



Veteriner Farmakoloji ve Toksikoloji Derneği Bülteni
Bulletin of Veterinary Pharmacology and Toxicology Association
e-ISSN: 2667-8381

Ayşegül DAMLAPINAR^{1,a}
Kader YILDIZ^{2,b}

¹Kırıkkale Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Parazitoloji Anabilim Dalı, Kırıkkale

²Kırıkkale Üniversitesi Veteriner Fakültesi, Parazitoloji Anabilim Dalı, Kırıkkale

ORCID^a: 0009-0005-9949-4534

ORCID^b: 0000-0001-5802-6156

***Sorumlu Yazar:** Ayşegül DAMLAPINAR

E-Posta: ayseguldamlapinar@gmail.com

Geliş Tarihi: 24.02.2023

Kabul Tarihi: 29.04.2023

14 (1): 25-35, 2023

DOI: 10.38137/vftd.1256030

PROTOZOONLARIN VİRAL ENDOSİMBİYONTLARI

ÖZET. Bazı parazitik protozoonlarda viral endosimbiontlar ve virüs benzeri partiküller keşfedilmiştir. Bunların protozoonlara etkisi ve konaktaki şekillenen enfeksiyondaki rolü dikkati çekmektedir. Viral endosimbiontların protozoonların konakta oluşturduğu patojeniteye katkısına dair bazı veriler mevcuttur. Bu derlemede; protozoonlarda bulunan viral endosimbiontlar hakkında bilgi vermek amaçlanmıştır.

Anahtar Kelimeler: *Cryptosporidium parvum virus*, *Giardia virus*, *Leishmania virus*, Protozoal virüsler, Viral endosimbiontlar.

VIRAL ENDOSYMBIONTS OF PROTOZOA

ABSTRACT. Viral endosymbionts and virus-like particles have been detected in some parasitic protozoans. The effect of them on protozoa and their role in the infection in the host is remarkable. There are some data on the contribution of viral endosymbionts to the pathogenicity of protozoa in the host. It is aimed to give information about viral endosymbionts in protozoa in the review.

Keywords: *Cryptosporidium parvum virus*, *Giardia virus*, *Leishmania virus*, Viral endosymbionts, Viruses of protozoan.

Makale atıf

Damlapınar, A. ve Yıldız, K. (2023). Protozoonların Viral Endosimbiontları, *Veteriner Farmakoloji ve Toksikoloji Derneği Bülteni*, 14 (1), 25-35. DOI: 10.38137/vftd.1256030

GİRİŞ

Protozoonlar, helmintlerle birlikte insan ve hayvanlarda enfeksiyon şekillendiren parazitlerdir (Schurer ve ark., 2016). Protozoonlarla olan mücadelede günümüzde geliştirilmiş ilaçlar kullanılmaktadır, bunun yanı sıra bakteriyal virusler (bakteriyofajlar) ve malign hücreler için litik aktiviteye sahip virusler (onkolitik virusler) değerlendirildiğinde parazitik protozoonların mücadelesinde viruslerin kullanımı akla gelmiştir (Keen, 2013; Gündoğdu ve Ulu-Kılıç, 2018; Salman ve Dinçkal, 2022). Bu konudaki ilk bilgiler *Entamoeba histolytica*'dan virus benzeri partiküllerin (VLP: genetik materyali olmayan virus yapısal proteinleri) keşfi ile elde edilmiştir (Diamond ve Mattern, 1976).

Virus; genomunda DNA ya da RNA taşıyan, enerji ve protein sentezinde gerekli organellere sahip olmadığı için viruse duyarlı canlı bir hücreye gereksinim duyan enfeksiyöz etken olarak tanımlanır. Virusun temel yapısını bir nükleik asit ile bunu çevreleyen protein kılıf (kapsit) oluşturur. Virusler taşıdıkları genom özelliğine göre DNA ya da RNA virusleri olarak sınıflandırılır. RNA virusleri tek (ss) ya da çift (ds) iplikçik özelliğinde, zarflı ya da zarfsız ve nükleik asitin polaritesine göre pozitif veya negatif anlamlı olabilmektedir. Özellikle RNA virusleri genomik değişikliklere daha açık olması sebebiyle yeni virus ve konak adaptasyonlarına sahip olabilmektedirler (Yeşilbağ, 2010).

Endosimbiont terimi ise bir türe ait üyelerin farklı bir türde hücre içi ya da hücre dışı yaşaması olarak tanımlanmaktadır (Margulis ve Chapman, 2010). Protozoon parazitlerin bilinen viral endosimbiontları; Totiviridae, Partitiviridae, Narnaviridae'nin içerdiği üyeleri tanımlamaktadır. Totiviridae ailesi içinde protozoonları enfekte eden virusler sırasıyla *Leishmaniovirus*, *Giardiavirus*, *Trichomonasvirus*'tur. Partitiviridae içinde *Cryptosporidium parvum virus 1* (Hillman ve Cohen, 2021), Narna benzeri virus olan *Matryoshka RNA virus* türleri (Charon ve ark., 2019; Rodrigues ve ark., 2022), Totiviridae ailesine benzerlikleri bulunan *Eimeriavirus* türleri (Xin ve ark., 2016), Yaraviridae ailesine eklenen *Yaravirus* de endosimbiont yaşamaktadır (International Committee on Taxonomy of Viruses [ICTV], 2022). Bu derlemenin amacı çeşitli protozoonlarda bulunan ve viral endosimbiont olarak tanımlanan virusler hakkında bilgi vermektir.

Leishmania virus

Leishmania türleri insan, köpek, kedi ve kemiricilerde leishmaniosis sebepleri olan zoonoz karakterde protozoonlardır (Karaer ve Nalbantoğlu, 2015). Phlebotominae alt ailesinde yer alan *Lutzomyia* ve *Phlebotomus* cinsi kum sinekleri bu parazite vektörlük yapmaktadır (Yaman, 2015). *Leishmania* spp. yaşam siklusu omurgalı konak ve vektör kum sinekleri arasında geçmektedir (Rodriguez ve ark., 2018). Parazitin amastigot ve promastigot olmak üzere iki formu bulunmaktadır (Mahmud ve ark., 2017). Amastigot, memeli konakların makrofajlar, monositler ve Langerhans hücreleri dahil olmak üzere mononükleer fagositik sistem hücrelerinde ve promastigot formu kum sineklerinin sindirim sisteminde ve in vitro kültür ortamında bulunur (Rodriguez ve ark., 2018).

