T.C.
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

KONYA VE KARAMAN YÖRESİNDE KOYUN VE KEÇİLERDE ANAPLAZMOZİSİN YAYGINLIĞI

Serpil EKİCİ

DOKTORA TEZİ

PARAZİTOLOJİ (VET) ANABİLİM DALI

Danışman

Prof. Dr. Ferda SEVİNÇ

KONYA-2016

T.C.
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

KONYA VE KARAMAN YÖRESİNDE KOYUN VE KEÇİLERDE ANAPLAZMOZİSİN YAYGINLIĞI

Serpil EKİCİ

DOKTORA TEZİ

PARAZİTOLOJİ (VET) ANABİLİM DALI

Danışman

Prof. Dr. Ferda SEVİNÇ

Bu araştırma Selçuk Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü tarafından 10202037 proje numarası ile desteklenmiştir.

KONYA-2016

ÖNSÖZ

Paraziter hastalıklar bütün dünyada olduğu gibi Türkiye'de de hayvansal üretimi olumsuz yönde etkilemektedir. Hayvansal üretimin artan insan nüfusuna orantılı bir şekilde artırılabilmesi için çözüm üretilmesi gereken en önemli konulardan birisi hastalıklarla mücadeledir.

Türkiye'nin iklimi ve ekolojisi *Theileria, Babesia* ve *Anaplasma* gibi kan protozoonlarını nakleden kene türlerinin gelişmesine uygun olup, hayvancılığın çoğunlukla bilinçsiz şekilde yapılması ve hayvan hareketleriyle ilgili düzenlemelerin yetersiz olması sebebiyle bu tür hastalıklar geçmişten günümüze kadar yüksek oranlarda yayılış göstermektedir. Ayrıca vektör kenelerin biyolojisi ve mevsimsel aktiviteleri iyi bilinmeden kene mücadelesi yapılmakta ve buna bağlı olarak ciddi oranlarda iş gücü ve ekonomide kayıplar yaşanmaktadır.

Anaplazmozis, *Anaplasma* soyuna bağlı çeşitli türlerin neden olduğu, tropik ve subtropik bölgelerde evcil ve yabani hayvanlarda yaygın olarak görülen enfeksiyöz bir hastalıktır. *Anaplasma* türleri zorunlu hücre içi etkenlerdir. *Anaplasma* türleri konaklarında farklı hücreleri enfekte ederler. *A. marginale, A. centrale* ve *A. ovis* ruminantların eritrositlerine, *A. platys* köpeklerin trombositlerine, *A. phagocytophilum* ise insan ve evcil hayvanların granülositlerine yerleşir. Son yıllarda *A. marginale, A. ovis ve A. phagocytophilum* gibi türlerin önemi artmıştır. Çiftlik hayvanlarında ve insanlarda bu etkenlerin patojenik aktiviteleri birbirleri ile benzerlik göstermektedir. Dünyada yaygın olarak bulunan *Ixodes, Dermacentor, Rhipicephalus, Haemaphysalis, Hyalomma, Ornithodoros ve Amblyomma* cinslerine ait kene türleri *Anaplasma* türlerinin naklinde rol oynamaktadır.

Koyun ve keçilerde anaplazmozise neden olan en önemli türler *A. ovis* ve *A. phagocytophilum*'dur. Koyunlarda enfeksiyon genellikle subklinik seyirli iken, keçilerde patojen bir seyir göstermektedir. Genç hayvanlar hastalığa daha duyarlıdır. Yüksek ateş, anemi, lökopeni, nötropeni, trombositopeni, anoreksi, süt veriminde azalma, abort, erkek hayvanlarda infertilite, depresyon, halsizlik ve zayıflama gibi belirtilere neden olmaktadır. Hastalık hem hayvan yetiştiriciliğinde büyük ekonomik kayıplara neden olmakta ve hem de insan sağlığını etkilemektedir.

Koyun ve keçilerde anaplazmozisinin kontrol altına alınabilmesi için öncelikle epidemiyolojik özelliklerinin açıklığa kavuşturulması, endemik bölgelerin belirlenmesi, bulaşmada rol oynayan vektörlerin tespiti ve müteakiben vektör kontrolünde yapılması gerekenler ortaya konmalıdır.

Bu çalışma Konya ve Karaman yöresindeki koyun ve keçilerde *Anaplasma* enfeksiyonlarının yaygınlığını belirlemek ve hastalığın epidemiyolojisi ile ilgili veriler elde etmek amacıyla yapılmıştır.

Bu araştırmanın (Proje No: 10202037) yapılmasında araştırmayı maddi olarak destekleyen S.Ü. Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü (BAP)'ne, doktora tezimin hazırlanmasında ve laboratuar çalışmalarımda her türlü desteği veren danışman hocam Prof. Dr. Ferda SEVİNÇ'e çok teşekkür ederim. Doktora çalışmalarım esnasında gerek laboratuar, gerekse saha çalışmaları sırasında yardımlarını esirgemeyen Parazitoloji Anabilim Dalı öğretim üyesi Doç. Dr. Özlem DERİNBAY EKİCİ'ye ve Araştırma Görevlisi Dr. Nermin IŞIK'a teşekkür ederim. Ayrıca materyal temininde yardım eden Veteriner Hekim Ali GENCER, Hüseyin BAYDENİZ, Muammer İNANÇ, Mustafa TIKIR ve İsa KAPLAN'a, Veteriner Sağlık Tek. Mehmet SARIŞAHİN, Mustafa Tuna DEMİR, Mehmet YAVUZ ve İbrahim YENİLER'e teşekkür ederim. Aynı zamanda tezimin yazım aşamasında yaptıkları yardımlardan dolayı Dr. Fadime Nihayet YALÇIN, Yrd. Doç. Dr. Hasan AYDIN, Dr. A. Funda YÜZBAŞIGİL, Dr. Funda ALTINÖZ, Veteriner Hekim Yunus ÇAKICI'ya, istatistik analizlerde yardımcı olan Dr. Murat ŞEVİK'e ve çalışmalarım boyunca hep yanımda hissettiğim aileme teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

Sayfa

SİMGELER VE KISALTMALAR vi

1. GİRİŞ 1

1.1. Evcil Hayvan ve İnsanlar İçin Patojenik Olan *Anaplasma* Türleri 3

1.2. Küçük Ruminantlarda Anaplazmozisin Önemi ve Tarihçesi 8

1.3. *Anaplasma* Türlerinin Morfolojileri 12

1.4. *Anaplasma* Türlerinin Biyolojileri 14

1.5. Küçük Ruminantlarda Anaplazmozisin Epidemiyolojisi 19

1.6. Küçük Ruminantlarda Anaplazmozisin Patolojisi 28

1.7. Anaplazmozisin Semptomları, Patogenezi ve Bağışıklık 29

1.8. Anaplazmozisin Teşhisi ve Ayırıcı Teşhis 33

1.9. Anaplazmozisin Tedavisi, Hastalığa Karşı Korunma Yolları ve Hastalığın Kontrolü 38

2. GEREÇ VE YÖNTEM 41

2.1. Çalışma Merkezlerinin Seçimi 41

2.1.1. Örnek Toplama 42

2.2. Laboratuar Çalışmaları 43

2.3. Mikroskobik Muayene 44

2.3.1. Mikroskobik Muayenede Kullanılan Ekipmanlar 44

2.3.2. Mikroskobik Muayenede Kullanılan Kimyasallar 44

2.3.3. Mikroskobik Muayenenin Yapılışı 44

2.4. Serolojik Testler 44

2.4.1. Kompetitif ELISA Testi 45

2.4.2. Indirekt Fluoresan Antikor Testi 48

2.5. İstatistiksel Analizler 51

3. BULGULAR 52

4. TARTIŞMA 67

5. SONUÇ ve ÖNERİLER 75

6. KAYNAKLAR 76

7. EKLER..... 87

EK A: Etik Kurul Kararı 87

8. ÖZGEÇMİŞ..... 88

SİMGELER VE KISALTMALAR

cELISA: Competitive Enzyme Linked Immunosorbent Assay (Kompetitif ELISA)

DNA: Deoksiribonükleik Asit

ELISA: Enzyme Linked Immunosorbent Assay

HGA: Human Granulocytic Anaplasmosis (İnsan granülositik anaplazmozu)

HGE: Human Granulocytic Ehrlichiosis (İnsan granülositik erlişiyozu)

I: İnhibisyon

IFA: Indirekt Fluoresan Antikor

kDa: Kilo dalton

KF: Komplement Fikzasyon

OD: Absorbans Değeri (Optical Density)

PZR: Polimeraz Zincir Reaksiyonu

PBS : Phosphate Buffer Solüsyonu

rRNA: Ribozomal ribonükleikasit

TBF: Kene humması (Tick borne fever)

ÖZET

T.C.
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

Konya ve Karaman Yöresinde Koyun ve Keçilerde Anaplazmozisin Yaygınlığı

Serpil EKİCİ

Parazitoloji (Vet) Anabilim Dalı

DOKTORA TEZİ / KONYA-2016

Bu çalışma Mayıs 2010-Temmuz 2011 tarihleri arasında Konya ve Karaman yöresi koyun ve keçilerinde *Anaplasma* enfeksiyonlarının yaygınlığını belirlemek amacıyla yapılmıştır.

Konya iline bağlı 14 ilçe (Akşehir, Beyşehir, Bozkır, Cihanbeyli, Çumra, Ereğli, Halkapınar, Ilgın, Kadınhanı, Karapınar, Karatay, Meram, Selçuklu, Seydişehir), Karaman'ın il merkezi ve Ayrancı ilçesi olmak üzere 16 farklı bölgede, farklı yaş gruplarına ait (< 6 ay, 6 ay-1 yaş arası, 1-3 yaş arası ve > 3 yaş) 250 keçi ve 985 koyun olmak üzere toplam 1235 hayvanın her birinin kulak ucundan sürme kan frotileri yapılmıştır. Hayvanların vena jugularisinden de antikoagulantlı ve antikoagulantsız yaklaşık 10'ar ml kan alınmış ve serumlar çıkarılmıştır. Kan frotileri Giemsa boyama yöntemi ile boyandıktan sonra ışık mikroskobu ile 100X objektif altında etken varlığı yönünden incelenmiştir**.** Serumlardan *Anaplasma ovis (A. ovis)* tespitinde Competitive Enzyme Linked Immunosorbent Assay (cELISA), *Anaplasma phagocytophilum* (*A. phagocytophilum*) tespitinde ise Indirekt Floresan Antikor (IFA) yöntemlerinden yararlanılmıştır. Mikroskobik muayenede koyunların %9,8'i (97/985), keçilerin %10,4'ü (26/250); cELISA testi ile koyunların %84,5'i (484/573), keçilerin ise %53,4'ü (132/247) *A. ovis* yönünden pozitif bulunmuştur. Antikoagulantlı kanların santrifüj edilerek elde edilen buffy coat tabakasından hazırlanan ince yayma frotilerin hiçbirinde mikroskobik inceleme sonucu *A. phagocytophilum* tespit edilememiştir. 832 hayvana (585 koyun, 247 keçi) ait kan serumu, *A. phagocytophilum* antijen preparatları kullanılarak IFA testi ile anti- *A. phagocytophilum* antikor varlığı yönünden araştırılmıştır. IFA testi sonucunda koyunların 83'ü (%14,2), keçilerin 94'ü (%38,1) olmak üzere toplam 177 (%21,3) küçük ruminant *A. phagocytophilum* enfeksiyonu yönünden seropozitif olarak tespit edilmiştir.

Anahtar Sözcükler: *A. ovis*; *A. phagocytophilum*; cELISA ve IFA testi; keçi ve koyun; mikroskobik muayene.

SUMMARY

REPUBLIC of TURKEY
SELÇUK UNIVERSITY
HEALTH SCIENCES INSTITUTE

Prevalence of anaplasmosis in sheep and goats in Konya and Karaman provinces

Serpil EKİCİ

Department of Parasitology (Vet)

PhD THESIS/ KONYA-2016

This study was carried out to determine the prevalence of Anaplasma infection in sheep and goats in Konya and Karaman provinces of Turkey between May 2010 and July 2011.

A total of 1235 small ruminants (250 goats and 985 sheep) belonging to the different age groups (<6 months, between 6 months and 1 year old, 1-3 years old and > 3 years) in 16 different areas including 14 districts (Aksehir, Beysehir, Bozkir, Cihanbeyli, Cumra, Eregli, Halkapinar, İlgin, Kadinhani, Karapinar, Karatay, Meram, Selcuk, Seydisehir) from Konya province and two distrits (city centre and Ayrancı) from Karaman province were examined for Anaplasma infections. Giemsa stained peripheral blood smears prepared from eartip of all animals were screened under the 100X light microscope for the presence of *Anaplasma ovis* organisms. Serum samples were tested to determine specific antibodies against *Anaplasma ovis* (*A. ovis*) and *Anaplasma phagocytophilum* (*A. phagocytohilum*) by Competitive Enzyme Linked Immunosorbent Assay (cELISA test) and Indirect Fluorescent Antibody test (IFA), respectively. The results of microscopic examination showed that 9.8% (97/985) of the sheep and 10.4% (26/250) of the goats were positive for *Anaplasma ovis* organisms. The cELISA results revealed that 84.5% (484/573) of the sheep and 53.4% (132/247) of the goats were sero-positive for *A. ovis*-specific antibodies. None of the thin smears prepared from buffy coat layer of anticoagulated blood were positive for the presence of *A. phagocytophilum* organisms by microscopy. IFA results showed that totally 177 (21.3%) animals including 83 sheep (14.2%) and 94 goats (38.1%) had specific antibodies against *A. phagocytophilum*.

Key Words: *A. ovis*; *A. phagocytophilum*; cELISA and IFA test; goat and sheep; microscopic examination.

1. GİRİŞ

Türkiye'de koyun sayısı 2015 yılı sonu itibariyle bir önceki yıla göre %1,1 artarak 31 507 934 baş, keçi sayısı ise %0,7 artarak 10 416 166 baş olmuştur. Türkiye koyun varlığının yaklaşık %5,5'i, keçi varlığının %1'i Konya ve Karaman yöresindedir. İç Anadolu Bölgesi geniş bozkır alanlarına sahip olması dolayısıyla koyunculuğun en fazla yapıldığı bölgelerden biridir. Konya ve Karaman yöresinde koyun-keçi varlığının yaklaşık %84,5'i koyun, %15,5'i keçiden oluşmaktadır. Bu yörede çoğunlukla yerli Akkaraman, az oranda da merinos ırkı koyun yetiştirilmektedir. Yetiştirilen keçilerin çoğunluğu kıl keçisidir (422 170), tiftik keçisi oranı (2767) düşüktür (TÜİK 2016a). Türkiye'de koyun-keçi varlığı ile ilgili bu veriler sadece Türkiye İstatistik Kurumu'nda yer alanları içermektedir.

Türkiye'nin koyun-keçi varlığı, 1982 yılından 2009 yılına kadar bir azalış göstermekle birlikte, daha sonraki yıllarda bu azalışın durduğu görülmektedir (TÜİK 2014). Türkiye önemli koyun-keçi varlığına sahip Avrupa Birliği ülkeleriyle (İngiltere, İspanya, Romanya, Yunanistan, İtalya ve Fransa) kıyaslandığında birinci sırayı almaktadır (TÜİK 2016b). TÜİK (2016c) verilerine göre 2015 yılında yaklaşık 100 bin ton koyun, 34 bin ton da keçi eti üretilmiştir. Türkiye'de 2015 yılında 18 milyon 655 bin ton olan toplam süt üretiminin %90,8'ini inek sütü, %6,3'ünü koyun sütü, %2,6'sını keçi sütü ve %0,3'ünü ise manda sütü oluşturmaktadır. Ülkemizde ticari işletmeler tarafından üretilen içme sütü miktarı, 2015 yılında bir önceki yıla göre %4 oranında artarak yaklaşık 1 milyon 379 bin ton olarak gerçekleşmiştir. Çiğ süt üretiminde Türkiye dünyada 8. sırada yer almaktadır (TÜİK 2016d). Ancak hayvan başına üretilen süt miktarına bakıldığında düşük değerlere sahiptir.

Ilıman iklim kuşağında yer alan Türkiye'nin iklim yapısı, birçok parazitin gelişmesi için elverişlidir. Parazit enfeksiyonlarının bir kısmı subklinik bir kısmı da klinik seyirli olup, her iki durumda da hayvanlarda büyümede gerileme, infertilite, abortus, hayvansal ürünlerin kalite ve miktarında azalma ve ölüm gibi problemlere yol açarlar. Paraziter hastalıklar içerisinde kene kaynaklı enfeksiyonlar bilhassa ruminantlarda önemli ekonomik kayıplara neden olmaktadır. Türkiye'de küçükbaş hayvancılık çoğunlukla mera hayvancılığı şeklinde yapıldığı için, hayvanlar kış aylarında ağıllarda arpa, saman ve kuru otlarla beslenirken, ilkbahardan sonbaharın sonlarına kadar otlaklarda otlatılır. Kenelerin aktif olduğu bu dönemlerde

hayvanların çoğu kene enfestasyonuna ve dolayısıyla da kene kaynaklı enfeksiyonlara maruz kalırlar.

Keneler kutuplar hariç dünyanın her bölgesinde bulunabilirler. Ülkemizde koyun popülasyonunun büyük kısmı kenelerle enfeste alanlarda yetiştirilmektedir. Türkiye'de kirpi, memeliler, kemirgenler, yarasalar ve kuşlarda *Amblyomma, Haemaphysalis, Hyalomma, Dermacentor, Rhipicephalus* ve *Argas* soylarına ait 39 ixodid kene türü (*Amblyomma variegatum*; *Dermacentor marginatus, D. niveus, D. reticulatus*; *Haemaphysalis concinna, Hae. erinacei, Hae. inermis, Hae. numidiana, Hae. otophila, Hae. parva, Hae. punctate, Hae. sulcata*; *Hyalomma aegyptium, H. anatolicum, H. excavatum, H. asiaticum, H. detritum, H. dromedari, H. impeltatum, H. marginatum, H. mauritanicum, H. scupense, H. rufipes, H. turanicum*; *Ixodes arboricola, I. frontalis, I. gibbosus, I. hexogonus, I. laguri, I.redikorzevi, I. ricinus, I. vespertilionis*; *Rhipicephalus annulatus, R. calcaratus, R. kohlsi, R. bursa, R. rossicus, R. sanguineus ve R. turanicus)* ile *Argas, Ornithodoros* ve *Otobius* soylarına ait 8 argasid kene türü (*Argas reflexus, A. persicus, A. vespertilionis, Ornithodoros lahorensis, O. tholozani, O. erraticus, O. coniceps* ve *Otobius megnini*) olmak üzere toplam 47 kene türü bildirilmiştir (İnci ve ark 2016a). *Ixodes* cinsi kenelerin yaygın olarak görüldüğü bölge Karadeniz Bölgesi'dir (Sayin ve ark 1997b, Aydin ve Bakirci 2007, Aktaş ve ark 2012, İnci ve ark 2016a). Konya yöresinde koyun ve sığırlarda babeziyozun seroepidemiyolojisi ile ilgili olarak yapılan çalışmalarda koyunlar üzerinden *Rhipicephalus bursa* ve *Rhipicephalus turanicus* türü keneler, sığırlar üzerinden *Hyalomma anatolicum anatolicum, Hyalomma anatolicum excavatum, Hyalomma marginatum marginatum, Ixodes ricinus, Dermacentor marginatus, Rhipicephalus bursa, Rhipicephalus turanicus, Rhipicephalus sanguineus, Ornithodoros lahorensis, Haemaphysalis parva, Haemaphysalis* spp. (nimf) ve *Hyalomma* spp. (nimf) türü keneler de bulunmuştur (Sevinç 1996, Aydin ve Bakirci 2007, Ekici ve Sevinc 2009).

Keneler insan ve hayvanlara birçok bakteriyel (Lyme borreliozis, tick-borne relapsing fever, tularemia, bartonellozis, hemoplazmozis), riketsial (anaplazmozis, ehrlişiyozis, aegyptianellosis, tick-borne typhus), viral (Kırım Kongo Kanamalı Ateşi, tick-borne encephalitis, louping-ill, lumpy skin), protozooner (babeziyoz, theileriozis, cytauxzoonozis, hepatozoonozis), mantar (dermatofilozis) ve helmint

(acanthocheilonemiazis) hastalıklarının taşınmasında rol oynayan zorunlu kan emici artropodlardır (Hopla ve ark 1994, Karaer ve ark 1997, de la Fuente ve ark 2008, Dantas-Torres ve ark 2012, Baneth 2014, Brites-Neto ve ark 2015, Inci ve ark 2016c). Hastalık etkenlerini nakletmelerinin yanı sıra toksikozlar, felçler ve alerjik reaksiyonlara da yol açarlar. Türkiye'de keneler vasıtasıyla koyun ve keçilere bulaşan hastalıkların başında babeziyoz gelir. Bunun yanı sıra theileriozis ve anaplazmozis de ülke genelinde karşılaşılan hastalıklardandır (Sayin ve ark 1997a, Sayin ve ark 1997b, Aydin ve Bakirci 2007).

1.1. Evcil Hayvan ve İnsanlar İçin Patojenik Olan *Anaplasma* Türleri

Anaplazmozis insan ve hayvanlara keneler vasıtasıyla bulaşan riketsiyal bir hastalıktır. Son yıllarda hastalığa neden olan *Anaplasma* etkenlerinin biyolojik karakterlerine, 16S rRNA, groESL ve yüzey proteinlerinin analizlerine göre Rickettsiales dizisinde yer alan organizmaların sınıflandırılmasında bazı değişiklikler meydana gelmiştir. Uzun yıllar protozoon olarak kabul edilmesine rağmen, günümüzde bakteriler içerisinde yer alan *Anaplasma* türlerinin 2001 yılından beri geçerli olan sınıflandırılması aşağıda verilmiştir (Dumler ve ark 2001, Rymaszewska ve Grenda 2008).

Alem: Monera

Alt Alem: Bacteria

Kök: Proteobacteria

Sınıf: α -protobacteria

Dizi: Rickettsiales

Aile: Anaplasmataceae

Soy: *Anaplasma*

Türler: *A. marginale*

A. centrale

A. ovis

A. phagocytophilum

A. platys

A. bovis

Soy: *Ehrlichia*

Türler: *E. canis*

E. chaffeensis

E. ruminantium

E. ewingii

E. ovis

E. muris

Soy: *Neorickettsia*

Türler: *N. helminthoecia*

N. risticii

N.sennetsu

Soy: *Wolbachia*

Tür: *Wolbachia pipientis*

Soy: *Aegyptianella*

Tür: *Aegyptianella pullorum*

Anaplasmataceae ailesinde bulunan riketsial organizmalar, kanatlı dahil birçok memeli hayvan ve insan için patojendirler (Dumler ve ark 2005a).

Anaplasma cinsinde yer alan türler omurgalı konak vücudunda hematopoietik orijinli hücrelerden eritrosit, monosit/makrofaj, nötrofil ve trombositlerde parazitlenirler. Kene veya diğer omurgasızların hücrelerinde de gelişebilirler. Bazı türleri kene hücrelerinden veya hematopoietik orijinli memeli hücrelerinden

hazırlanan vasatlarda invitro olarak üreyebilir. Aile üyelerinin belirlenmesi 16S ribozomal RNA genlerinin ve ısı şok proteinleri (groESL, groEL operonları) ile majör yüzey proteinlerini (msp) kodlayan genlerin nükleotid dizileri incelenerek yapılır. Buna göre *Anaplasma* cinsinde *Anaplasma marginale*, *A. centrale*, *A. bovis*, *A. ovis*, *A. platys* ve *A. phagocytophilum* olmak üzere 6 tür bulunur. Bu türlerin esas konakları *A. marginale*, *A. centrale* ve *A. bovis* için sığırlar, *A. ovis* için koyun ve keçiler, *A. platys* için köpeklerdir. *A. phagocytophilum* ise ruminant, at, köpek ve insanlar ile rezervuar ödevi gören evcil ve yabani birçok hayvanda bulunması yönüyle çok geniş bir konak spektrumuna sahiptir. *Anaplasma* türlerinin omurgalı konak vücudundaki yerleşim yerleri birbirinden farklıdır. *A. marginale*, *A. centrale* ve *A. ovis* eritrositlerde; *A. bovis* ve *A. phagocytophilum* granülositlerde; *A. platys* ise trombositlerde bulunur (Dumler ve ark 2005a).

Anaplasma marginale ruminantların eritrositleri içinde ve eritrositlerin çeperine yakın yerleşim gösteren zorunlu hücre içi etkenlerdir. Enfekte hayvanların eritrositlerinde 4-8 adet etken görülebilir (Rymaszewska ve Grenda 2008, Kocan ve ark 2010, Hoşgör 2011). Hastalığın inkübasyon süresi enfeksiyonun derecesine bağlı olarak 7 ile 60 gün arasında değişmekle birlikte, ortalama 28 gündür (Kocan ve ark 2003, Kocan ve ark 2010, Hoşgör 2011). Akut enfeksiyonlarda eritrositlerin %70'i ya da tamamı enfekte olabilir (Kocan ve ark 2003, Kocan ve ark 2010). İştahsızlık, solunum yetmezliği, ateş, dehidrasyon, depresyon, kilo kaybı, abort, anemi, sarılık, uyuşukluk, süt üretiminde azalma gibi belirtiler görülür (Kocan ve ark 2003, Kocan ve ark 2010, Rar ve Golovljova 2011). *A. marginale* enfeksiyonlarına karşı buzağılar yetişkinlere göre çok daha dirençli olduğundan hastalığın şiddeti yaşla birlikte artmaktadır (Kocan ve ark 2003, Belkahia ve ark 2015). Bu nedenle tedavi edilmeyen iki yaşından büyük hayvanlarda sıklıkla ölüm de görülebilir (Rymaszewska ve Grenda 2008, Kocan ve ark 2010, Hoşgör 2011, Rar ve Golovljova 2011). Akut enfeksiyondan sonra hayatta kalan sığırlarda persiste enfeksiyon gelişir ve bu hayvanlar hayatı boyunca *A. marginale*'nin rezervuarı olarak görev yaparlar (Kocan ve ark 2003, Rar ve Golovljova 2011).

Anaplasma centrale dünya üzerinde çok yaygın olarak bulunmaktadır. *Anaplasma marginale'*nin aksine ruminantların eritrositlerinin ortasına yerleşmektedir. Morfolojik yapısı ve virülensindeki farklılıklara rağmen *A.*

marginale ile benzerlik göstermektedir (Kocan ve ark 2003, Rymaszewska ve Grenda 2008, Hoşgör 2011). *A. centrale* genellikle *A. marginale*'nin alt türü olarak kabul edilir (Dumler ve ark 2001, Belkahia ve ark 2015). *A. marginale'*ye göre daha az patojen olduğu için sığırlarda hafif belirtelere neden olur (Rar ve Golovljova 2011, Belkahia ve ark 2015). *A. centrale* enfeksiyonlarından sonra iyileşen hayvanlarda hastalığa karşı bir direnç şekillenir (Rymaszewska ve Grenda 2008, Hoşgör 2011). *A. marginale*'nin son derece öldürücü suşlarına karşı uzun süre koruyucu bağışıklık sağlamasından dolayı canlı aşı olarak birçok ülkede yaygın bir şekilde kullanılmaktadır (Kocan ve ark 2003, Belkahia ve ark 2015). Afrika, Avustralya, Latin Amerika ve İsrail'de *A. marginale'*ye karşı canlı aşı üretiminde *A. centrale* kullanılmaktadır (Kocan ve ark 2003, Rymaszewska ve Grenda 2008, Kocan ve ark 2010, Hoşgör 2011).

Anaplasma ovis de *A. centrale* ve *A. marginale* gibi enfekte ettiği hayvanların eritrositlerinde yaşayan zorunlu hücre içi etkenlerdir. Enfekte hayvanın genel durumuna, ırkına ve yaşına bağlı olarak hastalığın klinik belirtileri değişir (Rymaszewska ve Grenda 2008). *A. ovis* enfeksiyonları genellikle subklinik seyreder. Ancak sekonder enfeksiyonlar, beslenme bozukluğu ve diğer stres faktörleri sonucu klinik olarak şiddetli seyredebilir. Koyunlarda akut anaplazmozun en önemli klinik belirtileri depresyon, 41,9 °C'ye kadar çıkan bir ateş, hemolitik anemi, anoreksi, halsizlik, kilo kaybı, solunum güçlüğü, mukoz membranlarda solgunluk ve ikterustur (Smith ve Sherman 2009). Hayvansal üretimin düşmesi sonucu ekonomik kayıplara yol açan önemli kan parazitlerinden biridir (Rymaszewska ve Grenda 2008).

Anaplasma phagocytophilum granülositlere yerleşen ve burada aseksüel yolla çoğalan zorunlu hücre içi etkenlerdir. *A. phagocytophilum* sadece koyunlara değil, aynı zamanda sığır, keçi, at, köpek, kedi, geyik, karaca, kemirgen ve insanlara da bulaşabilir (Woldehiwet 2006). *A. phagocytophilum* enfeksiyonları çiftlik hayvanlarında subklinik veya ağır seyredebilir. Enfekte hayvanlarda yüksek ateş, uyuşukluk, iştahsızlık, vücut ağırlığında ve süt üretiminde azalma gibi spesifik olmayan klinik belirtiler görülür. Hastalık bazen ölüme yol açabilir (Rymaszewska ve Grenda 2008, Hoşgör 2011). Abort, kuzularda topallık ve sekonder enfeksiyonlar sonucu piyemi ve septisemiye yol açmasından dolayı *A. phagocytophilum* Avrupa'da

koyunlar için ekonomik açıdan önemli bir patojen olarak bildirilmiştir (Grøva ve ark 2011, Reppert ve ark 2014).

Anaplasma bovis Asya ve Afrika'da ruminantların patojeni olarak bilinir (Rar ve Golovljova 2011). Köpek (Sakamoto ve ark 2010), kedi (Sasaki ve ark 2012), tavşan (Goethert ve Telford 2003) ve küçük vahşi memelilerde de (Masuzawa ve ark 2014) yaygın olarak bulunduğu rapor edilmiştir. Sığırların monositlerine yerleşen *A. bovis* genellikle persiste enfeksiyonlara yol açar (Harrison ve ark 2013). Yaptığı hastalık 'Monositik anaplazmozis' olarak adlandırılır (Rymaszewska ve Grenda 2008, Hoşgör 2011). Zayıflık, halsizlik, güçsüzlük, ishal, kasılmalar, kilo kaybı, yüksek ateş, preskapular lenf yumrularında büyüme, anemi, mukoz memranlarda solgunluk ve mukus salgısının artması *A. bovis* enfeksiyonlarında görülen başlıca semptomlardır (Rymaszewska ve Grenda 2008, Hoşgör 2011, Harrison ve ark 2013). Akut enfeksiyonlarda sürünün %10-50'si etkilenebilir ve ölüm oranı %50'ye yaklaşabilir (Harrison ve ark 2013).

Anaplasma playts köpeklerin bir patojenidir ve trombositlere yerleşir. "Canine Cyclic Thrombcytopenia" olarak adlandırılan hastalığa neden olur (Sainz ve ark 1999, Rymaszewska ve Grenda 2008, Almazán ve ark 2016). İlk kez 1978 yılında Amerika Birleşik Devletleri'nde tespit edilmiştir. Bu hastalığın klinik belirtileri köpeğin türüne göre değişiklik gösterir. Uyuşukluk, hareketsizlik, ağız ve burunda hiperkeratoz, iştahsızlık, solunum güçlüğü, ateş, mukus salgısında artış, purulent göz akıntısı, splenomegali ve zayıflama gibi belirtilere neden olur (Sainz ve ark 1999, Rymaszewska ve Grenda 2008). Enfeksiyon hafif ya da asemptomatik olarak seyredebilir. Ancak enfekte köpeklerde kaza sonrası ya da ameliyat sırasında kanama olduğunda öldürücü olabilir. Avrupa'daki enfeksiyonlar ABD'deki enfeksiyonlardan daha şiddetli seyretmektedir (Cardoso ve ark 2010, Rar ve Golovljova 2011). Enfekte hayvanlar uygun antibiyotiklerle (Doksisiklin) tedavi edilirse dört hafta sonra iyileşebilir (Sainz ve ark 1999, Rymaszewska ve Grenda 2008). *A. playts* kahverengi köpek kenesi olarak bilinen *Rhipicephalus sanguineus* türü keneler tarafından nakledilirler (Dahmani ve ark 2015, Almazán ve ark 2016). Etken *Rhipicephalus turanicus* ve *Dermacentor auratus* kene türlerinde de bulunmuştur (Parola ve ark 2003, Harrus ve ark 2011, Çetinkaya ve ark 2016). Son zamanlarda kedi (Lima ve ark 2010), koyun (Djiba ve ark 2013), insan (Maggi ve ark

2013, Breitschwerdt ve ark 2014) ve ineklerde (Zobba ve ark 2014) de *A. playts* saptanmıştır.

1.2. Küçük Ruminantlarda Anaplazmozisin Önemi ve Tarihçesi

Anaplazmozis tropikal, subtropikal ve ılıman bölgelerde evcil ruminantlarda önemli ekonomik kayıplara neden olan riketsiyal bir hastalıktır (Kocan ve ark 2003, Torina ve ark 2008, Rymaszewska ve Grenda 2008). Klinik olarak hafif seyretmesine rağmen koenfeksiyon, kötü sağlık koşulları, hava sıcaklığı, aşılama, bağırsak parazitleri, yoğun kene enfestasyonu gibi predispoze faktörler anaplazmozisin patolojik etkisini artırabilir (Renneker ve ark 2013). Anaplazmozis, hayvanlarda vücut ağırlığında azalma, yavru atma, süt ve et veriminde azalma, ölüm gibi belirgin kayıplara sebep olması yanı sıra neden olduğu tedavi masraflarından dolayı da özellikle hayvan yetiştiriciliği için önemli bir hastalıktır (Stuen ve ark 2003a, Rymaszewska ve Grenda 2008, Hoşgör 2011). Ayrıca *A. ovis* ve *A. phagocytophilum*'un insanlar için de patojen olması hastalığın önemini bir kat daha artırmaktadır (Rymaszewska ve Grenda 2008, Chochlakis ve ark 2010, Renneker ve ark 2013, Stuen ve ark 2013a).

Sığırlarda *Anaplasma* etkeni ilk defa Smith ve Kilborne tarafından 1893 yılında saptanmış olup, Teksas humması (Texas Cattle Fever) hastalığının etkeni olan *Babesia bigemina'*nın gelişme dönemlerinden biri olduğu düşünülmüştür (Mimioğlu ve ark 1969, Kocan ve ark 2003). Theiler 1910 yılında, Güney Afrika sığırlarında yaptığı çalışmada, sığırların eritrositleri içinde hücre zarına yakın yerleşim gösteren 'marginal point' olarak adlandırdığı etkeni *Anaplasma marginale* olarak isimlendirmiştir. Theiler 1911 yılında, bu kez eristrositlerin ortasında gördüğü etkenlere *Anaplasma centrale* adını vermiştir (Mimoğlu ve ark 1969, Kocan ve ark 2003, Kocan ve ark 2010). Theiler'in çalışmaları sonucunda yeni bir soy olarak tanımlanan *Anaplasma*, geçici olarak protozoon sınıflandırılmasına dahil edilmiştir (Kocan ve ark 2010, Hoşgör 2011). Yakimov ve Beleavine 1926'da Rusya'da sığır *Anaplasma*'larına *Anaplasma rossicum* ismini vermişlerdir (Mimioğlu ve ark 1969). Türkiye'de *Anaplasma* ile ilgili ilk çalışmalar Rıza İsmail tarafından 1. Dünya Savaşında ve 1926 yılında Karacabey Harasında bulunan sığırlarda gerçekleştirilmiştir. Daha sonra Lestoquard tarafından 1931'de Bursa çevresindeki sığırlarda anaplazmozis vakaları rapor edilmiştir (Mimioğlu ve ark 1969). Türkiye'de

daha sonraki yıllarda sığırlarda *Anaplasma* türlerinin tespiti ve karakterizasyonu ile ilgili çeşitli çalışmalar yapılmıştır (Çakmak 1990, Arslan 2005, Karagenç ve ark 2005, Birdane ve ark 2006, Gökçe ve ark 2008, Hoşgör 2011).

