

T.C

SELÇUK ÜNİVERSİTESİ

SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**KOYUNLARDA *BABESIA OVIS* ENFEKSİYONUNUN
TÜRKİYE'DEKİ ENDEMİK DURUMUNUN
BELİRLENMESİ**

Onur CEYLAN

DOKTORA TEZİ

VETERİNERLİK PARAZİTOLOJİSİ ANABİLİM DALI

Danışman

Prof. Dr. Ferda SEVİNÇ

KONYA-2019

T.C

SELÇUK ÜNİVERSİTESİ

SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**KOYUNLARDA *BABESIA OVIS* ENFEKSİYONUNUN
TÜRKİYE'DEKİ ENDEMİK DURUMUNUN
BELİRLENMESİ**

Onur CEYLAN

DOKTORA TEZİ

VETERİNERLİK PARAZİTOLOJİSİ ANABİLİM DALI

Danışman

Prof. Dr. Ferda SEVİNÇ

Bu araştırma Selçuk Üniversitesi Öğretim Üyesi Yetiştirme (ÖYP)
Programı Koordinatörlüğü tarafından 2015-ÖYP-109 proje numarası ile
desteklenmiştir.

KONYA-2019

S.Ü. Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürlüğü'ne

Onur CEYLAN tarafından savunulan bu çalışma, jürimiz tarafından Veterinerlik Parazitolojisi Anabilim Dalında Doktora Tezi olarak oy birliği ile kabul edilmiştir.

Jüri Başkanı: Prof. Dr. Ayşe ÇAKMAK

İmza

Ankara Üniversitesi

Danışman: Prof. Dr. Ferda SEVİNÇ

İmza

Selçuk Üniversitesi

Üye: Prof. Dr. Münir AKTAŞ

İmza

Fırat Üniversitesi

Üye: Prof. Dr. Hasan Hüseyin HADİMLİ

İmza

Selçuk Üniversitesi

Üye: Prof. Dr. Özlem DERİNBAY EKİCİ

İmza

Selçuk Üniversitesi

ONAY SAYFASI

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

Prof. Dr. Hasan Hüseyin DÖNMEZ

Enstitü Müdürü

ÖNSÖZ

Çiftlik hayvanları yetiştiriciliğinde konak, parazit ve vektör etkileşimi açısından uygun şartlara sahip olan Türkiye'de kan protozoonu enfeksiyonları hayvan ölümleri ve verim düşüklüklerine sebep olarak ülke hayvancılığına büyük ekonomik kayıplar vermektedir. Hasta hayvanların tedavi giderleri ve hastalığa karşı korunmada uygulanan vektör mücadelesi giderleri de eklenince bu kayıplar daha da artmaktadır.

Türkiye'de kan protozoonu enfeksiyonu denildiğinde akla gelen enfeksiyonlardan birisi de koyun babesiosisidir. Koyunlarda babesiosisine *Babesia ovis*, *B. crassa*, *B. foliata*, *B. motasi*, *Babesia sp. Xinjiang* ve *Babesia sp. BQ1 (Lintan)* sebep olmaktadır. Koyunlarda görülen *Babesia* türleri içerisinde *B. ovis* hem şiddetli klinik enfeksiyonlara sebep olması hem de meydana gelen klinik vakaların büyük çoğunluğundan sorumlu olması bakımından en önemli türdür. Babesiosis evcil ve yabani hayvanların hemolitik bir hastalığı olup, yüksek ateş, anemi, hemoglobinüri ve ikterus ile seyretmektedir. *B. ovis* eritrositlerde aseksüel yolla çoğalırken intravasküler hemolize sebep olmakta ve sonuç olarak hemolitik anemi şekillenmektedir. *B. ovis*'in neden olduğu hastalığın tedavi protokolü mevcut olsa da, şiddetli olgularda tedavi uygulanmasına rağmen ölüm kaçınılmazdır. Bu nedenle hastalığın önlenmesinde koruyucu tedbirler ön plana çıkmaktadır. Koruyucu tedbirler içerisinde en yaygın kullanılanı ve güvenilir olanı ise aşı uygulamalarıdır. Bir bölgede hastalığa karşı aşı uygulamalarına olan ihtiyacı belirlemek amacıyla hastalığa sebep olan etkenin endemik durumunun tespit edilmesi gerekmektedir. Bu amaçla inokulasyon oranları hesaplanmakta ve bu orana göre endemik stabil veya instabil yerler belirlenebilmektedir. Sonuç olarak da endemik stabil yerlerde aşırıya gereksinim duyulmazken, endemik instabil bölgelerde hastalığa karşı korunmada aşının gerekli olduğu belirtilmektedir.

Bu çalışma Türkiye'de endemik olarak görülen *B. ovis*'in neden olduğu koyun babesiosisinin endemik yapısını tespit etmek ve koyun babesiosisine karşı korunmada aşırıya ihtiyaç olup olmadığını belirlemek amacıyla planlanmıştır. Bu doğrultuda Türkiye'nin bütün illerine gidilerek koyunlardan serum örnekleri toplanmış ve bu örnekler Indirekt Fluoresan Antikor ve *B. ovis*'e ait bir rekombinant

protein olan *Babesia ovis* Secreted Antigen 1'in antijen olarak kullanıldığı ELISA testleriyle incelenmiştir.

Araştırma Görevlisi olarak işe başladığım zamandan şu ana kadar attığım her adımda desteğini esirgemeyen, bilimsel anlamda değerli bilgilerini her fırsatta bana aktarmaya çalışan sayın danışman hocam Prof. Dr. Ferda Sevinç'e sonsuz teşekkür ederim. Saha ve laboratuvar çalışmalarında yardımlarını esirgemeyen sevgili nişanlım Arş. Gör. Ceylan İlhan'a ve değerli meslektaşım Arş. Gör. Ali Uslu'ya, istatistik analizlerinde yardımlarını esirgemeyen Doç. Dr. Mustafa Agah Tekindal'a, materyal toplama esnasında Türkiye'nin bütün illerinde kapısını çaldığımda beni geri çevirmeyen bütün Veteriner Hekim meslektaşlarıma ve hayvan sahiplerine ayrı ayrı çok teşekkür ederim. Son olarak bu zor ve zahmetli süreçte sıkıntılarımı paylaşan ve buralara gelmemde büyük emekleri geçen annem Reyhan Ceylan, babam Mehmet Ceylan ve kardeşim Ozan Ceylan'a canı gönülden teşekkür ederim. Ayrıca çalışmayı maddi yönden destekleyen S.Ü Öğretim Üyesi Yetiştirme Programı Koordinatörlüğüne teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER	V
SİMGELER ve KISALTMALAR.....	VII
ÇİZELGE LİSTESİ.....	IX
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	XIII
ÖZET.....	XIV
SUMMARY.....	XVI
1. GİRİŞ.....	1
1.1. Hayvanlarda babesiosis.....	6
1.2. Koyunlarda babesiosis.....	14
1.2.1. Türkiye'de ve Dünyada <i>Babesia ovis</i> enfeksiyonu.....	14
1.2.2. <i>Babesia ovis</i> 'in tarihçesi.....	18
1.2.3. <i>Babesia ovis</i> 'in konakları.....	19
1.2.4. <i>Babesia</i> -konak etkileşimi.....	20
1.2.5. <i>Babesia ovis</i> 'in vektörleri.....	25
1.2.6. <i>Babesia</i> türlerinin yaşam döngüsü.....	28
1.2.7. Patogenez ve klinik belirtiler.....	31
1.2.8. Teşhis.....	33
1.2.9. Tedavi.....	36
1.2.10. Zoonotik riskler.....	41
1.2.11. Kontrol.....	44
1.3. <i>Rhipicephalus bursa</i> ve <i>Rhipicephalus turanicus</i> 'un morfolojileri, fizyolojileri ve yaşam döngüleri.....	49
1.3.1. Kene-konak ilişkisi.....	53
1.4. Kene kontrolü.....	55
1.5. Babesiosis'te endemik durum kavramı.....	62
1.6. Çalışmanın amaçları.....	67
2. GEREÇ ve YÖNTEM.....	68
2.1. Çalışma alanı, incelenen hayvan sayısı ve gruplar.....	68
2.2. Kan alma ve laboratuvar uygulamaları.....	72
2.2.1. Mikroskopik inceleme.....	72
2.2.2. İndirekt Floresan Antikor Testi (IFAT).....	72
2.2.3. ELISA testi.....	74
2.3. Kene toplama ve kenelerde tür tespiti.....	77

2.4. İstatistik analizler.....	78
3. BULGULAR.....	79
3.1. Mikroskopik muayene bulguları.....	79
3.2. IFA testi bulguları.....	86
3.3. ELISA testi bulguları.....	98
3.4. Çalışmada teşhis edilen kene türleri.....	112
4. TARTIŞMA.....	119
5. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	132
6. KAYNAKLAR.....	135
7. EKLER.....	147
8. ÖZGEÇMİŞ.....	148



SİMGELER VE KISALTMALAR

AMA: Apikal membran antijen

Ag: Gümüş

AgCl: Gümüş klorür

BoSA1: *Babesia ovis* secreted antigen 1

BoSA2: *Babesia ovis* secreted antigen 2

BoSPD: *Babesia ovis* surface protein D

cDNA: Complementary DNA (tamamlayıcı DNA)

Cu: Bakır

DEET: Diethyltoluamide

ELISA: Enzyme linked immosorbent assay

GPI: Glycosylphosphatidylinositol

GRPs: Glycine rich proteins

GST: Glutathione S-transferase

IFAT: Indirekt fluoresan antikor testi

IPTG: Isopropylthiogalactoside

İM: İntramuskuler

MICs: Micronemal proteins

Ni: Nikel

OFR: Open reading frame (Açık okuma çerçevesi)

PAMP: Pathogen associated molecular patterns

PBS: Phosphate buffered saline

PCV: Packed cell volume

PPIs: Protein-protein interactions

PV: Parazitofor vakuol

RAP-1: Rhoptry-associated protein 1

RNAi: RNA interferens

rRNA: Ribozomal rinonüklein asit

SDS-PAGE: Sodyum dodesil sülfat-poliacrylamid gel electrophoresis

TBE: Tick-borne encephalitis

TiO₂: Titanyum dioksit

TRAP: Thrombospondin-related adhesive protein

TÜİK: Türkiye istatistik kurumu

VDAC: Voltage-dependent anion-selective channel

VESA1: Variable erythrocyte surface antigen 1

VMSA: Variable merozoite surface antigens

ZnO: Çinko oksit

ÇİZELGE LİSTESİ

Çizelge 1.1.1 Konaklarına göre *Babesia* türleri

Çizelge 2.1.1. İç Anadolu Bölgesi numune alınan yerler ve incelenen hayvan sayısı

Çizelge 2.1.2. Güneydoğu Anadolu Bölgesi numune alınan yerler ve incelenen hayvan sayısı

Çizelge 2.1.3. Doğu Anadolu Bölgesi numune alınan yerler ve incelenen hayvan sayısı

Çizelge 2.1.4. Ege Bölgesi numune alınan yerler ve incelenen hayvan sayısı

Çizelge 2.1.5. Akdeniz Bölgesi numune alınan yerler ve incelenen hayvan sayısı

Çizelge 2.1.6. Marmara Bölgesi numune alınan yerler ve incelenen hayvan sayısı

Çizelge 2.1.7. Karadeniz Bölgesi numune alınan yerler ve incelenen hayvan sayısı

Çizelge 3.1.1. Türkiye genelindeki koyunlarda mikroskopik muayene ile belirlenen kan parazitleri

Çizelge 3.1.2. İç Anadolu Bölgesindeki koyunlarda mikroskopik muayene ile belirlenen kan parazitleri

Çizelge 3.1.3. Güneydoğu Anadolu Bölgesindeki koyunlarda mikroskopik muayene ile belirlenen kan parazitleri

Çizelge 3.1.4. Doğu Anadolu Bölgesindeki koyunlarda mikroskopik muayene ile belirlenen kan parazitleri

Çizelge 3.1.5. Marmara Bölgesindeki koyunlarda mikroskopik muayene ile belirlenen kan parazitleri

Çizelge 3.1.6. Akdeniz Bölgesindeki koyunlarda mikroskopik muayene ile belirlenen kan parazitleri

Çizelge 3.1.7. Ege Bölgesindeki koyunlarda mikroskopik muayene ile belirlenen kan parazitleri

Çizelge 3.1.8. Karadeniz Bölgesindeki koyunlarda mikroskopik muayene ile belirlenen kan parazitleri

Çizelge 3.2.1. IFA testi ile anti-*B. ovis* antikorlarının varlığı yönünden pozitif koyunların Türkiye genelindeki dağılımı

Çizelge 3.2.2. IFA testi ile anti-*B. ovis* antikorlarının varlığı yönünden pozitif koyunların İç Anadolu Bölgesi'ndeki dağılımı

Çizelge 3.2.3. IFA testi ile anti-*B. ovis* antikorlarının varlığı yönünden pozitif koyunların Güneydoğu Anadolu Bölgesi'ndeki dağılımı

Çizelge 3.2.4. IFA testi ile anti-*B. ovis* antikorlarının varlığı yönünden pozitif koyunların Doğu Anadolu Bölgesi'ndeki dağılımı

Çizelge 3.2.5. IFA testi ile anti-*B. ovis* antikorlarının varlığı yönünden pozitif koyunların Ege Bölgesi'ndeki dağılımı

Çizelge 3.2.6. IFA testi ile anti-*B. ovis* antikorlarının varlığı yönünden pozitif koyunların Akdeniz Bölgesi'ndeki dağılımı

Çizelge 3.2.7. IFA testi ile anti-*B. ovis* antikorlarının varlığı yönünden pozitif koyunların Marmara Bölgesi'ndeki dağılımı

Çizelge 3.2.8. IFA testi ile anti-*B. ovis* antikorlarının varlığı yönünden pozitif koyunların Karadeniz Bölgesi'ndeki dağılımı

Çizelge 3.2.9. Türkiye genelinde IFA testi ile *B. ovis* antikorları yönünden pozitif bulunan koyunların yaş gruplarına göre dağılımı ve istatistik analiz sonuçları

Çizelge 3.2.10. İç Anadolu Bölgesinde IFA testi ile *B. ovis* antikorları yönünden pozitif bulunan koyunların yaş gruplarına göre dağılımı ve istatistik analiz sonuçları

Çizelge 3.2.11. Güneydoğu Anadolu Bölgesinde IFA testi ile *B. ovis* antikorları yönünden pozitif bulunan koyunların yaş gruplarına göre dağılımı ve istatistik analiz sonuçları

Çizelge 3.2.12. Doğu Anadolu Bölgesinde IFA testi ile *B. ovis* antikorları yönünden pozitif bulunan koyunların yaş gruplarına göre dağılımı ve istatistik analiz sonuçları

Çizelge 3.2.13. Ege Bölgesinde IFA testi ile *B. ovis* antikorları yönünden pozitif bulunan koyunların yaş gruplarına göre dağılımı ve istatistik analiz sonuçları

Çizelge 3.2.14. Akdeniz Bölgesinde IFA testi ile *B. ovis* antikorları yönünden pozitif bulunan koyunların yaş gruplarına göre dağılımı ve istatistik analiz sonuçları

Çizelge 3.2.15. Marmara Bölgesinde IFA testi ile *B. ovis* antikorları yönünden pozitif bulunan koyunların yaş gruplarına göre dağılımı ve istatistik analiz sonuçları

Çizelge 3.2.16. Karadeniz Bölgesinde IFA testi ile *B. ovis* antikorları yönünden pozitif bulunan koyunların yaş gruplarına göre dağılımı ve istatistik analiz sonuçları

Çizelge 3.2.17. Farklı yaş gruplarına göre inokulasyon oranları

Çizelge 3.3.1. ELISA testi ile anti-*B. ovis* antikorlarının varlığı yönünden pozitif koyunların Türkiye genelindeki dağılımı

Çizelge 3.3.2. ELISA testi ile anti-*B. ovis* antikorlarının varlığı yönünden pozitif koyunların İç Anadolu Bölgesi'ndeki dağılımı

Çizelge 3.3.3. ELISA testi ile anti-*B. ovis* antikorlarının varlığı yönünden pozitif koyunların Güneydoğu Anadolu Bölgesi'ndeki dağılımı

Çizelge 3.3.4. ELISA testi ile anti-*B. ovis* antikorlarının varlığı yönünden pozitif koyunların Doğu Anadolu Bölgesi'ndeki dağılımı

Çizelge 3.3.5. ELISA testi ile anti-*B. ovis* antikorlarının varlığı yönünden pozitif koyunların Ege Bölgesi'ndeki dağılımı

Çizelge 3.3.6. ELISA testi ile anti-*B. ovis* antikorlarının varlığı yönünden pozitif koyunların Akdeniz Bölgesi'ndeki dağılımı

Çizelge 3.3.7. ELISA testi ile anti-*B. ovis* antikorlarının varlığı yönünden pozitif koyunların Marmara Bölgesi'ndeki dağılımı

Çizelge 3.3.8. ELISA testi ile anti-*B. ovis* antikorlarının varlığı yönünden pozitif koyunların Karadeniz Bölgesi'ndeki dağılımı

Çizelge 3.3.9. Türkiye genelinde ELISA testi ile *B. ovis* antikorları yönünden pozitif bulunan koyunların yaş gruplarına göre dağılımı ve istatistik analiz sonuçları

Çizelge 3.3.10. İç Anadolu Bölgesinde ELISA testi ile *B. ovis* antikorları yönünden pozitif bulunan koyunların yaş gruplarına göre dağılımı ve istatistik analiz sonuçları

Çizelge 3.3.11. Güneydoğu Anadolu Bölgesinde ELISA testi ile *B. ovis* antikorları yönünden pozitif bulunan koyunların yaş gruplarına göre dağılımı ve istatistik analiz sonuçları

Çizelge 3.3.12. Doğu Anadolu Bölgesinde ELISA testi ile *B. ovis* antikorları yönünden pozitif bulunan koyunların yaş gruplarına göre dağılımı ve istatistik analiz sonuçları

Çizelge 3.3.13. Ege Bölgesinde ELISA testi ile *B. ovis* antikorları yönünden pozitif bulunan koyunların yaş gruplarına göre dağılımı ve istatistik analiz sonuçları

Çizelge 3.3.14. Marmara Bölgesinde ELISA testi ile *B. ovis* antikorları yönünden pozitif bulunan koyunların yaş gruplarına göre dağılımı ve istatistik analiz sonuçları

Çizelge 3.3.15. Akdeniz Bölgesinde ELISA testi ile *B. ovis* antikorları yönünden pozitif bulunan koyunların yaş gruplarına göre dağılımı ve istatistik analiz sonuçları

Çizelge 3.3.16. Karadeniz Bölgesinde ELISA testi ile *B. ovis* antikorları yönünden pozitif bulunan koyunların yaş gruplarına göre dağılımı ve istatistik analiz sonuçları

Çizelge 3.3.17. ELISA testi bulgularına göre *B. ovis*'in seroprevalansının bölgesel olarak karşılaştırılması ve bazı istatistik veriler

Çizelge 3.3.18. IFA testi bulgularına göre *B. ovis*'in seroprevalansının bölgesel olarak karşılaştırılması ve bazı istatistik veriler

Çizelge 3.3.19. Mikroskopik muayene bulgularına göre *B. ovis*'in yaygınlığının bölgesel olarak karşılaştırılması ve bazı istatistik veriler

Çizelge 3.3.20. Çalışmada kene enfestasyonu tespit edilen iller, enfestasyon oranları ve teşhis edilen kene türleri

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1. *Babesia* türlerinin konak eritrosit hücrelerine invazyonu

Şekil 2. Numune toplanan ilçe odakları

Şekil 3. IFA testi antijen slaytları (Kuyucuklara serum damlatılmış)

Şekil 4. A: *Theileria* spp. eritrosit içerisinde piroplasm formu, **B:** *Anaplasma* spp.

Şekil 5. *Babesia* spp. piroplasm form (orijinal)

Şekil 6. Anti-*B. ovis* antikorları yönünden pozitif olan örneklerin floresan mikroskop altındaki görüntüsü (X40)

Şekil 7. Anti-*B. ovis* antikorları yönünden negatif olan örneklerin floresan mikroskop altındaki görüntüsü (X40)

Şekil 8. Türkiye'nin 7 farklı coğrafik bölgesinde koyunlarda *B. ovis* enfeksiyonunun IFA testi ile seroprevalansı

Şekil 9. Türkiye'nin 81 ilinde yerleşim gösteren koyunlarda *B. ovis* enfeksiyonunun yüzde oranları

Şekil 10. ELISA testinde pozitif reaksiyon veren serum örnekleri

Şekil 11. Türkiye'nin 7 farklı coğrafik bölgesinde koyunlarda *B. ovis* enfeksiyonunun ELISA testi ile seroprevalansı

Şekil 12. İllere Türkiye'nin 81 ilinde yerleşim gösteren koyunlarda ELISA testi ile *B. ovis* enfeksiyonunun yüzde oranları

Şekil 13. Tür teşhisi yapılan kenelerin dağılımı

ÖZET

T.C
Selçuk Üniversitesi
Sağlık Bilimleri Enstitüsü

Koyunlarda *Babesia ovis* Enfeksiyonunun Türkiye'deki Endemik Durumunun Belirlenmesi

ONUR CEYLAN
Veterinerlik Parazitolojisi Anabilim Dalı

Danışman: Prof. Dr. FERDA SEVİNÇ
Doktora Tezi / Konya 2019

Bu çalışma koyunlarda *Babesia ovis*'in Türkiye genelinde endemik durumunu belirlemek amacıyla yapılmıştır. Bu doğrultuda 2017 yılının Mayıs-Ekim ayları arasında Türkiye'nin bütün illerinden farklı yaş kategorilerine (0-6 ay, 6-12 ay, >12 ay) ait 4115 koyundan kan numuneleri alınmıştır. *B. ovis*'in teşhisi hem mikroskopik hem de serolojik olarak yapılmıştır. Serolojik teşhiste ELISA ve IFA testleri kullanılmıştır. Araştırma boyunca örnek toplanan koyunların %0,97'sinde mikroskopik muayene ile *Babesia* spp. tespit edilmiştir. Laboratuvar ortamında rekombinant tekniklerden yararlanılarak üretilen *B. ovis*'e ait rekombinant *B. ovis* secreted antigen 1 proteininin antijen olarak kullanıldığı ELISA testi ile koyunların %29,89'u anti-*B. ovis* antikorları yönünden pozitif bulunmuştur. IFA testinde ise seropozitiflik %49,16 olarak tespit edilmiştir. IFA testi bulgularına göre seropozitiflik oranı 0-6 aylık yaş grubunda %31,7, 6-12 aylık yaş grubunda %33,6 ve 12 aylıktan büyük yaş grubunda ise %52,8 olarak tespit edilmiştir. *B. ovis* enfeksiyonunun endemik durumunu analiz etmek için yaş gruplarına göre seropozitiflik oranları kullanılarak inokulasyon oranları (h) hesaplanmıştır. Bu hesaplama göre; sadece İç Anadolu, Doğu Anadolu, Ege ve Akdeniz bölgelerinde 0-6 aylık yaş gruplarında h değeri 0,005'in üzerinde hesaplanmış olup, bu bölgelerde bu yaş grubundaki hayvanlarda *B. ovis* enfeksiyonunun endemik yapısının sabit olduğu ve bunun da maternal immünite ve non-spesifik yaş direncinden kaynaklandığı sonucuna varılmıştır. Diğer tüm bölgelerde ve yaş gruplarında h değeri 0,005'in altında bulunmuş olup, o bölge ve yaş gruplarında endemik yapının instabil olduğuna karar verilmiştir. Türkiye genelinde de her üç yaş grubu için endemik yapının instabil olduğu belirlenmiştir. Buna bağlı olarak da maternal immünite ve non-spesifik yaş direncinin zayıfladığı veya ortadan kalktığı andan itibaren meydana gelebilecek kene enfestasyonlarına bağlı klinik enfeksiyon riskinin yüksek olduğu sonucuna varılmıştır. Ayrıca Türkiye'de koyunlarda *B. ovis*'in neden olduğu enfeksiyonlara karşı korunmak amacıyla aşırıya gereksinim olduğu kanaatine varılmıştır.

Araştırma boyunca kan örneği alınan bütün koyunlar kene enfestasyonu açısından da muayene edilmişlerdir. Muayene edilen koyunların özellikle kulak, kuyruk ve inguinal bölgelerinden toplam 1575 adet kene toplanmıştır. Toplanan kenelerin tür teşhisleri laboratuvar ortamında stereomikroskop altında yapılmıştır. Çalışmada toplanan bütün kenelerin ixodidae ailesine bağlı sert keneler oldukları belirlenmiş ve herhangi bir yumuşak kene türü ile karşılaşılmamıştır. Sert keneler ise

Rh. turanicus (%90,86), *Rh. bursa* (%4,32), *Rh. sanguineus* (%0,19), *H. excavatum* (%4,32), *H. marginatum* (%0,25) ve *D. marginatus* (%0,06) türleri olarak identifiye edilmişlerdir. Bu çalışmada ayrıca Türkiye'de koyunlarda kene enfestasyonlarına sebep olan baskın türlerin *Rhipicephalus* cinsine ait türler oldukları belirlenmiştir.

Anahtar kelimeler: *Babesia ovis*, koyun, endemik durum, ELISA, IFAT



SUMMARY

Republic of Turkey
Selcuk University
Health Science Institute

Determination of endemic status of *Babesia ovis* infection in sheep in Turkey

ONUR CEYLAN
Department of Veterinary Parasitology

Advisor: Prof. Dr. FERDA SEVİNÇ
pHD Thesis / Konya 2019

This study was conducted to determine the endemic status of *Babesia ovis* in sheep in Turkey. In this regard, blood samples of 4115 sheep belonging to different age categories (0-6 months, 6-12 months, >12 months) were taken from all provinces in May through October in 2017. The diagnosis of *B. ovis* was made by using microscopical and serological techniques. ELISA and IFA tests were used for serological diagnosis. *Babesia* spp. was detected in 0.97% of the samples. 29.89% of the sheep were found positive for anti-*B. ovis* antibodies by ELISA in which recombinant *B. ovis* secreted antigen 1 protein of *B. ovis* was used as an antigen. In the IFA test, seropositivity was determined as 49.16%. According to the IFA test results, the rate of seropositivity was found to be 31.7% in the 0-6 months of age group, 33.6% in the 6-12 months of age group and 52.8% in the age group older than 12 months. Inoculation rates (h) of the infection were calculated by using seropositivity rates to determine the endemic status of *B. ovis* infection. The h value of 0-6 months of age groups were calculated over 0.005 in Central Anatolia, Eastern Anatolia, Aegean and Mediterranean regions. It was concluded that the endemic status of *B. ovis* infection is stable in 0-6 months age groups and this may be related to maternal immunity and non-specific age resistance. The h value was found to be below 0.005 in all other regions and age groups, and it was decided that the endemic status was unstable in that regions and age groups. Throughout Turkey, the endemic status was also determined as unstable in all age groups. Depending on this result, it was concluded that the risk of clinical infection due to tick infestations was high when the maternal immunity and non-specific age resistance were weakened or disappeared. It was also concluded that a vaccine is needed to protect sheep against *B. ovis* infections in Turkey.

During the study, all sheep were also examined for tick infestation. A total of 1575 ticks were collected from especially the ear, tail and inguinal regions of examined sheep. Species identification of the ticks were made under the stereomicroscope all ticks were determined as hard ticks of the Ixodidae family. No soft tick species was encountered. In the study, hard ticks were identified as *Rh. turanicus* (90.86%), *Rh. bursa* (4.32%), *Rh. sanguineus* (0.19%), *H. anatolicum excavatum* (4.32%), *H. marginatum marginatum* (0.25%) and *D. marginatus* (0.06%) species. In this study, it was also determined that the dominant tick species were belong to the genus *Rhipicephalus* in sheep.

Key words: *Babesia ovis*, sheep, endemic status, ELISA, IFAT



1. GİRİŞ

Türkiye İstatistik Kurumu (TÜİK) 2017 yılı verilerine göre Türkiye'de toplam koyun sayısı 33.677.636 olarak belirlenmiştir. Mevcut koyunların 31.257.408'i yerli, 2.420.228'i merinos ırklarından oluşmaktadır. Et ve süt verimi yönünden düşünüldüğünde tarım ve hayvancılık sektöründe koyunlar oldukça önemli bir yere sahiptirler. Türkiye'de 2017 yılında 1.126.402 ton olan toplam et üretiminin 100.058 (%8.88) tonu koyunlardan, yine 2016 yılında 18.489.000 ton olan toplam süt üretiminin %6.3'ü koyunlardan elde edilmiştir (TÜİK 2018).

Türkiye, Asya ve Avrupa kıtalarında subtropikal olarak yerleşim gösteren, 80 milyonun üzerinde insan ve 50 milyonun üzerinde çiftlik hayvanının bulunduğu bir ülkedir. Türkiye'nin ekonomik yapısı endüstriyel ve tarımsal ürünlere dayanmaktadır. Türkiye Doğu Anadolu, Güneydoğu Anadolu, Ege, Akdeniz, Marmara, Karadeniz ve İç Anadolu olmak üzere toplam yedi farklı coğrafi bölgeye ayrılmaktadır. Coğrafi konumu itibarı ile Türkiye Avrupa, Asya ve Afrika kıtaları arasında hastalıkların yayılması noktasında doğal bir köprü ödevi görmektedir. Türkiye'de özellikle İç Anadolu Bölgesi Kayseri yöresinde bulunan Sultan Sazlığı Milli Parkı, Marmara bölgesinde bulunan Manyas Kuş Cenneti, Samsun Bafra'da bulunan Kızılırmak deltası veya Cernek Kuş Halkalama İstasyonu, Güneydoğu Anadolu Bölgesinde Diyarbakır'daki Hevsel Bahçeleri ve Doğu Anadolu Bölgesinde bulunan Aras Nehri Kuş Cenneti gibi birçok bataklık ve göçmen kuş istasyonları kene ve kene kaynaklı hastalıkların dağılımı açısından epidemiyolojik öneme sahiptirler. Anadolu'nun yüksek kesimlerinde karasal iklim hakimken, kıyı bölgelerinde çoğunlukla ılıman iklim görülmektedir. Yedi coğrafi bölgenin her biri yılın dört mevsimi boyunca çeşitli vektör artropodlara uygun yaşam alanı sağlayan farklı iklim koşulları, bitki örtüsü ve yaban hayatlarına sahiptir (İnci ve ark 2016a).

Kene kaynaklı paraziter hastalıklar dünya genelinde özellikle de tropikal ve subtropikal iklimin görüldüğü bölgelerde hayvancılığın ilerleyişini sınırlandırmaktadır. Türkiye'de neredeyse tüm bölgeler konak-parazit-vektör etkileşiminin devamlılığının sağlanması açısından uygun topografi, mera şartları ve iklime sahiptirler. Sınır ülkelerle olan coğrafi temas nedeniyle Güneydoğu ve Doğu Anadolu'da hayvan hareketleri ile ilgili tedbirlerin sınırlı düzeyde yapılması da bu hastalıkların ortaya çıkma ihtimalini kuvvetlendirmektedir (Sevinç ve Xuan 2015).

Türkiye ekonomisinde çiftlik hayvancılığı önemli bir yere sahip olup tarımsal gayrisafi milli hasılanın yaklaşık üçte birini oluşturmaktadır. Ekonomide büyük bir paya sahip olmalarına rağmen geçen her yıl çiftlik hayvanları sayısındaki düşüş devam etmektedir. Türkiye'de kene kaynaklı hastalıklar ülkenin tüm bölgelerinde görülmekte ve hayvan sağlığı ile hayvanların ekonomiye olan katkılarını olumsuz yönde etkilemektedirler. Kenelerle nakledilen paraziter hastalıklar içerisinde ekonomik yönden en önemli olanlar ; babesiosis, theileriosis ve anaplasmosis olarak sıralanabilmektedir. *Theileria annulata*, *Babesia bigemina*, *Anaplasma marginale*, *Babesia equi*, *Babesia caballi* ve *Babesia ovis* sığır, at, koyun ve keçilerde en sık rastlanan kan protozoonlarıdır. Kan parazitlerinin ekonomiye olan zararlı etkileri sadece hayvanlarda oluşturdıkları hastalıklardan ileri gelmeyip, aynı zamanda bu hastalıkların kontrolü için alınan önlemler, kene kontrol stratejileri ve tedavi harcamalarından da ileri gelmektedir. Bu hastalıklardan korunmada en etkili yol aşı uygulaması olup, şu an sadece *T. annulata*'nın neden olduğu enfeksiyonlara karşı *Theileria*'nın şizont aşıları uygulanmaktadır (Sevinç ve Xuan 2015).

Ruminantların birçoğu genellikle ilkbaharın başları ile sonbaharın sonlarına kadar olan zaman diliminde meralarda otlatılmaktadır. Türkiye'nin doğusunda geleneksel çiftlikler varken daha modern ve özellikli çiftliklerin sayısı batı bölgelerinde artış göstermektedir. Son yıllarda, devletin hayvancılık sektöründeki devamlılığın sağlanması için vermiş olduğu desteklere rağmen geleneksel çiftlik işletmeciliği sayısı, yüksek yem maliyetleri ve meralara erişimin kısıtlanması gibi sebeplerden dolayı azalma eğilimindedir. Coğrafi koşullar, iklim şartları ve hayvan yönetim sistemleri ile ilgili tüm bu faktörler hayvanların çeşitli hastalıklara maruz kalma ihtimalini arttırmaktadır (Sevinç ve Xuan 2015).

Türkiye ekonomisinin büyük bir kısmını modern sanayi, ticaret, tarım ve hayvancılık sektörü oluşturmaktadır. Elverişli iklim ve coğrafi koşullar ile verimli topraklar Türkiye ekonomisinde tarım ve hayvancılığın önde gelen dallardan birisi olmasına zemin hazırlamıştır. Tarım sektörü 1980'li yıllardan itibaren düşüşe geçmiş olsa da günümüzde halen ekonomimizin önemli bir kısmını oluşturmaktadır. Çiftlik hayvanları içerisinde koyunlar oldukça önemli bir yere sahip olup, Türkiye'de toplam çiftlik hayvanı sayısının yarısından fazlasını oluşturmaktadır. Koyunlarda babesiosis Avrupa, Afrika, Asya ve uzak doğudaki birçok ülkede küçük ruminantlarda endemik olarak görülen, kenelerle bulaşan ve hayvancılık sektöründe önemli ekonomik kayıplara neden olan paraziter bir hastalıktır. Türkiye'nin çeşitli bölgelerinde

koyunlarda birçok epidemik ve endemik babesiosis vakaları rapor edilmiştir (Sevinç ve Xuan 2015).

Kene kaynaklı hastalıklar, dünyanın tropikal ve subtropikal bölgelerinde yer alan Afrika, Asya ve Latin Amerika'da çiftlik hayvancılığı sektöründe önemli sağlık ve hayvan yönetimi problemlerine yol açmaktadır. Türkiye'nin coğrafik konumu, iklim koşulları ve hayvan yönetim sistemleri hayvanları kene enfestasyonları ve kenelerle bulaşan hastalıklara karşı duyarlı hale getirmektedir. Türkiye'de evcil hayvanlarda theileriosis, babesiosis, anaplasmosis, ehrlichiosis ve hepatozoonosis gibi kene kaynaklı paraziter hastalıklar bildirilmiştir. Theileriosis, babesiosis ve anaplasmosis hayvanların yıllardır iyi bilinen kene kaynaklı paraziter hastalıkları olmalarına rağmen halen çiftlik hayvanlarını etkileyen en önemli hastalıklardandır. Mevcut literatürler enfeksiyonların gerçek boyutlarını tahmin etmede yetersiz olsa da her yıl hastalık sezonları boyunca ecza depolarındaki hastalığa spesifik ilaçların fazla miktarda tüketilmesi hayvan sağlığı ve ekonomik açıdan bu hastalıkların önemini gözler önüne sermektedir (Sevinç ve Xuan 2015).

Babesia türleri intraeritrositik yerleşim gösteren, kenelerle nakledilen apikompleksan protozoonlar olup, memeli canlıların kanında *Trypanosoma*'ların ardından en yaygın olarak bulunan ikinci parazitlerdir. Victor Babes tarafından sığır eritrositleri içerisinde bu parazitik inklüzyonların tespit edilmesinden sonra çok sayıda *Babesia* türü tanımlanmış ve mikroskopi, hücre biyolojisi ve moleküler biyolojik tekniklerdeki gelişmelere paralel olarak bu parazitlerle ilgili olan bilgilerimiz sürekli olarak artmıştır. *Babesia* türlerinin birçoğu dünyanın tropikal ve subtropikal bölgelerinde yaşayan sığır, manda ve koyun, keçi gibi küçük ruminantların da içinde bulunduğu evcil ruminant hayvanlarda enfeksiyonlara sebep olmaktadır. Bu hayvanlarda meydana gelen akut babesiosis olguları yüksek ateş, anemi, hemoglobüri ve abortlar ile ilişkilidir. Bazı vakalarda ise nörolojik semptomlar, solunum problemleri ve hatta ölüm görülebilmektedir. Bazı ülkelerde babesiosis salgınları canlı aşıların uygulanması ve kene kontrol programlarının kombine şekilde kullanımı ile önlenebilmektedir. Fakat bu kontrol yöntemleri çok sayıda kısıtlamalara sahiptir. Ayrıca ticari canlı aşılar sadece *B. bovis* ve *B. bigemina*'nın sebep olduğu sığır *Babesia* enfeksiyonlarına karşı mevcut durumdadır. Memeli konak ve kene arasındaki etkileşimde rol oynayan parazite ait moleküller hakkındaki bilgilerimiz moleküler ağırlıklı çalışmaların yoğunlaştığı bu dönemde

hızla artmaktadır. Bu durumun yeni immünoterapötiklerin geliştirilmesi noktasında yardımcı olabileceği düşünülmektedir (Ganzinelli ve ark 2018).

Babesiosis ile mücadelede öncelikle hasta hayvanların tespit edilmesi ve tedavi edilmesi ile ara konakların tespiti ve ara konaklarla mücadele oldukça önemlidir. Tüm bunları başarılı bir şekilde hayata geçirebilmek için ülke çapında bu konuyla ilgili araştırmalar yaparak hastalıkların görüldüğü yerlerin tespitine mutlak ihtiyaç vardır. Hastalığın kontrolü koruyucu önlemlerin uygulanmasını gerektirmektedir. Aşılama endemik bölgelerde kan parazitlerine karşı duyarlı hayvanları korumada kullanılan en güvenilir metottur. Aşılama yoluyla popülasyondaki duyarlı hayvanların direnci artmaktadır. Aşıya ihtiyaç olup olmadığını belirlemek için hastalığın endemik durumunun tespit edilmesi gerekmektedir. Endemik durumun stabil olması halinde aşıya gereksinim duyulmazken, instabil olması halinde aşının gerekliliği ortaya çıkmaktadır (Sevinç ve Xuan 2015).

Bu araştırmada mikroskopik bakının yanı sıra iki ayrı serolojik yöntem kullanılarak *B. ovis*'in Türkiye'deki endemik yapısı tespit edilmiştir. Kullanılan serolojik yöntemlerden ilki Enzyme-linked Immunosorbent Assay (ELISA) olup, bu metotta laboratuvar ortamında bakteriyel ifade sisteminde ürettiğimiz *B. ovis*'e ait immunoreaktif bir protein olan rekombinant BoSA1 (*Babesia ovis* secreted antigen 1) antijen olarak kullanılmıştır. rBoSA1'e karşı spesifik antikorların deneysel enfeksiyonun 7. ve 8. günlerinden başlayıp 75. gününe kadar saptanabilir oldukları bildirilmiştir. *B. ovis* ile doğal enfekte koyun serumlarında ise tedavinin 20-30. günleri arasında bu antijenlerin kullanıldığı ELISA'da güçlü pozitif reaksiyonlar görülmüştür (Sevinc ve ark 2015a). rBoSA1 ile ilgili yapılan çalışmalar bu proteinin enfeksiyon sırasında enfekte eritrositlerin içinde bol miktarda bulunduğunu ortaya koymuştur. İmmunoreaktif proteinler enfeksiyonlara karşı subunit aşı geliştirme çalışmalarının temel elemanlarıdır. Bu nedenle bu çalışma ileride yapılması planlanan subunit aşı geliştirme çalışmalarına başlanması açısından aydınlatıcı olacaktır.

Bu proje Türkiye genelinde koyunlarda *B. ovis* enfeksiyonunun endemik durumunu belirlemek amacıyla planlanmıştır. Bu amaçla Mayıs-Ekim 2017 tarihleri arasında planlanan program dahilinde bölge bölge bütün illerden tabakalı örnekleme yöntemiyle belirlenen sayılarda serum örnekleri toplanmıştır. Toplamda 4115 koyundan materyal toplanmıştır. Muayene edilen her koyun kene enfestasyonu

yönünden de incelenmiş ve bulunan keneler usulüne uygun şekilde toplanarak muhafaza edilmişlerdir. Materyal toplama esnasında hayvanın yaşı ve materyalin alındığı yerle ilgili veriler kayıt altına alınmıştır. Alınan antikoagulantlı kandan hazırlanan Giemsa boyası ile boyalı sürme frotiler, ışık mikroskobu altında *B. ovis* merozoitleri yönünden incelenmiştir. Her bir hayvandan alınan serum örnekleri ise İndirekt Floresan Antikor testi (IFAT) ve ELISA metotları kullanılarak *B. ovis*'e spesifik antikorlar yönünden incelenmiştir.



1.1. Hayvanlarda babesiosis

Dünya genelinde başta insan olmak üzere, çiftlik hayvanları ve yaban hayatını etkileyen birçok hastalık etkeni konaklarına belirli artropod vektörler aracılığıyla nakledilmektedir. Bu hastalıkların sebep oldukları masraflar ve halk sağlığına olan etkileri gelişmekte olan ülkelerde ekonomik koşulları olumsuz yönde etkilemektedir. Aynı durum Türkiye için de geçerlidir. Bu hastalıklar arasında keneler ile bulaşan hastalıklar halk sağlığı ve çiftlik hayvancılığı açısından en yaygın görüleni ve en tehlikeli olanlarıdır. Hastalıklar kene sezonu boyunca Türkiye'nin de büyük bir bölümünde görülmektedir. Babesiosis, theileriosis ve anaplasmosis gibi kene kaynaklı hastalıkların morbiditesi ve mortalitesi her yıl enfeksiyonun enzootik stabilitesi ve aynı zamanda konak hayvanların bağışıklık durumuna bağlı olarak değişmektedir. Keneler ile bulaşan hastalıklardan özellikle babesiosis ve theileriosis'in Türkiye'nin büyük bir bölümünde yaygın olduğu bilinmektedir (İnci ve ark 2016a).

Kene kaynaklı hastalıklar dünya genelinde birçok patojen aracılığıyla oluşturulmaktadır. Bu patojenler genellikle anemi, hemoglobinüri, sarılık, anoreksi ve kilo kayıplarına sebep olmaktadır. Ayrıca diğer bakteriyel ve fungal enfeksiyonların da ortaya çıkma ihtimalini arttırmaktadırlar. Türkiye'de insan ve hayvanlara hastalık bulaştıran keneler yumuşak kene ailesi olarak bilinen *Argasidae* (*Argas* ve *Ornithodoros* cinsleri) ve sert kene ailesi olarak bilinen *Ixodidae* (*Dermacentor*, *Hyalomma*, *Ixodes*, *Haemaphysalis* ve *Rhipicephalus* cinsleri) ailelerine bağlıdırlar (İnci ve ark 2016a).

Türkiye'de kenelerle nakledilen en önemli hastalıklardan birisi babesiosis'dir. Zoonotik öneme sahip, hemolitik bir enfeksiyon olan babesiosis, ixodid keneler tarafından transovarial ve transstadial olarak insan ve hayvanlara nakledilmektedir. Hastalık yüksek ateş, sarılık, hemoglobinüri, anemi, anoreksi, halsizlik ve ölüm ile karakterizedir. *Babesia* etkenleri sığır, at, koyun, keçi, domuz ve köpeklerde enfeksiyonlara sebep olmakta ve özellikle çiftlik hayvanlarındaki enfeksiyonlar ciddi ekonomik kayıplar oluşturmaktadır. Babesiosis, Türkiye'de ilk tanımlanan kene kaynaklı enfeksiyondur ve günümüze kadar sığır, koyun, keçi, at, köpek ve insanlarda *Babesia* enfeksiyonu varlığı rapor edilmiştir (İnci ve ark 2016a). Sığır ve koyun babesiosisi Türkiye genelinde oldukça yaygın olmasına rağmen insanlarda tek

bir klinik babesiosis vakası bildirilmiştir. Tanyel ve ark (2015) Ordu ilinde genç bir kadında *B. divergens*'in sebep olduğu bir klinik babesiosis vakası bildirmişlerdir.

Türkiye'de yapılan çalışmalarla ruminantlarda *B. bigemina*, *B. bovis*, *B. divergens*, *B. occultans*, *B. major*, *B. crassa*, *B. ovis*; equidelerde *B. caballi*; karnivorlarda *B. canis rossi*, *B. canis vogeli*, *B. canis canis*, *B. gibsoni*; rodentlerde *B. microti*; insanlarda *B. microti* ve *B. divergens* varlığı tespit edilmiştir. Bu paraziter etkenlerin vektörlüklerini ise *Rhipicephalus annulatus*, *Rh. turanicus*, *Rh. bursa*, *Rh. sanguineus*, *Rh. calcaratus*, *Hyalomma excavatum*, *H. marginatum*, *H. rufipes*, *H. dromedarii*, *Haemaphysalis punctata*, *Hae. sulcata*, *Hae. parva*, *Dermacentor marginatus*, *D. reticulatus* ve *Ixodes ricinus*'un yaptıkları tespit edilmiştir (Tanyel ve ark 2015, İnci ve ark 2016a).

Babesia enfeksiyonları evcil hayvanlar, insanlar ve yaban hayvanları olmak üzere üç grup üzerinde etkilerini göstermektedir. Genel olarak *Babesia* enfeksiyonlarının şiddeti konağın yaşı, bağışıklık durumu, diğer patojenlerle olan miks enfeksiyonlar ve genetik faktörlere bağlı olarak değişmektedir. Farklı konaklarda akut *Babesia* enfeksiyonlarının en belirgin semptomları; anemi, yüksek ateş, hemoglobüri, letarji, sarılık, halsizlik ve anoreksiyken, kronik enfeksiyon durumlarında genellikle semptom görülmemektedir. Evcil hayvanlar arasında *Babesia* enfeksiyonları hem üretim amacıyla kullanılan hayvanlar hem de pet hayvanları açısından tehdit oluşturmaktadır (Schnittger ve ark 2012).

'Kızıl su humması' olarak da bilinen sığır *Babesia* enfeksiyonu sığırların artropodlarla nakledilen patojenleri arasında ekonomik açıdan en önemli olanıdır. Sığır *Babesia* enfeksiyonundan kaynaklanan ekonomik kayıplar; hayvan ölümleri, abortlar, et ve süt veriminde meydana gelen düşüşler, kontrol önlemleri ve sığır ticaretindeki kısıtlamalar ile ilişkilidir. Sığırlarda *Babesia* enfeksiyonunun sebep olduğu ekonomik yük 1900'lü yılların başlarında Güney Amerika'da uzun yıllar uygulanan ve milyon dolarlık yatırımların yapıldığı radikal kene kontrol programları ile örneklendirilebilmektedir. Bu kontrol programları sığır kenelerinin eradikasyonu ile sonuçlanmıştır. Bu yüzden sığırlarda kenelerin bulaştırmış olduğu babesiosis Amerika kıtasında eradike edilen ilk hastalık olmuştur. Amerika, sığır *Babesia* enfeksiyonundan arı olduğunu açıkladığından bu yana çiftlik hayvancılığı endüstrisinde her yıl tahminen en az 3 milyar dolar tasarruf yapıldığı belirtilmektedir.

Sığırlarda bulunan *Babesia* etkenleri içerisinde ekonomik açıdan en önemli olanlar; *B. bovis*, *B. divergens* ve *B. bigemina*'dır. Bunlardan *B. bovis* ve *B. bigemina*, bu etkenlerin vektörü olan *Rhipicephalus* ve *Boophilus* cinslerine ait kenelerin de yaşadığı tropikal ve subtropikal bölgelerde görülmektedir. Diğer yandan *B. divergens* genellikle İskandinavya'dan Akdeniz'e ve Kuzey Afrika'ya kadar olan Avrupa kısmında sığırları etkilemektedir. *B. divergens*'in dağılımı ise daha büyük sıcaklık değişimlerini tolere edebilen bir kene türü olan *I. ricinus*'un dağılımı ile ilişkilidir. Sığırlarda klinik babesiosis vakaları yetişkin sığırlarda kene ısırığına bağlı olarak gelişmektedir. Buzağılar da *Babesia* etkenleriyle enfekte olabilirlerken, genellikle klinik hastalık tablosu şekillenmemektedir (Schnittger ve ark 2012). Fakat, Türkiye'de Sevinç ve ark (2005) 11 günlük bir buzağıda *B. bigemina*'nın sebep olduğu akut babesiosis vakası ile karşılaşmışlardır. Yine benzer şekilde Muz ve ark (2013) 9 günlük bir buzağıda akut babesiosis vakası bildirmişlerdir.

Hastalığın etiyolojisi enfeksiyona sebep olan türe göre değişkenlik göstermektedir. *B. bovis*'in sebep olduğu klinik babesiosis vakaları akciğerlerde ve beyin kapıllarlarında enfekte eritrositlerin birikimine bağlı olarak hipotansiyon, respiratuvar stres sendromu ve nörolojik semptomlar ile karakterizedir. *B. bovis* enfeksiyonları normalde düşük seviyede parazitemiye sebep olmaktadır. Diğer yandan *B. bigemina* ve *B. divergens* enfeksiyonlarında parazitemi seviyesi daha yüksektir. Bu nedenle de çok sayıda eritrosit harabiyetine bağlı olarak şiddetli anemiye sebep olmaktadır (Schnittger ve ark 2012).

Mandalar (*Bubalus bubalis*) özellikle Asya kıtasında sığırlar gibi geçim kaynağı olarak kullanılmaktadırlar. Son yıllarda mandalar Amerika, Avustralya ve Avrupa'ya da tanıtılmış olup, dünya genelinde 160 milyondan daha fazla manda bulunmaktadır. Mandalar güçlü bir yapıya sahip olmaları, zayıf mera şartları ve sulak alanları değerlendirebilme yeteneğine sahip olmaları ve birçok enfeksiyona dirençli olmaları dolayısıyla kenelerin endemik olarak bulunduğu tropikal ve subtropikal bölgelerde sığırların yerine tercih edilebilmektedirler. Mandaların *B. bovis* ve *B. bigemina*'nın neden olduğu subklinik enfeksiyonlara dirençli olduğu, fakat *Rh. haemaphysaloides* ile nakledilen *B. orientalis*'in mandalar için oldukça patojen olduğu ve büyük ekonomik kayıplara yol açtığı bildirilmiştir (Schnittger ve ark 2012).

Atlar da *Babesia* enfeksiyonundan etkilenen canlılardan birisidir. Günümüzde equine piroplasmosis'e sebep olduğu bilinen tek *Babesia* türü *B. caballi*'dir. *B. caballi* *Hyalomma*, *Dermacentor* ve *Rhipicephalus* cinsi kenelerle nakledilmektedir. Dünya genelindeki atların sadece %10'unun piroplasmosis'ten ari bölgelerde yaşadığı tahmin edilmekte ve etkenin tropikal ve subtropikal bölgelerin büyük bir kısmında endemik olarak görüldüğü belirtilmektedir. Atlarda babesiosis, akut enfeksiyonların şiddetini kaybetmesi sonucu şekillenen kronik enfeksiyonlarda, eritrositlerin oksijen taşıma kapasitelerindeki azalmaya bağlı olarak performans düşüklüğü ile karakterizedir. Safkan at ırkları ve yarış atları açısından tehdit oluşturduğundan dolayı uluslararası at hareketliliğinde equine piroplasmosis'in kontrolü zorunlu hale getirilmiştir (Schnittger ve ark 2012).

Koyun ve keçilerde babesiosis Avrupa'nın güneyi, Orta Doğu ve bazı Afrika ve Asya ülkelerinde ekonomik yönden oldukça önemlidir. Enfeksiyöz türler olan *B. ovis* ve *B. motasi*, *Rhipicephalus* ve *Haemaphysalis* cinsi ixodid kenelerle nakledilmektedirler. Son zamanlarda Çin'de *Hae. longicornis* ile nakledilen yeni bir *Babesia* türü rapor edilmiş ve bu türe *Babesia* sp. Xinjiang ismi verilmiştir. *B. ovis* ve *Babesia* sp. Xinjiang'ın oldukça patojen oldukları, *B. motasi*'nin ise orta düzeyde virülense sahip olduğu belirtilmiştir. Yine Çin'de koyunlar için enfektif karakterde olan *Babesia* sp. BQ1 (Lintan) isimli başka bir tür daha tespit edilmiştir. Bu türün vektörlüklerini ise *Hae. ginghamensis* ve *Hae. longicornis*'in yaptığı moleküler teknikler ile belirlenmiştir (Guan ve ark 2010a, Schnittger ve ark 2012).

Köpeklerde babesiosis birçok *Babesia* türü ile ortaya çıkabilmektedir. Bunlardan *B. vogeli*, tropikal ve subtropikal bölgelerin yanı sıra soğuk bölgelerde de yaygın bir şekilde görülen *Rh. sanguineus* ile nakledilmektedir. *Dermacentor* spp. ile nakledilen *B. canis* sadece Avrupa'da tanımlanmıştır. *Haemaphysalis* cinsi kenelerle nakledilen *B. rossi* başlangıçta Güney Afrika'da, daha sonra ise Nijerya ve Sudan gibi diğer Afrika ülkelerinde bildirilmiştir. Vektörü henüz tam netlik kazanmamış olan *B. conradae* Amerika'da görülmektedir. *Hae. longicornis* ile nakledilen *B. gibsoni* başlangıçta Asya kıtasında tanımlanmış, fakat daha sonra başka ülkelerde pitbul ırkı köpeklerde tespit edilmiştir. Bu köpeklerde ise bulaşmanın kenelerden bağımsız bir şekilde olduğu, enfekte köpekler ile enfekte olmayan köpeklerin kavgatmeleri esnasında birbirlerini ısırma yoluyla aracılığı ile enfeksiyonların şekillendiği düşünülmektedir. *B. canis*, *B. vogeli* ve *B. rossi*'nin alt türlere ayrımı (*B. canis canis*,

B. canis vogeli, *B. canis rossi*) kesin surette moleküler filogenetik analizleri, vektör keneleri ve epidemiyoloji yönünden farklılıkları ortaya konulmadan desteklenmemiştir. Canine babesiosis enfeksiyonunun klinik belirtileri hayvanın yaşı, immun durumu, köpekte enfeksiyona eşlik eden diğer patojen ajanlar ile enfeksiyona sebep olan *Babesia* türüne göre değişiklik göstermektedir. *B. rossi* oldukça patojen olup, sebep olduğu enfeksiyonlarda hemolitik anemiye tetiklemektedir. Nörolojik semptomlar, akut renal yetmezlik, pulmoner ödem gibi prognozunu kötü olduğu tehlikeli komplikasyonların oluşumuna neden olmaktadır. *B. vogeli* enfeksiyonları normalde erişkin köpeklerde subklinik seyir göstermekteyken, 3-4 aylık yavru köpeklerde enfeksiyon ölümcül seyretmektedir. *B. canis*, *B. gibsoni* ve *B. conradae* enfeksiyonları bireysel olarak hafif klinik semptomlardan şiddetli klinik semptomlara kadar değişkenlik göstermektedir (Schnittger ve ark 2012).

Kedilerde klinik babesiosis vakaları çoğunlukla Afrika'da *B. felis* tarafından oluşturulmaktadır. *B. felis*'in vektör kenesi henüz tanımlanamamıştır. Moleküler veriler kedilerin *B. canis* ve *B. vogeli* ile de enfekte olabileceklerini gösterse de henüz kedilerde bu türlerle oluşan bir klinik babesiosis olgusu rapor edilmemiştir (Schnittger ve ark 2012).

İnsan babesiosis vakaları son yıllarda daha da önem kazanan bir zoonoz olarak dikkat çekmektedir. 1960'lı yıllarda bir hastada *Babesia* enfeksiyonunun ilk kez tespit edilmesinden sonra ölümcül vakaların da arasında bulunduğu çok sayıda insan babesiosis vakası bildirilmiştir. İlk olarak, enfeksiyona sadece *B. microti* ve *B. divergens*'in sebep olduğuna ve bunların da sadece Amerika ve Avrupa ile sınırlı olduğuna inanılmaktaydı. Fakat son zamanlarda, insanlarda enfeksiyonlara sebep olabilen bir dizi *Babesia* türünün olduğu açıklığa kavuşturulmuştur. Ayrıca *B. microti* ve *B. divergens*'in coğrafik dağılımının ilk düşünüldenden önemli derecede geniş olduğu belirlenmiştir. Rodentler ve sığırlar, bu protozoonlar ve bunların vektör keneleri olan *Ixodes* türleri için zoonotik rezervuarlardır. Bunlara ilaveten, geyik ve diğer bazı hayvanlar enfekte vektörlerin dağılımına ve devamlılığına katkıda bulunabilmektedirler. İnsanlarda babesiosis olguları çoğunlukla kene ısırmasına bağlı olarak oluşmasına rağmen, kan transfüzyonuna bağlı enfeksiyon sayıları da gün geçtikçe artış göstermektedir. Enfeksiyonun klinik semptomları konağın immünolojik durumuna göre asemptomatik veya hayatı tehdit edebilecek düzeyde olabilmektedir. Dalağı alınmış ve immun sistemi baskılanmış hastalarda, yeni

doğanlar ile yaşı insanlarda akut enfeksiyonlarda komplikasyon olarak şiddetli hemoliz, hemodinamik instablite, akut respiratuar distres ve çoklu organ bozuklukları, daha ileri durumlarda ise ölüm şekillenebilmektedir (Schnittger ve ark 2012).

