

## Ixodid kenelerle mücadelede kimyasal akarisitlere alternatif yollar

Perçem ATAN<sup>1</sup>, Kader YILDIZ<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Kırıkkale Üniversitesi Veteriner Fakültesi Parazitoloji Anabilim Dalı

Geliş Tarihi / Received: 08.06.2015, Kabul Tarihi / Accepted: 07.07.2015

**Özet:** Ixodidae ailesindeki kenelerle başarılı mücadelenin hedefi dişi kenenin yeni bir nesil oluşturmasının önüne geçilmesidir. Bu amaçla günümüzde en yaygın kullanılan yol kimyasal akarisit uygulamalarıdır. Ancak kenelerde akarisitlere karşı gelişen direnç ve çiftlik hayvanlarında et ve süt ürünlerindeki ilaç kalıntıları gibi sebeplerle kimyasal akarisitlere alternatif mücadele metotlarının geliştirilmesi gereksinimini ortaya çıkarmıştır. Steril erkek kene üretilmesi, aşı geliştirilmesi ve kenelere dirençli hayvanların yetiştirilmesi uygulamaları kene ile mücadelede alternatif yöntemler arasındadır.

**Anahtar kelimeler:** Alternatif metotlar, Ixodidae, kene, kimyasal akarisit

### Alternative ways of combating with Ixodidae tick by chemical acaricide

**Summary:** The target of a successful control against Ixodidae spp. is to avoid creating a new generation of female ticks. For this purpose, chemical acaricide applications are now the mostly widely used. However, alternative control methods need to develop due to developing acaricide resistance in ticks and drug residues in meat and dairy products of farms animals. Sterile male technique, vaccine and raising of animals resistant to ticks are alternative methods of tick control.

**Key words:** Alternative methods, Ixodidae, tick, chemical acaricide

### Giriş

Ixodidae ailesinde yer alan *Ixodes*, *Hyalomma*, *Amblyomma*, *Haemophysalis*, *Dermacentor*, *Rhipicephalus* ve *Rhipicephalus (Boophilus)* cinsleri hem veteriner hem de insan hekimliği yönünden önemli kene türlerini barındırmaktadır [24]. Keneler insan ve hayvanlara pek çok patojen bulaştıran, kanla beslenen zorunlu ektoparazitlerdir. Günümüzde küresel ısınmaya bağlı iklim değişiklikleri sebebiyle insan ve hayvanlarda kene ile taşınan hastalıkların arttığı görülmektedir [20].

Ixodidae ailesindeki kenelerle başarılı mücadelenin hedefi dişi kenenin yeni bir nesil oluşturmasının önüne geçilmesidir. Bu amaçla günümüzde kullanılan en yaygın yöntem kimyasal akarisit uygulamalarıdır [16]. Akarisitler, daldırma banyoları, sprey, damlatma ve dökme şeklinde uygulanır [22]. Akarisit kullanımında önerilen uygulama direktiflerine mutlaka uyulmalı ve doz aşımı hususunda dikkatli olunmalıdır. Çiftlik hayvanları ve insanlar için toksik nitelikte bileşikler olan akarisitler hayvan dokularında kalıntı bırakmasının yanı sıra çevre için de tehlike oluşturmaktadır [20]. Kenelerde gelişen akarisit direnci ve çiftlik hayvanlarında et

ve süt ürünlerindeki ilaç kalıntıları sebebiyle kimyasal akarisitlere alternatif mücadele metotlarının geliştirilmesi gereksinimini doğurmuştur [16,18]. Bu kapsamda kene ile mücadele amacıyla değişik yöntemler kullanılmaktadır. Steril erkek kene üretilmesi, aşı geliştirilmesi ve kenelere dirençli hayvanların yetiştirilmesi uygulamaları günümüzde kene ile mücadelede kullanılan başlıca alternatif yöntemler arasındadır. Bu derlemede en sık kullanılan bu yöntemler ayrıntılı biçimde açıklanacaktır.

