

Amip, Amebiasis ve İlişkili Hastalıklar

Mustafa YAKUT, Ali ÖZDEN

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Gastroenteroloji Bilim Dalı, Ankara

TANIM

E. histolitika, amoebozoa ailesinin archamoeba sınıfı üyesidir. *E. histolitika* kistleri asit ve klora dirençlidir. Nemli ortamlarda, yaşamını birkaç hafta devam ettirebilir. Kistler; %1 Na hipoklorid, %2 glutraldehit, %2 iodine duyarlıdır. Ayrıca 50°C ve üstü ısıtmaya da duyarlıdır. Kistler mide asidine dirençlidir. *E. histolitika* trofozoitleri kuru hava, idrar, baryum ve suda hızla ölürler.

Amip Tarihçesi

Entamoeba, ilk olarak 1875'te Rusya'nın St. Petersburg kentinde Fedor Losch tarafından dışkıda tanımlandı. 1890'da Sir William karaciğer amip absesi ve amebik kolit tablolarını tanımladı. *E. histolitika* ilk olarak 1903 yılında Schaudinn tarafından tanımlanmıştır. *E. dispar* ise ilk olarak 1925 yılında Brumpt tarafından nonpatojen kommensal intestinal organizmaları tanımlamak için kullanılmıştır. 1925'te Dobell *E. histolitika*'nın yaşam siklusunu tanımladı.

1978'de Sargeant, zymodem analizi ile kültürde *E. dispar* ve *E. histolitika* ayırımını yaptı. Dışkıda PCR ve antijen saptama tetkikleri ile morfolojik olarak aynı, genetik olarak farklı tipler tanımlandı.

E. histolitika Bulaşıcılığı

E. histolitika'ya insanlar, primatlar, kediler, köpekler ve fareler konakçıdır. Bulaşıcılık genelde besin aracılığı ile olur. Daha az olarak kontamine su aracılığı ile bulaş olur. Oral-anal seks, kolonik irrigasyon aletleri ile direkt bulaş diğer nadir bulaş yollarıdır. Zoonozlarla ilgili bulaş bildirilmemiştir.

E. histolitika ile enfekte olanlar hem trofozoit, hem de kist şekillerini dışkıları ile dışarı atarlar. Bulaşıcılık taze besin ve suyun parazit kist formu ile enfekte olması ile başlar. *E. histolitika*'nın inkübasyon periyodu ortalama 2-4 haftadır (birkaç günden birkaç aya kadar). Trofozoit şekli 15-20 dakika sonra dejenere olur, fakat kistler uzun süre dış ortama dayanıklıdır.

Asemptomatik kist taşıyıcısı günde 15 milyon kisti dışarı atar. Enfekte olanların %90'ından fazlasının asemptomatik olarak aylarca dışkıları ile kist çıkarmaları bu hastalığın bulaşmasında önemli rol oynar. Çünkü sadece semptomatik olanlar teşhis edilip tedavi edilmektedir.

EPİDEMİYOLOJİ

Amebiasis dünyada ikinci sıklıkta görülen parazitik hastalık olup WHO verilerine göre malarya ve şistozomiazis sonrası üçüncü en sık ölüm nedenidir.

Gelişmekte olan ülkelerdeki asemptomatik bireylerde amip prevalansı %1-21'dir. Almanya'dan tropikal bölgelere seyahat sonrası geri dönüşlerde *E. histolitika* prevalansı %0.3 olup, gelişmiş ülkelerdeki yüksek risk grubunda prevalans %4'tür (1, 2).

Esas olarak Orta-Güney Amerika, Afrika ve Hindistan'da yaygındır. Tropik ve ılıman tüm bölgelerde endemiktir (3). Bazı tropik bölgelerde ve kötü sanitasyon olan ülkelere antikor prevalansı %50'nin üzerindedir. Gelişmiş ülkelerde nadir görülür. 1993'te CDC'in (Center for Disease Control and Prevention) raporladığı 2970 amebiasis olgusunun yarısı göçmendi.

Endüstriyel bölgelerde *E. histolitika* için yüksek risk grubu; homoseksüel erkekler, göçmenler, endemik bölgelere seyahat edenler, HIV (+)'ler ve laboratuvar çalışanlarıdır.

Gelişmekte olan ülkelerde yaşayan insanlar gelişmiş ülkelere göre daha yüksek sıklığa sahip olup daha erken yaşta enfekte olurlar. Örnek olarak Meksika'da 5-9 yaşları arasında %11 ve Meksika'nın bazı endemik bölgelerinde serolojik prevalans %80'leri bulur. İtalya, Japonya ve Amerika gibi gelişmiş ülkelerde homoseksüeller gibi yüksek prevalans grubunda prevalans %4-21 olup etken noninvaziv *E. dispar*'dır.

WHO 1997 verilerine göre (*E. dispar* ayırımı yapılmadan önce); 500 milyon kişinin *E. histolitika* ile enfekte olduğu söyleniyordu. Bu olguların 50 milyonu semptomatikti ve yılda 100 bin kişinin ölüm nedeniydi (Walsh 1986).

Türkiye'de amip prevalansı %0.4-%18.4 olup Güney ve Güneydoğu bölgelerinde endemiktir (4). Eski yayınlar ışığında amebiasis prevalansı ile ilgili yayınlarda, morfolojik olarak aynı olan *E. dispar* ile ayırımı yapılmadığı için prevalans ile ilgili yorum yapmak zordur .

FİZYOPATOLOJİ

E. histolitika Ehrab B geni transkripsiyon elemanlarının kontrolünü sağlar ve fagositozda rol alır. Ehrab B geni Heat shock elements (HSE)'i aktive eder (5). *E. histolitika* trofozoitlerinin Gal/GalNac-lectin ile barsak mukozasına adezyonuyla komplemant resistansı ve sitotoksite olur. *E. histolitika* da hepatosit büyüme faktörü ile yarışarak hepatosit büyüme faktör reseptörlerine birleşen karbonhidrat yapısında c-met hepatotropizmi açıklar.

Lektin (Gal/GalNac, 260kDa) *E. histolitika* virulans faktörü olup kolonizasyon ve konak yanıtında etkilidir. Kolonik müsin glikoprotein fagositozu ve sitolizde esas rol oynar.

Gal/GalNac-lectin bağlı sinyal epitel hücrelerinde henle 407 cells (human intestinal epithelial cell line) hedef hücrelerinin aktivasyonunda immunodominant antijeni oluşturur. cAMP ve cGMP düzeylerini artırır. Sonuçta serbest radikallerin konsantrasyonu artar. Serbest radikaller permeabilite artışına ve sitoskeletal hasara neden olur (6).

Gal/GalNac-lectin ağır ve hafif zincir içeren ve disülfid bağlı ile bağlı heterodimerdir. *E. histolitika* ve *E. dispar*'daki Gal/GalNac yapı ve fonksiyonu farklıdır. *E. dispar*'daki lektinde 2 ağır ve 4 hafif zincir bulunup adheransı ve sitotoksitesi

inhibe eder. *E. histolitika*, *E. dispar*'a göre 1000 kat fazla proteinaz salgılar. GalNac/GalNac patojen ve non-patojen entamoebaların ayırımında önemlidir (7).

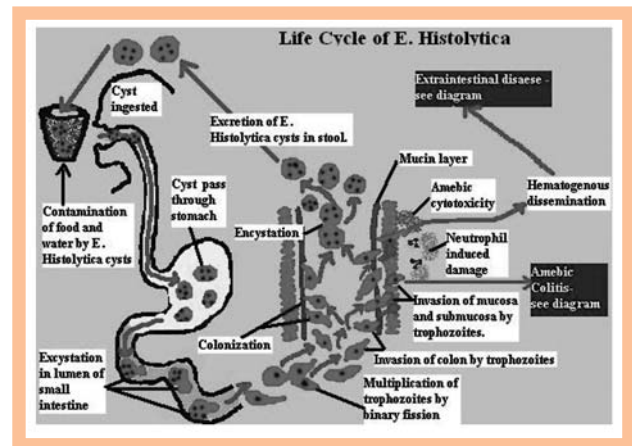
E. histolitika patogeneğinde yirmiye yakın sistein proteinaz tanımlanmıştır. Ehcp1 ve 2 en çok etkili sistein proteazlardır. Bunlar antiparazitik ilaçlar için hedef bölge olabilir. Sistein proteinaz inhibitörü E64 patojeniteyi azaltmakta olup hayvan deneylerinde karaciğer amip absesinde etkin bulunmuştur (8).

Amebiasiste sistein protezlar; konak hücrelerin lizisine, apoptozis tetiklenmesine, konak immün yanıtına neden olurlar (9).

E. histolitika intestinal epitel hücrelerinde ZO-1 ve ZO-2 gibi tight junction proteinlerine harab vererek intestinal epitel permeabilitesini artırır (10).

Sonrasında intestinal epitel hücrelerinden IL8, IL1, iNOS ve COX-2 gibi inflamatuvar sitokinler salgılanır. Bu sitokinler nötrofil ve makrofajları aktive eder. *E. histolitika* bir ekstrasellüler patojendir. İntestinal epitelin parazitle etkileşimi NF-kB aktivasyonuna neden olur ve bu da inflamasyonda rol alır. ILb1 ve IL8 NF-kB nükleer transkripsiyon faktör tarafından düzenlenir (11).

E. histolitika sitolitik etki yanında apoptozis ile de kolon epitel ve hepatosit hücrelerini öldürür. Amebapor proteinler apoptozis induksiyonundan sorumludur. Human kaspas 3 aktivasyonu apoptozisde rol alır ve amip invazyonu ile aktive olur (11, 12).