Son olarak, aralarında aslan, vaşak, panter, fil, zürafa, antilop, bufalo, çeşitli geyik türleri, kurt, rakun, sırtlan, kuyruksüren, gergedan ile martı ve kivi kuşu gibi bazı kuşların da bulunduğu çeşitli yaban hayatı türlerinde de *Babesia* parazitlerinin sebep olduğu enfeksiyonlar rapor edilmiş ve bu parazitlerin teşhislerinin moleküler kanıtlara dayandığı belirtilmiştir. Yaban hayatı hayvanlarında bulunan *Babesia* türleri iki grupta incelenmektedir. Bunlardan birincisi genellikle belirli bir konağa spesifik türlerdir. Bu duruma örnek olarak aslanlarda bulunan *B. leo* veya gergedanlarda bulunan *B. bicornis* verilebilmektedir. İkincisi ise evcil hayvanlarla yakından ilişkili olan hayvanlarda görülen *Babesia* türleridir. Buna ise ceylanlarda görülen *B. bigemina* ve kurtlarda görülen *B. canis* örnek olarak verilebilmektedir. Yaban hayatı popölasyonları arasında *Babesia* enfeksiyonları yüksek prevalansa sahip olmalarına rağmen bu popölasyonlarda daha çok subklinik enfeksiyonlar hakimdir. Klinik vakalar çoğunlukla subklinik seyir halindeki enfeksiyonun stres veya kenersiz ortamlardan kene ile enfeste ortamlara geçen hayvanların enfekte kenelere maruz kalması sebebiyle meydana gelen nüksler ile ilişkilidir. Benzer durum yakalanan yaban hayvanlarının yerlerinin değiştirilmesi neticesinde veya kapalı alanlarda tutulan hayvanların doğada serbest bırakılması neticesinde de ortaya çıkabilmektedir. Tüm bunlardan dolayı yaban hayatı yönetim uygulamalarında bu tür bulguların hesaba katılmasında yarar görölmektedir (Schnittger ve ark 2012).

İnsalarda ve hayvanlarda tanımlanmış birçok *Babesia* türü Çizelge 1.1.1'de gösterilmiştir.

Çizelge 1.1.1. Konaklarına göre *Babesia* türleri (Hunfeld ve Brade 2004, Guan ve ark 2010a, Schnittger ve ark 2012, Laha ve ark 2015, Dantas-Torres ve ark 2017).

Konak	<i>Babesia</i> türü
İnsan	<i>B. microti</i> , <i>B. venatorum</i> , <i>B. duncani</i> , <i>B. divergens</i> , <i>B. divergens-like</i> , <i>B. bovis</i> , <i>B. canis</i> , <i>B. odocoilei</i> , <i>B. sp. (ovine)</i> , <i>B. sp. CA1</i> , <i>CA3</i> , <i>CA4</i>
Sığır	<i>B. bovis</i> , <i>B. bigemina</i> , <i>B. major</i> , <i>B. ovata</i> , <i>B. occultans</i> , <i>B. divergens</i> , <i>B. beliceri</i> , <i>B. jakimovi</i> , <i>B. sp. Kashi</i>
Manda	<i>B. orientalis</i> , <i>B. bovis</i> , <i>B. bigemina</i>
Koyun	<i>B. ovis</i> , <i>B. crassa</i> , <i>B. motasi</i> , <i>B. foliate</i> , <i>B. taylori</i> , <i>B. sp. Xinjiang</i> , <i>B. sp. BQ1 (Lintan)</i>
Keçi	<i>B. ovis</i> , <i>B. crassa</i> , <i>B. motasi</i>
At, Eşek, Katır	<i>B. caballi</i>
Köpek	<i>B. vogeli</i> , <i>B. conradae</i> , <i>B. gibsoni</i> , <i>B. vitalii</i> , <i>B. rossi</i> , <i>B. canis</i>
Kedi	<i>B. felis</i> , <i>B. (canis) presentii</i> , <i>B. cati</i> , <i>B. honkongensis</i>
Domuz	<i>B. trautmanni</i> , <i>B. perroncitoi</i>
Yaban hayvanları	<i>B. bennetti</i> martılarda (<i>Larus cachinnans</i>), <i>B. kiwiensis</i> kivi kuşlarında (<i>Apteryx australis mantelli</i>), <i>B. polea</i> sümsükkuşugillerde (<i>Sula leucogaster</i>), <i>B. bicornis</i> siyah gergedanlarda (<i>Diceros bicornis</i>), <i>B. capreoli</i> karacalarda (<i>Capreolus capreolus</i>), <i>B. odocoilei</i> geyiklerde (<i>Cervus elaphus</i> , Rangifer tarandus, <i>Odocoileus virginianus</i>), <i>B. lengau</i> çitalarda (<i>Acinonyx jubatus</i>), <i>B. leo</i> aslanlarda (<i>Panthera pardus</i> , <i>P. leo</i>) ve farklı <i>B. sp.</i> 'ler karakulaklarda (<i>Caracal caracal</i>), şebeklerde (<i>Macaca fuscata</i>), zeytuni babunlarda (<i>Papio cynocephalus</i>), Asya kara ayılarında (<i>Ursus thibetanus</i>), boz ayılarda (<i>Ursus arctos</i>) ve rakunlarda (<i>Procyon lotor</i>) enfeksiyon oluşturmaktadırlar

Babesia araştırmaları çoğunlukla insan ve hayvanlarda hastalık oluşturan etiyolojik ajanın kontrol altına alınmasını amaçlamaktadır. *Babesia* türlerinin taşıyıcısı olarak tanımlanan memeliler ve kuşların çeşitliliği düşünüldüğünde neredeyse tüm omurgalıların bu parazitlerle oluşabilecek enfeksiyonlara yatkın

olduğu söylenebilmektedir. Ayrıca henüz keşfedilmemiş olması muhtemel yeni türlerin varlığı beklenmedik konaklarda çok sayıda *Babesia* türünün bulunabileceğini akla getirmektedir. *Babesia* türlerinin yaşam döngülerini tamamlayamadıkları, daha önce tanımlanmamış accidental enfeksiyonların veya kriptik enfeksiyonların varlığı da söz konusudur. Gelecekte *Theileria* ve *Babesia* türlerinin klasifikasyonlarıyla ilgili çeşitli değişikliklerin yapılabileceği düşünülmektedir. Ayrıca ortaya çıkarılan bazı bulgular argasid kenelerin *Babesia* türlerine vektörlük yapabileceğini göstermektedir. Bir argasid kene olan *Ornithodoros moubata*'nın deneysel olarak *B. gibsoni*'yi köpeklerle bulaştırabildiği tespit edilmiştir. İngiliz yarasası *Pipistrellus pipistrellus*'un potansiyel patojen *Babesia* türü olan *B. vesperuginis* ile enfekte olduğu bildirilmiştir. Bu yarasa üzerinde hiç ixodid kene tespit edilmediğinden *B. vesperuginis*'in vektörü olarak yarasalar üzerinde tespit edilen *Argas vespertilionis* kabul edilmiştir. Benzer durumun kuşları enfekte eden *Babesia* türlerinde de olabileceği düşünülmektedir. Çünkü kuşlar çoğunlukla argasid keneler ile enfeste olmaktadır. Bu bulgular *Babesia* parazitlerini barındıran türler hakkındaki fikirlerimizin tam olmaktan uzakta olduğunu ve halen çözülmeyi bekleyen çok sayıda ilginç gerçek olduğunu gözler önüne sermektedir (Schnittger ve ark 2012).

1.2. Koyunlarda babesiosis

Koyunlarda *Babesia* enfeksiyonuna *B. ovis*, *B. crassa*, *B. foliata*, *B. taylori* *B. motasi*, *B. sp.* Xinjiang ve *B. sp.* BQ1 (Lintan) sebep olmaktadır. Koyunlarda görülen *Babesia* türleri içerisinde *B. ovis* hem şiddetli klinik enfeksiyonlara sebep olması hem de meydana gelen klinik vakaların büyük çoğunluğundan sorumlu olması bakımından en önemli türdür. Babesiosis evcil ve yabani hayvanların hemolitik bir hastalığı olup, yüksek ateş, anemi, hemoglobinüri ve ikterus ile seyretmektedir. *B. ovis* eritrositlerde aseksüel yolla çoğalırken intravasküler hemolize sebep olmakta ve sonuç olarak hemolitik anemi şekillenmektedir (Guan ve ark 2010b, Laha ve ark 2015, Sevinç ve Xuan 2015, Niu ve ark 2016, Niu ve ark 2017).

1.2.1. Türkiye'de ve Dünyada *Babesia ovis* enfeksiyonu

Tropikal ve subtropikal bölgelerde kene kaynaklı kan protozoonu enfeksiyonları çiftlik hayvancılığı sektöründe ciddi problemlere sebep olarak önemli ekonomik kayıplar oluşturmaktadırlar. Bu kayıplar kene kaynaklı kan protozoonu enfeksiyonlarının hayvanların ölümlerine sebep olmaları, verim kayıplarına yol açmaları, teşhis ve tedavi ile hastalıklardan korunmak amacıyla yapılan kene mücadelesi harcamalarından ileri gelmektedir (Jongejan ve Uilenberg 1994, Jonsson ve ark 2008). Küçük ruminantlarda kene ile bulaşan kan protozoonu enfeksiyonları genellikle subklinik bir seyir gösterir. Akut enfeksiyonu atlatan hayvanlarda uzun süreli taşıyıcılık durumu gelişir ve bu durum oluşan kayıpların daha uzun sürelere yayılmasına sebep olur. Ayrıca portör ödevi gören hayvanlar kene kaynaklı protozoon enfeksiyonların kenelerin larva, nimf ve erişkin dönemlerinin kan emerek beslenmeleri sırasında sağlıklı hayvanlara bulaşması açısından da risk oluşturmaktadırlar (Uilenberg 1995, Gharbi ve ark 2006). Geçmiş yıllarda hayvancılık sektöründe kene kaynaklı hastalıklar ile ilgili araştırmalar daha çok büyükbaş hayvanlar üzerine yapılmaktayken, koyun ve keçilerde yapılan çalışma sayısı sınırlıydı. Ancak günümüzde bu hayvanların sosyo-ekonomik değerlerindeki artışla beraber küçük ruminant patojenleri daha fazla dikkat çekmeye başlamıştır (Yin ve ark 2007).

Türkiye'de koyunlar çiftlik hayvancılığının temelini oluşturmakta, toplam çiftlik hayvanı sayısının ise yarıdan fazlasını ihtiva etmektedir. Küçük ruminant yetiştiriciliği genellikle geleneksel yöntemlerle yapılmaktadır. İlkbaharın başları ve sonbaharın sonlarına kadar meralarda otlatılan koyunlarda kene enfestasyonları sıklıkla karşımıza çıkmaktadır. Türkiye'de koyunlarda enfestasyonlara sebep olan en yaygın kene türleri *Rhipicephalus* cinsi altında yer almaktadır. Bu nedenle koyunlarda birçok hastalığın vektörlüğünden de bu keneler sorumludurlar. Mevsime bağlı bir hastalık olarak, koyunlarda babesiosis bu keneler ile nakledilmekte ve daha yoğun olarak Haziran ve Temmuz aylarında olmak üzere Nisan-Ekim ayları arasında görülmektedir (Sevinç ve Xuan 2015).

Koyunlarda *Babesia* etkenlerine bağlı akut enfeksiyon durumları Veteriner Hekimlerce, klinik ve mikroskopik yöntemlerle teşhis edilip hastalığa spesifik anti-babesial ilaçlarla tedavi uygulanmaktadır. Türkiye'de koyun *Babesia* enfeksiyonunun seropozitiflik oranının değişken olduğunu ortaya koyan birçok çalışma yapılmıştır (Sevinç ve Dik 1996, Sayın ve ark 1997, Aktaş ve ark 2001, İnci ve ark 2002, Karatepe ve ark 2003, Saraylı ve ark 2006). Fakat, değişik yaş kategorilerindeki koyunlarda endemik yapının stabil mi, yoksa instabil mi olduğu ve koyunlarda *Babesia* enfeksiyonuna karşı korunmada aşı uygulamalarına ihtiyaç olup olmadığı konusunda yeterli bilgi bulunmamaktadır.

Türkiye'nin farklı yerlerinde rastgele seçilen koyunlardan toplanan serum örneklerinin serolojik yöntemlerle incelenmesi ile *B. ovis*-spesifik antikorların yaygınlığının %32 ile %80 arasında değiştiği bildirilmiştir. Klinik vakaların şu anki gerçek yoğunluğunu tahmin etmek, vaka kayıt sistemlerinin olmayışı nedeniyle zordur (Sevinç ve Xuan 2015). Fakat, Sevinç ve ark (2013a) Konya'da yaptıkları bir çalışma ile 2011 yılının Haziran ve Temmuz aylarında farklı yaş gruplarından (2-6, 7-12, 13-24, > 24 ay) 850 adet koyunun bulunduğu sadece iki koyun sürüsünde toplam 122 (%14.35) adet akut klinik olgu ile karşılaşmışlar ve bu hayvanların 15 tanesinin yoğun tedaviye rağmen kurtarılamadıklarını bildirmişlerdir.

Türkiye'de ve dünyada *B. ovis* enfeksiyonun yaygınlığını belirlemek amacıyla bölgesel veya yöresel düzeyde yapılmış çok sayıda çalışma vardır. Sevinç ve Dik (1996) Konya merkez ve birkaç ilçesinde yürüttükleri çalışmada koyunlardan toplanan serum örneklerini ELISA testi ve mikroskopik muayene yöntemleriyle

incelemişlerdir. ELISA testi ile incelenen kan serumu örneklerinin %42.14'ünde *B. ovis*'e spesifik antikorlara rastlamışlardır. Mikroskopik muayenede ise %11.47'lik bir pozitiflik belirlemişlerdir. Aynı bölgede yürütülen başka bir çalışmada IFA testi ile incelenen serum örneklerinin %42.15'i (843/2000) seropozitif bulunmuştur. Seropozitiflik oranı 0-3, 4-6, 6-9, 10-12 ve >12 aylık gibi değişik yaş gruplarında sırasıyla %31.90, %31.64, %47.69, %40.22 ve %52.99 olarak belirlenmiştir (Ekici ve ark 2012). Aktaş ve ark (2001) Malatya yöresi koyunlarında yapmış oldukları bir çalışmada inceledikleri örneklerin %55.9'unu serolojik olarak pozitif bulmuşlardır. Bu oranı bir yaşına kadar olan hayvanlarda %49.2, bir yaşından büyüklerde ise %59 olarak belirlemişlerdir. Mikroskopik muayene sonucu ile %1.8'lik bir pozitiflik belirlemişlerdir.

Emre ve ark (2001) ELISA testiyle Urfa'da *B. ovis*'in seroprevalansını %41.02 olarak belirlemişler. Mikroskopik bakıda ise yalnızca 2 (%1.82) hayvanda etkene rastlamışlardır. Afyon'da yapılan bir çalışmada *B. ovis*'in seroprevalansı %51.96 olarak tespit edilmiştir. Mikroskopik muayenede ise 1 (%0.49) koyunda parazite rastlanmıştır (Çiçek ve ark 2004).

Karadeniz Bölgesinde küçük ruminantlarda *Babesia* ve *Theileria* etkenlerinin moleküler tespiti yapılmış ve koyunların %0.58'inde *B. ovis* tespit edilmiştir (Aydın ve ark 2013).

İnci ve ark (2010) İç Anadolu Bölgesinde Sivas, Yozgat ve Kayseri illerinden topladıkları 573 (421 koyun, 152 keçi) adet numuneyi moleküler yöntemler ile incelemişler, *B. ovis*'in prevalansını koyunlarda %2.9, keçilerde ise %2 olarak belirlemişlerdir. Toplamda ise %2.6'lık bir prevalans tespit edilmiştir.

Aktaş ve ark (2005) PCR tekniği ile Türkiye'nin doğusunda koyun ve keçilerde *B. ovis*'in yaygınlığını %21.42 olarak tespit etmişlerdir. Yine Aktaş ve ark (2007) aynı bölgede PCR tekniği ile inceledikleri koyun kan numunelerinin %10.66'sında, keçi kan numunelerinin ise %1'inde *B. ovis* teşhis etmişlerdir. Çalışmada *B. ovis*'in prevalansı koyun ve keçiler arasında istatistiki açıdan önemli bulunmuştur. Diğer yandan koyunlarda değişik yaş grupları arasında *B. ovis*'in prevalansı istatistiki açıdan anlamsız bulunmuştur.

Zhou ve ark (2017) PCR ile İç Anadolu Bölgesi'ndeki koyun ve keçilerde *B. ovis* enfeksiyonunu %5.2 olarak tespit etmişlerdir. Aynı çalışmada *A. ovis* %60, *T. ovis* ise %35.9 olarak tespit edilmiş ve bu etkenlerin ikili ve üçlü şekilde oluşturdukları koenfeksiyonları ise %30.6 olarak belirlemişlerdir.

Özübek ve Aktaş (2017) Adana, Gaziantep ve Adıyaman illerinde koyun ve keçilerden toplamış oldukları kan numunelerinde RLB tekniği ile *B. ovis*'in prevalansını %5.4 olarak tespit etmişlerdir. Çalışmada *B. ovis* ile *T. ovis*'in miks enfeksiyonlara da sebep olduğu belirtilmiştir.

Türkiye'ye komşu olan ülkelerde koyunlarda *Babesia* enfeksiyonunun ne durumda olduğuna bakılacak olursa; İran'ın Zabol bölgesinde koyunlarda *Theileria* ve *Babesia* etkenlerinin araştırıldığı bir çalışmada *Babesia* enfeksiyonunun prevalansı PCR tekniğiyle %3.75 olarak bulunmuştur (Sharifi ve ark 2016). Yine İran'ın Erdebil eyaletinde *B. ovis*'in yaygınlığı mikroskopi ile %17,14 olarak tespit edilmiştir (Dastouri Dastgir ve ark 2016). İran'ın Horasan Eyaletinde ise koyunlarda *B. ovis*'in mikroskobik prevalansı %24.6 olarak tespit edilmiştir (Razmi ve ark 2002). Bir diğer çalışmada ise yine Razmi ve ark (2003) aynı eyaletin başka bir bölgesinde mikroskobik muayene ile koyunların %26.1'inde *Babesia* enfeksiyonu teşhis etmişlerdir. Çalışmada koyunlarda *B. ovis*'in prevalansını %23.5, *B. motasi*'nin prevalansını ise %0.5 olarak tespit etmişlerdir. İran'ın kuzeyinde de mikroskobik ve moleküler teknikler ile *B. ovis*'in varlığı bildirilmiş ve *B. ovis*'in bu bölgede koyun *Babesia* enfeksiyonunun ana etkeni olduğu belirtilmiştir. Ayrıca *Babesia* enfeksiyonunun koyun ve keçilerde nispeten yüksek prevalansa sahip olmasının bölgedeki epizootik stabil duruma işaret ettiği belirtilmiştir (Haghi ve ark 2013).

İran'ın Batı Azerbaycan Bölgesinde *B. ovis*'in yaygınlığı koyun ve keçilerde %16.7 olarak bildirilmiştir. Bu değerin koyunlarda %18.6, keçilerde ise %12.2 olduğu belirtilmiştir (Esmaeilnejad ve ark 2014).

Hashemzadeh Farhang ve ark (2006) enfekte eritrositlerden yararlanarak elde ettikleri antijenlerle ELISA testi geliştirmişlerdir. Geliştirmiş oldukları ELISA testi ile İran'ın güneyinde yapmış oldukları çalışmada 1000 adet koyun serumunu incelemişler ve *B. ovis*'in seroprevalansını %47.5 olarak bildirmişlerdir.

Ranjbar-Bahadori ve ark (2012) İran'da yaptıkları bir çalışmada 400 adet koyun kanını RLB ile analiz etmişler ve örneklerin 28 tanesinde *B. ovis* tespit etmişlerdir. Çalışmada koyunlardaki diğer babesiosis etkenleri olan *B. motasi*, *B. crassa* ve *B. sp.* (Lintan)'a da rastlanmıştır. Bu çalışma ve önceki çalışmaların sonuçlarına dayanarak *B. ovis*'in İran'da koyun *Babesia* enfeksiyonlarının ana etkeni olduğu ileri sürülmüştür.

Renneker ve ark (2013) Irak'da Duhok, Erbil ve Süleymaniye yörelerinde yürütmüş oldukları bir çalışmada moleküler tekniklerle *B. ovis*'in yaygınlığını %1.5 bulmuşlardır.

Rjeibi ve ark (2014) Tunus'da yapmış oldukları bir çalışmada PCR tekniği ile *B. ovis*'i koyunlarda %17.4, keçilerde ise %9 oranlarında tespit etmişlerdir. Bu çalışma ile *B. ovis*'in genetik karakterizasyonu Afrika'da ilk kez yapılmıştır. Mısır'da yapılan bir çalışmada ise mikroskopik muayene ile *B. ovis*'in yaygınlığı koyunlarda %10.0 olarak belirlenmiştir (Hussein ve ark 2017).

Yeruham ve ark (1995) İsrail'de yapmış oldukları çalışmada IFA testi ile erkek ve dişi koyunlarda sırasıyla %84.5 ve %88.9'luk bir seropozitiflik tespit etmişlerdir.

Ferrer ve ark (1998a) İspanya'nın kuzeydoğusunda yer alan Katalonya'da dağ keçilerinde (*Capra pyrenaica*) IFA testi ile *B. ovis*'in seroprevalansını %32.6 olarak tespit etmişlerdir. İspanya'da yaptıkları başka bir çalışmada ise IFA testiyle koyunlarda *B. ovis*'in seroprevalansını %6.1 olarak bulmuşlardır (Ferrer ve ark 1998b).

Türkiye'de hastalıkların prevalanslarını belirlemek için birçok çalışma yapılmaktadır. Konak-parazit-vektör etkileşimleri ve risk faktörleri açısından daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır. Türkiye 783.577 km²'lik büyük bir ülke olmasına rağmen yapılan çalışmalar genellikle İç Anadolu ve Doğu Anadolu bölgelerini kapsamaktadır. Bu nedenle tüm ülkeyi temsil eden araştırmalara mutlak ihtiyaç duyulmaktadır (Sevinç ve Xuan 2015).

1.2.2. *Babesia ovis*'in tarihçesi

Victor Babes ilk olarak Romanya'da sığır eritrositleri içerisinde bakteri olduğunu düşündüğü bir mikroorganizma gözlemlemiş ve bu bulguyu dünyanın bir

çok bölgesinde sığır yetiştiricilerini uzun süredir rahatsız eden hemoglobini veya kıızıl su (red water) olarak bilinen hastalık semptomu ile bağdaştırmıştır. Daha sonra benzer bir mikroorganizmayı koyun eritrositlerinde de tespit etmiştir. Bu durumun üzerinden çok fazla zaman geçmeden Kuzey Amerika'da, Theobald Smith ve Frederick Kilborne sığırlarda görülen kıızıl su ateşinin gerçekte keneler tarafından nakledilen bir protozoon hastalık olduğunu rapor etmişlerdir. Bu yüzden, *Babesia* artropodlar tarafından nakledildiği bildirilen ilk patojendir. Babes, Smith ve Kilborne tarafından sığır ve koyunlarda görülen bu parazitler daha sonra sırasıyla *B. bovis*, *B. bigemina* ve *B. ovis* olarak isimlendirilmişler ve sebep oldukları hastalıklara ise sığır ve koyun babesiosisi denilmiştir (Uilenberg 2006, Mihalca 2010, Ganzinelli ve ark 2018). Bu erken keşiflerden bu yana, çok sayıda *Babesia* türü tanımlanmış ve mikroskopi, hücre biyolojisi ve moleküler biyoloji tekniklerindeki ilerlemelere paralel olarak bu konular hakkındaki bilgilerimiz devamlı olarak zenginlik kazanmıştır. *Babesia* türlerinin memeli hayvanların kanında bulunan *Trypanasoma*'lardan sonra en yaygın olarak görülen ikinci parazit olduğu düşünülmekte ve bu türlerin bazı kuşların yanısıra keseli hayvanlar (marsupials) ve insanlar dahil birçok evcil ve yabani hayvanı enfekte ettikleri rapor edilmiştir. Yabani hayvanlarda enfeksiyonlar genellikle asemptomatik seyir gösterirken, evcil hayvanlarda görülen enfeksiyonlar sıklıkla morbitide ve mortalite ile ilişkilidir (Ganzinelli ve ark 2018).

1.2.3. *Babesia ovis*'in konakları

Babesia türleri, *Trypanasoma*'lardan sonra memeli hayvanların kanında parazitlenen en yaygın ikinci parazit olduğu düşünülen, intraeritrositik yerleşim gösteren ve kenelerle nakledilen apikompleksan protozoonlardır. Victor Babes tarafından sığır eritrositlerinde bu parazitik inklüzyonların keşfinden bu yana çok sayıda *Babesia* türü tanımlanmıştır. *Babesia* türlerinin çoğu dünyanın tropikal ve subtropikal bölgelerine dağılmış halde bulunan sığır, manda ve küçük ruminantlar dahil evcil ruminantları etkilemektedir (Ganzinelli ve ark 2018).

Birçok patojen protozoonda olduğu gibi, *Babesia* türleri de yaşam döngülerini tamamlayabilmeleri için iki farklı konağa ihtiyaç duymaktadırlar. Bunlardan birincisi parazitin eritrositlerinde aseksüel çoğalmaya maruz kaldığı omurgalı konaklar, ikincisi ise seksüel çoğalmanın meydana geldiği bir artropod olan

kenelerdir. Başlangıçta *Babesia* türlerinin belirli bir omurgalı konağa özgü olduğu düşünülmekteydi, ancak sonraki dönemlerde moleküler araçların geliştirilmesi ile bazı *Babesia* türlerinin düşünülenenden daha geniş bir omurgalı konak çeşitliliğine sahip olduğu gösterilmiştir. Esas olarak tropikal ve subtropikal bölgelerde sığırların patojenleri olarak tarif edilen *B. bigemina* ve *B. bovis* türleri serolojik ve moleküler olarak Kuzey Meksika'daki beyaz kuyruklu geyiklerde (*Odocoileus virginianus*) tanımlanmıştır (Cantu ve ark 2007, Chauvin ve ark 2009, Mosqueda ve ark 2012, Ganzinelli ve ark 2018). *B. divergens* ılıman iklimlerde yaşayan sığırların bir diğer kan parazitidir. Fakat, bu parazit bağışıklık sistemi baskılanmış insanlarda (Cantu ve ark 2007), primatlarda (şempanze ve rhesus maymunlarında) (Garnham ve Bray 1959), çifttırnaklılarda (karaca, alageyik, kızıl geyik, yabani ve evcil koyunlar) (Penzhorn 2006), rodentlerde (rat) (Ben Musa ve Phillips 1991), ren geyiğinde (Zintl ve ark 2011), koyunlarda (Malandrin ve ark 2009) ve gerbillerde de (Lewis ve Williams 1979) enfeksiyon oluşturabilme yeteneğine sahiptir.

Koyunlarda *Babesia* türleri içerisinde *B. motasi* ile birlikte en patojen tür olan *B. ovis* aynı zamanda keçilerde de enfeksiyonlara sebep olmaktadır (Uilenberg 2006). *B. ovis* Avrupa ve Orta Doğu ile tropikal ve subtropikal bazı bölgelerde mouflon ve argali gibi yabani koyun ırklarında da görüldüğü bildirilmiştir. Ayrıca splenektomi yapılmış kızılgeyik ve alageyiklerin de etkene duyarlı oldukları bildirilmiştir (Enigk ve ark 1964, Levine 1985).

1.2.4. *Babesia*-konak etkileşimi

Babesia türleri besi ortamının uygun olması ve konak bağışıklık sisteminden kaçmak için uygun bir sığınak olması bakımından omurgalı konak eritrositlerinde zorunlu hücre içi bir yaşam sürdürürler. Parazit yüzeyindeki tamamlayıcı ligand molekülleri tarafından tanınan eritrosit reseptörlerinin varlığı invazyonun etkili bir şekilde gerçekleşmesini sağlamaktadır. Bu olayda yer alan mekanizmaları ve molekülleri anlamak, bu parazitlere karşı korunmada aşılardan ve terapötiklerin geliştirilmesine büyük katkılar sağlayabilmektedir (Ganzinelli ve ark 2018).

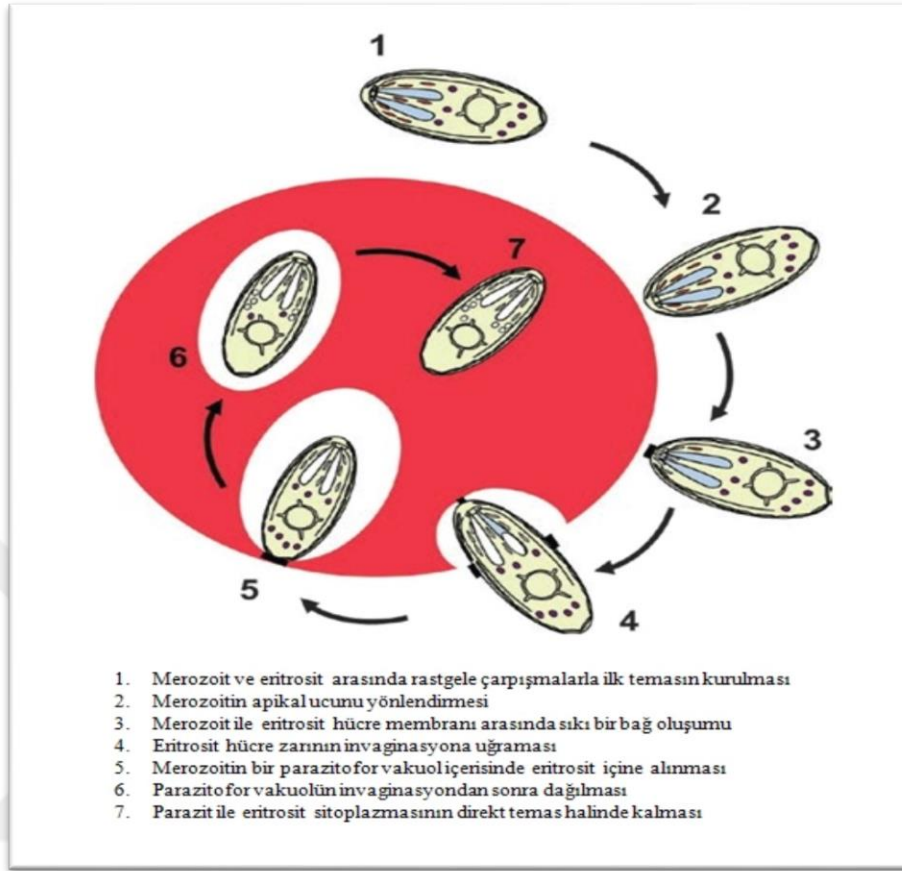
Parazit ile konak hücre arasındaki ilk temas, bir çeşit reseptör-ligand etkileşimini takiben rastgele çarpışmalarla kurulur. Bu süreçte farklı yüzey proteinleri görev almaktadır. Eritrosit bağlanma denemeleri, seronötralizasyon ve enzimatik bölünme deneyleri, eritrosit tanıma ve bağlanmada

glycosylphosphatidylinositol (GPI) ile bağlantılı proteinlerin rol oynadığını ortaya koymuştur (Ganzinelli ve ark 2018). Buna ek olarak, kırmızı kan hücreleriyle olan bu ilk etkileşimlere muhtemelen parazit glikokaliksinin bir bileşeni olan protein içermeyen GPI molekülleri de dahil olmaktadır (Rodriguez ve ark 2010). *B. bovis* bir amino-terminal hidrofobik sinyal dizisi, bir hidrofilik merkez bölge ve GPI bağlı bir sinyal dizisi içeren korunmuş karboksi-terminal bölge ile tanımlanan GPI bağlı birkaç antijene sahiptir (Rodriguez ve ark 2014). Bu antijenlerin en iyi özelliği değişken merozoit yüzey antijenleri (VMSA; Variable Merozoite Surface Antigens) ailesine ait olmalarıdır ve bunlar MSA-1, MSA-2a1, MSA-2a2, MSA-2b, ve MSA-2c gibi isimler almışlardır. Bunlar, coğrafik olarak uzak izolatlar arasında korunan, nötralizasyona duyarlı B-hücresi epitoplarının yanısıra lenfoproliferasyonu tetikleyen ve IFN- γ salınımını tetikleyen T hücresi epitopları içermektedirler. MSA-2c bu ailenin en korunmuş üyesidir ve diğer VMSA aile üyeleri gibi *B. bovis* enfeksiyonlarında immünodominanttır. MSA-2c diagnostik testlerin geliştirilmesinde başarılı bir şekilde kullanılmaktadır ve ayrıca bir aşı adayı olarak da önerilmiştir (Ganzinelli ve ark 2018).

Babesia parazitlerinin başlangıç bağlanmasına katıldığı düşünülen konağa ait moleküllerden birisi de eritrosit glikolipidlerinde ve glycophorin A ve B gibi glikoproteinlerde bulunan sialik asittir. Bu yöndeki kanıtlar, eritrositlerin nöraminidaz tedavisinin parazit invazyonunu dramatik olarak inhibe ettiği gözleminde ileri gelmektedir (Ganzinelli ve ark 2018).

Eritrositin ilk tanınmasından sonra parazit, konak zarına dik olan apikal ucuyla kendini yeniden yönlendirir. Daha sonra eritrosit zarı invagine olur ve merozoit PV içerisine alınır. Apikal kompleks organellerinin (mikronemler ve rhoptriler) içerikleride ardışık ekzositozis ile invazyon sürecine dahil olurlar (Gubbels and Duraisingh 2012, Ganzinelli ve ark 2018). Mikronem proteinleri (MIC'ler), kalsiyum bağımlı bir şekilde parazit yüzeyine salgılanır ve konak reseptörleri ile etkileşime girerek, konak yüzey proteinleri ile kompleksler oluşturan rhoptri proteinlerinin salgılanmasını hızlandırır. Bu kompleksler ile pellicülün aktin-miyosin motoru ile ilişkili yüzey bağlantılı integral membran MIC'leri arasında hareketli kavşak olarak bilinen dinamik bir etkileşim kurulur. Hareketli kavşak, parazitin apikal kutbunda başlar ve parazit konak hücreyi işgal ettikçe bir parazitofor

vakuol oluşturarak arka tarafa doğru ilerler (Besteiro ve ark 2011, Ganzinelli ve ark 2018). Bir *Babesia* türünün eritrosit invazyon aşamaları Şekil 1'de gösterilmiştir.



Şekil 1. *Babesia* türlerinin konak eritrosit hücrelerine invazyonu (Ganzinelli ve ark 2018).

Babesia türlerinde birçok MIC ve rhoptri proteini tanımlanmıştır. MIC'ler apikompleksan parazitler içerisinde apikal membran antijen (AMA-1) ve thrombospondin-related adhesive protein (TRAP-1) gibi yüksek düzeyde korunmuş proteinler içerirler, bu proteinlerin her ikisi de invazyondan sonra proteolitik bir bölünme göstererek ekstraselüler ortama salınırlar. Hareketli kavşağın ilerlemesi ve nihayetinde parazitin PV içerisine salınması için gerekli olan bu bölünme, muhtemelen, hücre zarına daldırılmış katalitik bölgelere sahip bir transmembran enzim ailesi olan *Babesia* rhomboid serin proteazları tarafından gerçekleştirilir. Rhoptri proteinleri arasında en iyi karakterize edilenler farklı *Babesia* türlerinde tanımlanmış olan RAP-1 (Rhoptry Associated Protein-1) ailesine ait üyelerdir. *B. bovis* RAP-1'inin eritrosit zarına bağlanmasının parazit invazyonu için gerekli olduğu görülmüştür. Diğer rhoptri proteinlerinin, hidrolitik işlemlerin yanı sıra fosforilasyon yoluyla protein fonksiyonunun düzenlenmesinde rol oynadıklarına inanılmaktadır

(Mesplet ve ark 2011, Gubbels and Duraisingh 2012, Li ve ark 2012, Ganzinelli ve ark 2018).

Toxoplasma ve *Plasmodium*'da olanlardan farklı olarak, *Babesia*'da PV invazyondan hemen sonra parçalanır, bu nedenle parazit membran bu yaşam döngüsü aşamasında eritrosit sitoplazması ile doğrudan temas halinde kalmaktadır (Asada ve ark 2012).

İnvazyondan hemen sonra ve parazitin yaşam döngüsü boyunca, küresel cisimlerin içeriği serbest bırakılır. Küresel cisim proteinleri eritrosit sitoplazmasında veya eritrosit zarının sitoplazmik tarafında lokalize olur ve bunların konak hücre modifikasyonlarından sorumlu olduğuna inanılmaktadır (Ganzinelli ve ark 2018).

Babesia türlerinin diğer bir özelliği, eritrosit yüzeyindeki çıkıntılar nedeniyle enfekte eritrositlerin konak endotelyal hücrelerine yapışmasına neden olmasıdır. Bunun sonucu olarak enfekte eritrositler kapiller damarlarda birikmektedirler (sekestrasyon). Parazitler bu şekilde dalaktaki yıkımdan kaçarak ana dolaşımdan uzak dururlar. Diğer yandan, enfekte eritrositlerin sığır sinir sistemi damarlarına sitoaderenzi iskemiye tetikler ve akut *B. bovis* enfeksiyonlarında sıklıkla görülen sinirsel belirtilere neden olur. Eritrosit çıkıntılarında lokalize olmuş ve muhtemelen sitoaderenste rol oynayan proteinlerden birisi de VESA1 (Variable erythrocyte surface antigen 1)'dir. Bu protein 100'den fazla polimorfik gen içeren sıkı düzenlenmiş bir multigenik gen ailesi tarafından kodlanır. VESA1, enfeksiyon sırasında hücre uyumluluk özelliklerini kaybetmeden yeni varyantlar eksprese ederek parazitin konak immün yanıtından kaçmasına izin veren bir antijenik varyasyona uğramaktadır (Ganzinelli ve ark 2018).

Babesia merozoitleri iki veya dört hücreye ayrıldıktan sonra eritrositleri lize ederler ve hızlı bir şekilde yeni eritrositleri istila etmek için harekete (glide away: kayarak hareket etme) geçerler (Asada ve ark 2012). Eritrosit lizisinin nasıl olduğu tam olarak anlaşılamamıştır, ancak *Plasmodium falciparum* vakalarında papain benzeri bir sistein proteaz olan falcipain-2, eritrosit hücre iskelet proteinlerinin bölünmesiyle eritrositlerden çıkışta rol oynamaktadır. *P. falciparum* falcipain-2 homologları sırasıyla *B. bovis* (bovipain-2), *B. bigemina* (babesipain) ve *B. ovis* (ovipain-2)'te bulunmaktadır. Bunlar eritrosit sitoplazmasına salgılanırlar ve hemoglobin gibi eritrositin sitoplazmik proteinlerinin sindirimine katılmalarının yanı

sıra eritrositlerden çıkış sürecinde falcipain-2'ye benzer bir fonksiyon gösterirler. Bu sistein proteazları, *B. bovis*'te 66 sistein, serin, aspartik, treonin ve metaloproteazlardan oluşan parazit degradomun bir parçasıdır. Onlar muhtemelen parazitlerin invazyon ve eritrositlerden çıkış mekanizmalarının yanısıra parazitlerin beslenmesinde ve farklılaşmasında önemli rolleri yerine getirmektedirler ve daha birçok özellikleri ise keşfedilmeyi beklemektedir (Mesplet ve ark 2010, Mesplet ve ark 2011, Martins ve ark 2012, Carletti ve ark 2016, Ganzinelli ve ark 2018).

Sığır *Babesia* enfeksiyonlarının etiyolojisi; enfeksiyona neden olan türe, parazitin suşuna ve hayvanın yaşına göre değişiklik göstermektedir. Klinik olgular genellikle erişkinlerde görülürken, dokuz ila on aydan daha genç hayvanlar genellikle enfeksiyon halinde asemptomatiktirler. Başlangıçta düşünülen aksine, bu ters yaş direncinin maternal kolostral antikörlerin transferine bağlı olmadığı, daha ziyade doğuştan gelen immün mekanizmalara bağlı olduğu düşünülmektedir (Ganzinelli ve ark 2018).

Doğuştan gelen cevap, özellikle dalakta bağışıklık sisteminin efektör hücreleri üzerinde bulunan Toll-like reseptörler tarafından *B. bovis*'in metillenmemiş CpG DNA'ları, tüm lipid ekstraktları veya GPI'leri gibi patojenle ilişkili moleküler modellerin (PAMP; pathogen associated molecular patterns) spesifik olmayan şekilde tanınmasıyla başlar. Bu uyarı, babesidal oksijen reaktif türlerinin üretimi ile beraber tip 1 hücresel yanıtı düzenleyen IFN- γ ve TNF- α gibi sitokinlerin salgılanmasına yol açar. Dalağın bu başlangıç koruma mekanizmasındaki önemi, splenektomili buzağılarda *B. bovis* ile oluşturulan deneysel enfeksiyonlarda şiddetli klinik bulguların ortaya çıkması gözlemine dayanarak vurgulanmıştır. Diğer taraftan *B. divergens*, oksidatif radikallere karşı dirençli görünmektedir ve bu mekanizma, enfeksiyonun gözlenen immünopatolojik yan etkilerine katkıda bulunabilir (Ganzinelli ve ark 2018).

Doğuştan gelen ve edinsel immün yanıtlar, doğal öldürücü hücrelere bağlı aktivasyon, olgunlaşma, antijen-işleme ve dendritik hücrelerin nihai olarak parazit antijenini CD4⁺ T hücrelerine sunmaları aracılığı ile birbirleriyle bağlantılıdır. İmmünizasyondan veya patojene ikinci defa maruziyetten sonra, IFN- γ ve opsonize edici IgG2 antikörlerinin üretimi de dahil olmak üzere koruyucu hücresel ve humoral efektör mekanizmaların hemen devreye sokulmasından bellek T hücreleri

sorumludur. Ruminantların diğer *Babesia* türlerinden kaynaklanan enfeksiyonlarda ortaya çıkan immün yanıt mekanizmaları açıklığa kavuşturulmayı beklemektedir (Ganzinelli ve ark 2018).

1.2.5. *Babesia ovis*'in vektörleri

Dünya genelinde önemli ekonomik kaynaklardan birisi olan çiftlik hayvancılığı sektöründe, son yıllarda hayvan hastalıklarındaki artış nedeniyle ciddi ekonomik kayıplar yaşanmaktadır. Özellikle Asya ülkelerinde ve Avrupa'daki bazı ülkelerde epidemik, endemik ve zoonotik hastalıklar insan ve hayvan sağlığını tehdit etmektedir. Endemik hastalıklar içerisinde 'Keneler ve kene kaynaklı hastalıklar' ilk sıralarda yer almaktadır. Dünya Sağlık Örgütü 2015 yılını 'Vektörlerle Bulaşan Hastalıklar Yılı' ilan etmiş ve 'küçük ısırık büyük tehlike' sloganıyla konunun önemine dikkat çekmişlerdir (İnci ve ark 2016b).

Babesia etkenlerinin morfolojilerine ve konak spesifitelerine bakılarak yapılan sınıflandırmaya göre 100'den fazla *Babesia* türü tanımlanmıştır. *Babesia* türleri genellikle bir konaktan başka bir konağa olan bulaşma döngülerini devam ettirebilmeleri için omurgalı ve omurgasız olmak üzere iki konağa ihtiyaç duyarlar. Günümüze kadar sadece ixodid keneler *Babesia* türlerinin omurgasız konakları olarak tespit edilmişlerdir. İnsanların yanısıra sığır, koyun, keçi ve at gibi evcil ve ayrıca birçok yabani memeli hayvan ise *Babesia* etkenlerinin omurgalı konaklarıdır (Homer ve ark 2000). Bunlar arasında koyunlarda babesiosisin deneysel ve biyolojik olarak belirlenmiş olan esas vektörü Ixodid kenelerden *Rhipicephalus bursa* Canestrini and Fanzago, 1877'dir (Erster ve ark 2015a, Ferrolho ve ark 2016). *Rh. bursa*'nın dışında *Rh. turanicus*, *Hyalomma excavatum* ve *Rh. evertsi evertsi*'nin de *B. ovis*'in bulaştırılmasında rol oynadıkları bildirilmiştir (Friedhoff 1997).

Kenelerin aktif olduğu ilkbahar ve yaz aylarında koyunlarda kene enfestasyonlarına ve *Babesia* enfeksiyonlarına sıklıkla rastlanmaktadır. *Rh. bursa* koyunlarda *B. ovis*'in bulaşmasında esas vektör olup, enfestasyonlara sebep olan keneler arasında en üst sıralardadır (Yeruham ve ark 1995). Alessandra ve Santo (2012) koyunlar üzerinde beslenen Ixodid keneleri toplamışlar ve kenelerin prevalanslarını sırasıyla *Rh. bursa* (%59.8), *Hae. punctata* (%13.5), *Rh. turanicus* (%10.5), *Rh. sanguineus* (%10.2), *D. marginatus* (%2.0), *Hae. sulcata* (%1.6), *H.*

lusitanicum (%1.6), *H. marginatum* (%0.3) ve *I. ricinus* (%0.5) olarak belirlemişlerdir.

Türkiye'nin farklı bölgelerinde yapılan çalışmalarda koyun ve keçilerde; *Rh. sanguineus*, *Rh. bursa*, *Rh. turanicus*, *Boophilus annulatus*, *D. marginatus*, *D. niveus*, *H. excavatum*, *H. anatolicum*, *H. aegyptium*, *H. marginatum*, *Hae. parva*, *Hae. sulcata*, *Hae. punctata*, *Hae. concinna*, *I. ricinus*, *Ornithodoros lahorensis* türü kenelerin varlığı tespit edilmiştir (Zeybek 1980, Akdemir 2001, İnci ve ark 2002, Yukarı ve Umur 2002, Mamak ve ark 2006, Dumanlı ve ark 2012, Özübek ve Aktaş 2017). Altay ve ark (2008) Elazığ bölgesinde koyun ve keçilerin kanında ve onların üzerinden toplamış oldukları *Rh. bursa* türü kenelerin tükürük bezlerinde *B. ovis* enfeksiyonunun varlığını PCR ile tespit etmişlerdir. Sivas yöresinde yapılan başka bir çalışmada ise *Rh. bursa* havuzunda RLB tekniği ile *B. ovis*'in varlığı belirlenmiştir (Altay ve ark 2017). Türkiye'de yapılan başka bir çalışmada ise Anadolu yaban koyunlarından toplanan kenelerde *B. ovis*'e rastlanmıştır. Çalışmada *Rh. bursa* ve *H. excavatum* kene havuzlarında *B. ovis* ve *T. ovis*'in varlığı ortaya konmuştur (Orkun ve ark 2016). Esmailnejad ve ark (2014) koyun ve köpeklerden toplamış oldukları *Rh. bursa* kenelerinin tükürük bezlerinde *B. ovis*'in varlığını PCR ile belirlemişlerdir.

Rhipicephalus bursa tek tırnaklılar, sığırlar, köpekler, ceylanlar ve yabani tavşanlarda bildirilmesine rağmen asıl olarak koyun ve keçilerde yaygın olarak enfestasyonlara sebep olmakta (Yeruham ve ark 2000) ve özellikle Akdeniz havzası ve Orta-Batı Asya olmak üzere kuzey yarım kürede yaygın olarak görülmektedir (Uilenberg 2006, Erster ve ark 2015a, Ferrolho ve ark 2016). Bu kene türü aynı zamanda sığır babesiosis etkenleri *B. bigemina* ve *B. bovis*'in, hayvanlarda *Theileria* enfeksiyonlarının etiyolojik ajanları *T. ovis*, *T. equi* ve *T. annulata*'nın, anaplasmosis etkenleri *Anaplasma marginale* ve *A. ovis*'in ve ayrıca Canine Monocytic Ehrlichiosis'ten sorumlu *Ehrlichia canis*'in de vektörü olarak bilinmektedir (Uilenberg 2006, de la Fuente ve ark 2008, Masala ve ark 2012, Dahmani ve ark 2016, Ferrolho ve ark 2016).

Rhipicephalus bursa, immatür dönemleri erişkinleri ile aynı konakta bulunan iki konaklı bir kenedir (Yeruham ve ark 1996). Daha önce de belirtildiği gibi *Rh. bursa* birçok patojene vektörlük yapmaktadır, ancak bu vektörlüklerinin büyük bir

kısmı *B. ovis*'in nakli ile ilişkilidir. Bütün *Babesia* enfeksiyonlarında olduğu gibi, *B. ovis* ile enfekte olan *Rh. bursa* keneleri yaşam döngüleri boyunca enfekte kalırlar ve paraziti sonraki nesillerine aktarırlar ve sonuçta kan emerek beslenmeleri esnasında duyarlı konaklarda enfeksiyon yapabilme kabiliyetine sahip enfekte larvalar, nimfler ve erişkin keneler meydana gelir. Bu şekilde transtadial bulaşmanın yanı sıra *Babesia* türlerini aynı zamanda transovarial olarak da bulaştırırlar (Razmi ve Nouroozi 2010, Erster ve ark 2015a). Transovarial bulaşmanın *Babesia* türlerinin uzun süre varlıklarını devam ettirebilmeleri için bir adaptasyon olduğu düşünülmektedir. Bazı keneler birçok jenerasyon için enfekte hayvandan tekrar kan emmeye ihtiyaç duymadan enfekte kalırlar ve bu sayede de bulaşmanın etkinliği artar (Chauvin ve ark 2009). *Babesia* türleri genel olarak *B. ovis* ve *B. microti* gibi büyük ve küçük formlara ayrılırlar. *Babesia* sensu stricto (s.s.) olarak ta adlandırılan büyük *Babesia* türleri anti-babesial ilaçlara olan duyarlılıkları (Gray ve Pudney 1999) ve ayrıca yaşam döngülerinde transovarial bulaşmanın olması dolayısı ile küçük *Babesia* türlerinden ayrılırlar (Uilenberg 2006, Hunfeld ve ark 2008).

Weber ve Friedhoff (1971) ışık mikroskopunu kullanarak *Rh. bursa*'da *B. ovis*'in gelişimini göstermişler ve dişi kenelerin tükürük bezlerinde farklılaşmış merozoitleri karakterize etmişlerdir. Moltman ve ark (1982) elektron mikroskopu yardımıyla *B. ovis*'in *Rh. bursa*'nın tükürük bezlerindeki gelişimini göstermişlerdir. Büscher ve ark (1988) *Rh. bursa*'nın yumurta, ovaryum ve hemolenfinde *B. ovis*'in enfeksiyon dinamikleri ve gelişimini Giemsa boyalı preparatların incelenmesiyle nicel olarak tanımlamışlardır.

Rhipicephalus sanguineus ve *Rh. turanicus*'un da *B. ovis*'e vektörlük yapabildikleri bildirilmiştir (Razmi ve ark 2002, Aouadi ve ark 2017). İran'da yapılan bir çalışmada *B. ovis* DNA'sına *Rh. bursa*'nın yanı sıra *Rh. sanguineus* ve *Rh. turanicus* türü kenelerde de rastlanmıştır (Shayan ve ark 2007). Razmi ve ark (2002) yapmış oldukları çalışmada 727 kene hemolenfi ve 52 adet kene yumurtası smearı incelemişler ve *Rh. sanguineus*'a ait hemolenflerin birinde (%0.2), *H. marginatum*'a ait hemolenflerin ise 2 (%1.2) tanesinde ve ayrıca *Rh. sanguineus* yumurtalarının 2 (%2.0) tanesinde *B. ovis* kinetlerinin varlığını morfolojik olarak tespit etmişlerdir. Abdigoudarzi (2013) çiftlik hayvanlarından toplamış olduğu kenelerde *Theileria* ve *Babesia* türlerini araştırmış ve *Rh. turanicus* türü kenelerde *B. ovis*'i teşhis etmiştir.

Aouadi ve ark (2017) Cezayir'de yapmış oldukları bir çalışmada koyun ve keçilerden toplamış oldukları *Rh. bursa* ve *Rh. turanicus* türü kenelerde qPCR, standart PCR ve sekans analizleriyle *B. ovis* varlığını tespit etmişlerdir. Son yıllarda yapılan bir çalışmada *Dermacentor* cinsine ait bazı kene türlerinin de *B. ovis*'e vektörlük yapabilecekleri bildirilmiştir. Gholamreza ve ark (2017) *Babesia* ile enfekte oldukları şüpheli olan koyunlardan kan örneği ve 200 adet erişkin *Dermacentor* cinsi kene (139 *D. niveus*, 61 *D. marginatus*) toplamışlardır. Toplanan kenelerin tükürük bezlerinden DNA ekstraksiyonu yapmışlar ve *Babesia* türlerinin 18S ribozomal ribonükleik asit (18S rRNA) geninin çok değişkenli V4 bölgesinden köken alan primerler ile analiz etmişlerdir. Sonuç olarak da semi-nested PCR'nin ikinci aşamasında *D. niveus*'ların %5.8 ve *D. marginatus*'ların ise %3.3'ünde *B. ovis* DNA varlığı tespit etmişler ve bu iki kenenin *B. ovis*'in doğal bir vektörü olarak enfeksiyonun bulaşmasında büyük bir rol oynayabileceklerini belirtmişlerdir.

1.2.6. *Babesia* türlerinin yaşam döngüsü

Babesia türlerinin yaşam döngüleri vektör kene ve memeli konak olmak üzere iki farklı konak arasında geçmektedir. Yaşam döngülerindeki seksüel ve aseksüel çoğalmalar ise gamogoni, sporogoni ve merogoni olmak üzere üç aşamadan oluşmaktadır. Bunlardan gamogoni seksüel, sporogoni ve merogoni ise aseksüel çoğalma şekilleridir. Gamogoni aşamasında vektör kenelerin bağırsaklarında gametlerin oluşumu ve birleşmesi olayları meydana gelmektedir. Aseksüel çoğalma şekillerinden sporogoni vektör kenelerin tükürük bezlerinde, merogoni aşaması ise memeli konakta geçmektedir (Mehlhorn ve Piekarski 2002).

Omurgalı Konakta Gelişme

Bilindiği üzere bütün *Babesia* türleri konaklara keneler aracılığı ile bulaştırılmaktadır. *Sensu stricto* grubuna ait olan *Babesia* türleri, enfekte kenelerin erişkin, larva ve nimflerinin sporozoit ihtiva eden tükürük salgılarının enjeksiyonu ile konağı istila ederler (Mehlhorn ve Piekarski 2002). Dolaşım halindeki sporozoitler özelleşmiş apikal kompleks organelleri yardımıyla eritrosit hücre membranına penetre olarak bir PV içerisinde eritrosit içerisine alınmaktadırlar (Moltmann ve ark 1982, Yokoyama ve ark 2006, Suarez ve Noh 2011). Vakuol membranının kademeli olarak kaybolmasıyla beraber parazit tek bir membranın tanımlayıcı piroplasm özelliğiyle serbest bırakılmaktadır. Bu durum *Plasmodium* türlerinde tam aksi

şekilde olmakta olup, *Plasmodium* türleri benzer bir mekanizmayla hücreleri istila etmektedirler. Ancak konağa ait membranı kendisinininki ile beraber muhafaza etmektedirler (Homer ve ark 2000).

Konak eritrositleri içerisinde birçok sporozoit trofozoit haline dönüşmekte ve ikiye bölünerek çoğalmaktadırlar. Bu aseksüel çoğalma neticesinde merozoit sayısı artmaktadır. Sayıca artan merozoitler bulundukları eritrositleri parçalayarak diğer sağlam eritrositleri enfekte etmeye devam etmektedirler. Hızlı bir şekilde çoğalmalarına bağlı olarak konak hücreler yıkımlanmakta ve sonuç olarak da konakta hemoglobinüri meydana gelmektedir. Çoğalma işlemi konağın ölümüne veya çoğu zaman konağa ait immun sistemin parazitin çoğalmasına son vermesine kadar devam etmektedir. Parazitin eş zamanlı olmayan çoğalması sebebiyle kan dolaşımında aynı anda farklı bölünme aşamaları karşımıza çıkabilmektedir. Bunlardan birisi de dört merozoitin bir arada görüldüğü Malta haçı formudur (Chauvin ve ark 2009). Bazı trofozoitler, gamont öncüsü olarak adlandırılan, diploid yapıda ovoid tipte bir merozoite dönüşürler. Bu gamont öncüleri kenelerin beslenmeleri esnasında alınıncaya kadar fazla gelişim göstermezler. Kene bağırsağında bu öncü gamontlar eritrositleri terk etmeden hemen önce gametositlere dönüşürler (Rudzinska ve ark 1979, Mackenstedt ve ark 1995, Homer ve ark 2000, Hunfeld ve ark 2008, Chauvin ve ark 2009, Hildebrandt ve ark 2013).

Babesia parazitleri enfekte ettikleri hücrelerde pigment oluşturmamaktadırlar. Bu özellikleriyle *Plasmodium* ve *Haemoproteus* cinslerinden ayırmak mümkündür. *Babesia* türlerinin hemoglobini yeterince sindirdiği ve bu şekilde rezidüler bırakmadığı görülmüştür. Bunlara ek olarak, hem omurgalı konak hem de vektör kenedeki yaşam döngüleri bu parazitlerin diğer pigment oluşturmayan protozoonlardan ayırımını sağlamaktadır. Bu protozoonların başında ise *Theileria* türleri gelmektedir. *Babesia* türleri konağa enjekte edildiğinde direkt olarak eritrositlere yerleşen bir protozoon olarak tanımlanırken, bu durum *Theileria*'da farklıdır. *Theileria* sporozoitleri konağa verildikten sonra kırmızı kan hücrelerini enfekte etmeden önce şizogoni aşamasını geçirecekleri lenfosit ve makrofajlara penetre olurlar. Şizontlardan serbest kalan merozoitler eritrositlere girerek piroplasmalara dönüşürler ve tomurcuklanma ile çoğalarak kız hücreleri şekillendirirler (Uilenberg 2006).

