

ΠΡΩΤΟΖΩΑ

ΠΡΩΤΟΖΩΑ:

Εισαγωγή, *E. histolytica*,
Αμοιβάδες του περιβάλλοντος

Παρασιτολογία

- Είναι η επιστήμη που ασχολείται με τη μελέτη των ασπόνδυλων ζώων που προκαλούν νόσο στον άνθρωπο και άλλα ζώα
 - Παρασιτικά νοσήματα : τροπικά νοσήματα
 - Άμεση επικοινωνία μεταξύ αναπτυγμένων και αναπτυσσόμενων περιοχών
 - Μετανάστες
-

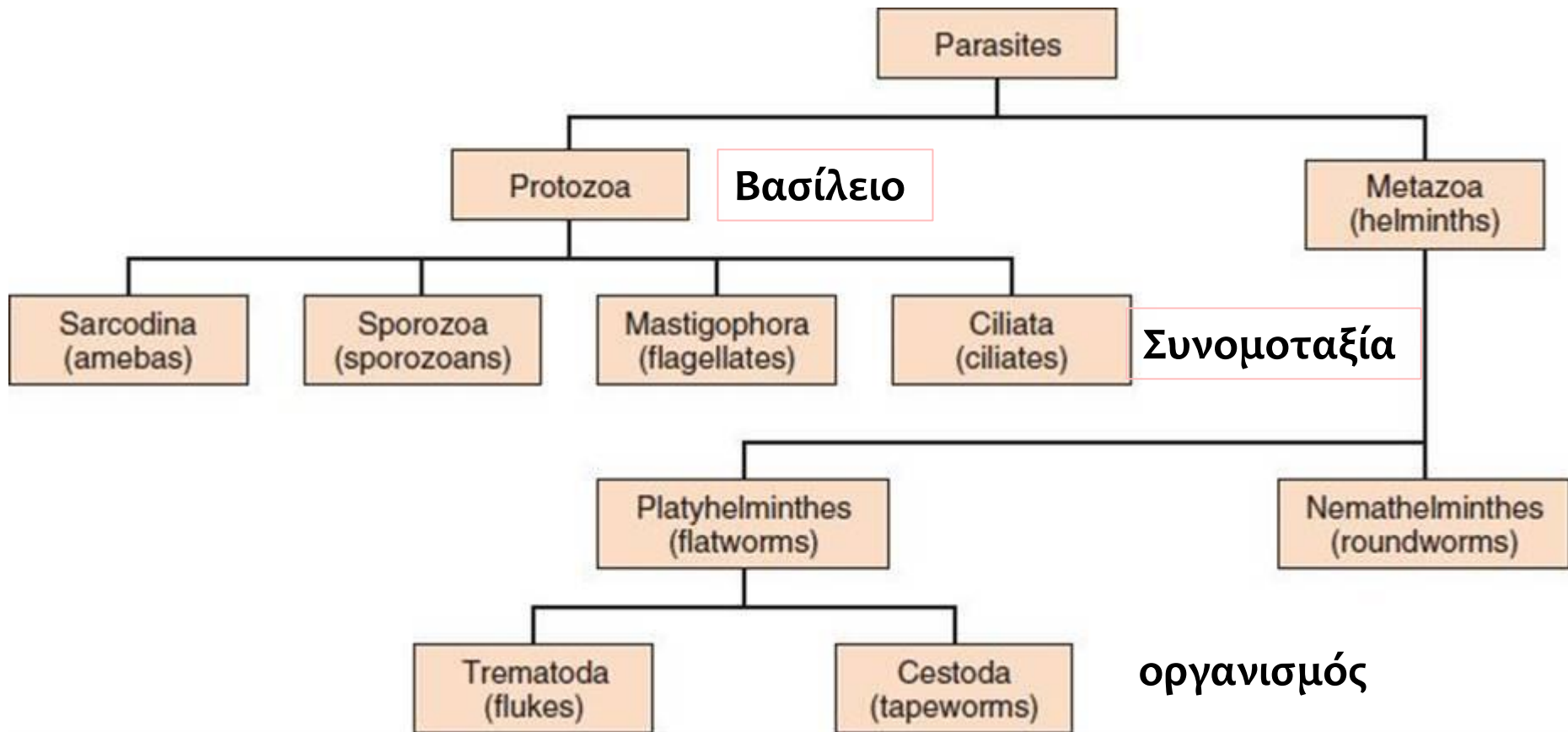
Παράσιτα είναι οι ευκαρυωτικοί οργανισμοί που έχουν μεταβολική εξάρτηση από κάποιο μεγαλοοργανισμό

- Ξενιστής είναι το είδος του οργανισμού που μπορεί να μεταφέρει ή να μεταδίδει το παράσιτο ή να υφίσταται σοβαρές λειτουργικές και οργανικές βλάβες
 - Τελικός ξενιστής: αυτός στον οποίο το παράσιτο ωριμάζει και αναπαράγεται
 - Ενδιάμεσος ξενιστής: αυτός στον οποίο το παράσιτο υφίσταται εξέλιξη
 - Μηχανικοί φορείς ή ψευδείς ενδιάμεσοι ξενιστές
-

ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ

- Η κατανομή των παρασιτώσεων εξαρτάται:
 - Βιοτικό επίπεδο-συνθήκες υγιεινής
 - Κλίμα
 - Ενδιάμεσοι ξενιστές
-

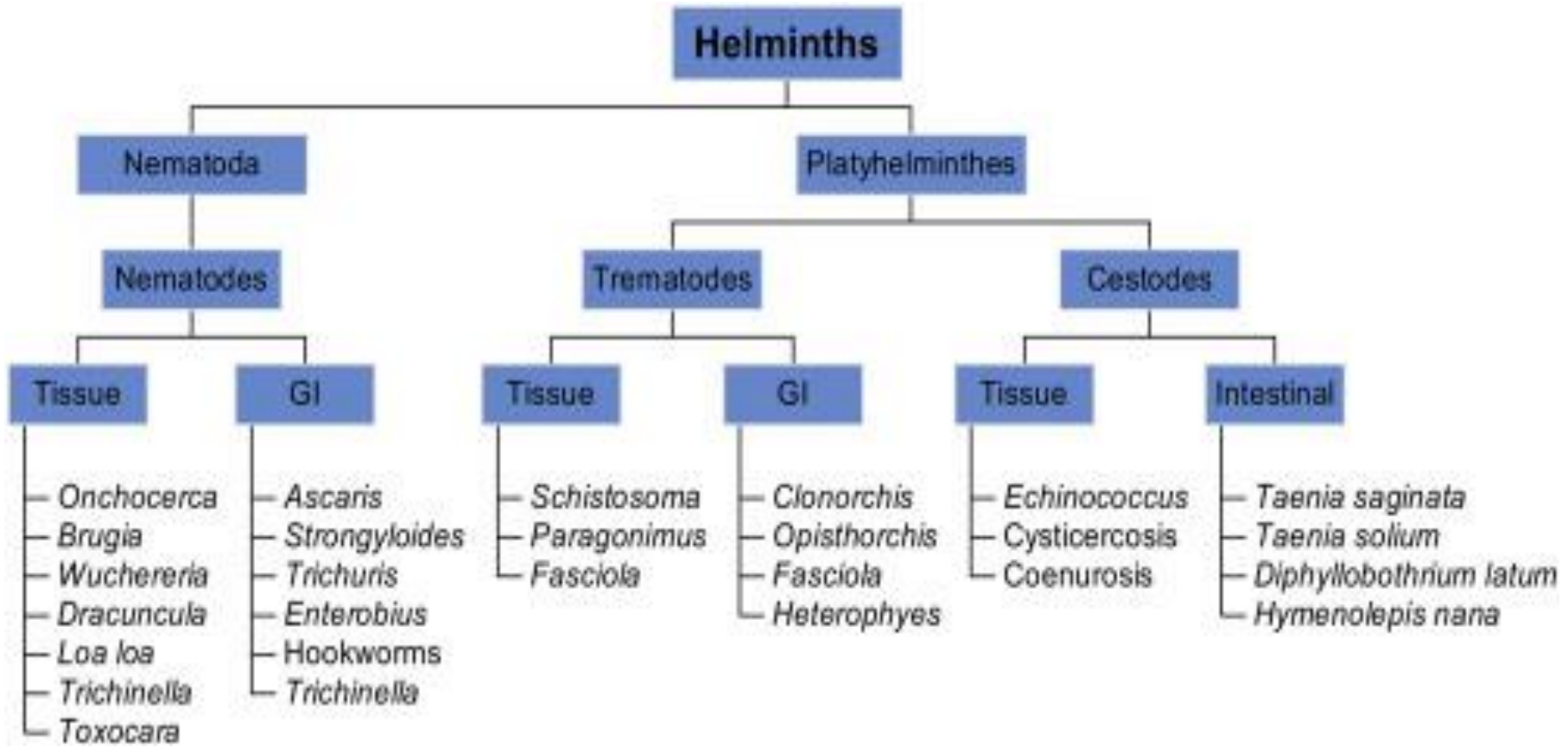
Ταξινόμηση παρασίτων



Ταξινόμηση πρωτοζώων



Ταξινόμηση ελμίνθων



Πρωτόζωα

- Απλοί μικροοργανισμοί, 2-100μm

- Κυτταρική μεμβράνη

- Πρωτόπλασμα

- Πολυάριθμα οργανίδια

- Πυρήνας

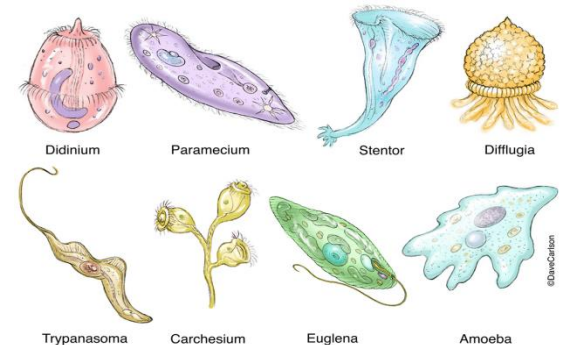
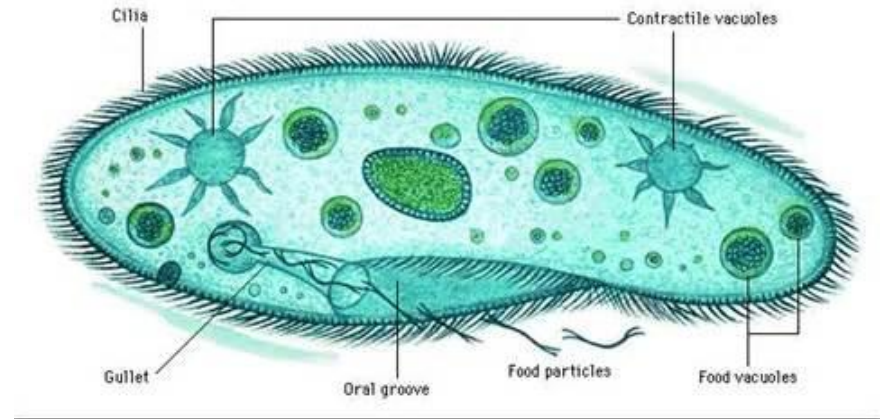
- Συσσωματωμένη ή διάχυτη χρωματίνη

- Κεντρικό καρυόσωμα

- Ενδοπλασματικό δίκτυο

- Κοκκία αποθήκευσης τροφών

- Συσταλτικά και πεπτικά κενοτόπια



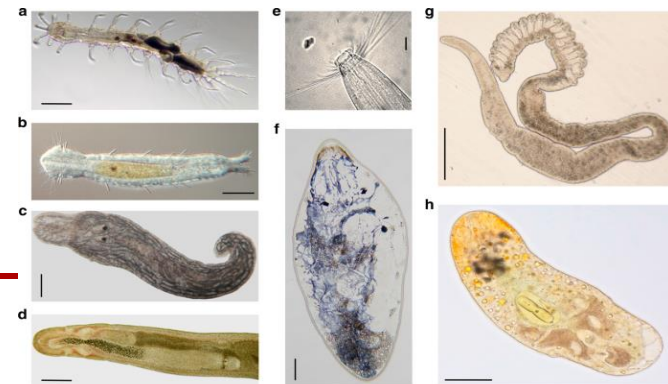
Πρωτόζωα

- **1. Μαστιγοφόρα**
 - Κίνηση με μαστίγια
 - **2. Αμοιβαδόζωα**
 - Κίνηση με προσεκβολή ψευδοποδίων
 - **3. Apicomplexa-Σπορόζωα ή κοκκίδια**
 - Πολλαπλασιάζονται σεξουαλικά
 - Έχουν ένα σύστημα οργανιδίων που παράγουν ουσίες που βοηθούν τη διείσδυση στα κύτταρα του ξενιστή
 - **4. Βλεφαριδοφόρα**
 - Κίνηση με βλεφαρίδες
 - **5. Stramenopila**
 - Άλγη
-

Μετάζωα

- Όλοι οι υπόλοιποι ευκαρυωτικοί μικροοργανισμοί που δεν είναι πρωτόζωα
- Έλμινθες –σκώλικες
 - Μεγάλο μέγεθος, 1mm-1 m ή και περισσότερο
 - Προστατευτικό περίβλημα : δέρμα –tegument
 - Εξειλιγμένα όργανα προσκόλλησης
 - Άγιστρα, μυζητήρες, δόντια ή πλάκες
 - Πρωτόγονο νευρικό και εκκριτικό σύστημα
 - Πεπτική οδό-ωρισμένα
 - Δεν διαθέτουν κυκλοφορικό σύστημα