Leishmania braziliensis guyanensis'in farklı izolatlarında virus varlığı bildirilmiştir (Tarr ve ark., 1988). Farklı *Leishmania* türlerinde de virusun varlığı doğrulanmıştır (Guilbride ve ark., 1992). Patterson ve ark. (1992), bu virüsü *Leishmania RNA virus 1* olarak (LRV1) olarak adlandırmış ve Totiviridae ailesine dahil etmiştir. *Leishmania aethiopica*, *Leishmania major* ve *Leishmania tropica* türlerinde bulunan virus ise *Leishmania RNA virus 2* (LRV2) olarak adlandırılmıştır (Scheffter ve ark., 1995; Zangger ve ark., 2014; Hajjarian ve ark., 2016). Türkiye'de *Leishmania tropica* suşlarından ilk kez LRV2'nin tespiti yapılmıştır (Nalçacı ve ark., 2019). LRV2'nin LRV1 izolatlarından immünolojik olarak farklı olduğu belirtilmiştir (Cadd ve ark., 1993). Bu parazite ait suşların coğrafi kökeni dikkate alındığında LRV ile *Leishmania* suşunun birlikte evrimleştiği düşünülmektedir (Widmer ve Dooley, 1995). *Leishmania* spp.'ye hücre çoğalması esnasında LRV'nin bulaştığı düşünülmüştür, LRV partiküllerinin parazite ait eksozomlarda da bulunduğunu belirlenmiştir (Atayde ve ark., 2019).

Leishmania RNA viruslarına dair 1998-2022 yılları arasında yapılan araştırmaları içeren meta-analizde 25 çalışma yer almış olup örneklerin %40,1'inde LRV pozitifliği belirtilmiştir (Shita ve ark., 2022). LRV aktif ve iyileşen lezyonlardan ve skarlardan da izole edilmiştir (Shita ve ark., 2022; Valencia ve ark., 2022). Mukokutanöz leishmaniosis esnasında konakta şekillenen tablo parazitin sitoplazmasındaki LRV'nin varlığı ile ilişkilendirilmiştir. Fareler üzerinde yapılan çalışma sonucunda virus ile enfekte parazitlerin daha immunojen olduğu tespit

edilmiştir. Bu virusların enfekte insanlarda inflamatuvar sitokin IL-17A salınımının etkilendiği, LRV ve kronik tablo gelişimi arasında ilişki olduğu bildirilmiştir. Ayrıca hasta insanlarda LRV1 ve IL-17A'nın mukokutanöz leishmaniasis tespitinde belirteç olarak kullanılabilceği bildirilmiştir (Hartley ve ark., 2016). LRV pozitif parazit ile enfekte olmuş insanlarda hastalığın daha kolay nüks ettiği rapor edilmiştir. Peru ve Bolivya'da leishmaniasis yönünden başarı ile tedavi edilemeyen hastalarda LRV varlığının araştırıldığı bir çalışmada; LRV taşıyan parazit ile enfekte olanların sayısının fazla olduğu ve bu durumun tedavi başarısızlığı ile ilişkili olduğu kaydedilmiştir (Adaui ve ark., 2016).

Virus, leishmaniasis esnasında konakta şekillenen yangıyı; parazit yükünü ve lezyon boyutunu artırarak şiddetlendirmektedir (Castiglioni ve ark., 2017). Virusun patolojiyi şiddetlendirmede kullandığı mekanizma; viral dsRNA'nın Toll benzeri reseptör (TLR-3) aracılığıyla tanınmasına ve pro-inflamatuvar sitokinler ile kimokinlerin üretimine bağlıdır (Zangger ve ark., 2014). Ayrıca LRV, makrofajlardaki apoptozisi engeller ve böylelikle parazitin konakta devamlılığını sağlar (Eren ve ark., 2016). *Leishmania major*'de bulunan LRV2, parazitin hayatta kalması ve şekillendirdiği patogeneze yer alan birtakım faktörlerin (Glikoprotein63-gp63, Isı şok proteini-hsp70 ve Sistein proteaz b-cpb) gen ekspresyonları üzerinde arttırıcı bir etkiye sahip olabileceği kaydedilmiştir (Rahmanipour ve ark., 2023). Aynı çalışmanın devamında THP-1 (Tamm-Horsfall Protein 1) makrofojlarının LRV2 pozitif parazitler ile enfeksiyonu sonucunda, konaktaki enfeksiyonda önemli olan bazı sitokinlerin (IL-8, IL-1 β ve IL12) gen ekspresyonlarını azaltabileceği, viral endosimbiontun parazitin hayatta kalması ve leishmaniasis şiddetine etki edebileceği belirtilmiştir (Rahmanipour ve ark., 2023).

Virusun eliminasyonu için, higromisin B ve 2'-C-metiladenozinin (2CMA) gibi farklı stratejiler denenmiş ve olumlu sonuçlar elde edilmiştir (Ro ve ark., 1997; Saura ve ark., 2022). Virus inhibitörü olarak kullanılan nükleosid analoglarının, LRV1 taşıyan parazit ile enfekte kişilerin tedavisi esnasında uygulanması sonucunda virus düzeyinde güçlü bir düşüş sağladığı kaydedilmiştir (Kuhlmann ve ark., 2017). Viral endosimbiont LRV'nin kapsit kısmı kullanılarak üretilen aşının konakta parazit yükünü ve LRV taşıyan *Leishmania* spp. nin oluşturduğu patolojiyi azalttığı bulunmuştur (Castiglioni ve ark., 2017).

Cryptosporidium parvum virus 1

Cryptosporidium spp. insan dahil birçok memeli hayvan ve kanatlılarda, ishalle karakterize bir hastalık tablosu oluşturan protozoon parazitlerdir. Bulaşma *Cryptosporidium* spp. oositleri ile kontamine gıda ve suyun ağız yoluyla alınması ile gerçekleşir (Sevinç ve Dik, 2015). *Cryptosporidium parvum* izolatlarında çift sarmallı bir viruse rastlanılmıştır (Khramtsov ve ark., 1997). Uluslararası Virus Taksonomisi Komitesi (ICTV) bu virusu *Cryptosporidium parvum virus 1* (CSpV1) olarak tanımlanmış ve *Partitiviridae* ailesinden *Cryspovirus* cinsi içinde sınıflandırmıştır (Nibert ve ark., 2009). *Cryptosporidium*'un farklı türlerinde de (*C.hominis*, *C.felis*, *C.meleagridis*) CSpV1 benzer çift sarmallı RNA belirlenmiş olsa da henüz taksonomiye dahil edilmemiştir (Leoni ve ark., 2006).

CpV1, çevre koşullarına dirençli ookistlerde bulunduğu belirlenmiş, diğer *Partitiviridae* üyelerindeki gibi bölünme ve gamet oluşumu esnasında hücre içi aktarıldığı düşünülmektedir (Khramtsov ve Upton, 2000; Jenkins ve ark., 2015). Virus genomlarının sekans sonuçları kıyaslandığında; CSpV1 ile *C. hominis*, *C. felis* ve *C. meleagridis* virusleri arasında farklılıkların olduğu, bu viruslerin belirli düzeyde konak özgüllüğüne sahip olabileceği ve bu nedenle *Cryspovirus* cinsinde birden fazla türün var olduğu öne sürülmektedir (Vong ve ark., 2017). Türkiye'de ishali buzağılardan elde edilen *C. parvum* ookistlerinde CSpV1 %8,8 oranında rapor edilmiştir (Berber ve ark., 2021). CSpV1'e yönelik koloidal altın şeritler kullanılarak ruminant dışkı örneklerinden *C. parvum* teşhis edilmiş, bu virüsün parazit teşhisinde bir belirteç olarak kullanılabilceği belirtilmiştir. Ek olarak *C. hominis*'de bulunan virüsün de CSpV1'e benzer şekilde insanda parazit enfeksiyonu için belirteç olabileceği bildirilmiştir (Tai ve ark., 2019). Benzer amaçla yapılan başka bir çalışmada yeşil yapraklı bitkiler üzerindeki *C.parvum* ookistlerini belirlemede CSpV1'in mükemmel bir hedef olduğu kaydedilmiştir (Kniel ve Jenkins, 2015). Suda bulunan *C. parvum* ookistlerin 20 °C'de üç aylık süre sonunda enfektivitesini kaybettiği ancak virüs varlığını koruduğu ifade edilmiştir (Kniel ve ark., 2004). *Cryptosporidium parvum*'un farklı iki izolatu ile yapılan çalışmada CSpV1 bulundurma oranı ile ookist çıkışı arasında bir ilişki olabileceği düşünülmektedir (Jenkins ve ark., 2008).

