



T.C.  
ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLER ENSTİTÜSÜ  
TIBBİ PARAZİTOLOJİ ANABİLİM DALI  
TPR-D-2015-0002

**AYDIN/TÜRKİYE'DE *Echinococcus granulosus*'un  
MİTOKONDRIYAL SİTOKROM C OKSİDAZ SUBÜNİT 1  
GEN BÖLGESİNİN SEKANSLANARAK MOLEKÜLER  
KARAKTERİZASYONUNUN ARAŞTIRILMASI**

**AYLİN ORAL BABAOĞLU**

**DANIŞMAN  
Prof. Dr. HATİCE ERTABAKLAR**

**AYDIN-2015**

T.C.  
ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLER ENSTİTÜSÜ  
TIBBİ PARAZİTOLOJİ ANABİLİM DALI  
TPR-D-2015-0002

**AYDIN/TÜRKİYE'DE *Echinococcus granulosus*'un  
MİTOKONDRIYAL SİTOKROM C OKSİDAZ SUBÜNİT 1  
GEN BÖLGESİNİN SEKANSLANARAK MOLEKÜLER  
KARAKTERİZASYONUNUN ARAŞTIRILMASI**

**AYLİN ORAL BABAOĞLU**

**DANIŞMAN  
Prof. Dr. HATİCE ERTABAĞLAR**

**AYDIN-2015**

## ÖNSÖZ

Bu tez, Adnan Menderes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tıbbi Parazitoloji Anabilim Dalı tarafından yürütülen “Aydın/Türkiye’de *Echinococcus granulosus*’un mitokondrial sitokrom C oksidaz subunit 1 gen bölgesinin sekanslanarak moleküler karakterizasyonunun araştırılması” isimli tez projesi kapsamında hazırlanmıştır. Tez çalışması sırasında santrifüj, vortex, pipet, gibi alet ve malzemeler açısından, Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Parazitoloji Anabilim Dalı’nın olanaklarından yararlanılmıştır. Bu tez, Adnan Menderes Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri kapsamında TPF-13036 numaralı tez projesi olarak desteklenmiştir.

*Echinococcus granulosus* insanlarda ve otçul hayvanlarda kistik ekinokokkoz (kist hidatik) hastalığının etkeni bir sestodtur. Parazitin erişkin formu köpeklerin, kurt ve çakalların ince bağırsağında parazitlenmektedir. Larva şekli ise insan, koyun, sığır gibi memelilerde çeşitli organ ve dokulara yerleşip kist hidatik adı verilen içi sıvı dolu kistlere yol açmaktadır. Hayvancılığın yaygın olduğu, sokak köpeklerinin çok görüldüğü ülkemizde kist hidatik hastalığı Doğu bölgelerimizde daha fazla olmak üzere yaygın olarak görülmektedir. Parazitin bugüne kadar genetik çeşitliliğe dayanarak 10 suş veya genotipi (G1-G10) tanımlanmıştır. Bu çalışma Türkiye’deki suşların tespit edilmesine yönelik bir çalışma olup endemik bir bölge olan Aydın’da Adnan Menderes Üniversitesi’ne başvuran kist hidatikli hastalardan alınan kist örnekleri ile çalışılmıştır. Kiste ait protoskolekslerden DNA elde edilerek, bu DNA’larda mitokondriyal sitokrom C oksidaz subunit 1 gen bölgesi çoğaltılmıştır. Sekans analizi yapılan örnekler gen bankasında bulunan mevcut suşlar ile karşılaştırılmıştır. Türkiye’de bu konuda yapılmış çok az sayıda çalışma bulunmaktadır. Elde edilen veriler sayesinde endemik bir bölge olan Aydın’da hangi suşun baskın olduğu saptanmıştır. Sonuçlar epidemiyolojik verilerle birleştirilerek bundan sonra alınacak koruyucu önlemlerde yol gösterici olacaktır.

## İÇİNDEKİLER

	Sayfa
	No
KABUL ve ONAY .....	i
ÖNSÖZ.....	ii
İÇİNDEKİLER.....	iii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ.....	v
TABLolar DİZİNİ.....	vii
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	viii
1. GİRİŞ.....	1
1.1. Genel bilgiler .....	1
1.1.1. Tarihçe.....	1
1.1.2. Taksonomi .....	2
1.1.3. Yapı .....	3
1.1.4. Yaşam Döngüsü .....	5
1.1.5. Epidemiyoloji .....	9
1.1.5.1. Dünyada Kistik Ekinokokkoz .....	9
1.1.5.2. Türkiye’de Kistik Ekinokokkoz .....	12
1.1.6. Klinik .....	14
1.1.7. <i>Echinococcus granulosus</i> suşları.....	17
1.1.8. <i>Echinococcus</i> tür ve suşlarının tanımlanmasında kullanılan moleküler yöntemler.....	24
1.1.9. Tanı.....	29
1.1.10. Tedavi.....	34
1.1.11. Bulaş Yolları.....	36
1.1.12. Korunma ve kontrol.....	37
2. GEREÇ VE YÖNTEM.....	40
2.1. Örnekler.....	40
2.2. DNA izolasyonu.....	40
2.2.1. DNA izolasyonunda kullanılan malzemeler .....	40
2.2.2. DNA izolasyonunun yapılışı .....	41
2.2.3. DNA’ların agaroz jelde yürütülmesi .....	42
2.3. PCR .....	42

2.3.1. PCR’da kullanılan malzemeler .....	42
2.3.2. PCR için mastermix hazırlanması .....	43
2.3.3. PCR protokolü .....	43
2.3.4. PCR ürünlerinin agaroz jelde yürütülmesi .....	43
2.4. Sekans analizi.....	44
3. BULGULAR .....	45
3.1. PCR Bulguları .....	45
3.2 Sekanslar ve Filogenetik Analiz .....	46
3.3. Sıralama “Alignment” Bulguları .....	48
3.4. BLAST Analizi .....	50
4. TARTIŞMA .....	55
5. SONUÇ .....	68
ÖZET .....	69
SUMMARY.....	71
6. KAYNAKLAR .....	73
ÖZGEÇMİŞ.....	96
TEŞEKKÜR .....	100

## SİMGELER VE KISALTMALAR

ABD	Amerika Birleşik Devletleri
ATP6	Adenozin trifosfat 6
cox1	Mitokondriyal sitokrom c oksidaz subunit I
cytb	Sitokrom b
bp	Base pair (baz çifti)
DD	Double diffusion
dk	Dakika
DNA	Deoksiribonükleik Asit
dNTP	Deoksiribonükleotid trifosfat
DSÖ	Dünya Sağlık Örgütü
ef1a	Human elongation factor one alpha
ELISA	Enzyme Linked Immunosorbent Assay
ID	İmmüdifüzyon
IE	İmmünelektroforez
IFAT	İndirekt Floresan Antikor Testi
IHA	İndirekt Hemaglutinasyon
ITS1	rDNA internal transcribed spacer 1
KE	Kistik Ekinokokkoz
LAT	Lateks aglutinasyon testi
Nad1	Nikotinamid adenin dinükleotid (NADH) dehidrogenaz 1
PAIR	Ponksiyon-Aspirasyon- Enjeksiyon-Reaspirasyon
PBS	Phosphate Buffer Saline (Fosfat tampon solüsyonu)
PCR	Polymerase Chain Reaction
pmol	Pikomol
RAPD	Random Amplified Polymorphic DNA
rDNA	Ribozomal deoksiribonükleik asit
RE	Restriksiyon enzimi

RFLP	Restriction Fragment Length Polymorphism
rRNA	Ribozomal ribonükleik asit
rrnS	12 S rRNA gene
sn	Saniye
SSCP	Single Stranded Conformation Polymorphism
TBE	TRIS borate–EDTA solüsyonu
U	Ünite
US	Ultrasonografi
USA	United States of America
UV	Ultraviyole
V	Volt
WHO	World Health Organisation

## TABLULAR

	<b>Sayfa</b>
	<b>No</b>
Tablo 1. <i>E. granulosus</i> 'da gözlenen fenotipik farklılıklar .....	18
Tablo 2. Dünyada günümüze kadar saptanan <i>E. granulosus</i> suşlarının konakları ve görüldüğü bölgeler.....	24
Tablo 3. Mitokondriyal sitokrom c oksidaz subunit 1 (cox1) gen bölgeleri referans dizileri.....	44
Tablo 4. Referans sekanslar ve bu çalışmada elde edilen sekansların sıralaması “alignment” .....	48
Tablo 5. İzolat 19 (G1) ve 12 (G1) sekansları ile G1, G2 ve G3 referansları arasındaki nükleotit farklılıkları.....	50
Tablo 6. İzolat 1(G6/7) ve 33 (G6/7) sekansları ile referans G6 ve G7 arasındaki nükleotit farklılıkları.....	50
Tablo 7. İzolat 1(G6/7)'in BLAST analizi sonucuna benzerlik gösterdiği sekanslar ve özellikleri.....	51
Tablo 8. İzolat 33(G6/7)'ün BLAST analizi sonucuna benzerlik gösterdiği sekanslar ve özellikleri.....	52
Tablo 9. İzolat 19 (G1)'un BLAST analizi sonucuna benzerlik gösterdiği bazı sekanslar ve özellikleri.....	53
Tablo 10. İzolat 12 (G1)'nin BLAST analizi sonucu %100 benzerlik gösterdiği 2 sekans ve özellikleri.....	54
Tablo 11. Dünyada moleküler çalışmalarla elde edilen <i>E. granulosus</i> genotiplendirme verileri.....	66



## ŞEKİLLER

## Sayfa

## No

Şekil 1. <i>E. granulosus</i> 'un erişkini .....	3
Şekil 2. <i>E. granulosus</i> 'un protoskoleksleri .....	5
Şekil 3. <i>E. granulosus</i> 'un yaşam döngüsü .....	8
Şekil 4. Bazı <i>E. granulosus</i> izolatlarının PCR sonrası jel görüntüsü .....	45
Şekil 5. Bazı <i>E. granulosus</i> izolatlarının PCR sonrası jel görüntüsü .....	46
Şekil 6. İzolatların filogenetik ilişkisi .....	47
Şekil 7. İzolat 1 (G6/7)'in BLAST analizi sonucu.....	51
Şekil 8. İzolat 33 (G6/7)'ün BLAST analizi sonucu.....	52
Şekil 9. İzolat 19 (G1)'un BLAST analizi sonucu.....	53
Şekil 10. İzolat 12 (G1)'nin BLAST analizi sonucu.....	54

# 1. GİRİŞ

## 1.1. Genel Bilgiler

### 1.1.1. Tarihçe

*Echinococcus granulosus* (*E. granulosus*), Hippocrates'ın (M.Ö. 460-377) sığır ve domuzda hidatik kistin varlığını bildirmesi ile tanınmıştır. İnsan karaciğerinde saptadığı hidatik kisti “su dolu kese” (jecur aqua repletum) olarak tanımlamıştır. Aristoteles (M.Ö. 384-322) su kesesinin karaciğer ve akciğerlerde yıkım yaptığını, Galenos ise (131-201) sığırların karaciğerinde hidatik keseleri gördüğünü bildirmiştir (Merdivenci 1976).

Kistik ekinokokkozun (KE) zoonotik olduğu Francesco Redi tarafından 1684 yılında belirtilmiş, 1685’de Hartmann ve 1691’de Tyson bu düşünceyi desteklemiştir. Hartmann 1694 yılında dünyada ilk defa erişkin ekinokoku köpek bağırsağında göstermiştir. Pallas 1760’da ilk kez kistlerin parazit özelliğini bildirmiş, seröz keselerle kistte oluşan yavru keseleri tanımlamıştır. Goeze 1780’de hidatik kist içindeki protoskoleksleri saptamış, 1782’de skoleks ve çengelleri ayrıntılarıyla incelemiştir. Batsch 1786 yılında köpeğin bağırsağındaki küçük şerit türü ile evcil otçul hayvanların ve insanın değişik organlarında oluşan hidatik keselerin aynı parazit türünün farklı gelişim evresine ait olduklarını ilk kez bildirmiş ve buna *Hydatigena granulosa* adını vermiştir. Gmelin 1790’da parazite *Taenia granulosa* ismini vermiştir. Rudolphi 1801’de köpeklerden elde ettiği erişkin şerite “*Echinococcus*” adını vermiş ve larvalarının KE’ya neden olduğunu saptamıştır. İnsandaki *Echinococcus* türüne 1810’da *Echinococcus hominis*, evcil çiftlik hayvanlarındaki türüne ise *Echinococcus veterinorum* ve *Echinococcus simiae* adını vermiştir. Siebold 1853’de şeritin yumurtalarındaki altı çengelli embriyonu bildirmiş ve bununla şeritin barsak villuslarından oluşma kuramı yıkılmıştır. Siebold köpek yavrularına ve tilkiye koyun ve sığır karaciğerinden aldığı kistleri yedirmiş, deneysel olarak ilk kez erişkin parazitleri elde edip bunları *Taenia echinococcus* olarak adlandırmıştır (Merdivenci 1976, Tınar 2004).

Kistik ekinokokkozun serolojik tanısı ile ilgili çalışmalar ilk kez 1906’da Guedini ve 1908’de Apphaite ve Lorentz ile başlamıştır (Tınar 2004).

Kamile Aygün'ün 1939'da ilk hidatik kist olgusunu bildirmesi ile ülkemizde hastalık önem kazanmış, Muhiddin Ülker ve arkadaşları tarafından Türk Hidatidoloji Cemiyeti kurulmuş (1957-1978), Türk Hidatidoloji Dergisi yayınlanmaya başlamıştır (1962-1978) (Unat 1991).

### 1.1.2. Taksonomi

- Phylum (Alem) : Plathelminthes
- Class (Sınıf) : Cestoda
- Subclass (Alt sınıf) : Eucestoda
- Order (Takım) : Cyclopylidea
- Family (Aile) : Taenidae
- Genus (Cins) : *Echinococcus*
- Species (Tür) : *granulosus* (Batch,1786)  
*multilocularis* (Leuckart,1863)  
*oligarthrus* (Diesing,1863)  
*vogeli* (Rausch ve Bernstein,1972)

*Echinococcus* türlerinin erişkin ve larval formlarının morfolojik karakterleri hakkında yakın döneme kadar çok az bilgi olduğundan, 1950'lere kadar *Echinococcus granulosus*'un insanlarda unilokuler ve alveolar ekinokokkoz'dan sorumlu olduğu sanılmaktaydı. *Echinococcus multilocularis*'in 1957'de alveolar ekinokokkozdan sorumlu olduğu ve yaşam döngüsü açıklanmıştır. İnsan ve toynaklılardan elde edilen unilokuler kistlerin morfolojik olarak birbirinden ayırt edilememesi nedeniyle *Echinococcus* türleri sınıflandırılmamıştır. Alttürlerin sınıflamasında ise ara konak özelliklerinin temel alınması gerektiği belirtilmiştir. Sonuç olarak 1970 yıllarında *Echinococcus* cinsinin morfolojik olarak 4 türü bilinmekteydi (*E.granulosus*, *E.multilocularis*, *E.oligarthrus*, *E.vogeli*). Moleküler çalışmalar sonucunda *E.granulosus*, ara konaklardaki özelliklerine göre koyun, at, inek, domuz, deve, geyik ve aslan suşlarına ayrılmıştır. Aslan suşunun ise kesin konağa yerleştiği bildirilmiştir (Tınar 2004, Nakao ve ark. 2013).

Avustralyalı araştırmacılar 1990 yıllarında (Bowles ve ark. 1992), mitokondriyal sitokrom c oksidaz subunit 1 (cox1, CO1) ve nikotinamid adenin dinükleotit dehidrogenaz (NADH) subunit 1 (nad1, ND1) gen dizilerini kullanarak yaptıkları moleküler çalışmalarla

*Echinococcus* türlerinin taksonomik analizine öncülük etmişlerdir. Çalışmalar sonucunda *E. multilocularis*, *E. vogeli* ve *E. oligarthrus*'un birbirlerinden farklı oldukları ve *E. granulosus*'un G1–G10 genotiplerine ayrıldığı G9 suşunun (bilinmeyen suş) ise henüz net olarak tanımlanmadığı bildirilmiştir (McManus 2013, Nakao ve ark. 2013).

### 1.1.3. Yapı

Erişkin: *E. granulosus* baş (skoleks), boyun ve 3-4 halkalı gövdeden (strobila) oluşur. Boyu 2,5-5,5 mm, eni 0,6 mm'dir. Skoleks 0,26-0,36 mm çapındadır ve dört adet 0,10-0,13 mm çapında kaslı çekmeni vardır. Rostellumda iki sıra 28-50 tane çengel dizilidir ve birinci sırasındakiler daha büyüktür. Boyun bölgesi çok kısa olup kopan halkaların yerine buradan tomurcuklanma ile yeni halkalar oluşmaktadır (Merdivenci 1976, Unat 1991).

Gövde genellikle üç, nadiren dört halkalıdır. Halkalardan ilki olgunlaşmamış, sonraki olgun ve sonuncusu ise gebe halkadır. Olgunlaşmamış halkada seksüel organlar gelişmemiştir. Olgun halkada seksüel organlar gelişmiş ve halkanın boyu eninin iki katıdır. Dişi döllenme organları gebe halkanın arka 1/3 kısmında yer alırlar. Yumurtalık halkanın ortasındadır ve kısa bir bağla bağlanmış olan iki yuvarlak kitleden oluşmuştur. Yumurtalığın arkasında ve halkanın ortasında vitellus salgı bezi ve bunların arasında Mehlis salgı bezleri bulunmaktadır. Testisler 30-42 adet küçük yuvarlaklar halinde halkanın içine dağılmıştır. Genital delik halkanın bir yanındadır ve arka yarısında dışarı açılmaktadır. Gebe halka (son halka) parazitin toplam uzunluğunun yarısı kadar veya daha büyüktür. Uterus halkanın ortasında uzanmakta olup yanlara kısa ve kör dallar verir. Uterusun içi yumurta ile doludur ve yumurtalar tamamen geliştiği zaman uterus son halkanın tümünü kaplar (Merdivenci 1976, Thompson 1995) (Şekil 1).



Şekil 1. *E. granulosus*'un erişkini

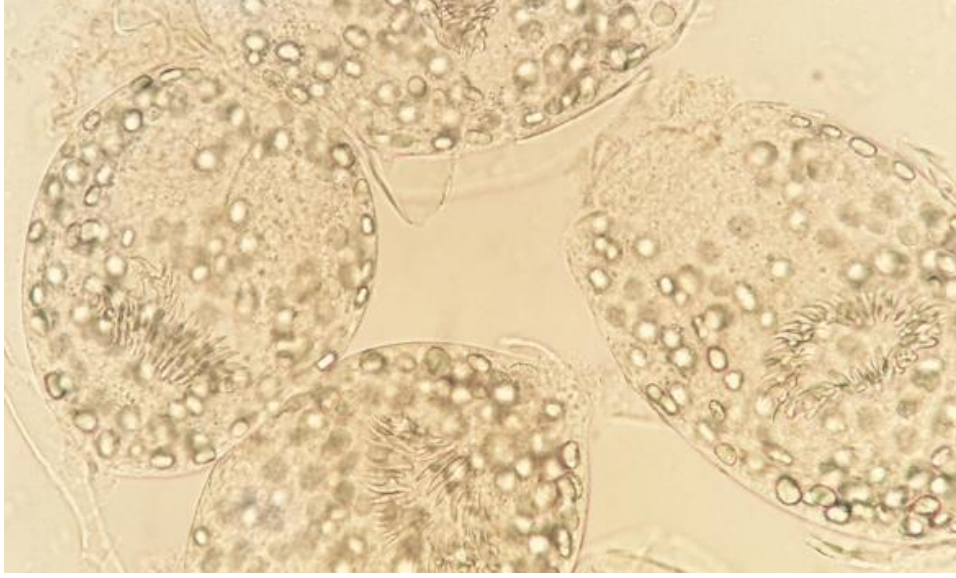
([http://www.phsource.us/PH/PARA/Diagnosing\\_Medical\\_Parasites.pdf](http://www.phsource.us/PH/PARA/Diagnosing_Medical_Parasites.pdf))

Yumurta: 28-36 µm çapında, koyu kahve renkli ve kalın çeperli olup yuvarlak veya oval şekildedir ve ışınsal çizgileri vardır. Kesin konaktan dış ortama, içinde altı çengelli embriyo (onkosfer, birincil larval evre) ve bu embriyoları saran keratinize yapıda embriyofor ile atılmaktadır. Embriyo etrafındaki embriyofor sayesinde dış koşullara karşı dayanıklıdır (Üner 1991). Embriyofor geçirgen olmayan özelliği ile yumurtanın +2°C'de 1,5-2 yıl canlılığını korumasını sağlar. Yumurta güneş ışığına maruz kaldığında kuruyarak, derin suda ise havasızlıktan canlılığını yitirmektedir. Nemli ortamda dört günde, nemsiz ortamda bir günde ölürken donma sıcaklıklarında ise canlılığını sürdürebilmektedir (Merdivenci 1976, Thompson 1995, Thompson ve McManus 2001).

Metasestod (ikincil larval evre): Uniloküler, içi sıvı dolu bir küre şeklindedir. Kist duvarı içten dışa germinal tabaka, laminar tabaka ve bunları çevreleyen konağa ait fibröz adventisiyel tabakadan oluşmaktadır (Thompson 1995). Kesenin iç yüzeyindeki germinal tabakanın (çimlenme zarı) yapısı, parazitin erişkin formunun tegüment yapısıyla aynı özelliklere sahiptir ve tomurcuklanma ile çimlenme kapsüllerini oluşturmaktadır. Süt beyazı veya sarımsı beyaz renkte ve 10-25 µm kalınlığındadır. Perinükleer tabakadaki farklılaşmamış hücrelerin proliferasyonu ile kiste bir sapla bağlı kapsüller oluşur ve bunların ortalarında zamanla bir boşluk meydana gelir. Bu boşlukta yeniden kapsüllerin oluşmasıyla çok sayıda protoskoleks gelişir. Germinal tabakada kapsüllerin oluşması içe doğru olmakta ve bazen ise dışa doğru büyüyerek dış yavru keseleri oluşturmaktadır (Merdivenci 1976). Birçok kütikül katlarından oluşan, esnek ve dayanıklı laminar tabaka, ince germinal tabakayı desteklemektedir. *Echinococcus* türlerinde laminar tabakanın periodic acid-Schiff (PAS) ile boyanması tanı için önemli bir özelliktir (Thompson 1995). Kistin etrafını sıkıca saran laminar tabaka bakteriler ve bazı maddelerin geçişini engellerken, kisti konağın immünolojik reaksiyonlarından korur (Merdivenci 1976). Adventisiyel (kütikül) tabaka en dışta, konak dokusundan oluşan, mukopolisakkarit yapıda bir tabakadır. Koruyucu özelliği, besin geçişine ve atıkların atılımına engel olmamaktadır (Thompson 1995, Üner 1991).

Protoskoleks: 0,14-0,20 mm boyunda, 0,12-0,16 mm eninde oval şekillidirler ve çimlenme kapsüllerinin içinde doğarlar (10-30 adet). Rostellum içeriye dönük olduğundan ortasında gibi görünen, herbiri 24-29 µm boyunda 32-40 tane çengeli ile dört adet çekmeni bulunmaktadır. Bir kist içinde iki milyondan fazla protoskoleks bulunabilir. Serbest haldeki protoskoleksler keseleşerek yeni çimlenme kapsüllerini oluşturabilir (Unat 1991) (Şekil 2).

Hidatik Sıvı: Hidatik kistlerin içi kaya suyu denen, duru ve saydam bir sıvı ile doludur. Endojen salgı ürünü olup kist çeperine belirli bir basınç yapar. Sıvının yoğunluğu 1007-1015 g/cm<sup>3</sup> pH 7,2-7,4'dür. Hidatik sıvı sterildir ve antijenik özellik gösterir, ısıtılınca pıhtılaşmaz (Merdivenci 1976).



Şekil 2. *E. granulosus*'un protoskoleksleri (10x20 büyütme, Orijinal)

#### 1.1.4. Yaşam Döngüsü

*E. granulosus*'un iki farklı yaşam döngüsü bildirilmiştir. Pastoral (kırsal) döngüde en önemli ara konak koyun olup ayrıca keçi, sığır, at, domuz da ara konaklık yapabilmektedir. Birçok Doğu Akdeniz ülkesinde enfeksiyonun koyunların dışında, develerde, keçilerde ve eşeklerde de sık görüldüğü bildirilmiş, Kuzey Afrika, İran ve Irak'da develerin akciğerlerinde de saptanmıştır (Eckert ve ark. 1984, Gottstein ve Reichen 1996). Silvatic (ormansal) döngüde ise kesin konak görevi kurtlarıdır. Ara konak ise vahşi tek tırnaklı ren geyiği olup bu döngü Kuzey Avrasya, İsveç, Norveç, Finlandiya, Danimarka, Kanada, Alaska'da görülmektedir (Markell 1992, Gottstein ve Reichen 1996).

*E. granulosus* iki farklı memeli konakta yaşam döngüsünü sürdürmektedir (Şekil 3). Kesin konak etoburların (carnivora) köpek giller (canidae) ailesinden köpek ve kurtlar, ara konak ise otoburlardır (herbivora). İnsanlar bu döngüye rastlantısal olarak girmektedir. Köpeğin, otoburların canlı protoskoleks içeren fertil hidatik kistli karaciğer ve akciğer gibi

organlarını yemesinden sonraki 24 saat içinde, protoskoleksler pepsin, pH ve safranin etkisiyle evajine olup bağırsak villusları arasına girerler (Özbilgin ve Kilimcioğlu 2007).

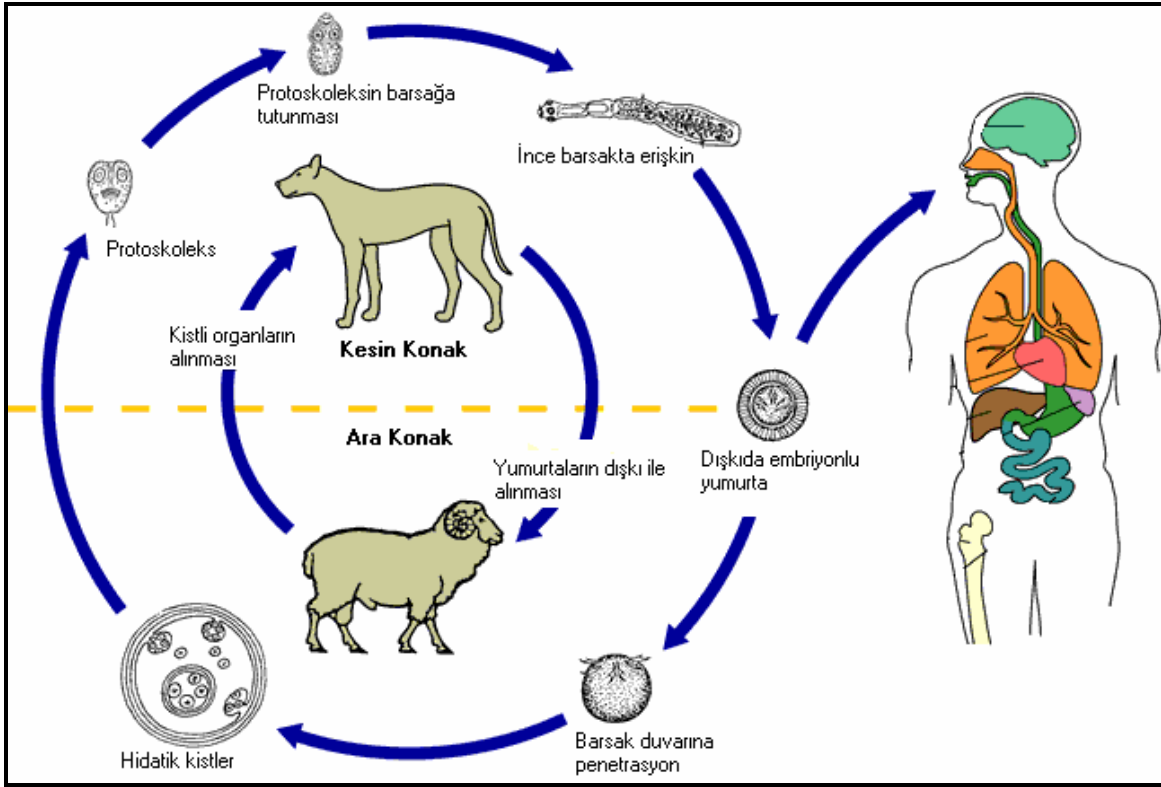
Protoskolekslerin çekmenler, rostellum ve çengellerin bulunduğu tepe bölgeleri mukopolisakkarit kaplı bir tabaka içine invagine durumda olduğundan evagine oluncaya kadar dış koşullardan etkilenmemektedirler. Ortamdaki ısı ve osmotik basınç değişiklikleri protoskolekslerin evaginasyonuna neden olmaktadır. *In vitro* çalışmalarda evaginasyonun 10-20°C'de sıcaklıkta birkaç günde meydana geldiği, fakat 10°C'nin altında oluşmadığı gözlenmiştir. Evaginasyon aerob ortamda altı saat ile üç günde meydana gelmektedir. Bazı enzimlerin ve safranin evaginasyonu uyardığı, ancak bunların mutlaka gerekli olmadığı bildirilmiştir. Evaginasyondan sonra oldukça aktif olan protoskolekslerin aktiviteleri sekiz gün sonra düşmektedir, enerji depolarının yenilenmesiyle aktiviteleri tekrar artmaktadır (Thompson 1995). Genç parazitler çekmenleri ile dokulara tutunurlar, tutunamayanlar ise dışkı ile dışarı atılırlar. Çengeller parazitin bağırsaklarda tutunmasına yardımcı olurlar. Olgun parazit ince barsağın 1/4 ön kısmına yerleşir (Thompson 1995, Özbilgin ve Kilimcioğlu 2007).

Erişkin parazitler hem germinal hem de somatik farklılaşma geçirirler. Germinal farklılaşmada halkalar oluşur ve olgunlaşır. Somatik farklılaşmada ise parazit boyca büyümekte ve segmentasyonla her halka arasında somatik sınırlar oluşmaktadır (strobilizasyon). Enfeksiyondan üç-dört gün sonra lateral boşaltım kanalları, yedi gün sonra ise posterior boşaltım kesesi belirginleşir. 10 günde skolekslerin boyunları uzar, 15-20 günde birinci halka oluşmaya başlar. 25. günde parazitte halka görülür ve 33-36 günde ise üç halkalı erişkin oluşur. Son halka gebe halkadır. Erişkin parazit hermafrodittir ve enfeksiyonun 34-58. günlerinde yumurta üretimi başlar, iki ay sonra gebe halkadaki uterus içinde 20-200 adet olgunlaşmış yumurta bulunur. Halkalar 70-95 gün sonra koparak dışkı ile dış ortama atılır ve 7-14 günde bir oluşup atılan gebe halkalar ile dış ortama yayılırlar. Erişkin parazit kesin konakta beş-altı ay yaşayabilmektedir. Enfekte köpeğin dışkısı ile atılan halkalar aktif hareketleri ile dışkının etrafına dağılırlar. Gebe halkaların bazıları dışkılayan enfekte köpeğin anüsünün etrafına yapışır. Kendi hareketleriyle anüs etrafındaki tüylere veya düşerek çevreye yayılmaktadır (Thompson 1995).

Yumurtalar fiziksel faktörlere karşı çok dayanıklı olup uygun çevre koşullarında enfektif özelliklerini dört ay koruyabilmektedirler. Yumurta ağız yolu ile alındıktan sonra yumurta çeperi, mide ve ince bağırsaklardaki enzimlerin ve safranin etkisi ile erir ve serbest hale geçen onkosfer çengel hareketi ve histolitik enzimlerin yardımıyla villöz epitelyuma penetre olur. Bulaştan 12 saat sonra bağırsak mukozasını delip vena porta yoluyla karaciğere gelir. Bazı onkosferler karaciğer intralobüler kapillerlerinde kalır ve çevresi mononükleer hücreler, lenfositler ve karaciğerin bağ dokusu ile sarılır. Parazitin toksik etkisi ile etrafındaki karaciğer hücreleri lizis olur. *İn vivo* ve *in vitro* çalışmalar *Echinococcus* onkosferlerinin ilk 14 gün içinde hücresel proliferasyon, onkosferal çengellerin dejenerasyonu, kas atrofisi, vezikülarizasyon, santral kavite oluşumu, germinal ve laminar tabakaların gelişimini tamamladığını göstermiştir. Embriyo ortada, etrafında içte fibroblast ve lökositlerin, dışta ise dejenere karaciğer hücreleri ile kan damarlarının görüldüğü ışınsal dizili endotel hücreleri ile sarılmış iki katlı yapı meydana gelir. Embriyo karaciğerde tutunabilirse 14 günde kese oluşur. 21. günden sonra kese 0,25-0,35 mm çapa ulaşır ve içinde sıvı birikmeye başlar. Kesenin çapı 60.günden sonra 10-30 mm olup çeperi belirginleşmeye başlar, 90. günde çapı 40-50 mm olur ve çeperin katları belirginleşmiştir. Dıştan keseyi saran ışınsal dizilişte olan endotel hücrelerinin yaptığı katman daire biçiminde dizilmiş hücrelerden oluşmuş fibröz dokuya dönüşür. Bunun üzerinde kalan karaciğer hücrelerinde basınç nedeniyle atrofi meydana gelir. Beş altı ay sonra bağ doku katmanı tamamen fibröz kapsüle dönüşmüştür. Beş ayda bir cm çapa ulaşan kist 10 yıl boyunca gelişimini yavaş yavaş sürdürür ve litrelerce sıvı içerebilir. Vücutta yerleştiği yere bağlı olarak büyüklüğü değişmektedir. Vücudun bazı bölgelerinde rahat büyüyemez. Çimlenme zarında çekirdeklerin sayısının artmasıyla yüzeyde kabarıklık oluşur. Her bir çekirdekten içinde 2-40 adet protoskoleks olan bir tane çimlenme kapsülü oluşur. İnce bir bağ ile kapsüller çimlenme zarına tutunur ve sonra ayrılırlar. Çeperi ince ve hiyalen yapıda olan embriyonel protoskoleksler çimlenme kapsülünün iç duvarından tomurcuklanırlar. Çimlenme kapsülünün içe dönmesi ile oluşan kız kistler protoskoleks üretebilirler. Bunların etrafında laminar membran gelişirse minyatür hidatik kist olurlar. Bazı kistlerde çimlenme kapsülü gelişmez veya çimlenme kapsülü protoskoleks üretemez. Ayrıca hidatik kist kalsifiye veya enfekte olursa steril (protoskoleks içermeyen) olabilmektedir. Hidatik kistin kemiğe yerleşmesi durumunda kisti sınırlayan laminar membran gelişemez, kist kemik boşluğuna ve etrafa yayılır. Kist içine doğru oluşan çimlenme kapsüllerine iç kız vezikül, dokuya doğru oluşanlara dış kız vezikül denmektedir (Merdivenci 1976, Markell 1992).



Gelişen kistin tipinin farklı türler arasında belirgin olarak değişiklik gösterdiği ve insanlarda kist içinde protoskoleks gelişimi için gerekli sürenin bilinmediği, ancak enfeksiyondan sonra en az 10 ay geçmesi gerektiği bildirilmiştir (Eckert ve Deplazes 2004). Protoskoleks içeren kistlerin farelerde altı ayda, domuzlarda 10-12 ayda, koyunlarda 2-4 yılda oluştuğu bilinmektedir (Eckert ve ark. 2001). Karaciğerde tutunamayan embriyo vena cava inferior (sağ kalp yolu) ile akciğere ulaşır, akciğerlere tutunamaz ise sistemik arteriyel dolaşıma katılarak böbrek, kas, dalak, beyin, kemik gibi çeşitli organlara giderek yerleşebilmektedir. Yerleştiği organda olgunlaşma süresi ise değişkendir (Merdivenci 1976).



Şekil 3. *E. granulosus*'un yaşam döngüsü

([http://www.phsource.us/PH/PARA/Diagnosing\\_Medical\\_Parasites.pdf](http://www.phsource.us/PH/PARA/Diagnosing_Medical_Parasites.pdf))

## 1.1.5. Epidemiyoloji

### 1.1.5.1. Dünyada Kistik Ekinokokkoz

Kistik ekinokokkozun özellikle ekonomisi hayvancılığa dayalı ülkeler başta olmak üzere, dünyanın hemen her ülkesinde görüldüğü bilinmektedir. Ilıman kuşakta bulunan Avrasya (Akdeniz ülkeleri, Balkan ülkeleri, Rusya, Çin), Orta Asya, Orta Doğu, Afrika, Avustralya, Yeni Zelanda, ABD ve Güney Amerika'nın bazı bölgelerinde enfeksiyonun endemik olarak görüldüğü, birçok bölgede sporadik olarak saptandığı, İzlanda ve Grönland gibi adalarda ise parazite hiç rastlanmadığı bildirilmektedir (Eckert ve ark. 2001).

İspanya, İtalya, eski Yugoslavya, Yunanistan, Türkiye ve eski Sovyetler Birliği'nin Avrupa dışında kalan bölgesinde *E. granulosus*'un yaşam döngüsü sıklıkla, köpek ile koyun arasında, Batı Avrupa ve İrlanda'da ise köpek ile atlar arasındadır. Belçika, Almanya ve İsviçre'de köpek-sığır döngüsüne rastlanmaktadır. Köpek-domuz döngüsü ise Polonya, Macaristan gibi Doğu Avrupa ülkelerinde ve eski Sovyetler Birliği'nde bildirilmiştir. Avustralya'da koyun-köpek döngüsünün yanında kanguru ve dingo arasında, İngiltere'de ise koyun ve köpek ile at ve köpek arasında bir döngünün varlığı bilinmektedir (Eckert ve ark. 1984, Gottstein ve Reichen 1996).

