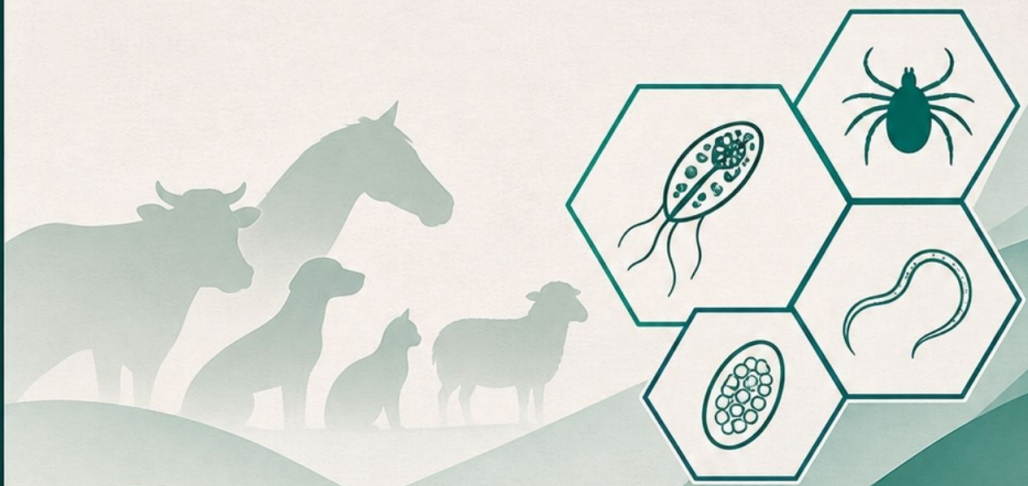
VETERİNER PARAZİTOLOJİSİ ALANINDA YENİ ÇALIŞMALAR

Editör:
PROF. DR. HİKMET YETER ÇOĞUN



BİDGE Yayınları

BİDGE Yayınları

Veteriner Parazitolojisi Alanında Yeni Çalışmalar

Editör: PROF. DR. HİKMET YETER ÇOĞUN

ISBN: 978-625-5057-34-1

1. Baskı
Sayfa Düzeni: Gözde YÜCEL
Yayınlama Tarihi: 2026-11-05
BİDGE Yayınları

Bu eserin bütün hakları saklıdır. Kaynak gösterilerek tanıtım için yapılacak kısa alıntılar dışında yayıncının ve editörün yazılı izni olmaksızın hiçbir yolla çoğaltılamaz.

Sertifika No: 71374
Yayın hakları © BİDGE Yayınları
www.bidgeyayinlari.com.tr - bidgeyayinlari@gmail.com
Krc Bilişim Ticaret ve Organizasyon Ltd. Şti.
Güzeltepe Mahallesi Abidin Daver Sokak Sefer Apartmanı No: 7/9 Çankaya / Ankara

ÖNSÖZ

Veteriner parazitolojisi, hayvan sağlığının korunması, hayvansal üretimin sürdürülebilirliği ve zoonotik hastalıkların kontrolü açısından veteriner hekimliğin önemli bilim alanlarından biridir. Günümüzde iklim değişikliği, ekolojik farklılaşmalar, paraziter hastalıkların yayılımı ve antiparaziter ilaçlara karşı gelişen direnç, bu alanda yenilikçi araştırmaların önemini giderek artırmaktadır.

"Veteriner Parazitolojisi Alanında Yeni Çalışmalar" başlıklı bu eser, veteriner parazitolojisindeki güncel bilimsel gelişmeleri, yenilikçi tanı ve tedavi yaklaşımlarını ve disiplinler arası araştırmaları bir araya getirmek amacıyla hazırlanmıştır.

Kitap kapsamında; köpeklerde leishmaniasis hastalığının etiyolojisi, klinik ve patolojik özellikleri ile tanı ve tedavi yöntemleri, paraziter enfeksiyonlarda nano-temelli antiparaziter ilaç taşıyıcı sistemlerin kullanım olanakları ve laboratuvar kemirgenlerinde görülen intestinal helmint ve protozoonların deneysel araştırmaların güvenilirliği üzerindeki etkileri ele alınmaktadır.

Eserde yer alan çalışmalar, veteriner parazitolojisinin yalnızca hastalıkların tanı ve tedavisiyle sınırlı olmadığını; nanoteknoloji, immünoloji, patoloji ve deneysel araştırmalarla bütünleşen çok disiplinli bir bilim alanı olduğunu ortaya koymaktadır. Bu yönüyle kitap, hayvan, insan ve çevre sağlığını birlikte değerlendiren **Tek Sağlık (One Health)** yaklaşımına da katkı sunmaktadır.

Bu eserin, akademisyenler, veteriner hekimler, araştırmacılar ve öğrenciler için yararlı bir bilimsel kaynak olmasını; yeni araştırmalara ve akademik iş birliklerine ışık tutmasını temenni ediyorum.

Kitabın hazırlanmasına değerli bilimsel çalışmalarıyla katkı sağlayan tüm bölüm yazarlarına ve yayın sürecinde emeği geçen herkese içtenlikle teşekkür ederim.

Prof. Dr. Hikmet Yeter ÇOĞUN

İÇİNDEKİLER

LABORATUVAR KEMİRGENLERİNDE İNTESTİNAL HELMİNTLER VE PROTOZOONLAR: DENEYSEL SONUÇLAR VE TEKRARLANABİLİRLİK ÜZERİNE ETKİLERİ 1

ASUDE GÜLÇE ORYAŞIN

VETERİNER HEKİMLİKTE NANO-TEMELLİ ANTİPARAZİTER İLAÇ TAŞIYICI SİSTEMLER: KENE KAYNAKLI VE DİĞER PARAZİTER ENFEKSİYONLARA GÜNCEL BAKIŞ 21

HAKAN TÜFEK, ÖZCAN ÖZKAN

KÖPEKLERDE LEİSHMANİASİS 53

NİHAT YUMUŞAK

BÖLÜM 1

LABORATUVAR KEMİRGENLERİNDE İNTESTİNAL HELMİNTLER VE PROTOZOONLAR: DENEYSEL SONUÇLAR VE TEKRARLANABİLİRLİK ÜZERİNE ETKİLERİ

ASUDE GULCE ORYASIN[1]

1 Dr., Aydın Adnan Menderes Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Deney Hayvanları Üretim ve Araştırma Merkezi, Parazitoloji Anabilim Dalı, ORCID: 0000-0002-7219-2879

Giriş

Laboratuvar fareleri (*Mus musculus*) ve sıçanları (*Rattus norvegicus*) immünoloji, enfeksiyon biyolojisi, kanser, metabolizma, nörobilim ve ilaç geliştirme araştırmalarında yaygın olarak kullanılmaktadır. Bu modellerden elde edilen sonuçların güvenilirliği, hayvanların genetik özelliklerinin yanı sıra mikrobiyolojik durumlarından da etkilenmektedir (Mähler et al., 2014; Franklin & Ericsson, 2017).

Laboratuvar hayvanlarının mikrobiyolojik kalitesi hayvan refahını, deneysel varyasyonu ve araştırma sonuçlarının geçerlilik ve tekrarlanabilirliğini etkileyebildiğinden, sağlık izleme programları laboratuvar hayvanı kalite güvence sistemlerinin temel bileşenlerinden biri olarak kabul edilmektedir (Mähler et al., 2014).

Bu bölümde ele alınan ajanların konak dağılımı aynı değildir. Oksiyurid nematodlardan *Syphacia obvelata* ve *Aspiculuris tetraptera* esas olarak laboratuvar fareleriyle, *Syphacia muris* ise laboratuvar sıçanlarıyla ilişkilidir. Buna karşılık Tritrichomonas türlerinin deneysel sonuçlar, bağışıklık ve

mikrobiyota üzerindeki etkilerine ilişkin doğrudan kanıtlar laboratuvar farelerinden elde edilmiştir (Michels et al., 2006; Gerwin et al., 2017; Chudnovskiy et al., 2016; Tuzlak et al., 2023). Bu nedenle bölüm boyunca deneysel bulguların hangi konakta elde edildiği özellikle belirtilmiştir.

Laboratuvar fare ve sıçanlarında görülen bazı intestinal helmintler belirgin klinik bulgu oluşturmaksızın varlıklarını sürdürebilir. Benzer şekilde fare bağırsaklarında bulunan bazı kommensal protozoonlar klinik hastalık oluşturmadan konağın fizyolojik ve immünolojik durumunu etkileyebilir. Örneğin farelerde *S. obvelata* enfeksiyonunun Th2 ağırlıklı bağışıklık yanıtı oluşturduğu ve parazitle doğrudan ilişkili olmayan bir antijene karşı gelişen alerjik yanıtı değiştirebildiği gösterilmiştir (Michels et al., 2006).

Farelerde kommensal flagellat protozoon *Tritrichomonas musculis*'in inflammazom-IL-18 eksenini aktive ederek Th1 ve Th17 yanıtlarını etkileyebildiği ve bazı deneysel hastalık modellerinin sonuçlarını değiştirebildiği bildirilmiştir (Chudnovskiy et al., 2016). Ayrıca *T. musculis* kolonizasyonunun C57BL/6 farelerinde bağırsak bakteriyel topluluk yapısı ve çeşitliliğinde değişikliklere yol açabilmesi, intestinal protozoonların mikrobiyota araştırmaları açısından da önem taşıyabileceğini göstermektedir (Wei et al., 2020).

Bu bulgular, görünüşte sağlıklı deney hayvanlarında bulunan bazı helmint ve intestinal protozoonların özellikle immünoloji, inflamasyon, enfeksiyon ve mikrobiyota çalışmalarında deneysel sonuçları etkileyebilecek biyolojik değişkenler olabileceğini göstermektedir. Bununla birlikte bu etkiler bütün parazit ve protozoonlara genellenmemeli; her ajanın deneysel önemi, konak türü ve mevcut doğrudan kanıtların kapsamı dikkate alınarak değerlendirilmelidir (Gerwin et al., 2017; Tuzlak et al., 2023).

Bu bölümde laboratuvar fare ve sıçanlarında görülen başlıca subklinik intestinal helmintler ile farelerde tanımlanan bazı intestinal protozoonlar, konak bağışıklığı ve bağırsak mikrobiyotasıyla ilişkileri, deneysel sonuçlar ve tekrarlanabilirlik üzerindeki etkileri ile tanı ve sağlık izlemede kullanılan başlıca yaklaşımlar açısından ele alınacaktır.

Başlıca Subklinik Parazitler ve İntestinal Protozoonlar

Bölüm kapsamında ele alınan başlıca ajanların konak dağılımı, taksonomik özellikleri ve deneysel araştırmalar açısından önemi Tablo 1'de özetlenmiştir.

Tablo 1. Laboratuvar fare ve sıçanlarında ele alınan başlıca intestinal parazit ve protozoonların konak dağılımı ve deneysel önemi

Konak	**Ajan**	**Ana grup**	**Taksonomik grup**	**Başlıca yerleşim**	**Deneysel araştırmalar açısından önemi**
Fare (*Mus musculus*)	*Syphacia obvelata*	Helmint	Nematoda (Oxyuridae)	Kalın bağırsak	Bağışıklık yanıtını ve bazı deneysel immünolojik sonuçları etkileyebildiğine ilişkin fare çalışmaları bulunmaktadır.
Fare (*Mus musculus*)	*Aspiculuris tetraptera*	Helmint	Nematoda (Heteroxynematidae)	Kalın bağırsak	Konak genotipine bağlı duyarlılık ve kazanılmış bağışıklık gösterilmişti

Konak	**Ajan**	**Ana grup**	**Taksonomik grup**	**Başlıca yerleşim**	**Deneysel araştırmalar açısından önemi**
					r; deneysel sonuçlar üzerindeki doğrudan veriler sınırlıdır.
Fare (*Mus musculus*)	*Tritrichomonas musculis*[1]	Protozoon	Parabasalia (Trichomonadidae)	Kalın bağırsak	Bağışıklık yanıtı, bağırsak mikrobiyotası ve bazı deneysel hastalık modellerinin sonuçları üzerindeki etkileri gösterilmiştir.
Fare (*Mus musculus*)	*Tritrichomonas musculus*[2]	Protozoon	Parabasalia (Trichomonadidae)	Bağırsak	Laboratuvar farelerinde tanımlanmış bir intestinal flagellat protozoondur; deneysel sonuçlar üzerindeki etkilerine ilişkin doğrudan veri sınırlıdır.
Fare (*Mus musculus*)	*Tritrichomonas casperi*[2]	Protozoon	Parabasalia (Trichomonadidae)	Bağırsak	Laboratuvar farelerinde tanımlanmış bir intestinal flagellat protozoondu

Konak	Ajan	Ana grup	Taksonomik grup	Başlıca yerleşim	Deneysel araştırmalar açısından önemi
					r; deneysel sonuçlar üzerindeki etkilerine ilişkin doğrudan veri sınırlıdır.
Sıçan (*Rattus norvegicus*)	*Syphacia muris*	Helmint	Nematoda (Oxyuridae)	Kalın bağırsak	Sıçan kolonilerinin parazitolojik sağlık durumu açısından önemlidir; deneysel sonuçlar üzerindeki doğrudan veriler sınırlıdır.

[1] *Tritrichomonas musculis*, Chudnovskiy et al. (2016), Wei et al. (2020) ve Cao et al. (2024) çalışmalarında kullanılan tür adıdır.

[2] Daha sonraki morfolojik ve moleküler çalışmalar laboratuvar farelerinde bulunan intestinal flagellat protozoonları ayrıntılı olarak değerlendirmiş ve *T. musculus* ile *T. casperi*'yi yeni türler olarak tanımlamıştır (Tuzlak et al., 2023). Bu nedenle önceki çalışmalardaki *T. musculis* adlandırması ile daha sonraki taksonomik tanımlamalar bu bölümde birbirine doğrudan eşitlenmemiş, ilgili çalışmaların özgün adlandırmaları korunmuştur.

Farelerde *Syphacia obvelata*

Syphacia obvelata, laboratuvar farelerinde görülen oksiyurid bir nematod olup fare kolonilerinin parazitolojik sağlık izlemesinde dikkate alınan başlıca helmintlerden biridir (Mähler et al., 2014; Gerwin et al., 2017).

Bu türün deneysel araştırmalar açısından önemi özellikle immünomodülatör etkilerinden kaynaklanmaktadır. BALB/c farelerinde *S. obvelata* enfeksiyonunun IL-4, IL-5 ve IL-13 üretiminin arttığı geçici bir Th2 yanıtına ve parazite özgü IgG1 yanıtına yol açtığı gösterilmiştir (Michels et al., 2006). Aynı çalışmada ovalbumine karşı gelişen immünolojik ve anafilaktik yanıtların değişmesi, subklinik enfeksiyonun parazitle doğrudan ilişkili olmayan deneysel sonuçları da etkileyebileceğini ortaya koymuştur (Michels et al., 2006).

C57BL/6 farelerinde gerçekleştirilen başka bir çalışmada ise *S. obvelata* enfeksiyonu mezenterik lenf düğümlerindeki $Foxp3^{+}$ düzenleyici T hücrelerinin artışı ile IL-10, IL-17, IFN-γ ve TNF-α düzeylerindeki değişikliklerle ilişkilendirilmiştir (Taghipour et al., 2017).

Farelerde *Aspiculuris tetraptera*

Aspiculuris tetraptera, laboratuvar farelerinde görülen diğer önemli oksiyurid nematodlardan biridir (Gerwin et al., 2017).

A. tetraptera enfeksiyonunun seyri konak genotipinden etkilenebilmekte ve farklı fare kökenlerinin enfeksiyona karşı farklı duyarlılık gösterebildiği bildirilmektedir (Derothe et al., 1997). Primer enfeksiyonu takiben yeniden enfeksiyona karşı kazanılmış direnç gelişebilmesi ise farelerin parazite karşı aktif bir bağışıklık yanıtı oluşturduğunu göstermektedir (Behnke, 1975).

Bununla birlikte *A. tetraptera*'nın belirli alerji, inflamasyon veya enfeksiyon modellerinde deney sonuçlarını değiştirdiğine

ilişkin doğrudan kanıtlar *S. obvelata* için mevcut verilere göre daha sınırlıdır (Michels et al., 2006; Gerwin et al., 2017).

Sıçanlarda *Syphacia muris*

Syphacia muris, başlıca laboratuvar sıçanlarıyla ilişkilendirilen oksiyurid bir nematoddur ve sıçan kolonilerinin parazitolojik sağlık izlemesinde dikkate alınmaktadır (Mähler et al., 2014).

Bu bölümde değerlendirilen literatürde *S. muris*'in deneysel immünomodülatör etkilerine ilişkin doğrudan kanıtlar sınırlıdır. Bu nedenle türün deneysel önemi öncelikle sıçan kolonilerinin parazitolojik sağlık statüsünün tanımlanması ve standardizasyonu bağlamında değerlendirilmelidir (Mähler et al., 2014).

