

CESTODLAR ve BAĞIŞIKLIK

Murat KARA* Ahmet DOĞANAY**

Yayın Kodu: 2003/20-D

Özet: Cestodlar, memelileri ve kanatlıları enfekte eden ve oldukça kompleks olan enfeksiyon etkenlerindedir. Bunlar, bakterilere ve protozoonlara göre büyük olmaları nedeniyle çok değişik antijenik özelliklere sahiptirler. Cestod parazitler ile sonkonakları arasında ki immunolojik etkileşim hakkında çok az şey bilinmektedir. Immunolojik etkileşimler arakonaklar ile parazitler arasında daha fazla gerçekleşmektedir. Cestod immunolojisi ve moleküler biyolojisi üzerinde yapılan çalışmalar, hem insanlar, hem de hayvanlar için daha çok önem taşımaları nedeniyle daha çok Cyclophyllidea takımında bulunan türler üzerinde yoğunlaşmıştır. Bu derlemede cestodlarda immünite konusunda bilgi verilmiştir.

Anahtar sözcükler: Cestod, Bağışıklık.

Cestods and Immunity

Summary: Cestods are known rather complex infection agents infecting mammals and birds. These have various antigenic characteristics because of their big size comparing to bacteria and protozoa and various feeding habits. There is very little information about immunologic interactions between cestodes and their final hosts. Immunologic reactions mostly occur between parasites their intermediate hosts. Studies on cestode immunology and molecular biology mostly concentrated on the species belong to the order of Cyclophyllidea. Information is given about cestode immunity in this review article.

Keywords: Cestods, immunity.

GİRİŞ

Cestodlar üzerinde yapılan immunolojik ve serolojik çalışmalar 70'li yılların başlarından itibaren IHA, IFAT, ELISA gibi serolojik tekniklerle büyük bir hız kazanmış, bu hız 90'lı yılların başlarına kadar Western blotla devam etmiştir. Ancak bu yıllarda *Echinococcus granulosus*'u hariç tutacak olursak, diğer cestodlar da bu çalışmalar bir duraklama dönemine girmiş ve son zamanlarda PCR gibi moleküler biyoloji tekniklerinin geliştirilmesiyle yeniden bir ivme kazanmıştır. Bu derleme makalede modern immunolojiye giriş yıllarından günümüze kadar cestodlar üzerinde immunolojik çalışmalar sonucu ortaya çıkan sonuçlar ve oluşan immünite hakkında bilgi verilmiştir.

Helmintlerde oldukça kompleks gelişme şekilleri görülür. Bunlar, büyük olmaları ve değişik beslenme alışkanlıkları nedeniyle çok değişik antijenik özelliklere sahiptirler. Helmintlerin larval safhalarında her döneme özgü farklı antijenler bulunmaktadır. Helmint enfeksiyonları kronik seyrettikleri ve uzun süre antijen salgıladıkları için dolaşımda bulunan antikor miktarları da genellikle yüksek seviyededir. Diğer taraftan değişik organlarda parazitlenebilmeleri nedeniyle konakta

meydana getirdikleri immün yanıtta farklı olabilmektedir¹.

Helmint antijenlerine karşı IgG, IgM, IgA ve IgE izotipleri üretilmektedir. Bu immünglobülin izotiplerinin üretimi parazitlerin konakta yerleştiği organlara göre oldukça değişiklik göstermektedir. Helmint enfeksiyonlarında, konaklarda en çok IgE seviyeleri yükselmektedir. Ancak üretilmiş olan bu IgE immünglobülinlerinin sadece bir kısmının helmint antijenlerine karşı antikor aktivitesi vardır. Bu immünglobülinin helmintlere karşı immün dirençte önemli rol oynadığı uzun bir zamandan beri bilinmektedir¹.

Paraziter helmintler, memelileri enfekte eden en kompleks enfeksiyon etkenleridir. Bu sebeple bunlara karşı oluşan antikor yanıtları çok farklıdır. Helmintler çoğunlukla son konağın vücudunda bölünmedikleri için, antijen miktarı sadece konağın vücuduna giren helmint sayısına bağlıdır. Bu durum sadece *Echinococcus* ve *Strongyloides* türleri için geçerli değildir. Antikorlar helmintlerin somatik, vücut yüzeyi ve salgı (E/S) antijenlerine karşı üretilmektedir. Helmintlerin E/S antijenlerinin en spesifik antijenler olduğu immün deneylerde kanıtlanmıştır. Helmintlerin tüm yaşam

* Kafkas Üniversitesi Veteriner Fakültesi Parazitoloji Anabilim Dalı, Kars-TÜRKİYE

** Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi Helmintoloji Bilim Dalı, Ankara-TÜRKİYE

devreleri memeli konaklarda geçmediği için, parazitlerin son konakta oluşmayan larval safhalarından hazırlanan antijenlerin son konaktaki antikoru tespit etmesi de mümkün olmamaktadır¹. Memelilerde helmintlerin erken safhalarına karşı salgılanan antikolar sadece bu dönemin antijenlerini tanırlar. Ancak, sonraki gelişme safhalarına karşı salgılanan antikolar ise sadece bu son dönemlerde salgılanan antijenleri değil, erken gelişme safhalarındaki antijenleri de tanırlar. Görüldüğü gibi helmintlere karşı oluşan immün yanıtlar oldukça kompleks olup, deneysel çalışmalarda çapraz reaksiyonlara çok sık rastlanmaktadır¹. Cestod immünolojisi ve moleküler biyolojisi üzerinde yapılan çalışmalar, hem insanlar, hem de hayvanlar için önem taşımaları nedeniyle daha çok Cyclophyllidea takımındaki Taeniidae ailesinde bulunan türler üzerinde yoğunlaşmıştır^{2,3}.

1. KONAK - PARAZİT İLİŞKİLERİ

Cestod parazitler ile sonkonakları arasındaki immünolojik ilişki hakkında çok az şey bilinmektedir. Skoleks ile bağırsak duvarı dokuları arasındaki yakın ilişki direkt immünolojik etkileşme sağlamakta ve skoleks antijenlerine karşı enfekte konakta oluşan antikolar bir immünolojik reaksiyonun olduğuna işaret etmektedir³. Hymenolepis türlerinden başka türlerde bu immünolojik yanıtlar konak için bir koruyucu etki meydana getirmemektedir. *Echinococcus granulosus* yada *Taenia* türleriyle enfekte köpeklerin kan dolaşımında bulunan spesifik anti-onkosferal antikoların varlığı, bazı tenya yumurtalarının açıldıktan sonra kesin konağın bağırsağında konak dokularına tutunduğunu, bu olayında anti-onkosferal immün yanıtı teşvik ettiğini göstermektedir⁴. Taeniidae ailesindeki başlangıç enfeksiyonu tipik olarak konkomitant bağışıklığa yol açmaktadır. Bazı türlerde konakta başlangıç enfeksiyonunda metacestodlar bulunsa dahi, re-enfeksiyonlarına karşı organizmada bağışıklığın zayıfladığı bildirilmektedir^{5,6}. Arakonakta metacestodlara karşı tam etkili bir immün yanıtın nasıl oluştuğu bilinmemektedir. Ancak *Taenia taeniaformis* postonkosferal larvasının immün yanıtı karşı duyarlı olduğu bildirilmektedir⁷.

Cestod enfeksiyonlarında immünopatolojik bulgulardan fazla göze çarpmadığı için genelde bahsedilmez. İnsanlardaki ve deney hayvanlarındaki metacestod enfeksiyonları immünolojik yönden incelendiğinde, lenfoid organlarda ve immün yanıtta önemli değişiklikler olduğu, bunların da patolojik sonuçlara yol açtığı gözlemlenmiştir⁸. Hidatik kistlerle enfekte hastalarda membranöz glomerulonefritis oluştuğu ve glo-

merüler lezyonların IgG, IgM, IgA, komplement bileşikleri ve hidatik kistlerin artmasıyla ilişkili olduğu bildirilmiştir⁸. Sonkonak köpeklerde dolaşımdaki hidatik antijenleri ve immün kompleksler insanlardaki üniloküler hydatidosise benzer şekilde olup, bu durum enfeksiyonun teşhisinde önemli yer tutar. Hayvanlarda *Echinococcus*, *Taenia* ve diğer metacestod türleri kolayca tespit edilebilir seviyelerde parazit antijenleri ve immün kompleksler üretmektedir⁹. Bu kompleksler glomerüluslar ve glomerulus dışındaki yapılarda da patolojik bozukluklara neden olmaktadır. Immün yanıtındaki değişiklikler; malignan sarkoma, gastrik ve intestinal mukozal hiperplazi, testosteron üretiminin inkübasyonu, arakonağın büyümesinde duraklamalar ve kollojen metabolizmasındaki değişiklikler şeklindedir³. Konağın immün saldırılardan korunması ile ilgili bir çok mekanizmaların var olduğu bilinmektedir. Bu mekanizmalardan bazılarının lenfoid organlarda ve immün yeterlilikteki patolojik değişiklikler ile ilgili olduğu sanılmaktadır.

Cestod protein inhibitörlerinin immün yanıtın basılanmasında rol aldığı da düşünülmektedir. *Taenia pisiformis* larvasından purifiye edilmiş proteaz inhibitörünün rat dalak hücrelerinde lektine bağlı mitojenik yanıtları inhibe ettiği görülmüştür¹⁰. Hidatik kisti ile enfekte insanlarda sınıf I ve II Major Histocompatibility Complex (MHC) gen ürünlerine bağlı olarak oluşan antikoların varlığının immün yanıtın kamçılanmasında etkili olduğu düşünülmektedir. Aslında bu antikoların konağın vermiş olduğu immün yanıtın yönünü bir şekilde değiştirdiği ve bu şekilde parazitin konakta uzun süre yaşadığı varsayılmaktadır³.

