



T.C.
VAN YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ



MİDE KANSERLİ HASTALARDA İNTESTİNAL PARAZİTLERİN SIKLIĞI

Veteriner Hekim Anıl GEZİCİ
PARAZİTOLOJİ ANABİLİM DALI
(TIP PROGRAMI)
YÜKSEK LİSANS TEZİ

DANIŞMAN
Prof. Dr. Zeynep TAŞ CENGİZ

VAN-2019

T.C.
VAN YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**MİDE KANSERLİ HASTALARDA
İNTESTİNAL PARAZİTLERİN SIKLIĞI**

Veteriner Hekim Anıl GEZİCİ
PARAZİTOLOJİ ANABİLİM DALI
(TIP PROGRAMI)
YÜKSEK LİSANS TEZİ


DANIŞMAN
Prof. Dr. Zeynep TAŞ CENGİZ

VAN-2019

KABUL VE ONAY

Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Tıp Parazitoloji Anabilim Dalında Veteriner Hekim Anıl GEZİCİ tarafından hazırlanan “*Mide Kanserli Hastalarda İntestinal Parazitlerin Sıklığı*” adlı tez çalışması aşağıdaki jüri tarafından YÜKSEK LİSANS TEZİ olarak OY BİRLİĞİ ile kabul edilmiştir.

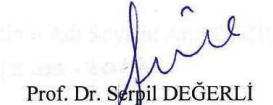
Tez Savunma Tarihi: 15/03/2019


Prof. Dr. Hasan YILMAZ

Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi

Jüri Başkanı


Prof. Dr. Zeynep TAŞ CENGİZ
Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi
Jüri Üyesi


Prof. Dr. Serpil DEĞERLİ
Sivas Cumhuriyet Üniversitesi
Jüri Üyesi

Tez hakkında alınan jüri kararı, Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu tarafından onaylanmıştır.


Prof. Dr. Semiha DEDE
Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürü

II

II

ETİK BEYAN

T.C.
VAN YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ MÜDÜRLÜĞÜ'NE

Yüksek Lisans tezi olarak hazırlayıp sunduğum “*Mide Kanserli Hastalarda İntestinal Parazitlerin Sıklığı*” başlıklı tezim; bilimsel ahlak ve değerlere uygun olarak tarafımdan yazılmıştır. Tezimin fikir/hipotezi tümüyle tez danışmanım ve bana aittir. Tezde yer alan deneysel çalışma/araştırma tarafımdan yapılmış olup, tüm cümleler, yorumlar bana aittir. Bu tezdeki bütün bilgiler akademik kurallara ve etik ilkelere uygun olarak hazırlanıp, bu kural ve ilkeler gereği, çalışmada bana ait olmayan tüm veri, düşünce ve sonuçlara atıf yapılmış ve kaynak gösterilmiştir.

Yukarıda belirtilen hususların doğruluğunu beyan ederim.

Öğrencinin Adı Soyadı: Anıl GEZİCİ

Tarih:

İmza:

TEŐEKKÖR

Tez konumun belirlenmesi ve yűrűtűlmesinde yardımcı olan Yűzűncű Yıl Ŭniversitesi Tıp Fakűltesi Parazitoloji Anabilim Dalı űĝretim űyesi ve tez danıŐmanım Prof. Dr. Zeynep TAŐ CENGİZ'e, kıymetli katkılarında dolayı Parazitoloji Anabilim Dalı BaŐkanı Prof. Dr. Hasan YILMAZ'a; eĝitim hayatım boyunca maddi ve manevi desteklerini esirgemeyen annem Canan GEZİCİ ve babam Hasan GEZİCİ ile kardeŐlerim Can ve Oĝuzhan GEZİCİ'ye ve çalıŐma sırasında yardımlarını esirgemeyen arkadaŐım Dr. Hazal ALTAN ile Parazitoloji Laboratuvarı çalıŐanlarına teŐekkűrű bir borç bilirim.

ÖZET

Gezici A. Mide kanserli hastalarda intestinal parazitlerin sıklığı. Yüzüncü Yıl Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Parazitoloji Anabilim Dalı Yüksek Lisans Tezi, Van, 2019. Bu çalışmanın amacı, mide kanser (CA)'li hastalarda intestinal parazitlerin sıklığını saptamak ve bu hasta grubunda intestinal parazit enfeksiyonlarının önemini ortaya koymaktır. Çalışma 01.08.2017–01.12.2018 tarihleri arasında Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Dursun Odabaş Tıp Merkezi Parazitoloji Laboratuvarında yürütülmüştür. Hasta ve Kontrol grubu Dahiliye Polikliniklerine başvuran hastalardan oluşturulmuştur. Hasta grubu 40'ı kadın, 60'ı erkek olmak üzere 100 hastadan; kontrol grubu ise 50'si kadın, 50'si erkek olmak üzere 100 kişiden oluşturulmuştur. Hasta ve kontrol grubundan alınan dışkı örnekleri önce nativ-Lugol yöntemi ile intestinal parazitler yönünden mikroskopik olarak incelenmiş daha sonra formol-etil asetat yöntemiyle çoklaştırılmış ve modifiye asit-fast yöntemiyle boyanmıştır. Yaptığımız bu çalışmada hasta grubunu oluşturan mide CA'lı hastalarda %14, kontrol grubundaki sağlıklı bireylerde %2 oranında intestinal parazit pozitifliği saptanmıştır. Hasta grubunun %11'i *Blastocystis. hominis* (%4'ü bol *B. hominis*), %4'ü *Cryptosporidium* spp., %2'si *Giardia intestinalis*, %1'i *Cyclospora cayetanensis* yönünden pozitif bulunmuştur. Yapılan istatistik değerlendirmede intestinal parazit pozitifliği bakımından mide CA'lı hasta grubu ile kontrol grubu arasında istatistik olarak anlamlı bir fark saptanmıştır ($p= 0.028$). Ayrıca intestinal parazit pozitifliği ($p= 0.012$) ve bol *B. hominis* pozitifliği ($p= 0.041$) bakımından hasta ve kontrol grubunun 51 ve üzeri yaş grupları arasında ayrı ayrı anlamlı fark belirlenmiştir. Cinsiyete göre mide CA'lı hastalarda parazit pozitifliği istatistiksel olarak değerlendirildiğinde hasta ve kontrol grubundaki kadınlar arasında anlamlı fark ($p= 0.004$) elde edilmiştir. Hasta grubunda *Cryptosporidium* spp., *C. cayetensis*, *G. intestinalis* ve bol *B. hominis* saptananlarının genellikle ishalleri olduğu görülmüştür. Bu sonuçlar dikkate alınarak ishalleri olanları başta olmak üzere tüm mide CA hastalarının hem nativ-Lugol yöntemi hem de modifiye asit-fast gibi boyama yöntemleri ile intestinal parazitler yönünden değerlendirilmesi gerektiği kanaatine varılmıştır.

Anahtar sözcükler: Mide kanseri, İntestinal parazitler, Prevalans

ABSTRACT

Gezici A. Prevalence of intestinal parasites in gastric cancer patients. Yuzuncu Yil University Institute of Health Sciences, M. Sc. Thesis in Department of Parasitology, Van, 2019. The aim of the present study was to determine the prevalence of intestinal parasites in patients with gastric cancer (CA) and to demonstrate the significance of intestinal parasitic infections in this patient group. The study was conducted between 01.08.2017 and 01.12.2018 at Van Yuzuncu Yil University Dursun Odabas Medical Center Parasitology Laboratory. The patient and control groups included patients who applied to Internal Medicine Polyclinics. The patient group included 100 patients (40 females and 60 males), and the control group included 100 individuals (50 females and 50 males). The stool samples taken from the patient and control groups were examined under microscope for intestinal parasites with the native-Lugol method and then they were multiplexed by the formalin-ethyl acetate method and stained by the modified acid-fast method. In the present study, it was determined that intestinal parasites were positive in 14% in the patients with gastric CA and in 2% in the control group. In the patient group, 11% of the patients were positive for *Blastocystis hominis* (4% abundant *B. hominis*), 4% were positive for *Cryptosporidium* spp., 2% were positive for *Giardia intestinalis*, and 1% were positive for *Cyclospora cayetanensis*. It was found that there was a statistically significant difference between gastric CA group and control group based on intestinal parasitic positivity ($p = 0.028$). Furthermore, there was a significant difference between the 51 and older age groups in patient and control groups based on intestinal parasite positivity ($p = 0.012$) and abundant *B. hominis* positivity ($p = 0.041$). Statistical analysis of the parasitic positivity in patients with gastric CA based on gender demonstrated a significant difference ($p = 0.004$) between the patients and the control group. It was observed that patients who were positive for *Cryptosporidium* spp., *C. cayetensis*, *G. intestinalis* and abundant *B. hominis* suffered diarrhea in the patient group. Based on these findings, it was concluded that all gastric CA patients, especially those with diarrhea, should be assessed for intestinal parasites by both native-Lugol and modified acid-fast staining methods.

Key words: Gastric cancer, Intestinal parasites, Prevalence

İÇİNDEKİLER

KABUL VE ONAY	II
ETİK BEYAN	III
TEŞEKKÜR	IV
ÖZET	V
ABSTRACT	VI
İÇİNDEKİLER	VII
SİMGELER VE KISALTMALAR	VIII
TABLolar LİSTESİ	X
ŞEKİLLER LİSTESİ	XI
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. <i>Giardia intestinalis</i> ve Parazitliği	3
2.2. <i>Blastocystis hominis</i> ve Parazitliği	15
2.3. <i>Cryptosporidium</i> spp. ve Parazitliği	26
2.4. <i>Cyclospora cayetanensis</i> ve Parazitliği	39
3. GEREÇ VE YÖNTEM	45
3.1. Gereç	45
3.2. Yöntem	45
4. BULGULAR	48
5. TARTIŞMA VE SONUÇ	53
KAYNAKLAR	63
ÖZGEÇMİŞ	75
EKLER	76
EK 1. Etik Kurul Raporu	76
EK 2. Tez Orjinallik Raporu	78

SİMGELER VE KISALTMALAR

AIDS	: Acquired Immuno Deficiency Syndrome
AP-PCR	: Arbitrary Primed PCR
CWP	: Cell Wall Protein
COWP	: Cryptosporidium Oocyst Wall Protein
CLB	: Coccidian-Like Body veya Cyanobacterium-Like Body
Cl	: Klor
°C	: Santigrat
cm	: Santimetre
DNA	: Deoksiribonükleik Asit
DFA	: Direct Fluorescent Antikor
ELISA	: Enzim Linked İmmunosorbent Assay
FDA	: Food and Drug Administration
FITCH	: Fluorescein İsothiocyanate
gr	: Gram
HIV	: Human Immunodeficiency Virus
HCT-8	: İnsan İliçoçekal Karsinoma Hücre Kültürü
IFA	: Immuno Floresan Assey
İBS	: İrritabl Bağırsak Sendromu
IFN-γ	: İnterferon gamma
IgA	: İmmunoglobulin A
IgG	: İmmunoglobulin G
IgM	: İmmunoglobulin M
IL1	: Interlökin 1
IL5	: Interlökin 5
IL8	: Interlökin 8
IL12	: Interlökin 12

kg	: Kilogram
kDA	: Kilodalton
mg	: Miligram
µm	: Mikrometre
MAF	: Modifiye Asid Fast
MIF	: Merthiolate İodine Formaldehit
mRNA	: Messenger RNA
NK	: Natural Killer
Na	: Sodyum
nm	: Nanometre
PCR	: Polymerase Chain Reaction
PGE₂	: Prostoglandin E ₂
RFLP	: Restriksüyon fragment length polymorphism
rRNA	: Ribozomal RNA
SSU	: Small Subunit
SAF	: Sodyum Asetat-asetik asit-formol
STS	: Sequence Tagged Site
ST	: Subtip
TNF-α	: Tümör Nekrozis Faktör- alfa
TMP-SMX	: Trimetoprim- Sulfametoksazol
TRAP-C1	: Trombospondin Releated Adhesive Proteins Cryptosporidium-1
TRAP-C2	: Trombospondin Releated Adhesive Proteins Cryptosporidium-2
TCP-1	: T-complex protein 1
VSP	: Variant Surface Protein

TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo 1.	Hasta ve kontrol grubunda yaş gruplarına göre parazit pozitifliği	49
Tablo 2.	Hasta ve kontrol grubunda cinsiyete göre parazit pozitifliği	50
Tablo 3.	Hasta ve kontrol grubunda intestinal parazit saptanan hastalara ait bilgiler	51



ŞEKİLLER LİSTESİ

- Şekil 1. Modifiye asit-fast boyamada *Cryptosporidium* spp. ookistlerinin görünümü 52
- Şekil 2. Modifiye asit-fast boyamada *C. cayetanensis* ookistlerinin görünümü ... 52



1. GİRİŞ

İntestinal parazitler, tüm dünyada halk sağlığı yönünden önemli bir sorundur. Dünyada 3,5 milyar insanın intestinal parazitler ile enfekte olduğu bildirilmekte ve bu parazitlerin toplumdaki yayılışı bölgelerin coğrafik özellikleri, insanların beslenme alışkanlıkları, toplumların sosyo-kültürel yapısı, eğitim seviyesi, ekonomik koşulları ve yaşam alanlarında fiziki alt yapı durumuna göre farklılık gösterir (Paris ve ark., 2007; Özcel ve ark., 2007; Arani ve ark., 2008).

İntestinal parazitler hem gelişmiş hem de gelişmekte olan ülkelerde immünitesi baskılanmış ya da bozulmuş hastalar arasında morbidite ve mortalitenin önemli nedenleridir. HIV/AIDS, kanser ve hemodiyaliz hastaları gibi hasta grupları sağlıklı bireylerden daha fazla parazit enfeksiyonu riski taşır (Marcos ve Gotuzzo, 2013; Kamki ve ark., 2015; Rasti ve ark., 2017).

Fırsatçı enfeksiyonlar, immünitesi bozulmuş olan hastalarda ortaya çıkar ve genellikle sağlıklı bireylerde hastalığa neden olmayan enfeksiyöz ajanlardan kaynaklanır. Bağışıklık sisteminin baskılanması ya da bozulmuş olması; özellikle hücrel immün yanıtta etkilenen parazitlerin patojenik etkilerinin artmasına ve ölüme kadar götüren klinik tabloların ortaya çıkmasına zemin oluşturur. İmmünitesi bozulmuş kişilerde hastalık yapan ve sık görülen patojen enterik protozoon parazitler arasında *Cryptosporidium* spp., *Cyclospora cayetanensis*, *Blastocystis hominis*, *Giardia intestinalis* vardır (Ok, 2006; Ülçay ve ark., 2008; De, 2013; Kashyap ve ark., 2013; Vanathy ve ark., 2017).

İnsanlar için önemli bir protozoon parazit olan *Cryptosporidium* spp. dünya çapında özellikle az gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde AIDS hastalarında, ciddi, kronik ve zayıflatıcı enfeksiyonlara neden olabilen ishalin başlıca nedenidir. İmmünitesi normal insanlarda enfeksiyon, genellikle birkaç gün süren kendi kendini sınırlayan ishal ve karın ağrısı ile karakterizedir. Fakat bu durum immün sistemi herhangi bir nedenle bozulmuş olan hastalarda kronik ve yaşamı tehdit edici olabilmektedir (Zhou ve ark., 2014; Ludington ve Ward, 2015).

C. cayetanensis, tüm dünyada rastlanabilen ve endemik ya da epidemik ishal nedeni bir parazit olarak bildirilmiştir. Bu etken hem immün sistemi normal hem de baskılanmış kişilerde sulu ve inatçı ishale neden olur. Etkenin neden olduğu cyclosporiasis, tropikal ve subtropikal bölgelerde yaygın olmakla birlikte dünyanın farklı birçok ülkesinde bildirilmiştir. Gelişmekte olan ülkelerde enfeksiyonun prevalansındaki farklılıklar üzerinde bireylerin yaşı, immün sistem durumu, bölgedeki sanitasyon ve sosyo-ekonomik durum gibi değişkenlerin etkili olduğu düşünülmüştür (Özcel ve ark., 2007; Chacin-Bonilla ve Barrios, 2011; Orozco-Camida ve ark., 2014).

Giardiasis tüm dünyada görülen yaygın parazit enfeksiyonlardan biridir. Etken özellikle çocuklarda yüksek oranda görülür ve uzun süreli ishallerle bağlı malnütrisyon ve gelişme geriliğine sebep olur. Ayrıca immün yetmezlik durumunda ağır seyreden inatçı giardiasis tablosu şekillenir (Özcel ve ark., 2007; Saygı, 2009; Babaei ve ark., 2016; Nooshadokht ve ark., 2017).

B. hominis intestinal yerleşimli, anaerobik bir protozoon olmakla birlikte insanlarda ve birçok canlı türünde görülmektedir. Etken, kozmopolit bir yayılışa sahip olmasının yanı sıra insan dışkı örneklerinde en sık rastlanan intestinal protozondur. Kansere ve AIDS hastaları gibi immün sistemi baskılanmış olgularda ciddi enfeksiyonlara yol açması, tedaviye direnç göstermesi, kolon kanseri ve irritabl barsak sendromu (İBS) ile olası ilişkisi parazitin ve sebep olduğu enfeksiyonun daha sık gündeme gelmesi ve tanınmasını sağlamıştır (Özcel ve ark., 2007; El Safadi ve ark., 2014).

Bu çalışmanın amacı, mide kanseri (CA)'li hastalarda intestinal parazitlerin sıklığını saptamak ve bu hasta grubunda intestinal parazit enfeksiyonlarının önemini ortaya koymaktır.

2. GENEL BİLGİLER

İntestinal parazit enfeksiyonları, tropikal ve ülkemizin de bulunduğu subtropikal kuşakta günümüzde en yaygın enfeksiyon hastalıkları arasında yer almaktadır. Yüksek prevalansı, yaygın görülmesi ve insan sağlığını olumsuz etkilemesi nedeniyle bu enfeksiyonlar önemli bir halk sağlığı sorunudur. İntestinal parazitler klinik olarak bazen asemptomatik bir seyir gösterirken herhangi bir nedenle bağışıklığı bozulmuş olan kişilerde şiddeti değişebilen belirtilere neden olurlar (Özcel ve ark., 2007; Saygı, 2009; Yazar ve ark., 2016).

2.1. *Giardia intestinalis* (Lambl, 1859) Alexieff, 1914 ve Parazitliği

Taksonomi

G. intestinalis'in genel olarak kabul edilen taksonomisi aşağıdaki gibidir (Adam, 2001; Thompson ve Monis, 2004; Plutzer ve ark., 2010).

Alem: Protista

Alt alem: Protozoa

Şube: Sarcomastigophora

Alt şube: Mastigophora

Sınıf: Zoomastigophora

Takım: Diplomonadida

Aile: Hexamitidae

Cins: *Giardia*

Tür: *Giardia intestinalis*

Tarihçe

Kamçılı protozon parazit olan *G. intestinalis* (*Giardia lamblia* ya da *Giardia duodenalis*) en yaygın tanımlanan gastrointestinal patojendir (Wolfe, 1992; Juckett, 1996).

Bildirimini ilk kez, kronik ishal şikâyeti olan Danimarka'lı Antony Van Leewenhoek 1681 yılında kendi dışkılarından hazırladığı preparatlarda patojeni görerek bunu dönemin tanınmış bilim kuruluşu olan "Royal Society of London" a gönderdiği

mektupta anlatarak yapmıştır (Değerli, 2001; Yazar ve ark., 2016). Araştırmacı gördüğü patojeni şöyle tarif etmiştir; “Bazen çok güzel hareket eden hayvan hücrelerinden bazıları kan globülününden biraz daha büyük, diğerleri daha küçük, boyları enlerinden daha düz görünümlü, temiz besiyerinde ve globülinlerin arasında yer değiştiren, çabuk hareket etmesine karşın az mesafe kaydeden organizmalardır.” (Dobell, 1920).

İngiliz bilim adamı parazitolog Clifford Dobell 1932’de A. Van Leewenhoek’un yazılarını incelemiş ve Leewenhoek’un *Giardia*’yı tarif ettiğini bildirmiştir. Bu tez, kayıtları değerlendiren başka bilim insanları tarafından da kabul görmüştür (Daldal ve Özensoy, 1997; Smith ve Paget, 2007).

Bir Çekoslavakya’lı doktor olan Vilem Lambl 1859 yılında bu protozoonu ve intestinal yerleşimini çok daha ayrıntılı şekilde ifade etmiştir (Flanagan, 1992; Unat ve ark., 1995). Lambl ishalleri bir çocuğun dışkıında protozoonu tespit etmiş, kist ve trofozoitten oluşan morfolojik özelliklerini tanımlayarak *Cercomonas intestinalis* diye isimlendirmiştir (Faubert, 2000).

G. intestinalis’in kistinin oluştuğunu İtalyan veteriner hekim parazitolog Edoardo Perroncito (1887), bağırsaktaki hareketli şeklini E. Müller (1899) tarif etmiştir. Bugünkü trofozoitinin şeklini W. Benser (1908), kistinin şeklini E. Rodenwaldt (1911) çizmiştir (Unat ve ark., 1987; Aras, 1996).

Lambl tarafından *C. intestinalis* olarak isimlendirilen *G. intestinalis*’e, 1915 yılında Charles Wardel Stiles etkenin ismini Paris’li Profesör Alfred Giard ve Praglı araştırmacı Vilem Lambl onuruna *G. lamblia* olarak değiştirmiştir (Lipoldová, 2014).

Günümüzde değişik soy ve tür adları ile ifade edilen özellikle insan kaynaklı *Giardia* türlerinin sınıflandırılmasında görülen karmaşa sonucu aynı parazite batı yarımküre ve Batı Avrupa’da *G. lamblia* ya da *G. intestinalis*, Fransa, eski Sovyetler Birliği ve Doğu Avrupa’da ise *Lambliia intestinalis* adı verilmektedir (Özcel ve Üner, 1997).

Morfoloji ve evrim

G. intestinalis'in trofozoit ve kist olmak üzere iki formu vardır.

Trofozoit formu: Aktif olarak kamçılarıyla hareket eden, beslenen ve çoğalan formdur. Bileteral simetrik olan bu form gözyaşı, longitudinal (boyuna) olarak ikiye bölünmüş armut ve çorba kaşığına benzetilmiştir. Boyu 9-21 µm, eni 5-15 µm ve kalınlığı 2-4 µm olup dorsal yüzü konveks, ventral yüzü konkav, dorsoventral basık, önden yuvarlak ve geniş, arkaya doğru ilerledikçe daralıp arka uçta sivri olarak sonlanır. Ön yüzünde genişleyen bölümün 3/4'ünü kaplayan, parazitin duodenum çeperine tutunmasını ve besin maddelerinin alınmasını sağlayan emici disk yer alır. Oval görünümlü iki çekirdeğe sahiptir ve emici diskin arka kısmında yer alan bu çekirdekler içinde çoğunlukla merkezi yerleşimli büyük karyozomlar bulundurulur. Görünüm olarak neredeyse özdeş olan çekirdeklerin her ikisi de yeterli oranlarda DNA taşır ve her çekirdek de transkripsiyon için aktif durumdadır. İki çekirdek arasında aksonem, median cisimler, kinetosomal kompleksler yer alır. *G. intestinalis*, sahip olduğu kinetosomal komplekslerden adeta kök alan 4 çift kamçı vasıtasıyla hareketini sağlar; bunlar anterior, lateral, ventral, ve posterior kamçılar şeklinde tanımlanır. Blefaroplastların ön tarafından birbiriyle çaprazlaşacak şekilde geçen ön kamçılar, parazitin vücudunun ön kısmından yanlara dönerek ön kenarı izleyip yandan dışarı çıkarlar. Ön yan ve arka kamçılar vücudun yan tarafından uzaklaşarak çıkarlar. Orta blefaroplastlardan ise kalın iki aksonem olarak çıkan arka kamçılar aksonemlerin uç kısmından serbest kalırlar. Arka aksonemleri çaprazlayan, ortak cisim olarak adlandırılan aynı zamanda hematoksilen ile koyu renge boyanan ve iki adet olan orta cisimlerin fonksiyonları tam olarak aydınlatılmamış olmakla beraber trofozoitin arka kısmına destek olabilecekleri ya da enerji metabolizmasına katılabilecekleri öne sürülmüştür (Adam, 1991; Markell ve ark., 1992; Wolfe, 1992; Unat ve ark., 1995; Daldal ve Özensoy, 1997; Adam, 2001; Özcel ve ark., 2007; Saygı, 2009; Weese ve ark., 2011; Ankarklev, 2012; Despommier, 2017).

Kist formu: Fizyolojik işlevleri minimale inmiş, aktif olmayan, beslenemeyen, çevre koşullarına dayanıklı ve bir konaktan diğerine bulaşmayı sağlayan formdur. Bu form oval şekilli olup 8-12 µm boyunda, 7-10 µm enindedir. Emici diskleriyle bağırsak mukoza epiteline tutunmuş trofozoitler, intestinal peristaltizm sonucu bağırsak içeriğiyle birlikte yol alır ve süreç sonunda iki çekirdekli trofozoitten iki ya da dört çekirdekli kist formuna

dönüşürler. Plazma membranı ile kist duvarından ayrılan ince taneli sitoplazma içinde aksonemler, kamçılar, orta cisim, çekirdekler ve emici diskin kenarlarını destekleyen fibriller fark edilir. Ana bileşenlerini N-asetilgalaktozamin ve ilk üç proteinin (CWP1, CWP2, CWP3) özellikle önem taşıdığı dört majör proteinin oluşturduğu kist duvarının kalınlığı 0.3-0.5 µm olup, dış filamentöz ve iç membran tabaka olmak üzere iki katlıdır (Adam, 2001; Özcel ve ark., 2007; Ankarklev ve ark., 2010).

G. intestinalis'in evrimi iyi bilinmektedir. Parazitin konaktaki biyolojik süreci, kist formlarının yiyecek ve içeceklerle oral olarak alınmasıyla başlar. Alınan kistler sindirim sistemindeki normal süreci izleyerek mideye ulaşır. Buradaki asidite ve proteolitik etkiler sonucu kist duvarı belirli düzeyde zayıflar. Midede maruz kaldığı asidite ve diğer etkiler, kistin hemen orada açılmasına neden olmasa da kist içindeki trofozoitin bazı metabolik süreçleri başlatmasına sebep olur. İntestinal sisteme girdiğinde daha da zayıflamış ve incelmış kist duvarından dolayı duodenumda hemen enkistasyon gerçekleşir ve kist duvarının rüptüre olması sonucu içerisinden dört çekirdekli bir protozoon çıkar; bu da hızlı bir şekilde her biri tek nükleusa sahip olan dört adet trofozoite dönüşür. Trofozoitler, sahip oldukları ventral disk aracılığıyla ince bağırsak duvarındaki epitel hücrelerinin yüzeyine yapışarak tutunur. Burada parazit boyuna ikiye bölünerek çoğalmaya başlar. İntestinal epitelden ayrılan trofozoitler bağırsak içeriğiyle sürüklenir, bazen özellikle şiddetli ishal durumlarında kistlenmeden dışarı atılabilir. Aktif form olan trofozoitlerin kistlenme sürecinin önemli bir kısmı konağın ince bağırsağında gerçekleşir. Bu sürecin tamamlanması için zamana ihtiyaç vardır. Bu sebeple, bağırsak içeriğinin hızlı hareket ettiği akut ishallerde henüz kistlenmesini tamamlayamamış trofozoitlere dışkıda bolca rastlanır. Fakat bunların bulaşmada önemleri olmayıp atılımından kısa bir süre sonra inaktive olurlar. Pasif form olan kist formuna ise özellikle şekilli dışkılamanın olduğu süreçlerde, bir başka ifade ile içeriğin bağırsaklarda yeteri kadar kalabildiği dönemlerde daha sık rastlanır. Trofozoit formunun kist formuna dönüşmesi enkistasyon olarak adlandırılır ve bu sürecin sonunda kist içerisinde iki çekirdekli bir protozoon bulunur. Daha sonra çekirdekler ikiye bölünür ve dört çekirdekli formu oluşur (Adam, 2001; Svard ve ark., 2003; Özcel ve ark., 2007; Lauwaet ve Gillin, 2009; Ankarklev ve ark., 2010).

Epidemiyoloji

İnsan için en yaygın protozoon enfeksiyonu olarak bilinen giyardiyoza enfeksiyon kaynağı, enfekte bireylerin dışkılarıyla dış ortama çıkardığı kistlerdir. Yaş, hijyen ve iklim şartlarının enfeksiyon sıklığında etkin rolü vardır (Saygı, 2009).

