

Echinococcus ve Suş Kavramı

Armağan ERDEM ÜTÜK¹, Sami ŞİMSEK²

¹Tarım Bakanlığı, Etlik Merkez Veteriner ve Kontrol Araştırma Enstitüsü, Ankara;

²Fırat Üniversitesi, Veteriner Fakültesi Parazitoloji Anabilim Dalı, Elazığ, Türkiye

ÖZET: Hidatid hastalığı (ekinokokkozis) en önemli paraziter zoonozlardan biri olup bütün dünyada önemli bir halk sağlığı ve ekonomik problemdir. *Echinococcus granulosus*'un çeşitli genetik varyantları olup, günümüzde yapılan mitokondriyal DNA sekansları neticesinde on farklı genetik yapı (G1-10 genotipleri) tanımlanmıştır. *Echinococcus granulosus*'daki genetik çeşitlilik yaşam döngüsünü, konak spesifitesini, gelişme hızını, antijenitesini, bulaşma dinamiklerini, kemoterapötik ajanlara karşı sensitivitesini ve patolojisini etkileyebilmektedir. Bu derlemede *Echinococcus* cinsindeki en son genetik karakterizasyonlar özetlenmiştir.

Anahtar Sözcükler: *Echinococcus*, suş

***Echinococcus* and Strain Concepts**

SUMMARY: Hydatid disease (echinococcosis) is one of the most important parasitic zoonoses and remains a public health and economic problem all over the world. *Echinococcus granulosus* includes a number of genetic variants and, up to date, analyses of mitochondrial DNA sequences have identified ten distinct genetic types (genotypes G1–10). This categorization follows closely the pattern of strain variation emerging based on biological characteristics. The extensive variation in *E. granulosus* may influence life-cycle patterns, host specificity, development rate, antigenicity, transmission dynamics, sensitivity to chemotherapeutic agents, and pathology. In this review, the recent genetic characterizations of *Echinococcus* genus have been summarized.

Key Words: *Echinococcus*, strain

GİRİŞ

Echinococcus (Rudolphi, 1801) cinsinin sınıflandırması uzun zamandan beri tartışmaya açıktır. Bugün *Echinococcus* cinsi içerisinde *E. granulosus*, *E. multilocularis*, *E. oligarthrus* ve *E. vogeli* olmak üzere taksonomik olarak doğrulanan dört tür bulunmaktadır. Son yapılan moleküler çalışmalarda bazı araştırmacılar koyun suşunun (G1) *E. granulosus* sensu stricto adıyla beşinci, at suşunun (G4) *E. equinus* adıyla altıncı, sığır suşunun (G5) *E. ortleppi* adıyla yedinci tür olabileceğini bildirmişlerdir. Ancak bu genotiplerin suş mu *E. granulosus*'un alt türleri mi yoksa bağımsız türler mi oldukları konusunda henüz yerleşmiş bir ortak kullanım bulunmamaktadır. Sadece Çin'de lokal bir bölgede tespit edilen *E. shiquicus*'un yeni bir tür olduğu ifade edilmektedir (36, 39, 42).

SUŞLAR

Günümüzde moleküler verilerin filogenetik analizleri sonucunda suşların taksonomik statüsünün yeniden gözden

geçirilmesinin gerekliliği ortaya çıkmıştır. *Echinococcus* cinsi içerisinde bulunan farklı suşların belirlenmesi hidatid hastalığının epidemiyoloji ve kontrolü açısından büyük önem arz etmektedir. Suşlar “bir veya daha fazla sayıda özelliği ile ayırt edilebilen tür toplulukları”, “morfolojik ve biyolojik özellikleri bakımından ayrılan lokal topluluklar” ve “farklı konak türleri ile sınırlı intraspesifik varyantlar” olarak tanımlanmıştır. Ancak *Echinococcus* türleri için en ideal suş tanımı “aynı türün diğer gruplarından gen frekansları yönünden ve echinococcosisin epidemiyoloji ve kontrolünde aktüel veya potansiyel öneme sahip bir veya daha fazla karakter yönünden istatistiksel olarak farklılık gösteren varyantlar” şeklindedir. Bu tanımın en büyük avantajı tanımın uygulanabilirliğidir. Gen frekanslarındaki farklılıklar suşlar arasında sınırlı bir gen akışının bulunduğu dair ölçülebilir ve güvenilir deliller sağlamaktadır. Bu sınırlı gen akışı suşların ayrımında pratik öneme sahip olan karakterlerdeki farklılıkların genetik temellerinin anlaşılmasında bir belirteç olarak kullanılabilir. Bu tanımdaki suş kavramı pratik bir tanımlayıcı olup evrimsel bir birimi ya da taksonomik bir grubu ifade etmemektedir. Bu tanımlamadan çıkan sonuca göre bir suş bir veya daha fazla populasyon ihtiva edebilir. Örneğin *E. granulosus*'un evcil koyun suşu dünyanın farklı bölgelerindeki koyunları enfekte eden populasyonlardan oluşmaktadır. Hiç şüphesiz ki bu populasyonlar arasındaki gen

Makale türü/Article Type: **Derleme / Review**

Geliş tarihi/Submission date: 21 Ağustos/21 August 2007
Düzeltilme tarihi/Revision date: 05 Kasım/05 November 2007
Kabul tarihi/Accepted date: 15 Kasım/15 November 2007
Yazışma /Corresponding Author: Armağan Erdem Ütük
Tel: Fax:
E-mail: erdemutuk@kkgm.gov.tr

değişimi sınırlıdır ve bu populasyonlar gen frekansları bakımından farklılık gösterebilirler, ancak bu populasyonlar pratik öneme sahip karakterler bakımından farklılık gösterene kadar suş olarak adlandırılmazlar. Tanımlanan alt türler suşlar olarak ifade edilebilir ya da edilmeyebilir. Mesela *E.multilocularis*'in Avrupa ve Kuzey Amerika populasyonları farklı morfolojik yapıları ve coğrafik dağılımlarından dolayı farklı alt türler olarak tanımlanmıştır. Ancak günümüzde bu populasyonları birbirinden ayıran pratik öneme sahip karakterler arasında tatmin edici bir fark bulunamamıştır. Bu deliller bulunana kadar da bu alt türlerin suş olarak adlandırılması mümkün değildir. Konak spesifitesi suşları tanımlamak için zorunlu değildir. Örneğin Avustralya ana karasında *E.granulosus*'un evcil koyun suşu birçok ara konağı enfekte edebilirken ana karada ve Tazmanya'da bulunan farklı suşlarda aynı konağı kullanabilmektedir (9, 24, 25, 27, 37)