Vektörlerde Gelişme

Babesia ile enfekte eritrositler kene vücuduna alındığında parazitlerin bir çoğu dejenere olur veya yok edilir. Ancak pregametositler gibi parazitin bazı aşamaları yaşamlarını sürdürür ve daha ileriki aşamalara doğru gelişim gösterirler. Konak kanından vektör kenenin orta bağırsağına geçen, pregametositlerin ok ucu şeklindeki ışın görünümlü gamontlara veya ray cisimcikleri (strahlenkorper) olarak da bilinen uzamış yapılara dönüşümünü çevresel değişiklikler uyarmaktadır (Melhorn ve Schein 1984, Mackenstedt ve ark 1995, Chauvin ve ark 2009, Schnittger ve ark 2012, Hildebrandt ve ark 2013). Işınsal cisimcikler, enfekte eritrosit içerisinde çoğalır ve çok çekirdekli ışınsal cisimcik görünümünde büyük kümeler oluşur. Alınan eritrositin sindirilmesinden sonra gametogenez aşaması tamamlanır ve bu kümelenmelerden tek çekirdekli ve haploid kromozomlu gametler ortaya çıkar (Mackenstedt ve ark 1995).

Gametler, kenenin sindirim sistemi lümeninde birleşerek 8-10 µm boyunda ve üzerinde hücreye penetrasyonu kolaylaştıran diken benzeri bir organel taşıyan zigotu oluştururlar. Zigot bağırsak hücre membranına ulaştığı zaman temas noktasında parazite ait enzimlerin etkisine bağlı olarak invaginasyon meydana gelir. Bu olay esnasında PV oluşumu gözlenmemektedir (Chauvin ve ark 2009). Bazı anlarda zigot tek adımlı bir miyoz bölünme geçirerek haploid yapıdaki hareketli kinetlere dönüşür (primer şizogoni). Hareketli kinetler bağırsak epitelyumundan hemolenfe geçerek ikinci şizogoninin ardışık döngülerinin meydana geldiği ovaryumlar da dahil çeşitli hücre ve dokuları enfekte ederler. Dişi kenelerin ovaryumlarının istila edilmesi sonucu *Babesia* ile enfekte çok sayıda yumurta meydana gelmekte ve bu durum transovarial bulaşma olarak bilinmektedir (Mackenstedt ve ark 1995, Homer ve ark 2000, Chauvin ve ark 2009). Transovarial bulaşma kene larvalarında meydana gelen gelişmelerle amacına ulaşmaktadır. Sporogoni evresi kenelerin bütün yaşam evrelerinde meydana gelir. Bu nedenle *Babesia* türleri ile yaşam döngüsünün herhangi bir döneminde enfekte olan bir kene, enfeksiyonu bir sonraki gelişme evresinde omurgalı konağa aktarmaktadır, bu durum transtadial bulaşma olarak bilinmektedir. Kinetler kenenin tükürük bezlerinde sporogoni yoluyla çoğalarak çok çekirdekli formlara dönüşmekte ve daha sonra omurgalı konakta enfeksiyonu başlatan form olarak bilinen sporozoitleri oluşturmak üzere ayrılmaktadırlar (Mackenstedt ve ark 1995). Son zamanlarda yapılan bir çalışma ile *B. ovis*'in *Rh.*

bursa keneleri ile bulaştırılmasında esas rolün bu kenelerin erişkinlerinde olduğu, erişkin olmayan dönemlerinin ise parazitin bulaşmasında erişkin dönemlere kıyasla yetersiz kaldığı gösterilmiştir (Erster ve ark 2015a). Bu durum, koyunlarda klinik babesiosis vakalarının görüldüğü dönemler ile erişkin *Rh. bursa* kenelerinin ortaya çıkmaya başladığı dönemin aynı zamana tekabül ettiğini bildiren çalışmalarla da benzerlik göstermektedir (Erster ve ark 2015a, Yeruham ve ark 1998a).

1.2.7. Patogenez ve klinik belirtiler

Babesiosis multisistemik bir hastalıktır ve farklı türlerin patojeniteleri, konağın yaşı, bağışıklık durumu ve diğer patojenlerle koenfeksiyonlar gibi birçok faktör hastalığın şiddetine etki etmektedir. Babesiosis vakalarında klinik semptomlar genellikle erişkin hayvanlarda görülmektedir. Genç hayvanlar nispeten asemptomatiklerdir. *Babesia* türleri omurgalı konağa bulaştıktan sonra babesiosisin patogenezi 1-6 haftalık bir inkübasyon periyodunu takiben akut, subklinik ve bazı durumlarda ise kronik hastalık tabloları şeklinde karşımıza çıkmaktadır (Homer ve ark 2000, Ganzinelli ve ark 2018).

Hayvanlarda akut hastalık tablosu iki temel mekanizma sonucu ortaya çıkmaktadır. Bunlardan birincisi hemoliz, ikincisi ise dolaşım bozukluğudur. Vektör kenenin kan emmesi sürecinde, *Babesia* etkenlerinin sporozoit formları konağa verilmekte ve konağa aktarılan sporozoitler direkt olarak eritrositleri enfekte etmektedir. Konak vücudunda, enfekte eritrositler içerisindeki *Babesia* sporozoitleri aseksüel yolla bölünerek piroplasm formlara dönüşmekte ve sonuç olarak iki veya bazen dört adet kız hücre oluşmaktadır. Bu hücreler bulundukları eritrositlerden çıkarak diğer sağlam eritrositleri enfekte etmektedirler. Eritrositleri istila ederek intravasküler ve ekstrasvasküler hemolize neden olmaktadır. Eritrositlerde hızlı bir şekilde bölünen parazitler yine hızlı bir şekilde eritrosit harabiyetine sebep olurlar. Bu durum, hemoglobinemide, hemoglobinüri ve yüksek ateş gibi semptomların görülmesine neden olmaktadır. Ayrıca kanda PCV'nin (packed cell volume; kanın hücresel kısmının sıvı kısmına yüzdesel oranı) %20'nin altına düştüğü anemi durumlarında bir kaç gün içerisinde ölüme neden olabilecek kadar şiddetli olabilmektedir. Parazitemi oranı *Babesia* türlerine bağlı olarak %0,2 ile %45 arasında değişmektedir. Parazitemi klinik semptomların görülmesine paralel olarak ortaya çıkar (Yusuf 2017).

Birkaç çalışmaya göre, *Babesia* enfeksiyonlarının patogenezi *Babesia* etkenlerine karşı konağın göstermiş olduğu aşırı bağışıklık cevabı ile ilişkilendirilmiştir. Fare modelli çalışmalarda T hücre reseptör eksikliği olan farelerin B hücre reseptör eksikliği olan farelere kıyasla *B. microti* enfeksiyonuna daha duyarlı oldukları gözlenmiştir. Ayrıca immunolojik çalışmalar paraziteminin kontrolünde CD4+ T hücrelerinin önemli rol üstlendiğini göstermiştir (Hemmer ve ark 2000, Hunfeld ve ark 2008).

Babesia etkenlerine karşı immun yanıtta sitokinler ve farmakolojik olarak aktif diğer ajanlar önemli fonksiyonlara sahiptirler. Hastalık sonucu meydana gelen bulgular çeşitli faktörlere bağlı olarak değişkenlik gösterse de, etkenlerin fazla miktarda çoğaldığı durumlarda vazodilatasyon, hipotansiyon, damar permeabilitesinde artış, ödem, vasküler kollaps, koagülasyon bozuklukları, endotelial hasar ve dolaşımda stazis şekillenmektedir (Yusuf 2017).

Babesiosis'ten etkilenen hayvanlarda vücut ısısında artış, iştah kaybı, depresyon, anoreksi, ruminasyonun durması, nefes alıp vermede güçlük, aşırı zayıflama, ilerlemiş hemolitik anemi, hafif seyreden durumlarda açık sarı renkte, şiddetli seyreden durumlarda ise özellikle konjunktival ve vaginal mukozalarda koyu sarı renkte olmak üzere değişen derecelerde ikterus, hemoglobinüri, kalp atımında ve solunumda hızlanma, oküler problemler ve süt veriminde düşme gibi ciddi belirtiler görülebilmektedir. Hematokrit değerinde ciddi seviyede düşüşler gözlenmektedir. Bazı durumlarda enfeksiyon sırasındaki yüksek ateşe bağlı olarak abortlar görülmektedir. Koyu kahverengi idrar *Babesia* enfeksiyonlarındaki hemoglobinürinin karakteristik bir göstergesi olarak karşımıza çıkmaktadır (Yusuf 2017, Ganzinelli ve ark 2018).

Babesiosis nedeniyle ölen hayvanlarda dalak, karaciğer, safra kesesi ve böbrek gibi organlarda hastalıkla ilgili çeşitli lezyonlar görülmektedir. Babesiosis'li bir hayvanda dalak büyümüştür, yumuşak veya çamur kıvamındadır. Karaciğer büyümüş ve sararmıştır. Safra kesesi içerisindeki kalın granüler safra nedeniyle şişkin yapıdadır. Böbrekler ise koyu renkli bir hal almaktadır. Bunların dışında generalize bir anemi ve sarılık tablosu görülmektedir. Diğer organlarda konjesyon ve peteşiyel kanamalar ile bazı durumlarda pulmoner ödem de görülebilmektedir. Akut vakalarda hemoglobinüri görülebilirken, subakut veya kronik vakalarda

hemoglobinin görülmeyebilir. Klinik patolojik bulgular karakteristik olarak makrositik ve hipokromik hemolitik anemiye işaret etmektedir (Yusuf 2017).

B. ovis koyunlar için oldukça patojen bir türdür ve bu türün sebep olduğu enfeksiyonların klinik tablosu oldukça ciddidir. Akut olgularda, hasta hayvanların kan tablosunda anemi, trombositopeni ve lökopeni ile karakterize pansitopeni dikkat çekmektedir. Tedavi edilmeyen olgular genellikle hasta hayvanların ölümü ile sonuçlanmaktadır. Bazı hayvanlar ise şiddetli enfeksiyonlara bağlı olarak tedaviye rağmen ölebilmektedirler. Ayrıca anti-babesial ilaçlarla tedavi edilen hayvanlarda birçok kez nüksler ile de karşılaşmaktadır. Akut enfekte hayvanlar spesifik ilaçlarla tedavi edilseler de, oluşan hematolojik anormalliklerin ortadan kalkması uzun süreler alabilmektedir (Sevinç ve Xuan 2015).

1.2.8. Teşhis

Mikroskopik Teşhis

Akut *Babesia* enfeksiyonlarının teşhisi hastalığın klinik belirtilerine bakılarak ve mikroskopik incelemede Giemsa ile boyanmış sürme kan frotilerinde eritrositler içerisinde parazitleri görerek yapılmaktadır (Bose ve ark 1995, Georges ve ark 2001, Bock ve ark 2004).

Serolojik Teşhis (rekombinant proteinlerin önemi)

Babesia türlerinin sebep olduğu enfeksiyonların karakteristik bir özelliği, akut enfeksiyonu atlatan bir hayvanın bu kan protozoonu için taşıyıcı konumuna gelmesidir. Taşıyıcı hayvanlar herhangi bir hastalık belirtisi göstermezler ancak hastalığın devamlılığı açısından önemli bir yere sahiptirler. Bu hayvanlar boyalı kan frotilerinin mikroskopik bakısıyla teşhis edilemezler. Bu nedenle hastalık taşıyıcısı olan latent enfekte hayvanları belirleyebilmek için direkt parazit yerine parazite karşı oluşmuş spesifik antikorları tespit etmeye dayalı serolojik yöntemler geliştirilmiştir. Serolojik testlerde kullanılan antijenler *Babesia* ile enfekte eritrositlerden, plazmadan, serumdan veya akut babesiosisli hayvanların dokularından köken almakta ve birçok serolojik testte kullanılmaktadırlar (Todorovic 1975).

Babesia ovis'in serolojik teşhisinde anti-*B. ovis* antikorlarını tespit etmek için bazı çalışmalarda sentetik olarak hazırlanmış sığır *B. bovis* antijenleri ELISA testinde

kullanılmıştır (Duzgun ve ark 1991). IFA testi de anti-babesial antikorların tespitinde yaygın olarak kullanılmaktadır (Sevinç ve ark 2007, Ekici ve ark 2012).

İndirekt floresan antikor testinin semikantitatif bir metot olması, testin zaman alıcı olması, yorucu olması ve tecrübeli bir personele ihtiyaç duyulması gibi bazı dezavantajları bulunmaktadır. At, sığır ve köpeklerde *Babesia* enfeksiyonlarının teşhisinde son yıllarda diagnostik antijen olarak *Babesia* türlerine ait immunoreaktif proteinler kullanılmaktadır (Ikadai ve ark 2000, Boonchit ve ark 2002, Huang ve ark 2006, Zhou ve ark 2007).

Protozoon hastalıklarının teşhisi ile ilgili moleküler ve biyoteknolojik metotların kullanıldığı birçok araştırma mevcut olup bunlardan bazıları şu şekildedir. Koyunların kan protozoonlarından birisi olan *T. uilenbergi*'nin immunodominant proteinlerinin tespit edildiği çalışmalarda bu proteinlerin hem tanı metotlarını geliştirmede hem de aşı tasarlamak amacıyla kullanılabileceği ifade edilmiştir (Gao ve ark 2002, Abdo ve ark 2010, Liu ve ark 2010). Çin'de koyunlarda genetik yapısı *B. motasi*'ye benzer olan bir *Babesia* suşunun (*Babesia* sp. BQ1-Lintan) merozoit antijenleri saflaştırılarak ELISA testinde kullanılmıştır (Guan ve ark 2010b).

Ikadai ve ark (1999) *B. caballi* merozoit mRNA'larından bir cDNA (complementary DNA; tamamlayıcı DNA) kütüphanesi hazırlamışlar ve *B. caballi* merozoit rhoptri proteinine karşı monoklonal bir antikor olan BC11D ile bu kütüphaneyi immunolojik olarak taramışlardır. Bunun sonucunda *B. caballi*'nin 48 kDa'luk bir proteinini kodlayan bir cDNA fragmentini klonlayarak *E.coli* hücrelerinde pGEX4T ifade vektörü tarafından Glutathion S-transferase (GST) etiketli füzyon proteini olarak sentezlemişler ve bu rekombinant proteini ELISA testinde antijen olarak kullanmışlardır. ELISA testinde *B. caballi* ile enfekte at serumunda etkene spesifik antikorlar belirlenmiş, *B. equi* ile enfekte olan veya normal at serumlarında ise hiç çapraz reaksiyon görülmemiştir. Sonuç olarak bu basit ve oldukça hassas olan testin sahada *B. caballi* ile enfekte atların teşhisinde kullanılabileceği belirtilmiştir.

Erster ve ark (2015b) *B. ovis* yüzey protein D'yi (BoSPD) kodlayan geni *B. ovis* merozoitlerinden hazırlanan cDNA kütüphanesinden tespit etmişler ve daha sonra bu geni plazmid vektörde klonlamışlardır. Saha örneklerinin yanı sıra, deneysel

enfekte koyunlarda ve *Rh. bursa* kenelerinde *B. ovis*'i tespit etmek amacıyla bu genin hedef gen olarak seçildiği bir PCR geliştirmişlerdir.

Günümüze kadar *T. annulata*'nın birkaç geni klonlanmış, dizilenmiş ve TaD, TaSE, TaSP ve TamtHSP70 gibi çeşitli isimlerde rekombinant proteinler ifade edilmiştir (Schnittger ve ark 2002, Schneider ve ark 2004, Schneider ve ark 2007). Bu proteinler içerisinde TaSP rekombinant proteininin tropikal theileriosisin teşhisinde kullanıma uygun olduğunu gösteren bir çok makale bulunmaktadır (Seitzer ve ark 2008).

Zhou ve ark (2007) yaptıkları bir çalışmada *B. gibsoni* merozoit mRNA'larından hazırlamış oldukları bir cDNA kütüphanesinden immunoscreening ile RAP-1 homologunu kodlayan bir cDNA elde etmişlerdir. Genin tam nükleotid dizilimini 1740 bp bulmuşlardır. Bilgisayar analizleri dizinin 1425 bp'lik ORF (open reading frame; açık okuma çerçevesi) içerdiğini ve bunun da 52 kDa molekül ağırlığında bir proteini kodladığını göstermiştir. Dizi benzerliği tabanında bakıldığında bu protein *B. gibsoni* RAP-1 (BgRAP-1) olarak tanımlanmıştır. BgRAP-1 geni *E. coli* BL21 suşunda ifade edilmiş ve rekombinant BgRAP-1, ELISA testinde antijen olarak kullanılmıştır. Sonuçlar, *B. gibsoni* ile enfekte köpek serumları ve *B. canis* ile enfekte veya normal köpek serumları arasında farklılık göstermiştir. Dahası, rekombinant proteine karşı şekillenmiş antikor cevabı enfeksiyonun kronik safhası süresince devam etmiştir. Bu durum *B. gibsoni* ile enfekte köpeklerde antikorların tespit edilmesi amacıyla rekombinant BgRAP-1 proteininin diagnostik antijen olarak faydalı olabileceğini göstermiştir.

Son yıllarda Türkiye'de yapılan bir çalışmada beş adet *B. ovis* spesifik immunoreaktif proteinin varlığı belirlenmiş ancak bu proteinlerin saflaştırılması ve diagnostik antijen olarak kullanılmaları için daha ileri çalışmalara ihtiyaç duyulmuştur (Sevinç ve ark 2013b). Daha sonraki çalışmalarda ise koyunlarda *B. ovis* enfeksiyonların serolojik teşhisinde kullanılabilecek etkene spesifik immünoreaktif proteinler üretilmiştir. Çalışmalarda rekombinant metotlar yardımıyla *B. ovis*'den 2 adet immünoreaktif protein elde edilmiştir. İmmünoreaktif proteinleri tespit etmek amacıyla ilk önce *B. ovis* merozoitlerinin mRNA moleküllerinden bir lambda faj cDNA kütüphanesi inşa edilmiştir. Bu kütüphanenin immün serum kullanılarak yapılan immünolojik taraması sonucu, *Babesia ovis*-secreted antigen 1

(BoSA1) ve *Babesia ovis*-secreted antigen 2 (BoSA2) olarak isimlendirilen iki önemli proteini kodlayan cDNA fragmenti belirlenmiştir. BoSA1 cDNA fragmenti 1137 baz çiftinden oluşan bir açık okuma çerçevesinden oluşmaktadır ve bu açık okuma çerçevesi de 2 internal repeat domain içeren 378 amino asitten ibaret BoSA1 proteinini kodlamaktadır. BoSA2 cDNA fragmentinin uzunluğu ise 1161 baz çiftinden oluşmakta ve 2 internal repeat domain içeren 385 amino asitten ibaret BoSA2 proteinini kodlamaktadır. pGEX ekspresyon vektörlerinde klonlanan bu fragmentler, competent *E. coli* DH5 α hücrelerinde çoğaltılmış ve bu fragmentlerin kodladığı proteinlerin IPTG indüksiyonu ile GST-füzyon proteini olarak sentezlenmeleri sağlanmıştır. Sentez sonrası glutatyon affinite kromatografi yoluyla saflaştırılan proteinlerin antijeniteleri Western blot ve ELISA yöntemleri ile incelenmiştir. Elde edilen sonuçlar her iki rekombinant proteinin de *B. ovis* ile hem deneysel hem de doğal enfekte koyunlarda *B. ovis*'e özgül antikoru tespit edebildiğini göstermiştir. Dolayısıyla bu proteinler *B. ovis* enfeksiyonlarının teşhisi için serolojik yöntemlerin geliştirilmesinde kullanılabilir antijenler olarak umut verici görünmektedir (Sevinc ve ark 2015a, 2015b).

Koyun *Babesia* enfeksiyonlarını kontrol altına alabilmek için acil önlemlerin alınması zorunludur. Etkili kontrol stratejilerinin uygulanması için saha şartlarında kolaylıkla uygulanabilir, spesifik, hassas ve etkili teşhis metotlarının geliştirilmesine ihtiyaç duyulmaktadır. Ayrıca, aşının mevcudiyeti hastalığa bağlı kayıpları azaltacağından, aşının geliştirilmesi bu noktada oldukça önemlidir (Sevinç ve Xuan 2015).

1.2.9. Tedavi

Hayvansal üretim ve halk sağlığı üzerindeki etkileri nedeniyle babesiosis kontrolü oldukça önemlidir (Bock ve ark 2004). Son zamanlarda *Babesia* türlerine karşı tipik olarak doğal bağışıklık göstermeyen egzotik ırkların hayvancılıkta kullanımı *Babesia* enfeksiyonunun önemini daha da arttırmaktadır (Graf ve ark 2004). Hastalığın kontrolü; kene mücadelesi, hastalığa karşı bağışıklık kazandırma, anti-babesial ilaçların kullanımı veya tüm bu uygulamaların kombinasyonuyla yapılabilmektedir (Suarez ve Noh 2011). Birçok ilaç ve protokol *Babesia* ile enfekte hayvan ve insanların tedavisi amacıyla kullanılmaktadır. Kullanılacak olan ilacın

seçimi *Babesia* türüne ve ilacın piyasada bulunup bulunmama durumuna göre değişkenlik gösterebilmektedir (Vial ve Gorenflot 2006).

Akut *Babesia* enfeksiyonlarının tedavisinde anti-babesial bileşenlerin kullanımı her zaman tek başına yeterli olmamaktadır. Bunlara ek olarak destekleyici tedavi de yapılmalıdır. Hastalığın erken dönemlerinde spesifik ve etkili bir tedavi uygulandığında şiddetli anemi tablosu şekillenmeden iyileşme sağlanabilmektedir. Şayet tedavide geç kalınmışsa kan transfüzyonu, sıvı, vitamin ve kan yapıcı ilaç takviyeleri gibi destek tedaviler hastanın hayatta kalması için gerekli hale gelmektedir. Tedavi edilen hayvanların zapt edilmelerine bağlı olarak oluşan çaba ve telaş bile hayvanların ölümlerine sebep olabilmektedir. Bir hayvanın ne zaman ve nasıl tedavi edileceğine karar vermek için hayvanın mizacı, bulunduğu yer ve enfeksiyonun hangi aşamada olduğunun dikkate alınması gerekmektedir (Kuttler 1981, Kuttler ve Aliu 1984).

Babesiosis'in tedavisi parazitemi oranı aneminin derecesi ve ateş ile yakından ilişkilidir. Bazı babesiacidal bileşenler oldukça etkili olup, tek enjeksiyon dahi etkenleri elimine edebilmektedir. Bu durum hayvanların rezervuarlarının olma durumunun ortadan kalkmasını sağlamaktadır. Ancak hayvanların etkenlere tekrar maruz kalacakları endemik bölgelerde yaşamaya devam etmesi halinde tekrar enfeksiyona maruz kalabilirler, bu ise arzu edilmeyen bir durumdur. Tedavi yoluyla *Babesia* etkenlerinin ortadan kaldırılması hayvanları oluşabilecek reenfeksiyonlara yatkın hale getirmektedir (De Vos 1979). Eğer parazitler enfeksiyonun erken dönemlerinde elimine olurlarsa hayvanlardaki steril immünite düzeyi, yüksek parazitemi sonrası yapılan tedaviye kıyasla daha düşük kalmaktadır. Steril immünite güçlü olduğu zaman, etkene yeniden maruz kalınması durumunda, klinik hastalık tablosu ortaya çıkmayabilir ve böylelikle hastalığa karşı preimmun hayvanlar elde edilebilir. Fakat reenfeksiyonlar gecikir ve steril immünite düzeyi azalırsa, enfeksiyon halinde klinik belirtiler ortaya çıkabilmekte ve hatta ölüm şekillenebilmektedir (Lewis ve ark 1981, Kuttler ve Aliu 1984).

Babesiosis'in başarılı bir şekilde tedavisi, erken teşhis ve bunu takiben kemoterapötik ilaçların hızlı bir şekilde uygulanmasına bağlıdır. Günümüzde uygulanan tedaviler hastalıktan korunmayı amaç edinmektedir. Babesiosis'in endemik olarak görüldüğü bölgelerde bağışıklığı geliştirmek için paraziteminin

düşük düzeyde olduğu bir enfeksiyon seviyesine izin vermektedirler. *Babesia* türlerine etkili ve ticari olarak kullanılan çok az sayıda ilaç mevcut olup bunlardan en sık kullanılanları diminazene aceturate ve imidocarb dipropionate'dır (Ganzinelli ve ark 2018). Babesiosis'in tedavisinde hastalar bireysel olarak göz önüne alındığında kimyasal terapötik ilaçların yanı sıra kan transfüzyonu, anti-inflamatuar ilaçlar, kenelerin hayvanın üzerinden uzaklaştırılması, demir preparatları, dextrose, vitaminler (B kompleksi) ve sıvı tedavisi gibi destek tedavilere ihtiyaç duyulmaktadır (Kuttler 1981, Dantas-Torres ve ark 2017).

Sığır *Babesia* enfeksiyonlarının tedavisinde kullanılan ilk spesifik ilaç Trypan blue'dir. İlaç özellikle *B. bigemina* enfeksiyonlarına karşı oldukça etkili bir bileşendir ancak *B. bovis*'e hiç etki etmemektedir. Sığır etlerinde renk değişimlerine neden olduğundan dolayı kullanımı sınırlanmıştır (Kuttler 1981). Quinuronium sulfate, Amicarbalide, Diminazene aceturate ve İmidocarb dipropionate Avrupa'da yıllarca *Babesia* etkenlerine karşı kullanılmış ancak bu ilaçlardan bazılarının kullanımı gerek güvenlik gerekse pazarlama gibi ticari nedenlerden dolayı azalma eğilimi göstermiştir (Zintl ve ark 2003, Vial ve Gorenflot 2006).

Pakistan'da diminazene aceturate babesiosis'e karşı kemoterapi amacıyla kullanılmıştır (Rashid ve ark 2010). Diminazene® bir grup koyuna 3.5 mg/kg vücut ağırlığı dozunda uygulanmış ve tedaviden 10 gün sonra %80 iyileşme görüldüğü bildirilmiştir. Benzer sonuç *Babesia* ve *Anaplasma* ile enfekte keçilerde yine Diminazene aceturate'ın kullanıldığı başka bir çalışmada da alınmıştır (Baby ve ark 2001). Diminazene'in babesiosis'in tedavisinde kabul edilir derecede olumlu etki ettiği birçok çalışma ile de ortaya konmuştur (Simitch ve ark 1956, Cordoves ve Polanco 1983, Aliu ve Odegaard 1985, Mohamed ve Yagoub 1990).

İmidocarb dipropionate, tedavi için 1,2 mg/kg dozda veya kemoprofilaktik amaçla 3 mg/kg dozda subkutan olarak kullanılmaktadır (Vial ve Gorenflot 2006). Birçok çalışma ile imidocarb dipropionate'ın tedaviden sonra uzun bir süre ruminantların tüketilebilir dokularında kalıntı halinde tutulduğu gösterilmiştir (McHardy ve ark 1986, Suarez ve Noh 2011, Mosqueda ve ark 2012). Bu ilacın yüksek dozları parazitlerin tamamını elimine etmekte, hayvanları reenfeksiyonlara karşı yeniden duyarlı hale getirmektedir. Bu sebeple özellikle de koruyucu bağışıklığın geliştirilmesinin arzu edildiği endemik bölgelerde azaltılmış ilaç dozu

tavsiye edilebilir (Bock ve ark 2004, Vial ve Gorenflot 2006). Diğer yandan ilacın bu şekilde düşük dozlarda yaygın kullanımıyla birlikte ilaca karşı direnç gelişimi riski de ortaya çıkabilir (Rodriguez ve Trees 1996). Rashid ve ark (2010) koyunlarda babesiosisin tedavisinde imidocarb dipropionate'ın etkinliğini araştırmak için bir çalışma yapmışlardır. Çalışmada Imizol® bir grup koyuna 2 mg/kg vücut ağırlığı dozunda uygulanmıştır. İlacın etkinliğini tedaviden sonra 3. günde %60, 7. günde %90 ve 10. günde ise %100 olarak tespit etmişlerdir. Diğer çalışmalarda da benzer sonuçlar elde edilmiş ve imidocarb diproianate'ın etkinliği %97.28 ve %100 olarak belirlenmiştir (McHardy ve ark 1986, Ramin 2000).

Sevinç ve ark (2007) *B. ovis* ile deneysel olarak enfekte ettikleri kuzularda imidocarb dipropionate'ın tedavi ve korunma açısından etkinliğini değerlendirmişlerdir. 36 adet splenektomili kuzunun kullanıldığı bu çalışmada, akut babesiosisli kuzularda imidocarb dipropionate'ın 1.2 mg/kg dozda intramuskuler (İM) yolla kullanıldığında hızlı bir şekilde etkenleri elimine ettiği ortaya konmuştur. Tedaviden 48 saat sonra sürme kan frotilerinde parazitlere rastlanmamıştır. Tedaviden bir hafta sonra *B. ovis* enfeksiyonunun nüks ettiği kuzulara ikinci kez aynı dozda imidocarb dipropionate uygulanmış ve tedavi başarılı bir şekilde sağlanmıştır. İmidocarb dipropionate'ın koruyucu etkinliğini belirlemek için İM yolla 2.4 mg/kg dozda, tek doz uygulama yapmışlar ve bunun da splenektomili kuzularda 4 haftaya kadar şiddetli *B. ovis* enfeksiyonlarına karşı %66.66 ile %83.30 arasında değişen düzeylerde bir koruma sağladığını bildirmişlerdir.

İmidocarb, lisans verilen ülkelerde genellikle tercih edilen ürün olmuştur. Çünkü tedavi edici etkinliğine ek olarak terapötik dozun iki katı dozda uygulandığında etkili bir profilaksi sağladığı kanıtlanmıştır. Ayrıca imidocarb dipropionate konağı istikrarlı olarak parazitlerden temizleyen tek babesicide ajandır (Sevinç ve ark 2007, Ganzinelli ve ark 2018). Ancak, uzun süreli tedavilerden sonra et ve süt ürünlerinde ilaç kalıntılarının görülmesi nedeniyle birçok Avrupa ülkesinde ilacın kullanımı azalmaktadır. Hastalığın kontrolünde alternatif olabilecek birçok farmakolojik bileşen son yıllarda geliştirilmekte ve değerlendirilmektedir. *Babesia* araştırmaları, günümüzde yeni kemoterapi hedeflerinin geliştirilmesine ışık tutacak olan postgenomik bir döneme girmiştir (Ganzinelli ve ark 2018).

Anti-*Babesia* profilaktik ajanlarının gelişigüzel kullanımı, bu ilaçlara karşı dirençli parazitlerin oluşmasına neden olmaktadır. Bu problemin sonucu olarak da yeni ilaçların geliştirilmesine ihtiyaç duyulmaktadır (Yeruham ve ark 1985, Vial ve Gorenflot 2006). Hastalığın kontrolü açısından parazitlere karşı yüksek spesifiteye sahip, konak için düşük toksisiteli ve babesiosis'e karşı etkili yeni kemoterapötik ilaçların ortaya çıkması arzu edilmektedir (Bork ve ark 2003, Aboulaila ve ark 2010). Yeni ilaç hedeflerinin tespiti genellikle metabolik yollar ve hücre yapısı temeline dayanmaktadır (Vial ve Gorenflot 2006).

Apikompleksa grubunda yer alan bir parazit olan *Babesia*, eritrositleri istila etmekte ve aseksüel olarak çoğalmaktadır. Bu özelliği nedeniyle çekirdekli hücreleri istila eden ve oralarda çoğalan diğer apikompleksan parazitlerden ayrılmaktadırlar. Ancak, *Babesia* türleri yine eritrositlerde çoğalan bir başka protozoon olan *Plasmodium* ile yakından ilişkili olup, bazı ilaçlar bu eritrositleri istila eden bu iki parazit için de etkilidir (Vial ve Gorenflot 2006, Gohil ve ark 2010). Bunlara ilaveten apikompleksan parazitlerin birçok üyesi gibi *Babesia* türleri de ökaryotik bir algden sekonder endosimbiyotik olaylarla türemiş olan ve apicoplast olarak bilinen yarı-otonom plastid benzeri bir organel barındırmaktadırlar (Wilson ve Williamson 1997). Apicoplast parazitlerin canlılıklarını uzun süre devam ettirebilmeleri için gerekli olup, parazitlere karşı yeni ve etkili ilaçların geliştirilmesi konusunda son yıllarda ilgi çekici bir hedef olmuştur (Fichera ve Roos 1997).

Gelişen teknolojiye paralel olarak *B. ovis*'e ait birkaç rekombinant protein keşfedilmiş ve proteinlerin koyun *Babesia* enfeksiyonuna karşı korunmada aşı ve ilaç geliştirme noktasında önemli birer aday oldukları belirtilmiştir (Sevinç ve ark 2015a, 2015b, Erster ve ark 2015b, Carletti ve ark 2016). Carletti ve ark (2016) yapmış oldukları bir çalışmada rekombinant ovipain-2'nin (r-ovipain-2) koyun babesiosisine karşı immünoterapi veya ilaç geliştirmek için potansiyel bir aday olduğunu bildirmişlerdir. Çalışmada *B. ovis* 'e ait olan bu proteinin, in vivo ve in vitro ortamlarda parazitin yaşam döngüsünün intra-eritrositik evresinde eritrosit sitoplazması içerisine salınan papain benzeri bir cysteine protease olduğu, enfeksiyon esnasında humoral cevabın ortaya çıkışında rol oynadığı ve nötralizasyona duyarlı B hücre epitopları içerdiği tespit edilmiştir. Türkiye'de yapılan bir çalışmada ise *B. ovis*'e ait iki adet immünoreaktif rekombinant protein keşfedilmiştir. rBoSA1 ve rBoSA2 olarak isimlendirilen bu proteinlerin konfokal lazer mikroskopik incelemeler

sonucunda parazite ait salgı proteinleri olduğu bildirilmiştir (Sevinç ve ark 2015a, 2015b). Erster ve ark (2015b) biyoteknolojik yöntemlerden yararlanarak aşı ve ilaç çalışmalarında aday olarak kullanılabilecek BoSPD isimli bir rekombinant proteinin varlığını belirlemişlerdir.

1.2.10. Zoonotik riskler

İnsanlarda babesiosis, *Babesia* cinsindeki protozoon parazitlerin sebep olduğu zoonotik öneme sahip bir hastalıktır. Amerika'da insan babesiosis vakalarından daha çok *B. microti* sorumluyken, Avrupa'daki vakalarda genellikle *B. divergens* ile karşılaşmaktadır. İnsan babesiosisinin patogenezi parazitlerin konak kırmızı kan hücrelerini istila etme yetenekleri ile doğrudan ilişkilidir. Hastalık gençlerde ve immun sistemi güçlü insanlarda genellikle asemptomatik seyir gösterirken, yaşlı veya immun sistemi baskılanmış insanlarda ciddi semptomlar ortaya çıkabilmektedir. Asemptomatik taşıyıcı insanlar başka insanlara kan vererek hastalık bulaştırması bakımından halk sağlığı yönüyle önemli bir tehdit oluşturmaktadırlar (Ord ve Lobo 2015).

İnsanlara babesiosis, *Babesia* etkenlerini taşıyan enfekte kenelerin ısırmasıyla, kan transfüzyonu yoluyla veya hamilelik esnasında konjenital yolla bulaşabilmektedir. Günümüze kadar insanları enfekte eden dört *Babesia* türü tespit edilmiştir. Bunlar *B. microti*, *B. divergens*, *B. venatorum* ve *B. duncani*'dir. Örneklem genişledikçe ve teknikler daha duyarlı hale geldikçe daha fazla *B. microti*-benzeri ve *B. divergens*-benzeri türlerin insanlarda enfeksiyon oluşturabilme yeteneğinde olduklarının ortaya konulabileceğine inanılmaktadır (Ord ve Lobo 2015).

Babesia türlerinin genel yaşam döngüsü insanlarda da aynıdır. *Babesia* parazitleri kırmızı kan hücrelerini hedef alan, zorunlu hücre içi parazitlerdir. İnsan babesiosisine karşı korunmada herhangi bir aşı olmamasına rağmen profilaktik antibiyotik tedavisi de tavsiye edilmemektedir. Bunların yerine kene ısırıklarına maruz kalmaları azaltmak açısından uygun kıyafetlerin giyilmesi, DEET (Diethyltoluamide) içeren insekt repellentlerin kullanımı ve tutunmuş olan kenelerin fark edilir edilmez hızlıca uzaklaştırılması tercih edilen en iyi yollardır (Ord ve Lobo 2015).

Bir hayvan hastalığı olarak bilinmesine rağmen, insanlarda görülen vaka sayılarındaki artıştan dolayı, babesiosis dünya genelinde yaygın olarak görünen zoonoz bir hastalık olarak dikkat çekmektedir. Rodentlerde görülen *B. microti* ile sığırlarda enfeksiyon oluşturan *B. divergens*, sırasıyla Kuzey Amerika ve Avrupa'da en sık karşılaşılan türlerdir. Splenektomili veya immün sistemi baskılanmış bireylerde hastalık genellikle öldürücüdür (Herwaldt ve ark 2003, 2004).

İnsanlarda babesiosisin vaka sayıları Amerika'nın kuzeybatısı, Doğu Avrupa ve Çin gibi bazı coğrafik bölgelerde artış göstermektedir. Dünya genelinde insanlarda şiddetli babesiosis vakalarına sebep olan yeni *Babesia* türlerinin teşhis edilebileceği ve hastalığın epidemiyolojisinin hızla değişeceği tahmin edilmektedir. İnsan babesiosisinin ciddi bir halk sağlığı meselesi olduğu ve bu hastalığın daha detaylı ele alınması gerektiği ve etkili kontrol tedbirlerinin alınmasına ihtiyaç duyulduğu belirtilmektedir (Ord ve Lobo 2015).

İlk olarak Avrupa ve Kuzey Amerika'da tespit edilen insan babesiosisi günümüzde dünya genelinde görülmektedir. İnsanlardaki ilk babesiosis vakası 1957 yılında Hırvatistan'dan bildirilmiştir (Skrabalo ve Deanovic 1957). Bu vaka kene ile enfeste meralarda sığır otlatan bir çobanın yüksek ateş, anemi ve hemoglobini düşürmesi üzerine tespit edilmiştir. Asplenik olan hasta, hastalığın ikinci haftasında böbrek yetmezliğine bağlı olarak hayatını kaybetmiştir. Vakada ilk olarak *B. bovis* olarak tanımlanan enfeksiyöz ajanın daha sonra büyük olasılıkla *B. divergens* olduğuna kanaat getirilmiştir. 1968'de İrlanda'da tatil yapmakta olan splenektomili enfekte bir insanda da *B. divergens*'in etiyolojik ajan olarak varlığı doğrulanmıştır (Fitzpatrick ve ark 1968, Vannier ve ark 2008).

İnsan babesiosis vakaları Amerika, Avrupa, Asya ve Afrika kıtalarında bildirilmiştir. *B. microti* Amerika'da 1966 yılında ilk kez teşhis edilmiştir. Babesiosis ortaya çıktıkça ve kan transfüzyonuyla bulaşma potansiyeli bilinmeye başladıkça büyük yankı uyandırmış ve milletçe bilinmesi gereken bir hastalık haline gelmiştir. İnsan babesiosisi Minnesota, Wisconsin, New York, New Jersey'in Kuzeydoğu geçiti, Massachusetts, Connecticut ve Rhode Island'de endemiktir. Çünkü buralarda *B. microti*'nin asıl konağı olan beyaz ayaklı fare (*Peromyscus leucopus*) yaygın bir şekilde bulunmaktadır. 1993-2001 yılları arasında 21 ülkenin sadece 8'inde insan babesiosis vakaları rapor edilmiştir. Fakat 2006-2011 yılları arasındaki zaman

diliminde rapor edilen vakaların sayısı 568 ile %260'lık bir artış göstermiştir. Ayrıca bütün ülkelerde en az bir defa hastalığın rapor edildiği belirtilmiştir. Dahası Kanada ve Pensilvanya'da rapor edilen *B. microti* vakaları hastalığın bulaşma sınırlarının açık bir şekilde genişlediğini göstermektedir. Amerika'nın kuzeybatı kıyılarında *B. duncani* ve *B. duncani*-benzeri mikroorganizmaların sebep olduğu sınırlı sayıda babesiosis vakaları sağlıklı bireylerde rapor edilmiştir. *B. divergens*-benzeri etkenlerin sebep olduğu şiddetli enfeksiyonlar dalağı alınmış insanlarda Missouri, Kentucky ve Washington'da rapor edilmiştir. Güney Amerika'da semptomatik insan babesiosis olgusu Brezilya ve Kolombiya'da, asemptomatik olgular ise Meksika'da bildirilmiştir (Ord ve Lobo 2015).

Avrupa'da sığırların doğal bir patojeni olan *B. divergens*, insan babesiosisinin asıl etkenidir. İngiliz adaları ve Fransa'da rapor edilen vakaların bir çoğunda *B. microti*'nin ve karacaların (*Capreolus capreolus*) bir paraziti olan *B. venatorum*'un da eşlik ettiği *B. divergens* enfeksiyonları tespit edilmiştir. Avrupa'da hastalık oluşturan tüm bu parazitlere *I. ricinus* türü ixodid keneler vektörlük yapmaktadır. Fakat, Norveç'de bir *B. divergens* enfeksiyonu, Almanya'da bir *B. microti* enfeksiyonu, Polonya'daki iki asemptomatik bireyde *B. microti*'nin tespiti ve yine Almanya, Avusturya ve İtalya'daki *B. venatorum* enfeksiyonları bu patojenlerin kesinlikle coğrafik olarak ayrılmamış olduklarını ve insan babesiosis patojenleri olarak giderek daha önemli hale geldiklerini göstermektedir (Ord ve Lobo 2015). Avrupa'da *B. divergens*, *B. microti* ve Slovenya'da kenelerde tespit edilen *B. EU1*'in insanlarda babesiosis'e neden olduğu ve bunların *I. ricinus* ile nakledildiği düşünülmektedir (Herwaldt ve ark 2003, Duh ve ark 2005, Hildebrandt ve ark 2007).

Afrika, Asya ve Kanarya adalarında *B. divergens*-benzeri parazitlerin sebep olduğu enfeksiyonlar ve onun dışında Mısır, Mozambik ve Güney Afrika'da henüz karakterize edilmemiş olan *Babesia* türlerinin sebep olduğu enfeksiyonlar rapor edilmiştir. *B. microti*-benzeri mikroorganizmalar Tayvan, Japonya ve Güney Kore'de, *B. microti*'nin kesin olarak teşhis edildiği vaka ise Avustralya'da rapor edilmiştir. Son yıllarda yeni kene kaynaklı enfeksiyonların artış gösterdiği Çin Halk Cumhuriyeti'nin belirli bölgelerinde de insan babesiosis vakalarında artış görülmektedir (Ord ve Lobo 2015). Asya'da babesiosis Japonya (*B. microti*-benzeri) (Wei ve ark 2001), Kore (KO1) (Kim ve ark 2007), Tayvan (TW1) (Shih ve ark

1997) ve Hindistan'da (Marathe ve ark 2005) bildirilmiştir. Tanyel ve ark (2015) Türkiye'de de *B. divergens* kaynaklı bir insan babesiosis vakası bildirmişlerdir.

Hastalık belirtileri diğer *Babesia* türlerinin sebep olduğu enfeksiyonlardakilerle benzerlik göstermektedir (Persing ve ark 1995). Avrupa'da görülen *B. divergens* kaynaklı vakalar genellikle *B. microti* kaynaklı vakalardan daha şiddetli seyretmektedir. Hastalık belirtileri genellikle enfekte kenenin kan emmesinden sonra 1-3 hafta içinde ortaya çıkmaktadır (Homer ve ark 2000, Leiby 2006, Hunfeld ve ark 2008). Hastalığa bağlı olarak ateş, titreme, terleme, miyalji, yorgunluk, hepatosplenomegali ve hemolitik anemi gibi birçok semptom görülebilmektedir (Khan 2015). Splenektomili hastalarda hastalık aniden gelişir ve şiddetli hemoliz nedeniyle sarılık ve hemoglobinüri görülür. Hastalığın şiddetli seyrettiği vakaların çoğunda böbrek yetmezliği ve pulmoner ödem de ortaya çıkabilmektedir (Homer ve ark 2000, Vial ve Gorenflot 2006).

1.2.11. Kontrol

Babesiosis'ten korunma ve kontrol amacıyla aktif olarak üç temel yol izlenmektedir. Bunlar immunizasyon, kemoproflaksi ve vektör mücadelesidir. İdeal korunma yöntemi bu üç yolun entegre bir şekilde uygulanmasını gerektirmektedir. Aynı zamanda bu amaçla hastalığa dirençli hayvan ırklarının kullanımı da düşünülebilmektedir (Yusuf 2017).

Babesiosis'in kimyasal ilaçlarla kontrolünde birçok bileşen kullanılmaktadır. Bunlar arasında yalnızca imidocarb dipropionate, diminazen aceturate ve tetrasiklin grubu antibiyotikler endemik ülkelerin çoğunda serbest olarak bulunmaktadır. Kemoproflaksi yoluyla koruma için uzun süreli uygulanabilir bir alternatif olmasa da, imidocarb dipropionate ve diminazen aceturate hayvanlarda *Babesia* enfeksiyonlarına karşı birkaç ay koruma sağlayabilmektedir. İmidocarb dipropionate'in 3 mg/kg dozda uygulandığında babesiosis için yaklaşık dört hafta koruma sağladığı belirtilmiştir. Aşı ile yapılan immunizasyon çalışmalarında ise canlı ve ölü parazitler veya parazitlerden izole edilen antijenik yapılardan yararlanılmaktadır (Yusuf 2017).

Günümüzde koyun babesiosisinin kontrolü sadece kemoterapi ve sınırlı düzeyde kene kontrol önlemlerine dayanmaktadır. İmidocarb dipropionate koyun

babesiosisinde hem terapötik hem de profilaktik etkinliğe sahiptir. Bu nedenle her yıl çok miktarda ilaç koyun babesiosisinde hem tedavi hem de korunma amacıyla kullanılmaktadır. Hayvanları enfeksiyonlara karşı bağışık hale getirmek için, ölü parazit aşılarının olmadığı durumlarda, bazı dezavantajlarına rağmen atenüe edilmiş parazitlerin kullanılabileceği bildirilmektedir. *B. ovis*'in virülensini azaltmak için en yaygın kullanılan metotlardan birisi splenektomi yapılmış kuzularda virulent suşun seri pasajlamalarıdır (Sevinç ve ark 2007, Sevinç ve Xuan 2015).

Virulent bir *B. ovis* suşunu atenüe etmek için kaç kez pasajlama yapılacağı ile ilgili yeterince bilgi bulunmamaktadır. Yeruham ve ark (1998b) bir çalışmada splenektomili kuzularda seri pasajlamalar yapmışlardır. Ancak üçüncü pasajda parazitemi seviyesinin çok düşük olması ve parazitin virülensinde hiçbir azalma görülmemesi nedeniyle pasajlama işlemi devam ettirilememiştir. Başka bir çalışmada ise 13 adet splenektomili kuzuda *B. ovis*'in virülensini azaltmak için seri pasajlamalar yapılmış ve çalışmanın sonucunda *B. ovis*'in virülensinin 12 pasajlamadan sonra dahi değişmediği görülmüştür. Bundan dolayı *B. ovis* virulent suşunu atenüe etmek için daha fazla pasajlama veya alternatif atenüasyon tekniklerinin geliştirilmesi gerekmektedir (Sevinç ve ark 2014, Sevinç ve Xuan 2015).

B. bovis ve *B. bigemina* türlerinin atenüe canlı suşlarını içeren aşılar birkaç ülkede enfekte donör hayvanların kanından veya in vitro kültürler kullanılarak üretilmektedir. Bu aşıların, enzootik instabilitenin olduğu bölgelerde veya kene olmayan bölgelerden kene ile enfeste bölgelere götürülen hayvanlara uygulanması önerilmektedir. Atenüe edilmiş *B. bovis* parazitleri virulent bir suşun splenektomili hayvanlarda 20-30 kez seri ve hızlı pasajları ile elde edilmektedir. *B. bigemina*'nın atenüasyonunda da benzer bir prosedür takip edilmektedir ancak yavaş ve ardışık pasajlamalar dalağı alınmamış buzağılar arasında yapılmaktadır. *B. divergens*'in atenüasyonu yalnızca in vitro kültürasyon ile mümkün olmuş, ancak atenüe parazitler aşı formülasyonu için uygulanmamıştır. İrlanda'da *B. divergens*'in virulent saha izolatlarından hazırlanan canlı aşı bir süreliğine hem splenektomili buzağılarda hem de gerbillerde üretilmiştir. Klinik belirtilerin ortaya çıkmasını önlemek için aşı uygulamasından sonra babesisitler ile tedaviye ihtiyaç duyulmuştur. Ancak bu aşının üretimine 10 yıldan fazla süredir devam edilmemektedir (Ganzinelli ve ark 2018).

Hayvanlar arasında parazitlerin seri kan pasajları ile yapılan atenüasyonun arkasındaki mekanizmalar bilinmemektedir. Bu süreç boyunca parazitlerin virülenslerine aracılık eden belirli genleri ifade etme kapasitelerini kayb ettikleri veya başlangıçtaki patojenik saha izolatında halihazırda bulunan düşük patojeniteli parazitlerin bir alt popülasyonunun seçildiği ileri sürülmektedir. Bununla birlikte, atenüasyon konusu muhtemelen bir seçim prosedüründen daha karmaşıktır çünkü zayıflatılmış bir suş, virulent ve avirulent alt popülasyonlardan oluşabilir. Ayrıca dalağı alınmamış sığırlarda yapılan pasajlamalarda avirulent bir fenotip virulent bir hale gelebilir. Gelecekte bu ve diğer tür gen regülasyon mekanizmalarının attenüasyonda rol alıp almadıklarını ortaya çıkarmak için yapılacak çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır (Ganzinelli ve ark 2018).

Babesia bovis ve *B. bigemina* enfeksiyonlarına karşı kullanılan canlı aş ıların çoğu Avustralya, Arjantin, Güney Afrika ve İsrail'de hayvancılık endüstrilerine hizmet olarak hükümet destekli üretim tesislerinde üretilmektedir. Aş ılar, trivalan veya eritrositlerin her iki parazit ile de miks olarak enfekte olduğu bivalan formülasyonlar şeklinde hazırlanmaktadır. Trivalan formülasyon *A. centrale* ile enfekte eritrosit içermekte ve tropikal ve ılıman bölgelerde yaygın olarak karşılaşılan intraeritrositik kene kaynaklı bir riketsiya olan *A. marginale*'ye karşı koruma sağlamaktadır. Bu aş ıların soğutulmuş ve dondurulmuş formları mevcuttur. Soğutulmuş aş ıların raf ömrü kısa olup 2 ile 8°C'de 4-7 gün içinde kullanılmalıdır. Ancak sıvı azotta dondurulduklarında, aş ılar daha uzun süre muhafaza edilebilmektedirler. Fakat bir kez çöz dürüldüklerinde mümkün olduğ unca kısa bir süre içerisinde kullanılmaları gerekmektedir çünkü parazitler 8 saat içerisinde canlılıklarını kaybetmektedirler. Dondurulmuş aş ıların uzun süreli saklanması, ticarileştirilmeden önce üretimi yapılmış her bir partinin üretim sonrası kontrolünü gerektirmektedir. Canlı aş ılarda her ne kadar yüksek maliyetli ve rutin uygulamaları aksatan uygulamalar olsa da diğer mikroorganizmalarla kontaminasyon riskini ortadan kaldırmak için detaylı bir kalite kontrol çalışması gerekmektedir (Ganzinelli ve ark 2018).

Canlı aş ılar genellikle 4-10 aylık buzağılara güvenilir bir şekilde uygulanmaktadır. Bazen aş ılamaya karşı geçici bir klinik cevap şekillenebilmektedir. Diğer yandan aş ılanmış yaş ı hayvanlarda klinik hastalık tablosu da şekillenebilir. Böyleli durumlarda hayvanlar gözetim altında tutulmalı ve istenmeyen etkilerin

gözlenmesi halinde *Babesia* etkenine yönelik tedavi edilmelidir. Normalde, üç ila dört hafta içinde ömür boyu koruyucu bağışıklık gelişmektedir. Uygun olmayan saklama koşulları, aşı uygulamasından hemen önce veya sonrasında kemoterapötik uygulaması, stres, konkomitant enfeksiyonlar, zayıflatılmış aşı suşunun yeniden patojenite kazanması veya parazit popülasyonunda meydana gelen ve korumada yetersiz kalınmasına sebep olabilecek değişiklikler nedeniyle aşılama hataları ortaya çıkabilmektedir (Ganzinelli ve ark 2018).

Canlı aşılarla ilgili bir diğer endişe kenelere nakledilebilirliği ile ilişkilidir. Arjantin'den *B. bigemina* ve *B. bovis* aşı suşları bulaşıcı değilken, Avustralya aşısında bulunan *B. bovis*'in Dixie suşunun kenelerle nakli söz konusudur. Bu durum vektör kenelerin bulunduğu yerlerde potansiyel bir tehdit olarak düşünülmektedir. Bu nedenle sığır babesiosisinin klinik belirtilerini önlemede mevcut aşıların etkilerine rağmen, hastalığa karşı koruma sağlayan ve aynı zamanda güvenilir, kolay uygulanabilir ve üretilebilir olan gelişmiş subunit aşıların üretilmesine büyük ilgi vardır. Potansiyel aşı adayları olarak ruminantları enfekte eden *Babesia* türlerine ait antijenler, tüm genom dizileme projeleriyle büyük ölçüde kolaylaştırılmış aktif bir çalışma alanıdır. Ancak subunit aşıların geliştirilmesindeki önemli bir engel deneysel çalışmalarda ruminant konaklarda aşılama-çelinc denemelerinin zorlukları ve maliyetli oluşudur. Gerbil modelinde, *B. divergens* GPIanchored yüzey proteininin rekombinant bir formu ile oluşturulan deneysel subunit aşı, virulent bir parazit suşuyla çelince karşı önemli düzeyde koruma sağlamıştır (Ganzinelli ve ark 2018).

Babesia ovis enfeksiyonlarının kontrolü için acil önlemlerin alınması gerekmektedir. Etkili kontrol stratejilerinin uygulanması için sahada kolay uygulanabilen, spesifik, duyarlı ve ucuz teşhis metotlarının geliştirilmesine ihtiyaç duyulmaktadır. Ayrıca mevcut bir aşının varlığı hastalığa bağlı hayvan kayıplarını azaltacağından , hastalığa yönelik bir aşının geliştirilmesi oldukça önemlidir (Sevinç ve Xuan 2015). Şimdiye kadar, hiçbir ruminant *Babesia* türüne karşı subunit aşılarla doğal konaklarında koruyucu bağışıklık sağlanamamıştır. Fakat bu konular ve parazitlerin patojeniteleriyle ilgili mekanizmalar ve konak-patojen etkileşiminde rol oynayan moleküllerle ilgili hızla artan bilgi birikimi yakın bir gelecekte subunit aşılarla belirlenen hedeflere ulaşılabileceğini göstermektedir (Ganzinelli ve ark 2018).

Babesia ovis enfeksiyonlarına karşı korunmada subunit aşıların geliştirilmesi noktasında, parazite ait farklı antijenik yapıların tespitine ihtiyaç duyulmaktadır. Bu amaçla farklı çalışmalarda ileriki dönemlerde aşı geliştirme amacıyla kullanılabilecek çeşitli antijenik yapıların bulunduğu bildirilmektedir. Sevinç ve ark (2013b) *B. ovis*'e ait beş adet immünoreaktif proteinin varlığını belirlemişler ve bu proteinlerin saflaştırılması ve diagnostik amaçla kullanılmaları için daha ileri çalışmalara ihtiyaç olduğunu bildirmişlerdir. İmmünoreaktif rekombinant proteinler teşhiste antijen kaynakları ve hastalıktan korunmada aşı adayları olmaları bakımından oldukça önemlidirler. *B. ovis*'in rekombinant proteinlerinin tespiti ile ilgili yapılan çalışmalar sonucu bulunan rBoSA1 ve rBoSA2 proteinlerinin *B. ovis* enfeksiyonlarının tespiti için serolojik yöntemlerin geliştirilmesinde ümit verici bir antijen olduğu belirlenmiştir (Sevinç ve ark 2015a, 2015b). Erster ve ark (2015b) biyoteknolojik yöntemlerden yararlanarak aşı ve ilaç çalışmalarında aday olarak kullanılabilecek BoSPD isimli bir rekombinant proteinin varlığını belirlemişlerdir. Başka bir çalışmada ise Carletti ve ark (2016) rekombinant ovipain-2'nin koyun babesiosisine karşı immünoterapi veya ilaç geliştirmek için potansiyel bir aday olduğunu bildirmişlerdir.

1.3. *Rhipicephalus bursa* ve *Rhipicephalus turanicus*'un morfolojileri, fizyolojileri ve yaşam döngüleri

Rhipicephalus cinsi ixodidae ailesinde yer alan en geniş cinslerden birisidir. Bu cinsteki kenelerin bazı morfolojik özelliklerini şu şekilde sıralamak mümkündür. *Rhipicephalus* cinsi kenelerin palp ve hipostomları kısa, basis capitulisi köşeli ve hegzagonal yapıdadır. Gözler, fistolar ve erkek kenelerde anal plaklar mevcuttur. Gözler, düz veya dışarı doğru hafif konveks yapıdadırlar. Bu cinsteki keneler kahverengi keneler olarak bilinmektedirler. *Rhipicephalus* cinsindeki birçok türün erişkin formları evcil ve yabani geviş getiren hayvanlarda, tek tırnaklılarda ve karnivorlarda enfestasyonlara sebep olmaktadır. İmmatür dönemleri ise daha çok küçük memeli hayvanları tercih etmektedirler. Yaşam döngülerinde genellikle üç konak kullanılmaktadır. Fakat yazların uzun, sıcak ve az yağışlı geçtiği Akdeniz iklim kuşağının olduğu yerlerde *Rh. bursa* iki konaklı bir yaşam döngüsüne sahiptir (Farkas ve ark 2013).

