değerlendirilmesinde ve epidemiyolojik çalışmalarda faydalı olmaktadır. Bu amaçla protoskoleks, onkosfer, sekresyon, ekskresyon, skoleks ve erişkin parazit antijenlerinden faydalanılır (Yalçınkaya, 2016, Çifci ve Doğan, 2020; Taşbent ve ark., 2021).

Paraziti erken dönemde teşhis etmek için ELISA yöntemi ile dışkıda antijen aranır. Bu testin güvenilirliği yüksek olmakla birlikte, nadiren de olsa çapraz reaksiyonlar vermesi özgülüğünü sınırlandırmaktadır (Özcel ve ark., 2007; Brunetti ve ark., 2010; Yalçınkaya, 2016; Özyalın, 2019; Çifci ve Doğan, 2020).

Hayvanlarda ekonomik olmadığı için fazla tercih edilemeyen ancak insanlarda kullanılan görüntüleme teknikleri, immunolojik ve moleküler yöntemler gibi teşhis yöntemleri de bulunmaktadır. Görüntüleme teknikleri olarak radyografi, USG, tomografi ve MR yöntemlerinden yararlanılabilir. Ancak görüntüleme sonucu yalancı pozitif sonuçlar da alınabilir (Tınar ve Coşkun, 1991; Beyhan, 2011).

İmmunolojik yöntemler insanlarda etkili bir şekilde kullanılabilirken, hayvanlarda daha çok bilimsel ve araştırma amacıyla sınırlı sayıda kullanılmaktadır. Bu yöntemin prensibi konağın parazit larvalarına karşı göstermiş olduğu hücresel ve humoral immun yanıtın ortaya konmasıdır (McManus ve ark., 2003; Zhang ve ark., 2003; Turgut, 2014; Kesik, 2018).

Echinococcus granulosus enfeksiyonlarında insan ve hayvanlarda meydana gelen immun yanıtın şekli, enfeksiyonun şiddeti ve immun mekanizmaların durumuna göre farklılık göstermektedir. Enfeksiyonun şiddetini ve immun mekanizmayı etkileyen faktörler arasında, kistlerin yerleştiği doku ve organların tipi, enfeksiyonun gelişim hızı, genetik faktörler, B ve T hücrelerin durumu sayılabilir. Yeteri düzeyde oluşan bir immünolojik yanıt parazitin ölümüne neden olabilirken, immun yanıtın yetersiz olduğu durumlarda parazit gelişimi devam etmektedir (Özcel ve ark., 2007; Kesik, 2018).

2.10. Kistik Ekonokokkozda Patojenite

Patojenite, *E. granulosus*'un son konak ve ara konaklarda oluşturmuş olduğu patojenite olmak üzere iki kısımda incelenir. Son konak olan köpek, çakal, kurt gibi *Canidae*'lerin bağırsaklarında çok fazla parazit bulunması durumunda ishal, karın ağrısı, iştahsızlık, zayıflık ve halsizlik gibi klinik semptomlara neden olur. Ara konak konumunda olan sığır, koyun, keçi gibi çiftlik hayvanları ve insanlarda ise kistlerin lokalize olduğu doku ve organlarda yangısal reaksiyonlar, hastalığın başlangıcında kistin lokalize olduğu bölgeye eozinofil lökositler ve dev hücrelerin bulunduğu mononükleer hücre infiltrasyonu görülür. Zamanla kistlerin etrafında fibroblast ve kollajen lifler içeren fibröz kapsül şekillenmektedir. Patolojik bulgular ise kistin büyüklüğüne ve lokalize olduğu organa göre değişiklik göstermektedir. Kistler akciğerlere yerleşirse dispne (solunum güçlüğü) oluşur. Karaciğere yerleşirse bazen safra akışı engellenir ve sarılığa neden olur. Kistlerin yırtılması halinde ise anafilaktik şok şekillenerek ölüm görülür (Halidi, 2017).

2.11. Tedavi

2.11.1. Son konaklarda tedavi

Son konak olan *Canidae*'lerin tedavisi, hastalığın hem insanlara hem de çiftlik hayvanlarına bulaşmasının önlenmesi bakımından önemlidir. Son konaklardaki tedavi yaklaşımında üç yol izlenir (Gemmell, 1990; Topluoğlu, 2020).

1. Son konaklarda arecoline hidrobromid kullanılarak parazitlerin dışkı ile atılımını sağlamak. Sentetik bir türev olan arecoline hidrobromid köpeklerde 1,5-4 mg/kg'lık dozda kullanıldığında sestodları felç eder. İlaç, aynı zamanda konağın bağırsak peristaltik hareketlerini de artırarak parazitin bağırsakta tutunduğu yerden ayrılmasını ve dışarıya atılmasını sağlar. Arecoline hidrobromid'in parazit üzerine öldürücü etkisi olmadığından, bağırsakta ilacın etkisinden korunan olası parazitler, ilacın etkisi geçtikten sonra tekrar canlanırlar. Bundan dolayı arekolin hidrobromid daha çok KE'un kontrol programında bir sürveyans aracı (arekolin testi) olarak kullanılmıştır (Gemmell, 1973; Craig, 1997; Topluoğlu, 2020).

2. Antihelmintik ilaç kullanımı. Praziquantel parazitoz tedavisinde en çok tercih edilen bir ilaç olup, sestodların boyun bölgesindeki büyüme noktalarında tegümentin hızlı bir şekilde yıkımlanmasını sağlayarak parazitin ölmesine neden olur. Bu ilaç, *Echinococcus* türlerine karşı 3-5 mg/kg dozda oldukça etkilidir. İlaç verilen son konakların ilaç verilmesini müteakip 2-3 gün süre zarfında karantinada tutulması ve hayvanların dışkılarının çevreye yayılmasını önlemek için derin çukurlara gömülmesi veya yakılması gerekir. Buradaki ana prensip son konaklara ilaç verilerek parazitin yaşam çemberinin kırılmasıdır (Burgu, 1989; Umur, 2003; Yaman, 2011; Craig, 2017; Topluoğlu, 2020).

3. Son konaklarda *E. granulosus*'un prepatent süresi 42- 45 gün arasındadır. Bu sebepten dolayı altı hafta (42 gün) sonra yapılan tedavi ile son konaklarda yumurta çıkışı önlenmiş olur. Aynı zamanda son konakların 12 haftalık periyotlarla yapılan antihelmintik tedavi sonucunda da enfeksiyon oranında önemli azalmalar olduğu bildirilmiştir. Bu yöntemle son konakların tedavisine başladıktan bir yıl sonra yeni doğan kuzu ve buzağılarda *E. granulosus* bulaşması önlenmiş olur. (Burgu, 1989; Craig, 2017; Topluoğlu, 2020).

2.11.2. Ara konaklarda tedavi

Ara konaklarda etkili bir tedavi şekli bulunmamaktadır. Sestodlara karşı benzimidazol türevli ilaçlar kullanılmaktadır. Fakat bu ilaçların etki dozları ve süresi uzun olması bakımından çiftlik hayvanlarında pek önerilmemektedir. Cerrahi yöntemler ise beşerî hekimlikte uygulanmaktadır. Veterinerlik sahasında pek tercih edilen bir metod değildir. Cerrahi işlemler esnasında kistlerin rüptüre olması sekonder kistler ve anafatik şok tablosunu oluşturacağından oldukça risklidir (Craig, 2007).

2.12. Korunma ve Kontrol

Bu hastalığın kontrolü, insan ve hayvan hekimlerinin bir koordinasyon içerisinde birlikte çalışmaları ile mümkündür.,

Kistik ekinokokkoz İzlanda, Yeni Zelanda, Tazmany, ve Kıbrıs gibi ada ülkelerinde parazitin eradikasyonu için yapılan kontrol programları başarıya ulaşmıştır.

Ancak Şili, Arjantin ve Uruguay’da kontrol programlarının hepsinde başarıya ulaşılmamıştır (Conchedda, 2002; Özyalın, 2019).

Etkin bir korunma ve kontrolü üç ana başlık altında inceleyebiliriz. Bunlar;

1. Parazitlerin biyolojisinin anlaşılması ile son konak ve ara konak arasındaki zinciri kırmak,
2. Son konakların antihelmintiklerle tedavisi,
3. Halkın bilgilendirilmesi ve hijyen kurallarına dikkat edilmesi (Yaman, 2011; Lightowlers ve ark., 2021).

Parazitin yaşam döngüsünün kırılması için kistli organların son konak olan *Canidae*’lere çiğ olarak yedirilmemesi gerekir. Bu da ancak kontrollü kesimlerin ve veteriner hekim muayenelerinin yapıldığı kesimhanelerde mümkündür. Bu döngünün kırılması için önemli olan iki husus vardır. Bunlar;

1. Kesimhane dışında yapılan kaçak kesimlerin önlenmesi,
2. Kistli organların metoduna uygun bir şekilde ya derin çukurlara gömülmesi ya da yakma fırınlarda imha edilmesi,

Kistik ekinokokkoz için en önemli enfeksiyon kaynağı köpekler olduğu için hastalığın eradikasyonunda köpeklerle mücadele çok önemlidir. Köpeklere karşı alınan tedbirler;

1. Köpeklerin kayıt altına alınması,
2. Kayıt altına alınan hayvanların antiparaziter tedavilerinin yapıp küpelenmesi,
3. Çoban köpeklerinin sayılarına sınırlandırma getirilmesi ve rutin paraziter tedavilerinin yapılması,
4. Sahipsiz köpeklerin belediyelerce barınaklarda bulundurulması,
5. Dişi köpeklerin kısırlaştırılarak doğumlarının kontrol altına alınması,
6. Sahipsiz köpeklerin park, bağ ve bahçe gibi insanların kullandığı alanlara girmelerine izin verilmemesi (Yaman, 2011; Yalçınkaya, 2016; Özyalın, 2019; Lightowlers ve ark., 2021).

Tüm hastalıklarda olduğu gibi, KE’de de halkın bilgilendirilmesi korumanın temel prensibini oluşturur. Parazitin yaşam döngüsü göz önünde bulundurulduğunda

eğitimin, hastalıktan korumada çok önemli bir yere sahip olduğu anlaşılır. İnsanların KE ile ilgili bilgilendirilmesindeki temel prensipleri şu şekilde sıralayabiliriz:

1. Hastalık etkeninin hem insan hem de hayvan sağlığına vermiş olduğu zararlar ile ilgili detaylı bilgilerin yer aldığı afişler hazırlanıp toplu kullanım alanlarına asılmalı,
2. Okullara uzman kişiler tarafından belli zaman aralıklarında ziyaretler düzenlenerek öğrencilere sokaklarda başıboş köpeklerle oynamanın sakıncalı olduğu ve hastalıkla ilgili anlayabilecekleri tarzda bilgiler verilmeli,
3. KE'nin önemine dikkat çekilerek kistli iç organların köpeklere verilmemesi ve etrafa atılmaması hususunda kasaplar ve mezbaha çalışanları devamlı bilgilendirilmeli,
4. İnsanlar, kişisel hijyen kurallarına uymaları hususunda bilgilendirilmeli,
5. Etkin bir koruma için kitlesel iletişim araçları kullanarak, hastalığın önemine dikkat çekecek animasyonlara yer verilmeli (McManus ve ark., 2003; Yaman, 2011; Yalçınkaya, 2016; Halidi, 2017).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Gereç

Çalışmaya başlamadan önce Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulundan etik kurul raporu alındı. Bu çalışma, 15.06.2021-15.06.2022 tarihleri arasında Ağrı yöresinde ve Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Parazitoloji Anabilim Dalı Araştırma Laboratuvarında yürütüldü. Ağrı ili ve çevre ilçelerinde faaliyet gösteren çeşitli kesimhaneler belirli aralıklarla ziyaret edilerek 100 adet koyun ve 100 adet sığır olmak üzere kesimi yapılan 200 hayvandan KE örnekleri alınıp steril poşetlere konuldu. Yine aynı yörelerde bulunan sahipsiz 200 köpekten defekasyon sırasında dışkı örnekleri alınıp poşetlere konularak poşetlerin ağızları kapatıldı. Alınan bütün örnekler, araştırma laboratuvarına ulaştırıldı.

3.2. Yöntem

Laboratuvara ulaştırılan kistlerden korunma ve güvenlik koşullarına dikkat edilerek germinal membranlar ve dipteki tortudan örnekler alınıp 1,5ml'lik ependorf tüplerine konuldu. Kist ve dışkı örnekleri daha sonra çalışılmak üzere -20°C'ye ayarlanmış derin dondurucuya konuldu.

3.2.1. Kullanılan cihaz ve malzemeler

1. Genomic DNA Purification Kit (Thermo Scientific GeneJET K0722)
2. Etil alkol (Merck)
3. PCR Master Mix (5X) (Thermo Fisher Scientific)
4. *CYTBF* 5' - AGATATTAGAGATGGAGGAG- 3'
5. *CYTBR* 5' - ACCCGAGTTAATACAGTCAG- 3'
6. RNase A (Thermo Fisher Scientific)
7. Agaroz (Promega)
8. 50X TAE (Tris Asetat EDTA) tampon çözeltisi (Thermo Fisher Scientific)

9. 6X loading dye (Thermo Fisher Scientific)
10. Marker DNA Ladder (Thermo Fisher Scientific)
11. Etidyum bromid; 10 mg/ml (Promega)
12. ddH2O (Thermo Fisher Scientific)
13. DNA-RNA free ependorf
14. Enjektör
15. Erlenmayer
16. Petri kutusu
17. Cam beher
18. Makas
19. Pens
20. Lam-lamel
21. Bıçak
22. Mikropipet seti (Thermo Fisher Scientific)
23. Araştırma mikroskobu (Leica DM-500)
24. Kuru Blok Isıtıcı (Biosan)
25. Vorteks (Velp)
26. Hassas terazi (Kern, ABS220-4)
27. Derin dondurucu (Arçelik, 2031D)
28. Santrifuj (NF 800R)
29. Güç kaynağı (Thermo Fisher Scientific)
30. PCR Cihazı (Thermo Simly Apm)
31. Yatay agaroz jel elektroforez cihazı (Thermo EC320)
32. Mikrodalga fırın (Altus)
33. Masa üstü hızlı santrifuj (Sigma)

1.2.2. Örneklerin makroskopik ve mikroskopik bakışı

Kist sıvısı örneklerinin fertilité açısından değerlendirilmeleri için, örnekler 1000 rpm’de 5 dk santrifüj edilip tortu kısmından lam-lamel arası preparat hazırlanarak ışık mikroskobu altında 40’lık objektif ile protoskoleks ya da çengel varlığı yönünden incelendi. Protoskoleks ya da çengel görülen örnekler fertil kist olarak değerlendirildi.

