TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

FARELERDE VİSCERAL LARVA MİGRANS'A (*TOXOCARA CANİS*) ALBENDAZOL ve *NİGELLA SATİVA'NIN* BİR ARADA ETKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Ceren AŞTI

PARAZİTOLOJİ ANABİLİM DALI

DOKTORA TEZİ

DANIŞMAN

Prof. Dr. Hatice ÖGE

ANKARA
2017

TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

FARELERDE VİSCERAL LARVA MİGRANS'A (*TOXOCARA CANİS*) ALBENDAZOL ve *NİGELLA SATİVA'NIN* BİR ARADA ETKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Ceren AŞTI

PARAZİTOLOJİ ANABİLİM DALI
DOKTORA TEZİ

DANIŞMAN
Prof. Dr. Hatice ÖGE

ANKARA
2017

Ankara Üniversitesi
Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürlüğü'ne,

Yüksek Lisans/Doktora tezi olarak hazırlayıp sunduğum " Farelerde Visceral Larva Migrans'a (*Toxocara canis*) Albendazol ve *Nigella sativa*'nın Bir Arada Etkisinin Değerlendirilmesi " başlıklı tez; bilimsel ahlak ve değerlere uygun olarak tarafımdan yazılmıştır. Tezimin fikir/hipotezi tümüyle tez danışmanım ve bana aittir. Tezde yer alan deneysel çalışma/araştırma tarafımdan yapılmış olup, tüm cümleler, yorumlar bana aittir.
Yukarıda belirtilen hususların doğruluğunu beyan ederim.

Öğrencinin Adı Soyadı: CEREN AŞTI
Tarih: 11.12.2017
İmza:

Ankara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü

Parazitoloji Anabilim Dalı'nda CEREN AŞTI tarafından hazırlanan " Farelerde Visceral Larva Migrans'a (*Toxocara canis*) Albendazol ve *Nigella sativa*'nın Bir Arada Etkisinin Değerlendirilmesi " adlı tez çalışması aşağıdaki jüri tarafından ~~YÜKSEK LİSANS~~ / DOKTORA TEZİ olarak OY BİRLİĞİ / ~~OY ÇOKLUĞU~~ ile kabul /~~ret~~ edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi: 11.12.2017

PROF. DR. HATİCE ÖGE

Ankara Üniversitesi
Jüri Başkanı

PROF. DR. EMİNE BAYDAN

Ankara Üniversitesi
Üye

PROF. DR. BAHADIR GÖNENÇ

Ankara Üniversitesi
Üye

PROF. DR. SİBEL ERGÜVEN

Hacettepe Üniversitesi
Üye

PROF. DR. ALPARSLAN YILDIRIM

Erciyes Üniversitesi
Raportör

Tez hakkında alınan jüri kararı, Ankara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu tarafından onaylanmıştır.

PROF. DR. MEHMET AKAN

Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürü V.

İÇİNDEKİLER

Etik Beyan ii
Kabul ve Onay iii
İçindekiler iv
Önsöz vi
Simgeler ve Kısaltmalar vii
Şekiller ix
Çizelgeler x

1. GİRİŞ 1
1.1. *Toxocara canis'* in Genel Özellikleri 1
1.2. *Toxocara canis*'in Biyolojisi 3
1.3. *Toxocara canis* Enfeksiyonunun Epidemiyolojisi 6
1.4. *Toxocara canis*'in Yaygınlığı 7
1.4.1. *Toxocara canis*'in Dünyadaki Yaygınlığı 7
1.4.2. *Toxocara canis*'in Türkiye'deki Yaygınlığı 9
1.5. *Toxocara canis*'in Patogenez ve Klinik Bulguları 10
1.6. *Toxocara canis* Enfeksiyonunda İmmunoloji 12
1.7. *Toxocara canis*'in Tedavisi ve Kontrolü 13
1.8. Toxocariosis 21
1.8.1. İnsanlarda Toxocariosis 21
1.8.1.1.Visceral Larva Migrans (İç Organ Larva Göçü, VLM) 21
1.8.1.2. Oküler Larva Migrans (OLM) 23
1.8.1.3. Nöro-Toxocariosis (NT) 24
1.8.1.4. Covert Toxocariosis (Common Toxocariosis, CT) 24
1.8.2. Farelerde Toxocariosis 25
1.8.3. Visceral Larva Migrans'ın Epidemiyolojisi 27
1.8.4. Visceral Larva Migrans'ın Yaygınlığı 32
1.8.4.1. Visceral Larva Migrans'ın Dünyadaki Yaygınlığı 32
1.8.4.2. Visceral Larva Migrans'ın Türkiye'deki Yaygınlığı 33
1.8.5. Visceral Larva Migrans'ta İmmunoloji 34
1.8.6. Visceral Larva Migrans'ın Tedavisi ve Kontrolü 38
1.8.7. Visceral Larva Migrans'ta Alternatif Tedavi Uygulamaları 43
1.8.7.1. *Nigella sativa* (Çörekotu, Türk Çörekotu, Çörek) 47

2. GEREÇ ve YÖNTEM 54
2.1. Gereç 54
2.1.1. Deney Hayvanlarının Seçimi, Temini, Bakım ve Beslenmesi 54
2.1.2. Deney Gruplarının Oluşturulması 54
2.1.3. Olgun *Toxocara canis*'lerin Temini 55
2.1.4. Deney Hayvanlarında Kullanılacak Antelmentik ile Bitki Yağının Seçimi ve Temini 55
2.1.5. Çalışmada Kullanılan Boyama Yöntemleri 56
2.1.6. İstatistiksel Analizler 56
2.2. Yöntem 56
2.2.1. Yumurtaların Toplanması ve Hazırlanması 56

2.2.2. Deney Hayvanlarında Kullanılacak Antelmentik ile Bitki Yağının Etkin Madde Miktar Tayini ve Dozlarının Belirlenmesi 57
2.2.3. Deney Hayvanlarında Toxocariosis Oluşturulması ve Tedavi Uygulamaları 59
2.2.4. Farelerde Ötanazi ve Nekropsi Uygulamaları 60
2.2.5. Organ Digesyonu ile Larvaların Elde Edilmesi ve Sayımı 61
2.2.6. Histo-Patolojik Çalışma İçin Doku Preparatlarının Hazırlanması 62
2.2.7.Bağışıklıkta Rol Oynayan Kan Hücrelerinin İncelenmesi İçin Kan Preparatlarının Hazırlanması 62
2.2.8. İstatistiksel Analizler 63

3. BULGULAR 64
3.1. Farmakolojik Bulgular 64
3.2. Klinik Bulgular 65
3.3. Parazitolojik Bulgular 66
3.3.1. Yumurta ve Larvaya İlişkin Bulgular 66
3.3.2. Nekropside Organ Digesyonu Sonuçları 67
3.3.2.1. Yedinci Gün 67
3.3.2.2. On Dördüncü Gün 69
3.3.2.3. Yirmi Sekizinci Gün 71
3.3.2.4. Kırk Beşinci Gün 73
3.3.2.5. Atmışıncı Gün 74
3.4. Histo-Patolojik Bulgular 79
3.4.1. Makroskobik Bulgular 79
3.4.2. Mikroskobik Bulgular 80
3.4.2.1. Yedinci Gün 80
3.4.2.2. On Dördüncü Gün 82
3.4.2.3. Yirmi Sekizinci Gün 83
3.4.2.4. Kırk Beşinci Gün 84
3.4.2.5. Atmışıncı Gün 85
3.5. Kan Hücrelerine Ait Bulgular 86
3.5.1. Yedinci Gün 87
3.5.2. On Dördüncü Gün 88
3.5.3. Yirmi Sekizinci Gün 89
3.5.4. Kırk Beşinci Gün 90
3.5.5. Atmışıncı Gün 91

4. TARTIŞMA 94
5. SONUÇ ve ÖNERİLER 110
ÖZET 114
SUMMARY 116
KAYNAKLAR 118
EKLER 146
Ek-1 Etik Kurul Kararı 146
ÖZGEÇMİŞ 148

ÖNSÖZ

Bu tez çalışmasında gerek evcil hayvanlar gerek insanlar için önem arz eden bir parazit olan *Toxocara canis,* yol açtığı toxocariosis ve bu enfeksiyonun tedavisi hakkında araştırma yapılmıştır. Öncelikle farelerde deneysel enfeksiyon oluşturularak, insanlarda meydana gelen Visceral Larva Migrans Sendrom'u taklit edilmiş, daha sonra oluşan enfeksiyonun tedavisine yönelik bir antelmentik ile bitki yağının ayrı ve kombine şekilde uygulamaları yapılmıştır. İlk aşamada parazitin biyolojisi ile ilgili veriler elde edilmiş, daha önce yapılan çalışmalarla karşılaştırılmıştır. İkinci aşamada ise oluşturulan enfeksiyon üzerine antelmentiğin, bitki yağının ve her ikisinin kombinasyonunun etkisi araştırılmıştır. Tedavi etkinliği sadece parazitolojik yönden değil patolojik ve hematolojik açıdan da değerlendirilmiştir.

Bu çalışmanın temelinde parazitin insanlarda yol açtığı Visceral Larva Migrans olgularına tam etkili bir tedavi prosedürünün geliştirilememiş olması, dolayısıyla bu ve benzeri çalışmalar ile farklı destekleyici/tamamlayıcı tedavi seçenekleri kullanılarak daha etkili tedavi prosedürlerinin geliştirilmesi düşüncesi yatmaktadır.

Tez çalışmamın gerek laboratuvar aşamasında gerek yazım aşamasında benimle beraber büyük emek sarf eden, benden hiçbir şekilde destek ve yardımını esirgemeyen başta danışman hocam Prof. Dr. Hatice Öge'ye, tez izleme komitesinde yer alan hocalarım Prof. Dr. Bahadır Gönenç ve Prof. Dr. Emine Baydan'a, çalışmamızın patoloji basamağında emeği geçen Prof. Dr. Osman Kutsal ve Dr. A. Selin Tunç'a, deney hayvanları ile çalıştığım dönemde desteklerini esirgemeyen GÜDAM veteriner hekimleri ve çalışanlarına, Parazitoloji Anabilim Dalı Öğretim Üyeleri Prof. Dr. Ahmet Doğanay, Prof. Dr. Semih Öge ve Prof. Dr. H. Oğuz Sarımehmetoğlu'na, Anabilim Dalımız Araştırma Görevlisi ve doktorant arkadaşlarıma, ayrıca iyi günümde, kötü günümde, en zor zamanlarımda benden maddi-manevi desteğini, sevgisi ve en önemlisi inancını bir saniye olsun esirgemeyen ailem Meral - Cemal M. Aştı'ya teşekkürü bir borç bilirim.

SİMGELER ve KISALTMALAR

A. Bacak Kası	Arka Bacak Kası
A. lumbricoides	*Ascaris lumbricoides*
A. suum	*Ascaris suum*
ALP	Alkalen Fosfotaz
ALT	Alanin Aminotransferaz
AST	Aspartat Aminotransferaz
α	Alfa
C17	Compound 17
cc	Cubic Centimeter
CFU	Colony Forming Unit
cm	Santimetre
cm^2	Santimetre kare
COX	Siklooksigenaz
Diyafram K.	Diyafram Kası
E/S	Ekskresyon Sekresyon Antijeni
E. stidae	*Eimeria stidae*
FTS	Fizyolojik Tuzlu Su
g	Gram
GSH	Glutatyon
GÜDAM	Gazi Üniversitesi Deney Hayvanları Araştırma Merkezi
HE	Hemotoksilen Eozin
HCL	Hidroklorik asit
HPLC	High Performance Liquid Chrotomography
IBM SPSS	IBM Statistical fort he Social Science
Ig	Immunglobulin
IL	Interlökin
INFγ	Interferon gama
i. p	Intraperitoneal
İdrar K.	İdrar Kesesi
kg	Kilogram
Krad	Kilorad
M. Lenf Yum.	Mezenteriyal Lenf Yumrusu
max.	Maximum
min.	Minimum
min.	Dakika
mL	Mililitre
mm	Milimetre
mm^3	Milimetre Küp
MSS	Merkezi Sinir Sistemi
n	Gruptaki Birey Sayısı
NKC	Doğal Öldürücü Hücreler
nm	Nanometre
NO	Nitrik oksit
ort.	Ortalama
Ö. Bacak Kası	Ön Bacak Kası
p	Anlamlı Farklılık

p. o	Peros
ppm	Parts per million (milyonda bir birim)
ROS	Reaktif Oksijen Türevleri
S. mansoni	*Schistosoma mansoni*
sc	Subkutan
Schistosoma sp.	*Schistosoma* türleri
spot on	Enseye Damla
Subs grisea	Substansia grisea
süs	Süspansiyon
Sẋ	Standart Hata
T. canis	*Toxocara canis*
T. cati	*Toxocara cati*
T. gondii	*Toxoplasma gondii*
TNFα	Tümor Nekrozis Faktör alfa
Toxocara spp.	*Toxocara* türleri
TQ	Timokinon
V. centralis	Vena centralis
±	Artı eksi
≥	Büyük eşit
<	Küçük
>	Büyük
µ / µm	Mikron
µL	Mikrolitre
ẋ	Ortalama
°C	Santigrad Derece

ŞEKİLLER

Şekil 3.1. *Nigella sativa* Yağının HPLC Kromotogramı 64

Şekil 3.2. Timokinon Standardının HPLC Kromotogramı 65

Şekil 3.3. *Toxocara canis* Yumurtasının 0. Gün (A), 7. Gün (B) ve 21. Gün (C) Görüntüsü 66

Şekil 3.4.*Toxocara canis* Larvası **A:** Beyin Dokusunda **B:** Arka Bacak Kasında **C:** Göz Dokusunda **D:** Diyafram Kasında 67

Şekil 3.5.A: Karaciğerde Süt Odakları **B:** Büyümüş Dalağın Görüntüsü 79

Şekil 3.6. A-B: Böbrekte Süt Odakları 80

Şekil 3.7. A:7. Gün Albendazol Grubu; Akciğer Dokusunda Ödem (a), Eozinofil Lökositler (b), Alveollerin Etrafında Çok Sayıda Nötrofil Lökosit Hücre İnfiltrasyonu (c) ve Amfizem (d) **B:** 7. Gün *N. sativa* Yağı Grubu; Akciğer Dokusunda Alveollerin Etrafında Hafif Hücre İnfiltrasyonları (c) ve Amfizem Alanları (d) 81

Şekil 3.8.A: 14. Gün Albendazol Grubu; Kalp Kası Dokusu Kas Aralarında Şiddetli Mononükleer Hücre İnfiltrasyonu (a) ve Eozinofil Lökositler (b) **B:** 14. Gün, Kombinasyon Grubu; Kalp Kası Dokusu Kas Aralarında Hafif Dereceli Mononükleer Hücre İnfiltrasyonu (a) 83

Şekil 3.9.A-B: 60. Gün *N. sativa* Yağı Grubu; Karaciğer Dokusunda Merkezde Koagulasyon Nekrozu (d), Etrafında Çok Çekirdekli Dev Hücreleri (b), Mononükleer Hücre İnfiltrasyonu (c) ve Bağ Doku (a) ile Çevrili Granülom Yapısı 85

Şekil 3.10. Lenfositler 86

Şekil 3.11. A: Monosit ve Nötrofil Lökositler **B:** Monosit **C:** Nötrofil Lökosit 87

ÇİZELGELER

Çizelge 1.1. Son Konakta Toxocariosis Tedavisinde Yaygın Kullanılan Antelmentikler, Dozları ve Uygulama Süreleri 17

Çizelge 3.1. Yedinci Günde Organlara Göre Gruplardaki Ortalama Larva Sayıları 68

Çizelge 3.2. On Dördüncü Günde Organlara Göre Gruplardaki Ortalama Larva Sayıları 70

Çizelge 3.3. Yirmi Sekizinci Günde Organlara Göre Gruplardaki Ortalama Larva Sayıları 72

Çizelge 3.4. Kırk Beşinci Günde Organlara Göre Gruplardaki Ortalama Larva Sayıları 74

Çizelge 3.5. Atmışıncı Günde Organlara Göre Gruplardaki Ortalama Larva Sayıları 76

Çizelge 3.6. Nekropsi Günlerine Göre Tespit Edilen Ortalama Larva Sayılarının Organlara Göre Dağılımı 77

Çizelge 3.7. Yedinci Günde Gruplara Göre Ortalama Kan Hücreleri Oranı 88

Çizelge 3.8. Kırk Beşinci Günde Gruplara Göre Kan Hücrelerinin Oranı 91

Çizelge 3.9. Nekropsi Günlerine Göre Kan Preparatlarındaki Hücre Oranları (%) 93

1. GİRİŞ

1.1. *Toxocara canis*'in Genel Özellikleri

Parazit, *Nemathelmintes* Kökü, *Nematoda* Sınıfı, *Ascarida* Takımı, *Ascaridina* Takım Altı, *Ascaroidea* Üst Ailesi, *Ascaridae* Ailesi, *Ascaridinae* Alt Ailesi *ve Toxocara* Cinsi'ne bağlıdır. Parazitin tür ismi *Toxocara canis'tir* (Yamaguti, 1961).

Köpek, kurt, tilki, çakal gibi et yiyen hayvanlar *T. canis*'in son konaklarıdır. Parazitin erişkin formuna belirtilen son konakların ince bağırsaklarında rastlanırken, larvalarına paratenik konak görevi gören omurgasız ve omurgalı canlılar (yer solucanı, kemiriciler, tavşan, bıldırcın, tavuk, koyun, keçi, sığır, domuz, maymun) ile insanların çeşitli doku ve organlarında rastlanabilmektedir (Soulsby, 1982). Ayrıca sineklerin parazit için transport konaklık yapabileceği de bildirilmiştir (Gillespie, 1988; Glickman ve Summers, 1983; Overgaauw, 1997 ve Schnieder ve ark., 2011).

*Toxocara canis'*in erkekleri 10-12 cm uzunlukta, dişileri ise 18 cm'ye kadar varabilmektedir. Vücutları kirli beyaz renkte, silindirik formdadır. Parazitin ön ucunun ventrale dönük olduğu rahatlıkla görülebilir. Ağız kısmında bir çifti dorsalde, iki çifti ventralde olmak üzere toplam üç çift dudak ve parazitin ön kısmına lanset biçimini veren bir çift servikal kanat bulunur. Bu parazitlerde ağız kapsülü bulunmaz. Özefagus, bulbuslu yapı göstermektedir (Levine, 1968 ve Soulsby, 1982). Erkeklerin spikülumları, nispeten eşit olmamakla beraber 0,75-0,95 mm uzunluğundadır. Erkek arka nihayetleri parmak ucu biçiminde bir uzantı ile son bulur. Vücutlarında anüsün her iki tarafında 20-30 adet preanal, kuyruğun her iki tarafında 5 adet postanal papil bulunmaktadır (Cypess, 1982 ve Levine, 1968).

Dişilerde vulva, vücudun ön 1/3'lük kısmının sonlarında yer almıştır. Dişi parazitler ovipardır. Parazitin yumurtaları; 90-75 µm çapında, koyu kahverengi renkte, yuvarlağa yakın, kalın kabuklu ve dış yüzeyinde çok sayıda girinti-çıkıntı

bulunan içinde tek, büyük ve koyu renkte blastomer taşıyan askaridoid tip yumurtalardır (Kassai, 1999; Levine, 1968; Soulsby, 1982 ve Webster, 1958).

Toxocara canis yumurtaları üç tabakadan oluşur. En içte lipid tabaka, lipid tabakanın üzerinde kitin tabaka bulunur ki bu tabaka yumurta katmanlarının en kalın bölümüdür. Kitin tabakanın üzerinde ise bu tabakaya yapışık halde ve yapışkan özellikte albumin tabakası bulunur. Albumin tabakası ağ gibi görünür. Yüzeyinde çok sayıda iri çukurcuklar bulunmaktadır. Albumin tabakasının yüzeyi dişi parazitin uterusundan salgılanan bir madde ile kaplıdır. Bu katmana uterin tabaka adı verilmektedir (Foor, 1967; Rogers, 1956 ve Ubelaker ve Allison, 1975).

Toxocara canis enfektif dönem larvaları 360-434 µm (ort. 404 µm) uzunluktadır. Larva, küt görünümde ön uca sahiptir. Ön uçta erişkin parazitlerde olduğu gibi üç çift dudak bulunmaktadır. Vücutları özefageal ve intestinal bölge olarak iki kısımdan oluşur. Özefagus uzunluğu, vücut uzunluğunun yaklaşık 1/3'ü kadardır. Özefagus; prokarpus (20 µm), genişleyen bölüm olan metakarpus (35 µm uzunlukta, 5 µm genişlikte), boyun gibi incelen isthmus (prokarpus ve metakarpusun toplam uzunluğu kadar) ve kese biçiminde genişlemiş olan bulbuslu kısım (20-25 µm uzunlukta, 6-10 µm genişlikte) olmak üzere dört bölümden oluşur. Özefagusun orta kısmında sinir halkası bulunur. Özefageal bölgenin ortasında ventralde boşaltı deliği yer alır. Ön uç ile boşaltı deliği arasındaki mesafe 75 µm'dur. Larvalar yedi adet ince, uzun, lümensiz bağırsak hücresine sahiptir. Bağırsak hücreleri yanlardan bastırılmış, boşaltı kanalına yaslanmış haldedir. Bu hücreler, boşaltı kanallarının gerisinde genişleyerek vücut boşluğunu doldurur. Anal delik vücudun median ve ventralinde dışarı açılmaktadır. Anüsün kuyruk ucuna uzaklığı 38 µm olarak belirtilmiştir (Nichols, 1956).

Toxocara canis için enfektif dönem larvanın, yumurta içindeki ikinci dönem larva olduğu bildirilirken (Soulsby, 1982), Brunaska ve ark. (1995), elektron mikroskopta yaptığı çalışmada enfektif dönemin, üçüncü dönem larva olduğunu bildirmiştir.

1.2. *Toxocara canis*'in Biyolojisi

Toxocara canis'in yumurtaları son konağın dışkısı ile dış ortama atıldığında yumurta içinde uygun koşullar altında (25-30°C, % 85-95 nem) iki haftada enfektif larva gelişir. Parazitin biyolojisi son konağın yaşına göre farklılık göstermektedir (Schnieder ve ark., 2011).

Altı aylık ve daha büyük yaş grubundaki hayvanlar için enfeksiyon kaynağını yumurtalar ve paratenik konaklar oluşturmaktadır (Kassai, 1999).

Yumurta alımı ile enfeksiyon esas bulaşma şeklidir. Enfektif dönem larva, yumurtanın alımından sonraki 2-4 saat içerisinde yumurtayı terk ederek bağırsak duvarına yapışır. Bağırsak duvarına yapışan enfektif dönem larvalar mezenter lenf damarları aracılığı ile mezenter lenf yumrularına buradan da venöz kapillar ve portal dolaşım ile karaciğere ulaşmaktadır. Karaciğere ulaşan ve göçe devam etmeyen larvaların bir kısmı burada tutunur. Karaciğerde tutunmayan larvalar 12 saat içerisinde vena cava ile kalbe, pulmoner arter ile akciğere ulaşırlar. Böylece enfeksiyon alımından 24-36 saat sonra larvalar akciğerde görülmeye başlanır (Overgaauw, 1997 ve Schnieder ve ark., 2011).

Larvalar, bu yaş grubundaki köpeklerde parazite karşı yaş direncinin gelişmesi nedeniyle somatik göç geçirmektedir. Somatik göç, büyük kan dolaşımı ile larvaların vücuttaki tüm doku ve organlara dağılmasıdır. Başta karaciğer, akciğer, böbrek, kalp gibi organlar olmak üzere farklı doku ve organlara giderek göç geçiren larvalar, buralarda inhibisyona girerler. Erkek köpeklerdeki inhibe larvalar, zamanla canlılığını yitirir ya da bağışıklığın zayıflaması, yüksek doz kortikosteroid uygulanması ile patent enfeksiyon oluşturabilirler. Dişi köpeklerde ise köpek gebe kaldıktan sonraki 42. günden itibaren prolaktin hormonunun etkisiyle (Oshima, 1961), larvaların bir kısmı plasenta aracılığı ile yavrunun karaciğerine yerleşir ve yavru doğuncaya kadar burada inhibe halde kalır. Bu durumun, dişi köpeğin birkaç gebeliği boyunca devam ettiği bildirilmiştir (Soulsby, 1982). Yavruya geçmeyen larvaların bir kısmı annenin akciğerlerine gider ve burada beklerler. Buradaki

larvaların bir kısmı ise meme bezlerine gider ve doğumdan sonra 35 gün süreyle sütle atılır. Geri kalanı annenin bağırsaklarına giderek olgunlaşır. Bu şekilde doğumdan sonra en erken 25. günde dışkıda yumurtaya rastlanır (Overgaauw, 1997; Schnieder ve ark., 2011; Soulsby, 1982 ve Taylor ve ark., 2007). Gebe olmayan dişilerde bağışıklığın zayıflaması veya kortikosteroid uygulaması ile patent enfeksiyonlar görülebilir (Lloyd ve ark., 1981 ve Schnieder ve ark., 2011).

Paratenik konaklar ile enfeksiyon, özellikle kırsal kesimlerde enfeksiyonun yaygınlığında önemli bir faktördür. Son konağın enfektif dönem larvaları taşıyan paratenik konakları yemesi ile enfeksiyon oluşur. Yumurta ile alınan enfeksiyondaki gibi bağırsakta serbest kalan larvalar kan yolu ile karaciğer, akciğer ve kalbe oradan da dolaşımla vücuttaki organ ve dokulara yayılarak (somatik göç) inhibisyona girerler (Kassai, 1999; Overgaauw, 1997; Overgaauw ve Van Knapen, 2013; Schnieder ve ark., 2011 ve Taylor ve ark., 2007).

Üç aylıktan küçük köpeklerde enfeksiyon kaynaklarını intrauterin ve galaktojen yolla alınan larvalar, enfektif yumurta ve yavrunun et yemeye başlamasından sonra paratenik konaklar oluşturmaktadır (Kassai, 1999).

Yumurta alımı ile enfeksiyonda bağırsak mukozasından geçen larvalar mezenter lenf damarları ile mezenteriyal lenf yumrularına, buradan venöz dolaşım ile karaciğer portal sistemine karışmaktadır. Enfeksiyon alımının 2. gününde karaciğere gelen larvaların bir kısmı burada tutulur. Tutulmayan larvalar enfeksiyon alımından sonraki 3-5. günlerde kan yoluyla kalp ve akciğerlere ulaşmaktadır. Larvaların bir kısmı akciğer dokusunda tutunurken, geri kalanlar trakea ve yutak ile mideye gelirler. Bu yaş grubundaki hayvanlarda henüz direnç gelişmediği için akciğerden sonra trakeal göç görülmektedir. Trakeal göç, larvaların trakea-yutak yolunu kullanarak sindirim sistemine geçtiği yoldur. Larvaların midede görülmesi enfeksiyon alımından sonraki 10. güne denk gelmektedir. Sindirim sistemine geçen larvalar, mideden sonra ince bağırsağa yerleşerek burada olgunlaşırlar (Overgaauw, 1997; Schnieder ve ark., 2011; Soulsby, 1982; Taylor ve ark., 2007; Tınar ve ark., 2006 ve Urquhart ve ark., 1987).

Paratenik konaklar ile enfeksiyon, dokularında inhibe halde *T. canis* larvalarını barındıran paratenik konakların, son konak tarafından yenilmesi ile oluşur. Daha önce bahsedildiği gibi yavrularda yaş direnci gelişmediğinden larvalar yumurta alımı ile oluşan enfeksiyondaki göç yolunu izleyerek sindirim sistemine geçip bağırsaklarda olgunlaşırlar (Overgaauw, 1997 ve Schnieder ve ark., 2011).

Prenatal bulaşma (transplasental bulaşma, intrauterin bulaşma) *T. canis* için oldukça önemlidir. Burke ve Roberson (1985), prenatal bulaşma ile oluşan enfeksiyonda larvaların % 98,5'inin yavruya geçtiğini belirtmiştir. Karaciğerinde inhibe larvaları barındıran yavrunun doğumundan sonra buradaki larvalar, önce akciğerlere daha sonra trakea-yutak yolunu kullanarak (trakeal göç) mideye ve ince bağırsaklara gelip burada gelişmelerini tamamlayıp olgunlaşırlar (Kassai, 1999; Soulsby, 1982; Taylor ve ark., 2007; Tınar ve ark., 2006 ve Urquhart ve ark., 1987).

Galaktojen bulaşmada (laktojenik bulaşma) doğumdan sonra sütle yavruya geçen larvalar göç geçirmez, sindirim sisteminde direkt gelişerek olgunlaşır. Laktasyonun ilk beş haftası (ilk üç hafta en yüksek seviyede) enfeksiyonun bulaşması açısından önemlidir. Doğum sayısı arttıkça galaktojen yolla bulaşan larva sayısı azalmaktadır. Doğumdan sonra en az 35-38 gün boyunca annenin sütünde larvaya rastlanabilmektedir (Kassai, 1999; Overgaauw, 1997; Schnieder ve ark., 2011; Soulsby, 1982 ve Taylor ve ark., 2007). Burke ve Roberson (1985), *T. canis* için galaktojen bulaşmanın plasental bulaşmaya oranla daha az önem taşıdığını bildirmiştir.

Üç – altı aylık köpeklerde enfeksiyon kaynağı enfektif yumurtalar ve paratenik konaklardır. Bu yaş aralığındaki hayvanlarda trakeal göç geçirerek erişkin hale gelen larvaların sayısı yavaş yavaş azalmakta, trakeal göç yerini somatik göçe bırakmaktadır (Overgaauw, 1997; Schnieder ve ark., 2011; Soulsby, 1982; Taylor ve ark., 2007; Tınar ve ark., 2006 ve Urquhart ve ark., 1987).

Enfeksiyonun köpeklerdeki prepatent süreleri; yumurta ile enfeksiyonda 4 hafta, prenatal bulaşmada 3 hafta, galaktojen bulaşmada 2 hafta, paratenik konaklarla enfeksiyonda ise 19 gündür (Kassai, 1999).

1.3. *Toxocara canis* Enfeksiyonunun Epidemiyolojisi

Toxocara canis, yavrularda sıklıkla görülse de, köpekler bu enfeksiyona her yaşta yakalanabilmektedir (Claerebout ve ark., 2009 ve Fahrion ve ark., 2008). Enfeksiyonun epidemiyolojisinde esas enfeksiyon kaynağını dişi köpekler oluşturmaktadır. Dişi köpekler dokularındaki inhibe halde bekleyen larvaları birkaç gebelik dönemi boyunca plasental ya da galaktojen yolla yavrularına aktarabilmektedirler. Ayrıca, değişik sebeplerle bağışıklığın düştüğü dönemlerde patent enfeksiyon da görülebilmektedir. Dişi köpekler ile altı aylıktan küçük yavrular barındırdıkları yüksek üreme kabiliyetindeki olgun *T. canis*'ler nedeniyle dışkılarıyla çok sayıda yumurta çıkarırlar. Bu hayvanlar son konakların yanında insanlar dahil paratenik konaklar için sürekli enfeksiyon kaynağı oluşturması açısından önemlidir (Schnieder ve ark., 2011; Soulsby, 1982 ve Strube ve ark., 2013).

Sıcaklık ve nem başta olmak üzere; ışık, toprak yapısı ve toprağın vejetasyon durumu yumurtanın canlılığını ve gelişimini doğrudan etkiler. Yumurtalar 25-30°C ısı ve % 85-95 nemli iklim koşullarında yaklaşık 9-15 günde enfektif hale gelmektedir (Overgaauw, 1997 ve Webster, 1958). Çevre koşullarına bağlı olarak bu süre birkaç aya çıkabilmektedir (Overgaauw, 1997). Yumurtaların, ılıman bölgelerde 6-12 ay, nemli ve serin bölgelerde 2-4 yıl canlılığını koruyabildiği bildirilmiştir (Azam ve ark., 2012). Killi ve kumlu toprak yapısının yumurtanın canlılığını olumsuz yönde etkilediğinin tespit edildiği Dunsmore ve ark.'nın (1984) çalışmasında yumurtaların canlılığını 6 ayda yitirdiği bildirilmiştir.

Yumurtalar, gamma ışını veren $Cecium^{137}$ kaynağında radyasyona maruz bırakıldığında, blastomerli yumurtalardaki gelişimin 60 krad'dan itibaren durduğu,

enfektif dönem larvaların ise 300 krad dozdaki radyasyona maruz kaldıktan sonra farelere verildiğinde larva göçünü gerçekleştiremediği tespit edilmiştir (Öge, 1993).

Yumurtalar yağmur, kuş, böcek, yer solucanı, sümüklü böcek ve sinek gibi canlıların hareketleri ile çevreye dağılabilirler (Macpherson, 2013 ve Umur ve ark., 2006). Yumurta içerisindeki larva optimal şartlarda en az bir yıl canlılığını koruyabilmektedir. Larval gelişimin 10°C'nin altında durduğu, -15°C'nin altında ise larvaların öldüğü belirtilmiştir (Overgaauw, 1997 ve Umur ve ark., 2006). Yumurta canlılığını ayrıca topraktaki organizmalar da etkileyebilmektedir. Toprakta bulunan *Fusarium pallidoroseum, Pochonia chlamydosporia* ve *Paecilomyces lilacinus* türü mantarların *T. canis* yumurtası üzerine ovosidal etki gösterdiği tespit edilmiştir (Carvalho ve ark., 2010 ve Ciarmela ve ark., 2002).

Kırsal alanda enfeksiyonun epidemiyolojisinde özellikle av köpeklerinin önemli bir yer edindiği saptanmıştır (Macpherson, 2013 ve Umur ve ark., 2006).

1.4. *Toxocara canis*'in Yaygınlığı

1.4.1. *Toxocara canis*'in Dünyadaki Yaygınlığı

Dışkı muayenesi ile yapılan çalışmalara göre *T. canis*'in köpeklerdeki yaygınlığı Amerika Kıtası'nda Amerika Birleşik Devletleri'nde % 2,0-33,8 (Gates ve Nolan, 2009; Little ve ark., 2009; Paul ve ark., 1988 ve Savilla ve ark., 2011), Arjantin'de % 11,0-16,35 (Fontanarrosa ve ark., 2006 ve Soriano ve ark., 2010), Brezilya'da % 5,5-7,0 (Oliveira-Sequeira ve ark., 2002 ve Paquet-Durand ve ark., 2007), Kanada'da Prince Edward Adası'nda veteriner kliniklerine gelen köpeklerde % 9,0, pet-shoplardaki köpeklerde % 14,0, barınaklardaki köpeklerde % 13,0 olarak bildirilmiştir (Uehlinger ve ark., 2013). Kanada'da başka bir çalışmada dışkı örneği alınan köpeklerde % 72,2 *T. canis* yumurtasına (Joffe ve ark., 2011) rastlanmış, Lefebvre ve ark. (2006), sahipli köpeklerde % 2,0 enfeksiyon oranı kaydetmiştir. Meksika'da % 2,3 enfeksiyon oranı bildirilmiştir (Torres-Chable ve ark., 2015).

Ayrıca Meksika'da yapılan bir seroprevalans çalışmasında sahipsiz köpeklerde % 66,7 anti- *T. canis* seropozitifliği saptanmıştır (Martinez-Barbabosa ve ark., 2008).

Avusturalya Kıtası'nda % 1,2 enfeksiyon tespit edilmiştir (Palmer ve ark., 2008).

Avrupa Kıtası'nda Almanya'da % 22,4 (Barutzki ve Schaper, 2003), Belçika'da sahipli köpeklerde % 4,4, barınak köpeklerinde % 26,3, gastrointestinal problemli köpeklerde % 7,4 (Claerebout ve ark., 2009), Çek Cumhuriyeti'nde kentte % 6,2, kırsal alanda % 13,7, barınaklarda yaşayan köpeklerde % 6,5 enfeksiyon oranı tespit edilmiştir (Dubna ve ark., 2007). Danimarka'da % 12,4 (Al-Sabi ve ark., 2013), Fransa'da % 22,8 (Bridger ve Whitney, 2009), Finlandiya'da % 3,1 (Pullola ve ark., 2006), Galapagos Adaları'nda % 16,5 (Gingrich ve ark., 2010), Hollanda'da % 4,4 (Overgaauw ve ark., 2009), İtalya'da % 13-33,6 (Habluetzel ve ark., 2003 ve Riggio ve ark., 2013), Polonya'da % 17 (Bajer ve ark., 2011), Slovakya'da % 16,6 (Antolova ve ark., 2004), Birleşik Krallık'ta % 1,4 (Batchelor ve ark., 2008), Yunanistan'da ise % 12,8 (Papazahariadou ve ark., 2007) olarak bildirilmiştir. Portekiz'de sağlıklı köpeklerde % 5,1, gastrointestinal problemli köpeklerde % 7,8, sahipli köpeklerde % 1,3, barınak köpeklerinde % 2,0 civarında enfeksiyona rastlanmıştır (Ferreira ve ark., 2011 ve Neves ve ark., 2014).

Asya Kıtası'nda İran'da % 25,0 *Toxocara* spp. yumurtalarına rastlanmıştır (Beiromvand ve ark., 2013). Pakistan'da sokak köpeklerinde % 49,0, sahipli köpeklerde % 30,0 enfeksiyon oranı bildirilmiştir (Chatta ve ark., 2009).

Afrika Kıtası'nda Etiyopya'da % 21,0 (Yacob ve ark., 2007), Nijerya'da % 33,8 (Sowemimo, 2007), Zambiya'nın kırsal bölgelerinde % 11,9, kentsel bölgelerinde % 11,0 enfeksiyon oranı kaydedilmiştir (Bwalya ve ark., 2011).

Polonyo'da tilkilerde % 11,1 kurtlarda % 6,9 (Borecka ve ark., 2013), Slovakya'daki tilkilerde ise % 8,1 enfeksiyon kaydedilmiştir (Antolova ve ark., 2004).

Nekropsi çalışmalarına göre *T. canis*'in köpeklerdeki yaygınlığı; Amerika Kıtası'nda Brezilya'da % 15,5 (Heukelbach ve ark., 2012), Asya Kıtası'nda Bangladeş'de % 23,3 (Das ve ark., 2012), Çin'de % 30,0-45,2 (Dai ve ark., 2009 ve Fang ve ark., 2015), İran'da % 6,0-60,0 (Dalimi ve ark., 2006; Daryani ve ark., 2009 ve Razmi ve ark., 2006), Kore'de % 0,9 (Kim ve Huh, 2005), Mısır'da % 53,4 (Radwan ve ark., 2009), Afrika Kıtası'nda Etiyopya'da % 45,0 (Yacob ve ark., 2007), Güney Afrika'da % 19,0'dur (Minnaar ve ark., 2002) .

Tilkilerde Avrupa Kıtası'nda Belçika'da % 18,0 (Brochier ve ark., 2007), Danimarka'da % 59,4 (Saeed ve ark., 2006), Birleşik Krallık'ta % 55,9-62,0 (Richards ve ark., 1995 ve Smith ve ark., 2003), Avusturalya Kıtası'nda ise % 14,9 olarak bildirilmiştir (Dybing ve ark., 2013). Asya Kıtası'nda İran'da % 4,5 (Dalimi ve ark., 2006), Kırgızistan'da % 30,4 (Ziadinov ve ark., 2010), Mısır'da % 48,8 (Radwan ve ark., 2009) olarak, Asya Kıtası'nda Mısır'da kurtlarda % 59,5 (Radwan ve ark., 2009) çakallarda % 10,0 (Dalimi ve ark., 2006), Tunus'ta çakallarda % 16,0 *T. canis*'e rastlanmıştır (Lahmar ve ark., 2014).

1.4.2. *Toxocara canis*'in Türkiye'deki Yaygınlığı

Dışkı muayenesi ile yapılan çalışmalara göre *T. canis*'in köpeklerdeki yaygınlığı; Doğu Anadolu Bölgesi'nde Erzurum'da % 20,3 (Balkaya ve Avcıoğlu, 2011), Van'da % 13,9'dur (Orhun ve Ayaz, 2006). Ege Bölgesi'nde: Afyon'da % 36,2 (Kozan ve ark., 2007), Aydın'da % 20,0 (Ünlü ve Eren, 2007), Akdeniz Bölgesi'nde Hatay'da % 33,3 (Yaman ve ark., 2006), İç Anadolu Bölgesi'nde Ankara'da % 5,0-17,5 (Çerçi, 1992; Doğanay ve Öge, 1993; Güralp, 1957 ve Öge ve ark., 2014), Eskişehir'de % 47,8 (Kozan ve ark., 2007), Kayseri'de % 4,2 (Yıldırım ve ark., 2007), Kırıkkale'de % 44,8 (Aydenizöz-Özkayhan ve ark., 2008), Konya'da

ise % 14,7 (Güçlü ve Aydenizöz, 1995) olarak bildirilmiştir. Karadeniz Bölgesi'nde Samsun'da % 10,3 *Toxocara* spp. yumurtasına rastlanmıştır (Gürler ve ark., 2015). Marmara Bölgesi'nde İstanbul'da ise % 22,7-28,0 enfeksiyon oranı bildirilmiştir (Merdivenci, 1962 ve Öncel, 2004).

Nekropsi çalışmalarına göre *T. canis*'in köpeklerdeki yaygınlığı; Akdeniz Bölgesi'nde Hatay'da % 16,7 (Yaman ve ark., 2006), Doğu Anadolu Bölgesi'nde Elazığ'da % 26,6-44,7 (Güralp ve ark., 1977 ve Taşan, 1984), Kars'ta % 50,0 (Umur ve Arslan, 1998), Ege Bölgesi'nde İzmir'de % 3,0-66,6 (Budak ve ark., 1986 ve Korkmaz ve ark., 2000), İç Anadolu Bölgesi'nde Ankara'da % 4,5-59,4 (Ayçiçek ve ark., 1998; Doğanay, 1983; Doğanay ve Öge, 1993; Ertürk ve Tanzer, 1973; Mimioğlu ve ark., 1959, Pamukçu ve Ertürk, 1961 ve Zeybek ve ark., 1992), Kayseri'de % 40,0 (Şahin ve ark., 1993), Konya'da % 16,6 (Aydenizöz, 1997), Sivas'ta % 28,0-46,0 (Ataş ve ark., 1997 ve Saygı ve ark., 1990), Marmara Bölgesi'nde Bursa'da ise % 39,0'dur (Tınar ve ark., 1989).

Tilkilerde Doğu Anadolu Bölgesi'nde Kars'ta % 20,0 (Gıcık ve ark., 2009), İç Anadolu Bölgesi'nde Ankara'da % 35,2 *T. canis*'e rastlanmıştır (Mimioğlu ve ark., 1965).

1.5. *Toxocara canis*'in Patogenez ve Klinik Bulguları

Erişkin *T. canis*'ler bağırsakta olgunlaştıklarında sindirim sistemine ait genel bulgular sergilerler. Köpeklerde iştahsızlık, kilo kaybı, gelişme geriliği, karın şişliği, karında sarkıklık, ishal ve kusmaya neden olurlar. Ağır enfeksiyonlarda safra kesesi, safra kanalları ve pankreatik kanalların tıkanmasına, bağırsaklarda tıkanma ve yırtılmaya neden olarak yaygın ve tedavisi mümkün olmayan peritonitis sonucu ölüme yol açabilirler. Parazitin sayısının fazla olduğu ağır enfeksiyonlu yavrularda mide ve bağırsaklardaki olgun parazitlerin kaşektik düzeyde zayıflığa, parazitin metabolitlerinin paratiroid bezini baskılamasından dolayı raşitizme ve sinirsel semptomların oluşmasına yol açabileceği bildirilmiştir. *Toxocara canis* enfeksiyonu

süresince karaciğer enzimlerinden glutamat dehidrogenaz (GLDH) ve alanin transaminaz (ALT) düzeyinde artış gözlenebilir (Kassai, 1999; Overgaauw, 1997; Overgaauw ve van Knapen, 2013; Schnieder ve ark., 2011; Soulsby, 1982 ve Taylor ve ark., 2007). Ayrıca paraziter enfeksiyonlarda eozinofil lökosit artışı görülmektedir. Eozinofil lökosit artışı nedeniyle konaklarda alerjik reaksiyonlar da şekillenebilir. Zimmermann'ın ve Woβmann'ın çalışmalarına atfen, prenatal enfekte yavrularda enfeksiyon sonrası 7. günde başlayan eozinofilinin 14. günde maksimum seviyelere ulaştığı, enfeksiyon sonrası 42. günde fizyolojik değerlere indiği bildirilmiştir (Schnieder ve ark., 2011). Woβmann'ın çalışmasına atfen, yeni doğan yavrularda eritrosit miktarının başlarda fizyolojik olarak düşük seviyede olduğu, yaklaşık 6-8 haftalık yavruların erişkin bir köpeğin eritrosit seviyesine ulaşması beklenirken, *T. canis* ile yoğun enfeksiyonda eritrosit seviyesinin düşük seyrettiği belirtilmiştir (Schnieder ve ark., 2011).

Diğer askarit larvalarına göre patojen olan *T. canis* larvaları, enfeksiyon sonrası 24.-72. saatlerde bağırsak penetrasyonuna bağlı olarak submukozal kanama, kanlı müköz enteritisin devamında ishal, kabızlık ve kusmaya yol açabilirler. Karaciğere ulaşan larvalar göç ederken organ yüzeyinde ve parankiminde hemorajik odaklara neden olurlar. Larvaların akciğerlere ulaşmasından dolayı nazal akıntı, hırıltılı solunum, öksürük ve solunum güçlüğü görülmektedir (Overgaauw, 1997; Schnieder ve ark., 2011 ve Taylor ve ark., 2007). Yavrularda larvaların trakeal göçü sırasında gelişen akciğer ödemiyle beraber seyreden pneumoni tablosu ölüme neden olabilmektedir (Overgaauw, 1997 ve Taylor ve ark., 2007).

Patolojik olarak organların makroskobik incelemesinde larvaların göçünden dolayı oluşan beyaz renkte 1-2 mm çaplı opak alanlar görülebilir. Bunlara süt odağı-milk spot adı verilir. Karaciğer ve böbrekte makroskobik olarak gözlenen bu odaklar beyaz ya da sarı-beyaz renkte iken, akciğerdekiler kırmızı renktedir. Odaklar aslında larvaların dokularda yaptığı tahribatın onarılmasına yönelik konak immun sisteminin vermiş olduğu bir immun yanıttır. Mikroskobik incelemede merkezde larva, etrafında makrofaj, lenfosit, monosit, plazma hücreleri ve eozinofil lökositlerin kümelendiği granülom yapısı görülür. (Schnieder ve ark., 2011; Taylor ve ark., 2007

ve Webster, 1958). Hayden ve Van Kruiningen ile Hersckel'in çalışmalarına atfen parazitin duodenum, jejenum, kolon ve sekum duvarında eozinofil lökosit infiltrasyonuna, mezenteriyal lenf yumrularında ve böbrekte granülom yapılarının oluşmasına neden olduğu gözlenmiştir (Schnieder ve ark., 2011).

1.6. *Toxocara canis* Enfeksiyonunda İmmunoloji

Köpekler 6 aylıktan itibaren erişkin parazite karşı direnç geliştirmektedir. Bu durum, gastrointestinal sistemdeki olgun parazit sayısının ve dışkı ile atılan yumurta sayısının azalması ile kendini belli etmektedir (Kayes, 2006).

Helmint enfeksiyonlarında immun sistem yanıtında esas olarak Immunglobulin E üretimi ve eozinofil lökosit artışı söz konusudur. Askaritlerin de dahil olduğu birkaç helmint türü yüksek oranda IgE üretimini uyarır. İmmunglobulin E'nin üretilmesi, askaritlerin T lenfositlerin T helper-2 alt grubunu uyarması ve devamında bu hücrelerin IL4 (interlökin) ve IL5 üretmesi sonucu şekillenir. İnterlökin-4, IgE üretimini artırmakla, IL-5 ise eozinofilinin artması ile görevlidir. İmmunglobulin E, önce helmintlere bağlanır. İmmunglobulin E'de bulunan reseptörler sayesinde eozinofil lökositler buraya yapışır, aktive olan eozinofiller, sahip oldukları granülleri parazitin üzerine boşaltarak, paraziti lize etmeye çalışır. Eozinofil lökositlerdeki granüllerin içerdiği protein yapılı maddelerin (eozinofil peroksidaz enzimi etkisiyle açığa çıkan, nitrik oksit, oksidanlar, lizofosfolipaz ve fosfolipaz D litik enzimleri) ise helmintler üzerine nötrofil ve makrofajlardan daha fazla yıkımlayıcı etkiye sahip olduğu belirtilmiştir. Ayrıca immun sistemde rol oynayan antikor bağımlı sitotoksinler ve reaktif oksijen radikalleri (ROS) de helmintler üzerine öldürücü etkilidir (Akça ve Gökçe, 2007 ve Köroğlu ve Ütük, 2007).

1.7. *Toxocara canis*'in Tedavisi ve Kontrolü

Toxocara canis'in tedavisinde farklı etki mekanizmasına sahip çeşitli anthelmintikler kullanılmaktadır.

Benzimidazol grubu (albendazol, fenbendazol, mebendazol, flubendazol, oksfendazol, oksibendazol, parbendazol ve tiyofonat) ilaçlar öncelikle parazitlerdeki mikrotubul yapısında bulunan β-tubuline bağlanarak, bu yapıyı bozmaktadır. Mikrotubuller protein sentezi, mitozis, hücresel gelişim ve enerji metabolizması için önemlidir. İlaçlar bu şekilde glikozun emilmesi ve taşınmasını bozmaktadır. Bu etkiyi en çok sağlayan etken madde mebendazoldür. Albendazol ise fumarat redüktazın etkinliğini inhibe ederek parazitin enerji metabolizmasını bozar. Diğer etken maddeler ise bu etki yollarının dışında glikolizin önlenmesi, mitokondriyal tepkimelerin engellenmesi ve elektron taşınması ile ilgili fosfatlanmanın engellenmesi sonucu parazitlerin enerji metabolizmasını bozarak tedavi sağlarlar. Benzimidazol grubuna ait ilaçların parazitlerde yumurta üretimini de baskıladığından bahsedilmektedir. Probenzimidazol grubu (netobimin, febantel) anthelmintikler, benzimidazol grubu etken maddelerin ön maddesi olup, vücuda girdiğinde benzimidazollere dönüşür ve benzimidazollerle aynı şekilde etki ederler. Bunlar dışında tedavide kullanılan nitroskanat da parazitlerin enerji metabolizmasını bozarak tedavi sağlar (Kaya, 2007, s:489-545 ve Reinemeyer ve Courtney, 2001). Albendazol, insanlarda *T. canis* larvalarının tedavisinde en çok tercih edilen anthelmintik olmasına rağmen son konakta kullanımı sınırlıdır. İlacın 15 mg/kg tek doz uygulamaları parazite ancak % 70 etki etmektedir. Yüksek dozda (20-25 mg/kg) 3 gün uygulanması ile % 100 etki görülmektedir (Reinemeyer ve Courtney, 2001). Benzimidazol grubundan bazı etken maddelerin gebeliğin ilk 4 haftasında teratojenik etki gösterebileceği bildirilmiştir. Bu gruba ait etken maddelerden albendazolün kullanımı köpeklerde iştahsızlığa yol açabilmektedir. Albendazol için gastrointestinal ve hepatik sıkıntılara yol açabildiğinden bahsedilmektedir. Mebendazolün ise geçici kusma ve dışkıda yumuşaklığa neden olabileceği bildirilmiştir. Febendazolün 6 haftalıktan büyük köpeklerde uygulanmasının daha uygun olduğu bildirilirken, probenzimidazol grubuna ait olan febantelin piyasada bulunan kombine

formulasyonlarının 3 haftalıktan büyük ve 1 kg'dan ağır köpeklerde kullanılması gerektiği bildirilmiştir (Coles ve Lynn, 2014 ve Kaya, 2007, s:489-545).