- Αρθρόποδα



Φυσιολογία και πολλαπλασιασμός Πρωτόζωα

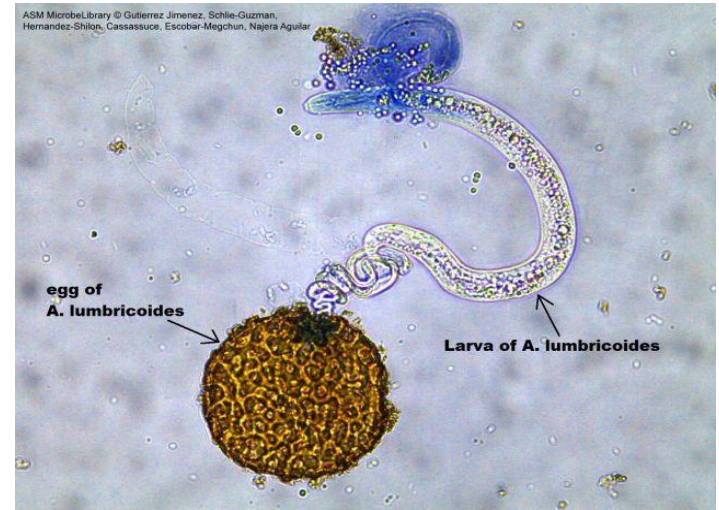
- Πρόσληψη θρεπτικών ουσιών
 - **Αμοιβάδες**
 - Αφομοίωση των θρεπτικών ουσιών με πινοκυττάρωση ή φαγοκυττάρωση
 - **Μαστιγοφόρα**
 - Καταπίνουν την τροφή από συγκεκριμένο σημείο –περιστόμιο ή κυτταροστόμιο
 - **Άλλα**
 - Με απλή διάχυση
-

Φυσιολογία και πολλαπλασιασμός πρωτόζωα

- **Μεταπίπτουν σε κυστική μορφή** –χαμηλό μεταβολισμό
 - Περιβάλλεται από παχύ τοίχωμα
 - Αναπόσπαστο βήμα του βιολογικού κύκλου
 - **Μετάδοση** από ξενιστή σε ξενιστή
 - **Αναπαραγωγή**
 - Απλή διχιτόμιση-μερογονία
 - Κύκλους πολλαπλών σχέσεων –**σχιζογονία** - εναλλασόμενους με περίοδο σεξουαλικής αναπαραγωγής – **σπορογονία**
-

Φυσιολογία και πολλαπλασιασμός Μετάζωα

- Ενεργή πρόσληψη τροφής
-
- Κινητικότητα
 - κατανάλωση επι πλέον ενέργειας
- Γεννούν ωάρια
 - Έως και 200.000 ημερησίως
 - Διάφορα στάδια ωρίμανσης
- Προσπετευτικό μέσον η εξωτερική στιβάδα
 - Επιδερμίδα ή δέρμα



Παθογένεια παρασιτικών λοιμώξεων

- Οι λοιμώξεις είναι εξωγενείς
 - Κατάποση ή διείσδυση
 - Κάποιες μεταδίδονται με αρθρώποδα
 - Ελονοσία, τρυπανοσωμίαση, φιλαρίαση
 - Η βαρύτητα των παρασιτικών λοιμώξεων εξαρτάται από :
 - Μολυσματική δόση
 - Διείσδυση ανατομικών φραγμών
 - Προσκόλληση
 - Πολλαπλασιασμός
 - Καταστροφή κυττάρων και ιστών
 - Αποφυγή ανοσολογικού
-

Προσκόλληση και πολλαπλασιασμός

- Οι λοιμώξεις αρχίζουν με την προσκόλληση του παρασίτου στους ιστούς του ξενιστή
 - Προσκόλληση :
 - Μη ειδική
 - Ειδική –προσκολλητίνες με ειδικούς γλυκοπρωτεϊνικούς ή γλυκολιπιδικούς υποδοχείς
 - **Επιφανειακές γλυκοπρωτεΐνες:**
 - γλυκοφερίνη A ,B
 - Υποδοχείς του συμπληρώματος
 - Φιμπρονεκτίνη
 - Συζευγμένη N-γλυκοζαμίνη
-

Παθογένεια παρασιτικών λοιμώξεων

1. Τοξικά παρασιτικά προϊόντα

Υδρολυτικά ένζυμα Πρωτεϊνάσες Κολλαγενάση Ελαστάση	Σχιστόσωμα Στρογγυλοειδής των κοπράνων Αμοιβάδα Πλασμώδιο
Αμοιβαδοειδές ιοντοφόρο	<i>E. histolytica</i>
Ενδοτοξίνες	Αφρικανικό τρυπανόσωμα <i>P. falciparum</i>
Καταβολίτης ινδολίου	Τρυπανόσωμα

Παθογένεια παρασιτικών λοιμώξεων

2. Μηχανική καταστροφή ιστών

Απόφραξη οργάνων	Ασκαρίδα Ταινία Σχιστόσωμα Φιλάρια
Ατροφία λόγω πίεσης	Εχινόκοκκος Κυστικέρκωση
Μετανάστευση μέσω ιστού	Ελμινθικές προνύμφες

Παθογένεια παρασιτικών λοιμώξεων

3. Ανοσοπαθολογία

Υπερευαισθησία

1. Αναφυλακτική
2. Κυτταροτοξική
3. Ανοσοσυμπλέγματα
4. Κυτταρομεσολαβούμενη

1. έλμινθες, αφρικανική τρυπανοσωμίαση
2. Trypanosoma cruzi
3. Τρυπανοσωμίαση, ελονοσία
4. Τρυπανοσωμίαση, λεισμανίαση

Αυτοανοσία

Τρυπανοσωμίαση, λεισμανίαση, ελονοσία

Εντεροπάθειες με απώλεια πρωτεϊνών

Ταινίες, στρογγυλοειδής

Μεταπλαστικές αλλαγές

Σχιστόσωμα

ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ

- Κόπρανα
 - ΕΝΥ
 - Αίμα (περιφερικό-μυελός)
 - Βιοψία ήπατος-σπληνός
 - Ούρα
 - Δερματική ή άλλη τοπική βλάβη
- Συγκολλητινοαντιδράσεις
 - Αντιδράσεις σύνδεσης Συμπληρώματος (CF)
 - Ιζηματοαντιδράσεις
 - Έμμεσος ανοσοφθορισμός
 - Ανοσοενζυματική μέθοδος
 - Ανοσοχρωματογραφία
-

ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ

- Μικροσκόπηση (νωπό παρασκεύασμα ή με χρώσεις)
 - Καλλιέργεια
 - Εμβολιασμός σε ζώα
 - Αλυσιδωτή αντίδραση της πολυμεράσης (PCR)
 - Real-Time PCR
-

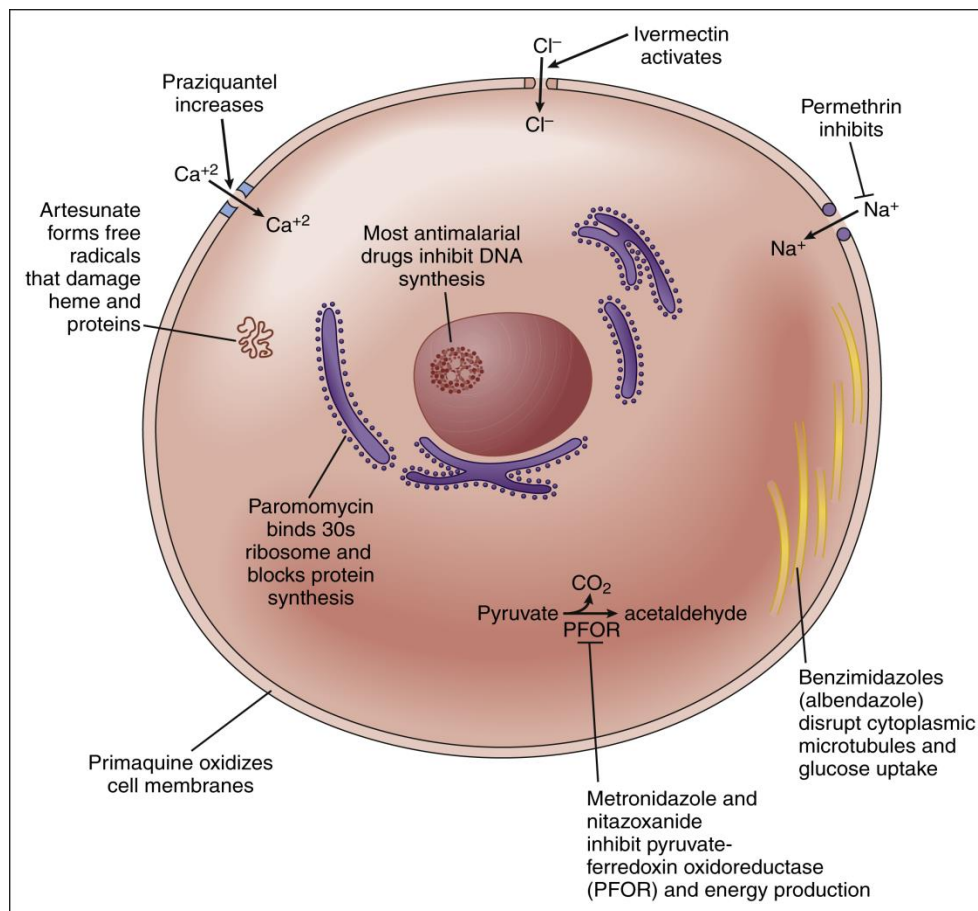
Θεραπεία: προβλήματα

- Ευκαρυωτικοί οργανισμοί- ομοιότητες με τον άνθρωπο
 - Πολλά στάδια κύκλου ζωής- δυσχέρεια στη θεραπεία
 - **Αναπτυσσόμενες χώρες**
 - Πολλαπλές λοιμώξεις/αναμολύνσεις
 - Ανοσοκαταστολή και HIV
 - Συνθήκες υγιεινής
 - Ανάπτυξη αντοχής
 - **Πρόληψη!**
-

Αντιπαρασιτικά φάρμακα

Sites of action and mechanisms of antiparasitic drugs:

1. cell membranes and ion channels
2. energy metabolism enzymes
3. cytoplasmic microtubules
4. DNA synthesis
5. ribosomal protein synthesis
6. free radical damage.



Αντιπρωτοζωϊκά

- **Βαρέα μέταλλα:** αναστολή δράσης ενζύμων μεταβολισμού
 - **Ανταγωνιστές φυλλικού οξέος:** αναστολή σύνθεσης νουκλεϊνικών οξέων
 - **Αναστολείς πρωτεϊνοσύνθεσης:** κλινδαμυκίνη, τετρακυκλίνες, σπιραμυκίνη, αμινογλυκοσίδες
 - **Διαμιδίνες:** αναστολή σύνθεσης DNA
 - **Νιτροϊμιδαζόλες:** αναστολή σύνθεσης DNA/RNA, μεταβολισμού γλυκόζης, λειτουργίας μιτοχονδρίων
 - **Σεσκιτερπένια:** βλάβες μεμβρανών
-

Ανθελμινθικά

- **Βενζιμιδαζόλες:** αντιμικτωτική δράση, αναστολή κινητικότητας
 - **Τετραϋδροπυριμιδίνες:** παραλυτική δράση
 - **Πιπεραζίνες:** χαλαρή παράλυση
 - **Αβερμεκτίνες:** παράλυση, αναστολή αναπαραγωγής
 - **Πυραζινοϊσοκινολίνες:** είσοδος Ca^{++} , μεμβρανική διαταραχή
 - **Φαινόλες:** διακοπή οξειδωτικής φωσφορυλίωσης, ακινητοποίηση, τοπική δράση
-

Πρωτόζωα Αμοιβάδες

- Φύλο: Σαρκομαστιγοφόρα
 - Υποφύλο: Sarcodinia
 - Υποκλάση: Ριζόποδα
 - Αμοιβάδες:
 - *Entamoeba histolytica*
 - *E. coli*
 - *E. gingivalis*
 - *E. hartmanni*
 - *E. dispar*
 - *E. polecki*
 - *Dientamoeba fragilis*
 - *Endolimax nana*
 - *Iodamoeba bótschlii*
 - *Blastocystis hominis*
 - *Naegleria fowleri*
 - *Acanthamoeba species*
-

Γενικά χαρακτηριστικά

- Είναι **μονοκύτταροι** ευκαρυωτικοί μικροοργανισμοί
 - Αναπαράγονται (συνήθως) **μονογονικά** με διχοτόμηση
 - Κινούνται με :
 - **Ψευδοπόδια**(Entamoeba)
 - **Βλεφαρίδες** (πχ Paramecium)
 - **Μαστίγια** (πχ Euglena)
-

Γενικά χαρακτηριστικά

- **Αποικίζουν και προσβάλλουν**
 - Στοματοφάρυγγα
 - Δωδεκαδάκτυλο
 - Λεπτό και παχύ έντερο
 - Ουρογεννητική οδό
 - Μεταδίδονται με την **κοπρανο-στοματική οδό**
-

Entamoeba histolytica

- Κύκλος ζωής – απλός και εμφανίζεται σε δύο στάδια
 - Τροφοζωΐτης : ενεργά κινούμενο και τρεφόμενο στάδιο
 - Κύστη : ανθεκτικό και μολυσματικό στάδιο
- Αναπαραγωγή
 - Διχοτόμιση : διαίρεση τροφοζωΐτών
 - Ανάπτυξη πολυάριθμων τροφοζωΐτών στην ώριμη κύστη
- Κίνηση : ψευδοπόδια



Entamoeba histolytica

- Τροφοζωίτης :