Koyun ve keçilerde anaplazmozise neden olan başlıca türler *A. ovis* ve *A. phagocytophilum*'dur. Sığırlar için patojenik bir tür olan *A. marginale* nadiren küçük ruminantlarda da bulunabilir, ancak klinik enfeksiyon oluşturmaz (Smith ve Sherman 2009, Yasini ve ark 2012, Zobba ve ark 2014). Ayrıca Çin (Zhou ve ark 2010, Liu ve ark 2012), İtalya (Zobba ve ark 2014) ve Tunus'ta (Said ve ark 2015) yapılan çalışmalar koyun ve keçilerde *A. bovis*'in de bulunduğunu göstermektedir. Bunlara ilave olarak köpeklerde bulunan bir *Anaplasma* türü olan *A. playts* de keçi (Chochlakis ve ark 2009, Zobba ve ark 2014) ve koyunda (Djiba ve ark 2013, Berggoetza 2014, Zobba ve ark 2014) saptanmıştır. *A. playts* ve *A. bovis* koyun ve keçilerde subklinik olarak seyreder (Liu ve ark 2012, Zobba ve ark 2014, Said ve ark 2015).

Çin'de Li ve ark (2015) tarafından Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PZR) yöntemiyle yapılan bir çalışmada keçi kanında ve keçilerden toplanan kenelerde *Anaplasma capra* adı verilen yeni bir *Anaplasma* türü tespit edilmiş olup, o bölgede yaşayan insanlarda da ateş, baş ağrısı, baş dönmesi, halsizlik, titreme, miyalji, boyun tutulması, lenfadenopati, yaygın deri döküntüsü, gastro-intestinal semptomlar, lökopeni, trombositopeni, serum aminotransferaz konsantrasyonunda artış bildirilmiştir. Hasta olan insanların kan örneklerinden yapılan frotilerin mikroskobik incelemelerinde ise eritrositlerde ve lökositlerde inklüzyon cisimlerine rastlanmamıştır.

*Anaplasma ovis'*e sadece koyun ve keçilerin duyarlı olduğu kabul edilmesine rağmen (Kocan ve ark 2010), yapılan son çalışmalar *A. ovis*'in sığır (Hornok ve ark 2010, Hornok ve ark 2012, Torina ve ark 2012), insan (Chochlakis ve ark 2010, Hosseini-Vasoukolaei ve ark 2014) ve tilkileri de (Torina ve ark 2013) enfekte ettiğini ortaya koymuştur. Kıbrıs'ta ateşi yüksek bir genç kadında *A. ovis* saptanmış ve insanda ilk *A. ovis* vakası olarak rapor edilmiştir (Chochlakis ve ark 2010, Derdáková ve ark 2011, Hornok ve ark 2012, Renneker ve ark 2013, Djiba ve ark 2013, Aktas 2014, Belkahia ve ark 2014).

Anaplasma phagocytophilum ruminantlarda kene humması (veya otlak humması) olarak adlandırılan hastalığa neden olur (Dumler ve ark 2005a, Smith ve Sherman 2009, Brown 2012, Henniger ve ark 2013). Bu hastalık evcil ruminantlarda en az 200 yıldır bilinmektedir (Stuen 2007). Hastalığa neden olan etken ilk defa 1940 yılında tanımlanarak *Rickettsia phagocytophila* olarak adlandırılmış, daha sonra bu isim *Cytoecetes phagocytophila*, ardından da *Ehrlichia phagocytophila* olarak değiştirilmiştir (Woldehiwet 2006, Woldehiwet 2010, Rikihisa 2011, Severo ve ark 2012, Stuen ve ark 2013a). Moleküler çalışmaların ilerlemesi ile Rickettsiales takımındaki organizmalar 16S rRNA, groESL ve gltA genlerinin genetik analizleri ve biyolojik özelliklerine göre yeniden sınıflandırılmıştır. Bu sınıflandırmaya göre; ruminant, at ve insanlarda granülositik erlişiyozise neden olan üç türün (*E. phagocytophila*, *E. equi* ve HGE-Human Granulocytic Ehrlichiosis (insan granülositik erlişiyozis etkeni), aynı türün varyantları olduğu bildirilerek, üçü de *Anaplasma phagocytophilum* olarak adlandırılmıştır. Neden olduğu hastalık ise granülositik anaplazmozis adını almıştır. Ruminantlarda kene hummasına neden olan *A. phagocytophilum* suşları, rezervuarlar ve patojenite yönüyle insanları enfekte eden suşların bazı genel özelliklerini taşır. Ancak ruminant suşları henüz insanda tespit edilememiştir (Dumler ve ark 2001).

Granülositik erlişiyozisin 1990'lı yıllarda insanlarda serolojik olarak tespit edilmesi üzerine, kene humması varyantlarının zoonotik olabileceği düşünülmüş ve bu etken üzerine ilgi artmıştır. Son zamanlarda Avrupa'da insanlarda birkaç klinik granülositik anaplazmozis vakasının rapor edilmesi sonucu; HGA'ya neden olan *Anaplasma* varyantlarının, ruminantlarda kene hummasına neden olanlardan genetik ve biyolojik olarak farklı olup olmadığı konusunda araştırmalar devam etmektedir (Woldehiwet 2006, Corona ve Martinez 2009, Woldehiwet 2010, Stuen ve ark 2013a). Kene humması varyantlarını HGA ve diğer *A. phagocytophilum* varyantlarından ayırt etmek için 16S rRNA geninden amplifiye edilen parçanın dizi analizi yapılır. Ayrıca ısı-şoku proteinlerinden birini kodlayan groESL geni ve majör yüzey proteinlerinden biri olan msp4 proteinini kodlayan genin sekans analizi yapılarak ruminatları enfekte eden varyantlar, köpek, at ve insanları enfekte eden varyantlardan ayırt edilebilir. Esasında tam genomun dizi analizi çıkarılarak yapılan teşhis daha yararlıdır. Çünkü bu analizle varyantlar arasındaki farkları belirlemede kullanılabilecek diğer genler veya gen parçaları da tanımlanabilir (Woldehiwet 2006,

Woldehiwet 2010). Son araştırmalarda *A. phagocytophilum'*un insan varyantları ile enfekte atlar ve köpekler tespit edilmiştir (Scharf ve ark 2011, Silaghi ve ark 2011, Stuen ve ark 2013b).

Koyunlarda *A. phagocytophilum*'un en az 4 farklı suşu bulunur. Suşlar arasında sadece bir veya iki nükleotid farklılığı olmasına rağmen, bunların biyolojik, ekolojik ve patolojik özellikleri farklı olabilir. Koyunlarda bulunan suşların 3'ü hafif klinik ve hematolojik belirti verirken, biri şiddetli ve öldürücü seyreder. Bu patojen suş koyunlarda en çok görülendir. Suşların her biri sürü içinde farklı hayvanlarda bulunabileceği gibi aynı hayvanda eşzamanlı olarak da bulunabilir (Stuen ve ark 2002, Stuen ve ark 2003a, Stuen ve ark 2005).

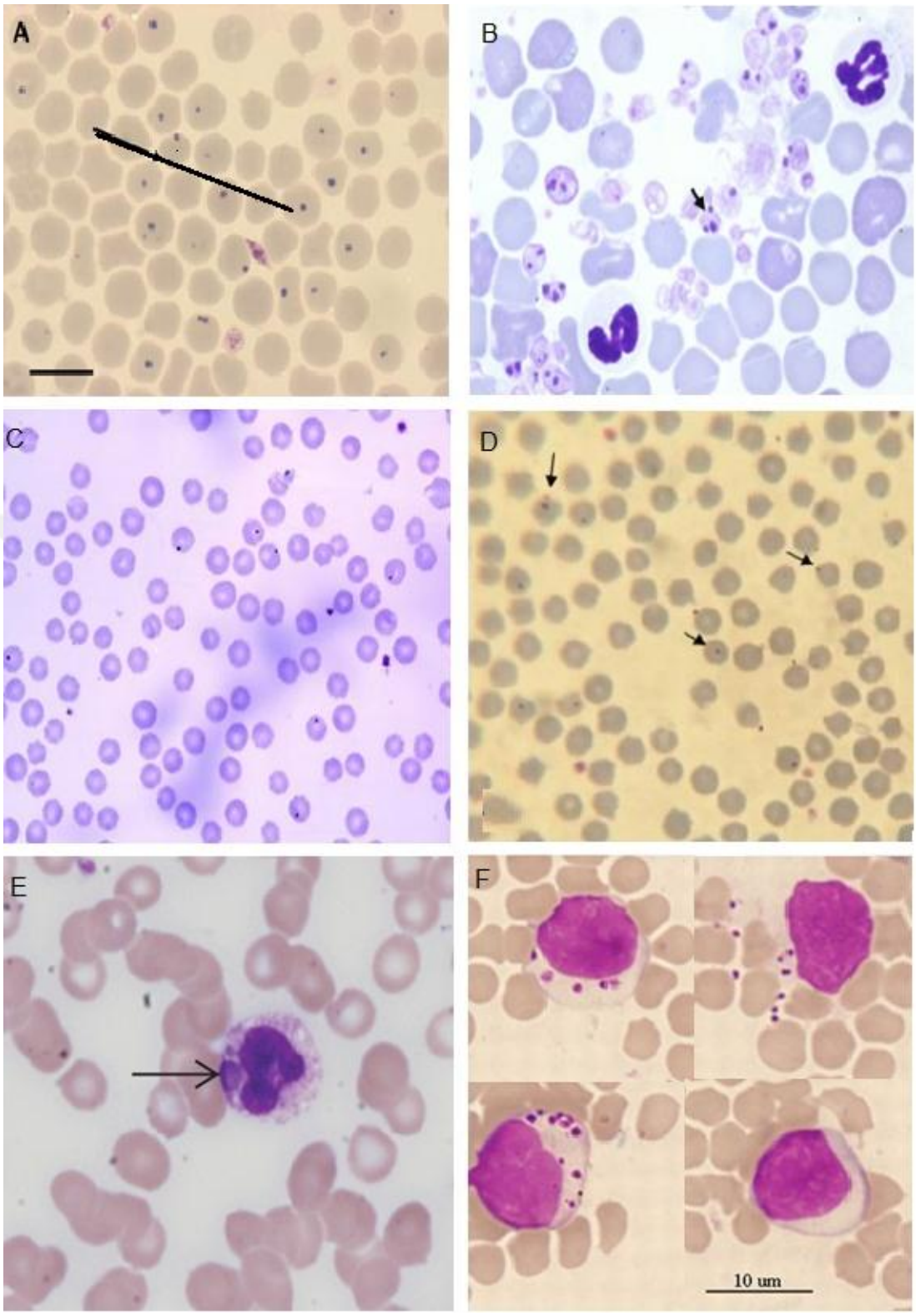
Anaplasma phagocytophilum suşlarında 16S rRNA ve groESL geninin nükleotid sekanslarında farklılık önemsiz iken, p44, p44ESup1 (omp-1N), msp2 (p44'den farklı) ve ankA genlerinin nükleotid sekanslarında farklılık önem taşır. Bu genler suşların karşılaştırmalarında ayrıntılı bilgi verebilir. Örneğin *ankA* geni doğal yollarla enfekte olmuş kene ve vahşi geyiklerde tespit edilirken, insanlar ve evcil hayvanlarda saptanmamıştır. Çeşitli çalışmalar *A. phagocytophilum* suşlarının konak hayvanlara bulaşabilirliğinde farklılık olduğunu göstermiştir (Rikihisa 2011). *Ixodes scapularis* türü kenelerde insanlar için patojen olan Ap-ha suşu ve patojen olmayan Ap-Varyant 1 suşu birlikte bulunabilir (Rar ve Golovljova 2011). *A. phagocytophilum* Ap-Varyant 1 suşu keçi ve geyikleri, Kaliforniya suşları (MRK suşları) ile yabani kemirgenlerde bulunan *A. phagocytophilum* suşları ise atları enfekte eder (Rikihisa 2011). MRK suşları deneysel çalışmalarda sığırları enfekte edememiştir. İnsan vakaları ile ilişkili olan suşlar fareleri de enfekte edebilir. *Ixodes scapularis* türü kenelerde ve geyiklerde 16S rRNA geni üzerinde Ap-Varyant 1 ve Ap-ha suşundan farklı *A. phagocytophilum* benzeri varyantlar da bulunmuştur. *Ixodes pacificus* türü kenelerin yaşadığı bölge olan Kaliforniya'da siyah ayaklı ağaç fareleri ve çizgili sincaplar *A. phagocytophilum*'un rezarvuarlarıdır. Çizgili sincaplar *A. phagocytophilum*'un MRK suşları ile enfekte olurlar. *Ixodes pacificus* türü keneler aracılığıyla da çizgili sincaplardan alınan MRK suşları farelere aktarılır. Rakunlarda ise Ap-ha suşu persiste enfeksiyonlara yol açar. Ağaç farelerindeki suşlar sadece kemirgenleri, çizgili sincaplardaki suşlar ise at ve kemirgenleri enfekte etmektedir. Ap-Varyant 1 suşu ise ruminantları enfekte eder, ancak kemirgenleri enfekte etmez.

Sincap ve beyaz ayaklı farelerdeki suşlar ise kemirgenler, atlar, insan ve köpekler için patojendir. *A. phagocytophilum* 16S rRNA geninin 15 farklı varyantları bulunmuştur. Variant 1 ve 2 tüm dünyada yaygın olup, Amerika Birleşik Devletleri ve Asya'da çeşitli kene türleri ve memelilerde tespit edilmiştir. İnsanlar için patojen olmayan Ap-Varyant 1 ise üçüncü varyanttır. Bu varyant Amerika Birleşik Devletleri'nde beyaz kuyruklu geyik ve *I. scapularis* türü kenelerde, Avrupa'da ise *Ixodes ricunus* türü keneler ile koyun, sığır ve karacada saptanmıştır. Diğer varyantlar daha az yaygındır. Varyant 4, 7 ve 8 Avrupa'da, varyant 10 ise Rusya ve Çin'de tespit edilmiştir (Rar ve Golovljova 2011). İnsan, ruminant ve at suşları ISE6 ve/veya IDE8 hücre kültürlerinde üretilmesine rağmen şimdiye kadar insan izolatı sadece HL-60 hücre kültüründe üretilmiştir. Son zamanlarda Çin'de koyun ve vahşi kemirgenlerde tespit edilen *A. phagocytophilum*'un yeni suşları BALB/c farelerinde birkaç pasajdan sonra HL-60 hücre kültüründe üretilmiştir (Rikihisa 2011).

Koyunlarda *Anaplasma* ilk olarak 1912 yılında Bevan tarafından Zimbabve'de saptanmıştır. *Anaplasma ovis* ismi ise Cezayir'de Lestoquard tarafından 1924 yılında verilmiştir. Keçilerde *A. ovis* Amerika'da Splitter ve Johnson tarafından 1925 yılında tespit edilmiş, 1930 yılında da Yakimov ve Bassilia tarafından detaylı biçimde incelemiştir (Mimioğlu ve ark 1969). Renneker ve ark (2013) *A. ovis*'in İtalya, Türkiye, Irak, Hindistan, Fransa, Amerika Birleşik Devletleri gibi dünyanın farklı bölgelerinde küçük ruminantlarda yaygın olarak bulunduğunu belirtmektedirler. Türkiye'de *A. ovis*'in tanımlanması ilk olarak 1931 yılında Karacabey Harasında Lestoquard tarafından yapılmıştır (Renneker ve ark 2013).

1.3. *Anaplasma* Türlerinin Morfolojileri

Anaplasma türleri omurgalı konak hücrelerinde membranla çevrilmiş intrasitoplazmik bir vakuol içinde gelişirler. Eritrositlerde bulunan türler (*A. marginale, A. centrale, A. ovis*) küçük ve koyu bir nokta şeklinde görünürken; granülosit (*A. phagocytophilum, A. bovis*) ve trombositlerde (*A. playts*) bulunan türler çok sayıda bireysel organizma içeren yoğun veya gevşek yapılı inklüzyonlar şeklinde görünürler (Şekil 1.1).



Şekil 1.1. *Anaplasma* türlerinin mikroskobik görüntüleri. **A.** *A. centrale* (Bell-Sakyi ve ark 2015) **B.** *A. platys* (Ramos ve ark 2014) **C.** *A. marginale* (Merckvetmanual 2016) **D.** *A. ovis* (Yasini ve ark 2012) **E.** *A. phagocytophilum* (Patnaik 2009) **F**. *A. bovis* (Liu ve ark 2012).

Enfekte hücrelerde birden fazla inklüzyon bulunabilir. Bu inklüzyonlar dut benzeri görünümlerinden dolayı "morula" olarak da adlandırılırlar. İnklüzyon cisimlerini oluşturan bireysel organizmalar pleomorfik, yuvarlak veya oval yapıda, 0,3-0,4 mikron çapındadır. İnklüzyonların çapı ise 4,0-6,0 mikrona kadar çıkabilir. Romanowsky metotlarıyla mavimsi pembe renge boyanırlar (Dumler ve ark 2005a).

Giemsa ile boyanmış preparatlarda *A. ovis*'in morfolojik yapısı *A. marginale* gibidir. *A. ovis* ile enfekte koyun ve keçilerde inklüzyon cisimlerinin %60-65'i eritrosit içinde marginal, geri kalanı submarginal veya merkezî olarak bulunur (Shompole ve ark 1989, Stoltsz 2004, Rymaszewska ve Grenda 2008, Smith ve Sherman 2009). Yasini ve ark (2012) *A. ovis* ile deneysel enfekte koyunların eritrositlerinde inklüzyon cisimciklerinin %62,5-86'sının merkezi veya submarginal, %14-37,5'unun ise marginal bir yerleşim gösterdiğini ortaya koymuştur. *A. ovis,* inklüzyon cisimlerinin eritrosit içindeki yerleşim şekli ve konak spesifitesi dışında birçok özelliği ile *A. marginale*'ye benzer. *A. marginale*'de bulunan çoğu genler (msp2, msp3, msp5) *A. ovis*'in genomunda da bulunur (Visser ve ark 1992, Palmer ve ark 1998). *A. ovis* ile *A. marginale*'nin 16S rRNA gen sekanslarındaki benzerlik %99,6 oranında uyumludur (Dumler ve ark 2005a).

Anaplasma phagocytophilum'un omurgalı konaktaki hedef hücreleri lökositlerdir. Enfeksiyon sırasında ilk enfekte olan lökosit hücreleri eozinofil ve nötrofillerdir. Enfeksiyonun sonuna doğru da monositlerdir. Akut riketsiemi süresinde granülositlerin %90 kadarı enfekte olabilir. Etkenin perifer kanda görülmeye başlamadan önceki inkübasyon döneminde nerede çoğaldığı ve persiste enfeksiyon sırasında nerede bulunduğu konusunda araştırmalar devam etmektedir. Ancak akut riketsiemi sırasında alveolar makrofajlarda, kuppfer hücrelerinde ve diğer doku makrofajlarında gösterilmiştir. Organizmanın inkübasyon döneminde akciğerde bulunabileceği de ifade edilmiştir (Kleppa ve Stuen 2003,Woldehiwet 2006, Woldehiwet 2010).

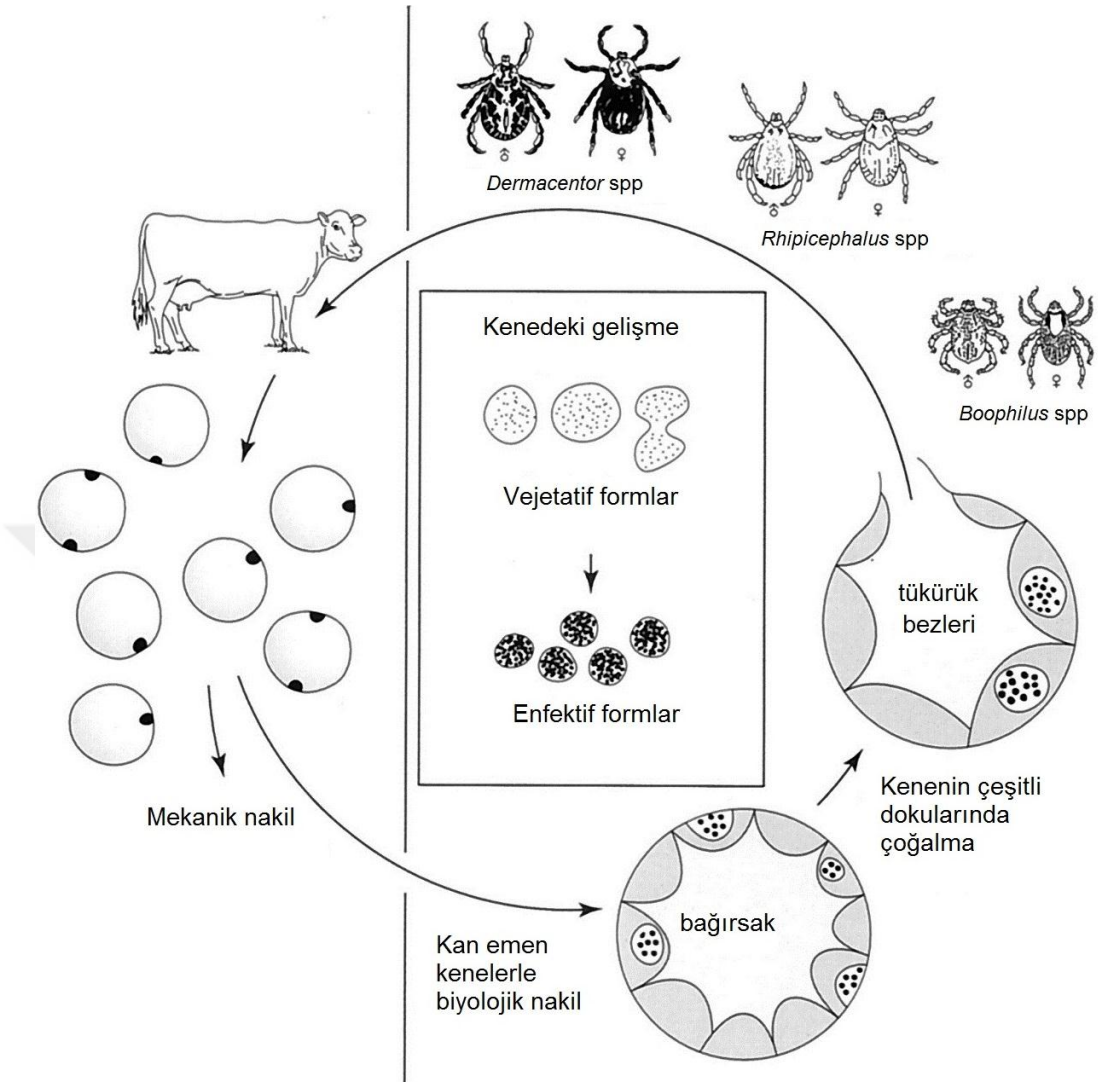
1.4. *Anaplasma* Türlerinin Biyolojileri

Anaplasma türlerinin enfekte bir konaktan duyarlı bir konağa aktarılması keneler ve çeşitli kan emici artropodlarla mekanik veya biyolojik yolla, cerrahi aletler vasıtasıyla iatrojen yolla ve kan nakliyle olmaktadır. Mekanik ve biyolojik

vektörlerin sezona bağlı aktivitelerine paralel olarak salgın hastalıklar ortaya çıkabilir. Keneler dışında kan emici bazı artropodlar (Örnek: *Tabanus* ve *Psorophora* cinsindeki sinekler), veteriner cerrahi aletleri, kulak küpeleme pensleri ve kontamine enjektörler bulaşmada mekanik vektörlük yapar (Dik ve Sevinç 2002). Hornok ve ark (2010) sığırlardan toplanan *Linognathus vituli* türü bitlerde *A. ovis'*i; Torina ve ark (2013) tilkilerden toplanan *Xenopsylla cheopis* türü pirelerde *A. ovis* ve *A. phagocytophilum'*u, *Ctenocephalides canis* türü pirelerde ise *A. ovis'i* PZR metoduyla tespit etmişlerdir. Yapılan başka bir çalışmada da 23 koyundan toplanan 83 Hippoboscid sineğin (*Melophagus ovinus*) tamamında *A. ovis* saptanmış ve son zamanlarda bu Hippoboscid sineklerin enfeksiyonun devamlılığında rezervuar rolünün olabileceği bildirilmiştir (Hornok ve ark 2011). Zhang ve ark (2016) Çin'de PZR yöntemiyle koyun ve keçilerden alınan 120 süt numunesinin 12'sinde (3 koyun, 9 keçi) *A. ovis*, 1'inde (keçi) *A. bovis*, 1'inde (keçi) *A. phagocytophilum*, 1'inde ise hem *A. bovis* hem de *A. phagocytophilum* tespit etmişlerdir. Anne sütü ile etkenlerin yavruya aktarılıp aktarılamayacağı konusundaki çalışmalar devam etmektedir. Almanya'da bir buzağıda *A. phagocytophilum'*un konjenital yolla bulaştığı bildirilmiştir (Henniger ve ark 2013). *A. ovis*'in koyunlarda ve keçilerde transplasental yolla bulaşması da mümkündür (Barry ve Van Niekerk 1990).

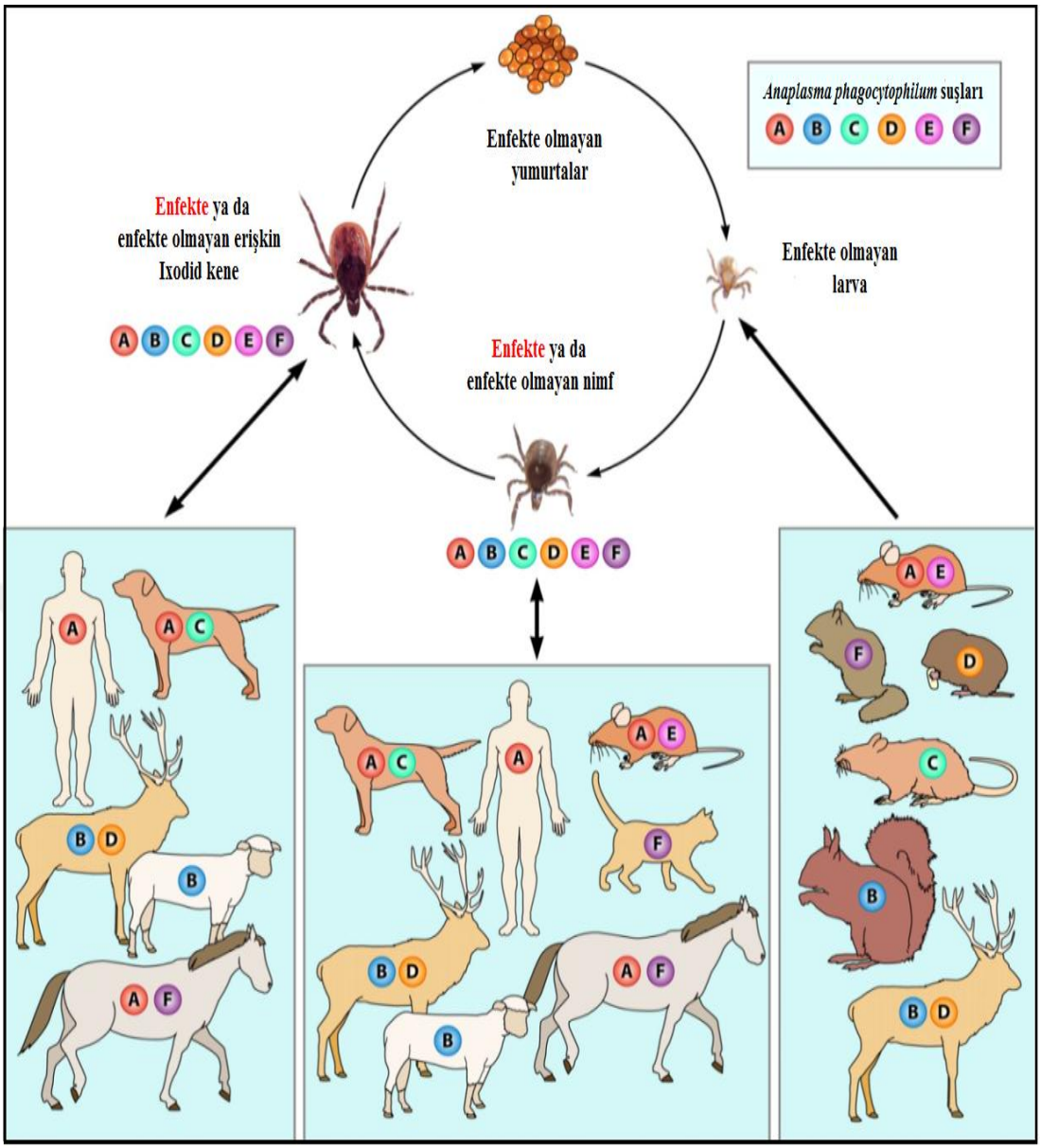
Keneler *Anaplasma* türlerinin bilinen tek biyolojik vektörleridir. *Rhipicephalus bursa*, *Rhipicephalus turanicus*, *Dermacentor silvarum*, *Dermacentor marginatus*, *Dermacentor andersoni* ve *Haemaphysalis sulcata* gibi kene türleri *Anaplasma* cinsinde yer alan mikroorganizmaların yaşam döngüsünde biyolojik vektör olarak rol alan en yaygın kene türlerindendir (Torina ve Caracappa 2012).

Koyun ve keçilerin eritrositlerinde ve kenelerin vücudunda *A. ovis*'in gelişmesi *A. marginale*'nin sığırlar ve kenelerdeki gelişmesine benzer. Kenelerin enfekte hayvandan kan emmeleri esnasında aldıkları etkenler ilk olarak kenenin bağırsak epitel hücrelerinde birinci üreme dönemini, sonra da tükürük bezlerinde ikinci üreme dönemlerini geçirirler. Tükürük bezlerinde çoğalan etkenler kenenin omurgalı konaktan kan emmesi sırasında tükürük salgısı içinde duyarlı hayvana nakledilir (Şekil 1.2) (Rodriquez ve ark 2009, Rar ve Golovljova 2011, de la Fuente 2016). *Anaplasma* türüne bağlı olarak etkenler omurgalı konak vücudunda eritrositlere, monositlere ve nötrofillere yerleşirler (Yu Xue ve Walker 2006).



Şekil 1.2. *Anaplasma marginale*'nin hayat döngüsü (Kocan ve ark 2003).

Anaplasma phagocytophilum'un A, B, C, D, E ve F olmak üzere dünyada bildirilen 6 suşu bulunmaktadır. Bu suşlara karşı memelilerin duyarlılığı farklı düzeylerdedir. Küçük ruminantların B suşuna karşı duyarlı oldukları bildirilmiştir. Bulaşmada Ixodidae ailesine bağlı bazı keneleri vektörlük yapmaktadır (Şekil 1.3).



Şekil 1.3. *Anaplasma phagocytophilum*'un hayat döngüsü (Rikihisa 2011).

Anaplazmoziste biyolojik nakil transstadial, transovarial ve intrastadial olmak üzere üç formda görülür. Kenelerin yaşam sikluslarında yumurta, larva, nimf ve erişkin dönem olmak üzere dört evre bulunur. Transstadial nakilde kene bir yaşam döneminde aldığı etkeni diğer yaşam döneminde (larvadan nimfe, nimften ergin forma) omurgalı konağa kan emme sırasında aktarmaktadır (Rodriquez ve ark 2009, Hoşgör 2011). *Rhipicephalus, Dermacentor, Haemaphysalis* ve *Ornithodoros* cinslerine ait kene türleri *A. ovis*'i transstadial olarak naklederler. *A. ovis*'in biyolojik naklinde rol oynayan kene türleri *Rhipicephalus bursa, R. turanicus, Dermacentor silvarum, D. marginatus, D. andersoni* ve *Haemaphysalis sulcata*'dır (Alessandra ve Santo 2012). *D. silvarum* türü keneler ile transovarial (yumurtadan kenenin yeni

nesillerine) olarak nakledilirler (Stoltsz 2004). İntrastadial nakilde olgun erkek keneler rol oynamaktadır. *D. andersoni* (Stoltsz 2004) ve *Ixodes ricinus* (Hornok ve ark 2012) türü erkek keneler tarafından *A. ovis* intrastadial yolla bulaştırılır. Beslenme sırasında erkek keneler tarafından üretilen feromonlar nimf ve ergin kenelerin aynı konak üzerinde toplanmasını sağlar. Bunun sonucunda bazı hayvanların üzerinde kene kümeleri görülür. Enfekte bir konakta ağırlıklı olarak toplanan erkek kenelerin kan emmeye başladıkları safhada hastalık etkeni alınır. Kümede bulunan bazı enfekte keneler konaklarını terk ederek beslenmelerine diğer hayvanlarda devam ederler. Bu yolla *A. ovis* aynı gelişme döneminde intrastadial olarak bir konaktan diğerine kolaylıkla bulaşabilir (İnci ve ark 2016b). Bu nakil biçiminde patojenlerin intrastadial yolla nakledilmeleri için kenenin aynı gelişme döneminde aldığı patojenlerin konak için infektif olması gerekir. Aksi takdirde patojen konağı enfekte edemez (Kocan ve ark 2010, İnci ve ark 2016b).

Anaplasma ovis enfeksiyonundan iyileşen koyun ve keçiler yaşamları boyunca etkenin taşıyıcısı olarak kalırlar. Taşıyıcı hayvanlar vektör kene türlerinin varlığında rezervuar ödevi görürler (Shompole ve ark 1989, Rymaszewska ve Grenda 2008, Karatepe ve Karatepe 2013).

Anaplasma phagocytophilum kenelerle transovarial olarak nakledilemez (Scharf 2011, Stuen ve ark 2013a), ancak transstadial olarak nakledilebilir ve bu naklin olabilmesi için kenenin konak üzerinde 24 ile 48 saat durması gereklidir (Hodzic ve ark 1998, Stuen ve ark 2012). *A. phagocytophilum* birçok kene türü ile özellikle de *I. ricinus* ile transstadial olarak nakledilir. Hastalık tüm Avrupa'da *I. ricinus* türü kenelerin bulunduğu her yerde sığır ve koyunlarda görülür. Doğu Avrupa'da ve Asya'da *I. persulcatus,* Amerika'da ise *I. scapularis* ve *I. pacificus* türü keneler vektörlük yaparlar. Ayrıca Amerika'da *I. dentatus, Amblyomma americanum, Dermacentor variabilis, D. occidentalis*; Asya'da *I. ovatus, I. nipponensis, D. silvarum, Haemaphysalis megaspinosa, H. douglasii, H. longicornis, H. japonica;* Avrupa'da da *Dermacentor reticulatus, Haemaphysalis concinna, Ixodes ventalloi* kene türlerinde *A. phagocytophilum* tespit edilmiştir (Stuen ve ark 2013a).

Akut enfeksiyondan sonra koyun, keçi ve sığırlarda *A. phagocytophilum* iki yıl kadar persiste olarak varlığına devam eder. Bu nedenle taşıyıcı hayvanlar

rezervuar ödevi görerek hastalığın sürü içindeki devamlılığında önemli rol oynarlar. Evcil ruminantlar dışında geyik, yabani ruminantlar ve kemirici hayvanlar da hastalığın rezervuarıdırlar (Stuen ve ark 1998, Ogden ve ark 2002a, Kleppa ve Stuen 2003, Lillini ve ark 2006, Woldehiwet 2006, Stuen 2007, Smith ve Sherman 2009, Woldehiwet 2010, Stuen ve ark 2013a, Szekeresa ve ark 2015).

Yapılan çalışmalarda kemirgenlerden toplanan *H. concinna* ve *D. reticulatus* türü kenelerde de *A. phagocytophilum* saptanmış, ancak bu iki kene türünün hastalığın vektörleri olup olmadığını belirlemek için ksenodiagnoz (xenodiagnoz) çalışmaların yapılması gerektiği bildirilmiştir (Szekeresa ve ark 2015).