Şekil 1. *E. histolitik*anın intestinal epitel invazyonu sonrası periton ve karaciğere yayılımı

Yaşam Siklusu

Fekal kontamine besin ve su alımı ile enfekte kistlerin mide ve ince barsağa pasajı olur. Kistler ince barsakta enkiste olur ve hareketli potansiyel invaziv trofozoitler oluşur. Çoğu enfeksiyonda trofozoitler barsak mukus tabakasında agrege olur ve yeni kistler oluşturur (Self limited-aseptomatik enfeksiyon).

Bazı olgularda Gal/GalNac-spesifik lektin epitel adezyon ve lizisini sağlayarak trofozoitlerin kolona invazyonunu başlatır. Nötröfil invazyonu ve hücresele doku hasarı olur. İntestinal epitel invazyonu sonrası periton, karaciğer ve diğer alanlara ekstraintestinal invazyon olur (Şekil 1).

PATOLOJİ

Penetrasyon çoğunlukla mukoza altında kalıp, musküler tabakayı aşmaz. Lümene bakan yüzeyi dar, fakat tabanı daha geniş ülserler gelişir. Nekroz nedeni ile kılcal damarlar açılır ve kanama başlar. Ödeme rağmen fazla lökosit migrasyonu olmaz. Çok ender olarak nekroz muskularis tabakayı da aşar ve barsak perforasyonu gelişebilir.

Kolondaki bakteriyel flora trofozoitlerin çoğalma ve penetrasyonunu kolaylaştırır, sekonder enfeksiyona neden olabilir.

Trofozoitler venöz dolaşım ile karaciğere ulaşacak olursa özellikle sağ lopta amip absesi meydana gelir. Buradan direkt yolla sağ akciğere geçiş mümkündür. Amibik kolit normal kolon mukozasından ayrılan ülserlerden ülseratif kolit tutulumuna benzer, diffüz inflame ödematoz mukozaya kadar değişik şekilde kolonu tutabilir.

Erken dönemde trofozoitler kolon mukozasının kalınlaşmasına ve epitel ve perikapiller nötröfil infiltrasyonuna neden olur. Zaman ilerledikçe nötröfil infiltrasyonu artar, lamina propriaya lenfosit ve makrofaj infiltrasyonu eşlik eder.

E. histolitika'nın trofozoitlerin submukozaya yayılımı ile flask shaped ülserler görülür (7, 12).

E. histolitika İmmunolojisi

E. histolitika immün sistemi birkaç yolla etkiler. Gal/GalNac-lektin CD59 ile benzer yapıda olup çapraz reaksiyona neden olur. Human leukocyte antigen c3b-c9 membran atak kompleksi aktivasyonunu önler. Amibik sistein proteazlar c3a-c5a anaflatoksinleri ve sekretuar IgA'yı degrade eder. Amipler makrofajların MHC II ile antijen presentasyonunu inhibe eder (6, 13).

Karaciğer amip absesinde CD4 lenfositlerin rolü vardır. Karaciğer abselerinde MHC II DR3 prevelansı artmıştır

TANI

E. histolitika tanısı;

- Mikroskopi
- Seroloji
- Dışkıda antijen saptama
- Kültür/zymodeme analizi
- Moleküler biyolojik yöntemlerle teşhis edilir.

Her tetkikin avantaj ve dezavantajları vardır

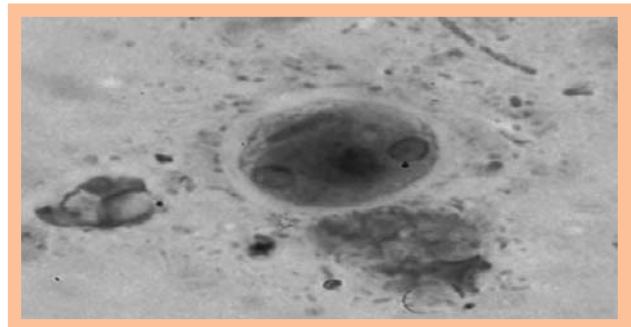
Mikroskopik İnceleme

Dışkı incelemesi boyasız olarak veya lugol yada D'Antoni's iodin boyaları ile yapılabilir. İodin boyasıyla nükleus mükemmel gözüktür. Giemsa, metilen mavisi, Chorazole black E, Wright ve iodin trikrom boyaları da başarı ile kullanılır. Wheatley's trikrom boyası veya demir hemotoksilen boyası ise *E. histolitika*/*E. dispar* tanısında kullanılır.

Mikroskopik incelemede trofozoitler sıklıkla taze dışkıda görülür. Direk mikroskopik incelemede trofozoit nükleuslarını seçmek zor olabilir. Dejenere eozinofil ürünü olan charcot-leyden kristalleri görülür.

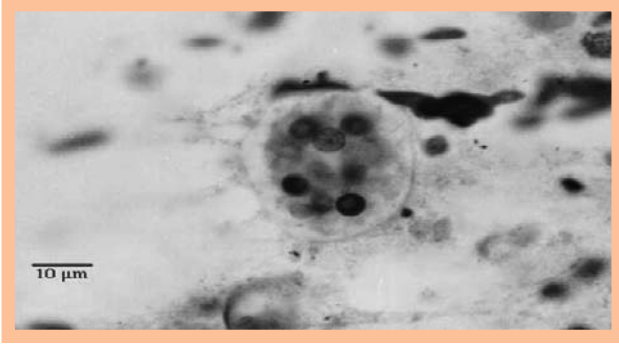
Mikroskopik inceleme ile doğru tanı deneyim gerektirmektedir.

E. histolitika kistleri, 10-16 mk, sferik, aside resistans, matur formu 4 nükleusludur. Nadiren 8'den fazla nükleus içerir. İmmatur kistlerde kromatoid cisimcikleri sıklıkla bulunur ve glikojen içeren vakuoller görülür. Özellikle nemli ortamlarda olmak üzere dış çevrede haftalar, aylarca canlı kalır. -5°C'nin al-



Resim 1. *E. histolitika* immatur kistlerde kromatoid cisimcikleri sıklıkla bulunur ve glikojen içeren vakuoller görülür.

tı ve +40°C'nin üstünde hızla denatüre olur. Kistler invaziv değildir, trofozoitler ise gastrointestinal sisteme invaze olurlar (Resim 1 ve 2).



Resim 2. *E. histolitika* matur 4 nükleuslu formu

Her kistten 8 trofozoid oluşur. Trofozoitler motil formdur ve intestinal epitele adhere-invaze olabilme yeteneğine sahiptirler. Sitoplazma sıklıkla eritrosit sindirimi yapar ve eritrositler içerir. Görebilmek için aynı hücreye 2-3 dakika bakmak gerekir. Hücrenin bir tarafından parlak saydam zar şeklinde parmak gibi bir uzantı-psödopod-çıkır, sonra bütün sitoplazma bu psödopodun içine akar. Tespit edilmiş ve trichrome boyası ile boyanmış preparatlarda *E. histolitika*'nın çekirdek yapısını daha iyi görmek mümkündür. Çekirdeğin tam ortasında karyosome denilen oluşumdan perifer doğru uzantılar şeklinde kromatin ağı görülür. Trofozoitler motil formdur ve intestinal epitele adhere-invaze olabilme yeteneğindedir (7).

Mikroskopik incelemede trofozoitler (Resim 3 ve 4);

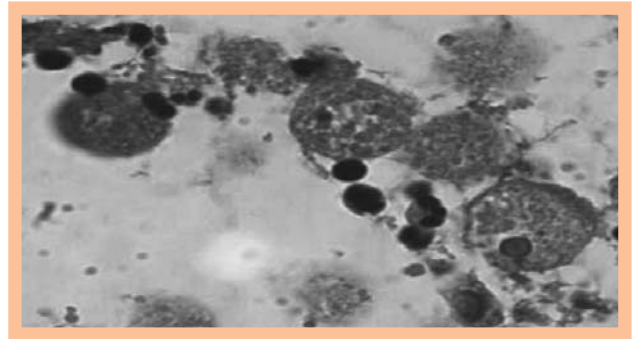
- Sferik veya oval şekilde
- İnce membranlı
- Belirgin santral karyozomu olan
- 1 çekirdekli (4-6 mik), nadiren 4 çekirdekli
- Sitoplazma sıklıkla eritrosit sindirimi yapar ve sitoplazma eritrositler içerir.
- Taze preparatlarda trofozoitlerin motilitesi randomize değil lineerdir.
- PAS boyası ile trofozoitler dokuda gösterilebilir (Resim 5)
- İmmunoperoksidaz ve Heidenhain demir HE boyları ile de dokuda gösterilebilirler.



Resim 3. Mikroskopik incelemede trofozoitler



Resim 4. Mikroskopik incelemede 1 çekirdekli trofozoitler



Resim 5. Dokuda *E. histolitika* trofozoitlerinin görünümü

Mikroskopik Tanı

E. histolitika enfeksiyonunun tanısı primer olarak dışkıının yumurta ve parazitler açısından mikroskopik incelenmesiyle konur (13). Mikroskopik inceleme non-sensitif olup *E. dispar* ve *E. moshovskii* gibi non-patojen entamoebalardan ayırmasını yapamaz (12).

En pratik tanı yöntemi dışkıının lam lamel arasında mikroskop altında direkt incelenmesi ile konur. Trofozoit şeklini daha önce görmemiş olanların yanlışmaları çok kolaydır. Kist şekilleri ise dışkıda bulunan artefaktlarla karıştırılabilir. Prepa-

ratın dışkı verilir verilmez hazırlanması gerekir. Ayrıca kanlı mukuslu dışkı kısmından alınan küçük bir parçanın ince bir sürüntüsü yapıp tespit edilir ve boyandıktan sonra immersi-yon objektifi ile hem trofozoit hem de kistlerinin ince yapısı-nın incelenmesi uygun olur.