2. CESTODLARA KARŞI DOĞAL DİRENÇ

Hayvanlarda parazite karşı oluşan doğal direnci belirlemek çok önemlidir. Doğal direnci etkileyen faktörler bilinirse parazitlerle olan mücadelede daha kolay başarı kazanılacaktır. Doğal direnç bir parazit ile ilk defa enfeksiyona yakalanma esnasında gösterilen dirençtir. Doğal direnci ölçme ve değerlendirmede bir çok zorluklar bulunmaktadır. Bazen doğal direnç ile sonradan kazanılmış bağışıklık arasında hiç bir farklılık görülemez. Buna örnek olarak, bazı fare suşlarındaki *T. taeniaformis* enfeksiyonları verilebilir¹¹. Cestod enfeksiyonlarına karşı oluşan doğal direnci etkileyen çok sayıda faktör olduğu bilinmektedir. Konakla ilgili çok sayıda faktörün yanı sıra parazitin suşu da konağın gösterdiği doğal direnci etkileyebilir. Örneğin fare ve ratlarda *T. taeniaformis*'in değişik suşlarıyla oluşturulan enfeksiyonlarda büyük değişik-

likler gözlemlenmiştir¹².

Konakdaki fiziksel ve biyokimyasal yetersizlikler de parazite karşı gösterilen doğal direnci etkilemektedir. Konağın safra sıvısının içeriği de *E. granulosus* protoskolekslerinin ve diğer *Taenia* türlerinin hayatta kalmalarını önemli ölçüde etkilemektedir. Musoke ve Williams¹³, *T. taeniaformis*'e 3 haftalıktan küçük ratların direnç göstermesinin nedeni olarak, bu yavru ratlarda bir bağırsak proteolitik enziminin aktivitesinin eksikliğinin olabileceğini ileri sürmüşlerdir. Konağın fizyolojik durumu da cestod enfeksiyonunun gelişimini etkilemektedir. Williams ve ark.¹⁴, değişik streslere maruz kalmış iki grup ratın *T. taeniaformis*'e göstermiş oldukları direncin ve duyarlılığın farklı olduğunu gözlemlemişlerdir. Cestodların hem konak hem de arakonaklarında gelişimini; konağın yaşı, cinsiyeti ve enfeksiyona karşı duyarlılığı da etkilemektedir¹⁵. Beard¹⁶, Tasmanya'da insanlardaki hidatik kist hastalığı üzerinde yaptığı 10 yıllık bir çalışma sonucunda, topladığı epidemiyolojik verilere göre yetişkinlerin bu enfeksiyona karşı daha duyarlı ve enfeksiyonun alımı ile kistlerin teşhisi arasında geçen zamanın çoğu vakalarda oldukça kısa olduğunu tespit etmiştir.

Paraziter hastalıklarda dahil olmak üzere hemen bütün enfeksiyöz hastalıklarda, nonspesifik immün mekanizmalar bireylerin duyarlılığının ve direncinin belirlenmesinde önemli rol oynamaktadır. Bu mekanizmalar cestod larvalarına karşı dirençte de önemlidir. Gerbillerde, Bacillus Calmette-Guerin (BCG) *E. granulosus* protoskolekslerine¹⁷, pamuk ratlarında *T. taeniaformis*'e¹⁸ ve farelerde de *Mesocestoides corti* tetratridyumuna¹⁹ karşı koruyucu olarak kullanılmıştır. Cestod larvalarına direnci arttırmak için bir çok nonspesifik immunostimulanlar kullanılmıştır^{20,21}. Bu immunostimulanların etki mekanizmaları, makrofajlar ve retikuloendotelial sistemin diğer hücreleri üzerindeki uyarıcı etkileriyle sağlanmaktadır.

Taenia taeniaformis ile primer enfeksiyona karşı oluşan koruyucu antikorların üretimindeki artışın, konağın sağladığı ortama alışan larvaların bir kısmını öldürdüğü gözlemlenmiştir²². Davis ve Hammerberg²³, immünohistokimyasal teknikler kullanarak *T. taeniaformis*'in larvalarının parçalanmasında komplementin rolünü araştırmışlar ve antikorların spesifik olarak her bir parazite karşı oluşmadığını göstermişlerdir. Aynı araştırmacılar, *T. taeniaformis* onkosferleri ve karaciğerdeki larvalar üzerinde komplement 3 depolanması olduğunu invitro ve invivo olarak belirlemişler; bununla birlikte farelere *T. taeniaformis* yumurtaları verilme-