G. intestinalis ılıman ve tropikal ülkeler başta olmak üzere tüm dünyada intestinal malabsorbsiyon ve ishale sebep olan intestinal protozoon olarak bilinmektedir. Gelişmiş ülkelerde %2-5 oranında, gelişmekte olan ülkelerde ise %20-30'a kadar varan oranlarda yayılış gösterdiği bildirilmiştir. Giardiosisin yaşla olan ilişkisi analiz edildiğinde enfeksiyonun küçük çocuklarda daha sık ortaya çıktığı, ergenlikten sonra enfeksiyon sıklığının azaldığı gözlemlenmiştir (Roxstrom-Lindquist ve ark., 2006; Özcel ve ark., 2007).

Giyardiyoz Amerika'da hem endemik hem de en sık rastlanan protozoon hastalıktır. Ülkemizde yapılan çalışmalarda bu hastalığın %0,8 ile %54,8 arasında değişen oranlarda saptandığı bildirilmiştir. Parazitoz sıklığının Doğu Anadolu Bölgesi'nde %7,3, Güneydoğu Anadolu Bölgesi'nde %28, İç Anadolu Bölgesi'nde %11,1, Karadeniz Bölgesi'nde %9,9 Marmara Bölgesi'nde %7,8, Ege Bölgesi'nde %11,6, Akdeniz Bölgesi'nde %10,2 oranında olduğu belirlenmiştir (Özçelik ve Değerli, 1998; Özcel ve ark., 2007).

İmmünoloji

Son zamanlarda giardiosisde immunité ile ilgili bilinenler artmıştır. *Giardia* genomunun daha iyi yorumlanmasıyla beraber konak parazit ilişkisi de daha iyi anlaşılmıştır. Konak savunma mekanizmalarının *Giardia*'ya yönelik çok farklı immünolojik ve nonimmünolojik mekanizmaları kapsadığı belirtilmiştir (Roxstrom-Lindquist ve ark., 2006).

Bazı araştırmacılar giyardiyoza için koruyucu bağışıklığın enfeksiyonun geçirilmesinden sonra geliştiğini iddia etmiştir. Fakat günümüzde koruyucu bağışıklığın tam anlamıyla mümkün olmadığı bildirilmiş ve neden olarak, parazitin birbirinden oldukça farklı çok sayıda antijenik yapı ve antijenik yapıda birbirini takip eden değişimleri gerçekleştirme özelliğini taşıması gösterilmiştir. *G. intestinalis*'in konağın

reaksiyonlarına karşı canlılığını devam ettirebilmek için variant surface protein (VSP) olarak ifade edilen majör yüzey antijenlerinde değişiklik yaptığı ve söz konusu VSP'deki bu değişiklik paraziti intestinal proteaz aktivitesinden korumakla beraber oksijen stabilitesini sağlamakta; böylece değişik konaklara adaptasyonunu kolaylaştırarak immün yanıtta kaçışta önemli bir rol oynamasına neden olmaktadır (Özcel ve ark., 2007; Tanyüksel ve ark., 2008).

Giardia'ya yönelik gelişen immünolojik savunmada IgA, IgG ve IgM antikorları önem taşımaktadır. Giardiosisde önce IgM grubu antikorlar oluşur ve 2-3 hafta içerisinde hızla geriler, daha sonra IgA ve IgG oluşur. IgG grubu antikorlar geç oluşmakta ve primer enfeksiyondan sonra uzun süre görülmektedir. Semptomatik hastalarda IgA, IgG ve IgM yanıtlarının asemptomatik hastalara göre daha yüksek olduğu bildirilmiştir (Unat ve ark., 1995; Özcel ve Üner, 1997).

Giardiosis'e karşı aşı geliştirilmesi ile ilgili çalışmalar yıllardır devam etmektedir. *G. intestinalis* trofozoitlerinin tümünün üzerinde bulunan ana yüzey antijenlerinin tanımlanması ile immunodiagnostik test yöntemlerinin ve aşı tasarımlarının geliştirilmesinin mümkün olacağı düşünülmektedir. Araştırmacıların bildirdiğine göre; farelerde denenilen bir *Giardia* aşı çalışmasında oral immünizasyonun kısmen mümkün olduğu saptanmış; aşı amacıyla kullanılan bu oral antijen, parazitin sadece ince barsak lümenindeki kolonizasyonunu engellemekle kalmamış, aynı zamanda uygulamadan 9-11 gün sonra trofozoitleri de ortadan kaldırmıştır. Yapılan çalışmalarda aşının immünoprolifaktik ve immünoterapötik uygulaması ve yararlarının hala tartışmalı olduğu belirtilmiştir (Faubert, 2000; Olson ve ark., 2000).

Anne sütünün enfeksiyondan koruyucu özellik taşıdığı ve *G. intestinalis* trofozoitlerine karşı sitotoksik olabileceği; sitotoksite etkisinin, insan sütünde bulunan safra tuzu ile stimüle olan lipazın aktivasyonu sonucu, süt trigliseridlerinden açığa çıkan serbest yağ asitleriyle olduğu bildirilmiştir (Özcel ve ark., 2007).

Patojenite ve klinik belirtiler

G. intestinalis mide barajını geçtikten sonra ince bağırsakların alkali ortamında trofozoit formuna dönüşür. Bu trofozoitler duodenum, jejunum ve ileumun üst kısmı ile

nadiren safra kesesi ve safra yollarının epitel yüzeyine yerleşir. Giardiosisin ortaya çıkış mekanizması tam olarak anlaşılammıştır. Bu konuda iki farklı düşünce vardır. İlki, mekanik irritasyona sebep olduğu ve ince bağırsaklarda şekillenen mukozal bozulmanın hastalığa neden olduğu; ikincisi ise intestinal epitele tutunması sonucunda immatür enterositlerin absorpsiyon kapasitesinin düşmesi ve ishal oluşumu şeklindedir (Thompson, 2000; Ali ve Hill, 2003).

Günümüzde *G. intestinalis*'in ince bağırsak mukozasında bozulmaya neden olduğu görüşü hakimdir. Işık mikroskopunda incelemek üzere ince bağırsaktan alınan biyopsilerde villuslarda parsiyalden subtotale kadar değişen seviyelerde atrofi gözlenmiştir. Patojen etki muhtemelen parazitin virülansı, sayısı, konağın bağışıklığı, gelişimsel ve beslenme yapısı, doğal bağırsak florası, diğer patojenlerin bulunup bulunmamasına bağlı olarak değişmektedir (Özcel ve ark., 2007; Caccio ve Ryan, 2008; Feng ve Xiao, 2011).

Ayrıca patogeneizde *G. intestinalis* trofozoitinin emici özelliğinin yanında spesifik resöptör-ligand ilişkisi ile diskin mikrotübüler yapıdaki tubulin ve kontraktıl proteinlerinin yüzey membranındaki lektin yardımıyla duodenum çeperine yapışması rol oynamaktadır. İnce bağırsak mukozasında artan lektin veya anti-CD₄ antikorlarının aktivitesini yükseltmesi, villöz atrofiye neden olur. Artış gösteren lenfositlerle beraber, ilgili kısma göç eden mast hücreleri ve bunların neden olduğu bölgesel anafilaktik etkiler inflamatuvar yanıtı daha bariz kılar. Bu mukozal etkiler immünitesi baskılanmış bireylerde çok daha ciddi düzeyde ortaya çıkar (Özcel ve Ünner, 1997; Mandell ve ark., 2000; Özcel ve ark., 2007; Tanyüksel ve ark., 2008).

İshalli kişilerde trofozoitler villus atrofisi, kriptik hiperplazi, ince bağırsağın inflamatuvar hücreleri tarafından lamina proprianın yaygın işgaline neden olabilirler. Bazı vakalarda gözlemlenen villus küçülmesi, bölgesel bazı sindirim enzimlerinin salınımında problem yaratabilmektedir. Oluşan mukoza değişikliğinin sekretin, pankreozimin ve kolesistokinin gibi enterik hormonların salınımını azalttığı; bu hormonların eksikliğinin ise pankreatik ekzokrin yetmezliğe, ardından amilaz, proteaz ve lipaz yetmezliğine ve dolayısıyla da karbonhidrat, yağ ve protein malabsorpsiyonuna yol açtığı bildirilmiştir (Özcel ve Ünner, 1997; Weese ve ark., 2011).

Bazı hastalarda intestinal bakteri sayısındaki artışın, safra tuzlarının bakteriler tarafından kullanılmasına ve bunun da yağ emiliminde azalmaya sebep olduğu gösterilmiştir. Parazitin duodenumda oluşturduğu zararlara ilaveten, bazı araştırmacılara göre *G. intestinalis* duodenumdan safra yoluna da geçebilmekte ve patojen etkisi ile kolesistit oluşturabilmektedir. Bu hastalarda safra yollarının tıkanması ve uyarılması sonucunda safra kesesi rahatsızlıkları ve sarılık ile birlikte ampulla vaterinin ödemi görülmektedir (Unat ve ark., 1995; Roxstrom-Lindquist ve ark., 2006; Saygı, 2009).

Giardiosiste klinik tablonun oldukça değişken olduğu ve genel geçer bir karakteristiğinin bulunmadığı, klinik bulguların etkenin virulansına, hastanın gelişimine, beslenmesine ve immun sisteminin durumuna bağlı olduğu bildirilmiştir. Hastalığın büyüme ve gelişme üzerine zararlı etkileri birçok çalışmada gösterilmiş olup, malnütrisyonun enfekte çocuklarda yaygın olarak gözlemlenen bir sorun olduğu belirtilmiştir. *Giardia* ile enfekte bireylerde asemptomatik taşıyıcılıktan akut ya da kronik ishali hastalığa kadar çeşitli tablolar meydana gelebileceği ifade edilmiştir. Konak immun sisteminin bu klinik farklılıklarda anahtar rol oynadığına dikkat çekilmiştir. *Giardia* enfeksiyonunun immun sistemi sağlam kişilerde aslında kendi kendini sınırlayan bir enfeksiyon olduğu belirtilmiştir. Yetişkinler ve büyük çocukların etkeni genellikle semptomsuz olarak taşıdıkları bildirilmiştir. Ancak hayatın erken dönemlerindeki *Giardia* enfeksiyonunun genellikle semptomatik olduğu ifade edilmiştir. Asemptomatik giardiosis daha sıklıkla görülmekte ve epidemiyolojik olarak semptomatik giardiosisten daha önemli olduğu kabul edilmektedir. Akut giardiosisteki semptomlar ortalama bir hafta içinde ortaya çıkar ve hastalık 2-4 haftada kendini sınırlar. Bu tabloda semptomlar genellikle sulu diyare ile başlayıp, daha sonra şekillenerek steatore, bulantı, karında rahatsızlık, şişkinlik, sıklıkla kilo kaybı şeklinde devam eder. Kronik giardiosis, hastalığın akut fazının ardından oluşabilir ya da öncesinde akut hastalık olmaksızın da meydana gelebilir. Kronik giardiosiste kronik ishal, steatore, yağ emiliminde bozulma, yağda eriyen vitaminlerin emiliminde bozulma, karbonhidrat ve protein emiliminde bozulma, kilo kaybı ve anemi gibi semptom ve bulguların olabileceği ifade edilmiştir (Unat ve ark., 1995; Ali ve Hill, 2003; Caccio ve Ryan, 2008; Feng ve Xiao, 2011).

Tanı

Giyardiyozda hastalarda gözlenen akut ya da kronik, tekrarlayan ya da sürekli, zaman zaman konstipasyona yerini bırakan karakterdeki ishal önemli olup ilaveten dışkı örneklerinin yağlı bir görünümde olması, düşük serum protein düzeyi, bazı hastalarda folat düzeyinde düşme hastalık için dikkat çeken laboratuvar bulgularıdır (Özcel ve ark., 2007).

G. intestinalis'in kesin tanısı parazitin dışkıda kist ya da trofozoit formunun görülmesiyle konur. Dışkı incelemelerinin sonuç vermediği fakat hala giardiosis şüphesi olan hastalarda duodenum metaryali incelenmelidir. Dışkıda direkt bakı (nativ-Lugol) metodu son derece basit ve fazla malzeme gerektirmemesi nedeniyle sıkça tercih edilen yöntemdir. Nativ yöntemde dışkının çeşitli bölgelerinden alınan materyal lam üzerine bırakıldıktan sonra üzerine bir damla fizyolojik tuzlu su eklenerek karıştırılır ve üzeri bir lamelle kapatılarak incelenir. Böylece aktif trofozoitler ve boyanmamış kistlerin görülmesi mümkün olabilir. Lugol metodunda fizyolojik tuzlu su yerine lugol eriyiği kullanılır. Bu metot ile trofozoitler hareketsiz, tipik armut şeklinde iki çekirdekli olarak gözlenir. Duodenal sıvıda etkensel tanıda ise hastadan duodenum aspirasyon sıvısı ya da duodenum biyopsisi alınabilir, gerektiğinde de entero-test uygulanır. Bu yöntemlerden ilk ikisinin invaziv olması, üçüncü yöntemin ise hem kolay uygulanabilirliği hem de hastayı rahatsız etmemesi nedeniyle diğer iki yönteme göre daha çok tercih edilir. Entero-test kitinde yaklaşık 140 cm'lik naylon ip, bir kapsül içine yerleştirilmiştir. Kapsülün 15-20 cm dışında bırakılmış ip hastanın ağız çevresine sabitlenir ve hastaya belli zaman aralıklarında içirilen sularla, yutulan kapsülün duodenuma ulaşması sağlanır. Bu durumda 3-4 saat bekleyen ipli test kiti yavaşça yukarı çekilir ve üzerindeki materyal lama sıyrıldıktan sonra üzeri lamelle kapatılarak mikroskopta parazitin trofozoit ve kistleri araştırılır. Test genel olarak güvenli olmakla birlikte, özefagus varisi bulunan ve koagülopatisi olan hastalarda bu testin uygulanmasının sakıncalı olduğu ifade edilmiştir (Özcel ve ark., 2007; Saygı, 2009; Weese ve ark., 2011).

Tanıda direkt metodlardan farklı olarak indirekt metodlar da kullanılmaktadır. Bunlar hastanın kanında *Giardia*'ya karşı oluşmuş antikorların tespiti şeklinde olabileceği gibi, dışkı örneğinde immunolojik yöntemlerle *Giardia* antijeninin tespiti ile de olabilmektedir. Giardiosis tanısına IFA, ELISA, Western Blot gibi serolojik ve

immunolojik yöntemlerle yaklaşım giderek gelişmektedir. *Giardia* için spesifik DNA problemlerinin geliştirilmesiyle DNA bazlı moleküler tanı yöntemleriyle dışkı tetkiklerinin yapılması da mümkün olmaktadır (Özcel ve ark., 2007).

Tedavi ve korunma

Klinik tablo, birçok olguda belli bir süre içerisinde kendi kendini sınırlayabilmekte ve sadece destekleyici tedavi yeterli olabilmektedir. *G. intestinalis*'in tedavisi semptomatik tedavi ve ilaç tedavisi olmak üzere iki aşamayı kapsamaktadır. Semptomatik tedavide çocuklarda vitamin ve mineral eksikliği varsa demirli preparatlar, vitamin kompleksleri, folik asit eksikliği varsa folik asit ve proteinden zengin diyet uygulanır (Özcel ve ark., 2007; Weese ve ark., 2011).

Günümüze kadar insanlarda giardiasis tedavisi için kullanılan ilaçlar ve özellikleri şöyledir (Gardner ve Hill, 2001; Özcel ve ark., 2007; Satoskar ve ark., 2009; Saygı, 2009):

Quinakrin: Giardiyaz için ilk etkili ilaçtır. İlk olarak 1930 yılında antimalaryal ajan olarak tanıtılmış, daha sonra ikinci dünya savaşında birliklerde antimalaryal ajan olarak kullanılmış ve savaştan kısa zaman sonra *G. intestinalis*'e karşı %90 ve üzeri klinik etkisi ile önemli bir ajan haline gelmiştir. Amerika'da 1992'de üretimi durdurulmuştur ve artık kullanılmamaktadır. Erişkinlerde 100 mg, çocuklarda 2 mg/kg, 5-7 gün boyunca günde 3 defa kullanılır. Bazı hekimler ilacın çocuklarda kullanılmasına olumlu bakmamışlardır. İlaça karşı kişilerde baş ağrısı, baş dönmesi, bulantı, kusma, aynı zamanda ciltte, sklerada ve idrarda sarı/turuncu renk görünümü gibi yan etkiler bildirilmiştir.

Metronidazol: Food and Drug Administration (FDA) tarafından onay verilmemesine rağmen, Amerika Birleşik Devletleri'nde giardiasis tedavisinde kullanılan ana ilaç metronidazoldür. Metronidazol etkinliği %80-95'dir. Beş gün boyunca yetişkinler için 3x250 mg, çocuklar için ise 3x5 mg/kg'lık dozun yeterli olduğu bildirilmiştir. Metronidazol, oral uygulamadan sonra hızla ve tamamen emilir ve tükürük, anne sütü, sperm ve vajinal sekresyonlar gibi vücut dokularına ve salgılarına nüfuz eder. Bulantı, başağrısı, ağızda metalik tat gibi yan etkileri vardır. Daha seyrek olarak, koyu idrar, pareteziler, baş dönmesi görülür. Metronidazol alırken alkol kullanmamaları yönünde hastalar uyarılmalıdır. Aldehit dehidrogenazın metronidazol tarafından inhibisyonu, alkol

alımını takiben ciddi kusma, kızarma, baş ağrısı ve mide-bağırsak ağrısına neden olabilir. Metronidazol, deney hayvanlarında karsinojenik, bakterilerde ise mutajeniktir. Bu nedenle çoğu hekim, çocuklarda kullanmamayı tercih eder. Bununla birlikte, mutajenite, insanlarda hiçbir zaman belgelenmemiştir, bu da metronidazol kullanımının bu bakımdan güvenli olduğunu göstermektedir.

Seknidazol: Uzun süre etkili 5-nitroimidazol türevi olan seknidazolün en yaygın kullanımı tek doz olarak yetişkinlerde günde 2 gr ve çocuklarda 30 mg/kg şeklindedir. Klinik çalışmalar yetişkinlerde tek doz seknidazol kullanımı ile %85'in üzerinde etkinlik oranı sağlandığını ve çocuklarda tek doz ile 7-10 günlük metronidazol kullanımı kadar etkili olduğu ifade edilmiştir. Özellikle gastrointestinal rahatsızlık (bulantı, anoreksi, karın ağrısı) ve baş dönmesi gibi yan etkiler bildirilmiştir olsa da bu etkiler genellikle ilacın kesilmesini gerektirmez. Plesantadan geçebilmesi ve anne sütünde bulunabilmesinden dolayı hamile olanlarda ve lohusalarda kullanımı sakıncalı olarak bildirilmiştir.

Tinidazol: Yakın zamana kadar ABD'de bulunmayan bir nitroimidazoldür. Ancak Avrupa'da ve *Giardia* enfeksiyonunun yaygınlığının çok yüksek olduğu diğer bölgelerde yaygın olarak kullanılmıştır. Metronidazole göre daha uzun bir yarılanma ömrüne sahiptir ve tek doz 2 gramlık (çocuklarda 50 mg/kg) tinidazol tedavisi, %80 ile %100 etkilidir. Metronidazole göre daha az yan etkiye sahiptir. Bu nedenle tinidazol tedavisi pratik bir yaklaşımdır.

Ornidazole: Ornidazole ile ilgili daha az çalışma yapılmış, ancak tek doz olarak verildiğinde tinidazole benzer etkinlik gösterdiği bildirilmiştir.

Albendazol: Beş gün süreyle 400 mg/gün olarak alınan albendazolün etkinliği yüksek bulunmuştur. Çocuklarda dozaj 5 ila 7 gün boyunca günde 15 mg/kg'dır. Çocuklarda albendazol kullanmanın bir avantajı, birçok bağırsak parazite karşı etkinliğinin olması ve çoklu bağırsak parazitlerinin etkili tedavisine izin vermesidir. Bununla birlikte, anoreksi ve konstipasyon gibi sorunlara neden olabileceği de ifade edilmiştir. Albendazolün metronidazole kıyasla yan etki açısından daha tolere edilebilir olduğu belirtilmiş, ancak albendazol, tedavi etkinliği olarak anlamlı bir farklılık göstermemiştir.

Furazolidon: Etkinliğinin genel olarak metronidazole ve quinakrine göre biraz daha düşük olduğu düşünülse de 7-10 günlük kullanımla %80 ile %96 arasında iyileştirici oranlar bildirilmiştir. Yetişkinlerde günde dört doz (doz başına 100 mg) ve çocuklarda 1.5 mg/kg olacak şekilde verilmesi tavsiye edilir. Süspansiyon olarak mevcuttur. Yan etkileri arasında mide bulantısı, kusma, ishal sayılabilir. Ayrıca nadiren hipotansiyon, idrarda kahverengi renk değişimi ve glukoz 6-fosfat dehidrogenaz eksikliği olan hastalarda hemolize sebep olduğu bildirilmiştir.

Paromomisin: Aminoglikosit ailesinin bir üyesi olan paromomisin (humatin) ilk olarak 1956'da izole edilmiştir. Paromomisin genellikle güvenli kabul edilir, çünkü bağırsaktan zayıf bir şekilde emilir ve dışkıyla neredeyse hiç değişmeden atılır. Hamile olanlarda ve başka ilaçların yan etkisinin veya toksisitesinin yüksek görüldüğü hastalarda paromomisin önerilmektedir. Yetişkinlere 3x500 mg, çocuklara 3x30 mg/kg dozda 5-10 gün süreyle verilmesi tavsiye edilir.

Tekrarlayan semptomlarda, tedavi sonrası dönemde kendini yineleyen ishallerde nüks eden enfeksiyonu akla getirmek yerine, ön planda laktoz intoleransı düşünülmelidir. Bu sebeple, ampirik olarak bir kez daha, tedavi vermeden önce dışkı örnekleri yeniden istenmelidir. Hastalara bir ay süresince içerisinde laktoz bulunduran gıdaları tüketmemeleri söylenmelidir. Eğer hastada tedavi sonrası relaps gelişmiş ise ya daha önce verilen tedavi bir kür daha tekrarlanır ya da değişik bir tedavi ajanı seçilir (Gardner ve Hill, 2001; Saiman ve ark., 2001).

Giardia büyük olasılıkla çevreden tümüyle ortadan kaldırılamayacaktır. Bunun nedeni etkili bir zoonotik karaktere sahip olması, rezervuar konak olan hayvanlarda ve insanlarda haftalarca ve hatta aylarca canlı kalabilmesi ve dünyanın pek çok yerinde konakların nemli ortamları ve suları kontamine etmesidir. *G. intestinalis*'den korunmada kişisel hijyene dikkat etme, enfeksiyonun kontrolünde tüm enfekte kişilerin tedavisi çok önemlidir. Gübreleme ya da sulama gibi nedenlerle sebze ve meyveler bu protozoon ile kontamine olabileceğinden yeterince pişmemiş ve temizlenmemiş meyve ve sebzeler tüketilmemeli, meyvelerin kabuğu soyularak yenmelidir. *Giardia*'nın da sudaki klora dirençli olduğu bilinerek halka sağlıklı içme ve kullanma suyu sağlanmalıdır. Kanalizasyon tesisleri yapılmalı, her evin tuvalet ve pis su boruları kanalizasyon şebekesine bağlanmalı, bunun mümkün olmadığı hallerde ise septik tank sisteminden

yararlanılması sağlanmalıdır. Giyardiyozun cinsel yolla da bulaşabileceği dikkate alınmalıdır. Dışkı ile bulaşan diğer parazitlerde olduğu gibi *G. intestinalis* kistlerinin insanlara taşınmasında karasineklerin ve böceklerin rolü olabileceği düşünülerek bunlarla mücadele edilmelidir. Besinlerin yapım ve dağıtım yerlerinde, tuvalet ve el yıkama yerleri hijyen koşullarına uygun olmalı ve besinlerin kontaminasyonu önlenmelidir. Yenidoğanlarda anne sütünün koruyucu rolü ve bunun IgA tipindeki *Giardia* antikorları ile olduğu bilinmektedir. Bu yüzden yeni doğanların anne sütü emmesi enfeksiyonun önemli kontrol yollarından biridir. Tüm bu önlemlerin yanı sıra en önemlisi halkın sağlık eğitimidir. Giyardiyoz ve bulaşma yolları hakkında halkın bilgilendirilmesi ve eğitilmesi gereklidir. Böylece parazit hastalıklarından korunmada en etkili yöntem olan halkın katkısı sağlanmalıdır (Thompson, 2000; Yürük, 2003; Özcel ve ark., 2007).

2.2. *Blastocystis hominis* Brumpt, 1912 ve Parazitliği

Taksonomi

Bir kısım araştırmacı *Blastocystis hominis*'in sınıflandırmasında alt bölümün Blastocysta, sınıfın Blastocystea, takımın Blastocystida, ailenin Blastocystidae, cinsin *Blastocystis* şeklinde olmasını önermiş ve bu önerileri destek bulmuştur. Moleküler çalışmalar sonucunda *B. hominis* (SSU) rRNA (smallsub-unitribosomal RNA: ribozomal RNA küçük alt ünitesi) geninin dizi analizleriyle heterojen, tek ve çok hücreli protistaların (kahverengi algler, diatomlar) yer aldığı Stramenopile grubunun içerisinde protozoon olarak gösterilmiştir. Son olarak ta Cavalier-Smith, Stramenopile'in Chromista aleminin altındaki Heterokonta bölümüyle (infrakingdom) identik olduğunu belirterek *B. hominis*'in Heterokontid Chromista olduğunu ifade etmiştir (Silberman ve ark., 1996; Cavalier-Smith, 1998; Özcel ve ark., 2007).

Blastocystis'in güncel sınıflandırmasının aşağıdaki gibi olduğu bildirilmiştir (Cavalier-Smith, 1998; Tan, 2008).

Alem: Chromista

Alt alem: Chromobiota

Şube: Heterokonta

Alt şube: Opalinata

Sınıf: Blastocystea

Takım: Blastocystida

Aile: Blastocystidae

Cins: *Blastocystis*

Tür: *Blastocystis hominis*

Tarihçe

Parazitolojinin tartışmalı türlerinden biri olan *Blastocystis* spp. birçok hayvan ve insan gastrointestinal sistemi ile ilişkili bir protozoondur. Dünya çapında yayılış göstermekle birlikte, parazitolojik araştırmalarda sıklıkla tespit edilir. 1900'lü yılların başında tanımlanmasına rağmen son on yıldır yapılan çalışmalar ile parazitin biyolojisi aydınlatılmıştır. Perroncito 1899'da *B. hominis*'i andıran bir organizmayı tanımlamış olsa da net olarak adlandıramamıştır. Daha sonra 1907'de Ucke, 1908'de Bohne ve Prowazek, 1910'da ise Bensen yapmış oldukları çalışmalarda paraziti *Trichomonas intestinalis* olarak adlandırmıştır. *Blastocystis*'i, Alexeieff 1911 yılında farklı bir cins olduğunu ifade etmekle birlikte morfolojik olarak etkenin maya mantarı görünümünde olması, taze dışkı örneklerinde çekirdeklerin görülmemesi, ısıtılmadan pseudopodlarının (yalancı ayak) görülmemesi, protozoonlara göre boyutlarının çok değişkenlik göstermesi, tomurcuklanmayla üremesi gibi nedenlerle mantar olarak tanımlamış ve *Blastocystis enterocola* olarak adlandırmıştır (Lynch, 1917; Zierdt, 1991; Doğruman-Al ve Hökelek, 2007; Tan, 2008).

Alexeieff'ten bir yıl sonra Brumpt farklı konaklarda *Blastocystis*'in farklı türlerinin olduğunu ve insan dışkı örneklerinden izole edilen türe, günümüzde de geçerliliğini koruyan *B. hominis* denilmesini önermiştir (Zierdt, 1991; Stenzel ve Boreham, 1996; Doğruman-Al ve Hökelek, 2007).

Öncesinde mantar olarak kabul edilen parazit, mantar ve bakteri besiyerinde üreyememesi, protozoon besiyerinde üremesi, kültürde ürerken bakteriye ihtiyaç duyması, protozoonlara etkili ilaç grubuna duyarlı olması, protozoonların bazı özelliklerini (hücre çeperi benzerliği, endodiyogeni ile çoğalma, yavaş hareket eden psödopodların olması) taşıması ve santral cisim olarak adlandırılan üreme organeline sahip olması, parazitin bir protozoon olarak kabul edilmesine sebep olmuştur (Tan ve ark., 2002; Özcel ve ark., 2007).