Giardia lamblia virus

Giardia lamblia (*Giardia duodenalis*, *Giardia intestinalis*) insan başta olmak üzere kedi, köpek, çiftlik hayvanları, diğer evcil ve vahşi memeli türlerinde bulunan enterik bir protozondur. *Giardia lamblia* için farklı genotipler bildirilmiştir (Monis ve ark., 2009). Parazit kist ve trofozoit olarak iki farklı forma sahiptir, konaklar arasında bulaşmayı sağlayan kist formu, buna karşılık konakta hastalığın şekillenmesini sağlayan ise trofozoit formudur (Wangar ve ark., 2015). *Giardia lamblia* DNA çalışmaları sırasında çift sarmallı RNA'ya (dsRNA) sahip *Giardia lamblia virus* (GLV)'ün varlığı rapor edilmiştir (Wang ve Wang, 1986). Totiviridae ailesinde yer alan *Giardivirus* cinsi içerisinde yer almaktadır (King ve ark., 2012). 1996 yılında *Giardia* trofozoitinde farklı kapsit büyüklüklerine sahip viruslerin bulunduğu ve bu viruslerin farklı *Giardivirus*ler olduğu, trofozoitin birden fazla virus türü ile enfekte olduğu söylenmiştir (Tai ve ark.,1996). Bu bulguları destekler nitelikte bir çalışmada, viral genom ve enfeksiyonun şekli dikkate alınarak GLV'nin alt tiplerinin bulunduğunu kaydetmektedir (Marucci ve ark., 2021).

GLV'nün endositoz yolu ile parazitik protozoon içine alındığı tespit edilmiştir, virusun önce parazitin hücre duvarı üzerinde toplandığı daha sonra vakuol yardımı ile içeri alınarak sitoplazmaya dağıldığı belirlenmiştir (Tai ve ark., 1993). Ayrıca GLV'ün mikro veziküllerin oluşumunu uyardığı da düşünülmektedir. Virusun, trofozoitlerin dışında mikro veziküller içerisinde de tespit edilmesi bu görüşü desteklemektedir, üstelik virusun trofozoitten çıkış yolunun bu olduğu iddia edilmektedir (Marucci ve ark., 2021). *Giardia* izolatlarının hepsinin GLV'a duyarlı olmadığı ve bazılarında ilgili reseptörlerin eksikliğine bağlı olarak bu viruslara dirençli olduğu düşünülmektedir (Sepp ve ark., 1993).

GLV'ün bağırsak ve böbrek hücre kültürü içindeki sitopatik etkileri gözlenmemiştir (Wang ve ark., 1988). Ancak virusun artışına bağlı parazitin çoğalmasının durduğu kaydedilmiştir (Wang ve ark., 1988; Marucci ve ark., 2021). GLV'e karşı geliştirilen antiserumun viral genoma etkisinin zayıf olduğu, buna karşılık 100 kDa'luk kapsit proteinine karşı kuvvetli reaksiyon göstermiştir (Wang ve ark., 1988). GLV'ler *G. duodenalis* izolatları üzerinde, büyüme durması ve parazit lizisi dahil farklı sitopatik etkiler oluşturduğu gözlemlenmiştir (Wang ve Wang, 1986; Jonckheere ve Gordts, 1987). Ancak

rapor edilen bu etkilerin farklılıkları; virus miktarına ve çoğalma yeteneği gibi bazı faktörlere bağlı olabilir (Jonckheere ve Gordts, 1987). Bu faktörlerden birinin GLV'de yeni tanımlanmış olan GLV miRNA1 olabileceği ifade edilmiştir. Bu miRNA'nın virus kopya üretimi ile ilişkili olduğu kaydedilmiştir (Gong ve ark., 2020). Ayrıca konaktaki *G.duodenalis* enfeksiyonunda bu virus varlığının konağa ait proinflatuar sitokinlerin salgılanmasını arttırdığı bildirilmiştir (Pu ve ark., 2021). Yakın zamanda yapılan bir çalışmaya göre GLV ile enfekte *G.duodenalis* E genotipinde yeni bir RNA virusun varlığı bildirilmiş ve *Giardia duodenalis RNA virus 2* (GdRV-2) olarak ifade edilmiştir (Marucci ve ark., 2021).

Eimeria virus

Eimeria spp. farklı hayvan türlerinde genellikle sindirim sistemi hücrelerine yerleşerek coccidiosis olarak bilinen hastalığı şekillendirmektedir (Arslanhacacha ve Sarı, 2015). *Eimeria* türlerinde viral endosimbiontların keşfi *Eimeria stiedae* sporozoitlerinde virus benzeri partiküllerin (VLP: Virus like particle) belirlenmesi ile başlamış, yapılan RNA/RNA hibridizasyon deneylerinde *Giardia virus* ile aralarında güçlü bir ilişki tespit edilmiştir (Revets ve ark., 1989). Devam eden yıllarda da farklı *Eimeria* türlerinde (*Eimeria maxima*, *Eimeria necatrix*, *Eimeria nieschulzi*, *E. acervulina*, *E. brunetti*) de virus benzeri partiküllerin varlığı bildirilmiştir (Ellis ve Revets, 1990; Roditi ve ark., 1994; Lee ve ark.,1996). Tanımlanan viral endosimbiontlar; *Eimeria stiedae* RNA virus 1 (EsRV1), *Eimeria necatrix virus*, *Eimeria tenella* RNA virus 1 (EtRV1) ve *Eimeria brunetti* RNA virus 1 (EbRV1)'dir (Cacho ve ark., 2001; Han ve ark., 2011; Xin ve ark., 2016; Wu ve ark., 2016). *Eimeria necatrix*'de bulunan viruslerin parazitin konağı olan tavuk hücrelerinde bulunmadığı ve hücre dışı enfeksiyonun şekillenmemesinden dolayı parazitler arasındaki viral enfeksiyonun hücre bölünmesi sırasında aktarıldığı düşünülmektedir (Cacho ve ark., 2001). Araştırmacılar Totiviridae ailesindeki üyeler ile benzerlikleri olduğunu için *Eimeria virus* olarak bu aile içinde tanımlanması gerektiğini düşünmektedir (Xin ve ark., 2016).