den önce bir anti-komplementer olan kobra venom faktörü verilmesi sonucunda ise yumurtadan çıkan larvaların yaşama şanslarının oldukça arttığını ve polisülfatlanmış polisakkaritlerin komplementi aktive ettiğini bildirmişlerdir. Engelkirk ve ark.²⁴, *T. taeniaformis* larvalarının yüzeyine hızlı bir şekilde lökositlerin, özellikle eozinofillerin yapıştığını, bu yapışma olayının komplement karakterindeki bileşiklerin varlığından kaynaklandığını, bu hücrelerin parazitin tegumentine yapışmasının ağır hasara yol açtığını, bu olayında doğuştan dirence sahip farelerde görülmesinin önemli ölçüde larvaların imhasına neden olacağını bildirmişlerdir. Major Histocompatibility Complex'in (MHC) meydana getirdiği immün yanıtla bağlı olarak oluşan genetik faktörler, bireylerin cestod larvalarına karşı dirençlerini arttırabilmektedir. *Echinococcus granulosus*'la enfekte köpeklerle yakın ilişki içinde olan bazı insanlarda kist hidatik hastalığının görülmemesi genetik faktörlerin etkinliğini akla getirmektedir³³.

3. ARAKONAKLARDA CESTODLARA KARŞI İMMÜN YANITLAR

Konak direncinin immün mekanizmaları ile ilgili bilgilerin çoğu *T. taeniaformis* ile fare ve ratlarda yapılan çalışmalardan elde edilmiştir. Genelde bu çalışmalar doğal konak-parazit ilişkilerini incelemektedir. Enfeksiyona karşı dirençte ve onkosferlere karşı yönlendirilen immün yanıtlarda ve larval gelişmenin erken safhalarında komplement fiksasyon antikorlarının baskın bir rol oynadığı konusunda güçlü kanıtlar vardır. Bu dirençte eozinofillerin rol aldığı ve bu hücrelerin de muhtemelen IL-5 gibi T hücre kökenli lenfokinler tarafından etkilendiği düşünülmektedir. Yine bu olayda hücresel bağışıklığın da (Cell-mediated immunity) etkili olduğu düşünülmektedir²⁵.

Reenfeksiyona yada konkomitant bağışıklığa karşı direnç cestod larvalarının meydana getirdiği enfeksiyonlarda oldukça önemlidir ve bu durum fare ve tavşanlarda *T. taeniaformis* ve *T. pisiformis* kullanılarak uzun yıllar önce gösterilmiştir. Sığırlarda ve koyunlarda *T. hydatigena*, *T. ovis*, ve *T. saginata*'ya karşı yapılan çalışmalarda da buna benzer bir direnç oluştuğu bildirilmiştir^{15,26}. Bu parazitlere maruz kalan hayvanlarda, hem humoral hem de hücresel bağışıklığı göstermek üzere yapılan çalışmalarda değişik ham antijen preparasyonları hazırlanmıştır. Bu çalışmalardan elde edilen sonuçlar; larval gelişim safhalarında farklı antijenlerin ortaya çıktığını, aynı zamanda bu antijenlerin ileriki dönemlerde de salgılanmaya devam ettiğini göstermiştir^{15,26}.

Evcil hayvanlarda antikörlerin pasif bağışıklıkla yavrulara nakledilebildiği, ancak bunun bağışıklıkta yetersiz olduğu bildirilmiştir. Konkomitant bağışıklığın cestod larvalarının neden olduğu enfeksiyonlarda mevcut olduğu, sonradan alınan larvaların ise konakta yerleşemediği gözlemlenmiştir²⁶. Farelerde IgG1 ve IgG2 izotiplerinin kombinasyonunun direnci *T.taeniformis*'e karşı duyarlı alıcılara transfer ettikleri, ratlarda ise bu işlevin sadece IgG2 izotipi tarafından yapıldığı bildirilmiştir¹³. Serum IgG ve kolostrumdaki IgA ağız yoluyla verildiğinde fareleri bu parazite karşı korumaktadır. IgA anti-onkosfer antikörleri, bağırsak duvarının onkosferler tarafından delinmesini önlemektedir¹³. Serumun pasif transferle ratlara verilmesi, onkosferlerin karaciğere ulaşmasını engellemekte, ancak bu onkosferlerin karaciğere ulaştıktan sonra gelişmeden ölümüne aracılık etmektedir²⁷. Cestod larvalarına karşı IgE antikörlerinin nasıl bir rol oynadığı henüz belirlenmemiştir. Ancak, bu antikörlerin damar geçirgenliğini arttırdığı ve bunun sonucunda diğer etkili antikör ve hücrelerin larvalara saldırabilirdiği bilinmektedir. Cestod larvalarının yüzey antijenlerine karşı oluşan IgG1 antikörlerinin, *cysticercosis* bloke edici etkenler olduğu da bildirilmiştir²⁸.