- 18-40 μm

- Κυτταρόπλασμα

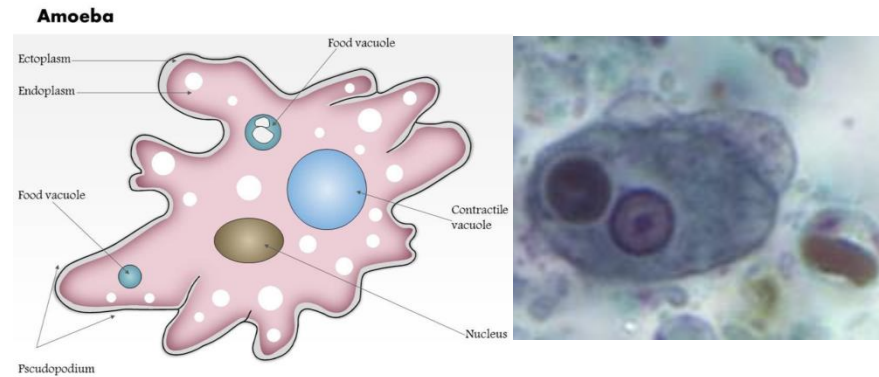
- Ενδόπλασμα-κοκκιώδες

- Εξώπλασμα –διαφανές

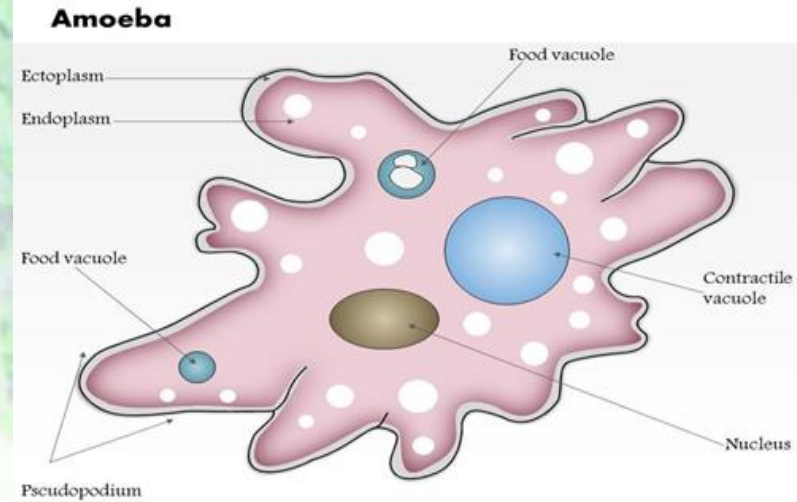
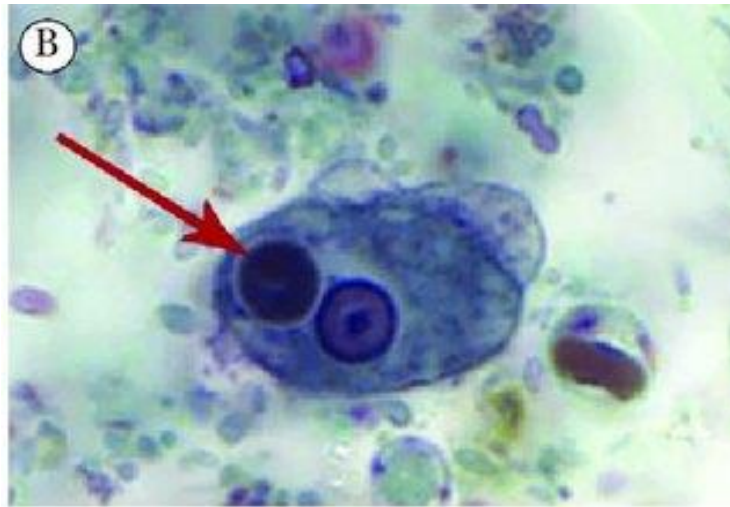
- Κίνηση με ψευδοπόδια που είναι προεκβολές του εξωπλάσματος

- Στερείται διαφοροποιημένων οργανιδίων

- Περιέχει φαγοκυτταρικά κενοτόπια και λυσοσώματα



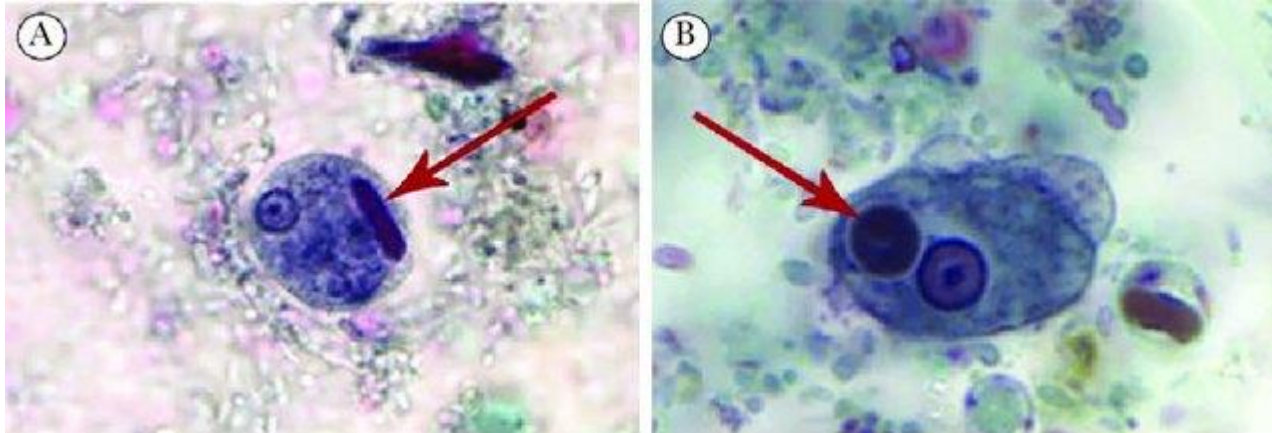
Entamoeba histolytica-τροφοζώιτης



- Πυρήνες με κεντρικό πυρηνίσκο-καρυόσωμα και λεπτή περιφερική χρωματίνη

Τροφοζώιτης με φαγοκυτταρωμένα ερυθρά
διάγνωση

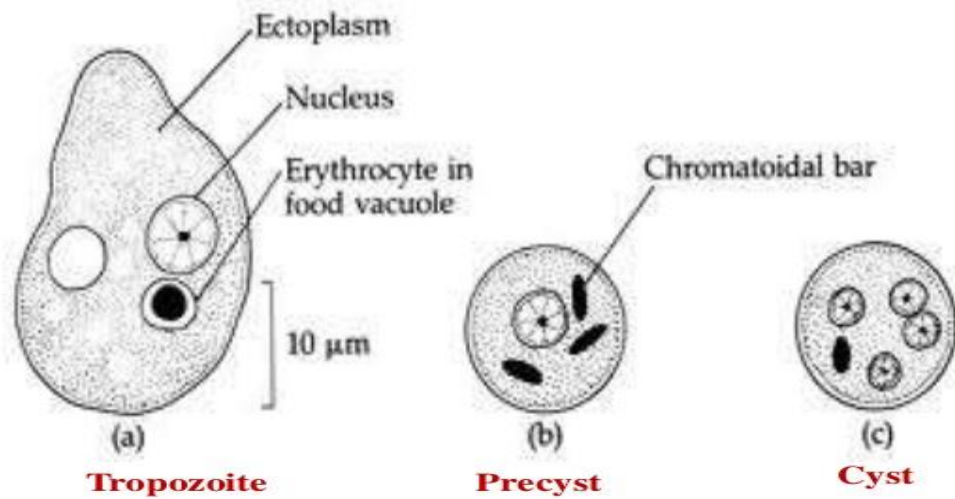
Entamoeba histolytica-κύστη



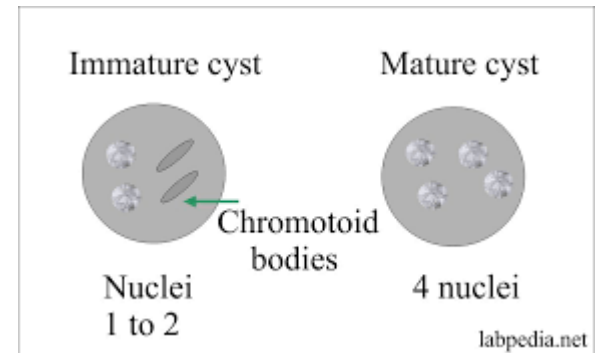
- Σφαιρικό ή ελαφρά ωοειδές υαλώδες σωματίο:8-20 μm
- Διαθλαστικό παχύ τοίχωμα
- 1-4 πυρήνες και γλυκογόνο
- Χρωματοειδή σωματία-συσσωρεύσεις ριβοσωμάτων ως ραβδία

Λοιμογόνο στάδιο

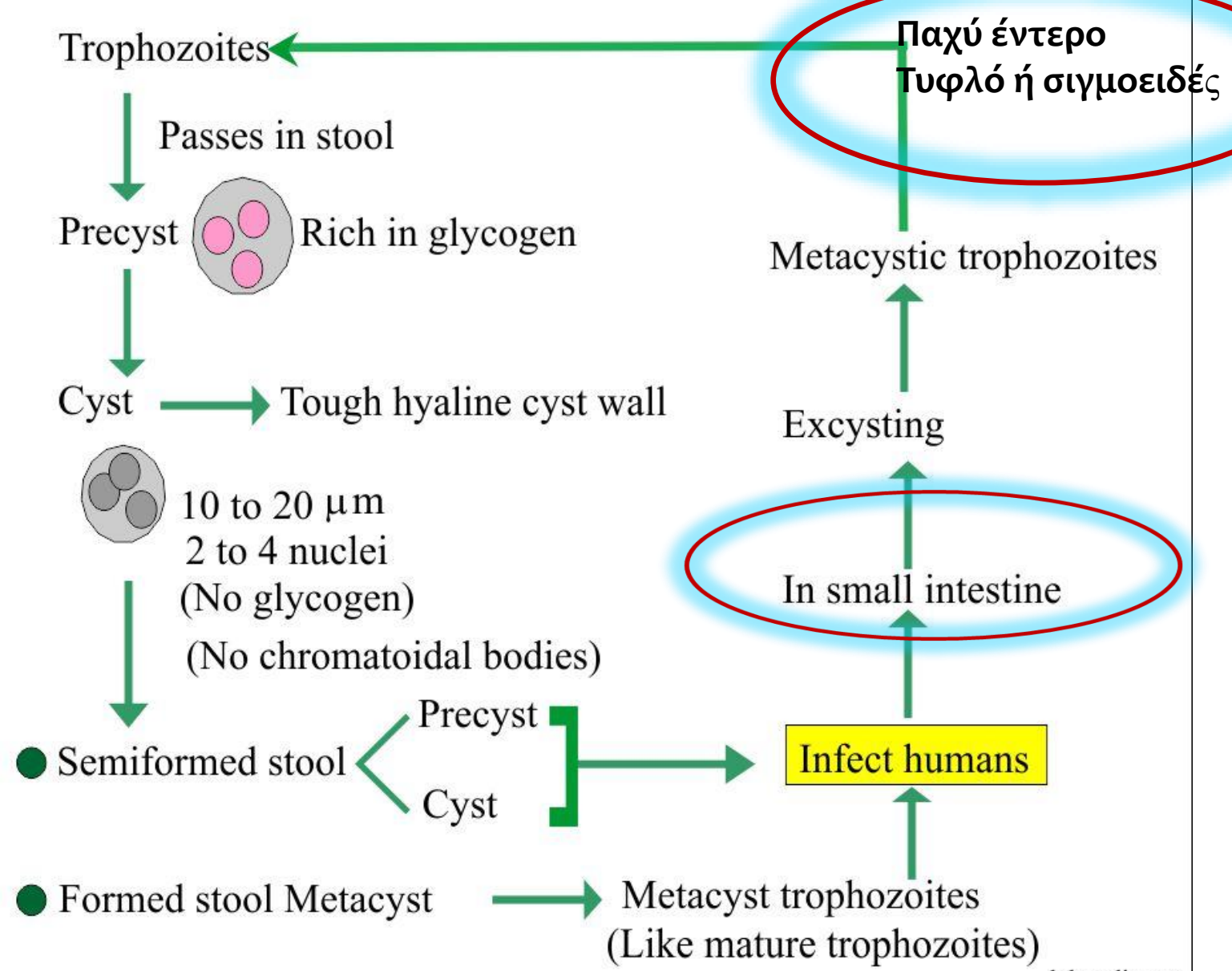
Entamoeba histolytica-κύστη και τροφοζώιτης

