

BİYOTERÖRİZM VE POTANSİYEL BİYOTERÖRİZM AJANI OLAN PROTOZOONLAR

Barış Aşılıoğlu^{1,a}, Sami Gökpinar^{2,b,*}



¹Kırıkkale Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Veterinerlik Parazitolojisi Anabilim Dalı, Kırıkkale, Türkiye

²Kırıkkale Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Parazitolojisi Anabilim Dalı, Kırıkkale, Türkiye

*Corresponding Author:

E-mail: samigokpinar@hotmail.com

(Received 25th February 2022; accepted 16th May 2022)

a:  ORCID 0000-0003-3719-3312, b:  ORCID 0000-0001-7071-869X

ÖZET

Biyoterörizm, biyolojik ajanların insanlar veya diğer canlılar arasında hastalığa ya da ölüme neden olmak için kasıtlı kullanılması veya kullanılma tehdididir. Birçok biyolojik ajan biyoterörizm için potansiyel bir risk teşkil etmektedir. Biyoterörizm ajanı olarak her ne kadar bakteriler ve virüsler dikkate alınsa da, protozoonlar da günümüzde potansiyel biyoterörizm ajanı olarak değerlendirilmektedir. Protozoonlar, gıda ve sulara katılarak salgınlar oluşturabilir ve insanların paniğe sürüklenmesine neden olabilirler. Protozoonlar orta derecede yayılım göstermeleri, orta düzeyde morbidite ve düşük düzeyde mortaliteye sebep olmaları bakımından Kategori B biyoterörizm ajanı olarak değerlendirilmektedir. Bu derleme de potansiyel biyoterörizm ajanı olarak değerlendirilen *Cryptosporidium* spp., *Cyclospora cayetanensis*, *Toxoplasma gondii*, *Entamoeba histolytica* ve *Giardia intestinalis* hakkında bilgi verilmesi amaçlanmıştır.

Anahtar kelimeler: *Biyoterörizm, protozoon, zoonoz*

BIOTERRORISM AND POTENTIAL BIOTERRORISM AGENT PROTOZOONS

ABSTRACT

Bioterrorism is the deliberate use or threat of the use of biological agents to cause disease or death among humans and other living things. Many biological agents represent a potential risk for bioterrorism. Although bacteria and viruses are generally accepted as bioterrorism agents, nowadays, protozoans are also considered potential bioterrorism agents. Protozoans can enter food and water, causing epidemics and causing people to panic. Protozoans are considered as Category B bioterrorism agents, because they show moderate spread and cause moderate morbidity and low mortality. This review it is aimed to give information about *Cryptosporidium* spp., *Cyclospora cayetanensis*, *Toxoplasma gondii*, *Entamoeba histolytica*, and *Giardia intestinalis* which are evaluated as potential bioterrorism agents.

Keywords: *Bioterrorism, protozoa, zoonosis*

GİRİŞ

Biyoterörizm, biyolojik ajanların insanlar veya diğer canlılar arasında hastalığa ya da ölüme neden olmak için kasıtlı kullanılması veya kullanılma tehdididir. İnsanlık tarihi boyunca toplumlar ve devletler, diğer devlet ya da toplumlar üzerinde üstünlük sağlamak amacı ile dönemin teknolojik olanaklarını kullanmışlardır. Yirminci yüzyıldaki bilim ve teknolojideki ileri gelişmelere kadar savaşlarda patlayıcı bazı silahlar kullanılırken, kimya, fizik ve mikrobiyoloji alanındaki hızlı gelişmelere bağlı olarak kimyasal, nükleer ve biyolojik silahlar geliştirilmiştir [1].

Covid19 salgını, sağlık sistemlerinin biyogüvenlik açıkları hakkındaki tartışmaları yeniden alevlendirmiş ve biyolojik ajanların potansiyel silah haline getirilmesine ışık tutmuştur [2]. Biyolojik silah olarak kullanılma potansiyeli olan mikroorganizma ve toksinlerin listesi günden güne gittikçe artmaktadır. Amerika Birleşik Devletleri Hastalık Kontrol Merkezi (CDC) tarafından biyolojik silahlar; ajanları, elde edilebilirliği, etkileri ve üretilme olasılığı, klinik ve laboratuvar tanı kriterleri ve olanakları, kullanım yolu, geçmişte kullanılıp kullanılmadığı, toplumun etkene duyarlılığı, aşı ve tedavisinin bulunup bulunmadığı gibi faktörler göz önüne alınarak sınıflandırılmıştır [3]. Biyoterörizm ajanları üç kategoride incelenmektedir. Kategori A'da; çevreye kolayca yayılabilen, insandan insana bulaşabilen, mortalite oranı yüksek, halk arasında ciddi panik ve sosyal sorunlara sebep olabilen biyolojik ajanlar yer almaktadır [4]. Kategori B'de; orta düzeyde morbidite ve düşük mortaliteye sebep olan, orta dereceli yayılım gösteren, spesifik tanı kriterleri ile sürveyans sisteminin geliştirilmesine ihtiyaç duyulan ajanlar bulunmaktadır. Bunlar ikinci derecede öneme sahip biyoterörizm ajanlarıdır. Genel olarak parazitler bu kategoride değerlendirilmektedir [3, 5]. Kategori C'de ise, üçüncü derecede öneme sahip olan ajanlar yer almaktadır. Bu ajanlar, kolay üretilebilme ve yayılma özelliklerine sahip, gelecekte ise, biyolojik silaha dönüşebilme potansiyeline sahip olan ajanlardır [4, 6].

Biyoterörizm ajanı olarak kabul edilen etkenler incelendiğinde bazı ortak özelliklere sahip oldukları dikkati çekmektedir. Bunlar;

1. Yüksek morbidite ve potansiyel olarak yüksek ölümcül olmaları
2. Bulaşıcılığının ya da toksisitesinin yüksek olması
3. Patojenitesinde kayıp olmaksızın teslimata kadar seri üretim ve depolamaya uygun olmaları
4. Aktif formu geniş bir alana kolayca dağıtılabiliyor
5. Yayılım sonucu çevre koşullarına dayanıklıdır
6. Genetik mühendisliği ve silahlaştırma süreçleri ile geliştirilmiş bir biyoterörizm ajanı olacak potansiyele sahip olmak [4, 7].

Genellikle orta derecede mortalite ve morbidite yaratan paraziter ajanlar iki yolla biyoterörizm amacıyla kullanılabilir. Bunlardan ilki yiyecek ve içeceklerin biyolojik etkenlerle kontamine edilmesiyle meydana gelen gıda ve su kaynaklı biyoterörizmdir. İnsanların temel ihtiyacı olmasının yanı sıra yiyeceklerin kitlesel üretim ve dağıtımının olması ve son yıllarda dünya çapında kolaylıkla yiyecek sağlanması, gıda ve suyun biyoterörizm amacıyla tercih edilmesinde önemli rol oynamaktadır [8]. İkincisi ise zoonotik kaynaklı biyoterörizmdir. Zoonoz enfeksiyon etkenlerinin çevre ve insan topluluklarına etkileri oldukça uzun bir sürede ortaya çıktığı için, bu etkenler uzun dönemli potansiyel biyoterörizm ajanı olarak değerlendirilmektedirler [1].

POTANSİYEL PROTOZOAL BİYOTERÖRİZM AJANLARI

Cryptosporidium spp.

Cryptosporidium (Eucoccidiorida: Cryptosporidiidae) türleri tüm dünyada küresel olarak bulunan enterik protozoon parazitlerdir. Çevrede her yerde bulunabilen bu parazitler, hem bağışıklığı normal hem de bağışıklığı zayıf insanlarda ve birçok hayvan türünde enfeksiyon oluşturabilirler [9]. İmmun sistemi baskılanmış kişilerde hayatı tehdit edici düzeylere ulaşan, immün sistemi sağlam kişilerde ise kendini sınırlayan ishale sebebiyet veren bir parazittir [10].

Cryptosporidiosis en önemli bulaşma yolu fekal-oral bulaşmadır. Kontamine gıda ve sularla bulaşma önemlidir [11-12]. İşlenmemiş atık sular başta olmak üzere, filtre edilen atık sular, yer altı suları ve işlenmiş içme sularında da *Cryptosporidium* ookistlerinin tespit edilmesi fekal kontaminasyonu göstermektedir. Geleneksel filtrasyon tekniği ile işlenen tüketime hazır içme sularının %3,8-33,3'ünün her 100 litresinde 0,1-48 ookist bulunduğu belirlenmiştir [13]. Su kaynaklarının kontaminasyonu indirekt enfeksiyon oluşturabildiği gibi, hayvan gübrelerinin toprakta yaygın olarak bulunması aerosol yolla direkt bulaşmanın da gerçekleşmesine neden olmaktadır. Tarladaki taze ürünlerin ya doğrudan dışkıdan ya da sulama suyu yoluyla kontaminasyonu *cryptosporidiosis* için olası bir bulaşma yoludur. Yine taze tüketilen ürünlerin ookistlerle kontamine sularla yıkanması da bulaşmada önemli bir yere sahiptir. Gıda kaynaklı *Cryptosporidium* salgınları süt ürünleri, meyve suları ve et ile de ilişkilendirilmiştir. Süt ürünlerinin hayvan dışkısı ile kontamine olabileceği, meyve sularının üretim sırasında kullanılan sulardan veya ookistleri taşıyan sinekler vasıtasıyla olabileceği bildirilmiştir [14, 15].

Cryptosporidium; gelişmiş ülkelere oranla, az gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde daha yüksek oranlarda görülmektedir. Bu faktörün yanı sıra; immün sistemin baskılanması, kişilerin yaş aralığı gibi etkenler *Cryptosporidium* prevalansında önemli kriterlerdir. Yapılan çalışmalarda gastro-enteritli bireylerin dışkılarında *Cryptosporidium* prevalansı; Asya, Avustralya, Afrika Orta ve Güney Amerika'da %3-20, Avrupa ve Kuzey Amerika'da ise %1-4 oranında tespit edilmiştir [16]. Az gelişmiş ülkelerde temiz su ve hijyen tesislerinin olmaması, kalabalık aileler ve evlerin yakınında çok sayıda potansiyel rezervuar konakların bulunması nedeniyle prevalansın daha yüksek olduğu düşünülmektedir [17-19]. Bilinen en büyük *cryptosporidiosis* salgını 1993 yılında Milwaukee'de, şebeke suyuna bağlı filtrasyon sisteminin yeterli olmamasına bağlı olarak 403000 kişinin enfekte olduğu ve gastroenterit tablosu gösteren 68 hastanın, 6 ay içinde öldüğü salgındır [20, 21]. İngiltere'nin West Midlands bölgesinde 2016 yılında yüzme havuzlarıyla potansiyel olarak bağlantılı bir *Cryptosporidium* salgını meydana gelmiştir [22]. Türkiye'de *Cryptosporidium* prevalansına dair çalışmalar başlıca; ishaller, gastroenteritisli olgular, malnutrisyonlu çocuklar, diyaliz hastaları, kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda yapılmıştır [10].