### Steril erkek kene üretilmesi

Steril erkek kene üretilmesi yöntemi, doğadaki kenelerle çiftleşecek çok sayıda kısır erkek kenenin üretilmesi ve doğaya bırakılması yoluyla kenelerin üreme potansiyelinin düşürülmesi ve zamanla doğadaki kene popülasyonunun azaltılması prensibine dayanmaktadır. Bu yöntemde erkek kenelerin kullanılmasındaki amaç steril erkekle çiftleşen dişinin yumurtalarından yeni neslin oluşumunun tümünden veya kısmen baskılanmasıdır [2]. Sterilite işlemi kenenin gamma radyasyonla iradiye edilmesi veya RNA interferansı metodu ile yapılmaktadır [2,8]. Gamma radyasyonla yapılan irradiasyonda erkek keneler kullanılmaktadır [2]. Bu teknik kullanılarak

yapılan mücadelede doğaya çok sayıda irradiye etkek kene salınması gerektiğinden pratiğe uygulanmasında bazı sınırlamalar mevcuttur.

RNA interferansı (RNA'i), canlı hücrelerde bulunan ve hangi genin nasıl aktif olacağını belirleyen ve kontrol eden bir sistemdir. RNA'i ile "genin susturulması" *Dermacentor variabilis*'teki subolesin geninde kullanmıştır [8]. Subolesin, kene beslenme ve üremesinde rol alan ve kene türleri arasında yüksek oranda korunmuş bir proteindir, rekombinant protein olarak kullanıldığında tüm kene gelişim safhalarına karşı konakta bağışıklık şekillendirmektedir [21]. RNA'i ile subolesin geninin susturulması, kenenin hayatta kalmasını ve üremesini azaltmasının yanı sıra kenenin dokularının (bağırsak, tükürük bezleri, üreme dokuları ve embriyolar) genetik olarak bozulmasına yol açarak kısır kenelerin şekillenmesine neden olmaktadır. RNA'i tekniği daha önce ekin zararlıları ile mücadelede başarılı olmuş olsa da bu metodun kene kontrolündeki potansiyeli büyük ölçekli saha testleri ile henüz araştırılmamıştır. Bununla birlikte, RNA'i ile kenelerde sterilite oluşturulması ile yapılacak kene mücadelesinde doğaya çok sayıda "subolesin-susturulmuş kenenin" salınmasını gerektirmesi bu yöntemin pratiğe aktarımında sınırlama teşkil etmektedir. Bunun yanı sıra genetiği değiştirilmiş kenelerin doğaya salınması konusunda bazı endişeler de mevcuttur [8,21].

### Kene aşıları

Vektör ve patojen genomu ve proteomu konusundaki ilerlemeler, kene proteinlerini hedefleyen aşuların hem kenelerin beslenmesini ve üremesini hem de kenedeki patojenlerin omurgalı konağa geçmesini ve bulaşmasını azaltabildiğini göstermiştir [20]. Aşı geliştirme süreci ile yeni bir pestisit geliştirme süreci kıyaslandığında, aşının daha ucuz bir teknoloji ile üretilebilir ve sürdürülebilir bir potansiyele sahip olduğu görülür. Aşılama, çevreyle daha dost bir yöntem olduğu için, kene yayılışının ve kene kaynaklı enfeksiyonların kontrolü için ilgi çekici bir alternatiftir. Aşılama ile hem vektör hem de kene ile taşınan çeşitli hastalıklar kontrol edilebilir [20].

Anti-kene aşısı geliştirmedeki en önemli husus uygun antijenlerin bulunmasıdır. Aşı için kullanılacak antijenleri tanımlamak için farklı yöntemler kullanılmaktadır. En çok uygulanan yöntem ise