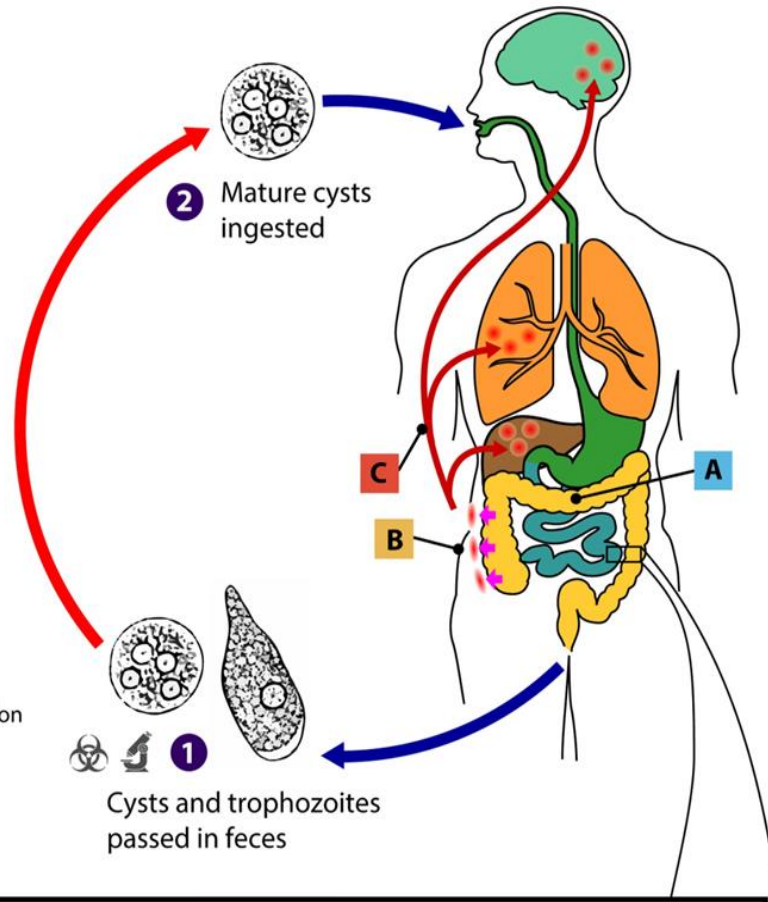


6/2



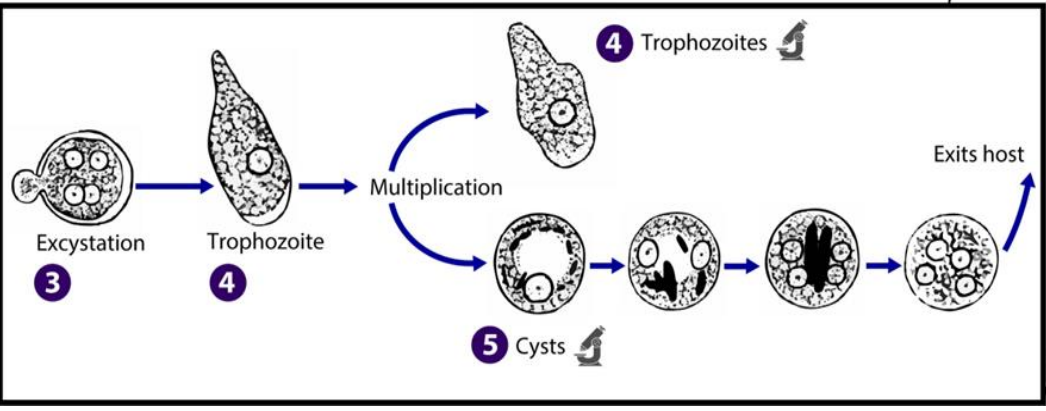
E.Histolytica life cycle





Infective stage
 Diagnostic stage

A Noninvasive colonization
B Intestinal disease
C Extraintestinal disease



Μόλυνση με κύστεις

Γαστρική οξύτητα απελευθέρωση τροφοζωιτών

Πολλαπλασιασμός τροφοζωιτών και προσκόλληση στα κύτταρα του ξενιστή

Παραγωγή κυτταροτοξίνης?????????

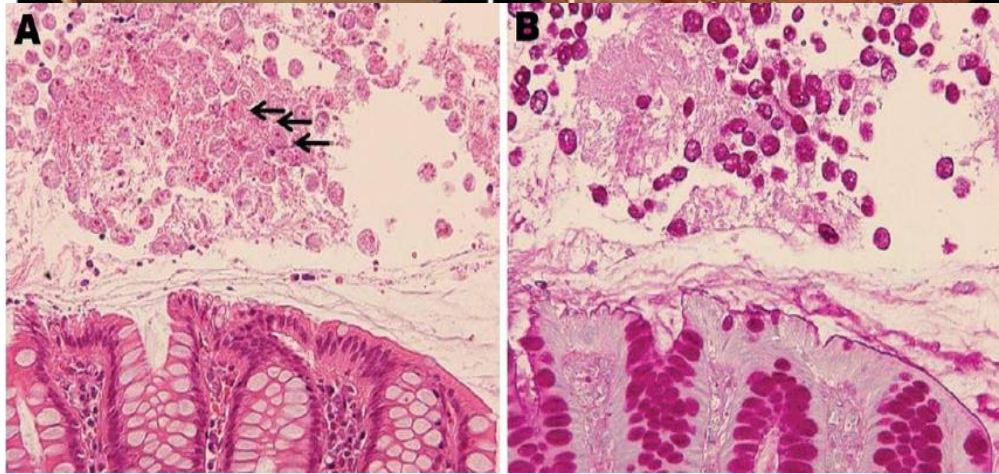
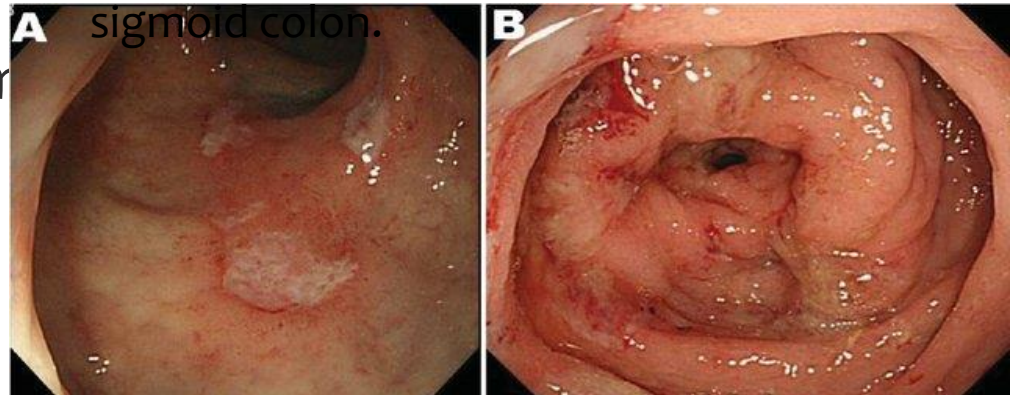
Λύση των κυττάρων και εκτεταμένη τοπική νέκρωση

Εξελκώσεις του εντερικού βλεννογόνο, με φλεγμονή, αιμορραγία και δευτεροπαθή βακτηριακή λοίμωξη

Κλινικές εκδηλώσεις

- A) Colonoscopy showing ulcers in the rectum.
- B) Colonoscopy showing multiple erosions with exudates surrounded by edematous mucosa in the sigmoid colon.

- Ασυμπτωματική λοίμωξη
- Εντερική λοίμωξη
- Εξωεντερική λοίμωξη

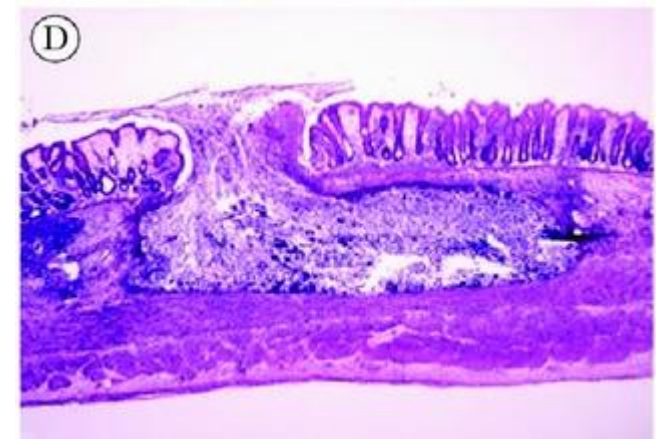


A) Trophozoites of *Entamoeba histolytica* ingesting erythrocytes (arrows)

B) Numerous amebic trophozoites on the mucosal surface

Κλινικές εκδηλώσεις-Εντερική λοίμωξη

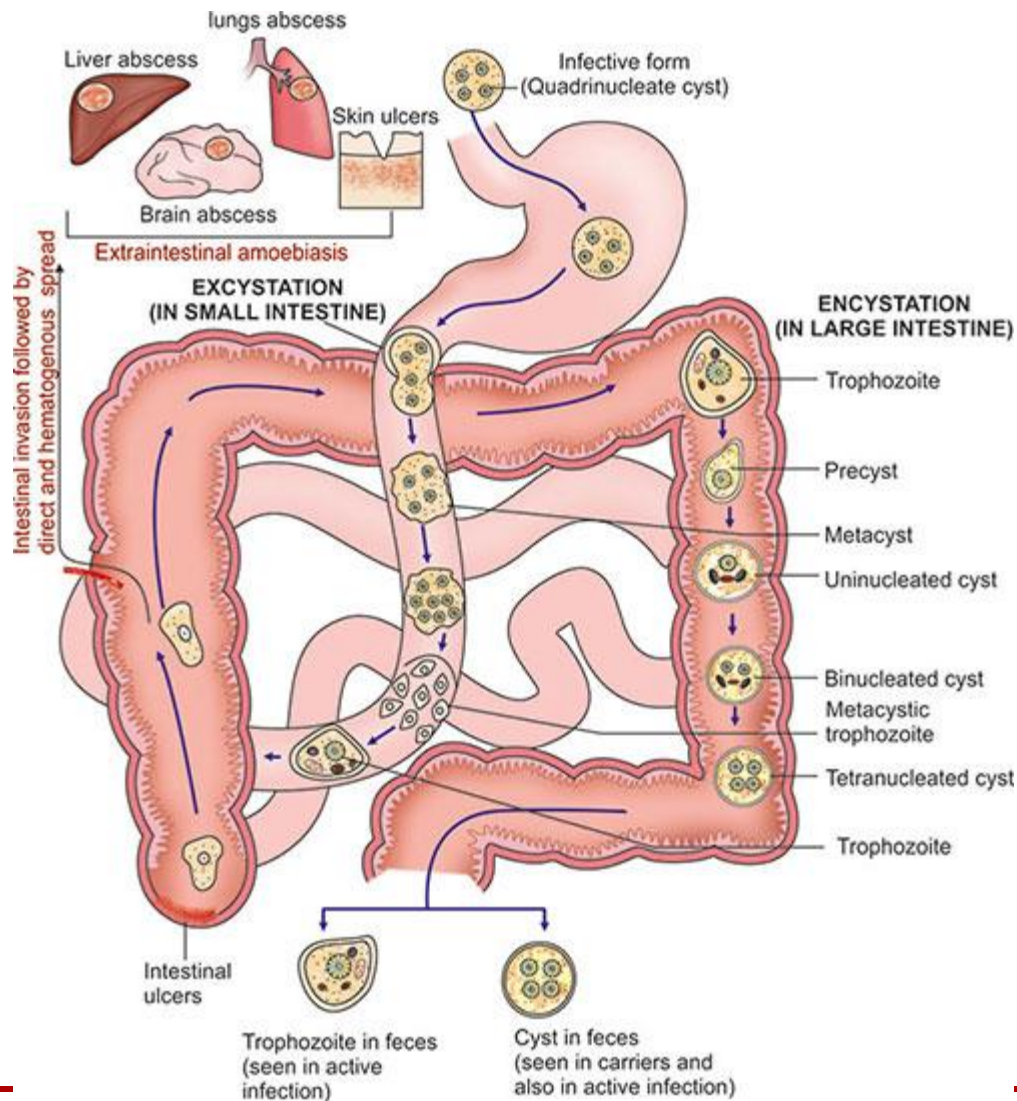
- **Αμοιβαδική δυσεντερία**
 - 3-5 βλεννοαιματηρές κενώσεις
 - Κοιλιακό άλγος, τεινεσμό,
- **Οξεία αμοιβαδική κολίτιδα**
 - > 20 βλεννοαιματηρές κενώσεις
 - Υψηλό πυρετό, 39-40 °C
- **Αμοιβαδική σκωληκοειδίτιδα**
- **Αμοιβάδωμα**
 - Χρόνια λοίμωξη

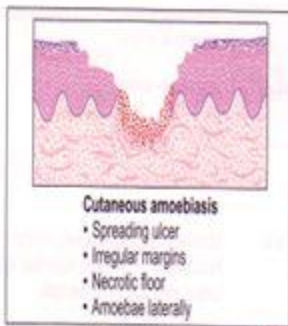


Differences between amoebic & bacillary dysentery

Character	Amoebic dysentery	Bacillary dysentery
Number	6-8 per day	Over 10 per day
Amount	Copious	Small
Odour	Offensive	odourless
Consistency	Not adherent to container	Adherent to container
RBCs	In clumps	Discret
Pus cells	Few	Numerous
Macrophages	Few	Numerous
Eosinophils	Present	Scarce
Charcot-leyden crystals	Present	Absent
Pyknotic bodies	present	Absent
Parasites	Trophozoites and cyst present	Absent
Bacteria	Many motile bacteria	Few or absent