Dışkı örnekleri önce yeterli ışık altında makroskopik olarak sestod halkalarının varlığı yönünden incelendi. Daha sonra örneklerde helmint yumurtalarının varlığını saptamak amacıyla tuzlu su flotasyon yöntemi uygulandı. Her hayvana ait dışkı örneğinden 4-5 gr alınarak geniş ağızlı bir dışkı kabı içerisinde bulunan bir miktar doymuş tuzlu su içinde bir cam bagetle karıştırılarak çözdürüldü ve bir süzgeç yardımıyla başka bir kaba süzüldü. Süzüntünün üzerine doymuş tuzlu sudan bir miktar daha ilave edilerek üzerine yatay bir şekilde lamel konuldu. Yaklaşık olarak 20-25 dk sonra lamel bir pens yardımıyla yine yatay bir pozisyonda taşınarak altındaki damla düşürülmeden bir lam üzerine konuldu. Hazırlanan preparatlar ışık mikroskobunun önce 10’luk, daha sonra 40’lık objektifi ile helmint yumurtaları yönünden incelendi.

1.2.3. Dışkıdan DNA izolasyonu

Dışkının mikroskopik bakısında saptanan 12 *Taenia* spp./ *Echinococcus* spp. yumurtası görülen örnekler ile mikroskopta sestod yumurtası saptanmayan ve rastgele belirlenen 38 dışkı örneği hazır ticari kit kullanılarak DNA ekstraksiyonu yapıldı ve DNA örnekleri PCR aşamasına kadar -20°C’de saklandı (EURX stool DNA Purification Kit, E3575).

Dışkıda DNA izolasyonuna başlamadan önce ependorf tüplerine alınan 5-10 gram dışkı örnekleri önce sıvı azot tankı (-196°C) içerisine alınarak dondurulduktan sonra 90°C’lik sıcak su içerisine alınarak 4-5 dakika bekletildi. Bu işlem 3-4 kez tekrar edildi. Daha sonra örneklere, kit prosedüründe bazı değişiklikler yapılarak aşağıda maddeler halinde verilen DNA ekstraksiyon işlemi uygulandı;

1. Kolon aktivasyonu için spine kolon tüpüne 30µl **Buffer ST** eklenerek oda ısısında bekletildi.

2. Dondurulup çözdürülen dışkı örneğinden 200 mg dışkı örneği **Bead Tube** eklenerek homojen oluncaya kadar vortekste karıştırıldı.
3. 60µl **Lyse ST** buffer eklenerek 1 dakika vortekste karıştırıldı.
4. 95°C’de ısıtılmış kuru blokta 45 dk inkübasyona bırakıldı.
5. Maksimum hızda 30 dakika yatay vorteks uygulandı.
6. Yatay vorteks sonrası 12000 devirde 2 dakika santrifüj edildi.
7. Süpernanttan 400µl alınarak 1,5 ml’lik yeni ependorf tüpüne aktarıldı.
8. Bu ependorf tüplerine 400µl **PR Buffer** eklenerek 5sn vortekslendi ve 20°C’lik soğuk blokta 5dk inkübasyona bırakıldı.
9. 12000 rpm’de 1dk santrifüj edildi.
10. Süpernanttan 550µl alınarak 2ml’lik başka ependorf tüplerine eklendi.
11. Süpernant içeren bu ependorf tüplerinin üzerine 650µl **Sol ST** buffer eklendi.
12. Sonra bunun üzerine 400µl %96’lık etanol eklendi ve vortekslendi.
13. Tüpler 11000 rpm’de 1dk santrifüj edildi.
14. 600µl alınarak spin kolona konuldu ve 12000 rpm’de 1dk santrifüj yapıldı ve 2 ml ependorf tüpündeki sıvı bitene kadar işlem tekrarlandı.
15. DNA’ların bulunduğu spin kolon üzerine 500µl **Wash STX** eklenip 11000 rpm’de 2dk santrifüj edildi.
16. Spin kolonlar yeni 2 ml lik tüplere yerleştirildi.
17. Üzerine 500µl **Wash STX** eklenerek 12000 rpm’de 2dk santrifüj yapıldı.
18. Spin kolon steril 1,5ml’lik tüplere konuldu.
19. 70°C’de ısıtılmış 100µl **Elution Buffer** eklendi ve 5dk oda ısısında inkübasyona bırakıldı.
20. Tüpler 1dk santrifüj yapıldı ve elde edilen DNA örnekleri -20 de saklandı.

3.2.4. Sığır ve koyunlardan elde edilen kistlerden DNA izolasyonu

Derin dondurucudan (-20°C) çıkarılan ve içerisinde germinal zar bulunan ependorf tüpleri oda sıcaklığında çözündürüldükten sonra, Genomic DNA Purification Kiti (Invitrogen K1820-20) ile aşağıda maddeler halinde verilen kit prosedürü doğrultusunda DNA'lar izole edildi.

1. Kistin germinal membran kısmı homojenizatörde iyice parçalama işleminden sonra 25-30mg örnekler alındı.
2. Örnekler 1,5ml'lik ependorf tüplerine konularak üzerine 240µl **Digestion Solution** eklenip vortekste karıştırıldıktan sonra her numune için 40µl **Proteinase K** (Thermo) eklendi. Karışım homojen bir hale gelene kadar vortekste karıştırma işlemine devam edildi.
3. Numuneler, 56°C'de ısıtılmış kuru bloğa konularak 24 saat inkübe edildi.
4. İnkübasyon işleminden sonra oda sıcaklığında 5-6dk bekletilip üzerine 30µl **RNase A** (Thermo) eklenip oda sıcaklığında 10 dakika inkübasyona bırakıldı.
5. Numunelerin üzerine 240µl **Lysis Solution** eklenip 20 sn vortekste karıştırıldı.
6. Sonra bunların üzerine 400µl %96'lık etil alkol eklenip 20 sn vortekste karıştırıldı.
7. Elde edilen karışım 14000 rpm de 3 dk santrifüj edildikten sonra süpernatantın tamamı kit üzerinde gelen filtreli kolon tüplerine aktarıldı.
8. Kolon tüplerdeki karışım 6000 rpm'de 1 dk santrifüj edildi. Oluşan sıvı alttaki tüp kısmıyla atılıp filtreli kısım yeni temiz 2ml'lik ependorf tüplerine yerleştirildi.
9. Kolon tüpe, 500µl **Wash Buffer I** (alkol eklenmiş) eklenip 8000 rpm'de 1 dakika santrifüj edildi ve oluşan sıvı dökülüp filtreli kısım tekrar ependorf tüplerine yerleştirildi.
10. Yıkamanın ikinci aşaması için 500µl **Wash Buffer II** (Alkol eklenmiş) eklenip 14000 rpm'de 3 dk santrifüj edilmiştir. Tüplerdeki sıvı döküldükten sonra herhangi bir solüsyon eklenmeden 14000 rpm'de 1,5dk tekrar santrifüj edildi.
11. Son olarak 100µl **Elution Buffer** eklenip alt kısma 1,5ml'lik ependorf yerleştirildi ve oda sıcaklığında 5 dakika inkübe edilip 8000 rpm'de 2dk santrifüj edildi. Bu işlem

ikinci kez tekrarlandıktan sonra filtreli kısım atılarak 200µl DNA elde edildi. Elde edilen DNA örnekleri çalışma zamanına kadar -20°C’de muhafaza edildi.

3.2.5. Cytb gen bölgesinin PCR ile çoğaltılması

Çalışmanın PCR aşaması için elde edilen Genomik DNA ile karışık halde olan mitokondrial DNA’ların cytb gen bölgesi seçildi. cytb gen bölgesinin çoğaltılması amacıyla kullanılan forward ve reverse primerler ile baz dizilimleri sırasıyla aşağıda Tablo 8’de, PCR karışımında kullanılacak malzeme ve miktarları ise Tablo 9’da gösterildi.

Tablo 8: Mitokondrial cytb gen bölgesinin PCR işleminde kullanılan primer dizileri

CYTBF	5' AGATATTAGAGATGGAGGAG 3' (Zhong ve ark., 2014)
CYTBR	5' ACCCGAGTTAATACAGTCAG 3' (Zhong ve ark., 2014)

Tablo 9: PCR karışımında kullanılacak malzeme ve miktarları

Malzeme	Miktar
PCR Master Mix (5x)	8 µl
Forward primer (10 nmol)	1,5 µL
Reverse primer (10 nmol)	1,5 µl
DNA	2,5 µl
Deiyonize saf su	26,5 µl
Toplam karışım	40 µl

Örneklerin spesifik gen bölgelerinin çoğaltılması Thermo Simply Apm marka PCR cihazı ile gerçekleştirildi. PCR sıcaklık ve süreleri Tablo 10’da verildi.

Tablo 10: Çalışmada kullanılan PCR protokolü

Aşama	Sıcaklık (°C)	Zaman	Döngü sayısı
Ön denatürasyon	95	4 dk	1
Denatürasyon	95	30 sn	
Bağlanma	50	40 sn	45
Uzama	72	65 sn	
Son uzama	72	10 dk	1

PCR sonucu istenilen DNA bölgesinin çoğaltıldığından emin olmak için PCR amplikonları %1'lik agaroz jel'de yürütüldü. Bu işlem için 2 gr agaroz tartılarak 200 ml 1X TAE (40 mM Tris, 20 mM acetic acid, 1 mM EDTA) solüsyonu ile karıştırıldı. Oluşan karışım mikrodalga fırında iyice çözülene kadar kontrollü bir şekilde ısıtıldı. Tamamen homojen olan solüsyon mikrodalga fırından çıkartılarak oda sıcaklığında ılık hale gelinceye kadar bekletildi. Daha sonra 3 µl etidyum bromür eklenerek karıştırıldı ve taraklı tanka dökülerek 45 dakika jelin polimerize olması için beklenildi. Elde edilen PCR amplikonları 90 voltta 45 dakika yürütüldü. Agaroz jel tanktan çıkarılarak translüminatöre aktarıldı. Translüminatör, DNA'ların büyüklüklerine göre oluşturduğu bantlar UV ışığı altında incelendi. Amplifiye edilmek istenen 1609 bp'lik bölgede bantların oluşup oluşmadığını kontrol etmek için 100 bp DNA ladder marker (Thermo Scientific GeneRuler) kullanıldı. İstenilen bölgede bant oluşumu gözlenen örnekler pozitif olarak kabul edildi

3.2.6. *CYTB* gen bölgesinin DNA dizi analizi

Mitokondrial *CYTB* gen bölgesinin PCR ile amplifikasyonu neticesinde iyi kalitede band veren 24 PCR ürünü sekans analizi için Sentegen Biotech firmasının Ankara temsilcisine gönderilerek çift yönlü DNA dizi analizi yaptırıldı. Bunun için firmaya PCR ürünlerinden 20µl ve her bir örnek için CYTBF ve CYTBR primerlerinden 10 pmol/µl konsantrasyonda 10'ar µl numune gönderildi.

Dizi analizi sonuçları, www.ncbi.nlm.nih.gov/BLAST/ adresine girildi ve SnapGen programı kullanılarak GenBank'taki referans suşların dizi analizleri ile karşılaştırılıp gerekli raporlamalar yapıldı (Tablo 11).

Tablo 11: Çalışmada kullanılan referans dizilerin Genbank numaraları ve referansları.

Genotip	Genbank numarası	Referans
G1	AF297617.1	(Zhong ve ark.,2014)
	KJ556992.1	(Khan ve ark.,2021)
	KJ556990.1	(Khan ve ark.,2021)
	KJ556991.1	(Khan ve ark.,2021)
G2	KJ162553.1	(Romig ve ark., 2015)
G4	AF346403.1	(Zhong ve ark.,2014)
G5	AB208063.1	(Zhong ve ark.,2014)
G6	MG672246)	(Khan ve ark.,2020)
G7	MG672246	(Khan ve ark.,2020)
G8	AB235848.1	(Zhong ve ark.,2014)

4. BULGULAR

Bu çalışmada, kesimi yapılan koyun ve sığırlardan elde edilen kist örnekleri incelenerek kazeifiye olanlar çalışmaya dahil edilmedi (Tablo 12). Kazeifiye olmayan 84 koyun ve 82 sığır kisti ışık mikroskobunun 40'lık objektifi ile protoskoleks varlığı yönünden incelendi. İnceleme sonucu 84 koyun kistinin 63'ünde (%75) ve 82 sığır kistinin 21'inde (%25.61) olmak üzere toplam 84 kist örneğinde fertilite saptandı (Şekil 14).

Çalışmaya dahil edilen 200 köpek dışkı örneğinin ışık mikroskobunda incelenmesi sonucu 12'sinde *Taenia* spp/*Echinococcus* spp. yumurtası saptandı. Işık mikroskobunda yumurta görülmeyen ve rastgele belirlenen 38 dışkı örneği ve ayrıca ışık mikroskobu ile yumurta görülen 12 dışkı örneği olmak üzere toplam 50 dışkı örneğinde PCR yöntemi sonucunda 12 pozitif örneğin üçünde, mikroskobik inceleme sonucunda negatif bulunan 38 örneğin ise birinde toplamda dört örnekte *E. granulosus* yumurtası saptandı (Tablo 13).

