

Helmint Kaynaklı Enfeksiyonların Kontrolünde Probiyotikler

Nilgün Aydın¹

Neslihan Ölmez²

Barış Sarı³

Özet

Helmintler insan ve hayvanlarda kronik enfeksiyonlara neden olan çok hücreli, uzun ömürlü parazitlerdir. Helmint kaynaklı enfeksiyonlar, düşük ve orta gelirli ülkelerde yaşayan insanlarda önemli bir halk sağlığı problemidir. Hayvan yetiştiriciliğinde ise doğrudan ve dolaylı olarak ekonomik kayıpların sebepleri arasında helmintler gösterilmektedir. Probiyotikler yeterli miktarda alındıklarında beslenme ile ilgili yaygın olarak bilinen faydaları yanında sağlık üzerine olumlu etkileri olan bakterilerin ve bazı mayaların da bulunduğu canlı mikroorganizmalar olarak tanımlanmaktadır. Bununla birlikte probiyotiklerin parazitlerin fizyolojisine müdahale edebilme yeteneğinin olduğu ve salgılarındaki antelmintik etkileri ile birçok parazitin virülansını da azaltabildiği ifade edilmektedir. Bu nedenle probiyotiklerin, ilerleyen zamanlarda helmintlerin kontrol stratejileri içerisinde ayrılmaz bir yerinin olabileceği ifade edilmektedir. Ancak probiyotik bakterilerin helmintlere karşı bağışıklığın düzenlenmesindeki rolü henüz net bir şekilde açıklanamamış ve probiyotiklerin helmint enfeksiyonları üzerindeki etkileri büyük oranda araştırılmamıştır. Bu nedenlerden dolayı bu bölümde günümüze kadar helmint enfeksiyonları konusunda yapılan araştırmalar ile ilgili gelişmeler hakkında bilgi verilmeye çalışılmıştır.

- 1 Dr. Öğr. Üyesi, Kafkas Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Parazitoloji AD., Kars, Türkiye, nlgnetvet.hek@hotmail.com, 0000-0001-9978-2513
- 2 Dr. Öğr. Üyesi, Kafkas Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Parazitoloji AD., Kars, Türkiye, neslihan_gunduz@hotmail.com, 0000-0002-2191-8924
- 3 Prof. Dr., Kafkas Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Parazitoloji AD., Kars, Türkiye, bsari67@hotmail.com, 0000-0002-0571-7882

1. GİRİŞ

Helmint; solucan, kurt veya kurtçuk anlamına gelmektedir (Toparlak ve Tüzer, 2000). Trematod, sestod ve nematod sınıfında yer alan helmintler, organizmada kronik enfeksiyonlara yol açan çok hücreli, uzun ömürlü parazitlerdir (Khan ve Fallon, 2013; Hotez vd., 2014). Helmintler; bağırsak lümeni, kan veya konağın kasları gibi çeşitli yerlerde bulunabilirler (Weinstock vd., 2004). Günümüzde helmintlerden kaynaklı enfeksiyonlar; gelir düzeyi yüksek toplumlarda neredeyse eradike edilmiş olmasına rağmen, düşük ve orta gelirli ülkelerde yaşayan insanların hala önemli bir halk sağlığı problemi olarak değerlendirilmektedir. Bunların yanı sıra hayvancılıkta da en önemli morbidite nedenlerinden biri olmaya devam etmektedirler (Helmbly, 2015; Charlier vd., 2018; Else vd., 2020). Meranın her yerinde helmintler bulunabilir ve ekstansif yetiştiricilik yapan işletmeler genel olarak daha çok risk altındadır. Dünya çapında koyun ve keçilerin en önemli hastalıklarından biri olarak görülen haemonchosis, küçükbaş işletmelerinin sürdürülebilirliğini tehdit etmektedir (Flay vd., 2022). Helmintler aynı zamanda sığır, domuz ve kümes hayvanı üretiminde de önemli bir sorundur; ancak buradaki etkiler tipik olarak subklinik enfeksiyonlarla sınırlıdır ancak yine de verimlilik ve karlılık açısından önemli kayıplara neden olmaktadır (Charlier vd., 2018). Bu nedenlerden dolayı helmintler hayvan yetiştiriciliğinde doğrudan ve dolaylı ekonomik kayıpların sebepleri arasında gösterilmektedir (Hotez vd., 2014). Özellikle helmint enfeksiyonlarından kaynaklı verim kayıpları nedeniyle besi hayvanlarının sera gazı emisyonunu etkilediği bildirilmiştir (Fox vd., 2018).

Memeli bağırsağı mikrobiyomu, konakçı bağışıklık ve epitel hücreleri ile yakın ilişki içinde olan kommensal bağırsak mikrobiyotasını içeren karmaşık bir sistemdir. Ayrıca bağırsak sistemi potansiyel olarak patojenik bakteriler, virüsler ve parazitler tarafından sürekli olarak tehdit edilmektedir. Bu karmaşık ekosistemdeki bozukluklar, kronik inflamasyona ve enfeksiyonlara karşı duyarlılığın artmasına neden olabilmektedir (Blander vd., 2017). Dolayısıyla bağırsak ortamının dengesini etkileyen faktörler, sağlıklı olmayı veya hastalık durumunu önemli ölçüde etkileyebilirler. Bağırsak mikrobiyotasının bileşimini şekillendiren tüm genetik ve çevresel faktörler arasında beslenme en güçlü etkilerden birisi olarak görülmektedir (Alexander ve Turnbaugh, 2020; Collins ve Belkaid, 2022).

Diyet bileşimi de enterik enfeksiyonlara karşı bağışıklık sistemi üzerinde güçlü bir etki oluşturabilir. Helmintlerin konakçının bağışıklık tepkilerini modüle ettiği uzun süredir bilinmekte olup, enfeksiyonun da konakçının bağırsak mikrobiyotasının kompozisyonunu önemli ölçüde değiştirdiği

netlik kazanmıştır (Cortes vd., 2019 a-b). Bağırsak mikrobiyatasının durumu helmintlerin konakçılara bulaşma yeteneğini etkileyebilme potansiyeline sahiptir (White vd., 2018). Diyet, bağırsak mikrobiyatası ve bağışıklık fonksiyonu arasındaki yakın üçlü ilişki göz önüne alındığında, diyet bileşenlerinin manipülasyonu helmint enfeksiyonuna karşı bağışıklığın desteklenmesinde giderek artan bir role sahip olabileceği düşünülmektedir. (Myhill ve Williams, 2023).

Son yirmi yılda mikrobiyom alanındaki en büyük gelişmelerinden biri, disbiyozu engelleyerek, dengeli bağışıklık fonksiyonunu yeniden sağlamak ve inflamatuvar bozuklukları hafifletmek için ‘yararlı’ bakterilerin veya probiyotiklerin kullanılmasıdır (Franz vd., 2011; Bron vd., 2017). Probiyotikler, sindirim kanalına uygulandığında konağın sağlığı için faydalı olan eksojen canlı mikroorganizmalardır. Bu amaçla en yaygın olarak kullanılan mikroorganizmalar *Lactobacillus* ve *Enterococcus* cinsi bakteriler ile bazı mantarlar ve mayalardır (Hill vd., 2014). Probiyotiklerin koruyucu etkisi, bağırsaktaki patojenik mikroorganizmaların rekabetçi dışlanması veya kolonizasyon direnci ile sağlanmaktadır. Diğer bir mekanizma ise bakteriyosin veya oksijen peroksit gibi antibakteriyel maddeler üretme veya immün modülasyon yetenekleriyle gerçekleşmektedir (Butel, 2014). Benzer şekilde probiyotikler bağırsaktaki parazitlerin fizyolojisine müdahale edebilme yeteneğine sahip olup, salgılarındaki antelmintik etkileri ile birçok parazitin virülansını azaltabilmektedirler. Bu nedenle probiyotikler helmintlerin kontrol stratejilerinin ayrılmaz bir parçası olabileme potansiyeline sahiptirler (Berrilli vd., 2012).

Ticari olarak piyasada çok sayıda antelmintik ilaç mevcut olmasına rağmen, bu ilaçlara karşı direnç gelişiminin artması nedeniyle, alternatif tedavi stratejilerinin ortaya konma ihtiyacı da artmaktadır. Bu yüzden faydalı mikroorganizmalar olan probiyotiklerin kullanımı, helmintler de dahil olmak üzere çeşitli hastalıklara karşı profilaktik veya terapötik amaçla uygulanmaları nedeniyle popüler pozisyonadadır (Reda, 2018). Probiyotik bakterilerin kullanılmasının, çok sayıda bakteriyel ve viral enfeksiyonun klinik öncesi enfeksiyon modelinde bağışıklığı arttırdığı bildirilmiştir (Johnson-Henry vd., 2005; Kandasamy vd., 2016; Wang vd., 2020).

Probiyotik bakterilerin helmintlere karşı bağışıklığın düzenlenmesindeki rolü henüz net olarak açıklanmasa da farklı diyet bileşenlerinin helmint enfeksiyonlarına karşı bağışıklık tepkisi üzerindeki büyük etkileri göz önüne alındığında, probiyotik tedavisinin de bazı etkileri (faydalı ya da zararlı) olması beklenen bir durumdur (Dea-Ayuela vd., 2008; Myhill ve Williams, 2023). Parazitlere karşı probiyotiklerin etkisi üzerinde yapılan son çalışmalar

bağırsaktaki bakteriler, parazitler ve bağışıklık sistemi arasındaki etkileşimler açısından oldukça dikkat çekmektedir (El Temsahy vd., 2015; Reynolds vd., 2015; Del Coco vd., 2016; Dvoroznakova vd., 2016). Probiyotiklerin helmint enfeksiyonları üzerindeki etkileri büyük oranda araştırılmamış olsa da (Reda, 2018), aşağıda günümüze kadar helmint enfeksiyonlarında probiyotiklerin kullanımı konusunda yapılan araştırmalar ile ilgili gelişmeler hakkında bilgi verilmeye çalışılacaktır.

1.1. Zoonotik Helmint Türlerinin Kontrolünde Probiyotikler

Zoonotik schistosomiasis, trematodlardan *Schistosoma* cinsinin özellikle de *S. mansoni*, *S. japonicum* ve *S. mekongi* türlerinin neden olduğu bir hastalıktır (Torgerson ve Macpherson, 2011). *Schistosoma haematobium*, *S. guineensis* ve *S. intercalatum* gibi daha az yaygın olan diğer türlerde insanlarda sistemik hastalıklara neden olsa da zoonotik schistosomiasis vakalarının çoğu *S. japonicum*'dan kaynaklanmaktadır (Finkelstein vd., 2008). Bu parazitler tropikal ve subtropikal bölgelerde yaygındır (Hotez vd., 2014). İnsan schistosomiasisinin patogenezi, parazitin larva evresinin insanların su alanlarında rutin aktivitelerini yaparken deriden penetrasyon yoluyla bulaşmasıyla başlar. Daha sonra larvalar yetişkin aşamasına geçer ve dişi solucanların yumurta bıraktığı kan dolaşımına yerleşir. Atılmayan yumurtalar vücut dokularına yayılarak bağışıklık sisteminin reaksiyon göstermesine ve organın kademeli olarak hasar görmesine neden olmaktadır. Çocuklarda zihinsel ve büyüme geriliği, bu helmintin neden olduğu enfeksiyonlar da görülen en büyük problem olarak dikkati çekmektedir. Ayrıca yetişkinlerin de enfekte olduğu ifade edilmektedir. Kronik vakalarda parazit ayrıca karaciğere, bağırsaklara, dalağa, akciğerlere ve mesaneye de zarar verebilmektedir (Reda, 2018). Praziquantel'in kitlesel ilaç olarak uygulanması ana kontrol yöntemi olsa da ilgili ilaca direnç oluşumu sorunların kontrolünü zorlaştırmaktadır. Ayrıca günümüzde aşı çalışmaları da halen devam etmektedir (Hotez ve Fenwick, 2009; Inobaya vd., 2014). Bu nedenle, zoonotik schistosomiasisin çok yönlü sosyo-ekonomik etkileri göz önüne alındığında, güvenli ve daha etkili kontrol çözümlerinin bulunması için araştırmalara ihtiyaç duyulduğu belirtilmektedir (Reda, 2018).

Bugüne kadar, *S. mansoni*'nin kontrolünde kullanılmak üzere, fare modellerinde faydalı bakterilerin koruyucu ve iyileştirici etkilerini araştırmak için çeşitli çalışmalar yapılmıştır (De Fatima Macedo Santos vd., 2004; Ghanem vd., 2005; Abdel-Salam vd., 2008; Zowail vd., 2012; Mohamed vd., 2016). *Zymomonas mobilis* gibi çeşitli probiyotik kültürleri, *Streptococcus salivarius* subsp. *thermophilus*, *Lactobacillus delbrueckii* subsp. *bulgaricus* ve farklı *Lactobacillus* türlerinin parazit kontrolü üzerinde etkileri değerlendirilmiştir.

Örneğin *Zymomonas mobilis* kültürünün oral olarak verilmesi ile *S. mansoni* ile enfekte erkek farelerde koruyucu ve tedavi edici etkisinin araştırıldığı bir çalışmada tedavi grubundaki farelerde enfeksiyondan %61 oranında korunma sağlandığı tespit edilmiştir (De Fatima Macedo Santos vd., 2004). *Lactobacillus sporogenes*, parazitin yumurta ve larva aşamalarında önemli anti-shistosomiasis etkisi gösteren ve en çok çalışılan (Zowail vd., 2012; Mohamed vd., 2016) probiyotik suşları arasında gösterilmektedir. Ayrıca bu probiyotiğin solucan yükünün yanı sıra yumurta sayısını da önemli ölçüde düşürdüğü ve *L. sporogenes*'in konaktaki enfeksiyonun neden olduğu kromozomal anormallikleri ve DNA hasarını azalttığı bildirmiştir (Reda, 2018).

