

Amebiyazis ve inflamatuvar barsak hastalıkları birlikteliği: Tanısal bir ikilem

Dr. Fulya G. DEMİRÇEKEN¹, Dr. Ali ÖZDEN²

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Pediatrik Gastroenteroloji Bilim Dalı¹, Gastroenteroloji Bilim Dalı², Ankara

Dizanteri ilk olarak Hippocrates tarafından tanımlanmış olup (MÖ 460-377), eski Çin kaynaklarında da bahsedilen bir hastalıktır. 1828'de James Annesley dizanteri ile karaciğer absesi arasındaki ilişkiyi farketmiş, Lambi ise dizanterinin etkeni olan organizmayı insan dokusunda göstermiştir (1859). Asıl olarak Losch 1875'te, St. Petersburg'da bir Rus oduncunun dışkıında hareketli trofozoitleri saptayarak tanımlamış, bu dışkıyı bir köpeğe vererek onda da diyare ve submukozal ülserasyonların oluşmasını indüklemiştir. 1853'te Koch ilk amebik karaciğer absesini bildirmiş, 1890'da Osler Amerikan iç savaşında ilk olarak amebik karaciğer absesini tedavi eden doktor olmuştur. Councilman ve Lafleur 1891'de organizmayı ve bağlantılı hastalığı "amebik dizanteri ve amebik karaciğer absesi" olarak tanımlamışlar; 1903'de Schaudinn Entamoeba histolytica adını ilk olarak parazitin insan dokularını tahrip etme özelliğinden dolayı kullanmıştır. 1919'da Dobell tarafından "insanda yaşayan amip" başlıklı yazısında amibin yaşam döngüsü tanımlanmıştır. 1925'te Brumpt iki ayrı morfolojik entamoeba türünü insanda göstermiş ve tanımlamıştır. Sergeant ve Williams 1978'de patojen ve non-patojen amipleri birçok glikolitik

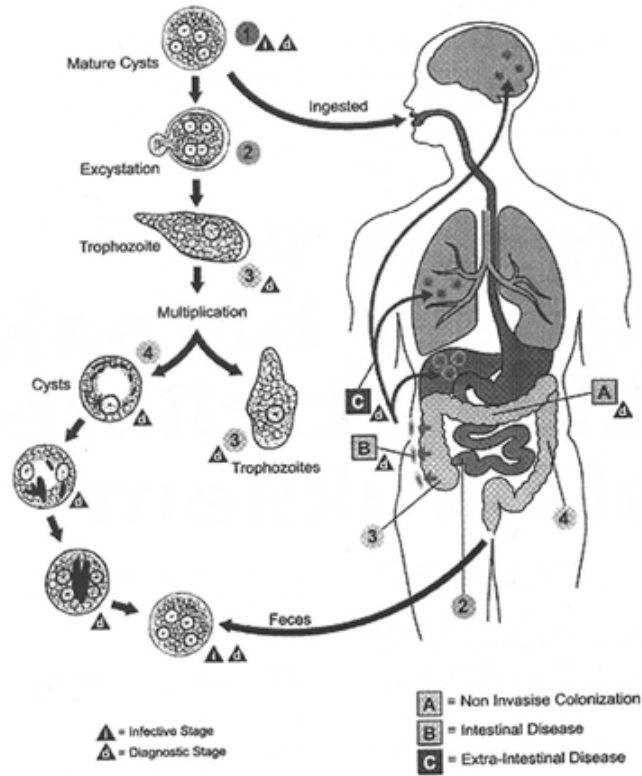
enzimlerin izoenzim analizlerini yaparak "zimodem" adı verilen elektroforetik band yapılan ile tanımlamışlardır. Bu şekilde belirlenen iki farklı amip türü (*E. Histolytica* / *E. dispar*) 1997'de Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ = WHO) tarafından da kabul edilmiştir (1,3).

Son 50 yıl içerisinde Entamoeba ile olan enfeksiyonlar hem gelişmiş, hem de gelişmekte olan ülkelerde bir toplum sağlığı problemi olarak halen devam etmektedir. Ancak son 10 yılda tanısal yöntemlerin geliştirilmesi ile amebiyazisin anlaşılmasını özelliği de çözümlenmiş ve bu konuda büyük bir ilerleme sağlanmıştır.

Burada amebiyazisin tanısındaki yenilikler ile amebik kolitin yanlış tanı sıklığı veya birlikteliği açısından ülseratif kolit başta olmak üzere inflamatuvar barsak hastalıkları ile ayırıcı tanısı ele alınmış, literatür ışığında gözden geçirilmiştir.

ETİYOLOJİ

Entamoeba Histolytica (*E. Histolytica*) adlı protozoan parazit tarafından oluşturulan amebiyazis, esas olarak fekal-oral geçişle yayılmakta olup, özellikle erkek homoseksüellerde cinsel yolla geçiş olduğunu bildiren yayınlar vardır (1,3,4).



Şekil 1. *E. Histolytica*'nın yaşam döngüsü

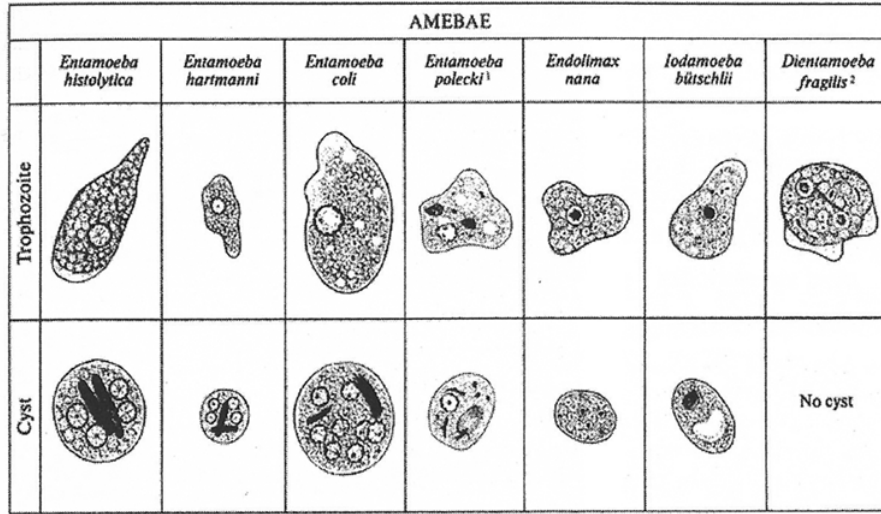
Primer kaynağı insan olan *E. Histolytica*, psödopod yapan, flajellalı olmayan protozoan bir parazittir. Kolit ve karaciğer apsesi yapan tek entamoeba türüdür. Çevresel koşullara karşı dirençli olan kistlerin enfekte yiyecek veya sularla alınması sonucunda protozoan kalın barsağa gelir. 10-20 mm. boyutlarında olan **E. Histolytica** kistleri, santral bir karyozom ile dört nükleustan oluşur. Kistin etrafındaki kitin duvar, nemli ortamlarda protozoanın aylarca canlı kalabilmesini sağlar. Mide asidi ile karşılaşan kistlerden hareketli trofozoitler salgılanır ve kalın barsakta lokalize olurlar.