Cestod larvalarının immünolojisi konusunda tartışmalı bir çok durum mevcuttur. Bunlardan ilki, genç hayvanlarda enfeksiyona erken immün yanıt verme ve ortaya çıkan immünolojik neticelerin farklılığıdır. Buzağılarda neonatal dönemde enfeksiyonlara karşı erken yanıtların ortaya çıkmadığı konusunda kanıtlar vardır²⁹. Kuzularda neonatal dönemde erken yanıt ve toleransın ortaya çıkma konusunda çalışmalardan da bir sonuç alınmamıştır²⁶. Kist hidatik enfekte koyunlarda ve diğer arakonaklarda oluşan antikör yanıtlarına bakıldığında bu parazite karşı bir toleransın olabileceği düşünülmüştür. Adjuvant kullanılmadan hidatik antijenleriyle immünize edilen koyunlarda hızlı bir immün yanıt ortaya çıkmıştır. Hatta, bu durum antijenler hayvanın kendi kistlerinden elde edilip tekrar kendisine verildiğinde de gözlenmiştir²⁶.

İnsanların cüce şeridi olan *Hymenolepis nana* fare ve ratları da enfekte etmektedir. Bu parazitin yaşam siklusu diğer cestodlardan oldukça farklı olduğu gibi, immünolojisinde de kendine özgü bir takım özellikleri vardır. *Hymenolepis nana* bir doku *cysticercoidi* ve olgun bağırsak parazitidir. Değişik gelişim safhalarına bağlı olarak immün yanıtta da farklılıklar söz konusudur³⁰. Diğer cestodlara benzemeyen *Mesocestoides* spp.'nin larvalarıyla enfekte farelerde yapılan çalışma sonuçları, diğer cestodlardan elde edilen sonuçlarla

karşılaştırıldığında oldukça ilgi çekici sonuçlara ulaşılmıştır. Bu enfeksiyonlarda, farelerde TH-2 hücrelerine dayalı eosinofili ve izotipsel antikör yanıtları görülmüştür³¹. Konakta cestod komplement bağlayıcı antikör izotiplerinin, in vivo olarak larva safhalarının başlangıcında koruyucu etkileri olduğuna dair kanıtlar vardır. Fakat bu antikör izotipleri oluşmadan önce organizmaya yerleşmiş metacestod kistleri böyle anti-komplementer aktivitelere karşı kendilerini koruyabilmektedir. Bunların immüniteden nasıl kaçtıkları konusunu aydınlatmak için yapılan çalışmalardan da yeterli sonuç elde edilememiştir. Bu olayda sülfatlanmış polisakaritlerin ve proteoglikanların komplementleri inaktif ve ettikleri düşünülmektedir³².

4. SON KONAKLARDA CESTODLARA KARŞI İMMÜN YANITLAR

Cestodlar, kesin konaklarda bağırsak lümeninde yaşamaktadırlar. Her nasılsa bu durum, konağın immün sistemlerinin uyarılmasına bir engel teşkil etmektedir. Bağırsaklardaki emilim sayesinde alınan parazit antijenleri organizmaya dağılmaktadır. Aynı zamanda cestodlar, skolekslerinin bağırsak dokusuna gömülmesi sonucunda, hatta *Echinococcus* türlerinde olduğu gibi skolekslerin *lieberkühn* çukurcuklarına kadar geçmesi neticesinde antijen alımı üst seviyeye çıkabilmektedir³³.

Kesin konaklarda immün yanıtın uyarılması, *T. hydatigena* ve diğer cestodlardan atılan yumurtaların açılması ve çıkan onkosferlerin aktivasyonu ve bağırsak dokusuna penetrasyonu sonucu meydana gelmektedir⁴. Bazı durumlarda bağırsak nematodlarının başarılı bir şekilde konak tarafından reddedilmesi bağırsakta konağı koruyucu immün yanıtların olabileceğini ortaya çıkarmaktadır³⁴. Laboratuvar farelerinde *Hymenolepis* türlerine karşı immünite konusunda önemli çalışmalar yapan Ito ve Smyth³⁵, bağırsak lümeninde yaşayan bu parazitlere karşı konak koruyucu bir immünitenin varlığını bildirmiştir. Farklı konak türlerinin paraziter enfeksiyonlara karşı duyarlılığı paraziter etkene göre değişmektedir. Erişkin parazite karşı oluşan konak koruyucu immün yanıtlar, parazitin büyüme ve üremesinin inhibisyonu ve vücuttan atılması şeklinde sonuçlanmaktadır. Konak tedavi edildiğinde immün yeterlilik azalmakta ve neticede bu koruyucu yanıtlar noksanlaşmaktadır³⁵. *Hymenolepis nana*'nın erişkinlerine karşı kılız farelerde oluşan immün yanıtlardaki eksiklik, başka farelerin timus bezlerinden alınan parçalarla yapılan yamalarla giderilebilmektedir³⁶. Başarısızlığa uğrayan deneysel enfeksiyonlarda koruyucu yanıtlarda

bazı immünolojik mekanizmaların olduğu düşünülmektedir. Her ne kadar Hymenolepis türlerine karşı konağı koruyucu immün yanıtların varlığı bilinse de, bu immün mekanizmalar hala tam olarak aydınlatılmamıştır³⁶.

