

Protozoon Kaynaklı Enfeksiyonların Kontrolünde Probiyotikler

Neslihan Ölmez¹

Nilgün Aydın²

Barış Sarı³

Özet

Yeterli miktarda kullanıldıklarında konağa faydası sağlayan, canlı mikroorganizmalar olarak tanımlanan probiyotiklerin konak üzerindeki etkinlikleri, başta gastrointestinal hastalıklar olmak üzere birçok enfeksiyonun tedavisine yönelik çalışmalar ile kanıtlanmıştır. İyi bir probiyotığın patojenik ve toksik olmaması yanı sıra konak üzerinde faydalı etkiye sahip olması gerekmektedir. Probiyotiklerin çiftlik hayvanlarında büyümeyi teşvik ettiği, yemden yararlanma oranını arttırdığı, konağı bağırsak enfeksiyonundan koruduğu ve bağışıklık tepkilerini uyardığı gösterilmiştir. Probiyotiklerin etkinlikleri daha çok bakteriyel ve viral hastalıklarla sınırlı olmakla beraber paraziter enfeksiyonların kontrolü için kullanımları son yıllarda artış göstermektedir. Özellikle hayvan modelleri ve in vitro kültür deneyleri kullanılarak yapılan araştırmalarda, sindirim sistemi protozoonlarına karşı faydalı oldukları gösterilmiştir. Ancak probiyotiklerin belirtilen faydalı etkilerine aracılık eden moleküler mekanizmaları tam olarak aydınlatılmamış olup birden fazla mekanizma yoluyla parazitlere karşı koruma sağlayabilecekleri gösterilmektedir.

1. Giriş

Probiyotiklerin günümüzde gastrointestinal sistem bozuklukları, solunum yolu enfeksiyonları ve alerjik semptomların tedavisinde kullanılmasının

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

yanı sıra bakteriyel ve viral patojenler üzerine de kullanımlarının daha yaygın olduğu bilinmektedir. Son on yılda, paraziter enfeksiyonlardan korunma/kontrol aracı olarak kullanılan probiyotiklerin, esas olarak bağırsak hastalıklarını içerdiği aynı zamanda tıbbi ve veteriner hekimlik açısından önem taşıyan bazı bağırsak dışı enfeksiyonları da kapsadığı rapor edilmiştir (Travers vd., 2011).

Hayvanlarda tedavi amaçlı kullanılan antibiyotikler subterapötik dozlarda büyüme destekleyici olarak uzun yıllar boyunca kullanılmıştır. Son dönemlerde antibiyotiğe dirençli patojenlerin gelişimi, gıda kaynaklı alerjilerde artış ve tarımsal atık gibi çevre üzerinde yarattığı olumsuz etkiler nedeniyle antibiyotiklerin kullanımındaki endişeleri artırmıştır. Bu amaçla araştırmacılar çiftlik hayvanlarının ve ürünlerinin miktarını, kalitesini ve homojenliğini iyileştirmenin alternatif yollarını araştırmaktadır. Bu alternatiflerden birisi de çiftlik hayvanlarının diyetine tek veya kombinasyon halinde probiyotiklerin ilave edilmesini içermektedir (Al-Shawi vd., 2020).

Onlarca yıldır yapılan araştırmalar çiftlik hayvanlarında probiyotik kullanımının; yem verimliliği, büyüme performansı ve immun yanıtı iyileştirdiği için faydalı olduğunu göstermiştir (Ezema 2013, Al-Shawi vd., 2020). Hayvan modelleri kullanılarak yapılan çalışmalarda, probiyotiklerin enfeksiyonlara karşı yararlı etkiye sahip olduğuna dair kanıtlar elde edilmiştir. Bu çalışmalar, probiyotiklerin muhtemelen birden fazla mekanizma yoluyla parazitlere karşı türe özgü bir koruma sağlayabileceğini göstermektedir (Travers vd., 2011). Hastalığa karşı kullanılacak olan probiyotik seçimi, uygulanacak dozun standardizasyonu, konak türü ve yaşı gibi faktörlerin yanı sıra toksik etkilerinin de tam olarak bilinmesi önem arz etmektedir (Gupta ve Garg 2009; Al-Shawi vd., 2020). Bu önemli hususlar dikkate alındığı takdirde probiyotikler tıbbi ve veteriner tedavi amacıyla etkili bir araç olarak kullanılabilir (Gupta ve Garg, 2009).

Probiyotikler, yeterli miktarda tüketildiğinde konağın sağlığı ve refahı üzerinde faydalı etkiler yaratan patojen olmayan mikroorganizmalar (bakteri veya mayalar) olarak kabul edilmektedirler (Varavallo vd., 2008). Probiyotiklerin konak sağlığını iyileştirebileceği mekanizmaları arasında; mukozal bariyer fonksiyonunu güçlendirerek bağırsaklık fonksiyonunun arttırılması, luminal organizmaların ve metabolitlerin konağa mukozal transferinin azaltılması, mukozal antikor üretiminin arttırılması, epitel bütünlüğünün güçlendirilmesi ve patojenik mikroorganizmaların doğrudan antagonizması yer almaktadır (Ventura vd., 2018).

Lactobacillus ve *Bifidobacterium* gibi bazı bakteri cinslerinin, bağırsak mukozasındaki sitokin ortamını değiştirerek IgA üretimini ve salgılanmasını

arttırdıkları için bağıışıklık tepkisinin uyarılmasıyla doğrudan ilişkisi olduğu; bunun da IgA üretimini güçlendiren IL-6'nın yanı sıra TGFβ ve IL-10'un epitel hücre ekspresyonunu indüklediği ve bağırsak epitel hücrelerinin bazolateral yüzeyinde polimerik Ig reseptörlerinin ekspresyonunu indüklediği/artırdığı bilinmektedir (Hardy vd., 2013; Ventura vd.,2018). Ancak istenilen faydanın elde edilebilmesi için fonksiyonel gıdalarda probiyotiklerin yeterli miktarda tüketilmesi gerekmektedir. Bazı çalışmalar, sağlık yararları için etkili terapötik dozun, en az beş gün boyunca günde 5 milyar koloni oluşturan birim (5 x 10⁹ CFU/gün) olduğunu ileri sürmektedir (Gupta ve Garg 2009; Ventura vd.,2018).

Bu bölümde probiyotiklerin farklı protozoon türleri üzerindeki etkilerine ilişkin literatürdeki son bulguları rapor edilmeye çalışılmıştır.