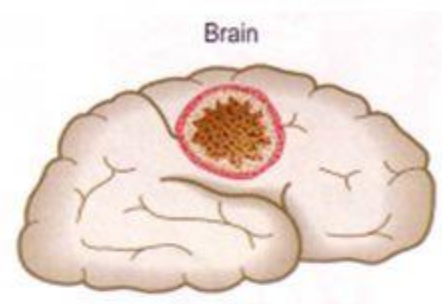
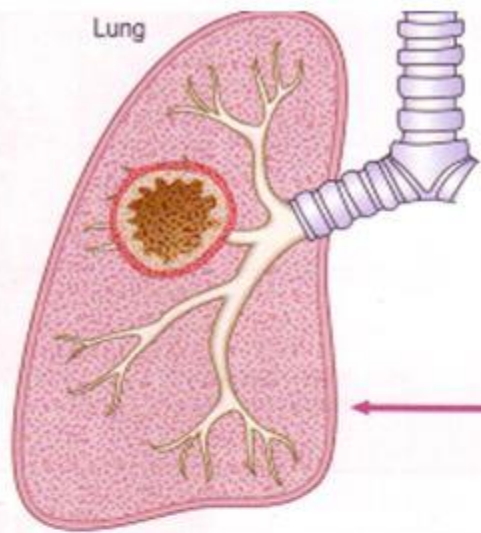
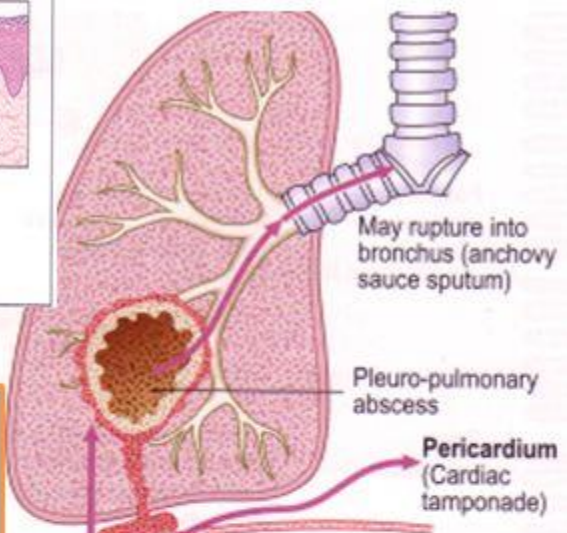
Κλινικές εκδηλώσεις-Εξωεντερική λοίμωξη





- Cutaneous amoebiasis**
- Spreading ulcer
 - Irregular margins
 - Necrotic floor
 - Amoebae laterally

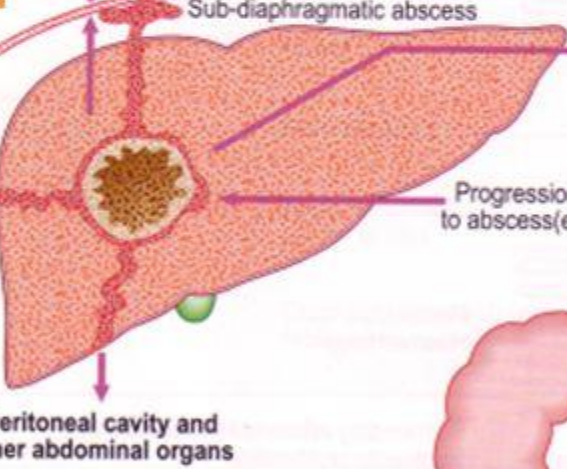
Direct Extension



Ectopic sites

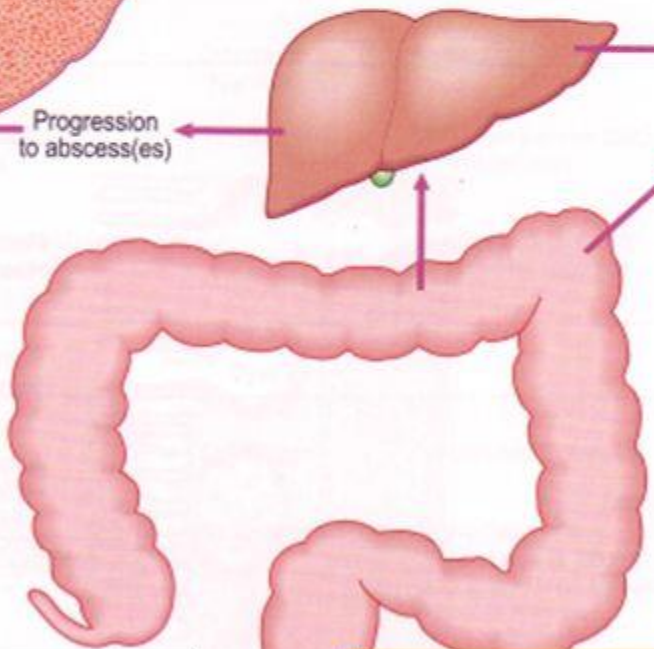
- Secondary to
 - Concomitant with
 - Independent of
- Liver involvement

Haematogenous spread



Skin of abdominal wall after rupture or surgery

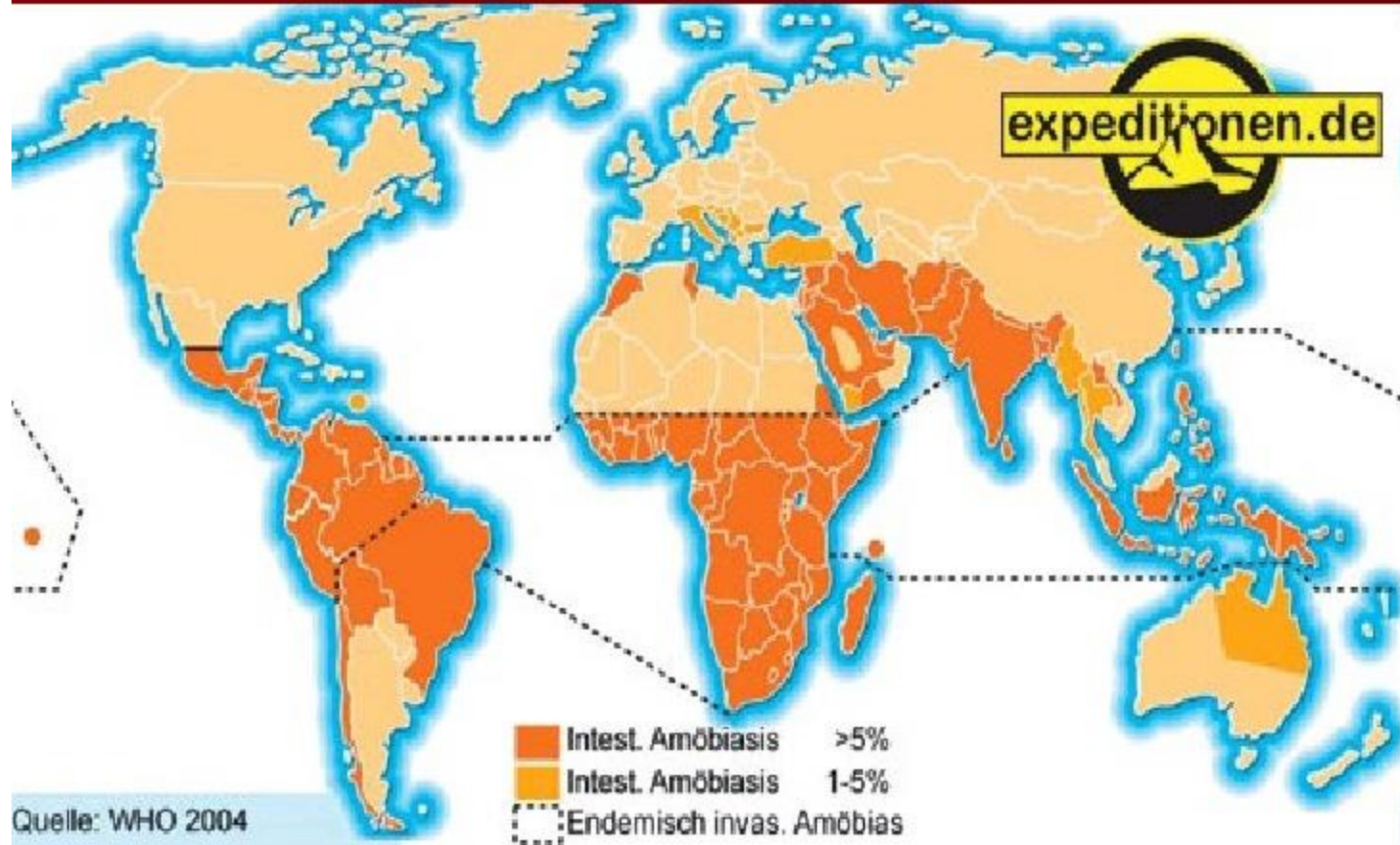
Peritoneal cavity and other abdominal organs



Perianal amoebiasis

Extra-intestinal Amoebiasis

Trends of Amoebiasis



Διάγνωση

- Τουλάχιστον 3 δείγματα κοπράνων
 - Συμπύκνωση
 - Μικροσκοπική εξέταση άμεση
 - Μικροσκοπική εξέταση τρίχρωμη χρώση
- Ανίχνευση Ag με EIA
- PCR: 1 τροφοζώιτης/mg κοπράνων
- Ανίχνευση Abs στον ορό: EIA –κυρίως για εξωεντερική αμοιβάδωση
 - αρνητικοποιείται 6-12 μήνες μετά τη θεραπεία

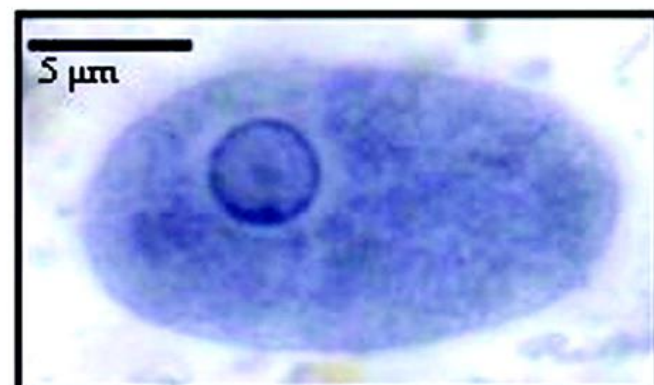
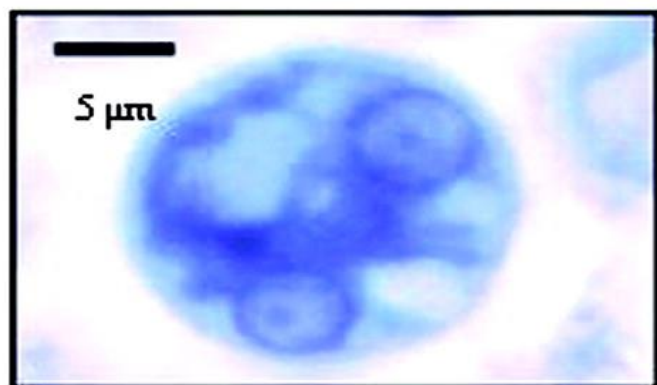


Species

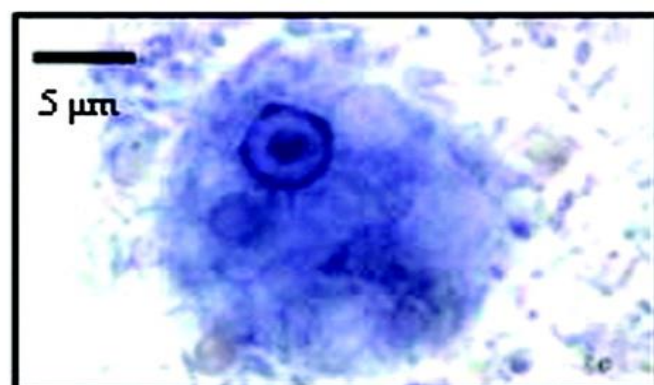
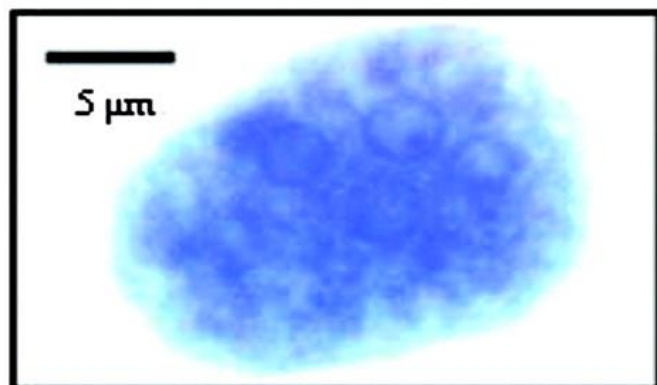
Cyst

Trophozoite

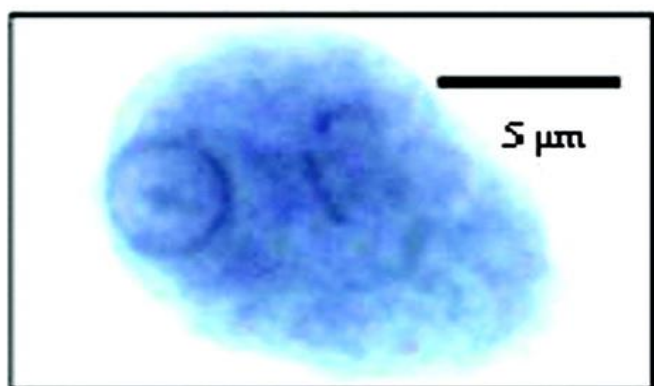
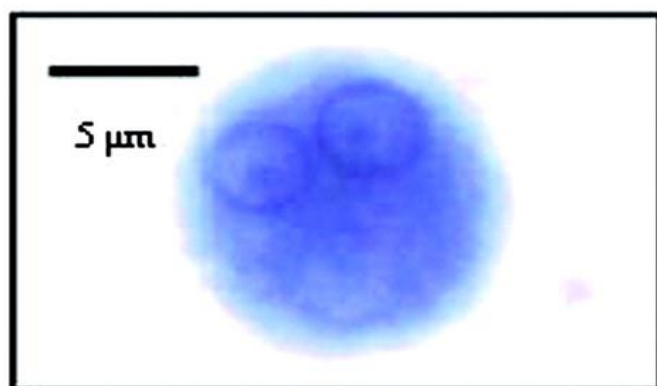
*E. histolytica /
E. dispar / E.
moshkovskii*



E. coli



E. hartmanni



HISTORY

Subacute onset, blood /mucous in stool, travel /residence in endemic area

CLINICAL SIGNS AND SYMPTOMS

Diarrhea/dysentery, abdominal pain in most, weight loss, fever ($> 38^{\circ}\text{C}$) in $< 20\%$