Çin, Kamboçya, Vietnam, Filipinler, Tayvan, Endonezya, İran, Hindistan, Nepal, Pakistan gibi ülkelerde ve Kuzey Afrika ülkelerinde KE prevalansının yüksek olduğu, konak-parazit ilişkisinin Orta Doğu ülkeleri ile benzerlik gösterdiği görülmüştür. Enfeksiyon Doğu Afrika'daki evcil çiftlik hayvanlarında da yaygındır (Eckert ve ark. 1984).

Amerika: Kuzey Amerika'da en fazla geyik suşu ve koyun suşu görülmektedir. İlk kez Kanada'da 1950'li yıllarda saptanmıştır. 1960'lı yıllarda ABD'de birçok olgu bildirilmiştir. Enfeksiyonun Avustralya'lı koyun köpekleri ile koyunlara bulaştığı ve koyun ticaretiyle yayıldığı saptanmıştır. Hastalığın daha endemik olduğu bölgelerden Amerika'ya gelen göçmenlerin bulunduğu bölgelerde sık rastlanılmaktadır ve kontrol altına alındığı düşünülen bölgelerde tekrar ortaya çıkmıştır (Markell 1992, Moro ve Schantz 2009, Grosso 2012).

Güney Amerika'ya, koyun ticaretiyle giren koyun suşu, Peru, Şili, Arjantin ve Brezilya'da yaygın olarak görülmektedir (Eckert ve ark. 2001). Orta ve Güneybatı Peru'da

KE'un cerrahi insidansı 100 000'de 1-2, asemptomatik enfeksiyon oranı %3-9,3 olarak saptanmıştır (Moro ve ark.1999, Grosso ve ark. 2012). Büyük bir endemik bölge olan Güneybatı Şili'de 2005 yılında cerrahi insidans 100 000'de 6-20, bazı bölgelerde bu sayı 100 000'de 162 bulunmuştur. Hastalığın prevalansı endemi derecesine göre 100 000'de 1,4-404 arasında değişmektedir (Grosso ve ark. 2012). İnsanlardaki seroprevalans ise kırsal bölgede %6, kentsel bölgede %3,5 olarak bildirilmiştir (Pastore ve ark. 2003).

Avustralya: Vahşi yaşamda enfeksiyonun yayılmaması ve etkili kontrol programları sayesinde 1996 yılında Tazmanya'da *E. granulosus* enfeksiyonu ortadan kalkmıştır (Jenkins 2005, Thompson ve Jenkins 2014). Güneydoğu Avustralya, Batı Avustralya'da Perth'in güneyi gibi vahşi yaşam alanları yüksek riskli bölgelerdir (Jenkins ve Macpherson 2003). Kesin konak vahşi köpekler, ara konaklar ise kangurulardır (Grainger ve Jenkins 1996, Jenkins ve Morris 2003). Koyun sürülerinin vahşi köpekler tarafından saldırıya uğraması, enfekte vahşi köpeklerin otlaklara ekinokok yumurtalarını bulaştırması, tilki ve vahşi köpeklerin şehirlerin eğlence alanlarındaki çöplerde yiyecek aramaları nedeniyle bu hayvanlar evcil çiftlik hayvanları, köpekler ve insanlara enfeksiyonun bulaşmasında sürekli bir kaynağırlar (Grainger ve Jenkins 1996, Jenkins 2005, Thompson ve Jenkins 2014, Grosso ve ark. 2012).

Asya: Orta Asya'da Sovyet yönetiminin sürdüğü 1991'e kadar cerrahi insidans 100 000'de 1,5 iken Sovyetler Birliği'nin çökmesinden sonra yeni kurulan bağımsız devletlerde 100 000'de 10 olarak bildirilmiştir. Kazakistan'da 100 000'de 13, Kırgızistan'da 100 000'de 20 ve Tacikistan'da 100 000'de 27 olarak saptanmıştır. Özbekistan'da 2001-2006 yılları arasında cerrahi tedavi 4 kat artmıştır (Torgerson ve ark. 2006). Suriye ve İsrail'in kuzey bölgeleri, Filistin'in batı bölgelerinde çiftçilik ve göçebe hayatı nedeniyle KE endemik bir hastalıktır. Yıllık cerrahi prevalans 1990 ortalarında Jerusalem'de 100 000'de 1,76, Filistin'in bazı bölgelerinde 3,1-5,1 arasında rapor edilmiştir. İnsanlarda enfeksiyon, Kuzey İsrail'de 100 000'de 1,5, Güney İsrail'de 0,68 saptanmıştır (Shimshony 1997, Grosso ve ark. 2012). Çin kistik ekinokokkoz için en önemli endemik bölgelerden biridir. En endemik alanları Batı Xinjiang, Ningxia ve Moğolistan'dır. En yüksek prevalans oranları ise Güneybatı Qinghai ve Kuzeybatı Sichuan gibi kırsal alanlar ile Güney Gansu'dur (Bart ve ark. 2006). Son yüzyılda yaklaşık 35,000 olgu cerrahi olarak tedavi edilmiştir. Xinjiang'da prevalans 100 000'de 80 olarak saptanmıştır (Grosso ve ark. 2012).

Afrika: İnsanlar ve köpeklerin yakın temasda olduğu Kenya Turkana bölgesinin hiperendemik olduğu bildirilmiştir (Markell 1992). Libya'nın kuzey kıyılarında 36 köyde 20200 kişiye yapılan ultrason sonucunda, enfeksiyon prevalansı %1,7 bulunmuştur (Shambesh ve ark. 1999). Doğu Libya'da enfeksiyon insidansı 100 000'de 4,2-4,5 olarak bildirilmiştir (Shambesh ve ark. 1997, Tashani ve ark. 2002). KE Mısır'da daha az görülmektedir. Yıllık cerrahi insidans oranları 100 000'de 1,3-2,6 olarak bildirilmiştir (Kandeel ve ark. 2004). Tunus'da hastaların %94,7'sinin koyun beslediği ve çiftlik çalışanlarının %58,3'ünün seropozitif olduğu saptanmıştır. Yıllık cerrahi insidansı 100 000'de 15'dir. Cezayir'de son verilere göre hastalık insidansı 100 000'de 3,6-4,6'dır (Grosso ve ark. 2012). Fas'da insanlarda yıllık cerrahi olgu sayısı 100 000'de 3,6-15,8 olarak bildirilmiştir (Sadjjadi 2006).

Avrupa: Enfeksiyon İrlanda, İzlanda ve Danimarka dışındaki diğer ülkelerde görülmektedir. Avrupa'nın Akdeniz bölgesi hastalığın endemik olduğu bölgedir. Bulgaristan'da 1960 yılında bir kontrol programı başlatılmıştır. 1971-1982 yıllarında programın başarılı bir şekilde yürütülmesi ile yıllık insidans insanlarda 100 000'de 6,5'dan 100 000'de 2'ye düşmüştür. Ekonomik ve idari değişiklikler yüzünden 1983-1995 yıllarında program aksamış ve insidans insanlarda 100 000'de 3,3'e yükselmiştir. 1995 yılında ise özellikle ülkenin güney kısımlarında daha fazla olmak üzere insidansın 100 000'de 1,9-15,8 arasında değiştiği saptanmıştır (Todorov ve Boeva 1999, 2000). Sırbistan, Karadağ, Arnavutluk ve Bosna Hersek'de hastalık endemik olmasına rağmen hayvan ve insan enfeksiyonları ile ilgili bilgi yoktur (Grosso ve ark. 2012). Yunanistan'da hastalığın insidansı 1967-1971 yılları arasında 100 000'de 14,8 iken, 2008'de 0,3'e gerilemiştir (Sotiraki ve Chaligiannis 2010). Yunanistan'da her yıl 800 kistik ekinokokkoz tanısı konulduğu ve bunların da 300- 400'üne cerrahi tedavi uygulandığı belirtilmiştir (Grosso ve ark. 2012). İngiltere'de enfeksiyon sadece orta ve güney Wales bölgesinde sınırlandırılmıştır. Bu bölgede KE'un tekrar önem kazandığı, kırsal alandaki köpeklerde prevalansın 1989'da %3,4 iken, 2002'de %8,1'e yükseldiği bildirilmektedir (Eckert ve ark. 2001). İspanya'nın kuzey doğu, orta ve batı bölgelerinde KE prevalansı artış göstermiştir. Salamanca'da insanlarda 1980-2000 yılları arasında cerrahi enfeksiyon insidansı 100 000'de 10,8 olarak rapor edilmiştir. Laroja bölgesinde ise KE prevalansı 2000 yılına kadar 100 000'de 19'dan 4'e indiği, diğer bölgelerde ise 100 000'de 1,1 ile 3,4 arasında olduğu bildirilmiştir (Pardo ve ark. 2005). Fransa'da yapılan bir çalışmada 1994-1996 yılları arasında KE'un insanlarda prevalansının

100 000'de 0,28'den az olduğu belirlenmiştir Avrupa Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi (European Centre for Disease Prevention and Control) 2005'de 17 insan olgusu rapor etmiştir (Grosso ve ark. 2012). İnsanlarda enfeksiyon insidansı tüm ülke genelinde 100 000'de 5,6-9,4 arasında saptanmıştır (Garippa 2006, Dionigi ve ark. 2007). Hayvan enfeksiyonu açısından endemik olan Sicilya, Sardunya, Orta ve Güney İtalya bölgelerinde insan enfeksiyonu daha fazladır. Sardunya'da KE insidansı 100 000'de 6,6-9,8, Emilia Romagna'da 1,57-5,6, Sicilya'da 2,3, Apulia'da 2,33'dür. Hastalığın yayılmasında koyun yetiştiriciliği, mezbağa dışında hayvan kesimi ve köpek besleme en önemli risk faktörleri olarak belirtilmiştir (Gabriele ve ark. 2004, Conchedda ve ark. 2010).

Kıbrıs'da 1971 yılında KE kontrol programı uygulanmaya başlanmış, ancak 1974'den itibaren program Rum kesimiyle sınırlı kalmıştır. Rum kesiminde 1985 yılında eradike edilen enfeksiyon sonraki yıllarda düşük oranlarda tespit edildiği için 1993'de ikinci bir kontrol programı uygulamaya konulmuştur (Economides ve Christofi 2000). Eradikasyon programlarından önce Kıbrıs'da yıllık cerrahi insidans 100 000'de 12,9 saptanmıştır. Kuzey Kıbrıs'da 2000-2003 yılları arasında saptanan enfeksiyon oranları önceki yıllara göre azalmıştır. Köpeklerde prevalansın%0-3,6 oranında olduğu bildirilmiştir. Güney Kıbrıs'da kontrol programları ile hastalığın eradike edildiği düşünülmüştür (Christofi ve ark. 2002, Grosso ve ark. 2012).

#### **1.1.5.2. Türkiye'de Kistik Ekinokokkoz**

Ülkemizde KE oldukça yaygın görülen ve bulaşma riski oldukça yüksek bir hastalıktır. 1861 yılından beri Türkiye'de KE olguları bildirilmektedir (Merdivenci 1976). Kamile Aygün tarafından 1939 yılında KE olgu bildirimini sonrasında hastalık ülkemiz için önem kazanmıştır (Tınar 2004). 1923-1972 yılları arasında operasyonla 2086 olgunun saptandığını bildirilmiştir (Merdivenci ve Aydınlioğlu 1982).

Aydın'da 1986-1995 yılları arasında 11 olgu (KE prevalansı 100 000'de 1-2), Manisa'da 1995-2000 yılları arasında 21 olgu, İzmir'de 1997-2001 yılları arasında 210 olgu bildirilmiştir (Başak ve ark. 1998, İnceboz ve ark. 2001, Turgay ve ark. 2001). Aydın'da 209 olgu US ve serolojik testler ile incelenmiş, sırasıyla %0,47'sinde karaciğerde kist ve %4,3'ünde serumda antikor saptanmıştır (Ertabaklar ve ark. 2012).

Konya'da 1993-1998, Elazığ'da 1998-2000, Şanlıurfa'da 1997-1999 ve Malatya'da 1990-2001 yılları arasında sırasıyla yılda ortalama 36, 15, 38 ve 40 kistik ekinokokkozlu hastanın saptandığı, bu olguların çoğunluğunu kadınların oluşturduğu ve yerleşimin en çok karaciğerde görüldüğü bildirilmiştir (Aldemir ve ark. 2000, Gödekmerdan 2001, Aslan ve Aslan 2001, Daldal 2001). Sivas'ta 1996-2001 yıllarında 117 olgu (Özçelik 2001), Samsun'da Sağlık Bakanlığı kayıtlarına göre 1999-2000 yıllarında 24 olgu, Ondokuz Mayıs Üniversitesi'nde ise aynı dönemde çeşitli kliniklerden 41 olgu (Hökelek 2001) bildirilmiştir.

Kistik ekinokokkoz seroepidemiolojisine yönelik çalışmalarda; Adana'da kırsal bölgede yaşayan 684 kişide 100 000'de 585 (4/684) (Alkan ve Özcel 1994), İzmir ve civarında yaşayan 2055 kişide %3,45 (Altıntaş ve ark. 1999), Afyon'da 611 kişide %14 (Çetinkaya ve ark. 2005), Kayseri'de 2242 kişide ELISA ve IFAT ile %2,72, Western blot yöntemiyle ise %0,94 (Yazar ve ark. 2006) seropozitiflik saptanmıştır.

Manisa'da 1205 ilkokul öğrencisine ultrasonografi yapılmış; beşinde (%0,4) KE olduğu bildirilmiştir (Kilimcioğlu ve ark. 2006). İzmir'de Ocak 2003- Haziran 2004 tarihleri arasında KE şüphesiyle başvuran 465 hastaya uygulanan serolojik testler sonucunda, hastaların %17'sinde ELISA ve %14'ünde IHA testi ile pozitiflik tespit edilmiştir (Bayram Delibaş ve ark. 2006). Elazığ Fırat Üniversitesi Hastanesi'nde 2005-2007 yılları arasında 84 olgu ameliyat edilmiş, KE sıklığının 100 000'de 2-4 arasında değiştiği belirtilmiştir (Kaplan ve ark. 2010). Mersin'de 2011-2012 yılları arasında 7 ayrı patoloji laboratuvarına ait kayıtlar incelendiğinde, toplam 119 kistik ekinokokkoz olgusu belirlenmiştir. En çok 41-50 yaş arası hastalarda görüldüğü, en sık yerleşimin, karaciğerde olduğu tespit edilmiştir (Aksu ve ark. 2013). Kars ilinde 2009-2013 yılları arasında Kars Devlet Hastanesi kayıtlarının retrospektif incelenmesinde toplam 168 KE olgusu belirlenmiştir (Mor ve ark. 2015).

Türkiye'nin yedi bölgesinin dahil olduğu bir çalışmada, 2001-2005 yılları arasında hastane ve İl Sağlık Müdürlükleri kayıtlarından saptanan ve operasyon ile doğrulanmış olan KE olguları (14789 olgu) retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Olguların %13'ünün Marmara Bölgesi'nden, %17'sinin Ege Bölgesi'nden, %16'sının Akdeniz Bölgesi'nden, %39'unun İç Anadolu Bölgesi'nden, %6'sının Karadeniz Bölgesi'nden, %7'sinin Doğu Anadolu Bölgesi'nden ve %3'ünün Güneydoğu Anadolu Bölgesi'nden olduğu bildirilmiştir.

Olguların ülke çapında prevalansının 100 000'de 6,3 olduğu belirtilmiştir (Yazar ve ark. 2008).

### **1.1.6. Klinik**

Kist hidatik hastalığı genellikle asemptomatiktir. Kistin boyutuna ve yerine bağlı olarak belirtiler ortaya çıkmaktadır. Çoğu olguda sadece bir kist varken birden fazla kiste de rastlanabilmektedir. Asemptomatik dönemde hastalık, rutin muayene esnasında veya başka bir hastalık araştırılırken tanı almaktadır. Klinik bulgular hastalığa özgü olmayıp semptomların tutulan organ, lezyonun yeri ve büyüklüğü, kistin damar ve safra yollarına baskı yapmasına bağlı olarak değiştiği bilinmektedir (Markell 1992, Ammann ve Eckert 1995).

Kistler olguların %50-70'inde karaciğere, %20-30'unda akciğerlere yerleşmektedir. Kemik, böbrek, dalak, kas, karın boşluğu ve gözün arkasında da görülmektedir (Özbilgin ve Kilimcioğlu 2007). Bazı kistler vücutta yerleştiği yere göre çok büyüyebilir ve litrelerce sıvı ile dolu olabilir. DSÖ, kistlerin ortalama olarak yılda 1-30 mm arasında büyüdüğünü bildirmiştir. Büyümenin yılda 160 mm'yi bulduğu bildiren çalışmalar vardır (Markell 1992, Ammann ve Eckert 1995, WHO 1996). Beyin gibi önemli organlara yerleştiğinde ise kist çok küçük de olsa belirti vermektedir. Daha az gözleendiği yerler ise plevra, kalp, beyin, medulla spinalis, tükürük bezleri, tiroid, pankreas, uterus, ovaryum, fallop tüpleri, mezenter, pankreas, diyaframdır (Erşahin ve ark. 1995, Behari ve ark. 1997, Kurtsoy ve ark. 1999, Akbulut ve ark. 2014, Senapati ve ark. 2015). Kistin sızdırması veya yırtılması durumunda sekonder KE meydana gelmektedir. Karın boşluğunda sıvı birikimi olur, hastada üşüme, titreme, ateş, astım, ürtiker gibi alerjik reaksiyonlar görülebilir. Kistin kan damarlarına yırtılması sonucunda anafilaktik şok ve ölüm meydana gelebilir (AOİEC Center 2005, Bostan ve ark. 2010).

Karaciğerde yerleşim: Olguların çoğunda kistler karaciğerde ve çoğunlukla sağ loba yerleşir. Abdominal ağrı, bulantı, kusma, sindirim güçlüğü gibi semptomlar gösterir. Safra kanallarını kistin tıkanması sonucunda safra taşı oluşumuna, ağrıya veya sarılığa sebep olabilir. Hepatomegali, anemi, plevral ağrı, asit birikimi, siroz ve portal hipertansiyon gibi klinik tablolar görülebilir (Merdivenci 1976, Kuman 1991, AOİEC Center 2005).

Akciğerde yerleşim: Olguların %20-30'unda kist akciğere yerleşir. Kistler olguların %70'inde genelde tektir ve sağ alt lobda görülmektedir Akciğerde yerleşim birincil enfeksiyon veya karaciğerdeki enfeksiyon sonrasında ikincil olarak da oluşabilir. Klinik olarak çoğunlukla asemptomatik olup semptomatik hastalarda en sık öksürük, ateş, nefes darlığı, göğüs ağrısı ve kanlı balgam görülmektedir. Akciğer KE'u her yaşta görülmekle birlikte, 11-30 yaş aralığındaki genç erişkinlerde daha sık rastlanmaktadır. Çocuklarda büyüme hızı erişkinlere göre daha fazladır. Akciğerin elastik yapısı nedeniyle kistler çok büyüyebilirler (Aletras ve Symbas 1989, Halezeroğlu ve ark. 1997, Koçer ve ark. 2009, Özbilgin ve Kilimcioğlu 2007).

Kistler özellikle travma, öksürme ve hapsirme ile veya tanı amaçlı aspirasyon esnasında yırtılabilir. Kistin yırtılması sınırlı, tam ve doğal boşluklara açılma olmak üzere üç şekilde görülür. Sınırlı yırtılmada endokist perikiste doğru yırtılır, fakat içeriği çevre dokulara yayılmaz, ender olarak nilüfer görüntüsünde sıvı seviyesi ya da kalsifikasyon görülür. Tam yırtılma olduğunda, kist içeriği perikiste yayılır ve konak dokularına temas eder. Fertil bir kist bronşa açıldığında ise pişmiş yumurta beyazı görünümünde köpüklü ve tuz tadındaki balgamda protoskoleks görülebilir. Mediasten veya plevral kaviteye yırtılma olduğunda kız kistlerin implante olmasıyla sekonder KE gelişebilir. Kan dolaşımına ve karaciğerden göğüs boşluğuna yırtılma olduğunda plevral ağrı, alerjik reaksiyonlar, anafilaktik şok ve asfiksi görülebilir (Jerray ve ark. 1992, Özbilgin ve Kilimcioğlu 2007).

Dalakta yerleşim: KE olgularının %2,5-3'ünde kist dalakta yerleşmektedir. Primer veya sekonder enfeksiyon şeklinde görülebilir. Genellikle dalak kistleri karaciğer veya peritondaki kistlerle birlikte gelişmektedir. Küçük olup tek veya çoklu olarak yerleşim gösterebilirler. Hastalarda sol hipokondriumda şişkinlik, ağrı, bulantı gibi belirtiler görülebilir (Merdivenci ve Aydınlioğlu 1982, Kuman 1991, Fortia ve ark. 2000).

Periton boşluğunda yerleşim: Karaciğer KE'lu hastaların %15'inde peritonda da kist hidatik bulunur. Primer veya sekonder olarak gelişebilir. Sindirim yakınmalarına ve yakın olduğu organda semptomlara neden olabilir. Genel durumun bozulması, karın ağrısı gibi yakınmalar yanında primer infertiliteye neden olduğu da bildirilmiştir (Kuman 1991, Abu-Eshy 1998).



Böbrekte yerleşim: Böbrek KE'u olguların %1,5'inde görülmektedir. Primer enfeksiyon olup genellikle kist tektir. Hastalarda hematüri, bel ağrısı ve albuminüri görülebilir (Kuman 1991, Angula ve ark. 1997).

Beyinde yerleşim: Hastaların %1-2'sinde beyin yerleşimi saptanır. Belirtileri erken ortaya çıkar ve prognozu kötü seyretmektedir. Hastalarda kısmi veya genel nöbetler ile felç görülmektedir. Beyinde bulunduğu yere göre baş ağrısı, görme bozukluğu ve papillada ödeme neden olabilir (Abu-Eshy 1998, Başarslan ve ark. 2015). Olguların %80'ini çocuklar oluşturmaktadır (Onal ve ark. 1997, Kemaloğlu ve ark. 2001).

Kemikte yerleşim: Bütün iskelet tutulabilir. Olguların %0,5-2'sinde görülür ve çok yavaş gelişmektedir. Olguların yarısına yakınında omurgada saptanmıştır. Sırt ağrısı, siyatik, sifinkter tonüs kaybı ve paraparezi gibi belirtiler görülür. Kostalara yerleştiğinde öksürük ve göğüs duvarına fistülizasyon olabilmektedir. Kemik kistinde adventisiyal tabaka yoktur, bu yüzden sınırları belli olmayan veziküllü bir görüntüsü vardır. Sünger dokudaki kistlerde protoskoleks yoktur. Medüller kanal kistleri fertil ve vezikül boyutları daha büyüktür. Genellikle tanı kemiğin travma ile kırılması sonucunda konulmaktadır (Merdivenci ve Aydınlioğlu 1982, Kuman 1991, Karaoğlanoğlu ve ark. 2001).

Kalpde yerleşim: Olguların %0,5-2'sinde görülür. Yerleşim çoğunlukla sol ventrikülde (olguların %60'ında), daha nadir sağ ventrikül (%10), perikard (%7), pulmoner arter (%6) ve intraventriküler septumda (%4) da görülmektedir. Hastalık uzun süre belirti vermeyebilir. Basıya bağlı belirtiler yanında, miyokard enfarktüsü, aritmi, anjina, pulmoner veya sistemik emboli, valvüler disfonksiyon, perikardiyal disfonksiyon, pulmoner hipertansiyon veya anaflaktik reaksiyonlar meydana gelebilir. Perikardiyal kaviteye rüptür, perikardit ve effüzyona sebep olabilir (Abu-Eshy 1998, Birincioğlu ve ark. 1999, Trehan ve ark. 2002; Akar ve ark. 2003, Aleksic-Shihabi ve ark. 2008).

Gözde yerleşim: Proptozis en belirgin semptomdur. Ayrıca hastalarda göz hareketleri bozulur ve ilerlemiş eksoftalmus görülebilir. Endemik ülkelerde göz tümörlerinin %5-20'sinden sorumludur. Klinik bulgular ile birlikte ultrason, bilgisayarlı tomografi ve seroloji ile tanı konulmakta ve cerrahi tedavi uygulanmaktadır (Turgut ve ark. 2004).

Pankreas, aort duvarı, pulmoner arter, yumuşak doku, kas, deride hatta sperm kanalında kist yerleşimi bildirilmiştir (Ammann ve Eckert 1995, Abu-Eshy 1998, Posacıoğlu ve ark. 1999, Elton ve ark. 2000, Karantanas ve ark. 2000, Bakır ve ark. 2004; Akbulut ve ark. 2014, Farcaş ve ark. 2014).

### **1.1.7. *E. granulosus* Suşları**

*Echinococcus* cinsi içerisinde bulunan farklı suşların belirlenmesine yönelik saha ve laboratuvar çalışmaları son yıllarda hız kazanmıştır. Fakat fenotipik karakterlerinin belirsizliği, sınıflama için özelliklerinin yetersizliği, coğrafik ve ekolojik yönden parazitin ayırımın güç olması nedeniyle *Echinococcus* türünün sınıflaması uzun zamandan beri tartışılmaktadır. Laboratuvar çalışmalarına moleküler tekniklerin eklenmesi ile *Echinococcus* cinsi parazitin dört türü tanımlanmış, *Echinococcus* izolatları arasında fenotipik farklılıklar olduğu anlaşılmıştır. Bu çeşitlilik en çok *E.granulosus*'da ve farklı türden ara konaklardan elde edilen parazit izolatlarında görülmüştür (Tablo 1) (McManus 2013).

*Echinococcus* suşlarının belirlenmesi KE'un epidemiyolojisi ve kontrolü açısından büyük önem taşımaktadır. Suş terimi, *Echinococcus* türleri için "gen frekanslarının aynı türün diğer gruplarından farklılık gösteren ve KE'un epidemiyoloji ve kontrolünde önemli olan bir veya birden fazla karakteri ile istatistiksel olarak farklılık gösteren varyantlar" olarak tanımlanmıştır. Nükleik asit sekanslarındaki farklılıklardan oluşan *E. granulosus*'un tür içi varyasyonları, parazitin yaşam döngüsünü, paternini, konak özgüllüğünü, gelişim hızını, patojenitesini, geçiş dinamiklerini, antijenitesini ve kemoterapötik ajanlara duyarlılığını etkilediği gibi, hastalığın epidemiyolojisini ve kontrolünü etkileyebilmektedir (Eckert ve Thompson 1997, Thompson ve McManus 2001).

**Tablo 1:** *E. granulosus*'da gözlenen fenotipik farklılıklar (Thompson ve McManus 2002'den modifiye edilmiştir) (McManus 2013).

<b>Morfolojik farklılıklar</b>
-Çengel sayısı ve boyutları
-Strobilar (Halka veya gövde?) boyutları (erişkin parazit uzunluğu 2-11 mm)
-Üreme anatomisi (25-80 testis)
<b>Gelişim farklılıkları</b>
-Metasestod (ör. Kistin büyümesi ve protoskoleks oluşumu) ve erişkin (Gelişimi ve olgunlaşması), in vitro ve in vivo
<b>Konak infektivitesi ve spesifisitesindeki farklılıklar</b>
-Deneysel enfeksiyonlar ve epidemiyolojik gözlemler
<b>Kimyasal bileşimlerindeki farklılıklar</b>
-Metasestod ve erişkin parazitlerdeki protein, karbonhidrat, nükleik asit ve lipidler
<b>Metabolizmadaki farklılıklar</b>
-Metasestod ve erişkinlerdeki karbonhidrat metabolizması
<b>Proteinlerdeki farklılıklar</b>
-Elektroforetik ayırım, protein ve izoenzim analizleri
<b>Konak-parazit ilişkileri arasındaki farklılıklar</b>
-İmmunoreaktivite ve/veya antijenite-Eg95 aşısı, G1 ve G6 genotipleri arasındaki antijenik farklılıklar

Moleküler biyolojik tekniklerin 1980 yıllarından itibaren gelişmesi, özellikle mitokondriyal sitokrom c oksidaz subunit 1 (CO1, cox1) DNA (deoksiribonükleik asit) dizilerinin *Echinococcus* izolatlarına uygulanması ile parazitin sınıflaması, genetiği, epidemiyolojisi ve fenotipik varyasyonu ile ilgili birçok bilgi elde edilmiştir. Bowles ve ark. (1992) *Echinococcus* türlerini tanımlamak için yaptıkları çalışmada, mitokondriyal DNA'nın haploid özellik göstermesi nedeniyle daha açık bir şekilde tanımlanabilmesi, evrim hızının nükleer DNA'ya göre 10-20 kat daha fazla olması, homoplazmik oluşu, rekombinasyon göstermemesi gibi avantajları nedeniyle mitokondriyal DNA cox1 gen bölgesini seçtiklerini belirtmişlerdir. Son yıllarda yapılan moleküler çalışmalar sonucunda *E. granulosus* türü içerisinde on farklı suşun (G1-G10) bulunduğu, suş içi genetik farklılıkların olabileceği ve bu genetik farklılıkların bazı suşların tür statüsünde ele alınmasını gerektirecek kadar fazla olduğu saptanmıştır. Son yapılan taksonomik çalışmalarda *E. granulosus* türü içerisinde birbiri ile karışmış dört kriptik türün bulunduğu belirtilmektedir. Bunlar; G1-G3 grubu (G1-koyun suşu, G2-Tazmanya koyun suşu, G3-manda suşu) *E. granulosus* sensu stricto, G4 *E.*

*equinus* (at suşu), G5 *E. ortleppi* (sığır suşu), G6-G10 grubu ise *E. canadensis* tür adıyla isimlendirilmiştir. Lavikainen ve ark. (2006), Nakao ve ark. (2007) ve Moks ve ark. (2008)'nin önerisi ile geyik, deve ve domuz suşlarının toplandığı G6-G10 suşlarına tek tür olarak *E. canadensis* (G6-deve suşu, G7-domuz suşu, G8-geyik suşu, G9-domuz/insan suşu (bilinmeyen suş), G10-Fennoscandian geyik suşu) adı verilmiştir (Tablo 2). Hüttner (2008) aslan suşu olan *E. felidis*'i, *E. granulosus*'un kardeş sınıfı olarak konumlandırmıştır. Tibet'te bulunan *E. shiquicus*, Xiao (2005) tarafından *E. multilocularis*'in kardeşi olarak tanımlanmıştır (McManus 2013).

### ***E. granulosus sensu stricto* (s.s.) (G1-G3)**

Bu tür ilk kez 1992 yılında Bowles ve ark. tarafından yapılan moleküler çalışmalarda *cox1* ve *nad1* genlerinin dizi analizleri sonucunda tanımlanmıştır (Alvarez Rojas ve ark. 2014). Günümüzde moleküler çalışmalar bu 3 genotipin birbirine çok benzer olduğu için tam ayırımının yapılamadığını ve çok sayıda haplotipin olduğunu göstermiştir (Mc Manus 2013). Bu türün Orta Doğu'dan kaynaklanıp diğer bölgelere yayıldığı ve ara konağının koyun olmasına rağmen pek çok çiftlik hayvanı türünde (keçi, sığır, buffalo, deve, domuz, at, eşek, katır, tibet sığırı) ve otobur vahşi hayvan türlerinde saptanmaktadır (Thompson ve McManus 2001, Cardona ve Carmena 2013). Dünyanın birçok bölgesinde sığırlarda G1 genotipi bulunmuştur, fakat kistleri steril olduğu için enfeksiyonu bulaştırma oranı düşüktür (McManus ve Thompson 2003).

### **Koyun suşu (G1)**

Ara konak koyundur. Koyunlar dışında keçi, sığır, buffalo, deve, domuz, at, eşek, katır, Tibet sığırı gibi, birçok hayvanda enfeksiyona neden olmaktadır. Koyunlarda fertil kistler, diğer konaklarda ise non-fertil kistler oluşturmaktadır. Dünyada G1 genotipi insanlardaki kistik ekinokokkozdan en çok sorumlu olan suştur (%88,44) (Thompson ve McManus 2001, Alvarez Rojas ve ark. 2014).

### **Tazmanya koyun suşu (G2)**

Avustralya'nın Tazmanya adasındaki koyun kistleri ile yapılan çalışmalarda, bu suşun Avustralya ve dünyanın diğer bölgelerindeki koyun suşlarından farklı olduğu saptanmıştır. Tazmanya adasında son konaklara düzenli olarak uygulanan arekolin tedavisinin parazitte

genetik farklılaşmaya yol açmış olabileceği düşünülmektedir. Avustralya ana karasından ve Tazmania adasından elde edilen koyun izolatları ile yapılan çalışmalarda parazitin halka sayısı, yumurta sayısı, çengel boylarında, ayrıca moleküler çalışmalarda ise bazı enzim bölgelerinde ve genomik DNA'nın çok tekrarlanan bölgelerinde önemli farklılıklar saptanmıştır. Avustralya'da koyun suşunun koyun, keçi, sığır, manda, Tibet sığırları, deve, domuz ve tek tırnaklılar gibi birden fazla ara konağı enfekte edebildiği ve bir ara konakta farklı suşların bulunabileceği yapılan çalışmalarla saptanmıştır. Bu bölgede G2'nin G1 ve G3'ün mikrovaryantı olduğu düşünülmektedir (Vural ve ark. 2008, Snabel ve ark.2009, Casulli ve ark. 2012).

### **Manda suşu (G3)**

Mandalar özellikle Asya'da *E.granulosus*'un yaygın ara konaklarıdır. Metasestodlar genellikle ara konakların akciğerlerine yerleşir ve fertil kistler oluştururlar. *E. granulosus*'un manda izolatlarının morfoloji ve biyolojileri üzerinde yapılan çalışmalar *E. granulosus canadensis*'e yakın olduğunu göstermiştir (Thompson ve McManus 2001). Günümüzde *E. granulosus* s.s. türüne dahil edilmiştir (McManus 2013).

### **At suşu (G4)**

Köpekler tek ve son konak olmakla birlikte kıvıltılların yaşam döngüsüne girdiği düşünülmektedir. Ara konak ise tek tırnaklılardır. Atlarda metasestodlar en çok karaciğere yerleşirler. *E. granulosus*'un at suşu *E. granulosus equinus* adı ile *E. granulosus*'un alt türü olarak tanımlanmıştır (Bowles ve ark. 1992, Eckert ve Thompson 1997). Günümüzde *E. equinus* adında ayrı bir tür olarak önerilmektedir (Thompson ve McManus 2002, McManus 2013, Alvarez Rojas ve ark. 2014).

### **Sığır suşu (G5)**

Son konağı köpek, ara konağı ise sığırlardır. Morfolojik ve biyolojik olarak *E. granulosus*'un diğer suşlarından farklıdır. Son konakta embriyonlu yumurtanın gelişimi 33-35 günde olurken, diğer suşlarda bu süre 40-48 gün olmaktadır. Sığırlarda metasestod kistler yoğun olarak akciğerlerde bulunurlar ve bu kistlerin %90'ındaki protoskoleksler enfektiftir. Moleküler çalışmalarla da bu suşun *E. granulosus*'un diğer suşlarından farklı olduğu saptanmıştır. Sığır suşunun insanlar için oldukça enfektif olduğu bildirilmiştir (Bowles ve ark.

1992, Thompson ve ark. 1995, Eckert ve Thompson 1997). Sığır suşu günümüzde *E. ortleppi* adında ayrı bir tür olarak sınıflandırılmıştır (Thompson ve McManus 2002, McManus 2013).

### ***E. canadensis* (G6-G10)**

Filogenetik ve moleküler çalışmalardan elde edilen veriler, bugüne kadar G6-G10 suşlarının çeşitli varyantları ve farklı ara konakları olmasına rağmen dünya üzerindeki yayılışlarına bakıldığında, birbirinden net olarak ayıramadıklarını göstermiştir. Gelişim evreleri ve morfolojileri açısından birbirinden farklı olan G6 ve G7 suşlarının mitokondriyal *cox1* gen dizi analizleri karşılaştırıldığında birbirine yüksek oranda benzerlik gösterdikleri saptanmıştır (Alvarez Rojas ve ark. 2014). Yapılan son çalışmalarda örneklerin spesifik genotiplere ayrıştırılamadığı, bu yüzden G6/G7 suşu olarak adlandırıldığı belirtilmiştir (Mogoye ve ark. 2013, Nakao ve ark. 2013). Oysa Arjantin’de G6 genotipi ile enfekte keçilerden elde edilen izolatların *cox1* gen dizi analizlerinde hepsinde G6 genotipi, domuzların hepsinde ise G7 genotipi tespit edilmiştir (Soriano ve ark. 2010). Bu iki genotipin simpatrik türleşme ile oluşup oluşmadığı hala açık değildir. Orta ve Doğu Avrupa’da G7 suşu için domuzlar ara konak olarak bildirilmiştir (Cardona ve Carmena 2013). G8 genotipi ABD’de geyiklerde, G10 genotipi ise Finlandiya ve İsviçre’de geyiklerde G8 genotipine benzemekle birlikte farklılıkları olan ayrı bir suş olarak tanımlanmıştır (Lavikainen ve ark. 2003). Konak farklılıkları ve coğrafik dağılıma bakıldığında G6 ve G7 genotiplerinin farklı bir tür olarak ayrılması ve *E. intermedium* adını alması önerilmiştir (Sharma ve ark. 2013). Fakat mitokondriyal gen dizi analizlerine göre, G10 genotipi G6/7 genotipine G8’den daha fazla benzerlik göstermektedir. G8’in G6/7/10 suşundan farklı bir suş olarak düşünülebileceği bildirilmiştir (Nakao ve ark. 2013, Alvarez Rojas ve ark. 2014).