2. Sindirim Sistemi Protozoonları

2.1. Cryptosporidiosis

Cryptosporidium türleri, Alveolata köküne ait olan ve bağıışıklık sistemi baskılanmış insanlar ile genç yaştaki hayvan türlerinde yıkıcı gastrointestinal enfeksiyona neden olabilen bağırsak patojenidir. Çevrede bulunan enfektif formu ookistler olan *Cryptosporidium* türleri, ookistlerin fekal-oral yolla alınmasını takiben bulaşırlar. Alınan ookistler bağırsak lümeninden ince bağırsaklara geçmekte ve burada epitelial gastrointestinal hücrelere yapışarak ve istila ederek hareketli olan sporozoitler (ookistler parçalandıktan sonra) serbest kalmaktadır. Parazitler çoğaldıktan sonra ookistler üretilmekte ve dışkıyla dışarı atılmaktadır. *Cryptosporidium parvum* ile enfekte olan bağırsak epitel hücrelerinde Na⁺ ve H₂O emiliminde bozulma ve ayrıca Cl⁻ salgılanmasında artış görülmesiyle birlikte konakta diyare seyretmektedir. Paromomisin, azitromisin veya nitazoksanit gibi en sık kullanılan preparatlar yalnızca immun onarıcı ajanlarla kombinasyon halinde etkili olmaktadır (Gargala 2008). Bağıışıklık sistemi güçlü yetişkin fareler, *Cryptosporidium parvum* enfeksiyonlarını kontrol etme yeteneğine sahipken, IFN-γ (interferon gama) geni durdurulmuş ve bağıışıklık yetmezliği bulunan fareler (severe combined immunodeficiency-SCID) bu parazite karşı duyarlılık göstermişlerdir (Mead vd., 1991; Griffiths vd., 1998). Bağıışıklığın yanı sıra, bağırsak florası da *Cryptosporidium*'a karşı direnci etkileyebilmektedir (Harp ve Goff, 1998). Mikropsuz (germ-free) ve bağıışıklığı yeterli yetişkin farelerin *Cryptosporidium*'a karşı duyarlılığı artarken, tanımlanmış bir anaerobik flora (Altered Schaedler Flora) ile kolonize edilen SCID fareleri enfeksiyona karşı dirençli olmuşlardır (Harp vd.,1992).

Probiyotikler akut ishal tedavisinde de başarıyla kullanılmış ve hayvan modelleri üzerine yapılan çalışmalarda probiyotiklerin cryptosporidiosisi sınırlayıcı bir etkisi olduğu kanıtlanmıştır (Pickerd ve Tuthill, 2004; Aboelsoued ve Megeed, 2022). Günlük olarak *L. reuteri* 4000 ve 4020 suşları veya *L. acidophilus* NCFM suşu verilen yetişkin farelerde (themurin lösemi virüsü ile bağışıklığı baskılanmış dişi C57BL/6 farelerde) ookist atılımının azaldığı gözlenmiştir (Alak vd., 1997; Alak vd., 1999). *L. reuteri*'nin günlük olarak tüketilmesi ile bağışıklık sistemi yetersiz olan konaklarda (gnotobiyotik TCR-alfa eksikliği olan fareler) *C. parvum*'un bağırsak kolonizasyonunu ve doku lezyonlarını önlemede de etkili olduğu bildirilmiştir (Waters vd., 1999).

Bağışıklığı baskılanmış olan bir fare modelinde *L. acidophilus*, *L. helveticus* ve *Bifidobacterium bifidum* karışımının *Cryptosporidium parvum* (Genotip 2)'a karşı günlük uygulanmasının terapötik etkilerinin incelendiği bir araştırmada, parazitin tam olarak ortadan kaldırılması sağlanamasa da, kullanılan probiyotik karışımının parazit yükünde önemli bir azalmaya, parazitin tutunması ile ilgili yapısal değişikliklere, parazitin neden olduğu bağırsak mukozal hasarının kısmen onarılmasına ve serum IFN- γ seviyesinde artışa neden olduğu belirlenmiştir (Sanad vd., 2015).

İnsanlarda cryptosporidiosisin probiyotik ile tedavi edilmesi tek bir vaka ile bildirilmiş olup, vakaya cryptosporidiosis tanısı konulduktan sonra *Lactobacillus* GG suşu 109 ünite/gün ve *Lactobacillus casei* Shirota suşu 6,5x109 ünite/gün takviyesi ile 4 haftalık tedavisine başlanılmıştır. Tedaviye başlandıktan 10 gün sonra hastanın klinik belirtilerinin minimum düzeye indiği ve tedavi bitiminde yapılan dışkı muayenesinde ookiste rastlanılmadığı bildirilmiştir. İnsanlarda cryptosporidiosisin tedavisinde probiyotik kullanımının güvenilir ve umut verici bir yöntem olduğu vurgulanmıştır (Pickerd ve Tuthill, 2004).

Ayrıca *Cryptosporidium*'ların ookist çıkarabilmeleri için alkali bir ortama ihtiyaç duyduğu ve laktik asit bakterileri sayesinde ortamın asitleşmesi ile parazitlerin canlılığını azaltarak bu süreci engelleyebileceği belirtilmiştir (Del Coco vd., 2016; Aboelsoued ve Megeed, 2022). Tablo 1'de *Cryptosporidium parvum*'a karşı probiyotik kullanımının etkisinin araştırılması ile ilgili bazı çalışmaların detayları verilmiştir.

Tablo 1. *Cryptosporidium parvum*'a karşı yapılan probiyotik uygulamaları.

Patojen	Probiyotik	Konak	Uygulama Koşulları	Sonuç	Literatür
<i>Cryptosporidium parvum</i>	<i>L. reuteri</i>	Fare	Enfeksiyondan önce 7-15 gün	+++	Alak vd., 1997
	<i>L. reuteri</i> veya <i>L. acidophilus</i>	Fare	Enfeksiyondan önce 7-15 gün	++	Alak vd., 1999
	<i>B. brevis</i> , <i>E. faecium</i> , <i>P. alcaligenes</i>	Buzağı	Enfeksiyon ile eş zamanlı	Ö.D.	Harp vd., 1996
	<i>B. breve</i> veya <i>B. longum</i>	Hücre Kültürü		+++	Foster vd., 2003
	<i>L. reuteri</i> veya <i>L. acidophilus</i>	Hücre Kültürü		+	Glass vd., 2004
	<i>Enterococcus faecalis</i> (CECT 7121)	Fare	Enfeksiyondan önce 7-15 gün Enfeksiyon sırasında Enfeksiyondan önce 7-15 gün	++	Del Coco vd., 2016
	<i>L. plantarum</i> ve <i>L. acidophilus</i>	Fare	Enfeksiyon ile eş zamanlı (Erken, orta ve geç tedavi)	+++ (Erken tedavi)	Al-Khalid vd., 2021
	<i>Lactobacillus acidophilus</i>	Fare	Enfeksiyondan sonra 7-15 gün	+++	Gaber vd., 2022

2.2. Eimeriosis

Paraziter kökenli bağırsak hastalıkları dünya çapında evcil hayvanlar için önemli bir sorun oluşturmaktadır (Ritzi vd., 2014, Lin vd., 2020, Mohsin vd., 2021a). Apicomplexa kökü altında bulunan *Eimeria* cinsi, kanatlı ve memelilerde coccidiosis'e neden olan zorunlu ve hücre içi parazitler olarak bilinmekte ve çok sayıda tür içermektedir (Arslan ve Sarı, 2010; Abbas vd., 2019). Kanatlı coccidiosis; malabsorbsiyona, kanlı ishale, yemden yararlanma oranında azalmaya, büyüme geriliğine ve şiddetli enfeksiyonlarda mortaliteye neden olan protozoal kökenli enterik bir hastalıktır (Chen vd., 2020).