Kan emmemiş keneler 3-5 mm uzunluğundadırlar. Ağız oluşturan yapılar vücudun ön kısmında bulunur ve palpi oluşturan eklemler kısadır. Bacakları ince ve zayıf yapılı olup üzerinde açık renkli alanlar yoktur. Bacakların uçlarında pulvillus denilen yapılar vardır. Dişilerin dorsalinde sert kitini bir yapı olan ve scutum olarak bilinen bir yapı bulunmaktadır. Scutum üzerinde herhangi bir desen veya nakış benzeri oluşumlar bulunmamaktadır. Fistolar erkek ve dişilerde görülebilmektedir. Fakat doymuş dişi kenelerde fistolar belirginliklerini kaybetmektedirler. Spiraküler plaklar büyük yapıdırlar ve dördüncü çift bacakların posteriorunda yer alırlar. Erkek kenelerin ventralinde plaklar bulunmaktadır. Anal oluk anüsü posteriordan kuşatmaktadır. Birinci koksada büyük ve eşit bir çift mahmuz vardır (Walker ve ark 2014).

Birçok *Rhipicephalus* türünün identifikasyonunda uzun zamandır zorluklar yaşanmakta ve hatalı tür identifikasyonları yapılmaktadır. Bu kenelerin filogenisi, taksonomisi ve isimlendirilmeleri ile ilgili güncel kavramlar moleküler analizlere dayalı olarak gözden geçirilmekte ve genişletilmektedir. Devam eden bu çalışmaların *Rhipicephalinae* alt ailesinin filogenisi ve gelişimi ile ilgili var olan bilgileri zenginleştireceği muhtemeldir. Bu çalışmalar vasıtasıyla son zamanlarda *Boophilus* cinsi *Rhipicephalus* cinsi içerisine dahil edilmiştir. Fakat *Boophilus* türleri her ne

kadar *Rhipicephalus* türleriyle aynı cinse ait olsalar da *Boophilus* türlerinin morfolojisi ve biyolojisi bazı farklılıklara sahiptir (Farkas ve ark 2013).

Rhipicephalus cinsinde daha önce beş tanesi *Boophilus* cinsi içerisinde incelenen toplam 79 tür bulunmaktadır. *Rhipicephalus* cinsi içerisinde dünya genelinde en geniş dağılıma sahip olan kene türü 'kahverengi köpek' kenesi olarak da bilinen *Rh. sanguineus*'tur. *Rh. sanguineus* genel olarak köpeklerde bulunmasına rağmen birçok evcil ve yabani hayvanlarda ve insanlarda da bulunmaktadır. Dağılım alanları içerisinde bulunan kentsel yerlerde *Rhipicephalus*'un immatür ve erişkin dönemlerinin neredeyse tek konağı köpeklerdir. *Rh. sanguineus* tropik ve subtropik bölgelerde yıl boyu aktifken, ılıman bölgelerde ilkbahar ve sonbahar arası dönemde aktivite göstermektedir. Yeni aktif olan erişkin keneler ve nimfler sıklıkla yerlerdeki yarık ve çatlaklardan duvarlara tırmanırken görülmektedirler (Farkas ve ark 2013).

Kennel tick olarak da bilinen *Rh. sanguineus* orta büyüklükte, açık sarımsı-kahverengi veya kırmızı-kahverengindedir. *Rh. sanguineus* grubu birçok türden oluşmakta ve bunların biyosistematiği ile ilgili birçok karışıklık bulunmaktadır. *Rh. camicasi* ve *Rh. turanicus*, *Rh. sanguineus*'a oldukça benzeyen iki farklı kene türüdür. *Rh. sanguineus*'un dişilerini *Rh. camicasi* ve *Rh. turanicus*'un dişilerinden ayırmak zordur. Bunun için genital açıklık incelenmelidir. Bu yapı *Rh. sanguineus*'ta geniş ve V şeklindeyken, *Rh. camicasi* ve *Rh. turanicus*'ta daha dar ve U şeklindedir. *Rh. sanguineus*'un hem erkeği hem de dişi dar bir kuyruğu olan solunum deliğine sahiptir. Bu deliğin genişliği komşu fistonun genişliğinden daha azdır. *Rh. turanicus*'ta ise bu yapılar geniştir. Erişkinler adanal ve spirakuler plakların özelliklerine, dorsaldeki noktalanmalar ve dişilerde genital açıklığın özelliklerine göre ayrıştırılabilmektedirler. Genital açıklığın morfolojisini incelemek için bu yapı diseke edilerek bir lam üzerine yapıştırılmalı, kitinize yapılar uzaklaştırılarak yeterince temizlenmesi sağlanmalıdır (Farkas ve ark 2013).

Rhipicephalus cinsi keneler dünya genelinde insanlar ve hayvanlar için önemli hastalık etkeni patojenlere vektörlük yapmaktadırlar. Bu hastalıklar arasında Akdeniz benekli ateşi, Q humması, monositik ehrlichiosis, canine babesiosis, hepatozoonozis, Nairobi koyun hastalığı ve Doğu sahil humması gibi hastalıklar da yer almaktadır. Bu hastalıklar dışında *Rhipicephalus* türü kenelerin koyunların önemli kan protozoon hastalığı olan babesiosis etkeni *B. ovis*'e de vektörlük yaptığı

farklı çalışmalarda bildirilmiştir (Razmi ve ark 2002, Shayan ve ark 2007, Altay ve ark 2008, Farkas ve ark 2013, Esmaeilnejad ve ark 2014, Aouadi ve ark 2017). *B. ovis*'in naklinde *Rhipicephalus* cinsindeki türlerin dışında farklı cinslere ait kene türlerinin de rol oynadığı bildirilmiştir. Yapılan çalışmalarla *D. niveus* ve *D. marginatus* türü kenelerde (Gholamreza ve ark 2017) ve *H. marginatum*'da (Razmi ve ark 2002) *B. ovis*'in varlığı bildirilmiştir.

Rh. bursa, *Rhipicephalus* cinsi içerisinde bulunan en farklı kene türüdür. *Rh. bursa*'nın erkeklerinde birinci koksa üzerinde dorsalden bakıldığında görülebilen anterior mahmuzlar bulunmaktadır. Belirgin olmayan servikal alanlar içeren bir conscutum, belirgin lateral ve posterior oluklar, yoğun bir şekilde yerleşmiş noktalı yapıda scutum ve geniş adanal plaklar da erkek kenelerde dikkat çeken diğer özelliklerdendir. Dişilerin scutumu erkeklerdeki conscutuma benzer yapıda olup yoğun bir şekilde yerleşmiş noktalı yapıdadır ve servikal alanlar belirgin değildir. Erkek ve dişi *Rh. bursa*'ların her ikisinin de solunum deliklerinin etrafında oldukça karakteristik yoğunlukta kıllar vardır. *Rh. bursa*, *Rh. turanicus*'la benzer çevrelerde ve benzer konaklarda görülmektedirler. Fakat *Rh. turanicus*'un erkeklerinde birinci koksa üzerinde dorsalden bakıldığında görülebilen mahmuzlar bulunmamaktadır. Ayrıca *Rh. turanicus*'un ne erkeği ne de dişisinin solunum delikleri etrafında kıllar yoğun bir şekilde yerleşmemiştir (Walker ve ark 2014).

Rh. bursa türü keneler konak olarak koyun, keçi, sığır ve atları tercih etmektedirler. Keneler koyunlara tutunmak için daha çok kulağın iç ve dış yüzeyini, meme bölgesini, perianal ve kasık bölgelerini tercih etmektedirler. *Rh. bursa* kenesi genellikle monotropik davranış sergilemektedir. Bir başka deyişle, kenenin immatür dönemleri de erişkin dönemleri gibi benzer konak türlerine tutunarak beslenmektedir. Buna rağmen immatür dönemler tavşanlar veya rodentlerden de kan emebilmektedirler (Walker ve ark 2014).

Rh. bursa iki konaklı bir kene türüdür. *Rh. bursa* sığır babesiosis etkenleri olan *B. bigemina* ve *B. bovis*, equine piroplasmosis etkenleri *B. caballi* ve *T. equi* ile koyun babesiosis etkeni *B. ovis*'e vektörlük yapmaktadır. Ayrıca sığır ve koyunlarda anaplasmosisin naklinde de rol oynamaktadır (Walker ve ark 2014).

Palearktik ve Afrotropikal bölgelerde görülen *Rh. turanicus* kahverengi *Rhipicephalus* türlerinden birisidir. *Rh. turanicus*, sanguineus grubunun üyelerinden

birisidir ve *Rh. camicasi*, *Rh. guilhoni* ve *Rh. sanguineus*'a oldukça benzemektedir. Dişi *Rh. turanicus*'un genital açıklığının posterior dudağı belirgin bir şekilde dar bir U şeklindedir. *Rh. sanguineus*'ta bu posterior dudaklar geniş bir U şeklindedir. *Rh. turanicus*'un erkekleri küçük ve derin olmayan servikal alanlara sahiptir. Ayrıca doymuş erkek kenelerde geniş ve belirgin bir şekilde tümsek şeklinde çıkıntı yapmış kaudal apendaj denilen yapı dikkat çekmektedir. *Rh. turanicus*'un hem erkek hem de dişileri solunum delikleri komşu fisto genişliğinde kuyruk benzeri bir yapıya sahiptir. Bu yapı *Rh. sanguineus* ve *Rh. camicasi*'de komşu fisto genişliğinden daha dardır (Walker ve ark 2014).

Üç konaklı bir kene olan *Rh. turanicus* daha çok sığır, koyun ve köpeklerde enfestasyonlara sebep olmaktadır. Bunlar içerisinde daha çok koyunlar etkilenmektedir. Atlarda da bazen karşılaşılabilmektedir. Ayrıca Kuzey Afrika'da develerde, bufalolarda ve keçilerde de tespit edilmiştir. Yabani karnivorlar ve yerde beslenen büyük kuşlarda da bulunmuştur. *Rh. turanicus*'un immatür dönemleri ise kirpi, kır faresi, gerbil, bazı rodentler ve yabani tavşanları da konak olarak kullanmaktadırlar (Walker ve ark 2014).

Kenelerin uçuş kabiliyetleri yoktur ve keneler konaklarına tutunmak için fiziksel temasın sağlanmasını beklemek zorundadırlar. Keneler hareketleri, titreşimleri, vücut sıcaklıklarını, kokuları ve nemi algılayabilmektedirler. Keneler konaklarını ararlar veya yaprak ve çim gibi bitkilerin üzerinde konaklarının oradan geçmelerini beklerler. Kenelerin arka bacakları yaprak veya çimlerin üzerinde kalırken, ön bacakları dışarı doğru uzanmakta ve oradan geçecek bir konağa tutunmak üzere pozisyon almaktadırlar. Bir kene yeni bir konağa tırmandığı zaman konaktan kan emeceği yeri bulması ve o bölgeye tutunması yaklaşık 10 dakika ile 2 saat gibi bir zaman almaktadır. Kene besleneceği uygun yeri bulduğu zaman deriyi kavramakta ve yüzeyini ağız organelleriyle kesmektedir. Daha sonra kene üzerinde geriye dönük diken benzeri oluşumlar bulunan ve kenenin kan emdiği yerde tutunmasını sağlayan hipostomunu sokar ve bu arada sement benzeri bir madde enjekte ederler. Kene aynı zamanda anestezik benzeri bir madde salgılamakta ve bu sayede konağın bu durumu hissetmesine engel olmaktadır. Kenenin yaşam döngüsünün hangi aşamasında olduğuna ve kenenin türüne göre kan emme işlemi saatler veya günlerce devam edebilmektedir. Kan emme esnasında eğer kene vücudunda patojen bir mikroorganizma taşıyorsa bunlar konağa da

nakledilebilmektedir. Aynı şekilde konakta bulunan patojenler de keneye bulaşabilmektedir. Beslenme işlemi tamamlandığı zaman kene konaktan ayrılmakta ve yaşam döngüsündeki bir sonraki aşamaya geçmektedir. Keneler genel olarak 2 veya 3 yıl yaşamakta ve bu süre içerisinde yaşam döngüsüne ait dört farklı aşamadan geçmektedirler. Bunlar sırasıyla yumurta, üç çift bacaklı larva, dört çift bacaklı nimf ve erişkin aşamalarıdır (Miller 2018).

Yumurtadan çıktıktan sonra kene larvaları beslenebilecekleri bir konak arayışına girmektedirler. Kenelerin yumurtadan yeni çıkmış larva dönemleri genellikle fareler gibi küçük memelilerden kan emerlerken, yeni nimf haline geçmiş dört çift bacağına sahip keneler ise daha büyük memelilerden ve insanlardan kan emmekte ve birçok önemli hastalığın naklinde rol oynamaktadırlar. Erişkin keneler de hastalıkları naklederler, fakat bu keneler daha büyük yapılı olduklarından genellikle konak üzerinden kısa sürede uzaklaştırılırlar ve dolayısıyla hastalıkların naklinde nimflere göre daha az rol almaktadırlar. Kene nimflerinin sayısı ilkbahar ve yaz ayları boyunca artış göstermektedir. Bu nedenle, bu aylarda kenelerin naklettikleri hastalıkların görülme ihtimallerinde de artışlar gözlenmektedir. Bazı kene türleri yaşam döngülerinin bütün geçiş aşamalarında aynı tip konaklara tutunurlarken, birçoğu ise farklı konak türlerine tutunmaktadırlar. İnsan ve memeli hayvanlara ilave olarak keneler kuşlar ve sürüngen hayvanlara da tutunmaktadırlar (Miller 2018).

1.3.1. Kene-konak ilişkisi

İxodid keneler bir, iki veya üç konaklı artropodlardır. İki konaklı keneler düşünüldüğünde, larva konağa tutunur, doyup nimf haline geçtikten sonra nimfler de aynı konaktan doyana kadar kan emerler. Nimfler konaktan ayrılırlar ve birkaç gün sonra yaşam döngülerini tamamlayabilmek için yeni bir konak bulurlar. Belirli koşullar altında, keneler beslenme davranışlarında biraz esneklik göstererek bir veya iki konak ya da üç konak yerine iki konak kullanabilmektedirler. Çok geniş konak spektrumuna sahip olan keneler vardır. Bazı keneler ise daha seçicidir ve bir kısmı ise sadece tek bir konak türüne spesifiktir (Oliver 1989).

Keneler beslenme tercihlerine göre konağa spesifik olan ve olmayan keneler olmak üzere iki grupta toplanabilirler. Sığırlarda enfeksiyonlara sebep olan *B. bigemina* ve *B. bovis*'e vektörlük yapan *Rh. microplus* gibi birçok kene türü konağa

spesifiktir. Ancak, *B. divergens*, *B. venatorum* ve *B. capreoli*'nin vektörlüğünü yapan *I. ricinus*'un da aralarında bulunduğu daha küçük bir grup ise nispeten seçici olmayan fırsatçı kenelerden oluşmaktadır. Bu kenelerin konak spesifiteleri zayıf olup birçok omurgalıyı konak olarak kullanabilmektedirler (Chauvin ve ark 2009).

Babesia etkenleri, vektör keneler ve omurgalı konak arasında, her üçünün de etkileşim halinde oldukları kompleks bir sistem bulunmaktadır. Kene ve konak arasında başlangıçtaki ilk temas iki gün ile iki hafta kadar sürmektedir. Bu durum kenelerin larva, nimf ve erişkin dönemleri ve kenelerin türlerine göre farklılıklar göstermektedir. Böylelikle kene ve omurgalı canlı arasındaki etkileşimler de başlamaktadır (Chauvin ve ark 2009).



1.4. Kene kontrolü

Keneler dünya genelinde insan ve hayvan sağlığını etkileyen patojenlerin önemli vektörlerinden birisidir. İnsanlarda büyük sağlık problemleri olan Lyme borreliosis, TBE (tick-borne encephalitis), tularemi, rickettsiosis, ehrlichiosis ve anaplasmosis gibi, ayrıca çiftlik hayvanlarında babesiosis, theileriosis ve anaplasmosis gibi birçok hastalığa ait patojenlere vektörlük yapmaktadırlar. Bu nedenle, kene kaynaklı hastalıkların etkili bir şekilde önlenmesi ve kontrolünde 'Tek Sağlık' yaklaşımı oldukça önemlidir (Bonnet ve ark 2018).

Diğer kene kaynaklı patojenlerde olduğu gibi *Babesia* spp. enfeksiyonlarından korunmada en iyi yol hayvanlar ve vektör keneler arasındaki etkileşimin önlenmesidir. Ancak bu tedbirin kenelerle enfeste çevrelerle yakın ilişki halinde olan insan ve hayvanlara uygulanması zordur. Bu nedenle hayvanların kenelere maruz kaldığı yerlerde sistematik kimyasal kontrol uygulamaları tavsiye edilmektedir. Veteriner Hekimlik alanında farklı hayvan türlerinde kenelerin kontrolü amacıyla kullanılan birçok ilaç (permethrin, flumethrin, amitraz, fibronil vs.) bulunmaktadır. Meraların dönüşümlü olarak kullanılması gibi stratejiler de kene sayısında ve enfeksiyon oluşma riskinde azalmalara sebep olmaktadır (Dantas-Torres ve ark 2017).

Mevcut kene kontrol stratejileri esas olarak kimyasal akarisitlerin kullanımına dayanmasına rağmen bu akarisitlerin çiftlik hayvancılığında yaygın kullanımına bağlı olarak ilaca dirençli kene popölasyonları oluşmakta ve çevre kontamine olmaktadır. Sosyo ekonomik ve çevresel değişikliklerde kenelerin dağılımlarını etkilemekte ve küresel kene kaynaklı hastalık salgınları ortaya çıkmaktadır. Bu nedenle, çevresel olarak sürdürülebilir olan ve kene kaynaklı patojenlerin oluşturduğu tehdidi engelleyen yeni yaklaşımlara ihtiyaç duyulmaktadır (Benelli ve ark 2016, Bonnet ve ark 2018, Ganzinelli ve ark 2018).

Geleneksel kene kontrol yöntemleri ile kene enfestasyonlarının sayısında düşüş sağlayan kimyasal akarisitlerin kullanımına bağlı olarak akarisitlere dirençli kenelerin çoğalması, çevre kontaminasyonu, et ve süt ürünlerinde rezidü problemleri gibi birçok istenmeyen sonuçlar ortaya çıkarabilmektedir. Günden güne büyüyen bir problem olarak akarisitlere dirençli keneler, dünya genelinde hayvancılık sektörünü olumsuz yönde etkilemektedir. Bu gerçekler ile birlikte yeni kimyasal akarisitlerin

geliştirilmesindeki yüksek maliyet kene kontrolü için sürekli akarisit kullanımını sürdürülebilir olmaktan çıkarmıştır (de la Fuente ve Contreras 2015).

Keneler diğer kan emici artropodlara kıyasla daha fazla patojene vektörlük yaptıklarından dolayı, değişen çevre şartlarında etkili ve çevreye zarar vermeyen kontrol tedbirlerinin uygulanması zordur. Kene kaynaklı hastalıkların önlenmesi ve kontrolü amacıyla bazı alternatif yöntemler uygulanmaktadır. Habitat yönetimi, tek başlarına veya kombine şekilde bitkisel kökenli akarisit uygulamaları, entomopatojenik mantarlar, kişisel koruyucu tedbirler veya kenelere doğal olarak dirençli konakların genetik seleksiyonu gibi daha ekolojik yaklaşımlar kene ve kenelerle bulaşan hastalıkların kontrolünde alternatif olarak önerilmektedir. Fakat bu stratejiler kene kaynaklı hastalıkların insidensi üzerine sınırlı düzeyde etkilidirler. Son zamanlarda çevre dostu süreçlerde elde edilen metal, metal oxide ve karbon nanopartiküllerinin kenelere karşı oldukça etkili oldukları belirtilmiş, ancak hedef olmayan organizmalara olan potansiyel negatif etkilerini ve çevre kontaminasyonunu değerlendirmek için ekotoksikoloji çalışmaları devam etmektedir (de la Fuente ve Contreras 2015, Benelli ve ark 2016, Artigas-Jeronimo ve ark 2018). Biyolojik kene kontrolü amacıyla predatörler, parazit ve diğer patojenler kullanılıyor olsalar da keneler nispeten az sayıda doğal düşmana sahiptirler (Miranda-Miranda ve ark 2011). Vektör kene kontrolünde kullanılan diğer bir yöntem de genetik kontrol olup, steril kenelerin doğada serbest bırakılmasından ibarettir. Keneler hibridizasyon, kimyasallarla muamele veya RNA interferens (RNAi) teknikleriyle steril hale getirilebilmektedir (de la Fuente ve ark 2006). Son zamanlarda bitkilerin kenelere karşı repellent olarak etkili bir şekilde kullanımı kene enfestasyonlarını önlemede umut verici olarak görülmektedir (Benelli ve ark 2016).

Yapılan bir çalışmaya göre aralarında *Rh. sanguineus* ve *Rh. turanicus*'un da bulunduğu, halk ve hayvan sağlığı açısından önem arz eden birçok keneye karşı bitki ekstraktları akarisit ve repellent olarak kullanılmış ve belirli düzeylerde tedavi edici ve koruyucu etki gözlenmiştir. Bu amaçla 35 bitki ailesinden 83 bitki türü seçilmiştir. Akarisit ve repellent olarak kenelere karşı en çok kullanılan bitkisel ailelerin Asteraceae, Fabaceae, Lamiaceae, Meliaceae, Verbenaceae ve Solanaceae oldukları belirtilmiştir. Bitkisel kökenli pestisitlerin üretiminde günümüzde bitki türlerinin küçük bir bölümü kullanılıyor olmasına rağmen, bitkisel maddelerin yeni ticari pestisitlerin geliştirilmesinde umut verici olduğu düşünülmektedir. Bitkisel pestisitler

sentetik pestisitlere uygun bir alternatif olabilmektedirler. Bitkisel pestisitlerin hedef olmayan organizmalar için toksisitesi oldukça düşük düzeyde olup, kalıntıları hızlı bir şekilde biyolojik olarak ayrışmakta ve yok olmaktadır (Benelli ve ark 2016).

Gümüş (Ag), gümüş klorür (AgCl), bakır (Cu), nikel (Ni), titanyum dioksit (TiO₂) ve çinko oksit (ZnO) gibi birçok nanopartikülün bazı keneler üzerinde akarisidal etkileri değerlendirilmiştir. Bitkisel üretim yolları aracılığı ile sentezlenmiş nanopartiküllerin yüksek derecede akarisidal etkiye sahip olduklarını gösteren birçok çalışma mevcuttur. Yapılan çalışmaların çoğu gümüş partiküllerinin kenelere karşı toksisitelerinin belirlenmesi amacıyla yapılmıştır. Bunu titanyum dioksit ve daha küçük ölçekte de çinko oksit, nikel ve bakır nanopartikülleri izlemiştir. Bu konuda en çok çalışılan kene türü *Rh. microplus*'tur. *H. anatolicum*, *H. isaaci* ve *Hae. bispinosa* için de nanoakarisitlerin yüksek düzeyde toksisiteye sahip oldukları rapor edilmiştir. Kenelere karşı birçok nanoformülasyonun günümüzde ticari olarak kullanılan akarisitlerden daha toksik olduğu belirtilmiştir (Benelli ve ark 2017).

Geçmişten günümüze kadar kene kontrolü ile ilgili yapılan çalışmalarda, kenelerin veya patojen organizmanın yapısında bulunan birçok yeni koruyucu antijen adayları bulunmuştur. Kene kaynaklı hastalıkların kontrolünde aşılardan kullanılması ortaya çıkan bazı güçlükler nedeniyle azımsanmış olsa da aşılardan; insan, evcil ve yabani hayvanların kene kaynaklı hastalıklara karşı korunmasında en güvenilir ve etkili kontrol gereçleridir. Bu nedenle dünyada aşı geliştirme çalışmaları tüm hızıyla devam etmektedir (de la Fuente ve ark 2017).

Son gelişmeler, kene kaynaklı hastalık riskini azaltmak için hem repellent hem de parasitidal aktivitesi olan kimyasalların kombine bir şekilde kullanılabileceğini göstermiştir. Bu yaklaşım, vektör enfestasyonlarını engellemenin yanı sıra patojen naklinin önlenmesinde amaçlamaktadır. Ancak uzun süreli etkinliği, insan ve hayvan kullanımı için güvenilirliği gibi özellikleri nedeniyle immun yanıtı tetikleyen aşılardan geliştirilmesi teşvik edilmektedir (de la Fuente ve ark 2017).

Açıkça görülmektedir ki aşı geliştirme kene kaynaklı hastalıkları kontrol etmek için en iyi seçenektir. Kene kaynaklı hastalıklardan korunmak için yapılan aşı uygulamalarının problemlerinden birisi kene enfestasyonu ve patojen naklinden kaçınmanın imkansız oluşudur. Bu gerçek, aşı konusunda temel zorlukların başında

gelmektedir. Bu zorluklar koruyucu antijenlerin tespiti ve karakterizasyonu için yeni stratejiler geliştirilmesi gerektiğini ortaya çıkarmaktadır (Artigas-Jeronimo ve ark 2018).

Aşı konusu, insan ve hayvan sağlığının korunması alanında bilimsel anlamda en büyük ilerlemelerin kaydedildiği alanlardan birisidir. Kene kaynaklı hastalıkların kontrolü için kullanılan aşılarla ilgili tartışmalar, aşıların kene enfestasyonları ve patojen naklini önlemede sınırlı etkiye sahip olmaları nedeniyle hâla devam etmektedir. Bu kısıtlamaların üstesinden gelmek için kene orijinli ve patojen orijinli koruyucu antijen adaylarının identifikasyon ve karakterizasyonlarını yapabilen yeni platformlar geliştirilmelidir (de la Fuente ve ark 2017).

Kene enfestasyonlarının kontrolü için ticari olarak geliştirilmiş ilk aşı yirmi seneyi aşkın süredir mevcuttur. Bu aşı *Rh. microplus* BM86 ve BM85 rekombinant antijenleri kullanılarak üretilmiştir. Aşının kullanımı ile kene kaynaklı hastalıkların kontrolünde aşının entegre programların etkili bir bileşeni olduğu sonucuna varılmıştır. Bu aşı sadece kene enfestasyonlarını azaltmak için değil aynı zamanda kenelerin beslenmeleri, üremeleri gibi faaliyetlerini etkileyerek kene popülasyonlarını ve kene kaynaklı patojenlerin prevalanslarını düşürmek için tasarlanmıştır. Diğer bir amaç ise bağışık hayvanlar üzerinden protein fonksiyonları ile etkileşimlere girerek etki eden antijen spesifik antikorlar ile beslenen kenelerin geliştirilmesi için bu aşılar üretilmiştir. Saha şartlarında kene enfestasyonlarına karşı aşı etkinliği ile ilgili elde edilen verilerin birçoğu sığırlar ile ilgilidir. Ancak köpek gibi pet hayvanlar, koyun, deve, geyik gibi hayvanlar ile ilgili de sonuçlar mevcuttur (de la Fuente ve ark 2017).

Rhipicephalus microplus BM86 rekombinant antijeninden elde edilen kene aşılarının ticari kullanımı ile elde edilen deneyimlere dayanarak, kene aşıları; kene enfestasyonları ve keneler ile bulaşan hastalıkların kontrolünde entegre programların etkili bir bileşeni olarak önerilmektedir. Ancak BM86 aşısının *Rhipicephalus* türleri dışındaki kenelere karşı korunmada sınırlı etki göstermesi yeni aşılarla olan ihtiyacı işaret etmektedir (de la Fuente ve Merino 2013, de la Fuente ve Contreras 2015).

Keneler çiftlik ve pet hayvanlarını etkileyen hastalıkların önemli vektörleridirler ve dünyada insan hastalık vektörleri düşünüldüğünde sivrisineklerden sonra ikinci sırada yer almaktadırlar. Kene aşıları, vektör enfestasyonlarını kontrol

ederek ve patojen enfeksiyonu ve patojenlerin bulaşmasında azalmalara yol açarak kene kaynaklı hastalıklara karşı korunmada kullanılan düşük maliyetli ve çevre dostu alternatiflerdir. Bu bağlamda daha etkili bir yolla gelişmiş aşılarda üretilmesine ihtiyaç duyulmaktadır. Kene kaynaklı hastalıklar için gelişmiş aşılarda üretimi kene-konak-patojen arasındaki moleküler etkileşimlerden başlayan çalışmalar ve aşı formülasyonlarının doğrulanması ve karakterizasyonu ile son bulan vaksinomik yaklaşımlar aracılığı ile büyük ölçüde artacaktır. Vaksinomikler, ileri jenerasyon aşılarda geliştirilmesi için genom ölçekli veya omik teknolojileri ve biyoinformatiğin kullanımı temeline dayanmaktadır (de la Fuente ve Merino 2013).

Vektör artropod aşılıyla ilgili en önemli kazanımlardan birisi, patojenin bulaşmasını azaltmasının yanı sıra farklı vektör türlerine karşı koruyucu özelliğe sahip antijenlerin keşfedilmesine de imkan sunmuş olmasıdır. Bu aşılarda, her hastalığı önlemek için hastalığa spesifik aşılarda kullanımına gerek kalmaksızın birçok vektör kaynaklı hastalığın kontrolü için kullanılabilmektedirler. Bu durum kenelerdeki subolesin ve bunun insektlerdeki ortologu olan akirin birlikte kullanıldığı aşılarda ile gösterilmiştir. Rekombinant Subolesin/Akirin ile yapılan aşı denemelerinin çeşitli yumuşak ve sert kene türleri, sivrisinekler, kum sinekleri, kırmızı kanatlı akarları ve deniz bitlerinde; bu artropodların sayıları, ağırlıkları, yumurtlamaları, fertilitte ve gömlek değiştirme gibi bazı yönlerini olumsuz yönde etkileyerek artropod vektör enfestasyonlarının kontrolünde etkili oldukları gösterilmiştir. Ayrıca kenelerin *Anaplasma*, *Babesia* ve *Borrelia* gibi kene kaynaklı patojenlerle olan enfeksiyonlarında da azalmalar görülmüştür (de la Fuente ve Merino 2013).

Son yıllarda, omik teknolojilerinin kene-konak-patojen etkileşimlerini tanımlamada kullanılan güçlü gereçler oldukları ve bu teknolojiler sayesinde aşı geliştirmede kullanılabilecek yeni kene ve patojen orijinli koruyucu antijenlerin ortaya çıkarabilecekleri belirtilmektedir. Omik teknolojilerinden bir tanesi, hücre interaktomunun fonksiyonunu ele alan interaktomiktir. İnteraktomiks, interaktom ağ çalışmaları olarak tanımlanabilir. Bir organizma hücresi içerisindeki hücresel süreçler ve gerçekleşen biyolojik fonksiyonlarda rol oynayan protein-protein etkileşimleri (PPIs, protein-protein interactions) ve diğer makromoleküllerin fiziksel ve fonksiyonel etkileşimlerinin tümü bu tanım içerisine girmektedir. Proteinler, bir hücre içerisinde gerçekleşen çeşitli biyolojik süreçlerde ve süreçleri düzenleyen ve aralarındaki çok sayıda doğrudan veya dolaylı etkileşimlerle kontrol edilen farklı

biyolojik işlevlerde çok önemli roller üstlenmektedirler (Artigas-Jeronimo ve ark 2018).

İnteraktomiks haritalar moleküler biyoloji alanında büyük ilerlemeler sağlayacaktır, çünkü bu teknoloji sayesinde sadece proteom karakterize edilmemekte aynı zamanda tüm işlevselliği de açıklığa kavuşturulmaktadır. İnteraktomiks uygulamaları hastalıkların biyolojilerinin anlaşılması ve bu konuda bilgi edinilmesine olanak sağlamaktadır. İnteraktomiks bir hücre içerisinde meydana gelen biyolojik süreçlerin oluşturduğu tüm sahnenin gözlemlenmesine ve hastalıkların erken teşhisi ve prognozunda biyobelirteçlerin, ayrıca tedavi ve korunmada ilaç hedeflerinin belirlenmesi konusunda bilgi sahibi olmamıza imkan tanımaktadır (Artigas-Jeronimo ve ark 2018).

İnteraktomiks alanında yapılan çalışmalar İnsan malaryası, Tüberküloz ve Dengue fever gibi hastalıklar üzerine yoğunlaşmıştır. *Rh. microplus* bağırsak hücreleri ve *B. bigemina* parazitleri arasındaki etkileşimin analizi direkt olarak patojenle etkileşime giren bir keneye ait protein olan voltaj bağımlı anyon seçici kanal benzeri proteininin (voltage-dependent anion-selective channel (VDAC)-like protein) identifikasyonu ile sonuçlanmıştır. Bununla birlikte, *Rh. microplus* VDAC-benzeri proteinin *B. bigemina* enfeksiyon sürecinde rol aldığı ilk kez rapor edilmiş ve bu proteinin kenelerde parazit enfeksiyonunu sınırlamak için aşı adayı koruyucu bir antijen olduğu tespit edilmiştir. Gelecekte, interaktomiks'in transkriptomiks, proteomiks, metabolomiks ve regulomiks gibi diğer omiks yaklaşımlarıyla kombine kullanımı ile birlikte kene kaynaklı hastalıkların kontrolü ve önlenmesinde kullanılabilecek koruyucu aşı adayı antijenlerin keşfi ve karakterizasyonları yapılabilecektir (Artigas-Jeronimo ve ark 2018).

Antunes ve ark (2018) tarafından yapılan bir çalışmada *B. ovis* enfeksiyonunda kenenin kan emmesi esnasında eksprese edilen *Rh. bursa* tükürük bezi genleri karakterize edilmiştir. Elde edilen sonuçlar, *Babesia* enfeksiyonlarında etkenin çoğalması ve kenenin beslenmesi esnasında kene tükürük bezi genlerinin oynadıkları rollerin daha iyi anlaşılmasına yardımcı olmuştur. Ayrıca lachesin, vitellogenin-3 ve salgılanan sement proteinleri yeni kene ve kene kaynaklı hastalık kontrol önlemlerinin geliştirilmesi için koruyucu antijen adayları olarak doğrulanmıştır. Kene enfestasyonlarının azaltılmasında ve patojen nakillerinin

önlenmesinde aşı geliştirme gibi daha güvenilir ve etkili alternatiflere acil bir şekilde ihtiyaç duyulmaktadır. Kene-patojen ilişkisindeki etkileşimlerle ilgili moleküler çalışmalar aşı geliştirme çalışmalarında kullanılabilecek antijenik hedeflerin belirlenmesinde köprü ödevi görmektedir. *Rh. bursa* ve *B. ovis* interaktomu ile ilgili bilgiler yetersizdir. Bu nedenle, bu çalışmada kenelerin kan ile beslenmelerine verilen transkriptomik cevabın ve *B. ovis* enfeksiyonunun değerlendirilmesi için erişkin *Rh. bursa* kenesinin tükürük bezleri kullanılmıştır.

Kantitatif transkriptom analizleri, lachesin ve vitellogenin-3'ün kan emmeye cevaben yüksek düzeyde sentezlendiğini, sement salgı proteinleri ve GRPlerin (Glycine rich proteins) ise *B. ovis* enfeksiyonuna cevaben yüksek miktarlarda devreye girdiğini göstermektedir. RNAi çalışmaları, lachesin ve vitellogenin-3'ün kenenin hayatta kalmasını etkilediği, sement proteinlerinin ise kenenin konağa tutunması ve beslendikten sonra kenenin doyma ağırlığı üzerine etkili olduğunu göstermektedir. Dahası, lachesin yapısının bozulmasını takiben kenenin tükürük bezinde *B. ovis* enfeksiyonu artmaktadır. Yapılan çalışmalar sonucunda bu proteinlerin aşı denemelerine dahil edileceği kanâatine varılmıştır (Antunes ve ark 2018).

1.5. Babesiosis'te endemik durum kavramı

Dünyanın tropikal ve subtropikal iklim kuşağında bulunan ülkelerinde önemli ekonomik kayıplara sebep olan babesiosis, Türkiye'de de görülmekte olan bir kan protozoonu hastalığıdır. Hastalığı nakleden keneler Türkiye'de bütün bölgelerde bulunmakta ve hastalıkların devamlılığında rol oynamaktadırlar. Kenelerin aktivite gösterdikleri ilkbahar ve yaz aylarında genellikle her yıl babesiosis vakaları ile karşılaşmaktadır. Epidemiyolojik çalışmaların daima merkezinde yer alan endemik durum kavramı, bir popülasyonun immünesini tarif etmek amacıyla kullanılan epidemiyolojik bir nosyondur. İnokulasyon oranı ile tanımlanan bir popülasyonun immünte derecesi genellikle serolojik testler yardımıyla ölçülmektedir. İnokulasyon oranları, bağışık hayvanlarda enfeksiyon oluşturabilecek düzeye çıktığında, oluşabilecek hastalık semptomları sınırlı düzeyde kalmakta ve endemik stabilite veya endemik sabitlik olarak bilinen durum şekillenmektedir. Tam tersi durumda, şayet bu oranın yeterli olmadığı veya genç hayvanların immünitelerinin yeterince şekillenmediği hallerde ise endemik instabilite veya endemik değişkenlik olarak bilinen durum ortaya çıkmaktadır. Endemik durumun instabil olduğu yerlerde stabil olduğu yerlerin aksine hayvanlarda klinik hastalık tabloları meydana gelmektedir. Bu nedenle endemik durumun değişken olduğu yerlerde oluşabilecek klinik enfeksiyonların önüne geçilebilmesi amacıyla aşı uygulamalarına mutlaka ihtiyaç duyulurken, endemik sabitliğin şekillendiği yerlerde hayvanlar doğal olarak aşı uygulanmış hayvan olarak düşünülmekte ve herhangi bir aşı uygulamasına gereksinim duyulmamaktadır (Ekici ve Sevinç 2011).

Endemik stabilite bir popülasyonda yüksek enfeksiyon oranına rağmen klinik hastalık tablolarının nadiren ortaya çıktığı dinamik bir epidemiyolojik durumu tarif etmektedir. Bu durum popülasyonun büyük çoğunluğunda ve nispeten genç yaşta enfeksiyon gücünün fonksiyonel bağışıklık kazanımına yetecek düzeyde olduğunda ortaya çıkmaktadır. Yaşlı bireyler hastalık ile karşılaştıklarında semptomlar genellikle hafif seyreder. Bu yüzden daha yaşlı gruplarda hastalıkların prevalansları yüksek koruyucu bağışıklık nedeniyle azalmaktadır. Endemik durum fenomeni kenelerle nakledilen hastalıklar ile ilgili olarak veteriner hekimlik alanında kapsamlı bir şekilde tanımlanmıştır. Endemik stabilitenin mevcut olduğu yerlerde kısmi kontrol önlemleri çoğu zaman önerilmemektedir (Hay 2001).

Endemik veya enzootik stabilite kavramı kene ve kene kaynaklı hastalıkların epidemiyolojisinde sıkça kullanılır. Genellikle hayvanların enfekte kenelere maruz kaldığı, enfeksiyonlara rağmen klinik belirtilerin şekillenmediği ve erişkin hayvanlarda yüksek düzeyde bağışıklığın olduğu bir konak-kene-patojen etkileşiminin olduğu durumu ifade ettiği kabul edilmektedir. Kene kaynaklı hastalıklar düşünüldüğünde endemik stabilite kavramı dikkat çekicidir. Çünkü endemik stabiliteye sahip popülasyonlarda akarisit kullanımı minimum düzeyde olsa dahi klinik hastalıkların insidensi düşük seviyelerde kalmaktadır. Babesiosis'de bu kavram için gerekli olan şeyler ters yaş bağışıklığı (inverse age immunity), devam eden kuvvetli bir kazanılmış bağışıklık ve dolayısıyla klinik hastalığa dirençtir (Jonsson ve ark 2012).

Serolojik testlerde reaksiyon veren kolostral antikorların varlığı hatalara sebep olabilmektedir. Kolostral antikorların doğumdan sonra belirli bir aya kadar (3-4 ay) IFA testi ile tespit edilebilir oldukları belirtilmiştir. Bu nedenle IFA testinin bu yaştaki hayvanlarda enfeksiyon oranını belirlemek amacıyla kullanımının önüne geçilmelidir. Bu zorluklar ile Pasif Hemaglutinasyon testi ile enfeksiyonların teşhisinde de karşılaşılmaktadır. Bununla birlikte kolostrum kökenli komplement bağlı (complement-fixing) antikorlar doğumdan birkaç hafta sonra tespit edilebilirler. Hayvanların çoğunluğunun yaşamlarının ilk 6-7 aylık dönemlerinde enfeksiyonlara maruz kaldıkları zamanlarda komplement fikzasyon testi tercih edilmektedir. Şayet hayvanların başlangıç enfeksiyonu daha uzun sürerse, serolojik testler kolostral antikorların daha duyarlı testlerin yorumlanmasına müdahale etmediği zamana kadar ertelenebilmektedirler. Bu şartlarda Pasif Hemaglutinasyon ve IFA testleri tercih edilmektedir (Mahoney ve Ross 1972).

Kenelerin çok olduğu bölgelerde babesiosisin epidemiyolojisi, etkenin insidensinin yüksek, fakat klinik enfeksiyonların az olduğu endemik stabilite ifadesi ile karakterize edilmektedir. *Babesia* türleri enzootik çevrelerde daima ve yeterli miktarda kene bulunmasından dolayı devamlılıklarını sürdürmektedirler. İnokulasyon oranı babesiosisin endemik sabitliğinin belirlenmesinde kullanıldığından dolayı, bu parametrenin sayısal değerleri ile ilgili bazı bilgiler sürülerin epizootiyolojik durumlarının değerlendirilmesinde gereklidir. İnokulasyon oranlarının hesaplanmasında çeşitli verilerden yararlanılmaktadır. Bunlardan biri enfeksiyon oranıdır. *Babesia* enfeksiyonlarının teşhisinde spesifik antikorları tespit etmek için kullanılan çeşitli serolojik testler değişik derecelerde duyarlılıklara sahip

olup, kullanılan teste bağılı olarak antikorlar enfeksiyondan sonra değişik periyotlarda tespit edilebilmektedir. IFA ve Pasif Hemaglutinasyon testleri ile enfeksiyondan sonra bir yılı aşkın bir süre içerisinde antikorlar tespit edilebilirken, nispeten duyarlılığı daha düşük olan Komplement Fikzasyon Test'inde bu sürenin türlere göre değişmekle birlikte daha kısa olduğu bildirilmiştir (Mahoney ve Ross 1972).

Hayvanların yaşı babesiosis'e karşı duyarlılığı etkileyen en önemli faktörlerden bir tanesidir. Üç aylıktan küçük kuzular kolostrum yoluyla kazanılan pasif immünite ve non-spesifik doğal direnç nedeniyle genellikle akut enfeksiyonlara karşı dirençlidirler. Maternal antikorlar ve yaş direnci tarafından sağlanan koruyucu bağışıklık sadece 3 ay devam etmektedir. Bu yüzden koyunlarda endemik stabilitenin oluşmasını sağlamak için endemik bölgelerde kuzuların 3 aylık olana kadar *B. ovis* ile enfekte kenelerle enfeste olması tavsiye edilmektedir. Eğer kuzular bu dönemde enfekte kenelerle enfeste olurlarsa, antikor titreleri yükselir ve reenfeksiyonlara karşı direnç kazanırlar. Tam aksi durumda, eğer kuzular bu periyotta enfekte kenelere maruz kalmazlar ise 3 aylık olana kadar hastalığa karşı olan direnç zamanla azalmaktadır (Habela ve ark 1990, Yeruham ve ark 1995, Yeruham ve ark 1998a, Ekici ve ark 2012).

Aşı uygulaması, hayvanları kan protozoonu hastalıklarına karşı korumada özellikle hastalıkların endemik olduğu yerlerde en güvenilir yöntemdir. Aşı vasıtasıyla akut enfeksiyonlar nedeni ile meydana gelebilecek ekonomik kayıpların önüne geçilebilmektedir. Aşı, bir popölasyonda hastalığa duyarlı olan bireylerin hastalığa karşı direnç kazanması noktasında oldukça önemlidir. Fakat aşı uygulamasına herhangi bir yerde ihtiyaç olup olmadığını belirlemek için ilk olarak hastalık ve hastalığın yayılışı ile ilgili geniş ölçekli çalışmalar yapılmalı ve o hastalığın endemik yapısının tespiti gerekmektedir. Bir hastalığın endemik yönden stabil olup olmadığını anlamak için değişik yaş gruplarındaki hayvanlara ait enfeksiyon oranlarının hesaplanması gerekmektedir. Endemik stabil ülke hayvanları doğal aşılı hayvan konumunda olduğundan genel olarak akut hastalıklara rastlanmamakta ve bu sebeple de bu tür ülkelerde aşı uygulamalarına ihtiyaç duyulmamaktadır. Sürekli enfeksiyon ve salgın riski olan endemik instabil ülkelerde ise aşı uygulamaları hastalıklara karşı korunmada tavsiye edilmektedir. Endemik stabil yerlerde doğan hayvanlar enfeksiyonlara karşı maternal antikorlar sayesinde belirli bir zamana kadar dirençli olmakta ve bu sırada hastalık etkenlerini taşıyan

kenelerle tekrar enfeste olarak korunmada rol oynayan antikor titreleri artmaktadır. Dolayısıyla da aşı uygulamalarına olan ihtiyaç ortadan kalkmaktadır. Ancak enfeksiyon riskinin olduğu endemik instabil yerlerde maternal immünitinin koruyucu etkinliğinin azaldığı ve artık hayvanların hastalıklara daha duyarlı hale geldiği aylardan sonra aşı uygulamaları korunma amacıyla önerilmektedir (Ekici ve Sevinç 2011).

Bir hayvan popülasyonunda babesiosisin ortaya çıkma ihtimali inokulasyon oranının belirlenmesiyle hesaplanabilmektedir. Mahoney ve Ross (1972) inokulasyon oranını h ile ifade etmişler ve bu oranı da şu şekilde formüle etmişlerdir:

$$\text{➤ } h = (-1)[\ln(1-\text{enfekte hayvan oranı})]/\text{hayvanların yaşlarının aritmetik ortalaması (gün)}$$

Bu formülde inokulasyon oranı h , enfekte hayvan oranı I (%) ve gün cinsinden hayvanların yaşlarının aritmetik ortalaması t ile ifade edilmiştir. Mahoney ve Ross (1972) formül ile elde edilen sonucun 0,05-0,005 arasında olması durumunda popülasyonda endemik stabilitenin, 0,005-0,0005 arasında olması durumunda ise endemik instabilitenin olduğunu belirtmişlerdir. 0,0005'ten daha küçük inokulasyon oranlarının hesaplandığı hayvan popülasyonlarında hastalık salgınlarının ortaya çıkma ihtimallerinin çok düşük olduğu belirtilmiştir.

Endemik stabilitenin sağlanması için ihtiyaç duyulan inokulasyon oranı minimum 0,005 olmalıdır. Endemik stabil bir hayvan popülasyonunda meydana gelen kene enfestasyonlarında çoğunlukla akut enfeksiyonlar şekillenmemektedir. Bununla da kalmayıp vücutta bulunan etkene spesifik antikor titreleri yükselmekte ve kenelerin aktif olduğu bir sonraki dönemde reeneksiyonlara karşı dirençli, güçlü bir immüniteye sahip hayvanlar meydana gelmektedirler. Fakat bu hayvanlar hayatlarında maternal immünitinin etkin olduğu dönemlerde kenelerle enfeste olmazlar ise koruyucu bağışıklık zamanla azalmaktadır. Yaş direnci ve maternal antikorlardaki azalmayla birlikte enfeksiyonlara daha duyarlı hale gelen hayvanlarda 0,005'ten daha düşük olan inokulasyon oranı primer hastalığın ortaya çıkma ihtimalinin arttığını göstermektedir (Ekici ve Sevinç 2011).

Bir bölgede endemik stabilitenin oluşması o bölgedeki kene varlığı ile yakından ilişkilidir. Kene mücadelesinde uygun olmayan şekillerde, bilinçsiz akarisit

kullanımı ve iklim gibi faktörler endemik stabil bölgelerin endemik instabil bölgelere dönüşümüne yol açabilmektedir. Bu istenmeyen durumu önlemek için kene enfestasyonlarını kontrol altına almada stratejik yöntemlerden yararlanılabilmektedir. Ayrıca hastalıkların yayılmasının önlenmesi amacıyla hastalığın endemik olarak görüldüğü bir yerden enfeksiyonun görülmediği yerlere yapılan hayvan nakilleri de kontrol altına alınmalıdır (Ekici ve Sevinç 2011).

Hayvanların seropozitiflik oranlarına bakılarak endemik durumun belirlenmesini sağlayan beş adet epidemiyolojik durum öne sürülmüştür (Ekici ve Sevinç 2011);

- %0 seropozitiflik: Hastalık olmayan alanlar
- %1-20 seropozitiflik: Hastalığın minimum düzeyde olduğu durum
- %21-60 seropozitiflik: Endemik instabil durum
- %61-80 seropozitiflik: Yaklaşık olarak endemik stabil durum
- %81-100 seropozitiflik: Endemik stabil durum

1.6. Çalışmanın amaçları

Türkiye bulunduğu coğrafik konum itibari ile koyun babesiosisinin görüldüğü ülkeler arasında köprü ödevi görmektedir. Türkiye'de babesiosis'e bağlı küçükbaş hayvan yetiştiriciliği olumsuz yönde etkilenmekte ve her yıl hastalığın görüldüğü ilkbahar ve yaz aylarında gerek hayvan ölümleri gerekse kontrol ve tedavi masraflarına bağlı olarak ciddi ekonomik kayıplar meydana gelmektedir. Hastalığın erken teşhisi ve bunu takiben uygulanan tedaviler iyi sonuçlar verse de hastalığa karşı alınacak koruyucu tedbirler ön plana çıkmaktadır. Bunun için de en etkili yol *B. ovis*'e yönelik bir aşının geliştirilmesidir.

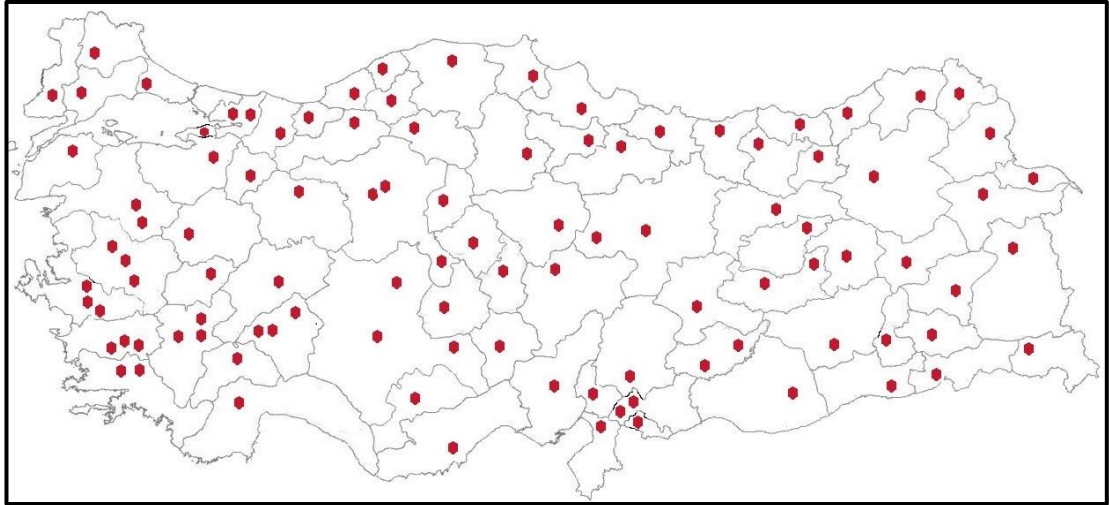
Babesiosis ile mücadelede öncelikle hasta hayvanların tespit edilmesi ve tedavi edilmesi, ara konakların tespiti ve ara konaklarla mücadele oldukça önemlidir. Tüm bunları başarılı bir şekilde hayata geçirebilmek için ülke çapında bu konuyla ilgili araştırmalar yapılarak hastalıkların görüldüğü yerlerin tespitine mutlak ihtiyaç vardır. Hastalığın kontrolü, koruyucu önlemlerin uygulanmasını gerektirmektedir. Aşılama endemik bölgelerde kan parazitlerine karşı duyarlı hayvanları korumada kullanılan en güvenilir metottur. Aşılama yoluyla popülasyondaki duyarlı hayvanların direnci artmaktadır. Aşıya ne zaman ihtiyaç olup ne zaman olmadığını belirlemek için hastalığın endemik durumunun tespit edilmesi gerekmektedir. Endemik durumun stabil olması halinde aşıya gereksinim duyulmazken, instabil olması halinde aşının gerekliliği ortaya çıkmaktadır.

Bu çalışmada Türkiye'nin bütün bölgelerinde koyun babesiosisinin endemik durumunun belirlenmesi ve elde edilen sonuçlara bağlı olarak *B. ovis* enfeksiyonlarının kontrolünde aşıya ihtiyaç olup olmadığının ortaya konulması amaçlanmıştır.

2. GEREÇ ve YÖNTEM

2.1. Çalışma alanı, incelenen hayvan sayısı

Araştırmanın materyal temini Mayıs 2017- Eylül 2018 arası dönemde gerçekleştirilmiştir. Bu çalışmayı gerçekleştirmek için Türkiye'nin 7 coğrafik bölgesinden koyun popülasyonunun yoğun olduğu çeşitli il merkezleri, ilçeler ve köyler gibi farklı odaklardan, farklı yaş gruplarına ait rastgele seçilmiş 4115 koyundan antikoagülanlı ve antikoagülanlı kan alınmıştır. Kan alınan hayvanlar genel bir gözlemden geçirilerek vücut ısıları, cinsiyet, varsa herhangi bir sağlık problemi gibi bilgiler not edilmiştir. Kan alınan koyunlar kene enfestasyonu yönünden de incelenmiş olup, bulunan keneler bir pens yardımıyla toplanmış ve laboratuvar da tür teşhisi yapabilmek için %70 alkolle alınarak muhafaza edilmiştir. Kan alınan yerlerde koyun popülasyonu göz önünde bulundurularak popülasyonu temsil edecek sayıda örnek alınmıştır. Çalışmanın saha aşamalarında numune toplanan ilçe odakları Şekil 2'de gösterilmiştir.



Şekil 2. Numune toplanan ilçe odakları.

Çalışmada bölgelere göre numune alınan yerler ve alınan numune sayıları Çizelge 2.1.1, Çizelge 2.1.2, Çizelge 2.1.3, Çizelge 2.1.4, Çizelge 2.1.5, Çizelge 2.1.6, Çizelge 2.1.7'de gösterilmiştir.

Çizelge 2.1.1. İç Anadolu Bölgesi numune alınan yerler ve incelenen hayvan sayısı.

Sıra	Şehir	Numunelerin alındığı ilçeler	İncelenen hayvan sayısı
1	Aksaray	Sultanhanı	50
2	Ankara	Evren, Ayaş, Yenikent	71
3	Çankırı	Çerkeş	43
4	Eskişehir	Alpu	55
5	Karaman	Karaman il merkez	75
6	Kayseri	Felahiye	70
7	Kırıkkale	Kırıkkale il merkezi	45
8	Kırşehir	Kırşehir il merkez	68
9	Konya	Cihanbeyli, Emirgazi, Konya il merkezi	81
10	Nevşehir	Hacıbektaş	49
11	Niğde	Bor	60
12	Sivas	Ulaş, Gemerek	60
13	Yozgat	Çayıralan	36
Toplam			763

Çizelge 2.1.2. Güneydoğu Anadolu Bölgesi numune alınan yerler ve incelenen hayvan sayısı.

Sıra	Şehir	Numunelerin alındığı ilçeler	İncelenen hayvan sayısı
1	Adıyaman	Kahta ve Besni	110
2	Batman	Batman il merkezi	95
3	Diyarbakır	Çınar	115
4	Gaziantep	Nurdağı ve İslahiye	90
5	Kilis	Musabeyli	30
6	Mardin	Nusaybin	118
7	Siirt	Siirt il merkezi	47
8	Şanlıurfa	Viranşehir	99
9	Şırnak	İdil	70
Toplam			774

Çizelge 2.1.3. Doğu Anadolu Bölgesi numune alınan yerler ve incelenen hayvan sayısı.

Sıra	Şehir	Numunelerin alındığı ilçeler	İncelenen hayvan sayısı
1	Ağrı	Ağrı merkez	78
2	Ardahan	Ardahan merkez	50
3	Bingöl	Bingöl merkez	40
4	Bitlis	Tatvan	73
5	Elazığ	Elazığ il merkez, Karakoçan	110
6	Erzincan	Erzincan il merkezi	66
7	Erzurum	Aziziye	60
8	Hakkari	Hakkari il merkezi	23
9	Iğdır	Iğdır il merkezi	55
10	Kars	Kars il merkezi	77
11	Malatya	Akçadağ	33
12	Muş	Muş il merkezi	60
13	Tunceli	Pülümür	35
14	Van	Erciş	76
Toplam			836

Çizelge 2.1.4. Ege Bölgesi numune alınan yerler ve incelenen hayvan sayısı.

Sıra	Şehir	Numunelerin alındığı ilçeler	İncelenen hayvan sayısı
1	Afyon	Çobanlar	42
2	Aydın	Yenipazar, Çine, Bozdoğan	68
3	Denizli	Çal, Baklan, Pamukkale	95
4	İzmir	Tire, Bayındır, Kemalpaşa	65
5	Kütahya	Simav	56
6	Manisa	Akhisar, Gölarmara, Salihli	62
7	Muğla	Kavaklıdere, Yatağan	50
8	Uşak	Banaz	20
Toplam			458

Çizelge 2.1.5. Akdeniz Bölgesi numune alınan yerler ve incelenen hayvan sayısı.

Sıra	Şehir	Numunelerin alındığı ilçeler	İncelenen hayvan sayısı
1	Adana	İmamoğlu	40
2	Antalya	Elmalı	64
3	Burdur	Burdur il merkezi	40
4	Hatay	Erzin	55
5	Isparta	Atabey, Gonen, Yalvaç	62
6	K. Maraş	Türkoğlu	50
7	Mersin	Silifke	32
8	Osmaniye	Kadirli	60
Toplam			403

Çizelge 2.1.6. Marmara Bölgesi numune alınan yerler ve incelenen hayvan sayısı.