Trichinellosis dünya çapında domuz üretiminde ve gıda güvenliğinde halk sağlığını tehdit eden ve ekonomik kayıplara neden olan gıda kaynaklı paraziter enfeksiyonların içerisinde ilk 10 sırada gösterilmektedir (Gottstein vd., 2009). İnsanlar *T. spiralis*, *T. britovi*, *T. murrelli* ve *T. nativa* dahil olmak üzere birçok *Trichinella* türü ile enfekte olabilmektedir (Pozio ve Zarlenga, 2005). Ancak dünya çapında insanlarda hastalığa neden olan en önemli türün domuzlarda yaygın olarak bulunan *T. spiralis* türü olduğu bilinmektedir (Pozio ve Murrell, 2006). Diğer *Trichinella* türlerinin ise dünyanın bazı bölgelerinde düşük oranlarda tespit edildiği ve genellikle bu türlerin vahşi hayvanları enfekte ettiği bildirilmektedir (Reda, 2018). Domuzların pişmemiş enfekte etlerinin yenmesi insan enfeksiyonlarında başlıca bulaşma kaynağıdır. Nadirde olsa *Trichinella* larvaları ile enfekte olan atlar ve diğer evcil hayvanlar da insanları enfekte edebilmektedir (Pozio ve Murrell, 2006). İnsanlarda hastalık; enterit tablosu (bağırsak fazı) ve iskelet kaslarında dejeneratif değişikliklerle (doku/kas fazı) yani doku iltihabı ile karakterizedir. *T. spiralis* enfeksiyonunun patogenezi larva kapsüllerinin oluşumu ve konakçının immünoşüpresyonuyla ilişkilendirmektedir (Bruschi ve Chiumiento, 2011). Patagonezin diğer bir etmeni ise bağırsak ve kas fazlarında yetişkinlerden ve yeni doğan larvalardan salgılanan serine proteazın immünoşüpresyona neden olabileceği ile açıklanmaktadır (Wu vd., 2013). Ayrıca, parazit dendritik hücre fonksiyonunu değiştirebilmekte ve düzenleyici T ve B hücreleri, makrofajları ve sitokin üretimini uyarak immünoşüpresyonu indükleyebilmektedir (Aranzamendi vd., 2013). Yine de, bu süreçlere aracılık eden moleküler mekanizmalar hala bilinmemektedir (Reda, 2018). İnsan trichinellosisinin tedavisinde kullanılan antelmintikler yalnızca yetişkin formlarına etkilidir. Ayrıca türe özgü antijenlerin çok çeşitli olması ve konak tepkilerinin immünoşüpresif etkileri nedeniyle şimdiye kadar trichinellosise karşı aşı üretmek için yapılan çabalar başarılı olamamıştır (Ortega-Pierres vd., 2015). Bu yüzden alternatif olarak bağışıklık sistemini

uyarıcı probiyotik bakterilerin kullanımı önerilmektedir (Martinez-Gomez vd., 2011; El Temsahy vd., 2015).

Trichinella spiralis, çeşitli çalışmalarda, probiyotik ve bakteriyosin üreten bakteri suşlarının antelmintik ve immünomodülatör özelliklerini doğrulamak için model parazit olarak kullanılmıştır (Randazzo ve Costamagna, 2005; Martinez-Gomez vd., 2009; Martinez-Gomez vd., 2011; El Temsahy vd., 2015; Dvoroznakova vd., 2016). Tüm çalışmalarda en yaygın olarak araştırılan bakteriler *Lactobacillus* cinsindedir ve *Lactobacillus casei* ise en üst sırada yer almakta olup, bu probiyotüğün %75 ila %100 koruma ile önemli bir antelmintik etkiye sahip olduğu bildirilmiştir. *Lactobacillus* cinsi içindeki bir başka bakteri türü olan *Lactobacillus plantarum* P164 suşunun, *T. spiralis*'e karşı %90 civarında kayda değer bir derecede koruma gösterdiği ifade edilmiştir (El Temsahy vd., 2015). İsimleri geçen *Lactobacillus* suşlarının *T. spiralis*'e karşı profilaktik veya iyileştirici probiyotik olarak kullanılmasının güvenli olabileceği, ayrıca bahsedilen probiyotik türlerinin çoğunluğunun antelmintik etkilerinin yanı sıra doğuştan gelen bağışıklık sistemini de etkilediği bildirilmiştir (Rade, 2018). Diğer probiyotik türlerinden bazılarının antijenlere bağlanarak bağırsak humoral bağışıklığının korunmasına yardımcı olan ve böylece epitelyuma bağlanmayı önleyen IgG ve IgA anti-*Trichinella spiralis* üretimini uyardığı ifade edilmiştir. (Rade, 2018). Ayrıca Dvoroznakova vd., (2016) kan hücreleri olan monositlerin ve lökositlerin fagositik aktiviteleri ve enzimatik aktiviteleri üzerindeki en yüksek uyarıcı etkinin *Enterococcus durans* ED26E/7, *L. fermentum* AD1 ve *L. plantarum* 17L/1 suşları tarafından indüklendiğini bildirmişlerdir. Bu durum, adı geçen probiyotik türlerinin bağışıklık hücrelerini ve bunların enzimatik aktivitelerini uyarak parazitler ve bakteriler arasındaki etkileşimlerin mekanizmalarını da ortaya koymaktadır (Rade, 2018).

Toxocariosis, dünya çapında birçok ülkede görülen ve ihmal edilmiş bir zoonotik enfeksiyon olarak ifade edilmektedir (Overgaauw ve van Knapen, 2013). Önemli paraziter zoonozlar arasında yer alan ancak Amerika Birleşik Devletleri Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi (CDC) tarafından özellikle insanlarda göz ardı edilen hastalık etkenleri arasında sınıflandırılan, kedi ve köpeklerin incebağırsaklarında yaşayan askaritlerin (*Toxocara canis*, *T. cati*, *Toxoscaris leonina*) insanlarda iç organ ve oküler (göz) larva migransa neden olduğu bilinmektedir. Ayrıca tipik bir pika belirtisi olan toprak yeme alışkanlığının çocuklarda toxocariosis riskini artıran önemli risk faktörleri arasında yer aldığı belirtilmektedir (Kassai, 1999; Avcıoğlu ve Burgu, 2008; Akdemir, 2010; Bozkurt vd., 2012; Kleine vd., 2017; Aydın 2020; Raissi vd., 2020; Erol vd., 2021). Enfeksiyona köpek ve kedilerin bağırsaklarında bulunan *Toxocara canis* ve *T. cati* türleri neden olmaktadır. İnsanları ilgilendiren

en yaygın *Toxocara* türü *T. canis* olup, karakteristik olarak insanlarda helmint larvalarının visseral larva migransı ile ilişkilidir (Despommier, 2003). İnsanlar, kazara enfekte yumurtaları yutarak (gıda ile) veya tavuk, ruminant ve domuzlar gibi enfekte paratenik konakçılardan az pişmiş ya da çiğ etlerini yiyerek enfekte olabilirler (Taira vd., 2004; Smith ve Noordin, 2006). Yumurtalar vücuda girdikten sonra ince bağırsakta çatlar ve larvalar duvarı delerek kan dolaşımı yoluyla farklı organ ve dokulara yayılırlar (Fan vd., 2004). Toxocariosis çoğu insanda asemptomatik olarak seyretse de göç eden larvalar karaciğere, akciğerlere, kalbe ve beyne yerleşerek ciddi komplikasyonlara neden olabilirler. İnsanlarda hastalığın en yaygın iki klasik formu visseral larva migrans (VLM) ve oküler larva migrans (OLM) olarak gözlenir (Pecinali vd., 2005). Ancak bu yuvarlak kurtların konakçıyı nasıl istila edip bağışıklık sistemini nasıl modüle ettiklerinin mekanizması tam olarak bilinmemektedir. Bu nedenle, *T. canis*'den korunma hakkındaki bilgilerin daha ileriye götürülebilmesi için bu parazitin bağışıklık sistemi ve konakçıdaki bağırsak florası ile etkileşimleri üzerine daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır (Maizels, 2013). Korunmada son konaklar olan köpek ve kedilerde toxocariosisin önlenmesi ve kontrolü, insanlar ve diğer paratenik konaklar için enfeksiyon riskini azaltacaktır. Ancak insan toxocariosisin farklı klinik formlarının ortaya çıkması nedeniyle tedavisi zordur (Smith vd., 2009). Probiyotikler gibi yeni alternatifler ile bu zoonotik paraziti kontrol etme konusunda ümit verici bir yol kat edilmiştir (Rade, 2018). Fareler üzerinde probiyotiklerin *T. canis*'e karşı koruyucu etkilerini değerlendirmek için çok sayıda araştırma yapılmaya başlanmıştır. Basualdo vd., (2007), 3×10^8 (CFU/ml) *Enterococcus faecalis* dozu ile tedavi edilen farelerde parazit yükünde önemli bir derecede (%75-100) azalma olduğunu bildirmişlerdir. Ayrıca, *E. faecalis* CECT71219 suşunun farklı dozlarının hem in vitro hem de in vivo olarak *T. canis* larvalarına karşı larvisidal aktivite gösterdiği sonucuna varmışlardır (Chiodo vd., 2010). Bunların aksine Avila vd., (2013), *Saccharomyces boulardii* ve *Bacillus cereus* var. *toyoi* probiyotiklerin *T. canis* larvalarına karşı in vitro etkiler gösterdiğini ifade etmişlerdir. İlginç bir şekilde de Avila vd., (2016) tarafından yakın zamanda yapılan başka bir çalışmada ise aksine probiyotiklerin hiçbirinin *T. canis* larvaları üzerine in vitro etkisinin olmadığını ayrıca enfekte farelerde 1×10^7 (CFU/g) dozunda kullanılan başka bir probiyotik *S. boulardii* takviyesinin intestinal mukozayı koruyarak larva gelişimini önlediğini bildirmişlerdir. Antelmintik etkisinin yanı sıra *S. boulardii*'nin farelerde özellikle interleükin- (IL-) 12 ve interferon-gamanın (IFN- γ) mRNA ekspresyon seviyelerini modüle ettiği ancak bu nematod enfeksiyonunda ve diğer enfeksiyonlarda probiyotiklerin moleküler mekanizmalarını anlamak için daha fazla çalışmaya ihtiyaç olduğu ifade edilmiştir (Rade, 2018).

Trichuriasis; yaklaşık olarak 800 milyon insanı ve çeşitli memeli konağı etkileyen, askariosis ve kancalı kurt enfeksiyonlarından sonra, dünyanın en yaygın üçüncü nematod hastalıklarından birisidir (CDC, 2023). Büyük bir ekonomik yüke neden olması ve gelişmekte olan ülkelerdeki çok sayıda insanın yaşam kalitesini düşürmesi nedeniyle bir halk sağlığı riski olmaya devam etmektedir (Pullan vd., 2014). Zoonotik trichuriasis neden olan türler köpeklerdeki *T. vulpis* ve domuzlardaki *T. suis*'tir. *Trichuris trichiura* insanlarda parazitlenen bir tür olmasına rağmen şempanze, maymun ve lemurlarda da bulunabilmektedir. Domuzlarda bulunan *T. suis* ile evrimsel ilişkisine rağmen, olağandışı durumlar haricinde zoonotik olduğuna dair hiçbir kanıt bulunmamaktadır (PAHO, 2003). Köpekler ve diğer yabani köpekgiller ile domuzlar, trichuriasisin zoonotik türlerinin ana rezervuarlarıdır. Parazitler insandan insana yumurtayla enfekte olmuş ellerden veya yumurtaların yiyecek veya su yolu ile yutulmasıyla bulaşır (PAHO, 2003). Zoonotik *Trichuris* türleri ile enfekte insanlarda enfeksiyon çoğunlukla asemptomatik veya orta derecede ishal ile seyretmektedir. *Trichuris suis* yumurtalarının yutulması, insanlarda kısa süreli, kendi kendini sınırlayan kolonizasyonla sonuçlanmaktadır (Summers vd., 2005). Albendazol ve mebendazol gibi antelmintik ilaçlarla düzenli olarak parazitlerin yok edilmesi ve yüksek standartlı hijyen önlemleri ile enfeksiyonlar azaltılabilmektedir. Ancak yumurtalarının oldukça dirençli olması ve erişkin parazitlerin uzun ömürlü olması nedeniyle konakta (hayvan) ve toprakta varlığını sürdürebilmektedirler. Ayrıca optimal olmayan ilaç dozunun uygulanması (MDA), ilaç direnci için mükemmel bir ortam oluşturmaktadır. Bu nedenle trichuriasisin ortadan kaldırılması için ayrıca bağışıklık uyarıcı probiyotikler gibi spesifik bir tedavi stratejisine de ihtiyaç duyulmaktadır (Rade, 2018).

Trichuris muris ile enfekte farelerde yapılan birçok çalışma enterik nematod enfeksiyonu ile bakterilerin etkileşimlerinin sonucunun faydalı olduğunu ortaya çıkarmıştır (Dea-Ayuela vd., 2008; McClemens vd., 2013; Holm vd., 2015). Canlı *Lactobacillus rhamnosus* (JB-1)'un 1×10^9 CFU/gün dozda oral yolla kullanımı, *T. muris*'e dirençli C57BL/6 farelerinde larvaların uzaklaştırılmasını önemli ölçüde hızlandırmıştır. Buna, anti-inflamatuar sitokin IL-10 seviyelerinin ve mukus salgılayan epitel hücre sayılarının artışı da eşlik etmiştir. Bu bulgular, *L. rhamnosus* (JB-1) gibi probiyotiklerin, mukus salgılayan epitel hücrelerinin sayısını modüle ettiğini ve interlökin (IL-10)-goblet hücrelerinin aracılık ettiği bir yol ile parazitlerin uzaklaştırılmasını artırdığını ortaya çıkarmıştır (McClemens vd., 2013). Bunun aksine Dea-Ayuela vd., (2008), *L. casei* ATCC7469'un oral kullanımının *T. muris* enfeksiyonuna duyarlılığı arttırdığını ifade etmiştir. Bu bulgu, düşük seviyelerde IFN- γ ile Th1 immün tepkisinin aşağı regülasyonu ve azalan IL-4

ve IL-13 seviyeleri ile karakterize edilen Th2 tepkisi ile ilişkilendirilmiştir. Ayrıca Holm vd., (2015), dirençli *T. muris* enfeksiyonunun, *Lactobacillus* cinsinin popülasyonunu önemli ölçüde arttırdığını, bağırsaktaki diğer bakteri türlerinin popülasyonunda bir azalmaya neden olduğunu bildirmiştir. Bu nedenle, *T. muris* ile konaktaki mikrobiyom arasındaki etkileşimlerin etkileri, karşılıklı faydayı teşvik etmeyi veya birbirlerini ortadan kaldırmayı hedefleyebilmektedir (Bar vd., 2015; Zaiss ve Harris, 2016). Helmintlerin “iyi” bağırsak bakterilerinin gelişimini destekleyebildiği ve eğer ortaklaşa yaşayabilirlerse başka nedenlerden kaynaklı enfeksiyonların aynı bağırsak ortamında helmintlerin de bulunduğu olumlu etkilerinin olduğunu ve bunun çeşitli bağırsak enfeksiyonlarıyla birlikte seyrettiği ile ilgili araştırmaların yapılması bu durumu desteklemeye yardımcı olabilecektir. Şimdilerde çeşitli inflamatuvar bağırsak hastalıklarını (IBD) tedavi etmek için insanlarda *Trichuris* enfeksiyonlarıyla ilgili birkaç deneme yapılmaktadır. Günümüzde, *T. suis* ile hem in vitro hem de in vivo olarak yapılan deneysel ve klinik çalışmalar, bu helmint türünün konağın immun yanıtını uyardığını ve çeşitli bağışıklık düzenleyici stratejiler geliştirdiğini göstermiştir. Parazitin bu özelliğinin Crohn hastalığı (Summers vd., 2005) ve multipl skleroz (Benzel vd., 2012; Rosche vd., 2013) gibi birçok hastalığa karşı koyarak bunları etkisiz hale getirmeye yardımcı olabileceğini düşündürmektedir (Reda, 2018).