DIAGNOSTIC TESTS TO SEPARATE INVASIVE FROM SECRETORY DIARRHEA

Lactoferrin, fecal leucocytes, occult blood

UTILIZATION OF *E. histolytica* DIAGNOSTIC TESTS

A combination of
Stool *E.histolytica* Ag-detection test
or
Stool PCR
PLUS
serology

Θεραπεία

- **Metronidazole (Flagyl):** αναστολή σύνθεσης DNA/RNA
 - **Paromomycin (Humatin):** αμινογλυκοσίδη. αναστολή πρωτεϊνοσύνθεσης
 - **Azithromycin:** μακρολίδη
 - **Iodoquinol (Yodoxin):** δεσμεύει Fe
-

Πρόληψη

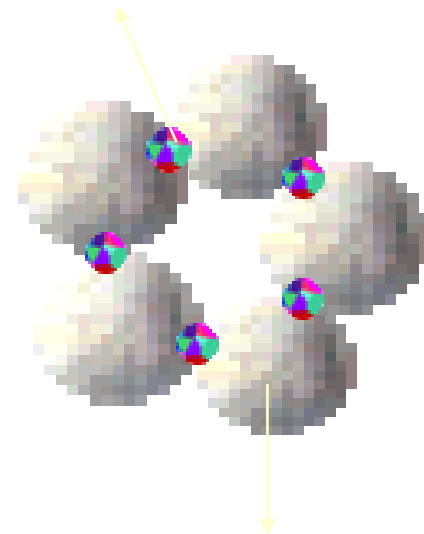
- Εμβόλιο

- CtxB-SREHP-12

Cholera toxin B subunit

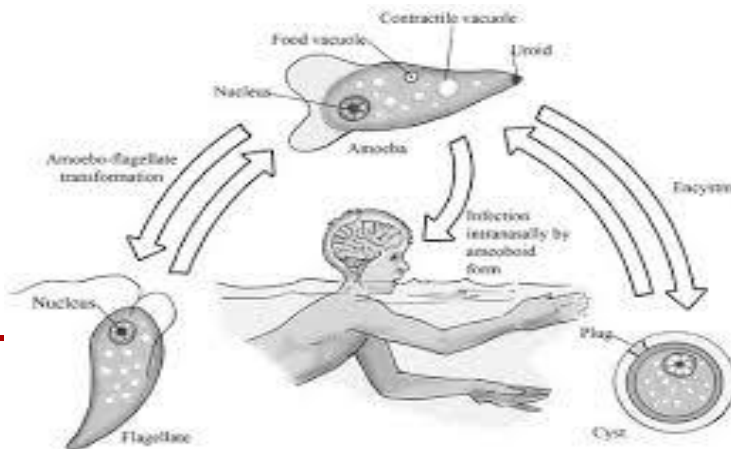
-Serine Rich *Entamoeba histolytica* Protein-
δωδεκαπεπτίδιο

Χορήγηση *per os*



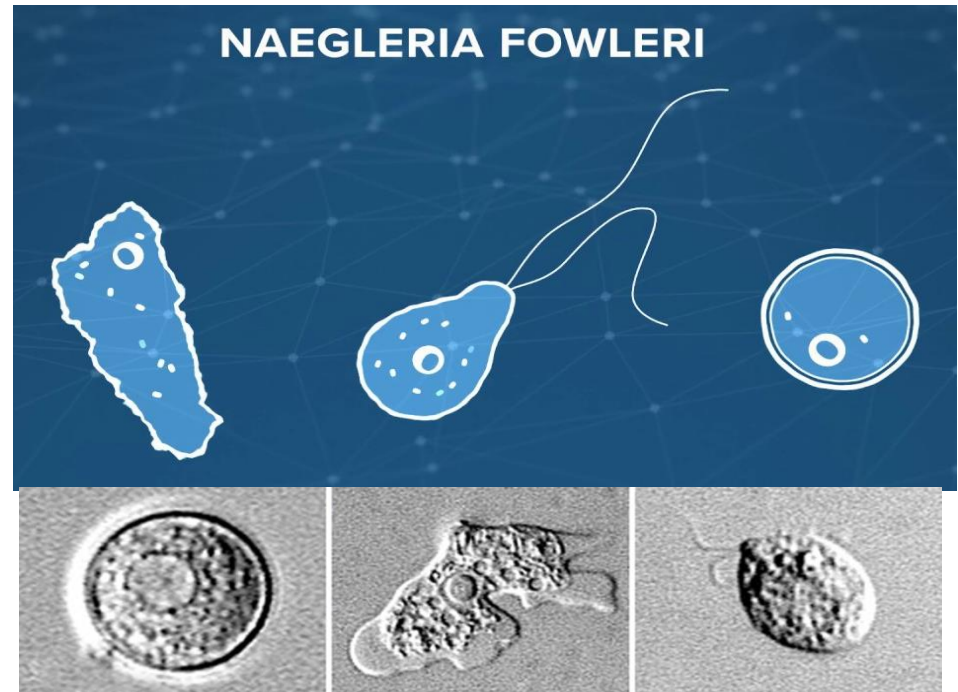
Αμοιβάδες του περιβάλλοντος

- Αίτια πρωτοπαθούς αμοιβαδικής μηνιγγοεγκεφαλίτιδας (ΠΑΜΕ):
 - *Naegleria fowleri*
 - *Acanthamoeba castellanii*
 - *Balamuthia*
- Ανευρίσκονται
 - Στο έδαφος
 - Σε μολυσμένα ρυάκια, λίμνες, πισίνες

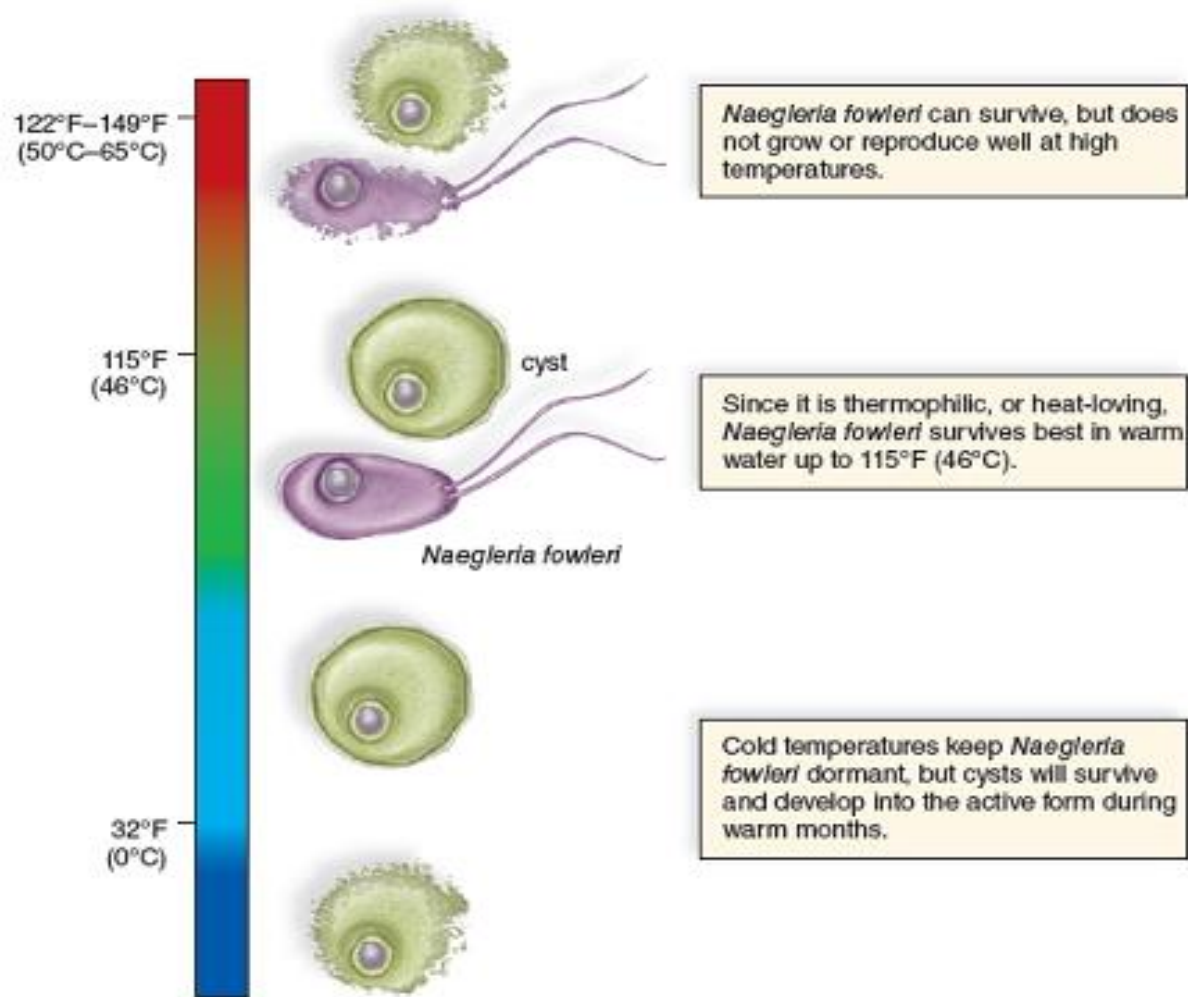


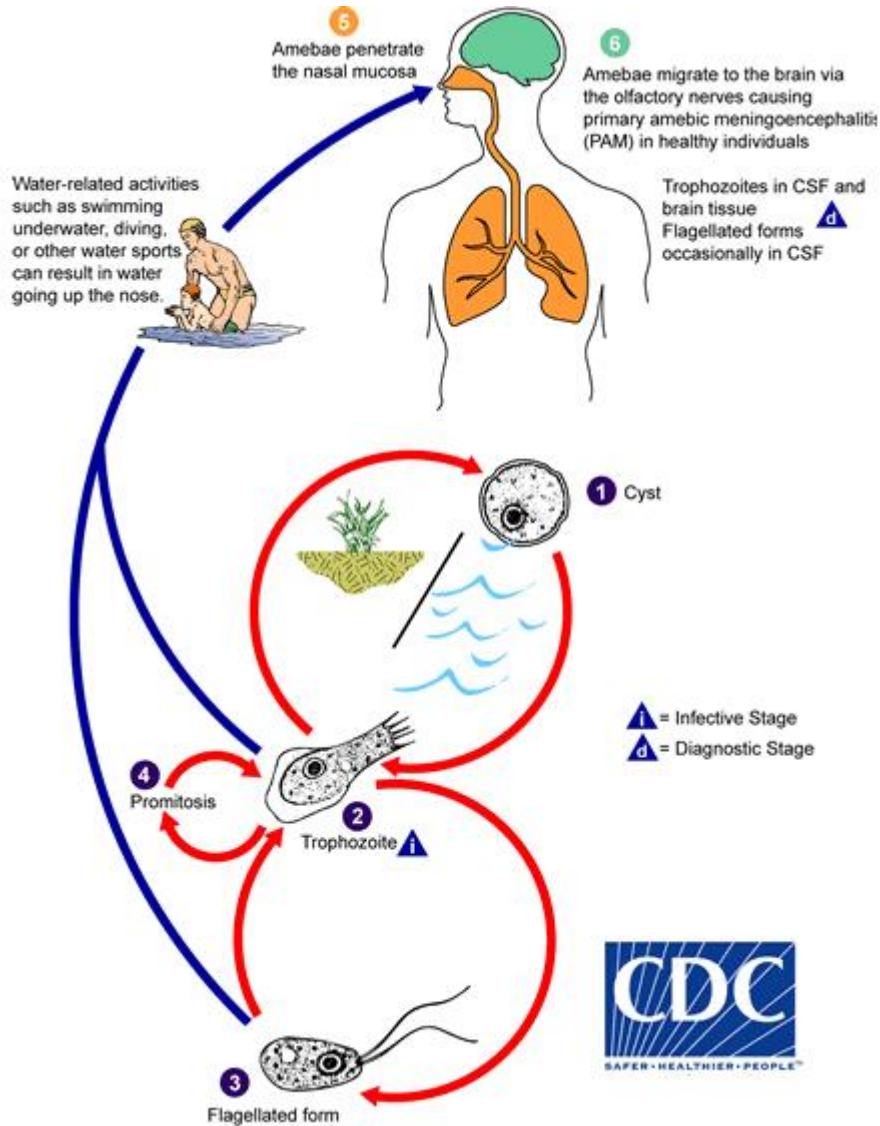
Naegleria fowleri

- Παγκόσμια κατανομή
- Κινητή στους 21 °C
- 3 μορφές
 - Ελεύθερη μορφή
 - αμοιβαδική μορφή, 10-30 μm
 - 2 μαστίγια
 - Διεισδυτικό στάδιο
 - Κύστη
 - Σφαιρικές, 7-15 μm



