

Türkiye'de İlk Kez Belirlenen Cyclospora cayetanensis Etkenli Diyare Olgusu(*)

Ergene BÜGET(**), Özden BÜYÜKBABA-BORAL(**), Hayriye KIRKOYUN-UYSAL(**), Handan AĞIRBAŞLI(***), Nevin YALMAN(***), Sema ANAK(***), Emine CAN(***), Gündüz GEDİKOĞLU(***)

ÖZET

Son yıllarda tanımlanan ve özellikle immün sistemi baskılananlarda diyare etkeni olan, Cyclospora cayetanensis'e bağlı bir diyare olgusu, yurdumuzda ilk kez saptanması nedeni ile sunulmuştur.

Akut myeloblastik lösemi tanısı ile kemik iliği nakli yapılması kararlaştırılan 7 yaşındaki erkek çocukta, kemik iliği nakli hazırlık tedavi rejimi sırasında aniden gelişen diyarede; patojen bakteri, mantar ve rotavirus belirlenmemiştir. Bir hafta ara ile alınan iki dışkı örneğinde modifiye aside dirençli boyama, modifiye safranin ve modifiye trikrom yöntemi ile C.cayetanensis ookistleri görülmüştür. Hastaya dört hafta süre ile 15mg/kg/gün trimetoprim-sulfametoksazol (Bactrim, Roche) uygulanmış, diyare kesilmiş ve yapılan dışkı incelemelerinde C.cayetanensis ookistleri görülmemiştir.

Anahtar kelimeler: Cyclospora cayetanensis, diyare

SUMMARY

Case report: C.cayetanensis diarrhea was firstly documented in Turkey.

In the seven years old, male patient with acute myeloblastic leukemia, a sudden diarrhea developed while bone marrow transplantation were planning. The patient's stool samples were examined with respect to pathogen bacteria and fungi and rotavirus. None of them were determined isolated and/or seen. Two stool specimens which were taken in one week interval also were examined with modified trichrome, modified acid fast and modified safranin staining methods. In microscopic examinations, C.cayetanensis oocysts were determined with all three staining methods. After four weeks therapy with trimetoprim-sulfamethoxazole (Bactrim, Roche) (15 mg/kg/day) diarrhea stopped and in the new stool specimens, C.cayetanensis oocysts were not encountered.

Key words: Cyclospora cayetanensis, diarrhea

GİRİŞ

Cyclospora cayetanensis'e ilk kez 1980'li yıllarda Cryptosporidium'ların araştırılması için geliştirilen modifiye asit boyama yöntemlerinin uygulanması sırasında rastlanmış, aside dirençli boyanma özelliği gösteren bu protozoona çeşitli araştırmacılar, koksidiye benzer, Cryptosporidium'lara benzer, büyük Cryptosporidium'lar, Cyanobacterium'lara benzer gibi adlar vermişlerdir (1, 2). 1992-1993 yılında Ortega ve ark. (3) bu protozoonun gerçek bir koksidiyan olduğunu belirlemiş ve Cyclospora cinsi içine almışlardır. İlk çalışılan üniversitenin "Universitad

Peruana Cayetano Heredia" ismi ise tür ismi olarak bu protozoona verilmiştir (3-5). Son bir kaç yıl içinde dünyanın ABD, Asya, Avrupa, Avustralya gibi çeşitli ülkelerinden özellikle Nepal ve Meksika'ya seyahat edenler AIDS'li ve immün sistemi baskılananlarda bu protozoona bağlı olarak gelişen diyare olguları ve salgınları bildirilmiştir (4,6- 9).

İnsana bulaşma kontamine su ve gıdaların sindirim yolundan alınması ile olur. İnsandan başka çeşitli memelilerde, sürüngenlerde, kemiricilerde de bu protozoonun bulunduğu saptanmıştır (2, 4, 5).