Tetrahidroprimidin (pirantel pomat, pirantel tartarat, morantel) ve imidazotiyazol (levamizol, tetramizol, butamizol hidroklorid) grubu anthelmintikler, otonom gangliyonlarda asetilkolinin bağlandığı reseptörlere bağlanıp asetilkolin benzeri sürekli etki oluşturarak paralize neden olurlar. Levamizolün, yüksek dozlarda parazitlerde fumarat redüktazın etkinliğini inhibe ederek elektron taşınmasını bozduğu da bildirilmiştir (Kaya, 2007, s:489-545 ve Reinemeyer ve Courtney, 2001). Askaritlerde etkili bir anthelmintik olan pirantelin 5 mg/kg olan etkili dozunun, köpeklerin kilosu 2,25 kg ve daha az ise iki katına çıkarılabildiği belirtilmektedir. Pirantel, aynı etki mekanizmasına sahip olduğu morantel ve levamizol ile beraber uygulanmamalıdır. Pirantelin organofosfat grubu (diklorvos) ile birlikte uygulanması ilaca bağlı yan etkilerin oluşma riskini artırmaktadır. Levamizol, yaşı 4-5 haftalık ve daha az olan yavrularda kullanılırken toksikasyon riski göz önünde bulundurulmalıdır (Coles ve Lynn, 2014). Toksikasyonun 12 mg/kg dozun üstündeki uygulamalarda oluştuğu bildirilmiştir (Epe, 2006). Köpekler levamizolün oral kullanımını parenteral kullanıma oranla daha iyi tolere edebilmektedir (Kaya, 2007, s:489-545).

Heterosiklik bileşikler (piperazin adipat, piperazin sitrat, piperazin tartarat, piperazin edetat, dietilkarbamazin sitrat, dietilkarbamazin fosfat, dietilkarbamazin hidroklorid, fenotiyazin) parazitte felce neden olarak bağırsak peristaltiği ile dışarı atılmasını sağlar (Kaya, 2007, s:489-545 ve Reinemeyer ve Courtney, 2001). Piperazin tuzları önerilen dozlarında kullanıldığında olgun parazitlerde etkilidir (Kassai, 1999). Piperazinin yavrularda kullanımı sırasında hafif kusma ve titreme görülebilmektedir. Bu nedenle 6 haftalıktan büyük köpeklerde kullanılması önerilmektedir. Piperazin, morantel ve pirantel ile antagonist etkili olduğundan beraber kullanılmamalıdır (Bowman, 2014 ve Kaya, 2007, s:489-545).

Makrosiklik laktonlardan avermektin grubu (ivermektin, abamektin, doramektin, eprinomektin, selamektin) ve milbemisin oksim grubu (milbemisin

oksim ve moksidektin) ilaçlar gama amino bütirik asit (GABA) benzeri etki ile sinir sisteminde klor kanallarının açılmasına yol açıp hücre içi ve dışı gerilimin artmasına, sinir hücresinin veya kasların uyarılmasını engelleyerek yumuşak paraliz ve ölüme yol açmaktadır (Kaya, 2007, s:489-545 ve Reinemeyer ve Courtney, 2001). Dokulardaki larvalara ivermektinin parenteral yolla uygulanması faydalıdır ancak, uygulama yerinde lezyonlara ve lokal toksik reaksiyonlara neden olabilmektedir. Bazı köpek ırkları (Collie, Border Collie, Australian Sheepdogs, Shetland Sheepdogs, Old English Sheepdogs) ivermektin grubu ilaçlara duyarlıdır (Coles ve Lynn, 2014 ve Kassai, 1999). Bu ırklarda milbemisin oksim ve moksidektin güvenle kullanılabilir. Makrosiklik laktonlara ait birkaç etken maddenin yavru köpeklerde rahatlıkla uygulanabileceği yaş sınırı, ivermektin için en az 6 hafta, moksidektin için 7 hafta ve milbemisin oksim için 4 hafta (2 kg'dan ağır olan yavrular) olarak bildirilmiştir. İvermektinin pirantel ile kombinasyonunun 8 haftalıktan büyük köpeklerde kullanılması daha uygundur (Bowman, 2014). Moksidektinin yavru köpeklerde normal dozun üstünde (5kat) 3 gün süreyle uygulanmasında ataksi görülebileceği bildirilmiştir. Eprinomektin, öncelikle sığırlarda gastrointestinal sistem nematodlarında tercih edilen bir etken maddedir (Kaya, 2007, s:489-545 ve Reinemeyer ve Courtney, 2001). Yapılan çalışmalarda ilacın, kedilerde *Toxocara cati*'nin larva ve olgun formlarına etki ettiği görülmüştür (Knaus ve ark., 2014). Yapılan literatür taramasında eprinomektinin köpeklerde *T. canis*'e etkili olup olmadığı konusunda yeterli bilgi bulunamamıştır. Bu konuda Türkiye'de yapılmış bir çalışma dikkati çekmiş, ilacın *T. canis* ile enfekte köpeklere 100 µg/kg dozda oral yolla uygulanmasından % 100 etki sağlandığı bildirilmiştir (Kozan ve ark., 2008). Avermektin grubuna dahil olan selamektinin kullanımı için köpeklerin en az 6 haftalık yaşta olmasının daha uygun olduğundan bahsedilmektedir (Coles ve Lynn, 2014).

Son yıllarda anthelmintik direnç gelişimine alternatif olarak üretilen depsipeptidlerden emodepsid öncelikle kedilerdeki askarit türleri için geliştirilmiş ve sonraları köpeklerde denemeleri yapılarak 1 mg/kg'lık dozun *T. canis*'e karşı da etki ettiği belirlenmiştir. Emodepsid, parazitlerdeki presinaptik reseptörlere bağlanması sonucu ortaya çıkan protein ve fosfolipaz yapılar postsinaptik membranları etkileyen

nörotransmitter maddeleri açığa çıkarır, postsinaptik kavşaklarda Ca^{++} ve K^{+} kanallarını etkileyerek sinirsel iletimi bozar. Sonuç olarak; farenks ve mide kaslarını yumuşak felce uğratarak parazitin beslenmesine engel olur. İlaç piyasada praziquantel ile kombine preparat şeklinde bulunmaktadır (Epe ve Kaminsky, 2013). Emodepsid ile yapılan çalışmalarda kanatlı sektöründe anti-koksidiyal ilaç olan toltrazuril ile kombine edilen preparatlar oral süspansiyon şeklinde nematodal ve koksidiyal enfeksiyonlara karşı kullanılmıştır. Çalışmalardaki preparatlarda emodepsid 0,45 mg'lık dozda kullanılmıştır. Oral süspansiyon şeklinde köpeklere uygulanan ilacın nekropsi sonrasında kontrol grubuna oranla olgun *T. canis*'lere % 100; genç erişkinlere ≥ % 94,7; larva 4 aşamasına ise % 99,3 (Schimmel ve ark., 2011), diğer çalışmada ise dışkı muayenesine göre % 100 etkili olduğu bulunmuştur (Altreuther ve ark., 2011).

Toxocara canis'in tedavisinde yaygın olarak tercih edilen etken maddeler, dozları, uygulama yolu Çizelge 1.1'de verilmiştir (Bowman, 2014; Burgu ve Sarımehmetoğlu, 2005; Coles ve Lynn, 2014; Deplazes, 2006; Eckert ve ark., 2008; Epe, 2006; Epe ve Kaminsky, 2013 ve Reinemeyer ve Courtney, 2001). Parazitin larva formuna etkili ilaçlar bulunmuş olsa da elde edilen etki düzeyi sınırlıdır. Olgunlara uygulanan dozların ve sürelerin larvalara etki etmediği, larvalar için daha uzun süreli tedavinin uygulanması gerektiği bildirilmektedir (Epe, 2006 ve Reinemeyer ve Courtney, 2001). Gebe olmayan dişi köpeklerde dokulardaki larvaların tedavisinde albendazol ve fenbendazolün 150 mg/kg dozunun 3 gün uygulanmasının yararlı olduğu bildirilmiştir (Overgauuw, 1997). Albendazol, mebendazol, fenbendazol, ivermektin dışında eski yıllarda levamizol ve dietilkarbamazin de larvaların tedavisinde denenmiştir. Yapılan bu çalışmalar visceral larva migransın tedavisinde anlatılmıştır.

Çizelge 1.1. Son Konakta Toxocariosis Tedavisinde Yaygın Kullanılan Anthelmintikler, Dozları ve Uygulama Süreleri

Etken Madde	Doz (mg/kg)	Uygulama Yolu	Etki Ettiği Dönem	
Benzimidazoller:				
Mebendazol	22x3 gün 2x50-100x5 gün	p.o.	Olgun/larva	Gebeliğin ilk 4 haftası teratojenik
Fenbendazol	50x3 gün 20-25x5 gün 50*	p.o.	Olgun/larva	> 6 haftalık yaş Gebelikteki uygulama dozu
Flubendazol	22x2-3 gün 44x3 gün	p.o.	Olgun/larva	
Albendazol	15x3 gün 20-25	p.o.	Olgun/larva	Gebeliğin ilk 4 haftası teratojenik
Oksibendazol	15x2 gün	p.o.	Olgun/larva	Gebeliğin ilk 4 haftası teratojenik
Probenzimidazoller:				
Febantel	10x3 gün** 15x3 gün***	p.o.	Olgun/larva	Kombine preparatları >3 haftalık yaş ve > 1 kg yavrular için uygundur
Tetrahidroprimidin:				
Pirantel pomat	5-10	p.o.	Olgun	Piperazin ile antagonist etkilidir. Organofosfatlar, levamizol ve morantel ile birlikte kullanılmamalıdır.
İmidazotiyazoller:				
Levamizol	7,5	p.o.	Olgun	Yavrularda >12mg/kg dozun üstünde toksikasyon riski
Tetramizol	10-12x2 gün	p.o.	Olgun	
Heterosiklik Bileşikler:				
Piperazin Tuzları	45-65 70-100 200x 1 hafta arayla 2 kez	p.o.	Olgun	>6 haftalık yaş Pirantel ve morantel ile antagonist etkilidir. Beraber kullanılmamalı

Çizelge 1.1. Devam

Avermektinler:				
İvermektin	0,2	p.o./s.c.	Olgun/larva	>6 haftalık Duyarlı ırklarda toksik ve alerjik reaksiyon riski Gebelikteki uygulama dozu
	0,5****			
Selamektin	6-12	spot on/ p.o.	Olgun/larva	> 6 haftalık yaş
Milbemisin Oksimler:				
Milbemisin oksim	0,2-0,5	p.o.	Olgun/larva	>4haftalık ve >2 kg İvermektine duyarlı köpeklerde tercih edilebilir
Moksidektin	0,2	p.o. / s.c.	Olgun/larva	>7haftalık yaş İvermektine duyarlı köpeklerde tercih edilebilir
	2,5-6,5	spot on		
Depsipeptid:				
Emodepsid	1	spot on	Olgun/larva	
Diğer:				
Nitroskanat	50	p.o.	Olgun	Hayvanlar açken uygulanır

*Gebeliğin 40. gününden doğum sonrası 14. güne kadar günlük uygulanır
**6 aylık yaştan büyük köpek dozu
***6 aylık yaştan küçük köpek dozu
****Doğumdan 10 gün önce ve 10 gün sonra uygulama doz

Toxocara canis'in dünyanın birçok yerinde karnivor hayvanlar için yaygın görülen bir parazit olması ayrıca insanlar açısından da yüksek zoonotik potansiyele sahip olması, mücadele konusunu önemli kılmaktadır.

Annedeki patent enfeksiyonlar prenatal ve galaktojen yolla yavruya enfeksiyon geçişinin önlenmesi için hem anne hem de yavrularda anthelmintik uygulaması önem taşımaktadır. Yeni doğanlarda prenatal ve galaktojen enfeksiyonlar nedeniyle yavruların 2 haftalıktan itibaren 8 haftalığa kadar 14 gün arayla ilaçlanması gerekmektedir. Bu dönemde yavrularıyla beraber annelerin de ilaçlanması yararlı olacaktır. Bu sürenin devamında 3-6 aylık yavrulara altıncı ay bitene kadar da ayda bir ilaç uygulaması önerilmektedir (Kassai, 1999; Overgaauw ve Van Knapen, 2008 ve Taylor ve ark., 2007).

Gebe köpeklerde hem prenatal hem galaktojen bulaşmanın önlenmesi için ilaçlamaya başlama zamanı önemlidir. Annelere gebeliğin son üçte birlik döneminden itibaren ilaçlama yapılması gerektiği bildirilmektedir (Burke ve Roberson, 1983 ve Kramer ve ark., 2006). Bazı araştırıcılar daha önceki dönemde inhibisyondaki larvaların minimum düzeydeki metabolizma faaliyetlerinin tedaviyi olumsuz etkilemesi sebebiyle larvaların daha aktif olduğu dönemde bu uygulamanın tercih edilmesi gerektiğini bildirmektedir. Gebe annelerdeki larva geçişini önlemek için gebeliğin 40. gününden itibaren doğumun olduğu güne veya doğum sonrası 14. güne kadar günlük 50 mg/kg yüksek dozda fenbendazol uygulamasının yavrudaki askarit düzeyini sırasıyla % 64 ve % 89 azalttığı bildirilmiştir (Burke ve Roberson, 1983 ve Reinemeyer ve Courtney, 2001). Gebeliğin 0., 30. ve 60. günlerinde anneye 0,3 mg/kg subkutan ivermektin verildiğinde yavrularda parazit sayısında % 90, yumurta atılımında % 99,8 azalma görülürken, buna doğum sonrası 10. günde ilave bir doz verildiğinde köpeklerde *T. canis*'in olgun ve yumurtasına rastlanmamıştır (Payne ve Ridley, 1999). Reinemeyer ve Courtney (2001), doğumun 10 gün öncesi ve sonrası iki uygulama şeklinde 0,5 mg/kg ivermektinin oral yolla uygulanmasının % 95 etkili olduğunu, oral uygulamanın parenteral uygulamaya (% 69) göre daha başarılı bulunduğunu bildirmiştir. Bowman (2014), ise ivermektinin 1 mg/kg dozda

gebeliğin 20. ve 42. günlerinde, dozu yarıya düşürerek (0,5 mg/kg) gebeliğin 38., 41., 44. ve 47. günlerinde uygulanmasının yavrulara geçen larva sayısını azaltacağını bildirmiştir. Gebelerde selamektinin denendiği bir çalışmada; annelere doğumun 40 ile 10 gün öncesinde ve doğumdan 10 ile 40 gün sonrasında 6 mg/kg selamektin enseye damla şeklinde (spot on) uygulanmıştır. Annelerdeki dışkı yumurta azalımının % 99,7, yavrulardaki dışkı yumurta azalımının % 96,8, olgun parazit azalımının % 98,2 olduğu görülürken, dokularda dördüncü dönem larvaya rastlanmadığı bildirilmiştir (Payne-Johnson ve ark., 2000). Gebe köpeklerde moksidektinin gebeliğin 40. ve 55. günlerinde subkutan yolla, 1 mg/kg uygulanmasının yavrularda prenatal ve galaktojen bulaşmayı tamamen önlediği saptanmıştır (Kramer ve ark., 2006). Sonuç olarak; seçilecek ilaç plasental bulaşmaya engel olmalı ve doğum sonrası 1 aylık sürede de etkinliğini sürdürmelidir. Son konaklardaki inhibe larvaların yok edilmesi için milbemisin oksim, moksidektin, selamektin gibi etken maddeler önerilmektedir (Epe, 2006).

Dişi köpeklerde birkaç gebelik süresince larva çıkarımının devam edebilme olasılığı nedeniyle, uygulamaların sadece bir gebelik döneminde yapılması yeterli olmayabilir. Uygulamaların gerekli görüldükçe tekrarlanması gereklidir. Erişkin köpeklerde rutin anthelmintik uygulamasının yılda en az 3-4 kez yapılması gerektiği bildirilmektedir (Overgaauw ve Van Knapen, 2008).

Enfeksiyonun engellenmesi açısından temelde çevre kontaminasyonunun önlenmesi de gereklidir. Mümkün olan yerlerde kulübe, barınak, veteriner klinikleri, kafes gibi alanların günlük dışkı temizliği yapılıp, dışkıların imha edilmesi gereklidir. Hayvanların kaldıkları yerlerin zemin temizliği etanol, sodyum hipoklorit, kresol solüsyonları, hidrojen peroksit, iyodin solüsyonu gibi kimyasal solüsyonlar ile yapılabilir (Ayçiçek ve ark., 2001; Epe, 2006; Morrondo ve ark., 2006; Overgaauw, 1997 ve Shalaby ve ark., 2011).

Enfeksiyon ile mücadelede anthelmintik ve çevre kontaminasyonunun önlenmesinin dışında sahipsiz köpekleri ve son konakların yaşadığı bölgelerde

paratenik konakları kontrol altına alma çalışmalarından da bahsedilmektedir (Kassai, 1999; Overgaauw, 1997; Taylor ve ark., 2007 ve Toparlak ve Tüzer, 2012).

1.8. Toxocariosis

1.8.1. İnsanlarda Toxocariosis

Toxocariosis; klinikte visceral larva migrans, oküler larva migrans, nöro-toxocariosis ve covert toxocariosis olmak üzere dört gruba ayrılır (Akao ve Ohta, 2007; Overgaauw ve Van Knapen, 2013 ve Torgerson ve Macpherson, 2011).

1.8.1.1. Visceral Larva Migrans (İç Organ Larva Göçü, VLM)

Visceral Larva Migrans (VLM), son konağı insan olmayan nematod larvalarının özellikle oyun çağındaki çocuklarda yol açtığı, hipereozinofili (yaklaşık 10,000 hücre/mm^3), hepatomegali, ateş, aralıklı pulmoner infiltrasyon ve hipergammaglobunemi ile karakterize bir sendromdur (Cypess, 1982 ve Fillaux ve Magnaval, 2013).

İnsanlarda toxocariosisden sorumlu parazitik etkenler başta *Toxocara canis* olmak üzere *T. cati* ve daha düşük olasılıkla *Toxocara vitulorum'*dur (Watthanakulpanich, 2010).

İlk olarak Amerikalı oftalmolog Dr. Wilder 1950 yılında 46 retinoblastomalı hastanın 26'sının muayenesinde etiyolojisi bilinmeyen bir nematod larvasına rastlamıştır. Beaver ve ark. üç küçük çocuğun karaciğerinde aynı larvaya rastlamış ve bu larva, ilk kez *T. canis*'in larvası olarak identifiye edilmiştir (Beaver, 1956 ve Cypess, 1982).

Visceral Larva Migrans'ta larvalar karaciğer, akciğer, kalp, dalak, böbrek gibi birçok organa yerleşebilmektedir. Konağın yaşı, immun sistemin durumu, konağın aldığı yumurta sayısı, larvaların vücuttaki dağılımı ve tekrarlayan enfeksiyonlar patogenez ve klinik bulguları doğrudan etkilemektedir (Akao ve Ohta, 2007; Despommier, 2003; Macpherson, 2013 ve Pawlowski, 2001).

Olguların çoğu asemptomatik seyrettiğinden çoğu vakalar gözden kaçabilir. Semptomatik olgulardan bahsedebilmek için hastanın yaşadığı ortam, hastanın gösterdiği klinik belirtiler, serolojik testlerin *T. canis* yönünden pozitif sonuç vermesi, hastanın eozinofili tablosu ve artan IgE seviyesi belirleyicidir (Deplazes ve ark., 2011 ve Pawlowski, 2001).

Genelde 8 yaş altı çocuklarda (özellikle 1-5 yaş) uzun süreli hipereozinofili en önemli bulgudur (Macpherson, 2013). Eozinofili düzeyi % 50-90 artış gösterebilir (Deplazes ve ark., 2011 ve Galliard, 1974). Enfeksiyonda klinik olarak ateş, hepatosplenomegali, abdominal ağrı, kusma, ishal, solunum güçlüğü, astım, öksürük, kilo kaybı, kronik yorgunluk, sinirsel belirtiler, solgunluk, lenfadenopati, granülomatöz hepatitis, endomiyokarditis, nefritis, endoftalmitis, artritis, astım, eozinofili ile karaterize lökositozis (>% 30), hipergammaglobunemi nadiren meningoensefalitis gözlenir (Despommier, 2003; Haralambidou ve ark., 2005; Viola ve ark., 2016 ve Watthanakulpanich, 2010). Organizmada larval metabolitlere karşı oluşan alerjik reaksiyonlar sonucu deride kızarıklık, ürtiker, uzun süreli enfeksiyonlarda kronik pruritis, kronik ürtikerya, misellanöz egzama nadiren hipodermatitis, eozinofilik follikülitis gibi kutanöz belirtiler de gözlenebilir (Gavignet ve ark., 2008; Piarroux ve ark., 2006; Smith ve ark., 2009 ve Torgerson ve Macpherson, 2011).

Larvaların kapsüle olması ile semptomlar hafifler ve zamanla yatışır (Despommier, 2003 ve Fan ve ark., 2013). Pawlowski (2001), kapsüle olmuş larvaların immun sistemi baskılanmış kişilerde tekrar aktive olabileceğini ve klinik semptomların oluştuğu dönemin yeniden görülmesine neden olabileceğini

bildirmiştir. Larvalar organ ve dokularda bir sonraki gelişim aşamasına ulaşmadan 5 yıl gibi uzun bir süre canlılığını koruyabilmektedir.

İmmun yanıtı oluşturan etkenler; larvanın antijenik özellikteki sekret ve ekskretleri ya da ölen larvalardan kalan kalıntılardır. Visceral Larva Migrans Sendromu'nda temel patolojik bulgular eozinofilik karakterdeki granülomlardır (Despommier, 2003). Laparatomide karaciğerde milier eozinofilik granülom karakterinde beyaz nodüller görülür. Bu lezyonların biyopsisinden larva ya da larva kalıntısı, eozinofillerden oluşan küçük apse odakları ve granülomlar rapor edilmiştir (Galliard, 1974).

1.8.1.2. Oküler Larva Migrans (OLM)

Larvaların göze yerleşmesi sonucunda oluşur, VLM'a oranla daha az karşılaşılmaktadır. Olgular çoğunlukla tek taraflı olmaktadır. Larvaların genellikle gözün posterioruna yerleştiği bildirilmiştir (Strube ve ark., 2013). Olgularda göze göç eden larva sayısının az olduğundan bahsedilmektedir (Despommier, 2003 ve Ghafoor ve ark., 1984). Etkilenen gözde, görme bozukluklarının ortaya çıkması birkaç günden birkaç haftaya kadar uzayabilir (Woodhall ve ark., 2012). Klinik olarak; görme bozukluğu, bulanık görme, lökokoria, şaşılık, ışığa karşı hassasiyet, göz ağrısı, kızarıklık gözlenebilir (Woodhall ve Fiore, 2013). Gözde oluşan hasarlar larvanın lokalizasyonuna göre eozinofiliden fibrotik granülomatöz oluşumlara hatta körlük ile sonuçlanabilen heterotropi ve makula dejenerasyonuna (ayrılmasına) neden olabilir (Woodhall ve ark., 2012). Endoftalmitis, papillitis, koriyoretinitisi takiben koroidal neovasküler membran formasyonu, üveitis, iridosiklitis, pars planitis, retinal vaskülitis, mikroinfarkt, lenfotik ve hemorajik vitreal infiltrasyon, retinal granüloma karşılaşılabilecek patolojik değişikliklerdir (Despommier, 2003 ve Ghafoor ve ark., 1984).

1.8.1.3. Nöro-Toxocariosis (NT)

Toxocariosisin en ciddi formu olup *T. canis* larvalarının beyin ve spinal korda yerleşmesi durumudur (Moreira ve ark., 2014). Farelerde yapılan deneysel çalışmalarda *T. canis* larvaları için özellikle merkezi sinir sistemine göç etme meyilinde olduğu bildirilmiştir (Sprent, 1958). Ancak, insanlarda larvaların beyine göçünün sıklıkla karşılaşılan bir durum olmadığı da belirtilmektedir (Akao ve ark., 2003). Literatür bilgisine göre Türkiye'den ilk olgu bildirimi İzmir'de 56 yaşındaki bir hastadan yapılmıştır (Sipahi ve ark., 2014). Tekrarlanan düşük doz enfeksiyonlarda beyine göç ve sinirsel belirtiler gözlendiği Magnaval ve ark. tarafından 1997 yılında bildirilmiştir (Akao ve Ohta, 2007). Alınan yumurta sayısı, konağın immun yanıtının şiddeti ve tekrarlayan enfeksiyonlara göre meningitis, ensefalitis, miyelitis, serebral vaskulitis, epileptik nöbetler görülebilmektedir (Caldera ve ark., 2013 ve Fillaux ve Magnaval, 2013).

1.8.1.4. Covert Toxocariosis (Common Toxocariosis, CT)

Visceral Larva Migrans, Oküler Larva Migrans ya da Nöro-Toxocariosis bakımından pozitif olan insanlarda özellikle de çocuklarda asemptomatik, ılımlı ya da non-spesifik klinik belirtilerin olduğu larva migrans şeklidir (Strube ve ark., 2013). Covert toxocariosisin VLM'tan farkı bulguların çok daha hafif olmasıdır. Çoğu olgunun teşhisi konulamamaktadır. Eozinofilik artış, VLM'a göre çok daha azdır (yaklaşık 1500 hücre/mm^3) (Fillaux ve Magnaval, 2013). Bazı olgularda ise kanda yüksek anti-*Toxocara* titresi tespit edilirken, eozinofil lökosit oranı normal düzeyde karşımıza çıkabilir. Eozinofilinin görülmediği ya da kronik eozinofilinin eşlik ettiği asemptomatik olgularda tedaviye bile gerek duyulmamaktadır (Magnaval ve ark., 2001). Magnaval ve ark. 1994 yılında klinik olarak CT'li çocuklardan ateş, iştahsızlık, baş ağrısı, karın ağrısı, bulantı, kusma, uyuşukluk, uyku hali, davranış bozuklukları, solunum sistemi belirtileri, kol ve bacak ağrıları, yetişkinlerden ise hafif kaşıntı, isilik benzeri kızarıklık, solunum sistemi belirtileri ve/veya karın ağrısı bildirmiştir (Macpherson, 2013 ve Smith ve ark., 2009).

1.8.2. Farelerde Toxocariosis

Farelerde deneysel enfeksiyonlarla oluşturulan somatik göç ve neden olduğu patolojik değişiklikler, insanlar ve gebe olmayan dişi köpeklerdeki somatik göç ile benzerlik göstermektedir (Nichols, 1956). Bu nedenle insanlarda VLM'ın gelişmesi, patogenezi ve tedavisi ile ilgili çalışmalarda göç ve patogenez benzerliği sebebiyle sıklıkla fare modeli tercih edilmektedir (Beaver, 1956). Fare ırkları içerisinde en uygun ırk olarak öncelikle *Balb-C* ardından *Swiss albino* gelmektedir. Farelerin suşları arasında farklılık olabileceği çalışmalarda belirtilmiştir. Kimi suşlar dirençli iken kimi suşlarda çok sayıda larva somatik göç geçirebilmiştir. Ancak göç geçiren larva sayısı farklılığının temel olarak inokule edilen yumurta sayısına ve enfeksiyon sonrası günlere bağlı olduğu söylenmektedir (Strube ve ark., 2013). Farklı doz yumurtalar ile enfeksiyon oluşturulan çalışmalarda 500 larvalı *T. canis* yumurtasının altındaki dozlar düşük doz enfeksiyon sayılmış ve beyin, akciğer ile karaciğerde belirgin patolojik değişiklikler gözlenmemiştir. Yüksek doz enfeksiyonun oluşturulduğu çalışmalarda özellikle beyin ve akciğerde belirgin patolojik değişiklikler gözlenmiş, organlarda bulunan larva sayıları doz artışına bağlı olarak artış göstermiştir. Larvaların beyine ulaştığı gün yüksek doz enfeksiyonda 7. gün iken, düşük doz enfeksiyonda göçün 14. günü olmuştur. Enfeksiyon dozunun artmasıyla beraber organizmada oluşan bağışıklık yanıtının (eozinofili, hücresel infiltrasyon, interlökin salınımı vs.) da şiddeti artmıştır (Al-Saeed ve Mahmood, 2011; Havasiova-Reiterova ve ark., 1995; Ma ve ark., 2015 ve Pinelli ve ark., 2007).

Abo-Shehada ve ark. (1984/1985), farelerdeki somatik göçü iki fazda incelemiştir. Bunlar; hepato-pulmoner faz ve nörotropik-miyotropik fazdır. Hepato-pulmoner faz, enfeksiyonun 1. haftasında larvaların karaciğer ve akciğere ulaştığı, nörotropik-miyotropik faz ise hepato-pulmoner fazın devamında larvaların vücut kasları ve beyine ulaştığı dönemdir.

Beyaz fare ırkında (*Swiss albino*), *T. canis* larvaları, *T. cati*'ye oranla daha yavaş yumurtayı terkederler. *Toxocara canis* için yumurtadan çıkma süresinin bazı farelerde 48 saati bulabildiği bildirilmiştir (Strube ve ark., 2013). Farelerin 5000 *T.*

canis yumurtası ile enfekte edildiği bir çalışmada yumurta inokulumundan 1 saat sonra midede çok sayıda larvaya rastlanmış ancak, larvaların hepsi yumurtadan çıkmayı başaramamıştır. Enfeksiyon sonrası 2. saatte larvalar ince bağırsakta, 3. saatte ise kolonda görülmeye başlamıştır. Enfeksiyon sonrası 4-6. saatlerde bağırsak lümeninde serbest larvaların sayısı maksimuma ulaşmıştır. Larvalar, bağırsağın her bölümünde duvara penetre olabilmiş ancak, en yoğun penetrasyonun ince bağırsaklarda özellikle ileum duvarında olduğu belirtilmiştir. İnce bağırsaktaki çoğu larvanın ilk 24 saatte mukozadan giriş yaptığı bunu takiben ilerleyen zamanlarda ancak % 1 oranda larvanın ince bağırsaktan giriş yapabildiği görülmüştür. Enfeksiyon sonrası 9. saatte larvaların submukozada mezenteriyal lenf damarları ile payer plaklarında görülmeye başlandığı, bundan sonra hepatik arter ve venler aracılığı ile karaciğer parankimine göç etmeye başladıkları bildirilmiştir (Abo-Shehada ve ark., 1984/1985). Larvalara enfeksiyon sonrası 2. günde karaciğerde, akciğerde ve kalpte, 5-6. günlerde böbrekte, 7. günde tükrük bezleri ve dalakta ayrıca spinal kord ve beyin olmak üzere merkezi sinir sistemi ve kaslarda rastlanmıştır (Abo-Shehada ve ark., 1984/1985). Strube ve ark.'na (2013) göre larvalar enfeksiyon sonrası 2. günde karaciğerde, 4. günde akciğer ve kalpte, 14. günde ise beyinde görülmektedir. İskelet kaslarında ise enfeksiyon sonrası 4. günde larvalara rastlandığı belirtilmiştir.

Abo-Shehada ve Herbert (1984/1985), çalışmalarında larvaların bağırsak mukozasından girdiğinde eozinofilik ve lenfositik karakterde hücresel infiltrasyona ve müköz enterite yol açtığını bildirmiştir. Ayrıca larvaların akciğerde göç ettiği dönemde verminöz pneumoni ve parankimde peteşiyel kanamaya sebep olduğu, alveollerin konjesyonu sonucu bazı farelerde ölümlere yol açabildiği de belirtilmektedir (Abo-Shehada ve ark., 1984/1985). Farelerde, merkezi sinir sisteminin (MSS) etkilendiği durumlarda klinik olarak; sosyal davranış bozuklukları, sersemlik, anksiyete, agresiflik, aktivite azlığı, korunaklı alanlar yerine açık alanda zaman harcama gibi davranış bozuklukları, öğrenme ve hatırlamada zorluk, omurga eğriliği, koordinasyon bozukluğu, titreme ve felç görülebilir. Beyinde demyelizasyon, fokal malasi (yumuşama), yangı hücre infiltrasyonu, korpus

kallosum, internal ve eksternal kapsül, serebellar pedünkül ve serebellar medullanın etkilenmesi de benzer semptomlara yol açabilir.

Makroskobik olarak; enfeksiyonda beyin korteksinde hemorajik odaklar dikkat çeker. Mikroskobik muayenede beyin dokusunda kanama ve nöral nekroz, akciğer ve böbreklerde parankim dokuda ve organ yüzeyinde hemorajik odaklar görülür. Larvalar MSS hariç diğer doku ve organlarda kapsüle olmaktadır (Strube ve ark., 2013). Yapılan deneysel çalışmalarda farelerde de larvaların göze göç edip Oküler Larva Migrans oluşturabildiği bildirilmiştir (Despommier, 2003 ve Ghafoor ve ark., 1984).

1.8.3. Visceral Larva Migrans'ın Epidemiyolojisi

Visceral Larva Migrans'ın epidemiyolojisinde parazit, insan ve çevreye ait faktörlerden bahsedilir.

Karmaşık bir biyolojiye sahip olan parazitin neden olduğu enfeksiyonda birden fazla bulaşma şekli mevcuttur. Bu durum enfeksiyonun gelişmesi, yayılması ve tekrarlanması açısından önemlidir. Enfekte son konaklar dışkısıyla çok sayıda yumurtayı çevreye saçarlar. *Toxocara canis*, yüksek üreme kabiliyetine sahip bir parazittir. Olgun dişiler 200 bin civarında yumurta üretmektedir. Son konaklarda re-enfeksiyonların görülmesi ve parazitin yüksek üreme kapasitesine sahip olması, çevrenin yumurta ile kontaminasyonu için önemlidir. Yumurta alımının yanı sıra galaktojen ve prenatal yolla son konaklar henüz anne karnındayken ya da doğum sonrasında enfeksiyona maruz kalabilirler (Macpherson, 2013 ve Strube ve ark., 2013).

Epidemiyolojideki bir diğer parazitik faktör yumurtaların dirençli yapısıdır. Askarit yumurtaları çok katmanlı ve kalın kabuklu olması sebebiyle ortam koşullarına ve kimyasal etkenlere karşı oldukça dayanıklıdır. Zor çevresel şartlara

rağmen dış ortamda canlılığını koruyabilmektedir (Moreira ve ark., 2014 ve Torgerson ve Macpherson, 2011).

İnsanların kültürel, sosyo-ekonomik ve eğitim durumuna bağlı olarak yaşam, davranış ve beslenme alışkanlıkları VLM'ın epidemiyolojisini etkileyen önemli unsurlardır. Enfekte son konakların dışkıları ile kontamine ettiği toprak, insanlardaki toxocariosisde başlıca enfeksiyon kaynaklarından biridir (Uga, 1993). Yapılmış çalışmalardan elde edilmiş sonuçlara göre yetişkinlere nazaran oyun çağındaki 1-5 yaş arası çocuklarda bu sendromun görülme olasılığı daha yüksektir (Despommier, 2003 ve Galliard, 1974). Köpeklerle yakın temas halinde olan çocuklar ile toprak, dışkı, böcek, solucan yeme gibi davranış bozukluğu gösteren çocuklarda ayrıca mental problemli çocuk ve yetişkinlerde VLM olguları ile sıklıkla karşılaşılmaktadır (Despommier, 2003 ve Galliard, 1974).

Avrupa'nın birçok şehrinde yapılan çalışmalarda halka açık alanlar, park, bahçe ve oyun alanlarının insanlar için enfeksiyon riski taşıdığı tespit edilmiştir (Deplazes ve ark., 2011). Halka açık alanların, park ve bahçelerin köpek dışkılarından arındırılamamasının yanı sıra günümüzde yerleşim yerlerinin şehirden uzak kırsal alanlara hatta başıboş evcil ya da yabani karnivorların yaşam alanlarına doğru kayması VLM'ın epidemiyolojisi açısından göz ardı edilemeyecek bir faktördür (Macpherson, 2013).

Toprak örneklerinin incelenmesi sonucu Amerika Kıtası'nda Arjantin'de Alonso ve ark. (2001), park, oyun alanları ve konutların bulunduğu bölgelerde % 1,3, Brezilya'da Mandarino-Pereira ve ark. (2010), halka açık alanlarda % 8,0, Rocha ve ark. (2011), sahil bölgesinde % 59,4, Manini ve ark. (2012), kentte yerleşim yerlerinden uzak alanlarda % 18,9, okul bahçelerinde % 23,1, kırsaldaki yerleşim yerlerinde % 29,3 yumurta kontaminasyonu tespit etmiştir. Paquet-Durand ve ark. (2007), Kosta Rika'da çim örneklerinde % 14,0, sahilden aldığı örneklerde % 12,0, toprak örneklerinde % 0,8 yumurta kontaminasyonuna rastlamıştır. Venezuela'da Devera ve ark. (2008), ise park ve halka açık alanlardan aldığı örneklerde % 55,0 yumurta kontaminasyonu tespit etmiştir.

Avrupa Kıtası'nda Almanya'da Horn ve ark. (1990), çocukların oyun alanlarında % 24,5, Çek Cumhuriyeti'nde Dubna ve ark. (2007), parklarda % 20,4, kırsal alanlarda % 5,0, barınak çevresinde % 10,0, evlerin bahçelerinde ise % 17,4 *T. canis* yumurta kontaminasyonu ile karşılaşıldığını belirtmiştir. İspanya'da Ruiz de Ybanez ve ark. (2001), parklardan toplanan örneklerde % 1,2, İtalya'da Habluetzel ve ark. (2003), kentte bahçe ve parklarda % 50,0, kırsal alanlarda % 50,0 yumurta kontaminasyonu tespit etmiştir. Polonya'da Blaszkowska ve ark. (2011), bahçelerden, tarlalardan, açık alanlardan ve kırsal alanlardan alınan toprak örneklerinde % 7,7 *Toxocara spp.* yumurtalarına, Gawor ve ark. (2008), VLM tanısı konulmuş çocukların yaşadığı kentteki açık alanlardan alınan toprak örneklerinde % 21,1, kırsaldaki alanlardan alınan toprak örneklerinde ise % 27,5 yumurta kontaminasyonuna rastlamıştır. Romanya'da Tudor ve ark. (2015), halka açık parklar, oyun alanları ve barınaklarda % 17,1 *T. canis* yumurtası ile kontaminasyon bildirmiştir.

Asya Kıtası'nda Hindistan'da halka açık alanlardan ve barınaklardan toplanan örneklerde % 4,7 *Toxocara* spp. yumurtasına rastlanırken (Thomas ve Jeyathilakan, 2014), İran'da halka açık park ve alanlarda % 3,1-63,3 (Khademvatan ve ark., 2014; Khazan ve ark., 2012; Saraei ve ark., 2012; Tavassoli ve ark., 2008 ve Zibaei ve ark., 2010) yumurta ile kontaminasyondan bahsedilmiştir. Malezya'da şehir parklarından alınan örneklerin % 54,5'i, oyun alanlarından alınan örneklerin % 45,8'i (Loh ve Israf, 1998), Japonya'da kum havuzundan alınan örneklerin % 7,4'ü (Matsuo ve Nakashio, 2005), Tayland'da halka açık bahçe ve alanlardan toplanan örneklerin % 5,7'si *Toxocara* spp. yönünden pozitif bulunmuştur (Wiwanitkit ve Waenlor, 2004).

Ülkemizde yapılan toprak çalışmalarında ise, Doğu Anadolu Bölgesi'nde Elazığ'da okul bahçelerinden alınan örneklerde % 7,0-23,0 *Toxocara* spp. yumurtası görülmüş (Şimşek ve ark., 2005), Erzurum'da Avcıoğlu ve Balkaya (2011), parklarda % 50,0 yumurta kontaminasyonuna rastlamıştır. Ege Bölgesi'nde Aydın'da Gürel ve ark. (2005), parklardaki toprak örneklerinin % 18,9'unda yumurta kontaminasyonu ile karşılaşmıştır. İç Anadolu Bölgesi'nde parklardan alınan örneklerde Ankara'da Avcioglu ve Burgu (2008), ile Oge ve Oge (2000), sırasıyla %

45,0, % 60,9, oyun alanlarından alınan örneklerde ise Kayseri'de Bozkurt ve ark. (2012), % 50,0, Kırıkkale'de Aydenizöz-Özkayhan (2006), % 62,5 *T. canis* yumurtası tespit etmiştir.

Çevre kontaminasyonu ve davranış bozukluklarının dışında insanların bireysel hijyen eksikliği enfeksiyonun riskini artırmaktadır. Hayvanların sevilmesi sonrasında ellerin ağıza götürülerek tüylere yapışan yumurtaların alınması ile VLM Sendromu oluşabilir (Amaral ve ark., 2010; Deplazes ve ark., 2011 ve Roddie ve ark., 2008). Bazı araştırıcılar tüylerin epidemiyolojide halk sağlığı açısından önemli bir faktör olduğunu savunurken (Aydenizöz-Özkayhan ve ark., 2008; Roddie ve ark., 2008 ve Wolfe ve Wright, 2003), bazı araştırıcılar tüylerdeki yumurtaların çok az bir kısmının canlı olduğunu ve yumurtaların yapışkan özellikte olmasından dolayı tüylerden kolaylıkla ayrılamayacağı için ancak birkaç gram tüydeki yumurtaların yutulmasının risk oluşturabileceğini bildirmiştir (Devoy Keegan ve Holland, 2010; Overgaauw, 1997 ve Overgaauw ve Van Knapen, 2013). Tüy örneklerinin incelenmesi ile yapılan çalışmalarda Amerika Kıtası'nda Brezilya'da Amaral ve ark. (2010), tarafından sahipli ve sahipsiz köpeklerden aldıkları örneklerin % 24,0'ünde yumurtaya rastlamıştır. Avrupa Kıtası'nda Hollanda'da Overgaauw ve ark. (2009), sahipli köpeklerde % 12,2, İrlanda'da Roddie ve ark. (2008), sokak köpeklerinde % 67,0, Devoy-Keegan ve Holland (2010), sahipli köpeklerin % 8,8'inde tüylerde yumurta ile kontaminasyon tespit etmiştir. İrlanda ve İngiltere'de yapılan başka bir çalışmada ise örneklerin % 25,0'inden yumurta bildirilmiştir (Wolfe ve Wright, 2003).

Asya Kıtası'nda Mısır'da El-Tras ve ark. (2011), sokak köpeklerinde % 26,6, sahipli köpeklerde ise % 10,7 tüyde yumurta bulunma oranı elde etmiştir.

Türkiye'de Ankara'da sokak köpeklerinde % 49,0 (Öge ve ark., 2013), sahipli köpeklerde % 14,0 (Öge ve ark., 2014), Kırıkkale'de % 21,5 *Toxocara* spp. yumurtası tespit edilmiştir (Aydenizöz-Özkayhan ve ark., 2008).

Enfeksiyonun bulaşmasında iyi yıkanmamış, çiğ meyve ve sebzelerin yenmesi de risk faktörleri arasındadır. Çiğ sebze ve meyveler de Asya Kıtası'nda İran'da % 3,3 (Fallah ve ark., 2012), Mısır'da % 19,0 (El Said Said, 2012) *Toxocara* spp. yumurtası ile kontaminasyon tespit edilmiştir. Afrika Kıtası'nda Libya'da domates örneklerinde % 3,0, salatalık örneklerinde % 8,0, marulda % 37,0, terede % 37,0 *T. canis* yumurtasına rastlanmıştır (Abougrain ve ark., 2010). Nijerya'da ise % 48,3 yumurta kontaminasyonu tespit edilmiştir (Maikai ve ark., 2012).

Ülkemizde çiğ sebze ve meyvelerin incelenmesinde Akdeniz Bölgesi'nde Burdur'da % 2,7 (Adanır ve Taşçı, 2013), Adana, Antalya, Hatay, Mersin ve Ankara ilinden toplanan örneklerde % 1,4 (Kozan ve ark., 2005), Marmara Bölgesi'nde Bursa'da toplanan örneklerde % 1,0 *Toxocara* spp. yumurtasına rastlanmıştır (Avcioglu ve ark., 2011).

Ayrıca paratenik konak olabilecek evcil hayvanların etlerinin (tavuk, sığır, domuz, tavşan, ördek, deve kuşu gibi hayvanların etleri ya da karaciğeri) çiğ ya da az pişmiş halde yenmesi ile de VLM oluşabilmektedir (Choi ve ark., 2008; Hoffmeister ve ark., 2007; Morimatsu ve ark., 2006; Nagakura ve ark., 1989; Noh ve ark., 2012; Stürchler ve ark., 1990; Taira ve ark., 2004 ve Tüzer ve ark., 2002). Sakai ve ark.'nın çalışmasına atfen, çiğ tavuk karaciğeri yiyen bir kişiden toxocariosis bildirilmiştir (Akao ve Ohta, 2007).

Veteriner hekim gözetimindeki köpeklerde düzenli ve kontrollü paraziter tedavinin olmaması ile insanların enfeksiyonun geçiş yolları konusunda yeterli bilgiye sahip olmaması, epidemiyolojide önemli bir rol oynamaktadır (Moreira ve ark., 2014 ve Torgerson ve Macpherson, 2011). Köpek dışkılarının defekasyondan sonra mümkün olduğunca kısa sürede uzaklaştırılması, köpeklerin halka açık özellikle çocukların bulunduğu parklara, oyun alanlarına, kum havuzlarına serbestçe girişinin engellenmesi ve hayvanların rutin paraziter kontrollerinin yapılması konusunda halkın ve hayvan sahiplerinin başta veteriner hekimler olmak üzere sağlık kuruluşları ve sağlık alanında çalışanlar tarafından bilgi ve bilinçlendirilmesi gereklidir (Cypess, 1982 ve Overgaauw, 1997).

1.8.4. Visceral Larva Migrans'ın Yaygınlığı

1.8.4.1. Visceral Larva Migrans'ın Dünyadaki Yaygınlığı

İnsanlardaki seroprevalans çalışmalarından alınan sonuçlara göre; Amerika Kıtası'nda Kanada'da % 2,0 (Levesque ve ark., 2007), Arjantin'de % 37,9-40,0 (Alonso ve ark., 2000 ve Rubel ve ark., 2003), Brezilya'da % 8,7-63,6 (Alderete ve ark., 2003; Mendonça ve ark., 2012; Mendonça ve ark., 2013; Manini ve ark., 2012; Negri ve ark., 2013; Silva ve ark., 2016 ve Teixeira ve ark., 2006) ve Meksika'da % 1,8 seropozitiflik kaydedilmiştir (Alvarado-Esquivel ve ark., 2014).

Avrupa Kıtası'nda Hollanda'da % 8,0 (Pinelli ve ark., 2011), İtalya'da % 1,6 (Habluetzel ve ark., 2003), Polonya'da % 19,4 (Jarosz ve ark., 2010), Slovakya'da sağlıklı insanlarda % 13,6, şüpheli hastalarda % 27,4, kırsal kesimde % 17,0, kentsel kesimde % 11,8 (Havasiova ve ark., 1993) ve başka bir çalışmada kentte yaşayan çocuklarda % 4,3, yetişkinlerde % 10,9, kırsalda yaşayan çocuklarda % 12,9, yetişkinlerde % 14,0 seropozitiflik tespit edilmiştir (Dubinsky, 1998).

Asya Kıtası'nda Azerbaycan'da % 29,4 (Yagoob, 2013), Hindistan'da % 6,4 (Malla ve ark., 2002), İran'da % 1,3 (Hosseini-Safa ve ark., 2015), Malezya'da % 19,6 (Hakim ve ark., 1993), Sri Lanka'da % 16,6-43,0 (Iddawela ve ark., 2003), Tayvan'da % 57,5 (Fan ve ark., 2005), Çin'de kentte yaşayan çocuklarda % 18,5, kırsal bölgede yaşayan çocuklarda % 20,6 (Cong ve ark., 2015) seropozitiflik bildirilmiştir.

Afrika Kıtası'nda Etiyopya'da % 25,8 (Degefu ve ark., 2011), Güney Afrika'da % 44,6 (Liao ve ark., 2010), Nijerya'da % 86,1 (Gyang ve ark., 2015), Kuzey Pasifik Okyanusu'ndaki Marshall Adası'nda % 86,7 *Toxocara canis* seropozitifliği kaydedilmiştir (Fu ve ark., 2014).

1.8.4.2. Visceral Larva Migrans'ın Türkiye'deki Yaygınlığı

Türkiye'de insanlarda yapılan seroprevalans çalışmalarında Akdeniz Bölgesi'nde Isparta ilinden pozitif iki olgu bildirilmiştir (Gorgulu ve ark., 2006 ve İnan ve ark., 2006).

Doğu ve Güneydoğu Anadolu Bölgesi'nde Diyarbakır, Elazığ ve Malatya illerinde sağlıklı olduğu düşünülen çocuklar ile mental problemli çocuklarda sırasıyla % 7,1 ile % 18,8 (Kaplan ve ark., 2004), Elazığ'da yapılan bir çalışmada kontrol grubu bireylerde % 2,0, şizofrenik hastalarda % 45,9 enfeksiyon seropozitifliği saptanmıştır (Kaplan ve ark., 2008).

Ege Bölgesi'nde Aydın'da eozinofili gösteren hastalarda % 32,6, eozinofili göstermeyen hastalarda % 20,3 (Yaman-Karadam ve ark., 2008), Aydın'da bir çalışmada kontrol grubu bireylerden % 5,9, epilepsi hastalarından % 12,0 seropozitiflik bildirilmiştir (Akyol ve ark., 2007). Afyon, Bilecik, Eskişehir ve Kütahya'da % 7,5-12,9 seropozitiflik saptanmıştır (Akdemir, 2010 ve Doğan ve ark., 2007). İzmir'de enfeksiyonla alakalı semptom gösteren hastalarda % 44,2 seropozitiflik tespit edilmiştir (Kuman ve Altıntaş, 1984).

İç Anadolu Bölgesi'nde Ankara'da çalışmadaki kontrol grubu çocuklarda % 8,0, hasta bireylerde % 51,3 (Güngör ve ark., 1999), Ankara'da başka bir çalışmada kontrol grubu ve astımlı hastalarda sırasıyla % 5,0 ile % 9,7 (Kustimur ve ark., 2007), Kayseri'de % 21,4 (Yazar ve ark., 2010), Sivas'ta % 32,3 (Oğuztürk ve Saygı, 2002) enfeksiyon seropozitifliği saptanmıştır.

Marmara Bölgesi'nde Edirne'den birkaç olgu bildirimi yapılırken (Gorgulu ve ark., 2006 ve İnan ve ark., 2006), İstanbul'da Büyükbaba ve ark.'nın çalışmasına atfen % 33,8 pozitif vaka bildirilmiştir (Yazar ve ark., 2010).