Morfoloji ve evrim

Blastocystis spp. morfolojik olarak polimorfik özellik gösteren bir mikroorganizmadır. Hem dışkı örneklerinde hem de kültürlerde çeşitli morfolojik formları tespit edilebilir. Elektron mikroskopuyla yapılan incelemelerde *B. hominis* 'in tüm formlarında elektron opak metaryalinin, nükleus kenarında kresentrik bant görünümünde yer aldığı tespit edilmiştir. Gerek in-vivo gerekse in-vitro çalışmalarda ozmotik değişimler, bazı ilaçlar ve metabolik durum gibi faktörlerin parazitin morfolojisini etkileyebileceği düşünülmektedir. Literatürde *Blastocystis*'in vakuoler, granüler, ameboid ve kist formu olmak üzere dört farklı morfolojik formu ile daha az rastlanan bazı formları bildirilmiştir. Her morfolojik formun işlevsel rolü belirsizliğini korumaktadır. Avakuoler forma insan bağırsağında rastlanırken dışkı örneklerinde sık olarak sırası ile vakuoler, granüler, multivakuoler ve kist formuna rastlanmaktadır (Stenzel ve Boreham, 1996; Tan ve ark., 2002; Tan, 2004; Tan, 2008; Melo, 2016).

Vakuoler form: In-vitro *Blastocystis* saf kültürlerinde ve rutin mikroskopik tanıda, genel olarak tipik vakuoler forma rastlanır. Aksenik ve ksenik besiyerlerinde baskın form olarak gözlemlenirken, daha küçük formlara taze dışkı örneklerinde rastlanır. Genellikle yuvarlak ya da hafif düzensiz çeperli olup, 2 µm'den 200 µm'ye kadar değişebilen büyüklükte görülebilir. Dışkı örneklerinde yaklaşık olarak 4-15 µm çapında görülmekle beraber daha geniş çaplar kültürde gözlemlenebilmektedir. Büyüklüğü değişen vakuoler form karakteristik olarak büyük bir vakuole sahip olup, santral vakuol, hücrenin yaklaşık olarak %90'ını kapsamaktadır. Santral vakuolün işlevi tam olarak aydınlatılamamakla birlikte, periyodik asit Schiff ile karbonhidrat, Sudan black B boyası ile lipid varlığı, bu vakuolün depolama görevinin olduğunu akla getirmiştir. Bu yapının ayrıca üremede rol aldığı da öne sürülmektedir. Vakuolün çevresini ince bir sitoplazma sarar ve golgi

cisimciği, çekirdek, mitokondri gibi organeller sitoplazmik boşlukta bulunur. Sitoplazmik zarın dış kısmında ise silme tabakası ya da kapsül vardır. Kapsülün, osmotik basıncın hücreye zarar vermesini engellemek, bakterileri yakalamak ve plazma membran proteinlerini immun sistemden korumak için bariyer görevi yaptığı düşünülmektedir (Yoshikawa, 1995a; Yoshikawa, 1995b; Stenzel ve Boreham, 1996; Tan ve ark., 2002; Tan, 2004; Tan, 2008; Saygı, 2009; Melo, 2016).

Granüler form: Morfolojik ve sitokimyasal olarak değişik merkezi vakuol içeriği bulundurması ve biraz daha büyük olması dışında, vakuoler forma benzerlik gösterir. Daha sıklıkla saf olmayan ya da yaşlı *Blastocystis* kültürlerinde rastlanır. Bu form vakuoler formdan oluşur ve dönüşüm farklı faktörlerin etkisi ile olur. Kültür ortamındaki serum konsantrasyonunu arttırmak, hücrelerin başka kültür ortamına transferi, saf kültür üretimi ya da belirli antibiyotiklerin kullanımı gibi faktörler dönüşümü uyarır. Granüler formun vakuolünde lipid içeriği yüksektir ve çok sayıda da granül mevcuttur. Granüller, miyelin benzeri cisimcikler, küçük veziküller, kristalin granülleri ya da lipid damlacıkları olabilmektedir (Stenzel ve Boreham, 1996; Tan ve ark., 2002; Tan, 2004; İnceboz ve Usluca, 2009; Dhurga ve ark., 2016).

Ameboid form: Bu form genellikle eski ve antibiyotik ilave edilmiş kültürlerde ve nadiren de olsa dışkı örneklerinde gözlemlenir. Amoeboid form 2-15 µm boyutlarında olup, santral vakuol, golgi kompleksi, yüzey tabakası bulunmaz ve hücre merkezine yakın bir ya da iki çekirdeği vardır. Belirli bir hücre şekline sahip olmamakla birlikte çoğunlukla psödopodları olan formdur. Yakın tarihli bir çalışmada ameboid formun sadece semptomatik hastaların dışkı kültürlerinde saptandığı, asemptomatik hastaların dışkı kültürlerinde ise çoğunlukla vakuoler formun bulunduğu bildirilmiştir. Ameboid formun bağırsak yüzeyine olan güçlü adezyonu ve mevcut yüzeyde artış göstermesi, klinikten sorumlu olan form olduğunu düşündürür (Tan ve Suresh, 2006; Tan, 2008; İnceboz ve Usluca, 2009; Malatyalı ve Özçelik, 2011).

Kist formu: Boyutunun diğer formlara göre küçük olması, tanımlanmasını geciktirdiğinden dolayı en son açıklanan formdur. Kist formu, özellikle kültürlerdeki vakuoler ve granüler formlardan ve taze dışkılarıdaki multivakuoler formlardan daha küçüktür. Çok katmanlı bir kist duvarına sahip olmakla birlikte şekil olarak çoğunlukla oval ve küresel görünüme sahiptir. Sitoplazmalarında bir ya da dört çekirdek,

mitokondriler, glikojen depoları ve küçük vakuoller bulunur. *Blastocystis* spp. kistlerinin normal ısılı sulara dokuz güne kadar yaşadığı fakat farklı ısılarına ve genel dezenfektanlara duyarlı olduğu bildirilmiştir (Zaman ve ark., 1995; Stenzel ve Boreham, 1996; Tan, 2008).

Multivakuoler ve avakuoler form: *Blastocystis*'in yukarıda anlatılan temel dört formunun yanı sıra farklı araştırmalarda multivakuoler ve avakuoler formları da tanımlanmıştır. Multivakuoler form, isminden de anlaşılacağı gibi çok sayıda küçük vakuol bulundurur. Bu yönüyle vakuoler formdan ayrılır. Taze dışkı örneklerinde sıklıkla rastlanır. Kültür ortamlarında vakuoler ve granüler forma dönüşebilir. Yapılan kısa süreli kültürlerde vakuoler ve granüler form gözlemlenirken, uzun süreli kültürlerde sadece granüler form izlenmiştir. Avakuoler formda merkezi vakuol ve yüzey örtüsü bulunmamasıyla birlikte özellikle çok sulu dışkı ya da kolonoskopi örneklerinde gözlemlendiği ifade edilmiştir (Stenzel ve Boreham, 1996; Tan ve ark., 2002; Tan, 2008).

Blastocystis spp.'nin çoğalma şekilleri ve morfolojik formları üzerine çalışmalar devam etmektedir. Araştırmacılar ikiye bölünme (binary fission), tomurcuklanma, plazmotomi, çoklu bölünme, endodiyogeni ve şizogoni gibi birden fazla üreme şekli olabileceğini belirtmesine rağmen günümüzde en yaygın ve kabul görmüş üreme modeli vakuoler formun ikiye bölünmesidir. Enfektif form olarak kabul gören kist formu, kontamine su ve gıdalar ile ağız yoluyla alındıktan sonra bağırsakta ekskiste olarak sindirim kanalının epitel hücrelerinde aseksüel olarak çoğalır. Vakuoler form bağırsaklarda ya multivakuoler forma dönüşüp prekist formunu; prekist formu ise şizogoniyle ince duvarlı kist yapısını oluşturur ya da vakuoler form bağırsaklarda ameboid forma dönüşüp prekist formunu; prekist formu ise şizogoniyle kalın duvarlı kisti meydana getirir. İnce duvarlı kist formunun otoenfeksiyondan sorumlu olduğu, dışkı ile dışarı atılan kalın duvarlı kist formunun ise su ve gıdaları kontamine ederek bulaştan sorumlu olduğu ifade edilmektedir (Özcel ve ark., 2007; Tan, 2008; Parija ve Jeremiah, 2013; Agrawal, 2017).

Epidemiyoloji

Kozmopolit bir dağılım gösteren ve epidemiyolojik çalışmaların çoğunda en sık rastlanan protozoon olan *Blastocystis* spp. memeli, kuş, sürüngen ve artropodlar gibi çok

geniş bir konak popülasyonuna sahiptir. Prevalansı bir ülkeden başka bir ülkeye ya da aynı ülkenin coğrafi bölgelerine göre farklılık gösterebilir. Yapılan çalışmalar yaş, uzun süreli antibiyotik kullanımı, sosyo-ekonomik durum, tropikal bölgelere seyahat, hayvanlarla temas, temiz olmayan su kaynaklarının kullanımı, bireysel hijyen gibi faktörlerin *Blastocystis* spp. görülme sıklığını etkilediğini göstermiştir. Bu faktörlerden farklı olarak cinsiyetin bu parazitin görülme sıklığıyla ilişkisinin olmadığı ifade edilmiştir. *Blastocystis* enfeksiyonu tüm yaş grupları ve tüm cinsiyetlerde görülmekle beraber, daha çok ılıman ülkelere seyahat etmiş ve seyahat diyaresi olan bireylerde, çocuklarda, yaşlılarda, homoseksüllerde gözlemlenmektedir (Bangyozova ve ark., 2008; Tan, 2008; İnceboz ve ark., 2011; Abdulsalam ve ark., 2012; Wawrzyniak ve ark., 2013; Khoshnood ve ark., 2015).

Gelişmiş ülkelerde *Blastocystis* spp. prevalansı %1,5-10 iken gelişmekte olan ülkelerde bu oran %30-50 arasında değişmektedir. Bu parazitoz en düşük oranda Japonya (%0,5-1) ve Singapur'da (%3,3) görülmektedir. Gelişmekte olan ülkelere Brezilya'da %40,9, Mısır'da %33,3, Endonezya'da %60 oranlarında saptanmıştır. Çin (%1,9-32,6) ve Tayland (%0,9-45) gibi ülkelerde ise görülme sıklığı farklılık gösterebilmektedir. Türkiye'de farklı bölgelerde yapılan çalışmalarda %2,1-28,6 arasında değişen oranlarda bildirilmiştir (İnceboz ve Usluca, 2009; Türk ve ark., 2012; Wawrzyniak ve ark., 2013).

Blastocystis soyuna ait farklı subtiplerin farklı rezervuarları, coğrafik dağılımı ve bulaşma şekilleri vardır. Hem enfeksiyonun kaynağı hem de bulaşma döngüsü hakkında bilgiler sunması nedeniyle subtiplerin tanımlanması, epidemiyolojik açıdan oldukça önemlidir. Günümüzde (SSU) rRNA yöntemi ile *Blastocystis* cinsi içinde 17 subtip (ST) tanımlanmış ve bunlardan sadece 9 tanesinin insanlardan izole edildiği ifade edilmiştir. Buna göre ST1 insanlar da dahil olmak üzere tüm memelilerden; ST2 primat ve domuzlardan; ST3 insan ve primatlardan; ST4 kemirgenlerden; ST5 sığır ve domuzlardan; ST6 ve ST7 kuşlardan; ST8 maymun, sülün ve insanlardan; ST9 ise nadir olarak insanlardan izole edilmiştir. İnsanlarda en sık görülen subtipin ST3 olduğu bildirilmiştir. ST3'ün Türkiye'nin de içinde bulunduğu birçok ülkede izole edilmesi nedeni ile kozmopolit bir dağılım sergilediği kabul edilmektedir (Leelayoova ve ark., 2008; Popruk ve ark., 2013; Adıyaman Korkmaz ve ark., 2015).

Patojenite ve klinik belirtiler

B. hominis'in hem semptomatik hem de asemptomatik bireylerde saptanması parazitin patojen olup olmadığı konusunda şüphe uyandırsa da günümüzde yapılan in-vivo ve in-vitro çalışmalar sonucu elde edilen verilerde *B. hominis*'e ait sistein proteazlar ya da başka olası virülans faktörlerin tespit edilmesi bu parazitin patojen olabileceği görüşünü güçlendirmektedir. Araştırmacılardan bir kısmı X40 büyütmede bir mikroskop sahasında beşten fazla parazit bulunmasını patojenite kriteri olarak ifade ederken, diğer bir kısmı ise parazit sayısının patojeniteyle ilişkili olmadığını savunmuştur (Özcel ve ark., 2007; El-Safadi ve ark., 2014).

B. hominis'in kanser, AIDS ve transplantasyon hastaları gibi bağışıklık sistemi baskılanmış kişilerde sürekli yineleyen ve uzun süren ishal tablolarında rolü olduğu ifade edilmiştir. Ayrıca etkenin nazokomiyal ishal vakalarında görülebileceği de bildirilmiştir. Özellikle kanserli ve AIDS'li hastalarda gözlemlenen ishal tablolarından paraziti sorumlu tutan raporların sayısı günden güne artmaktadır. Çeşitli bağırsak patojenlerinin *Blastocystis* enfeksiyonuna eşlik etmesi ve herhangi bir nedenden dolayı insan bağırsak lümeninin normal yapısını kaybetmesinin *B. hominis*'in daha fazla ve rahat bir şekilde çoğalmasına zemin oluşturduğu bildirilmektedir. Ayrıca bağırsak geçirgenliğinin blastocystosisli olgularda artış gösterdiği bildirilmiştir. *Blastocystis* enfeksiyonunun İBS ya da akut/kronik ürtiker lezyonlarında net olmamakla birlikte rol aldığı düşünülmektedir (Chen ve ark., 2003; Üstün ve Turgay, 2006; Kaya ve ark., 2007; Özcel ve ark., 2007; Boorum ve ark., 2008; Tan ve ark., 2009; Batista ve ark., 2011; Meloni ve ark., 2012; Wawrzyniak ve ark., 2013).

Fouad ve arkadaşları (2011) farklı *B. hominis* genotiplerinin patojenik özelliklerini araştırdıkları bir çalışmada, İBS'li hastalarda *B. hominis* fekal taşıyıcılığına daha sık rastlandığını belirtmişlerdir. Çalışma sonucunda dört adet genotip belirlenmiştir. İBS'li hastalarda ST1, ST3 ve ST4'e, asemptomatik kişilerde ise ST2, ST3 ve ST4'e rastlanmıştır. ST3 ile ST4 her iki grupta da bulunduğu için, *B. hominis* patogenezinde istatistiksel olarak anlamsız bulunmuştur. Ayrıca İBS'de, patogeneze en çok ilişkili olan genotipin ST1 olduğunu belirlemişlerdir.

Blastocystis enfeksiyonunda klinik olarak ishal, karın krampları, karında şişkinlik ve gaz, kabızlık, mide bulantısı, iştahsızlık, kilo kaybı, fekal lökosit, anemi, rektal kanama, kaşıntı, deride döküntü, hepatomegali, splenomegali, eozinofili gibi özgül olmayan gastrointestinal belirtilere ilaveten, eklemlerde şişlik ve ağrı da gözlenebilmekte ayrıca enfeksiyon asemptomatik de seyredabilmektedir (Üstün ve Turgay, 2006; İnceboz ve Usluca, 2009).

İmmünoloji

B. hominis enfeksiyonuna karşı oluşan immün yanıtı dair yapılan çalışmalar sınırlıdır.

Araştırmacılar *Blastocystis* enfeksiyonunun kendi kendini sınırlayan bir enfeksiyon olmasının koruyucu immünite ile ilişkili olduğunu düşünmekle beraber, enfeksiyonun yetişkinlerde düşük oranda saptanmasının ve semptomların daha az olmasının daha önceden geçirilen *Blastocystis* enfeksiyonlarıyla indüklenen immüniteye bağlı olduğunu öne sürmüşlerdir. İntestinal mukozadan salgılanan sekretuvar Ig A'nın, patojen etkenlerin mukozaya penetrasyonu ve kolonizasyonunun engellemesinin yanısıra immünolojik savunmada etkin rol aldığı bildirilmiş ve *B. hominis*'in salgıladığı belirtilen sistein proteinazın, insan sekretuvar Ig A'yı parçaladığı ifade edilmiştir. Ayrıca İBS hastası olup *B. hominis* tespit edilmiş bireylerde Ig G, özellikle de Ig G₂'nin anlamlı derecede yüksek bulunduğu bildirilmiştir (Doğruman-Al ve Hökelek, 2007; Özcel ve ark., 2007).

Kaneda ve arkadaşları (2000) *B. hominis* ile enfekte olan asemptomatik kişilerdeki serolojik yanıtı araştırmışlardır. Çalışmanın sonucunda araştırmacılar, asemptomatik bireylerin %70'inde indirekt immünfloresan yöntemi (IFA) ile *B. hominis* serum antikorlarını tespit ettiklerini, oluşan antikor yanıtının organizmanın yüzey antijenlerine yönelik olduğunu ve en güçlü antikor yanıtının bu parazit ile iki yıl süresince kronik olarak enfekte olan bir kişide saptandığını belirtmişlerdir. Bu sonuçları dikkate alarak, *B. hominis*'in yüzey antijenlerine karşı immün yanıtın oluşabilmesi için uzun periyotlu ve inatçı bir enfeksiyon tablosunun olması gerektiği ifade edilmiştir.

Tanı

B. hominis'in tanısında birçok tanı yöntemi kullanılır.

Mikroskopik tanı: Genellikle dışkı örneğinin ışık mikroskopisiyle incelenmesi ve özellikle vakuoler formun görülmesiyle konur. Bu aşamada uygulanan nativ-Lugol yöntemi pratik olup en sık kullanılan yöntemdir. Parazitin pleomorfik yapısı morfolojiye bağlı tanıyı güçleştirir. Morfolojik formlarının farklı şekil ve büyüklüğünün olması ayrıca lökosit ya da diğer protozoonların kist ve trofozoitleriyle kolaylıkla karıştırılabilmesi gibi nedenlerle mikroskopik incelemede gözden kaçabilmektedir. Bu nedenle kalıcı boyalı preparatlardan *B. hominis* tanısı, sıklıkla tercih edilen tanı yöntemidir. Dışkı yaymalarından kalıcı preparat hazırlanmada kullanılan trikrom boyası ile hazırlanmış preparatlarda, boyanan organizmaların morfolojik yapıları ayrıntılı olarak izlenebilmekte ve nativ-Lugol ile gözden kaçabilecek formlar görülebilmekte, trikrom gibi kalıcı boyalar kullanmaksızın yapılacak epidemiyolojik araştırmalar yetersiz kalmaktadır (Stensvold ve ark., 2006; Doğruman-Al ve Hökelek, 2007; Özcel ve ark., 2007; Roberts ve ark., 2011).

Kültür: Parazitlerin tanısında in-vitro kültür nispeten daha detaylı, zaman alıcı ve kalite kontrolü zor olan bir yöntem olması sebebiyle öncelikli olarak tercih edilmemektedir. Ancak direkt mikroskopi ya da serolojik yöntemler tanıda yetersiz kaldığı zaman, uygulanan tedavi yanıtının değerlendirilmesi ya da etkene ait fizyolojik, biyolojik ya da biyokimyasal özelliklerin incelenmesi gerektiği durumda, parazit kültürüne ihtiyaç duyulabilmektedir (Daldal ve Taylan Özkan, 2011).

B. hominis'in Dobell ve Laidlaw besiyeri (%20 insan serumu ve streptomisin sülfat eklenmiş Ringer solüsyonu içeren), Loeffler besiyeri (%20 insan serumu eklenmiş Ringer solüsyonu içeren), Diamond's trypticase panmede serum (TP-S-1) monofazik besiyeri, %10 at serumu içeren minimal esansiyel besiyeri ve Iscove's modified Dulbecco's besiyeri (%10 at serumu içeren) gibi besiyerlerinde kültürünün yapılabileceği bildirilmiştir (Stenzel ve Boreham, 1996).

Yapılan çalışmalarda blastosistozis tanısında tercih edilen nativ-Lugol ve trikrom boyama yöntemlerinin, kültür yöntemine göre daha düşük duyarlılığa sahip olduğu saptanmıştır (Türk ve ark., 2012).

İmmünolojik tanı: İmmünolojik testler klinik tanıdan daha çok, araştırma amaçlı tercih edilmektedir. *B. hominis*'e karşı oluşan serolojik yanıtın tespitinde IFA ve enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) en sık kullanılan yöntemlerdir. ELISA yöntemi ile yapılan bir araştırmada 1/50 dilüsyon, eşik değeri olarak kabul edilmiş ve *B. hominis* ile enfekte grupta, kontrol grubuna kıyasla daha yüksek IgG antikorları tespit edilmiştir. IFA yöntemi kullanılarak yapılan bir başka çalışmada ise tüm hücrel *B. hominis* antijenlerine karşı tavşan anti-serumu kullanılmış ve parazitin vakuoler, ameboid ve granüler formları gözlenmiştir (Doğruman-Al ve Hökelek, 2007; Örs ve ark., 2011).

Moleküler tanı: Rutin *Blastocystis* tanısı için genellikle mikroskopi yöntemi tercih edilmesine rağmen, bu yöntemlerin duyarlılığı düşüktür (%48). Bu nedenle son dönemlerde gerek tanı gerekse de genotiplendirmede çeşitli moleküler yöntemler kullanılmaya başlanmıştır. Polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) ile polimorfik ve haploid genoma sahip *Blastocystis* türleri belirlenebilmektedir. Bu amaçla SSU rDNA gen bölgesi ve sequence tagged site (STS) primerleri kullanılmıştır. Bu primerler kullanılarak yapılan moleküler çalışmalarda *Blastocystis* subtipleri 1'den 9'a kadar tanımlanmıştır. Restriction fragment length polymorphism (RFLP) yönteminde ise restriksiyon endonükleaz enzimi yardımı ile çift iplikli DNA molekülü özel bağlanma bölgesinden kesilir ve bu bölge PCR ile çoğaltıldıktan sonra tekrar restriksiyon enziminin kesimine tabi tutulur (Eroğlu, 2015).

Hoevers ve arkadaşları (2000), SSU rDNA gen bölgesini hedef alan PCR-RFLP yöntemi ile *Blastocystis*'in on iki genotipini belirlemişlerdir.

Diğer tanı yöntemleri: Endoskopi ya da kolonoskopi yöntemleri *Blastocystis* enfeksiyonunun tanısı için kullanılabilen ancak invaziv yöntemler oldukları için günümüzde tercih edilmemektedir (Doğruman-Al ve Hökelek, 2007; Örs ve ark., 2011).

Tedavi ve korunma

B. hominis enfeksiyonunun tedavisinin gerekliliği hastalığın kendini sınırlayıcı özellik göstermesi sebebiyle tartışmalı konular arasında yer almaktadır. Bazı klinisyenler bu özellikle ilişkili olarak başka olası etkenler değerlendirilene kadar herhangi bir tedavi edici ajan verilmeden kendi seyrine bırakılmasını öne sürmüş; bazı klinisyenler ise

semptomatik hastalarda beklenilmeden tedavi gerekliliğini savunmuşlardır. Tedavi için genellikle önerilen ilaç metronidazol olup bu ilacın on gün süreyle 3x250-750 mg dozda kullanımı tavsiye edilmektedir. Tedavide direnç söz konusu ise paromomycin ya da co-trimoxazole (TMP-SMX: trimetoprim- sulfametoksazol) ile kombine de kullanılabilir. Geniş spektrumlu antibiyotik olan paromomycinin, başta ürtiker olmak üzere kutanöz lezyonlarla ilişkili *Blastocystis* enfeksiyonlarını başarılı bir şekilde tedavi ettiği bildirilmiştir (Doğruman-Al ve Hökelek, 2007; Tan, 2008; Popruk ve ark., 2013; Yazar ve ark., 2016).

Hamamcı ve arkadaşları (2004) yaptıkları bir araştırmada, enfekte bireylerden izole edilen *B. hominis* izolatlarını Robinson besiyerinde üreterek ornidazol, metronidazole, azitromisin, itrakonazol ve TMP-SMX'in bu parazit üstündeki in-vitro etkilerini araştırmışlardır. Yapılan çalışmada *B. hominis* ile enfekte bireylerde en etkili ilacın ornidazol olduğu ve bunu etki sırasına göre metronidazol, azitromisin, itrakonazol ve TMP-SMX'in takip ettiği gösterilmiştir.

Fekal-oral yolla bulaştığı bilinen söz konusu parazitin neden olabileceği *Blastocystis* enfeksiyonundan korunmak için kişisel ve toplumsal hijyene dikkat edilmesi, toplumsal eğitim, şebeke suyu kullanım olanaklarının artırılması ve sanitasyon koşullarının düzeltilmesi önem arz etmektedir (Yazar ve ark., 2016).

2.3. *Cryptosporidium* spp. Clarke, 1895 ve Parazitliği

Taksonomi

Cryptosporidium spp.'nin kabul edilmiş taksonomisi aşağıdaki gibidir (Mehlhorn ve Piekarski, 2002; Tzipori ve Ward, 2002; Özcel ve ark., 2007).

Alem: Protista

Alt alem: Protozoa

şube: Apicomplexa

Sınıf: Sporozoasida

Alt sınıf: Coccidiosina

Takım: Eucoccidiorida

Alt takım: Eimeriorina

Aile: Cryptosporidiidae

Cins: *Cryptosporidium*

Tür: *Cryptosporidium parvum*

Tür: *Cryptosporidium hominis*

Tarihçe

Cryptosporidium spp. Clarke tarafından 1895'de fark edilerek "fare mide epiteli üzerinde yer alan spor kümeleri" şeklinde tarif edilmiştir. Bu tariften sonra 1907'de parazitolog Ernest Edward Tyzzer, laboratuvar farelerinin mide epitelini enfekte eden bu parazitleri yeni bir cins olarak tanımlamış çünkü daha önce bilinen koksidian parazitlerin aksine ookistlerin içindeki sporozoitleri saran sporokistlerinin olmaması sebebi ile bunlara "hidden sporocysts" yani "gizli sporokistler" şeklinde tanımlanan *Cryptosporidium* adını vermiştir. Aynı bilim insanı 1910'da *Cryptosporidium muris* adı ile hem cinsi hem de türünü ifade etmiş, seksüel ve aseksüel gelişimi ve sporogoni aşamalarını göstererek açıklamıştır. Ayrıca ookistlerin dışkı ile dışarı atıldığını ve ookistlerin içerisindeki sporozoitlerin serbest olduğunu tespit etmiştir. Bundan yaklaşık iki yıl sonra 1912'de araştırmacı, laboratuvar farelerinin ince bağırsağında ikinci bir tür olan *C. parvum*'un morfolojisi ve yaşam döngüsünü açıklanmıştır. 1961'den 1986'ya kadar olan süreçte yapılan çalışmalarda ookist yapısına dayanarak parazitin balık, kuş,

sürünge ve memelilerde bulunan 19 farklı türünün olduğu bildirilmiştir. *Cryptosporidium* ile ilişkili ilk insan olguları 1976 yılında bildirilmiş ve bu tarihten 1981 yılına kadar olan süreçte özellikle immun sistemi baskılanmış az sayıda hastada; 1981-1982 yıllarında ise AIDS'li hastalarda *Cryptosporidium* enfeksiyonları tespit edilmiş ve şiddetli enterite neden olduğu bildirilmiştir. Günümüzde *Cryptosporidium* türlerinin neden olduğu cryptosporidiosis tüm dünyada rastlanmakta ve bu türler bağışıklığı sağlam olan kişilerde de salgınlara yol açabilmektedir (Fayer ve Ungar, 1986; Current ve Garcia, 1991; Özcel ve ark., 2007).

Morfoloji ve evrim

Cryptosporidium spp. mide ve barsak epitel hücrelerinin mikrovillus bölgelerinde, hücrenin ekstrasitoplazmik alanında yerleşim göstermesi nedeniyle diğer hücre içi parazitlerden ayrılır. Konak hücreden köken alan bu bölge "parazitofor vakuol" adını alır. Ookistleri 4-6 µm çapında, kalın bir duvarla çevrilmiş, sferik ve içerisinde dört sporozoit bulunup, sporokistleri bulunmayan yapılardır. Sporozoitler rhoptri, mikronem ve yoğun granüller içeren ve konak hücreye invazyonu sağlayan apikal kompleks adı verilen bir organelle sahiptir. Enfektif form olan ookistlerin yaklaşık %80'i çevresel koşullara dirençli kalın duvarlı ve çift cidarlı iken, %20'si ince duvarlıdır. Sporozoitleri 4.9X1.2 µm çapında ve genellikle hilal şeklinde olup, ön uçları sivri, arka uçları yuvarlaktır. Ookistin kutbuna ön uçlarından bitişik olan bu sporozoitler ookist içinde, ookist duvarına dönük olacak şekilde birbirlerine paralel uzanmışlardır. Sporozoitlerden oluşan trofozoitler ise 2-2.5 µm çapında, yuvarlak ya da oval yapılardır (Fayer ve Ungar, 1986; Current ve Garcia, 1991; Unat ve ark., 1995; Özcel ve ark., 2007; Saygı, 2009).