Buradaki trofozoitler invazyon yaparlar, kistler ise bulaşı sağlarlar. Hastaların %90'ı asemptomatik, sadece %10'u semptomatiktir. Kalın barsaktaki trofozoitler burada zararsız fırsatçı organizmalar olarak kalabilirler, eritrosit ve bakterileri fagosite ederler. Hemofagositoz yapmış trofozoitler aktif dizanteri hastalığı göstergesi iseler de dış ortamda yaşayamadıkları için nadiren enfeksiyon geçişine neden olurlar. Enfekte hastaların % 10'undan daha azında trofozoitler konağın savunma mekaniz-

malarına göre lokal barsak invazyonu ile amebik dizanteriye veya kan dolaşımı yoluyla karaciğer başta olmak üzere uzak apse oluşumlarına yol açarlar (1,2) (Şekil1).

Mikroskopik olarak aynı morfolojiye sahip, ancak patojen olmayan diğer amip türü ise *E. Dispar*'dır. İki protozoan organizmayı birbirinden mikroskopik olarak ayırt etmek mümkün değildir. Asemptomatik taşıyıcılarda genelde bu tip entamoeba vardır. *E. Dispar*'ın kolit veya karaciğer apsesi yaptığı bugüne kadar hiç bildirilmemiştir. Patojen olmayan diğer entamoeba türleri ise *E.coli*, *E.hartmanni*, *E. Polecki*, *E. Gingivalis*, *Endolimax nana*, *Iodamoeba bütschlii* ve patojenitesi tartışmalı olan *Blastocystis hominis*'dir (Şekil 2).

E.Histolytica ve *E.Dispar* dışında diğerlerinin mikroskopik özellikleri farklı olduğu için tanıda genellikle sorun çıkmaz, ama diğer iki tür morfolojik olarak aynı olmalarına karşın, klinik özelliklerinin çok ayrı olması nedeniyle doğru tanı koymada sorun yaşanmaktadır (3,4).



¹Rare, probably of animal origin

²Flagellate

Scale: 0 5 10 μ m

Adapted from Brooke and Melvin, 1964

Şekil 2. Amip kistlerinin mikroskopik özellikleri
İnsan dışı örneklerinde bulunan protozoa türleri: Amebea

EPİDEMİYOLOJİ

Amebiyazis bütün dünyada çok yaygın bir dağılım gösterir. Dünya nüfusunun % 10'undan fazlası **E. Histolytica** ile enfektedir. Yaklaşık 500 milyon insan **E. Histolytica** veya E. Dispar taşımakta, bunların 34-50 milyonu her yıl aktif hastalığı geçirmektedir. Ayrıca her yıl 50.000-100.000 arasında, özellikle 5 yaş altı çocuklarda amebiyazise bağlı ölüm görülmektedir (2-9).

Enfeksiyonun "**peak indisansı**" özellikle 2-3 yaşlarda daha sık olmak üzere 14 yaş öncesi çocuklarda ve ikinci olarak 40 yaş üstü erişkinlerde olmaktadır. DSÖ verilerine göre sıtma ve schistosomiasis'den sonra üçüncü sıklıkta ölüme yol açan paraziter hastalıktır. Özellikle su kaynaklarının kontaminasyonu ve yetersiz su kullanımını salgınlardan başlıca nedenidir (3,5,9).

Gelişmekte olan ülkelerde (Tablo 1) ve gelişmiş endüstriyel ülkelerde risk faktörleri farklıdır (Tablo 2). Ayrıca yine gelişmekte olan ülkelerin hastanelerinde **E. Histolytica** önemli bir nazokomiyal diyare nedenidir (2-4,8,9).

Dünyanın bazı ülkelerinde amebiyazis gerçekten çok önemli bir sağlık sorunudur. 400 kuzey -300 güney paralelleri arasındaki Afrika'nın birçok ülkesi, Hindistan, Çin, Güney ve Orta Amerika, özellikle Meksika gibi tropikal ve subtropikal gelişmekte olan ülkeler endemik bölgedir (9). Ülkemizde ise amebiyazis görülme sıklığı tartışmalıdır. Sağlık Bakanlığının verilerine göre ülkemizin değişik bölgelerinde % 0,3-17 sıklığında görüldüğü, bu oranın da Batı bölgelerimizden Doğu illerine doğru arttığı bildirilmektedir. Ancak son seroprevalans değerlendirmelerine göre Türkiye'deki patojen **E. Histolytica** sıklığı beklenen-

Tablo 1. Amebiyazis için gelişmekte olan ülkelere risk faktörleri

- Kötü hijyenik şartlar,
- Yetersiz su kaynakları ve sanitasyon,
- Tanı-tedavi yetersizliği,
- Malnutrisyon,
- Nazokomiyal diyare (hastanelerde).

Tablo 2. Amebiyazis için gelişmiş ülkelere risk faktörleri

- Endemik bölgelere turizm veya iş gezisi nedeniyle gitme,
- Endemik bölgelerden göç,
- Akıl hastaneleri,
- Gündüz bakımevleri,
- HIV pozitif hastalar,
- Erkek eşcinselliği,
- Kortikosteroid kullanımı.

den daha düşük değerlerdedir (6,8,10,11). Türkiye'de E. Dispar ile ilgili ilk çalışma Göral ve ark.ları tarafından yapılmıştır (10). Ülkemizde amebiyazis tanısı en yaygın şekilde dışkı örneklerinde **E. Histolytica** trofozoitlerinin ve kistlerinin görülmesi ile konmaktadır. Doğru tanı, laboratuvar personelinin yeteneğine, materyalin doğru bir şekilde alınmasına, laboratuvara ulaştırılma süresine ve uygulanan işlemlere bağlıdır (8-11).