Cryptosporidiosis immün yetmezliği olan insanlarda, en önemli su kaynaklı enfeksiyon olarak kabul edilmektedir [23]. *Cryptosporidiosis*de ana belirti sulu ishal olup, bunun yanında hastalarda kramp tarzında karın ağrıları, iştahsızlık, bulantı, kusma,

kilo kaybı ve vücut sıcaklığının hafif artması gibi klinik belirtiler dikkati çeker [24]. İmmun yetmezliği olan bireylerde, hastalık ağır ve kronik seyirli olup, bu bireylerde iki aydan daha uzun süren ishal, ağır dehidratasyon, malnütrasyon ve kilo kaybı görülmektedir. Bu kişilerde uzun süreli hospitalizasyona gerek duyulmakta ve hastalık ölümlerle sonuçlanabilmektedir [25].

Klinik belirti gösteren bireyler, dışkıları ile çok sayıda ookist çıkardıklarından bu bireylerde cryptosporidiosis teşhisinde, dışkı yayması ve boyama işlemleri yeterli olmaktadır. Modifiye Formol Etil Asetat ile dışkı yoğunlaştırılmakta ve ookistler Kinyoun Acid Fast tekniği ile boyanmaktadır [26]. Az sayıda ookistin atıldığı olgularda floresan antikor ile boyama gerekmektedir. Türlerin ayırt edilmesi ve genotiplendirme için moleküler tekniklere gereksinim duyulmaktadır. Çevre örneklerinin incelenmesinde konsantrasyon teknikleri uygulanmaktadır [23].

İnsanlarda bağırsak cryptosporidiosisinin tedavisinde, günümüze kadar nitozoxanide, paromomisin, makrolidler (azitromisin, spiramycin, roxithromycin, eritromisin), letrazuril, rifaximin, albendazol, miltefosine, clofazimine, probiotikler, somatostatin analogları (octrotide ve vapreotide) ve sığır kolostromu kullanılmıştır. Rifaximin ve probiotikler dışındaki maddelere karşı insanlarda çeşitli yan etkiler bildirilmiştir [27]. Rehidratasyon ve nutrisyonel desteği içeren destek tedavi, klinik semptomların ortadan kaldırılmasında yararlı olmaktadır [28].

Cryptosporidiosisisten korunmak için; dışkıyla olası bir temasta eller mutlaka yıkanmalı, çiftlik hayvanlarına temas edileceği zaman eldiven kullanılmalı, çiğ süt tüketimi sırasında süt en az 1 (bir) dakika kaynatılmalı, evsel atıkların yoğun olarak atıldığı sularda yüzmekten kaçınılmalı, pastörize edilmemiş içecekler tüketilmemelidir. Çeşme suyu kaynatılarak tüketilmeli, yeterince filtre edilmemiş yüzey suları tüketilmemelidir [29].

Cyclospora cayetanensis

Tropikal bölgelerde yayılım gösteren *Cyclospora cayetanensis* (Eucoccidiorida: Eimeriidae), yaygın ve bulaşıcı bir parazittir [30]. Parazitin dünya çapında büyük ve karmaşık gıda kaynaklı salgınlarla ilişkili olduğu bildirilmiştir [31]. Parazit insan dışkısında gelişerek etkin olmaktadır [30]. *Cyclospora cayetanensis* esas olarak dışkı ile kontamine gıda, su ve toprak yoluyla bulaşır. İnsanlara bu protozoonun en önemli bulaşma yolu fekal-oral yoldur [32]. İyi yıkanmamış sebze ve meyveler ile, içilen kirli sularla bulaşmaktadır [30]. Su, çilek, fesleğen, kişniş ve diğer bazı gıda ürünleri *Cyclospora* bulaşmasında aracı olabilmektedir [32]. Enfeksiyonun ookistlerle kontamine araçların kullanılması ile de bulaşabileceği kanıtlanmıştır [33]. Hayvanlarla temas bulaşma olasılığını arttırırken, yaş faktörü de göze çarpmaktadır. Buna göre çocuklarda kirli sularla temas sonucunda enfeksiyona yakalanma olasılığı yaşça büyük kişilere oranla daha fazladır [34].

Cyclospora enfeksiyonları hem gelişmiş hem de gelişmemiş ülkelerde saptansa da tropikal bölgelerde etkenin daha yüksek oranda görüldüğü bildirilmiştir [35]. Gelişmiş ülkelerde, az gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerin endemik bölgelerine seyahat eden ve bu bölgelerden ithal edilen kontamine gıdaları, özellikle taze ürünleri tüketen kişilerde *C. cayetanensis* enfeksiyonları yaygın olabilmektedir [32]. İnsanlarda

cyclosporiasis dünya çapında 56'dan fazla ülkede belgelenmiş ve bunlardan 13'ünde salgınlar kaydedilmiştir [33]. Büyük ölçekli cyclosporiasis salgınları 2013 ve 2018'de Amerika Birleşik Devletleri'nin birçok eyaletinde meydana gelmiş [36, 37], yine aynı ülkede 2021 yılında kaynağı belli olmayan insan *Cyclospora* salgınları bildirilmiştir [38]. Günümüze kadar çeşitli ülkelerde gıda ve su kaynaklı *Cyclospora* salgınları ortaya çıkmıştır (Tablo 1).

Tablo 1. Dünyada gıda ve su kaynaklı bildirilen *Cyclospora* salgınları [39].

Salgın Tarihi	Ülke	Klinik Belirti Göstermeyenler	Materyal	Materyal Kaynağı	Kaynak
1990	ABD (Illinois)	21 (1)	Musluk suyu	ABD	[40]
1994	Nepal (Pokhara)	12 (1)	Nehir ve belediye suları	Nepal	[41]
1995	ABD (Florida)	38 (2)	Ahududu,	Guatemala, Şili	[42]
1995	ABD(New York)	32 (1)	Gıda	Belirlenememiştir	[42]
1995	ABD (Florida)	28	Belirlenememiştir	Belirlenememiştir	[43]
1996	ABD (Boston, MA)	57 (1)	Böğürtlen tatlısı	Böğürtlen	[44]
1996	ABD / Kanada	1,465 (55)	Ahududu	Belirlenemiştir	[45]
1997	ABD / Kanada	1,012 (41)	Ahududu	Guatemala	[46]
1997	ABD (Florida)	12 (1)	Mesculin salatası	Peru	[42]
1997	ABD (Kuzey Viriginia, Washington, DC)	48	Fesleğen-pesto soslu makarna salatası	Belirlenememiştir	[47]
1997	ABD (Washington, DC)	341 (57)	Fesleğen-pesto soslu makarna salatası	Çeşitli birçok kaynak	[42]
1997	ABD gezi gemisi (Florida kalkışlı)	220 (1)	Ahududu	Guatemala	[48]
1997	ABD (Virginia)	21 (1)	Meyve tabağı	Belirlenememiştir	[42]
1998	ABD (Georgia)	17 (1)	Meyve salatası	Belirlenememiştir	[42]
1998	Kanada (Ontario)	221 (13)	Böğürtlen garnitürü	Guatemala	[49]

1999	ABD (Missouri)	62 (2)	(ahududu) Tavuklu makarna ve domates soslu salata	Meksika ve ABD	[50]
1999	Kanada (Ontorio)	104 (1)	Tatlı (böğürtlen)	Belirlenem emiştir	[42]
1999	ABD (Florida)	94 (1)	Meyve, böğürtlen	Belirlenem emiştir	[42]
Aralık 2000 – Ocak 2001	Güneybatı Almanya	34	Salata, yapraklı otlar	Çeşitli birçok kaynak	[51]
2000	ABD (Pensilvan ya)	54	Ahududu, düğün pastası	Guatemala	[52]
2001	Meksika (Monterre y)	70	Su teresi	Belirlenem emiştir	[53]
2001	Kanada (Britanya kolumbiya sı)	17 (1)	Tayland reyhanı	ABD	[54]
2001	Endonezya (Bangor)	14 (1)	Belirlenememişt ir	Belirlenem emiştir	[55]
2002	Kolombiy a (Medellin)	31 (56 vaka)	Salatalar ve meyve suları	Belirlenem emiştir	[56]
2004	ABD (Pensilvan ya)	96	Kar suyu	Guatemala	[57]
2004	Peru (Lima)	127	Belirlenememişt ir	Yemek	[34].
2005	ABD (Florida)	592 (6)	Taze fesleğen	Restoran	[39]
2005	Peru (Lima)	45	Belirlenememişt ir	Yemek	[58]

Türkiye’de ise 2005 yılında İzmir’de su kaynaklı [59] ve 2007’de İstanbul’da kaynağı belirlenemeyen *Cyclospora* salgınları bildirilmiştir [60].

Cyclosporiasis; anoreksi, bulantı, şişkinlik, karın krampı, yorgunluk, ishal, düşük dereceli ateş ve kilo kaybı ile karakterizedir. Hastalığın endemik olduğu bölgelerde, genellikle asemptomatik seyrettiği, özellikle çocuklarda ve yaşlılarda önemli belirtilerin görüldüğü, endemik olmayan bölgelerde ise ciddi klinik semptomlara neden olduğu bildirilmiştir [39]. Ayrıca, immun sistemi baskılayan Human Immunodeficiency Virüs (HIV) ve Kazanılmış Bağışıklık Yetersizliği Sendromu (AIDS) bulunan hastalarda cyclosporiasis semptomlarının, daha şiddetli ve daha uzun süreli seyrettiği,

böyle hastalarda kolesistitis, sağ üst karın bölgesinde ağrı ve alkalin fosfataz seviyesinin yüksek olduğu görülmüştür. Bağışıklık sistemini baskılayan HIV ve AIDS li hastalarda, *Cyclospora* enfeksiyonlarından sonra, biliyer hastalıkların da görüldüğü kaydedilmiştir [39, 61]. *Cyclospora cayetanensis* teşhisinde numuneler, mikroskopi, moleküler teknikler ve sporlandırma yöntemleri kullanılarak incelenebilir. *Cyclospora* ookistlerinin teşhisinde etil-asetat-formalin sedimentasyon tekniği kullanılmaktadır [39]. Modifiye Ziehl Neelsen Asit-Fast boyama ile *Cyclospora* ookistlerinin bir kısmı koyu kırmızı, bir kısmı açık pembe renge boyanırken, bazıları boya almazlar. Safranin boyası ile boyamada ookistler eşit şekilde boya alır. Parazitlerin boyanmasında kullanılan, Giemsa, trikrom ve Gram kromotop boyasında *C. cayetanensis* ookistleri boya almazlar [39, 62]. *Cyclospora* Oto-floresan testi ve Moleküler Algılama ve Karakterizasyon yöntemleri ile de teşhis edilebilir [63]. Serolojik olarak ticari test kiti bulunmamakla birlikte, yapılan bir çalışmada IgM ve IgG, ookisti olan bireylerde antikorlar Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA) ile tespit edilmiştir [64]. Nested Polimeraz Zincir Reaksiyonu (Nested PCR) yöntemi kullanılarak moleküler teşhis yapılabilir [39].

