



T.C.
SIVAS CUMHURİYET ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

***FASCIOLA HEPATICA* İLE DOĞAL ENFEKTE SIĞIRLARDA
KOAGULASYON PROFİLLERİ**

ERHAN YALÇINKAYA

**YÜKSEK LİSANS TEZİ VETERİNER İÇ HASTALIKLARI
ANA BİLİM DALI**

SIVAS-2019

T.C.
SİVAS CUMHURİYET ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

FASCIOLA HEPATICA İLE DOĞAL ENFEKTE SIĞIRLARDA
KOAGULASYON PROFİLLERİ

ERHAN YALÇINKAYA

YÜKSEK LİSANS TEZİ

VETERİNER İÇ HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI

TEZ DANIŞMANI
DOÇ. DR. ONUR BAŞBUĞ

SİVAS-2019

Bu tez, Cumhuriyet Üniversitesi Senatosu' nun 18.02.2015 tarihli ve 4/4 sayılı kararı ile kabul edilen Sağlık Bilimleri Enstitüsü Lisans Üstü Tez Yazım Kılavuzuna göre hazırlanmıştır.

“Fasciola Hepatica İle Doğal Enfekte Sığırlarda Koagulasyon Profilleri” adlı **Yüksek Lisans Tezi**, Cumhuriyet Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Lisansüstü Tez Yazım Kılavuzuna uygun olarak hazırlanmış ve jürimiz tarafından Cumhuriyet Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü **Veteriner İç Hastalıkları Ana Bilim Dalında Yüksek Lisans** tezi olarak oy birliği ile kabul edilmiştir.

Başkan

Prof. Dr. Zahid Tefvik AĞAOĞLU

Üye

Prof. Dr. Mehmet TÜTÜNCÜ

Üye (Danışman)

Doç. Dr. Onur BAŞBUĞ

ONAY

Bu tez çalışması, 05.09.2019 tarihinde Enstitü Yönetim Kurulu tarafından belirlenen ve yukarıda imzaları bulunan jüri üyeleri tarafından kabul edilmiştir.

Prof. Dr. ZÜBEYDA AKIN POLAT
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
MÜDÜRÜ

TEŞEKKÜR

Öğrencilik yıllarımdan bu yana desteklerini hiç esirgemeyen tez konusunda bana yol gösteren Prof.Dr. Zahid Tefvik AĞAOĞLU'na, danışman hocam Doç.Dr Onur Başbuğ'a, bu çalışma da büyük emeği olan Dr. Necati Özpınar'a, veteriner fakültesi hayvan hastanesi çalıőanlarına teőekkürü bir borç bilirim.

Bu çalıőmayı baőından beri hayatından büyük fedakarlıklar veren sevgili eőime ve oğlum MUSAB'a ithaf ediyorum....



ÖZET

FASCIOLA HEPATICA İLE DOĞAL ENFEKTE SIĞIRLARDA KOAGULASYON PROFİLLERİ

Erhan YALÇINKAYA

Yüksek Lisans Tezi

Veteriner İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı

Danışman: Doç. Dr. Onur BAŞBUĞ

2019

Fasciola hepatica, koyun ve sığır başta olmak üzere birçok evcil ve yabani memelide karaciğer yerleşimi olan, dünya çapında yaygın, zoonotik özellikli bir trematodtur. Bu çalışmada *Fasciola hepatica* tespit edilen sığırlarda koagülasyon profilinde meydana gelebilecek değişimlerin belirlenmesi amaçlanmıştır.

Araştırmanın materyalini çiftliklerdeki 282 adet sığır oluşturdu. Araştırma yapılacak hayvanların genel klinik muayenesi yapıldıktan sonra dışkı, kan ve karaciğer örnekleri alındı. Sığırlardan alınan gaita örneklerinde *Fasciola* spp. yu murtalarının saptanması amacıyla sedimentasyon-çinko sülfat flotasyon metodu kullanıldı. Ayrıca gaita örneklerinde *Fasciola hepatica* antijenleri ELISA ile araştırıldı. Na-sitrat'lı tüplere alınan kan örneklerinden koagülasyon profilleri araştırıldı.

Gaita örneklerinin mikroskopik muayenesi sonucunda 282 örnekte 6 (% 2.12) pozitif örnek tespit edildi. Çalışmaya alınan 282 hayvanın serum örneklerinden yapılan ELISA sonucunda 21 (% 7.4) örnek pozitif bulundu. Yapılan koagülasyon analizi sonucunda pozitif örneklerin PT ve INR'de uzama meydana getirdiği tespit edildi.

Sonuç olarak, kronik fasiolozisin sığırlarda hematolojik ve hemostatic parametrelerde önemli değişikliklere neden olabileceği kanısına varılmıştır.

Anahtar sözcükler: *Fasciola hepatica*, Sığır, Koagülasyon

ABSTRACT

COAGULATION PROFILES IN NATURALLY INFECTIVE CATTLE WITH FASCIOLA HEPATICA

Erhan YALÇINKAYA

Master Thesis

Department of Veterinary Internal Medicine

Supervisor: Assoc. Dr. Onur BAŞBUĞ

2019

Fasciola hepatica is a worldwide zoonotic trematode with liver localization in many domestic and wild mammals, especially sheep and cattle. This study aimed to determine the possible changes in coagulation profile in cattle with *Fasciola hepatica*.

The material of the study consisted of 282 cattle in farms. Fecal, blood and liver samples were taken after the general clinical examination of the animals to be researched. Stool samples taken from cattle were *Fasciola* spp. sedimentation-zinc sulfate flotation method was used to determine the eggs. *Fasciola hepatica* antigens were also investigated by ELISA in stool specimens. Coagulation profiles were investigated from blood samples taken with Na-citrate tubes.

As a result of microscopic examination, 6 (2.12%) out of 282 stool samples were found positive. In addition, serum samples of 282 animals were positive in 21 (7.4%) samples. As a result of the coagulation analysis, it was determined that positive samples caused elongation in PT and INR.

In conclusion, it was concluded that chronic fasciolosis may cause significant changes in hematological and hemostatic parameters in cattle.

Key words: *Fasciola hepatica*, Cattle, Coagulation

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa No</u>
KABUL VE ONAY SAYFASI	ii
TEŞEKKÜR	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	v
İÇİNDEKİLER	vi
KISALTMALAR	ix
TABLO VE ŞEKİL LİSTESİ	x
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Taksonomi	3
2.2. Fasciola Türlerinin Morfolojisi	3
2.2.1. <i>Fasciola Linnaeus</i>	3
2.2.2. <i>Fasciola Gigantica Cobbold</i>	6
2.2.3. <i>Fasciola Jacksoni Stazzi</i>	6
2.2.4. <i>Fasciola Halli Sinitsin</i>	7
2.2.5. <i>Fasciola İndica Varma</i>	7
2.2.6. <i>Fasciola Tragelaphi</i>	7
2.2.7. <i>Fasciola Californica Sinitsin</i>	7
2.3. Fasciola Türlerinin Biyoloji ve Epidemiyolojisi	8
2.4. Fasciola Türlerinin Yayılışı	11
2.4.1. Dünyada Yayılış	12
2.4.2. Türkiye’de Yayılış	13
2.5. Fasciola Türlerinin Patogenezi ve Klinik Bulgular	13
2.5.1. Patogenez	13
2.5.2. Klinik belirtiler	14
2.5.3. Nekrotik hepatitis (Kara Hastalık)	15
2.6. Fasciolosis’de Tanı	15
2.6.1. Klinik ve Otopsi Bulguları	16
2.6.2. Dışkı Bakısı Yöntemleri	17

2.6.3. Biyokimyasal Analizler	18
2.6.4. Görüntüleme Yöntemleri	18
2.6.5. Serolojik Tanı.....	18
2.7. Koagülasyon.....	19
2.7.1. Fibrinojen	20
2.7.2. Aktive Parsiyel Tromboplastin Zamanı (aPTT)	20
2.7.3. Protrombin Zamanı (PT) ve İnternational Normalized Ratio (INR)	21
2.7.4. Trombosit	21
2.8. Fasciolosis’de Tedavi ve Kontrol	25
2.8.1. Tedavi	26
2.8.2. Kontrol	26
2.8.2.1. Son Konakta Uygulanan Yöntemler	27
2.8.2.2. Ara Konağa Karşı Uygulanan Yöntemler	27
3. GEREÇ VE YÖNTEM	29
3.1. Çalışma Sahası	29
3.2. Araştırma Hayvanları ve Anket	29
3.3. Dışkı Örneklerinin Toplanması	29
3.4. Kan Örneklerinin Toplanması	29
3.5. Dışkı Örneklerinin İşlenmesi	30
3.5.1. Parazitolojik Muayene	30
3.5.2. ELISA Metodu	30
3.5.3. ELISA Çalışma Prosedürü	30
3.6. Çalışmada Kullanılan Malzemeler	31
3.7. ELISA Test Sonuçlarının Değerlendirilmesi	33
3.8. Hemostatik Profil ve İlişkili Analizler	33
3.8.1. Mikrokoagülometre Test Prosedürü	33
3.8.1.1. Protrombin Time Reaktif (PT)	34
3.8.1.2. Aktive Parsiyel Tromboplastin Zamanı (aPTT) ...	35
3.9. İstatistik Analiz	35
4. BULGULAR	36
4.1. Klinik Bulgular	36

4.2. Enfeksiyonun Prevalansı	38
4.3. Fasciolosis Yönünden Epidemiyolojik Faktörlerin Analizi	39
4.4. Hematolojik Analiz Bulguları.....	43
4.5. Koagulasyon Bulguları.....	45
5. TARTIŞMA VE SONUÇ	47
6. KAYNAKLAR	52
7. ÖZGEÇMİŞ	62



KISALTMALAR

PT	:Protrombim zamanı
ELISA	:Enziyme-Linked Immuno Sorbent Assay
INR	:International Normalized Ratio
WBC	:White Blode Cells
RBC	:Red Blood Count
HGB	:Hemoglobin
HCT	:Hematokrit
MCV	:Mean Cell Volume
MCH	:Mean corpuscular Hemoglobin
MCHC	:Mean corpuscular Hemoglobin Concentration
RDW	:Red Cell Distribution Width
PLT	:Platelet(trombosit)
MPV	:Mean Platelet Volume
PDW	:Platelet Distribution Width
PCT	:Prokalsitonin
APTT	:Aktive Parsiyel Tromboplastin Zamanı

TABLO VE ŞEKİL LİSTESİ

Sayfa no

Tablo 2.1.	Fasciolosis'in dünyada çeşitli ülkelerde sığırlardaki yayılışı.....	12
Tablo 2.2.	Koagulasyon faktörleri ve fonksiyonları.....	23
Tablo 2.3.	Sığırlarda fasciolosis tedavisinde kullanılan anthelmentikler.....	26
Tablo 2.4.	Koagulasyon faktörleri ve fonksiyonları.....	22
Tablo 4.1.	Sığırların yerleşim yerine, yaş, cinsiyet ve ırkına göre dağılımı.....	37
Tablo 4.2.	Yerleşim yerine, dışkı ve Elisa bakısı yöntemlerine göre dağılımı	38
Tablo 4.3.	Sığırlarda <i>fasciola hepatica</i> enfeksiyonun yayılışına yaşın etkisi	39
Tablo 4.4.	Sığırlarda <i>fasciola hepatica</i> enfeksiyonun yayılışına cinsiyetin etkisi	40
Tablo 4.5.	Sığırlarda <i>fasciola hepatica</i> enfeksiyonun yayılışına ırkın etkisi	41
Tablo 4.6.	Sığırlarda <i>fasciola hepatica</i> enfeksiyonun yayılışına işletme çeşidinin etkisi.....	42
Tablo 4.7.	Seropozitif sığırların hematoloji değerleri	44
Tablo 4.8.	Hastalıklı hayvanlar grubu koagulasyon parametreleri	45
Tablo 4.9.	Klinik olarak sağlıklı hayvanlarda koagulasyon parametreleri	46
Tablo 4.10.	Sağlıklı ve hasta havanlarda PT, %NO, INR ve aPTT parametre düzeylerinin istatistiksel analizi.....	46
Şekil 2.1.	<i>Fasciola hepatica</i> erişkinin iç organları.....	5
Şekil 2.2.	<i>Fasciola hepatica</i> yumurtası.....	6
Şekil 2.3.	<i>Fasciola</i> spp.'nin biyolojisi	9
Şekil 2.4.	Koagülasyon kaskadı mekanizması.....	24
Şekil 2.5.	Koagülasyon kaskadı mekanizması.....	24
Şekil 2.6.	Fibrin polimerizasyonu.....	25
Şekil 4.1.	<i>Fasciola hepatica</i> ile enfekte sığırların yaşa göre oransal dağılımı.....	40
Şekil 4.2.	<i>Fasciola hepatica</i> ile enfekte sığırların cinsiyete göre oransal dağılımı.....	41
Şekil 4.3.	<i>Fasciola hepatica</i> ile enfekte sığırların ırka göre oransal dağılımı.....	42
Şekil 4.4.	<i>Fasciola hepatica</i> ile enfekte sığırların işletme çeşidine göre oransal dağılımı.....	43

Resim 3.1. Elisa yıkayıcısı.....	31
Resim 3.2. Elisa okuyucusu	31
Resim 3.3. Otomatik pipet ve pipet uçları.....	31
Resim 3.4. Mikro plate shaker	31
Resim 3.5. Mekanik laboratuvar saati.....	32
Resim 3.6. Mikroplak	32
Resim 3.7. MTI marka dört kanallı yarı otomatik koagulometre cihazı.....	33
Resim 3.8. PT reaktörü.....	34
Resim 3.9. Reaktif 1.....	35
Resim 3.10. Reaktif 2.....	35
Resim 4.1. <i>Fasciola hepatica</i> 'lı hastaların seropozitif görsel sonuçları.....	39

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Ülkemizde büyükbaş hayvan yetiştiriciliğinin en önemli kısmını tutan sığır yetiştiriciliğidir. Türkiye ekonomisinde çok büyük öneme sahip olan sığır yetiştiriciliğinin en önemli sorunlarından birisini de paraziter hastalıklar oluşturmaktadır. Türkiye, gerek subtropikal iklim kuşağındaki coğrafi yapısı ve gerekse halkın sıklıkla karşılaşılan ülkelerden bir tanesidir. Hayvanlarda görülen paraziter hastalıklar arasında helmintler önemli bir alan tutmaktadır. Helmint enfeksiyonları çoğu zaman klinik belirti göstermeksizin yavaş yavaş ilerleyerek hayvanlarda gelişmede gerileme, et, süt, yapağı ve yumurta gibi hayvansal gıdaların miktarında ve kalitesinde azalmaya, yük hayvanlarında iş gücü kaybına yol açabilir. Ağır enfeksiyonlarda ise ölüme kadar gidebilir. Bunların yanında birçok helmint türünün zoonotik karakterli olması insan sağlığını da tehdit edebilir. İnsanlarda ve hayvanlarda görülen önemli helmint hastalıklarından birini de fasciolosis oluşturur.

Fasciolosis; evcil ruminantlar (koyun, keçi, sığır, manda, deve vs.) ve yabani ruminantlar, insanlar ile at, eşek, domuz, tavşan, fil, köpek, kedi gibi hayvanların vücutlarına yerleşebilirler. Fasciolosis, karaciğerde tahribat sonucu oluşan bir hastalıktır. Bu hastalığa *Fasciola hepatica* ve *F. gigantica* başta olmak üzere Fasciolidae ailesindeki paraziter etkenler sebep olup, bütün dünyada görülen ve ciddi manada ekonomik kayıplara sebep olan paraziter bir enfeksiyondur.

Türkiyede sınırlı sayıda çalışma yapılan fasciolosis'in aslında dünya genelinde ruminantlarda oldukça geniş bir yayılış gösteriyor olması dikkat çekmektedir. Hastalık sığırlarda daha çok kronik seyir göstermekte ve çeşitli ekonomik kayıplara yol açabilmektedir.

Fasciolosis'de teşhis metodu genel olarak gaitada parazitin yumurtalarının aranması ile bulunur. Lakin parazitin yumurtalarını dışkıyla etrafa bırakması için genç *Fasciola*'ların karaciğerdeki ilerleyişi tamamlamaları ve safra kanalında olgunlaşması gerekmektedir. Bu yüzden parazitin gaita muayenesi ile sığırlarda en erken teşhisi ancak enfeksiyonun vücuda girdikten 10 – 12 hafta sonra mümkün olabilmektedir. Ayrıca sığırlarda alınan parazitler, konak immunitesine bağlı olarak her zaman karaciğerde olgun döneme ulaşamazlar. Bunun neticesinde parazitin erken dönem teşhisine yönelik alternatif immuno-serolojik yöntemler geliştirilmiştir. Bu

yöntemlerin başında ELISA gelmektedir. Parazitin erken dönemlerde belirlenmesi, daha pratik olması ve sürü taramalarında kolaylıkla uygulanabilir olması sebebiyle günümüzde daha çok tercih edilen bir yöntemdir. Özellikle paraziter antijenleri gaitada saptayan sandviç ELISA oldukça yüksek spesifite göstermekte ve enfeksiyonun mevcut durumunu ortaya koyabilme özelliğine sahiptir.

Bu çalışma, *Fasciola hepatica* Antigenic ELISA Kit ve sedimentasyon - çinko sülfat flotasyon yöntemleri ile Sivas ve Giresun yörelerinde sığırlarda fasciolosis'in koagülasyon profillerini saptamak ve hastalık hakkında epidemiyolojik verilerin elde edilmesi amaçlanarak yapılmıştır.



2. GENEL BİLGİLER

2.1 Taksonomi

Fasciola türlerinin taksonomideki yeri aşağıdaki gibidir [1].

Üst alem	: <u><i>Eukaryota</i></u>
Alem	: <u><i>Animalia</i></u>
Alt alem	: <u><i>Metazoa</i></u>
Şube	: <u><i>Platyhelminthes</i></u>
Sınıf	: <u><i>Trematoda</i> Rudophi</u>
Alt sınıf	: <u><i>Digenea</i> Van Beneden</u>
Takım	: <u><i>Echinostomida</i></u>
Alt takım	: <u><i>Echinostomata</i></u>
Üst aile	: <u><i>Fascioloidea</i></u>
Aile	: <u><i>Fasciolidae</i> Raillet</u>
Cins	: <u><i>Fasciola</i> Linnaeus</u>
	1. Tür: <u><i>Fasciola hepatica</i> Linnaeus</u>
	2. Tür: <u><i>Fasciola gigantica</i> Cobbold</u>
	3. Tür: <u><i>Fasciola jacksoni</i> Stazzi</u>
	4. Tür: <u><i>Fasciola halli</i> Sinitsin</u>
	5. Tür: <u><i>Fasciola nyanzae</i></u>
	6. Tür: <u><i>Fasciola indica</i> Varma</u>
	7. Tür: <u><i>Fasciola tragelaphi</i></u>
	8. Tür: <u><i>Fasciola californica</i> Sinitsin</u>

2.2. Fasciola Türlerinin Morfolojisi

Fasciolidae ailesinde başlıca *Fasciola*, *Fascioloides* ve *Fasciolopsis* cinsleri bulunmaktadır.

2.2.1. *Fasciola Linnaeus*

Bu cinste bulunan türler başta ruminantlar olmak üzere çok sayıda memeli hayvanda bulunmakla beraber insanlarda da görülebilmektedir. Başlıca yerleşim

yeri olarak karaciğer safra yollarını tercih etmektedir. Türkiye’de ve dünyada en çok görülen türler *F. hepatica* ve *F. gigantica*'dır. Diğer türler ise dünyanın değişik bazı bölgelerinden bildirilmiştir. Bu parazitlerin ve diğer digeneaların karaciğerde görülen erişkin dönemlerine halk arasında kelebek ve yaptığı hastalığa da kelebek hastalığı adı verilmektedir [2].

Skrjabin'e göre Fasciola türlerinin teşhis anahtarı[3]:

- Vücut şekli daireseldir (*F. jacksoni*)[2].
- Vücut şekli ovaldir [1].
- Vücut ince uzun, uzunluğu genişliğinin 3-4 katı, vücut kenarları paralel, omuz çıkıntısı belirsizdir (*F. gigantica*) [4].
- Vücut yaprak şeklinde yassı, önde konik çıkıntı var, omuz çıkıntısı belirgindir [3].
- Tüm vücut dikenlerle kaplıdır (*F. halli*) [5].
- Vücudun belirli yerlerinde dikenler vardır [6].
- Vücudun arka ve sırt bölgesi tamamen dikensizdir (*F. hepatica*) [7].
- Vücudun arka ve sırt kısmındaki küçük bir bölge dikensizdir (*F. californica*) [8].

I.Tür: *Fasciola hepatica* Linnaeus

Olgunlaşmış erişkinleri (Şekil 2.1) zeytin yaprağına benzer. Halk arasında yaprak kelebeği olarak bilinmektedir. Uzunlukları 20–35 mm, genişlikleri 8–13 mm kadardır. Türkiye’de 50 mm'ye kadar ulaşanları da bildirilmiştir [4].