Echinococcus cinsi içerisindeki intraspesifik varyasyon nükleik asit sekanslarındaki farklılıklardan kaynaklanmakta ve kendisini, parazitin yaşam siklusunu, konak spesifitesini, gelişim hızını, patojenitesini, antijenite ve kemoteropetiklere duyarlılığını, bulaşma dinamiklerini, hastalığın epidemiyoloji ve kontrol tekniklerini etkileyen fenotipik karakterler olarak yansıtmaktadır. Bu bakımdan endemik bir bölgedeki dominant suşun ya da suşların belirlenmesi parazitin kontrolü ve mümkünse eradikasyonu açısından son derece önemlidir (15)

***Echinococcus granulosus*' un Suşları**

1. Evcil koyun suşu (G1)

E.granulosus'un en önemli ve en yaygın ara konakları evcil koyunlardır. Dünyanın çeşitli bölgelerinden elde edilen numunelerin morfolojik, biyolojik ve moleküler tekniklerle incelenmesi sonucunda Avrupa ve komşu ülkelerindeki koyun suşunun bir örneklik gösterdiği ortaya konulmuştur. Günümüzde koyun suşunun Kuzey, Orta ve Güney Amerika, Avrupa, Afrika, Asya ve Avustralya'da bulunduğu bilinmektedir. Koyun suşu koyunlar dışında keçi, sığır, buffalo, yak, deve, domuz ve tek tırnaklılar gibi birçok hayvan grubunda enfeksiyona neden olmaktadır. Bu suşun koyunlarda fertil kistler oluştururken, diğer konaklarda (keçi, sığır, domuz ve yaban domuzu) non-fertil kistlere neden olduğu ve özellikle sığırlardaki düşük kist fertilitésinin önemli nedenlerinden biri olduğu bildirilmektedir. Ayrıca koyun suşu insan enfeksiyonlarının başlıca sebebi olup, günümüze kadar cerrahi operasyonlar sonucunda elde edilen metasestod materyalinin incelenmesi sonucunda bu enfeksiyonların büyük çoğunluğundan koyun suşunun sorumlu olduğu ortaya konulmuştur. Türkiye'de de baskın suş G1 olup, koyun, keçi, sığır, deve, insan ve köpekten elde edilen izolatların mitokondrial cox1 bölgelerinin DNA dizi analizleri neticesinde bu konakların hepsinde G1 suşu tespit edilmiştir (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov>, Genbank Accession Numbers, EU006776, EU006780, EF693892, EU006779, EU006783, EU006784). (12,15, 37, 39, 40).

2. Tazmanya koyun suşu (G2)

Geçmişte yapılan morfolojik, biyolojik ve gelişim çalışmaları ile Avustralya'nın Tazmanya adasındaki koyun izolatlarının Avustralya ve dünyanın diğer bölgelerindeki koyun izolatlarından farklı olduğu ortaya konulmuştur. Günümüzde yapılan moleküler çalışmalar ile Tazmanya koyun suşunun (G2) evcil koyun suşundan (G1) kesinlikle farklı olduğu bildirilmektedir. Tazmanya adasındaki *Echinococcus* enfeksiyonlarının kökeninin Avustralya'dakinden farklı bir orijine sahip olduğu, bu küçük populasyonun genetik bir değişim sonucunda oluştuğu, Tazmanya'da son konaklara düzenli olarak uygulanan arekolin tedavisinin parazitte adaptif bir genetik farklılaşmaya yol açmış olabileceği belirtilmektedir. Yapılan çalışmalarla Avustralya ana karasından elde edilen koyun izolatları ile Tazmanya adasından elde edilen koyun izolatlarının bazı enzim bölgelerinde ve genomik DNA'nın yüksek tekrarlı bölgelerinde önemli farklılıklar bulunduğu ortaya konulmuştur. Bu suş ile deneysel enfeksiyonda yumurta çıkışının enfeksiyonu takip eden 39. günde olduğu, halbuki bubuk koyun suşunda (G1) 45. gün olarak belirlendiği bildirilmiştir. Avustralya'da yapılan çalışmalar koyun suşun koyun, keçi, sığır, buffalo, yak, deve, domuz ve tek tırnaklılar gibi birden fazla ara konağı enfekte edebileceğini ve belirli bir konak türünün birden fazla suşa (koyun suşu ve Tazmanya koyun suşunun her ikisi de koyunu ara konak olarak kullanılabilir) duyarlı olabileceğini ortaya koymuştur. Mitokondrial cox1 bölgesinin DNA dizi analizinin yapıldığı son çalışmalarda bu suşun Tazmanya adası dışında Arjantin, Romanya ve Hindistan'da da bulunduğu ve dünyanın diğer bölgelerinde de bulunma olasılığının yüksek olduğu belirtilmiştir (3, 4, 20, 24, 37, 39).