parazite karşı konakta gelişen bağışıklık cevabının anlaşılması ve bunun sonucunda aşuların geliştirilmesidir [8]. Biyoinformatik, RNA'i, mutasyon, transkriptomik, proteomik, bağışıklama ifade kütüphanesi (ELI) ve diğer teknolojiler kullanılarak kene genomlarının karakterizasyonunda önemli gelişmeler sağlanmıştır [16]. Kenenin beslenmesini engellemek amacıyla, aşılama yoluyla bir immünojenik cevap üretmek mümkündür. Kene antijenleri genellikle ya "exposed (görünür)" veya "concealed (gizli) antijenler" olarak kabul edilir. Görünür antijenler kene enfestasyonu sırasında konak bağışıklık sistemi ile temas eden antijenler olup sürekli kenelerle enfeste olan konaklar bu antijenlere karşı bağışıklık kazanırlar. Antijenlerin ikinci grubunu oluşturan gizli antijenler ise normal şartlar altında immünojenik cevaba neden olmazlar ve konak bağışıklık sistemine maruz kalmazlar [8]. Kenenin bağırsağında mevcut immünojenik proteinler gizli antijenlere örnek verilebilir, aşılama yoluyla bu proteinlere karşı konakta antikor gelişmesi sonucu kene konak üzerinde beslenirken bu spesifik immünooglobulinleri de alır ve bunlar da kenelerde olumsuz etki oluşturur [16].

Spesifik kene antijenleri arasında ticarileşen ilk ürün Bm86 proteindir. Bu antijen gömlek değiştirme dönemi öncesinden başlayarak doymuş ergin kene oluncaya kadar tüm yaşam çemberi boyunca salgılanmaktadır. Bm86 ile immünize edilen konakta bu protein dışı kenelerin sayısını, ağırlığını ve üreme kapasitesini azaltan antikor-antijen etkileşimi oluşturmaktadır. Sonuç olarak keneye taşınan bazı patojenlerin yaygınlığı da dolaylı olarak bu durumdan etkilenmektedir [20]. Sığırlardaki enfestasyonları kontrol edebilmek amacıyla 1990'ların başında ticari olarak piyasaya sunulan kene aşuları olan TickGARD ve Gavac, *Rhipicephalus micropus* kenesinin orta mide kısmında bulunan Bm86 proteininden rekombinant teknoloji ile üretilmiştir [9,10,20]. Sığırlarda Bm86 temelli aşuların koruyucu etkisi kapsamlı saha çalışmaları ile doğrulanmış, konak üzerindeki çok sayıda ergin kenede ölüm şekillenmiş, hayatta kalan ergin kenelerin yumurtlama kapasiteleri olumsuz yönde etkilenmiştir. Aşılanmış sığırlardan kan emen kenelerin yumurtlarından çıkan larva sayısında ve bunların yaşama kabiliyetinde de azalma şekillenmiştir [23]. Sonuçta sığır sürülerinde hem kene enfestasyonlarında hem de

babesiosis yaygınlığında azalma meydana geldiği gözlenmiştir [20].

Gavac ve TickGARD, sığırlarda *Boophilus annulatus*'a karşı %100 koruma sağlarken *Rhipicephalus appendiculatus* ve *Amblyomma variegatum* üzerine etkisi neredeyse sıfır olmuştur. *Hyalomma dromedarii* ve *Hyalomma anatolicum* üzerindeki çalışmalar sınırlı olsa da aşının güçlü etki gösterdiği belirlenmiştir [10,27]. Ticari olarak geliştirilen Bm86 bazlı aşilar sığırlardaki kene enfestasyonlarını kontrol etmede etkili olmakla birlikte, enfestasyondan sorumlu kenelerin türüne bağlı olarak farklı düzeylerde etki göstermesi nedeniyle bu aşı formülasyonlarının geliştirilmesine ihtiyaç duyulmuştur [27]. Buna ilişkin olarak diğer kene türlerinde Bm86 ortologları ve homologları keşfedilmiştir.

Ba86, Bm86'ya %90'dan fazla benzerlik gösteren rekombinant bir *R.annulatus* Bm86 ortolog proteindir. Sığırlardaki deneysel çalışmalar, rekombinant Ba86'nın *R.annulatus* ve *R.microplus* enfestasyonlarını kontrol etmede daha etkili olduğunu göstermiştir [14]. *H.anatolicum*'un Bm86 homologunun klonlanması ile elde edilen ilk rekombinant protein olan Haa86 ile sığırların aşılmasının hem kenelere karşı koruma sağladığını hem de keneler yoluyla *Theileria annulata*'nın taşınmasının azaldığı bildirilmiştir [1]. *R.microplus* Bm95 glikoproteininin Güney Amerika'da Bm86 aşısı ile korunma sağlanamayan sığırları kene enfestasyonuna karşı koruduğu bildirilmiştir [5]. Bm95'le yapılan çalışmalar, bu antijenin daha çok kene türüne karşı koruma sağladığını göstermiş ve Bm95'in, farklı bölgelerdeki *R.microplus* türleri ile olan enfestasyona karşı daha evrensel bir antijen olabileceğine işaret etmiştir [20].