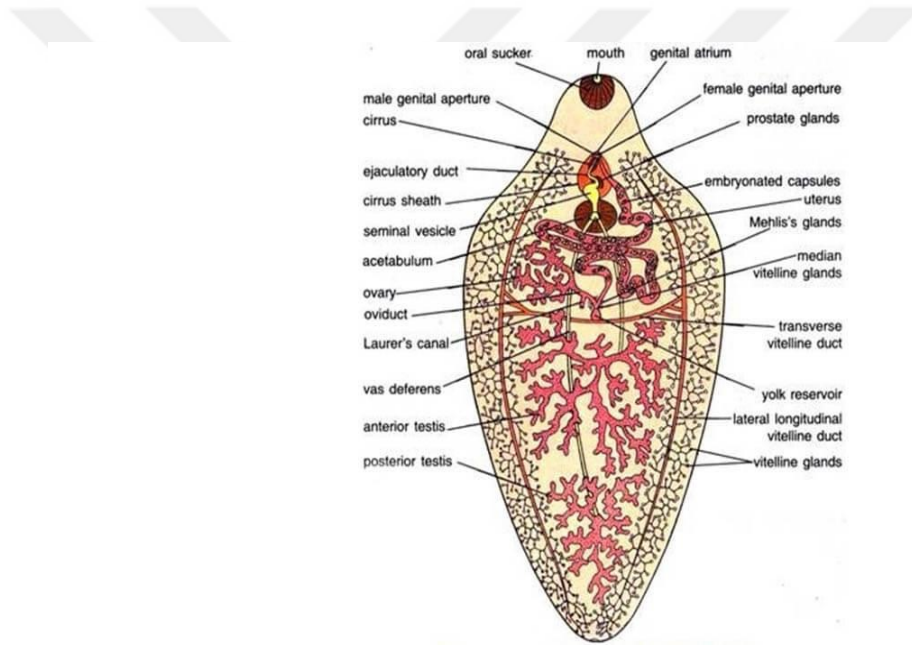
Genç erişkinler, birkaç milimetre uzunluğundadır biçimleri mızrak ucuna (lanset) benzer; rengi beyazdır. Ön taraflarında belirgin konik bir çıkıntı vardır. Bunun her iki yanında tipik omuz çıkıntıları bulunur.

Vücut kenarları arkaya doğru birbirine yaklaşır. Arka uç *F. gigantica*'ya göre daha sivridir. Olgunlaşmış erişkinlerinin rengi petrol yeşilidir. Ağız çekmeni ön taraftaki koni benzeri çıkıntının ucunda bulunur. Bu, çekmen küçük fakat kuvvetlidir [2].

Asetabulum adı da verilen karın çekmeni daha geniştir, oldukça önde ve omuz çıkıntılarının hizasında orta hatta yer almaktadır [5, 6]. Bağırsak sekumları oldukça fazla dallanmıştır.

Testisler, büyük ve çok dallara ayrılmıştır. Ovaryumun arka tarafında arka arkaya dizilmiş bir şekilde bulunurlar. Daha küçük dallara ayrılmış ovaryum, karın çekmeninin biraz arkasında sağ tarafta yer alır. Sırrus kesesi ve ovaryum arasında dolanan uterus kısadır. Vitellus folikülleri, geniş bir alana yayılmış şekilde testislerden sonra vücudun yan taraflarının çoğunu doldurmaktadır.

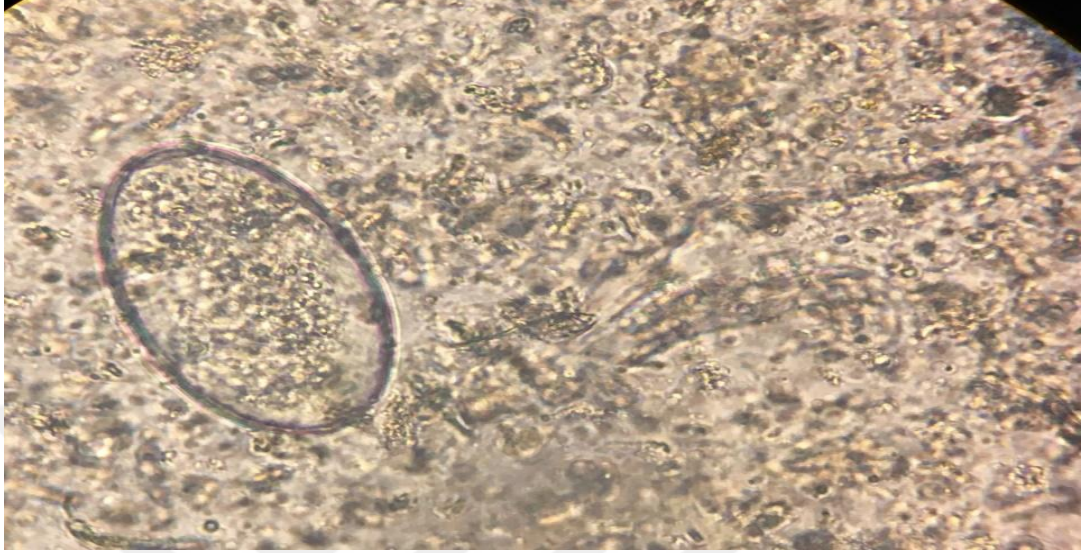
Tegument üzerinde uçlan arkaya dönük dikenler vardır [6].



Şekil 2.1. Fasciola hepatica erişkininin iç organları [8].

Yumurtaları oval ve sarı renklidir, bir kutbunda kapak bulunur. Boyutları ortalama 130-150 X 63-90 μ m'dir (Şekil 2.2). *Fasciola hepatica* yumurtaları pratikte Paramphistomidae spp. yumurtalarıyla karıştırılabilmektedir. *Fasciola hepatica* yumurtaları sarı kahve renkli, Paramphistomidae spp. yumurtaları ise gri renkli ve saydamdır. *Fasciola hepatica* yumurtalarında kapağın karşı tarafındaki kutupta içeri doğru hafif bir kalınlaşma olduğu halde Paramphistomidae spp. yumurtalarında bu kalınlaşma dışarı doğrudur. *Fasciola hepatica* yumurtalarında kapak ve embriyon hücreleri az belirgindir. *Paramphistomidae* spp. yumurtalarında

ise kapak ve embriyon hücreleri daha belirgin olarak görülmektedir [4].



Şekil 2.2. *Fasciola hepatica* yumurtası (Orijinal).

2.2.2. *Fasciola gigantica* Cobbold

Erişkinlerinin vücutları bir önceki türle kıyaslandığında daha uzun ve ince yapıdadır. Ön ve arka ucu daha az çıkıntılıdır, omuz çıkıntıları fazla belirgin değildir. 25–75 mm uzunluğunda ve 3–12 mm genişliğindedir. Her iki yanı birbirine paralel olarak devam eder ve yuvarlak bir şekilde birleşerek sonlanır. Tegümentte dikenler vardır. Bağırsakları daha çok dallanma göstermektedir. Halk arasında uzun yapısından dolayı yılan keleşği olarak isimlendirilir. Yumurtaları *F. hepatica*'ya benzemekle beraber daha büyük olup, 156–197 μ m uzunluğunda ve 90–104 μ m genişliğindedir [6].

2.2.3. *Fasciola jacksoni* Stazzi

Hindistan fillerinin (*Elephas indicus*) karaciğer ve akciğerlerinde bulunmuştur. Hemen, hemen yuvarlak armut biçiminde olup 10–16 mm uzunluğunda 8.5–14 mm genişliğinde ve 1.5–2 mm kalınlığındadır. Pek belirgin olmayan omuz çıkıntılarının arasında baş çıkıntısı belli olmaktadır. Gövdesi, üzerinde dikensi çıkıntılarının bulunduğu kalın bir kütikülayla kaplıdır. Bu dikenler 0.042–0.055 mm uzunluğundadır. Ağız çekmeni elips şeklindedir (0.52–0.64 x 0.44–0.43 mm).

Bağırsak geniş bir şekilde yayılmıştır ve lateraldeki bölümler daha çok dallanmıştır. Genital delik ön uca 2.5 mm uzaklıktadır. Yumurtaları, hafif sarımsı renkte, kapaklı ve 0.13x0.07 mm boyutlarındadır [2]. Ayrıca Asya fillerinin (*Elephas mcucimus*) safra yollarında da bildirilmiştir [7].

2.2.4. *Fasciola halli* Sinitsin

Amerika Birleşik Devletlerinin Teksas eyaletinde büyük ve küçükbaş hayvanlarda bulunduğu bildirilmiştir. Serkerlerinin gelişmesindeki farklılıktan dolayı ayrı bir tür olarak değerlendirilmiştir. Bütün vücudu dikenlerle kaplanmıştır. Bu dikenler 0.06–0.10 mm uzunluğunda ve dorsalde 45 sıralı olarak dizilmiştir. *F. hepatica*'da ise bunlar 0.035–0.06 mm boyunda olup dorsalde 60 sıralı olarak dizilmiştir [2].

2.2.5. *Fasciola indica* Varma

Varma tarafından 1953'de yeni bir tür olarak bildirilmiştir. Hindistan'da koyun, sığır ve bufaloların safra keselerinde bulunmuştur. Fakat bu tür hakkında farklı görüşler vardır. *Fasciola gigantica*'nın sinonimi olduğu düşünüldüğü gibi [1]. Rusya'da yapılan bir çalışmada da *F. indica* serkerlerinin morfolojik olarak *F. hepatica* ile aynı olduğu görülmüş ve onun bir varyetesi olabileceği bildirilmiştir [9].

2.2.6. *Fasciola tragelaphi*

Situatunga (Afrika da bir bölge) antiloplarında görülmüştür [10].

2.2.7. *Fasciola californica* Sinitsin

Kuzey Amerika'da Kaliforniya ve Oregon'da büyükbaş hayvanların karaciğerinde görülmüştür. Önceleri *F. hepatica* ile karıştırılmış, sonra larvalarının farklı olduğu görülmüştür. Serkerleri daha büyüktür, erişkinlerde dorsalde bulunan dikenler *F. hepatica*'dan daha azdır [3].

Son yıllarda yapılan çalışmalarda başlıca tür olarak *F. hepatica* ve *F. gigantica*'dan bahsedilmektedir. Bu yayınlarda değişik özellikler taşıyan bazı farklı tiplerin olduğundan söz edilmekte fakat bunların iki ana türle genetik bakımdan yakınlıkları olduğu bildirilmektedir [6, 11, 12]. Güney köre de yapılan bir çalışmada bölgeden alınan *F. hepatica* ve *F. gigantica* örnekleri mitokondrial DNA sekansları

açısından incelenmiş, Avustralya, Endonezya ve Japonya'daki örneklerle karşılaştırılmış ve bu türler arasında interspesifik kros hibridizasyonun olabileceği bildirilmiştir [13]. Yukarıda bahsedilen diğer türler ise daha çok klasik kaynaklarda geçmektedir.

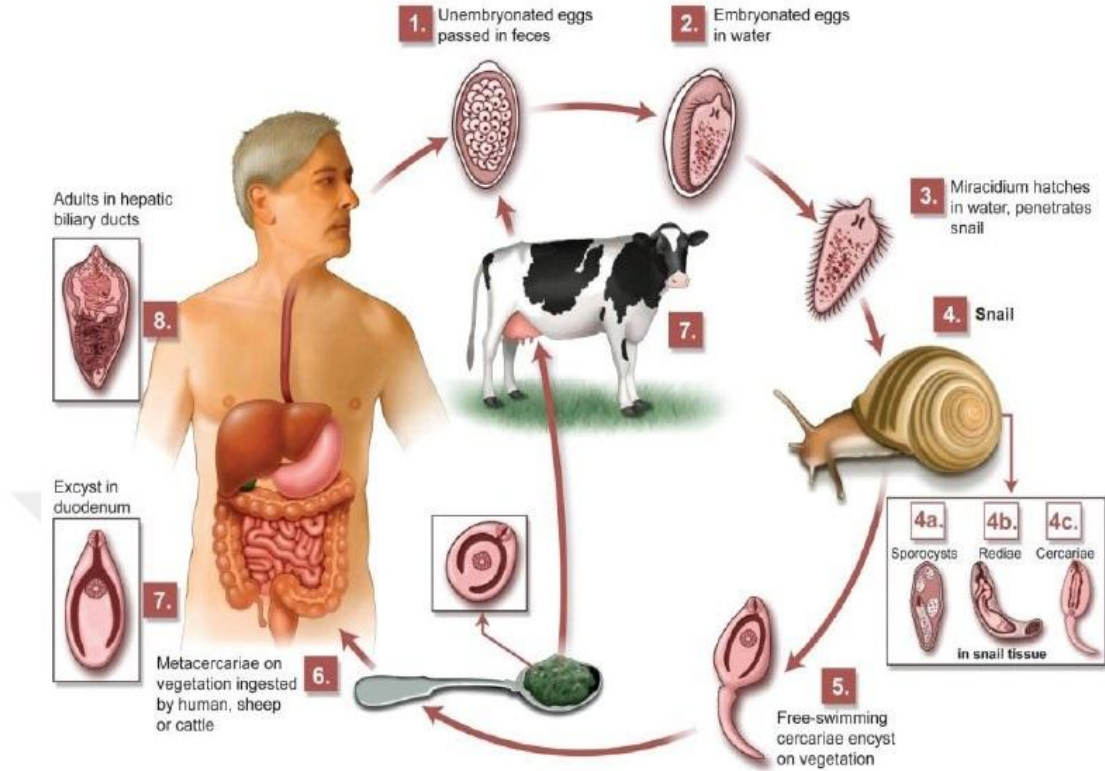
2.3. Fasciola Türlerinin Biyoloji ve Epidemiyolojisi

Safra kanallarında yaşayan olgunlaşmış erişkinler yumurtalarını buralara bırakırlar. Bunlar safra kanalları yoluyla bağırsağa, oradan da dışkı ile dışarı atılırlar (Şekil 2.3-1). Yumurtaların gelişebilmesi için nemli veya sulu bir ortama ihtiyaç vardır. Yumurta içinde mirasidyumun gelişmesi 22° C'de 14–17 günde gerçekleşir. Ancak bu süre çevre sıcaklığına bağlı olarak birkaç aya kadar da uzayabilir (Şekil 2.3-2). Mirasidyum geliştikten sonra sulu bir ortamda yumurtanın kapağını açar. Bu işte ışık önemli bir etkidir. Çünkü ışık etkisi ile mirasidyum bir enzim salgılar ve bu yumurta kapağını açar [1, 4].

Serbest kalan mirasidyum suda yüzerek uygun arakonağı aramaya başlar (Şekil 2.3-3). Bunlar 24 saat kadar bir süre yaşasalar da çoğunluğunun salyangozu enfekte edebilme kabiliyeti üç saat kadardır. Mirasidyum salyangoza girdikten sonra burada sırasıyla sporokist, redi ve serker dönemleri başlar (Şekil 2.3-4). Ortamın kurak olduğu durumlarda ikinci bir redi dönemi daha şekillenir. Arakonağın yaşadığı ortamdaki su çekilirse salyangoz kendini çamura gömer. Burada aylarca enfekte olarak yaşamını sürdürebilir. Arakonağın bulunduğu ortama tekrar su geldiğinde salyangozlar çamurdan çıkarlar ve bir anda bol miktarda serker çıkarmaya başlarlar. daha sonra serkerler arakonağı terk ederek suda yüzmeğe başlarlar (Şekil 2.3-5). Temiz su serker çıkışını uyarıma geçirir. Serkerlerin çıkışı 9–26° C arasında meydana gelir. Bunlar suda bulunan bitki, bitki yaprakları veya diğer cisimlere yapışarak kistlenir ve böylece sonkonak için enfektif dönem olan metaserkerler oluşmaya başlar (Şekil 2.3-6) [1, 4].

Mirasidyumun yumurtayı terk edişinden metaserkerlerin oluşmasına kadar geçen süre en uygun (optimum) koşullarda en az 5–6 hafta kadardır. Tek bir mirasidyumla enfekte salyangoz 600 kadar serker çıkarabilme yeteneğine sahiptir. Yumurta içinde mirasidyumun, arakonak içindeki larva dönemlerinin ve bizzat arakonağın kendisinin gelişmesinde en uygun ısı 22–26°C aralığıdır. Bunların gelişmeleri ortamın ısı 10°C ve altına düşerse durma noktasına gelir. Uygun şartlarda yani nemli ve serin bir

ortamda bir yıla kadar bir süre canlı kalabilme yetenekleri vardır [1, 4].



Şekil 2.3. *Fasciola* spp.'nin biyolojisi [14].

Sonkonaklar metaserkerli otları yiyerek enfekte olurlar. Bağırsaklara gelen metaserkerlerin kist duvarı yırtılır ve genç kelebekler kistten çıkarlar (Şekil 2.3-7). Genç kelebekler bağırsak duvarını delerek peritona oradan da karaciğere geçerler. Bu olay yaklaşık bir haftalık bir süre içinde meydana gelir. Karaciğer kapsülasını delerek içeri giren genç kelebekler parankim hücrelerini yiyerek kendilerine tünel şeklinde yol açarlar. Bunlara parazitin göç yolları adı verilir. Parazitlerin parankimadaki göç süresi yaklaşık olarak 6–7 hafta civarındır. göç sırasında parazitler giderek büyürler. Bu süre sonunda parazitler önce küçük safra kanallarına oradan da daha büyük safra kanallarına hatta safra kesesine giderler ve eşeyssel olgunluğa erişerek yumurta çıkarmaya başlayacaklardır (Şekil 2.3-8). Bunların safra kanallarına girmesinden yumurtlamaya başlamalarına kadar geçen süre yaklaşık 4 haftadır. Böylece metaserkerlerin alınmasından parazitlerin yumurta çıkarmaya başlamasına kadar geçen süre (prepatent süre) yaklaşık 11–12 hafta civarındır. *Fasciola hepatica*'nın tüm biyolojisini (Şekil 2.3) tamamlayabilmesi için optimum koşullarda en az 17–18 haftaya

ihtiyaç duyar [1, 4, 14, 15].

Fasciola hepatica sonkonakta uzun süre yaşayabilen bir parazit türüdür. Bunlar koyunlarda 11 yıla kadar yaşama olanağına sahiptirler. Koyunlarda uzun süre yaşamasının nedeni tegumentin üstünde yer alan glikokaliks örtüsünün antijenik yapısını sürekli değiştirerek konağın immun sistemini atlatması ve parazitin salgıladığı bazı moleküllerin immünosupressör etki yapmasından dolayıdır. Fakat sığırlarda yaşam süresi bir yıldan kısa sürer. Sığırlarda prenatal enfeksiyon da görüldüğü gözlemlenmiştir. Parazit insanlarda 6 yıl kadar yaşamını idame ettirebilir [1,4, 15].

Fasciolosis, meraya bağlı bir olarak gelişen bir paraziter hastalıktır. Metaserkerler silajda canlılığını hemen yitirebilirler. Kuru otta ise bir aya kadar canlı kalabilirler. Hayvanlar, enfeksiyonu meradaki metaserkerli otları yiyerek alırlar. *Fasciola*, kışları son konaklarda erişkin olarak, merada iken yumurta içinde, arakonak içinde veya otlara yapışmış metaserker olarak geçireceklerdir.

Fasciolosis epizootiyolojisinde rol oynayan faktörler aşağıda sırası ile verilmiştir.

1. Arakonakların gelişmesine uygun alanların yaygınlığı: Ara konakları amfibik özelliğe sahiptir. Suya ve çamura girip çıkarak yaşarlar. Bunların ideal gelişme yerleri; bataklık araziler, göl veya nehirlerin taşmaları sonucu kenarlarında oluşan çamurlu bataklık alanlar, taban suyunun yüksek olduğu yerlerde hayvanların ayak izleriyle oluşan içleri suyla dolu çukurcuklardır. Bu gibi alanların fazlalığı enfeksiyonun yoğunluğunu yani konaktaki parazit sayısını artırır.

2. Yağış rejimi ve toprağın nemi: Yağışlar ve toprağın nemi bir kaç yolla etkisini gösterir.

➤ Yağışlar, arakonakların gelişmesine uygun yerlerin genişlemesine ve yapısını korumasına olanak sağlar. Yağışların kesilmesi sonucu bu tip alanlar kurumaya başlar. Bu gibi durumlarda ise salyangoz çamura gömülerek kendini korur (yaz uykusu, estivasyona girerler). Eğer toprak nemli kalırsa bu salyangozların çoğu canlılığını devam ettirir. Fakat toprak iyice kurursa çoğu ölür. Bunlar yağışın tekrar olması ile çamurdan çıkarak yaşamına devam eder.

➤ Toprağın nemi ve yağış, yumurtaların gelişmesi için de hayati önemdedir. Mirasidyumun yumurtayı terketmesi ve arakonağı enfekte edişi ile arakonakta meydana gelen serkerlerin dışarı çıkışları gene sulu bir ortamda olmaktadır.

Arakonak çamurda iken çıkamayan serkerler sulu ortamı bulunca birden dışarı çıkarlar.

- Nemli ortam metaserkerlerin canlı kalma sürelerini artırır.
- Yağışların az olması otların kurumasına ve böylece hayvanların salyangoz popülasyonunun fazla olduğu nisbeten sulu kesimlerde yoğunlaşmasına neden olur. Böylece arakonak-parazit-sonkonak ilişkisi sıklaşır [1, 4, 15].

3. Çevre sıcaklığı: Çevre sıcaklığı da etkisini bir kaç yolla gösterir.