Tablo 12: Kist hidatik örneklerinin organ yerleşim

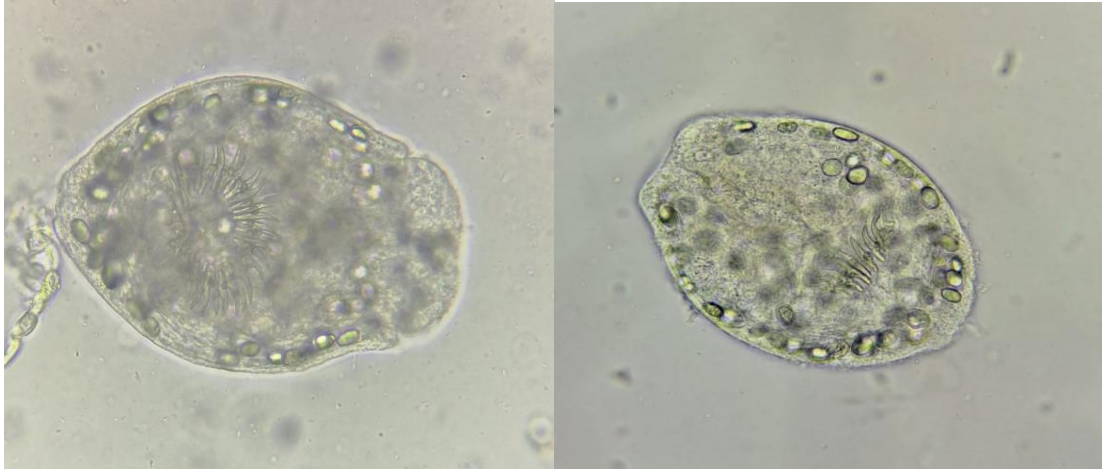
Konak	Organ yerleşimi	Sayı	Kazeifiye kistler
Koyun	Akciğer	32	7
	Karaciğer	29	9
	Akciğer + Karaciğer	21	-
	Dalak	1	-
	Böbrek	1	-
Sığır	Akciğer	23	3
	Karaciğer	37	15
	Akciğer + Karaciğer	18	-
	Kalp	1	-
	Böbrek	1	-
	Dalak	2	-
Toplam		200	34

Tablo 13: İncelenen dışkı örneklerinde *Taenia* spp/ *Echinococcus granulosus*

Yöntem	İncelenen örnek sayısı (n)	Pozitif bulunan örnek sayısı (n)
Mikroskopik olarak <i>Taenia</i> spp/ <i>Echinococcus</i> spp	200	12(%6)
PCR sonucunda <i>E. granulosus</i>	50	4 (%8)

Tablo 14: Toplanan kist örneklerinin konaklara göre fertilité dağılımı.

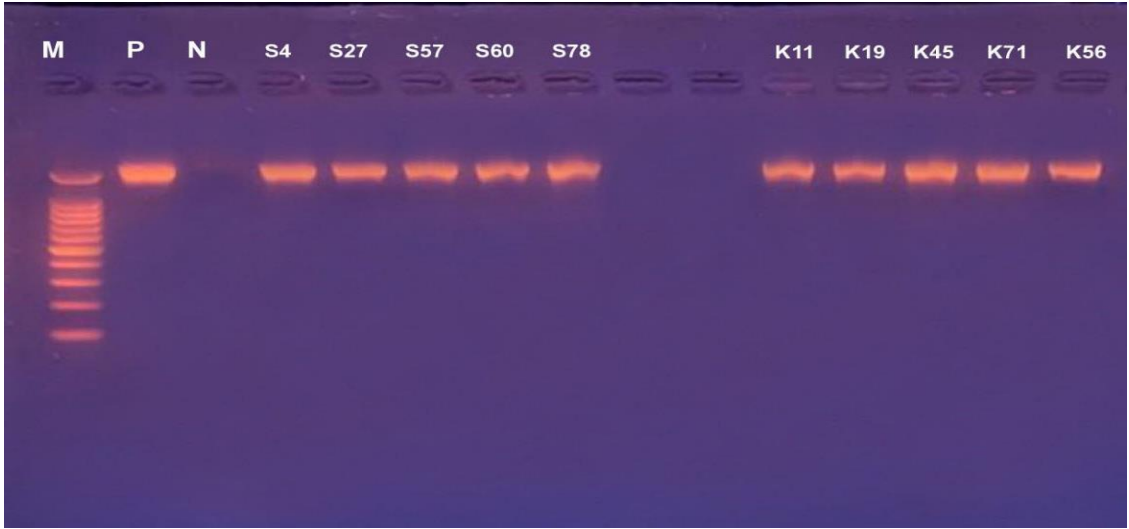
Konak	Fertil Kist	Steril Kist	Toplam incelenen Kist sayısı
Koyun	63 (%75)	21	84
Sığır	21 (%25,61)	61	82



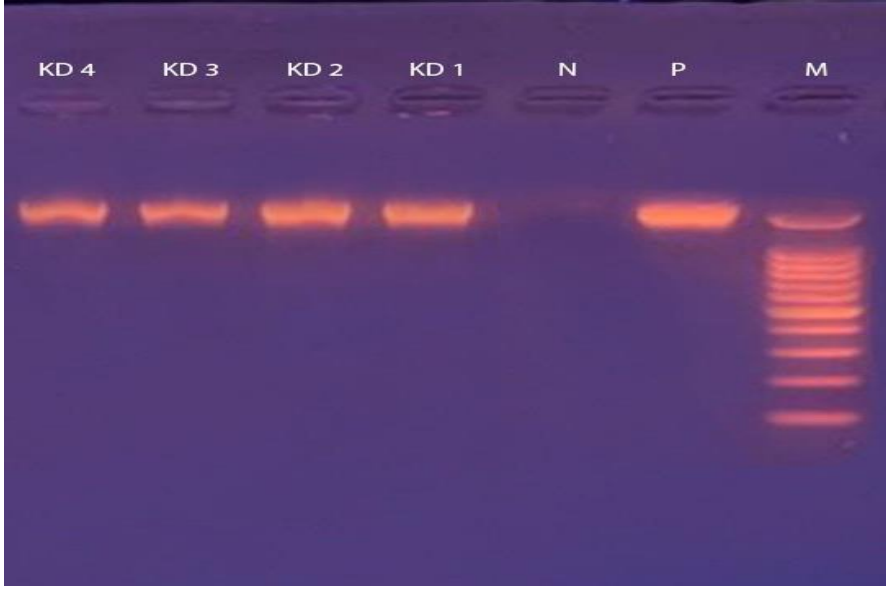
Şekil 16: Mikroskopta incelenen kist sıvısı örneğinde görülen protoskoleks (Orijinal).

4.1. Mitokondriyal Cytb PCR Bulguları

Çalışmada DNA örnekleri, kistlerin germinal membranlardan ve köpek dışkılarındaki *Taenia* spp. yumurtalarından DNA ekstraksiyonu sonucu elde edildi. PCR amplifikasyonu için DNA örneklerinin mitokondriyal *CYTB* gen bölgesinin *CYTBF* ve *CYTBR* primerleriyle çoğaltma işlemi yapıldı. Kazeifiye olmayan 166 kist ve dört dışkı örneğinde elde edilen DNA örnekleri PCR amplifikasyon işlemi sonrasında 1609 bp büyüklüğünde bant elde edildi (Şekil 17 ve Şekil 18).



Şekil 17. Kist örneklerinin mitokondriyal cytb gen bölgesinin PCR ile çoğaltılması ve 1609 bp’lik bantlar; M: 100 bp DNA marker (Thermo Marka), P: Pozitif kontrol, N: Negatif kontrol, Sığır izolatları (S4, S27, S57, S60, S78), Koyun izolatları (K11, K19, K45, K71, K56).



Şekil 18. Dışkı örneklerinin mitokondriyal cytb gen bölgesinin PCR ile çoğaltılması ve 1609 bp'lik bantlar; M: 100 bp DNA marker (Thermo Marka), P: Pozitif kontrol, N: Negatif kontrol, Köpek dışkı izolatları (KD1, KD2, KD3, KD4)

4.2. Mitokondriyal CYTB Gen Bölgesinin Çift Yönlü DNA Dizi Analizi Sonuçları

Bu çalışmaya öngörülen maddi destek miktarı göz önünde bulundurularak sadece 24 numune sekansa gönderildi. Numunelere saflaştırma işlemi yapıldıktan sonra çift taraflı DNA dizi analizi uygulandı. Elde edilen verilerde herhangi bir hatanın olup olmadığını incelemek için SnapGene yazılım programı ile çift yönlü bir şekilde DNA zinciri kontrol edildi.

Genbank'ta bulunan referans sonuçlar ile çalışmamızın analiz sonuçları karşılaştırıldığında tüm izolatlarımızın *E. granulosus* s.s. olduğu gözlemlendi ve bu örneklerin tamamının G1 suşu olduğu saptandı. Çalışmaya ait 24 örnek Genbank'taki referans G1 suşları ile karşılaştırıldığında sekiz koyun, yedi sığır ve dört köpek örneğinin referans G1 suşu (AF297617.1) ile tamamen eşleştiği, geriye kalan üç sığır ve iki koyun örneğinde ise mutasyonlar olduğu belirlendi. Mutasyon olan suşlar Şekil 19-23'de verildi.

Query	541	TGTATTATGGAAGTTATGTTAAGAAGGGTGTGGTAAATGTTGGTTTTATTTTATATTTGT	600
Sbjct	994	TGTATTATGGAAGTTATGTTAAGAAGGGTGTGGTAAATGTTGGTTTTATTTTATATTTGT	1053
Query	601	TGGTTATGGGTGAGGCGTTTACTGGTTATATTTTACCTTGGCATCAAATGTCTTATTGGG	660
Sbjct	1054	TGGTTATGGGTGAGGCGTTTACTGGTTATATTTTACCTTGGCATCAAATGTCTTATTGGG	1113
Query	661	CTGCTACTGTTCTTACTTCAATTATTGATAGGTTGCCTGTGGTTGGTTCTATAGTTTATA	720
Sbjct	1114	CTGCTACTGTTCTTACTTCAATTATTGATAGGTTGCCTGTGGTTGGTTCTATAGTTTATA	1173
Query	721	AGTATGTTGTTGGTGGTTTTTCGGTGTCCGGTGATACGTTAATTCGTATATTTTCGGTTC	780
Sbjct	1174	AGTATGTTGTTGGTGGTTTTTCGGTGTCCGGTGATACGTTAATTCGTATATTTTCGGTTC	1233
Query	781	ATATTTGTTTGGGTTTTGTGATAGTTAGGTTTGTGATTGTTCAATTTGTTTTATCTTCATA	840
Sbjct	1234	ATATTTGTTTGGGTTTTGTGATAGTTAGGTTTGTGATTGTTCAATTTGTTTTATCTTCATA	1293
Query	841	AGGATGGTAATAGTAATCCGTTGTTTTCTGTTTTACTCGTTTAATGATTTGGTGTATTTTC	900
Sbjct	1294	AGGATGGTAATAGTAATCCGTTGTTTTCTGTTTTACTCGTTTAATGATTTGGTGTATTTTC	1353

Şekil 19. AGR01S sığır izolatında görülen mutasyon

Query	481	ATGTTAAGAAGGGTGTGGTAAATGTTGGTTTTATTTTATATTTGTTGGTTATGGGTGAGG	540
Sbjct	1009	ATGTTAAGAAGGGTGTGGTAAATGTTGGTTTTATTTTATATTTGTTGGTTATGGGTGAGG	1068
Query	541	CGTTTACTGGTTATATTTTACCTTGGCATCAAATGTCTTATTGGGCTGCTACTGTTCTTA	600
Sbjct	1069	CGTTTACTGGTTATATTTTACCTTGGCATCAAATGTCTTATTGGGCTGCTACTGTTCTTA	1128
Query	601	CTTCAATTATTGATAGGTTGCCTGTGGTTGGTTCTATAGTCTATAAGTATGTTGTTGGTG	660
Sbjct	1129	CTTCAATTATTGATAGGTTGCCTGTGGTTGGTTCTATAGTCTATAAGTATGTTGTTGGTG	1188
Query	661	GTTTTTCGGTGTCCGGTGATACGTTAATTCGTATATTTTCGGTTCATATTTGTTTGGGTT	720
Sbjct	1189	GTTTTTCGGTGTCCGGTGATACGTTAATTCGTATATTTTCGGTTCATATTTGTTTGGGTT	1248
Query	721	TTGTGATAATAGGTTTGATGATTGTTCAATTTGTTTTATCTTCATAAGGATAGTAATAGTA	780
Sbjct	1249	TTGTGATAATAGGTTTGATGATTGTTCAATTTGTTTTATCTTCATAAGGATAGTAATAGTA	1308
Query	781	ATCCGTTGTTTTCTGTTTTACTCGTTTAATGATTTGGTGTATTTTCATTTCGATTTTACTG	840
Sbjct	1309	ATCCGTTGTTTTCTGTTTTACTCGTTTAATGATTTGGTGTATTTTCATTTCGATTTTACTG	1368

Şekil 20. AGR02S sığır izolatında görülen mutasyonlar

Query	541	TGTATTATGGAAGTTATGTTAAGAAGGGTGTGTTGAAATGTTGGTTTTATTTTATATTTGT	600
Sbjct	994	TGTATTATGGAAGTTATGTTAAGAAGGGTGTGTTGAAATGTTGGTTTTATTTTATATTTGT	1053
Query	601	TGGTTATGGGTGAGGCGTTTACTGGTTATATTTTACCTTGGCATCAAATGTCTTATTGGG	660
Sbjct	1054	TGGTTATGGGTGAGGCGTTTACTGGTTATATTTTACCTTGGCATCAAATGTCTTATTGGG	1113
Query	661	CTGCTACTGTTCTTACTTCAATTATTGATAGGTTGCCTGTGGTTGGTTCTATAGTCTATA	720
Sbjct	1114	CTGCTACTGTTCTTACTTCAATTATTGATAGGTTGCCTGTGGTTGGTTCTATAGTCTATA	1173
Query	721	AGTATGTTGTTGGTGGTTTTTCGGTGTCCGGTGATACGTTAATTCGTATATTTTCGGTTC	780
Sbjct	1174	AGTATGTTGTTGGTGGTTTTTCGGTGTCCGGTGATACGTTAATTCGTATATTTTCGGTTC	1233
Query	781	ATATTTGTTTGGGTTTTGTGATACAGGTTTGATGATTGTTCAATTTGTTTATCTTCATA	840
Sbjct	1234	ATATTTGTTTGGGTTTTGTGATACAGGTTTGATGATTGTTCAATTTGTTTATCTTCATA	1293
Query	841	AGGATGGTAATAGTAATCCGTTGTTTTCGTTTTACTCAATTAATGATTTGGTGTATTTTC	900
Sbjct	1294	AGGATGGTAATAGTAATCCGTTGTTTTCGTTTTACTCAATTAATGATTTGGTGTATTTTC	1353