Canlı atenüe aşılar ve çeşitli antikoksidial ilaçlar, coccidiosis'in kontrolünde yaygın olarak kullanılmaktadır (Dalloul ve Lillehoj, 2006; Sarı ve Çakmak, 2008; Lin vd., 2020). Bununla birlikte antikoksidial ilaç kullanılması; ilaç direnci ve gıda ürünlerinde ilaç kalıntıları kalmasından

dolayı sorun teşkil etmektedir (Lin vd., 2020; Mohsin vd., 2021b). Bu sorunlardan dolayı coccidiosisin kontrol altına alınmasına yönelik alternatif stratejilere ihtiyaç duyulmaktadır. Probiyotikler, *Eimeria* parazitleri de dahil olmak üzere enterik patojenlerin kontrolünde güvenli ve çekici alternatifler olarak kabul edilmektedir. Antikoksidiyal ilaçların ve aşılardan kullanımıyla ilgili çeşitli sorunları da telafi edebilme konusunda probiyotikler ve alternatif yöntemler büyük önem arz etmektedir (Mohsin vd., 2022).

Kanatlı yemlerine probiyotik takviyesi, gastrointestinal sistemdeki (GIT) faydalı mikroorganizmaların aktivitesini (Mohsin vd., 2022) ve sindirim enzimlerinin performansını arttırmakta, humoral ve hücre aracılı bağışıklığı uyarılmaktadır (Ritzi vd., 2014; Mohsin vd., 2022). Probiyotikler kanatlıların kan parametrelerini, karkas kalitesini, bağırsak mikroflorasını, hayvanın büyümesini ve bağışıklık fonksiyonlarını olumlu yönde etkilemektedir. Probiyotikler, gelişmiş Toll benzeri reseptör ekspresyonu (Maldonado Galdeano vd., 2015), sitokin uyarımı (Mohsin vd., 2022), antikor gelişimi (Awais vd., 2019; West vd., 2008), antioksidan etki (Mohsin vd., 2022, Wang vd., 2017) ve daha düşük lezyon skoru (Ritzi vd., 2014) gibi immünomodülatörlerle antikoksidiyal ajanlar olarak görev yapabilmektedir. Ayrıca ookist atılımını (Mohsin vd., 2021a; Mohsin vd., 2022) ve dışkı skorunu azaltarak çeşitli enterotoksinleri nötralize etmektedir. Bu sonuçlara dayanarak probiyotiklerin potansiyel antikoksidiyal ajanlar olduğu düşünülmektedir (Mohsin vd., 2022). Tablo 2'de *Eimeria tenella*'ya karşı probiyotik uygulaması yapılan bazı çalışmalar ve bu çalışmaların detayları verilmiştir.

Tablo 2. *Eimeria tenella/acervulina*'ya karşı Kullanılan bazı probiyotikler

Patojen	Probiyotik	Konak	Uygulama Koşulları	Sonuç	Literatür
<i>Eimeria tenella/acervulina</i>	Primalac	Tavuk	Enfeksiyondan önce en az 15 gün	++	Dalloul vd., 2003, Dalloul vd., 2005
	Mitomax	Tavuk	Enfeksiyondan önce en az 15 gün	+	Lee vd., 2007a
	Mitogrow	Tavuk	Enfeksiyondan önce en az 15 gün	+	Lee vd., 2007b
	<i>L. acidophilus</i> , <i>L. salivarius</i>	Hücre Kültürü		++	Tierney vd., 2004
	<i>Lactobacillus plantarum</i>	Tavuk	Enfeksiyon ile eş zamanlı	+++	Wang vd., 2021

Doğal enfekte intestinal coccidiosisli tavşanlarda terapötik değerlendirme yapmak amacıyla tasarlanan bir çalışmada, enfeksiyondan 10 gün öncesinde prebiyotik ve *Saccharomyces cerevisiae* probiyotığı, enfeksiyondan 10 gün sonrasına kadar sadece prebiyotik oral olarak hayvanlara verilmiştir. Sonuç olarak, tavşanlarda intestinal coccidiosisin neden olduğu hasarları azaltmak için prebiyotik ve probiyotik takviyelerinin hayvanlarda kullanılabileceğini ve canlı ağırlığı kaybını önleyebileceğini bildirmişlerdir (El-Ashram vd., 2019).

2.3. Giardiosis

Giardia türleri, fekal-oral yolla doğrudan veya dolaylı olarak kistlerle kontamine olmuş gıda veya suyun tüketilmesi yoluyla bulaşmaktadır. Enfeksiyon, trofozoitlerin çoğaldığı ve mukozaya yapıştığı bağırsak lümeni ile sınırlıdır; bu durum enterosit apoptozu, artan bağırsak geçirgenliği ve besin malabsorbsiyonu ile sonuçlanmaktadır (Solaymani-Mohammadi ve Singer, 2011).

Giardiosisdeki akut ishalin patofizyolojisi; enterosit apoptoz oranlarının artması, bağırsak bariyer fonksiyonunun bozulması, konak lenfositlerin aktivasyonu, villus atrofi, kript hiperplazisi, disakkaridaz eksikliği, bağırsak malabsorbsiyonu, anyon hipersekresyonu ve bağırsak geçirgenliğinde artış ile gerçekleşmektedir (Müller ve von Allmen, 2005; Buret vd., 2015).

Giardia etkenleri mevcut ilaçların çoğuna dirençlidir. Bu anlamda sadece etkinliğin değil, yan etkilerin ve tedavi direncinin azaltılmasını da hedefleyen yeni tedavi alternatiflerine ihtiyaç duyulmaktadır (Busatti vd., 2009).