Boyama için en çok Wheatley'in trichrome boyası tercih edi-lir. Ayrıca kanlı-mukuslu dışkı parçasından tuzlu su içerisinde bir tüpte süspansiyon yapılır, %6'lık formalin ve etil asetat (%10'luk formalin 9 ml + 3 ml etil asetat) ilave edilip bir sü-re bekletildikten sonra santrifüj edilir. Sedimentten bir dam-la alınıp üzerine %2'lik iyottan bir damla damlatılır mikros-kop altında incelenir.

Mikroskopik ve histopatolojik inceleme ile entamoeba ayırımı yapılamaz. *E. histolitika* ve *E. dispar*'ın mikroskopik ola-rak ayırımı ancak eritrofositoz ile olur. Eritrofositoz *E. histolitika* lehinedir. Dizanterili hastalarda eritrositin sitop-lazmada sindirimi *E. histolitika*'yı düşündürür. Çoğunlukla protoozonda eritrosit görülmeden tanı konulur. Eritrofosito-z *E. histolitika* lehinedir ancak kesin tanı konurmaz (1, 6).

Kronik amebiasiste eritrofositoz sıklıkla görülmez. Meksi-ka, Kolombiya ve Bangladeş'ten toplanan dışkı örnekleri ile *E. histolitika* araştırması için mikroskopik ve kültür incele-meleri yapılmış, eritrofositozun bulunması ise *E. histoliti-ka* ile uyumlu bulunmuştur (12, 14).

Mikroskopik İnceleme Yetersizliğinin Nedenleri

Dışkı inceleme için bekletmemelidir, çünkü trofozoitler 20-30 dakikada lize uğrar. İmmotil trofozoitlerin PML, makro-faj ve doku hücrelerinden ve diğer entamoebalardan (*E. dis-par*, *E. moshkowskii*, *E. coli*, *E. hartmanii*) ayırımı zordur.

Taze incelenmeyecek dışkının polivinil alkol, iodin, formalin ile fikse edilmemesi, yetersiz dışkı örnekleme (yeterli ince-leme en az 3 sefer), uygunsuz örnekleme koşulları (temiz, kuru, geniş ağızlı plastik kap su ve idrarla kontamine olma-malı), tetrasiklin, sülfonamid, laksatif, antasit, katartik, antidi-yaretik ajanlar ve enemalar neden olarak sayılabilir.

Akut dönemde dışkının mikroskopik incelemesinde; Char-cot-leyden kristalleri, fekal lökosit (-), dışkıda kan görülmesi-dir. Tek dışkı örneği incelemesinin sensitivitesi düşüktür.

Mikroskopik direkt incelemede, lugol ile mikroskopik incele-me sensitivitesi çeşitli yayımlarda farklı olmasına rağmen or-

talama %36, spesifitesi %99, trikrom boyama sensitivitesi %64, spesifitesi %99'dur (3, 6).

Kanıtlanmış karaciğer absesi hastalarında dışkıda tekrarlayan mikroskopik incelemede sensitivite (%8-20)'dir. Karaciğer ab-se aspiratında mikroskopik tanımlama %20 civarındadır.

Trikrom boyama ile direkt boyama ve iodinun karşılaştırıldığı 1054 dışkı örneğinin incelendiği bir çalışmada; trikrom boyama-da protozoanın doğru tanımlanması %91.8, direkt ve iyodin bo-yama yöntemi ile doğru tanımlanma ise %61.8 bulunmuştur (20).

Seroloji

E. histolitika'ya karşı antikor saptama; İHA, immunoelktro-ferez, amebik jel diffüzyon, komplemen fiksasyon testi, indi-rekt floresans assay (IFA), latex aglutinasyon ve ELISA ile olur. Ekstraintestinal amebiyasis şüphesinde serolojik test kültür PCR ile eş zamanlı yapılır. Serolojide İHA standart testtir an-cak ELISA daha duyarlıdır.

IgG antikor saptanması yeni ve eski olguları ayırmaz. IgM tes-biti enfeksiyon zamanı ile ilgili ekstra bilgi verebilir. IgM *E. histolitika* antikoruna erken tanıda kullanılmış. Antilektin IgM kullanılarak Mısır'da yapılan bir çalışmada 1 haftanın altında %45 antilektin IgM, %6 antilektin IgG saptanmış, 1 haftanın üzerinde %65 antilektin IgG saptanmış (7). Jackson ve arka-daşları antikorların bazen *E. dispar*'a karşı da pozitif saptan-dığını ve bunun da spesifiteyi düşürdüğünü bildirmişler. ELI-SA ile *E. histolitika*'ya karşı antikor saptamak dünya çapında en popüler teşhis yöntemidir.

Serum antilektin IgG amebik kolit veya amebik karaciğer ab-sesinden 1 hafta sonra oluşur. Duyarlılığı %95'in üzerindedir. Serolojik testlerde yalancı pozitiflikler olabilir. Bu yüzden şüphe varlığında tekrarlanmalıdır.

İnvaziv amebiazise karşı antikorlar 5-7. günde oluşur ve yıllar-ca persiste eder. Libya'da yapılan bir çalışmada endemik böl-gelerde geçirilmiş infeksiyonlara bağlı olarak %25 antikor po-zitif saptanmış (12). Endemik bölgelerde insanlar birçok za-man *E. histolitika* ile karşılaşır. Çoğu olguda da semptom ol-maz. Antikor saptama ile yeni bir olgu ve geçmişte karşılaşma ayırt edilemez. Serolojik incelemede sorun takip eden yılda antikorun persiste olmasıdır. Bu nedenle özellikle endemik bölgelerde yeni ve geçirilmiş olguların ayırımında yetersizdir. *E. histolitika*'nın yaygın olmadığı endüstriyel toplumlarda se-rolojik test değerlidir. Özellikle karaciğer amip absesi gibi dış-kıda parazitin az saptandığı olgularda yararı vardır.

ELISA ile antikor saptamanın amip kolitinde 1. hafta sonrasında sensitivitesi %70, karaciğer amip absesinde sensitivitesi %90'dır. ELISA ile serolojik inceleme ile serum antilektin antikorları karaciğer amip absesinde ve asemptomatik bireylerin tanısında önerilir. 50 karaciğer amipli hastada yapılan çalışmada; IHA ile %82 antikor saptanmış ve pozitif prediktif değeri %93, negatif prediktif değeri %83 bulunmuş. IHA, ELISA'ya göre kolay, ucuz ancak daha düşük sensitiviteye sahiptir. *E. dispar*'la enfekte olanlarda antikor gelişmez, böylece geçirilmiş *E. histolitika/E. dispar* ayrımı yapılabilir (15).

Antikor titresi tedaviye yanıt ve amebiasis şiddeti ile korele değildir. Vinayek ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışma yüksek antikor titresi ile ciddi hastalık seyri arasında korelasyon olmadığını göstermiştir. Başarılı olarak amibik karaciğer absesi tedavi edilen olgularda genel olarak antikor tespiti devam eder, 4 yıla kadar antikor saptanabilir.

Dışkıda Antijen Tespiti

ELISA ile antijen saptanması birçok avantajı olan geçerli bir yöntemdir. Mükemmel sensitivite ve spesifitesi vardır. *E. histolitika/E. dispar* ayrımı yapılabilir. En yüksek duyarlılık ELISA ile antijen saptanması ve monoklonal antikor kullanılarak Gal/GalNac-spesifik lektin tespiti ile olur. Ayrıca lizinden zengin yüzey antijeni olan lipofosfolikan araştırmalarda tanıda kullanılan antijenlerdir.

E. histolitika'ya spesifik antijen araştırması oldukça güvenilir ve ayrıca kültürde zymodeme (izoenzim) araştırmasına göre oldukça hızlıdır. Dışkı ELISA Tech Lab II kiti ile dışkıda antijen araştırma *E. histolitika/E. dispar* ayrımını yapar. Bu kit amip adezyon molekülü Gal/GalNac'a karşı monoklonal antikor içerir. Sensitivitesi %85'in, spesifitesi %90'ın üzerindedir (12).

Birçok çalışmada dışkıda ELISA ile antijen saptanmasının sensitivitesi %80-99, spesifitesi %86-99'dur (12, 16). Tablo 1'de dışkıda ELISA ile antijen araştırması ile ilgili bazı çalışmalar verilmiştir.

Serum ve karaciğer abse aspiratında antijen tespiti ile ilgili ilk veriler ümit vericidir.

E. histolitika Gal/GalNac-lektin atijen tesbiti Tech Lab *E. histolitika* test II kit ile Hague ve arkadaşları antijeni dışkı, tükürük, serum ve abse aspiratında tespit etmişlerdir. Bir çalışmada serumda, karaciğer amip absesinde antijen saptamada 50 hastanın 38'inde %76 antijen saptamışlar. Dhaka/Bangladesh'te 16 karaciğer amip hastası ile yapılan bir çalışmada karaciğer amip abselerinin 15'inde (%94) serumda lektin antijeni saptanmıştır.

E. histolitika'nın Moleküler Yapısı

E. histolitika'nın elektrokaryotip analizi ile kromozom 0.3-2.2 Mb'tır. *E. Histolitika*'da sirküler DNA 24.5kb.rDNA başarılı

Tablo 1. Dışkıda ELISA ile antijen araştırması

Hasta (n)	Mikroskopik Sensitivite	ELISA ag Sensitivite	ELISA ag Spesifite	<i>E. histolitika/E. dispar</i> ayrımı	Referans
202	%60	%80	%99	%95	Merlin diagnostika, Bornheim-Hersel, Germany
99		%96	%99		Hague R. Dhaka, Bangledash J Clin Microbiol 1995
98		%80-90	%86-99		Tahran, J Clin Microbiol 2006
16		15/16 (%94)			Microbiol 2006
27		%93	%96		AM J Trop Med Hyg 1994

olarak tamamlanmıştır. Diğer amip tiplerinden *E. histolitika* ayırımı bu yolla yapılmıştır (17, 18).