### **Deve suşu (G6)**

Deve suşunun son konağı köpekler, ara konakları ise deve ve keçilerdir. Ancak yapılan moleküler çalışmalar sığırın da deve suşuna ara konaklık yapabildiğini ortaya koymuştur (Wachira ve ark. 1993). Dünyadaki enfeksiyonun %7,34’ünden sorumludur. Bu suş Afrika ve Asya kıtalarında, Ortadoğu’nun birçok bölgesinde görülmektedir. Eckert ve ark. (1989) Afrika develerinden topladığı *E. granulosus* izolatlarının köpeklerdeki prepatent periyodunun 40 gün gibi kısa süre olduğunu göstermiştir. Morfolojik olarak deve izolatının at ve koyun izolatlarından kolayca ayırt edilebildiği fakat sığır suşu ile benzerlik gösterdiğini bildirmiştir.

Develerde metasestodlar genellikle akciğerlerde yerleşmekte, karaciğer ve diğer organlarda da görülebilmektedir. Akciğerdeki kistlerin fertilitesi (%90) karaciğere göre oldukça yüksektir. İran'da yapılan çalışmalarda da deve suşunun morfolojik olarak koyun suşundan farklı olduğu ortaya konmuştur (Thompson ve ark. 1995, Eckert ve Thompson 1997, Harandi ve ark. 2002, Ahmadi ve Dalimi 2006).

### **Domuz suşu (G7)**

Son konakları köpekler olmakla birlikte gümüş tilkiler de bu suş ile enfekte olabilmektedir. Bu suşa ait yumurtaların domuz yavruları için oldukça efektif olduğu, kuzu ve buzağular için enfektivitelerinin düşük olduğu bildirilmiştir. Domuzlarda metasestodlar genellikle karaciğerde yerleşmektedir (Eckert ve Thompson 1997, Alvarez Rojas ve ark. 2014). Orta ve Doğu Avrupa ülkeleri, eski Sovyetler Birliği, Meksika ve Arjantin'den bildirilen G7 suşu, son dönemde, Peru, Çin, Brezilya ve Türkiye'de de saptanmıştır (Rosenzvit ve ark. 1999, Snabel ve ark. 2000, Villalobos ve ark. 2007, Moro ve ark. 2009, Snabel ve ark. 2009, Zhang ve ark. 2014, Monteiro ve ark. 2014).

### **Geyik suşu (G8)**

İlk olarak *E. granulosus*'un alt türü *E. granulosus canadensis* adını alan G8 suşu, Kuzey Amerika ve Avrasya'da ren geyiği, Kanada geyiği gibi büyük geyiklerde tespit edilmiştir. Son konağı kurtlardır. Ancak Kanada, Alaska, Sibirya, Norveç ve İsviçre'de köpekler ve evcil geyikler arasında da yaşam döngüsünü sürdürebilmektedir. *E. granulosus*'un geyik suşunun sığır suşuna daha yakın olduğu, ayrıca geyiklerde birden fazla suşun enfeksiyona neden olabileceği bildirilmiştir. İnsanlarda hastalık oluşturmamaktadır (Thompson 1995, Eckert ve Thompson 1997).

### **Domuz/ İnsan suşu (Bilinmeyen suş) (G9)**

Polonyalı hastalardan ince iğne aspirasyon tekniği ile *E. granulosus* izolatları toplanmış ve bu izolatlara ribozomal ve mitokondriyal gen dizi analizleri yapılmıştır. Hastaların yaygın olarak görülen G1 suşu ile değil, daha önce saptanan G7 suşuna benzeyen fakat farklı bir suş ile enfekte olduğu belirlenmiş ve bu suşa G9 suşu adı verilmiştir (Scott ve ark. 1997). Daha sonra Polonya, Slovakya ve Ukrayna'da domuzlarda ve insanlarda yapılan çalışmalarda G7 genotipi saptanmış, G9 genotipine rastlanmamıştır (Kedra ve ark. 1999). Bu G9 suşu ile ilgili

başka bildiri olmadığından Polonya'da 1997 yılında saptanan suşun G7 olduğu düşünülmektedir. Bilinmeyen suş olarak da adlandırılan bu suşun henüz net olarak tanımlanmadığı bildirilmiştir (McManus 2013, Nakao ve ark. 2013).

### **Fennoscandian geyik suşu (G10)**

Finlandiya'da dört ren geyiği ve bir Amerikan geyiğinden elde edilen *E. granulosus* izolatlarının mitokondriyal ve ribozomal genlerinin dizi analizi sonucunda, *E. granulosus*'un diğer suşlarından farklı bir suş olduğu saptanmıştır. Buna Fennoscandian geyik suşu (G10) adı verilmiştir (Lavikainen ve ark. 2003).

### **Aslan suşu (*E. felidis*)**

Afrika aslanlarında görülen bu suş, *E. granulosus*'un alt türü *E. granulosus felidis* olarak isimlendirilmiştir. Doğu Afrika'da *E. granulosus*'un son konağı av köpeği, sırtlan ve çakallarda da saptanmıştır. Metasestodları bazı vahşi tırnaklılarda bulunmuştur. Bu durum yaşam döngüsünün vahşi hayvanlar arasında bağımsız olarak devam ettiğinin kanıtıdır, fakat bazen evcil hayvanlarla da ilişki görülebilmektedir. Kedigiller genellikle *E. granulosus*'a duyarlı değildir, fakat Güney Afrika'da vahşi kedilerde saptanmıştır (Eckert ve Thompson 1997, Alvarez Rojas ve ark. 2014). Genetik analizler için materyal azlığından dolayı bir genotip olarak G-isimlendirme sisteminde yoktur. Uganda aslanlarından elde edilen ve Güney Afrika'da saklanan erişkinlerle yapılan moleküler çalışmalarda aslanların son konak olduğu saptanmıştır. Uganda'da bir Afrika domuzunda saptandığı bilgisi dışında ara konakları ile ilgili kesin bir bilgi yoktur (Hüttner ve ark. 2008, Hüttner ve ark. 2009, Hüttner ve Romig 2009). İnsanda ve çiftlik hayvanlarında hastalık oluşturduğuna dair bir bildiri yapılmamıştır. Aslan suşunun mitokondriyal genomunun *E. granulosus* s.s. suşu ile oldukça benzer olduğu için G1-G3 suşuna ait olabileceği önerilmiştir (Nakao ve ark. 2013).



**Tablo 2:** Dünyada günümüze kadar saptanan *E. granulosus* suşlarının konakları ve görüldüğü bölgeler

Suş	Kesin konak	Ara konak	Bölge
G1	Köpek, tilki, dingo, kurt, çakal, sırtlan	Koyun, keçi, manda, tek tırnaklılar, sığır	Kuzey, Orta ve Güney Amerika, Avrupa, Afrika, Asya, Avustralya
G2	Köpek	Koyun, sığır, manda	Tazmanya, Arjantin, Romanya, Hindistan
G3	Köpek, tilki(?)	Manda, sığır, koyun	Asya, Avrupa
G4	Köpek	At ve tek tırnaklılar	Avrupa, Ortadoğu, Güney Afrika, Yeni Zelanda
G5	Köpek, tilki	Sığır, koyun, keçi, manda	Rusya, Orta Avrupa, Güney Afrika, Hindistan
G6	Köpek	Deve, keçi, sığır, koyun	Ortadoğu, Çin, Afrika, Arjantin
G7	Köpek, tilki(?)	Domuz, yaban domuzu, sığır, keçi	Avrupa, Rusya, Orta Amerika
G8	Kurt, köpek	Geyik	Kuzey Amerika, Avrasya
G9	Köpekgiller	Domuz/İnsan (Bilinmeyen suş)	Polonya
G10	Köpekgiller	Geyik	Finlandiya

### 1.1.8. *Echinococcus* Tür ve Suşlarının Tanımlanmasında Kullanılan Moleküler Yöntemler

#### Polimeraz Zincir Reaksiyonu (Polymerase Chain Reaction-PCR)

Hastalık etkenlerine ait hedef DNA molekülünün, spesifik komplementer oligonükleotitler (primer), dört çeşit organik bazın bulunduğu deoksiribonükleotit trifosfat (dNTP) ve ısıya dayanıklı polimeraz enzimleri (Taq) kullanılarak çoğaltılmasını (amplifikasyonunu) sağlayan bir tekniktir. Bir PCR döngüsü DNA'nın tek iplikçik haline gelmesi (denatürasyon), primerin bağlanması (annealing) ve uzama (elongasyon) olmak üzere

üç aşamadan oluşur. Çift iplikli hedef DNA molekülü yüksek sıcaklık derecelerinde (94-97°C) ve 15-60 sn.de birbirinden ayrılır. Sıcaklık düşürülerek (50-65°C) 30-60 sn. zaman aralığında primerlerin tek iplikli DNA molekülleri üzerinde kendilerine tamamlayıcı olan bölgelere bağlanması sağlanır. DNA polimeraz enzimi 72°C'de, ortamdaki dNTP'leri kullanarak primerin 3' hidroksil ucundan uzamasını sağlar. Böylece tek DNA ipliğine tamamlayıcı olan yeni DNA molekülü sentezlenmiş olur. Denatürasyon, primerlerin bağlanması ve primerlerin uzamasından oluşan döngünün birbiri ardına tekrarlanması sonucunda, DNA zincirlerinin sayısı her döngüde 2 katına çıkarak uzama meydana gelir. Elde edilen DNA ürünü, DNA'ya bağlanan boya eklenmiş jelde elektroforez ile yürütülür veya amplifikasyon yapılan bölgeye uygun tamamlayıcı prob ile hibridizasyon yapılarak belirlenir (Persing 1991). Sıklıkla PCR yönteminde en çok kullanılan DNA polimeraz *Thermus aquaticus* adlı termofilik bakteriden elde edilen Taq DNA polimerazdır (Siqueira ve Roças 2003).

### **Restriksiyon Fragman Uzunluğu Polimorfizmi (Restriction Fragment Length Polymorphism-RFLP)**

Bir DNA parçasının restriksiyon endonükleazı adı da verilen bir restriksiyon enzimi (RE) ile kesilmesi anlamına gelmektedir. Çift zincirli DNA moleküllerindeki belli nükleotit dizilerini tanıyan ve her iki zinciri birlikte kesen bir enzim türü olan bu özel enzimler, bakteri ve arkelerde bulunurlar ve virüslere karşı bir savunma mekanizmasına aittirler. RFLP tekniği PCR metoduyla birlikte kullanılmaktadır. Restriksiyon enzimleri, çift iplikçikli DNA'da spesifik bölgelerden kesim yaparlar ve DNA'dan bir genin veya gen taşıyan bir DNA segmentinin çıkarılmasını sağlarlar (Arda 2006). Bu enzimlerden bir veya birkaçı ile kesime uğratıldıktan sonra DNA, Southern blot ve klonlanmış DNA probu ile hibridizasyon yapılarak görünür hale gelir. DNA bantlarının yeri ve sayısının birbirleriyle karşılaştırılması "restriction fragment length polymorphism" adını almıştır (Thompson ve McManus 2001).

### **Polimeraz Zincir Reaksiyonu-Restriksiyon Fragman Uzunluğu Polimorfizmi (Polymerase Chain Reaction-Restriction Fragment Length Polymorphism-PCR-RFLP)**

Bu yöntemde önce genomik DNA'nın belirli bir bölgesi spesifik primerler kullanılarak PCR yöntemi ile çoğaltılır. Daha sonra elde edilen ürünler bir veya daha fazla sayıda restriksiyon enzimi ile kesilerek agaroz jel elektroforez ile birbirinden ayrılır. Jel boyanır ve

ultraviyole ışık altında görüntülenir. Bu yöntem ile DNA fragmentlerinde sınırlı sayıda bulunan restriksiyon enzimi kesim bölgelerindeki varyasyonlar belirlenebilmektedir. *Echinococcus* izolatlarıyla yapılan bir çalışmada, rDNA internal transcribed spacer 1 (ITS1) bölgesi PCR ile çoğaltılmış ve PCR ürünleri dört baz kesen restriksiyon enzimleriyle kesilmiştir. Bu yöntem ile *Echinococcus* izolatlarının ayırımının yüksek duyarlılıkta, hızlı ve güvenilir bir şekilde yapıldığı bildirilmiştir (Ütük ve ark. 2005).

### **Rastgele Çoğaltılmış Polimorfik Deoksiribonükleik Asit-Polimeraz Zincir Reaksiyonu (Random Amplified Polymorphic DNA-Polymerase Chain Reaction-RAPD-PCR)**

Kısa ve G-C bakımından zengin bir veya daha fazla primerin kullanılarak genomik DNA'nın çoğaltılması esasına dayanan bu yöntem Arbitrary primed PCR (AP-PCR) adı da verilmektedir. Bağlanma aşamasında PCR'da primerler DNA'nın hem kendilerine özgü, hem de özgü olmayan bölgelerine bağlanmaktadır. Primerlerin bağlanma yerleri arasındaki uzaklık farklılıkları nedeniyle agaroz jelde farklı sayı ve uzunluktaki DNA bantları görülmektedir. Suşlar arasında primerlerin bağlanma yerlerinde meydana gelen mutasyonlar (delesyon, insersiyon) bant polimorfizminin ortaya çıkmasına neden olmaktadır. Amplifikasyon sonucunda jel elektroforezinde gözlenen her bir izolata ait bant profilleri birbirleri ile karşılaştırılarak değerlendirme yapılır. Bu metodun *Echinococcus* izolatlarının ayırımında basit, oldukça hassas ve hızlı olduğu bildirilmiştir. Fakat agaroz jel elektroforezinde birkaç bant gösteren zayıf profillerin oluşabilmesi nedeniyle bant profilleri benzer olan izolatların yeni primerlerle tekrar test edilmesi ve diğer DNA tiplendirme yöntemleri ile çalışılması gereklidir (Williams ve ark. 1990, Ellsworth ve ark. 1993, Olive ve Bean 1999, Gasser 1999). *E.granulosus*'un İsveç ve İspanyol izolatları ile yapılan bir çalışmada, insan kökenli izolatların hayvan kökenli izolatlardan farklı bant paterni gösterdiği bildirilmiştir (Siles-Lucas ve ark. 1994). Slovakya'da RAPD yöntemi ile *E.granulosus*'un domuz izolatlarında iki farklı patern saptanmıştır (Turcekova ve ark. 2003). Mısır'da insan ve hayvan *E. granulosus* izolatlarının bu yöntem ile karşılaştırılması sonucunda, birbirine en yakın bant paternini insan ve deve izolatlarının gösterdiği rapor edilmiştir (Taha 2012).

## **Polimeraz Zincir Reaksiyonu-Tek Zincir Konformasyon Polimorfizmi (Polymerase Chain Reaction-Single Stranded Conformation Polimorphism—PCR-SSCP)**

DNA fragmentindeki küçük dizi değişikliklerinin ve nokta mutasyonlarının saptanmasında kullanılan bir yöntemdir. DNA fragmentinin PCR ile denatürasyonundan sonra ürün denatüre olmayan poliakrilamid jel elektroforezinde (PAGE) yürütülür. Tek iplikçikli DNA stabil değildir. Jelde yürürken DNA'nın zincir içindeki baz çiftleşmeleri sonucunda oluşan sekonder ve tersiyer yapısı ve hareket değişiklikleri, DNA'nın yapısındaki tek bir baz farklılığının tespit edilmesine olanak sağlamaktadır. Jel etidyum bromid veya gümüş ile boyanarak bantlar görüntülenir (Orita ve ark. 1989, Sunnucks ve ark. 2000, McManus 2002). SSCP yönteminin başarısına etki eden en önemli faktör DNA fragmentinin uzunluğudur. Güvenilir sonuçlar için DNA fragmentinin uzunluğunun 150-200 bp olması gerekmektedir. Bunun yanında DNA konsantrasyonu, PCR denatürasyon yöntemi, elektroforez ısısı, jelin özellikleri, tampon ve pH gibi parametreler de önemlidir. İdeal şartlar oluştuğunda SSCP ile potansiyel baz değişikliklerinin %80-90'ının saptanabildiği bildirilmiştir (Nollau ve Wagener 1997, Wagner 2003, Kakavas ve ark. 2008). Bu yöntem ile 100'e yakın PCR ürünü jelde yürütülerek bir seferde analiz edilebilmektedir. Ayrıca DNA fragmentinde polimorfizmin olup olmadığını, eğer varsa fazla olduğu gen bölgelerini tespit etmek, tür içi varyasyonları belirlemek amacıyla kullanılmaktadır (Glenn 1996).

### **DNA Dizi Analizi (DNA Sequencing)**

DNA dizi analizleri ya da sekanslama DNA birincil yapılarının tayininde ve nükleotit baz diziliminin belirlenmesinde kullanılan yöntemdir. Analiz bir nükleik asit dizisinin diğerine hibridizasyonuna dayanır. Maxam ve Gilbert'in kimyasal kırılma yöntemi ve Sanger-Coulson'un zincir sonlanma yöntemi (enzimatik) daha uzun DNA moleköl dizilerinin saptanmasını sağlamıştır. Her iki analiz sırasında da tek iplikli DNA parçaları hazırlanır. Maxam ve Gilbert'in yönteminde kimyasal maddeler kullanıldığı için zamanla Sanger-Coulson'un yöntemi tercih edilmiştir. Bu yöntemde *E.coli* Klenow Fragmenti DNA Polimeraz I, Tag DNA polimeraz, ters transkriptaz veya sekans enzimlerinden birisi, tek iplikli kalıp DNA, radyoaktif veya floresan işaretli dNTP ve ddNTP, primerler kullanılarak dizisi saptanacak DNA iplikçığının komplementeri sentezlenmektedir. DNA iplikçığıne dNTP eklendiğinde uzama devam ederken, ddNTP eklenmesi halinde zincir uzaması durmaktadır.

Böylece PCR tüplerinde farklı uzunluklarda DNA parçalarının oluşması gerçekleşmektedir. Jelde yürütülen PCR ürünlerini görünür hale getirmek için otoradyografi uygulanmaktadır. Artefaktlardan dolayı sonuçların yorumlanması güçtür. Artefakt ve diğer faktörlere bağlı hataları azaltmak için her iki DNA zincirinin dizi analizi yapılmalıdır. Ayrıca jel kullanılmayan dizi analiz yöntemleri (hibridizasyon, gene-specific-chips) ile sonuçlar daha kolay ve hatasız alınabilmektedir. Dizi analizlerini yapan otomatik cihazlar geliştirilmiştir (Sambrook ve ark. 1989, Olive ve Bean 1999, França ve ark. 2002).

### **Dideoksi Fingerprinting (Dideoxy Fingerprinting-ddF)**

Gendeki tek nükleotit değişikliklerini tespit edebilen çok hassas bir tarama metodu olan ddF, Sanger'in zincir sonlanma yöntemi ve SSCP tekniklerinin biraraya getirilmesiyle oluşturulmuştur. PCR ile çoğaltılan DNA fragmentine Sanger yöntemi sadece bir ddNTP uygulanarak yapılır ve denatüre olmayan jelde yürütülür. Bu yöntem 250-300 bp'lik bir DNA fragmentindeki bütün mutasyonları saptayabilmektedir. DNA'daki mutasyonlar, otoradyografi yapıldığında bantların farklı pozisyon almalarına, bandın kaybolması veya yeni bant oluşumlarına bakılarak tespit edilmektedir. Bu teknikte her uzunluktaki PCR ürünü incelenebilmektedir. Spesifik primerlerin kullanılması yöntemin hata olasılığını en aza indirip verimi arttırmaktadır (Liu ve ark. 1996, Gasser 1997).

### **PCR ile çoğaltılan DNA dizilerinin karşılaştırılması**

*E. granulosus* izolatlarından elde edilen DNA'nın *cox1* ve *nad1* gen bölgeleri uygun primerler ile PCR'da çoğaltılır ve manuel veya otomatik olarak sekanslanır. Elde edilen diziler, *Echinococcus* türlerinin ve suşlarının yayınlanmış dizileri ile karşılaştırılır. Böylece incelenen izolatın *E. granulosus*'un farklı bir genotipi olup olmadığı saptanır ve genotipik tanımlaması yapılır (Thompson ve McManus 2001).

Günümüzde *Echinococcus* popülasyonlarının filogenetik analizi için mitokondriyal DNA *cox1*, *nad1* gen bölgeleri ile birlikte adenosin trifosfat 6 (ATP6) genleri ile nükleer rDNA ITS1 genleri de kullanılmaktadır (Moghaddas ve ark. 2015, Hanifian ve ark. 2013, Beato ve ark. 2010, Snabel ve ark. 2009, Gudewar ve ark. 2009).

### 1.1.9. Tanı

#### **Klinik tanı:**

Hastadan alınan anamnez tanıda önem taşımaktadır. Köpekle oynayan çocuk, avcı, kasap ve çobanlar risk altındadır. Hastaların çoğunluğu 20-50 yaş aralığındadır. Türkiye genelinde yapılan çalışmalarda hastalığın kadınlarda erkeklerden daha fazla görüldüğü tespit edilmiştir (İnceboz ve Üner 2000, Aslan ve Aslan 2001, Ertabaklar ve ark. 2003, Daldal ve ark. 2012). Hasta şikayetleri kistin yerleştiği organa, büyüklüğüne ve hastanın bağışıklık sistemine göre değişiklik göstermektedir. Genel belirtiler ürtiker, eozinofili, çocuklarda büyüme gelişme geriliği, lokal belirtiler ise kistin yerleştiği organa göre değişen tümör belirtileridir (Özbilgin ve Kilimcioğlu 2007).

#### **Görüntüleme yöntemleri:**

Direkt grafi: Akciğer KE tanısında kullanılmaktadır. İçleri sıvı ile dolu veya ince duvarlı boş kistler, çapları genellikle 1-20 cm arasında, yuvarlak veya oval yapıda görülebilirler (Ammann ve Eckert 1995).

Ultrasonografi (US): Noninvaziv, uygulaması kolay ve ucuz bir yöntemdir. Çoğunlukla karaciğerdeki kistler için kullanılmaktadır, periferik yerleşimli akciğer kistlerini ve diğer organlardaki kistleri de gösterebilir. Seyyar ultrasonlar saha çalışmalarında tercih edilmektedir (Özkoç ve ark. 2005). Benign konjenital kistlerden ayrımı zordur. DSÖ Ekinokok Çalışma Grubu 1997 yılında yapılan XVIII. Uluslararası Hidatidoloji Kongresi'nde kistleri başlıca 6 tipe ayırmıştır (WHO IWG 2003).

Bilgisayarlı tomografi (BT): Bir cm'den küçük kistlerin görülmesinde etkili bir yöntemdir (Ammann ve Eckert 1995, Özbilgin ve Kilimcioğlu 2007).

Manyetik rezonans (MR): İntrahepatik ve ekstrahepatik venöz sistem değişikliklerinin tanımlanmasını sağlamaktadır (Ammann ve Eckert 1995, Özbilgin ve Kilimcioğlu 2007). Sıvı alanları MR ile daha iyi görüntülenebilmektedir (Brunetti 2010). Abdominal kisti olmayan US negatif hastalarda BT ve/veya MR önerilmektedir (Kilimcioğlu ve ark. 2013).

### **Ponksiyon materyalinin mikroskopik incelemesi:**

Ultrason eşliğinde ince iğne ile alınan ponksiyon materyalinde protoskoleks ve çengellerin görülmesi ile tanı konulmaktadır. İnvaziv ve riskli bir yöntem olduğu için özel durumlarda, ancak serolojik yöntemler ve görüntüleme yöntemleri ile tanı konulamadığında tercih edilmelidir. İşlem sırasında anaflaktik reaksiyon ve sekonder ekinokokkuz gelişebileceğinden, ponksiyon uygulandığında profilaktik olarak steroid ve antihistaminik sağaltımı, ponksiyondan sonra da profilaktik olarak kemoterapi uygulanması önerilmektedir (Ammann ve Eckert 1995, Özbilgin ve Kilimcioğlu 2007).

### **Serolojik yöntemler:**

Tanı ve tedaviye yardımcı testlerdir. Radyolojik tanıyı doğrulamada, cerrahi veya farmakolojik tedavi sonrası hastaların takibinde kullanılmaktadır (McManus ve ark. 2003, Yıldız ve ark. 2013).

Casoni deri testi: İlk kez 1912 yılında uygulanan bu yöntem, steril olarak alınan kist sıvılarının alerjen olarak deri içine verilmesi ve oluşan alerjik reaksiyonun izlenmesi şeklinde uygulanmaktadır. Alerjik hastalarda çapraz reaksiyonlara neden olduğundan ve enjekte edilen kişileri duyarlı hale getirdiğinden DSÖ tarafından önerilmemekte ve günümüzde kullanılmamaktadır (Özbilgin ve Kilimcioğlu 2007).

Kompleman birleşmesi testi (Weinberg reaksiyonu): İlk kez 1906 yılında Ghedini tarafından kullanılan bu test, oluşan antijen-antikor kompleksinin serbest halde bulunan komplemanı aktive etmesi esasına dayanan klasik bir yöntemdir. Kompleks oluşmadığında kompleman serbest kalmakta ve ortamdaki hemolitik sistemi (koyun eritrositleri) parçalamaktadır. Günümüzde kullanılmayan bir yöntemdir (Merdivenci 1976, Özbilgin ve Kilimcioğlu 2007).

Lateks Aglütinasyon Testi (LAT): İlk kez 1955 yılında Singer ve Plotz'un IgG'nin doğal olarak polistren lateks parçacıklarının yüzeyine adsorbe olduğunun tesadüfen bulunmasıyla kullanılan bu yöntem, antijen kaplı lateks partiküllerinin antikor ile karşılaştığında kompleks oluşturması ve kümelenerek çökmesi esasına dayanmaktadır (Özbilgin ve Kilimcioğlu 2007, Şakru ve Korkmaz 2011).

İndirekt Hemaglutinasyon (IHA) testi: İlk kez 1957 yılında Garabedian ve arkadaşları tarafından uygulanmıştır. Bu testte tannik asitle duyarlaştırılan koyun veya 0 RH(+) insan eritrositlerinin yüzey gerilimlerinin değişmesi sonucunda antijen tutma özelliklerinden yararlanılmaktadır. Reaksiyon iki aşamalıdır. İlki antijen-antikor birleşmesi yani sensitizasyon basamağı, ikincisi ise görünür kümeleşme oluşturan çapraz bağ oluşumudur. Bu oluşum ile birden fazla antijenik belirleyici birlikte bağlanarak antijen-antikor kompleksini sağlamaktadır. Kafes oluşumu şeklinde ifade edilen ikinci aşama, ortamın iyonik gücü, pH ve sıcaklık gibi faktörlerden etkilenmektedir. Antijen kaplı eritrositler serumda bulunan antikorlarla reaksiyona girdiğinde aglütinasyon oluşmamaktadır (Özbilgin ve Kilimcioğlu 2007, Şakru ve Korkmaz 2011). Testin duyarlılığını % 60-90, testin özgüllüğünü % 83-100 arasında rapor eden çalışmalar vardır (van Doorn ve ark. 2007, Eris ve ark. 2009, Bilge ve ark. 2009, Sarı ve ark. 2009, Wustenberg ve ark. 2014).

İmmunelektroforez (IE) ve İmmundifüzyon (ID) testleri: İlk kez 1953 yılında Grabar ve Williams jel elektroforezi sonrası immundifüzyon uygulamışlardır. Daha sonra Scheidegger tarafından geliştirilen yöntem bugünkü kullanılır halini almıştır. Antijenin jelde elektroforetik olarak parçalarına ayrıldıktan sonra ortama konan serumdaki antikorun yayılması sonucunda jelde antijen ile karşılaştıkları bölgede karakteristik presipin yayı oluşması esasına dayanmaktadır. IE yöntemi uygulanan KE hastalarında kist sıvısı içindeki belli bir antijen tarafından (antijen 5) daima aynı bölgede tipik presipitasyon çizgisi (arc 5 bandı) oluşmaktadır. Saflaştırılmış ve yoğunlaştırılmış kist sıvısı antijeniyle %90'lara varan pozitif sonuçlar alındığı bildirilmiştir (Altıntaş ve Korkmaz 1997, Koltaş 2011).

Çift difüzyon testi (DD5): Bu yöntem, kist sıvısına karşı oluşan presipitasyon yayının, antijen 5'e karşı bir kontrol serumunun oluşturduğu yaya benzerlik göstermesi esasına dayanır. Koyunlara kist sıvısı verildikten sonra alınan serum kontrol serumu olarak kullanılmaktadır. Oluşan antikorlar hidatik sıvı antijenine karşı arc 5 bandı görülünceye kadar sulandırılır. Testin duyarlılığı %66-75 arasındadır (Altıntaş ve Korkmaz 1997).

İndirekt Floresan Antikor (IFA) testi: Bu yöntemin prensibi, önceden lamalar üzerine tespit edilmiş parazitlerle muamele edilen değişik dilüsyonlardaki hasta serumlarında antijene karşı oluşmuş antikorların bulunup bulunmadığının florosein izotiosiyanat ile işaretli spesifik anti antikorlar (anti-globulin) yardımıyla gösterilmesine dayanmaktadır. Sonuçlar floresan



mikroskopta değerlendirilir. Antijen olarak fertil koyun hidatik kistlerinden elde edilen protoskoleksler, bunun yanında, protoskoleks kesit antijeni ve çimlenme zarı kesit antijeni de kullanılmaktadır (Özcel 1978, Özcel ve ark. 2011).

Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA): Antijen-antikor reaksiyonlarını kantitatif olarak ölçmede kullanılan bir yöntemdir. Antijen-antikor kompleksine enzim ile işaretli antiglobulin ve sonra substratın eklenmesi ile ortamda antijen ve antikor varlığında gözlenen renk oluşumunun spektrofotometrede ölçülmesi esasına dayanmaktadır. Kolay uygulama, yüksek duyarlılık, kullanılan reaktiflerin uzun süre saklanabilmesi, çok sayıda örneğin kısa sürede çalışılabilmesi, sonuçların spektrofotometrede objektif olarak değerlendirilebilmesi ve saklanabilmesi gibi birçok avantajı vardır. Enzim substrat reaksiyonu sonucunda oluşan rengin şiddeti, örnekteki antijen veya antikorun miktarına bağlıdır. Son yıllarda daha özgül ve güçlü bağlanma kapasitesi olan biotin-avidin sistemlerinin kullanılmaya başlanmasıyla ELISA yönteminin duyarlılığı yükseltilmiştir (Ak 1997, Zeyrek ve Erdoğan 2011). Yapılan çalışmalarda ELISA'nın duyarlılığının %87-87,5, özgüllüğünün ise %89-100 arasında değiştiği görülmüştür (Akısü ve ark. 2005, Sarı ve ark. 2009). KE'lu olgularda IgE ve IgG alt grupları ile yapılan bir çalışmada, IgE, IgG1 ve IgG4 spesifik antikorların hastalığın tanısında ve tedavi sonrası izlenmesinde en iyi immünolojik markır oldukları bildirilmiştir (Tenguria ve Naik 2014). IgG1'in (%91,9) duyarlılığının IgG'nin (%54,1) duyarlılığından daha yüksek olduğu saptanmıştır (Zhang ve ark. 2015). ELISA yöntemi KE'un tanısında radyolojik yöntemlerle kombine olarak kullanılmaktadır.

Western Blot (WB) yöntemi: 1975 yılında Southern, DNA'nın nitrosellüloz membrana (NM) aktarılması tekniğini geliştirdikten sonra, proteinlerin NM'a aktarılması tekniğine de Western adı verilmiştir. Proteinlerin moleküler ağırlıkları DNA'ya göre daha küçük olduğu için, birbirinden ayırma yönteminde poliakrilamid jel kullanılmaktadır. Hidatik kist antijeni SDS-PAGE (Sodium Dodecyl Sulfate- Polyacrylamide gel electrophoresis) ile elektroforeze tabi tutulur ve NM'a transfer edilir. NM şeritler halinde kesilerek herbiri hasta serumları ile muamele edilir, enzim işaretli anti antikorun ve sonra uygun substratın ortama eklenmesi ile spesifik protein bantları görünür hale gelir. Yöntem rutinde ekinokokkoz serolojik tanısını doğrulamada ve alveolar ekinokokkozdan (AE) ayırımında kullanılmaktadır (Korkmaz 2011). Antijen 5 ile yapılan WB testinde 38 kDa'luk alt ünitenin kontrol serumları ile pozitiflik verdiği, 12 kDa'luk alt ünitenin ise vermediği saptanmıştır. Ancak 12 kDa'luk alt ünitenin AE

ve sistiserkoz'lu hasta serumları ile çapraz reaksiyon verdiği bildirilmiştir (Leggatt ve ark. 1992). Koyun kist sıvısından saflaştırılan antijenlerin kullanıldığı WB yönteminin KE'lu hastaların tanısında ve takibinde önemli olduğu, cerrahi öncesi ve sonrası yapılan WB testleri sonucunda 39 ve 42 kDa ağırlığındaki proteinlere spesifik antikörlerin cerrahi uygulamadan sonraki 1 yıl içinde ortadan kaybolduğu bildirilmiştir (Doiz ve ark. 2001). KE'lu hasta serumlarına iki farklı serolojik testin uygulanmasının duyarlılığı arttırdığı ve özgüllüğü düşürdüğü saptanmış, WB yönteminin IFA, IHA ve ELISA yöntemleri ile birlikte kullanılmasının duyarlılığı %100'e yükselttiği bildirilmiştir (Yazar 1998). Karaciğer ve akciğer dışında yerleşimin nadir lokalizasyonlu bölgelerinde kist hidatik bulunan hastaların serumlarına IHA ve WB testleri yapılmıştır. IHA negatif saptanan 10 hastanın WB testinde pozitif olduğu tespit edilmiş, WB testinin karaciğer dışı yerleşimli KE'lu hastalara tanı koymada klinik anamnez ve radyolojik bulgularla birlikte oldukça değerli olduğu vurgulanmıştır (Akcem ve ark. 2014).

#### İki Yönlü Elektroforez (2-D Elektroforez- Two-Dimensional Gel Electrophoresis):

O'Farrell ve Klose'nin ilk kez 1975 yılında uyguladığı yöntem sadece araştırma düzeyinde kalmıştır. İki aşamada gerçekleşen bu yöntem ile elde edilen yüzlerce protein pikinden önemli tanısal bilgi elde edilmektedir. Birinci aşamada yüke bağlı elektroforez, ikinci aşamada ise moleküler ağırlığa bağlı elektroforez yapılır. İlk basamak için büyük porlara sahip agaroz veya poliakrilamid jel kullanılır. pH gradienti elde etmek için amfolitler eklenir. İkinci aşamada ise lineer veya gradient şekilli SDS-poliakrilamid jel kullanılır. Elektroforez işleminden sonra Comassie boyası, gümüş boyama, radyografi (izotopik olarak işaretli polipeptidlerin emisyonunun fotoğraf filmlerinde gösterilmesi), florografik analiz (sintilatör ile trityum işaretli polipeptidlerin röntgen filminde gösterilmesi) yöntemlerinden birisi ile polipeptidler görünür hale gelmektedir. Bu yöntemden sonra uygulanan kütle spektrofotometresi ve MALDI-TOF (Matrix Assisted Laser Desorption Ionization-Time Of Light) yöntemleri ile *E. granulosus* ve diğer parazitlerin proteom analizleri yapılmıştır (Chemale ve ark. 2003, Koltaş 2011, da Silva Santos ve ark. 2015).

Serolojik tanıda kullanılan testlerin duyarlılık ve özgüllüğü yönetime, antijenin özelliklerine, antijen kaynağına ve hastanın immun yanıtına göre değişmektedir (Gottstein 1992). KE tanısında IHA yöntemi kolay uygulandığı, kısa süre içinde sonuç verdiği ve maliyetinin ucuz olması nedeniyle seroloji laboratuvarlarında tercih edilmektedir. Duyarlılığı

ve özgülüğü yüksek olan bu test, ELISA testi ile paralel çalışılarak hasta sonuçları değerlendirilmektedir (Kılıç ve ark. 2007). KE'lu olgularda ELISA, IHA ve IFAT yöntemlerinin duyarlılığı sırasıyla %87,5, %90, %82,5, özgülüğü ise %100, %97,5 ve %100 olarak tespit edilmiştir (Sarı ve ark. 2009). Bir başka çalışmada IHA, ELISA ve WB testlerinin duyarlılığı sırasıyla %96,7, %87,1 ve %100 olarak bulunurken, bu testlerin özgüllükleri %82,2, %89,2 ve %85,7 olarak saptanmıştır (Akısü ve ark. 2005).

Tanı için yaygın olarak kullanılan ELISA, IHA, LAT ve WB serolojik yöntemleri yanında IFAT ve arc-5 IE de kullanılmaktadır (McManus ve ark. 2003). Serolojik yöntemlerin duyarlılığı, karaciğer kistleri için %85-98, akciğer kistleri için %50-60 ve multiple organ kistleri için %90-100'dür. Testlerin özgülüğü ise, *E. multilocularis* ve *Taenia solium* gibi sesto enfeksiyonları, bazı helmint hastalıkları, malignite, karaciğer sirozu ve anti-P1 antikorlarına bağlı çapraz reaksiyonlar nedeniyle düşüktür. Şüpheli olgularda arc-5 IE testi, Antigen B (AgB) 8 kDa/12 kDa alt ünitesi veya EgAgB8/1 antijenleri ile WB doğrulama testleri kullanılmalıdır (Brunetti ve ark. 2010). WB testinin ayırıcı tanı için en iyi test olduğu bildirilmiştir (Akısü ve ark. 2006).

### **Patolojik tanı:**

Hastalığın kesin tanısında altın standart parazite ait protoskoleks, çengel, germinal membran gibi tipik yapıların görülmesi ile olmaktadır. Materyal cerrahi veya kist ponksiyonu ile elde edilmektedir. Fertil kist sıvısında çengel ve protoskoleks kolay saptanmaktadır. Fertil olmayan kistlerde parazitin germinal ve laminar tabakasının parçalarının karakteristik yapıları histolojik inceleme ile tespit edilmektedir. Ayrıca laminar tabakanın periodic acid-Schiff (PAS) ile kuvvetli boyanması tanı için önemli bir özelliktir. Laminar tabaka Gomori-Metenamin-Silver ve Best's Carmine boyaları ile de boyanmaktadır (Thompson 1995, Nart 2004).

