PARAZİTOLOJİ

KAN VE DOKU PROTOZOONLARI

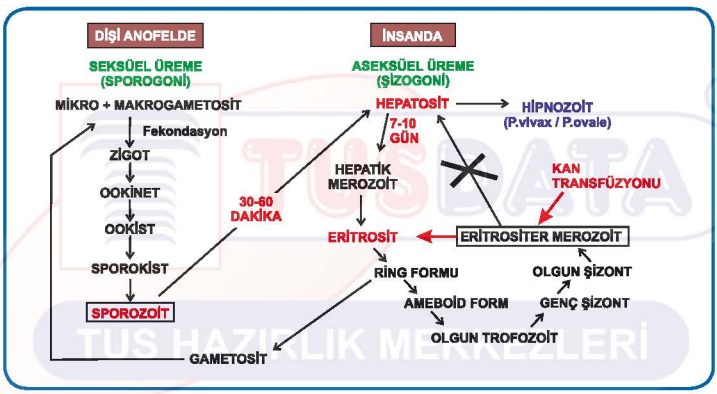
Protozoonların bulaş yolları ve neden olduğu hastalıklar

BULAŞ YOLU	PROTOZOON	YAPTIĞI HASTALIK
Artropod	*Plasmodium* türleri (dişi anofel)	Sıtma (hepatit, eritrosit enfeksiyonu)
	Babesia microti (kene)	Babesiyoz (eritrosit enfeksiyonu, anemi)
	Leishmania donovani (tatarcık)	Kala-Azar (RES işgali, dev dalak, sitopeniler)
	Trypanosoma brucei (*Tsetse*)	Afrika tipi uyku hastalığı (ensefalit)
	Trypanosoma cruzi (*Triatom*)	Chagas (göz, GİS pleksusları, miyokardit)
Fekal-oral	*Entamoeba histolytica* (insan)	Amebiyaz (dizanteri, organ apseleri)
	Giardia intestinalis (insan)	Giardiyaz (duodenuma yerleşim, yağlı ishal)
	Neobalantidium coli (domuz-insan)	Nadiren kolit
	Cryptosporidium parvum (hayvan)	İmmün yetmezliklilerde kronik ishal (en sık)
	Cystoisospora belli (insan)	İmmün yetmezliklilerde kronik ishal
	Cyclospora cayetanensis (insan)	İmmün yetmezliklilerde kronik ishal
	Toxoplasma gondii (kedi dışkısı)	Doku-organ kistleri, AIDS'te ensefalit
Seksüel	*Trichomonas vaginalis* (insan)	Vajinit (köpüklü akıntı, kaşıntı, çilek serviks)
Diğer	*Naegleria fowleri* (havuz, kaplıca)	Primer amip meningoensefaliti
	Acanthamoeba türleri (kirli su)	Kirli lens keratiti, granülomatöz ensefalit
	Toxoplasma gondii (organ nakli)	Doku-organ kistleri, AIDS'te ensefalit

- ***Plasmodium* türleri:** İnsan sıtması etkenleri; *Plasmodium vivax* (en sık), *Plasmodium ovale*, *Plasmodium malariae*, *Plasmodium falciparum* (en ağır) ve *Plasmodium knowlesi*'dir.

Sıtma Bulaşı

- ✓ **Dişi anofelden bulaş:** Sporozoit
- ✓ **Kan transfüzyonu sonucu insan-insan bulaşı:** Merozoit (hepatik şizogoni yoktur)



Sıtma Hastalığında Belirleyici Parazit ve Eritrosit Özellikleri

- ✓ **Orak hücreli anemililerde** *Plasmodium falciparum*'a doğal direnç vardır.
- ✓ **Glukoz 6 fosfat dehidrojenaz eksikliğinde** de sıtmaya doğal direnç söz konusudur.
- ✓ **Eritrosit yaşının önemi:**
  - *Plasmodium vivax* ve *Plasmodium ovale* genç eritrositleri **(retikülositleri)** enfekte eder. Parazitemi %1-2 ile sınırlıdır.
  - *Plasmodium malariae* **olgun (yaşlı) eritrositleri** enfekte edebilir. Parazitemi çok düşük düzeylidir.
  - *Plasmodium falciparum* **her yaştan eritrositi** enfekte edebilir. Parazitemi yüksek düzeydedir. Hastalık diğer türlerle oluşanlardan daha ağır seyreder.

➢ *Plasmodium falciparum*, ameboid formdan itibaren eritrositlerde şekil bozukluklarına yol açar. Eritrosit yüzeyinde yumrular oluşur. Şekli, fleksibilitesi ve yüzey yükü bozulmuş olan eritrositler, trombositlerin de aracılığıyla, dolaşımın yavaşladığı beyin, böbrek, sürrenal, gastrointestinal mukozalar vb. visseral organ ve doku venüllerine takılıp kalırlar. Ciddi organ yetmezlikleriyle giden **pernisiyöz (ölümcül) sıtma** tabloları ortaya çıkar. Akut böbrek yetmezliği, pulmoner ödem ve serebral sıtma gelişir. Hepatik disfonksiyon sonucunda görülen glukojenoliz ve glukoneojenezdeki azalma ve kinin türevlerinin de kullanılmasıyla **hiperinsülinemi**, **hipoglisemi** ve **laktik asidoz** meydana gelir.

Sıtma Granülleri

Parazit, eritrositte amino asit gereksinimini hemoglobinin globininden karşılar. Hem molekülünü boya maddesine **(beta-hematin, hemozoin)** dönüştürür, detoksifiye eder. Eritrosit içerisindeki bu boya maddelerine **sıtma pigmenti** adı verilir. Oluşan granüller:

- ✓ *Plasmodium vivax* ve *Plasmodium ovale*'de **Schüffner** granülleri
- ✓ *Plasmodium falciparum*'da **Maurer** granülleri
- ✓ *Plasmodium malariae*'de **Ziemann** granülleri

Sıtmada Nöbet Araları

- ✓ ***Plasmodium knowlesi***: 24 saat
- ✓ ***Plasmodium vivax***, ***Plasmodium ovale*** ve ***Plasmodium falciparum***: 48 saat
- ✓ ***Plasmodium malariae***: 72 saat

Sıtma Nöbeti

Titreme (soğuk dönem): Parazitin kana dökülmesi sırasında gelişir.
Ateş (kuru dönem): Parazitlerin yeni eritrositleri enfekte etme dönemiyle iz düşer.
Terleme (ıslak dönem): Ateş şiddetli terleme ile düşer, nöbet sonlanmış olur.

➢ **Tanı:**

☑ Periferik kandan yapılan **kalın damla preparasyonu** ile parazitin var olup olmadığı, **ince yayma** ile parazitin türü belirlenir.

☑ ***Plasmodium falciparum***, eritrositlerde ameboid formundan itibaren yumrulaşmaya neden olduğu için ince yaymalarda sadece, içinde **walkman kulaklığı** görünümünde çift nükleuslu ring formları ve/veya sosis-muz şeklindeki gametositler görülebilir.

☑ ***Plasmodium malariae*** **şizontları rozet paterninde** dizilmiş 6-12 merozoit içerir.

☑ ***Plasmodium malariae*** ve ***Plasmodium knowlesi*** **trofozoitleri** eritrosit içinde kuşak şeklinde görülürler.

☑ Monoklonal antikorlar kullanılarak yapılan ***Plasmodium*** **laktat dehidrojenaz (PLDH)** ve **aldolaz**, *Plasmodium falciparum* için ise **histidinden zengin protein 2 (HRP-2)** araştırmaları hızlı tanı sağlar.

☑ Sıtma etkenlerine yönelik PCR vb. nükleik asit amplifikasyon testleri de geliştirilmiştir. En fazla parazitin ribozomal 18S alt birimi hedeflenir.

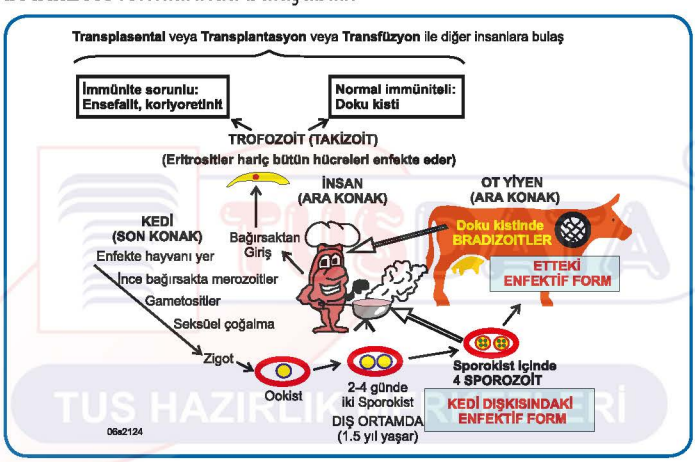
Sıtma Tedavisi

- ✓ ***Plasmodium vivax***, ***Plasmodium ovale***:
  - ↳ Gebe: Klorokin (doğuma kadar klorokin; sonra primakin)
  - ↳ Diğer: Klorokin + primakin
- ✓ Klorokine dirençli sıtma etkenleri/bütün ***Plasmodium falciparum*** enfeksiyonları:
  - ↳ Gebe: Kinin + klindamisin
  - ↳ Diğer: Artemeter/artesunat + Lumefantrin/Meflokin/Amediakin/Piperakin
- ✓ Etken ve direnç durumu bilinmiyorsa: *Plasmodium falciparum* gibi

➢ ***Plasmodium ovale*** **ve** ***Plasmodium vivax*** **kemoprofilaksisinde; klorokin direnci yok ise** haftada bir kez klorokin, **klorokin direnci var ise** haftada bir meflokin, gitmeden 1-2 hafta önce başlanır, bölgede kalınan süre boyunca sürdürülür, döndükten dört hafta sonra bitirilir. Ek olarak, dönünce 14 gün primakin uygulanır.

- İlk 16 haftadan sonrasındaki gebelerin korunmasında fansidar daha etkilidir.
- **Aşılar**, **sporozoitlerin** hepatositleri enfekte etmesini önlemeye yöneliktir.
- Sıtmada **en ciddi komplikasyonlar** *Plasmodium falciparum* enfeksiyonunda görülür. Bu tablolara **pernisiyöz sıtma** denir. Serebral sıtma, hiperpireksi, koleriform ya da dizanteriform ishal ve gram negatif sepsisler, aljid sıtma (adrenal yetmezlik), karasu humması (otoimmünite), akut böbrek yetmezliği ve akciğer ödemi, hipoglisemi, yaygın damar içi pıhtılaşması, hipersplenizm, tropikal splenomegali başlıcalarıdır.