Günümüzde kenenin tükürük bezinden salgılanan moleküller, kene enfestasyonlarını sınırlandırıp kene kaynaklı patojen aktarımını engelleyen anti-kenne aşiları için potansiyel adaylar olarak değerlendirilmektedir [20]. Konak üzerinde yavaş beslenen bir parazit olan kenenin, beslenmesini tamamlamak için gerekli olan süre boyunca yapışık kalabilmesi için konağın bağışıklık sistemini baskılaması gereklidir. Kenenin farklı tükürük bileşenlerinin konakta immunsupresif ve immunmodülatör etkilerinin yanı sıra, bazıları da koruyucu bir bağışıklık tepkisi tetikleme yeteneğine sahip antijenler gibi davranır [9,18]. Eklembacaklı vektörler beslenme sırasında

konakta bağışıklık sistemini baskırlar ve konaktan gelen immun reaksiyona karşılık olarak patojeni güçlendirici bir takım faktörler salgılar. Örneğin kene, Lyme hastalığı ajanı *Borrelia burgdorferi*'nin memeli konağa naklini kolaylaştırmak için tükürük proteinlerini kullanır. Beslenme sırasında, kene tükürük bezleri patojen aktarımını kolaylaştıran çok çeşitli moleküller salgılar [20].

Kenenin tükürük bezi proteinlerinden biri olan 64TRP memeli konağın deri proteinlerine benzemektedir. Hamster, beyaz fare ve tavşan modellerinde bu antijenin, kenenin tutunduğu yeri hedeflediği ve "gizli" orta mide antijenleriyle çapraz reaksiyona girip kenelerin ölümüyle sonuçlanan çift etkili bir aşı görevi gördüğü belirlenmiştir. Histolojik ve immünositolojik çalışmalar, 64TRP immünizasyonunun temel etki yönteminin, kenenin deride beslendiği yerde meydana gelen lokal kütanöz gecikmiş tip hipersensitivite reaksiyonu olduğuna işaret etmiştir [17]. 64TRP antijeniyle aşılanan farelere *I.ricinus* tarafından ensefalit virüsünün aktarılmasının önlediğini ve dolayısıyla patojen aktarımı üzerinde koruyucu bir etkisi olduğu gösterilmiştir [17].

Salp15, konakta immünosupresif özelliğe sahip bir diğer kene tükürük proteini olup konakta CD4+ T hücresi aktivasyonunu, komplement aktivitesini ve dendritik hücre işlevini engellemektedir [7].

Kenelere karşı aşı geliştirilmesi amacıyla kullanılan proteinlerden biri de ferritinlerdir. Ferritinler, kenenin beslenmesi sırasında demir homeostazında öncü bir rol oynayan demir depolama proteinleridir. Omurgalılarda işlevsel ortologları olmayan Ferritin2 yakın zamanda kene hemolenfinde salgılanan bir mide-spesifik protein olarak karakterize edilmiştir ve orada bir demir taşıyıcısı olarak görev yaptığı tespit edilmiştir [20]. RNA'yi ve rekombinant proteinli aşılama yoluyla Ferritin2'nin (RmFER2) bloke edilmesi, *I.ricinus*, *R.microplus* ve *R.annulatus*'ta beslenmenin, yumurtalamanın ve fertilitenin azalmasıyla sonuçlanmıştır [20]. TROSPA, *B.burgdorferi*'den salgılanan OspA için bir kene reseptörüdür ve kenenin orta midesinde tespit edilmiştir [12]. TROSPA'nın fizyolojik işlevi bilinmemektedir fakat *B.burgdorferi*'nin kene midesinde çoğalması ve böylece vektördeki bakteriyel enfeksiyonu desteklemesi için OspA'nın TROSPA'ya bağlanması gerekmektedir [12]. TROSPA'nın TROSPA antiserumlarıyla veya RNA'yi yoluyla