### **1.1.10. Tedavi**

Hidatik kistli hastalara uygulanan cerrahi, perkütan ve medikal tedavi olmak üzere üç ana tedavi yöntemi vardır:

Cerrahi Tedavi: Tedavinin amacı organ dokusunu koruyarak kistin çıkarılması ve kalan boşluğun kapatılmasıdır. Cerrahi tedavide açık ve laparoskopik olarak total ve parsiyel kistektomi, parsiyel hepatektomi, total kist enükleasyonu, introfleksiyon, radyofrekans ablasyon, tüp drenajı, omentoplasti, transplantasyon, karaciğer rezeksiyonu, transkistik fenestrasyon, kapitonaj gibi yöntemler uygulanmaktadır. Cerrahi müdahaleden önce hidatik kistlerin içine hipertonic tuzlu su, setrimid solüsyonu, gümüş nitrat, povidon iyot veya etanol gibi skolosidal ajanlar enjekte edilmektedir. Cerrahide nüks önemlidir ve %2-25 oranında olduğu bildirilmiştir. Kistin tamamiyle alınamaması veya önceden saptanamayan kistler nedeniyle meydana geldiği bildirilmiştir (Pawłowski ve ark. 2001, McManus ve ark. 2003). Cerrahi operasyon sonrası ölüm oranı %0,5-4 arasındadır. Ölüm oranının artması tekrarlayan operasyonlar ve operasyonun yetersiz koşullarda yapılmasına bağlıdır (Moro ve Schantz 2009).

Perkütan tedavi: Hidatik kiste, PAIR (perkütan aspirasyon, enjeksiyon ve reaspirasyon), PAIRD (PAIR, drenaj), PEVAC (perkütan kist boşaltılması), PPDC (perkütan delme, drenaj ve küretaj)ve PAI-D (çift perkütan girişle aspirasyon, rearbsorbsiyon yapılmadan skolosidal ajan enjeksiyonu) gibi girişimsel yöntemler uygulanmaktadır (Uzunköy 2010). Girişimsel yöntemler US veya BT eşliğinde basit, ulaşılabilir kistlerde skolosidal ajanlarla gerçekleştirilmektedir. Kiste perkütan yolla girilip aspire edildikten sonra skolosidal ajanların verilip tekrar aspire edilmesi işlemi PAIR'dır. Gebelerde ve üç yaşın altındaki çocuklarda tercih edilmemektedir. Cerrahi sonrasında görülen nükslerde uygulanmaktadır. Cerrahi kadar riskli olmayan bu yöntem tanıyı doğrulamakta ve fazla miktardaki protoskoleks ve kist sıvısı antijeninin uzaklaştırılmasını sağlamaktadır. Maliyeti düşüktür ve hastanın hastanede kalış süresi kısadır (WHO 1996, Pawłowski ve ark. 2001, Yetim ve Erzurumlu 2013). PAIR işleminin kanama, diğer dokulara mekanik hasar, enfeksiyon, kist sıvısının sızmasına bağlı alerjik reaksiyon ve anafilaktik şok, yayılıma bağlı sekonder ekinokokkoz, bilier fistül gibi riskleri bulunmaktadır (Köksal ve ark. 2004).

Medikal Tedavi: Tedavide benzimidazoller (mebendazol ve albendazol) kullanılmaktadır. Operasyondan önce hastaya benzimidazol verilmesi intrakistik basıncı azaltmakta ve kistin ortamdan daha kolay ayrılmasını sağlamaktadır. Hastaların 12 aylık dönemleri incelendiğinde %30'unda kistlerin kaybolduğu, %30-50'sinde kistlerin dejenere olduğu ve/veya boyutlarında belirgin bir küçülme olduğu, %20-40'ında ise kistlerde herhangi

bir değişiklik olmadığı, kemoterapinin genç hastalarda, yaşlı hastalara göre daha etkili olduğu tespit edilmiştir. Nüks görülen olgularda medikal tedavinin tekrar verilmesi sonucunda %90 başarı elde edilmiştir (Pawlowski ve ark. 2001). Albendazol 10 mg/kg-toplam 400 mg/2 gün olacak şekilde bölünmüş dozlarda verilir. Kistlerin %48'inin kaybolmasını ve boyutlarında %24'ten fazla bir küçülme sağlar. Toksik olduğu için hasta dört hafta kullanıp iki hafta ara vermelidir. Bu şekilde 3-6 kez kullanılır. Mebendazol hastalara günde 40-50 mg/kg, üçe bölünmüş dozlarda verilir. Albendazol kadar etkili olmadığı saptanmıştır (McManus ve ark. 2003). Mebendazolün akciğerdeki kistlere karşı karaciğerdekilerden daha etkili olduğu görülmüştür (Pawlowski ve ark. 2001). Hastalığın nüksetmesini engellemek ve peritoneal yayılımını azaltmak, anafaktik şok veya diğer allerjik reaksiyonları ve yayılıma bağlı sekonder ekinokokkoz enfeksiyonlarını önlemek amacıyla cerrahi ve perkütan tedaviden önce ve sonra, albendazol veya mebendazol ile ilaç tedavisi önerilmektedir (Kasırga ve Appak 2013). KE tedavisinde praziquantel 25 mg/kg/gün dozunda albendazol ile kombine verilmektedir. Albendazolün tek başına etkisinden daha kuvvetlidir. Fakat praziquantel, albendazol sülfoksidin serum konsantrasyonunu 4 kat arttırdığı için, albendazol toksisitesi oluştuğunda tedavi sonlandırılmalıdır (McManus ve ark. 2003).

İlaç tedavisi ve girişimsel yöntemler, opere edilemeyen ve cerrahi riski yüksek hastalarda tavsiye edilmektedir. Cerrahi tedaviye uygun olmayan veya reddeden olgularda ise medikal tedavi uygulanmaktadır. Hastaya en uygun tedaviyi uygulayabilmek için, tedavilerin riskleri, yararları, endikasyon ve kontrendikasyonları ayrı ayrı değerlendirilmelidir (WHO 1996, Yetim ve Erzurumlu 2013).

#### **1.1.11. Bulaş Yolları**

Köpek dışkıyla atılan emrionlu yumurtalarla kirlenen meyve, sebze ve suların insan ve ara konaklar tarafından tüketilmesi veya enfeksiyonlu köpekle temas ile bulaşım gerçekleşebilmektedir. Enfekte köpeğin anüsünü koklayan ve yumurtaları burnuna ve ağzına bulaştıran sağlıklı köpekle temas ile de enfeksiyon bulaşabilmektedir. Havadaki tozlarla birlikte solunum yoluyla alınan yumurtalar akciğere yerleşip enfeksiyon oluşturabilmektedir. Koyunlar otlarken solunum yoluyla yumurtaları aldıklarından koyunlarda insanlara göre daha fazla akciğer KE'ü görülmektedir. Köpeklerin çiğ ve enfekte iç organları yemeleri *E. granulosus* bulaşımının devamlılığına neden olmaktadır. Şehir köpeklerine göre çiftlik köpekleri ve koyun çobanlığı yapan köpeklerde enfeksiyon oranı daha yüksektir. Beş yaşın üstündeki

köpeklerde koproantijen, genç köpeklere göre daha az saptanmıştır. Bu da genç köpeklerin enfeksiyonu bulaştırmada yüksek risk taşıdığını göstermektedir (Moro ve Schantz 2009, Otero-Abad 2013).

#### **1.1.12. Korunma ve Kontrol**

Kistik ekinokokkoz dünyanın pek çok ülkesinde olduğu gibi Türkiye’de de önemli halk sağlığı sorunlarından biridir. Enfeksiyonun endemik olduğu ülkelerde kontrol programlarının uygulanması (halk sağlığı ve kontrolü, koyun kesiminin mezbahalarda yapılması) sonucunda hastalığın yok olması ile ilgili başarılı sonuçlar alınmıştır. İzlanda, Yeni Zelanda, Tazmania, Falkland Adaları ve Kıbrıs’da yapılan kist hidatik kontrol programları başarılı olmuştur. Şili, Arjantin ve Uruguay’da ise uygulanan kontrol programlarının hepsinde başarı elde edilememiştir (Eckert ve ark. 1984, Craig ve ark. 2007). Wales kontrol programından devlet desteğinin geri çekilmesi, Kenya’daki Turkana kontrol programında veterinerlik, eğitim, sağlık, iletişim, yol ile ilgili yetersizlikler ve halkın yaygın yerleşimine bağlı olarak otoritenin yeterli denetim yapamaması, Sardunya kontrol programında sahihsiz köpeklerin kontrolünün sağlanamaması, Peru’daki kontrol programının terör olayları ve Sovyetler Birliği’ndeki kontrol programının ise devleti oluşturan toplumların bağımsız devletler kurması gibi politik ayaklanma ve/veya güvenlik sorunları nedeniyle başarıya tam ulaşamadığı bildirilmektedir. Kontrol programlarının devlet politikası haline gelmesi, bu çalışmalardan yeterli verimin alınmasını sağlayacağı düşünülmektedir (Craig ve ark. 2007). Türkiye gibi ekonomisi hayvancılığa dayalı toplumlarda koyun-köpek döngüsüne engel olunamadığı için kısır döngü devam etmektedir. Hastalık çoğunlukla verimsiz kırsal alanlardaki koyunlarla, bu sürüyü gütmek ve korumak amacıyla barındırılan köpeklerle birlikte yaşayan insanlarda görülmektedir (McManus ve ark. 2003). Endemik bölgelerde parazitin eradike edilmesine yönelik kontrol çalışmaları dört aşamaya ayrılmaktadır. Bunlar planlama, saldırı, takviye ve eradikasyonun sürdürülmesi aşamalarıdır (Gemmell ve ark. 2001, Eckert ve Deplazes 2004, Craig ve ark. 2007).

Planlama fazı: Epidemiyolojik araştırmalardan çıkan sonuçlara göre maliyet analizi yapılır ve teknik personel görevlendirilir. Parazitin bölgedeki kalıcılığının ve bulaşma dinamiklerinin araştırılması önemli olduğu için, kontrol çalışmaları özellikle hastalığın koyun ve köpeklerde endemik olduğu ve insanlarda hastalık oluşturduğu bölgelerde yapılmaktadır.

Saldırı fazı: Bu fazda köpeklerin tümüne yönelik ilaçlama kampanyaları yapılmaktadır. Köpeklerde *E. granulosus*'un varlığı arekolin veya koproantijen ELISA testi ile, insanlarda KE varlığı ise ultrasonografi veya ultrasonografi-seroloji kombinasyonu ile araştırılarak kontrolün başarılı olup olmadığı değerlendirilir.

Takviye fazı: Sahipli köpeklerin antihelmentikle tedavisi yapılır, kaçak kesimler önlenir ve karantina tedbirleri alınır.

Eradikasyon fazı: Kontrol çalışmalarına son verilir. Ancak, yeni enfeksiyonların oluşmasını önlemek için, dışarıdan hasta hayvan girişi kontrol edilir, mezbaha hijyenine ve et muayenesine önem verilir.

KE kontrolü; eğitim ve korunma, köpeklerin antihelmentiklerle tedavisi, koyunların aşılması, koyunlarda aşılama ile köpeklerde antihelmentik tedavisinin birlikte uygulanması şeklinde farklı yollardan yapılmaktadır (Gemmell ve ark. 2001, Eckert ve Deplazes 2004).

Halk eğitimi ve korunma kontrol programında halkın eğitilmesi, mezbaha hijyeni ve veteriner kontrolü, evde canlı hayvan kesilmesinin önüne geçilmesi, et muayenesi, iç organların yakılması/gömülmesi ile ortadan kaldırılması, başıboş köpeklerin kontrolü, sahipli köpeklerin kayıt altına alınması ve dişi köpeklerin kısırlaştırılması çalışmaları yapılmaktadır. Uygulandığı ülkelerde bu kontrol programının, hastalığın kontrolünde etkili olmadığı ve yavaş işlediği bildirilmiştir (Gemmell ve ark. 2001, Eckert ve Deplazes 2004).

Köpeklerin antihelmentiklerle tedavisi kontrol programının amacı, yasalar yoluyla baskı oluşturarak parazitin yaşam döngüsünü kesintiye uğratmaktır. Köpekler tedavinin sürdüğü 2-3 gün boyunca karantinada tutulurlar, dışkıları toplanarak yakılır veya gömülür. Köpeklerde tedavi parazitin prepatent periyodu nedeniyle altı haftalık periyotlarla yapılmaktadır. Bu tür kontrol programı, eğitim ve korunma kontrol programları ile birlikte uygulanmalıdır (Eckert ve Deplazes 2004). *Echinococcus* suşlarının prepatent dönemleri arasındaki farklar bulaşmayı etkilemektedir. Son konakların düzenli olarak ilaçlanması, parazitin prepatent süreyi tamamlamasını önlemekte ve yumurta üretimini engellemektedir. Bu nedenle endemik bölgelerdeki dominant suşlar ile bunların prepatent dönemlerinin belirlenmesi, ayrıca suşların

ara konaklarda sebep olduğu farklı patogeneze ve klinik etkilerin saptanması başarılı bir kontrol programı için gereklidir (Ütük ve Şimşek 2008).

Aşılama kontrol programı koyun ve köpeklerin aşılama ile uygulanan kontrol programıdır. Avustralya ve Yeni Zelanda'da rekombinant onkosfer antijenleri (Eg95) ile hazırlanan aşılarla parazitin koyun ve sığırlardaki larva formlarına karşı korunma sağlanmıştır. Bu aşı, köpeklerdeki parazitlerin gebe halka gelişimini ve yumurta üretimini de durdurmaktadır. Aşı 1996 yılında geliştirilmiş Arjantin, İtalya ve Çin'de 8-10 yıl süren saha çalışmalarında denenmiş ve koyunlarda kist oluşumunun %90-100 oranında azaldığı saptanmıştır. Bağışıklığın altı ay boyunca devam ettiği ve kuzulamadan önce koyunların aşılama sonucunda kolostrumdaki antikorların kuzuları 12 ay süreyle koruduğu belirlenmiştir. Onkosfer aşıları 1-3 ay arayla iki kez yapılmalıdır. İkinci enjeksiyondan 6-12 ay sonra yapılan destekleyici aşıların her yıl düzenli yapılması önerilir. Aşılama programı her yaş ve sınıftaki çiftlik hayvanlarına uygulanmalıdır (Lightowers ve ark. 1999, Eckert ve Deplazes 2004, Craig ve ark. 2007).

Aşılama ve köpeklerin antihelmentiklerle tedavisi kontrol programı ucuz ve işleyişi hızlı bir kontrol programı olmasına rağmen, uygulanması için ticari aşıların geliştirilmesi gerekmektedir. Koyunların aşılama ile eş zamanlı olarak köpeklere ilaç tedavisinin uygulanmasının ara ve kesin konaklarda parazit oranını düşürebileceği belirtilmiştir (Eckert ve Deplazes 2004, Craig ve ark. 2007, Moro ve Schantz 2009). Çin'de eğitim ve korunma kontrol programı ile yürütülen bu yöntem sayesinde ekonomik kayıpların %65-95 oranında azaldığı ve maliyetin düştüğü bildirilmiştir (Budke ve ark. 2005).

Kistik ekinokokkozun endemik olduğu bölgelerde kontrol programlarının uygulanabilmesi hastalığın bulaşma dinamiklerinin anlaşılmasına bağlıdır. Endemik bölgelerdeki yaygın suşların saptanması epidemiyolojik olarak önemlidir. Yine *Echinococcus* suşlarının ara konaklardaki patogeneze ve dolayısı ile oluşturduğu klinik etkiler bakımından farklılıkların bulunduğu da bilinmektedir. Bu nedenle suş tayini önemini korumaktadır. Bu çalışma ile Aydın ilinde opere edilen kist hidatikli olgulardan elde edilen protoskoleksler kullanılarak *E. granulosus* suşlarının genotiplendirilmesi ile ilimizde yaygın olan döngünün saptanması ve daha sonra yapılacak çalışmalara temel oluşturması amaçlanmıştır.



## 2. GEREÇ VE YÖNTEM

### 2.1. Örnekler

Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı'nda opere edilen, yaşları 11 ile 66 arasında değişen (yaş ortalaması: 41,72±12,4) 10 erkek 12 kadın hastanın 20 karaciğer ve iki akciğer kist materyali, steril taşıma kabı ile Tıbbi Parazitoloji Anabilim Dalı Laboratuvarı'na getirildi. Kist sıvısı santrifüj edilerek ışık mikroskopunda incelendi. Protoskoleks tespit edilenler fosfat tamponu (PBS) ile yıkandı ve pellet %95 etil alkol içinde -20°C'de DNA izolasyonu yapılarına kadar saklandı.

### 2.2. DNA İzolasyonu

*E.granulosus* genomik DNA QIAmp DNA Mini Kit (QIAGEN) ile kit prosedürüne uygun olarak protoskolekslerden izole edildi. Elde edilen DNA örnekleri -20°C'de saklandı.

#### 2.2.1. DNA İzolasyonunda Kullanılan Malzemeler

- PBS (KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>: 0,24 g, Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>: 1,44 g, NaCl: 8 g, KCl: 0,2 g üzerine 800 ml'ye kadar distile su ilave edilip karıştırıldı. pH:7,4'e ayarlandı ve distile su ile 1000 ml'ye tamamlandı).
- 0,5xTBE tampon solüsyonu (Stok hazırlanan 20xTRIS borate-EDTA buffer solüsyonu-Tris: 216 g (Sigma, ABD), Borik asit: 110 g (Sigma, ABD), 0,5 M EDTA: 80 ml (Sigma, ABD) 1 litre içinde çözdürüldü, pH'sı 8.3'e ayarlandı, distile su ile 1/40 oranında sulandırıldı).
- SYBR green jel boyası (Life Technologies, ABD)
- %0,6 agaroz jel (0,6 g agaroz (Bioshop Agarose, Biotechnology grade, Kanada) 0,5xTBE tampon solüsyonu ile 100 ml'ye tamamlandı. Karışım mikrodalga fırında ısıtıldı, eridikten sonra içine %3 oranında SYBR green jel boyası eklendi).
- 6x yükleme boyası (Fermentas, ABD)
- QIAmp DNA mini kit (QIAGEN,Almanya)
- 100 bp Opti-DNA Marker (Fermentas, ABD)

### 2.2.2. DNA İzolasyonunun Yapılışı

Örnekler oda sıcaklığında çözüldükten sonra üç kez soğuk PBS ile 2000xg'de 5 dk. santrifüj edilerek yıkandı, üst sıvı atıldı. Dipte kalan pelletten DNA izolasyonu QIAamp DNA mini kit (QIAGEN-Almanya) kullanılarak yapıldı.

- 100 µl pellet 1,5 ml'lik mikrosantrifüj tüpüne aktarıldı. Örnekler -80°C ile 95°C'de üç kez dondurma-çözdürme yapıldı.
- Üzerine 180 µl buffer ATL solüsyonu eklendi.
- 20 µl proteinaz K eklendi ve vortekslendi. 56°C'de bir gece bekletildi (enkübasyon sırasında örnekler birkaç kez vortekslendi).
- Ertesi gün kapağa toplanan materyali dibe indirmek için mikrosantrifüj tüpleri birkaç sn. santrifüj edildi.
- 200 µl buffer AL solüsyonu eklendi ve 15 sn. vortekslendi. 70°C'de 10 dk. bekletildi. Kapağa toplanan materyalin dibe inmesi için mikrosantrifüj tüpleri birkaç sn. santrifüj edildi.
- 200 µl soğuk saf etanol (Sigma-Aldrich, ABD) eklendi, 15 sn. vortekslendi. Kapağa toplanan materyalin dibe inmesi için mikrosantrifüj tüpleri birkaç sn. santrifüj edildi.
- Örnekler QIAamp Mini spin kolonuna aktarıldı. 6000xg'de bir dk. santrifüj edildi. Toplama tüpü atıldı. QIAamp Mini spin kolonu yeni bir toplama tüpüne yerleştirildi.
- Üzerine 500 µl AW1 solüsyonu eklendi ve 6000xg'de bir dk. santrifüj edildi. Toplama tüpü atıldı. QIAamp Mini spin kolonu yeni bir toplama tüpüne yerleştirildi.
- Üzerine 500 µl AW2 solüsyonu eklendi ve 20000xg'de üç dk. santrifüj edildi.
- Toplama tüpü atıldı. QIAamp Mini spin kolonu yeni bir toplama tüpüne yerleştirildi. Maksimum hızda bir dk. santrifüj edildi.
- Toplama tüpü atıldı. QIAamp Mini spin kolonu yeni 1,5 ml'lik mikrosantrifüj tüpüne aktarıldı. Üzerine 200 µl AE solüsyonu eklendi. Oda sıcaklığında 5 dk. bekletildi, 6000xg'de bir dk. santrifüj edildi.
- QIAamp Mini spin kolonu yeni 1,5 ml'lik mikrosantrifüj tüpüne alınarak 11. basamak tekrar edildi. Örnekler -20°C'ye kaldırıldı.

### 2.2.3. DNA'ların Agaroz Jelde Yürütülmesi

İzolasyon sonrasında DNA varlığını saptamak için %0,6'lık agaroz jel kullanıldı. Jel mikrodalga fırında ısıtıldıktan sonra içine SYBR green jel boyası karıştırıldı ve soğumadan elektroforez tankına döküldü. Tarak yerleştirildi. Jel donduktan sonra elektroforez tankına jelin üstüne çıkacak şekilde 0,5xTBE elektroforez tampon solüsyonu eklendi. Tarak jelden çıkarıldı. Kuyucuklara 5 µl DNA örneği ve 2 µl yükleme boyası ile karıştırılıp yüklendi. Markır yüklendikten sonra örnekler 90 voltta 15 dk. yürütüldü. DNA bantlarının varlığı UV ışığı altında tespit edildi.

## 2.3. PCR

### 2.3.1. PCR'da Kullanılan Malzemeler:

- Genomik DNA
- PCR buffer (Fermantas, ABD)
- MgCl<sub>2</sub> solüsyonu 25 mM (Thermo Scientific, ABD)
- dNTP mix 10 mM (Fermantas, ABD)
- Primerler (Metabion, Almanya)
  - JB3 (5'-TTTTTTGGGCATCCTGAGGTTTAT-3')
  - JB4.5 (5'-TAAAGAAAGAACATAATGAAAATG-3')
- Tag DNA polimeraz 5U/µl (Thermo Scientific, ABD)
- Steril distile su (Enjeksiyonluk su) (DEVA, Türkiye)
- 0,5xTBE tampon solüsyonu (20xTBE tampon solüsyonundan distile su ile 1/40 oranında sulandırıldı).
- 20xTRIS borate-EDTA buffer solüsyonu (Tris: 216 g (Sigma, ABD), Borik asit: 110 g (Sigma, ABD), 0.5 M EDTA: 80 ml (Sigma, ABD) 1 litre içinde çözdürüldü, pH'sı 8.3'e ayarlandı).
- SYBR green jel boyası (Life Technologies, ABD)
- %1,5 agaroz jel (1,5 g agaroz (Bioshop Agarose, Biotechnology grade, Kanada) 0,5xTBE tampon solüsyonu ile 100 ml'ye tamamlandı. Karışım mikrodalga fırında ısıtıldı, eridikten sonra içine %3 oranında jel boyası eklendi).
- 6x yükleme boyası (Fermentas, ABD)
- 100 bp Opti-DNA Marker (Fermentas, ABD)

### 2.3.2. PCR İçin Mastermix Hazırlanması

Bir örnek için reaksiyon miktarı 50 µl hazırlandı.

Genomik DNA	2 µl (50 ng)
PCR buffer	5µl
Mg solüsyonu	5 µl (2,5 µM)
dNTPs	5 µl (her bir dNTP 200 µM)
Primer JB3	1 µl (50 pmol)
Primer JB4,5	1 µl (50 pmol)
Tag DNA polimeraz	0,2 µl (1,5 U)
Distile su	30,8 µl
Total mastermix	50 µl

### 2.3.3. PCR Protokolü

Ön denatürasyon	95°C	5 dakika
Denatürasyon	95°C	30 saniye
Bağlanma	55°C	30 saniye
Sentez	72°C	30 saniye
Son uzama	72°C	5 dakika

(Denatürasyon-bağlanma-sentez döngüsü 35 kez tekrar edildi).

### 2.3.4. PCR Ürünlerinin Agaroz Jelde Yürütülmesi

Yapılan PCR sonucunda ürün elde edilip edilmediğini saptamak için %1,5'lik agaroz jel kullanıldı. Jel mikrodalga fırında ısıtıldıktan sonra içine jel boyası karıştırıldı ve soğumadan elektroforez tankına döküldü. Tarak yerleştirildi. Jel donduktan sonra elektroforez tankına jelin üstüne çıkacak şekilde 0,5xTBE elektroforez tampon solüsyonu eklendi. Tarak jelden çıkarıldı. Kuyucuklara 5 µl DNA örneği 2 µl yükleme boyası ile karıştırılıp yüklendi. Markır yüklendikten sonra örnekler 90 voltta 30 ve 60 dk. yürütüldü. DNA bantlarının varlığı UV ışığı altında tespit edildi.

Parsiyel mitokondriyal cox1 gen bölgelerinin dizi analizi sonucu elde edilen veriler GenBank'ta (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/BLAST/>) bulunan referans dizilerle karşılaştırıldı. Mitokondriyal cox1 gen bölgeleri referans dizileri Tablo 3'de listelenmiştir.

**Tablo 3.** Mitokondriyal sitokrom c oksidaz subunit 1 (cox1) gen bölgeleri referans dizileri

Genotip	cox1 için erişim numarası	Kaynak
Genotip 1	U50464	Okamoto ve ark. 1995
Genotip 2	M84662	Bowles ve ark. 1992
Genotip 3	M84663	Bowles ve ark. 1992
Genotip 4	M84664	Bowles ve ark. 1992
Genotip 5	M84665	Bowles ve ark. 1992
Genotip 6	M84666	Bowles ve ark. 1992
Genotip 7	M84667	Bowles ve ark. 1992
Genotip 8	AB235848	Nakao ve ark. 2007
Genotip 10	AF525457	Lavikainen ve ark. 2003

#### 2.4. Sekans Analizi

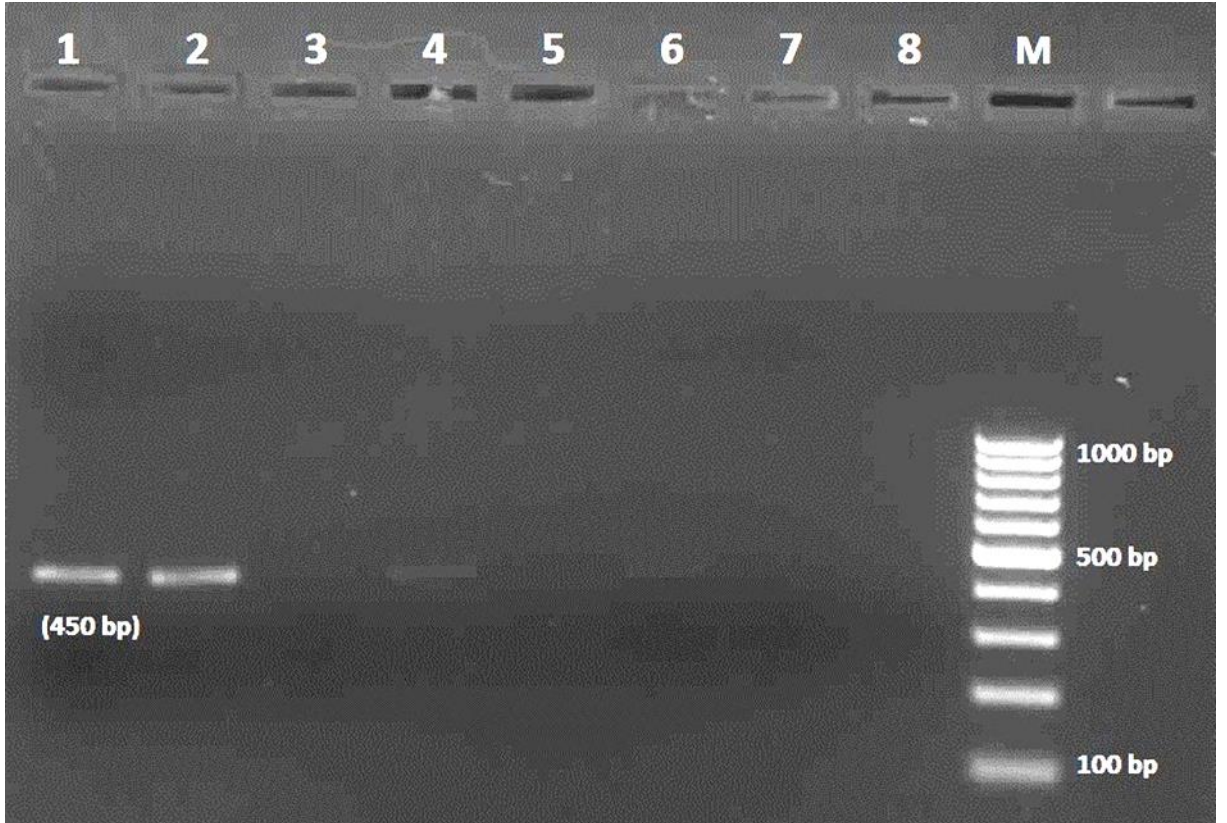
Agaroz jelde yürütülen PCR ürünlerinden DNA bandı görülen örneklerden her biri 25 µl ve primerler (10 pmol) her örnek için 2 µl olacak şekilde PCR tüplerine ayrıldı. Etiketlenerek Medsantek (İstanbul, Türkiye) firmasına sekans analizi için gönderildi. Burada pürifiye edilen amplikonlar Applied Biosystems 377 DNA Sequencer cihazı kullanılarak dizilendi.

Sekanslar Molecular Evolutionary Genetics Analysis version 6.0 (MEGA) programında ClustalW algoritması kullanılarak Tablo 3'de belirtilen referanslar ile sıralandı. Neighbor-Joining metodu kullanılarak bootstrap testi (100 tekrar) ile filogenetik ağaç oluşturuldu. İzolatlar arasındaki evrimsel uzaklık Maximum Composite Likelihood kullanılarak belirlendi.

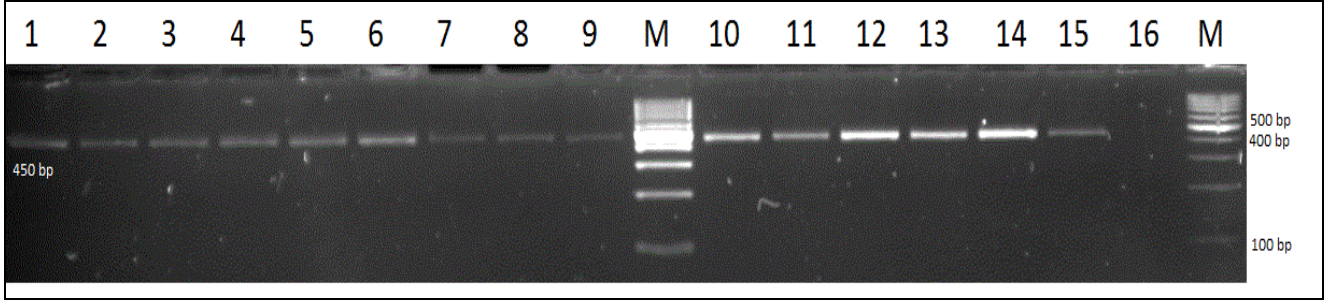
### 3. BULGULAR

#### 3.1. PCR Bulguları

Çalışma kapsamında toplam 22 örnekte PCR ile beklenen boyutta bant görülmüştür. Bazı örneklere ait agaroz jel görüntüleri Şekil 4 ve 5’de verilmiştir.



Şekil 4. Bazı *E. granulosus* izolatlarının PCR sonrası jel görüntüsü (1, 2, 4, 6 pozitif izolatlar, %1,5 agaroz jel, 90 V, 60 dk., M: markır; 100bp, Fermentas)

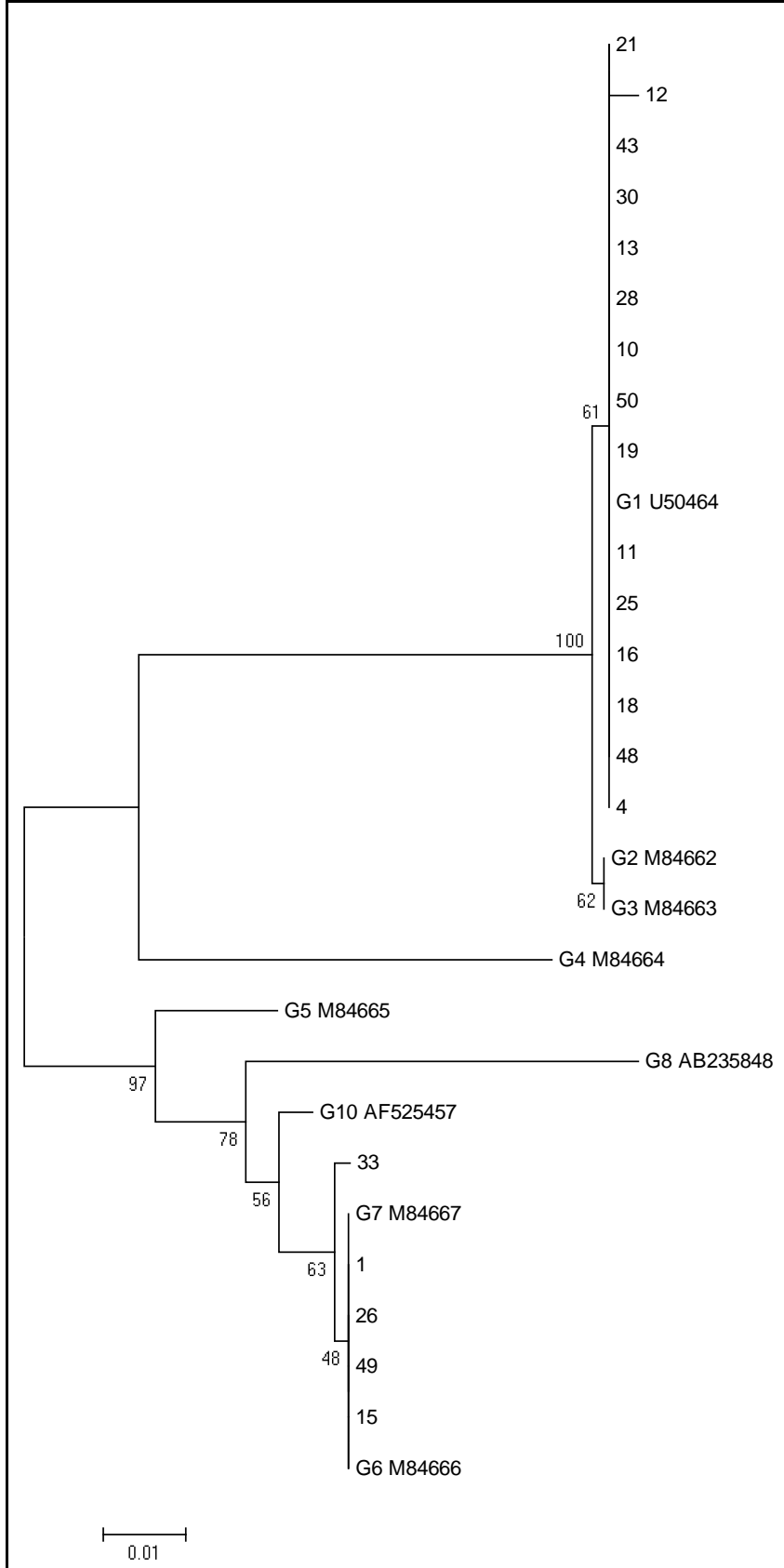


**Şekil 5.** Bazı *E. granulosus* izolatlarının PCR sonrası jel görüntüsü (1-15 pozitif izolatlar, %1,5 agaroz jel, 90 V, 30 dk., M: markır; 100bp, Fermentas)

### 3.2 Sekanslar ve Filogenetik Analiz

Pozitif PCR 22 örneğin sekans sonuçlarına bakılmış ve arka planın kalabalık olduğu iki sekans değerlendirilmemiştir.

20 izolata ait sekanslar kendi içinde değerlendirildiğinde toplam dört farklı sekans olduğu görülmüştür. İzolat 1, 15, 26 ve 49'un *cox1* gen sekansının birebir aynı olduğu görülmüştür. Aynı şekilde izolat 4, 10, 11, 13, 16, 18, 19, 21, 25, 28, 30, 43, 48 ve 50'nin de *cox1* gen sekansının birebir aynı olduğu saptanmıştır. Bunun yanısıra 12 ve 33 nolu izolatların *cox1* sekanslarının ise diğerlerinden farklı olduğu saptanmıştır. Referans *cox1* sekansları ile karşılaştırmalı değerlendirmelerde her gruptan bir sekans kullanılmıştır. Daha önce tanımlanan G1-G10 arasındaki referanslar ile çalışmamızda elde edilen sekansların filogenetik analizi, Neighbor-Joining metodu kullanılarak yapılmıştır. Bunun sonucunda elde edilen filogenetik ağaç Şekil 6'da verilmiştir.