Şekil 21. AGR03S sığır izolatında görülen mutasyonlar

Query	421	ATGTGTAGGTTTTTTATGGTTATGAATTTATCTAATGATTCATTTTTCACTTGATGTCTT	480
Sbjct	867	ATGTGTAGGTTTTTTATGGTTATGAATTTATCTAATGATTCATTTTTCACTTGATGTCTT	926
Query	481	CGGTATTGGCATATGGTTGGTGTGAATGTGTTGTTATTTTGTATTTTTTACATGGGC	540
Sbjct	927	CGGTATTGGCATATGGTTGGTGTGAATGTGTTGTTATTTTGTATTTTTTACATGGGC	986
Query	541	ATGGCTTTGTATTATGGAAGTTATGTTAAGAAGGGTGTGTTGAAATGTTGGTTTTATTTTA	600
Sbjct	987	ATGGCTTTGTATTATGGAAGTTATGTTAAGAAGGGTGTGTTGAAATGTTGGTTTTATTTTA	1046
Query	601	TATTTGTTGGTTATGGGTGAGGCGTTTACTGGTTATATTTCTACCTTGGCATCAAATGTCT	660
Sbjct	1047	TATTTGTTGGTTATGGGTGAGGCGTTTACTGGTTATATTTCTACCTTGGCATCAAATGTCT	1106
Query	661	TATTGGGCTGCTACTGTTCTTACTTCAATTATTGATAGGTTGCCTGTGGTTGGTTCTATA	720
Sbjct	1107	TATTGGGCTGCTACTGTTCTTACTTCAATTATTGATAGGTTGCCTGTGGTTGGTTCTATA	1166
Query	721	GTTTATAAGTATGTTGTTGGTGGTTTTTCGGTGTCCGGTGATACGTTAATTCGTATATTT	780
Sbjct	1167	GTTTATAAGTATGTTGTTGGTGGTTTTTCGGTGTCCGGTGATACGTTAATTCGTATATTT	1226

Şekil 22. AGR04K koyun izolatında görülen mutasyon

Query	61	TGGCATATGGTTGGTGTGAATGTG	G	TTTATTTTGTATTTTTTACATGGGCATGGCT	120
Sbjct	933	TGGCATATGGTTGGTGTGAATGTG	G	TTTATTTTGTATTTTTTACATGGGCATGGCT	992
Query	121	TTGTATTATGGAAGTTATGTTAAGAAGGGT	G	TTTGAAATGTTGGTTTTATTTATATTTG	180
Sbjct	993	TTGTATTATGGAAGTTATGTTAAGAAGGGT	G	TTTGAAATGTTGGTTTTATTTATATTTG	1052
Query	181	TTGGTTATGGGTGAGGCA	T	TACTGGTTATATTTACCTTGGCATCAAATGTCTTATTGG	240
Sbjct	1053	TTGGTTATGGGTGAGGCG	T	TACTGGTTATATTTACCTTGGCATCAAATGTCTTATTGG	1112
Query	241	GCTGCTACTGTTCTTACTTCAATTATTGATAGGTTGCCTGTGGTTGGTTCTATAGTTTAT			300
Sbjct	1113	GCTGCTACTGTTCTTACTTCAATTATTGATAGGTTGCCTGTGGTTGGTTCTATAGTTTAT			1172
Query	301	AAGTATGTTGTTGGTGGTTTTTCGGTGTCCGGTGATACGTTAATTCGTATATTTTCGGTT			360
Sbjct	1173	AAGTATGTTGTTGGTGGTTTTTCGGTGTCCGGTGATACGTTAATTCGTATATTTTCGGTT			1232
Query	361	CATATTTGTTTGGGTTTTGTGATA	C	TAGGTTTGATGATTGTTCAATTTGTTTATCTTCAT	420
Sbjct	1233	CATATTTGTTTGGGTTTTGTGATA	A	TAGGTTTGATGATTGTTCAATTTGTTTATCTTCAT	1292

Şekil 23. AGR05K koyun izolatında görülen mutasyonlar

5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Kistik ekinokokkoz (KE), *Echinococcus granulosus*'un neden olduğu, başta kırsal kesimlerde yaşayan insan ve hayvanlar olmak üzere dünya genelinde yaygın olarak görülen ve önemli sağlık sorunlarına neden olan zoonotik paraziter bir hastalıktır. Son konakları köpek ve köpekgiller, ara konakları ise genellikle koyun, keçi, sığır gibi çiftlik hayvanları ve insandır (Gong ve ark., 2021; Woolsey ve ark., 2021; Pal ve ark., 2022).

Gelişmiş ülkelerde halkın eğitim düzeyinin yüksek olması ve köpeklere düzenli olarak antihelmintik ilaçların verilmesiyle son yıllarda KE enfeksiyonlarının yayılmasında azalmalar görülmektedir (Akyol, 2001). Fakat gelişmekte olan ülkelerde hayvan kesimlerinin hijyen kurallarına dikkat edilmeden kontrolsüz ve kaçak yapılması, sokaklarda başıboş gezen köpek sayısının fazlalığı ve enfekte iç organların imha edilmeden çevreye atılması gibi faktörler parazitin yayılmasını kolaylaştırmaktadır (Ertabaklar ve ark., 2019). Ülkemizde ise özellikle tarım ve hayvancılıkla uğraşılan ve sosyoekonomik yapısı düşük olduğu ve kaçak hayvan kesimlerinin yaygın olarak yapıldığı yörelerde KE görülme oranının arttığı görülmektedir (Demir ve ark., 2011).

Günümüzde *Echinococcus* cinsi içerisindeki genetik çeşitliliğin belirlenmesi amacıyla PCR, RFLP, PCR-RFLP, RAPD-PCR, SSCP, DNA sekanslama gibi moleküler tekniklerden yararlanılmaktadır. Ancak bunlardan DNA sekanslama yöntemi moleküler teknikler arasında altın standart olarak kabul edilmektedir. Çift DNA zincirinin analizinin yapılması sonucunda hataları minimuma indirir. Yöntemin güvenilirliği, ayırım gücünün yüksek olması gibi avantajlarının yanı sıra yöntemin maliyet açısından yüksek olması ise dezavantaj olarak karşımıza çıkar (Olive ve ark., 1999).

Dünya'da *E. granulosus*'un moleküler yöntemlerle araştırılması ile ilgili birçok çalışma yapılmıştır.

Şili'de Manterola ve arkadaşları tarafından *E. granulosus*'un moleküler tiplendirilmesi ile ilgili yapılan bir çalışmada, 24 insandan alınan kist örneklerinin protoskolekslerinden elde edilen DNA'lar sekans yöntemi ile incelenmiş ve G1, G4, G6 ve G7 suşlarının belirlendiği bildirilmiştir (Manterola ve ark., 2008).

Zhong ve arkadaşları tarafından Çin'in Batı bölgelerinde yürütülen bir çalışmada, koyun ve insanlardan elde edilen 45 kist örneğinin cytb geninin sekans analizi sonucu bütün örneklerin G1 suşu olduğu saptanmıştır (Zhong ve ark., 2014).

Çin'de yapılan başka bir çalışmada, 66 yaşında bir hastanın karaciğerine lokalize olmuş bir kistin operasyonla alındıktan sonra kist membranı ve protoskolekslerinden elde edilen DNA örneklerinin, PCR ile cox1, cytb ve nad1 genlerinin çoğaltılması ve daha sonra yapılan sekans sonucu *E. canadensis*'in G10 suşu olduğu bildirilmiştir (Yang ve ark., 2015).

Cezayir'de Moussa ve arkadaşları tarafından insanlardan elde edilen 46 kist örneğinin genetik çeşitliliğini ortaya çıkartmak amacıyla dört mitokondriyal gen bölgesi (cox1a, cox1b, nad3 ve atp6) çoğaltılmış ve daha sonra yapılan sekans çalışması sonucunda örneklerin tamamının G1 suşu olduğu saptanmıştır (Moussa ve ark., 2021).

Fas'ta Tahiri ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada, opere edilen insanlardan elde edilen kist örneklerinin cox1 gen bölgesi çoğaltılmış ve sekans sonucu bütün örneklerin G1- G3 suş kompleksine ait olduğu bildirilmiştir (Tahiri ve ark., 2019).

Šnábel ve arkadaşları tarafından Ukrayna'nın iki farklı bölgesinde yedi domuz kist örneği üzerinde yapılan bir sekans çalışmasında G1 ve G7 suşları saptanmıştır (Šnábel ve ark., 2022).

Lübnan'da Joanny ve arkadaşları tarafından çiftlik hayvanları üzerinde yapılan bir moleküler çalışmada *E. granulosus sensu stricto* (G1-G3) ve *Echinococcus canadensis* (G7) suşları belirlenmiştir (Joanny ve ark., 2021).

Pakistan'da Khan ve arkadaşları tarafından 38 insandan elde edilen kist örneklerinin cox1, cytb ve nad1 gen bölgeleri ile yapılan moleküler bir çalışma sonucunda 35 örnekte *E. granulosus sensu stricto* (G1-G3) iki örnekte ise *E. canadensis* (G6/G7) suşu belirlenmiştir (Khan ve ark., 2020).

İran ve Türkiye'de insan, koyun ve sığırlardan elde edilen 36 *E. granulosus* örneğinde mitokondriyal nad5 gen bölgesi PCR yöntemi ile çoğaltılmış ve daha sonra yapılan sekanslama sonucu 26 örneğin G1, 10 örneğin ise G3 suşu olduğu saptanmıştır (Shahabi ve ark., 2021).

İran’da 19 köpek üzerinde yapılan başka bir çalışmada, hayvanların bağırsaklarından elde edilen erişkin sestodlar ile dışkı örneklerinden elde edilen DNA örneklerinin cox1 ve nad1 gen bölgeleri PCR yöntemi ile çoğaltılmış ve elde edilen örneklerin sekans analizleri sonucu örneklerin tamamının G1 suşu olduğu belirlenmiştir (Heidari ve ark., 2019).

İran’da yapılan başka bir çalışmada ise 40 köpekten elde edilen yetişkin parazit ile beş deveden elde edilen kist örneklerinin PCR-RFLP yöntemi ile DNA örneklerinin çoğaltıldıktan sonra yapılan sekans analizi neticesinde G1, G3 ve G6 suşları saptanmıştır (Arbabi ve ark., 2021).

Sardunya adasında çiftlik hayvanlarından elde edilen 91 kist örneğinin DNA ekstraksiyonu yapıldıktan sonra PCR yöntemi ile çoğaltılmış ve bu örneklerin sekans analizleri sonucu 89 kist örneğinin G1, iki örneğin ise G6 ve G7 suşu olduğu belirtilmiştir. (Varcasia ve ark., 2006).

Ürdün’de koyun, keçi, sığır ve develerden elde edilen 139 akciğer ve karaciğer kist örneklerinden yapılan moleküler çalışmalar sonucunda G1 ve G3 suşları saptanmıştır (Issa ve ark., 2018).

Arjantin’de, koyun ve insanlardan elde edilen KE örnekleri moleküler yöntemlerle incelenmiş ve çalışmada, koyunlarda Tazmanya koyun suşu (G2), insanlarda ise deve suşu (G6) ve domuz suşu (G7) tespit edilmiştir (Rosenzvit ve ark., 1999).

Kazakistan’da Abdybekova ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada 17 koyun ve 17 sığır kisti olmak üzere toplam 34 kist örneği moleküler yöntemlerle çalışılmış ve elde edilen örneklerden 15 koyun ile 15 sığır örneğinin G1, iki sığır örneğinin G3 ve iki koyun örneğinin ise G6/G7 suşları olduğu bulunmuştur (Abdybekova ve ark.,2020).

Bangladeş’te çeşitli mezbahanelerde kesimi yapılan 385 keçiden elde edilen 19 kist örneği moleküler yöntemlerle çalışılmış ve örneklerin koyun suşu (G1) ve manda suşu (G3) olduğu bulunmuştur (Faruk ve ark., 2017).

Irak’ta yapılan bir çalışmada 12 insan, 15 koyun, 36 sığır ve 17 deveden elde edilen kist örnekleri moleküler yöntemlerle çalışılmış ve insan örneklerinin G1 (%20)

ve G3 (%80); koyun örneklerinin G1 (%80) ve G3 (%20); sığır örneklerinin G1 (%60), G3 (%20) ve G6 (%20) ve deve örneklerinin G1 (%20), G3 (%40) ve G6 (%40) suşları olduğu belirlenmiştir (Fadhil ve ark., 2016).

Kırgızistan’da Alvarez Rojas ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada 72 insan kist örneği ile 43 sahipsiz köpeğin dışkı örneklerinden elde edilen erişkin parazit halkaları moleküler yöntemler ile incelenmiş insanlardan elde edilen örneklerin G1 ve G3, köpek örneklerinin ise birinin G4, değerlerin ise G1 suşu olduğu bulunmuştur (Alvarez Rojas ve ark., 2020).