- ***Babesia* türleri:** Doğal rezervuarları kemiricilerdir. Sert (*Ixodid*) kenelerle sporozoit formlarında bulaştırılır. Sporozoitler direkt olarak eritrositleri enfekte ederler.
  - **Titreme, ateşte yükselme, terleme** dönemleri ile başlar. Hemolitik anemi, hemoglobinüri, hepatosplenomegali ve böbrek yetmezliği görülebilir. **Asplenik, splenektomize ve immün sistemi baskılanmış** hastalarda, küçük çocuklarda ve yaşlılarda akut hemoliz nedeniyle **sarılık ve hemoglobinüri ile ani bir başlangıç** gözlenir.
  - Periferik yaymada eritrositlerin içinde **yonca yaprağı** (Malta haçı) görünümünde dörtlülerin (tetradların) görülmesi ile tanı koyulur. IFAT veya PCR kullanılabilir. Hamsterlerde üretilebilir.
  - **Klindamisin+kinin** veya **klorokin** ilk seçenektir. **Atovakuon+azitromisin** alternatiftir.
- ***Toxoplasma gondii*:** Son konağı kedigillerdir. İnsanlar ve diğer memeliler ara konaktır. İnsana; kedi dışkısındaki **sporozoit**, ot yiyen hayvan etindeki doku kistlerindeki **bradizoit**, tam kan transfüzyonu veya transplasental yoldan **trofozoit**, organ transplantasyonu ile **bradizoit** formlarında bulaşabilir.



- Sindirim sisteminden alındıktan sonra **takizoite** dönüşür. Takizoitler **eritrositler hariç** bütün insan hücrelerini enfekte edebilir.
- Parazite karşı en önemli etkinlik, **CD4+ T lenfositler tarafından salıverilen IFN-gammadır.** IFN-gamma ve IL-2 salıverilmesinin yetersiz olduğu hastalarda ağır seyreder. Kalp, beyin, akciğer, göz, kas, sürrenal vb. doku ve organlarda nekrozlar gelişir.

Toksoplazmozda Klinik Tablolar

- ✓ **Konjenital toksoplazmoz:**
  - İlk 3 ay: Nadir; abortus
  - İkinci 3 ay: MSS patolojileri (hidrosefali, serebral kalsifikasyon)
  - Son 3 ay: Çoğu latent (koriyoretinit)
- ✓ **Akkiz toksoplazmoz**: İmmünitesi;
  - Normal: Asemptomatik, lenfadenit, makülopapüler raş
  - Defektif: Meningoensefalit (apse), oküler

Konjenital enfeksiyonlara neden olan/olduğu düşünülen parazitler

Protozoonlar	Helmintler
Plasmodium türleri *Toxoplasma gondii* *Trypanosoma cruzi* *Trypanosoma brucei* *Trichomonas vaginalis* Visseral enfeksiyona yol açan *Leishmania* türleri	*Onchocerca volvulus*? *Wuchereria bancrofti*?

➢ **Tanı:**

☑Kan, BOS; kemik iliği, dalak, karaciğer ve lenf bezlerinin ponksiyonu ile alınan materyaller veya organ kesitleri **fare peritonuna ekilerek** üretilebilir.

☑Dokularda veya vücut sıvılarında **trofozoit** görülmesi akut enfeksiyon tanısında önemlidir. Materyal yayması Giemsa ile, organ kesitleri ise Peroksidaz-Antiperoksidaz (PAP) tekniği ile veya Hematoksilen-Eozin ile boyanır.

☑Örneklerde **PCR ile etken DNA'sı aranması en değerli tanı yöntemidir**.

☑**Seroloji** en sık kullanılan tanı yöntemidir. Sabin-Feldman boya testi canlı etkenle yapılır; IgG belirlemeye yöneliktir. IFAT, ds-IgM EIA diğer yöntemlerdir. İlk üç ayında IgM pozitif bulunan gebelerde IgG de araştırılır. Önce negatif, sonra pozitif bulunmuşsa veya ilkin pozitif bulunan IgM ve IgG titrelerinde artış varsa aktif enfeksiyon düşünülmelidir. İkisinden birinin devamlı negatif bulunması tanıyı ekarte ettirir. Tek başına IgG pozitifliği kronik enfeksiyonu düşündürür. Bu durumda fetal enfeksiyon gelişme şanssızlığı çok düşüktür. **IgG avidite testi**, saptanan bir *Toxoplasma* IgG yüksekliğinin eski enfeksiyona mı yeni enfeksiyona mı bağlı olduğunu ortaya koyar. Aktif enfeksiyonlularda IgG aviditesi düşüktür.

☑Konjenital enfeksiyon kuşkusunda **kordon kanı veya amniyotik sıvının alınması ve PCR (%100 özgül ve duyarlı) araştırması** kesin tanı sağlar. Fetus veya yenidoğanda **IgM ve IgA pozitifliği** saptanması da kesin tanı koydurucudur.

☑**Koriyoretinitte** en duyarlı antikor IgA'dır.

➢ **Tedavi ve korunma:**

☑Bireyin immünitesi normal ise veya gebelik, visseral enfeksiyon ya da ciddi bir klinik tablo yok ise tedavi gerekmez.

☑İmmünitesi problemli olanlarda ve/veya aşikar visseral veya oküler enfeksiyon bulunanlarda ve konjenital enfeksiyonda tedavi şarttır.

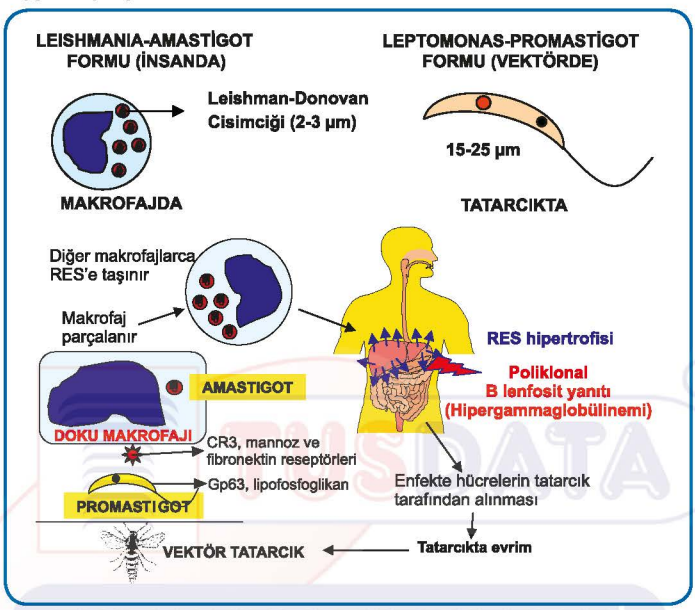
☑**Erişkinlere klasik üçlü tedavi (**pirimetamin+folinik asit+sülfadiazin veya ko-trimoksazol) verilir.

☑Gebede akut toksoplazmoz saptanmış, fetal enfeksiyon yok ise **spiramisin**, fetal enfeksiyon da varsa ilk 16 haftada **sülfadiazin**, daha geç gebelikte klasik üçlü tedavi uygulanır.

☑**Oküler toksoplazmozda** klasik tedavi veya **klindamisin** verilir; maküla ya da optik sinir tutulumu var ise kortikosteroid eklenir.

☑HIV enfeksiyonlularda, CD4+ T lenfosit sayısı <100/mm^3 ise, sayı üç aydan fazla süre ile >200/mm^3 oluncaya kadar **ko-trimoksazol ile korunma** önerilir.

- ***Leishmania donovani*** ve ***Leishmania infantum***: İnsan, köpek ve kemiriciler rezervuardır. İnsanlara *Phlebotomus papatasi* (tatarcık, kum sineği, yakarca) vektörleri ile bulaştırılır. Kala-Azar (visseral layşmanyaz) etkenidir.



➢ Kala-Azar bir **RES hastalığıdır**. Parazit, **zorunlu hücre içi** protozoonudur. Kemik iliği, dalak ve karaciğer en çok etkilenen organlardır.

➢ Anemi, lökopeni ve trombositopeni, bunun sonucunda da sekonder enfeksiyonlar ve multipl hemorajiler gelişir.

➢ Aşırı RES uyarımı, **poliklonal B lenfosit yanıtı** ile sonuçlanır. **Hipergammaglobülinemi** ve karaciğer disfonksiyonuna bağlı **hipoalbüminemi** gelişir.

➢ Dalak dev boyutlara ulaşır. Assit nadir değildir; var ise prognoz kötüdür.

Kala-Azar'da Klinik Özellikler

- ✓ Günde iki kez yükselen ateş
- ✓ Çok büyük, dev, yumuşak, ağrısız dalak
- ✓ Ciltte pigmentasyon artışı (kara ateş)
- ✓ Post-Kala-Azar dermal layşmanyaz
- ✓ Kötü progresyon
- ✓ Fırsatçı enfeksiyonlar (AIDS gibi)

Kala-Azar'da Laboratuvar

- ✓ Lökopeni, anemi, trombositopeni
- ✓ Periferik yaymada monosit içinde etken
- ✓ Sedimantasyon hızı çok artmış
- ✓ Hipergammaglobülinemi
- ✓ Formol – Jel testi pozitif
- ✓ Dalak aspiratında etken (Leishman-Donovan cisimciği)
- ✓ Novy, MacNeal, Nicolle (NNN) besiyerinde promastigot
- ✓ PCR en spesifik tanı
- ✓ rK39 antijen testi ile hızlı tanı

Kala-Azar Tedavisi

- **Beş değerli antimon bileşikleri (Sb^V):** Güvenilir değildirler.
  - ➢ Pentostam (stiboglukonat) **(bu gruptan seçilecek ilk ilaç)**
  - ➢ Glukantim (meglumin antimonat)
  - ➢ Neostibosan
- **Lipozomal amfoterisin B: İlk seçilecek ilaç**
- **Miltefosin: Oral kullanılan** bir fosfokolin analoğudur. Protein kinaz B inhibitörüdür. Hücre içi sinyal yollarını bozar. Yirmi sekiz ardışık günlük tedavinin başarısı >%95'tir.
- **Sitamakin: Oral kullanılan** bir 8-aminokinolin analoğudur.
- **Diğer alternatifler:** Pentamidin, paromomisin, allopurinol ve rekombinant IFN-gamma

- ***Leishmania major*** ve ***Leishmania tropica*****: Şark çıbanı** (cilt layşmanyazı) etkenleridir. Rezervuarı köpekgillerdir. İnsanlara vektör flebotomların ısırması ile bulaştırılır. Flebotomun ısırık yerinde gelişen papül ülserleşir, krutlanarak ve depigmente sikatris bırakarak iyileşir.
  - ➢ **Yaş tipi,** *Leishmania major* enfeksiyonudur. Kol ve bacaklarda papül ile başlar. Hızla yayılır ve genişleyen ülserler nedeniyle ekstremitelerde derin nekrozlar görülür. **Hulusi Behçet'in çivi belirtisi** yoktur.
  - ➢ **Kuru tipi,** *Leishmania tropica* enfeksiyonudur. Hafif şiddette lezyonlara yol açar. Lezyonlar genelde yüzeldir. **Hulusi Behçet'in çivi belirtisi** pozitiftir.
  - ➢ Lezyon içine **stiboglukonat** enjeksiyonu yapılır.
- ***Trypanosoma brucei*****:** ***Trypanosoma brucei gambiense*** (Batı Afrika tipi) ve ***Trypanosoma brucei rhodesiense*** (Doğu Afrika tipi) Afrika Uyku Hastalığı etkenleridir. *Tsetse* sineğinin ısırması ile, insanlara bulaştırılır. Kan-beyin bariyerini aşarlar. **Hücre dışı yaşayan** parazitlerdir.

