

Veteriner Parazitolojide Güncel Aşılar

Vaccines Currently Available in the Field of Veterinary Parasitology

© Kader Yıldız

Kırıkkale Üniversitesi Veteriner Fakültesi, Parazitoloji Anabilim Dalı, Kırıkkale, Türkiye

Cite this article as: Yıldız K. Vaccines Currently Available in the Field of Veterinary Parasitology. Türkiye Parazit Derg 2021;45(4):304-10.

ÖZ

Veteriner saha için geliştirilmiş bazı parazit aşıları mevcuttur. Bu aşılar genelde canlı ya da attenüye edilmiş parazitleri içerir. Bunların yanı sıra, rekombinant teknoloji kullanılarak hazırlanmış az sayıda parazit aşısı da mevcuttur. Bu derlemede, dünya genelinde veteriner sahada uygulanan antiparaziter aşılar hakkında bilgi vermek amaçlanmıştır.

Anahtar Kelimeler: Parazit, aşı, veteriner hekimlik

ABSTRACT

Some parasite vaccines, developed for use in the veterinary field, are available in the market. Such vaccines usually contain live or attenuated parasites. Aside from these, a few parasite vaccines have also been prepared using recombinant technology. The objective of this review is to provide information about the antiparasitic vaccines available for use in the veterinary field globally.

Keywords: Parasite, vaccine, veterinary medicine

GİRİŞ

Parazitler, konağın bağışıklık sistemini kendisini tehdit etmeyecek biçimde baskılar (1). Ancak konağın yaşaması için immün sisteme ait diğer yanıtların engellenmemesi gerekir (1,2). Konakta enfeksiyonu takiben parazite karşı karmaşık bir immün yanıt gelişir ve halihazırda uygulanan parazit aşıları (özellikle helmint aşıları), enfeksiyona bağlı şekillenen kadar etkili bir immün yanıt geliştirememektedir (3). Parazitlerin tedavisine yönelik pek çok ilaç seçeneğinin mevcut olması sebebiyle aşılama ile parazit hastalıklarından korunmadan ziyade tedavi ön plana çıkmaktadır. Günümüzde sahada uygulanan parazit aşılardan biri olan theileriosis aşısı Türkiye’de üretilen tek aşıdır. Türkiye’de kanatlı coccidiosisine yönelik olarak geliştirilmiş bazı aşılar da ithal edilerek uygulanmaktadır. Bu derleme ile Türkiye’de üretilen ve uygulanan parazit aşılarının yanı sıra dünya üzerinde ticari ürün olarak satılan ve veteriner sahada uygulanan antiparaziter aşılar hakkında bilgi vermek amaçlanmıştır.

Aşı; herhangi bir enfeksiyona karşı organizmada aktif immünizasyon sağlayan biyolojik ürün olarak tanımlanmaktadır (4). Aşılar vücutta hem doğal hem de kazanılmış bağışıklığı uyarır ve dendritik hücreleri tarafından işlenen antijenler T-helper

hücrelerine sunulur (5). Bunlar ya B-hücre yanıtını tetikleyerek antikor üretimini sağlar ya da T-hücre yanıtını tetikleyerek hücresel düzeyde bağışıklık oluşturur (3-5). Parazitlere karşı geliştirilmiş aşılar genelde canlı ya da attenüye edilmiş parazitleri içerir. Canlı parazit içeren aşılar konakta hücresel yanıtın, inaktif aşılar ise antikor üretiminin baskın olduğu bağışıklık yanıtını tetikler (3,5). Ancak canlı aşılardan bazı zayıf yönleri de bulunmaktadır (5). Bunlar arasında aşı için kullanılan zaman zaman içinde virulensinin artması, aşının virüsle kontamine olma ihtimalinin bulunması ve aşının enfektivitesinin sürdürülebilmesi için soğuk zincire ihtiyaç duyulması yer alır (3,5). Bunların yanı sıra rekombinant teknoloji ile hazırlanmış az sayıda parazit aşısı da mevcuttur. Rekombinant DNA teknolojisi ile koruyucu immün yanıt oluşturabilecek nitelikte molekül kodlayan gen bölgesi bir bakteriyel plazmid içine yerleştirilerek rekombinant protein kültür ortamında üretilir (4,6). Etkene ait immünojenik özellikteki protein ya da metabolitlerinden rekombinant teknoloji ile üretilen aşının herhangi bir patojenle kontamine olma riski yoktur (4).

Canlıda oluşturulması hedeflenen aktif immünizasyon için aşının belli aralıklarla birkaç kez uygulanması gerekir (4,5). İlk uygulamayı takiben bağışıklık oluşturulur, bir süre sonra tekrarı ile koruyucu



Geliş Tarihi/Received: 15.02.2021 Kabul Tarihi/Accepted: 16.06.2021

Yazar Adresi/Address for Correspondence: Kader Yıldız, Kırıkkale Üniversitesi Veteriner Fakültesi, Parazitoloji Anabilim Dalı, Kırıkkale, Türkiye
Tel/Phone: +90 318 357 33 01 **E-Posta/E-mail:** kaderyildiz@hotmail.com **ORCID ID:** orcid.org/0000-0001-5802-6156

bağışıklık uygun düzeyde tutulur. İkinci uygulamanın ne zaman yapılacağı hayvanda B ve T-hücrelerinin farklılaşma zamanına göre karar verilir (3,4). Bu hücreler antijene karşı hızlı yanıt vererek efektör hücre ya da plazma hücresine dönüşür (4). Bu aşama tamamlandığında efektör hücrelerin çoğu ölür, geri kalanlar ise hafıza hücrelerine farklılaşır. Hafıza hücreleri şekillendiğinde ikinci yanıt indüklenmelidir. İki aşılama arasındaki aralığın köpek ve kedi için en az 2-3 hafta, at gibi büyük hayvanlarda ise 3-4 hafta olması tavsiye edilir (3).

Birçok aşının organizma için immünojenitesi zayıftır. Saflaştırılmış antijenler canlıda bağışıklık tepkilerini tetikleyen sinyallerden yoksundur (3,6). Ölmüş organizma veya yüksek derecede saflaştırılmış antijen içeren aşılardan immünojenitesini artırmak ve etkinliği uzatmak için adjuvan adı verilen bileşenler aşıya eklenir. Adjuvan, aşı içine konulacak antijen dozunda da azalma sağlar. Adjuvanlar; alüminyum tuzları, su-yağ emülsiyonları, yüzey aktif ajanlar, lipozomlar ve nanopartiküllerdir (5).