Lactobacillus johnsonii La1'in *G. lamblia*'ya karşı in vivo etkisine ilişkin yapılan bir çalışmada, trofozoit aşılama öncesi yedi gün boyunca 10^8 CFU (aktif liyofilize *Lactobacillus* sp. kültürü) ile tedavi edilen hayvanların bağırsak epitelinde herhangi bir morfolojik hasar göstermediğini aynı zamanda aktif trofozoit oranının ve enfeksiyon uzunluğunun azaldığı bildirilmiştir (Humen vd., 2005).

DeneySEL çalışmalar, probiyotiklerin (*L. rhamnosus*, *L. casei*) parazitten önce veya eş zamanlı olarak uygulanması durumunda *Giardia* enfeksiyonunun hem şiddetini hem de enfeksiyon süresini azalttığını göstermiştir. Gerbillerde 30 gün boyunca günlük 10^9 CFU *L. casei* uygulanmasının bağırsaktaki aktif trofozoit sayısını azalttığı ve *Giardia* enfeksiyonunu 14 gün içinde tedavi ettiği, parazit kaynaklı mukozal hasara karşı koruma sağladığı; bu sonuçlara istinaden probiyotiklerin *Giardia* enfeksiyonunda korunma ve tedavi için güvenli ve etkili olduğu bildirilmiştir (Shukla vd., 2008).

Yapılan başka bir deneysel çalışmada, *G. lamblia* ile enfeksiyon oluşturulmuş farelerin, bakteri ve maya içeren fermente kefirle beslenmesinde enfeksiyonun azaldığı ve enfeksiyon tarafından baskılanan farklı humoral ve hücresel bağışıklık mekanizmalarının aktivasyonunun desteklendiği bildirilmiştir (Franco vd., 2013).

Giardia lamblia'ya karşı *L. acidophilus* (P106) ve *L. plantarum* (P164) probiyotiklerinin etkinliğinin hem in vitro hem de in vivo olarak değerlendirildiği bir çalışmada; in vitro deneylerde, 50µg *L. acidophilus*'un *Giardia lamblia* trofozoitlerinde ortalama %58,3±4,04 oranında azalmaya neden olduğunu, *L. acidophilus* ve *L. plantarum*'un 10 ve 20 µg'lık daha düşük konsantrasyonlarında ise anlamlı olmayan azalma sağladığını bildirilmiştir. In vivo uygulamada ise 50µg/fare *L. acidophilus*'un art arda 5 gün boyunca oral yolla verilmesinin, enfekte farelerin bağırsak patolojisinde iyileşmenin yanı sıra bağırsak parazit yoğunluğunda dikkate değer bir düşüşe yol açtığı bildirilmiş ve mevcut ticari ilaçlara potansiyel terapötik açıdan güvenli bir alternatif olduğu belirtilmiştir (Amer vd., 2014). Tablo 3'te *Giardia lamblia* için uygulanan probiyotikler ile ilgili bazı çalışmalar detaylı olarak verilmiştir.

Tablo 3. *Giardia lamblia*'ya karşı uygulanan bazı probiyotikler

Patojen	Probiyotik	Konak	Uygulama Koşulları	Sonuç	Literatür
<i>Giardia lamblia</i>	<i>L. johnsonii</i>	Hücre Kültürü		+++	Perez vd., 2001
	<i>L. johnsonii</i>	Gerbil	Enfeksiyondan önce 3-7 gün	++	Humern vd., 2005
	<i>L. casei</i>	Fare	Enfeksiyondan önce 3-7 gün	+++	Shukla vd., 2008
	<i>L. acidophilus</i> ve <i>L. plantarum</i>	Fare	Enfeksiyondan sonra 5 gün	+++	Amer vd., 2014
	<i>L. acidophilus</i> ve <i>L. plantarum</i>	Hücre Kültürü		+++	Amer vd., 2014

3. Diğer Protozoonlar

Hemoprotozoan bir parazit olan *Babesia* etkenleri, dünya çapında birçok yabani ve evcil hayvanları enfekte eden ve ekonomik kayıplara yol açan babesiosis'e neden olmaktadır (Wagner vd., 2002; Bautista-Garfias vd., 2005). Bu parazitler kenelerle nakledilmekte ve *Babesia* enfeksiyonlarına karşı korunmanın doğuştan gelen bağışıklık sistemi aracılığıyla sağlanabileceği öne

sürülmüştür. Spesifik olarak, NK hücreleri (doğal öldürücü) ve makrofajlar tarafından üretilenlerin, antibabesiyal hücrelerinin doğuştan gelen bağışıklıkta rol oynadığı gösterilmiştir (Homer vd., 2000). Bu nedenlerle *Babesia* etkenlerine karşı probiyotik uygulamaları sınırlı sayıdadır.

Babesia microti ile enfekte olmuş farelerde *L. casei* ATCC 7469'un oral veya intraperitoneal tedavileri sonucunda, potansiyel olarak doğuştan gelen bağışıklık sisteminin uyarılması yoluyla parazitemiyi önemli ölçüde azalttığı bildirilmiştir (Bautista-Garfias vd., 2005).

L. casei ATCC 7469 aynı zamanda fare sıtma paraziti *Plasmodium chabaudi* AS suşuna karşı da koruyucu bir etki sağladığı belirlenmiştir. *L. casei*, daha uzun prepatent periyot (kontrol farelerinde 4 güne karşılık 5 gün), daha kısa patent periyot (kontrol farelerinde 8 güne karşılık 11 gün) ile *P. chabaudi*'ye karşı spesifik olmayan bir direnç geliştirdiği ve tedavi edilen farelerin dalağından alınan örneklerde parazitemi ve canlılıkta azalma olduğu sonucuna varılmıştır (Martínez-Gómez vd., 2006).

Farelerde *Lactobacillus sakei*'nin, *Plasmodium berghei* ANKA suşuna karşı kullanıldığı bir çalışmada; probiyotik suşunun parazitemi seviyesini önemli ölçüde azaltabildiği, canlı ağırlık kaybını ve vücut ısısının düşmesini önleyebildiği ve bazı hematolojik parametrelerin seviyesinin azalmasını önemli ölçüde engelleyebildiği için antimalaryal aktiviteye sahip olduğu belirlenmiştir (Toukam vd., 2021; Tatsinkou vd., 2023). *L. sakei*'den elde edilen probiyotik izolatın *Plasmodium berghei* ile enfekte olmuş farelerde sıtma enfeksiyonuna bağlı iltihaplanmayı antienflamatuar sitokin IL-10'u yükselterek önlediği ve buna bağlı olarak proinflamatuar sitokinlerin üretimini düzenlediği belirtilmiştir (Tatsinkou vd., 2023). Tablo 4'te bazı protozoonlara karşı uygulanan probiyotik çalışmalarının detayları verilmiştir.