Kenya’da dört farklı bölgede yaşayan 1621 köpekten dışkı örneği alınarak mikroskopik olarak *Taeniid* yumurtalarının varlığı yönünden incelenmiş ve 178 köpek enfekte bulunmuştur. Pozitif bulunan örnekler PCR-RFLP yöntemleri ile incelenmiş ve *E. canadensis* (G6/G7) ve *E. orteppi* (G5) türleri, ayrıca iki köpek dışkı örneğinde ise *E. felidis* yumurtaları saptanmıştır (Mulinge ve ark., 2018).

Libya’da insan, sığır ve develer üzerinde yapılan bir çalışmada toplanan örneklerin moleküler yöntemlerle analizleri sonucu 55 insan örneğinin tamamının ve beş sığır örneğinin G1-G3 suş kompleksine, geriye kalan 33 sığır örneği ile 83 deve örneğinin G6-G10 suş kompleksine (*E. canadensis*) ait olduğu saptanmıştır (Abushhewa ve ark., 2010).

Slovenya’da 18 insandan alınan kist örneğinden elde edilen DNA örnekleri konvensiyonel PCR yöntemi ile dört mitokondriyal gen bölgesi (*cox1*, *nad1*, *nad5*, *rrnS*) çoğaltılmış ve bu örneklerden 13 örneğin başarıyla sekanslama işlemi yapılmıştır. Çalışmada yedi hastanın (%58,8) G1, beş hastanın (%38,5) G7 ve bir hastanın ise (%7,7) G3 suşları ile enfekte oldukları saptanmıştır (Šoba ve ark., 2020).

Avrupa’da 2000-2021 yılları arasında insanlarda KE’nin moleküler epidemiyolojini çıkartmak amacıyla literatür temeline dayalı sistematik bir inceleme yapılmış ve çalışmalarda %76,8 oranında *E. granulosus sensu stricto* (G1- G3), %21,7 oranında *E. canadensis* (G6/G7 ve G10) ve % 1.2 oranında *E. orteppi* (G5) saptandığı bildirilmiştir (Casulli ve ark., 2022).

Ülkemizde *Echinococcus* ve KE’nin farklı türleri ve suşlarını, ayrıca mutasyonları belirlemek amacıyla birçok moleküler çalışma yapılmıştır.

Şanlıurfa’da yapılan bir araştırmada, hastanede cerrahi operasyonla alınan 33 insan kisti ile mezbahada kesimi yapılan 80 koyun kist örneği olmak üzere toplamda 113 hidatik kist örneğinin rDNA-ITS1 gen bölgesi PCR-RFLP tekniğiyle incelenmiş ve örneklerin hepsinin koyun suşu (G1) olduğu bildirilmiştir (Günbegi, 2015).

İnönü Üniversitesi Turgut Özal Tıp Merkezinde opere edilen 53 hastadan alınan kist örneklerinin DNA ekstraksiyonu yapıldıktan sonra mitokondriyal cox1 gen bölgesi çoğaltılmış ve sekans ile yapılan inceleme sonucu bütün örneklerin *E. granulosus* (ss)’un G1-G3 suşları olduğu saptanmıştır (Özyalın, 2019).

Bingöl, Elâzığ ve Erzincan illerindeki mezbahalarda kesimi yapılan 60 sığırdan alınan kist örneklerinin germinal membran ve protoskolekslerinden elde edilen DNA örnekleri, PCR ile çoğaltılarak sekans yöntemi ile incelenmiş ve bütün örneklerin *E. granulosus*’un (ss) G1 ve G3 suşları olduğu saptanmıştır (Kesik ve ark., 2022).

Kırıkkale yöresinde yapılan bir çalışmada, kesimi yapılan 20 sığırdan kist örnekleri alınmış, elde edilen DNA örneklerinin PCR ile cox1 gen bölgesi çoğaltılarak sekans yöntemi ile incelenmiş ve bütün örneklerin G1-G3 suş kompleksinde olduğu belirlenmiştir (Gökpınar ve ark., 2017).

Afyonkarahisar’da yapılan bir çalışmada 65 keçi, 71 koyun, 119 sığır ve üç manda olmak üzere 258 hayvandan alınan kist örnekleri moleküler yöntemlerle incelenmiş ve bütün örneklerin koyun suşu (G1) olduğu bildirilmiştir (Kartal ve ark., 2020).

Van’da yapılan bir çalışmada 75 insan, 25 koyun ve 25 sığır olmak üzere toplam 125 kist örneği moleküler yöntemler ile incelenmiş ve bunlardan sekans yöntemi uygulanan 60 örnekten dokuzunun G3 ve 51’inin G1 suşu olduğu bildirilmiştir. Ayrıca G1 suşuna ait 51 örnek Genbank’ta yer alan referans G1 suşları ile karşılaştırıldığında dokuz örnekte mutasyonların saptandığı bildirilmiştir (Halidi, 2020).

Erdoğan ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada, Türkiye’nin farklı bölgelerinden olmak üzere 25 insan, sekiz sığır, altı koyun ve iki keçiden kist örnekleri alınmış ve moleküler incelemeler sonucunda bütün örneklerin G1 suşu olduğu saptanmıştır (Erdoğan ve ark., 2017).

Ağrı yöresinde tarafımızdan yürütülen bu çalışmada incelenen örneklerden Jel elektroforez görüntülerinde iyi bant veren 24 örneğin mitokondriyal *CYTB* gen bölgesinin iki taraflı DNA dizi analizi yaptırıldı ve yapılan değerlendirme sonucunda bütün örneklerin *E. granulosus* s.s. olduğu belirlendi. Daha sonra sekans sonuçları Genbank'a girildi ve karşılaştırma sonucunda bütün örneklerin koyun suşu (G1) olduğu saptandı. Çalışmada, G1 suşuna ait örnekler Genbank'ta yer alan referans G1 suşları ile karşılaştırıldığında 19 örneğin birebir eşleştiği, geriye kalan beş örnekte ise bir veya birden fazla noktada mutasyonlar olduğu belirlendi.

Gerek dünyada gerekse ülkemizde yapılan moleküler çalışmalarda en çok G1 suşuna rastlanmış olması, tarafımızdan yapılan bu çalışmanın sonuçları ile uyushmaktadır (Thompson ve McManus, 2002; Varcasia ve ark., 2006; Utuk ve ark., 2008; Ütük ve Şimsek, 2008; Sharbatkhori ve ark., 2009; Schneider ve ark., 2010; Varsacia ve ark., 2010; Zait ve ark., 2016; Ito ve ark., 2017; Özyalın, 2019; Halidi, 2020).

Kistik ekinokokkozun kontrol altına alınmasında en önemli faktör, fertil kistlerin son konak olan köpek ve köpekgiller tarafından çiğ olarak tüketilmesine izin verilmemesidir. Çalışmanın yapıldığı yörede sahipsiz enfekte köpeklerin sayıca fazla olduğu göz önünde bulundurulduğunda, hastalığın önemi daha da artmaktadır.

Torkamanianafshar ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada, Ağrı ve yöresinde 279 sahipsiz köpeğin dışkı örnekleri incelenmiş ve 15 hayvanın dışkı örneğinde *Taenia* spp. / *Echinococcus* spp. yumurtası saptandığı belirtilmiştir (Torkamanian Afshar ve ark., 2022).

Aydın yöresinde yapılan bir çalışmada, 100 köpekten alınan dışkı örnekleri mikroskopik ve moleküler yöntemlerle incelenmiştir. Çalışmada, mikroskopik incelemede *Taenia* spp./*Echinococcus* spp. yumurtasına rastlanmamış, ancak PCR yöntemi ile bir örnekte *E.granulosus*'un varlığı saptanmıştır (Kuru ve ark., 2013).

Muş yöresinde yapılan bir çalışmada, 100 köpeğin dışkı örnekleri mikroskopik ve moleküler yöntemlerle incelenmiştir. Çalışmada, mikroskopik incelemeyle 28 dışkı örneğinde *Taenia* spp./*Echinococcus* spp. yumurtası bulunmuş, dokuz örnekte ise Nested PCR yöntemi ile *E.granulosus*'un varlığı saptanmıştır (Acıöz ve ark., 2018).

Tarafımızdan yapılan bu çalışmada, 200 sahipsiz köpekten dışkılar alınarak önce makroskobik olarak, daha sonra ışık mikroskobu altında incelendi. Dışkı örneklerinin makroskobik incelenmesinde herhangi bir şerit halkasına rastlanmadı. Mikroskobik incelemede köpeklerin 12'sinde *Taenia* spp. / *Echinococcus* spp. yumurtası saptandı. Mikroskobik olarak pozitif bulunan 12 dışkı örneği ile rastgele seçilen 38 dışkı dışkı örneğinin DNA ekstraksiyonu yapıldı. PCR işlemi sonucunda *Taenia* spp. / *Echinococcus* spp. yumurtası saptan 12 örneğin üçünde ve dışkı incelemesinde yumurta saptanmayan 38 dışkı örneğinin birinde olmak üzere toplam dört köpekte *E.granulosus* yumurtası saptandı. Bu sonuçtan da anlaşılacağı gibi, dışkı örneklerinin mikroskobik olarak incelenmesinde gözden kaçan *E.granulosus* yumurtaları PCR yöntemi ile saptanmakta olup, bu bulgu daha önce yapılan çalışmaların sonuçları ile uyusmaktadır.

Türkiye'de çiftlik hayvanlarında KE prevalansı ile ilgili çok sayıda çalışma yapılmış olmasına rağmen kistlerin fertilitite ve sterilitite durumlarını inceleyen çalışmaların sınırlı sayıda olduğu görülmektedir. Güralp ve arkadaşları Ankara mezbahasında kesilen değişik yaşlardaki sığır ve koyunlardan alınan kist örneklerinin fertilitite durumları ile ilgili yapmış oldukları bir çalışmada, sığır kistlerinin %49,57'sinin, koyun kistlerinin ise %98,4 oranda fertil olduğu bildirilmiştir (Güralp ve ark., 1971). Edirne'de farklı konaklardan alınan 58 kist örneği fertilitite açısından incelenmiş ve fertil kistlerin en yüksek oranda koyunlarda olduğu belirlenmiştir (Eryıldız, 2010). Van'da yapılan bir çalışmada 25 koyun ve 25 sığır kisti fertilitite yönünden incelenmiş ve koyun kistlerin %64, sığır kistlerinin ise %16 oranında fertil olduğu bildirilmiştir (Halidi, 2017). Tarafımızdan yapılan bu çalışmada fertilitite oranının koyunlarda %75, sığırlarda ise %25,61 olduğu saptandı. Bu sonuç daha önce yapılan çalışmaların sonuçlarına benzemektedir.

Türkiye'de *Echinococcus* türleri ve KE üzerine yapılan moleküler çalışmalar yetersiz olup, bütün yörelerde ve daha kapsamlı çalışmaların yapılması gerektiği kanaatindeyiz.

KAYNAKLAR

- Abdybekova AM., Zhang Z., Sultanov AA., Abdibayeva AA., Zhaksylykova AA., Junisbayeva SM., et al. Genotypes of *Echinococcus* isolated from domestic livestock in Kazakhstan. *J Helminthol.* 2020;94:69.
- Abushhewa MH, Nolan MJ, Jex AR, Campbell BE, Jabbar A, Gasser RB. Genetic classification of *Echinococcus granulosus* cysts from humans, cattle and camels in Libya using mutation scanning-based analysis of mitochondrial loci. *Mol Cell Probes.* 2010;24(6):346-351.
- Acıöz M., Bozkaya F., Zorzoban H., Yılmaz Aİ. Muğla İlinde Kesilen Sığırlarda Kist Hidatigün Ekonomik Önemi. *Türkiye Parazitoloj Derg.* 2021;45(2):117-120.
- Acıöz M., Çeliksöz A., Özçelik S., Değerli, S., Öztop AY., Malatyalı E. Muş Yöresinde Köpeklerde PCR Yöntemiyle Kesim Hayvanlarında Kesim Takibiyle ve İnsanlarda ELISA Yöntemiyle Kist Hidatik Sıklığının Araştırılması. *MAE Vet Fak Derg.* 2018;3(1):24-35.
- Adediran OA., Kolapo TU., Uwalaka EC. *Echinococcus granulosus* prevalence in dogs in Southwest Nigeria. *J Parasitol Res.* 2014;5:1-6.
- Ahmadi N, Dalimi A. Characterization of *Echinococcus granulosus* isolates from human, sheep and camel in Iran. *Infect Genet Evol.* 2006;6(2):85-90.
- Akyol ÇV. Hidatidoz ve halk sağlığı yönünden önemi. *J. Fac. Vet. Med.* 2001;20:137-142.
- Alemu S., Kemal J., Muktar Y., Terefe G. Immunological and molecular diagnostic tests for cestodes and metacestodes. *World Appl Sci J.* 2015;33(12):1867-1879.
- Alishani M., Sherifi K., Rexhepi A., Hamidi A., Armua-Fernandez MT., Grimm F., et al. The impact of socio-cultural factors on transmission of *Taenia* spp. and *Echinococcus granulosus* in Kosovo. *Parasitology.* 2017;144(13):1736-1742.
- Al-Jawabreh A., Dumaidi K., Ereqat S., Nasereddin A., Al-Jawabreh H., Azmi K., et al. Incidence of *Echinococcus granulosus* in domestic dogs in Palestine as revealed by copro-PCR. *PLoS Negl Trop Dis.* 2015;9(7):e0003934.
- Alkan Z, Özbel Y, Özensoy S, Atambay M. Moleküler Biyolojik Yöntemler. *Türkiye Parazitoloji Derg.* 1997;15:373-411.
- Al-Kitani FA., Mansoor MK., Hussain MH., Al Rawahi AH., Saqib M., Al Maawali MG. (2017). Sero-epidemiology of cystic echinococcosis (*Echinococcus granulosus*) in the livestock of Oman. *Vet Parasitol.* 2017;8:21-27.
- Altıntaş N. Past to present *Echinococcosis* in Turkey. *Acta Trop.* 2004;85(2):105-112.
- Alvarez Rojas CA., Kronenberg PA., Aitbaev S., Omorov RA., Abdykerimov KK., Paternoster G., et al. Genetic diversity of *Echinococcus multilocularis* and *Echinococcus granulosus* sensu lato in Kyrgyzstan: The A2 haplotype of *E. multilocularis* is the predominant variant infecting humans. *PLoS Negl Trop Dis.* 2020;14(5):8242.