Türkiye'de intestinal amebiyazis tanısı halen çoğunlukla taze dışkı örneklerinin ışık mikroskobu ile incelenmesi ve bazen de endoskopi ile sağlanan doku örneklerinin incelenmesi sonucu konmaktadır. Özellikle de yetersiz deneyimi olan personelin değerlendirmesi ve referans laboratuvarlarda tanı konmaması nedeniyle de yanlış tanı veya aşın tanı konması söz konusu olabilmektedir.

Toplumda zararsız olan E. Dispar, **E. Histolytica**'dan 10 kat fazla görülmektedir. Ancak kist görünümleri birbirinin tıpatıp aynısıdır. Eritrosit fagosite etmiş trofozoitin varlığı mikroskopik düzeyde genellikle **E. Histolytica**'yı E. Dispar'dan ayırmakta, çünkü E. Dispar'da fagosite edilmiş eritrosit bulunmamaktadır. Ancak direk ışık mikroskopisinde fagosite edilmiş maya hücrelerinin veya eritrosit fagosite etmiş makrofajların olabileceği ve bunların da deneyimsiz gözler tarafından **E. Histolytica** olarak rapor edildiği gözlenmektedir. Yine birçok yetersiz eğitilmiş teknisyen tarafından taze dışkıdaki lökositler **E. Histolytica** kisti olarak yorumlanmaktadır (5,6). Bununla ilişkili olarak ülkemizde Doğanca ve arkadaşlarının yaptığı geniş çaplı bir araştırma sonrasında değişik coğrafi bölgelerden toplanan 6375 ishali dışkı örneklerinin lugolle tespiti ve trikrom boyanması sonrasında değerlendirilmeleri ile daha önce amebiyazis tanısı alan bu olguların sadece 85'inde (%1,3) **E. Histolytica** saptanmıştır (8). Bu gözlemlerin sonucunda amebiyazis tanısının daha kesin yöntemlerle değerlendirilerek konması ve referans laboratuvarların katkısı doğru tanı için gerekli görülmektedir.

PATOGENEZ VE PATOLOJİ

Klinik amebiyazis, trofozoitler kolonik dokuyu invaze ettikleri zaman olur. Trofozoit kalın barsağın yüzeyi boyunca uzanan musin tabakasına yapışır. Enzimatik destrüksiyon ile bazal membranı geçer ve alttaki dokuya ilerler. Konağın inflamatuvar yanıtı da bu destrüksiyona katkıda bulunur.

Amibin mukusa ve barsak duvarına yapışması (adherensi) 260-kDa amebik lektin ile olmaktadır. Bu galaktoz - inhibe edilebilir lektin (GalNAC-spesi-

fik lektin), amibin kolonik musinlere, bakterilere ve konağın epitel hücrelerine tutunması açısından çok önemlidir. 170-35 kDa'lık iki subünitten oluşur. 170-kDa'lık subuniti galaktoza bağlanan fonksiyonel komponenti olup, sisteinden zengindir. Bu da immünojenik olmasını sağlar (2,3,12).

Lektin aracılığı ile olan adherens sonrası interglandüler intestinal hücrelerde lizis başlar. Hedef hücre içinde kalsiyum yaklaşık 20 kat artar, por yapısında peptidler (hedef hücre iyonoforan), kalsiyum bağımlı fosfolipazlar ve hemolizinler ile sitotoksikite gelişir ve 5-15 dakika içinde hücre ölümü olur (1-3). Parazitten kaynaklanan birçok çeşit proteaz ve glikozidazlar gibi hidrolitik enzimler de hücre ölümüne katkıda bulunurlar. Ek olarak kompleman sistemi aktive olur; proinflamatuar faktörler olan C3a ve C5a inaktivasyonu ile normal konak immünitesi etkisizleşebilir. Konağın polimorf nüveli lökositleri de olaya katkıda bulunur; mononükleer hücreler, monositler ve makrofajlar da doku zedelenmesinde rol oynarlar. Bütün bu hücrelerin aktivasyonu ve lizisi sonucunda da interlökin-8 (IL-8), IL 1b, IL-10 ve TNF- α gibi sitokinler açığa çıkar ve nötrofillerin mücadelesini güçlendirirler (2).

Hücrel immünite T hücreleri aracılığı ile olur, uzun dönemde ortaya çıkar. AIDS hastalarında aktive olamadığı halde, şaşırtıcı olarak ağır amebiyazis insidansında da artış yoktur (1-3). Hücrel immünite invaziv amebiyazisi sınırlamada önemli bir görev üstlenir ve konağı rekürrensden korur. Ama nadiren rekürrens olabilir. En etkili hücreler aktive makrofajlar ve CD8 sitotoksik lenfositlerdir. Humoral immünite de konağın savunmasında rol oynar, IgG antikorları **E. Histolytica**'ya sitotoksik etki gösterir. Mukozal immün yanıtla ilgili olarak da birçok çalışma vardır; özellikle sekretuar IgA (sIgA) intestinal amebiyazisli hastaların tükrüklerinde saptanabilir (1,5).

Klinik amebiyazisde başlangıç lezyonu genellikle küçük (1mm çapında), interglandüler, yüzeysel ülserlerdir ve muskularis mukoza tabakasına uzanırlar. Kenarları hiperemik olup, çevreleyen mukozada da hafif ödem vardır, mukus içerebilirler. Bu dönemde **E. Histolytica** organizmaları periyodik acid-schiff (PAS) boyası ile bu ülserlerde rahatlıkla görülürler, mukuslu bölgeler bol amip içerir. Kanama ve frajilite bu dönemde belirgin değildir (1,2).