Cyclosporiasis tedavisinde dışkıda bulunan ookistlerin yok edilmesi amacıyla Trimetoprim-sulfamethoxazole antibiyotik bileşiminin 7 gün boyunca kullanılması önerilmektedir [65]. İlaç, 2-3 gün içinde ookist atılım süresinde önemli bir azalmaya ve ishal tablosunun sona ermesini sağlar. Ayrıca incelenen dışkı örneklerinde parazite ait ookist görülmez [30]. Ancak bu etken maddelerin bazı insanlarda intolerans ve alerji oluşturdukları bildirilmiş ve bu hastalarda daha az etkili olmasına rağmen, siprofloksasin alternatif tedavi olarak önerilmiştir. Sülfonamid intoleransı ve siprofloksasine direnç durumlarında nitazoxanide tercih edilebilecek diğer bir ilaçtır [31]. Farelerde yapılan deneysel bir çalışmada gümüş nanopartiküllerinin *C. cayetanensis*'e karşı etkili olduğu bildirilmiştir [66]. Sağlıklı bağışıklık sistemine sahip çoğu insan tedavi edilmeden iyileşir. Tedavi edilmezse, hastalık birkaç gün ila bir ay veya daha uzun sürebilir. Semptomlar tamamen sona erebileceği gibi, nüksler de görülebilir. Antidiarheal ilaç ishali azaltmaya yardımcı olabilir. Sağlığı kötü olan veya bağışıklık sistemi zayıflamış kişiler ağır veya uzun süreli hastalık riski altında olabilir [30].

Cyclospora cayetanensis'e karşı bir aşı mevcut değildir. Enfeksiyon dış ortamlarda dışkı ile kontamine gıda ve su ile meydana geldiğinden, *C. cayetanensis* enfeksiyonlarının önlenmesi için özellikle mevsimin yayılmaya katkıda bulunduğu zamanlarda, protozoanın yoğun olarak bulunduğu bölgelerin ziyaret edilmemesi gerekmektedir. Su veya yiyeceklerin klor veya iyotla artırılması *Cyclospora* ookistlerine karşı öldürücü bir etki yaratmaz. Ayrıca, insan dışkısının karıştığı suların tarımda kullanılmaması cyclosporiasis riskini azaltır. *Cyclospora* varlığını azaltmak için 1 mikron (μm) inceliğinde karbon filtrasyon sistemi gibi filtreleme sistemlerinin kullanılmalıdır [67]. *Cyclospora* ve diğer birçok gıda kaynaklı patojen ile enfekte olma olasılığı, meyve ve sebzelerin tüketimden önce temiz suda iyice yıkanmasıyla büyük ölçüde azaltılabilir. Bununla birlikte, sadece yiyecekleri yıkamak mevcut ookistlerin %100'ünü öldürmez [68].

Toxoplasma gondii

Toxoplasma gondii (Eucoccidiorida: Sarcocystidae) enfeksiyonları dünya genelinde insanlarda ve hayvanlarda yaygın bir şekilde görülür [69]. Kedigiller bu

parazitin bilinen tek son konağı iken, etken insan ve kanatlı dahil tüm sıcakkanlı hayvanları enfekte edebilmekte, eritrositler hariç tüm hücrelerde gelişme gösterebilmektedir [70]. *Toxoplasma gondii*, su kaynaklı salgınlara sebep olma özelliği nedeniyle potansiyel biyoterörizm ajanı olarak kabul edilmektedir [71].

Toxoplasma gondii dünya çapında önemli bir gıda ve su kaynaklı patojen olarak kabul edilir. Ookistlerinin geniş bir alana yayılmış olması, sporlanmış *T. gondii* ookistleri içeren içme suyunu insanlar için önemli bir bulaşma kaynağı haline getirmektedir [72]. İnsanlarda ve sıcakkanlı hayvanlarda *T. gondii* enfeksiyonu için risk faktörleri tanımlanmıştır. Bu protozoonun doku kistlerini içeren çiğ ya da az pişmiş et tüketmek, sebze ve meyvelerin iyi yıkanmadan tüketilmesi, yiyecek, içecek, ev eşyalarına bulaşmış ookistlerin yutulması ile enfeksiyona maruz kalınabilir [73]. Kedi dışkısı *T. gondii* açısından daha da fazla önem arz etmektedir. Hamilelerde, parazitin enfektif dönemleri intrauterin olarak yavruya geçerek yavrunun ölümüne neden olabilirler. Bu nedenle hamile kişilerin kedi dışkısını temizlememeleri önerilir. Kan veya organ nakli, pastörize edilmemiş keçi sütü risk faktörleri arasında gösterilebilir [73, 74]. Parazitin sporlanmış ookistlerinin toprakta 18 ay enfektif kalabildiği ve su yoluyla da bulaşabildiği bildirilmektedir [75]. Dünyanın farklı bölgelerinde su kaynaklı toxoplasmosis salgınları bildirilmiştir. Bildirilen ilk salgın Panama'da 1979 yılında, Panama kanalı bölgesinde eğitim için bulunan 600 ABD ordusu askerinde meydana gelmiş ve salgının kaynağının enfekte yabancı kedilerin dışkılarıyla kontamine dere vb. su kaynaklarının olduğu bildirilmiştir [76, 77]. Kanada'da 1995 yılında, puma ve evcil kedi dışkısı ile kontamine olmuş belediye içme suyunu tüketen 110 kişide toxoplasmosis görülmüş, 2894 ile 7718 arasında kişinin bu enfeksiyonu kapmış olduğu kabul edilmiştir [77, 78]. Günümüze kadar en büyük insan toxoplasmosis salgınları Brezilya'dan bildirilmiştir [77]. Bu ülkede filtre edilmeden tüketilen içme suyu kaynaklı 290 vaka bildirilmiştir [79]. Yine Brezilya'nın Güneyindeki Santa Marina şehrinde 2018 yılının ilk yarısında büyük bir toxoplasmosis salgını bildirilmiş ve vakalarının hem zaman hem de bölgesel dağılımına bakıldığında su kaynaklı olduğunu düşündürmüştür. Bu salgında doğrulanan 809 vakanın 114'ü gebe kadınlar olup, bu vakaların 3'ü fetal ölüm, 10'u abort ve 22 tanesi konjenital toxoplasmosis ile sonuçlanmıştır [80]. Hindistan'da filtre edilmeden tüketilen içme sularının neden olduğu oküler toxoplasmosis vakaları bildirilmiştir [81]. İzmir'de 2002 yılında, bir yatılı okulda yaşları 14-18 olan, 1797 öğrenciden hafif grip semptomları gösteren 171'inde (%9.5) serolojik olarak *T. gondii* tespit edilmiş olup, salgın kaynağı tespit edilememiştir [82]. Bu dünyada okul çocuklarında bildirilen en büyük *T. gondii* salgını olarak kayıtlara geçmiştir [77].

Toxoplasma gondii enfeksiyonu insanlarda yaygın olup, prevalans bölgeler arasında büyük farklılıklar gösterir. Günümüzde dünya nüfusunun %25-30'unun *T. gondii* ile enfekte olduğu düşünülmektedir. Prevalans ülkelere göre %10-80 arasında seyretmektedir. Amerika Birleşik Devletleri ve Birleşik Krallık'ta nüfusun %14-40'ı enfekte iken, Orta ve Güney Amerika ve Avrupa'da enfeksiyon oranı %50-80 oranları arasındadır [69]. Türkiye'de yapılan çalışmalar genellikle il bazında prevalans çalışmalarıdır. Bu çalışmalarda insanlarda *T. gondii* seroprevalansı %0,4-42,3 arasında bildirilmiştir [83-85]. Türkiye'de, su kaynaklarında *T. gondii*'nin belirlenmesine yönelik çalışmalar da yapılmıştır. Bu çalışmalarda Nested PCR ile Amasya'da %40 [86], Giresun'da çevresel sulara %10,41 [87], *T. gondii* DNA'sı saptandığı bildirilmiştir. Diğer bir çalışmada Ordu'da Loop Mediated Isothermal Amplification (LAMP), Nested

PCR ve Nested PCR ile incelenen musluk sularında etken saptanamazken, ırmaktan toplanan sularda söz konusu yöntemlerle sırasıyla %64,51, %51,61 ve %38,7 oranında pozitiflik belirlenmiştir [88].

İnsanlardaki enfeksiyonların çoğu asemptomatik olmasına rağmen, bazı durumlarda yıkıcı etki gösterebilir [89]. İnsanlarda toxoplasmosis de ateş, baş ağrısı, yorgunluk, göz ve burun akıntısı, boğaz yanması, lenfadenopati, makulopapüler döküntüler, nadiren hepatomegali, tremor, inkoordinasyon, konvüzyonlar ve ağır vakalarda miyokarditis ve ensefalitis görülür [90]. Toxoplasmosis, AIDS olan hastalarda ölüme yol açan hastalıklar listesinde üst sıralarda yer almaktadır. AIDS hastalarının ABD’de yaklaşık %10’unun, Avrupa’da ise %30’unun toxoplasmosisten öldüğü tahmin edilmektedir [91]. Enfeksiyon en sık beyinde rapor edilse de, AIDS hastalarında testis, dermis ve omurilik dahil herhangi bir organ tutulabilmektedir. Toxoplasmosis’li AIDS hastalarında ağrı kesicilere düşük yanıt veren, iki taraflı şiddetli ve kalıcı baş ağrısı görülür. Hastalık ilerledikçe baş ağrısı yerini konfüzyon, uyuşukluk, ataksi ve koma benzeri bir duruma bırakabilir. Beyindeki en önemli lezyon, özellikle talamusta görülen nekrozdur [89]. *Toxoplasma gondii* gebelik dönemindeki akut enfeksiyonlarda, kadınlarda abort, ölü doğum, erken doğum veya ağır konjenital enfeksiyonlara sebep olmaktadır. Fötüslerde hidrosefalus, intrakranial kalsifikasyon, korioretinitis, körlük, mikrosefali, ensefalitis, karaciğer, dalak ve lenf düğümlerinde büyüme gibi belirtiler ortaya çıkmaktadır [90].