- Anonim 1: Genetik çeşitlilik [internet].2017 (05/08/2017). Erişim adresi: <http://dgcystoseira.blogspot.com/2017/10/diversidad-genetica-concepto-estimacion.html>.
- Anonim 2: Sanger Sequencing [internet]. 2020 (10.11.2022). Erişim adresi: <https://letstalkscience.ca/educational-resources/backgrounders/sanger-sequencing>.
- Arbabi M., Hooshyar H., Delavari M., Pestechian N. Genotypes Identification of *echinococcus granulosus* isolated from iranian dogs and camels using three polymerase Chain reaction-based methods of cox1 gene. *Int Arch Nurs Health Care*. 2021;8(2):104-110.
- Arif IA., Bakir MA., Khan HA., Al Farhan AH., Al Homaidan AA., Bahkali AH., et al. A brief review of molecular techniques to assess plant diversity. *Int J Cell Sci Mol Biol*. 2010;11(5):2079-2096.
- Avcıoğlu H. Erzurum Yöresinde Kistik ve Alveolar Ekinokokkozisin Moleküler Epidemiyolojisi [internet]. 2018 (24.10.2022). Erişim adresi: <https://search.trdizin.gov.tr/yayin/detay/620454>.
- Avcıoğlu H., Guven E., Balkaya I., Kirman R., Akyuz M., Bia M. et al. The situation of echinococcosis in stray dogs in Turkey: the first finding of *Echinococcus multilocularis* and *Echinococcus orteppi*. *Parasitology*. 2021;148(9):1092-1098.
- Aydın SÖ. rapd (rastgele arttırılmış polimorfik dna) belirleyicileri ve bitki sistematığı. *Journal of Science and Technology of Dumlupınar University*. 2004;(6):113-130.
- Babaoğlu AO., Soyder A., Malatyali E., Ertuğ S., & Ertabaklar H. Aydın'da *Echinococcus granulosus* İzolatlarının Mitokondriyal Sitokrom C Oksidaz Alt Ünite 1 Geni (Cox1) Dizi Analizi ile Genotiplendirilmesi. *Mikrobiyol Bul*. 2018;52(2):198-205.
- Başpınar S., Kaplan M., Keleştemur N. Elazığ'da 2008–2012 Yılları Arasında Kesilen Kasaplık Hayvanlarda Kistik Ekinokokkozis Yaygınlığı. *F.Ü.Sağ.Bil.Vet.Derg*. 2014;28(2):89-92.
- Beyhan YE. Samsun Yöresi Mandalarda Kistik Ekinokokkozisin Yaygınlığı, Suşların PZR ve DNA Dizi Analizi ile Tesbiti.[Doktora tezi]. Samsun : Ondokuz Mayıs Üniversitesi; 2011.
- Bingham GM., Budke CM., Larrieu E., Del Carpio M., Mujica G., Slater MR, et al. A community-based study to examine the epidemiology of human cystic echinococcosis in Rio Negro Province, Argentina. *Acta Trop*. 2014;136:81-88.
- Borji H., Azizzadeh M., Kamelli M. A retrospective study of abattoir condemnation due to parasitic infections: economic importance in Ahwaz, southwestern Iran *J Parasitol*. 2012;98(5):954-957.
- Bowles J., McManus DP. Rapid discrimination of *Echinococcus* species and strains using a polymerase chain reaction-based RFLP method. *Mol Biochem Parasitol*. 1993;57(2):231-239.
- Brik K., Hassouni T., Youssir S., Baroud S., Elkharrim K., Belghyti D. Epidemiological study of *Echinococcus granulosus* in sheep in the Gharb plain (North-West of Morocco). *J Parasitol Res*. 2018;42(4):505-510.

- Brunetti E, Kern P, Vuitton DA Expert consensus for the diagnosis and treatment of cystic and alveolar echinococcosis in humans. *Acta Trop.* 2010;114(1):1-16
- Burgu A. Evcil Hayvanların Şerit Enfeksiyonlarının Sağaltımı. Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi Derg. 1989;36(03):628-640.
- Busi M., Šnábel V., Varcasia A., Garippa G., Perrone V., De Liberato C., et al. Genetic variation within and between G1 and G3 genotypes of *Echinococcus granulosus* in Italy revealed by multilocus DNA sequencing. *Vet Parasitol Reg Stud Reports.* 2007;150(1-2):75-83.
- Capuano F., Rinaldi L., Maurelli MP., Perugini AG., Veneziano V., Garippa G., et al. Cystic echinococcosis in water buffaloes: epidemiological survey and molecular evidence of ovine (G1) and buffalo (G3) strains. *Veterinary parasitology.* 2006;137(3-4):262-268.
- Casulli A., Massolo A., Saarma U., Umhang G., Santolamazza F., Santoro A. Species and genotypes belonging to *Echinococcus granulosus* sensu lato complex causing human cystic echinococcosis in Europe (2000–2021): a systematic review. *Parasites vectors.* 2022;15(1):1-14.
- Chaâbane-Banaoues R., Oudni-M'rad M., Cabaret J., M'rad S., Mezhoud H., Babba H. Infection of dogs with *Echinococcus granulosus*: causes and consequences in an hyperendemic area. *Parasites vectors.* 2015;8(1):1-9.
- Chihai O., Umhang G., Erhan D., Boue F., Tălămbuță N., Rusu, Ș., et al. Slaughterhouse survey of cystic echinococcosis in cattle and sheep from the Republic of Moldova. *J Helminthol.* 2016;90(3):279-283.
- Conchedda M., Ecça AR., Gabriele F., Bortoletti G., Palmas C. Options for control of echinococcosis: the Sardinian example. *Nato Science Series Sub Series I Life And Behavioural Sciences.* 2002;341:343-354.
- Craig PS., Hegglin D., Lightowers MW., Torgerson, R., Wang Q. Echinococcosis: control and prevention. *Adv Parasitol.* 2017;96:55-158.
- Craig PS., McManus DP., Lightowers MW., Chabalgoity JA., Garcia HH., Gavidia CM., et al. Prevention and control of cystic echinococcosis. *Lancet Infect Dis.* 2007;7(6):385-394.
- Çifci A., Doğan N. Kist Hidatik Ön Tanılı Hasta Serumlarında ELISA ve Western Blotting Yöntemleriyle Ekinokok Antikor Varlığının Araştırılması . *Osmangazi Tıp Dergisi.* 2020;44(5):665-671.
- Dabaghzadeh H., Bairami A., Eshrat Beigom KIA., Aryaeipour M., Rokni MB. Seroprevalence of human cystic echinococcosis in Alborz Province, central Iran in 2015. *Iran J Public Health.* 2018;47(4):561.
- Demir P., Mor N. Kars Belediye Mezbahasında Kesilen Sığırlarda Kistik Echinococcosis' in Yaygınlığı, Mevsimsel Dağılımı ve Ekonomik Önemi. *Türkiye Parazit Derg.* 2011;35:185-188.
- Dinkel A, Njoroge EM, Zimmermann A, Wälz M, Zeyhle E, Elmahdi IE, Romig TA PCR system for detection of species and genotypes of the *Echinococcus granulosus*-complex, with reference to the epidemiological situation in eastern Africa. *Int J Parasitol.* 2004;34(5):645-653.

- Dmitryjuk M., Szczotko M., Kubiak K., Trojanowicz R., Parashchyn Z., Khomitska H., et al. S-methyl-(2-methoxycarbonylamino-benzimidazole-5) thiosulfonate as a potential antiparasitic agent its action on the development of ascaris suum eggs in vitro. *Pharmaceuticals*, 2020;13(11):332.
- Doğan M, Gazıyağcı AN. Kırıkkale İli Merkez Mezbahasında Kesimi Yapılan Hayvanların Karaciğerlerinde Bulunan Parazitler ve Ekonomik Önemi. Özbel Y, Editör. 21. Parazitolojik Kongresi; 28 Eylül-3 Ekim 2019; İzmir. İzmir; Türkiye parazitoloji derneği; 2019. s.212, 2019.
- Eckert J., Thompson RCA. Intraspecific variation of *Echinococcus granulosus* and related species with emphasis on their infectivity to humans. *Acta Trop.* 1997;64(1-2):19-34.
- Eckert J., Gemmell MA., Meslin FX., Pawlowski ZS., World Health Organization. WHO/OIE manual on echinococcosis in humans and animals: a public health problem of global concern. Paris, France: World Organisation for Animal Health [internet].2001. Erişim tarihi:24.10.2022.Erişim adresi: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/42427>
- El Berbri I., Petavy AF., Umhang G., Bouslikhane M., Fassi Fihri O., Boué F., et al. Epidemiological investigations on cystic echinococcosis in North-West (Sidi Kacem Province) Morocco: infection in ruminants. *Adv Epidemiol.* 2015;9:1-10
- Elmajdoub LO., Rahman WA. Prevalence of hydatid cysts in slaughtered animals from different areas of Libya. *Open J Vet Med*, 2015;5(01):1-10.
- Erdoğan E., Özkan B., Mutlu F., Karaca S., Şahin İ. Farklı Konaklardan Elde Edilen *Echinococcus granulosus* İzolatlarının Moleküler Karakterizasyonu. *Mikrobiyoloji Bülteni*. 2017; 51(1):79-86.
- Ertabaklar H., Yıldız İ., Malatyali E., Tileklioglu E., Çalışkan S. Ö., Ertuğ S. Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi parazitoloji laboratuvarı'na 2005-2017 yılları arasında kistik ekinokokkozis şüphesiyle başvuran olguların retrospektif olarak değerlendirilmesi. *Türkiye Parazitolojik Derg.* 2019;43:118-22.
- Eryıldız C. *Echinococcus granulosus* izolatlarının genotiplendirilmesi[Doktora Tezi]. Edirne: Trakya Üniversitesi; 2010.
- Fadhil SA., A'aiz NN. Genotyping of cystic echinococcosis isolates from clinical samples of human and domestic animals. *Iraqi Journal of Veterinary Sciences*. 2016;30(2):33-39.
- Faruk MO., Siddiki AMA., Masduzzaman M., Chowdhury S., Hossain MA. Identification and molecular characterization of *Echinococcus granulosus* from domestic goat in Chittagong, Bangladesh. *Trop. Biomed.* 2017;34(4):831–840.
- Fathi S., Ghasemikhah, R., Mohammadi R., Tohidi F., Sharbatkhori M. Seroprevalence of hydatidosis in people referring to Reference laboratory of Gorgan, Golestan Province, northern Iran 2017. *Iran J Parasitol.* 2019;14(3):436.
- Fidan N., Kapakin KAT. Ordu ve Erzurum Yörelerinde Sığır Akciğerlerinin Paraziter Enfeksiyonlarının Histopatolojik Yönden İncelenmesi. *Atatürk Üniversitesi Vet. Bil. Derg.* 2016;11(1): 40-46.

- Fomda BA., Khan A., Thokar MA., Malik AA., Fazili A., Dar RA., et al. Sero-Epidemiological survey of human cystic echinococcosis in Kashmir, North India. PLoS One. 2015;10(4):e0124813.
- Founta A., Chliounakis S., Antoniadou Sotiriadou K., Koidou M., Bampidis V. Prevalence of hydatidosis and fertility of hydatid cysts in food animals in Northern Greece. Vet Ital. 2016;52(2):123-7.
- Gasser RB, Zhu X, McManus DP., Dideoxy fingerprinting: application to the genotyping of Echinococcus. Int J parasitol. 1998;28(11):1775-1779.
- Gemmell MA. Surveillance of Echinococcus granulosus in dogs with arecoline hydrobromide. Bulletin of the World Health Organization. 1973;48(6):649-652.
- Gemmell MA., Australasian contributions to an understanding of the epidemiology and control of hydatid disease caused by *Echinococcus granulosus* past, present and future. Int J Parasitol Parasites Wildl. 1990;20(4):431-456.
- Ghabdian S., Borji H., Naghibi A., Molecular identification of *Echinococcus granulosus* strain in stray dogs from northeastern Iran. Veterinary Parasitology: Regional Studies and Reports. 2017;9:6-8.
- Gong QL., Ge GY., Wang Q., Tian T., Liu F., Diao NC., et al. Meta-analysis of the prevalence of Echinococcus in dogs in China from 2010 to 2019. PLoS Negl Trop Dis. 2021;15(4):e0009268.
- Gökpınar S., Değirmenci R., Yıldız K. Kırıkkale’de kesilen sığırlarda *Echinococcus granulosus*’ un moleküler olarak genotiplendirilmesi. Ankara Üniv Vet Fak Derg. 2017;64:51-54,
- Guo B., Zhang Z., Zheng X., Guo Y., Guo G., Zhao L., et al. Prevalence and molecular characterization of *Echinococcus granulosus sensu stricto* in Northern Xinjiang, China. Korean J Parasitol. 2019;57(2):153-159.
- Günbegi C. Şanlıurfa ilinde görülen *E. granulosus* suşlarının PCR-RFLP yöntemi ile genotiplendirilmesi [Doktora tezi]. Şanlıurfa:Harran Üniversitesi; 2015.
- Güralp N, Doğru C,. Ankara mezbahasında kesilen değişik yaşlardaki koyun ve sığırların organlarında görülen ekinokok kistlerinin fertilitite durumları. Ankara Üniv Vet Fak Derg. 1971;18:195-205
- Hajjalilo E, Harandi MF, Sharbatkhori M, Mirhendi H, Rostami S. Genetic characterization of *Echinococcus granulosus* in camels, cattle and sheep from the south-east of Iran indicates the presence of the G3 genotype. J Helminthol, 2012;86(3):263-270
- Halidi AG, İnsan, koyun ve sığır kistik ekinokokozis izolatlarının nad-1 gen bölgesinin moleküler karakterizasyonu (doktora tezi). Van:Van Yüzüncü yıl üniversitesi;2017.
- Harandi MF, Hobbs R, Adams P, Mobedi I, Morgan-Ryan U, Thompson R. Molecular and morphological characterization of *Echinococcus granulosus* of human and animal origin in Iran. J Parasitol, 2002;125(4):367-373.
- Harriott L, Gentle M, Traub R, Cobbold R, Magalhães RS. Geographical distribution and risk factors for *Echinococcus granulosus* infection in peri-urban wild dog populations. Int J Parasitol: Parasites and Wildlife. 2019;10:149-55.