1.8.5. Visceral Larva Migrans'ta İmmunoloji

Konak ya da paratenik konak canlılar, vücutlarında göç halinde olan ya da dokularında bulunan larvaya karşı immun yanıt oluşturur ancak, oluşan immunolojik yanıta rağmen larvalar, patolojik değişikliklere yol açmadan vücuttan tamamıyla uzaklaştırılamaz (Yıldız Zeyrek ve Korkmaz, 2007). Konak dokusunda larvaların uzun süre canlı kalabilmesinde; larvaların çıkardığı ekskretor ve sekretor salgı ürünlerinin (ES) yapısındaki lektin, müsin ve enzim yapılarının birbirleri ile etkileşiminden ortaya çıkan reaksiyonların konağın immun sistemini atlatması ve larvanın kendi etrafında müsinden zengin bir tabaka oluşturmasının etkili olduğu ileri sürülmektedir. Bu tabaka, kütikülaya gevşek bir halde yapışık olup, larvanın konak antikor ve savunma hücrelerinden kaçışını kolaylaştırmaktadır (Maizels, 2013).

İnsanlardaki patolojik bulguların temeli, larvaya karşı immunolojik reaksiyonların şekillenmesi ile larvanın henüz doku evresindeyken durdurulmasıdır. Bu aşamada insan vücudunda, *T. canis* larvasının kendine özgü *Toxocara canis* E/S antijenine karşı lökositoz, eozinofili, T lenfositlerden özellikle T helper-2 (Th2) tip hücrelerin uyarılması ile IgG, IgE ve IgM antikorlarından oluşan bir bağışıklık yanıtı oluşturduğu bildirilmiştir (Yıldız Zeyrek ve Korkmaz, 2007).

Toxocara canis larvası, E/S antijeni ile T hücrelerini uyararak dokularda granülomatöz karakterde yangısal odaklara neden olur. Bağışıklık olayları genel olarak larvanın oral alımını takiben ilk 24 saat içinde başlar (Kayes, 2006). Oluşan hücresel ve humoral yanıtın temelinde larvaya ait antijenin vücutta T lenfositleri uyarmasıyla başlar. T lenfositlerden T helper-1 (Th-1) hücrelerinin uyarılması ile hücresel, T helper-2 (Th-2) hücrelerinin uyarılması ile humoral immun yanıt meydana gelir (Arda, 1998, s: 47-60 ve Kayes, 2006).

T helper-1 hücrelerinin uyarılması, bağışıklık yanıtında rol alan yangısal mediatörlerden interlökin 2 (IL-2), interferon gama (IFNγ) ve tümor nekrozis alfa (TNFα) salımını tetikler (Arda, 1998, s: 47-60; Kayes, 2006 ve Noel ve ark., 2004). Bu mediatörlerden IL-2, T hücreleri ile makrofaj üretimini artırır, doğal öldürücü

hücreler (NK) ile makrofajların aktivitesini hızlandırır ve interferon gama (IFNγ) salınımını sağlar.

İnterferon gama, Th-1 hücrelerinden sentezlenen bir mediatördür. Makrofajların ve savunmada rol oynayan doğal öldürücü hücrelerin etkisini artırıp, B ve T lenfositlerin aktivitesini düzenleyerek bağışıklık yanıtını dengeler. Tümör nekrozis faktör alfa (TNFα), makrofajların membran yüzeyinde bulunup, vücuttaki tümor hücrelerinin dışında vücuda giren canlı organizmalar üzerine yıkımlayıcı ve nekroze edici özelliğe sahiptir. Bu mediatörler, monosit ve makrofaj etkinliğini artırmak dışında IL-8'i tetikleyerek nötrofilleri harekete geçirir. İnterlökin 8, nötrofillerin kemotaksisinde görevlidir. Yangısal reaksiyonlar enfeksiyonun alımından sonra ilk 24 saatte ya da daha kısa sürede oluşuyorsa akut olarak kabul edilir ve yangı odağında nötrofil lökositler yoğun olarak bulunur. Yangı, 24 saatten daha uzun bir sürede oluşmuş ve yangı odağında polimorf (nötrofil lökosit, eozinofil lökosit, bazofil lökosit) ve mononükleer hücreler (makrofajlar, lenfositler) birlikte bulunuyorsa oluşan reaksiyonların subakut, 48 saatten daha sonra gerçekleşiyorsa ve yangı odağındaki hücrelerin hemen hemen tamamını mononükleer hücreler oluşturuyorsa oluşan yangısal reaksiyonların kronik olarak değerlendirildiği bildirilmiştir (Arda, 1998, s: 47-60; Kayes, 2006 ve Minbay, 1998, s: 179-193).

Toxocara canis E/S antijeninin T helper-2 hücrelerini uyarması, bu hücrelerden IL-4 ve IL-5 sentezlenmesine yol açar. Uyarılan Th-2 hücreleri ise Visceral Larva Migrans Sendromu için dikkat çekici iki klinik bulgu olan eozinofili ve IgE hiperglobunemiden sorumludur. İnterlökin-4, vücut savunmasında rol alan B hücrelerini uyarır. Antikor oluşumunu sağlar. Antikor yapılarından IgM'nin IgG, IgA ve en önemlisi IgE'ye dönüşmesini sağlar. Mast hücreleri ve T hücrelerinin üretiminde etkilidir. İnterlökin-5 ise eozinofil lökositlerin üretiminden ve enfeksiyonda oluşan eozinofiliden sorumlu olan yangısal sitokin olarak görev yapar (Arda, 1998, s: 47-60 ve Kayes, 2006).

Larvanın girişinden sonra gelişmeye başlayan yangısal süreçte salınan antijenik materyaller, IgE tipi antikor ile bağlanarak immun kompleks oluştururlar. Açığa

çıkan immun kompleksler, mast hücre reseptörlerine bağlanıp, bu hücrelerde degranülasyona sebep olarak devamında lökotrien, serotonin, histamin, prostaglandin, kinin, bradikinin gibi vazoaktif maddelerin açığa çıkmasına neden olurlar (Köroğlu ve Ütük, 2007). Bu maddeler damarlarda dilatasyona ve damar permeabilitesinde artışa sebep olur. Damarlardan hücresel ve humoral komponentlerin yangı bölgesine diapedezisi ve kemotaksisi şekillenir. Bozulan damar permeabilitesinden dokular arasına plazma ve beraberinde polimorf hücreler (nötrofil lökosit, eozinofil lökosit, bazofil lökosit), monositler, lenfositler, doğal öldürücü hücreler (NKC), trombositler ve alyuvarlar sızar. Yangı bölgesine dokulardan makrofajlar da hücum eder. Bu hücrelerin enfekte doku ve larvaya ait materyaller üzerine fagositoz ve /veya endositoz yeteneği vardır. Bu şekilde enfekte doku ve antijenik materyallerin yıkımlanmasını sağlarlar. Mast hücrelerinin, eozinofil lökositlerin ve bazofil lökositlerin yüzeylerindeki granüller larva üzerine lize edici etkisi bulunmaktadır (Arda, 1998, s: 9-19).

Bu şekilde, Th-1 hücrelerinin uyarılması ile ortaya çıkan yangısal mediatörler hücresel savunmanın aktive olmasını, bağışıklıkta rol oynayan hücrelerin üretimini ve yangı bölgesine göçünü sağlarken, Th-2 hücrelerinin uyarılması ile oluşan yangısal mediatörler humoral yanıt için antikor oluşumunu ve antikorların larvaya hücum etmesini sağlar (Arda, 1998, s: 47-60; Kayes, 2006; Minbay, 1998, s: 179-193 ve Noel ve ark., 2004). Bağışıklıkta rol oynayan hücrelerden;

Lenfositler

Kan hücreleri içerisinde agranülosit grubundadır. Kemik iliğinden köken alırlar. Üç tür lenfosit vardır. Bunlar: Öldürücü hücreler, B ve T lenfositlerdir. Lenfositler yaklaşık 5-20 µm çapında, küçük, orta ve büyük tipte olabilir. Oval-yuvarlak biçimde, içlerinde iri, hafif bükülmüş bir çekirdek ve bir adet nükleolus vardır. Hayvanlarda perifer kandaki lökositlerin % 20-70'ini, insanlarda ise % 20-40'ını oluşturmaktadır. Bu hücreler, hücresel bağışıklık yanıtını düzenlemekle görevlidirler (Arda, 1998, s: 127-176).

Monosit-Makrofajlar

Kemik iliğinden köken alırlar. Monositler kan ve kemik iliğinde bulunurken, makrofajlar monositlerin dokuda bulunan olgunlaşmış formudur. Monositler, 10-12 µm çapında, oval-yuvarlak biçimdedir. Tek ve bükülmüş çekirdek taşırlar. Sitoplazmada vakuoller bulunur. Fagositoz yeteneği zayıftır. Lökositlerin % 2-8'ini oluştururlar. Makrofajlar 15-20 µm çapında monositlerden daha büyük formdadır. Bulunduğu dokuya göre farklı isimler alabilirler: Örneğin; karaciğerde; kupfer hücreleri, dalakta; serbest ve sabit makrofajlar, akciğerde; alveolar makrofaj, vücut boşluklarında; periton ve pleura makrofajı, lenf nodülünde; dendritik hücre, kemik dokuda; osteoklast, sinir sisteminde; mikroglial hücre, deride; langerhans hücresi ve bağdokuda; histiyosittir. Bu hücrelerin görevi fagositoz, pinositoz ve endositoz yapmaktır (Arda, 1998, s: 127-176).

Nötrofil Lökositler

Bu hücreler 10-12 µm çapında, 2-5 parçalı çekirdekli, boyandığında sitoplazması belli olmayan hücrelerdir. Bu hücrelerin kemotaksis özelliği vardır. Kanda 10-12 gün kalır ve yangı halinde bölgeye göç ederler. Sentez yeteneği yoktur. Fagositoz ve endositoz görevi görürler (Arda, 1998, s: 127-176).

Eozinofil Lökositler

Parazitik ve alerjik enfeksiyonlarda esas hücrelerdir. Kemik iliğinden köken alırlar. Parçalı çekirdekli, 10-17 µm çapında, granüllü hücrelerdir. Granüllerinde lize edici enzimler bulunmaktadır. Hayvanlarda lökositlerin % 1-10'u, insanlarda ise % 1-4'ünü oluştururlar (Arda, 1998, s: 127-176).

Bazofil Lökositler:

Kemik iliğinden köken alan, 5-7 μm çapında küçük granülositlerdir. Hayvanlarda toplam lökositlerin % 0,5-1'i, insanlarda ise % 0,5'ini oluştururlar. Fagositoz yeteneği yoktur. Granüllerinde histamin ve lize edici enzimler bulunur (Arda, 1998, s: 127-176).

Mast Hücreleri

Taşıdıkları granüllerini boşalttıktan sonra akut hipersensitivitenin meydana gelmesinde esas rolü oynayan bu hücreler, akut alerjik ve anaflaktik reaksiyonlarda etkin hücrelerdir. Karaciğer ve kemik iliğinden köken alırlar. İri granüllü, tek çekirdekli, 12-18 μm çapındadır. Kanda daha az oranda bulunan bu hücrelere deri, damar çevresi, seröz boşluklar, mukozal yüzeyler ve solunum sisteminde daha çok rastlanır (Arda, 1998, s: 127-176).

1.8.6. Visceral Larva Migrans'ın Tedavisi ve Kontrolü

Günümüze kadar insanlarda Visceral Larva Migrans'ın tedavisi için birkaç etken maddenin (albendazol, mebendazol, dietilkarbamazin vb.) fareler üzerinde denemesi yapılmış ancak, tam etkili spesifik bir tedavi geliştirilememiştir. Tedavideki amaç, klinik belirtilerin hafifletilmesi ya da ortadan kaldırılması ile dokulara göç eden larvaların sayısının azalmasıdır (Magnaval ve Glickman, 2006).

Yapılan çalışmalarda tedavinin başarısının, göçün hepatopulmoner fazında bulunan larvalarda miyotropik faza geçmiş larvalara oranla daha yüksek olduğu bildirilmiştir (Abdel-Hameed, 1984 ve Hrckova ve ark., 2007).

Deneysel enfeksiyonlarda yapılan tedavi uygulamalarının etkinliği anthelmintiklerin larvasidal etkisi sayesinde göç geçiren larva sayısı ve toplam larva sayısının azalması ya da göç edilen organ çeşitliliğinin sınırlandırılması ile

belirlenmektedir. İnsanlarda ise anthelmintiklerin larvasidal etkisi ile larvaları yok ederek klinik belirtilerin şiddeti ve seyrinde düzelme olup olmadığına bakılmaktadır. Tedavi etkinliği öncelikle kandaki eozinofili seviyesi ile kontrol edilir. Eozinofilinin bir ay içinde düşmesi beklenir. Ateş, hepatomegali, abdominal ağrı, baş ağrısı, öksürük, hırıltılı soluma, astım, rinitis, burun akıntısı, sinüzit, diyare, kronik halsizlik, kaşınma, ürtiker, ödem ve konjonktivit gibi belirtilerin seyri takip edilerek tedavi sonuçlarının olumlu olup olmadığına karar verilir (Magnaval, 1995; Magnaval ve ark., 2001; Pawlowski, 2001 ve Pişkin, 1996). Bu nedenle, uzun süreli anthelmintik uygulaması ile beraber anti-inflamatuar uygulamanın da yapılması önerilmektedir (Moreira ve ark., 2014).

Hasta bireyler ve laboratuvar hayvanlarında yapılan tedavi uygulamalarında benzimidazol grubundan albendazol, mebendazol, tiyabendazol, imidazotiyazollerden levamizol, makrosiklik lakton grubundan ivermektin ve bunlar dışında tinidazol ile nitazoksanid uygulanmıştır.

Benzimidazol grubu etken maddelerle yapılan çalışmalardan elde edilen sonuçlara göre; Stürchler ve ark.'nın çalışmasında albendazolün 10 mg/kg X 5 gün süreyle hastalara uygulanması ile klinik semptomların % 47 oranda azaldığı ve uygulama sonrası hastaların % 60'ında hafif yan etkilerin gözlendiği bildirilmiştir (Magnaval ve Glickman, 2006 ve Othman, 2012).

Abdel-Hameed (1984), tiyabendazolü farelerin enfeksiyonundan 24 saat sonra farklı günlerde ve dozlarda yeme katarak uygulamış ve tiyabendazolün larva göçünü engellediğini bildirmiştir. Araştırıcılar tiyabendazolü hastalara 25-50 mg/kg dozda 3, 4, 5 ve 7 gün süreyle uygulayarak VLM'tan kaynaklı klinik belirtilerin % 50-53 azaldığını gözlemlemiştir. Ancak, bu hastaların % 50-60'ında hafif yan etkilerin geliştiği görülmüştür. Tiyabendazolün 2-3 günlük kullanımında bazı hastalardan kolestasis, kolestatik hepatitis, duktopenia gibi ciddi yan etkilerin oluşabildiği bildirildiğinden, ilacın toxocariosis tedavisinde diğer etken maddeler ile kıyaslandığında öncelikli olarak tercih edilmemesi önerilmektedir (Magnaval ve Glickman, 2006).

Mebendazolün 20-25 mg/kg X 21 gün süreyle, uygulandığı çalışmada hastalarda klinik olarak % 57-70 iyileşme sağlanmıştır. Ancak, hastaların % 9,6-17'sinde ilaçtan kaynaklı güçsüzlük, yorgunluk, sersemlik, karın ve mide ağrıları gibi yan etkiler gözlendiği bildirilmiştir (Magnaval, 1995).

Dafalla'nın çalışmasına atfen, farelere 25 µg/kg dietilkarbamazinin intraperitoneal yoldan ardarda 3 gün uygulanması ile larva sayısında % 84,7 azalma olduğu bildirilmiştir (Magnaval ve Glickman, 2006).

Minvielle ve ark.'nın çalışmasına atfen, nitroimidazol türevi olan tinidazolün farelere 100 mg/kg X 3 gün süreyle uygulanmasının beyindeki larvaları yüksek oranda azalttığı bildirilmiştir (Othman, 2012).

Farklı anthelmintik gruplarına ait etken maddelerin karşılaştırmalarının yapıldığı çalışmalarda; dietilkarbamazin ve mebendazol toxocariosisli insanlara sırasıyla günlük 3-4 mg/kg ve 20-25 mg/kg X 21 gün süreyle uygulanmış ve larvalara eşit düzeyde etki yaptığı, semptomların % 70 oranda azaldığı bildirilmiştir. Ancak, kimi hastalarda her iki etken maddeden kaynaklı abdominal ağrı, ödem, kaşıntı ve ürtiker gibi yan etkilerin görülebileceği de belirtilmiştir (Magnaval, 1995).

Abo-Shehada ve Herbert'in çalışmasına atfen, levamizol, ivermektin, albendazol ve fenbendazolün larvaların karaciğere göçünü azalttığı, tedavi sonrası 35. günde ise larvaya rastlanmadığı bildirilmiştir (Strube ve ark., 2013).

Fok ve Kassai, (1998) *T. canis* ile deneysel enfekte fareleri, enfeksiyon sonrası 2., 14., 81., 87. ve 123. günlerin her birinde albendazol, fenbendazol, flubendazol, oksibendazol ve ivermektin ile 5, 8, 20 ve 30 gün boyunca yeme katarak (ivermektinin ayrıca deri altı uygulaması da yapılmış) tedavi etmiştir. En etkili sonuçlar, 20 ve 30 günlük tedavi gruplarından kaydedilmiştir. En yüksek etki (larva sayısındaki azalma) oksibendazolün 1,6 g/kg dozda 20 gün süreyle uygulandığı grupta % 81,1; flubendazolün 6 g/kg dozda 20 gün süreyle uygulandığı grupta %

88,2 görülmüştür. Otuz günlük tedavi küründe ise fenbendazolden (6 g/kg) % 98,8; albendazolden (1,6 g/kg) % 100 etki elde edilmiştir. Çalışma sonuçlarına göre ivermektinin larvasidal etkisi, benzimidazol türevlerine göre daha az bulunmuştur.

Levamizol hidroklorid, ivermektin ve albendazolün etkilerinin karşılaştırıldığı başka bir çalışmada enfekte farelere levamizol hidroklorid (15 mg/kg sc), ivermektin (0,6 mg/kg sc) ve albendazol (100 mg/kg oral) uygulanmış, enfeksiyonun hem hepato-pulmoner fazı (enfeksiyon sonrası 2. - 7. günler arasında) hem de nörotropik-miyotropik fazındaki (enfeksiyon sonrası 8. - 14. günler arasında) etkisine bakılmıştır. Levamizol hidroklorid göç edilen organ çeşitliliği ve göç eden larva sayısı üzerine en etkili ilaç olarak bulunmuştur. Bu ilacı sırasıyla ivermektin ve albendazol takip etmiştir (Pişkin, 1996).

İvermektinin toxocariosis sağaltımında düşük larvasidal etki göstermesi ve kandaki artan eozinofil lökosit seviyesinde önemli düzeyde azalış sağlayamaması nedeniyle kimi araştırıcılarda ivermektinin, toxocariosis tedavisinde uygun bir anthelmintik olmadığı kanısı oluşmuştur. Ayrıca insanlarda deneysel olarak kontrollü çalışmaların yeterince yapılamamış olması da ivermektinin toxocariosis tedavisinde öncelikle tercih edilmemesine sebep olmuştur (Magnaval, 1998 ve Magnaval ve ark., 2001).

Delgado ve ark. (2008), bir çalışmada farelere 2,5 mg/kg X 3 gün 12 saate bir verilen nitazoksanitin etkinliğini albendazol (8 mg/kg 12 saatte bir, 10 gün süreyle) ve ivermektin (2 mg/kg 5 gün süreyle) gruplarıyla karşılaştırmıştır. Nitazoksanitten alınan sonuç, albendazol ve ivermektine yakın bulunmuştur. Bazı araştırıcıların ivermektinin düşük larvasidal etkiye sahip olduğu görüşünün aksine bu çalışmada larvasidal etkinin albendazol ile yakın olması dikkat çekici bulunmuştur.

Yapılan başka bir çalışmada, farelerden bir gruba mebendazol (15 mg/kg X 5 gün), diğer gruba ise nitazoksanid (20 mg/kg X 5 gün) uygulanmıştır. Çalışmada tedavi uygulamaları enfeksiyon sonrası 10. gün ve enfeksiyon sonrası 60. günde yapılarak ilaç etkinliği karşılaştırılmıştır. İlk dönemdeki tedavide iki ilaç birbirine

yakın sonuçlar verirken, ikinci dönemde nitazoksanitten düşük etki alınmıştır (Lescano ve ark., 2015).

Bazı çalışmalarda dietilkarbamazin, albendazole göre daha etkili bulunmuş ancak, dietilkarbamazinin hastalarda sinirsel bulgular, alerjik reaksiyonlar, mide ağrısı gibi ciddi yan etkilere neden olması tedavide albendazolün tercih edilmesine neden olmuştur. Albendazolde ise hastalarda çok daha hafif yan etkiler gözlenmiştir. Mebendazol albendazolden sonra etkili ilaç olarak bulunmuştur (Despommier, 2003; Galliard, 1974; Magnaval ve Glickman, 2006; Moreira ve ark., 2014 ve Smith ve ark., 2009).

Günümüzde insanlarda VLM tedavisi için uygulanan albendazolün doz ve süresi; Hotez2in çalışmasına atfen, 10 mg/kg X 14 gün olarak bildirilirken (Othman, 2012), Pawlowski (2001), 15 mg/kg X 5 gün, Despommier (2003), 10 mg/kg 12 saat arayla X 5 gün, Chiodini (2005), 10 mg/kg X 5 gün, Woodhall ve Fiore (2013), ise 500 mg/kg 12 saat arayla X 5 gün olarak bildirmiştir. Albendazolün kullanılamadığı durumlarda tiyabendazolün 50 mg/kg 8 saat arayla X 5 gün, dietilkarbamazinin 3 mg/kg X 21 gün (Chiodini, 2005), mebendazolün ise 100-200 mg/kg 12 saat arayla X 5 gün (Woodhall ve Fiore, 2013) süreyle kullanılabileceği de belirtilmiştir. Araştırıcılar, çalışmalarında yukarıda belirtilen dozlardaki uygulamalardan etkili sonuç aldıklarını belirtmiştir.

Oküler Larva Migrans tedavisinde de albendazol tercih edilmektedir. Beraberinde yan etkileri azaltmak için oral, topikal ya da intravitreal yolla kortikosteroid uygulaması yapılmaktadır (Frazier ve ark., 2009). Oküler toxocariosisli yetişkin hastalara 800 mg/oral X 2 hafta albendazol ile 1,5 mg/kg X 3 ay prednizolon (kortikosterid) uygulaması, çocuklarda albendazolün 400 mg/kg X 2 hafta ve prednizolonun 1 mg/kg X 3 ay uygulanması olumlu sonuçlar vermiş, eozinofili düşmüş, granülomlar ve üveitis tamamen ortadan kaybolmuştur (Barisani-Asenbauer ve ark., 2001). Hiçbir hastada albendazolden kaynaklı yan etkiye rastlanmamıştır. Oküler *Toxocara* üveitis olgusunda granülomanın cerrahi olarak uzaklaştırılmasının ardından hastanın albendazol (400 mg/kg) ve prednizolon

(1mg/kg) ile tedavisi yapılmıştır. Prednizolonun dozunu düşük tutarak (0,2 mg/kg) yangısal reaksiyonların yol açtığı klinik belirtilerin daha yüksek oranda azaltılabilmesi için hastalara aynı zamanda immunsupresif bir ajan olan Cyclosporin A'da (3,5 mg/kg) uygulanmıştır. Bu tedavi, hiçbir yan etkiye yol açmadan, albendazol+prednizolon tedavisine oranla gözdeki yangıya daha yüksek oranda etki etmiştir (Mora ve ark., 2006). Oküler Larva Migrans'ta anthelmintik uygulamasının dışında lazer fotokoagulasyon, kriopeksi ve pars plana vitrektomisi gibi cerrahi müdahaleler de uygulanmaktadır (Frazier ve ark., 2009; Magnaval ve ark., 2001 ve Woodhall ve Fiore, 2013).

Visceral Larva Migrans Sendromu'nda tam olarak etkili ve spesifik bir tedavi prosedürünün geliştirilememiş olması nedeniyle klinik belirtileri daha çok azaltabilmek için kullanılacak antelmentiğin yanısıra alternatif tedavi seçenekleri araştırılmaya başlanmıştır. Bu sebeple, anthelmintik kullanımı ile beraber çeşitli kimyasal ya da fitokimyasal ajanların kullanıldığı tedavi yöntemleri çalışılmıştır.

1.8.7. Visceral Larva Migrans'ta Alternatif Tedavi Uygulamaları

Tedavide ne yazık ki hiçbir etken maddenin tam anlamıyla etkili olduğu (% 100 etki düzeyi) bir formulasyon bulunamamıştır. Bu nedenle alternatif tedavi uygulamalarında mikropartiküller, immunomodülatör maddeler, probiyotikler, immun sistemi destekleyici ve uyarıcı, doku savunmasını güçlendirici, mukoza bütünlüğünü kuvvetlendirici, oluşan immun yanıtın sonucu olan yangı ve yangısal değişiklikleri hafifletici kimyasal ya da bitkisel ajanlar kullanılarak anthelmintiklerin etki yüzdesi artırılmaya çalışılmıştır.

Sitozan kabuklu deniz canlılarından elde edilen bir polisakkarittir. Bu maddenin vücutta yağ toplayıcı etkisi vardır (Anonim, 2017a). Albendazol, suda çözünmeyen yağda emilebilen bir anthelmintik olduğundan sindirim sisteminden emiliminin ve buna bağlı olarak da etki oranının artırılması için farelere sitozan+albendazol kombinasyonu uygulanmıştır. Uygulamalar 100 mg/kg dozda,

enfeksiyon sonrası 1. günden itibaren 5 gün süreyle yapılmıştır. Kombinasyon grubu, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında ilacın, akciğer ve karaciğerde larvasidal etki ederek toplam larva sayısını azalttığı, buna bağlı olarak beyine göç eden larva sayısını da azalttığı bildirilmiştir (Barrera ve ark., 2010).

Polietilenglikol, bir ucu yağ bir ucu su seven ara çözücü, vizkozite artırıcı bir emülgatördür. Bu iki özelliği ile yağ veya suda emilebilen maddelerden homojen, topaksız ve kararlı bir emülsiyon oluşturur (Anonim, 2017b). Albendazolün polietilenglikol ile kombine edildiği bir çalışmada ilaç, 100 mg/kg dozda, enfeksiyon sonrası 1. ile 5. günler arasında uygulanmıştır. Çalışmada ilacın akciğer ve karaciğerdeki toplam larva sayısını azalttığı ayrıca larvaların beyine göçünü % 100 oranda engellediği gözlenmiştir (Leonardi ve ark., 2009).

Bardon ve ark. (1995), mebendazolü; sodyum karboksimetilselülozla 100 mg/kg, polietilenglikolle 25, 50 ve 100 mg/kg ve tek başına 100 mg/kg dozda farelere vermiştir. İlaç uygulamaları, enfeksiyon sonrası 1. ile 3. günler (hepato-pulmoner faz) arasında ve 5. ile 7. günler (nörotropik-miyotropik faz) arasında yapılmıştır. Enfeksiyonun hepato-pulmoner fazında tüm gruplarda karkastaki toplam larva sayısında azalma olduğu görülmüştür. Mebendazol+polietilenglikol kombinasyonunun düşük dozlarında (25 mg/kg ve 50 mg/kg) bile karaciğer başta olmak üzere organlardaki toplam larva sayısı ile beyine göç eden larva sayısını azalttığı tespit edilmiştir. Nörotropik-miyotropik fazda yapılan uygulamalardan ise mebendazol+polietilenglikol kombinasyonunun uygulandığı her grupta, beyin de dahil olmak üzere tüm organlardaki toplam larva sayısında azalma görülmüştür. Çalışmanın geneline bakıldığında mebendazol nörotropik-miyotropik fazda polietilenglikol ile beraber uyguladığında daha yüksek larvasidal etki gösterebilmiştir.

Lipozomlar, hücrelere hedeflendirilmiş ilaç taşıyıcı sistemlerdir. Çift katmanlı bir kese yapısında olan bu taşıt maddeler ile ilaçlar bütünleşerek kolaylıkla hücre içine girebilirler (Anonim, 2017c). Horiuchi ve ark.'nın (2005) çalışmasında farelere albendazol, lipozom ve polietilenglikol uygulaması yapılmıştır. Albendazol 100

mg/kg dozda oral yolla enfeksiyon sonrası 13. günde başlamak üzere 8 gün süreyle, lipozom-polietilenglikol ise peritoneal boşluğa 50 mg/kg dozda, 12 saat arayla, enfeksiyon sonrası 28. günden itibaren 8 gün süreyle uygulanmıştır. Albendazolün lipozom-polietilenglikol ile birlikte kullanımı karaciğer ve beyindeki larva sayısında azalmaya yol açarken, iskelet kaslarına yerleşmiş larvalara herhangi bir etki göstermediği saptanmıştır.

Bir immunomodulatör madde olan glukan, biyolojik bağışıklık düzenleyicisidir. Makrofajları ve nötrofil lökositleri uyarıp aktive ederek ilaçların terapik etkisini kuvvetlendirir (Anonim, 2017d). Araştırıcıların çalışmalarında glukanı, albendazol-polietilenglikol-lipozom ve fenbendazol-polietilenglikol-lipozom formulasyonları ile birleştirdiğinde, beyindeki larva sayısında % 92,2, iskelet kasındaki larvalarda ise % 91,6 azalma gözlenmiştir (Moreira ve ark., 2014). Yapılan bir başka çalışmada fenbendazol, farelere tek başına (25 mg/kg 12 saat arayla 5 gün) ve lipozom+glukan ile kombine halde (25 mg/kg dozda 12 saat arayla 5 gün fenbendazol+lipozom, 5 mg/kg tek dozda glukan) enfeksiyon sonrası 28. günde uygulanmaya başlanmıştır. Çalışmada elde edilen en etkili sonuçlar fenbendazol+lipozom+glukan uygulanan gruptan alınmıştır. Tedaviye enfeksiyon sonrası 28. gün (geç dönemde) başlanmasına rağmen kaslardaki larva sayısında % 89,5; beyindeki larva sayısında ise % 66,1 azalma tespit edilmiştir (Hrckova ve ark., 2007).

Alternatif tedavi yöntemlerinde probiyotik kullanımı da gündeme gelmiştir. Son zamanlarda probiyotikler çeşitli bakteriyel enfeksiyonların oluşmasını önlemede kullanılmaktadır. Aynı zamanda paraziter hastalıklardan giardiasis ve cryptosporidiosis gibi protozoan enfeksiyonların oluşma ihtimalini azalttığı da bildirilmiştir (Moreira ve ark., 2014). Probiyotiklerin direkt larvalar üzerine öldürücü etkisi yoktur. Bağırsak mukoza bütünlüğünü ve mukoza direncini kuvvetlendirerek, immun sistemi düzenleyerek veya anti-inflamatuar etki göstererek mukozadan daha az oranda larva girişini sağlamak şeklinde dolaylı etkisi söz konusudur (Avila ve ark., 2012). Yapılan çalışmalarda anthelmintiklerle beraber yapılan probiyotik uygulamaları anthelmintiklerin etkisini güçlendirdiği, sonuçların ilacın tek başına

uygulandığı çalışmalara göre daha etkili bulunduğu bildirilmiştir (Moreira ve ark., 2014).

Chiodo ve ark. (2010), yaptıkları çalışmada *T. canis* ile enfekte farelere *Enterococcus faecalis CECT 7121* probiyotiğini uygulamıştır. İn vitro denemede *T. canis* yumurtaları 35°C'de 48 saat süreyle probiyotik ile inkube edilmiş ve larvaların canlılığı elektron mikroskopta incelendiğinde probiyotiğin larvaların canlılığı üzerine öldürücü etki ettiği tespit edilmiştir. İn vivo denemede ise farelere günlük 25 µl ($1x10^8$ Colony Forming Unit: CFU) dozda 3 gün süreyle probiyotik uygulanmış, ardından farelerin bir kısmı probiyotiğin son dozunun yapıldığı gün, bir kısmı ise on beş gün sonra *T. canis* yumurtası ile enfekte edilmiştir. Farelerin enfeksiyondan üç gün sonra bağırsak, akciğer ve karaciğerinde larva sayısında azalma olduğu görülmüştür.

Başka bir çalışmada insanlarda gastrointestinal sistem problemlerini engellemek ve tedavi etmek için kullanılan *Saccharomyces boulardii*'den üretilen bir probiyotik kullanılmıştır. Fareler *T. canis* yumurtası ile enfekte edilmeden 15 gün önce 10^7 CFU/g dozda probiyotik ile beslendikten sonra bir gruba enfeksiyon sonrası 2. güne kadar diğer gruba ise 60. güne kadar probiyotik uygulamasına devam edilmiştir. Enfeksiyon sonrası 2. güne kadar probiyotik uygulamasının devam ettiği grupta karaciğerdeki toplam larva sayısında % 41,9, tüm organların genelindeki larva sayısında % 36,7 azalma görülmüştür. Enfeksiyon sonrası 60. güne kadarki probiyotik uygulamasından beyindeki larva sayısında % 34,0 tüm organların genelindeki larva sayısında % 35,9 azalma görülmüştür (Avila ve ark., 2012).

Chenopodium ambrosioides, Pycnanthus angolensis ve gıda takviyesi olan Nutridesintox'un, deneysel olarak farelere uygulandığı çalışmada, *C. ambrosioides*'in in vitro ortamda larvasidal etkisi görülürken, in vivo ortamda larvasidal etkisinin olmadığı larvaya karşı oluşan inflamasyonun şiddetini azalttığı saptanmıştır (Reis ve ark., 2010).

Diğer bir alternatif yaklaşım ise bitkisel kökenli tedavi uygulamasıdır. Bu amaçla Satou ve ark. (2005), *Picrasma quassioides* ve *Ailanthus altissima* bitkilerindeki β-karbolin alkaloidlerdeki compound 17 (C17)'yi farelerde toxocariosis tedavisinde kullanmıştır. Çalışmada Compound 17, tek başına (50 mg/kg) ve polietilenglikol+lipozom ile kombine edilerek uygulanmıştır. Compound17-polietilenglikol-lipozom kombinasyonu farelerde beyindeki larva sayısını % 24,3 iskelet kasındaki larva sayısını % 23,3 azaltmıştır. Compound 17'nin tek başına uygulandığı grupta ise önemli bir farklılık bulunmamıştır.

Yapılan bitkisel çalışmalardan bir diğerinde toxocariosisde artan eozinofil lökosit değerini düşürmek için anti-eozinofilik etkiye sahip *Lafoensia pacari* bitkisi kullanılmıştır. Bitkinin 200 mg/kg dozda uygulanmasının eozinofilinin maksimum seviyeye ulaşmadığı erken dönemde olumlu sonuçlar verdiği bildirilmiştir (Rogerio ve ark., 2003 ve Rogerio ve ark., 2008).

Musa ve ark. (2011), medikal önemi olan *Nigella sativa*'yı (çörekotu) farelere tek başına iki farklı doz halinde (100 mg/kg ve 200 mg/kg) ve albendazol ile kombine ederek (100 mg/kg *N. sativa*, 100 mg/kg albendazol), enfeksiyonun 1. gününden itibaren 7 gün süreyle uygulamıştır. Çalışmada tedavi etkinliğinde bitkinin anti-inflamatuar ve immunomodultör etkisi bakımından beyin, akciğer ve karaciğer incelenmiş, karaciğer enzimlerinin düzeyi kontrol edilmiştir. Özellikle bitki ile beraber anthelmintik uygulamasında toplam larva sayısında % 87 azalma görülmüştür. Beyin, akciğer ve karaciğerdeki yangı ve nekroz gerilemiş, karaciğer enzimlerinden aspartat amino transferaz (AST), alanin aminotransferaz (ALT) ve alkalin fosfataz (ALP) düzeylerinde ve kandaki eozinofilide düşme olduğunu kaydedilmiştir.

1.8.7.1. *Nigella sativa* (Çörekotu, Türk Çörekotu, Çörek)

Bitkilerin ve baharatların medikal kullanımı, insanlığın varoluşundan itibaren tüm kültürlerde geleneksel tedavi metodu olarak yerini bulmuştur. Birçok bitki ve

baharat, hastalıkların tedavisi ve önlenmesi için kullanılmaktadır. Geleneksel ve modern tıbbın gelişmesinde büyük öneme sahip olan bitkiler, birçok ilacın ana kaynağıdır. Bu bitkiler, immunomodülatör olarak etki gösterirler. *Nigella sativa*'da bu bitkilerden biridir (Majdalawieh ve Fayyad, 2015).

Nigella sativa, düğünçiçeğigiller ailesine (*Ranunculaceae*) ait, 20-90 cm boyunda, beyaz, soluk pembe ya da soluk mavi kimilerinde koyu mavi renkte 5-10 yapraklı çiçekleri olan bir bitkidir. Bitkinin tohumları başta beyaz renkte olup, tohumları (*Semen nigelae*) güneşte kurutulduğunda siyah renge dönmeye başlar. Küçük, üçgenimsi biçimli olan tohumların kendine özgü aromatik kokusu ve acımsı tadı vardır. Tohumlar, yemeklerde baharat olarak kullanılmasının yanısıra katkı ve koruyucu madde olarak da kullanılmaktadır. Bitki, Güney ve Güney-Batı Asya'dan köken almış, Orta Doğu, Kuzey Afrika ve Avrupa'nın güneyinde, İran, Pakistan, Suriye ve Suudi Arasbistan'da yetiştirilmektedir. Ülkemiz'de ise yaygın olarak Marmara Bölgesi'nde İstanbul ve Trakya'da, Karadeniz Bölgesi'nde Amasya civarında yetişmektedir (Ahmad ve ark., 2013 ve Kaya, 2007, s:731-782).

Nigella sativa'nın tohumu, yağı ve ekstraktlarında (etanolik, metanolik, kloroform veya su ekstraktları) yirmiden fazla bileşenin olduğu bildirilmiştir. Organizmada bitkinin tıbbi etkisini gösteren asıl aktif ajan, bir fito-kimyasal olan timokinon (2-izopropil-5-metil-1,4-benzoquinon, $C_{10}H_{12}O_2$)'dur (AbuKhader, 2013; Schneider-Stock ve ark., 2014 ve Woo ve ark., 2012). Timokinon (TQ), tohumların % 30-48'inde bulunur. Bitkide timokinon dışında timohidrokinon, ditimokinon, p-simen (% 7-15), karvakrol (% 6-12), 4-terpineol (.52-7), t-anetol (% 1-4), seskiterpen longifolen (% 1-8), α-pinen ve timol bulunmaktadır. Ayrıca yapısında izokinolin (nigellisimin, nigellisimin N-oksit) ve pirazol alkaloid (nigellin, konnigellin) olmak üzere iki tip alkaloid içermektedir. Kimyasal bileşenlerin yanı sıra bitkinin vitamin ve mineral (Vit.A, Cu, P, Zn, Fe), protein (% 26,7), uçucu ve sabit yağ (% 28,5), karbonhidrat (% 24,9), lif (58,4), kül (% 4,8), tanen ve sapoglikozid (melantin) içerdiği de bildirilmiştir (Ahmad ve ark., 2013 ve Kaya, 2007, s:731-782).

Yapılan çalışmalarda, bitkinin tohumları dövülüp sulu süspansiyon şeklinde uygulandığı gibi bitkinin tohumlarından elde edilen yağ veya ekstraktlarının (etanolik, metanolik, eter, kloroform, su ekstraktları) da uygulandığı görülmüştür. Çalışmalarda bitki yağının ya da ekstraktlarının düzenli ve uzun süreli kullanımı (en az 5 gün-3 ay) ile allerjik kökenli hastalıkların (alerjik rhinitis, kolitis, astım, alerjik diyare vs), kanser (göğüs, pankreas, kemik tümörleri vs), kalp, böbrek ve karaciğer rahatsızlıklarının oluşma oranının düştüğü belirtilmiştir (Ahmad ve ark., 2013; El-Shenawy ve ark., 2008; Hadi ve ark., 2016 ve Simalango ve Utami, 2014).

*Nigella sativa'*nın tıbbi kullanımı, öncelikle hücresel ve humoral bağışıklıkta düzenleyici, yangısal reaksiyonlarda ise anti-inflamatuar etkiye sahip olmasından ileri gelmektedir (Majdalawieh ve Fayyad, 2015).

Bitkinin hücresel bağışıklıktaki etkisi Th-1 hücrelerini uyararak başlar. Dalak ve timustaki T lenfosit üretimini arttırır, yangısal süreçte aşırı derecede artan lökosit (nötrofil lökosit, bazofil lökosit, eozinofil lökosit) ve platelet hücrelerini azaltıp yerine peripheral kanda lenfositleri arttırır. İmmun sistem üzerindeki bu etkisi ile savunma hücre yanıtını değiştirerek doku savunmasını dengeler. Lökositik hücrelerin aşırı derecede azalması durumunda ise timustan lökosit üretimini artırarak fagositik aktiviteyi ve şemotaksisi hızlandırır. Lenfositlerden nötrofillerin aktivasyonunu düzenleyen IL-8 salınımını hızlandırarak doku savunmasını aktive eder. Eozinofiliden sorumlu IL-5 ve IL-13 salınımını baskılayarak eozinofiliyi ve sebep olduğu semptomları düşürür. Makrofaj aktivitesinin düşük olduğu durumlarda serum IL4, IL-10 ve IL-2 seviyesini artırarak makrofajları uyarır, gerektiğinde ise immun yanıtı hafifletmek amacıyla üretimlerini yavaşlatır. Humoral bağışıklıkta ise Th-2 hücrelerini uyararak artan B lenfosit üretimini azaltıp, serum antikor titresini (IgA, IgG ve IgM) düşürür (Sapmaz ve ark., 2015) ve organizmada immunomodülatör görev yapar (Badr ve ark., 2011; Ebaid ve ark., 2011; El-Gazzar, 2007; Fararh ve ark., 2004; Haq ve ark., 1995; Islam ve ark., 2004; Majdalawieh ve ark., 2010; Mohany ve ark., 2012 ve Swamy ve Tan, 2000).

Nigella sativa, yangısal süreçte ortaya çıkan çeşitli mediatörlerin üretimini artırıp azaltarak anti-inflamatuar etkisini göstermektedir. Yangısal reaksiyonlar, vücuda giren zararlı etkenleri bertaraf etmek amacıyla yangısal hücreler ve dokular ile buralardan salınan endojen yangısal mediatörlerin gerçekleştirdiği koruyucu ortak bir süreç olup hasarlı bölgeyi onarırlar. Bu mediatörler, lenfosit, makrofaj ve nötrofillerden üretildiği gibi hasarlı doku tarafından da üretilebilmektedir (Majdalawieh ve Fayyad, 2015).

Yangı bölgesinde reaktif oksijen türevleri (ROS), TNFα (Tümör Nekrozis Faktör), nitrik oksit (NO), ROS, siklooksigenaz (COX), 5 lipoksigenaz (5-LO), 5-hidroksieikosatetraenoik asit (5-HETE) ve lipid peroksidaz gibi zararlı olabilen yangı mediatörlerinin açığa çıkması dokunun onarımının yanısıra yıkımlanmasına da neden olabilir (Majdalawieh ve Fayyad, 2015). Bu şekilde devam eden bir döngü şeklinde yangısal reaksiyon zinciri oluşmaktadır. *Nigella sativa* yukarıda belirtilen yangı mediatörlerin salınımını inhibe ederek yangısal reaksiyonları hafifletip immun yanıtı zayıflatarak anti-inflamatuar özellik göstermektedir. Anti-inflamatuar etki sayesinde hasarlı bölgede ağrı ve ödemi, hücresel immunite üzerine etkisi ile yangı bölgesinde granülom oluşumunu azaltmaktadır (Anonymous, 2016; Badr ve ark., 2011; Duncker ve ark., 2012; El-Dakhakhny ve ark., 2002; Hajhashemi ve ark., 2004; Mahmood ve ark., 2003; Majdalawieh ve ark., 2010; Mansour ve Tornhamre, 2008 ve Rastogi ve ark., 2010).

Bitkinin analjezik ve anti-inflamatuar etkisi klinik olarak deneysel çalışmalar ile kanıtlanmıştır. Yosundan elde edilen karragenan, ratlara (0,05 ml) enjekte edilerek irritasyon ve yangısal lezyonlar oluşturulmuştur. Ratların ayak ve kuyruk bölgesinde hasar oluşturulduğunda *N. sativa* yağı (100 µl/kg, 200 µl/kg ve 400 µl/kg) oral ve intraperitoneal olarak uygulanmıştır. Arka ayakta karragenanın yarattığı ödem uygulama sonrasında gerilemeye başlamış, ağrı hissi azalmış ve bu semptomlardaki gerilemeler klinik olarak da gözlemlenebilmiştir. İntraperitoneal uygulamalar, oral uygulamaya göre daha başarılı bulunmuş, en etkili sonuç 400 µl/kg i.p. dozdaki uygulamadan elde edilmiştir (Hajhashemi ve ark., 2004).

Alerjik astımlı farelere *N. sativa* yağı (5 ml/kg) deksametazon (0,5 mg/kg) ile 17 gün boyunca oral olarak uygulanmıştır. *Nigella sativa* yağı ile deksametazonun farelerdeki akciğer dokusunda bulunan yangı hücre oranı ile perifer kan eozinofil lökosit ve IgG oranında azalmaya neden olduğu tespit edilmiştir (Abdel-Aziz ve ark., 2014).

Hadi ve ark. (2016), romatoid-artritisli hastalara 8 hafta boyunca her gün 1000 mg/kg dozda *N. sativa* yağı uygulamıştır. Oksidatif stres faktörü NO ile anti-inflamatuar ajanlardan IL-10 miktarında düşme kaydedilmiş, ancak, bitkinin TNFα üzerine baskılayıcı etkisinin beklenenden zayıf olduğu gözlenmiştir.

Beşeri hekimlikte *N. sativa*'nın alerjik kökenli rhinitis, diyare, kolitis, astım, artritis, obstrüktif pulmoner gibi rahatsızlıklar ile egzama gibi lokal dermatitli hastalarda anti-inflamatuar etkisi ile iyileşme ve klinik bulgularda gerileme sağladığı bildirilmiştir (Abdel-Aziz ve ark., 2014; Ali ve Blunden, 2003; Assayed, 2010; Duncker ve ark., 2012; Ebaid ve ark., 2011; El-Gazzar ve ark., 2006; Mahgoup, 2003; Nikakhlagh ve ark., 2011; Vaillancourt ve ark., 2011 ve Yousefi ve ark., 2013).

Nigella sativa'nın ayrıca antikarsinojenik, mutajenik, antiülseratif, antidiyabetik, antimikrobiyal, antifungal, antidermatofit etkilerinden de bahsedilmektedir (Ahmad ve ark., 2013; Alemi ve ark., 2013; Ali ve Blunden, 2003; Aljabre ve ark., 2005; Majdalawieh ve Fayyad, 2015; Mahmoudvand ve ark., 2014; Majdalawieh ve ark., 2010; Musa ve ark., 2004 ve Swamy ve Tan, 2000).

Bitkinin antibakteriyal etkisi *Staphylococcus aureus, S. epidermidis, Helicobacter pylori'*de yapılan çalışmalarda kanıtlanmıştır. Antibakteriyal etkiyi timokinon ile sağladığı bildirilmiştir. Antifungal ve antidermatofit etkisi *Candida albicans, Trichophyton rubrum, T. interdigitale, T. mentagrophytes, Epidermophyton floccosum, Microsporum canis* ile yapılan çalışmalarda tespit edilmiştir. Bu çalışmalarda özellikle metanolik ve klorofom ekstraktının etkili olduğu ve bunun da öncelikle timokinon sonra timohidrokinon ile sağlandığı kaydedilmiştir. Bitkinin

antidiyabetik etkisini timokinonun serum glikoz ve insulin seviyesini arttırarak gösterdiği bildirilmektedir. Antikarsinojenik etkisi hücrelerdeki apoptozisi uyarılması ile tümorün gelişiminin yavaşlaması şeklindedir. Bu etkiyi timokinonun sağladığı bildirilmektedir (Ahmad ve ark., 2013; Ali ve Blunden, 2003 ve Gali-Muhtasib ve ark., 2006).

Nigella sativa'nın paraziter enfeksiyonlarda etkisinin olup olmadığının araştırıldığı çalışmalar oldukça azdır. Şimdiye kadar in vivo olarak birkaç helmint türü üzerinde çalışma yapılmıştır. İlk olarak *Nigella sativa* yağı *Schistosoma mansoni* ile enfekte farelerde 2,5 ml/kg ve 5 ml/kg dozda tek başına ve praziquantel (500 mg/kg 2 gün) ile kombine şekilde iki hafta süreyle uygulanmıştır. En iyi sonuçlar kombinasyon grubundan elde edilmiştir. Enfeksiyon sırasında yükselen karaciğer enzim düzeylerinde azalma, karaciğerde oluşan granülomların çapında ise küçülme, parazitlerin tegüment bütünlüğünde ve kas kontraksiyonunda bozulma gözlenmiştir (Mahmoud ve ark., 2002).

Benzer bir çalışmada *S. mansoni* ile enfekte farelerde *N. sativa'*nın garlik ekstraktı ile yağı kullanılmıştır. *Nigella sativa* yağı 0,2 mg/kg i.p., garlik ekstraktı 125 mg/kg i.p. yolla enfeksiyon sonrası 1. günden itibaren 28 gün süreyle verilmiştir. Garlik ekstrakt ve *N. sativa* yağı hem tek başına hem de kombine halde uygulanmıştır. Özellikle *N. sativa* yağının uygulandığı grupta olgun parazit sayısında azalma dikkat çekmiştir. Her ikisinin beraber uygulandığı grupta ise hem ölü yumurta sayısında artma hem de gram dokudaki yumurta sayısında azalma gözlenmiştir. Serum karaciğer enzim düzeyinde azalma görülürken, karaciğer doku hasarının daha hafif geliştiği saptanmıştır (El Shenawy ve ark., 2008).

Nematodlardan *T. canis* yumurtası ile enfekte edilmiş farelerde yapılan bir çalışmada *N. sativa* yağı 100 mg/kg ve 200 mg/kg olarak tek başına ayrıca düşük doz *N. sativa* yağı (100 mg/kg) ve albendazol (100 mg/kg) kombine edilerek uygulanmıştır. Uygulamalar enfeksiyon sonrası 1. günde başlamış ve 7 gün süreyle devam etmiştir. Uygulamanın etkinliği incelenen organ ve dokulardaki toplam larva sayısı, karaciğer enzim düzeyleri ve eozinofil lökosit oranı ile belirlenmiştir. Toplam

larva sayısının en az olduğu, karaciğer enzimleri ile eozinofil lökosit düzeylerinin en düşük olduğu grubun, kombinasyon grubu olduğu kaydedilmiştir. Beyin, karaciğer ve akciğerdeki doku hasarları en hafif şekilde yine bu grupta şekillenmiştir. *Nigella sativa* yağının tek başına uygulandığı gruplarda doku hasarı bakımından yüksek doz uygulanan gruptan (200 mg/kg) düşük doz uygulanan gruba oranla daha iyi sonuçlar elde edilmiştir (Musa ve ark., 2011).