Toxoplasma gondii teşhisinde en doğru yöntem, şüpheli organlardan elde edilen etkenlerin laboratuvar hayvanlara nakledilerek sonuçlarının gözlenmesidir. Laboratuvar hayvanlarında periton içine hayvan türüne göre 0,5-2 ml arasında yapılan enjeksiyonu takiben 4-6 gün sonra, periton yıkanarak elde edilen sıvı santrifüjden froti hazırlanarak mikroskopta etkenler aranır. Bu yöntem pahalı ve yavaş olduğundan günümüzde indirekt teşhis yöntemlerinden olan Sabin-Feldman, ELISA, Indirekt Fluoresan Antikor Testi (IFAT) ve Modifiye Direkt Aglutinasyon testleri uygulanarak etkenler teşhis edilir [92].

Toxoplasmosis de sağlıklı kişilerde tedaviye gerek yoktur. Ancak hastanın durumuna bağlı olarak, primethamine tedavisi önerilebilir. Folik asit baskılayıcı role sahip olan bu ilaç, B9 vitamini emilimini düşürebilir ve bu nedenle, tedaviye ek olarak bu vitaminin alınması önerilebilir [93]. Primethamine kullanımı doza bağlı kemik iliği depresyonuna yol açarak megaloblastik anemi, agranülositoz ve trombositopeni yapabilir. Bu sebeple tedavi süresince perifer kan ve trombosit sayımı yapılması gerekir. Primethaminin teratojenik etkisi de vardır. Bu sebeple hamileliğin ilk üç ayında kullanılması önerilmez, bunun yerine etkenlerin yavruya geçişini %60 oranında engelleyen spiramisin kullanılır. Toxoplasmosis de clindamycin, azitromycin gibi kematerapötikler de kullanılmaktadır [92]. Ayrıca sulfadiazin kullanımıyla da parazit öldürülür [93].

Toxoplasma gondii enfeksiyonlarından korunmak için, bahçe ve toprak işleri ile ilgilenilirken eldiven kullanımına özen gösterilmeli, çiğ ya da az pişmiş etler tüketilmemeli, mutfak araç gereçlerinin temizliğine özen gösterilmeli, meyve ve sebzeler tüketilmeden önce iyi bir şekilde yıkanmalı, pastörize edilmemiş sütleri içmekten kaçınılmalı, çocukların oyun alanları kedilerin erişemeyeceği bir şekilde kapatılmalı ve kedi dışkıları günlük olarak uzaklaştırılmalıdır [93].

Entamoeba histolytica

Hemen hemen tüm dünyada yaygın olmakla birlikte tropik ve subtropik bölgelerde daha sık görülen bir etkidir. *Entamoeba histolytica* (Mastigamoebida: Entamoebidae) ilk defa bir Rus köylüsünün dışkısında tanımlanmış olup, Türkiye’de 1900’lü yılların başında saptanmıştır [94]. İnsan, sığır, kedi, köpek, domuz, rat gibi hayvanlarda gözlenebilen bu etken, konakların bağırsaklarına yerleşmekle birlikte karaciğer, akciğer hatta beyin ve testis gibi organlarda dahi görülmektedir [95]. Parazit bağırsaklarda özellikle sekum ve rektosigmoidal bölgeye yerleşim göstermektedir [96]. Etkenin oluşturmuş olduğu amoebiasis, her yıl 40000-100000 arasında ölüme sebep olmakta [97] ve insanlarda sıttmadan sonra dünyada en fazla ölüme sebep olan ikinci paraziter hastalık olarak değerlendirilmektedir [98]. Amerika Birleşik Devletleri Ulusal Sağlık Enstitüleri (NIH) ve CDC tarafından bioterörizm ajanı olarak kabul edilmektedir [99].

Entamoeba histolytica’da bulaşma, genellikle dışkı ile atılan kistlerin, su ve gıdalar vasıtasıyla ağızdan alınması sonucu gerçekleşir. Fekal oral bulaşma, aynı evde barınan insanlar arasında ve gelişimini tamamlayamayan insanların ortak yaşadığı yerlerde de gerçekleşebilir. Bunun yanında erkekler ya da kadınlar arasındaki homoseksüel aktivitenin ve heteroseksüel aktivitenin de etkenin bulaşmasında etkili olduğu bildirilmektedir [100]. İnsan dışkısının tarlalarda gübre olarak kullanılması, eklembacaklılar, gıda sanayisinde parazitlerle enfekte insanların çalışması ve temizlik kurallarına uyulmaması enfeksiyonun geniş alana yayılmasına olanak sağlamaktadır [101].

Bağırsakta yerleşim gösteren protozoonlar temasın yüksek olduğu yerlerde daha fazla gözlenmektedir. Özellikle askeriye, yatılı okullar, kreşler gibi insanlar arası temasın yüksek olduğu kesimlerde parazitin görülme sıklığı artmaktadır. Parazit kaynaklı enfeksiyonlar yetişkinlere oranla gelişim dönemindeki çocuklarda daha sık gözlenmektedir [102-104]. Ekonomik düzey arttıkça parazit görülme oranının azaldığı bildirilmektedir [10]. *Entamoeba histolytica* enfeksiyonunu, yiyecek ve içecek temizliğinin iyi olmadığı yerler başta olmak üzere dünya üzerinde geniş bir alana yayılmıştır [101]. Enfeksiyona yakalanan çoğu kişiler klinik semptom göstermezler. Klinik belirtiler, parazitin bağırsak duvarını geçmesiyle başlar. Klinik semptomlar bağırsak ve karaciğer amoebiasisi olarak ikiye ayrılır. Bağırsak amoebiasisinde kuluçka dönemi 7-14 gün ve enfeksiyon kronik ya da akut seyreder. Bağırsak amoebiasisi olan insanlarda en sık görülen belirtiler ishal, karın ağrısı, kanlı dışkılama ve kilo kaybıdır [96]. İshal ıktıntılı, kanlı, mukuslu ve kötü kokuludur. Enfeksiyonun ilerleyen dönemlerinde bağırsaklarda fistül ve daha sonraki dönemlerde ülser oluşumu gözlenir [94]. Amipler bazen de mezenterik venlerden karaciğer, kalp, beyin ve diğer organlara da gider. Karaciğere gelen amipler bu organda apse oluşturarak hepatitise yol açar. Karaciğerde büyüme ve ağrı ile birlikte ateş, sarılık, ishal, kilo kaybı, titreme, terleme, iştahsızlık ve mide bulantısı gözlenir. Mikroskopik olarak amipli dizanteride koagülasyon nekrozu şekillenir [94].

Entamoeba histolytica’nın teşhisinde dışkı örneklerinin mikroskopik bakışı, nativ-lügol inceleme ve trikrom boyama, Enzim Immonoassay (EIA), ELISA ve PCR gibi çeşitli teşhis metodları kullanılmaktadır [101]. Parazitin enfektif formu olan kistlerin, hem doğal hem de insan kaynaklı olası gıda veya su kaynaklı salgınlarda

tespiti büyük öneme sahiptir [105]. *Entamoeba histolytica* enfeksiyonunun tanısında ilk başvurulan yöntem dışkı örneklerinin mikroskopik bakışıdır [106]. Ancak direkt mikroskopinin tek başına önemli ölçüde yanlış pozitif sonuçlara sebep olduğu ve güvenilir bir tanı için direkt mikroskopinin yanısıra en az bir özgün testin daha yapılması gerektiği bildirilmiştir [107]. Native- lügol yönteminde lügol, parazitleri boyayarak tespit edilmesini sağlar [108]. Trikrom boyama bağırsak protozoonlarının tanınmasında, parazit organizmaların konak hücrelerle, artefaklarla, mayalarla karıştırılmaması için uygulanır [109]. Bunun yanında ELISA testlerinin *E. histolytica* tespitinde duyarlılık ve özgüllükleri yüksektir [110, 111]. Parazite ait antijenlerin saptanmasında EIA kitleri kullanılmaktadır. Polimeraz zincir reaksiyonu parazit tespiti için yaygın bir şekilde kullanılmaya başlanmıştır [101].

Bağırsak amoebiasisi ve bağırsak dışı amoebiasisinde farklı ilaçlar kullanılmaktadır. Bağırsak dışı amoebiasiste emetin, bağırsak amoebiasisinde ise metronidazol en sık kullanılan ilaçlardır. Buna ek olarak tinidazol, ornidazol, secnidazol ve niridazole de bağırsak amoebiasisinde tedavi amaçlı kullanılan diğer ilaçlardır [101].

Entamoeba histolytica kist ve trofozoitleri, beslenme yoluyla bulaştığından korunmada öncelik olarak ilkökul çocuklarına paraziter hastalıklar hakkında bilinç kazandırılmalıdır. Temizlik konusunda hassas bireyler yetiştirilmelidir. Şehirlerde su kaynaklarının temiz tutulması amacıyla alt yapı sorunlarının çözülmesi gerekmektedir [112].

Giardia intestinalis

Giardia, insan ve hayvanlarda yaygın olarak görülen bir bağırsak parazitidir [113]. Günümüzde *G. intestinalis* (Diplomonadida: Hexamitidae), A ile H arasındaki harflerle adlandırılan genetik olarak farklı sekiz genotipten oluşur [114]. Bunlardan A ve B genotipleri memeli türlerini enfekte eden ve insanları enfekte ettiği bilinen iki genotip olup, zoonotik olarak kabul edilirler [114, 115]. C-H genetik varyantının ise konak spesifik olduğu ve insanları enfekte etmediği bildirilmektedir [114].

Giardia intestinalis 11 Eylül 2001 olaylarından sonra potansiyel bioterörizm ajanları B kategorisine dahil edilmiştir. 2004 yılında Dünya Sağlık Örgütü tarafından "ihmal edilmiş hastalık" olarak kabul edilmiştir [116]. Etken gelişmiş ülkelerde yeniden ortaya çıkan enfeksiyöz ajan olarak tanımlanmıştır [117].