- Heidari Z., Sharbatkhori M., Mobedi I., Mirhendi SH., Nikmanesh B., Sharifdini, M., et al. *Echinococcus multilocularis* and *Echinococcus granulosus* in canines in North-Khorasan Province, northeastern Iran, identified using morphology and genetic characterization of mitochondrial DNA. *Parasites Vectors*.2019;12(1):1-13.
- Hezarjaribi HZ., Fakhar M., Esboei BR., Soosaraei M., Ghorbani A., Nabyan N., et al. Serological evidence of human cystic echinococcosis and associated risk factors among general population in Mazandaran Province, northern Iran. *Annals of medicine and surgery*.2017;18:1-5.
- Hökelek M, Arıkoğlu H. The biochemical, physiological characteristics of *Echinococcus* species and its molecular biology. *Echinococcus türlerinin biyokimyasal, fizyolojik özellikleri, moleküler biyolojisi*. In: Altıntaş N, Tınar R, Çoker A, eds, *Echinococcosis*. Hidatidol Dern Yay. 2004;87-106.
- Ibrahim MM. Study of *cystic echinococcosis* in slaughtered animals in Al Baha region, Saudi Arabia: interaction between some biotic and abiotic factors. *Acta Trop*. 2010; 113(1):26-33.
- Issa HS., Abdel-Hafez SK., Hijjawi NS., Al-Qaoud KM. Molecular Characterization of *Echinococcus granulosus* sensu stricto Cysts of Domestic Ruminants in Jordan. *J Biol Sci*.2018;11(3):301-306.
- Işık ME, Aydın N, Yiğit M, Ölmez N, Akça A, Taşçı GT et al. Kars İlindeki Mezbahalarda Kesilen Sığırların Fasciolosis, Dicrocoeliosis ve Echinococcosis Yönünden İncelenmesi. Özbel Y, Editör. 21. Parazitoloj Kongresi; 28 Eylül-3 Ekim 2019; İzmir. İzmir; Türkiye parazitoloji derneği; 2019. s.373.
- Ito A., Nakao M., Lavikainen A., Hoberg E. Cystic echinococcosis: Future perspectives of molecular epidemiology. *Acta Trop*. 2017;165:3-9.
- Jenkins DJ., Lievaart JJ., Boufana B., Lett WS., Bradshaw H., et al. *Echinococcus granulosus* and other intestinal helminths: current status of prevalence and management in rural dogs of eastern Australia. *Aust Vet J*. 2014;92(8):292-298.
- Joanny G., Mehmood N., Dessi G., Tampon, C., Nonnis F., Hosri C., et al., A. Lübnan koyun ve keçilerinde kistik ekinokokkozis. *Parazitoloji*. 2021;148(7):871-878.
- Kara M, Davarcı İ, Taş N, Dabanlıoğlu B. Erzincan’da Kistik Ekinokokkozisin İnsan ve Hayvanlarda Prevalansı. Özbel Y, Editör. 21. Parazitoloj Kongresi; 28 Eylül-3 Ekim 2019; İzmir. İzmir; Türkiye parazitoloji derneği;2019. s.320.
- Karaman U., Enginyurt Ö., Gürgör P. Cystic Echinococcosis of Cattle and Sheep in Ordu. *Middle Black Sea Journal of Health Science*. 2015;1(2):8-12.
- Karta K., Köse M., Erdoğan, M. Molecular characterization of *Echinococcus granulosus* isolates found in cattle, buffaloes, sheep and goats in Afyonkarahisar, Turkey. *Kocatepe Vet Derg*. 2020; 13(2):152-160.
- Kesik HK. *Echinococcus granulosus*un sığır ve koyun izolatlarındaki antijen b (agb) gen polimorfizminin belirlenmesi ve serolojik tanı üzerindeki etkinliğinin araştırılması [Doktora Tezi]. Elazığ: Fırat üniversitesi; 2018.
- Kesik HK., Celik F., Kilinc SG., Simsek S., Ahmed H., Shen Y., et al. Genetic Diversity and Haplotype Analysis of Cattle Hydatid Cyst Isolates Using Mitochondrial Markers in Turkey. *Pathogens*. 2022;11(5):519.

- Khan A., Ahme H., Simsek, S., Liu H., Yin J., Wang Y., et al. Molecular characterization of human *Echinococcus* isolates and the first report of *E. canadensis* (G6/G7) and *E. multilocularis* from the Punjab Province of Pakistan using sequence analysis. *BMC Infect Dis.* 2020;20(1):1-10.
- Khan A., Ahmed H., Simsek S., Shahzad, K., Celik F., Afzal MS., et al. Haplotype comparisons of *Echinococcus granulosus* sensu lato via mitochondrial gene sequences (co1, cytb, nadh1) among Pakistan and its neighbouring countries. *Parasitology.* 2021;148(9):1019-1029.
- Kinkar L., Laurimäe T., Acosta-Jamett G., Andresiuk V., Balkaya I., Casulli A., et al. Global phylogeography and genetic diversity of the zoonotic tapeworm *Echinococcus granulosus* sensu stricto genotype G1. *Int J Parasitol Parasites Wildl.* 2018; 48(9-10):729-742.
- Kohil K., Benchikh El Fegoun MC., Gharbi M. Prevalence of *Echinococcus granulosus* taeniasis in stray dogs in the region of Constantine (North-East Algeria). *Bulletin de la Societe de Pathologie Exotique.* 2017;110(4):224-229.
- Konstantinos KV., Panagiotis P., Antonios VT., Agelos P., Argiris NV. PCR–SSCP: A method for the molecular analysis of genetic diseases. *Molecular biotechnology.* 2008;38(2):155-163.
- Kuru BB., Aypak S., Aysul N. Prevalence of *Echinococcus granulosus* determined with polymerase chain reaction in dogs in Aydin district. *Türkiye Parazitoloji Derg.* 2013;37(2):78-83.
- Lavikainen A., Lehtinen MJ., Meri T., Hirvelä-Koski V., Meri, S. Molecular genetic characterization of the Fennoscandian cervid strain, a new genotypic group (G10) of *Echinococcus granulosus*. *Parasitology.* 2003;127(3):207-215.
- Le TH., Pearson MS., Blair D., Dai N., Zhang LH., McManus, D. P. Complete mitochondrial genomes confirm the distinctiveness of the horse-dog and sheep-dog strains of *Echinococcus granulosus*. *Parasitology.* 2002;124(1):97-112.
- Lightowlers MW., Gasser RB., Hemphill A., Romig T., Tamarozzi F., Deplazes P., et al. Advances in the treatment, diagnosis, control and scientific understanding of taeniid cestode parasite infections over the past 50 years. *Int J Parasitol Parasites Wildl.* 2021;51(13-14):1167-1192.
- Liu CN., Xu YY., Cadavid-Restrepo AM., Lou ZZ., Yan HB., Li L., et al. Estimating the prevalence of *Echinococcus* in domestic dogs in highly endemic for echinococcosis. *Infect Dis Poverty.* 2018;7(1):1-9.
- Liu J., Gao Q., Li D., Feng Y., Ning W., Dong Y., et al. Ultrasound and serology for diagnosis of human cystic echinococcosis in an endemic zone in China. *Arch Microbiol Immunol.* 2019;3(2):50-61.
- Manfredi MT., Di Cerbo AR., Zanzani S., Moriggia A., Fattori D., Siboni A., et al. Prevalence of echinococcosis in humans, livestock and dogs in northern Italy. *Helminthologia.* 2011; 48(2):59-66.
- Manterola C, Benavente F, Melo A, Vial M, Roa JC (). Description of *Echinococcus granulosus* genotypes in human hydatidosis in a region of southern Chile. *J Parasitol Int.* 2008;57(3):342-346.

- Maravilla P., Thompson RA., Palacios-Ruiz JA., Estcourt A., Ramirez-Solis E., Mondragon-de-la-Peña C., et al. *Echinococcus granulosus* cattle strain identification in an autochthonous case of cystic echinococcosis in central Mexico. *Acta Trop.* 2004;92(3):231-236.
- Mastin A., Brouwer A., Fox M., Craig P., Guitián J., Li W., et al. Spatial and temporal investigation of *Echinococcus granulosus* coproantigen prevalence in farm dogs in South Powys, Wales. *Veterinary Parasitology.* 2011;178(1-2):100-107.
- Mateus TL., Gargaté MJ., Vilares A., Ferreira I., Rodrigues M., Coelho C., et al. First Report of *Echinococcus orteppi* in Free-Living Wild Boar (*Sus scrofa*) from Portugal. *Microorganisms.* 2021;9(6):1256-1262.
- McManus DP. Current status of the genetics and molecular taxonomy of *Echinococcus* species. *Parasitology.* 2013;140(13):1617-1623.
- McManus DP., Zhang W., Li J., Bartley, P. B. Echinococcosis. *The lancet.* 2003;362(9392):1295-1304.
- Mehmood N., Muqaddas H., Arshad M., Ullah MI., Khan ZI.. Comprehensive study based on mtDNA signature (nad1) providing insights on *Echinococcus granulosus* ss genotypes from Pakistan and potential role of buffalo-dog cycle. *Infection, Genetics and Evolution.* 2020;81:104-271.
- Merdivenci, A. Türkiye’de Hidatik Kist Hastalığı. İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Yayınları, İstanbul. 1976.
- Mitreă IL., Ionita M., Costin II., Predoi G., Avram E., Rinaldi L., et al. Occurrence and genetic characterization of *Echinococcus granulosus* in naturally infected adult sheep and cattle in Romania. *Veterinary parasitology.* 2014;206(3-4):159-166.
- Mokhtaria K., Fatima BJ., Abboud B., Ammar SSM. Cystic echinococcosis in small ruminants in Tiaret (Algeria). *GloVeteri.* 2013;11(6):753-758.
- Moks E., Jögisalu I., Valdmann H., Saarma U. First report of *Echinococcus granulosus* G8 in Eurasia and a reappraisal of the phylogenetic relationships of ‘genotypes’ G5-G10. *Parasitology.* 2008;135(5):647-654.
- Moradi M., Rampisheh Z., Roozbehani M., Razmjou E. A retrospective study of hydatid cysts in patients undergoing liver and lung surgery in Tehran, Iran. *Heliyon.* 2019;5(6):1897-1899.
- Morozova O, Marra MA Applications of next-generation sequencing technologies in functional genomics. *Genomics.* 2008;92(5):255-264.
- Moudgil AD., Moudgil P., Asrani RK. Agnihotr RK. Hydatidosis in slaughtered sheep and goats in India: prevalence, genotypic characterization and pathological studies. *J Helminthol.* 2020;94(27):1-5.
- Moussa D., Senouci K., Midoun N., Lacheheb M., Tabeti B., Benmaarouf N., et al. Genetic diversity of *Echinococcus granulosus* sensu stricto infecting humans in western Algeria. *Parasitol Res.* 2021;120(9):3195-3202.
- Mulinge E., Magambo J., Odongo D., Njenga S., Zeyhle E., Mbae C., et al. Molecular characterization of *Echinococcus* species in dogs from four regions of Kenya. *Veterinary Parasitology.* 2018;255:49-57.

- Nungari L., Mbae C., Gikunju J., Mulinge E., Kaburu T., Zeyhle E., et al. Prevalence and genotyping of *Echinococcus* species from livestock in Kajiado County, Kenya. *Biomed Res Int.* 2019;4798906:1-7.
- Ohiolei JA., Li L., Ebhodaghe F., Yan HB., Isaac C., Bo XW., et al. Prevalence and distribution of *Echinococcus* spp. in wild and domestic animals across Africa: A systematic review and meta-analysis. *Transbound Emerg Dis.* 2020;67(6):2345-2364.
- Olive DM., Bean P. Principles and applications of methods for DNA-based typing of microbial organisms. *J Clin Microbiol.* 1999;37(6):1661-1669.
- Omer RA., Dauschies A., Gawlowska S., Elnahas A., Kern P., Bashir S., et al. First detection of *Echinococcus granulosus sensu stricto* (G1) in dogs in central Sudan. *Parasitol Res.* 2018;117(5):1657-1661.
- Ouchene N, Bitam I, Zeroual F, Ouchene-Khelifi NA. Cystic echinococcosis in wild boars (*Sus scrofa*) and slaughtered domestic ruminants in Algeria. *Asian J Anim Vet Adv*, 2014;9(12):67-74.
- Özdoğan M. Polimeraz zincir reaksiyonu nedir? PCR tarihçesi, nasıl yapılır ve tıbbi önemi. [internet] 2021.(06.02.2022). Erişim adresi: <https://www.drozdogan.com/polimeraz-zincir-reaksiyonu-nedir-pcr-tarihcesi-nasil-yapilir>.
- Öge H., Öge S., Gönenç B., Sarımehtetoğlu O., Özbakış G. Coprodiagnosis of *Echinococcus granulosus* infection in dogs from Ankara, Turkey. *Veterinary parasitology.* 2017; 242: 44-46.
- Örsten S. İnsan Kaynaklı Kistik Ekinokokkozis' in Moleküler Epidemiyolojisi [Doktora Tezi]. Ankara: Hacettepe Üniversitesi; 2017.
- Öter K., Bilgin Z., Tınar R., Tüzer ET. apeworm infections in stray dogs and cats in İstanbul, Turkey. *Kafkas Univ Vet Fak Derg.* 2011;17 (4):595-599.
- Özcel M, Tanyüksel M, Eren H. Moleküler Parazitoloji, İzmir: Meta Basım; 2009.
- Özcel MA, Özbek Y, Ak M Özcel'in Tıbbi Parazit Hastalıkları. İzmir: Meta Basım; 2007.
- Özyalın Ö. Kist hidatikli vakalardan elde edilen izolatlarda *echinococcus granulosus*' un moleküler karakterizasyonu [Doktora Tezi]. Malatya: İnönü üniversitesi; 2019.
- Pal M., Alemu HH., Marami LM., Garedo DR., Bodena EB. Cystic Echinococcosis: A Comprehensive Review on Life Cycle, Epidemiology, Pathogenesis, Clinical Spectrum, Diagnosis, Public Health and Economic Implications, Treatment, and Control. *Med Sci Monit.* 2022;6(2):131-141.
- Poglayen G., Gori F., Morandi B., Galuppi R., Fabbri E., Caniglia R., et al. Italian wolves (*Canis lupus italicus* Altobello, 1921) and molecular detection of taeniids in the Foreste Casentinesi National Park, Northern Italian Apennines. *International Journal for Parasitology: Parasites and Wildlife.* 2017;6(1):1-7.
- Rahman WA., Elmajdoub LE., Noor SAM., Wajidi MF. Present status on the taxonomy and morphology of *Echinococcus granulosus*: A review. *Austin. J. Vet. Sci. Anim. Husb.* 2015;2(2):1013-1017.