Avrupa'da *I. persulcatus, I. trianguliceps* ve *H. punctata* türü kenelerde *A. phagocytophilum* tespit edilmiştir (Stuen 2013). İtalya'da koyunlardan toplanan *H. punctata* türü kenelerin larvalarında *A. ovis* ve *A. phagocytophilum* tek ve miks olarak saptanmış, etkenin kan emmemiş larvalarda tespit edilmesi aktarımın transovarial olabileceğini düşündürmüş, ancak bu yönde daha fazla araştırmalar yapılması gerektiği bildirilmiştir (Giangaspero ve ark 2015).

Enfekte keneler koyun, keçi, sığır ve köpek gibi evcil hayvanların bulundukları yerlerden başka bölgelere hayvan hareketleri ile taşınarak hastalığın yayılmasına neden olurlar (Stuen ve ark 2013a). Yapılan çalışmalar göçmen kuşların enfekte kene türlerini uzak mesafelere taşıdıklarını göstermiştir. *A. phagocytophilum*'un *I. ricinus* türü kenelerle nakledilmesinde göçmen kuşların önemli olabileceği gösterilmiştir (Alekseev ve ark 2001, Stuen ve ark 2013a, Capligina ve ark 2014). Ancak kuşlardan toplanan kenelerde tespit edilen *A. phagocytophium'*un prevalansının düşük olması nedeniyle etkenin yayılmasında kuşların etkinliğini ortaya koymak için daha çok araştırma yapılması gerektiği rapor edilmiştir (Ogden ve ark 2008, Hildebrandt ve ark 2010, Palomar ve ark 2012).

1.5. Küçük Ruminantlarda Anaplazmozisin Epidemiyolojisi

Anaplasma türleri insanlarda ve hayvanlarda önemli kene kaynaklı patojenler olarak bilinmektedir (Altay ve ark 2014). Anaplazmozis ruminantlarda endemik olarak görülen bir hastalıktır (Ait Hamou ve ark 2012, Selçuk ve ark 2015). Koyun ve keçilerde *A. ovis'*in prevalansı bölgeden bölgeye önemli ölçüde değişebilir. Kontrol tedbirlerinin yetersizliği, çiftlik hayvanlarının endemik olmayan bölgelerden

endemik bölgelere götürülmesi gibi yönetimsel faktörler hastalığın herhangi bir bölgedeki prevalansını etkileyebilir. İmmün sistemin zayıflamasına neden olan bireysel ve çevresel faktörler hastalığın prevalansında ve ölüm oranında artışa neden olurlar (Stoltsz 2004).

Anaplasma phagocytophilum'un konak çeşitliliği coğrafi bölgelere göre değişiklik göstermektedir. Belirli bir konakta hastalığın sıklığı ve şiddeti de aynı şekilde dünyanın bir bölgesinden diğerine farklılık göstermektedir. Bu farklılık büyük ölçüde *A. phagocytophilum* için rezervuar ödevi gören omurgalı hayvan çeşitliliği ile ilgilidir (Ogden ve ark 2002b, Woldehiwet 2010). Kene humması ile ilgili salgınların çoğu koyun, keçi sürüleri ile büyükbaş hayvanların kene ile enfeste otlaklara gitmelerinin hemen ardından görülmektedir. Etkenin kenelerdeki yoğunluğu kenenin gelişme evrelerinde farklılık gösterebilir. Literatür bilgiler (Ogden ve ark 2002a, Woldehiwet 2010) enfeksiyonun yaygınlığının ergin ve larvalarla kıyaslandığında nimflerde daha yüksek olduğunu göstermektedir. Ortak beslenme, kene yoğunluğu ve memeli hayvanın keneye karşı bağışıklığı gibi diğer faktörler de hastalığın yayılışını etkileyebilir (Ogden ve ark 2002a, Woldehiwet 2010).

İngiltere'de keçi, karaca, kızıl ve alageyik gibi serbest yaşayan yabani ruminantlarda *A. phagocytophilum* tespit edilmiştir. Bu türe Norveç, Slovenya, İsviçre ve Avusturya'daki karaca, geyik ve dağ keçilerinde de rastlanmıştır. Kuzey Amerika'da insan HGA varyantları köpeklerde ve atlarda hastalığa neden olurken büyükbaş hayvanlarda hastalık oluşturmamaktadır. Keçileri enfekte eden Ap-Varyant 1'in, Ap-ha suşundan daha farklı bir kökene sahip olduğu ve Avrupa'daki ruminantları enfekte eden kene humması varyantlarından çok daha az öldürücü olduğu belirtilmiştir. Yabani kemirgenlerin *A. phagocytophilum* varyantlarını barındırdıkları ortaya çıkana kadar evcil ve yabani ruminantların sürekli bir bulaşma kaynağı olduğu kene-ruminant döngüsünün bu şekilde korunduğu düşünülmüştür (Woldehiwet 2010).

Ülkemizde koyun ve keçi anaplazmozisi üzerine yapılan çalışmalar sınırlıdır. Bu nedenle hastalığın epidemiyolojisi yeterince bilinmemektedir. İç Anadolu, Marmara, Karadeniz ve Akdeniz bölgelerinde mikroskobik muayene sonuçlarına göre değerlendirilen araştırmalarda *A. ovis* koyun ve keçilerde klinik ve subklinik

olarak tespit edilmiştir (Özcan 1961, Göksu 1967, Anon 1976, Sayin ve ark 1997a). Göksu (1967) mikroskobik muayene ile klinik babeziyoz ve theileriozisten şüpheli 520 koyunun 7'sinde (%1,34) *A. ovis*, 2'sinde (%0,38) ise hem *A. ovis* hem de *B. ovis* tespit etmiştir. Klinik olarak sağlıklı görünen 236 koyunun 4'ünde (%1,69), 77 keçinin de 3'ünde (%3,89) hafif derecede anaplazmozis saptamıştır. Türkiye'de koyunlarda *A. phagocytophilum*'un varlığı ile ilgili 2005 yılına kadar herhangi bir rapor bulunmamaktadır. İnsanlarda kene kaynaklı hastalıkların ortaya çıkmasına paralel olarak zoonotik olabileceği düşünülen *A. phagocytophilum*'un, evcil hayvanlarda ve kenelerdeki varlığı ile ilgili araştırmalar yapılmaya başlanmıştır.

Kars yöresinde (Ünver ve ark 2005) Western Blot yöntemiyle incelenen koyunların %19,2'si; Karadeniz Bölgesinde (Gökce ve ark 2008) Indirekt Fluoresan Antikor, PZR ve periferik yayma yöntemleriyle incelenen koyunların sırasıyla %14,9, %12,4 ve %9,9'u, sığırların %17,3, %14,8 ve %10,1'i *A. phagocytophilum* yönünden pozitif bulunmuştur.

Elazığ yöresinde sığır, koyun, keçi, hayvan barınakları ve insanlardan toplanan Ixodid kenelerde PZR metodu kullanılarak yapılan bir araştırmada *Ehrlichia* spp., *Anaplasma* spp. ve *A. ovis*'in varlığı tespit edilmiş ve *A. ovis*'in vektörü olarak *Rhipicephalus sanguineus*'un önemli rol oynadığı gösterilmiştir (Aktas ve ark 2009). Türkiye'de *A. phagocytophilum*'un kenelerdeki varlığı ilk olarak Doğu Karadeniz Bölgesinde insanlar üzerinden toplanan ixodid kenelerde yapılmış olup *Ixodes ricinus*'un ergin formları ile *Ixodes* spp. nimflerinde *A. phagocytophilum* DNA'sı tespit edilmiştir (Aktas ve ark 2010). Daha sonraki çalışmalarda da *Haemaphysalis sulcata* türü kenelerde *A. phagocytophilum* (Aktas ve ark 2012, Aktas 2014), *R. bursa* türü kenelerde ise *A. ovis* saptanmıştır (Aktas 2014).

PZR ile yapılan başka bir çalışmada, Ege ve Akdeniz Bölgesindeki koyunlardan toplanan (Aydın, Muğla, Denizli, Burdur ve Uşak) 624 kan örneğinin 236'sı (%37,8), İç Anadolu Bölgesindeki koyunlardan alınan (Konya, Aksaray) 74 örneğin 11'i (%14,9) ve Güneydoğu ve Doğu Anadolu Bölgelerindeki koyunlardan toplanan (Van ve Urfa) 132 örneğin 14'ü (% 10,6) *A. ovis* yönünden pozitif bulunmuştur (Renneker ve ark 2013).

Türkiye'nin Doğu Anadolu Bölgesinde Bingöl, Elazığ, Malatya ve Muş illerinden rastgele seçilen sağlıklı 291 koyun ve 131 keçi *A. ovis* ve *A. phagocytophilum* yönünden PZR ile incelenmiş ve hayvanların %71,32'sinin *A. ovis* ve/veya *A. phagocytophilum* ile enfekte olduğunu tespit edilmiştir. Örneklerin %67,06'sı *A. ovis*, %19,66'sı *A. phagocytophilum* ve %15,40'ı her iki tür yönünden pozitif bulunmuştur (Altay ve ark 2014).

Bursa'nın dört farklı bölgesinde (Alpagut, Koçulöy, Erenler, Gökçeören) yapılan bir çalışmada 720 ruminant (457 sığır, 146 koyun, 117 keçi) anaplazmoza ait klinik belirtiler yönünden incelenmiştir. Anemi, ateş, sarılık, güçsüzlük, durgunluk ve iştahsızlık belirtileri olan 61 sığır, 11 koyun ve 16 keçi olmak üzere toplam 88 ruminant serolojik olarak da incelenmiştir. cELISA sonuçlarına göre 88 serum örneğinin 47'si (%53,4) anaplazmozis açısından pozitif bulunmuştur. Serolojik muayenede sığırların %45,9, koyunların %63,6 ve keçilerin %56,2'sinde *Anaplasma* spesifik antikorlar saptanmıştır. Koyun ve keçilerde yaş gruplarına göre seropozitivite oranlarında bir farklılık bulunmamıştır (Selçuk ve ark 2015).

Nisan-Temmuz 2013 tarihleri arasında Şanlıurfa yöresinde 134 koyun ve 74 keçiye ait kan örneğinin PZR analizinde 8 koyun (%5,97) ve 1 keçi (%1,35) olmak üzere toplam 9 hayvanda (%4,33) *A. phagocytophilum* tespit edilmiştir (Ataş 2015). Mayıs-Eylül 2014 tarihleri arasında İstanbul, Tekirdağ, Edirne ve Kırklareli illerinde rastgele seçilen ve PZR tekniği kullanılarak incelenen 423 küçük ruminantın (216 koyun ve 207 keçi) 230'unun (%54,37) *A. ovis* ve/veya *A. phagocytophilum* ile enfekte olduğu bulunmuştur. Koyunların %58,8'i, keçilerin ise %42,51'i *A. ovis* yönünden pozitif olarak saptanmıştır. *A. phagocytophilum* yönünden pozitif koyun ve keçilerin yüzdesi ise sırasıyla %11,11 ve %5,8 olarak belirlenmiştir. Her iki tür için pozitif hayvanların yüzdesi ise %4,96 olarak tespit edilmiştir (Öter ve ark 2016).

Diğer ülkelerde de koyun ve keçilerde *Anaplasma* ile ilgili çok sayıda çalışma yapılmıştır. Ndung'u ve ark (1995) tarafından Kenya'da mikroskobik ve DNA hibridizasyonu yoluyla incelenen 149 keçinin 127'sinde *A. ovis* tespit edilmiş ve pozitif olduğu bilinen 127 keçinin 119 'u (%94) cELISA testi ile de seropozitif bulunmuştur. Norveç'te, Stuen ve Bergström (2001) IFA testi ile inceledikleri 388 koyunun 141'inde (%36,3), 361 kuzunun 129'unda (%35,7); Grøva ve ark (2011) ise 1208 kuzunun %55'inde IFA testi ile *A. phagocytophilum* için spesifik antikorları

saptamışlardır. İspanya'da atık yapan koyunların %16'sında mikroskobik incelemede *A. phagocytophilum* belirlenmiştir (Garcia-Perez ve ark 2003).

Pakistan'da mikroskobik inceleme ile 136 koyunun 19'unda (%13,2), 73 keçinin 7'sinde (%9,59) *A. ovis* saptanmıştır (Talat ve ark 2005). Kan paraziti enfeksiyonlarının yaygın görüldüğü ülkelerden birisi olan İran'da Razmi ve ark (2006) rastgele seçtikleri 391 koyunun 314'ünde (%80,3) ve 381 keçinin 181'inde (%38,92) mikroskobik muayene ile *A. ovis* tespit etmişlerdir. Yine İran'da Ahmadi-hamedani ve ark (2012) keçilerde PZR ile %63,73, mikroskobik inceleme ile %22,27 oranında *Anaplasma* spp. saptamışlardır. Noaman (2012) tarafından İran'da gerçekleştirilen başka bir çalışmada klinik belirti göstermeyen ve rastgele örneklenen 150 koyunun 50'sinde (%33,33) PZR-RFLP (Polimeraz zincir reaksiyonu-Restriksiyon Parça Uzunluğu Polimorfizmi) yöntemi ile *A. ovis* tespit edilmiştir.

Anaplasma ovis'in genetik farklılıklarını ve yabani hayattaki olası rezervuar konaklarını araştırmak için Amerika Birleşik Devletlerinin Montana eyaletinde yapılan çalışmada 180 Kanada koyununun 25'inde (%14) cELISA testi ile seropozitiflik tespit edilmiş ve genetik karakterizasyon sonucu ise mevcut *Anaplasma* türünün %39'unun *A. ovis* olduğu bildirilmiştir (de la Fuente ve ark 2006). Scoles ve ark (2008) tarafından Amerika Birleşik Devletlerinde yapılan bir diğer çalışmada cELISA yöntemi kullanılarak *Anaplasma* yönünden şüpheli 402 adet Dubois koyununa ait kan serum örnekleri antikor varlığı yönünden araştırılmış ve 88 (%21,9) serum örneği *A. ovis* yönünden seropozitif olarak tespit edilmiştir. IFA testi ve PZR yöntemiyle ise 57 koyun (%14,1) *A. ovis* yönünden pozitif bulunmuştur.

Macaristan'da, farklı sürülerdeki koyunlardan alınan 128 kan örneğinin 17'sinde (%13,3) IFA testi ile *A. phagocytophilum* antikorları tespit edilmiştir (Lillini ve ark 2006). Hornok ve ark (2007) ise cELISA testi ile incelenen ve klinik olarak anaplazmozdan şüpheli koyunların %99,4'ünün (155/156) *A. ovis* yönünden seropozitif olduklarını belirlemiş ve seropozitif olan hayvanların kanından ekstrakte edilen DNA'ların PZR ile sekans analizlerini yaparak etiyolojik ajanın *A. ovis* olduğunu teyit etmişlerdir.

İtalya'nın Sicilya bölgesinde evcil hayvanlar arasında keneler aracılığıyla bulaşan *Anaplasma, Ehrlichia, Rickettsia, Babesia, Theileria* türleri ile *Coxiella*

burnetii'nin prevalansını belirlemek amacıyla 2003-2005 yılları arasında yapılan çalışmada en yaygın türlerin *Anaplasma* ve *Babesia* spp. olduğu bildirilmiştir (Torina ve ark 2007). Çalışma kapsamında, koyunlardan toplanan 217 kan serumunun 151'inde (%69,6), 22 keçi serumunun 10'unda (%45,4) cELISA testi ile *Anaplasma* spp. antikorları tespit edilmiştir. IFA yöntemi kullanarak yapılan incelemede ise koyunlardan toplanan 153 kan serumunun 17'sinde (%11,1) *A. phagocytophilum*'a spesifik antikorlar belirlenmiştir. Ayrıca aynı çalışmada koyunlardan toplanan 243 kan örneğinin 20'sinde (%8,2) ve 64 keçi kan örneğinin 3'ünde (%4,7) PZR yöntemi kullanılarak *Anaplasma* spp. tespit edilmiştir. Torina ve ark (2008) tarafından İtalya'da yapılan diğer bir çalışmada rastgele örneklenen 217 koyuna ait kan serumunun cELISA ile incelenmesi sonucu 151 (%70) örnekte *A. ovis* spesifik antikorlar tespit edilmiştir. Yine aynı çalışmada IFA ile PZR yöntemleri kullanılarak *Anaplasma* varlığı araştırılmıştır. IFA testi ile 153 koyunun 17'si (%11,1) *A. phagocytophilum* yönünden seropozitif bulunmuştur. PZR yöntemiyle ise 123 koyunun 70'inde (%57) *Anaplasma* spp. tespit edilmiştir. *Anaplasma* genotipini belirlemek için incelenen kan örneklerinin %7'sinde *A. ovis*, %3'ünde *A. phagocytophilum* tespit edilmiştir. cELISA ile incelenen 22 keçinin 10'unda (%45) ve PZR yöntemiyle incelenen 16 keçinin 3'ünde (%19) *A. ovis* saptanmıştır. Yine Torina ve ark (2010) tarafından İtalya'da cELISA ile muayene edilen koyunların %98'inde (196/200) *Anaplasma* spp. antikorları tespit edilmiştir. PZR yöntemi ile de 200 koyunun 23'ü (%11,5) *A. phagocytophilum*, 74'ü (%37) *A. ovis*, 13'ü (%6,5) ise her iki tür yönünden pozitif bulunmuştur. Torina ve Caracappa (2012) İtalya'nın başka bir bölgesinde inceledikleri koyunların cELISA ile %82,9'unda (1258/1517) *A. ovis,* IFA ile %11,9'unda (134/1129) *A. phagocytophilum,* PZR ile %47,3'ünde (1286/2719) *A. ovis*, %5,4'ünde (69/1269) ise *A. phagocytophilum* saptamışlardır. Keçilerde ise cELISA ile %74,9 oranda (421/562) *A. ovis*, IFA ile %15,2 oranında (63/415) *A. phagocytophilum,* PZR ile %31,7 oranda (196/618) *A. ovis* ve %2,5 oranda (6/242) *A. phagocytophilum* tespit etmişlerdir.

Irak'ta 460 keçinin mikroskobik muayene ve cELISA yöntemiyle incelenmesi sonucunda sırasıyla 257'sinin (%55,86) ve 346'sının (%75,22) *A. ovis* ile enfekte olduğu ortaya konulmuş, enfeksiyon oranı 3 yaşından büyük keçilerde %31,74 (146/460), 1-3 yaş arası keçilerde %18,26 (84/460) ve bir yaştan küçük olan keçilerde ise %5,86 (27/460) olarak tespit edilmiştir (Naqid ve Zangana 2011).

Renneker ve ark (2013) tarafından Irak'ın kuzey kesiminde (Dohuk, Erbil, Süleymaniye) koyunlardan toplanan 78 kan örneğinin 59'u (%75,6), mezbaha'ya gelen koyunlardan alınan 117 örneğin 71'i (%60,7), toplamda incelenen 195 örneğin 130'u (%66,6) PZR yöntemiyle *A. ovis* yönünden pozitif bulunmuştur.

Çin'de real-time PZR ile incelenen 70 koyunun 5'inde (%7,1), 35 keçinin 2'sinde (%5,7) *A. phagocytophilum* saptanmıştır (Zhan ve ark 2010). Liu ve ark (2012) tarafından 262 keçiden toplanan kan örneklerinin PZR yöntemiyle incelenmesi sonucunda %15,3'ünde *A. ovis*, %6,1'inde ise *A. phagocytophilum* tespit edilmiştir. Slovakya'da PZR ile yapılan bir çalışmada incelenen 202 koyunun 56'sında (%27,7) *A. ovis*, 8'inde (%4) *A. phagocytophilum*, 2'sinde (%1) ise her iki tür, 12 keçinin 7'sinde (%58,3) ise *A. ovis* saptanmıştır (Derdakova ve ark 2011). Koyunlarda PZR yöntemi ile Portekiz'de %82,5 (33/40), Sudan'da ise %41,6 (40/96) oranında *A. ovis* bulunmuştur (Renneker ve ark 2013).

Çizelge 1.1 ve Çizelge 1.2'de dünyanın çeşitli ülkelerinde ve Türkiye'de koyun ve keçilerde *A. ovis*, *Anaplasma* spp. ve *A. phagocytophilum*, miks enfeksiyon (*A. ovis*/*A. phagocytophilum*) enfeksiyonlarının yaygınlığı verilmiştir.

Çizelge 1.1. Çeşitli ülkelerde ve Türkiye'de koyun ve keçilerde *Anaplasma* spp. ve *A. phagocytophilum* enfeksiyonunun yaygınlığı.

Ülke adı	Hayvan türü	*Anaplasma* spp.(%), teşhis metodu	*A. phagocytophilum* (%), teşhis metodu	Miks enfeksiyon (%), teşhis metodu	Kaynaklar
İtalya	Koyun Keçi	69,6, cELISA 8,2, PZR 45,4, cELISA 4,7, PZR	11,1, IFA	-	Torina ve ark 2007
İran	Keçi	22,27, mikroskobik 63,73, PZR	-	-	Ahmadi-hamedani ve ark 2012
Türkiye (Bursa)	Koyun Keçi	63,6, cELISA 56,2, cELISA	-	-	Selçuk ve ark 2015

Çizelge 1.2. Çeşitli ülkelerde ve Türkiye'de koyun ve keçilerde *A. ovis* ve *A. phagocytophilum* enfeksiyonunun yaygınlığı.

Ülke	Hayvan türü	*A. ovis* (%), teşhis metodu	*A. phagocytophilum* (%), teşhis metodu	Miks enfeksiyon (%), teşhis metodu	Kaynaklar
Türkiye (Ankara)	Koyun	1,34, mikroskobik	-	-	Göksu 1967
Türkiye (Ankara)	Koyun Keçi	1,69, mikroskobik 3,89, mikroskobik	-	-	Göksu 1967
Türkiye (Kars)	Koyun	-	19,2, Western Blot	-	Ünver ve ark 2005
Türkiye (Karadeniz Bölgesi)	Koyun	-	14,9, IFA 12,4, PZR 9,9, mikroskobik	-	Gökce ve ark 2008
Türkiye (Ege, İç, Doğu ve Güney Anadolu Bölgesi)	Koyun	31,4, PZR	-	-	Renneker ve ark 2013
Türkiye (Doğu Anadolu Bölgesi)	Koyun Keçi	67,35, PZR 66,41, PZR	18,90, PZR 21,37, PZR	15,40, PZR	Altay ve ark 2014
Türkiye (Şanlıurfa)	Koyun Keçi	-	5,97, PZR 1,35, PZR	-	Ataş 2015
Türkiye (Marmara Bölgesi)	Koyun Keçi	58,8, PZR 42,51;PZR	11,11, PZR 5,8, PZR	4,96, PZR	Öter ve ark 2016
Norveç	Koyun	-	36,05, IFA	-	Stuen ve Bergström 2001
Norveç	Koyun	-	55, IFA	-	Grøva ve ark 2011
Slovakya	Koyun Keçi	27,7, PZR 58,3, PZR	4, PZR	1, PZR	Derdakova ve ark 2011
Çin	Keçi	15,3, PZR	6,1, PZR	-	Liu ve ark 2010
Çin	Koyun Keçi	-	7,1, PZR 5,7, PZR	-	Zhan ve ark 2010
Macaristan	Koyun	-	13,3, IFA	-	Lillini ve ark 2006
Macaristan	Koyun	99,4, cELISA	-	-	Hornok ve ark 2007
Pakistan	Koyun Keçi	13,2, mikroskobik 9,59, mikroskobik	-	-	Talat ve ark 2005

Çizelge 1.2 (Devam). Çeşitli ülkelerde ve Türkiye'de koyun ve keçilerde *A.ovis* ve *A. phagocytophilum* enfeksiyonunun yaygınlığı.

Ülke	Hayvan türü	*A. ovis* (%), teşhis metodu	*A. phagocytophilum* (%), teşhis metodu	Miks enfeksiyon (%), teşhis metodu	Kaynaklar
Kenya	Keçi	85,2, mikroskobik 85,2, DNA Hibridizasyonu 94, cELISA	-	-	Ndung'u ve ark 1995
İspanya	Koyun	-	16, mikroskobik		Garcia-Perez ve ark 2003
Amerika	Koyun	14, cELISA 39, PZR	-	-	de la Fuente ve ark 2006
Amerika	Koyun	21,9, cELISA 14,1, IFA 14,1, PZR	-	-	Scoles ve ark 2008
Irak	Keçi	55,86, Giemsa 75,22,cELISA	-	-	Naqid ve Zangana 2011
Irak	Koyun	66,6, PZR	-	-	Renneker ve ark 2013
Sudan	Koyun	41,6, PZR	-	-	Renneker ve ark 2013
Portekiz	Koyun	82,5, PZR	-	-	Renneker ve ark 2013
İtalya	Koyun Keçi	70, cELISA 7, PZR 45, cELISA	11,1, IFA 3, PZR 19, PZR	-	Torina ve ark 2008
İtalya	Koyun	37, PZR	11,5, PZR	6,5, PZR	Torina ve ark 2010
İtalya	Koyun Keçi	82,9, cELISA 47,3, PZR 74,9, cELISA 31,7, PZR	11,9, IFA 5,4, PZR 15,2, IFA 2,5 PZR	-	Torina ve Carappa 2012
İran	Koyun Keçi	80,3, mikroskobik 38,9, mikroskobik	-	-	Razmi ve ark 2006
İran	Koyun	33,33, PZR-RFLP	-	-	Noaman 2012

1.6. Küçük Ruminantlarda Anaplazmozisin Patolojisi

Küçük ruminantlardaki patolojik değişiklikler anaplazmozis sonucu ölen sığırlardakine benzer. Lezyonların büyüklüğü anaplazmozisin süresi ve şiddetine bağlı olarak değişebilir (Stoltsz 2004). Nekropside *A. ovis* ile enfekte hayvanların çeşitli doku ve organlarında solgunluk ve sarılık, vücut boşluklarında seröz sıvı birikimi dikkati çeker. Kan sulu ve açık renklidir (Stoltsz 2004, Stuen ve Longbottom 2011). Karaciğer büyümüş ve sarımsı-kahverengindedir. Safra kesesi genişlemiştir ve içi koyu kıvamda sarı yeşilimsi renkte safra ile doludur. Aşırı zayıflık, yağ doku kaybı, dehidrasyon, vücutta yaygın ödem görülebilir. Nefroz, lenf yumrularında ve böbrek üstü bezlerinde büyüme dikkati çekebilir. Akciğerler soluk renkte ya da hemorajik bir görünüm almıştır ve ödemlidir. Karaciğerde sentrilobüler ve böbreklerin kıvrımlı tübül hücrelerinde dejenerasyon, nekroz ve dalakta hemosiderozise rastlanır. Genellikle kırmızı kemik iliğinin hiperplastik olduğu görülebilir (Stoltsz 2004). Kalpte peteşiler ve kalp kasında yumuşama dikkati çeker (Mimioğlu ve ark 1969).

Kan preparatlarının mikroskobik muayenesinde rejeneratif aneminin kanıtı olarak retikülositozis, anizositozis, polikromazis, bazofilik noktalı alyuvarlar ve Howell-Jolly cisimcikleri bulunur. Monositlerde ve eozinofillerde artış dikkati çeker (Stoltsz 2004).

Anaplasma phagocytophilum enfeksiyonunda ise hayvanların dalakları normal boyutunun 4-5 katı kadar genişler ve dalağın subkapsüler kısmında kanamalar şekillenir (Stuen ve Longbottom 2011, Stuen ve ark 2013a). Kene hummalı koyun fötüslerinde serebral lökomalazi saptanmıştır (Edmondson ve ark 2012).

Lepidi ve ark (2000) tarafından koyunlarda deneysel yolla oluşturulan anaplazmozda dalağın sinüslerinde makrofaj ve nötrofil sayısında artış, lenfoid hücrelerde hafif bir azalma, hemofagositik hücreli lenf nodüllerinde parakortikal hiperplazi, karaciğerde periportal bölgede hafif lenfositik infiltrasyon, apoptotik hepatosit ve makrofaj agregasyonu, akciğerde hafif derecede fokal ve perivasküler mononükleer interstisyel nekroz ve alveollerde hasar tespit edilmiştir. Kalp, beyin ve kaslarda lezyona rastlanmamıştır.

1.7. Anaplazmozisin Semptomları, Patogenezi ve Bağışıklık

A. ovis enfeksiyonları Afrika, Hindistan, Akdeniz ülkeleri, Amerika ve eski Sovyet Sosyalist Cumhuriyetler Birliği'nde küçük ruminantlarda yaygın olarak rapor edilmiştir. Hindistan, Nijerya ve Irak'ta keçilerde sporadik olarak klinik enfeksiyonlar görülmüş, bazı abort vakalarının oluşumunda etkisi olabileceği düşünülmüştür (Smith ve Sherman 2009).

Koyun ve keçilerde *A. ovis* enfeksiyonu genellikle subklinik seyirlidir. Ancak beraberinde diğer hastalıklar, yetersiz beslenme ve stres faktörleri var ise klinik enfeksiyon şiddetlidir. *A. ovis* enfeksiyonu keçilerde koyunlardan daha şiddetli seyretmektedir (Stoltsz 2004). Klinik enfeksiyonlarda halsizlik, harekette isteksizlik, depresyon, konstipasyon, iştahsızlık, abort, kilo kaybı, süt veriminde azalma, sarılık, mukoz membranlarda solgunluk, yüksek ateş, solunum güçlüğü, derece derece artan bir anemi ve bazen ölüm görülür (Shompole ve ark 1989, Stoltsz 2004,Yasini ve ark 2012, Ahmadi-hamedani ve ark 2014, Belkahia ve ark 2014). Hastalıktan etkilenen hayvanlar hareket ettirildiklerinde hipoksi nedeniyle ölebilirler (Kauffman 1996, Karatepe ve Karatepe 2013). Genelllikle eritrofagositozisden dolayı hemoglobinüri görülmez. Ancak enfekte hayvanlarda selenyum eksikliği varsa hemoglobinuri de görülebilir (Palmer ve ark 1998, Hornok ve ark 2007, Smith ve Sherman 2009). Selenyum eksikliği bağışıklık sistemini baskılar ve bakteriyel hastalıklara karşı duyarlılığı artırır (Hornok ve ark 2007). Enfeksiyonun prepatent süresi 1-3 haftadır. Parazitli eritrositler inokülasyondan yaklaşık 15 gün sonra perifer kanda görülmeye başlar. Riketsiemi 15-30 gün aralığında maksimum seviyeye çıkar. Riketsieminin ilerlemesine bağlı olarak vücut ısısı da 40 ila 42 ºC arasında değişmektedir (Stoltsz 2004). Eritrosit miktarı, hematokrit değer (PCV) ve hemoglobin (Hb) miktarı %50'nin altına düşer. Klinik enfeksiyonlarda hem enfekte eritrositlerin dalak ve kemik iliğinde parçalanması hem de parazitsiz hücrelerin immün sistem tarafından yok edilmesi nedeniyle anemi gelişir. Yaşlı hayvanlarda eritrosit kaybı daha fazladır. Primer enfeksiyondan sonra sığırların *A. marginale* enfeksiyonunda görüldüğü gibi, enfeksiyon persiste (az miktarda etkenin vücutta uzun süre kalması) olarak devam eder, böylelikle hayvanlar etkenin taşıyıcısı olarak kalır. Persiste hayvanlarda riketsiemi seviyesi belli aralıklarla yükselmektedir. *A. marginale* ile enfekte sığırlarda olduğu gibi 6-9 hafta aralığında riketsiemide yükseliş meydana gelir. Bu

evrede *A. ovis* seviyesi her ml kanda 10^2'den 10^6'ya çıkar ve sonra birden bire azalır. *A. ovis* ile enfekte keçilerde *A. ovis*'in minimum 21 ay persiste olarak kaldığı gösterilmiştir. Strese bağlı olarak zaman zaman persiste enfeksiyon akut hale geçebilir (Palmer ve ark 1998, Hornok ve ark 2007, Smith ve Sherman 2009). Persiste enfeksiyonun mekanizması, etkenin yüzey protein genlerindeki değişimden kaynaklanır. Yüzey proteinleri patojenin konak ile ilişkisinde ilk devreye giren antijenik unsurlardır. Konak immün sisteminin ortaya koyduğu doğal baskıdan dolayı bu proteinleri kodlayan genlerde hızlı bir değişim olur. Bu değişim çoğunlukla msp4 geninde cereyan eder. *A ovis* ile enfekte koyunlarda msp4 genindeki değişimden dolayı Kıbrıs'ta 3, Macaristan'da 5, İtalya'da 17 farklı genotipin ortaya çıktığı bildirilmiştir (Psaroulaki 2009, Hornok ve ark 2007, Torina ve ark 2010). Torina ve ark (2010) kötü bakım koşulları ve stresin de msp4 geninde değişime yol açtığını ortaya koymuşlardır.

A. phagocytophilum'un neden olduğu kene humması salgınlarının çoğu koyun ve sığır sürülerinin kenelerle enfeste otlaklara girmesinden hemen sonra ortaya çıkar. Bu şekilde izole edilmiş keçi salgınları da rapor edilmiştir. Hastalığın belirtileri yüksek ateş, inişli çıkışlı bir riketsiemi, nötropeni, lenfositopeni, trombositopeni ve immün sistemde zayıflamadır. İmmün sistemin zayıflamasına bağlı olarak kene zehirlenmesi, pneumonik pastörellosis, listeriosis ve enterotoksemi gibi daha ağır seyirli sekonder enfeksiyonlar gelişebilir (Stuen ve ark 2003b, Lillini ve ark 2006, Stuen ve ark 2006, Woldehiwet 2006, Stuen 2007,Woldehiwet 2010, Stuen ve Longbottom 2011, Brown 2012, Stuen 2012).

Kene humması tek başına yüksek mortaliteye sebep olmaz. Fakat enfekte hayvanlar diğer sekonder enfeksiyonlara duyarlı hale gelir (Stuen ve Longbottom 2011, Alessandra ve Santo 2012). Sekonder enfeksiyonlara duyarlılık lökopeniden dolayıdır. *A. phagocytophilum* immün sistemin ön sathında yer alan ve hücresel immünitenin antimikrobiyal aktivitesini oluşturan önemli hücrelerden nötrofil, eozinofil ve monosit hücreleri enfekte eder ve orada çoğalır. Normalde bu hücrelerin fagosite ettiği mikroorganizmalar kısa sürede hücre içinde cereyan eden antimikrobiyal aktivitelerden dolayı parçalanır. Oysa *A. phagocytophilum* yok edilememekte, hatta lökosit içerisinde çoğalmaya devam etmektedir. Etken bazı özellikleri nedeniyle makrofajların antibakteriyel mekanizmalarından

kurtulabilmektedir. Bu özelliklerin ilki, bakteriyel parçalanma için gerekli olan fagozom ve lizozom füzyonunu inhibe ederek, lizozomların yarattığı toksik ortamdan etkilenmemesidir. Diğeri, nötrofillerde solunumsal patlamayı baskılayarak, hücre içinde öldürülmeden kalabilmesidir. Bir diğeri ise, nötrofillerin apoptotik ölümünü geciktirme yetenekleridir. Apoptozis (programlanmış hücre ölümü), normal doku veya organ homeostazisinde gerekli olan bir işlemdir. Hücre proliferasyonu ile hücre ölümü normal dokularda denge halindedir. Sağlıklı organizmada enfekte hücrelerin ortamdan uzaklaştırılmalarını sağlayan en önemli mekanizma apoptozistir. Apoptozis olayının artması da azalması da patolojiktir. Nötrofil apoptozisinde ortaya çıkan gecikme çeşitli dokularda fonksiyon bozukluğuna yol açar. *A. phagocytophilum*'un konak immün sisteminden bir diğer kaçış yolu ise karmaşık bir antijenik değişim mekanizmasını kullanarak bağışıklık sistemi güçlü olan konakta uzun süre yaşayabilmesidir (Carlyon ve Fikrig 2003, Garyu ve ark 2005, Granquist ve ark 2008, Woldehiwet 2008). *A. phagocytophilum*'un lipopolisakkarit ve peptidoglikan sentezi için gerekli olan genden yoksun olması, immun sistem tarafından tespit edilememelerini ve hayatta kalma şanslarını artırmaktadır. Hayatta kalmaları için gerekli olan kolesterolü üretemedikleri için, etkenler membran stabilitelerini korumak, gelişmek ve hayatta kalabilmek için parazit olduğu memelinin kolesterolünü kullanır. *A. phagocytophilum* ile enfekte bir konağa Methyl-β-cyclodextrin uygulaması etken üzerinde yapısal değişikliklere sebep olur ve böylece lenfositlerin enfeksiyonu engellenebilir. Ancak kolesterolden zengin besinlerin alınması *A. phagocytophilum* enfeksiyonunu kolaylaştırır. Lipoliz ve kolesterol sentezinde önemli bir rol oynayan fosfoprotein yapısındaki perilipin, *A. phagocytophilum*'un memeli hücrelerde kolonizasyonunu sağlamaktadır (Severo ve ark 2012).