Sıra	Şehir	Numunelerin alındığı ilçeler	İncelenen hayvan sayısı
1	Balıkesir	Bigadiç, Sındırgı	84
2	Bilecik	Söğüt	43
3	Bursa	Yenişehir	45
4	Çanakkale	Biga	47
5	Edirne	Keşan	40
6	İstanbul	Silivri	25
7	Kırklareli	Babaeski	40
8	Kocaeli	Kartepe, İzmit	45
9	Sakarya	Akyazı	29
10	Tekirdağ	Malkara	40
11	Yalova	Yalova il merkezi	21
Toplam			459

Çizelge 2.1.7. Karadeniz Bölgesi numune alınan yerler ve incelenen hayvan sayısı.

Sıra	Şehir	Numunelerin alındığı ilçeler	İncelenen hayvan sayısı
1	Amasya	Taşova	44
2	Artvin	Ardanuç	20
3	Bartın	Bartın il merkezi	24
4	Bayburt	Aydıntepe	10
5	Bolu	Mengen	25
6	Çorum	Mecitözü	30
7	Düzce	Çilimli	17
8	Giresun	Giresun il merkezi	20
9	Gümüşhane	Kürtün	22
10	Karabük	Karabük il merkezi	24
11	Kastamonu	Küre	21
12	Ordu	Aybastı	20
13	Rize	Rize il merkezi	12
14	Samsun	Ladik	46
15	Sinop	Durağan	20
16	Tokat	Erbaa	24
17	Trabzon	Arsin	19
18	Zonguldak	Devrek	24
Toplam			422

Kullanılacak hayvan sayısı tabakalı örnekleme metoduna (Stratified sampling) göre hesaplanmış ve %95 güven aralığında çalışmada kullanılabilecek minimum hayvan sayısı 3840 olarak belirlenmiştir.

2.2. Kan alma ve laboratuvar uygulamaları

Antikoagulantlı kandan hazırlanıp metil alkolde tespit edilen sürme kan frotileri 45 dakika süreyle %10'luk Giemsa boyasıyla boyanmıştır. Boyama süresi sonunda preparatlar çeşme suyu ile yıkanmış ve kurutularak mikroskopik inceleme için preparat kutularında muhafaza edilmişlerdir. Steril antikoagulantlı tüplere alınan kan örnekleri 3000 devirde 15 dakika santrifüj edilerek kanın şekilli elemanları ve plazma kısmı ayrı ependorf tüplere konulmuş ve -20°C'de muhafaza edilmiştir. Steril serum tüplerindeki kan numuneleri de aynı şekilde santrifüj edilerek elde edilen serum örnekleri -20°C'de muhafaza edilmiştir. Ependorf tüplere alınan plazma ve serum örnekleri IFA ve ELISA testlerinde kullanılıncaya kadar bu şartlarda muhafaza edilmiştir.

2.2.1. Mikroskopik inceleme

Kan alınan 4115 koyundan sürme kan frotileri hazırlanmıştır. Giemsa boyama yöntemiyle boyanmış olan sürme kan frotileri preparat kutularında muhafaza edilmişlerdir. Mikroskopik inceleme esnasında bu frotiler, üzerlerine immersiyon yağı damlatılarak 100'lük objektifte kan protozoonları yönünden incelenmişlerdir.

2.2.2. İndirekt Floresan Antikor Testi (IFAT)

Antijen preparatlarının hazırlanması: IFA testinde kullanılan antijen preparatları laboratuvarda hazırlanmıştır. Bu amaçla *B. ovis* ile akut enfekte koyun kanı kullanılmıştır. Antijen preparatlarının hazırlanmasında parazitemi düzeyi ortalama %1-5 olan kan, ilk önce serum fizyolojik kullanılarak santrifüj yöntemiyle yıkanmıştır. Seri olarak 3 defa 2100 devirde 20'şer dakika yıkanan ve her defasında bufy coat tabakası uzaklaştırılan kandan son aşamada enfekte eritrositler çıkarılmış ve üzerinde çukurlar bulunan özel antijen lamalarının her bir kuyucuğuna damlatılmış, asetonla tespit edildikten sonra kullanılıncaya kadar -80°C'de muhafaza edilmiştir.

IFA testinin uygulanışı: IFA testi uygulanacağı zaman işlenecek olan serum örnekleri bir gün öncesinden derin dondurucudan (-20°C) çıkarılmış ve buzdolabında (+4°C) bekletilmiştir. Antijen slaytları teste başlamadan 30 dakika önce buzdolabından çıkarılarak oda ısısına alınmıştır. İşlenecek serum örnekleri uygun bir şekilde mikrotiter pleytlerde PBS (Phosphate buffered saline) ile 1/100 oranında sulandırılmıştır. Sulandırılmış olan serum örneklerinden numaralandırılmış olan antijen slaytları üzerindeki kuyucuklara 10'ar µl damlatılmış (Şekil 3) ve damlatma

işlemi bittikten sonra bu antijen slaytları nemli bir ortama konulmuştur. Bu amaçla elimizde bulunan kapaklı bir küvetin zeminine süzgeç kağıdı serilmiş ve bu kağıt distile suyla ıslatılmıştır. Daha sonra rutubetli ortam küvetinin kapağı kapatılarak 37°C'de 1 saat süreyle etüvde inkübasyona bırakılmıştır. Süre dolduktan sonra etüvden çıkarılan antijen slaytları PBS solüsyonuyla her biri beşer dakika olmak üzere bir kez elde, iki kez de manyetik karıştırıcıda yıkama işlemine tâbi tutulmuştur. Bu işlemin ardından preparatlar yeniden küvete dizilerek, her kuyucuğa 1/100 oranında PBS ile sulandırılmış konjugattan (Anti-Sheep IgG-FITC, antibody produced in rabbit, SIGMA) 10'ar µl damlatılmış ve preparatlar yarım saat boyunca 37°C'de tekrar inkübasyona bırakılmışlardır. İnkübasyon işlemini takiben PBS solüsyonuyla yine her biri beşer dakika olmak üzere bir kez manuel olarak elde, iki defa da manyetik karıştırıcıda yıkanmıştır. Yıkama işlemlerinin ardından incelenecek antijen slaytlarının hepsinin üzerine gliserinli buffer'den (1 birim PBS, 9 birim gliserin) birkaç damla damlatılarak üzerlerine lamel kapatılmış ve laboratuvarında bulunan karanlık bir oda içerisindeki floresan mikroskobun 40'lık neofluar objektifiyle örnekler incelenmiştir. IFA testinin sonuçlarının değerlendirilmesi floresan mikroskopta oluşan parlamanın fazla ve net oluşuna göre güçlü pozitif, iyi pozitif, pozitif ve negatif (fluoresan ışıma vermeyen) şeklinde yapılmıştır.

Endemik yapının belirlenmesi için koyunların inokulasyon oranları hesaplanmıştır. İnokulasyon oranı, Mahoney ve Ross (1972) tarafından $h = (-1)(\ln(1-I))/t$ şeklinde formüle edilmiştir (h: inokulasyon oranı, I: % enfekte hayvan oranı, t: hayvanların yaşlarının aritmetik ortalaması). İnokulasyon oranının hesaplanması sonucunda h değerinin 0.005'den büyük çıkması bölgenin endemik yapısının sabit olduğunu, 0.0005 ile 0.005 arasında çıkması ise endemik yapının değişken olduğunu gösterir. İnokulasyon oranları, hayvanların örnek alınan günlerdeki bilinen yaşları dikkate alınarak yapılan serolojik çalışmalarla hesaplanmıştır.



Şekil 3. IFA testi antijen slaytları (Kuyucuklara serum damlatılmış).

2.2.3. ELISA testi

Rekombinant BoSA1 proteininin ekspresyonu ve saflaştırılması: Önceki çalışmalarda inşa ettiğimiz *B. ovis*'e ait cDNA kütüphanesinin immunolojik taraması sonucu elde edilen ve rBoSA1 proteinini kodlayan gen, plasmid vektörlerde klonlandıktan sonra *E. coli* DH5 α hücrelerine transforme edilmiş olup bu hücreler laboratuvarımızda uygun şartlarda muhafaza edilmiştir. Bu bakteriyel ifade sistemi, içinde BoSA1 cDNA fragmentlerinin bulunduğu pGEX-4T-3 ifade vektörlerini taşıyan kompetent *E. coli* DH5 α hücrelerinden oluşmaktadır. Bu hücreler ampisilin içeren LB sıvı agarda önce küçük hacimlerde 37°C bioshaker içinde çoğaltılmıştır. Daha sonra protein sentezi için büyük hacimli kültürasyon şişelerine aktarılmıştır (Transforme olmuş *E. coli* hücrelerinin gliserollü stoğundan 20 μ l alınıp 10 ml sıvı LB (amp) agar içeren tüplerde gece boyu 37°C çalkalayıcılı etüvde inkübe edilmiştir). Hücrelerin çoğaltılmasına kültür sıvısının OD₆₀₀ değeri 0.5 olana kadar devam edilmiştir. Bu seviyeye gelindiğinde ise rBoSA1 proteinlerinin ekspresyonunu indüklemek için ortama %0,1 oranda 1 M IPTG (isopropylthiogalactoside) eklenerek

hücrelerin üremesine 37°C bioshaker içinde gece boyu devam edilmiştir. Bu süre boyunca rBoSA1 proteinleri *E. coli*'de GST füzyon proteinleri olarak ifade edilmiştir. Ertesi gün protein ekstraksiyonuna başlamak için hücreler santrifüj edilerek toplanmıştır. Hücreleri lize etmek için proteaz inhibitörü (protease inhibitor, complete, Roche diagnostic) ve Triton-X içeren TNE tamponu eklenmiş, vorteksle karıştırıldıktan sonra ultrasonik homojenizatörde *E. coli* hücrelerinin tamamen parçalanması sağlanmıştır. Daha sonra tekrar santrifüj işlemi yapılarak süpernatant temiz tüplere aktarılmıştır. İçerisinde GST takısı taşıyan rBoSA1 proteinlerini ihtiva eden bu süpernatant sıvısından proteinlerin saflaştırılarak çıkarılması için Glutathion sepharose 4B boncukları (affinite kromatografi) kullanılmıştır. Bunun için sepharose boncuklarla süpernatant sıvısı belirli oranlarda karıştırılarak +4 derecede rotatöre takılı biçimde gece boyu hareket halinde bekletilmiş ve proteinlerin sefaroza bağlanması sağlanmıştır. Sonraki iki gün boyunca tedarikçi firmanın önerdiği talimatlar uygulanarak sefaroza bağlı proteinler saflaştırılmış bir biçimde toplanmıştır. Proteinler moleküler belirteçler (protein ladder) ile paralel olarak Sodyum dodesil sülfat poliakrilamid jel elektroforezde (SDS-PAGE) yürütülmüş, sonrada Coomassie blue boyasıyla görünür hale getirilmiştir. Solüsyon içindeki protein miktarı spektrofotometrik olarak ve BCA Protein Assay Kit kullanılarak belirlenmiştir. Dializ işleminden sonra proteinler immunolojik yöntemlerde kullanıma hazır hale getirilmiştir.

SDS-PAGE işlemi için Laemmli (1972) metoduna göre %12 ve %4 olmak üzere iki ayrı yoğunlukta ayırma ve yükleme jeli hazırlanmıştır. Cam yüzeyler arası jel çözeltisiyle doldurulduktan sonra tarak yerleştirilerek jelin donması için oda ısısında 1 saat bekletilmiştir. Örnekler eşit hacimde yükleme tamponu ile karıştırılıp, 100°C'de 10 dakika ısıtıldıktan sonra jeldeki kuyucuklara 20 µl miktarında damlatılmış ve elektroforez 60 mA ve 300 V sabit akımda gerçekleştirilmiştir. Elektroforez işlemi tamamlandıktan sonra jel protein bantlarının kontrol edilmesi amacıyla Coomassie Brilliant Blue R-250 boya solüsyonunda 30 dakika süreyle boyanıp 2 saat boyunca da boya yıkama çözeltisinde bekletilerek protein bantlarının görünür hale gelmesi sağlanmıştır.

ELISA testinin uygulanışı: ELISA testinde antijen olarak *B. ovis* ile enfekte kandan moleküler biyoloji teknikleri kullanılarak elde edilen rekombinant BoSA1 proteini kullanılmıştır (Sevinc ve ark 2015a). İşlenecek olan serum örnekleri teste

başlamadan önce derin dondurucudan (-20°C) çıkarılarak buzdolabında (+4°C) bekletilmiştir. Testte kullanılmak üzere elimizde bulunan pozitif ve negatif serum örnekleri de derin dondurucudan çıkarılarak +4°C de bekletilmiştir. ELISA pleytleri antijenle kaplanmadan önce rBoSA1 ve kontrol antijeni (GST) 2 µg/ml oranında karbonat bikarbonat tamponu (pH:9.6) ile sulandırılmıştır. Sulandırma işleminin ardından sırasıyla mikroytlerin kuyucuklarına 100 µl antijen solüsyonu damlatılarak +4°C de bir gece bekletilmiştir. Pleytler yıkama tamponu olan PBS ile bir defa yıkanmıştır. Bu işlemden sonra bloklama işlemi yapılmıştır. Bu aşamada her kuyucuğa 100 µl bloklama solüsyonu olan % 3 oranda yağsız süt tozu ihtiva eden PBS damlatılarak pleytler 37°C'de 1 saat inkübasyona bırakılmıştır. Bu sürenin sonunda pleytler tekrar yıkama işlemine tâbi tutulmuştur. Yıkama işleminden sonra % 3'lük yağsız süt tozu ile 1:100 oranında sulandırılan pozitif kontrol serumu, negatif kontrol serumu ve incelenecek olan serum örneklerinden kuyucuklara sırasıyla 50'şer µl damlatılmış ve tekrar 37°C'de 1 saat inkübasyona bırakılmışlardır. İnkübasyonu takiben pleytler yıkama tamponu ile 6'şar defa yıkandıktan sonra kuru ve temiz bir havluya hafifçe vurularak ELISA kuyucuklarının içi tamamen boşaltılmıştır. Yıkama işleminden sonra % 3'lük yağsız süt tozu ile 1:4000 oranında sulandırılan sekonder antikor (anti-sheep IgG peroxidase: konjugat) her kuyucuğa 50 µl damlatılmış ve pleytler tekrar 37°C'de 1 saat inkübasyona bırakılmışlardır. İnkübasyon süresi bittikten sonra tüm pleytler 6'şar defa yıkanmış ve kağıt havluya hafifçe vurularak kurutulmuşlardır. ELISA metodunun son basmağı olarak mikroytlerin kuyucuklarına 100 µl substrat (ABTS) solüsyonu hızlı bir şekilde damlatıldıktan sonra karanlık bir ortamda, oda ısısında 1 saat bekletilmişlerdir. Bu süre içerisinde enzim-substrat reaksiyonuna bağlı olarak kuyucuklarda renk değişimleri meydana gelmiştir. Pozitif ve negatif reaksiyonları çıplak gözle ayırabileceğimiz gibi ELISA okuyucusu ile daha güvenilir sonuçlar alınmaktadır. Bu nedenle ELISA okuyucusunda tüm örneklerin optik dansiteleri 415 nm filtre ile ölçülmüştür. Kullanılan pozitif kontrol ve negatif kontrol örneklerinin ayrı ayrı optik dansite değerlerinin ortalaması hesaplanıp ve yine aynı şekilde hesaplanan GST optik dansitesinin ortalamasıyla farkı kullanılarak bu değer tüm örneklerin optik dansite değerleriyle karşılaştırılmış ve pozitif ve negatif örnekler belirlenmiştir.

2.3. Kene toplama ve kenelerde tür teşhisi

Koyunlardan kan numunelerinin toplanması esnasında hayvanların özellikle kulak, kuyruk ve inguinal bölgesi kene varlığı yönünden dikkatlice kontrol edilmiştir. Tespit edilen keneler ince uçlu bir pens yardımı ile tutunduğu bölgeden çıkarılarak %70 etanol ihtiva eden vida kapaklı plastik şişelere alınmış ve laboratuvara getirilinceye kadar muhafaza edilmiştir. Kene çıkarılırken pens ile kapitulum bölgesinden tutulmuş ve tür ayrımında birçok morfolojik detayı barındıran bu yapının koparılmadan çıkarılmasına özen gösterilmiştir. Çalışmanın örnek toplama aşaması boyunca 1575 adet kene toplanmış ve bu kenelerin laboratuvar ortamında stereo zoom mikroskop altında ilgili literatürler (Walker ve ark 2014) yardımıyla tür teşhisleri yapılmıştır.

2.4. İstatistik analizler

Tanıtıcı istatistikler gösterilirken kategorik veriler yüzde frekans, sürekli veriler ise ortalama $\pm$ standart sapma ile gösterilmiştir. Değişkenler değerlendirilmeden önce normallik ve varyansların homojenliği yönünden ön değerlendirmeye (ShapiroWilk ve Levene Testi) tabii tutulmuşlardır. Negatif ve pozitif beklenen değerler ile sensitivite ve spesifite hesaplamaları yapılmıştır. Beklenen gözelerin %20'nin altına düştüğü hallerde gözelerin analize dahil edilmesi için değerler “Monte Carlo Simulasyon Yöntemi” kullanılarak belirlenmiştir. Anlamlılık düzeyi $\alpha=0,05$ olarak gösterilmiştir. Verilerin değerlendirilmesinde SPSS 25 (IBM Corp. Released 2017. IBM SPSS Statisticsfor Windows, Version25.0. Armonk, NY: IBM Corp.) istatistik paket programı kullanılmıştır.

3. BULGULAR

3.1. Mikroskopik muayene bulguları

Mikroskopik muayene ile incelenen Giemsa boyalı 4115 adet sürme kan frotisinin 40 (%0.97) tanesinde *Babesia* etkenlerine rastlanmıştır. Örneklerin %55.80'inde *Babesia* spp., *Anaplasma* spp. ve *Theileria* spp. etkenleri tekli veya karışık enfeksiyonlar şeklinde karşımıza çıkmıştır. *Anaplasma* spp. ve *Theileria* spp. mikroskopik incelemede *Babesia* spp.'ye göre daha yaygın bulunmuştur. Türkiye genelinde incelen örneklerde *Anaplasma* spp. %41.53 (1709/4115), *Theileria* spp. ise %31.64 (1302/4115) oranlarında görülmüştür. Koyunlarda enfeksiyonlara sebep olan kan paraziti etkenlerinin bölgelere göre dağılımı Çizelge 3.1.1'de gösterilmiştir.

Çizelge 3.1.1. Türkiye genelindeki koyunlarda mikroskopik muayene ile belirlenen kan parazitleri.

Sıra	Bölge	n	B	A	T	B,A	B,T	A,T	B,A,T	Toplam (%)
1	İç Anadolu	763	19	353	228	8	1	148	2	443 (58.06)
2	Güneydoğu Anadolu	774	5	345	326	2	1	221	2	450 (58.14)
3	Doğu Anadolu	836	5	364	259	2	-	144	-	482 (57.66)
4	Marmara	459	3	211	173	2	1	85	-	299 (65.14)
5	Ege	458	3	152	114	2	-	53	-	214 (46.72)
6	Akdeniz	403	-	129	97	-	-	35	-	191 (47.39)
7	Karadeniz	422	5	155	105	2	2	43	-	217 (51.42)
GENEL TOPLAM (%)		4115	40 (0.97)	1709 (41.53)	1302 (31.64)	18 (0.44)	5 (0.12)	729 (17.72)	4 (0.1)	2296 (55.80)

*B: *Babesia* spp., A: *Anaplasma* spp., T: *Theileria* spp.

* n: İncelenen hayvan sayısı.

Bölgelere göre bakıldığında Güneydoğu Anadolu Bölgesi'nde %58.14 (450/774), Doğu Anadolu Bölgesi'nde %57.66 (482/836), İç Anadolu Bölgesi'nde %58.06 (443/763), Marmara Bölgesi'nde %65.14 (299/459), Ege Bölgesi'nde %46.72 (214/458), Akdeniz Bölgesi'nde %47.39 (191/403) ve Karadeniz Bölgesi'nde %51.42 (217/422) oranlarında *Babesia*, *Anaplasma* ve *Theileria* etkenlerine rastlanmıştır.

Mikroskopik muayenede teşhis edilen *Babesia* spp. (%0.97) etkenlerinin yaklaşık yarısı İç Anadolu bölgesinde tespit edilmiştir. İç Anadolu Bölgesi'nden alınan toplam 763 kan numunesinin 19'unda (%2.49) *Babesia* spp. varlığı belirlenmiştir. 19 etkenin 17'si Konya'da diğerleri ise Kırşehir ve Kayseri illerinde

tespit edilmiştir. Bu bölgede *Anaplasma* spp.'nin yaygınlığı %46.26 (353/763) olarak, *Theileria* spp.'nin yaygınlığı %29.88 (228/763) olarak belirlenmiştir.

İç Anadolu Bölgesinde teşhis edilen diğer etkenler ve illere göre dağılımları Çizelge 3.1.2'de belirtilmiştir.

Çizelge 3.1.2. İç Anadolu Bölgesindeki koyunlarda mikroskopik muayene ile belirlenen kan parazitleri.

Sıra	Bölge	n	B	A	T	B,T	B,A	A,T	B,A,T	Toplam (%)
1	Konya	81	17	50	25	1	8	15	1	67 (82.72)
2	Yozgat	36	-	10	9	-	-	4	-	15 (41.67)
3	Ankara	71	-	28	7	-	-	6	-	29 (40.85)
4	Sivas	60	-	24	7	-	-	5	-	29 (48.33)
5	Kırşehir	68	1	23	18	-	-	7	-	35 (51.47)
6	Nevşehir	49	-	40	24	-	-	21	-	43 (87.76)
7	Eskişehir	55	-	30	15	-	-	13	-	32 (58.18)
8	Karaman	75	-	16	14	-	-	4	-	26 (34.67)
9	Aksaray	50	-	12	10	-	-	4	-	18 (36.00)
10	Kırıkkale	45	-	26	16	-	-	12	-	30 (66.67)
11	Çankırı	43	-	17	15	-	-	8	-	24 (55.81)
12	Kayseri	70	1	42	40	-	-	28	1	53 (75.71)
13	Niğde	60	-	35	28	-	-	21	-	42 (70.00)
TOPLAM (%)		763	19 (2.49)	353 (46.26)	228 (29.88)	1	8	148	2	443 (58.06)

*B: *Babesia* spp., A: *Anaplasma* spp., T: *Theileria* spp.

* n: İncelenen hayvan sayısı.

Güneydoğu Anadolu Bölgesi'nden toplanan toplam 774 kan numunesinden hazırlanan sürme kan frotilerinin 5'inde (%0.65) *Babesia* spp. teşhis edilmiştir. Teşhis edilen 5 etkenin 3'ü Batman'da diğerleri ise Mardin ve Şırnak illerinde görülmüştür. Bu bölgede *Anaplasma* spp.'nin yaygınlığı %44.57 (345/774) olarak, *Theileria* spp.'nin yaygınlığı %42.19 (326/774) olarak belirlenmiştir. Güneydoğu Anadolu Bölgesinde teşhis edilen diğer etkenler ve illere göre dağılımları Çizelge 3.1.3'de belirtilmiştir.

Çizelge 3.1.3. Güneydoğu Anadolu Bölgesindeki koyunlarda mikroskopik muayene ile belirlenen kan parazitleri.

Sıra	Bölge	n	B	A	T	B,A	B,T	A,T	B,A,T	Toplam (%)
1	Adıyaman	110	-	31	22	-	-	17	-	36 (32.73)
2	Batman	95	3	67	53	1	-	45	2	75 (78.95)
3	Diyarbakır	115	-	53	39	-	-	28	-	64 (55.65)
4	Gaziantep	90	-	21	16	-	-	5	-	32 (35.56)
5	Kilis	30	-	14	9	-	-	7	-	16 (53.33)
6	Mardin	118	1	74	82	1	-	61	-	95 (80.51)
7	Siirt	47	-	26	20	-	-	15	-	31 (65.96)
8	Şanlıurfa	99	-	17	22	-	-	8	-	31 (31.31)
9	Şırnak	70	1	42	63	-	1	35	-	70 (100.0)
TOPLAM		774	5	345	326	2	1	221	2	450
			(0.65)	(44.57)	(42.19)					(58.14)

*B: *Babesia* spp., A: *Anaplasma* spp., T: *Theileria* spp.

*n: İncelenen hayvan sayısı.

Doğu Anadolu Bölgesi'nden toplanan toplam 836 kan numunesinden hazırlanan sürme kan frotilerinin 5'inde (%0.60) *Babesia* spp. teşhis edilmiştir. Teşhis edilen 5 etkenin 3'ü Erzincan'da diğerleri ise Bitlis ve Iğdır illerinde görülmüştür. Bu bölgede *Anaplasma* spp.'nin yaygınlığı %43.54 (364/836) olarak, *Theileria* spp.'nin yaygınlığı %30.98 (259/836) olarak belirlenmiştir. Doğu Anadolu Bölgesi'nde teşhis edilen diğer etkenler ve illere göre dağılımları Çizelge 3.1.4'de belirtilmiştir.

Çizelge 3.1.4. Doğu Anadolu Bölgesindeki koyunlarda mikroskopik muayene ile belirlenen kan parazitleri.

Sıra	Bölge	n	B	A	T	B,A	B,T	A,T	B,A,T	Toplam (%)
1	Bitlis	73	1	20	30	-	-	10	-	41 (56.16)
2	Van	76	-	21	10	-	-	4	-	27 (35.53)
3	Iğdır	55	1	25	7	-	-	7	-	26 (47.27)
4	Tunceli	35	-	26	14	-	-	12	-	28 (80.00)
5	Ağrı	78	-	39	36	-	-	24	-	51 (65.38)
6	Bingöl	40	-	20	19	-	-	9	-	30 (75.00)
7	Muş	60	-	25	25	-	-	11	-	39 (65.00)
8	Hakkari	23	-	6	17	-	-	5	-	18 (78.26)
9	Ardahan	50	-	29	11	-	-	10	-	30 (60.00)
10	Kars	77	-	26	16	-	-	5	-	37 (48.05)
11	Erzincan	66	3	33	17	2	-	8	-	43 (65.15)
12	Erzurum	60	-	21	16	-	-	11	-	26 (43.33)
13	Malatya	33	-	14	9	-	-	7	-	16 (48.48)
14	Elazığ	110	-	59	32	-	-	21	-	70 (63.64)
TOPLAM		836	5	364	259	2	-	144	-	482
			(0.60)	(43.54)	(30.98)					(57.66)

*B: *Babesia* spp., A: *Anaplasma* spp., T: *Theileria* spp.

*n: İncelenen hayvan sayısı.

Marmara Bölgesi'nden toplanan toplam 459 kan numunesinden hazırlanan sürme kan frotilerinin 3'ünde (%0.65) *Babesia* spp. teşhis edilmiştir. Teşhis edilen etkenler Bilecik, Kocaeli ve Yalova illerinde görülmüştür. Bu bölgede *Anaplasma* spp.'nin yaygınlığı %45.97 (211/459) olarak, *Theileria* spp.'nin yaygınlığı %37.69 (173/459) olarak belirlenmiştir. Marmara Bölgesi'nde teşhis edilen diğer etkenler ve illere göre dağılımları Çizelge 3.1.5'de belirtilmiştir.

Çizelge 3.1.5. Marmara Bölgesindeki koyunlarda mikroskopik muayene ile belirlenen kan parazitleri.

Sıra	Bölge	n	B	A	T	B,A	B,T	A,T	B,A,T	Toplam (%)
1	Kırklareli	40	-	18	3	-	-	1	-	20 (50.00)
2	Bilecik	43	1	27	13	1	-	10	-	30 (69.77)
3	Tekirdağ	40	-	10	8	-	-	3	-	15 (37.50)
4	Çanakkale	47	-	19	21	-	-	9	-	31 (65.96)
5	İstanbul	25	-	9	16	-	-	6	-	19 (76.00)
6	Edirne	40	-	36	20	-	-	19	-	37 (92.50)
7	Balıkesir	84	-	36	23	-	-	10	-	49 (58.33)
8	Bursa	45	-	19	27	-	-	11	-	35 (77.78)
9	Kocaeli	45	1	18	26	1	-	11	-	33 (73.33)
10	Sakarya	29	-	10	6	-	-	3	-	13 (44.83)
11	Yalova	21	1	9	10	-	1	2	-	17 (80.95)
TOPLAM		459	3	211	173	2	1	85	-	299
			(0.65)	(45.97)	(37.69)					(65.14)

*B: *Babesia* spp., A: *Anaplasma* spp., T: *Theileria* spp.

*n: İncelenen hayvan sayısı.

Akdeniz Bölgesi'nden toplanan toplam 403 kan numunesinden hazırlanan sürme kan frotilerinin hiçbirinde *Babesia* spp. etkenlerine rastlanmamıştır. Bu bölgede *Anaplasma* spp.'nin yaygınlığı %32.01 (129/403) olarak, *Theileria* spp.'nin yaygınlığı %24.07 (97/403) olarak belirlenmiştir. Akdeniz Bölgesi'nde teşhis edilen diğer etkenler ve illere göre dağılımları Çizelge 3.1.6'da belirtilmiştir.

Çizelge 3.1.6. Akdeniz Bölgesindeki koyunlarda mikroskopik muayene ile belirlenen kan parazitleri.

Sıra	Bölge	n	B	A	T	B,A	B,T	A,T	B,A,T	Toplam (%)
1	Burdur	40	-	22	7	-	-	6	-	23 (57.50)
2	Isparta	62	-	32	14	-	-	8	-	38 (61.29)
3	Antalya	64	-	21	18	-	-	3	-	36 (56.25)
4	Hatay	55	-	10	15	-	-	3	-	22 (40.00)
5	Adana	40	-	14	20	-	-	7	-	27 (67.50)
6	Osmaniye	60	-	10	1	-	-	-	-	11 (18.33)
7	Mersin	32	-	6	11	-	-	2	-	15 (46.88)
8	K. Maraş	50	-	14	11	-	-	6	-	19 (38.00)
TOPLAM		403	-	129	97	-	-	35	-	191
			(0.00)	(32.01)	(24.07)					(47.39)

*B: *Babesia* spp., A: *Anaplasma* spp., T: *Theileria* spp.

*n: İncelenen hayvan sayısı.

Ege Bölgesi'nden toplanan toplam 458 kan numunesinden hazırlanan sürme kan frotilerinin 3'ünde (%0.66) *Babesia* spp. teşhis edilmiştir. Teşhis edilen etkenler Afyon, Kütahya ve İzmir illerinde görülmüştür. Bu bölgede *Anaplasma* spp.'nin yaygınlığı %33.19 (152/458) olarak, *Theileria* spp.'nin yaygınlığı %24.89 (114/458) olarak belirlenmiştir. Ege Bölgesi'nde teşhis edilen diğer etkenler ve illere göre dağılımları Çizelge 3.1.7'de belirtilmiştir.

Çizelge 3.1.7. Ege Bölgesindeki koyunlarda mikroskopik muayene ile belirlenen kan parazitleri.

Sıra	Bölge	n	B	A	T	B,A	B,T	A,T	B,A,T	Toplam (%)
1	Muğla	50	-	9	9	-	-	4	-	14 (28.00)
2	Aydın	68	-	23	17	-	-	6	-	34 (50.00)
3	Afyon	42	1	24	15	1	-	10	-	29 (69.05)
4	Denizli	95	-	31	15	-	-	7	-	39 (41.05)
5	Kütahya	56	1	18	11	-	-	5	-	25 (44.64)
6	Manisa	62	-	24	18	-	-	11	-	31 (50.00)
7	Uşak	20	-	3	13	-	-	3	-	13 (65.00)
8	İzmir	65	1	20	16	1	-	7	-	29 (44.62)
TOPLAM		458	3	152	114	2	-	53	-	214
(%)			(0.66)	(33.19)	(24.89)					(46.72)

*B: *Babesia* spp., A: *Anaplasma* spp., T: *Theileria* spp.

*n: İncelenen hayvan sayısı.

Karadeniz Bölgesi'nden toplanan toplam 422 kan numunesinden hazırlanan sürme kan frotilerinin 5'inde (%1.18) *Babesia* spp. teşhis edilmiştir. Teşhis edilen 5 etkenin 3'ü Karabük'de diğerleri ise Amasya ve Bartın illerinde görülmüştür. Bu bölgede *Anaplasma* spp.'nin yaygınlığı %36.73 (155/422) olarak, *Theileria* spp.'nin yaygınlığı %24.88 (105/422) olarak belirlenmiştir. Karadeniz Bölgesi'nde teşhis edilen diğer etkenler ve illere göre dağılımları Çizelge 3.1.8'de belirtilmiştir.

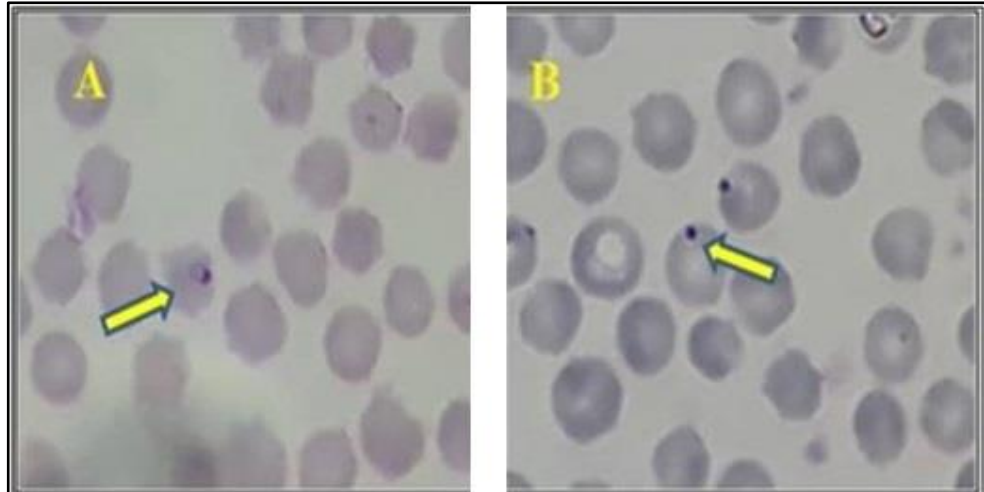
Çizelge 3.1.8. Karadeniz Bölgesindeki koyunlarda mikroskopik muayene ile belirlenen kan parazitleri.

Sıra	Bölge	n	B	A	T	B,A	B,T	A,T	B,A,T	Toplam (%)
1	Samsun	46	-	21	10	-	-	5	-	27 (58.70)
2	Çorum	30	-	11	12	-	-	5	-	18 (60.00)
3	Tokat	24	-	12	2	-	-	2	-	10 (41.67)
4	Trabzon	19	-	4	5	-	-	-	-	9 (47.37)
5	Kastamonu	21	-	4	2	-	-	-	-	6 (28.57)
6	Zonguldak	24	-	11	14	-	-	8	-	17 (70.83)
7	Bartın	24	1	8	6	1	-	1	-	13 (54.17)
8	Bayburt	10	-	6	1	-	-	-	-	7 (70.00)
9	Karabük	24	3	9	12	1	2	4	-	17 (70.83)
10	Amasya	44	1	14	7	-	-	3	-	19 (43.18)
11	Bolu	25	-	13	13	-	-	8	-	18 (72.00)
12	Düzce	17	-	2	5	-	-	-	-	7 (41.18)
13	Ordu	20	-	8	3	-	-	2	-	9 (45.00)
14	Giresun	20	-	7	2	-	-	-	-	9 (45.00)
15	Rize	12	-	5	1	-	-	-	-	6 (50.00)
16	Artvin	20	-	6	2	-	-	1	-	7 (35.00)
17	Gümüşhane	22	-	6	4	-	-	2	-	8 (36.36)
18	Sinop	20	-	8	4	-	-	2	-	10 (50.00)
TOPLAM (%)		422	5 (1.18)	155 (36.73)	105 (24.88)	2	2	43	-	217 (51.42)

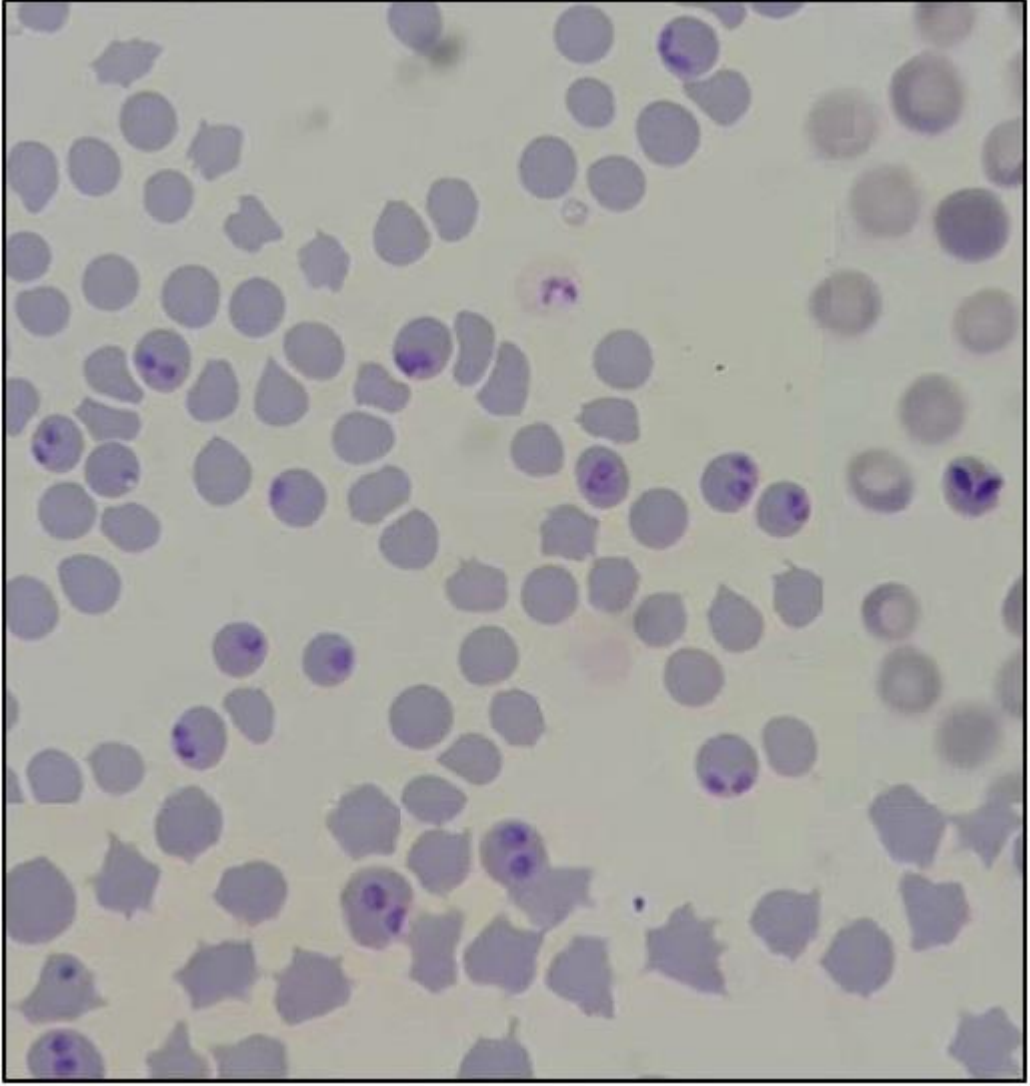
*B: *Babesia* spp., A: *Anaplasma* spp., T: *Theileria* spp.

*n: İncelenen hayvan sayısı.

Mikroskopik muayene ile sürme kan frotilerinde teşhis edilen *Babesia*, *Theileria* ve *Anaplasma* etkenleri Şekil 4 ve Şekil 5'de gösterilmiştir.



Şekil 4. A: *Theileria* spp. eritrosit içerisinde piroplasm formu, B: *Anaplasma* spp.



Şekil 5. *Babesia* spp. piroplasm form (orjinal).

3.2. IFA testi bulguları

İndirekt fluoresan antikor testi ile incelenen toplam 4115 adet serum örneğinin 2023 (%49.16) tanesi anti-*B. ovis* antikorları yönünden pozitif bulunmuştur. *B. ovis*'in seroprevalansı bölgelere göre kıyaslandığında en yüksek Doğu Anadolu Bölgesi'nde (%65.19), en düşük ise Marmara Bölgesi'nde (%24.18) tespit edilmiştir. Diğer bölgelere ait bilgiler Çizelge 3.2.1'de belirtilmiştir.

Çizelge 3.2.1. IFA testi ile anti-*B. ovis* antikorlarının varlığı yönünden pozitif koyunların Türkiye genelindeki dağılımı.

Sıra	Bölge	İncelenen hayvan sayısı	Pozitif	%
1	İç Anadolu	763	411	53.87
2	Güneydoğu Anadolu	774	431	55.68
3	Doğu Anadolu	836	545	65.19
4	Marmara	459	111	24.18
5	Ege	458	230	50.22
6	Akdeniz	403	141	34.99
7	Karadeniz	422	154	36.49
Toplam		4115	2023	49.16

İç Anadolu Bölgesi'nden toplanan 763 adet serum örneği IFA testi ile incelenmiş ve 411 (%53.87) örnek anti-*B. ovis* antikorları yönünden pozitif bulunmuştur. Bölgedeki 13 il içerisinde seropozitifliğin en yüksek olduğu illerin Kırşehir (%82.35) ve Konya (%80.25) olduğu, seropozitifliğin en düşük tespit edildiği illerin ise Çankırı (%20.93) ve Kırıkkale (%26.67) olduğu belirlenmiştir. Bölgedeki diğer illere ait bilgiler Çizelge 3.2.2'de gösterilmiştir.

Çizelge 3.2.2. IFA testi ile anti-*B. ovis* antikorlarının varlığı yönünden pozitif koyunların İç Anadolu Bölgesi'ndeki dağılımı.

Sıra	Şehir	İncelenen hayvan sayısı	Pozitif	%
1	Aksaray	50	27	54.00
2	Ankara	71	46	64.79
3	Çankırı	43	9	20.93
4	Eskişehir	55	24	43.64
5	Karaman	75	22	29.33
6	Kayseri	70	25	35.71
7	Kırıkkale	45	12	26.67
8	Kırşehir	68	56	82.35
9	Konya	81	65	80.25
10	Nevşehir	49	20	40.82
11	Niğde	60	46	76.67
12	Sivas	60	36	60.00
13	Yozgat	36	23	63.89
Toplam		763	411	53.87

Güneydoğu Anadolu Bölgesi'nden toplanan 774 adet serum örneği IFA testi ile incelenmiş ve 431 (%55.68) örnek anti-*B. ovis* antikorları yönünden pozitif bulunmuştur. Bölgedeki 9 il içerisinde seropozitifliğin en yüksek olduğu ilin Şırnak (%82.86), en düşük olduğu ilin ise Kilis (%16.67) oldukları tespit edilmiştir. Bölgedeki diğer illere ait bilgiler Çizelge 3.2.3'de gösterilmiştir.

Çizelge 3.2.3. IFA testi ile anti-*B. ovis* antikorlarının varlığı yönünden pozitif koyunların Güneydoğu Anadolu Bölgesi'ndeki dağılımı.

Sıra	Şehir	İncelenen hayvan sayısı	Pozitif	%
1	Adıyaman	110	49	44.55
2	Batman	95	59	62.11
3	Diyarbakır	115	61	53.04
4	Gaziantep	90	31	34.44
5	Kilis	30	5	16.67
6	Mardin	118	81	68.64
7	Siirt	47	25	53.19
8	Şanlıurfa	99	62	62.63
9	Şırnak	70	58	82.86
Toplam		774	431	55.68

Doğu Anadolu Bölgesi'nden toplanan 836 adet serum örneği IFA testi ile incelenmiş ve 545 (%65.19) örnek anti-*B. ovis* antikorları yönünden pozitif bulunmuştur. Bölgedeki 14 il içerisinde seropozitifliğin en yüksek olduğu illerin Bitlis (%89.04), Erzincan (%87.88) ve Muş (%80.00) oldukları, seropozitifliğin en düşük olduğu illerin ise Tunceli (%37.14), Bingöl (%45.00) ve Kars (%45.45) oldukları tespit edilmiştir. Bu çalışmada IFA testi ile en yüksek seropozitiflik Doğu Anadolu Bölgesi'nde tespit edilmiştir. Bölgedeki diğer illere ait bilgiler Çizelge 3.2.4'de gösterilmiştir.

Çizelge 3.2.4. IFA testi ile anti-*B. ovis* antikorlarının varlığı yönünden pozitif koyunların Doğu Anadolu Bölgesi'ndeki dağılımı.

Sıra	Şehir	İncelenen hayvan sayısı	Pozitif	%
1	Ağrı	78	45	57.69
2	Ardahan	50	24	48.00
3	Bingöl	40	18	45.00
4	Bitlis	73	65	89.04
5	Elazığ	110	81	73.64
6	Erzincan	66	58	87.88
7	Erzurum	60	35	58.33
8	Hakkari	23	14	60.87
9	Iğdır	55	38	69.09
10	Kars	77	35	45.45
11	Malatya	33	23	69.70
12	Muş	60	48	80.00
13	Tunceli	35	13	37.14
14	Van	76	48	63.16
Toplam		836	545	65.19

Ege Bölgesi'nden toplanan 458 adet serum örneği IFA testi ile incelenmiş ve 230 (%50.22) örnek anti-*B. ovis* antikorları yönünden pozitif bulunmuştur. Bölgedeki 8 il içerisinde seropozitifliğin en yüksek olduğu ilin Afyon (%80.95), en düşük olduğu ilin ise İzmir (%23.08) oldukları tespit edilmiştir. Bölgedeki diğer illere ait bilgiler Çizelge 3.2.5'de gösterilmiştir.

Çizelge 3.2.5. IFA testi ile anti-*B. ovis* antikorlarının varlığı yönünden pozitif koyunların Ege Bölgesi'ndeki dağılımı.

Sıra	Şehir	İncelenen hayvan sayısı	Pozitif	%
1	Afyon	42	34	80.95
2	Aydın	68	43	63.24
3	Denizli	95	43	45.26
4	İzmir	65	15	23.08
5	Kütahya	56	39	69.64
6	Manisa	62	34	54.84
7	Muğla	50	16	32.00
8	Uşak	20	6	30.00
Toplam		458	230	50.22

Akdeniz Bölgesi'nden toplanan 403 adet serum örneği IFA testi ile incelenmiş ve 141 (%34.99) örnek anti-*B. ovis* antikorları yönünden pozitif bulunmuştur. Bölgedeki 8 il içerisinde seropozitifliğin en yüksek olduğu ilin Isparta (%56.45), en düşük olduğu ilin ise Kahramanmaraş (%16.00) oldukları tespit edilmiştir. Bölgedeki diğer illere ait bilgiler Çizelge 3.2.6'da gösterilmiştir.

Çizelge 3.2.6. IFA testi ile anti-*B. ovis* antikorlarının varlığı yönünden pozitif koyunların Akdeniz Bölgesi'ndeki dağılımı.

Sıra	Şehir	İncelenen hayvan sayısı	Pozitif	%
1	Adana	40	11	27.50
2	Antalya	64	13	20.31
3	Burdur	40	12	30.00
4	Hatay	55	18	32.73
5	Isparta	62	35	56.45
6	Kahramanmaraş	50	8	16.00
7	Mersin	32	13	40.63
8	Osmaniye	60	31	51.67
Toplam		403	141	34.99

Marmara Bölgesi'nden toplanan 459 adet serum örneği IFA testi ile incelenmiş ve 111 (%24.18) örnek anti-*B. ovis* antikorları yönünden pozitif bulunmuştur. Bölgedeki 11 il içerisinde seropozitifliğin en yüksek olduğu ilin Bilecik (%41.86), en düşük olduğu ilin ise Kırklareli (%7.50) oldukları tespit edilmiştir. Bölgedeki diğer illere ait bilgiler Çizelge 3.2.7'de gösterilmiştir.

Çizelge 3.2.7. IFA testi ile anti-*B. ovis* antikorlarının varlığı yönünden pozitif koyunların Marmara Bölgesi'ndeki dağılımı.

Sıra	Şehir	İncelenen hayvan sayısı	Pozitif	%
1	Balıkesir	84	31	36.90
2	Bilecik	43	18	41.86
3	Bursa	45	13	28.89
4	Çanakkale	47	6	12.77
5	Edirne	40	4	10.00
6	İstanbul	25	7	28.00
7	Kırklareli	40	3	7.50
8	Kocaeli	45	12	26.67
9	Sakarya	29	8	27.59
10	Tekirdağ	40	4	10.00
11	Yalova	21	5	23.81
Toplam		459	111	24.18

Karadeniz Bölgesi'nden toplanan 422 adet serum örneği IFA testi ile incelenmiş ve 154 (%36.49) örnek anti-*B. ovis* antikorları yönünden pozitif bulunmuştur. Bölgedeki 18 il içerisinde seropozitifliğin en yüksek olduğu illerin Karabük (%79.17) ve Bartın (%66.67) oldukları tespit edilmiştir. Giresun ve Ordu illerinden alınan örneklerde anti-*B. ovis* antikorları tespit edilememiştir. Bölgedeki diğer illere ait bilgiler Çizelge 3.2.8'de gösterilmiştir.

Çizelge 3.2.8. IFA testi ile anti-*B. ovis* antikorlarının varlığı yönünden pozitif koyunların Karadeniz Bölgesi'ndeki dağılımı.

Sıra	Şehir	İncelenen hayvan sayısı	Pozitif	%
1	Amasya	44	20	45.45
2	Artvin	20	3	15.00
3	Bartın	24	16	66.67
4	Bayburt	10	5	50.00
5	Bolu	25	14	56.00
6	Çorum	30	14	46.67
7	Düzce	17	1	5.88
8	Giresun	20	-	-
9	Gümüşhane	22	3	13.64
10	Karabük	24	19	79.17
11	Kastamonu	21	9	42.86
12	Ordu	20	-	-
13	Rize	12	3	25.00
14	Samsun	46	10	21.74
15	Sinop	20	11	55.00
16	Tokat	24	12	50.00
17	Trabzon	19	4	21.05
18	Zonguldak	24	10	41.67
Toplam		422	154	36.49

Türkiye genelinde üç farklı yaş grubuna ait koyunlardan alınan serum örnekleri IFA testiyle incelenmiş ve sonuçlar Çizelge 3.2.9'da gösterilmiştir. Sonuçlar, bu üç farklı yaş grubu açısından değerlendirilmiş ve istatistiki analizler sonucunda IFA testi ile yaş grupları arasında yüksek düzeyde anlamlı bir fark ($P: 0.001, P<0.05$) tespit edilmiştir.

Çizelge 3.2.9. Türkiye genelinde IFA testi ile *B. ovis* antikorları yönünden pozitif bulunan koyunların yaş gruplarına göre dağılımı ve istatistik analiz sonuçları.

Bölge/Yaş			IFAT		Toplam	χ^2	P
			-	+			
GENEL	0-6 ay	n	194	90	284	96.68	0.001
		%	68.3%	31.7%	100.0%		
	6-12 ay	n	306	155	461		
		%	66.4%	33.6%	100.0%		
	>12 ay	n	1592	1778	3370		
		%	47.2%	52.8%	100.0%		
	Toplam	n	2092	2023	4115		
		%	50.8%	49.2%	100.0%		

Bölgesel olarak ele alındığında, her bölgenin farklı yaş gruplarına ait hayvan sayıları ve istatistiki bilgileri aşağıdaki tablolarda gösterilmiştir.

İç Anadolu ve Güneydoğu Anadolu Bölgeleri'nde IFA testi sonucuna göre yaş grupları arasında yüksek düzeyde anlamlı bir fark (P: 0.001, P<0.05) tespit edilmiştir (Çizelge 3.2.10, Çizelge 3.2.11).

Çizelge 3.2.10. İç Anadolu Bölgesinde IFA testi ile *B. ovis* antikorları yönünden pozitif bulunan koyunların yaş gruplarına göre dağılımı ve istatistik analiz sonuçları.

Bölge/Yaş			IFAT		Toplam	χ^2	P
			-	+			
İç Anadolu Bölgesi	0-6 ay	n	26	24	50	23.209	0.001
		%	52.0%	48.0%	100.0%		
	6-12 ay	n	72	36	108		
		%	66.7%	33.3%	100.0%		
	>12 ay	n	254	351	605		
		%	42.0%	58.0%	100.0%		
	Toplam	n	352	411	763		
		%	46.1%	53.9%	100.0%		

Çizelge 3.2.11. Güneydoğu Anadolu Bölgesinde IFA testi ile *B. ovis* antikorları yönünden pozitif bulunan koyunların yaş gruplarına göre dağılımı ve istatistik analiz sonuçları.

Bölge/Yaş			IFAT		Toplam	χ^2	P
			-	+			
Güneydoğu Anadolu Bölgesi	0-6 ay	n	16	3	19	14.882	0.001
		%	84.2%	15.8%	100.0%		
	6-12 ay	n	12	8	20		
		%	60.0%	40.0%	100.0%		
	>12 ay	n	315	420	735		
		%	42.9%	57.1%	100.0%		
	Toplam	n	343	431	774		
		%	44.3%	55.7%	100.0%		

Doğu Anadolu (Çizelge 3.2.12), Ege (Çizelge 3.2.13) ve Akdeniz (Çizelge 3.2.14) Bölgeleri'nden alınan örneklerin IFA testi ile incelenmesi neticesinde yaş grupları arasında istatistiki açıdan anlamlı bir fark görülmemiştir (P>0.05).

Çizelge 3.2.12. Doğu Anadolu Bölgesinde IFA testi ile *B. ovis* antikorları yönünden pozitif bulunan koyunların yaş gruplarına göre dağılımı ve istatistik analiz sonuçları.

Bölge/Yaş			IFAT		Toplam	χ^2	P
			-	+			
Doğu Anadolu Bölgesi	0-6 ay	n	5	6	11	4.411	0.116
		%	45.5%	54.5%	100.0%		
	6-12 ay	n	15	14	29		
		%	51.7%	48.3%	100.0%		
	>12 ay	n	271	525	796		
		%	34.0%	66.0%	100.0%		
	Toplam	n	291	545	836		
		%	34.8%	65.2%	100.0%		

Çizelge 3.2.13. Ege Bölgesinde IFA testi ile *B. ovis* antikorları yönünden pozitif bulunan koyunların yaş gruplarına göre dağılımı ve istatistik analiz sonuçları.

Bölge/Yaş			IFAT		Toplam	χ^2	P
			-	+			
Ege Bölgesi	0-6 ay	n	14	20	34	1.767	0.427
		%	41.2%	58.8%	100.0%		
	6-12 ay	n	20	15	35		
		%	57.1%	42.9%	100.0%		
	>12 ay	n	194	195	389		
		%	49.9%	50.1%	100.0%		
	Toplam	n	228	230	458		
		%	49.8%	50.2%	100.0%		

Çizelge 3.2.14. Akdeniz Bölgesinde IFA testi ile *B. ovis* antikorları yönünden pozitif bulunan koyunların yaş gruplarına göre dağılımı ve istatistik analiz sonuçları.

Bölge/Yaş			IFAT		Toplam	χ^2	P
			-	+			
Akdeniz Bölgesi	0-6 ay	n	28	18	46	1.862	0.396
		%	60.9%	39.1%	100.0%		
	6-12 ay	n	60	39	99		
		%	60.6%	39.4%	100.0%		
	>12 ay	n	174	84	258		
		%	67.4%	32.6%	100.0%		
	Toplam	n	262	141	403		
		%	65.0%	35.0%	100.0%		

Marmara Bölgesi'nde (Çizelge 3.2.15) ve Karadeniz Bölgeleri'nde (Çizelge 3.2.16) yaş grupları arasında istatistiki açıdan anlamlı bir fark belirlenmiştir.

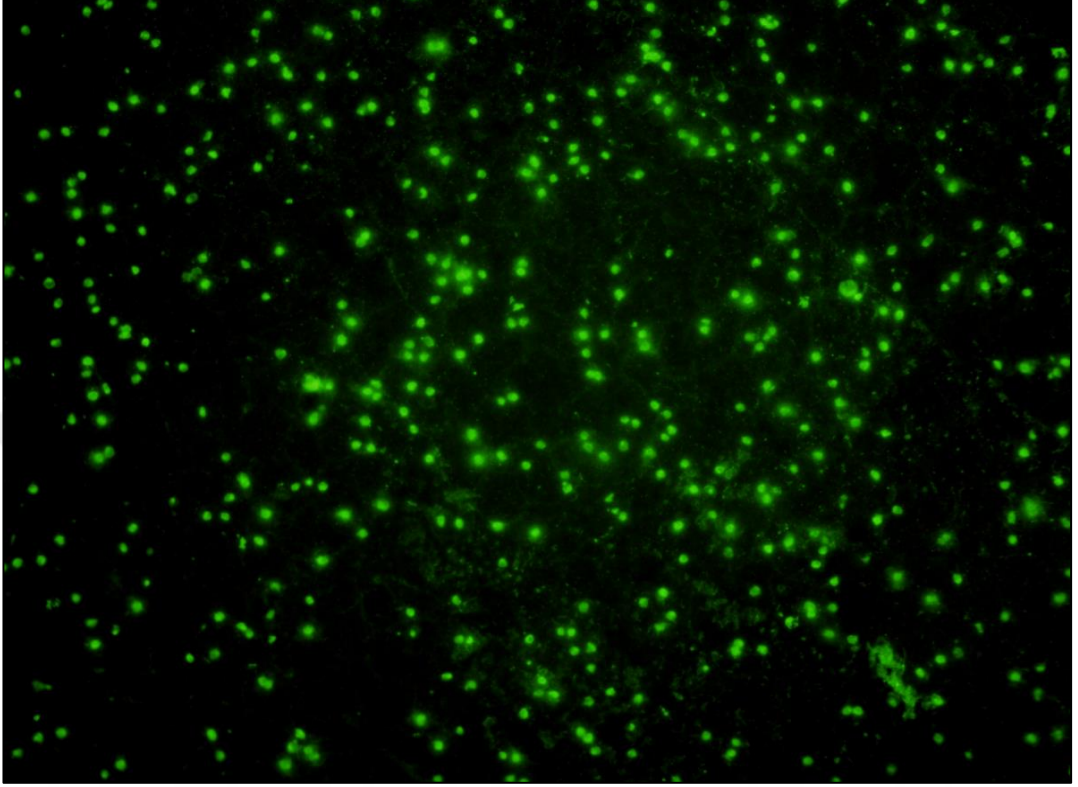
Çizelge 3.2.15. Marmara Bölgesinde IFA testi ile *B. ovis* antikorları yönünden pozitif bulunan koyunların yaş gruplarına göre dağılımı ve istatistik analiz sonuçları.