Giardia intestinalis içme suyu ile bulaşmada en yaygın patojenlerden biri olarak kabul edilmektedir. Endüstriyel ülkelerde bulaşma %2-5 arasında iken, gelişmekte olan ülkelerde ise bu oran %20-30 lara kadar ulaşmaktadır. Çocuklarda yüksek oranda görüldüğü ve uzun süren ishale bağlı olarak malnutrisyon şekillendiği gözlenmiştir. Fekal-oral yolun insanlarda giardiosis için en yaygın yol olduğu belirtilmektedir. Hijyen koşullarının zayıf olduğu durumlarda bulaşma oranı %5-43'e kadar çıkmaktadır [118]. Giardiosiste parazitin kaynağı dışkı aracılığıyla kist çıkaran insanlar olup, homoseksüellerde olduğu gibi insanlarda doğrudan cinsel temas yoluyla, fekal-oral, insan dışkısı ile kontamine sular ve bunlarla yıkanan meyve ve sebzeler yoluyla da bulaşma söz konusudur [119].

Epidemiyolojik çalışmalar, *G. intestinalis* prevalansının çalışılan nüfus ile coğrafi olarak, sanayileşmiş dünyada %2-5, gelişmekte olan dünyada %20-30 arasında değiştiğini ve bulaşmasının kötü hijyen koşullarında arttığını göstermiştir [113].

Giardia intestinalis, dünyada yaklaşık 280 milyon kişide görülen en yaygın protozoal enterik patojendir [120]. Amerika Birleşik Devletleri'nde, 2012-2017 yılları arasında 760 vakayı kapsayan toplam 111 giardiosis salgını bildirilmiştir. Bu salgınların en önemli nedeninin su olduğu, salgınların en yaygın özel konutlar ve çocuk bakım tesislerinde görüldüğü belirlenmiştir [121]. Türkiye'de görülme sıklığı ise, sosyoekonomik koşullara bağlı olarak değişiklik göstermektedir [122]. Türkiye'de yapılan çalışmalarda farklı teşhis yöntemleri kullanılarak *Giardia* spp. oranı %0,8-62 arasında bildirilmiştir [123, 124]. Türkiye'de su örneklerinde *Giardia* spp.'nin belirlenmesine yönelik çalışmalar da yapılmıştır. Giresun il ve ilçelerinden alınan içme su örneklerinde Nested-PCR ile *G. intestinalis* saptanamazken, 6 adet (%7,9) çevresel su örneğinde *G. intestinalis* varlığı tespit edilmiştir [125]. Seferoğlu ve Kolören [126], Samsun ili ve ilçelerinden aldıkları içme sularında parazite rastlamadıklarını, çevre su örneklerinde ise %50 oranında tespit ettiklerini bildirmişlerdir. Giresun ve Samsun'daki içme sularında, moleküler yöntemlerle *Giardia* spp. DNA'sı tespit edilememişken, Samsun'daki çevresel sularda LAMP yöntemiyle %58,7, Nested-PCR ile %52,1, Semi-Nested PCR ile %50 oranında saptanmıştır. Giresun ilinden alınan çevresel su örneklerinde bu oranlar sırasıyla %30,5, %27,8 ve %26,1 olarak belirlenmiştir [127].

Giardiosis, konağın immun sistemine bağlı olarak asemptomatikten, akut veya kronik ishale kadar değişen bir hastalık tablosuna sebep olur. İmmun sistemi güçlü bireylerde kendi kendini sınırlayan bir hastalıktır. Hastalık kendini genellikle, şişkinlik, iştahsızlık, bulantı, kusma, ishal ve kilo kaybı gibi belirtilerle gösterir [128]. Giardiosis çocukların büyüme ve gelişmeleri üzerinde olumsuz etkiye sahiptir [117]. Enfekte kişilerde ishal en sık bildirilen belirti olup, dışkı tutamama, kronik bir karın ağrısı ve davranış bozuklukları sıklıkla bildirilmektedir. Giardiosis immun sistemi sağlam kişilerde kendini sınırlasa da, olguların %30-50'sinde kronik giardiosis şekillendiği bildirilmiştir. Kronik giardiosisli bireylerde kronik ishal, yağ emiliminin bozulması, yağlı dışkılama, protein ve karbonhidrat emiliminin bozulması, kilo kaybı ve anemi tablosunun görüldüğü, nadiren eklem ve kas ağrılarının bulunduğu da bildirilmiştir [128].

Giardiosisin teşhis yöntemlerini ikiye ayırmak mümkündür. Etiyolojik tanıda; direkt bakı (Nativ-Lugol), çoklaştırma yöntemleri, boyama ve kültür yöntemleri kullanılırken, indirekt tanı yöntemlerinde, EIA, IFAT, ELISA, Western Blot gibi serolojik ve immünolojik yöntemler ile moleküler tanı yöntemleri kullanılmaktadır [114, 128, 129]. Mikroskopik muayene enfeksiyonun tanısında önemlidir. Ancak, parazit kistlerini aralıklı olarak attığından dolayı teşhiste yanlış sonuçlar görülebilmektedir [129].

Giardia intestinalis'in üretilmesi, izolasyonu ve duyarlılık testleri yapılması oldukça güç olduğundan, tedavide kullanılan ilaçların etkilerinin daha çok klinik deneyimlere dayandığı bildirilmektedir. Giardiosisli hastaların bir kısmı asemptomatik olsa da, radikal tedavi gerektiği belirtilmektedir [123, 130]. Tedavide semptomatik tedavi ve ilaç tedavisi uygulanır. Semptomatik tedavide çocuklarda vitamin ve mineral eksikliği varsa demirli preparatlar ve vitamin kompleksleri, folik asit eksikliği varsa folik asit ve proteinden zengin diyet uygulanır. Günümüzde giardiosis tedavisinde ülkelere göre birbirinden farklı ilaç tedavileri uygulanabilmektedir. Bunlar nitroimidazol türevleri (metronidazol, tinidazol, ornidazol ve secnidazol),

benzimidazoller (albendazol, mebendazol), nitazoksanid, furazolidon, kinakrin, klorokin ve paromomisindir [131].

Giardia intestinalis'in eliminasyonu için, su kaynaklarının parazitten tamamen temizlenmesi ve su kaynaklarının durumunun sürekli takip edilerek, temizlik için uygulanan önlemlerin süreklilik arz etmesi gerektiği bildirilmektedir [128]. Korunma yöntemlerinin başında kişisel temizlik ve hijyene dikkat etmek önem taşımaktadır [119]. Gıda işlerinde, gıda sanayisinde ve gıda dağıtımında çalışan personelin, *G. intestinalis* bakımından, kontrollerinin periyodik olarak yapılması ve gıda hijyeni kurallarına uymalarının sağlanmasıyla parazit bulaştırmalarının önüne geçilebileceği bildirilmiştir [128]. Bunun dışında dışkı ile kontamine yiyecek ve içeceklerden korunma amacıyla meyve, sebze ve diğer yiyeceklerin iyi şekilde yıkanarak yenmesi korunmada diğer önem taşıyan maddelerden biridir [119]. *Giardia* sudaki klora dirençli bir protozoon olduğundan dolayı halkın kullanacağı içme sularının hijyenine özen gösterilmelidir. Bu amaçla klorlamaya ek olarak, su kaynaklarının filtre edilmesi önerilmektedir. Suların kaynatılması parazitten korunmada etkilidir. Kullanılan kişisel filtrelerin de 1µm ve daha küçük por çapına sahip olmasının korunmada önemli olduğu bildirilmektedir [128]. Dışkı ile bulaşan diğer parazitlerde olduğu gibi *G. intestinalis* kistlerinin insanlara taşınmasında, karasineklerin ve böceklerinin rolü olabileceği düşünülerek bunlarla mücadele edilmeli ve halk bu konularda bilinçlendirilmelidir [119].

SONUÇLAR

Protozoal ajanların biyoterörizm ajanı olarak kullanılabilmesine dair görüşler gün geçtikte artmaktadır. Özellikle protozoonların gıda ve sularla kolaylıkla yayılabilmesi, oluşan paraziter salgınların insanlarda panik oluşturması bu etkenlerin bu amaçla kullanılabilmesini düşündürmektedir. Özellikle devlet dışı unsurların bu protozoonları, insanlarda huzursuzluk ortaya çıkarmak ve zarar vermek amacıyla kullanabilecekleri göz önüne alınmalıdır.

KAYNAKLAR

- [1] Kucik, C. J., Martin, G. L., Sortor, B. V. (2004): Common intestinal parasites. *Am Fam Physician* 69(5): 1161-1168.
- [2] Tin, D., Sabeti, P., Ciottone, G. R. (2022): Bioterrorism: An analysis of biological agents used in terrorist events. *Am J Emerg Med* 54: 117–121.
- [3] Yadav, P., Blaine, L. (2004): Microbiological threats to homeland security. *IEEE Eng Med Biol Mag* 23(1): 136-141.
- [4] Yüksel, O., Erdem, R. (2016): Biyoterörizm ve sağlık. *Hacettepe Sağlık İdaresi Dergisi* 19(2): 203-222.
- [5] Ak, M. (2017): Parazitoloji ve biyogüvenlik. 20. Ulusal Parazitoloji Kongresi (Uluslararası Katılımlı), Eskişehir, Türkiye, Özet Kitabı.
- [6] Bossi, P., Garinb, D., Guihot, A., Gay, F., Crance, J. M., Debordc, T., Autrand, B., Bricaire, F. (2006): Bioterrorism: Management of major biological agents. *Cell Mol Life Sci* 63(19-20): 2196-2212.
- [7] Jansen, H. J., Breeveld, F. J., Stijnis, C., Grobusch, M. P. (2014): Biological warfare, bioterrorism, and biocrime. *Clin Microbiol Infect* 20: 488–496.
- [8] Khan, A. S., Levitt, A. M., Sage, M. J. (2000): Biological and chemical terrorism; strategic plan for preparedness and response: recommendations of the CDC Strategic Planning Workgroup.
- [9] King, P., Tyler K. M., Hunter, P. R. (2019): Anthroponotic transmission of *Cryptosporidium parvum* predominates in countries with poorer sanitation: a systematic review and meta-analysis. *Parasit Vectors* 12: 16.
- [10] Börekçi, G., Otağ, F., Emekdaş, G. (2005): Mersin’de bir gecekondu mahallesinde yaşayan ailelerde *Cryptosporidium* prevalansı. *İnfeksiyon Derg* 19(1): 39-46.
- [11] Carter, B. L., Chalmers, R. M., Davies, A. P. (2020): Health sequelae of human cryptosporidiosis in industrialised countries: a systematic review. *Parasit Vectors* 13: 443.
- [12] Robertson, L. J, Johansen, Ø.H., Kifleyohannes, T., Efunshile, A. M., Terefe, G. (2020): *Cryptosporidium* infections in Africa—How important is zoonotic transmission? A review of the evidence. *Front Vet Sci* 7: 575881.
- [13] Fayer, R., Morgan, U., Upton, S. J. (2000): Epidemiology of *Cryptosporidium*: transmission, detection and identification. *Int J Parasitol*, 30(12-13): 1305-1322.
- [14] Millar, B. C., Finn, M., Xiao, L., Lowery, C. J., Dooley, J. S., Moore, J. E. (2002): *Cryptosporidium* in foodstuffs—an emerging aetiological route of human foodborne illness. *Trends Food Sci & Technol* 13(5): 168-187.
- [15] Koutsoumanis, K., Allende, A., Alvarez-Ordenez, A., Bolton, D., Bover-Cid, S., Chemaly, M., Davies, R., De Cesare, A., Herman, L., Hilbert, F., Lindqvist, R., Nauta, M., Peixe, L., Ru, G., Simmons, M., Skandamis, P., Suffredini, E., Caccio, S., Chalmers, R., Deplazes, P., Devleeschauwer, B., Innes, E., Romig, T., Van der Giessen, J., Hempen, M., Van der Stede, Y., Robertson, L. (2018): Public health risks associated with food-borne parasites. *EFSA Journal* 16 (12): 5495.
- [16] Direkel, Ş., Özerol, H. İ., Durmaz, R. (2008): İshalli hastalarda *Cryptosporidium parvum*’un ELISA ve Modifiye Ehrlich-Ziehl-Neelsen boyama yöntemleriyle araştırılması. *Mersin Univ Sağlık Bilim Derg* 1(1): 20-25.
- [17] Current, W. L., Garcia, L. S. (1991): Cryptosporidiosis. *Clin Microbiol Rev* 4(3): 325-358.
- [18] Korkmaz M. (2000): Sporozoonlarla oluşan diyareler. II. Ulusal Tropikal Hastalıklar Kongresi Şanlıurfa, Türkiye, Özet Kitabı.
- [19] Döşkaya, M., Dayangaç, N., Kuman, H. A. (2003): *Cryptosporidium parvum*. *Türkiye Parazitol Derg* 27(1): 64-70.