İdeal bir aşının hayvanda immünolojik hafıza ve uzun süreli bağışıklık yanıtı oluşturması istenir, bununla birlikte yan etkisinin olmaması da arzu edilir (4). Etkili bir canlı aşının uygun olmayan koşullarda muhafazası sonucunda bozulması sıklıkla karşılaşılan bir durumdur. Sıcaklığa duyarlı olan attenüye aşılardan soğuk zincirin hayvana uygulanana kadar kesintiye uğramaması gerekir (3). Aşının yanlış dozda veya aralıkta uygulanması da yeterli immünizasyon oluşturamama sebepleri arasındadır (3,5). Kümeste sprey şeklinde ya da içme suyuna katılarak uygulanan aşılardan tüm kanatlılara ulaşmaması etkinliğini azaltır. Maternal geçen bazı antikolar ortadan kaybolmadan önce yavruların aşılama da immünizasyon gelişmesi ile sonuçlanır (5).

Aşılama ile her hayvanda immünite gelişebilir. Aşıya karşı şekillenen immün yanıt bireysel olup çok sayıda genetik ve çevresel faktörden etkilenir (4,5). Özellikle aşılama hayvanın enfekte olması aşıya karşı immünizasyon gelişmesinin en yaygın nedenidir. Bu sebeple hasta veya ateşi yüksek olan hayvanlar aşılama olmamalıdır (4). Hayvanın bağırsağındaki mikrobiyotaya bağışıklık sistemine birçok sinyal gönderir, ayrıca oral yolla uygulanan aşılara karşı şekillenen yanıt da etkiler (3). Parazit taşıyan hayvanlar aşılama olmamalı, özellikle yavru köpek ve kediler aşı uygulanmadan önce askarit enfeksiyonu bakımından tedavi edilmelidir. Benzer şekilde uyuz etkenleri ile yoğun enfeste hayvanlar da tedaviden sonra aşılama olmamalıdır. Yorgunluk, yetersiz beslenme, aşırı soğuk ve sıcak gibi stres oluşturan faktörler altında kalan hayvanların vücudunda steroid düzeyindeki artış sebebiyle aşıya karşı gelişen immün yanıt düzeyi düşük olacaktır (3).

Protozoonların Sebep Olduğu Hastalıklara Karşı Geliştirilen Ticari Aşılardan

1- Theileriosis Aşısı

Theileriosis, konakta sadece canlı parazitler tarafından tetiklenen sitotoksik T-hücreleri ile kontrol altına alınır (3). On aydan daha uzun süre *in vitro* ortamda pasajlanan *Theileria annulata* şizontlarının virulensini kaybettiği ancak bu parazit ile aşılama sığırlarda virulent parazit ile olan enfeksiyona karşı immünite geliştiği belirlenmiştir (7,8). Birçok ülkede theileriosis karşı geliştirilen aşılardan bu metoda göre hazırlanır (9). Parazit şizontları ile enfekte hücreleri içeren attenüye aşılardan Türkiye'de de üretilmektedir. Daha önceden İstanbul Pendik Veteriner Kontrol Enstitüsü tarafından üretilen theileriosis aşısı günümüzde özel sektör tarafından hazırlanmaktadır (Teylovac®, Vetall ve

Tayledoll®, Dollvet) (10). Sıvı azot içinde sahaya getirilen aşı uygulama öncesinde çözdürülür ve sulandırılır. Sulandırma işlemini takiben en geç yarım saat içinde sığırın boyun bölgesinde sağ veya sol preskapular deri altına enjekte edilir. Theileriosis görülmeye başladığı zamandan en az iki ay önce uygulanan aşı hayvanlarda 45 gün içinde koruyucu düzeyde bağışıklık şekillendirir (11,12). Ancak aşılama tüm sığırların tropikal theileriosisden korunmadığı bildirilmiştir (13). Parazit izolatının aşı için pasajlanması esnasında immünojenitesinde de azalma şekillenmiş olmasının ya da aşı içindeki ile enfeksiyondan sorumlu parazit suşları arasındaki antijenik farklılığın bu duruma sebep olabileceği ileri sürülmüştür (13). Aşının bir bölgede bulunan hayvanlarda sürekli uygulanmasının da immün cevabın oluşmasını engelleyebileceği de vurgulanmıştır (13).

2- Coccidiosis Aşılardan

Kanatlıların *Eimeria* türlerine ilk maruziyetinin ardından re-enfeksiyonlara karşı direnç geliştirmesinin izlenmesi sonucunda ilk ticari antiparaziter aşı tavuklarda coccidiosis karşı geliştirilmiştir (7). Konaklarda *Eimeria* türlerine karşı immünite muhtemelen parazitin şizont safhası tarafından uyarılır (14). Canlı-attenüye edilmemiş *Eimeria* türlerine ait ookistlerin yer aldığı ilk aşılardan kanatlılarda klinik enfeksiyonun önlenmesi amacıyla kullanılmaya başlanmış, daha sonra zayıflatılmış parazitleri içeren ve konak için daha güvenli olan aşılardan geliştirilmiştir (7,15). Canlı aşılardan; içme suyu, yeme sprey şeklinde uygulama, yenilebilir jel, intraoküler, yumurta sarısı içine uygulama ve *in ovo* uygulama gibi çeşitli yollarla uygulanmaktadır (15). Günümüzde kuluçkadan yeni çıkan civive aşının sprey şeklinde uygulanması en çok tercih edilen yöntemdir (14).

a- Canlı parazit içeren aşılardan

Eimeria tenella içeren ilk aşı 1952 yılında Coccivac® adıyla üretilmiştir (14). Daha sonra diğer türler (*Eimeria acervulina*, *Eimeria maxima*, *Eimeria necatrix*) de aşı içine eklenmiştir. Coccivac® kuluçka çıkışında ya da yeme sprey şeklinde uygulanırken daha sonra geliştirilen Immucox® yenilebilir jel içinde uygulanmaktadır (16). Günümüzde satışa sunulan ADVENT®, Coccivac-B®, Coccivac-D®, Immucox®, Immucox EM1® ve NobilisCOX ATM® vb. aşılardan farklı *Eimeria* türlerine ait attenüye edilmemiş ookistleri içerir. NobilisCOX ATM® adlı aşı içeriğinde ionofora dirençli suşlar bulunur (15,17). ADVENT®, yumurtadan çıkan civivelere uygulanır (18). Coccivac® uygulamasından sonra civivelerdeki reaksiyonlar dikkatlice izlenmeli ve gerekirse aşılama takiben 10-14. günde amprolium ile tedavi yapılmalıdır (7). Ancak kullanılan parazitin patojenitesi sebebiyle canlı-attenüye edilmemiş parazit içeren aşılardan kullanımı sınırlıdır (14). Canlı attenüye edilmemiş suşları içeren aşılardan hindiler için de geliştirilmiştir (Coccivac-T®).