bloke edilmesi, *B.burgdorferi*'nin *I.scapularis* midesinde çoğalmasını azaltmakta ve sonuç olarak vektörde mevcut bakterilerin kolonizasyonunu ve potansiyel olarak konağa patojen aktarımını engellemektedir. Bakteriyel OspA, patojen aktarımını engelleyen bir Lyme hastalığı aşısı olarak kullanılmıştır. Kan emme esnasında kene tarafından konağa *B.burgdorferi*'nin aktarımı gerçekleşmeden önce konak kanında bulunan anti-OspA antikorları kene midesindeki spiroketleri yok etmektedir [12,20]. Serpinler (serin proteaz inhibitörleri) kan ile beslenen eklembacaklılar dahil olmak üzere çok çeşitli organizmalarda bulunan, yapısal olarak birbiri ile ilişkili proteinlerden oluşan büyük bir ailedir. Organizmada kan pıhtılaşması, gıda sindirimi, yanğısal ve immün yanıtlar gibi pek çok önemli işlevi düzenledikleri bilinmektedir, dolayısıyla da kene aşısı geliştirmede ilgi çekici hedef antijenlerdir [12]. Farklı serpinlerin birleştirilerek sığırların aşılanması, *Haemaphysalis* ve *Rhipicephalus* cinsi kenelerin beslenme oranlarını azaltmakta ve kenelerde ölüm oranlarını artırmaktadır [12]. Bu immunizasyon *T.parva*'nın sığırlara bulaşmasını önlemediği ancak patojenin periferik kanda görülmesini birkaç gün geciktirdiği belirlenmiştir. Bu durum aşının memeli konağa patojen aktarımı üzerinde de bir etkisi olduğuna işaret etmektedir [13,20].

### **Kenelere dirençli hayvan ırklarının geliştirilmesi**

Kene enfestasyonlarına karşı doğal konak direncinin keşfedilmesini takiben kene enfestasyonunun önlenmesinde keneye dirençli sığır biyotiplerinin yetiştirilmesi yöntemi alternatif mücadele yöntemleri arasına girmiştir [4,25]. Kene enfestasyonuna dirençli sığır yetiştiriciliğinde konak immün sistemi esas rol oynar [25]. Kene direnç mekanizmalarının belirlenmesi amacıyla farklı sığır ırkları üzerinde yapılacak çalışmalar alternatif kontrol metotlarının geliştirilmesine ciddi katkılar sağlayacaktır.

Sığırların keneye karşı olan dirençlerini morfolojik, fizyolojik ve davranışsal özellikler gibi çok çeşitli faktörler etkilemektedir. Örneğin konağın vücut büyüklüğü hayvan üzerindeki kene miktarını etkilemektedir. Büyük cüsseli hayvanlar küçüklere göre kene enfestasyonundan daha çok etkilenmektedir. İnek ve düvelerde, danalara göre kene direncinin daha yüksek olduğu ve bunun testosteron hormonundan kaynaklandığı düşünülmektedir [11].

Kene enfestasyonuna karşı şekillenen direnç mekanizmasının temelinde sığırlarda doğuştan olan ve pek çoğu da yüksek derecede kalıtsallığa sahip deri özellikleri bulunmaktadır. Kenenin tutunması için uygun olmayan deri yapısına sahip olmak sığırdaki kene enfestasyonuna karşı önemli bir direnç unsurudur. Kılların uzunluğu, kalınlığı, pürüzsüzlüğü ve rengi gibi fenotipik karakterler sığıra tutunan kene sayısı üzerinde etkiye sahiptir. Kısa, pürüzsüz (tutunma açısından) ve açık renkli kıllara sahip deriye daha az kenenin tutunduğu tespit edilmiştir [19].