3. Manda suşu (G3)

Mandalar özellikle Asya'da *E.granulosus*'un yaygın ara konaklarıdır. Metasestodlar genellikle ara konakların akciğerlerine yerleşmekte ve yüksek fertiliteye neden olmaktadır. Önceleri *E.granulosus*'un manda izolatlarının morfoloji ve biyolojileri üzerinde detaylı çalışmalar yapılmış ancak bunun manda suşu olduğu anlaşılamamıştır. Elde edilen materyalin ise *E.granulosus canadensis*'e yakın olduğu düşünülmüştür. *E.granulosus*'un manda izolatlarının en önemli özelliği gebe halkalarının sadece 2 segmente sahip olmasıdır (11, 19).

4. At suşu (G4)

Günümüzde at suşunun Avrupa, Ortadoğu, Güney Afrika, Yeni Zelanda ve Amerika'da bulunduğu bilinmektedir. Bu suşun yegane son konağı köpekler olup kızıl tilkilerin hastalığın yayılmasında rolünün olabileceği düşünülmektedir. Ara konak spektrumu oldukça dar olup yalnızca tek tırnaklılar ile sınırlıdır. Atlarda metasestodların en çok lokalize olduğu organ karaciğer olup bunun dışındaki organ ve dokularda da metasestodlara rastlamak mümkündür. At suşunun larval dönemlerinde insanlar için ya enfektif olmadığı yada düşük enfektivitesinin olduğuna dair deliller bulunmaktadır. Son yıllarda at suşunun varlığı prob hibridizasyon tekniği çok

sayıda farklı moleküler tekniklerle teyid edilmiştir. Mitokondrial, ribozomal ve nükleer sekans bilgilerinin dikkatli filogenetik analizleri *E. granulosus*'un koyun ve at suşlarının evrimsel farklılıklarını ortaya koymuştur. Geçen 40 yıl içerisinde elde edilen bilgiler ışığında bugün at suşunun tür statüsünde ve *E. equinus* adıyla sınıflandırmadaki yerini alması yönünde öneriler de vardır (5, 14, 22, 38, 39).

5. Sığır suşu (G5)

Sığır suşunun tek son konağının köpekler tek ara konağının ise sığırlar ve bazen insanlar olduğu bilinmektedir. Bu suş son konakta oldukça hızlı bir gelişim göstermektedir. Diğer suşlardan farklı olarak sığır suşunun neden olduğu enfeksiyonlarda prepatent süre ortalama olarak 33-35 gün olup diğer izolatlarda ise ortalama gelişim süresi 40-48 gün arasında değişmektedir. Sığırlarda metasestod kistler büyük oranda akciğerlerde bulunmakta ve %90'dan fazlasında enfektif protoskoleksler bulunmaktadır. Steril kuzu, buzağı ve domuz yavruları ile yapılan enfeksiyon çalışmalarında bu hayvanlara canlı yumurtalar oral yolla verilmiş ve enfekte organlarda 3 mm büyüklüğe kadar ulaşan çok sayıda vezikül oluşmuştur. Ancak enfeksiyonda 3 ay sonra kist gelişimi durmuş ve protoskoleks oluşumu gözlenmemiştir (6, 13, 23, 34).

6. Deve suşu (G6)

Afrika ve Ortadoğu'nun birçok bölgesinde deve *E. granulosus*'un önemli ara konaklarından birisidir. Aynı endemik bölgede bulunan diğer ara konaklarda görülen kistlerin aksine develerde görülen bu formun kistleri fertildir. Deve izolatları üzerinde yapılan karşılaştırmalı morfolojik çalışmalarda bu formu koyunlardan elde edilen formun rostellar çengellerinin büyüklükleri ve sayıları arasında önemli farklılıklar bulunmuş ancak bu dönemde araştırmacılar bunu konağın neden olduğu bir morfolojik varyasyon olarak nitelendirmişlerdir. Daha sonraki yıllarda Kenya'da yapılan çalışmalar deve suşunun diğer suşlardan farklı olduğunu ortaya koymuştur. Yapılan çalışmalarda Afrika develerinden elde edilen *E. granulosus* izolatlarının köpeklerde oldukça hızlı bir gelişim gösterdiği ve oldukça belirgin özelliklere sahip olduğu görülmüştür. Elde edilen izolatlar morfolojik olarak koyun ve at izolatlarından kolayca ayrılmasına rağmen sığır izolatları ile belirgin benzerlikler göstermektedir. Ancak Ortadoğu, Sudan, Kenya ve Somali'den elde edilen deve izolatları ile yapılan moleküler çalışmalar ile deve izolatlarının koyun ve sığır izolatları ile olan farklılıkları ortaya konulmuş ve deve suşunun domuz suşu ile çok büyük genetik benzerlikler gösterdiği belirtilmiştir. Deve suşunun son konağı köpekler, ara konakları ise deve ve keçilerdir. Ancak yapılan moleküler çalışmalarla sığırın da deve suşuna ara konaklık yapabildiğini ortaya koymuştur. Develerde metasestodlar genellikle akciğerlerde nadiren karaciğer ve diğer organlarda lokalize olmakta ve akciğerdeki kistlerin fertilitésinin %90'dan fazla olduğu bilinmektedir. Günümüzde yapılan çok sayıda moleküler çalışma ile deve suşunun varlığı ortaya konulmuş ve insan enfeksiyonlarına da neden olduğu bildirilmiştir (1, 2, 18).