Tablo 4. Protozoonlara karşı uygulanan bazı probiyotikler

Patojen	Probiyotik	Konak	Uygulama Koşulları	Sonuç	Literatür
<i>Babesia microti</i>	<i>L. casei</i>	Fare	Enfeksiyondan önce 0-3 gün Enfeksiyondan önce 3-7 gün	+++ +	Bautista-Garfias vd., 2005 Goff vd., 2002 Bautista vd., 2008
<i>Plasmodium chabaudi</i>	<i>L. casei</i>	Fare	Enfeksiyondan önce 7-15 gün	+	Martínez-Gómez vd., 2006
<i>Plasmodium berghei</i>	<i>L. sakei</i>	Fare	Enfeksiyondan önce 3-7 gün	+++	Tatsinkou vd., 2023

Toksoplazmosis, tek hücreli *Toxoplasma gondii*'nin neden olduğu zoonotik bir hastalık olup, yüksek morbidite ve ekonomik kayıplara neden olduğundan insan ve hayvanlar için sağlığı tehdit eden önemli patojenlerden sayılmaktadır (Rouatbi vd., 2019; de Lima Bessa vd., 2021). Bağışıklık sistemi baskılanmış kişilerde ve gelişmekte olan fetüslerde yaşamı tehdit eden enfeksiyonlara neden olabilmektedir (Harker vd., 2015). Organizmanın virülansı, konağın genetik geçmişi ve immunolojik durumu, enfeksiyonun seyri üzerinde önemli bir etki oluşturmaktadır (Manuel vd., 2020). Dolayısıyla *T. gondii* enfeksiyonuna karşı oluşan bağışıklık tepkileri, enfeksiyonun seyrini ve şiddetini belirgin şekilde etkileyebilir (Maraghi vd., 2019). Hastalığın tedavisi için birçok preparat kullanılmış fakat yüksek maliyeti, sınırlı erişimi, toksik etkileri, doku kistlerine etki edememe ve hasta intoleransı gibi çeşitli negatif durumlara karşı alternatif bir tedavi yöntemine gereksinim duyulmuştur (Almallah vd., 2023).

Deneyssel olarak akut toksoplazmosis oluşturulan farelere *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* takviye edilmiş ve enfekte olmuş hayvanlarda B lenfosit proliferasyonu ile humoral immun yanıtı indüklediği ve anti-*T. gondii* IgG seviyesini arttırdığı için de immünomodülatör bir aktiviteye sahip olduğunu belirlemişlerdir. Ayrıca oluşan bu bağışıklık tepkisinin, toksoplazmosisli farelerde niceliksel ve niteliksel koruma sağladığı, *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis*'in iltihaplanma sürecini hafiflettiği ve toksoplazmosis sırasında farelerin bağırsak mukozasını koruduğu bildirilmiştir (Riberio vd., 2016).

Probiyotiklerin, farelerde deneyssel akut toksoplazmosisin tedavisinde koruyucu olarak rolünün araştırıldığı bir çalışmada, hem toksoplazmosisin tedavisinde kullanılan etken preparat (sulfamethoxazole-trimethoprim-SMZ-TMP) hem de *Lactobacillus spp.* probiyotiklerinin etkileri incelenmiştir. Enfeksiyondan sonra uygulanan *Lactobacillus delbrueckii* ve *Lactobacillus fermentum* probiyotikleri bir grup fareye tek başına bir grup fareye ise etken preparatla birlikte verilmiştir. *Lactobacillus* suşları, tek başına kullanıldıklarında akut toksoplazmosise karşı umut verici bir immünomodülatör etki göstermekle birlikte, SMZ-TMP ile birleştirildiğinde daha etkili olduğu belirlenmiştir. Farelerde, karaciğerde parazit yükünün azaldığını, yine karaciğerdeki histopatolojik değişikliklerin iyileştiğini ve serum IFN- γ seviyesinin arttığını belirtmişlerdir (Almallah vd., 2023).

4. Sonuç

Bağışıklığın desteklenmesinde etkili rol oynayan probiyotiklerin, genç hayvanlar ile immun yetersiz hayvanlarda kullanımının, bağışıklığın şekillenmesi için etkili olabileceği sonucuna varılmaktadır. Probiyotiklerin özellikle sindirim sistemi protozoonlarına karşı ilaçlara alternatif olarak kullanımının umut verici olduğu düşünülmektedir. Uygun doz ve etkili seçilmiş bir probiyotiğin ya tek başına ya da ilaçlarla kombine olarak kullanılmasının hayvanlarda sindirim sistemi parazitlerine karşı koruma veya tedavi amacıyla kullanılması tavsiye edilebileceği kanısına varılmıştır.

KAYNAKLAR

- Abbas, A., Abbas, R.Z., Khan, M.K., Raza, M.A., Mahmood, M.S., Saleemi, M.K., Hussain, T., Khan, J.A., Sindhu, Z. (2019). Anticoccidial effects of *Trachyspermum ammi* (Ajwain) in broiler chickens. *Pak Vet J.* 2019(39), 301–304. <http://dx.doi.org/10.29261/pakvetj/2019.056>
- Aboelsoued, D., Abdel Megeed, K.N. (2022). Diagnosis and control of cryptosporidiosis in farm animals. *J Parasit Dis.* 46(4), 1133-1146. <https://doi.org/10.1007/s12639-022-01513-2>
- Alak, J.I., Wolf, B.W., Mdurvwa, E.G., Pimentel-Smith, G.E., Adeyemo, O. (1997). Effect of *Lactobacillus reuteri* on intestinal resistance to *Cryptosporidium parvum* infection in a murine model of acquired immunodeficiency syndrome. *J Infec Dis.* 175(1), 218-221. <https://doi.org/10.1093/infdis/175.1.218>
- Alak, J.I., Wolf, B.W., Mdurvwa, E.G., Pimentel-Smith, G.E., Kolavala, S., Abdelrahman, H., Suppiramaniam, V. (1999). Supplementation with *Lactobacillus reuteri* or *L. acidophilus* reduced intestinal shedding of *Cryptosporidium parvum* oocysts in immunodeficient C57BL/6 mice. *Cel Mol Biol (Noisy-le-Grand)*. 45(6), 855-863.
- Al-Khaliq, I.M., Nasser, A.J., Ghadban, M.M. (2021). Role of *Lactobacillus plantarum* and *Lactobacillus acidophilus* as a Treatment of Cryptosporidiosis in Mice. *Int. J. Drug Deliv.* 11, 812-816. DOI: 10.25258/ijddt.11.3.27
- Almallah, T.M., Khedr, S.I., El Nouby, K.A., Younis, S.S., Elazeem, M.A., Elmehy, D.A. (2023). The synergetic potential of *Lactobacillus delbrueckii* and *Lactobacillus fermentum* probiotics in alleviating the outcome of acute toxoplasmosis in mice. *Parasitol Res.* 122(4), 927-937. <https://doi.org/10.1007/s00436-023-07787-6>
- Amer E.I., Mossallam SF, Mahrous H. (2014). Therapeutic enhancement of newly derived bacteriocins against *Giardia lamblia*. *Exp Parasitol.* 146, 52-63. <https://doi.org/10.1016/j.exppara.2014.09.005>
- Arslan, M.Ö., Sarı, B. (2010). Eimeridae (Memelilerde Coccidiosis). In: Veteriner Protozooloji, Medisan Yayinevi Ankara, pp. 75-98.
- Awais, M.M., Jamal, M.A., Akhtar, M., Hameed, M.R., Anwar, M.I., Ullah, M.I. (2019). Immunomodulatory and ameliorative effects of *Lactobacillus* and *Saccharomyces* based probiotics on pathological effects of eimeriasis in broilers. *Microb Pathog.* 126, 101–108. <https://doi.org/10.1016/j.micpath.2018.10.038>
- Bautista-Garfias, C.R., Gomez, M.B., Aguilar, B.R., Ixta, O., Martínez, F., Mosqueda, J. (2005). The treatment of mice with *Lactobacillus casei* induces protection against *Babesia microti* infection. *Parasitol Res.* 97, 472-477. <https://doi.org/10.1007/s00436-005-1475-7>