C.cayetanensis'in ookistleri 8-10 µ büyüklüğünde ve yuvarlaktır. Ookistler dış ortamda 2 haftada sporulasyona uğrar ve içlerinde iki sporokist ve her bir sporokistin içinde ikişer sporozoit meydana gelir (4). Evrimi henüz tam açıklanmamıştır. Ancak infekte bireylerin duodenal biyopsi örnekleri elektron mikros-

(*) Bu olgu İ.Ü. Araştırma Fonu'na desteklenen bir araştırma projesinin yürütülmesi sırasında saptanmıştır. Çalışma halen devam etmektedir.

(**) İstanbul Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Çapa, İstanbul.

(***) Lösemili Çocuklar Vakfı Kemik İliği Transplantasyon Ünitesi, Çapa, İstanbul.

(****) İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çapa, İstanbul.

kobunda incelendiğinde enterositlerde bu protozoon-
la ilişkili trofozoit şekillerin bulunduğu ve gameto-
genез ile meydana gelen gelişmemiş ookistlerin
dışkı ile atıldığı düşünülmektedir (4).

Hastalık tablosu bir günlük kırıklık, düşük ateş ve
günde ortalama 7 kez olan ani diyare, kusma, kas
ağrısı ve kilo kaybı ile seyredir. Diyare 3-4 gün ke-
silir, ancak bunu takip eden 4-7 haftalık sürede tek-
rarlarla devam eder. AIDS'lilerde semptomlar 12
haftaya kadar uzar (10). Patolojik çalışmalarda diya-
reli hastalardan alınan jejunum biyopsilerinde kripta
hiperplazisi, villuslarda atrofi ve iltihap oluşumu
gözlemlenmiştir. C.cayetanensis etkenli diyare olgu-
larında dışkı kansız, mukussuz ve sulu olması ile
özellik gösterir. Ookistlerin mikroskopik tanısında
dışkı formol-eter ile yoğunlaştırılır ve hazırlanan
preparasyonlar boyanarak incelenir. C.cayetanensis
için çeşitli boyama yöntemleri uygulanabilir:

Modifiye asit boyama: Ookistler açık pembeden
koyu kırmızıya kadar değişen renklerde boyanır ve
içleri granüllü ya da baloncuklu olarak görünür. Bo-
ya almayan ookistler ise buruşuk küreler şeklinde
görülür (4, 11).

Trikróm boyama: Ookistler net, yuvarlak, pembe-
kırmızı renkte görünür. Bazı ookistler ise boyanmaz
(4, 11).

C.cayetanensis ookistlerinin tanımlanmasında bir-
çok boyama yönteminin karşılaştırıldığı bir çalışma-
da en iyi boyama yönteminin; mikrodalga fırında
(650 W) modifiye safranin boyama olduğu bildiril-
miştir (11). Bu yöntemin Cryptosporidium parvum
ookistlerini boyamaması özelliği ile morfolojileri
çok benzeyen ancak büyüklük farkları olan C.caye-
tanensis ookistlerinin daha kolay tanımlandığı, diğer
boyama yöntemlerine göre C.cayetanensis ookistle-
rinin % 90'ından fazlasının boyandığı bildirilmiştir.
Bu yöntem ile C.cayetanensis ookistleri turuncu
renkte boyanır.

Tedavide trimetoprim-sulfametoksazol ile olumlu
sonuçlar alındığı bildirilmektedir (4,12).