- **Doğu Afrika tipi** hızlı seyirlidir. Sinek ısırık yerinde yara, ateş, baş-kas-eklem ağrıları ve posterior servikal lenfadenopati **(Winterbottom bulgusu)** gelişir. Meningoensefalite ilerler. Tedavisiz olgular 1-2 ay içinde ölümle sonuçlanır.
- **Batı Afrika tipi** yavaş seyirlidir. Silik semptomlarla başlar. Merkez sinir sistemi tutulumu gelişir ve tedavisiz olgularda 3-4 yılda ölümle sonlanır.
- Tripomastigotlar, santrifüje ve heparinize kan yaymasının ıslak preparatlarında hareketli olarak görülebilir. İn vitro koşullarda, **Weinman besiyerinde** üretilebilir.

Afrika tripanozomiyazında tedavi

Hastalık	Akut	Kronik (MSS tutulumlu)
Batı Afrika tipi	Pentamidin	Eflornitin
Doğu Afrika tipi	Suramin	Melarsoprol

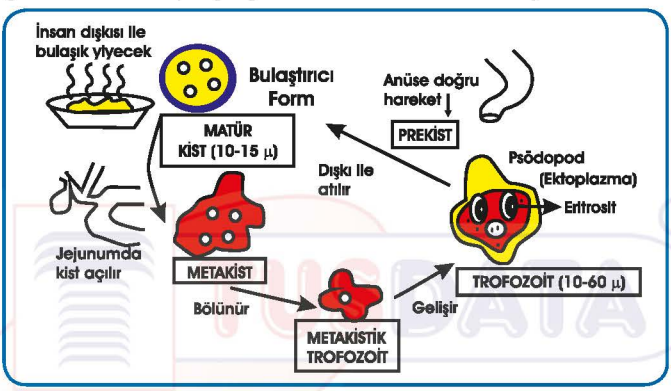
- ***Trypanosoma cruzi***: Chagas (Amerikan Tripanozomiyazı) etkenidir. Kan emici *Reduviid* böceklerin **(*Triatoma infestans*)** dışkısında bulunan **metasiklik tripomastigot** ile insanlara bulaşır ve **hücre içinde amastigot** forma dönüşür. Transfüzyonla, transplantasyonla, transplasental, kontamine yiyecekler ve sulardan da bulaşabilir.
  - **Akut şagasta**, tek gözde şişlik **(Romaña bulgusu)** ve **yüzde tek taraflı ödem** ile başlar.
  - **Kronik şagas** yaşam boyu sürebilir. Kalp dilate olur (megakardiyum, dilate kardiyomiyopati). **Kalp yetmezliği en sık ölüm nedenidir**. Auerbach ve Meissner pleksuslarında nöron kaybı görülür. **Megakolon** ve **megaözofagus** gelişir.
  - Şagom, kan, kemik iliği ve lenf bezi materyalinin boyalı preparatlarında etken görülebilir. NNN besiyerinde üretilebilir. Hasta, böceğe ısırttırılır ve etken böcek dışkısında aranır **(ksenodiyagnoz)**. Kandan etkene yönelik PCR ile DNA araştırması yapılabilir.
  - **Akut dönemde nifurtimoks** veya **benznidazol** ile tedavi edilebilir.
- ***Naegleria fowleri***: Doğada serbest yaşayan fırsatçı bir amiptir. **Klora oldukça** duyarlıdır.
  - İnsanlara, inhalasyon ile veya **klorlanmamış havuzlardan** ve kontamine **kaplıca sularından** direkt yolla bulaşır. Nazofarinksten fila olfactoria aracılığı ile beyne ulaşır. Kanlı, nekrotizan ve pürülan meningoensefalit **(primer amip meningoensefaliti)** ve miyokardite yol açar. Ölümle sonuçlanır.
  - BOS kanlı ve pürülandır; hareketli amipler görülür. PCR diğer tanı seçeneğidir. Kültürleri yapılabilir.
  - **Amfoterisin B** ve **rifampisin** kombinasyonu veya **miltefosin** ile tedavi edilmeye çalışılır.
- ***Acanthamoeba castellani***: Serbest yaşayan fırsatçı bir amiptir. Çamurlarda, toprakta ve kirli sularda yaşar. **Klora dirençlidir**.
  - Posttravmatik ya da kirli lenslerin kullanımı sonucu **amebik keratitlere, halka şeklinde korneal apselere** yol açar. Körlüğe neden olabilir. İmmünite defektlilerde çok fatal (~%100) seyirli **granülomatöz amip ensefalitlerine** neden olur.
  - Kazıntıda hareketli amip trofozoitlerinin ve kistlerin görülmesiyle tanı koyulur. PCR diğer tanı seçeneğidir. Kültürleri yapılabilir.

- Keratit tedavisinde topikal polihekzametilen biguanid (PHMB), propamidin izetionat, katyonik antiseptikler, polimiksin-B ve azol türevleri (klotrimazol, flukonazol, ketokonazol) kullanılır. Sistemik enfeksiyonlarda **miltefosin** etkili olabilir.

- ***Balamuthia mandrillaris***: Doğada; toprak ve sularda serbestçe yaşayan **fırsatçı bir amiptir**. İnsanlara cilt yaralarından ya da inhalasyon ile bulaşır.
  - Fatal seyirli **granülomatöz amip ensefalitlerine** neden olur.
  - Beyin omurilik sıvısında/beyin dokusunda **geyik boynuzuna** benzer trofozoitlerinin ve kistlerinin görülmesiyle tanısı koyulur.
  - Klaritromisin, flukonazol, sülfadiazin ve flusitozin ile tedavi edilir.

GASTROİNTESTİNAL SİSTEM PROTOZOONLARI

- ***Entamoeba histolytica***: Lezyonlar içinde sadece trofozoit formları bulunur. Doku içerisinde yaşayan amipler **eritrositleri fagosite ederek** beslenirler.
  - Hasta ya da taşıyıcı insanların dışkısı ile atılan **kistler klorlamaya dirençlidir**, dış ortamda aylarca yaşayabilirler.
  - İnsanlara bulaştan, **dört nükleuslu matür kistler** sorumludur.
  - En az 24 izoenzimden ibaret **zimodem** enzimleriyle hastalık oluştururlar. Zimodemlerden en az dokuz tanesi **histolitik** ve **sitotoksik** özelliklidir. **Apatojen amip türlerinden (*Entamoeba dispar*) ayrımında** zimodemlerden yararlanılır.



  - Kisti alanların büyük çoğunluğunda (%90) aşikar enfeksiyon gelişmez (asemptomatik enfeksiyon).
  - Semptomatik olgularda, kolona erişkin trofozoit olarak ulaşan amipler **nöraminidaz** enzimleri ile müsini eritirler. Kolon mukus ve mukozasına aderansında; yüzeylerinde bulunan **galaktoz (Gal) spesifik lektin ve N-asetil-D-galaktozamin (GalNAc) spesifik lektin** adezinleri rol oynar. Aktif hareketleri ve **katepsin**, **kollajenaz**, **fosfolipaz A** gibi proteolitik enzimlerle kolon mukozasını penetre ederler. Mukozal destrüksiyon sonucu akut amebik rektokolit (amipli dizanteri) gelişir. Dar ağızlı **krater tarzında**, volkanik ülserler oluştururlar. Portal ven çok sayıda amip karaciğer venüllerine ulaşmışsa **karaciğer sağ lob apsesi** gelişir.

Amebiyaz

İntestinal amebiyaz:

- ✓ **Asemptomatik enfeksiyon**
- ✓ **Semptomatik non-invazif enfeksiyon (non-dizanterik ishal)**
- ✓ **Akut amebik rektokolit (amipli dizanteri):** Kanlı-mukuslu ishal ile başlar. Ateş ve toksik tablo yoktur. Dışkı, kanlı-mukusludur. Mikroskopide bol eritrosit ve amip trofozoitleri görülür.
- ✓ **Fulminant kolit:** Nadir, fatal bir tablodur. Malnutrisyonlularda, gebelerde veya kortikosteroid kullananlarda görülür. Yüksek ateş, lökositoz, kanlı-mukuslu ve şiddetli ishal, karın ağrısı, periton irritasyon bulguları ve hipotansiyon hakimdir.
- ✓ **Ameboma:** Kronik irritasyon sonucunda kolon halka şeklinde daralır.
- ✓ **Kronik non-dizanterik sendrom:** Kronik inflamatuvar bağırsak hastalıklarına benzer.
- ✓ **Perianal amebiyaz**

Ekstraintestinal amebiyaz:

- ✓ **Karaciğer apsesi:** Yüksek ateş ile akut/subakut olarak başlayan abdominal ve sağ omuz ağrısı hakimdir. Sağ hipokondriyum çok ağrılıdır. Fatalitesi fazladır. Tıbbi tedavi uygulanır.
- ✓ **Akciğer amebiyazı**
- ✓ **Serebral amebiyaz:** Tek mutlak cerrahi endikasyonu oluşturur.
- ✓ **Ürogenital amebiyaz**

➢ **İntestinal enfeksiyonda tanı**, dışkı tetkiki ile koyulur.

☑ Dışkıda, bol eritrosit, hareketli trofozoitler ve **Charcot-Leyden** kristalleri görülür.

☑ **Metilen Mavisi** ve **Lugol** ile kistler, **Demir-Hematoksilen** ve **Trikrom** boyama ile trofozoit ve kistler aranır.

☑ Kolonda invazif hastalık (rektokolit) yapabilen trofozoitlerin endoplazmasında **fagosite edilmiş eritrositler** görülür. Lümende apatojen olarak yaşayabilen **minuta** kökenlerinde **eritrofagositoz görülmez**. Kendileri ile en çok karışan normal flora amibi *Entamoeba coli*'nin kisti sekiz nükleusludur.

☑ ***Entamoeba dispar*** gibi apatojen ve ***Entamoeba moshkovskii*** gibi patojen diğer *Entamoeba* türlerinden ayrımı için **moleküler teknikler (ör. PCR)** geliştirilmiştir.

☑ **Gal ve GalNAc spesifik lektin** gibi antijenlere karşı monoklonal antikorlarla hazırlanan EIA kitleri kullanılarak dışkıda ***Entamoeba histolytica***'nın non-patojen amiplerden ayrımı >%95 spesifite ve sensitivite ile sağlanabilmektedir.

☑ *Entamoeba histolytica*, Cleveland-Collier, Diamond, Locke, Robinson, Boeck ve Drbohlav'ın yumurtalı-serumlu besiyerlerinde in vitro koşullarda, 37 °C'de üretilebilir. Besiyerlerinde üretilen amiplerin biyokimyasal yöntemlerle **izoenzim (zimodem) analizleri** yapılarak da ayrım sağlanabilir.

☑ Karaciğer apsesi veya invazif kolon tutulumu gibi **doku amebiyazlarında serolojik testler** güvenle kullanılır. Anti-amip antikorlar **IHA**, IFAT, **EIA**, CIE ve jel diffüzyon testleri ile aranabilir.

Diğer Entamoeba Türleri

- ✓ ***Entamoeba dispar***: Non-patojen amiptir. PCR ya da lektin araştırmalarıyla ayırt edilir.
- ✓ ***Entamoeba moshkovskii***: Serbest yaşayan amiptir. Sporadik vakalar şeklinde görülür.
- ✓ ***Entamoeba coli***: Kalın bağırsakta yaşar. Genelde apatojendir.
- ✓ ***Entamoeba gingivalis***: Ağızda yaşar. Genelde apatojendir. Kisti gösterilememiştir.