- Bautista, C.R., Alvarez, J.A., Mosqueda, J.J., Falcon, A., Ramos, J.A., Rojas, C., Ku, M. (2008). Enhancement of the mexican bovine babesiosis vaccine efficacy by using *Lactobacillus casei*. *Ann N Y Acad Sci.* 1149(1), 126-130. <https://doi.org/10.1196/annals.1428.071>
- Buret, G.A., Amat, C.B., Manko, A., Beatty, J.K., Halliez, M.C.M., Bhargava, A., Motta, J.P., Cotton, J. (2015). *Giardia duodenalis*: New research developments in pathophysiology, pathogenesis, and virulence factors. *Curr Trop Med Rep.* 2(3), 110-118. <https://doi.org/10.1007/s40475-015-0049-8>
- Busatti, H., Santos, J.F.G., Gomes, M.A. (2009). The old and new therapeutic approaches to the treatment of Giardiasis: Where are we?. *Biol Targets Ther.* 3, 273-87. <https://doi.org/10.2147/btt.s12160324>
- Chen, H., Huang, C., Chen, Y., Mohsin, M., Li, L., Lin, X., Huang, Z., Yin, G. (2020). Efficacy of recombinant N-and C-terminal derivative of EmIMP1 against *E. maxima* infection in chickens. *Br. Poult Sci.* 61, 518–522. <https://doi.org/10.1080/00071668.2020.1759787>
- Dalloul, R.A., Lillehoj, H.S. (2006). Poultry coccidiosis: Recent advancements in control measures and vaccine development. *Expert Rev. Vaccines.* 5(1), 143-163. <https://doi.org/10.1586/14760584.5.1.143>
- Dalloul, R.A., Lillehoj, H.S., Shellem, T.A., Doerr, J.A. (2003). Enhanced mucosal immunity against *Eimeria acervulina* in broilers fed a *Lactobacillus*-based probiotic. *Poult Sci.* 82(1), 62-66. <https://doi.org/10.1093/ps/82.1.62>
- Dalloul, R.A., Lillehoj, H.S., Tamim, N.M., Shellem, T.A., Doerr, J.A. (2005). Induction of local protective immunity to *Eimeria acervulina* by a *Lactobacillus*-based probiotic. *Comp Immunol Microbiol Infect Dis.* 28(5-6), 351-361. <https://doi.org/10.1016/j.cimid.2005.09.001>
- de Lima Bessa, G., de Almeida Vitor, R.W., dos Santos, M.D. (2021). *Toxoplasma gondii* in South America: a differentiated pattern of spread, population structure and clinical manifestations. *Parasitol Res.* 120, 3065–3076. <https://doi.org/10.1007/s00436-021-07282-w>
- 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, 3239-3244. <https://doi.org/10.1007/s00436-016-5087-1>
- El-Ashram, S.A., Aboelhadid, S.M., Abdel-Kafy, E.S.M., Hashem, S.A., Mahrous, L.N., Farghly, E.M., Moawad, U.K., Kamel, A.A. (2019). Prophylactic and therapeutic efficacy of prebiotic supplementation against intestinal coccidiosis in rabbits. *Animals*, 9(11), 965. <https://doi.org/10.3390/ani9110965>
- Ezema, C. (2013). Probiotics in animal production: A review. *J Vet Med Anim Health.* 5, 308–316. <https://doi.org/10.5897/JVMAH2013.0201>