Farelerde *Tritrichomonas spp.* ve İntestinal Flagellat Protozoonlar

Laboratuvar farelerinin bağırsak ekosistemi bakterilerin yanı sıra çeşitli tek hücreli ökaryotik mikroorganizmaları da içermekte ve bunlar arasında flagellat protozoonlar deneysel araştırmalar açısından dikkat çekmektedir (Chudnovskiy et al., 2016; Tuzlak et al., 2023).

Chudnovskiy ve arkadaşlarının çalışmasında *Tritrichomonas musculis* kolonizasyonunun bağırsak epitelinde inflammazom aktivasyonuna ve IL-18 üretimine yol açtığı gösterilmiştir (Chudnovskiy et al., 2016). Bu yanıtın dendritik hücre aracılı Th1 ve Th17 yanıtlarını güçlendirdiği ve bazı mukozal bakteriyel enfeksiyonlara karşı direnci artırdığı bildirilmiştir. Buna karşılık aynı kolonizasyonun T hücresi aracılı koliti ve sporadik kolorektal tümör oluşumunu ağırlaştırabilmesi, biyolojik etkinin kullanılan deneysel modele bağlı olarak farklılaşabileceğini göstermektedir (Chudnovskiy et al., 2016).

Tritrichomonas taksonomisi açısından çalışmalar arasında kullanılan adlandırmaların farklı olduğuna dikkat edilmelidir. Önceki deneysel çalışmalarda organizma *T. musculis* adıyla bildirilirken, daha sonraki morfolojik ve moleküler değerlendirmelerde laboratuvar farelerinde bulunan intestinal flagellat protozoonların çeşitliliği ayrıntılı biçimde incelenmiş ve *T. musculus* ile *T. casperi* yeni türler olarak tanımlanmıştır (Chudnovskiy et al., 2016; Tuzlak et al., 2023). Bu bölümde karışıklığı önlemek amacıyla her çalışmanın özgün tür adlandırması korunmuştur.

Tuzlak ve arkadaşlarının 135 laboratuvar faresinde gerçekleştirdiği moleküler taramada hayvanların %44'ünde parabasalid DNA'sı saptanmış ve sekiz farklı sekans tipi belirlenmiştir (Tuzlak et al., 2023). Bu çeşitlilik, deneysel kolonilerde intestinal flagellatların yalnızca varlığının değil, gerektiğinde tür düzeyindeki kimliğinin de dikkate alınmasının önemini ortaya koymaktadır.

Tablo 2. Fare ve sıçanlarda ele alınan ajanların deneysel önemi ve tanısal yaklaşımları

Konak / ajan	**Deneysel açıdan önemi**	**Temel tanısal yaklaşım**	**Tamamlayıcı / doğrulayıcı yaklaşım**
Fare - *S. obvelata*	Th2 yanıtı, parazite özgü IgG1 yanıtı ve sitokin profilinde değişiklik; parazitle doğrudan ilişkili olmayan immünolojik sonuçları etkileyebilir (Michels et al., 2006; Taghipour et al., 2017)	Perianal selofan bant testi	PCR ve intestinal içerik incelemesi; tamamlayıcı yöntemlerin birlikte kullanılması saptama başarısını artırabilir (Gerwin et al., 2017)
Fare - *A.*	Kazanılmış	İntestinal içerik	PCR; klasik

Konak / ajan	Deneysel açıdan önemi	Temel tanısal yaklaşım	Tamamlayıcı / doğrulayıcı yaklaşım
tetraptera	bağışıklık gelişimi ve konak genotipine bağlı duyarlılık bildirilmiştir; spesifik deneysel sonuçlar üzerindeki doğrudan kanıtlar sınırlıdır (Behnke, 1975; Derothe et al., 1997)	incelemesi; fekal flotasyon da kullanılabilir	parazitolojik yöntemleri tamamlayabilir (Gerwin et al., 2017)
Fare - *T. musculis*[1]	İnflammazom–IL-18 ve Th1/Th17 yanıtları, mukozal IgA ile bakteriyel topluluk yapısı ve çeşitliliğinde değişikliklerle ilişkilidir; enfeksiyon, inflamasyon ve tümör modellerinde deneysel sonuçları etkileyebilir (Chudnovskiy et al., 2016; Wei et al., 2020; Cao et al., 2024).	Moleküler tanı	Tür düzeyindeki karakterizasyon ve taksonomik ayrım için 18S rRNA ve trans-ITS bölgelerine dayalı sekans analizi (Tuzlak et al., 2023)
Sıçan - *S. muris*	Sıçan kolonisinin parazitolojik sağlık statüsü açısından önemlidir; deneysel immünomodülasyona ilişkin doğrudan kanıtlar sınırlıdır (Mähler et al., 2014)	Parazitolojik inceleme	Sağlık izleme programının kapsamına ve hedef ajana uygun doğrulayıcı yöntemler (Mähler et al., 2014)

[1] Bu satırdaki deneysel etkiler, ilgili çalışmalarda *T. musculis* olarak tanımlanan organizma için bildirilmiştir.

Not: *S. obvelata* ve *A. tetraptera* için farklı tanı yöntemlerinin performansını doğrudan karşılaştıran veriler bulunmaktadır (Gerwin et al., 2017). Buna karşılık bu bölümde kullanılan kaynaklar *S. muris* için benzer kapsamda karşılaştırmalı tanısal performans verisi sağlamadığından, bu türe ilişkin tanısal yaklaşım daha genel biçimde ifade edilmiştir.

Parazit-Mikrobiyota-Bağışıklık Etkileşimi

Subklinik intestinal organizmaların deneysel öneminin temelinde, konak bağışıklığı ve bağırsak mikrobiyotasıyla kurdukları etkileşimler yer almaktadır. Bu alandaki doğrudan deneysel kanıtların önemli bölümü laboratuvar farelerinden elde edilmiştir.

Farelerde Helmint Kaynaklı İmmünomodülasyon

S. obvelata ile enfekte BALB/c farelerinde IL-4, IL-5 ve IL-13 üretiminin ve parazite özgü IgG1 yanıtının artması, klinik olarak hafif seyreden bir oksiyurid enfeksiyonunun belirgin bir bağışıklık yanıtı oluşturabileceğini göstermektedir (Michels et al., 2006). IL-13 veya IL-4/IL-13 sinyal yolaklarının bozulduğu farelerde parazit yükünün artması da özellikle IL-13'ün *S. obvelata*'ya karşı koruyucu bağışıklıkta rol oynadığını desteklemektedir (Michels et al., 2006).

C57BL/6 farelerinde $Foxp3^{+}$ düzenleyici T hücreleri ile IL-10, IL-17, IFN-γ ve TNF-α düzeylerinde bildirilen değişiklikler, *S. obvelata*'nın immünolojik etkisinin yalnızca klasik Th2 yanıtıyla sınırlı olmayabileceğini düşündürmektedir (Taghipour et al., 2017). Farklı fare kökenlerinde elde edilen bulgular birlikte değerlendirildiğinde, konak genetik yapısının parazit kaynaklı immünolojik değişikliklerin değerlendirilmesinde göz önünde bulundurulması gerektiği düşünülmektedir.

Farelerde İntestinal Protozoon-Bağışıklık Etkileşimi

Tritrichomonas musculis kolonizasyonunun farelerde inflammazom-IL-18 ekseni üzerinden Th1 ve Th17 yanıtlarını güçlendirdiği gösterilmiştir (Chudnovskiy et al., 2016). Bu değişikliklerin bazı enterik bakteriyel enfeksiyonlara karşı direnci artırırken inflamatuvar kolit ve kolorektal tümör gelişimini ağırlaştırabilmesi, kolonizasyonun deneysel etkisinin araştırılan modele göre değişebileceğini ortaya koymaktadır (Chudnovskiy et al., 2016).

Farelerde Protozoon-Bakteriyel Mikrobiyota Etkileşimi

Tritrichomonas musculis kolonizasyonunun C57BL/6 farelerinde bağırsak bakteriyel topluluğunun yapısı, göreceli dağılımı ve çeşitliliğinde değişikliklere yol açabildiği gösterilmiştir (Wei et al., 2020). Çalışmada kolonize ve kolonize olmayan fareler arasında toplam çekal bakteri sayısı açısından anlamlı bir değişiklik saptanmazken, bakteriyel topluluğun alfa çeşitliliğinde azalma ve bazı bakteriyel filumların göreceli dağılımlarında değişiklikler bildirilmiştir (Wei et al., 2020).

Aynı çalışmada *T. musculis* kolonizasyonunun diyet ve mevcut kommensal bakteriyel topluluktan etkilendiği; yüksek yağlı Batı tipi diyetin protozoon kolonizasyonunu azalttığı, inülin ilavesinin ise kolonizasyonun kısmen yeniden artmasıyla ilişkili olduğu gösterilmiştir (Wei et al., 2020). Bu bulgular, fare bağırsaklarında intestinal protozoonlar, bakteriyel mikrobiyota ve diyet arasında karşılıklı ilişkiler bulunabileceğini düşündürmektedir.

Bakteriyel 16S rRNA gen analizleri intestinal protozoonları doğrudan hedeflemediğinden, mikrobiyota araştırmalarında ökaryotik bağırsak bileşenlerinin gerektiğinde ayrıca değerlendirilmesi önem taşımaktadır (Tuzlak et al., 2023).

Farelerde Mukozal IgA Yanıtı

Tritrichomonas musculis kolonizasyonunun farelerde T hücresine bağımlı IgA sınıf değişimini ve bağırsakta IgA salgılayan plazma hücrelerinin oluşumunu artırdığı gösterilmiştir (Cao et al., 2024). Kolonizasyon ayrıca T foliküler yardımcı hücreleri ve germinal merkez B hücrelerindeki artışla ilişkilendirilmiş; bu yanıtta ICOS-ICOSL kostimülasyonu ile B hücrelerindeki MHC sınıf II ekspresyonunun rol oynadığı bildirilmiştir (Cao et al., 2024).

Oral antijenlere özgü IgA salgılayan plazma hücrelerinin oluşumunu güçlendirmesi nedeniyle *T. musculis* doğal bir mukozal adjuvan olarak değerlendirilmiştir (Cao et al., 2024). Bu özellik, özellikle mukozal aşı ve oral immünizasyon çalışmalarında kolonizasyon durumunun potansiyel bir biyolojik değişken olabileceğini düşündürmektedir.

Deneysel Sonuçlar ve Tekrarlanabilirlik Üzerindeki Etkiler

Deney hayvanı çalışmalarının tekrarlanabilirliği genetik standardizasyonun yanı sıra hayvanların mikrobiyolojik durumlarının yeterli biçimde tanımlanmasına bağlıdır. Bağırsak mikrobiyotasındaki farklılıkların aynı genetik kökene sahip kemirgenlerde dahi deneysel sonuçları etkileyebilmesi, mikrobiyolojik standardizasyonun önemini göstermektedir (Franklin & Ericsson, 2017).

Bu bölümde deneysel sonuçların değişebileceğine ilişkin en güçlü doğrudan kanıtlar fare çalışmalarından gelmektedir. *S. obvelata* enfeksiyonunun ovalbumine karşı gelişen alerjik yanıtı değiştirmesi ve *T. musculis* kolonizasyonunun enfeksiyon, kolit, tümör ve mukozal IgA yanıtlarını etkilemesi, subklinik intestinal organizmaların deneysel müdahaleden bağımsız bir biyolojik

varyasyon kaynağı olabileceğini desteklemektedir (Michels et al., 2006; Chudnovskiy et al., 2016; Cao et al., 2024).

Sıçanlarda *S. muris* koloninin parazitolojik sağlık statüsü bakımından önem taşımakla birlikte, deneysel sonuçlar üzerindeki doğrudan etkilerine ilişkin veriler daha sınırlıdır (Mähler et al., 2014). Bu nedenle deneysel etkilerin yorumlanmasında hem ajanın hem de konak türünün açık biçimde belirtilmesi önem taşımaktadır.

Bir koloninin yalnızca “SPF” olarak tanımlanması her zaman yeterli değildir; çünkü SPF statüsünün anlamı kullanılan dışlama listesine ve sağlık izleme programının kapsamına bağlıdır (Mähler et al., 2014). Özellikle immünoloji, inflamasyon, enfeksiyon, mikrobiyota ve mukozal immünizasyon çalışmalarında izlenen parazit ve protozoonların, konak türünün ve kullanılan tanı yöntemlerinin açık biçimde raporlanması çalışmaların yorumlanabilirliği ve tekrarlanabilirliği açısından önemlidir (Mähler et al., 2014; Franklin & Ericsson, 2017).

Tanı ve Sağlık İzleme Yaklaşımları

Subklinik enfeksiyon ve kolonizasyonlarda belirgin klinik bulguların bulunmaması, bu ajanların planlı sağlık izleme programları içerisinde değerlendirilmesini gerekli kılmaktadır (Mähler et al., 2014). Tanı yöntemi hedef organizmanın biyolojisi, konak türü, anatomik yerleşim ve kullanılacak örnek tipi dikkate alınarak seçilmelidir.

Farelerde Oksiyurid Nematodların Tanısı

Farelerde *S. obvelata* için perianal selofan bant testi önemli bir klasik tanı yaklaşımıdır. *A. tetraptera*'da ise intestinal içerik incelemesi ve fekal flotasyon kullanılabilmektedir (Gerwin et al., 2017).

Gerwin ve arkadaşlarının laboratuvar farelerinde gerçekleştirdiği karşılaştırmalı çalışmada *S. obvelata* ve *A. tetraptera* için perianal bant, fekal flotasyon, intestinal içerik incelemesi, histopatoloji ve PCR yöntemlerinin tanısal performanslarının birbirinden farklı olduğu gösterilmiştir. Çalışmada *S. obvelata* için PCR, *A. tetraptera* için ise intestinal içerik incelemesi değerlendirilen tekil yöntemler arasında en yüksek saptama oranlarını göstermiş; PCR ile intestinal içerik incelemesinin birlikte kullanılması enfekte farelerin saptanmasını artırmıştır (Gerwin et al., 2017).

Bu bulgular, oksiyurid nematodların saptanmasında tek bir negatif testin enfeksiyonu her durumda dışlamayabileceğini ve gerektiğinde tamamlayıcı yöntemlerin birlikte kullanılmasının yararlı olabileceğini göstermektedir (Gerwin et al., 2017).

Sıçanlarda *Syphacia muris*'in Tanısı

S. muris sıçan kolonilerinin parazitolojik sağlık izlemesinde dikkate alınan ajanlardan biridir (Mähler et al., 2014). Bununla birlikte bu bölümde kullanılan kaynaklar *S. muris* için farklı tanı yöntemlerinin duyarlılıklarını doğrudan karşılaştıran yeterli veri sağlamamaktadır. Bu nedenle tanısal yaklaşımın hedef organizmanın biyolojisi, örnekleme stratejisi ve koloninin sağlık izleme programı dikkate alınarak belirlenmesi uygun olacaktır (Mähler et al., 2014).

Farelerde İntestinal Flagellat Protozoonların Tanımlanması

İntestinal flagellat protozoonların saptanması ve tür düzeyinde ayrımı farklı amaçlar taşımaktadır. Wei et al. (2020) çekal içerikte flagellat organizmaları mikroskobik olarak göstermiş ve *T. musculis* tanımlamasını ITS ve 18S rRNA dizileriyle desteklemiştir. Daha kapsamlı taksonomik karakterizasyonda ise 18S rRNA ve trans-ITS bölgelerine dayalı moleküler analizler farklı intestinal

flagellat protozoonların ayrımında kullanılmıştır (Tuzlak et al., 2023).

Bu nedenle mikroskobik inceleme intestinal flagellatların varlığının gösterilmesinde yararlı olabilirken, Tritrichomonas türlerinin tür düzeyinde tanımlanması gerektiğinde moleküler karakterizasyon ve sekans analizi daha ayrıntılı taksonomik bilgi sağlamaktadır (Wei et al., 2020; Tuzlak et al., 2023).

Koloni Düzeyinde Sağlık İzleme

Geleneksel kirli altlık sentinel sistemlerinde koloni kafeslerinden alınan kullanılmış altlık sentinel hayvanlara aktarılmakta ve bu hayvanlar belirli aralıklarla hedef enfeksiyöz ajanlar açısından değerlendirilmektedir (Mailhiot et al., 2020). Bununla birlikte bireysel havalandırmalı kafes sistemlerinde kafesler arasındaki biyolojik materyal transferinin sınırlı olması, bazı ajanlarda bu yaklaşımın duyarlılığını azaltabilmektedir (Mailhiot et al., 2020).

Egzoz hava tozu örneklemesi ve PCR tabanlı çevresel izleme yöntemleri modern kemirgen kolonilerinde tamamlayıcı sağlık izleme yaklaşımları arasında yer almaktadır (Mailhiot et al., 2020). Ancak Mailhiot ve arkadaşlarının çalışması doğrudan parazitlere özgü bir tanısal performans çalışması değildir. Bu nedenle çevresel izlemenin Syphacia, Aspiculuris veya intestinal protozoonlar için doğrudan hayvan örneklemesinden daha duyarlı olduğu sonucuna varılamaz. Parazitolojik izlemede hedef ajana ve konak türüne uygun doğrudan örnekleme ile klasik veya moleküler yöntemlerin kullanılması önemini korumaktadır (Mähler et al., 2014; Gerwin et al., 2017).