- [20] Mac Kenzie, W. R., Hoxie, N. J., Proctor, M. E., Gradus, M. S., Blair, K. A., Peterson, D. E., Kazmierczak, J. J., Addis, D. G., Fox, K. R., Rose, J. B. (1994): A massive outbreak in Milwaukee of *Cryptosporidium* infection transmitted through the public water supply. *N Engl J Med* 331: 161–167.
- [21] Naumova, E. N., Egorov, A. I., Morris, R. D., Griffiths, J. K. (2003): The elderly and waterborne *Cryptosporidium* infection: gastroenteritis hospitalizations before and during the 1993 Milwaukee outbreak. *Emerg Infect Dis* 9(4): 418-425.
- [22] Horne, S., Sibal, B., Sibal, N., Green, H. K. (2017): *Cryptosporidium* outbreaks: identification, diagnosis, and management. *Br J Gen Pract* 67: 425–426.
- [23] Usluca, S., Aksoy. Ü. (2006): Su kaynaklı bir parazit: *Cryptosporidium*. *DEÜ Tıp Fakültesi Dergisi* 20 (1): 65-74.
- [24] Akyön, Y., Ergüven, S., Arıkan, S., Yurdakök, K., Günalp, A. (1999): *Cryptosporidium parvum* prevalence in a group of Turkish children. *Turk J Pediatr* 41(2): 189-196.
- [25] Farthing, M. (2000): Clinical aspects of human cryptosporidiosis. *Contrib Microbiol* 6: 50–74.
- [26] Robin, G., Fraser, D., Orr, N., Sela, T., Slepon, R., Ambar, R., Dagan, R., Le Blancq, S., Deckelbaum, R.J., Cohen, D. (2001): *Cryptosporidium* infection in Bedoin infants assessed by prospective evaluation of anticryptosporidial antibodies and stool examination. *Am J Epidemiol* 153:194-201.
- [27] Diptyanusa, A., Sari, I. P. (2021): Treatment of human intestinal cryptosporidiosis: A review of published clinical trials. *Int J Parasitol Drugs Drug Resist* 17: 128-138.
- [28] Yılmaz, A. (2015): İshalli immünsupresif ve immünkompetan olgularda mikroskopik, serolojik ve moleküler yöntemlerle *Cryptosporidium* spp. 'nin araştırılması. Doktora Tezi. Atatürk Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü. Erzurum.
- [29] Sarıkaya, R. (2004): *Cryptosporidium* türlerinin tanımlanmasında yeni bir yaklaşım Ribotiplendirme. *KEFAD* 5(2): 13-26.
- [30] Centers for Disease Control and Prevention (CDC) (2018a): U.S. Foodborne Outbreaks of Cyclosporiasis—2000–2017 | Cyclosporiasis | CDC Erişim Tarihi:09.09.2021.
- [31] Li, J., Chui, Z., Qi, M., Zhang, L. (2020): Advances in cyclosporiasis diagnosis and therapeutic intervention. *Front Cell Infect Microbiol* 10:43.
- [32] Almeria, S., Cinar, H. N., Dubey, J. P. (2019): *Cyclospora cayetanensis* and cyclosporiasis: an update. *Microorganisms* 7: e317.
- [33] Li, J., Wang, R., Chen, Y., Xiao, L., Zhang, L. (2019): *Cyclospora cayetanensis* infection in humans: biological characteristics, clinical features, epidemiology, detection method, and treatment. *Parasitology* 8: 1–11.
- [34] Torres-Slimming, P. A., Mundaca, C. C., Moran, M., Quispe, J., Colina, O., Bacon, D. J., Lescano G. A., Gilman H.G. I., Blazes, D. L. (2006): Outbreak of cyclosporiasis at a naval base in Lima, Peru. *Am J Trop Med Hyg* 75(3): 546-548.
- [35] Shields, J. M., Olson, B. H. (2003): *Cyclospora cayetanensis*: a review of an emerging parasitic coccidian. *Int J Parasitol* 33(4): 371-391.
- [36] Abanyie, F., Harvey, R. R., Harris, J. R., Wiegand, R. E., Gaul, L., Desvignes-Kendrick, M., Irvin, K., Williams, I., Hall, R. L., Herwaldt, B., Gray, E. B., Qvarnstrom, Y., Wise, M. E., Cantu, V., Cantey, P. T., Bosch, S., Da Silva, A. J., Fields, A., Bishop, H., Wellman, A., Beal, J., Wilson, N., Fiore, A. E., Tauxe, R., Lance, S., Slutsker, L., Parise, M. (2015): 2013 multistate outbreaks of *Cyclospora cayetanensis* infections associated with fresh produce: focus on the Texas investigations. *Epidemiol Infect* 143: 3451–3458.
- [37] Casillas, S. M., Bennett, C., Straily, A. (2018): Notes from the field: multiple cyclosporiasis outbreaks - United States, 2018. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 67: 1101–1102.
- [38] Centers for Disease Control and Prevention (CDC) (2021): Domestically Acquired Cases of Cyclosporiasis — United States, May–August 2021. 13.09.2021.
- [39] Ortega, Y. R., Sanchez, R. (2010): Update on *Cyclospora cayetanensis*, a food-borne and waterborne parasite. *Clin Microbiol Rev* 23(1): 218-234.

- [40] Huang, P., Weber, J. T., Sosin, D. M., Griffin, P. M., Long, E. G., Murphy, J. J., Kallick, C. (1995): The first reported outbreak of diarrheal illness associated with *Cyclospora* in the United States. *Ann Intern Med* 123(6): 409-414.
- [41] Rabold, J. G., Hoge, C., Shlim, D., Kefford, C., Rajah, R., & Echeverria, P. (1994): *Cyclospora* outbreak associated with chlorinated drinking water. *Lancet* 344 (8933): 1360-1361.
- [42] Strausbaugh, L. J., Herwaldt, B. L. (2000): *Cyclospora cayetanensis*: a review, focusing on the outbreaks of cyclosporiasis in the 1990s. *Clin Infect Dis* 31(4): 1040-1057.
- [43] Centers for Disease Control and Prevention (CDC) (1997a): Outbreak of cyclosporiasis--northern Virginia-Washington, DC-Baltimore, Maryland, metropolitan area, 1997. *MMWR. Morbidity and mortality weekly report* 46(30): 689-691.
- [44] Fleming, C. A., Caron, D., Gunn, J. E., Barry, M. A. (1998): A foodborne outbreak of *Cyclospora cayetanensis* at a wedding: clinical features and risk factors for illness. *Arch Intern Med* 158(10): 1121-1125.
- [45] Herwaldt, B. L., Ackers, M. L. (1997): An outbreak in 1996 of cyclosporiasis associated with imported raspberries. *N Engl J Med* 336(22): 1548-1556.
- [46] Herwaldt, B. L., Beach, M. J. (1999): The return of *Cyclospora* in 1997: another outbreak of cyclosporiasis in North America associated with imported raspberries. *Ann Intern Med* 130(3): 210-220.
- [47] Centers for Disease Control and Prevention (CDC) (1997b): Outbreaks of cyclosporiasis--United States, 1997. *MMWR. Morbidity and mortality weekly report* 46(20): 451-452.
- [48] Centers for Disease Control and Prevention (CDC) (1997c): Outbreaks of pseudo-infection with *Cyclospora* and *Cryptosporidium*--Florida and New York City, 1995. *MMWR. Morbidity and mortality weekly report* 46(16): 354-358.
- [49] Centers for Disease Control and Prevention (CDC) (1998): Outbreak of cyclosporiasis--Ontario, Canada, May 1998. *MMWR. Morbidity and mortality weekly report* 47(38): 806-809.
- [50] Lopez, A. S., Dodson, D. R., Arrowood, M. J., Orlandi Jr, P. A., da Silva, A. J., Bier, J. W., Hanauer, S. D., Kuster, R. L., Oltman, S., Baldwin, S. M., Won, K. Y., Nace, E. M., Eberhard, M. L., Herwaldt, B. L. (2001): Outbreak of cyclosporiasis associated with basil in Missouri in 1999. *Clin Infect Dis* 32(7): 1010-1017.
- [51] Döller, P. C., Dietrich, K., Filipp, N., Brockmann, S., Dreweck, C., Vonthein, R., Wagner-Wiening, C., Wiedenmann, A. (2002): Cyclosporiasis outbreak in Germany associated with the consumption of salad. *Emerg Infect Dis* 8(9): 992.
- [52] Ho, A. Y., Lopez, A. S., Eberhart, M. G., Levenson, R., Finkel, B. S., da Silva, A. J., Roberts, J. M., Orlandi, P. A., Johnson, C. C., Herwaldt, B. L. (2002): Outbreak of cyclosporiasis associated with imported raspberries, Philadelphia, Pennsylvania, 2000. *Emerg Infect Dis* 8(8): 783.
- [53] Bern, C., Arrowood, M. J., Eberhard, M., Maguire, J. H. (2002): *Cyclospora* in Guatemala: further considerations. *J Clin Microbiol* 40(2): 731-732.
- [54] Hoang, L. M. N., Fyfe, M., Ong, C., Harb, J., Champagne, S., Dixon, B., Isaac-Renton, J. (2005): Outbreak of cyclosporiasis in British Columbia associated with imported Thai basil. *Epidemiol & Infect* 133(1): 23-27.
- [55] Butcher, A. R., Lumb, R., Coulter, E., Nielsen, D. J. (1994): Coccidian/cyanobacterium-like body associated diarrhea in an Australian traveller returning from overseas. *Pathology* 26(1): 59-61.
- [56] Caldwell, K. N., Adler, B. B., Anderson, G. L., Williams, P. L., Beuchat, L.R. (2003): Ingestion of *Salmonella enterica* serotype Poona by a free-living nematode, *Caenorhabditis elegans*, and protection against inactivation by produce sanitizers. *Appl Environ Microbiol* 69(7): 4103-4110.
- [57] Centers for Disease Control and Prevention (CDC) (2004): Outbreak of cyclosporiasis associated with snow peas--Pennsylvania, 2004. *MMWR. Morbidity and mortality weekly report* 53(37): 876-878.