Ascariosis, topraktan bulaşan dünyadaki en yaygın zoonotik nematod enfeksiyonlarından birisidir. *Ascaris lumbricoides* ve *A. suum* sırasıyla insanları ve domuzları enfekte eden filogenetik olarak ilişkili türlerdir (Peng vd., 2007). Tropikal ve subtropikal bölgelerde en sık görülen etken olan *A. lumbricoides* genellikle dünya çapında insanları etkilemekte ve ortalama %25 oranında yaygınlık göstermektedir (Bethony vd., 2006; Walker vd., 2011). *Ascaris suum* ise genel olarak dünya çapında domuzları enfekte etmekte ve domuz endüstrisi için büyük ekonomik kayıplara sebep olmaktadır. İnsanlar özellikle domuz dışkısının, gübre olarak yaygın şekilde kullanıldığı toprakta bulunan *A. suum* yumurtalarının yutulmasıyla enfekte olabilirler (Nejsun vd., 2005; Arizono vd., 2010; Bendall vd., 2011; Hoenigl vd., 2012; Schneider ve Auer, 2016). Son zamanlarda insanlardaki *A. suum*'a özgü antikor insidansının %13,2 oranında olduğu bildirilmiştir (Schneider ve Auer, 2016). Dünya genelinde halk sağlığı ile ekonomik etkileri dikkate alındığında, ascariosisi kontrol etmek için uygun invaziv kontrol stratejilerinin uygulanması gerekmektedir (Rade, 2018). Günümüze kadar *A. suum* üzerine probiyotiklerinin etkisinin araştırıldığı çalışmalarda *Bifidobacterium lactis* subspecies *animalis* (Solano-Aguilar vd., 2009) ve *Lactobacillus rhammosus* (Jang vd., 2017) türleri kullanılmıştır. Her iki bakteri suşunun da domuz modellerinde *A. suum*

kaynaklı eozinofil aktivitesini azalttığı ve alerjik deri lezyonları ile parazitin akciğerdeki etkilerinin şiddetini düşürdüğü ifade edilmiştir (Rade, 2018). Dolayısıyla bu çalışma protokolleri, *Ascaris* türlerinin ilaç direncini azaltmak amacıyla probiyotik varyasyonlarının farklı patojenlere verilen yanıtlar üzerindeki etkisini doğrulamak için kullanılabileceğini düşündürmektedir (Rade, 2018).

Kancalı kurtlar ve *Strongyloides* gibi diğer yuvarlak kurtlar, dünya çapında büyük morbiditeye ve ekonomik kayba neden olan daha yaygın zoonotik helmint enfeksiyonları olarak bilinmektedir. Dünya çapında yaklaşık olarak 576-740 milyon insan kancalı kurt, 30-100 milyon insanda *Strongyloides* türleri ile enfektedir (CDC, 2023). Kancalı kurtlar arasında *Ancylostoma braziliense* insanlarda kutanöz larva migrans'ın en yaygın nedeni olarak kabul edilmektedir. *Ancylostoma caninum*, *A. ceylanicum*, *Uncinaria stenocephala* ve *Bunostomum flebotomum* gibi diğer türler daha az sıklıkla bu duruma dahil olmaktadır. Ayrıca *A. ceylanicum*, insanlarda bariz bağırsak enfeksiyonlarına neden olduğu bilinen tek zoonotik kancalı kurttur. Dünyanın farklı yerlerindeki insanlarda ve köpeklerde zoonotik *A. ceylanicum*'un moleküler tanısını inceleyen bir dizi çalışma rapor edilmiştir (Traub, 2013; Inpankaew vd., 2014; Traub vd., 2014; Gordon vd., 2017; Smout vd., 2017). *Ancylostoma caninum* kancalı kurtlar arasında en yaygın bulunması olmasına rağmen, insanlarda nadiren eozinofilik enterite neden olmaktadır (Murphy ve Spickler, 2013). Köpek ve kedilerin çeşitli antinematod ilaçlar ile düzenli olarak parazitlerden arındırılması, insanlarda enfeksiyon riskini azaltabilmektedir (CDC, 2023). Ancak köpeklerde hâlihazırda kullanılan pyrantel gibi bazı ilaçlarda direnç gözlemlenmiştir (Murphy ve Spickler, 2013). Bu nedenle probiyotikler gibi yeni kontrol yaklaşımlarının ilave edilmesi kancalı kurtlara karşı sürdürülebilir bir koruma sağlayabilecek olduğunu düşündürmektedir (Rade, 2018). *Lactobacillus acidophilus*, *L. plantarum* ve *L. delbrueckii* suşlarının her birinden 1×10^6 CFU'luk dozda hazırlanan probiyotik preparatının *Ancylostoma caninum* ile doğal olarak enfekte köpeklerde kullanılmasının yaklaşık %90 civarında yumurta sayısını azalttığı ve canine ancylostomiasis kontrolünde önemli bir etki gösterdiği, ayrıca lökosit ve lenfosit sayılarında da bir artış olduğu rapor edilmiştir (Coelho vd., 2013). *Strongyloides venezuelensis* ile enfekte farelerde 2×10^9 CFU dozunda *Bifidobacterium animalis* 04450B suşunun kullanılması ile yetişkin parazitlerde %33 ve yumurta üretiminde %21 azalma ile çok daha düşük bir yanıt ortaya çıkardığı sonucuna varılmıştır (Oliveira-Sequeira vd., 2014).

1.2. Çiftlik Hayvanlarında Görülen Helmintlere Karşı Probiyotiklerin Kullanımı

İnsan ve zoonotik helmintlere karşı probiyotik kullanımı ile ilgili literatürde daha fazla araştırma bulunmasına karşın çiftlik hayvanlarında günümüze kadar helmintlere karşı kullanılan probiyotikler ile ilgili sınırlı olan gelişmeler aşağıda özetlenmeye çalışılmıştır.

Helmint enfeksiyonları otlayan hayvanlarda, özellikle de küçükbaş hayvanlarda en ciddi sağlık sorunu olarak bilinmektedir (Morgan vd., 2019). Abomasal nematod türlerinden olan *Haemonchus contortus* veya *Teladorsagia circumcincta* ile oluşan enfeksiyonlar anemi veya yetersiz beslenmeye neden olmaktadır. Ayrıca klinik haemonhosis genç veya bağırsıklık sistemi zayıf hayvanlar için ölümcül olabilmektedir (Charlier vd., 2018). *Trichostrongylus* veya *Cooperia* spp. gibi bağırsak nematodları şiddetli ishal gibi bir klinik bulgunun yanında büyüme hızını düşürmekte ve et ile yün üretimini azaltabilmektedir. Benzer şekilde sığırlarda abomasal parazitlerden *Ostertagia ostertagi*, hayvanın büyümesini ve süt üretimini azaltan kronik bir enfeksiyona neden olabilmektedir (Charlier vd., 2020). Aşısı yalnızca lokal olarak uygulanan *H. contortus* dışında, kontrol yalnızca az sayıda kimyasal ilaç sınıfıyla tedaviye dayanmaktadır (Morgan vd., 2019). Tüm ilaç sınıflarına karşı direnç rapor edilmiştir. Daha eski benzimidazol ve makrosiklik lakton (ML) ilaç gruplarında da direnç son derece yaygındır ve bilinen en yeni sınıf ilaçlara karşıda (amino-asetonitril türevleri) hâlihazırda direnç tespit edilmiştir (Sangster vd., 2018). Ruminantlardaki duruma benzer şekilde, enfeksiyon merada otlayan atlarda da yaygındır. Esas olarak *Cyathostominlere* bağlı olarak, *Parascaris equorum* ve yerel bölgelerde *Strongylus vulgaris*, *Cyathostominler* ve *P. equorum*'a karşı da çoklu ilaç dirençleri bildirilmiştir (Raza vd., 2018).

Domuzlarda *Ascaris suum*, *Oesophagostomum dentatum* ve *Trichuris suis* enfeksiyonları yaygındır. Bu durum özellikle gelişmekte olan ülkelerde aynı zamanda gelişmiş ülkelerde domuz eti üretiminin küçük ama artan bir kısmını oluşturan dış ortamda üretim yapılan işletmelerde tehdit oluşturmaktadır (Roepstorff vd., 2011). Hijyen koşullarının iyi olmasına rağmen *A. suum* ve *O. dentatum* entansif işletmelerde de yüksek oranlarda bulunabilmektedir (Haugegaard, 2010; Vlaminck vd., 2015). *Trichuris suis* entansif yapılan sürülerde daha yaygın gözlenir ve mukohemorajik ishale neden olma potansiyeli ile dikkat çekmesi yanında salgınlar meydana geldiği zaman ölüm de gözlenmektedir (Thienpont vd., 1982; Williams vd., 2021). Ruminantlar ve atlarla karşılaştırıldığında, domuz helmintlerinde ilaç direncinin daha az yaygın olduğu görülmektedir. Fakat *O. dentatum*'da benzimidazollere,

levamizole ve ivermektine karşı direnç bildirilmiştir. Ayrıca geleneksel olarak işletilen domuz çiftliklerinde antelmintik ilaçların yüksek kullanımı göz önüne alındığında ilaçlara direncin önümüzdeki yıllarda artacağı tahmin edilmektedir (Gerwert vd.,2002; Macrelli vd., 2019).

Abomasal enfeksiyonlara neden olan trichostrongil nematodlardan koyun ve keçilerde *Haemonchus contortus* ve *Teladorsagia circumcincta*, sığırlarda *Ostertagia ostertagi* mide epitelinin sekretuar aktivitelerindeki değişikliklerle karakterize olup, abomazal pH'nın artmasına (~2'den > 6'ya) ve hipergastrinemiye neden olurlar (Nicholls vd., 1987; Purewal vd., 1997; Simcock vd., 1999). Bakteri kültürüne dayanan ilk çalışmaların, yüksek abomasal pH'nın anaerobik bakteri popülasyonunun artmasıyla ilişkili olduğunu bildirilmiştir (Nicholls vd., 1987; Simcock vd., 1999). Bu nedenle son zamanlarda bakteriyel 16S rRNA geninin dizilimi, trichostrongil nematodlar ile enfekte olmuş çiftlik hayvanlarının abomasumunda kolonize olan mikrobiyotanın bileşimindeki niteliksel ve niceliksel değişikliklerin potansiyel metabolik ve patofizyolojik sonuçlarını daha iyi anlamak için araştırmalar yapılmıştır. Özellikle *O. ostertagi* ile yeniden enfeksiyonun ardından kısmen bağışıklık kazanmış sığırlarda yürütülen bir çalışma, enfeksiyondan önce ve sonra abomasal mikrobiyota yapısında ihmal edilebilir farklılıklar olduğunu ve mikrobiyal alfa⁴ çeşitliliğinde veya tanımlanan bakteri taksonlarının herhangi birinde önemli bir değişiklik olmadığını bildirmiştir. Bu sonuç, yazarlara, kısmen bağışıklığa sahip hayvanların, parazit enfeksiyonlarının varlığında abomasal mikrobiyal ekosistemin ve dolayısıyla mide fonksiyonlarının stabilitesini koruma yeteneğini geliştirebileceği hipotezini öne sürmesine yol açmıştır (Li vd., 2011). *Haemonchus contortus* enfeksiyonunun ardından saf keçilerin abomasumunda (Li vd., 2016) ve *T. circumcincta* ile enfekte olmuş kuzuların dışkı örneklerinde mikrobiyal alfa çeşitliliğinin değişmediğini bildirilmiştir (Cortes vd., 2020). Bu da, parazitlere daha önce maruz kalmaktan ve koruyucu bağışıklık gelişiminden bağımsız olarak henüz bilinmeyen diğer faktörlerin, omurgalı midesinde yaşayan helmintler ve bakteriler arasındaki etkileşime katılabileceğini düşündürmektedir. Bununla birlikte, alfa çeşitliliği modifikasyonlarının olmamasına rağmen *H. contortus* ile enfekte olmuş keçilerin abomasal mikrobiyotasında ve *T. circumcincta* ile enfekte kuzuların dışkısında, bu hayvanların gastrointestinal (GI) kanalında çeşitli mikrobiyal taksonlarında değişiklikler tespit edilmiştir (Li vd., 2016; Cortes vd., 2020). Özellikle, *Prevotella* da dahil olmak üzere *Prevotellaceae* familyasına ait çeşitli cinsler, enfekte keçilerin abomasumunda (Li vd., 2016) bunun yanı sıra *T.*

4 **Alfa çeşitliliği;** Bağırsakta bulunan mikroorganizmalar arasındaki tür çeşitliliğini ifade eder. Sağlıklı ve esnek bir bağırsak mikrobiyotası için yüksek çeşitlilik ve zenginlik esastır.

circumcincta ile enfekte olmuş kuzuların dışkı örneklerinde yaygındır (Cortes vd., 2020). *Prevotella* cinsinin üyeleri, peptit parçalanması da dahil olmak üzere rumende bir dizi metabolik fonksiyona katılırlar (Matsui vd., 2000; Walker vd., 2005). Bu nedenle, nematod enfeksiyonunu takiben artan abomasal *Prevotella* yoğunluğunun, enfeksiyonla ilişkili protein eksikliğini ortadan kaldırmayı amaçlayan olası bir telafi edici mekanizmayı temsil ettiği varsayılmıştır (Li vd., 2016). Bununla birlikte, geviş getiren hayvanlarda mikrobiyota aracılı proteo ve peptidolizin çoğunluğunun rumende (Moran, 2005; Hartinger vd., 2018) meydana geldiği göz önüne alındığında, abomasal mikrobiyal floradaki helmintle ilişkili modifikasyonların konakçı protein metabolizmasının korunmasında oynadığı rol/roller belirsizliğini korumaktadır (Cortes vd., 2019 a-b).

Bağırsakta *Prevotella* türlerinin çoğalması ilginç bir şekilde lokal (örneğin bağırsak) (Heimesaat vd., 2006; Lucke vd., 2006; Elinav vd., 2011; Dillon vd., 2016) ve sistemik (Scher vd., 2013; Maeda vd., 2016) inflamasyonla ilişkilendirilmiştir. Bu nedenle, protein metabolizmasındaki rollerine ek olarak, *Prevotella*'nın artan popülasyonlarının, gelişen larvaların neden olduğu iltihaplanmaya katkıda bulunabileceği makul/mantıklı görünmektedir (Cortes vd., 2020). Ayrıca *Prevotella* türlerinin yaygınlaşmasıyla birlikte azalan *H. contortus* ile enfekte olmuş keçilerin abomasumunda *Lachnospiraceae* familyasına ve özellikle *Butyrivibrio* cinsine ait bakteri popülasyonları tespit edilmiştir (Li vd., 2016). Bu bakterilerin, antiinflamatuvar özelliklere sahip kısa zincirli bir yağ asidi (SCFA) ⁵ olan bütiratı ürettikleri bilinmektedir (Brestoff ve Artis, 2013).