Matryoshka RNA virus

Hemosporidiyan protoozonlar olarak bilinen *Plasmodium*, *Leucocytozoon* ve *Haemoproteus* türleri; kuş, reptil ve memelilerde parazitlenen ve yaşamlarını omurgalı

ve omurgasız olmak üzere iki konakta devam ettiren hücre içi parazitlerdir (Levin ve Parker, 2012). Bu parazitlerdeki ilk viral kanıtlar maymun malarya etkeni olan *Plasmodium cynomolgi*'de bazı viral partiküllere rastlanması ile başlamıştır (Garnham ve ark., 1962). Yakın zamanda *Plasmodium vivax*'dan elde edilmiş olan iki parçalı, Narna benzeri ssRNA virus *Matryoshka RNA virus 1* (MaRNA-1) olarak isimlendirilmiştir. Bir virusun parazit içinde, parazitinde konak içinde bulunması araştırmacılar tarafından Rus oyuncak bebekleri olarak bilinen "matruşka" ya benzemesinden dolayı bu virusların isimlendirilmesinde kullanılmışlardır. *Plasmodium vivax*'dan *Matryoshka RNA virus 1* keşfi sırasında *Leucocytozoon* ile ilişkilendirilen virus *Matryoshka RNA virus 2* (MaRNA-2) olarak tanımlanmıştır (Charon ve ark., 2019). Çeşitli kuş türlerinde yapılan araştırmalar sonrasında *Leucocytozoon* parazitlerinde farklı bir tür olduğu düşünülen virus tanımlanmış ve önceki çalışma göz önüne alınarak *Matryoshka RNA virus 3* (MaRNA-3) olarak isimlendirilmiştir. *Haemoproteus* spp. de de virus varlığı bildirilmiş ve *Matryoshka RNA virus 4* (MaRNA-4) olarak tanımlanmıştır (Rodrigues ve ark., 2022).

Yaravirus

Acanthamoeba soyuna ait türler toprakta ve suda serbet olarak yaşayan amipleri içermektedir. Serbest yaşayan bu amipler zaman zaman insanda granülomatöz amibik ensefalitis ve gözde keratitise neden olabilir (Yukarı, 2015). Amiplerde tanımlanan viruslerin büyük yapıda ve DNA virusu niteliğinde olduğu bildirilmiştir. *Acanthamoeba castellanii*'den tanımlanan *Yaravirus*'ün hücre kültüründe amip üzerinde litik aktiviteye sahip olduğu rapor edilmiştir (Boratto ve ark., 2015).

Trichomonas vaginalis virus

Trichomonas vaginalis insanlarda cinsel yolla bulaşan ve deneysel olarak farelerde de enfeksiyon oluşturabilen kamçılı bir protozoon parazittir (Lewis, 2014). *Trichomonas vaginalis*'de 1980'lerde çift iplikli RNA'ya rastlanılmıştır (Wang ve Wang, 1985). Tanımlanan ilk virus için tam uzunlukta genom sekansı rapor edilmiş (Tai ve Ip, 1995) ve *Trichomonas vaginalis* virus 1 (TVV1) Totiviridae ailesi içinde yer almıştır (Khanaliha ve ark., 2017). Filogenetik olarak TVV1, TVV2, TVV3 ve TVV4 olmak üzere dört tür bulunmaktadır (Khanaliha ve ark., 2017).

Trichomonas vaginalis'de TVV varlığı Türkiye'de %16,6 (Ertabaklar ve ark., 2021), Kore'de %14 (Kim ve ark., 2007), Güney Afrika'da %81,9 (Weber ve ark., 2003), ABD'de (Baltimore) %75 (Wendel ve ark., 2002), Filipinler'de %19 (Rivera ve ark., 2015), Güney Brezilya'da %90 (Becker ve ark., 2015), İran'da %17,39 (Heidary ve ark., 2013), Mısır'da %20 (El-Gayar ve ark., 2016), Kenya'da %43,5 (Masha ve ark., 2017) olarak belirlenmiştir.

Virusun parazitin içine endositoz yoluyla girdiği ve virusun protozoon üzerinde bazı litik etkiler oluşturduğuna dair kanıt bulunmaktadır (Benchimol ve ark., 2002). Parazitin TVV ile enfekte ve enfekte olmayan izolatları arasında yaklaşık 50 proteinde farklılık olduğu bildirilmiştir. Bu proteinlerin parazitin içerdiği metabolik enzimler, ısı şok proteini ve ribozomal proteinler olduğu tespit edilmiştir. Bu durum dikkate alındığında bu virusların parazitte şekillenen ilaç direncinin ve virusun virülansının anlaşılmasında yardımcı olacağı düşünülmektedir (He ve ark., 2017).

Trichomonas vaginalis virusu taşıyan protozoon izolatlarında temel immunojenetik protein olan p270 ekspresyonunun arttığı bildirilmiştir (Khoshnan ve Alderete, 1994). Parazitin hayatta kalmak için kullandığı virülens faktörlerinden olan sistein proteazlar, konağın hücresel molekülleri, vagina mukozasında bulunan IgA sekresyonunun bozulmasını ve konak hücrelerine tutunmayı sağlayarak enfeksiyonu şekillendirmektedir. TVV ile enfekte parazitlerde sistein proteaz ekspresyonunda değişiklik olmuş bu da parazitin virülensinin artmasını sağlamıştır (Provenzano ve ark., 1997). Ayrıca virus ile enfekte olan parazitlerin konak hücrelerine tutunmasının daha da arttığına dair bulgular mevcuttur (Fraga ve ark., 2012). TVV enfeksiyonu ve trichomoniasis semptomlarının şiddetlenmesi arasında pozitif bağlantı olduğu rapor edilmiştir (Fraga ve ark., 2007; El-Gayar ve ark., 2016).

Bazı klinik çalışmalarda *T. vaginalis* ile enfekte kişilerin yaşları ile virus taşınması arasında anlamlı bir ilişki olduğu belirtilmiştir (Wendel ve ark., 2002). *T. vaginalis* virusunun konak enfeksiyonu ve doğal bağışıklık cevabının yıkımı üzerinde bir role sahip olduğu görülmektedir. TVV'ün insan hücrelerini enfekte edemediği ve burada çoğalma göstermemekle birlikte virus, konakta proinflatuar yanıtı düzenleyebilir, doğal bağışıklık reaksiyonlarını artırabilir ve böylece hastalığın

şiddeti ile klinik semptomları kötüleştirebilir. Viral dsRNA ve TVV partikülleri, vajinal hücreler üzerindeki reseptörler tarafından algılandığında, NF-κB aktivasyonu ile TLR3 (Toll benzeri reseptör) bağlı yollar aracılığıyla tetiklenerek antiviral yanıt için spesifik Tip1 interferon gen ekspresyonunu sağlamakta ve böylelikle konakta yangısal yanıtı güçlendirmektedir (Fichorova ve ark., 2012).