7. Domuz suşu (G7)

Bulgaristan, Çek Cumhuriyeti, Macaristan, Eski Yugoslavya ve Polonya gibi Avrupa ülkeleri ve Eski Sovyetler Birliğinde yapılan yoğun çalışmalarla domuz suşunun varlığı ortaya konulmuştur. Domuz suşunun doğal son konaklarının köpekler olduğu bilinmektedir. Ancak yapılan deneysel çalışmalarla gümüş tilkilerinin de domuz suşu ile enfekte olabildikleri ve vahşi karnivorların domuz suşuna konaklık yapabilecekleri ortaya konulmuştur. Ayrıca yapılan çalışmalarda domuz suşundan elde edilen yumurtaların domuz yavruları için oldukça enfektif olmasına rağmen kuzu ve buzağular için enfektivitelerinin düşük olduğu, domuzlarda metasestodların genellikle karaciğerde bulunduğu, diğer organlarda ise daha az rastlandığı belirtmiştir. Bu suşun son konak köpeklerdeki olgunlaşma süresi de normalden kısa olup deneysel çalışmalarda enfeksiyondan sonraki 34. günde dışkıda yumurta görülmüştür. Domuz suşunun insanlar için enfektivitesinin düşük olduğu bildirilmiş olup, Polonya'nın belirli bölgelerinde çiftliklerde domuzlardaki enfeksiyon oranı %31, köpeklerdeki enfeksiyon oranı ise %11 olmasına rağmen, 20 yıllık bir süreç içerisinde bölgelerdeki hastanelerden toplam bir hidatid kist vakasının bildirilmesi bu durumun bir kanıtıdır (16, 17, 29, 31, 35).

8. Geyik (G8) ve Fennoscandian geyik (G10) suşu

Echinococcus granulosus'un geyik suşunun (G8) parazitin evcil çift tırnaklılardaki suşlarına en yakın suş olduğu düşünülmektedir. Kuzey Amerika ve Avrupa'da geyik suşu kurtlar ve Kanada geyiği, ren geyiği gibi büyük geyik türleri arasındaki avcı-av ilişkisi ile varlığını devam ettirmektedir. Ancak Kanada, Alaska, Sibirya, Norveç ve İsviçre'de bu suş varlığını evcil köpek ve evcil geyik siklusu ile de devam ettirebilmektedir. Bu suş diğer suşlardan farklı olarak evcil çift tırnaklılarda enfeksiyona neden olmamakta ve insanlarda da asemptomatik seyretmektedir. Geyik suşu serolojik olarak ve laboratuvar farelerinde oluşturduğu enfeksiyonun karakteristik özellikleri bakımından parazitin diğer evcil suşlarından ayrılabilir. Başka çalışmalarda bu suşun sığırlar için enfektif olmadığı ve köpeklerde oldukça hızlı gelişim gösterdiği belirtilmiştir. Ayrıca bu suşun erişkin ve larval formları diğer suşlardan morfolojik özelliklerine ve çözünebilir proteinlerin izoelektrik odaklanma özelliklerine göre ayırt edilebilmektedir. Yapılan çalışmalar *E. granulosus*'un geyik suşunun parazitin koyun suşundan ziyade sığır suşuna daha yakın olduğunu, ayrıca geyiklerde birden fazla suşun enfeksiyona neden olabileceğini ortaya koymaktadır. Ribozomal DNA tekrarlarının nükleer ITS bölgesinin PZR-RFLP analizi ile geyik suşunun *E. granulosus*'un diğer suşlarından ayrılacağı belirtilmiştir. Dört ren geyiği ve bir Amerikan geyiğinden elde edilen toplam beş *E. granulosus* izolatının mitokondrial ve ribozomal genleri sekanslanmış ve Finlandiya'daki geyik suşunun Amerikan geyik suşuna benzediği ancak Amerikan geyik suşundan ve *E. granulosus*'un diğer suşlarından farklı olduğu belirtilmiş ve buna Fennoscandian geyik suşu (G10) adı verilmiştir (21, 32, 41).

Tablo 1. *Echinococcus granulosus*'un farklı suşlarının son konak ve ara konakları, insanlara karşı enfektivitesi ve coğrafi dağılımları (3, 4, 10, 12, 15, 21, 33, 39).

Suş	Son konak	Ara konak	İnsanlara karşı	Coğrafi dağılımı
Koyun (G1)	Köpek, tilki, dingo, kurt, çakal, sırtlan	Koyun, keçi, sığır, manda, yak, deve, domuz, tek tırnaklılar, kanguru	Enfektif	Kuzey, Orta ve Güney Amerika, Avrupa, Afrika, Asya, Avustralya
Tazmanya koyun (G2)	Köpek	Koyun, sığır, manda	Enfektif	Tazmanya, Arjantin, Romanya, Hindistan
Manda (G3)	Köpek, tilki (?)	Manda, sığır, koyun	Enfektif	Asya, Avrupa
At (G4)	Köpek	At ve diğer tek tırnaklılar	Düşük veya değil	Avrupa, Ortadoğu, Güney Afrika, Yeni Zelanda, Amerika, Avrupa
Sığır (G5)	Köpek, tilki (?)	Sığır, koyun, keçi, manda	Enfektif	Orta Avrupa, Rusya, Güney Afrika, Hindistan, Sri Lanka
Deve (G6)	Köpek	Deve, keçi, sığır, koyun	Enfektif	Ortadoğu, Afrika, Arjantin, Çin
Domuz (G7)	Köpek, tilki (?)	Domuz, yaban domuzu, sığır, keçi	Enfektif	Avrupa, Rusya, Orta Amerika
Geyik (G8)	Kurt, köpek	Geyikler	Enfektif	Kuzey Amerika, Avrasya
İnsan (G9)	Kanideler	İnsan	Enfektif	Polonya
Fenoskandian geyik suşu (G10)	Kanideler	Geyikler	Aseptomatik	Finlandiya
Arslan	Arslan	Manda, yaban domuzları, yaban öküzü, antilop, zebra,	(?)	Afrika
Lagomorph	Gri tilki	Yabani tavşanlar	(?)	Güney Amerika

Tablo 2. *Echinococcus multilocularis*'in farklı izolatlarının son konak ve ara konakları, insanlara karşı enfektivitesi ve coğrafi dağılımları (39).