Bölge/Yaş			IFAT		Toplam	χ^2	P
			-	+			
Marmara Bölgesi	0-6 ay	n	69	15	84	11.818	0.003
		%	82.1%	17.9%	100.0%		
	6-12 ay	n	25	0	25		
		%	100.0%	0.0%	100.0%		
	>12 ay	n	254	96	350		
		%	72.6%	27.4%	100.0%		
	Toplam	n	348	111	459		
		%	75.8%	24.2%	100.0%		

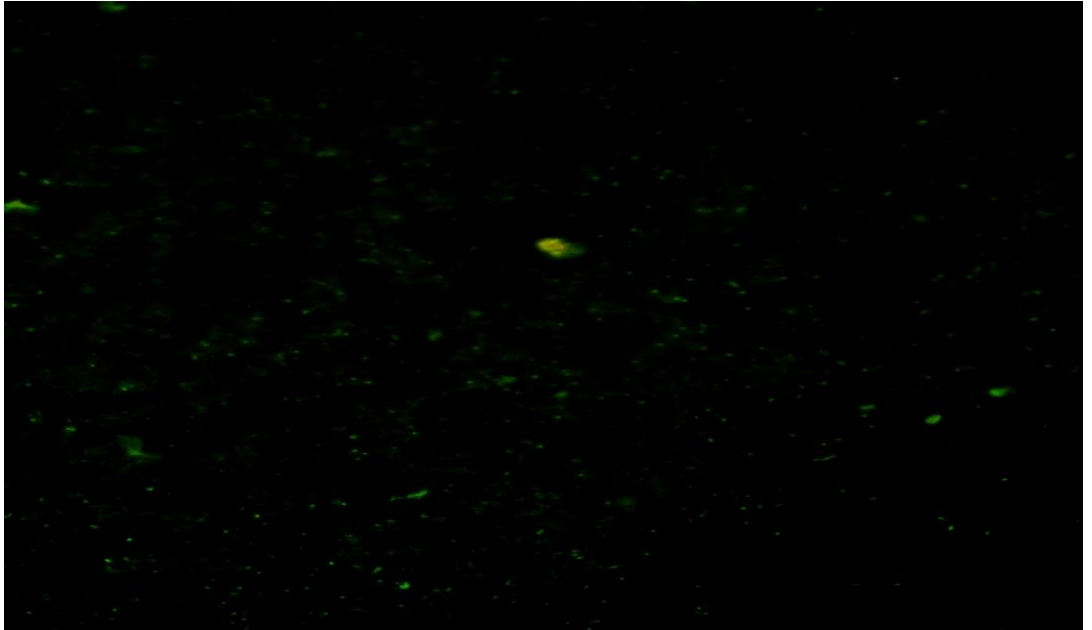
Çizelge 3.2.16. Karadeniz Bölgesinde IFA testi ile *B. ovis* antikorları yönünden pozitif bulunan koyunların yaş gruplarına göre dağılımı ve istatistik analiz sonuçları.

Bölge/Yaş			IFAT		Toplam	χ^2	P
			-	+			
Karadeniz Bölgesi	0-6 ay	n	36	4	40	22.699	0.001
		%	90.0%	10.0%	100.0%		
	6-12 ay	n	102	43	145		
		%	70.3%	29.7%	100.0%		
	>12 ay	n	130	107	237		
		%	54.9%	45.1%	100.0%		
	Toplam	n	268	154	422		
		%	63.5%	36.5%	100.0%		

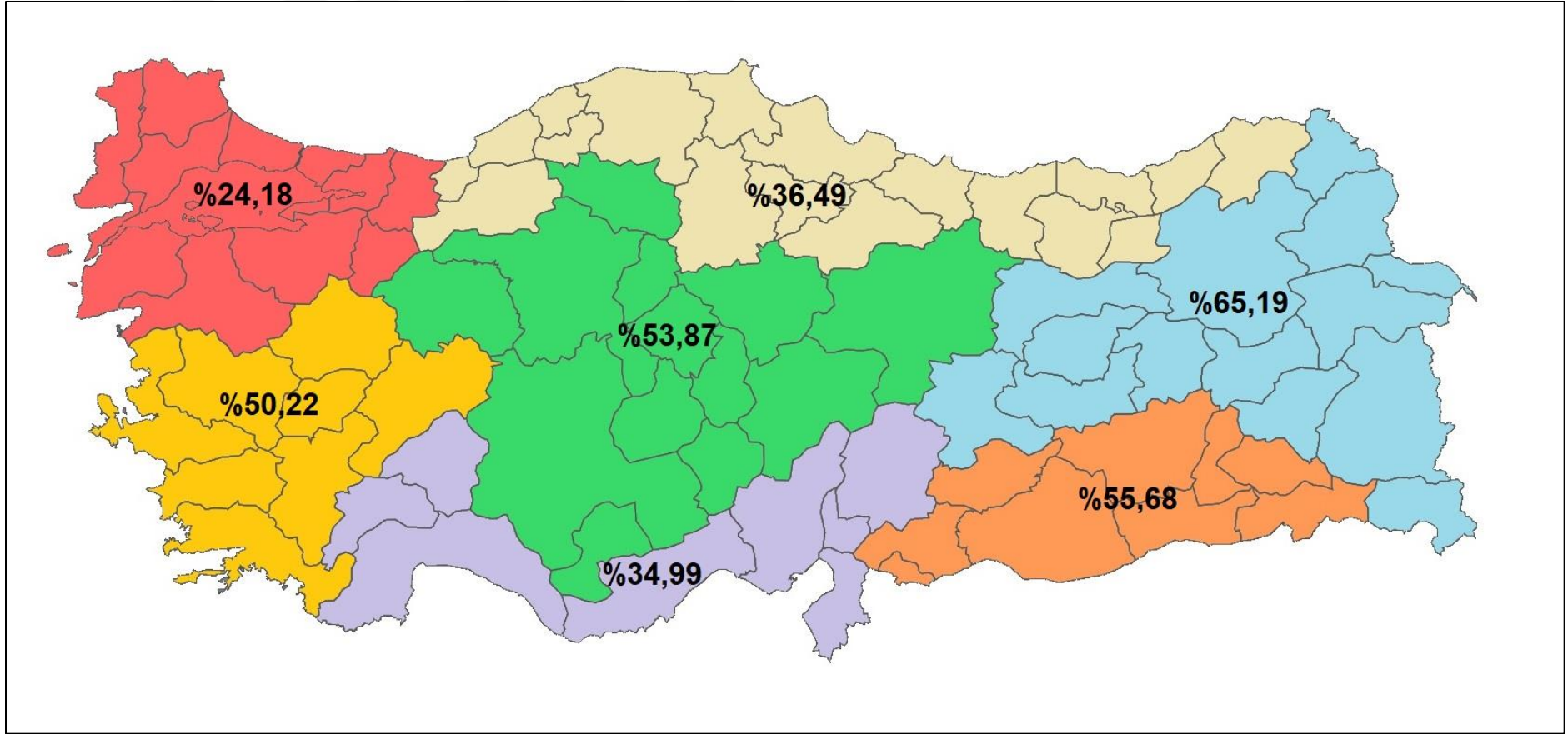
IFA testi ile pozitif reaksiyon veren serum örneklerine ait görüntüler Şekil 6 ve 7'de gösterilmiştir. Bölgesel seroprevalans değerleri Şekil 8, illere göre prevalans değerleri ise Şekil 9'da gösterilmiştir.



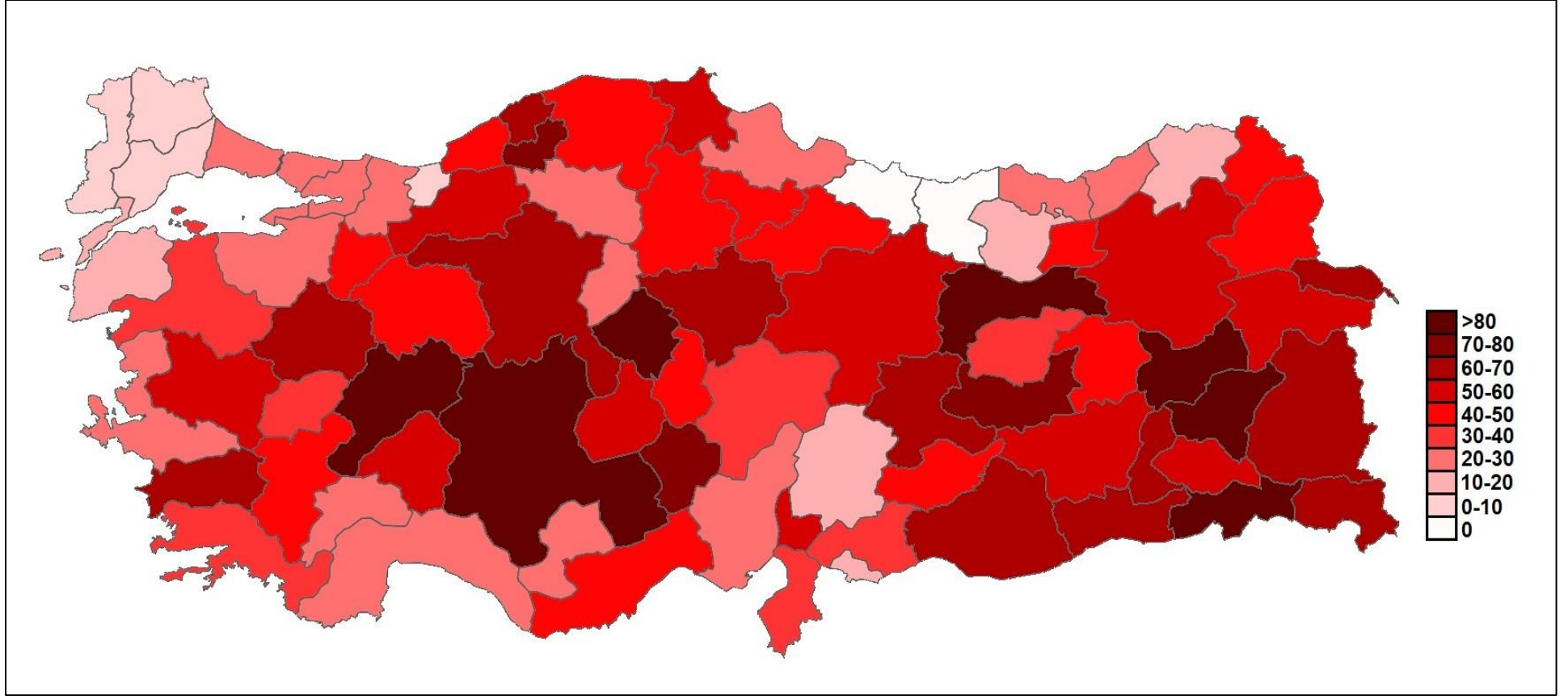
Şekil 6. Anti-*B. ovis* antikorları yönünden pozitif olan örneklerin floresan mikroskop altındaki görüntüsü (X40).



Şekil 7. Anti-*B. ovis* antikorları yönünden negatif olan örneklerin floresan mikroskop altındaki görüntüsü (X40).



Şekil 8. Türkiye'nin 7 farklı coğrafik bölgesinde koyunlarda *B. ovis* enfeksiyonunun IFA testi ile seroprevalansı.



Şekil 9. Türkiye'nin 81 ilinde yerleşim gösteren koyunlarda *B. ovis* enfeksiyonunun yüzde oranları.

Çalışmada *B. ovis* enfeksiyonunun endemik yapısını tespit etmek için Türkiye'nin 7 farklı coğrafik bölgesinde yerleşim gösteren ve yaşları 0-6, 6-12 ve 12 ay üzeri olmak üzere üç farklı yaş grubunda yer alan koyunların inokulasyon oranları hesaplanmıştır (Çizelge 3.2.17). İnokulasyon oranlarından yararlanılarak her bölgeye ait endemik durumun stabil mi veya instabil mi olduğu belirlenmiştir.

Çizelge 3.2.17. Farklı yaş gruplarına göre inokulasyon oranları.

Bölge	Grup (ay)	Hayvan sayısı	Yaşların aritmetik ortalaması (t.gün)	% pozitiflik (I)	İnokulasyon oranı (h)
İç Anadolu Bölgesi	0-6	50	90	48.0	0.0072
	6-12	108	270	33.3	0.0015
	>12	605	720	58.0	0.0012
Güneydoğu Anadolu Bölgesi	0-6	19	90	15.8	0.0019
	6-12	20	270	40.0	0.0018
	>12	735	720	57.1	0.0011
Doğu Anadolu Bölgesi	0-6	11	90	54.5	0.0087
	6-12	29	270	48.3	0.0024
	>12	796	720	66.0	0.0014
Marmara Bölgesi	0-6	84	90	17.9	0.0021
	6-12	25	270	0	0.0000
	>12	350	720	27.4	0.0004
Ege Bölgesi	0-6	34	90	58.8	0.0098
	6-12	35	270	42.9	0.0020
	>12	389	720	50.1	0.0009
Akdeniz Bölgesi	0-6	46	90	39.1	0.0055
	6-12	99	270	39.4	0.0018
	>12	258	720	32.6	0.0005
Karadeniz Bölgesi	0-6	40	90	10.0	0.0011
	6-12	145	270	29.7	0.0013
	>12	237	720	45.1	0.0008
Genel	0-6	284	90	31.7	0.0042
	6-12	461	270	33.6	0.0015
	>12	3370	720	52.8	0.0010

Çizelge 3.2.17'de de gösterildiği gibi farklı bölgelerde 6-12 ay ve >12 aylık grupların hepsinde inokulasyon değeri 0.005'den küçük çıkmıştır. Buna bağlı olarak çalışma materyallerinin toplandığı bölgelerde *B. ovis*'in endemik yapısının bu yaş gruplarında instabil olduğu tespit edilmiştir. 0-6 aylık grupta ise İç Anadolu, Doğu Anadolu, Ege ve Akdeniz Bölgeleri'nde inokulasyon oranları 0.005'den büyük bulunmuştur. Bu durum bu bölgelerde 0-6 aylık yaş grubunda endemik yapının stabil olduğunu göstermektedir.

3.3. ELISA testi bulguları

Rekombinant BoSA1 proteininin antijen olarak kullanıldığı ELISA testi ile incelenen 4115 adet serum örneğinin 1230 (%29.89) tanesi anti-*B.ovis* antikorları yönünden pozitif bulunmuştur. *B.ovis*'in seroprevalansı bölgelere göre kıyaslandığında en yüksek Doğu Anadolu Bölgesi'nde (%53.83), en düşük ise Marmara Bölgesi'nde (%9.80) tespit edilmiştir. ELISA testi ile *B.ovis*'in seroprevalansı İç Anadolu ve Güneydoğu Anadolu Bölgeleri'nde aynı (%27.52) bulunmuştur. Diğer bölgelere ait bilgiler Çizelge 3.3.1'de belirtilmiştir.

Çizelge 3.3.1. ELISA testi ile anti-*B. ovis* antikorlarının varlığı yönünden pozitif koyunların Türkiye genelindeki dağılımı.

Sıra	Bölge	İncelenen hayvan sayısı	Pozitif	%
1	İç Anadolu	763	210	27.52
2	Güneydoğu Anadolu	774	213	27.52
3	Doğu Anadolu	836	450	53.83
4	Marmara	459	45	9.80
5	Ege	458	108	23.58
6	Akdeniz	403	71	17.62
7	Karadeniz	422	133	31.52
Toplam		4115	1230	29.89

İç Anadolu Bölgesi'nden toplanan 763 adet serum örneği ELISA testi ile incelenmiş ve 210 (%27.52) örnek anti-*B.ovis* antikorları yönünden pozitif bulunmuştur. Bölgedeki 13 il içerisinde seropozitifliğin en yüksek olduğu illerin Kırşehir (%57.35) ve Konya (%44.44) oldukları, seropozitifliğin en düşük olduğu illerin ise Kayseri (%5.71), Nevşehir (%10.20) ve Çankırı (%11.63) oldukları tespit edilmiştir. Bölgedeki diğer illere ait bilgiler Çizelge 3.3.2'de gösterilmiştir.

Çizelge 3.3.2. ELISA testi ile anti-*B. ovis* antikorlarının varlığı yönünden pozitif koyunların İç Anadolu Bölgesi'ndeki dağılımı.

Sıra	Şehir	İncelenen hayvan sayısı	Pozitif	%
1	Aksaray	50	10	20.00
2	Ankara	71	24	33.80
3	Çankırı	43	5	11.63
4	Eskişehir	55	10	18.18
5	Karaman	75	19	25.33
6	Kayseri	70	4	5.71
7	Kırıkkale	45	16	35.56
8	Kırşehir	68	39	57.35
9	Konya	81	36	44.44
10	Nevşehir	49	5	10.20
11	Niğde	60	22	36.67
12	Sivas	60	10	16.67
13	Yozgat	36	10	27.78
Toplam		763	210	27.52

Güneydoğu Anadolu Bölgesi'nden toplanan 774 adet serum örneği ELISA testi ile incelenmiş ve 213 (%27.52) örnek anti-*B. ovis* antikorları yönünden pozitif bulunmuştur. Bölgedeki 9 il içerisinde seropozitifliğin en yüksek olduğu ilin Şırnak (%64.29), en düşük olduğu ilin ise Kilis (%3.33) oldukları tespit edilmiştir. Bölgedeki diğer illere ait bilgiler Çizelge 3.3.3'de gösterilmiştir.

Çizelge 3.3.3. ELISA testi ile anti-*B. ovis* antikorlarının varlığı yönünden pozitif koyunların Güneydoğu Anadolu Bölgesi'ndeki dağılımı.

Sıra	Şehir	İncelenen hayvan sayısı	Pozitif	%
1	Adıyaman	110	41	37.27
2	Batman	95	30	31.58
3	Diyarbakır	115	23	20.00
4	Gaziantep	90	15	16.67
5	Kilis	30	1	3.33
6	Mardin	118	39	33.05
7	Siirt	47	13	27.66
8	Şanlıurfa	99	6	6.06
9	Şırnak	70	45	64.29
Toplam		774	213	27.52

Doğu Anadolu Bölgesi'nden toplanan 836 adet serum örneği indirekt ELISA testi ile incelenmiş ve 450 (%53.83) örnek anti-*B. ovis* antikorları yönünden pozitif bulunmuştur. Bölgedeki 14 il içerisinde seropozitifliğin en yüksek olduğu illerin Iğdır (%80.00), Ağrı (%79.49) ve Erzincan (%74.24) oldukları, seropozitifliğin en düşük olduğu illerin ise Tunceli (%28.57), Malatya (%30.30) ve Erzurum (%31.67) oldukları tespit edilmiştir. Bu çalışmada ELISA testi ile en yüksek seropozitiflik

Doğu Anadolu Bölgesi'nde tespit edilmiştir. Bölgedeki diğer illere ait bilgiler Çizelge 3.3.4'de gösterilmiştir.

Çizelge 3.3.4. ELISA testi ile anti-*B. ovis* antikorlarının varlığı yönünden pozitif koyunların Doğu Anadolu Bölgesi'ndeki dağılımı.

Sıra	Şehir	İncelenen hayvan sayısı	Pozitif	%
1	Ağrı	78	62	79.49
2	Ardahan	50	28	56.00
3	Bingöl	40	13	32.50
4	Bitlis	73	38	52.05
5	Elazığ	110	65	59.09
6	Erzincan	66	49	74.24
7	Erzurum	60	19	31.67
8	Hakkari	23	11	47.83
9	Iğdır	55	44	80.00
10	Kars	77	30	38.96
11	Malatya	33	10	30.30
12	Muş	60	36	60.00
13	Tunceli	35	10	28.57
14	Van	76	35	46.05
Toplam		836	450	53.83

Ege Bölgesi'nden toplanan 458 adet serum örneği ELISA testi ile incelenmiş ve 108 (%23.58) örnek anti-*B. ovis* antikorları yönünden pozitif bulunmuştur. Bölgedeki 8 il içerisinde seropozitifliğin en yüksek olduğu ilin Afyon (%66.67), en düşük olduğu ilin ise Uşak oldukları tespit edilmiştir. Uşak'tan alınan serum örneklerinin hepsi ELISA testinde negatif sonuç vermiştir. Bölgedeki diğer illere ait bilgiler Çizelge 3.3.5'de gösterilmiştir.

Çizelge 3.3.5. ELISA testi ile anti-*B. ovis* antikorlarının varlığı yönünden pozitif koyunların Ege Bölgesi'ndeki dağılımı.

Sıra	Şehir	İncelenen hayvan sayısı	Pozitif	%
1	Afyon	42	28	66.67
2	Aydın	68	9	13.24
3	Denizli	95	26	27.37
4	İzmir	65	10	15.38
5	Kütahya	56	20	35.71
6	Manisa	62	6	9.68
7	Muğla	50	9	18.00
8	Uşak	20	-	-
Toplam		458	108	23.58

Akdeniz Bölgesi'nden toplanan 403 adet serum örneği ELISA testi ile incelenmiş ve 71 (%17.62) örnek anti-*B. ovis* antikorları yönünden pozitif bulunmuştur. Bölgedeki 8 il içerisinde seropozitifliğin en yüksek olduğu ilin Mersin

(%40.63), en düşük olduğu ilin ise Kahramanmaraş (%10.00) oldukları tespit edilmiştir. Bölgedeki diğer illere ait bilgiler Çizelge 3.3.6'da gösterilmiştir.

Çizelge 3.3.6. ELISA testi ile anti-*B. ovis* antikorlarının varlığı yönünden pozitif koyunların Akdeniz Bölgesi'ndeki dağılımı.

Sıra	Şehir	İncelenen hayvan sayısı	Pozitif	%
1	Adana	40	10	25.00
2	Antalya	64	9	14.06
3	Burdur	40	8	20.00
4	Hatay	55	10	18.18
5	Isparta	62	8	12.90
6	Kahramanmaraş	50	5	10.00
7	Mersin	32	13	40.63
8	Osmaniye	60	8	13.33
Toplam		403	71	17.62

Marmara Bölgesi'nden toplanan 459 adet serum örneği ELISA testi ile incelenmiş ve 45 (%9.80) örnek anti-*B. ovis* antikorları yönünden pozitif bulunmuştur. Bölgedeki 11 il içerisinde seropozitifliğin en yüksek olduğu ilin Sakarya (%24.14), en düşük olduğu ilin ise Kırklareli oldukları tespit edilmiştir. Kırklareli'nden alınan serum örneklerinin hepsi ELISA testinde negatif sonuç vermiştir. Bölgedeki diğer illere ait bilgiler Çizelge 3.3.7'de gösterilmiştir.

Çizelge 3.3.7. ELISA testi ile anti-*B. ovis* antikorlarının varlığı yönünden pozitif koyunların Marmara Bölgesi'ndeki dağılımı.

Sıra	Şehir	İncelenen hayvan sayısı	Pozitif	%
1	Balıkesir	84	7	8.33
2	Bilecik	43	1	2.33
3	Bursa	45	5	11.11
4	Çanakkale	47	1	2.13
5	Edirne	40	8	20.00
6	İstanbul	25	5	20.00
7	Kırklareli	40	-	-
8	Kocaeli	45	5	11.11
9	Sakarya	29	7	24.14
10	Tekirdağ	40	3	7.50
11	Yalova	21	3	14.29
Toplam		459	45	9.80

Karadeniz Bölgesi'nden toplanan 422 adet serum örneği ELISA testi ile incelenmiş ve 133 (%31.52) örnek anti-*B. ovis* antikorları yönünden pozitif bulunmuştur. Bölgedeki 18 il içerisinde seropozitifliğin en yüksek olduğu illerin Gümüşhane (%95.45), Bayburt (%80.00), Karabük (%66.67) ve Bolu (%64.00) oldukları tespit edilmiştir. Giresun ve Rize illerinden alınan örneklerde anti-*B. ovis*

antikorları tespit edilememiştir. Bölgedeki diğer illere ait bilgiler Çizelge 3.3.8'de gösterilmiştir.

Çizelge 3.3.8. ELISA testi ile anti-*B. ovis* antikorlarının varlığı yönünden pozitif koyunların Karadeniz Bölgesi'ndeki dağılımı.

Sıra	Şehir	İncelenen hayvan sayısı	Pozitif	%
1	Amasya	44	16	36.36
2	Artvin	20	6	30.00
3	Bartın	24	9	37.50
4	Bayburt	10	8	80.00
5	Bolu	25	16	64.00
6	Çorum	30	1	3.33
7	Düzce	17	1	5.88
8	Giresun	20	-	-
9	Gümüşhane	22	21	95.45
10	Karabük	24	16	66.67
11	Kastamonu	21	2	9.52
12	Ordu	20	3	15.00
13	Rize	12	-	-
14	Samsun	46	12	26.09
15	Sinop	20	5	25.00
16	Tokat	24	8	33.33
17	Trabzon	19	7	36.84
18	Zonguldak	24	2	8.33
Toplam		422	133	31.52

Türkiye genelinde üç farklı yaş grubuna ait koyunlardan alınan serum örnekleri ELISA testiyle incelenmiş ve sonuçlar Çizelge 3.3.9'da gösterilmiştir. Sonuçlar, bu üç farklı yaş grubu açısından değerlendirilmiş ve istatistiki analizler sonucunda ELISA testi ile yaş grupları arasında yüksek düzeyde anlamlı bir fark ($P:0.009$, $P<0.05$) tespit edilmiştir.

Çizelge 3.3.9. Türkiye genelinde ELISA testi ile *B. ovis* antikorları yönünden pozitif bulunan koyunların yaş gruplarına göre dağılımı ve istatistik analiz sonuçları.

Bölge/Yaş			ELISA		Toplam	χ^2	P
			-	+			
GENEL	0-6 ay	n	220	64	284	9.659	0.009
		%	77.5%	22.5%	100.0%		
	6-12 ay	n	333	128	461		
		%	72.2%	27.8%	100.0%		
	>12 ay	n	2332	1038	3370		
		%	69.2%	30.8%	100.0%		
	Toplam	n	2885	1230	4115		
		%	70.1%	29.9%	100.0%		

Her bölgenin farklı yaş gruplarına ait hayvan sayıları ve istatistiki bilgileri aşağıdaki tablolarda gösterilmiştir. İç Anadolu Bölgesi'nde ELISA testi sonucuna göre yaş grupları arasında anlamlı bir fark ($P:0.033$, $P<0.05$) tespit edilmiştir (Çizelge 3.3.10).

Çizelge 3.3.10. İç Anadolu Bölgesinde ELISA testi ile *B. ovis* antikorları yönünden pozitif bulunan koyunların yaş gruplarına göre dağılımı ve istatistik analiz sonuçları.

Bölge/Yaş			ELISA		Toplam	χ^2	P
			-	+			
İç Anadolu Bölgesi	0-6 ay	n	43	7	50	6.713	0.033
		%	86.0%	14.0%	100.0%		
	6-12 ay	n	83	25	108		
		%	76.9%	23.1%	100.0%		
	>12 ay	n	427	178	605		
		%	70.6%	29.4%	100.0%		
	Toplam	n	553	210	763		
		%	72.5%	27.5%	100.0%		

Güneydoğu Anadolu (Çizelge 3.3.11), Doğu Anadolu (Çizelge 3.3.12), Ege (Çizelge 3.3.13) ve Marmara (Çizelge 3.3.14) Bölgeleri'nden alınan örneklerin ELISA testi ile incelenmesi neticesinde yaş grupları arasında istatistiki açıdan anlamlı bir fark görülmemiştir ($P>0.05$).

Çizelge 3.3.11. Güneydoğu Anadolu Bölgesinde ELISA testi ile *B. ovis* antikorları yönünden pozitif bulunan koyunların yaş gruplarına göre dağılımı ve istatistik analiz sonuçları.

Bölge/Yaş			ELISA		Toplam	χ^2	P
			-	+			
Güneydoğu Anadolu Bölgesi	0-6 ay	n	17	2	19	2.909	0.236
		%	89.5%	10.5%	100.0%		
	6-12 ay	n	15	5	20		
		%	75.0%	25.0%	100.0%		
	>12 ay	n	529	206	735		
		%	72.0%	28.0%	100.0%		
	Toplam	n	561	213	774		
		%	72.5%	27.5%	100.0%		

Çizelge 3.3.12. Doğu Anadolu Bölgesinde ELISA testi ile *B. ovis* antikorları yönünden pozitif bulunan koyunların yaş gruplarına göre dağılımı ve istatistik analiz sonuçları.

Bölge/Yaş			ELISA		Toplam	χ^2	P
			-	+			
Doğu Anadolu Bölgesi	0-6 ay	n	4	7	11	2.121	0.348
		%	36.4%	63.6%	100.0%		
	6-12 ay	n	10	19	29		
		%	34.5%	65.5%	100.0%		
	>12 ay	n	372	424	796		
		%	46.7%	53.3%	100.0%		
	Toplam	n	386	450	836		
		%	46.2%	53.8%	100.0%		

Çizelge 3.3.13. Ege Bölgesinde ELISA testi ile *B. ovis* antikorları yönünden pozitif bulunan koyunların yaş gruplarına göre dağılımı ve istatistik analiz sonuçları.

Bölge/Yaş			ELISA		Toplam	χ^2	P
			-	+			
Ege Bölgesi	0-6 ay	n	23	11	34	5.901	0.052
		%	67.6%	32.4%	100.0%		
	6-12 ay	n	32	3	35		
		%	91.4%	8.6%	100.0%		
	>12 ay	n	295	94	389		
		%	75.8%	24.2%	100.0%		
	Toplam	n	350	108	458		
		%	76.4%	23.6%	100.0%		

Çizelge 3.3.14. Marmara Bölgesinde ELISA testi ile *B. ovis* antikorları yönünden pozitif bulunan koyunların yaş gruplarına göre dağılımı ve istatistik analiz sonuçları.

Bölge/Yaş			ELISA		Toplam	χ^2	P
			-	+			
Marmara Bölgesi	0-6 ay	n	71	13	84	5.947	0.059
		%	84.5%	15.5%	100.0%		
	6-12 ay	n	25	0	25		
		%	100.0%	0.0%	100.0%		
	>12 ay	n	318	32	350		
		%	90.9%	9.1%	100.0%		
	Toplam	n	414	45	459		
		%	90.2%	9.8%	100.0%		

Akdeniz Bölgesi'nde (Çizelge 3.3.15) yüksek düzeyde anlamlı bir fark tespit edilmiştir (P:0.001, P<0.05).

Çizelge 3.3.15. Akdeniz Bölgesinde ELISA testi ile *B. ovis* antikorları yönünden pozitif bulunan koyunların yaş gruplarına göre dağılımı ve istatistik analiz sonuçları.

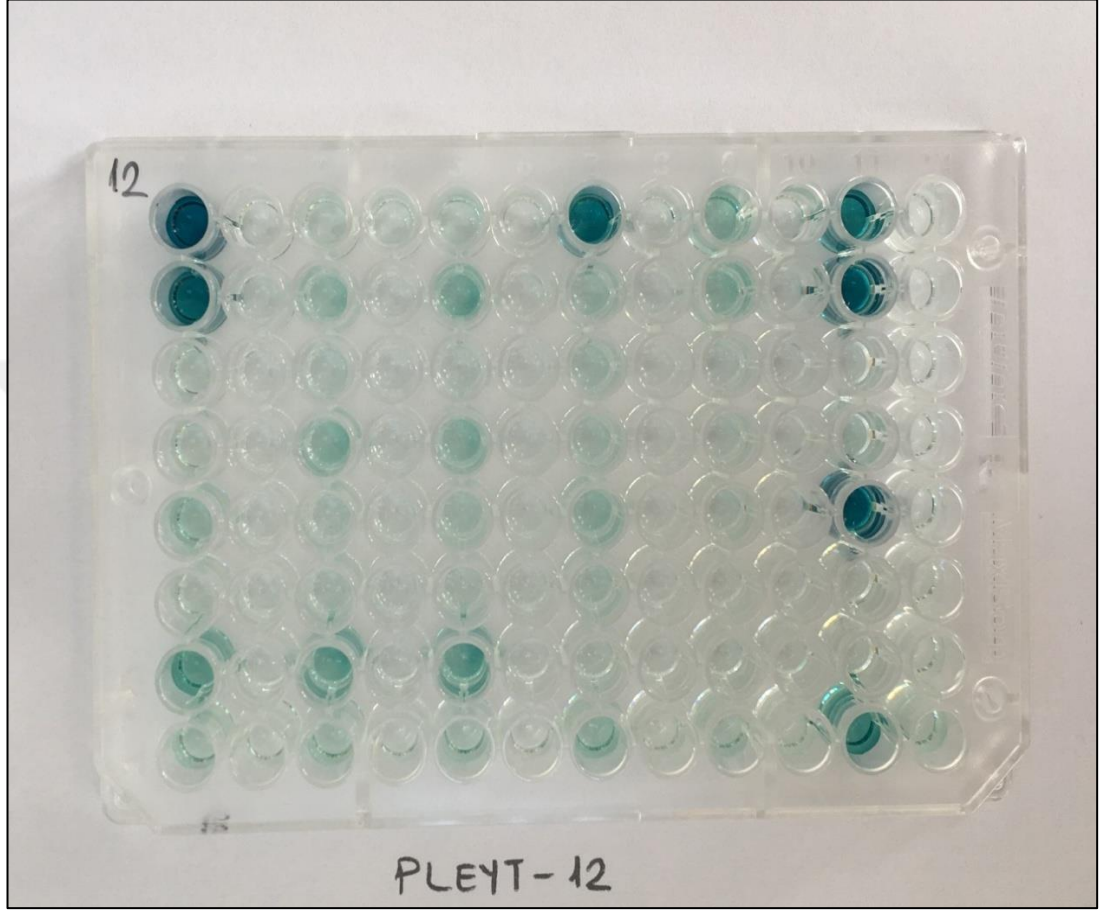
Bölge/Yaş			ELISA		Toplam	χ^2	P
			-	+			
Akdeniz Bölgesi	0-6 ay	n	28	18	46	19.265	0.001
		%	60.9%	39.1%	100.0%		
	6-12 ay	n	79	20	99		
		%	79.8%	20.2%	100.0%		
	>12 ay	n	225	33	258		
		%	87.2%	12.8%	100.0%		
	Toplam	n	332	71	403		
		%	82.4%	17.6%	100.0%		

Karadeniz Bölgesi'nde de yaş grupları arasında istatistiki açıdan anlamlı bir fark (P:0.013, P<0.05) belirlenmiştir (Çizelge 3.3.16).

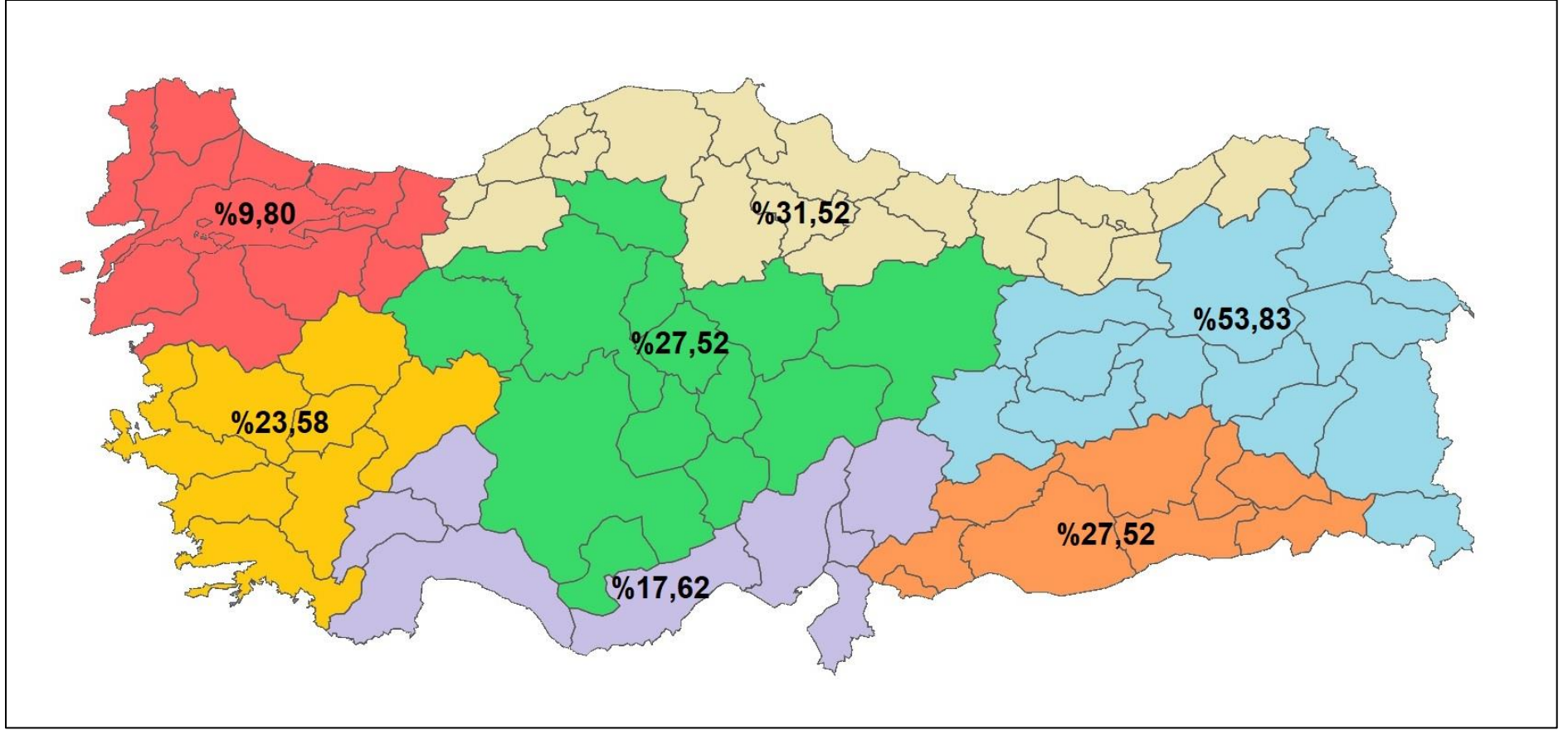
Çizelge 3.3.16. Karadeniz Bölgesinde ELISA testi ile *B. ovis* antikorları yönünden pozitif bulunan koyunların yaş gruplarına göre dağılımı ve istatistik analiz sonuçları.

Bölge/Yaş			ELISA		Toplam	χ^2	P
			-	+			
Karadeniz Bölgesi	0-6 ay	n	34	6	40	8.713	0.013
		%	85.0%	15.0%	100.0%		
	6-12 ay	n	89	56	145		
		%	61.4%	38.6%	100.0%		
	>12 ay	n	166	71	237		
		%	70.0%	30.0%	100.0%		
	Toplam	n	289	133	422		
		%	68.5%	31.5%	100.0%		

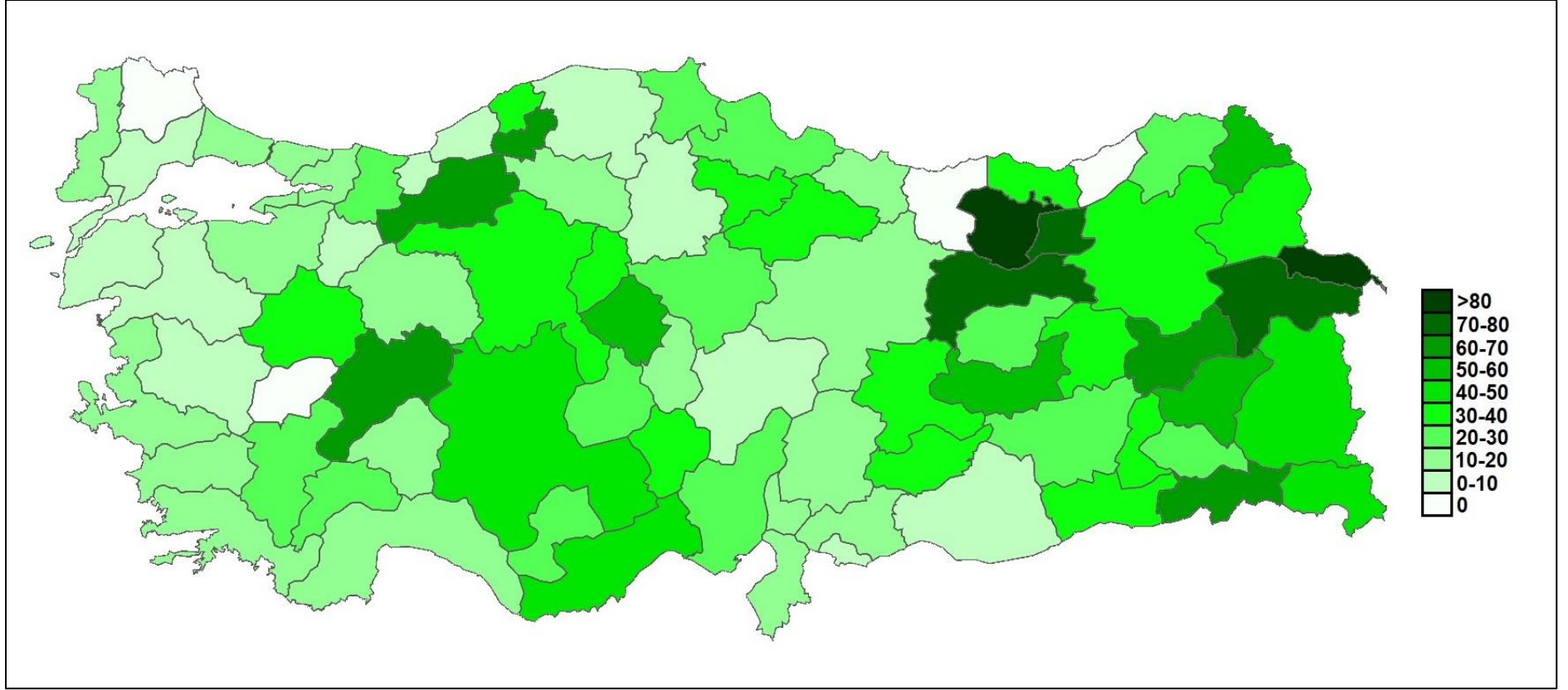
Rekombinant BoSa1 proteininin antijen olarak kullanıldığı ELISA testi sonucunda pozitif reaksiyon veren serum örneklerine ait görüntü Şekil 10'da gösterilmiştir. Bölgesel seroprevalans değerleri Şekil 11, illere göre seroprevalans değerleri ise Şekil 12'de gösterilmiştir.



Şekil 10. ELISA testinde pozitif reaksiyon veren serum örnekleri.



Şekil 11. Türkiye'nin 7 farklı coğrafik bölgesinde koyunlarda *B. ovis* enfeksiyonunun ELISA testi ile seroprevalansı.



Şekil 12. Türkiye'nin 81 ilinde yerleşim gösteren koyunlarda ELISA testi ile *B. ovis* enfeksiyonunun yüzde oranları.

ELISA testi sonuçlarına göre Türkiye genelinde 0-6 ay, 6-12 ay ve 12 aydan büyük yaş grupları arasında *B. ovis*'in seropozitifliği açısından istatistiki açıdan anlamlı bir ilişki tespit edilmiştir ($P=0.009$, $\chi^2=9.659$). Seropozitiflik bölgesel olarak ele alındığında Karadeniz ($P=0.013$, $\chi^2=8.713$), Akdeniz ($P=0.001$, $\chi^2=19.265$) ve İç Anadolu ($P=0.033$, $\chi^2=6.713$) Bölgeleri'nde üç farklı yaş grubunda istatistiki açıdan anlamlı bir ilişkili tespit edilmiştir. Ancak Ege ($P=0.052$, $\chi^2=5.901$), Marmara ($P=0.059$, $\chi^2=5.947$), Doğu Anadolu ($P=0.348$, $\chi^2=2.121$) ve Güneydoğu Anadolu ($P=0.236$, $\chi^2=2.909$) Bölgeleri'nde ise istatistiki açıdan anlamlı bir ilişki tespit edilmemiştir ($P>0.05$).

IFA testi bulgularına göre de Türkiye genelinde farklı yaş gruplarında seropozitiflik açısından yüksek düzeyde anlamlı bir ilişki tespit edilmiştir ($P=0.001$, $\chi^2=96.68$). Seropozitiflik bölgesel olarak ele alındığında Karadeniz ($P=0.001$, $\chi^2=22.699$), Marmara ($P=0.003$, $\chi^2=11.818$), İç Anadolu ($P=0.001$, $\chi^2=23.209$) ve Güneydoğu Anadolu ($P=0.001$, $\chi^2=14.882$) Bölgeleri'nde üç farklı yaş grubunda istatistiki açıdan anlamlı bir ilişki tespit edilmiştir. Ancak, Akdeniz ($P=0.396$, $\chi^2=1.862$), Ege ($P=0.427$, $\chi^2=1.767$) ve Doğu Anadolu ($P=0.116$, $\chi^2=4.411$) Bölgeleri'nde ise istatistiki açıdan anlamlı bir ilişki tespit edilmemiştir ($P>0.05$).

ELISA testi sonuçlarına göre *B. ovis*'in seroprevalansı bölgelere göre karşılaştırılmış ve istatistiki açıdan anlamlı bir ilişki tespit edilmiştir ($P=0.001$, $\chi^2=359.27$). Bölgeler arasındaki farklılıklar Çizelge 3.3.17'de gösterilmiştir.

Çizelge 3.3.17. ELISA testi bulgularına göre *B. ovis*'in seroprevalansının bölgesel olarak karşılaştırılması ve bazı istatistiki veriler.

ELISA		Karadeniz	Akdeniz	Ege	Marmara	İç Anadolu	Doğu Anadolu	Güneydoğu Anadolu	Toplam
Negatif	n	289 _a	332 _b	350 _c	414 _d	553 _{a, c}	386 _e	561 _{a, c}	2885
	%	10.0%	11.5%	12.1%	14.4%	19.2%	13.4%	19.4%	100.0%
Pozitif	n	133 _a	71 _b	108 _c	45 _d	210 _{a, c}	450 _e	213 _{a, c}	1230
	%	10.8%	5.8%	8.8%	3.7%	17.1%	36.6%	17.3%	100.0%
Toplam	n	422	403	458	459	763	836	774	4115
	%	10.3%	9.8%	11.1%	11.2%	18.5%	20.3%	18.8%	100.0%

*Aynı harfler arasında istatistik olarak anlamlı bir fark yoktur.

ELISA testi bulguları bölgesel olarak karşılaştırıldığında enfeksiyon oranlarının düşük çıktığı Marmara (%9.80) ve Akdeniz (%17.62) Bölgeleri ile diğer bölgeler arasında istatistik olarak anlamlı bir fark tespit edilmiştir. Enfeksiyon

oranının yüksek çıktığı Doğu Anadolu Bölgesi (%53.83) ile diğer bölgeler arasında da istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmiştir.

IFA testi sonuçlarına göre *B. ovis*'in seroprevalansı bölgelere göre karşılaştırılmış ve istatistiki açıdan anlamlı bir ilişki tespit edilmiştir ($P=0.001$, $\chi^2=280.169$). Bölgeler arasındaki farklılıklar Çizelge 3.3.18'de gösterilmiştir.

Çizelge 3.3.18. IFA testi bulgularına göre *B. ovis*'in seroprevalansının bölgesel olarak karşılaştırılması ve bazı istatistiki veriler.

IFA		Karadeniz	Akdeniz	Ege	Marmara	İç Anadolu	Doğu Anadolu	Güneydoğu Anadolu	Toplam
Negatif	n	268 _a	262 _a	228 _b	348 _c	352 _b	291 _d	343 _b	2092
	%	12.8%	12.5%	10.9%	16.6%	16.8%	13.9%	16.4%	100.0%
Pozitif	n	154 _a	141 _a	230 _b	111 _c	411 _b	545 _d	431 _b	2023
	%	7.6%	7.0%	11.4%	5.5%	20.3%	26.9%	21.3%	100.0%
Toplam	n	422	403	458	459	763	836	774	4115
	%	10.3%	9.8%	11.1%	11.2%	18.5%	20.3%	18.8%	100.0%

*Aynı harfler arasında istatistik olarak anlamlı bir fark yoktur.

IFA testi bulguları bölgesel olarak karşılaştırıldığında seropozitifliğin en düşük bulunduğu Marmara Bölgesi (%24.18) ile diğer bölgeler arasında istatistiksel olarak farklılık tespit edilmiştir. Seropozitifliğin en yüksek bulunduğu Doğu Anadolu Bölgesi ile (%65.19) diğer bölgeler arasında da istatistiksel olarak farklılık belirlenmiştir.

Mikroskobik muayene sonuçlarına göre *B. ovis*'in yaygınlığı bölgelere göre karşılaştırılmış ve istatistiki açıdan anlamlı bir ilişki tespit edilmiştir ($P=0.001$, $\chi^2=25.453$). Bölgeler arasındaki farklılıklar Çizelge 3.3.19'de gösterilmiştir.

Çizelge 3.3.19. Mikroskobik muayene bulgularına göre *B. ovis*'in yaygınlığının bölgesel olarak karşılaştırılması ve bazı istatistiki veriler.

Mikroskobi		Karadeniz	Akdeniz	Ege	Marmara	İç Anadolu	Doğu Anadolu	Güneydoğu Anadolu	Toplam
Negatif	n	417 _{a, b, c, d, e}	403 _f	455 _{d, e, f}	456 _{c, e, f}	744 _b	831 _{a, c, d, e, f}	769 _{a, c, d, e, f}	4075
	%	10.2%	9.9%	11.2%	11.2%	18.3%	20.4%	18.9%	100.0%
Pozitif	n	5 _{a, b, c, d, e}	0 _f	3 _{d, e, f}	3 _{c, e, f}	19 _b	5 _{a, c, d, e, f}	5 _{a, c, d, e, f}	40
	%	12.5%	0.0%	7.5%	7.5%	47.5%	12.5%	12.5%	100.0%
Toplam	n	422	403	458	459	763	836	774	4115
	%	10.3%	9.8%	11.1%	11.2%	18.5%	20.3%	18.8%	100.0%

*Aynı harfler arasında istatistik olarak anlamlı bir fark yoktur.

Mikroskopik bulgular bölgesel olarak karşılaştırıldığında enfeksiyon oranının en yüksek bulunduğu İç Anadolu Bölgesi (%2.49) ile Karadeniz Bölgesi (%1.18) benzer bulunmuş, diğer bölgelere göre ise istatistiki olarak farklı bulunmuştur.

4115 adet koyuna ait serum ve kan frotilerinin incelenmesinin ardından çalışmada kullanılan üç farklı testin performansları karşılaştırılmış ve elde edilen bulgulara göre ELISA ve IFA testleri arasında istatistiki açıdan anlamlı bir ilişki tespit edilmiştir ($P=0.001$, $\chi^2= 383.009$). Benzer ilişki ELISA ve mikroskopi ($P=0.001$, $\chi^2= 27.264$) ile IFAT ve mikroskopi ($P=0.001$, $\chi^2= 23.755$) arasında da tespit edilmiştir. Test performanslarının karşılaştırılmasında IFA testinin altın standart alınması durumunda ELISA testinin seçiciliğinin %84 (%95 güven sınırı 0.82-0.85), sensitivitesinin ise %44 (%95 güven sınırı 0.42-0.46) olduğu tespit edilmiştir. Testlerin karşılaştırılması ile pozitif olabilirlik oranı %73 (%95 güven sınırı 0.70-0.75), negatif prediktif değer ise %61 (%95 güven sınırı 0.59-0.63) olarak hesaplanmıştır.

3.4. Çalışmada teşhis edilen kene türleri

Araştırma süresinde materyal toplanan koyunlar kene enfestasyonu yönünden de muayene edilmiş ve bulunan keneler %70 etanolde muhafaza edilerek laboratuvar ortamında morfolojik olarak tür teşhisleri yapılmıştır. Büyük bir çoğunluğunun saha çalışmaları Haziran ayı içerisinde tamamlanan Ege Bölgesi'nde İzmir, Uşak, Muğla, Manisa, Aydın ve Denizli ilçelerinde koyunlarda kene enfestasyonlarına rastlanmıştır.

İzmir'in Bayındır, Kemalpaşa ve Tire ilçelerinde kan örneği alınması sırasında kene enfestasyonu yönünden muayene edilen koyunların 65 tanesinin 14'ünde kene enfestasyonu tespit edilmiş ve bu hayvanlardan 37 adet kene toplanmıştır. Kene enfestasyon oranının %21.54 olarak hesaplandığı bu ilde toplanan kenelerin 35'i *Rh. turanicus*, 2'si ise *Rh. sanguineus* olarak teşhis edilmişlerdir.

Uşak'ın Banaz ilçesinde 20 koyunun 11'inde (%55) kene enfestasyonuna rastlanmıştır. Uşak'da 11 koyundan toplanan 17 adet kenenin hepsi *Rh. turanicus* olarak teşhis edilmiştir.

Muğla'nın Yatağan ve Kavaklıdere ilçelerine ait bazı köy ve mahallelerde 50 koyun kene enfestasyonları yönünden incelenmiş ve bunların 26'sında (%52) kenelere rastlanmıştır. Koyunlardan toplanan 75 adet keneden bir tanesi *Rh. sanguineus*, diğerleri ise *Rh. turanicus* olarak teşhis edilmiştir.

Manisa'nın Akhisar, Gölarmara ve Salihli ilçelerine ait farklı köylerden 62 adet koyundan kan ve kene numuneleri toplanmıştır. 62 koyunun 32'sinde (%51.61) kene enfestasyonu ile karşılaşmış ve bu hayvanlardan 80 adet kene toplanmıştır. Kenelerin büyük bir çoğunluğunu *Rh. turanicus* türünün oluşturduğu görülmüş ve bu türün dışında *Rh. bursa* türü kenelerle de karşılaşmıştır.

Aydın'ın Yenipazar, Çine ve Bozdoğan ilçelerinde farklı köy ve mahallelerden 68 koyun kene varlığı yönünden incelenmiş ve 19 (%27.94) koyunda kene tespit edilmiştir. Bu hayvanlardan 45 adet kene toplanmış ve bu kenelerin tamamı *Rh. turanicus* olarak identifiye edilmişlerdir.

Denizli'nin Çal, Baklan ve Pamukkale ilçelerine ait farklı köy ve mahallelerde 95 koyunun 42'sinde (%44.21) kene enfestasyonu ile karşılaşmış ve kene

enfestasyonlu koyunlardan 340 adet kene toplanmıştır. Bu keneler içerisinde sadece bir adet *H. excavatum* teşhis edilmiş, geriye kalan 339 adet kene ise *Rh. turanicus* olarak teşhis edilmiştir. Ege bölgesi'ne genel olarak bakıldığında ise 458 hayvanın 144'ünde (%31,44) kene enfestasyonuna rastlanmıştır. Bu bölgedeki kene ile enfeste koyunlardan 594 adet kene toplanmış ve bunların 583'ü (%98.15) *Rh. turanicus*, 7'si (%1.18) *Rh. bursa*, 3'ü (%0.50) *Rh. sanguineus* ve 1'i (%0.17) ise *H. excavatum* olarak teşhis edilmiştir.

Çorum'un Mecitözü ilçesinde Haziran ayında 30 adet koyunun 24'ünde kene enfestasyonu ile karşılaşmış ve bu koyunlardan 141 adet sert kene toplanmıştır. Enfestasyon oranı bu ilde %80 olarak belirlenmiş ve toplanan kenelerin tümü *Rh. turanicus* olarak teşhis edilmiştir. Araştırma süresince Karadeniz Bölgesi'nde saha çalışmalarında bulunan diğer şehirlerde koyunlarda kene enfestasyonu ile karşılaşılmamıştır.

Yalova'dan Temmuz ayında 21 adet koyunun 2'sinde kene enfestasyonu ile karşılaşmış ve bu koyunlardan 2 adet sert kene toplanmıştır. Enfestasyon oranı bu ilde %9.52 olarak tespit edilmiş ve toplanan kenelerin her ikisi de *Rh. turanicus* olarak teşhis edilmiştir. Bursa, Yenişehir ilçesinde aynı ay içerisinde incelenen 45 koyunun 4'ünde (%8.88) kene enfestasyonu ile karşılaşmıştır. Bursa'da *Rh. turanicus* ile beraber *Rh. bursa* ile de karşılaşmıştır. Araştırmada Marmara Bölgesi'nde incelenen diğer koyunlarda kene enfestasyonu ile karşılaşılmamıştır. Bu bölgede incelenen 459 koyunun 6'sında (%1.31) kene enfestasyonu ile karşılaşmış ve bu hayvanların her birinde sadece bir adet kene bulunmuştur. Toplanan 6 adet kenenin 5'i (%83.33) *Rh. turanicus* ve 1'i (%16.67) ise *Rh. bursa* olarak teşhis edilmiştir.

Ağustos ayında Batman merkeze bağlı köylerde koyunlardan kan numunesi toplanması esnasında 95 hayvanın 15 tanesinden (%15.79) kene toplanmıştır. Bu tarihlerde Güneydoğu Anadolu Bölgesi'nden örnek toplanan diğer illerde kene enfestasyonlarına rastlanmamıştır. 15 hayvandan toplanan 182 adet sert kenenin tümü *Rh. turanicus* olarak teşhis edilmiştir.

Ardahan merkeze bağlı köylerden Eylül ayında incelenen 50 koyunun sadece bir tanesinde kene enfestasyonuna rastlanmıştır. Enfestasyon oranı %2 olarak belirlenen bu ilde teşhis edilen kene türü *D. marginatus*'dur. Bu kene türü kene

enfestasyonlarının belirlendiği iller içerisinde sadece Ardahan ilinde görülmüştür. Doğu Anadolu Bölgesi'ndeki diğer illerde ise kene enfestasyonlarına rastlanmamıştır.