Koyunlarda kene hummasının ilk belirtisi yüksek ateştir. Yüksek ateş, hayvanların kenelerle enfeste alanlara girişinden hemen sonra ortaya çıkar. Ayrıca kene zehirlenmesi, solunumla ilgili problemlerin başlaması, sekonder enfeksiyonların devreye girmesi ve süt veriminin aniden düşmesi de kene hummasının önemli belirtilerindendir. Bazı vakalarda gebe koyun ve ineklerin gebeliğin son dönemlerinde kene ile enfeste otlaklara çıkmasından sonra yoğun abortlar görülür. Genç kuzularda kene zehirlenmesi, kene hummasının en yaygın ve ciddi komplikasyonlarından birisidir. Hastalıkla birlikte ortaya çıkan en önemli laboratuar

bulguları; lökopeni (özellikle nötropeni) ve trombositopenidir. Diğer laboratuar bulguları; serum alkalin fosfataz seviyesinde azalma, plazma demir ve çinko aktivitesinde azalma, serum folat değerinde yükselme, plazma bilirubin ve kreatinin düzeyinde artıştır (Garcia-Perez ve ark 2003, Kleppa ve Stuen 2003, Dumler ve ark 2005a, Lillini ve ark 2006, Woldehiwet 2006, Stuen 2007, Woldehiwet 2010, Alessandra ve Santo 2012). Kuzularda kilo kaybına (Grøva ve ark 2011, Alessandra ve Santo 2012), koçlarda da infertilite problemlerine (sperma oluşumunda aksaklıklara) yol açar (Giudice ve ark 2011, Alessandra ve Santo 2012, Stuen 2012, Stuen 2013, Stuen ve ark 2013a). *A. phagocytophilum* enfeksiyonlarının keçilerde de yüksek ateş ve süt üretiminde azalmaya neden olduğu tespit edilmiştir (Alessandra ve Santo 2012, Stuen 2013).

İnsanlarda *A. phagocytophilum*'un neden olduğu granülositik anaplazmozis (HGA) gripe benzer klinik belirtiler göstermesi nedeniyle teşhisi oldukça zor olan multisistemik bir hastalıktır (Rymaszewska ve Grenda 2008, Hoşgör 2011). ABD, Avrupa ve Asya'da (özellikle Çin'de) yaygın olarak görülen ve gittikçe önemi artan bir enfeksiyondur (Dumler 2012). Genellikle 43-60 yaşlarındaki insanlarda görülen HGA'in ortalama kuluçka süresi kenelerin ısırmasından sonra 5 ila 11 gün arasında değişmektedir. Hastalığın erkeklerde görülme oranı kadınlardakinden iki kat daha fazladır (Kılıç 2008, Hoşgör 2011). Hastalarda ateş, kas ağrısı, titreme, baş ağrısı, halsizlik, anemi, lökopeni, trombositopeni görülür. Karaciğerdeki hafif ve orta şiddetteki hasara bağlı olarak serumda aspartat ve alanin aminotransferaz aktivitesi artar (Rar ve Golovljova 2011, Rikihisa 2011, Brown 2012, Carlyon 2012, Dumler 2012, Severo ve ark 2012, Stuen ve ark 2013a). Bulantı, kusma, öksürük, ishal ve eklem ağrısı görülebilir (Rar ve Golovljova 2011). Septik ya da toksik şok benzeri bir hastalık tablosu, bağışıklığın baskılanması, akut respiratuvar distres sendromu, böbrek yetmezliği, miyokardit, kranial sinir felçleri, koagülopati, hemoraji, rabdomiyoliz, akut karın sendromu ve fırsatçı enfeksiyonlar gibi ciddi komplikasyonları ile çoklu organ yetmezliği sonucu ölüm görülebilir (Dumler ve ark 2005b, Brown 2012). Ölüm oranı ABD'de % 1'den az iken, Çinde % 26,5'dir (Stuen ve ark 2013a).

A. phagocytophilum ile primer enfeksiyondan sonra hayvanlar homolog suştan kaynaklanan reenfeksiyona karşı birkaç ay ile bir yıldan fazla bir süre

dirençlidirler. Direnç oluşumunda immün sistemin hem humoral hem de sellüler savunma mekanizmaları etkilidir. Direnç durumu suşun tipine, konağın türü ve yaşına, primer enfeksiyon ile reenfeksiyon arasında geçen süreye bağlı olarak değişiklik gösterebilir (Woldehiwet 2006, Woldehiwet 2010).

İnsanlarda ve atlarda *A. phagocytophilum* enfeksiyonu üzerine yapılan çalışmalarda etkene spesifik antikor titrelerinin yükseldiği tespit edilmiş, ancak antikorların enfeksiyona karşı koruyuculuk sağlayıp sağlamadığı ortaya konulamamıştır. Hücresel immunitede insanlarda IFN-γ ve IL-10, atlarda ise IFN-γ, IL-10, IL-1β ve TNF-α sitokinlerinin rol oynadığı tespit edilmiştir (Brown 2012).

Koyunlarda enfeksiyon sırasında *A. phagocytophilum*'a karşı spesifik immun cevap kısmen baskılandığı için incelenememiştir. Ancak deneysel olarak enfekte edilen koyunlarda enfeksiyondan altı gün sonra B ve T lenfositlerinde önemli derecede kayıplar olduğu görülmüştür (Woldehiwet 2008, Brown 2012). T lenfositlerindeki azalmalar, $CD4^+$ (Yardımcı T hücreleri), $CD8^+$ (Sitotoksik T hücreleri) ve $CD4^-$ (Sitotoksik T hücreleri), $CD8^-$ (Yardımcı T hücreleri) T hücrelerini de kapsamaktadır. Enfekte koyunlarda antikor yanıtın 6. haftadan 10. haftaya kadar arttığı, 18. haftadan sonra ise düştüğü tespit edilmiştir. Akut enfekte ve persiste koyunlarda, serum antikor titreleri ile yapılan çalışmalarda *A. phagocytophilum*'a karşı oluşan spesifik antikorların enfeksiyondan iki hafta sonra tespit edildiği ve zamanla azaldığı, 14 hafta sonra da immunoblotting yöntemi ile saptanamadığı bildirilmiştir (Brown 2012).

1.8. Anaplazmozisin Teşhisi ve Ayırıcı Teşhis

Akut enfeksiyonun teşhisi genellikle klinik belirtiler, hematolojik bulgular ve giemsa ile boyanmış preparatların mikroskobik muayenesi ile yapılır. Küçük ruminantlarda *A. ovis*'in teşhisi, klinik vakalarda perifer kandan hazırlanan ince yayma frotilerin mikroskobik incelemesiyle yapılır. Ancak persiste enfeksiyonların teşhisinde mikroskobik muayeneyle etkeni bulmak çok güçtür. Kan frotilerinde tespit için paraziteminin %0,1-0,2'nin üzerinde olması gerekir. *Anaplasma* türlerinin morfolojik özellikleri de mikroskobik tanıyı zorlaştıran bir durumdur. Özellikle düşük parazitemi durumunda bu organizmalar retikülositlerdeki bazofilik noktalarla, eritrositlerdeki Howell-Jolly cisimcikleriyle ve boya kalıntıları ile karıştırılabilir

(Shompole ve ark 1989, Kocan ve ark 2000, Waal 2000, Stoltsz 2004). Bu nedenle anaplazmozis belirtisi gösteren hayvanlarda kan frotilerinin uzman kişiler tarafından incelenmesi gerekmektedir (Kocan ve ark 2000, Waal 2000).

Anaplasma etkenlerinin *Babesia* türleri gibi kapillar damarlarda birikme özelliği bulunmadığından vena jugularis ve diğer büyük damarlardan da kan alınarak mikroskobik muayene yapılabilir. *Anaplasma* etkenlerinin karakteristik morfolojik yapıları bulunmadığı için anaplazmozisin rutin teşhisinde kalın damla froti kullanılmaz. Post mortem teşhis, bakteriyel kontaminasyon riski nedeniyle gecikmeden karaciğer, dalak, böbrek, kalp ve akciğerlerden frotiler hazırlanarak yapılır.

Anaplazmozisin mikroskobik teşhisi için Giemsa boyama metodundan başka, diff-quick gibi hızlı boyama metotları da geliştirilmiştir. Giemsa boyama metodunda hem kan hem de organ frotileri saf metanolde birkaç dakika tespit edildikten sonra distile suda hazırlanan %10'luk Giemsa solüsyonunda genellikle 30 dk süreyle boyanırlar. Boyamadan sonra preparatlar akan çeşme suyu altında yıkanır ve kurutularak immersion objektifte incelenir. Giemsa boyama metodunda preparatların boyama süresi kan parazitlerinin teşhisinde çok önemlidir. Akut babeziyoz, theileriozis ve anaplazmozis vakalarında *Theileria* türleri ile küçük *Babesia* türlerinin Giemsa solüsyonunda 30 dk boyanmasının ardından mikroskobik teşhis gerçekleştirilirken, büyük *Babesia* türleri (örn. *Babesia bigemina*) ile *A. marginale*'nin ancak 45-60 dk boyandıktan sonra teşhis edilebildiği gözlenmiştir. Bu sebeple kan paraziti enfeksiyonundan şüpheli hayvanların sürme kan frotilerinin Giemsa solüsyonunda ortalama bir saat boyandıktan sonra incelenmesi tavsiye edilmektedir (Sevinç 2004).

Güvenilir teşhis metotlarından biri şüpheli kanın duyarlı hayvanlara inokulasyonudur. Ancak pahalı ve zaman alıcı olması dolayısıyla rutin teşhis için kullanılamaz (Shompole ve ark 1989).

Moleküler tanı yöntemleri günümüzde tüm mikroorganizmaların teşhisinde güvenilir bir şekilde kullanılmaktadır. Moleküler teşhis organizmanın ya bütününün, ya 16S rRNA geninin ya da groESL operon kısmının sekans analizi yapılarak veya

türe özel oligonükleotid primer yardımıyla PZR'da çoğaltılarak yapılır (Dumler ve ark 2005a).

Ancak bu yöntemlerin her laboratuar ortamında bulunmaması ve geniş çaplı epidemiyolojik çalışmalarda pratik olarak kullanılamaması nedeniyle, taşıyıcı hayvanların tespitinde genellikle serolojik yöntemlere başvurulur. Aralarındaki morfolojik ve biyolojik benzerliklere ek olarak *A. ovis ve A. marginale* arasında serolojik testlerde de tam bir çapraz reaktivite mevcuttur. Bu nedenle *A. marginale*'nin serolojik teşhisinde kullanılan ticari tanı gereçleri *A. ovis*'in indirekt tanısında da kullanılmaktadır. Anaplazmozisin serolojik teşhisinde uzun yıllar kullanılmış olan Komplement Fikzasyon testi, kullanılan antijenin eritrositlerle kontamine olmasından dolayı serolojik yoklamada anti-eritrosit antikorlarını da tespit etmesi ve dolayısıyla yanlış pozitif sonuç vermesi nedeniyle, daha duyarlı ve özgül testlerin geliştirilmesi yoluna gidilmiştir. Anaplazmozisin teşhisinde kullanılmak üzere 1990'lı yıllarda *A. marginale*'nin yüzeyinde bulunan ve antijenik özellik taşıyan 19 kDa'luk bir membran proteini belirlenmiştir (Tebele ve ark 1991, Visser ve ark 1992). Majör yüzey protein-5 (msp5) olarak adlandırılan bu protein ve bu proteine özel monoklonal antikor ANAF16C1 Kompetitif ELISA metodunda birlikte kullanıldığında *A. marginale, A. centrale* ve *A. ovis* ile enfekte sığır, koyun ve keçilerin teşhis edilebileceği gösterilmiş (Visser ve ark 1992) ve günümüze kadar sığırlarda anaplazmozisin teşhisinde yaygın olarak kullanılmıştır.

Anaplasma ovis'in epidemiyolojisi ile ilgili araştırmalar çok sayıda hayvanı taramaya elverişli ve pratik bir tanı tekniğinin eksikliğinden dolayı yeterince yapılamamıştır. Önceleri *A. marginale*'nin teşhisi amacıyla geliştirilen Komplement Fikzasyon (KF) ve İndirekt Fluoresan Antikor (IFA) metotları, *A. ovis* için uyarlanmış, ancak pratikte bazı kısıtlamalara sahip olmaları nedeniyle yaygın olarak kullanılamamıştır (Scoles ve ark 2008). Anaplazmozisin serolojik teşhisinde güvenilir ve pratik olarak kullanılabilen testler 1990'lı yıllarda geliştirilmeye çalışılmış ve *A. marginale*'nin yüzey proteinlerinden biri olan msp5 antijeninin epitopu için spesifik cELISA (Knowles ve ark 1996), sığırlarda *Anaplasma* enfeksiyonunun tespiti için lisanslanmıştır. Bu test keçilerde *A. ovis*'in teşhisinde onaylanmadan kullanılmışsa da (Ndung'u ve ark 1995), evcil koyun ve yabani ruminantlarda kullanımının onaylanması gerektiği düşünülerek bir çalışma

planlanmıştır (Scoles ve ark 2008). Msp5 temeline dayanan cELISA'nın evcil koyun ve yabani ruminantlarda *Anaplasma* enfeksiyonunun teşhisinde kullanımının uygunluğunu ve yararlılığını belirlemek amacıyla yapılan çalışmada, *A. ovis* yönünden pozitif ve negatif oldukları PZR ve IFA ile tespit edilen koyun serumları, cELISA'da iki farklı uygulamaya tabi tutulmuş; birincisinde serumlar ticari kit içerisinde yer alan tüm reaktifler kullanılarak, ikincisinde ise kit içindeki sığır negatif kontrol serum yerine koyun negatif kontrol serumu kullanılarak prosedüre uygun biçimde test edilmiştir. Çalışmanın sonuçları bu ticari kitin evcil koyunlarda *A. ovis* enfeksiyonunun teşhisinde güvenilir biçimde kullanılabileceğini göstermiştir. Kitteki negatif sığır kontrol serumu yerine negatif koyun kontrol serumu kullanmanın da belirgin bir avantajı olmadığı görülmüştür (Scoles ve ark 2008). Değişik ülkelerde koyunlarda *A. ovis* antikorlarını tespit etmek için ticari cELISA kullanılmaktadır (de la Fuente ve ark 2005, Hornok ve ark 2007, Torina ve ark 2007, Torina ve ark 2008).

Anaplasma türleri içerisinde üzerinde en çok çalışma yapılan ve bundan dolayı birçok özelliği belirlenmiş olan, hatta diğer türlerin morfolojik, biyolojik ve genetik özellikleri araştırılırken kıstas olarak değerlendirilen tür, sığırlarda hemolitik anemiye neden olan *A. marginale*'dir. *A. marginale* dünya geneline yayılmış bir türdür. Çeşitli majör yüzey proteinlerine sahiptir. Msp1a, msp1b, msp2, msp3, msp4 ve msp5 olmak üzere 6 majör yüzey proteini bulunur. Bu proteinler nötralize eden antikorlar tarafından tanınır ve patojenin membranında önemli işlevleri yerine getiren güçlü bir moleküller arası bağlantıya sahiptir. Bu proteinleri kodlayan genler incelendiğinde, bu genlerin protein ürünlerinin değişken bir polimorfizme sahip oldukları gösterilmiştir. Onlar genomda tek kopya gen tarafından temsil edilebilir veya multigenic ailelerin parçasını oluşturuyor olabilirler. Msp5 geni genomda tek kopya olarak temsil edilmekte olup tüm *Anaplasma* türleri ve *A. marginale*'nin farklı suşları arasında yüksek oranda korunmuştur. Bu proteinlerden msp2 ve msp5 epitopları *A. marginale, A. centrale* ve *A. ovis*'de korunur. *A. marginale*'nin msp2, msp3 ve msp5 genleri *A. ovis*'in genomunda da yer alır. Yüzey proteinleri mikroorganizmaları belirleyen bir araç olarak kullanılmalarının yanı sıra, bağışıklığı aktive eden antijenler olarak da kullanılırlar. *A. marginale*'nin msp5 yüzey proteini antijeniktir ve türün değişik izolatları arasında son derece korunmuştur. Anti-msp5 antikorları enfeksiyonun hem akut hem de kronik fazında bulunur. Bu nedenle bu antijen ve antijene spesifik monoklonal antikor kullanılarak geliştirilmiş olan

kompetitif ELISA, anaplazmozisin teşhisinde kullanılan son derece duyarlı ve özgül bir testtir (Kocan ve ark 2002, Dumler ve ark 2005a, Corona ve Martinez 2009, Corona ve ark 2009).

Kene hummasının teşhisi, enfeksiyonun akut döneminde perifer kandan veya buffy-coat tabakasından hazırlanan sürme frotilerde granülosit ve monositlerdeki intrasitoplazmik inklüzyonların görülmesi ile yapılır. Muayenesi sırasında üçten fazla morulanın görülmesi hastalığın tanısını kuvvetlendirir, ancak inklüzyonlar geçici olduğu için nadiren görülürler (Kaya 2007). Bu nedenle Giemsa ile boyanmış kan yayma preparatlarında etken tespiti subklinik durumlarda yeterli değildir. Bunun için hem klinik hem de subklinik enfeksiyonların kesin teşhisi, PZR ile kanda spesifik DNA tespitine dayanır. Ayrıca rutin tanı için pratik olmamakla birlikte enfekte hayvandan alınan kanın duyarlı hayvanlarda seri pasajlarının yapılması ile de kesin teşhis mümkündür. Fakat bu test modelleri sınırlı sayıdaki laboratuarlarda bulunur. Bu nedenlerden dolayı serolojik metotlar anaplazmozisin teşhisinde en yaygın kullanım alanına sahiptir. KF, IFA, İmmünoelektroforez ve ELISA yöntemleri en çok kullanılan serolojik teşhis metotlarındandır. IFA testi ise bu metotlar içinde en çok kullanılanıdır (Dumler ve ark 2005a, Woldehiwet 2006, Bakken ve Dumler 2008, Woldehiwet 2010).

Değişik ülkelerde koyunlarda *A. phagocytophilum* antikorlarını tespit etmek için IFA test kiti yaygın olarak kullanılmıştır (de la Fuente ve ark 2005, Lillini ve ark 2006, Torina ve ark 2007, Torina ve ark 2008).

Yapılan bir araştırmada, *A. phagocytophilum* ile *A. marginale* arasında çapraz reaksiyon olduğu bildirilmiştir (Dreher ve ark 2005). Sığırlarda anaplazmozisin teşhisinde kullanılan cELISA testinde *A. phagocytophilum*'a spesifik antikorların da tespit edilebildiği, dolayısıyla monoklonal antikor ANAF16C1 tarafından tanınan epitopun sadece *A. marginale* türüne özel olmadığı ifade edilmiştir. Bu durumun sığır gibi her iki etkene de duyarlı olan hayvanlar için önemli olduğu, cELISA ile elde edilen sonuçların dikkatli yorumlanması gerektiği bildirilmiştir (Dreher ve ark 2005). Ancak daha sonra yapılan bir araştırmada (Strik ve ark 2007), çapraz reaksiyonun indirekt ELISA formatında gerçekleştiği, cELISA formatında ise böyle bir problemin olmadığı gösterilmiştir. Eğer her iki organizmanın rekombinant msp5 proteinleri indirekt ELISA formatında antijen olarak kullanılırsa *A. phagocytophilum*

ile *A. marginale* enfeksiyonları arasında serolojik ayırımın yapılamayacağı, cELISA formatında kullanıldığında ise *A. marginale* enfeksiyonları ile *A. phagocytophilum* enfeksiyonlarının ayırımının yapılabileceği ifade edilmiştir (Strik ve ark 2007).

1.9. Anaplazmozisin Tedavisi, Hastalığa Karşı Korunma Yolları ve Hastalığın Kontrolü

Anaplazmozisten kaynaklanan akut enfeksiyonların tedavisinde yaygın olarak kullanılan ilaçlar; tetrasiklinler (tetracycline hydrochloride, chlortetracycline, oxytetracycline ve doxycycline), gloxazone ve imidocarb dipropionatdır. Bu ilaçlar özellikle enfeksiyonun başlangıç aşamasında, klinik semptomlar henüz şiddetlenmeden kullanıldıklarında yüksek düzeyde etkili olmaktadır (Karatepe ve Karatepe 2013). Oksitetrasiklinin 10 mg/kg'lık dozu kas içi veya damar içi yolla 2-3 gün, ya da kas içi 12 saat aralıkla ikiye bölünerek 4-5 gün süreyle uygulandığı gibi 20 mg/kg'lık dozu tek bir seferde kas içi de verilebilmektedir (Stoltsz 2004). Oksitetrasiklin damar içi uygulamalarda serum ile sulandırılarak verilmelidir. Kas içi uygulamalarında kaslarda yangıya neden olmamak için her enjeksiyon yerine 10 ml'den fazla ilaç yapılmamalıdır (Richey ve Palmer 1986, Hoşgör 2011). Klortetrasiklin 1,5 mg/kg dozda oral yolla, babeziyoz tedavisinde kullanılan imidocarb dipropionat da 1,2-2,4 mg/kg dozda derialtı yolla kullanılabilmektedir (Eren ve Karagenç 2010). Kene hummalı hayvanlarda tetrasiklin intoleransı varsa florokinolon (fluoroquinolone) antibiyotik ve rifampin uygulanabilir (Stuen ve Longbottom 2011).

Enfeksiyonun destekleyici tedavisinde ise hipoksiye karşı kan nakli yapılması, dehidrasyona karşı sıvı elektrolit tedavisi uygulanması ve hayvanların temiz ve havadar bir yerde barındırılması önerilmektedir (Karatepe ve Karatepe 2013). Anemik hayvanlar hareket ettirilmemeli, eritrosit yapımını hızlandırmak için kan yapıcı ilaçlar (B12 vitamini, demir preparatları) uygulanmalı, hayvanların önüne ad libitum su ve yiyecek konulmalı, koçlar koç katımından önce dinlendirilmelidir (Stoltsz 2004).

Anaplasma phagocytophilum ve *A. ovis'in* yol açtığı hastalıkların kontrolü için en etkili metot aşı uygulamaktır. Ancak hem *A. phagocytophilum* (Woldehiwet 2006, Woldehiwet 2010, Stuen ve Longbottom 2011, Stuen ve ark 2013a, Stuen ve

ark 2015) hem de *A. ovis* (Stoltsz 2004, Stuen ve Longbottom 2011) enfeksiyonlarına karşı kullanılan bir aşı bulunmamaktadır.

Anaplazmozisin kontrolünde uygulanan stratejiler kene sezonunda otlaklara çıkan koyun ve sığırların kene enfestasyonuna karşı akarisidlerle ilaçlanması ve otlaklara çıkarılmadan önce profilaksi amacıyla uzun etkili tetrasiklin antibiyotik kullanımı temeline dayanır (Woldehiwet 2006, Woldehiwet 2010, Stuen ve Longbottom 2011, Stuen ve ark 2013a, Stuen ve ark 2015).

Kene mücadelesinde banyo, sprey, dökme, damlatma, serpme ya da enjeksiyon tarzında kullanılan akarisitler vektör popülasyonunu azaltmakta ve anaplazmozisin görülme sıklığını düşürmektedir. Özellikle banyo yönteminde akarasitleri uygularken sürüde bulunan tüm koyun ve keçilerin ilaca maruz kaldığından emin olunmalıdır (Richey ve Palmer 1986, Hoşgör 2011). Akarisitlerin uzun süre kullanımı kenelerde direnç gelişmesine yol açmaktadır. Ayrıca hayvansal ürünlerde ve çevrede kalıntı bırakmaları bu ilaçların dezavantajlarıdır (Richey ve Palmer 1986, Stuen ve ark 2012, Stuen ve ark 2013a, Stuen ve ark 2015). Kenelere karşı aşı uygulaması da yapılabilmektedir. Kene aşılarının kullanımı akarisit ilaç kullanımı ile karşılaştırıldığında, aşıların maliyeti fazladır. Ancak aşıların çevre dostu olması uygulama alanının artmasını sağlamaktadır (Stuen ve ark 2013a).

Anaplazmozisin kontrolünde yapılan uygulamalardan bir diğeri de kan testleri yapılarak sağlıklı ve taşıyıcı hayvanların birbirlerinden ayrılmasıdır. Tedavi sonrası taşıyıcı hayvanların hastalığı atlatıp atlatmadığına serolojik testlerle bakılmaktadır. Yapılan testlerde pozitif hayvan tespit edilirse tedavi başarısız kabul edilerek hayvanlar zaman içinde sürüden çıkarılmaktadır (Richey ve Palmer 1986).

Konya ve Karaman yöresinde küçük ruminantların kış ayları hariç yılın diğer aylarında genellikle otlaklarda yayılması ve sıklıkla kene enfestasyonuna maruz kalmaları dolayısıyla *A. ovis* ve *A. phagocytophilum* enfeksiyonlarının olması kuvvetle muhtemeldir. *A. ovis* enfeksiyonunun genellikle subklinik seyretmesi, *A. phagocytophilum* enfeksiyonunun ise çoğunlukla sekonder enfeksiyonlara zemin hazırlamasına bağlı olarak sekonder etmenlerin (abortus, enterotoksemi vs.) ön plana çıkması nedeniyle bu iki etkenden kaynaklanan enfeksiyonlar fark edilememiş veya yeterince araştırılamamıştır. Türkiye'de koyun ve keçilerde anaplazmozisin

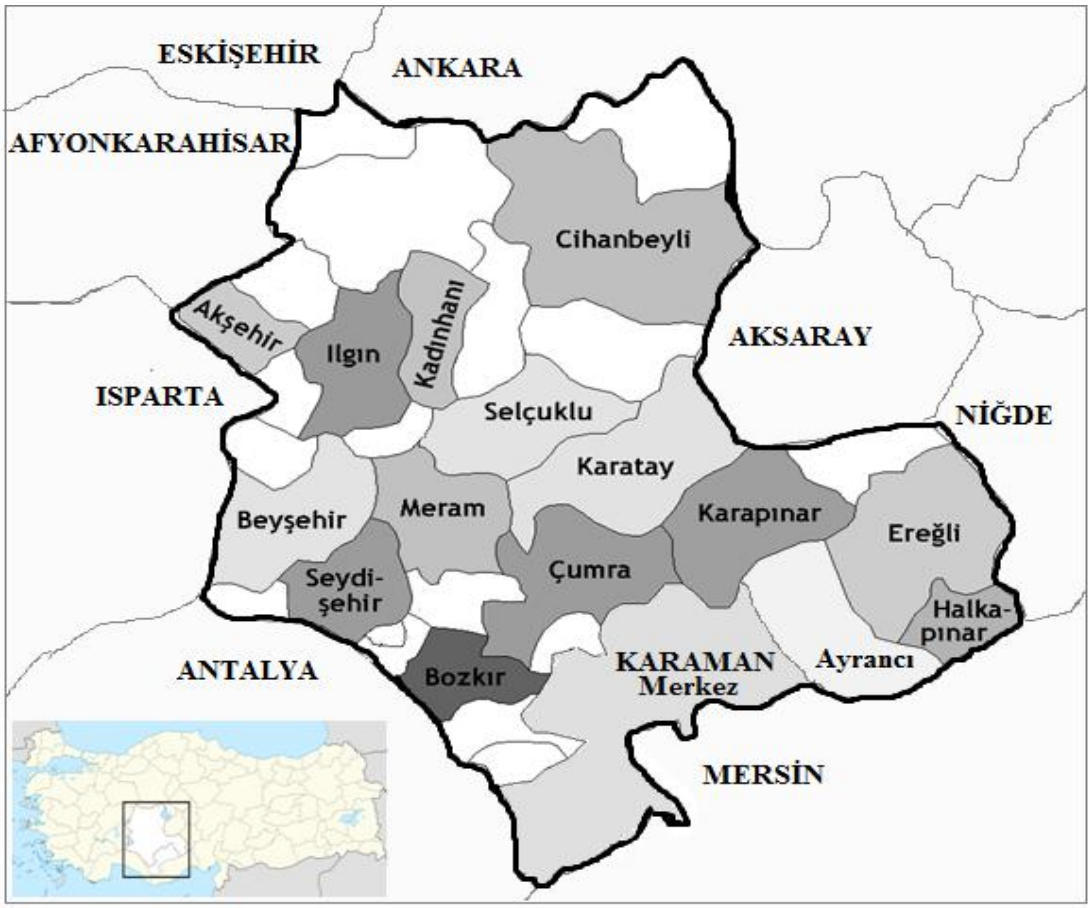
epidemiyolojisi ile ilgili eksikliği giderecek çalışmaların yapılması gereklidir. Bu çalışma Konya ve Karaman yöresinde koyun ve keçilerde anaplazmozisin yaygınlığını belirlemek amacıyla planlanmıştır.

2. GEREÇ VE YÖNTEM

2.1. Çalışma Merkezlerinin Seçimi

Coğrafik olarak 36º 41' ve 39º 16' kuzey enlemleri ile 31º 14' ve 34º 26' doğu boylamları arasında yer alan Konya ilinin ortalama yükseltisi 1016 m'dir. Kuzeyden Eskişehir ve Ankara, batıdan Isparta, kuzeybatıdan Afyonkarahisar, güneyden Mersin, Karaman ve Antalya, doğudan Niğde ve Aksaray illeri ile çevrilidir. Karaman ili 37° 11' kuzey enlemleri, 33° 15' doğu boylamları arasında İç Anadolu bölgesinin güneyinde yer alır. Bu ilin kuzeyinde Konya, güneyinde Mersin, doğusunda Ereğli, güneydoğusunda Silifke, batısında Antalya yer alır. Deniz seviyesinden yüksekliği 1033 metredir.

Bu çalışmada Konya yöresini temsil edecek sayıda materyal almak için yörenin merkezinde, doğusunda, batısında, kuzeyinde ve güneyinde bulunan ilçeler tercih edilmiştir. Konya ilinden Karatay, Meram, Selçuklu, Akşehir, Beyşehir, Bozkır, Cihanbeyli, Çumra, Ereğli, Halkapınar, Ilgın, Kadınhanı, Karapınar ve Seydişehir, Karaman ilinden ise Karaman Merkez ve Ayrancı ilçeleri seçilmiştir. Çalışma merkezlerinin Konya ve Karaman ili içerisindeki yerleşimi Resim 2.1'de gösterilmektedir.



Şekil 2.1. Çalışma merkezlerinin Konya ve Karaman ili içerisindeki yerleşimi (Konyailçeleri 2016).

2.1.1. Örnek Toplama

Bu çalışmaya başlamadan önce Selçuk Üniversitesi Veteriner Fakültesi Etik Kurul (SÜVFEK) Başkanlığından (Toplantı Tarihi: 07.04.2010, Toplantı Sayısı: 2010/07, Karar Sayısı: 2010/034) etik kurul onayı alınmış ve örnek toplama işlemi Mayıs 2010-Temmuz 2011 tarihleri arasında Selçuk Üniversitesi Veteriner Fakültesi Etik Kurul (SÜVFEK) yönergesinde ifade edilen kurallara uygun olarak yapılmıştır. Bu çalışmanın materyalini meraya çıkmış ve rastgele seçilmiş toplam 1235 küçük ruminanttan alınan kan örnekleri oluşturmuştur. 16 farklı bölgede, farklı yaş gruplarına ait (< 6 ay, 6 ay-1 yaş arası, 1-3 yaş arası ve > 3 yaş) 985 koyun ve 250 keçinin her birinin kulak ucundan kan alınarak birer adet sürme kan frotisi yapılmıştır. Ayrıca her hayvanın vena jugularisinden hem antikoagulantlı hem de antikoagulantsız yaklaşık 10'ar ml kan alınmıştır.

2.2. Laboratuar Çalışmaları

Yapılan çalışmada incelemeye tabi tutulan hayvanlar öncelikle klinik görünümleri dikkate alınarak yüksek ateş, zayıflık, iştahsızlık gibi semptomlar yönüyle incelenmiştir. Ardından da her bir hayvanın kulak ucundan bir damla kan alınarak sürme frotiler (1235 adet) hazırlanmış ve daha sonra bu frotiler Giemsa yöntemiyle boyanmıştır.

Anaplasma ovis antikorlarının tespiti için yapılacak olan cELISA testinde toplam 820 adet hayvana (573 koyun, 247 keçi) ait kan serumu incelenmiştir. Kompetitif ELISA testinde mikroskobik muayene sonucu frotilerde *A. ovis* organizmaları tespit edilen hayvanların tamamına ait serumlar (123) incelenirken, mikroskobik muayenede negatif olarak belirlenen hayvanlara ait serumlar örnekleme yoluyla seçilerek cELISA testine tabi tutulmuştur. cELISA için ticari kit (*Anaplasma* Antibody Test Kit, cELISA/ VMRD, Inc. Pullman, WA, USA) kulanılmıştır.

Anaplasma phagocytophilum antikorlarının tespiti için yapılacak olan IFA testinde ise toplam 832 hayvana (585 koyun, 247 keçi) ait kan serumu incelenmiştir. Mikroskobik muayenede hayvanların hiç birinde *A. phagocytophilum* organizmalarına rastlanmamıştır. IFA testinde incelenecek olan serumlar yine toplamda 1235 olan küçük ruminanta ait serumlar içinden örnekleme yoluyla seçilmiştir. IFA testinde *A. phagocytophilum* organizmaları ile kaplı olan ve ticari olarak temin edilen (VMRD, Inc. Pullman, WA, USA) preparatlar antijen olarak kullanılmıştır.

Antikoagulantlı ve antikoagulantsız kan 2100 rpm devirde 10 dk santrifüj edildikten sonra kanın şekilli elemanları serum ve plazmadan ayrılmıştır. Antikoagulantlı kanın santrifüjünden sonra plazma ve eritrosit katmanı arasında beyaz çizgi halinde görünen buffy coat katmanından enjektörle kan çekilerek bu kısımdan da sürme frotiler hazırlanmıştır. Santrifüj işleminden sonra porsiyonlanan serumlar IFA ve cELISA testinde kullanılıncaya kadar -20°C derin dondurucuya kaldırılmıştır.

2.3. Mikroskobik Muayene

2.3.1. Mikroskobik Muayenede Kullanılan Ekipmanlar

- Santrifüj (Hettich, Universal 320R, Zenrifugen, Germany)
- Derin dondurucu (-20ºC, Arçelik)
- Buzdolabı (+4ºC, Arçelik)
- Işık mikroskobu (Olympus BX 50)

2.3.2. Mikroskobik Muayenede Kullanılan Kimyasallar

- Giemsa solüsyonu (Merck)
- Metanol (Merck)
- Distile su
- Immersiyon yağı (Merck)

2.3.3. Mikroskobik Muayenenin Yapılışı

İncelenen her bir koyun ve keçinin kulak ucundan yapılan yayma frotiler havada kurutulduktan sonra metanolle 5 dk tespit edilmiş, %10'luk Giemsa solüsyonunda (1 hacim Giemsa/ 9 hacim distile su) 45 dk süreyle boyanmış ve çeşme suyu ile yıkama işleminden sonra preparatların kuruması sağlanmıştır. Daha sonra *Anaplasma* türlerini teşhis etmek amacıyla boyalı preparatlar üzerine immersiyon yağı damlatılarak ışık mikroskobunun 100X objektifi (immersiyon objektif) kullanılarak incelenmiştir.