b- Attenüye (zayıflatılmış) parazit ile hazırlanan aşılardan

Kanatlılarda coccidiosis için zayıflatılmış parazitler içeren canlı aşılardan mevcuttur (7). *Eimeria* türlerinin attenüasyonunda ya konakta erken/hızlı gelişen *Eimeria* suşlarının seçimi (Livacox®, Paracox®) ya da parazitin tavuk embriyolarında pasajlanması (*E. tenella*, Livacox®) yöntemi kullanılır (14). Tavuk embriyosunun chorioallantoic membranında attenüye edilen *E. tenella* suşu Livacox T® ve Livacox Q® adıyla piyasaya çıkmıştır; bu aşılardan ayrıca erken gelişen *E. acervulina* ve *E. maxima* suşlarına ait ookistleri de içerir (15). Embriyoya adaptasyon yöntemiyle attenüasyon; *E. acervulina* and *E. maxima* gibi türlerin tüm yaşam

evrelerini yumurtada tamamlayamaması ve bu yolla attenüye edilen *E. necatrix*'in immünojenitesinin zayıf olması nedeniyle aşı geliştirmede çok kullanılmamaktadır (7). Günümüzde en yaygın kullanılan attenüasyon metodu erken gelişen suşların belirlenmesidir (bu suşlarda sporozoitten-ookist gelişimi 30 saatten daha kısa sürede tamamlanır). *Eimeria*'nın erkenci suşlarının ookist üretme yeteneği ve patojenitesi düşük olmasına rağmen konakta immünojenitesi yüksektir. Üstelik zaman içinde virülensi artmadığından daha güvenilirdir (14).

c- Canlı parazit içermeyen aşılar

Eimeria spp.'nin konakta gelişimi esnasında şekillenen makrogamet antijenlerinin immünojenik özellikte olduğu belirlenmiştir (19,20). Anaç tavukların bu antijenlerle direkt immünizasyonu sonrasında yumurtalardan çıkan civcivler enfeksiyondan korunmuştur (21). *Eimeria maxima*'nın makrogametosit duvarını oluşturan iki glikoproteinden oluşan CoxAbic® subunit aşıdır. Aşı sonrası şekillenen antikorlar kanatlıdaki makrogametlerin ookiste dönüşümünü engeller ve böylelikle dışkıyla ookist çıkışı azalır (7). Yağlı adjuvant içeren aşı damızlık tavuklara yumurtlama sezonundan önce iki kez göğüs kasına enjekte edilerek uygulanır (3). İmmünize edilen tavuk, yumurta sarısı aracılığıyla civcivlerine maternal IgY transfer eder (7,22). Yumurtadan çıkan civciv bağışıktır ve aşılama ile oluşan stres faktörü yaşamaz (7). Üstelik bu aşı uygulanan tavukların civcivlerinde farklı *Eimeria* türlerinin gametosit antijenlerine karşı çapraz reaksiyon izlenmiştir. Bu durum Coxabic®'in tavuklarda farklı türlerin sebep olduğu coccidiosis'e karşı geniş bir koruma sağladığını gösterebilir (canlı parazit içeren coccidiosis aşılarında görülmeyen çapraz korunma) (14).

3- Leishmaniosis Aşıları

Leishmania'ya karşı konakta şekillenen koruyucu immün yanıt hücresel özelliktedir, bu sebeple aşı ile köpekte güçlü ve uzun etkili T-helper 1 baskın yanıt oluşturmaları arzulanan (23). Köpeklerde bu amaç için geliştirilmiş dört ticari aşı mevcuttur: Leishmune® ve Leish-Tec® (Brezilya'da), CaniLeish® ve Letifend® (Avrupa'da). İlk ticarileşen leishmaniosis aşısı olan Leishmune®, *Leishmania donovani* Sudan izolatının promastigotlarından elde edilen bir glycoprotein ekstraktıdır (3). Fruktoz mannoz ligand (FML) olarak adlandırılan bu ekstrakt parazitin konak makrofajları tarafından fagosite edilmesini engeller (24). Leishmune®; 1,5 mg FML ve 0,5 mg Riedel De Haën saponini (adjuvant) içerir. Aşı; dört aydan büyük köpeklere subkütan yolla enjekte edilir (üç hafta ara ile üç kez). İlk enjeksiyonun yapıldığı zamana paralel olarak yıllık tekrarı tavsiye edilir. Köpekler ilk aşılama esnasında *Leishmania* yönünden hem klinik hem de serolojik olarak negatif olmalıdır (25). Leishmune®, faz III denemelerinde etkisinin düşük bulunması sebebiyle Brezilya'da 2014 yılında geri çekilmiştir (26). Diğer aşı olan Leish-Tec®'de parazit A2 olarak adlandırılan amastigot spesifik antijeni bulunur (3). Aşı; 0,1 mg purifiye rekombinant A2 proteini ve adjuvant olarak 0,5 mg saponin içerir (27). *Leishmania* yönünden seronegatif olan dört aydan büyük köpeklere uygulanması tavsiye edilir (28,29). Deri altı yolla 1 mL dozda yapılan ilk aşıyı takiben 21 gün aralıkla üç aşılama önerilir. İlk dozun yapıldığı güne paralel olarak yıllık tekrarı gerekir (28). Aşılı ve enfekte köpek birbirinden serolojik olarak ayırt edilebilir (27).

CaniLeish®, *in vitro* kültürü yapılan *L. infantum* promastigotlarının salgıladığı salgı/boşaltım ürünleri kullanılarak hazırlanmıştır