Temmuz ayı içerisinde saha çalışmalarına gidilen Antalya, Burdur ve Isparta illerinde kene enfestasyonları ile karşılaşılmıştır. Antalya'nın Elmalı ilçesinde 64 koyun kene enfestasyonları yönünden incelenmiş ve bir koyunda *Rh. turanicus*'un sebep olduğu enfestasyon ile karşılaşılmıştır. Burdur'un merkeze bağlı Çerçin köyünden farklı sürülerde incelenen 40 koyunun 3'ünde (%7.5) kene enfestasyonu tespit edilmiştir. 3 koyundan toplanan 4 kene de *Rh. turanicus* olarak teşhis edilmişlerdir. Isparta'nın Yalvaç, Gönen ve Atabey ilçelerinde incelenen 62 koyunun 17'sinden 34 adet sert kene toplanmış ve keneler *Rh. turanicus*, *Rh. bursa*, *H. excavatum* ve *H. marginatum* olarak identifiye edilmişlerdir. Isparta'da kene enfestasyon oranı %27.42 olarak tespit edilmiş ve Isparta'nın kene çeşitliliği açısından diğer illere göre daha zengin olduğu görülmüştür. Akdeniz Bölgesi'nde yer alan bir diğer il olan Kahramanmaraş'ta Ağustos ayında Türkoğlu ilçesi ve bazı köylerde incelenen 50 koyunun 14'ünde (%28) kene enfestasyonu saptanmıştır. Enfeste koyunlardan toplanan kenelerin tümü *Rh. turanicus* olarak teşhis edilmiştir. Akdeniz Bölgesi'ne genel olarak bakıldığında ise 403 hayvanın 35'inde (%8.68) kene enfestasyonuna rastlanmıştır. Bu bölgedeki kene ile enfeste koyunlardan 73 adet kene toplanmış ve bunların 53'ü (%72.60) *Rh. turanicus*, 14'ü (%19.18) *Rh. bursa*, 4'ü (%5.48) *H. excavatum* ve 2'si (%2.74) ise *H. marginatum* olarak teşhis edilmiştir.

Temmuz ayı içerisinde saha çalışmalarına gidilen Kırşehir, Yozgat, Niğde, Kayseri, Nevşehir, Sivas, Ankara, Aksaray ve Konya illerinde kene enfestasyonları ile karşılaşılmıştır. Konya'da örnek toplama işlemi Emirgazi ve Cihanbeyli ilçelerinde Mayıs ayı içerisinde yapılmıştır. Konya'nın Cihanbeyli, Emirgazi ve merkez köylerinden toplam 81 koyundan kan ve kene numuneleri toplanmış ve bu hayvanların 40 (%49.38) tanesinde kene enfestasyonu ile karşılaşılmıştır. Koyunlardan toplanan 210 adet kenenin 100'ü (%47.62) *Rh. turanicus*, 63'ü (%30) *H. excavatum*, 45'i (%21.43) *Rh. bursa* ve 2'si de (%0.95) *H. marginatum* olarak teşhis edilmiştir. Kırşehir merkez köylerinde incelen 68 koyunun 4'ünde (%6.67) kene enfestasyonuna rastlanmıştır. Hayvanlardan toplanan 5 adet kenenin hepsi de *Rh. turanicus* olarak teşhis edilmiştir. Yozgat'ın Çayıralan ilçesinden numune toplanan 36 koyunun 13'ü (%36.11) kenelerle enfeste bulunmuştur. Hayvanlardan *Rh. turanicus* türü 35 adet kene toplanmıştır. Niğde'nin Bor ilçesine bağlı köylerde

numune toplanan 60 koyunun 7'si (%11.67) kenelerle enfeste bulunmuştur. Hayvanlardan 9 adet kene toplanmış ve kenelerin hepsi *Rh. turanicus* olarak teşhis edilmiştir. Kayseri'nin Felahiye ilçesinde kene enfestasyonu yönünden incelenen 70 koyunun 19'unda (%27.14) kene tespit edilmiştir. Hayvanlardan 95 adet kene toplanmış ve toplanan kenelerin tümü *Rh. turanicus* türü olarak teşhis edilmiştir. Nevşehir'in Hacıbektaş ilçesine bağlı köylerde numune toplanan 49 koyunun 7'si (%14.29) kenelerle enfeste bulunmuştur. Koyunlardan toplanan 24 adet kenenin hepsi *Rh. turanicus* olarak teşhis edilmiştir. Sivas'ın Ulaş ve Gemerek ilçelerinde materyal toplanan 60 koyunun 17'sinde (%28.33) kene enfestasyonu tespit edilmiştir. Koyunlardan toplanan 68 adet kenenin tümü *Rh. turanicus* olarak teşhis edilmiştir. Ankara'nın Ayaş, Yenikent ve Evren ilçelerinde numune toplanan 71 koyunun 16'sı (%22.54) kenelerle enfeste bulunmuştur. Koyunlardan 41 adet kene toplanmış ve bu kenelerin 40'ı *Rh. turanicus*, 1'i ise *Rh. bursa* olarak teşhis edilmiştir. Aksaray'ın Sultanhanı ilçesine bağlı köylerde 50 koyundan kan örneği alınmış ve koyunların 22'sinde (%44) kene enfestasyonu tespit edilmiştir. Koyunlardan toplanan 91 adet kene ise *Rh. turanicus* olarak teşhis edilmiştir. İç Anadolu Bölgesi'ne genel olarak bakıldığında ise 763 hayvanın 145'inde (%19.00) kene enfestasyonuna rastlanmıştır. Bu bölgede kene ile enfeste koyunlardan 578 adet kene toplanmış ve bunların 467'si (%80.80) *Rh. turanicus*, 63'ü (%10.90) *H. excavatum*, 46'sı (%7.96) *Rh. bursa* ve 2'si (%0.34) ise *H. marginatum* olarak teşhis edilmiştir.

Araştırmada 24 (Aksaray, Ankara, Antalya, Ardahan, Aydın, Batman, Burdur, Bursa, Çorum, Denizli, Isparta, İzmir, Kahramanmaraş, Kayseri, Kırşehir, Konya, Manisa, Muğla, Nevşehir, Niğde, Sivas, Uşak, Yalova, Yozgat) farklı ilden toplam 1575 adet sert kene toplanmıştır. Materyallerin toplandığı sürede herhangi bir yumuşak kene ile karşılaşılmamıştır. Yapılan stereomikroskopik incelemeler sonucunda toplanan kenelerin *Rh. turanicus*, *Rh. bursa*, *Rh. sanguineus*, *H. excavatum*, *H. marginatum* ve *D. marginatus* oldukları tespit edilmiştir. Tür teşhisleri yapılan keneler içerisinde *Rh. turanicus*'un sayıca diğerlerinden daha fazla olduğu görülmüştür. Kenelerin toplandığı iller göz önüne alındığında Ardahan haricinde diğer bütün illerde bu kene türüne rastlanmıştır.

Çalışma süresince Aksaray'da 91 (%5.78), Ankara'da 41 (%2.60), Antalya'da 1 (%0.06), Ardahan'da 1 (%0.06), Aydın'da 45 (%2.86), Batman'da 182 (%11.56), Burdur'da 4 (%0.25), Bursa'da 4 (%0.25), Çorum'da 141 (%8.95), Denizli'de 340

(%21.59), Isparta'da 34 (%2.16), İzmir'de 37 (%2.35), Kahramanmaraş'da 34 (%2.16), Kayseri'de 95 (%6.03), Kırşehir'de 5 (%0.32), Konya'da 210 (%13.33), Manisa'da 80 (%5.08), Muğla'da 75 (%4.76), Nevşehir'de 24 (%1.53), Niğde'de 9 (%0.57), Sivas'da 68 (%4.32), Uşak'da 17 (%1.08), Yalova'da 2 (%0.13) ve Yozgat'ta 35 (%2.22) adet kene toplanmıştır. Toplanan kenelerin 950 (%60.32) tanesinin erkek, 625 (%39.68) tanesinin ise dişi kene olduğu belirlenmiştir. Araştırma materyallerinin toplandığı ilkbahar ve yaz ayları boyunca koyunlar üzerinden toplanan kenelerin şehirlere göre dağılımları Çizelge 3.3.20'de gösterilmiştir.

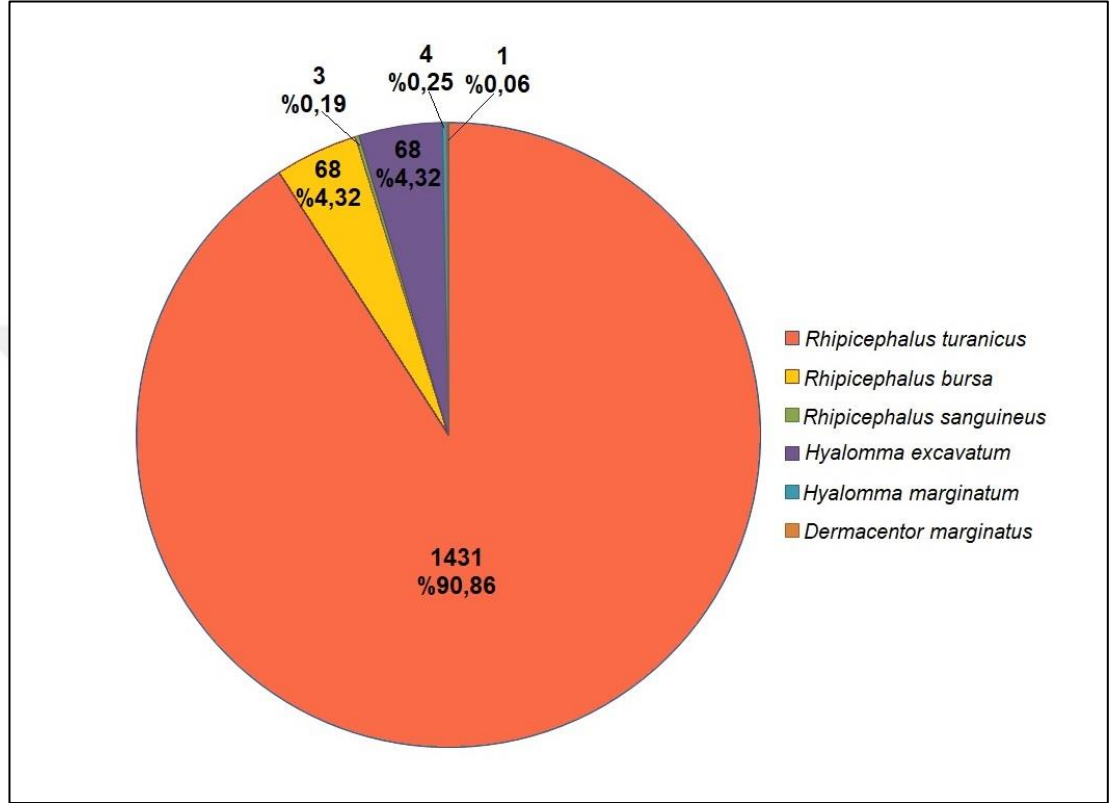


Çizelge 3.3.20. Çalışmada kene enfestasyonu tespit edilen iller, enfestasyon oranları ve teşhis edilen kene türleri.

ŞEHİR	n	Enfeste hayvan sayısı	<i>Rh. turanicus</i>	<i>Rh. bursa</i>	<i>Rh. sanguineus</i>	<i>H. excavatum</i>	<i>H. marginatum</i>	<i>D. marginatus</i>	♂	♀	Toplam
Aksaray	50	14	91	-	-	-	-	-	68	23	91
Ankara	71	16	40	1	-	-	-	-	34	7	41
Antalya	64	1	1	-	-	-	-	-	-	1	1
Ardahan	50	1	-	-	-	-	-	1	1	-	1
Aydın	68	19	45	-	-	-	-	-	24	21	45
Batman	95	15	182	-	-	-	-	-	135	47	182
Burdur	40	3	4	-	-	-	-	-	2	2	4
Bursa	45	4	3	1	-	-	-	-	-	4	4
Çorum	30	24	141	-	-	-	-	-	104	37	141
Denizli	95	42	339	-	-	1	-	-	131	209	340
Isparta	62	17	14	14	-	4	2	-	28	6	34
İzmir	65	14	35	-	2	-	-	-	18	19	37
K.Maraş	50	14	34	-	-	-	-	-	11	23	34
Kayseri	70	19	95	-	-	-	-	-	84	11	95
Kırşehir	68	4	5	-	-	-	-	-	1	4	5
Konya	81	40	100	45	-	63	2	-	129	81	210
Manisa	62	32	73	7	-	-	-	-	27	53	80
Muğla	50	26	74	-	1	-	-	-	34	41	75
Nevşehir	49	7	24	-	-	-	-	-	22	2	24
Niğde	60	7	9	-	-	-	-	-	2	7	9
Sivas	60	17	68	-	-	-	-	-	58	10	68
Uşak	20	11	17	-	-	-	-	-	8	9	17
Yalova	21	2	2	-	-	-	-	-	-	2	2
Yozgat	36	13	35	-	-	-	-	-	29	6	35
TOPLAM (%)			1431 (90.86)	68 (4.32)	3 (0.19)	68 (4.32)	4 (0.25)	1 (0.06)	950 (60.32)	625 (39.68)	1575 (100.00)

*n: İncelenen hayvan sayısı

Kenelerin 1431 (%90.86) tanesi *Rh. turanicus*, 68 (%4.32) tanesi *Rh. bursa*, 3 (%0.19) tanesi *Rh. sanguineus*, 68 (%4.32) tanesi *H. excavatum*, 4 (%0.25) tanesi *H. marginatum* ve 1 (%0.06) tanesi ise *D. marginatus* olarak tanımlanmıştır. Tür tespiti yapılan kenelerin dağılımı Şekil 13'de gösterilmiştir.



Şekil 13. Tür tespiti yapılan kenelerin dağılımı.

Kene çeşitliliği açısından en zengin illerin Isparta ve Konya olduğu görülmüştür. Her iki ilde de *Rh. turanicus*, *Rh. bursa*, *H. excavatum* ve *H. marginatum* türü kenelerin varlığı belirlenmiştir.

4. TARTIŞMA

Kene kaynaklı parazitler enfeksiyonlar dünyada yaygın olduğu gibi subtropikal iklim kuşağında bulunan Türkiye'de de yaygın olup, küçükbaş hayvancılığın gelişmesine önemli zararlar vermektedir. Hayvansal tarım ve üretim için uygun iklim özellikleri, mera ve toprak yapısına sahip Türkiye aynı zamanda çeşitli parazitlerin gelişimi için de uygun durumdadır. Bu parazitlerden birisi de koyunlara keneler aracılığı ile nakledilen ve tedavi edilmezse hatta bazı durumlarda tedavi uygulandığında dahi ölümlere sebep olabilen *B. ovis*'tir (Sevinç ve Xuan 2015).

Geçmiş yıllarda hayvancılık sektöründe kene kaynaklı hastalıklar ile ilgili araştırmalar daha çok büyükbaş hayvanlar üzerine yapılmaktayken, koyun ve keçilerde yapılan çalışma sayısı sınırlı kalmaktaydı. Ancak günümüzde bu hayvanların sosyo-ekonomik değerlerindeki artışla beraber küçük ruminant patojenleri daha fazla dikkat çekmeye başlamıştır (Yin ve ark 2007). Kene kaynaklı hastalıkların gerçek boyutlarını tahmin etmek için yeterince literatür olmasa da, her yıl ilaç depolarındaki hastalıklara spesifik ilaçların fazla miktarlarda kullanımı bu hastalıkların hayvan sağlığı ve ekonomi üzerine olan etkilerini ortaya koymaktadır. Kene kaynaklı en önemli enfeksiyon etkenlerinden birisi olan *B. ovis* Türkiye'de koyunlarda yaygın olarak görülmekte ve önemli kayıplara neden olmaktadır (Sevinç ve Xuan 2015). Türkiye'de koyunlarda babesiosis'in yaygınlığını belirlemek amacıyla yapılmış mikroskopik (Çakmak ve ark 1991, Sevinç ve Dik 1996, İnci ve ark 1998, Aktaş ve ark 2001, Emre ve ark 2001, İnci ve ark 2002, Çiçek ve ark 2004), serolojik (Çakmak ve ark 1991, Sevinç ve Dik 1996, Dumanlı ve ark 1997, Sayın ve ark 1997, Aktaş ve ark 2001, Emre ve ark 2001, Ekici ve ark 2012) ve moleküler (Aktaş ve ark 2005, 2007, İnci ve ark 2010, Aydın ve ark 2013, Altay ve ark 2017, Bilgic ve ark 2017, Özübek ve ark 2017, Zhou ve ark 2017) birçok çalışma bulunmaktadır. Ayrıca dünyanın farklı ülkelerinde *B. ovis* in yaygınlığı ile ilgili mikroskopik, serolojik ve moleküler birçok çalışma da mevcuttur (Yeruham ve ark 1995, Ferrer ve ark 1998b, Tavassoli ve Rahbari 1998, Razmi ve ark 2002, 2003, Hashemzadeh Farhang ve ark 2006, Rashid ve ark 2010, Ranjbar-Bahadori ve ark 2012, Haghi ve ark 2013, Renneker ve ark 2013, Esmaeilnejad ve ark 2014, Rjeibi ve ark 2014, Dastouri Dastgir ve ark 2016, Hussein ve ark 2017).

Türkiye'nin farklı yerlerinde yapılan çalışmalarda mikroskopik olarak koyunlarda *Babesia* spp.'nin yaygınlığı %0 ile %67.38 arasında değişmektedir (Çakmak ve ark 1991, Sevinç ve Dik 1996, Dumanlı ve ark 1997, İnci ve ark 1998, Aktaş ve ark 2001, Emre ve ark 2001, İnci ve ark 2002, Çiçek ve ark 2004, Aktaş ve ark 2005, 2007, Altay ve ark 2017). Dünyanın farklı yerlerinde yapılan çalışmalar da mevcuttur. Haghi ve ark (2013) İran'da yaptıkları çalışmada mikroskopik muayene ile 220 koyun ve keçinin 34'ünde (%15.4) *Babesia* enfeksiyonu teşhis etmişlerdir. İran'da yapılan diğer mikroskopik incelemelerde Dastouri Dastgir ve ark (2016) Erdebil eyaletinde *B. ovis*'in yaygınlığını %17.14, Razmi ve ark (2002) Horasan eyaletinde %24.6 ve Esmaeilnejad ve ark (2014) ise Batı Azerbaycan bölgesinde %12.1 olarak tespit etmişlerdir. Hussein ve ark (2017) Mısır'da koyunlardan hazırladıkları sürme kan frotilerinin %10'unda *B. ovis* teşhis etmişlerdir. Pakistan'da yapılan bir çalışmada Lohi koyunlarına ait 310 adet sürme kan frotisinin %9.67'sinde *Babesia* enfeksiyonu teşhis edilmiştir (Rashid ve ark 2010). Türkiye'de gerçekleştirilen bu çalışmada elde edilen sonuçlar daha önce elde edilen bulgularla benzerlik göstermektedir. Çalışmada mikroskopik olarak incelenen 4115 adet sürme kan frotisinin 40'ında (%0.97) *Babesia* spp. etkenleri tespit edilmiştir. Mikroskopik incelemede Akdeniz Bölgesi haricinde tüm bölgelerde *Babesia* etkenleriyle karşılaşmıştır. Doğu Anadolu, Güneydoğu Anadolu, Marmara, Ege ve Karadeniz bölgelerinde sürme kan frotilerinin mikroskopik olarak incelenmesi neticesinde sırasıyla %0.60, %0.65, %0.65, %0.66 ve %1.18 oranlarında *Babesia* spp. teşhis edilmiştir. Türkiye genelinde tespit edilen *Babesia* etkenlerinin yaklaşık yarısı (%47.5) İç Anadolu Bölgesi'nde tespit edilmiştir. İç Anadolu Bölgesi'nden toplanan 763 sürme kan frotisinin 19'u (%2.49) *Babesia* etkenleri yönünden pozitif bulunmuştur. Bu oranın diğer bölgelere göre yüksek olmasının sebebinin enfeksiyonun daha yoğun olarak görüldüğü ilkbahar ve yaz aylarında başta Konya olmak üzere bu bölgede saha çalışmaları sırasında geçirilen zamanın daha fazla olmasından kaynaklandığı düşünülmektedir.

Türkiye'de ve dünya'da *B. ovis* enfeksiyonun yaygınlığını belirlemek amacıyla bölgesel veya yöresel düzeyde yapılmış çok sayıda serolojik ve moleküler çalışma vardır (Yeruham ve ark 1995, Sevinç ve Dik 1996, Dumanlı ve ark 1997, Sayın ve ark 1997, Ferrer ve ark 1998b, Aktaş ve ark 2001, Emre ve ark 2001, Çiçek ve ark 2004, Aktaş ve ark 2005, 2007, Hashemzadeh Farhang ve ark 2006, İnci ve

ark 2010, Ekici ve ark 2012, Aydın ve ark 2013, Haghi ve ark 2013, Renneker ve ark 2013, Esmailnejad ve ark 2014, Özübek ve ark 2017, Zhou ve ark 2017). Küçükbaş hayvan yetiştiriciliğinde ciddi ekonomik kayıplar oluşturan babesiosis Türkiye'de neredeyse tüm bölgelerde görülmektedir. Fakat hastalığın seroprevalansı bölgelere göre değişiklikler göstermektedir. Günümüze kadar koyun babesiosisinin serolojik teşhisi amacıyla ELISA ve IFA testleri yaygın olarak kullanılmıştır (Ekici ve ark 2012).

Türkiye'nin farklı yerlerinden rastgele seçilen koyunlardan toplanan serum örneklerinin serolojik yöntemlerle incelenmesi ile *B. ovis*-spesifik antikorların yaygınlığının %32 ile %80 arasında değiştiği bildirilmiştir. Klinik vakaların şu anki gerçek yoğunluğunu tahmin etmek vaka kayıt sistemlerinin olmayışı nedeniyle zordur (Sevinç ve Xuan 2015). Fakat Sevinç ve ark (2013a) Konya'da yaptıkları bir çalışma ile 2011 yılının Haziran ve Temmuz aylarında 850 koyunun bulunduğu sadece iki koyun sürüsünde toplam 122 (%14.35) adet akut klinik olgu ile karşılaşmışlar ve bu hayvanların 15 tanesinin yoğun tedaviye rağmen kurtarılamadıklarını bildirmişlerdir.

Türkiye'de *B. ovis*'in koyunlarda ELISA yöntemi ile teşhisi ilk defa 1991 yılında yürütülen bir çalışmayla yapılmıştır. Bu çalışmada ELISA testinde antijen olarak sığır *Babesia* etkenlerinden birisi olan *B. bovis*'ten köken alan sentetik antijenler (11C5) kullanılmıştır (Duzgun ve ark 1991). Bu çalışmada ise *B. ovis*'e karşı oluşmuş spesifik antikorları tespit etmek amacıyla, laboratuvar ortamında rekombinant teknikler ile *B. ovis* merozoitleri kullanılarak üretilen rBoSA1 proteini antijen olarak kullanılmıştır.

Yapılan serolojik çalışmalara göre Aktaş ve ark (2001) Malatya yöresi koyunlarında ELISA testi ile inceledikleri örneklerin %55.9'unu serolojik olarak pozitif bulmuşlardır. Bu oranı bir yaşına kadar olan hayvanlarda %49.2, bir yaşından büyüklerde ise %59 olarak belirlemişlerdir. Dumanlı ve ark (1997) ELISA testiyle koyunların %45.0'inin seropozitif olduğunu belirlemişlerdir. Ayrıca enfeksiyonun 1-12 aylık koyunlarda %24.3, 1 yaşından büyüklerde ise %47.6 olduğunu belirtmişlerdir. Emre ve ark (2001) Urfa ve etrafında yapmış oldukları çalışmada ELISA testiyle 607 koyuna ait serum örneklerinin 249'unda (%41.02) anti *B. ovis* antikorları ile karşılaşmışlar ve Urfa ve çevresinde koyun babesiosisinin subklinik

seyir gösterdiği ve endemik babesiosis vakaları ile her zaman karşılaşılabilceğini belirtmişlerdir. Afyon'da yapılan bir çalışmada ELISA testi ile *B. ovis*'in seroprevalansı %51.96 olarak tespit edilmiştir. (Çiçek ve ark 2004). Sevinc ve Dik (1996) Konya merkez ve birkaç ilçesinde koyunlardan toplanan serum örneklerini ELISA testi ve mikroskopik muayene yöntemleriyle incelemişlerdir. ELISA testi ile incelenen kan serumu örneklerinin %42.14'ünde *B. ovis*'e spesifik antikorlara rastlamışlardır. Aynı bölgede yürütülen başka bir çalışmada IFA testi ile incelenen serum örneklerinin %42.15'i (843/2000) pozitif bulunmuştur. Seropozitiflik oranı 0-3, 4-6, 6-9, 10-12 ve >12 aylık gibi değişik yaş gruplarında sırasıyla %31.90, %31.64, %47.69, %40.22 ve %52.99 olarak belirlenmiştir (Ekici ve ark 2012). Sayın ve ark (1997) Türkiye'nin farklı bölgelerinden topladıkları örnekleri IFA testiyle incelemişler ve Karadeniz Bölgesi'nde %71.6, İç Anadolu Bölgesi'nde %70.9, Ege Bölgesi'nde %80.2 ve Doğu Anadolu Bölgesi'nde ise %55.7'lik bir seropozitiflik tespit ederek *B. ovis* enfeksiyonunun Türkiye genelinde endemik olduğunu belirtmişlerdir. Çakmak ve ark (1991) Samsun yöresinde yapmış oldukları çalışmada IFA testi ile 141 koyuna ait serum örneğinin 101'ini (%71.63) *B. ovis* yönünden seropozitif olarak değerlendirmişlerdir.

Hashemzadeh Farhang ve ark (2006) *B. ovis* ile enfekte eritrositlerden elde ettikleri antijenleri kullanarak bir ELISA tekniği geliştirmişler ve bu tekniği *B. ovis*'e karşı şekillenen antikorları tespit etmek amacıyla kullanmışlardır. Geliştirmiş oldukları ELISA tekniği ile İran'ın Huzistan eyaletinde inceledikleri 1000 adet koyun serumunun %47.5'inde *B. ovis* spesifik antikorları tespit etmişlerdir. İsrail'de yapılan bir çalışmada IFA testiyle erkek koyunların %84.5'i, dişi koyunların ise %88.9'unda seropozitiflik belirlenmiştir (Yeruham ve ark 1995). Ferrer ve ark (1998b) İspanya'da yapmış oldukları bir çalışmada IFA testiyle 2174 koyun serum örneğinin 133'ünde (%6.1) seropozitiflik tespit etmişlerdir. Tavassoli ve Rahbari (1998) İran'da yapmış oldukları çalışmada IFA testiyle koyunlarda *B. ovis*'in seroprevalansını %36 olarak belirlemişlerdir. Enfeksiyon oranını iki yaşın altındaki koyunlarda %35.9, iki yaşın üzerindeki koyunlarda ise %38.87 olarak tespit etmişlerdir.

Karadeniz Bölgesi'ndeki bazı illerde küçük ruminantlarda *Babesia* ve *Theileria* etkenlerinin moleküler teşhisi yapılmış ve koyunların %0.58'inde *B. ovis* tespit edildiği bildirilmiştir. Çalışmada Kastamonu, Samsun ve Tokat illerinde *B. ovis* tespit edilmiştir (Aydın ve ark 2013). İnci ve ark (2010) Türkiye'nin İç

Anadolu Bölgesi'nde yer alan Sivas, Yozgat ve Kayseri illerinden topladıkları 573 (421 koyun, 152 keçi) adet numunede moleküler olarak *B. ovis*'in prevalansını koyunlarda %2.9, keçilerde ise %2 olarak belirlemişlerdir. Toplamda ise %2.6'lık bir moleküler prevalans tespit etmişlerdir. Aktaş ve ark (2005) PCR tekniği ile Türkiye'nin doğusunda koyun ve keçilerde *B. ovis*'in yaygınlığını %21.42 olarak tespit etmişlerdir. Yine Aktaş ve ark (2007) aynı bölgede PCR tekniği ile inceledikleri koyun kan numunelerinin %10.66'sında, keçi kan numunelerinin ise %1'inde *B. ovis* teşhis etmişlerdir. Çalışmada *B. ovis*'in prevalansı koyun ve keçiler arasında istatistiki açıdan önemli bulunmuştur. Diğer yandan koyunlarda değişik yaş grupları arasında *B. ovis*'in prevalansı istatistiki açıdan anlamsız bulunmuştur. Zhou ve ark (2017) PCR ile İç Anadolu Bölgesi'ndeki koyun ve keçilerde *B. ovis* enfeksiyonunu %5,2 olarak tespit etmişlerdir. Aynı çalışmada *A. ovis* %60, *T. ovis* ise %35.9 olarak tespit edilmiş ve bu etkenlerin ikili ve üçlü şekilde oluşturdukları koenfeksiyonları ise %30.6 olarak belirlemişlerdir. Özübek ve Aktaş (2017) RLB tekniği ile Adana, Gaziantep ve Adıyaman illerinde koyun ve keçilerden toplamış oldukları kan numunelerinde *B. ovis*'in prevalansını %5.4 olarak tespit etmişlerdir. Çalışmada *B. ovis* ile *T. ovis*'in miks enfeksiyonlara da sebep olduğu belirtilmiştir. RLB ve PCR ile yapılan bir başka çalışmada, Türkiye'nin 18 farklı ilinden 1979 (1727 koyun, 252 keçi) küçük ruminanttan toplanmış olan materyaller kene kaynaklı kan parazitleri yönünden incelenmiştir. RLB tekniği ile *Babesia* spp. prevalansı diğer bölgelerden daha yüksek olmakla birlikte %7.3 ile Akdeniz Bölgesi'nde görülmüştür. Çalışmada *B. crassa* %4.0, *B. ovis* %0.4 ve *B. motasi* ise %0.1 oranlarında tespit edilmiştir. RLB ile Şırnak, Kütahya, İzmir ve Niğde illerinde *B. ovis* tespit edilmiştir. PCR analizinde %0.5'i tekli ve %4.9'u miks enfeksiyonlar şeklinde olmak üzere 106 enfeksiyon tespit edilmiştir. *B. ovis*'in prevalansının bölgeler arasında farklılıklar gösterdiği ve %9.9 ile prevalansının en yüksek olduğu bölgenin İç Anadolu Bölgesi olduğu belirtilmiştir. İllere göre bakıldığında ise *B. ovis*'in prevalansının en yüksek olduğu yerin %27.0 enfeksiyon oranı ile Afyon olduğu bildirilmiştir (Bilgiç ve ark 2017). Farklı ülkelerde de *B. ovis*'in moleküler prevalansının belirlenmesi amacıyla birçok çalışma yapılmıştır. Esmaeilnejad ve ark (2014) İran'da yaptıkları bir çalışmada PCR-RFLP tekniği ile *B. ovis*'in prevalansını %16.7 olarak tespit etmişlerdir. Haghi ve ark (2013) yine İran'da semi nested PCR ile 220 adet koyun ve keçiye ait örneklerin 10 tanesinde *B. ovis*, 1 tanesinde ise *B. motasi* varlığını tespit

etmişlerdir. Renneker ve ark (2013) Irak'ın Kürdistan Bölgesi'ndeki koyunlarda moleküler yöntemlerle *B. ovis*'in prevalansını %1.5 olarak tespit etmişlerdir.

Türkiye genelinde gerçekleştirilmiş olan bu çalışmada çok sayıda örneğin bir arada çalışılmasına ve otomasyonuna imkan tanıyan ve moleküler yöntemlere göre hem daha az maliyetli hem de kolay uygulanabilir olması nedeniyle epidemiyolojik çalışmalarda sıkça tercih edilen antikor tespitine dayalı serolojik yöntemlerden yararlanılmıştır. Çalışmada Türkiye genelinde ELISA ve IFA testleriyle tespit edilen seropozitiflik oranları birbirinden farklıdır. ELISA testiyle incelenen serum örneklerinin %29.89'unun pozitif olduğu, IFA testinde ise bu değerin daha yüksek (%46.16) olduğu tespit edilmiştir. Bu durumun ELISA testinde antijen olarak kullanılan *B. ovis*'e ait bir salgı proteini olan rBoSA1'den kaynaklandığı düşünülmektedir. Çünkü daha önce de bildirilmiş olduğu gibi rBoSA1'e karşı şekillenmiş olan spesifik antikorlar enfeksiyonun 7. ve 8. günlerinden başlayıp enfeksiyondan sonraki 2.5 aylık döneme kadar tespit edilebilir durumdadırlar (Sevinç ve ark 2015a). Oysa ki akut enfeksiyonun sonlarına doğru tespit edilebilir seviyelere gelen spesifik antikorlar enfeksiyondan sonra çok uzun süreler IFA testiyle tespit edilebilmektedirler (Habela ve ark 1990, Sevinç ve ark 2013b). Çalışmada tespit edilen seropozitifliğin IFA ve ELISA testlerine göre farklılık göstermesinin de bu sebepten ileri geldiği düşünülmektedir.

Koyunlarda babesiosis hastalığı Türkiye'de endemik olarak görülen bir hastalıktır. Hastalık etkenlerini taşıyan keneler Türkiye'de birçok bölgede bulunmakta ve özellikle de bu kenelerin aktivite gösterdikleri mevsimlerde babesiosise sıkça rastanmaktadır (Altay ve ark 2008, Sevinç ve Xuan 2015, Orkun ve ark 2016, Altay ve ark 2017). Saha şartlarında Akut babesiosis vakalarının teşhis ve tedavileri veteriner hekimler tarafından hastalığa spesifik klinik semptomlara bakılarak yapılmaktadır. Türkiye'de koyun babesiosisinin yaygınlığının belirlenmesi amacıyla birçok çalışma yapılmış ve farklı oranlarda seropozitiflikler tespit edilmiştir (Sevinç ve Dik 1996, Sayın ve ark 1997, Aktaş ve ark 2001, İnci ve ark 2002, Karatepe ve ark 2003, Saraylı ve ark 2006, Sevinç ve Xuan 2015).

Türkiye'de gerek sığırlarda ve gerekse de koyunlarda *Babesia* türlerinin yaygınlığı ile ilgili yapılmış birçok çalışma mevcuttur. Ancak, sığır ve koyun babesiosisinin endemik yapısının değişken mi veya sabit mi olduğuyla ilgili çalışma

sayısı oldukça yetersizdir. Çalışma sayısının yetersiz olmasının yanı sıra bu çalışmalar il düzeyinde olup geriye kalan illerle ilgili veya tüm Türkiye'yi kapsayan bir çalışma mevcut değildir. Türkiye 783.577 km²'lik büyük bir ülke olmasına rağmen yapılan çalışmalar genellikle İç Anadolu ve Doğu Anadolu bölgelerini kapsamaktadır. Bu nedenle tüm ülkeyi temsil eden araştırmalara ihtiyaç duyulmaktadır. Babesiosis ile ilgili yapılan çalışmaların yöresel düzeyden ziyade tüm Türkiye'yi kapsaması ve enfeksiyonun endemik yapısının belirlenmesi hem sığır hem de koyun yetiştiriciliğinde büyük ekonomik kayıplara neden olan bu enfeksiyona karşı korunmada aşıya ihtiyaç olup olmadığının ortaya konması açısından oldukça önemlidir (Ekici ve Sevinç 2011, Sevinç ve Xuan 2015).

Ekici ve Sevinç (2009) Konya bölgesinde yapmış oldukları bir çalışmada farklı yaş gruplarına ait 770 adet sığırdaki *B. bigemina*'nın IFA testi ile seroepidemiolojisini araştırmışlar ve endemik durumunu tespit etmişlerdir. Çalışmada 0-3 ay, 3-6 ay, 6-9 ay, 9-12 ay, 12-24 ay, 24-36 ay ve 36 aydan büyük sığırlardan materyal toplanmış ve sırasıyla bu yaş gruplarında seropozitiflik oranı %5.3, %14.3, %35.4, %74.8, %44.0, %39.8 ve %46.9 olarak tespit edilmiştir. Daha sonra endemik durumun belirlenmesi amacıyla her yaş grubu için inokulasyon oranları hesaplanmıştır. İnokulasyon oranları bütün gruplarda 0.005'ten düşük çıktığı için çalışmanın yapıldığı yerlerde *B. bigemina*'nın neden olduğu enfeksiyonun sığırlardaki endemik yapısının değişken olduğu ve bu yerlerde hastalığa karşı aşı uygulamalarına ihtiyaç duyulduğu belirtilmiştir. Çalışmada endemik instabil bulunan ilk üç yaş grubunda maternal antikorlar ve non-spesifik yaş direnci nedeniyle klinik enfeksiyon riskinin düşük olduğuna da dikkat çekilmiştir.

Yine Konya'da yapılan bir başka çalışmada (Ekici ve ark 2012) ise farklı yaş gruplarına ait koyunlardan serum örnekleri alınmış ve bu serumlar IFA testiyle anti-*B. ovis* antikorları yönünden incelenmişlerdir. İnceleme sonunda *B. ovis*'in seropozitifliği 0-3 aylık yaş grubunda %31.90, 4-6 aylık yaş grubunda %31.64, 6-9 aylık yaş grubunda %47.69, 10-12 aylık yaş grubunda %40.22 ve son olarak 12 aylıktan büyük koyunlarda ise %52.99 olarak tespit edilmiştir. Toplamda ise 2000 koyunun 843'ü (%42.15) anti-*B. ovis* antikorları bakımından pozitif bulunmuştur. *B. ovis* enfeksiyonunun koyunlardaki endemik durumunun belirlenmesi amacıyla her yaş grubu için inokulasyon oranları hesaplanmıştır. İnokulasyon oranları bütün yaş gruplarında 0.005'ten düşük çıktığından dolayı *B. ovis*'in endemik yapısı çalışmanın

yapıldığı Konya bölgesinde instabil olarak değerlendirilmiştir. Buradan yola çıkılarak Türkiye, İran, İsrail ve İspanya gibi ülkeler için önemli bir yere sahip koyun babesiosisine karşı hayvanlarda immünite oluşturmak amacıyla aşı protokolüne ve aşı geliştirme çalışmalarına ihtiyaç olduğu belirtilmiştir. Ayrıca benzer çalışmaların Türkiye'nin diğer bölümlerinde de yapılması gerektiğine dikkat çekilmiştir.

Ekici ve ark (2012) yapmış oldukları çalışmanın sonunda Konya yöresindeki koyunlarda *B. ovis*'in endemik yapısını instabil olarak tespit etmişlerdir. Yaş gruplarında belirlenen enfeksiyon oranına göre tüm gruplar instabil bulunmasına rağmen 0-3 aylık yaş aralığındaki kuzular maternal antikorlar ve doğal yaş direnciyle korunduklarından bu hayvanlarda klinik hastalık tablolarının oluşması ihtimalinin düşük olduğu ifade edilmiştir. Bu yaş grubunun üzerindeki diğer dört grupta da seropozitiflik ve inokulasyon oranları endemik stabilite limitinin altında olması dolayısıyla daha yaşlı olan bu hayvanların çoğunun enfeksiyonlara duyarlı olacakları belirtilmektedir. En yüksek seropozitiflik oranı 12 aylıktan büyük hayvanlarda görülmüştür. Bu durum ise bu hayvanların enfekte kenelerle enfeste oldukları ve zamanla da antikor titrelerinin arttığı gerçeğiyle açıklanmıştır. Fakat kenelere maruz kalma düzeyinin endemik stabilitenin oluşmasını sağlamak için yetersiz kaldığı, bu nedenle kuzuların her kene sezonundan önce 3 aylık yaştan itibaren aşılansması gerektiği ifade edilmiştir. Ancak günümüzde *B. ovis* enfeksiyonlarından korunma amacıyla kullanılan mevcut bir aşı bulunmamaktadır.

Türkiye'nin bütün illerinden üç farklı yaş grubundan örneklerin toplandığı bu çalışmada da *B. ovis*'in koyunlardaki endemik yapısı instabil olarak bulunmuştur. Türkiye genelinde 0-6 aylık yaş grubunda IFA testiyle enfeksiyon oranı %31.7, 6-12 aylık yaş grubunda %33.6 ve 12 aydan büyük hayvanlarda ise enfeksiyon oranı %52.8 olarak bulunmuştur. Endemik yapının belirlenmesi amacıyla her grup için inokulasyon oranları hesaplanmış ve her grup için bu değer minimum değer olan 0.005'ten düşük bulunmuştur. Bu da Türkiye genelinde her üç grup için de koyunlarda *B. ovis*'in endemik durumunun instabil olduğunu göstermektedir. Dolayısıyla Türkiye'de koyunlarda *B. ovis*'in sebep olduğu enfeksiyonlara karşı koruyucu bağışıklık oluşturmak ve hastalıklardan ileri gelen ekonomik kayıpları önlemek için aşı uygulamalarına ihtiyaç olduğu sonucuna varılmıştır. Çalışmada 0-6 aylık yaş gruplarına bölgesel olarak bakıldığında İç Anadolu Bölgesi (h: 0.0072), Doğu Anadolu Bölgesi (h: 0.0087), Ege Bölgesi (h: 0.0098) ve Akdeniz bölgelerinde

(h: 0.0055) inokulasyon oranları 0.005 değerinden yüksek bulunmuştur. Bu durumun özellikle 3 aylığa kadar olan hayvanlarda non-spesifik doğal direnç ve kolostrum aracılığı ile alınan maternal antikorlardan kaynaklanan pasif immünite ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Ayrıca bu grupta endemik instabil olan daha yaşlı grupların aksine maternal antikorlar ve non-spesifik yaş direnci nedeniyle klinik enfeksiyon oluşma riskinin daha düşük olduğu düşünülmektedir.

Türkiye kene faunası her geçen gün büyüme eğilimindedir. Aydın ve Bakırcı (2007) yapmış oldukları derlemede Türkiye'de 28'i ixodidae ailesinden olmak üzere 32 kene türünün bulunduğunu bildirmişlerdir. Daha sonra yapılan benzer bir derlemede ise İnci ve ark (2016c) Türkiye'de 8'i yumuşak kene, 39'u sert kene olmak üzere toplamda 47 kene türünün bulunduğunu bildirmişlerdir.

Türkiye'de farklı bölge ve illerde koyunlarda bulunan keneler ve bu kenelerin yayılışlarıyla ilgili çalışmalar yapılmış ve birçok çalışmada *B. ovis*'in vektörlüğünü yapan başta *Rh. turanicus* ve *Rh. bursa* olmak üzere birçok kene türünün varlığı belirlenmiştir (Çakmak ve ark 1991, Sevinç ve Dik 1996, İnci ve ark 1998, Yukarı ve Umur 2002, İnci ve ark 2003, Çiçek ve ark 2004, Yay ve ark 2004, Mamak ve ark 2006, Aktaş ve ark 2007, Sayın ve ark 2009, Yılmaz ve Değer 2011, Aydın ve ark 2012, Arserim ve Mete 2012, İça ve Özkan 2015, Orkun ve ark 2016, Altay ve ark 2017, Özübek ve Aktaş 2017, Eser ve Çiçek 2018). Çakmak ve ark (1991) Samsun yöresinde yapmış oldukları çalışmada koyunlardan topladıkları keneleri *I. ricinus*, *Rh. bursa*, *Rh. turanicus*, *Hae. parva* ve *B. annulatus* olarak teşhis etmişlerdir. Sevinç ve Dik (1996) Konya yöresinde *B. ovis* ile enfekte koyunlarda *Rh. turanicus* ve *Rh. bursa* türü keneler ile karşılaşmışlar ve Nisan-Ağustos ayları arasındaki dönemde bu kenelerin aktivite gösterdiklerini belirtmişlerdir. Çalışmada 723 koyunun yaklaşık %20'si farklı kene türleri ile enfeste bulunmuştur. *Rh. turanicus* ve *Rh. bursa* dışında yine sert kenelerden *Rh. sanguineus*, *Hae. punctata*, *Hae. otophila*, *D. niveus* ve argasid kenelerden *Ornithodoros lahorensis* teşhis edilmiştir. Üzerinde kene bulunan koyunların %67.65'i serolojik olarak anti-*B. ovis* antikorları yönünden pozitif bulunmuştur. İnci ve ark (1998) Çankırı yöresinde yapmış oldukları çalışmada koyun ve keçilerden topladıkları keneleri *Rh. bursa*, *Rh. turanicus*, *Hae. sulcata*, *Hae. parva*, *Hae. punctata*, *H. marginatum* ve *D. niveus* olarak teşhis etmişlerdir. Emre ve ark (2001) Urfa'da yaptıkları bir çalışmada *Rh. turanicus*, *Hae. sulcata*, *H. excavatum*, *Hae. parva* ve *Rh. sanguineus*'un koyunlarda kene enfestasyonlarına

sebepler olduklarını tespit etmişlerdir. Yukarı ve Umur (2002) Burdur yöresindeki koyunlarda *O. lahorensis*, *I. ricinus*, *H. excavatum*, *D. marginatus*, *D. niveus*, *Hae. parva*, *Rh. turanicus* ve *Rh. bursa*'nın varlıklarını tespit etmişlerdir. Araştırmanın yapıldığı bir yıllık dönemde koyunlarda kene enfestasyonu oranı (%25.4) sığır (%21.8) ve keçilere (%15.8) oranla daha yüksek bulunmuştur. Ayrıca koyunlardan toplanan kenelerin %71.9'unu *Rh. turanicus*'ların oluşturduğu ve bunu *Rh. bursa*'nın (%10.9) takip ettiği belirtilmiştir. İnci ve ark (2003) Kayseri yöresinde yürüttükleri bir çalışmada koyun ve keçilerde ergin *Rh. turanicus*, *Rh. bursa*, *Rh. sanguineus*, *H. marginatum*, *Hae. otophila*, *Hae. parva*, *Hae. sulcata* ve *D. niveus* tespit etmişlerdir. Ayrıca *Rhipicephalus* cinsine ait nifler ile de karşılaşmışlardır. Koyunlardan toplanan kenelerin yarıdan fazlasını (%55.30) *Rh. sanguineus*'un oluşturduğunu ve bunu *Rh. bursa*, *Rh. turanicus* ve *Hae. sulcata*'nın takip ettiğini tespit etmişlerdir. Çiçek ve ark (2004) Afyon ve çevresi koyunlarında *B. ovis*'in seroprevalansını belirlemek için yapmış oldukları çalışmada koyunlardan toplamış oldukları keneleri *Rh. sanguineus*, *Rh. bursa* ve *Rh. turanicus* olarak teşhis etmişlerdir. Ayrıca *Hyalomma* cinsine ait olduğu belirlenen nimflere de rastlamışlardır. Yay ve ark (2004) Kayseri'de yapılan bir başka çalışmada 1245 koyunun 263'ünde (%21) ve 512 sığırın 87'sinde (%17) kene enfestasyonu tespit etmişlerdir. Toplamda sığır ve koyunlardan 2064 adet kene toplamışlardır. Çalışmada 10 adet sert ve bir adet de yumuşak kene teşhis edilmiş ve bu keneler *Rh. turanicus*, *Rh. bursa*, *Rh. sanguineus*, *B. annulatus*, *H. anatolicum*, *H. detritum*, *H. excavatum*, *D. marginatus*, *Hae. parva*, *Hae. sulcata* ve yumuşak kenelerden *O. lahorensis* olarak tanımlanmıştır. Kenelerin görülme sıklıklarına bakıldığında ise *Rh. turanicus*'un (%52) diğer kenelere oranla daha fazla görüldüğü belirtilmiştir. Mamak ve ark (2006) Sivas'ın Zara yöresinde yapmış oldukları bir çalışmada *D. marginatus*, *D. niveus*, *Hae. concinna*, *Hae. parva*, *H. marginatum* ve *Rh. bursa* türlerinin koyunlarda kene enfestasyonlarına yol açtıklarını bildirmişlerdir. Çalışmada koyunlarda sıkça enfestasyonlara sebep olan diğer *Rhipicephalus* türlerine rastlanmamıştır. Aktaş ve ark (2007) 300 koyun ve 100 keçiden topladıkları 510 adet keneyi morfolojik olarak incelemişler ve kenelerin *Rhipicephalus* cinsine ait *Rh. bursa* ve *Rh. turanicus* türü keneler olduklarını belirlemişlerdir. Sayın ve ark (2009) Orta Anadolu (Ankara, Çankırı, Aksaray), Doğu Anadolu (Elazığ, Van, Bingöl) ve Güney Anadolu (Mersin) bölgelerindeki koyun ve keçilerde *Rh. bursa*, *Rh. turanicus*, *Hae. sulcata*, *Hae. punctata*, *Hae. parva*, *D. marginatus*, *D. niveus*, *H. marginatum* ve *O. lahorensis* türlerini teşhis etmişlerdir.

Genel toplamda *Rh. turanicus* %40.20, *Rh. bursa* %31.17 oranlarında tespit edilmiş olup, bu oranlar sadece koyunlar düşünüldüğünde *Rh. turanicus* için %60.35 ve *Rh. bursa* için de %22.17 olarak belirlemişlerdir. Yılmaz ve Değer (2011) Van'a bağlı Erciş ilçesinde koyun ve sığırların kene türleri ve bu kenelerin mevsimsel dağılımlarını belirledikleri bir çalışmada koyunların yaklaşık %70'inin kenelerle enfeste olduğunu tespit etmişlerdir. Çalışmada koyunlarda 13, koyunların barındıkları yerlerde 1 ve sığırlarda 12, toplamda ise 5 farklı cinste 14 tür kene teşhis etmişlerdir. Çalışmada teşhis edilen kene türleri; *D. niveus*, *D. marginatus*, *Hae. parva*, *Hae. punctata*, *Hae. sulcata*, *Rh. bursa*, *Rh. turanicus*, *Rh. sanguineus*, *H. anatolicum*, *H. aegyptium*, *H. marginatum*, *H. excavatum*, *O. lahorensis* ve *Argas persicus*'dur. Aydın ve ark (2012) Karadeniz Bölgesi'nde yedi farklı ilde 2161'i koyun, 447'si keçi olmak üzere toplam 2608 küçükbaş hayvanı kene enfestasyonları yönünden incelemişlerdir. Çalışmada 665'i koyun, 147'si keçi olmak üzere 812 küçükbaş hayvan kenelerle enfeste bulunmuştur. Toplanan 2797 adet kenenin %28.63'ü *Rh. turanicus*, %22.59'u *Hae. parva*, %18.26'sı *Rh. bursa*, %16.55'i *D. marginatus*, %3.32'si *Rh. sanguineus*, %2.46'sı *I. ricinus*, %2.35'i *Hae. punctata*, %2.21'i *H. marginatum*, %1.39'u *Hae. sulcata*, %1.17'si *H. excavatum*, %0.53'ü *Hae. concinna* ve %0.46'sı *H. detritum* olarak identifiye edilmişlerdir. Koyunlardaki enfestasyon oranı ise %30.77 olarak belirlenmiştir. Arserim ve Mete (2012) Diyarbakır ve çevresinde sığır, koyun ve keçilerden topladıkları keneleri *Hae. sulcata*, *Hae. parva*, *Hae. punctata*, *H. anatolicum*, *H. marginatum*, *H. excavatum*, *Rh. sanguineus*, *Rh. bursa* ve *Rh. turanicus* olarak teşhis etmişlerdir. İça ve Özkan (2015) Kütahya'da yapılan bir çalışmada büyük ve küçük ruminantlardan topladıkları keneleri *I. hexagonus*, *I. ricinus*, *Rh. annulatus*, *H. marginatum*, *D. marginatus*, *Hae. parva*, *Hae. punctata*, *Hae. sulcata*, *Rh. sanguineus*, *Rh. turanicus* ve *Rh. bursa* olarak teşhis etmişlerdir. Çalışmada enfestasyonlara sebep olan keneler arasında ilk sırada *Rh. sanguineus*'un yer aldığı bildirilmiştir. Orkun ve ark (2016) Ankara merkezli yapmış olduğu çalışmada Anadolu yaban koyunlarından (*Ovis gmelinii anatolica*) toplamış oldukları 2178 adet kenenin *Rh. bursa* ve *H. excavatum* türlerine ait olduğunu tespit etmişlerdir. Bu kenelerde moleküler tekniklerle *B. ovis*'in varlığını araştırmışlar ve hem *Rh. bursa* hem de *H. excavatum* kene havuzlarında etkenin varlığını tespit etmişlerdir. Altay ve ark (2017) Sivas merkez ve ilçelerinde yürütmüş oldukları çalışmada toplam 309 koyun ve keçiden 478 adet kene toplamışlar ve keneleri *Rh. bursa*, *Hae. sulcata*, *H. marginatum*, *H. detritum* ve *D. marginatus*

olarak tanımlanmışlardır. Özübek ve Aktaş (2017) 590 adet küçük ruminantın 185 (%31.4) tanesinin en az bir kene türü ile enfeste olduğunu tespit ettikleri çalışmada hayvan başına düşen kene sayısının 1 ile 7 arasında olduğunu belirlemişlerdir. Çalışmada 47 küçük ruminantın *Rh. bursa* ve *Rh. turanicus* ile enfeste olduğu tespit edilmiştir. Teşhis edilen keneler içerisinde *Rh. bursa* (%63.4) ve *Rh. turanicus* (%32.6) diğer kene türlerine oranla baskın bulunmuştur. Bu türlerin dışında *H. anatolicum*, *H. excavatum* ve *Hae. parva* da tespit edilmiştir. Eser ve Çiçek (2018) Afyon'da yaptıkları bir çalışmada koyunlardan 7347 adet kene toplamışlar ve bu keneleri *Rh. sanguineus*, *Rh. bursa*, *Rh. turanicus*, *H. marginatum*, *H. detritum*, *D. niveus*, *D. marginatus*, *Hae. parva*, *Hae. sulcata*, *Hae. punctata* ve *O. lahorensis* olarak teşhis etmişlerdir. Çalışmada *Rh. sanguineus*, *Rh. bursa*, *Rh. turanicus*, *D. niveus* ve *Hae. parva*'nın diğer kene türlerine kıyasla daha fazla görülmüştür.

Tarafımızdan yapılan bu kapsamlı çalışmanın amaçlarından bir tanesi de Türkiye'nin farklı şehirlerindeki koyunlardan toplanan kenelerin tür teşhislerini yapmak ve gelecekte bu konularla ilgili yapılacak çalışmalara fayda sağlayabilecek veriler elde etmektir. Bu doğrultuda çalışmanın saha aşamasında kan numunesi alınan koyunlar kene enfestasyonu yönünden muayene edilmiştir. Araştırmada 24 (Aksaray, Ankara, Antalya, Ardahan, Aydın, Batman, Burdur, Bursa, Çorum, Denizli, Isparta, İzmir, Kahramanmaraş, Kayseri, Kırşehir, Konya, Manisa, Muğla, Nevşehir, Niğde, Sivas, Uşak, Yalova, Yozgat) farklı ilden toplam 1575 adet sert kene toplanmıştır. Materyallerin toplandığı sürede herhangi bir yumuşak kene ile karşılaşılmamıştır. Yapılan stereomikroskopik incelemeler sonucunda toplanan kenelerin *Rh. turanicus*, *Rh. bursa*, *Rh. sanguineus*, *H. marginatum*, *H. excavatum* ve *D. marginatus* oldukları tespit edilmişlerdir. Tür teşhisleri yapılan keneler içerisinde *Rh. turanicus*'un sayıca diğerlerinden daha fazla olduğu görülmüştür. Kenelerin toplandığı iller göz önüne alındığında Ardahan haricinde diğer bütün illerde bu kene türüne rastlanmıştır. Çalışmada süresince Aksaray'da 91 (%5.78), Ankara'da 41 (%2.60), Antalya'da 1 (%0.06), Ardahan'da 1 (%0.06), Aydın'da 45 (%2.86), Batman'da 182 (%11.56), Burdur'da 4 (%0.25), Bursa'da 4 (%0.25), Çorum'da 141 (%8.95), Denizli'de 340 (%21.59), Isparta'da 34 (%2.16), İzmir'de 37 (%2.35), Kahramanmaraş'ta 34 (%2.16), Kayseri'de 95 (%6.03), Kırşehir'de 5 (%0.32), Konya'da 210 (%13.33), Manisa'da 80 (%5.08), Muğla'da 75 (%4.76), Nevşehir'de 24 (%1.53), Niğde'de 9 (%0.57), Sivas'da 68 (%4.32), Uşak'ta 17 (%1.08), Yalova'da 2 (%0.13) ve Yozgat'da

35 (%2.22) adet kene toplanmıştır. Toplanan kenelerin 950 (%60.32) tanesinin erkek, 625 (%39.68) tanesinin ise dişi keneler oldukları belirlenmiştir. Toplanan 1575 adet kenenin 1431 (%90.86) tanesi *Rh. turanicus*, 68 (%4.32) tanesi *Rh. bursa*, 3 (%0.19) tanesi *Rh. sanguineus*, 68 (%4.32) tanesi *H. excavatum*, 4 (%0.25) tanesi *H. marginatum* ve 1 (%0.06) tanesi ise *D. marginatus* olarak identifiye edilmiştir. Kene çeşitliliği açısından en zengin illerin Isparta ve Konya oldukları görülmüştür. Her iki ilde de *Rh. bursa*, *Rh. turanicus*, *H. excavatum* ve *H. marginatum* türü kenelerin varlığı belirlenmiştir.

Bu çalışmada toplanan kene sayısı Türkiye'nin farklı yerlerinde il veya bölgesel tabanlı bazı çalışmalarda toplanan kene sayısından az (Yukarı ve Umur 2002, Yılmaz ve Değer 2011, Aydın ve ark 2012, Arsenim ve Mete 2012, Orkun ve ark 2016, Eser ve Çiçek 2018), yapılan diğer bazı çalışmalara göre ise fazladır (Çakmak ve ark 1991, Sevinç ve Dik 1996, İnci ve ark 1998, Emre ve ark 2001, İnci ve ark 2003, Çiçek ve ark 2004, Yay ve ark 2004, Aktaş ve ark 2007, Sayın ve ark 2009, İça ve Özkan 2015, Altay ve ark 2017, Özübek ve Aktaş 2017). Bu araştırmada toplanan kenelerin birçoğu kenelerin daha fazla görüldüğü yaz aylarında toplanmıştır. Sonbahar aylarında materyal toplanan illerde kene enfestasyonları ile neredeyse hiç karşılaşılammıştır. Hatta Ağustos ayında da materyal toplanan koyunlarda kene enfestasyonlarına çok az sayıda rastlanmıştır. Ağustos ayında Akdeniz bölgesinin bir kısmından ve Güneydoğu Anadolu bölgesinden materyal toplanmış ve buralarda sadece Kahramanmaraş ve Batman'da kene enfestasyonları ile karşılaşılmasıdır. Eylül ayında ise Doğu Karadeniz ve Doğu Anadolu illerinden materyal toplanmış ve bu ay içerisinde sadece Ardahan'da bir koyunda kene enfestasyonuna rastlanmıştır. Çalışma alanının çok geniş olması ve asıl kenelerin yoğun olarak görüldüğü yaz aylarında sadece birkaç bölgeden materyal toplanabilmesi sebebiyle bu araştırmada toplanan kene sayısı bazı çalışmalara göre düşük bulunmuştur. Bu duruma hayvan yetiştiriciliği, hastalıkları ve korunma yollarıyla ilgili her geçen gün bilinçlenen hayvan sahiplerinin özellikle ilkbahar ve yaz aylarında kene mücadelelerini yapmalarının da katkısı olduğu düşünülmektedir. Bunların dışında çalışmadaki kene sayısı il veya bölge tabanlı yürütülen birçok çalışmaya göre de fazla bulunmuştur. Bunun nedeni olarak da araştırmada incelenen hayvan sayısının çokluğundan olduğu düşünülmektedir.