OLGU

Akut miyeloblastik lösemi tanısı konmuş olan 7
yaşındaki erkek hastaya (ME), retinoik asit tedavisi
ile 3 kür ADE indüsyon tedavisi (Alexan 100 mg/m²
10 gün, Daunomycin 50 mg/m² 3 gün, Etopozite 100
mg/m² 5 gün) uygulanmıştır. Kraniospinal radyote-
rapi; 1 kür MIDAC ve 1 kür MACE konsolidasyon
tedavisinden sonra allojenik kemik iliği transplanta-
syonu yapılmak üzere hazırlık rejimi olarak Busulph-
han 4 mg/kg/gün X 4 gün ve Cyclophosphamide 50
mg/kg/gün X 4 gün kullanılmıştır. Bu tedavinin 4.
gününde, günde 4-6 kez kansız, mukussuz sulu
dışkılama ile seyreden diyare gelişmiş, dışkı örne-
lerinin mikrobiyolojik incelenmesinde patojen bak-
teri, mantar ve rotavirus belirlenmemiştir. Bir hafta
ara ile iki kez parazitolojik yönden incelenen dışkı
örneklerinde ise, Cyclospora cayetanensis ookistleri
belirlenmiştir. Hastaya 4 hafta 15 mg/kg/gün trime-
toprim-sulfametoksazol tedavisi uygulanmış, diyare
kesilmiş ve tedavinin bitiminden sonra 2 gün aralıkla
yapılan 3 dışkı örneği kontrolünde C.cayetanensis
ookistleri saptanmamıştır.

MİKROBİYOLOJİK İNCELEME

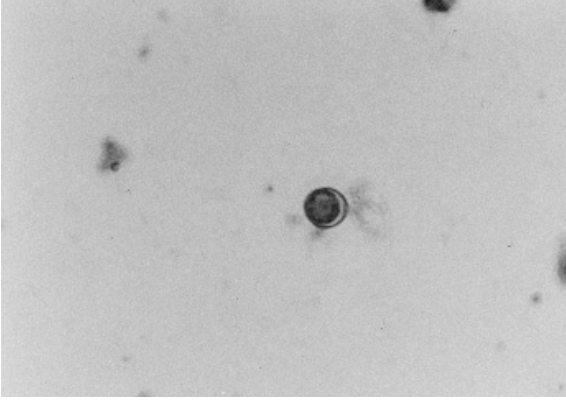
Hastanın bir hafta ara ile iki kez gönderilen dışkı ör-
neklerinde immün sistemi baskılanmış bireylerde di-
yare etkeni olabilecek protozoonlar araştırılmıştır.
Bu amaçla dışkı örneği formol-eter çöktürme yönte-
mi ile yoğunlaştırılmış ve çok sayıda preparasyon
hazırlanarak modifiye aside dirençli boyama (sıcak
ve soğuk), modifiye trikróm ve modifiye safranin
yöntemleri ile boyanmıştır (4,11).

Çalışmada Kanada'dan getirtilen Cyclospora caye-
tanensis preparasyonları pozitif kontrol olarak kul-
lanılmıştır.

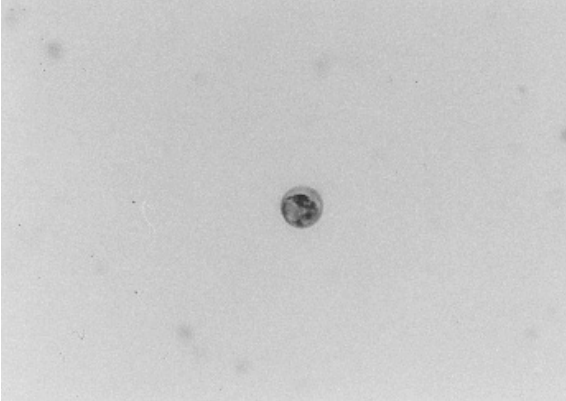
Hastanın bir hafta ara ile gönderilen iki dışkı örne-
ğinde modifiye asit boyama, modifiye trikróm ve
modifiye safranin boyama yöntemleri ile 8-10 µ
büyüklüğünde sporulasyona uğramamış C.cayeta-
nensis ookistleri belirlenmiştir. Bu sulu dışkı örne-
lerinde lökosit, eritrosit belirlenmemiş ayrıca başka
bir parazit de saptanmamıştır (Resim 1-5).