Şekil 6. İzolatların filogenetik ilişkisi



### 3.3. Sıralama “Alignment” Bulguları

Genbank’den elde edilen referans cox1 sekanlarıyla bu çalışmadan elde edilenlerin sıralama “alignment” sonuçları Tablo 4’de verilmiştir. Her grup sekansdan bir tanesi kullanılmıştır. Bu sonuçlara göre 12 ve 19. izolatlar G1, G2 ve G3 referanslar ile; 1 ve 33. izolatlar G6 ve G7 referanslar ile en fazla benzerlik göstermektedir. Bu benzerliği gösteren Tablo 5 incelendiğinde 19’un G1 sekansı ile aynı olduğu, 12’nin ise G1’den bir nükleotit farklılığının (T141C) bulunduğu görülmektedir. Ayrıca 1. ve 33. izolatların sekansları arasında bir nükleotit farklı olup (C234T) mevcut sekans verisine göre G6, G7 ayrımı yapmak mümkün olamamaktadır (Tablo 6). Bu nedenle bu izolatlar G6/7 olarak adlandırılmıştır.

Özet olarak, referanslarla yapılan karşılaştırmalar sonucu 20 izolattan 15’inin (%75) koyun suşu G1, diğer 5’inin (%25) de deve/domuz suşu olan G6/7 genotipine sahip olduğu görülmüştür. G1 olarak tanımlanan izolatlar: 4, 10, 11, 13, 16, 18, 19, 21, 25, 28, 30, 43, 48, 50 ve 12; G6/7 olarak tanımlananlar: 1, 15, 26, 33 ve 49’dur.

**Tablo 4.** Referans sekanslar ve bu çalışmada elde edilen sekansların sıralaması “alignment”

	5	15	25	35	45	55
G1	GCTATGTTTT	CTATAGTGTG	TTTGGGTAGC	AGGGTTTGGG	GTCATCATAT	GTTTACTGTT
G2	GCTATGTTTT	CTATAGTGTG	TTTGGGTAGC	AGGGTTTGGG	GTCATCATAT	GTTTACTGTT
G3	GCTATGTTTT	CTATAGTGTG	TTTGGGTAGC	AGGGTTTGGG	GTCATCATAT	GTTTACTGTT
G4	GCTATGTTTT	CTATAGTGTG	TTTAGGAAGT	AGGGTTTGGG	GGCATCATAT	GTTTACTGTT
G5	GCTATGTTTT	CTATAGTGTG	TTTAGGTAGT	AGTGTTTGGG	GTCATCATAT	GTTTACTGTT
G6	GCTATGTTTT	CTATAGTGTG	TTTAGGTAGT	AGTGTTTGGG	GACATCATAT	GTTTACTGTT
G7	GCTATGTTTT	CTATAGTGTG	TTTAGGTAGT	AGTGTTTGGG	GACATCATAT	GTTTACTGTT
G8	GCTATGTTTT	CTATAGTGTG	TTTAGGTAGT	AGTGTTTGGG	GGCATCATAT	GTTTACTGTT
G10	GCTATGTTTT	CTATAGTGTG	TTTAGGTAGT	AGTGTTTGGG	GACATCATAT	GTTTACTGTT
1	GCTATGTTTT	CTATAGTGTG	TTTAGGTAGT	AGTGTTTGGG	GACATCATAT	GTTTACTGTT
33	GCTATGTTTT	CTATAGTGTG	TTTAGGTAGT	AGTGTTTGGG	GACATCATAT	GTTTACTGTT
19	GCTATGTTTT	CTATAGTGTG	TTTGGGTAGC	AGGGTTTGGG	GTCATCATAT	GTTTACTGTT
12_	GCTATGTTTT	CTATAGTGTG	TTTGGGTAGC	AGGGTTTGGG	GTCATCATAT	GTTTACTGTT
	.... ....	.... ....	.... ....	.... ....	.... ....	.... ....
	65	75	85	95	105	115
G1_U5	GGGTTGGATG	TGAAGACGGC	TGTTTTTTTT	AGCTCTGTTA	CTATGATTAT	AGGGGTTCCCT
G2_M8	GGGTTGGATG	TGAAGACGGC	TGTTTTTTTT	AGCTCTGTTA	CTATGATTAT	AGGGGTTCCCT
G3_M8	GGGTTGGATG	TGAAGACGGC	TGTTTTTTTT	AGCTCTGTTA	CTATGATTAT	AGGGGTTCCCT
G4_M8	GGGTTGGATG	TGAAGACGGC	TGTTTTTTTT	AGTTCTGTTA	CTATGATTAT	AGGAGTTCCT
G5_M8	GGGTTGGATG	TGAAGACGGC	TGTTTTTTTT	AGTTCTGTTA	CTATGATTAT	AGGTGTTCCCT
G6_M8	GGATTAGATG	TGAAGACTGC	TGTTTTTTTT	AGTTCTGTTA	CTATGATTAT	AGGTGTTCCCT
G7_M8	GGATTAGATG	TGAAGACTGC	TGTTTTTTTT	AGTTCTGTTA	CTATGATTAT	AGGTGTTCCCT
G8_AB	GGATTGGATG	TGAAGACTGC	TGTTTTTTTT	AGTTCTGTTA	CTATGATTAT	AGGTGTTCCCT
G10_A	GGGTTAGATG	TGAAGACTGC	TGTTTTTTTT	AGTTCTGTTA	CTATGATTAT	AGGTGTTCCCT
1	GGATTAGATG	TGAAGACTGC	TGTTTTTTTT	AGTTCTGTTA	CTATGATTAT	AGGTGTTCCCT
33	GGATTAGATG	TGAAGACTGC	TGTTTTTTTT	AGTTCTGTTA	CTATGATTAT	AGGTGTTCCCT
19	GGGTTGGATG	TGAAGACGGC	TGTTTTTTTT	AGCTCTGTTA	CTATGATTAT	AGGGGTTCCCT
12_	GGGTTGGATG	TGAAGACGGC	TGTTTTTTTT	AGCTCTGTTA	CTATGATTAT	AGGGGTTCCCT
	.... ....	.... ....	.... ....	.... ....	.... ....	.... ....
	125	135	145	155	165	175
G1_U5	ACTGGTATAA	AGGTGTTTAC	TTGGTTATAT	ATGTTGTTGA	ATTTCGAGTGT	TAATGTTAGT

G2_M8	ACTGGTATAA	AGGTGTTTAC	TTGGTTATAT	ATGTTGTTGA	ATTTCGAGTGT	TAATGCTAGT
G3_M8	ACTGGTATAA	AGGTGTTTAC	TTGGTTATAT	ATGTTGTTGA	ATTTCGAGTGT	TAATGCTAGT
G4_M8	ACTGGTATAA	AGGTTTTTTAC	TTGGTTGTAT	ATGTTGTTAA	ATTTCGAATGT	TAATAAGAGT
G5_M8	ACTGGTATAA	AGGTGTTTAC	TTGGTTGTAT	ATGTTATTGA	ATTCTAATGT	TAATCGTAGT
G6_M8	ACTGGTATAA	AGGTGTTTAC	TTGGTTGTAT	ATGTTATTGA	ATTCTAATGT	TAATGCTAGT
G7_M8	ACTGGTATAA	AGGTGTTTAC	TTGGTTGTAT	ATGTTATTGA	ATTCTAATGT	TAATGCTAGT
G8_AB	ACTGGAATAA	AGGTGTTTAC	CTGGTTGTAC	ATGTTGTTAA	ATTCTAATGT	AAATGGTGGT
G10_A	ACTGGTATAA	AGGTGTTTAC	TTGGTTGTAT	ATGTTATTGA	ATTCTAATGT	TAATCTAGT
1	ACTGGTATAA	AGGTGTTTAC	TTGGTTGTAT	ATGTTATTGA	ATTCTAATGT	TAATGCTAGT
33	ACTGGTATAA	AGGTGTTTAC	TTGGTTGTAT	ATGTTATTGA	ATTCTAATGT	TAATGCTAGT
19	ACTGGTATAA	AGGTGTTTAC	TTGGTTATAT	ATGTTGTTGA	ATTTCGAGTGT	TAATGTTAGT
12_	ACTGGTATAA	AGGTGTTTAC	CTGGTTATAT	ATGTTGTTGA	ATTTCGAGTGT	TAATGTTAGT

.... ....	.... ....	.... ....	.... ....	.... ....	.... ....	.... ....
185	195	205	215	225	235	

G1_U5	GATCCGGTTT	TGTGATGGGT	TGTTTCTTTT	ATAGTGTTGT	TTACGTTTGG	GGGAGTTACG
G2_M8	GATCCGGTTT	TGTGATGGGT	TGTTTCTTTT	ATAGTGTTGT	TTACGTTTGG	GGGAGTTACG
G3_M8	GATCCGGTTT	TGTGATGGGT	TGTTTCTTTT	ATAGTGTTGT	TTACGTTTGG	GGGAGTTACG
G4_M8	GATCCTGTTT	TGTGATGGGT	GGTTTCTTTT	ATAGTTTTGT	TTACTTTTGG	AGGAGTTACT
G5_M8	GATCCTGTTT	TGTGGTGGGT	TATTTCTTTT	ATAGTTTTAT	TCACGTTTGG	TGGTGTACT
G6_M8	GATCCTGTTT	TGTGGTGGGT	TATTTCTTTT	ATAGTTTTAT	TTACGTTTGG	GGGCGTCACT
G7_M8	GATCCTGTTT	TGTGGTGGGT	TATTTCTTTT	ATAGTTTTAT	TTACGTTTGG	GGGCGTCACT
G8_AB	GATCCTGTTT	TGTGGTGGGT	TATTTCTTTT	ATAGTTTTAT	TTACGTTTGG	TGGCGTTACT
G10_A	GATCCTGTTT	TGTGGTGGGT	TATTTCTTTT	ATAGTTTTAT	TTACGTTTGG	GGGCGTACT
1	GATCCTGTTT	TGTGGTGGGT	TATTTCTTTT	ATAGTTTTAT	TTACGTTTGG	GGGCGTCACT
33	GATCCTGTTT	TGTGGTGGGT	TATTTCTTTT	ATAGTTTTAT	TTACGTTTGG	GGGTGTCACT
19	GATCCGGTTT	TGTGATGGGT	TGTTTCTTTT	ATAGTGTTGT	TTACGTTTGG	GGGAGTTACG
12_	GATCCGGTTT	TGTGATGGGT	TGTTTCTTTT	ATAGTGTTGT	TTACGTTTGG	GGGAGTTACG

.... ....	.... ....	.... ....	.... ....	....
245	255	265	275	285

G1_U5	GGTATAGTTT	TGTCTGCTTG	TGTGTTAGAT	AATATTTTGC	ATGAT
G2_M8	GGTATAGTTT	TGTCTGCTTG	TGTGTTAGAT	AATATTTTGC	ATGAT
G3_M8	GGTATAGTTT	TGTCTGCTTG	TGTGTTAGAT	AATATTTTGC	ATGAT
G4_M8	GGTATAGTTT	TGTCTGCTTG	TGTATTGGAT	AATGTTTTAC	ATGAT
G5_M8	GGTATAGTTT	TGTCGGCTTG	TGTGTTGGAT	AATGTTTTGC	ATGAT
G6_M8	GGTATAGTTT	TGTCTGCTTG	TGTGTTGGAT	AATGTTTTAC	ATGAT
G7_M8	GGTATAGTTT	TGTCTGCTTG	TGTGTTGGAT	AATGTTTTAC	ATGAT
G8_AB	GGTATAGTTT	TGTCTGCTTG	TGTGTTGGAT	AATGTTTTAC	ACGAT
G10_A	GGTATAGTTT	TGTCTGCTTG	TGTGTTGGAT	AATGTTTTAC	ATGAT
1	GGTATAGTTT	TGTCTGCTTG	TGTGTTGGAT	AATGTTTTAC	ATGAT
33	GGTATAGTTT	TGTCTGCTTG	TGTGTTGGAT	AATGTTTTAC	ATGAT
19	GGTATAGTTT	TGTCTGCTTG	TGTGTTAGAT	AATATTTTGC	ATGAT
12_	GGTATAGTTT	TGTCTGCTTG	TGTGTTAGAT	AATATTTTGC	ATGAT

**Tablo 5.** İzolat 19 (G1) ve 12 (G1) sekansları ile G1, G2 ve G3 referansları arasındaki nükleotit farklılıkları

	Nükleotit pozisyonu		
	Genbank no.	141	176
G1	U50464	T	T
G2	M84662	T	C
G3	M84663	T	C
19. izolat		T	T
12. izolat		C	T

**Tablo 6.** İzolat 1(G6/7) ve 33 (G6/7) sekansları ile referans G6 ve G7 arasındaki nükleotit farklılıkları

	Nükleotit pozisyonu	
	Genbank no.	234
G6	M84666	C
G7	M84667	C
1. izolat		C
33. izolat		T

### 3.4. BLAST Analizi

İzolat 1 (G6/7)'in cox1 sekansınının BLAST analizi sonucu Şekil 7'de gösterilmektedir. Bu izolat ile aynı sekansa sahip Genbank'da 80 adet sekans bulunmuştur. Bu sekanslardan bazıları Tablo 7'de ayrıntılı olarak verilmiştir.

Description	Max score	Total score	Query cover	E value	Ident	Accession
<input type="checkbox"/> Echinococcus canadensis isolate KH10 cytochrome c oxidase subunit 1 (cox1) gene, partial cds: mitochondrial	548	548	100%	2e-152	100%	gi 902818379 KP751430.1
<input type="checkbox"/> Echinococcus canadensis isolate KH9 cytochrome c oxidase subunit 1 (cox1) gene, partial cds: mitochondrial	548	548	100%	2e-152	100%	gi 902818377 KP751429.1
<input type="checkbox"/> Echinococcus canadensis isolate KH8 cytochrome c oxidase subunit 1 (cox1) gene, partial cds: mitochondrial	548	548	100%	2e-152	100%	gi 902818375 KP751428.1
<input type="checkbox"/> Echinococcus canadensis isolate KH7 cytochrome c oxidase subunit 1 (cox1) gene, partial cds: mitochondrial	548	548	100%	2e-152	100%	gi 902818373 KP751427.1
<input type="checkbox"/> Echinococcus canadensis isolate KH6 cytochrome c oxidase subunit 1 (cox1) gene, partial cds: mitochondrial	548	548	100%	2e-152	100%	gi 902818371 KP751426.1
<input type="checkbox"/> Echinococcus granulosus mitochondrial COX1 gene for cytochrome oxidase subunit 1, partial cds, isolate: 37548	548	548	100%	2e-152	100%	gi 793348364 AB921088.1
<input type="checkbox"/> Echinococcus canadensis mitochondrial COX1 gene for cytochrome oxidase subunit 1, partial cds, isolate: 37546	548	548	100%	2e-152	100%	gi 793348355 AB921086.1
<input type="checkbox"/> Echinococcus canadensis mitochondrial COX1 gene for cytochrome oxidase subunit 1, partial cds, isolate: 37545	548	548	100%	2e-152	100%	gi 793348352 AB921085.1
<input type="checkbox"/> Echinococcus canadensis mitochondrial COX1 gene for cytochrome oxidase subunit 1, partial cds, isolate: 37544	548	548	100%	2e-152	100%	gi 793348347 AB921084.1
<input type="checkbox"/> Echinococcus canadensis mitochondrial COX1 gene for cytochrome oxidase subunit 1, partial cds, isolate: 37543	548	548	100%	2e-152	100%	gi 793348343 AB921083.1
<input type="checkbox"/> Echinococcus canadensis mitochondrial COX1 gene for cytochrome oxidase subunit 1, partial cds, isolate: 37542	548	548	100%	2e-152	100%	gi 793348339 AB921082.1
<input type="checkbox"/> Echinococcus canadensis mitochondrial COX1 gene for cytochrome oxidase subunit 1, partial cds, isolate: 37541	548	548	100%	2e-152	100%	gi 793348335 AB921081.1
<input type="checkbox"/> Echinococcus canadensis mitochondrial COX1 gene for cytochrome oxidase subunit 1, partial cds, isolate: 37540	548	548	100%	2e-152	100%	gi 793348330 AB921080.1
<input type="checkbox"/> Echinococcus canadensis mitochondrial COX1 gene for cytochrome oxidase subunit 1, partial cds, isolate: 37539	548	548	100%	2e-152	100%	gi 793348325 AB921079.1
<input type="checkbox"/> Echinococcus canadensis mitochondrial COX1 gene for cytochrome oxidase subunit 1, partial cds, isolate: 37538	548	548	100%	2e-152	100%	gi 793348321 AB921078.1
<input type="checkbox"/> Echinococcus canadensis mitochondrial COX1 gene for cytochrome oxidase subunit 1, partial cds, isolate: 37537	548	548	100%	2e-152	100%	gi 793348317 AB921077.1
<input type="checkbox"/> Echinococcus canadensis mitochondrial COX1 gene for cytochrome oxidase subunit 1, partial cds, isolate: 37536	548	548	100%	2e-152	100%	gi 793348312 AB921076.1
<input type="checkbox"/> Echinococcus canadensis mitochondrial COX1 gene for cytochrome oxidase subunit 1, partial cds, isolate: 37535	548	548	100%	2e-152	100%	gi 793348308 AB921075.1
<input type="checkbox"/> Echinococcus canadensis mitochondrial COX1 gene for cytochrome oxidase subunit 1, partial cds, isolate: 37534	548	548	100%	2e-152	100%	gi 793348304 AB921074.1
<input type="checkbox"/> Echinococcus canadensis mitochondrial COX1 gene for cytochrome oxidase subunit 1, partial cds, isolate: 35428	548	548	100%	2e-152	100%	gi 793348299 AB921073.1

Şekil 7. İzolat 1 (G6/7)'in BLAST analizi sonucu

Tablo 7. İzolat 1 (G6/7)'in BLAST analizi sonucuna benzerlik gösterdiği sekanslar ve özellikleri

Genbank erişim	Konak	Ülke	Genotip	Benzerlik
KP751430	Deve	İran	G6	% 100
KJ556997	İnsan	Çin	G7	% 100
AB921057	Deve	Mısır	G6	% 100
AB893259	İnsan	Moğolistan	G6/7	% 100

İzolat 33 (G6/7)'ün cox1 sekansınının BLAST analizi sonucu Şekil 8'de gösterilmektedir. Bu izolat ile aynı sekansa sahip Genbank'da 5 adet sekans bulunmuştur. Bu sekanslar Tablo 8'de ayrıntılı olarak verilmiştir.

MEGA Web Browser: NCBI Blast:Nucleotide Sequence (285 letters)

File Edit View Navigate Help

http://blast.ncbi.nlm.nih.gov/Blast.cgi

NCBI Blast:Nucleotide Sequence (285 letters)

Select: All None Selected:0

Alignments Download GenBank Graphics Distance tree of results

Description	Max score	Total score	Query cover	E value	Ident	Accession
<input type="checkbox"/> Echinococcus canadensis mitochondrial COX1 gene for cytochrome oxidase subunit 1, partial cds, isolate: 35420	548	548	100%	2e-152	100%	gii793348278 AB921068.1
<input type="checkbox"/> Echinococcus canadensis mitochondrial cox1 gene for cytochrome c oxidase subunit 1, complete cds, haplotype: EcMGI_15	548	548	100%	2e-152	100%	gii642942493 AB893263.1
<input type="checkbox"/> Echinococcus canadensis mitochondrial COX1 gene for cytochrome c oxidase subunit 1, partial cds, haplotype: EcETH2	548	548	100%	2e-152	100%	gii538774839 AB777923.1
<input type="checkbox"/> Echinococcus canadensis mitochondrial COX1 gene for cytochrome c oxidase subunit 1, partial cds, haplotype: C04	548	548	100%	2e-152	100%	gii374428617 AB650535.1
<input type="checkbox"/> Echinococcus canadensis cytochrome oxidase subunit I (COI) gene, partial cds: mitochondrial	548	548	100%	2e-152	100%	gii114146020 DQ856468.1
<input type="checkbox"/> Echinococcus canadensis isolate BG5 cytochrome c oxidase subunit 1 gene, partial cds: mitochondrial	542	542	100%	1e-150	99%	gii937958953 IKR337816.1
<input type="checkbox"/> Echinococcus canadensis isolate KH14 cytochrome c oxidase subunit 1 gene, partial cds: mitochondrial	542	542	100%	1e-150	99%	gii937958945 IKR337816.1
<input type="checkbox"/> Echinococcus canadensis isolate KH12 cytochrome c oxidase subunit 1 gene, partial cds: mitochondrial	542	542	100%	1e-150	99%	gii937958941 IKR337816.1
<input type="checkbox"/> Echinococcus canadensis isolate KH5 cytochrome c oxidase subunit 1 gene, partial cds: mitochondrial	542	542	100%	1e-150	99%	gii937958939 IKR337816.1
<input type="checkbox"/> Echinococcus canadensis isolate KH4 cytochrome c oxidase subunit 1 gene, partial cds: mitochondrial	542	542	100%	1e-150	99%	gii937958937 IKR337816.1
<input type="checkbox"/> Echinococcus canadensis isolate KH3 cytochrome c oxidase subunit 1 gene, partial cds: mitochondrial	542	542	100%	1e-150	99%	gii937958935 IKR337816.1
<input type="checkbox"/> Echinococcus canadensis isolate KH1 cytochrome c oxidase subunit 1 gene, partial cds: mitochondrial	542	542	100%	1e-150	99%	gii937958933 IKR337816.1
<input type="checkbox"/> Echinococcus canadensis haplotype C11 cytochrome c oxidase subunit 1 (COI) gene, partial cds: mitochondrial	542	542	100%	1e-150	99%	gii937376469 IKR349037.1
<input type="checkbox"/> Echinococcus canadensis haplotype AZE10 cytochrome c oxidase subunit 1 gene, partial cds: mitochondrial	542	542	100%	1e-150	99%	gii914704657 KT153995.1
<input type="checkbox"/> Echinococcus canadensis isolate KH10 cytochrome c oxidase subunit 1 (cox1) gene, partial cds: mitochondrial	542	542	100%	1e-150	99%	gii902818379 IKP751420.1
<input type="checkbox"/> Echinococcus canadensis isolate KH9 cytochrome c oxidase subunit 1 (cox1) gene, partial cds: mitochondrial	542	542	100%	1e-150	99%	gii902818377 IKP751420.1
<input type="checkbox"/> Echinococcus canadensis isolate KH8 cytochrome c oxidase subunit 1 (cox1) gene, partial cds: mitochondrial	542	542	100%	1e-150	99%	gii902818375 IKP751420.1
<input type="checkbox"/> Echinococcus canadensis isolate KH7 cytochrome c oxidase subunit 1 (cox1) gene, partial cds: mitochondrial	542	542	100%	1e-150	99%	gii902818373 IKP751420.1
<input type="checkbox"/> Echinococcus canadensis isolate KH6 cytochrome c oxidase subunit 1 (cox1) gene, partial cds: mitochondrial	542	542	100%	1e-150	99%	gii902818371 IKP751420.1
<input type="checkbox"/> Echinococcus granulosus mitochondrial COX1 gene for cytochrome oxidase subunit 1, partial cds, isolate: 37548	542	542	100%	1e-150	99%	gii793348364 AB921088.1

Şekil 8. İzolat 33 (G6/7)'ün BLAST analizi sonucu

Tablo 8. İzolat 33 (G6/7)'ün BLAST analizi sonucuna benzerlik gösterdiği sekanslar ve özellikleri

Genbank erişim	Konak	Ülke	Genotip	Benzerlik
AB921068	Deve	Mısır	G6	% 100
AB893263	İnsan	Moğolistan	G6/7	% 100
AB777923	Deve	Etiyopya	G6	% 100
AB650535	Deve	Etiyopya	G6	% 100
DQ856468	Keçi	Yunanistan	G7	% 100

İzolat 19'un cox1 sekansınının BLAST analizi sonucu Şekil 9'da gösterilmektedir. Bu izolat ile aynı sekansa sahip Genbank'da en az 100 adet sekans bulunmuştur. Bu sekanslardan bazıları Tablo 9'da ayrıntılı olarak verilmiştir.

Description	Max score	Total score	Query cover	E value	Ident	Accession
<input checked="" type="checkbox"/> Echinococcus granulosus isolate Ca70 cytochrome oxidase subunit I (COI) gene, partial cds: mitochondrial	548	548	100%	2e-152	100%	gi 908395932 KT320888.1
<input checked="" type="checkbox"/> Echinococcus granulosus isolate Ca69 cytochrome oxidase subunit I (COI) gene, partial cds: mitochondrial	548	548	100%	2e-152	100%	gi 908395930 KT320887.1
<input checked="" type="checkbox"/> Echinococcus granulosus isolate Ca66 cytochrome oxidase subunit I (COI) gene, partial cds: mitochondrial	548	548	100%	2e-152	100%	gi 908395924 KT320884.1
<input checked="" type="checkbox"/> Echinococcus granulosus isolate Ca65 cytochrome oxidase subunit I (COI) gene, partial cds: mitochondrial	548	548	100%	2e-152	100%	gi 908395922 KT320883.1
<input checked="" type="checkbox"/> Echinococcus granulosus isolate Ca64 cytochrome oxidase subunit I (COI) gene, partial cds: mitochondrial	548	548	100%	2e-152	100%	gi 908395920 KT320882.1
<input checked="" type="checkbox"/> Echinococcus granulosus isolate Ca63 cytochrome oxidase subunit I (COI) gene, partial cds: mitochondrial	548	548	100%	2e-152	100%	gi 908395918 KT320881.1
<input checked="" type="checkbox"/> Echinococcus granulosus isolate Ca62 cytochrome oxidase subunit I (COI) gene, partial cds: mitochondrial	548	548	100%	2e-152	100%	gi 908395916 KT320880.1
<input checked="" type="checkbox"/> Echinococcus granulosus isolate Ca59 cytochrome oxidase subunit I (COI) gene, partial cds: mitochondrial	548	548	100%	2e-152	100%	gi 908395914 KT320879.1
<input checked="" type="checkbox"/> Echinococcus granulosus isolate Ca58 cytochrome oxidase subunit I (COI) gene, partial cds: mitochondrial	548	548	100%	2e-152	100%	gi 908395912 KT320878.1
<input checked="" type="checkbox"/> Echinococcus granulosus isolate Ca55 cytochrome oxidase subunit I (COI) gene, partial cds: mitochondrial	548	548	100%	2e-152	100%	gi 908395906 KT254125.1
<input checked="" type="checkbox"/> Echinococcus granulosus isolate Ca54 cytochrome oxidase subunit I (COI) gene, partial cds: mitochondrial	548	548	100%	2e-152	100%	gi 908395904 KT254124.1
<input checked="" type="checkbox"/> Echinococcus granulosus isolate Ca53 cytochrome oxidase subunit I (COI) gene, partial cds: mitochondrial	548	548	100%	2e-152	100%	gi 908395902 KT254123.1
<input checked="" type="checkbox"/> Echinococcus granulosus isolate Ca51 cytochrome oxidase subunit I (COI) gene, partial cds: mitochondrial	548	548	100%	2e-152	100%	gi 908395898 KT254121.1
<input checked="" type="checkbox"/> Echinococcus granulosus isolate Ca49 cytochrome oxidase subunit I (COI) gene, partial cds: mitochondrial	548	548	100%	2e-152	100%	gi 908395896 KT254119.1
<input checked="" type="checkbox"/> Echinococcus granulosus isolate Ca48 cytochrome oxidase subunit I (COI) gene, partial cds: mitochondrial	548	548	100%	2e-152	100%	gi 908395894 KT254118.1
<input checked="" type="checkbox"/> Echinococcus granulosus isolate Ca47 cytochrome oxidase subunit I (COI) gene, partial cds: mitochondrial	548	548	100%	2e-152	100%	gi 908395890 KT254117.1
<input checked="" type="checkbox"/> Echinococcus granulosus isolate Ca46 cytochrome oxidase subunit I (COI) gene, partial cds: mitochondrial	548	548	100%	2e-152	100%	gi 908395888 KT254116.1
<input checked="" type="checkbox"/> Echinococcus granulosus isolate Ca44 cytochrome oxidase subunit I (COI) gene, partial cds: mitochondrial	548	548	100%	2e-152	100%	gi 908395884 KT254114.1
<input checked="" type="checkbox"/> Echinococcus granulosus isolate Ca43 cytochrome oxidase subunit I (COI) gene, partial cds: mitochondrial	548	548	100%	2e-152	100%	gi 908395882 KT254113.1
<input checked="" type="checkbox"/> Echinococcus granulosus isolate Ca41 cytochrome oxidase subunit I (COI) gene, partial cds: mitochondrial	548	548	100%	2e-152	100%	gi 908395878 KT254111.1

Şekil 9. İzolat 19 (G1)'un BLAST analizi sonucu

Tablo 9. İzolat 19 (G1)'un BLAST analizi sonucuna benzerlik gösterdiği bazı sekanslar ve özellikleri

Genbank erişim	Konak	Ülke	Genotip	Benzerlik
KP751431	Koyun	İran	G1	% 100
KJ831062	Koyun	Polonya	G1	% 100
KP339046	Köpek	İran	G1	% 100
AB921090	Koyun	Mısır	G1	% 100
KM100575	Koyun	Türkiye/Kayseri	G1	% 100

İzolat 12 (G1)'nin *cox1* sekansınının BLAST analizi sonucu Şekil 10'da gösterilmektedir. Bu izolat ile aynı sekansa sahip Genbank'da 2 adet sekans bulunmuştur. Bu sekanslar Tablo 10'da ayrıntılı olarak verilmiştir.

Description	Max score	Total score	Query cover	E value	Ident	Accession
<input type="checkbox"/> Echinococcus granulosus eqtr03 cytochrome oxidase subunit I (COI) gene, partial cds: mitochondrial	548	548	100%	2e-152	100%	<a href="#">gi1148535027 EF595654.1</a>
<input type="checkbox"/> Echinococcus granulosus mitochondrial partial cox-1 gene for cytochrome c oxidase 1, clone H1	548	548	100%	2e-152	100%	<a href="#">gi27526362 AJ508022.1</a>
<input type="checkbox"/> Echinococcus granulosus isolate Ca70 cytochrome oxidase subunit I (COI) gene, partial cds: mitochondrial	542	542	100%	1e-150	99%	<a href="#">gi908395932 KT320888.1</a>
<input type="checkbox"/> Echinococcus granulosus isolate Ca69 cytochrome oxidase subunit I (COI) gene, partial cds: mitochondrial	542	542	100%	1e-150	99%	<a href="#">gi908395930 KT320887.1</a>
<input type="checkbox"/> Echinococcus granulosus isolate Ca66 cytochrome oxidase subunit I (COI) gene, partial cds: mitochondrial	542	542	100%	1e-150	99%	<a href="#">gi908395924 KT320884.1</a>
<input type="checkbox"/> Echinococcus granulosus isolate Ca65 cytochrome oxidase subunit I (COI) gene, partial cds: mitochondrial	542	542	100%	1e-150	99%	<a href="#">gi908395922 KT320883.1</a>
<input type="checkbox"/> Echinococcus granulosus isolate Ca64 cytochrome oxidase subunit I (COI) gene, partial cds: mitochondrial	542	542	100%	1e-150	99%	<a href="#">gi908395920 KT320882.1</a>
<input type="checkbox"/> Echinococcus granulosus isolate Ca63 cytochrome oxidase subunit I (COI) gene, partial cds: mitochondrial	542	542	100%	1e-150	99%	<a href="#">gi908395918 KT320881.1</a>
<input type="checkbox"/> Echinococcus granulosus isolate Ca62 cytochrome oxidase subunit I (COI) gene, partial cds: mitochondrial	542	542	100%	1e-150	99%	<a href="#">gi908395916 KT320880.1</a>
<input type="checkbox"/> Echinococcus granulosus isolate Ca59 cytochrome oxidase subunit I (COI) gene, partial cds: mitochondrial	542	542	100%	1e-150	99%	<a href="#">gi908395914 KT320879.1</a>
<input type="checkbox"/> Echinococcus granulosus isolate Ca58 cytochrome oxidase subunit I (COI) gene, partial cds: mitochondrial	542	542	100%	1e-150	99%	<a href="#">gi908395912 KT320878.1</a>
<input type="checkbox"/> Echinococcus granulosus isolate Ca55 cytochrome oxidase subunit I (COI) gene, partial cds: mitochondrial	542	542	100%	1e-150	99%	<a href="#">gi908395906 KT254125.1</a>
<input type="checkbox"/> Echinococcus granulosus isolate Ca54 cytochrome oxidase subunit I (COI) gene, partial cds: mitochondrial	542	542	100%	1e-150	99%	<a href="#">gi908395904 KT254124.1</a>
<input type="checkbox"/> Echinococcus granulosus isolate Ca53 cytochrome oxidase subunit I (COI) gene, partial cds: mitochondrial	542	542	100%	1e-150	99%	<a href="#">gi908395902 KT254123.1</a>
<input type="checkbox"/> Echinococcus granulosus isolate Ca51 cytochrome oxidase subunit I (COI) gene, partial cds: mitochondrial	542	542	100%	1e-150	99%	<a href="#">gi908395898 KT254121.1</a>
<input type="checkbox"/> Echinococcus granulosus isolate Ca49 cytochrome oxidase subunit I (COI) gene, partial cds: mitochondrial	542	542	100%	1e-150	99%	<a href="#">gi908395894 KT254119.1</a>
<input type="checkbox"/> Echinococcus granulosus isolate Ca48 cytochrome oxidase subunit I (COI) gene, partial cds: mitochondrial	542	542	100%	1e-150	99%	<a href="#">gi908395892 KT254118.1</a>
<input type="checkbox"/> Echinococcus granulosus isolate Ca47 cytochrome oxidase subunit I (COI) gene, partial cds: mitochondrial	542	542	100%	1e-150	99%	<a href="#">gi908395890 KT254117.1</a>
<input type="checkbox"/> Echinococcus granulosus isolate Ca46 cytochrome oxidase subunit I (COI) gene, partial cds: mitochondrial	542	542	100%	1e-150	99%	<a href="#">gi908395888 KT254116.1</a>
<input type="checkbox"/> Echinococcus granulosus isolate Ca44 cytochrome oxidase subunit I (COI) gene, partial cds: mitochondrial	542	542	100%	1e-150	99%	<a href="#">gi908395884 KT254114.1</a>
<input type="checkbox"/> Echinococcus granulosus isolate Ca43 cytochrome oxidase subunit I (COI) gene, partial cds: mitochondrial	542	542	100%	1e-150	99%	<a href="#">gi908395882 KT254113.1</a>

Şekil 10. İzolat 12 (G1)'nin BLAST analizi sonucu

Tablo 10. İzolat 12 (G1)'nin BLAST analizi sonucu %100 benzerlik gösterdiği 2 sekans ve özellikleri

Genbank erişim	Konak	Ülke	Genotip	Benzerlik
EF595654	Koyun	Türkiye/Siirt	Belirtilmemiş	%100
AJ508022	İnsan	Avusturya	Belirtilmemiş	%100

## 4. TARTIŞMA

Kistik ekinokokkoz halen dünyada ve ülkemizde halk sağlığını tehdit eden ve büyük ekonomik kayıplara yol açan zoonotik bir parazit enfeksiyonu olma özelliğini korumaktadır. Etken *E.granulosus*'un yaşam döngüsü bölgesel farklılıklar göstermektedir. Avrupa'da özellikle Akdeniz'e kıyısı olan İtalya, İspanya, Yunanistan, Türkiye gibi ülkelerde ve eski Sovyetler Birliği'nin Avrupa dışındaki bölümünde enfeksiyonun köpek-koyun, Avrupa'nın Belçika, Almanya ve İsviçre gibi bazı ülkelerinde sıklıkla köpek-sığır arasında olduğu, Batı Avrupa ve İrlanda'da ise köpek-at döngüsünün yaygın olduğu, köpek-domuz döngüsünün ise daha çok Polonya, Macaristan gibi bazı Doğu Avrupa ülkelerinde ve eski Sovyetler Birliği'nde olduğu bilinmektedir (Eckert ve ark. 1984).

*Echinococcus* cinsinde görülen intraspesifik varyasyonların, konak özgüllüğü, büyüme hızı, patojenite, bulaşma dinamikleri, epidemiyoloji ve kontrol stratejileri açısından önemli olduğu bilinmektedir (Eckert ve Thompson 1997). Dünyada çeşitli ülkelerde yapılan moleküler genetik çalışmalara göre *E. granulosus*'un 10 genotipi/suşu (G1-G10) tanımlanmıştır (de la Rue ve ark. 2011). Günümüzde genotiplendirme çalışmalarında değişik yöntemler ve gen bölgeleri kullanılmaktadır. Bunlardan sıklıkla mitokondriyal DNA *cox1*, *nad1* gen bölgeleri ile birlikte, *ATP6* genleri ile nükleer rDNA ITS1 genleri de kullanılmaktadır (Moghaddas ve ark. 2015, Hanifian ve ark. 2013, Beato ve ark. 2010, Snabel ve ark. 2009, Gudewar ve ark. 2009).

*Echinococcus* türlerini tanımlamak için yapılan çalışmalarda mitokondriyal DNA'nın haploid özellik göstermesi nedeniyle daha açık bir şekilde tanımlanabilmesi, evrim hızının nükleer DNA'ya göre 10-20 kat daha fazla olması, homoplazmik oluşu, rekombinasyon göstermemesi gibi avantajları nedeniyle mitokondriyal DNA *cox1* gen bölgesinin tercih edildiği görülmektedir (Bowles ve ark. 1992, Yanagida ve ark. 2012, Boufana ve ark. 2015). Bizim çalışmamız da bu nedenle mitokondriyal sitokrom c oksidaz subunit 1 (*cox1*) gen bölgesi tercih edilmiştir.



Tüm dünyada hastalığın görüldüğü ülkelerde son 50 yılda genotiplendirme çalışmalarının gelişen tekniklere paralel olarak arttığı görülmektedir. Dünyada bu konuda yapılan çalışmalar incelenmiş ve özetlenmeye çalışılmıştır (Tablo 11).