5. SONUÇ VE ÖNERİLER

Babesia ovis'den kaynaklanan babesiosis vakalarının Türkiye'nin birçok bölgesinde koyunlarda yaygın bir şekilde görüldüğü belirlenmiştir. Çalışma süresince Türkiye'nin bütün illerinden 4115 adet koyuna ait kan frotilerinin 40'ında (%0.97) mikroskopik olarak *Babesia* spp. tespit edilmiştir. Mikroskopik bakının yanısıra serum örnekleri ELISA ve IFA testleri ile de incelenmişlerdir. *B. ovis*'e ait rekombinant bir protein olan rBoSA1 proteinin antijen olarak kullanıldığı ELISA testinde 1230 serum örneğinde (%29.89) seropozitiflik tespit edilmiştir. IFA testinde de 2023 serum örneği (%49.16) spesifik antikorlar açısından pozitif olarak değerlendirilmiştir.

Muayene edilen koyunlarda seropozitiflik yaş gruplarına göre farklılık gösterse de hem ELISA testinde (%30.8) hem de IFA testinde (%52.8) 12 aylıktan büyük hayvan gruplarında diğer gruplara göre daha yüksek bulunmuştur.

Türkiye geneli düşünüldüğünde her üç yaş grubu da hastalık açısından endemik olarak instabil bulunmuştur. Bu durum Türkiye'deki koyunların büyük bir kısmının *B. ovis*'in oluşturduğu enfeksiyona duyarlı olduğunu göstermektedir. Bölgesel olarak bakıldığında İç Anadolu, Doğu Anadolu, Ege ve Akdeniz bölgelerinde inokulasyon oranları 0.005'den büyük bulunmuştur. Bu durum bu bölgelerde 0-6 aylık yaş grubunda endemik yapının stabil olduğunu göstermektedir. Bunun özellikle üç aylığa kadar olan hayvanlarda non-spesifik doğal direnç ve kolostrum aracılığı ile alınan maternal antikorlardan kaynaklanan pasif immünite ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Bu gruplardaki koyunların *B. ovis* ile enfekte kenelere maruz kalması durumunda akut babesiosis'in ortaya çıkma ihtimali düşüktür. Yapılan bu çalışma Türkiye genelinde koyunlarda *B. ovis*'in endemik durumunu belirlemeye yönelik oldukça kapsamlı ve ilk çalışma olması bakımından önem taşımaktadır.

Bu çalışma ile Türkiye'de *B. ovis*'in endemik yapısının instabil olduğu belirlenmiş ve koyunlarda şiddetli enfeksiyonlara sebep olan, gerek hayvan ölümleri gerekse de tedavi harcamaları yoluyla ülke ekonomisine önemli derecede zarar veren babesiosise karşı korunmada etkili bir aşıya ihtiyaç olduğu belirlenmiştir. Dünya'da ve Türkiye'de *B. ovis*'e karşı korunmada kullanılan ticari bir aşı henüz

geliştirilmemiştir. Bundan dolayı en kısa sürede aşı geliştirmeye ilgili adımların atılması önerilmektedir.

Son yıllarda *B. ovis*'e ait BoSA1, BoSA2 ve BoSPD gibi rekombinant teknolojiler sayesinde laboratuvar ortamında üretilen parazite ait çeşitli salgı ve yüzey proteinleri bu tür aşılarda geliştirilmesi noktasında umut verici görünmektedir. *B. ovis* ile ilgili biyoteknolojik çalışmaların devam ettirilerek daha fazla rekombinant protein üretimi ve sonunda da babesiosis'e karşı korunmada subunit protein aşılarda geliştirilmesi hastalığın meydana getirdiği kayıpların önlenmesi açısından oldukça önemlidir.

Koyunlarda *B. ovis* enfeksiyonunun yaygınlığıyla ilgili epidemiyolojik veriler elde etmek amacıyla klinik ve mikroskopik yöntemlerin yanı sıra ELISA ve IFA testi gibi serolojik yöntemlerin de kullanılması gerektiği belirlenmiştir. Özellikle otomasyona ve çok sayıda örneğin bir arada incelenmesine izin veren serolojik yöntemlerin epidemiyolojik çalışmalarda önemi ortaya çıkmıştır. Bu çalışma, ELISA testinde antijen olarak laboratuvar ortamında üretilen rBoSA1 proteinin kullanılması açısından dünyada ve Türkiye'de bu konuyla ilgili yapılan diğer çalışmalardan farklılık göstermektedir. rBoSA1 ile ilgili yapılan çalışmalar bu proteinin enfeksiyon sırasında enfekte eritrositlerin içinde bol miktarda bulunduğunu ortaya koymuştur. İmmunoreaktif proteinler enfeksiyonlara karşı subunit aşı geliştirme çalışmalarının temel elemanlarıdır. Bu nedenle bu çalışma ileride yapılması planlanan subunit aşı geliştirme çalışmalarına başlanması açısından aydınlatıcı olacaktır.

Çalışma süresince kan alınan koyunlar kene enfestasyonu yönüyle de incelenmiş ve bulunan keneler laboratuvar ortamında tür düzeyinde teşhis edilmişlerdir. Toplanan 1575 adet kenenin tamamının ixodidae ailesinden olduğu tespit edilmiştir. Kenelerin 1431 (%90.86) tanesi *Rh. turanicus*, 68 (%4.32) tanesi *Rh. bursa*, 3 (%0.19) tanesi *Rh. sanguineus*, 68 (%4.32) tanesi *H. excavatum*, 4 (%0.25) tanesi *H. marginatum* ve 1 (%0.06) tanesi ise *D. marginatus* olarak tanımlanmıştır. Türkiye'de koyunlarda enfestasyonuna yol açan keneler içerisinde ilk sırada *Rh. turanicus*'un geldiği belirlenmiştir. Bu nedenle hastalıkların ve kene enfestasyonlarının önlenmesi için kenelerin aktivite göstermeye başladığı

ilkbahar aylarından itibaren uygun akarisitler ile kene m¼cadelesinin periyodik olarak uygulanması tavsiye edilmektedir.



6. KAYNAKLAR

- Abdigoudarzi M, 2013. Detection of naturally infected vector ticks (Acari: Ixodidae) by different species of *Babesia* and *Theileria* agents from three different enzootic parts of Iran. J Arthropod-Borne Dis. 7 (2), 164-172.
- Abdo J, Liu Z, Yin H, Kullman B, Ahmed JS, Seitzer U, 2010. Identification of clone-9 antigenic protein of *Theileria uilenbergi* and evaluation of its application for serodiagnosis. Parasitol Res. 107, 517-524.
- Aboulaila M, Sivakumar T, Yokoyama N, Igarashi I, 2010. Inhibitory effect of terpene nerolidol on the growth of *Babesia* parasites. Parasitol Int. 59 (2), 278-282.
- Akdemir C, 2001. Van yöresi koyunlarında bulunan kene türlerinin (fam: ixodidae) tespiti ve epidemiyolojisi üzerine araştırmalar. Doktora tezi, Van: Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü.
- Aktaş M, Altay K, Dumanlı N, 2005. Development of a polymerase chain reaction method for diagnosis of *Babesia ovis* infection in sheep and goats. Vet Parasitol. 133 (2005), 277-281.
- Aktaş M, Altay K, Dumanlı N, 2007. Determination of prevalence and risk factors for infection with *Babesia ovis* in small ruminants from Turkey by polymerase chain reaction. Parasitol Res. 100, 797-802.
- Aktaş M, Düzgün A, Babür C, 2001. Malatya yöresinde koyunlarda *Babesia ovis*'in seroprevalansı. Turk J Vet Anim Sci. 25, 241-243.
- Alessandra T, Santo C, 2012. Tick-borne diseases in sheep and goats: Clinical and diagnostic aspects. Small Rumin Res. 106S, S6-S11.
- Aliu YO, Odegaard S, 1985. Pharmacokinetics of Diminazene in Sheep. Journal of Pharmacokinetics and Biopharmaceutics, 13 (2).
- Altay K, Aktaş M, Dumanlı N, 2008. Detection of *Babesia ovis* by PCR in *Rhipicephalus bursa* collected from naturally infested sheep and goats. Res Vet Sci. 85 (1), 116-119.
- Altay K, Ataş AD, Özkan E, 2017. Sivas yöresinde koyun ve keçilerde *Theileria* ve *Babesia* türlerinin moleküler yöntemlerle araştırılması. Manas J Agr Vet Life Sci. 7 (1), 30-39.
- Antunes S, Couto J, Ferrolho J, Rodrigues F, Nobre J, Santos AS, Santos-Silva MM, de la Fuente J, Domingos A, 2018. *Rhipicephalus bursa* sialotranscriptomic response to blood feeding and *Babesia ovis* infection: Identification of candidate protective antigens. Front Cell Infect Microbiol. 8, 116.
- Aouadi A, Leulmi H, Boucheikhchoukh M, Benakhla A, Raoult D, Parola P, 2017. Molecular evidence of tick-borne hemoprotozoan-parasites (*Theileria ovis* and *Babesia ovis*) and bacteria in ticks and blood from small ruminants in Northern Algeria. Comp Immunol Microbiol Infect Dis. 50, 34-39.
- Arserim NB, Mete Ö, 2012. Diyarbakır ve yöresi ruminantlarında Görülen İxodidae'ların mevsimsel etkinliği. YYU Vet Fak Derg. 23 (1), 5-9.
- Artigas-Jeronimo S, de la Fuente J, Villar M, 2018. Interactomics and tick vaccine development: new directions for the control of tick-borne diseases. Expert Rev Proteomics. 15 (8), 627-635.
- Asada M, Goto Y, Yahata K, Yokoyama N, Kawai S, Inoue N, Kaneko O, Kawazu S, 2012. Gliding motility of *Babesia bovis* merozoites visualized by time-lapse video microscopy. PLoS One. 7 (4), e35227.
- Aydın L, Bakırcı S, 2007. Geographical distribution of ticks in Turkey. Parasitol Res. 101 (Suppl-2), S163-S166.
- Aydın MF, Aktaş M, Dumanlı N, 2012. Türkiye'nin Karadeniz Bölgesindeki koyun ve keçilerde kene enfestasyonları. Kafkas Univ Vet Fak Derg. 18 (Suppl-A), A17-A22.

- Aydın MF, Aktaş M, Dumanlı N, 2013. Molecular identification of *Theileria* and *Babesia* in sheep and goats in the Black Sea Region in Turkey. *Parasitol Res.* 112, 2817-2824.
- Baby PG, David PV, Ravindran P, Ravindran R, 2001. A subacute case of concurrent babesiosis and anaplasmosis in a she-goat. *Indian Vet J.* 78 (5), 424-425.
- Ben Musa N, Phillips R, 1991. The adaptation of three isolates of *Babesia divergens* to continuous culture in rat erythrocytes. *Parasitology*, 103 (2), 165–170.
- Benelli G, Maggi F, Romano D, Stefanini C, Vaseeharan B, Kumar S, Higuchi A, Alarfaj AA, Mehlhorn H, Canale A, 2017. Nanoparticles as effective acaricides against ticks-A review. *Ticks Tick Borne Dis.* 8, 821-826.
- Benelli G, Pavea R, Canale A, Mehlhorn H, 2016. Tick repellents and acaricides of botanical origin: a green roadmap to control tick-borne diseases? *Parasitol Res.* 115, 2545-2560.
- Besteiro S, Dubremetz JF, Lebrun M, 2011. The moving junction of apicomplexan parasites: a key structure for invasion. *Cell Microbiology*. 13, 797–805.
- Bilgiç HB, Bakırcı S, Kose O, Unlu AH, Hacılarlıoğlu S, Eren H, Weir W, Karagenc T, 2017. Prevalence of tick-borne haemoparasites in small ruminants in Turkey and diagnostic sensitivity of single-PCR and RLB. *Parasit Vectors.* 10: 211.
- Bock R, Jackson L, De Vos AJ, Jorgensen W, 2004. Babesiosis of cattle. *Parasitology*, 129, 247-269.
- Bonnet SI, Nijhof AM, de la Fuente J, 2018. Editorial: Tick-Host-Pathogen Interactions. *Front Cell Infect Microbiol.* 8, 194.
- Boonchit S, Xuan X, Yokoyama N, Goff WL, Wagner G, Igarashi I, 2002. Evaluation of an enzyme-linked immunosorbent assay with recombinant rhoptry-associated protein 1 antigen against *Babesia bovis* for the detection of specific antibodies in cattle. *J Clin Microbiol.* 40 (10), 3771-3775.
- Bork S, Yokoyama N, Matsuo T, Claveria FG, Fujisaki K, Igarashi I, 2003. Growth inhibitory effect of triclosan on equine and bovine *Babesia* parasites. *Am J Trop Med Hyg.* 68 (3), 334-340.
- Bose R, Jorgensen WK, Dalgliesh RJ, Friedhoff KT, de Vos AJ, 1995. Current state and future trends in the diagnosis of babesiosis. *Vet Parasitol.* 57, 61-74.
- Büscher G, Friedhoff KT, el-Allawy TA, 1988. Quantitative description of the development of *Babesia ovis* in *Rhipicephalus bursa* (hemolymph, ovary, eggs). *Parasitol Res.* 74 (4), 331-339.
- Cantu A, Ortega-S JA, Mosqueda J, Garcia-Vazquez Z, Henke SE, George JE, 2007. Immunologic and molecular identification of *Babesia bovis* and *Babesia bigemina* in free-ranging white-tailed deer in northern Mexico. *J Wildl Dis.* 43 (3), 504–507.
- Carletti T, Barreto C, Mesplet M, Mira A, Weir W, Shiels B, Oliva AG, Schnittger L, Florin-Christensen M, 2016. Characterization of a papain-like cysteine protease essential for the survival of *Babesia ovis* merozoites. *Ticks Tick Borne Dis.* 7 (1), 85-93.
- Chauvin A, Moreau E, Bonnet S, Plantard O, Malandrin L, 2009. *Babesia* and its hosts: Adaptation to long-lasting interactions as a way to achieve efficient transmission. *Vet Resh*, 40(2), 37.
- Cordoves C, Polanco R, 1983. Efficacy of Ganasegur (diminazene) in the control of trypanosomiasis and babesiosis. *Veterinaria.* 5, 133–8.
- Çakmak A, Dinçer Ş, Karaer Z, 1991. Samsun yöresinde koyunlarda *Babesia ovis*'in serodiagnozu üzerine araştırmalar. *AÜ Vet Fak Derg.* 38 (1-2), 242-251.
- Çiçek H, Düzgün A, Emre Z, Karaer Z, 2004. Seroprevalence of *Babesia ovis* in sheep around Afyon. *Türk J Vet Anim Sci.* 28, 683-686.

- Dahmani M, Davoust B, Rousseau F, Raoult D, Fenollar F, Mediannikov O, 2016. Natural Anaplasmatidae infection in *Rhipicephalus bursa* ticks collected from sheep in the French Basque Country. Ticks Tick Borne Dis. 8 (1), 18-24.
- Dantas-Torres F, Alves LC, Uilenberg G, 2017. Babesiosis, In: Arthropod Borne Diseases. Ed: Marcondes CB, 1st ed. Switzerland, Springer International Publishing, 347-354.
- Dastouri Dastgir SH, Davoudi J, Bahman Shabestari A, 2016. A study on *Babesia* infection in sheep of Pars Abad Moghan Region, Ardabil Province (2014). J Ardabil Univ Med Sci. 16 (2), 151-158.
- de la Fuente J, Almazan C, Naranjo V, Blouin EF, Meyer JM, Kocan K. M, 2006. Autocidal control of ticks by silencing of a single gene by RNA interference. Biochem Biophys Res Commun. 344 (1), 332-338.
- de la Fuente J, Contreras M, 2015. Tick vaccines: current status and future directions. Expert Rev Vaccines. 14 (10), 1367-1376.
- de la Fuente J, Contreras M, Estrada-Pena A, Cabezas-Cruz A, 2017. Targeting a global health problem: Vaccine design and challenges for the control of tick-borne diseases. Vaccine. 35, 5089-5094.
- de la Fuente J, Estrada-Pena A, Venzal JM, Kocan KM, Sonenshine DE, 2008. Overview: Ticks as vectors of pathogens that cause disease in humans and animals. Front Biosci. 13, 6938-6946.
- de la Fuente J, Merino O, 2013. Vaccinomics, the new road to tick vaccines. Vaccine. 31, 5923-5929.
- De Vos AJ, 1979. Epidemiology and control of bovine babesiosis in South Africa. J S Afr Vet Assoc. 50 (4), 357-362.
- Duh D, Petrovec M, Avsic-Zupanc T, 2005. Molecular characterization of human pathogen *Babesia* EU1 in *Ixodes ricinus* ticks from Slovenia. J Parasitol, 91(2), 463-5.
- Dumanlı N, Altay K, Aydın MF, 2012. Türkiye'de sığır, koyun ve keçilerde belirlenen kene türleri. Türkiye Klinikleri J Vet Sci. 3 (2), 67-72.
- Dumanlı N, Köroğlu E, Düzgün A, Angın M, Küçüklerden N, 1997. Seroprevalence of *Babesia ovis* in sheep in Elazığ. Turk J Vet Anim Sci. 21 (2), 183-186.
- Duzgun A, Wright IG, Waltisbuhl DJ, Gale KR, Goodger BV, Dargie JD, Alabay M, Cerci H, 1991. An ELISA for the diagnosis of *Babesia ovis* infection utilizing a synthetic, *Babesia bovis*-derived antigen. Vet Parasitol. 39, 3-4, 225-231.
- Ekici ÖD, Sevinç F, 2009. Seroepidemiology of *Babesia bigemina* in cattle in the Konya province, Turkey. Bull Vet Inst Pulawy. 53, 645-649.
- Ekici ÖD, Sevinç F, 2011. *Babesia bigemina*'nın endemik durumu. AVKAE dergisi. 1, 24-29.
- Ekici ÖD, Sevinç F, Işık N, 2012. Instability of ovine babesiosis in an endemic area of Turkey. Vet Parasitol. 188, 372-375.
- Emre Z, Düzgün A, İriadam M, Sert H, 2001. Seroprevalence of *Babesia ovis* in Awassi sheep in Urfa, Turkey. Turk J Vet Anim Sci. 25, 759-762.
- Enigk K, Friedhoff K, Wirahadiredja S, 1964. On the host specificity of *Babesia motasi* and *Babesia ovis* (Piroplasmidae). Z Parasitenkd. 15 (24), 309-318.
- Erster O, Roth A, Wolkomirsky R, Leibovich B, Savitzky I, Shkap V, 2015a. Transmission of *Babesia ovis* by different *Rhipicephalus bursa* developmental stages and infected blood injection. Ticks Tick Borne Dis, 7 (1), 13-19.

- Erster O, Roth A, Wolkomirsky R, Leibovich B, Savitzky I, Zamir S, Molad T, Shkap V, 2015b. Molecular detection of *Babesia ovis* in sheep and ticks using the gene encoding *B. ovis* surface protein D (BoSPD). *Vet Parasitol.* 214 (3-4), 282-288.
- Eser M, Çiçek H, 2018. Studies on tick (Ixodoidea) infestation in sheep, goat and cattle in Afyonkarahisar region. *Kocatepe Vet J.* 11 (4), 385-393.
- Esmailnejad B, Tavassoli M, Asri-Rezaei S, Dalir-Naghadeh B, Mardani K, Jalilzadeh-Amin G, Golabi M, Arjmand J, 2014. PCR-based detection of *Babesia ovis* in *Rhipicephalus bursa* and small ruminants. *J Parasitol Res.* 2014, 294704.
- Farkas R, Estrada-Pena A, Jaenson TGT, Pascucci I, Madder M, 2013. Basic biology and geographical distribution of tick species involved in the transmission of animal pathogens, including zoonoses. Ed: Salman M, Tarres-Call J. *Ticks and Tick-borne Diseases Geographical Distribution and Control Strategies in the Euro-Asia Region.* Oxfordshire: CABI. p. 6-26.
- Ferrer D, Castella J, Gutierrez JF, Lavin S, Marco I, 1998a. Seroprevalence of *Babesia ovis* in Spanish ibex (*Capra pyrenaica*) in Catalonia, northeastern Spain. *Vet Parasitol.* 75, 93-98.
- Ferrer D, Castella J, Gutierrez JF, 1998b. Seroprevalence of *Babesia ovis* in sheep in Catalonia, northeastern Spain. *Vet Parasitol.* 79, 275-281.
- Ferrolho J, Antunes S, Santos A, Velez R, Padre L, Cabezas-Cruz A, Santos-Silva MDA, 2016. Detection and phylogenetic characterization of *Theileria* spp. and *Anaplasma marginale* in *Rhipicephalus bursa* in Portugal. *Ticks Tick Borne Dis.* 7 (3), 443-448.
- Fichera ME, Roos DS, 1997. A plastid organelle as a drug target in apicomplexan parasites. *Nature.* 390 (6658), 407-409.
- Fitzpatrick J, Kennedy C, McGeown M, Oreopoulos D, Robertson J, Soyannwo M, 1968. Human case of piroplasmiasis (babesiosis). *Nature.* 217(5131), 861-2.
- Friedhoff KT, 1997. Tick-borne diseases of sheep and goats caused by *Babesia*, *Theileria* or *Anaplasma* spp. *Parassitologia.* 39 (2), 99-109.
- Ganzinelli S, Rodriguez A, Schnittger L, Florin-Christensen M, 2018. *Babesia* in domestic ruminants. In: *Parasitic protozoa of farm animals and pets.* Eds: Florin-Christensen M, Schnittger L, 1st ed. Springer International Publishing, p. 215-240.
- Gao YL, Yin H, Luo JX, Ouyang WQ, Bao HM, Guan GQ, Zhang QC, Lu WS, Ma ML, 2002. Development of an enzyme-linked immunosorbent assay for the diagnosis of *Theileria* sp. infection in sheep. *Parasitol Res.* 88, 8-10.
- Garnham P, Bray R, 1959. The Susceptibility of the Higher Primates to Piroplasms. *J Eukaryot Microbiol.* 6 (4), 352-355.
- Georges K, Loria GR, Riili S, Greco A, Caracappa S, Jongejan F, Sparagano O, 2001. Detection of haemoparasites in cattle by reverse line blot hybridisation with a note on the distribution of ticks in Sicily. *Vet Parasitol.* 99, 273-276.
- Gharbi M, Sassi L, Dorchie P, Darghouth MA, 2006. Infection of calves with *Theileria annulata* in Tunisia: economic analysis and evaluation of the potential benefit of vaccination. *Vet Parasitol.* 137 (3-4), 231-41.
- Gholamreza S, Somaieh M, Roya S, Alireza B, Ghazale A, Yasin B, 2017. First detection of *Babesia ovis* in *Dermacentor* spp in Ardabil area, northwest of Iran. *J Vector Borne Dis.* 54, 277-281.
- Gohil S, Kats LM, Sturm A, Cooke BM, 2010. Recent insights into alteration of red blood cells by *Babesia bovis*: moovin' forward. *Trends Parasitol.* 26 (12), 591-599.
- Graf JF, Gogolewski R, Leach-Bing N, Sabatini GA, Molento MB, Bordin EL, Arantes GJ, 2004. Tick control: an industry point of view. *Parasitology*, 129 Suppl(2), S427-S442.

- Gray J, Pudney M, 1999. Activity of atovaquone against *Babesia microti* in the Mongolian gerbil, *Meriones unguiculatus*. J Parasitol, 85 (4), 723–728.
- Guan G, Moreau E, Liu J, Hao X, Ma M, Luo J, Chauvin A, Yin H, 2010a. *Babesia* sp. BQ1 (Lintan): molecular evidence of experimental transmission to sheep by *Haemaphysalis qinghaiensis* and *Haemaphysalis longicornis*. Parasitol Int. 59 (2), 265–7.
- Guan GQ, Chauvin A, Rogniaux H, Luo JX, Yin H, Moreu E, 2010b. Merozoite proteins from *Babesia* sp. BQ1 (Lintan) as potential antigens for serodiagnosis by ELISA. Parasitology. 137, 927–938.
- Gubbels MJ, Duraisingh MT, 2012. Evolution of apicomplexan secretory organelles. Int J Parasitol. 42 (12), 1071–1081.
- Habela M, Reina D, Nieto C, Navarrete I, 1990. Antibody response and duration of latent infection in sheep following experimental infection with *Babesia ovis*. Vet Parasitol. 35, 1–10.
- Haghi SMM, Fakhar M, Sharif M, Paghe A, Sharbatkhori M, 2013. Molecular identification of ovine *Babesia* spp. in north of Iran. Res Mol Med. 1 (1), 35–39.
- Hashemzadeh Farhang H, Nabavi L, Seyfiabad Shapouri MR, Rahbari S, Azizi F, 2006. Development of an ELISA technique for the detection of *Babesia ovis* and serological survey of the parasite in Khuzestan province, southern Iran. Iran J Vet Res. 7 (2), 53–58.
- Hay SI, 2001. The paradox of endemic stability. Trends Parasitol. 17 (7), 310.
- Hemmer R, Ferrick D, Conrad P, 2000. Role of T cells and cytokines in fatal and resolving experimental babesiosis: protection in TNFRp55^{-/-} mice infected with the human *Babesia* WA1 parasite. J Parasitol, 86 (4), 736–42.
- Herwaldt BL, Caccio S, Gherlinzoni F, Aspöck H, Slemenda SB, Piccaluga P, Martinelli G, Edelhofer R, Hollenstein U, Poletti G, Pampiglione S, Löschenberger K, Tura S, Pieniazek NJ 2003. Molecular characterization of a non-*Babesia divergens* organism causing zoonotic babesiosis in Europe. Emerg Infect Dis. 9(8), 942–948.
- Herwaldt BL, de Bruyn G, Pieniazek NJ, Homer M, Lofy KH, Slemenda SB, Fritsche TR, Persing DH, Limaye AP, 2004. *Babesia divergens* – like Infection , Washington State. Emerg Infect Dis. 10(4), 622–9.
- Hildebrandt A, Gray JS, Hunfeld KP, 2013. Human Babesiosis in Europe: what clinicians need to know. Infection, 41 (6), 1057–1072.
- Hildebrandt A, Hunfeld KP, Baier M, Krumbholz A, Sachse S, Lorenzen T, Kiehntopf M, Fricke HJ, Straube E, 2007. First confirmed autochthonous case of human *Babesia microti* infection in Europe. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 26(8), 595–601.
- Homer MJ, Aguilar-Delfin I, Telford SR, Krause PJ, Persing DH, 2000. Babesiosis. Clin Microbiol Rev. 13 (3), 451–469.
- Huang X, Xuan X, Yokoyama N, Katayama Y, Anzai T, Igarashi I, 2006. Evaluation of enzyme-linked immunosorbent assays with recombinant antigens for the serodiagnosis of equine *Babesia* infections. Vet Parasitol. 140, 158–161.
- Hunfeld KP, Hildebrandt A, Gray JS, 2008. Babesiosis: Recent insights into an ancient disease. Int J Parasitol, 38 (11), 1219–1237.
- Hunfeld KP, Brade V, 2004. Zoonotic *Babesia*: Possibly emerging pathogens to be considered for tick-infested humans in central Europe. Int J Med Microbiol. 37, 93–103.
- Hussein NM, Mohammed ES, Hassan AA, El-Dakhly KM, 2017. Distribution pattern of *Babesia* and *Theileria* species in sheep in Qena Province, Upper Egypt. Arch Parasitol. 1 (1), 1000102.

- Ikadai H, Osorio CR, Xuan X, Igarashi I, Kanemaru T, Nagasawa H, Fujisaki K, Suzuki N, Mikami T, 2000. Detection of *Babesia caballi* infection by enzyme-linked immunosorbent assay using recombinant 48-kDa merozoite rhoptry protein, *Int J Parasitol.* 30 (5), 633-635.
- Ikadai H, Xuan X, Igarashi I, Tanaka S, Kanemaru T, Nagasawa H, Fujisaki K, Suzuki N, Mikami T, 1999. Cloning and Expression of a 48-Kilodalton *Babesia caballi* Merozoite Rhoptry Protein and Potential Use of the Recombinant Antigen in an Enzyme-Linked Immunosorbent Assay. *J Clin Microbiol.* 37 (11), 3475-3480.
- İça A, Özkan F, 2015. Kütahya yöresi'nde yayılım gösteren kene türlerinin araştırılması. *Türkiye Parazit Derg.* 39, 117-123.
- İnci A, İça A, Yıldırım A, Düzlü Ö, 2010. Identification of *Babesia* and *Theileria* species in small ruminants in Central Anatolia (Turkey) via reverse line blotting. *Turk J Vet Anim Sci.* 34 (2), 205-210.
- İnci A, Karaer Z, İça A, 2002. Kayseri yöresinde koyun ve keçilerde babesiosis. *F.Ü Sağlık Bilimleri Tıp Dergisi.* 16 (1), 79-83.
- İnci A, Nalbantoğlu S, Çam Y, Atasever A, Karaer Z, Çakmak A, Sayın F, Yukarı BA, İça A, Deniz A, 2003. Kayseri yöresinde koyun ve keçilerde Theileriosis ve kene enfestasyonları. *Turk J Vet Anim Sci.* 27, 57-60.
- İnci A, Yıldırım A, Düzlü Ö, Doğanay M, Aksoy S, 2016a. Tick-borne diseases in Turkey: A review based on one health perspective. *Plos Negl Trop Dis.* 10 (2), e0005021.
- İnci A, Yıldırım A, Düzlü Ö, 2016b. Kenelerin medikal ve veteriner önemleri: Kene türleri, Konaklarını bulma yolları, Naklettikleri patojenler ile Patojenlerin bulaşma yolları, Neden oldukları hastalıklar ve kontrol. Ed. İnci A, 1. Baskı, Erciyes Üniversitesi Yayınları, Kayseri.
- İnci A, Yıldırım A, Düzlü Ö, 2016c. The current status of ticks in Turkey: A 100-year period review from 1916 to 2016. *Türkiye Parazit Derg.* 40 (3), 152-157.
- İnci A, Yukarı BA, Sayın F, 1998. Çankırı yöresinde bazı koyun ve keçi sürülerinde Babesiosis ve Theileriosis etkenlerinin mikroskopik kan muayenesiyle araştırılması. *AÜ Vet Fak Derg.* 45, 105-113.
- Jongejan F, Uilenberg G, 1994. Ticks and control methods. *Rev Sci Tech.* 13 (4), 1201-1226.
- Jonsson NN, Bock RE, Jorgensen WK, 2008. Productivity and health effects of anaplasmosis and babesiosis on *Bos indicus* cattle and their crosses, and the effects of differing intensity of tick control in Australia. *Vet Parasitol.* 155 (1-2), 1-9.
- Jonsson NN, Bock RE, Jorgensen WK, Morton JM, Stear MJ, 2012. Is endemic stability of tick-borne disease in cattle a useful concept? *Trends Parasitol.* 28 (3), 85-89.
- Karatepe M, Karatepe B, Çakmak A, Nalbantoğlu S, 2003. Niğde yöresinde koyun ve keçilerde *Babesia ovis*'in prevalansı. *Türkiye Parazit Derg.* 27 (1), 18-20.
- Khan MAHNA, 2015. Important vector-borne diseases with their zoonotic potential: present situation and future perspective. *Bangl J Vet Med.* 13 (2), 1-14.
- Kim JY, Cho SH, Joo HN, Tsuji M, Cho SR, Park IJ, Chung GT, Ju JW, CheunHI, Lee HW, Lee YH, Kim TS, 2007. First case of human babesiosis in Korea: Detection and characterization of a novel type of *Babesia* sp. (KO1) similar to ovine *Babesia*. *J Clin Microbiol.* 45(6), 2084-2087.
- Kuttler KL, 1981. Chemotherapy of babesiosis: A review. In: Babesiosis, Ed: Ristic M, Kreier JP, New York, Academic Press, p. 25-63.

- Kuttler KL, Aliu YO, 1984. Chemotherapy of babesiosis. In: Malaria and Babesiosis: Research findings and control measures, Ed: Ristic M, first edition, Dordrecht, p. 151-172.
- Laemmli UK, 1972. Cleavage of structural proteins during the assembly of the head of bacteriophage T4. *Nature*. 227, 680-685.
- Laha R, Das M, Sen A, 2015. Morphology, epidemiology, and phylogeny of *Babesia*: an overview. *Trop Parasitol*. 5 (2), 94-100.
- Leiby DA, 2006. Babesiosis and blood transfusion: Flying under the radar. *Vox Sanguinis*, 90(3), 157–165.
- Levine ND, 1985. Apicomplexa: The Piroplasms. In: Veterinary Protozoology. Ed: Levine ND, 1st edition, Iowa State University Press, Ames, p. 291-328.
- Lewis D, Purnell RE, Francis MA, Young ER, 1981. The effect of treatment with imidocarb dipropionate on the course of *Babesia divergens* infections in splenectomized calves and on their subsequent immunity to homologous challenge. *J Comp Path*. 91, 285-292.
- Lewis D, Williams H, 1979. Infection of the Mongolian gerbil with the cattle piroplasm *Babesia divergens*. *Nature*, 278 (5700), 170–1.
- Li H, Child MA, Bogyo M, 2012. Proteases as regulators of pathogenesis: examples from the Apicomplexa. *Biochim Biophys Acta*. 1824 (1), 177–185.
- Liu Z, Wang Z, Yin H, Luo J, Zhang B, Kullman B, Abdo J, Salih D, Ahmed J, Seitzer U, 2010. Identification of *Theileria uilenbergi* immunodominant protein for development of an indirect ELISA for diagnosis of ovine theileriosis. *Int J Parasitol*. 40, 591-598.
- Mackenstedt U, Gauer M, Fuchs P, Zapf F, Schein E, Mehlhorn H, 1995. DNA measurements reveal differences in the life cycles of *Babesia bigemina* and *B. canis*, two typical members of the genus *Babesia*. *Parasitol Res*, 81, 595–604.
- Mahoney DF, Ross DR, 1972. Epizootiological factors in the control of bovine babesiosis. *Aust Vet J*. 48, 292-298.
- Malandrin L, Jouglin M, Moreau E, Chauvin A, 2009. Individual heterogeneity in erythrocyte susceptibility to *Babesia divergens* is a critical factor for the outcome of experimental spleen-intact sheep infections. *Vet Res*, 40(4).
- Mamak N, Gençer L, Özkanlar YE, Özçelik S, 2006. Sivas-Zara yöresindeki sığır, koyun ve keçilerde kene türlerinin belirlenmesi ve sağaltımı. *Türkiye Parazitoloj Derg*. 30 (3), 209-212.
- Marathe A, Tripathi J, Handa V, Date V, 2005. Human babesiosis - a case report. *Indian J Med Microbiol*, 23(4), 267–269.
- Martins TM, do Rosário VE, Domingos A, 2012. Expression and characterization of the *Babesia bigemina* cysteine protease BbCPL1. *Acta Trop*. 121 (1), 1-5.
- Masala G, Chisu V, Foxi C, Socolovschi C, Raoult D, Parola P, 2012. First detection of *Ehrlichia canis* in *Rhipicephalus bursa* ticks in Sardinia, Italy. *Ticks Tick Borne Dis*, 3 (5–6), 396–397.
- McHardy N, Woollon R, Clampitt R, James J, Crawley R, 1986. Efficacy, toxicity and metabolism of imidocarb dipropionate in the treatment of *Babesia ovis* infection in sheep. *Res Vet Sci*. 41 (1), 14–20.
- Mehlhorn H, Piekarski G, 2002. *Grundriß der Parasitenkunde* (6th ed.). Heidelberg, Berlin, Germany: Spektrum Akademischer Verlag GmbH.
- Mehlhorn H, Schein E, 1984. The piroplasms: life cycle and sexual stages. *Adv Parasitol*. 23, 37–103.

- Mesplet M, Echaide I, Dominguez M, Mosqueda JJ, Suarez CE, Schnittger L, FlorinChristensen M, 2010. Bovipain-2, the falcipain-2 ortholog, is expressed in intraerythrocytic stages of the tick-transmitted hemoparasite *Babesia bovis*. *Parasit Vectors*. 3,113.
- Mesplet M, Palmer GH, Pedroni MJ, Echaide I, Florin-Christensen M, Schnittger L, Lau AO, 2011. Genome-wide analysis of peptidase content and expression in a virulent and attenuated *Babesia bovis* strain pair. *Mol Biochem Parasitol*. 179 (2), 111–113.
- Mihalca AD (2010) The quest for piroplasms: from Babes to Smith to molecules. *Sci. Parasitol*. 11, 14–19.
- Miller ME, 2018. Diseases spread by insects or ticks. Published by: Momentum Press, New York. p. 1-69.
- Miranda-Miranda E, Cossio-Bayugar R, Martinez-Ibanez F, Bautista-Garfias CR, 2011. *Megaselia scalaris* reared on *Rhipicephalus (Boophilus) microplus* laboratory cultures. *Med Vet Entomol*. 25 (3), 344–347.
- Mohamed A, Yagoub I, 1990. Outbreaks of babesiosis in domestic livestock in the Eastern region of the Sudan. *Trop Anim Health Prod*, 22, 123–125.
- Moltmann UG, Mehlhorn H, Friedhoff KT, 1982. Electron microscopic study on the development of *Babesia ovis* (Piroplasmia) in the salivary glands of the vector tick *Rhipicephalus bursa*. *Acta Trop*, 39 (1), 29–40.
- Mosqueda J, Olvera-Ramirez A, Aguilar-Tipacamu G, Canto GJ, 2012. Current advances in detection and treatment of babesiosis. *Curr Med Chem*, 19 (10), 1504–1518.
- Muz MN, Öztürk AS, Karakavuk M, 2013. Dokuz günlük erkek buzağıda akut babeziozis. *Avkae Derg*. 3 (1), 55-57.
- Niu Q, Liu Z, Yang J, Gao S, Pan Y, Guan G, Luo J, Yin H, 2017. Genetic characterization and molecular survey of *Babesia* sp. Xinjiang infection in small ruminants and ixodid ticks in China. *Infect Genet Evol*. 49, 330-335.
- Niu Q, Liu Z, Yang J, Yu P, Pan Y, Zhai B, Luo J, Moreau E, Guan G, Yin H, 2016. Expression analysis and biological characterization of *Babesia* sp. BQ1 (Lintan) (*Babesia motasi*-like) rhoptry-associated protein 1 and its potential use in serodiagnosis via ELISA. *Parasit Vectors*. 9 (1), 313.
- Oliver JH, 1989. Biology and systematics of ticks (Acari:Ixodida). *Annu Rev Ecol Syst*. 20 (1), 397–430.
- Ord RL, Lobo CA, 2015. Human babesiosis: pathogens, prevalence, diagnosis and treatment. *Curr Clin Microbiol Rep*. 2 (4), 173-181.
- Orkun Ö, Emir H, Karaer Z, 2016. Ticks threatening lineage of Anatolian wild sheep (*Ovis gmelinii anatolica*) and determination of their tick-borne pathogens. *Vet Parasitol*. 228, 77-84.
- Özübek S, Aktaş M, 2017. Molecular and parasitological survey of ovine piroplasmosis, including the first report of *Theileri annulata* (Apicomplexa: Theileridae) in sheep and goats from Turkey. *J Med Entomol*. 54 (1), 212-220.
- Penzhorn BL, 2006. Babesiosis of wild carnivores and ungulates. *Vet Parasitol*, 138 (1–2), 11–21.
- Persing DH, Herwaldt BL, Glaser C, Lane RS, Thomford JW, Mathiesen D, Krause PJ, Phillip DF, Conrad PA, 1995. Infection with a *Babesia*-like organism in northern California. *N Engl J Med*. 332(5), 298–303.
- Ramin A, 2000. The chemotherapeutic effect of “Imidocarb” against ovine babesiosis in Iran. *Indian Vet J*. 77 (12), 1078–80.

- Ranjbar-Bahadori S, Eckert B, Omidian Z, Shirazi NS, Shayan P, 2012. *Babesia ovis* as the main causative agent of sheep babesiosis in Iran. *Parasitol Res.* 110, 1531-1536.
- Rashid A, Khan J, Khan M, Rasheed K, Maqbool A, Iqbal J, 2010. Prevalence and chemotherapy of babesiosis among Lohi sheep in the Livestock Experiment Station, Qadirabad, Pakistan, and environs. *J Venom Anim Toxins Incl Trop Dis.* 16 (4), 587-591.
- Razmi G, Nouroozi E, 2010. Transovarial Transmission of *Babesia ovis* by *Rhipicephalus sanguineus* and *Hyalomma marginatum*. *Iran J Parasitol*, 5 (3), 35-39.
- Razmi GR, Naghibi A, Aslani MR, Dastjerdi K, Hossieni H, 2003. An epidemiological study on *Babesia* infection in small ruminants in Mashhad suburb, Khorasan province, Iran. *Small Rumin Resh*, 50 (1-2), 39-44.
- Razmi GR, Naghibi A, Aslani MR, Fathivand M, Dastjerdi K, 2002. An epidemiological study on ovine babesiosis in the Mashhad suburb area, province of Khorasan, Iran. *Vet Parasitol.* 108, 109-115.
- Renneker S, Abdo J, Bakheit MA, Kullmann B, Beyer D, Ahmed J, Seitzer U, 2013. Coinfection of sheep with *Anaplasma*, *Theileria* and *Babesia* species in the Kurdistan Region, Iraq. *Transbound Emerg Dis.* 60 (Suppl. 2), 113-118.
- Rjeibi MR, Gharbi M, Mhadhbi M, Mabrouk W, Ayari B, Nasfi I, Jedidi M, Sassi L, Rekik M, Darghouth MA, 2014. Prevalence of piroplasms in small ruminants in North-West Tunisia and the first genetic characterisation of *Babesia ovis* in Africa. *Parasite.* 21, 23.
- Rodriguez AE, Couto A, Echaide I, Schnittger L, Florin-Christensen M, 2010. *Babesia bovis* contains an abundant parasite-specific protein-free glycerophosphatidylinositol and the genes predicted for its assembly. *Vet Parasitol.* 167 (2-4), 227-235.
- Rodriguez AE, Florin-Christensen M, Flores DA, Echaide I, Suarez CE, Schnittger L, 2014. The glycosylphosphatidylinositol-anchored protein repertoire of *Babesia bovis* and its significance for erythrocyte invasion. *Ticks Tick Borne Dis.* 5 (3), 343-348.
- Rodriguez RI, Trees AJ, 1996. In vitro responsiveness of *Babesia bovis* to imidocarb dipropionate and the selection of a drug-adapted line. *Vet Parasitol.* 62 (1-2), 35-41.
- Rudzinska MA, Spielman A, Riek RF, Lewengrub SJ, Piesman J, 1979. Intraerythrocytic "gametocytes" of *Babesia microti* and their maturation in ticks. *Can J Zool.* 57, 424-434.
- Saraylı H, İnci A, İça A, Yıldırım A, Düzü Ö, 2006. Yeşilhisar Yöresindeki Koyun ve Keçilerde *Babesia* Etkenlerinin Reverse Line Blotting (RLB) Yöntemiyle Araştırılması. *Sağlık Bilimleri Dergisi (Journal of Health Sciences)*, 15 (3), 181-188.
- Sayın F, Dinçer S, Karaer Z, Çakmak A, Yukarı BA, Eren H, Değer S, Nalbantoğlu S, 1997. Status of tick-borne diseases in sheep and goats in Turkey. *Parassitologia.* 39, 153-156.
- Sayın F, Nalbantoğlu S, Yukarı BA, Çakmak A, Karaer Z, 2009. Epidemiological studies on sheep and goat *Theileria* infection. *Ankara Üniv Vet Fak Derg.* 56, 127-129.
- Schneider I, Haller D, Kullman B, Beyer D, Ahmed JS, Seitzer U, 2007. Identification, molecular characterization and subcellular localization of a *Theileria annulata* parasite protein secreted into the host cell cytoplasm. *Parasitol Res.* 101, 1471-1482.
- Schneider I, Haller D, Seitzer U, Beyer D, Ahmed JS, 2004. Molecular genetic characterization and subcellular localization of a putative *Theileria annulata* membrane protein. *Parasitol Res.* 94, 405-415.
- Schnittger L, Katzer F, Bierman P, Shayan K, Boguslawski S, Mckellar D, Beyer B, Shiels R, Ahmed JS, 2002. Characterization of a polymorphic *Theileria annulata* surface protein (TaSP) closely related to PIM of *Theileria parva*: implications for use in diagnostic tests and subunit vaccines. *Mol Biochem Parasitol.* 120, 247-256.

- Schnittger L, Rodriguez AE, Florin-Christensen M, Morrison DA, 2012. *Babesia*: A world emerging. Infect Genet Evol, 12 (8), 1788–1809.
- Seitzer U, Beyer D, Kullman B, Bakheit MA, Ahmed JS, 2008. Evaluation of *Theileria annulata* Recombinant Immunodominant Proteins for the Development of ELISA. Transboun Emerg Dis. 55 (5-6), 244-248.
- Sevinc F ve Dik B, 1996. Konya yöresi koyunlarında *Babesia ovis*'in ELISA ile teşhisi. Vet Bil Derg. 12 (2), 73-79.
- Sevinc F, Cao S, Xuan X, Sevinc M, Ceylan O, 2015a. Identification and Expression of *Babesia ovis* Secreted Antigen 1 and Evaluation of Its Diagnostic Potential in an Enzyme-Linked Immunosorbent Assay. J Clin Microbiol. 53, 5, 1531-1536.
- Sevinc F, Cao S, Zhou M, Sevinc M, Ceylan O, Xuan X, 2015b. A new immunoreactive recombinant protein designated as rBoSA2 from : Its molecular characterization, subcellular localization and antibody recognition by infected sheep. 214, 213-218.
- Sevinc F, Sevinc M, Koç Y, Alkan F, Derinbay Ekici Ö, Yıldız R, Işık N, Aydoğdu U, 2014. The effect of 12 successive blood passages on the virulence of *Babesia ovis* in splenectomized lambs: A preliminary study. Small Rum Res. 116, 66-70.
- Sevinc F, Sevinç M, Derinbay Ekici Ö, Yıldız R, Işık N, Aydoğdu U, 2013a. *Babesia ovis* infections: Detailed clinical and laboratory observations in the pre- and post-treatment periods of 97 field cases. Vet Parasitol. 191, 35-43.
- Sevinc F, Guler L, Sevinc M, Ekici OD, Isik N, 2013b. Determination of immunoreactive proteins of *Babesia ovis*. Vet Parasitol, 198 (3–4), 391–395.
- Sevinc F, Turgut K, Sevinc M, Ekici OD, Coskun A, Koc Y, Erol M, Ica A, 2007. Therapeutic and prophylactic efficacy of imidocarb dipropionate on experimental *Babesia ovis* infection of lambs. Vet Parasitol. 149 (1-2), 65-71.
- Sevinc F, Xuan X, 2015. Major tick-borne parasitic diseases of animals: A frame of references in Turkey. Eurasian J Vet Sci. 31 (3), 132-142.
- Sevinç F, Özdemir Ö, Çoşkun A, 2005. On bir günlük bir buzağda akut babesiosis olgusu. Erc Üniv Sağ Bil Derg. 2, 131-135.
- Sharifi N, Ganjali M, Nabavi R, Saadati D, 2016. A study on prevalence and identification of ovine *Theileria* and *Babesia* infection in Zabol using PCR method. J Parasit Dis. 40 (4), 1535-1539.
- Shayan P, Hooshmand E, Rahbari S, Nabian S, 2007. Determination of *Rhipicephalus* spp. as vectors for *Babesia ovis* in Iran. Parasitol Res, 101 (4), 1029–1033.
- Shih CM, Liu LP, Chung WC, Ong SJ, Wang CC, 1997. Human babesiosis in Taiwan: Asymptomatic infection with a *Babesia microti*-like organism in a Taiwanese woman. J Clin Microbiol, 35(2), 450–454.
- Simitch C, Nevenic V, Sibalic S, 1956. Le traitement de la piroplamose ovine et la piroplasmose bovine par berenil. Acta Vet Belgrad. 6, 3–13.
- Skrabalo Z, Deanovic Z, 1957. Piroplasmosis in man; report of a case. Doc Med Geogr Trop. 9(1), 11–6.
- Suarez CE, Noh S, 2011. Emerging perspectives in the research of bovine babesiosis and anaplasmosis. Vet Parasitol, 180 (1-2), 109–125.
- Tanyel E, Guler N, Hokelek M, Ulger F, Sunbul M, 2015. A case of severe babesiosis treated successfully with exchange transfusion. Int J Infect Dis. 38, 83-85.

- Tavasoli M, Rahbari S, 1998. Seroepidemiological survey of *Babesia ovis* in sheep at different geographical regions of Iran. Journal of the Faculty of Veterinary Medicine, University of Tehran. 53 (3), 55-59.
- Todorovic RA, 1975. Serological diagnosis of Babesiosis: A review. Trop Anim Health Prod. 7, 1-14.
- Tuik, 2018. http://www.tuik.gov.tr/PreTablo.do?alt_id=1002 Erişim tarihi: 16.03.2018.
- Uilenberg G, 1995. International collaborative research-significance of tick-borne hemoparasitic diseases to world animal health. Vet Parasitol. 57 (1-3), 19-41.
- Uilenberg G, 2006. *Babesia*—A historical overview. Vet Parasitol, 138 (1-2), 3-10.
- Vannier E, Gewurz BE, Krause PJ, 2008. Human babesiosis. Infect Dis Clin North Am. 22(3), 469-88, viii-ix.
- Vial HJ, Gorenflot A, 2006. Chemotherapy against babesiosis. Veterinary Parasitology, 138 (1-2), 147-160.
- Walker AR, Bouattour A, Camicas JJ, Estrada-Pena A, Horak IG, Latif AA, Pegram RG, Preston PM, 2014. Ticks of domestic animals in Africa: a guide to identification of species. Published by: Bioscience reports, Scotlant, U.K. sayfa 1-221.
- Weber G, Friedhoff K, 1971. Light microscopy studies on the development of *Babesia ovis* (Piroplasmidea) in *Rhipicephalus bursa* (Ixodoidea). II. Cytochemical studies of differentiated merozoites in the salivary glands of female ticks. Z Parasitenkd, 35 (3), 218-33.
- Wei Q, Tsuji M, Zamoto A, Kohsaki M, Matsui T, Shiota T, Telford SR, Ishihara C, 2001. Human babesiosis in Japan: Isolation of *Babesia microti*-like parasites from an asymptomatic transfusion donor and from a rodent from an area where babesiosis is endemic. J Clin Microbiol. 39(6), 2178-2183.
- Wilson RJ, Williamson DH, 1997. Extrachromosomal DNA in the Apicomplexa. Microbiol Mol Biol Rev. 61 (1), 1-16.
- Yay M, Yazar S, Aydın L, Şahin İ, 2004. Kayseri yöresinde sığır ve koyunlarda kene türlerinin araştırılması. EÜ Sag Bil Derg. 13 (2), 25-29.
- Yeruham I, Hadani A, Galker F, 1996. Effect of passage of *Babesia ovis* in the gerbil (*Acomys cahirinus*) on the course of infection in splenectomized lambs. Vet Parasitol, 65, 157- 161.
- Yeruham I, Hadani A, Galker F, 1998a. Some epizootiological and clinical aspects of ovine babesiosis caused by *Babesia ovis* - A review. Vet Parasitol, 74 (2-4), 153-163.
- Yeruham I, Hadani A, Galker F, 1998b. Attenuation of *Babesia ovis* by rapid successive passages in splenectomized lambs. Trop Anim Health Prod. 30, 53-55.
- Yeruham I, Hadani A, Galker F, 2000. The life cycle of *Rhipicephalus bursa* Canestrini and Fanzago, 1877 (Acarina: Ixodidae) under laboratory conditions. Vet Parasitol, 89, 109-116.
- Yeruham I, Hadani A, Galker F, Rosen S, 1995. A study of an enzootic focus of sheep babesiosis (*Babesia ovis*, Babes, 1892). Vet Parasitol. 60, 349-354.
- Yeruham I, Pipano E, Davidson M, 1985. A field strain of *Babesia bovis* apparently resistant to amicarbalide isethionate. Trop Anim Health Prod. 17 (1), 29-30.
- Yılmaz AB, Değer MS, 2011. Van ve Erciş yöresindeki sığır ve koyunlarda kene türlerinin belirlenmesi ve mevsimsel dağılımı. YYU Vet Fak Derg. 22 (3), 133-137.
- Yin H, Schnittger L, Luo JX, Seitzer U, Ahmed JS, 2007. Ovine theileriosis in China: a new look at an old story. Parasitol Res. 101, S191-5.

- Yokoyama N, Okamura M, Igarashi I, 2006. Erythrocyte invasion by *Babesia* parasites: Current advances in the elucidation of the molecular interactions between the protozoan ligands and host receptors in the invasion stage. *Vet Parasitol*, 138 (1–2), 22–32.
- Yukarı BA, Umur Ş, 2002. Burdur yöresindeki sığır, koyun ve keçilerde kene (İxodoidea) türlerinin yayılışı. *Turk J Vet Anim Sci*. 6, 1263-1270.
- Yusuf JJ, 2017. Review on bovine babesiosis and its economical importance. *J Vet Med Res*. 4 (5), 1090.
- Zeybek H, 1980. Samsun yöresi koyun ve kuzularında paraziter fauna saptama çalışmaları. *Ankara Üniv Vet Fak Derg*. 27, 215-36.
- Zhou J, Jia H, Nishikawa Y, Fujisaki K, Xuan X, 2007. *Babesia gibsoni* rhoptry-associated protein 1 and its potential use as a diagnostic antigen. *Vet Parasitol*. 145, 16-20.
- Zhou M, Cao S, Sevinç F, Sevinç M, Ceylan O, Ekici S, Jirapattharasate C, Moumouni PFA, Liu M, Wang G, Iguchi A, Vudriko P, Suzuki H, Xuan X, 2017. Molecular detection and genetic characterization of *Babesia*, *Theileria* and *Anaplasma* amongst apparently healthy sheep and goats in the central region of Turkey. *Ticks Tick Borne Dis*. 8, 246-252.
- Zintl A, Finnerty EJ, Murphy TM, de Waal T, Gray JS, 2011. Babesias of red deer (*Cervus elaphus*) in Ireland. *Vet Res*, 42 (protocol I), 1–6.
- Zintl A, Mulcahy G, Skerrett HE, Taylor SM, Gray JS, 2003. *Babesia divergens*, a bovine blood parasite of veterinary and zoonotic importance. *Clin Microbiol Rev*. 16 (4), 622– 636.

7. EKLER



T.C.
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ
VETERİNER FAKÜLTESİ DENEY HAYVANLARI
ÜRETİM VE ARAŞTIRMA MERKEZİ
ETİK KURULU (SÜVDAMEK) KARARLARI



Toplantı Tarihi	27.03.2017	Toplantı Sayısı	2017/04	Karar Sayısı	2017/36
S.Ü. Veteriner Fakültesi Öğretim Üyesi Prof. Dr. Ferda SEVİNÇ tarafından sunulan “Koyunlarda <i>Babesia ovis</i> enfeksiyonunun Türkiye’deki endemik durumunun belirlenmesi” başlıklı Tez Projesi başvurusu değerlendirilmiştir. Bu araştırmada, Türkiye genelinde koyunlarda <i>Babesia ovis</i> enfeksiyonu endemik durumunun IFAT ve ELISA yöntemleri kullanılarak belirleneceği bildirilmektedir. Başvuruda, Selçuk Üniversitesi Veteriner Fakültesi Deney Hayvanları Üretim ve Araştırma Merkezi Etik Kurulu (SÜVDAMEK) Yönergesi ilkelerine uyulduğuna, projenin araştırma etiği açısından “Uygun olduğuna” oy birliği ile karar verilmiştir.					
 Prof. Dr. Oya BULUT Başkan		 Doç. Dr. Özgür ÖZDEMİR Başkan Yardımcısı			
 Prof. Dr. İbrahim AYDIN Üye		 Doç. Dr. Ayşe ER Raportör Üye			
 Doç. Dr. Özlem DERİNBAY EKİCİ Üye		Gökhan KILIÇ Konya Doğayı ve Hayvanları Koruma Derneği Üyesi (Katılmadı)		Gökhan GÜLER Sivil Üye (Katılmadı)	

8. ÖZGEÇMİŞ

1989 yılında Amasya'da doğdu. İlk ve Orta Okulu Amasya ili Taşova ilçesi Boraboy İlköğretim Okulunda okudu. 2002-2003 yılında başlamış olduğu Amasya Anadolu Lisesinden 2007 yılında mezun oldu. Liseden mezun olduğu sene Selçuk Üniversitesi Veteriner Fakültesini kazandı. Bir yıllık İngilizce hazırlık eğitimi süreci ve beş yıllık Veteriner Hekimlik eğitimi aldıktan sonra 2013 yılında S.Ü Veteriner Fakültesinden mezun oldu. Eylül 2013'de aynı fakültede Klinik Öncesi Bilimler Bölümü Parazitoloji Anabilim Dalına Öğretim Üyesi Yetiştirme Programı kapsamında Araştırma Görevlisi olarak atandı. 2014 güz yarıyılında doktora eğitimine başladı. Halen aynı Anabilim Dalında Araştırma Görevlisi olarak çalışmaya devam etmektedir.