- Çevre sıcaklığı 22–26°C olursa yumurta içinde mirasidyumun, arakonakların ve arakonak içindeki dönemlerinin gelişmesi en hızlı şekilde olur.
- Çevre sıcaklığı 10°C ve altına düşerse bütün bunların gelişmesi tamamen durur.
- Kışın ise çevre ısısının -4°C'ın altına düşmesi parazitlerin yumurtalarını ve metaserkerlerini öldürür. Ayrıca bu gibi çok düşük sıcaklıklar, çamura gömülü salyangozların çoğunu da öldürür.
- Kışın çevre sıcaklığı 0°C'ın yukarısında ise yumurtalar ve metaserkerler kışı canlı olarak atlatır [1, 4].

4. Sonkonak popülasyonunun yoğunluğu ve sonkonak çeşidi: Arakonakların ideal yaşama alanlarına fazla sayıda hayvan sokulması konak parazit ilişkisini sıklaştırır. Böyle alanlara bu parazitlerin ideal son konakları olan küçük ruminantların sokulması enfeksiyon yoğunluğunu artırır.

5. Erişkin parazitlere karşı ilaç baskısı: Sonkonaktaki parazit popülasyonuna karşı yapılacak ilaç uygulamaları yörede enfeksiyon yoğunluğunu azaltır [1, 4, 6, 15].

2.4. Fasciola Türlerinin Yayılışı

Farklı ülkelerde fasciolosis'in epidemiyolojisi üzerine yapılan araştırmalarda hastalığın yayılışının mevsimle ilgili olduğu, ara konakların yaşamasına ve çoğalmasına uygun olan yağışlı ve ılık mevsimlerde parazitin daha fazla görüldüğü bildirilmiştir [1, 16-18].

2.4.1. Dünyada Yayılış

Dünyada fasciola'nın sığırlarda ki varlığının belirlenmesi amacı ile değişik çalışmalar yapılmıştır.

Bunlardan bir kısmı aşağıdaki oranlardan oluşmaktadır.

Tablo 2.1. Fasciolosis'in dünyada çeşitli ülkelerde sığırlardaki yayılışı

Ülke	Prevalans	Kaynak
Hindistan	10.8	[19]
Pakistan	25.5	[20]
Vietnam	28-39	[21]
Brezilya	75	[22]
Uruguay	50	[23]
Bosna-Hersek	27.9-61.5	[24]
Çekoslovakya	1.1	[25]
Fransa	75	[26]
Moldova	34.1	[27]
İtalya	11.1	[28]
İsviçre	54	[29]
Polonya	0.5	[30]
Yugoslavya	1	[31]
Yunanistan	4,9	[32]
Bangladeş	22	[33]
Irak	3.3	[34]
Kore	30-85	[35, 36]
Rusya	30.5	[37]
Kamerun	45.6	[38]
Kenya	10.1-13.3	[39]
Libya	65	[40]
Nijerya	65.4	[41]

2.4.2. Türkiye'de Yayılış

Türkiye'nin çeşitli bölgeleri ve illerinde sığırlarda fasciolosis'in yaygınlığı üzerine çalışmaların sınırlı olduğu görülmektedir. Bu çalışmaların daha çok dışkı bakısı ve mezbaha incelemeleri ile yapıldığı dikkati çekmekte immunoserolojik çalışmaların ise oldukça sınırlı olduğu dikkati çekmektedir. Dışkı bakısı ve mezbaha çalışmalarına

göre sığırlarda fasciolosis'in Doğu Anadolu Bölgesi'nde %40.85 [42], Samsun ve Ordu'da %0.5-17 [43], Samsunda %25.3 [44], Afyon'da %4.6 [45], Trakya'da %0.48 [46], Elazığ'da %1.56 [47] ve Van'da %54 [48] yaygın olduğu bildirilmiştir. Türkiye'de sığırlarda fasciolosis'in yayılışı ile ilgili immuno-serolojik çalışmalar oldukça azdır. Bunlardan Tınar [49] tarafından *F. gigantica*'nın erken teşhisi amacıyla yapılan deneysel bir çalışmada 2 aylık genç *F. gigantica* kesitleri antijen olarak kullanılarak IFAT uygulanmış ve enfeksiyonun 20. gününden itibaren hastalığın teşhisinin mümkün olabileceği saptanmıştır. Sınırlı sayıdaki saha çalışmalarında ise, Yıldırım ve ark., [50] Kayseri yöresinde indirekt ELISA ile araştırmış oldukları sığırlarda fasciolosis'in prevalansını %65.2 belirlemişlerdir. Yavuz ve ark. [51] aynı ilin Yeşilhisar, Bünyan, Erkilet ve Sarız ilçelerinde paraziter antikorları incelemesini yaptıkları sığırların %69.2'sinde tespit etmişlerdir. Elazığ yöresinde sığırlarda yapılan saha taramasında [52] %55 oranında *F. hepatica* seropozitifliği tespit edilmiştir.

2.5. Fasciola Türlerinin Patogenezi ve Klinik Bulgular

2.5.1. Patogenez

Fasciolosis'de bir karaciğer tahribi söz konusudur. Bu tahribat genç parazitler tarafından parankimada, olgun parazitler tarafından safra kanallarında meydana gelir. Patogenez, konağın bağışıklık durumuna, parazitin karaciğerdeki gelişme dönemlerine ve belirli bir sürede alınan metaserker sayısına göre değişir.

Koyunlarda patojenez: Bu hayvanlarda bu parazite karşı iyi bir bağışıklık şekillenmez. Bu nedenle kısa sürede fazla sayıda metaserkerin alınması, karaciğer parankimasında şiddetli tahribata yol açar. Bu olay akut travmatik bir hepatitisten ibarettir. Bu durumda çok sayıda genç parazit parankimada göç eder ve parankima hücreleri tahrip olur. Bu göç sırasında parazitler damarları da parçalar, karaciğerde kanamalara neden olur ve arkalarında kan ile dolu tünelcikler bırakırlar. Daha sonra bu alanlar yangı hücreleri ile dolar. Bu kanamaların şiddetine göre hayvanda bir makrositik anemi oluşabilir. Bazı durumlarda aşırı kanamadan dolayı hayvan birdenbire ölebilir [1, 4, 53, 54].

Enfeksiyon daha az şiddetli olur ve hayvan yaşarsa bu alanlar fibrosis ile iyileşir. Enfeksiyonun buraya kadar olan kısmına akut fasciolosis denir. Parazitler daha sonra

safra yollarına girer ve olgunlaşırlar. Enfeksiyonun bundan sonraki dönemi kronik fasciolosistir. Kronik fasciolosis akut olayı atlatanlarda veya az sayıda metaserkerin alınması sonucu akut enfeksiyon tablosu gerçekleşmeden şekillenir. Parazitlerin üzerindeki dikenler safra kanalı epitelini sürekli irrite eder. Safra kanalları yangılaşır ve fibröz doku ile kalınlaşır. Safranın kıvamı koyulaşır ve safranın akışı yavaşlar. Bu dönemde parazitler safra sıvısı ve safra kanalı epitelinin yanı sıra kan ile de beslendiklerinden dolayı hayvanda demir noksanlığına bağlı anemi şekillenir. Safra kanallarının yapısının bozulması, plasma proteinlerinin bu kanallar içine geçmesine ve bağırsaklar yoluyla dışarı atılmasına neden olur. Buna bağlı olarak da kanda albumin düzeyi düşer. Bu durum vücutta ödemlerin oluşmasına ve kilo kaybına neden olur [1, 4, 53, 54].

Sığırlarda patojenez: Bir yaşından küçük sığırlarda hastalık koyunlardaki gibi seyreder. Bir yaşından büyük ve daha önce bu parazitte karşılaşmış sığırlarda ise parazite karşı bir bağışıklık şekillenir. Bu durumda; karaciğerde var olan parazitlerin yaşama şansları azalır, yeni giren genç erişkinlerin karaciğerde geçirdikleri göç yavaşlar. Sonuç olarak karaciğerde yerleşen parazit sayısı azalır. Bu nedenden dolayı hastalık bir yaşından büyük sığırlarda akut değil kronik seyreder. Bu hayvanlarda konakçı reaksiyonu fazla olduğundan parazitler safra kanalları içinde ölür[1, 4, 53, 54].

Sığırlarda gerek bir yaşından küçüklerde ve gerekse bir yaşından büyük ve daha önce bu parazitte karşılaşmış olanlarda kronik dönemde koyunlardan farklı olarak safra kanallarının fibrosisini, kalsifikasyon izler [1, 4, 54].

2.5.2 Klinik Belirtiler

Akut fasciolosis'te: Çok fazla sayıda metaserker ile oluşan enfeksiyonlar perakut seyreder. Hayvanlar bir iki gün içinde klinik belirti göstermeden ölür. Bu gibi durumlarda nekropside karaciğer kapsülünün yırtıldığı, karın boşluğuna kan dolduğu (1–8 litre arası) görülür. Normal akut seyirde ise klinik bulgular olarak hayvanlarda halsizlik, solunum güçlüğü, karın bölgesinin şişkinliği görülür. Karın bölgesi palpasyonda ağrılıdır. Karaciğerdeki hemorajinin büyüklüğüne göre değişen derecelerde anemi de görülebilir. Nekropside karın boşluğunda kanlı ve fibrinli bir sıvı vardır. Karaciğer büyümüş ve kanamalıdır. Yüzeyi (özellikle ventral lob) fibrinli bir zarla örtülüdür. Kapsulası altında hematomlar görülebilir. Kesit yüzeyi genç

erişkinlerin göç yollarından dolayı delik deşiktir. Bu yolların sonunda göç halindeki beyaz renkli genç erişkinler görülür [1, 4, 54].

Kronik fasciolosis'te: Klinik olarak hayvanlarda anemi, zayıflık, çene altı ödemi ve karın bölgesinin şişkinliği dikkati çeker. Hayvanlarda protein, karbonhidrat ve mineral madde metabolizmalarını bozarak verim kayıplarına (et, süt verimleri düşer ve yapağı kalitesi bozulur) neden olur. Çok az parazitten ileri gelen subklinik enfeksiyonlarda sadece verim kayıpları ortaya çıkar. Nekropside, hayvan zayıflamıştır. Karın boşluğunda asites görülür. Karaciğerin dış görünümü bozulmuştur. Sınırları düzensiz bir görünümde dir. Rengi açılmış, kıvamı sertleşmiş ve hacim olarak küçülmüştür. Safra kanalları kalınlaşmıştır. Safra kanalları etrafında ve parazitlerin göç yollarında fibrosis görülür. Safra kanalları ve safra kesesi içinde olgunlaşmış erişkin parazitler bulunur. Sığırlarda koyunlardan farklı olarak safra kanallarında kireçlenme vardır [1,4,54].

2.5.3 Nekrotik Hepatitis (Kara hastalık)

Fasciola hepatica'nın genç erişkinleri karaciğere geldikten sonra parankim dokudan göç ederek safra kanallarına doğru giderler. Bu sırada genç kelebekler (genç erişkinler) karaciğer parankim hücrelerini tahrip ederler. Bu tahribat sonucu anaerobik bir ortam şekillenir. Bu ortam, organda mevcut olan veya genç erişkinlerin mekanik vektörlüğü ile bağırsaktan karaciğere taşınan normalde bağırsak faunasında bulunan *Clostridium novyi tip-B* sporlarının gelişmesini ve toksin oluşumunu gerçekleştirir. Hayvan toksemi sonucu ölür. Bu olaya birkaç parazit dahi neden olabilir. Ancak bu hastalığın gelişmesi sadece *F. hepatica* ile ilgili olmayıp karaciğer parankiminde tahribat yapan canlı veya cansız tüm etkenler hazırlayıcı sebep olabilir [1,4,56].

2.6. Fasciolosis'de Tanı

Genel olarak tüm hastalıklarda olduğu gibi fasciolosiste de başarılı tedavinin ilk koşulu doğru tanıdır. Bu amaçla tanı; klinik ve otopsi bulguları, dışkı muayene yöntemleri, biyokimyasal analizler, görüntüleme teknikleri ve serolojik yöntemlerle yapılmaktadır [55, 56].

2.6.1. Klinik ve Otopsi Bulguları

Fasciolosis; sıklıkla koyun, keçi ve sığır gibi hayvanlarda görülürken ender olarak da domuz, at, eşek, kedi, köpek tavşan, kunduz, fil ve kanguru gibi diğer hayvan türlerinde görülmektedir [57]. Hayvanlarda hastalığın tanısında klinik bulgular bazı durumlarda oldukça spesifiktir. Ancak tek başına kesin tanıya götürmeyen bu bulgular hastalık konusunda önemli ipuçları vermektedir.

Hastalığın akut formu, kısa süre içerisinde fazla sayıda metaserker alınmasıyla oluşmaktadır. Özellikle koyunların herhangi bir klinik belirti göstermeden travmatik hemorajik hepatit sonucu aniden öldüğü, nekropside karaciğer kapsülünün yırtıldığı, karın boşluğunun kanlı sıvı ile dolduğu görülmektedir. Bu tip olayların görülmediği hafif seyreden akut olaylarda ise hayvanlar iştahsız, durgun olup solunum güçlüğü, soluk mukoz membran, karında şişkinlik, sürüden geri kalma ve yürümede zorluk gözlenmektedir. Palpasyonda sternum gerisinde ağrı reaksiyonu görülmekte, bitkinliği giderek artan hayvanlar yere yığılmakta ve enfeksiyonun şiddetli seyrettiği durumlarda 2–3 hafta içerisinde ölümler meydana gelmektedir. Ölen hayvanlar çoğunlukla göğüs üzerine yatmış ve burun toprağa temas etmiş halde karakteristik şekilde bulunmakta bazen, ağız veya burundan kan gelebilmektedir. Nekropside karın boşluğunda kanlı bir sıvı, karaciğerde büyüme, hemoraji ve gevrek bir yapı gözlenmektedir. Karaciğer üzerinde fibrin membranlar ile fibrinli peritonit görülmekte ayrıca, karaciğer kapsülü altında hematomlara rastlanabilmektedir. Kesit yüzeyinde genç parazitlerin göç izlerini gösteren kabartılar gözlenmektedir. Bu izler takip edildiğinde ön kısımlarında göç halinde beyaz renkte, 1–7 mm uzunluğundaki genç parazitlere rastlanmaktadır [4, 54, 57].

Kronik fasciolosis, akut fasciolosis'i atlatan ya da uzun sürede daha az metaserker alan ve genellikle bir yaşın üzerindeki hayvanlarda görülmektedir. Klinik olarak koyunlarda anemi, iştahsızlık, kilo kaybı, çene, göz kapakları altında, göğüs ve karın bölgelerinde yangısız ödem görülmektedir. Koyunların yünleri kolay kırılır hal almakta ve dökülmektedir. Nekropside yaygın biliar siroz dikkati çekmektedir. Karaciğer paraneşimi fibrotik ve serttir. Büyük safra kanalları kalınlaşmış ve fibrotik olup üzerinde şişlikler görülmektedir. Safra kanallarına yapılan kesitlerde olgun parazitlere rastlanmaktadır [4, 54, 57]. Doku reaksiyonları

daha şiddetli ve belirgin olduğu için sığırlar genellikle hastalığa koyun ve keçilerden daha dayanıklıdır. Sığırlarda alınan metaserkerlerin ancak %30'u safra kanallarına ulaşabilmekte ve buraya ulaşan parazitlerin etrafında güçlü bir fibröz reaksiyon meydana gelmesiyle kalsiyum fosfat taşları şekillenmektedir. Klinik olarak kilo alamama, iştah azalması, mukoz membranlarda anemi görülmekte ve süt verimi yarı yarıya azalmaktadır. Karaciğerdeki fibrosis ve kalsifikasyon *Fasciola*'nın yaşam olanaklarını bozmakta ve semptomlar giderek ortadan kaybolmaktadır. Oluşan kalsiyum taşları ortadan kalkmasa da safra yollarının tam rejenerasyonu mümkün olabilmektedir [4, 54, 57].

Fasciolosis'de, nekropside safra kanallarında *F. hepatica* ve *F. gigantica* olmak üzere iki tür bulunmaktadır. Bu iki türün morfolojik karakterleri bazı yönleri ile farklılık göstermekte ve bunlara göre tanıları yapılmakta ancak, hibrit türler de bulunabilmektedir [4, 54, 57].

2.6.2. Dışkı Bakısı Yöntemleri

Fasciolosis'in tanısında dışkıda yumurtalar ancak parazitlerin olgunlaştığı dönemde, enfeksiyonun 8 ile 10. haftasından sonra görülebilmektedir. Genç parazitlerin karaciğer parankimasında göç geçirdiği erken dönemde, dışkıda parazit yumurtasına rastlanılmamaktadır. Az sayıda parazitin oluşturduğu hafif enfeksiyonlardaki tekrarlanan dışkı bakılarında yumurtaların görülebildiği, *Fasciola* spp.'nin günden güne ve gün içinde yumurta atılımında varyasyonlar gösterdiği, dışkıda yumurta dağılımının düzensiz olduğu ve tek başına dışkı bakısı ile gram dışkıdaki yumurta sayısının, enfeksiyonun gerçek durumu hakkında yeterli bilgi vermediği bildirilmektedir [57-59].

Ergin kelebeklerin yaşamı boyunca her gün 5.000-20.000 yumurta ürettiği [60] ancak, konakta oluşan tahribata neden olan ilgili parazit sayısı ile dışkı yumurta sayısı arasında bir ilişki bulunmadığı saptanmıştır [59]. *Fasciola* spp. yumurtalarının saptanması veya gram dışkıdaki yumurta sayısının belirlenmesi için dışkı muayene yöntemlerinden sedimantasyon (Benedek, modifiye McMaster), ZnSO₄ ve Stoll flotasyon tekniklerinden faydalanılmaktadır [56, 59].

Fasciolosis tanısında yumurtaların görülmesi tanıda spesifik olmakta ancak, *F. hepatica* ve *F. gigantica*'nın yumurtaları renk ve yapı olarak birbirine

benzemektedir.

2.6.3. Biyokimyasal Analizler

Karaciğer hücrelerinde bulunan bazı enzimlerin fasciolosis'te büyük oranda artış göstermesinden yararlanarak laboratuvarında ticari kitlerle serum veya plazmadaki miktarı belirlenebilmektedir. Elde edilen değerler tek başına kesin tanıya götürmese de normal değerlerle karşılaştırılarak hastalığın varlığı, sebebi ve şiddeti konusunda bilgi alınabilmektedir [55, 61, 62].

2.6.4. Görüntüleme Yöntemleri

Fasciolosis'in tanısında görüntüleme tekniklerinin de kullanılabilirliği araştırılmıştır. Pratikte kullanımı pek olmasa da, *F. hepatica* ile deneysel olarak enfekte edilen tavşanlar üzerinde yapılan bir çalışmada, hastalığın seyrinin ultrason, bilgisayarlı tomografi (BT) ve manyetik rezonans (MR) ile takip edile bildiği bildirilmiştir [63].

2.6.5. Serolojik Tanı

Fasciolosis'in tanısında özellikle akut formunda temel tanı yöntemi olarak serolojik yöntemlerin kullanılabilmesi ve tanıya büyük katkı sağlayacağı ortaya konmuştur. *Fasciola* türlerinden ileri gelen enfeksiyonların serolojik tanısında geçmişten günümüze kadar çeşitli yöntemler kullanılmış, antikor aramaya dayalı olarak özellikle ELISA, counterelectrophoresis, IHA ve Western Blot (WB) en çok kullanılanlar olmuştur [50, 64, 65]. Özellikle indirekt ELISA yöntemi ile enfeksiyonun 2-3. haftaları arası saptanabildiği bildirilmektedir [66]. Lakin antikor arama tabanlı kullanılan serolojik testlerin duyarlılığının düşük olduğu belirtilmektedir. Tedavi sonrası 12. haftaya kadar antikorların varlığını koruması, aynı ailedeki diğer parazitlerle çapraz reaksiyon olasılığı gibi dezavantajları bulunmakta, ancak enfeksiyona belli bir dönemde maruz kalındığını gösterebilmektedir [50, 67]. Kopro antijenleri saptmaya yönelik serolojik testler epidemiyolojik çalışmalarda sık olarak kullanılmaya başlamıştır. Bu testler arasında en sık kullanılan testlerden biri sandviç ELISA olup, enfeksiyonu genç kelebeklerin safra kanallarına ulaşmaya başladığı 6-7. haftadan itibaren saptayabildiği ve spesifitesinin çok yüksek olduğu kaydedilmektedir [68, 69].