Bir sonraki dönem, daha derin ülserlerin oluştuğu devredir. "Zimba" veya "düşme deliği" şeklinde ülserler 1 cm. çapında olabilir ve submukoza tabakasına uzanırlar. Bazen serozaya perforasyon

Tablo 3: Semptom ve bulgular

• Semptomlar >1 hafta	%94-100
• İshal	%94-100
• Dizanteri	%94-100
• Kann ağrısı	%12-80
• Kilo Kaybı	% 44
• Ateş > 38 C	% 10
• Dışkıda kan (+)	% 100
• E/K dağılımı	1/1
• Göçmenler veya endemik bölgelere seyahat edenler	En fazla

sonucu peritonit veya pnömoperitoneum gelişebilir. Bazen de aşın nekroz ve çok nadiren psödomembranöz enterokolit olabilir. Küçük çocuklarda transmural nekrozis sonucu fulminan nekrotizan kolit gelişebilir. Nadiren granülasyon dokusu ve fibröz duvar gelişimi ile karakterize ameboma görülebilir (1-4,7).

Fulminan amebiyazisde %50 karaciğere yayılım olur. Akciğer, kalp, beyin, dalak, skapula, larinks, mide ve aorta invazyonu yanında kutanöz ve oftalmik amebiyazis olguları da vardır. Çok küçük mikroskopik lezyonlardan karaciğerin %90'ını kapsayan masif nekrozlara kadar uzanabilir (3).

KLİNİK

Klinik bulgular iki farklı tabloda ortaya çıkar:

I. İntestinal Amebiyazis:

- Asemptomatik intraluminal amebiyazis (kist taşıyıcılar)
- Akut amebik kolitis (amebik dizanteri)
- Ameboma
- Toksik megakolon

II) Ekstraintestinal Amebiyazis:

- Amebik karaciğer apsesi (invaziv amebiyazisin en sık görülen komplikasyonu)
- Plöropulmoner amebiyazis (%10-20)
- Peritoneal amebiyazis
- Perikardiyal ≤
- Serebral ≤
- Genitoüriner ≤
- Kutanöz ≤
- Oftalmik ≤

Metastatik Amebiyazis

İntestinal amebiyazisin semptom ve bulguları Tablo 3'de belirtilmiştir (3-7).

TANI

En önemli problem, patojen **E. Histolytica** ile non-patojen **E. Dispar**'ın ayırt edilmesi ve **gerekli** olgulara **doğru** tedavinin verilmesidir. Tanı, başlıca iki farklı yolla konur:

1. Mikroskopik bakı

2. Serolojik ve moleküler tanısal testler (1-7)

Barsak amebiyazisinin tanısı en yaygın şekilde dışkı örneklerinde **E. Histolytica** trofozoitlerinin gösterilmesi ile konmaktadır. Klasik olarak en az 3 dışkı örneği 10 gün içerisinde incelenmelidir. Bazen tek bir dışkı örneği ile tanı konabilirken, bazen de 4-9 kez dışkı almak gerekebilir. Zor görülen, şüpheli olgularda çoklaştırma yöntemi ile **E. Histolytica** saptanabilir (6).

Mikroskopik tanıda taze dışkı 1-2 saat içinde (tercihen ilk 20-30 dakikada) incelenmeli ve doğru tanı için uygun şekilde fikse edilerek trikrom boyama yapılmalıdır. Yapılmış birçok çalışmada mikroskopik inceleme ile enfeksiyonların % 50'sinin kaçınıldığı veya ülkemizde olduğu gibi aşın hatalı tanı konduğu gösterilmiştir. Mikroskopik tanıyı etkileyen birçok faktör vardır (Tablo 4). Dolayısı ile mikroskopik inceleme insensitif bir yöntem olup, kalıcı trikrom boyama yapılması daha doğru **E. Histolytica** tanısının konmasına yardım edecektir. Çok nadir de olsa bazı olgularda **E. Dispar**'ın da eritrosit içerdiği gözlenmiş olmakla birlikte ishaller hastalıkların endemik olduğu gelişmekte olan ülkelerde bu yöntem, daha ucuz maliyetle direkt bakıdan daha yararlı bir yöntem olarak önerilir (3-5,8).

Tablo 4. Mikroskopik bakıyı etkileyen faktörler

- İyi eğitilmiş mikroskopist eksikliği,
- Laboratuvara gelişte gecikme (motilite 20-30 dakika sürer),
- Örnek miktarının yetersizliği,
- Saklama koşullarının uygunsuzluğu (idrar, su, baryum, laksatif kullanımı ve bazı lavmanların kullanımı kontaminasyona ve etkenin tahrip olarak görülmemesine neden olur),
- Önceden ilaç kullanımı (antibiyotikler, antiparaziter ilaçlar),
- Örnek sayısı (10 gün içinde en az 3 örnek),
- Uygun olmayan fiksatiflerle dışkı örneklerinin saklanması (PVA= Polivinil alkol en iyisidir; formol içeren fiksatifler motiliteyi durdururlar),
- Mukustan inceleme yapılmaması (trofozoitler özellikle mukusta olur),
- Lökositler ve fagositoz yapmış makrofajlar.

Diğer yöntemler içinde daha özgün olan amip kültürü ve zimodem analizi yapılabilir (6). Zor ve zaman alan yöntemler olmasına rağmen amip kültürünün yapıldığı Robinson besi yeri barsak ortamına çok yakın özelliktedir ve ortalama 3-9 pasajda sonuç verir, ama bazen 14 güne de uzayabilir (3,4,6,7).

Zimodem, elektroforetik mobiliteleri farklı olan spesifik enzimleri taşıyan izoenzim gruplandır. **E. Histolytica** bulundurduğu izoenzimlere göre farklı zimodem gruplarına ayrılmıştır. Bu enzimler, glukoz fosfat izomeraz (GPI), heksokinaz (HK), malik enzim (ME), fosfoglukomutaz (PGM) olarak ayrılmıştır. Önemli patojenite göstergeleridir (6,7). Zimodem analizine göre HK izoenzim paternlerinin belirlenmesi oldukça yararlıdır (Heksokinaz poliakrilamid gel elektroforez=HK-PAGE). Elektroforetik olarak hızlı göç eden bantlar **E. Histolytica**, yavaş göç eden bantlar E. Dispar lehinedir. Bugüne kadar 24 farklı zimodem tanımlanmıştır. Sadece ikisi patojendir. Ancak zimodem analizlerinde bakteri kontrolleri de mutlaka yapılmalıdır. Çünkü E Coli ile kontaminasyon, farklı zimodem oluşmasına neden olabilir. Zimodem analizi dışkı, eksuda, karaciğer aspiratı veya şüpheli materyallerde yapılabilir (7).