- ***Giardia intestinalis (Giardia lamblia):*** Trofozoitleri armut şeklinde, iki çekirdeği ve dört çift kamçısı olan patojen bir protozoondur. Kistleri klorlamaya ve mide asidine dayanıklıdır; fekal-oral yolla bulaşır. Doğadaki rezervuarları kunduzlar ve misk sıçanlarıdır.
  - ➢ Duodenumda açılan kistten çıkan trofozoit ikiye bölünür ve **duodenum ve ince bağırsak villuslarına yapışır**. **Yağ emilimi** bozulur. Villuslarda küntleşme, mukusta koyulaşma, hafif bir inflamasyon ve lenfoid doku hiperplazisi gelişmesi dışında lokal patoloji veya mukozal invazyon yoktur.
  - ➢ Olguların yarısı asemptomatiktir.
  - ➢ Semptomatik olgularda dispeptik yakınmalar, sağ hipokondriyum ağrısı ve **yağlı dışkılama** görülür. Yağda emilen **A**, **D**, **E** ve **K vitamini** emilimleri bozulabilir. Safra yolları ve pankreas kanalına da girerek **kolesistit** ve **pankreatite** yol açabilir. **Duodenum divertikülü** veya **IgA eksikliği** olanlarda **safra kesesine** oturur, **kronik enfeksiyon** geliştirir.
  - ➢ **Tanı:**
    - ☑ Klasik tanı yöntemi, dışkı mikroskopisidir.
    - ☑ Dışkıda DFA, CIE, EIA, immünkromatografi, indirekt immünfloresan boyama ile *Giardia*'**ya spesifik antijen 65-kDa glikoprotein (GSA-65 antijeni)** belirlemesi mikroskopik incelemenin önüne geçmiştir. **DFA ile antijen arama** %100 duyarlılık ve özgüllüğe sahiptir; **referans tanı testidir**.
    - ☑ Enterik protozoonlara yönelik çoklu PCR kitleri de vardır.
    - ☑ Kronik olguların belirlenmesi için safra tubajı veya ip yutturma testi (Entero-Test) yapılması gereklidir.
  - ➢ **Tedavi:** Tek doz tinidazol veya seknidazol, üç gün **nitazoksanid** (tiyazolit) veya 5-7 gün metronidazol ile tedavi edilir. Albendazol veya kinakrin alternatif seçeneklerdir.
- ***Neobalantidium coli***: Ağzı (sitostom), intestinal sistemi ve anüsü olan **en büyük** ve **siliyalı** protozoondur. Domuzlardan insanlara fekal-oral yoldan bulaşır. Amipli dizanteri benzeri bir klinik tablo oluşturur. Tetrasiklin ya da metronidazol kullanılır.
- ***Dientamoeba fragilis***: Kamçılı bir protozoondur. Önceki bilgilerin aksine, **kist formu tanımlanmıştır**. Dış ortamda helmint (ör. *Enterobius vermicularis*, *Ascaris lumbricoides*) yumurtaları ile kişiden kişiye trofozoit formunda bulaştırılır. Genelde semptom vermez. Nadiren ishallere yol açabilir. Semptomatik olgularda metronidazol ya da tetrasiklin kullanımı önerilir.
- ***Cryptosporidium* türleri:** *Cryptosporidium parvum* intrasellüler bir **hayvan protozoonudur**. Ookistler, dış ortama ve klorlamaya oldukça dirençlidir. Ookistler, **hidrojen peroksit** muamelesi veya **ısıtma** ile inaktive edilebilir.

- Enfekte insan veya **hayvan dışkılarındaki ookistler** su ve yiyeceklerle alınır. *Cryptosporidium hominis* ise insanda yaşar, insandan fekal-oral yoldan bulaşır.
- Ookistler sindirim kanalında açılır, **sporozoitler** serbestleşir ve intestinal epitel hücrelerinin sitoplazması dışında bir kesecik (vakuol) içine alınırlar. **İntraselluler, ekstrasitoplazmik** olarak bu kesecik içinde üremeye başlarlar. **Merontlar** oluşur ve merozoite ilerleyerek lümene salınır. Bazıları tekrar konak hücrelerini enfekte eder, aynı sirkülasyonu izler **(otoenfeksiyon)**. Birden çok **otoenfeksiyon** sonucunda ciddi tablolar gelişir ve kronikleşir. **Ciddi hücresel immünite defekti** olan hastalarda görülen en sık **kronik ishal etkenidir**.

Otoenfeksiyon Yapan Parazitler

- ✓ *Cryptosporidium parvum*
- ✓ *Strongyloides stercoralis*
- ✓ *Taenia solium*
- ✓ *Hymenolepis nana*
- ✓ *Enterobius vermicularis*

TUSDATA TUS HAZIRLIK MERKEZLERİ

- **İmmünitesi normal bireylerde** yutulan ookist sayısı azsa klinik tablo gelişmez.
- Fazlaca ookist alınması halinde çoğunlukla sulu ve mukuslu ishal, subfebril ateş, genel enfeksiyon belirtileri ve gastrointestinal semptomlar gelişebilir. **Hücresel immünitesi problemli** bireylerde hastalık, hafif ve sulu bir ishalden, CD4+ T lenfosit sayısı 100/mm^3 altına düşmüş AIDS olgularında fulminant ishal ve bağırsak kanaması sonucu ölüme kadar değişebilen tablolar sergileyebilir.
- **Tanı:** Dışkıda etkene yönelik yapılan **EIA, immünkromatografi** ve **PCR testleri en duyarlı tanı yöntemleridir**. **Aside dirençli boyalarla (EZN, Kinyoun)** veya **indirekt immünfloresan** yöntemiyle boyanarak 5-7 mikrometrelik ookistler görülebilir. Kronik olgularda **bağırsak biyopsisi** yapılarak tanı koyulabilir.
- **Tedavi: Bağışıklık sorunu olmayan**, ağır klinik seyirli olgularda **nitazoksanid** kullanılabilir. **Ciddi immün yetmezliği olanlarda** tedavi güçtür; küratif tedaviden söz edilemez. Hiçbir antimikrobiyal ile maksimum tedavi sağlanamaz. HIV enfeksiyonu/AIDS olgularında CD4+ T lenfosit sayısının antiviral tedavi ile 200/mm^3 üzerinde tutulması prognozu olumlu yönde etkiler. Tedaviye rağmen **olguların yarısı ölür**.

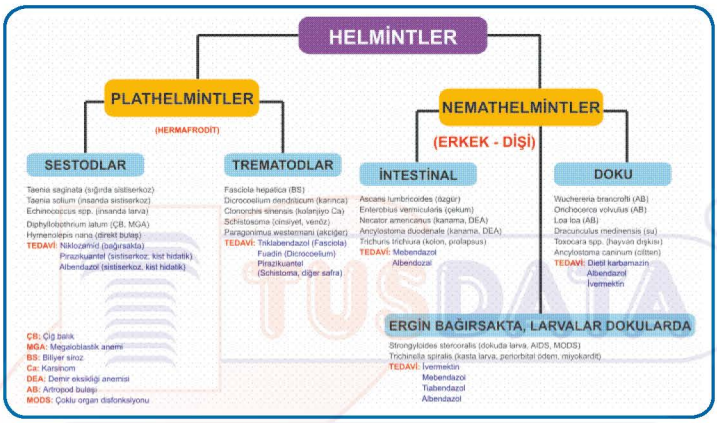
- ***Cystoisospora belli*: İnsan etkenidir**. Ookistleri *Cryptosporidium* gibi aside dirençli boyama ile pozitif boyanır. Ancak, diğerinden en az 5-8 kat **büyük ve oval** görünümlüdür. Ookistler içindeki sporozoitlerin yutulması ile insanlara bulaşır. AIDS olgularında, *Cryptosporidium parvum*'dan sonra ikinci sıklıkla görülen kronik, sulu ishal etkenidir. Periferik kanda eozinofili saptanır. Ko-trimoksazole iyi yanıt alınır.
- ***Cyclospora cayetanensis*:** İnsan etkenidir. AIDS olgularında kronik ishallere neden olur. Ookistler 8-10 mikrometre iriliktedir, ARB (+)'tir ve **UV ile otofloresans** verir. Klora dirençlidir. Ko-trimoksazole iyi yanıt verir.

- ***Sarcocystis hominis***: Son konak pozisyonundayken gastrointestinal sisteme, ara konak pozisyonundayken kas gibi dokulara yerleşir.
  - **İnsanın son konak** olduğu durumda; iyi pişirilmeden yenen hayvan dokularındaki kistlerin yutulması ile bulaşır, bağırsağa yerleşir, ***Taenia saginata*** **enfeksiyonlarında olduğu gibi intestinal sarkosistoz** gelişir. Genelde asemptomatiktir. Bazen bulantı, karın ağrısı ve ishale neden olabilir. **Dışkıda sporokistler** görülerek tanısı koyulur.
  - **İnsanın ara konak** olduğu durumda; sebze-meyve veya sulardaki sporokistlerin yutulması sonucunda, **trişinellozda olduğu gibi**, invazif insan enfeksiyonları meydana gelir. Hemen hemen bütün çizgili kaslara, özellikle de dil, özofagus, diyafragma ve kalp kasına oturur **(musküler sarkosistoz)**. Adalelerde kistler oluşur. Bu durumda; yüksek ateş, bronkospazm, raş, lenfadenopati, artralji ve eozinofili görülebilir. Tanısı **kas biyopsisi** ile koyulabilir.
  - İnvazif enfeksiyonlarda **albendazol**, metronidazol ya da ko-trimoksazol kullanılabilir.
- ***Blastocystis hominis***: Normal kolon florasında yer alır. Dışkıda **en sık saptanan** fırsatçı parazitlerden biridir. Herhangi bir immünite sorunu bulunmayan bireylerde hastalığa neden olmaz. HIV enfeksiyonu/AIDS olgularında, yaşlılarda ve malign neoplastik hastalığı olanlarda sayısı artar ve inatçı, tekrarlayan ishallere neden olur. **İrritabl bağırsak sendromu**, Crohn hastalığı, ülseratif kolit, kutanöz ülser ve akut ve kronik ürtiker ile ilişkilendirilmiştir. Olması gerekenden fazla kist görülmüş ise metronidazol, iodokuinol, paromomisin, nitazoksanid veya ko-trimoksazol kullanılır.

ÜROGENİTAL SİSTEM PROTOZOONU

- ***Trichomonas vaginalis***: Ondüle membranı ve dört flajellası ile **dönerek-ileri hareket** eder. Sadece trofozoiti bilinmektedir. *Entamoeba gingivalis* ve *Trichomonas tenax* (oral *Trichomonas*) gibi **kist formu gösterilememiştir**.
  - **Cinsel temasla** trofozoit formunda bulaşır. **Kadınlarda** sulu, kötü kokulu, yeşilimsi, **köpüklü vajinal akıntı** (en sık), kaşıntı ve yanma ile tipik bir **vajinit** tablosu çizer. Servikste noktavi kanamalı bölgeler görülür (**çilek serviks**, kolpitis makülaris). Serviks kanseri gelişimini kolaylaştırır. Vajinal pH genellikle 5,0'ın üzerindedir. **Erkeklerde** asemptomatik enfeksiyon sıktır. Nadiren prostatit, üretrit ve infertiliteye yol açabilir.
  - Genital sekresyonlar ve idrardan yapılan direkt ya da boyalı (ör. Giemsa, Papanicolaou) preparatlarda etkenin görülmesi ile tanısı koyulur. Triptikaz-Yeast Extract-Maltoz (TYM) besiyerinde kültürü yapılabilir. PCR diğer tanı yöntemidir.
  - Cinsel partnerler, birlikte, yedi gün süre ile metronidazol tedavisine alınır.