2.7. Koagülasyon

Koagülasyon Koagülasyonun son ürünü olan trombosit plağı içinde ve etrafında fibrin bağlarının oluşumudur. Böylece plak daha da sağlamlaşır ve tekrar kanama ihtimali azalır. Koagülasyon kaskadı üç yol içerir bunlar; ekstrinsik, intrinsik, ortak yoldur Koagülasyon kaskadının sınıflandırılması in vivo koşullara karşılık gelmemektedir, ancak laboratuvar testlerinin yorumlanması için yararlı olur [70, 71]. Ekstrinsik olarak nitelenmesinin nedeni bu yolun komponentlerini ekstraselüler alandan sağlamasıdır [72]. Ekstrinsik yol bir travma tarafından başlatılır ve organ kapsülü ve mukoza zarı gibi farklı dokulardan doku faktörü (TF) salınımına yol açmaktadır. Bu durumda faktör IV (protrombin) aktive eder [72]. Aktive FVII (FVIIa) - TF kompleksi FX aktive eder. Bu durum ortak yolun ardından ekstrinsik yolun kesişme noktasıdır [73]. In vivo olarak ekstrinsik sistem fonksiyonlarının faktör XI, VII ve V'i aktive etmek için eseri miktarda hızlı trombin sağladığı bildirilmektedir [64]. Ekstrinsik yol ile oluşturulan trombin (az miktarda) intrinsik yolun primer başlatıcısıdır [74]. Az miktarda trombin faktör XI aktivasyonu yolu ile intrinsik yolu başlatır. Faktör XI yüksek moleküler ağırlığa sahip kininojen-prekallikrein kompleksi (kontakt aktivasyon) tarafından faktör XII'nin aktivasyonu ile otomatik aktivasyon şekillenir. Bu durum, PK'nın kallikrenine dönüşümüne yol açar, daha sonra ise yüksek moleküler ağırlığa sahip kininojen'nin bradikinine dönüştürülmesinden sorumludur [58, 72, 74]. Bradikinin doku plazminojen aktivatörü salınımına yol açar [17]. Bu aşamada koagülasyon etkisinden daha çok profibrinolitik ve antikoagülan etkisi önemlidir [72]. Faktör XI (FXI) aktivasyonu sonrasında aktive edilmiş faktör XI, faktör IX'u aktive eder. Faktör X'nun (intersection point) aktive edilmesi için aktive FIX - FVIIIa kompleksi kalsiyum ve trombositler (tenase kompleksi) ile etkileşime girer. Kesişme noktasında ortak yol bağlar ve FXa - FVa kompleksi oluşturulur [74]. Bu kompleks kalsiyum ve trombosit fosfolipid (protrombinaz kompleksi) ile etkileşime ve protrombinden trombinin gelişimi (büyük miktar) fibrinojeni fibrine dönüştürür [72, 74]. Faktör VIII ve trombinin birlikte aktivasyonu, bu durumda kalsiyum ile birlikte fibrin polimerleri çapraz bağlı fibrin polimerlerin oluşturulmasından sorumludurlar [73]. Fibrin polimerleri belirli bir miktarda ise sadece faktör VIII aktive olur. Kalsiyum ile birlikte fibrin polimerlerinden çapraz bağlı fibrin polimerlerinin oluşumundan sorumlu olan trombin aynı zamanda FVIII'i aktive

eder [74]. FVIII ancak belirli bir fibrin polimeri olduğunda aktive olur [75].

2.7.1. Fibrinojen

Fibrinojen 340 kDa molekül ağırlığına sahip, bir glikoproteindir. Tüm omurgalıların kanında bulunur ve kan koagülasyonunun son basamağına katılır. Fibrinojen çözünmez halde olan fibrine, trombin ile dönüşür [76]. Fibrinojen her biri 3 polipeptid zincirinden ($A\alpha$, $B\beta$ ve γ zincirleri) oluşan, iki benzer molekülün birleşmesiyle meydana gelmiştir ve bu altı zinciri bir arada tutan 29 disülfid bağ bulunmaktadır. Bu peptidlerin en uzununu $A\alpha$ zinciri 95 -kDa molekül ağırlığında ve 866 amino aside sahiptir. $B\beta$ zinciri 56 -kDa ağırlığında ve 491 amino asit, γ ise 51-kDa ağırlığında ve 453 amino asit monomerinden oluşmaktadır. Amino (N) terminal uçlarında bulunan hafif yoğun olan kısımları sırasıyla fibrinopeptid A ve B olarak adlandırılır. Fibrin molekülünün oluşabilmesi için, yüksek afiniteli bir molekül olan Fibrinopeptid A'nın salınımı, spontan fibrin polimerizasyonunun gerçekleştirilmesine olanak sağlar. Fibrin polimerizasyonu için Fibrinopeptid B'nin salınımı ise gerekli değildir [77]. Fibrinojen molekülünün merkezindeki dimerik alan disülfid bağları ile bir arada tutulur [76]. Fibrinojenin bir merkez nodül (E alanı), iki tane de dışta kalan benzer D alanından meydana gelen 3 nodülden oluştuğu elektron mikroskobu ile gösterilmiştir [77]. Fibrinojen koagülasyon mekanizması ve trombozda önemli role sahip, kanda miktarı en fazla bulunan pıhtılaşma proteindir. Başlıca fonksiyonu, kanın pıhtılaşmasına neden olan 21 fibrini oluşturarak gerçekleştirir. Bunun yanı sıra trombosit agregasyonunda görev almaktadır [78].

2.7.2. Aktive Parsiyel Tromboplastin Zamanı (aPTT)

İntrinsik ve ortak yolun değerlendirilmesinde kullanılan bir testdir. Faktör VIII ve Faktör IX başta olmak üzere intrinsik ve ortak yoldan fibrin oluşumuna kadar tüm koagülasyon faktörlerinin kalıtsal veya edinsel eksikliklerinin değerlendirilmesi veya inhibitörlerini taramada kullanılır. Özellikle, Faktör VII ve Faktör IX eksikliklerinde daha duyarlı olmakla birlikte, intrinsik ve ortak yolda fibrin oluşumuna kadar olan reaksiyonlarda yer alan tüm faktörlerin eksikliklerinde (Faktör V, Faktör X, protrombin ve fibrinojen) aPTT uzayabilir. Bu test sırasında plazmaya fosfolipid, kalsiyum ve bir aktivatör eklenerek intrinsik yoldan pıhtı oluşana kadar geçen zaman

ölçülür. Aktive parsiyel tromboplastin zamanının travma sonrası değişiminin kötü prognoz ile ilişkili olduğu bilinmektedir [79, 80].

2.7.3. Protrombin zamanı (PT) ve International Normalized Ratio (INR)

Ekstrinsik ve ortak yolun değerlendirilmesinde kullanılan bir testtir. Faktör V, Faktör VII ve Faktör X eksikliği başta olmak üzere ekstrinsik ve ortak yolun fibrin oluşumuna kadar olan tüm faktörlerin eksikliğinde uzama görülür. Sitratlı plazma örneğine kalsiyum ve tromboplastin (fosfolipid ve doku faktörü kaynağı) eklenerek ekstrinsik yoldan fibrin pıhtısı oluşana kadar geçen zaman tayin edilir. Test sırasında kullanılan tromboplastinin pıhtılaşmayı aktive etme özelliğine göre test sonuçları laboratuvarlar arasında değişkenlikler gösterebilir. Bu 22 sırada oluşan farklılıklar ortadan kaldırmak için International Normalized Ratio (INR) hesaplanması önerilmektedir. $INR = \frac{\text{Hasta Protrombin zamanı}}{\text{Ortalama normal Protrombin zamanı}}$ ISI (Ulusal arası hassasiyet indeksi) [80].

2.7.4. Trombosit

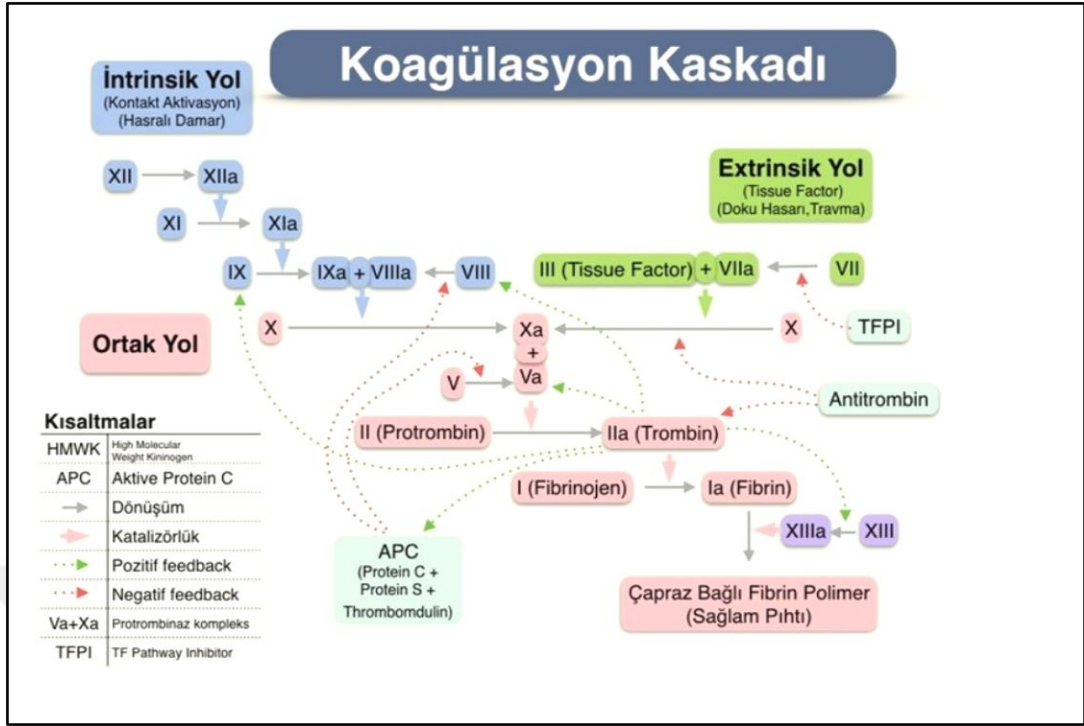
Trombositler nukleus içermeyen, 2–4 mikron çapında ve disk biçiminde sitoplazma parçacıklarıdır. Bu yapılar kemik iliğindeki polipoid dev hücreler olan megakaryositler tarafından üretilirler. Trombositler kanın pıhtılaşmasını uyarıp, kan damarlarındaki hasarın onarılmasını sağlarlar ve kanın damar dışına çıkmasına engel olurlar. Her mikrolitre kanda yaklaşık olarak 200.000–400.000/mm³ kadar trombosit bulunur. Trombositler kan dolaşımına girdikten sonra 10 gün kadar yaşarlar. Histolojik olarak soluk mavi renkte boyanan ve hyalomer adı verilen şeffaf periferik bölge ile mor boyanan ve granüllerin yerleştiği granülomer adı verilen merkezi kısımlardan oluşur. Granülomer kısmındaki delta granüllerinde; kalsiyum iyonları, pirofosfat, ADP ve ATP içerirler. Alfa granüllerinde ise; fibrinojen, trombosit kaynaklı büyüme faktörü (TAGF) ve trombositlere özgü diğer bazı proteinleri içerirler. Son olarak lambda granülleri; sadece lizozomal enzimler içerirler. Sonuç olarak trombositlerin agregasyonu sırasında hasarlı damar duvarından ve trombositlerden açığa çıkan maddeler, yaklaşık 13 adet plazma proteininin belirli sıralamada birbirlerini aktifleştirmesini uyarır. Bu zincirleme reaksiyonlar sonucu kanda bulunan fibrinojen monomerleri polimerleşerek fibrine dönüşür. Oluşan fibrin üç boyutlu bir fibrin ağı

yapar. Bu ağın içine kırmızı kan hücreleri, lökositler ve trombositler de hapsolür. Oluşan bu katı yapıya kan pıhtısı veya trombus adı verilir [69].

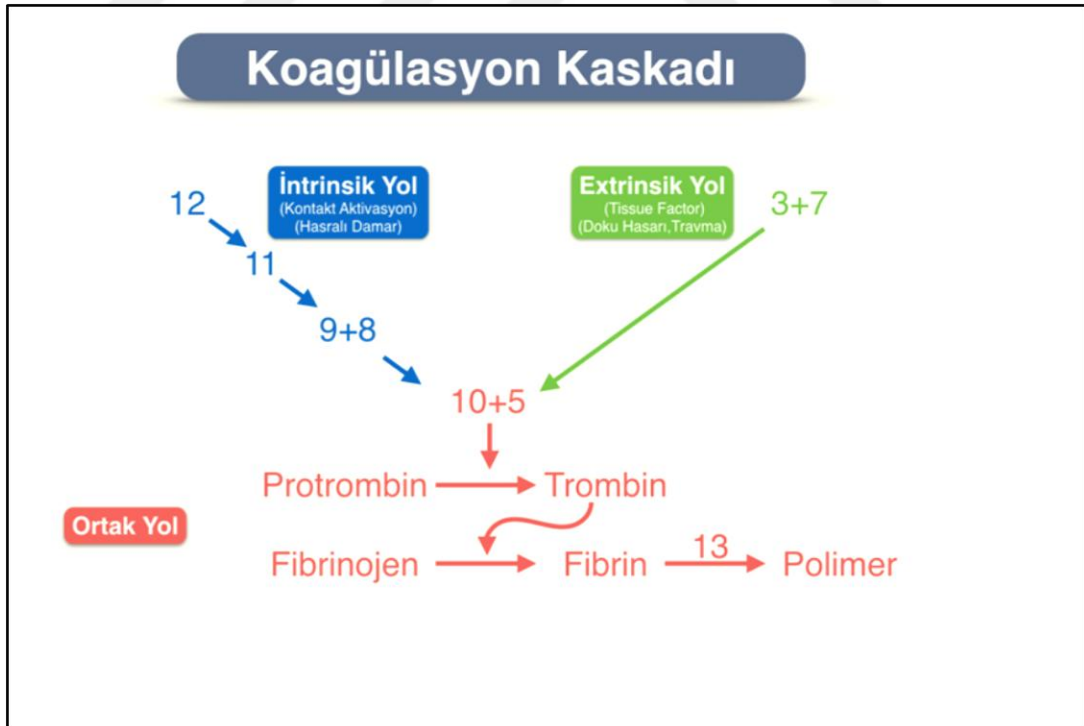


Tablo 2.2 Koagulasyon faktörleri ve fonksiyonları

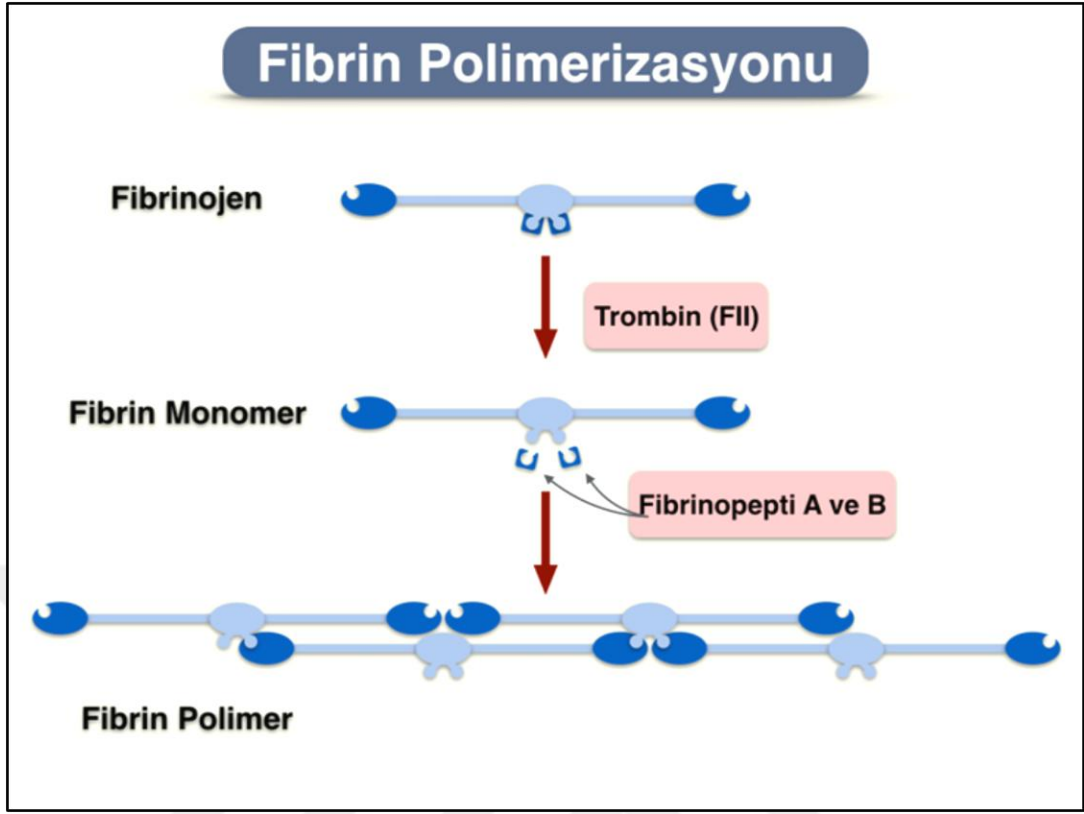
Faktör	Fonksiyonu
I (Fibrinojen)	Pıhtıyı oluşturur (fibrin)
II (Protrombin)	Edinsel formu (IIa) ve I, V, VII, VIII, XI, XIII, Protein C ve trombositleri aktive eder
Doku faktörü (TF)	VIIa'nın kofaktörüdür (önceleri faktör III olarak adlandırılırdı)
Kalsiyum	Koagülasyon faktörlerinin fosfolipidlere bağlanmasını sağlar (önceleri Faktör IV olarak adlandırılırdı)
V (Proakselerin,Labil faktör)	Faktör X'un kofaktörüdür ve protrombinaz kompleksini oluşturur
VI	Atanmamıştır (önceleri Va olarak adlandırılırdı)
VII (Prokonvertin,Stabil faktör)	Faktör IX ve X'u aktive eder
VIII (Antihemofilik faktör-A)	Faktör IX'un kofaktörüdür ve tenaz kompleksini oluşturur
IX (Antihemofilik faktör-B)	Christmas faktörü, Faktör X'u aktive eder, Faktör VIII'le tenaz kompleksini oluşturur
X (Stuart-Prover faktörü)	Faktör II'yi aktive eder ve Faktör V ile protrombinaz kompleksini oluşturur
XI (Plazma tromboplastin öncülü)	Faktör IX'u aktive eder
XII (Hageman faktörü)	Faktör XI, VII ve prekallikrein'i aktive eder
XIII (fibrini stabilize eden faktör)	Fibrin monomerlerini fibrin polimerlerine dönüştürür
Von Willebrand Faktör	Faktör VIII'e ve subendoteldeki kollajene bağlanır, trombositlerin adhezyonunu sağlar
Prekallikrein (Fletcher faktörü)	Faktör XII ve prekallikrein'i aktive eder, yüksek moleküler ağırlıklı kininojeni böler
Yüksek moleküler ağırlıklı kininojen (YMAK) (Fitzgerald faktörü)	Faktör XII, XI ve prekallikrein'in karşılıklı aktivasyonunu destekler
Fibronektin	Hücre ahezyonuna aracılık eder
Antitrombin III (Antitrombin)	IIa, Xa ve bazı diğer proteazları inhibe eder
Heparin kofaktör II(minörantitrombin)	IIa'yı inhibe eder,heparin ve dermatan sülfatın kofaktörüdür
Protein C	Va ve VIIa'yı inaktive eder
Protein S	Aktive protein C (APC)'nin kofaktörüdür
Protein Z	Trombinin fosfolipidlere bağlanmasında aracılık eder, ZPI aracılığı ile faktör X'nun parçalanmasını uyarır
ProteinZ- ilişkili proteaz inhibitörü(ZPI)	Protein Z ile birlikte Faktör X'nun parçalanmasına yardımcı olur, kendi başına Faktör XI'i parçalar
Plazminojen	tPA ve ürokinaz aracılığı ile plazmine dönüşerek fibrini ve diğer bazı proteinleri parçalar
Alfa 2-antiplazmin	Plazmini nötralize eder
Doku plazminojen aktivatörü(tPA)	Plazminojeni aktive eder
Ürokinaz	Plazminojeni aktive eder
Plazminojen aktivatör-1 (PAİ-1)	Endotelial PAİ olup tPA ve ürokinazı etkisiz hale getirir
Plazminojen aktivatör-2 (PAİ-2)	Plasental PAİ olup tPA ve ürokinazı etkisiz hale getirir
Kanser prokoagülanı	Patolojik Faktör X ve II aktivatörü olup kanserli hastalarda tromboza neden olabilir



Şekil 2.4 Koagülasyon kaskadı mekanizması [81].



Şekil 2.5. Koagülasyon kaskadı mekanizması [81].



Şekil 2.6 Fibrin polimerizasyonu [81]

2.8. Fasciolosis'de Tedavi ve Kontrol

2.8.1. Tedavi

Fasciolosis'e karşı sağaltım amacıyla kullanılan ilaçlar baskılayıcı olmayan (nonsupresif) olarak kullanılır. Bunun amacı klinik belirtiler gösteren hayvanları tedavi etmek böylece verim kayıplarının önüne geçmektir. Bu parazite karşı sığırlarda kullanılan ilaçlar Tablo 2.3 de verilmiştir [82].

Tablo 2.3; Sığırlarda fasciolosis tedavisinde kullanılan antihelmintikler

ETKEN MADDE	ETKİLİ DÖNEM	DOZU
Triclabendazole	Akut, Kronik	12 mg/kg oral
Oxyclozanide	Akut	3x15mg/kg oral
	Kronik	10 mg/kg oral
Niclopholan	Kronik	4 mg/kg oral
Rafoxanide	Akut	10-15 mg/kg oral
	Kronik	7.5 mg/kg oral; 3 mg/kg sc
Nitroxynil	Kronik	10 mg/kg sc
Brotianide	Akut, Kronik	7.5 mg/kg oral
Hexachlorophen	Kronik	20 mg/kg oral, sc
Netobimin	Kronik	20 mg/kg oral
Closantel	Kronik	10 mg/kg oral
Clorsulon	Akut	15mg/kg oral
	Kronik	7 mg/kg oral
Diamphenetide	Akut	100 mg/kg oral
Bithionol	Kronik	30-35 mg/kg oral
Bromophenophos	Kronik	12 mg/kg oral
Bromsalans	Kronik	20 mg/kg oral
Clioanide	Kronik	20 mg/kg oral
Disophenole	Kronik	10 mg/kg oral
Luxabendazole	Kronik	7.5-10 mg/kg oral
Albendazole	Kronik	15 mg/kg oral
Oxfendazole	Kronik	15 mg/kg oral
Carbon tetrachloride	Kronik	0.05 ml/kg oral

2.8.2. Kontrol

Hayvanları *Fasciola hepatica* enfeksiyonundan korumak amacıyla epidemiyolojik ve etiolojik faktörler temel alınarak iki dizi önlem uygulanır [54, 82].