Antikoagulantlı kanlar laboratuara getirildikten sonra oda ısısında 2100 rpm devirde 10 dk santrifüj edilerek kanın eritrosit ve buffy coat tabakası birbirinden ayrılıp her biri ayrı ependorf tüplere aktarılmıştır. Buffy coat tabakasından da ince yayma frotiler hazırlanarak, aynı kan yayma preparatlarına uygulandığı gibi boyalı preparatlar elde edilmiş ve bu preparatlar *A. phagocytophilum* yönünden mikroskopta 100X objektif altında incelenmiştir.

2.4. Serolojik Testler

Antikoagulantsız kanlar bir gece laboratuarda oda ısısında bekletilmiştir. Daha sonra örnekler oda ısısında 2100 rpm devirde 10 dk santrifüj edilerek serumları

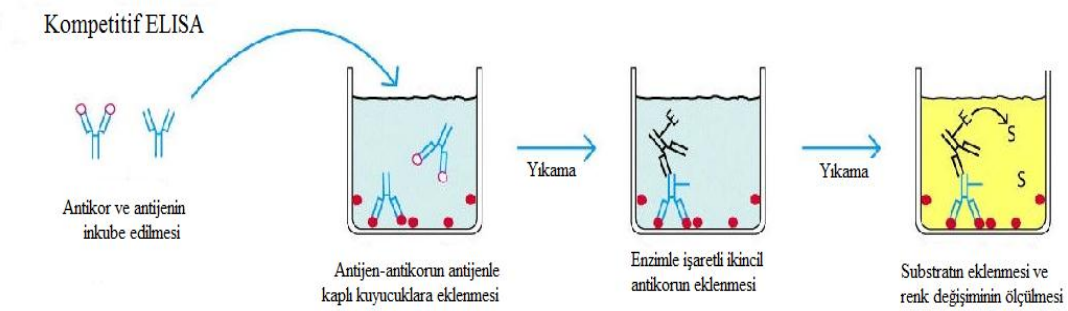
çıkarılmış ve 1,5 ml'lik ependorf tüplere paylaştırılmış, cELISA ve IFA testinde kullanılıncaya kadar -20 ºC'lik dipfrize yerleştirilmiştir.

2.4.1. Kompetitif ELISA Testi

ELISA yöntemi solid fazda (plaklarda) oluşturulan antijen-antikor kompleksinin üzerine önce enzim işaretli antiglobulinin, sonra substratın ilave edilmesi ile eğer örnekte antijen veya antikor varsa renk değişiminin gözlenmesi ve bu değişimin gözle veya bir spektrofotometre ile değerlendirilmesi esasına dayanmaktadır. Kimyasal bir olay olan renk oluşumu enzim aktivitesine bağlıdır (Ak 1997, Şeker 2005).

Antikor ölçümü için bilinen antijenler katı bir yüzeye (örneğin: polistren plaklara) bağlanır. Şüpheli serumun çeşitli seyreltileri ile inkübe edildikten sonra yıkanır. Yıkama sırasında antikora spesifik olarak bağlanan antijen hariç diğer antijenler atılır. Spesifik antikorlar antijenlerle non-kovalent bağlarla birleşir. Daha sonra konjugat eklenir. Konjugatın içerisindeki enzim ve spesifik ikinci antikor, antijen-antikor kompleksi ile birleşir. İnkübe edilir. Son olarak ortama substrat eklenir. Substrat enzim ile reaksiyona girerek ürün oluşturur ki bu da renk oluşumuna sebep olur. Enzim etkinliği, enzime ait substratın eklenmesi ve oluşan rengin bir spektrofotometrede okunması ile ölçülür. Bağlı antikor miktarı enzim etkinliği ile orantılıdır (Toprak 2007).

Kompetitif ELISA yönteminin prensibi antijen antikor reaksiyonuna dayanır. Burada işaretli antijenle işaretsiz antijen antikorla reaksiyona girmek için yarışırlar. İşaretsiz antijen tayin etmek istediğimiz maddedir. İşaretli antijenin hazırlanmasında işaretleyici olarak enzim kullanılır. cELISA ile işaretli antikorlar (sekonder antikor) kullanılarak da şüpheli serumda antikor aramak mümkündür. Reaksiyonun tamamlanmasından sonra ayırma işlemi yapılır ve ortama substrat ilave edilerek fotometrik yolla enzim aktivitesi ölçülür. Belirgin renk değişimi, primer antikorların engellendiğini veya hiç olmadığını, dolayısıyla şüpheli serumda etkene ait antikorun bulunmadığını gösterir. Primer antikorların antijenlere bağlanmasının engellenmesinden kaynaklanan zayıf renk değişimi ise şüpheli serumda etkene ait antikor varlığını gösterir (Ak 1997, Kurt 2005).



Şekil 2.2. Kompetitif ELISA testinin yapılışı (Laboratoryinfo 2016).

Kompetitif ELISA testinde kullanılan malzemeler

a. ELISA okuyucusu (Rayto RT 2100C)
b. 96 kuyucuklu *Anaplasma* antijen kaplı pleytler ile Coated Adsorption/ Transfer pleytleri
c. ELISA testinde kullanılan kontrol maddeleri: Pozitif ve negatif kontrol serumu
d. Stok solüsyonlar ve tamponlar:
    i. 100X Antikor-Peroksidaz konjugat (peroksidaz conjugated anti-sheep IgG, Sigma)
    ii. Konjugat sulandırma solüsyonu
    iii. 10X Konsantre yıkama solüsyonu
    iv. Substrat solüsyonu
    v. Stop solüsyonu
e. Test için gerekli diğer malzemeler: Tek kanallı ve çok kanallı mikropipetler, tek kullanımlık pipet uçları, alüminyum folyo, kağıt havlu testin uygulanması sırasında kullanılan diğer malzemelerdendir.

Kompetitif ELISA testinin uygulanması

İşlenecek olan serumlar bir gün önceden derin dondurucudan (-20 ºC) çıkarılmış ve buzdolabına (+4ºC) konulmuştur. ELISA test kitleri teste başlamadan 30 dk önce buzdolabından (+4ºC) çıkarılmış ve oda ısısında bekletilmiştir. Test sonucunun kaydedileceği çizelgeye (setup record), pozitif ve negatif kontrol serumlar ile test edilecek her bir serumun numarası kayıt edilmiştir.

Transfer pleytinin ilk iki kuyucuğuna pozitif kontrol serum, sonraki üç kuyucuğuna ise negatif kontrol serumlardan 70 µl damlatılmıştır. Geriye kalan her

bir kuyucuğa ise işlenecek serumlardan 70 µl damlatılmıştır. Pleytler oda ısısında (21-25 ºC) 30 dk inkübasyona bırakılmıştır. Daha sonra çok kanallı mikropipetle, transfer pleytinin her bir kuyucuğundan 50 µl serum alınarak antigen kaplı pleytin kuyucuklarına damlatılmış ve pleyt oda ısısında (21-25 ºC) 1 saat bekletilmiştir.

Konsantre yıkama solüsyonu distile su ile 1/10 oranında sulandırılmıştır. 1 saatlik inkübasyondan sonra çok kanallı mikropipetlerle her kuyucuğa 1. yıkama için 200 µl yıkama solüsyonu konulmuştur. Pleyt ters çevrilerek içerik lavaboya boşaltılmış ve temiz bir kağıt havlu üzerine her seferinde farklı bölgeye gelecek şekilde dört kez sertçe çarpılarak içeriğin tamamen boşalması sağlanmıştır. Yıkama işlemi bu şekilde toplam üç kez yapılmıştır. Ancak 2. ve 3. yıkamada her kuyucuğa konulan yıkama solüsyonunun miktarı 300 µl olarak ayarlanmıştır.

Yıkama işlemi bittikten sonra peroksidaz enzimiyle işaretli konjugat, konjugat sulandırma solüsyonu ile 1/100 oranında sulandırılmış ve her kuyucuğa 50 µl damlatılarak 20 dk oda ısısında karanlıkta bekletilmiştir. Bu sürenin sonunda konjugat dökülerek dört kez yıkama işlemi yapılmıştır.

Yıkama işleminden sonra her kuyucuğa 50 µl substrat damlatılmıştır. Pleytin üzeri alüminyum folyo ile kapatılmış ve 20 dk oda ısısında bekletilmiştir. Substrat bir önceki test aşamasında kuyucuklara eklenmiş olan konjugata bağlı enzim tarafından hidrolize edildiğinde renk açığa çıkmaktadır. Bu sürenin sonunda reaksiyonu sonlandırmak için her kuyucuğa 50 µl stop solüsyonu ilave edilmiş ve kuyucuklar ELISA okuyucusunda 620 nm dalga boyunda okutularak her bir örneğin absorbans değeri kaydedilmiştir.

Sonuçlar O.D. (optik dansite = absorbans değeri)'ye göre pozitif veya negatif olarak değerlendirilmiştir. Test edilen negatif kontrol serumlarının absorbans değerlerinin aritmetik ortalaması hesaplanmıştır. Ortalama negatif kontrol O.D.'sinin 0,40 ile 2,10 arasında olması testin performansının iyi olduğunun göstergesidir. Testin performansı açısından pozitif kontrol örneklerinin inhibisyon yüzdesi (% I) ise %30 ve üzeri olmalıdır.

İnhibisyon yüzdesinin (% I) hesaplanması:

$$\% I = 100 - \left[\frac{\text{(Serum O.D. x100)}}{\text{(Ortalama negatif kontrol O.D.)}} \right]$$

Sonuçların değerlendirilmesinde inhibisyon yüzdesi %30 ve üzeri olan serumlar pozitif (+), %30'dan düşük olanlar ise negatif (-) olarak kabul edilmiştir.

2.4.2. Indirekt Fluoresan Antikor Testi

Indirekt Fluoresan Antikor testi, seri sulandırmaları yapılmış şüpheli serumların daha önceden hazırlanmış antijen lamlarının üzerine damlatıldıktan sonra 37°C'de inkübasyona bırakılması, ardından yıkama işleminin yapılması, daha sonra antijen-antikor reaksiyonunun meydana gelip gelmediğini anlamak için fluoresceine isothiocyanate ile işaretli sekonder antikorların (anti-globulin) damlatılması, tekrar 37°C'de 30 dakika inkübasyon ve yeniden yıkama aşamasından sonra fluoresan mikroskop altında reaksiyonun gösterilmesi aşamalarından oluşur. Fluoresan veren bir madde olan fluoresceine isothiocyanate yardımıyla spesifik antikorlar görülür hale getirilmektedir. Spesifik olmayan fluoresan veya yeşil ışığı maskelemek için Evans blue gibi karşıt boyama yöntemlerinden yararlanılmaktadır. Testin değerlendirilmesi fluoresan mikroskobu ile yapılmaktadır. Genellikle parazitin çeperinde veya çekirdeğinde yeşil-sarı renkteki fluoresan ışığın görülmesi pozitif, parazitlerin kırmızı renkte görünmesi ise negatif olarak değerlendirilir (Özcel ve ark 1997).

Testin sağlıklı değerlendirilebilmesi için yapılan incelemelerin her serisinde antikor titresi bilinen pozitif ve negatif referans serum, konjuge ve çok sayıda kontrol kullanılmasının gerekli olduğu bildirilmiştir.

Fluoresan mikroskopta testin değerlendirilmesi sırasında parazitleri daha geniş bir alanda değerlendirmek için mümkün olan en küçük objektiften yararlanılır ve gözü kamaştıracak kadar şiddetli aydınlatmalardan kaçınılır. Lam üzerinde şüpheli serum örneklerinin incelendiği her kuyucuk, kontrol örneklerinin bulunduğu kuyucuklar ile karşılaştırılarak değerlendirilir. Bazı preparatlara, özellikle kontrol lamlarına birçok kez bakma ihtiyacının doğması nedeniyle, lamların bir lam taşıyıcı üzerine belirli bir sıra ile dizilmesi okuyucuya avantaj sağlar (Özcel ve ark 1997).

IFA testinde kullanılan malzemeler

a. Fluoresan mikroskop (Olympus BX51)
b. Antijen lamları (Ticari multitest slaytlar /12 well, VMRD, Inc. Pullman, WA, USA)
c. Pozitif ve negatif kontrol serumları
d. Tampon solüsyonlar: Bu araştırmada serum sulandırmaları ticari PBS tabletleriyle hazırlanan tamponla yapılmıştır. Test prosedürü sırasındaki yıkamalarda kullanılan PBS tampon solüsyonu ise aşağıda Çizelge 2.1'de belirtildiği gibi hazırlanmıştır.

Çizelge 2.1. Fosfat tampon solüsyonunun (PBS) hazırlanması

PBS (pH 7,4)	
Malzeme	**Miktar**
NaCl	80 g
Na_2HPO_4 X_{12} H_2O	29 g
KH_2PO_4	2 g
KCI	2 g
Distile su	1 lt

e. Kaplama solüsyonu (Gliserin tampon): Dokuz hacim saf gliserin içine bir hacim PBS (pH 7,4) karıştırılarak hazırlanan tampon fluoresan mikroskopta inceleme öncesi preparatlar üzerine damlatılarak üzeri lamelle kapatılmıştır.
f. Flouresans Konjuge (Konjugat): Fluorescein isothiocyonate (FITC)-conjugated anti-sheep IgG (Sigma F-7634) konjugatı kullanılmıştır.
g. Testte kullanılan diğer malzemeler: İnkübasyon işlemlerinde yararlanılan 37 ºC etüv, nemli ortam için kullanılacak kapaklı küvetler, şale, lam taşıyıcıları, pipetler, serum titrelerinin yapılacağı sulandırma tüpleri veya mikropleytler, çalkalayıcı, vortex ve manyetik karıştırıcı IFA uygulamaları sırasında kullanılmıştır.

IFA testinin uygulanması

Test edilecek serumlar bir gün önceden derin dondurucudan çıkarılmış ve buzdolabına (+4 ºC) konulmuştur. Antijen preparatları teste başlamadan 30 dk önce buzdolabından (+4 ºC) çıkarılmış ve oda ısısında bekletilmiştir. İncelenecek serumların her biri usulüne uygun şekilde mikrotiter pleytlerde PBS ile 1/200 oranında sulandırılmıştır.

Antijen preparatları numaralandırılarak rutubetli ortama konulmuş (içine süzgeç kâğıdı serilerek ve üzerine distile su dökülerek nemlendirilen kapaklı bir küvet), sonra sulandırılmış serumlardan antijen preparatlarındaki kuyucuklara 10'ar µl damlatılmıştır. Rutubetli ortam küvetinin kapağı kapatılıp 37 ºC etüvde 30 dk inkubasyona bırakılmıştır. Bu sürenin sonunda preparatlar PBS ile 5'er dk süreyle bir defa elde, iki defa manyetik karıştırıcıda yıkanmıştır.

Preparatlar yeniden küvet içine dizilmiş, her kuyucuğa enzim işaretli konjugattan (FITC-conjugated anti-sheep IgG konjugatı) birer damla damlatılmış ve preparatlar 37 ºC etüvde tekrar 30 dk bekletilmişlerdir. Preparatlar PBS ile 5'er dk süreyle bir defa elde, iki defa manyetik karıştırıcıda tekrar yıkanmıştır. Daha sonra her bir preparatın üzerine 2-3 damla gliserinli tampon damlatılarak üzerlerine lamel kapatılmıştır. Preparatlar karanlık odada fluoresan mikroskobun 40'lık neofluar objektifi ile incelenmiştir.

IFA testinde reaksiyonun değerlendirmesi aşağıda belirtildiği gibi yapılmıştır:

+++ : Mükemmel pozitiflik
++ : İyi pozitiflik
+ : Pozitiflik
- : Negatif (Fluoresan vermeyen)

Değerlendirmede kullanılan (+) değerler, fluoresan mikroskopta parlamanın gücüne ve netliğine göre semi kantitatif olarak belirlenmiştir.

2.5. İstatistiksel Analizler

Testlerin sonuçları arasındaki farklılıkların istatistiksel olarak önemi Fischer Exact testiyle incelenmiştir. Bu istatistiksel testler için GraphPad Instat Sürüm 3.10, GraphPad Software (SanDiago, Kalifornia, A.B.D) programından yararlanılmıştır.

3. BULGULAR

Bu araştırmada 16 farklı merkezden toplanan 1235 küçük ruminanta (985 koyunve 250 keçi) ait kan örneği *A. ovis* ve *A. phagocytophilum* etkenlerinin varlığı yönünden mikroskobik olarak incelenmiştir. Bu örneklerin 820'si (573 koyun ve 247 keçi) cELISA yöntemiyle *A. ovis* için, 832'si ise (585 koyun ve 247 keçi) IFA metoduyla *A. phagocytophilum* için spesifik antikorların varlığı yönünden serolojik olarak muayene edilmiştir. Koyun ve keçilerde mikroskobik muayene ve cELISA sonuçlarına göre *A. ovis*'in yerleşim yerlerindeki dağılımı Çizelge 3.1'de verilmiştir.

Çizelge 3.1'de görüleceği gibi araştırma süresince incelenen 985 koyunun 97'sinde (%9,8), 250 keçinin 26'sında (%10,4) *A. ovis*'e rastlanmıştır. 1235 hayvandan hazırlanan kan frotilerinin mikroskobik incelemesi sonucunda 123 (%10) frotide *A. ovis* saptanmıştır. Koyunlarda en yüksek pozitiflik %31,7 oranıyla Selçuklu ilçesinde görülmüş, bunu Meram (%30), Karaman il merkezi (%18,3), Halkapınar (%16,7), Çumra (%15) ve Ayrancı (%13,3) ilçeleri izlemiştir. En düşük pozitiflik ise Karatay (%1,7), Bozkır (%1,7) ve Karapınar ilçesinde (%1,7) belirlenmiştir. Keçilerde en yüksek pozitiflik %30 oranıyla Ayrancı ilçesinde tespit edilmiş, bunu Bozkır (%25), Karaman (%15) ve Meram (%15) ilçeleri izlemiştir. En düşük pozitiflik ise Akşehir'de (%5) tespit edilmiştir. Beyşehir, Kadınhanı, Karapınar ve Karatay ilçelerinde incelenen keçilerin hiç birinde mikroskobik bakıda *A. ovis* tespit edilememiştir. Ilgın'da muayene edilen koyunların frotilerinde de *A. ovis* saptanmamıştır. Çumra, Ilgın ve Seydişehir ilçelerinde ise keçilerden örnek alınamamıştır.

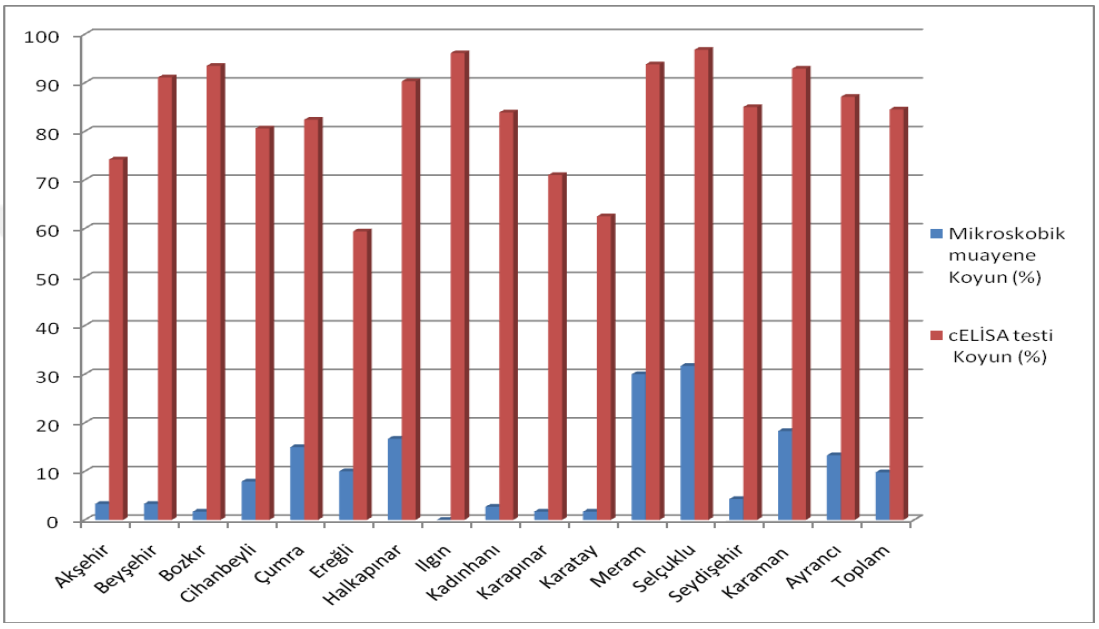
Çizelge 3.1'den anlaşılacağı gibi cELISA tekniği kullanılarak yapılan serolojik incelemelere göre, araştırma kapsamında değerlendiririlen koyunların %84,5'inde (484/573), keçilerin ise %53,4'ünde (132/247) *A. ovis*'e spesifik antikorlar saptanmıştır. Seropozitiflik oranı koyunlarda en düşük Ereğli'de (%59,4), en yüksek Selçuklu'da (%96,8) tespit edilirken, keçilerde en düşük oran Karapınar'da (%10), en yüksek oran Ayrancı'da (%95) belirlenmiştir.

Çizelge 3.1. Mikroskobik muayene ve cELISA sonuçlarına göre Konya ve Karaman yörelerindeki koyun ve keçilerde *A. ovis*'in dağılımı.

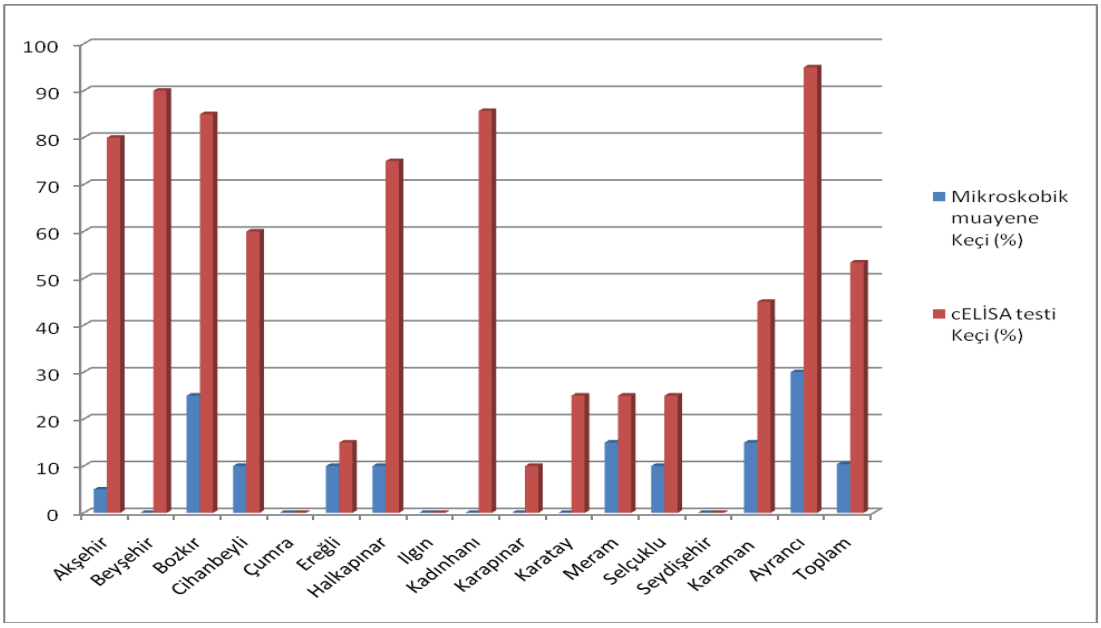
	Koyun				Keçi			
	Mikroskobik muayene		cELISA Testi		Mikroskobik muayene		cELISA Testi	
Yerleşim yeri	İncelenen hayvan sayısı	Pozitif hayvan sayısı (%)	İncelenen hayvan sayısı	Pozitif hayvan sayısı (%)	İncelenen hayvan sayısı	Pozitif hayvan sayısı (%)	İncelenen hayvan sayısı	Pozitif hayvan sayısı (%)
Akşehir	60	2 (3,3)	31	23 (74,2)	20	1 (5,0)	20	16 (80,0)
Beyşehir	60	2 (3,3)	45	41 (91,1)	23	0	20	18 (90,0)
Bozkır	60	1 (1,7)	31	29 (93,5)	20	5 (25,0)	20	17 (85,0)
Cihanbeyli	63	5 (7,9)	31	25 (80,6)	20	2 (10,0)	20	12 (60,0)
Çumra	60	9 (15,0)	51	42 (82,4)	0	0	0	0
Ereğli	60	6 (10,0)	32	19 (59,4)	20	2 (10,0)	20	3 (15,0)
Halkapınar	60	10 (16,7)	31	28 (90,3)	20	2 (10,0)	20	15 (75,0)
Ilgın	58	0	51	49 (96,1)	0	0	0	0
Kadınhanı	37	1 (2,7)	31	26 (83,9)	7	0	7	6 (85,7)
Karapınar	120	2 (1,7)	31	22 (71,0)	20	0 (0,0)	20	2 (10,0)
Karatay	60	1 (1,7)	32	20 (62,5)	20	0	20	5 (25,0)
Meram	60	18 (30,0)	32	30 (93,8)	20	3 (15,0)	20	5 (25,0)
Selçuklu	60	19 (31,7)	31	30 (96,8)	20	2 (10,0)	20	5 (25,0)
Seydişehir	47	2 (4,3)	40	34 (85,0)	0	0	0	0
Karaman	60	11 (18,3)	42	39 (92,9)	20	3 (15,0)	20	9 (45,0)
Ayrancı	60	8 (13,3)	31	27 (87,1)	20	6 (30,0)	20	19 (95,0)
TOPLAM	985	97 (9,8)	573	484 (84,5)	250	26 (10,4)	247	132 (53,4)

Konya ve Karaman yöresinde *A. ovis* enfeksiyonu yönünden muayene edilen koyun ve keçilerde serolojik ve mikroskobik muayene sonuçlarının yerleşim yerlerine göre karşılaştırmalı analizi Grafik 3.1, Grafik 3.2 ve Çizelge 3.2'de gösterilmiştir.

Grafik 3.1. *Anaplasma ovis* enfeksiyonu yönünden muayene edilen koyunlarda serolojik ve mikroskobik muayene sonuçlarının yerleşim yerlerine göre karşılaştırmalı analizi.



Grafik 3.2. *Anaplasma ovis* enfeksiyonu yönünden muayene edilen keçilerde serolojik ve mikroskobik muayene sonuçlarının yerleşim yerlerine göre karşılaştırmalı analizi.



Çizelge 3.2. *Anaplasma ovis*'in teşhisinde mikroskobik muayene ve cELISA testi sonuçlarının karşılaştırılması.

		cELISA		
		+	-	Toplam
Mikroskobik muayene	+	120(a)	3(b)	123 (%15)
	-	496(c)	201(d)	697 (%85)
	Toplam	616 (%75,1)	204 (%24,9)	820

573 koyun ve 247 keçiye ait toplam 820 adet serumun 616'sı (%75,1) *A. ovis*'e spesifik antikorlar yönünden pozitif olarak saptanmıştır. Mikroskobik muayenede pozitif olarak tespit edilen 123 örneğin 120'si cELISA yötemiyle de pozitif bulunmuştur. Mikroskobik muayenenin sensivitesi (duyarlılık) %19,48, cELISA testinin spesifitesi (özgüllük) %98,52 olarak hesaplanmıştır (Sensitivite: a/a+cX100; Spesifite: d/b+dX100).

Testlerin sonuçları arasındaki farklılıkların istatistiksel olarak önemliliği Fischer Exact testiyle incelenmiştir. Analizler sonucunda her iki testin sonuçları arasındaki fark önemli (P=0,0001) bulunmuştur.

Çalışmada saptanan pozitifliklerin cinsiyete göre dağılımları Çizelge 3.3'de verilmiştir.

Çizelge 3.3. Koyun ve keçilerde *Anaplasma ovis* enfeksiyonunun cinsiyete göre dağılımı.

	Koyun			Keçi		
Hayvanların cinsiyeti	İncelenen hayvan	Mikroskobik muayene pozitif (%)	cELISA pozitif (%)	İncelenen hayvan	Mikroskobik muayene pozitif (%)	cELISA pozitif (%)
Dişi	522	83 (15,9)	443 (84,9)	209	22 (10,5)	109 (52,2)
Erkek	51	14 (27,5)	41 (80,4)	38	4 (10,5)	23 (60,5)
Toplam	573	97 (16,9)	484 (84,5)	247	26 (10,5)	132 (53,4)

Çizelge 3.3'de belirtildiği gibi mikroskobik incelemeler sonucu koyunlarda 522 dişinin 83'ü (%15,9), 51 erkeğin 14'ü (%27,5), keçilerde ise 209 dişinin 22'si (%10,5), 38 erkeğin 4'ü (%10,5) *A. ovis* enfeksiyonu yönünden pozitif olarak saptanmıştır. cELISA testi sonuçlarına göre seropozitiflik oranı dişi koyunlarda %84,9 (443/522), erkek koyunlarda %80,4 (41/51), dişi keçilerde %52,2 (109/209) ve erkek keçilerde %60,5 (23/38) olarak tespit edilmiştir. Koyun ve keçilerde

cinsiyet durumuna göre seropozitiflik oranları karşılaştırılmış ve seropozitif hayvanlar arasında cinsiyet açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır (p>0,05; p=0,4174).

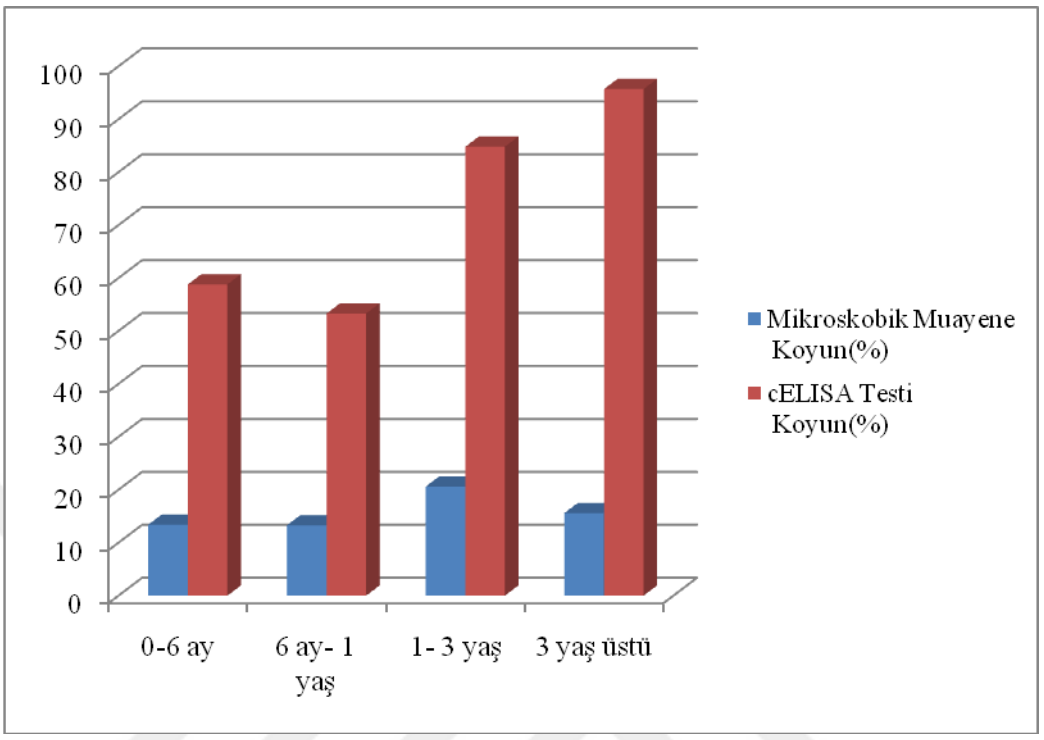
Araştırma süresince *A. ovis* enfeksiyonu yönünden incelenen koyun ve keçilerde mikroskobik muayene metodu ve cELISA testi ile elde edilen verilerin yaş gruplarına göre dağılımı Çizelge 3.4, Grafik 3.3 ve Grafik 3.4'de verilmiştir.

Çizelge 3.4. Koyun ve keçilerde *Anaplasma ovis* enfeksiyonlarının yaş gruplarına göre dağılımı.

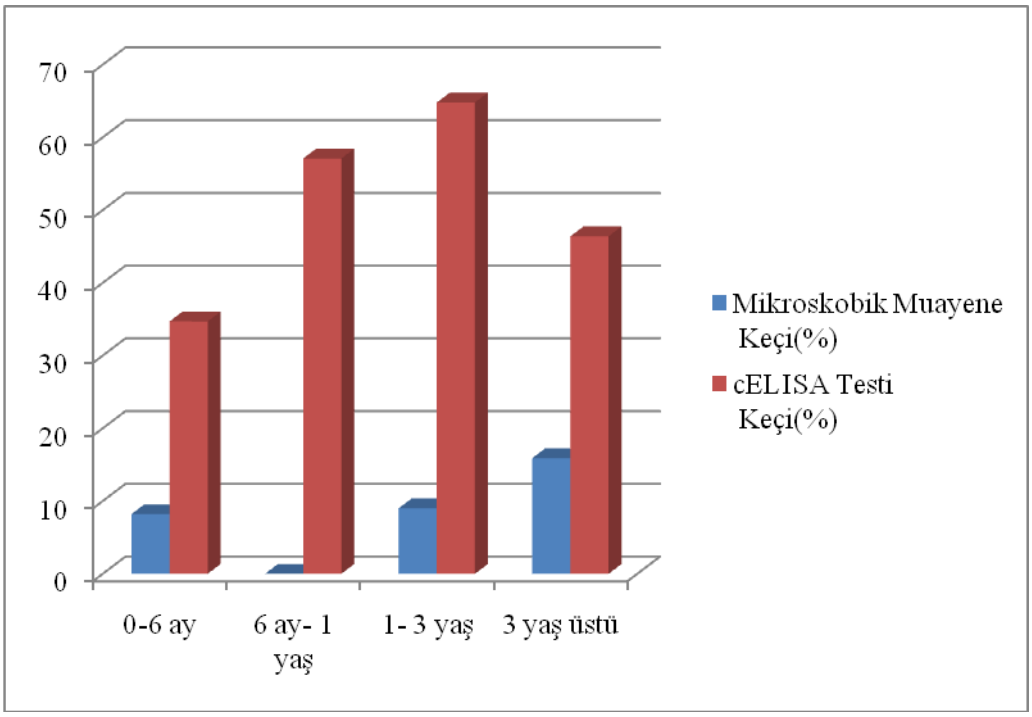
	Koyun			Keçi		
Yaş	İncelenen hayvan sayısı	Mikroskobik muayenede Pozitif (%)	Serolojik muayenede (cELISA) Pozitif (%)	İncelenen hayvan sayısı	Mikroskobik muayenede Pozitif (%)	Serolojik muayenede (cELISA) Pozitif (%)
0-6 ay	97	13 (13,4)	57 (58,8)	49	4 (8,2)	17 (34,7)
6 ay-1 yaş	15	2 (13,3)	8 (53,3)	7	0 (0,0)	4 (57,1)
1-3 yaş	204	42 (20,6)	173 (84,8)	122	11 (9,0)	79 (64,8)
3 yaş üstü	257	40 (15,6)	246 (95,7)	69	11 (15,9)	32 (46,4)
Toplam	573	97 (16,9)	484 (84,5)	247	26 (10,5)	132 (53,4)

Çizelge 3.4'de gösterildiği gibi, 0-6 aylık grupta mikroskobik olarak muayene edilen 97 koyunun 13'ünde (%13,4), 49 keçinin 4'ünde (%8,2), cELISA testi ile muayene edilen 97 koyunun 57'sinde (%58,8), 49 keçinin 17'sinde (%34,7); 6 ay-1 yaş arasındaki grupta mikroskobik olarak muayene edilen 15 koyunun 2'sinde (%13,3), cELISA testi ile muayene edilen 15 koyunun 8'inde (%53,3), 7 keçinin 4'ünde (%57,1); 1-3 yaş arasındaki grupta mikroskobik olarak muayene edilen 204 koyunun 42'sinde (%20,6), 122 keçinin 11'inde (%9), cELISA testi ile muayene edilen 204 koyunun 173'ünde (%84,8), 122 keçinin 79'unda (%64,8); 3 yaşın üzerindeki grupta mikroskobik olarak muayene edilen 257 koyunun 40'ında (%15,6), 69 keçinin 11'inde (%15,9), cELISA testi ile muayene edilen 257 koyunun 246'sında (%95,7), 69 keçinin 32'sinde (%46,4) *A.ovis* tespit edilmiştir. Buna karşılık 6 ay- 1 yaş arasındaki grupta bulunan 7 keçinin hiçbirinde mikrokobik olarak yapılan muayenede *A. ovis* saptanmamıştır.