- Foster, J.C., Glass, M.D., Courtney, P.D., Ward, L.A. (2003). Effect of *Lactobacillus* and *Bifidobacterium* on *Cryptosporidium parvum* oocyst viability. *Food Microbiol.* 20(3), 351-357. [https://doi.org/10.1016/S0740-0020\(02\)00120-X](https://doi.org/10.1016/S0740-0020(02)00120-X)
- Franco, M.C., Golowczyc, M.A., De Antoni, G.L., Pérez, P.F., Humen, M., Seradell, M.L. (2013). Administration of kefir-fermented milk protects mice against *Giardia intestinalis* infection. *J Med Microbiol.* 62(12), 1815-22. <https://doi.org/10.1099/jmm.0.068064-0>
- Gaber, M., Galal, L.A.A., Farrag, H.M.M., Badary, D.M., Alkhalil, S.S., Elossily, N. (2022). The Effects of Commercially Available *Syzygium aromaticum*, *Anethum graveolens*, *Lactobacillus acidophilus* LB, and Zinc as Alternatives Therapy in Experimental Mice Challenged with *Cryptosporidium parvum*. *Infect Drug Resist.* 15, 171-182. <https://doi.org/10.2147/IDR.S345789>
- Gargala, G. (2008). Drug treatment and novel drug target against *Cryptosporidium*. *Parasite.* 15(3), 275–281. <https://doi.org/10.1051/parasite/2008153275>
- Glass, M.D., Courtney, P.D., LeJeune, J.T., Ward, L.A. (2004). Effects of *Lactobacillus acidophilus* and *Lactobacillus reuteri* cell-free supernatants on *Cryptosporidium* viability and infectivity in vitro. *Food Microbiol.* 21(4), 423-429. <https://doi.org/10.1016/j.fm.2003.11.001>
- Griffiths, J.K., Theodos, C., Paris, M., Tzipori, S. (1998). The gamma interferon gene knockout mouse: a highly sensitive model for evaluation of therapeutic agents against *Cryptosporidium parvum*. *J Clin Microbiol.* 36(9), 2503–2508. <https://doi.org/10.1128/JCM.36.9.2503-2508.1998>
- Gupta, V., Garg, R. (2009). Probiotics. *Indian J Med Microbiol.* 27(3), 202-209. <https://doi.org/10.4103/0255-0857.53201>
- Harker, K.S., Ueno, N., Lodoen, M.B. (2015). *Toxoplasma gondii* dissemination: a parasite's journey through the infected host. *Parasite Immunol.* 37, 141–149. <https://doi.org/10.1111/pim.12163>
- Harp, J.A., Chen, W., Harmsen, A.G. (1992). Resistance of severe combined immunodeficient mice to infection with *Cryptosporidium parvum*: the importance of intestinal microflora. *Infect Immun.* 60(9), 3509-3512. <https://doi.org/10.1128/iai.60.9.3509-3512.1992>
- Harp, J.A., Goff, J.P. (1998). Strategies for the control of *Cryptosporidium parvum* infection in calves. *J Dairy Sci.* 81(1), 289-294. [https://doi.org/10.3168/jds.S0022-0302\(98\)75578-X](https://doi.org/10.3168/jds.S0022-0302(98)75578-X)
- Harp, J.A., Jardon, P., Atwill, E.R., Zylstra, M., Checel, S., Goff, J.P., De Simone, C. (1996). Field testing of prophylactic measures against *Cryptosporidium parvum* infection in calves in a California dairy herd. *Am J Vet Res.* 57(11), 1586-1588. PMID: 8915434.

- Homer, M.J., Aguilar-Delfin, I., Telford, S.R., Krause, P.J., Persing, D.H. (2000). Babesiosis. *Clin Microbiol Rev.* 13, 451–469. <https://doi.org/10.1128/CMR.13.3.451>
- Humen, M.A., De Antoni, G.L., Benyacoub, J., Costas, M.E., Cardozo, M.I., Kozubsky, L., Saudan, K.Y., Boenzli-Bruand, A., Blum, S., Schiffrin, E.J., Pérez, P.F. (2005). *Lactobacillus johnsonii* La1 antagonizes *Giardia intestinalis* in vivo. *Infect Immun.* 75, 1265-1269. <https://doi.org/10.1128/IAI.73.2.1265-1269.2005>
- Lee, S., Lillehoj, H.S., Park, D.W., Hong, Y.H., Lin, J.J. (2007a). Effects of *Pediococcus*-and *Saccharomyces*-based probiotic (MitoMax®) on coccidiosis in broiler chickens. *Comp Immunol Microbiol Infect Dis.* 30(4), 261-268. <https://doi.org/10.1016/j.cimid.2007.02.002>
- Lee, S.H., Lillehoj, H.S., Dalloul, R.A., Park, D.W., Hong, Y.H., Lin, J.J. (2007b). Influence of *Pediococcus*-based probiotic on coccidiosis in broiler chickens. *Poult Sci.* 86(1), 63-66. <https://doi.org/10.1093/ps/86.1.63>
- Lin, X., Mohsin, M., Abbas, R.Z., Li, L., Chen, H., Huang, C., Li, Y., Goraya, M.U., Huang, Z., Yin, G. (2020). Evaluation of immunogenicity and protective efficacy of *Eimeria maxima* immune mapped protein 1 with EDA adjuvant in chicken. *Pak Vet J.* 40, 209–213. <http://dx.doi.org/10.29261/pakvetj/2020.043>
- Maldonado Galdeano, M.C., Lemme Dumit, J.M., Thieblemont, N., Carmuega, E., Weill, R., Perdigon, G.d.V. (2015). Stimulation of Innate Immune Cells Induced by Probiotics: Participation of Toll-Like Receptors. *J Clin Cell Immunol.* 6(1), 1000283. <http://dx.doi.org/10.4172/2155-9899.1000283>
- Manuel, L., Santos-Gomes, G., Noormahomed, E.V. (2020). Human toxoplasmosis in Mozambique: gaps in knowledge and research opportunities. *Parasit Vectors.* 13, 1-10. <https://doi.org/10.1186/s13071-020-04441-3>
- Maraghi, S., Ghadiri, A.A., Tavalla, M., Shojae, S., Abdizadeh, R. (2019). Evaluation of immunogenicity and protective effect of DNA vaccine encoding surface antigen1 (SAG1) of *Toxoplasma gondii* and TLR-5 ligand as a genetic adjuvant against acute toxoplasmosis in BALB/c mice. *Biologicals.* 62, 39-49. <https://doi.org/10.1016/j.biologicals.2019.10.002>
- Martínez-Gómez, F., Ixta-Rodríguez, O., Aguilar-Figueroa, B., Hernández-Cruz, R., Monroy-Ostria, A. (2006). *Lactobacillus casei* ssp. rhamnosus enhances non specific protection against *Plasmodium chabaudi* AS in mice. *Salud Publica Mex.* 48(6), 498-503. <https://doi.org/10.1590/s0036-36342006000600008>
- Mead, J.R., Arrowood, M.J., Sidwell, R.W., Healey, M.C. (1991). Chronic *Cryptosporidium parvum* infections in congenitally immunodeficient SCID and nude mice. *J Infect Dis.* 163(6), 1297-1304. <https://doi.org/10.1093/infdis/163.6.1297>