Diğer cestodların kesin konaklarında oluşan spesifik antikor yanıtları üzerinde yapılan araştırmalar, bağırsak lümeninde yaşayan bu parazitlerin immünolojik etkiye sahip olduğunu kanıtlamaktadır. Taenia saginata, T. solium ve Diphyllbothrium latum ile enfekte insanlarda, Taenia türleriyle enfekte kedi ve köpeklerde, E. granulosus'la enfekte köpeklerde spesifik antikor yanıtlarının oluştuğu bildirilmektedir³. İnsanlara ve köpeklere, parazit antijenleri intradermal yolla verilerek oluşturulan deri hipersensitivitesinde yetişkin cestodlara karşı antikor yanıtlarının oluştuğu gözlemlenmiştir³⁷. Kara³⁸, Cysticercus tenuicollis kistleriyle deneysel olarak enfekte ettiği köpeklerin serumlarını kullanarak bu köpeklerin C. tenuicollis kist sıvısı ve olgun Thyatigena antijenlerine vermiş oldukları antikor yanıtlarını araştırmış ve sonuçta her iki antijene karşı reaksiyon veren spesifik proteinlerin molekül ağırlıklarının birbirlerinden farklı olduklarını bildirmiştir. Bu antikorların konak koruyucu immünitede ki rolü henüz bilinmemektedir. Süperenfeksiyona karşı kazanılmış bağışıklığın geliştiğine dair kanıtlar oldukça zayıf olup bağışıklık düzensiz ve eksiktir³⁸.

Echinococcus ve Taenia türlerine karşı köpekleri aşılama yönelik denemelerde geçmiş yıllarda birbirini tutmayan yetersiz sonuçlar alınmış ise de³⁹, son zamanlarda ümit verici sonuçlar alınmıştır. Cestod larvalarının salgıladıkları ve immün yanıtı etkileyen kimyasal maddeler ile çalışılmaya başlanmış ve bu maddelerle aşılama çalışmaları gerçekleştirilmiştir. Cestod larvalarının değişik safhalarından elde edilen antijenler, tavşanlarda T. pisiformis için ve domuzlarda da T. solium için aşı çalışmalarında kullanılmıştır⁴⁰. Taenia taeniaformis'le enfekte ratlar metacestod antijenleriyle immünize edilmiştir. Bu immünize edilmiş ratların yumurtalarla yapılmış deneysel enfeksiyona güçlü bir direnç gösterdiği belirlenmiştir⁴⁰. Cestod aşılarının geliştirilmesi yönünde ciddi adımlar atılsa da bir çok olumsuz faktör aşı geliştirilmesi konusunda engel teşkil etmektedir. Bu olumsuzluklardan en önemlisi aşıların hayvan yetiştiricilerinin istediği şekilde etkili olmaması ve ekonomik yönden oldukça pahalıya mal olmasıdır. Taenia türleri arasında çapraz bağışıklıklar olduğu bilinmektedir. Bu olumsuzluklar nedeniyle rekombinant DNA teknolojisinin de gelişmesiyle birlikte cestodlardaki çalışmalarda bu sahaya da kaymıştır.

Özellikle Avustralya ve Yeni Zelanda gibi büyük sayıda koyun varlığına sahip ülkelerde T. ovis ve E. granulosus larvalarına karşı rekombinant DNA teknolojileri kullanılarak yapılan aşılama çalışmaları büyük bir hızla devam etmektedir. Rekombinant antijenlerin gerek kist hidatiğe ve gerekse cysticercosis'e karşı % 90 oranında başarı sağladığı ve yakın bir gelecekte bu aşuların Avustralya'da ticari preparatlar halinde piyasaya sürüleceği bildirilmektedir⁴⁰. Koyunlarda T. ovis enfeksiyonlarının eliminasyonuna yönelik aşı çalışmalarında oldukça önemli ilerlemeler kaydedilmiştir. Rekombinant DNA teknolojisi kullanılarak parazit yumurtalarından elde edilen bir antijen identifiye edilmiş ve Escherichia coli içinde çoğaltılarak aşı hazırlanmıştır. Bu aşı koyunları T. ovis reenfeksiyonlarına karşı korumaktadır⁴¹. Echinococcus granulosus'a karşı Yeni Zelanda ve Avustralya'da deneme amaçlı üretilen, hem bu ülkelerde hem de Çin'e bağlı Sincan Uygur Özerk Bölgesinde yüz binlerce koyun ve kuzu üzerinde denenEG95 aşısının oldukça başarılı olduğu bildirilmektedir^{42,43}. Bu gibi çalışmaların ışığı altında diğer cestod türlerine karşı hayvanları korumak için rekombinant DNA teknolojisi kullanılarak yapılacak çalışmalarda yakın bir gelecekte hız kazanacaktır. Bu parazitlerin konaktaki immün mekanizmalardan nasıl kaçtıklarının iyi bir şekilde belirlenmesi ve konağın immün yanıtlarının tam ve iyi bir şekilde anlaşılması, bu parazitlerin eradikasyonunda başarı yolunu açacaktır.