(28). Aşı, +2-8 °C'de ışıktan korunarak saklanır. Aşılama öncesi köpeğin parazit taşımadığı belirlenmelidir. CaniLeish®; 100 µg promastigot salgı/boşaltım antijenleri (*LiESAp*) ve adjuvant olarak saponin (60 µg QA-21 komponenti) içerir (7). Aşı; altı aydan büyük köpeklere 1 mL dozda, 3'er hafta aralıkla üç kez olacak şekilde deri altı yolla yapılır (3). İlk aşılamının yapıldığı zamana paralel olarak yıllık tekrarı önerilir (28). Bazı köpeklerde aşı uygulanan yerde iki gün ile iki hafta içinde kendiliğinden geçen, orta şiddette ve geçici bir reaksiyon (şişme, nodül, palpasyonda ağrı veya kızarıklık) izlenebilir. Aşı sonrası köpeklerde 1-6 gün sürebilen hipertermi, durgunluk ve sindirim bozuklukları görülebilir (29,30). Aşıya bağlı kanda floresans antikör testi ile izlenebilen hafif bir antikör yükselmesi olsa da bu durum aktif enfeksiyon göstergesi değildir. Aşının köpeklerde aktif enfeksiyon gelişme riskini azalttığı ifade edilmektedir. CaniLeish® tüm Avrupa Birliği (AB) üye ülkelerinde lisanslıdır (28). Hastalığın endemik seyrettiği AB ülkelerinde koruyucu amaçlı, diğer AB ülkelerinde ise seyahat sebebiyle uygulanmaktadır (29). Aşılanan köpeklerde parazite karşı T-helper 1 profilinde hücresel yanıt ve *L. infantum*'a özgü IgG₂ şekillendiği, makrofajların leismanisidal aktivitesinin ve gama interferon salgılanmasının arttığı, ayrıca T-hücrelerinde çoğalma olduğu bildirilmiştir (29,30). Gebe ve laktasyondaki köpeklerde aşının etkisi bilinmemektedir. Aşılama öncesinde köpeklerin askarit enfeksiyonlarına yönelik tedavisi tavsiye edilir (30). Aşı yapılmış olsa da köpeklere vektör sineğin temas etmemesi için önlem alınmalıdır. Köpek, *Leishmania infantum/chagasi*'nin öncelikli rezervuarı olduğundan aşılama hem köpeklerde hastalık riskini hem de rezervuar rolünü azaltır (29,30).

Letifend®; *L. infantum* MON-1 suşundan elde edilen rekombinant chimeric protein Q içerir (28). Letifend®, altı aylık köpeklere deri altı yolla uygulandığında aktif bir immünizasyon sağlar (3). Uygulamayı takiben dört hafta sonra bağışıklık gelişir. Bağışıklık bir yıl sürdüğünden aşı yıllık tek doz olacak şekilde tekrarlanır (31,32). Seronegatif köpekler aşılanmalıdır. Aşı sonrası uygulama yerinde dört saat içinde düzelen bir kaşıntı şekillenir (31). Letifend®'in gebelik ve laktasyondaki köpeklerde kullanımına dair yeterli bilgi yoktur bu sebeple uygulama tavsiye edilmez (31,32).

4- Babesiosis Aşıları

Sığır ve köpek için geliştirilmiş canlı-attenüye parazit içeren aşılar mevcuttur. Babesiosis geçirmiş erişkin sığırdan alınan kan örneğinin genç, duyarlı buzağıya enjekte edilmesi ile immünite geliştiği ve bu buzağıda kene enfestasyonuna maruz kalsa bile şiddetli klinik belirti oluşmadığının anlaşılması sığır için geliştirilecek babesiosis aşılarının temelini oluşturmuştur (7). *Babesia bovis*, *Babesia bigemina* ve *Anaplasma marginale* ile enfekte sığır kanı içeren iki ticari aşı mevcuttur (Combavac 3 in 1® ve Trivalent tick fever chilled®). Bu aşılar için laboratuvar da attenüye edilmiş parazitlerle (*B. bovis*, *B. bigemina* veya *A. marginale*) enfekte splenektomize donör buzağının kanı -uygun parazitemi düzeyi geliştiği anda- steril ortamda alınır. Dalak konak kanındaki enfekte eritrositleri uzaklaştırmak için önemlidir, splenektomizasyon yapılan buzağıda yüksek parazitemi gelişir (3). Dalağı alınmış buzağıda 4-7 gün pasajlanan *B. bovis*'in virülensinin azaldığı ve uygulandığı hayvanlarda bağışıklık oluşturduğu bildirilmiştir (7). Hayvan başına uygulanacak aşı dozundaki parazit sayısı (1x10⁷ *B. bovis*, 1x10⁷ *A. centrale* ve 2,5x10⁶ *B. bigemina*) steril izotonik sulandırıcı ile sulandırılarak ayarlanır (33). Kandan hazırlanan aşılarda donörde mevcut diğer enfeksiyonlarla kontaminasyon

riski bulunmaktadır (3). Likit nitrojende (-196 °C) saklanan Combavac 3 in 1® çözündükten sonra sulandırılır, güneş ışığından korunarak 8 saat içinde uygulanır (34). Buzdolabında muhafaza edilen Trivalent tick fever chilled® ise dört gün içinde uygulanır (33). Her iki aşı bir kez, 2 mL dozda, deri altı ya da kas içi yolla uygulanır. Aşılamadan 3-4 hafta sonra *Babesia* türlerine, 8 hafta sonra *Anaplasma*'ya karşı koruma sağlar. Üretici firma, aşılamaya uygun yaş grubunun 3-9 aylık buzağular olduğunu belirtmektedir (34). Bu yaşta hayvanlarda uygulanan aşıya karşı reaksiyonunu oldukça düşük olduğu belirtilmiştir (34). Gebe ineklerin aşılama önerilmemektedir (34). Babesiosis için geliştirilen subunit aşı ile canlı olmayan parazitleri içeren aşı sığırlarda yeterli immünizasyon oluşturamamıştır (3).

Köpek için geliştirilmiş babesiosis aşısı da mevcuttur (Pirodog® ve Nobivac Piro®). Pirodog®, enfekte hayvanların kanında bulunan ve ekzoantijenler olarak adlandırılan parazit salgılarını içerir (7). Liyofilize edilmiş aşının içinde *B. canis* antijenleri ve quil A adjuvantı bulunur (35,36). Yavru köpeklerin temel aşısı tamamlandıktan sonra beş aylıktan itibaren subkütan yolla uygulanır. Takibinde 3-4 hafta sonra ikinci aşılamaya yapılır. Aşının yıllık ya da iki yılda bir tekrarı önerilir ancak köpeklere uygulanan diğer aşılarından 15 gün önce ya da sonra yapılması tavsiye edilir (35,36).

Pirodog® ile aşılanan bazı köpeklerde klinik belirti izlenmesi üzerine *B. canis* ve *Babesia rossii*'ye ait ekzoantijenlerinden oluşan bir aşı geliştirilmiştir (Nobivac Piro®) (7). Liyofilize edilmiş aşı 250 µg quil A adjuvantı ile sulandırılır. Nobivac Piro®, altı aydan büyük köpeklere (1 mL dozda) uygulanır ve 3-5 hafta sonra tekrarlanır. Aşılamadan 3 hafta sonra başlayan immünite altı ay boyunca devam eder, köpeklerin altı ayda bir aşılama önerilir. Kene sezonu başlamadan bir ay önce sağlıklı köpeklere uygulanmalıdır. Aşı yapılan bölgede dört gün içinde iyileşen ağrılı şişlik ve sert nodül gelişebilir. Bu lezyonlar nadiren de olsa ikinci enjeksiyondan 14 gün sonrasına kadar izlenebilir. Letarji, iştahsızlık ve ateş gibi yan etki görülse de bu belirtiler 2-3 günde gözden kaybolur. Nobivac Piro® ile aşılamaya köpekte enfeksiyon oluşumunu engellenmez, *B. canis* ile hafif enfeksiyon şekillenebilir. Bu aşı için tavsiye edilen uygulama şeması ve nakil koşulları Pirodog® ile aynıdır (37). Aşı piyasaya sürülmüş olsa da üretici firmanın isteği üzerine geri çekilmiştir (3).