Yapılan çalışmalarda istenilen düzeyde etkinin sağlanamaması, araştırıcıları antelmentiğin etkisini - çözünürlüğünü artıran veya hücre içine girişini kolaylaştıran taşıt maddelerin (polietilen glikol, lipozom, sitozan, glukan vs) kullanıldığı destek/tamamlayıcı amaçlı tedavi çalışmalarına yöneltmiştir.

Buradan yola çıkarak günümüzde VLM tedavisinde en çok tercih edilen albendazolün etkisini güçlendirerek daha etkili bir tedavi prosedürü geliştirmeyi amaçladığımız bu çalışmada, antelmentiğin *N. sativa* yağı ile kombinasyonu denenmiştir. Bu anlamda "*Nigella sativa* yağı sahip olduğu anti-inflamatuar ve immunomodülatör etki ile albendazolün gücünü arttırabilir mi? Albendazol ve *Nigella sativa* yağı ile VLM'a karşı yeni bir ilaç formulasyonu/tedavi prosedürü geliştirilebilir mi?" soruları çalışmamızın hipotezini oluşturmuştur.

2. GEREÇ ve YÖNTEM

2.1. Gereç

2.1.1. Deney Hayvanlarının Seçimi, Temini, Bakım ve Beslenmesi

Deneylerde toplam 125 adet, 6-8 haftalık yaşta erkek *Swiss albino* ırkı fareler kullanıldı. Tüm fareler Başkent Üniversitesi Deney Hayvanı Üretim Merkezi'nden temin edildi. Gazi Üniversitesi Deney Hayvanları Araştırma Merkezi'ne (GÜDAM) getirildikten sonra enfeksiyon riskine karşı 10 gün süreyle karantina bölümüne alınan farelerin bu süre içerisinde sağlık durumları kontrol edildi, gerekli paraziter muayeneleri yapıldı. Deney hayvanlarının barınma, bakım–beslenmesi ve deney uygulamaları GÜDAM'da görevli veteriner hekimlerin gözetimi altında yapıldı. Fareler araştırma süresince 12 saat aydınlık/karanlık ışık uygulamasında minimum 180 cm^2 ölçülerindeki şeffaf makrolon kafeslerde barındırılıp, günlük yem ve su ihtiyaçları ad libitum olarak sağlandı.

Çalışmanın yapılabilmesi için gerekli Etik Kurul Kararı Gazi Üniverisitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu'ndan alındı (Tarih: 30/11/2011, Sayı: 207-22055 Ek-1).

2.1.2. Deney Gruplarının Oluşturulması

Çalışmada beş farklı deney grubu oluşturuldu. Bu gruplardan birincisi hiçbir şekilde enfeksiyona maruz kalmamış sağlıklı farelerden oluşan negatif kontrol grubu, ikincisi VLM Sendromu'na maruz kalmış ancak, hiçbir tedavi uygulanmamış pozitif kontrol grubu, üçüncüsü albendazol grubu, dördüncüsü *N. sativa* yağı grubu ve beşincisi ise her ikisinin beraber uygulandığı kombinasyon grubudur.

Çalışmada her grupta 25 fare yer aldı. Gruplardaki hayvan sayıları belirlenirken, istatistiksel olarak güvenilir sonuç elde edilebilecek şekilde, her grupta her nekropsi günü için parazitolojik ve patolojik yönden toplam 5 adet farenin incelemesi yapıldı. Bu farelerden 3'ü parazitolojik yönden, 2'si patolojik yönden incelendi.

Çalışmada nekropsi günlerinin belirlenmesinde, enfektif dönem larvalı yumurtaların farelere verilmesinden sonra yumurtayı terkeden larvanın doku ve organlarda geçirdiği göç aşaması ve süresi dikkate alındı. Bu amaçla 7., 14., 28., 45. ve 60. günler temel alınarak 5 nekropsi günü belirlendi. Nekropsi günleri belirlenirken; enfeksiyon sonrası 7. gün hepato-pulmoner fazdaki larvaları, 14. gün nörotropik-miyotropik fazdaki larvaları tespit etmek için seçildi. Enfeksiyon sonrası 14. günde yükselmeye başlayan eozinofil lökosit düzeyi, teşhiste önemli bir bulgu olup, ulaşabileceği en yüksek seviyeyi tespit edebilmek için 28. günde nekropsi yapıldı. Çalışmanın 45. ve 60. günleri ise tedavinin etkinliğini incelemek için seçildi.

2.1.3. Olgun *Toxocara canis*'lerin Temini

Visceral Larva Migrans oluşturulması için *T. canis* yumurtaları, olgun dişi *T. canis*'lerden toplandı. Dişi parazitler, Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi Klinikleri, özel veteriner klinikleri ve Çankaya Belediyesi Evcil Hayvan Barınağı'nda çalışan veteriner hekimlerce tedavi edilen köpeklerden temin edildi.

2.1.4. Deney Hayvanlarında Kullanılacak Anthelmintik ile Bitki Yağının Seçimi ve Temini

Çalışmada daha önce VLM için denenmiş, en etkili ve yaygın olarak tercih edilen albendazol (Vermiprazol oral süs. % 10) kullanıldı (ilaç, veteriner ecza depolarından ticari olarak satın alındı).

Pek çok hastalığın tedavisinde anti-inflamatuar etkisinden bahsedilen *N. sativa* yağının, Visceral Larva Migrans tedavisinde tek başına veya albendazol ile beraber uygulanmasının etkisi araştırıldı. Bitki yağı, Konya'daki yemeklik bitkisel yağ rafinasyon fabrikasından (Zade) temin edildi.

2.1.5. Çalışmada Kullanılan Boyama Yöntemleri

Tedavinin başta eozinofil lökosit olmak üzere kan hücreleri üzerine etkisinin belirlenmesi için hazırlanan kan preparatları, May-Grünwald Giemsa Boyası ile boyandı.

Oluşturulan enfeksiyonun ve uygulanan tedavinin meydana getirdiği histo-patolojik bulguların preparatlandırılması ve patoloji raporunun çıkarılması için fare organlarından hazırlanan örnekler Hematoksilen-Eozin (HE) ile boyandı.

2.1.6. İstatistiksel Analizler

Çalışmamızdan elde edilen verilerin istatistiksel analizi Hacettepe Üniversitesi İstatistik Bölümü'nde yapıldı.

2.2. Yöntem

2.2.1. Yumurtaların Toplanması ve Hazırlanması

Askarit ile enfekte köpekler, görevli veteriner hekimler tarafından, 5 ml'sinde 250 mg pirantel pamoat içeren oral süspansiyon ile 0,1 cc/kg dozda tedavi edildi (Kontil süspansiyon 15 ml, Pirantel, 250 mg/5ml). İlaç uygulamasının ertesi günü dışkı ile dışarı atılan olgun askaritler her bir kafesten toplanıp steril kaplar içerisinde Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi Parazitoloji Anabilim Dalı Laboratuvarı'na

getirildi. Toplanan tüm askaritler, içerisinde fizyolojik tuzlu su (FTS) bulunan bir behere alınarak dışkı partiküllerinden temizlendi. Temiz bir petriye alınan parazitlerin tür ve cinsiyet ayrımı yapıldı. Çalışmada kullanılacak olgun dişi parazitler bir miktar FTS bulunan petrilerde steril bir bistüri (plusMED, 21) yardımı ile açılarak uterusları diseke edildi.

Petrilerde bulunan yumurta ve doku parçaları çay süzgecinden geçirilerek 1000 ml'lik konik mezürde toplandı, doku ve mukus kalıntılarından arındırılan yumurtaların dibe çökmesi için bir gün süreyle +4°C'de buzdolabında bekletildi. Süre sonunda üstteki sıvı kısım döküldü ve tekrar FTS ilave edildi. Bu işlem üç kez tekrarlandı. Dipte toplanan yumurtaların üstündeki sıvı kısım döküldü ve dip kısmı kullanıldı.

Yumurtalar, üzerine % 0,5'lik formalin eklenerek büyük boy petrilere paylaştırıldı. Petrilere porsiyonlanan % 0,5'lik formalinli yumurta süspansiyonu daha önceden 26-28°C'ye ayarlanmış etüvde enfektif dönem larva gelişinceye kadar 21-23 gün süreyle (Nüve, EN500) tutuldu. Her gün yumurtalar kontrol edildi, mantarlaşmanın önüne geçmek için düzenli olarak havalandırıldı ve eksilen formalin kadar her gün petrilere formalin ilave edildi. Etüvde inkube edildiği süre içerisinde yumurtaların 0., 3., 5., 7., 14. ve 21. günlerdeki gelişim durumları mikroskopta incelenip fotoğrafları çekildi.

2.2.2. Deney Hayvanlarında Kullanılacak Anthelmintik ile Bitki Yağının Etkin Madde Miktar Tayini ve Dozlarının Belirlenmesi

Albendazol etkin madde miktarının saptanması için albendazol süpansiyon formülasyonu (Vermiprazol), Atkoşar ve Altiokka ile Tella ve ark.'nın belirttiği yöntemlerin modifiye ve valide edilmiş şekli olan spektrofotometrik metod ile incelendi (Tutun ve ark., 2013).

Nigella sativa yağındaki timokinon miktarının High Performans Liquit Chrotomography (HPLC) ile belirlenmesinde Ghosheh ve ark. (1999)'nın, modifiye yöntemi kullanıldı. Madde miktar tayininde kullanılan HPLC yöntemi, Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmakognozi Anabilim Dalı'nda yapıldı. *Nigella sativa* yağı, SPE Kartuş (Varian Bond Elut C18) içerisine 20 µl miktarında eklendi. Üzerine 2X400 µl metanol eklenip doğrudan viale süzülerek metanolik ekstraktı elde edildi. *Nigella sativa* yağındaki timokinon miktarının hesaplanması için timokinon standardının 0,5 ile 1, 5, 15, 25, 50, 100, 250, 500, 750 ve 1000 ppm konsantrasyonlarındaki çözeltisinden kalibrasyon eğrisi hazırlanarak elde edilen denklem kulanıldı.

HPLC Koşulları

HPLC: Agilent 1200 Series
Kolon: C18-15 cm
Akış Hızı: 0,9 ml/min
Mobil Faz: Su: Metanol: 2 propanol (50:45:5)
Enjeksiyon Hacmi: 10 µl
Dedektör: Diyod Array Dedektör (254 nm dalga boyunda çalışıldı)
Süre: 50 dakika
Timokinon analizi için mobil faz değişimi
Zaman: 50 dakika
% A: 0
% B: 100
Akış Hızı: 0,9 ml/min

Albendazol için daha önce aynı cins farelerde albendazol uygulaması sonrası ilaca bağlı hiçbir yan etki ve ölümün görülmediği ve aynı zamanda enfeksiyona karşı en etkili sonucun elde edildiği bildirilen 100 mg/kg dozu (Yarsan ve ark., 2003) hem albendazol hem de kombinasyon grubu farelere oral yolla verildi.

Nigella sativa yağı için daha önceki bir çalışma (Musa ve ark., 2011) temel alınarak iki farklı dozun kullanıldığı ön çalışma yapıldı. Denemelerde 5'er farede *N. sativa* yağı 0,05 ml ardından 0,15 ml oral yolla denendi. Farelerin güvenli bir şekilde yüksek doz *N. sativa* yağını tolere etmesiyle bu dozun çalışmada kullanılmasına karar verildi. Bu amaçla *N. sativa* yağı 0,15 ml dozda oral gavaj ile kombinasyon grubu farelerine uygulandı.

2.2.3. Deney Hayvanlarında Toxocariosis Oluşturulması ve Tedavi Uygulamaları

Yumurta süspansiyonu 23 günün sonunda etüvden çıkarıldı. Süzgeçten geçirilerek konik mezüre aktarıldı ve 2-3 saat çökmesi için bekletildi. Üst kısımdaki fazla sıvı döküldü. Kalan süspansiyon 15 ml'lik steril tek kullanımlık santrifüj tüplerine boşaltıldı. Süspansiyon 2000 devirde 10 dakika (Heraeus Christ, Varifuge GL) santrifüj edildi. İlk santrifüjün ardından formalin otomatik pipetör ile (Thermo Scientific, Finnpipette) çekildi ve çekilen formalin kadar FTS eklenerek aynı devir ve sürede tekrar santrifüj edildi. Yumurtaları formalinden temizleme işlemi dört kez daha tekrarlandı. Yıkama işleminin ardından santrifüj tüplerindeki yumurtalar bir miktar FTS ile 50 ml'lik steril tek kullanımlık konik uçlu falkon tüpünde toplandı ve hesaplama aşamasına geçildi.

Bu çalışmada farelerin enfeksiyonu için; her bir fareye enfektif dönem larva taşıyan 750 yumurta verildi. Fare midesinin tek bir uygulamada 0,2 ml (200 µl) sıvı alabildiği düşünülerek yumurtalar, 200 µl'de 750 adet larvalı yumurta olacak şekilde FTS ile sulandırıldı.

Farelerin enfekte edildiği gün deneyin 0. günü olarak kabul edildi. Fareler oral yolla eğri uçlu küt fare gavajı yardımıyla 0,2 ml yumurta süspansiyonu ile enfekte edildi. Her uygulamadan önce yumurta süspansiyonu çökme ve yapışma olmaması açısından vortekste (VELP Scientifica, Star Lab) iyice karıştırıldıktan sonra gavaja çekildi ve bekletilmeden farelere verildi. Her bir farenin enfeksiyonu ayrı ayrı

gerçekleştirildi. Negatif kontrol grubunda aynı stres ve ortam şartlarının sağlanması için herbir fareye oral gavaj ile 0,2 ml FTS verildi.

Enfeksiyon oluşturulduktan 24 saat sonra tedavi uygulamalarına başlandı. Gavaj uygulamaları yapılmadan önce farelerin bulunduğu kafeslerden dışkı ve dışkıya yakın kısımdaki altlıktan örnekler toplandı. Her grubun örnekleri ayrı kaplara alınıp laboratuvara getirildi. Dışkı ve altlıklara flotasyon ve Baermann Wetzell yöntemi (Dryden ve ark., 2005) uygulandı ve sonuçlar kaydedildi. Her gavaj uygulamasından önce dışkı ve altlık muayenesi tedavinin devam ettiği beş gün boyunca tekrarlandı.

Tedavide farelere daha önceden belirlenmiş dozlarda albendazol (100 mg/kg p.o.), *N. sativa* yağı (0,15 ml p.o.) ve albendazol ve *N. sativa* yağı kombinasyonu (100 mg/kg p.o. albendazol + 0,15 ml p.o. *N. sativa* yağı) 5 gün boyunca 24 saat ara ile aynı saatlerde verildi. Pozitif ve negatif kontrol grubuna aynı şartların sağlanması için 0,2 ml p.o. FTS verildi. Tedavi uygulamasının tamamlanmasını takiben her grup belirlenen nekropsi günlerinde (enfeksiyonun 7., 14., 28., 45. ve 60. günleri) incelendi.

2.2.4. Farelerde Ötanazi ve Nekropsi Uygulamaları

Nekropsi için fareler yüksek doz anestezi altında kalpten kan alma yöntemi ile uyutuldu. Farelere öncelikle kas içi ksilazin (Alfazin % 2, ml'de 20 mg Ksilazin HCl) enjeksiyonu yapıldı. Sedasyon sağlandıktan sonra tartıda vücut ağırlıkları ölçüldü. Kalpten insulin enjektörü ile tüm kan enjektöre çekildi ve kalp içi yüksek doz ketamin (Alfamin % 10, ml'de 100 mg Ketamin HCl) enjekte edilerek ötanazi sağlandı. Alınan kanlar preparat hazırlanması için ayrıldı.

Enfeksiyonun 7., 14., 28., 45. ve 60. günlerinde her gruptan 5 farenin nekropsisi yapıldı. Nekropsi uygulamasının yapılabilmesi için fareler soğuk zincirde

Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi Parazitoloji Anabilim Dalı Laboratuvarı'na getirildi. Parazitolojik incelemeler için ayrılan farelerin (3 fare) nekropsileri tekniğine uygun şekilde yapıldı (Berkin ve Alçığır, 2007). Her gruptan kalan 2 fare hiçbir işlem yapılmadan Patoloji Anabilim Dalı'na gönderildi.

Larva yönünden incelemesi yapılacak doku ve organlar; beyin, göz, kalp, akciğer, diyafram kası, mide mukozası, karaciğer, dalak, böbrek, testis, mezenteriyal lenf yumrusu, ön ve arka bacak kası, bağırsak ve idrar kesesi olarak belirlendi. Bu organlar öncelikle karın, göğüs ve kafatası boşluğu açılarak çıkarıldı. Kas örnekleri ise ekstremitelerden sıyrılarak alındı. Organların digesyon işlemine geçilmeden önce, her bir organ hassas terazide (Scaltec, SPO51) tartıldı. İçerikli organlar (mide, bağırsak, idrar kesesi) açıldı ve içerikleri ayrı bir petriye konularak parazitolojik yönden stereo-mikroskopta (Zeiss, Stemi DV4) incelendi. Vücut boşlukları (karın ve göğüs boşluğu) FTS ile yıkandı ve yıkama suyu stereo-mikroskop altında muayene edildi.

Beyin ve göz çıkarıldıktan sonra tuşe preparatları hazırlanarak hemen incelendi. Tartım işlemi yapılıp petri kaplarına aktarılan diğer organların (kalp, akciğer, diyafram kası, mide mukozası, karaciğer, dalak, böbrek, testis, mezenteriyal lenf yumrusu, ön ve arka bacak kası, bağırsak ve idrar kesesi mukozası) larva yönünden incelemeye hazırlanması için petrilere taze hazırlanmış pepsin-HCl sindirim solüsyonu (Pepsin+HCl solüsyonu: 5 g pepsin + 7 ml HCl + 988 ml % 0,9 izotonik solüsyon) eklendi. Organlar, daha kısa sürede digesyonun sağlanması için, pepsin-HCl sindirim solüsyonu içerisinde bistüri yardımıyla 1-2 mm'lik küçük parçalara ayrıldı.

2.2.5. Organ Digesyonu ile Larvaların Elde Edilmesi ve Sayımı

Parçalanan ve üzerine pepsin-HCl sindirim solüsyonu eklenen organlar 37°C'lik etüvde (Nüve, EN 120) 24 saat inkube edildi. Bu işlem tüm gruplardaki

fareler için yapıldı. Süre sonunda etüvden çıkarılan petrilerdeki erimiş organ ve doku parçaları süzgeçten geçirilerek kaba partiküllerinden arındırıldı. Süzüntü 15 ml'lik konik uçlu falkon tüplerine alınarak 2000 devirde 10 dakika santrifüj edildi (Heraeus Christ, Varifuge GL). Santrifüj sonrasında üstteki sıvı kısım pipet ile çekildi ve üzerine bir miktar % 10'luk formalin eklendi. Parazitolojik muayenesi tamamlanıncaya kadar örnekler +4°C de buzdolabında saklandı.

Örneklerin larva sayımı lam-lamel arasında preparatlandırılarak ışık mikroskobunda (Leica CME) yapıldı ve larvaların sayısı kaydedildi. Örnekleme yöntemi ile larvaların ölçümleri yapılıp önemli kısımlarının fotoğrafları çekildi.

2.2.6. Histo-Patolojik Çalışma İçin Doku Preparatlarının Hazırlanması

Bu çalışmada 7., 14., 28., 45. ve 60. günlere ait 5 deney grubundan her biri 2'şer hayvan olmak üzere toplam 10 fare Patoloji Anabilim Dalı'nda incelendi. Yapılan nekropside beyin, göz, akciğer, kalp, diyafram kası, karaciğer, dalak, böbrek, mide mukozası, testis, ön ve arka bacak kasları, bağırsaklar ve idrar kesesi alındı. Doku örnekleri % 10'luk formalin solüsyonunda tespit edilerek, rutin doku takibi uygulandı. Parafinde bloklanan dokulardan 5µ kalınlığında kesitler alınarak, hazırlanan preparatlar Hematoksilen-Eozin boyama prosedürüne (Luna, 1968) göre boyandı. Tüm preparatlar ışık mikroskobu altında (Olympus BX51) değerlendirilerek, gerekli görülen alanların fotoğrafları çekildi (Olympus DP71). Tüm tedavi grupları, pozitif ve negatif kontrol grubu ile karşılaştırılarak değerlendirildi.

2.2.7. Bağışıklıkta Rol Oynayan Kan Hücrelerinin İncelenmesi İçin Kan Preparatlarının Hazırlanması

Kan hücrelerini incelemek için ötanazi sırasında kalpten alınan kanlardan kalın damla froti yöntemi ile kan preparatları hazırlandı. Sonuçların doğru ve güvenilir

olması için her fareden üç adet froti çekildi. Hazırlanan frotiler, hücre sayımının yapılabilmesi için May-Grünwald Giemsa boyama prosedürüne (Luna, 1968) bağlı kalarak boyandı. Boyanan preparatlar, hücre sayımı yapılıncaya kadar kapalı kutularda oda sıcaklığında saklandı.

Uygulanan bitki yağının immun sistem üzerindeki etkisinin belirlenmesinde formül-lökosit yöntemi kullanılarak (Konuk, 1975), mikroskop sahasında karşılaşılan ilk 100 kan hücresinin türü ve bulunma oranı (%) hesaplandı.

2.2.8. İstatistiksel Analizler

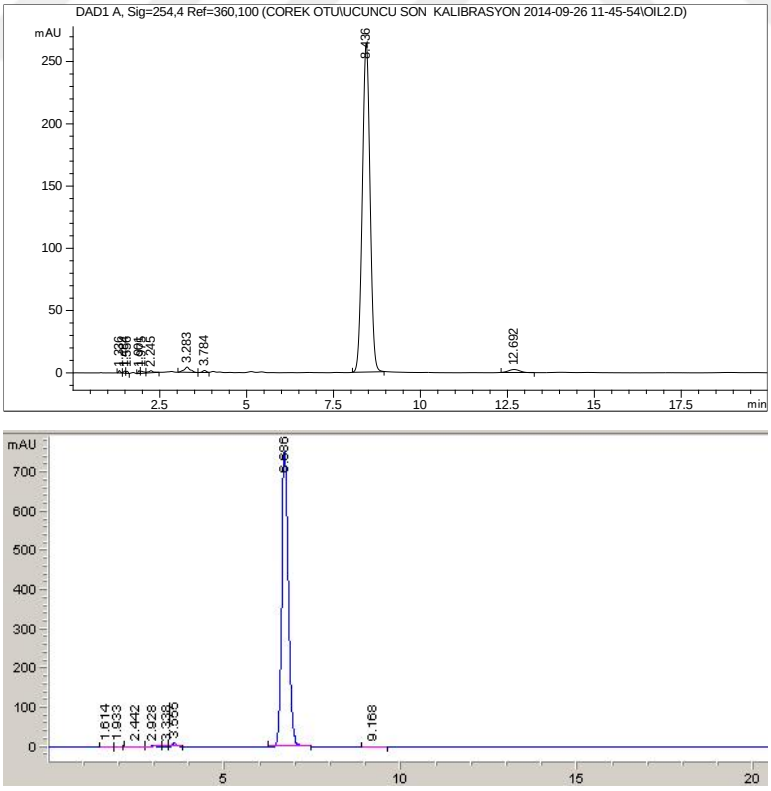
Verilerin değerlendirilmesinde IBM SPSS Statistics Version 23 kullanıldı. Parametrik test varsayımlarından normallik varsayımı Shapiro-Wilk testi ile incelenmiş olup verilerin normal dağılıma sahip olmadığı görüldü. Gruplar arası farkın önemliliği, parametrik test varsayımları sağlanmadığından ve denek sayısının az olması nedeniyle Kruskal Wallis Testi ile analiz edilip, anlamlılık düzeyi $p<0,10$ olarak alındı.

3. BULGULAR

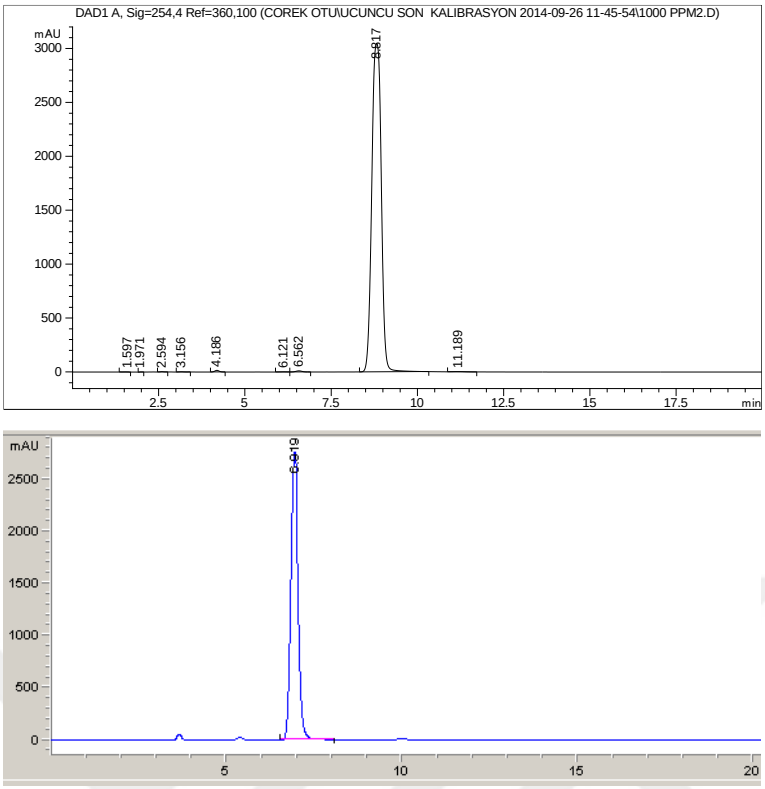
3.1. Farmakolojik Bulgular

Spektrofotometrik analiz sonucunda oral süspansiyon içindeki albendazol miktarı % 98 olarak bulundu. Prospektüste bildirilene göre bulunan miktardaki sapma farmakopede bildirilen (±) % 10'luk sapmaya uygunluk gösterdi. Hayvanlara verilen albendazol dozu bulunan bu yüzde üzerinden hesaplanarak canlı ağırlığa göre 100 mg/kg dozda uygulandı.

Kalibrasyon denklemi kullanılarak yapılan hesaplamalarda *N. sativa* yağındaki timokinon miktarı % 1,39 olarak bulundu. High Performans Liquit Chrotomography yönteminden alınan TQ yüzdesine göre; her bir fareye dozladığımız 0,15 ml (0,123 g) *N. sativa* yağında % 0,17 TQ varlığı saptandı.



Şekil 3.1. *Nigella sativa* Yağının HPLC Kromotogramı



Şekil 3.2. Timokinon Standardının HPLC Kromotogramı

3.2. Klinik Bulgular

Çalışma öncesi deney hayvanları merkezine getirilen farelerin yapılan parazitolojik muayenesinde herhangi bir paraziter etkene rastlanmadı.

Ortama adaptasyonun sağlandığı karantina süresi boyunca ve enfeksiyonun oluşturulduğu günden itibaren deney süresince farelerin genel durumunda herhangi bir olumsuzluk gözlenmedi. Deneklerin çevreye ilgisi, yem ve su alımı, kafes içerisindeki aktivite durumları sağlıklı farelerin bulunduğu negatif kontrol grubundan farklılık göstermedi. Benzer şekilde tedavi uygulamasının yapıldığı gruplardaki farelerde anthelmintik ve bitki yağından kaynaklanan herhangi bir yan etkiye rastlanmadı.

3.3. Parazitolojik Bulgular

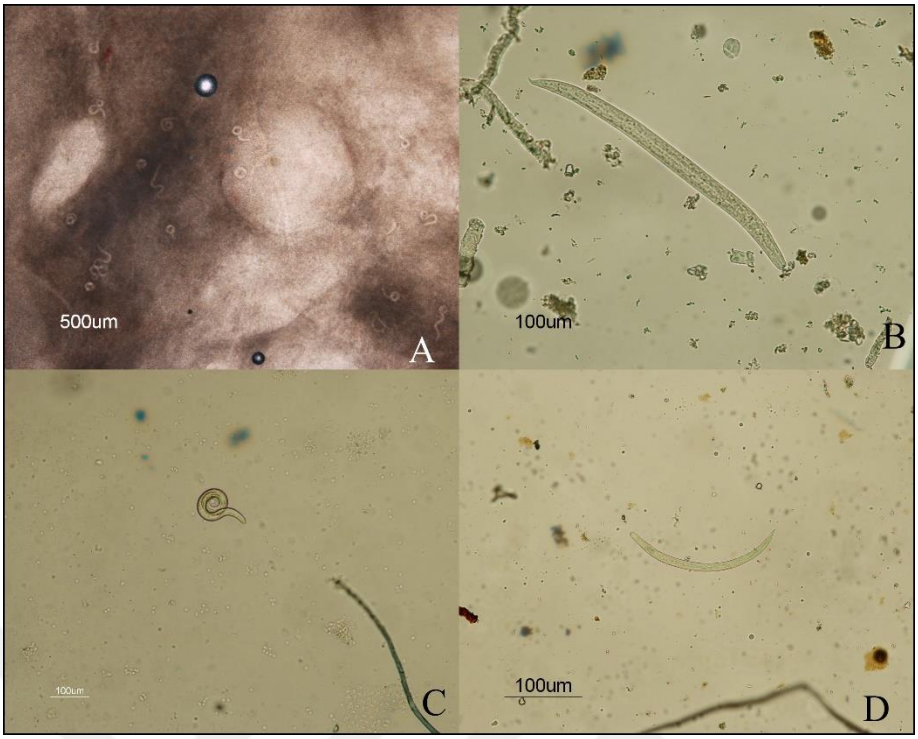
3.3.1. Yumurta ve Larvaya İlişkin Bulgular

Dişi parazitlerden toplanarak enfektif dönem larva gelişinceye kadar etüvde inkube edilen yumurtaların 0. gün ile 3., 5., 7., 14. ve 21. günlerinde ölçümleri yapılarak fotoğrafları çekildi (Şekil 3.3). İnkubasyonun 7. gününde larvaların oluşmaya başladığı gözlendi. Diğer günlerde yapılan kontrollerde yumurtaların etrafında mantarlaşmanın olmadığı, yumurta içerisindeki larvanın hareketli olduğu görüldü. Yumurtalar ortalama (ort.) 81,19 X 82,01 µm (min. 73,20 µm - max. 90,28 µm) olup, günler arasında benzerlik gösterdi. Yumurtanın kabuk kalınlığı inkubasyonunun ilk günlerinde ort. 7,99 µm (min. 6,10 µm - max. 9,76 µm) iken inkubasyonun yedinci gününden itibaren 4,88 µm olarak ölçüldü.



Şekil 3.3. *Toxocara canis* Yumurtasının 0. Gün (A), 7. Gün (B) ve 21. Gün (C) Görüntüsü

Çalışmanın her bir nekropsi gününde (7. - 60. günler) örnekleme yöntemi ile seçilen larvaların en, boy, özefagus ve anüs-arka uç uzunlukları ölçüldü (Şekil 3.4). Larvaların eni ort. 23,33 µm (min. 17,22 µm - max. 29,52 µm), boyu ort. 437,96 µm (min. 309,96 µm - max. 511,68 µm), özefagus uzunluğu ort. 108,52 µm (min. 44,28 µm - max. 137,76 µm), anüs-arka uç uzunluğu ort. 39,96 µm (min. 24,60 µm - max. 54,12 µm) olarak hesaplandı. Gruplar ve günler arasında larva ölçümleri açısından farklılık görülmedi.



Şekil 3.4. *Toxocara canis* Larvası **A:** Beyin Dokusunda **B:** Arka Bacak Kasında **C:** Göz Dokusunda **D:** Diyafram Kasında

3.3.2. Nekropside Organ Digesyon Sonuçları

3.3.2.1. Yedinci Gün

Negatif kontrol grubunda hiçbir organda *T. canis* larvası tespit edilmedi. Pozitif kontrol grubunda en çok larvaya karaciğer (ort. 122,33 larva) ve akciğerde (ort. 36,33 larva) rastlandı. Beyinde ort. 22,0, ön bacak kasında ort. 11,67, arka bacak kasında ort. 9,00 ve böbrekte ort. 8,67 larva tespit edildi. Göç geçiren larva sayısı ort. 214,66 olarak saptandı (Çizelge 3.1).

Albendazol grubunda karaciğerde ort. 10,33, akciğerde ise ort. 8,67 larva görüldü. Beyindeki larva sayısı (ort. 10,67 larva), karaciğerdeki ile benzer sayıda bulundu. Böbrek (ort. 2,00 larva), kalp (ort. 1,00 larva), ekstremite (ort. 1,33; 1,00 larva) ve diyafram kasında (ort. 0,67 larva) larva sayısı azalarak devam etti. Ekstremite kaslarındaki larva sayısında görülen azalma, istatistiksel açıdan da

anlamlı bulundu (P=0,082<α=0,10 P=0,083<α=0,10). Mezenteriyal lenf yumurusu ve bağırsak mukozasında ort. 0,33'er larvaya rastlandı. Göç geçiren larva sayısı ort. 36,33 olarak saptandı (Çizelge 3.1).

Nigella sativa yağı grubunda karaciğerde ort. 8,67, akciğerde ort. 6,00, böbrekte ort. 11,67 larva tespit edildi. En çok larvaya beyinde (ort. 22,00 larva) rastlandı. Ekstremite kaslarından ön bacak kasında ort. 7,67 larva sayıldı. Bir farenin gözünde ve başka bir farenin testisinde ort. 0,33'er larva tespit edildi. Bu grupta göç geçiren larva sayısı ort. 61,66 olarak saptandı (Çizelge 3.1). Lümenli organların ve vücut boşluklarının parazitolojik muayenesinde bir farenin bağırsak içeriğinde 4 adet *T. canis* yumurtası görüldü.

Kombinasyon grubunda göç geçiren larva sayısı, belirgin düzeyde azalarak ort. 31,00 adet larva sayıldı. Bu larvaların çoğu karaciğerde (ort. 6,67 larva) görüldü. Bu organı sırasıyla beyin (ort. 6,33 larva), böbrek (ort. 4,67 larva) ve akciğer (ort. 4,33 larva) takip etti. Diyafram kası (ort. 4,00 larva) ve ekstremite kaslarında (ön bacak kası ort. 2,33, arka bacak kası ort. 1,67 larva) daha az larva görüldü. Dalakta ise ort. 0,67 larva tespit edildi (Çizelge 3.1). Beyin ve diyafram kası larva sayısı bakımından kombinasyon grubunun pozitif kontrol grubuyla (P=0,087<α=0,10) ve albendazol grubuyla (P=0,064<α=0,10) arasında saptanan farklılık anlamlı bulundu.

Çizelge 3.1. Yedinci Günde Organlara Göre Gruplardaki Ortalama Larva Sayıları

	Grup (Larva Sayısı)				
Organ	**Pozitif Kontrol** $n = 3$	**Albendazol** $n = 3$	***N. sativa* Yağı** $n = 3$	**Kombinasyon** $n = 3$	
	$\bar{x} \mp S_{\bar{x}}$	$\bar{x} \mp S_{\bar{x}}$	$\bar{x} \mp S_{\bar{x}}$	$\bar{x} \mp S_{\bar{x}}$	**P**
Beyin	22,00∓1,528[3]	10,67∓1,667	22,00∓2,517	6,33∓3,180[3]	0,033**
Göz	0,00∓0,000	0,00∓0,000	0,33∓0,333	0,00∓0,000	0,392
Kalp	1,33∓1,333	1,00∓1,000	0,33∓0,333	0,33∓0,333	0,983
Akciğer	36,33∓15,857	8,67∓3,180	6,00∓1,732	4,33∓1,667	0,107
Diyafram K.	1,67∓0,333	0,67∓0,333[5]	1,33∓0,667	4,00∓1,000[5]	0,083*
Mide	0,00∓0,000	0,00∓0,000	0,00∓0,000	0,00∓0,000	1,000
Karaciğer	122,33∓65,804	10,33∓4,978	8,67∓5,175	6,67∓4,702	0,281

Çizelge 3.1. Devam

Dalak	0,00∓0,000	0,00∓0,000	0,00∓0,000	0,67∓0,667	0,392
Böbrek	8,67∓1,667	2,00∓2,00	11,67∓3,667	4,67∓2,186	0,101
Testis	0,00∓0,000	0,00∓0,000	0,33∓0,333	0,00∓0,000	0,392
M.Lenf Yum.	1,33∓0,333[3]	0,33∓0,333	1,00∓0,000	0,00∓0,000[3]	0,040**
Ö.Bacak Kası	11,67∓2,848[1]	1,33∓0,882[1]	7,67∓3,667	2,33∓1,202	0,043**
A.Bacak Kası	9,00∓1,155[1]	1,00∓1,000[1]	2,33∓0,882	1,67∓0,882	0,072*
Bağırsak	0,33∓0,333	0,33∓0,333	0,00∓0,000	0,00∓0,000	0,532
İdrar Kesesi	0,00∓0,000	0,00∓0,000	0,00∓0,000	0,00∓0,000	1,000

* P<α=0,10 **P<α=0,05

[1] Pozitif kontrol grubu ile albendazol grubu arasında, [2] pozitif kontrol grubu ile *N. sativa* yağı grubu arasında, [3] pozitif kontrol grubu ile kombinasyon grubu arasında, [4] albendazol grubu ile *N. sativa* yağı grubu arasında, [5] albendazol grubu ile kombinasyon grubu arasında ve [6] *N. sativa* yağı grubu ile kombinasyon grubu arasında fark vardır.

3.3.2.2. On Dördüncü Gün

Deneyin 14. Gününde, nekropsi sonrasında negatif kontrol grubu farelerin hiçbirinde larva ile karşılaşılmadı.

Pozitif kontrol grubunda en fazla larva sayısı beyinde (ort. 40,33 larva) tespit edildi. Karaciğerde ort. 26,67 larva sayıldı. Ekstremite kaslarından arka bacak kasında ort. 10,00, ön bacak kasında ort. 5,67 larva gözlendi. Akciğer ve böbrekte ort. 2,00, kalp ve diyafram kasında ort. 1,67, dalak ve mezenteriyal lenf yumrusunda ort. 1,00 ve testislerde ort. 0,33 larva ile karşılaşıldı. Gözde ort. 0,67 larva görüldü. Göç geçiren larva sayısı ort. 93,00 olarak saptandı (Çizelge 3.2).

Albendazol grubunda toplam göç geçiren larva sayısı ort. 46,66 olarak sayıldı. Bu larvaların çoğu beyinde olmak üzere ort. 24,67 larva görüldü. Beyinden sonra en çok larvanın görüldüğü organ karaciğer olup, ort. 8,00 larva tespit edildi. Ön ve arka bacak kasında sırasıyla ort. 4,33 ve 3,33 larva gözlendi (Çizelge 3.2).

Nigella sativa yağı grubunda beyinde ort. 32,33, karaciğerde ort. 11,33, arka bacak kasında ort. 7,00, ön bacak kasında ise ort. 4,67 larva tespit edildi. Tüm organlarda göç geçiren larva sayısı ort. 59,33 olarak saptandı (Çizelge 3.2).

Kombinasyon grubunda göç geçirmiş larva sayısı ort. 24,00 olup, bunların ort. 13,00'ü beyinde, ort. 5,00'i karaciğerde tespit edildi. Beyin ve karaciğer larva sayısında pozitif kontrol grubuna nazaran görülen düşüş, istatistiksel olarak anlamlı bulundu (P=0,064<α=0,10 P=0,063<α=0,10). Ekstremite (ön bacak kası ort. 1,33, arka bacak kası ort. 1,00 larva) ve diyafram kasında (ort. 0,67 larva) çok az sayıda larva görülmesinin yanısıra böbrek (ort. 0,67 larva) ve akciğerden (ort. 1,33 larva) de benzer sonuçlar elde edildi. Pozitif kontrol grubuna göre arka bacak kası larva sayısında görülen düşüş, istatistiksel olarak anlamlı bulundu (P=0,044<α=0,05). Testislerde ise ort. 0,33 larva gözlendi (Çizelge 3.2).

Lümenli organların ve vücut boşluklarının içeriklerinin incelenmesinde larvaya rastlanmadı.

Çizelge 3.2. On Dördüncü Günde Organlara Göre Gruplardaki Ortalama Larva Sayıları

	Grup (Larva Sayısı)				
Organ	**Pozitif Kontrol** $n = 3$	**Albendazol** $n = 3$	***N. sativa* Yağı** $n = 3$	**Kombinasyon** $n = 3$	
	$\bar{x} \mp S_{\bar{x}}$	$\bar{x} \mp S_{\bar{x}}$	$\bar{x} \mp S_{\bar{x}}$	$\bar{x} \mp S_{\bar{x}}$	**P**
Beyin	40,33∓2,603[1]	24,67∓6,173	32,33∓5,207	13,00∓3,786[1]	0,063*
Göz	0,67∓0,333	0,00∓0,000	0,00∓0,000	0,00∓0,000	0,216
Kalp	1,67∓0,667	0,67∓0,333	1,33∓0,882	0,00∓0,000	0,139
Akciğer	2,00∓0,577	1,67∓1,202	0,33∓0,333	1,33∓0,882	0,391
Diyafram K.	1,67∓0,667	1,00∓1,000	0,67∓0,333	0,67∓0,667	0,585
Mide	0,00∓0,000	0,00∓0,000	0,00∓0,000	0,00∓0,000	1,000
Karaciğer	26,67∓5,925[1]	8,00∓4,041	11,33∓1,333	5,00∓0,577[1]	0,051*
Dalak	1,00∓0,577	0,67∓0,667	0,67∓0,333	0,00∓0,000	0,415
Böbrek	2,00∓0,000	2,00∓0,577	0,67∓0,333	0,67∓0,333	0,249
Testis	0,33∓0,333	0,00∓0,000	0,00∓0,000	0,33∓0,333	0,532
M.Lenf Yum.	1,00∓0,000	0,33∓0,333	0,33∓0,333	0,67∓0,333	0,326
Ö.Bacak Kası	5,67∓3,667	4,33∓0,333	4,67∓1,764	1,33∓0,333	0,137
A.Bacak Kası	10,00∓3,464[1]	3,33∓0,333	7,00∓2,309	1,00∓0,577[1]	0,041**
Bağırsak	0,00∓0,000	0,00∓0,000	0,00∓0,000	0,00∓0,000	1,000
İdrar Kesesi	0,00∓0,000	0,00∓0,000	0,00∓0,000	0,00∓0,000	1,000

* P<α=0,10 **P<α=0,05

[1] Pozitif kontrol grubu ile kombinasyon grubu arasında fark vardır.

3.3.2.3. Yirmi Sekizinci Gün

Yirmi sekizinci günde, negatif kontrol grubu farelerin mikroskobik muayenesinde larva ile karşılaşılmadı.

Tüm gruplarda en çok larvaya beyinde rastlandı. Göçün hepato-pulmoner fazında larvalar yoğun olarak karaciğer, akciğer ve kısmen böbrekte görülürken, 7. günde larvaların beyine göç etmeye başladığı kaydedildi. Enfeksiyonun ikinci haftasında nörotropik-miyotropik faza geçilmesiyle, 28. günde beyin ve ekstremite kaslarındaki larva sayısı artarken, karaciğer ve akciğerdeki larva yoğunluğunun azalmaya başladığı gözlendi.

Pozitif kontrol grubunda beyinde ort. 163,33, arka bacak kasında ort. 19,00 larva görüldü. Karaciğerde ort. 11,00, böbrekte ort. 8,00, akciğerde ort. 4,67 larva sayıldı. Sırasıyla kalp, ön bacak kası, diyafram kası ve gözde larva sayısı azalarak devam etti. Göç geçiren larva sayısı ort. 214,33 olarak saptandı (Çizelge 3.3).

Albendazol grubunda beyinde ort. 70,67 larva tespit edildi. Beyni takiben en çok larvaya rastlanan diğer organlar; ort. 10,33 larva ile böbrek ve ort. 8,00 larva ile karaciğer olarak belirlendi. Ekstremite kaslarından arka bacak kasında ort. 4,00, ön bacak kasında ort. 3,67 larva kaydedildi. Akciğerde ise ort. 2,67 larva sayıldı. Bu grupta göç geçiren larva sayısı ort. 102,66 olarak saptandı (Çizelge 3.3).

Nigella sativa yağı grubunda beyinde ort. 140,00 larva görüldü. Beyinden sonra larva sayısı bakımından ikinci sırada yer alan organ ort. 10,33 larva ile böbrek oldu. Bu organı ort. 8,33 larva ile karaciğer takip etti. Ekstremite kaslarından ön bacak kasında ort. 7,00, arka bacak kasında ort. 5,33 larva kaydedildi. Akciğerde ort. 4,67 larva sayıldı. Testis (ort. 0,33 larva) ve mezenteriyal lenf yumrusunda (ort. 0,67 larva) da larvaya rastlandı. Göç geçiren larva sayısı ort. 179,66 olarak saptandı (Çizelge 3.3).

Kombinasyon grubunda beyinde ort. 69,00 larva sayıldı. Larva sayısı bakımından ikinci olarak ort. 8,33 larva ile karaciğer geldi. Böbrekte ort. 4,67, ön bacak kasında ort. 2,67 larva bulunurken, arka bacak kasında ort. 1,33 larva bulundu. Pozitif kontrol grubuna nazaran kombinasyon grubu arka bacak kası larva sayısında görülen azalma, istatistiksel olarak anlamlı bulundu (P=0,015<α=0,05). Akciğerde ise ort. 1,67 larva sayıldı. Testis ve mezenteriyal lenf yumrusunda ort. 0,33'er larvaya rastlandı. Kombinasyon grubu toplam göç geçiren larva sayısı ort. 91,00 olarak saptandı (Çizelge 3.3).

Gözde ort. 0,33 larva tespit edildi. Lümenli organların ve vücut boşluklarının içeriklerinin incelenmesinde larvaya rastlanmadı.

Çizelge 3.3. Yirmi Sekizinci Günde Organlara Göre Gruplardaki Ortalama Larva Sayıları

	Grup (Larva Sayısı)				
Organ	**Pozitif Kontrol** $n = 3$	**Albendazol** $n = 3$	***N. sativa* Yağı** $n = 3$	**Kombinasyon** $n = 3$	
	$\bar{x} \mp S_{\bar{x}}$	$\bar{x} \mp S_{\bar{x}}$	$\bar{x} \mp S_{\bar{x}}$	$\bar{x} \mp S_{\bar{x}}$	**P**
Beyin	163,33∓50,466	70,67∓11,096	140,00∓43,405	69,00∓21,733	0,270
Göz	0,33∓0,333	0,33∓0,333	0,33∓0,333	0,33∓0,333	1,000
Kalp	3,67∓0,882	1,33∓0,333	1,00∓0,00	1,00∓0,577	0,145
Akciğer	4,67∓0,882	2,67∓1,202	4,67∓1,202	1,67∓0,882	0,169
Diyafram K.	1,33∓0,882	1,00∓0,000	1,67∓0,882	1,33∓1,333	0,951
Mide	0,00∓0,000	0,67∓0,333	0,00∓0,000	0,00∓0,000	0,216
Karaciğer	11,00∓1,528	8,00∓2,517	8,33∓2,333	8,33∓5,364	0,852
Dalak	0,00∓0,000	0,00∓0,000	0,00∓0,000	0,00∓0,000	1,000
Böbrek	8,00∓3,055	10,33∓2,963	10,33∓4,333	4,67∓1,453	0,410
Testis	0,00∓0,000	0,00∓0,000	0,33∓0,333	0,33∓0,333	0,532
M.Lenf Yum.	0,00∓0,000	0,00∓0,000	0,67∓0,667	0,33∓0,333	0,530
Ö.Bacak Kası	3,00∓1,000	3,67∓0,333	7,00∓1,528	2,67∓1,333	0,104
A.Bacak Kası	19,00∓4,933[1]	4,00∓1,000	5,33∓0,882	1,33∓0,333[1]	0,025**
Bağırsak	0,00∓0,000	0,00∓0,000	0,00∓0,000	0,00∓0,000	1,000
İdrar Kesesi	0,00∓0,000	0,00∓0,000	0,00∓0,000	0,00∓0,000	1,000

* P<α=0,10 **P<α=0,05

[1] Pozitif kontrol grubu ile kombinasyon grubu arasında fark vardır.

3.3.2.4. Kırk Beşinci Gün

Kırk beşinci günde, mikroskobik incelemede negatif kontrol grubu farelerin hiçbirinde larvaya rastlanmadı.

Deney gruplarının diğerlerinde en yoğun larva beyinde görüldü. Pozitif kontrol grubunda ort. 162,00 larva sayıldı. Beyinden sonra ekstremite kaslarında (ön bacak kasında ort. 14,00, arka bacak kasında ort. 13,67 larva) diğer organlara nazaran daha fazla sayıda larva tespit edildi. Karaciğer ve böbrekte ort. 4,00 larva sayıldı. Akciğer, dalak gibi diğer iç organ ve dokulardaki larva sayısında azalma gözlendi. Göç geçiren larva sayısı ort. 201,33 olarak saptandı. Gözün mikroskobik muayenesinde sadece pozitif kontrol grubunda ort. 0,67 larva tespit edildi (Çizelge 3.4).

Albendazol grubunda beyinde ort. 140,67, ekstremite kaslarından ön bacak kasında ort. 20,33, arka bacak kasında ort. 18,67 ve karaciğerde ort. 12,00 larva tespit edildi. Akciğerde larvaya rastlanmazken, mide mukozasında ort. 1,33 larva görüldü. Göç geçiren larva sayısı ort. 196,33 olarak saptandı (Çizelge 3.4).

Nigella sativa yağı grubunda beyinde ort. 124,67 larva sayıldı. Beyin dışında en çok larvaya ekstremite kaslarında (ön bacak kası ort. 22,00, arka bacak kası ort. 8,33 larva) rastlandı ve bunu karaciğer (ort. 5,00 larva) takip etti. Testislerde ort. 0,33 larva görüldü. Göç geçiren larva sayısı ort. 164,33 olarak saptandı (Çizelge 3.4).

Kombinasyon grubunda ise beyinde ort. 36,67 larva sayıldı. Beyin dışında larva rastlanan doku ve organlar ise ön bacak kası (ort. 3,00 larva), arka bacak kası (ort. 1,33 larva), karaciğer (ort. 0,33 larva), akciğer (ort. 0,33 larva) ve kalp (ort. 0,33 larva) olarak tespit edildi. Albendazol grubuna nazaran arka bacak kası ile karaciğer larva sayısındaki düşüş, istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($P=0,055<\alpha=0,10$ $P=0,045<\alpha=0,05$). Kombinasyon grubunda göç geçiren toplam larva sayısı ort. 42,00 olarak saptandı (Çizelge 3.4).

Lümenli organların ve vücut boşluklarının içeriklerinin incelenmesinde larvaya rastlanmadı.