Avrupa'da yapılan çalışmalar incelendiğinde;

Bir Akdeniz ülkesi olan İtalya'da yapılan bir çalışmada, Varcasia ve ark (2006) Sardunya'da koyun, sığır ve domuzlardan elde edilen *E. granulosus* izolatlarını PCR, PCR-RFLP ve mitokondriyal cox1 ve nad1 dizi analizi yöntemleri ile incelemişler, iki tane domuz izolatının G7 genotipi, 89 izolatın ise G1 genotipinde olduğunu bildirmişlerdir. Capuano ve ark. (2006) İtalya'nın güney kesiminde 48 mandanın kist hidatik izolatlarının mitokondriyal cox1 gen bölgesi dizi analizi sonucunda; 33 izolatın evcil koyun suşu (G1), 15 izolatın ise manda suşu (G3) olarak saptandığını bildirmişlerdir. Busi ve ark. (2007) İtalya'nın farklı bölgelerindeki insan, sığır, yabani domuz ve koyunlardan elde ettikleri 168 hidatik kist materyalinin cox1 ve nad1 gen dizi analizleri sonucunda, izolatların çoğunda G1 ve G3 genotipinin, birinde G2 genotipinin varlığını saptamışlardır. Casulli ve ark. (2008) İtalya'daki sığır ve mandalardan topladıkları hidatik kist materyallerinde cox1 ve nad1 gen dizi analizlerini yapmışlar, G1, G2, G3 ve G5 genotiplerini tanımlamışlardır. İtalya'da *Echinococcus ortleppi* (G5) ilk kez bu çalışma ile rapor edilmiştir.

Bir diğer Akdeniz ülkesi olan Portekiz'de koyun, keçi, sığır ve insan *E. granulosus* izolatları ile yapılan bir çalışmada, cox1 gen dizi analizi sonucunda çoğunlukla G1-G3 kompleks genotipini, bir sığırdan ise, bu zamana kadar Portekiz'de ilk kez G7 genotipini tespit ettiklerini bildirmişlerdir (Beato ve ark. 2013). Türkiye gibi bir Akdeniz ülkesi olan İtalya ve Portekiz'de de en yaygın görülen türün bizim çalışmamızda saptadığımızı benzer olduğu görülmektedir. Yine benzer şekilde G7 genotipinin de saptandığı görülmektedir.

Komşumuz Balkan ülkelerinde yapılan çalışmalar incelendiğinde;

Romanya'nın farklı bölgelerinden (koyun, sığır, insan, domuz) toplanan *E. granulosus* izolatlarının bir nükleer (BG 1/3) ve iki mitokondriyal (cox1 ve nad1) olmak üzere toplam üç gen bölgesinin dizi analizleri sonucunda G1, G2 ve G7 genotipleri bildirilmiştir (Bart ve ark. 2006). Yunanistan'da 20 koyun ve 20 keçiden topladıkları hidatik kist materyallerinin mitokondriyal cox1 ve nad1 gen bölgesinin dizi analizleri sonucunda, 18 koyunun G1, iki koyunun G3 ve keçilerin tümünün G7 suşu ile enfekte olduğu belirtilmiştir (Varcasia ve ark.

2007). Bizim çalışmamızda da, elde edilen 33 nolu izolatin *cox1* sekansının BLAST analizi sonucunda, Yunanistan'da keçiden izole edilen G7 genotipi ile %100 benzerlik saptanmıştır (Şekil 8, Tablo 8).

Polonya, Ukrayna ve Slovakya'da domuz suşu hayvan ve insanları enfekte etmektedir (Kedra ve ark. 2000, Snabel ve ark. 2000). Polonya'da insan *E. granulosus* izolatlarının *cox1* ve *nad1* gen bölgelerine PCR uygulanmış, *nad1* dizi analizi sonucunda G7 genotipi saptanmıştır (Dybicz ve ark. 2013).

Kuzey Avrupa'da ise Finlandiya ve İsveç'te daha çok G10 genotipinde geyik suşu görülmekte ve enfeksiyonun çoğunlukla vahşi hayvanlar arasında görüldüğü bildirilmektedir (Lavikainen ve ark. 2003, Hirvela-Koski ve ark. 2003, Lavikainen ve ark. 2006).

Türkiye Avrupa ile Asya arasındaki coğrafi köprü konumu nedeniyle doğal olarak geçiş bölgesi olup her iki bölgeden de etkilenmektedir. Türkiye'nin bir diğer komşusu olan İran'da yapılan çalışmalar incelendiğinde;

Zhang ve ark. (1998) İran'da insan, koyun, keçi, sığır ve develerden elde edilen *E. granulosus* izolatlarının mitokondriyal *cox1* ve *nad1* gen bölgelerinin dizi analizini ve mitokondriyal *nad1* bölgesinin BfaI enzimi ile PCR-RFLP analizini yapmışlardır. Araştırmacılar deve izolatlarının G6, diğer izolatların G1 genotipinde olduklarını bildirmişlerdir. Harandi ve ark. (2002) İran'da yaptıkları bir çalışmada, farklı coğrafik bölgelerden topladıkları insan, koyun, sığır ve deve *E. granulosus* izolatlarını PCR-RFLP yöntemi ile incelemişler, insanlarda deve suşunu saptadıklarını rapor etmişlerdir. Jamali ve ark. (2004) İran'ın Tebriz bölgesinde koyun, sığır ve insan kist hidatik izolatlarını PCR-RFLP yöntemi ile incelemişler, tüm izolatların *E. granulosus*'un o bölgede baskın genotipi olan koyun suşu olduğunu bildirmişlerdir. Ahmadi ve Dalimi (2006) İran'da insan, koyun ve develerden elde ettikleri *E. granulosus* izolatlarını PCR-RFLP ile incelemişler, ITS1 gen bölgesini çeşitli endonükleazlarla keserek (AluI, HpaII, RsaI, TaqI), insan ve koyun izolatlarının aynı genotipe, deve izolatlarının ise farklı genotipe ait olduğunu tespit etmişlerdir. Sharbatkhori ve ark. (2010) İran'da koyun, keçi, sığır ve develerden elde ettikleri 112 *E. granulosus* izolatına AluI enzimi ile PCR-RFLP yöntemini uygulayarak 106'sının G1 suşu, altısının G6 suşu olduğunu bildirmişlerdir. Sharbatkhori ve ark. (2009) yine İran'da yaptıkları çalışmada, 148 izolatin parsiyel mitokondriyal *cox1* ve *nad1* gen bölgesi dizi

analizini yapmışlar, her iki gen bölgesinde toplam 12 haplotip saptadıklarını bildirmişlerdir. Filogenetik analiz sonucunda 142 izolatın haplotip 1-11'e dahil olduğu ve G1-G3 genotipini (*E. granulosus sensu stricto*), altı izolatın haplotip 12'ye dahil olduğu ve G6-G10 genotipini (*E. canadensis*) taşıdığı bildirilmiştir. Shahnazi ve ark. (2011) İran'da çiftlik hayvanlarından (koyun, keçi, sığır, deve) elde ettikleri *E. granulosus* izolatlarının cox1 ve nad1 gen dizi analizleri sonucunda develerde koyun suşunu (G1), insan, deve ve sığırlarda da deve suşunu (G6) tespit etmişler, deve-köpek döngüsünün varlığına dikkat çekmişlerdir. Pestechian ve ark. (2014) İran'da koyun, keçi ve sığırlardan topladıkları 71 *E. granulosus* izolatının cox1 gen dizi analizleri sonucunda, %74,2'sinin G1, %22,7'sinin G3, %3'ünün G6 olduğunu bildirmişlerdir.

Görüldüğü gibi komşumuz İran'da da en baskın türün G1 olduğu, daha nadir olarak G6 ve G1-G3 saptandığı görülmektedir. Sınır komşuluğumuz nedeniyle besi hayvanlarının ve köpeklerin ülkeler arasında yer değiştirmesi olağan olup benzer türlerin görülmesi beklenen bir durumdur. Sekans analiz sonuçları karşılaştırıldığında 1 nolu izolatımızın içinde olduğu dört adet izolatın İran'dan bildirilen bir izolat ile oldukça benzer olduğu görülmektedir. Yine 19 nolu izolatın içinde olduğu 14 izolatımızın cox1 BLAST analizindeki sekanslarının, İran'da biri koyunlardan biri de köpeklerden elde edilen iki izolat ile %100 benzerlik gösterdiği görülmektedir (Şekil 7, Tablo7, Şekil 9, Tablo 9).

Ortadoğu ülkesi olan Filistin'de ise koyunlardan elde edilen *E. granulosus* izolatlarında G1, G2 ve G3 genotiplerinin tespit edildiği bildirilmiştir (Adwan ve ark. 2013).

Afrika ülkelerinde yapılan çalışmalar incelendiğinde;

Bir Kuzey Afrika ülkesi olan Tunus'ta yapılan bir çalışmada PCR-RFLP yöntemi ile insan, sığır, koyun ve develerden elde edilen fertil kist materyallerinin rDNA ITS1 bölgesi incelenmiş ve deve izolatlarında G6, insan, sığır ve koyun izolatlarında ise G1 genotipi saptandığı bildirilmiştir. G1 genotipine sahip izolatların mitokondriyal cox1 bölgesinin dizi analizlerinin sonucunda C56T, T123C, G312A ve T204G mutasyonlarını bildirmişlerdir (M'rad ve ark. 2005).

Boufana ve ark. (2014) Tunus'da 174 *E. granulosus* izolatında (kist sıvısı ve erişkin) cox1 ve ef1a gen dizi analizi sonucunda, bir deve *E. canadensis* (G6) dışında bütün

konakların *E. granulosus* s.s. suşu taşıdığını tespit etmişlerdir. Eşeklerde *E. granulosus* s.s. ve *E. equinus*'un, yaban domuzu ve keçilerde ise *E. granulosus* s.s. fertil kistlerinin ilk kez saptandığını bildirmişlerdir.

Amar ve ark.nın (2015) Mısır'da yaptığı çalışmada, deve, koyun ve mandalardan elde ettikleri *E. granulosus* izolatlarında *cox1* ve *nad1* gen dizi analizi yapmışlar, G1, G5 ve G6 suşlarını tespit etmişlerdir. Mısır'da G5'in ilk kez rapor edildiği bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda elde edilen 33 nolu izolatın da *cox1* sekansının BLAST analizi sonucu Mısır'da deveden izole edilen G6 genotipi ile %100 benzerlik gösterdiği saptanmıştır (Şekil 8,Tablo 8).

Abushhewa ve ark. (2010) Libya'da yaptıkları çalışmada insan, sığır ve develerden *E. granulosus* izolatlarının mitokondriyal *cox1* ve *nad1* dizi analizi sonucunda haplotip A-B-C-D-E belirlemişlerdir. Filogenetik analiz yapıldığında, 55 insan izolatının haplotip-D-E'yi taşıdığı ve G1-G3 kompleks genotipinde olduğu, sığır izolatlarının (38 sığır izolatının %13'ü) haplotip B-C'yi taşıdığı ve G1-G3 genotipinde olduğu bulunmuştur. 83 deve izolatının tamamının ise haplotip A'yı taşıdığı ve G6-G10 kompleksine ait olduğunu saptamışlardır.

Wachira ve ark. (1993) Kenya'da larval ve erişkin *E. granulosus* örneklerini PCR-RFLP yöntemi ile incelemişler, *E. granulosus*'un deve suşunu sadece Toskana bölgesinde çiftliklerde bulunan develerde, koyun suşunu ise çiftlik hayvanlarında saptamışlardır. Araştırmacılar deve suşu ile insanın kolay enfekte olmadığını bildirmişlerdir.

Dinkel ve ark. (2004) Kenya ve Sudan'da insan, deve, koyun, sığır, keçi ve domuzlardan elde edilen *E. granulosus* izolatlarında insan, koyun ve develerde G1 ve G6, keçilerde G6, domuzlarda G1, G5 ve G6, sığırlarda ise G5 ve G6 genotipini saptamışlardır. Bu çalışmayla Afrika'nın doğusundaki insanlarda ilk kez deve suşu (G6), Kenya ve Sudan'daki çiftlik hayvanlarında ise ilk kez sığır suşu (G5) bildirilmiştir. Yine Kenya'nın Turkana bölgesinde Casulli ve ark.nın (2010) yaptığı çalışmada, PAIR yöntemi ile hastalardan alınan kistlerin mitokondriyal gen dizi analizi sonucunda 49'unun G1, 10'unun ise G6 genotipine ait olduğu tespit edilmiştir.

Etiyopya'da koyun, sığır ve develerden elde edilen *E. granulosus* izolatlarının *cox1* gen dizi analizleri sonucunda, %87,5'inin *Echinococcus granulosus* s.s. (G1-G3) ve geri kalanının

*Echinococcus canadensis* (G6-G10) olarak saptandığını bildirmişlerdir (Hailemariam ve ark. 2012). Çalışmamızda elde edilen 33 nolu izolatomuzun cox1 BLAST analizinde sekanslarının, Etiyopya'da deveden elde edilen iki G6 izolatu ile %100 benzerlik gösterdiği görülmektedir (Şekil 8, Tablo 8).

Görüldüğü üzere Afrika kıtasında G1-G3 baskın olup daha az miktarda diğer suşların görüldüğü anlaşılmaktadır.

Asya ülkelerindeki durum incelenecek olursa;

Pakistan'da çiftlik hayvanlarından ve insanlardan elde edilen kist materyallerinin cox1 gen bölgesinin dizi analizleri sonucunda, çiftlik hayvanlarında G1 ve G3, iki insandan alınan fertil kistlerde ise G1 suşu tespit edildiği bildirilmiştir (Latif ve ark.2010).

Hindistan'da koyun, sığır ve mandalardan elde ettikleri *E.granulosus* izolatlarının mitokondriyal cox1, nad1 ve ITS1 gen bölgelerinin dizi analizinin yapıldığı çalışmada, manda ve koyunlarda G2 genotipini tespit etmişlerdir. Bu çalışma ile mandada G2 genotipi ilk kez rapor edilmiştir (Bhattacharya ve ark. 2007). Pednekar ve ark.nın (2009) Hindistan'daki çiftlik hayvanlarında (sığır, manda, domuz, koyun) yaptıkları kapsamlı çalışmada (21861 hayvan), cox1 gen dizi analizleri sonucunda en çok manda genotipini (G3) saptadıklarını, bunu G1, G5 ve G2 genotiplerinin izlediğini bildirmişlerdir.

Moğolistan'da 50 adet insan *E.granulosus* izolatının mitokondriyal cox1 ve nad1 gen dizi analizleri sonucunda dört ayrı haplotip belirlenmiştir. Yapılan filogenetik analiz sonucunda izolatların %68'inin *E. granulosus*'un G1-G3 kompleksine; %32'sinin ise G6-G10 kompleksine ait olduğunu bildirilmiştir (Jabbar ve ark. 2011). Bizim de çalışmamızda elde edilen 33 nolu izolatomuzun cox1 sekansının BLAST analizi sonucunda Moğolistan'da insandan izole edilen G6/7 genotipi ile %100 benzerlik gösterdiği saptanmıştır (Şekil 8, Tablo 8).

Bart ve ark. (2006) Çin'de 47 KE hastasından izole ettikleri kistlerin mitokondriyal cox1 bölgesi dizi analizleri sonucunda, 45 hastada G1 genotipini, 2 hastada ise ilk kez G6 genotipini bildirmişlerdir. Zhang ve ark. (2014) Çin'in kuzey doğusunda KE'li hastalardan topladıkları *E. granulosus* izolatlarının cox1, cytb (sitokrom b) ve nad1 gen bölgelerinin dizi analizlerini yapmışlar, G1 ve G7 suşlarını tespit etmişlerdir. Çin'de insanda G7 suşunu

bildiren ilk rapordur. Bizim de 1 nolu izolatomuzun içinde olduğu dört adet izolatomuzun Çin'de insandan elde edilen bir izolat ile cox1 BLAST analizinde sekanslarının %100 benzerlik verdiği görülmektedir (Şekil 7, Tablo 7).

Rusya'nın Altay bölgesinde 46 insandan elde edilen kist izolatlarının cox1 gen dizi analizleri sonucunda G1 ve G6 genotiplerinin saptandığı bildirilmiştir (Konyaev ve ark. 2012). Yine Rusya'da yapılan başka bir çalışmada kurt, tilki, insan, kedi, koyun, geyik, ren geyiği, küçük Afrika maymunu ve rodentlerden elde edilen *Echinococcus* cinsi izolatların cox1 dizi analizleri sonucunda, 3 tür (*E. granulosus* s.s., *E. canadensis* ve *E. multilocularis*), *E. canadensis*'in 3 genotipi (G6, G8 ve G10) ve *E. multilocularis*'in 4 genotipini tespit ettiklerini bildirmişlerdir (Konyaev ve ark 2013).

Amerika kıtasında yapılan çalışmalar incelendiğinde;

Arjantin'de Rosenzvit ve ark. (1999) farklı bölgelerdeki konaklardan topladıkları *E. granulosus* izolatlarının PCR-RFLP yöntemi ile RsaI, CfoI ve HpaII enzimlerini kullanarak mitokondriyal cox1 ve nad1 gen dizilerini incelemişler ve bu bölgelerde G1, G2, G6 ve G7 genotiplerinin bulunduğunu göstermişlerdir. Bu çalışma ile ilk kez Arjantin'de insanda G2 ve G6 genotiplerinin varlığını bildirmişlerdir. Soriano ve ark. (2010) Arjantin'de koyun, keçi, domuz ve köpeklerdeki 67 *E. granulosus* izolatına cox1 gen dizi analizi yaptıklarını ve G1, G3, G6 ve G7 suşlarını saptadıklarını bildirmişlerdir. Andresiuk ve ark. (2013) Arjantin'de, 42 sığır ve 34 koyun *E. granulosus* izolatında mitokondriyal cox1 ve nad1 gen dizilerini çalışmışlar, bir koyun izolatının G2 genotipi, bir sığır izolatının G5 genotipini, diğerlerinin G1 genotipini taşıdığını saptamışlardır.

Peru'da Santivanez ve ark. (2008) 20 insan *E. granulosus* izolatının mitokondriyal cox1 gen bölgesinin dizi analizi yapmışlar 19 izolatın G1, bir izolatın ise G6 suşu olduğunu bildirmişlerdir. Yine Peru'da 71 örneğin mitokondriyal cox1 gen dizi analizi sonucunda ilk kez domuzlarda G7 suşunun, insan, koyun ve sığırlarda G1 suşunun, keçilerde ve bir insan izolatında ise G6 suşunun saptandığı bildirilmiştir (Moro ve ark. 2009).

De La Rue ve ark.nın (2006) Güney Brezilya'da yaptıkları çalışmada, 28 sığır ve 12 koyundan elde edilen *E. granulosus* izolatına mitokondriyal cox1 dizi analizi yapılmış, 38 izolatın G1 suşu, iki sığır izolatının ise G5 suşu olduğu bildirilmiştir. Balbinotti ve ark. (2012)

Güney Brezilya’da sığırlardan 10 yıl boyunca topladıkları kistleri fertilitate statülerine göre sınıflandırıp mitokondriyal cox1 gen bölgesi dizi analizi yapmışlardır. Çalışmada akciğerden elde edilen kistlerin daha çok G5 genotipi, karaciğerden elde edilen kistlerin ise G1 genotipini taşıdığını, G5 suşunun son yıllarda arttığını ve fertil kistlerin G5 suşu olduğunu tespit etmişlerdir. Monteiro ve ark.nın (2014) Güney Brezilya’da domuzlarla yaptığı çalışmada mitokondriyal cox1 gen dizi analizi ile beş genotip saptanmıştır. Bunların iki tanesinin *E. granulosus* sensu stricto (G1), üç tanesinin ise *E. canadensis* (G7) olduğu bildirilmiştir.

Espinoza ve ark. (2014) Şili’de insan ve domuzlardan elde ettikleri izolatların cox1 ve nad1 dizi analizleri sonucunda G1 genotipini, bir domuz izolatında ise G3 genotipini saptamışlardır. Şili’de ilk kez G3 genotipinin domuzda olduğunu bildirmişlerdir.

Villalabos ve ark. (2007) Meksika’daki çiftlik domuzlarından topladıkları *E. granulosus* izolatlarında cox1 ve nad1 gen dizi analizi çalışmışlar, G1 ve G7 genotiplerini tespit etmişlerdir. İnsanı enfekte eden G1suşu bu çalışma ile domuzlarda ilk kez gösterilmiştir. Maravilla ve ark. (2004) RAPD, PCR-RFLP ve mitokondriyal cox1 gen dizi analizi ile identifikasyonunu yaptıkları Meksika’lı bir hastanın kist materyalinin sığır suşu olduğunu belirlemişlerdir.

Türkiye’de yapılan çalışmalar incelendiğinde çalışmaların oldukça yeni ve az sayıda olduğu dikkati çekmektedir.

Ütük ve ark. (2008), Elazığ, Malatya, Erzurum, Van, Diyarbakır ve Şanlıurfa illerinden 179 koyun, 19 sığır, 7 keçi, 1 deve, 1 köpek ve 1 insandan elde ettikleri *E. granulosus* izolatlarına CfoI, MspI, RsaI ve AluI restriksiyon enzimleri ile PCR-RFLP yöntemini uygulamışlardır. Tüm izolatların benzer paternleri sergilediği bildirilen bu çalışmada, rastgele seçilen altı sığır, dört koyun, dört keçi, bir deve, bir köpek ve bir insan izolatının mitokondriyal cox1 gen bölgesinin dizi analizi sonucunda 17 izolat G1 suşu olarak tanımlanmıştır.

Vural ve ark. (2008) Afyon, Ardahan, Erzurum, Siirt, Tekirdağ, Yozgat ve Kars illerindeki koyun ve sığırlardan toplam 112 *E. granulosus* izolatı toplamışlar, bu izolatların cox1 gen bölgesinin dizi analizleri sonucunda 107’sinin G1 genotipi, 5’inin G3 genotipi olduğunu bildirmişlerdir.

Şimşek ve Eröksüz (2009), Anadolu yaban koyununda (*Ovis gmelinii anatolica*) mitokondriyal cox1 gen bölgesinin dizi analizi yapmışlar ve G1 suşu olduğunu tespit etmişlerdir. Bu çalışma ile ilk kez Anadolu yaban koyununda *E. granulosus*'un varlığı ve moleküler karakterizasyonu gösterilmiştir.

Snabel ve ark. (2009); Ege Bölgesi'nden (İzmir, Manisa, Denizli ve Uşak) elde ettikleri 12 koyun ve 10 insan *E. granulosus* izolatının dört mitokondriyal gen bölgesinin (cox1, ATP6, nad1, rrnS) dizi analizini yapmışlardır. Sonuç olarak, iki koyun izolatı ile bir insan izolatının G7, bir koyun izolatının G3, bir koyun izolatının G1/G3 ara formu olduğu, diğer izolatların ise G1 suşu olduğunu belirlemişlerdir. Bu çalışma ile Türkiye'de G7 suşu ilk kez rapor edilmiştir.

Ergin ve ark. (2010) İstanbul'da farklı hastanelerde opere olan 46 hastadan elde ettikleri *E. granulosus* izolatının mitokondriyal cox1 gen bölgesinin dizi analizini yapmışlar ve izolatların G1 genotipinde olduğu bildirmişlerdir.

Şimşek ve ark. nın (2010) Türkiye'nin doğusunda sığırlarla yaptıkları çalışmada, *E. granulosus* izolatlarında, 12S rRNA ve mt-cox1 gen dizi analizleri sonucunda G1-G3 kompleks genotipi saptamışlardır. Türkiye'deki sığırlarda G1 suşunun baskın olduğunu gösteren kapsamlı bir çalışmadır.

Yıldıran ve ark. (2010) Kırıkkale'deki koyunlarda yaptıkları çalışmada inceledikleri *E. granulosus* izolatlarının tümünün aynı G1 suşuna ait olduğunu tespit etmişlerdir.

Beyhan ve Umur (2011) Karadeniz bölgesinde mandalardan elde ettikleri *E. granulosus* izolatlarının cox1 gen dizi analizi sonucunda G1-G3 kompleks ve G1 genotipi saptamışlardır.

Şimşek ve ark. (2011) Erzurum ve Elazığ'dan koyun ve sığırlardan topladıkları 54 *E. granulosus* izolatına PCR ve SSCP yöntemleri uygulamışlar ve izolatların G1-G3 genotipini taşıdığını saptamışlardır.



Şimşek ve ark. (2011) Elazığ'da üniversite hastanesinde *E. granulosus*'un histopatolojik tanısının konulduğu 70 hastanın parafin bloklarından hazırlanan izolatların 12s rRNA ve cox1 gen bölgelerine PCR ve dizi analizleri sonucunda, G1, G3 ve G6 genotipleri ile G1-G3 kompleks genotipini tespit etmişlerdir.

Eryıldız ve Şakru'nun (2012) yaptığı çalışmada, 58 *E. granulosus* izolatının (42 insan, 13 sığır ve 3 koyun) rDNA ITS1 gen bölgesi HhaI, MspI, RsaI ve AluI restriksiyon enzimleri kullanılarak PCR-RFLP yöntemi ile incelenmiş ve 47 izolatın G1 genotipi olduğu belirlenmiştir. Farklı patern sergileyen 11 izolatın mitokondriyal cox1 ve nad1 gen bölgelerinin dizi analizi yapıldığında; farklı konaklardan (insan, koyun ve sığır) elde edilen 10 izolatın G1, insandan elde edilen bir izolatın ise G7 suşuna ait olduğu bildirilmiştir. Bu çalışmada G1 olarak tanımlanan izolatların cox1 gen sekanslarında tek nükleotit farklılıkları bildirilmiştir: (C56T), (T108C), (C66T) ve (G306A). Bizim çalışmamızda da G1 olarak tanımladığımız izolatların bir tanesinde (T141C) ve G7 olarak tanımladığımız izolatların yine bir tanesinde (C234T) tek nükleotit farklılığı saptanmıştır.

Ütük ve ark. (2012) Kilis'de 19 koyundan elde ettikleri 28 *E. granulosus* izolatına mitokondriyal 12S rRNA ve cox1 gen bölgelerinin dizi analizleri sonucunda bu izolatların G1-G3 kompleks genotipini taşıdığını saptamışlardır.

Ütük ve Şimşek (2013), otopside atın karaciğerinden elde ettikleri *E. granulosus* izolatının rRNA-PCR yöntemi ile *E. granulosus* sensu stricto (G1–G3), bu izolatın mt-cox1 gen dizi analizi sonucunda G1 suşu olduğunu tespit etmişlerdir. Bu çalışma Türkiye'de *E. granulosus* at izolatının moleküler karakterizasyonunun yapıldığı ilk çalışmadır.

Altıntaş ve ark.nın (2013) Türkiye'de Manisa ilinde yaptıkları çalışmada, sığırlardan elde edilen *E. granulosus* izolatlarının cox1 ve nad1 genlerinin dizi analizi sonucunda *E. granulosus* sensu stricto (G1-G3 kompleksi) olduğu saptanmıştır. Bu çalışma Manisa ilindeki sığırlardan elde edilen *Echinococcus* izolatlarının ilk moleküler genotiplendirme çalışmasıdır.

Türkiye'de yapılan çalışmalar incelendiğinde insan, sığır, koyun, manda ve attan elde edilen izolatlar ile çalışıldığı ve en sık G1 genotipinin görüldüğü anlaşılmaktadır. Daha az görülen diğer genotiplerin ise G1-G3 kompleksi, G6 ve G7 oldukları görülmektedir. Henüz

çalışmalar görüldüğü üzere çok az sayıda örnek içermekte ve daha kapsamlı geniş araştırmalara ihtiyaç duyulmaktadır. Aydın ilinde de insanlardan alınan örneklerin Avrupa'nın büyük bölümü, Asya ülkelerinin çoğunluğu, Amerika kıtasının özellikle güneyinde ve Türkiye'de yapılan çalışmalara benzer şekilde çoğunluğunun (%75) G1 genotipinde olduğu saptanmıştır.

Bölgemizden elde ettiğimiz bir insan *E. granulosus* G6/7 izolatının Moğolistan, Etiyopya, Mısır, Yunanistan'dan değişik konaklardan elde edilen izolatlar ile %100 benzerlik gösterdiği dikkati çekmektedir. Bu da suşların yakın bölgelerde ülkeler arasındaki hayvan hareketleri ile yayıldığını düşündürmektedir. Yine dört *E. granulosus* G6/7 izolatımızın ise İran, Çin, Mısır ve Moğolistan'dan bildirilen insan ve deve izolatları ile %100 benzerlik göstermesi, bu suşların da Orta Asya'dan diğer bölgelere yayılabileceğini düşündürmektedir. Çalışmamızda elde edilen 12 nolu izolatın sekansının ise Türkiye'de Siirt ilinde koyundan izole edilen izolatın sekansı ile %100 benzerlik gösterdiği dikkati çekmektedir.

Ülkemizde koyun yetiştiriciliği yaygın olarak yapılmakta ve kurban bayramlarında çoğunlukla koyun kesilmektedir. Kesimde çıkan kistli organların uygun şekilde imha edilmemesi, köpeklere atılması gibi sebeplerle hastalık halen bölgemizde ve ülkemizde yaygın olarak görülmektedir. Çalışmamızda G1'in yanı sıra G6/7'ye rastlanması, bölgemizde deve ve yaban domuzlarının da KE hastalığında rolünün olabileceğini düşündürmektedir. Aydın ilinde deve yetiştiriciliği yapılmakta, ayrıca yaban domuzlarının özellikle başta Kuşadası Milli Park başta olmak üzere bölgede varlıkları bilinmektedir.

Bu tez çalışmasının ülkemizde bu konuda yapılan bilimsel birikime katkı sağlayacağı ve yeni çalışmalar yapılmasına yol açacağı düşünülmektedir. Bölgemizde ayrıca koyun, sığır, keçi, deve gibi hayvanlardan elde edilecek izolatlar ile çalışılması gelecek hedeflerimizin arasında yer almıştır. Ülke genelinde yapılacak benzer ve kapsamlı çalışmalar sonucu elde edilecek epidemiyolojik verilerin KE hastalığının kontrolüne katkı sağlayacağı düşünülmektedir.

**Tablo 11.** Dünyada moleküler çalışmalarla elde edilen *E. granulosus* genotiplendirme verileri

ÜLKE	KAYNAK	GENOTİP	YIL	ARAŞTIRMACI
Kenya	Deve,koyun,köpek	G1,G6	1993	Wachira
Polonya	İnsan,domuz	G9	1997	Scott
İran	İnsan,koyun,keçi,sığır,deve	G1,G6	1998	Zhang
Arjantin	insan	G1,G2,G6,G7	1999	Rosenzvit
İran	İnsan,koyun,keçi,sığır,deve	G1,G6	2002	Harandi
Arjantin	Koyun,sığır,keçi,insan,köpek	G1,G2,G5,G6,G7	2002	Kamenetzky
Finlandiya	ren geyiği,fare	G10	2003	Lavikainen
Meksika	insan	G5	2004	Maravilla
İran	Koyun,sığır,insan	G1	2004	Jamali
Kenya,Sudan	insan,deve,koyun,sığır, keçi,domuz	G1,G5,G6,G7	2004	Dinkel
Bulgaristan	sığır,koyun,domuz,çakal,kurt	G1	2004	Breyer
Tunus	insan, sığır, koyun,deve	G1,G6	2005	M'rad
İran	insan,koyun,deve	G1,G6	2006	Ahmadi
Sardunya	koyun,sığır,domuz	G1,G7	2006	Varsacia
Brezilya	Sığır,koyun	G1,G5	2006	de La Rue
Çin	insan	G1,G6	2006	Bart
Romanya	sığır	G1,G2,G7	2006	Bart
Finlandiya, İsveç	geyik	G10	2006	Lavikainen
İtalya	manda	G1,G3	2006	Capuano
İtalya	insan, sığır, yabani domuz,koyun	G1,G2,G3	2007	Busi
Yunanistan	Koyun,keçi	G1,G3,G7	2007	Varsacia
Hindistan	koyun,sığır,manda	G2	2007	Bhattacharya
Meksika	domuz	G1,G7	2007	Villalobos
Türkiye	insan,deve,koyun,sığır, keçi,köpek	G1	2008	Ütük
Türkiye	Koyun,sığır	G1,G3	2008	Vural
Peru	insan	G1,G6	2008	Santivanez
İtalya	Sığır,manda	G1, G2,G3,G5	2008	Casulli
Peru	İnsan,koyun,sığır,keçi,domuz	G1,G6,G7	2009	Moro
Türkiye	Anadolu yaban koyunu	G1	2009	Şimşek
Türkiye	koyun,insan	G1,G1/G3,G3,G7	2009	Snabel
İran	İnsan,koyun,keçi,sığır,deve	G1-G3,G6-G10	2009	Sharbatkhori
Hindistan	sığır,manda,domuz,koyun	G1,G2,G3,G5	2009	Pednekar
Pakistan	Deve,koyun,manda,keçi,sığır,insan	G1,G3	2010	Latif
Türkiye	Sığır	G1-G3	2010	Şimşek
İran	koyun, keçi, sığır,deve	G1,G6	2010	Shartbatkhori
Libya	insan,sığır,deve	G1-G3, G6-G10	2010	Abushhewa
Türkiye	insan	G1	2010	Ergin
Türkiye	koyun	G1	2010	Yıldıran
Arjantin	koyun,keçi,domuz,köpek	G1, G3, G6,G7	2010	Soriano
Kenya	insan	G1,G6	2010	Casulli
Tunus	İnsan,koyun,sığır	G1,G3	2010	M'rad

**Tablo 11** (devamı)

ÜLKE	KAYNAK	GENOTİP	YIL	ARAŞTIRMACI
Moğolistan	insan	G1-G3, G6-G10	2011	Jabbar
Türkiye	koyun ve sığır	G1-G3	2011	Şimşek
İran	koyun,keçi,sığır,deve	G1,G6	2011	Shahnazi
Türkiye	insan	G1-G3,G1,G3,G6	2011	Şimşek
Türkiye	manda	G1-G3,G1	2011	Beyhan
Türkiye	insan,sığır,koyun	G1,G7	2012	Eryıldız
Brezilya	sığır	G1,G5	2012	Balbinotti
Rusya	İnsan	G1,G6	2012	Konyaev
İran, Ürdün	Koyun,inek,deve,keçi,insan	G1	2012	Yanagida
Etyopya	Koyun,sığır,deve	G1-G3,G6-G10	2012	Hailemariam
Türkiye	koyun	G1-G3	2012	Ütük
İran	köpek	G1,G2,G3	2012	Parsa
Portekiz	koyun,keçi,sığır,insan	G1-G3,G7	2013	Beato
Arjantin	Sığır,koyun	G1,G2,G5	2013	Andresiuk
Filistin	koyun	G1,G2,G3	2013	Adwan
Polonya	insan	G7	2013	Dybicz
Rusya	kurt,tilki,insan,kedi,koyun,geyik,ren geyiği,küçük Afrika maymunu	G1-G3,G6,G8,G10	2013	Konyaev
Türkiye	at	G1	2013	Ütük
Türkiye	sığır	G1-G3	2013	Altıntaş
Brezilya	domuz	G1, G7	2014	Monteiro
Uruguay	evcil kedi	G1	2014	Armua- Fernandez
İran	Koyun keçi,sığır	G1,G3,G6	2014	Pestechian
İngiltere	İnsan,koyun,sığır,at,köpek	G1-G3,G4	2014	Boufana
Çin	insan	G1,G7	2014	Zhang
Tunus	İnsan,koyun,sığır,keçi,deve,eşek,ya ban domuzu,çakal,köpek	G1-G3,G6	2014	Boufana
Şili	İnsan,domuz	G1,G3	2014	Espinoza
Mısır	deve,koyun,manda	G1,G5,G6	2015	Amar
İngiltere	Koyun,inek,at,insan,köpek,tilki	G1-G3,G4	2015	Boufana

## 5. SONUÇ

Ülkemizde yaygın olarak görülen ve ilimizde de önemli bir hastalık olan KE hastalığında etken olan *E. granulosus* sestodunun moleküler yöntemler ile mitokondriyal cox1 gen bölgesi çoğaltılarak sekans analizi yapılmış ve elde edilen sekanslar Genbank'da bulunan referanslar ile karşılaştırılarak değerlendirilmiştir. Aydın ilinde elde edilen verilere göre en yaygın suşun Türkiye'de diğer çalışmalara benzer olarak koyun (G1) genotipi olduğu saptanmıştır. Böylece bu tez çalışması ile ilimizde ilk kez *E. granulosus*'un insanı en fazla enfekte eden genotipinin G1 olduğu belirlenmiştir. Bu çalışma Türkiye'de bu konuda yapılmış çok az çalışmadan biri olup bilimsel birikime katkı sağlayacaktır. Elde edilen veriler hastalıkla mücadelede kaynak olacak ve çalışmalara yön verecektir. Ülkemiz ve bölgemiz için oluşturulacak korunma programlarının bu bilgiler doğrultusunda gözden geçirilmesinin uygun olacağı ve bu tezin halk sağlığı ve ülke ekonomisine katkı sağlayacağı düşünülmektedir.