2.8.2.1. Sonkonakta Uygulanan Yöntemler: Parazitin en uygun sonkonakları koyun ve sığırlardır, bu nedenle parazitin koyun ve sığırlarda tercihen henüz yumurtlamaya

başlamadan önce veya daha sonra yok edilmesi gerekir. Bu amaç için hayvanlara;

- Meraya çıkarılmadan önce
- Merada otlama sürecinde
- Barınağa alındıktan sonra tedavi uygulanmalıdır.

Tedavide uygulanılacak strateji;

- Hayvanlarda bulunan olgun parazitlere şubat - mart aylarında uygulanan tedavi,
- Hayvanlar meraya çıktıktan 8 hafta sonra genç parazitlere karşı uygulanan tedavi,
- Bundan 4 hafta sonra ilk tedaviden sağ kalan olgunlara karşı uygulanan tedavi,
- Yaz enfeksiyonunda alınan 8 haftalık genç parazitlere karşı sonbahar sonlarında uygulanan tedavi olmak üzere stratejik tedavi 4 periyotta gerçekleştirilmelidir.

Parazitin az yaygın olduğu bölgelerde sonbahar ve ilkbahar aylarında uygulanan tedaviler yeterli olabilir. Tedavi sonrası dışkıların meraya atılmayıp toplanarak ve depolanarak fermantasyona bırakılması ve bu süreçte yumurtaların biyo-ısı ile tahrip olmasının sağlanması çok yerinde bir önlem olur.

2.8.2.2 Arakonağa Karşı Uygulanan Yöntemler

Arakonakların kontrol altına alınması önemli olup bu, arakonak olan su ve/veya çamur sümüklüsü *Lymnaea*'ların öldürülmesi ya da yaşam ortamlarının bozulması ile olur.

Yaşam Ortamlarının Bozulması (Ekolojik Savaş): Meranın kurutulması *Lymnaea*'ların yaşam koşulları bozulup gelişmeleri, üremeleri engellenerek azalmaları sağlanır. Meranın kurutulması hendekler ve çukurlar açılarak drenaj yoluyla olur. Mart ayında yapılan drenaj sonrası meradaki *Lymnaea* sayısı hızla azalarak 2 yıl sonra sifira yaklaşır.

Mollussisitlerle *Lymnaea*'ların öldürülmesi;

- **Sodyum klorür (NaCl):** Hendeklerde 100 metre için 15 kg dökülür.
- **Bakır sülfat (CuSO₄):** 3.5-5 gr/m² dozda kumla karıştırılarak veya % 4 lük sudaki solüsyonu kullanılır, ancak koyunlar için zararlıdır. Bu nedenle meraya bir süre hayvan sokulmamalıdır.
- **Sodyum pentaklorofenat (NaPCP):** Akarsuda 5 ppm konsantrasyonda, çamur ve göllerde % 01 veya 2 gr/m² dozda kullanılır.
- **Niclosamid:** 0.6-1 gr/m² veya % 1 lik solüsyon halinde kullanılır.

➤ **Çinko dimetil dithiocarbamat:** 3.7-20 ppm miktarda suya karıştırılarak kullanılır. *Lymnea* lara ovisit etki yapar, hızlı üremelerini önler.

Metaserker çıkarmaya başlamadan sümüklüleri yok etmek gerekir, bunun için en uygun zaman mayıs, ikinci uygulama zamanı ise eylül aylarıdır.

Biyolojik mücadele: Sümüklüleri yok etmek için ördek, yabani kaz ve su kuşlarından faydalanılır. Suda veya bataklıkta yaşayan *Lymnea*' lar bu hayvanlar tarafından yenilerek yok edilir.

Kişisel önlem olarak; parazitin yaygın olduğu bölgelerdeki hayvanlar periyodik olarak tedavi edilmeli, *Lymnea*' ların bulunduğu otlak bölgelerine hayvan sokulmamalı, bu bölgelerin etrafı çit ile çevrilmelidir. Enfekte bölgelere önce enfeksiyona dirençli yaşlı sığırlar sokulmalıdır.

Koyunlar için önlem olarak Avustralya'da uygulanması önerilen yöntem, hayvanların fasciolalı ve fasciolasız (arakonak bulunmayan) bölgelerde rotasyon ile otlatılmasıdır. Koyunlar önce 9 hafta süreyle *Lymnea* ve metaserker bulunan otlakta otlatılır, bu sürenin sonunda (parazitler yumurtlayacak döneme henüz gelmemişken) *Lymnea*' sız ve metaserkersiz meraya alınır, burada en az 10 hafta otlatılırlar. Hayvanların çıkardıkları yumurtalardan gelişen mirasidyumlar enfekte edecek sümüklü bulamayacağı için gelişimini sürdüremez. Hayvanlar tekrar *Lymnea*' lı ve metaserkerli meraya alınmadan önce tedavi uygulanır. Böylece hayvanlara 19 hafta ara ile tedavi uygulanarak hem enfeksiyon kontrol altına alınmış, hem de ilaç kullanımında tasarruf sağlanmış olur.

Tek başına alınacak hiçbir önlem fasciolosisin eradikasyonu için yeterli değildir. En ideal çözüm merayı kurutarak sümüklülerin yaşam ortamlarını bozmak, mollussisit kullanarak öldürmek ve paraziti taşıyan hayvanları düzenli olarak tedavi etmektir.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Hayvan Deneyleeri Yerel Etik kurulu'nun 07.11.2019 tarih ve 65202830-050.04.04-118 sayılı yazısı ile onal alınarak yürütölmüştür.

3.1. Çalışma Sahası

Bu çalışma ekim 2018 ve haziran 2019 tarihleri arasında Sivas merkez ve merkeze bağılı Koyuncu köylerinin yanısıra Giresun'un Bulancak, Şebinkarahisar, Dereli ve Giresun Merkez de yürütölmüştür.

3.2. Araştırma Hayvanları ve Anket

Çeşitli sığırcılık işletmeleri ve halk elinde ekstansif sığır yetiştiriciliğı yapılan işletmelerden rast gele usulle seçilen, tamamı meraya çıkmış, toplam 282 adet sığır çalışmanın materyalini oluşturmuştur. Hayvanlar hakkındaki pedigri bilgileri (yaş, cinsiyet, ırk, bölge, beslenme şekli, canlı ağırlığı vs) kulak küpesi olan hayvanlarda ilçe tarım müdürlüklerindeki kayıtlardan, kulak küpesi olmayanların ise sahiplerinden elde edilmiştir.

3.3. Dışkı Örneklerinin Toplanması

Sığırlar dışkı alımından önce hayvan sahibi veya bakıcıları tarafından zaptırapıt altına alındıktan sonra her bir hayvanın rektumundan yaklaşık 50-100 gr dışkı, dışkı poşetlerine alınmıştır. Poşetler pedigri bilgilerine göre numaralandırılarak üzerlerine ayrıca dışkı alma tarihleri yazılmıştır. Alınan örnekler laboratuara getirilerek incelenene dek 4 0C'de muhafaza edilmiştir.

3.4. Kan Örneklerinin Toplanması

Dışkı örneğı alınan her bir hayvanın V. jugularis'inden 20 ml kan vacusel marka %3,2 na-sitrat'lı (2,7 ml)-vacusel marka EDTA'lı (2ml) ve home&tube vakumlu jelli tüplere(9ml) alınmıştır. Kayıt numarası verilen kan örnekleri laboratuara getirildikten sonra tekniğıne uygun olarak serumları çıkarılmış ve ependorf tüplere aktarılmıştır. Serum örnekleri incelenene dek -20 0C'de muhafaza edilmiştir.

3.5. Dışkı Örneklerinin İşlenmesi

3.5.1. Parazitolojik Muayene

Sığırlardan alınan dışkı örneklerinde *Fasciola* spp. yumurtalarının aranması amacıyla sedimentasyon-çinko sülfat flotasyon metodu kullanılmıştır [78].10-gram dışkı örneği tartıldıktan sonra 200 ml su ile bir kaptaki karıştırılmıştır. Bu karışım bir süzgeç vasıtasıyla üç kez süzülerek bir behere aktarılmıştır. Daha sonra karışım 30 dakika süre ile beher içerisinde çökmeye bırakılmıştır. Süre sonunda karışımın dipteki tortu kısmı karıştırılmadan üst kısmı dökülmüştür. Dipteki tortu kısmı santrifüj tüpüne aktarılarak üst kısmına kadar çeşme suyu ve yumurtaların partiküllerden kolay ayrışmasını sağlamak için birkaç damla Tween 20 ilave edilmiş ve 1400 rpm'de 3 dk santrifüj edilmiştir. Bu işlemden sonra süpernatant dökülmüş ve tortunun üzerine doymuş çinko sülfat ($ZnSO_4$) solüsyonu ilave edilerek 800 rpm de 3 dk santrifüj edilmiştir. Santrifüjden çıkarılan tüplerin üzerine bombe oluşturacak şekilde tekrar çinko sülfat solüsyonu eklenerek üzerlerine lamel kapatılmış ve 5 dk beklenmiştir. Süre sonunda lameller alınarak lam üzerine yerleştirilmiş ve x100 büyütmede mikroskop altında yumurtalar yönünden incelenmiştir [15].

3.5.2. ELISA metodu (Enzim Linked Immunosorbent Assay)

3.5.3. ELISA Çalışma Prosedürü

Bu çalışmada, İDEXX marka ticari kitler kullanılarak ELISA yöntemi ile test serumlarında *fasciola hepatica* antikoru araştırılmıştır. ELISA protokolünün aşamaları aşağıdaki çizelgede detaylı bir şekilde anlatılmıştır.

3.6. Çalışmada Kullanılan Malzemeler



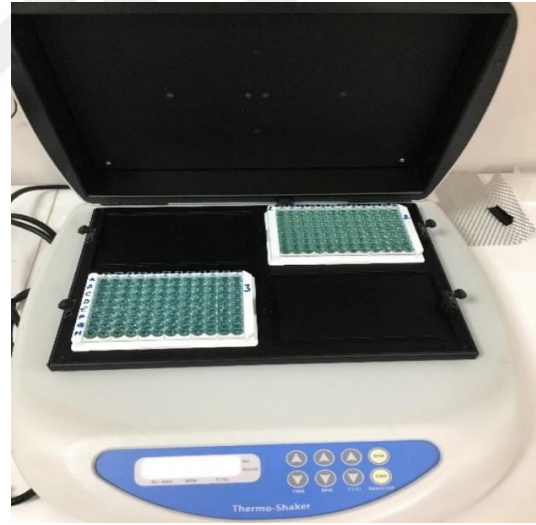
Resim 3.1. ELISA yıkayıcısı



Resim 3.2. ELISA okuyucusu



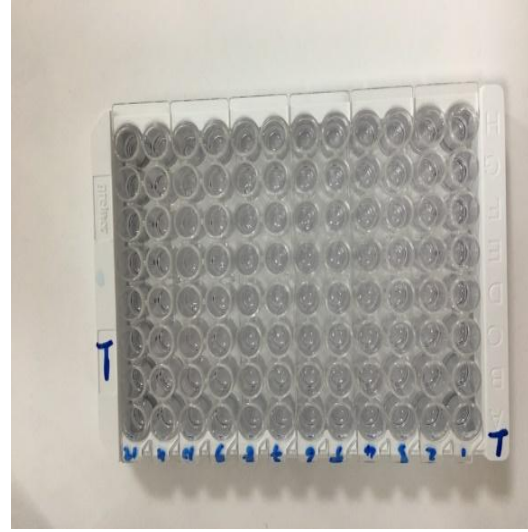
Resim 3.3. Otomatik pipet ve pipet uçları



Resim 3.4. Mikro plate shaker



Resim 3.5. Mekanik lab. saati



Resim 3.6. Mikroplak

Fasciola hepatica antikorlarının belirlenmesinde kullanılan ELISA protokolünün safhaları

-20 °C' de bekletilen serumlar ve 2-8 °C'de saklanan kitlerin oda ısısında bekletilmesi
Yeterli sayıda kuyucuk plağa yerleştirilmesi
Her bir kuyucuğa 190 mikrolitre dilision buffer N2 eklendi.
İlk kuyucuğa 10 mikrolitre pozitif kontrol İkinci kuyucuğa 10 mikrolitre negatif control eklendi
Diğer kuyucuklara da 10 mikrolitre serum örneklerinden eklendi ve bu örnekler 37 derecede 1 saat mikroplate shaker da inkübe edildi(biosan-PST-60HL-4)
Yıkama cihazında 5 kez yıkanması (Termofisher scientific wellwash micoplate washer)
Yıkama işlemi sonunda 100 mikrolitre konjugat eklendi.
37°C' de 30 dk inkübe edilmesi
Yarım satin sonunda yıkama cihazı ile 5 kez yıkandı
Tüm kuyucuklara 100 µl kromojen substrat eklendi
Oda ısısında (18-24 °C) 20 dk karanlıkta inkübe edilmesi
Tüm kuyucuklara 100 er mikrolitre stop solusyonu eklendi.
Kontrol serumu ve pozitif örneklerin mavi renkten sarı renge dönüşmesi
450 nanometre (nm) dalga boyunda ELISA okuyucuda okutulması

3.7. ELISA Test Sonuçların Değerlendirilmesi

Örnek OD değerleri Excel dosyasına yüklendikten sonra sonuçların analizi xChekPlus* (Idexx) yazılımı programı aracılığı ile yapıldı.

ELISA testinin geçerli olabilmesi için duplike çalışılan negatif kontrole ait ortalama OD değerinin ≥ 0.800 ve Pozitif Kontrol/Negatif Kontrol (P/N) değerinin ≤ 0.500 olması gerekmektedir.

3.8. Hemostatik Profil ve İlişkili Analizler

3.8.1. Mikrokoagülometre test prosedürü

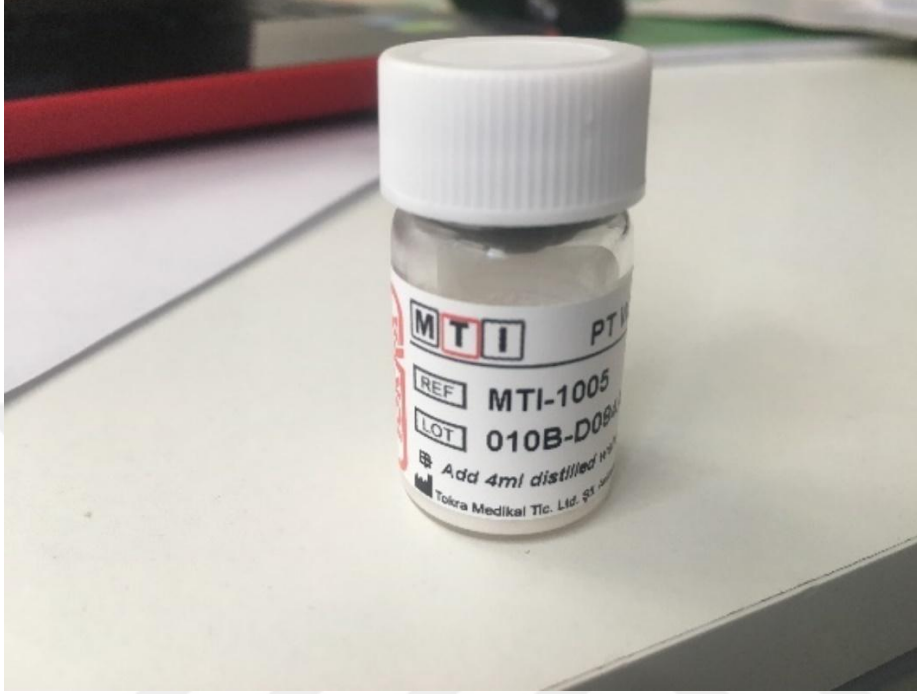
Mikrokoagülometre cihazı (Medical Technology Industry-MT4C) (Resim 3.7) ile yapılan ilgili analiz çalışması ve test prosedürleri aşağıda detaylı olarak anlatıldı.



Resim 3.7. MTI marka 4 kanallı yarı otomatik koagülometre cihazı.

3.8.1.1. Protrombin Time Reaktifi (PT)

PT reaktifi faktörlerin analizlerinin yapıp PT' nin belirlenmesi için kullanıldı.



Resim 3.8. PT Reaktörü

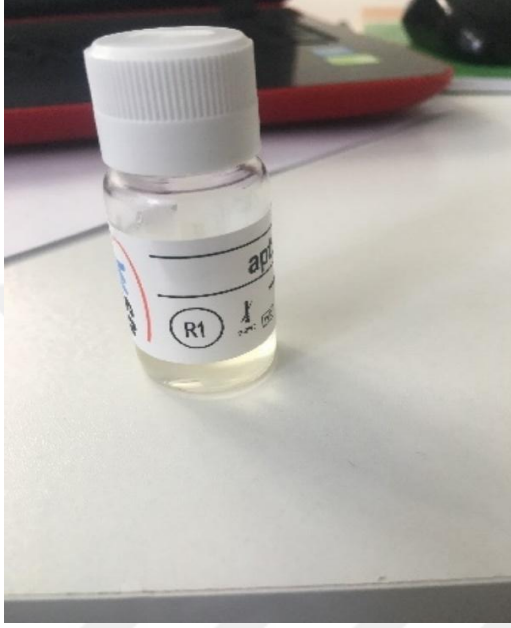
Test prensibi; Dışkının mikroskop ile incelenmesinde görülen fasciola hepatica'lı hayvandan na-sitrat'lı tüplere kan konulur. Alınan bu kan 3000rpm'de 10 dk. santrifuj edilipkanın plazma kısmı ependorf tüplerine konulur. Örnekler alındıktan sonra en fazla 2 saat içersinde testin yapılması lazımdır. Örneklerin 5 dakikadan fazla 37 °C' de beklememesi gerekir.

Testin Yapılışı; MT4C cihazının arkasındaki power anahtarı açılarak incubator bölmesinin sıcaklığının 37 dereceye gelinceye kadar beklenir. Sıcaklık 37 dereceye geldiğinde cihazın üzerindeki yeşil ışığın sabit olarak yandığı görülür.

Protrombin Time Reaktifi (PT) Test Prosedürü; Hangi kanalda çalışılacaksa o kanala küvet ve bilye konularak teste başlanır. Ardından S küvete 50 mikron plazma eklenip kanal tuşu ve time tuşuna basılarak 60 sn inkübatör süresinin dolması beklenir. İnkubatör süresi dolduktan sonra 100 mikron PT reaktifi eklenip **kanal** ve **test** tuşuna

basılır. Test tamamlandıktan sonra cihaz ekranında sonucun saniye, % ve INR cinsinden sonuçları görülür.

3.8.1.2. Aktive parsiyel tromboplastin zamanı (APTT)



Resim 3.9. Reaktif 1



Resim 3.10 Reaktif 2

Test prosedürü; Hangi kanalda çalışılacaksa o kanala küvet ve bilye konularak teste başlanır. Daha sonra küvete 50 mikron plazma.50 mikron da APTT reaktifinden ekleme yapılır. Kanal ve timer tuşuna basılıp 180 sn inkubasyon süresinin tamamlanması beklenir. İnkübasyon süresi tamamlandıktan sonra küvete 50 mikron Calcium Chloride eklenip ardından kanal ve test tuşuna basılır ve sonuç ekranda sn olarak karşımıza çıkar.

3.9. İstatistik Analiz

Çalışmanın istatistiksel değerlendirmesi 22.0 SPSS programı (Statistical Package for Social Science, Sürüm 20, Chicago, IL) kullanılarak yapıldı. Elde edilen verilerin normal dağılıma uygunlukları Kolmogorov-Simironov testi ile değerlendirildi. Normal dağılım gösteren değişkenlerin karşılaştırılmasında student-t diğerlerinde Mann-Whitney U testi kullanıldı.

4. BULGULAR

4.1. Klinik Bulgular

Örnek alınan hayvanların klinik muayeneleri yapıldı. Bu muayene sonucunda hayvanlarda herhangi bir klinik semptoma rastlanmadı. Nabız sayısı, ateş, akciğerler, rumen hareketleri normal olarak bulundu.

Fasciolosis yönünden incelemesi yapılmışığırların pedigri bilgileri Tablo 4.1’de gösterilmiştir.