Çizelge 3.4. Kırk Beşinci Günde Organlara Göre Gruplardaki Ortalama Larva Sayıları

	Grup (Larva Sayısı)				
Organ	**Pozitif Kontrol** $n = 3$	**Albendazol** $n = 3$	***N. sativa* Yağı** $n = 3$	**Kombinasyon** $n = 3$	
	$\bar{x} \mp S_{\bar{x}}$	$\bar{x} \mp S_{\bar{x}}$	$\bar{x} \mp S_{\bar{x}}$	$\bar{x} \mp S_{\bar{x}}$	**P**
Beyin	162,00∓90,279	140,67∓39,074	124,67∓17,072	36,67∓11,260	0,282
Göz	0,67∓0,667	0,00∓0,000	0,00∓0,000	0,00∓0,000	0,392
Kalp	0,00∓0,000	1,00∓0,577	0,33∓0,333	0,33∓0,333	0,367
Akciğer	1,00∓1,000	0,00∓0,000	0,33∓0,333	0,33∓0,333	0,737
Diyafram K.	1,00∓0,577	0,67∓0,667	0,33∓0,333	0,00∓0,000	0,438
Mide	0,00∓0,000[1]	1,33∓0,333[1, 3]	0,33∓0,333	0,00∓0,000[3]	0,037**
Karaciğer	4,00∓2,517	12,00∓5,196[3]	5,00∓1,732	0,33∓0,333[3]	0,058*
Dalak	0,33∓0,333	0,00∓0,000	0,00∓0,000	0,00∓0,000	0,392
Böbrek	4,00∓1,732[2]	1,67∓0,333	2,67∓1,202	0,00∓0,000[2]	0,072*
Testis	0,00∓0,000	0,00∓0,000	0,33∓0,333	0,00∓0,000	0,392
M.Lenf Yum.	0,00∓0,000	0,00∓0,000	0,00∓0,000	0,00∓0,000	1,000
Ö.Bacak Kası	14,00∓8,327	20,33∓4,055	22,00∓7,550	3,00∓2,082	0,115
A.Bacak Kası	13,67∓7,265	18,67∓2,603[3]	8,33∓0,882	1,33∓0,882[3]	0,066*
Bağırsak	0,67∓0,333	0,00∓0,000	0,00∓0,000	0,00∓0,000	0,216
İdrar Kesesi	0,00∓0,000	0,00∓0,000	0,00∓0,000	0,00∓0,000	1,000

* P<α=0,10 **P<α=0,05

[1] Pozitif kontrol grubu ile albendazol grubu arasında, [2] pozitif kontrol grubu ile kombinasyon grubu arasında, [3] albendazol grubu ile kombinasyon grubu arasında fark vardır.

3.3.2.5. Atmışıncı Gün

Deneyin 60. gün sonuçlarına göre negatif kontrol grubunda hiçbir farede larvaya rastlanmadı.

Beyinde; pozitif kontrol grubunda ort. 70,67 larva, albendazol grubunda ort. 30,33 larva, *N. sativa* yağı grubunda ort. 48,67 larva, kombinasyon grubunda ise ort. 30,67 larva tespit edildi.

Pozitif kontrol grubunda ikinci olarak arka bacak kası (ort. 19,33 larva) ardından karaciğer (ort. 17,67 larva) geldi. Ön bacak kasında ort. 14,67 larva sayıldı (Çizelge 3.5).

Albendazol grubunda ikinci sırada 9,33 larva ile karaciğer ardından ort. 7,33 larva ile arka bacak kası ve ort. 6,00 larva ile ön bacak kası yer aldı (Çizelge 3.5).

Nigella sativa yağı grubunda ikinci sırada ön bacak kası (ort. 10,33 larva) ve karaciğer (ort. 10,00 larva) görüldü. Bu organ ve dokuları ort. 8,67 larva ile arka bacak kası takip etti (Çizelge 3.5).

Kombinasyon grubunda ise beyinden sonra en yoğun larva sayısı karaciğer (ort. 7,33 larva), arka bacak kası (ort. 6,33 larva) ve ön bacak kasından (ort. 2,33 larva) kaydedildi (Çizelge 3.5).

Pozitif kontrol, albendazol ve *N. sativa* yağı grubunda testislerde sırasıyla ort. 0,67; 0,33 ve 0,33 larva tespit edildi. Ayrıca pozitif kontrol grubunda gözde ort. 0,67 larva gözlendi. Pozitif kontrol, albendazol ve *N. sativa* yağı grubunda diyafram kasında larva görülürken, kombinasyon grubunda larvaya rastlanmadı (Çizelge 3.5). Kombinasyon grubu ile pozitif kontrol grubu diyafram kası larva sayısı arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($P=0,085<\alpha=0,10$).

Göç geçiren larva sayısı pozitif kontrol grubunda ort. 133,66, albendazol grubunda ort. 56,66, *N. sativa* yağı grubunda ort. 81,33 ve kombinasyon grubunda ort. 48,00 olarak saptandı (Çizelge 3.5).

Lümenli organların ve vücut boşluklarının içeriklerinin incelenmesinde larvaya rastlanmadı.

Çizelge 3.5. Atmışıncı Günde Organlara Göre Gruplardaki Ortalama Larva Sayıları

	Grup (Larva Sayısı)				
Organ	**Pozitif Kontrol** $n = 3$	**Albendazol** $n = 3$	***N. sativa* Yağı** $n = 3$	**Kombinasyon** $n = 3$	
	$\bar{x} \mp S_{\bar{x}}$	$\bar{x} \mp S_{\bar{x}}$	$\bar{x} \mp S_{\bar{x}}$	$\bar{x} \mp S_{\bar{x}}$	**P**
Beyin	70,67∓6,009	30,33∓4,055	48,67∓10,975	30,67∓7,126	0,189
Göz	0,67∓0,333	0,00∓0,000	0,00∓0,000	0,00∓0,000	0,216
Kalp	2,33∓0,882	1,00∓1,000	1,67∓1,202	0,33∓0,333	0,328
Akciğer	2,67∓0,882	0,33∓0,333	0,33∓0,333	0,33∓0,333	0,120
Diyafram K.	1,33∓0,33[1]	0,33∓0,333	0,33∓0,333	0,00∓0,000[1]	0,088*
Mide	0,00∓0,000	0,00∓0,000	0,00∓0,000	0,00∓0,000	1,000
Karaciğer	17,67∓6,692	9,33∓6,360	10,00∓3,786	7,33∓1,856	0,532
Dalak	0,00∓0,000	0,00∓0,000	0,00∓0,000	0,00∓0,000	1,000
Böbrek	3,67∓1,764	1,67∓1,202	1,00∓0,577	0,67∓0,667	0,377
Testis	0,67∓0,667	0,33∓0,333	0,33∓0,333	0,00∓0,000	0,737
M.Lenf Yum.	0,00∓0,000	0,00∓0,000	0,00∓0,000	0,00∓0,000	1,000
Ö.Bacak Kası	14,67∓2,028	6,00∓5,000	10,33∓1,764	2,33∓1,333	0,137
A.Bacak Kası	19,33∓4,910	7,33∓0,882	8,67∓2,848	6,33∓2,906	0,138
Bağırsak	0,00∓0,000	0,00∓0,000	0,00∓0,000	0,00∓0,000	1,000
İdrar Kesesi	0,00∓0,000	0,00∓0,000	0,00∓0,000	0,00∓0,000	1,000

* P<α=0,10 **P<α=0,05

[1] Pozitif kontrol grubu ile kombinasyon grubu arasında fark vardır.

Çizelge 3.6. Nekropsi Günlerine Göre Tespit Edilen Ortalama Larva Sayılarının Organlara Göre Dağılımı

	Pozitif Kontrol Grubu					**Albendazol Grubu**					***N. sativa* Yağı Grubu**					**Kombinasyon Grubu**				
	7	**14**	**28**	**45**	**60**	**7**	**14**	**28**	**45**	**60**	**7**	**14**	**28**	**45**	**60**	**7**	**14**	**28**	**45**	**60**
Beyin	22,00	40,33	163,33	162,00	70,67	10,67	24,67	70,67	140,67	30,33	22,00	32,33	140,00	124,67	48,67	6,33	13,00	69,00	36,67	30,67
Göz	0,00	0,67	0,33	0,67	0,67	0,00	0,00	0,33	0,00	0,00	0,33	0,00	0,33	0,00	0,00	0,00	0,00	0,33	0,00	0,00
Kalp	1,33	1,67	3,67	0,00	2,33	1,00	0,67	1,33	1,00	1,00	0,33	1,33	1,00	0,33	1,67	0,33	0,00	1,00	0,33	0,33
Akciğer	36,33	2,00	4,67	1,00	2,67	8,67	1,67	2,67	0,00	0,33	6,00	0,33	4,67	0,33	0,33	4,33	1,33	1,67	0,33	0,33
Diyafram Kası	1,67	1,67	1,33	1,00	1,33	0,67	1,00	1,00	0,67	0,33	1,33	0,67	1,67	0,33	0,33	4,00	0,67	1,33	0,00	0,00
Mide	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,67	1,33	0,00	0,00	0,00	0,00	0,33	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
Karaciğer	122,33	26,67	11,00	4,00	17,67	10,33	8,00	8,00	12,00	9,33	8,67	11,33	8,33	5,00	10,00	6,67	5,00	8,33	0,33	7,33
Dalak	0,00	1,00	0,00	0,33	0,00	0,00	0,67	0,00	0,00	0,00	0,00	0,67	0,00	0,00	0,00	0,67	0,00	0,00	0,00	0,00
Böbrek	8,67	2,00	8,00	4,00	3,67	2,00	2,00	10,33	1,67	1,67	11,67	0,67	10,33	2,67	1,00	4,67	0,67	4,67	0,00	0,67
Testis	0,00	0,33	0,00	0,00	0,67	0,00	0,00	0,00	0,00	0,33	0,33	0,00	0,33	0,33	0,33	0,00	0,33	0,33	0,00	0,00
M.Lenf Yum.	1,33	1,00	0,00	0,00	0,00	0,33	0,33	0,00	0,00	0,00	1,00	0,33	0,67	0,00	0,00	0,00	0,67	0,33	0,00	0,00
Ö.Bacak Kası	11,67	5,67	3,00	14,00	14,67	1,33	4,33	3,67	20,33	6,00	7,67	4,67	7,00	22,00	10,33	2,33	1,33	2,67	3,00	2,33
A.Bacak Kası	9,00	10,00	19,00	13,67	19,33	1,00	3,33	4,00	18,67	7,33	2,33	7,00	5,33	8,33	8,67	1,67	1,00	1,33	1,33	6,33
Bağırsak	0,33	0,00	0,00	0,67	0,00	0,33	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
İdrar K.	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00

Çizelge 3.6 incelendiğinde; enfeksiyonun 7. gününde göçün hepato-pulmoner fazının tamamlanması sebebiyle larvaların, özellikle pozitif kontrol grubunda göçün normal seyrine uygun olarak başta karaciğer ve akciğerde yoğunlaştığı görüldü. Yedinci gündeki karaciğer ve akciğer larva sayısındaki oran diğer nekropsi günlerine oranla anlamlı bulundu ($P=0,014<\alpha=0,05$ $P=0,037<\alpha=0,05$). Ayrıca 7. günde larvaların beyine göç etmeye başladığı da gözlendi. Parazitin doğal göç süreciyle uyumlu olarak tüm deney gruplarında beyindeki larva sayısının en az 7. günde olduğu saptandı. Bunları takiben en fazla larvaya ekstremite kaslarında rastlandı. Tedavi gruplarında ise larva sayısı azalmış olsa da, benzer şekilde larvaların en çok belirtilen bu organlarda yerleşim gösterdiği saptandı. En az larva sayısı tedavi grupları içerisinde kombinasyon grubundan elde edildi.

On dördüncü günden itibaren nörotropik-miyotropik faza geçen larva sayısı daha yoğun olarak tespit edildi. Yapılan organ muayenesinde tüm deney gruplarında karaciğer, akciğer, böbrek gibi iç organlardaki larva sayısının azaldığı, beyindeki larva sayısının ise arttığı görüldü. Buna göre; en yoğun larvaya rastlanan organ beyin olarak kaydedildi. Beyine göç eden larva sayısına bakıldığında, *N. sativa* yağı grubunun pozitif kontrol grubuna daha yakın değerde olduğu saptandı. En az larva sayısı öncelikle kombinasyon daha sonra albendazol grubundan kaydedildi. Tüm gruplarda larva sayısı bakımından ikinci sırayı karaciğer aldı. Ekstremite ve diyafram kasları, bu dönemde beyin ve karaciğerden sonra larvaların en fazla görüldüğü dokular oldu (Çizelge 3.6).

Larvaların göçü tamamlayarak beyin ve dokulara yerleştiği 28., 45. ve 60. günlerin sonuçları incelendiğinde; beyindeki larva sayısının 7. ve 14. günlere nazaran artarak devam ettiği ve bu artışın istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptandı ($P=0,012<\alpha=0,05$ $P=0,030<\alpha=0,05$). Bu durum, kısmen ekstremite kaslarında da gözlendi ($P=0,036<\alpha=0,10$ $P=0,018<\alpha=0,05$). Kombinasyon grubunda ilaç ve yağın kombine etkisiyle ortalama larva sayısında ciddi düzeyde azalma saptandı. *Nigella sativa* yağı grubunda ise değerler pozitif kontrol grubuna yakın bulundu ve yağın tek başına önemli bir etkisinin olmadığı görüldü (Çizelge 3.6).

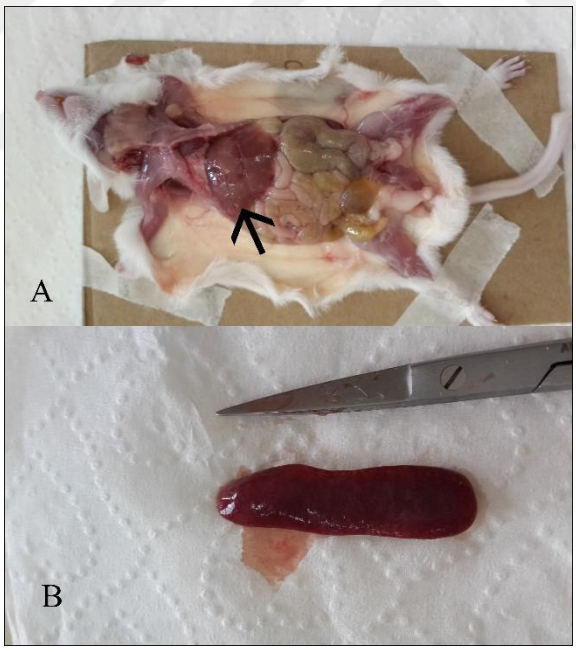
3.4. Histo-Patolojik Bulgular

3.4.1. Makroskobik Bulgular

Belirlenen günlerde yapılan nekropsi uygulamalarında karşılaşılan makroskobik bulgular şunlardır:

Deneyin 7. gün nekropsi uygulamasında hiçbir farede makroskobik bulguya rastlanmadı.

Deneyin 14. gün nekropsi uygulamasında albendazol grubundan bir farede karaciğerde süt odaklarına rastlandı. Aynı gün kombinasyon grubundan bir farenin dalağında splenomegali kaydedildi (dalak, sağlıklı fare dalağından kat kat büyüktü).

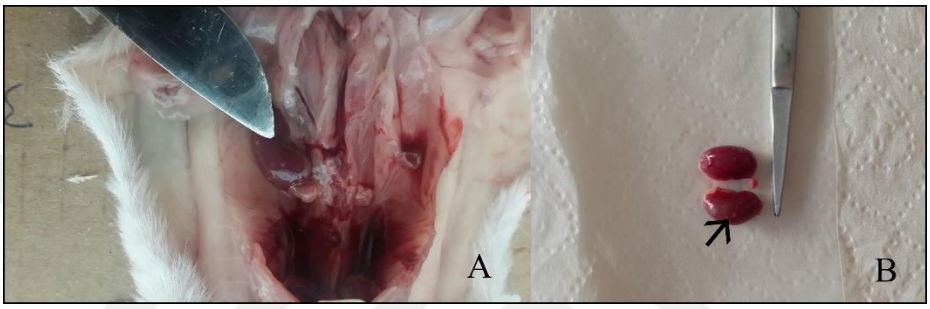


Şekil 3.5. A: Karaciğerde Süt Odakları **B:** Büyümüş Dalağın Görüntüsü

Deneyin 28. gün nekropsi uygulamasında pozitif kontrol grubunda üç farede böbrekte, albendazol grubundan iki farede böbrekte, bir fare de ise böbrekle beraber karaciğerde süt odaklarına rastlandı. Aynı gün *N. sativa* yağı grubunda bir farede

karaciğer ve böbrekte süt odaklarına rastlanırken, bir farede böbrekteki süt odaklarının dışında beyin dokusunda hemorajik alanlar tespit edildi. Kombinasyon grubunda iki farede ise sadece böbrekte, bir farede ise böbrekle beraber karaciğerde süt odaklarına rastlandı.

Deneyin 60. gün nekropsi uygulamasında ise kombinasyon grubunda bir farede karaciğer ve böbrekte süt odaklarının olduğu kaydedildi.



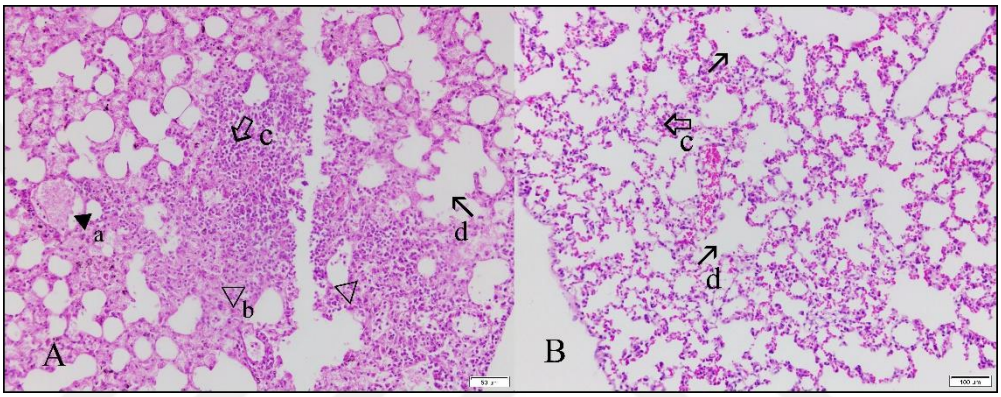
Şekil 3.6. A-B: Böbrekte Süt Odakları

3.4.2. Mikroskobik Bulgular

3.4.2.1. Yedinci Gün

Albendazol grubu farelerinde, enfeksiyonun erken döneminde göçün seyri ile uyumlu olarak akciğer ve karaciğer başta olmak üzere diyafram kasında yoğun yangısal hücre infiltrasyonuna rastlandı. Böbrekte ise daha hafif bir yangı söz konusuydu. Akciğerlerde alveollerin etrafında yoğun nötrofil lökosit hücre infiltrasyonu, amfizem, ödem ve eozinofil lökositler dikkati çekti. Karaciğerde remak kordonlarının aralarında ve Vena centralislerin (V. centralis) çevrelerinde nötrofil lökosit, mononükleer hücre infiltrasyonu (lenfosit, makrofaj), çok sayıda Kupffer hücreleri ile perivaskülitis fark edildi. Diyafram kasında bir farede kasların arasında nötrofil lökosit infiltrasyonu ve eozinofil lökositlerle karşılaşıldı. Her iki böbrekte tubüllerin etrafında hafif intersitisyel nefritis görüldü.

Nigella sativa yağı grubu farelerinde, albendazol grubunda karşılaşılan şiddetli yangının yerini hafif hücresel infiltrasyona bıraktığı, yangının polimorfnükleer (nötrofil ve eozinofil lökositlerin yoğun olduğu) karakterden mononükleer (lenfosit ve makrofajların yoğun olduğu) karaktere döndüğü görüldü. Akciğerlerde alveollerin etrafında hafif hücre infiltrasyonu ve amfizem gözlendi. Kalp kasında bir farede kasların arasında mononükleer hücre infiltrasyonu ve eozinofil lökositlerle karşılaşıldı. Böbreklerde ise yine bir farede intersitisyel nefritis tespit edildi.



Şekil 3.7. A: 7. Gün Albendazol Grubu; Akciğer Dokusunda Ödem (a), Eozinofil Lökositler (b), Alveollerin Etrafında Çok Sayıda Nötrofil Lökosit Hücre İnfiltrasyonu (c) ve Amfizem (d) **B:** 7. Gün *N. sativa* Yağı Grubu; Akciğer Dokusunda Alveollerin Etrafında Hafif Hücre İnfiltrasyonları (c) ve Amfizem Alanları (d)

Kombinasyon grubu farelerinde, *Nigella sativa* yağı grubunda olduğu gibi yangının şiddetinin azaldığı, yangının polimorfnükleer karakterden mononükleer karaktere döndüğü tespit edildi. Akciğerlerde alveollerin etrafında hafif mononükleer hücre infiltrasyonları amfizem, ödem ve eozinofil lökositler görüldü. Karaciğerde V. centralis ve remak kordonlarının çevresinde düşük şiddette mononükleer hücre infiltrasyonu ile bir farede hepatositlerde yağlı dejenerasyon görüldü. Beyinde Substansia griseada fokal gliozisle karşılaşılırken, diyafram kasında bir farede kasların arasında mononükleer hücre infiltrasyonu ve eozinofil lökositlerle beraber *T. canis* larvasına rastlandı.

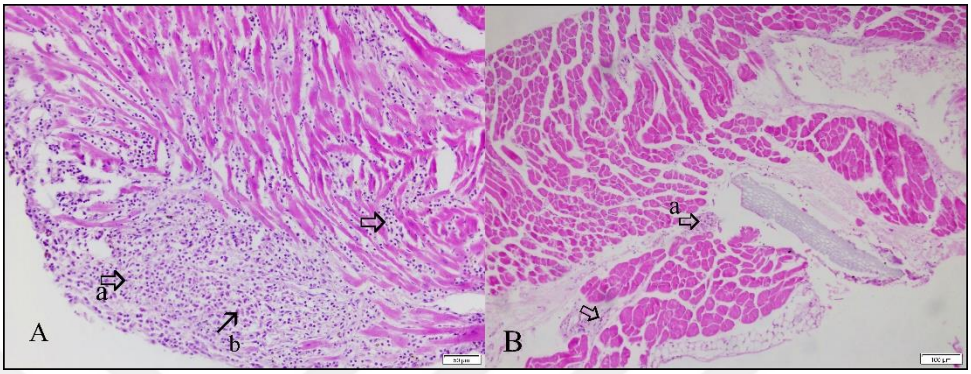
3.4.2.2. On Dördüncü Gün

Albendazol grubu farelerinde yangının şiddetli olduğu ve birçok organ ve dokunun etkilendiği görüldü. Akciğerlerde alveollerin etrafında mononükleer hücre infiltrasyonu, amfizem ve bir farede fokal granülom dikkati çekti. Karaciğerde V. centralis çevresinde ve trias hepatis bölgesinde mononükleer hücre infiltrasyonları ile bir farede dev hücreleri fark edildi. Kalpte her iki farede kasların aralarında mononükleer hücre infiltrasyonları ile eozinofil lökositler görüldü. Diyafram kasında her iki farede kasların arasında mononükleer hücre infiltrasyonları ve eozinofil lökositlerle karşılaşıldı. Böbreklerde ise bir farede hafif, diğerinde ise şiddetli intersitisyel nefritis saptandı. Ekstremite kaslarında her iki hayvanda mononükleer hücre infiltrasyonları ile eozinofil lökositler dikkati çekti. Larvaların göçün hepato-pulmoner fazını tamamlamasından sonra akciğer, karaciğer, böbrek ve ekstremite kaslarında şiddetli yangının devam ettiği, enfeksiyonun kronikleşmesi ile yangısal reaksiyonun da kronik bir hal aldığı gözlendi. Bu sebeple yangı bölgesinde mononükleer hücrelerin yoğun olduğu hücresel infiltrasyon ile granülom oluşumları dikkat çekti.

Nigella sativa yağı grubu farelerde; albendazol grubunda görülen patolojik bulgular ile bu grupta karşılaşılmadı. Böbreklerde bir farede hafif intersitisyel nefritis kaydedildi.

Kombinasyon grubunda; akciğerlerde bir farede alveollerin ve özellikle damarların etrafında hafif şiddette mononükleer hücre infiltrasyonları, amfizem, ödem ve eozinofil lökositler, diğerinde ise şiddetli eozinofil lökositler, granülomlar ile eritrositler dikkati çekti. Karaciğerde V. centralis ve remak kordonlarında mononükleer hücre infiltrasyonları ile bir farede dev hücreleri görüldü. Kalpte her iki farede de kasların aralarında mononükleer hücre infiltrasyonu, eozinofil lökosit ve bir farede granülom görüldü. Diyafram kasında bir farede kasların arasında mononükleer hücre infiltrasyonları ile eozinofil lökositlerle karşılaşıldı. Böbreklerde ise intersitisyel nefritis ile granülomlar görüldü. Ekstremite kaslarında her iki farede mononükleer hücre infiltrasyonu, eozinofil lökositler ile bir farede larva dikkati

çekti. Albendazol grubu ile benzer şekilde patolojik bulgular ile karşılaşılarak, yangının kronik bir hal aldığı, yangı bölgesinde mononükleer hücrelerin yoğun olduğu ayrıca granülom yapılarının da oluşmaya başladığı gözlendi.



Şekil 3.8. A: 14. Gün Albendazol Grubu; Kalp Kası Dokusu Kas Aralarında Şiddetli Mononükleer Hücre İnfiltrasyonu (a) ve Eozinofil Lökositler (b) **B:** 14. Gün, Kombinasyon Grubu; Kalp Kası Dokusu Kas Aralarında Hafif Dereceli Mononükleer Hücre İnfiltrasyonu (a)

3.4.2.3. Yirmi Sekizinci Gün

Albendazol grubunda, organ ve dokularda yangısal reaksiyonların hafiflediği ve doku onarımının başladığı gözlendi. Enfeksiyonun ve lezyonların kronikleşmesi ile yangının mononükleer karakterde olduğu görüldü. Akciğerlerde alveollerin etrafında hafif mononükleer hücre infiltrasyonu ve eozinofil lökositler tespit edildi. Karaciğerde her iki farede V. centralis ve remak kordonları çevresinde hafif mononükleer hücre infiltrasyonları fark edildi. Kalpte bir farede kasların arasında hafif şiddette mononükleer hücre infiltrasyonları ile eozinofil lökositler görüldü. Diyafram kasında bir farede kasların arasında mononükleer hücre infiltrasyonu ve eozinofil lökositlerle, böbreklerinde özellikle glomerulusların çevresinde hafif şiddette intersitisyel nefritisle karşılaşıldı. Ayrıca bir farede granülom ve dev hücreleri de tespit edildi. Ekstremite kaslarında her iki farede de hafif şiddette mononükleer hücre infiltrasyonu ve eozinofil lökositler dikkati çekti. Beyinde bir farede Subs. griseada multifokal gliozis görüldü.

Nigella sativa yağı grubunda da enfeksiyonun ve lezyonların kronikleşmesi ile yangının mononükleer karaktere döndüğü saptandı. Akciğerlerde alveollerin etrafında hafif hücre infiltrasyonları ve amfizem dikkati çekti. Karaciğerde bir farede remak kordonları çevresinde hafif şiddetli mononükleer hücre infiltrasyonu fark edildi. Kalpte bir farede kasların arasında hafif şiddette mononükleer hücre infiltrasyonu ile eozinofil lökositler görüldü. Diyafram kasında bir farede kasların arasında mononükleer hücre infiltrasyonu ve eozinofil lökositlerle, böbreklerde her iki farede intersitisyel nefritis ile karşılaşıldı. Ekstremite kaslarında bir farede hafif şiddette mononükleer hücre infiltrasyonu ve eozinofil lökositler dikkati çekti.

Kombinasyon grubunda, albendazol ve *N. sativa* grubuna oranla yangının şiddetini koruduğu, yangı hücrelerinin ağırlıklı olarak lenfositik karakterde olduğu tespit edildi. Akciğerlerde alveollerin ve özellikle damarların çevresinde şiddetli mononükleer hücre infiltrasyonu, amfizem ve eozinofil lökositler dikkati çekti. Karaciğerde bir farede V. centralis ve remak kordonları çevresinde şiddetli mononükleer hücre infiltrasyonu görüldü. Diyafram kasında bir farede kasların arasında mononükleer hücre infiltrasyonu ve eozinofil lökositlerle karşılaşıldı. Böbrekte ise intersitisyumda şiddetli mononükleer hücre infiltrasyonu görüldü. Ekstremite kaslarında bir hayvanda hafif şiddette mononükleer hücre infiltrasyonu ile eozinofil lökositler dikkati çekti. Beyinde bir farede Subs. griseada gliozis görüldü.

3.4.2.4. Kırk Beşinci Gün

Albendazol grubunda, karaciğerde bir farede remak kordonları arasında çok sayıda granülomlar fark edildi. Böbrekte bir farede hafif intersitisyel nefritis ile karşılaşıldı. Kalpte bir farede kasların arasında hafif şiddette mononükleer hücre infiltrasyonları görüldü.

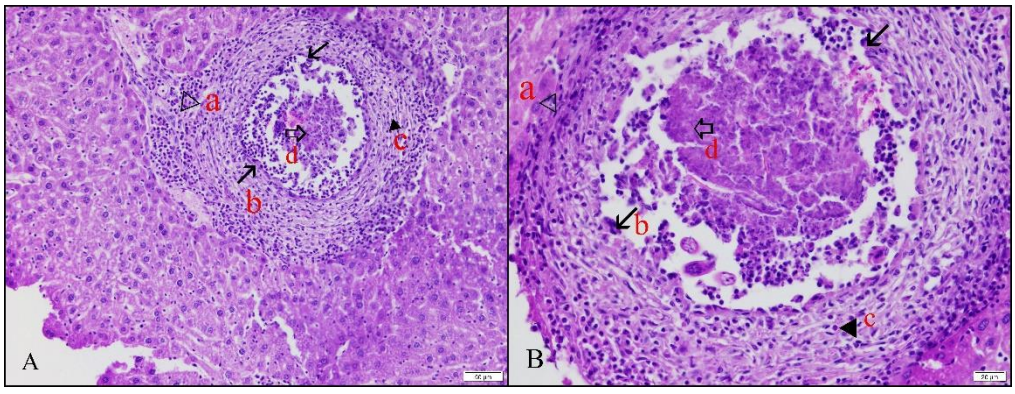
Nigella sativa yağı grubunda, böbreklerde bir farede hafif intersitisyel nefritis ile karşılaşıldı. Ekstremite kaslarında her iki farede de hafif subakut miyozitis dikkati çekti.

Kombinasyon grubunda, böbrekte bir farede intersitisyumda hafif intersitisyel nefritis ile karşılaşıldı. Kalpte bir farede kasların arasında granülom oluşumu dikkati çekti. Beyinde bir farede Subs. griseada multifokal gliozisle karşılaşıldı. Ekstremite kaslarında bir farede çok sayıda granülom dikkati çekti.

3.4.2.5. Atmışıncı Gün

Albendazol grubu farelerde, akciğerlerde alveollerin etrafında granülomlar ve dev hücreleriyle karşılaşıldı. Karaciğerde de her iki farede granülomlar fark edildi. Böbreklerde bir farede hafif intersitisyel nefritis ile karşılaşıldı. Ekstremite kaslarında bir farede granülom dikkati çekti.

Nigella sativa yağı grubu farelerinde, akciğerlerde bir farede alveollerin etrafında granülomla karşılaşıldı. Karaciğerde bir farede larvaya ait kesitler ve granülomlar fark edildi. Böbreklerde her iki farede multifokal intersitisyel nefritis ve bir farede dev hücresi benzeri hücrelerle karşılaşıldı.



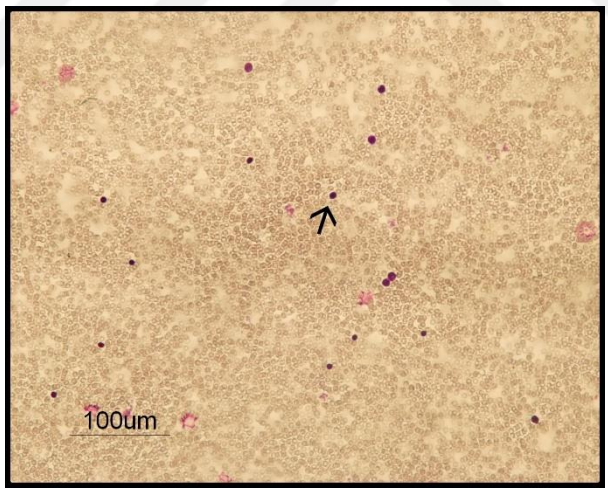
Şekil 3.9. A-B: 60. Gün *N. sativa* Yağı Grubu; Karaciğer Dokusunda Merkezde Koagulasyon Nekrozu (d), Etrafında Çok Çekirdekli Dev Hücreleri (b), Mononükleer Hücre İnfiltrasyonu (c) ve Bağ Doku (a) ile Çevrili Granülom Yapısı

Kombinasyon grubu farelerinde, karaciğerde bir farede granülom fark edildi. Böbreklerde bir farede hafif intersitisyel nefritis ile karşılaşıldı.

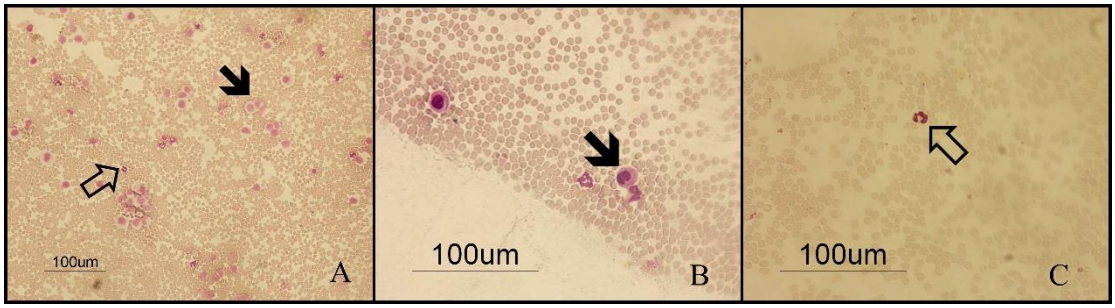
Diğer nekropsi günlerine oranla yangısal reaksiyonun görüldüğü organ sayısı ve yangının şiddeti ciddi oranda azaldı. Enfeksiyonun bu geç döneminde patolojik bulgu olarak yangısal reaksiyonlardan ziyade doku onarımı ile granülom oluşumları dikkat çekti.

3.5. Kan Hücrelerine Ait Bulgular

Kalın damla froti yöntemi ile hazırlanan preparatlarda görülen kan hücreleri Şekil 3.10 ve Şekil 3.11'de, formül lökosit yöntemine göre hesaplanan bulunma oranları ise Çizelge 3.9'de verildi. Pozitif kontrol grubu değerleri için Jacoby ve Fox (1984)'un sağlıklı fare kan değerleri standart alındı.



Şekil 3.10. Lenfositler



Şekil 3.11. A: Monosit ve Nötrofil Lökositler **B:** Monosit **C:** Nötrofil lökosit

3.5.1. Yedinci Gün

Pozitif kontrol grubunda % 60,31 lenfosit, % 24,97 nötrofil lökosit, % 13,04 monosit, % 1,66 eozinofil lökosit görüldü. Bazofil lökosite ise rastlanmadı (Çizelge 3.7).

Albendazol grubunda % 37,78 lenfosit, % 9,15 nötrofil lökosit, % 52,60 monosit, % 0,44 eozinofil lökosit görülürken bazofil lökosite rastlanmadı (Çizelge 3.7).

Nigella sativa yağı grubunda % 52,94 lenfosit, % 33,45 nötrofil lökosit, % 5,37 monosit görüldü. Eozinofil ve bazofil lökosite rastlanmadı (Çizelge 3.7).

Kombinasyon grubunda % 52,13 lenfosit, % 24,79 nötrofil lökosit, % 23,07 monosit saptanırken eozinofil ve bazofil lökosite rastlanmadı (Çizelge 3.7).

Pozitif kontrol grubu 7. gün kan sonuçları, sağlıklı fare kan değerleri ile karşılaştırıldığında lenfosit oranında azalma, monosit oranında artma gözlenirken nötrofil ve eozinofil lökosit oranının sağlıklı fare değeri sınırlarında kaldığı tespit edildi. Tedavi grupları pozitif kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, lenfosit oranının tüm gruplarda azaldığı, *N. sativa* yağı ve kombinasyon grubunda değerlerin birbirine çok yakın olduğu görüldü. Nötrofil lökosit değeri albendazol grubunda düştü. Bu hücre, *N. sativa* yağı grubunda artarken, kombinasyon grubunda, pozitif kontrol

grubu ile yakın değerde kaldı. Monosit değerinin albendazol ve kombinasyon grubunda arttığı, *N. sativa* yağı grubunda azaldığı gözlendi. İstatistiksel analizde albendazol ile *N. sativa* yağı grubu arasında monosit bulunma oranı bakımından anlamlı farklılık (P=0,075<α=0,10) tespit edildi (Çizelge 3.7).

Çizelge 3.7. Yedinci Günde Gruplara Göre Ortalama Kan Hücreleri Oranı

	Grup (Hücre Bulunma Oranı)				
Kan Hücresi	**Pozitif Kontrol** $n = 3$	**Albendazol** $n = 3$	***N. sativa* Yağı** $n = 3$	**Kombinasyon** $n = 3$	
	$\bar{x} \mp S_{\bar{x}}$	$\bar{x} \mp S_{\bar{x}}$	$\bar{x} \mp S_{\bar{x}}$	$\bar{x} \mp S_{\bar{x}}$	**P**
Lenfosit	60,3100∓4,06955	37,7867∓10,02937	52,9400∓3,34936	52,1333∓23,19438	0,468
Nötrofil	24,9733∓5,70535	9,1567∓3,54941	33,4567∓7,06373	24,7900∓15,39505	0,282
Monosit	13,0400∓3,44730	52,6000∓13,35886[1]	5,3733∓2,52171[1]	23,0700∓9,71321	0,075*
Eozinofil	1,6600∓1,49323	0,4433∓0,44333	0,0000∓0,00000	0,0000∓0,00000	0,224
Bazofil	0,0000∓0,00000	0,0000∓0,00000	0,0000∓0,00000	0,0000∓0,00000	1,000

* P<α=0,10 **P<α=0,05

[1]Albendazol ile *N. sativa* yağı grubu arasında fark vardır.

3.5.2. On Dördüncü Gün

Pozitif kontrol grubunda % 94,72 lenfosit, % 3,22 nötrofil lökosit, % 2,05 monosit görüldü. Eozinofil ve bazofil lökosite rastlanmadı (Çizelge 3.9).

Albendazol grubunda % 97,88 lenfosit, % 1,44 nötrofil lökosit, % 0,66 monosit saptandı. Eozinofil ve bazofil lökosit ile karşılaşılmadı (Çizelge 3.9).

Nigella sativa yağı grubunda % 90,35 lenfosit, % 9,63 nötrofil lökosit görülürken monosit, eozinofil ve bazofil lökosite rastlanmadı (Çizelge 3.9).

Kombinasyon grubunda % 96,97 lenfosit, % 2,32 nötrofil lökosit, % 0,70 monosit görüldü. Eozinofil ve bazofil lökosit ile karşılaşılmadı (Çizelge 3.9).

Pozitif kontrol grubunun monosit ve eozinofil lökosit değeri bakımından sağlıklı fare kan değerleri sınırında olduğu, lenfosit değerinin arttığı, nötrofil lökosit

değerinin ise düştüğü saptandı. Tedavi grupları sonuçları, pozitif kontrol grubu kan sonuçları ile karşılaştırıldığında albendazol ve kombinasyon grubunda lenfosit oranında artma, nötrofil lökosit ve monosit oranında azalma görüldü. *Nigella sativa* yağı grubunda ise aksine lenfosit oranında azalma, nötrofil lökosit oranında artma tespit edildi. Ancak, istatistiksel analizlerde 14. günde hücre bulunma oranı bakımından gruplara göre farklılık bulunmadı (P>α=0,10).

3.5.3. Yirmi Sekizinci Gün

Pozitif kontrol grubu farelerinde % 77,77 lenfosit, % 12,33 nötrofil lökosit, % 9,88 monosit tespit edilirken, eozinofil ve bazofil lökosit görülmedi (Çizelge 3.9).

Albendazol grubu farelerinde % 43,11 lenfosit, % 12,88 nötrofil lökosit, % 10,66 monosit görüldü. Eozinofil ve bazofil lökosit ile karşılaşılmadı (Çizelge 3.9).

Nigella sativa yağı grubu farelerinde % 88,55 lenfosit, % 10,99, nötrofil lökosit, % 0,44 monosit görüldü. Eozinofil ve bazofil lökosite rastlanmadı (Çizelge 3.9).

Kombinasyon grubu farelerinde ise % 85,25 lenfosit, % 3,29 nötrofil lökosit, % 11,44 monosite rastlandı. Eozinofil ve bazofil lökosite rastlanmadı (Çizelge 3.9).

Pozitif kontrol grubu değerleri sağlıklı fare kan değerleri ile karşılaştırıldığında lenfosit ve monosit oranının arttığı, nötrofil ve eozinofil lökosit değerinin ise normal sınırlarda kaldığı belirlendi. Tedavi grupları, pozitif kontrol grubu ile karşılaştırıldığında albendazol grubunda monosit değeri artıp lenfosit değeri düşerken, *N. sativa* yağı ile kombinasyon grubunda monosit değeri düşüp lenfosit değeri yükseldi. *Nigella sativa* yağı ve kombinasyon grubunda nötrofil lökosit değerinin, albendazol grubundan farklı olarak düştüğü saptandı. Ancak, istatistiksel analizlerde 28. günde hücre bulunma oranı bakımından gruplara göre farklılık bulunmadı (P>α=0,10).

3.5.4. Kırk Beşinci Gün

Pozitif kontrol grubunda % 68,88 lenfosit, % 26,99 nötrofil lökosit, % 2,55 monosite rastlandı (Çizelge 3.8).

Albendazol grubu farelerinde % 70,66 lenfosit, % 23,52 nötrofil lökosit, % 5,68 monosit görüldü (Çizelge 3.8).

Nigella sativa yağı grubunda % 73,37 lenfosit, % 23,77 nötrofil lökosit, % 2,72 monosit ile karşılaşıldı (Çizelge 3.8).

Kombinasyon grubunda % 89,55 lenfosit, % 9,55 nötrofil lökosit, % 0,88 monosit saptandı (Çizelge 3.8).

Kombinasyon grubunda eozinofil ve bazofil lökosit ile karşılaşılmazken, pozitif kontrol grubunda % 1,44 eozinofil lökosit, % 0,11 bazofil lökosit, albendazol grubunda % 0,11 ve *N. sativa* yağı grubunda % 0,12 eozinofil lökosit görüldü (Çizelge 3.8).

Pozitif kontrol grubu kan değerleri sağlıklı fare kan değerleri ile karşılaştırıldığında tüm hücrelerin bulunma oranının normal sınırlarda kaldığı görüldü. Tüm deney grupları sonuçları pozitif kontrol grubu ile karşılaştırıldığında lenfosit oranı artarken, nötrofil lökosit oranının azaldığı gözlendi. Monosit değeri albendazol grubunda arttı, kombinasyon grubunda azaldı, *N. sativa* yağı grubunda ise pozitif kontrol grubu ile benzerlik gösterdi. Kombinasyon grubunda eozinofil lökosit ile karşılaşılmaması, pozitif kontrol grubu ile istatistiksel açıdan anlamlı farklılık ($P=0,099<\alpha=0,10$) gösterdi (Çizelge 3.8).

Çizelge 3.8. Kırk Beşinci Günde Gruplara Göre Kan Hücrelerinin Oranı

	Grup (Hücre Bulunma Oranı)				
Kan Hücresi	**Pozitif Kontrol** $n = 3$	**Albendazol** $n = 3$	***N. sativa* Yağı** $n = 3$	**Kombinasyon** $n = 3$	
	$\bar{x} \mp S_{\bar{x}}$	$\bar{x} \mp S_{\bar{x}}$	$\bar{x} \mp S_{\bar{x}}$	$\bar{x} \mp S_{\bar{x}}$	**P**
Lenfosit	68,8867∓4,94431	70,6667∓4,16356	73,3700∓8,41900	89,5533∓3,25677	0,144
Nötrofil	26,9967∓4,87826	23,5233∓1,91068	23,7733∓7,22509	9,5533∓2,80586	0,141
Monosit	2,5533∓0,29356	5,6833∓4,51934	2,7233∓1,42995	0,8867∓0,48254	0,354
Eozinofil	1,4400∓0,67486[1]	0,1133∓0,11333	0,1200∓0,12000	0,0000∓0,00000[1]	0,099*
Bazofil	0,1100∓0,110000	0,0000∓0,00000	0,0000∓0,00000	0,0000∓0,00000	0,392

* P<α=0,10 **P<α=0,05

[1]Pozitif kontrol grubu ile kombinasyon grubu arasında fark vardır.

3.5.5. Atmışıncı Gün

Pozitif kontrol grubunda % 65,28 lenfosit, % 11,91 nötrofil lökosit, % 22,68 monosit, % 0,11 eozinofil lökosit görüldü (Çizelge 3.9).

Albendazol grubunda % 82,44 lenfosit, % 13,66 nötrofil lökosit, % 3,88 monosite rastlandı (Çizelge 3.9).

Nigella sativa yağı grubunda % 63,42 lenfosit, % 5,33 nötrofil lökosit ve % 28,23 monosit saptandı (Çizelge 3.9).

Kombinasyon grubu farelerinde ise % 85,73 lenfosit, % 13,60 nötrofil lökosit, % 0,66 monosit tespit edildi (Çizelge 3.9).

Deney gruplarından albendazol, *N. sativa* yağı grubu ve kombinasyon grubunda hiçbir farede eozinofil ve bazofil lökosite rastlanmadı.

Pozitif kontrol grubu değerleri sağlıklı fare değerleri ile karşılaştırıldığında monosit oranı dışında diğer hücre oranlarının sağlıklı fare değerleri sınırında olduğu tespit edildi. Tedavi grupları, pozitif kontrol grubu ile karşılaştırıldığında;

albendazol ve kombinasyon grubunda, *N. sativa* yağı grubunun aksine lenfositin ve nötrofil lökositin arttığı monositin azaldığı görüldü. Ancak, yapılan istatistiksel analizde 60. günde hücre oranları bakımından gruplara göre farklılık bulunmadı ($P>\alpha=0,10$).

Çizelge 3.9. Nekropsi Günlerine Göre Kan Preparatlarındaki Hücre Oranları (%)

	Pozitif Kontrol Grubu					**Albendazol Grubu**					***N. sativa* Yağı Grubu**					**Kombinasyon Grubu**				
	7	**14**	**28**	**45**	**60**	**7**	**14**	**28**	**45**	**60**	**7**	**14**	**28**	**45**	**60**	**7**	**14**	**28**	**45**	**60**
Lenfosit	60,31	94,72	77,77	68,88	65,28	37,78	97,88	43,11	70,66	82,44	52,94	90,35	88,55	73,37	63,42	52,13	96,97	85,25	89,55	85,73
Nötrofil Lökosit	24,97	3,22	12,33	26,99	11,91	9,15	1,44	12,88	23,52	13,66	33,45	9,63	10,99	23,77	5,33	24,79	2,32	3,29	9,55	13,60
Monosit	13,04	2,05	9,88	2,55	22,68	52,60	0,66	10,66	5,68	3,88	5,37	0	0,44	2,72	28,23	23,07	0,70	11,44	0,88	0,66
Eozinofil Lökosit	1,66	0	0	1,44	0,11	0,44	0	0	0,11	0	0	0	0	0,12	0	0	0	0	0	0
Bazofil Lökosit	0	0	0	0,11	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

4. TARTIŞMA

Farelere inokule edilen yumurtalar, ort. 81,19 X 82,01 µm büyüklüğünde saptanmış olup, verilerimiz askarit yumurtaları için araştırıcıların belirttiği ölçülerle (Kassai, 1999 ve Soulsby, 1982) uyumlu bulunmuştur. Etüvde inkubasyonda kaldığı süre boyunca belirli aralıklarla kontrol edilen yumurtaların kabuk kalınlığı inkubasyon süresinin ilerlemesi ile incelmeye başlamış, 7. günden sonra minimum değere (4,88 µm) ulaşmıştır. Kontrol edilen yumurtalarda gelişen larvanın yumurta içinde ilk görüldüğü gün, inkubasyonun 7. günü olarak tespit edilmiş ve kabuk kalınlığının bugünden itibaren azalmış olması larva gelişimine bağlanmıştır. Aynı ısı ve nem koşullarında inkube edilmesine rağmen yumurta içinde larvanın ilk görüldüğü günü inkubasyonun 9.-11. günleri olarak belirten Anderson'na (2000) göre daha erken ve 6. gün olarak bildiren Azam ve ark.'na (2012) göre daha geç görülmesi yumurtanın veya parazitin bireysel gelişim farklılığına yorumlanmıştır.

Enfektif *T. canis* yumurtaları ile enfekte edilen 125 *Swiss albino* farede enfeksiyon sonrası 7., 14., 28., 45. ve 60. günlerde yapılan nekropsi uygulamalarında birçok organda larvanın tespit edilmesi ile VLM'ın oluşumu teyit edilmiştir. Nekropsi sonrası organ digesyonu (Pepsin-HCl ile doku eritilmesi) ile elde edilen larvaların vücut uzunluğu ort. 437,96 µm, genişliği ort. 23,33 µm, özefagus uzunluğu ort. 108,52 µm ve anüsün arka uca uzaklığı ort. 39,96 µm olarak ölçülmüştür. Larvaya ait ölçümlerde küçük farklılıklar olmasına rağmen, Nichols (1956) ve Sprent'in (1958) bildirdiği *T. canis* larva ölçülerine benzerlik göstermiştir. Şimdiye kadar yapılan çalışmalarda paratenik konaklardaki larvaların ölçüm değerinin konak türüne, immuniteye, bireysel faktörlere ve parazitin bireysel özelliğine göre küçük farklılıklar gösterebildiği kaydedilmektedir (Nichols, 1956 ve Sprent, 1958).