Cryptosporidium spp., yaşam siklusunu tek bir konakta tamamlar. Başlıca altı gelişim evresi bulunur. Bu evreler sırasıyla şöyledir (Özcel ve ark., 2007):

Ekskistasyon evresi: Enfekte konağın dışkıyla dışarı atılan kalın duvarlı sporlanmış ookistler, oral yolla alındıktan sonra safra tuzları ve pankreatik enzimlerin yardımıyla ince bağırsakta ekskiste olur ve serbest kalan sporozoitler bağırsak boşluğuna dökülür.

Merogoni evresi: Ekskistasyon sonrası serbest kalan sporozoitler konağın epitel hücreleri (enterosit) içine girer ve hücrelerin mikrovillus bölgesinde parazitofor vakuol

içerisinde trofozoit (tek nükleuslu meront) şekline dönüşür. Daha sonra aseksüel olarak (merogoni) çoğalıp, Tip 1 merontları meydana getirirler. Bunlardan meydana gelen merozoitler yeni hücrelere girerek bir kez daha aseksüel çoğalma ile Tip 1 ya da Tip 2 merontları oluşturur.

Gametogoni evresi: Tip 2 merontlardan meydana gelen merozoitler yeni bir döngü şekillendirmez, fakat konak içinde yeni hücrelere girdiklerinde mikrogamet ve makrogametlere dönüşürler.

Dölleme evresi: Kamçısız ancak hareketli mikrogamet in makrogameti döllemesi sonucunda zigot meydana gelir.

Ookist evresi: Zigot duvarının kalınlaşması ile beraber dış çevre koşullarına dayanıklı, bir konaktan diğerine bulaşmayı sağlayacak olan ookistler meydana gelir.

Sporogoni evresi: Öncesinde meydana gelmiş olan ookistler içerisinde sporlanma ile birlikte enfektif özellik taşıyan sporozoitler oluşur.

Konak hücresi içerisinde iken geçirdiği sporogoni ile enfektif hale gelen *Cryptosporidium* ookistleri bu yönüyle diğer koksidian parazitlerden ayrılır. Meydana gelen ookistlerin yaklaşık %80'i kalın duvarlı, %20'si ise ince duvarlı bir yapı gösterir. Çevre koşullarına dayanıklı dışkı ile dışarı atılan kalın duvarlı ookistler enfeksiyonu bir konaktan diğerine bulaştırmada, ince duvarlı ookistler ise iç otoenfeksiyondan sorumludur (Özcel ve ark., 2007).

Epidemiyoloji

Cryptosporidiosis, altı kıtada 40'ı aşkın ülkeden, hem immün sistemi normal bireylerde hem de immün sistemi bozulmuş hastalarda gözlemlenmiş ve dünya genelinde bildirimleri yapılmıştır. Bu hastalığın epidemiyolojisinde etkenin küçük boyutlu ve enfektif dozunun düşük olması, enfektif form olan ookistlerin çevresel şartlara ve klor dahil olmak üzere birçok dezenfektana dirençli olması sonucu sıklıkla su kaynaklı bulaşın görülmesi, vücuttan atıldığında enfektif olan ookistlerle insandan insana bulaşın olabilmesi, bazı genotipler için hayvanların rezervuar olması nedeniyle hayvanlarla temas

sonucu bulaşın sık görülmesi, konak immunitésinin baskılanmış/bozulmuş olması gibi faktörler rol oynar (Dillingham ve ark., 2002; Özcel ve ark., 2007).

Dünya genelinde insanların %0,6-4,3 oranında *Cryptosporidium* ile enfekte olduğu tahmin edilmektedir. Endüstrileşmiş ülkelerde dışkı taramalarında asemptomatik taşıyıcılık oranı %1'in altında iken, endüstrileşmemiş ülkelerde bu oran %10-30'lara kadar çıkmaktadır (Redlinger ve ark., 2002; Börekçi ve ark., 2005).

Bir çalışmada Ocak 2004 ve Aralık 2010 yılları arasında meydana gelen ve küresel yayılış gösteren su kaynaklı parazitik protozoon salgınları incelenmiş ve bu süreçte salgınların %46,7'sinin Avusturalya kıtasında, %30,6'sının Kuzey Amerika'da ve %16,5'inin Avrupa'da meydana geldiği; bu salgınların %60,3'ünde *Cryptosporidium*'un etiyolojik ajan olduğu bildirilmiştir (Baldursson ve Karanis, 2011).

Su kaynaklı bir patojen olan *Cryptosporidium* ookistleri hem tatlı hem de tuzlu suda aylarca enfektif olarak kalabilir. Bilinen en büyük salgın 1993 yılında Amerika Birleşik Devletleri'nin Wisconsin eyaletinin Milwaukee şehrinde 403.000 vaka ile ortaya çıkmış olup, neden olarak *C. hominis* ile kontamine içme suyu gösterilmiştir. Yine İngiltere'de görülen başka bir salgının nedeninin *C. parvum* ile kontamine içme suları olduğu belirtilmiştir. Farklı iki tür olan *C. hominis*'in ve *C. parvum*'un insanlardaki coğrafik yayılışının değişiklik göstermesinin nedeni, bulaş yollarının ayrı olması ile açıklanmıştır. Avrupa ülkelerinde çiftlik hayvanlarından bulaşma, temel bulaşma yolunu oluşturduğu için *C. parvum* ile zoonotik bulaşmanın; dünyanın diğer bölgelerinde ise *C. hominis* ile antropotik bulaşmanın ön planda olduğu bildirilmektedir (Xiao ve Ryan, 2004; Sunnotel ve ark., 2006; Özcel ve ark., 2007).

Özellikle çocukluk döneminde sık görülen antropotik bulaşma, cryptosporidiosisin zorunlu zoonotik bir enfeksiyon olmadığına ifadesidir. Çocukluk çağında görülen diyare olgularında önemli bir etken olan *Cryptosporidium* insidansının 1-5 yaş arasında pik yaptığı, gelişmiş ülkelerde diyareli çocuklarda %1-3, gelişmekte olan ülkelerde ise %4-17 arasında değiştiği belirtilmektedir. Bununla birlikte nazokomiyal (hastane kaynaklı) cryptosporidiosis salgını da bildirilmiş olup, Kopenhag'daki bir hastanede ortaya çıkan salgının 18 HIV pozitif hastayı etkilediği belirtilmiştir (Hunter ve Nichols, 2002; Özcel ve ark., 2007).

Gelişmekte olan ülkelerde yapılan 9, gelişmiş ülkelerde yapılan 13 çalışma sonucu toplam 1500 ishal şikayeti olan HIV pozitif hastada *Cryptosporidium* enfeksiyon oranının gelişmekte olan ülkelerde %24, gelişmiş ülkelerde ise %14 olduğu bildirilmiştir. Bununla birlikte ishali immun sistemi sağlam 130.000 hasta üzerinde Asya, Afrika ve Latin Amerika gibi gelişmekte olan bölgelerde yapılan 43 çalışma ve Avrupa, Kuzey Amerika ve Avustralya gibi endüstrileşmiş ülkelerde yapılan 35 çalışma değerlendirilmiş; gelişmekte olan ülkelerde %6,1, gelişmiş ülkelerde %2,1 oranında *Cryptosporidium* enfeksiyonu bildirilmiştir (Dillingham ve ark., 2002).

Ülkemizde çeşitli araştırmacıların farklı bölge ve gruplarda yaptıkları çalışmalar ile *Cryptosporidium* prevalansının %0,4-35,5 arasında değiştiği bildirilmiştir. Ülkemizde yapılan araştırmalarda çoğunlukla semptomatik ve riskli gruplar tercih edildiğinden oranların oldukça yüksek olduğu dikkat çekmektedir (Otağ ve ark., 2007).

İçme suyunun temiz olmaması, yetersiz kanalizasyon şebekesi, hayvancılıkla uğraşma, evcil hayvan besleme, veteriner hekimlik ve laboratuvar faaliyetleri gibi meslekle ilişkili faktörler, epidemik bölgelere yolculuk, immün sistem yetmezliği, 0-4 yaş ve 60 yaş üstü olma gibi yaş faktörü, enfekte kişilerle yakın temas, toplu yaşama, yetersiz beslenme *Cryptosporidium* enfeksiyonu için risk faktörleri olarak bilinmektedir (Spano ve Crisanti, 2000; Koloren ve Ayaz, 2016).

Patojenite ve klinik belirtiler

Cryptosporidiosis ile ilişkili patolojik bilgiler, biyopsi ve otopsi incelemeleri sonucu elde edilen bulgular şeklindedir. Histopatolojik çalışmalarda bu parazitin immünokompetan (bağışıklığı sağlam) bireylerde sıklıkla terminal jejunum ve ileumda yerleşerek enfeksiyona neden olduğu; immünsuprese (bağışıklığı baskılanmış) hastalarda ise ince bağırsakla sınırlı kalmayarak mide, doedonum, kolon, bilier ve pankreatik kanallar ve solunum sistemine yerleşerek de enfeksiyona neden olabileceği bildirilmiştir. Epitelyal hücre bariyerinin bozulması ve lamina proprianın enflamatuar hücrelerle kapsamlı infiltrasyonu şeklindeki belirgin değişiklikler immünsuprese hastalarda sıklıkla görülmektedir (Leav ve ark., 2003; Özcel ve ark., 2007; Saygı, 2009).

Bu hastalıkta ishalin patofizyolojisi tam olarak açıklanamamıştır. Sonuçta oluşan ishalin hem tanımlanamayan bir toksin kaynaklı hem de bağırsakta meydana gelen değişiklikler sonucu olduğu var sayılmaktadır. Cryptosporidiosis nedeni ile görülen ishalde üç ana mekanizmanın etkili olduğu düşünülmektedir. Bu mekanizmalardan ilki malabsorpsiyon sonucu sulu ishal, ikincisi konak immün yanıtının bir parçası olarak inflamatuvar metabolit ve hormonların salınımı sonucu ishal, üçüncüsü ise parazitin enterotoksik özellik göstermesine bağlı olarak salgın ishal şeklinde olduğu ifade edilmiştir (Özcel ve ark., 2007; Leitch ve He, 2012).

Bağırsaklardaki enfeksiyon sonucunda patolojik olarak villus atrofişi, kriptlerin boyunda uzama, lamina propriada mononükleer hücre infiltrasyonu gözlenir. Enfekte epitel hücrelerinden sitokinler; Tümör Nekrozis Faktör- alfa (TNF- α), interlökin 1 (IL1) ve interlökin 8 (IL8) salgılanarak inflamatuvar ve bağışıklık sistem hücreleri bu bölgede toplanır. Epitel hücrelerinden prostoglandin E₂ (PGE₂), enflamasyon hücrelerinden substance P gibi nöropeptidler salınır. Sonuç olarak Na (sodyum) emiliminde azalma, epitelyal permeabilitede ve Cl (klor) sekresyonunda artış nedeniyle diyare ortaya çıkar (Yazar ve ark., 2016; Özcel ve ark., 2007).

Cryptosporidiosisde inkübasyon süresi 5-21 gün olmakla birlikte bireyin immün sistemiyle ilişkili olarak bu süre birkaç gün ile bir ay arasında da değişebilir. Hem immünokompetan hem de immüsuprese bireylerde cryptosporidiosis, kendini diyare ile hissettiren bir enfeksiyondur. Noninflamatuvar özellikteki ishal, karakteristik olarak bol ve sulu olup, mukus içerir; fakat dışkıda kan ve lökosit çok az miktarlarda bulunur. Bu tabloya çoğunlukla kilo kaybı da eşlik eder. Daha az sıklıkta rastlanılan klinik belirtiler; karın ağrısı, bulantı, kusma ve orta dereceli ateştir (<39 °C). Bazen baş ağrısı, halsizlik, iştahsızlık, kas ağrısı gibi spesifik olmayan semptomlar da görülebilir. Çoğunlukla atılan ookist yoğunluğu ile paralellik gösteren bu belirtilerin şiddeti kişiden kişiye farklılık gösterebilir (Current ve Garcia, 1991; Yazar ve ark., 2016).

Parazit immüsuprese hastalarda, özellikle AIDS'lilerde hayati tehlike oluşturur. *Cryptosporidium* enfeksiyonuna bağlı ishal nedeniyle günlük 50 kez dışkılama ve 17 litre su kaybı olabilir. Böyle durumlarda mortalite %50'yi bulabilir. İmmüsuprese hastalarda *Cryptosporidium* enfeksiyonları gastrointestinal sistemle sınırlı kalmayabilmekte, safra kesesi ve safra yollarını tutarak ateş, bulantı, kusma, sağ üst kadranda ağrıya; pankreas

kanallarını tutarak karın ağrısı, asit, amilaz yüksekliği ve pankreasta büyümeye; solunum sistemini tutarak laringotrakeit, sinüzit, nonspesifik belirtilere ve eklemeleri tutarak ağrı şikayetlerine de sebep olabilmektedir (Hunter ve Nichols, 2002; Özcel ve ark., 2007; Saygı, 2009).

İmmünoloji

Cryptosporidium enfeksiyonlarında hem hücresel hem de humoral immun yanıt şekillenir. Enfeksiyona karşı oluşan ilk immun yanıt T-lenfositlerinin artışı sonucu şekillenen bağırsak enflamasyonudur. Bununla beraber interlökin-12 (IL12), interferon gamma (IFN- γ) ve TNF- α gibi sitokinlerin artışı görülür. IL12 ve interlökin-5 (IL5)'in azalmasının enfeksiyon şiddetinde artışa neden olduğu ifade edilmiştir. Enfeksiyonun erken döneminde NK (natural killer; doğal öldürücü) hücreleri tarafından salgılanan IFN- γ 'nın hem doğal hem de adaptif immün tepkilerin düzenlenmesinde rol oynayan başlıca sitokin olduğu düşünülmektedir. IFN- γ , etkenin temizlenmesinde görev üstlenen, intestinal epitelyum ve lamina propriadaki monosit ve lenfositleri aktive eder. Bu nedenle enfeksiyona karşı öldürücü hücre yanıtı önemlidir. Enfeksiyonun immünolojik kontrolünü tespit etmek amaçlı fareler üzerinde çalışmalar yapılmış ve IFN- γ 'nın enfeksiyona karşı kısmen koruyucu, doğuştan gelen bağışıklıkta ve CD4+ T- lenfosit hücreleri ile birlikte enfeksiyonun ortadan kaldırılmasında kilit rol oynadığı ifade edilmiştir. Mukozal düzeyde CD4+ intraepitel lenfositler *Cryptosporidium* enfeksiyonlarının kontrollerini sağlamada görev alırken, IFN- γ parazitin enterositlerde gelişimi üzerine direkt yavaşlatıcı etki gösterir. Dolayısıyla CD4+ T- lenfosit eksikliği olan konakların hastalığa olan duyarlılığı artar ve hayati tehlike şekillendirebilecek ciddi komplikasyonlar gözlenir hale gelir. Özellikle AIDS hastalarında CD4+ hücre sayısı immun sistemin mukoza yüzeyinde enfeksiyonu temizleme kabiliyeti için en iyi göstergedir. Bu hastalarda CD4+ hücre sayısı >180 hücre/mm³ olan bireylerde enfeksiyon spontan olarak temizlenirken, 180'den az olanlarda %87 oranında persistan hastalık, 100'ün altında olanlarda kronik hastalık ve 50'nin altında olduğu durumlarda ise ölüm riski olduğu ifade edilmiştir (Clark, 1999; McDonald, 2000; Wilson ve Sande, 2004; Özcel ve ark., 2007; Borad ve Ward, 2010; Ludington ve Ward, 2015).

Cryptosporidium ile enfekte kişilerin serumlarında IgM, IgG ve IgA tipi antikorlar bulunur. Enfeksiyonda ilk önce IgM daha sonra IgG yanıtı oluşur. IgG düzeyi birkaç ay

içerisinde azalmakla birlikte yıllarca serumda pozitifliği devam eder. Enfeksiyon sırasında daha sonra IgA ve IgG miktarında artış görülür. Sonuç olarak akut ve kronik kriptosporidiyozda özellikle CD4+ lenfositlere bağlı sistemik hücresel bağışıklığın önemli olduğu, humoral bağışıklığın ise cryptosporidiosisden korunmada rol oynadığı bildirilmektedir (McDonald, 2000; Thompson ve ark., 2005; Özcel ve ark., 2007; Borad ve Ward, 2010).

Tanı

Cryptosporidiosis tanısında inceleme materyali dışkıdır. Önceleri tanı, bağırsak biyopsilerinde etkenin çeşitli evrelerinin gözlemlenmesiyle konmuş ve parazitlerin intraselüler-ekstrastoplazmik olarak yerleştiği açığa çıkmıştır. Dışkı dışında balgam ve safra örneklerinde parazitin ookistlerini saptamaya yönelik yöntemler de geliştirilmiştir. Bu yöntemlerin ortaya çıkışıyla uzun sürede sonuç alınan, pahalı ve invaziv olan biyopsi yöntemleri zaman içerisinde terk edilerek günümüzde tercih nedeni olmaktan çıkmıştır (Özcel ve ark., 2007; Yazar ve ark., 2016).

Cryptosporidium ookistlerinin saptanmasında kullanılan tanı yöntemleri:

Mikroskopik tanı: Dışkının mikroskopik incelenmesi, pratik ve ucuz yöntem olması nedeniyle tanıda yaygın olarak kullanılmaktadır. Tanı için alınan dışkı örnekleri taze olarak incelenebilir ancak laboratuvar enfeksiyonu riskini minimize etmesi sebebiyle örneklerin %10 formol ya da sodyum asetat-asetik asit-formol (SAF) içerisinde tespit edildikten sonra incelemesi daha doğrudur. Parazitoloji laboratuvarında sıklıkla kullanılan trikrom ve demir hematoksilin gibi diğer protozoonların tanısında kullanılan boyama yöntemleri cryptosporidiosis tanısında anlam ifade etmemektedir. Enfeksiyonun tanısında en çok tercih edilen boyama yöntemlerinin asit-fast ve floresan boyama yöntemleri olduğu bildirilmiştir. Asit fast boyalar sıcak ya da soğuk yöntemlerle uygulanabilmekte, floresan boyalar ise auramine, auramine-rhodamine ve acridine orange boyalarıdır (Özcel ve ark., 2007).

Ookistleri mantarlardan ayırt etmede en sık kullanılan, spesifik, güvenilir ve aynı zamanda tanısal değeri yüksek yöntem asit-fast boyama yöntemidir. Farklı boyama yöntemleri ile boyanan parazit ookistlerinin mikroskopik görünümü farklılık

göstermektedir. Parazit modifiye asit-fast sıcak yöntem ile boyandığında ookist parlak kırmızı, maya mavi-yeşil; Kinyoun asit fast-soğuk yöntem ile boyandığında ookist kırmızı mor, maya mavi-yeşil; giemsa ile boyandığında hem ookist hem maya eflatun; acridine-orange ile boyandığında ookist yeşil-sarı, maya kırmızı-turuncu renk alır. Auramine-rhodamine ile boyandığında ise ookist portakal rengini alır, maya ise görülmez. Bu teknikler her ne kadar sık kullanılsa da sensitivite ve spesifiteleri düşüktür. Asit-fast ile boyanan preparatlarda *Cryptosporidium* ve *Cyclospora* ookistlerini (8-10 µm) birbirinden ayırmak gerekir. Bu noktada etkenlerin büyüklük ve şekil farklılıklarından yararlanılabilmektedir (Casemore, 1991; MacPherson ve McQueen, 1993; Clark, 1999; Hazer, 2007).

Kültür: Hücre kültürleri incelendiğinde *Cryptosporidium*'un tüm gelişim evrelerini görmek mümkündür. Yalnız çok küçük boyutlarda olduğundan dolayı iç yapısının tanımlanması zordur. Çalışmalarda kullanılacak en uygun kültür HCT-8 (insan ileoçekal karsinoma hücre kültürü) olup, ekim sonrası 24-72. saatlerde kültür tarandığında parazitin farklı üreme formları gözlemlenebilmektedir (Carey ve ark., 2004; Boxell ve ark., 2008).

İmmünolojik tanı: Antijen tespit etme yöntemleriyle daha çabuk sonuçlar alınabilmesi ve değerlendirmede daima tecrübeli uzmana ihtiyaç duyulmaması sebebiyle bu yöntemler iş yoğunluğu fazla olan laboratuvarlarda güvenle kullanılabilir. *Cryptosporidium* spp.'nin dışkıda immünolojik olarak araştırılmasında kullanılan direkt floresan antikor (DFA), indirek floresan antikor (IFA), ELISA ve dipstick ticari kitleri bulunmaktadır (Uyar ve Taylan Özkan, 2009).

DFA yöntemi, günümüzde referans test olarak kullanılan değerli bir yöntem olmakla birlikte MAF yöntemine göre daha yüksek sensitivite (%99) ve spesifiteye (%100) sahiptir. Dışkı örneklerinde *Cryptosporidium* spp.'nin antijenlerinin tespitinde kullanılan monoklonal antikor temeline dayalı bu yöntem ile incelenecek şüpheli örnek lam üzerine yayılarak fikse edilir ve fluorescein isothiocyanate (FITC) işaretli monoklonal antikor kullanılır. Bu sayede özel antikorların oluşumuna neden olan antijenler belirlenir. IFA yöntemi, ookistin kendisinde bulunan antijenik yapılara, floresan boya ile işaretli monoklonal antikorların bağlanması temeline dayanır. MAF yöntemine göre IFA yönteminin sensitivite (%100) ve spesifitesi (%97) daha yüksektir.

ELİSA yöntemi, antijen ve antikor bağlanmasını göstermek amacıyla enzimle işaretli konjugat ve enzim substratı kullanılarak renk oluşumu esasına dayanan bir yöntemdir. ELİSA kitlerinin sensitivite ve spesifitesinin %93 ile %100 arasında değiştiği bildirilmiştir (Özcel ve Altıntaş, 1997; Carey ve ark., 2004; Okay, 2006; Özcel ve ark., 2007; Uyar ve Taylan Özkan, 2009).

Moleküler Tanı: Günümüzde etkenin araştırılması ile ilişkili olarak yapılan moleküler çalışmalar ile *Cryptosporidium*'un hem taksonomisine hem de türlerinin ayırımına önemli kazanımlar sağlanmıştır. Bu anlamda *Cryptosporidium* spp.'nin klinik örnekler ve çevresel kaynaklardan belirlenmesi amacıyla PCR yöntemi yaygın olarak kullanılmaktadır (Xiao ve ark., 2004; Sears ve Kirckpatrick, 2001).

Bu yöntemler arasında en sık kullanılan, PCR amplifikasyon tekniği ile çoğaltılan bir gen bölgesinin uygun enzimlerle kesildikten sonra, elde edilen küçük parçaların jelde yürütülerek gen bölgelerinin uzunluklarının kıyaslanması ve etkenin ayrıntılı genetik analizinin yapılmasında kullanılan PCR-RFLP yöntemidir. Ayrıca hedef bir gen bölgesinin PCR yöntemiyle çoğaltılmasıyla elde edilen amplifikasyon ürünündeki dizilerin iç bölgelerine yönelik primerler eklenerek tekrar PCR işleminin uygulandığı ve bu bölgelerin çoğaltıldığı, klasik PCR'a göre 4-5 kat daha hassas olan nested-PCR; özel işaretli probalar kullanılarak hedef DNA miktarını dolayısıyla ortamdaki etken miktarını belirleyebilen real-time PCR; özel TaqMan problemlerinin kullanıldığı ve esas itibarıyla real-time PCR'a benzeyen TaqMan PCR; özellikle izolatların ayırımını yapmada kullanılan arbitrary primed PCR (AP-PCR) gibi moleküler yöntemler de *Cryptosporidium*'un moleküler tanısında yaygın olarak kullanılmaktadır (Balatbat ve ark., 1996; Awad-El-Kariem ve ark., 1998; Limor ve ark., 2002; Carey ve ark., 2004; Wu ve ark., 2004; Di Giovanni ve LeChevallier, 2005).

Cryptosporidiosis PCR'la tanısı için 18S SSU rRNA geni, hsp 70 mRNA geni (70-kDa ısı şok proteini), β tubulin kodlayan mRNA geni, amyloglikosidoz enzimini kodlayan mRNA geni, methionin aminopeptidaz, T-kompleksprotein 1 delta (TCP-1) içeren chaperonin kodlayan genler, COWP, TRAP-C1 (trombospondin related adhesive proteins *Cryptosporidium*-1), TRAP-C2 (trombo spondin related adhesive proteins *Cryptosporidium*-2) genleri sık kullanılan gen bölgeleridir. 18S rRNA tabanlı PCR, yüksek sensitivite, spesifite ve türlerin ayırımına imkân sağlaması nedeniyle alt yapısı

elverişli araştırma laboratuvarlarında kullanılmaktadır (Di Giovanni ve ark., 1999; Widmer ve ark., 1999; Xiao ve ark., 1999; Jenkins ve ark., 2000; Pedraza-Díaz ve ark., 2001; Wu ve ark., 2004; Yazar ve ark., 2016).

Tedavi ve Korunma

Cryptosporidiosis, immünokompetan bireylerde genellikle hafif seyretmektedir. Tedaviye gereksinim duymadan bir-iki hafta içerisinde kendiliğinden iyileşirken, immunsuprese hastalarda ve özellikle AIDS'li hastalarda destek tedavisi, antimotilite ilaçları, antiretroviral tedavi ve sıklıkla anti-cryptosporidial ilaçlar ile tedaviye ihtiyaç duyulacak kadar ağır seyretmektedir (Özcel ve ark., 2007; Pantenburg ve ark., 2009).

Destek tedavi: Sodyum, potasyum bikarbonat ve glukoz içeren sıvı ve elektrolit replasmanı içermelidir. Öte yandan yeterli hidrasyon, diyare ile ilişkili olarak azalmış ya da kaybolmuş önemli besinlerin replasmanı immün yanıtı artırır ve mukozal bariyeri onarmaya katkı sunar. Bu sebepten nutrisyonel destek, ishal tedavisinde önemli yer tutar (Pantenburg ve ark., 2009).

Antimotilite ilaçları: İmmunsuprese konaklarda cryptosporidiosis yönetiminde kullanılmaktadır. Loperamid ve difenoksilat/atropin kombinasyonları ciddi seyir göstermeyen vakalarda semptomları iyileştirebilir. Somatostatin, morfin sülfat gibi antidiyareik ajanlar sıvı kaybının kontrol altına alınmasını sağlar. AIDS hastalarında ishal tedavisinde oktreotid kullanılmış ve kendisinden daha ucuz olan oral antidiyareal ajanlardan daha etkili olmadığı ifade edilmiştir (Current ve Garcia, 1991; Pantenburg ve ark., 2009).

Anticryptosporidial ilaçlar: Günümüze kadar olan süreçte *Cryptosporidium* tedavisinde henüz gerçek anlamda etkin anti-cryptosporidial ajan bulunamamıştır. Bu durumun ise parazitin intraselüler-ekstrasitoplazmik yerleşim göstermesi ile ilişkili olarak tedavi amaçlı kullanılan ilaçların parazite ulaşamamasından kaynaklandđı düşünölmektedir (Özcel ve ark., 2007).

FDA tarafından cryptosporidiosis tedavisi için onaylanmış tek ilaç olmakla birlikte gelişmekte olan ölkelerde yaygın olarak kullanılmamanın yanı sıra nitazoksanidin hem klinik hem de mikrobiyolojik durumu iyileştirdiği ve bağışıklığı olan hastalarda

semptomların süresini ve şiddetini azalttığı gösterilmiştir. Mısır'da yapılan bir çalışmada nitroiazolil-salikyamid türevi olan bu ilaç (>12 yaş 500 mg, 4-11 yaş 200 mg, 1-3 yaş 100 mg 3 gün süreyle günde 2 defa) ile tedavisi yapılmış 49 hastadan 39'u (%80) iyi bir klinik seyir göstermiştir. Nitazoksanid ile ikinci tedavi sonrası 49 hastanın 33'ünün (%67) dışkı örneklerinde ookist bulunmamıştır (Rossignol ve ark., 2001; Shirley ve ark., 2012).

Makrolid grubu, antibiyotik olup son dönemde bağışıklığı baskılanmış olgularda sıklıkla tercih edilen bu grup ilaçlardan bir tanesi azitromisindir. Tek başına kullanıldığı gibi bazı olgularda aminoglikozid grubuna dahil paromomisin ile kombine olarak kullanılmış ve bu kombinasyonun dışkıda ookist atılımını ciddi oranda, klinik semptomları ise kısmen azalttığı ifade edilmiştir (Özcel ve ark., 2007).

Bağırsaklarda çok minimal emilimi olan aminoglikozit grubu bir antibiyotik olan paromomisin, cryptosporidiosis ile ilişkili klinik semptom ve ookist atılımı üzerine çok az etki gösterir. HIV/AIDS hastalarında ise küratif değildir (Shirley ve ark., 2012; Checkley ve ark., 2015).