Kene antijenlerine karşı şekillenen kutanöz hipersensitivite reaksiyonlar da konak direncini etkilemektedir. Enfestasyonun hemen başında konak derisinde şekillenen hipersensitivite reaksiyonu kenenin tutunmasını engeller. Dirençli konaklarda kenenin tutunduğu yerde bol miktarda mononükleer, eozinofil ve bazofil lökositler izlenmiştir [18]. Kene direncinde kendi kendini tımar etme davranışı önemlidir. Bu davranışın temelinde derideki sitoplazmik granül içeren mast hücreleri ve histaminler bulunmaktadır. Kenenin tutunduğu yerden salınan histaminler konağın tımar isteğini oluşturmakta ve böylece kenenin tutunmasını engellemektedir [6]. Daha seçici beslenme davranışlarından dolayı genç hayvanlar diğerlerine göre daha az kene taşımaktadırlar [18].

Kenelere karşı konak direnci ırklar arasında farklılık göstermektedir. Avrupa ırklarının (*Bos taurus*) doğal koşullar altında, melez Hint ırklarına göre 2,5 kat daha fazla kene taşıdığı gözlenmiştir [3]. Afrika'da doğal olarak yetişen sığır ırkları ithal melez sığırlara göre kenelere karşı daha fazla direnç göstermektedirler. Diğer taraftan Avustralya ve Brezilya gibi ülkelerde keneye dirençli melez ırklar geliştirilmiştir [18].

Konağın ektoparazitlere karşı genetik direncinin süt verimi ya da büyümede olduğu gibi kalıtsal olduğu ve seleksiyonla konakta kene direncinin çok yüksek seviyelere taşınabileceği düşünülmüştür [4]. Hayvanlarda keneye karşı genetik değişim çok yavaş şekillenmesine rağmen kene direnci bakımından seleksiyon yapılması önemli bir seçenek kabul edilmektedir [4]. Ancak kenelere karşı direnç yönünden yapılacak seleksiyonunun, hayvanlarda büyüme, et kalitesi ve süt verimliliği gibi diğer üretim özelliklerini etkilememesi gerektiği dikkate alınmalıdır [15,18].



Sığırlarda keneye karşı direncin belirlenmesinde “fenotipin” baz alınarak seleksiyon yapılması önemli bir kısıtlamadır. Bu sebeple direnç tespitinde moleküler genetik yöntemler daha çok kullanılmakta [18], aday genlerin belirlenmesi üzerinde çalışılmaktadır [25]. Sığırlarda, lökosit antijen kompleksi (BoLA) olarak bilinen majör histocompatibility complex (MHC) allellerinin kene enfestasyonu ile ilişkili olduğu ortaya koyulmuştur [25]. Oldukça polimorfik olan BoLA genindeki mikrosatellit markerlarının (işaretleyicilerin) bulunması ile doğal ve deneysel kene enfestasyonları esnasında sığırlarda MHC lokusu için direnç alellerinin haritası oluşturulmuştur [25]. Ancak BoLA allelinin kene direnci ile ilgili çalışmalardan elde edilen sonuçlar birbiriyle uyumlu olmamıştır [18]. Daha sonraki çalışmalarda BoLA polimorfizmine göre seçilen DNA mikrosatellit markerlarına göre sığırdaki 23. kromozomda keneye karşı konak direncini etkileyen genetik varyasyon tespit edilmiştir [26]. Gen ifadesi profillerinden elde edilen sonuçlar sığırlarda keneye karşı bağışıklıkta rol oynayan aday genlerin belirlenmesi için alternatif bir metot olarak ümit vermektedir. cDNA mikroarrayler (mikroçip) kullanılarak yapılan bir çalışmada Adaptaur ırkı sığırlarının derisinde kene direnci ile ilgili 66 direnç geni tanımlanmış ve direncinin deri yapısıyla ilgili genlerle açıklanabileceği ileri sürülmüştür [26].

Çiftlik hayvanlarında bağışıklıkla ilişkili Quantitative trait loci (QTL) saptanmıştır [18]. QTL ile genetik teknolojilerdeki gelişmeler hayvanların genotiplerini bireysel olarak değerlendirmek için bir fırsat sunmaktadır. İlgili gen lokusların yerleşiminin bilinmesi, ekonomik önemi olan özelliklerde seçimin etkisini artırmak amacıyla faydalanılabilen, genotip ve fenotip arasındaki ilişkiyi belirlemek amacıyla tahmini bir eşitlik veren referans bir popülasyonun yetiştirilmesi için kullanılabilir. Bu genom tarama yöntemi, çeşitliliğe neden olduğu sanılan birçok genin kompleks özellikleri için etkili bir şekilde kullanılır. Tek nükleotid polimorfizmi (SNP) analizlerini kullanılarak, konakta kene direncine bağlı olan ve immün sistemi etkileyen birçok gen rapor edilmiştir [18].