Çalışmada VLM oluşturmak için her hayvana 750 adet larvalı yumurta verilmiştir. Ancak, organ digesyonu sonucunda elde edilen larva sayısı, inokule edilen yumurta sayısına eşit bulunamamıştır. Parazite karşı konakta oluşan immun yanıtın larvanın yerleşmesine olumsuz etki yaptığı veya larvayı lize ettiği, bu nedenle

dokuya yerleşen larva sayısının daha az olduğu bildirilmektedir (Abo-Shehada ve ark., 1991 ve Koutz ve ark., 1966). Bu çalışmada da benzer biçimde elde edilen toplam larva sayısının, verilen larvalı yumurta sayısından daha az olmasının özellikle farelerdeki immunolojik yanıt ile açıklanabileceği düşünülmüştür. Yumurtadan çıkamayan veya bağırsak mukozasından giriş yapamayan larvalar ise dışkı ile atılabilmektedir. Enfeksiyonun oluşturulduğu günü takiben 5. güne kadar larvalı yumurtalar ile tutunamayan larvaların dışkı ile atıldığı ancak, bu sayının toplam larva sayısına göre çok az olduğu Abo-Shehada ve Herbert (1984/85), tarafından belirtilmiştir. Bu çalışmada benzer biçimde 5 gün süreyle yapılan dışkı bakısında atılan yumurta ve larvaların az sayıda olduğu görülmüştür. Oluşan larva kayıplarına yukarıda bildirilen faktörlerle birlikte çalışma sırasında ve dokulardan larva toplama sürecinde insan kaynaklı el maniplasyonlarının da etkili olabileceği düşünülmüştür. Abo-Shehada ve ark. (1991), ilk enfeksiyonda larvaların ancak % 36'sının, oluşturulan ikinci enfeksiyonda ise % 27'sinin göç edebildiğini belirtmiştir. İkinci enfeksiyonda göç eden larva sayısının daha az olması, ilk bağırsak enfeksiyonunda oluşan immun yanıtın ikinci enfeksiyonda hatırlanarak bağırsak mukozasında daha şiddetli bir immun cevabın oluşmasına bağlanmaktadır (Abo-Shehada ve ark., 1991).

Nekropsi günleri, parazitin biyolojisi göz önüne alınarak saptanmıştır. Göç süreci incelendiğinde; larvaların öncelikle kan dolaşımı ile göç ettiği hepato-pulmoner safhadaki organlarda görüldüğü daha sonra buralarda tutunmayan larvaların kalp, böbrek, ekstremite kasları, dalak, testis, mezenteriyal lenf yumrusu, göz ve beyin gibi birçok doku/organa göç ettiği görülmüştür. Biyolojik gelişimini tamamlamasıyla larvaların özellikle beyin daha sonra kas dokusunda yoğun olarak bulunduğu (nörotropik-miyotropik faz) saptanmıştır.

Enfeksiyonun ilk 7 gününde larvalar hepato-pulmoner fazdayken ilk ve en çok etkilenen organların karaciğer ve akciğer olduğu ancak, bu dönem içerisinde larvaların nörotropik-miyotropik faza geçerek beyin ve kaslarda da görülebildiği belirtilmiştir (Abo-Shehada ve ark., 1984/85). Benzer şekilde yedinci günde yapılan ilk nekropside larvalara karaciğer ve akciğerin yanısıra beyin dahil olmak üzere diğer organ ve kaslarda da rastlanmıştır. Henüz hepato-pulmoner dönemdeyken larvaların

özellikle beyinde tespit edilmesi Abo-Shehada ve ark. (1984/85)'nın sonuçları ile benzerlik göstermiştir. Bu duruma, *T. canis* larvalarının merkezi sinir sistemine affinitesinin neden olduğu (Sprent, 1958), ayrıca farelere verilen dozun yüksek olmasının bu durumun daha belirginleşmesini sağladığı kaydedilmiştir (Abo-Shehada ve ark., 1984/85; Havasiova-Reiterova ve ark., 1995 ve Ma ve ark., 2015).

Çalışmanın 14. gününden itibaren organ ve dokulardaki larva sayısının azaldığı, iç organ göçünü tamamlayan larvaların merkezi sinir sistemine göç ettiği ve daha çok beyinde yerleşim gösterdiği saptanmıştır. Nekropsinin 28., 45. ve 60. günlerinde beyinde ciddi oranda larva tespit edilmiştir. Parazitin biyolojisinde bildirildiği gibi beyinde görülen ortalama larva sayısının 7. günden sonraki diğer nekropsi günlerinde daha çok saptanması parazitin konaktaki biyolojik göç süreci ile uyumlu bulunmuştur (Abo-Shehada ve ark., 1984/1985 ve Strube ve ark., 2013).

Çalışmada genel olarak gruplara göre bağırsakta tutunabilen ve konağın bağışıklık sistemini aşarak göç eden toplam larva sayısına bakıldığında pozitif kontrol grubunda ort. 856,98, kombinasyon grubunda ort. 236,00 ve albendazol grubunda ort. 436,64 ve *N. sativa* yağı grubunda ort. 546,31 larva tespit edilmiştir. Göç geçiren toplam larva sayısı bakımından tedavi grupları pozitif kontrol grubu ile karşılaştırıldığında; larva sayısındaki en fazla azalma kombinasyon grubunda görülmüştür. Kombinasyon grubunu ikinci olarak albendazol ve *N. sativa* yağı grubu takip etmiştir. Tedavi sonuçları parazitolojik olarak etki düzeyi yönünden incelendiğinde en etkili grup, kombinasyon grubu (% 72,46) olmuştur. İkinci olarak albendazol grubu (% 48,81) gelmiştir. *Nigella sativa* yağının etkisinin ise en az düzeyde olduğu saptanmıştır (% 36,25).

Nekropsi günlerine göre elde edilen veriler incelendiğinde; yedinci günde toplam göç geçiren larva sayısı pozitif kontrol grubunda ort. 214,66 iken, kombinasyon grubunda ort. 31,00, albendazol grubunda ort. 36,33, *N. sativa* yağı grubunda ort. 61,66 olarak saptanmıştır. Tedavi grupları arasında toplam göç geçiren larva sayısı en az kombinasyon grubundan, en çok *N. sativa* yağı grubundan elde edilmiştir. Kullanılan tedavi programlarının etki düzeyleri sırasıyla; kombinasyon

grubunda % 85,55, albendazol grubunda % 83,07, *N. sativa* yağı grubunda % 71,27 olarak tespit edilmiştir.

On dördüncü günde pozitif kontrol grubunda ort. 93,00 larva sayılırken, kombinasyon grubunda ort. 24,00, albendazol grubunda ort. 46,66, *N. sativa* yağı grubunda ort. 59,33 larva tespit edilmiştir. Yedinci gün nekropsisinde olduğu gibi en az larva sayısına kombinasyon grubunda ulaşılmıştır. Etki düzeyleri sırasıyla; kombinasyon grubu için % 74,19, albendazol grubu için % 49,82, *N. sativa* yağı grubu için % 36,20 olarak belirlenmiştir.

Yirmi sekizinci, 45. ve 60. nekropsi günlerinde pozitif kontrol grubunda göç geçiren larva sayısı sırasıyla; ort. 214,33, 201,33 ve 133,66 olarak saptanmıştır. Her üç günde en az larva sayısına kombinasyon grubunda ulaşılarak (sırasıyla ort. 91,00; 42,00; 48,00), en yüksek etki düzeyi bu gruptan elde edilmiştir. Tedavi gruplarındaki etki düzeyleri sırasıyla; 28. günde kombinasyon grubu için % 57,69, albendazol grubu için % 52,10, *N. sativa* yağı grubu için % 16,17 olarak belirlenmiştir. Bu etki yüzdesi 45. gün nekropsi uygulamasında sırasıyla; kombinasyon grubunda % 79,13 (ort. 42,00 larva), *N. sativa* yağı grubunda % 18,37 (ort. 164,33 larva), albendazol grubunda % 2,48 (ort. 196,33 larva) olarak hesaplanmıştır. Son nekropsi günü olan 60. günde albendazol ve *N. sativa* yağının kombine etkisi % 64,08 (ort. 48,00 larva), albendazol etkisi % 57,60 (ort. 56,66 larva), *N. sativa* yağı etkisi % 39,15 (ort. 81,33 larva) olarak hesaplanmıştır. Yukarıdaki sonuçlara bakıldığında sadece 45. günde albendazol grubunda % 2,48'lik etki düzeyi saptanmış ve bu sonuca çalışma sırasındaki insan kaynaklı manüplasyon hatasının neden olduğu düşünülmüştür.

Visceral Larva Migrans tedavisinde yaygın olarak tercih edilen albendazolün gerek çalışma genelindeki gerekse her bir nekropsi günündeki etki düzeyinin, literatürlerde (Caumes, 2003; Hombu ve ark., 2017 ve Magnaval ve Glickman, 2006) belirtildiği gibi sınırlı oranda bulunduğu gözlenmiştir. Hombu ve ark. (2017), ilacın uzun süreli uygulamalarının (4-8 hafta) dahi ancak % 78,90-81,30 düzeyinde etki edebildiğini bildirmiştir. Albendazolün kullanıldığı diğer çalışmalarda (albendazolün farklı konak ve parazitlerde, farklı doz, farklı süre ve uygulama şekillerinde

kullanıldığı çalışmalar vs.) ise etki düzeyinin % 12,50-84.50 arasında değiştiği kaydedilmiştir (Barrera ve ark., 2010; Delgado ve ark., 2008; Leonardi ve ark., 2009 ve Musa ve ark., 2011). Pişkin (1996), *T. canis* yumurtası ile enfekte ettiği fareleri, bu çalışmada kullandığımız albendazol dozu ve süresinde (100 mg/kg, 5 gün) kullanmıştır. Albendazolün etkisini sınırlı oranda gözlemlemiş, ilacın larvaların göçünü engelleyemediğini tespit etmiştir. Bu çalışmada ise albendazolden günlere göre % 2,48-83,07 arasında değişen oranlarda etki sağlanmıştır. Albendazolün yukardaki etkinlik oranlarına bakıldığında 45. gün sonuçları hariç elde edilen verilerin diğer çalışmalarda bildirilen değerler arasında yer aldığı gözlenmiştir. Çalışmalarda elde edilen % etkinlik farklılığında; antelmentiğin içindeki etkin madde miktarının ticari preparatlarda bildirilenle aynı olup olmadığı, uygulama dozu, ilacın kullanılma süresi gibi değişkenlerin etkili olabileceği düşünülmektedir.

Çalışmalarda istenilen düzeyde etkinin sağlanamaması, araştırıcıları albendazolün çözünürlüğünü artıran veya hücre içine girişini kolaylaştıran taşıt maddelerin (polietilen glikol, lipozom, sitozan, glukan vs) kullanıldığı destek/tamamlayıcı amaçlı tedavi çalışmalarına yöneltmiştir. Sindirim sisteminden az emilen albendazolün yağlı ortamda emiliminin arttığı bildirilmektedir (Kaya, 2007, s:489-545). Bu bilgiden yola çıkarak albendazolün etkisini güçlendirerek daha etkili bir tedavi prosedürü geliştirmeyi amaçladığımız bu çalışmada, antelmentiğin *N. sativa* yağı ile kombinasyonu denenmiştir.

Nigella sativa bitkisinin elde edildiği coğrafya, ekstraktın elde edilme biçimi, dozu ve uygulama süresi etkinlik sonuçlarını etkilemektedir (Liu ve ark., 2015). Bitkinin yağlı ekstraktının, bağırsak hücrelerinin de lipid yapıda olmasından dolayı hücre membranından daha kolay emildiği, alkol ekstraktının bir kısmının emilmeden ziyan olduğu aynı şekilde sulu ekstraktlarında da benzer bir kaybın söz konusu olduğu bildirilmiştir (Riviere, 2009).

Çalışmada albendazol ve *N. sativa* yağının birlikte kullanımıyla albendazolün etkinliğinin arttığı her nekropsi gününde gözlenmiştir. Etkinlik düzeyi nekropsinin 7. gününde % 85,55, 14. gününde % 74,19, 28. gününde % 57,69, 45. gününde % 79,13

ve 60. gününde % 64,08 bulunmuştur. Musa ve ark.'nın (2011) yaptığı çalışmada 7. gün nekropsi sonuçlarında kombinasyon grubundaki etki düzeyi % 87,00 olarak kaydedilmiş ve sonuçlarımızla (% 85,55) benzerlik göstermiştir. Çalışmamızda *N. sativa* yağının tek başına kullanıldığı grupta ise etki düzeyi nekropsi günlerine göre sırasıyla; % 71,27, % 36,20, % 16,17, % 18,37 ve % 39,15 bulunmuştur. Aynı araştırıcıların (Musa ve ark., 2011) yaptığı çalışmada *N. sativa* yağının 7 gün süreyle iki farklı dozda kullanımı sonucunda 7. gün nekropside % 31,0 ve % 39,3 etki düzeyi saptanmıştır. Ancak, çalışmamızda *N. sativa* yağından çok daha etkili (% 71,27) bir sonuç alınmıştır. Musa ve ark. (2011), bizden daha uzun süre tedavi uygulamasına rağmen, *N. sativa*'dan daha düşük oranda etki elde etmiştir. Tespit edilen düşük etki oranında; *N. sativa*'nın metanolik ekstraktının kullanılmış olması, içindeki TQ miktarının bildirilmemesi ve coğrafik olarak bitki yapı/bileşen farklılığının etkili olabileceği düşünülmüştür. Sonucu etkileyebilecek önemli bir faktör olarak, Musa ve ark.'nın (2011) çalışmasında TQ dozunun daha düşük olabileceği akla gelmiştir. *Nigella sativa'*nın bileşiminde bulunan ve asıl etkiyi sağlayan TQ'nun büyük bir kısmının tohumlarda (% 30-48) bulunduğu bildirilmektedir (AbuKhader, 2013; Ahmad ve ark., 2013; Gali-Muhtasib ve ark., 2006; Schneider-Stock ve ark., 2014 ve Woo ve ark., 2012). Dolayısıyla çalışmamızda *N. sativa*'nın tohumlarından elde edilen yağ ekstraktı direkt olarak uygulanmış ve yağdaki TQ miktarı (HPLC yöntemiyle) % 1,39 bulunmuştur. Diğer araştırmada ise metanolik ekstraktın kullanılması ile azalan etken maddelerin yanısıra asıl etkiyi sağlayan TQ'nun ölçülmemesinin sonuçları etkilediği düşünülmüştür. Dolayısıyla her bir fareye uyguladığımız % 0,17 TQ içeren miktarın diğer çalışmaya göre daha yüksek bir orana sahip olabileceği kanısına da varılmıştır.

Nigella sativa yağının sadece *T. canis* değil aynı zamanda helmintlere etkisi ile ilgili literatür taraması yapıldığında, bu konuda çok az çalışma yapıldığı görülmüştür (El-Shenawy ve ark., 2008; Mahmoud ve ark., 2002 ve Soliman ve El-Shenawy, 2003).

Nigella sativa yağının *Schistosoma* sp. üzerine etkisi ile ilgili bir çalışmada 50 *Schistosma* sp. furkoserkeri ile enfekte edilen farelere ilk günden itibaren haftada 3

kez olmak üzere 4 hafta boyunca *N. sativa* yağı (0,2 mg/kg i.p.), *N. sativa*'nın garlik ekstraktı (125 mg/kg i.p.) ve her ikisinin kombinasyonu (0,2 mg/kg+125 mg/kg i.p.) uygulanmıştır. Enfeksiyonun 49. gününde yapılan nekropside karaciğer parankimi, bağırsaklar ve mezenterik venalar parazitler yönünden muayene edilmiştir (El-Shenawy ve ark., 2008). Farelerden toplanan parazit açısından tedavi edilen ve edilemeyen grup arasında istatistiksel olarak önemli bir farklılık olmamasına rağmen *N. sativa* yağı ve kombinasyon grubunda daha az parazitin gelişim gösterdiği saptanmıştır. Farklı bir parazit türü ile çalışılmış olmasına rağmen çalışmamıza benzer şekilde *N. sativa*'nın, parazit üzerine direkt etkisinin çok fazla olmadığı kanısına varılmıştır.

Sonuçta, *N. sativa* yağı uyguladığımız grupta larva sayısında görülen kısmi azalmanın, literatürlerde bildirildiği gibi (Ebaid ve ark., 2011; El-Gazzar, 2007; Fararh ve ark., 2004; Haq ve ark., 1995; Islam ve ark., 2004 ve Mohany ve ark., 2012) yağın immunomodülatör ve anti-inflamatuar etki ile konağın doku ve vücut savunmasını arttırıp immun yanıtı düzenleyerek, parazitin yerleşmesinin ve dokuda yarattığı tahribatın azaltılması şeklinde etki ettiği düşünülmüştür. Bu durum histopatoloji sonuçlarıyla da desteklenmiştir.

Çalışmamızın parazitolojik basamağına genel olarak bakılırsa; elde ettiğimiz verilerin neticesinde; kombinasyon grubunda nekropsi günlerine göre özellikle beyin, arka bacak kası, diyafram kası ve karaciğerdeki larva sayısında görülen azalma istatistiksel açıdan da anlamlı bulunmuş ($P<\alpha=0,05$ $P<\alpha=0,10$) ve bu grup parazitolojik açıdan en etkili uygulamanın görüldüğü grup olmuştur. Kombinasyon grubu sonuçları, *N. sativa* yağı grubuna nazaran albendazol grubu ile daha yakın değerler göstermiştir. Kombinasyon grubundan elde edilen yüksek etki düzeyinin; sindirim sisteminden az emilen albendazolün (Kaya, 2007, s:489-545) *N. sativa* yağı ile beraber uygulanmasında, gastrointestinal sistemden emiliminin artması ile albendazolün etki düzeyinin artmasının ve bitki yağının immunomodülatör ve anti-inflamatuar etkisi ile parazitin yerleşimini engellemesinin sonucu olduğu düşünülmüştür.

Oküler Larva Migrans ile ilgili olarak; Despommier (2003); Fan ve ark. (2004) ve Ghafoor ve ark. (1984), OLM olgularının genelde tek taraflı ve az sayıda larva ile meydana geldiğini bildirmektedir. Bu çalışmada da OLM'ın, genel olarak tek taraflı ve tek bir larva tarafından meydana geldiği tespit edilmiştir. Gözde az sayıda larvanın tespit edilmesi bakımından bu çalışma belirtilen literatürler ile benzerlik göstermiştir. Çalışmada 45. günde pozitif kontrol grubunda yer alan bir farede her iki gözde birer adet larvaya rastlanması ise Ollero ve ark. (2008)'nın çalışmasındaki bilateral OLM bulgusuna benzerlik göstermiştir.

Çalışmamızda testis dokusunda da larvaya rastlanmıştır. Larvaların diğer organlar gibi testis ve ovaryumlara da göç edebildiği ancak yapılan çalışmalarda gonadlara bakılmadığı için bu durumun tespit edilemediği kanısına varılmıştır.

Çalışmada farelerde VLM'ın oluşturulduğu histopatoloji sonuçlarıyla da doğrulanmıştır.

Organların makroskobik muayenesinde 7. gün nekropside VLM'a ilişkin hiçbir bulguya rastlanmamıştır.

Enfeksiyonun 14. gününden sonra doku onarımının başlayarak, larvaların organlara giriş yaptığı yerlerde fibröz doku oluşumu ve beyaz renkte süt odaklarının görülmeye başlandığı bildirilmektedir (Bochsler ve Slauson, 2002). Çalışmamızda da makroskobik bulgulara 14. gün ve sonrasındaki dönemlerde rastlanmıştır. Karaciğer ve böbrekte süt odakları şeklinde gözlemlediğimiz bulgular, en yoğun şekilde 28. günde böbrekte ortaya çıkmıştır. Ayrıca bir farede splenomegali tespit edilmiştir. Al-Saeed ve Mahmood (2011), enfektif *T. canis* yumurtası verilen farelerde 28. günden itibaren karaciğer ve akciğerde süt odakları ile hepatomegaliye rastladığını bildirmiştir. Farelerde özellikle splenomegalinin varlığı parazite karşı konakta şiddetli bir immun yanıt oluştuğunu (dalağın bağışıklıkta rol alması, dokudan antikor ve savunma hücrelerinin üretilmesi vs.) düşündürmüştür. İnsanlarda ise splenomegalinin varlığı, VLM olgularının yanısıra (Despommier, 2003; Haralambidou ve ark., 2005; Viola ve ark., 2016 ve Watthanakulpanich, 2010) diğer

birçok enfeksiyondan da (paraziter, viral, bakteriyel, metabolik ve tümoral rahatsızlıklar) bildirilmektedir (Boes ve Durham, 2017).

Mikroskobik incelemede genel olarak erken dönemde yangı karakterinin akut olduğu görülmüş, beraberinde ödem ve hiperemi gözlenmiştir. Enfeksiyon ilerledikçe, sahada mononükleer hücrelerin yaygınlaştığı ve yangının kronik bir hal aldığı görülmüştür. Bu durum, yangı ve enfeksiyonun olağan süreci ile uyumlu bulunmuştur (Ackermann, 2012 ve Bochsler ve Slauson, 2002). Buna göre; 7. günde sahada nötrofil ve eozinofil lökositlerin, 14. ve 28. günlerde ise öncelikle lenfosit ve makrofajların yaygın olarak görüldüğü beraberinde eozinofil lökositlerin de eşlik ettiği bir yangı tablosu gözlenmiştir.

Visceral Larva Migrans Sendromu'nda organlarda sıklıkla karşılaşıldığı bildirilen granülom oluşumunun (Kayes ve Oaks, 1978; Mahmoud ve ark., 2002 ve Webster, 1958) preparatlarımızda 14. günden itibaren görülmeye başladığı dikkat çekmiştir. Yirmi sekizinci günden sonra enfeksiyonun kronikleşmesine bağlı olarak granülom yapıları artmış ve dokular iyileşme sürecine girmiştir. Çalışmamızda oluşan yangının karakteri Kayes ve Oaks'ın (1978) sonuçları ile benzer bulunmuştur.

Bulgularımız nekropsi günlerine göre incelendiğinde; 7. günde hücresel infiltrasyon ve buna bağlı olarak yangı şiddetinin albendazol grubunda yüksek düzeyde olduğunu göstermiştir. Bu tabloya en çok akciğer, karaciğer ve diyafram kasında takiben böbrekte rastlanmış, sonuçlarımız Abo-Shehada ve ark.'nın (1984/85) bulguları ile benzerlik göstermiştir. Musa ve ark. (2011), ise patolojik bulguları en çok beyin, akciğer ve karaciğerden kaydetmiştir. Çalışmamızda albendazol grubunda akciğer ve diyafram kasında nötrofil ve eozinofil lökositlerin yoğun olduğu ayrıca ödem ve amfizem ile kendini belli eden şiddetli yangıya, karaciğer dokusunda lenfosit ve makrofajlar da eşlik etmiştir. Böbrekte daha hafif bir yangı tablosu oluşmuştur. *Nigella sativa* yağı ve kombinasyon grubunda ise benzer organların etkilendiği ancak, oluşan yıkım ve yangı şiddetinin albendazol grubuna nazaran daha hafif seyrettiği gözlenmiştir. Özellikle akciğerde karşılaştığımız şiddetli yangı bu iki grupta çok daha belirgin düzeyde azalmıştır. Albendazol

grubunda gözlemlediğimiz diğer organlardaki şiddetli yangı tablosu da bu iki grupta daha hafif düzeyde seyretmiştir. Ayrıca, yangı odaklarındaki hücre infiltrasyonu, albendazol grubunun aksine polimorfnükleer hücrelerden mononükleer hücrelere dönmüştür.

Çalışmamızın on dördüncü gününde immun sistemin etkisiyle dokularda yangısal infiltrasyonun ve neden olduğu patolojik değişimlerin *N. sativa* grubu hariç diğer gruplarda 7. güne oranla şiddetlendiği tespit edilmiştir. Göçün hepato-pulmoner fazının tamamlanması ile albendazol grubunda başta akciğer, karaciğer, kalp ve böbrekte ayrıca bu organların yanısıra ekstremite ve diyafram kasında da yangısal değişikliklerin arttığı görülmüştür. Yangı odaklarındaki hücre karakteri, 7. günün aksine mononükleer karakterdedir. Kombinasyon grubunda albendazol grubuna benzer organlar etkilenmiş ve yine benzer şekilde mononükleer hücrelerin sahaya hakim oluğu görülmüştür. Albendazol grubunda akciğerde, kombinasyon grubunda akciğer, karaciğer ve böbrekte granülomların tespit edilmesi, hücresel infiltrasyonda lenfosit ve makrofajların yoğun olması enfeksiyonun ve yangının kronikleştiğini işaret etmiştir. *Nigella sativa* yağı grubunda ise böbrekte çok hafif düzeyde intersitisyel nefritis ile karşılaşılmasının dışında albendazol ve kombinasyon grubundaki bulguların hiçbirine rastlanmamıştır.

Diğer nekropsi günlerinden 28. günde albendazol grubunda organ ve dokulardaki (akciğer, karaciğer, kalp, böbrek, ekstremite ve diyafram kası) yangı şiddetinin azaldığı, 14. günde başlayan doku onarımının bu dönemde belirginleştiği gözlenmiştir. Kombinasyon grubunda organlardaki tahribat derecesi albendazol grubuna göre daha şiddetli bulunmuştur. Yangı odaklarında lenfosit ve makrofajlara ilaveten eozinofil lökositlerinde eşlik ettiği görülmüştür. *Nigella sativa* yağı grubunda bulguların iki gruba nazaran çok daha hafif düzeyde olduğu belirlenmiştir.

Kırk beşinci ve özellikle 60. günde tüm deney gruplarında diğer nekropsi günlerine oranla patolojik değişimlerin görüldüğü organ sayısı ve tahribatın derecesi ciddi oranda azalmıştır. Bu günlerde yangısal değişiklikten ziyade akciğer, karaciğer, kalp ve ekstremite kaslarında görülen az sayıdaki granülomların sayıca arttığı, bu

durumun özellikle 60. günde daha fazla dikkat çektiğini söylemek mümkündür. Yirmi sekizinci, 45. ve 60. günlerde kaydedilen bulgular Ackermann'nın (2012) belirttiği enfeksiyonun ve yangının kronikleşme süreciyle uyumlu bulunmuştur.

Çalışmamızda albendazol grubunda antelmentiğin direkt larvasidal etkisi gözlenmiş, ilacın doku savunmasını düzenleyici etkisinin olmaması sebebiyle, konakta daha şiddetli bağışıklık yanıtı oluştuğu saptanmıştır. Bu nedenle bu gruba ait dokulardaki değişikliklerin diğer iki gruptan (kombinasyon ve *N. sativa* yağı grubu) daha şiddetli olduğu görülmüştür. Kombinasyon grubu bulguları genel olarak *N. sativa* yağı grubu ile benzerlik gösterirken, 14. ve 28. günlerdeki bulgular kısmen albendazol grubuna daha yakın şiddette karşımıza çıkmıştır. Kombinasyon grubunda bu iki günde (14. ve 28. gün) daha şiddetli yangısal olayların gerçekleşmesiyle *N. sativa* yağının dokular üzerinde tam olarak istenilen etkiyi gösteremediği, albendazoldekine benzer şekilde larvaların yıkımlayıcı etkisini arzu edilen düzeyde engelleyemediği kanısı oluşmuştur. Ancak, çalışmamızın genelinde yağ uygulanan gruplarda larvaların neden olduğu yangısal olayların dokularda meydana getirdiği tahribatı daha ılımlı hale getirdiğini söylemek mümkündür.

Musa ve ark. (2011), çalışmalarında akciğer, karaciğer ve beyindeki tahribatın *N. sativa* yağı ve albendazol grubunda pozitif kontrol grubuna oranla azaldığını, kombinasyon grubunda ise yukarıdaki iki gruba (*N. sativa* yağı ve albendazol grubu) oranla çok daha hafif yangı tablosu şekillendiğini belirtmiştir. Organlarda görülen tahribatın derecesi ile hücresel inflamasyonda görülen azalmanın, *N. sativa* yağının anti-inflamatuar özelliği ile organizmanın immun yanıtını hafifleterek doku yıkımını azaltmasından kaynaklandığı belirtilmiştir.

Nigella sativa yağının farelerde *S. mansoni* ile enfeksiyonunun tedavisi ve konakta yarattığı yıkımın onarılması için kullanıldığı bir araştırmada, bu çalışmaya benzer şekilde yağın anti-inflamatuar etkisiyle özellikle karaciğer dokusundaki yangısal değişikliklerin daha hafif seyrettiği ve az sayıda granülom yapısının gözlendiği bildirilmiştir (Mahmoud ve ark., 2002).

Soliman ve El-Shenawy (2003), *Schistosoma* sp. ile enfekte ettiği farelerde *N. sativa* yağının karaciğerdeki patolojik bulgulara etkisini incelerken, organdaki granülomların küçüldüğünü ve sayıca azaldığını tespit etmiştir.

Toxoplasma gondii takizoitleri ile enfekte fareler, *N. sativa* yağı (5 ml/kg) ile tek başına, *N. sativa* yağı (5 ml/kg) + primetamin (12,5 mg/kg) kombinasyonu ve ayrıca primetamin (12,5 mg/kg) + klindamisin (25 mg/kg) kombinasyonu ile 5 gün süreyle tedavi edilmiştir (Mady ve ark., 2016). Çalışmamızdaki *T. canis*'ten farklı olarak *T. gondii* ile yapılan bu çalışmada da benzer şekilde *N. sativa* yağı+primetamin ve primetamin+klindamisin kombinasyonlarında kontrol grubuna göre karaciğer ve dalakta meydana gelen histopatolojik değişikliklerin azaldığı tespit edilmiştir. *Nigella sativa* yağının tek başına uygulandığı grupta ise patolojik değişikliklerin kombinasyon grubundaki kadar gerilediği görülemese de karaciğerdeki yangı ve nekrotik alanların azaldığı belirtilmiştir. *Nigella sativa* yağının bu azalmayı, anti-inflamatuar ve immunomodülatör etkisi ile gerçekleştirdiği kaydedilmiştir.

Baghdadi ve Al-Mathal (2011), *Eimeria stidae* ile deneysel enfekte tavşanları ($1x10^3$ sporlanmış *E. stidae* oosist) enfeksiyon sonrası 14. günde 400 mg/kg *N. sativa* yağı ve su ekstraktı ile 14 gün süreyle tedavi etmiştir. Karaciğerde meydana gelen hepatosit dejenerasyonu, dokuda görülen yağlı dejenerasyon, kanama odakları ve organa göç eden yangısal hücre infiltrasyonunun *N. sativa* ile gerilediği aynı zamanda bitki yağının su ekstraktına oranla hızlı ve daha güçlü etkiye sahip olduğu belirtilmiştir. Çalışmada *N. sativa* yağının bu etkiyi, immun sistemi stimüle ederek anti-inflamatuar özelliği ile gerçekleştirdiği bildirilmiştir.

Başka bir çalışmada farelerin karaciğerinde Aflatoksin B_1'in neden olduğu yangısal inflamasyon, hepatosit dejenerasyonu, nekrozis ve artan karaciğer enzimleri (ALT, AST, ALP) ile yangısal olaylarda ortaya çıkan oksidatif stress ajanı glutatyonun (GSH), TQ (9 mg/kg i.p. 3 gün) uygulaması ile gerilediği bildirilmiştir (Nili-Ahmadabadi ve ark., 2011).

Çalışmamızda *N. sativa* yağını uyguladığımız gruplarda benzer çalışmalardaki gibi (Khan ve ark., 2013; Mady ve ark., 2016; Mahmoud ve ark., 2002 ve Nasir ve ark., 2013) yağın doku/organ üzerine yaptığı etki ile beraberinde uygulanan ilacın etkisini güçlendirerek daha etkili sonuçların alınmasını sağladığı kanısına varılmıştır. Araştırıcılar *N. sativa* yağının bu etkiyi anti-inflamatuar ve immunomodülatör özelliği ile sağladığını bildirmektedir (Abdel-Aziz ve ark., 2014; Al-Ghamdi, 2001; Gali-Muhtasib ve ark., 2006; Haq ve ark., 1995 ve Haq ve ark., 1999). Bu nedenle genel olarak hem *N. sativa* yağı grubunda hem de kombinasyon grubunda yangı şiddeti ve oluşan yangısal değişikliklerin derecesi albendazol grubuna nazaran daha az düzeyde gözlenmiştir. Yağın albendazolle birlikte uygulanmasının konağın vücut ve doku savunma mekanizmasını düzenleyerek hem parazitin yerleşimine engel olduğu hem de bağışıklık yanıtını düzenleyerek parazitin yarattığı tahribatı hafiflettiği gözlenmiştir.

Enfeksiyon ve tedavi sürecinin kan tablosunda meydana getirdiği değişiklikler incelendiğinde; ilk iki haftalık göç süresi içerisinde oluşan kan bulgularının patolojik bulgular ile uyumlu olduğu belirlenmiştir. Enfeksiyonun ilk haftasında kanda nötrofil lökosit ve monosit artışı gözlenmiş, ikinci haftada ise lenfositlerin yoğun olduğu görülmüştür. Bu tablo, araştırıcıların bulgularıyla benzerlik göstermiştir (Ackermann, 2012 ve Bochsler ve Slauson, 2002).

Çalışmamızda bu iki haftalık dönemden sonraki kan bulguları, patoloji bulgularına göre oluşması beklenen tablodan biraz farklı bir durum sergilemiştir. Enfeksiyonun ve yangının ileri dönemlerinde kanda nötrofil lökosit artışının görülmesi beklenmezken (Ackermann, 2012), çalışmamızda bu hücrelerin dolaşımdaki miktarında 28.-60. günler arasında iniş çıkışların olduğu gözlenmiştir. Ayrıca çalışma süresince dokularda eozinofil lökosit görülmesine rağmen, bazı nekropsi günleri/gruplarda perifer kanda eozinofil lökosit varlığı tespit edilememiştir.

Bulgularımız nekropsi günlerine göre incelendiğinde; yedinci günde lenfosit oranının tüm gruplarda azaldığı, nötrofil lökosit değerinin albendazol grubunda

düşerken, *N. sativa* yağı grubunda arttığı görülmüştür. Kombinasyon grubunda ise pozitif kontrol grubuna yakın değerde kalmıştır. Monosit değerinin albendazol ve kombinasyon grubunda arttığı, *N. sativa* yağı grubunda azaldığı gözlenmiştir. Bu iki grup arasında görülen monosit değeri farklılığı istatistiksel olarak da anlamlı bulunmuştur ($P= 0,075 <\alpha=0,10$). Yedinci günde genel olarak lenfositlerin oranının düşmesi, nötrofil lökositte ve monositte görülen artış ve düşüşler aynı günün patoloji bulgularıyla da uyumlu bulunmuştur. Buna göre henüz enfeksiyonun erken dönemindeyken akut yangının görülüyor olması az olan lenfosit miktarını açıklamaktadır. Akut yangılarda öncelikle nötrofil lökosit ardından monositlerin arttığı bildirilmektedir (Ackermann, 2012). Ancak, *N. sativa* yağı ve kombinasyon grubunda dokularda daha hafif bir yangı ve hücresel inflamasyon görülmesi ayrıca hücre karakterinin lenfosit ve makrofaj ağırlıklı olması nedeniyle kanda lenfosit miktarındaki azalma, Öztürk'ün (2017) bahsettiği hücrelerin dokuya göç ederek kan rezervinin boşaldığı durumunu akla getirmektedir. Bu duruma göre *N. sativa* yağı grubunda nötrofil lökositin, albendazol ve kombinasyon grubunda monositin artışı, kemik iliğinin uyarılması ile (yağın immunomodülatör etkisi sayesinde) yeni hücrelerin dolaşıma katılmasına yorumlanabilir. *Nigella sativa* yağı grubundaki monositin azalışı ise patolojik bulgularla birlikte değerlendirildiğinde kandaki hücrelerin dokuya göç etmesiyle kandaki oranın azaldığını düşündürmüştür. Bu durum Öztürk'ün (2017) yorumlarıyla benzerlik göstermiştir. Aynı şekilde albendazol grubunda şiddetli yangı sonucu nötrofil lökositin dokuya göç ettiği, bu nedenle kandaki miktarının azaldığı düşünülmektedir. Çalışmamıza benzer şekilde, farelerde *T. canis*'ten ileri gelen VLM'a *N. sativa* yağının etkisinin değerlendirildiği Musa ve ark.'nın (2011) çalışmasında; yağın eozinofili üzerine etkisi incelenmiştir. Enfeksiyon sonrası 7. günde *N. sativa* yağı ve kombinasyon grubu preparatlarında albendazol grubuna nazaran eozinofil lökosit miktarında azalmanın görüldüğü bildirilmiştir. Musa ve ark.'nın (2011) çalışmasından farklı olarak kan preparatlarımızda beklenen eozinofili/eozinopeni tablosuna rastlanmamıştır. Kullanılan fare ırkının, enfeksiyon dozunun ve eozinofil lökositlerin dolaşımda bulunma değişkenliğinin eozinofil lökositlerle ilgili sonuçlarımızı etkileyebileceği düşünülmüştür.

On dördüncü günde tedavi grupları sonuçları, pozitif kontrol grubu kan sonuçları ile karşılaştırıldığında albendazol ve kombinasyon grubunda lenfosit oranında artma, nötrofil lökosit ve monosit oranında azalma görülmüştür. *Nigella sativa* yağı grubunda ise aksine lenfosit oranında azalma, nötrofil lökosit oranında artma tespit edilmiştir. Genel olarak elde edilen doku ve kan bulguları lenfositlerin yoğunluğunun arttığını göstermiştir. Bu dönemde kanda, nötrofil lökosit oranının düşmesi ile lenfositlerin artışı yangının doğal süreci ile uyumlu bulunmuştur. Albendazol ve kombinasyon grubunun lenfosit artışı Arda (1998 s.:47-60); Kayes (2006) ve Noel ve ark.'nın (2004) çalışmalarında bahsettiği gibi T hücrelerinin uyarılmasıyla lenfosit üretiminin arttığını, *N. sativa* yağı grubunda lenfositlerin dokuya göçü sonucu kan rezervinin azaldığını (Öztürk, 2017) düşündürmüştür. Patolojik bulgularla birlikte değerlendirildiğinde yangı hücrelerinin lenfosit ve makrofaj ağırlıklı olması dokuya göç sonucu kandaki miktarların azaldığını desteklemektedir. *Nigella sativa* yağı grubunda görülen nötrofil lökosit artışında, azalan kan hücre rezervini takviye için kemik iliğinden yeni nötrofil lökosit üretiminin stimüle edildiği düşünülmüştür.

Çalışmanın 28., 45., ve 60. günlerinde lenfosit, nötrofil lökosit ve monosit miktarında iniş çıkışlar gözlenmiştir. Yirmi sekizinci günde tedavi grupları, pozitif kontrol grubu ile karşılaştırıldığında albendazol grubunda nötrofil lökosit ve monosit değerinin artıp lenfosit değerinin düştüğü gözlemlenmiştir. *Nigella sativa* yağı ile kombinasyon grubunda ise monosit değeri düşüp lenfosit değeri yükselirken, nötrofil lökosit değerinin düştüğü saptanmıştır. Albendazol grubunda nötrofil lökosit sayısındaki beklenmeyen artış bu dönemdeki kafes içi dominantlık kavgaları, yaralanma ve stres nedeniyle immun sistemin tekrar uyarılmış olabileceğini düşündürmüştür. *Nigella sativa* yağı ve kombinasyon grubunda nötrofil lökositlerin azalması ile lenfosit oranının artması kronik yangılarda beklenen bir durum olarak gözlenmiş ve ilgili çalışmalarla (Ackermann, 2012 ve Bochsler ve Slauson, 2002) benzerlik göstermiştir. Bu dönemde monosit üretiminin de artması beklenirken preparatlarımızda azalmış olması dokuya yoğun bir şekilde göç ettiği için (patoloji bulgularına dayanarak) kandaki miktarın azaldığını düşündürmüştür.

Kırk beşinci günde tüm deney grupları sonuçları pozitif kontrol grubu ile karşılaştırıldığında lenfosit oranı artarken nötrofil lökosit oranının azaldığı gözlenmiştir. Monosit değeri albendazol grubunda artmış, kombinasyon grubunda azalmıştır. *Nigella sativa* yağı grubunda ise pozitif kontrol grubu ile benzerlik göstermiştir. Albendazol grubunda görülen artış, hücrenin dokuya göçü sonrası kemik iliğinin uyarılarak tekrar monosit üretiminin başlaması ve dolaşıma katılması olarak yorumlanabilmekte, kombinasyon grubunda gözlenen düşüş ise hücrenin dokuya göç etmeye devam ettiğini bu nedenle kandaki miktarının azaldığını düşündürmektedir. Kırk beşinci gün kan sonuçlarının patolojik bulgular ile birlikte değerlendirildiğinde genel olarak bulguların paralellik gösterdiği ve kronik olgularda görülmesi beklenen bir durum olduğunu söyleyebiliriz.

Atmışıncı günde ise tedavi grupları, pozitif kontrol grubu ile karşılaştırıldığında; albendazol ve kombinasyon grubunda *N. sativa* yağı grubunun aksine, lenfositin ve nötrofil lökositin arttığı monositin azaldığı görüldü. Lenfosit artışı, lenfosit üretiminin uyarıldığını monosit azalışı ise histopatolojik kesitler incelendiğinde dokuya göç edildiğini göstermektedir. Özellikle 60. günde yoğun şekilde karşılaştığımız granülom yapılarında lenfosit ve makrofajların yaygın olduğu belirlenmiştir. Nötrofil lökositlerin miktarında görülen artış granülom oluşumu nedeniyle kemik iliğinin uyarılarak hücre üretiminin arttırılmasından kaynaklanabileceğini akla getirmektedir.

Doku ve organlarda granülom oluşturması ve neden olduğu kan tablosu değişiklikleri bakımından toxocariosise benzerlik gösteren schistosomosisde *N. sativa* yağının etkisinin değerlendirildiği bir araştırmada; fareler *S. mansoni* ile enfekte edildikten sonra 30 gün süreyle 0,1 ml *N. sativa* yağı (1,14 g/kg oral) ve 0,1 ml melatonin (3,5 mg/kg i.p.) uygulaması yapılmıştır (Soliman ve El-Shenawy, 2003). Enfeksiyon sonrası 63. günde yapılan nekropside her iki grupta toplam lökosit (lenfosit, nötrofil lökosit, monosit, eozinofil ve bazofil lökosit) miktarında azalma görülmüştür. Bu iki grup karşılaştırıldığında; *N. sativa* yağı grubundaki azalmanın daha fazla oranda olduğu ve elde edilen sonuçların yağın immunomodülatör

etkisinden kaynaklandığı öne sürülmüştür. Bu çalışmada tüm kan hücrelerinde gözlenen azalış, çalışmamızın 60. gün bulgularından farklılık göstermiştir.

Literatür bilgilerinde (Badr ve ark., 2011; Ebaid ve ark., 2011; El-Gazzar, 2007; Fararh ve ark., 2004; Haq ve ark., 1995; Islam ve ark., 2004; Majdalawieh ve ark., 2010; Mohany ve ark., 2012 ve Swamy ve Tan, 2000) *N. sativa* yağının immunomodülatör etki ile yangı ve immun yanıtın şiddetine göre kandaki nötrofil lökositleri artırıp azaltabileceği ve oluşan immun yanıtı düzenleyebileceği bildirilmektedir. Ayrıca, immunomodülatör etki ile T hücrelerinin uyarılıp (Arda, 1998, s.:47-60; Kayes, 2006 ve Noel ve ark., 2004), yangı bölgesine hücrelerin kemotaksisini hızlandırarak kandaki monositlerin dokuya göç etmesini sağladığı ve perifer kandaki nötrofil lökosit, lenfosit ve monosit oranını artırıp azaltabileceği belirtilmektedir (Ebaid ve ark., 2011; Fararh ve ark., 2004; Islam ve ark., 2004 ve Mohany ve ark., 2012).

Nigella sativa yağının benzer amaçla kullanıldığı bir çalışmada deneysel olarak bronşial astım oluşturulan kobaylarda enfeksiyon oluşturulmadan önce TQ (3 mg/kg i.p.) ile tedavi uygulanmıştır. Enfeksiyon oluşturulduktan 18 gün sonra nekropsi yapılmış ve bronkoalveolar sıvıdan alınan örneklerde kontrol grubuna nazaran lenfosit, nötrofil lökosit, monosit ve ayrıca eozinofil ve bazofil lökosit miktarlarında yağın anti-inflamatuar ve anti-histaminik etkisi sayesinde azalma görüldüğü tespit edilmiştir (Keyhanmanesh ve ark., 2014).

Başka bir çalışmada Abdel-Aziz ve ark. (2014), con-albumin adı verilen bir alerjen ile duyarlı hale getirdikleri fareleri 24 saat sonrasında *N. sativa* yağı (5 ml/kg oral) ve deksametazon (0,5 mg/kg i.p.) ile 17 gün süreyle tedavi etmişlerdir. Son tedavi uygulamasından 24 saat sonra yaptığı nekropside *N. sativa* yağının eozinofili üzerine deksametazon kadar etkili olduğunu bildirmiştir.

Çalışmamızda özellikle pozitif kontrol grubu başta olmak üzere tüm deney gruplarının kan preparatlarında paraziter hastalıkların karakteristik bulgusu olan eozinofiliye rastlanmamıştır. Ancak, doku preparatlarında eozinofil lökositler yoğun

miktarda görülmüştür. Akut dönemde kanda eozinofil lökosit artışının görülmemesi eozinofil lökositlerin kandan dokulara göç ettiğini düşündürmektedir. Perifer kanda pozitif kontrol grubu da dahil yeterli eozinofilinin tespit edilememesi boyama aşamasında insan kaynaklı maniplasyon hatasının oluşabileceğini akla getirmektedir. Ancak, sağlıklı hayvan kanında eozinofil lökositlerin çok az miktarda (sağlıklı hayvan referans değerleri bile sıfırdan başlar) bulunması (Jacoby ve Fox, 1984), preparatlarda tespit edilme ihtimalini düşürmektedir.

Eozinofil lökositlerin, aynı nötrofil lökositler gibi kemik iliğinden 2-6 gün içerisinde üretildiği, kan dolaşımında yaklaşık 30 dakika gibi çok kısa bir süre kalarak dokulara ve vücut boşluklarına geçtiği bildirilmektedir. Eozinofil lökositlerin, dolaşımdan ziyade, dokularda daha yoğun bulunan hücre olması nedeniyle, dolaşım kanında tespit edilememesinin eozinofilinin oluşturulamadığı anlamına gelmediğinden de bahsedilmektedir. Ayrıca kan bulgularının anlık olarak değişebildiği ve her türlü stress yaratabilecek çevresel faktörlerden de (enfeksiyon, ölüm şekli, kan alma şekli, ortam koşulları, stress faktörleri, epinefrin ve kortikosteroid uygulamaları vs.) kolaylıkla etkilenebildiği de belirtilmektedir (Öztürk, 2017). Çalışmamızda kan bulgularının parazitolojik ve patolojik bulgular ile tam olarak örtüşmemesinde (enfeksiyonun 7. ve 14. günü hariç) bahsedilen bu etkenlerin rolü olabileceği düşünülmüştür. Bu nedenle, sonuçların yorumlanması aşamasında tüm bu faktörler göz önünde bulundurulmalıdır.

5. SONUÇ ve ÖNERİLER

Dünya genelinde *T. canis'le* hem erişkin hem de yavru köpeklerde sıklıkla karşılaşılması, toxocariosisin karnivor hayvanların paraziter enfeksiyonları arasında ilk sırada yer almasına neden olmuştur (Dai ve ark., 2009; Habluetzel ve ark., 2003; Soriano ve ark., 2010 ve Sowemimo, 2007).

Toxocara canis, karnivor hayvanlarda yaygın görülen bir parazit olmasının yanında insanlarda özellikle de oyun çağındaki çocuklarda zoonoz bir enfeksiyona (Visceral Larva Migrans Sendromu) yol açması bakımından da önemli bir parazittir (Gillespie, 1988). Parazitin larvasının neden olduğu bu sendrom, dünya genelinde yaygınlığa sahiptir. Visceral Larva Migrans Sendromu için birçok ilaç denemesi yapılmış, ancak tam etkili bir tedavi yöntemi bulunamamıştır.

Bu çalışma planlanırken; toxocariosise belirli oranda etkili olduğu bilinen bir antelmentiğin hem etki düzeyini belirlemek hem de fitoterapide yaygın olarak kullanılan *N. sativa* yağının toxocariosis tedavisi üzerinde etkisi olup olmadığını saptamak amaçlanmıştır. Bu şekilde "Yeni bir ilaç formülasyonu geliştirilebilir mi?" sorusu çalışmamızın hipotezini oluşturmuştur.

Çalışmadan elde ettiğimiz sonuçlara göre; parazitolojik açıdan en fazla etkinin görüldüğü kombinasyon grubu, albendazol grubu ile daha yakın değerler göstermiştir. Kombinasyon grubunda daha fazla görülen larval azalımda, albendazolün larvasidal - göç engelleyici etkisi ile *N. sativa* yağının immunomodülatör - anti-inflamatuar etkisi söz konusudur. Ayrıca *N. sativa* yağı immunomodülatör ve anti-inflamatuar özelliği ile albendazolün etkisini güçlendirmiş böylece enfeksiyonun hem parazitolojik hem de patolojik açıdan daha hafif seyrettiği görülmüştür. *Nigella sativa* yağının tek başına kullanıldığındaki etkisinin diğer iki tedavi grubundan düşük olması ve pozitif kontrol grubu değerlerine yakın bulunması, bitki yağının tek başına uygulandığında larvaya direkt etki etmediğini göstermektedir. Çalışmanın patolojik ve kan bulgularında da yağın dokularda anti-

inflamatuar etkisinden, kan preparatlarında immunomodülatör etkisinden söz etmek mümkündür. Albendazol grubu parazitolojik olarak kombinasyon grubuna daha yakınken, patolojik açıdan diğer gruplara göre daha şiddetli bulguların gözlendiği grup olmuştur. Kan tablosunun da genel olarak patoloji bulgularına uyumlu şekilde değişiklik gösterdiği saptanmıştır.

Sonuç olarak, bu çalışmadaki en etkili sonucun kombinasyon grubundan elde edilmesinde; kullanılan antelmentiğin direkt larva üzerine öldürücü (larvasidal) etki göstermesinin yanısıra *N. sativa* yağının immunomodülatör ve anti-inflamatuar etki özelliği ile doku savunmasını arttırıp, bağışıklığı düzenleyerek albendazolün etkisini güçlendirmiş olmasının etkili olabileceği düşünülmüştür.

Bu tip çalışmaların paraziter hastalıklarda fitoterapi alanının gelişmesine kapı açacağı düşünülmektedir. Bu çalışmadan elde edilen veriler ışığında *N. sativa* yağının; larva üzerinde direkt öldürücü etkisinin olmadığı ancak, immun sistem takviyesi ve/veya konaktaki enfeksiyonun yan etkilerini azaltacak destek/tamamlayıcı sağaltım prosedürlerinin geliştirilmesinde yardımcı olabileceği gözlenmiştir.

ÖZET

Farelerde Visceral Larva Migrans'a (*Toxocara canis*) Albendazol ve *Nigella sativa*'nın Bir Arada Etkisinin Değerlendirilmesi

Visceral Larva Migrans (VLM), son konağı insan olmayan nematod larvalarının, insanlarda neden olduğu bir sendromdur. *Toxocara canis*'den ileri gelen VLM olguları, dünya genelinde %1,3 - 86,1 yaygınlığa sahiptir. Bu denli yaygın görülen enfeksiyona karşı günümüzde halen geçerli ve tam etkili bir tedavi prosedürü geliştirilememiştir.

Bu çalışmada insanlarda VLM tedavisine yönelik olarak albendazol ve *Nigella sativa* yağının bir arada uygulanmasının etkisi araştırılmıştır.