Serolojik yöntemler amebiyazis tanısında en güvenilir laboratuvar tetkikleridir. Ancak indirek hemaglutinasyon (IHA) ve lateks aglutinasyon (LA) ile kandaki anti-amip antikorları pozitifliği, özellikle endemik bölgelerde aktif ve geçirilmiş enfeksiyonu ayırt etmede yetersiz kalmakta, anti IgG yapısındaki antikorlar 2-11 yıl pozitif kalabilmektedir. Endemik bölgelerde kişilerin bir çok kez amip enfeksiyonu geçirmeleri halinde de bu pozitiflik devam eder. Ekstraintestinal amebiyazisde intestinal amebiyazise göre daha yüksek oranda pozitif çıkar (%85-98 / % 50-80). İnvaziv amebiyaziste serum antiamebik antikorları hastaların % 90'ında yedinci günde saptanır (2,6,7,9,10).

ELISA ve daha az duyarlı olan gel difüzyon presipitasyon (GDP), counter immünelektroforez (CIE) teknikleri ile pozitiflik 6-12 ay sürdüğü için akut ve geçirilmiş enfeksiyonu ayırt etmede daha yararlı yöntemlerdir (1,3,5,6).

Son yıllarda yapılan çalışmalarda daha doğru, daha hızlı ve daha ucuz bir yöntem olan "ELISA ile fekal antijen aranması" mikroskopiye alternatif bir yöntem olarak öne çıkmaktadır. Hem duyarlılık ve özgüllüğü %95' in üstünde (bazı yayınlarda %100), hem de patojen **E. Histolytica** ile non-patojen E. Dispar'ın ayırt edilmesinde çok kesin bir yöntemdir.

Gastrointestinal amebiyazisli olguların çoğu amebik karaciğer apsesi (AKA) olup, bunların 1/3'ünde dizanteri öyküsü vardır. Mikroskopi yararlıdır, %10 dışkıda **E. Histolytica** görülebilir. Serumda lektin antijenleri ELISA ile çalışılabilir. Pozitif çıkması halinde serum antikorlarına bakılabilir. E. Dispar seropozitiviteyi neden olmaz (3-5,11)!

Dışkıda lektin (170 kDa) önemli bir yüzey adheziyi olarak TechLab **E. Histolytica** II kiti ile saptanabilmektedir. Bu test kültür-zimodem testlerine göre bile daha duyarlıdır. Serumdan antijen taranması adhezin molekülü olan Gal - GalNAc lektin antijenleri bakılarak yapılır. Hassas ve özgün bir testtir. Metronidazol tedavisi ile belirgin olarak düştüğü gözlenmiştir. Tükürükteki lektin de tükürük antijeni olarak saptanabilir. Son zamanlarda pratikte de uygulanabilecek bir test olarak görülmektedir. Bir haftadan erken amebik kolitis enfeksiyonlarda duyarlılığı orta (% 65.8), özgüllüğü yüksek (% 97.4) bulunmuştur (5-7).

PCR ile DNA analizi yapılarak patojen ve patojen olmayan amip izolatları ayrılabilir. Basit, hızlı ve duyarlı bir yöntemdir. Kültür aşamasına gerek kalmadan tüm ekstraksiyon basamakları oda ısısında gerçekleştirilerek bir günde sonuçlandırılabilir (3-5,6,10,11).

Antikor taraması da serumda, tükürükte spesifik anti-lektin IgA (sIgA) bakılarak yapılabilir. Özellikle amebik karaciğer apseli ve amebik kolitisli hastalarda tükürük sIgA'sı yüksek bulunmuştur. Tükürükte spesifik anti-lektin IgA yanıtı **E. Histolytica** enfeksiyonu ile indüklenmektedir. Anti-lektin IgM ise kolitisi bir haftadan uzun sürenlerde daha duyarlı, ancak antijen taranmasından daha az duyarlı çıkmıştır. IHA ile antikor bakmak en yüksek duyarlılıkta, ELISA ile bakmak ise en yüksek özgüllüktedir (Tablo 5) (5).

Genel tanı testleri içinde ise dizanteri düşünülen olgularda dışkıda gizli kan bakılarak mikroskobik kan saptanması ilk uyanıcı test olabilir. Eozinofili amebiyazisde görülmez. Ayrıca AKA'nde de biyokimyasal olarak transaminazlardan çok, serum alkalin fosfataz düzeyinin yüksekliği dikkat çekicidir. Özellikle AKA'li hastalarda lökositoz da olabilir (1).

Tanı için radyolojik çalışmalar ve endoskopik biyopsiden de yararlanılabilir. Özellikle kolon dışı amebiyazisin gösterilmesinde USG, CT ve MRI kullanılır. Amebik kolitli hastalarda perforasyon riskinden dolayı baryumlu grafi çekilmesi kontrendikedir (1).

Amebik kolit rektuma göre çekumu daha sık tutar ve kronik amebik kolitte bu oran %80-90'dır. Bu

Tablo 5. Kolit ve karaciğer apseli hastalarda amebiyazis tanısı için yapılan testlerin duyarlılık ve özgüllükleri

Test	Kolit hastaları		KC abseli hastalarda
	% Duyarlılık	% Özgüllük	% Duyarlılık
Mikroskopi:			
-Dışkı	< 60	10-50	< 10
-Apse sıvısı	Uygun değil	Uygun değil	< 25
İzoenzim analizi ile	Antijen veya PCR	Altın standart	< 25
Kültür (Zimodem)	testinden daha az		
Antijen taraması (ELISA):			
-Dışkı	> 95	> 95	Genellikle zayıf
-Serum	65 (erken)	> 90	~ 13 (geç), ~ 100 (ilk 3 gün)
-Apse sıvısı	Uygun değil	Uygun değil	~ 100 (tedaviden önce)
Tükrükte antijen taraması (ELISA)	?	?	70
PCR (dışkı)	> 70	> 90	?
Serumda antikor taraması (ELISA)	> 90	> 85	70-80 (akut faz), > 90 (konvalesan faz)

nedenle şüpheli olgularda kolit saptamak için tam kolonoskopi yapılması gerekir. Perforasyon riski yüksek olan fulminan kolit veya toksik megakolon varlığında kolonoskopik değerlendirme kontrendikedir (13-17).