Cortes vd., (2019b), *T. circumcincta* ile mono-enfekte olmuş genç koyunlarda, dışkı alfa çeşitliliğinde herhangi bir değişiklik olmadığını ancak *Prevotella* spp. yoğunluğunda/bolluğunda önemli artışların rapor edildiğini bunun yanısıra patojenik olduğu varsayılan *Sutterella* spp. tespit edilmesi, gastrointestinal sistemin inflamatuvar durumu ve enfeksiyonun metabolik potansiyeli üzerinde zararlı bir etkisi olduğuna işaret etmektedir. Atlarda, bağırsak mikrobiyota zenginliğinin ve *Ruminococcus* ile *Lachnospiraceae* gibi karbonhidrat metabolizmasıyla ilişkili bakteri türlerinin dışkıdaki bolluğunun, cyathostomin enfeksiyonu sırasında baskılandığı ve enfekte hayvanlarda kilo alımının azalmasıyla birlikte olduğu da bildirilmiştir (Clark vd., 2018; Peachey vd., 2019). Bu çalışmaların aksine, ilaçla kısaltılmış enfeksiyonlarla seri aşılama yoluyla *O. ostertagi*'ye karşı bağışıklık kazandırılan sığırlar, enfeksiyona meydan okuyan bir tedavi sonrasında abomasal

5 Short-chain fatty acids (SCFAs); Altıdan az karbon atomuna sahip yağ asitleri sıklıkla antiinflamatuvar ajanlar olarak ifade edilir.

mikrobiyota kompozisyonunda hiçbir değişiklik göstermemiştir (Li vd., 2011). Bu, larvaların bağışık hayvanlardan hızlı bir şekilde atılmasının, mikrobiyotadaki yetersiz değişikliklere bağlı olduğunu gösterebilmektedir. Aşı kaynaklı Th2-polarize bağışıklık değişikliklerinin de koyunlarda bağırsak mikrobiyotasında önemli bir değişikliğe neden olmadığı yönündeki raporlarla uyumlu bulunduğu bildirilmiştir (Cortes vd., 2020). Ancak *O. ostertagi*'nin erişkinlerine karşı bildirilen bir çalışma bulunmamakta bu nedenle de parazitle hiç karşılaşmamış veya bu türe karşı bağışık hayvanlarda akut ve kronik enfeksiyonun farklı etkilerini tanımlamak için daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulduğu da ifade edilmiştir (Williams vd., 2021).

Tüm bu çalışmalar, önemli varyasyonları kapsamakla birlikte, özellikle genç veya duyarlı hayvanlarda helmint enfeksiyonunun bağırsak mikrobiyotası üzerinde önemli bir etkiye sahip olduğunu göstermektedir. Popülasyondaki *Ruminococcus* spp. 'deki azalmalar ve *Prevotella* spp.'deki artışlar gibi, birkaç temel taksonun sürekli olarak etkilendiği görülmektedir. Bu, sindirim dokusundaki parazit istilasını yansıtan besin metabolizmasındaki farklılıklarla birlikte mukozal epitelin tahribatına ve doğuştan gelen ve kazanılmış bağışıklık tepkilerinin modülasyonuna bağlı olarak lokal inflamatuvar tepkilerdeki değişikliklerle ilgili olabileceğini düşündürmektedir. Bu değişiklikler bağırsak mikrobiyotasında oluşan manipülasyonuna bağlı olarak parazit türlerine karşı yeni tedavi seçenekleri ortaya çıkabilmekte ve bu sırada helmint enfeksiyonu varsa konağın bağırsak mikrobiyotası kompozisyonuna manipüle etmeye çalışan diyet bileşenlerine karşı konağın reaksiyon gösterebileceği de ifade edilmektedir (Williams vd., 2021).

Kancalı kurtlardan *Necator americanus* ve *Ancylostoma duodenale*, yetişkin aşamasında omurgalı konaklarının ince bağırsağında yaşayan, kanla beslenen küçük nematodlardır; burada kancalı kurtlar mukozal yüzeye bağlanır ve kılcak damarları yırtmak için dişleri veya kesme plaklarını kullanırlar ve bu da ufakta olsa kronik kanamalara neden olmaktadır (Hotez vd., 2004). *Necator americanus* ve/veya *A. duodenale*'nin neden olduğu doğal enfeksiyonların insan konağının bağırsak mikrobiyotasının bileşimi üzerindeki etkileri çoğunlukla topraktan bulaşan helmintlerin endemik olduğu coğrafi bölgelerdeki bireylerde yapılan çalışmalarla değerlendirilmiştir (Lee vd., 2014; Martin vd., 2018; Rosa vd., 2018). Bu nedenle, bu tür enfeksiyonların genellikle birden fazla parazit türünü kapsadığı göz önüne alındığında, bağırsak mikrobiyal profillerinde gözlemlenen değişiklikleri tek tür kancalı kurt enfeksiyonlarına bağlamak mümkün değildir (Cortes vd., 2019b). Ancak bu durumun daha net anlaşılabilmesi için bağırsak mikrobiyotasında bulunan parazit türünün helmint enfeksiyonlarına karşı konağın göstermiş olduğu bağışıklık reaksiyonuna (baskılamasına) ilişkisi bakımından uygun deneysel

çalışmalar yapılması gerektiği düşüncesi ifade edilmektedir (Cortes vd., 2018). Farelerin kancalı kurdu olan *Nippostrongylus brasiliensis* ile deneysel olarak enfekte edilmiş farelerde yürütülen önemli bir çalışmada, bağırsak florasının helmint kaynaklı immun modülasyondaki rolüne ilişkin çıkarımlar sağlanmıştır. Özellikle, *N. brasiliensis* ile enfekte edilmiş farelerin ileal mikrobiyotası, önemli ölçüde beta⁶ çeşitliliği azalmış olarak tanımlanmış (karakterize edilmiş), artan *Lactobacillaceae* popülasyonlarının yanı sıra, *Turicibacteriaceae* ve *Candidatus arthromitus*'u (ikincisi bölümlenmiş ipliksi bakterilere aittir = SFB) popülasyonu azalmıştır. Özellikle, omurgalı konağın *N. brasiliensis*'e karşı bağışıklık oluşmasına Th2 aracılık etmesine bağlı olarak ince bağırsaktaki SFB popülasyonlarının azaldığı, bu durumda bağırsak mukus yapısında ve antimikrobiyal üretiminde IL-13 kaynaklı değişikliklere yol açtığı, peptitlerin ve proinflamatuvar IL-17 kodlayan transkriptlerin önemli ölçüde azaldığı ifade edilmiştir (Fricke vd., 2015). Enfeksiyonu takiben bağırsak mikrobiyota bileşimindeki değişiklikler, ince bağırsakta yaşayan bir helmint olan *Heligmosomoides polygyrus* ile deneysel olarak enfekte edilmiş farelerde incelenmiştir (Walk vd., 2010; Reynolds vd., 2014; Rausch vd., 2018; Su vd., 2018). Bununla birlikte, yutulan *H. polygyrus* larvaları, kemirgen konakların ince bağırsağının submukozasına nüfuz ettiğinden ve yetişkin solucanlar olarak lümen gelmeden önce iki kez gömlek değiştirdiğinden (Reynolds vd., 2012), *H. polygyrus* enfeksiyonunu takip eden bağırsak mikrobiyota bileşimi, kısmen bu parazitin yetişkin aşamalarının bağırsak lümeninde kolonizasyonu ile ilişkili olabildiği sonucunun çıkarıldığı ifade edilmiştir (Cortes vd., 2019b).

Hem insan hem de hayvan schistosomiasis modellerinde yapılan çalışmalar sonucunda; paraziter enfeksiyonların bağırsak mikrobiyal bileşimi üzerindeki etkisine ve/veya farklı proinflamatuvar bakterilerin hastalığın immünopatolojisindeki potansiyel rolüne dikkat çekmiştir (Jenkins vd., 2018; Schneeberger vd., 2018; Zhao vd., 2019). Ayrıca, schistosomiasis enfeksiyonu bulunan mikrobiyotanın pro-inflamatuvar profili yumurtanın bağırsak duvarındaki göçünden kaynaklandığını düşündürürken (Jenkins vd., 2018; Zhao vd., 2019), hepatik bozuklukların ise bağırsak mikrobiyotası yapısının ve bileşiminin büyük oranda etkilediği ifade edilmiştir (Wahlstrom, 2019). Bu nedenle, yumurtayla ilişkili karaciğer fibrozunun, enfekte olmuş konaklarda gözlenen bağırsak mikrobiyal disbiyozuna potansiyel katkısının göz ardı edilmemesi gerektiği bildirilmiştir (Cortes vd., 2019b).

6 **Beta çeşitliliği;** Çalışma grubu içi ve çalışma grubu arası mikrobiyal tür çeşitliliği arasındaki oranı ifade eder.

Bağırsak florası bileşimindeki değişiklikler, deneysel olarak *Ascaris suum* ile enfekte edilmiş domuzlarda ve bu türe filogenetik olarak benzeyen bir nematod türü olan *Toxocara cati* ile enfekte edilmiş kedilerde, bağırsak florası bileşimindeki değişikliklere bakılarak ifade edilmeye çalışılmıştır (Duarte vd., 2016; Williams vd., 2017). Domuzlarda *A. suum*'un neden olduğu akut enfeksiyonlarda, bağırsak mikrobiyal alfa çeşitliliğinde azalma ile birlikte *Succinivibrio* ve *Turicibacter* popülasyonlarında artış ve *Lactobacillus* popülasyonlarında düşüş olduğu tespit edilmiştir (Williams vd., 2017). Bununla birlikte enfekte domuzların proksimal kolonunda bağırsak mikrobiyotasından türetilen SCFA'ların konsantrasyonunda bir azalma olduğu gözlenmiştir. Bu sonuç, kronik olarak *A. suum* ile enfekte olmuş domuzların dışkısında bahsedilen bileşimlerin popülasyon seviyelerinin arttığını bildiren Zaiss vd., (2015) tarafından elde edilen gözlemleriyle çeliştiği belirtilmiştir. Bunun sebebinin ise enfeksiyonun akut ve kronik (yani enfeksiyondan 14 ve 56 gün sonra) evreleri arasındaki farklılıkla ilişkili olabileceği ifade edilmiştir (Williams vd., 2017).

Erişkin *Toxocara* türleri *Ascaris* türlerine benzer şekilde, son konağın bağırsak mukozasına tutunarak ve larvaları ince bağırsak mukozasını istila ederek somatik göçü takiben bağırsağa yerleşirler (Cortes vd., 2019b). *Toxocara cati* kaynaklı enfeksiyonların, *H. polygyrus* ve *S. mansoni* ile enfekte edilmiş farelerdeki durumu, *T. retortaeformis* ile enfekte edilmiş tavşanlara benzer şekilde olduğu farkedilmiş olup (Reynolds ve ark. 2014, Cattadori ve ark. 2016, Jenkins ve ark. 2018), Lactobacillales takımına ait bağırsak üyelerinin popülasyonlarının yoğun olmasıyla ilişkilendirildiği ifade edilmiştir (Cortes vd., 2019b).

Trematodlarla ilgili çalışmalar incelendiğinde, gıda kaynaklı bir trematod türü olan *Metagonimus yokogawai* ile enfekte olmuş farelerin bağırsağındaki mikrobiyal değişikliklerin incelendiği tek bir çalışma olduğu görülmüştür. Buna göre, enfekte olan fareler olmayanlarla karşılaştırılmış, enfekte farelerin sekal mikrobiyal alfa çeşitliliğinde önemli bir değişiklik tespit edilmemesine karşın beta çeşitliliğinde azalma meydana geldiği ifade edilmiştir (Kim ve ark. 2018). Bu da enfeksiyonun konak bağırsak mikrobiyotası üzerinde 'stabilize edici' bir etki gösterdiği şeklinde yorumlanmıştır (Cortes vd., 2018).

Skoleksinde bulunan dört çekmen aracılığıyla ince bağırsak mukozasına tutunan *Hymenolepis diminuta*'nın konağın bağırsağında büyük bir rahatsızlığa neden olmadığı bildirilmiştir (Levinson, 2016). Bağırsak mikrobiyal bileşimindeki değişiklikler, bu siklofilid sestod türünün deneysel olarak enfekte edilmiş sıçanlarda yürütülen çeşitli çalışmalarda değerlendirilmiştir. Bu çalışmalardan, hem enfeksiyondan etkilenen spesifik bağırsak

mikrobiyal bileşen türler hem de bunun sonucunda oluşan değişiklikler değerlendirilmiş birbirinden farklı önemli sonuçlar ortaya çıktığı ifade edilmiştir (McKenney vd., 2015; Williamson vd., 2016; Wegener Parfrey vd., 2017; Pomajbikova vd., 2018). Bu araştırmaların çoğu, saf sığırlarda *H. diminuta* enfeksiyonunun ardından bağırsak mikrobiyal alfa çeşitliliğinde önemli bir değişiklik olmadığını bildirmiş olmasına rağmen kolitin deneysel indüksiyonunu takiben, *H. diminuta* enfeksiyonunun, enfekte olmamış sığırlara kıyasla bağırsak mikrobiyal alfa çeşitliliğinin hızlı bir şekilde restorasyonu ile ilişkili olduğunu gözlemleyen bir çalışmanın (Pomajbikova vd., 2018) bulunduğu bildirilmiştir. Bu bulgunun sonucuna göre seçilen GI helmintlerinin antiinflatuar özelliklerinin, kısmen de olsa, mikrobiyal alfa çeşitliliğinde bir artışı uyararak 'sağlıklı' bir bağırsak mikrobiyotaya fenotipine doğru bir değişimi teşvik etme yetenekleriyle bağlantılı olabileceği hipotezini desteklediği ifade edilmiştir (Broadhurst vd., 2012; Cantacessi vd., 2014; Giacomini vd., 2015; Giacomini vd., 2016).

Bunlara ek olarak, *H. diminuta* kolonizasyonunun, enterik bakteriyel enfeksiyonlar gibi inflammatuar uyarılara yanıt olarak bağırsak mikrobiyotasının stabilitesini destekleyebileceği öne sürülmüştür (Williamson vd., 2016). *Hymenolepis diminuta* ile enfekte olmuş hayvanlarda kolitin oluşmasının ardından mikrobiyotaya bileşiminde büyük bozulmalar tespit edilmiş; ancak bu çalışmalarda kullanılan deney protokolleri arasındaki önemli farklılıklar göz önüne alındığında (Williamson vd., 2016; Pomajbikova vd., 2018), doğrudan karşılaştırmaların yersiz olduğu hipotezi Pomajbiková vd., (2018) tarafından desteklenmemiştir.