Trichomonas vaginalis izolatlarının metronidazole karşı direnci ile TVV varlığı arasında bir ilişki olduğu ileri sürülmesine rağmen, bu durum henüz netleşmemiştir (Snipes ve ark., 2000; Malla ve ark., 2011). TVV taşıyan *T. vaginalis* enfeksiyonuna bağlı erken doğum riskinden korunmak amacıyla uygulanan metronidazol tedavisini takiben gebe kadınlarda bu parazitlerin ölmesi sonucunda virusa ait dsRNA ve virionların vaginada salınımının artışı, yangısal yanıtı şiddetlendirmektedir. Yangının artışı ise klinik olarak tedavinin başarısız olduğu şeklinde yorumlanmaktadır (Thu ve ark., 2018). TVV teşhisi; TVV'ye özgü antikorlar ve TVV RNA'larını saptamak için geliştirilen immüno-tespit yöntemleri ile yapılabilmektedir (Alderete ve ark., 2003).

SONUÇ

Protozoonların viral endosimbiontları oldukça yeni bir konudur ve önemli patojeniteye sahip farklı protozoonlar üzerinde çalışmalar arttıkça etkileri daha iyi anlaşılacaktır. Viral endosimbiontların anti-paraziter olarak kullanılmaları için henüz erken ve bu konuyla ilgili daha çok araştırmaya ihtiyaç vardır. Viral endosimbiontlar; ilaç direnci geliştirmiş protozoonların tespiti ve bu protozoonlara karşı strateji geliştirmede iyi bir hedef olabilir.

KAYNAKLAR

Adaui, V., Lye, L. F., Akopyants, N. S., Zimic, M., Llanos-Cuentas, A., Garcia, L., Maes, I., Doncker, S., Dobson, D. E., Arevalo, J., Dujardin, J. C. & Beverley, S. M. (2016). Association of the Endobiont Double-Stranded RNA Virus LRV1 With Treatment Failure for Human Leishmaniasis Caused by *Leishmania braziliensis* in Peru and Bolivia. *The Journal of Infectious Diseases*, 213, 112-121.

Alderete, J. F., Wendel, K. A., Rompalo, A. M., Erbeling, E. J., Benchimol, M. & Chang, T. H. (2003).

Trichomonas vaginalis: evaluating capsid proteins of dsRNA viruses and the dsRNA virus within patients attending a sexually transmitted disease clinic. *Experimental Parasitology*, 103, 44-50.

- Arslan, M. Ö. & Sarı, B. (2015). Eimeriidae (Coccidiosis). N. Dumanlı ve Z. Karaer (Edt.), *Veteriner Protozooloji* (2.baskı), Ankara: Medisan Yayınevi, 77
- Atayde, A. V., Filho, A. S. L., Chaparro, V., Zimmermann, A., Martel, C., Jaramillo, M. & Olivier, M. (2019). *Nature Microbiology*, 4, 714-723.
- Becker, D. L., Santos, O., Frasson, A. P., Rigo, G. V., Macedo, A. J. & Tasca, T. (2015). High rates of Double-Stranded RNA Viruses and *Mycoplasma hominis* in *Trichomonas vaginalis* Clinical Isolates in South Brazil. *Infection, Genetics and Evolution*, 34, 181-187.
- Benchimol, M., Monteiro, S. P., Chang, T. H. & Alderete, J. F. (2002). Virus in *Trichomonas*—an ultrastructural study. *Parasitology International*, 51 (3), 293- 298.
- Berber, E., Şimşek, E., Çanakoğlu, N., Sürsal, N. & Gençay-Göksu, A. (2021). Newly identified *Cryptosporidium parvum* virus-1 from newborn calf diarrhoea in Turkey. *Transboundary and Emerging Diseases*, 68 (4), 2571-2580.
- Boratto, P. V. M., Oliveira, G. P., Machado, T. B., Andrade, A. C. S. P., Baudoin, J. P., Klose, T., Schulz, F., Azza, S., Decloquemen, P., Chabrière, E., Colson, P., Levasseur, A., Scola, B. L. & Abrahao, J. S. (2020). Yaravirus: Bulaşan yeni bir 80-nm virus *Acanthamoeba castellanii*. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 117 (28), 16579-16586.
- Cacho, E., Gallego, M., Montes., C., Lopez-Bernad, F., Quilez, J. & Sanchez-Acedo, C. (2001). Eimeria necatrix virus: intracellular localisation of viral particles and proteins. *International Journal for Parasitology*, 31, 1269-1274.
- Cadd, T. L., Keenan, M. C. & Patterson, J. L. (1993). Detection of *Leishmania* RNA virus 1 proteins. *Journal of Virology*, 67 (9), 5647-5650.
- Castiglioni, P., Hartley, M. A., Rossi, M., Prevel, F., Desponds, C., Utzschneider, D. T., Eren, R. O., Zangger, H., Brunner, L., Collin, N.,