Parazit Kontrolünün Deneysel Çalışmalar Açısından Değerlendirilmesi

Araştırma kolonilerinde oksiyurid nematodların kontrolü amacıyla antiparaziter uygulamalara başvurulabilmektedir. Bununla birlikte tedavinin kendisi de özellikle immünolojik sonlanım noktalarının değerlendirildiği çalışmalarda dikkate alınması gereken bir değişken olabilir. Fenbendazol bu açıdan üzerinde çalışılmış ajanlardan biridir; ancak mevcut bulgular ilacın deneysel parametreler üzerindeki etkisinin bütün modeller için aynı olmadığını göstermektedir (Cray et al., 2008; Landin et al., 2009; Cray & Altman, 2022).

BALB/c farelerinde fenbendazolün beş hafta sürekli veya dokuz hafta aralıklı uygulanmasını değerlendiren bir çalışmada, rutin immün yanıt parametrelerinde anlamlı değişiklik saptanmamıştır (Cray et al., 2008). Buna karşılık Landin et al. (2009), özellikle yaşlı farelerde daha belirgin olmak üzere, B-lenfosit proliferasyonu ve fonksiyonuyla ilişkili bazı hücresel ve moleküler değişiklikler bildirmiştir. Deneysel alerjik hava yolu inflamasyonu modelinde ise fenbendazol uygulamasının akciğer eozinofilisi, antijen-spesifik IgG1 yanıtı ve Th2 sitokin üretimini azalttığı gösterilmiştir (Cai et al., 2009).

Bu bulgular birlikte değerlendirildiğinde, fenbendazolün bütün deneysel çalışmalarda anlamlı bir karıştırıcı değişken oluşturduğu sonucuna varmak uygun değildir. Bununla birlikte özellikle immünolojik ve inflamatuvar sonlanım noktalarının değerlendirildiği araştırmalarda kullanılan antiparaziter ajan, tedavi rejimi ve tedavi ile deney arasındaki zaman aralığının kaydedilmesi ve raporlanması, olası tedavi etkilerinin değerlendirilmesine katkı sağlayacaktır (Landin et al., 2009; Cai et al., 2009; Cray & Altman, 2022).

Sonuç ve Gelecek Perspektifi

Laboratuvar kemirgenlerinde klinik belirti oluşturmayan intestinal helmint enfeksiyonları ve protozoon kolonizasyonları biyolojik açıdan sessiz olmayabilir. Farelerde *S. obvelata* için gösterilen immünomodülasyon ile ilgili çalışmalarda *T. musculis* olarak tanımlanan intestinal protozoon için ortaya konulan inflammazom-IL-18 aktivasyonu, Th1/Th17 yanıtları, mukozal IgA değişiklikleri ve bakteriyel toplulukla ilişkiler bu duruma başlıca örneklerdir (Michels et al., 2006; Chudnovskiy et al., 2016; Wei et al., 2020; Cao et al., 2024).

Bununla birlikte kanıtların kapsamı ajanlar ve konak türleri arasında farklılık göstermektedir. Özellikle *S. muris*'in deneysel sonuçlar üzerindeki doğrudan etkilerine ilişkin veriler sınırlıdır. Bu nedenle bir organizma veya konak türünde tanımlanan biyolojik etkinin diğer laboratuvar kemirgenlerine genellenmesinden kaçınılmalıdır.

İmmünoloji, inflamasyon, enfeksiyon, mikrobiyota ve mukozal immünizasyon modellerinde hayvanların türü, parazitolojik ve intestinal protozoon statüsü ve kullanılan sağlık izleme yöntemlerinin açık biçimde tanımlanması deneysel standardizasyonu güçlendirebilir (Mähler et al., 2014; Franklin & Ericsson, 2017). Gelecekte laboratuvar hayvanlarının biyolojik standardizasyonunda yalnızca belirli patojenlerin varlığı veya yokluğunun değil, deneysel sonuçları etkileyebilecek intestinal mikrobiyal ve ökaryotik bileşenlerin de dikkate alınması, çalışmaların karşılaştırılabilirliğine ve tekrarlanabilirliğine katkı sağlayabilir (Franklin & Ericsson, 2017; Tuzlak et al., 2023).

Kaynakça/References

Behnke, J. M. (1975). Immune expulsion of the nematode Aspiculuris tetraptera from mice given primary and challenge infections. *International Journal for Parasitology*, *5*(5), 511–515. https://doi.org/10.1016/0020-7519(75)90042-9

Cai, Y., Zhou, J., & Webb, D. C. (2009). Treatment of mice with fenbendazole attenuates allergic airways inflammation and Th2 cytokine production in a model of asthma. *Immunology and Cell Biology*, *87*(8), 623–629. https://doi.org/10.1038/icb.2009.47

Cao, E. Y., Burrows, K., Chiaranunt, P., Popovic, A., Zhou, X., Xie, C., Thakur, A., Britton, G., Spindler, M., Ngai, L., Tai, S. L., Dasoveanu, D. C., Nguyen, A., Faith, J. J., Parkinson, J., Gommerman, J. L., & Mortha, A. (2024). The protozoan commensal Tritrichomonas musculis is a natural adjuvant for mucosal IgA. *Journal of Experimental Medicine*, *221*(12), e20221727. https://doi.org/10.1084/jem.20221727

Chudnovskiy, A., Mortha, A., Kana, V., Kennard, A., Ramirez, J. D., Rahman, A., Remark, R., Mogno, I., Ng, R., Gnjatic, S., Amir, E. D., Solovyov, A., Greenbaum, B., Clemente, J. C., Faith, J. J., Belkaid, Y., Grigg, M. E., & Merad, M. (2016). Host-protozoan interactions protect from mucosal infections through activation of the inflammasome. *Cell*, *167*(2), 444–456.e14. https://doi.org/10.1016/j.cell.2016.08.076

Cray, C., Villar, D., Zaias, J., & Altman, N. H. (2008). Effects of fenbendazole on routine immune response parameters of BALB/c mice. *Journal of the American Association for Laboratory Animal Science*, *47*(6), 32–36.

Cray, C., & Altman, N. H. (2022). An update on the biologic effects of fenbendazole. *Comparative Medicine*, *72*(4), 215–219. https://doi.org/10.30802/AALAS-CM-22-000006

Derothe, J. M., Loubès, C., Orth, A., Renaud, F., & Moulia, C. (1997). Comparison between patterns of pinworm infection (Aspiculuris tetraptera) in wild and laboratory strains of mice, Mus musculus. *International Journal for Parasitology*, *27*(6), 645–651. https://doi.org/10.1016/S0020-7519(96)00196-8

Franklin, C. L., & Ericsson, A. C. (2017). Microbiota and reproducibility of rodent models. *Lab Animal*, *46*(4), 114–122. https://doi.org/10.1038/laban.1222

Gerwin, P. M., Ricart Arbona, R. J., Riedel, E. R., Lepherd, M. L., Henderson, K. S., & Lipman, N. S. (2017). Evaluation of traditional and contemporary methods for detecting Syphacia obvelata and Aspiculuris tetraptera in laboratory mice. *Journal of the American Association for Laboratory Animal Science*, *56*(1), 32–41.

Landin, A. M., Frasca, D., Zaias, J., Van der Put, E., Riley, R. L., Altman, N. H., & Blomberg, B. B. (2009). Effects of fenbendazole on the murine humoral immune system. *Journal of the American Association for Laboratory Animal Science*, *48*(3), 251–257.

Mailhiot, D., Ostdiek, A. M., Luchins, K. R., Bowers, C. J., Theriault, B. R., & Langan, G. P. (2020). Comparing mouse health monitoring between soiled-bedding sentinel and exhaust air dust surveillance programs. *Journal of the American Association for Laboratory Animal Science*, *59*(1), 58–66. https://doi.org/10.30802/AALAS-JAALAS-19-000061

Mähler, M., Berard, M., Feinstein, R., Gallagher, A., Illgen-Wilcke, B., Pritchett-Corning, K., & Raspa, M. (2014). FELASA recommendations for the health monitoring of mouse, rat, hamster, guinea pig and rabbit colonies in breeding and experimental units. *Laboratory Animals*, *48*(3), 178–192. https://doi.org/10.1177/0023677213516312

Michels, C., Goyal, P., Nieuwenhuizen, N., & Brombacher, F. (2006). Infection with Syphacia obvelata (pinworm) induces protective Th2 immune responses and influences ovalbumin-induced allergic reactions. *Infection and Immunity*, *74*(10), 5926–5932. https://doi.org/10.1128/IAI.00207-06

Taghipour, N., Mosaffa, N., Rostami-Nejad, M., Homayoni, M. M., Mortaz, E., Asadzadeh Aghdaei, H., & Zali, M. R. (2017). Syphacia obvelata: A new hope to induction of intestinal immunological tolerance in C57BL/6 mice. *Korean Journal of Parasitology*, *55*(4), 439–444. https://doi.org/10.3347/kjp.2017.55.4.439

Tuzlak, L., Alves-Ferreira, E. V. C., Schwartz, C. L., Kennard, A., Leung, J. M., Shehata, C., & Grigg, M. E. (2023). Fine structure and molecular characterization of two new parabasalid species that naturally colonize laboratory mice, Tritrichomonas musculus and Tritrichomonas casperi. *Journal of Eukaryotic Microbiology*, *70*(6), e12989. https://doi.org/10.1111/jeu.12989

Wei, Y., Gao, J., Kou, Y., Meng, L., Zheng, X., Liang, M., Sun, H., Liu, Z., & Wang, Y. (2020). Commensal bacteria impact a protozoan's integration into the murine gut microbiota in a dietary nutrient-dependent manner. *Applied and Environmental Microbiology*, *86*(11), e00303-20. https://doi.org/10.1128/AEM.00303-20

BÖLÜM 2

VETERİNER HEKİMLİKTE NANO-TEMELLİ ANTİPARAZİTER İLAÇ TAŞIYICI SİSTEMLER: KENE KAYNAKLI VE DİĞER PARAZİTER ENFEKSİYONLARA GÜNCEL BAKIŞ

Hakan TÜFEK[1], Özcan ÖZKAN[2]

Özet

Bu bölüm, kene kaynaklı ve diğer paraziter enfeksiyonlarda nano-temelli antiparaziter ilaç taşıyıcı sistemlerin mevcut durumunu ve veteriner hekimliğe katkılarını kapsamlı biçimde ele almaktadır. Geleneksel antiparaziter tedavinin başlıca sınırlılıklarının (düşük biyoyararlanım, ilaç direnci ve toksisite) polimerik nanopartiküller, lipit temelli taşıyıcılar, nanoemülsiyonlar ve metalik nanopartiküller gibi nanotaşıyıcı platformlarla nasıl aşılabileceği tartışılmaktadır. Bölüm; kene kaynaklı protozoon enfeksiyonları (piroplazmoz), helmint enfeksiyonları, protozoon enfeksiyonları (layşmanyaz, toksoplazmoz), tripanozomiyaz ve ektoparazit enfeksiyonlarında (uyuz, akariyaz) nanotaşıyıcı uygulamalarını kapsayan bütüncül bir

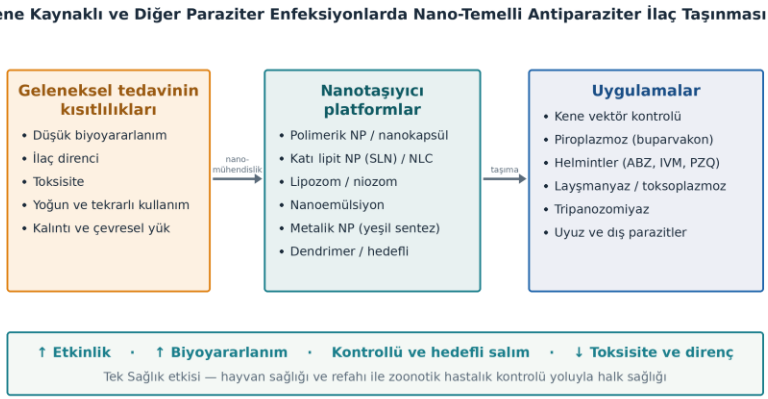
[1] Dr. Öğr. Üyesi, Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi, Veteriner Bölümü, 67900 Zonguldak, Türkiye. ORCID: 0000-0002-3601-6317

[2] Prof. Dr., Çankırı Karatekin Üniversitesi, Biyoloji Bölümü, Çankırı, Türkiye. ORCID: 0000-0002-5216-8361

değerlendirme sunmakta; ölçek büyütme, toksisite ve düzenleyici konulara ilişkin güncel zorluklara da yer vermektedir.

Anahtar Kelimeler: Nanopartiküller; antiparaziter ilaç taşıyıcı sistemler; nanomedisin; veteriner parazitoloji; kene kaynaklı enfeksiyonlar; ilaç direnci; biyoyararlanım

Şekil 1. *Grafik özet. Nano-temelli ilaç taşıma, geleneksel antiparaziter tedavinin başlıca kısıtlarını (düşük biyoyararlanım, ilaç direnci, toksisite, yoğun ve tekrarlı kullanım ile kalıntılar) çeşitli nanotaşıyıcı platformlarla yeniden ele alır; kene vektör denetiminden kene kaynaklı, helmint, protozoon, tripanozomal ve ektoparaziter enfeksiyonlara kadar geniş bir uygulama yelpazesi sunar ve hayvan ile halk sağlığı açısından Tek Sağlık katkısı sağlar.*



Giriş

Paraziter hastalıklar, veteriner hekimliğin en eski ve güncel sorun alanlarından biridir. Kene kaynaklı protozoon enfeksiyonlarından mide-bağırsak nematodlarına, karaciğer trematodlarından hücre içi protozoonlara kadar geniş bir etken yelpazesi; çiftlik hayvanlarında, evcil hayvanlarda verim kayıplarına ve klinik hastalığa, hatta pek çok durumda insan sağlığını da tehdit eden zoonozlara yol açmaktadır. Bu hastalıkların denetiminde

onlarca yıldır kimyasal antiparaziter ilaçlara güvenilmiştir; ancak bu ilaçların önemli bir bölümü, etkinliğini sınırlayan farmasötik ve farmakokinetik dezavantajlar taşımaktadır (Sun ve ark., 2019).

Benzimidazol grubu antelmintiklerin suda çözünürlüğünün düşük olması nedeniyle biyoyararlanımlarının sınırlı kalması, aynı ilaç gruplarının yoğun ve tekrarlı kullanımı, antiprotozoal ilaçların toksisitesi ve giderek yaygınlaşan ilaç direnci, mevcut tedavi seçeneklerinin başlıca kısıtlarıdır (Pensel ve ark., 2015; Hamid ve ark., 2023; Tiwari ve ark., 2023). Ayrıca gıda değeri olan hayvanlarda ilaç kalıntıları ve çevresel birikim gibi güvenlik kaygıları, klasik formülasyonların kullanımını daha da zorlaştırmaktadır.

Nanoteknoloji, bu sınırlamaların üstesinden gelebilmek için umut verici çözümler sunmaktadır. Etken maddenin nanometre ölçeğinde bir taşıyıcı sisteme yüklenmesi; çözünürlüğü, dokuya erişimi, hedefe yönelik dağıtımı ve salım kinetiğini yeniden düzenleyerek ilacın hem etkinliğini artırabilir hem de toksisitesini azaltabilir (Sun ve ark., 2019; Tiwari ve ark., 2023). Son yıllarda antiparaziter ilaçların nanoformülasyonları üzerine yapılan çalışmalar, laboratuvar ölçeğinden klinik uygulamaya doğru ilerlemektedir; ancak bu çalışmaların büyük bölümü hâlâ preklinik aşamadadır.

Bu bölüm, konuyu kitabın bütüncül çerçevesine uygun biçimde üç eksende ele almaktadır: nanotaşıyıcı sistemlerin temel özellikleri ve sınıflandırılması (temel perspektif), bu sistemlerin antiparaziter etkinliğe katkısını gösteren deneysel bulgular (preklinik perspektif) ve klinik uygulamaya geçişte karşılaşılan güvenlik ile düzenleyici sorunlar (klinik/translasyonel perspektif). Anlatımın merkezine, veteriner hekimlik açısından özel önem taşıyan kene kaynaklı enfeksiyonlar yerleştirilmiş; ardından helmint ve protozoon enfeksiyonları başta olmak üzere diğer paraziter hastalıklardaki nano yaklaşımlar bütünlük içinde tartışılmıştır.