HELMİNTLER



- **Yumurtalarının yutulması ile enfekte edenler:** *Taenia solium*, *Echinococcus granulosus*, *Echinococcus alveolaris*, *Hymenolepis nana*, *Ascaris lumbricoides*, *Enterobius vermicularis*, *Trichuris trichiura*, *Toxocara canis* ve *Toxocara cati*
- **Larva formları ile bulaşanlar:** *Taenia saginata*, *Diphyllobothrium latum*, *Fasciola hepatica* vb. safra yolu trematodları, *Schistosoma* türleri, *Paragonimus westermani*, kancalı kurtlar, *Strongyloides stercoralis*, *Trichinella spiralis* ile *Toxocara canis*/*Toxocara cati* hariç doku nematodları
- **Premunisyon:** Tenyalar gibi iri parazitler ile kronik olarak enfekte halde bulunan organizmanın, aynı etkenle sonraki karşılaşmalarında da tekrar enfekte olmasını engelleyen immünitedir. Bir bireyin ince bağırsağında bir tenya türü var ise aynı türden ikinci bir tenyanın yerleşmesini engeller.

- ✓ **Ovipar:** İnsandaki yumurtaları embriyon içermeyen helmintlerdir. Embriyon dış ortamda erginleşir ve bulaşır. Ör. *Ascaris lumbricoides*, *Trichuris trichiura*
- ✓ **Ovovivipar:** İnsanda gelişen ve dış ortama atılan yumurtaları embriyonludur. Ör. *Taenia* türleri, *Hymenolepis nana*
- ✓ **Vivipar:** İnsandaki yaşantısı boyunca yumurta oluşturmayan, embriyonlarını direkt olarak doğuran helmintlerdir. Ör. *Trichinella spiralis*

- **Platihelmintler:** Sestod ve trematod gibi **yassı solucanları** içerir. *Schistasoma* cinsi dışındakiler hermafrodittir. **Sestodlar** çok parçalı halkalardan (proglottid) oluşur. Sindirim sistemi yoktur. Konağın sindirilmiş besinlerini vücut yüzeyleri ile absorbe ederler. **Trematodların** vücudu tek parçalı, yaprak gibidir. Ağızları, hem ağız hem de anüs görevini görür.
  - ➢ *Diphyllobothrium latum*'un birden çok ara konağı vardır.
  - ➢ *Hymenolepis nana* ara konağa gereksinmez, insanlar arasında yaşamını sürdürebilir. Diğer sestodlar için memeli tek bir ara konak ve bir son konak vardır.
  - ➢ *Taenia saginata* ve *Schistosoma haematobium* için son konak sadece insandır.
  - ➢ *Taenia solium* yumurtaları insanlar için de enfektiftir. Bu nedenle yumurtaları yutan insan ara konak durumuna geçer. Dokularda **insan sistiserkozu** gelişir.

- *Hymenolepis nana* dışında bir konakta sadece bir erişkin sestod bulunur.
- Trematodlar için genellikle balıklar, suda yaşayan bazı kabuklular ve yumuşakçalar gibi en az bir ara konak söz konusudur.
- *Fasciola hepatica* için insan tesadüfi konak olup, asıl son konağı koyunlardır.
- *Echinococcus granulosus* için insan ara konak olup, insanda sadece larva formları bulunur. Organlarda larvaları içeren kistler halinde (echinococcus hydatidosus) görülür.

Bazı önemli helmintlerin ara ve son konakları

Helmint	Ara Konak	Son Konak
Taenia saginata	Sığır	İnsan
Taenia solium	Domuz, insan	İnsan
Echinococcus türleri	İnsan	Köpek, tilki
Diphyllobothrium latum	Su yumuşakçaları, balık	İnsan
Schistosoma haematobium	Salyangoz	İnsan
Ascaris lumbricoides	Yok	İnsan
Enterobius vermicularis	Yok	İnsan

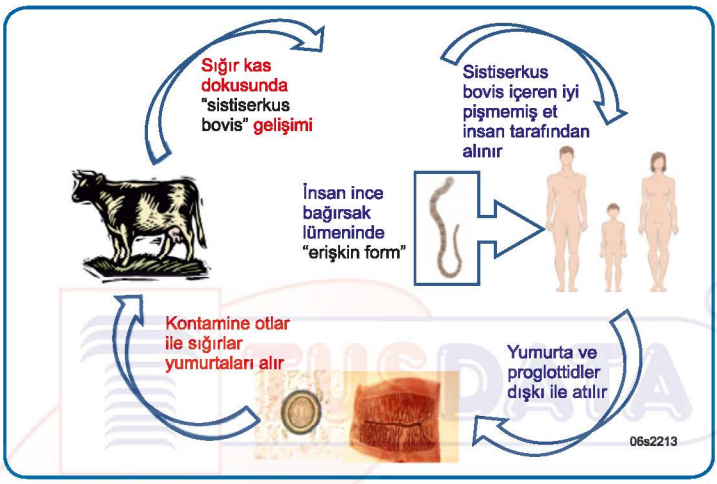
- **Nemathelmintler (Nematodlar):** Uzun, ipsi, **silindir** biçiminde parazitlerdir. **Dişi ve erkekleri** ve **tam bir sindirim kanalları** bulunur. Dişiler erkekten daha uzundur.
  - **İntestinal nematodların** evrimlerinde, hemen hemen hepsi için **tek bir konak** gereklidir, ara konakları yoktur. Yumurtaları ile nesillerini sürdürebilirler.
  - **Kancalı kurtlar hariç** yumurtalar dış ortama atılırlar ve insanları oral yoldan enfekte ederler.
  - **Kancalı kurtların** yumurtaları toprağa atıldıktan 1-2 gün sonra açılırlar; içlerinden çıkan rabditiform larvalar dış ortamda filariform larvalar halinde gelişirler. Filariform larvalar enfeksiyözdür. İnsanları, cildi delerek enfekte ederler.
  - **Hem intestinal hem de doku nematodu** olan iki nematoddan *Trichinella spiralis*, larvalarını doğurarak neslini sürdürür. Konak dokularının çiğ olarak yenmesi ile insana bulaştırılır. *Strongyloides stercoralis* yumurtlasa da yumurtalar insan bağırsağında açılır. Dışkıda yumurta değil, larvalar bulunur.
  - **Doku nematodlarının** evriminde artropod, deniz kabuklusu kopepod ve köpek gibi bir ara konağa gereksinim vardır.

SESTODLAR

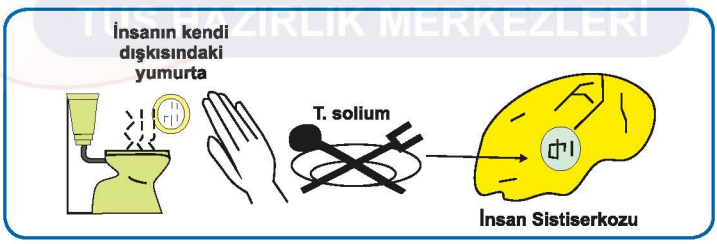
- ***Taenia saginata, Taenia solium*:**

Tenya türleri arasındaki başlıca farklar

TENYA TÜRÜ	PROGLOTTİD (HALKA)	TAÇ, ÇENGEL	UTERUS
Taenia saginata	Hareketli	Yok (Silahsız)	>13 dal
Taenia solium	Hareketsiz	Var (Silahlı)	<13 dal



Taenia saginata

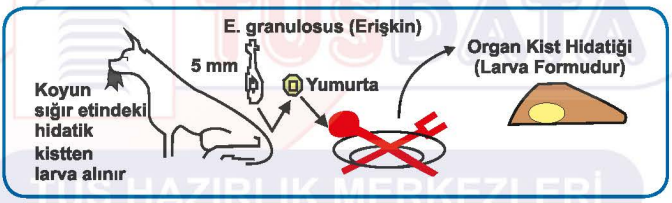


Taenia solium

- ***Taenia saginata***: Sığır kaslarındaki/dokularındaki larva formu **(sistiserkus bovis)** yutulunca ince bağırsağa tutunur, gelişir. Kendi kendilerini döllerler. En uçtaki gebe halkaların uterusu çok miktarda yumurta ile dolar. Yumurtaları insanlar için enfektif değildir. Üç ay sonra klinik belirtiler başlar. En sık yakınma, dışkıda hareketli proglottid görülmesidir. Bazen açlık karın ağrıları, bulantı, kusma, psişik sorunlar, ileus tabloları olabilir. Apandisite yol açabilir.
- ***Taenia solium***: **Sistiserkus sellüloza** bulunduran domuz etlerinin iyi pişirilmeden yenmesi ile insanlara bulaşır. **Yumurtaları insanlar için de bulaştırıcıdır**. Dışkı ile çıkarılan yumurtalar yutulursa insanda da larva nedenli beyin, göz, cilt, adale dokusu, spinal kord, akciğer ve bağ dokusu sistiserkozu meydana gelir. Tedavide; *Taenia saginata* için tek doz **niklozamid** kullanılır. Parazitin enerji metabolizmasını bozar. Diğer seçenek **pirazikuanteldir**. *Taenia solium* için, *Hymenolepis nana* ve *Enterobius vermicularis* gibi **aile tedavisi** gerekir. Sistiserkoz yok ise tedavide ilk seçenek **niklozamiddir**. **İnsan sistiserkozu** gelişmiş ise tedavisi **pirazikuantel** veya **albendazoldür**. Başarılı olunmazsa **cerrahiye** başvurulur.
- ***Echinococcus granulosus, Echinococcus alveolaris***: İnsanlar **daima ara konaktır**. İnsanda **larva** enfeksiyonu gelişir ve evrimi bu aşamada biter.
  - ➢ *Echinococcus granulosus* için son konak köpek, *Echinococcus alveolaris* (*Echinococcus multilocularis*) için ise tilkidir.
  - ➢ Hayvan dışkısındaki yumurta, kontamine besin ile insan tarafından alınır. *Echinococcus* granulosus %70, *Echinococcus alveolaris* %90 karaciğeri tutar. Sonuçta **hidatik kist** oluşur.

➢ *Echinococcus granulosus* kistinin duvar yapısı dıştan içe doğru; fibröz tabaka (fibroz kapsül), laminar tabaka (kütikül tabakası) ve germinal membrandan (çimlenme zarından) oluşur. Çimlenme zarı üretkendir; tomurcuklanma ile **protoskoleksleri** oluşturur. Bu zardan kist boşluğuna doğru kız veziküller ve içinde protoskoleksler bulunan yavru kistler oluşur. Üretilen protoskolekslerin bir kısmı da serbestçe sıvıya dökülüp **hidatik kumu** oluştururlar.