5- Toxoplasmosis Aşısı

Toxoplasma gondii'ye karşı koyun için geliştirilmiş bir aşı mevcuttur (Toxovax®). Aşı; Yeni Zelanda'da aborte koyun fetusundan izole edilmiş ve hücre kültüründe pasajlanarak attenüye edilmiş S48 suşuna ait canlı takizoitleri içerir. Attenüasyon esnasında parazit suşunun kedi ve koyunda enfeksiyon yeteneği azalmıştır (38). S48 suşunun konakta çoğalma yeteneği düşük olmasına rağmen CD4+, CD8+ T-hücreleri ile gamma interferonun baskın olduğu hücresel immün yanıtı uyarır (22). Endemik bölgelerde bu aşı ile immünize edilen koyunlarda kuzulama performansı artmıştır (39). Muhafaza koşulu +2-8 °C olan aşı, 2 mL'lik dozda 10⁵ takizoit olacak şekilde sulandırıldıktan sonra iki saat içinde uygulanır. Koyunlara çiftleşmeden en az üç hafta önce boyun bölgesine kas içi yolla enjeksiyon yapılır (40,41). İlk aşılamadan iki yıl sonra ve yine çiftleşmeden en az üç hafta önce tek bir doz aşı uygulanır. Gebe koyunlar aşılanmamalı, aşılanan hayvana ait et, süt ve sakatat 42 gün süreyle tüketilmemelidir (22). Aşı içindeki takizoitler koyun dokularında kist oluşturmaz (3). Aşı her ne kadar attenüye edilmiş de olsa canlı takizoit içerdiğinden hamile

ve bağışıklık sistemi zayıf personel tarafından uygulanmamalı, aşının hazırlanması ve aşılamaya esnasında koruyucu ekipman kullanılmalıdır (40,41).

6- Tritrichomoniasis Aşısı

Tritrichomonas foetus'a karşı geliştirilmiş bazı aşılar mevcuttur (TrichGuard® ve TrichGuard V5L®) (42,43). TrichGuard® sadece *T. foetus* içerirken (42), TrichGuard V5L® içinde *Campylobacter fetus* ve bazı *Leptospira* türleri (*L. icterohaemorrhagiae*, *L. pomona*, *L. canicola*, *L. grippotyphosa*, *L. hardjo*) bulunmaktadır (43). Endemik bölgede ineklerin aşılama, parazite bağlı şekillenen embriyonik ve fetal ölüme karşı nispeten koruma sağlamıştır (3). Ancak boğalarda aşılamaya sonrasında etkili immünizasyon gelişmemiş, bu durumun sebebinin penis ya da prepusyumdaki squamoz epitel hücre yüzeyinde aşı antijenini tanınmasındaki eksiklik olduğu ileri sürmüştür (44). Canlı olmayan parazitlerden hazırlanan ve adjuvant içermeyen TrichGuard®'ın +2-7 °C'de karanlıkta saklanması ve uygulama öncesi iyice çalkalanması önerilir. Subkütan yolla 2 mL dozda yapılan aşının 2-4 hafta sonra ikinci enjeksiyonu yapılmalıdır. Son aşılamaya çiftleşme zamanından dört hafta önce uygulanmış olması gerekir. Yıllık tekrarı önerilen aşı kesimden 60 gün önce yapılmamalıdır (42). Yağlı adjuvant içeren TrichGuard V5L® ise 5 mL dozda boyun ya da omuz bölgesine deri altı yolla uygulanır. Enjeksiyon yerinde hafif bir şişlik görülebilir. 2-4 hafta sonra ikinci uygulama yapılır, son enjeksiyon çiftleşme mevsiminden dört hafta önce uygulanmalıdır. Yıllık tekrarı önerilir (43).

Helmintlerin Sebep Olduğu Hastalıklara Karşı Geliştirilen Ticari Aşılar

Aşılamaya ile konak immün yanıtı manipüle edilerek enfeksiyon oluşmasının engellenmesi veya kontrol edilmesi durumu helmintlere karşı her zaman izlenmemektedir (3,7). Aşı aday olabilecek bazı helmint antijenleri belirlenmiş olmasına rağmen sahadan elde edilen sonuçlar beklenildiği gibi olmamıştır. Günümüzde veteriner hekimlikte helmint mücadelesi ilaç uygulanması temeline dayanır. Ancak zamanla helmintlerin uygulanan ilaçlara karşı direncinin artması ve kullanılan ilaç metabolitlerinin çevreye olumsuz etkisi sebebiyle helmintlere karşı mücadelede aşı geliştirilmesi gibi alternatif kontrol yöntemleri üzerinde çalışılmaktadır.

1- Parazitik Bronşitis Aşısı

Dictyocaulus viviparus'un üçüncü dönem larvası (L3) sığırdaki immünizasyon oluşturmaktadır (2). Bu larvaları içeren Dictol® 1959'da piyasaya sürülmüştür. Günümüzde Bovilis®Huskvac adıyla satılan aşı buzağulara 8. haftadan itibaren oral yolla verilir (dört hafta arayla iki kez). Her doz (25 mL); 1,000 canlı-irradiye edilmiş *D. viviparus* L3 içerir (2,45). Bu larvalar verilmesini takiben bağırsağa penetre olsa da akciğere ulaşamadığı için sığırdaki patojenik etki oluşturmaz, ancak gömlek değiştirme esnasında re-enfeksiyonu engelleyen antikor üretimini tetikler (3). Aşılamadan önce ve ikinci doz uygulamasını takiben iki hafta sonrasına kadar anthelmintik uygulanmamalıdır (45,46). Aşı bir yıl süreyle koruma sağlar ve yıllık tek doz uygulanması tavsiye edilir. Aşılanan hayvanların et ve sütü için herhangi bir kısıtlama yoktur, gebelik döneminde de uygulanabilir (45,46). Aşı sığırlarda *D. viviparus*'un sebep olduğu öksürüğü engeller ve böylelikle bu nematoda karşı anthelmintik kullanımının önüne geçilir. Endemik bölgelerde organik et üretimi yapan çiftliklerde uygulanması tavsiye edilmektedir (2,3). Benzer şekilde iradiye

3. dönem larva ile hazırlanan akciğer kıl kurdu aşılı koyun ve keçilere uygulanmış olsa da etkisi sığırdaki gibi başarılı olmamıştır (2). Bununla birlikte attenüye edilmiş *Dictyocaulus filaria* L3'ü içeren bir aşı Hindistan'da mevcuttur (DIFIL®) (22).