KAYNAKLAR

- 1 **Crowther JR:** ELISA Theory and Practice. Ed: JM Walker, Methods in Molecular Biology. Humana Press Inc., New Jersey, 1:1-34, 1995.
- 2 **Gemmell MA, Matyas Z, Pawlowski, Z, Soulsby EJJ:** FAO/UNEP/WHO Guidelines for Surveillance, Prevention and Control of Taeniasis/Cysticercosis. WHO, Geneva, 1983.
- 3 **Lightowers MW, Mitchell GF, Rickard MD:** Cestodes. Ed: KS Warren, Immunology and Molecular Biology of Parasitic Infections. Blackwell Scientific Publications, 17:438-473, 1993.
- 4 **Jenkins DJ, Rickard MD:** Specific antibody responses to Taenia hydatigena, T.pisiformis, and Echinococcus granulosus infection in dogs. Aust Vet J, 62:72-78, 1985.
- 5 **Rickard MD, White JB, Boddington EB:** Vaccination of lambs against infection with Taenia ovis. Aust Vet J, 52:209-214, 1976.
- 6 **Gemmell MA, Johnstone PD:** Factors regulating tapeworm populations: estimation of the duration of acquired immunity by sheep to Taenia hydatigena. Res Vet Sci, 30:53-56, 1981.
- 7 **Bogh HO, Rickard MD, Lightowers MW:** Studies on stage-specific immunity against Taenia taeniaformis metacestodes in mice. Parasite Immunol, 10:225-264, 1988.
- 8 **Ibarrola AS, Sobrini B, Guisantes J:** Membranous glomerulonephritis secondary to hydatid disease. Am J Med, 70:311-315, 1981.