Olgu sunumlarında, azitromisin-paromomisin kombinasyonu ile uzun süreli oral tedaviden sonra AIDS ve kemik iliği transplantasyonlu hastalarda klinik ve parazitolojik düzelme sağlandığı bildirilmiştir (Nachbaur ve ark., 1997; Palmieri ve ark., 2005; Meamar ve ark., 2006).

Antiretroviral tedavi: Bağışıklığı baskılanmış hastalarda anti-retroviral tedavi ile viral yükün düşmesi ve CD4+ sayısının yükselmesi, klinik belirtilerde hızlı düzelmeyi yanı sıra ookist atılımının azalması da sağlanmaktadır. Bu sebeple HIV/AIDS hastalarında kombine anti-retroviral tedavi başlatılmalı ya da optimize edilmelidir. Mümkünse tedavi nitazoksanid ile sinerji yapabilen, anti-cryptosporidial aktiviteye sahip olabilen, HIV proteaz inhibitörleri gibi kuvvetli bir proteaz inhibitörü içermelidir. Nitazoksanidin standart dozu HIV/AIDS hastalarında yeterli olmamasından dolayı daha yüksek dozlarda kullanılmalı ve tedavi süresi daha uzun olmalıdır. Paromomisin ve azitromisin kombinasyonu nitazoksanide alternatif olarak kullanılabilir ancak etkili antiretroviral tedavi ile de kombine edilmelidir (Tzipori ve Ward, 2002; Leav ve ark., 2003; Pantenburg ve ark., 2009).

Korunma, ookist iletimini azaltmayı ya da önlemeyi amaçlamalıdır. *Cryptosporidium* enfeksiyonlarının kontrol altına alınmasında öncelikle ookistlerin çevreye yayılmasının önlenmesi gerekir. *Cryptosporidium* ookistleri uzun süre dış ortamda canlılıklarını devam ettirir ve dışarıda 4 °C’de 2-6 ay canlı kalabilirler. Çevre koşullarına ve dezenfeksiyona oldukça dayanıklı yapı gösterirler. Bu durumu göz önünde bulundurduğumuzda ookistleri -20 °C’de 72 saat dondurma, 45-55 °C’de 20 dakika ısıtma işlemleri, ookistin enfeksiyon yeteneğini azaltır ya da yok eder. Etkenin ookistlerine uygulanan dezenfeksiyon işleminde, dezenfektan maddenin çeşidi ile hazırlanan solüsyonun konsantrasyonu ve ookistlerle temas süresi önemlidir. Ookistlerin dezenfeksiyonunda sıklıkla önerilen dezenfektan, sodyum hipokloridin %2.5’lik solüsyonudur. Ayrıca %5’lik amonyum ve %10’luk formol solüsyonunda 4 °C’de 18 saat tutulduğunda ookistlerin enfektivitesinin kaybolduğu gözlenmiştir (Fayer ve Ungar, 1986; Ungar, 1995; Unat ve ark., 1995).

Cryptosporidiosis enfeksiyonuna karşı dikkat edilmesi gereken durumlar aşağıdaki gibidir (Anonymous 1, 2018):

- Çeşme suyu dezenfeksiyon işleminde klor yerine ondan daha etkili ozon gibi dezenfektanlar kullanılmalıdır.
- İçme sularını arıtmak için filtre kullanılmalı ve filtrenin belirli zaman aralıklarında bakımı yaptırılmalıdır.
- İçme sularına kanalizasyon sularının karışması engellenmeli ve çiftlik hayvanları içme suyu kaynaklarından uzak tutulmalıdır.
- Seyahat sırasında işlenmemiş ya da tam olarak filtre edilmemiş yüzey suları içilmemelidir.
- Temizliğinden kesin olarak emin olunmayan nehir ve göllerde yüzülmemelidir.
- Tüm sebze ve meyveler yenmeden önce iyice yıkanmalı ve pastörize edilmemiş içecekler tüketilmemelidir.
- Gıdaların pastörizasyonunda ısı ve zaman parametrelerine dikkat edilmelidir.
- Tuvaletten sonra, çocuk bezi değiştirdikten sonra ya da dışkı materyali ile herhangi bir şekilde eller kirlendiğinde ellerin çok iyi yıkanması gerekir.
- Eğer çiftlik hayvanlarıyla çalışma söz konusu ise eldiven kullanılmalı ya da iş bitince eller iyice yıkanmalıdır.

2.4. *Cyclospora cayetanensis* Schaudinn, 1902 ve Parazitliği

Taksonomi

C. cayetanensis'in genel olarak kabul edilen taksonomisi aşağıdaki gibidir (Özcel ve ark., 2007; Anonymous 2, 2018).

Alem: Chromalveolata

Süper şube: Alveolata

Alt şube: Apicomplexa

Sınıf: Conoidasida

Alt sınıf: Coccidia

Takım: Eucoccidiorida

Alt takım: Eimeriorina

Aile: Eimeriidae

Cins: *Cyclospora*

Tür: *Cyclospora cayetanensis*

Tarihçe

Cyclospora spp. ilk kez 1870 yılında Eimer tarafından Avrupa köstebeği (*Talpa europea*)'nin bağırsağında saptanmıştır. Aimé Schneider tarafından 1881 yılında *Cyclospora* cinsi olarak isimlendirilmiş ve 1902 yılında Schaudinn tarafından tanımlanmıştır (Karanja ve ark., 2007; Özcel ve ark., 2007).

İlk insan vakaları 1979 yılında Papua Yeni Gine'de ikisi çocuk biri kadın olmak üzere üç kişide Ashford tarafından tespit edilmiş ve *İsosprora* cinsinin bir türü olduğu düşünölmüştür. Ashford organizmanın koksidian bir parazit olduğunu doğru tahmin etmiş olsa da, cinsinden emin olamamıştır. Bunun nedeni ise sporlanmış ookistin içindeki iki sporokistin kaç sporozoit taşıdığını tespit edememiş olmasıdır (Lainson, 2005; Ortega ve Sanchez, 2010).

Soave ve arkadaşları (1986) Meksika ve Haiti'den dönen grip benzeri yakınmaları olan dört turistte bulunan organizmaların, koksidiaları anımsattığı ancak bunların sporlanmayan ve fungal yapılara da benzediklerini bildirmiştir.

Naranjo ve arkadaşları (1989) Peru'da 1985, 1987 ve 1988 yıllarında özellikle *C. parvum* üzerine yoğunlaştıkları çalışmaları sırasında üç dışkı örneğinde *C. muris*'e benzettikleri ve tanımlanmamış bir kamçılıının kisti olabileceğini düşündükleri, *Cryptosporidium*'un büyük türlerine benzeyen organizmalar gördüklerini 1989 yılında rapor etmişlerdir.

Seyahat edenler ve AIDS'li hastalarda 1980'li yılların sonlarından itibaren tespit edilen bu organizmanın sporokistlerinin görülmesi nedeniyle koksidian ookistlere, elektron mikroskopunda fotosentez yapan organelleri andırdığı için cyanobacteriumlara ya da mavi yeşil algelere benzediği düşünülmüştür. Bu benzetmelerle ilişkili olarak, 1991 yılında coccidian-like body ya da cyanobacterium-like body (CLB: koksidian benzeri yapı ya da cyanobacterium benzeri yapı) ismi verilmiştir. Daha sonra yapılan çalışmalar ile 1993 yılında parazitin adı geçen organizmalardan farklı olduğu tespit edilmiş ve *Cyclospora* ismi verilen parazitin eksistasyon ve sporlanma özelliği göz önünde bulundurularak koksidian protozoonlar içine dahil edilmiş, bundan bir yıl sonra 1994'de ise çalışmaların yapıldığı Peru Üniversitesi'nden (Universidad Peruana Cayetano Heredia) esinlenerek *C. cayetanensis* olarak isimlendirilmiştir (Lainson, 2005; Özcel ve ark., 2007; Saygı, 2009; Ortega ve Sanchez, 2010).

Morfoloji ve evrim

C. cayetanensis ookistleri sferoidal yapıda ve ortalama 8-10 µm çapındadır. Çift duvarlı ookistleri 113 nm kalınlığında olup, dış duvarı 63 nm kalınlığında ve pürüzlü, iç duvarı ise 50 nm kalınlığında ve düzgün yapıdadır. Ookistlerin her biri içerisinde 4X6 µm çapında, 62 nm duvar kalınlığına sahip, sferik ovoid, stieda ve substieda cisimleri olarak adlandırılan iki sporokist bulundurur. Her sporokistinde ise her biri 9X1.2 µm çapında iki sporozoit vardır. Bu sporozoitler, kutup halkası, konoid ve rhoptriden oluşan apikal kompleks ve mikronem içeren koksidian sporozoitlerin tipik yapısına sahiptir (Ghimire ve Sherchan, 2006; Özcel ve ark., 2007).

Bu protozoon yaşam döngüsü tam olarak netlik kazanmamış, zorunlu hücre içi parazittir. Yaşam döngüsünü tamamlamak için sadece insana ihtiyaç duyar ve monoksen bir gelişim gösterir. Etkenin hem eşeyli hem de eşeysiz üremesi insanda gerçekleşir. İnsan, sporlanmış ookistleri oral yolla alarak enfekte olur. Bu formlar ince bağırsağın

epitel hücrelerini istila eder. Sporozoitler ve sonraki safhalar supranuklear bir pozisyonda sitoplazma içerisine yerleşir ve parazitofor vakuoller ile çevrilir. Sporozoitler, merozoitleri içeren merontları oluşturmak için, merogoni ile eşeysiz olarak çoğalarak trofozoitlere dönüşür. Konak hücrelerine penetre olan ve 8–12 merozoit içeren Tip I meront ve 4 merozoit içeren Tip II meront olmak üzere iki tip meront oluşur. Bu merozoitler serbest kalır kalmaz konak hücresine giriş yapar. Daha sonra mikrogametosit ya da makrogametosite dönüşür ve böylece eşeyli safha başlamış olur. Önce çok kamçılı mikrogamet oluşur, mikrogamet makrogameti döller ve zigot oluşur. Zigot etrafında dayanıklı bir duvar şekillenir ve sporontları içeren bir ookist gelişir. Bu noktadan sonra sporlanmamış ookist dışkıya geçer. Dış ortamda uygun çevre koşullarında birkaç gün ya da bir haftada sporlanarak enfektif hale dönüşür. Deneysel koşullarda sporlanma %2.5 potasyum dikromat kullanılarak 7–13 günde, 22-32 °C sıcaklıkta gerçekleştirilmiştir. Sonuç olarak sporlanarak enfektif özellik kazanmış ookistlerin insanlar tarafından alınmasıyla birlikte döngü tekrarlanır (Pervical ve ark., 2004; Karanja ve ark., 2007; Chacin-Bonilla, 2010).

Epidemiyoloji

C. cayetanensis ilk zamanlar turist diyaresi olarak tanımlandığından gerekli hassasiyet gösterilmemiş olsa da yaptığı salgınlarla tüm yaş gruplarında, bağışıklık sistemi normal ya da baskılanmış kişilerde gıda ve su yoluyla bulaşan hastalık tabloları oluşturmaya başlamasıyla önemli bir patojen haline gelmiştir. Gelişmiş ülkelerde yapılan epidemiyolojik çalışmalarda *Cyclospora* insidansının %0,1-0,5 arasında olduğu gösterilmiştir. Gelişmekte olan ülkelerde ise yerli halkta ve yabancılarda insidansı ve hastalık belirtileri farklılık göstermektedir. Bu farklılığın nedeni iyi anlaşılacakla birlikte, çalışmanın yapıldığı bölge, o bölgede kalma süresi, yaş, sanitasyon durumu, sosyo-ekonomik durum, öncesinde enfeksiyonla karşılaşma ve immün sistemin yeterliliği gibi kişisel faktörlerin etkili olduğu düşünülmektedir (Özcel ve ark., 2007).

Cylospora enfeksiyonları epidemiyolojik olarak; endemik bölgelerde sporadik olgular, endemik bölgeye seyahatler, endemik olmayan bölgelerde su ve besin kaynaklı salgınlar olmak üzere üç farklı şekilde ortaya çıkmaktadır. Venezuela, Guatemala, Peru, Nepal, Haiti, Endonezya gibi tropikal ve subtropikal ülkelerde sağlıklı kişiler arasında bulaş ve enfeksiyon oranı oldukça yüksektir. Bu ülkelere yapılan seyahatler sonrasında

insanlarda cyclosporiasis özü klinik tablolarla sıklıkla rastlandığı ifade edilmiştir. Ayrıca tropikal bir bölge olan Afrika'da ise cyclosporiasisli olgu sayısının az olduğu bildirilmiştir (Turgay ve ark., 2006; Warren, 2009).

İlk bilinen cyclosporiasis salgını 1990 yılında Amerika'nın Chicago şehrindeki bir hastanede bildirilmiştir. Bu salgında, hastalarda ve çalışan personelde görülen küçük çaplı epidemide 11 kişide *Cyclospora* ookistleri saptanmış ve neden olarak içilen su gösterilmiştir. Benzer şekilde 1996 yılında Amerika ve Kanada'da toplam 1465 kişiyi etkileyen salgın bildirilmiştir. Salgına kuvvetli ihtimalle Guatemala'dan getirilen ahududuların neden olduğu belirtilmiştir (Herwaldt, 2000; Özcel ve ark., 2007).

Koç ve arkadaşları (1998) tarafından ülkemizdeki ilk *C. cayetanensis* olgusu AIDS'li bir hastanın kronik diyare etiyolojisi araştırılırken saptanmıştır.

Ülkemizde genellikle olgu sunumlarıyla bildiri yapılan *Cyclospora* enfeksiyonlarının İzmir'deki insidansını belirlemek üzere yapılan bir çalışmada, 4986 dışkı örneğinin 23 (%0,5)'ünde *Cyclospora* varlığı saptanmış ve bu enfeksiyonun sadece seyahat ile ilişkili olmadığı, ülkemizde endemik olarak da görülebildiği belirtilmiştir (Turgay ve ark., 2007).

Patojenite ve klinik belirtiler

C. cayetanensis'in ishale nasıl neden olduğu tam olarak anlaşılamamıştır. Çünkü mevcut durumun enterositlerde şekillenen fonksiyon bozukluğundan mı ileri geldiği, yoksa salgılanan toksinlerden kaynaklı mı ortaya çıktığı bilinmemektedir. Parazitin ishal şekillendirirken invaziv olmadığı fekal lökosit ve eritrositlerin bulunmaması ile açıklanmıştır. İshali olan ve dışkı örneklerinde *C. cayetanensis* ookistleri bulunan hastalardan alınan jejunum biyopsilerinde kript hiperplazisi, villus atrofisi ve düzleşmesi gibi patolojik bulgular saptanmıştır. Ayrıca yapılan endoskopik çalışmalarda distal duodenumda hafif ya da belirgin seviyede bir eritemin varlığı ortaya çıkarılmış, bununla birlikte lamina propria akut inflamasyon ve yüzey epitelinde düzensizlik gözlemlenmiştir (Özcel ve ark., 2007).

Cyclosporiasisin kliniği endemik bölgelerde yaşayan insanlarda özellikle yetişkinlerde sıklıkla asemptomatik olup, endemik olmayan bölgelerde yaşayan

insanlarda ise semptomatiktir. Semptomatik enfeksiyonlarda inkübasyon süresi 2-11 gün (ortalama 7 gün) olarak ifade edilmektedir. Semptomlar konağın yaşı ve immün sistemiyle ilişkili olarak farklılık göstermekle birlikte *Cyclospora* enfeksiyonunun en tipik semptomu uzamış, sık tekrarlayan, çoğunlukla kilo kaybı ile ilişkili günde yaklaşık altı defa yapılan ve bazen patlama şeklinde olabilen ishaldir. Diğer semptomlar arasında anoreksi, bulantı, kusma, abdominal şişkinlik ve kramplar, yorgunluk ve düşük dereceli ateş sayılabilmektedir. Mevcut semptomlar immünitesi baskılanmışlarda (özellikle AIDS hastalarında) çok daha uzun süreli ve şiddetli seyretmektedir. Ayrıca HIV pozitif ve AIDS hastalarında bağırsak dışı tutulum sıklıkla görülmektedir. Böyle hastalarda cyclosporiosis takiben akalküloz kolesistit, Guillain-Barre sendromu, Reiter sendromu rapor edilmiştir (Pervical ve ark., 2004; Ok, 2006; Ortega ve Sanchez, 2010).

İmmünoloji

G. intestinalis ya da *C. parvum*'a özgü monoklonal antikolar, *C. cayetanensis* ookistleri ile çapraz reaksiyon vermez. *Cyclospora* ve *Cryptosporidium* spp. arasında olan multipl antijenlerinin ayrımı Western Blot metodu ile yapılmamaktadır. Ookist atımı olan hastaların akut faz serumları birbiri ile karşılaştırıldığında iyileşme döneminde olan hastaların serumlarında IgM'de 10 katlık artış tespit edilmiştir. Peru'da sağlık hizmetlerinin standartların altında olduğu kesimlerde yaşayan çocukların hayatlarının ilk senelerinde bu parazit ile bir defadan fazla enfekte oldukları, aynı kesimlerde yaşayan yetişkinlerde ise bu enfeksiyonun daha az tespit edildiği ve bu durumun parazite karşı immünite gelişebileceğini düşündürdüğü belirtilmektedir (Özcel ve ark., 2007).

Tanı

Cyclosporiosisin tanısı, çeşitli örneklerde (dışkı, duodenum aspirasyon sıvısı, biyopsi örnekleri) aside dirençli boyalar ile boyanan ookistlerin ışık mikroskopisi ile belirlenmesi temeline dayanır. Bu ookistler enfeksiyonun akut döneminde hasta bireyin dışkıyla çok sayıda dışarı atılır. Sonrasında ise sayı değişkenlik göstermekle birlikte daha az sayıda atılım gösterir. Bu noktada çoklaştırma yöntemlerinin uygulanması gerekir. Bu amaçla formol-etil asetat çoklaştırma yöntemi ya da Sheather'in şekerli yüzdürme yöntemi kullanılır. Uygulanan çoklaştırma yöntemleri sonucu elde edilen ve formol solüsyonunda saklanan ookistler, Kinyoun veya Ziehl-Neelsen gibi boyalarla

boyandığında aside dirençli özellik gösterir. Tanıda en iyi yöntemin modifiye karbol fuksin boyama olduğu bildirilmiştir. Bu yöntem ile boyanan ookistlerin açık pembe-koyu kırmızı tonlarda boyandığı bildirilmiştir (Özcel ve ark., 2007; Saygı, 2009).

Ayırıcı Tanı: Dışkı incelemelerinde *Cyclospora* ookistleri, *Cryptosporidium* ookistleriyle karıştırılabilmektedir. Yalnız *C. parvum* ookistleri 4-6 µm büyüklüğünde iken, *C. cayetanensis* ookistleri yaklaşık iki katı (8-10 µm) büyüklüktedir. Ayrıca *C. cayetanensis* ookistleri 450-490 nm ultraviyole ışığında mavi-yeşil, 330-365 nm’de açık mavi ve 550 nm’de mor otofloresan verir. Bu yüzden *Cyclospora* şüpheli taze dışkı örnekleri fluoresan mikroskopunda incelenerek tanı netleştirilir (Yazar ve ark., 2016).

Tedavi ve korunma

Cyclospora enfeksiyonu genellikle kendini sınırlayabilir. Tedavinin ana prensibi oral rehidratasyon ve doğru bir şekilde uygulanacak destek tedavisidir. Günümüze kadar olan süreçte tedavi amacıyla albendazol, azitromisin, nalidiksik asit, norfloksasin, tinidazol, metronidazol, kinakrin, tetrasiklin ve diloksanid furoat gibi ilaçlar kullanılmış ancak bu ilaçların etkisiz olduğu ifade edilmiştir. Dolayısıyla cyclosporiasis için tercih edilecek ilaç TMP+SMX (trimetoprim+sulfametoksazol) kombinasyonudur. Yetişkinler 160 mg TMP+800 mg SMX’ün günde iki defa, çocuklar ise 5 mg/kg TMP+25 mg/kg SMX’ün günde iki defa oral yolla yedi günlük kullanımı ile etkili bir şekilde tedavi edilebilmektedir. Ayrıca immün sistemi baskılanmış kişilerde TMP+SMX’ün aynı dozunun daha uzun süre (on gün) kullanımı sağlanmalıdır. Sonrasında da aynı doz ile haftada üç kez tedaviye devam edilmesi önerilmektedir (Yazar ve ark., 2004; Özcel ve ark., 2007).

Enfeksiyonunun bulaş yolları tam olarak aydınlatılmadığından dolayı bu enfeksiyondan korunmak için hangi tedbirlere ihtiyaç duyulduğu belirsizliğini korumaktadır. Endemik bölgelerde daha fazla dikkatli olmakla birlikte suyu kaynatarak içmek, meyveleri yıkayarak ve sebzeleri pişirerek tüketmek bir ölçüde korunmayı sağlayabilmektedir (Özcel ve ark., 2007; Saygı, 2009).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Gereç

Bu çalışma için önce “Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu”ndan onay raporu alınmıştır. Çalışma 01.08.2017–01.12.2018 tarihleri arasında Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Dursun Odabaş Tıp Merkezi Parazitoloji Laboratuvarında yürütülmüştür. Hasta ve Kontrol grubu Dahiliye Polikliniklerine başvuran hastalardan oluşturulmuştur. Hasta grubu 13’ü 50 ve daha küçük, 87’si 51 ve daha büyük yaş grubundan; 40’ı kadın (yaş için, ortalama (ort.) \pm standart sapma (ss): $60,93 \pm 9,88$; minimum (min.)-maksimum (maks.): 39-85), 60’ı erkek (yaş için, ort \pm ss: $62,45 \pm 11,02$; min.-maks.: 26-85) olmak üzere 100 hastadan (yaş için, ort \pm ss: $61,84 \pm 10,55$; min.-maks.: 26-85); kontrol grubu ise 35’i 50 ve daha küçük, 65’i 51 ve daha büyük yaş grubundan; 50’si kadın (yaş için, ort \pm ss: $53,90 \pm 14,85$; min.-maks.: 23-77), 50’si erkek (yaş için, ort \pm ss: $56,16 \pm 13,28$; min.-maks.: 31-79) olmak üzere 100 kişiden (yaş için, ort \pm ss: $55,03 \pm 14,06$; min.-maks.: 23-79) oluşturulmuştur. Hem hasta grubundan hem de kontrol grubundan çalışmamız için ayrıca dışkı örneği alınmamış olup, hastaların tetkik istem takipleri yapılmış ve parazitolojik tetkikleri için istenilen dışkı örneklerinin artanları kullanılmıştır.

3.2. Yöntem

Hasta ve kontrol grubundan alınan dışkı örnekleri nativ-Lugol yöntemi ile intestinal parazitler yönünden mikroskopik olarak incelenmiştir. Daha sonra örnekler *Cryptosporidium* spp, ve *C. cayetanensis* gibi parazitler yönünden değerlendirilmek için formol-etil asetat yöntemiyle çoklaştırılmış ve modifiye asit-fast yöntemiyle boyanmıştır. Modifiye asit-fast yönteminde kullanılan kimyasal malzemeler ve uygulanan boyama prosedürü aşağıdaki gibidir (Özcel ve Altıntaş, 1997; Özcel ve ark., 2007).

Hasta ve kontrol grubundan alınan dışkı örnekleri önce nativ-Lugol yöntemi ile intestinal parazitler yönünden mikroskopik olarak incelenmiş daha sonra

A. Kullanılan kimyasal maddeler: Bazik fuksin, %95’lik etil alkol, kristal fenol, konsantre sülfürik asit ve metilen mavisi

Hazırlanan solüsyonlar:

1. Karbol fuksin

- a. 3.15 gr bazik fuksin, 100 ml %95'lik etil alkol içinde eritildi.
- b. Fenol kristalleri 56 °C'lik su banyosunda eritildi. 45 ml erimiş fenole toplam hacim 900 ml olana kadar distile su eklendi.

Fuksin alkol karışımı fenol solüsyonuyla karıştırılarak 1-2 gün bekletildi. Solüsyon süzülüp kullanılmak üzere renkli şişede saklandı.

2. Dekolorizasyon solüsyonu: %5'lik H₂SO₄, 95 ml distile su içine dikkatli ve yavaş bir şekilde 5 ml sülfürik asit eklenerek hazırlandı.

3. Karşıt boya Löffler'in alkali metilen mavisi 0,3 gr metilen mavisi, 30 ml etil alkol içinde eritildi ve eritildikten sonra 100 ml distile su eklenerek hazırlandı.

B. Dışkı preparatlarının modifiye asit-fast sıcak boyama yöntemi ile boyanması:

- a) Taze dışkı örneğinden ve konsantrasyon sonrası elde edilen formolde saklanmış sedimentten yayma preparatlar hazırlanıp havada kurutulduktan sonra, lamalar alevden yavaşça geçirildi ve fikse edildikten sonra soğumaya bırakıldı.
- b) Üzerine karbol fuksin dökülerek kaynatılmadan hafif duman çıkana kadar ısıtıldı.
- c) Su ile yıkanıp fazla boyalar döküldükten sonra %5 sülfürik asit içeren şaleye batırıp bir dakika tutularak dekolorizasyon işlemi yapıldı.
- d) Su ile yıkandıktan sonra, metilen mavisi dökülerek bir dakika bekletildi.
- e) Preparat tekrar su ile yıkandıktan sonra oda ısısında kurumaya bırakıldı.

C. Değerlendirme: Her preparat, X100'lük büyütme ile incelendi. Mavi zemin üzerindeki koyu kırmızı renge boyanan, içinde birden fazla sayıda siyah ve muntazam olmayan granüller bulunan ve 4-6 µm çapında yuvarlak-oval yapılar *Cryptosporidium* spp. ookisti; 8-10 µm boyundaki koyu kırmızı veya pembeye boyanan yuvarlak yapılar ise *C. cayetanensis* olarak değerlendirildi. Mavi-yeşil boyanan ve *Cryptosporidium* spp. ookistlerinden daha büyük yapılar ise mantar olarak değerlendirildi.

İstatistik Analiz

Üzerinde durulan özelliklerden sürekli değişkenler için tanımlayıcı istatistikler; ortalama, standart sapma, minimum ve maksimum değerler olarak ifade edilirken, kategorik değişkenler sayı ve yüzde olarak ifade edilmiştir. Kategorik değişkenler için oranların karşılaştırmasında Z (t) testi kullanılmıştır. Ayrıca kategorik değişkenler arasındaki ilişkiyi belirlemede ki-kare testi yapılmıştır. Hesaplamalarda istatistik anlamlılık düzeyi %5 olarak alınmış ve hesaplamalar için SPSS (ver:13) ve MINITAB (ver:14) istatistik paket programları kullanılmıştır (Anonim, 2003).



4. BULGULAR

Yaptığımız bu çalışmada hasta grubunu oluşturan 100 mide CA'lı hastada %14 (yaş için, ort ± ss: 66,50 ± 13,52; min.-maks.: 39-85), kontrol grubundaki 100 sağlıklı bireyde %2 oranında intestinal parazit pozitifliği saptanmıştır. Hasta grubunun %11'i *B. hominis* (%4'ü bol *B. hominis*), %4'ü *Cryptosporidium* spp., %2'si *G. intestinalis*, %1'i *C. cayetanensis* yönünden pozitif bulunmuştur (Tablo 1).

Cryptosporidium spp. saptanan dört hastadan üçü, bol *B. hominis* saptanan dört hastadan ikisi, *G. intestinalis* saptanan iki hastadan biri ve *C. cayetanensis* saptanan bir hasta ishal şikayetinin olduğunu belirtmiştir.

Yapılan istatistik değerlendirmede mide CA'lı hasta grubu ile kontrol grubu arasında intestinal parazit pozitifliği (p= 0.003) ve *B. hominis* (tüm) pozitifliği (p= 0.009) bakımından anlamlı fark saptanmıştır. Ayrıca hasta ve kontrol grubunun 51 ve üzeri yaş grupları arasında intestinal parazit pozitifliği (p= 0.012), bol *B. hominis* pozitifliği (p= 0.041) ve *B. hominis* (tüm) pozitifliği (p= 0.037) bakımından ayrı ayrı anlamlı fark belirlenmiş; hasta ve kontrol grubu arasında yaş gruplarına göre yapılan diğer karşılaştırmalarda ise anlamlılık saptanmamıştır (Tablo 1).

İntestinal parazit pozitifliği mide CA'lı hastaların 51 ve üzeri yaş grubunda daha yüksek oranda görülmüş olsa da pozitiflik bakımından yaş grupları arasında istatistik olarak anlamlı bir fark belirlenmemiştir. Parazitlerden sadece bol *B. hominis* 51 ve üzeri yaş grubunda daha yüksek oranda görülmüş ve yaş grupları arasında da bu parazitin pozitifliği bakımından anlamlılık (p= 0.005) saptanmıştır (Tablo 1).