➢ *Echinococcus alveolaris*'in doku formlarında **protoskoleks bulunmaz**. Ayrıca, hidatik kistlerinde **dış kapsül bulunmadığı** için kistler dışa doğru tomurcuklanır; çok bölmelidir. **Alveol ya da bal peteği** (multiloküler, alveoler kist hidatik) görünümündedir.



➢ Çoğu zaman asemptomatiktir. İlgili organ bölgesinde künt bir ağrı, allerjik döküntü, bronşlara açılma ile öksürük, hemoptizi; nadiren de kist rüptürü sonucunda anafilaktik şok ile ölüm görülebilir. En sık komplikasyonu, **safra yollarına rüptüre olmasıdır**.

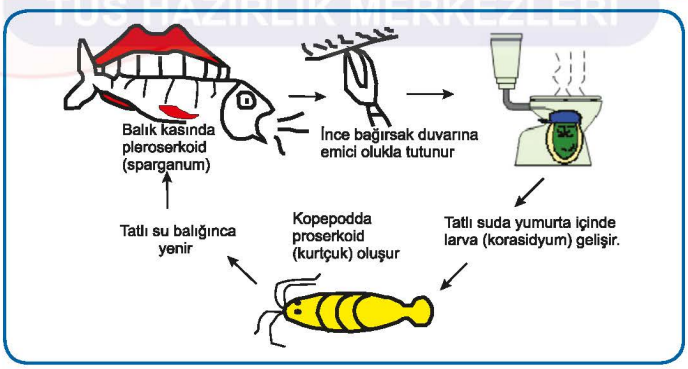
➢ **Tanı: Görüntüleme yöntemleri** oldukça değerlidir. PA akciğer grafisinde sınırları belirgin kitleler halinde görülür. **Nilüfer manzarası** görülebilir. Ultrasonografi, kompüterize tomografi ve manyetik rezonans görüntüleme ile kist belirlenir. **Seroloji** ile tanı kesinleştirilir. IHA, kompleman fiksasyon testi (Weinberg) ve EIA kulanılır. **Cilt testi (Casoni)** de tanıya yardımcıdır. *Echinococcus granulosus* kistlerindeki protoskolekslerin çengelleri **aside dirençli** boyanır.

➢ **Tedavi:** Cerrahidir. Operasyondan 30 dakika önce kist içine **alkol** veya **%30'luk NaCl** enjeksiyonu yapılır. Kist inoperabl ise **albendazol** kullanılır.

- ***Diphyllobothrium latum***: Proglottidlerinin genişliği boyundan fazladır. Yumurtlama deliği içerirler. Gebe uterus rozete benzetilebilir. Yumurtası kapaklıdır. **Akuatik hayat döngüsü** olan tek sestoddur.

Yumurtası Kapaklı Helmintler

- ✓ *Diphyllobothrium latum*
- ✓ Safra yolu trematodları (ör. *Fasciola hepatica*)
- ✓ *Paragonimus westermani*



➢ Çoğu olgu asemptomatiktir. B_{12} vitamini eksikliğine yol açar. İshal ve karın ağrısına neden olabilir.

➢ **Niklozamid** veya **pirazikuantel** ile tedavi edilir.

Helmintiyazlarda Anemi

- ✓ **Megaloblastik anemi:**
  - *Diphyllobothrium latum*
- ✓ **Demir eksikliği anemisi:**
  - Kancalı kurtlar (*Ancylostoma*, *Necator*)
  - *Trichuris trichiura*

- ***Dipylidium caninum***: Kedi/köpek piresindeki sistiserkoid larvaların yutulmasıyla bulaşan ishal etkenidir.
- ***Hymenolepis nana***: İnsandaki en küçük ve **ara konağa gereksinmeyen** sestoddur. İnsandan insana kolayca bulaşabildiği için dünya çapında **en yaygın sestod enfeksiyonudur**.
  - ➢ Enfekte insan dışkısı ile atılan yumurtanın kontamine besinlerle alınması **(direkt evrim)** veya evrimini sürdürebildiği pirelerin yutulması **(indirekt evrim)** ile insana bulaşır.
  - ➢ Yumurta duodenumda açılır. Embriyo ince bağırsak villuslarında **sistiserkoide** gelişir. Lumene geçerek ileuma gelir ve tutunur. Proglottidleri kalın bağırsakta parçalanır. Dışkıda sadece yumurtaları görülür. Bağırsağa dökülen bazı yumurtalar bağırsakta açılır ve **otoenfeksiyona** neden olur. Yumurtaları **bipolar saçaklı** görünümlüdür.
  - ➢ Genelde asemptomatiktir. Karın ağrısı, enterit, anemi, asteni, sinir sistemi belirtileri ve konvülsiyonlar gelişebilir.
  - ➢ Aile tedavisi gerektirir. **Niklozamid** veya **pirazikuantel** kullanılır.

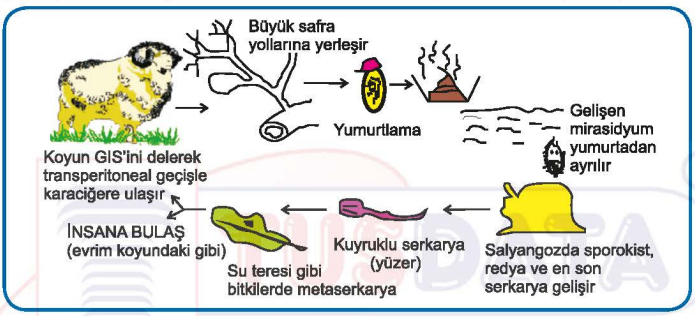
Trematodlar (Yapraklar)

- ✓ **Safra yolu trematodları:**
  - *Fasciola hepatica*
  - *Dicrocoelium dendriticum*
  - *Clonorchis sinensis*
  - *Opisthorchis viverrini*
- ✓ **Venalar içinde yaşayan trematodlar:**
  - *Schistosoma* türleri
- ✓ **Akciğer trematodu:**
  - *Paragonimus westermani*
- ✓ **Gastrointestinal sistem trematodları:**
  - *Fasciolopsis buski*
  - *Heterophyes heterophyes*

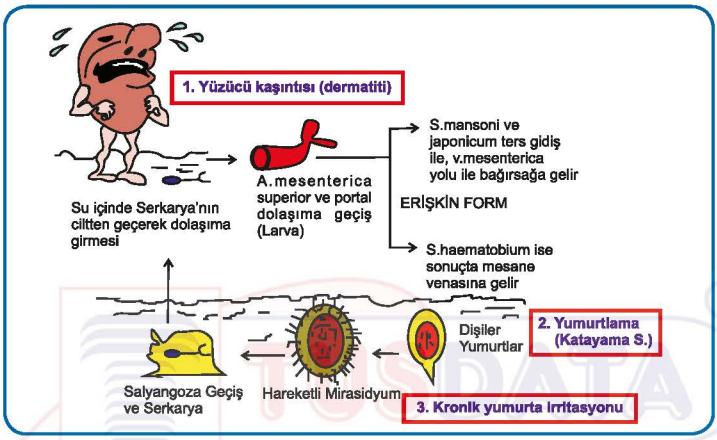
TREMATODLAR

- ✓ **Safra yolu trematodları:**
  - *Fasciola hepatica*
  - *Dicrocoelium dendriticum*
  - *Clonorchis sinensis*
  - *Opisthorchis viverrini*
- ✓ **Venalar içinde yaşayan trematodlar:**
  - *Schistosoma* türleri
- ✓ **Akciğer trematodu:**
  - *Paragonimus westermani*
- ✓ **Gastrointestinal sistem trematodları:**
  - *Fasciolopsis buski*
  - *Heterophyes heterophyes*

- ***Fasciola hepatica***: Yaprak şeklinde, sarı-kahverengi bir trematoddur. Koyunların parazitidir. İnsanlar rastlantısal konaktır. Yeşilliklerdeki metaserkaryaların yutulması ile bulaşır. Ana safra kanallarına yerleşirler. Bulaştan 8-10 hafta sonra da yumurtlamaya başlarlar.



  - Safra yollarına yerleşme döneminde; ateş, karın ağrısı ve ishal başlıca semptomlardır. Karaciğer aralıklı olarak büyür, küçülür **(akordiyon karaciğer)**. Kolanjit ve tıkanma sarılığına neden olur. **Biliyer siroz** gelişimi sıktır. Koyun karaciğeri yiyenlerin de dışkısında yumurta görülebilir **(yalancı parazitlik)**.
  - Erken dönemde dışkıda yumurta bulunmayacağı için seroloji (ELISA) ile, **iki aydan sonra** ise dışkıda yumurta aranması ile tanısı koyulur. **Eozinofili** vardır.
  - Triklabendazol en etkili ilaçtır. Pirazikuantel, bitionol ve emetin diğer seçeneklerdir.
- ***Dicrocoelium dendriticum***: Oldukça küçük ve incedir. Karada yaşar. Serkarya formları karıncalara bulaşır. Metaserkaryalar, **karıncanın yutulması ile** son konağa bulaşır, distal safra yollarına yerleşir. Biliyer kolik gibi safra yolu irritasyonu bulgularına ve şişkinlik gibi dispeptik yakınmalara neden olur. **Fuadin** ile tedavi edilebilir.
- **Onkojenik safra yolu trematodları** (***Clonorchis sinensis, Opisthorchis viverrini***): Metaserkarya bulunduran **çiğ balıkların** yenmesi ile insana bulaşırlar. Safra yollarına yerleşirler, safra ile beslenirler ve ergin hale gelirler. Çoğunlukla asemptomatik seyreder. Üst abdominal ağrı, hepatomegali ve eozinofiliye yol açabilir. **Safra kanal obstrüksiyonlarına** ve **kolanjit ataklarına** neden olabilir. **Kolanjiyokarsinomlar** ile kesin ilişkileri gösterilmiştir. **Pirazikuantel** ile tedavi edilir.
- ***Schistosoma* türleri: Erkek ve dişisi olan** tek trematod ve platihelminttir. Yumurtlama dönemi hariç dişi, erkeğin karın oluğuna yerleşir. **Serkaryaları (larvaları)** insan cildini delebilme özelliğindedir.
  - **Damar içi trematodlarıdır**.
    - ☑ ***Schistosoma haematobium*** mesane venlerine yerleşir.
    - ☑ ***Schistosoma mansoni*** Inferior mezenterik venlere yerleşir.
    - ☑ ***Schistosoma japonicum*** superior mezenterik venlere yerleşir.
  - Damar içindeyken gövdelerini konak antijenleri ile kaplayarak immüniteden kaçınabilirler.



➢ **Enfeksiyon (larva) döneminde** dermatit **(yüzücü kaşıntısı)** görülür. Olgun erkek ve dişi çiftleşir. Gebe dişi erkekten ayrılır ve vena içine yumurtlar. Ürtiker, artralji, ateş, öksürük, LAP, splenomegali ve karın ağrısı ile özel **Katayama sendromu** görülür. **Kronik dönemde fibrozis** ve **granülomlar** oluşur.