Biyopside de özellikle amip trofozoitleri nekrotik bölgenin periferinde oldukları için kolonik ve rektal mukozadaki ülserlerin periferinden alınan örnekler tanıya yardımcıdır. Örnekler deneyimli bir patolog tarafından, klinik ön bilgi ışığında incelenmelidir (3,5,14).

İşhale gelen hastada belli bir sırada inceleme yapılmalı ve ona göre tanı konmalıdır (Şekil 3).

Test kitlerinden "TechLab EH II", Entamoeba-CELISA-PATH son zamanlarda en güvenilir yöntemlerdir. **E. Histolytica** 'yı büyük doğrulukta gösterirler.

Triage test (mikro parazit panel), 15 dakikada çalışılan pahalı, ama kolay bir ELISA testi olup, Giardia, Schistosomiasis ve **E. Histolytica** 'yı aynı anda çalışır.

Moleküler biyoloji tekniklerinde de sınırlamalar söz konusudur. Bunlar:

- Standardizasyon gerekliliği (DNA ekstraksiyonunun çok zor olması),
- **E. Histolytica** sekans varyasyonları (mutasyon veya delesyon),
- Eleman eksikliği – yetersizliği (moleküler

biyoloji teknisyeni),

- Serolojik testlerde çapraz reaksiyonların varlığı.

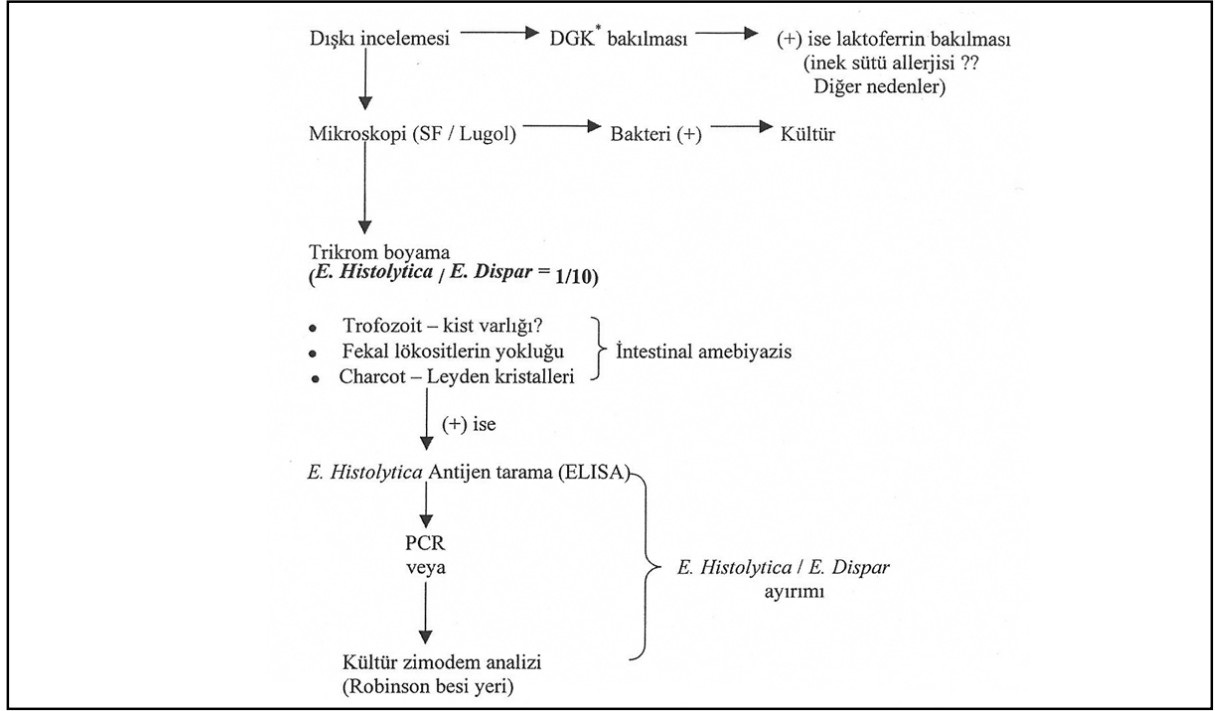
Yakın bir gelecekte "DNA mikro array" yöntemleri ile daha kesin ve kolay tanı yapılabilecektir (3,5,14).

AYIRICI TANI

Shigella, campylobacter, salmonella, vibrio ve enteroinvaziv E. Coli gibi bakteriyel etkenler dizanteri ayıncı tanısında mutlaka düşünülmelidir. Ateş olmaması ve fekal lökositlerin azlığı amebiyazis yönünde düşündürür. Amebik kolitisin kronik non-dizanterik formu inflamatuvar barsak hastalıklarını (İBH) taklit edebilir. Steroid tedavisi verilerek oluşabilecek toksik megakolon gelişme riski unutulmamalıdır (1-7). Özellikle invaziv amebik kolitis, akut dönemde basilli dizanteri, kronikleştiğinde ve arada ataklarla sürdüğünde ülseratif kolit (ÜK) ve Crohn hastalığı (CH) gibi inflamatuvar barsak hastalıkları veya tüberküloz kolitise karışabilmektedir (14-19).

- Dışkı incelemesi,
- Kolonoskopi ile biyopsi örneklerinin alınması,
- Serolojik çalışmalar ile ayıncı tanı yapılabilir.

Ancak bazı olgularda özellikle ülseratif kolit ile amebik kolit çok sık karışmakta, yanlış tanı kon-



Şekil 3. İshalle gelen hastada tanı testleri algoritması

abilmektedir. Böyle durumlarda tanı kesinleşmeden kortikosteroid kullanılmamalıdır. ÜK açısından p-ANCA bakılması veya ELISA ile **E. Histolytica** antijeni bakılması ve yine de şüphe varsa amebiyazis tedavisinin verilmesi, daha sonra kortikosteroid başlanması hastayı toksik megakolon, nekrotizan kolit gibi öldürücü komplikasyonlardan koruyacaktır. Bu arada kültür veya serolojik çalışmaların kesin sonucu da çıkacaktır (2-4,15-21).