Mikroskopik ve kültür çalışmalarındaki sorunlar ve yüksek sensitivite-spesifite nedeni ile moleküler yöntemler klinik pratikte gittikçe daha çok kullanılmakta ve önerilmektedir. PCR ile intestinal amebiasis teşhisi ELISA ile antijen saptanmasından daha sensitiftir. Ancak daha uzun zaman alır, teknik olarak daha zor ve daha pahalıdır. Az materyalle çalışılması, tüm moleküler biyoloji laboratuvarlarında kolayca çalışabilmesi ve hızlı olması avantajıdır. Teorik olarak tanı için tek hücre bile yeterlidir.

Riboprinting yönteminde; rRNA'nın amplifikasyonu ile tanı konur. Dışkıda PCR analizi ile Entamoeba tür ayırımının tanıdaki doğruluğu kültürde izoenzim analizi ile karşılaştırılmıştır. PCR amplifikasyon ile rRNA tespiti antijen araştırmasına göre 100 kat sensitiftir. Restriction fragment length polymorphism ile küçük-büyük rRNA subünitleri entamoeba tiplerinin analizinde değerlidir (18, 19).

Günümüzde klinikte intestinal amebiasis teşhisinde altın standarttır. DNA polimeraz inhibitörleri yalancı negatifliği neden olur. PCR karaciğer amip absesi tanısında değerlidir. Birçok çalışmada intestinal amebiasiste yüksek duyarlılığı saptanmıştır (%90-98) *E. histolitika* PCR ile kendisine özgül sistein proteinaz olan EhCp5 geni tespiti ile *E. dispar*'dan ayrılır (18, 20).

PCR-RFLP'de (restriction fragment length polymorphism) dışkının 16 S rRNA subunitinin PCR ile analizi ile *E. histolitika* (439 bp), *E. dispar* (174 bp) ve *E. moshkovskii* (553 bp) ayırımı yapıldı. Real time PCR, morfolojik olarak aynı olan *E.*

histolitika ve *E. dispar* tespit ve ayırımında oldukça spesifik ve sensitiftir (18, 21). Tablo 2'de dışkıda PCR moleküler yöntemlerle *E. histolitika*/*E. dispar* araştırılması ile ilgili çalışmalar verilmiştir.

Kültür

Entamoeba tür ayırımında altın standart kültürde izoenzim analizidir, ancak klinik pratikte kullanımı zordur. Özel laboratuvar ortamı gerektirmesi, birkaç hafta sürmesi klinik kullanımını oldukça sınırlandırmaktadır

Patojenik ve nonpatojenik amebalar klasik olarak kültürde izoenzim (malik enzim, heksokinaz, glukoz fosfat izomeraz, fosfoglukomutaz elektroforetik pattern) analizleri ile ayrılır. *E. dispar*/*E. histolitika* kültürdeki ayırımı 2 türde heksokinazın genetik farklılığına göre yapılır. Günümüzde *E. histolitika* kültürleri de Robinson besiyeri, Diamond TYSGM-9 besi yerleri kullanılmaktadır. Dışkı ve karaciğer aspirasyon materyali kültürünün uzun olması ve izoenzim analizlerinin güvenli olmaması nedeni ile rutinde kültür incelemesi kullanılmaz. Kültür rutinde kullanılmaz ancak araştırma amacı ile kullanılır.

Enzymeba; entamoebalar, immunoenzimatik olarak izoenzim analizine göre içerdikleri sistein protezlara göre kültürde ayrıştırılırlar. İlk olarak 1988 AL Lauces ve AJ Barret tarafından tanımlanmıştır. Bu dönemden sonra overdiagnosis ile ilgili şüpheler artmıştır (12).

Sonuç olarak *E. histolitika* tanısında; dışkının izoenzimlerine göre kültür analizi, amibik DNA (özellikle rRNA)'nın PCR ile analizi, dışkıda antijen taraması (ELISA ile antijen tarama-

Tablo 2. Dışkıda PCR moleküler yöntemlerle *E. histolitika*/*E. dispar* araştırılması

	Yöntem	Sensitivite	Spesifite	Referans
Kültür (+) 200 <i>E. histolitika</i> / <i>E. dispar</i> 35 kontrol grubu	Dışkı PCR-RFLP	%96	%100	BMC Microbiol 2007
Kültür (+) 25 hasta grubu	Dışkı PCR	22/25 (%88)	%100	Ilesman J. J Clin Microbiol 2002
Ehcp 5 geni ile <i>E. histolitika</i> / <i>E. dispar</i> ayırımı	Dışkı PCR	%95	%100	sao Freltas. Universidade Mogi das Cruzes paulo. Brasil

sının avantajı güvenilirliği ve düşük maliyetidir) duyarlı yöntemlerdir. Tüm olgularda PCR ve serolojik testlerin kombinasyonu en iyi tanı yaklaşımıdır.

KLİNİK

E. histolitika intestinal tutulumu;

- 1-Aseptomatik
- 2-Dizanteri
- 3-Akut nekrotizan kolit
- 4-Ameboma
- 5-Toksik megakolon
- 6-Perianal fistül ve ülserler şeklinde olabilir.

Amip Kolutinin Klinik ve Coğrafik Dağılımı

Gelişmekte olan ülkelere seyahat eden turistlerde akut amibik diyare prevalansı bölgeye göre değişir. Güneydoğu Asya bölgesine seyahat edenlerde %1.5, Orta Amerika'dan dönenlerde %3.6 ve genel olarak endemik bölgeleri seyahat edenlerde amibik diyare oluşması %2.7'dir.

Mısır'da *E. histolitika*'nın amip koliti ön plandayken, Güney Afrika'da karaciğer absesi kliniği ön plandadır. Amebiasis klinik formlarında cinsiyet dağılımı; 1929-1997 amebiasis olgularında incelenmiş. Aseptomatik olgularda kadın ve erkek arasında dağılım eşitken, invaziv amebiasis olguları erkeklerde 3.2 kat daha fazla görülmektedir.

Amip Kolutinde Hikâye ve Klinik

Aseptomatik formu olabileceği gibi remisyon ve aktivasyonun birbirini takip ettiği kronikleşen klinik formu da vardır. Amipli dizanterili hastada dışkılama sayısı günde 10-15 kadardır. Karnın alt kadranında geçici ağrılar olur. Ateş az olguda görülür (%10-30). Hastalık semptomları tedrici başladığı için kilo kaybı sık görülür.

Amip koliti fizik muayene bulguları

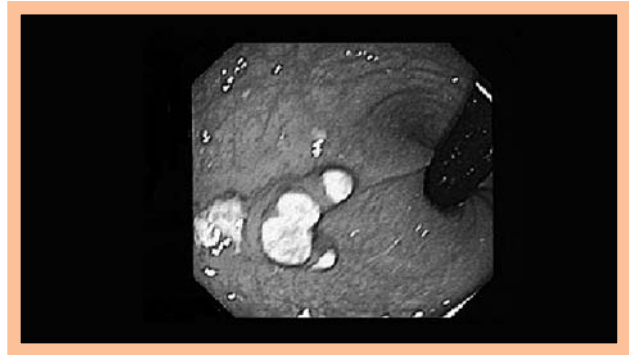
- Ateş %10-30
- Kilo kaybı %40
- Yaygın karın hassasiyeti %12-85
- Hem pozitif dışkı (%70-100)
- Fulminan kolitte abdominal ağrı, distansiyon ve batın rebound hassasiyeti

Amip Koluti Tutulumu

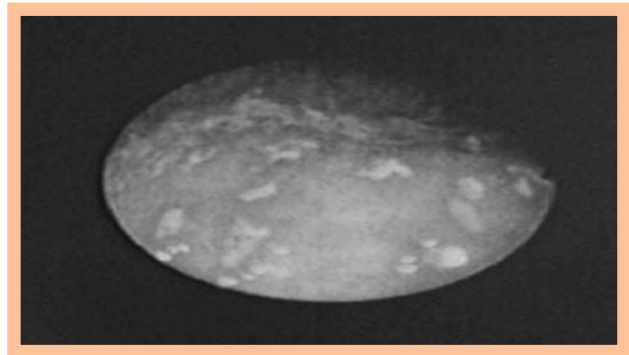
Amebiasis kolonda herhangi bir yerde lokalize olabilese de en sık çekum ve çıkan kolonu tutar. Sonrasında sırayla sigmoid, rektum ve appendiks tutulur. Ciddi olgularda tüm kolon tutulabilir. Terminal ileuma da yayılım gözlenebilir (24).

Amip ülserleri küçük nekrotik odaklar olarak başlar, ülser ilerler. Erken dönemde kolonik ülserler dar boyunlu, küçük (5mm) olup küçük nodüller gibi gözüktürler. Ülser büyüdükçe muskularis tabakası trofozoitler tarafından infiltre olur. Lateral kesitte dar boyunlu geniş abse görünümü alır (Flask shaped ülser). Barsak mukozasında geniş irregular coğrafik pattern oluşturur. Ülser tabanı gri-beyaz eksüda ile kaplıdır. Amip kolutinin tipik görüntüsü küçük ülserler ve arada kalan normal mukozadan oluşmaktadır (22). Nadiren (%5-10) trofozoitler musküler ve seroz tabakayı penetre eder ve perforasyona neden olur (25). Keskin kenar nekrotik ve canlı dokuyu ayırır (Resim 6 ve 7).

Trofozoitler sıklıkla ülser yüzeyinde kraterdeki eksüda, mukoza, submukoza, muskularis, seroza ve küçük venüllerde bulunur. Erken ülserlerde az inflamatuvar yanıt vardır. Ülser genişledikçe nötrofil, lenfosit, histiosit ve plazma hücreleri ve eozinofiller toplanır.