GELENEKSEL ANTİPARAZİTER TEDAVİNİN SINIRLILIKLARI

Nano-temelli yaklaşımların neden gerekli olduğunu kavramak için, klasik antiparaziter ilaçların sınırlılıklarını netleştirmek yerinde olur. En yaygın antelmintik gruplardan biri olan benzimidazoller, özellikle albendazol örneğinde görüldüğü gibi belirgin bir çözünürlük sorunu taşır. Suda çözünürlüğü çok düşük olan albendazolün sindirim kanalından emilimi düzensiz ve yetersizdir; bu durum, kistik ekinokokkoz gibi sistemik etki gerektiren enfeksiyonlarda tedavi başarısını doğrudan sınırlar (Pensel ve ark., 2015).

İkinci ve giderek büyüyen sorun ilaç direncidir. Küçük ruminantların en patojen nematodlarından *Haemonchus contortus* başta olmak üzere pek çok mide-bağırsak helmintinde benzimidazol direnci dünya genelinde yaygınlaşmıştır. Bu da hâlihazırda sınırlı olan ilaç cephanesini daha da daraltmaktadır (Sharma ve ark., 2023; Hamid ve ark., 2023). Makrosiklik laktonlardan ivermektinde ise suda çözünürlüğün düşük olması, etki süresinin formülasyona bağlı olarak değişmesi ve yoğun kullanımın özellikle küçük ruminant nematodlarında yüksek düzeyde direnç gelişimine yol açması öne çıkan kısıtlardır (Ullio Gamboa ve ark., 2016; Guo ve ark., 2018).

Kene kaynaklı protozoon enfeksiyonlarının tedavisinde kullanılan imidokarb dipropiyonat ve diminazen aseturat gibi piroplazmisidal ilaçlar, tedavinin dayandığı sınırlı sayıdaki seçenek arasındadır ve belirgin bir toksisite potansiyeline sahiptir; üstelik bu moleküllere karşı direnç gelişimi de bildirilmektedir (Rajput ve ark., 2025). Vektör denetiminde kullanılan sentetik akarisitlerde ise hem kenelerde gelişen direnç hem de çevresel kalıntılar ciddi bir sorun oluşturur ve alternatif stratejilere olan gereksinimi belirginleştirir (Benelli ve ark., 2017). Tüm bu sınırlılıklar, etken maddeyi olduğu gibi bırakmak yerine onu akıllı bir taşıyıcıyla yeniden biçimlendirme fikrini, yani nano-temelli ilaç taşıyıcı sistemleri gündeme getirmiştir.

NANO-TEMELLİ İLAÇ TAŞIYICI SİSTEMLER: TEMEL KAVRAMLAR

Nano-temelli ilaç taşıyıcı sistemler, genellikle 1–1000 nm boyut aralığında yer alan (gerçek nanopartiküller klasik olarak 100 nm'nin altında tanımlansa da, ilaç taşıyıcı literatüründe çalışma aralığı çoğunlukla yaklaşık 1000 nm'ye kadar genişletilir) ve içine ya da yüzeyine etken madde yüklenebilen yapılardır. Bu ölçekte yüzey/hacim oranının çok yüksek olması, taşıyıcıya klasik formülasyonlarda görülmeyen özellikler kazandırır: az çözünen ilaçların çözünürlüğünü ve dolayısıyla biyoyararlanımını artırma, etken maddeyi enzimatik ve kimyasal bozunmadan koruma, salımı zamana yayarak kontrollü kılma, ilacı belirli doku veya hücrelere yönlendirme ve sistemik toksisiteyi azaltma (Sun ve ark., 2019; Tiwari ve ark., 2023). Antiparaziter uygulamalarda en sık başvurulan taşıyıcı sınıfları aşağıda ele alınmaktadır.

Bir nanotaşıyıcının davranışını belirleyen temel fizikokimyasal parametreler, formülasyon geliştirme sürecinin de eksenini oluşturur. Partikül boyutu ve boyut dağılımı (polidispersite indeksi), taşıyıcının biyolojik bariyerleri geçme ve hücreler tarafından alınma yeteneğini; yüzey yükü (zeta potansiyeli) fiziksel kararlılığı ve mukozal yapışkanlığı; enkapsülasyon (kapsülleme) verimi ve ilaç yükleme kapasitesi ise taşınabilen etken madde miktarını doğrudan etkiler. Bu parametrelerin uygulama yoluyla birlikte optimize edilmesi kritiktir; çünkü aynı etken madde oral, transdermal, parenteral ya da topikal yollarla verildiğinde farklı taşıyıcı tasarımları gerektirir. Örneğin transdermal uygulamada lipit temelli sistemler deri bariyerinden geçişi kolaylaştırırken (Guo ve ark., 2018; Zhao ve ark., 2025), oral uygulamada çözünürlük ve sindirim kanalı stabilitesi belirleyici olur (Sun ve ark., 2019).

Polimerik Nanopartiküller ve Nanokapsüller

Biyobozunur polimerlerden hazırlanan nanopartikül ve nanokapsüller, antiparaziter ilaç taşınmasında en çok çalışılan sistemlerin başında gelir. Poli(laktik asit) (PLA) ve poli(laktik-ko-glikolik asit) (PLGA) gibi polimerler; vücutta zararsız metabolitlere parçalanmaları, salım hızının polimer bileşimiyle ayarlanabilmesi ve iyi bir stabilite sağlamaları nedeniyle tercih edilir. Nanokapsüllerde etken madde, bir polimer kabuğunun sardığı bir çekirdek içinde korunur; bu mimari, özellikle lipofilik ilaçlar için yüksek yükleme kapasitesi sunar. PLGA temelli nanopartiküller, farklı antiparaziter ilaçların birlikte yüklendiği çok bileşenli formülasyonlarda da denenmiştir (Surve ve ark., 2023). Kitosan esaslı sistemler de bu alanda umut verici sonuçlar ortaya koymuştur; triklabendazol yüklü kitosan esaslı nanokapsül ve nanoemülsiyonlar, *Fasciola* spp. karaciğer kelebeklerine karşı oral biyoyararlanımı artırmaya yönelik yeni bir taşıyıcı platform olarak in vitro koşullarda geliştirilmiştir (Real ve ark., 2018).

Lipit Temelli Nanopartiküller ve Lipozomlar

Katı lipit nanopartiküller (SLN), oda ve vücut sıcaklığında katı halde bulunan lipitlerden oluşan, lipofilik ilaçlar için elverişli taşıyıcılardır; iyi tolere edilmeleri, kontrollü salım sağlamaları ve büyük ölçekte üretime uygun olmaları başlıca avantajlarıdır (Nemati ve ark., 2024). İvermektinin SLN'lere yüklenmesi, ilacın stabilitesini ve transdermal geçiş davranışını iyileştirerek uzun süreli ve düzenli bir salım profili sunmuştur (Guo ve ark., 2018). Balmumu kaynaklı lipitlerden hazırlanan albendazol yüklü SLN'ler ise albendazole toleranslı *Haemonchus contortus* üzerinde hedefe yönelik ilaç taşınmasıyla in vitro koşullarda etkinliği artırma potansiyeli göstermiştir (Sharma ve ark., 2023). Lipit çekirdekli bir başka sınıf olan lipit nanokapsüller (LNC), bir yağ çekirdeğinin ince bir yüzey aktif kabukla çevrelenmesiyle oluşur ve lipofilik ilaçlar için yüksek yükleme kapasitesi sunar. Albendazolün LNC'lere yüklenmesi, deneysel olarak enfekte farelerde oral biyoyararlanımı

ve kistik ekinokokkoza karşı etkinliği belirgin biçimde artırmıştır (Pensel ve ark., 2015); ivermektin yüklü LNC'ler ise veteriner uygulamalar için yeni bir antiparaziter taşıyıcı sistem adayı olarak geliştirilmiştir (Ullio Gamboa ve ark., 2016).

SLN'lerin bir sonraki kuşağı olan nanostrüktürlü lipit taşıyıcılar (NLC), katı ve sıvı lipitlerin bir arada kullanılmasıyla oluşturulur; bu karışık matriks, ilaç yükleme kapasitesini artırır ve depolama sırasında ilacın matriksten dışarı atılmasını (ilaç ekspulsiyonu) azaltarak SLN'lerin başlıca kısıtını giderir. İvermektinin NLC formülasyonu, hidatidoz (kist hastalığı) etkeni protoskolekslere karşı in vitro olarak yeni bir ilaç taşıyıcı sistem olarak değerlendirilmiş ve etkinlik göstermiştir (Ahmadpour ve ark., 2019). Az çözünen antiprotozoal ilaçlarda ise NLC yaklaşımı, çözünürlüğü ve çözünme hızını belirgin biçimde artırarak, düşük sulu çözünürlüğü nedeniyle daha önce in vivo testlerde başarısız olan buparvakonun oral yolla etkinlik kazanmasını sağlamıştır; bu bulgu *Leishmania infantum* ile enfekte hamsterlarda doğrulanmış ve karaciğerde parazit yükü %80'in üzerinde azalmıştır (Monteiro ve ark., 2022).

Lipozomlar, fosfolipit çift tabakalarından oluşan küresel keseciklerdir ve hem suda hem yağda çözünen ilaçları taşıyabilmeleriyle öne çıkar. Bu sistemlerin klinik uygulamaya geçmiş en gelişkin örneği, amfoterisin B'nin lipozomal formülasyonudur (AmBisome); lipozomal taşıma, ilacın böbrek toksisitesini belirgin biçimde azaltırken makrofaj içine yerleşen *Leishmania* parazitlerine yönelik dağıtımını iyileştirmiştir (Lanza ve ark., 2019). Niozomlar (non-iyonik yüzey aktif maddelerden oluşan veziküller) daha ekonomik ve kararlı bir alternatif sunar; artemeter yüklü niozomların *Leishmania major* kaynaklı deri layşmanyazındaki etkinliği bu yaklaşımı örneklemektedir (Niroumand ve ark., 2024). Lipozom ve niozom gibi veziküler sistemler, hücre içi parazitlerin tedavisinde ilaç toksisitesini azaltıp

hedefe yönelimi artırmalarıyla nanoantiparaziter tedavinin temel taşlarındandır.

Nanoemülsiyonlar

Nanoemülsiyonlar, bir yüzey aktif madde yardımıyla nanometre ölçeğinde kararlı kılınmış yağ-su dağılımlarıdır. Küçük damlacık boyutu ve yüksek yüzey alanı, uçucu yağlar gibi lipofilik etken maddelerin biyoyararlanımını ve dokuya nüfuzunu artırır; ayrıca uçucu bileşenleri buharlaşmaya ve bozunmaya karşı korur. Bu özellikleriyle nanoemülsiyonlar, bitkisel kaynaklı akarisidal etken maddelerin etkinliğini yükseltmede yararlı olabilir; ancak bu etki her yağda görülmemektedir (Ibrahium ve ark., 2022; Abdel-Ghany ve ark., 2024). Antiprotozoal alanda ise atovakuonun nanoemülsiyon formülasyonu, akut ve kronik toksoplazmozda ilacın etkinliğini artıran bir yaklaşım olarak değerlendirilmiştir (Azami ve ark., 2018).

Metalik Nanopartiküller ve Yeşil Sentez

Gümüş, altın ve çeşitli metal oksit nanopartikülleri, doğrudan paraziter/akarisidal etkileriyle ya da etken madde taşıyıcısı olarak ilgi görmektedir. Son yıllarda, bitki özütleri kullanılarak gerçekleştirilen ve toksik kimyasallardan kaçınmayı amaçlayan çevre dostu "yeşil sentez" yöntemleri özellikle vektör denetiminde önem kazanmıştır. Yeşil sentezlenmiş gümüş nanopartiküllerin, deve kenesi *Hyalomma dromedarii* üzerinde akarisidal, larvasidal ve kovucu etkiler gösterdiği bildirilmiştir (Majeed ve ark., 2023). Metalik nanopartiküllerin kenelere karşı etkili akarisitler olarak kullanımı, alanın kapsamlı derlemelerinde ayrıntılı biçimde ele alınmıştır (Benelli ve ark., 2017).

Nanokristaller, Nanosüspansiyonlar, İnorganik ve Polisakkarit Temelli Sistemler

Az çözünen ilaçlar için bir başka strateji, etken maddeyi taşıyıcı bir matrikse yüklemek yerine öğütme ya da çöktürme

yöntemleriyle doğrudan nanometre ölçeğinde partiküllere dönüştürerek nanokristal ya da nanosüspansiyon haline getirmektir; bu yaklaşım yüzey alanını büyüterek çözünme hızını ve biyoyararlanımı artırır. Taşıyıcı içermeyen bu yaklaşımdan farklı olarak, montmorillonit gibi inorganik kil taşıyıcılar da az çözünen ilaçların çözünme hızını artırmak için kullanılmaktadır; prazikuantelin kil temelli bir nanoformülasyonu, deneysel *Schistosoma mansoni* enfeksiyonunda ilacın biyoyararlanımını ve etkinliğini yükseltmiştir (El-Feky ve ark., 2015). Kitosan gibi doğal polisakkaritlerden hazırlanan nanotaşıyıcı sistemler ise, triklabendazolün yeni formülasyonlarının geliştirilmesinde olduğu gibi, hücre yüzeyine tutunma ve uzatılmış salım potansiyeliyle antiparaziter ilaç taşınmasına katkı sunar (Real ve ark., 2018). Bu kitosan sistemlerinde, triklabendazolün simüle mide sıvısındaki salımının işlem görmemiş ilaca kıyasla 9–16 kat daha yüksek olduğu bildirilmiştir (nanokapsüllerde 9, nanoemülsiyonlarda 16 kat; Real ve ark., 2018). Başlıca taşıyıcı sınıfları ve temsili antiparaziter uygulama örnekleri Tablo 1'de özetlenmiş ve Şekil 2'de gösterilmiştir.

Tablo 1. *Başlıca nanotaşıyıcı sistemler ve temsili antiparaziter uygulama örnekleri.*

Taşıyıcı Sistem	**Belirgin Özellik**	**Antiparaziter Örnek (Kaynak)**
Polimerik NP / nanokapsül (PLA/PLGA, kitosan)	Biyobozunur kabuk; yüksek yükleme; ayarlanabilir salım	Triklabendazol – *Fasciola* (Real ve ark., 2018)
Katı lipit nanopartikül (SLN)	İyi tolerans; kontrollü/uzatılmış salım	İvermektin (Guo ve ark., 2018)
Lipozom	Hem hidrofilik hem lipofilik ilaç; toksisiteyi azaltma	Amfoterisin B – layşmanyaz (Lanza ve ark., 2019)
Nanoemülsiyon	Yüksek nüfuz; uçucu yağ stabilizasyonu	Uçucu yağlar – kene (Abdel-Ghany ve ark., 2024)

Metalik NP (yeşil sentez)	Doğrudan akarisidal/larvasidal etki	Gümüş NP – *Hyalomma* (Majeed ve ark., 2023)
Nanokristal / kil temelli inorganik taşıyıcı	Çözünme hızını ve biyoyararlanımı artırma	Prazikuantel (El-Feky ve ark., 2015)

Şekil 2. *Antiparaziter ilaç taşımada kullanılan başlıca nanotaşıyıcı sistemler ve ayırt edici yapısal özellikleri. Şematiktir; ölçekli değildir.*



Yüzeyi Modifiye Edilmiş Hedefli Taşıyıcılar ve Dendrimerler

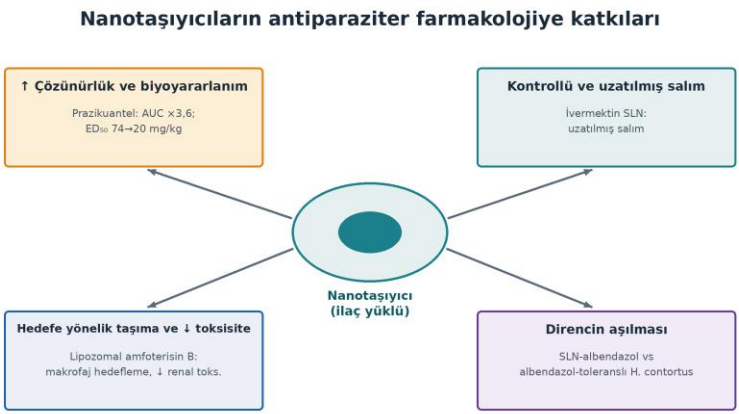
Yukarıdaki taşıyıcıların çoğu, yüzeylerine işlevsel gruplar veya hedefleyici ligandlar eklenerek bir adım öteye taşınabilir. Dendrimerler, dallı ve tekrarlayan birimlerden oluşan, boyutu ve yüzey kimyası hassas biçimde denetlenebilen sentetik makromoleküllerdir; çok sayıda ilaç molekülünü yüzeylerine bağlayabilmeleri ve hedefe yönlendirilebilmeleriyle antiparaziter taşıma için ilgi çekicidirler (Pandian ve ark., 2021). Bunun ötesinde, nanotaşıyıcıların yüzeyinin polietilen glikol (PEG) gibi polimerlerle ya da hücreye özgü ligandlarla modifiye edilmesi; dolaşımda kalış süresini uzatabilir, bağışıklık sistemi tarafından temizlenmeyi geciktirebilir ve ilacın parazitin barındığı hücrelere aktif olarak yönlendirilmesini sağlayabilir. Paraziter hastalıklarda yüzeyi

modifiye edilmiş hedefli taşıyıcıların tasarımı, alanın güncel derlemelerinde ayrıntılı biçimde ele alınmaktadır (Nwagwu ve ark., 2026).