## ÖZET

### **Aydın/Türkiye’de *Echinococcus granulosus*’un mitokondriyal sitokrom c oksidaz subunit 1 gen bölgesinin sekanslanarak moleküler karakterizasyonunun araştırılması**

*Echinococcus granulosus* (*E. granulosus*), insanlarda ve çiftlik hayvanlarında görülen kistik ekinokokkoz (KE)’un etkeni olan yaygın bir zoonotik sestodtur. KE ülkemizde ve birçok ülkede ekonomik kayıplara yol açmaktadır. *E. granulosus* suşları arasında genetik çeşitliliğin yüksek olduğu bildirilmiştir. Günümüze kadar moleküler yöntemler kullanılarak farklı konaklardan on tane genotipi (G1-G10) belirlenmiştir. Türkiye’de ve dünyada en yaygın genotipin koyun suşu olan G1 olduğu ortaya konulmuştur. Ülkemizde ayrıca G3, G6 ve G7 genotiplerinin görüldüğü de bildirilmiştir. Buna rağmen Aydın da dahil olmak üzere birçok bölgede *E. granulosus* genotipleri konusunda yeterli bilgiye sahip olduğumuz söylenemez. Bu çalışmanın amacı Aydın’da ki *E. granulosus* izolatlarının genotiplerinin belirlenmesidir. Çalışma kapsamında Adnan Menderes Üniversitesi, Eğitim ve Araştırma Hastanesi Parazitoloji Laboratuvarı’na rutin parazitolojik inceleme için gönderilen cerrahi sonrası elde edilen kist sıvıları değerlendirilmiştir. Kist sıvılarındaki protoskolekslerden DNA izolasyonları ticari kit ile yapıldıktan sonra mitokondriyal sitokrom oksidaz subunit I (cox1) geni PCR ile çoğaltılmıştır. Amplikonlar sekanslanmış ve BLAST ile Genbank’daki referans sekanslarla karşılaştırılmıştır. İzolatların genotipleri tam veya en yakın benzerliklerine göre belirlenmiştir. Ayrıca, Neighbour Joining Tree kullanılarak filogenetik ağaç oluşturulmuştur. Protoskolekslerden izole edilen 22 DNA örneğinde PCR’da beklenen boyutta bant görülmüş ve sekanslanmıştır. *E. granulosus* cox1 geni ile benzerlik göstermeyen nonpesifik iki sekansın dışındaki 20 sekans analizlerde kullanılmıştır. Koyun suşu olan G1 izolatların büyük kısmını (15 izolat, %75) oluşturmakta olup bunu deve/domuz suşu G6/7 (5 izolat, %25) izlemektedir. G6/7 olarak tanımlanan 5 izolattan birinde tek nükleotit farkı (T141C) bulunmakta olup benzer şekilde G1 olarak tanımlanan 15 izolattan birinde de tek nükleotit farkı (C234T) görülmüştür. Bulgularımız ülkemizde daha önce yapılan çalışmalarla uyumluluk göstermektedir. Bu çalışmaların birçoğunda G1 en baskın genotip olarak bildirilmiştir. Çalışmamızda G1’in yanı sıra G6/7’ye rastlanması bölgemizde deve ve yaban domuzlarının da KE hastalığında rolünün olabileceğini düşündürmektedir. Ayrıca cox1 *E. granulosus* genotiplerinin belirlenmesi için uygun bir hedef gen olarak görülmektedir. Ülke genelinde

yapılacak benzer ve kapsamlı çalışmalar sonucu elde edilecek epidemiyolojik verilerin KE hastalığının kontrolüne katkı sağlayacağı dűřünülmektedir.

**Anahtar Kelimeler:** *Echinococcus granulosus*, kistik ekinokokkoz, genotiplendirme, cox1, Aydın

## SUMMARY

### **Molecular characterisation of *Echinococcus granulosus* isolates from Aydın/Turkey by sequencing of mitochondrial cytochrome c oxidase I**

*Echinococcus granulosus* (*E. granulosus*), the aetiological agent of Cystic Echinococcosis (CE) in humans and livestock, is a widely distributed zoonotic pathogen tapeworm that causes significant morbidity and economic losses in many countries, and also in Turkey. A high level of genetic diversity was reported between the isolates of *E. granulosus*. Up to now, ten genotypes (G1-10) of *E. granulosus* have been identified from different hosts by molecular genetic analysis. In most of the studies from Turkey and all around the world, G1 (sheep strain) was reported as the prevalent genotype in human and other hosts. Additionally, G3, G6 and G7 were also reported from Turkey. However, we still have limited information about the genotypes of human *E. granulosus* in Turkey. The aim of the present study was to determine genotypes of *E. granulosus* isolates in Aydın, Turkey. The study was conducted in Adnan Menderes University, Parasitology Laboratory. Genomic DNA was isolated with a commercially available kit (QIAamp DNA Mini Kit, Germany) from cyst fluids, aspirated during surgery. Mitochondrial, cytochrome oxidase subunit I (cox1) gene, was amplified with a single round PCR and sequenced. The sequences were analysed by using BLAST tool on website of NCBI. Genotypes were determined according to closest or exact matches in comparison with previously deposited reference sequences in Genbank. Additionally, a phylogenetic tree was constructed by using Neighbour Joining Tree. A total of 20 isolates were successfully amplified and sequences were acquired. DNA was isolated from of cyst fluids and 22 isolates were amplified with PCR. However, two of sequences showed little similarity with *E. granulosus* cox1 gene and they were eliminated. Four different sequences were identified by the alignment of isolate sequences in the present study. Sheep strain G1 was accounted the greatest majority of our isolates (15 isolates, 75%). The other genotype was G 6/7 (5 isolates 25%) which might be pig or camel originated genotypes. Similarly, for the 15 isolates which were identified as G1 there was one base substitution in one of them (C234T). Our study confirms the previous findings in Turkey that have indicated the predominance of sheep strain (G1). Additionally, similar to our findings pig or camel (G6/7) strain was reported less than sheep strain in previous studies from Turkey. It may be



concluded that sheep and wild boars and camels in the study area may be the main agent of human CE cases in study area. The research has also shown that cox1 gene is a valuable target for determination of *E. granulosus* genotypes. It may be concluded that further studies in the field of CE concerning the genotypes of *E. granulosus* from different regions of Turkey will be important and will contribute the control of CE.

**Keywords:** *Echinococcus granulosus*, cystic echinococcosis, genotyping, cox1, Aydin

## 6. KAYNAKLAR

1. Abu-Eshy SA. Some are presentations of hydatid cyst (*Echinococcus granulosus*). Case report. Journal of the Royal College of Surgeons of Edinburgh 1998;43(5):347-352.
2. Abushhewa MH, Abushhiwa MHS, 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. Molecular and Cellular Probes 2010;24(6):346-351.
3. Adwan G, Adwan K, Bdir S, Abuseir S. Molecular characterization of *Echinococcus granulosus* isolated from sheep in Palestine. Experimental Parasitology 2013;134:195–199.
4. Ahmadi N, Dalimi A. Characterization of *Echinococcus granulosus* isolates from human, sheep and camel in Iran. Infection, Genetics and Evolution: Journal of Molecular Epidemiology and Evolutionary Genetics in Infectious Diseases 2006;6(2):85-90.
5. Ak M. Enzyme linked immunosorbent assay (ELISA). In: Özcel MA, Altıntaş N, (Eds). Parazit Hastalıklarında Tanı. Türk Parazitoloji Derneği Yayınları 1997;15:241-259.
6. Akar R, Eryılmaz S, Yazıcıoğlu L, Eren NT, Durdu S, Uysalel A, Uçanok K, Corapçıoğlu T, Ozyurda U. Surgery for cardiac hydatid disease: An Anatolian experience. The Anatolian Journal of Cardiology 2003;3:238-244.
7. Akbulut S, Yavuz R, Sogutcu N, Kaya B, Hatipoğlu S, Senol A, Demircan F. Hydatid cyst of the pancreas: Report of an undiagnosed case of pancreatic hydatid cyst and brief literature review. World Journal of Gastrointestinal Surgery 2014;6(10):190-200.
8. Akcam AT, Ulku A, Koltas IS, Izol V, Bicer OS, Kilicbagir E, Sakman G, Poyrazoglu H, Erman T, Aridogan IA, Parsak CK, Inal M, Iskit S. Clinical characterization of unusual cystic echinococcosis in southern part of Turkey. Annals of Saudi Medicine 2014;34(6):508-516.
9. Akısü Ç, Bayram Delibaş S, Yuncu G, Aksoy U, Ozkoç S, Biçmen C, Sevinç S, Yaldiz S. Akciğer hidatidozunun tanısında IHA, ELISA ve Western Blot testlerinin değerlendirilmesi Tuberküloz ve Toraks Dergisi 2005;53:156-160.
10. Akisu C, Delibas SB, Bicmen C, Ozkoc S, Aksoy U, Turgay N. Comparative evaluation of western blotting in hepatic and pulmonary cystic echinococcosis. Parasite 2006;13:321-326.

11. Aksu M, Kırçalı Sevimli F, İbiloğlu İ, Bozdoğan Arpacı R. Mersin İli'nde Kistik Ekinokokkozis (119 olgu). Türkiye Parazitoloji Dergisi 2013;37:252-256.
12. Aldemir OS, Baykan M, Gökçen A. Konya SSK Hastanesi'nde kistik ekinokokkozis olguları. Genel Tıp Dergisi 2000;10(3):129-132.
13. Aleksic-Shihabi A, Vidolin EP. Cystic echinococcosis of the heart and brain: a case report. Acta Medica Okayama 2008;62:341-344.
14. Aletras H, Symbas NB. Hydatid Diseases of The Lung. Shiellds WT, MD. D.Sc (Eds). General Thoracic Surgery, London, Piladelphia,1989. p.831-841.
15. Alkan MZ, Özcel MA. Kist hidatik'te seroepidemiolojik araştırmalar. Türkiye Parazitoloji Dergisi1994,18(3):302-307.
16. Altıntaş N, Korkmaz M. İmmundiffüzyon ve immunelektroforez. Özcel MA, Altıntaş N. (Eds). Parazit Hastalıklarında Tanı, Türk Parazitoloji Derneği Yayınları No:15, 1997. 261-291.
17. Altıntaş N, Öztatlıcı M, Altıntaş N, Ünver A, Sakarya A. Molecular analysis of cattle isolates of *Echinococcus granulosus* in Manisa Province of Turkey. Kafkas Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi 2013;19(3): 455-459.
18. Altıntaş N, Yazar S, Yolasiğmaz A, Akisu Ç, Şakru N, Karacasu F, Güzelant A. Seroepidemiological study of cystic echinococcosis in Izmir area, Turkey. Helminthologia 1999;36:19-23.
19. Alvarez Rojas CA, Romig T, Lightowlers MW. *Echinococcus granulosus sensu lato* genotypes infecting humans-review of current knowledge. International Journal for Parasitology 2014;44(1):9-18.
20. Amar S, Helal İB, Kamau E, Feng Y, Xiao L. Molecular Characterization of *Echinococcus granulosus Sensu Lato* from Farm Animals in Egypt. PLoS ONE 2015;10(3):e0118509.
21. Ammann R, Eckert J. Clinical diagnosis and treatment of echinococcosis in humans. In: Thompson RCA, Lymbery AJ (Eds). *Echinococcus* and Hydatid Disease. Wallingford: Cab International; 1995.p. 411-463.
22. Andresiuk MA, Gordo FP, Saarma M, Elissondo MC, Taraborelli A, Casalongue C, Denegri G, Saarma U: *Echinococcus granulosus* genotype G1 dominated in cattle and sheep during 2003-2006 in Buenos Aires province, an endemic area for cystic echinococcosis in Argentina, Acta Tropica 2013;127:136-142.

23. Angula JC, Sanchez-Chapado M, Diego A, Escribano J, Tamayo JC, Martin L. Renal echinococcosis: clinical study of 34 cases. *The Journal of Urology*. 1997;157:787-794.
24. AOİEC Center-2005 ([www.cfsph.iastate.edu/Factsheets/pdfs/echinococcosis.pdf](http://www.cfsph.iastate.edu/Factsheets/pdfs/echinococcosis.pdf)). Erişim tarihi: 14 Ağustos 2015.
25. Arda M. Biyoteknolojinin Önemi, Kısa Tarihçesi, Restriksiyon Endonukleazlar ve RNA'dan cDNA Elde Edilmesi. Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi Temel Mikrobiyoloji,2006.  
<http://www.mikrobiyoloji.org/TR/Genel/DosyaGoster.aspx?DIL=1&BELGEANAH=2695&DOSYASIM=110015400.pdf>. Erişim tarihi: 11 Ağustos 2015.
26. Armua-Fernandez MT, Castro OF, Crampet A, Bartzabal A, Hofmann-Lehmann R, Grimm F, Deplazes P. First case of peritoneal cystic echinococcosis in a domestic cat caused by *Echinococcus granulosus* sensu stricto (genotype 1) associated to feline immunodeficiency virus infection. *Parasitology International* 2014;63:300–302.
27. Aslan G, Aslan B. Şanlıurfa Bölgesindeki Echinococcosis. *Türkiye Parazitoloji Dergisi* 2001;25(2):145-147.
28. Bakir I, Enc Y, Cicek S. Hydatid Cyst in the Pulmonary Artery: An Uncommon Localization. *The Heart Surgery Forum* 2004;7(1):13-15.
29. Balbinotti H, Santos GB, Badaraco J, Arend AC, Graichen DAS, Haag KL, Zaha A. *Echinococcus ortleppi* (G5) and *Echinococcus granulosus sensu stricto* (G1) loads in cattle from Southern Brazil. *Veterinary Parasitology* 2012;188:255–260.
30. Bart JM, Abdukader M, Zhang YL, Lin RY, Wang YH, Nakao M, Ito A, Craig PS, Piarroux R, Vuitton DA, Wen H. Genotyping of human cystic echinococcosis in Xinjiang, PR China. *Parasitology* 2006;133(5):571-579.
31. Bart JM, Morariu S, Knapp J, Ilie MS, Pitulescu M, Anghel A, Cosoroaba I, Piarroux R. Genetic typing of *Echinococcus granulosus* in Romania. *Parasitology Research* 2006;98(2):130-137.
32. Basarslan SK, Gocmez C, Kamasak K, Ceviz A. The Gigant primary cerebral hydatid cyst with no marked manifestation: a case report and review of literature *European Review for Medical and Pharmacological Sciences* 2015;19:1327-1329.
33. Başak O, Turgut M, Aydın N. Aydın bölgesinde uniloküler kistik echinococcosis (110 olgu). *Türkiye Parazitoloji Dergisi* 1998;22(3):262-267.
34. Bayram Delibaş S, Özkoç S, Şahin S, Aksoy Ü, Akısü Ç. Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Parazitoloji Anabilim Dalı Seroloji Laboratuvarı'na Kistik Ekinokokkozis

Şüphesiyle Başvuran Hastaların Değerlendirilmesi. Türkiye Parazitoloji Dergisi 2006; 30(4):279-281.

35. Beato S, Parreira R, Calado M, Grácio MA. Apparent dominance of the G1-G3 genetic cluster of *Echinococcus granulosus* strains in the central inland region of Portugal. Parasitology International 2010;59(4):638-642.

36. Beato S, Parreira R, Roque C, Gonçalves M, Silva L, Maurelli MP, Cringoli G, Grácio MA. *Echinococcus granulosus* in Portugal: The first report of the G7 genotype in cattle. Veterinary Parasitology 2013;198:235–239.

37. Behari S, Banerji D, Phadke RV, Shukla S, Krishnani N, Chhabra DK. Multipl infected extradural parasellar hydatid cysts. Surgical Neurology 1997; 48: 53-57.

38. Beyhan YE, Umur S. Molecular characterization and prevalence of cystic echinococcosis in slaughtered water buffaloes in Turkey. Veterinary Parasitology 2011;181:174-179.

39. Bhattacharya D, Bera AK, Bera BC, Maity A, Das SK. Genotypic characterisation in Indian cattle, buffalo and sheep isolates of *Echinococcus granulosus*. Veterinary Parasitology 2007;143(3-4):371-374.

40. Bilge UE, Ozdemir M, Baykan M. Comparison of commercial IFA, IHA and in-house IFA tests in the diagnosis of cystic echinococcosis. Türkiye Parazitoloji Dergisi 2009;33(3):195-198.

41. Birincioğlu CL, Bardakci H, Küçüker ŞA, Ulus AT, Arda K, Yamak B, Taşdemir O. A clinical dilemma: Cardiac and pericardiac echinococcosis. The Annals of Thoracic Surgery 1999; 68:1290-1294.

42. Bostan H, Yücel AF, Şahin DA. Ameliyat sırasında oluşan şokun nadir bir sebebi: Karaciğer hidatik kist rüptürüne bağlı anafoksi. Olgu sunumu. Journal of Surgical Arts 2010;1:1-4.

43. Boufana B, Lahmar S, Rebai W, Safta ZB, Jebabli L, Ammar A, Kachti M, Aouadi S, Craig PS. Genetic variability and haplotypes of *Echinococcus* isolates from Tunisia. Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene 2014;108:706–714.

44. Boufana B, Lett WS, Lahmar S, Buishi I, Bodell AJ, Varcasia A, Casulli A, Beeching NJ, Campbell F, Terlizzo M, McManus DP, Craig PS. *Echinococcus equinus* and *Echinococcus granulosus* sensu stricto from the United Kingdom: genetic diversity and haplotypic variation. International Journal for Parasitology 2015;45(2-3):161-166.

45. Bowles J, Blair D, McManus DP. Genetic variants within the genus *Echinococcus* identified by mitochondrial DNA sequencing. *Molecular and Biochemical Parasitology* 1992;54(2):165-174.
46. Bowles J, Knapen FV, McManus D. Cattle strain of *Echinococcus granulosus* and human infection. *The Lancet* 1992;339(8805):1358.
47. Breyer I, Georgieva D, Kurdova R, Gottstein B. *Echinococcus granulosus* strain typing in Bulgaria: the G1 genotype is predominant in intermediate and definitive wild hosts. *Parasitology Research* 2004;93(2):127-130.
48. Brunetti E, Kern P, Vuitton DA. Writing Panel for the WHO-IWGE. Expert consensus for the diagnosis and treatment of cystic and alveolar echinococcosis in humans. *Acta Tropica* 2010;114(1):1-16.
49. Budke CM, Qiu J, Gian W, Torgerson PR. Economic effects of echinococcosis in a disease-endemic region of the tibetan plateau. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene* 2005;73:2–10.
50. Busi M, Snabel V, Varcasia A, Garippa G, Perrone V, De Liberato C, D'Amelio S. Genetic variation within and between G1 and G3 genotypes of *Echinococcus granulosus* in Italy revealed by multilocus DNA sequencing. *Veterinary Parasitology* 2007;150:75–83.
51. Capuano F, Rinaldi L, Maurelli MP, Perugini AG, Veneziano V, Garippa G, Genchi C, Musella V, Cringoli G. 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.
52. Cardona GA, Carmena D. A review of the global prevalence, molecular epidemiology and economics of cystic echinococcosis in production animals. *Veterinary Parasitology* 2013;192:10–32.
53. Casulli A, Interisano M, Sreter T, Chitimia L, Kirkova Z, La Rosa G, Pozio E. Genetic variability of *Echinococcus granulosus sensu stricto* in Europe inferred by mitochondrial DNA sequences. *Infection, Genetics and Evolution* 2012;12(2):377-383.
54. Casulli A, Manfredi MT, La Rosa G, Di Cerbo AR, Genchi C, Pozio E. *Echinococcus ortleppi* and *E. granulosus* G1, G2 and G3 genotypes in Italian bovines. *Veterinary Parasitology* 2008;155:168–172.
55. Casulli A, Zeyhle E, Brunetti E, Pozio E, Meroni V, Genco F, Filice C. Molecular evidence of the camel strain (G6 genotype) of *Echinococcus granulosus* in humans from

Turkana, Kenya. Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene 2010;104(1):29-32.

56. Chemale G, van Rossum AJ, Jefferies JR, Barrett J, Brophy PM, Ferreira HB, Zaha A. Proteomic analysis of the larval stage of the parasite *Echinococcus granulosus*: causative agent of cystic hydatid disease. Proteomics 2003;3(8):1633-1636.

57. Christofi G, Deplazes P, Christofi N, Tanner I, Economides P, Eckert J. Screening of dogs for *Echinococcus granulosus* coproantigen in a low endemic situation in Cyprus. Veterinary Parasitology 2002; 104: 299-306.

58. Conchedda M, Antonelli A, Caddori A, Gabriele F. A retrospective analysis of human cystic echinococcosis in Sardinia (Italy), an endemic Mediterranean region, from 2001 to 2005. Parasitology International 2010;59(3):454-459.

59. Craig PS, McManus DP, Lightowlers MW, Chabalgoity JA, Garcia HH, Gavidia CM, Gilman RH, Gonzalez AE, Lorca M, Naquira C, Nieto A, Schantz PM. Prevention and control of cystic echinococcosis. The Lancet Infectious Diseases 2007;7(6):385-394.

60. Çetinkaya Z, Çiftçi IH, Demirel R, Altındış M, Ayaz E. A sero-epidemiologic study on cystic echinococcosis in Midwestern region of Turkey. Saudi Medical Journal 2005;26(2):350-351.

61. da Silva Santos C, Attarha S, Saini RK, Boaventura V, Costa J, Khouri R, Barral-Netto M, Brodskyn CI, Souchelnytskyi S. Proteome profiling of human cutaneous leishmaniasis lesion. The Journal of Investigative Dermatology 2015;135(2):400-410.

62. Daldal N. Malatya'da ekinokokkozis. Birinci Ulusal Hidatidoloji Kongresi, 8 Haziran 2001; Özet Kitabı, 29.

63. Daldal ÜN, Atambay M, Aycan TM, Yıldız N, Aycan-Kaya Ö. İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Parazitoloji Anabilim Dalı Seroloji Laboratuvarı'na Kistik Ekinokokkozis şüphesiyle başvuran hastaların değerlendirilmesi. Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Dergisi 2012;3(11):19-25.

64. de La Rue ML, Dinkel A, Mackenstedt U, Romig T. New data on *Echinococcus* spp. in southern Brazil. Revista do Instituto de Medicina Tropical de Sao Paulo 2006;48(2):103-104.

65. de la Rue MR, Takano K, Brochado JF, Costa CV, Soares AG, Yamano K, Yagi K, Katoh Y, Takahashi K. Infection of humans and animals with *Echinococcus granulosus* (G1 and G3 strains) and *E. ortleppi* in Southern Brazil, Veterinary Parasitology 2011;177:97-103.

66. Dinkel A, Njoroge EM, Zimmermann A, Walz M, Zeyhle E, Elhamdi IE, Mackenstedt U, Romig T. A PCR system for detection of species and genotypes of the *Echinococcus*

*granulosus* complex, with reference to the epidemiological situation in Eastern Africa. International Journal for Parasitology 2004;34: 645-653.

67. Dionigi G, Carrafiello G, Recaldini C, Sessa F, Boni L, Rovera F, Dionigi R. Laparoscopic resection of a primary hydatid cyst of the adrenal gland: a case report. Journal of Medicine Case Reports 2007;1:61.

68. Doiz O, Benito R, Sbihi Y, Osuna A, Clavel A, Gómez-Lus R. Western blot applied to the diagnosis and post-treatment monitoring of human hydatidosis. Diagnostic Microbiology and Infectious Disease 2001;41(3):139-142.

69. Dybicz M, Gierczak A, Dąbrowska J, Rdzanek L, Michałowicz B. Molecular diagnosis of cystic echinococcosis in humans from central Poland. Parasitology International 2013;62:364-367.

70. Eckert J, Deplazes P. Biological, epidemiological, and clinical aspects of Echinococcosis, a zoonosis of increasing concern. Clinical Microbiology Reviews 2004;17(1):107-35.

71. Eckert J, Gemmell MA, Matyas Z, Soulsby EJJ. WHO Guidelines for surveillance, prevention and control of echinococcosis/hydatidosis. 2. Edition, 1984.

72. Eckert J, Schantz PM, Gasser RB, Torgerson PR, Bessonov AS, Movsessian SO, Thakur A, Grimm F, Nikogossian MA. Geographic distribution and prevalence. In: Eckert J, Gemmell MA, Meslin FX, Pawlowski Z (Eds). WHO/OIE Manual on Echinococcosis in Humans and Animals: a Public Health Problem of Global Concern. Paris: Office International des Epizooties Paris; 2001.p.101-143.

73. Eckert J, Thompson RC, Michael SA, Kumaratilake LM, el-Sawah HM. *Echinococcus granulosus* of camel origin: development in dogs and parasite morphology. Parasitology Research 1989;75(7):536-544.

74. Eckert J, Thompson RCA. Intraspecific variation of *Echinococcus granulosus* and related species with emphises on their infectivity to humans. Acta Tropica 1997;64:19-34.

75. Economides P, Christofi G. Evaluation of control programmes for echinococcosis/hydatidosis in Cyprus. Revue Scientifique et Technique 2000;19(3):784-792.

76. Ellsworth DL, Rittenhouse KD, Honeycutt RL. Artifactual variation in randomly amplified polymorphic DNA banding patterns. Biotechniques 1993;14(2):214-217.

77. Elton C, Lewis M, Jourdan MH. Unusual site of hydatid disease. Lancet 2000;355(9221):2132.



78. Ergin S, Sarıbaş S, Yüksel P, Zengin K, Midilli K, Adaş G, Arıkan S, Aslan M, Uysal H, Çalışkan R, Öner A, Küçükbaşmacı Ö, Kaygusuz A, Torun MM, Kocazeybek B. Genotypic characterisation of *Echinococcus granulosus* isolated from human in Turkey. African Journal of Microbiology Research 2010;4(7):551-555.
79. Eris FN, Akisu C, Aksoy U. Evaluation of two ELISA and two indirect hemagglutination tests for serodiagnosis of pulmonary hydatid disease. The Korean Journal of Parasitology 2009;47(4):427-429.
80. Erşahin Y, Mutluyer S, Demirtaş E, Yurtseven T. A case of thalamic hydatid cyst. Clinical Neurology and Neurosurgery 1995; 97:321-3.
81. Ertabaklar H, Dayanır Y, Ertuğ S. Aydın İlinin Farklı Bölgelerinde Ultrason ve Serolojik Yöntemlerle Kistik Ekinokokkoz Araştırılması ve Eğitim Çalışmaları. Türkiye Parazitoloji Dergisi 2012;36:142-146.
82. Ertabaklar H, Pektaş B, Turgay N, Yolasığmaz A, Dayangaç M, Özdamar A, Karaca İ, Olgaç G, Dağcı H, Göksel T, Menteş A, Çoker A, Altıntaş N. İzmir Ve Çevresindeki Hastanelerde Ocak 1997-Mayıs 2001 Arasında Saptanan Kistik Ekinokokkozis Olguları. Tanı. Türkiye Parazitoloji Dergisi 2003, 27 (2): 125-128.
83. Eryıldız C, Şakru N. Molecular Characterization of Human and Animal Isolates of *Echinococcus granulosus* in the Thrace Region, Turkey. Balkan Medical Journal 2012; 29:261-267.
84. Espinoza S, Salas AM, Vargas A, Freire V, Diaz E, Sánchez G, Venegas J. Detection of the G3 genotype of *Echinococcus granulosus* from hydatid cysts of Chilean cattle using COX1 and ND1 mitochondrial markers. Parasitology Research 2014;113:139-147.
85. Farcaş CP, Rădulescu A, Dinu M, Mădan V, Bratu O, Spînu D, Popescu R, Mischianu D. Echinococcal cyst of the left vas deferens - a case report and literature review. Journal of Medicine and Life. 2014;7(2):54-57.
86. Fortia ME, Bendaoud M, Taema S, Bahei El Din I, Ben Musa A, Shaban A, Frandah M, Abozedi G, Alzwaie KH. Segmental portal hypertension due to a splenic *Echinococcus* cyst. European Journal of Ultrasound. 2000; 11, 21-23.
87. França LT, Carrilho E, Kist TB. A review of DNA sequencing techniques. Quarterly Reviews of Biophysics 2002;35(2):169-200.
88. Gabriele F, Bortoletti G, Conchedda M, Palmas C, Eccia AR. Human cystic hydatidosis in Italy: a public health emergency? Past to present. Parassitologia 2004; 46:39-43.

89. Garippa G. Updates on cystic echinococcosis (CE) in Italy. *Parassitologia*.2006;48(1-2):57-59.
90. Gasser RB. Mutation scanning methods for the analysis of parasite genes. *International Journal for Parasitology* 1997;27(12):1449-1463.
91. Gasser RB. PCR-based technology in veterinary parasitology. *Veterinary Parasitology* 1999;84(3-4):229-258.
92. Gemmell MA, Roberts MG, Beard TC, Campano Diaz S, Lawson JR, Nonnemaker JM. Control of echinococcosis. In: Eckert J, Gemmell MA, Meslin FX, Pawlowski Z (Eds). WHO/OIE Manual on Echinococcosis in Humans and Animals: a Public Health Problem of Global Concern. Paris: Office International des Epizooties Paris, 2001;p.195-236.
93. Glenn T. 1996. Step by step. SSCP.[http://www.uga.edu/srel/DNA\\_Lab/SSCP'96V2.rtf](http://www.uga.edu/srel/DNA_Lab/SSCP'96V2.rtf). Erişim tarihi: 11.08.2015.
94. Gottstein B. Molecular and immunological diagnosis of echinococcosis. *Clinical Microbiology Reviews* 1992 Jul;5(3):248-61.
95. Gottstein B, Reichen J. Echinococcosis/Hydatidosis. In: Cook GC (Ed). *Manson's Tropical Diseases*. 20th ed. London: WB Saunders Co;1996.p.1486-1508.
96. Gödekmerdan A. 1998-2001 yılları arasında Elazığ ilinde saptanan ünilocüler kistik ekinokokkoz olguları. 1. Ulusal Hidatidoloji Kongresi. 8 Haziran 2001; Özet Kitabı, 28.
97. Grainger HJ, Jenkins DJ. Transmission of hydatid disease to sheep from wild dogs in Victoria, Australia. *International Journal for Parasitology* 1996; 26(11):1263-1270.
98. Grosso G, Gruttadauria S, Biondi A, Marventano S, Mistretta A. Worldwide epidemiology of liver hydatidosis including the Mediterranean area. *World Journal of Gastroenterology* 2012;18:1425-1437.
99. Gudewar J, Pan D, Bera AK, Das SK, Konar A, Rao JR, Tiwari AK, Bhattacharya D. Molecular characterization of *Echinococcus granulosus* of Indian animal isolates on the basis of nuclear and mitochondrial genotype. *Molecular Biology Reports* 2009;36(6):1381-1385.
100. Hailemariam Z, Nakao M, Menkir S, Lavikainen A, Yanagida T, Okamoto M, Ito A. Molecular identification of unilocular hydatid cysts from domestic ungulates in Ethiopia: Implications for human infections. *Parasitology International* 2012; 61:375–377.
101. Halezeroğlu S, Çelik M, Uysal A, Şenol C, Keleş M, Arman B. Giant hydatid cyst of lung. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* 1997; 113:712-717.

102. Hanifian H, Diba K, Tappeh KH, Mohammadzadeh H, Mahmoudlou R. Identification of *Echinococcus granulosus* Strains in Isolated Hydatid Cyst Specimens from Animals by PCR-RFLP Method in West Azerbaijan-Iran. *Iran Journal of Parasitology* 2013;8(3):376-381.
103. Harandi MF, Hobbs RP, Adams PJ, Mobedi I, Morgan-Ryan UM, Thompson RCA. Molecular and morphological characterization of *Echinococcus granulosus* of human and animal origin in Iran. *Parasitology* 2002;125(4):367-373.
104. Hirvela-Koski V, Haukisalmi V, Kilpela SS, Nylund M, Koski P. *Echinococcus granulosus* in Finland. *Veterinary Parasitology* 2003; 111: 175-192.
105. Hökelek M. Samsun yöresinde echinococcosis. Birinci Ulusal Hidatidoloji Kongresi. 8 Haziran 2001; Özet Kitabı, 20.
106. Hüttner T, Romig M. *Echinococcus* species in African wildlife. *Parasitology* 2009;136(10):1089-1095.
107. Hüttner M, Nakao M, Wassermann T, Siefert L, Boomker JD, Dinkel A, Sako Y, Mackenstedt U, Romig T, Ito A. Genetic characterization and phylogenetic position of *Echinococcus felidis* (Cestoda: Taeniidae) from the African lion. *International Journal for Parasitology* 2008;38(7):861-868.
108. Hüttner M, Siefert L, Mackenstedt U, Romig T. A survey of *Echinococcus* species in wild carnivores and livestock in East Africa. *International Journal for Parasitology* 2009;39:1269–1276.
109. İnceboz T, Altıntaş N, Kahya M, Haskaraca F. Manisa bölgesinde unilokuler kistik ekinokokkozis. *Türkiye Parazitoloji Dergisi* 2001;25(1): 45-48.
110. İnceboz T, Üner A. Manisa Devlet Hastanesinde Saptanan Uniloküler Kistik Ekinokokkozis Olguları. *Türkiye Parazitoloji Dergisi* 2000; 24 (1):29-32.
111. Jabbar A, Narankhajid M, Nolan MJ, Jex AR, Campbell BE, Gasser RB. A first insight into the genotypes of *Echinococcus granulosus* from humans in Mongolia. *Molecular and Cellular Probes*. 2011;25(1):49-54.
112. Jamali R, Ghazanchaei A, Asgharzadeh M. Identification and characterization of *Echinococcus granulosus* by PCR-RFLP technique in Tabriz district. *Journal of Parasitic Diseases* 2004;28:69-72.
113. Jenkins DJ. Hydatid control in Australia: where it began, what we have achieved and where to from here. *International Journal for Parasitology* 2005;35(7):733-740.
114. Jenkins DJ, Macpherson CN. Transmission ecology of *Echinococcus* in wild-life in Australia and Africa. *Parasitology* 2003;127:63-72.

115. Jenkins DJ, Morris B. *Echinococcus granulosus* in wildlife in and around the Kosciuszko National Park, south-eastern Australia. *Australian Veterinary Journal* 2003; 81:81-85.
116. Jerray M, Benzarti M, Garrouche A, Klabi N, Hayouni A. Hydatid Disease of the Lungs: Study of 386 Cases, *American Review of Respiratory Disease* 1992;146(1):185-189.
117. Kakavas KV, Plageras P, Vlachos AT, Papaioannou A, Noulas AV. PCR-SSCP: a method for the molecular analysis of genetic diseases. *Molecular Biotechnology* 2008;38(2):155-163.
118. Kamenetzky L, Gutierrez AM, Canova SG, Haag KL, Guarnera EA, Parra A, Garcia GE, Rosenzvit MC. Several strains of *Echinococcus granulosus* infect livestock and humans in Argentina. *Infection, Genetics and Evolution* 2002;2:129-136.
119. Kandeel A, Ahmed ES, Helmy H, El Setouhy M, Craig PS, Ramzy RM. A retrospective hospital study of human cystic echinococcosis in Egypt. *Eastern Mediterranean Health Journal* 2004;10: 349-357.
120. Kaplan M, Aygen E, Özyurtkan MO, Bakal Ü. 2005-2007 Yılları Arasında Fırat Üniversitesi Hastanesindeki Kistik Ekinokokkoz Olguları. *Fırat Üniversitesi Sağlık Bilimleri Tıp Dergisi* 2010; 24 (2): 109-113.
121. Karantanas AH, Bitsios G, Karaïskou E. *Echinococcus* of the pulmonary artery: CT, MRI and MRA findings. *Computerized Medical Imaging and Graphics* 2000; 24: 265-267.
122. Karaoğlanoğlu N, Gorguner M, Eroğlu A. Hydatid disease of rib. *The Annals of Thoracic Surgery* 2001;71(1):372-373.
123. Kasırđa HE, Appak YÇ. Hepatik Kistik Ekinokokkozis: İki Olgunun Sunumu, *Türkiye Parazitoloji Dergisi* 2013;37:285-287.
124. Kedra AH, Swiderski Z, Tkach VV, Dubinsky P, Pawlowski Z, Stefaniak J, Pawlowski J. Genetic analysis of *Echinococcus granulosus* from humans and pigs in Poland, Slovakia and Ukraine. A multicenter study. *Acta Parasitologica* 1999; 44:248–254.
125. Kedra AH, TKach VV, Swiderski Z, Pawlowski Z, Emets A, Pawlowski J. Molecular characterisation of *Echinococcus granulosus* from a wild boar. *Acta Parasitologica* 2000;45:121-122.
126. Kemaloğlu S, Ozkan U, Bükte Y, Acar M, Ceviz A. Growth rate of cerebral hydatid cyst, with a review of the literature. *Child's Nervous System* 2001;17(12):743-745.

127. Kılıç S, Babür C, Taylan Özkan A. Kist hidatik ön tanılı olgularda İndirek Hemaglutinasyon ve ELISA yöntemleri ile alınan sonuçların karşılaştırılması. Mikrobiyoloji Bülteni 2007;41:571-577.
128. Kilimcioğlu AA, Girginkardeşler N, Korkmaz M, Özkol M, Düzgün F, Östan İ, Pabuşcu Y, Dinç G, Ok ÜZ: A Mass Screening Survey of Cystic Echinococcosis by Ultrasonography, Western Blotting, and ELISA among University Students in Manisa, Turkey. Acta Tropica 2013;128(3):578-583.
129. Kilimcioğlu AA, Özkol M, Bayındır P, Girginkardeşler N, Östan İ, Ok ÜZ. The value of ultrasonography alone in screening surveys of cystic echinococcosis in children in Turkey. Parasitology International 2006;55(4):273-275.
130. Kocer B, Gulbahar G, Han S, Durukan E, Dural K, Sakinci U. An analysis of clinical features of pulmonary giant hydatid cyst in adult population. The American Journal of Surgery 2009;197:177–181.
131. Koltaş İS. Elektroforez. . In: Korkmaz M, Ok ÜZ (Eds). Parazitolojide Laboratuvar Yöntem-Yorum-Akreditasyon. Bornova, İzmir: Meta Basım; 2011.s.235-246.
132. Konyaev SV, Yanagida T, Ingovatova GM, Shoikhet YN, Nakao M, Sako Y, Bondarev AY, Ito A. Molecular identification of human echinococcosis in the Altai region of Russia. Parasitology International 2012;61:711–714.
133. Konyaev SV, Yanagida T, Nakao M, Ingovatova GM, Shoykhet YN, Bondarev AY, Odnokurtsev VA, Loskutova KS, Lukmanova GI, Dokuchaev NE, Spiridonov S, Alshinecky MV, Sivkova TN, Andreyanov ON, Abramov SA, Krivopalov AV, Karpenko SV, Lopatina NV, Dupal TA, Sako Y, Ito A. Genetic diversity of *Echinococcus* spp. in Russia. Parasitology 2013;140:1637–1647.
134. Korkmaz M. Western Yöntemi. In: Korkmaz M, Ok ÜZ (Eds). Parazitolojide Laboratuvar Yöntem-Yorum-Akreditasyon. Bornova, İzmir: Meta Basım; 2011.s.247-254.
135. Köksal AŞ, Arhan M, Oğuz D. Kist Hidatik. Güncel Gastroenteroloji 2004. s.61-67.
136. Kuman HA. Kist Hidatik'in Kliniği. İnsanlarda ve hayvanlarda kist hidatik. Türk Parazitoloji Derneği Yayınları; 1991. No:10.s.77-83.
137. Kurtsoy A, Oktem IS, Koç RK, Akdemir H, Menkü A, Tucer B. Successful surgical treatment of a thalamic hydatid cyst with contralateral transcallosal approach. Case report and review of the literature. Pediatric Neurosurgery 1999;31(2):96-99.