Grafik 3.3. Konya ve Karaman yöresinde *Anaplasma ovis* enfeksiyonu yönünden muayene edilen koyunlarda serolojik ve mikroskobik muayene sonuçlarının yaşa göre karşılaştırmalı analizi.



Grafik 3.4. Konya ve Karaman yöresinde *Anaplasma ovis* enfeksiyonu yönünden muayene edilen keçilerde serolojik ve mikroskobik muayene sonuçlarının yaşa göre karşılaştırmalı analizi.

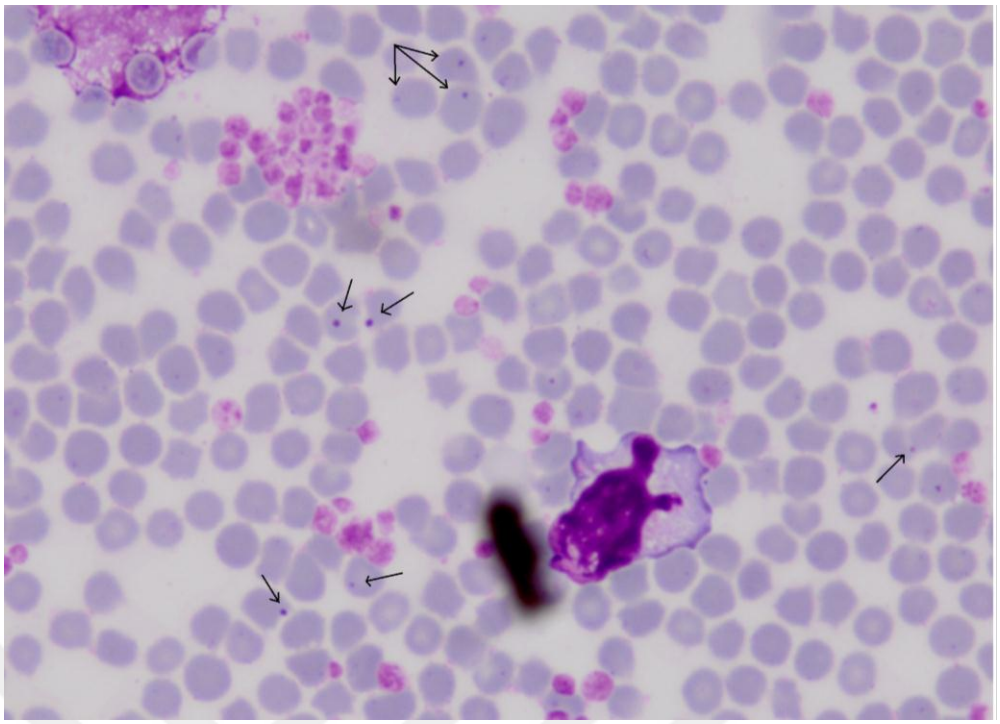


cELISA testi *A. ovis* enfeksiyonunda altın standart olarak ele alındığında en fazla seropozitiflik %95,7 oranı ile 3 yaş üstü koyunlarda, en az seropozitiflik oranı %53,3 ile 6 ay-1 yaş arasındaki koyunlarda tespit edilmiştir. Keçilerde ise bu oran en az %34,7 ile 0-6 ay arasındaki keçilerde, en fazla %64,8 oranı ile 1-3 yaş arasındaki keçilerde saptanmıştır. Seropozitif koyunlarda 1 yaş üstü hayvanların seropozitiflik oranları, 1 yaş altındaki hayvanların seropozitiflik oranlarına göre istatistiksel yönden önemli bulunmuştur (p=0,001). Keçilerde ise 1-3 yaş arasındaki hayvanların seropozitiflik oranı ile diğer yaş gruplarının seropozitiflik oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmiştir (p=0,0151).

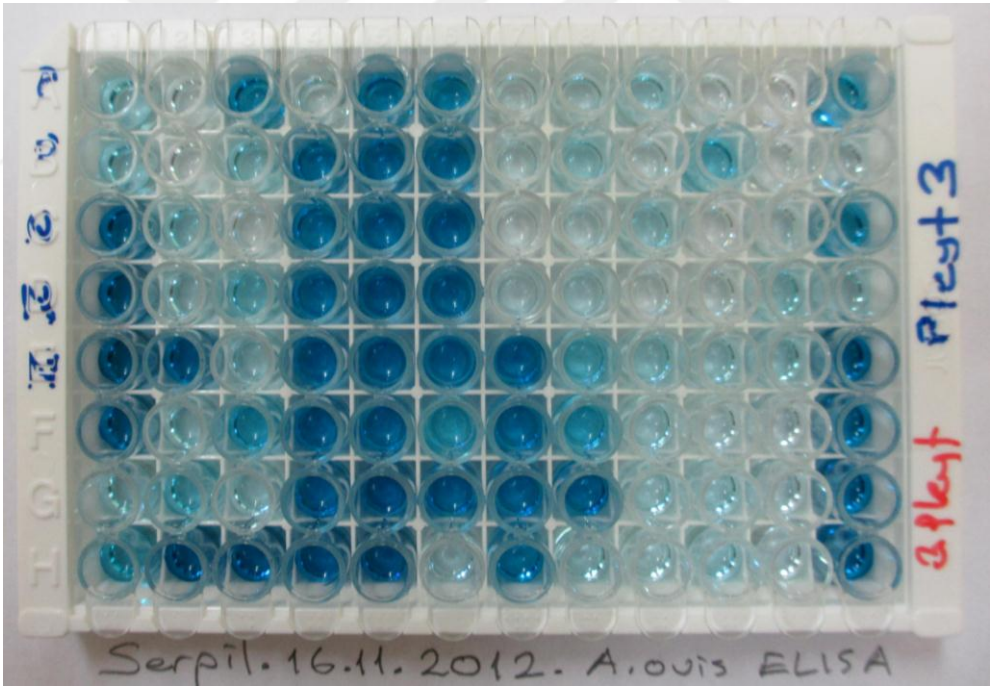
Koyunlarda 0-6 yaş grubundaki hayvanların sonuçları hariç tutulduğunda *A. ovis* enfeksiyonunun yaşa paralel olarak artış gösterdiği tespit edilmiştir. Keçilerde de 3 yaş üstü olanlar hariç tutulduğunda benzer bir yükseliş olduğu görülmüştür.

Mikroskobik muayene ile koyunlarda en yüksek pozitiflik %20,6 oranıyla 1-3 yaş arası grupta, en düşük pozitiflik ise %13,3 oranı ile 6 ay-1 yaş arası grupta belirlenmiştir. Keçilerde en yüksek pozitiflik %15,9 oranıyla 3 yaş üstü grupta tespit edilirken, en düşük pozitiflik ise %0 ile 6 ay-1 yaş arasındaki keçilerde tespit edilmiştir.

Anaplazmozisli bir keçinin kan frotisinde *A. ovis*'in görünümü (100X) Şekil 3.1'de, *A. ovis* yönünden seropozitif ve seronegatif kan serumlarının ELISA pleytindeki görünümü ise Şekil 3.2'de verilmiştir.



Şekil 3.1. Anaplazmozisli bir keçinin kan frotisinde *A. ovis*'in görünümü (100X).



Şekil 3.2. *A. ovis* yönünden seropozitif ve seronegatif kan serumlarının ELISA pleytindeki görünümü.

Anaplasma phagocytophilum yönünden incelenen 585 baş koyun ve 247 baş keçiye ait toplam 832 baş küçük ruminantın mikroskobik muayene ve IFA testi sonuçları Çizelge 3.5'de gösterilmiştir.

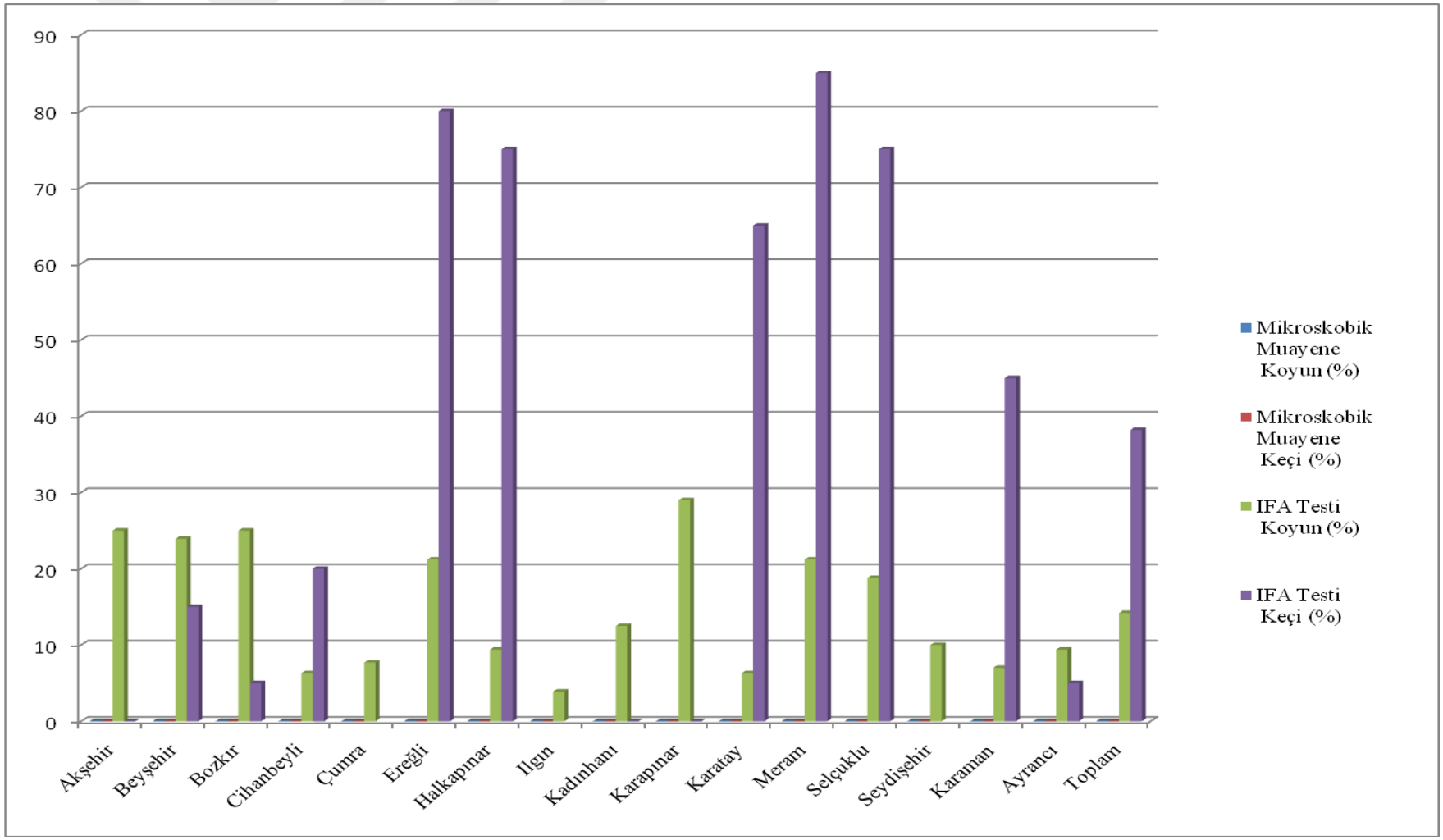
Çizelge 3.5. Mikroskobik bulgular ve IFA testi sonuçlarına göre Konya ve Karaman yöresinde koyun ve keçilerde *A. phagocytophilum*'un çalışma merkezlerine göre dağılımı.

Yerleşim yeri	Koyun				Keçi			
	İncelenen hayvan sayısı	Mikroskobik muayene ile pozitif (%)	İncelenen hayvan sayısı	IFA Testi ile pozitif (%)	İncelenen hayvan sayısı	Mikroskobik muayene ile pozitif (%)	İncelenen hayvan sayısı	IFA Testi ile pozitif (%)
Akşehir	60	0 (0)	32	8 (25,0)	20	0 (0)	20	0 (0)
Beyşehir	60	0 (0)	46	11 (23,9)	23	0 (0)	20	3 (15,0)
Bozkır	60	0 (0)	32	8 (25,0)	20	0 (0)	20	1 (5,0)
Cihanbeyli	63	0 (0)	32	2 (6,3)	20	0 (0)	20	4 (20,0)
Çumra	60	0 (0)	52	4 (7,7)	0	0 (0)	0	0 (0)
Ereğli	60	0 (0)	33	7 (21,2)	20	0 (0)	20	16 (80,0)
Halkapınar	60	0 (0)	32	3 (9,4)	20	0 (0)	20	15 (75,0)
Ilgın	58	0 (0)	51	2 (3,9)	0	0 (0)	0	0 (0)
Kadınhanı	37	0 (0)	32	4 (12,5)	7	0 (0)	7	0 (0,0)
Karapınar	120	0 (0)	31	9 (29,0)	20	0 (0)	20	0 (0)
Karatay	60	0 (0)	32	2 (6,3)	20	0 (0)	20	13 (65,0)
Meram	60	0 (0)	33	7 (21,2)	20	0 (0)	20	17 (85,0)
Selçuklu	60	0 (0)	32	6 (18,8)	20	0 (0)	20	15 (75,0)
Seydişehir	47	0 (0)	40	4 (10,0)	0	0 (0)	0	0 (0)
Karaman	60	0 (0)	43	3 (7,0)	20	0 (0)	20	9 (45,0)
Ayrancı	60	0 (0)	32	3 (9,4)	20	0 (0)	20	1 (5,0)
Toplam	985	0 (0)	585	83 (14,2)	250	0 (0)	247	94 (38,1)

Çizelge 3.5' te verildiği gibi IFA testi sonucunda koyunların 83'ü (%14,2), keçilerin 94'ü (38,1) seropozitif olarak tespit edilmiştir. Koyunlarda en yüksek seropozitiflik oranı Karapınar'da (%29), en düşük seropozitiflik oranı ise Ilgın'da (%3,9) saptanmıştır. Keçilerde ise en yüksek seropozitiflik Meram'da (%85), en düşük seropozitiflik oranı ise Akşehir, Kadınhanı ve Karapınar'da (%0) tespit edilmiştir. IFA testi sonucunda 832 küçük ruminanta ait kan serumunun 177'si (%21,3) *A. phagocytophilum* yönünden pozitif bulunmuştur.

Bu çizelgeden de anlaşılacağı gibi mikroskobik muayene ile incelenen buffy coat tabakasından hazırlanan frotilerin hiçbirinde *A. phagocytophilum*'a rastlanmamıştır. *A. phagocytophilum*'un mikroskobik muayene ve IFA testi sonuçları Grafik 3.5'de de verilmişir.

Grafik 3.5. Koyunlarda ve keçilerde serolojik ve mikroskobik muayene sonuçlarına göre *Anaplasma phagocytophilum*'un dağılımı.



A. phagocytophilum enfeksiyonunun hayvanların cinsiyet ve yaş durumlarına göre pozitiflik oranları sırasıyla Çizelge 3.6 ve Çizelge 3.7'de gösterilmiştir.

Çizelge 3.6. Koyun ve keçilerde *A. phagocytophilum* enfeksiyonun cinsiyete göre dağılımı.

Hayvanların cinsiyeti	Koyun			Keçi		
	İncelenen hayvan sayısı	Mikroskobik muayenede pozitif (%)	IFA testinde pozitif hayvan sayısı (%)	İncelenen hayvan sayısı	Mikroskobik muayenede pozitif (%)	IFA testinde pozitif hayvan sayısı (%)
Dişi	537	0 (0,0)	77 (14,3)	206	0 (0,0)	83 (40,3)
Erkek	48	0 (0,0)	6 (12,5)	41	0 (0,0)	11 (26,8)
Toplam	585	0 (0,0)	83 (14,2)	247	0 (0,0)	94 (38,1)

Çizelge 3.6'da görüldüğü gibi 537 dişi koyunun 77'si (%14,3), 48 erkek koyunun 6'sı (12,5); 206 dişi keçinin 83'ü (40,3), 41 erkek keçinin ise 11'i (26,8) *A. phagocytophilum* enfeksiyonu yönünden seropozitif olarak tespit edilmiştir. Enfek siyon oranı koyunlara kıyasla keçilerde daha yüksek bulunmuş ve her iki cinsin enfeksiyon oranları arasındaki farkın istatistiksel olarak da önemli olduğu gözlenmiştir ($p<0,0001$). *A. phagocytophilum* enfeksiyonunun oranı cinsiyete göre incelendiğinde seropozifliliğin istatistiksel olarak anlamlı olmadığı tespit edilmiştir ($p=0,8322$, $p=0,1158$).

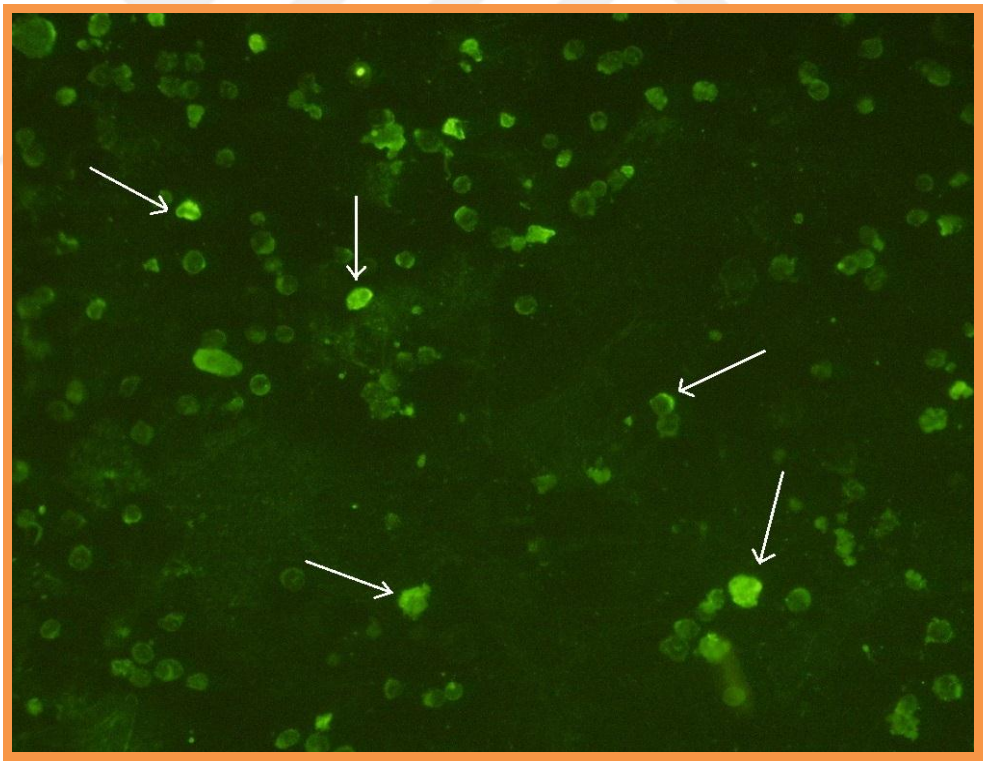
Çizelge 3.7. Koyun ve keçilerde *Anaplasma phagocytophilum* enfeksiyonlarının yaş gruplarına göre dağılımı.

Yaş	Koyun			Keçi		
	İncelenen hayvan sayısı	Mikroskobik muayenede Pozitif (%)	IFA testi ile pozitif (%)	İncelenen hayvan sayısı	Mikroskobik muayenede Pozitif (%)	IFA testi ile pozitif (%)
0-6 ay	97	0 (0,0)	7 (7,2)	49	0 (0,0)	17 (34,7)
6 ay-1 yaş	28	0 (0,0)	2 (7,1)	5	0 (0,0)	1 (20,0)
1-3 yaş	199	0 (0,0)	34 (17,1)	124	0 (0,0)	35 (28,2)
3 yaş üstü	261	0 (0,0)	40 (15,3)	69	0 (0,0)	41 (59,4)
Toplam	585	0 (0,0)	83 (14,2)	247	26 (10,5)	94 (38,1)

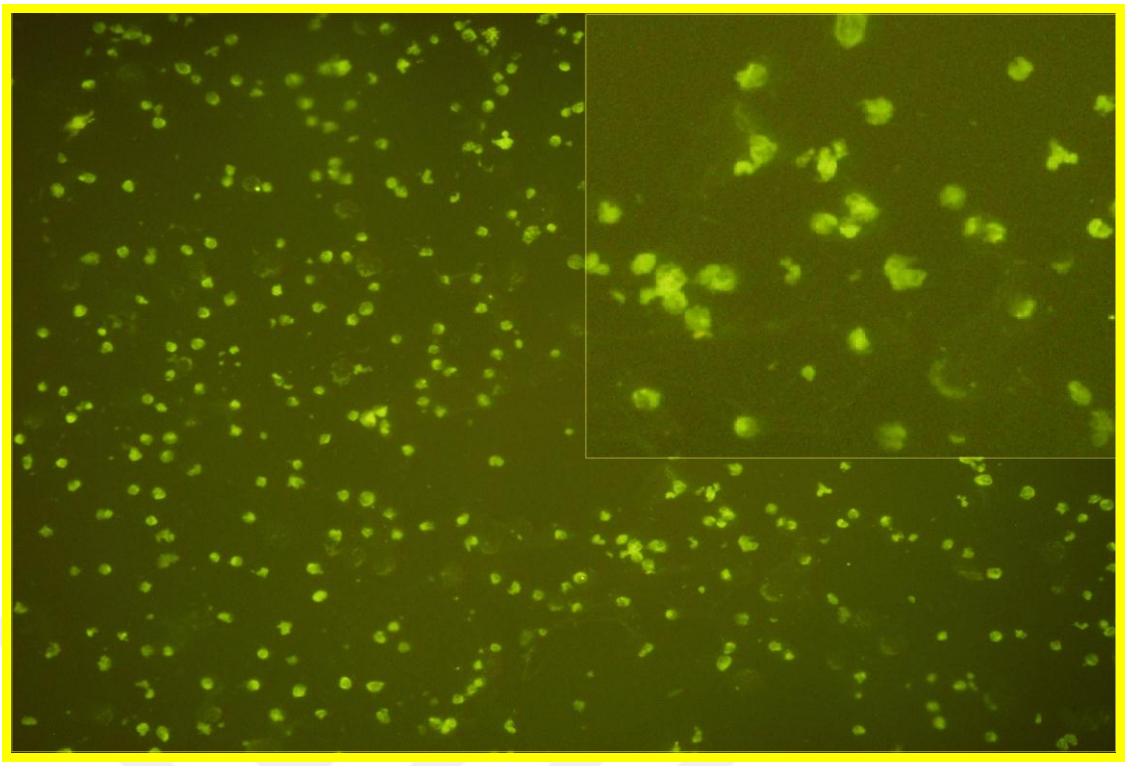
Çizelge 3.7.'den de anlaşılabileceği gibi mikroskobik olarak muayene edilen koyun ve keçilerin hiçbirinde *A. phagocytophilum* tespit edilmemiştir. Indirekt

Fluoresan Antikor testi ile yapılan muayene sonuçlarına göre 0-6 aylık grupta bulunan 97 koyunun 7'sinde (%7,2), 49 keçinin 17'sinde (%34,7); 6 ay-1 yaş arasındaki grupta bulunan 28 koyunun 2'sinde (%7,1), 5 keçinin 1'inde (%20); 1-3 yaş arasındaki gruptaki 199 koyunun 34'ünde (%17,1), 124 keçinin 35'inde (%28,2); ve 3 yaş üstü grupta 261 koyunun 40'ında (%15,3), 69 keçinin 41'inde (%59,4) *A. phagocytophilum* için spesifik antikorlar tespit edilmiştir. Koyunlarda yaş grupları arasında seropozitiflik oranları bakımından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır ($p>0,05$). Keçilerde ise üç yaş üstü hayvanların seropozitiflik oranındaki yükseklik diğer yaş gruplarına göre istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0,0001$).

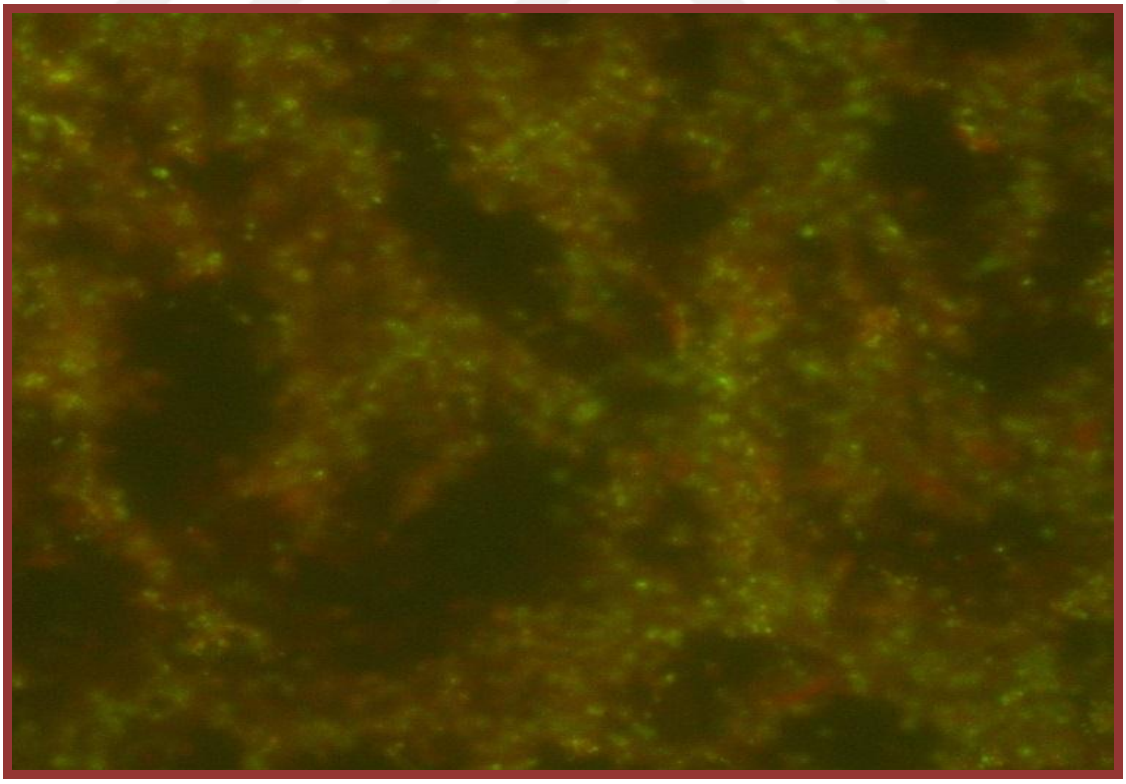
Seropozitif bir hayvanda *A. phagocytophilum*'a spesifik antikorlardan kaynaklanan pozitif reaksiyonun fluoresan mikroskop altındaki görünümü (40X) Şekil 3.3a ve Şekil 3.3b'de, seronegatif bir hayvan serumundan IFA testi ile elde edilen negatif görünüm (40X) ise Şekil 3.4'de verilmiştir.



Şekil 3.3a. Seropozitif bir hayvanda *A. phagocytophilum*'a spesifik antikorların varlığına işaret eden pozitif reaksiyonun fluoresan mikroskop altındaki görünümü (40X).



Şekil 3.3b. Seropozitif bir hayvanda *A. phagocytophilum*'a spesifik antikorların varlığına işaret eden pozitif reaksiyonun fluoresan mikroskop altındaki görünümü (40X).



Şekil 3.4. *A. phagocytophilum* yönünden seronegatif koyun serumunun IFA testi ile görünümü (40X).

cELISA ve IFA testi sonuçlarına göre Konya ve Karaman yöresinde koyun ve keçilerde her iki tür (*A. ovis* ve *A. phagocytophilum*) yönünden pozitif olan hayvanların çalışma merkezlerine göre dağılımı Çizelge 3.8'de gösterilmiştir.

Çizelge 3.8. cELISA ve IFA testi sonuçlarına göre Konya ve Karaman yöresinde koyun ve keçilerde her iki tür (*A. ovis* ve *A. phagocytophilum*) yönünden pozitif olan hayvanların çalışma merkezlerine göre dağılımı.

Yerleşim yeri	Koyun		Keçi	
	İncelenen hayvan sayısı	Miks enfeksiyon (A. ovis/A. phagocytophilum) (%)	İncelenen hayvan sayısı	Miks enfeksiyon (A. ovis/A. phagocytophilum) (%)
Akşehir	31	7 (22,6)	20	0
Beyşehir	45	8 (17,8)	20	2 (10,0)
Bozkır	31	8 (25,8)	20	0
Cihanbeyli	31	1 (3,2)	20	3 (15,0)
Çumra	51	2 (3,9)	0	0
Ereğli	32	3 (9,4)	20	1 (5,0)
Halkapınar	31	2 (6,5)	20	13 (65,0)
Ilgın	51	2 (3,9)	0	0
Kadınhanı	31	3 (9,7)	7	0
Karapınar	31	6 (19,4)	20	0
Karatay	32	1 (3,1)	20	3 (15,0)
Meram	32	4 (12,5)	20	4 (20,0)
Selçuklu	31	6 (19,4)	20	3 (15,0)
Seydişehir	40	4 (10,0)	0	0
Karaman	42	2 (4,8)	20	2 (10,0)
Ayrancı	31	2 (6,5)	20	1 (5,0)
Toplam	573	61 (10,6)	247	32 (13,0)

Bu çizelgeden de anlaşılacağı gibi 573 koyunun 61'i (%10,6), 247 keçinin 32'si (%13) her iki tür yönünden (*A. ovis* ve *A. phagocytophilum*) seropozitif olarak tespit edilmiştir. Koyunlarda her iki tür yönünden en yüksek seropozitiflik oranı Bozkır'da (%25,8), en düşük seropozitiflik oranı ise Karatay'da (%3,1) saptanmıştır. Keçilerde ise her iki tür yönünden en yüksek seropozitiflik oranı Halkapınar'da (%65), en düşük seropozitiflik oranı ise Akşehir, Bozkır, Kadınhanı, Karapınar'da (%0) tespit edilmiştir.

4. TARTIŞMA

Anaplazmozis evcil hayvan ve insanlarda görülen, klinik seyri hafiften ölümcüle kadar değişebilen riketsiyal bir hastalıktır. *A.marginale*, *A. centrale*, *A. bovis*, *A. ovis*, *A. platys* ve *A. phagocytophilum* olmak üzere 6 önemli *Anaplasma* türü içerisinde ruminantları etkileyen en patojen tür *Anaplasma marginale*'dir. Bu türlerden *A. ovis* ve *A. phagocytophilum* koyun ve keçiler için patojen olup veteriner ve insan sağlığı açısından önemli olan türlerdir (Rymaszewska ve Grenda 2008, Öter ve ark 2016). Koyun ve keçilerde *A. ovis* enfeksiyonları genellikle hafif seyirli olmakla birlikte immun sistemi zayıflatan bireysel ve çevresel faktörlerin varlığında hastalığın şiddeti artarak ölüme sebebiyet verebilmektedir (Stoltsz 2004, Hornok ve ark 2009, Ataş 2015). *A. phagocytophilum* subklinik veya akut enfeksiyonlara yol açabilir. Sekonder enfeksiyonlar devreye girmediği sürece *A. phagocytophilum'*dan kaynaklanan primer enfeksiyonlarda nadiren ölüm görülür (Giudice ve ark 2011, Öter ve ark 2016).

Tropikal ve subtropikal bölgelerde yaygın olarak görülen anaplazmozis ateş, anemi, ağırlık kaybı, gebe hayvanlarda yavru atma ve bazı durumlarda da ani ölümlere sebep olması dolayısıyla hayvancılıkta önemli ekonomik kayıplara neden olan bir hastalıktır (Vidotto ve ark 2006, Hoşgör 2011). Anaplazmozis keneler vasıtasıyla biyolojik olarak nakledilebildiği gibi bazı kan emici sineklerle mekanik olarak da nakledilebilirler. Ayrıca enfekte kanla kontamine olmuş enjektör ve benzeri tıbbi malzemelerle de duyarlı hayvanlara bulaşabilir (Dumler 2001, Ataş 2015). Asya ülkelerinde kenelerle bulaşan hastalıklar içerisinde bilhassa theileriozis, babeziyoz ve anaplazmozis en sık görülen paraziter hastalıklar olup, bu hastalıkların kontrolü için kene mücadelesi, kemoterapi ve aşı uygulamaları aktif olarak yapılmaktadır (Ahmed ve ark 2002, Ahmed ve ark 2007, Ekici ve Sevinc 2009).

Konya ve Karaman yöresinde koyun ve keçilerde *A. ovis* ve *A. phagocytophilum* türlerinin yaygınlığını tespit etmek için planlanan bu çalışmada Mayıs 2010-Temmuz 2011 tarihleri arasında 985 koyunun 97'sinde (%9,8), 250 keçinin 26'sında (%10,4) *A. ovis* saptanmıştır. Yapılan mikroskobik muayene sonucunda elde edilen 123 pozitif numunenin ait olduğu hayvanların tamamı ile negatif numunelerden örnekleme yolu ile seçilen 697 hayvana ait olmak üzere toplam 820 serum anti-*A. ovis* antikorlarının varlığı yönünden cELISA ile

incelenmiştir. Test sonucunda 820 hayvana (573 koyun, 247 keçi) ait serumun 616'sı (%75,1) *A. ovis'*e spesifik antikorlar yönünden pozitif olarak tespit edilmiştir. Ayrıca 1235 adet EDTA'lı kan numunelerinin buffy coat tabakasından hazırlanan frotiler de *A. phagocytophilum* varlığı yönünden ışık mikroskobuyla incelenmiş ancak frotilerin hiç birinde *A. phagocytophilum* saptanamamıştır. Örnekleme yoluyla seçilen 832 adet hayvana (585 koyun, 247 keçi) ait kan serumları da anti-*A. phagocytophilum* antikorlarının varlığı yönünden IFA testi ile incelenmiştir. Test sonuçlarına göre örneklerin 177'sinin (%21,3) *A. phagocytophilum'*a spesifik antikorlar yönünden pozitif olduğu bulunmuştur.