- [58] Mundaca, C. C., Torres-Slimming, P. A., Araujo-Castillo, R. V., Morán, M., Bacon, D. J., Ortega, Y., Gilman, R. H., Blazes, D. L. (2008): Use of PCR to improve diagnostic yield in an outbreak of cyclosporiasis in Lima, Peru. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 102(7): 712-717.
- [59] Behera, B., Mirdha, B. R., Makharia, G. K., Bhatnagar, S., Dattagupta, S., Samantaray, J. C. (2008): Parasites in patients with malabsorption syndrome: a clinical study in children and adults. *Dig Dis Sci* 53(3): 672-679.
- [60] Ozdamar, M., Hakko, E., Turkoglu, S. (2010): High occurrence of cyclosporiasis in Istanbul, Turkey, during a dry and warm summer. *Parasit Vectors* 3(1): 1-3.
- [61] Shlim, D. R., Cohen, M. T., Eaton, M., Rajah, R., Long, E. G., Ungar, B. L. (1991): An alga-like organism associated with an outbreak of prolonged diarrhea among foreigners in Nepal. *Am J Trop Med Hyg* 45: 383-389.
- [62] Visvesvara, G. S., Moura, H., Kovacs-Nace, E., Wallace, S., Eberhard, M. L. (1997): Uniform staining of *Cyclospora* oocysts in fecal smears by a modified safranin technique with microwave heating. *J Clin Microbiol* 35: 730-733.
- [63] Garcia, L. S., Arrowood, M., Kokoskin, E., Paltridge, G. P., Pillai, D. R., Procop, G. W., Ryan, N., Shimizu R. Y., Visvesvara, G. (2018): Practical guidance for clinical microbiology laboratories: laboratory diagnosis of parasites from the gastrointestinal tract. *Clin Microbiol Rev* 31(1): e00025-17.
- [64] Wang, K. X., Li, C. P., Wang, J., Tian, Y. (2002): *Cyclospora cayetanensis* in Anhui, China. *World J Gastroenterol* 8(6): 1144-1148.
- [65] Guerrant, R. L., Van Gilder, T., Steiner, T. S., Thielman, N. M., Slutsker, L., Tauxe, R. V., Hennessy, T., Griffin, P. M., DuPont, H., Bradley Sack, R., Tarr P., Neill M., Nachamkin I., Reller L. B, Osterholm M. T, Bennish M. L., Pickering L. K. (2001): Practice guidelines for the management of infectious diarrhea. *Clin Infect Dis* 32: 331-350.
- [66] Gaafar, M. R., El-Zawawy, L. A., El-Temshahy, M. M., Shalaby, T. I., Hassan, A. Y. (2019): Silver nanoparticles as a therapeutic agent in experimental cyclosporiasis. *Exp Parasitol* 207: 107772. doi: 10.1016/j.exppara.2019.107772.
- [67] Ongerth, J. E., Johnson, R. L., MacDonald, S. C., Frost, F., Stibbs, H. H. (1989): Back-country water treatment to prevent giardiasis. *Am J Public Health* 79(12): 1633-1637.
- [68] Sterling, C. R., Ortega, Y. R. (2004): *Cyclospora cayetanensis*. In: Sterling, C. R., Adam, R. D. (eds.) *The Pathogenic Enteric Protozoa: Giardia, Entamoeba, Cryptosporidium and Cyclospora*. Kluwer Academic Publisher. pp. 43-57.
- [69] Dubey, J. P., Beattie, C. P. (1988): *Toxoplasmosis of animals and man*. CRC Press.
- [70] Dubey, J. P. (2007): The history and life cycle of *Toxoplasma gondii*. In: Weiss, L. M., Kim, K. (eds.) *Toxoplasma gondii: The model Apicomplexan: Perspectives and methods*. Academic Press. UK, pp.1-12.
- [71] Boris, S. (2007): Ninth International Congress on Toxoplasmosis. Ninth International Congress on Toxoplasmosis | National Agricultural Library (usda.gov). Erişim Tarihi: 20.04.2022.
- [72] Minuzzi, C. E., Fernandes, D. F., Portella, L. P., Braunig, P., Sturza, D. A. F., Giacomini, L., Salvagni, E., Riberio, J. S., Silva, C. R., Difante, C. M., Farinha, L. B., Menegolla, I. A., Gehrck, G., Dilkin, P., Sangioni, L. A., Mallmann, C. A., Vogel, F. S. F. (2021): Contaminated water confirmed as source of infection by bioassay in an outbreak of toxoplasmosis in South Brazil. *Transbound Emerg Dis* 68: 767-772.
- [73] Centers for Disease Control and Prevention (CDC) (2018b): Toxoplasmosis, Epidemiology and risk factors. CDC - Toxoplasmosis - Epidemiology & Risk Factors. Erişim Tarihi. 11.11.2021.
- [74] Cevizci, S., Bakar, C. (2013): Halk sağlığı bakışıyla *Toxoplasma gondii*. *Turk J Public Health* 11(1): 45-58.

- [75] Dubey, J. P., Lindsay, S. D., Speer, C. A. (1998): Structures of *Toxoplasma gondii* tachyzoites, bradyzoites, and sporozoites and biology and development of tissue cysts. Clin Microbiol Rev 11(2): 267-299.
- [76] Benenson, M. W., Takafuji, E. T., Lemon, S. M., Greenup, R. L., Sulzer, A. J. (1982): Oocyst-transmitted toxoplasmosis associated with ingestion of contaminated water. N Engl J Med 307 (11): 666-669.
- [77] Dubey, J. P. (2021): Outbreaks of clinical toxoplasmosis in humans: five decades of personal experience, perspectives and lessons learned. Parasit Vectors 14: 263.
- [78] Bowie, W. R., King, A. S., Werker, D. H., Isaac-Renton, J. L., Bell, A., Eng, S. B., Marion, S. A. (1997): Outbreak of toxoplasmosis associated with municipal drinking water. Lancet 350: 173-177.
- [79] Keenihan, S. H., Schettlers. T., Taverne. J. (2002): In brief. Parasites at the crossroads. Trends Parasitol 18(5): 203-204.
- [80] Minuzzi, C. E., Portella, L. P., Braünif, P., Sangioni, L. A., Ludwig, A., Ramos, L. S., Pacheco, L., Silva, C. R., Pacheco, F. C., Menegolla, I. A., Farinha, L. B., Kist, P. P., Bregano, R. M., Nino, B. S. L., Martins, F. D. C., Monica, T. C., Ferreira, F. P., Britto, I., Signori, A., Medici, K. C., Freire, R. L., Garcia, J. L., Navarro, I. T., Difante, C. M., Vogel, F. S. F. (2020): Isolation and molecular characterization of *Toxoplasma gondii* from placental tissues of pregnant women who received toxoplasmosis treatment during an outbreak in southern Brazil. PLoS One 15(1): e0228442.
- [81] Palanisammy, M., Phill, M., Madhavan, B., Balasundaram, M. B., Andavar. R., Venkatapathy, N. (2006): Outbreak of ocular toxoplasmosis in Coimbatore, India. Indian J Ophthalmol 54: 129-131.
- [82] Doganci, L., Tanyuksel, M., Araz, E. R., Besirbellioglu, B. A., Erdem, U., Ozoguz, C. A., Yucel, N., Ciftcioglu, A. (2006): A probable outbreak of toxoplasmosis among boarding school students in Turkey. Clin Microbiol Infect 12: 672-674.
- [83] Altıntaş, N. (2008): Parasitic zoonotic diseases in Turkey. Vet Ital 44 (4): 633-646.
- [84] İnci M., Yağmur, G., Aksebzeci, T., Kaya, E., Yazar, S. (2009): Kayseri’de kadınlarda *Toxoplasma gondii* seropozitifliğinin araştırılması. Türkiye Parazitoloj Derg 33 (3): 191 - 194.
- [85] Yücesan, B., Özkan, Ö. (2018): Suda *Toxoplasma gondii* analizi ve yeni bir yaklaşım: İlimiğe Dayalı İzotermal Amplifikasyon tekniği. Eurasian JHS 1(1): 30-37.
- [86] Kolören, Z., Demirel, E. (2013): Investigation on *Toxoplasma gondii* in surface and drinking water samples from Amasya by Nested Polymerase Chain Reaction. JABS 7 (2): 10-13.
- [87] Demirel, E., Kolören, Z., Karaman, Ü., Ayaz, E. (2013): Giresun il merkezi ve ilçelerinden alınan yüzeysel su örneklerinde *Toxoplasma gondii*’nin standart PZR yöntemiyle tespit edilmesi. 18. Ulusal Parazitoloji Kongresi, Denizli, Türkiye, Özet Kitabı.
- [88] Demirel, E. (2014): Ordu ve Giresun illerinden alınan su örneklerinde *Toxoplasma gondii*’nin moleküler teknikler kullanılarak tespit edilmesi. Yüksek Lisans Tezi. Ordu Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü. Ordu.
- [89] Renold, C., Sugar, A., Chave, J. P., Perrin, L., Delavelle, J., Pizzolato, G., Burkhard P., Gabriel V., Hirschel, B. (1992): Toxoplasma encephalitis in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. Medicine 71(4): 224-239.
- [90] Keskin, D., Toroğlu, S. (2017): *Toxoplasma gondii*’nin insan ve hayvan sağlığı açısından önemi. DÜBİTED 5: 582-599.
- [91] Luft, B. J., Remington, J. S. (1992): Toxoplasmic encephalitis in AIDS. Clin Infect Dis 15(2): 211-222.
- [92] Dumanlı, N., Aktaş, M. (2010): Toxoplasmatidae (Toxoplasma, Neospora). In: Dumanlı, N., Karaer, Z. (eds.) Veteriner Protozooloji, Medisan Yayın Evi. Ankara, pp. 119-135.
- [93] Çağrı, B. M. (2019): Toxoplazmozis (*Toxoplasma gondii* Paraziti Hastalığı) , ^https://evrimagaci.org/toksoplazmoz-t-gondii-paraziti-hastaligi-5522^(11 Eylül 2019).