Amip koliti ve İBH klinik ve endoskopik olarak birbirine benzer, mukozal görünüm her iki hastalıkta da birçok varyasyon gösterir. Dışkıda veya endoskopik biyopsi materyalinde hemofagositoz yapmış **E. Histolytica** trofozoitlerinin gösterilmesi kesin tanıyı koydurur. Endoskopiden önce uygulanan katartik ilaçlar ve lavmanlar paraziti uzaklaştırırlar. O nedenle serolojik tetkikler de yapılmalıdır (3,15-17). İki hastalığın kanışmasının yanı sıra her ikisinin birlikte olabildiği süper enfeksiyon da görülebilir. İBH ile bildirilmiş sporadik olgular vardır. Ancak ko-enfeksiyon oluşması hakkında -yani amebik kolit üstüne eklenen İBH yada tersi- bildirilmiş kesin yayın yoktur. Asemptomatik taşıyıcılarda İBH geliştiği zaman

kullanılan steroidlerin non-patojen amibi ağıre etmesiyle ortaya çıkan amebiyazis olgular bildirilmiştir (17-23). İki hastalığın birlikte bulunması ile ilgili bir yayında İBH tanısı almış hastalarda sık ilaç kullanımı nedeniyle amebiyazis eklenmesinin pek mümkün olmadığı, ancak ÜK tedavisi alan hastada daha önceden bulunan asemptomatik amibin semptomatik hale geçmesi ile iki hastalığın ko-enfeksiyon halinde birlikte bulunabileceği yorumu yapılmıştır (19). Bununla ilişkili bir başka yayında ise nadir olarak amebik kolitin ülseratif koliti taklit edebileceği, dışkı mikroskopisinde amip kisti veya trofozoidi görülmediği, ancak endoskopik biyopsi sonucu histopatolojik olarak amebik kolit tanısı konduğu bildirilmiştir. Uygun amip tedavisi ile hasta iyileşmiş, kontrol kolonoskopisi normal çıkmıştır. Yedinci günde yapılan serolojik testlerle % 95 üzerinde pozitif sonuç söz konusudur (20).

Tözün ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada 1988 - 1995 yılları arasındaki 7 yıllık süreçte izlenen 88 İBH olgusunun (59 ÜK + 29 CH) 12'sinde (%14) İBH ile birlikte amip enfeksiyonu saptanmıştır. Daha önce yapılan benzer çalışmalarda da bu oran Türkiye genelinde değişik illerde % 13, 6 - % 45 arasında bildirilmiştir. Bu çalışmalarda tanı için

Tablo 6: Amebiyazis tedavisi

Asemptomatik kist taşıyıcıları	Yetişkin Dozu:	Pediyatrik Dozu:	Süre:
Paromomycin	500 mg x 3/gün	30 mg/kg/gün x 3/gün	7 gün, PO
Iodoquinol	650 mg x 3/gün	20-40 mg/kg/gün x 3/gün	20 gün, PO
Diloxanide furoate	500 mg x 3/gün	20 mg/kg/gün x 3/gün	10 gün, PO
Akut kolitis (Amipli dizanteri)			
Metronidazol	750 mg x 3/gün	30-50 mg/kg/gün x 3/gün	5-10gün, PO
Amebik karaciğer absesi			
Metronidazol	750 mg x 3/gün 2 gr, tek doz, PO	30-50 mg/kg/gün x 3/gün	5-10gün, IV
Tinidazol	2 gr, tek doz, PO		
Ornidazol	2 gr, tek doz, PO		

dışkı mikroskopisi ve sigmoidoskopi ile alınan örneklerin histopatolojik incelemesi kriter olarak alınmış, serolojik inceleme yapılmamıştır. İBH tanısı almış hastaların 1/2'sinde başvuru anında, 1/2'sinde ise takipte amip tanısı konmuştur. Serolojik testler de hastalık ile kist taşıyıcılığının ayıncı tanısını yapmak amacıyla tartışılmıştır (15).

Törüner ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada ise 1985 – 2001 yılları arasında izlenen 97 ÜK ve/veya amebik kolit olduğu düşünülen hastanın hiçbirinde amip serolojisi pozitif çıkmamıştır. Ayıncı tanıda serolojik testlerin önemi vurgulanmıştır (16). Amip enfeksiyonu ile komplike olan ülseratif kolit hastalığının ise her iki tedaviye de daha dirençli olması nedeniyle amip kist taşıyıcısı olan olguların da riskli grupları korumak amacıyla eradike edilmesi gerektiği savunulmuştur (7,15).

Ayıncı tanıda AKA de piyojenik abseler ve neoplastik lezyonlardan ayırt edilmelidir (2).

TEDAVİ

Klinik tablolara göre tedavi seçenekleri değişir (Tablo 6).

Asemptomatik kist taşıyıcıları:

Tedavi yapılması tartışmalıdır. İki görüş vardır:

- Enfeksiyon kaynağı riskli hastalar açısından kurutulmalı, diyenler.
- İlaç toksisitesi çok fazla ve amebiyazis dünyada çok yaygın, o nedenle tedaviye gerek yok, diyenler.

Böyle hastalarda tedavi yapılacaksa "intraluminal ajanlar" kullanılmalıdır (1-4,7).

Akut Kolitis (Amipli Dizanteri):

Metronidazol asıl tedavi edici ajandır. Tedavi direnci veya yan etki gelişmesi gibi durumlarda emetin ve hidroemetin, antimalaryal olan klorokin gibi dokuda aktif amebisidler kullanılabilir (1-3,7).

Amebik Karaciğer Absesi:

Metronidazol, tinidazol ve ornidazol gibi imidazol türevleri ile tedavi yapılır (Tablo 6). Metronidazol tedavisi sonrası özellikle AKA'nde asemptomatik intestinal kolonizasyonu önlemek için 3-4 gün daha luminal ajanlarla da tedaviye devam edilmesi çok önemlidir. Maalesef ülkemizde bu ajanlar yoktur. Bazıları yasal olmayan yollarla sağlanmaktadır. İlaç tedavisi ile sonuç alınmıyorsa perkütan drenaj gibi cerrahi yöntemlerle tedaviye başvurulur (3,7).

Hamile bayanların tedavisi de önemli bir sorundur. İnvazif amebik hastalık çok ciddi bir sorun iken, tedavi için verilecek ilacın potansiyel teratojenik etkileri de aynı sorun oluşturur. Asemptomatikse hasta izlenir; semptomatikse barsaktan emilmeyen, etkili bir aminoglikozid olan paromomycin ile tedavi edilebilir (1,3,7).

Tedaviye rağmen % 10 relaps gelişme olasılığı vardır (3,9).