Naegleria fowleri





Cyst stage



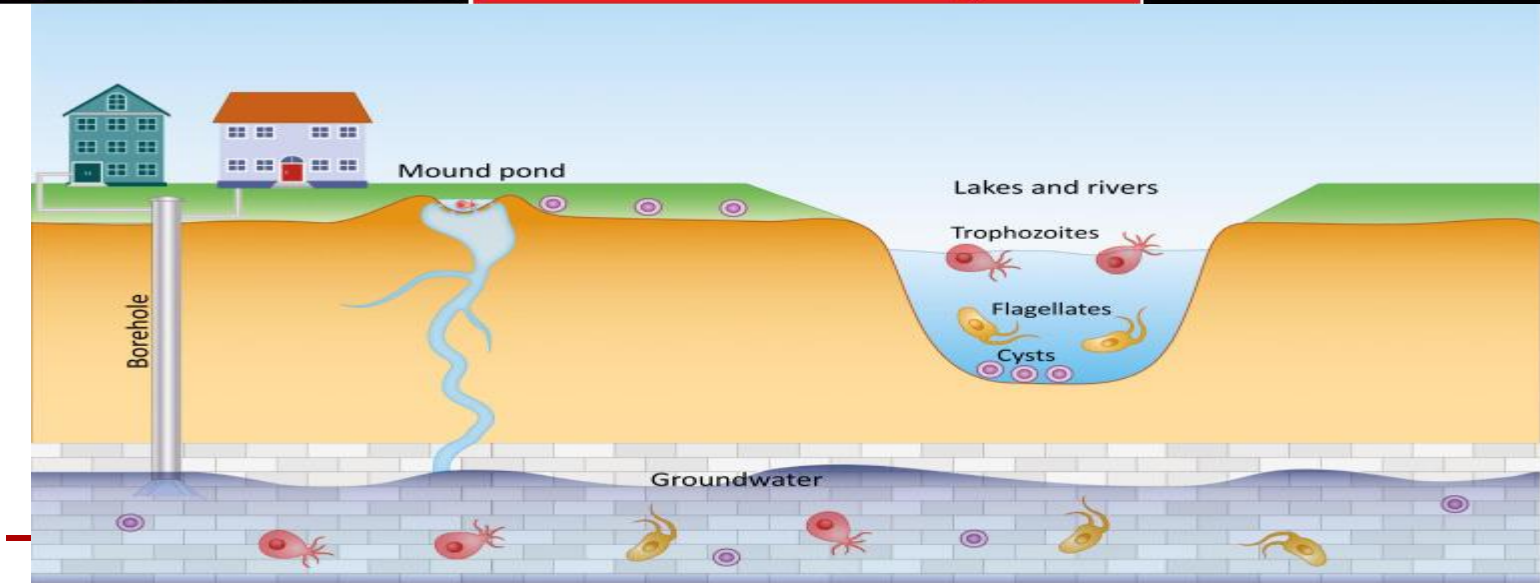
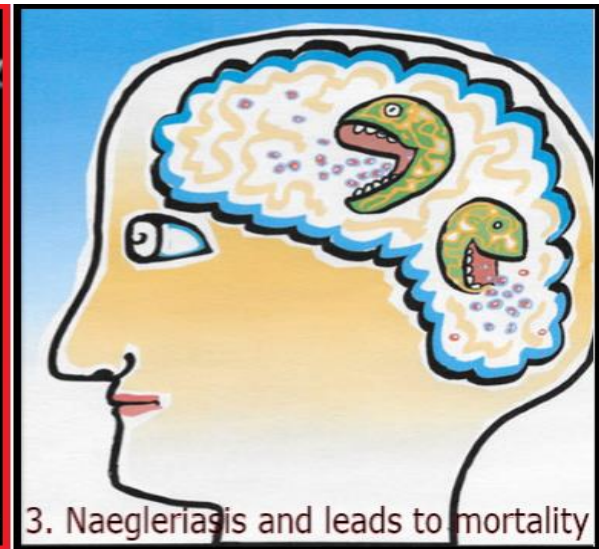
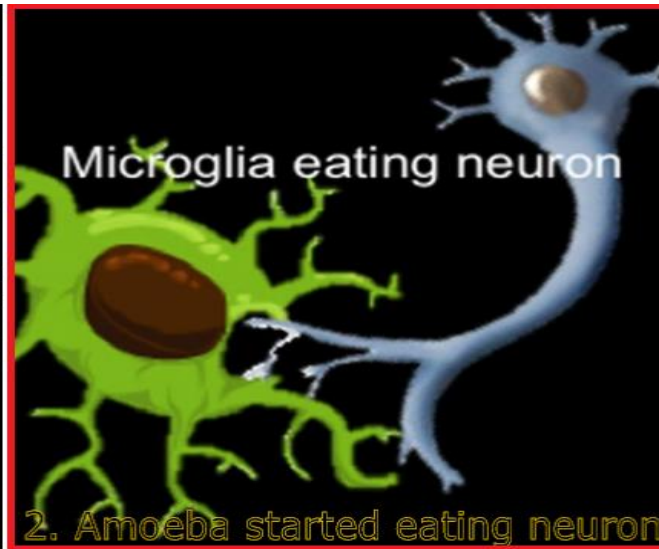
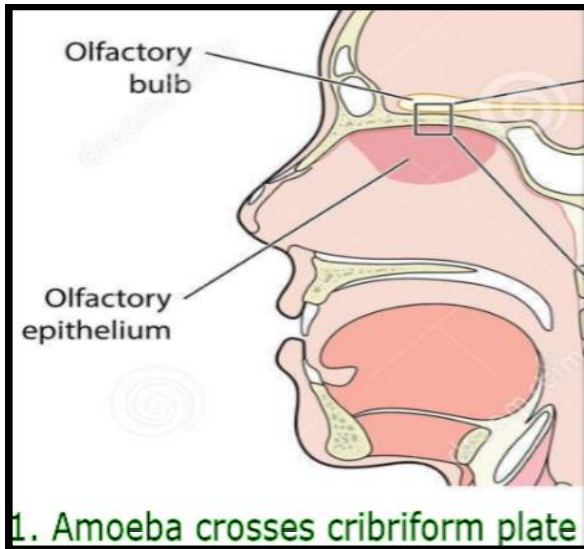
Trophozoite stage



Flagellated stage

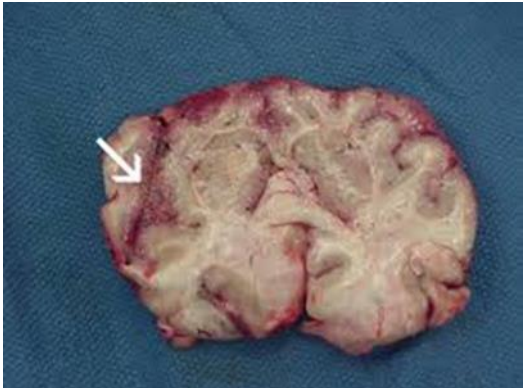
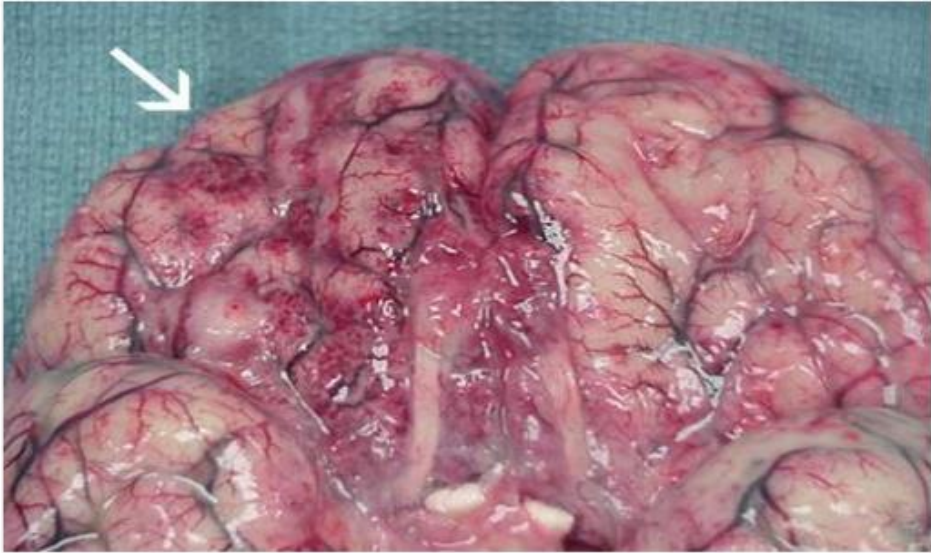
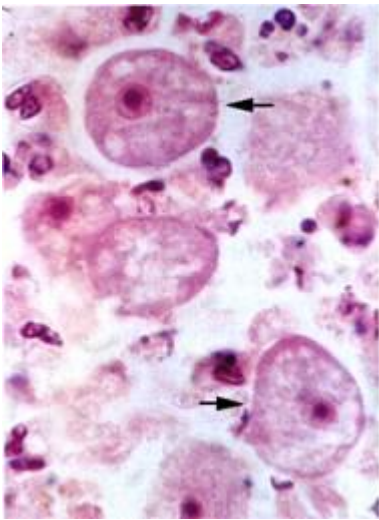
- *Naegleria fowleri*
 - **Πρωτοπαθή αμοιβαδική μηνιγγοεγκεφαλίτιδα-**
 - Θανατηφόρος λοίμωξη
 - Υγιή άτομα με ιστορικό κολύμβησης σε λίμνες ή πισίνες
 - **Συμπτώματα**
 - Σφοδρή μετωπιαία κεφαλαλγία , Κυνάγχη , Πυρετός
 - Ρινική απόφραξη με αλλοίωση οσμής και γεύσης
 - **Αυχενική δυσκαμψία** και σημείο Kerning
 - **ENY:**
 - Πυώδες με πολλά ερυθρά και κινούμενες αμοιβάδες
 - **Θάνατος σε 4-5 μέρες**
-

Brain-eating amoeba

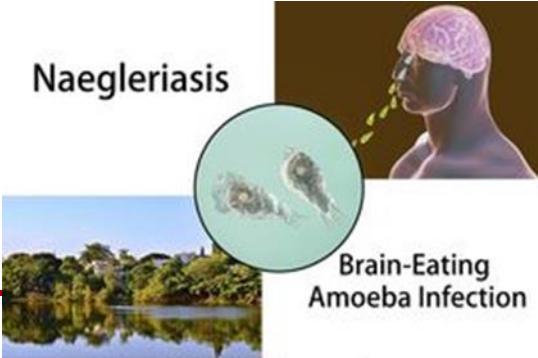


NAEGLERIA FOWLERI

- Primary amoebic meningo-encephalitis



bwc53417614 Barewalls.com



bwc53417613 Barewalls.com



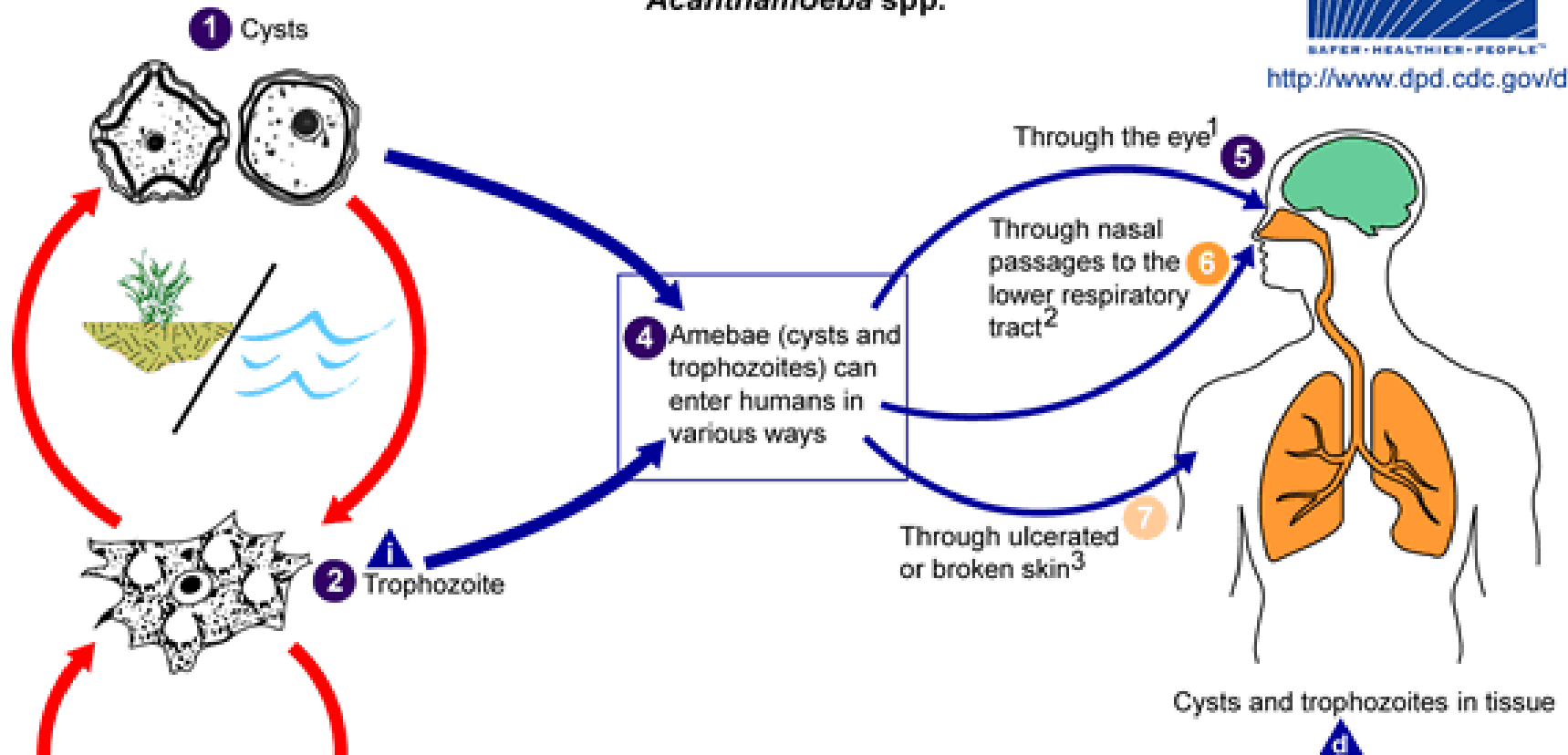
bwc53417616 Barewalls.com

Παθογένεια

- ***Acanthamoeba***
 - **Κοκκιωματώδης αμοιβαδική εγκεφαλίτιδα**
 - Πορεία βραδύτερη –επώαση 10 μέρες
 - Χρόνια κοκκιωματώδης εγκεφαλίτιδα με οίδημα εγκεφαλικού ιστού
 - **Κερατίτιδα**
 - Εξελκώσεις κερατοειδούς με έντονο οφθαλμικό πόνο
 - **Δερματίτιδα**
- ***Balamuthia mandrillaris***
 - **Κοκκιωματώδη αμοιβαδική εγκεφαλίτιδα**



Acanthamoeba spp.