Deneysel olarak *T. suis* ile enfekte edilmiş domuzların kolon mikrobiyotasında *Ruminococcus*, *Succinivibrio* ve *Oscillibacter* popülasyonlarının azalması, Paraprevotellaceae (Li vd., 2012; Wu vd., 2012) ve *Mucispirillum*'un (Li vd., 2012) popülasyonunun artması ile mikrobiyal ortamın yoğunluğu önemli ölçüde değişmiştir. Bu değişiklikler aynı zamanda *T. muris* ile kronik olarak enfekte olmuş farelerde de gözlenmiştir (Holm vd., 2015; Houlden vd., 2015). Bu türün gastrointestinal kanalın mukus tabakasını kolonileştirdiğinden (Robertson vd., 2005; Berry vd., 2012) dolayı enfeksiyon yayılımının artan mukus üretimine bağlı olduğu ifade edilmiştir (Li vd., 2012; Holm vd., 2015). *Trichuris muris* ile enfekte olmuş IL10 sinyal eksikliği olan farelerde *Mucispirillum* popülasyonunda ve müsin salgılayan goblet hücrelerinde azalma olduğunu bildirmiştir (Duque-Correa vd., 2019). Ayrıca, *T. suis* ile enfekte olmuş domuzların bağırsak mikrobiyotasındaki *Campylobacter* fazlalığı, enfekte olmamış kontrol farelerinin mikrobiyotasından önemli ölçüde daha yüksek olduğu, bu da parazit enfeksiyonlarının

domuzların patojenik *Campylobacter* kolonizasyonuna duyarlılığını artırıp artıramayacağı sorusunu gündeme getirdiği ifade edilmektedir (Wu vd., 2012). Daha yüksek miktarda *Campylobacter* türü aynı zamanda atların bağırsak mikrobiyotasında da yapılan çalışmalarla bildirilmiştir (Clark vd., 2018; Peachey vd., 2019). Atların kalın bağırsağında yaşayan nematodların etkisi, yani *Cyathostominae*'nin bağırsak mikrobiyota bileşimi üzerindeki etkisi yakın zamanda kronik olarak enfekte olmuş yetişkin kısraklardan (Peachey vd., 2018) ve akut cyathostominosisli taylardan (Peachey vd., 2019) alınan dışkı örnekleri kullanılarak araştırılmıştır. Cyathostomin larvaları yutulduktan sonra atların kalın bağırsak mukozasını istila eder ve içinde kist yapar ve daha sonra bağırsak lümeninde erişkin erkek ve dişilere doğru gelişmelerini tamamlarlar (Corning, 2009). Bağırsak mikrobiyal zenginliğinin azalması akut hastalıkla ilişkilendirilirken parazitlenmiş genç hayvanlardaki enfeksiyonda, kronik olarak enfekte olmuş yetişkinlerde bağırsak mikrobiyal alfa çeşitliliğinin arttığı ifade edilmiştir (Peachey vd., 2018; Peachey vd., 2019). Bu durum, konak-parazit ikilisi arasında parazit aracılı değişikliklerin bağırsak mikrobiyota bileşiminin, bu helmintlere karşı oluşturulan bağışıklık tepkilerindeki yaşa dayalı değişikliklere göre farklılaştığını göstermediği ifade edilmiştir. Tabii bu durumun daha iyi anlaşılabilmesi için daha kapsamlı testlerin yapılması gerektiği de bildirilmiştir. Başka bir çalışmada, antelmintik tedavinin hem yavrularda hem de yetişkin atlarda cyathostomin tedavi edilmesinin ardından dışkı mikrobiyal alfa çeşitliliğinde hızlı ve geçici bir azalma olduğu ifade edilmiştir (Walshe vd., 2019). Yetişkin ve genç hayvanlarda cyathostomin enfeksiyonu sırasında yoğunluğu değişen mikrobiyal popülasyonların karşılaştırmalı analizleri, bağırsak mikrobiyota bileşimindeki bileşimsel değişikliklerin de enfeksiyonun aşamasıyla bağlantılı olabileceğini düşündürdüren ifadeler kullanılmıştır (Peachey vd., 2018; Peachey vd., 2019). Özellikle kronik enfeksiyonlarda, *Elusimicrobia* ve Deltaproteobakteri popülasyonlarının artması ve *Methanomicrobia*'nın azalmasıyla ilişkilendirildiği bildirilmiştir (Peachey vd., 2018). Bunların aksine akut enfeksiyonlarda her ikisi de *Clostridia* sınıfına ait olan Eubacteriaceae'lerin sayısı artmasına karşı Lachnospiraceae'lerin azalmasıyla bağlantılı olduğu ifade edilmiştir (Peachey vd., 2019). İlginç bir şekilde, *T. muris* enfeksiyonunun kemirgen modellerinde yapılan önceki gözlemlere uygun olarak enfekte bir yaşlı hayvanların bağırsak mikrobiyotasında da *Prevotella* popülasyonunun azaldığı gözlenmiş (Berry vd., 2012), diğer taraftan bu parazitlere karşı doğal direnci olan hayvanlarla karşılaştırıldığında, Strongyle enfeksiyonuna duyarlı atların bağırsak mikrobiyotasında Lachnospiraceae popülasyonunun azaldığı bildirilmiştir (Clark vd., 2018). Özellikle, *Lachnospiraceae*

populasyonlarındaki azalmaların nedeninin, *H. contortus* ile enfekte olmuş keçilerin abomasal iltihaplanmasında kısmen rol almasından kaynaklanabileceğini şeklinde ifade edilmiştir (Li vd., 2016).

2. SONUÇ

İnsan ve hayvanların bağırsaklarında patojenlerin neden olduğu zararlardan koruyarak konakların sağlığını olumlu yönde etkilediğini gördüğümüz probiyotiklerin, güvenlik konusu baştan sona henüz bilimsel olarak incelenmemiştir. Özellikle çiftlik hayvanlarında bulunan helmint türlerine karşı yapılan çalışmalar oldukça sınırlıdır. Probiyotiklerin helmintlerden kaynaklı hastalıklar üzerine yararlı veya zararlı etkisinin tam olarak ispatı için bu konu üzerinde daha çok araştırma yapılmasının gerektiği düşünülmektedir.

KAYNAKLAR

- Abdel-Salam, A.M., Ammar, N., Abdel-Hamid, A.Z. (2008). Effectiveness of probiotic labneh supplemented with garlic or onion oil against *Schistosoma mansoni* in infected mice. *Int J Dairy Sci*, 3(2): 97-104. <https://doi.org/10.1007/s12639-014-0586-4>
- Akdemir, C. (2010). Visceral larva migrans among children in Kütahya (Turkey) and an evaluation of playgrounds for *T. canis* eggs. *Turk J Pediatr*, 52(2): 158-162.
- Alexander, M., Turnbaugh, P.J. (2020). Deconstructing mechanisms of diet-microbiome-immune interactions. *Immunity*, 53(2): 264-276. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2020.07.015>
- Aranzamendi, C., Sofronic-Milosavljevic, L., Pinelli, E. (2013). Helminths: immunoregulation and inflammatory diseases—which side are *Trichinella* spp. and *Toxocara* spp. on? *J Parasitol Res*, 2013: 329438. <https://doi.org/10.1155/2013/329438>
- Arizono, N., Yoshimura, Y., Tohzaka, N., Yamada, M., Tegoshi, T., Onishi, K., Uchikawa, R. (2010). Ascariasis in Japan: is pig-derived *Ascaris* infecting humans? *Jpn J Infect Dis*, 63(6): 447-448. PMID: 21099099
- Avcioglu, H., Burgu, A. (2008). Seasonal prevalence of *Toxocara* ova in soil samples from public parks in Ankara, Turkey. *Vector Borne Zoonotic Dis*, 8(3): 345-350. <https://doi.org/10.1089/vbz.2007.0212>.
- Aydın, M.F. (2020). Presence of *Toxocara* sp. and other zoonotic parasites ova in children's playground in Karaman, Turkey. *Turk Parazitoloj Derg*, 44(1): 17-20. <https://doi.org/10.4274/tpd.galenos.2020.6256>
- Bar, A.K., Phukan, N., Pinheiro, J., Simoes-Barbosa, A. (2015). The interplay of host microbiota and parasitic protozoans at mucosal interfaces: implications for the outcomes of infections and diseases. *PLoS Negl Trop Dis*, 9(12): e0004176. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0004176>
- Basualdo, J., Sparo, M., Chiodo, P., Ciarmela, M., Minvielle, M. (2007). Oral treatment with a potential probiotic (*Enterococcus faecalis* CECT 7121) appears to reduce the parasite burden of mice infected with *Toxocara canis*. *Ann Trop Med Parasitol*, 101(6): 559-562. <https://doi.org/10.1179/136485907X193824>
- Bendall, R.P., Barlow, M., Betson, M., Stothard, J.R., Nejsum, P. (2011). Zoonotic ascariasis, United Kingdom. *Emerg Infect Dis*, 17(10): 1964-1966. <https://doi.org/10.3201/eid1710.101826>
- Benzel, F., Erdur, H., Kohler, S., Frentsch, M., Thiel, A., Harms, L., Wandinger, K.P., Rosche, B. (2012). Immune monitoring of *Trichuris suis* egg therapy in multiple sclerosis patients. *J Helminthol*, 86(3): 339-347. <https://doi.org/10.1017/S0022149X11000460>

- Berrilli, F., Di Cave, D., Cavallero, S., D'Amelio, S. (2012). Interactions between parasites and microbial communities in the human gut. *Front Cell Infect Microbiol*, 2: Article 141. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2012.00141>
- Berry, D., Schwab, C., Milinovich, G., Reichert, J., Ben Mahfoudh, K., Decker, T., Engel, M., Hai, B., Hainzl, E., Heider, S., Kenner, L., Müller, M., Rauch, I., Strobl, B., Wagner, M., Schleper, C., Urich, T., Loy, A. (2012). Phylotype-level 16S rRNA analysis reveals new bacterial indicators of health state in acute murine colitis. *ISME J*. 6: 2091-2106. <https://doi.org/10.1038/ismej.2012.39>
- Bethony, J., Brooker, S., Albonico, M., Geiger, S. M., Loukas, A., Diemert, D., Hotez, P. J. (2006). Soil-transmitted helminth infections: ascariasis, trichuriasis, and hookworm. *The Lancet*, 367(9521): 1521-1532. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(06\)68653-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(06)68653-4)
- Blander, J.M., Longman, R.S., Iliiev, I.D., Sonnenberg, G.F., Artis, D. (2017). Regulation of inflammation by microbiota interactions with the host. *Nat Immunol*, 18: 851-860. <https://doi.org/10.1038/ni.3780>
- Bozkurt, Ö., Yıldırım, A., İnci, A., Çiloğlu, A., Bişkin, Z., Düzü, Ö. (2012). Kayseri ili parklarında bulunan oyun alanlarının askarit türleri ile kontaminasyonunun parazitolojik ve moleküler yöntemlerle araştırılması. *Kafkas Univ Vet Fak Derg*, 18 (Suppl-A): A175-A180. <https://doi.org/10.9775/kvfd.2012.6104>
- Brestoff, J.R., Artis, D. (2013). Commensal bacteria at the interface of host metabolism and the immune system. *Nat Immunol*, 14(7): 676-684. <https://doi.org/10.1038/ni.2640>
- Broadhurst, M.J., Ardeshtir, A., Kanwar, B., Mirpuri, J., Gundra, U.M., Leung, J.M., Wiens, K.E., Vujkovic-Cvijin, I., Kim, C.C., Yarovinsky, F., Lercche, N.W., McCune, J.M., Loke, P. (2012). Therapeutic helminth infection of macaques with idiopathic chronic diarrhea alters the inflammatory signature and mucosal microbiota of the colon. *PLOS Pathog*, 8(11): e1003000. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1003000>
- Bron, P.A., Kleerebezem, M., Brummer, R.J., Cani, P.D., Mercenier, A., MacDonald, T.T., Garcia-Rodenas, C.L., Wells, J.M. (2017). Can probiotics modulate human disease by impacting intestinal barrier function?. *Br J Nutr*, 117(1): 93-107. <https://doi.org/10.1017/S0007114516004037>
- Bruschi F, Chiumiento, L. (2011). *Trichinella* inflammatory myopathy: host or parasite strategy? *Parasites Vectors*, 4 (1): Article no 42. <https://doi.org/10.1186/1756-3305-4-42>
- Butel, M. J. (2014). Probiotics, gut microbiota and health. *Med Mal Infect*, 44(1): 1-8. <https://doi.org/10.1016/j.medmal.2013.10.002>
- Cantacessi, C., Giacomin, P., Croese, J., Zakrzewski, M., Sotillo, J., McCann, L., Nolan, M.J., Mitreva, M., Krause, L., Loukas, A. (2014). Impact of

- experimental hookworm infection on the human gut microbiota. *J Infect Dis*, 210(9): 1431-1434. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiu256>
- Cattadori, I.M., Sebastian, A., Hao, H., Katani, R., Albert, I., Eilertson, K.E., Mitchell, S. (2016). Impact of helminth infections and nutritional constraints on the small intestine microbiota. *PLoS One*, 11(7): e0159770. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0159770>
- CDC, "Parasites-Hookworm," <http://www.cdc.gov/parasites/hookworm/index.html> Ekim, 2023.
- CDC, "Trichuriasis (also known as Whipworm Infection)," <https://www.cdc.gov/parasites/whipworm/> retrieved on Ekim 2023.
- Charlier, J., Höglund, J., Morgan, E.R., Geldhof, P., Vercruyse, J., Claerebout, E. (2020). Biology and Epidemiology of Gastrointestinal Nematodes in Cattle. *Vet Clinics North America*, 36(1): 1-15.
- Charlier, J., Thamsborg, S.M., Bartley, D.J., Skuce, P.J., Kenyon, F., Geurden, T., Hoste, H., Williams, A.R., Sotiraki, S., Höglund, J., Chartier, C., Geldhof, P., van Dijk, J., Rinaldi, L., Morgan, E. R., von Samson-Himmelstjerna, G., Vercruyse, J., Claerebout, E. (2018). Mind the gaps in research on the control of gastrointestinal nematodes of farmed ruminants and pigs. *Transboundary Emerg Dis*, 65(S1): 217-234. <https://doi.org/10.1111/tbed.12707>
- Chiodo, P.G., Sparo, M.D., Pezzani, B.C., Minvielle, M.C., Basualdo, J.A. (2010). In vitro and in vivo effects of *Enterococcus faecalis* CECT7121 on *Toxocara canis*. *Mem Inst Oswaldo Cruz*, 105(5): 615-620. <https://doi.org/10.1590/s0074-02762010000500003>
- Clark, A., Salle, G., Ballan, V., Reigner, F., Meynadier, A., Cortet, J., Koch, C., Riou, M., Blanchard, A., Mach, N. (2018). Strongyle infection and gut microbiota: profiling of resistant and susceptible horses over a grazing season. *Front Physiol*, 9: Article 272. <https://doi.org/10.3389/fphys.2018.00272>
- Coêlho, M.D.G., Coêlho, F.A.D.S., Mancilha, I.M.D. (2013). Probiotic therapy: a promising strategy for the control of canine hookworm. *J Parasitol Res*, 2013: Article ID 430413. <https://doi.org/10.1155/2013/430413>
- Collins, N., Belkaid, Y. (2022). Control of immunity via nutritional interventions. *Immunity*, 55: 210-223. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2022.01.004>
- Corning, S. (2009). Equine cyathostomins: a review of biology, clinical significance and therapy. *Parasit Vectors*, 2 (Suppl 2): S1. <https://doi.org/10.1186/1756-3305-2-S2-S1>
- Cortes, A., Peachey, L.E., Scotti, R., Jenkis, T.P., Cantacessi, C. (2019a). Helminths and microbes within the vertebrate gut – not all studies are created equal. *Parasitology*, 146(11): 1371-1378. <https://doi.org/10.1017/S003118201900088X>