İzolat	Son konak	Ara konak	İnsanlara karşı enfektivite	Coğrafi dağılımı
Avrupa izolatı	Rodentler, evcil ve yabani domuz, köpek, maymun	Tilki, köpek, kedi, rakun	Enfektif	Avrupa ve Çin (?)
Alaska izolatı	Rodentler	Köpek, tilki, kedi	Enfektif	Alaska
Kuzey Amerika izolatı	Rodentler	Köpek, tilki, kedi, koyoti	Enfektif	Kuzey Amerika
Hokkaido izolatı	Rodent, domuz, maymun, at	Tilki, köpek, kedi, rakun	Enfektif	Japonya

9. İnsan (G9) suşu

Polonyalı hastalardan ince iğne aspirasyon tekniği ile elde edilen parazit materyalinin PZR-RFLP ve DNA dizileme teknikleri ile incelenmesi sonucunda hastaların yaygın olan koyun suşu ile enfekte olmadıkları görülmüştür. Enfeksiyona neden olan etkenin daha önce belirlenen G7 suşuna oldukça benzeyen ancak ondan farklı bir suş olduğu kanaatine varılmış ve bu etkene G9 suşu adı verilmiştir (33).

10. Keçi suşu (?)

Echinococcus granulosus'un keçi izoları üzerindeki bilgiler oldukça sınırlıdır. Pandey (28), Hindistan keçi izolatları üzerinde yaptığı bir çalışmada bu formun bilinen diğer alt türlerden farklı olduğunu, 60-90 gün gibi uzun bir prepatent süreye sahip olduğunu ve bu formun evrim sürecinde bir suş veya mutant olabileceğini belirtmiştir. Prasad (30) da, *E.granulosus*'un keçi formunu diğer formlardan daha uzun bir prepatent periyoda sahip olduğunu belirtmiştir. Ancak keçiden elde edilen izolatları suş olarak nitelendirebilmek için daha fazla çalışmaya gereksinim duyulmaktadır (28, 30).

Echinococcus multilocularis, *Echinococcus oligarthrus* ve *Echinococcus vogeli*

Echinococcus granulosus dışındaki 3 türden sadece *E. multilocularis*'te intraspesifik varyasyon bulunurken, coğrafi dağılımı ve konaklarının çok sınırlı olmasından dolayı *E. oligarthrus* ve *E.vogeli*'de intraspesifik varyasyon bulunmamaktadır (7-9, 14, 15).

Echinococcus multilocularis İçerisindeki İntraspesifik Varyasyon

Echinococcus multilocularis'in son konakları tilkiler ara konakları ise rodentlerdir. Bazı bölgelerde evcil (köpek, kedi) ve yabani karnivorlar da (Kurt, çakal, rakun) son konak olarak rol oynayabilmektedir. Bu parazit kuzey yarım kürede (Kuzey Amerika, Avrupa ve Asya) yaygınlık göstermekte ve insanlarda alveolar echinococcosis denilen hastalığa neden olmaktadır. *E.multilocularis* içerisindeki intraspesifik varyasyonu belirlemek amacıyla yeterince çalışma yapılmamıştır. Bu türün *E.multilocularis multilocularis*, *E. m. sibiricensis* ve

E.m.kazakhstanensis olmak üzere 3 alt türü olduğu bilinmektedir. Yapılan çalışmalar *E.multilocularis*'de morfolojik ve biyolojik varyasyonların mevcudiyetini göstermesine rağmen *E. multilocularis*'in farklı suşlarının olmadığını ortaya koymuştur (7, 9, 15).

Echinococcus vogeli, Echinococcus oligarthrus içerisindeki İntraspesifik Varyasyon

Echinococcus oligarthrus'un son konakları yabani kedigiller, ara konakları ise rodentlerdir. *E.vogeli*'nin son konakları ise bush köpekleri ara konakları da küçük kemirgenlerdir. Her iki tür de Orta ve Güney Amerika'da yayılım göstermekte ve insan enfeksiyonlarına neden olmaktadır. Yapılan moleküler çalışmalarda iki türün de farklı suşlarının olmadığını ortaya konmuştur (7, 9).

Echinococcus Türlerinin ve Suşlarının Ayırımında Kullanılan Teknikler

Echinococcus cinsinin metacestod ve erişkinlerinin tür ayrımı, morfolojik, biyolojik ve epidemiyolojik kriterlere göre yapılmaktadır. Ancak suş ayrımı; morfolojik, biyolojik, biyokimyasal, epidemiyolojik ve moleküler kriterler gibi birçok parametrenin birlikte değerlendirildiği kompleks bir olaydır (5, 7, 8). Hidatid hastalığının epidemiyoloji ve kontrolü üzerinde oldukça önemli olan suşlar ekolojik, fizyolojik ve davranış özelliklerine göre ayrılabilmesine rağmen, bu tip karakterler direkt olarak parazit genomu ile ilişkili olmayabilir. Bu nedenle de bu tip karakterler ekstrinsik karakterler olarak adlandırılmaktadır. Ekstrinsik kriterler tür içi varyasyonların belirlenmesinde çok faydalı bilgiler sağlayabilmesine karşın, bu tip çalışmalar parazit genomu ile direkt olarak ilgilenen tekniklerle desteklenmelidir. Parazit genomu ile direkt ilişkili olan kriterler intrinsik kriterler olarak adlandırılmaktadır. İntrinsik kriterler içerisinde sadece DNA dizileme tekniği genotipik farklılıkların direkt ölçümüne olanak sağlamaktadır. İntrinsik kriterler suşlar arasındaki sınırlı gen akışının ve gen frekanslarındaki farklılıkların ölçümünde kullanılabilir. Geçmişte morfolojik çalışmalar *Echinococcus* cinsi içerisindeki suşların belirlenmesinde en çok kullanılan kriter olmasına rağmen, günümüzde morfolojik özelliklerin alt türlerin ve suşların belirlenmesi üzerindeki değeri konusunda görüş ayrılıkları bulunmaktadır. Fikzasyon metodları arasındaki farklılıkların numuneler arasında yanıltıcı farklılıkların ortaya çıkmasına neden olabilmesi, suşların ayırımında sıklıkla kullanılan morfolojik karakterler arasındaki varyasyonu belirleyen özgün çalışmaların ve morfolojik özelliklerin kalıtım şeklinin belirlenmesine yönelik çalışmaların bulunmaması, bazı karakterlerin konak tarafından etkilenebiliyor olması gibi birçok faktör bu görüş ayrılıklarının ortaya çıkmasına neden olmuştur. Yapılan deneysel çalışmalarda aynı ara konaktan elde edilen *E.granulosus* protoskolekslerinin köpek ve tilkilere verildiğinde morfolojik olarak farklı erişkinlerin ortaya çıktığı belirlenmiştir. Bu nedenle genetik ve çevresel incelemeler yapılmadan sadece morfolojik kriterler, *Echinococcus* populasyonları arasındaki