- Zehn, D., Kuhlmann, F. M., Beverley, S. M., Fasel, N. & Ronet, C. (2017). Exacerbated Leishmaniasis Caused by a Viral Endosymbiont can be Prevented by Immunization with Its Viral Capsid. *Plos Neglected Tropical Diseases*, 11 (1), e0005240.
- Charon, J., Grigg, M J., Eden, J. S., Piera, K. A., Rana, H., William, T., Rose, K., Davenport, M. P., Anstey, N. M. & Holmes, E. C. (2019). Novel RNA viruses associated with *Plasmodium vivax* in human malaria and *Leucocytozoon* parasites in avian disease. *PLOS Pathogens*, 15 (12), e1008216.
- Diamond, L. S. & Mattern, C. F. T. (1976). Protozoal Viruses. *Advances in Virus Research*, 20, 87-112.
- El-Gayar, E. K., Mokhtar, A. B. & Hassan, W. A. (2016). Molecular characterization of double-stranded RNA virus in *Trichomonas vaginalis* Egyptian isolates and its association with pathogenicity. *Parasitology Research*, 115 (10), 4027-4036.
- Ellis, J. & Revets, H. (1990). *Eimeria* species which infect the chicken contain virus-like RNA molecules. *Parasitology*, 101 (2), 163.
- Eren, R. O., Reverte, M., Rossi, M., Hartley, M. A., Castiglioni, P., Prevel, F., Martin, R., Desponds, C., Lye, L. F., Drexler, S. K., Reith, W., Beverley, S. M., Ronet, C. & Fasel, N. (2016). Mammalian Innate Immune Response to a *Leishmania*-Resident RNA Virus Increases Macrophage Survival to Promote Parasite Persistence. *Cell Host & Microbe*, 20 (3), 318-328.
- Ertabaklar, H., Malatyali, E., Özün-Özbay, E. P., Yıldız, İ., Sinecen, M., Ertuğ, S., Bozdoğan, B. & Güçlü, Ö. (2021). Microsatellite-Based Genotyping, Analysis of Population Structure, Presence of *Trichomonas vaginalis* Virus (TVV) and *Mycoplasma hominis* in *T. vaginalis* Isolates from Southwest of Turkey. *Iranian Journal of Parasitology*, 16 (1), 81-90.
- Fichorova, R. N., Lee, Y., Yamamoto, H. S., Takagi, Y., Hayes, G. R., Goodman, R.P., Chepa-Lotrea, X., Buck, O. R., Murray, R., Kula, T., Beach, D. H., Singh, B. N. & Nibert, M. L. (2012). Endobiont Viruses Sensed by the Human Host—Beyond Conventional Antiparasitic Therapy. *Plos One*, 7 (11), e48418.
- Fraga, J., Rojas, L., Sarioego, I. & Fernández-Calienes, A. (2012). Genetic characterization of three Cuban *Trichomonas vaginalis* virus. Phylogeny of *Totiviridae* family. *Infection, Genetics and Evolution*, 12 (1), 113-120.
- Fraga, J., Rojas, L., Sarioego, I. & Fernández-Calienes, A. & Núñez, F. A. (2007). Double-Stranded RNA Viral Infection of *Trichomonas vaginalis* and Association with Clinical Presentation. *Acta Parasitologica*, 46, 93-98.
- Garnham, P. C. C., Bird, R. G. & Baker, J. R. (1962). Electron microscope studies of motile stages of malaria parasites: III. The ookinetes of *Haemamoeba* and *Plasmodium*. *Trans R Soc Trop Med Hyg*, 56 (2), 116-120.
- Gong, P., Li, X., Wu, W., Cao, L., Zhao, P., Li, X., Ren, B., Li, J. & Zhang, X. (2020). A novel microRNA from the translated region of the *Giardiavirus* rdrp gene governs virus copy number in *Giardia duodenalis*. *Frontiers in Microbiology*, 11, 569412.
- Guilbride, L., Myler, P. J. & Stuart, K. (1992). Distribution and sequence divergence of LRV1 viruses among different *Leishmania* species. *Mol Biochem Parasitol*, 54 (1), 101-104.
- Gündoğdu, A. & Ulu-Kılıç, A. (2018). Bakteriyofaj Terapisi: Unutulmuş Bir Şifa Kaynağı. *Klinik Dergisi*, 31 (2), 78-87.
- Hajjaran, H., Mahdi, M., Mohebbali, M., Samimi-Rad, K., Ataei-Pirkooh, A., Kazemi-Rad, E., Naddaf, S. R. & Raoofian, R. (2016). Detection and molecular identification of *Leishmania* RNA virus (LRV) in Iranian *Leishmania* species. *Archives of Virology*, 161 (12), 3385-3390.
- Han, Q., Li, J., Gong, P., Gai, J., Li, S. & Zhang, X. (2011). Virus-like particles in *Eimeria tenella* are associated with multiple RNA segments. *Experimental Parasitology*, 127, 646-650.
- Hartley, M. A., Bourreau, E., Rossi, M., Castiglioni, P., Eren, R. O., Prevel, F., Couppié, P., Hickerson, S. M., Launois, P., Beverley, S. M., Ronet, C. & Fasel, F. (2016). *Leishmanivirus*-Dependent Metastatic Leishmaniasis Is Prevented by Blocking IL-17A. *Plos Pathogens*, 12 (9), e1005852.

- He, D., Pengtao, G., Ju, Y., Jianhua, L., He, L., Guocai, Z. & Xichen, Z. (2017). Differential Protein Expressions in Virus-Infected and Uninfected *Trichomonas vaginalis*. The Korean Journal of Parasitol, 55 (2), 121-128.
- Heidary, S., Bandehpour, M., Valadkhani, Z., Seyyed-Tabaee, S. J., Haghghi, A., Abadi, A. R. & Kazemi, B. (2013). Double-Stranded RNA Viral Infection in Tehran *Trichomonas vaginalis* Isolates. Iranian Journal of Parasitology, 8 (1), 60-64.
- Hillman, B. I. & Cohen A. B., (2021). Totiviruses (*Totiviridae*). Encyclopedia of Virology (4.baskı), Academic Press; Pp: 648-657.
- International Committee on Taxonomy of Viruses (2022). https://ictv.global/taxonomy/taxondetails?taxnode_id=202112530 (Erişim: 20.12.2022).
- Jenkins, M. C., Higgins, J., Abrahante, J. E., Kniel, K. E., O'Brien, C., Trout, J., Lancto, C. A., Abrahamsen, M. S. & Fayer, R. (2008). Fecundity of *Cryptosporidium parvum* is correlated with intracellular levels of the viral symbiont CPV. International Journal for Parasitology, 38, 1051-1055.
- Jenkins, M. C., O'Brien, C. N. & Fayer, R. (2015). Changes in the levels of Crysopovirus during in vitro development of *Cryptosporidium parvum*. Parasitology Research, 114, 2063-2068.
- Jonckheere, J. F. & Gordts, B. (1987). Occurrence and transfection of a Giardia virus. Molecular and Biochemical Parasitology, 23 (1), 85-89.
- Kar, S., Güven, E. & Karaer, Z. (2015). Hexamitidae. Genel Protozooloji. N. Dumanlı ve Z. Karaer (Edt.), Veteriner Protozooloji (2.baskı), 45-51. Ankara: Medisan Yayınevi.
- Karaer, Z. & Nalbantoğlu, S. (2015). Trypanosomatidae. N. Dumanlı ve Z. Karaer (Edt.), Veteriner Protozooloji (2.baskı), Ankara: Medisan Yayınevi; Pp: 35-42.
- Keen, E. C. (2013). Beyond phage therapy: Virotherapy of protozoal diseases. Future Microbiology, 8 (7), 821-823.
- Khanaliha, K., Masoumi-Asl, H., Bokharaei-Salim, F., Tabatabaei, A. & Naghdalipoor, M. (2017). Double-stranded RNA viral infection of *Trichomonas vaginalis* (TVV1) in Iranian isolates. Microbial Pathogenesis, 109, 56-60.
- Khoshnan, A. & Alderete, J. F. (1994). *Trichomonas vaginalis* with a double-stranded RNA virus has upregulated levels of phenotypically variable immunogen mRNA. Journal of Virology, 68 (6), 4035-4038.
- Khramtsov, N. V. & Upton, S. J. (2000). Association of RNA polymerase complexes of the parasitic protozoan *Cryptosporidium parvum* with virus-like particles: heterogeneous system. Journal of Virology, 74 (13), 5788-5795.
- Khramtsov, N. V., Woods, K. M., Nesterenko, M. V., Dykstra, C. C. & Upton, S. J. (1997). Virus-like, double-stranded RNAs in the parasitic protozoan *Cryptosporidium parvum*. Molecular Microbiology, 26 (2), 289-300.
- Kim, J. W., Chung, P. R., Hwang, M. K. & Choi, E. Y. (2007). Double-stranded RNA virus in Korean Isolate IH-2 of *Trichomonas vaginalis*. The Korean Journal of Parasitology, 45 (2), 87-94.
- King, A. M., Adams, M. J., Lefkowitz, E. J. & Carstens, E. B. (2012). Virus Taxonomy: Ninth Report of the International Committee on Taxonomy of Viruses. Amsterdam: Elsevier.
- Kniel, K. E., Higgins, J. A., Trout, J. M., Fayer, R. & Jenkins, M. C. (2004). Characterization and potential use of a *Cryptosporidium parvum* virus (CPV) antigen for detecting *C. parvum* oocysts. Journal of Microbiological Methods, 58 (2), 189-195.
- Kniel, K. E. & Jenkins, M. C. (2005). Detection of *Cryptosporidium parvum* Oocysts on Fresh Vegetables and Herbs Using Antibodies Specific for a *Cryptosporidium parvum* Viral Antigen. Journal of Food Protection, 68 (5), 1093-1096.
- Kuhlmann, F. M., Robinson, J. I., Bluemling, G. R., Ronet, C., Fasel, N. & Beverley, S. M. (2017). Antiviral screening identifies adenosine analogs targeting the endogenous dsRNA *Leishmania* RNA virus 1 (LRV1) pathogenicity factor. Proceedings of the National Academy of Sciences, 114 (5), E811-E819.
- Lee, S., Fernando, M. A. & Nagy, E. (1996). dsRNA associated with virus-like particles in *Eimeria* spp. of the domestic fowl. Parasitology research,