- Cortes, A., Peachey, L.E., Scotti, R., Jenkis, T.P., Cantacessi, C. (2019b). Helminth microbiota cross-talk-a journey through the vertebrate digestive system. *Mol Biochem Parasitol*, 233:111222. <https://doi.org/10.1016/j.molbiopara.2019.111222>
- Cortes, A., Toledo, R., Cantacessi, C. (2018). Classic models for new perspectives: delving into helminth-microbiota-immune system interactions. *Trends Parasitol*, 34(8):640–654. <https://doi.org/10.1016/j.pt.2018.05.009>
- Cortes, A., Wills, J., Su, X., Hewitt, R.E., Robertson, J., Scotti, R., Price, D.R.G., Bartley, Y., McNeilly, T.N., Krause, L., Powell, J.J., Nisbet, A.J., Cantacessi C. (2020). Infection with the sheep gastrointestinal nematode *Teladorsagia circumcincta* increases luminal pathobionts. *Microbiome*, 8(1): 60. <https://doi.org/10.1186/s40168-020-00818-9>
- de Avila, L.F.D.C., De Leon, P.M.M., De Moura, M.Q., Berne, M.E.A., Scaini, C.J., Leivas Leite, F.P. (2016). Modulation of IL-12 and IFN γ by probiotic supplementation promotes protection against *Toxocara canis* infection in mice. *Parasit Immunol*, 38(5): 326-330. <https://doi.org/10.1111/pim.12314>
- de Avila, L.F.D.C., Telmo, P.D.L., Martins, L.H.R., Glaeser, T.A., Conceição, F.R., Leite, F.P. L., Scaini, C.J. (2013). Protective effect of the probiotic *Saccharomyces boulardii* in *Toxocara canis* infection is not due to direct action on the larvae. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo*, 55(5): 363-365. <https://doi.org/10.1590/S0036-46652013000500012>
- De Fatima Macedo Santos, J., Vasconcelos, J., De Souza, J.R., De Medeiros Coutinho, E., Montenegro, S.M.L., Azevedo Ximemes, E. (2004). The effect of *Zymomonas mobilis* culture on experimental *Schistosoma mansoni* infection. *Rev Soc Bras Med Trop*, 37(6): 502-504. <https://doi.org/10.1590/s0037-86822004000600015>
- Dea-Ayuela, M.A., Rama-Iñiguez, S., Bolás-Fernandez, F. (2008). Enhanced susceptibility to *Trichuris muris* infection of B10Br mice treated with the probiotic *Lactobacillus casei*. *Int Immunopharmacol*, 8(1): 28-35. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2007.10.003>
- Del Coco, V.F., Sparo, M.D., Sidoti, A., Santín, M., Basualdo, J.A., Córdoba, M.A. (2016). Effects of *Enterococcus faecalis* CECT 7121 on *Cryptosporidium parvum* infection in mice. *Parasitol Res*, 115(8): 3239–3244. <https://doi.org/10.1007/s00436-016-5087-1>
- Despommier, D. (2003). Toxocariasis: clinical aspects, epidemiology, medical ecology, and molecular aspects. *Clin Microbiol Rev*, 16(2): 265-272. <https://doi.org/10.1128/CMR.16.2.265-272.2003>
- Dillon, S.M., Lee, E.J., Kotter, C.V., Austin, G.L., Gianella, S., Siewe, B., Smith, D.M., Landay, A.L., McManus, M.C., Robertson, C.E., Frank, D.N., McCarter, M.D., Wilson, C.C. (2016). Gut dendritic cell activation links an altered colonic microbiome to mucosal and systemic T-cell

- activation in untreated HIV-1 infection. *Mucosal Immunol*, 9(1): 24-37. <https://doi.org/10.1038/mi.2015.33>
- Duarte, A.M., Jenkins, T.P., Latrofa, M.S., Giannelli, A., Papadopoulos, E., de Carvalho, L.M., Nolan, M.J., Otranto, D., Cantacessi, C. (2016). Helminth infections and gut microbiota - a feline perspective. *Parasit Vectors*, 9(1): 625. <https://doi.org/10.1186/s13071-016-1908-4>
- Duque-Correa, M.A., Karp, N.A., McCarthy, C., Forman, S., Goulding, D., Sankaranarayanan, G., Jenkins T.P., Reid A.J., Cambridge E.L., Reviriego C.B.; Sanger Mouse Genetics Project; 3i consortium; Müller W., Cantacessi C., Dougan G., Richard K Grensis R.K., Berriman, M. (2019). Exclusive dependence of IL-10R α signalling on intestinal microbiota homeostasis and control of whipworm infection. *PLoS Pathog*, 15(1): e1007265. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1007265>
- Dvornoznakova, E., Buckova, B., Hurnikova, Z., Revajova, V., Laukova, A. (2016). Effect of probiotic bacteria on phagocytosis and respiratory burst activity of blood polymorphonuclear leukocytes (PMNL) in mice infected with *Trichinella spiralis*. *Vet Parasitol*, 231: 69-76. <https://doi.org/10.1016/j.vetpar.2016.07.004>
- El Temsahy, M.M., Ibrahim, I.R., Mossallam, S.F., Mahrous, H., Bary, A.A., Salam, S.A.A. (2015). Evaluation of newly isolated probiotics in the protection against experimental intestinal trichinellosis. *Vet Parasitol*, 214 (3-4): 303-314. <https://doi.org/10.1016/j.vetpar.2015.08.029>
- Elinav, E., Strowig, T., Kau, A.L., Henao-Mejia, J., Thaiss, C.A., Booth, C.J., Peaper, D.R., Bertin, J., Eisenbarth, S.C., Gordon, J.I., Flavell, R.A. (2011). NLRP6 inflammasome regulates colonic microbial ecology and risk for colitis. *Cell*, 145(5): 745-757. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2011.04.022>
- Else, K.J., Keiser, J., Holland, C.V., Grensis, R.K., Sattelle D.B., Fujiwara R.T, Bueno, L.L., Asaolu S.O., Sowemimo O.A., Cooper, P.J. (2020). Whipworm and roundworm infections. *Nat Rev Dis Primers*, 6(1): 44. <https://doi.org/10.1038/s41572-020-0171-3>
- Erol, U., Altay, K., Şahin, Ö.F, Urhan, O.F (2021). Investigation of zoonotic helminths in children's playgrounds in Sivas province. *Etlik Vet Mikrobiyol Derg*, 32(2): 124-129. <https://doi.org/10.35864/evmd.999894>
- Fan, C., Lan, H., Hung, C., Chung, W., Liao, C. (2004). Sero-epidemiology of *Toxocara canis* infection among mountain aboriginal adults in Taiwan. *Am J Trop Med Hyg*, 71(2): 216-221. PMID: 15306714
- Finkelstein, J.L., Schleinitz, M.D., Carabin, H., McGarvey, S.T. (2008). Decision-model estimation of the age-specific disability weight for schistosomiasis japonica: a systematic review of the literature. *PLoS Negl Trop Dis*, 2(3): e158. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0000158>

- Flay, K.J., Hill, F.I., Muguiro, D.H. (2022). A review: *Haemonchus contortus* infection in pasture-based sheep production systems, with a focus on the pathogenesis of anaemia and changes in haematological parameters. *Animals*, 12(10): 1238. <https://doi.org/10.3390/ani12101238>
- Fox, N.J., Smith, L.A., Houdijk, J.G.M., Athanasiadou, S., Hutchings, M.R. (2018). Ubiquitous parasites drive a 33% increase in methane yield from livestock. *Int J Parasitol*, 48(13): 1017-1021. <https://doi.org/10.1016/j.ijpara.2018.06.001>
- Franz, C.M., Huch, M., Abriouel, H., Holzapfel, W., Gálvez, A. (2011). Enterococci as probiotics and their implications in food safety. *Int J Food Microbiol*, 151(2): 125-140. <https://doi.org/10.1016/j.ijfoodmicro.2011.08.014>
- Fricke, W.F., Song, Y., Wang, A.J., Smith, A., Grinchuk, V., Mongodin, E., Pei, C., Ma, B., Lu, N., Urban, J.F., Jr, Shea-Donohue, T., Zhao, A. (2015). Type 2 immunity-dependent reduction of segmented filamentous bacteria in mice infected with the helminthic parasite *Nippostrongylus brasiliensis*. *Microbiome*, 3: 40. <https://doi.org/10.1186/s40168-015-0103-8>
- Gerwert, S., Failing, K., Bauer, C. (2002). Prevalence of levamisole and benzimidazole resistance in *Oesophagostomum* populations of pig-breeding farms in North Rhine-Westphalia, Germany. *Parasitol Res*, 88(1): 63-68. <https://doi.org/10.1007/s004360100507>
- Ghanem, K.Z., Abdel-Salam, A.M., Magharby, A.S. (2005). Immunoprophylactic effect of probiotic yoghurt feeding on *Schistosoma mansoni*-infected mice. *Pol J Food Nutr Sci*, 55(2): 123-126.
- Giacomin, P., Zakrzewski, M., Croese, J., Su, X., Sotillo, J., McCann, L., Navarro, S., Mitreva, M., Krause, L., Loukas, A., Cantacessi, C. (2015). Experimental hookworm infection and escalating gluten challenges are associated with increased microbial richness in celiac subjects. *Sci Rep*, 5: 13797. <https://doi.org/10.1038/srep13797>
- Giacomin, P., Zakrzewski, M., Jenkins, T. P., Su, X., Al-Hallaf, R., Croese, J., de Vries, S., Grant, A., Mitreva, M., Loukas, A., Krause, L., Cantacessi, C. (2016). Changes in duodenal tissue-associated microbiota following hookworm infection and consecutive gluten challenges in humans with coeliac disease. *Sci Rep*, 6(1): 36797. <https://doi.org/10.1038/srep36797>
- Gordon, C., Kurscheid, J., Jones, M., Gray, D., McManus, D. (2017). Soil-transmitted helminths in Tropical Australia and Asia. *Trop Med Infect Dis*, 2(4): 56. <https://doi.org/10.3390/tropicalmed2040056>
- Gottstein, B., Pozio, E., Nockler, K. (2009). Epidemiology, diagnosis, treatment, and control of trichinellosis. *Clin Microbiol Rev*, 22(1): 127-145. <https://doi.org/10.1128/CMR.00026-08>
- Hartinger, T., Gresner, N., Südekum, K.H. (2018). Does intra-ruminal nitrogen recycling waste valuable resources? A review of major players and their

- manipulation. *J. Anim. Sci. Biotechnol*, 9: 33. <https://doi.org/10.1186/s40104-018-0249-x>
- Haugegaard, J. (2010). Prevalence of nematodes in Danish industrialized sow farms with loose housed sows in dynamic groups. *Vet Parasitol*, 168(1-2): 156-159. <https://doi.org/10.1016/j.vetpar.2009.10.009>
- Heimesaat, M.M., Bereswill, S., Fischer, A., Fuchs, D., Struck, D., Niebergall, J., Jahn, H.K., Dunay, I.R., Moter, A., Gescher, D.M., Schumann, R.R., Göbel, U.B., Liesenfeld, O. (2006). Gram-negative bacteria aggravate murine small intestinal Th1-type immunopathology following oral infection with *Toxoplasma gondii*. *J Immunol*, 177(12): 8785-8795. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.177.12.8785>
- Helmbj, H. (2015). Human helminth therapy to treat inflammatory disorders-where do we stand? *BMC Immunology*, 16: 12. <https://doi.org/10.1186/s12865-015-0074-3>
- Hill, C., Guarner, F., Reid, G., Gibson, G.R., Merenstein, D.J., Pot, B., Morelli, L., Canani, R.B., Flint, H.J., Salminen, S., Calder, P.C., Sanders, M.E. (2014). Expert consensus document: the international scientific association for probiotics and prebiotics consensus statement on the scope and appropriate use of the term probiotic. *Nat Rev Dis Primers*, 11(8): 506-514. <https://doi.org/10.1038/nrgastro.2014.66>
- Hoeningl, M., Seeber, K., Valentin, T., Zollner-Schwetz, I., Krause, R. (2012). Pulmonary ascariasis in patients from wealthy countries: shift in epidemiology? *Int J Infect Dis*, 16(12): e888. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2012.05.1028>
- Holm, J. B., Sorobetea, D., Kiilerich, P., Ramayo-Caldas, Y., Estellé, J., Ma, T., Svensson-Frej, M. (2015). Chronic *Trichuris muris* infection decreases diversity of the intestinal microbiota and concomitantly increases the abundance of Lactobacilli. *PloS one*, 10(5): e0125495. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0125495>
- Hotez, P.J., Alvarado, M., Basáñez, M.G., Bolliger, I., Bourne, R., Boussinesq, M., Brooker, S.J., Brown, A.S., Buckle, G., Budke, C.M., Carabin, H., Coffeng, L.E., Fèvre, E.M., Fürst, T., Halasa, Y.A., Jasrasaria, R., Johns, N.E., Keiser, J., King, C.H., Lozano, R., Naghavi, M. (2014). The global burden of disease study 2010: interpretation and implications for the neglected tropical diseases. *PLoS Negl Trop Dis*, 8(7): e2865. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0002865>
- Hotez, P.J., Brooker, S., Bethony, J.M., Bottazzi, M.E., Loukas, A., Xiao, S. (2004). Hookworm infection. *N Engl J Med*, 351(8): 799-807. <https://doi.org/10.1056/NEJMra032492>
- Hotez, P.J., Fenwick, A. (2009). Schistosomiasis in Africa: an emerging tragedy in our new global health decade. *PLoS Negl Trop Dis*, 3(9), e485.