NANOTAŞIYICILARIN ANTİPARAZİTER FARMAKOLOJİYE KATKILARI

Taşıyıcı sistemlerin sınıflandırılmasının ardından, bunların antiparaziter etkinliğe hangi mekanizmalarla katkı sağladığını beş başlık altında incelemek yararlıdır; bunlardan ilk dördü Şekil 3'te gösterilmiştir. Bu mekanizmalar, çoğu preklinik çalışmada bir arada gözlenir ve genellikle birbirini tamamlar.

Şekil 3. *Nanotaşıyıcıların antiparaziter farmakolojiye katkı sağladığı başlıca mekanizmalar (çözünürlük ve biyoyararlanım artışı, kontrollü ve uzatılmış salım, hedefe yönelik dağıtım ile azaltılmış toksisite ve ilaç direncinin aşılması) her biri temsili bir örnekle gösterilmiştir.*

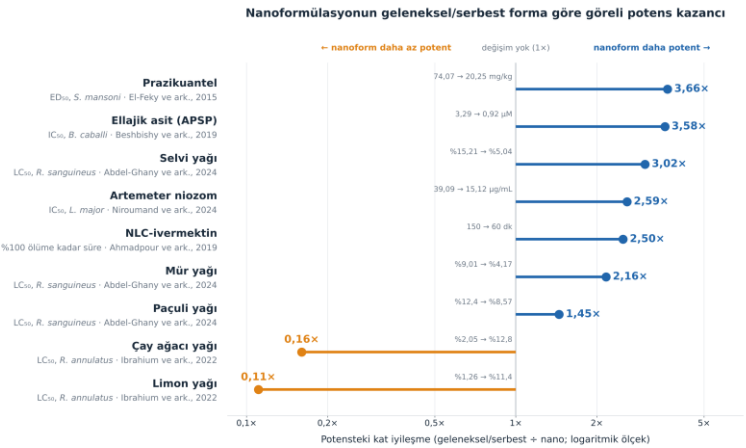


Çözünürlük ve Biyoyararlanım Artışı

Nano ölçeğe indirgeme, az çözünen ilaçların temel kısıtı olan biyoyararlanım yetersizliğini fiziksel bir yaklaşımla aşmaya

yardımcı olabilir. Yüzey alanının artması çözünme hızını yükseltir; bu da emilimi ve sistemik biyoyararlanımı iyileştirir. Albendazolün lipit nanokapsül formülasyonunda oral biyoyararlanımın artması (Pensel ve ark., 2015) ve prazikuantelin nanoformülasyonunda daha yüksek biyoyararlanım ile etkinlik elde edilmesi (El-Feky ve ark., 2015), nanoformülasyonla biyoyararlanım artışının somut örnekleridir. Nicel olarak, prazikuantelin montmorillonit kil nanoformülasyonu, oral AUC0–8 değerini enfekte olmayan farelerde saf ilaca kıyasla 3,61 kat, Cmax değerini 2,16 kat (enfekte farelerde sırasıyla 1,96 ve 1,94 kat) artırmış; erişkin kurtların %50'sini öldürmek için gereken dozu (ED50) 74,07 mg/kg'dan 20,25 mg/kg'a düşürmüştür (El-Feky ve ark., 2015). Nanoformülasyon ile serbest ilaç arasındaki bu ve diğer karşılaştırmalar, farklı ilaç sınıfları ve parazitler için Şekil 4'te özetlenmiştir.

Şekil 4. *Nanoformülasyonun geleneksel/serbest forma göre göreli potens kazancı; atıf verilen birincil çalışmalardan derlenmiştir. Her nokta, düşük değerin daha iyi olduğu bir ölçüt (ED_{50}, IC_{50}, LC_{50} veya %100 ölüme kadar geçen süre) için kat iyileşmeyi (geleneksel/serbest ÷ nano) gösterir; ham değerler her satırda verilmiş ve logaritmik ölçek kullanılmıştır. Mavi noktalar (1×'in sağı) nanoformun daha etkili olduğu sistemleri gösterir; ör. prazikuantel (El-Feky ve ark., 2015), Babesia caballi'ye karşı ellajik asit (Beshbishy ve ark., 2019), Rhipicephalus sanguineus'a karşı uçucu yağ nanoemülsiyonları (Abdel-Ghany ve ark., 2024), Leishmania major'a karşı artemeter niozomları (Niroumand ve ark., 2024) ve NLC-ivermektin (Ahmadpour ve ark., 2019). Turuncu noktalar (1×'in solu) karşı örneklerdir: çay ağacı ve limon yağı nanoemülsiyonları Rhipicephalus annulatus'a karşı saf yağdan daha az etkili olmuştur (Ibrahium ve ark., 2022); bu da nanoformülasyonun yararının evrensel olmadığını gösterir.*



Kontrollü ve Uzatılmış Salım

Taşıyıcı matriks, etken maddeyi zamanla ve düzenli biçimde serbest bırakarak plazma ilaç düzeyini terapötik aralıkta daha uzun süre tutabilir. Bu, tekrarlı uygulama gereksinimini azaltabilir ve etki süresinin formülasyona bağlı olduğu moleküllerde avantaj sağlar. İvermektinin SLN formülasyonunda gözlenen uzatılmış salım ve lipit nanokapsül formülasyonunun sıçanlarda sistemik maruziyeti artırıp ilaç kalıcılığını uzatması, bu avantajı örnekler (Guo ve ark., 2018; Ullio Gamboa ve ark., 2016).

Hedefe Yönelik Dağıtım ve Toksisitenin Azaltılması

Nanotaşıyıcılar, ilacın vücutta dağılımını yeniden biçimlendirerek onu parazitin bulunduğu doku ya da hücrelere yönlendirebilir; bu da hedef dışı dokularda birikimi ve dolayısıyla toksisiteyi azaltabilir. Bu yönlendirme iki şekilde gerçekleşir. Pasif hedeflemede, dolaşımdaki nanopartiküller doğal olarak mononükleer fagositer sistem (özellikle karaciğer, dalak ve kemik iliğindeki makrofajlar) tarafından alınır. Bu, tam da makrofaj içinde çoğalan *Leishmania* gibi parazitler için bir avantaja dönüşür; çünkü ilaç doğrudan parazitin barındığı hücreye taşınmış olur. Bu yaklaşımın klinik alandaki en somut kanıtı, makrofaj içi *Leishmania*

parazitlerini hedefleyen ve böbrek toksisitesini düşüren lipozomal amfoterisin B'dir (Lanza ve ark., 2019). Aktif hedeflemede ise taşıyıcı yüzeyine bağlanan ligandlar, ilacı belirli hücre reseptörlerine yönlendirir; bu strateji paraziter hastalıklarda giderek daha fazla araştırılmaktadır (Nwagwu ve ark., 2026). Aynı mantık, toksoplazmoza yol açan etkenler gibi hücre içi protozoonlara yönelik nanomedikal yaklaşımların da temelini oluşturur (Assolini ve ark., 2017).

İlaç Direncinin Aşılması

İlaç direncinin mekanizmalarından biri, ilaç dışa atım pompalarının (ör. P-glikoprotein) artmış etkinliği gibi nedenlerle etken maddenin parazit içinde yeterli konsantrasyona ulaşamamasıdır; benzimidazollerde ise başlıca mekanizma hedef β-tübülin genindeki mutasyonlardır. Nanotaşıyıcılar, ilacın parazite ulaşan miktarını ve orada kalış süresini artırarak özellikle ilk tür mekanizmanın baskın olduğu durumlarda, dirençli ya da toleranslı suşlarda dahi etkinliği yükseltebilir. Albendazole toleranslı *Haemonchus contortus* üzerinde SLN temelli albendazol taşınmasının in vitro etkinliği artırması (Sharma ve ark., 2023) ve genel olarak çiftlik hayvanlarındaki mide-bağırsak helmintlerinde nanoteknolojinin dirence karşı bir alternatif olarak değerlendirilmesi (Hamid ve ark., 2023), bu yaklaşımın direnç sorununun üstesinden gelmede etkili bir strateji olabileceğini ortaya koymaktadır.

Kombinasyon Tedavileri ve Çok İlaçlı Nanoformülasyonlar

Nanotaşıyıcı platformlarının önemli bir avantajı, farklı etki mekanizmasına sahip birden fazla ilacı tek bir formülasyonda bir arada sunabilme kapasitesidir. Kombinasyon tedavisi, paraziter enfeksiyonlarda hem etkinliği artırmak hem de ilaç direncinin gelişimini geciktirmek amacıyla giderek daha fazla ilgi görmektedir. Nanopartiküller, uyumsuz çözünürlük ve farmakokinetik profillere

sahip ilaçların eş zamanlı taşınmasına olanak tanıyarak sinerji elde etme imkânı sunar (Zhao ve ark., 2025).

PLGA ve kitosan bazlı nanopartiküller, farklı ilaçların birlikte yüklendiği çok bileşenli formülasyonlarda test edilmiş; bu yaklaşımın özellikle helmint ve protozoon enfeksiyonlarında tek ajan kullanımına göre daha yüksek antiparaziter aktivite sağladığı deneysel çalışmalarda gösterilmiştir (Surve ve ark., 2023). Ayrıca transdermal nanotaşıyıcı sistemler aracılığıyla kombine formülasyonların deriden sistemik dolaşıma etkin biçimde aktarılabilmesi, özellikle zoonotik ektoparaziter enfeksiyonlarda yeni tedavi seçeneklerinin kapısını aralamaktadır (Zhao ve ark., 2025).

KENE KAYNAKLI ENFEKSİYONLARDA NANOTEKNOLOJİ

Keneler, veteriner hekimlikte hem doğrudan zarar veren ektoparazitler hem de çok sayıda patojenin vektörü olmaları nedeniyle ayrı bir öneme sahiptir. Bu ikili rol, nano-temelli müdahaleye hem vektör denetimi hem hastalık tedavisi açısından stratejik bir anlam kazandırır: bir yanda vektörün kendisini denetlemeye yönelik nanoakarisitler, diğer yanda kenelerin taşıdığı protozoon enfeksiyonlarının tedavisine yönelik nanotaşıyıcı sistemler.

Vektör Kontrolünde Nanoakarisitler

Sentetik akarisitlere karşı kenelerde gelişen yaygın direnç ve bu bileşiklerin bıraktığı çevresel kalıntılar, alternatif denetim stratejilerini zorunlu kılmıştır (Benelli ve ark., 2017). Bu arayışta bitkisel kaynaklı uçucu yağlar öne çıkan adaylardır; ancak uçuculukları ve suda düşük çözünürlükleri saha kullanımlarını sınırlar. Nanoemülsiyon formülasyonu araştırılan yollardan biridir, fakat sağladığı yarar yağa bağlıdır. Kahverengi köpek kenesi *Rhipicephalus sanguineus*'a karşı mür, paçuli ve servi yağlarının

nanoemülsiyonları (damlacık boyutu ≈29–211 nm) ilgili saf yağlardan daha etkili olmuş; mürde LC50 %9,01'den %4,17'ye düşerek etkili konsantrasyonu yaklaşık yarıya indirmiştir (Abdel-Ghany ve ark., 2024). Buna karşılık, çay ağacı ve limon yağı nanoemülsiyonları *Rhipicephalus annulatus*'a karşı saf yağlardan daha az etkili olmuş (örneğin limon yağı LC50'si %1,26'dan %11,4'e yükselmiş); bu da nanoformülasyonun akarisidal etkinliği kendiliğinden artırmadığını ve her yağ için ayrıca optimize edilmesi gerektiğini göstermektedir (Ibrahium ve ark., 2022). Yeşil sentezlenmiş gümüş nanopartiküller ise deve kenesi *Hyalomma dromedarii*'ye karşı akarisidal, larvasidal ve kovucu etkiler sergilemiştir (Majeed ve ark., 2023). Bir arada değerlendirildiğinde bu çalışmalar, nanoformülasyonun bitkisel kaynaklı akarisitlerin stabilitesini ve saha kullanılabilirliğini artırabileceğini; ancak etkinin yönü ve büyüklüğünün yağa ve formülasyona bağlı olduğunu, dolayısıyla etkinliğin varsayılmak yerine deneysel olarak doğrulanması gerektiğini ortaya koymaktadır. Veteriner parazitolojide nanoteknolojinin daha geniş gerekçesi (kenelere karşı metalik nanopartikül akarisitlerinden çiftlik hayvanlarının mide-bağırsak helmintlerine etkili gümüş ve altın nanopartiküllere kadar) güncel derlemelerde ayrıntılı biçimde ortaya konmuştur (Benelli ve ark., 2017; Hamid ve ark., 2023).

Piroplazmoz Tedavisinde Nanoyaklaşımlar

Kene kaynaklı protozoon enfeksiyonlarının başında, *Babesia* ve *Theileria* türlerinin yol açtığı piroplazmoz gelir; bu hastalıklar özellikle sığır yetiştiriciliğinde ciddi ekonomik kayıplara neden olur. Tedavide kullanılan başlıca ilaçlar; babesiyozda imidokarb dipropiyonat ve diminazen aseturat, teileriyozda ise hidroksinaftokinon türevi buparvakondur. Bu moleküllerin ortak sorunu; belirgin toksisite ve giderek artan direnç bildirimleridir (Rajput ve ark., 2025). Özellikle buparvakonun suda çözünürlüğünün çok düşük olması ve oral biyoyararlanımının zayıf

kalması, teileriyoza karşı etkili bu değerli ilacın kullanımını sınırlayan başlıca farmasötik engeldir; bu da onu nano-temelli yeniden formülasyon için öncelikli bir hedef konumuna sokmaktadır.

Nitekim buparvakonun katı lipit nanopartiküllere yüklenmesi, ilacın teileriyozda hedefe yönelik taşınması için geliştirilen öncü çalışmalardan biri olmuştur; bu formülasyon, etken maddenin çözünürlüğünü ve hedef dokulara ulaşımını iyileştirmeyi amaçlamıştır (Soni ve ark., 2014); ancak bu çalışmada in vivo değerlendirme sağlıklı sıçanlarda farmakokinetik ve biyodağılım düzeyinde kalmış (yüksek RES alımı, ~%75), teileriyozda etkinlik test edilmemiştir. Aynı molekülün nanostrüktürlü lipit taşıyıcı formülasyonu, *Leishmania infantum* enfeksiyonunu konu alan bir çalışmada oral uygulamayla belirgin bir *in vivo* antiprotozoal etkinlik kazanmış; nanotaşımanın buparvakondaki çözünürlük kısıtını aşabildiğini göstermiştir (Monteiro ve ark., 2022). Bu bulgu doğrudan teileriyoz modelinde elde edilmemiş olmakla birlikte, buparvakonun oral kullanım kısıtının nanoformülasyonla aşılabileceğine dair dolaylı ancak önemli bir kanıt sunmaktadır; söz konusu bulgunun teileriyoz tedavisine aktarılabilmesi için türe özgü farmakokinetik doğrulama çalışmalarına gereksinim duyulmaktadır. Doğal bileşikler cephesinde ise antisolvent çöktürme (APSP) yöntemiyle hazırlanan ellajik asit partiküllerinin (makale başlığında "mikroküre" olarak adlandırılmıştır) *Babesia* ve *Theileria* türlerinin gelişimini *in vitro* baskıladığı ve *Babesia microti* enfeksiyonunu *in vivo* sınırladığı gösterilmiştir (Beshbishy ve ark., 2019). Nicel olarak, ellajik asidin nanopartikül (APSP) formülasyonu, *Babesia caballi*'ye karşı in vitro IC50 değerini 0,92 μM'ye (serbest ellajik asitte 3,29 μM) düşürmüş ve farelerde *Babesia microti* pik parazitemisini 70 mg/kg dozda %68,1 azaltmıştır (Beshbishy ve ark., 2019). Genel olarak, etkin madde dağıtımını iyileştiren ve toksisiteyi azaltan nanotaşıyıcı sistemler, babesiyoz ve teileriyoza yönelik ilaç

geliştirmede yeni bir sınır olarak öne çıkmaktadır (Rajput ve ark., 2025). Bu yaklaşım vektör denetimiyle birlikte ele alındığında, kene kaynaklı hastalıklara karşı hem etkeni hem vektörü hedefleyen bütüncül bir mücadele çerçevesi sunmaktadır.

DİĞER PARAZİTER ENFEKSİYONLARDA NANOANTİPARAZİTER UYGULAMALAR

Nano-temelli yaklaşımların kapsamı kene kaynaklı enfeksiyonlarla sınırlı değildir. Helmint ve protozoon enfeksiyonları başta olmak üzere geniş bir hastalık yelpazesinde, nanotaşıyıcı sistemler etkinliği artırma ve direnç ile toksisiteyi aşma potansiyeliyle araştırılmaktadır (Surve ve ark., 2023; Tiwari ve ark., 2023).