KORUNMA VE ÖNLEMLER

Yeterli sanitasyon ve hijyen, el yıkama, temiz su kaynakları ve kaynatma, suyu iyotlama, çiğ meyve – sebze tüketiminde dikkat (sirke ile dezenfeksiyon) önerilir. İçme veya kullanma sulamının düşük miktarlarda iyotlanması veya klorlanması sadece bakteriyel kontaminasyonu önler, amiplere etki etmez. O nedenle suyu kaynatarak kullanma en emin yoldur (1,7).

E. Histolytica aşısı henüz yoktur, çalışmalar özellikle galaktoz-spesifik adhezin ve serinden zengin protein ile devam etmektedir (3, 14).

Sonuç olarak;

1. İBH ile amebiyazis birlikteliği olabilmekte, ancak yanlış tanı da sık konabilmektedir.
2. Amebiyazisin kesin gösterilmesi ve tedavi etkinliğinin kontrol edilmesinde seroloji mutlaka uygu-

lanmalıdır.

3. Steroid tedavisi alması planlanan hastalarda amebiyazis mutlaka ileri yöntemlerle ekarte edilmeli, varsa amibisidal tedavi verilmelidir.
4. İlk basamak amip tedavisinin yetersiz kaldığı durumlarda diğer ajanlar da tedaviye eklenmeli, ancak toksisite açısından dikkatli olunmalıdır (5,15-22).

KAYNAKLAR

1. Reed SL. Entamoeba histolytica and other intestinal amoebae. In: Gorbach SL, Bartlett JG, Blacklow NR (eds). Infectious Diseases 2nd ed. WB Saunders co, Philadelphia. 1998; 285: 2393-7.
2. Hotez PJ, Strickland AD. Amebiasis. In: Feigin RD, Cherry JD (eds). Textbook of pediatric infectious diseases 4th ed. WB Saunders co, Philadelphia. 1998; 208: 2389-95.
3. Petri WA. Recent advances in amebiasis. Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences 1996; 33: 1-37.
4. Leber AL, Novak SM. Intestinal and urogenital Amebae, Flagellates, and Ciliates. In: Murray PR, Baron EJ, Pfaller MA, Tenover FC, Tenover RH (eds). Manual of Clinical Microbiology 7th ed. ASM Press, Washington DC. 1999; 109: 1391-8.
5. Tanyüksel M, Tachibana H, Petri WA. Amebiasis, an emerging disease. In: Scheld WM, Craig WA, Hughes JM (eds). Emerging Infections 5. ASM Press, Washington DC. 2001; 12: 197-209.
6. Ardiç N, Tanyüksel M, Doğançlı L, Gün H. Patogen ve non-patojen Entamoeba histolytica zimodemlerinin araştırılması. Flora 1998; 3: 125-33.
7. Aucott JN, Ravdin JI. Amebiasis and "nonpathogenic" intestinal protozoa. Infectious disease clinics of North America 1993; 7: 467-82.
8. Doğançlı L, Tanyüksel M, Gün H. Overdiagnosis of intestinal amoebiasis in Turkey. The Lancet 1997; 350: 670.
9. Kimura K, Stoop M, Reeder MM, Moncada R. Amebiasis: Modern diagnostic imaging with pathological and clinical correlation. Seminars in Roentgenology 1997; XXXII (4): 250-75.
10. Göral V, Jetter A, Walderich B, Burchard GD, et al. Polymerase chain reaction analizi ile Entamoeba histolytica ve Entamoeba dispar sıklığı (Epidemiyolojik çalışma). Türk Gastroenteroloji Dergisi 1998; 9: 374-6.
11. Jetter A, Walderich B, Britten D, Mete O, Göral V, Burchard GD, Ackers J. An epidemiological study of Entamoeba histolytica and Entamoeba dispar infection in eastern Turkey using a colorimetric polymerase chain reaction. Arch Med Res 1997; 28 Spec no: 319-21.
12. Göral V. Entamoeba histolyticanın invazifliği. Güncel gastroenteroloji. 1999; 3/2: 225-8.
13. Reed SL. Amebiasis: An Update. Clin Infec Dis 1992; 14: 385-393.
14. Petri WA, Clark CG. Host-parasite relationships in amebiasis: Conference Report. The J Infec Dis 1994; 169: 483-4.
15. Tözün N, Özdoğan OC. Enflamatuvar barsak hastalığında amip enfeksiyonu. Aktüel tıp dergisi 1996; 1: 111-3.
16. Törüner M, Çoban Ş, Avcioğlu U, Çetinkaya H, Soykan İ, Özden A. Türkiye'de ülseratif kolit ve amibiyazis: Gerçekten sık görülen bir birliktelik mi? 18. Ulusal gastroenteroloji haftası. The Turkish J Gastroenterol 2001; 12 (supp 1): 116.
17. Ravdin JI. Diagnosis of invasive amoebiasis-time to end the morphology era. Gut 1994; 35: 1018-21.
18. Blumencranz H, Kasen L, Romeu J, Wayne JD, LeLeiko NS. The role of endoscopy in suspected amebiasis. Am J Gastroenterol 1983; 78: 15-8.
19. Dünzendorfer T, Kasznica J. Amebic and/or ulcerative colitis? Gastrointestinal Endoscopy 1998; 48: 450-1.
20. Ebecken R. Amebic colitis simulating ulcerative colitis. Gastrointestinal Endoscopy 2000; 51: 641-2.
21. Korelitz BI. Editorial: Amebae in patients with inflammatory bowel disease. J Clin Gastroenterol 1989; 11: 373-5.
22. Lysy J, Zimmerman J, Sherman Y, Feigin R, Ligumsky M. Crohn's colitis complicated by superimposed invasive amebic colitis. Am J Gastroenterol 1991; 86: 1063-5.
23. Hastings GE, Weber RJ. Inflammatory bowel disease: Part I: Clinical features and diagnosis. Am Family Physician 1993; 47: 598-608.
24. Abbas MA, Mulligan DC, Ramzan NN, Blair JE, Smilack JD, Shapiro MS, Lidner TK, Olden KW. Colonic perforation in suspected amebic colitis. Digestive Diseases and Science 2000; 45: 1836-41.

“Gururlu ve yüceliğe erişmek isteyen ağaç fırtınalı hava ister. Yaratıcılık ve keşif acıda saklıdır.”