2- Haemonchosis Aşısı

Bağırsakta yaşayan helmintlerin antijenleri çoğunlukla konağın bağışıklık sisteminden gizlenir (6). Attenüye edilmiş *Haemonchus* larvaları ile aşılanan koyunlarda başarılı immünizasyon sağlanmış olsa da saha çalışmalarından istenilen sonuç alınmamıştır (2). *Haemonchus contortus*'un bağırsak epitel hücrelerinden elde edilen contortin ve H11 adındaki proteinlerin parazite karşı konakta koruma sağladığı belirlenmiştir (3,7). Parazit ekstraktı ile H11 ve H-gal-GP proteinlerinden oluşan bir aşının kuzuları haemonchosis'e karşı koruduğu belirlenmiştir (46,47). Aşılanan koyunlarda şekillenen antikolar kanla beslenen parazitlerin bağırsak hücrelerine bağlanarak parazitlerin yumurta sayısını azaltmıştır. Barbervax® adıyla Avustralya'da satılan aşı bir nematoda karşı geliştirilen ilk subunit aşıdır. +2-8 °C'de muhafaza edilen aşı 5 µg saf antijen ve 1 mg saponin adjuvantı içerir, deri altına 1 mL olacak şekilde enjekte edilir. Haemonchosisin risk olduğu mevsim gelene dek kuzulara beş kez uygulanır (46,48).

3- Echinococcus granulosus Aşısı

Taeniidae ailesinde yer alan parazitlere karşı aşı girişimleri, erişkin parazitlerden ziyade larva dönemindeki antijenlere karşı daha başarılı olmuştur (6). *Taenia* spp. yumurtalarının içinde bulunan onkosfer aşı için antijen kaynağı olarak kullanılır (2). *Echinococcus granulosus* onkosferinin dış membran proteini (EG95) immünojen olarak oldukça etkili bulunmuş ve geliştirilen EG95 adlı aşı koyunlarda bu parazit larvasına karşı koruma sağlamıştır (3,7). Onkosferin bağırsak duvarını geçerek enfeksiyon oluşturmasını engellediği düşünülen aşı (6) ticari olarak Çin ve Arjantin gibi bazı ülkelerde satılmaktadır (46,49). Providean hidatit EG95®, *E. coli*'de eksprese edilen 50 µg rekombinant EG95 proteini, montanide ISA70 ve saponin adjuvanları içerir (50). +2-8 °C'de muhafaza edilen aşının deri altı ya da kas içi yolla 30 gün ara ile iki kez olacak şekilde 1 mL dozda uygulanması ve yıllık tekrarlanması tavsiye edilir (46,49). Antibiyotik ve/veya kortikosteroid tedavisi gören, ateşi yüksek, yetersiz beslenmiş, yorgun hayvanlara uygulanması önerilmeyen aşı uygulama yerinde yavaş yavaş yok olan hafif bir yerel reaksiyon oluşturabilir. Nadiren aşılama sonrasında anafilaktik şok görülebilir, bu durumda %0,1 epinefrin uygulanır (50).

Erişkin *E. granulosus*'a özgü iki spesifik rekombinant protein (EgM9 ve EgM123), adjuvant olarak quil A ya da ISCOM kullanılarak köpekler aşılanmış ve bu iki rekombinant protein potansiyel aşı adayları olabileceği belirlenmiştir (51).

4-Taenia solium ve Taenia ovis Aşısı

Taenia solium onkosferinin yüzey antijeninden (TSOL18) hazırlanan rekombinant aşının (Cysvax®) domuzlarda larva gelişimine karşı koruma sağladığı belirlenmiştir (52). Cysvax®, *E. coli*'de eksprese edilen ≥150 µg TSOL 18, thiomersal, mineral yağ ve fosfat buffer içerir (52). İki aylık domuzlarda kulak arkası bölgeye derin kas içi olacak şekilde 1 mL dozda uygulanır. İlk aşılama 3-4 hafta sonra ikinci uygulama, altı ay sonra üçüncü uygulama yapılır. Hipersensitivite reaksiyonu izlendiğinde adrenalin ve antihistaminik enjeksiyonu tavsiye edilir (53).

Rekombinant *T. ovis* aşısı koyunlarda koruyucu bağışıklık şekillendirmektedir. Aşı klonlanmış onkosfer antijeni (To45W) ve saponin adjuvantı içerir. Aşı parazitlerin bağırsak duvarına girişini engelleyen bir yanıt şekillendirir. Henüz ticarileşmemiştir (3).

Artropodlara Karşı Geliştirilen Ticari Aşılar

Hem parazit olarak hem de diğer mikroorganizmaları bulaştırabilen artropodların çoğunlukla konağın vücuduna girmemesi ve genellikle besleme sırasında sadece ağı aracılığıyla konakla teması olduğundan aşı geliştirmek oldukça zordur (6).

1- Kene Aşılı

Kanla beslenen parazitlerin bağırsağı ile ilişkili antijenler etkili antijen kaynağı olabilir. Bm86 kene bağırsağının orta kısmında yer alan ve besin emiliminden sorumlu bir proteindir (6). *Boophilus microplus*'tan elde edilen protein rekombinant teknoloji kullanılarak *E. coli*'de saflaştırılmış ve sığır için geliştirilmiştir (TickGARD®) (6,7). Aynı antijen (Bm86) *Pichia pastoris* mayasında eksprese edilmiş ve montanide 888 adjuvantı eklenerek diğer bir aşı üretilmiştir (Gavac®) (7). Gavac® bir aydan büyük buzağuların scapular veya gluteal bölgesine 2 mL derin intramusküler enjeksiyon yapılması tavsiye edilir. İkinci uygulama 4 hafta sonra ve 3. uygulama ise ilk uygulamadan sonraki 7. haftada yapılır. İlk enjeksiyondan altı ay sonra tekrarlanması önerilir. Aşı kullanımı sığırlarda akarisit kullanımını azaltmış, anaplasmosis ve babesiosis oranını düşürmüştür (7). Aşıların geliştirildiği ülkede uygulanan sığırlarda önemli koruyuculuk sağladığı ancak bu başarı oranının diğer ülkelerde görülmediği belirlenmiştir (6,54). Bu durumun sebebinin lokal suşlar arasındaki protein farklılığı olabileceği iddia edilmişse de saha çalışmaları aşının etkinliğindeki farklılığın genetik varyasyonlarla ilişkili olmadığını göstermiştir (6).