Çalışmada 5 farklı deney grubu (negatif kontrol grubu, pozitif kontrol grubu, albendazol grubu, *N. sativa* yağı grubu, kombinasyon grubu) oluşturulmuş ve 125 adet 6-8 haftalık erkek *Swiss albino* ırkı fareler kullanılmıştır. Negatif kontrol grubu fareleri hariç tüm fareler 750 adet enfektif dönem larva taşıyan *T. canis* yumurtası ile enfekte edilmiştir. Tedavi grubu farelerine (albendazol grubu, *N. sativa* yağı grubu, kombinasyon grubu) enfeksiyon sonrası 1.-5. günlerde 100 mg/kg albendazol ve 0,15 ml *N. sativa* yağı ayrı ve kombine halde oral yolla uygulanmıştır. Tedavinin etkinliği parazitolojik, patolojik ve hematolojik açıdan enfeksiyon sonrası 7., 14., 28., 45. ve 60. günlerde yapılan nekropsilerle araştırılmıştır. Her bir nekropsi gününden elde edilen sonuçlar pozitif kontrol grubu sonuçları ile karşılaştırılarak değerlendirilmiştir.

Bulgular parazitolojik açıdan değerlendirildiğinde; en yüksek tedavi etkinliği kombinasyon grubundan elde edilmiştir. Çalışma genelinde tespit edilen tedavi etki düzeyi kombinasyon grubunda % 72,46, albendazol grubunda % 48,81, *N. sativa* yağı grubunda ise % 36,25 olarak saptanmıştır. Parazitolojik bulgular nekropsi günlerine göre değerlendirildiğinde; en yüksek etki (göç geçiren larva sayısındaki azalma) enfeksiyon sonrası 7. günde tespit edilmiş, bu oranlar kombinasyon grubu, albendazol ve *N. sativa* yağı grubunda sırasıyla % 85,55; % 83,07 ve % 71,27 olarak hesaplanmıştır. Bulgular patolojik olarak değerlendirildiğinde; enfeksiyon kaynaklı en şiddetli patolojik değişikliklerin albendazol grubunda geliştiği, *N. sativa* yağı ve kombinasyon grubunda ise oluşan yangısal reaksiyonların ve patolojik değişikliklerin *N. sativa* yağının anti-inflamatuar etkisi sayesinde daha hafif seyrettiği gözlemlenmiştir. Kan bulguları genel olarak patoloji bulguları ile

uyumlu olarak gelişmiş ancak, çalışma süresince pozitif kontrol grubu dahil hiçbir deney grubunda oluşması beklenen eozinofili tablosu tespit edilememiştir. Çalışmada enfeksiyon süresince perifer kandaki toplam lökosit miktarında gözlenen değişikliklerde, patoloji bulguları da göz önünde bulundurulduğunda *N. sativa* yağının immunomodülatör etkisinin de gözlendiğinden söz etmek mümkündür.

Çalışmadan elde edilen verilere göre göç eden toplam larva sayısındaki azalımda; *N. sativa* yağının anti-inflamatuar ve immunomodülatör etkisi ile doku savunmasını arttırıp bağışıklığı düzenleyerek albendazolün sınırlı olan larvasidal etkisini güçlendirdiği düşünülmüştür.

Anahtar kelimeler: Albendazol, fare, *Nigella sativa*, *Toxocara canis*, Visceral larva migrans.

SUMMARY

Evaluation of Effect of Albendazol and *Nigella sativa* Combination in Visceral Larvae Migrans (*Toxocara canis*) in Mice

Visceral Larva Migrans (VLM) is a syndrome, caused by nematode larvae which its final host is non-human. Visceral Larvae Migrans cases originated from *T. canis*, have a worldwide prevalence of 1.3 - 86.1%. Nowadays unfortunately, a current and fully effective treatment procedure has not yet been developed against such a common infection.

In this study, the effect of the combination of albendazole and *Nigella sativa* oil for the treatment of VLM in humans was investigated.

Five different experimental groups (negative control group, positive control group, albendazole group, *N. sativa* oil group, combination group) were formed in the study and totally 125 *Swiss albino*, were 6-8 week old and male, were used. All mice except the negative control group were infected with 750 *T. canis* eggs including infective larvae. One hundred mg/kg (100 mg/kg) albendazole and 0.15 ml *N. sativa* oil were applied separately and together by orally to the treatment group mice (albendazole group, *N. sativa* oil group, combination group). The efficacy of the treatment was investigated parasitologically, pathologically and hematologically via necropsy performed on days post-infection 7., 14., 28., 45. and 60. The results obtained from each day of necropsy were compared with the results of the positive control group.

When the findings are evaluated parasitologically; the highest treatment efficacy was obtained from the combination group. The overall treatment efficacy level was 72.46% in the combination group, 48.81% in the albendazole group and 36.25% in the *N. sativa* oil group. When parasitological findings are evaluated according to necropsy days; the highest effect (reduction in the number of migrating larvae) was detected on the 7th day after infection, which was 85.55% in the combination group, 83.07% in albendazole group and 71.27% in *N. sativa oil* group respectively.

When the findings are pathologically evaluated; it was observed that the most severe pathological changes caused by infection were developed in the albendazole group, the inflammatory reactions and pathological changes in the combination and *N. sativa* oil group

were milder due to the anti-inflammatory effect of *N. sativa* oil. Blood findings generally improved in agreement with pathology findings, but no eosinophilia table was expected to occur in any group of test subjects, including the positive control group, during the study. When the pathological findings are taken into account in the changes in the total amount of leukocytes in the peripheral blood during the infection, it is possible to mention that the immunomodulator effect of *N. sativa* oil is also observed in this study.

The decrease in the total number of migrating larvae according to the data obtained from research; *N. sativa* oil has been thought to enhance the larvacidal effect of albendazole, which is enhanced by anti-inflammatory and immunomodulatory effects and by increasing tissue defense and immunity.

Key words: Albendazole, mice, *Nigella sativa*, *Toxocara canis*, Visceral larvae migrans.

KAYNAKLAR

ABDEL-AZIZ M, ABBAS A, ZALATA K, AL-GALEL TA, ALLAM U, KARROUF G (2014). Effect of dexamethasone and *Nigella sativa* on inducible nitric oxide synthase in the lungs of a murine model of allergic asthma. *Iran J Allergy Asthma Immunol,* **13(5):**324-334.

ABDEL-HAMEED AA (1984). Effect of thiabendazole on the migration of *Toxocara canis* larvae in the mouse. *J Parasitol,* **70(2):** 226-231.

ABO-SHEHADA MN, HERBERT IV (1984/1985). The migration of larval *Toxocara canis* in mice II. post-intestinal migration through the intestine in primary infections. *Vet Parasitol,* **17:** 75-83.

ABO-SHEHADA MN, AL-ZUBAIDY BA, HERBERT IV (1984/1985). The migration of larval *Toxocara canis* in mice I. migration through the intestine in primary infections. *Vet Parasitol,* **17:** 65-73.

ABO-SHEHADA MN, AL-ZUBAIDY BA, HERBERT IV (1991). Acquired immunity to *Toxocara canis* infection in mice. *Vet Parasitol,* **38:** 289-298.

ABOUGRAIN AK, NAHAISI MH, MADI NS, SAIED MM, GHENGHESH KS (2010). Parasitological contamination in salad vegetables in Tripoli-Libya. *Food Control,* **21:** 760-762.

ABUKHADER MM (2013). Thymoquinone in the clinical treatment of cancer: fact or fiction? *Pharmacogn Revn,* **7(14):** 117-120.

ACKERMANN MR (2012). Inflamation and Healing. In: pathologic basis of veterinary disease. Ed.: Zachary J.T., 6th Ed. Elsevier, St. Lovis, Missouri, USA. 73-132.

ADANIR R, TASCI F (2013). Prevalence of helminth eggs in raw vegetables consumed in Burdur, Turkey. *Food Control,* **31:** 482-484.

AHMAD A, HUSAIN A, MUJEEB M, KHAN SA, NAJMI AK, SIDDIQUE NA, DAMANHOURI ZA, ANWAR F (2013). A review on therapeutic potential of *Nigella sativa*: a miracle herb. *Asian Pac J Trap Biormed,* **3(5):** 337-352.

AKAO N, OHTA N (2007). Toxocariasis in Japan. *Parasitol Int,* **56:** 87-93.

AKAO N, TOMODA M, HAYASHI E, SUZUKI R, SHIMIZU-SUGANUMA M, SHICHINOHE K, FUJITA K (2003). Cerebellar ataxia due to *Toxocara* infection in Mongolian gerbils, *Meriones unguiculatus. Vet Parasitol,* **113:** 229- 237.

AKÇA A, GÖKÇE Hİ (2007). İmmuniteye Genel Bakış ve Paraziter Hastalıklarda İmmunite. In: tıbbi ve veteriner immunoparazitoloji. Ed.: Özcel M.A., İnci A., Turgay N., Köroğlu E., Türkiye Parazitoloji Derneği Yayınları, İzmir. 428-450.

AKDEMİR C (2010). Visceral larva migrans among children in Kütahya (Turkey) and an evaluation of playgrounds for *T. canis* eggs. *Turk J Pediatr*, **52:** 158-162.

AKYOL A, BICEROL B, ERTUG S, ERTABAKLAR H, KIYLIOGLU N (2007). Epilepsy and seropositivity rates of *Toxocara canis* and *Toxoplasma gondii*. *Seizure,* **16:** 233-237.

ALDERETE JMS, JACOB CMA, PASTORINA AC, ELEFANT GR, CASTRO APM, FOMIN ABF, CHIEFFI PP (2003). Prevalence of *Toxocara* infection in school children from the Butanta Region, Sao Paulo, Brazil. *Mem Inst Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro,* **98(5):** 593-597.

ALEMI M, SABOUNI F, SANJARIAN F, HAGGBEEN K, ANSARI S (2013). Anti-inflammatory effect of seeds and callus of *Nigella sativaL*. extracts on mix glial cells with regarard to their thymoquinone content. *AAPS,* **14(1):** 160-167.

AL-GHAMDI MS (2001). The anti-inflammatory, analgesic and antipyretic activity of *Nigella sativa*. *J Ethnopharmacol,* **76:** 45-48.

ALI BH, BLUNDEN G (2003). Pharmacological and toxicological properties of *Nigella sativa. Phytother Res,* **17:** 299-305.

ALJABRE SHM, RANDHAWA MA, AKHTAR N, ALAKLOBY OM, ALQURASHI AM, ALDOSSARY A (2005). Antidermatophyte activity of ether extract of *Nigella sativa* and its active principle, thymoquinone. *J Ethnopharmacol,* **101:** 116-119.

ALONSO JM, BOJANICH MVL, CHAMORRO M, GORODNER JO (2000). *Toxocara* seroprevalence in children from subtropical city in Argentina. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo,***42(4):** 235-237.

ALONSO JM, STEIN M, CHAMORRO MC, BOJANICH MV (2001). Contamination of soils with eggs of *Toxocara* in a subtropical city in Argentina. *J Helminthol,***75:** 165-168.

AL-SABI MNS, KAPEL CMO, JOHANSAN A, ESPERSEN MC, KOCH J, WILLESEN JL (2013). A coprological investigation of gastrointestinal and cardiopulmonary parasites in hunting dogs in Denmark. *VWE Parasitol,* **196:** 366-372.

AL-SAEED WM, MAHMOOD HJ (2011). Pathological effect of *Toxocara canis* egg doses in experimental mice. *Bas j Vet Res,* **10(1):**-

ALTREUTHER G, GASDA N, ADLER K, HELLMANN K, THURIEAU H, SCHIMMEL A, HUTCHENS D, KRIEGER KJ (2011). Field evaluations of the efficacy and safety of emodepside plus toltrazuril (Procox® oral suspension for dogs) against naturally acquired Nematode and Isospora spp. infections in dogs. *Parasitol Res,* **109:**21-28.

ALVARADO-ESQUIVEL C, HERNANDEZ-TINOCO J, SANCHEZ-ANGUIANO LF (2014). *Toxocara* infection in gardeners: a case control seroprevalence study. *Asian Pac J Trop Med,* **7(Suppl 1):** 79-81.

AMARAL HLC, RASSIER GL, PEPE MS, GALLINA T, VILLELA MM, NOBRE MO, SCAINI CJ, BERNE MEA (2010). Presence of *Toxocara canis* eggs on the hair of dogs: A risk factor for Visceral Larva Migrans. *Vet Parasitol,* **174:** 115-118.

ANDERSON RC (2000). Nematode Parasites of Vertebrates Their Development and Transmission. CABI Publishing, UK. 303-324.

ANONİM (2017a). Chitosan nedir ne işe yarar chitosanın faydaları. Erişim adresi: [http://www.ircforumlari.com/diyet-listeleri/37480-chitosan-nedir-ne-ise-yarar-chitosanin-faydalari.html]. Erişim Tarihi: 8/6/2017.

ANONİM (2017b). Poli Etilen Glikol. Erişim adresi: [http://www.askimya.com/poli_etilen_glikol_-929_tr_cd.html]. ErişimTtarihi: 8/6/2017.

ANONİM (2017c). Lipozom. Erişim adresi: [http://kimyaca.com/lipozom/]. Erişim Tarihi: 8/6/2017.

ANONİM (2017d). Beta Glukan. Erişim adresi: [http://bagisiklik.com/bagisiklik/beta-glukan/]. Erişim Tarihi: 8/6/2017.

ANONYMOUS (2016). Hydroxyeicosatetraenoicacid. Access address: [https://en.wikipedia.org/wiki/5-Hydroxyeicosatetraenoic_acid]. Access date: 16/6/2016.

ANTOLOVA D, REITEROVA K, MITERPAKOVA M, STANKO M, DUBINSKY P (2004). Circulation of *Toxocara* spp. in suburban and rural ecosystems in the Slovak Republic. *Vet Parasitol,* **126(3):** 317-324.

ARDA M (1998). İmmun Sistemin Hücreleri. Öldürücü Hücreler. Monositler ve Makrofajlar. İmmunolojik Reaksiyonlarda Fonksiyonları Olan Diğer Hücreler. In: immunoloji. Eds.: Arda M., Minbay A., Aydın N., Akay Ö., İzgür M., Diker K.S., Bölüm 7, 8, 18, 19, 20, 21. Medisan Yayınevi, Ankara. 47-60 / 127-176.

ASSAYED ME(2010). Radioprotective effects of black seed (*Nigella sativa*) oil against hemopoietic damage and immunosuppression in gamma-irradiated rats. *Immunopharm Immunot,* **32(2):** 284-296.

ATAŞ AD, ÖZÇELİK S, SAYGI G (1997). Sivas sokak köpeklerinde görülen helmint türleri, bunların yayılışı ve halk sağlığı açısından önemi. *Türkiye Parazitol Derg,* **21(3):** 305-309.

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.

AVCIOGLU H, BALKAYA I (2011). The relationship of public park accessibility to dogs to the presence of *Toxocara* species ova in soil. *Vector Borne Zoonotic Dis,* **11(2):** 177-180.

AVCIOGLU H, SOYKAN E, TARAKCI U (2011). Control of helminth contamination of raw vegetables by washing. *Vector Borne Zoonotic Dis,* **11(2):** 189-191.

AVILA LFC, CONCEICAO FR, TELMO PL, DUTRA GF, SANTOS DG, MARTINS LHR, BERNE MEA, SILBA PEA, SCAINI CJ (2012). *Saccharomyces boulardii* reduces infection intensisty of mice with toxocariasis. *Vet Parasitol,* **187:**337-340.

AYÇİÇEK H, SARIMEHMETOĞLU HO, TANYÜKSEL M, ÖZYURT M, GÜN H (1998). Ankara sokak köpeklerinde görülen bağırsak helmintlerinin yayılışı ve bunların halk sağlığı bakımından önemi. *Türkiye Parazitol Derg,* **22(2):** 156-158.

AYÇİÇEK H, YARSAN E, SARIMEHMETOĞLU HO, TANYÜKSEL M, GİRGİN KARDEŞLER N, ÖZYURT M (2001). Efficacy of some disinfectants on embryonated eggs of *Toxocara canis*. *Turk J Med Sci,* **31:**35-39.

AYDENİZÖZ M (1997). Konya yöresi köpeklerinde helmintolojik araştırmalar. *Türkiye Parazitol Derg,* **21(4):** 429-434.

AYDENİZÖZ ÖZKAYHAN M (2006). Soil contamination with ascarids eggs in playgrounds in Kirikkale, Turkey. *J Helminthol,* **80:** 15-18.

AYDENİZÖZ-ÖZKAYHAN M, YAGCI BB, ERAT S (2008). The investigation of *Toxocara canis* eggs in coats of different dog breed as a potential transmission route in human toxocariasis. *Vet Parasitol,* **152:** 94-100.

AZAM D, UKPAI OM, SAID A, ABD-ALLAH GA, MORGAN ER (2012). Temperature and the development and survival of infective *Toxocara canis* larvae. *Parasitol Res,* **110:** 649-656.

BADR G, ALWASEL S, EBAID H, MOHANY M, ALHAZZA I (2011). Perinatal supplementation with thymoquinone improves diabetic complications and T cell immune responses in rat offspring. *Cell Immunol,* **267:** 133-140.

BAGHDADI HB, AL-MATHAL EM (2011). Anti-coccidial activity of *Nigella sativa* L. *J Food Agric Environ,* **9(2):** 10-17.

BAJER A, BEDNARSKA M, RODO A (2011). Risk factors and control of intestinal parasite infections in sled dogs in Poland. *Vet Parasitol,* **175:** 343-350.

BALKAYA I, AVCIOGLU H (2011). Gastro-intestinal helminths detected by coprological examination in stray dogs in the Erzurum province -Turkey. *Kafkas Univ Vet Fak Derg,* **17(Suppl A) I:** 43-46.

BARDON R, CUELLAR C, GUILLEN JL (1995). Evaluation by larval recovery of mebendazole activity in experimental murine Toxocariasis. *Int J Parasitol,* **25(5):**587-592.

BARISANI-ASENBAUER T, MACA SM, HAUFF W, KAMINSKI SL, DOMANOVITS H, THEYER I, AUER H (2001). Treatment of ocular toxocariasis with albendazole. *J Ocul Pharmacol Th,* **17(3):**287-297.

BARRERA MG, LEONARDI D, BALMARO RE, ECHENIQUE CG, OLIVIERI AC, SALOMON CJ, LAMAS MC (2010). In vivo evaluation of albendazole

microspheres for the treatment of *Toxocara canis* larva migrans. *Eur J Pharm Biopharm*, **75:**451-454.

BARUTZKI D, SCHAPER R (2003). Endoparasites in dogs and cats in GERMANY 1999-2002. *Parasitol Res*, **90:**148-150.

BATCHELOR DJ, TZANNES S, GRAHAM PA, WASTLING JM, PINCHBECK GL, GERMAN AJ (2008). Detection of endoparasites with zoonotic potential in dogs with gastrointestinal disease in the UK. *Transbound Emerg Dis*, **55(2):** 99-104.

BEAVER PC (1956). Parasitological reviews; larva migrans. *Exp Parasitol*, **5:** 587-621.

BEIROMVAND M, AKHLAGHI L, MASSOM SHF, MEAMAR AR, MOTEVALIAN A, OORMAZDI H, RAZMJOU E (2013). Prevalence of zoonotic intestinal parasites in domestic and stray dogs in a rural area of Iran. *Prev Vet Med*, **109:** 162-167.

BERKİN Ş, ALÇIĞIR G (2007). Nekropsi Yöntemi. Medisan, Ankara. 31-63.

BLASZKOWSKA J, KURNATOWSKI P, DAMIECKA P (2011). Contamination of the soil by eggs of geohelminths in rural areas of Lodz district (Poland). *Helminthologia*, **48(2):** 67-76.

BOCHSLER PN, SLAUSON DO (2002). Inflamation and Repair of Tissue. In: mechanisms of disease, a textbook of comparative general pathology. 3rd Ed. Mosby, USA. 140-246.

BOES KM, DURHAM AC (2012). Bone, Narrow, Blood Cells, and The Lymphoid/Lymphatic System. In: pathologic basis of veterinary disease. Ed.: Zachary J.T., 6th Ed. Elsevier, St. Lovis, Missouri, USA. 780-783.

BORECKA A, GAWOR J, ZIEBA F (2013). A survey of intestinal helminths in wild carnivores from the tatra national park, southern Poland. *Ann Parasitol*, **59(4):** 169-172.

BOWMAN DD (2014). Helminths. In: georgis' parasitology for veterinarians. Ed.: Bowman, D.D., 10th Ed. Elsevier, USA.122-240.

BOZKURT Ö, YILDIRIM A, İNCİ A, ÇİLOĞLU A, BİŞKİN Z, DÜZLÜ Ö (2012). Kayseri ili parklarında bulunan oyun alanlarının askarit türleri ile kontaminasyonunun parazitolojik ve moleküler yöntemlerle araştırılması. *Kafkas Üniv Vet Fak Derg*, **18(Suppl-A):** 175-180.

BRIDGER KE, WHITNEY H (2009). Gastrointestinal parasites in dogs from the Island of St. Pierre of the south coast of Newfoundland. *Vet Parasitol*, **162:** 167-170.

BROCHIER B, DE BLANDER H, HANOSSET R, BERKVENS D, LOSSON B, SAEGERMAN C (2007). *Echinococcus multilocularis* and *Toxocara canis* in urban red foxes *(Vulpes vulpes*) in Brussels, Belgium. *Prev Vet Med*, **80(1):** 65-73.

BRUNASKA M, DUBINSKY P, REITEROVA K (1995). *Toxocara canis*: ultrastructural aspects of larval moulting in the maturing eggs. *Int J Parasitol*, **25(6):** 683-690.

BUDAK S, SERMET İ, ÜNER A (1986). İzmir ve civarındaki sokak köpeklerinde askarid prevalansı. *Türkiye Parazitol Derg,* **9(1-2):** 57-65.

BURGU A, SARIMEHMETOĞLU O (2005). Helmint Hastalıklarında Tedavi. In*:* veteriner hekimliğinde parazit hastalıklarında tedavi. Ed.: Burgu, A., Karaer, Z., Meta Basım, İzmir. 133-156

BURKE TM, ROBERSON EL (1983). Fenbendazole treatment of pregnant bitches to reduce prenatal and lactogenic infections of *Toxocara canis* and *Ancylostoma caninum* in pups. *J Am Vet Med Assoc*, **183(9):** 987-990.

BURKE TM, ROBERSON EL (1985). Prenatal and lactationaltransmission of *Toxacara canis* and *Ancylostoma caninum*: experimental infections of the bitch before pregnancy. *Int JParasitol*, **15(1):** 71-75.

BWALYA EC, NALUBAMBA KS, HANKONGA C, NAMANGALA B (2011). Prevalence of canine gastrointestinal helminths in urban Lusaka and rural Katete districts of Zambia. *Prev Vet Med*, **100:** 252-255.

CALDERA F, BERKER MF, GENCHI C, PIRID M, BARTELL F (2013). T*oxocara* encephalitis presenting with autonomous nervous system involvement. *Infection*, **41(3):** 691-4.

CARVALHO RO, ARAUJO JC, BRAGA FR, ARAUJO JM, ALVES CDF (2010). Ovicidal activity of *Pochonia chlamydosporia* an *Paecilomyces lilacinus* on *Toxocara canis* eggs. *Vet Parasitol*, **169**: 123-127.

CAUMES E (2003). Treatment of cutaneous larva migrans and *Toxocara* infection. *Fundam Clin Pharmacol*, **17:** 213-216.

CHATTHA MA, ASLAM A, REHMAN ZU, KHAN JA, AVAIS M (2009). Prevalence of *Toxocara canis* infection in dogs and its effects on various blood parameters in lahore (Pakistan). *J Anim Plant Sci*, **19(2):** 71-73.

CHIODINI PL (2005). Tissue nematodes. *Medicine*, **33(8):** 58-65.

CHIODO PG, SPARO MD, PEZZANI BC, MINVIELLE MC, BASUALDO JA (2010). In vitro and in vivo effects of *Enterococcus faecalis* CECT7121 on *Toxocara canis. Mem Inst Oswaldo Cruz*, **105(5):** 615-620.

CHOI D, LIM JH, CHOI DC, PAIK SW, KIM SH, HUH S (2008). Toxocariasis and ingestion of raw cow liver in patients with eosinophilia. *Korean J Parasitol*, **46(3):** 139-143.

CIARMELA ML, MINVIELLE MC, LORI G, BASUALDO JA (2002). Biological interaction between soil fungi and *Toxocara canis* eggs. *Vet Parasitol*, **103:** 251-257.

CLAEREBOUT E, CASAERT S, DALEMANS AC, WILDE ND, LEVECKE B, VERCRUYSSE J, GEURDEN T (2009). *Giardia* and other intestinal parasites in different dog populations in northern Belgium. *Vet Parasitol*, **161:** 41-46.

COLES TB, LYNN RC (2014). Antiparasitic drugs. In: georgis' parasitology for veterinarians. Ed.: Bowman, D.D., 10th Ed. Elsevier, USA. 264-325.

CONG W, MENG OF, YOU HL, ZHOU N, DONG XY, DONG W, WANG XY, QIAN AD, ZHU XQ (2015). Seroprevalence and risk factors of *Toxocara* infection among children in shandog and Jilin provinces, China. *Acta Tropica*, **152:** 215-219.

CYPESS RH (1982). Visceral Larvae Migrans. In: handbook series in zoonoses, section c: parasitic zoonoses, Ed.: Steele, J.H., Vol II, CRC Press, Florida. 205-212.

ÇERÇİ H (1992). Ankara ili Elmadağ ilçesi kırsal yöre köpeklerinde görülen mide-bağırsak helmintlerinin yayılışı ve insan sağlığı yönünden önemi. *Türkiye Parazitol Derg,* **16(1):** 59-67.

DAI RS, LI ZY, LI F, LIU DX, LIU W, LIU GH, HE SW, TAN MY, LIN RQ, LIU Y, ZHU XQ (2009). Severe infection of adult dogs with helminths in human province, China poses significant public health concern. *Vet Parasitol*, **160:** 348-350.

DALIMI A, SATTARI A, MOTAMEDI GH (2006). A study on intestinal helminths of dogs, foxes and jackals in the western part of Iran. *Vet Parasitol*, **142:** 129-133.

DARYANI A, SHARIF M, AMOUEI A, GLOHAMI S (2009). Prevalence of *Toxocara canis* in stray dogs in northern Iran. *Pakistan J Biol Sci*, **12(14):** 1031-1035.

DAS S, ALIM MA, SIKDER S, GUPTA AD, MASUDUZZAMAN M (2012). Prevalence and worm load of enteric helminthiasis in stray dogs of Chittagong Metropolitan, Bangladesh. *YYU Vet Fak Derg*, **23(3):**141-145.

DEGEFU H, TEFERA A, YOHANNES M (2011). Zoonotic helminth parasites in faecal samples of household dogs in Jimma Town, Ethiopia. *J Public Health Epidemiol*, **3(4):** 138-143.

DELGADO OM, FERNANDEZ G, SILVA S, RAMIREZ O, ROMEO J, RODRIQUEZ-MORALES AJ (2008). Preliminary evidence of nitazoxanide activity on *Toxocara canis* in a mouse model. *Int J Antimicrob Ag*, **31:**175-187.

DEPLAZES P (2006). Helminthosen von Hund und Katze. In: veterinarmedizinische parasitologie. Ed.: Schnieder, T., 6th Ed. Parey, Stuttgart. 444-559.

DEPLAZES P, VAN-KNAPEN F, SCHWEIGER A, OVERGAAUW PAM (2011). Role of pet dogs and cats in the transmission of helminthic zoonoses in Europe with a focus on echinococcosis and toxocarosis. *Vet Parasitol,* **182:** 41-53.

DESPOMMIER D (2003). Toxocariasis: clinical aspects, epidemiology, medical ecology and molecular aspects. *Clin Microbiol Rew,* **16(2):** 265-272.

DEVERA R, BLANCO Y, HERNANDEZ H, SIMOES D (2008). *Toxocara* spp. and other helminths in squares and parks of ciudad bolivar, Bolivar State (Venezuela). *Enferm Infec Microbiol Clin,* **26(1):** 23-26.

DEVOY-KEEGAN J, HOLLAND CV (2010). Contamination of the hair of owned dogs with the eggs of *Toxocara* spp. *Vet Parasitol*, **173:** 161-164.

DOGANAY A, OGE S (1993). The prevalence of ascariasis in stray dogs in Ankara. *Ankara Üniv Vet Fak Derg*, **40(4):** 552-562.

DOĞAN N, DİNLEYİCİ EÇ, BOR Ö, TOZ SÖ, ÖZBEL Y (2007). Seroepidemiological survey for *Toxocara canis* infection in the Northwestern part of Turkey. *Türkiye Parazitol Derg*, **31(4):** 288-291.

DOĞAN M, AÇIKGÖZ M, SAL E, KAYA A, ARSLAN Ş (2009). Toksokariasis: bir vaka takdimi. *Çocuk Sağ Hast Derg,* **52:** 33-35.

DOĞANAY A (1983): Ankara köpeklerinde görülen helmint türleri, bunların yayılışı, halk sağlığı yönünden önemi. *Ankara Üniv Vet Fak Derg,* **30(4):** 550-561.

DRYDEN MW, PAYNE PA, RIDLEY R, SMITH V (2005). Comparison of common fecal flotation techniques for the recovery of parasite eggs and oocysts. *Vet Therap,* **6(1):** 15-28.

DUBINSKY P (1998). Epidemiology of toxocarosis in rural and urban areas. *Parasitol Int*, **47(Suppl.):** 105-131.

DUBNA S, LANGROVA I, JANKOVSKA I, VADLEJCH J, PEKAR S, NAPRAVNIK J, FECHTNER J (2007). Contamination of soil with *Toxocara* eggs in urban (Prague) and rural areas in the Czech Republic. *Vet Parasitol*, **144:** 81-86.

DUNCKER SC, PHILIPPE D, MARTIN-PASCHOUD C, MOSER M, MERCENIER A, NUTTEN S (2012). *Nigella sativa* (Black Cumin) seed extract alleviates symptoms of allergic diarrhea in mice, involving opioid receptors. *Plos One,* **7(6):** 1-11.

DUNSMORE JD, THOMPSON RCA, BATES IA (1984). Prevalence and survival of *Toxocara canis* eggs in the urban environment of Perth, Australia. *Vet Parasitol,* **16(3-4):** 303-311.

DYBING NA, FLEMING PA, ADAMS PJ (2013). Environmental conditions predict helminth prevalence in red foxes in western Australia. *Int J Parasitol Parasites Wild,* **2:**165-172.

EBAID H, DKHIL MA, ZAHRAN WS, FEKI MOE, GABRY MS (2011). Role of *Nigella sativa* in ameliorating chloramphenicol induced tissue damage in rats. *J Med Plants Res*, **5(2):** 280-288.

ECKERT J, FRIEDHOFF KT, ZAHNER H, DEPLAZES P (2008). Parasitosen verschiedener tierarten und ihrer organsysteme antiparasitika und planmäβige bekämpfung. In*:* lehrbuch der parasitologie für die tiermedizin. 2th Ed. Enke Verlag, Stuttgart. 560-599.

EL-DAKHAKHNY M, MADI NJ, LEMBERT N, AMMON HPT (2002). *Nigella sativa* oil, nigellone and derived thymoquinone inhibit synthesis of 5-lipoxygenase products in polymorphonuclear leukocytes from rats. *J Ethnopharmacol*, **81:** 161-164.

EL GAZZAR MA (2007). Thymoquinone suppresses in vitro production of IL-5 and IL-13 by mast cells in reponse to lipopolysaccharide stimulation. *Inflamm Res*, **56:** 345-351.

EL-GAZZAR M, MEZAYEN RE, NICOLLS MR, MARECKI JC, DRESKIN SC (2006). Downregulation of leukotriene inflammation in a mouse model of allergic asthma. *Biochimica Biophysica Acta*, **1760:** 1088-1095.

EL SAID SAID D (2012). Detection of parasites in commonly consumed raw vegetables. *Alexandria J Med*, **48:** 345-352.

EL-SHENAWY NS, SOLIMAN MFM, EYAD SI (2008). The effect of antioxidant properties of aqueous garlic extract and *Nigella sativa* as anti-schiostomiasis agents in mice. *Rev Inst Med Trop S Paulo*, **50(1):** 29-36.

EL-TRAS WF, HOLT HR, TAYEL AA (2011). Risk of *Toxocara canis* eggs in stray and domestic dog hair in Egypt. *Vet Parasitol*, **178(3-4):** 319-323.

EPE C (2006). Current and future options fort he prevention and treatment of canids. In: toxocara the enigmatic parasite. Ed.: Holland, C.V., Smith, H.V., CABI Publishing, Oxfordshire. 239-252.

EPE C, KAMINSKY R (2013). New advancement in anthelmintic drugs in veterinary medicine. *Trends Parasitol*, **29(3):** 129-134.

ERTÜRK E, TANZER F (1973). 1961-1972 yılları arasında Ankara ve yöresinde köpeklerde görülen hastalık olaylarına kısa bir bakış. *Ankara Üniv Vet Fak Derg*, **20(2-3):** 277-280.

FAHRION AS, STAEBLER S, DEPLAZES P (2008). Patent *Toxacara canis* infections in previously exposed and in helmint-free dogs after infection with low numbers of embryonated eggs. *Vet Parasitol*, **152:** 108-115.

FALLAH AA, PIRALI-KHEIRABADI K, SHIRVANI F, SAEI-DEHKORDI SS (2012). Prevalence of parasitic contamination in vegetables used for raw consumption in Shahrekord, Iran: influence of season and washing procedure. *Food Control*, **25:**617-620.

FAN CK, LIAO CW, CHENG YC (2013). Factors affecting disease manifestation in humans: genetics and environment. *Vet Parasitol*, **193:** 342-352.

FAN CK, LIN YH, HUNG CC, SU KE (2004). Experimental ocular toxocariasis in mice infected with long-term-maintained embryonated eggs of *Toxocara canis*. *Kaohsiung J Med Sci*, **20:** 317-322.

FAN CK, LIAO W, KAO TC, LI MH, DU WY, SU KE (2005). Seroepidemiology of *Toxocara canis* infection among aboriginal schoolchildren in the mountanious areas of north-eastern Taiwan. *Annals Trop Med Parasitol*, **99(6):** 593-600.

FANG F, LI J, HUANG T, GUILLOT J, HUANG W (2015). Zoonotic helminths parasites in the digestive tract of feral dogs and cats in Guangxi, China. *BMC Vet Res,* **11:** 211-5.

FARARH KM, ATOJI Y, SHIMIZU Y, SHIINA T, NIKAMI H, TAKEWAKI T (2004). Mechanisms of the hypoglycaemic and immunopotentiating effects of *Nigella sativa* L. oil in streptozotocin-induced diabetic hamster. *Res Vet Sci,* **77:** 123-129.

FERREIRA FS, PEREIRA-BALTASAR P, PARREIRA R, PADRE L, VILHENA M, TAVORA TAVIRA L, ATOUGUIA J, CENTENO-LIMA S (2011). Intestinal parasites in dogs and cats from the district of Evora, Portugal. *Vet Parasitol,* **179:** 242-245.

FILLAUX J, MAGNAVAL JF (2013). Laboratory diagnosis of human toxocariasis. *Vet Parasitol,* **193:**327-336.

FOK E, KASSAI T (1998). *Toxocara canis* infection in the paratenic host: a study on the chemosusceptibility of the somatic larvae in mice. *Vet Parasitol,* **74:** 243-259.

FONTANARROSA MF, VEZZANI D, BASABE J, EIRAS DF (2006). An epidemiological study of gastrointestinal parasites of dogs from southern Greater Buenos Aires (Argentina): age, gender, breed, mixed infection, and seasonal and spatial patterns. *Vet Parasitol,* **136:** 283-295.

FOOR WE (1967). Ultrastructural aspects of oocyte development and shell formation in *Ascaris lumbricoides*. *J Parasitol,* **53(6):** 1245-1261.

FRAZIER M, ANDERSON ML, SOPHOCLEOUS S (2009). Treatment of ocular toxocariasis with albendezole: a case report. *Optometry,* **80:** 175-180.

FU CJ, CHUANG TW, LIN HS, WU CH, LIU YC, LANGINLUR MK, LU MY, HSIAO WW, FAN CK (2014). Seroepidemiology of *Toxocara canis* infection among primary schoolchildren in the capital area of the Republic of the Marshall Islands. *BMC Infect Dis,* **14:** 261.

GALI-MUHTASIB H, EL-NAJJAR N, SCHNEIDER-STOCK R (2006). The Medicinal Potential of Black Seed *(Nigella sativa)* and Its Components. In: leed molecules from natural products. Eds.: Khan M.T.H., Ather A., Elsevier. 133-153.

GALLIARD H (1974). Larva migrans. In: parasitic zoonoses clinical and experimental studies. Ed.: Soulsby, E.J.L., Academic Press, Inc. New York. 295-304.

GATES MC, NOLAN T (2009). Endoparasite prevalence and reccurence across different age groups of dogs and cats. *Vet Parasitol,* **166:** 153-158.

GAVIGNET B, PIARROUX R, AUBIN F, MILLON L, HUMBERR P (2008). Cutaneous manifestations of human toxocariasis. *J Am Acad Dermatol,* **59:** 1031-1042.

GAVOR J, BORECKA A, ZARNOWSKA H, MARCZYNSKA M, DOBOSZ S (2008). Environmental and personal risk factors for toxocariasis in children with diagnosed disease in urban and rural areas of central Poland. *Vet Parasitol,* **155:** 217-222.

GHAFOOR SYA, SMITH HV, LEE WR, QUINN R, GIRDWOOD RWA (1984). Experimental ocular toxocariasis: a mouse model. *Brit J Ophtalmol*, **68:** 89-96.

GHOSHEH OA, HOUDI AA, CROOKS PA (1999). High performance liquid chromatographic analysis pharmacologically active quinones and related compounds in the oil of the black seed (*Nigella sativa L.*). *J Pharmaceut Biomed*, **19:** 757-762.

GICIK Y, KARA M, SARI B, KILIÇ K, ARSLAN MÖ (2009). Intestinal parasites of red foxes (*Vulpes vulpes*) and their zoonotic importance for humans in Kars province. *Kafkas Üniv Vet Fak Derg,* **15(1):** 135-140.

GILLESPIE SH (1988). The epidemiology of *Toxocara canis*. *Parasitology Today*, **4(6):**180-182.

GINGRICH EN, SCORZA AV, CLIFFORD EL, OELA-POPELKA FJ, LAPPIN MR (2010). Intestinal parasites of dogs on the Galapagos Islands. *Vet Parasitol*, **169:** 404-407.

GLICKMAN LT, SUMMERS BA (1983). Experimental *Toxocara canis* infection in cynomolgus macaques (*Macaca fascicularis*). *Am J Vet Res*, **44 (12):** 2347-2354.

GORGULU A, ALBAYRAK BS, GORGULU E, TURAL O (2006). Postoperative cerebral abscess formation caused by *Toxocara canis* in meningioma cavity. *J Neuro-Oncol*, **77:** 325-326.

GÜÇLÜ F, AYDENİZÖZ M (1995). Konya'da köpeklerde dışkı bakılarına göre parazitlerin yayılışı. *Türkiye Parazitol Derg,* **19(4):** 550-556.

GÜNGÖR Ç, ÇİFTÇİ E, ARAL AKARSU G (1999). Nedeni belirlenemeyen karın ağrısı şikayeti olan çocuklarda *Toxocara* antikoru prevalansı. *Türkiye Parazitol Derg,* **23(1):** 24-27.

GÜRALP N (1957). Köpek ve kedi askaritlerinin tedavisinde piperazine adipate'la yaptiğimiz deneyler ve aldığımız sonuçlar. *Ankara Üniv Vet Fak Derg,* **4(1-2):** 42-51.

GÜRALP N, DİNÇER Ş, KEMER R, CANTORAY R, TAŞAN E (1977). Elazığ yöresi köpeklerinde görülen gastro-intestinal helmint türleriyle bunların yayılış oranı ve halk sağlığı yönünden önemleri. *Ankara Üniv Vet Fak Derg,* **24(2):** 241-249.

GÜREL FS, ERTUĞ S, OKYAY P (2005). Prevalence of *Toxocara* spp. eggs in public parks of the city of Aydın, Turkey. *Türkiye Parazitol Derg,* **29(3):** 177-179.

GÜRLER AT, BÖLÜKBAŞ CS, PEKMEZCİ GZ, UMUR Ş, AÇICI M (2015). Nematode and cestode eggs scattered with cats-dogs feces and significance of public health in Samsun, Turkey. *Ankara Üniv Vet Fak Derg*, **62:** 23-26.

GYANG PV, AKINWALE OP, LEE YL, CHUANG TW, OROK AB, AJIBAYE O, LIAO CW, CHEN PC, CHOU MC, HUANG YC, BARGHOUTH U, FAN CK (2015). Seroprevalence, disease awareness, and risk factors for *Toxocara canis* infection

among primary schoolchildren in Makoko, an urban slum community in Nigeria. *Acta Trop*, **146:** 135-140.

HABLUETZEL A, TRALDI G, RUGGIERI S, ATTILI AR, SCUPPA P, MARCHETTI R, MANGHINI G, ESPOSITO F (2003). An estimation of *Toxocara canis* prevalence in dogs, environmental egg contamination and risk of human infection in the Marche region of Italy. *Vet Parasitol*, **113:** 243-252.

HADI VH, KHEIROURI S, ALIZADEH M, KHABBAZI A, HOSSEINI H (2016). Effects of *Nigella sativa* oil extract on inflammatory cytokine response and oxidative stress status in patients with rheumatoid arthritis: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Avicenna J Phytomed*, **6(1):** 34-43.

HAJHASHEMI V, GHANNADI A, JAFARABADI H (2004). Black cumin seed essential oil, as a potent analgesic and antiinflammatory drug. *Phytother Res*, **18:** 195-199.

HAKIM SL, MAK JW, LAM PLW (1993). ELISA seropositivity for *Toxocara canis* antibodies in Malaysia, 1989-1991. *Med J Malaysia*, **48(3):** 303-307.

HAQ A, ABDULLATIF M, LOBO PI, KHABAR KSA, SHETH KV, AL-SEDAIRY ST (1995). *Nigella sativa:* effect on human lymphocytes and polymorphonuclear leukocyte phagocytic activity. *Int Immunopharmacol*, **30:** 147-155.

HAQ A, LOBO PI, AL-TUFAIL M, RAMA NR, AL-SEDAIRY ST (1999). Immunomodulatory effect of *Nigella sativa* proteins fractionated by ion Exchange chromatography. *Int J Immunopharmacol*, **21:** 283-295.

HARALAMBIDOU S, VLACHAKI E, IOANNIDOU E, MILIONI V, HARALAMBIDIS S, KLONIZAKIS I (2005). Pulmonary and myocardial manifestations due to *Toxocara canis* infection. *Eur J Intern Med*, **16:**601-602.

HAVASIOVA K, DUBINSKY P, STEFANCIKOVA A (1993). A seroepidemiological study of human *Toxocara* infection in the Slovak Republic. *J Helminthol*, **67(4):** 291-296.

HAVASIOVA-REITEROVA K, TOMASOVICOVA O, DUBINSKY P (1995). Effect of various doses of infective *Toxocara canis* and *Toxocara cati* eggs on the human response and distribution of larva in mice. *Parasitol Res* ,**81:** 13-17.

HEUKELBACH J, FRANK R, ARIZA L, DE SOUSA LOPES I, DE ASSIS E SILVA A, BORGES AC, LIMONGI JE, DE ALENCAR CHM, KLIMPEL S (2012). High prevalence of intestinal infections and ectoparasites in dogs, Minas Gerais State (southeast Brazil). *Parasitol Res*, **111:** 1913-1921.

HOFFMEISTER B, GLAESER S, FLICK H, PORNSCHLEGEL S, SUTTORP N, BERGMANN F (2007). Cerebral toxocariasis after consumption of raw duck liver. *Am J Trop Med Hyg*, **76(3):** 600-602.

HOMBU A, YOSHIDA A, KIKUCHI T, NAGAYASU E, KUROKI M, MARUYAMA H (2017). Treatment of larva migrans syndrome with longterm administration of albendazole. *Immunol Infect*, 1-6.

HORIUCHI A, SATOU T, AKAO N, KOIKE K, FUJITA K, TAMOTSU N (2005). The effect of free and polyethylene glycol-liposome-entrapped albendazole on larval mobility and number in *Toxocara canis* infected mice. *Vet Parasitol,* **129:** 83-87.

HORN VK, SCHNIEDER T, STOYE M (1990). Kontamination öffentlicher kinderspielpl(a)tze Hannovers mit helmintheneiem. *Dtsch Tier(a)rztl Wschr,* **97:** 122-125.

HOSSEINI-SAFA A, MOUSAVI SM, BAHADORAN M, BADORANI B, GHATREH SAMANI M, MOSTAFAEI S, YOUSOFI DARANI H (2015). Seroepidemiology of toxocariasis in children (5-15 yr old) referred to the pediatric clinic of Imam Hossein Hospital, Isfahan, Iran. *Iran J Prasitol,* **10(4):** 632-637.

HRCKOVA G, VELEBNY S, OBWALLER A, AUER H, KOGAN G (2007). Evaluation of follow-up of therapy with fenbendazole incorporated into stabilized liposomes and immunomodulator glucan in mice infected with *Toxocara canis* larvae. *Acta Trop,* **104:** 122-132.

IDDAWELA DR, KUMARASIRI PV, WIJESUNDERA MS (2003). A seroepidemiological study of toxocariasis and risk factors for infection in children in Sri Lanka. *Southeast Asia J Trop Med Public Health*, **34(1):** 7-15.

ISLAM SKN, BEGUM P, AHSAN T, HUQUE S, AHSAN M (2004). Immunosuppressive and cytotoxic properties of *Nigella sativa*. *Phytother Res***, 18:** 395-398.

İNAN M, SAKRU N, VATANSEVER U, BİLGİ S (2006). Visceral larva migrans presenting as acute abdomen in a child. *J Pediatr Surg,* **41:** 7-9.

JACOBY RO, FOX JG (1984). Biology and Diseases of Mice. In: laboratory animal medicine, Ed: Fox J.G., Cohen B.J., Loew F.M., Academic Press, INC, London. 31-88.

JAROSZ W, MIZGAJSKA-WIKTOR H, KIRWAN P, KONARSKI J, RYCHLICKI W, WAWRZYNIAK G (2010). Developmental age, physical fitness and *Toxocara* seroprevalence amongst lower-secondary students living in rural areas contaminated with *Toxocara* eggs. *Parasitol,* **137:** 53-63.

JIN Z, AKAO N, OHTA N (2008). Prolactin evokes lactation transmission of larvae in mice infected with*Toxacara canis. Parasitol Int,* **57:** 495-498.

JOFFE D, NIEKERK DV, GAGNE F, GILLEARD J, KUTZ S, LOBINGIER R (2011). The prevalence of intestinal parasites in dogs and cats in Calgary, Alberta. *Can Vet J***,52(12):** 1323-1328.

KAPLAN M, KALKAN A, HOSOGLU S, KUK S, OZDEN M, DEMIRDAG K, OZDARENDELI A (2004). The frequency of *Toxocara* infection in mental retarded children. *Mem Inst Oswaldo Cruz,* **99(2):** 121-125.

KAPLAN M, KALKAN A, KUK S, DEMIRDAG K, OZDEN M, KILIC SS (2008). *Toxocara* seroprevalence in schizophrenic patients in Turkey. *Yonsei Med J,* **49(2):** 224-229.

KASSAI T (1999). Veterinary Helminthology. Butterworth-Heinemann, Oxford. 101-108.

KAYA S (2007). Anthelmintikler. Homeopati ve Tıbbi Bitkiler. In: veteriner farmakoloji. Ed.: Kaya S., Cilt 2, Baskı 4, Bölüm 13,14. Medisan Yayınevi, Ankara. 489-545.

KAYES SG (2006). Inflammatory and Immunological Responses to *Toxocara canis*. In: toxocara the enigmatic earasite. Ed.: Holland, C.V., Smith, H.V., CABI Publishing, Oxfordshire.158-173.

KAYES SG, OAKS JA (1978). Development of the granulomatous response in murine toxocariasis. *Am J Pathol,* **93(2):** 277-294.

KEYHANMANESH R, PEJMAN L, OMRANI H, MIRZAMOHAMMADI Z, SHAHBAZFAR A (2014). The effect of single dose of thymoquinone, the main constituents of *Nigella sativa,* in guinea pig model of asthma. *Biolmpacts,* **4(2):** 75-81.

KHADEMVATAN S, ABDIZADEHB R, TAVALLA M (2014). Molecular characterization of *Toxocara* spp. from soil of public areas in Ahvaz southwestern Iran. *Acta Trop,* **135:** 50-54.

KHAN A, KHAN MS, AVAIS M, IJAZ M, ALI MM, ABBAS T (2013). Prevalence, hematology, and treatment of balantidiasis among donkeys in and around Lahore, Pakistan. *Vet Parasitol,* **196:** 203-205.

KHAZAN H, KHAZAEI M, SEYYED TABAEE SJ, MEHRABI A (2012). Prevalence of *Toxocara* spp. eggs in public parks in Tehran City, Iran. *Iranian J Parasitol,* **7(3):** 38-42.

KIM YH, HUH S (2005). Prevalence of *Toxocara canis, Toxascaris leonina* and *Dirofilaria immitis* in dogs in Chuncheon, Korea (2004). *Korean J Parasitol,* **43(2):** 65-67.

KNAUS M, ABU-MADI MA, IBARRA-VELARDE F, KOK DJ, KUSI I, POSTOLI R, CHESTER ST, ROSENTEL J, ALVA R, IRWIN J, VISSER M, WINTER R, REHBEIN S (2014). Efficacy of a novel topical fipronil, (S)-methoprene, eprinomectin and praziquantel combination against naturally acquired intestinal nematode and cestode infections in cats. *Vet Parasitol,* **202:**18-25.

KORKMAZ M, YILMAZ M, ÜNER A, ALTINTAŞ N (2000). İzmir sokak köpeklerinde *Toxocara canis* görülme sıklığı. *Türkiye Parazitol Derg,* **24(2):** 211-213.

KÖROĞLU E, ÜTÜK AE (2007). Helment Enfeksiyonlarında İmmunite (Genel). In: tıbbi ve veteriner immunoparazitoloji. Ed.: Özcel M.A., İnci A., Turgay N., Köroğlu E., Türkiye Parazitoloji Derneği Yayınları, İzmir. 527-537.

KONUK T (1975). Akyuvar Formülü. In: pratik fizyoloji I, ders kitabı: 215, Ankara Üniversitesi Yayınları: 314, Ankara. 90-103.

KOUTZ FR, GROVES HF, SCOTHORN HF (1966). The prenatal migration of *Toxocara canis* larvae and their relationship to infection in pregnant bitches and in pups. *Am J Vet Res,* **27:** 789-795.

KOZAN E, GONENC B, SARIMEHMETOGLU O, AYCICEK H (2005). Prevalence of helminth eggs on raw vegetables used for salad. *Food Control*, **16:** 239-242.

KOZAN E, KIRCALI SEVİMLİ F, BİRDANE FM (2007). Afyonkarahisar ve Eskişehir illerindeki sokak köpeklerinde görülen gastrointestinal cestod ve nematod enfeksiyonları. *Türkiye Parazitol Derg*, **31(3):**208-211.