☑ ***Schistosoma haematobium*** enfeksiyonunda hematüri, dizüri ve endofilebitler gelişir. **Ağrılı terminal hematüri** ve **obstrüktif üropati** görülür. Yumurtaların kronik irritasyonuyla **mesane yassı epitel kanseri** gelişebilir.

☑ ***Schistosoma mansoni*** enfeksiyonunda karaciğerdeki granülom ve fibrozis nedeni ile **intrahepatik presinüzoidal portal hipertansiyon** tablosu gelişir. **Özofagus varis kanaması, en sık ölüm nedenini oluşturur**. İntestinal tutulum sonucu ishal ve dizanteri görülebilir. Omuriliğin tutulumuyla lokalize felçler gelişebilir.

➢ **Tanı:** İdrar veya dışkıda **yumurtalarının görülmesiyle** tanı koyulur. Tür spesifik antijenlerle yapılan serolojik testler tür ayrımını sağlar. Biyopsi ile dokularda/damarlarda yumurtalar görülebilir. Orta düzeyli bir eozinofili, sık bulgudur.

➢ **Tedavi: Pirazikuantel** her üç türe de etkilidir. Oksamnikin ve metrifonat alternatiflerdir.

- ***Paragonimus westermani***: Tatlı sudaki evriminde ilk ara konağı yumuşakça, ikinci ara konağı tatlı su yengecidir. İyi pişirilmeden yenen yengeçlerle bulaşan **metaserkaryalar** ince bağırsak duvarını delerek transperitoneal yoldan ulaştıkları diyafragmayı, sonra da plevral kaviteyi geçerler. **Akciğer parankimine** ulaşırlar ve erginleşirler. Tüberküloz, **kronik bronşit** ya da bronşiektaziye benzer belirtiler verir. Balgamda ve dışkıda altın sarısı-kahverengi, kapaklı yumurtalarının görülmesiyle tanısı koyulur. Serolojik testler de tanıya yardımcı olabilir. **Pirazikuantel** kullanılır. Triklabendazol ve bitionol alternatif seçeneklerdir.
- ***Fasciolopsis buski***: Rezervuarı domuzlar, ara konağı salyangozlardır. İnsanlara tatlı su bitkilerinde bulunan **kistik metaserkaryalar ile bulaşır**. Üst GİS yerleşimi ile erişkin forma dönüşür. Enfeksiyon **çoğunlukla subklinik** seyreder. İleus gelişebilir. Aşırı duyarlılık reaksiyonu ve protein kaybettiren enteropati sonucunda **yüzde ve ekstremitelerde ödem** görülebilir. Dışkıda kapaklı yumurtaların ve erişkin formlarının görülmesi ile tanısı koyulur. İlk seçenek **prazikuanteldir**. Triklabendazol ve niklozamid de etkilidir.

Heterophyes heterophyes: Ara konağı önce salyangoz, sonra balıklardır. İyi pişmemiş balık kasındaki metaserkaryalarla insanlara bulaşır. Yetişkin formları ince bağırsak duvarında inflamasyon ve ülserasyona yol açar. Karın ağrısı, dispepsi, **ishal ve eozinofiliye** neden olur. Dışkıda kapaklı yumurta görülmesi ile tanısı koyulur. İlk seçenek **prazikuanteldir**. Triklabendazol ve niklozamid de etkilidir.

NEMATODLAR

- ✓ İntestinal nematodlar:
  - *Ascaris lumbricoides*
  - *Enterobius vermicularis*
  - Kancalı kurtlar (*Ancylostoma duodenale*, *Necator americanus*)
  - *Trichuris trichiura*
- ✓ İntestinal ve doku nematodları:
  - *Strongyloides stercoralis*
  - *Trichinella spiralis*
- ✓ Doku nematodları:
  - *Wuchereria bancrofti*
  - *Loa loa*
  - *Onchocerca volvulus*
  - *Dracunculus medinensis*
  - Visseral larva migrans etkenleri: *Toxocara canis* ve *Toxocara cati*
  - Kutanöz larva migrans etkenleri: *Ancylostoma caninum* ve *Ancylostoma brasiliense*

- ***Ascaris lumbricoides***:

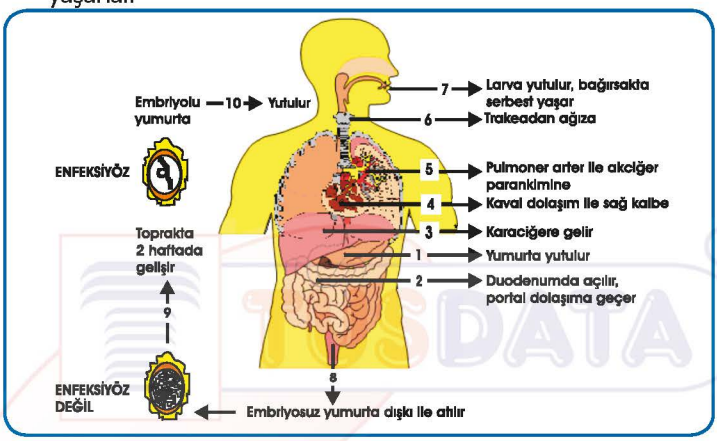
➢ Enfekte insan dışkısı ile dış ortama atılan **embriyonsuz yumurta** toprakta iki haftada gelişir ve embriyonlu hale gelir. **Embriyonlu yumurtanın** kirlettiği yiyeceklerin yenmesi ile duodenumda yumurta açılır. Larva dışarı çıkar, ince bağırsak duvarını delerek portal dolaşıma, karaciğere, oradan da sağ kalp yolu ile akciğere gelir.

☑Alveolleri geçerken **larva seyahatine bağlı** inflamasyona neden olur. Öksürük ve dispne gibi **respiratuvar semptomlara** neden olurlar. Yüksek ateş ile birlikte **astmatik solunum** görülür.

☑Tekrarlı karşılaşmalarda (re-enfeksiyonlarda), aşırı duyarlılık nedeni ile kısa süreli yüksek ateş, bol, sarımsı ve çok sayıda eozinofil içeren balgam ve **eozinofili** ile özel **Löffler sendromu** gözlenebilir. Aynı tablo; kancalı kurt ve *Strongyloides stercoralis* enfeksiyonunda da görülebilir. Trakeadan yukarı çıkar, yutulur ve erişkin hale geçerler.

☑Nadiren larvalar alveoler kapillerlerden alveollere geçmeden sol kalbe ulaşabilirler. Çoğu dalak ve karaciğerde öldürülse de bazıları plasentadan geçerek **fetusu enfekte edebilirler** ya da böbreklere ulaşarak idrar yolu ile atılabilirler.

➢ Erişkinler bağırsak boşluğunda **serbest olarak**, 1,5 yıl yaşarlar.



➢ En önemli patolojiler, **erişkin form** nedeniyledir. Kolik tarzında **epigastrik karın ağrılarına** yol açabilir. **Allerjik reaksiyonlar** gözlenebilir. **İleus**, intestinal perforasyon, **apandisit** ve **tıkanma ikteri** gibi patolojiler meydana gelebilir.

➢ **Tanı:** Dışkıda safra ile boyanmış yumurta görülerek tanınır. Yumurtaların dışındaki protein örtüye dışkıdaki partiküller yapıştığı için **girintili-çıkıntılı** bir görünüm sergilerler. Pulmoner fazda balgamda larva ve eozinofiller görülebilir.

➢ **Tedavi: Mebendazol** tedavisi yeterlidir. Üç gün piperazin tuzu ya da tek doz pirantel pamoat, levamizol veya albendazol de etkilidir.

- ***Enterobius vermicularis***: Evrimi **insanla sınırlıdır**. Dişi, gece saatlerinde anal bölge cildine yumurtalarını bırakır. Yumurtalar, içinde larva geliştikten sonra bulaştırıcıdır.

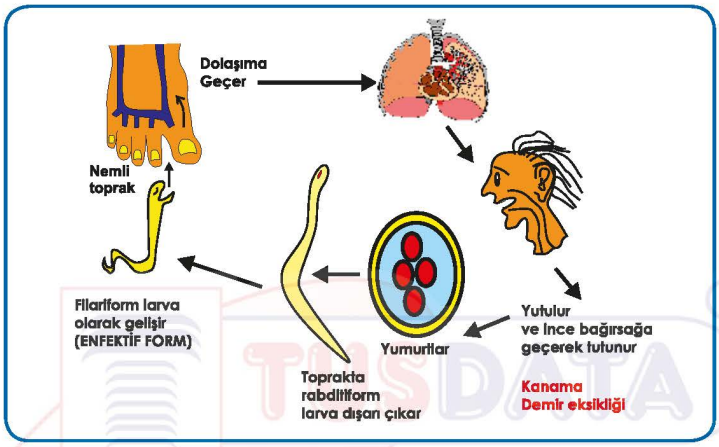
  ➢ Yutulan yumurta ince bağırsakta açılır, larva erişkin hale gelir ve çekuma tutunur. Larvalar tersil gidişle kolona ulaşabilir ve retro-enfeksiyona yol açabilir. Kadın genital bölgesi aracılığı ile peritona ya da üretra yoluyla mesaneye ulaşabilir.

  ➢ En önemli belirti, **geceleri anal bölgedeki kaşıntıdır**. Bazı genç kızlarda **vulvovajinit**, **tuba** uterina **granülomları, infertilite** ve **pelvik inflamatuvar hastalık** gelişimine neden olabilir.

  ➢ Dışkıda yumurta saptanamaz. Anüs çevresindeki yumurtaları görebilmek için **selofan-bant yöntemi** kullanılır.

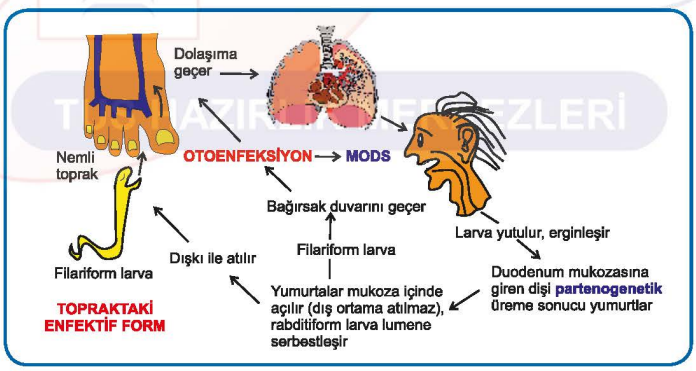
  ➢ Seçilecek ilk ilaçlar, **pirantel pamoat** veya **mebendazoldür**. Albendazol de kullanılabilir. İlaçlar erişkin formunu öldürür. Bu nedenle tedavi iki hafta sonra tekrar edilmelidir. **Aile tedavisi** gerektirir.

- ***Ancylostoma duodenale, Necator americanus***: Kancalı kurtlar, filariform larvaları bulunan **ıslak kumlara 5-10 dakika çıplak ayakla basmakla** insanlara bulaşır.