Helmint Enfeksiyonları

Helmint enfeksiyonları, hem düşük ilaç çözünürlüğü hem de yaygın direnç sorunuyla nano yaklaşımların en verimli uygulama alanlarından biridir. Benzimidazoller cephesinde, albendazolün lipit nanokapsül formülasyonu kistik ekinokokkozda etkinliği artırmış (Pensel ve ark., 2015), balmumu kaynaklı SLN formülasyonu ise albendazole toleranslı *Haemonchus contortus*'a karşı in vitro koşullarda, serbest albendazole göre 50 kata varan potens artışıyla öne çıkmıştır (Sharma ve ark., 2023). Kist hastalıklarında yalnızca benzimidazoller değil makrosiklik laktonlar da araştırılmaktadır: ivermektinin nanostrüktürlü lipit taşıyıcı formülasyonu, hidatidoz etkeni protoskolekslere karşı in vitro koşullarda yeni bir ilaç taşıyıcı sistem olarak etkinlik göstermiştir (Ahmadpour ve ark., 2019). Bu in vitro modelde NLC yüklü ivermektin, 800 µg/mL'de 60 dakika içinde %100 protoskoleks ölümü sağlamış (serbest ivermektinde bu süre 150 dakikadır) ve kaspaz-3 ifadesini artırarak apoptotik öldürmenin güçlendiğini göstermiştir (Ahmadpour ve ark., 2019). Trematodlara yönelik olarak, triklabendazolün kitosan temelli nanotaşıyıcı sistemlerle yeniden formüle edilmesi (Real ve ark.,

2018) ve prazikuantelin kil temelli nanoformülasyonunun şistozomiyazda biyoyararlanımı artırması (El-Feky ve ark., 2015) öne çıkan örneklerdir. Makrosiklik laktonlarda ise ivermektinin nanotaşıyıcılarla uzatılmış salımı ve kalıcılığı, etkinliği ve uygulama kolaylığını iyileştirme potansiyeli taşımaktadır (Ullio Gamboa ve ark., 2016; Guo ve ark., 2018). Bütün bu çalışmalar, çiftlik hayvanlarında giderek büyüyen mide-bağırsak helmint sorununa karşı nanoteknolojinin somut bir alternatif sunabileceğini desteklemektedir (Hamid ve ark., 2023). Zoonotik, dokuya yerleşen nematodlara ilişkin güncel çalışmalar bu tabloyu pekiştirmektedir. Deneysel fare trişinellozunda, çinko oksit nanopartiküllerle donatılmış mebendazol–kitosan kompoziti erişkin kurt yükünü %96,4'e varan oranda azaltmış ve bağırsak histopatolojisini hafifletmiştir (Henaish ve ark., 2026); albendazol yüklü kitosan kaplı nanostrüktürlü lipit taşıyıcılar ise erişkin kurtları tamamen (%100) temizlemiş ve larva sayısını %92,39 düşürerek serbest ilaçtan üstün olmuştur (Ibrahim ve ark., 2024).

Protozoon Enfeksiyonları

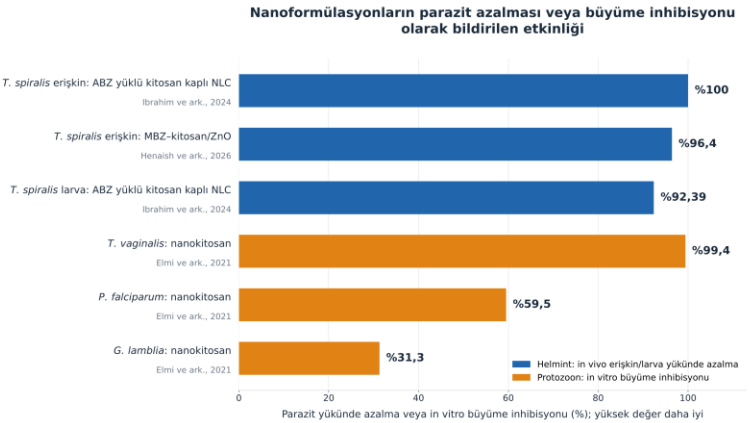
Hücre içi yerleşen protozoonlar, ilacın hedefe ulaşmasının zor olduğu enfeksiyonlardır; bu nedenle hedefe yönelik dağıtım sağlayan nanotaşıyıcılar burada özellikle değerlidir. Layşmanyazın tedavisi, bu alanın en olgun örneklerini sunar. Lipozomal amfoterisin B, hem makrofaj içi parazite yönelik dağıtımı iyileştirmesi hem de toksisiteyi azaltmasıyla klinik uygulamaya geçmiş öncü bir örnektir (Lanza ve ark., 2019). Bunun yanında, artemeter yüklü niozomlar *Leishmania major* kaynaklı deri layşmanyazında (Niroumand ve ark., 2024), buparvakonun nanostrüktürlü lipit taşıyıcı formülasyonu ise *Leishmania infantum*'a karşı oral etkinlik sağlayarak (Monteiro ve ark., 2022) taşıyıcı çeşitliliğinin bu enfeksiyonda ne denli geniş olduğunu göstermektedir. Örneğin yukarıda anılan artemeter yüklü niozomlar (≈100–300 nm; kapsülleme verimi >%99), *L. major* promastigotlarına karşı in vitro IC50 değerini (300 nm'lik

niozomlarda) serbest artemeterdeki 39,09 µg/mL'ye kıyasla 15,12 µg/mL'ye düşürmüş ve lipozomal amfoterisin B'den çok daha yüksek bir seçicilik indeksi sergilemiştir (Niroumand ve ark., 2024). Bu örneklerden özellikle buparvakon-NLC bulgusu, köpek layşmanyazının etkeniyle aynı tür üzerinde elde edildiğinden, veteriner hekimlikte de önemli bir zoonoz olan köpek layşmanyazı açısından doğrudan ilgi çekicidir.

Toksoplazmozda ise atovakuonun nanoemülsiyon formülasyonu akut ve kronik enfeksiyonda etkinliği artırmış (Azami ve ark., 2018), nanomedikal yaklaşımların tanı, tedavi ve aşı uygulamalarındaki yeri kapsamlı biçimde derlenmiştir (Assolini ve ark., 2017). Bu enfeksiyonlarda taşıyıcı yüzeyinin hedefleyici ligandlarla modifiye edilmesi, ilacı parazitin barındığı hücreye aktif olarak yönlendirerek etkinliği daha da artırma potansiyeli taşır (Nwagwu ve ark., 2026). Ayrıca zoonotik paraziter hastalıklarda nanoformülasyon temelli transdermal ilaç taşınması, hem hayvan hem insan sağlığını ilgilendiren bir paradigma değişimi olarak tanımlanmaktadır (Zhao ve ark., 2025). Genel olarak derlemeler, paraziter hastalıkların denetiminde nanoteknolojinin önleme, tanı ve tedaviyi kapsayan bütüncül bir strateji sunduğunu vurgulamaktadır (AlGabbani, 2023; Tiwari ve ark., 2023). Taşıyıcı polimerin kendisi de parazite doğrudan etki edebilir: nanokitosan tek başına, 50 µg/mL'de *Trichomonas vaginalis*, *Plasmodium falciparum* ve *Giardia lamblia*'yı in vitro sırasıyla %99,4, %59,5 ve %31,3 oranında baskılamıştır (Elmi ve ark., 2021). Bu nanoformülasyon kaynaklı azalma ve inhibisyonların büyüklüğü, helmint ve protozoon modelleri için Şekil 5'te özetlenmiştir.

Şekil 5. *Nanoformülasyonların parazit azalması veya büyüme inhibisyonu olarak bildirilen etkinliği. Helmint değerleri, farelerde erişkin/larva Trichinella spiralis yükündeki in vivo azalmalardır (albendazol yüklü kitosan kaplı NLC, Ibrahim ve ark., 2024; mebendazol–kitosan/ZnO kompoziti, Henaish ve ark., 2026);*

protozoon değerleri ise nanokitosanın 50 µg/mL'deki in vitro büyüme inhibisyonudur (Elmi ve ark., 2021). Deney tipleri farklı olduğundan iki grup ayrı gösterilmiş, tek bir sıralamada birleştirilmemiştir.



Tripanozomiyaz

Tripanozomiyaz (Afrika uyku hastalığı ve Chagas hastalığı), *Trypanosoma brucei* ile *T. cruzi* türlerinin neden olduğu ve hem hayvan hem insan sağlığını tehdit eden önemli enfeksiyonlardır; zoonotik bulaş özellikle *T. b. rhodesiense* ve *T. cruzi* için belirgindir, *T. b. gambiense* ise büyük ölçüde antroponotiktir. Veteriner hekimlik açısından *T. evansi* (surra), *T. congolense* ve *T. vivax* (nagana) gibi türlerin yol açtığı hayvan tripanozomozları, tedavinin diminazen aseturat gibi sınırlı sayıda tripanosidal ilaca dayanması nedeniyle ayrı bir önem taşır. Mevcut tedavi ilaçlarının ciddi toksik yan etkileri, sınırlı etki spektrumu ve giderek artan direnç sorunları, alternatif taşıyıcı sistemlere olan ilgiyi artırmaktadır. Nanotaşıyıcı platformlar, hedefe yönelik dağıtım ve kontrollü salım sağlayarak etkinliği artırma ve toksisiteyi azaltma potansiyeli taşımaktadır (Surve ve ark., 2023; Tiwari ve ark., 2023). İhmal edilen tropik hastalıklarda nano tedaviye ilişkin geniş kapsamlı derlemeler de

tripanozomiyazı, layşmanyaz ve Chagas hastalığıyla birlikte bu taşıyıcılar için öncelikli hedefler arasında saymaktadır (Pandian ve ark., 2021).

Polimerik nanopartiküller ve lipozomlar, antitripanozomal ilaçların kandaki ve dokulardaki dağılımını iyileştirerek parazitin barındığı ortamdaki etkin madde konsantrasyonunu artırabilmektedir. Antiparaziter nanotaşıyıcılara ilişkin genel derlemeler, polimerik (ör. PLGA) nanopartiküller ile lipit taşıyıcı sistemlerin antitripanozomal ajanların biyodağılımını ve biyoyararlanımını iyileştirebileceğini öne sürmektedir; ancak *Trypanosoma* türlerine özgü birincil *in vivo* kanıt hâlâ sınırlıdır ve bu yönde özel çalışmalara gereksinim vardır (Sun ve ark., 2019; Surve ve ark., 2023). Taşıyıcı yüzeyinin hedefleyici ligandlarla işlevselleştirilmesi, ilacı parazitin barındığı hücreye aktif olarak yönlendirerek etkinliği daha da artırabilir (Nwagwu ve ark., 2026).

Ektoparazit Enfeksiyonları (Uyuz ve Dış Parazitler)

Uyuz (sarkoptik uyuz), *Sarcoptes scabiei* tarafından oluşturulan ve deri içine yerleşen bir ektoparaziter enfeksiyondur; hayvanlarda şiddetli kaşıntı, deri lezyonları ve sekonder enfeksiyonlara yol açarken zoonotik özelliği nedeniyle insan sağlığını da tehdit etmektedir. Geleneksel akarisit uygulamalarının yetersiz deri penetrasyonu ve sık tekrarlama gerekliliği, nano-temelli transdermal sistemlere olan ilgiyi artırmaktadır. Nanoformülasyon temelli transdermal ilaç taşınması, zoonotik ektoparaziter hastalıklarda hem biyoyararlanımı artıran hem de uygulama sıklığını azaltan bir paradigma değişimini temsil etmektedir (Zhao ve ark., 2025).

Nanopartiküllerin deriye nüfuz ederek etken maddeyi parazitin yaşam alanına, yani epidermisin boynuzsu tabakasındaki (stratum corneum) tünellere iletebilmesi, bu enfeksiyonlardaki en kritik terapötik avantajlardan biridir. Metalik nanopartiküllerin,

özellikle gümüş nanopartiküllerin (AgNP) akariyaz ve ektoparazitlere karşı aktivitesi çeşitli çalışmalarda belgelenmiş (Benelli ve ark., 2017; Majeed ve ark., 2023); nanoteknolojinin parazit denetimindeki geniş kapsamı, önleme, tanı ve tedaviyi bütünleştiren yaklaşımlar çerçevesinde kapsamlı biçimde değerlendirilmiştir (AlGabbani, 2023). Nanotaşıyıcı sistemlerin bu alandaki kullanımına yönelik yeni formülasyon stratejileri ve biyofonksiyonelleştirilmiş yüzeyler dahil yenilikçi yaklaşımlar, giderek büyüyen bir araştırma alanı oluşturmaktadır (Nwagwu ve ark., 2026).

ZORLUKLAR, GÜVENLİK VE DÜZENLEYİCİ HUSUSLAR

Nano-temelli antiparaziter sistemlerin sunduğu avantajlar heyecan verici olsa da, bu teknolojinin rutin veteriner uygulamaya geçişi önünde önemli engeller bulunmaktadır. Bunların başında nanotoksisite gelir: nanopartiküllerin biyolojik bariyerleri geçebilmesini sağlayan özellikleri, güvenliklerinin ve olası hedef dışı etkilerinin ayrıca değerlendirilmesini zorunlu kılar (Tiwari ve ark., 2023). Vektör denetiminde kullanılan metalik nanopartiküllerin hedef dışı canlılar ve çevre üzerindeki etkileri de dikkatle değerlendirilmelidir (Benelli ve ark., 2017).

İkinci önemli sorun, laboratuvar ölçeğinde elde edilen başarılı formülasyonların endüstriyel ölçekte, tekrarlanabilir ve ekonomik biçimde üretilebilmesidir; ölçek büyütme, maliyet ve kalite tekdüzeliği hâlâ önemli darboğazlardır (Surve ve ark., 2023). Üçüncü olarak, veteriner nanomedisin alanında düzenleyici çerçevelerin henüz olgunlaşmamış olması, ürünlerin ruhsatlandırılmasını güçleştirmektedir. Gıda değeri olan hayvanlarda ise nanoformülasyonların doku kalıntıları ve gıda güvenliği açısından ayrıca titizlikle incelenmesi gerekir (Hamid ve ark., 2023; Surve ve ark., 2023). Bu nedenle, standartlaştırılmış

preklinik modeller ve kapsamlı güvenlik değerlendirmeleri, alanın klinik olgunluğa ulaşması için vazgeçilmezdir.

SONUÇ VE GELECEK PERSPEKTİFLERİ

Nano-temelli antiparaziter ilaç taşıyıcı sistemler, geleneksel tedavinin çözünürlük, biyoyararlanım, direnç ve toksisite gibi köklü sorunlarına bütünsel bir yanıt sunma potansiyeli taşımaktadır. Kene kaynaklı enfeksiyonlar özelinde bu potansiyel iki koldan ilerlemektedir: bir yanda uçucu yağ nanoemülsiyonları ve yeşil sentezlenmiş metalik nanopartiküllerle vektörün çevre dostu biçimde denetlenmesi, diğer yanda piroplazmoz gibi kene kaynaklı protozoon enfeksiyonlarının tedavisinde etkin madde dağıtımının iyileştirilmesi. Protozoon enfeksiyonlarında ise, layşmanyaz tedavisindeki lipozomal amfoterisin B örneğinde görüldüğü gibi, nanotaşıyıcı sistemler yalnızca deneysel bir vaat olmaktan çıkıp klinik gerçekliğe dönüşmüştür (Lanza ve ark., 2019).

Bununla birlikte, alanın büyük bölümü hâlâ preklinik aşamadadır ve model organizmalardan elde edilen bulguların hedef hayvan türlerine doğrudan aktarılamayacağı unutulmamalıdır; formülasyon davranışı, farmakokinetik ve güvenlik verilerinin ilgili türlerde ayrıca doğrulanması gerekir. Gelecekte, hedefe yönelik ligandlarla donatılmış "akıllı" nanotaşıyıcılar, kombinasyon tedavilerini tek bir sistemde birleştiren formülasyonlar ve tanı ile tedaviyi buluşturan teranostik yaklaşımlar, veteriner parazitolojide öne çıkan araştırma yönleri olacaktır (Tiwari ve ark., 2023; Zhao ve ark., 2025). Tanı alanında da gelişmeler sürmektedir: altın nanopartikül temelli bir ELISA, atlarda göçücü *Strongylus vulgaris*'in serodiagnozunda duyarlılığı artırmayı hedeflemiş olup, ileride bu tedavileri tamamlayacak daha duyarlı tanı testlerinin geliştirilmesine katkı sağlayabilir (Baghdadi ve ark., 2024). Tek Sağlık perspektifiyle ele alındığında, nano-temelli antiparaziter stratejilerin geliştirilmesi yalnızca hayvan sağlığı ve refahı için

değil, zoonotik paraziter hastalıkların denetimi yoluyla halk sağlığı için de değerli bir yatırımdır.