Resim 6. Amip kolutinin tipik görüntüsü küçük ülserler ve arada kalan normal mukoza



Resim 7. Amip kolutinde ülserlerin etrafındaki keskin kenar nekrotik ve canlı dokuyu ayırır

Amip Kolitinin Olağan Olmayan Klinik Prezantasyonları

- Nekrotizan kolit, toksik megakolon, ameboma ve fistül oluşumu ve perianal abse
- Akut nekrotizan kolit nadirdir (%0.5) ama mortalitesi yüksektir (%40).
- Antiamibik yanıt olmayan perforasyonlarda cerrahi gerekir.
- Toksik megakolon tipik olarak steroid kullananlarda görülen nadir bir durumdur. Erken medikal ve cerrahi müdahale önemlidir.
- Ameboma anüler kolonik granülasyon dokusunun single veya multipl alanlarında (sıklıkla çekum ve çıkan kolon) olan bir durumdur (23, 24).

Amip Kolitinde Ayırıcı Tanı

Kampilobakter enfeksiyonu

Divertikülit,

E. coli enfeksiyonu

İrritabl barsak hastalığı

Salmonellosis

Şigelozis

İskemik kolit

Abdominal abse

AV malformasyonlar

Ekstraintestinal Amebiasis

Karaciğer Amip Absesinde Fizyopatoloji

Amibik kolitlerin %10'unda; trofozoitlerin bağırsaktan portal sirkulasyona yayılımı ile karaciğer absesine neden olduğu tahmin edilmektedir. İNOS makrofajların trofozoit harabiyetini tetikler. Nötröfil, İNF gama ve İNOS'ta yetersiz bir yanıt olunca karaciğer absesi çok genişler. Deneysel çalışmalarda hepatositler hem nekroz hem de apoptosis nedeni ile ölürler. Hepatositlerin trofozoitlerce tetiklenen apoptozisi fasfasL yolağından ayrı TNF-a rsp harabiyeti ile olur. Amibik karaciğer abselerinde trofozoitler abse periferine yerleşmişlerdir. Bazı hepatositlerin direkt trofozoit kontaktı ile de öldüğü iddia edilmektedir. Hayvan modellerinde spesifik olarak Ecph

5 sistein preoteinaz inhibitörü olan trans-apoxy succinyl-L-leucylamido-butane (E64) ile karaciğer amip absesi büyüklüğünün belirgin küçüldüğü gösterilmiştir.

Karaciğer amip absesi endemik bölgelerde örneğin Hue City/Vietnam'da yılda yüz bin kişinin 21'inde görülür. Amip kolit gelişimi her iki cinste de eşittir. Yetişkinlerde karaciğer amip absesi gelişimi erkeklerde 7-12 kat daha fazladır. Çocuklarda ise karaciğer amip absesi gelişimi açısından cinsiyet dağılımı eşittir.

Karaciğer Amip Absesinde Hikâye ve Klinik

Karaciğer amip absesi hastalarında tipik olarak 1-2 haftalık ateş ve sağ üst kadranda ağrısı anamnezi vardır. Amip kolitinden farklı olarak karaciğer amip absesinde %85-90 ateş eşlik eder. Alkol kullanım öyküsü sıktır. Alkolün karaciğer amip absesinde gelişmesinde etkisi açık değildir. Hastalar single karaciğer amip absesi olgularında genelde subakut prezante olurlar. Yarısından azında ateş ve karın ağrısı vardır. Sıklıkla belirgin kilo kaybı görülür. Çoğu amibik karaciğer absesine (%60-70) konkomitant kolit eşlik etmez. Ancak önceki yıla ait dizanteri öyküsü vardır.

Amibik Karaciğer Absesinde Fizik Muayene

Ateş (%85-90)

Sağ üst kadranda hassasiyeti (%84-90)

Kilo kaybı (%33-50)

Hepatomegali (%30-50)

Sarılık (%6-10)

Karaciğer Amip Absesinde Histopatoloji

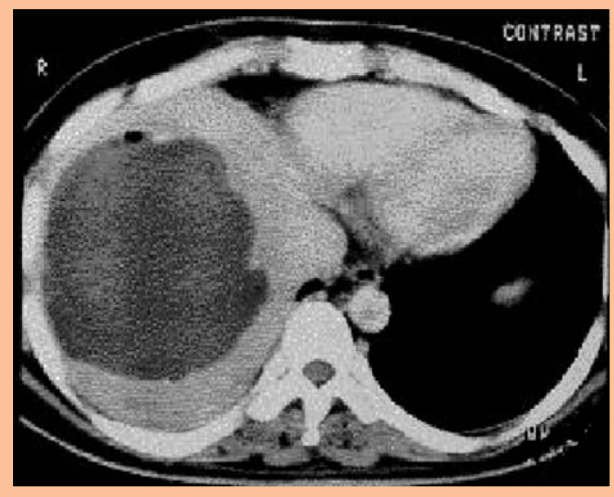
Karaciğer amip absesi ölü hepatosit ve hücresel debris içerir. Çevre konnektif doku ise inflamatuvar hücreler ve bazı trofozoitlerden oluşur ve lezyonu çevreler. Komşu karaciğer dokusu tümüyle normaldir (8).

Karaciğer Amip Absesinde Tanı

Karaciğer amip absesinde dizanteri anamnezi <%10 civarındadır. Karaciğer amip absesinde dışkı incelemesinin tanıdaki değeri %35'in altındadır. Pozitif serolojisi olan hastalarda tedaviye yanıt indirekt olarak tanıyı doğrular. ELISA ile lektin antijeninin serumda tespitinin tanıdaki yeri net değildir. Tedavi almayan olgularda %90 civarında pozitif bildiren yayınlar vardır (R.Hague ve W Petri).

Karaciğer Amip Absesinde Görüntüleme

PA ve lateral akciğer grafilerinde atelettazi nedeni ile diyafram elevasyonu görülebilir. USG'de; karaciğer amip absesi homojen hipoekoik, round lezyon şeklinde görülür. BT'de; kontrastlı incelemelerde etrafında kontrast tutan halka bulunur. Sıklıkla sağ lobda tek lezyon, 2-12 cm büyüklükte, %25 multipl, %30 internal septasyon görülebilir (Resim 8).



Resim 8. Sağ lob yerleşimli kontrastlı incelemelerde etrafında kontrast tutan karaciğer amip absesi

Tanıda Abse Materyali Aspirasyonu

Amip ve piyojenik karaciğer absesi klinik olarak ayırt edilemiyorsa ya da hasta seroloji veya antijen sonucunu bekleyecek kadar stabil değilse BT veya USG eşliğinde aspirasyon yapılmalıdır. Karaciğer abselerinde tanı için örneklemeyen; peritona yayılım ve üzerine bakteriyel superinfeksiyon nedeni ile kaçınılmalıdır. Amebik karaciğer absesinde aspirat sarı-kahve, kokusuz olma eğilimindedir. Aspirattan mikroskopik inceleme, antijen ve kültür incelemesi yapılmalıdır.

Karaciğer Amip Absesinde Ayırıcı Tanı

- Piyojenik karaciğer absesi
- Nekrotik hepatoma
- Ekinokok kisti
 - Piyojenik abse ayırımında
 - o Endemik bölgeye seyahat öyküsü
 - o Sarılık-biliyer hastalık öyküsü yokluğu
 - o DM yokluğu yararlıdır.

Ameboma

Uzun süre enfeksiyon devam edenlerde meydana gelir. Ülseratif, eksofitik, inflamatuvar kitlenin kolorektal kanserden ayırımı zor olabilir, sıklıkla çekum ve çıkan kolonu tutar. Ameboma; tek veya multipl bölgelerde anüler kolonik granülasyon dokusu nedeni ile oluşur. Ameboma oldukça nadir olup tüm invaziv amip hastalığının %1,5'ini oluşturur, sıklıkla tedavi edilmemiş ya da yetersiz tedavi edilmiş invaziv amebiasis atağından birkaç yıl sonra oluşur. İrritabl barsak hastalığı ve kolorektal kanserden ayırımı yapılmalıdır. Çoğu olguda medikal tedavi başarılıdır.

Serebral Amebiasis

Nadir görülür. Ani baş ağrısı, nörolojik bulgularla seyreder. Yetersiz tedavide 12-72 saatte ölümle sonuçlanır.

Plöröpulmoner Amebiasis

Amebiasisin nadir, ancak ciddi bir komplikasyonudur. Sağ üst superior lob abselerinde rüptür siktir. Öksürük, plörötik göğüs ağrısı, dispne, nadiren de nekrotik balgam kliniği ile prezante olur.

Deri Amebiasisi

Deri amebiasisi ekseriya perianal bölgede görülür. Seyrek rastlanan bir invaziv şekildir. Lezyonlar kondilomatöz veya ülseratif olup, kanamaya eğilimlidir. Yüzeyleri kirli yeşilimsi sarı renkli bir eksuda ile örtülüdür. Kolondaki lezyonun abdomende cilt altına fistülize olması sonucu o bölgede nekroz ve gangren gelişir. Amebiasisin bu cilt şekli tanısı güç klinik bir formdur. Çok nadir görülür.

Morbidite-Mortalite

Amebik kolitte olgu fatalite oranı %1.9-9.1'dir. %0.5 olguda amebik kolit, fulminan kolit veya nekrotizan kolitle karışık olur ve mortalitesi %40'tan fazladır.

Karaciğer amip abseleri %2-7 oranında intraperitoneal rüptür ile komplike olur ve yüksek mortalite nedenidir.

WHO 1997 verilerine göre yıllık 40-100.000 kişi *E. histolitika* nedeniyle ölmektedir. Amebik kolit ve dizanterinin Bangladeşli çocuklardaki mortalite oranı %29'dur.