Trimetoprim-sulfametoksazol tedavisinden sonra
hastanın diyaresi kesilmiş ve tedaviden sonra iki kez

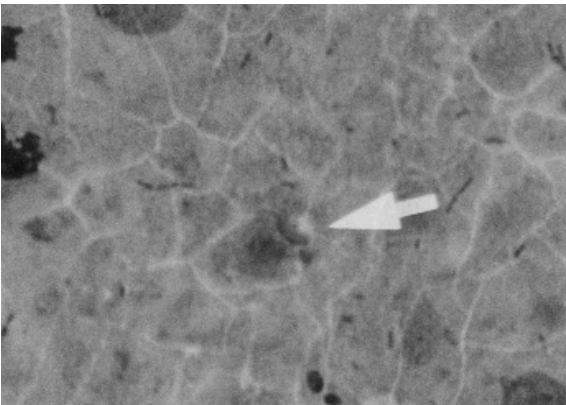
incelenen dışkı örneğinde *C.cayetanensis* ookistleri belirlenmemiştir.



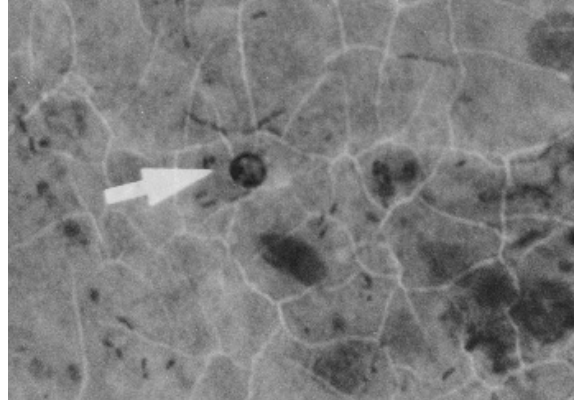
Resim 1: Modifiye trikrom boyama ile *C. cayetanensis* ookistleri



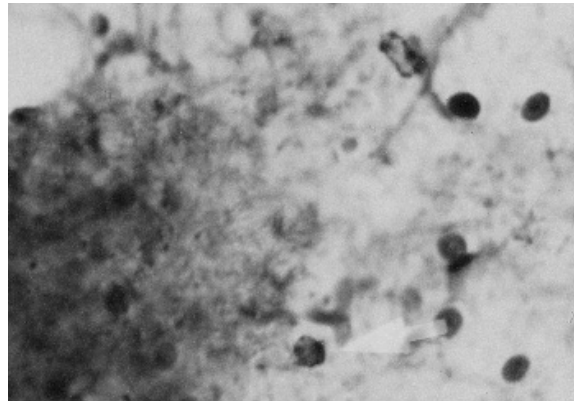
Resim 2: Modifiye trikrom boyama ile *C. cayetanensis* ookistleri



Resim 3: Modifiye asit boyama ile *C. cayetanensis* ookistleri (soğuk yöntem)



Resim 4: Modifiye asit boyama ile *C. cayetanensis* ookistleri (sıcak yöntem)



Resim 5: Modifiye safranin boyama ile *C. cayetanensis* ookistleri

TARTIŞMA

C.cayetanensis, kontamine suların ve gıdaların sindirim yolundan alınması ile insanlara bulaşan yakın zamanlarda tanımlanan patojen bir protozoondur. *C.cayetanensis* etkenli diyarelerin bir günlük kırıklık, düşük ateş ile günde yedi kez olabilen ani, sulu mukussuz ve kansız diyare ile seyrettiği ve immün sistemi normal bireylerde 3-4 günde kendi kendine iyileşebileceği bildirilmektedir. Ancak immün sistemi baskılananlarda, AIDS'lilerde ve tropikal ülkelere seyahat edenlerde diyarenin daha uzun sürdüğü bildirilmektedir (13,14).