2- Deniz Biti Aşısı

Somon üretimini etkileyen deniz biti için geliştirilmiş ticari bir aşı vardır (Providean Aquatec® Sea Lice). *Caligus rogercresseyi* adlı deniz bitinin vitellogenin-1 adlı proteinine karşı geliştirilen yağ adjuvanlı bir subunit aşıdır (55).

3- Dermanyssus gallinae Aşısı

Tavuk yetiştiriciliğinin önemli bir ektoparaziti olan ve konağın kanıyla beslenen *D. gallinae*'ye karşı etkili bir aşı geliştirilmesi ile parazite karşı etkili ve güvenli bir kontrol sağlanması hedeflenmektedir. Aynı zamanda kimyasal kalıntı problemi ile çevre kirliliğinin önüne geçilmesi düşünülmektedir. Bu alandaki çalışmaların temeli aşı üretiminde kullanılacak uygun antijenlerin tespitidir. Akarın ekstraktından elde edilen fraksiyonlar ile tavuklar immünize edilmiş, bu tavuklardan beslenen akarlar ölüm oranı belirgin oranda yüksek bulunmuştur (56). *Dermanyssus gallinae* cathepsin D-1 ile aşılama tavukların kanında uzun süren IgY düzeyi belirlenmiş ve bu tavuklardan kan emen akarlar yumurta üretimi azalmıştır (57). Ancak henüz ticari ürüne dönüşmemiştir.

Ticarileşmiş bile olsa bazı parazit aşılı artık satılmamaktadır (kancalıkurt, *Sarcocystis neurona*, *Neospora caninum* ve *Giardia* aşılı). *Neospora caninum* aşısı gibi bazı aşılar saha denemelerinde orta düzeyde başarı göstermeleri sebebiyle beklentileri karşılamadığından piyasadan çekilmiştir (58). Özellikle helmint aşılarının konakta IgE gelişimini teşvik etmesi sebebiyle aşılama hayvanlarda izlenen istenmeyen bazı yan etkiler gözlenmiş ve bu sebeple kullanımı durdurulmuştur. Buna örnek olarak

Ancylostoma caninum'un attenüye L3 içeren aşısı verilebilir. Bu aşı bazı köpeklerde anaflaksi ya da generalize ürtiker gibi ciddi alerjik reaksiyonları tetiklemiştir (3).

Sonuç olarak, veteriner sahada parazit aşılı geliştirilirken hem bilimsel engellerle hem de pazarın ticari zorlukları ile karşılaşmaktadır. Veteriner hekimlikte önemli parazit enfeksiyonlara etkili aşılı geliştirilmesi yönündeki ilerleme beklenenden yavaş şekillenmektedir. Bununla birlikte yeni biyoteknolojik gelişmeler yakın gelecekte antijen sunulmasında daha uygun post-translasyonel işlemler sağlayacaktır. Böylelikle konak immün sistemi tarafından daha iyi tanımlanacak antiparazitler aşılı geliştirileceği öngörülmektedir.

* Etik

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu ve editörler kurulu dışında olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

Finansal Destek: Yazar tarafından finansal destek almadığı bildirilmiştir.