- [94] Yukarı A. B. (2015): Entamoebidae, Hartmannellidae, Vahlkampfiidea. In: Dumanlı, N., Karaer, Z. (eds.) Veteriner Protozooloji, 2. Baskı, Medisan Yayın Evi. Ankara, pp. 59-75.
- [95] Salem, H. (2003): Issues in chemical and biological terrorism. *Int J Toxicol* 22(6): 465-471.
- [96] Özçelik, S., Malatyali, E. (2008): Amebiyaz ve virulans faktörlerinin *Entamoeba histolytica* patogeneziindeki rolü. *THDBD* 65 (3): 139-148.
- [97] Ackers, P. J., Mirelman, D. (2006): Progress in research on *Entamoeba histolytica* pathogenesis. *Curr Opin Microbiol* 9(4): 367-373.
- [98] Stanley, S.L. (2003): Amoebiasis. *Lancet* 361:1025-1034.
- [99] Bashyal, B., Li, L., Bains, T., Debnath, A., LaBarbera, D. V. (2017): *Larrea tridentata*: A novel source for anti-parasitic agents active against *Entamoeba histolytica*, *Giardia lamblia* and *Naegleria fowleri*. *PLoS Negl Trop Dis* 11(8): e0005832.
- [100] Salit, I. E., Khairnar, K., Gough, K., Pillai, D. R. (2009): A possible cluster of sexually transmitted *Entamoeba histolytica*: Genetic analysis of a highly virulent strain. *Clin Infect Dis* 49: 346-353.
- [101] Toroğlu, S., Kılınç, F., Yılmaz, M., Keskin, D. (2018): *Entamoeba histolytica*'nın insan ve hayvan sağlığı açısından önemi. *DÜBİTED* 6(1): 275-291.
- [102] Arslan, M. O., Sari, B., Kulu, B., Mor, N. (2008): The prevalence of intestinal parasites in children brought to the Kars Maternal and Children's Hospital with complaints of gastrointestinal symptoms. *Türkiye Parazitoloj Derg* 32(3): 253-256.
- [103] Turhan, E., İnandı, T., Çetin, M., Taş, S. (2009): Hatay ili Çocuk Esirgeme ve Yetiştirme Kurumlarında kalan çocuklarda bağırsak parazitlerinin dağılımı. *Türkiye Parazitoloj Derg* 33 (1): 59 – 62.
- [104] Yılmaz, A., Dicle, Y., Aydın, A., Göz, Y (2014): Hakkâri İli Akçalı Yatılı İlköğretim Bölge Okulu (YİBO) öğrencilerinde bağırsak parazitlerinin yaygınlığı. *MSU Fen Bil Dergi* 2(1): 201-205.
- [105] Ali, I. K. M., Haque, R., Siddique, A., Kabir, M., Sherman, N. E., Gray, S. A., Cangelosi, G. A., Petri, W. A. (2012): Proteomic analysis of the cyst stage of *Entamoeba histolytica*. *PLoS Negl Trop Dis* 6(5):e1643.
- [106] Fotadar, R., Stark, D., Beebe, N., Marriott, D., Ellis, J., Harkness, J. (2007): PCR detection of *Entamoeba histolytica*, *Entamoeba dispar*, and *Entamoeba moshkovskii* in stool samples from Sydney, Australia. *J Clin Microbiol* 45(3): 1035-1037.
- [107] Uslu, H., Aktaş, O., Uyanık, M. H. (2016): Comparison of various methods in the diagnosis of *Entamoeba histolytica* in stool and serum specimens. *Eurasian J Med* 48: 124-129.
- [108] Hökelek, M. (2017): Gastrointestinal Sistem Örneklerine Yaklaşım: Paraziter Etkenler. https://www.google.com.tr/amp/docplayer.biz.tr/amp/15811984-Gastrointestinal_sistem_orneklerine-yaklasim-paraziter-etkenler.ht
- [109] Aykan, B., Çağlar, K., & Kuştimur, S. (2005): Gaita örneklerindeki protozoonların trikrom boyası kullanılarak değerlendirilmesi. *Türkiye Parazitoloj Derg* 29(1): 34-38.
- [110] Alver, O., Topaç, T., Töre, O. (2015): *Entamoeba histolytica* tanısında iki metodun (Enzyme Linked Immunosorbent Assay (ELISA) ve Nativ-Lugol) değerlendirilmesi. *Türkiye Parazitoloj Derg* 39(3): 185-189.
- [111] Ünver, A., Oyur, T., Kurt, Ö., Özensoy Töz, S., Turgay, N. (2012): Ocak 2010-Haziran 2011 tarihleri arasında Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Parazitoloji polikliniğinde saptanan *E. histolytica/dispar* olguları. *Kafkas Univ Vet Fak Derg* 18 (Suppl-A): 201-204.
- [112] Delialioğlu, N., Aslan, G., Öztürk, C., Bayer, M., Emekdaş, G. (2004): Mersin ilinde ilkököl çocuklarında *Entamoeba histolytica* antikorlarının araştırılması. *Türkiye Parazitoloj Derg* 28(4): 185-188.
- [113] Dennis, D. T., Smith, R. P., Welch, J. J., Chute, C. G., Anderson, B., Herndon, J. L., von Reyn, C. F. (1993): Endemic giardiasis in New Hampshire: a case-control study of environmental risks. *J Infect Dis* 167(6): 1391-1395.

- [114] Gönülalan, Z., Ertaş Onmaz, N., Hızlısoy, H., Al, S., Yıldırım, Y. (2018): Giardiazis. In: Doğruer, Y. (eds.) Gıda Kaynaklı Paraziter Hastalıklar. Türkiye Klinikleri. Ankara, pp. 14-22.
- [115] Fletcher, S. M., Stark, D., Harkness, J., Ellis, J. (2012): Enteric protozoa in the developed world: a public health perspective. *Clin Microbiol Rev* 25 (3): 420–449.
- [116] Pappas, G., Panagopoulou, P., Christou, L., Akritidis, N. (2006): Category B potential bioterrorism agents: bacteria, viruses, toxins, and foodborne and waterborne pathogens. *Infect Dis Clin North Am*, 20 (2): 395-421.
- [117] Chakarova, B. (2010): Comparative evaluation of the diagnostic methods for detection of *Giardia intestinalis* in human fecal samples. *Trakia J Sci* 8 (2): 174-179.
- [118] Roxström-Lindquist, K., Palm, D., Reiner, D., Ringqvist, E., Svärd, S. G. (2006): Giardia immunity—an update. *Trends Parasitol* 22(1): 26-31.
- [119] Yürük, M. (2003): *Giardia lamblia* bulunan okul çağı çocuklarda immunoglobuline düzeyinin araştırılması. Yüksek Lisans Tezi, Çukurova Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Parazitoloji Anabilim Dalı, Adana.
- [120] WHO (1996): The World Health Report 1996, Fighting Disease Fostering Development, Geneva.
- [121] Conners, E. E., Miller, A. D., Balachandran, N., Robinson, B. M., Benedict, K. M. (2021): Giardiasis Outbreaks — United States, 2012–2017. *Weekly* 70(9): 304–307.
- [122] Ertem, M., İnandı, T., Çan, G., Ergör, A., Şaşmaz T., Ayaoğlu, F. V. (2012): HASUDER Türkiye Halk Sağlığı Raporu. Halk Sağlığı Uzmanları Derneği.
- [123] Ak, M., Türk, M., Güneş, K. (2007): Giardiosis. In: Özcel, M. A. (eds.) Özcel'in Tıbbi Parazit Hastalıkları. Meta Basım. İzmir.
- [124] Kırkkoyun Uysal, H., Akgül, Ö., Purisa, S., Öner, Y. A. (2014): İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi'nde 25 yıllık intestinal parazit prevalansı: Retrospektif bir çalışma. *Türkiye Parazitol Derg* 38: 97-101.
- [125] Seferoğlu, O., Kolören, Z., Karaman, Ü., Ayaz, E. (2013): Giresun il merkezi ve ilçelerinden alınan yüzeysel su örneklerinde *Giardia intestinalis*'in Nested PZR yöntemiyle tespit edilmesi. 18. Ulusal Parazitoloji Kongresi, Denizli, Türkiye, Özet Kitabı.
- [126] Seferoğlu, O., Kolören, Z. (2014): Samsun ili ve ilçelerinden alınan yüzeysel ve içme suyu örneklerinde *Giardia intestinalis*'in Nested PCR yöntemi ile araştırılması. 22. Ulusal Biyoloji Kongresi, Eskişehir, Türkiye, Özet Kitabı.
- [127] Seferoğlu, O. (2014): Samsun ve Giresun illerinden alınan su örneklerinde *Giardia intestinalis*'in moleküler teknikler kullanılarak tespit edilmesi. Yüksek Lisans Tezi. Ordu Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü. Ordu.
- [128] Yaman Karadam, S.Y. (2014): Dışkıda *Giardia intestinalis* tanısında üç yöntemin (mikroskopik inceleme, direkt floresan antikor testi, immunokromatografik yöntem) karşılaştırmalı olarak değerlendirilmesi. Doktora Tezi. Adnan Menderes Üniversitesi Sağlık Bilimler Enstitüsü, Aydın.
- [129] Özekinci, T., Uzun, A., Suay, A., Elçi, S., Akpolat, N., Atmaca, S. (2005): Giardiasisin tanısında Enzym İmmun Assay (EIA) ve direkt inceleme yöntemlerinin karşılaştırılması. *Türkiye Parazitol Derg* 29(2): 89-92.
- [130] Kuman, H. A., Altıntaş, N. (1996): Protozoon hastalıkları. Ege Üniversitesi Basımevi. İzmir. pp. 60-68.
- [131] Morch, K., Hanevik, K. (2020): Giardiasis treatment: an update with a focus on refractory disease. *Curr Opin Infect Dis* 33:355–364.