TEDAVİ

E. histolitika'nın asemptomatik kolonizasyonu gelecekte invaziv hastalık gelişimi için risk faktörüdür. Bu nedenle etkile-

Tablo 3. Amebiasis tedavisi ve tedavideki ilaçlar

İlaç adı	Metronidazole
Etki	Anaerob ve protozoalara etkilidir. DNA bağlar ve protein sentezini inhibe ederek hücre ölümüne neden olurlar. Antimikrobiale etkileri salgılanan serbest radikallere bağlıdır. <i>E. histolitika</i> amebisidal etkilidir. Trofozoit ve kistlere etkilidir.
Doz	10 gün 500-750 mg po tid
Kontrendikasyon	Hipersensitivite
İlaç etkileşimi	Simetidin metronidazolun toksitesini artırır. Antikoagülanların etkisini artırır. Lityum ve fenitoinin toksitesini artırır. Beraberinde alkol alınırsa disulfiram benzeri etki görülür (abdominal kramp, bulantı, kusma).
Gebelik	Güvenlik B grubu
Uyarılar	Hepatik hastalarında doz ayarlanmalıdır. Nöbet ve periferik nöropati gelişimi açısından dikkat edilmelidir. Alımdan 3 gün sonrasına kadar alkol almamaya dikkat edilmelidir.
İlaç adı	Tinidazol
Etki	5-nitroimidazole türevidir. İntestinal amebiasis ve karaciğer amip absesinde etkindir.
Doz	İntestinal amebiasis 5 gün 600 mg po bid Karaciğer absesi 2 gr po qd, 3-5 gün, yemeklerle beraber
Kontrendikasyon	Hipersensitivite, gebeliğin ilk trimesteri
İlaç etkileşimi	Ketakonazol, warfarin, fenitoin, siklosporin, takrolimusun eliminasyonunu azaltır, kolestiraminin etkisini azaltır.
Gebelik	Güvenlik C grubu
Uyarılar	Farelerde uzun süreli tedavide karsinogenez Nöbet, periferik nöropati Metalik ağız tadı Bulantı, kusma
İlaç adı	Diloxanide (entamide, furamide)
Etki	<i>E. histolitika</i> amebisidal etkili dir. Trofozoit ve kistlere etkilidir.
Doz	10 gün 500 mg po tid
Kontrendikasyon	Hipersensitivite
İlaç etkileşimi	Rapor edilmemiştir
Gebelik	Güvenlik C grubu
Uyarılar	GLS şikayetler (şişkinlik, bulantı, kusma, diyare)
İlaç adı	Paromomycin (humatin)
Etki	<i>E. histolitika</i> amebisidal etkilidir. Trofozoit ve kistlere etkilidir.
Doz	7 gün 25-35 mg/kg/gün po tid
Kontrendikasyon	Hipersensitivite, intestinal obstrüksiyon
İlaç etkileşimi	Nefrotoksik (özellikle aminoglikozidler, penisilin, sefalosporin, digoksin, diüretiklerle ile beraber)
Gebelik	Güvenlik C grubu
Uyarılar	Renal yetmezlik, hipokalemiye dikkat edilmelidir. Kronik böbrek yetmezliğinde doz ayarlanmalıdır. Ototoksite, malabsorbsiyon

nen bireyler luminal ajanlarla güvenli tedavi edilebilirler (İodoquinol, paromomocin, diloxanide furoate). İnvaziv amebiasis olguları (kolit, karaciğer absesi) metronidazol/tinidazol gibi luminal ajanlarla tedavi edilmelidir (15).

Ciddi kolitte intravenöz sıvı replasmanı ihtiyacı, fulminan kolitte cerrahi gereksinimi, etyolojisi tanımlanamayan veya tedaviye yanıtız karaciğer absesi ve karaciğer abse rüptür şüphesi dışındaki amebiasis hastaları ayakta tedavi alabilirler.

%90 oranında invaziv amebiasis nitroimidazollere yanıt verir. Fulminan amibik kolitte geniş spektrumlu antibiyoterapi eklenmelidir. Paromomisin sık yan etkisi olan diyare, kliniği yanılttığı için metronidazolla eş zamanlı verilmez.

Emetine ve chloroquine amipli dizanteride uzun süre kullanılmıştır. Günümüzde çok tercih edilen preparatlar değildir.

Karaciğer Amip Absesinde Tedavi

Karaciğer amip absesi tedavisinde antiparaziter tedaviye ilaveten nadiren aspirasyon gerekebilir. Karaciğer amip absesinde drenaj tedavisi; 5-7 günlük antiparaziter tedaviye yanıtız olgularda ve rüptür riski yüksek olan olgularda (sol lob >5cm) düşünülmelidir.

Amebiasiste Cerrahi Tedavi

Fulminan amip kolitinde perforasyon ve antiamebik tedaviye rağmen abdominal distansiyon hassasiyeti devam edenler, amip absesinin intraperitoneal veya intratorasik rüptürüne sekonder bakteriyel peritonit varlığında cerrahi tedavi gerekir.

Tedavi Sonrası Kontrol

Tedavi tamamlandıktan sonra 2. haftada kontrol olarak dışkı muayenesi önerilir.

Korunma

- Sanitasyon, hijyen ve su tedavisi ile besin ve suyun kontaminasyonu önlenir
- Amip kistleri sabun ve düşük konsantrasyonda klorin ve iodinle ölmezler.
- Endemik bölgelerde su kaynatılmalıdır.
- Endemik bölgelerde sebzeler temizlik maddeleri ile yıkanmalıdır.
- Seksüel davranışın değiştirilmesi ile oral-fekal bulaş azalır.

- İndeks olgularda aile bireyleri ve yakın temasta bulunanlar taranmalıdır.
- Aşı çalışmaları sürmektedir.

Aşı

Birkaç rekombinant aşı tasarlanmıştır. Hayvan çalışmalarında Gal/GalNac-lectin içeren aşılarda koruyuculuk sağlamışlardır.

Entamoeba Türleri

En az 8 amip insan intestinal lümeninde yaşar (26).

- *E. histolitika*
- *E. dispar*
- *E. moshkovskii*
- *E. coli*
- *E. hartmanni*
- *E. polecki*
- *Lodamoeba bütschilli*
- *Endolimax nana*

E. histolitika patojen ve invaziv bir parazittir. Benzer morfolojik görünümde olan *E. dispar* ve *E. moshkovskii* nonpatojen ve noninvazivdirler.

E. histolitika/E. dispar Ayırımı

1993'te morfolojik olarak aynı, genetik olarak farklı 2 tip tanımlanmıştır. *E. histolitika* invaziv intestinal ve ekstraintestinal amebiasis nedeni iken *E. dispar* nonpatojendir. Mikroskopik incelemede fagosite edilmiş sindirilmiş eritrosit *E. dispar* ve *E. histolitika* ayırımı yapmada yetersizdir, *E. dispar* da görülebilir.

E. hartmanni ve *E. coli*

- *E. hartmanni* kistleri yuvarlak (round) 5-10 mm'lik ve 2 nükleus içerir (daha küçük).
- Boyasız kistlerin diğer entamoebalardan ayırımı zordur.
- Önceleri küçük *E. histolitika* olarak adlandırılmış sonuçları ayrı, kommensal ve nonpatojen bir suş olduğu gösterilmiştir ve tedavi gerektirmez.
- *E. coli* sferik olup, 8 nükleus, irregüler karyosom, periferik kromatin içerir.
- *E. histolitika* ve *E. coli*'nin trofozoidleri bakterileri sindirir.

Tablo 4. İBH aktivasyonunda E. histolitikamın rolü ile ilgili çalışmalar

Kontrol (n)	Ülseratif Kolit (n)	Crohn Hastalığı (n)	Dışkı Mikroskopik O&P (+)	Seroloji veya Dışkı ELISA E. histolitikam E. dispar (+)	Dışkı PCR E. dispar (+)	Patolojik Piyes PAS ile O & P (+)	Referans
	103		5/103 (%4.85)				31
	43		22/43 (%54)				32
	168			%29,8 ELISA ag			33
32	115	22		İHA %0			29
	19			%67			34
	482 intestinal operasyon geçiren hastada dokuda PAS ile O & P (+)					Dokuda 18 hasta 5 UK	35
105	130	30			UK PCR13 (%10) CD 1 (%3,3) Kontrol 2(%1.9)		36
	217				PCR ile 3 Olgu		37
147 Kontrol grubu 4 (%3)	511			İHA ile 6/511 (%1)			30

Tablo 5. Mikroskopik olarak O&P saptanan hastaların duyarlı yöntemler olan dışkıda ELISA ağ - moleküler yöntemler-kültür ile karşılaştırması ve overdiagnosis oranları

Diyareli hasta (n)	Mikroskopik O&P(+)	Dışkı PCR <i>E. histolitika</i>	Dışkı PCR <i>E. dispar</i>	Dışkı ELISA <i>E. histolitika</i>	Dışkı ELISA <i>E. dispar</i>	Kültür <i>E. histolitika</i>	Kültür <i>E. dispar</i>	Dışkıda PCR ile <i>E. moshkovskii</i>	Referans
	232	21							38
232	91 (%39)	0	21 (%9)						39
12148	87 (%0.7)	2,87	1,87						40
	25		20	2					41
	424					60	7		42
	350	32 (%9)	127 (%36.5)						43
	178			48 (%27)	130 (%73)				44
	51			5	43				45
127	27	2	11						46
	207	10	165						47
	92	21 (%22.8)	64 (%69.6)						48
	7	0	0						49
1600	87			19					50
156	64.8%			%2,6					51
52	49	13	39						52
	65	3	62						53
	68	0	11					55	26
140	47	9	31						54
	98			46			53		55
	88	0	88						56
	313					8	40		57
134	%69	2 (%1.5)	8 (%6)						58
	50	5 (%10)	20 (%40)						59
	85			12					60

- *E. histolitika*/*E. dispar* ayırımı (15)
 1. ELISA ile *E. histolitika* antijen araştırması
 2. PCR ile DNA amplifikasyonu
 3. Dışkı kültüründe izoenzim analizi

HIV ve Amebiasis Birlikteliği

HIV invaziv amebiasis artışına neden olmaz. HIV'in asemptomatik kolonizasyonu artırdığı ileri sürülmüştür. Ancak murine modellerinde CD4+ azalışı amebik kolit ciddiyetini artırmıştır (27).