138. Latif AA, Tanveer A, Maqbool A, Siddiqi N, Kyaw-Tanner M, Traub RJ. Morphological and molecular characterisation of *Echinococcus granulosus* in livestock and humans in Punjab, Pakistan. *Veterinary Parasitology* 2010;170:44-49.
139. Lavikainen A, Lehtinen MJ, Laaksonen S, Agren E, Oksanen A, Meri S. Molecular characterization of *Echinococcus* isolates of cervid origin from Finland and Sweden. *Parasitology* 2006;133(5):565-570.
140. Lavikainen A, Lehtinen MJ, Meri T, Hirvela-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.
141. Leggatt GR, Yang W, McManus DP. Serological evaluation of the 12 kDa subunit of antigen B in *Echinococcus granulosus* cyst fluid by immunoblot analysis. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene* 1992;86(2):189-192.
142. Lightowlers MW, Jensen O, Fernandez E, Iriarte JA, Woollard DJ, Gauci CG, Jenkins DJ, Heath DD. Vaccination trials in Australia and Argentina confirm the effectiveness of the EG95 hydatid vaccine in sheep. *International Journal for Parasitology* 1999;29:531-534.
143. Liu Q, Feng J, Sommer SS. Bi-directional dideoxy fingerprinting (Bi-ddF): a rapid method for quantitative detection of mutations in genomic regions of 300-600 bp. *Human Molecular Genetics* 1996;5(1):107-114.
144. M'rad S, Filisetti D, Quidni M, Mekki M, Belguith M, Nouri A, Sayadi T, Lahmar S, Candolfi E, Azaiez R, Mezhoud H, Babba H. Molecular evidence of ovine (G1) and camel (G6) strains of *Echinococcus granulosus* in Tunisia and putative role of cattle in human contamination. *Veterinary Parasitology* 2005;129(3-4):267-272.
145. M'rad S, M'rad OM, Filisetti D, Mekki M, Nouri A, Sayadi T, Candolfi E, Azaiez R, Mezhoud H, Babba H. Molecular Identification of *Echinococcus granulosus* in Tunisia: First Record of the Buffalo Strain (G3) in Human and Bovine in the Country. *The Open Veterinary Science Journal* 2010;4:27-30.
146. Maravilla P, Thompson RCA, Palacios-Ruiz JA, Estcourt A, Ramirez-Solis E, Mondragon-de-la-Pena C, Moreno-Moller M, Cardenas-Mejia A, Mata-Miranda P, Aguirre-Alcantara MT, Bonilla-Rodriguez C, Flisser A. *Echinococcus granulosus* cattle strain identification in an autochthonous case of cystic echinococcosis in central Mexico. *Acta Tropica* 2004;92(3):231-236.
147. Markell EK, Voge M, Jhon DT, Ozmat S (Eds). *Medical Parasitology*. Seventh Edition. Philadelphia: WB.Saunders Company;1992. p.226-450.

148. McManus DP. The molecular epidemiology of *Echinococcus granulosus* and cystic hydatid diseases. Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene 2002;96:151-157.
149. McManus DP. Current status of the genetics and molecular taxonomy of *Echinococcus* species. Parasitology 2013;140(13):1617-1623.
150. McManus DP, Thompson RC. Molecular epidemiology of cystic echinococcosis. Parasitology 2003;127:37-51.
151. McManus DP, Zhang W, Li J, Bartley PB. Echinococcosis. Lancet 2003;362(9392):1295-1304.
152. Merdivenci A. Türkiye’de Hidatik Kist Hastalığı., İstanbul: İÜ Cerrahpaşa Tıp Fak Yayınları; 1976. No: 2145/36.
153. Merdivenci A, Aydınlioğlu K. Hidatidoz (Hidatik Kist Hastalığı). İstanbul: İÜ Cerrahpaşa Tıp Fak Yayınları; 1982. No:2972/97.
154. Moghaddas E, Borji H, Naghibi A, Shayan P, Razmi GR. Molecular genotyping of *Echinococcus granulosus* from dromedaries (*Camelus dromedarius*) in eastern Iran. Journal of Helminthology 2015;89(1):100-104.
155. Mogoye BK, Menezes CN, Wong ML, Stacey S, von Delft D, Wahlers K, Wassermann M, Romig T, Kern P, Grobusch MP, Freaun J. First insights into species and genotypes of *Echinococcus* in South Africa. Veterinary Parasitology 2013;196:427–432.
156. Moks E, Jõgisalu 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.
157. Monteiro DU, Botton SA, Tonin AA, Azevedo MI, Graichen DAS, Noal CB, de la Rue ML. *Echinococcus canadensis* (G7) and *Echinococcus granulosus sensu stricto* (G1) in swine of southern Brazil. Veterinary Parasitology 2014;202:335–338.
158. Mor N, Diken Allahverdi T, Anuk T. Kars İli Devlet Hastanesinde Kistik Ekinokokkozisin Son Beş Yıldaki Durumu. Türkiye Parazitoloji Dergisi 2015;39:108-111.
159. Moro P, Schantz PM. Echinococcosis: a review. International Journal of Infectious Diseases 2009;13:125-133.
160. Moro PL, Gilman RH, Verastegui M, Bern C, Silva B, Bonilla JJ. Human hydatidosis in the central Andes of Peru: evolution of the disease over 3 years. Clinical Infectious Diseases 1999; 29: 807-812.

161. Moro PL, Nakao M, Ito A, Schantz PM, Cavero C, Cabrera L. Molecular identification of *Echinococcus* isolates from Peru. *Parasitology International* 2009;58:184–186.
162. Nakao M, Lavikainen A, Yanagida T, Ito A. Phylogenetic systematics of the genus *Echinococcus* (Cestoda: Taeniidae). *International Journal for Parasitology* 2013;43:1017-1029.
163. Nakao M, McManus DP, Schantz PM, Craig PS, Ito A. A molecular phylogeny of the genus *Echinococcus* inferred from complete mitochondrial genomes. *Parasitology* 2007;134(5):713-722.
164. Nakao M, Yanagida T, Konyaev S, Lavikainen A, Odnokurtsev VA, Zaikov VA, Ito A. Mitochondrial phylogeny of the genus *Echinococcus* (Cestoda: Taeniidae) with emphasis on relationships among *Echinococcus canadensis* genotypes. *Parasitology* 2013;140 (13):1625-1636.
165. Nart D. Cystic ve Alveolar Echinococcosis Patogenezi. In: Altıntaş N, Tınar R, Çoker A (Eds). *Echinococcosis*. İzmir; Ege Üniversitesi matbaası Bornova, Hidatidoloji Derneği Yayınları; 2004.s.149-158.
166. Nollau P, Wagener C. Methods for detection of point mutations: performance and quality assessment. The IFCC Scientific Division, Committee on Molecular Biology Techniques. *Journal of the International Federation of Clinical Chemistry* 1997;9(4):162-170.
167. Okamoto M, Bessho Y, Kmiya M, Kurosawa T, Horii T. Phylogenetic relationships within *Taenia taeniaeformis* variants and other taeniid cestodes inferred from the nucleotide sequence of the cytochrome c oxidase subunit I gene. *Parasitology Research* 1995;81(6):451-458.
168. Olive DM, Bean P. Principles and applications of methods for DNA-based typing of microbial organisms. *Journal of Clinical Microbiology* 1999;37(6):1661-1669.
169. Onal C, Barlas O, Orakdögen M, Hepgül K, Izgi N, Unal F. Three unusual cases of intracranial hydatid cyst in the pediatric age group. *Pediatric Neurosurgery* 1997;26(4):208-213.
170. Orita M, Iwahana H, Kanazawa H, Hayashi K, Sekiya T. Detection of polymorphisms of human DNA by gel electrophoresis as single-strand conformation polymorphisms, *Proceedings of the National Academy of Sciences* 1989;86(8):2766-2770.
171. Otero-Abad B, Torgerson PR. A Systematic review of the epidemiology of echinococcosis in domestic and wild animals. *PLOS Neglected Tropical Diseases* 2013;7(6):1-13.



172. Ozkol M, Kilimcioğlu AA, Girginkardeşler N, Balcioğlu IC, Sakru N, Korkmaz M, Ok UZ. A discrepancy between cystic echinococcosis confirmed by ultrasound and seropositivity in Turkish children. *Acta Tropica* 2005;93(2):213-216.
173. Özbilgin A, Kilimcioğlu AA. Kistik Echinococcosis. Ed. Özcel MA. Özcel'in Tıbbi Parazit Hastalıkları, Meta Basım İzmir, 2007. s.541-556.
174. Özcel MA. İmmunofluoresans ve Parazitolojide Uygulanması. Bornova-İzmir: Ege Üniversitesi Matbaası; 1978.
175. Özcel MA, Üner A, Ertuğ S. Parazitolojide İmmunofluoresans. In: Korkmaz M, Ok ÜZ (Eds). Parazitolojide Laboratuvar Yöntem-Yorum-Akreditasyon. Bornova, İzmir: Meta Basım; 2011. s.209-218.
176. Özçelik S. Sivas'ta kistik ekinokokkoz ve *Echinococcus granulosus*'un yaygınlığı. Birinci Ulusal Hidatidoloji Kongresi. 8 Haziran 2001; Özet Kitabı, 23-24.
177. Pardo J, Muro A, Galindo I, Cordero M, Carpio A, Siles- Lucas M. Hydatidosis in the province of Salamanca (Spain): should we let down our guard? *Enfermedades infecciosas y microbiología clínica* 2005; 23:266-269.
178. Parsa F, Harandi MF, Rostami S, Sharbatkhori M. Genotyping *Echinococcus granulosus* from dogs from Western Iran. *Experimental Parasitology* 2012;132:308–312.
179. Pastore R, Vitali LH, Macedo Vde O, Prata A. A serological survey of the infection by *Echinococcus* sp. in the municipality of Sena Madureira, AC. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical* 2003; 36: 473-477.
180. Pawłowski ZS, Eckert J, Vuitton DA, Ammann RW, Kern P, Craig PS, Dar KF, De Rosa F, Filice C, Gottstein B, Grimm F, Macpherson CNL, Sato N, Todorov T, Uchino J, von Sinner W, Wen H. Echinococcosis in humans: clinical aspects, diagnosis and treatment. In: Eckert J, Gemmell MA, Meslin F.-X, Pawłowski ZS (Eds.). WHO/OIE manual on Echinococcosis in humans and animals: a public health problem of global concern. Paris: World organisation for animal health; 2001.p.20-69.
181. Pednekar RP, Gatne ML, Thompson RCA, Traub RJ. Molecular and morphological characterisation of *Echinococcus* from food producing animals in India. *Veterinary Parasitology* 2009;165:58–65.
182. Persing HD. Polymerase chain reaction: Trends to benches. *Journal of Clinical Microbiology* 1991;29:1281-1285.

183. Pestechian N, Safa AH, Tajedini M, Rostami-Nejad M, Mousavi M, Yousofi H, Javanmard SH. Genetic Diversity of *Echinococcus granulosus* in Center of Iran. The Korean Journal of Parasitology 2014;52(4): 413-418.
184. Posacioğlu H, Bakalim T, Çıkrıkçıoğlu M, Yuce G, Telli A. Intramural hydatid cyst of descending aorta complicated by false aneurysm. Case report. Scandinavian Cardiovascular Journal 1999; 33:242-244.
185. Rosenzvit MC, Zhang LH, Kamenetzky L, Canova SG, Guarnera EA, McManus DP. Genetic variation and epidemiology of *Echinococcus granulosus* in Argentina. Parasitology 1999;118(5):523-530.
186. Sadjjadi SM. Present situation of echinococcosis in the Middle East and Arabic North Africa. Parasitology International 2006;55(1):197-202.
187. Sambrook J, Fritsch EF, Maniatis T. Molecular Cloning, A Laboratory Manual. Second Edition. New York: Cold Spring Harbor Laboratory Press;1989.
188. Santivanez SJ, Gutierrez AM, Rosenzvit MC, Muzulin PM, Rodriguez ML, Vasquez JC, Rodriguez S, Gonzalez AE, Gilman RH, Garcia HH. Human hydatid diseases in Peru is basically restricted to *Echinococcus granulosus* genotype 1. The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene 2008;79(1):89-92.
189. Sarı C, Ertuğ S, Karadam SY, Ozgün H, Karaoğlu AO, Ertabaklar H. Kistik ekinokokkozis tanısında ELISA (Enzyme Linked Immunosorbent Assay), İndirekt Hemagglütinasyon Testi (IHA) ve İndirekt Floresan Antikor Testi (IFAT)'nin karşılaştırmalı olarak değerlendirilmesi. Türkiye Parazitoloji Dergisi 2009; 33:73-76.
190. 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.
191. Senapati SB, Parida DK, Pattajoshi AS, Gouda AK, Patnaik A. Primary hydatid cyst of brain: Two cases report. Asian Journal of Neurosurgery 2015;10(2):175-176.
192. Shahnazi M, Hejazi H, Salehi M, Andalib AR. Molecular characterization of human and animal *Echinococcus granulosus* isolates in Isfahan, Iran. Acta Tropica 2011;117:47-50.
193. Shambesh MA, Craig PS, Macpherson CN, Rogan MT, Gusbi AM, Echuish EF. An extensive ultrasound and serologic study to investigate the prevalence of human cystic echinococcosis in northern Libya. The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene 1999;60:462-468.

194. Shambesh MK, Craig PS, Ibrahim MM, Gusbi AM, Eghtuish EF. A high prevalence of cystic hydatid disease in North Africa. *Annals of Tropical Medicine and Parasitology* 1997;91(8):957-959.
195. Sharbatkhori M, Mirhendi H, Harandi MF, Rezaeian M, Mohebbali M, Eshraghian M, Rahimi H, Kia EB. *Echinococcus granulosus* genotypes in livestock in Iran indicating high frequency of G1 genotype in camels. *Experimental Parasitology* 2010;124(4):373-379.
196. Sharbatkhori M, Mirhendi H, Jex AR, Pangasa A, Campbell BE, Kia EB, Eshraghian MR, Harandi MF, Gasser RB. Genetic categorization of *Echinococcus granulosus* from humans and herbivorous hosts in Iran using an integrated mutation scanning-phylogenetic approach. *Electrophoresis* 2009;30(15):2648-2655.
197. Sharma M, Sehgal R, Fomda BA, Malhotra A, Malla N. Molecular characterization of *Echinococcus granulosus* cysts in north Indian patients: identification of G1, G3, G5 and G6 genotypes. *PLOS Neglected Tropical Diseases* 2013;7(6):e2262.
198. Shimshony A. Epidemiology of Emerging Zoonoses in Israel. *Emerging Infectious Diseases* 1997;3(2):229-238.
199. Siles-Lucas M, Felleisen R, Cuesta-Bandera C, Gottstein B, Eckert J. Comparative genetic analysis of Swiss and Spanish isolates of *Echinococcus granulosus* by southern hybridization and Random Amplified Polymorphic DNA technique. *Applied Parasitology* 1994;35:107-117.
200. Simsek S, Eroksuz Y. Occurrence and molecular characterization of *Echinococcus granulosus* in Turkish mouflon (*Ovis gmelinii anatolica*). *Acta Trop* 2009;109(2):167-169.
201. Simsek S, Balkaya I, Ciftci AT, Utuk AE. Molecular discrimination of sheep and cattle isolates of *Echinococcus granulosus* by SSCP and conventional PCR in Turkey. *Veterinary Parasitology* 2011;178(3-4):367-369.
202. Simsek S, Balkaya I, Koroglu E. Epidemiological survey and molecular characterization of *Echinococcus granulosus* in cattle in an endemic area of eastern Turkey. *Veterinary Parasitology* 2010;172:347-349.
203. Simsek S, Kaplan M, Ozercan IH. A comprehensive molecular survey of *Echinococcus granulosus* in formalin-fixed paraffin-embedded tissues in human isolates in Turkey. *Parasitology Research* 2011;109(2):411-416.
204. Siqueira JF Jr, Rôças IN. PCR methodology as a valuable tool for identification of endodontic pathogens. *Journal of Dentistry* 2003;31(5):333-339.

205. Snabel V, Altintas N, D'Amelio S, Nakao M, Romig T, Yolasmaz A, Gunes K, Turk M, Busi M, Hüttner M, Sevcová D, Ito A, Dubinský P. Cystic echinococcosis in Turkey: genetic variability and first record of the pig strain (G7) in the country. *Parasitology Research* 2009;105:145-154.
206. Snábel V, D'Amelio S, Mathiopoulos K, Turceková L, Dubinský P. Molecular evidence for the presence of a G7 genotype of *Echinococcus granulosus* in Slovakia. *Journal of Helminthology* 2000;74:177-181.
207. Soriano SV, Pierangeli NB, Pianciola L, Mazzeo M, Lazzarini LE, Saiz MS, Kossman AV, Bergagna HFJ, Chartier K, Basualdo JA. Molecular characterization of *Echinococcus* isolates indicates goats as reservoir for *Echinococcus canadensis* G6 genotype in Neuquén, Patagonia Argentina. *Parasitology International* 2010;59: 626–628.
208. Sotiraki S, Chaligiannis I. Cystic echinococcosis in Greece. Past and present. *Parasite*. 2010;17(3):205-210.
209. Sunnucks P, Wilson AC, Beheregaray LB, Zenger K, French J, Taylor AC. SSCP is not so difficult: the application and utility of single-stranded conformation polymorphism in evolutionary biology and molecular ecology. *Molecular Ecology* 2000;9(11):1699-1710.
210. Şakru N, Korkmaz M. Aglütinasyon. In: Korkmaz M, Ok ÜZ (Eds). *Parazitolojide Laboratuvar Yöntem-Yorum-Akreditasyon*. Bornova, İzmir: Meta Basım; 2011. s.201-208.
211. Taha HA. Genetic variations among *Echinococcus granulosus* isolates in Egypt using RAPD-PCR. *Parasitology Research* 2012;111(5):1993-2000.
212. Tashani OA, Zhang LH, Boufana B, Jegi A, McManus DP. Epidemiology and strain characteristics of *Echinococcus granulosus* in the Benghazi area of eastern Libya. *Annals of Tropical Medicine and Parasitology* 2002;96:369-381.
213. Tenguria RK, Naik MI. Evaluation of human cystic echinococcosis before and after surgery and chemotherapy by demonstration of antibodies in serum. *Annals of Parasitology* 2014;60(4):297-303.
214. Thompson RCA. Biology and Systematics of *Echinococcus*, In: Thompson RCA, Lymbery AJ. (Eds). *Echinococcus and Hydatid Disease*. CAB International UK, 1995.p.1-50.
215. Thompson RCA, Jenkins DJ. *Echinococcus* as a model system: biology and epidemiology. *International Journal for Parasitology* 2014;44:865–877.
216. Thompson RCA, Lymbery AJ, Constantine CC. Variation in *Echinococcus*: Towards a Taxonomic Revision of the Genus. *Advances in Parasitology* 1995;35:145-175.

217. Thompson RCA, McManus DP. Aetiology: parasites and life-cycles. In: Eckert J, Gemmell MA, Meslin F.-X, Pawlowski ZS (Eds.). WHO/OIE manual on Echinococcosis in humans and animals: a public health problem of global concern. Paris: World Organisation for Animal Health; 2001.p.1-19.
218. Thompson RCA, McManus DP. Towards a taxonomic revision of the genus *Echinococcus*. Trends in Parasitology 2002;18(10):452-457.
219. Tınar R. Echinococcosisin tarihçesi. In: Altıntaş N, Tınar R, Çoker A (Eds). Echinococcosis. İzmir: Ege Üniversitesi matbaası Bornova Hidatidoloji Derneği Yayınları; 2004.s.1-12.
220. Todorov T, Boeva V. Human echinococcosis in Bulgaria: a comparative epidemiological analysis. Bulletin of The World Health Organization 1999;77:110-118.
221. Todorov T, Boeva V. Echinococcosis in children and adolescents in Bulgaria: a comparative study. Annals of Tropical Medicine and Parasitology 2000;94(2):135-144.
222. Torgerson PR, Oguljahan B, Muminov AE, Karaeva RR, Kuttubaev OT, Aminjanov M, Shaikenov B. Present situation of cystic echinococcosis in Central Asia. Parasitology International 2006;55(1):207-212.
223. Trehan V, Shah P, Yusuf J, Mukhopadhyay S, Nair GM, Arora R. Thromboembolism: a rare complication of cardiac hydatidosis. Indian Heart Journal 2002;54:199-201.
224. Turcekova L, Snabel V, D'Amelio S, Busi M, Dubinsky P. Morphological and genetic characterization of *Echinococcus granulosus* in the Slovak Republic. Acta Tropica 2003;85(2):223-229.
225. Turgay N, Ertabaklar H, Pektaş B. İzmir ve çevresinde Mayıs 1997- Mayıs 2001 yılları arasında saptanan kistik ekinokokkozis olguları. Birinci Ulusal Hidatidoloji Kongresi. 8 Haziran 2001; Özet Kitabı, 25.
226. Turgut AT, Turgut M, Koşar U. Hydatidosis of the orbit in Turkey: results from review of the literature 1963-2001. International Ophthalmology 2004;25(4):193-200.
227. Unat EK. Unat'ın Tıp Parazitolojisi. 4. Baskı. İstanbul: İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Yayınları; 1991. s. 229-246.
228. Utuk AE, Pişkin FÇ, Dalkılıç B. Molecular characterization of sheep isolates of *Echinococcus granulosus* in Kilis province. Kafkas Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi 2012;18:35-38.

229. Utuk AE, Simsek S, Koroglu E, McManus DP. Molecular genetic characterization of different isolates of *Echinococcus granulosus* in east and southeast regions of Turkey. *Acta Tropica* 2008;107(2):192-194.
230. Utuk AE, Simsek S. Molecular characterization of the horse isolate of *Echinococcus granulosus* in Turkey. *Journal of Helminthology* 2013; 87:305–308.
231. Utuk AE, Şimşek S, Köroğlu E. Molecular genetic characterization of genus *Echinococcus*. *Türkiye Parazitoloji Dergisi* 2005;29(3):171-176.
232. Uzunköy A. Karaciğer Kist Hidatiğinde Perkütan Tedavi Yöntemleri. *Türkiye Klinikleri Journal of General Surgery Special Topics* 2010;3(2):38-50.
233. Üner A. İnsanlarda ve hayvanlarda kist hidatik. Ekinokokların sistematigi ve biyolojisi. *Türkiye Parazitoloji Derneği Yayınları*; 1991. No:10:13-28.
234. Utuk AE, Şimşek S. *Echinococcus* ve Suş Kavramı. *Türkiye Parazitoloji Dergisi* 2008;32 (1): 35-41.
235. van Doorn HR, Hofwegen H, Koelewijn R, Gilis H, Wentink-Bonnema E, Pinelli E, van Genderen PJ, Schipper HG, van Gool T. Reliable serodiagnosis of imported cystic echinococcosis with a commercial indirect hemagglutination assay. *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease* 2007;57(4):409-412.
236. Varcasia A, Canu S, Kogkos A, Pipia AP, Scala A, Garippa G, Seimenis A. Molecular characterization of *Echinococcus granulosus* in sheep and goats of Peloponnesus, Greece. *Parasitology Research* 2007;101(4):1135-1139.
237. Varcasia A, Canu S, Lightowlers MW, Scala A, Garippa G. Molecular characterization of *Echinococcus granulosus* strains in Sardinia. *Parasitology Research* 2006;98(3):273-277.
238. Villalabos N, Gonzalez LM, Morales J, de Aluja AS, Jimenez MI, Blanco MA, Harrison LJ, Parkhouse RM, Gárate T. Molecular identification of *Echinococcus granulosus* genotypes (G1 and G7) isolated from pigs in Mexico. *Veterinary Parasitology* 2007;147(1-2):185-189.
239. Vural G, Unsal Baca A, Gauci CG, Bagci O, Gicik Y, Lightowlers MW. Variability in the *Echinococcus granulosus* cytochrome c oxidase 1 mitochondrial gene sequence livestock in Turkey and a re-appraisal of the G1-3 genotype cluster. *Veterinary Parasitology* 2008;154(3-4):347-350.
240. Wachira TM, Bowles J, Zeyhle E, McManus DP. Molecular examination of the sympatry and distribution of sheep and camel strains of *Echinococcus granulosus* in Kenya. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene* 1993;48(4):473-479.

241. Wagner J. Screening Methods for Detection of Unknown Point Mutations. <[http://www\\_users.med.cornell.edu/~jawagne/screening\\_for\\_mutations.html#SingleStrand.Conformational.Polymorphism](http://www_users.med.cornell.edu/~jawagne/screening_for_mutations.html#SingleStrand.Conformational.Polymorphism)>. Accessed 2003 February 17. Erişim tarihi: 11.08.2015.
242. WHO informal working group on echinococcosis. Guidelines for treatment of cystic and alveolar echinococcosis in humans. Bulletin of WHO 1996; 74 (3):231-242.
243. WHO Informal Working Group. International classification of ultrasound images in cystic echinococcosis for application in clinical and field epidemiological settings. Acta Tropica 2003;85(2):253-261.
244. Williams JG, Kubelik AR, Livak KJ, Rafalski JA, Tingey SV. DNA polymorphisms amplified by arbitrary primers are useful as genetic markers. Nucleic Acids Research 1990;18(22):6531-6535.
245. Wuestenberg J, Gruener B, Oeztuerk S, Mason RA, Haenle MM, Graeter T, Akinli AS, Kern P, Kratzer W. Diagnostics in cystic echinococcosis: serology versus ultrasonography. The Turkish Journal of Gastroenterology 2014;25(4):398-404.
246. Xiao N, Qiu J, Nakao M, Li T, Yang W, Chen X, Schantz PM, Craig PS, Ito A. *Echinococcus shiquicus* n. sp., A taeniid cestode from Tibetan fox and plateau pika in China. International Journal for Parasitology 2005;35:693-731.
247. Yanagida T, Mohammadzadeh T, Kamhawi S, Nakao M, Sadjjadi SM, Hijjawi N, Abdel-Hafez SK, Sako Y, Okamoto M, Ito A. Genetic polymorphisms of *Echinococcus granulosus sensu stricto* in the Middle East. Parasitology International 2012;61(4):599-603.
248. Yazar S. Cystic echinococcosisin tanısında SDS-PAGE ve western blot yönteminin diğer serolojik tanı yöntemleri ile karşılaştırılması. Doktora Tezi. Ege Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü 1998.
249. Yazar S, Taylan Özkan A, Hökelek M, Polat E, Yılmaz H, Özbilge H, Üstün Ş, Koltaş İS, Ertek M, Şakru N, Alver O, Çetinkaya Z, Koç Z, Demirci M, Aktaş H, Parsak CK, Özerdem D, Sakman G, Taş Cengiz Z, Özer A, Keklik K, Yemenici N, Turan M, Daştan A, Kaya E, Sönmez Tamer G, Girginkardeşler N, Türk M, Sınırtaş M, Evcı C, Kılıçturgay S, Mutlu F, Artuş T. Türkiye'de 2001-2005 Yılları Arasında Kistik Ekinokokkozis. Türkiye Parazitoloji Dergisi 2008,32(3):208-220.
250. Yazar S, Yaman O, Çetinkaya F, Şahin İ. Cystic echinococcosis in Central Anatolia, Turkey. Saudi Medical Journal 2006;27(2):205-209.

251. Yetim İ, Erzurumlu K. Karaciğer Hidatik Kistleri Tedavisinde Güncel Yaklaşımlar. *Journal of Clinical and Analytical Medicine* 2013;4(1): 64-71.
252. Yıldırım FA, Yıldız K, Çakır Ş, Gazyağcı AN. Kırıkkale Bölgesinde Koyun Kökenli *Echinococcus granulosus* İzolatlarının Moleküler Karakteri. *Kafkas Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi* 2010;16(2):245-250.
253. Yıldız B, Şen S, Şahbudak Bal Z, Dirim Erdoğan D, Korkmaz M, Vardar F. Epidemiological, Laboratory and Clinical Features of Childhood Hydatid Disease. *Journal of Pediatric Infection* 2013;7:53-56.
254. Zeyrek FY, Dirim Erdoğan D. ELISA. In: Korkmaz M, Ok ÜZ (Eds). *Parazitolojide Laboratuvar Yöntem-Yorum-Akreditasyon*. Bornova, İzmir: Meta Basım; 2011. s.219-234.
255. Zhang L, Eslami A, Hosseini SH, McManus DP. Indication of the presence of two distinct strains of *Echinococcus granulosus* in Iran by mitochondrial DNA markers. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene* 1998;59(1):171-174.
256. Zhang T, Chen Y, Zhang JR, Wang D, Zheng-long E, Feng Y, Mo XJ, Sun DJ, Xu B, Hu W. Assessment of Serum IgG and Its Subclasses in Cystic Echinococcosis Patients and Its Application for Diagnosis. *Chinese Journal of Parasitology and Parasitic Diseases* 2015;33(2):122-125.
257. Zhang T, Yang D, Zeng Z, Zhao W, Liu A, Piao D, Jiang T, Cao J, Shen Y, Liu H, Zhang W. Genetic characterization of human-derived hydatid cysts of *Echinococcus granulosus Sensu Lato* in Heilongjiang Province and the first report of G7 genotype of *E. canadensis* in humans in China. *PLoS ONE* 2014;9(10): e109059.



## ÖZGEÇMİŞ

Adres Bilgileri: 1738 sok. No: 118 D:2 35540 Karşıyaka/İzmir

Ev Tel: 0232 3692652

Cep Tel: 0532 4202220

E-posta: aylinoral.babaoglu@gmail.com

Kişisel Bilgiler:

Doğum Tarihi: 30.10.1967

Medeni Durum: Evli

Uyruk: T.C.

Yabancı dil: İngilizce

### Eğitim Bilgileri

Yüksek Lisans İstanbul Üniversitesi Deneysel Tıp Araştırma Enstitüsü  
İmmünoloji (1991-1994)

Üniversite İstanbul Üniversitesi Fen Fakültesi Biyoloji (1984-1988)

Lise İstanbul Etiler Lisesi (1981-1984)

### İş Deneyimi

Mayıs 1994- .... Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Parazitoloji Anabilim Dalı (Biyolog)

1990-1994 İstanbul Üniversitesi Deneysel Tıp Araştırma Enstitüsü İmmünoloji  
Laboratuvarı (Araştırma Görevlisi )

1989-1990 Organon Teknika A.Ş. (Tıbbi Mümessil)

### Yayınlar

- 1.Zeyrek FY, **Babaoglu A**, Demirel S, Erdogan DD, Ak M, Korkmaz M, Coban C.  
Analysis of naturally acquired antibody responses to the 19-kd C-terminal region of

- merozoite surface protein-1 of Plasmodium vivax from individuals in Sanliurfa, Turkey. Am J Trop Med Hyg. 2008 May;78(5):729-32.
2. Korkmaz M, Inceboz T, Celebi F, **Babaoglu A**, Uner A: Use of two sensitive and specific immunoblot markers, em70 and em90, for diagnosis of alveolar echinococcosis. J Clin Microbiol. 2004 Jul;42(7):3350-2.
  3. Ak M, **Babaoglu A**, Dagci H, Turk M, Bayram S, Ertabaklar H, Ozel MA, Uner A, Charoenvit Y, Kumar S, Hoffman SL: Production of monoclonal antibodies against a 19 kD recombinant Plasmodium vivax MSP1 for detection of P. vivax malaria in Turkey. Hybrid Hybridomics. 2004 Apr;23(2):133-6.
  4. Alkan M.Z, Korkmaz M, **Babaoğlu A**, Şakru N, Dayangaç N, Dirim D, Fasciolasisin serolojik tanısında western blotting yönteminin geçerliliğinin araştırılması Türkiye Parazitoloji Dergisi 2002;26(2):161-165
  5. Özbel Y, Turgay N, Alkan MZ, **Babaoğlu A**, Özensoy Töz S, Babalıoğlu N, Batı Karadeniz Bölgesinde zoonotik visseral leishmaniasis odağı: Karabük Türkiye Parazitoloji Dergisi 2002;26(4):362-366
  6. Uner A, Aksoy Ü, Dağcı H, **Babaoğlu A**, Şekilli ve şekilsiz dışkılarda değişik amip türlerinin bulunma sıklığının nativ-lugol ve trikrom boyama yöntemleri ile araştırılması. Türkiye Parazitoloji Dergisi 1999;23(3):233-236.
  7. Daldal N, Ozbel Y, **Babaoglu A**, Turgay N, Alkan MZ, Bablioglu N, Ozel MA: Phlebotomus major syriacus: a possible vector of visceral Leishmaniasis in western Black Sea region of Turkey. J Egypt Soc Parasitol. 1998 Apr;28(1):271-5.
  8. Daldal N, **Babaoğlu A**, Sıtma kontrolü ve sivrisinek savaşı. Türkiye Parazitoloji Dergisi 1998;22(4):399-409.
  9. Daldal N, **Babaoğlu A**, Sıtma kontrolünde insektisitli cibinliklerin rolü. Türkiye Parazitoloji Dergisi 1998;22(1):57-62.
  10. Bardak A, Ketenci A, Dinççağ N, Karşıdağ K, Satman İ, **Oral A**, Yılmaz MT, Berker E, Büyükdevrim AS: Tip 1 ve Tip 2 diyabetiklerde yumuşak doku ve kemik sistemi tutulumu değişikliklerinin değerlendirilmesi. Ulusal Endokrinoloji Dergisi 1993;3:425-430.

## **Kitap Bölümü**

1. Taylan Özkan A, **Babaoğlu A**, Fidan I, İnsanlarda bağışık yanıt. 283-300. Fasciolosis. Ed. R. Tınar, M. Korkmaz. Türkiye Parazitoloji Derneği, Yayın No: 18, İzmir 2003.

## **Katıldığı Kurslar**

1. İş Sağlığı ve Güvenlik Eğitimi, 14 Nisan 2014. Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, İzmir.
2. Protein Teknikleri ve Proteomik kursu, 21-25 Haziran 2004. EBİLTEM, İzmir.
3. Biyoinformatik-2003, Lisansüstü Yaz Okulu 22-28 Haziran 2003, Erzurum.
4. The Sandwich Method, İngilizce Kursu, 2000, İzmir.
5. Monoklonal Antikor Kursu, 1993. Deneysel Tıp Araştırma Enstitüsü, İstanbul.
6. Moleküler Biyoloji Kursu, 1992. Deneysel Tıp Araştırma Enstitüsü, İstanbul.

## **Katıldığı kongre, sempozyum ve toplantılar**

1. 19. Ulusal Parazitoloji Kongresi ve Uluslararası Katılımlı Ekinokokkozis Sempozyumu, 5-9 Ekim 2015, Erzurum.
2. Uluslararası Katılımlı Diyare Günleri, 15-16 Mayıs 2014, Kuşadası-İzmir.
3. 18. Ulusal Parazitoloji Kongresi, 29 Eylül-5 Ekim 2013, Denizli.
1. Klimud Günleri-GAP İllerinde Yaygın Görülen Enfeksiyonlar, 13-14 Haziran 2013, Şanlıurfa.
4. IV. Tıpta Yayın Etiği ve Proje Yönetimi Sempozyumu, 25 Mayıs 2012. Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma ve Eğitim Laboratuvarı (AREL), İzmir.
5. Kistik Ekinokokkoz Sempozyumu, 17-18 Mayıs 2012, Manisa.
6. Eppendorf Pipet Semineri, 24 Nisan 2012. Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, İzmir.
7. 13. Ulusal Parazitoloji Kongresi, 8-13 Eylül 2003, Konya.
8. XXth International Congress of Hydatidology, 4-8 Haziran 2001, Kuşadası.
9. Birinci. Ulusal Tropikal Hastalıklar Kongresi, 15-20 Haziran 1998, Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Van.

10. Worldleish 1, 5-9 Mayıs 1997, İstanbul. Organizasyon Komitesi üyesi.

11. Ulusal Parazitoloji Kongresi, 24-27 Ekim 1995, Antalya.

12. Eighth International Congress of Parasitology, 10-14 Ekim 1994, İzmir. Organizasyon Komitesi üyesi.

### **Üye olduğu dernekler**

Türkiye Parazitoloji Derneği

## TEŐEKKÖR

Doktora eğitimim boyunca her zaman desteğini hissettiğim, eğitimime bŸyŸk katkıları olan tez danıőmanım Prof. Dr. Hatice Ertabaklar başta olmak Ÿzere, hocalarım Prof. Dr. Sema Ertuğ ve Prof. Dr. BŸlent Bozdoğan'a, zamanını ve yardımlarını esirgemeyen Arő.Gör. Erdoğan Malatyalı'ya ve Adnan Menderes Ÿniversitesi Tıp FakŸltesi Parazitoloji Anabilim Dalı ailesinin diğer Ÿyelerine, Adnan Menderes Ÿniversitesi Sağlık Bilimleri EnstitŸsŸ personeline, aileme, bugŸnlere ulaőmamda katkıda bulunan herkese en içten teőekkŸrlerimi sunuyorum.