- 9 **Ali-Khan Z, Siboo R:** Immune complexes in experimental alveolar hydatidosis. *Tropenmed Parasitol*, 34:187-192, 1983.
- 10 **Leid RW, Suquet CM, Perryman LE:** Inhibition of antigen and lectin-induced proliferation of rat spleen cells by *T.pisiformis* inhibitor. *Clin Exp Immunol*, 57:187-194, 1984.
- 11 **Mitchell GF, Rajasekariah GR, Rickard MD:** A mechanism to account for mouse strain variation in resistance to the larval cestode, *T.taeniaformis*. *Immunology*, 39:481-489, 1980.
- 12 **Ambu S, Kwa BH:** Susceptibility of rats to *Taenia taeniaformis* infection. *J Helminthol*, 54:43-44, 1980.
- 13 **Musoke AJ, Williams JF:** The immunological response of the rat to infection with *Taenia taeniaformis*. V. Sequence of appearance of protective immunoglobulins and mechanism of action of 7S2a antibodies. *Immunology*, 29:855-866, 1975.
- 14 **Williams JF, Shearer AM, Ravitch MM:** Differences in susceptibility of rat strains to experimental infection with *Taenia taeniaformis*. *J Parasitol*, 67:540-547, 1981.
- 15 **Rickard MD, Williams JF:** Hydatidosis-cysticercosis immune mechanisms and immunization against infection. *Adv Parasitol*, 21:229-296, 1982.
- 16 **Beard TC:** Evidence that a hydatid cyst is seldom "as old as the patient". *Lancet*, 2:30-32, 1978.
- 17 **Reuben JM, Tanner EE, Rau ME:** Immunoprophylaxis with BCG of experimental *Echinococcus multilocularis* infection. *Infect Immun*, 21:135-139, 1978.
- 18 **Thompson RCA, Penhale WJ, White TR, Pass DA:** BCG induced inhibition and destruction of *Taenia taeniaformis* in mice. *Parasite Immunol*, 4:93-99, 1982.
- 19 **White TR, Thompson RCA, Penhale WJ:** Studies on BCG immunotherapy in mice infected with *Mesocestoides corti*. *Int J Parasitol*, 18:389-393, 1988.
- 20 **Toye PG, Jenkins CR:** Protection against *Mesocestoides corti* infection in mice treated with zymosan or Salmonella enteridis HRX. *Int J Parasitol*, 12:399-402, 1982.
- 21 **Reuben JM, Tanner CE:** Protection against experimental echinococcosis by non-specifically stimulated peritoneal cells. *Parasite Immunol*, 5:61-66, 1983.
- 22 **Letonja T, Rikihisa Y, Hammerberg C:** Differential cellular response of resistant and susceptible rodents to the early stages of infection of *Taenia taeniaformis*. *Int J Parasitol*, 14:551-558, 1984.
- 23 **Davis SW, Hammerberg B:** Activation of the alternative pathway of complement by larval *Taenia taeniaformis* in resistant and susceptible strains of mice. *Int J Parasitol*, 18:591-597, 1988.
- 24 **Engelkirk PG, Williams JF, Signs MM:** Interactions between *Taenia taeniaformis* and host cells in vitro: rapid adherence of peritoneal cells to strobilocerci. *Int J Parasitol*, 11:463-474, 1981.
- 25 **Letonja T, Hammerberg C:** *Taenia taeniaformis*: Early inflammatory response around developing metacestodes in the liver of resistant and susceptible mice. II. Histochemistry and cytochemistry. *J Parasitol*, 7:971-979, 1987.
- 26 **Lloyd S:** Cysticercosis. In: Soulsby EJJL (Ed): Immune responses in parasitic infections: Immunology, Immunopathology and Immunoprophylaxis: Vol: 2, Trematodes and Cestodes. Boca Raton: CRC Press, 183-212, 1987.
- 27 **Heath DD, Pavloff P:** The fate of *Taenia taeniformis* oncospheres in normal and passively protected rats. *Int J Parasitol*, 5:83-88, 1975.
- 28 **Gibbens JC, Harrison LJ, Parkhouse RM:** Immunoglobulin class responses to *Taenia taeniformis* in susceptible and resistant mice. *Parasite Immunol*, 8:491-502, 1986.
- 29 **Gallie GJ, Sewell MMH:** The serological response of calves infected neonatally with *Taenia saginata*. *Res Vet Sci*, 2:243-247, 1974.
- 30 **Ito A, Onitake K, Andreassen J:** Lumen phase specific cross immunity between *Hymenolepis microstoma* and *H. nana* in mice. *Int J Parasitol*, 8:1019-1027, 1988.
- 31 **Lammas DA, Mitchell LA, Wakelin D:** Adoptive transfer of enhanced eosinophilia and resistance to infection in mice by an resistance to infection in mice by an in vitro generated T-cell line specific for *Mesocestoides corti* larval antigens. *Parasite Immunol*, 9:591-601, 1987.
- 32 **Williams JF, Picone J, Engelkirk P:** Evasion of immunity to cestodes. Ed: H. van den Bossche, The Host Invade Interplay: Elsevier, Amsterdam, 205-216, 1980.
- 33 **Schantz PM, Gottstein B:** Echinococcosis (hydatidosis). Eds:KF Walls and P.M. Schantz, Immunodiagnosis of Parasitic Diseases, Vol. 1. Helminthic diseases. Orlando: Academic Press, 69-107, 1986.
- 34 **Rothwell TLW:** Immune expulsion of parasitic nematodes from the alimentary tract. *Int J Parasitol*, 2:139-151, 1989.
- 35 **Ito A, Smyth JD:** Adult cestodes-immunology of the lumen-dwelling cestode infections. In: Soulsby EJJL (Ed): Immune Responses in Parasitic Infections: Immunology, Immunopathology and Immunoprophylaxis, Vol: 2, Trematodes and Cestodes. Boca Raton: CRC Press, 115-163, 1987.
- 36 **Isaak DD, Jacobson RH, Reed N:** Thymus dependence in tapeworm (*Hymenolepis diminuta*) elimination from mice. *Infect Immun*, 2:1478-1479, 1975.
- 37 **Slusarski W, Zapart W:** Diagnostic value of intradermal test with acid soluble protein fractions of *Taenia* infections in man. *Acta Parasitol*, 19:445-455, 1971.
- 38 **Kara M:** *Taenia hydatigena* enfeksiyonlarında antijenik spesifitenin araştırılması. Ankara Üniv. Sağlık Bilim. Enst. Doktora tezi, Ankara, 2001.
- 39 **Heath DD, Parmeter SN, Osborne PJ:** An attempt to immunize dogs against *Taenia hydatigena*. *Res Vet Sci*, 29:388-389, 1980.
- 40 **Lightowlers MW, Flisser A, Gauci CG, Heath DD, Jensen O, Rolfe R:** Vaccination against cysticercosis and hydatid disease. *Parasitol Today*, 16:191-196, 2000.
- 41 **Lightowlers MW, Gauci CG:** Vaccines against cysticercosis and hydatidosis. *Vet Parasitol*, 101:337-352, 2001.
- 42 **Heath DD, Jensen O, Lightowlers MW:** Progress in control of hydatidosis using vaccination--a review of formulation and delivery of the vaccine and recommendations for practical use in control programmes. *Acta Trop*, 85:133-143, 2003.
- 43 **Zhang W, Li J, You H, Zhang Z, Turson G, Loukas A, McManus DP:** Short report: *Echinococcus granulosus* from Xinjiang, PR China: cDNAs encoding the EG95 vaccine antigen are expressed in different life cycle stages and are conserved in the oncosphere. *Am J Trop Med Hyg*, 68:40-43, 2003.

Yazışma adresi (Corresponding address)

Yrd.Doç.Dr. Murat Kara
Kafkas Üniversitesi Veteriner Fakültesi
Parazitoloji ABD. Paşayayırı
36100, Kars, TÜRKİYE
e-mail: muratkara96@yahoo.com
Fax: 90 (474) 242 6853