İNFLAMATUVAR BARSAK HASTALIĞI – AMİP KOLİTİ AYIRIMI VE BİRLİKTELİĞİ

Klinik ve endoskopik olarak amip ülserohemorajik kolitin ülseratif kolitten ayırımı zor olabilir. Her iki hastalıkta da kanlı mukoid diyare, hematokezya, karın ağrısı, anemi ve hipoproteinemi görülebilir. Her iki durumda da konstitusyonel ve ekstraintestinal sendromlar görülebilir. Amip koliti olguları yanlışlıkla inflamatuvar barsak hastalığı olarak değerlendirilebilir (28).

İnflamatuvar barsak hastalığında da amip kolitinde tipik olan flask shaped ülserler görülebilir. Ayrıca amip kolitinde ülseratif kolit gibi difuz kolon tutulumu ya da Crohn hastalığındaki gibi kaldırım taşı manzarası görülebilir. Amibik kolit anal kanal dahil tüm kolonu tutabilirse de en sık çekumu ve çıkan kolonu tutar (29).

İnvazif amebiasiste mikroskopik incelemede tanı değeri daha da azalır (%14-40). Ancak İHA ile serolojik yöntemlerle bu dönemde invaziv amebiasis tanı değeri %74'tür. İHA ile serolojik inceleme inflamatuvar barsak hastalığı aktivasyonunun birinci haftasından sonra değerlendirilmelidir. Amip kolitinin inflamatuvar barsak hastalığından ayırımı önemlidir, çünkü inflamatuvar barsak hastasına yanlışlıkla steroid verilirse fulminan seyir gösterir (44). Ülseratif kolit aktivasyonu %10 oranında enfeksiyonlarla ilişkilidir. Başta *Clostridium difficile* olmak üzere birçok etken ülseratif kolit aktivasyonunda önemlidir. *E. histolitika*'nın ülseratif kolit aktivasyonu ile ilişkili olduğunu bildiren yayınlar olmasına rağmen aktivasyonda önemli bir patojen olmadığı kabul edilmektedir (30). Tablo 4'te inflamatuvar barsak hastalığı aktivasyonunda *E. histolitika*'nın ilişkisi ile ilgili çalışmalar verilmiştir.

OVERDİAGNOSİS

E. dispar, *E. histolitika*'dan 10 kat fazla görülüp mikroskopik incelemede *E. histolitika* ile karışır (38). Ayrıca fekal lökosit yanlışlıkla *E. histolitika* kist-trofozoiti olarak değerlendirilip mikroskopik incelemede overdiagnosis neden olur. Daha önce *E. histolitika* tanısı konan olguların çoğunun dışkıda PCR analizlerinde *E. dispar* olduğu anlaşılmıştır. WHO 1997 raporunda overdiagnosis ve epidemiyolojik çalışmaların doğruluğu için yeni yöntemlerin bir an önce kullanılmasını önemle vurgulamıştır.

Mikroskopik incelemeler *E. histolitika* ve nonpatojen ancak 10 kat sık görülen, morfolojik olarak aynı *E. dispar* ayırımı yapmadığı için overdiagnosis önemli bir sorun haline gelmiştir. Overdiagnosis neticesinde gereksiz yere antibiyotik kullanımı olmaktadır. Son yıllarda klinikte kullanılan ELISA ile dışkıda antijen araştırması ve moleküler yöntemler *E. histolitika* için oldukça yüksek sensitivite ve spesifiteye sahiptirler. Ayrıca bu yöntemlerin *E. histolitika*'yı *E. dispar*'dan ayırabilmesi amebiasis tanısının doğruluğunu artırmıştır. Tablo 5'te mikroskopik olarak Ova&Parazit saptanan hastaların, duyarlı yöntemler olan dışkıda ELISA ile antijen araştırması -moleküler yöntemler ile karşılaştırması ve overdiagnosis oranları verilmiştir.

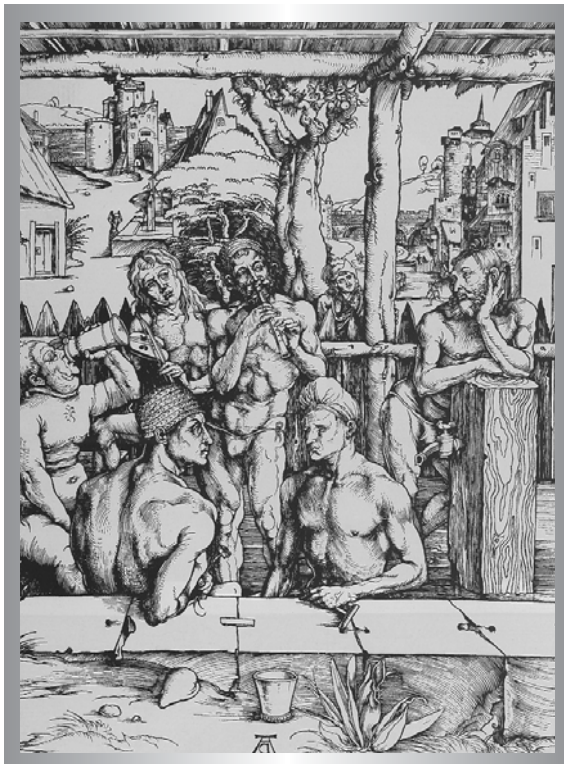
SONUÇ

- *E. histolitika* gelişmemiş ülkelerde hala ciddi morbidite-mortalite nedenidir.
- Bugün için invaziv amebiasis teşhisinde dışkıda ELISA ile ag saptama ve moleküler yöntemler tercih edilmelidir.
- Mikroskopik incelemeler *E. histolitika* ve nonpatojen ancak 10 kat sık görülen morfolojik olarak aynı *E. dispar* ayırımı yapmadığı için overdiagnosis önemli bir sorun haline gelmiştir. Overdiagnosis neticesinde gereksiz yere antibiyotik kullanımı olmaktadır.
- *E. histolitika*'nın inflamatuvar barsak hastalığı aktivasyonu ile ilişkili olduğu ile ilgili yayınlar olmasına rağmen, İBH aktivasyonuna yol açan enfeksiyöz patojenler arasında sayılmamaktadır.