Kaynakça

Abdel-Ghany, H. S. M., Ayoob, F., Abdel-Shafy, S., Soliman, A. A. F., Gebely, M. A., & Abuowarda, M. (2024). Comparative toxicity of three variant oils and their nanoemulsions on the brown dog tick *Rhipicephalus sanguineus*. Scientific Reports, 14, 27060. https://doi.org/10.1038/s41598-024-77402-w

Ahmadpour, E., Godrati-Azar, Z., Spotin, A., Norouzi, R., Hamishehkar, H., Nami, S., Heydarian, P., Rajabi, S., Mohammadi, M., & Perez-Cordon, G. (2019). Nanostructured lipid carriers of ivermectin as a novel drug delivery system in hydatidosis. Parasites & Vectors, 12(1), 469. https://doi.org/10.1186/s13071-019-3719-x

AlGabbani, Q. (2023). Nanotechnology: A promising strategy for the control of parasitic infections. Experimental Parasitology, 250, 108548. https://doi.org/10.1016/j.exppara.2023.108548

Assolini, J. P., Concato, V. M., Gonçalves, M. D., Carloto, A. C. M., Conchon-Costa, I., Pavanelli, W. R., Melanda, F. N., & Costa, I. N. (2017). Nanomedicine advances in toxoplasmosis: Diagnostic, treatment, and vaccine applications. Parasitology Research, 116(6), 1603–1615. https://doi.org/10.1007/s00436-017-5458-2

Azami, S. J., Amani, A., Keshavarz, H., Najafi-Taher, R., Mohebali, M., Faramarzi, M. A., Mahmoudi, M., & Shojaee, S. (2018). Nanoemulsion of atovaquone as a promising approach for treatment of acute and chronic toxoplasmosis. European Journal of Pharmaceutical Sciences, 117, 138–146. https://doi.org/10.1016/j.ejps.2018.02.018

Baghdadi, H. B. A., Abdelsalam, M., & Attia, M. M. (2024). Diagnostic innovations in equine parasitology: A nanogold-

ELISA for sensitive serodiagnosis of migratory *Strongylus vulgaris* larvae infections. BMC Veterinary Research, 20, 579. https://doi.org/10.1186/s12917-024-04389-x

Benelli, G., Maggi, F., Romano, D., Stefanini, C., Vaseeharan, B., Kumar, S., Higuchi, A., Alarfaj, A. A., Mehlhorn, H., & Canale, A. (2017). Nanoparticles as effective acaricides against ticks—A review. Ticks and Tick-borne Diseases, 8(6), 821–826. https://doi.org/10.1016/j.ttbdis.2017.08.004

Beshbishy, A. M., Batiha, G. E.-S., Yokoyama, N., & Igarashi, I. (2019). Ellagic acid microspheres restrict the growth of *Babesia* and *Theileria* in vitro and *Babesia microti* in vivo. Parasites & Vectors, 12(1), 269. https://doi.org/10.1186/s13071-019-3520-x

El-Feky, G. S., Mohamed, W. S., Nasr, H. E., El-Lakkany, N. M., Seif el-Din, S. H., & Botros, S. S. (2015). Praziquantel in a clay nanoformulation shows more bioavailability and higher efficacy against murine *Schistosoma mansoni* infection. Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 59(6), 3501–3508. https://doi.org/10.1128/AAC.04875-14

Elmi, T., Rahimi Esboei, B., Sadeghi, F., Zamani, Z., Didehdar, M., Fakhar, M., Chabra, A., Hajialiani, F., Namazi, M. J., & Tabatabaie, F. (2021). In vitro antiprotozoal effects of nano-chitosan on *Plasmodium falciparum*, *Giardia lamblia* and *Trichomonas vaginalis*. Acta Parasitologica, 66(1), 39–52. https://doi.org/10.1007/s11686-020-00255-6

Guo, D., Dou, D., Li, X., Zhang, Q., Bhutto, Z. A., & Wang, L. (2018). Ivermection-loaded solid lipid nanoparticles: Preparation, characterisation, stability and transdermal behaviour. Artificial Cells, Nanomedicine, and

Biotechnology, 46(2), 255–262. https://doi.org/10.1080/21691401.2017.1307207

Hamid, L., Alsayari, A., Tak, H., Mir, S. A., Almoyad, M. A. A., Wahab, S., & Bader, G. N. (2023). An insight into the global problem of gastrointestinal helminth infections amongst livestock: Does nanotechnology provide an alternative? Agriculture, 13(7), 1359. https://doi.org/10.3390/agriculture13071359

Henaish, A. M., Mira, N. M., Zoghroban, H. S., Moussa, E. A., Helal, I. B., El-Mehasseb, I. M., & El-Shafai, N. M. (2026). Mebendazole nano-medication which incorporation nano-chitosan decorated by zinc oxide nanoparticles for intestinal murine trichinellosis through a drug delivery system. Journal of Dispersion Science and Technology, 47(6), 1118–1132. https://doi.org/10.1080/01932691.2024.2434704

Ibrahim, A. F., Selim, S. M., Shafey, D. A., Sweed, D. M., Farag, S. A., & Gouda, M. A. (2024). Appraisal of chitosan-coated lipid nano-combination with miltefosine and albendazole in the treatment of murine trichinellosis: Experimental study with evaluation of immunological and immunohistochemical parameters. Acta Parasitologica, 69, 929–950. https://doi.org/10.1007/s11686-024-00799-x

Ibrahium, S. M., Wahba, A. A., Farghali, A. A., Abdel-Baki, A.-A. S., Mohamed, S. A. A., Al-Quraishy, S., Hassan, A. O., & Aboelhadid, S. M. (2022). Acaricidal activity of tea tree and lemon oil nanoemulsions against *Rhipicephalus annulatus*. Pathogens, 11(12), 1506. https://doi.org/10.3390/pathogens11121506

Lanza, J. S., Pomel, S., Loiseau, P. M., & Frézard, F. (2019). Recent advances in amphotericin B delivery strategies for the

treatment of leishmaniases. Expert Opinion on Drug Delivery, 16(10), 1063–1079. https://doi.org/10.1080/17425247.2019.1659243

Majeed, Q. A. H., Gattan, H., Al-Ahmadi, B. M., Shater, A. F., Alanazi, A. D., & Alazemi, M. S. H. (2023). Acaricidal, larvacidal, and repellent activity of green synthesized silver nanoparticles against *Hyalomma dromedarii*. Tropical Biomedicine, 40(3), 356–362. https://doi.org/10.47665/tb.40.3.013

Monteiro, L. M., Löbenberg, R., Barbosa, E. J., de Araujo, G. L. B., Sato, P. K., Kanashiro, E., de Araujo Eliodoro, R. H., Rocha, M., de Freitas, V. L. T., Fotaki, N., & Bou-Chacra, N. A. (2022). Oral administration of buparvaquone nanostructured lipid carrier enables in vivo activity against *Leishmania infantum*. European Journal of Pharmaceutical Sciences, 169, 106097. https://doi.org/10.1016/j.ejps.2021.106097

Nemati, S., Mottaghi, M., Karami, P., & Mirjalali, H. (2024). Development of solid lipid nanoparticles-loaded drugs in parasitic diseases. Discover Nano, 19, 7. https://doi.org/10.1186/s11671-023-03955-w

Niroumand, U., Motazedian, M. H., Ahmadi, F., Asgari, Q., Bahreini, M. S., Ghasemiyeh, P., & Mohammadi-Samani, S. (2024). Preparation and characterization of artemether-loaded niosomes in *Leishmania major*-induced cutaneous leishmaniasis. Scientific Reports, 14, 10073. https://doi.org/10.1038/s41598-024-60883-0

Nwagwu, C. S., Ugwu, A. A., Agbo, C. P., Onugwu, A. L., Onugwu, S. O., Uzondu, S. W., Onokala, O. B., Emencheta, S. C., Attama, A. A., & Nnamani, P. O. (2026). Surface-modified nanocarriers in the design of targeted drug delivery systems

for parasitic diseases: A comprehensive review. BMC Chemistry, 20, 95. https://doi.org/10.1186/s13065-026-01772-7

Pandian, S. R. K., Panneerselvam, T., Pavadai, P., Govindaraj, S., Ravishankar, V., Palanisamy, P., Sampath, M., Sankaranarayanan, M., & Kunjiappan, S. (2021). Nano based approach for the treatment of neglected tropical diseases. Frontiers in Nanotechnology, 3, 665274. https://doi.org/10.3389/fnano.2021.665274

Pensel, P. E., Ullio Gamboa, G., Fabbri, J., Ceballos, L., Sanchez Bruni, S., Alvarez, L. I., Allemandi, D., Benoit, J. P., Palma, S. D., & Elissondo, M. C. (2015). Cystic echinococcosis therapy: Albendazole-loaded lipid nanocapsules enhance the oral bioavailability and efficacy in experimentally infected mice. Acta Tropica, 152, 185–194. https://doi.org/10.1016/j.actatropica.2015.09.016

Rajput, R., Prajapati, A., & Srivastava, A. (2025). Targeting piroplasmosis and theileriosis: New frontiers in drug development. Tropical Animal Health and Production, 57, 529. https://doi.org/10.1007/s11250-025-04788-8

Real, D., Hoffmann, S., Leonardi, D., Salomon, C., & Goycoolea, F. M. (2018). Chitosan-based nanodelivery systems applied to the development of novel triclabendazole formulations. PLOS ONE, 13(12), e0207625. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0207625

Sharma, S., Goel, V., Kaur, P., Gadhave, K., Garg, N., Singla, L. D., & Choudhury, D. (2023). Targeted drug delivery using beeswax-derived albendazole-loaded solid lipid nanoparticles in *Haemonchus contortus*, an albendazole-

tolerant nematode. Experimental Parasitology, 253, 108593. https://doi.org/10.1016/j.exppara.2023.108593

Soni, M. P., Shelkar, N., Gaikwad, R. V., Vanage, G. R., Samad, A., & Devarajan, P. V. (2014). Buparvaquone loaded solid lipid nanoparticles for targeted delivery in theleriosis. Journal of Pharmacy and Bioallied Sciences, 6(1), 22–30. https://doi.org/10.4103/0975-7406.124309

Sun, Y., Chen, D., Pan, Y., Qu, W., Hao, H., Wang, X., Liu, Z., & Xie, S. (2019). Nanoparticles for antiparasitic drug delivery. Drug Delivery, 26(1), 1206–1221. https://doi.org/10.1080/10717544.2019.1692968

Surve, D. H., Bhide, A., Jindal, A. B., & Devarajan, P. V. (2023). Nanomedicines for the treatment of veterinary parasitic infections. In P. V. Devarajan et al. (Eds.), Nanomedicines for the Prevention and Treatment of Infectious Diseases (pp. 149–196). Springer. https://doi.org/10.1007/978-3-031-39020-3_6

Tiwari, R., Gupta, R. P., Singh, V. K., Kumar, A., Rajneesh, Madhukar, P., Sundar, S., Gautam, V., & Kumar, R. (2023). Nanotechnology-based strategies in parasitic disease management: From prevention to diagnosis and treatment. ACS Omega, 8(45), 42014–42027. https://doi.org/10.1021/acsomega.3c04587

Ullio Gamboa, G. V., Palma, S. D., Lifschitz, A., Ballent, M., Lanusse, C., Passirani, C., Benoit, J. P., & Allemandi, D. A. (2016). Ivermectin-loaded lipid nanocapsules: Toward the development of a new antiparasitic delivery system for veterinary applications. Parasitology Research, 115(5), 1945–1953. https://doi.org/10.1007/s00436-016-4937-1

Zhao, Y., Xiu, R., Wang, C., Wang, J., Guo, D., Luo, W., Jiang, S., Ge, Z., & Gao, X. (2025). Nanoformulation-based transdermal drug delivery: A paradigm shift in antiparasitic therapy for zoonotic diseases. Pharmaceutics, 17(9), 1216. https://doi.org/10.3390/pharmaceutics17091216

BÖLÜM 3

KÖPEKLERDE LEİSHMANİASİS

NİHAT YUMUŞAK[1]

1. ETİYOLOJİ

Leishmaniasis, Trypanosomatidae ailesinden yer alan Leishmania cinsi zorunlu hücre içi çoğalan protozoon parazitler tarafından oluşturulan zoonoz özellikler gösteren bir hastalıktır. Hastalık dünyanın birçok bölgesinde özellikle tropikal iklimin hakim olduğu bölgelerde yaşayan köpek, kemirgen, kedi ve insanlarda görülür (Alver et al. 2004; Dantas-Torres et al. 2006; Moreno et al. 2002; Morales-Yusta et al. 2022). Hastalık, mukozayı, deriyi ve bağırsakları etkiler. Köpeklerde en yaygın olarak görülen Leishmania türü Leishmania infantum'dur. L. Infantum Güney Amerika, Asya ve Akdeniz bölgesinde köpeklerde endemik olarak görülür. İnsanlarda ise L. Tropika ve L. Majör başlıca deri hastalığına neden olan etkenlerdir. Ayrıca L. donovani chagas, L. Braziliense türleri Amerika kıtasında insanlarda enfeksiyona neden olur. Hastalığın oluşmasında kötü hijyenik koşullar, yetersiz beslenme ve zayıf bağışıklık önemli bir yer alır (Alver et al. 2004; Baneth et al. 2016; Barbiéri, 2006; Ciaramella et al. 1997; Cortes et

[1]Prof.Dr., Harran Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, 0000-0002-9299-2902, nihatyumusak@harran.edu.tr

al. 2012; Moreno et al. 2002; Silva et al. 2014; Solano-Gallego et al. 2001).

2. BULAŞMA

Hastalığın bulaşması Phlebotomus (Phlebotomus perniciosus, P. ariasi, P. Kandelakii, P. neglectus,) ya da Lutzomia (Lutzomyia longipalpis, L. Migonei, L. cruzi, L. evansi, L. Forattinii) ailesinde yer alan Kum (Tatarcık) sinekleri tarafında kan emme sırasında olmaktadır. Bu sineklerin uçma yetenekleri sınır olup genellikle geceleri aktiftirler. Tropikal iklimlerde yıl boyu aktif olan bu sinekler Kuzey Yarımkürede yaz aylarında daha sık hastalığa neden olurlar. Hastalığın bulaşmasında dişi sinekler oldukça önemlidir (Abranches et al. 1991; Baneth et al. 2016; Dantas-Torres, 2024; Morales-Yusta et al. 2022; Silva et al. 2009; Silva et al. 2014).

Dişi sinekler enfekte konakçıdan kan emmeleri sırasında parazitin hücre içi formu olan amastigotları makrofajlarla birlikte alırlar. Sineğin bağırsaklarında makrofajlardan çıkan amastigotlar daha sonra farklılaşarak promastigot formuna dönüşürler. Promastigotlar sineğin bağırsağında bölünerek çoğalır. Promastigotlar flagellalı bir kamçıya sahiptirler. Bu sayede sineğin sindirim kanalında hareket ederek ağız bölgesine geçebilirler. Dişi sineklerde bulunan bu promastigotlar kan emme sırasında konakçıya aktarılır ve bulaşma gerçekleşir. Konakçıya geçen promastigotlar deride bulunan makrojlar tarafından fagositoza uğrar. Makrofaj sitoplazmasına giren promastigotlar daha sonra farklılaşarak amastigot formuna dönüşürler. Bunlar kan ve lenf yoluyla bağırsaklara ya da mukozaya yayılabilirler. Deride hasta konakçının bağışıklık sistemine bağlı olarak halk arasında Şark Çıbanı olarak bilinen Deri Leishmaniazisi ya da diğer adıyla Kala-Azar meydana gelir. Bazı olgularda ise enfekte köpeklerde herhangi bir klinik bulgu görülmez. Fakat bu köpekler hastalığın yayılmasına neden olurlar. Hastalık ayrıca enfekte anneden yavruya kongenital yolla

aktarılabilir. Ayrıca hastalık kan nakli ve yakın temas yoluyla da bulaşabilmektedir (Abranches et al. 1991; Baneth et al. 2016; Dantas-Torres, 2024; Duprey et al. 2006; Cortes et al. 2012; Morales-Yusta et al. 2022; Moreno et al. 2002; Petersen, & Barr, 2009; Silva et al. 2009; Silva et al. 2014).

3. KLİNİK BULGULAR

Hastalığın başlıca deri, mukoza ve viseral olmak üzere üç formu vardır. Köpeklerde klinik bulgular köpeğin bağışıklık sistemine ve etkenin yerleştiği yere göre deri, göz ve sinir sistemine ait bulguların oluşmasına neden olur. Bazı olgularda ise böbreklerde etkilenebilir. Kilo kaybı, iştahsızlık, kanlı idrar, sık idrar yapma, kusma, tüylerde dökülme, kanlı ishal, pıhtılaşma bozukluğu, hareketsizlik ve mukozalarda solgunluk görülebilir. Gözün etkilendiği durumlarda üveitis, konjuktivitis ve blefaritis gelişebilir. Lenf yumruları şişkindir. Sistemik vakalarda ayrıca yüksek ateş, anemi ve lökopeni vardır (Amusategui et al. 2003; Dantas-Torres, 2024; Duprey et al. 2006; Koutınas et al. 1992; Oliveira et al. 2019; Ribeiro et al. 2013).