- Houlden, A., Hayes, K.S., Bancroft, J.J., Worthington, P., Wang, R.K., Grencis, Roberts SI. (2015). Chronic *Trichuris muris* infection in C57BL/6 mice causes significant changes in host microbiota and metabolome: effects reversed by pathogen clearance. *PLoS One*, 10 (5): e0125945. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0125945>
- Inobaya, M.T., Olveda, R.M., Chau, T.N., Olveda, D.U., Ross, A.G. (2014). Prevention and control of schistosomiasis: a current perspective. *Res Rep Trop Med*, 5: 65-75. <https://doi.org/10.2147/RRTM.S44274>
- Inpankaew, T., Schär, F., Dalsgaard, A., Khieu, V., Chimnoi, W., Chhoun, C., Sok, D., Marti, H., Muth, S., Odermatt, P., Traub, R.J. (2014). High prevalence of *Ancylostoma ceylanicum* hookworm infections in humans, Cambodia, 2012. *Emerg Infect Dis*, 20(6): 976–982. <https://doi.org/10.3201/eid2006.131770>
- Jang S, Lakshman S, Beshah E, Xie Y, Molokin A, Vinyard BT, Urban JE, Davis CD, Solano-Aguilar GI. (2017). Flavanol-Rich Cocoa Powder Interacts with *Lactobacillus rhamnosus* LGG to Alter the Antibody Response to Infection with the Parasitic Nematode *Ascaris suum*. *Nutrients*, 9(10): 1113. <https://doi.org/10.3390/nu9101113>
- Jenkins, T.P., Peachey, L.E., Ajami, N.J., MacDonald, A.S., Hsieh, M.H., Brindley, P.J., Cantacessi, C., Rinaldi, G. (2018). *Schistosoma mansoni* infection is associated with quantitative and qualitative modifications of the mammalian intestinal microbiota. *Sci Rep*, 8(1): 12072. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-30412-x>
- Johnson-Henry, K.C., Nadjafi, M., Avitzur, Y., Mitchell, D.J., Ngan, B.Y., Galindo-Mata, E., Jones, N.L., Sherman, P. M. (2005). Amelioration of the effects of *Citrobacter rodentium* infection in mice by pretreatment with probiotics. *J Infect Dis*, 191(12): 2106-2117. <https://doi.org/10.1086/430318>
- Kandasamy, S., Vlasova, A.N., Fischer, D., Kumar, A., Chattha, K.S., Rauf, A., Shao, L., Langel, S.N., Rajashekara, G. Saif, L.J. (2016). Differential effects of *Escherichia coli* Nissle and *Lactobacillus rhamnosus* strain GG on human rotavirus binding, infection, and B cell immunity. *J Immunol*, 196(4): 1780-1789. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1501705>
- Kassai, T. (1999). *Veterinary Helminthology*. In, Butterworth-Heinemann, Linacre House, Jordon Hill, (pp. 103-108), Oxford.
- Khan, R., Fallon, P.G. (2013). Helminth therapies: Translating the unknown unknowns to known knowns. *Int J Parasitol*, 43(3-4): 293–299. <https://doi.org/10.1016/j.ijpara.2012.12.002>
- Kim, J.Y., Kim, E.M., Yi, M.H., Lee, J., Lee, S., Hwang, Y., Yong, D., Sohn, W.M., Yong, T.S. (2018). Intestinal fluke *Metagonimus yokogawai* infection increases probiotic *Lactobacillus* in mouse cecum. *Exp Parasitol*, 193: 45-50. <https://doi.org/10.1016/j.exppara.2018.08.002>

- Kleine, A., Springer, A., Strube, C. (2017). Seasonal variation in the prevalence of *Toxocara* eggs on children's playgrounds in the city of Hannover, Germany. *Parasites Vectors*, 10(1): 248. <https://doi.org/10.1186/s13071-017-2193-6>
- Lee, S.C., Tang, M.S., Lim, Y.A., Choy, S.H., Kurtz, Z.D., Cox, L.M., Gundra, U.M., Cho, I., Bonneau, R., Blaser, M.J., Chua, K.H., Loke, P. (2014). Helminth colonization is associated with increased diversity of the gut microbiota. *PLoS Negl. Trop. Dis*, 8(5): e2880. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0002880>
- Levinson, W. (2016). Review of Medical Microbiology and Immunology, 14th ed., McGrawHill Education.
- Li, R.W., Li, W., Sun, J., Yu, P., Baldwin, R.L., Urban, J.F. (2016). The effect of helminth infection on the microbial composition and structure of the caprine abomasal microbiome. *Sci Rep*, 6: 20606. <https://doi.org/10.1038/srep20606>
- Li, R.W., Wu, S., Li, W., Huang, Y., Gasbarre, L.C. (2011). Metagenome plasticity of the bovine abomasal microbiota in immune animals in response to *Ostertagia ostertagi* infection. *PloS ONE*, 6(9): e24417. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0024417>
- Li, R.W., Wu, S., Li, W., Navarro, K., Couch, R.D., Hill, D., Urban, J. F., Jr (2012). Alterations in the porcine colon microbiota induced by the gastrointestinal nematode *Trichuris suis*. *Infect Immun*, 80(6): 2150–2157. <https://doi.org/10.1128/IAI.00141-12>
- Lucke, K., Miehke, S., Jacobs, E., Schuppler, M. (2006). Prevalence of Bacteroides and *Prevotella spp.* in ulcerative colitis. *J Med Microbiol*, 55 (Pt 5): 617–624. <https://doi.org/10.1099/jmm.0.46198-0>
- Macrelli, M., Williamson, S., Mitchell, S., Pearson, R., Andrews, L., Morrison, A.A., Nevel, M., Smith, R., Bartley, D.J. (2019). First detection of ivermectin resistance in *Oesophagostomum dentatum* in pigs. *Vet Parasitol*, 270: 1-6. <https://doi.org/10.1016/j.vetpar.2019.05.002>
- Maeda, Y., Kurakawa, T., Umemoto, E., Motooka, D., Ito, Y., Gotoh, K., Hirota, K., Matsushita, M., Furuta, Y., Narazaki, M., Sakaguchi, N., Kayama, H., Nakamura, S., Iida, T., Sasaki, Y., Kumanogoh, A., Sakaguchi, S., Takeda, K. (2016). Dysbiosis contributes to arthritis development via activation of autoreactive T cells in the intestine. *Arthritis Rheumatol*, 68(11): 2646–2661. <https://doi.org/10.1002/art.39783>
- Maizels R.M. (2013). *Toxocara canis*: molecular basis of immune recognition and evasion. *Vet Parasitol*, 193(4): 365–374. <https://doi.org/10.1016/j.vetpar.2012.12.032>
- Martin, I., Djuardi, Y., Sartono, E., Rosa, B.A., Supali, T., Mitreva, M., Houwing-Duistermaat J.J., Yazdanbakhsh, M. (2018). Dynamic changes

- in human-gut microbiome in relation to a placebo-controlled anthelmintic trial in Indonesia. *PLoS Negl Trop Dis*, 12(8): e0006620. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0006620>
- Martinez-Gomez, F., Fuentes-Castro, B.E., Bautista-Garfias, C.R. (2011). The intraperitoneal inoculation of *Lactobacillus casei* in mice induces total protection against *Trichinella spiralis* infection at low challenge doses. *Parasitol Res*, 109(6): 1609-1617. <https://doi.org/10.1007/s00436-011-2432-2>
- Martinez-Gomez, F., Santiago-Rosales, R., Bautista-Garfias, R.C. (2009). Effect of *Lactobacillus casei* shirota strain oral administration in CDI mice on the establishment of *Trichinella spiralis* adult worms and on IgA anti-*T. spiralis* production. *Vet Parasitol*, 162(1-2): 171-175. <https://doi.org/10.1016/j.vetpar.2009.02.010>
- Matsui, H., Ogata, K., Tajima, K., Nakamura, M., Nagamine, T., Aminov, R.I., Benno, Y. (2000). Phenotypic characterization of polysaccharidases produced by four Prevotella type strains. *Curr Microbiol*, 41(1): 45-49. <https://doi.org/10.1007/s002840010089>
- McClemens, J., Kim, J.J., Wang, H., Mao, Y.K., Collins, M., Kunze, W., Bienenstock, J., Forsythe, P., Khan, W.I. (2013). *Lactobacillus rhamnosus* ingestion promotes innate host defense in an enteric parasitic infection. *Clin Vaccine Immunol*, 20(6): 818-826. <https://doi.org/10.1128/CVI.00047-13>
- McKenney, E.A., Williamson, L., Yoder, A.D., Rawls, J.E., Bilbo, S.D., Parker, W. (2015). Alteration of the rat cecal microbiome during colonization with the helminth *Hymenolepis diminuta*. *Gut Microbes*, 6(3):182-193. <https://doi.org/10.1080/19490976.2015.1047128>
- Mohamed, A.H., Osman, G.Y., Zowail, M.E.M., El-Esawy, H.M.I. (2016). Effect of *Lactobacillus sporogenes* (probiotic) on certain parasitological and molecular aspects in *Schistosoma mansoni* infected mice. *J Parasit Dis*, 40(3): 823-832. <https://doi.org/10.1007/s12639-014-0586-4>
- Moran, J. (2005). How the rumen works. In tropical dairy farming: feeding management for small holder dairy farmers in the humid tropics, in: J. Moran (Ed.), Landlinks, pp. 42-49.
- Morgan, E.R., Aziz, N.A.A., Blanchard, A., Charlier, J., Charvet, C., Clerebout, E., Geldhof, P., Greer, A.W., Hertzberg, H., Hodgkinson, J., Höglund, J., Hoste, H., Kaplan, R.M., Martínez-Valladares, S. Mitchell, H.W. Ploeger, L. Rinaldi, G. von Samson-Himmelstjerna, S. Sotiraki, M., Schnyder, M., Skuce, P., Bartley, D., Kenyon, F., Thamsborg, S.M., Vineer, H.R., de Waal, A T., Williams, R., van Wyk, J.A., Vercruysse J. (2019). 100 questions in livestock helminthology research. *Trends Parasitol*, 35(1): 52-71. <https://doi.org/10.1016/j.pt.2018.10.006>
- Murphy, M.D., Spickler, A.R. (2013). Zoonotic hookworms, November 2013, [http://www.cfsph.iastate.edu/Factsheets/pdfs/hookworms .pdf](http://www.cfsph.iastate.edu/Factsheets/pdfs/hookworms.pdf).

- Myhill, L.J., Williams, A.R. (2023). Diet-microbiota crosstalk and immunity to helminth infection, *Parasite Immunol*, 45(4): e12965. <https://doi.org/10.1111/pim.12965>
- Nejsum, P., Parker, E.D., Jr, Frydenberg, J., Roepstorff, A., Boes, J., Haque, R., Astrup, I., Prag, J., Skov Sørensen, U.B. (2005). Ascariasis is a zoonosis in Denmark. *J Clin Microbiol*, 43(3): 1142-1148. <https://doi.org/10.1128/JCM.43.3.1142-1148.2005>
- Nicholls, C.D., Hayes, P.R., Lee, D.L. (1987). Physiological and microbiological changes in the abomasum of sheep infected with large doses of *Haemonchus contortus*. *J Comp Pathol* 97(3): 299-308. [https://doi.org/10.1016/0021-9975\(87\)90094-6](https://doi.org/10.1016/0021-9975(87)90094-6)
- Oliveira-Sequeira, T.C., David, É.B., Ribeiro, C., Guimarães, S., Masseno, A.P., Katagiri, S., Sequeira, J.L. (2014). Effect of *Bifidobacterium animalis* on mice infected with *Strongyloides venezuelensis*. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo*, 56(2): 105-109. <https://doi.org/10.1590/S0036-46652014000200003>
- Ortega-Pierres, G., Vaquero-Vera, A., Fonseca-Lin˜an, R., Bermudez-Cruz, R.M., Arguello-García, R. (2015). Induction of protection in murine experimental models against *Trichinella spiralis*: an up-to-date review. *J Helminthol*, 89(5): 526-539. <https://doi.org/10.1017/S0022149X15000140>
- Overgaauw, P.A.M., van Knapen, F. (2013). Veterinary and public health aspects of *Toxocara spp.* *Vet Parasitol*, 193(4): 398-403. <https://doi.org/10.1016/j.vetpar.2012.12.035>
- Pan American Health Organization (PAHO), (2003). Zoonoses and communicable diseases common to man and animals,” in Parasitoses, p. 580, Scientific and Technical Publication, 3rd edition.
- Peachey, L.E., Castro, C., Molena, R.A., Jenkins, T.P., Griffin, J.L., Cantacessi, C. (2019). Dysbiosis associated with acute helminth infections in herbivorous youngstock – observations and implications. *Sci Rep*, 9(1): 11121. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-47204-6>
- Peachey, L.E., Molena, R.A., Jenkins, T.P., Di Cesare, A., Traversa, D., Hodgkinson, J.E., Cantacessi, C. (2018). The relationships between faecal egg counts and gut microbial composition in UK thoroughbreds infected by cyathostomins. *Int J Parasitol*, 48(6): 403-412. <https://doi.org/10.1016/j.ijpara.2017.11.003>
- Pecinali, N.R., Gomes, R.N., Amendoeira, F.C., Bastos, A.C.P., Martins, M.J., Pegado, C.S., Bastos, M.P.O., Bozza, P.T., Castro-Faria-Neto, H. C. (2005). Influence of murine *Toxocara canis* infection on plasma and bronchoalveolar lavage fluid eosinophil numbers and its correlation with cytokine levels. *Vet Parasitol*, 134(1-2): 121-130. <https://doi.org/10.1016/j.vetpar.2005.06.022>

- Peng, W., Yuan, K., Hu, M., Gasser, R.B. (2007). Recent insights into the epidemiology and genetics of ascaris in china using molecular tools. *Parasitol*, 134(3): 325-330. <https://doi.org/10.1017/S0031182006001521>
- Pomajbikova, K. J., Jirku, M., Leva, J., Sobotkova, K., Morien, E., Parfrey, L.W. (2018). The benign helminth *Hymenolepis diminuta* ameliorates chemically induced colitis in a rat model system. *Parasitol*, 145(10): 1324-1335. <https://doi.org/10.1017/S0031182018000896>
- Pozio, E., Murrell, D. K. (2006). Systematics and epidemiology of *Trichinella*. *Adv Parasitol*, 63: 367-439. [https://doi.org/10.1016/S0065-308X\(06\)63005-4](https://doi.org/10.1016/S0065-308X(06)63005-4)
- Pozio, E., Zarlenga, D.S. (2005). Recent advances on the taxonomy, systematics and epidemiology of *Trichinella*. *Int J Parasitol*, 35(11-12): 1191-1204. <https://doi.org/10.1016/j.ijpara.2005.07.012>
- Pullan, R.L., Smith, J.L., Jasrasaria, R., Brooker, S.J. (2014). Global numbers of infection and disease burden of soil transmitted helminth infections in 2010. *Parasites Vectors*, 7: 37. <https://doi.org/10.1186/1756-3305-7-37>
- Purewal, A., Fox, M.T., Shivalkar, P., Carroll, A.P., Uche, U.E., Vaillant, C., Watkinson, A. (1997). Effects of *Ostertagia ostertagi* on gastrin gene expression and gastrin-related responses in the calf. *J Physiol*, 498(3): 809-816. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.1997.sp021904>
- Raissi, V., Saber, V., Zibaei, M., Bahadory, S., Akhlaghi, E., Raiesi, O., Aslani, R., Shamsi, L., Graili, A., Ibrahim, A. (2020). Comparison of the prevalence of *Toxocara* sp. eggs in public parks soils in different seasons, from 2017 to 2018, Tehran Province, Iran. *Clin Epidemiol Glob Health*, 8(2): 450-454. <https://doi.org/10.1016/j.cegh.2019.10.007>
- Randazzo, V., Costamagna, S.R. (2005). Effect of oral administration of probiotic agents on *Trichinella spiralis*-infected mice. *Rev Patol Trop*, 34(2): 129-35.
- Rausch, S., Midha, A., Kuhring, M., Affinass, N., Radonic, A., Köhl, A.A., Bleich, A., Renard, B.Y., Hartmann, S. (2018). Parasitic nematodes exert antimicrobial activity and benefit from microbiota-driven support for host immune regulation. *Front Immunol*, 9: 2282. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.02282>
- Raza, A., Qamar, A.G., Hayat, K., Ashraf, S., Williams, A.R. (2018). Anthelmintic resistance and novel control options in equine gastrointestinal nematodes. *Parasitol*, 146(4): 425-437. <https://doi.org/10.1017/S0031182018001786>
- Reda, A.A. (2018). Probiotics for the control of helminth zoonosis. *J Vet Med*, 2018: 4178986. <https://doi.org/10.1155/2018/4178986>