Sonuç olarak, kene ve kene kaynaklı hastalıklar hayvan yetiştiriciliği ve sağlığı bakımından önemli oranda ekonomik kayıplara neden olmaktadır.

Klasik kene kontrol yöntemi olan kimyasal akarisitler kısa vadede düşünüldüğünde yüksek etki oranı ve hızlı sonuç vermesi gibi bazı avantajları dolayısıyla cazip görünmekle beraber uzun vadede kenelerin bu akarisitlere direnç kazanması sonucunda mücadele daha imkansız hale gelebilecektir. Daha da önemlisi bu akarisitlerin hayvansal ürünlerde kalıntı bırakması insan sağlığı açısından son derece önemli riskler taşımaktadır. Akarisitlerin parazit olmayan eklem bacaklılar üzerine olumsuz etkilerinden dolayı doğal denge üzerinde de istenmeyen etkilerinin olduğu bir gerçektir. Akarisitlerden vazgeçip doğal mücadele yöntemlerine geçmek hemen mümkün değildir ancak kademeli olarak akarisit uygulamaları azaltılıp, doğal ve çevre dostu mücadele yöntemlerine geçilmelidir.

## Kaynaklar

1. **Azhahianambi PI, De La Fuente J, Suryanarayana VV, Ghosh S, (2009).** *Cloning, expression and immunoprotective efficacy of rHaa86, the homologue of the Bm86 tick vaccine antigen, from Hyalomma anatolicum anatolicum. Parasite Immunol, 31, 111-122.*
2. **Bakırcı S, Bilgiç HB, Karaer Z, Düzgün A, Emre Z, (2013).** *Studies on the application of the sterile-male technique on the tick Hyalomma excavatum. Ankara Üniv Vet Fak Derg, 60, 93-98.*
3. **Bianchin I, Catto JB, Kichel AN, Torres RAA, Honer MR, (2007).** *The effect of the control of endo and ectoparasites on weight gains in crossbred cattle (Bos taurus taurus × Bos taurus indicus). Trop Anim Health Prod, 39, 287-296.*
4. **Budeli MA, Nephawe KA, Norris D, Selapa L, Bergh L, Maiwashe A, (2009).** *Genetic parameter estimates for tick resistance in Bonsmara cattle. S Afr J Anim Sci, 39, 321-327.*
5. **Canales M, Labruna M, Soares J, Prudencio C, De La Fuente J, (2009).** *Protective efficacy of bacterial membranes containing surface exposed BM95 antigenic peptides for the control of cattle tick infestations. Vaccine, 27, 7244-7248.*
6. **Dai J, Narasimhan S, Zhang L, Liu L, Wang P, Fikrig E, (2010).** *Tick histamine release factor is critical for Ixodes scapularis engorgement and transmission of the Lyme disease agent. PLoS Pathog, 24, 6, e1001205.*
7. **Dai J, Wang P, Adusumilli S, Booth CJ, Narasimhan S, Anguita J, (2009).** *Antibodies against a tick protein, Salp15, protect mice from the Lyme disease agent. Cell Host Microbe, 6, 482-492.*
8. **De La Fuente J, Almazan J, Naranjo C, Blouin V, Mezer EF, Kocan JM, (2006).** *Autocidal control of ticks by silencing of a single gene by RNA interference. Biochem Biophys Res Commun, 344, 332-338*