- 82, 518-523.
- Leoni, F., Gallimore, C. I., Green, J. & McLauchlin, J. (2006). Characterisation of small double stranded RNA molecule in *Cryptosporidium hominis*, *Cryptosporidium felis* and *Cryptosporidium meleagridis*. *Parasitology International*, 55 (4), 299-306.
- Levin, I. I. & Parker, P. G. (2012). Haemosporidian Parasites: Impacts on Avian Hosts. R. E. Miller & M. E. Fowler (Edt.), *Fowler's Zoo and Wild Animal Medicine Current Therapy* (7.baskı). Elsevier Saunders; Pp: 356.
- Lewis, D. (2014). Trichomoniasis. *Medicine*, 42 (7), 369-371.
- Mahmud, R., Lim, Y. A. L. & Amir, A. (2017). Hemoflagellates. *Medical Parasitology*. Cham: Springer; Pp: 32-38.
- Malla, N., Kaul, P., Sehgal, R. & Gupta, I. (2011). The presence of dsRNA virus in *Trichomonas vaginalis* isolates from symptomatic and asymptomatic Indian women and its correlation with in vitro metronidazole sensitivity. *Indian Journal of Medical Microbiology*, 29 (2), 152-157.
- Margulis, L. & Chapman, M. J. (2010). Kingdoms and Domains: An Illustrated Guide to the Phyla of Life on Earth. Academic Press, 493.
- Marucci, G., Zullino, I., Bertuccini, L., Camerini, S., Cecchetti, S., Pietrantoni, A., Casella, M., Vatta, P., Greenwood, A. D., Fiorillo, A. & Lalle, M. (2021). Re-Discovery of Giardiavirus: Genomic and Functional Analysis of Viruses from *Giardia duodenalis* Isolates. *Biomedicines*, 9 (6), 654.
- Masha, S. C., Cools, P., Crucitti, T., Sanders, E. J. & Vaneechoutte, M. (2017). Molecular typing of *Trichomonas vaginalis* isolates by actin gene sequence analysis and carriage of *T. vaginalis* viruses. *Parasites & Vectors*, 10 (1), 537.
- Monis, P. T., Caccio, S. M. & Andrew Thompson, R. C. (2009). Variation in *Giardia*: towards a taxonomic revision of the genus. *Trends in Parasitology*, 25 (2), 93-100.
- Nalçacı, M., Karakuş, M., Yılmaz, B., Demir, S., Özbilgin A., Özbel, Y. & Töz, S. (2019). Detection of *Leishmania* RNA virus 2 in *Leishmania* species from Turkey. *Trans R Soc Trop Med Hyg*, 113, 410-417.
- Nibert, M. L., Woods, K. M., Upton, S. J. & Ghabrial, S. A. (2009). Crysposvirus: a new genus of protozoan viruses in the family Partitiviridae. *Archives of Virology*, 154, 1959-1965.
- Provenzano, D., Khoshnan, A. & Alderete, J. F. (1997). Involvement of dsRNA virus in the protein composition and growth kinetics of host *Trichomonas vaginalis*. *Archives of Virology*, 142, 939-952.
- Pu, X., Li, X., Cao, L., Yue, K., Zhao, P., Wang, X., Li, J., Zhang, X., Zhang, N., Zhao, Z., Liang, M. & Gong, P. (2021). *Giardia duodenalis* Induces Proinflammatory Cytokine Production in Mouse Macrophages via TLR9-Mediated p38 and ERK Signaling Pathways. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, 1-12.
- Rahmanipour, M., Mohebbi, M., Koosha, M., Kazemirad, E., Yasami-Khiabani, S., Mirjalali, H. & Hajjaran, H. (2022). Effect of *Leishmania* RNA virus 2 on virulence factors and cytokines gene expression in a human macrophage infected with *Leishmania major*: A preliminary study. *Experimental Parasitology*, 108459.
- Revets, H., Dekegel, D., Deleersnijder, W., De Jonckheere, J., Peeters, J., Leysen, E. & Hamers, R. (1989). Identification of virus-like particles in *Eimeria stiedae*. *Molecular and Biochemical Parasitology*, 36 (3), 209-215.
- Ro, Y. T., Scheffter, S. M. & Patterson, J. L. (1997). Hygromycin B resistance mediates elimination of *Leishmania* virus from persistently infected parasites. *Journal of Virology*, 71 (12), 8991-8998.
- Roditi, I., Wyler, T., Smith, N. & Braun, R. (1994). Virus-like particles in *Eimeria nieschulzi* are associated with multiple RNA segments. *Molecular and Biochemical Parasitology*, 63 (2), 275-282.
- Rodrigues, J. R., Roy, S. W. & Sehgal, R. N. (2022). Novel RNA viruses associated with avian haemosporidian parasites. *Plos one*, 17 (6), e0269881.
- Rodriguez, A. E., Estévez, J. O., Nevot, M. C., Barrios, A. & Florin-Christensen, M. (2018). M. Florin-Christensen ve L. Schnittger (Edt.), *Parasitic Protozoa of Farm Animals and Pets*, Cham:

- Springer; Pp: 287-307.
- Rivera, W. L., Justo, C. A. C., Diego, M. A. C. V. & Loyola, L. M. (2015). Detection and molecular characterization of double-stranded RNA viruses in Philippine *Trichomonas vaginalis* isolates. *Journal of Microbiology Immunology and Infection*, 50 (5), 669-676.
- Salman, T. & Dinçkal, Ç. (2022). Kanser ve İmmünoterapi. H. Koçdor, A. Pabuççuoğlu, F. Zihnioğlu ve F. Sağın (Edt.), Sağlık Biyoteknolojisi, (1.Baskı). Ankara. Pp: 78-84.
- Saura, A., Zakharova, A., Klocek, D., Gerasimov, E. S., Butenko, A., Macedo, D. H., Servienè, E., Zagirova, D., Meshcheryakova, A., Rogozin, I. B., Serva, S., Kostygov, A. Y. & Yurchenko, V. (2022). Elimination of LRVs elicits different responses in *Leishmania* spp. *Mosphere*, 7 (4), e00335-22.
- Sepp, T., Wang, A. L. & Wang, C. C. (1993). Giardivirus-Resistant *Giardia lamblia* Lacks a Virus Receptor on the Cell Membrane Surface. *Journal of Virology*, 68 (3), 1426-1431.
- Sevinç, F. & Dik, B. (2015). Cryptosporidiidae. N. Dumanlı ve Z. Karaer (Edt.), Veteriner Protozooloji (2.baskı). Ankara: Medisan Yayınevi; Pp: 125-126.
- Scheffter, S. M., Ro, Y. T., Chung, I. K. & Patterson, J. L. (1995). The complete sequence of *Leishmania* RNA virus LRV2-1, a virus of an Old World parasite strain. *Virology*, 212 (1), 84-90.
- Schurer, J. M., Mosites, E., Li, C., Meschke, S. & Rabinowitz, P. (2016). Community-based surveillance of zoonotic parasites in a 'One Health' world: a systematic review. *One Health*, 2, 166-174.
- Shita, E. Y., Semegn, E. N., Wubetu, G. Y., Abitew, A. M., Andualem, B. G. & Alemneh, M. G. (2022). Prevalence of *Leishmania* RNA virus in *Leishmania* parasites in patients with tegumentary leishmaniasis: A systematic review and meta-analysis. *PLOS Neglected Tropical Diseases*, 16 (6), e0010427.
- Snipes, L. J., Gamard, P. M., Narcisi, E. M., Beard, C. B., Lehmann, T. & Secor, W. E. (2000). Molecular Epidemiology of Metronidazole Resistance in a Population of *Trichomonas vaginalis* Clinical Isolates. *Journal of Clinical Microbiology*, 38 (8), 3004-3009.
- Tai, J. H., Chang, S. C., Chou, C. F. & Ong, S. J. (1996). Separation and characterization of two related Giardaviruses in the parasitic protozoan *Giardia lamblia*. *Virology*, 216 (1), 124-132.
- Tai, J. H. & Ip, C. F. (1995). The cDNA Sequence of *Trichomonas vaginalis* Virus-T1 Double-Stranded RNA. *Virology*, 206 (1), 773-776.
- Tai, L., Li, J., Yin, J., Zhang, N., Yang, J., Li, H., Yang, Z., Gong, P. & Zhang, X. (2019). A novel detection method of *Cryptosporidium parvum* infection in cattle based on *Cryptosporidium parvum* virus 1. *Acta Biochim Biophys Sin*, 51 (1), 104-111.
- Tai, J. H., Ong, S. J., Chang, S. C. & Su, H. M. (1993). Giardavirus enters *Giardia lamblia* WB trophozoite via endocytosis. *Experimental Parasitology*, 76 (2), 165-174.
- Tarr, P. I., Aline, R. F., Smiley, B. L., Scholler, J. & Keithly, J. (1988). LR1: A candidate RNA virus of *Leishmania*. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 83, 9572-9575.
- Thu, T. T. T., Margarita, V., Cocco, A. R., Marongiu, Dessì, D., Rappelli, P. & Fiori, P. L., (2018). *Trichomonas vaginalis* Transports Virulent *Mycoplasma hominis* and Transmits the Infection to Human Cells after Metronidazole Treatment: A Potential Role in Bacterial Invasion of Fetal Membranes and Amniotic Fluid. *Journal of Pregnancy*.
- Valencia, B. M., Lau, R., Kariyawasam, R., Jara, M., Ramos, A. P., Chantry, M., Lana, J. T., Boggild, A. K. & Llanos-Cuentas, A. (2022). *Leishmania* RNA virus-1 is similarly detected among metastatic and non-metastatic phenotypes in a prospective cohort of American tegumentary leishmaniasis. *PLOS Neglected Tropical Diseases*, 16 (1), e0010162.
- Vong, M., Ludington, J. G., Ward, H. D. & Nibert, M. L. (2017). Complete cryspovirus genome sequences from *Cryptosporidium parvum* isolate Iowa. *Archives of Virology*, 162, 2875-2879.
- Wang, A. L., Miller, R. L. & Wang, C. C. (1988). Antibodies to the *Giardia lamblia* double-stranded RNA virus major protein can block the viral infection. *Molecular and Biochemical Parasitology*, 30 (3),

- 225-232.
- Wang, A. L. & Wang, C. C. (1985). A Linear Double-stranded RNA in *Trichomonas vaginalis*. The Journal of Biological Chemistry, 260 (6), 3697-3702.
- Wang, A. L. & Wang, C. C. (1986). Discovery of a specific double-stranded RNA virus in *Giardia lamblia*. Molecular and Biochemical Parasitology, 21, 269-276.
- Weber, B., Mapeka, T. M., Maahlo, M. A. & Hoosen, A. A. (2003). Double stranded RNA virus in South African *Trichomonas vaginalis* isolates. Journal of Clinical Pathology, 56 (7), 542-543.
- Wendel, K. A., Rompalo, A. M., Erbeling, E. J., Chang, T. H. & Alderete, J. F. (2002). Double-Stranded RNA Viral Infection of *Trichomonas vaginalis* Infecting Patients Attending a Sexually Transmitted Diseases Clinic. The Journal of Infectious Diseases, 186 (4), 558-561.
- Widmer, G. & Dooley, S. (1995). Phylogenetic analysis of Leishmania RNA virus and Leishmania suggests ancient virus-parasite association. Nucleic Acids Research, 23 (12), 2300-2304.
- Wu, B., Zhang, X., Gong, P., Li, M., Ding, H., Xin, C., Zhao, N. & Li, J. (2016). Eimeria tenella: A novel dsRNA virus in E. tenella and its complete genome sequence analysis. Virus Genes, 52, 244-252.
- Xin, C., Wu, B., Li, J., Gong, P., Yang, J., Li, H., Cai, X. & Zhang, X. (2016). Complete genome sequence and evolution analysis of Eimeria stiedai RNA virus 1, a novel member of the family Totiviridae. Arch Virol, 161, 3571-3576.
- Yaman, M. (2015). Phlebotominae (Kum Sinekleri). Z. Karaer ve N. Dumanlı (Edt.), Arthropodoloji. Ankara: Medisan Yayınevi; Pp:187.
- Yeşilbağ, K. (2010). Genel Viroloji. Malayta: Medipres Matbaacılık; Pp: 3-24.
- Yukarı, B. A. (2015). Entamoebidae, Hartmannellidae, Vahlkampfiidae. N. Dumanlı ve Z. Karaer (Edt.), Veteriner Protozooloji (2.baskı). Ankara: Medisan Yayınevi; Pp: 73.
- Zangger, H., Hailu, A., Desponds, C., Lye, L. F., Akopyants, N. S., Dobson, D. E., Ronet, C., Ghalib, H., Beverley, S. M. & Fasel, N. (2014). Leishmania aethiopica field isolates bearing an endosymbiotic dsRNA virus induce pro-inflammatory cytokine response. PLoS Neglected Tropical Diseases, 8 (4), e2836.