KOZAN E, KIRCALI-SEVİMLİ F, BİRDANE FM, ADANIR R (2008). Efficacy of eprinomectin against *Toxocara canis* in dogs. *Parasitol Res*, **102:** 397-400.

KRAMER F, HAMMERSTEIN R, STOYE M, EPE C (2006). Investigations into the prevention of prenatal and lactogenic Toxocara canis infections in puppies by application of moxidectin to the pregnant dog. *J Vet Med*, **53:** 218-223.

KUMAN HA, ALTINTAŞ N (1984). Ege bölgesinde serolojik olarak saptanan toxocariasis olguları. *Türkiye Parazitol Derg,* **1-2:** 113-120.

KUSTIMUR S, DOGRUMAN ALF, OGUZULGEN K, BAKIR H, MARAL I, TURKTAS H, TUZUN H (2007). *Toxocara* seroprevalence in adults with bronchial asthma. *Trans R Soc Trop Med Hyg*, **101:** 270-274.

LAHMAR S, BOUFANA B, BEN BOUBAKER S, LANDOLSI F (2014). Intestinal helminths of golden jackals and red foxes from Tunisia. *Vet Parasitol*, **204:** 297-303.

LEFEBVRE AS, WALTNER-TOEWS D, PEREGRINE AS, REID-SMITH R, HODGE L, ARROYO LG, WEESE JS (2006). Prevalence of zoonotic agents in dogs visiting hospitalized people in Ontario: implications for infection control. *J Hosp Infect*, **62:** 458-466.

LEONARDI D, ECHENIQUE C, LAMAS C, SALOMON CJ (2009). High efficacy of albendazole -PEG 6000 in the treatment of *Toxocara canis* larva migrans infection. *J Antimicrob Chemoth*, **64:**375-378.

LESCANO SAZ, SANTOS SV, ASSIS JML, CHIEFFI PP (2015). Efficacy of nitazoxanide against *Toxocara canis:* larval recovery and humoral immune response in experimentally infected mice. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo*, **57(4):** 337-341.

LEVESQUE B, MESSIER V, BONNIER-VIGER YV, COUILLARD M, COTE S, WARD BJ, LIBMAN MD, GINGRAS S, DICK D, DEWAILLY E (2007). Seroprevalence of zoonoses in a cree community (Canada). *Diagn Micr Infec Dis*, **59(3):** 283-286.

LEVINE ND (1968). Nematode Parasites of Domestic Animals and of Man. Burgess Publishing Company, Minneapolis. p 344-355.

LIAO CW, SUKATI H, D'LAMINI P, CHOU CM, LIU YH, HUANG YC, CHUNG MH, MTSETFWA JS, JONATO J, CHIU WT, CHANG PW, DU WY, CHAN HC, CHU TB, CHENG CY, FAN CK (2010). Seroprevalence of *Toxocara canis* infection among children in Swaziland, southern Africa. *Ann Trop Med Parasitol*, **104(1):** 73-80.

LITTLE SE, JOHNSON EM, LEWIS D, JACKLITSCH RP, PAYTON ME, BLAGBURN BL, BOWMAN DD, MOOROFF S, TAMS T, RICH L, AUCOIN D (2009). Prevalence of intestinal parasites in pet dogs in the United States. *Vet Parasitol,* **166:** 144-152.

LIU W, LIU J, YIN D, ZHAO X (2015). Influence of ecological factors on the production of active substances in the anti-cancer plant *Sinopodophyllum hexandrum* (Royle) T.S. Ying. *Plos One,* 1-22.

LLOYD S, KRISTENSEN S, SOULSBY EJL (1981). The effect corticosteroid therapy on infection with *Toxocara canis* in dogs. *Z Parasitenkdz,* **66(1):**57-61.

LOH AG, ISRAF DA (1998). Tests on the centrifugal flotation technique and its use in estimating the prevalence of *Toxocara* in soil samples from urban and suburban areas of Malaysia. *J Helminthol,* **72:** 39-42.

LUNA LE (1968). Manual of Histological Staining Methods of the Armed Forces Institue of Pathology. McGraw-Hill Book Company. 5-11.

MA G, TAN Y, HU L, LUO Y, SHU H, SHOU R (2015). Short communication: experimental toxocarosis in Chinese Kun Ming mice: dose-dependent larval distribution and modulation of immune response. *Res Vet Sci,* **103:**16-19.

MACPHERSON CNL (2013). The epidemiology and public health importance of toxocariasis: a zoonosis of global importance. *Int J Parasitol,* **43:** 999-1008.

MADY RF, EL-HADIDY W, ELACHY S (2016). Effect of *Nigella sativa* oil on experimental toxoplasmosis. *Parasitol Res,* **115:** 379-390.

MAGNAVAL JF (1995). Comparative efficacy of diethylcarbamazine and mebendazole fort he treatment of human toxocariasis. *Parasitol,* **110:** 529-533.

MAGNAVAL JF (1998). Letters to the editor: apparent weak efficacy of ivermectin for treatment of human toxocariasis. *Antimicrobial Agents and Chemothrapy,* **42(10):** 2770.

MAGNAVAL JF, GLICKMAN LT (2006). Management and Treatment Options for Human Toxocariasis. In: toxocara enigmatic parasite. Ed.: Hollan, C.V., Smith, H.V., CABI Publishing, Oxfordshire. 113-126.

MAGNAVAL JF, GLICKMAN L, DORCHIES P, MORASSIN B (2001). Highlights of human toxocariasis. *Korean J Parasitol,* **39(1):** 1-11.

MAHGOUB AA (2003). Thymoquinone protects against experimental colitis in rats. *Toxicology Letters,* **143:** 133-143.

MAHMOOD MS, GILANI AH, KHWAJA A, RASHID A, ASHFAQ MK (2003). The in vitro effect of aqueous extract of *Nigella sativa* seeds on nitric oxide production. *Phytother Res,* **17:** 921-924.

MAHMOUD MR, AL-ABNAR HS, SALEH S (2002). The effect of *Nigella sativa* oil against the liver demage induced by S*chistosoma mansoni* infection in mice. *J Ethnopharmacol*, **79:** 1-11.

MAHMOUDVAND H, SEPAHVAND A, JAHANBAKHSH S, EZATPOUR B, MOUSAVI SAA (2014). Evaluation of an antifungal activities of the essential oil and various extracts of *Nigella sativa* and main component, thymoquinone against pathogenic dermatophyte strains. *J Mycol Med*, **24:** 155-161.

MAIKAI BV, ELISHA IA, BABA-ONOJA EBT (2012). Contamination of vegetables sold in markets with helminth eggs in Zaria metropolis, Kaduna State, Nigeria. *Food Control*, **28:** 345-348.

MAIZELS RM (2013). *Toxocara canis*: molecular basis of immune recognition and evasion. *Vet Parasitol*, **193:** 365-374.

MAJDALAWIEH AF, FAYYAD MW (2015). Immunomodulatory and anti-inflammatory action of *Nigella sativa* and thymoquinone: a comprehensive review. *Int Immunapharmacol*, **28**: 295-304.

MAJDALAWIEH AF, HMAIDAN R, CARR RI (2010). *Nigella sativa* modulates splenocyte proliferation, Th1/Th2 cytokine profile, macrophage function and NK anti-tumor activity. *J Ethnopharmacol*, **131:** 268-275.

MALLA N, AGGARWAL AK, MAHAJAN RC (2002). A serological study of human toxocariasis in north India. *Natl Med J India*, **15(3):** 145-147.

MANDARINO-PEREIRA A, DE SOUZA FS, LOPERS CWG, PEREIRA MJS (2010). Prevalence of parasites in soil and dog feces according to diagnostic tests. *Vet Parasitol*, **170:** 176-181.

MANINI MP, MARCHIORO AA, COLLI CM, NISHI L, FALAVIGNA-GUILHERME AL (2012). Association between contamination of public squares and seropositivity for *Toxocara* spp. in children. *Vet Parasitol*, **188:** 48-52.

MANSOUR M, TORNHAMRE S (2008). Inhibition of 5-lipoxygenase and leukotriene C4 synthase in human blood cells by thymoquinone. *J EnzymInhib Med Ch*, **19(5):** 431-436.

MARTINEZ-BARBABOSA I, QUIROZ MG, GONZALEZ LAR, CARDENAS EMG, EDUBIEL AAS, JUAREZ JLV, GAONA E (2008). Prevalence of anti-*T. canis* antibodies in stray dogs in Mexico City. *Vet Parasitol*, **153:** 270-276.

MATSUO J, NAKASHIO S (2005). Prevalence of fecal contamination in sandpits in public parks in Sapporo City, Japan. *Vet Parasitol*, **128:** 115-119.

MENDONCA LR, FIGUEIREDO CA, ESQUIVEL R, FIACCONE RL, PONTES-DE-CARVALHO L, COOPER P, BARRETO ML, ALCANTARA-NEVES NM (2013). Seroprevalence and risk factors for *Toxocara* infection in children from an urban large setting in northeast Brazil. *Acta Trop*, **128:** 90-95.

MENDONCA LR, VEIGA RV, DATTOLI VCC, FIGUEIREDO A, FIACCONE R, SANTOS J, CRUZ AA, RODRIGUES LC, COOPER PJ, PONTES-DE-CARVALHO L, BARRETO ML, ALCANTARA-NEVES NM (2012). *Toxocara* seropositivity, atopy and wheezing in children living in poor neighbourhoods in urban Latin American. *Plos Negl Trop Dis,* **6(11):** e1886.

MERDİVENCİ A (1962). İstanbul'da larva migrans rezervuarları üzerine araştırmalar. *Türk Vet Hek Dern Derg*, **190-191:** 382-398.

MINNAAR WN, KRECEK RC, FOURIE LJ (2002). Helminths in dogs from a peri-urban resource-limited community in free state province, south Africa. *Vet Parasitol*, **107:** 343-349.

MİMİOĞLU M, GÜRALP N, SAYIN F (1959). Ankara köpeklerinde görülen parazit türleri ve bunların yayılış nisbeti. *Ankara Üniv Vet Fak Derg,* **6(1-2):** 53-68.

MİMİOĞLU M, GÜRALP N, TOLGAY N, SAYIN F (1965). Ankara civarında tilki lerde (*Vulpes vulpes*) bulduğumuz helmintler. *Ankara Üniv Vet Fak Derg,* **12(3):** 164-190.

MİNBAY A (1998). Sitokinler ve interferonlar. In: immunoloji. Medisan Yayınevi, Ankara. 179-192.

MOHANY M, EL-FEKI M, REFAAT I, GARRAUD O, BADR G (2012). Thymoquinone ameliorantes the immunological and histological changes induced by exposure to imidacloprid insecticed. *J Toxicol Sci*, **37(1)**: 1-11.

MORA P, VECCHI M, BARBERA L, TOSCANI M, ORSONI JG (2006). Use of systemic cyclosporin A in a case of severe *Toxocara* uveitis. *J Infect,* **52:** 159-161.

MOREIRA GMSG, TELMO PL, MENDONÇA M, MOREIRA AN, MCBRIDE AJA, SCAINI CJ, CONCEIÇAO FR (2014). Human toxocariasis: current advances in diagnostics, treatment and interventions. *Trends Parasitol,* **30(9):** 456-464.

MORIMATSU Y, AKAO N, AKIYOSHI H, KAWAZU T, OKABE Y, AIZAWA H (2006). Case reports: a familial case of visceral larva migrans after ingestion of raw chicken livers: appearance of specific antibody in bronchoalveolar lavage fluid of the patients. *Am J Trop Med Hyg,* **75(2):** 303-306.

MORRONDO P, DIEZ-MORRONDO C,PEDREIRA J,DIEZ-BANOS N,SANCHEZ-ANDRADE R,PAZ-SILVA A,DIEZ-BANOS P(2006). Toxocara canis larvae viability after disinfectant exposition. *Parasitol Res,* **99:**558-561.

MUSA D, DILSIZ N, GUMUSHAN H, ULAKOGLU G, BITIREN M (2004). Antitumor activity of an ethanol extract of *Nigella sativa* seeds. *Biologia(Bratisl)*, **59(6):** 735-740.

MUSA D, SENOCAK G, BORAZAN G, ALTAS M, OZGONUL A, SOGUT O, GULDUR ME (2011). Effects of *Nigella sativa* and albendazole alone and in combination in *Toxocara canis* infected mice. *J Pak Med Asso*c, **61(9):** 866-870.

NAGAKURA K, TACHIBANA H, KANEDA Y, KATO Y (1989). Toxocariasis possibly caused by ingesting raw chicken. *J Infect Dis*, **160:** 735-736.

NASIR A, AVAIS M, KHAN MS, KHAN JA, HAMEED S, REICHEL MP (2013). Treating *Cryptosporidium parvum* infection in calves. *J Parasitol*, **99(4):** 715-717.

NEGRI EC, SANTAREM VA, RUBINSKY-ELEFANT G, GIUFFRIDE R (2013). Anti-*Toxocara* spp. antibodies in an adult healthy population: serosurvey and risk factors in southeast Brazil. *Asian Pac J Trop Biomed*, **3(3):** 211-216.

NEVES D, LOBO L, SIMOES PB, CARDOSOL L (2014). Frequency of intestinal parasites in pet dogs from an urban area (greater oporto, northern Portugal). *Vet Parasitol,* **200:** 295-298.

NIKAKHLAGH S, RAHIM F, ARYANI FHN, SYAHPOUSH A, BROUGERDNYA MG, SAKI N (2011). Herbal treatment of allergic rhinitis: the use of *Nigella sativa*. *Am J Otolaryngol,* **32:** 402-407.

NICHOLS RL (1956). The ethiology of visceral larva migrans: I. diagnostic morphology of infective second-stage *Toxocara* Larvae. *J Parasitol*, **42(4):** 349-362.

NILI-AHMADABADI A, TAVAKOLI F, HASANZADEH GR, RAHIMI HR, SABZEVARI O (2011). Protective effect of pretreatment with thymoquinone against Aflatoxin B_1 induced liver toxicity in mice. *DARU,* **19(4):** 282-287.

NOEL W, RAES G, GHASSABEH GH, BAETSELIER PD, BESCHIN A (2004). Alternatively activated macrophages during parasite infections. *Trends Parasitol,* **20(3):** 126-133.

NOH Y, HONG ST, YUN JY, PARK HK, OH JH, KIM YE, JEON BS (2012). Meningitis by *Toxocara canis* after ingestion of raw ostrich liver. *J Korean Med Sci,* **27:** 1105-1108.

OGE S, OGE H (2000). Prevalence of *Toxocara* spp. eggs in the soil of public parks in Ankara, Turkey. *Dtsc Tier(a)rztl Wschr*, **107:** 72-75.

OĞUZTÜRK H, SAYGI G (2002). *Toxocara canis* larvaları ile oluşan enfeksiyonun ilköğretim okulu öğrencilerinde araştırılması. *Türkiye Parazitol Derg,* **26(4):** 409-414.

OLIVERIA-SEQUEIRA TCG, AMARANTE AFT, FERRARI TB, NUNES LC (2002). Prevalence of intestinal parasites in dog from Sao Paulo State, Brazil. *Vet Parasitol*, **103:** 19-27.

OLLERO MD, FENOY S, CUELLAR C, GUILLEN JL, AGUILA C (2008). Experimental toxocariosis in BALB/c mice: effect of the inoculation dose on brain and eye involvement. *Acta Trop,* **105:** 124-130.

ORHUN R, AYAZ E (2006). Van yöresi köpeklerinde bulunan endoparazitler ve halk sağlığı yönünden önemi. *Türkiye Parazitol Derg*, **30(2):** 103-107.

OSHIMA T (1961). Influence of pregnancy and lactation on migration of the larvae of *Toxocara canis* in mice. *J Parasitol,* **47(4):** 657-660.

OTHMAN AA (2012). Therapeutic battle against larval toxocariasis: are we still far behind? *Acta Trop,* **124:**171-178.

OVERGAAUW PAM (1997). Aspect of *Toxocara* epidemiology toxocarosis in dogs and cats. *Cr Rev Microbiol,* **23(3):** 233-251.

OVERGAAUW PAM, VAN-KNAPEN F (2008). Toxocarosis, an important zoonozis. *EJCAP,* **18(3):**259-266.

OVERGAAUW PAM, VAN-KNAPEN F (2013). Veterinary and public health aspects of *Toxocara spp. Vet Parasitol,* **193:** 398-403.

OVERGAAUW PAM, ZUTPHEN LV, HOEK D, YAYA FO, ROELFSEMA J, PINELLI E, VAN-KNAPEN F, KORTBEEL LM (2009). Zoonotic parasites in fecal samples and fur from dogs and cats in the Netherlands. *Vet Parasitol,* **163:** 115-122.

ÖGE S (1993). *Toxocara canis* yumurtalarına ve visceral larva migrans'a radyasyonun etkileri. Ankara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Doktora Tezi. Ankara.

ÖGE H, ÖGE S, ÖZBAKIS G, GÜRCAN S (2014). Comparison of *Toxocara* eggs in hair and faecal samples from owned dogs and cats collected in Ankara, Turkey. *Vet Parasitol,* **206:** 227-231.

ÖGE S, ÖGE H, GÖNENÇ B, ÖZBAKIŞ G, YILDIZ C (2013). Presence of *Toxocara* eggs on the hair of dogs and cats. *Ankara Üniv Vet Fak Derg,* **60:** 171-176.

ÖNCEL T (2004). İstanbul'da evlerde beslenen köpeklerde *Toxocariosis canis*. *Kafkas Üniv Vet Fak Derg,* **10(2):** 151-153.

ÖZTÜRK H (2017). Fizyolojik Parametreler ve Klinik Yönden Değerlendirilmesi. In: koyun ve keçi hekimliği. Ed: Yarsan E., Güneş Tıp Kitapevleri, Ankara. 45-73.

PALMER CS, THOMPSON A, TRAUB RJ, REES R, ROBERTSIN ID (2008). National study of the gastrointestinal parasites of dogs and cats in Australia. *Vet Parasitol,* **151:** 181-190.

PAMUKÇU AM, ERTÜRK E (1961). 1933-1960 yılları arasında Ankara ve yöresinde köpeklerde görülen hastalıklara toplu bir bakış. *Ankara Üniv Vet Fak Derg,* **8(4):** 323-346.

PAPAZAHARIADOU M, FOUNTA A, PAPADOPOULOS E, CHLIOUNAKIS S, ANTONIADOU-SOTIRIADOU K, THEODORIDES Y (2007). Gastrointestinal parasites of shepherd and hunting dogs in the serres Prefecture, northern Greece. *Vet Parasitol,* **148:** 170-173.

PAQUET-DURAND I, HERNANDEZ J, DOLZ G, ZUNIGA JJR, SCHNIEDER T, EPE C (2007). Prevalence of *Toxocara* spp. *Toxascaris leonina* and *Ancylostomidae* in

public parks and beaches in different climate zones of Costa Rica. *Acta Trop,* **104:** 30-37.

PAUL AJ, TODD KS, DIPIETRO AJ (1988). Environmental contamination by eggs of *Toxocara* species. *Vet Parasitol,* **26:** 339-342.

PAWLOWSKI Z (2001). Toxocariasis in human: clinical expression and treatment dilemma. *J Helminthol,* **75:** 299-305.

PAYNE-JOHNSON M, MAITLAND TP, SHERINGTON J, SHANKS DJ, CLEMENTS PJM, MURPHY MG, MCLOUGHLIN A, JERNIGAN AD, ROWAN TG (2000). Efficacy of selamectin administered topically to pregnant and lactating female dogs in the treatment and prevention of adult roundworm (*Toxocara canis*) infections and flea (*Ctenocephalides felis felis*) infestations in the dams and their pups. *Vet Parasitol,* **91:** 347-358.

PAYNE PA, RIDLEY RK (1999). Strategic use of ivermectin during pregnancy to control Toxocara canis in greyhound puppies. *Vet Parasiol,* **85:** 305-312.

PIARROUX R, GAVIGNET B, HIERSO S, HUMBERT P (2006). Toxocariasis and The Skin. In: toxocara the enigmatic parasite. Ed.: Holland, C.V., Smith, H.V., CABI Publishing, Oxfordshire. 145- 157.

PINELLI E, HERREMANS T, HARMS MG, HOEK D, KORTBEEK LM (2011). *Toxocara* and *Ascaris* seropositivity among patients suspected of visceral and ocular larva migrans in the Netherlands trends from 1998 to 2009. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis,* **30(7):** 873-879.

PINELLI E, BRANDES S, DORMANS J, FONVILLE M, HAMILTON CM, GIESSEN JVD (2007). *Toxocara canis*: effect of inoculum size on pulmonary pathology and cytokine expression in BALB/c mice. *Exp Parasitol*, **115:** 76-82.

PİŞKİN FC (1996). Farelerde deneysel *Toxocara canis* larva migransına karsı levamizol hidroklorid ivermektin ve albendazolün etkileri. *Ankara Üniv Vet Fak Derg,* **43:** 433-442.

PULLOLA T, VIERIMAA J, SAARI S, VIRTALA AM, NIKANDER S, SUKURA A (2006). Canine intestinal helminths in Finland: prevalence, risk factors and endoparasite control practices. *Vet Parasitol,* **140:** 321-326.

QUESADA RLF, CASTANO OJC, BILBAO M (2009). Efecto antiparasitario de los extractos etanolicos y etereos de *Ficus obtusifolia* Kunth (*Moraceae*), frente a parasitos de clase nematodos (*Toxocara catis* y *Toxocara canis*). *Infectio,* **13(4):** 259-267.

RADWAN NA, KHALIL AI, EL MAHI RA (2009). Morphology and occurrence of species of *Toxocara* in wild mammal populations from Egypt. *Comp Parasitol,* **76(2):** 273-282.

RASTOGI L, FEROZ S, PANDEY BD, JAGTAP A, MISHRA KP (2010). Protection against radiation-induced oxidative damage by an ethanolic extract of *Nigella sativa* L. *Int J Radiat Biol,* **86(9):** 719-731.

RAZMI GR, SARDARI K, KAMRANI AR (2006). Prevalence of *Echinococcus granulosus* and other intestinal helminths of stray dogs in Mashhad area, Iran. *Arch Razi Inst,* **61(3):** 143-148.

REINEMEYER CR, COURTNEY CH (2001). Chemotherapy of parasitic diseases. In: veterinary pharmacology and therapeutics. Ed: Adams, H.R., 8th Ed. Iowa State Press, Iowa. 947-1017.

REIS M, TRINCA A, FERREIRA MJU, MONSALVE-PUELLO AR, GRACIO MAA (2010). *Toxocara canis*: potential activity of natural products against second-stage larvae in vitro and in vivo. *Exp Parasitol,* **126:** 191-197.

RICHARDS DT, HARRIS S, LEWIS JW (1995). Epidemiological studies on intestinal helminth parasites of rural and urban red foxes (*Vulpes vulpes*) in the United Kingdom. *Vet Parasitol,* **59:** 39-51.

RIGGIO F, MANNELLA R, ARITI G, PERRUCCI S (2013). Intestinal and lung parasites in owned dogs and cats from central Italy. *Vet Parasitol,* **193:** 78-84.

RIVIERE JE (2009). Absorption, Distribution, Metabolism, and Elimination. In: veterinary pharmacology and therapeutics. Eds.: Riviere J.E., Papich M.G., Adams H.R., 9th Ed. Chapter 2. Wiley Blackwell, USA. 11-45.

ROCHA S, PINTO RMF, FLORIANO AP, TEIXEIRA LH, BASSILI B, MARTINEZ A, COSTA SOP, CASEIRO MM (2011). Environmental analyses of the parasitic profile found in the sandy soil from the santos municipality beaches, SP, Brazil. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo,* **53(5):** 277-281.

RODDIE G, STAFFORD P, HOLLAND C, WOLFE A (2008). Contamination of dog hair with eggs of *Toxocara canis. Vet Parasitol,* **152:** 85-93.

ROGERIO AP, SA-NUNES A, ALBUQUERQUE DA, SOARES EG, FACCIOLO LH (2008). Anti-eosinophilic effect of *Lafoensia pacari* in toxocariasis. *Phytomedicine,* **15:**348-357.

ROGERIO AP, SA-NUNES A, ALBUQUERQUE DA, ANIBAL FF, MEDEIROS AI, MACHADO ER, SOUZA AO, PRADO JC, FACCIOLO LH (2003). *Lafoensia pacari* extract inhibitis IL-5 production in toxocariasis. *Parasite Immunol*, **25:** 393-400.

ROGERS RA (1956). A study of eggs of *Ascaris lumbricoides var suum* with the electron microscope. *J Parasitol*, **42(2):** 98-108.

RUBEL D, ZUNINO G, SANTILLAN G, WISNIVESKI C (2003). Epidemiology of *Toxocara canis* in the dog population from two areas of different socioeconomic status, Greater Buenos Aires, Argentina. *VetParasitol,* **115:** 275-286.

RUIZ DE YBANEZ MR, GARIJO MM, ALONSO FD (2001). Prevalence and viability of eggs of *Toxocara* spp. and *Toxascaris leonina* in public parks in eastren Spain. *J Helminthol*, **75:** 169-173.

SAEED I, MADDOX-HYTTEL C, MONRAD J, KAPEL CMO (2006). Helminths of red foxes (*Vulpes vulpes*) in Denmark. *Vet Parasitol*, **139:** 168-179.

SANKARANARAYANAN C, PARI L (2011). Thymoquinone ameliorates chemical induced oxidative stress and B-cell damage in experimental hyperglycemic rats. *Chem Biol Interact*, **190:** 148-154.

SAPMAZ HI, SARSILMAZ M, GODEKMERDAN A, OGETURK M, TAS U, KOSE E (2015). Effects of formaldehyde inhalation on humoral immunity and protective effect of *Nigella sativa* oil: an experimental study. *ToxicolInd Health*, **32(9):** 1564-9.

SARAEI M, ZAKILO M, TAVAZOEI Y, JAHAMIHASHEMI H, SHAHNAZI M (2012). Contamination of soil and grass to *Toxocara* spp. eggs in public parks of Qazvin, Iran. *Asian Pac J Trop Biomed*, **2(2):** 1156-1158.

SATOU T, HORIUCHI A, AKAO N, KOIKE K, FUJITA K, NIKAIDO T (2005). *Toxocara canis*: search for a potential drug amongst ß-carboline alkolids-- in vitro and mouse studies. *Exp Parasitol*, **110:** 134-139.

SAVILLA TM, JOY JE, MAY JD, SOMERVILLE CC (2011). Prevalence of dog intestinal nematode parasites in south central West Virginia, USA. *Vet Parasitol*, **178:** 115-120.

SAYGI G, ÖZÇELİK S, TEMİZKAN N (1990). Sivas köpeklerinin ince bağırsaklarında bulduğumuz helmintler. *Türkiye Parazitol Derg,* **14(1):** 81-93.

SCHIMMEL A, SCHROEDER I, ALTREUTHER G, SETTJE T, CHARLES S, WOLKEN S, KOK DJ, KETZIS J, YOUNG D, HUTCHENS D, KRIEGER KJ (2011). Efficacy of emodepside plus toltrazuril (Procox ® oral suspension for dogs) against *Toxocara canis*, *Uncinaria stenocephala* and *Ancylostoma caninum* in dogs. *Parasitol Res,* **109:** 1-8.

SCHNIEDER T, LAABS EM, WELZ C (2011). Larval development of *Toxocara canis* in dogs. *Vet Parasitol*, **175:** 193-206.

SCHNIEDER-STOCK R, FAKHOURY IH, ZAKI AM, EL-BABA CO, GALI-MUHTASIB HU (2014). Thymoquinone: fifty years of success in the battle against cancer models. *Drug Discov Today*, **19(1):** 18-30.

SHALABY HA, SHAFY SA, ASHRY HM, EL-MOGHAZY FM (2011). Efficacy of hydrogen peroxide and dihydroxy benzol mixture (disinfectant) on Toxocara canis eggs. *Res J Parasitol*, **6(4):** 144-150.

SILVA MB, AMOR ALM, SANTOS LN, GALVAO AA, OVIEDO VERA AV, SILVA ES, BARBOSA CG, GONÇALVES MS, COOPER PJ, FIGUEIREDO CA, CASSIA RIBEIRO R, ALCANTARA NEVES NM (2016). Risk factors for *Toxocara* spp. seroprevalence and its association with atopy and asthma phenotypes in school-age

children in a small town and semi-rural areas of Northeast Brazil. *Acta Trop*, http://dx.doi.org/10.1016/j.actatropica.2016.04.005.

SIMALANGO DM, UTAMI NV (2014). In-vitro antihelminthic effect of ethanol extract of black seeds (*Nigella sativa*) against *Ascaris suum*. *Procedia Chem*, **13:** 181-185.

SIPAHI OR, KIVRAK EE, KORKMAZ M, TASBAKAN M, PULLUKCU H, ARDA B, YAMAZHAN T, ULUSOY S (2014). A rarely seen cause of brain abscess-neurotoxocariasis. *Int J Infect Dis*, **25:**163.

SMITH H, HOLLAND C, TAYLOR M, MAGNAVAL JF, SCHANTZ P, MAIZELS R (2009). How common is human toxocariasis? towards standardizing our knowledge. *Trends Parasitol*, **25(4):** 182-188.

SMITH GC, GANGADHARAN B, TAYLOR Z, LAURENSON MK, BRADSHAW H, HIDE G, HUGHES JM, DINKEL A, ROMIG T, CRAIG PS (2003). Prevalence of zoonotic important parasites in the red fox (*Vulpes vulpes*) in Great Britain. *Vet Parasitol*, **118:** 133-142.

SOLIMAN MFM, EL-SHENAWY NS (2003). Evaluation of the protective effect of two antioxidative agents in mice experimentally infected with *Schistosoma mansoni:* haematological and histopathological aspects. *Pakistan J Biol Sci*, **6 (10):** 887-897.

SORIANO SV, PIERANGELI NB, ROCCIA I, BERGAGNA HFJ, LAZZARINI LE, CELESCINCO A, SAIZ MS, KOSSMAN A, CONTRERAS PA, ARIAS C, BASUALDO JA (2010). A wide diversity of zoonotic intestinal parasites infects urban and rural dogs in Neuquen, Patagonia, Argentina. *Vet Parasitol*, **167:** 81-85.

SOULSBY EJL (1982). Helminths, Arthropods and Protozoa of Domesticated Animals. The English Language Book Society and Bailliere, Tindall, London. 148-166.

SOWEMIMO OA (2007). Prevalence and intensity of *Toxocara canis* (Werner, 1782) in dogs and its potential public health significance in Ile-Ife, Nigeria. *J Helminthol*, **81:** 433-438.

SPRENT JFA (1958). Observations on the development of *Toxocara canis* (Werner, 1782) in the dog. *Parasitol*, **48(1-2):** 184-209.

STRUBE C, HEUER L, JANECEK E (2013). *Toxocara spp*. infections in paratenic hosts. *Vet Parasitol*, **193:** 375-389.

STÜRCHLER D, WEİSS İN, GASSNER M (1990). Transmission of toxocariasis. *J Inf Dis*, **162:** 157.

SWAMY SMK, TAN BKH (2000). Cytotoxic and immunopotentiating effects of ethanolic extract of *Nigella sativa* L. seeds. *J Ethnopharmacol*, **70:** 1-7.

ŞAHİN İ, EKİNCİ N, ŞEN İ, ÖZCAN M, GÖDEK MERDAN A (1993). Kayseri yöresi köpeklerinde *Echinococcus granulosus* (Batsch, 1786) ve diğer parazitlerin yayılışı. *Türkiye Parazitol Derg,* **17(3-4):** 69-76.

ŞİMŞEK S, ÜTÜK AE, KÖROĞLU E (2005). Elazığ'daki bazı okul bahçelerinde *Toxocara* spp. yumurtalarının yaygınlığı. *FÜ Sağ Bil Derg,* **19(2):** 133-136.

TAIRA K, SAEED I, PERMIN A, KAPEL CMO (2004). Zoonotic risk of *Toxocara canis* infection through consumption of pig or poultry viscera. *Vet Parasitol,* **121:** 115-124.

TAŞAN E (1984). Elazığ kırsal yöre köpeklerinde helmintlerin yayılışı ve insan sağlığı yönünden önemi. *Doğa Bilim Derg,* **8(2):** 160-167.

TAVASSOLI M, HADIAN M, CHARESAZ S, JAVADI S (2008). *Toxocara* spp. eggs in public parks of Urmia City, West Azerbaijan Province Iran. *Iranian J Parasitol,* **3(3):** 24-29.

TAYLOR MA, COOP RL, WALL RL (2007). Veterinary Parasitology. Blackwell Publishing, Oxford. 361-365.

TEIXEIRA CR, CHIEFFI PP, LESCANO SAZ, SILVA EO, FUX B, CURY MC (2006). Frequency and risk factors for toxocariasis in children from pediatric outpatient center in southeastern Brazil. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo,* **48(5):** 251-255.

THOMAS D, JEYATHILAKAN N (2014). Detection of *Toxocara* eggs in contaminated soil from various public places of Chennai city and detailed correlation with literature. *J Parasit Dis,* **38(2):** 174-180.

TINAR R, COŞKUN ŞZ, DOĞAN H, DEMİR S, AKYOL ÇV, AYDIN L (1989). Bursa yöresi köpeklerinde görülen helmint türleri ve bunların yayılışı. *Türkiye Parazitol Derg,* **13(3-4):** 113-120.

TINAR R, UMUR Ş, KÖROĞLU E, GÜÇLÜ F, AYAZ E, ŞENLİK B, MUZ MN (2006). Helmintoloji. Ed.: Tınar R., Nobel Yayın Dağıtım, Ankara. 367-384.

TOPARLAK M, TÜZER E (2012). Veteriner Helmintoloji. İstanbul Üniversitesi Yayınları, İstanbul. 335-366.

TORGERSON PR, MACPHERSON CNL (2011). The socioeconmic burden of parasitic zoonoses: global trends. *Vet Parasitol,* **182:** 79-95.

TORRES-CHABLE OM, GARCIA-HERRERA RA, HERNANDEZ-HERNANDEZ M, PEROLTA-TORRES JA, OJEDA-ROBERTOS NF, BLITVICH BJ, BAAK-BAAK CM, GARCIA-REJON JE, MACHAIN-WILIAMS CI (2015). Prevalence of gastrointestinal parasites in domestic dogs in Tabasco, southeastern Mexico. *Rev Bras Parasitol Vet,* **24(4):** 432-437.

TUDOR P (2015). Soil contamination with canine intestinal parasites eggs in the parks and shelter dogs from Bucharest area. *Agric Agric Sci Procedia,* **6:** 387-391.

TUTUN H, SEVİN S, YURDAKÖK B, ALTINTAŞ L, AYDIN FG (2013). Bazı albendazol preparatlarının etken madde miktarının belirlenmesi. IV. Ulusal Veteriner Farmakoloji ve Toksikoloji Kitapçığı, Elazığ. 174.

TUZER E, TOPARLAK M, GARGILI A, GULANBER A, KELES V, EFIL I, ULUTAS ESATGIL M (2002). Visceral larva migrans in mice caused by eating *Toxocara canis* infected chick livers. *Türk J Vet Anim Sci*, **26:** 293-297.

UBELAKER JE, ALLISON F (1975). Scanning electron microscopy of the eggs of *Ascaris lumbricoides, Ascaris suum, Toxocara canis,* and *Toxocara mystax. J Parasitol,* **61:** 802-807.

UEHLINGER FD, GREENWOOD SJ, MCCLURE JT, CONBOY G, OHANDLEY R, BARKEMA HW (2013). Zoonotic potential of *Giardia duodenalis* and *Cryptosporidium* spp. and prevalence of intestinal parasites in young dogs from different populations on Prince Edward Island, Canada. *Vet Parasitol,* **196:** 509-514.

UGA S (1993). Prevalence of *Toxocara* eggs and number of faecal deposits from dogs and cats in sandpits of public parks in Japan. *J Helminthol,* **67:** 78-82.

UMUR Ş, ARSLAN MÖ (1998). Kars yöresi sokak köpeklerinde görülen helmint türlerinin yayılışı. *Türkiye Parazitol Derg,* **22(2):** 188-193.

UMUR Ş, KÖROĞLU E, GÜÇLÜ F, TINAR R (2006). Nematoda. In: helmintoloji. Ed.: Tınar, R., Nobel, Ankara. 213-411.

URQUHART GM, ARMOUR J, DUNCAN JL, DUNN AM, JENNINGS FW (1987). Veterinary Parasitology. Longman Scientific & Technical, New York. 65-75.

ÜNLÜ H, EREN H (2007). Aydin yöresi sokak köpeklerinde dışkı bakısına göre saptanan mide bağırsak helmintleri. *Türkiye Parazitol Derg,* **31(1):** 46-50.

VAILLANCOURT F, SILVA P, SHI Q, FAHMI H, FERNANDES JC, BENDERDOUR M (2011). Elucidation of molecular mechanisms underlying the protective effects of thymoquinone against rheumatoid arthritis. *J Cell Biochem*, **112:** 107-117.

VIOLA GR, GIACOMIN MFA, FRANÇA CMP, SALLUM AME, JACOB CMA, SILVA CA (2016). Chronic polyarthritis as isolated manifestation of toxocariasis. *Rev Bras Reumatol*, **56(2):** 185-187.

WATTHANAKILPANICH D (2010). Diagnostic trends of human toxocariasis. *J Trop Med Parasitol*, **33:**44-52.

WEBSTER GA (1958). A report on *Toxocara canis* Werner, 1782. *Can J Comp Med Sci*, **22(8):** 272- 274.

WIWANITKIT V, WAENLOR W (2004). The frequency rate of *Toxocara* species contamination in soil samples from public yards in a urban area "Payathai", Bangkok, Thailand. *Rev Inst Med Trop S Paulo,* **46(2):** 113-114.

WOLFE A, WRIGHT IP (2003). Human toxocariasis and direct contact with dogs. *Vet Rec,* **152:** 419-422.

WOO CC, KUMAR AP, SETHI G, TAN KHB (2012). Thymoquinone: potential cure for inflammatory disorders and cancer. *Biochem Pharmacol*, **83:** 443-451.

WOODHALL DM, FIORE AR (2013). Toxocariasis: a review for pediatricians. *J Ped Infect Dis***,** 1-6.

WOODHALL D, STARR MC, MONTGOMERY SP, LONES JF, LIAM F, READ RW, MOORTHY RS (2012). Ocular toxocariasis: epidemilogic anatomic, and therapeutic variations based on a survey of ophthalmic subspecialists. *Ophthalmology*, **119(6):** 1211-1217.

YACOB HT, AYELE T, FIKRU R, BASU AK (2007). Gastrointestinal nematodes in dogs from Debre Zeit, Ethiopia. *Vet Parasitol,* **148:** 144-148.

YAGOOB G (2013). Seroprevalence of toxocariasis in cildren in east - Azerbaijan Province, Iran. *Cukurova Med J*, **38(4):** 581-586.

YAMAGUTI S (1961). Systema Helminthum Volume III The Nematodes of Vertebrates Part I. Interscience Publishers Inc, New York. 573-579.

YAMAN M, AYAZ E, GÜL A, MUZ MN (2006). Hatay ilinde baskısı yapılan kedi ve köpeklerde helmint enfeksiyonları. *Türkiye Parasitol Derg,* **30:** 200-204.

YAMAN KARADAM S, ERTUG S, ERTABAKLAR H, OKYAY P (2008). The comparison of IgG antibodies specific to *Toxocara* spp. among eosinophilic and non eosinophilic groups. *New Microbiol,* **31:** 113-116.

YARSAN E, ALTINSAAT Ç, AYCİCEK H, SAHİNDOKUYUCU F, KALKAN F (2003). Effects of albendazole treatment on haematological and biochemical parameters in healthy and *Toxocara canis* infected mice. *Turk J Vet Anim Sci*, **27:** 1057-1063.

YAZAR S, YAMAN O, ÇETİNKAYA Ü, HAMAMCI B, ŞAHİN İ (2010). Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Parazitoloji Anabilim Dalı'na müracaat edenlerde Anti-*Toxocara canis* IgG antikorlarının araştırılması. *Türkiye Parazitol Derg*, **34(1):** 24-26.

YILDIRIM A, İÇA A, DÜZLÜ Ö, YAVUZ A, İNCİ A (2007). Kayseri yöresinde dışkı muayenesine göre köpeklerde bulunan sindirim sistemi helmintleri ve bunların yaygınlığı. *Erciyes Üniv Vet Fak Derg,* **4(2):** 65-71.

YILDIZ ZEYREK F, KORKMAZ M (2007). Toxocariosis ve İmmunolojisi. In: tıbbi ve veteriner immunoparazitoloji. Eds.: Özcel M.A., İnci A., Turgay N., Köroğlu E., Türkiye Parazitoloji Derneği Yayınları, İzmir. 325-336.

YOUSEFI M, BARIKBIN B, KAMALINEJAD M, ABOLHASANI E, EBADI A, YOUNESPOUR S, MANOUCHEHRIAN M, HEJAZI S (2013). Comparison of therapeutic effect of topical *Nigella* with betamethasone and eucerin in hand eczema. *J Eur Acad Dermatol,* **27(12):** 1-6.

ZEYBEK H, TATAR N, TOKAY A (1992). Ankara yöresi kırsal alan köpeklerinde görülen parazitler ve bunların yayılışı. *Etlik Mikrobiyol Derg*, **7(2):** 17-27.

ZIADINOV I, DEPLAZES P, MATHIS A, MUTUNOVA B, ABDYKERIMOV K, NURGAZIEV R, TORGERSON PR (2010). Frequency distribution of *Echinococcus*

multilocularis and other helminths of foxes in Kyrgyzstan. *Vet Parasitol,* **171:** 286-292.

ZIBAEI M, ABDOLLAHPOUR F, BIRJANDI M, FIROOZEH F (2010). Soil contamination with *Toxocara* spp. eggs in the public parks from three areas of Khorram Abad, Iran. *Nepal Med Coll J,* **12(2):**63-65.

EKLER

Ek-1. Gazi Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu Başkanlığından Alınan Etik Kurul Kararı

T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ
REKTÖRLÜĞÜ
Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurul Başkanlığı

SAYI : B.30.2.GÜN.0.05.06.00/ 207-22055 30./11./**2011**
KONU :

Sayın
Prof.Dr.Hatice ÖGE
Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi
Parazitoloji Anabilim Dalı
Öğretim Üyesi

Araştırmacı grubu Hatice ÖGE ve Ceren AŞTI'dan oluşan, G.Ü.ET-11.104 kod numaralı ve ***"Farelerde Visceral Larva Migrans'a (Toxocara Canis) Albendazol ve Nigella Sativa'nın Bir Arada Etkisinin Değerlendirilmesi"*** başlıklı araştırma öneriniz incelenmiş ve Gazi Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurul Yönergesindeki ilkelere uygun olduğu saptanarak onaylanmasına oybirliği ile karar verilmiştir.

Bilgilerinizi saygılarımla rica ederim.

It is unanimously approved that the research project numbered G.Ü.ET-11.104 and entitled ***"Combination Effect of Albendazole and Nigella Sativa on Visceral Larva Migrans in Mice"*** is in compliance with Gazi University Animal Experiments Local Ethics Commitee regulations.

With my best regards.

EK : 1 Liste

Prof.Dr.Gökhan ALPASLAN
Gazi Üniversitesi
Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurul Başkanı

GAZİ ÜNİVERSİTESİ
HAYVAN DENEYLERİ YEREL ETİK KURULU TOPLANTI KARARLARI KATILIM LİSTESİ

TOPLANTI TARİHİ : 23.11.2011	**TOPLANTI SAYISI : 09**
ADI-SOYADI	
Prof.Dr.Gökhan ALPASLAN	KATILDI
Prof.Dr.Aydan BABÜL	KATILDI
Prof.Dr.Nurten TÜRKÖZKAN	KATILDI
Prof.Dr.M.Tahir HATİPOĞLU	KATILDI
Prof.Dr.Mustafa ARK	KATILDI
Doç.Dr.Şule COŞKUN CEVHER	KATILAMADI
Uzman Dr.Şeyda DİKER	KATILDI
Arş.Gör. Esra PER	KATILDI
Dr.Kadir BAŞAR	KATILDI
İlknur ALKAN	KATILAMADI

Prof.Dr.Gökhan ALPASLAN
Gazi Üniversitesi
Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurul Başkanı

ÖZGEÇMİŞ

1. **Bireysel Bilgiler**
   Adı: Ceren
   Soyadı: AŞTI
   Doğum Yeri ve tarihi: Ankara 12.04.1984
   Uyruğu: TC
   Medeni Durumu: Bekar
   İletişim Adresi ve Telefonu: Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi Parazitoloji Anabilim Dalı Dışkapı Yerleşkesi, 06110, Altındağ/Ankara
   0312 317 03 15/4472

2. **Eğitimi (Tarih Sıraya göre Yeniden Eskiye)**
   Üniversite: Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi (2002-2007) Ankara
   Lise: Ankara Ayrancı Yabancı Dil Ağırlıklı Lisesi (1998-2002) Ankara
   Ortaokul: Aydınlıkevler İlköğretim Okulu (1995-1998) Ankara
   İlkokul: Mehmet Akif İlkokulu (1990-1995) Ankara
   Yabancı Dili: İngilizce

3. **Ünvanları (Eskiden Yeniye Doğru)**
   Veteriner Hekim: 2007
   Araştırma Görevlisi: 2009

4. **Mesleki Deneyim**
   Ankara Üniversite Veteriner Fakültesi Klinikleri Eğitim ve Uygulama Çiftliği'nde staj
   Ankara'da özel bir veteriner kliniğinde staj
   Anabilim Dalı uygulama dersleri, rutin laboratuvar ve projelerinde yardımcı araştırıcı

5. **Üye Olduğu Bilimsel Kuruluşlar**
   Türkiye Parazitoloji Derneği
   Türkiye Veteriner Hekimliği Derneği

6. **Bilimsel İlgi Alanları**

Seminerler

Anthelmintik Direnç ve Tespit Yöntemleri, Haziran 2009, Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi Parazitoloji Anabilim Dalı

Atlarda Cyathostominosis Haziran 2010, Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi Parazitoloji Anabilim Dalı

Yayınlar

AŞTI C, CENGIZ G, SARIMEHMETOGLU HO (2017). A Case of *Synhimantus (S.) laticeps* (Rudolphi, 1819) Railliet, Henry & Sisoff, 1912 (Nematoda, *Acuariidae*) in common kestrel (*Falco tinnunculus*). Veterinary Journal of Ankara **64:** 65-68.

ÖGE S, ÖGE H, GÖNENÇ B, ÖZBAKIŞ G, AŞTI (YILDIZ) C (2013). Presence of *Toxocara* eggs on the hair of dogs and cats. *Veterinary Journal of Ankara University* **60(3):** 171-176.

OGE H, OGE S, GONENC B, OZBAKIS G, ASTI C (2012). Coenurosis in the lumbar region of a goat: a case report. Veterinarni Medicina **57(6):** 308-313.

AŞTI C, ÖZBAKIŞ G, AZRUG F, ORKUN Ö, NALBANTOĞLU S, ÇAKMAK A, BURGU A (2012). Results of Calf Stool Examination of fhe Different Provinces. *Journal of Faculty of Veterinary Medicine, Kafkas University* **18(Suppl-A):** 209-214.

GÖNENÇ B, ÖGE H, ÖGE S, EMİR H, ÖZBAKIŞ G, AŞTI C (2012). First record of *Lyperosomum longicauda Rudolphi,*1809 (trematoda: dicrocoeliidae) in northern bald ibis (*Geronticus eremita*) in Turkey. *Veterinary Journal of Ankara University* **59(3):** 227-230.

Araştırma Projeleri

Ankara Yöresi Köpeklerinde *E. granulosus*'un Varlığının Copro Nested-PCR Yöntemi ile Araştırılması. Ankara Üniversitesi BAP. Proje No: 12B3338002. 08.06.2012-08.04.2015

Farelerde Visceral Larva Migrans (*Toxocara canis*) Tedavisinde Albendazol ve Çörekotu Yağının (Thymoquinone) Kombinasyonunun Etkisi. Ankara Üniversitesi BAP. Proje No: 13B3338006. 14.05.2013-2016

Ankara Bölgesinde Koyunlarda *Fasciola hepatica* Enfeksiyonunun Dışkı Kan ve Sütte Farklı Test Kitleri ve Ekskresyon/Sekresyon Antijeni Kullanılarak ELISA Yöntemi ile Karşılaştırılmalı Teşhisi. Ankara Üniversitesi BAP. Proje No: 15B0239001.12.03.2015-2017

Bildiri ve Posterler

ÖZBAKIŞ G, ÖGE H, ÖGE S, TUNÇ AS, AŞTI C. Identification and genetic characterization of cyst hydatid in a wild boar, in Turkey. The 26th World Congress on Echinococcosis Cystic and Alveolar Echinococcosis Old Diseases-New Challanges, 1-3 Ekim 2015, Romanya.

ÖGE S, ÖGE H, GÖNENÇ B, ÖZBAKIŞ G, AŞTI C. Köpek ve kedi tüylerinde *Toxocara* sp. yumurtalarının zoonoz özelliğinin araştırılması, 17. Ulusal Parazitoloji Kongresi ve Kafkasya ve Ortadoğu Paraziter Hastalıkları Sempozyumu, 5-10 Eylül 2011, Kars.

ÖZBAKIŞ G, AŞTI C, AZRUG AF, BURGU A. Türkiye'de geviş getiren hayvanlar da askarit sorununa retrospektif bakış, 17. Ulusal Parazitoloji Kongresi ve Kafkasya ve Ortadoğu Paraziter Hastalıkları Sempozyumu, 5-10 Eylül 2011, Kars.

AŞTI C, CENGİZ G, SARIMEHMETOGLU HO (2017). A Case of *Synhimantus (S.) laticeps* (Rudolphi, 1819) Railliet, Henry & Sisoff, 1912 (Nematoda, *Acuariidae)* in common kestrel (*Falco tinnunculus*), 3 rd International "Vet-Istanbul Group Congress, 2016", Saray Bosna, 17-20 Mayıs 2016.

OGE H, OGE S, GONENC B, OZBAKIS G, AŞTI C (2012). Bir kıl keçisinde merkezi sinir sistemi dışında görülen coenurus kistine yeni bir bakış. 17. Ulusal Parazitoloji Kongresi ve Kafkasya ve Ortadoğu Paraziter Hastalıkları Sempozyumu, 5-10 Eylül 2011, Kars.

AŞTI C, ÖZBAKIŞ G, AZRUG AF, ORKUN Ö, NALBANTOĞLU S, ÇAKMAK A, BURGU A (2011). Değişik illere ait buzağı dışkı sonuçları. 17. Ulusal Parazitoloji Kongresi ve Kafkasya ve Ortadoğu Paraziter Hastalıkları Sempozyumu, 5-10 Eylül 2011, Kars.

Eğitim Programları ve Sertifikalar

'Deney Hayvanları Kullanım Sertifikası' Marmara Üniversitesi, Haziran-Temmuz 2011, İstanbul.

Enzyme Linked Immunosorbent Assay (ELISA) Metodu Eğitimi, *Diagen* Biyoteknolojik Sistemler A.Ş. Mayıs, 2016, Ankara

Polymerase Chain Reaction (PCR) Metodu Eğitimi, *Diagen* Biyoteknolojik Sistemler A.Ş. Ağustos, 2016, Konya.