gen frekansı farklılıklarının değerlendirilmesinde yeterli değildir. İmmunolojik, biyokimyasal, kromozomal ve DNA bazlı kriterler morfolojik kriterlere göre çevresel faktörlerden çok daha az etkilenmekte ve bu nedenle de suş ayırımında morfolojik çalışmalardan çok daha güvenilir veriler sağlamaktadır (35, 37, 39).

Parazitlerde Suş Ayırımında Kullanılan Ekstrinsik Kriterler

a. Ekoloji ve epidemiyoloji

1. Coğrafi dağılım*
2. Konak spektrumu*
3. Konak spesifitesi*
4. Vektör dağılımı
5. Parazitik ve non-parazitik safhalar üzerinde çevrenin etkisi

b. Fizyoloji, Davranış (in vivo, in vitro)

1. Gelişim hızı*
2. Reprodüktif biyoloji*
3. In vitro gelişim*
4. İnfektivite, patogeneze, virulens*
5. Kimyasal ajanlara duyarlılık

Parazitlerde Suş Ayırımında Kullanılan İntrinsik Kriterler

a. Morfoloji

1. Kaba morfoloji*
2. Ultrastrüktürel

b. İmmunoloji

1. İmmunolojik yanıt*
2. İmmunolojik teşhis*
3. Serotiplendirme* (seri dilüsyon, jel difüzyonu, immuno-elek-troforez, mikrokomplement fikzasyonu, radyoimmunoassay)

c. Biyokimyasal çalışmalar

1. Metabolizma*
2. Lektin bağlama
3. Total protein analizi* (elektroforez, iki yönlü elektroforez, izoelektrik odaklama)
4. İzoenzim analizi* (elektroforez, izoelektrik odaklama)
5. Amino asit sekanslama

d. Karyotip

1. Kromozom sayısı
2. Pulsed Field Gradient Jel elektroforez
3. Kromozom yapısı

e. DNA (kromozomal, mitokondrial, kinetoplast) bazı teknikler

1. Yapı/ büyüklük/ yoğunluk, baz kompozisyonu*,
2. DNA-RNA hibridizasyon*
3. Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PZR) *
4. Restriction Fragment Length Polimorphism (RFLP)*

5. PZR-RFLP*

6. Random Amplified Polymorphic DNA-PZR (RAPD-PZR)*

7. Single Stranded Conformation Polimorphism (SSCP)*

8. Dideoksy fingerprinting (ddF)*

9. DNA sekanslama*

**Echinococcus* cinsi içerisinde bulunan suşların ayırımında kullanılan teknikler (7, 9, 13, 26, 37-39).

Bulaşma ve Kontrol Dinamikleri

Echinococcosis endemik olduğu bölgelerde kontrol programlarının uygulanabilmesi hastalığın bulaşma dinamiklerinin anlaşılmasına bağlıdır. Epidemiyolojik açıdan en önemli faktör parazitin silvatic (yaban hayatı kaynaklı) ve domestik (evcil) siklusları arasında bir ilişkinin olduğu bölgelerde etkenin konak spesifitesidir. Örneğin Avustralya'da *E.granulosus*'un silvatic siklusta (küçük kanguru-dingo) yer alan formunun evcil ara konaklar için enfektif olup olmadığı *echinococcosis* kontrolü açısından son derece önemlidir. Şayet bu form evcil koyunlar için enfektif olsaydı tüm dingo popülasyonunu ortadan kaldırmadan etkin bir kontrol programının uygulanması imkansız hale gelecekti. Ancak günümüzde silvatic suşun koyunlarda iyi gelişmediği bilinmekte ve kontrol çabaları koyun-köpek siklusu üzerinde yoğunlaşmaktadır. Kenya gibi çok sayıda ara konağın bulunduğu endemik bölgelerde parazitin konak spesifitesinde farklılıkların olma ihtimalide son derece önemlidir. Diğer endemik bölgelerde suşlar belirli ara konaklara adapte olmakta ve spesifik konakları dışında iyi gelişmemektedir. Şayet endemik bir bölgede parazitin fertil kistler ürettiği çok sayıda duyarlı ara konak bulunuyorsa ya parazitin oldukça geniş konak spektrumuna sahip bir suşu vardır ya da bu bölgede parazitin birden fazla suşu bulunmaktadır. *Echinococcus* suşlarının prepatent periyodları arasındaki farklılıklar bulaşmayı etkileyen önemli bir faktördür. Son konakların düzenli olarak ilaçlandığı kontrol programlarında amaç paraziti prepatent süreyi tamamlamadan öldürmek ve yumurta üretimini engelleyerek yaşam siklusunu kırmaktır. Bu nedenle endemik bölgelerdeki dominant suşların ve bu suşların prepatent periyodlarının belirlenmesi antiparaziter ilaçlarla yapılan kontrol programlarında etkinliğin sağlanabilmesi açısından önem arz etmektedir. Bulaşmada etkili diğer faktörler ise yumurtaların dayanıklılığı ve metasestodların gelişim özellikleridir. İsviçre'de yapılan çalışmalar *E. granulosus*'un suşlarının kist gelişiminin farklı olduğunu ortaya koymuştur. İsviçre sığırlarında sığır suşu genellikle fertil kistler meydana getirirken, diğer suşlar steril ve dejenere kistler oluşturmaktadır. Ayrıca bu sığırlarda kistler genellikle akciğerlerde, oldukça küçük ve dokunun derinliklerine doğru gelişmektedir. Bu durumda kistler organ muayenesinde gözden kaçmakta ve kasaptan alınan enfekte sakatatların şehir köpeklerine verilmesi sonucunda şehir köpekleri köy köpeklerinden daha fazla risk altında kalmakta ve etken alışılmadık bir şekilde yayılmaktadır (37).