4. PATOLOJİK BULGULAR

Makroskobik olarak: deri leishmaniasisinde köpeklerde özellikle burun ve ağız çevresinde, kulaklarda, göz çevresinde, skrotumda yerleşim gösteren, genellikle enfeksiyona bağlı yüzeyi irinli olabilen ülseratif tarzda lezyonlar görülür (Abranches et al. 1991; Baneth et al. 2016; Duprey et al. 2006; Ferrer, 2002; Sasani et al. 2016; Koutinas, & Koutinas 2014). Bu lezyonlar parazitin ilk girdiği bölgede yangısal reaksiyona bağlı oluşur. Göz, boyun ve kulak bölgesindeki lezyonlar uyuz ile benzerlik gösterir. Deri hiperkeratoza uğramış, solgun renkte ve elastikiyetini kaybetmiştir. Hiperkeratoza bağlı deride kepekleşme ve kalınlaşma olabilir. Bölgedeki kıllarda dökülme ve ağarma görülür. Ağız ve burun çevresindeki lezyonlar ise çoğunlukla yuvarlak şekilli ülseratif

tarzdadır. Şiddetli olgularda parazitin tırnak arasına yerleşmesi ile tırnaklarda şekil bozuklukları ve enfeksiyon şekillenebilir. Köpeklerdeki viseral formda ise halsizlik, kaşeksi, anoreksi ve lenf yumrularında büyüme görülür. Böbreklerde nefritis şekillenebilir. Ayrıca burun kanaması, eklem yangısı ve kas ağrısı şekillenebilir. Dalak ve karaciğer aşırı büyümüştür (Abranches et al. 1991; Baneth et al. 2016; Baneth et al. 2017; Billinis, 2005; Duprey et al. 2006; Ferrer et al. 1988; Ferrer, 2002; Koutinas, & Koutinas 2014; Oliveira et al. 2019; Ribeiro et al. 2013; Sasani et al. 2016).

Histopatolojik olarak, şiddetli yangısal hücre infiltrasyonları görülür. Özellikle ülseratif deri lezyonlarında hastalık için patognomik olarak yoğun makrofaj birikimi vardır. Bu makrofajların birçoğunun sitoplazmasında parazitin amastigot formu ile dolu oldukları görülür. Yine deride, perivasküler bölgelerde ve kıl foliküllerinin çevrelerinde yoğun nötrofil, eosinofil, mast hücresi ve lenfosit infiltrasyonları vardır (Abranches et al. 1991; Baneth et al. 2016; Baneth et al. 2017; Billinis, 2005; Duprey et al. 2006; Ferrer, 2002; Koutinas, & Koutinas 2014; Oliveira et al. 2019; Ribeiro et al. 2013; Sasani et al. 2016).

5. TANI

Hastalığın tanısında klinik ve patolojik bulgular hastalıktan şüphelendirse de, direkt ya da indirekt laboratuvar tanı yöntemleri önemli bir yere sahiptir (Gomes et al. 2008; Ferrer et al. 1995; Maia et al. 2009; Martínez et al. 2011; Paranhos-Silva et al. 1996; Reguera et al. 2016). Özellikle mikroskobik paraziter incelemeler ile kültür ekimi oldukça önemli tanı yöntemleridir. Lenf yumrularından veya derideki lezyonlardan hazırlanacak sitolojik preparatlarda hücre içi formları görmek mümkündür. Ayrıca bu lezyonlardan alınacak biyopsi örneklerinde histopatolojik incelemeler yapılarak tanı konulabilir. Yine biyopsi örneklerine yapılacak immunohistokimyasal yöntemler ile dokudaki antijenler tespit

edilebilir. Biyopsi, swap ve kıl örneklerinde daha hassas olan moleküler yöntemlerden rt-PCR veya conventional-PCR teknikleri kullanılarak hastalığın kesin tanısı yapılabilmektedir. Yine serolojik testler ve Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) yaygın olarak kullanılan yöntemlerdir. Sonuçların uzun sürmesi ve bazen hatalı negatif sonuçlara neden olmasından dolayı pratikte yaygın olarak kullanılmayan kanlı-agar besi yerleri etkenin çoğaltılması amacıyla kullanılabilmektedir. Ayrıca idrar analizi, biyokimyasal analizler ile tam kan sayımı gibi tahlil yöntemleriyle tanıya destek verilebilir (Cardoso et al. 1998; Gomes et al. 2007; Gomes et al. 2008; Ferrer et al. 1995; Maia et al. 2009; Martínez et al. 2011; Paltrinieri et al. 2016; Paranhos-Silva et al. 1996; Reguera et al. 2016; Solano-Gallego et al. 2017).

6. TEDAVİ

Köpeklerde hastalığın temel tedavi yaklaşımı antiprotozoal ilaçlar ve immunterapidir. Fakat bu tedaviler uzun bir süreç gerektirmesine rağmen hastalığın tam iyileşmesinde yetersiz kalır. Genellikle kombine ilaç tedavilerinden yararlanılır (Alvar et al. 1994; Mancianti et al. 1988; Noli & Saridomichelakis 2014; Otranto & Dantas-Torres 2013). Parazitin üremesini ve çoğalmasını baskılamak amacıyla, Miltefosine, Paromomycin, Domperidone, Marbofloxacin, Aminosidine ve Allopurinol başlıca kullanılan ilaçlardır. Ayrıca yüksek toksik olmasına rağmen antimon türü (meglumine antimoniate ve sodium stibogluconate) ilaçlar etkenin deride çoğalmasını önlemek amacıyla allopurinol ile birlikte kullanılmaktadır. Mantar enfeksiyonlarına karşı kullanılan Amphotericin B insanlarda etkili olduğu belirlenmiştir. Hasta köpeklerde bağışıklık sistemi desteklemek amacıyla son yıllarda immunoterapik ilaç olarak domperidone kullanılmaya başlanmıştır. Deri hijyeninin korunması, sıvı takviyesi ve kaliteli diyet uygulanması hastalığın iyileşmesine katkı sağlar (Alvar et al. 1994; Baxarias et al. 2019; Dantas-Torres 2019; Gradoni, 2001; Gradoni,

2015; Mancianti et al. 1988; Noli & Saridomichelakis 2014; Otranto & Dantas-Torres 2013; Reis et al. 2010).

KAYNAKÇA

Abranches, P., Santos-Gomes, G., Rachamim, N., Campino, L., Schnur, L. F., & Jaffe, C. L. (1991). An experimental model for canine visceral leishmaniasis. *Parasite Immunology*, *13*(5), 537–550.

Abranches, P., Silva-Pereira, M. C. D., Conceicao-Silva, F. M., Santos-Gomes, G. M., & Janz, J. G. (1991). Canine leishmaniasis: pathological and ecological factors influencing transmission of infection. The Journal of Parasitology, 557–561.

Alvar, J., Canavate, C., Molina, R., Moreno, J., & Nieto, J. (2004). Canine leishmaniasis. *Advances in Parasitology*, *57*(3), 1–88.

Alvar, J., Molina, R., San Andrés, M., Tesouro, M., Nieto, J., Vitutia, M., ... & Escacena, C. (1994). Canine leishmaniasis: clinical, parasitological and entomological follow-up after chemotherapy. *Annals of Tropical Medicine & Parasitology*, *88*(4), 371–378.

Amusategui, I., Sainz, A., Rodriguez, F., & Tesouro, M. A. (2003). Distribution and relationships between clinical and biopathological parameters in canine leishmaniasis. *European Journal of Epidemiology*, *18*(2), 147–156.

Baneth, G., Nachum-Biala, Y., Shabat Simon, M., Brenner, O., Gaier, S., Rojas, A., & Yasur-Landau, D. (2016). Leishmania major infection in a dog with cutaneous manifestations. *Parasites & Vectors*, *9*(1), 246.

Baneth, G., Yasur-Landau, D., Gilad, M., & Nachum-Biala, Y. (2017). Canine leishmaniosis caused by Leishmania major and Leishmania tropica: comparative findings and serology. *Parasites & Vectors*, *10*(1), 113.

Barbiéri, C. L. (2006). Immunology of canine leishmaniasis. *Parasite Immunology*, *28*(7), 329–337.

Baxarias, M., Martínez-Orellana, P., Baneth, G., & Solano-Gallego, L. (2019). Immunotherapy in clinical canine leishmaniosis: a comparative update. Research in veterinary science, 125, 218-226.

Billinis, C. (2005). Evaluation of lymph node and bone marrow cytology in the diagnosis of canine leishmaniasis (Leishmania infantum) in symptomatic and asymptomatic dogs. The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene.

Cardoso, L., Neto, F., Sousa, J. C., Rodrigues, M., & Cabral, M. (1998). Use of a leishmanin skin test in the detection of canine Leishmania-specific cellular immunity. *Veterinary Parasitology*, *79*(3), 213–220.

Ciaramella, P., Oliva, G., De Luna, R., Ambrosio, R., Cortese, L., Persechino, A., ... & Scalone, A. (1997). A retrospective clinical study of canine leishmaniasis in 150 dogs naturally infected by Leishmania infantum. *Veterinary Record*, *141*(21), 539–543.

Cortes, S., Vaz, Y., Neves, R., Maia, C., Cardoso, L., & Campino, L. (2012). Risk factors for canine leishmaniasis in an endemic Mediterranean region. *Veterinary Parasitology*, *189*(2–4), 189–196.

Dantas-Torres, F. (2024). Canine leishmaniasis in the Americas: etiology, distribution, and clinical and zoonotic importance. *Parasites & Vectors*, *17*(1), 198.

Dantas-Torres, F., de Brito, M. E. F., & Brandão-Filho, S. P. (2006). Seroepidemiological survey on canine leishmaniasis among dogs from an urban area of Brazil. *Veterinary Parasitology*, *140*(1–2), 54–60.

Dantas-Torres, F., Miró, G., Baneth, G., Bourdeau, P., Breitschwerdt, E., Capelli, G., ... & Otranto, D. (2019). Canine

leishmaniasis control in the context of one health. *Emerging Infectious Diseases*, *25*(12), 1.

Duprey, Z. H., Steurer, F. J., Rooney, J. A., Kirchhoff, L. V., Jackson, J. E., Rowton, E. D., & Schantz, P. M. (2006). Canine visceral leishmaniasis, United States and Canada, 2000–2003. *Emerging Infectious Diseases*, *12*(3), 440.

Ferrer, L. (2002). The pathology of canine leishmaniasis. In *Proceedings of the Second International Canine Leishmaniasis Forum, Seville, Spain (pp. 21–24).*

Ferrer, L., Aisa, M. J., Roura, X., & Portús, M. (1995). Serological diagnosis and treatment of canine leishmaniasis. *The Veterinary Record*, *136*(20), 514–516.

Ferrer, L., Rabanal, R., Fondevila, D., Ramos, J. A., & Domingo, M. (1988). Skin lesions in canine leishmaniasis. *Journal of Small Animal Practice*, *29*(6), 381–388.

Gomes, A. H., Ferreira, I. M., Lima, M. L., Cunha, E. A., Garcia, A. S., Araújo, M. F., & Pereira-Chioccola, V. L. (2007). PCR identification of Leishmania in diagnosis and control of canine leishmaniasis. *Veterinary Parasitology*, *144*(3–4), 234–241.

Gomes, Y. M., Cavalcanti, M. P., Lira, R. A., Abath, F. G. C., & Alves, L. C. (2008). Diagnosis of canine visceral leishmaniasis: biotechnological advances. *The Veterinary Journal*, *175*(1), 45–52.

Gradoni, L. (2001). An update on antileishmanial vaccine candidates and prospects for a canine Leishmania vaccine. *Veterinary Parasitology*, *100*(1–2), 87–103.

Gradoni, L. (2015). Canine Leishmania vaccines: still a long way to go. *Veterinary Parasitology*, *208*(1–2), 94–100.

Koutinas, A. F., & Koutinas, C. K. (2014). Pathologic mechanisms underlying the clinical findings in canine leishmaniosis

due to Leishmania infantum/chagasi. *Veterinary Pathology*, *51*(2), 527–538.

Koutinas, A. F., Scott, D. W., Kantos, V., & Lekkas, S. (1992). Skin lesions in canine leishmaniasis (Kala-Azar): a clinical and histopathological study on 22 spontaneous cases in Greece. *Veterinary Dermatology*, *3*(3), 121–130.

Maia, C., Ramada, J., Cristóvão, J. M., Gonçalves, L., & Campino, L. (2009). Diagnosis of canine leishmaniasis: conventional and molecular techniques using different tissues. *The Veterinary Journal*, *179*(1), 142–144.

Mancianti, F., Gramiccia, M., Gradoni, L., & Pieri, S. (1988). Studies on canine leishmaniasis control. *1. Evolution of infection of different clinical forms of canine leishmaniasis following antimonial treatment. Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, *82*(4), 566–567.

Martínez, V., Quilez, J., Sanchez, A., Roura, X., Francino, O., & Altet, L. (2011). Canine leishmaniasis: the key points for qPCR result interpretation. *Parasites & Vectors*, *4*(1), 57.

Morales-Yuste, M., Martín-Sánchez, J., & Corpas-Lopez, V. (2022). Canine leishmaniasis: update on epidemiology, diagnosis, treatment, and prevention. *Veterinary Sciences*, *9*(8), 387.

Moreno, J., & Alvar, J. (2002). Canine leishmaniasis: epidemiological risk and the experimental model. *Trends in Parasitology*, *18*(9), 399–405.

Noli, C., & Saridomichelakis, M. N. (2014). An update on the diagnosis and treatment of canine leishmaniosis caused by Leishmania infantum (syn. *L. chagasi). The Veterinary Journal*, *202*(3), 425–435.

Oliveira, C. S., Ratzlaff, F. R., Pötter, L., Romão, P. R. T., Botton, S. D. A., Vogel, F. S. F., & Sangioni, L. A. (2019). Clinical

and pathological aspects of canine cutaneous leishmaniasis: A meta-analysis. *Acta Parasitologica*, *64*(4), 916–922.

Otranto, D., & Dantas-Torres, F. (2013). The prevention of canine leishmaniasis and its impact on public health. *Trends in Parasitology*, *29*(7), 339–345.

Paltrinieri, S., Gradoni, L., Roura, X., Zatelli, A., & Zini, E. (2016). Laboratory tests for diagnosing and monitoring canine leishmaniasis. *Veterinary Clinical Pathology*, *45*(4), 552–578.

Paranhos-Silva, M., Freitas, L. A., Santos, W. C., Grimaldi, G., Pontes-de-Carvalho, L. C., & Oliveira-Dos-Santos, A. J. (1996). A cross-sectional serodiagnostic survey of canine leishmaniasis due to Leishmania chagasi. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, *55*(1), 39–44.

Petersen, C. A., & Barr, S. C. (2009). Canine leishmaniasis in North America: emerging or newly recognized? The Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice, 39(6), 1065.

Reguera, R. M., Moran, M., Perez-Pertejo, Y., Garcia-Estrada, C., & Balana-Fouce, R. (2016). Current status on prevention and treatment of canine leishmaniasis. *Veterinary Parasitology*, *227*, 98–114.

Reis, A. B., Giunchetti, R. C., Carrillo, E., Martins-Filho, O. A., & Moreno, J. (2010). Immunity to Leishmania and the rational search for vaccines against canine leishmaniasis. *Trends in Parasitology*, *26*(7), 341–349.

Ribeiro, R. R., Silva, S. M. D., Fulgêncio, G. D. O., Michalick, M. S. M., & Frézard, F. J. G. (2013). Relationship between clinical and pathological signs and severity of canine leishmaniasis. *Revista Brasileira de Parasitologia Veterinária*, *22*(3), 373–378.

Sasani, F., Javanbakht, J., Samani, R., & Shirani, D. (2016). Canine cutaneous leishmaniasis. *Journal of Parasitic Diseases*, *40*(1), 57–60.

Silva, F. L., Oliveira, R. G., Silva, T. M., Xavier, M. N., Nascimento, E. F., & Santos, R. L. (2009). Venereal transmission of canine visceral leishmaniasis. *Veterinary Parasitology*, *160*(1–2), 55–59.

Silva, R. A., Santos, F. K. M., Sousa, L. C. D., Rangel, E. F., & Bevilaqua, C. M. L. (2014). Ecology of Lutzomyia longipalpis and Lutzomyia migonei in an endemic area for visceral leishmaniasis. *Revista Brasileira de Parasitologia Veterinária*, *23*(3), 320-327.

Solano-Gallego, L., Cardoso, L., Pennisi, M. G., Petersen, C., Bourdeau, P., Oliva, G., ... & Baneth, G. (2017). Diagnostic challenges in the era of canine Leishmania infantum vaccines. *Trends in Parasitology*, *33*(9), 706–717.

Solano-Gallego, L., Morell, P., Arboix, M., Alberola, J., & Ferrer, L. (2001). Prevalence of Leishmania infantum infection in dogs living in an area of canine leishmaniasis endemicity using PCR on several tissues and serology. *Journal of Clinical Microbiology*, *39*(2), 560–563.


BİDGE