Kan protozonlarının teşhisi uzun yıllar kan frotilerinin mikroskobik bakısı ve hastalığa özel klinik bulguların görülmesi ile yapılmıştır. Türkiye'de Göksu (1967) mikroskobik muayene metodu kullanarak yaptığı çalışmada, İç Anadolu ve Doğu Anadolu Bölgesi illerinden Ankara Et-Balık Kurumu Kombinasına getirilen ve klinik olarak babeziyoz ve theileriozis enfeksiyonundan şüpheli olan 520 koyunun 7'sinde, (%1,34) *A. ovis*, 2'sinde (%0,38) ise hem *A. ovis* hem de *B. ovis* tespit etmiştir. Klinik olarak sağlıklı görünen 236 koyunun 4'ünde (% 1,69) ve 77 keçinin 3'ünde (%3,89) ise hafif derecede anaplazmozis saptanmıştır. Dünyanın değişik bölgelerinde de klinik ve mikroskobik muayene metotları kullanılarak yapılan çok sayıda çalışma bulunmaktadır. Örneğin Kenya'da Ndung'u ve ark (1995) mikroskobik bakıda 149 keçinin 127'sinde (%85,2) *A. ovis* tespit etmişlerdir. Razmi ve ark (2006) ise İran'da koyunların %80,3'ünün (314/391), keçilerin %38,92'sinin (181/381) perifer kan frotilerinin mikroskobik muayenesinde *A. ovis* tespit etmişlerdir. Naqid ve Zangana (2011) tarafından Irak'ta yapılan bir araştırmada mikroskobik muayene metoduyla incelenen 460 keçinin 257'sinde (%55,86) *A. ovis* teşhis etmişlerdir. Talat ve ark (2005) Pakistan'da 136 koyunun 19'unda (%13,2), 73 keçinin 7'sinde (%9,59); Alsaad ve ark (2009) Irak'ta Musul yöresinde 82 keçinin 24'ünde (%19,68) mikroskobik muayene ile *A. ovis* saptamışlardır. İran'ın Gonbad ve Meşhed (Mashhad) bölgelerinde Ahmadi-hamedani ve ark (2012) keçilerde PZR ile %63,73 (123/193), mikroskobik muayene ile %22,28 (43/193) oranında *Anaplasma* spp. saptamışlardır. Konya ve Karaman yöresinde yapılan bu çalışmada 1235 adet kan frotisinin mikroskobik muayenesinde 985 koyunun 97'sinde (%9,8), 250 keçinin 26'sında (%10,4) *A. ovis*'e rastlanmıştır. Bu çalışmada mikroskobik muayene ile tespit edilen enfeksiyon oranları ile dünyanın değişik bölgelerinde ve Türkiye'de

aynı metodla yapılan diğer çalışmaların sonuçları arasında farklılıklar bulunmaktadır. Bu farklılıkların temel sebebi ara konak ve son konak ilişkisinin coğrafik bölgelere göre farklılık göstermesi ve mikroskobik olarak muayene edilen hayvanların hastalığa ait klinik belirtilere sahip olup olmaması ile ilgilidir. Parazitemi seviyesinin %0,1-0,2'nin üzerinde olduğu akut vakalarda etken tespiti mikroskobik muayene ile kolayca yapılabilirken, subklinik veya kronik enfeksiyonlarda düşük parazitemi nedeniyle etkenlerin saptanması çok zor olmaktadır (Shompole ve ark 1989). Ayrıca enfeksiyon sırasında enfekte eritrositlerin retiküloendotelyal sistem tarafından dolaşımdan uzaklaştırılması durumu akut vakalarda dahi parazitemi seviyesinin hızla düşmesine neden olmaktadır. Bundan dolayı akut enfeksiyon sırasında aynı hayvandan farklı saatlerde yapılan mikroskobik muayenelerde parazitemi seviyelerinde büyük farklılıklar ortaya çıkmaktadır. Ayrıca frotilerin mikroskobik muayenesi sırasında retikülositlerdeki bazofilik noktalar, eritrositlerdeki Howell Jolly cisimcikleri ve boya kalıntıları *Anaplasma* ile karıştırılabilmektedir. Bu nedenle anaplazmozis belirtisi gösteren hayvanlarda kan frotilerinin uzman kişiler tarafından muayene edilmesi gerekmektedir (Kocan ve ark 2000, Waal 2000, Sevinç 2004).

Taşıyıcı hayvanlarda ve kronik enfeksiyonlarda parazitemi düzeyi çoğu kez düşük olduğundan mikroskobik muayene ile etken teşhisi güçleşmekte ve yanılgılara sebep olmaktadır. Böyle hayvanların teşhisinde serolojik testlerden (IFA ve cELISA testleri vb.) ve moleküler tekniklerden yararlanılmaktadır (Dik ve Sevinç 2002). Kenya'da 149 keçinin mikroskobik muayene ve DNA hibridizasyonu yöntemiyle incelenmesi sonucu 127 keçinin *A. ovis* yönünden pozitif olduğu tespit edilmiş ve pozitif olduğu belirlenen 127 keçinin 119'u (%94) cELISA testi ile de seropozitif bulunmuştur (Ndung'u ve ark 1995). Noaman (2012) koyunlarda PZR-RFLP (Restriksiyon Parça Uzunluğu Polimorfizmi) ile %33,33 oranında *A. ovis* tespit etmişlerdir. Renneker ve ark (2013) Türkiye'nin Aydın, Muğla, Denizli, Burdur ve Uşak illerinde koyunlardan topladıkları 624 kan örneğinin 236'sında (%37,8), Konya ve Aksaray illerinden topladıkları 74 örneğin 11'inde (%14,9), Van ve Urfa illerinden topladıkları 132 örneğin 14'ünde (%10,6) PZR yöntemini kullanarak *A. ovis* tespit etmişlerdir. Renneker ve ark (2013) tarafından Irak'ın kuzey kesiminde (Dohuk, Erbil, Süleymaniye) sahadaki koyunlardan toplanan 78 örneğin 59'u (%75,6), mezbahaya gelen koyunlardan alınan 117 örneğin 71'i (%60,7) PZR yöntemiyle *A. ovis* enfeksiyonu yönünden pozitif bulunmuştur. Yine aynı çalışmada Portekiz'de

koyunların %82,5'i (33/40), Sudan'da ise %41,6'sında (40/96) *A.ovis* saptanmıştır. Amerika Birleşik Devletlerinde cELISA testi ile 180 koyunun 25'inde (%14) *Anaplasma* spp. antikorları belirlenmiş olup, seropozitif hayvanlar PZR ile analiz edilmiş, genetik karakterizasyon çalışmaları mevcut *Anaplasma* türlerinin %39'unun *A. ovis* olduğunu göstermiştir (de la Fuente 2006). Scoles ve ark (2008) tarafından Amerika Birleşik Devletlerinde 2003 yılında 402 Dubois koyunundan toplanan kan örneklerinin 88'inde (%21,9) cELISA testi ile *A. ovis* antikorları tespit edilmiş, IFA testi ve PZR yöntemiyle ise 57 koyun (%14,1) *A. ovis* yönünden pozitif bulunmuştur. Konya ve Karaman yöresinde yapılan bu çalışmada incelenen 573 koyunun 484'ü (%84,5) *A. ovis* antikorlarının varlığı yönünden pozitif bulunmuştur. Keçilerin enfeksiyon oranı ise %53,4 olarak tespit edilmiştir. Bu sonuçlar diğer çalışmalarla (Torina ve ark 2008, Naqid ve Zangana 2011, Torina ve Carappa 2012, Renneker ve ark 2013) genel olarak uyumluluk göstermektedir. Farklı çıkan sonuçların ise bölgesel ve metot farklılıklarından kaynaklandığı düşünülmektedir. Araştırmaların yapıldığı bölgeler arasındaki coğrafik ve iklimsel farklılıklar, vektör kene türlerinin varlığı ve enfeksiyonun devamlılığında rol oynayan rezervuar konakların varlığı *Anaplasma* enfeksiyonlarının görülme sıklığını direkt olarak etkileyen faktörlerdir (Ahmadi-Hamedani ve ark 2009, Altay ve ark 2014). Bu farklılıklara bağlı olarak enfeksiyonun durumu bölgeden bölgeye değişiklik gösterebilir.

Hornok ve ark (2007) cELISA testi ile incelenen koyunların %99,4'ünün (155/156) *A. ovis* antikorları yönünden seropozitif olduklarını belirlemiş ve seropozitif olanların PZR analizinden sonra sekans analizlerini yaparak *A. ovis* olduğunu teyit etmişlerdir. Irak'ta 460 keçinin mikroskobik muayene ve cELISA yöntemiyle incelenmesi sonucunda sırasıyla 257'sinin (%55,86) ve 346'sının (%75,22) *A. ovis* yönünden pozitif olduğu ortaya konulmuş, enfeksiyon oranının da yaşın ilerlemesine paralel olarak artış gösterdiği tespit edilmiştir. Elde edilen sonuçlara göre anaplazmozis oranları bir yaştan küçük keçilerde %5,86 (27/460), 1-3 yaş arası keçilerde %18,26 (84/460) ve 3 yaşından büyük keçilerde %31,74 (146/460) olarak tespit edilmiştir (Naqid ve Zangana 2011). Selçuk ve ark (2015) Bursa yöresinde 253 ruminantın (146 koyun, 117 keçi) klinik muayenelerinde anaplazmozisten şüphelenilen koyunların %63,6'sını, keçilerin %56,2'sini cELISA testi ile *Anaplasma* enfeksiyonu yönünden seropozitif olarak saptamışlardır. Koyun ve keçilerde yaş gruplarına göre seropozitivite oranlarında bir farklılık

saptanmamıştır. Tarafımızdan yapılan bu araştırmada cELISA ile test edilen koyun ve keçilerde yaş gruplarına göre değişen oranlarda *A. ovis* enfeksiyonu tespit edilmiştir. Koyunlarda en yüksek seropozitiflik oranı %95,7 ile 3 yaş üstü grupta, en düşük seropozitiflik ise %53,3 oranı ile 6 ay-1 yaş arasındaki grupta tespit edilmiştir. Keçilerde ise en düşük enfeksiyon oranı %34,7 ile 0-6 ay arasında, en yüksek oran %64,8 ile 1-3 yaş arasında saptanmıştır. Seropozitif koyunlarda 1 yaş üstü hayvanlardaki seropozitiflik oranları ile 1 yaş altındaki hayvanların seropozitiflik oranı arasındaki fark istatistiksel yönden önemli bulunmuştur. Keçilerde ise 1-3 yaş grubundaki hayvanların seropozitiflik oranı ile diğer yaş grupları arasındaki seropozitiflik oranı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmiştir.

Dünyada *A. phagocytophilum* enfeksiyonunun yaygınlığı ile ilgili çalışmaların çoğunluğu serolojik ve moleküler teşhis metotlarından faydalanılarak yapılmıştır. PZR yöntemi ile Slovakya'nın güneydoğusunda (Lucka ve Silica bölgesinde) 109 küçük ruminantın 72'sinde (%66,1) *A. ovis*, 2'sinde (%1,8) *A. phagocytophilum* tespit edilirken, kuzeydoğusundaki (Kluknava ve Biely Potok bölgesinde) 105 küçük ruminantın 1'inde (%1) *A. ovis*, 6'sında (%5,7) *A. phagocytophilum* saptanmıştır (Derdakova ve ark 2011). Çin'de yapılan bir araştırmada, Liu ve ark (2012) 262 keçiden toplanan kan örneklerinde PZR yöntemiyle %15,3 oranda *A. ovis*, %6,1 oranda *A. phagocytophilum* tespit etmişlerdir. Çin'de RT-PZR ile incelenen 70 koyunun 5'inde (%7,1), 35 keçinin 2'sinde (%5,7) *A. phagocytophilum* saptanmıştır (Zhan ve ark 2010). Norveç'te Stuen ve Bergström (2001) IFA testi ile inceledikleri 388 koyunun 141'inde (%36,3), 361 kuzunun 129'unda (%35,7); Grøva ve ark (2011) ise IFA testi ile incelenen 1208 kuzunun %55'inde *A. phagocytophilum* antikorları saptamışlardır. İspanya'da mikroskobik muayene ile yapılan incelemede atık yapan koyunların %16'sında *A. phagocytophilum* tespit edilmiştir (Garcia-Perez ve ark 2003). Macaristan'da; Lillini ve ark (2006) farklı sürülerdeki koyunlardan alınan 128 kan örneğinin 17'sinde (%13,3) IFA testi ile *A. phagocytophilum* antikorları tespit etmişlerdir. İtalya'da Torina ve ark (2007) 217 koyunun 151'inde (%69,6), 22 keçinin 10'unda (%45,4) cELISA testi ile *Anaplasma* spp. tespit etmişlerdir. IFA yöntemi kullanılarak koyunlardan toplanan 153 kan serumunun 17'si (%11,1) *A. phagocytophilum* için seropozitif bulunmuştur. Torina ve ark (2008) tarafından İtalya'da yapılan diğer bir çalışmada 217 koyuna ait kan serumlarının cELISA ile incelenmesi sonucu 151

(%70) örnekte *A. ovis* tespit edilmiştir. Yine aynı çalışmada IFA testi ile 153 koyunun ve 17'sinde (%11,1) *A. phagocytophilum*, PZR ile 123 koyunun 70'inde (%57) *Anaplasma* spp. saptanmıştır. *Anaplasma* genotipini belirlemek için incelenen kan örneklerinin %7'sinde *A. ovis*, %3'ünde *A. phagocytophilum* tespit edilmiştir. Keçilerde ise cELISA ile incelenen 22 keçinin 10'unda (%45,4) ve PZR yöntemiyle incelenen 16 keçinin 3'ünde (%19) *A. ovis* saptanmıştır. Yine Torina ve ark (2010) tarafından İtalya'da cELISA ile muayene edilen koyunların %98'inde (196/200) *Anaplasma* spp. antikorları tespit edilmiştir. PZR yöntemi ile de 200 koyunun 23'ü (%11,5) *A. phagocytophilum*, 74'ü (%37) *A. ovis*, 13'ü (%6,5) ise her iki tür yönünden pozitif bulunmuştur. Torina ve Caracappa (2012) İtalya'nın başka bir bölgesinde cELISA ile koyunların %82,9'unda *A. ovis*, IFA ile %11,9'unda *A. phagocytophilum*, PZR ile %47,3'ünde *A. ovis*, %5,4'ünde ise *A. phagocytophilum* saptamışlardır. Keçilerde ise cELISA ile %74,9 oranda *A. ovis*, IFA ile %15,2 oranında *A. phagocytophilum*, PZR ile %31,7 oranda *A. ovis* ve %2,5 oranda *A. phagocytophilum* tespit etmişlerdir.

Ünver ve ark (2005) Western Blot yöntemiyle inceledikleri koyunların %19,2'sini, Gökce ve ark (2008) IFA, PZR ve mikroskobik muayene yöntemiyle inceledikleri koyunların sırasıyla %14,9, %12,4 ve %9,9'unu *A. phagocytophilum* enfeksiyonu yönünden pozitif bulmuşlardır. Altay ve ark (2014) tarafından Bingöl, Elazığ, Malatya ve Muş yörelerinde rastgele seçilen sağlıklı 291 koyun ve 131 keçi (toplam 422 küçük ruminant) *A. ovis* ve *A. phagocytophilum* yönünden incelenmiş ve PZR analizi onucunda toplam 301 (%71,32) hayvanın *A. ovis* ve/veya *A. phagocytophilum* ile enfekte olduğu tespit edilmiştir. Örneklerin %67,06 (283/422)'sı *A. ovis*, %19,66 (83/422)'sı *A. phagocytophilum* ve %15,40 (65/422)'ı her iki tür yönünden pozitif bulunmuştur. PZR yöntemi ile Şanlıurfa yöresinde 134 koyunun 8'inde (%5,97), 74 keçinin 1'inde (%1,35) *A. phagocytophilum* tespit edilmiştir (Ataş 2015). Öter ve ark (2016) İstanbul, Tekirdağ, Edirne ve Kırklareli illerinde rastgele seçilen toplam 423 küçük ruminantın (216 koyun ve 207 keçi) 230'unda (%54,37) PZR yöntemiyle *A. ovis* ve/veya *A. phagocytophilum* tespit etmişlerdir. *A. ovis* ve *A. phagocytophilum* yönünden pozitif hayvanların yüzdesi sırasıyla %50,83 (215/423) ve %8,51 (36/423) olarak saptanmıştır. Her iki tür için pozitif hayvanların yüzdesi ise %4,96 (21/423) olarak tespit edilmiştir. Değişik ülkelerde ve Türkiye'de yapılan çalışmalar küçük ruminantlarda anaplazmozisin

yaygın olarak görüldüğünü ve hastalığın etiyolojisinde dominant türün *A. ovis* olduğunu göstermektedir. Konya ve Karaman yöresinde yapılan bu çalışmada da kullanılan metot farklı olmakla birlikte enfeksiyonun genel dağılımı ve bu dağılımdaki türlerin oranları diğer çalışmalar ile uyumluluk göstermiştir. Muayene edilen hayvanların %75,1'i cELISA testiyle *A. ovis* için seropozitif bulunmuştur. IFA testi ile incelenen hayvanların da %21,3'ü *A. phagocytophilum* yönünden seropozitif olarak bulunmuştur. *A. ovis* ve *A. phagocytophilum*'un birlikte görülme oranı ise %11,3 (93/820) olarak belirlenmiştir.

A. phagocytophilum ile primer enfeksiyondan sonra etkenler granülositlerde 3-4 hafta boyunca bulunmasına rağmen, etkenin frotilerde görülmesi enfeksiyondan sonraki 3-15. günler arasında mümkün olabilmektedir. Daha sonraki dönemlerde hazırlanan frotilerde etkenin görülme ihtimali düşüktür. *A. phagocytophilum* granülositler içerisinde gruplar halinde veya tek olarak bulunur. Gruplar halinde bulunduğu morula döneminde (ateşli dönem ilk 3-8 gün) frotilerde etkeni görmek ve teşhis etmek kolay iken, tek olarak bulunduğu dönemde görme şansı düşüktür. Bu dönemde görülen etkenlerin *A. phagocytophilum* olarak adlandırılmasında yanılma payı oldukça yüksektir. Froti ile teşhis ancak enfeksiyonun ateşli dönemi olarak da adlandırılan ilk 3-8 günlük evrede yapılabilir. Saha taramalarında enfekte hayvanları ateşli dönemde yakalama şansı oldukça düşüktür. Enfekte hayvanların büyük bir bölümü kronik dönemde olup bu dönemde hazırlanan frotilerde morfolojik detayları belirgin olmayan tekli formlardan dolayı *A. phagocytophilum*'un mikroskobik muayenede kesin teşhisi çok güçtür (Gökçe ve ark 2003). Bu nedenlerden dolayı bu araştırmada kandan ve granülosit hücrelerin yoğun olarak bulunduğu buffy coat tabakasından hazırlanan sürme frotiler mikroskop altında detaylı bir şekilde incelenmiş olmasına rağmen frotilerin hiç birinde *A. phagocytophilum* etkenleri görülememiştir.

Sonuç olarak bu çalışma ile 1235 adet küçük ruminanta ait kan frotilerinin mikrokobik bakısında 123 numunede (%10) *A. ovis* organizmaları tespit edilmişken, cELISA testi yapıldığında 820 numunenin 616'sı (%75,1) *A. ovis* yönünden pozitif bulunmuştur. Benzer şekilde *A. phagocytophilum* mikroskobik bakıda tespit edilemezken, IFA testi uygulandığında 832 numunenin 177'sinin (%21,3) etkene spesifik antikorlar yönünden pozitif olduğu gözlenmiştir. cELISA testi sonuçlarına

göre koyun ve keçilerde dişi ve erkek hayvanların seropozitiflik oranı karşılaştırılmış ve cinsiyet açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır. Ancak seropozitiflik oranının hayvanlarda yaşla birlikte yükseldiği görülmüştür.

Serolojik testler hastalıkların prevalansını belirlemek için insan ve veteriner hekimliğinde en yaygın kullanılan tanı metotlarındandır (Özata 2012). Bu çalışmada serolojik ve mikroskobik muayene yoluyla elde edilen veriler geniş çaplı epidemiyolojik çalışmalarda hastalıkların belli bir bölgede yaygınlığını belirlemede serolojik teşhis yöntemlerinin önemini ortaya koymaktadır. Bununla birlikte antikor tespitine dayalı serolojik teşhis metotları, incelenen örneklerde etkenin varlığını her zaman işaret edemezler. Bu nedenle mevcut enfeksiyonların tanısı için antijen tespitine dayalı serolojik yöntemler veya genetik materyal tespiti yapan moleküler yöntemler kullanılmalıdır. Araştırmalarda kullanılan yöntemler, araştırmanın amacına göre ya direkt etken tespitine yönelik olarak seçilir ya da indirekt olarak etkenin varlığına işaret eden metotlar kullanılır. Enfeksiyonun direkt ve indirekt tanısında kullanılan birçok metot ve bu metotların da çeşitli avantaj ve dezavantajları bulunmaktadır. Çok sayıda örnek inceleneceğinde indirekt tanı metotları maliyet ve zaman açısından avantajlıdır. Bu nedenle epidemiyolojik çalışmaların büyük çoğunluğunda enfeksiyonların yaygınlığını belirlemek için indirekt teşhis metotları içerisinde serolojik yöntemler sıklıkla kullanılmaktadır. *A. ovis*'in serolojik teşhisinde en yaygın kullanılan metot cELISA, *A. phagocytophilum*'un indirekt tanısında en yaygın kullanılan serolojik metot ise IFA testidir. Bu çalışmada da *A. ovis* ve *A. phogocytophilum*'un serolojik teşhisinde sırayla cELISA ve IFA yöntemleri kullanılmıştır. Elde edilen veriler epidemiyolojik veri olarak önem taşımaktadır ve daha sonra bu alanda yapılacak çalışmalara literatür yönüyle katkı sağlayacaktır. Antikor tespitine dayalı serolojik yöntemlerde farklı türler arasındaki kros reaktiviteden dolayı yanlış pozitifliklerin ortaya çıkmış olması muhtemeldir. Bu nedenle serolojik muayene sonuçlarının PZR gibi moleküler tanı yöntemleriyle desteklenmesi veya doğrulanması gereklidir.

5. SONUÇ ve ÖNERİLER

Bu çalışma Mayıs 2010-Temmuz 2011 tarihleri arasında Konya iline bağlı 14 ilçe (Akşehir, Beyşehir Bozkır, Cihanbeyli, Çumra, Ereğli, Halkapınar, Ilgın, Kadınhanı, Karapınar, Karatay, Meram, Selçuklu, Seydişehir), Karaman il merkezi ve Karaman'ın Ayrancı ilçesi dahil olmak üzere 16 farklı bölgede koyun ve keçilerde anaplazmozisin yaygınlığını belirlemek amacıyla yapılmıştır. Klinik olarak sağlıklı görünen 1235 hayvan mikroskobik olarak *A. ovis* ve *A. phagocytophilum* yönünden muayene edilmiştir. *A. ovis* ve *A. phagocytophilum*'un serolojik teşhisi amacıyla da sırayla 820 ve 832 küçük ruminant cELISA ve IFA testleriyle etkene spesifik antikorların varlığı yönünden incelenmiştir.

Toplam 1235 adet küçük ruminanta ait kan frotisinin 123'ünde (%10) mikroskobik olarak *A. ovis* saptanmış, bu örneklerin 820'si cELISA testine de tabi tutulmuş ve bunların 616'sı (%75,1) *A. ovis'*e spesifik antikorlar yönünden pozitif olarak tespit edilmiştir. cELISA testi sonucu *A. ovis* koyunlarda en yoğun Selçuklu'da (%96,8), keçilerde ise en yoğun Ayrancı'da (%95) saptanmıştır. Bu çalışmada 832 baş küçük ruminantın kan serumu, IFA testi ile *Anaplasma phagocytophilum*'a spesifik antikorların varlığını belirlemek için incelenmiş, test sonucunda 177 (%21,3) küçük ruminantta etkene spesifik antikor tespit edilmiştir. En yoğun *A. phagocytophilum* enfeksiyonu koyunlarda Karapınar (%29), keçilerde ise Meram (%85) ilçelerinde olmuştur. Koyun ve keçilerde enfeksiyon oranları cinsiyete göre farklılık göstermemesine rağmen, yaş gruplarına bağlı olarak farklılık göstermiştir. *A. ovis* yönünden en fazla seropozitiflik 3 yaş üstü koyunlarda ve 1-3 yaş arasında keçilerde tespit edilirken, *Anaplasma phagocytophilum* yönünden en fazla seropozitiflik 3 yaş üstü keçilerde saptanmıştır.

Koyun ve keçilerde *Anaplasma* türlerinin mikroskobik muayene ile teşhisi paraziteminin düşük olduğu durumlarda çok zordur. Bu nedenle *Anaplasma* türlerinin tespitinde yüksek sensivite ve spesifitelerinden dolayı serolojik testlerin ve moleküler yöntemlerin kullanılmasının gerektiği ortaya çıkmıştır. Anaplazmozisin kontrolünde hastaların tedavi edilmesi, taşıyıcı hayvanların tespiti ve bunların sürü içinde idaresi, potansiyel vektörlerin belirlenmesi ve kene mücadelesinin etkin bir şekilde yapılması gereklidir.

6. KAYNAKLAR

Ahmed J, Alp H, Aksin M, Seitzer U, 2007. Current status of ticks in Asia. Parasitol Res, 101, 159-62.

Ahmed J, Yin H, Schnittger L, Jongejan F, 2002. Ticks and tick-borne diseases in Asia with special emphasis on China. Parasitol Res, 88, 51-5.

Ahmadi-hamedani M, Khaki Z, Rahbari S, Kazemi B, Bandehpour M, 2009. Molecular identification of anaplasmosis in goats using a new PZR-RFLP method. Iranian Journal of Veterinary Research, 10, 367-72.

Ahmadi-hamedani M, Khaki Z, Rahbari S, Ahmadi-hamedani MA, 2012. Hematological profiles of goats naturally infected with *Anaplasma ovis* in north and northeast Iran. Comparative Clinical Pathology, 21, 1179-82.

Ahmadi-hamedani M, Ahmadi-hamedani M, Fathi E, Narenji Sani RN, 2014. Comparison of selected biochemical parameters between naturally infected and non-infected goats with *Anaplasma ovis*. Comparative Clinical Pathology, 23, 989-92.

Ait Hamou S, Rahali T, Sahibi H, Belghyti D, Losson B, Goff W, Rhalem A, 2012. Molecular and serological prevalence of *Anaplasma marginale* in cattle of North Central Morocco. Res Vet Sci, 93, 1318-23.

Ak M, 1997. Enzyme linked immunosorbent assay (Elisa). In: Parazit Hastalıklarında Tanı. Eds: Özcel MA, Altıntaş N. İzmir, Ege Üniversitesi Basımevi, Türkiye Parazitoloji Derneği Yayın No:15, s. 241-4.

Aktas M, Altay K, Dumanlı N, Kalkan A, 2009. Molecular detection and identification of *Ehrlichia* and *Anaplasma* species in ixodid ticks. Parasitol Res, 104(5), 1243-48.

Aktas M, Vatansever Z, Altay K, Aydin MF, Dumanli N, 2010. Molecular evidence for *Anaplasma phagocytophilum* in *Ixodes ricinus* from Turkey. Trans R Soc Trop Med Hyg, 104, 10-5.

Aktas M, Altay K, Ozubek S, Dumanli N, 2012. A survey of ixodid ticks feeding on cattle and prevalence of tick-borne pathogens in the Black Sea Region of Turkey. Vet Parasitol, 187, 567-71.

Aktas M, 2014. A survey of ixodid tick species and molecular identification of tick-borne pathogens. Vet Parasitol, 200(3-4), 276-83.

Alekseev AN, Dubinina HV, Semenov AV, Bolshakov CV, 2001. Evidence of ehrlichiosis agents found in ticks (Acari: Ixodidae) collected from migratory birds. J Med Entomol, 38, 471-74.

Alessandra T, Santo C, 2012. Tick-borne diseases in sheep and goats: clinical and diagnostic aspects. Small Ruminant Research, 1065, 6-11.

Alsaad KM, Al-obaidi QT, Esmaeel SA, 2009. Hematological and biochemical study on the effect of some common blood parasites in native goats in Mosul area. Iraqi Journal of Veterinary Sciences, 23, 101-6.

Almazán C, González-Álvarez VH, Fernández de Mera IG, Cabezas-Cruz A, Rodríguez-Martínez R, de la Fuente J, 2016. Molecular identification and characterization of *Anaplasma platys* and *Ehrlichia canis* in dogs in Mexico. Ticks and Tick-borne Diseases, 7, 276-83.

Altay K, Dumanlı N, Aktas M, Özübek S, 2014. Survey of *Anaplasma* infections in small ruminants from East part of Turkey. Kafkas Universitesi Veteriner Fakültesi Dergisi, 20, 1-4.

Anon, 1976. Anaplasmosis, piroplasmosis and theileriosis amongs cattle and sheep in Turkey and the control of the disease. Bulletin de l'Office International des Epizooties, 86, 27-33.

Arslan MÖ. Türkiye'de hayvanlarda kene enfestasyonları ve kenelerin bulaştırdığı hastalıkların durumu. XIV. Ulusal Parazitoloji Kongresi Özet Kitabı: p. 80–86, 18-25 Eylül 2005, İzmir.

Ataş M, 2015. Şanlıurfa yöresindeki koyun ve keçilerde *Anaplasma phagocytophilum'*un moleküler yöntemlerle araştırılması. Yüksek Lisans Tezi, Fırat Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Elazığ.

Aydin L, Bakirci S, 2007. Geographical distribution of ticks in Turkey. Parasitol Res, 101(2), 163-66.

Bakken JS, Dumler S, 2008. Human granulocytic anaplasmosis. Infect Dis Clin North Am, 22(3), 433-48.

Baneth G, 2014, Tick-borne infections of animals and humans: a common ground. Int J Parasitol, 44, 591-6.

Barry DM, Van Niekerk CH, 1990. Anaplasmosis in improved boer goats in South Africa artificially infected with *Anaplasma ovis*. Small Ruminant Research, 3 (2), 191-97.

Belkahia H, Saida MB, Hamdi SE, Yahiaoui M, Gharbi M, Daaloul-Jedidi M, Moez Mhadhbi M, Jedidi M, Darghouth MA, Klabi I, Zribi L, Messadi L, 2014. First molecular identification and genetic characterization of *Anaplasma ovis* in sheep from Tunisia. Small Ruminant Research, 121, 404-10.

Belkahia H, Saida MB, Alberti A, Abdi K, Issaoui Z, Hattab D, Gharbi M, Messadi L, 2015. First molecular survey and novel genetic variants identification of *Anaplasma marginale, A. centrale* and *A. bovis* in cattle from Tunisia. Infection, Genetics and Evolution, 34, 361-71.

Bell-Sakyi L, Palomar AM, Bradford EL, Shkap V, 2015. Propagation of the Israeli vaccine strain of *Anaplasma centrale* in tick cell lines. Vet Microbiol,179, 270-6.

Berggoetza M, Schmida M, Stona D, Wyssa V, Chevillonb C, Pretoriusc AM, Gern L, 2014. Tick-borne pathogens in the blood of wild and domestic ungulates in South Africa: interplay of game and livestock. Ticks and Tick-borne Diseases, 5, 166-75.

Birdane FM, Sevinc F, Derinbay O, 2006. *Anaplasma marginale* infections in dairy cattle: clinical disease with high seroprevalence. Bulletin of the Veterinary Institute in Pulawy, 50, 467-70.

Breitschwerdt EB, Hegarty BC, Qurollo BA, Saito TB, Maggi RG, Blanton LS, Bouyer DH, 2014. Intravascular persistence of *Anaplasma platys*, *Ehrlichia chaffeensis*, and *Ehrlichia ewingii* DNA in the blood of a dog and two family members. Parasites and Vectors, 7, 298.

Brites-Neto J, Duarte KM, Martins TF, 2015. Tick-borne infections in human and animal population worldwide. Veterinary World, 8, 301-15.

Brown WC, 2012. Adaptive immunity to *Anaplasma* pathogens and immune dysregulation: implications for bacterial persistence. Comp Immunol Microbiol Infect Dis, 35, 241-52.

Capligina V, Salmane I, Keišs O, Vilks K, Japina K,-Baumanis V, Ranka R, 2014. Prevalence of tick-borne pathogens in ticks collected from migratory birds in Latvia. Ticks and Tick-borne Diseases, 5(1), 75-81.

Cardoso L, Tuna J, Vieira L, Yisaschar-Mekuzas Y, Baneth G, 2010. Molecular detection of *Anaplasma platys* and *Ehrlichia canis* in dogs from the North of Portugal. Vet J, 183, 232-3.

Carlyon JA, Fikrig E, 2003. Invasion and survival strategies of *Anaplasma phagocytophilum*. Cellular Microbiolgy, 5(11), 743-54.

Carlyon JA, 2012. Establishing intracellular infection: modulation of host cell functions (Anaplasmataceae). In: Intracellular Pathogens II: Rickettsiales. Eds: Palmer GH, Azad A. Washington, D. C: ASM Press, p.175-220.

Chochlakis D, Ioannou I, Sharif L, Kokkini S, Hristophi N, Dimitriou T, Tselentis Y, Psaroulaki A, 2009. Prevalence of *Anaplasma* sp. in goats and sheep in Cyprus. Vector Borne Zoonotic Diseases, 9, 457-63.

Chochlakis D, Ioannou I,Tselentis Y, Psaroulaki A, 2010. Human anaplasmosis and *Anaplasma ovis* variant. Emerging Infectious Diseases, 16, 1031-32.

Corona B, Martinez S, 2009. Differences and similarities between *Anaplasma marginale* and *Anaplasma phagocytophilum*. Revista de Salud Animal, 31(1), 1-7.

Corona B, Machado H, Rodríguez M, Martínez S, 2009. Characterization of recombinant msp5 *Anaplasma marginale* Havana isolate. Brazilian Journal of Microbiology, 40(4), 972-79.

Çakmak A, 1990. Ankara yöresinde bir sığır sürüsünde hemoparazitlerin insidensinin araştırılması. Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi, 37(3), 632-45.

Çetinkaya H, Matur E, Akyazi I, Ekiz EE, Aydin L, Toparlak M, 2016. Serological and molecular investigation of *Ehrlichia* spp. and *Anaplasma* spp. in ticks and blood of dogs, in the Thrace Region of Turkey. Ticks and Tick-borne Diseases, 7, 706-14.

Dahmani M, Loudahi A, Mediannikov O, Fenollar F, Raoult D, Davoust B, 2015. Molecular detection of *Anaplasma platys* and *Ehrlichia canis* in dogs from Kabylie, Algerie. Ticks and Tick-borne Diseases, 6, 198-203.

Dantas-Torres F, Chomel BB, Otranto D, 2012. Ticks and tick-borne diseases: a one health perspective. Trends in Parasitology, 28, 437-46.

de la Fuente J, Torina A, Caracappa S, Tumino G, Furlá R, Almazán C, Kocan KM, 2005. Serologic and molecular characterization of *Anaplasma* species infection in farm animals and ticks from Sicily. Vet Parasitol, 133(4), 357-62.

de la Fuente J, Atkinson MW, Hogg JT, Miller DS, Naranjo V, Almazan C, Anderson N, Kocan KM, 2006. Genetic characterization of *Anaplasma ovis* strains from bighorn sheep in Montana. J Wildl Dis, 42, 381-85.

de la Fuente J, Estrada-pena A, Venzal JM, Kocan KM, Sonenshine DE, 2008. Overview: ticks as vectors of pathogens that cause diseasein humans and animals. Front Biosci,13, 6938-46.

de la Fuente J, Estrada-pena A, Cabezas-Cruz A, Kocan KM, 2016. *Anaplasma phagocytophilum* uses common strategies for infection of ticks and vertebrate hosts. Trends in Microbiology, 24(3), 173-80.

Derdáková M, Štefančíková A, Špitalská E, Tarageľová V, Košťálová T, Hrkľová G, Kybicová K, Schánilec P, Majláthová V, Várady M, Peťko B, 2011. Emergence and genetic variability of *Anaplasma* species in small ruminants and ticks from Central Europe. Vet Microbiol, 153(3-4), 293-98.

Dik B, Sevinç F, 2002. Veteriner protozooloji. Konya, Selçuk Üniversitesi Veteriner Fakültesi Yayın Ünitesi, s. 1-145.

Djiba ML, Mediannikov O, Mbengue M, Thiongane Y, Molez JF, Seck MT, Fenollar F, Raoult D, Ndiaye M, 2013. Survey of Anaplasmataceae bacteria in sheep from Senegal. Trop Anim Health Prod, 45, 1557-61.

Dreher UM, de la Fuente J, Hofmann-Lehmann R, Meli ML, Pusterla N, Kocan KM, Woldehiwet Z, Braun U, Regula G, Staerk KD, Lutz H, 2005. Serologic cross-reactivity between *Anaplasma marginale* and *Anaplasma phagocytophilum*. Clin Diagn Lab Immunol, 12, 1177-83.

Dumler JS, Barbet AF, Bekker CP, Dasch GA, Palmer GH, Ray SC, Rikihisa Y, Rurangirwa FR, 2001. Reorganization of genera in the families Rickettsiaceae and Anaplasmataceae in the order Rickettsiales: unification of some species of *Ehrlichia* with *Anaplasma*, *Cowdria* with *Ehrlichia* and *Ehrlichia* with *Neorickettsia*, descriptions of six new species combinations and designation of *Ehrlichia equi* and 'HGE agent' as subjective synonyms of *Ehrlichia phagocytophila*. International Journal of Systematic and Evolutionary Microbiology, 51(6), 2145-65.