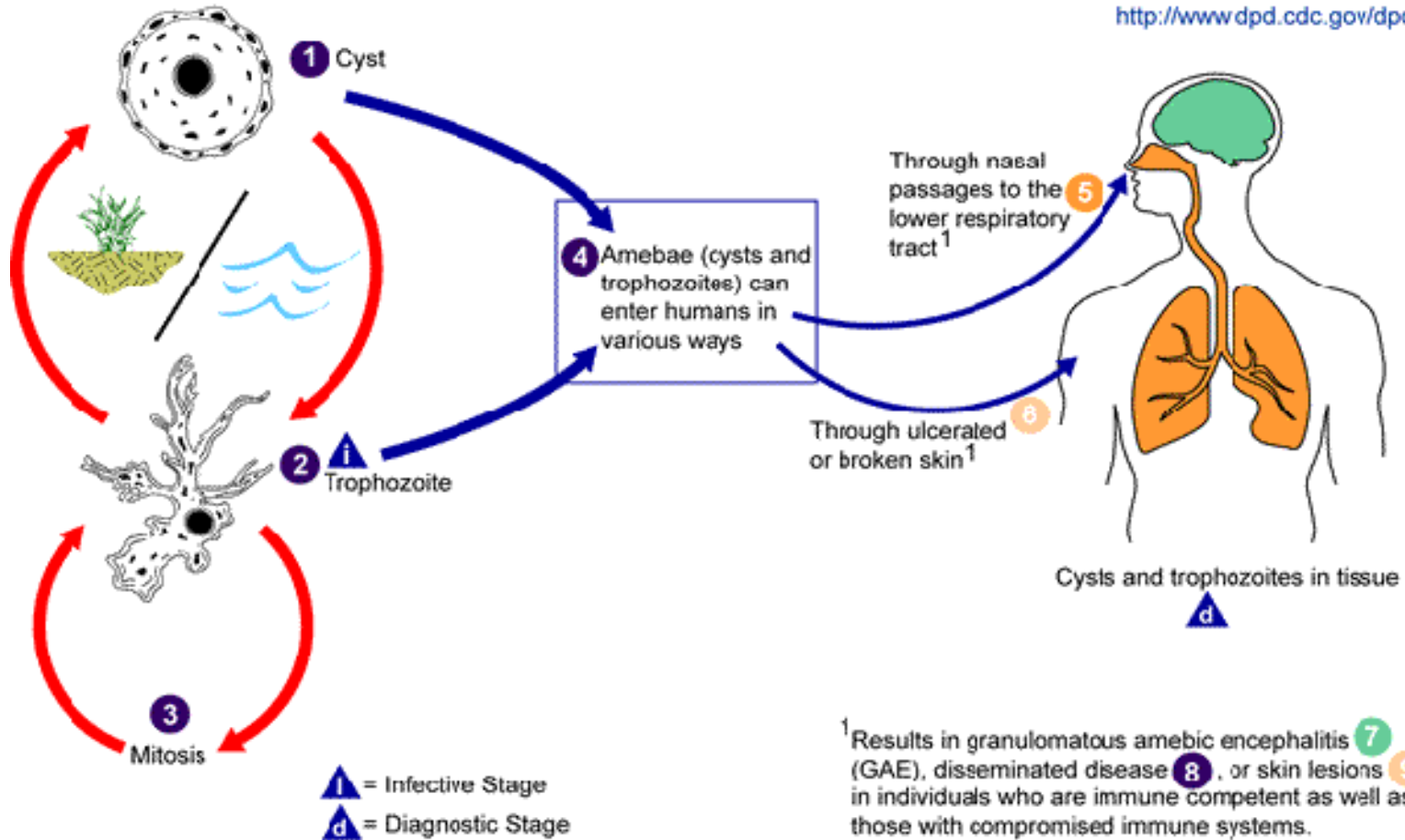
i = Infective Stage
d = Diagnostic Stage

- ¹ Results in severe keratitis of the eye. **8**
- ² Results in granulomatous amebic encephalitis **9** (GAE) and/or disseminated disease **10** in individuals with compromised immune systems.
- ³ Results granulomatous amebic encephalitis **9** (GAE), disseminated disease **10**, or skin lesions **11** in individuals with compromised immune systems.

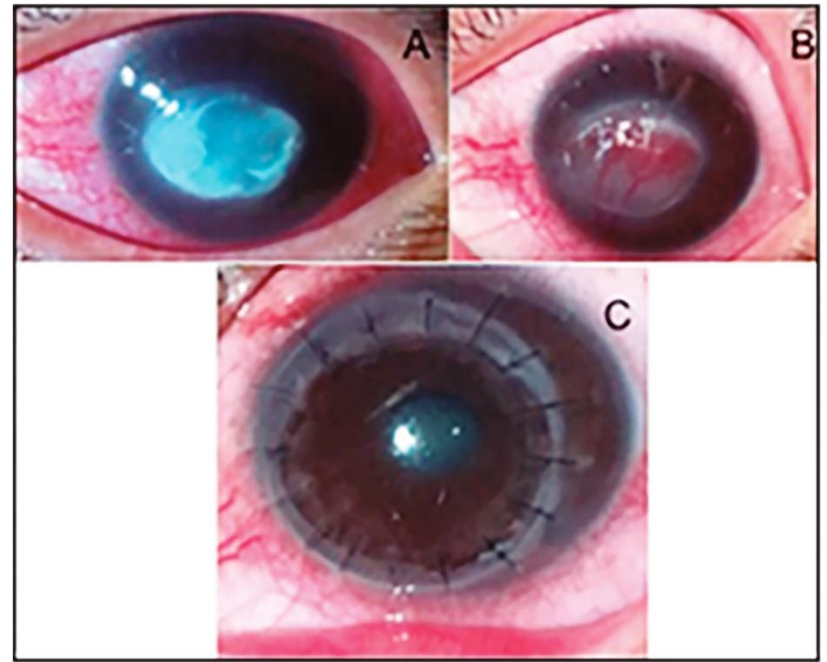
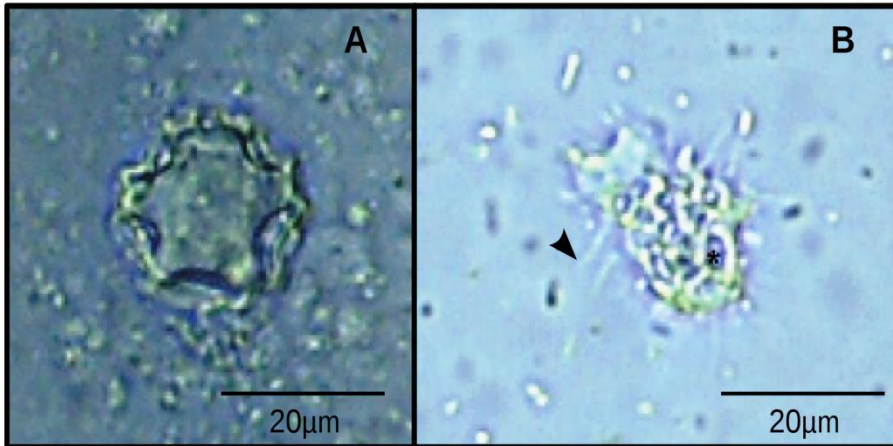
Balamuthia mandrillaris



<http://www.dpd.cdc.gov/dpdx>

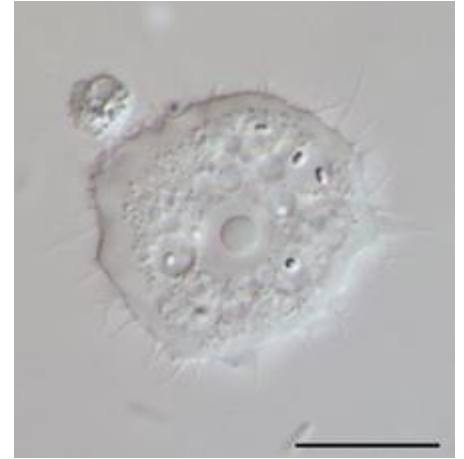


¹ Results in granulomatous amebic encephalitis **7** (GAE), disseminated disease **8**, or skin lesions **9** in individuals who are immune competent as well as those with compromised immune systems.

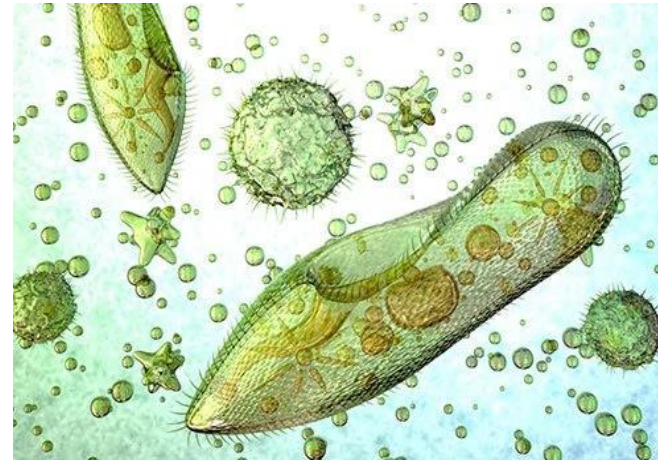
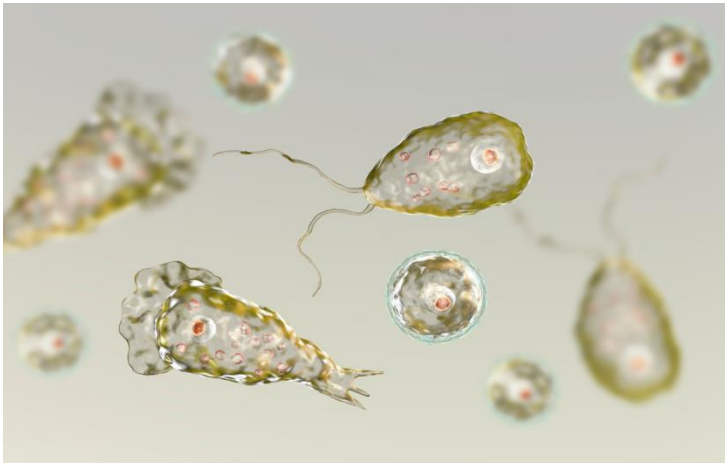


***Acanthamoeba keratitis* in a patient from Brasília, Brazil.**

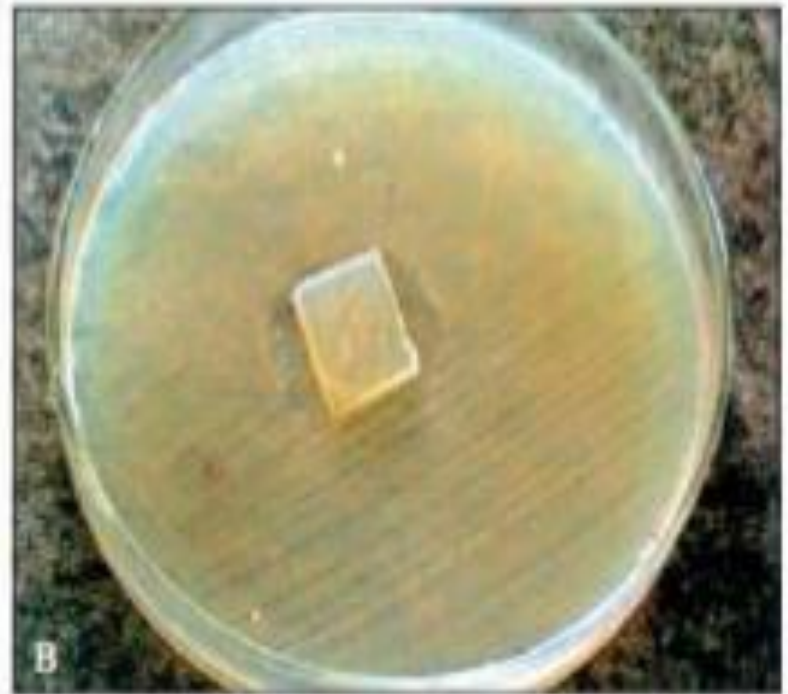
Εργαστηριακή διάγνωση



- Υλικό
 - Ρινικό έκκριμα, ΕΝΥ
 - Ξέσματα κερατοειδούς
 - Νωπά παρασκευάσματα και χρώση **Giemsa**
 - Καλλιέργεια παρουσία *E. coli*



Καλλιέργεια παρουσία E. coli



Θεραπεία

- ***Naegleria fowleri***
 - **Amphotericin B** (Δημιουργία πόρων στην κυτταροπλασματική μεμβράνη) με **μικοναζόλη** και **ριφαμπικίνη**
 - ***Acanthamoeba***
 - Πενταμιδίνη, κετοκοναζόλη, φλουκυτοσίνη
 - ***Balamuthia mandrillaris***
 - Κλαρυθρομυκίνη, φλουκοναζόλη, σουλφαδιαζίνη, φθοριοκυτοσίνη
-