Cinsiyete göre mide CA'lı hastalarda parazit pozitifliği istatistiksel olarak değerlendirildiğinde hasta ve kontrol grubundaki kadınlar arasında anlamlı fark (p= 0.004) elde edilmiştir. Ayrıca *B. hominis* (tüm) pozitifliği bakımından hasta ve kontrol grubundaki kadınlar arasında anlamlılık (p= 0.017) saptanmıştır (Tablo 2).

Hasta ve kontrol grubunda intestinal parazit saptanan hastalara ait bilgiler Tablo 3'te verilmiştir.

Tablo 1. Hasta ve kontrol grubunda yaş gruplarına göre parazit pozitifliği

Parazitler	Toplam (N: 100)		≤50 yaş (N: 13)		≥ 51 yaş (N: 87)	
	n	%	n	%	n	%
Hasta Grubu						
<i>Cryptosporidium</i> spp.	4	4	1	7,7	3	3,4
<i>C. cayetanensis</i>	1	1	--	--	1	1,1
<i>G. intestinalis</i>	2	2	--	--	2	2,3
<i>Bol B. hominis</i>	4	4*	--	--	4	4,6**
<i>B. hominis</i>	7	7	1	7,7	6	6,9
<i>B. hominis</i> (tüm)	11	11**	1	7,7	10	11,5**
<i>Chilomastix mesnili</i>	1	1	--	--	1	1,1
Toplam	14	14**	2	15,4	12	13,8**
Kontrol Grubu						
	N: 100		N: 35		N:65	
<i>B. hominis</i>	2	2	--	--	2	3,1
Toplam	2	2	--	--	2	3,1

N: Toplam hasta, n: Pozitif hastalar, *: Yaş grupları karşılaştırmasında istatistik olarak anlamlı fark
**: Hasta ve kontrol grubu karşılaştırmasında istatistik olarak anlamlı fark

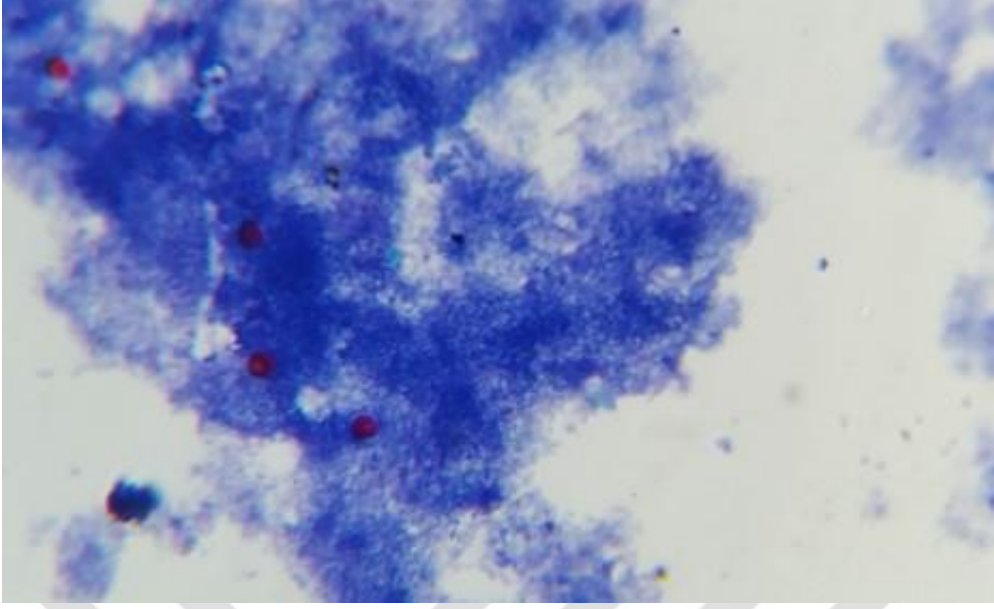
Tablo 2. Hasta ve kontrol grubunda cinsiyete göre parazit pozitifliği

Parazitler	Toplam (N: 100)		Kadın (N: 40)		Erkek (N: 60)	
	n	%	n	%	n	%
Hasta Grubu						
<i>Cryptosporidium</i> spp.	4	4	3	7,5	1	1,7
<i>C. cayetanensis</i>	1	1	1	2,5	--	--
<i>G. intestinalis</i>	2	2	1	2,5	1	1,7
<i>Bol B. hominis</i>	4	4	2	5	2	3,3
<i>B. hominis</i>	7	7	3	7,5	4	6,7
<i>B. hominis</i> (Tüm)	11	11	5	12,5**	6	10
<i>C. mesnili</i>	1	1	--	--	1	1,7
Toplam	14	14	7	17,5**	7	11,7
Kontrol Grubu						
	N: 100		N: 50		N: 50	
<i>B. hominis</i>	2	2	--	--	2	4
Toplam	2	2			2	4

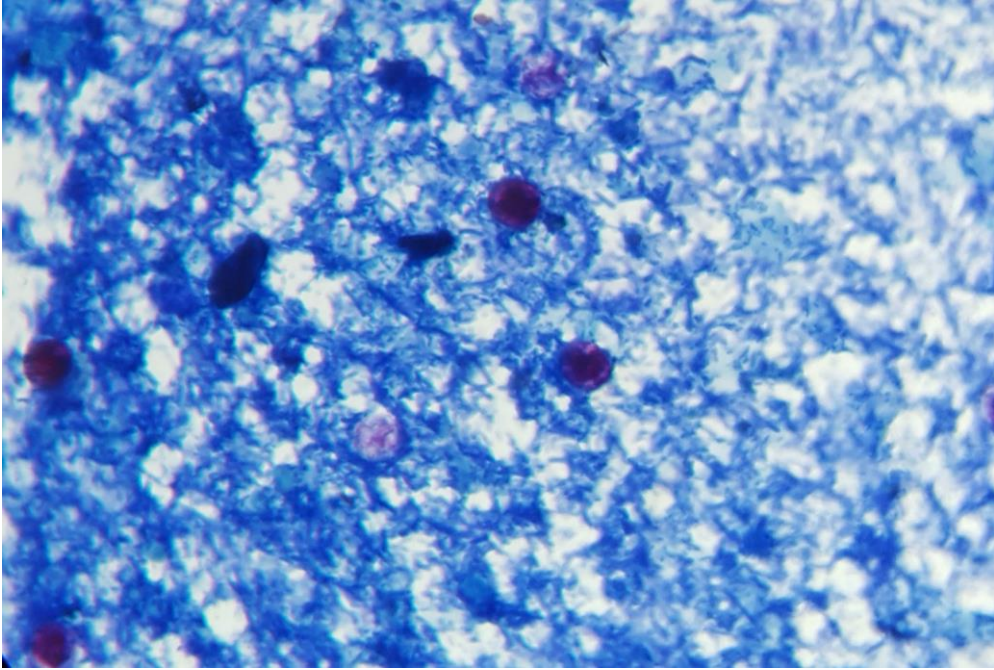
N: Toplam hasta, n: Pozitif hastalar, **: Hasta ve Kontrol grubu karşılaştırmasında istatistik olarak anlamlı fark

Tablo 3. Hasta ve kontrol grubunda intestinal parazit saptanan hastalara ait bilgiler

	Parazitler	Yaş	Cinsiyet
Hasta Grubu			
1.	<i>Cryptosporidium</i> spp.	39	Kadın
2.	<i>Cryptosporidium</i> spp.	85	Erkek
3.	<i>Cryptosporidium</i> spp. + bol <i>B. hominis</i>	68	Kadın
4.	<i>Cryptosporidium</i> spp. + <i>B. hominis</i>	64	Kadın
5.	<i>C. cayetanensis</i>	71	Kadın
6.	<i>G. intestinalis</i> + bol <i>B. hominis</i>	55	Kadın
7.	<i>G. intestinalis</i> + <i>B. hominis</i>	78	Erkek
8.	bol <i>B. hominis</i> + <i>C. mesnili</i>	80	Erkek
9.	bol <i>B. hominis</i>	62	Erkek
10.	<i>B. hominis</i>	43	Erkek
11.	<i>B. hominis</i>	64	Erkek
12.	<i>B. hominis</i>	68	Kadın
13.	<i>B. hominis</i>	76	Erkek
14.	<i>B. hominis</i>	78	Kadın
Kontrol Grubu			
1.	<i>B. hominis</i>	53	Erkek
2.	<i>B. hominis</i>	58	Erkek



Şekil 1. Modifiye asit-fast boyamada *Cryptosporidium* spp. ookistlerinin görünümü (Orijinal; X100'lük objektifte)



Şekil 2. Modifiye asit-fast boyamada *C. cayentanensis* ookistlerinin görünümü (Orijinal; X100'lük objektifte)

5. TARTIŞMA VE SONUÇ

İntestinal parazitlere dünyada tropikal ve subtropikal iklim bölgelerinde daha sık olmak üzere, değişen sıklıklarda rastlanmaktadır. Bu parazitler klinik olarak bazen asemptomatik bir seyir gösterirken herhangi bir nedenle bağışıklığı bozulmuş ya da baskılanmış olan bireylerde şiddeti değişen ishal, karın ağrısı, iştahsızlık ve daha birçok belirtilere ve hatta hayatı tehdit eden şiddetli enfeksiyonlara neden olurlar (Özcel ve ark., 2007; Satoskar ve ark., 2009).

Dünyada ve Ülkemizde immunkompromize ya da immunsuprese hasta gruplarında intestinal parazitlerin sıklığını araştırmak üzere birçok çalışma yapılmıştır. Bu kapsamda kanserli, böbrek yetmezlikli, diyabetli, AIDS'li ve farklı nedenlerle immunitiyi bastıran ilaç kullanan hastalar bu çalışmalara dahil edilmiş ve farklı sonuçlar elde edilmiştir.

Abaza ve arkadaşları (1995) maligniteli, böbrek yetmezlikli, diyabetli ve kortikosteroid tedavi alan hasta gruplarında fırsatçı intestinal parazitleri araştırmış ve toplam 427 hastadan alınan dışkı örneklerin %23'ünde parazit tespit etmişlerdir. İntestinal parazitlerin en fazla görüldüğü gruplar sırasıyla kortikosteroid tedavisi alan (%31.7), böbrek yetmezliği olan (%28.8), maligniteli (%25.7) ve diyabetliler (%8) olmuştur. Parazitlerden *G. intestinalis* (%10.3), *Entamoeba histolytica* (%7), *C. parvum* (%6.3), microsporidia (%2.3), *Strongyloides stercoralis* (%0.7)'in saptandığı bildirilmiştir.

Kemoterapi alan ve ishali olan 560 kanser hastasında cryptosporidiosis insidansının araştırıldığı bir çalışmada modifiye asid fast boyama (MAF) ile bu hastaların 7'sinde (%1.3) etkenin ookisti tespit edilmiştir. Bu yedi hastanın beşinde hemopoetik sistemde kanser, birinde serviks kanseri ve birinde uterin sarkomu olduğu bildirilmiştir (Sreedharan ve ark., 1996).

Rudrapatna ve arkadaşları (1997) ishal şikayetiyle başvuran ve kemoterapi alan çoğu hemopoetik sistem kanserli 1029 hastanın dışkı örneklerini hem direkt hem de konsantrasyon teknikleri ve MAF yöntemi ile intestinal parazitler yönünden incelemişlerdir. Araştırmacılar intestinal parazitleri hastaların %16.5'inde saptamış ve

sıklık sırasına göre *E. histolytica*/*E. dispar* (%8.5), *G. intestinalis* (%3.1), *S. stercoralis* (%0.6), *C. parvum* (% 0.3) ve *Cystoisospora* (%0.1) türlerini tespit etmişlerdir.

Kanserli hastalar üzerinde yürütülen bir çalışmada bağırsak parazitlerinin sıklığı araştırılmıştır. Çalışmada ishali olan 100 ve ishali olmayan 100 hasta yer almış, *E. histolytica* ishali 12, ishali olmayan 2 hastada, *G. intestinalis* ishali olan 3, ishali olmayan 6 hastada, *Hymenolepis nana* ishali olan 8, ishali olmayan 10 hastada görülmüştür. Sadece ishali olan hastaların beşinde *C. parvum*, ikisinde *Ascaris lumbricoides*, ikisinde *S. stercoralis* ve birinde *Cystoisospora belli* görülmüştür (Guarner ve ark., 1997).

Menon ve arkadaşları (1999) ateş şikayeti ile hastaneye başvuru yapmış kemoterapi alan Malezyalı 50 kanserli çocuğun %42'sinin dışkısında parazit bulmuştur. Çalışmada yaygın olarak helmintler, daha sonra protozoonlar görülmüştür. Hastalarda *Trichuris trichiura* %24, *A. lumbricoides* %22, *G. intestinalis* %6, *B. hominis* %4, *C. parvum* %2, çengelli solucan ise %2 oranında bulunmuştur.

Yaşları 1-15 arasında değişen hematolojik maligniteli toplam 85 çocuğun dahil olduğu bir çalışmada *G. intestinalis* (%28.7), *E. histolytica* (%26) ve *A. lumbricoides* (%12.3) saptandığı bildirilmiştir (Martínez Perez ve Justiniani Cedeno, 1999).

Taşova ve arkadaşları (2000) hematolojik maligniteli 206 hastadan oluşan hasta grubu ve hematolojik malignitesi olmayan 200 kişiden oluşan kontrol grubu üzerinde yürüttükleri bir çalışmada dışkı örneklerini salin-Lugol, formalin-eter ve trikrom boyama yöntemi kullanarak incelemiş ve hasta grubunun %11.1'inde *B. hominis*, %6.8'inde *G. intestinalis*, %3'ünde *E. histolytica*, %1.5'inde *Entamoeba coli*, %0.5'inde *Trichomonas hominis*, %0.5'inde *Endolimax nana*, %0.5'inde *Chilomastix mesnili*; kontrol grubunun ise %3'ünde *E. histolytica*, %2.5'inde *G. intestinalis*, %1'inde ise *B. hominis* tespit etmişlerdir.

Uganda'da kanser hastaları üzerinde yürütülen bir çalışmada toplam 1771 dışkı analizi yapılmıştır. Çalışmada tüm kanser hastalarının %28'inde intestinal parazitlerin varlığını bildirmiştir. Hastalarda çengelli solucan %13.3, *Entamoeba coli* %8.3, *G. intestinalis* %3.5, *S. stercoralis* %3, *A. lumbricoides* %1.4, *T. hominis* %1.4 ve diğerleri

(*E. histolytica*, *T. trichuris* ve *Schistosoma mansoni*) %1.3 oranında saptanmıştır (Robinson ve ark., 2006).

Baqai ve arkadaşları (2005) 10 kanserli, 20 diyabetli ve 20 diyaliz hastasını kapsayan üç hasta grubu üzerinde yürüttükleri bir çalışmada dışkı örneklerinde parazitleri saptamak için salin ve iyotla direkt bakı, *Cryptosporidium* tespiti için ise Kinyoun asit-fast yöntemini kullanmışlardır. Çalışma sonucunda 50 dışkı örneğinin %40'ı *Cryptosporidium* spp. yönünden pozitif bulunmuştur. Bu parazit kanser hastalarının %80'inde, diyabetli hastaların %25'inde ve diyaliz hastalarının %35'inde belirlenmiştir.

Şiddetli ishali olan 41 akut lenfoblastik lösemi hastası ile 8 Hodgkin lenfoma hastası olmak üzere toplamda 49 kanser hastasından alınan dışkı örneklerinin incelendiği bir çalışmada 16 hastada *C. parvum*, 6 hastada *C. cayetanensis* tespit edilmiştir (Helmy ve ark., 2006).

Nahrevanian ve arkadaşları (2008) İran'da immünsuprese 214 hastanın dışkı numunelerinde, asit-fast boyama, auromin floresan boyama ve direkt floresan antikor yöntemleri ile *Cryptosporidium* spp. araştırmış ve genel olarak tüm hastaların %1.4'ü, ishali olan hastaların ise %6.3'ünü *Cryptosporidium* spp. ile enfekte bulmuşlardır. İshal şikayeti olan AIDS ve akut miyeloid lösemi hastalarında prevalans sırasıyla %33.4 ve %11.1 oranlarında bildirilmiştir.

Kronik ishali olan HIV/AIDS hastaları üzerinde yürütülen bir çalışmada antiretroviral tedavi başlanılmadan önce alınan 318 dışkı örneği nativ-Lugol ve MAF yöntemi kullanarak incelenmiştir. Çalışmada saptanan parazitler *B. hominis* (%72.4), *Cryptosporidium* spp. (%4.9), *C. cayetanensis* (%4.5) ve *G. intestinalis* (%1.9) olarak bildirilmiştir (Kurniawan ve ark., 2009).

Baiomy ve arkadaşları (2010) 40 maligniteli, 30 diabetes mellituslu, 30 kronik böbrek yetmezlikli olmak üzere toplamda immünitesi baskılanmış 100 hastada fırsatçı parazitleri değerlendirmiş ve hastaların %30'unda (malignitelilerde %18, diabetes mellituslularda %6, kronik böbrek yetmezliklilerde %6) parazit tespit etmişlerdir. Çalışmada *G. intestinalis* %10, *C. parvum* %7, *C. cayetanensis* %3 ve microsporidia türleri %2 oranında belirlenmiştir.

Sulzyc-Bielicka ve arkadaşları (2012) 33'ü kadın 54'ü erkek olmak üzere toplam 87 kolorektal kanserli hastayı dahil ettikleri çalışmada, hastaların %12.6'sında *Cryptosporidium* spp. saptamışlardır. Ayrıca yaptıkları dışkı incelemesinde 1 kişide *G. intestinalis*, 1 kişide *E. coli*, 9 kişide ise *B. hominis* belirlemişlerdir.

Yapılan bir çalışmada yaşları 2-69 arasında değişen immün sistemi baskılanmış 52'si kadın ve 84'ü erkek olmak üzere toplam 136 kişinin dışkı örneği incelenmiş ve *C. parvum* (%8.1), *G. intestinalis* (%6.6), *C. cayetanensis* (%5.9) ve *B. hominis* (%5.2) türleri tespit edilmiştir (Al-Megrin, 2010).

Al-Qobati ve arkadaşları (2012) kemoterapi alan 115 erkek ve 91 kadın olmak üzere toplam 206 kanser hastasında intestinal parazitolojileri değerlendirmiştir. Bu değerlendirme sonucunda toplam parazit oranını %63.1 olarak belirlemiş ve hastaların %30.1'inde *C. parvum*, %18'inde *G. intestinalis*, %5.3'ünde *C. cayetanensis*, %4.9'unda *B. hominis*, %2.4'ünde *E. histolytica*/*E. dispar*, %1.5'inde *E. coli*, %1.5'inde *A. lumbricoides* ve %1.5'inde *H. nana*; ayrıca sadece bir hastada *S.stercoralis* görülmüştür.

Abdel-Hafeez ve arkadaşları (2012) immünyüpresif 200 (maligniteli 25 hasta, ağır malnütrisyonlu 60 hasta, kronik hastalıkları olan 50 hasta ve kortikosteroid alan 65 hasta) ve immünitesi normal 250 çocuk üzerinde yürüttükleri çalışmada fırsatçı parazitleri değerlendirmiş ve immünyüpresif çocukların %94'ünde, immünitesi normal çocukların %60'ında intestinal parazit pozitifliği saptamışlardır ($p<0.0001$). Çalışmada immünyüpresif çocuklarda *C. parvum* (%60.2), *B. hominis* (%12.1), *C. belli* (%9.7), *C. caytenensis* (%7.8), *E. histolytica* (%24.6) ve *G. lamblia* (%17.6) türleri tespit edilmiştir.

İran'ın Meşhed şehrinde yapılan bir çalışmada kemoterapi alan lenfohematopoetik maligniteli, yaşları 1-18 arasında değişen 36'sı kız, 53'ü erkek olmak üzere toplam 89 çocuk hasta direkt yayma, formalin-eter, trikrom boyama ve ELISA gibi yöntemlerle intestinal parazitler yönünden değerlendirilmiş ve hastaların %35,9'unda paraziter enfeksiyon tespit edilmiştir. Hastalarda *G. intestinalis* %18, *E. coli* %6.7, *B. hominis* %5.6, *Iodamoeba butschlii* %2.2, *C. mesnili* %1.1, *H. nana* %1.1 ve *Enterobius vermicularis* %1.1 oranında saptanmıştır (Zabolinejad ve ark., 2013).

Salehi Sangani ve arkadaşları (2016) maligniteli 234, AIDS'li 80, organ transplantasyonlu 15 ve diğer konjenital/edinsel immün yetmezlikli 21 olmak üzere toplam 350 hastanın dışkı örneklerinde intestinal parazit sıklığını araştırmış ve dışkı örneklerinin %2'sinde koksidian parazitler tespit etmişlerdir. Çalışmada AIDS'li 1, organ transplantasyonlu 2 hasta olmak üzere 3 (%0,9) hastanın dışkı örneğinde *Cryptosporidium* spp. tespit edilirken, AIDS'li 2, maligniteli 1 ve diğer konjenital/edinsel immün yetmezlikli 1 hasta olmak üzere 4 (%1.1) hastanın dışkı örneğinde *C. belli* saptanmıştır.

Brezilya'da kemoterapi alan kanser hastalarında intestinal parazitlerin varlığının araştırıldığı bir çalışmada toplam 73 hastadan alınan dışkı örnekleri incelenmiş ve hastaların %61,6'sında intestinal parazit pozitifliği saptanmıştır. Araştırmacılar hastalarda *A. lumbricoides* (%33.3), *G. intestinalis* (%26.6), *Cryptosporidium* spp. (%13.3), *Taenia* spp. (%6.6), *S. stercoralis* (%4.4), *C. belli* (%4.4), *T. trichiura* (%2.2), *E. coli* (%31.1), *E. nana* (%26.6) ve *Entamoeba hartmanni* (%4.4) türlerini tespit etmişlerdir (Jeske ve ark., 2018).

Rasti ve arkadaşları (2017) hasta grubu olarak 60'ı kanser, 50'si renal transplantasyonlu, 20'si HIV/AIDS'li, 135'i hemodializ hastası olmak üzere toplam 265 kişiden; kontrol grubu ise sağlıklı 120 kişiden aldıkları dışkı örneklerini direkt yayma, formol-eter konsantrasyon metodu, Ziehl-Neelsen boyama ve agar plate metodu kullanarak intestinal parazitler yönünden değerlendirmişlerdir. Değerlendirme sonucu genel enfeksiyon oranı hasta grubunda %11.7, kontrol grubunda %0 olarak bulunmuştur. Parazit sıklığı HIV/AIDS hastalarında %25, hemodializ hastalarında %11.9, renal transplantasyonlu hastalarda %12, kanser hastalarında %6.7 olarak saptanmıştır. Hasta gruplarında en sık görülen parazitler *B. hominis* (%4.2) ile *G. intestinalis* (%3) olmuştur.

Kemoterapi gören kanser hastası 132 çocuk üzerinde yürütülen bir çalışmada *Cryptosporidium* spp. (%3.8), *G. intestinalis* (%3), *E. coli* (%1.5) ve *C. mesnili* (%0.8) tespit edilmiştir (Berahmat ve ark., 2017).

Sulzyc-Bielicka ve arkadaşları (2018) kolorektal kanserli 108 hasta ve kontrol grubu olarak 125 kişi üzerinde yürüttükleri bir çalışmada hasta grubunda 14 (%13) kişide, kontrol grubunda ise 5 (%4) kişide *Cryptosporidium* spp. tespit etmişlerdir.

Tanyüksel ve arkadaşları (1995) Ziehl-Neelsen ve Giemsa boyama yöntemlerini kullanarak neoplazi ve ishali 106 hastanın dışkı örneklerini incelemiş ve bu hastaların %17'sinde *Cryptosporidium* spp. belirlemişlerdir. İzmir'de yürütülen bir çalışmada ise kemoterapi uygulanan tümörlü 31 çocuktan alınan dışkı örneklerinin %35.5'inde aynı parazite rastlanmıştır (Ok ve ark., 1995).

Yıldız ve arkadaşları (2001) yaptıkları bir çalışmada ishal şikâyeti olan solid tümörlü 72 hastanın ve kontrol grubu olarak 50 immün yeterli kişinin dışkı örneklerini *Cryptosporidium* ookistleri yönünden modifiye Ziehl-Neelsen boyama yöntemi ve direkt floresan antikor referans yöntemi ile incelemiştir. Değerlendirmeler sonucunda hasta grubunun %8.3'ünde *Cryptosporidium* ookistleri tespit edilirken kontrol grubundaki hiçbir örnekte bu etkene rastlanmamıştır.

Lösemi ve lenfoma tanısı almış ve ishali olan toplam 89 çocuk ile kontrol grubu olarak sağlıklı 60 çocuk üzerinde yürütülen bir çalışmada cryptosporidiosis prevalansı dışkıda ELISA ve Kinyoun asit-fast boyama yöntemi ile araştırılmıştır. Çalışmada ELISA ile 89 hastanın %12.35'i, boyama ile %7.86'sı cryptosporidiosis yönünden pozitif bulunmuştur. Kontrol grubundaki 60 hastada ise her iki yöntemle de pozitiflik saptanmamıştır (Sönmez Tamer ve ark., 2008).

Özçakır ve arkadaşları (2007) gastrointestinal şikayetleri olan 475, immün sistemi baskılanmış 90 (57 maligniteli, 30 solid tümörlü, 3 AIDS'li), alerjik şikayeti olan 82, kronik böbrek yetmezlikli 23 ve herhangi bir şikayeti olmayan 100 sağlıklı kişi olmak üzere toplamda 770 kişinin dışkı örneklerini hem nativ hem konsantrasyon teknikleri hem de iyot çözeltisi ve trikrom boyama kullanarak incelemişlerdir. Bu incelemeler sonucunda 770 kişinin %12.2'sinde *B. hominis*, %3.8'inde *G. intestinalis*, %2.7'sinde *Dientamoeba fragilis*, %1.2'sinde *E. coli*, %0.5'inde *E. histolytica*, %0.1'inde *C. mesnili*, %0.1'inde *C. belli* saptanmıştır.

Kanser tanısı almış hastaların intestinal parazitler yönünden değerlendirildiği bir çalışmada 320 hastadan alınan dışkı örneklerine nativ-Lugol ve sedimentasyon yöntemleri uygulanmış; modifiye trichrome, trichrome ve calcofluor boyaları ile boyanmıştır. Değerlendirme sonucu hasta grubunda %10.9, kontrol grubu (kanserli olmayan 320 hasta)'nda ise %5.6 oranında *Microsporidium*'a rastlanmıştır (Karaman ve ark., 2008).

Durak ve arkadaşları (2013) kanserli çocuk hastalarda intestinal parazitlerin sıklığını belirlemek amacıyla yaptıkları bir çalışmada kontrol grubu olarak sağlıklı 172 kişinin %26.2'sinde, hemato-onkolojik maligniteli ve yoğun kemoterapi alan 80 çocuğun %41.2'sinde ve kanserli ve kanser tedavisi sonrası hayatta kalan 85 çocuğun %28.2'sinde bağırsak parazitlerine rastlamışlardır. Bu çalışmada en sık görülen parazitler sırasıyla *G. intestinalis* (%14.8), *E. vermicularis* (%5.6), *E. histolytica* (%4.5), *Blastocystis* spp. (%2.1), *I. butschlii* (%0.9), *H. nana* (%0.9), *Taenia* spp. (%0.6), *C. cayetanensis* (%0.3), *A. lumbricoides* (%0.3) ve *T. hominis* (%0.3) olmuştur.

Yapılan literatür taramasında mide CA'lı hastalarda bağırsak parazitlerinin sıklığının araştırıldığı bir çalışmaya rastlanmamıştır. Yukarıda sıralanan immünitesi doğuştan ya da sonradan bozulmuş olan farklı hasta gruplarında ise bu parazitlerin sıklığı farklı oranlarda bulunmuştur. Abaza ve arkadaşları (1995) maligniteli, böbrek yetmezlikli, diyabetli ve kortikosteroid tedavi hastalarda %23'ünde, Rudrapatna ve arkadaşları (1997) ishal şikayetiyle başvuran ve kemoterapi alan hastaların %16.5'inde, Menon ve arkadaşları (1999) kemoterapi alan kanserli çocukların %42'sinde, Robinson ve arkadaşları (2006) kanser hastalarının %28'inde, Baiomy ve arkadaşları (2010) immünitesi baskılanmış hastaların %30'unda, Al-Qobati ve arkadaşları (2012) kemoterapi alan kanser hastalarının %63.1'inde, Abdel-Hafeez ve arkadaşları (2012) immünesupresif çocukların %94'ünde, immünitesi normal çocukların %60'ında ($p<0.0001$), Zabolinejad ve arkadaşları (2013) kemoterapi alan lenfematopoetik maligniteli çocukların %35.9'unda, Salehi Sangani ve arkadaşları (2016) immünitesi bozulmuş çeşitli hasta gruplarının %2'sinde, Rasti ve arkadaşları (2017) immünitesi bozulmuş hastaların %11.7'sinde, kontrol grubun hiçbirinde, Jeske ve arkadaşları (2018) kanser hastalarının %61.6'sında, Durak ve arkadaşları (2013) hemato-onkolojik maligniteli ve yoğun kemoterapi alan çocukların %41.2'sinde, kanserli ve kanser tedavisi

sonrası hayatta kalan 85 çocuğun %28.2'sinde ve kontrol grubunun %26.2'sinde bağırsak parazitlerine rastlamışlardır.