- Reynolds, L.A., Filbey, K.J., Maizels, R.M. (2012). Immunity to the model intestinal helminth parasite *Heligmosomoides polygyrus*. *Semin Immunopathol*, 34(6): 829–846. <https://doi.org/10.1007/s00281-012-0347-3>
- Reynolds, L.A., Finlay, B.B., Maizels, R.M. (2015). Cohabitation in the intestine: interactions among helminth parasites, bacterial microbiota, and host immunity. *J Immunol*, 195(9): 4059-4066. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1501432>
- Reynolds, L.A., Smith, K.A., Filbey, K.J., Harcus, Y., Hewitson, J.P., Redpath, S.A., Valdez, Y., Yebra M.J., Finlay, B.B., Maizels, R.M. (2014). Commensal-pathogen interactions in the intestinal tract: Lactobacilli promote infection with, and are promoted by, helminth parasites. *Gut Microbes*, 5(4): 522-532. <https://doi.org/10.4161/gmic.32155>
- Robertson, B.R., O'Rourke, J.L., Neilan, B.A., Vandamme, P., On, S.L., Fox, J.G., Lee, A. (2005). *Mucispirillum schaedleri* gen. nov., sp. nov., a spiral-shaped bacterium colonizing the mucus layer of the gastrointestinal tract of laboratory rodents. *Int J Syst Evol Microbiol*, 55(Pt 3): 1199-1204. <https://doi.org/10.1099/ijs.0.63472-0>
- Roepstorff, A., Mejer, H., Nejsum, P., Thamsborg, S.M. (2011). Helminth parasites in pigs: New challenges in pig production and current research highlights. *Vet Parasitol*, 180(1-2): 72-81. <https://doi.org/10.1016/j.vetpar.2011.05.029>
- Rosa, B.A., Supali, T., Gankpala, L., Djuardi, Y., Sartono, E., Zhou, Y., Fischer, K., Martin, J., Tyagi, R., Bolay, F.K., Fischer P.U., Yazdanbakhsh M., Mitreva M. (2018). Differential human gut microbiome assemblages during soil-transmitted helminth infections in Indonesia and Liberia. *Microbiome* 6 (1): 33. <https://doi.org/10.1186/s40168-018-0416-5>
- Rosche, B., Wernecke, K-D., Ohlraun, S., Dorr, J-M., Paul, F. (2013). *Trichuris suis* ova in relapsing-remitting multiple sclerosis and clinically isolated syndrome (TRIOMS): study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*, 14: 112. <https://doi.org/10.1186/1745-6215-14-112>
- Sangster, N.C., Cowling, A., Woodgate, R.G. (2018). Ten events that defined anthelmintic resistance research. *Trends Parasitol*, 34(7): 553–63. <https://doi.org/10.1016/j.pt.2018.05.001>
- Scher, J.U., Sczesnak, A., Longman, R.S., Segata, N., Ubeda, C., Bielski, C., Rostron, T., Cerundolo, V., Pamer, E.G., Abramson, S.B., Huttenhower, C., Littman, D.R. (2013). Expansion of intestinal *Prevotella copri* correlates with enhanced susceptibility to arthritis. *eLife*, 2: e01202. <https://doi.org/10.7554/eLife.01202>
- Schneeberger, P.H.H., Coulibaly, J.T., Panic, G., Daubenberger, C., Gueuning, M., Frey, J.E., Keiser, J. (2018). Investigations on the interplays between *Schistosoma mansoni*, praziquantel and the gut microbiome. *Parasit Vectors*, 11(1): 168. <https://doi.org/10.1186/s13071-018-2739-2>

- Schneider, R., Auer, H. (2016). Incidence of *Ascaris suum*-specific antibodies in Austrian patients with suspected larva migrans visceralis (VLM) syndrome. *Parasitol Res*, 115(3): 1213-1219. <https://doi.org/10.1007/s00436-015-4857-5>
- Simcock, D.C., Joblin, K.N., Scott, I., Burgess, D.M., Rogers, C.W., Pomroy, W.E., Simpson, H.V. (1999). Hypergastrinaemia, abomasal bacterial population densities and pH in sheep infected with *Ostertagia circumcincta*. *Int J Parasitol*, 29(7): 1053–1063. [https://doi.org/10.1016/s0020-7519\(99\)00065-x](https://doi.org/10.1016/s0020-7519(99)00065-x)
- Smith, H., Noordin, R. (2006). Diagnostic limitations and future trends in the serodiagnosis of human toxocariasis,” in *Toxocara: The Enigmatic Parasite*, C.V. Holland and H.V. Smith, Eds., pp. 89–112, CABI Publishing, CAB International, Wallingford, Oxfordshire, UK.
- Smith, H., Holland, C., Taylor, M., Magnaval, J.F., Schantz, P., Maizels, R. (2009). How common is human toxocariasis? towards standardizing our knowledge. *Trends Parasitol*, 25(4): 182-188. <https://doi.org/10.1016/j.pt.2009.01.006>
- Smout, F.A., Skerratt, L.F., Butler, J.R., Johnson, C.N., Congdon, B.C., Tompson, R.A. (2017). The hookworm *Ancylostoma ceylanicum*: an emerging public health risk in Australian tropical rainforests and Indigenous communities. *One Health*, 3: 66-69. <https://doi.org/10.1016/j.onehlt.2017.04.002>
- Solano-Aguilar, G., Shea-Donohue, T., Madden K., Dawson, H., Beshah, E., Jones, Y., Urban, J. (2009). Feeding probiotic bacteria to swine enhances immunity to *Ascaris suum*. *Vet Immunol Immunopathol*, 128(1): 293-294. <https://doi.org/10.1016/j.vetimm.2008.10.178>
- Su, C., Su, L., Li, Y., Long, S.R., Chang, J., Zhang, W., Walker W.A., Xavier, R.J., Cherayil, B.J., Shi, H.N. (2018). Helminth-induced alterations of the gut microbiota exacerbate bacterial colitis. *Mucosal Immunol*, 11(1): 144-157. <https://doi.org/10.1038/mi.2017.20>
- Summers, R.W., Elliott, D.E., Urban, J.F., Jr, Thompson, R., Weinstock, J.V. (2005). *Trichuris suis* therapy in Crohn's disease. *Gut*, 54(1): 87-90. <https://doi.org/10.1136/gut.2004.041749>
- Taira, K., Saeed, I., Permin, A., Kapel, C.M.O. (2004). Zoonotic risk of *Toxocara canis* infection through consumption of pig or poultry viscera. *Vet Parasitol*, 121(1-2): 115-124. <https://doi.org/10.1016/j.vetpar.2004.01.018>
- Thienpont D, Vanparijs O, Hermans L, De Roose P. (1982). Treatment of *Trichuris suis* infections in pigs with flubendazole. *Vet Rec*, 110(22): 517-520. <https://doi.org/10.1136/vr.110.22.517>
- Toparlak M, Tüzer E. (2012). Veterinerer Helmintoloji. İstanbul Üniversitesi, İstanbul.

- Torgerson, P.R., Macpherson, C.N. (2011). The socioeconomic burden of parasitic zoonoses: global trends. *Vet Parasitol*, 182(1): 79-95. <https://doi.org/10.1016/j.vetpar.2011.07.017>
- Traub, R.J. (2013). *Ancylostoma ceylanicum*, a re-emerging but neglected parasitic zoonosis. *Int J Parasitol*, 43(12-13): 1009-1015. <https://doi.org/10.1016/j.ijpara.2013.07.006>
- Traub, R.J., Pednekar, R.P., Cuttall, L., Porter, R.B., Abd Megat Rani, P.A., Gatne, M.L. (2014). The prevalence and distribution of gastrointestinal parasites of stray and refuge dogs in four locations in India. *Vet Parasitol*, 205(1-2): 233-238. <https://doi.org/10.1016/j.vetpar.2014.06.037>
- Vlaminck, J., Düsseldorf, S., Heres, L., Geldhof, P. (2015). Serological examination of fattening pigs reveals associations between *Ascaris suum*, lung pathogens and technical performance parameters. *Vet Parasitol*, 210(3): 151-158. <https://doi.org/10.1016/j.vetpar.2015.04.012>
- Wahlstrom, A. (2019). Outside the liver box: the gut microbiota as pivotal modulator of liver diseases. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*, 1865(5): 912-919. <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2018.07.004>
- Walk, S.T., Blum, A.M., Ewing, S.A., Weinstock, J.V., Young, V.B. (2010). Alteration of the murine gut microbiota during infection with the parasitic helminth *Heligmosomoides polygyrus*. *Inflamm Bowel Dis*, 16(11): 1841-1849. <https://doi.org/10.1002/ibd.21299>
- Walker, M., Hall, A., Basáñez, M.G. (2011). Individual predisposition, household clustering and risk factors for human infection with *Ascaris lumbricoides*: new epidemiological insights. *PLoS Negl Trop Dis*, 5(4): e1047. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0001047>
- Walker, N.D., McEwan, N.R., Wallace, R.J. (2005). A pepD-like peptidase from the ruminal bacterium, *Prevotella albensis*. *FEMS Microbiol Lett*, 243(2): 399-04. <https://doi.org/10.1016/j.femsle.2004.12.032>
- Walshe, N., Duggan, V., Cabrera-Rubio, R., Crispie, F., Cotter, P., Feehan, O., Mulcahy, G. (2019). Removal of adult cyathostomins alters faecal microbiota and promotes an inflammatory phenotype in horses. *Int J Parasitol*, 49(6): 489-500. <https://doi.org/10.1016/j.ijpara.2019.02.003>
- Wang W, Zijlstra RT, Gänzle MG. (2020). Feeding *Limosilactobacillus fermentum* K9-2 and *Lactocaseibacillus casei* K9-1, or *Limosilactobacillus reuteri* TMW1.656 reduces pathogen load in weanling pigs. *Front Microbiol*, 11: 608293. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2020.608293>
- Wegener Parfrey, L., Jirku, M., Šíma, R., Jalovecka, M., Sak, B., Grigore, K., Jirku Pomajbíková, K. (2017). A benign helminth alters the host immune system and the gut microbiota in a rat model system. *PLoS One*, 12(8): e0182205. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0182205>

- Weinstock, J.V., Summers, R., Elliott, D. (2004). Helminths and harmony. *Gut*, 53(1): 7-9. <https://doi.org/10.1136/gut.53.1.7>
- White, E.C., Houlden, A., Bancroft, A.J., Hayes, K.S., Goldrick, M., Grecis, R.K., Roberts, I.S. (2018). Manipulation of host and parasite microbiotas: Survival strategies during chronic nematode infection. *Sci Adv*, 4(3): eaap7399. <https://doi.org/10.1126/sciadv.aap7399>
- Williams, A.R., Krych, L., Ahmad, H.F., Nejsum, P., Skovgaard, K., Nielsen, D.S., Thamsborg, S.M. (2017). A polyphenol-enriched diet and *Ascaris suum* infection modulate mucosal immune responses and gut microbiota composition in pigs. *PLoS One*, 12(10): e0186546. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0186546>
- Williams AR, Myhill LJ, Stolzenbach S, Nejsum P, Mejer H, Nielsen D, Thamsborg SM. (2021). Emerging interactions between diet, gastrointestinal helminth infection, and the gut microbiota in livestock. *BMC Vet Res*, 17(1): 62. <https://doi.org/10.1186/s12917-021-02752-w>
- Williamson, L.L., McKenney, E.A., Holzknecht, Z.E., Belliveau, C., Rawls, J.F., Poulton, S., Parker, W., Bilbo, S. D. (2016). Got worms? Perinatal exposure to helminths prevents persistent immune sensitization and cognitive dysfunction induced by early-life infection. *Brain Behav Immun*, 51: 14-28. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2015.07.006>
- Wu, S., Li, R.W., Li, W., Beshah, E., Dawson, H.D., Urban, J.F. (2012). Worm burden-dependent disruption of the porcine colon microbiota by *Trichuris suis* infection. *PLoS One*, 7(4): e35470. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0035470>
- Wu, X.P., Liu, X.L., Wang, X.L., Blaga, R., Fu, B.Q., Liu, P., Bai, X., Wang, Z.J., Rosenthal, B.M., Shi, H.N., Sandrine, L., Vallee, I., Boireau, P., Wang, E., Zhou, X.N., Zhao, Y., Liu, M. Y. (2013). Unique antigenic gene expression at different developmental stages of *Trichinella pseudospiralis*. *Vet Parasitol*, 194(2-4): 198-201. <https://doi.org/10.1016/j.vetpar.2013.01.055>
- Zaiss MM, Rapin A, Lebon L, Dubey LK, Mosconi I, Sarter K, Piersigilli A, Menin L, Walker AW, Rougemont J, Paerewijck O, Geldhof P, McCoy KD, Macpherson AJ, Croese J, Giacomini PR, Loukas A, Junt T, Marsland BJ, Harris NL. (2015). The intestinal microbiota contributes to the ability of helminths to modulate allergic inflammation. *Immunity*, 43(5): 998-1010. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2015.09.012>
- Zaiss, M.M., Harris, N.L. (2016). Interactions between the intestinal microbiome and helminth parasites. *Parasite Immunol*, 38(1): 5-11. <https://doi.org/10.1111/pim.12274>
- Zhao, Y., Yang, S., Li, B., Li, W., Wang, J., Chen, Z., Yang, J., Tan, H., Li, J. (2019). Alterations of the Mice Gut Microbiome via *Schistosoma ja-*

ponicum Ova-Induced Granuloma. *Front Microbiol*, 10: 352. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2019.00352>

Zowail, M.E., Osman, G.Y., Mohamed, A.H., El-Esawy, H.M. (2012). Protective role of *Lactobacillus sporogenes* (probiotic) on chromosomal aberrations and DNA fragmentation in *Schistosoma mansoni* infected mice. *Egypt J Exp Biol (Zoo)*, 8(1): 121-130.