- Reyes MM., Taramona CP., Saire-Mendoza M., Gavidia CM., Barron E., Boufana B., et al. Human and canine echinococcosis infection in informal, unlicensed abattoirs in Lima, Peru. *PLoS Negl Trop Dis*. 2012;6(4):1462-1468.
- Rosenzvit M, Zhang LH, Kamenetzky L, Canova S, Guarnera E, McManus D. Genetic variation and epidemiology of *Echinococcus granulosus* in Argentina. *J Parasitol*. 1999;118(5):523-530.
- Sarkar G., Yoon HS., Sommer SS. Dideoxy fingerprinting (ddF): a rapid and efficient screen for the presence of mutations. *Genomics*. 1992;13(2):441-443.
- Schneider R, Gollackner B, Schindl M, Tucek G, Auer H. *Echinococcus canadensis* G7 (pig strain): an underestimated cause of cystic echinococcosis in Austria. *Am J Trop Med Hyg*. 2010;82(5):871-874.
- Scott JC., Stefaniak J., Pawlowski ZS., McManus DP. Molecular genetic analysis of human cystic hydatid cases from Poland: identification of a new genotypic group (G9) of *Echinococcus granulosus*. *Parasitology*. 1997;114(1):37-43.
- Shahabi S., Sarkari B., Barazesh A. *Echinococcus granulosus sensu stricto* G1 is the predominant genotype in human and livestock isolates from Turkey and Iran, based on mitochondrial nad5 gene differentiation. *Parasites Vectors*. 2021;14(1):1-6.
- Sharbatkhori M, Kia E, Harandi MF, Jalalizand N, Zahabiun F, Mirhendi H. Comparison of five simple methods for DNA extraction from *Echinococcus granulosus* protoscoleces for PCR-amplification of ribosomal DNA. *Iranian J Parasitol*. 2009;4(2):54-60
- Sharbatkhori M., Fasihi Harandi M., Mirhendi H., Ito E., Kia, EB. Sequence analysis of cox1 and nad1 genes in *Echinococcus granulosus* G3 genotype in camels (*Camelus dromedarius*) from central Iran. *Parasitol Res*. 2011;108(3):521-527.
- Siqueira Jr JF., Rôças IN. PCR methodology as a valuable tool for identification of endodontic pathogens. *Journal of dentistry*. 2003;31(5):333-339.
- Šnábel V., Kuzmina TA., Antipov AA., Yemets OM., Cavallero S., Miterpáková M., et al. Molecular study of *Echinococcus granulosus* cestodes in Ukraine and the first genetic identification of *Echinococcus granulosus sensu stricto* (G1 genotype) in the country. *Acta Parasitologica*. 2022;67:244-254
- Šoba B., Gašperšič Š., Keše D., Kotar T. Molecular Characterization of *Echinococcus granulosus sensu lato* from Humans in Slovenia. *Pathogens*. 2020;9(7):562-572.
- Solomon N., Zeyhle E., Carter J., Wachira J., Mengiste A., Romig T., et al. Cystic echinococcosis in Turkana, Kenya: the role of cross-sectional screening surveys in assessing the prevalence of human infection. *Am J Trop Med Hyg*. 2017;97(2):587-595.
- Şenlik B, Diker Aİ. *Echinococ*'ların Taksonomisi ve Morfolojisi. Editörler: Altıntaş N, Tınar R, Çoker A. *Echinococcosis. Hidatidoloji Derneği*, İzmir, 2004. p. 13-30.
- Şimşek S., Günyaktı Kılınç Ş., Köroğlu E. *Echinococcus granulosus*' un Sığır ve Koyun İzolatlarındaki Antijen B (AgB) Gen Polimorfizminin Belirlenmesi ve Serolojik Tanı Üzerinde Etkinliğinin Araştırılması. Tübitak Tovag Proje; 2019, Proje No: 117O884.

- Tahiri S., Naoui H., Iken M., Azelmat S., Khallayoune M., Bouchri, M., et al. Genotyping of human *Echinococcus granulosus* cyst in Morocco. *J Parasit Dis.*2019;43(4):560-565.
- Tamarozzi F., Akhan O., Cretu CM., Vutova K., Akinci D., Chipeva R., et al. Prevalence of abdominal cystic echinococcosis in rural Bulgaria, Romania, and Turkey: a cross-sectional, ultrasound-based, population study from the heracles project. *Lancet Infect Dis* 2018;18(7):769-778.
- Tamarozzi F., Deplazes P., Casulli A. Reinventing the wheel of *Echinococcus granulosus* sensu lato transmission to humans. *Trends in Parasitology*, 2020;36(5):427-434.
- Taşbent FE., Yağcı B., Kadıyoran C., İyisoy MS. İHA ve Radyolojik Yöntemlerin Kistik Ekinokokkoz Ön Tanısındaki Etkinliklerinin Karşılaştırmalı Olarak Değerlendirilmesi. *Türkiye Parazitoloji Derg.* 2021;45(1):22-27.
- Thompson RCA., Lymbery AJ., Constantine CC. Variation in *Echinococcus*: towards a taxonomic revision of the genus. *Adv Parasitol.*1995;(35):145-175.
- Thompson RA., McManus DP. Towards a taxonomic revision of the genus *Echinococcus*. *trends in Parasitology*. 2002;18(10):452-457.
- Thompson RCA., Lymbery AJ. The nature, extent and significance of variation within the genus *Echinococcus*. *Adv Parasitol.* 1988;(27):209-258.
- Thompson RCA., McManus D. Aetiology: parasites and life-cycles. *World Organization for Animal Health*. [internet] 2001. Erişim tarihi:20.08.2022. Erişim adresi:https://researchrepository.murdoch.edu.au/id/eprint/13954/1/aetiology_parasites_and_life-cycle.pdf.
- Tınar R., Coşkun ŞZ. Hayvanlarda kist hidatik (*Echinococcoses*). *Türkiye Parazitoloji Derneği Yayını.* 1991;(10):125-128.
- Torkamanian Afshar MT., Yıldız R., Cengiz ZT., Aydemir S., Şahin M. Ağrı İli ve İlçelerinde Sokak Köpeklerinde Saptanan Gastrointestinal Helmintler ve Zoonotik Önemi. *Turkiye Parazit Derg.* 2022;46(1):34-38.
- Topluoğlu S. Türkiye'de Kistik Ekinokokkoz Mevcut Durum Raporu. *Turkish Bulletin Of Hygiene And Experimental Biology.* 2020; 77(3):1-52.
- Toulah FH., El Shafei AA., Alsolami MN. Prevalence of hydatidosis among slaughtered animals in Jeddah, Kingdom of Saudi Arabia. *J Egypt Soc Parasitol.* 2012;42(3):563-572.
- Umhang G., Chihai O., Boué F. Molecular characterization of *Echinococcus granulosus* in a hyperendemic European focus, the Republic of Moldova. *Parasitol Res.* 2014;113(12):4371-4376.
- Umhang G., Richomme C., Boucher JM., Hormaz V., Boué F. Prevalence survey and first molecular characterization of *Echinococcus granulosus* in France. *Parasitol Res.* 2013;112(4):1809-1812.
- Umhang G., Richomme C., Hormaz V., Boucher JM., Boué F. Pigs and wild boar in Corsica harbor *Echinococcus canadensis* G6/7 at levels of concern for public health and local economy. *Acta Trop.* 2014;133:64-68.

- Unat EK. Unat'ın Tıp Parazitolojisi. 4. Baskı. İstanbul: İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa, 1991.
- Ütük AE., Şimsek S. Echinococcus ve suş kavramı. Türkiye Parazit Derg, 2008;32:35-41.
- Varcasia A, Canu S, Lightowlers MW, Scala A, Garippa G Molecular characterization of *Echinococcus granulosus* strains in Sardinia. J Parasitol Res, 2006;98(3):273-277.
- Villeneuve A., Polley L., Jenkins E., Schurer J., Gilleard J., Kutz S., et al. Parasite prevalence in fecal samples from shelter dogs and cats across the Canadian provinces. Parasites vectors. 2015;8(1):1-10.
- Woolsey I. D., Miller AL. Echinococcus granulosus sensu lato and Echinococcus multilocularis: A review. Research in veterinary science.2021;135(1):517-522.
- Xhaxhiu D., Kusi I., Rapti D., Kondi E., Postoli R., Rinaldi L., et al. Principal intestinal parasites of dogs in Tirana, Albania. Parasitol Res. 2011;108(2):341-353.
- Xian J., Wang N., Zhao P., Zhang Y., Meng J., Ma X., et al. Molecular characterization and immune protection of the 3-hydroxyacyl-CoA dehydrogenase gene in *Echinococcus granulosus*. Parasites Vectors. 2021;14(1):1-11.
- Yalçinkaya İ. Akciğer Hidatik Kisti. TÜSAD Yayınları; 2016.
- Yaman M. Kistik ekinokokkozis ve kontrol çalışmaları. YYU Veteriner Fakültesi Dergisi. 2011;22(2):121-125.
- Yang D., Zhang T., Zeng Z., Zhao W., Zhang W., Liu, A. The first report of human-derived G10 genotype of *Echinococcus canadensis* in China and possible sources and routes of transmission. Int J Parasitol Parasites Wildl.2015;64(5):330-333.
- Yılmaz H., Cengiz Z.T. Parazitoloji ve Bulaşım. Yalçinkaya İ. (Editör). Akciğer Hidatik Kisti. TÜSAD Eğitim Kitapları Serisi. TÜSAD; Ekim 2016.
- Zhang W., Li J., McManus DP. Concepts in immunology and diagnosis of hydatid disease. Clin Microbiol Rev.2003;16(1):18-36.
- Zhenghuan W., Xiaoming W., Xiaoqing L. Echinococcosis in China, a review of the epidemiology of *Echinococcus* spp. Ecohealth. 2008;5(2):115-126.
- Zhong X., Wang N., Hu D., Wang J., Liu T., Gu X., at al. Sequence analysis of cytb gene in *Echinococcus granulosus* from Western China. The Korean journal of parasitology. 2014;52(2):205-209.
- Ziaei H., Fakhar M., Armat S. Epidemiological aspects of cystic echinococcosis in slaughtered herbivores in Sari abattoir, North of Iran. Iran J Parasitol. 2011;35(2):215-218.

EKLER

EK 1: Etik Kurul Raporu

EK 2: Tez Orjinallik Raporu



T.C.
VAN YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ
Sağlık Bilimleri Enstitüsü



G19 –TEZ ORJİNALLİK RAPORU

Tez Başlığı / Konusu	Ağrı yöresinde köpeklerde <i>Echinococcus granulosus</i> yumurtaları ile koyun ve sığırlardan elde edilen kistik Ekinokokkoz izolatlarının cytb gen bölgesinin moleküler yöntemlerle araştırılması			
İntihal taraması yapılan bölümler ve sayfa sayıları				
Kapak sayfası	Giriş	Ana bölümler	Sonuç bölümleri	Toplam sayfa sayısı
13	2	50	2	81
İntihal taraması yapılan program		Taramanın yapıldığı tarih		Benzerlik oranı %
Turnitin		14/11/2022		19%
*Uygulanan filtreler aşağıda verilmiştir:				
- Kabul ve onay sayfası hariç, - Teşekkür hariç, - İçindekiler hariç, - Simge ve kısaltmalar hariç, - 7 kelimeden daha az örtüşme içeren metin kısımları hariç (Limit match size to 7 words) - Gereç ve yöntemler hariç, - Kaynakça hariç, - Alıntılar hariç, - Tezden çıkan yayınlar hariç,				
Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Lisansüstü Tez Orjinallik Raporu Alınması ve Kullanılmasına İlişkin Yönergeyi inceledim ve bu yönergede belirtilen azami benzerlik oranlarına göre tez çalışmamın herhangi bir intihal içermediğini; aksinin tespit edileceği muhtemel durumda doğabilecek her türlü hukuki sorumluluğu kabul ettiğimi ve yukarıda vermiş olduğum bilgilerin doğru olduğunu beyan ederim. Gereğini bilgilerinize arz ederim. Rahmi YILDIZ İmza				

Öğrencinin Adı Soyadı	Rahmi YILDIZ
Anabilim Dalı	Tıbbi Parazitoloji ABD
Öğrenci No	18930002019
Programı	☐ Yüksek Lisans ☒ Doktora

DANIŞMAN ONAYI UYGUNDUR	ENSTİTÜ ONAYI UYGUNDUR
(Unvan, Adı Soyadı, İmza)	(Unvan, Adı Soyadı, İmza)