9. De La Fuente J, Kocan KM, (2006). *Strategies for development of vaccines for control of ixodid tick species. Parasite Immunol*, 28, 275-283.
10. De La Fuente J, Rodriguez M, Montero C, Redondo M, Garcia JC, Mendez L, Serrano E, Valdes M, Enriquez A, Canales M, Ramos E, Boue O, Machado H, Leonart R, (1999). *Vaccination against ticks (Boophilus spp.): the experience with the Bm86-based vaccine GavacTM. Genetic Analysis-Biomolecular Engineering*, 15, 143-148.
11. Hughes VL, Randolph, SE, (2001). *Testosterone depresses innate and acquired resistance to ticks in natural rodent hosts: a force for aggregated distributions of parasites. J Parasitol*, 87, 49-54.
12. Hovius JW, Vandam AP, Fikri GE, (2007). *Tick- host-pathogen interaction in Lyme borreliosis. Trends Parasitol*, 23, 434-438.
13. Imamura S, Konnai S, Vazida S, Yamada S, Nakajima C, Ito Y, (2008). *Effects of anti-tick cocktail vaccine against Rhipicephalus appendiculatus. Jpn J Vet Res*, 56, 85-98
14. Jeyabal L, Azhahianambi P, Susitha K, Ray DD, Chaudhuri P, Vanlahmuaka T, (2010). *Efficacy of rHaa86, an orthologue of Bm86, against challenge infestations of Hyalomma anatolicum anatolicum. Transbound Emerg Dis*, 57, 96-102.
15. Jonsson NN, Mayer DG, Green PE, (2000). *Possible risk factors on Queensland dairy farms for acaricide resistance in cattle tick (B. microplus). Vet Parasitol*, 88, 79-92.
16. Kiss T, Cadar D, Spinu M, (2012). *Tick prevention at a crossroad: New and renewed solutions. Vet Parasitol*, 187, 357- 366
17. Labuda M, Trimmell AR, Lickova M, Kazimirova M, Davies GM, Lissina O, (2006). *An antivektor vaccine protects against a lethal vector-borne pathogen. PLoS Pathog*, 2:e27.
18. Mapholi NO, Marufu MC, Maiwashea A, Bangaa CB, Muchenjec V, Neila DMM, Chimonyob M, Dzamae K, (2014). *Towards a genomics approach to tick (Acari: Ixodidae) control in cattle. Ticks Tick-borne Dis*, 5, 475-483.
19. Marufu MC, Chimonyo M, Dzama K, Mapiye C, (2011). *Tick prevalence in cattle raised on sweet and sour rangelands in semiarid areas. Trop Anim Health Prod*. 43, 307-313.
20. Merino O, Alberdi P, De La Lastra JMP, De La Fuente J, (2013). *Tick vaccines and the control of tick-borne pathogens. Front cell infect microbiol*. 3, 30.
21. Merino O, Almazan C, Canales M, Villar M, Moreno CJA, Estrada PA, Kocan K, De La Fuente J, (2011). *Control of Rhipicephalus (Boophilus) microplus infestations by the combination of subolesin vaccination and tick autocidal control after subolesin gene knockdown in ticks fed on cattle. Vaccine*, 29, 2248-2254.
22. Taylor MA, Coop RL, Wall RL, (2007). *Veterinary Parasitology, 3rd ed, Wiley-Blackwell*.
23. Turner LB, Harrison BE, Bunch RJ, Port NLR, Barendse W, (2010). *A genome-wide association study of tick burden and milk composition in cattle. Anim Prod Sci*, 50, 235-245
24. Tüzer E, Toparlak M, Göksu K, (1997). *Veteriner Entomoloji. İstanbul Üniversitesi Veteriner Fakültesi Ders Notu*.
25. Untalan PM, Pruett JH, Steelman CD, (2007). *Association of the bovine leukocyte antigen major histocompatibility complex class II DRB3\*4401 allele with host resistance to the Lone Star tick, Amblyomma americanum. Vet Parasitol*, 145, 190-195.
26. Wang YH, Reverter A, Kemp D, McWilliam SM, Ingham A, Davis CA, Moore RJ, Lehnert SA, (2007). *Gene expression profiling of Hereford Shorthorn cattle following challenge with Boophilus microplus tick larvae. Aust J Exp Agric*, 47, 1397-1407.
27. Willadsen P, Bird P, Cobon GS, Hungerford J, (1995). *Commercialisation of a recombinant vaccine against Boophilus microplus. Parasitology*, 110, 43-50.