Tablo 4.1. Bu çalışmada incelenen sığırların yerleşim yerine, yaş, cinsiyet ve ırkına göre dağılımı

Yerleşim yeri	Bakısı yapılan sığır sayısı														
	İrk					Yaş (yıl)							Cinsiyet		Toplam
	Sim.	Hols.	Mon.	Y.k.	Jer.	0 - 1	1 - 2	2 - 3	3 - 4	4 - 5	5 - 6	6 ≥	Dişi	Erkek	
Sivas - Merkez	10	20	-	-	-	2	-	11	-	6	1	10	28	2	30
Sivas - Koyuncu	49	5	-	-	-	-	-	-	6	16	25	7	54	-	54
Giresun - Bulancak	34	9	22	15	20	34	13	22	17	8	6	-	61	39	100
Giresun - Şebinkarahisar	36	-	30	-	1	17	9	18	13	5	1	4	51	16	67
Giresun - Dereli	1	-	3	2	-	-	-	3	-	2	-	1	5	1	6
Giresun -Merkez	8	3	13	1	-	4	2	-	-	2	18	-	23	2	25
Toplam	138	37	68	18	21	57	24	58	47	49	26	21	222	60	282

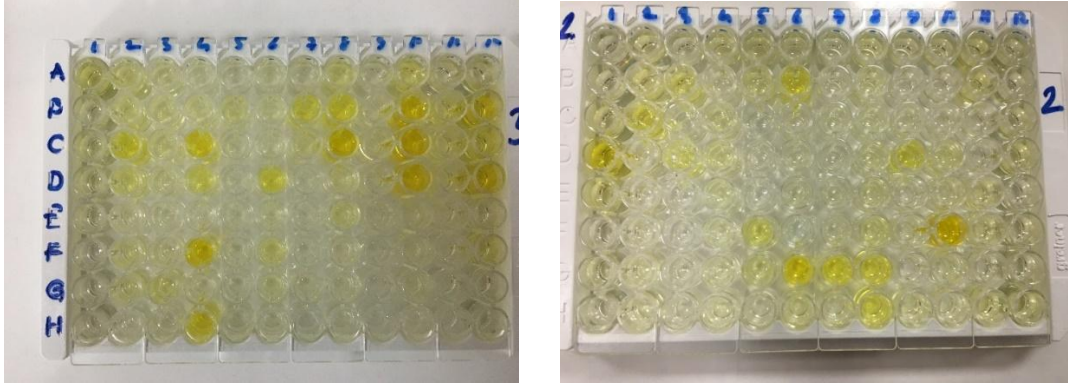
4.2. Enfeksiyonun Prevalansı

İncelemesi yapılan 282 sığırın 21 (%7.44)'sı *F. hepatica* antikorları yönünden (Şekil 4.1), 6'sın (%2.12) da dışkıda *Fasciola* spp. yumurtaları yönünden pozitif bulunmuştur. Fasciolosis'in araştırma bölgelerindeki sığırlarda, ELISA ve dışkı bakısı yöntemlerine göre dağılımı Tablo 4.2'de gösterilmiştir.

Tablo 4.2. Yerleşim yerine, Dışkı ve Elisa bakı yöntemlerine göre dağılımı

Yerleşim Yeri	ELISA				Dışkı Muayenesi	
	İncelenen Sığır		Pozitif Sığır		Pozitif Sığır	
	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%
Sivas-Merkez	30	10.63	0	0	0	0
Sivas-Koyuncu	54	19.14	1	1.85	0	0
Giresun-Bulancak	100	35.46	2	2	0	0
Giresun-Şebinkarahisar	67	23.75	11	16.4	0	0
Giresun-Dereli	6	2.12	6	100	6	100
Giresun-Merkez	25	8.86	1	4	0	0
Toplam	282	100.0	21	4.96	6	2.12

Tabloya 4.2'ye bakıldığında serolojik testte 21 sığırdaki *fasciola hepatica* antikorları bulunurken, dışkı muayenesinde 6 sığırdaki *fasciola hepatica* yumurtalarına rastlanmıştır.



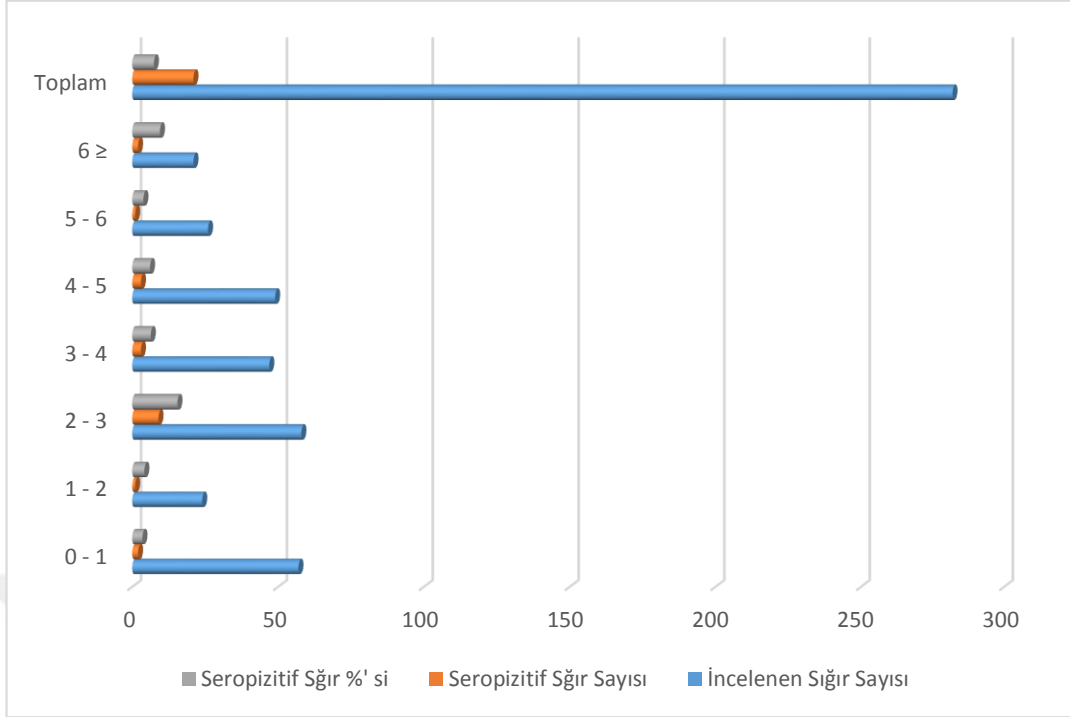
Resim 4.1 Fasciola hepaticalı hastaların seropozitif görsel görüntüleri.

4.3. Fasciolosis Yönünden Epidemiyolojik Faktörlerin Analizi

Sığırlarda Fasciola hepatica enfeksiyonunun yayılışına yaşın etkisi incelendiğinde Tablo 4.3 de görüldüğü gibi 2-3 yaş grubundaki prevalans diğer gruplara göre daha yüksek bulunmuştur.

Tablo 4.3 Sığırlarda Fasciola hepatica enfeksiyonunun yayılışına yaşın etkisi.

Yaş grupları(yıl)	İncelenen sığır sayısı	Seropozitif Sığır	
		Sayısı	%'si
0-1	57	2	3.50
1-2	24	1	4.16
2-3	58	9	15.51
3-4	47	3	6.38
4-5	49	3	6.12
5-6	26	1	3.84
6≥	21	2	9.52
Toplam	282	21	7.44

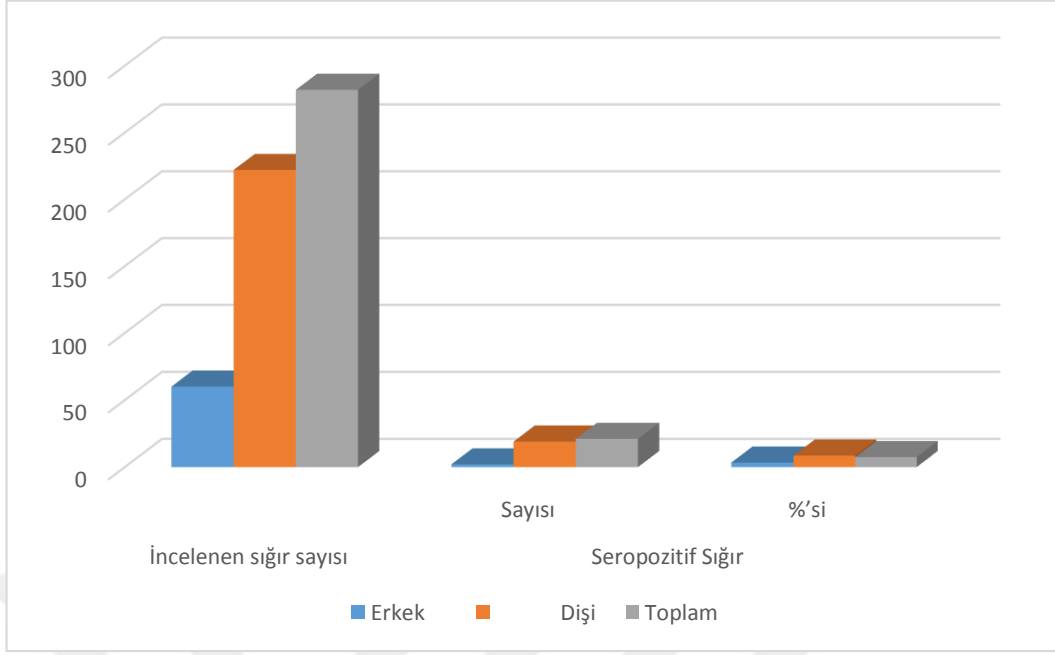


Şekil 4.1 *Fasciola hepatica* ile enfekte sığırların yaşa göre oransal dağılımı

Fasciola spp. enfeksiyonunun yayılışına cinsiyetin etkisi incelendiğinde Tablo 4.4 de görüldüğü gibi enfeksiyonun erkek sığırlarda (%3.33) dişilere (%8.55) oranla daha fazla olduğu görülmüştür (Şekil 4.4), ancak cinsiyetler arasındaki farklılık istatistiksel açıdan önemsiz bulunmuştur.

Tablo.4.4 Sığırlarda *Fasciola hepatica* enfeksiyonunun yayılışına cinsiyetin etkisi

Cinsiyet	İncelenen sığır sayısı	Seropozitif Sığır	
		Sayısı	%'si
Erkek	60	2	3.33
Dişi	222	19	8.55
Toplam	282	21	7.44

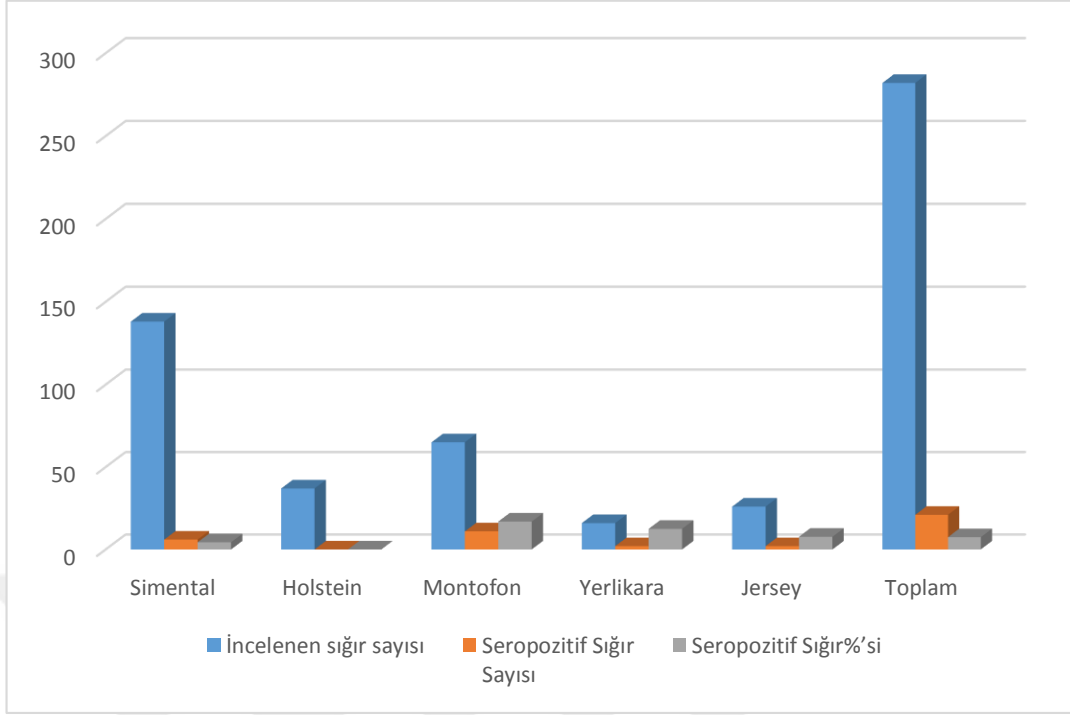


Şekil 4.2. *Fasciola hepatica* ile enfekte sığırların cinsiyete göre oransal dağılımı

Sığırlarda *F. hepatica* enfeksiyonunun ırka bağlı dağılımı incelendiğinde Tablo 4.5 'de görüldüğü gibi yüksek prevalans % 16.92 ile montofon ırkında belirlenmiş bunu %4.34 Simental, % 12.5 yerlikara ve %7.69 ile jersey ırkları izlemiştir (Şekil 4.5). Sığır ırkları arasında enfeksiyonun yayılışı açısından istatistiksel bir farklılık saptanmamıştır.

Tablo 4.5 Sığırlarda *Fasciola hepatica* enfeksiyonunun yayılışına ırkın etkisi

İrk	İncelenen sığır sayısı	Seropozitif Sığır	
		Sayısı	%'si
Simental	138	6	4.34
Holstein	37	-	-
Montofon	65	11	16.92
Yerlikara	16	2	12.5
Jersey	26	2	7.69
Toplam	282	21	7.44

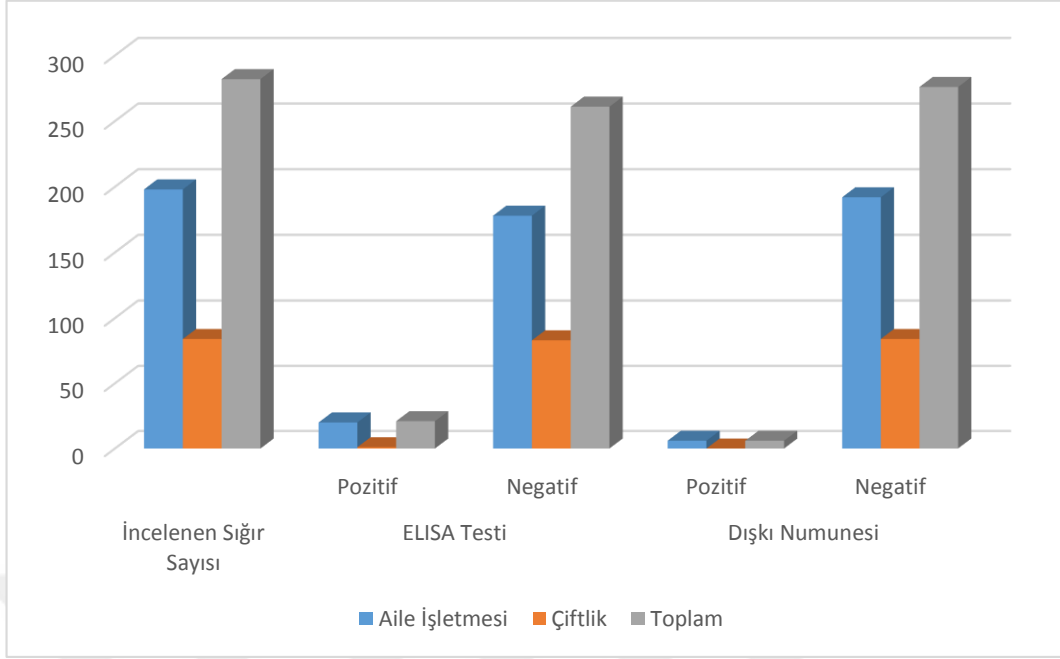


Şekil 4.3 *Fasciola hepatica* ile enfekte sığırların ırka göre oransal dağılımı

Sığırlarda *Fasciola Hepatica* varlığının işletme türüne göre farkları incelendiğinde serolojik testte aile işletmesinde 20 hayvan pozitif çıkarken çiftlikte ise sadece 1 hayvanda *Fasciola Hepatica* antikoruna rastlanmıştır. Dışkı örnekleri incelendiğinde ise aile işletmesinde 6 hayvanda *Fasciola Hepatica* yumurtalarına rastlanırken çiftlik hayvanlarında hiç rastlanmamıştır.

Tablo 4.6 Sığırlarda *Fasciola hepatica* enfeksiyonunun yayılışına işletme çeşidinin etkisi

İşletme Çeşidi	İncelenen sığır sayısı	ELISA Testi		Dışkı numunesi	
		Pozitif	Negatif	Pozitif	Negatif
Aile İşletmesi	198	20	178	6	192
Çiftlik	84	1	83	0	84
Toplam	282	21	261	6	276



Şekil 4.4 *Fasciola hepatica* ile enfekte sığırların işletme çeşidine göre oransal dağılımı.

4.4. Hematolojik Analiz Bulguları

Seroloji ve dışkı muayenesinde pozitif çıkan hayvanların kan değerlerinde bir farklılık olmadığını anlamak için otomatik kan sayım cihazında kan değerleri ölçümü yapıldı. Yapılan uygulamanın sonuçları aşağıda (Tablo 4.7) verildi.

Tablo 4.7. Seropozitif sıgırların hematoloji değerleri

NUM	WBC 10 ⁹ /L	Lenf# 10 ⁹ /L	Mon# 10 ⁹ /L	Gran# 10 ⁹ /L	Lenf %	Mon %	Gran %	RBC	HGB g/dL	HCT %	MCV fL	MCH pg	MCHC g/dL	RDW %	PLT 10 ⁹ /L	MPV fL	PDW	PCT %
1	12.3	6.9	1.3	4.1	55.9	10.5	33.6	7.91X10 ¹² /L	8.4	32.1	40.7	10.6	26.1	20.1	742	4.9	15.6	0.36
2	11.1	6.6	1.3	3.2	59.2	11.6	29.2	9.82X10 ¹² /L	10.1	40.3	41.1	10.2	25.0	22.4	833	4.5	15.7	0.37
3	13.6	6.7	1.9	5.0	49.0	14.2	36.8	8.32X10 ¹² /L	9.6	36.1	43.4	11.5	26.5	17.5	679	5.8	15.5	0.39
4	10.7	4.2	1.1	5.4	38.9	11.1	50.0	7.28X10 ¹² /L	10.5	40.5	55.7	14.4	25.9	17.0	473	6.0	16.9	0.23
5	10.1	5.6	1.0	3.5	55.2	10.6	34.2	12.31X10 ¹² /L	13.2	49.4	40.2	10.7	26.7	28.4	561	5.8	15.3	0.33
6	7.7	3.1	0.9	3.7	40.5	11.4	48.1	6.61X10 ¹² /L	8.1	34.0	55.5	12.2	23.8	17.3	375	7.0	16.5	0.26
7	16.5	6.2	2.1	8.2	37.6	12.7	49.7	8.65X10 ¹² /L	10.8	39.3	45.5	12.4	27.4	18.6	793	5.0	15.4	0.40
8	9.09	4.6	1.02	3,3	48.0	11.2	29.2	4.58X10 ⁶ /uL	9.4	29.7	64.8	20.5	31.6	29.8	412	8.1	8.7	0.33
9	11.57	8.1	1.1	2.8	59.7	8.7	45.3	4.75X10 ⁶ /uL	9.1	28.0	58.9	19.2	32.5	20.2	582	9.0	11.1	0.52
10	9.15	4.8	0.8	3,4	46.4	7.9	29.5	6.4X10 ⁶ /uL	9.9	30.2	47.2	15.5	32.8	20.5	395	7.0	7.7	0.28
11	13.32	6.4	1.7	2.7	58.2	11.8	32.5	5.42X10 ⁶ /uL	9.4	27.9	51.5	17.3	33.7	20.5	407	9.0	11.3	0.37
12	7.41	3.9	0.7	2.6	51.2	10.9	31.5	6.72X10 ⁶ /uL	10.4	29.4	43.8	15.5	35.4	21.8	417	7.8	8.8	0.33
13	9.53	4.83	0.77	2.9	50.7	8.1	48.2	7.14X10 ⁶ /uL	12.0	32.8	45.9	16.8	36.6	23.8	366	6.8	7.4	0.25
14	10.4	4.7	0.8	4.9	45.4	7.9	46.7	5.82X10 ¹² /L	8.7	30.2	52.0	14.9	28.8	38.9	451	6.2	15.1	0.28
15	11.3	7.8	0.9	2.6	68.3	8.4	23.3	1.93X10 ¹² /L	8.9	10.4	54.0	46.1	85.5	37.7	2649	9.8	16.5	***
16	9.7	6.8	0.7	2.2	69.8	7.3	22.9	1.48X10 ¹² /L	8.8	7.4	50.0	59.4	118.9	35.3	2979	9.9	16.2	***
17	5.8	4.3	0.4	1.1	73.8	7.6	18.6	2.24X10 ¹² /L	7.7	10.7	48.1	34.3	71.9	38.0	1686	9.9	15.4	***
18	11.2	6.7	1.4	3.1	60.2	12.3	27.5	3.00X10 ¹² /L	8.6	12.9	43.2	28.6	66.6	37.2	2007	7.6	15.5	***
19	6.6	3.8	0.5	2.3	58.3	7.2	34.5	7.27X10 ¹² /L	10.0	40.0	55.1	13.7	25.0	16.7	128	7.1	17.3	0.09
20	7.8	4.2	0.9	2.7	54.3	11.2	34.5	16.5X10 ⁹ /L	9.0	34.7	55.1	14.2	25.9	16.7	449	7.9	17.2	0.35
21	7.5	2.9	0.9	3.7	38.2	12.7	49.1	6.18X10 ¹² /L	7.9	31.7	51.4	12.7	24.9	17.3	478	7.1	16.85	0.34
REF. AR	5.0- 12.0	1.5-9.0	0.3-1.6	2.3-9.1	20.0- 60.3	4.0- 12.1	30.0- 65.0	5.00-10.10	9.0- 13.9	28.0- 46.0	38.0- 53.0	13.0- 19.0	30.0-37.0	14.0- 19.0	120- 820	3.8-7.0	-	-

4.5. Koagulasyon Bulguları

Koagulasyon faktörlerini incelemek için hasta ve sağlıklı hayvanların koagulametre ile PT,INR,% NO ve aPTT değerlerine bakıldı. Çıkan sonuçlar aşağıda (Tablo 4.8) verildi.