- Mohsin, M., Li, L., Huang, X., Aleem, M.T., Habib, Y.J., Ismael, A. (2021a). Immunogenicity and Protective Efficacy of Probiotics with EtIMP1C against *Eimeria tenella* Challenge. *Pak Vet J.* 41, 274-278. <http://dx.doi.org/10.29261/pakvetj/2021.009>
- Mohsin, M., Li, Y., Zhang, X., Wang, Y., Huang, Z., Yin, G., Zhang, Z. (2021b). Development of CRISPR-CAS9 based RNA drugs against *Eimeria tenella* infection. *Genomics.* 113, 4126-4135. <https://doi.org/10.1016/j.ygeno.2021.10.019>
- Mohsin, M., Zhang, Z., Yin, G. (2022). Effect of probiotics on the performance and intestinal health of broiler chickens infected with *Eimeria tenella*. *Vaccines.* 10(1), 97. <https://doi.org/10.3390/vaccines10010097>
- Müller, N., Von Allmen, N. (2005). Recent insights into the mucosal reactions associated with *Giardia lamblia* infections. *Int J Parasitol.* 35(13), 1339-1347. <https://doi.org/10.1016/j.ijpara.2005.07.008>
- Perez, P.F., Minnaard, J., Rouvet, M., Knabenhans, C., Brassart, D., De Antoni, G.L., Schiffrin, E.J. (2001). Inhibition of *Giardia intestinalis* by extracellular factors from *Lactobacilli*: an in vitro study. *Appl Environ Microbiol.* 67(11), 5037-5042. <https://doi.org/10.1128/AEM.67.11.5037-5042.2001>
- Pickerd, N., Tuthill, D. (2004). Resolution of cryptosporidiosis with probiotic treatment. *Postgrad Med J.* 80, 112-113. <https://doi.org/10.1136/pmj.2003.014175>
- Riberio, C.D.M., Zorgi, N.E., Meireles, L.R., Garcia, J.L., Andrade Junior H.F.D. (2016). CD19 lymphocyte proliferation induced by *Bifidobacterium animalis* subsp. lactis in c57bl/6 mice experimentally infected with *Toxoplasma gondii*. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo.* 58, 26. <https://doi.org/10.1590/S1678-9946201658026>
- Ritzi, M.M., Abdelrahman, W., Mohnl, M., Dalloul, R.A. (2014). Effects of probiotics and application methods on performance and response of broiler chickens to an *Eimeria* challenge. *Poult Sci.* 93, 2772-2778. <https://doi.org/10.3382/ps.2014-04207>
- Rouatbi, M., Amairia, S., Amdouni, Y., Boussaadoun, M.A., Ayadi, O., Al-Hosary, A.A.T., Rekik, M., Abdallah, R.B., Aoun, K., Darghouth, M.A., Wieland, B., Gharbi, M. (2019). *Toxoplasma gondii* infection and toxoplasmosis in North Africa: a review. *Parasite.* 26, 6. <https://doi.org/10.1051/parasite/2019006>
- Sanad, M.M., Al-Malki, J.S., Al-Ghabban, A.G. (2015). Control of cryptosporidiosis by probiotic bacteria. In International Conference on Agricultural, Ecological and Medical Sciences (AEMS-2015), Phuket (Thailand), pp. 49-54. <http://dx.doi.org/10.15242/IICBE.C0415017>

- Sarı, B., Çakmak, A. (2008). Preventive effects of anticoccidial drug supplementation in chicken feed against coccidiosis in broiler farming. *Kocatepe Vet J.* 1, 1-10.
- Shukla, G., Devi, P., Sehgal, R. (2008). Effect of *Lactobacillus casei* as a probiotic on modulation of Giardiasis. *Dig Dis Sci.* 53(10), 2671-2679. <https://doi.org/10.1007/s10620-007-0197-3>
- Solaymani-Mohammadi, S., Singer, S.M. (2011). Host immunity and pathogen strain contribute to intestinal disaccharidase impairment following gut infection. *J Immunol.* 187(7), 3769-3775. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1100606>
- Tatsinkou, L.L.T., Fossi, B.T., Sotoing, G.T., Mambou, H.M.A.Y., Ivo, P.E.A., Achidi, E.A. (2023). Prophylactic effects of probiotic bacterium *Lactobacillus sakei* on haematological parameters and cytokine profile of mice infected with *Plasmodium berghei* ANKA during early malaria infection. *Life Sci.* 331, 122056. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2023.122056>
- Tierney, J., Gowing, H., Van Sinderen, D., Flynn, S., Stanley, L., McHardy, N., Mulcahy, G. (2004). In vitro inhibition of *Eimeria tenella* invasion by indigenous chicken *Lactobacillus* species. *Vet Parasitol.* 122(3), 171-182. <https://doi.org/10.1016/j.vetpar.2004.05.001>
- Toukam, L.L., Fossi, B.T., Taiwe, G.S., Bila, R.B., Sofeu, D.D.F., Ivo, E.P., Achidi, E.A. (2021). In vivo antimalarial activity of a probiotic bacterium *Lactobacillus sakei* isolated from traditionally fermented milk in BALB/c mice infected with *Plasmodium berghei* ANKA. *J Ethnopharmacol.* 280, 114448. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2021.114448>
- Travers, M.A., Florent, I., Kohl, L., Grellier, P. (2011). Probiotics for the control of parasites: an overview. *J Parasitol Res.* 610769. <https://doi.org/10.1155/2011/610769>
- Varavallo, M.A., Thomé, J.N., Teshima, E. (2008). Aplicação de bactérias probióticas para profilaxia e tratamento de doenças gastrointestinais. *Semina Ciênc Biol Saúde.* 29(1), 83-104. <https://doi.org/10.5433/1679-0367.2008v29n1p83>
- Ventura, L.L.A., Oliveira, D.R.D., Gomes, M.A., Torres, M.R.F. (2018). Effect of probiotics on giardiasis. Where are we?. *Braz J Pharm Sci.* 54(2), e17360. <https://doi.org/10.1590/s2175-97902018000217360>
- Wagner, G.G., Holman, P., Waghela, S. (2002). Babesiosis and heartwater: threats without boundaries. *Vet Clin North Am Food Anim Pract.* 18 (3), 417-430. [https://doi.org/10.1016/s0749-0720\(02\)00027-0](https://doi.org/10.1016/s0749-0720(02)00027-0)
- Wang, Y., Lv, X., Li, X., Zhao, J., Zhang, K., Hao, X., Liu, K., Liu, H. (2021). Protective effect of *Lactobacillus plantarum* P8 on growth performance, intestinal health, and microbiota in *Eimeria*-infected broilers. *Front Microbiol.* 12, 705758. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2021.705758>

- Wang, Y., Wu, Y., Wang, Y., Xu, H., Mei, X., Yu, D., Wang, Y., Li, W. (2017). Antioxidant properties of probiotic bacteria. *Nutrients*. 9(5), 521. <https://doi.org/10.3390/nu9050521>
- Waters, W.R., Harp, J.A., Wannemuehler, M.J., Carbajal, N.Y., Casas, I.A. (1999). Effects of *Lactobacillus reuteri* on *Cryptosporidium parvum* infection of gnotobiotic TCR-alpha-deficient mice. *J Eukaryot Microbiol*. 46(5), 60-61. PMID: 10519249
- West, C.E., Gothefors, L., Granström, M., Käyhty, H., Hammarström, M.L.K., Hernell, O. (2008). Effects of feeding probiotics during weaning on infections and antibody responses to diphtheria, tetanus and Hib vaccines. *Pediatr Allergy Immunol*. 19, 53-60. <https://doi.org/10.1111/j.1399-3038.2007.00583.x>