Bilindiği gibi *Echinococcus* suşlarının prepatent periyodları arasındaki farklılıklar bulaşmayı etkileyen önemli bir faktördür. Son konakların düzenli olarak ilaçlandığı kontrol programlarında amaç, parazitin prepatent süreyi tamamlamasını önlemek ve yumurta üretimini engelleyerek yaşam siklusunu kırmaktır. Bu nedenle endemik bölgelerdeki dominant suşların ve bu suşların prepatent periyodlarının belirlenmesi antiparaziter ilaçlarla yapılan kontrol programlarında etkinliğin sağlanabilmesi açısından da önem arz etmektedir. Yine *Echinococcus* suşlarının ara konaklardaki patogenezi ve dolayısı ile oluşturduğu klinik etkiler bakımından farklılıkların bulunduğu da bilinmektedir. Bu bakımdan da suş tayini önem arz etmekte olup özellikle Türkiye'deki mevcut ve olası suşların belirlenmesi yönündeki çalışmalar ivedilikle uygulamaya konmalıdır.

KAYNAKLAR

1. **Ahmadi N, Dalimi A**, 2006. Characterization of *Echinococcus granulosus* isolates from human, sheep and camel in Iran. *Infection, Genetics and Evolution*, 6: 85-90.
2. **Al-Yaman FM, Assaf L, Hailat N, Abdel-Hafez SK**, 1985. Prevalance of hydatidosis in slaughtered animals from North Jordan. *Ann Trop Med Parasitol*, 79: 501-506.
3. **Bart JM, Morariu S, Knapp J, Ilie MS, Pitulescu M, Anghel A, Cosoroaba I, Piarroux R**, 2006. Genetic typing of *Echinococcus granulosus* in Romania. *Parasitol Res*, 98: 130-137.
4. **Bhattacharya D, Bera AK, Bera BC, Maity A, Das SK**, 2007. Genotypic characterisation of India cattle, buffalo and sheep isolates of *Echinococcus granulosus*. *Vet Parasitol*, 143: 371-374.
5. **Bowles J, Blair D, McManus DP**, 1992. Genetic variants within the genus *Echinococcus* identified by mitochondrial DNA sequencing. *Mol Biochem Parasitol*, 54: 165-173.
6. **Bowles J, van Knapen F, McManus DP**, 1992. Cattle strain of *Echinococcus granulosus* and human infection. *Lancet*, 339: 1358.
7. **Bowles J, McManus DP**, 1993. Rapid discrimination of *Echinococcus* species and strains using a PCR-based RFLP Method. *Mol Biochem Parasitol*, 57: 231-239.
8. **Bowles J, McManus DP**, 1993. NADH dehydrogenase I gene sequences compared for species and strains of the genus *Echinococcus*. *Int J Parasitol*, 23: 969-972.
9. **Bowles J, McManus DP**, 1993. Molecular variation in *Echinococcus*. *Acta Trop*, 53: 291-305.
10. **Busi M, Snabel V, Varcasia A, Garippa G, Perrone V, De Liberato C, D'Amelio S**, 2007. Genetic variation within and between G1 and G3 genotypes of *Echinococcus granulosus* in Italy revealed by multilocus DNA sequencing. *Vet Parasitol*, 150(1-2): 75-83.
11. **Capuano F, Rinaldi L, Maurelli MP, Perugini AG, Veneziano V, Garippa G, Genchi C, Musella V, Cringoli G**, 2006. Cystic echinococcosis in water buffaloes: epidemiological survey and molecular evidence of ovine (G1) and buffalo (G3) strains. *Vet Parasitol*, 137(3-4): 262-268.