Yaptığımız bu çalışmada ise hasta grubunu oluşturan 100 mide CA'lı hastanın %14'ünde, kontrol grubundaki 100 sağlıklı bireyin %2'sinde bağırsak parazitleri saptanmış ve yapılan istatistik değerlendirmede intestinal parazit pozitifliği bakımından mide CA'lı hasta grubu ile kontrol grubu arasında anlamlı bir fark saptanmıştır ($p= 0.003$). Çalışmamızda saptanan bu oran yukarıdaki çalışmalardan sadece birinin (Rudrapatna ve ark., 1997) sonucuna yakın bulunmuş, diğer çalışmalardaki oranlardan ise daha düşük olduğu görülmüştür. Ayrıca bir çalışmada (Abdel-Hafeez ve ark., 2012) immunitesi baskılanmış hasta grubu ile ve kontrol grubu arasında çalışmamıza benzer biçimde parazit pozitifliği bakımından istatistik olarak anlamlı fark ($p<0.0001$) saptanmıştır.

Çalışmamızda en sık oranda (%11) rastladığımız parazit olan *B. hominis*'e Menon ve arkadaşları (1999) %4, Taşova ve arkadaşları (2000) hasta grubunda %11.1, kontrol grubunda %1, Kurniawan ve arkadaşları (2009) %72.4, Al-Qobati ve arkadaşları (2012) %4.9, Al-Megrin (2010) %5.2, Al-Qobati ve arkadaşları (2012) %4.9, Abdel-Hafeez ve arkadaşları (2012) %12.1, Zabolnejad ve arkadaşları (2013) %5.6, Rasti ve arkadaşları (2017) %4.2, Özçakır ve arkadaşları (2007) %12.2, Durak ve arkadaşları (2013) %2.1 oranında rastlamışlardır. Bu çalışmada *B. hominis* yönünden pozitif bulunan 11 hastanın dördünde her mikroskop sahasında beş ya da beşin üzerinde (bol) etkene rastlanmıştır. Bu parazitin bildirimini yapıldığı yukarıdaki çalışmalarda ise etkenin sadece saptandığına dair bilgi verilmiş fakat her mikroskop sahasında 5 ya da beşin üzerinde (bol) görülen vaka oranı ile ilgili olarak bir açıklamada bulunulmamıştır. Yaptığımız bu çalışmada hasta grubu ve kontrol grubumuz arasında *B. hominis* (tüm) pozitifliği bakımından anlamlılık ($p= 0.009$) belirlenmiş ayrıca hasta ve kontrol grubunun 51 ve üzeri yaş grupları arasında bol *B. hominis* pozitifliği ($p= 0.041$) ve *B. hominis* (tüm) pozitifliği ($p= 0.037$) bakımından ayrı ayrı anlamlı farklar belirlenmiştir.

Yapılan çalışmalarda cryptosporidiosis ishali olan kanser hastalarında %1.3 (Sreedharan ve ark., 1996), ishal şikayetiyle başvuran ve kemoterapi alan çoğu hemopoetik sistem kanserli hastalarda %0.3 (Rudrapatna ve ark., 1997), kemoterapi alan kanserli çocuklarda %2 (Menon ve ark., 1999), kanserli, diyabetli ve diyaliz hastalarında

%40 (Baqai ve ark., 2005), immüsuprese hastalarda %1.4 (Nahrevanian ve ark., 2008), ishali HIV/AIDS hastalarında %4.9 (Kurniawan ve ark., 2009), immünitesi baskılanmış hastalarda %7 (Baiomy ve ark., 2010), kolorektal kanserli hastalarda %12.6 (Sulżyc-Bielicka ve ark., 2012), kemoterapi alan kanserli hastalarda %30.1 (Al-Qobati ve ark., 2012), immüsupresif hastalarda %60.2 (Abdel-Hafeez ve ark., 2012), maligniteli, AIDS'li, organ transplantasyonlu ve diğer konjenital/edinsel immün yetmezlikli hastalarda %0.9 (Salehi Sangani ve ark., 2016), kemoterapi gören kanser hastalarında %3.8 (Berahmat ve ark., 2017), kolorektal kanserli hastalarda %4 (Sulżyc-Bielicka ve ark., 2018), kemoterapi alan kanser hastalarında %13.3 (Jeske ve ark., 2018), neoplazi ve ishali hastalarda %17 (Tanyüksel ve ark., 1995), kemoterapi uygulanan tümörlü çocuklarda %35.5 (Ok ve ark., 1995), ishal şikayeti olan solid tümörlü hastalarda %8.3 (Yıldız ve ark., 2001), lösemi ve lenfoma tanısı almış ve ishali hastalarda %12.35 (Sönmez Tamer ve ark., 2008) oranında saptanmıştır. Yaptığımız bu çalışmada ise etken mide CA'lı hastalarda %4 oranında saptanırken, kontrol grubunda bu parazite rastlanmamıştır. Yapılan istatistiksel değerlendirmede bu parazitin pozitifliği bakımından hasta ve kontrol grubu arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır.

İmmünitesi doğuştan ya da sonradan bozulan hastalarda çok daha sık görülen *C. cayetanensis* bu hasta gruplarında farklı oranlarda belirlenmiştir. Bu etkeni Helmy ve arkadaşları (2006) 49 kanser hastasının altısında, Kurniawan ve arkadaşları (2009) HIV/AIDS'li 318 hastanın %4.5'inde, Baiomy ve arkadaşları (2010) immünitesi baskılanmış 100 hastanın %3'ünde, Al-Megrin (2010) immün sistemi baskılanmış 136 kişinin %5.9'unda, Al-Qobati ve arkadaşları (2012) kemoterapi alan 206 kanser hastasının %5.3'ünde, Abdel-Hafeez ve arkadaşları (2012) immüsupresif 200 hastanın %7.8'inde, Durak ve arkadaşları (2013) kanserli çocuk hastaların %0.3'ünde belirlemişlerdir. Çalışmamızda mide CA'lı hasta grubumuzun %1'inde saptanan bu etkene kontrol grubunda rastlanmamıştır. İstatistik olarak bu parazitin pozitifliği bakımından hasta ve kontrol grupları arasında anlamlı bir fark belirlenmemiştir.

Yaptığımız bu çalışmada mide CA'lı hastaların %2'si *G. intestinalis* yönünden pozitif bulunmuş, pozitif bulunan hastaların 51 ve üzeri yaş grubunda olduğu görülmüştür. İmmünitesi bozulmuş hastalar üzerinde yürütölen çalışmalarda bu protozoon farklı oranlarda saptanmıştır. *G. intestinalis* yedi çalışmada %5'in altında

(Guarner ve ark., 1997; Rudrapatna ve ark., 1997; Robinson ve ark., 2006; Özçakır ve ark., 2007; Kurniawan ve ark., 2009; Berahmat ve ark., 2017; Rasti ve ark., 2017), üç çalışmada %5-10 arasında (Taşova ve ark., 2000; Al-Megrin, 2010; Baiomy ve ark., 2010), beş çalışmada %10-20 arasında (Abaza ve ark., 1995; Abdel-Hafeez ve ark., 2012; Al-Qobati ve ark., 2012; Durak ve ark., 2013; Zabolinejad ve ark., 2013), iki çalışmada %25-30 arasında (Martínez Pérez ve Justiniani Cedeno, 1999; Jeske ve ark., 2018) tespit edilmiştir. Çalışmamızdan bu parazitin pozitifliği bakımından elde ettiğimiz sonuç yedi çalışmanın sonuçları (Guarner ve ark., 1997; Rudrapatna ve ark., 1997; Robinson ve ark., 2006; Özçakır ve ark., 2007; Kurniawan ve ark., 2009; Berahmat ve ark., 2017; Rasti ve ark., 2017) ile benzerlik göstermektedir.

Yukarıda verilen çalışmalarda görüldüğü gibi bugüne kadar kanserli hastalar da dahil olmak üzere immünitesi bozulmuş çeşitli hasta gruplarında intestinal parazitlerin sıklığı araştırılmıştır. Fakat spesifik olarak mide CA'lı olan hastalarda bu parazitlerin ne sıklıkta görüldüğüne dair literatürde herhangi bir çalışmaya rastlanmamıştır. Mide CA'lı hastaların gerek mide duvar yapısı ve enzim aktivitesinin bozulması nedeniyle ve gerekse hem CA hem de aldığı kemoterapi nedeniyle immünitelerinin bozulması sonucunda intestinal parazit enfeksiyonlarına daha yatkın bir hale gelebilirler. Çalışmamızdan elde ettiğimiz sonuçlar da bu durumu desteklemektedir.

Sonuç olarak çalışmamızda parazit pozitifliği bakımından mide CA'lı hastalar ile sağlıklı kontrol grubu arasında istatistik olarak anlamlı fark saptanmıştır. Hasta grubunda *Cryptosporidium* spp., *C. cayetensis*, *G. intestinalis* ve bol *B. hominis* saptananlarının genellikle ishalleri olduğu görülmüştür. Bu sonuçlar dikkate alınarak ishalleri olanları başta olmak üzere mide CA hastalarının hem nativ-Lugol yöntemi hem de modifiye asit-fast gibi boyama yöntemleri ile intestinal parazitler yönünden değerlendirilmesinin uygun olacağı kanaatine varılmıştır.

KAYNAKLAR

- Abaza SM, Makhoul LM, el-Shewy KA, el-Moamly AA. Intestinal opportunistic parasites among different groups of immunocompromised hosts. *J Egypt Soc Parasitol.* 1995;25(3):713-27.
- Abdel-Hafeez EH, Ahmad AK, Ali BA, Moslam FA. Opportunistic parasites among immunosuppressed children in Minia District, Egypt. *Korean J Parasitol.* 2012;50(1):57-62.
- Abdulsalam AM, Ithoi I, Al-Mekhlafi HM, Ahmed A, Surin J, Mak JW. Drinking water is a significant predictor of *Blastocystis* infection among rural Malaysian primary schoolchildren. *Parasitology.* 2012;139(8):1014-20.
- Adam RD. Biology of *Giardia lamblia*. *Clin Microbiol Rev.* 2001;14(3):447-75.
- Adam RD. The biology of *Giardia* spp. *Microbiol Rev.* 1991;55(4):706-32.
- Adıyaman Korkmaz G, Doğruman-Al F, Mumcuoğlu İ. Dışkı örneklerinde *Blastocystis* spp. varlığının mikroskopik, kültür ve moleküler yöntemlerle araştırılması. *Mikrobiyol Bul.* 2015;49(1):85-97.
- Agrawal SK. *Blastocystis hominis* infection pathogenic or commensal: Short Review. *IJRSMB* 2017;3(3):1-5.
- Ali SA ve Hill DR. *Giardia intestinalis*. *Curr Opin Infect Dis.* 2003;16(5):453-60.
- Al-Megrin WA. Intestinal parasites infection among immunocompromised patients in Riyadh, Saudi Arabia. *Pak J Biol Sci.* 2010;13(8):390-94.
- Al-Qobati SA, Al-Maktari MT, Al-Zoa AM, Derhim M. Intestinal parasitosis among Yemeni patients with cancer, Sana'a, Yemen. *J Egypt Soc Parasitol.* 2012;42(3): 727-34.
- Ankarklev J, Jerlström Hultqvist J, Ringqvist E, Troell K, Svard SG. Behind the smile: cell biology and disease mechanisms of *Giardia* species. *Nat Rev Microbiol.* 2010;8(6):413-22.
- Ankarklev J. Inter and Intra-Assemblage Characterizations of *Giardia intestinalis*: from clinic to genome (PhD thesis). Uppsala: Uppsala University; 2012.
- Anonim .MINITAB Statistical Software, Minitab Inc., USA. 2003
- Anonymous 1. Prevention & Control [Internet]. [Erişim Tarihi 3 Ağustos 2018]. Erişim adresi: <https://www.cdc.gov/parasites/crypto/prevention-control.html>.
- Anonymous 2. *Cyclospora cayentanensis* [Internet]. [Erişim Tarihi 6 Ağustos 2018]. Erişim adresi: <https://www.wikizero.pro/index.php?q=aHR0cHM6Ly9lbi53aWtpcGVkaWEub3JnL3dpa2kvQ3ljG9zcG9yYV9jYXlldGFuZW5zaXM>.
- Arani AS, Alaghebandan R, Akhlaghi L, Shahi M, Lari AR. Prevalence of intestinal parasites in a population in south of Tehran, Iran. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo.* 2008;50(3):145-49.
- Aras D. *Giardia lamblia*'nın Tanısında Lateks Aglütinasyon Yönteminin Uygulanması [Bilim Uzmanlığı Tezi]. Adana: Çukurova Üniversitesi;1996.

- Awad-El-Kariem FM, Robinson HA, Petry F, McDonald V, Evans D, Casemore D. Differentiation between human and animal isolates of *Cryptosporidium parvum* using molecular and biological markers. *Parasitol Res.* 1998;84(4):297-301.
- Babaei Z, Malihi N, Zia-Ali N, Sharifi I, Mohammadi MA, Kagnoff MF, ve ark. Adaptive immune response in symptomatic and asymptomatic enteric protozoal infection: evidence for a determining role of parasite genetic heterogeneity in host immunity to human giardiasis. *Microbes Infect.* 2016;18(11):687-95.
- Baiomy AM, Mohamed KA, Ghannam MA, Shahat SA, Al-Saadawy AS. Opportunistic parasitic infections among immunocompromised Egyptian patients. *J Egypt Soc Parasitol.* 2010;40(3):797-808.
- Balatbat AB, Jordan GW, Tang YJ, Silva JJr. Detection of *Cryptosporidium parvum* DNA in human feces by nested PCR. *J Clin Microbiol.* 1996;34(7):1769-72.
- Baldursson S, Karanis P. Waterborne transmission of protozoan parasites: review of worldwide outbreaks - an update 2004-2010. *Water Res.* 2011;45(20):6603-14.
- Bangyozova VB, Panayotova M, Chakarova B. *Blastocystosis*: ethiology, biology and prevalence. *Trakia Journal of Sciences.* 2008;6(1):90-93.
- Baqai R, Anwar S, Kazmi SU. Detection of *cryptosporidium* in immunosuppressed patients. *J Ayub Med Coll Abbottabad.* 2005;17(3):38-40.
- Batista MV, Pierrotti LC, Abdala E, Clemente WT, Girão ES, Rosa DR, ve ark. Endemic and opportunistic infections in Brazilian solid organ transplant recipients. *Tropical Medicine and International Health.* 2011;16(9):1134-42.
- Berahmat R, Mahami-Oskouei M, Rezamand A, Spotin A, Aminisani N, Ghoyouchi R ve ark. *Cryptosporidium* infection in children with cancer undergoing chemotherapy: how important is the prevention of opportunistic parasitic infections in patients with malignancies? *Parasitol Res.* 2017;116(9):2507-15.
- Boorum KF, Smith H, Nimri L, Viscogliosi E, Spanakos G, Parkar U, ve ark. Oh my aching gut: irritable bowel syndrome, *Blastocystis*, and asymptomatic infection. *Parasites & Vectors.* 2008;1(1):1-40.
- Borad A, Ward H. Human immune responses in cryptosporidiosis. *Future Microbiol.* 2010;5(3):507-19.
- Boxell A, Hijjawi N, Monis P, Ryan U. Comparison of various staining methods for the detection of *Cryptosporidium* in cell-free culture. *Exp Parasitol.* 2008;120(1):67-72.
- Börekçi G, Otağ F, Emekdaş G. Mersin’de bir gecekondu mahallesinde yaşayan ailelerde *Cryptosporidium* prevalansı. *İnfeks Derg.* 2005;19(1):39-46
- Caccio SM, Ryan U. Molecular epidemiology of giardiasis. *Mol Biochem Parasitol.* 2008;160(2):75-80.
- Carey CM, Lee H, Trevors JT. Biology, persistence and detection of *Cryptosporidium parvum* and *Cryptosporidium hominis* oocyst. *Water Res.* 2004;38(4):818-62.
- Casemore DP. Laboratory methods for diagnosing Cryptosporidiosis. *J. Clin. Pathol.* 1991;44(6):445-51.

- Cavalier-Smith, T. A revised six-kingdom system of life. *Biol Rev Camb Philos Soc.* 1998;73(3):203-66.
- Chacin-Bonilla L, Barrios F. *Cyclospora cayetanensis*: biology, environmental distribution and transfer. *Biomedica.* 2011;31(1):132-44.
- Chacin-Bonilla L. Epidemiology of *Cyclospora cayetanensis*: A review focusing in endemic areas. *Acta Trop.* 2010;115(3):181-93.
- Checkley W, White AC Jr, Jaganath D, Arrowood MJ, Chalmers RM, Chen XM, ve ark. A review of the global burden, novel diagnostics, therapeutics, and vaccine targets for *Cryptosporidium*. *Lancet Infect Dis.* 2015;15(1):85-94.
- Chen TL, Chan CC, Chen HP, Fung CP, Lin CP, Chan WL ve ark. Clinical characteristics and endoscopic findings associated with *Blastocystis hominis* in healthy adults. *Am J Trop Med Hyg.* 2003;69(2):213-16.
- Clark DP. New insights into human cryptosporidiosis. *Clin Microbiol Rev.* 1999;12(4):554-63.
- Current WL, Garcia LS. *Cryptosporidiosis*. *Clin Microbiol Rev.* 1991;4(3):325-58.
- Daldal N, Özensoy S. *Giardia intestinalis*'in morfolojisi ve evrimi. Özcel MA, Üner A, editörler. *Giardiosis*. İzmir: Türkiye Parazitoloji Derneği Yayınları; 1997.
- Daldal N, Taylan Özkan A. Parazit Kültürleri. Korkmaz M, Ok Üz, editörler. *Parazitolojide Laboratuvar*. Yayın No:23. İzmir: Türkiye Parazitoloji Derneği yayınları; 2011.
- De A. Current laboratory diagnosis of opportunistic enteric parasites in human immunodeficiency virus-infected patients. *Trop Parasitol.* 2013;3(1):7-16.
- Değerli S. *Giardia intestinalis*'in Aksenik Kültürü, Patogenezi ve Tanısal Özellikleri [Doktora tezi]. Sivas: Cumhuriyet Üniversitesi; 2001.
- Despommier DD, Griffin DO, Gwadz RW, Hotez PJ, Knirsch CA. *Parasitic Diseases*, 6th ed. New York: Parasites Without Borders; 2017.
- Dhurga DB, Suresh K, Tan TC. Granular formation during apoptosis in *Blastocystis* sp. exposed to metronidazole (MTZ). *PLoS One.* 2016;11(7):e0155390.
- Di Giovanni GD, Hashemi FH, Shaw NJ, Abrams FA, LeChevallier MW, Abbaszadegan M. Detection of infectious *Cryptosporidium parvum* oocysts in surface and filter backwash water samples by immunomagnetic separation and integrated cell culture-PCR. *Appl Environ Microbiol.* 1999;65(8):3427-32.
- Di Giovanni GD, LeChevallier MW. Quantitative-PCR assessment of *Cryptosporidium parvum* cell culture infection. *Appl Environ Microbiol.* 2005;71(3): 1495-1500.
- Dillingham RA, Lima AA, Guerrant RL. *Cryptosporidiosis*: epidemiology and impact. *Microbes and Infection.* 2002;4(10):1059-66.
- Dobell C. The discovery of the intestinal protozoa of man. *Proc R Soc Med.* 1920;13(Sect His Med):1-15.
- Doğruman-Al F ve Hökelek M. *Blastocystis hominis* fırsatçı bir patojen mi?. *Türkiye Parazitol Derg.* 2007;31(1):28-36.

- Durak F, Doğan M, Atambay M, Özgen Ü, Özen M. Kanser Hastası Çocuklarda bağırsak paraziti enfeksiyonlarının değerlendirilmesi. *Turkiye Parazitol Derg.* 2013;37:179-85.
- El-Safadi D, Gaayeb L, Meloni D, Cian A, Poirier P, Wawrzyniak I, ve ark. Children of Senegal River basin show the highest prevalence of *Blastocystis* sp. ever observed worldwide. *BMC Infect Dis.* 2014;14(164).
- Eroğlu F. *Blastocystis*'in moleküler epidemiyolojisi. *Dicle Medical Journal.* 2015;42(4):541-45.
- Faubert GM. Immune responses to *Giardia duodenalis*. *Clin Microbiol Rev.* 2000;13(1):35-54.
- Fayer R, Ungar BLP. *Cryptosporidium* spp. and Cryptosporidiosis. *Microbiological Reviews.* 1986;50(4):458-83.
- Feng Y, Xiao L. Zoonotic potential and molecular epidemiology of *Giardia* species and giardiasis. *Clin Microbiol Rev.* 2011;24(1):110-40.
- Flanagan PA. *Giardia*-diagnosis, clinical course and epidemiology. A review. *Epidemiol Infect.* 1992;109(1):1-22.
- Fouad SA, Basyoni MM, Fahmy RA, Kobaisid MH. The pathogenic role of different *Blastocystis hominis* genotypes isolated from patients with irritable bowel syndrome. *Arab J Gastroenterol.* 2011;12(4):194-200.
- Gardner TB, Hill DR. Treatment of giardiasis. *Clin Microbiol Rev.* 2001;14(1):114-28.
- Ghimire TR, Sherchan JB. Human infection of *Cyclospora cayetanensis*: A Review on its medico-biological and epidemiological pattern in global scenario. *J N Health Res Council.* 2006;4(2):25-37.
- Guarner J, Matilde-Nava T, Villasenor-Flores R, Sanchez-Mejorada G. Frequency of intestinal parasites in adult cancer patients in Mexico. *Arch Med Res.* 1997;28(2):219-22.
- Hamamcı B, Yazar S, Şahin İ. *Blastocystis hominis*'in in vitro kültürü ve antiprotozoal ilaçların in vitro etkilerinin araştırılması. *Erciyes Üniv Sağlık Bil Derg.* 2004;13(1):7-15.
- Hazer Y. Afyonkarahisar bölgesindeki risk gruplarında *Cryptosporidium parvum* araştırılması [Yüksek Lisans Tezi]. Afyon: Afyonkarahisar Kocatepe Üniversitesi; 2007.
- Helmy MM, Rashed LA, Abdel-Fattah HS. Co-infection with *Cryptosporidium parvum* and *Cyclospora cayetanensis* in immunocompromised patients. *J Egypt Soc Parasitol.* 2006;36(2):613-27.
- Herwaldt BL. *Cyclospora cayetanensis*: a review, focusing on the outbreaks of cyclosporiasis in the 1990s. *Clin Infect Dis.* 2000;31(4):1040-57.
- Hoever J, Holman P, Logan K, Hommel M, Ashford R, Snowden K. Restriction-fragment-length polymorphism analysis of small-subunit rRNA genes of *Blastocystis hominis* isolates from geographically diverse human hosts. *Parasitol Res.* 2000;86(1):57-61.
- Hunter PR, Nichols G. Epidemiology and clinical features of *Cryptosporidium* infection in immunocompromised patients. *Clin Microbiol Rev.* 2002;15(1):145-54.

- İnceboz T, Usluca S, Over L, Yalcin G, Tuncay S, Ozkoc S. Dokuz Eylül Üniversitesi Hastanesi'ne 2005-2009 yılları arasında başvuran olgularda *Blastocystis hominis* epidemiyolojisinin araştırılması. *Türkiye Parazitol Derg.* 2011;35(2):72-76.
- İnceboz T, Usluca S. *Blastocystis hominis* bağırsak hastalığı için potansiyel bir tehlike olabilir mi? *Dokuz Eylül Tıp Fak Derg.* 2009;23(1):37-45.
- Jenkins MC, Trout J, Abrahamsen MS, Lancto CA, Higgins J, Fayer R. Estimating viability of *Cryptosporidium parvum* oocysts using reverse transcriptase-polymerase chain reaction (RT-PCR) directed at mRNA encoding amyloglucosidase. *J Microbiol Methods.* 2000;43(2):97-106.
- Jeske S, Bianchi TF, Moura MQ, Baccega B, Pinto NB, Berne MEA, ve ark. Intestinal parasites in cancer patients in the South of Brazil. *Braz J Biol.* 2018;78(3):574-78.
- Juckett G. Intestinal protozoa. *American Family Physician.* 1996;53:2507-16.
- Kamki Y, Singh RH, Singh NT, Lungram P, Singh BN. Intestinal protozoal and helminthic infections in immunocompromised patients attending RIMS Hospital, Imphal. *J Med Soc.* 2015;29(2):74-78.
- Kaneda Y, Horiki N, Cheng X, Tachibana H, Tsutsumi Y. Serologic response to *Blastocystis hominis* infection in asymptomatic individuals. *Tokai J Exp Clin Med.* 2000;25(2):51-56.
- Karaman Ü, Atambay M, Daldal N, Çolak C. Kanser tanısı almış hastalarda *Microsporidium* görülme sıklığı. *Türkiye Parazitol Derg.* 2008;32 (2):109-12.
- Karanja RM, Gatei W, Wamae N. *Cyclosporiasis*: an emerging public health concern around the world and in Africa. *Afr Health Sci.* 2007;7(2):62-67.
- Kashyap A, Singh MP, Madhu, Ghoshal U. Occurrence of gastrointestinal opportunistic parasites in immunocompromised patients in Northern India. *J Biol.* 2013;1(3):77-80.
- Kaya S, Sesli Çetin E, Cicioğlu Arıdoğan B, Arıkan S, Demirci M. Pathogenicity of *Blastocystis hominis*, A clinical reevaluation. *Türkiye Parazitol Derg.* 2007;31 (3):184-87.
- Khoshnood S, Rafiei A, Saki J, Alizadeh K. Prevalence and genotype characterization of *Blastocystis hominis* among the baghmalek people in southwestern Iran in 2013-2014. *Jundishapur J Microbiol.* 2015;8(10):e23930.
- Koç AN, Aygen B, Şahin İ, Kayabaş Ü. *Cyclospora* sp. associated with diarrhea in a patient with AIDS in Turkey. *Tr J Med Sciences.* 1998;28(5):557-58.
- Koloren Z, Ayaz E. Genotyping of *Cryptosporidium* spp. in environmental water in Turkey. *Acta Parasitol.* 2016;61(4):671-79.
- Kurniawan A, Karyadi T, Dwintasari SW, Sari IP, Yunihastuti E, Djauzi S, ve ark. Intestinal parasitic infections in HIV/AIDS patients presenting with diarrhoea in Jakarta, Indonesia. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 2009;103(9):892-98.
- Lainson R. The genus *Cyclospora* (*Apicomplexa: Eimeriidae*), with a description of *Cyclospora schneideri* n.sp. in the snake *Anilius scytale scytale* (*Aniliidae*) from Amazonian Brazil--a review. *Mem Inst Oswaldo Cruz.* 2005;100(2):103-10.