KAYNAKLAR

- Eckert J, Friedhoff KT, Zahner H, Deplazes P. Lehrbuch der parasitologie. 2th auflage. Stuttgart: Enke Verlag; 2008.
- Wakelin D. Immunity to parasites. How parasitic infections are controlled. 2th ed. United Kingdom: Cambridge University Press; 1996.
- Tizzard IA. Vaccines for veterinarians. St Louis Missouri: Elsevier; 2021.
- Day MJ, Schultz RD. Veterinary immunology principles and practice. London: Manson Publishing; 2011.
- Diker KS. İmmunoloji. 1.Baskı. Ankara: Medisan Yayınevi; 1998.
- Thomaz-Soccol V, Pandey A, Resende RR. Current developments in biotechnology and bioengineering: Human and animal health applications. Amsterdam: Elsevier; 2017.
- Bowman DD. Georgis parasitology for veterinarians. 10 th ed. St Louis, Missouri: Elsevier Saunders; 2014.
- World Organisation in Animal Health. (https://www.oie.int/fileadmin/Home/eng/Health_standards/tahm/3.04.14_THEILERIOSIS.pdf, Erişim: 14.12.2020)
- Morrison WI, McKeever DJ. Current status of vaccine development against Theileria parasites. Parasitology 2006; (Suppl133): S169-87.
- Erganiş O. Hayvansal aşılı geliştirilmesinde üniversite-kamu-sanayi işbirliğinin rolü. Eurasian J Vet Sci 2010; 26: 1-6.
- Vetal. (<https://vetal.com.tr/teylovac>, Erişim: 20.12.2020).
- Dollvet. (<https://dollvet.com.tr/asilar/tayledoll>, Erişim: 20.12.2020).
- Aysul N, Karagenç T, Eren H, Aypak S, Bakırcı S. Aydın İli sığırlarında tropikal theileriosis yaygınlığı ve *Theileria annulata* şizont aşılı kullanımının etkinliğinin değerlendirilmesi. Türkiye Parazit Derg 2008; 32: 322-7.
- Dubey JP. Coccidiosis in livestock, poultry, companion animals, and humans. Boca Raton London: CRC Press; 2020.
- Williams RB. Fifty years of anticoccidial vaccines for poultry (1952-2002). Avian Dis 2002; 46: 775-802.
- Drugs.com. (<https://www.drugs.com/vet/coccivac-d.html>, Erişim: 15.11.2020).
- Drugs.com. (<https://www.drugs.com/vet/advent-coccidiosis-vaccine.html>, Erişim: 16.11.2020).
- AgriHealth(<https://agrihealth.co.nz/uploads/1e73b0f6b1071c8c2dccc022833b9877.pdf>, Erişim: 25.11.2020).
- Pugatsch T, Mencher D, Wallach M. *Eimeria maxima*: isolation of gametocytes and their immunogenicity in mice, rabbits, and chickens. Exp Parasitol 1989; 68: 127-34.
- Wallach MG, Mencher D, Yarus S, Pillemer G, Halabi A, Pugatsch T. *Eimeria maxima*: identification of gametocyte protein antigens. Exp Parasitol 1989; 68: 49-56.
- Wallach M, Halabi A, Pillemer G, Sar-Shalom O, Mencher D, Gilad M, et al. Maternal immunization with gametocyte antigens as a means of providing protective immunity against *Eimeria maxima* in chickens. Infect Immun 1992; 60: 2036-9.
- Sharma N, Singh V, Shyma KP. Role of parasitic vaccines in integrated control of parasitic diseases in livestock. Vet World 2015; 8: 590-8.
- Dantas-Torres F. Leishmune vaccine: the newest tool for prevention and control of canine visceral leishmaniasis and its potential as a transmission-blocking vaccine. Vet Parasitol 2006; 141: 1-8.
- Palatnik-de-Sousa CB, Dutra HS, Borojevic R. Leishmania donovani surface glycoconjugate GP36 is the major immunogen component of the fucose-mannose ligand (FML). Acta Trop 1993; 53: 59-72.
- LeishVet. (<http://www.leishvet.org/fact-sheet/vaccines/>, Erişim: 27.12.2020).
- Velez R, Gállego M. Commercially approved vaccines for canine leishmaniasis: a review of available data on their safety and efficacy. Trop Med Int Health 2020; 25: 540-57.
- Grimaldi G, Teva A, Dos-Santos CB, Santos FN, Pinto ID, et al. Field trial of efficacy of the Leish-tec® vaccine against canine leishmaniasis caused by *Leishmania infantum* in an endemic area with high transmission rates. PLoS One 2017; 12: e0185438.
- Ceva Brasil (<https://www.ceva.com.br/Produtos/Lista-de-Produtos/LEISH-TEC>, Erişim: 08.01.2021).
- European Medicines Agency. (<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/veterinary/EPAR/canileish>, Erişim: 06.01.2021).
- Virbac. (<https://www.virbac.ch/de/kleintiere-produkte/impfstoffe/canileish>, Erişim:20.12.2020).
- NOAH. (<http://www.noahcompendium.co.uk/?id=-469126>, Erişim: 06.01.2021).
- European Medicines Agency. (https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/letifend-epar-summary-public_en.pdf, Erişim: 06.01.2021).
- Quesland Government Department of Agriculture and Fisheries. (https://www.daf.qld.gov.au/__data/assets/pdf_file/0008/61388/Tick-Fever-A2-Trivalent-Tick-Fever-Vaccine-Specifications.pdf, Erişim: 22.10.2020).
- Business&Personal Solutions Group (<http://bpsgroup.net.au/tick-fever-vaccine.html>, Erişim: 14.10.2020).
- CliniPharm/CliniTox. (<https://www.vetpharm.uzh.ch/TAK/00000000/00001171.VAK>, Erişim: 09.02.2021).
- Le Point Veterinaire. (<https://www.lepointveterinaire.fr/dmv/consulter/A1366-pirodog.html>, Erişim: 22.12.2020).
- European Medicines Agency. (https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/nobivac-piro-epar-summary-public_en.pdf, Erişim: 30.11.2020).
- Buxton D. Toxoplasmosis: the first commercial vaccine. Parasitol Today 1993; 9: 335-7.
- Buxton D, Thomson KM, Maley S, Wright S, Bos HJ. Experimental challenge of sheep 18 months after vaccination with a live (*S48*) *Toxoplasma gondii* vaccine. Vet Rec 1993; 133: 310-2.
- NOAH. (<http://www.noahcompendium.co.uk/?id=-456186>, Erişim: 19.01.2021).
- MSD Animal Health. (https://www.msd-animal-health.co.nz/products/Toxovax/030_Product_Details.aspx, Erişim: 05.01.2021).
- Drugs.com (<https://www.drugs.com/vet/trichguard.html>, Erişim: 19.01.2021).
- Drugs.com (<https://www.drugs.com/vet/trichguard-v5l.html>, Erişim: 19.01.2021).

44. BonDurant RH. Pathogenesis, diagnosis, and management of trichomoniasis in cattle. *Vet Clin North Am Food Anim Pract* 1997; 13: 345-61.
45. MSD Animal Health. (https://www.msd-animal-health.ie/Binaries/Huskvac_Tech_Bulletin_tcm102-94084.pdf, Erişim:25.10.2020).
46. Claerebout E, Geldhof P. Helminth Vaccines in Ruminants: From Development to Application. *Vet Clin North Am Food Anim Pract* 2020; 36: 159-71.
47. LeJambre LF, Winton RG, Smith WD. Vaccination against *Haemonchus contortus*: performance of native parasite gut membrane glycoproteins in Merino lambs grazing contaminated pasture. *Vet Parasitol* 2008; 153: 302-12.
48. Veterinary Vaccinology Networks. (<https://www.vetvaccnet.ac.uk/sites/vetnet/files/user-files/research-paper/pdf/02-15/Barbevax-%20Haemonchus%20vaccine.pdf>, Erişim: 06.11.2020).
49. World Health Organisation. (<https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/echinococcosis>, Erişim: 17.01.2021).
50. Techovax. (<http://www.tecnovax.com.ar/wpcontent/uploads/2015/08/BrochureHidatidosisWeb.pdf>, Erişim: 15.01.2021).
51. Zhang ZZ, Guo G, Li J, Shi BX, Zhao L, Guo BP, et al. Dog vaccination with EgM proteins against *Echinococcus granulosus*. *Infect Dis Poverty* 2018; 7: 61.
52. CPhI Online. (<https://www.cphi-online.com/cysvax-prod1235247.html>, Erişim: 11.11.2020).
53. Swine Health&Cysticercosis. (<https://cysticercosis.in/cysticercosis?page=pig-vaccination> Erişim:02.02.2021).
54. Suarez M, Rubi J, Perez D, Cordova V, Salazar Y, Vielma A, et al. High impact and effectiveness of Gavac™ vaccine in the national program for control of bovine ticks *Rhipicephalus microplus* in Venezuela. *Livest Sci* 2016; 187: 48-52.
55. Tecnovax. (<http://www.aquatecsealice.com>, Erişim: 24.01.2021).
56. Price DRG, Küster T, Øines Ø, Oliver EM, Bartley K, Nunn F, et al. Evaluation of vaccine delivery systems for inducing long-lived antibody responses to *Dermanyssus gallinae* antigen in laying hens. *Avian Pathol* 2019; 48(sup1): S60-S74.
57. Bartley K, Wright HW, Huntley JF, Manson ED, Inglis NF, McLean K, et al. Identification and evaluation of vaccine candidate antigens from the poultry red mite (*Dermanyssus gallinae*). *Int J Parasitol* 2015; 45: 819-30.
58. Horcajo P, Regidor-Cerrillo J, Aguado-Martínez A, Hemphill A, Ortega-Mora LM. Vaccines for bovine neosporosis: current status and key aspects for development. *Parasite Immunol* 2016; 38: 709-23.