12. Daniel Mwambete K, Ponce-Gordo F, Cuesta-Bandera C, 2004. Genetic identification and host range of the Spanish strains of *Echinococcus granulosus*. *Acta Trop*, 91: 87-93.
13. Dinkel A, Njoroge EM, Zimmermann A, Walz M, Zeyhle E, Elhamdi IE, Mackenstedt U, Romig T, 2004. A PCR system for detection of species and genotypes of the *Echinococcus granulosus*-complex, with reference to the epidemiological situation in Eastern Africa. *Int J Parasitol*, 34(5): 645-653.
14. Eckert J, Thompson RCA, 1988. *Echinococcus* strains in Europe: a review. *Tropenmed Parasitol*, 39: 1-8.
15. Eckert J, Thompson RCA, 1997. Intraspecific variation of *Echinococcus granulosus* and related species with emphises on their infectivity to humans. *Acta Tropica*, 64: 19-34.
16. Eckert J, Thompson RCA, Lymbery AJ, Pawlowski ZS, Gottstein B, Morgan UM, 1993. Further evidence for the occurrence of a distinct strain of *Echinococcus granulosus* in European pigs. *Parasitol Res*, 79: 42-48.
17. Gonzalez LM, Daniel-Mwambete K, Montero E, Rosenzvit MC, McManus DP, Gárate T, Cuesta-Bandera C, 2002. Further molecular discrimination of Spanish strains of *Echinococcus granulosus*. *Exp Parasitol*, 102: 46-56.
18. Harandi MF, Hobbs RP, Adams PJ, Mobedi I, Morgan-Ryan UM, Thompson RCA, 2002. Molecular and morphological characterization of *Echinococcus granulosus* of human and animal origin in Iran. *Parasitology*, 125: 367-373.
19. Islam AW, 1982. The prevalance of hydatid disease in buffalos in Bangladesh. *Ann Trop Med Parasitol*, 76: 623-626.
20. Kumaratilake LM, Thompson RCA, Dunsmore JD, 1983. Comparative strobilar development of *Echinococcus granulosus* of sheep origin from different geographical areas of Australia *in vivo* and *in vitro*. *Int J Parasitol*, 13: 151-156.
21. Lavikainen A, Lehtinen MJ, Meri T, Hirvela-Koski V, Meri S, 2003. Molecular genetic characterization of the Fennoscandian cervid strain, a new genotypic group (G10) of *Echinococcus granulosus*. *Parasitology*, 127(3): 207-215.
22. Le TH, Pearson MS, Blair D, Dai N, Zhang LH, McManus DP, 2002. Complete mitochondrial genomes confirm the distinctiveness of the horse-dog and sheep-dog strains of *Echinococcus granulosus*. *Parasitology*, 124: 97-112.
23. Maravilla P, Thompson RCA, Palacios-Ruiz JA, Estcourt A, Ramirez-Solis E, Mondragon-de-la-peña C, Moreno-Moller M, Cardenas-Mejia A, Mata-Miranda P, Aguirre-Alcantara MT, Bonilla-Rodriguez CB, Flisser A, 2004. *Echinococcus granulosus* cattle strain identification in an autochthonous case of cystic Echinococcosis in central Mexico. *Acta Tropica*, 92(3): 231-236.
24. McManus DP, 1981. A biochemical study of adult and cystic stages of *Echinococcus granulosus* of human and animal origin from Kenya, *J Helminthol*, 55: 21-27.
25. McManus DP, Macpherson CNL, 1984. Strain characterization in the hydatid organism, *Echinococcus granulosus*: current status and new perspectives, *Ann Trop Med Parasitol*, 78: 193-198.
26. McManus DP, Rishi AK, 1989. Genetic heterogeneity within *Echinococcus granulosus*: isolates from different hosts and geographical areas characterised with DNA probes. *Parasitology*, 99: 17-29.
27. McManus DP, Smyth JD, 1979. Isoelectric focusing of some enzymes from *Echinococcus granulosus* (horse and sheep strains) and *E.multilocularis*. *Trans R Soc Trop Med Hyg*, 73: 259-265.
28. Pandey VS, 1972. Observations on the morphology and biology of *Echinococcus granulosus* (Batsch, 1786) of goat-dog origin. *J Helminthol*, 46: 219-233.
29. Pawlowski Z, Mrozewicz B, Stefaniak J, Schantz P, Wilson M, Eckert J, Jacquier P, Haremski T, Nowosielski J, Zieta B, 1993. *Echinococcus granulosus* pig strain from Poland has low infectivity to humans. *Am J Trop Med Hyg* (Suppl), 49: 342-343.
30. Prasad BN, 1983. Studies on the present period of *Echinococcus granulosus* in dog. *Haryana Veterinarian*, 22: 56-57.
31. Rosenzvit MC, Zhang LH, Kamenetzky L, Canova SG, Guarnera EA, McManus DP, 1999. Genetic variation and epidemiology of *Echinococcus granulosus* in Argentina. *Parasitology*, 118 (5): 523-530.
32. Safranov MG, Isakov SI, 1984. *Echinococcus granulosus* and its varieties in Yakutia. *Byulleten Vsesoyuznogo Instituta Gel'mintologii im K.I. Skrabin*, 37: 58-59.
33. Scott JC, Stefaniak J, Pawlowski ZS, McManus DP, 1997. Molecular genetic Analysis of human cystic hydatid cases from Poland: Identification of a new genotypic group (G9) of *Echinococcus granulosus*. *Parasitology*, 114: 37-43.
34. Siles-Lucas M, Benito MC, Cuesta-Bandera C, 1996. *Echinococcus granulosus*: genomic and izoenzymatic study of Spanish strains isolated from different intermediate hosts. *Vet Parasitol*, 63: 273-282.
35. Snabel V, D'Amelio S, Mathiopoulous K, Turcekova L, Dubinsky P, 2000. Molecular evidence for the presence of a G7 genotype of *Echinococcus granulosus* in Slovakia. *J Helminthol*, 74(2): 177-181.
36. Soulsby, EJJ, 1986. *Helminths, Arthropods and Protozoa of Domesticated Animals*. Baillier and Tindall, London.
37. Thompson RCA, Lymbery AJ, 1988. The nature, extent and significance of variation within the genus *Echinococcus*. *Adv Parasitol*, 27: 209-258.
38. Thompson RCA, Lymbery AJ, 1995. (Eds). *Echinococcus and Hydatid Disease*. Cab Int. UK.
39. Thompson RCA, McManus DP, 2002. Towards a taxonomic revision of the genus *Echinococcus*. *Trends in Parasitol*, 18(10): 452-57.
40. Ütük AE, Şimşek S, Köroğlu E, 2005. *Echinococcus* cinsinin moleküler genetik karakterizasyonu. *Türkiye Parazitoloj Derg*, 29(3): 171-176.
41. Wilson JF, Diddams AC, Rausch R, 1968. Cystic hydatid disease in Alaska: A review of 101 autochthonous cases of *Echinococcus granulosus* infection, *Am Rev Respir Dis*, 98: 1-15.
42. Xiao N, Qiu J, Nakao M, Li T, Yang W, Chen X, Schantz PM, Craig PS, Ito A, 2005. *Echinococcus shiquicus* n. sp. a taeniid cestode from Tibetan fox and plateau Pika in China, *Int J Parasitol*, 1-9.