- Lauwaet T, Gillin FD. Signalling during *Giardia* differentiation. G Ortega-Pierres, S Cació, R Fayer, TG Mank, HV Smith, RCA Thompson, editörs. *Giardia* and *Cryptosporidium* from Molecules to Disease. USA: CABI; 2009.
- Leav BA, Mackay M, Ward HD. *Cryptosporidium* species: new insights and old challenges. *Clin Infect Dis*. 2003;36(7):903-08.
- Leelayoova S, Siripattanapipong S, Thathaisong U, Naaglor T, Taamasri P, Piyaraj P, ve ark. Drinking Water: a Possible Source of *Blastocystis* spp. subtype 1 infection in schoolchildren of a rural community in central Thailand. *Amj Trop Med Hyg*. 2008;79(3):401-06.
- Leitch GJ, He Q. *Cryptosporidiosis*-an overview. *J Biomed Res*. 2012;25(1):1-16.
- Limor JR, Lal AA, Xiao L. Detection and differentiation of *Cryptosporidium* parasites that are pathogenic for humans by real-time PCR. *J Clin Microbiol*. 2002;40(7):2335-38.
- Lipoldova M. *Giardia* and Vilem Dusan Lambl. *PLoS Negl Trop Dis*. 2014;8(5):e2686.
- Ludington JG, Ward HD. Systemic and Mucosal Immune Responses to *Cryptosporidium*-Vaccine Development. *Curr Trop Med Rep*. 2015;2(3):171-80.
- Lynch KM. *Blastocystis hominis*: Its Characteristics and its prevalence in intestinal content and feces in South Carolina. *J Bacteriol*. 1917;2(4):369-77.
- MacPherson DW, McQueen R. Cryptosporidiosis: Multiattribute evaluation of six diagnostic methods. *J Clin Microbiol*. 1993;31(2):198-202.
- Malatyalı E, Özçelik S. *Blastocystis* spp.'in insandan izolasyonu ve besiyerinde farklı evrim şekillerinin izlenmesi. *Türkiye Parazitoloj Derg*. 2011;35(1):19-22.
- Mandell GL, Bennett JE, Dolin R. Mandell, Douglas and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases. 5th Ed. Volume 2. USA: Churchill Livingstone; 2000.
- Marcos LA, Gotuzzo E. Intestinal protozoan infections in the immunocompromised host. *Curr Opin Infect Dis*. 2013;26(4):295-301.
- Markell EK, Voge M, John DT. Medical Parasitology. 7th ed. WB Saunders Company. Philadelphia: WB Saunders Company; 1992.
- Martínez Pérez A, Justiniani Cedeño NE. Incidence of intestinal parasites in pediatric patients with hematologic neoplasms from 1 to 15 years of age. *Rev Alerg Mex*. 1999;46(1):26-29.
- McDonald V. Host cell-mediated responses to infection with *Cryptosporidium*. *Parasite Immunol*. 2000;22(12):597-604.
- Meamar AR, Rezaian M, Rezaie S, Mohraz M, Kia EB, Houpt ER ve ark. *Cryptosporidium parvum* bovine genotype oocysts in the respiratory samples of an AIDS patient: efficacy of treatment with a combination of azithromycin and paromomycin. *Parasitol Res*. 2006;98(6):593-95.
- Mehlhorn H., Piekarski G. Grundriss der Parasitenkunde. 6th ed. Heidelberg, Berlin: Spektrum Akademischer Verlag, Gustav Fischer; 2002.
- Melo GB. Identificação de subtipos de *Blastocystis* sp. isolados de indivíduos acompanhados no Hospital das Clínicas de São Paulo (HC/FMUSP), São Paulo. 2016; 1-74.

- Meloni D, Poirier P, Mantini C, Noel C, Gantois N, Wawrzyniak I, ve ark. Mixed human intra- and inter-subtype infections with the parasite *Blastocystis* sp. *Parasitol Int.* 2012;61(4):719-22.
- Menon BS, Abdullah MS, Mahamud F, Singh B. Intestinal parasites in Malaysian children with cancer. *J Trop Pediatr.* 1999;45(4):241-42.
- Nachbaur D, Kropshofer G, Feichtinger H, Allerberger F, Niederwieser D. Cryptosporidiosis after CD34-selected autologous peripheral blood stem cell transplantation (PBSCT). Treatment with paromomycin, azithromycin and recombinant human interleukin-2. *Bone Marrow Transplant.* 1997;19(12):1261-63.
- Nahrevanian H, Assmar M. Cryptosporidiosis in immunocompromised patients in the Islamic Republic of Iran. *J Microbiol Immunol Infect.* 2008;41(1):74-77.
- Naranjo J, Sterling C, Gilman R. *Cryptosporidium muris* like objects from fecal samples of Peruvians. 38th Annual Meeting of the American Society of Tropical Medicine and Hygiene. 1989; 97.
- Nooshadokht M, Kalantari-Khandani B, Sharifi I, Kamyabi H, Liyanage NPM, Lagenaur LA, Kagnoff MF, ve ark. Stool antigen immunodetection for diagnosis of *Giardia duodenalis* infection in human subjects with HIV and cancer. *J Microbiol Methods.* 2017;141:35-41.
- Ok ÜZ, Kavaklı K, Çetingül N, Öztop S, Misli G, Üner A, Özcel MA. Kemoterapi uygulanan tümörlü çocuklarda barsak parazitlerinin sıklığı. *Türkiye Parazit Derg.* 1995;19(3):385-90.
- Ok ÜZ. İmmün sistemi baskılananlardaki barsak parazitizmaları, *ANKEM Derg.* 2006;20 (Ek2):177-81.
- Okay GE. HIV/AIDS Hastalarında ELISA yöntemi ile *Cryptosporidium* türlerinin sıklığının araştırılması [Uzmanlık Tezi]. İstanbul: Sağlık Bakanlığı Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği; 2006.
- Olson ME, Ceri H, Mock DW. *Giardia* vaccination. *Parasitol Today.* 2000;16(5):213-17.
- Orozco-Camida GE, Martínez-Loya OA, Ortega YR. *Cyclospora cayetanensis* in a Pediatric Hospital in Morelia, México. *Am J Trop Med Hyg.* 2014;91(3):537-40.
- Ortega YR, Sanchez R. Update on *Cyclospora cayetanensis*, a food-borne and waterborne parasite. *Clin Microbiol Rev.* 2010;23(1):218-34.
- Otağ F, Aslan G, Emekdaş G, Aydın E, Ozkan AT, Çeber K. Mersin ilinde ilkökul öğrencilerinde *Cryptosporidium* spp. ookistlerinin araştırılması. *Türkiye Parazit Derg.* 2007;(1):17-19.
- Örs OP, Güçlü YA, Yılmaz TT, Öngel K. Rutin kontrol sırasında saptanan asemptomatik bir olgu: *Blastocystis hominis*. *Smyrna Tıp Dergisi.* 2011;43-45.
- Özcel MA, Altıntaş N. Parazit Hastalıklarında Tamı. Yayın No: 15. İzmir: Parazitoloji Derneği Yayınları; 1997.
- Özcel MA, Özbel Y, Ak M. Özcel'in Tıbbi Parazit Hastalıkları. Yayın No: 22. İzmir: Türkiye Parazitoloji Derneği Yayınları; 2007.

- Özcel MA, Üner A. Giardiosis. Yayın No: 14. İzmir: Türkiye Parazitoloji Derneği Yayınları; 1997.
- Özçakır O, Güreser S, Ergüven S, Akyön Yılmaz Y, Topaloğlu R, Hasçelik G. Türkiye'deki bir üniversite hastanesinde *Blastocystis hominis* enfeksiyonunun karakteristiği. Türkiye Parazit Derg. 2007;31(4):277-82.
- Özçelik S, Değerli S. Türkiye'de Giardiosis. Türkiye Parazit Derg. 1998;22(3):292-98.
- Palmieri F, Cicalini S, Froio N, Rizzi EB, Goletti D, Festa A, ve ark. Pulmonary cryptosporidiosis in an AIDS patient: successful treatment with paromomycin plus azithromycin. Int J STD AIDS. 2005;16(7):515-17.
- Pantenburg B, Cabada MM, White AC Jr. Treatment of cryptosporidiosis. Expert Rev Anti Infect Ther. 2009;7(4):385-91.
- Parija SC, Jeremiah S. *Blastocystis*: Taxonomy, biology and virulence. Tropical Parasitology. 2013;3(1): 17-25.
- Paris L, Thellier M, Faussart A, Danis M. World epidemiology of parasitic diseases. Rev Prat. 2007;57(2):131-36.
- Pedraza-Díaz S, Amar C, Nichols GL, McLauchlin J (2001). Nested polymerase chain reaction for amplification of the *Cryptosporidium* oocyst wall protein gene. Emerg Infect Dis. 2001;7(1):49-56.
- Pervical SL, Chalmers RM, Embery M, Hunter PR, Sellwood J, Wyn-jones P. Microbiology of Waterborne Diseases. USA: Elsevier Academic Press; 2004.
- Plutzer J, Ongerth J, Karanis P. *Giardia* taxonomy, phlogeny and epidemiology: Facts and open questions. Int J Hyg Environ Health. 2010;213(5):321-33.
- Popruk S, Pintong A, Radomyos P. Diversity of *Blastocystis* Subtypes in Humans. J Trop Med Parasitol. 2013;36(2):88-97.
- Rasti S, Hassanzadeh M, Hooshyar H, Momen-Heravi M, Mousavi SGA, Abdoli A. Intestinal parasitic infections in different groups of immunocompromised patients in Kashan and Qom cities, central Iran. Scand J Gastroenterol. 2017;52(6-7):738-41.
- Redlinger T, Corella-Barud V, Graham J, Galindo A, Avitia R, Cardenas V. Hyperendemic *Cryptosporidium* and *Giardia* in households lacking municipal sewer and water on the United States-Mexico border. Am J Trop Med Hyg. 2002;66(6):794-98.
- Roberts T, Barratt J, Harkness J, Ellis J, Stark D. Comparison of microscopy, culture, and conventional polymerase chain reaction for detection of *Blastocystis* sp. in clinical stool samples. Am J Trop Med Hyg. 2011;84(2):308-12.
- Robinson AJ, Katongole-Mbidde E. Gastrointestinal parasites in Ugandan cancer patients: a retrospective departmental review. Trop Doct. 2006;36(3):188-89.
- Rossignol JF, Ayoub A, Ayers MS. Treatment of diarrhea caused by *Cryptosporidium parvum*: a prospective randomized, double-blind, placebo-controlled study of Nitazoxanide. J Infect Dis. 2001;184(1):103-06.
- Roxstrom-Lindquist K, Palm D, Reiner D, Ringqvist E, Svard SG. *Giardia* immunity-an update. Trends Parasitol. 2006;22(1):26-31.

- Rudrapatna JS, Kumar V, Sridhar H. Intestinal parasitic infections in patients with malignancy. *J Diarrhoeal Dis Res.* 1997;15(2):71-74.
- Saiman L, Aronson J, Zhou J, Gomez-Duarte C, Gabriel PS, Alonso M, ve ark. Prevalence of infectious diseases among internationally adopted children. *Pediatrics.* 2001;108(3):608-12.
- Salehi Sangani G, Mirjalali H, Farnia S, Rezaeian M. Prevalence of intestinal coccidial infections among different groups of immunocompromised patients. *Iran J Parasitol.* 2016;11(3):332-38.
- Satoskar AR, Simon GL, Hotez PJ, Tsuji M. *Medical Parasitology.* USA: Landes Bioscience; 2009.
- Saygı. *Paraziter Hastalıklar ve Parazitler.* Sivas: Es Form Ofset; 2009.
- Sears CL, Kirckpatrick BD. *Cryptosporidiosis and Isosporiosis. Principles and Practice of Clinical Parasitology.* John Wiley & Sons Ltd. Press; 2001.
- Shirley DA, Moonah SN, Kotloff KL. Burden of disease from cryptosporidiosis. *Curr Opin Infect Dis.* 2012;25(5):555-63.
- Silberman JD, Sogin ML, Leipee DD, Clark CG, (1996). Human parasite finds taxonomic home. *Nature.* 1996;380(6573):398.
- Smith HV, Paget T. *Giardia.* Simjee S, Editörs. *Foodborn Diseases.* Totowa, NJ. Human Press Inc; 2007.
- Soave R, Dubey JP, Ramos LJ, Tummings M. A new intestinal pathogen? *Clin Res.* 1986;34:533A.
- Sönmez Tamer G, Balıkçı E, Erbay A (2008). Lösemi ve lenfoma tanısı alan çocuklarda cryptosporidiosis prevalansı. *Türkiye Parazitol Derg.* 2008;32(3):192-97.
- Spano F, Crisanti A. *Cryptosporidium parvum*: The many secrets of a small genome, *Int. J. Parasitol.* 2000;30(4):553-65.
- Sreedharan A, Jayshree RS, Sridhar H. Cryptosporidiosis among cancer patients: an observation. *J Diarrhoeal Dis Res.* 1996;14(3):211-13.
- Stensvold R, Brillowska-Dabrowska A, Nielsen HV, Arendrup MC. Detection of *Blastocystis hominis* in unpreserved stool specimens by using polymerase chain reaction. *J Parasitol.* 2006;92(5):1081-87.
- Stenzel DJ, Boreham. *Blastocystis hominis* revisited. *Clin Microbiol Rev.* 1996;9(4):563-84.
- Sulzyc-Bielicka V, Kolodziejczyk L, Jaczewska S, Bielicki D, Kladny J, Safranow K. Prevalence of *Cryptosporidium* sp. in patients with colorectal cancer. *Pol Przegl Chir.* 2012;84(7):348-51.
- Sulzyc-Bielicka V, Kolodziejczyk L, Jaczewska S, Bielicki D, Safranow K, Bielicki P, ve ark. Colorectal cancer and *Cryptosporidium* spp. infection. *PLoS One.* 2018;13(4):e0195834.
- Sunnotel O, Lowery CJ, Moore JE, Dooley JS, Xiao L, Millar BC, ve ark. *Cryptosporidium.* *Lett Appl Microbiol.* 2006;43(1):7-16.

- Svard SG, Hagblom P, Palm JE. *Giardia lamblia* - a model organism for eukaryotic cell differentiation. FEMS Microbiol Lett. 2003;218(1):3-7.
- Tan KS, Singh M, Yap EH. Recent advances in *Blastocystis hominis* research: hot spots in terra incognita. Int J Parasitol. 2002;32(7):789-804.
- Tan KS. *Blastocystis* in humans and animals: new insights using modern methodologies. Vet Parasitol. 2004;126(1-2):121-44.
- Tan KS. New insights on classification, identification, and clinical relevance of *Blastocystis* spp. Clin Microbiol Rev. 2008;21(4):639-65.
- Tan TC, Ong SC, Suresh KG. Genetic variability of *Blastocystis* sp. isolates obtained from cancer and HIV/AIDS patients. Parasitol Res. 2009;105(5):1283-86.
- Tan TC, Suresh KG. Amoeboid form of *Blastocystis hominis*-a detailed ultrastructural insight. Parasitol Res. 2006;99(6):737-42.
- Tanyüksel M, Gün H, Doğançlı L. Prevalence of *Cryptosporidium* sp. in patients with neoplasia and diarrhea. Scand J Infect Dis. 1995;27(1):69-70.
- Tanyüksel M. *Giardia lamblia*. Topçu AW, Söyletir G, Doğanay M, editörler. Enfeksiyon hastalıkları ve Mikrobiyolojisi Cilt 2. 3. Baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevi; 2008.
- Taşova Y, Sahin B, Koltaş S, Paydaş S. Clinical significance and frequency of *Blastocystis hominis* in Turkish patients with hematological malignancy. Acta Med Okayama. 2000;54(3):133-36.
- Thompson RC, Monis PT. Variation in *Giardia*: implications for taxonomy and epidemiology. Adv Parasitol. 2004;58:69-137.
- Thompson RC, Olson ME, Zhu G, Enomoto S, Abrahamsen MS, Hijjawi NS. *Cryptosporidium* and cryptosporidiosis. Adv Parasitol. 2005;59:77-158.
- Thompson RC. Giardiasis as a re-emerging infectious disease and its zoonotic potential. Int J Parasitol. 2000;30(12-13):1259-67.
- Turgay N, Yolasiğmaz A, Üner A. Yurtdışı seyahat hikayesi olan bir cyclosporiasis olgusu, Türkiye Parazitolojisi Derg. 2006;30(2):83-85.
- Turgay N, Yolasiğmaz A, Erdogan DD, Zeyrek FY, Üner A. Incidence of cyclosporiasis in patients with gastrointestinal symptoms in western Turkey. Med Sci Monit. 2007;13(1):CR34-9.
- Türk S, Doğruman-Al F, Kuştimur S. *Blastocystis* türlerinin tanısında yeni bir yaklaşım: Direk floresan antikör yöntemi. Kafkas Univ Vet Fak Derg. 2012;18(Suppl-A):A171-A174.
- Tzipori S, Ward H. Cryptosporidiosis: biology, pathogenesis and disease, Microbes Infect. 2002;4(10):1047-58.
- Unat EK, Orhan V, Budak S, Sermet İ, Kuman HA. Giardiyaz. İzmir: Bilgehan Basımevi; 1987.
- Unat EK, Yücel A, Altaş K, Samastı M. Unat'ın Tıp Parazitolojisi. Yayın No: 15. İstanbul: İstanbul Üniv. Cerrahpaşa Tıp Fak. Vakfı Yayınları; 1995.

- Ungar BLP. Infectious Diseases and Their Etiologic Agents. Mandell GL, Bennet JE, Dolin R, editors. Principle and Practice of Infectious Diseases. 4th ed. New York: Churchill Livingstone; 1995.
- Uyar Y, Taylan Özkan A. Amebiyazis, giardiyazis ve kriptosporidiyazis tanısında antijen tarama yöntemlerinin yeri. Türkiye Parazitol Derg. 2009; 33(2):140-50.
- Üstün Ş, Turgay N. *Blastocystis hominis* ve bağırsak hastalıkları. Türkiye Parazitol Derg. 2006;30(1):73-77.
- Vanathy K, Parija SC, Mandal J, Hamide A, Krishnamurthy S. Detection of *Cryptosporidium* in stool samples of immunocompromised patients. Trop Parasitol. 2017;7(1): 41-46.
- Warren CA. Cyclosporiasis: an update. Curr Infect Dis Rep. 2009;11(2):108-12.
- Wawrzyniak I, Poirier P, Viscogliosi E, Dionigia M, Texier C, Delbac F ve ark. Blastocystis, an unrecognized parasite: an overview of pathogenesis and diagnosis. Ther Adv Infect Dis. 2013;1(5):167-78.
- Weese JS, Peregrine AS, Anderson MEC, Fulford MB. Parasitic Diseases. Weese JS, Fulford MB, editors. Companion Animal Zoonoses. 1th ed. USA: Wiley-Blackwell; 2011.
- Widmer G, Orbach EA, Tzipori S. β -Tubulin mRNA as a marker of *Cryptosporidium parvum* oocyst viability. Appl Environ Microbiol. 1999;65(4):1584-88.
- Wilson WR, Sande MA. Enfeksiyon Hastalıkları Tanı ve Tedavi. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevi; 2004.
- Wolfe MS. Giardiasis. Clin Microbiol Rev. 1992;5(1):93-100.
- Wu Z, Nagano I, Boonmars T, Takahashi Y. Further evidence that genotype I and genotype II of *Cryptosporidium parvum* are distinct. Trop. Med. and Health. 2004;32(1):5-14.
- Xiao L, Escalante L, Yang C, Sulaiman I, Escalante AA, Montali RJ, ve ark. Phylogenetic analysis of *Cryptosporidium* parasites based on the small-subunit rRNA gene locus. Appl Environ Microbiol. 1999;65(4):1578-83.
- Xiao L, Fayer R, Ryan U, Upton SJ. *Cryptosporidium* taxonomy: recent advances and implications for public health. Clin Microbiol Rev. 2004;17(1):72-97.
- Xiao L, Ryan UM. Cryptosporidiosis: an update in molecular epidemiology. Curr Opin Infect Dis. 2004;17(5):483-90.
- Yazar S, Kuk S, Miman Ö, Saygı G. Saygı'nın Temel Tıbbi Parazitoloji'si. Yayın No: 206. Kayseri: Erciyes Üniversitesi Yayınları; 2016.
- Yazar S, Yalcın S, Sahin İ. Human cyclosporiasis in Turkey. World J Gastroenterol. 2004;10(12):1844-47.
- Yıldız M, Çöplü N, Kılıç S, Babür C, Öncül Ö, Esen B. İshali olan solid tümörlü olgularda *Cryptosporidium* spp. araştırılması. Türkiye Parazitol Derg. 2001;25 (1):1-8.
- Yoshikawa H, Kuwayama N, Enose Y. Histochemical detection of carbohydrates of *Blastocystis hominis*. J Eukaryot Microbiol. 1995a;42(1):70-74.

Yoshikawa H, Satoh J, Enose Y. Light and electron microscopic localization of lipids in *Blastocystis hominis*. J Electron Microsc. 1995b;44(2),100-03.

Yürük M. *Giardia lamblia* bulunan okul çağı çocuklarda immunoglobulin E düzeyinin araştırılması [Yüksek Lisans Tezi]. Adana: Çukurova Üniversitesi; 2003.

Zabolinejad N, Berenji F, Eshkaftaki EB, Badeii Z, Banihashem A, Afzalaqaei M. Intestinal parasites in children with lymphohematopoietic malignancy in Iran, Mashhad. Jundishapur J Microbiol. 2013;6(6):e7765.

Zaman V, Howe J, Ng M. Ultrastructure of *Blastocystis hominis* cysts. Parasitol Res. 1995;81(6):465-69.

Zhou R, Feng Y, Chen XM. Non-coding RNAs in epithelial immunity to *Cryptosporidium* infection. Parasitology. 2014;141(10):1233-43.

Zierdt CH. *Blastocystis hominis*--past and future. Clin Microbiol Rev. 1991;4(1):61-79.



ÖZGEÇMİŞ

Anıl GEZİCİ 1991 yılında Erzincan'da doğdu. İlk, orta ve lise öğrenimini Erzincan'da tamamladı. Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Veteriner Fakültesi'ni 2011 yılında kazandı ve 2016 yılında mezun oldu. Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Parazitoloji Anabilim Dalı'nda açılan Yüksek Lisans programını 2016 yılında kazandı.



EKLER

EK 1. Etik Kurul Raporu

BAŞVURU BİLGİLERİ			
ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Mide kanserli hastalarda intestinal parazitlerin sıklığı		
ARAŞTIRMA PROTOKOL KODU	Yok		
KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Doç.Dr.Zeynep TAŞ CENGİZ		
KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Parazitoloji		
KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Parazitoloji Anabilim Dalı		
DESTEKLEYİCİ	Yok		
DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ	Yok		
ARAŞTIRMANIN TÜRÜ	Tüm gözlemsel çalışmalar	<input type="checkbox"/>	
	Anket çalışmaları	<input type="checkbox"/>	
	Dosya ve görüntü kayıtları kullanılarak yapılan retrospektif arşiv taramaları ve benzeri gözlemsel çalışmalar	<input type="checkbox"/>	
	Kan, idrar, doku, görüntü gibi biyokimya, mikrobiyoloji, patoloji ve radyoloji koleksiyon materyalleriyle veya rutin muayene, tetkik, tahlil ve tedavi işlemleri sırasında elde edilmiş materyallerle yapılacak çalışmalar	<input type="checkbox"/>	
	Rutin tetkik ve tedavi işlemleri sırasında elde edilmiş materyallerle yapılacak çalışma	<input checked="" type="checkbox"/>	
	Hücre veya doku kültürü çalışmaları	<input type="checkbox"/>	
	Gen tedavisi klinik araştırmaları dışında kalan ve tanımlamaya yönelik olarak genetik materyalle yapılacak araştırmalar	<input type="checkbox"/>	
	Hemşirelik faaliyetlerinin sınırı içerisinde yapılacak araştırmalar	<input type="checkbox"/>	
	Gıda katkı maddeleriyle yapılacak diyet çalışmaları	<input type="checkbox"/>	
	Egzersiz gibi vücut fizyolojisi ile ilgili araştırmalar	<input type="checkbox"/>	
	Antropometrik ölçümlere dayalı yapılan çalışmalar	<input type="checkbox"/>	
	Yaşam alışkanlıklarının değerlendirilmesi araştırmaları gibi İnsana bir hekimin doğrudan müdahalesini gerektirmeden yapılacak olan tüm araştırmalar	<input type="checkbox"/>	
	Diğer :	<input type="checkbox"/>	
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ <input checked="" type="checkbox"/> ÇOK MERKEZLİ <input type="checkbox"/> ULUSAL <input checked="" type="checkbox"/> ULUSLARARASI <input type="checkbox"/>	
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı	Açıklama	
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	<input checked="" type="checkbox"/>	
	BIYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	<input type="checkbox"/>	
	YILLIK BİLDİRİM	<input type="checkbox"/>	
	SONUÇ RAPORU	<input type="checkbox"/>	
DİĞER:	<input checked="" type="checkbox"/>	İyi Klinik Uygulamaları Taahhütnamesi, Tüm Araştırmacılara Ait Özgeçmiş, Anabilim Dalı Yazısı, Literatür ve CD	

Sayfa 1

Adres : Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı Merkez Kampüsü Van
Tel : 432- 2150470
Faks : 432-2168352
e-posta: etikkurull@gmail.com

EK 1 (2. sayfa). Etik Kurul Raporu

T.C.
YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GİRİŞİMSSEL OLMAYAN
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU
KARAR FORMU



KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 13	Tarih: 19.07.2017
	Doç.Dr.Zeynep TAŞ CENGİZ sorumluluğunda yapılması tasarlanan ve yukarıda başvuru bilgileri verilen "Mide kanserli hastalarda intestinal parazitlerin sıklığı" isimli bilimsel araştırma başvuru dosyası ve ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiştir. Araştırmacıların Yüzüncü Yıl Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulunun Çalışma Esasları Hakkında Yönergesinde belirtilen hususları yerine getirdikleri belirlenmiş olup, çalışmalarını ile ilgili tüm sorumluluk araştırmacılara ait olmak üzere, söz konusu çalışmanın gerçekleştirilmesinde sakınca bulunmadığına, toplantıya katılan Etik Kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu/oy birliği ile karar verilmiştir.	
GİRİŞİMSSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU		
ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI	Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu	
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:	Prof.Dr. Oğuz TUNCER	

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile ilişki		Katılım *		İmza
Prof.Dr. Oğuz TUNCER	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Yrd.Doç.Dr. Şükran SEVİMLİ	Tıp Tarihi ve Etik	Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof.Dr. Siddik KESKİN	İstatistik Uzmanı	Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç.Dr. Hakkı ŞİMŞEK	Kardiyoloji	Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Doç.Dr. Hüseyin GÜDÜCÜOĞLU	Tıbbi Mikrobiyoloji	Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof.Dr.A.Faruk KIROĞLU	KBB	Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Yrd.Doç.Dr. Abbas ARAS	Genel Cerrahi	Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Yrd.Doç.Dr. Celalettin SOYALP	Anesteziyoloji ve Reanimasyon	Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Yrd.Doç.Dr. Numan ÇİM	Kadın Hastalıkları ve Doğum	Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Yrd.Doç.Dr. Ramazan ÜSTÜN	Fizyoloji	Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Yrd.Doç.Dr. Ersoy ÖKSÜZ	Farmakoloji Uzmanı	Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Lütfü POLAT	Eczacı	Van Polat Eczanesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Nazlı AKTAŞ	Avukat	Yüzüncü Yıl Üniversitesi Hukuk Müşavirliği	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Özge Burak DEĞER	Sağlık Mesleği Mensubu Olmayan Üye	Van Sanayici ve İş Kadınları Derneği	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Adnan SELÇUK	Sağlık Mesleği Mensubu Olmayan Üye	Van İş Geliştirme Merkezi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	

Sayfa 2

Adres : Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı Merkez Kampüsü Van
Tel : 432- 2150470
Faks : 432-2168352
e-posta: etikkurull@gmail.com



T.C.
VAN YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ
Sağlık Bilimleri Enstitüsü



LİSANSÜSTÜ TEZ ORJİNALLİK RAPORU

Tarih: 26/02/2019

Tez Başlığı / Konusu: **Mide Kanserli Hastalarda İntestinal Parazitlerin Sıklığı**

Yukarıda başlığı/konusu belirlenen tez çalışmamın Kapak sayfası, Giriş, Ana bölümler ve Sonuç bölümlerinden oluşan toplam 64 sayfalık kısmına ilişkin, 26/02/2019 tarihinde şahsım/tez danışmanım tarafından Turnitin intihal tespit programından aşağıda belirtilen filtreleme uygulanarak alınmış olan orijinallik raporuna göre, tezim benzerlik oranı % 14(ondört)' tür.

Uygulanan filtreler aşağıda verilmiştir:

- Kabul ve onay sayfası hariç,
- Teşekkür hariç,
- İçindekiler hariç,
- Simge ve kısaltmalar hariç,
- Gereç ve yöntemler hariç,
- Kaynakça hariç,
- Alıntılar hariç,
- Tezden çıkan yayınlar hariç,
- 7 kelimedenden daha az örtüşme içeren metin kısımları hariç (Limit match size to 7 words)

Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Lisansüstü Tez Orijinallik Raporu Alınması ve Kullanılmasına İlişkin Yönergeyi inceledim ve bu yönergede belirtilen azami benzerlik oranlarına göre tez çalışmamın herhangi bir intihal içermediğini; aksinin tespit edileceği muhtemel durumda doğabilecek her türlü hukuki sorumluluğu kabul ettiğimi ve yukarıda vermiş olduğum bilgilerin doğru olduğunu beyan ederim.

Gereğini bilgilerinize arz ederim.

Anıl GEZİCİ

Öğrencinin Adı Soyadı	Anıl GEZİCİ
Anabilim Dalı	: Tıbbi Parazitoloji
Öğrenci No	169302002
Programı	: <input checked="" type="checkbox"/> Yüksek Lisans <input type="checkbox"/> Doktora
DANIŞMAN ONAYI UYGUNDUR Prof. Dr. Zeynep TAŞ CENGİZ	
ENSTİTÜ ONAYI UYGUNDUR Dr. Öğr. Üyesi Hacer ŞAHİN AYDINYURT	