Bizim hastamızda ise kemik iliği nakli hazırlık tedavisi rejiminin 4. gününde günde 4-6 kez suyu, kansız, mukussuz diyare gelişmiş, dışkı kültüründe patojen bakteri ve mantar ürememiş, rotavirus saptanmamıştır. Dışkının parazitolojik incelenmesinde başka bir parazit belirlenmemiş ancak hastanın immün statüsü düşünülerek etken olabilecek protozoonlar özel boyama yöntemleri ile araştırıldığında *C.cayetanensis* oocistleri saptanmıştır. Özellikle bağışıklığı baskılanmış hastalardaki diyare olgularında *C.cayetanensis*'in etken olabileceği düşünülmelidir.

KAYNAKLAR

1. Wurtz R: Cyclospora: A newly identified intestinal pathogen of humans, Clin Infect Dis 18: 620 (1994).
2. Soave R, Johnson WD: Cyclospora: conquest of an emerging pathogen, Lancet 345: 667 (1995).
3. Ortega YR, Sterling CR, Gilman RH, Cama VA, Diaz F: Cyclospora species – a new protozoan pathogen of humans, N Engl J Med 328: 1308 (1993).
4. Garcia LS, Bruckner DA: Diagnostic Medical Parasitology, p. 66, 3th Ed, ASM Press, Washington DC (1997).
5. Ortega YR, Gilman RH, Sterling CR: A new coccidian parasite (Apicomplexa: Eimeriidae) from humans, J Parasitol 80: 625 (1994).
6. Hart AS, Redinger MT, Soundarajan R, Peters CS, Swiatlo AL, Kockya FE: Novel organisms associated with chronic diarrhea in AIDS, Lancet 335: 169 (1990).
7. Huang P, Weber JT, Sosin DM, Griffin PM, Long EG, Murpy JJ, Kocka F, Peters C, Kallick C: The first reported outbreak of diarrheal illness associated with Cyclospora in the United States, Ann Intern Med 123: 409 (1995).
8. Rabold JG, Hoge JG, Hoge CW, Shilm DR, Kefford C, Rajah R, Echeverria P: Cyclospora outbreak associated with chlorinated drinking water, Lancet 344: 409 (1995).
9. Jelinek T, Lotze M, Eichenlaub S, Loscher T, Nothdurft HD: Prevalence of infection with Cryptosporidium parvum and Cyclospora cayetanensis among international travellers, Gut 41: 801 (1997).
10. Sifuentesosorino J, Porrascortes G, Bendall RP, Moralesvillarreal F, Rayesteran G, Ruizpalacios GH: Cyclospora cayetanensis infection in patients with and without AIDS: Biliary disease another clinical manifestation, Clin Infect Dis 21: 1092 (1995).
11. Visvesvara GS, Moura H, Kovacs-Nace E, Wallace S, Eberhard ML: Uniform staining of Cyclospora oocysts in fecal smears by a modified safranin technique with microwave heating, J Clin Microbiol 35: 730 (1997).
12. Ortega YR, Sterling CR, Gilman RH: Cyclospora cayetanensis, Adv Parasitol 40: 399 (1998).
13. Ortega YR, Roxas CR, Gilman RH, Miller NJ, Cabrera L, Taquiri C, Sterling CR: Isolation of Cryptosporidium parvum and Cyclospora cayetanensis from vegetables collected in markets of an endemic region in Peru, Am J Trop Med Hyg 57: 683 (1997).
14. Fleming CA, Caron D, Gunn JE, Barry MA: A foodborne outbreak of Cyclospora cayetanensis at a wedding: Clinical features and risk factors of illness, Arch Intern Med 158: 1121 (1998).

2.Ulusal Mantar Hastalıkları ve Klinik Mikoloji Kongresi

19-21 Haziran 2001, Ankara

Düzenleyenler

Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

Yazışma Adresi:

2.Ulusal Mantar Hastalıkları ve Klinik Mikoloji Kongresi Sekreterliği
Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

06510 Beşevler, Ankara

Tel: 0 312 214 10 00/6922

Tel: 0 312 213 98 02

E.posta: gazimicrobiology@yahoo.com