KAYNAKLAR

1. Tanyuksel M, Petri WA Jr. Laboratory diagnosis of amebiasis. *Clin Microbiol Rev* 2003; 16: 713-29.
2. Walderich B, Weber A, Knobloch J. Differentiation of *Entamoeba histolytica* and *Entamoeba dispar* from German travelers and residents of endemic areas. *Am J Trop Med Hyg* 1997; 57: 70-4.
3. Samie A, Obi LC, Bessong PO et al. Prevalence and species distribution of *E. histolytica* and *E. dispar* in the Venda region, Limpopo, South Africa. *Am J Trop Med Hyg* 2006; 75: 565-71.
4. Değirmenci A, Naser S, Güneş K et al. Ege Üniversitesi Hastanesi Parazitoloji Laboratuvarında 2005 yılı boyunca saptanan barsak paraziti dağılımı. *Türkiye Parazitoloji Dergisi* 2007; 31:133-5.
5. Rawal S, Majumdar S, Dhawan V et al. *Entamoeba histolytica* Gal/GalNAc lectin depletes antioxidant defences of target epithelial cells. *Parasitology* 2004; 128: 617-24.
6. Gonzalez-Ruiz A, Haque R, Aguirre A. Value of microscopy in the diagnosis of dysentery associated with invasive *Entamoeba histolytica*. *J Clin Pathol* 1994; 47: 236-9.
7. Petri WA Jr, Singh U. Diagnosis and management of amebiasis. *Clin Infect Dis* 1999; 29: 1117-25.
8. Agundis-Mata C, Blanco F, Toledo J et al. Identification of a 35 kDa glycoprotein from *Entamoeba histolytica* by sera from patients with amoebic liver abscess and with mouse monoclonal antibody. *Immunol Invest* 1996; 25: 519-29.
9. Leroy A, Lauwaet T, De Bruyne G, et al. *Entamoeba histolytica* disturbs the tight junction complex in human enteric T84 cell layers. *FASEB J* 2000; 14:1139-46.
10. Rafael Campos-Rodríguez & Adriana Jarillo-Luna. The pathogenicity of *Entamoeba histolytica* is related to the capacity of evading innate immunity. *Parasite Immunol* 2005; 27: 1-8.
11. Dodson JM, Lenkowski PW Jr, Eubanks AC et al. Infection and immunity mediated by the carbohydrate recognition domain of the *Entamoeba histolytica* Gal/GalNAc lectin. *J Infect Dis* 1999;179: 460-6.
12. Haque R, Huston CD, Hughes M et al. Amebiasis. *N Engl J Med* 2003; 348: 1565-73.
13. Fotedar R, Stark D, Beebe N et al. Laboratory diagnostic techniques for *Entamoeba* species. *Clin Microbiol Rev* 2007; 20: 511-32.
14. Proctor EM. Laboratory diagnosis of amebiasis. *Clin Lab Med* 1991; 11: 829-59.
15. Stanley SL Jr. Amoebiasis. *Lancet* 2003; 361: 1025-34.
16. Vinayak VK, Kumar P, Punj V et al. Detection of *Entamoeba histolytica* antigens in stool in amebiasis. *Indian J Gastroenterol* 1993; 12: 77-9.
17. Solaymani-Mohammadi S, Coyle CM, Factor SM, Petri WA Jr. Amebic colitis in an antigenically and serologically negative patient: usefulness of a small-subunit ribosomal RNA gene-based polymerase chain reaction in diagnosis. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2008 Aug 6. [Epub ahead of print].
18. Blessmann J, Buss H, Nu PA et al. Real-time PCR for detection and differentiation of *Entamoeba histolytica* and *Entamoeba dispar* in fecal samples. *J Clin Microbiol* 2002; 40: 4413-7.
19. Haghghi A, Kobayashi S, Takeuchi T et al. Geographic diversity among genotypes of *Entamoeba histolytica* field isolates. *J Clin Microbiol* 2003; 41:3748-56.
20. Freitas MA, Vianna EN, Martins AS et al. A single step duplex PCR to distinguish *Entamoeba histolytica* from *Entamoeba dispar*. *Parasitology* 2004; 128: 625-8.
21. Acuna-Soto R, Samuelson J, De Girolami P et al. Application of the polymerase chain reaction to the epidemiology of pathogenic and nonpathogenic *Entamoeba histolytica*. *Am J Trop Med Hyg* 1993; 48: 58-70.
22. Weinrach DM, Wang KL. Amebic colitis in an asymptomatic patient. *Arch Pathol Lab Med* 2003; 127: 762.
23. Kaya M, Aydın F, Büyükbayram H. A rare cause of colonic stricture: amebiasis. *Turk J Gastroenterol* 2005; 16: 236-9.
24. Ng DC, Kwok SY, Cheng Y et al. Colonic amoebic abscess mimicking carcinoma of the colon. *Hong Kong Med J* 2006; 12: 71-3.
25. Suárez Artacho G, Olano Acosta MC, Vázquez Monchul J et al. Acute fulminant colitis caused by intestinal amebiasis. *Rev Esp Enferm Dig* 2006; 98: 559-60.
26. Fotedar R, Stark D, Beebe N et al. PCR detection of *Entamoeba histolytica*, *Entamoeba dispar*, and *Entamoeba moshkovskii* in stool samples from Sydney, Australia. *J Clin Microbiol* 2007; 45: 1035-7.
27. Morán P, Ramos F, Ramiro M et al. Infection by human immunodeficiency virus-1 is not a risk factor for amebiasis. *Am J Trop Med Hyg* 2005; 73: 296-300.
28. Tucker PC, Webster PD, Kilpatrick ZM. Amebic colitis mistaken for inflammatory bowel disease. *Arch Intern Med* 1975;135: 681-5.
29. Küçükay MB. İnflamatuvar barsak hastalığı hastalarında amip prevalansı. *İç Hastalıkları Uzmanlık Tezi. AÜTF – 2003.*
30. Healy GR, Kraft SC. The indirect hemagglutination test for amebiasis in patients with inflammatory bowel disease. *Am J Dig Dis* 1972; 17: 97-104.
31. Prokopowicz D, Zagórski K, Kramarz P. Amoebiasis-a problem in patients with ulcerative colitis. *Wiad Lek* 1994; 47: 248-51.
32. Süleymanlar İ, Atılgan S, Ertuğrul C, Işıtan F. Ülseratif kolit ve intestinal amebiasis birlikteliği ve tedavide karşılaşılan sorunlar. *Gastroenteroloji* 1996; 7: 22.
33. Özderin Özin Y, Kılıç ZMY, Nadir I et al. Aktif Ülseratif kolit ve amebiasis. *Turk J Gastroenterol* 2007; 18 (Supp 1): PS76.
34. Bayramiçli OU, Dalay R, Konuksal F et al. Ülseratif kolit ve amebiasis birlikteliği. *Turk J Gastroenterol* 1997; 8: 94-6.
35. Ciftci AO, Karnak I, Senocak ME et al. Spectrum of complicated intestinal amebiasis through resected specimens: incidence and outcome. *J Pediatr Surg* 1999; 34: 1369-73.
36. Ustun S, Dagci H, Aksoy U et al. Prevalence of amebiasis in inflammatory bowel disease in Turkey. *World J Gastroenterol* 2003; 9: 1834-5.
37. Mylonaki M, Langmead L, Pantos A, et al. Enteric infection in relapse of inflammatory bowel disease: importance of microbiological examination of stool. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2004;16:775-8.
38. Kebede A, Verweij J, Dorigo-Zetsma W et al. Overdiagnosis of amoebiasis in the absence of *Entamoeba histolytica* among patients presenting with diarrhoea in Wonji and Akaki, Ethiopia. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2003; 97: 305-7.
39. Abeba Gebertsadik A, Kebede A, Mezemer M, Tasew G. Detection and differentiation of two morphologically identical species of *Entamoeba*. *Ethiop J Health Dev* 2004;18: 121-4.
40. Hooshyar H, Rezaian M, Kazemi B. Distribution and differential diagnosis of *Entamoeba histolytica* from *Entamoeba dispar* by the PCR-RFLP method in Central Iran. *Ann Saudi Med* 2003; 23: 363-6.
41. Kallel K, Gorcii M, Kaouech E et al. Confirmation by PCR of the existence in Tunisia of *Entamoeba histolytica* and *Entamoeba dispar*. *Tunis Med* 2007; 85: 212-5.

42. Fernandez Ferrer MA, Sanchez Valdez L, Marin Iglesias H et al. Microscopic overdiagnosis of intestinal amebiasis. Results of a survey of laboratory personnel of Cienfuegos province. *Revista Cubana de Salud Publica* 1998; 24: 92-6.
43. Kasseem HH, Zaed HA, Sadaga GA. Intestinal parasitic infection among children and neonatus admitted to Ibn-Sina Hospital, Sirt, Libya. *J Egypt Soc Parasitol*. 2007; 37: 371-80.
44. Gatti S, Swierczynski G, Robinson F et al. Amebic infections due to the *Entamoeba histolytica*-*Entamoeba dispar* complex: a study of the incidence in a remote rural area of Ecuador. *Am J Trop Med Hyg* 2002; 67: 123-7.
45. Haghghi A, Rezaeian M. Detection of serum antibody to *Entamoeba histolytica* in various population samples of amebic infection using an enzyme-linked immunosorbent assay. *Parasitol Res* 2005; 97: 209-12.
46. Santos HL, Peralta RH, de Macedo HW et al. Comparison of multiplex-PCR and antigen detection for differential diagnosis of *Entamoeba histolytica*. *Braz J Infect Dis* 2007; 11: 365-70.
47. Lebbad M, Svård SG. PCR differentiation of *Entamoeba histolytica* and *Entamoeba dispar* from patients with amoeba infection initially diagnosed by microscopy. *Scand J Infect Dis*. 2005; 37: 680-5.
48. Al-Hindi A, Shubair ME, Marshall I et al. *Entamoeba histolytica* or *Entamoeba dispar* among children in Gaza, Gaza Strip? *J Egypt Soc Parasitol* 2005; 35: 59-68.
49. Dagci H, Erdogan DD, Toz SO, et al. Differentiation of *Entamoeba histolytica* and *Entamoeba dispar* by PCR: a preliminary study in Izmir, Turkey. *New Microbiol* 2007; 30: 45-8.
50. Yildiz Zeyrek F, Ozbilge H, Yüksel MF et al. Parasitic fauna and the frequency of *Entamoeba histolytica*/*Entamoeba dispar* detected by ELISA in stool samples in Sanliurfa, Turkey. *Turkiye Parazitolojisi Dergisi* 2006; 30: 95-8.
51. Al-Harhi SA, Jamjoom MB. Diagnosis and differentiation of *Entamoeba* infection in Makkah Al Mukarramah using microscopy and stool antigen detection kits. *World Journal of Medical Sciences* 2007; 2: 15-20.
52. Nunez YO, Fernandez MA, Torres-Nunez D et al. Multiplex polymerase chain reaction amplification and differentiation of *Entamoeba histolytica* and *Entamoeba dispar* DNA from stool samples. *Am J Trop Med Hyg* 2001; 64: 293-7.
53. Nohánková E, Pyšová I, Tůmová P, Tolarová V. Pathogenic *Entamoeba histolytica*--a rare incidence in persons microscopically positive for cysts in faeces. *Cas Lek Cesk* 2007; 146: 132-6.
54. Helmy MM, Rashed LA, Abdel-Fattah HS. Detection and differentiation of *Entamoeba histolytica* and *Entamoeba dispar* isolates in clinical samples by PCR. *J Egypt Soc Parasitol* 2007; 37: 257-74.
55. Haque R, Ali IK, Akther S, Petri WA Jr. Comparison of PCR, isoenzyme analysis and antigen detection for diagnosis of *Entamoeba histolytica* infection. *J Clin Microbiol* 1998; 36: 449-52.
56. Solaymani-Mohammadi S, Rezaian M, Babaei Z et al. Comparison of a stool antigen detection kit and PCR for diagnosis of *Entamoeba histolytica* and *Entamoeba dispar* infections in asymptomatic cyst passers in Iran. *J Clin Microbiol* 2006; 44: 2258-61.
57. Sargeant PG. A survey of *Entamoeba histolytica* and *Entamoeba dispar* (Brumpt) infections on Mahé, the Seychelles. *Arch Med Res* 1992; 23: 265-7.
58. Leiva B, Lebbad M, Winiacka-Krusnell J et al. Overdiagnosis of *Entamoeba histolytica* and *Entamoeba dispar* in Nicaragua: a microscopic, triage parasite panel and PCR study. *Arch Med Res* 2006; 37: 529-34.
59. Rayan HZ. Microscopic overdiagnosis of intestinal amoebiasis. *J Egypt Soc Parasitol* 2005; 35: 941-51.
60. Khairnar K, Parija SC, Palaniappan R. Diagnosis of intestinal amoebiasis by using nested polymerase chain reaction-restriction fragment length polymorphism assay. *J Gastroenterol* 2007; 42: 631-40.



ONBEŞ ve ONALTINCI YÜZYILLAR

Albrecht Dürer'in tahta tasviri (1496), bir halk banyosunda rahatlayan adamı gösteriyor. Bunlar evlerin çoğunun banyo için yeterli su bulamadığı bir dönemde kişisel hijyen için en uygun yerlerdi. Germanisches Nationalmuseum, Nuremberg