Dumler JS, Rikihisa Y, Dasch GA, 2005a. Family II. Anaplasmataceae. In: Bergey's Manual of Systematic Bacteriology, The Proteobacteria, Part C, Alpha, Beta, Delta and Epsilonproteobacteria, Eds: Brenner DJ, Krieg NR, Staley JT, Garrity GM, 2nd ed. New York: Springer, p. 117-25.

Dumler JS, Choi KS, Garcia-Garcia JC, Barat NS, Scorpio DG, Garyu JW, 2005b. Human granulocytic anaplasmosis and *Anaplasma phagocytophilum*. Emerg Infect Dis, 11, 1824-34.

Dumler JS, 2012. The biological basis of severe outcomes in *Anaplasma phagocytophilum* infection. FEMS Immunol Med Microbiol, 64, 13-20.

Edmondson MA, Roberts JF, Baird AN, Bychawski S, Pugh DG, 2012. Theriogenology of Sheep and Goats. In: Sheep and Goat Medicine. Ed: Pugh DG, Baird AN. Second edition, Maryland Heights, MO: Elsevier-Saunders, p. 218.

Ekici OD, Sevinc F, 2009. Seroepidemiology of *Babesia bigemina* in cattle in the Konya Province, Turkey: endemic status. Bulletin of the Veterinary Institute in Pulawy, 53, 645-49.

Eren H, Karagenç T, 2010. Rickettsiales. In: Veteriner Protozooloji. Eds: Dumanlı N, Karaer Z. Ankara, Medisan Yayınevi, s. 229-38.

Garcia-Perez AL, Barandika J, Oporto B, Povedano I, Juste RA, 2003. *Anaplasma phagocytophila* as an abortifacient agent in sheep farms from northern Spain. Ann N Y Acad Sci, 990, 429-32.

Garyu JW, Choi KS, Grab DJ, Dumler JS, 2005. Defective phagocytosis in *Anaplasma phagocytophilum*-infected neutrophils. Infect Immun, 73 (2), 1187-90.

Gazyağcı AN, Aydenizöz M, 2010. Keneler ve kenelerin taşıdığı bazı önemli hastalıklar. Türkiye Parazitoloji Dergisi, 34, 131-6.

Giangaspero A, Marangi M, Papini R, Paoletti B, Wijnveld M, Jongejand F, 2015. *Theileria* sp. OT3 and other tick-borne pathogens in sheep and ticks in Italy: molecular characterization and phylogeny. Ticks and Tick-borne Diseases, 6(1), 75-83.

Giudice E, Giannetto C, Torina A, Gianesella M, 2011. *Anaplasma phagocytophilum* intragranulocytic morulae in aborting sheep: a herd case in Sicily. Transboundary and Emerging Diseases, 58, 263-67.

Goethert HK, Telford SR, 2003. Enzootic transmission of *Anaplasma bovis* in Nantucket cottontail rabbits. J Clin Microbiol, 41, 3744-47.

Gokçe HI, Genç O, Akça A, Erdoğan HM, 2003. Evcil hayvan ve insanlarda granulocytic ehrlichiosisin araştırılması. TÜBİTAK Projesi, Proje Kodu: VHAG 1778, 1-34.

Gokce HI, Genc O, Akca A, Vatansever Z, Unver A, Erdogan HM, 2008. Molecular and serological evidence of *Anaplasma phagocytophilum* infection of farm animals in the Black Sea Region of Turkey. Acta Vet Hung, 56, 281-92.

Göksu K, 1967. Yerli koyunlarımızda Babesidae ve Theileridae'nin epizootiyolojik durumlarıyla biyolojilerine dair araştırmalar. Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi Yayınları, No: 205, Ankara.

Granquist EG, Stuen S, Lundgren AM, Braten M, Barbet AF, 2008. Outer membrane protein sequence variation in lambs experimentally infected with *Anaplasma phagocytophilum*. Infect Immun, 76(1), 120-6.

Grøva L, Olesen I, Steinshamn H, Stuen S, 2011. Prevalence of *Anaplasma phagocytophilum* infection and effect on lamb growth. ActaVet Scand, 53, 30, 1-7.

Harrison A, Bastos ADS, Medger K, Bennett NC, 2013. Eastern rock sengis as reservoir hosts of *Anaplasma bovis* in South Africa. Ticks and Tick-borne Diseases, 4, 503-5.

Harrus S, Perlman-Avrahami A, Mumcuoglu KY, Morick D, Eyal O, Baneth G, 2011. Molecular detection of *Ehrlichia canis*, *Anaplasma bovis*, *Anaplasma platys*, *Candidatus Midichloria mitochondrii* and *Babesia canis vogeli* in ticks from Israel. Clinical Microbiology and Infection, 17(3), 459-63.

Henniger T, Henniger P, Grossmann T, Distl O, Ganter M, Loewenich FD, 2013. Congenital infection with *Anaplasma phagocytophilum* in a calf in northern Germany. Acta Vet Scand, 55, 38.

Hildebrandt A, Franke J, Meier F, Sachse S, Dorn W, Straube E, 2010. The potential role of migratory birds in transmission cycles of *Babesia* spp., *Anaplasma phagocytophilum* and *Rickettsi*a spp. Ticks and Tick-borne Diseases, 1, 105-7.

Hodzic E, Fish D, Maretzki CM, De Silva AM, Feng S, Barthold SW, 1998. Acquisition and transmission of the agent of human granulocytic ehrlichiosis by *Ixodes scapularis* ticks. J Clin Microbiol, 36, 3574-78.

Hopla CE, Durden LA, Keirans JE, 1994. Ectoparasites and classification. Rev Sci Tech, 13, 985-1017.

Hornok S, Elek V, de la Fuente J, Naranjo V, Farkas R, Majoros G, Földvári G, 2007. First serological and molecular evidence on the endemicity of *Anaplasma ovis* and *A. marginale* in Hungary. Vet Microbiol, 122(3-4), 316-22.

Hornok S, Meli ML, Erdos A, 2009. Molecular characterization of two different strains of haemotropic mycoplasmas from a sheep flock with fatal haemolytic anemia and concomitant *Anaplasma ovis* infection. Vet Microbiol, 136, 372-7.

Hornok S, Hofmann-Lehmann R, Fernández de Mera IG, Meli ML, Elek V, Hajtós I, Répási A, Gönczi E, Tánczos B, Farkas R, Lutz H, de la Fuente J, 2010. Survey on blood-sucking lice (Phthiraptera: Anoplura) of ruminants and pigs with molecular detection of *Anaplasma* and *Rickettsia* spp. Vet Parasitol, 174, 355-8.

Hornok S, de la Fuente J, Biró N, Fernández de Mera IG, Meli ML, Elek V, Gönczi E, Meili T, Tánczos B, Farkas R, Lutz H, Hofmann-Lehmann R, 2011. First molecular evidence of *Anaplasma ovis* and *Rickettsia* spp. in keds (Diptera: Hippoboscidae) of sheep and wild ruminants. Vector Borne Zoonotic Diseases, 11, 1319-21.

Hornok S, Micsutka A, Fernández de Mera IG, Meli ML, Gönczi E, Tánczos B, Mangold AJ, Farkas R, Lutz H, Hofmann-Lehmann R, de la Fuente J, 2012. Fatal bovine anaplasmosis in a herd with new genotypes of *Anaplasma marginale, A. ovis* and concurrent haemoplasmosis. Res Vet Sci, 92, 30-5.

Hosseini-Vasoukolaei N, Oshaghi MA, Shayan P, Vatandoost H, Babamahmoudi F, Yaghoobi-Ershadi MR, Telmadarraiy Z, Mohtarami F, 2014. *Anaplasma i*nfection in ticks, livestock and human in Ghaemshahr, Mazandaran Province, Iran. Journal of Arthropod-Borne Diseases, 8(2), 204-11.

Hoşgör M, 2011. Aydın yöresinde sığır ve kenelerde *Ehrlichia*/*Anaplasma* türlerinin karekterizasyonu. Doktora Tezi, Adnan Menderes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Aydın.

İnci A, Yıldırım A, Düzlü Ö, 2016a. The current status of ticks in Turkey: a 100-year period review from 1916 to 2016. Türkiye Parazitoloji Dergisi, 40, 152-7.

İnci A, Yıldırım A, Düzlü Ö, 2016b. Kenelerin medikal önemleri, Kayseri, Erciyes Üniversitesi Yayınları, s. 91-2.

Inci A, Yıldırım A, Duzlu O, Doganay M, Aksoy S, 2016c. Tick-borne diseases in Turkey: a review based on One Health Perspective, Plos Neglected Tropical Diseases, 15, 1-12.

Karaer Z, Yukarı BA, Aydın L, 1997. Türkiye keneleri ve vektörlükleri. In: Artropod hastalıkları ve vektörler. Eds: Özcel MA, Daldal N. İzmir, Ege Üniversitesi Basımevi, Türkiye Parazitoloji Derneği Yayın No: 13, s. 363-434.

Karagenç T, Bilgiç HB, Hosgör M, Aysul N, Aypak S, Eren H. Aydın yöresi sığırlarında RLB teknigi kullanılarak *Theileria*, *Babesia*, *Anaplasma*, *Ehrlichia* türlerinin belirlenmesi. XIV. Ulusal Parazitoloji Kongresi Özet Kitabı: p. 262-263,18-25 Eylül 2005, İzmir.

Karatepe M ve Karatepe B, 2013. Koyun ve keçilerde görülen parazit hastalıkları (Kan ve dokularda görülen protozoon hastalıkları-anaplasmosis), In: Veteriner hekimliğinde parazit hastalıkları. Eds: Özcel MA, Yukarı BA. İzmir, Türkiye Parazitoloji Derneği Yayın No:24, s. 812-15.

Kaufmann J, 1996. Parasitic infections of domestic animals: a diagnostic manual. Birkhäuser Verlag, Basel, Schweiz, p. 189.

Kaya G, 2007. Atlarda ehrlichiosisin seroprevalansı ve bazı klinik ve laboratuvar bulgularının değerlendirilmesi. Doktora Tezi, Uludağ Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Bursa.

Kılıç H, 2008. Trakya Bölgesi kırsal alanlarında kene ısırığı öyküsü olan kişilerde erlihyoz seropozitifliği. Uzmanlık Tezi, Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Edirne.

Kleppa KE, Stuen S, 2003. High serum folate values in lambs experimentally infected with *Anaplasma phagocytophilum*. Acta Vet Scand, 44(3-4), 199-202.

Knowles D, Torioni de Echaide S, Palmer G, McGuire T, Stiller D, McElwain T, 1996. Antibody against an *Anaplasma marginale* msp5 epitope common to tick and erythrocyte stages identifies persistently infected cattle. J Clin Microbiol, 34(9), 2225-30.

Kocan KM, Blouin EF, Barbet AF, 2000. Anaplasmosis control: past, present, and future. Ann N Y Acad Sci, 916, 501-9.

Kocan KM, de la Fuente J, Blouin EF, Garcia-Garcia JC, 2002. Adaptations of the tick-borne pathogen, *Anaplasma marginale*, for survival in cattle and ticks. Exp Appl Acarol, 28(1-4), 9-25.

Kocan KM, de la Fuente J, Guglielmone AA, Melendez RD, 2003. Antigens and alternatives for control of *Anaplasma marginale* infection in cattle. Clin Microbiol Rev, 16(4), 698-712.

Kocan KM, de la Fuente J, Blouin EF, Coetzee JF, Ewing SA, 2010. The natural history of *Anaplasma marginale*. Vet Parasitol, 167, 95-107.

Konyailçeleri, 2016. Erişim tarihi 06 Ocak 2016. Erişim adresi, http://konyailçeleri.blogspot.com.tr/2015/05/konyann-ilceleri.html

Kurt C, 2005. Adana yöresi atlarında *Babesia equi* ve *Babesia caballi*'nin yayılışının mikroskobik ve serolojik (ELISA) yöntemlerle araştırılması. Yüksek Lisans Tezi, Mustafa Kemal Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Hatay.

Laboratoryinfo, 2016. Erişim tarihi, 31Ekim 2016. Erişim adresi, http://laboratoryinfo.com/elisa/

Lepidi H, Bunnell JE, Martin ME, Madigan JE, Stuen S, Dumler JS, 2000. Comparative pathology and immunohistology associated with clinical illness after *Ehrlichia phagocytophila*-group infections. Am J Trop Med Hyg, 62, 29-37.

Li H, Zheng YC, Ma L, Jia N, Jiang BG, Jiang RR, Huo QB, Wang YW, Liu HB, Chu YL, Song YD, Yao NN, Sun T, Zeng FY, Dumler JS, Jiang JF, Cao WC, 2015. Human infection with a novel tick-borne *Anaplasma* species in China: a surveillance study. The Lancet Infectious Diseases, 15(6), 663-70.

Lillini E, Macrì G, Proietti G, Scarpulla M, 2006. New findings on anaplasmosis caused by infection with *Anaplasma phagocytophilum*. Ann N Y Acad Sci, 1081, 360-70.

Lima MLF, Soares PT, Ramos CAN, Araújo FR, Ramos RAN, Souza IIF, Faustino MAG, Alves LCA, 2010. Molecular detection of *Anaplasma platys* in a naturally-infected cat in Brazilian Journal Microbiology, 41, 381-5.

Liu Z, Ma M, Wang Z, Wang J, Peng Y, Li Y, Guan G, Luo J, Yin H, 2012. Molecular survey and genetic identification of *Anaplasm*a species in goats from central and southern China. Appl Environ Microbiol, 78, 464-70.

Maggi RG, Mascarelli PE, Havenga LN, Naidoo V, Breitschwerdt EB, 2013. Co-infection with *Anaplasma platys*, *Bartonella henselae* and *Candidatus Mycoplasma haematoparvum* in a veterinarian. Parasites and Vectors, 6, 103.

Masuzawa T, Uchishima Y, Fukui T, Okamoto Y, Pan MJ, Kadosaka T, Takada N, 2014. Detection of *Anaplasma phagocytophilum* and *Anaplasma bovis* in small wild mammals from Taichung and Kinmen Island, Taiwan. Japanese Journal of Infectious Diseases, 67, 111-4.

Mimioğlu M, Göksu K, Sayın F, 1969. Veteriner ve Tıbbi Protozooloji II. Ankara Üniversitesi, Veteriner Fakültesi Yayın No: 248, Ders Kitabı 150, Ankara Üniversitesi Basımevi, s. 880-966.

Merckvetmanual, The Merck Veterinary Manual, 2016. Erişim tarihi 15 Ekim 2016. Erişim adresi, http://www.merckvetmanual.com/mvm/circulatory_system/blood_parasites/anaplasmosis.html. *anaplasma marginale*

Naqid IA, Zangana IK, 2011. Hematological and serological (cELISA) studies of caprine anaplasmosis in Duhok governorate of Kurdistan region in Iraq. Journal of Duhok University (Agriculture and Veterinary Sciences), 13(1), 153-61.

Ndung'u LW, Aguirre C, Rurangirwa FR, McElwain TF, McGuire TC, Knowles DP, Palmer GH, 1995. Detection of *Anaplasma ovis* infection in goats by major surface protein 5 competitive inhibition enzyme-linked immunosorbent assay. J Clin Microbiol, 33(3), 675-9.

Noaman, 2012. Identification of hard ticks collected from sheep naturally infected with *Anaplasma ovis* in Isfahan province, central Iran. Comparative Clinical Pathology, 21, 367-9.

Ogden NH, Casey AN, French NP, Woldehiwet Z, 2002a. A review of studies on the transmission of *Anaplasma phagocytophilum* from sheep: implications for the force of infection in endemic cycles. Exp Appl Acarol, 28(1-4), 195-202.

Ogden NH, Casey ANJ, French NP, Bown KJ, Adams JDW, Woldehiwet Z, 2002b. Natural *Ehrlichia phagocytophila* transmission coefficients from sheep 'carriers' to Ixodes ricinus ticks vary with the numbers of feeding ticks. Parasitology, 124, 127-136.

Ogden NH, Lindsay LR, Hanincová K, Barker IK, Bigras-Poulin M, Charron DF, Heagy A, Francis CM, O'Callaghan CJ, Schwartz I, Thompson RA, 2008. Role of migratory birds in introduction

and range expansion of *Ixodes scapularis* ticks and of *Borrelia burgdorferi* and *Anaplasma phagocytophilum* in Canada. Appl Environ Microbiol, 74, 1780-90.

Öter K, Çetinkaya H, Vuruşaner C, Toparlak M, Ergünay K, 2016. Molecular detection and typing of *Anaplasma* species in small ruminants in Thrace Region of Turkey. Kafkas Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi, 22(1), 133-8.

Özata F, 2012. *Ehrlichia canis* ve *Anaplasma phagocytophilum* ile infekte köpeklerde trombosit indeksleri; plateletkrit, ortalama trombosit hacmi ve trombosit dağılım genişliği. Yüksek Lisans Tezi, Adnan Menderes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Aydın.

Özcan HC, 1961. Ankara ve civarında evcil hayvanlarda görülen piroplasmose vakaları ve tedavileri üzerinde araştırmalar. Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi Yayınları, 143, 83.

Özcel MA, Üner A, Ertuğ S, 1997. İmmunofloresans yöntemi. In: Parazit hastalıklarında tanı. Eds: Özcel MA, Altıntaş N. İzmir, Ege Üniversitesi Basımevi, Türkiye Parazitoloji Derneği Yayın No:15, s. 215-39.

Palmer GH, Abbott JR, French DM, McElwain TF, 1998. Persistence of *Anaplasma ovis* infection and conservation of the msp2 and msp3 multigene families within the genus *Anaplasma*. Infect Immun; 66(12), 6035-39.

Palomar AM, Santibáñez P, Mazuelas D, Roncero L, Santibáñez S, Portillo A, Oteo JA, 2012. Role of birds in dispersal of etiologic agents of tick-borne zoonoses, Spain. Emerg Infect Dis, 18, 1188-91.

Parola P, Cornet JP, Sanogo YO, Miller RS, Thien HV, Gonzalez JP, Raoult D, Telford III SR, Wongsrichanalai C, 2003. Detection of *Ehrlichia* spp., *Anaplasma* spp., *Rickettsia* spp., and other eubacteria in ticks from theThai-Myanmar border and Vietnam. J Clin Microbiol, 41(4), 1600-8.

Psaroulaki A, Chochlakis D, Sandalakis V, Vranakis I, Ioannou I, Tselentis Y, 2009. Phylogentic analysis of *Anaplasma ovis* strains isolated from sheep and goats using groEL and mps4 genes. Vet Microbiol, 138(3-4), 394-400.

Patnaik MM, 2009. Inclusion bodies in tick-borne diseases diagnosed in patients from Northern Wisconsin. Clinical Medicine & Research, 7(1-2), 45-7.

Ramos RA, Latrofa MS, Giannelli A, Lacasella V, Campbell BE, Dantas-Torres F, Otranta D, 2014. Detection of *Anaplasma platys* in dogs and *Rhipicephalus sanguineus* group ticks by a quantitative real-time PZR. Vet Parasitol, 205, 285-8.

Rar V, Golovljova I, 2011. *Anaplasma*, *Ehrlichia*, and ‘‘*Candidatus Neoehrlichia*’’ bacteria: pathogenicity, biodiversity, and molecular genetic characteristics, a review. Infection, Genetics and Evolution, 11, 1842-62.

Razmi GR, Dastjerdi K, Hosseini H, Naghibi A, Barati F, Aslani MR, 2006. An epidemiological study on *Anaplasma* infection in cattle, sheep, and goats in Mashhad suburb, Khorasan province, Iran. Ann N Y Acad Sci, 1078, 479-81.

Renneker S, Abdo J, Salih DE, Karagenç T, Bilgiç H, Torina A, Oliva AG, Campos J, Kullmann B, Ahmed J, Seitzer U, 2013. Can *Anaplasma ovis* in small ruminants be neglected any longer? Transboundary and Emerging Diseases, 60, 105-12.

Reppert E, Galindo RC, Ayllón N, Breshears MA, Kocan KM, Blouin EF, de la Fuente J, 2014. Studies of *Anaplasma phagocytophilum* in sheep experimentally infected with the human NY-18 isolate: characterization of tick feeding sites. Ticks and Tick-borne Diseases, 5, 744-52.

Richey EJ, Palmer G, 1986. Anaplasmosis in beef cattle. University of Florida, Veterinary Medicine-Large Animal Clinical Sciences Department, Florida Cooperative Extension Service. Document VM36, 1-3.

Rikihisa Y, 2011. Mechanisms of obligatory intracellular infection with *Anaplasma phagocytophilum*. Clin Microbiol Rev, 24, 469-89.

Rodriquez SD, Ortiz MAG, Ocampo RJ, Vega CA, 2009. Molecular epidemiology of bovine anaplasmosis with a particular focus in Mexico. Infection, Genetics and Evolution, 9(6), 1092-101.

Rymaszewska A, Grenda S, 2008. Bacteria of the genus *Anaplasma*-characteristics of *Anaplasma* and their vectors: a review. Veterinarni Medicana, 53(11), 573-84.

Said MB, Belkahia H, Karaoud M, Bousrih M, Yahiaoui M, Daaloul-Jedidi M, Messadi L, 2015. First molecular survey of *Anaplasma bovis* in small ruminants from Tunisia. Vet Microbiol, 179, 322-6.

Sainz A, Amusategui I, Tesouro MA, 1999. *Ehrlichia platys* infection and disease in dogs in Spain. J Vet Diagn Invest, 11, 382-4.

Sakamoto L, Ichikawa Y, Sakata Y, Matsumoto K, Inokuma H, 2010. Detection of *Anaplasma* bovis DNA in the peripheral blood of domestic dogs in Japan. Japanese Journal of Infectious Diseases, 63, 349-52.

Sasaki H, Ichikawa Y, Sakata Y, Endo Y, Nishigaki K, Matsumoto K, Inokuma H, 2012. Molecular survey of *Rickettsia*, *Ehrlichia*, and *Anaplasma* infection of domestic cats in Japan. Ticks and Tick-borne Diseases, 3, 308-11.

Sayin F, Dyncer S, Karaer Z, Cakmak A, Yukary BA, Eren H, Deger S, Nalbantoglu S, 1997a. Status of the tick-borne diseases in sheep and goats in Turkey. Parassitologia, 39(2), 153-6.

Sayin F, Dyncer S, Karaer Z, Dumanly N, Cakmak A, Incy A, Yukary BA, Vatansever Z, 1997b. Status of tick infestation of sheep and goats in Turkey. Parassitologia, 39(2), 145-52.

Scharf W, Schauer S, Freyburger F, Petrovec M, Schaarschmidt-Kiener D, Liebisch G, Runge M, Ganter M, Kehl A, Dumler JS, Garcia-Perez AL, Jensen J, Fingerle V, Meli ML, Ensser A, Stuen S, Von Loewenich FD, 2011. Distinct host species correlate with *Anaplasma phagocytophilum* ankA gene clusters. J Clin Microbiol, 49(3), 790-6.

Scoles GA, Goff WL, Lysyk TJ, Lewis GS, Knowles DP, 2008. Validation of an *Anaplasma marginale* cELISA for use in the diagnosis of *A. ovis* infections in domestic sheep and *Anaplasma* spp. in wild ungulates. Vet Microbiol, 130(1–2), 184-90.

Selçuk Ö, Alver O, Çatık S, Aydın L, Şenlik B, 2015. Determination of diagnostic value of cELISA for the diagnosis of anaplasmosis in clinically suspected ruminants. Kafkas Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi, 21(5), 691-5.

Severo MS, Stephens KD, Kotsyfakis M, Pedra JH, 2012. *Anaplasma phagocytophilum*: deceptively simple or simply deceptive? Future Microbiology, 7, 719-31.

Sevinç F, 1996. Konya yöresi koyunlarında *Babesia ovis*'in ELISA ile teşhisi. Doktora Tezi, Selçuk Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Konya.

Sevinç F, 2004. Sığırlarda anaplasmosis. Erciyes Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi, 1(2), 113-8.

Shompole S, Waghela SD, Rurangirwa FR, McGuire TC, 1989. Cloned DNA probes identify *Anaplasma ovis* in goats and reveal a high prevalence of infection. J Clin Microbiol, 27(12), 2730-35.

Silaghi C, Kauffmann M, Passos LM, Pfister K, Zweygarth E, 2011. Isolation, propagation and preliminary characterisation of *Anaplasma phagocytophilum* from roe deer (*Capreolus capreolus*) in the tick cell line IDE8. Ticks and Tick-borne Diseases, 2(4), 204-8.

Smith MC, Sherman DM, 2009. Blood, lymph and immune systems. In: Goat medicine. Ed: Ames IA, Second edition, Wiley-Blackwell, p. 287-90.

Stoltsz WH, 2004. Ovine and caprine anaplasmosis. In: Infectious disease of livestock. Ed: Coetzer JAW, Tustin RC, 2nd ed. Oxford University Press, p. 617-24.

Strik NI, Alleman AR, Barbet AF, Sorenson HL, Wamsley HL, Gaschen FP, Luckschander N, Wong S, Chu F, Foley JE, Bjoersdorff A, Stuen S, Knowles DP, 2007. Characterization of *Anaplasma phagocytophilum* major surface protein 5 and the extent of its cross-reactivity with *A. marginale*. Clinical and Vaccine Immunology, 14(3), 262-8.

Stuen S, Engvall EO, Artursson K, 1998. Persistence of *Ehrlichia phagocytophila* infection in lambs in relation to clinical parameters and antibody responses. Vet Rec, 143, 553-5.

Stuen S, Bergström K, 2001. Serological investigation of granulocytic *Ehrlichia* infection in sheep in Norway. Acta Vet Scand, 42, 331-8.

Stuen S, Van De Pol I, Bergström K, Schouls LM, 2002. Identification of *Anaplasma phagocytophila* (formerly *Ehrlichia phagocytophila*) variants in blood from sheep in Norway. J Clin Microbiol, 40(9), 3192-97.

Stuen S, Nevland S, Moum T, 2003a. Fatal cases of Tick-borne fever (TBF) in sheep caused by several 16S rRNA gene variants of *Anaplasma phagocytophilum*. Ann N Y Acad Sci, 990, 433-4.

Stuen S, Bergström K, Petrovec M, Van de Pol I, Schouls LM, 2003b. Differences in clinical manifestations and hematological and serological responses after experimental infection with genetic variants of *Anaplasma phagocytophilum* in sheep. Clin Diagn Lab Immunol, 10(4), 692-5.

Stuen S, Whist SK, Bergström K, Moum T, 2005. Possible exclusion of genotypes in *Anaplasma phagocytophilum*-infected lambs. Vet Rec, 156(16), 518-20.

Stuen S, Moum T, Petrovec M, Schouls LM, 2006. Genetic variants of *Anaplasma phagocytophilum* in Norway. International Journal of Medical Microbiology, 296(1), 164-6.

Stuen S, 2007. *Anaplasma phagocytophilum* the most widespread tick-borne infection in animals in Europe. Vet Res Commun, 31(1), 79-84.

Stuen S, Longbottom D, 2011. Treatment and control of chlamydial and rickettsial infections in sheep and goats. Vet Clin North Am Food Anim Pract, 27, 213-33.

Stuen S, Enemark JMD, Artursson K, Nielsem B, 2012. Prophylactic treatment with flumethrin, a pyrethroid (BayticolW, Bayer), against *Anaplasma phagocytophilum* infection in lambs. Acta Vet Scand, 54, 31.

Stuen S, 2012. Ticks and tick-borne infections in sheep in the Nordic countries. Small Ruminant Research, 106, 14-5.

Stuen S, 2013. Tick-borne infections in small ruminants in Northern Europe. Small Ruminant Research, 110, 142-4.

Stuen S, Granquist EG, Silaghi C, 2013a. *Anaplasma phagocytophilum*-a widespread multi-host pathogen with highly adaptive strategies. Frontiers in Cellular and Infection Microbiology, 3, 31.

Stuen S, Pettersen KS, Granquist EG, Bergstrom K, Bown KJ, Birtles RJ, 2013b. *Anaplasma phagocytophilum* variants in sympatric red deer (*Cervus elaphus*) and sheep in Southern Norway. Ticks and Tick-borne Diseases, 4(3), 197-201.

Stuen S, Okstad W, Artursson K, Al-Khedery B, Barbet A, Granquist EG, 2015. Lambs immunized with an inactivated variant of *Anaplasma phagocytophilum*. Acta Vet Scand, 57, 40.

Szekeresa S, Coipanb EC, Rigóa K, Majorosa G, Jahfari S, Sprongb H, Földvária G, 2015. *Candidatus* Neoehrlichia mikurensis and *Anaplasma phagocytophilum* in natural rodent and tick communities in Southern Hungary. Ticks and Tick-borne Diseases, 6, 111-6.

Şeker Y, 2005. Adana ve çevresinde yaşayan insanlarda *Fasciola hepatica* antikorlarının serolojik yöntemlerle araştırılması. Yüksek Lisans Tezi, Çukurova Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Adana.

Talat R, Khanum T, Hayat A, 2005. Studies on mammalian haematozoan parasites of NWFP Pakistan. Journal of Biological Sciences, 8, 726-9.

Tebele N, McGuire TC, Palmer GH, 1991. Induction of protective immunity by using *Anaplasma marginale* initial body membranes. Infect Immun, 59(9), 3199-204.

Toprak, 2007. Şanlıurfa bölgesinde bağırsak parazitlerinin dağılımı ve ELISA yöntemi ile *Entamoeba histolytica* sıklığının araştırılması. Yüksek Lisans Tezi, Harran Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Adana.

Torina A, Vicente J, Alongi A, Scimeca S, Turla R, Nicosia S, Di Marco V, Caracappa S, de la Fuente J, 2007. Observed prevalence of tick-borne pathogens in domestic animals in Sicily, Italy during 2003-2005. Zoonoses and Public Health, 54, 8-15.

Torina A, Alongi A, Naranjo V, Scimeca S, Nicosia S, Di Marco V, Caracappa S, Kocan KM, de la Fuente J, 2008. Characterization of *Anaplasma* infections in Sicily, Italy. Ann N Y Acad Sci, 1149, 90-3.

Torina A, Galindo RC, Vicente J, Di MarcoV, Russo M, Aronica V, Fiasconaro M, Scimeca S, Alongi A, Caracappa S, Kocan KM, Gortazar C, de la Fuente J, 2010. Characterization of *Anaplasma phagocytophilum* and *A. ovis* infection in a naturally infected sheep flock with poor health condition. Trop Anim Health Prod, 42, 1327-31.

Torina A, Agnone A, Blanda V, Alongi A, D'Agostino R, Caracappa S, Marino AM, Di Marco V, de la Fuente J, 2012. Development and validation of two PZR tests for the detection of and differentiation between *Anaplasma ovis* and *Anaplasma marginale*. Ticks and Tick-borne Diseases, 3, 283-7.

Torina A, Caracappa S, 2012. Tick-borne diseases in sheep and goats: clinical and diagnostic aspects. Small Ruminant Research, 106, 6-11.

Torina A, Blanda V, Antoci F, Scimeca S, D'Agostino R, Scariano E, Piazza A, Galluzzo PE, Giudice E, Caracappa SA, 2013. A Molecular survey of *Anaplasma* spp., *Rickettsia* spp., *Ehrlichia canis* and *Babesia microti* in foxes and fleas from Sicily. Transboundary and Emerging Diseases, 60, 125-30.

TÜİK, Türkiye İstatistik Kurumu, 2014. İstatistik Göstergeler 1923-2013, Ankara, TÜİK Yayın No: 4361, s. 201.

TÜİK, Türkiye İstatistik Kurumu, 2016a. Erişim tarihi, 08 Şubat 2016. Erişim adresi, https://biruni.tuik.gov.tr/hayvancilikapp/hayvancilik.zul

TÜİK, Türkiye İstatistik Kurumu, 2016b. Erişim tarihi 08 Şubat 2016. Erişim adresi, http://www.tuik.gov.tr/PreHaberBultenleri.do?id=21822

TÜİK, Türkiye İstatistik Kurumu, 2016c. Erişim tarihi 17 Şubat 2016. Erişim adresi, http://www.tuik.gov.tr/PreHaberBultenleri.do?id=21817

TÜİK, Türkiye İstatistik Kurumu, 2016d. Erişim tarihi 16 Şubat 2016. Erişim adresi, http://www.tuik.gov.tr/PreHaberBultenleri.do?id=21641

Ünver A, Şahin M, Erdoğan HM, Çelebi Ö, 2005. Koyunlarda *Anaplasma phagocytophilum*'a karşı antikorların Western Blot yöntemiyle araştırılması. Kafkas Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi,11(2), 99-102.

Vidotto MC, Kano SF, Gregori F, Headley SA, Vidotto O, 2006. Phylogenetic analysis of *Anaplasma marginale* strains from Parana´ State, Brazil, using the msp1α and msp4 genes. Journal of Veterinary Medicine, 53, 404-11.

Visser ES, McGuire TC, Palmer GH, Davis WC, Shkap V, Pipano E, Knowles DP Jr, 1992. The *Anaplasma marginale* msp5 gene encodes a 19-kilodalton protein conserved in all recognized *Anaplasma* species. Infect Immun, 60(12), 5139-44.

Waal DTD, 2000. Anaplasmosis control and diagnosis in South Africa. Ann N Y Aca Sci, 916, 474-83.

Woldehiwet Z, 2006. *Anaplasma phagocytophilum* in ruminants in Europe. Ann N Y Acad Sci, 1078, 446-60.

Woldehiwet Z, 2008. Immune evasion and immunosuppression by *Anaplasma phagocytophilum*, the causative agent of tick-borne fever of ruminants and human granulocytic anaplasmosis. Vet J, 175(1), 37-44.

Woldehiwet Z, 2010. The natural history of *Anaplasma phagocytophilum*. Vet Parasitol, 167(2-4), 108-22.

Yasini SP, Khaki Z, Rahbari S, Kazemi B, Amoli JS, Gharabaghi A, Jalali SM, 2012. Hematologic and clinical aspects of experimental ovine anaplasmosis caused by *Anaplasma ovis* in Iran. Iranian Journal of Parasitology, 7, 91-8.

Yu Xue J, Walker DH, 2006. The Order Rickettsiales, Prokaryotes, 5, 493-528.

Zhan L, Cao WC, Jiang JF, Zhang XA, Wu XM, Zhang WY, Liu W, Zuo SQ, Cao ZW, Yang H, Richardus JH, Habbema JD, 2010. *Anaplasma phagocytophilum* in livestock and small rodents. Vet Microbiol, 144, 405-8.

Zhang Y, Lv Y, Cui Y, Wang J, Cao S, Jian F, Wang R, Zhang L, Ning C, 2016. First molecular evidence for the presence of *Anaplasma* DNA in milk from sheep and goats in China. Parasitol Res, 115(7), 2789-95.

Zhou Z, Nieb K, Tangb C, Wanga Z, Zhoua R, Hua S, Zhang Z, 2010. Phylogenetic analysis of the genus *Anaplasma* in Southwestern China based on 16S rRNA sequence. Res Vet Sci, 89, 262-5.

Zobba R, Anfossi AG, Parpaglia MLP, Dore GM, Chessa B, Spezzigu A, Rocca S, Visco S, Pittau M, Alberti A, 2014. Molecular investigation and phylogeny of *Anaplasma* spp. in Mediterranean ruminants reveal the presence of neutrophil-tropic strains closely related to *A. platys*. Appl Environ Microbiol, 80(1), 271-80.

8. ÖZGEÇMİŞ

1969 yılında Konya ili Ereğli ilçesinde doğdu. İlk, orta ve lise öğrenimini Ereğli'de tamamladı. 1991 yılında Selçuk Üniversitesi Veteriner Fakültesi'nden mezun oldu. 1995-1997 tarihleri arasında İzmir'de Elit Veteriner Kliniği'nde Veteriner Hekim olarak çalıştı. 1997-2002 yılları arasında Ereğli ilçesinde Sınıf Öğretmenliği yaptı. 2002-2012 yılları arasında Halkapınar Gıda, Tarım ve Hayvancılık İlçe Müdürlüğünde Veteriner Hekim olarak görev yaptı. Konya Veteriner Kontrol Enstitüsü'nde 2012 yılında göreve başlamış olup, halen Parazitoloji Laboratuarında Veteriner Hekim olarak çalışmaktadır.