- Klinik tablo üç dönem halindedir: Cildin delinme dönemine bağlı olarak **allerjik dermatit**, alveolleri geçerken **allerjik pnömoni (Löffler sendromu)**, **intestinal fazda** bulantı, kusma ve ishal ile birlikte **kanama** meydana gelir. Süregen kanama nedeniyle **hipokrom mikrositer anemi (demir eksikliği)** gelişir. Kronik enfeksiyonlarda, daha çok çocuklarda, davranış bozukluğu ve mental-fiziksel retardasyon gelişebilir.
- **Tanı:** Ancak erişkin formlarının ağız yapısının incelenmesi ile koyulabilir. Yumurtalar taze dışkıda embriyosuz, beklemiş dışkıda ise embriyoludur. Bekletilmiş dışkıda larvalar görülebilir.
- **Tedavi: Mebendazol** veya **albendazol** kullanılır. Pirantel pamoat diğer seçenektir.

- ***Trichostrongylus* türleri:** Çiftlik hayvanlarında yaşar. İnsana, bitkilerdeki filariform larvaların ağızdan alınmasıyla bulaşır. İnce bağırsağa yerleşir. **Çoğunlukla asemptomatiktir**. Gastrointestinal yakınmalara ve eozinofiliye neden olabilir. **Pirantel pamoat**, mebendazol veya albendazol kullanılır.
- ***Trichuris trichiura*: Ergin formlar** kamçıya benzer. Çekuma yerleşir. Yumurtaları **limona benzer**. Parazit sayısı azsa asemptomatiktir. Parazit fazla ise karın ağrısı, distansiyon, kilo kaybı, inatçı kanlı ishal, anemi, eozinofili, mental değişiklikler, ileus ve apandisit görülebilir. Rektuma kadar yayıldığında **prolapsus ani** gelişir. **Albendazol** ilk seçenektir; **mebendazol** kullanılabilir.
- ***Strongyloides stercoralis*:**



➢ **Direkt evrimi** (homojenik siklus), insan gastrointestinal sisteminde gerçekleşir. Dişiler **partenogenetik (eşeysiz)** üreme yeteneğine sahiptirler. Mukoza içine atılan yumurtalar açılır, **rabditiform larvalar** bağırsak boşluğuna serbestleşir ve dışkı ile atılır. **HIV enfeksiyonu/AIDS'te** otoenfeksiyon çok yoğundur; visseral organlar larvalar tarafından işgal edilir, organ yetmezlikleri ile sonuçlanabilir **(hiperenfeksiyon)**. Hastaların salya, kusmuk vb. vücut sıvıları enfeksiyözdür.

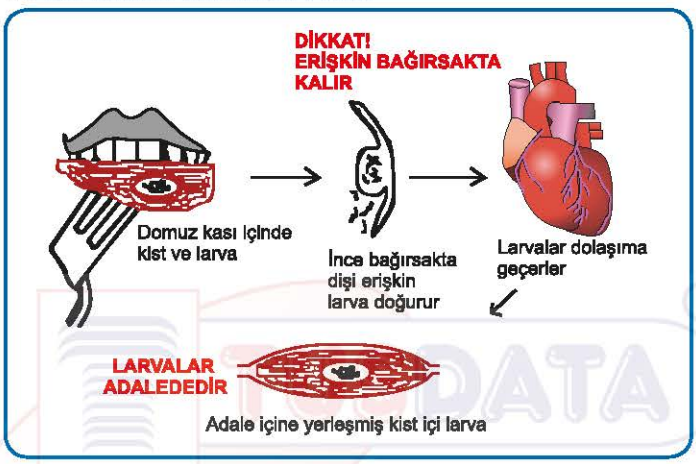
➢ **İndirekt evrim** (serbest yaşam, heterogonik siklus) ile dış dünyada birkaç nesil yaşayabilir.

➢ **Tanı:** Belirgin **eozinofili** vardır. **Dışkıda yumurta bulunmaz.** Dışkıda ve duodenal sıvıda larva aranır. Dışkının konsantre edilmesinde **Baermann huni gazlı bez metodu** kullanılır.

- ✓ ***Taenia saginata***, ***Taenia solium***: Dışkıda yumurtası ve proglottidler görülür.
- ✓ ***Hymenolepis nana***: Dışkıda sadece yumurtası görülür, proglottid görülmez.
- ✓ ***Strongyloides stercoralis***: Yumurta bağırsakta açılır, dışkıda larva görülür.

➢ **Tedavi:** İlk seçenek **ivermektindir**. Diğerleri; **mebendazol, tiabendazol ve albendazoldür**.

• ***Trichinella spiralis***: Larvalarla dolu kistler içeren iyi pişmemiş hayvan etlerinin yenmesiyle bulaşır.



Hem Larvası Hem de Erişkini ile Hastalık Yapan (Hem Ara Hem Son Konak Olan) Parazitler

- ✓ *Taenia solium*
- ✓ *Strongyloides stercoralis*
- ✓ *Trichinella spiralis*

➢ **Erişkinleri** ishale neden olur.

➢ **Larvalara** bağlı başlangıç semptomları bulantı, ishal ve dispepsidir. Larvaların doku ve organlara göçü sonucunda ateş, kas ağrıları, allerjik cilt döküntüleri, splinter hemorajiler, periorbital ödem, eozinofili, ağır nöro-psikiyatrik tablolar, miyokardit, ensefalit ve pnömoni gelişir. **Konjestif kalp yetmezliği** ve **respiratuvar arrest** ile ölüme neden olabilir.

Trişinelloz

- ✓ Miyalji (adaleye yerleşim)
- ✓ Periorbital ödem
- ✓ Eozinofili

➢ **Tanı:** Serolojik testlerle, kas biyopsisiyle veya kanda ya da yiyeceklerde larvaların görülmesi ile koyulur. Kas biyopsi materyali sıçanlara yedirilerek etken aranabilir **(ksenodiyagnoz)**. Kas enzimleri yüksek bulunur.

➢ **Tedavi:** Erişkinler için **mebendazol** veya **albendazol** kullanılır. Ciddi olgularda **kortikosteroidler** eklenir. Larvalar için etkin tedavi yoktur.

- ***Wuchereria bancrofti***: **Lenfatik filaryaz** ve **tropikal pulmoner eozinofili** hastalıklarının etkenidir. Asıl konağı insandır. İnsanlara sivrisineklerle, larva formunda bulaştırılır.

➢ Hastalığın başlangıcında çoğu hasta **asemptomatiktir**.

➢ **Semptomatik olgularda** lenf nodlarına yerleşen dişi erişkinlerin antijenik uyarısı ile; **ateş, ağrılı lenfadenopati, orşit, epididimit, ağrılı lenfödem ve elefantiyaz** meydana gelir.

➢ Kronik inflamasyon sonucunda lenfatiklerin kalıcı obstrüksiyonu sonucunda **şilüri**, **şilöz assit** ve **şilo-toraks** oluşur.

➢ **Tanı:** Akut dönemde **eozinofili** görülür. Gece saatinde alınan kan yaymalarında mikrofilaryaların görülmesi ile tanı koyulur. Seroloji de kullanılabilir.

➢ **Tedavi: Dietil karbamazin (DEK)** + **albendazol/ivermektin** kullanılır. DEK, mikrofilaryalara ve erişkinlere, ivermektin ise sadece mikrofilaryalara etkilidir.

➢ ***Brugia malayi*** ve ***Brugia timori*** diğer lenfatik filaryaz etkenleridir.

- ***Loa Loa***: *Chrysops* cinsi geyik (mango) sineklerinin ısırması ile bulaşır. İnsanlar kesin konaktır. Cilt altında ve konjunktivada dolaşırlar. Gelişen tablo allerjik natürdedir. Yüksek ateş ile birlikte ciltte yer değiştiren şişlikler **(Calabar Ödemi)** ortaya çıkar. Cilt altı ve konjunktivada hareketli erişkinler görülebilir. Öğle saatlerindeki periferik kan yaymasında etken görülür. Lökosit formülünde %50-70 **eozinofili** belirlenir. Etkene yönelik serolojik testler de kullanılır. DEK, mikrofilaryalar ve sınırlı olarak erişkinler üzerine etkilidir. Konjunktivadaki erişkinler cerrahi olarak çıkartılır.
- ***Onchocerca volvulus***: *Simulium* nehir karasinekleri ile bulaşır. İnsan tek kesin konaktır. Hastalık eozinofili ve ateşle başlar. **Erişkinler** nedeniyle **cilt granülomları** meydana gelir. **Mikrofilaryalar** kornea, koroid, iris ve ön kamaraya invaze olur **(Nehir Körlüğü)**. Kanda mikrofilarya görülemez. Erişkinler için cilt, mikrofilaryalar için ise konjunktival biyopsi ile tanısı koyulur. PCR ile de tanı koyulabilir. **Mazzotti cilt testi** ile de tanı koyulabilir. Erişkinler için **DEK**, mikrofilaryalar için **ivermektin** kullanılır.

- ***Dracunculus medinensis***: Su kabuklularının (*Cyclops*) yutulması ile insanlara bulaşır. Larvalar GİS'ten ayrılarak bağ dokusuna geçerler, erginleşir ve çiftleşirler. Gebe dişiler, alt ekstremitelerin cilt altı bağ dokusuna yerleşirler. Dişilerin cilt altı seyahatleri sırasında kaşıntı, allerjik döküntüler, bulantı ve kusma görülebilir. Ülsere cilt lezyonları ağrılıdır. Erişkin dişiler **çubuk kullanılarak** cilt lezyonlarından, tek parça halinde çıkarılır.
- Visseral larva migrans etkenleri (***Toxocara canis, Toxocara cati***): İnsanlar rastlantısal (paratenik) konaktır. **İnsanlarda erişkin forma ilerleyemezler**. **Köpek veya kedi dışkısı ile kontamine besinlerle** yumurtalar alınır. Larva, dolaşım ile **karaciğere, beyne ve göze**, bazen böbrek, merkez sinir sistemi ve kaslara ulaşır. Gözü tutarlarsa **tek taraflı görme kaybına** neden olabilirler.Eozinofili tek bulgu olabilir; EIA ile tanı koyulur. Tedavisinde **albendazol** kullanılır.
- Kutanöz larva migrans etkenleri (***Ancylostoma caninum, Ancylostoma brasiliense***): Enfekte hayvan dışkısı ile kontamine topraktan insanlara bulaşır. Cildi delen larvalar cilt altında göç ederler. Yılankavi, kaşıntılı cilt lezyonlarıyla kolayca tanınır. Albendazol ile tedavi edilir.
- ***Anisakis simplex***: Çiğ/iyi pişmemiş enfekte balıkların yenmesi ile insanlara bulaşır. Özofagus, mide ve bağırsak mukozasına tutunur. Hafif ateş, karın ağrısı, bulantı, kusma, ishal, kaşıntı, ürtiker, anjiyoödem ve anafilaksi görülebilir. Parazitler endoskopik olarak çıkarılır. Albendazol kullanılabilir.
- ***Angiostrongylus cantonensis***: Sıçan akciğer kurdudur. Sıçan dışkısındaki larvalar salyangozlarca yutulur. Salyangozların/ kontamine ettikleri sebze-meyvenin çiğ olarak yenmesiyle, larva formunda bulaşır ve **eozinofilik menenjitlere** neden olur. BOS'ta ve periferik kanda eozinofili saptanır. BOS'ta larva görülmesi ile tanı koyulur. Analjezikler ve deksametazon ile baş ağrısı hafifletilmeye çalışılır. Antihelmintik kullanımı tartışmalıdır.

TUSDATA®
TUS HAZIRLIK MERKEZLERİ