Tablo 4.8 Hastalıklı hayvanlar grubu koagulasyon parametreleri

Numune	Pt sec	% No	INR	Aptt
1	51.4	12	4.4	121.4
2	35.0	20	2.9	111.1
3	47.9	13	4.1	104.2
4	49.8	12	4.2	122.3
5	60.9	9	5.2	170.0
6	54.1	11	4.6	114.2
7	51.8	11	4.4	122.0
8	45.2	14	3.8	88.9
9	43.1	15	3.6	116.0
10	29.0	26	2.4	46.4
11	9.1	180	0.7	48.4
12	11.1	126	0.9	53.6
13	17.2	57	1.4	42.9
14	40.0	17	3.4	80.2
15	29.8	25	2.5	33.6
16	23.2	36	1.9	67.5
17	35.7	19	3.0	77.1
18	52.1	11	4.4	159.7
19	61.9	9	5.3	109.7
20	79.2	6	6.9	180

Tablo 4.9 Klinik olarak sağlıklı hayvanlarda koagülasyon parametreleri

Numune	Pt sec	% No	INR	Aptt
1	30.6	24	2.5	51.1
2	24.5	33	2.0	60.0
3	20.4	43	1.7	59.1
4	33.5	21	2.8	74.9
5	29.8	25	2.5	60.9
6	26.7	30	2.2	54.4
7	28.5	27	2.4	55.6
8	28.7	27	2.4	55.1
9	28.0	28	2.3	50.8
10	31.8	23	2.6	54.7
11	25.9	31	2.1	62.5
12	31.2	24	2.6	56.8
13	25.6	31	2.1	57.5
14	31.8	23	2.6	78.0
15	27.9	28	2.3	49.8
16	28.0	28	2.3	42.6
17	34.0	21	2.8	55.8
18	31.3	24	2.6	65.0
19	27.7	28	2.3	72.8
20	30.5	24	2.5	65.5

Tablo 4.10 Klinik olarak sağlıklı ve *fasciola hepatica* ' lı hayvanlarda PT,% NO,INR ve aPTT parametre düzeylerinin istatistiksel analizi.

Parametre	Hasta x±Sx	Sağlıklı x±Sx	P
PT sec	41.375±17.897	28.820±3.259	0.04
% NO	31.450±44.027	27.150±5.029	0.04
INR	3.500±1.567	2.380 ± 0.273	0.04
aPTT	98.460±42.552	59.145±8.784	0.05

5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Esas konakları ruminantlar olan *fasciola hepatica*, hem hayvanlarda meydana getirdikleri rahatsızlık tablosu hem de zoonoz özellik göstermesi nedeniyle oldukça önemli bir yere sahiptir. Hayvan ve insanların enfeksiyona maruz kalmasında arakonak görevi üstlenen başta *Lymnaea truncatula* olmak üzere çeşitli su sümüklülerinin dünyada geniş bir yayılışa sahip olması, konuyu daha önemli bir hale sokmaktadır [1, 83]. Çeşitli ülkelerde bu parazitlerin yayılışı ve epidemiolojisi ile ilgili yapılan çalışmalar, daha çok geniş yayılışa sahip olan *F. hepatica* ve *F. gigantica* üzerinde yoğunlaşmıştır [61, 84]. Fasciolosis etkenlerinin dünyadaki yayılışı Hindistan'da % 10.8 [19], Pakistan'da %25.5 [20], Brezilya'da %75 [22], Uruguay'da %50 [23], İtalya'da %11.1 [28], İsviçre'de %54 [29], Yugoslavya'da %1 [31], Yunanistan'da %4.9 [32] ve Rusya'da %30.5 [38] olarak değişik kaynaklarda yayınlanmıştır. Ülkemiz, gerek iklimsel gerekse ekolojik faktörler yönünden *Fasciola* türlerinin yayılışı için uygun bir ortama sahip iken maalesef bu türün özellikte sığırlarda yayılışı üzerine fazla çalışma bulunmamaktadır. Ülkemizde şimdiye kadar *Fasciola* türlerinden yalnızca *F. hepatica* ve *F. gigantica*'nın varlığı bildirilmiştir [4, 50, 54]. Bu konu ile yapılan çalışmaların çoğunluğu nekropsi ve dışkı bakışı ile yöntemleri ile yapılmıştır. Bununla birlikte serolojik olarak koyunlarda deneysel bir IFAT çalışması [49], koyun ve sığırlarda *F. hepatica* somatik ve e/s antijenlerine karşı immunreaktif proteinlerin araştırıldığı iki çalışma bulunmaktadır [85, 86]. Saha çalışmalarında ise, Elazığ yöresinde sığırlarda yapılan saha taramasında %55 oranında *F. hepatica* seropozitifliği tespit edilmiştir [52]. Yıldırım ve ark., [50] Kayseri yöresinde indirekt ELISA ile araştırmış oldukları sığırlarda fasciolosis'in prevalansını %65.2 belirlemişlerdir. Yavuz ve ark. [51] aynı ilin Yeşilhisar, Bünyan, Erkilet ve Sarız ilçelerinde paraziter antikörleri incelemesini yaptıkları sığırların %69.2'sinde tespit etmişlerdir. Diğer taraftan dışkı bakışı ve mezbahe çalışmalarına göre sığırlarda fasciolosis'in Doğu Anadolu Bölgesi'nde %40.85 [42], Samsun ve Ordu'da %0.5-17 [43], Samsunda %25.3 [44], Afyon'da %4.6 [45], Trakya'da %0.48 [46] Elazığ'da %1.56 [47] ve Van'da %54 [48] yaygın olduğu bildirilmiştir. Türkiye'de bu iki türün dışında fasciolosis'e yol açan diğer türler hakkında ise herhangi bir bilgi bulunmamaktadır. Giresun da ise bu güne kadar *fasciola hepatica* nın gerek prevalansı

gerekse koagulasyon faktörleri üzerine herhangi bir çalışma yapılmamıştır. Sivas'ta ise koyunlarda prevalans üzerine yapıp sığır da prevalans ve koagulasyon faktörleri üzerine bir çalışma yapılmamıştır.

Bu yönü ile bu çalışma önem arz etmektedir.

Bu çalışma ile sığırlarda fasciolosis yaygınlığının copro antigen ELISA ile %4,96, sedimentasyon-çinko sülfat flotasyon tekniği ile yapılan dışkı bakısında ise %2.12 olduğu ortaya konmuştur. Bu sonuçlar Türkiye'nin çeşitli bölgelerinden bildirilen bazı bulgular [47, 48] ile paralellik göstermektedir.

Dışkı bakısı ile %2.12 oranında saptanan enfeksiyon kopro antijen ELISA ile %4,96 oranında bulunmuştur. Bu sonuç, ELISA testinin dışkı bakısına göre daha duyarlı olduğunu bize işaret etmektedir. Nitekim kopro antijen ELISA testi ile parazitlerin safra kanallarına ulaşmaya başladığı 6. haftadan itibaren pozitif sonuç alabiliriz [68]. Az sayıda parazitin oluşturduğu enfeksiyonlarda yumurtaların ancak tekrarlanan dışkı bakılarında görüldüğü, *Fasciola spp.*'nin günden güne ve gün içinde yumurta atılımında varyasyonlar gösterdiği, dışkıda yumurta dağılımının düzensiz olduğu ve tek başına dışkı bakısı ile gram dışkıdaki yumurta sayısının enfeksiyonun gerçek durumu hakkında yeterli bilgi vermediği de [58, 63] göz önüne alındığında kopro antijen ELISA testinin hastalığın ve enfeksiyon düzeyinin belirlenmesinde oldukça kullanışlı ve spesifik olduğu anlaşılmaktadır.

Fasciolosis riskinin yaş faktörü ile ilgili olarak değişkenlik gösterdiği ileri sürülmekte [87, 88] genelde yaşın artması ile orantılı olarak enfeksiyon oranının artış gösterdiği, özellikle 1 yaş üzerinde daha yaygın olduğuna dikkat çekilmektedir [89, 90]. Bu çalışmada 2-3 yaş grubundaki prevalans (%15.51) 1-2 yaş grubuna (%4.16) göre daha yüksek belirlenmiştir. Enfeksiyon 2-3 yaş grubunda daha yüksek gözükmesine karşın yaş grupları arasında fasciolosis'in yaygınlığı istatistiksel açıdan önemsiz bulunmuştur. Fasciolosis'in yayılışının yaşlı hayvanlarda daha yüksek düzeyde olması, konak-parazit ilişkisinde yaşlı hayvanların genç hayvanlara göre daha uzun süre meraya çıkmaları ve muhtemelen ara konaklarla daha uzun süre karşı karşıya kalmalarıyla açıklanmaktadır [88]. Bunun yanında, Maqbool ve ark. [91], yaşlı hayvanların prevalans düzeyinin yüksek olmasınınin sebebini, çevresel faktörlere karşı direncin azalmasından dolayı olabileceğini ileri sürmüşlerdir. Elde edilen sonuçlar bazı araştırmacıların [89, 90, 92] bulgularıyla oransal olarak benzerlik göstermiştir.

Fasciola enfeksiyonlarının yayılışında, cinsiyetin etkisinin olmadığı [91, 93] veya genel olarak bu parazite dişilerde erkeklerden daha çok rastlandığı bildirilmiştir. Bu farklılığın dişilerin besiden ziyade daha çok süt ve anaç karakteri özelliğinden dolayı hem yaşam sürelerinin uzunluğu hem de meraya daha fazla çıkmalarının sebep olacağı düşünülmüştür [93]. Bizim yaptığımız çalışmada erkek grubun prevalansı %3.33 çıkarken dişi gurubun prevalansı %8.55 bulunmuştur. Ancak bulunan bu değerlerin istatistiksel açıdan bi önem arz etmediği kanısına varılmıştır.

Sanchez-Andrade ve ark. [88], enfeksiyonun Holstein ırkı sığırlarda %81.8, Simental ırkında % 83.3, Montofon ırkında %90.3 ve Melzelerde ise % 91.9 olarak saptamışlar ve ırka bağlı enfeksiyon oranlarında istatistiksel anlamda bir farklılık olmadığını kaydetmişlerdir. Benzer şekilde bu çalışmada Holstein ırkı sığırlarda %0, Simental ırkında %4.34, Montofon ırkında %16.92, Yerli Kara da % 12.5 ve Jerseyde ise %7.69 oranında *Fasciola hepatica* antikoları tespit edilmiş ve ırklar arasındaki farklılık istatistiksel açıdan önemsiz bulunmuştur. Ayrıca numunelerin alındığı işletmelerin çiftlik ve aile düzeyinde ki farklılıklarının ırklara yansıdığı görülmektedir. Prevalansı yüksek çıkan Jersey, Montofon ve Yerli Kara ırkı hayvanların aile işletmesi hayvanları olduğu ve mera da yayılım gösteren hayvanlar oldukları için parazite yakalanma olasılığının daha yüksek olduğu da göz önüne alınmalıdır.

Yukarıda bahsedilen ırkların parazite yakalanma olasılığının aile ve çiftlik hayvanlarında ki farkı yaptığımız çalışma ile de ortaya çıkmıştır. Yaptığımız çalışma da aile işletmesinde yapılan seroloji testinde oran %10.10, dışkı incelemesinde %3.03 bulunurken çiftlik hayvanlarında yapılan çalışma seroloji testi %1.19 olurken dışkı sonuçları %0 olarak çıkmıştır. Sonucun bu şekilde çıkmasının en büyük sebebinin beslenme şekli ve meraya çıkma oranıyla alakalı olduğu kanısına varılmıştır.

Fasciola hepatica ile enfekte hayvanların kan parametrelerinde bazı değişikliklerin meydana geldiği çeşitli araştırmacılar tarafından aktarılmıştır [94]. *Fasciola hepatica* olgularında eozinofili çoğu zaman olur [95]. Fascioliasisli hastalarda lökositoz ve anemiye rastlanılabilir. Eozinofili özellikle akut dönemde daha yoğundur. Kronik dönemdeki hastaların yaklaşık yarısında bulunurken, eozinofil sayısının normal olması enfeksiyon olmadığı anlamına gelmez. Hastaların yaklaşık yarısında sedimentasyon yüksekliği görülebilir. Hepatik transaminazlar, bilirubin ve alkalen fosfataz değerlerinde artma meydana gelebilir [96, 97]. Egbu ve ark. [36]

fasiolosisli sığırların lökosit sayılarının kontrol grubuna göre anlamlı bir gözlendiğini bildirmiştir. Aynı çalışmada *F. gigantica* ile enfeksiyonun belirgin nötrofili, eozinofili, monositopeni ve lenfositopeniye neden olduğu bildirilmiştir. Nötrofillerde azalma olmasına rağmen, eozinofili, monositopeni ve lenfositopeniyi enfekte olmuş sığırlarda bildirmişlerdir [98]. İlâveten koyunlarda benzer sonuçlar bildirilmiştir [99, 100]. Nötrophilia ve eosinofilinin karaciğer kelekleri yüküyle orantılı olduğu da belirtilmektedir [36]. Bu artışların safra kanallarındaki karaciğer kelebeği aktivitesinden kaynaklanan yangı ve enfeksiyon nedeniyle olabileceği ifade edilmiştir [101]. Ayrıca eozinofilinin, helmint enfeksiyonlarında antijenik stimülasyon veya parazit yükü derecesi ile orantılı olduğu bildirilmiştir [102]. Yapılan bu çalışmada da 20 fasciolosisli sığırın yalnızca 4 tanesinde lökositozise rastlanmıştır. Lökosit seviyesindeki bu artış karaciğer keleklerine bağlı safra kanallarındaki yangı ve enfeksiyondan ve ayrıca antijenik stimülasyon ile ilişkili eozinofiliden kaynaklanabilir. 16 hayvanda lökosit seviyelerinin normal olması da düşük parazit yüküyle alakalı olabilir. Fasiolosisin anemiye neden olabileceği de bildirilmektedir. Yapılan bir çalışmada [36] fasiolosisli sığırlarda kontrol grubuna göre eritrosit sayısı, hemoglobin ve hematokrit değerinde azalma gözlendiği ve bu azalmanın karaciğerde mevcut olan büyük miktardaki parazit nedeniyle, parazitlerin neden olduğu akut kan kaybına veya safra kanalına aşırı miktarda kan kaybına bağlanabileceği bildirilmiştir. Diğer bazı çalışmalarda ise [103-105]. Şiddetli aneminin, eritrogenезisin depresyonuna neden olan kronik bir karaciğer yangısına bağlı olabileceğini de bildirmiştir. Ayrıca hemoglobin ve hematokrit değerlerinin, karaciğer kelebeği yükünün büyüklüğünü tahmin etmede ve enfekte olmuş koyunlarda ölüm veya hayatta kalma olasılığını belirtmede faydalı olduğunu önermiştir [106]. Yaptığımız bu çalışmada 20 enfekte sığırın 8'inde anemiye rastlanmış ve bunlardan 4'ünde anemi ciddi olarak tespit edilmiştir. Fasiolosisli sığırlarda gözlenen bu anemi muhtemelen parazitlerin neden olduğu kanama ve eritropoezisteki bozulma ile ilişkilidir. Enfekte 16 sığırda ise aneminin gözlenmemesi parazit yükünün azlığı ile ilgili olabilir.

Hayvanlarda kanama eğiliminin ortaya konulabilmesi ile trombozise zemin hazırlayan koagülasyon artışını saptamak amacıyla PT, aPTT ve fibrinojen gibi analizlere gereksinim duyulmaktadır. Pıhtılaşma faktörlerinin üretildiği yer karaciğerdir. İlâveten pıhtılaşmayı engelleyen proteinler ve fibrinolitik mekanizma

öğeleri de karaciğerde üretilmektedir. Ayrıca karaciğer dolaşımdaki aktive olan pıhtılaşma faktörlerinin tutularak ortadan kaldırıldığı yerdir. Karaciğer hastalığı olan hastaların %10-15'inde klinik olarak kanama bulguları gösterdiği bildirilmektedir. Karaciğer hastalığı olan bireylerde kanamanın çok çeşitli nedenleri olmakla birlikte, başlıca nedeni pıhtılaşma faktörlerin eksikliğidir. Viral ve toksik hepatit gibi hafif karaciğer hastalıklarında genellikle laboratuvar bulgularında büyük bir değişiklik gözlenmez. Karaciğer hastalığı bulunan bireylerde kanama zamanı hastalarrın %40'ında bozulmaktadır [106]. Karaciğer hastalığı ile beraber kolestazisin de bulunması vitamin K'nın bağırsaktan emiliminde bozulmaya neden olur ve böylece K vitamini eksikliği ortaya çıkar. Bu durum hem PT hem de APTT uzamaya neden olur [106, 107]. Çocuklarda da karaciğer hastalığı durumlarında en yaygın gözlenen bozukluk uzamış PT'dir [107, 108]. Hepatoselüler hasarın, PT'nin artmasına neden olabileceğini bildirilmiştir [109]. *S. mansoni*'nin insanlarda neden olduğu hepatik fibrozisin, aPTT ve PT'nin uzamasıyla birlikte pıhtılaşma faktörlerinin fonksiyonel aktivitelerini azalttığını bildirmiştir [110, 111]. *F. hepatica* ile enfekte koyunlarda PT ve TT'de uzamaya eden olduğunu bildirmiştir [106]. Bunu, *F. hepatica* enfeksiyonlarında, intrinsik yolun aktivasyonunun, hepatoselüler hasara ek olarak, ekstrinsik (PT) ve ortak son koagülasyon adımlarının (TT) uzamasına katkıda bulunabileceği varsayımıyla açıklamışlardır [106]. Yaptığımız bu çalışmada fasiolozisli sığırlarda kontrol grubuna göre PT, INR ve aPTT değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir artış olduğu saptanmıştır. Bu artış muhtemelen hepatoselüler hasara bağlı pıhtılaşma faktörlerinin üretimindeki aksama ve kolestazise bağlı K vitamin eksikliği ile ilişkilidir.

Sonuç olarak, kronik fasiolozisin sığırlarda hematolojik ve hemostatic parametrelerde önemli değişikliklere neden olabileceği kanısına varılmıştır.

KAYNAKLAR

1. Soulsby, E.J.L.,(1968), Helminths, arthropods and protozoa of domesticated animals. Helminths, arthropods and protozoa of domesticated animals. 824 pp.
2. Toparlak, M., Tüzer, E., (2002), Veteriner Helmintoloji. 1 ed. İstanbul Üniv Vet Fak. 1-21.
3. Skryabin, K., (1952), Trematodes of animals and man. Principles of trematodology. Trematodes of animals and man. Principles of trematodology., 7. 762 pp.
4. Güralp, N., (1981), Helmintoloji. 2. baskı. Ankara Üniv Vet Fak Yayın. 368: p. 266.
5. Chowdhury, N., & Tada, I. (1994). Helminths of domesticated animals in Indian subcontinent. Helminthology. Springer, Berlin/Narosa Publishing, New Delhi, 73-120.
6. Schmidt, G.D., Roberts, L.S. and Janovy, J. (1977), Foundations of parasitology. Mosby Saint Louis.
7. Caple, I., et al., (1978), Some clinico-pathologic findings in elephants (*Elephas maximus*) infected with *Fasciola Jacksoni*. Journal of wildlife diseases, 14(1): p. 110-115.
8. Shah, R., (2019), *Fasciola Hepatica: Habitat, Structure and Life History*. Available from: <http://www.biologydiscussion.com/invertebrate-zoology/phylum-platyhelminthes/fasciola-hepatica-habitat-structure-and-life-history/28888>.
9. Gariev, B., (1970), The first occurrence of *Fasciola indica* (Trematoda) in the USSR. Zoologicheskii Zhurnal, 49(10).
10. Chiejina, S.,(1994), Epidemiology of some helminth infections of domesticated animals in the tropics with emphasis on fasciolosis and parasitic gastroenteritis. Helminthology. Springer-Verlag, Narosa Publishing House, New Delhi, p. 34-72.
11. Blair, D. and McManus, D.P.(1989). Restriction enzyme mapping of ribosomal DNA can distinguish between fasciolid (liver fluke) species. Molecular and Biochemical Parasitology, 36(3): p. 201-208.

12. Le, T.H., Blair, D., and McManus, D.P.,(2000), Mitochondrial genomes of human helminths and their use as markers in population genetics and phylogeny. *Acta tropica*, 77(3): p. 243-256.
13. Agatsuma, T., et al.,(2000), Molecular evidence of natural hybridization between *Fasciola hepatica* and *F. gigantica*. *Parasitology International*, 49(3): p. 231-238.
14. Roberts, E.W.,(1950), Studies on the life-cycle of *Fasciola hepatica* (Linnaeus) and of its snail host, *Limnaea (Galba) truncatula* (Müller), in the field and under controlled conditions in the laboratory. *Annals of Tropical Medicine & Parasitology*, 44(2): p. 187-206.
15. Garcia, L.S.,(2006), *Diagnostic medical parasitology*: American Society for Microbiology Press.
16. Amato, S. B.,et al.,(1986), Epidemiology of *Fasciola hepatica* infection in the Paraíba river valley, São Paulo, Brasil. *Veterinary Parasitology*, 22(3-4): p. 275-284.
17. Brown, N.J., et al.,(1999), Bradykinin stimulates tissue plasminogen activator release in human vasculature. *Hypertension*, 33(6): p. 1431-1435.
18. Manga-Gonzalez, Gonzalez-Lanza, M.YC., and Del-Pozo-Carnero, P. (1991), Dynamics of the elimination of *Dicrocoelium dendriticum* (Trematoda, Digenea) eggs in the faeces of lambs and ewes in the Porma basin (Leon, NW Spain). *Annales de parasitologie humaine et comparee*, 66(2): p. 57-61.
19. Garg, R., et al., (2009),The epidemiology of fasciolosis in ruminants in different geo-climatic regions of north India. *Tropical animal health and production*, 41(8): p. 1695.
20. Khan, M.K. et al., (2009), Bovine fasciolosis: prevalence, effects of treatment on productivity and cost benefit analysis in five districts of Punjab, Pakistan. *Research in veterinary Science*, 87(1): p. 70-75.
21. Geurden, T., et al.,(2008), Parasitic infections in dairy cattle around Hanoi, northern Vietnam. *Veterinary Parasitology*, 153(3-4): p. 384-388.
22. Buseti, E., et al.,(1983), Helminthos parasitos de *Bubalus bubalis* no estado do Paraná Brasil. *Arq Bras Med Vet Zootec*, 35(3): p. 399-404.
23. Cardozo, H. and A. Nari.,(1980), Epidemiology of fascioliasis due to *Fasciola*

- hepatica in two enzootic areas of Uruguay. *Veterinaria, Uruguay*, 16(73): p. 61-67.
24. Mahgoub, Y.I.,(2005), Prevalence of Gastrointestinal Parasites in Cattle Slaughtered in Khartoum State. University of Khartoum.
 25. Mikula, W.M.,(2005), Modeling the human DDT body burden using domestically grown chickens as food animal sentinels in Nicaragua. Tulane University, School of Public Health and Tropical Medicine.
 26. Dorchies, P., et al., (1988), Research for *Fasciola hepatica*, *Dicrocoelium lanceolatum* and *Linguatula denticulata* in cattle livers seized at Pamiers slaughterhouse (department of Ariège, France). *Revue de Medecine Veterinaire (France)*, 145-153
 27. Chihai, O., et al., (2012), Diversity of parasitism in bovines in the Republic of Moldova. *Bulletin of University of Agricultural Sciences and Veterinary Medicine Cluj-Napoca. Veterinary Medicine*, 69(1-2).
 28. Cringoli, G., et al., (2002), A cross-sectional coprological survey of liver flukes in cattle and sheep from an area of the southern Italian Apennines. *Veterinary parasitology*, 108(2): p. 137-143.
 29. Rapsch, C., et al., (2006), Estimating the true prevalence of *Fasciola hepatica* in cattle slaughtered in Switzerland in the absence of an absolute diagnostic test. *International journal for parasitology*, 36(10-11): p. 1153-1158.
 30. Malczewski, A., Jolley W., and Woodard, L., (1996), Prevalence and epidemiology of trichostrongylids in Wyoming cattle with consideration of the inhibited development of *Ostertagia ostertagi*. *Veterinary parasitology*, 64(4): p. 285-297.
 31. Stankovic, J., Demjanov, F., Trisic Z., (1985), Endoparasites in cattle in the Loznica region. *Prax Vet* 33: p. 125-127.
 32. Liakos, V., (1985), Epidemiological investigations of parasitoses of small ruminants, *Ellenike Kteniatrike. Journal of the Hellenic Veterinary Medical Society*, 28: p. 82-84.
 33. Garrels, G., (1975), Gastro-intestinal parasitic infestation of cattle in some village of Dhaka and Tangail district in Bangladesh. *Bangladesh Veterinary Journal*, 9(1-4): p. 9-10.

34. Mahdi, N. and F. Al-Baldawi.,(1987), Hepatic fascioliasis in the abattoirs of Basrah. *Annals of Tropical Medicine & Parasitology*, 81(4): p. 377-379.
35. Anantaphruti, M.T.,(2001), Parasitic contaminants in food. *Southeast Asian journal of tropical medicine and public health*, 32: p. 218-228.
36. Egbu, F.M., Ubachukwu, P.O., and Okoye I.C., (2013), Haematological changes due to bovine fascioliasis. *African Journal of Biotechnology*, 12(15).
37. Bausov, I., Anokhin I., and Potafeev N., (1981), Distribution of fascioliasis and dicrocoeliasis in the Kursk region. *Nauchn Tr Kursk Gos Pedagog Inst*, 210: p. 117-125.
38. Nfi, A. and Alonge D.,(1978-1980), An economic survey of abattoir data in Fako division of the south west province, Cameroon (1978-1980). *Bulletin of Animal Health and Production in Africa*, p. 239-242.
39. Cheruiyot, H.,(1976-1980), Bovine helminth parasites of economic importance--abattoir survey in Kenya. *Bulletin of animal health and production in Africa Bulletin des sante et production animales en Afrique*, 1983.
40. Ben, A. and Ahmed, Z., (1980), Studies on the prevalence of liver flukes with special reference to *Dicrocoelium dendriticum* (Rudolphi, 1891) Looss, 1899 in sheep and cattle from Tripoli region, Libya. *Rivista di parassitologia*, 41(1): p. 15-18.
41. Van Veen, T.S., et al., (1980), Incidence of liver fluke infections (*Fasciola gigantica* and *Dicrocoelium hospes*) in ruminants in northern Nigeria. *Tropical Animal Health and Production*, 12(2): p. 97-104.
42. Kurtpınar, H., Erzurum.,(1957), Kars ve Ağrı vilayetleri sığır, koyun ve keçilerinin yaz aylarına mahsus parazitleri ve bunların doğurdukları hastalıklar. *Türk Vet Hek Dern Derg*, 27: p. 3320-3325.
43. Celep, A.,(1984), Samsun ve Ordu illeri ile ilçelerinde sığırlarda gaita muayene sonuçlarına göre tesbit edilebilen helmintolojik bulgular ve perifer kan frotisi muayene sonuçları. *Etlık Vet Mikrob Enst Derg*, 5: p. 106-112.
44. Celep, A., et al.,(1990), Samsun yöresi sığırlarında helmintolojik araştırmalar. *Etlık Vet Mikrobiol Derg*,6(6): p. 117-130.
45. Sevimli, F., et al. (2005), Afyon İli sığırlarında paramphistomosis ve distomatosisin genel durumu. *Turkiye Parazitol Derg*, 29(1): p. 43-6.

46. Gargili, A., et al.,(1999), Prevalence of liver fluke infections in slaughtered animals in Trakya (Thrace), Turkey. Turkish Journal of veterinary and Animal sciences, 23(2): p. 115-116.
47. Kaplan, M. and Başpınar, S.,(2009), Elazığ'da son 5 yılda kesilen kasaplık hayvanlarda fasciolosis sıklığı ve ekonomik önemi. Fırat Tıp Dergisi, 14(1): p. 25-27.
48. Toparlak, M. and Gül, Y.,(1988), Van ili belediye mezbahasında kesilen koyunlarda karaciğer trematod enfeksiyonları üzerinde araştırmalar. AÜ Vet. Fak. Derg, 35(2-3): p. 269-274.
49. Tınar, R.,(1976), Floresan antikor tekniği İle koyunlarda fasciola gıgantıca'nin erken teşhisi üzerinde araştırmalar, in Ankara Üniversitesi Parazitoloji Programı. Ankara Üniversitesi.
50. Yildirim, A., et al., (2007), Prevalence and risk factors associated with Fasciola hepatica in cattle from Kayseri province, Turkey. Revue de médecine vétérinaire, 158(12): p. 613.
51. Yavuz, A., et al., (2007), Siğirlarda Fasciola hepatica'nin yayılışı. Sağlık Bilimleri Dergisi. 16(2): p. 96-102.
52. şimşek, S., Koroğlu, E., and Rişvanlı, A. (2003), İneklerde döl tutma problemi ile Fasciola hepatica arasındaki ilişki. Fırat Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi , 17: 227,2003, 230.
53. Anderson, P.,et al., (1977), Biochemical indicators of liver injury in calves with experimental fascioliasis. The Veterinary Record, 100(3): p. 43-45.
54. Tınar, R. and M. Korkmaz.,(2003), Fasciolosis. Türkiye Parazitoloji Derneği, Yayın No,18(1).
55. Friedhoff, K.,(1977), Manual of veterinary parasitological laboratory techniques: Ministry of Agriculture, Fisheries and Food, Agricultural Development and Advisory Service, Technical Bulletin No. 18, iii+ 129 pp., 16 figs., XI plates, 9 tables, Price£ 3.50. 1978, Elsevier.
56. Han, J.K., et al.,(1999), Experimental hepatobiliary fascioliasis in rabbits: a radiology-pathology correlation. Investigative radiology,34(2): p. 99-108.
57. Hansen, J. and B. Perry.,(1994), The epidemiology, diagnosis and control of helminth parasites of ruminants. 2.

58. Colman, R.,(2006), Contact activation (kallikrein-kinin) pathway: multiple physiologic and pathophysiologic activities. Hemostasis and Thrombosis: Basic Principles and Clinical Practice. 5th ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins,p. 107-130.
59. Tinar, R.,(1984), Yumurta boyutlarına göre fasciola gigantica İle fasciola hepatica'nin ayırımı üzerİnde araştırmalar. Ankara Univ Vet Fak Derg 31: p. 207-229.
60. Honer, M.,(1965), The interpretation of faecal egg-counts. Zeitschrift für Parasitenkunde, 1965. 26(2): p. 143-155.
61. Baysu, N., Tigin Y., and Guralp N.,(1971), Fasciola gigantica ile enfekte edilmiş koyunların serumunda spesifik karaciğer enzimlerinin diağnoz yönünden önemi ve bu enfeksiyon dolayısı ile kan tablosunda meydana gelen değisiklikler. 2. fasciola gigantica ile deneysel olarak enfekte edilen koyunların kan serumlarında bazı spesifik karaciğer enzimlerinin (GİDH, SDH, GOT, GPT VE FDP-ALD) aktivitelerinin tesbiti ve bunun erken teşhis yönünden önemi üzerinde araştırmalar. Ankara Univ Vet Fak Dergisi, 1971.
62. Wiedosari, E. and Copeman D.,(1990), High resistance to experimental infection with Fasciola gigantica in Javanese thin-tailed sheep. Veterinary Parasitology, 37(2): p. 101-111.
63. Kassai, T., et al., (1988), Standardized nomenclature of animal parasitic diseases (SNOAPAD). Veterinary parasitology, 29(4): p. 299-326.
64. Turgut, K.,(2000), Veteriner Klinik Laboratuar Teşhis. II. Baskı, Bahçivanlar Basım Sanayi AŞ, Konya.
65. Salimi-Bejestani, M., et al., (2005), Development of an antibody-detection ELISA for Fasciola hepatica and its evaluation against a commercially available test. Research in veterinary science, 78(2): p. 177-181.
66. Reichel, M., (2002), Performance characteristics of an enzyme-linked immunosorbent assay for the detection of liver fluke (Fasciola hepatica) infection in sheep and cattle. Veterinary parasitology, 107(1-2): p. 65-72.
67. Castro, E., Freyre A., and Hernandez Z., (2000), Serological responses of cattle after treatment and during natural re-infection with Fasciola hepatica, as measured with a dot-ELISA system. Veterinary Parasitology, 90(3): p. 201-

208.

68. Valero, M.A., et al., (2009), MM3-ELISA evaluation of coproantigen release and serum antibody production in sheep experimentally infected with *Fasciola hepatica* and *F. gigantica*. *Veterinary parasitology*, 159(1): p. 77-81.
69. Mezo, M., González-Warleta M., and Ubeira F.M., (2007) The use of MM3 monoclonal antibodies for the early immunodiagnosis of ovine fascioliasis. *Journal of Parasitology*, 93(1): p. 65-73.
70. Brooks, J.,(2000), Coagulopathies and thrombosis. In Ettinger SJ, Felman EC. (Ed), *Textbook of Veterinary Internal Medicine*. 5. edition. Philadelphia: WB Saunders, p. 1829-1841.
71. Furie, B. and Furie B.C., (1988), The molecular basis of blood coagulation. *Cell*, 53(4): p. 505-518.
72. Weiss, D.J. and Wardrop K.J., (2011), *Schalm's veterinary hematology*. John Wiley & Sons.
73. Stokol, T., et. Al., (2000), D-dimer concentrations in healthy dogs and dogs with disseminated intravascular coagulation. *American journal of veterinary research*, 61(4): p. 393-398.
74. Davis, L., Hume K., and Stokol T., (2018), A retrospective review of acute myeloid leukaemia in 35 dogs diagnosed by a combination of morphologic findings, flow cytometric immunophenotyping and cytochemical staining results (2007-2015). *Veterinary and comparative oncology*, 16(2): p. 268-275.
75. Roberts, H.R., Hoffman M., and Monroe D.M., (2006), A cell-based model of thrombin generation. in *Seminars in thrombosis and hemostasis*. Copyright© 2006 by Thieme Medical Publishers, Inc., 333 Seventh Avenue, New
76. Kern, W.F., (2002), PDQ Hematology. PMPH-USA., 21-158.
77. Mosesson, M.W.,(1999), Dysfibrinogenemia and thrombosis. in *Seminars in thrombosis and hemostasis*. Copyright© 1999 by Thieme Medical Publishers, Inc.
78. Sugo, T., Sakata Y., and Matsuda M., (2002) Structural alterations in hereditary dysfibrinogens. *Current Protein and Peptide Science*, 3(3): p. 239-247.
79. Lip, G.Y. and Lowe G.D., (1995), Fibrin D-dimer: a useful clinical marker of thrombogenesis? *Clinical Science*, 1995. 89(3): p. 205-214.

80. MacLeod, J.B., et al., (2003), Early coagulopathy predicts mortality in trauma. *Journal of Trauma and Acute Care Surgery*, 55(1): p. 39-44.
81. Tarhan, Ö.R. Hemostaz. (2019), Available from: <http://www.turkcerrahi.com/makaleler/hemostaz-kan-urunleri-transfuzyonu/hemostaz/>.
82. Mehlhorn, H., (2001), *Encyclopedic reference of parasitology: Biology, structure, function*. Vol. 1. Springer Science & Business Media.
83. Cruz-Mendoza, I., et al., (2004)., Dynamics of *Fasciola hepatica* infection in two species of snails in a rural locality of Mexico. *Veterinary parasitology*, 121(1-2): p. 87-93.
84. Ghosh, S., et al., (2005), Comparative diagnostic potentiality of ELISA and dot-ELISA in prepatent diagnosis of experimental *Fasciola gigantica* infection in cattle.155-163.
85. Gönenç, B., et al., (2004), Comparison of crude and excretory/secretory antigens for the diagnosis of *Fasciola hepatica* in sheep by western blotting. *Turkish Journal of Veterinary and Animal Sciences*, 28(5): p. 943-949.
86. Sarimehmetoğlu, H.O., (2002), Application of Western blotting for the immunodiagnosis of *Fasciola hepatica* in cattle using excretory/secretory antigens. *Turkish Journal of Veterinary and Animal Sciences*, 26(5): p. 1061-1065.
87. Conceição, M., et al., (2004), Herd-level seroprevalence of fasciolosis in cattle in north central Portugal. *Veterinary parasitology*, 123(1-2): p. 93-103.
88. Sánchez-Andrade, R., et al., (2002), Influence of age and breed on natural bovine fasciolosis in an endemic area (Galicia, NW Spain). *Veterinary research communications*, 26(5): p. 361-370.
89. Akyol, Ç.V.,(2001), Bursa ortak girişim tesislerinde (ETBA) kesilen koyunlarda Distomatozis' in yayılışı. *J Fac Vet Med*, 2001. 20(3): p. 23-27.
90. Altaş, M., et al., (2003),Şanlıurfa'da koyunlarda karaciğer trematodlarının yaygınlığı. *T Parazitol Derg*, 27(3): p. 195-198.
91. Maqbool, A., et al.,(2002), Epidemiology of fasciolosis in buffaloes under different managemental conditions. *Veterinarski arhiv*, 72(4): p. 221-228.
92. Phiri, A., et al., (2005), Prevalence of fasciolosis in Zambian cattle observed at

- selected abattoirs with emphasis on age, sex and origin. *Journal of veterinary medicine, series B*, 52(9): p. 414-416.
93. Abdel Aal, A., Abou-Eisha A., and El-Sheary M., (1999), Prevalence of Fascioliasis among man and animals in Ismailia Province. *Assiut Veterinary Medical Journal*, 41: p. 141-152.
 94. Aksakal, M. and Özer E., (1995), Akkaraman koyunlarında antelmantik ilaçlarla tedaviden önce ve sonra hematolojik değerler ve kan plazması vitamin E düzeyi üzerine araştırmalar. *Ankara Üniv Vet Fak Derg*, 1987. 34: p. 72-84.
 95. Arjona, R., et al., (1995), Fascioliasis in developed countries: a review of classic and aberrant forms of the disease. *Medicine*, 74(1): p. 13-23.
 96. Long, S.S., Pickering L.K., and Prober C.G (2012), *Principles and practice of pediatric infectious disease*. Elsevier Health Sciences.
 97. Marcos, L.A., et al., (2008), Natural history, clinicoradiologic correlates, and response to triclabendazole in acute massive fascioliasis. *The American journal of tropical medicine and hygiene*. 78(2): p. 222-227.
 98. Haroun, E. and Hussein, M., (1975), Clinico-pathological studies on naturally-occurring bovine fascioliasis in the Sudan. *Journal of helminthology*, 49(3): p. 143-152.
 99. Waweru, J., et al., (1999), Comparative parasitological and haematological changes in two breeds of sheep infected with *Fasciola gigantica*. *Tropical animal health and production*, 31(6): p. 363-372.
 100. El-Sayed, M., El-Ramady, R., and Tawfik, S., (2003), Effect of Mirazid on Fascioliasis and blood chemistry in sheep. *Egyptian J. Agric. Res*, 81(2): p. 785-796.
 101. Radostits, O., et al., (2000), *A textbook of the diseases of cattle, sheep, pigs, goats and horses*. *Veterinary medicine*, p. 1371-1441.
 102. Ackerman, S., et al., (1981), Eosinophilia and elevated serum levels of eosinophil major basic protein and Charcot-Leyden crystal protein (lysophospholipase) after treatment of patients with Bancroft's filariasis. *The Journal of Immunology*, 127(3): p. 1093-1098.
 103. Kaneko, J.J., Harvey, J.W. and Bruss M.L., (2008), *Clinical biochemistry of domestic animals*. Academic press.

104. Kramer, J., (2000), Normal hematology of cattle, sheep and goats. *Schalm's veterinary hematology*, 5: p. 1075-1084.
105. Lotfy, H., Mahmoud S., and Abdel-Gawad, M. (2003), Some studies on fascioliasis in Mid-Egypt. *Agric. Res*,81(2): p. 209-227.
106. Hawkins, C., (1984), The use of haemoglobin, packed-cell volume and serum sorbitol dehydrogenase as indicators of the development of fascioliasis in sheep. *Veterinary parasitology*, 15(2): p. 125-133.
107. Lisman, T., et al., (2006), Methodological issues with coagulation testing in patients with liver disease. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 4(9): p. 2061-2062.
108. Mannucci, P., (2006), Abnormal hemostasis tests and bleeding in chronic liver disease: are they related? No. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 4(4): p. 721-723.
109. Osuna, O., Edds, G., and Blankespoor, H., (1977), Toxic effects of aflatoxin B1 in male Holstein calves with prior infection by flukes (*Fasciola hepatica*). *American journal of veterinary research*, 38(3): p. 341-349.
110. Omran, S., Toiema, S., and El-Din, A., (1990), In vitro effect of *Schistosoma* worm antigen on some haemostatic parameters in hepatosplenic schistosomiasis. *Egyptian Journal of Bilharziasis*, 12(1-2): p. 17-34.
111. Omran, S., et al., (1994), Vitamin K dependent coagulation proteins in endemic hepatosplenomegaly in Egypt. *Journal of clinical pathology*, 47(6): p. 502-504.

ÖZGEÇMİŞ

Kişisel bilgiler

Adı Soyadı	Erhan YALÇINKAYA
Doğum Yeri ve Tarihi	Ordu-1986
Medeni Hali	Evli
Yabancı Dil	İngilizce
İletişim Adresi	Cumhuriyet Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, İç Hastalıkları Bölümü, 58140-Sivas
E-posta Adresi	osmanlicocugu52@gmail.com

Eğitim ve Akademik Durumu

Lise	Ordu Gürgentepe Lisesi, 2002
Lisans	Yüzüncüyıl Üniversitesi, 2012
Yüksek Lisans	Sivas Sağlık Bilimleri Enstitüsü, 2019
Ünvan	Veteriner Hekim