

AIDS'li Bir Hastada Belirlenen İzosporiyaz Olgusu

Özden BÜYÜKBABA-BORAL(*), Hayriye UYSAL(*), Servet ALAN(**),
Ergene BÜGET (*), Özcan NAZLICAN(**)

(* İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İstanbul
(**) Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Haseki, İstanbul

ÖZET

Yürdümüzde bugüne kadar üçü tüberkülozlu, üçü immun supresif tedavi gören hastalarda olmak üzere altı izosporiyaz olgusu bildirilmiştir. Bu olgu ise AIDS'li bir hastada belirlenen ilk izosporiyaz olgusu olması nedeni ile sunulmuş, ayrıca konuya ilişkin güncel literatür bilgileri ışığında değerlendirilmiştir.

Anahtar kelimeler: Isospora belli, AIDS, izosporiyaz

SUMMARY

A Case of Isosporiasis in an AIDS Patient

Six Isosporiasis cases have been reported up to now in Turkey. Three of these cases were seen in patients with tuberculosis and three in patients subject to immune suppressive treatment. This case is presented because it is the first isosporiasis case in an AIDS patient and has been evaluated under the light of the latest literature findings.

Keywords: Isospora belli, AIDS, isosporiasis

GİRİŞ

İzosporiyaz, Isospora belli'nin neden olduğu, genellikle nadir görülen bir barsak infeksiyonudur. Orta ve Güney Amerika, Güney Batı Asya ve Afrika'nın bir çok bölgesinde endemik olan I. belli'nin prevalans yüzdeleri tam olarak bilinmemektedir. Buna karşılık izosporiyaz gelişmekte olan ülkelerde kronik diyaresi olan hastalar ile AIDS'lilerde yaygın olarak görülmektedir (1-3). Örneğin Haiti ve Afrika'daki AIDS'li hastaların kronik diyarelerinin %10-20'sinden sorumludur. ABD'deki AIDS hastalarının ise %0,5'inden daha azında izosporiyaz olgularının görülmesi, profilaktik olarak TMP-SMX kullanımının prevalansı düşürdüğü şeklinde yorumlanmaktadır (1-3).

İnsan, I. belli için bilinen tek rezervuardır. Olgun sporüle ookistlerle kontamine su ve/veya gıdaların sindirim yolundan alınması ile insana bulaşır. Homoseksüeller arasında sıklıkla görülen bir diğer bulaşma yolu ise anüs çevresine oral temastır (1-3).

İnsanda ince barsakta açılan ookistlerden açığa çı-

kan sporozoitler, trofozoitlere dönüşerek enterositlerin sitoplazması içinde meydana getirdiği vakuol içinde aseksüel olarak çoğalır. İzosporiyaz ile ilgili başlıca histolojik anomaliler, villus atrofi, kript hiperplazisi ve lamina propria'da eozinofil, nötrofil, lenfosit ve plazma hücreleri infiltrasyonudur. Bu değişimleri meydana getiren mekanizma henüz tam olarak bilinmemekle birlikte, parazit invazyonunun sonucu hücre bozulması, hücresel inflamasyon veya mast hücrelerinden salınan protein ve oksidanlardan kaynaklandığı düşünülmektedir (4). Bu anomalilerin sonucunda hastalarda malabsorbsiyon ve köpüklü diyare gelişir. İnce barsak mukoza epitelindeki aseksüel çoğalmayı takiben olgunlaşmamış ookistler dışkı ile dışarı atılır, 2-3 gün içinde sporogoni ile seksüel çoğalma sonucu sporülasyon meydana gelir. Bunun sonucunda 22-33 x 12-15 µ büyüklüğünde infektif ookistler gelişir. Ookist içinde iki sporokist ve her bir sporokistin içinde dörder sporozoit bulunur (1-3). Ookistler çevre koşullarında aylarca canlı kalabilirler (3).

I. belli infeksiyonundan kaynaklanan klinik hastalık

tablosu konağın immun sistemine bağlı olarak seyrederek. Immun sistemi normal bireylerde hastalık; giardiyaz, kriptosporidiaz, siklosporidiaz ve ETEC infeksiyonları gibi, diğer non inflamatuvar barsak infeksiyonlarından ayırt edilemez. Bir haftalık inkübasyondan sonra hastalarda 2-3 hafta süren sulu ve kansız diyare gelişir. Beraberinde karın ağrısı, iştahsızlık, kilo kaybı, abdominal kramplar görülür. Ateş genelde yoktur veya düşük düzeydedir. Ookist atımı iyileşmeden sonra birkaç hafta süre ile devam eder. İmmun sistemi normal bireylerde kronik inatçı diyare nadiren aralıklarla yıllarca sürebilir (1-3). İmmun sistemi baskılanan hastalarda; AIDS'liler, kanser hastaları, sitotoksik tedavi görenler ve hemorajik koliti olanlarda, dehidratasyon, debilitasyon sonucu öldürücü olabilir. Ayrıca AIDS'lilerde karaciğer, dalak, mezenterik ve mediastinal lenf düğümlerinin tutulduğu ekstra intestinal izosporidiaz olgularında bildirilmiştir (5-6).

İzosporidiaz olgularında tanı, dışkı örneklerinde lam-lamel arası preparasyonlarda ookistlerin görülmesi ile konur (1-3). Ayrıca çeşitli konsantrasyon yöntemleri ile hazırlanan preparasyonlar, çeşitli modifiye asit boyama yöntemleri, auramin-rhodamin boyama veya ısı ile uygulanan safranin-metilen mavisi boyama yöntemleri boyanarak incelenebilir. Bu boya yöntemleri, ookistlerin çok ince olan kist çeperleri nedeni ile boyasız preparasyonlarda gözden kaçabilmesi nedeni ile özellikle önerilmektedir. Ayrıca PVA (polivinil alkol) fiksatifinde bekletilen dışkı örneklerinde de ookistlerin çok zor belirlendiği bildirilmektedir. UV ile fluoresan mikroskopta 330-380 nm UV filtre ile incelendiğinde I. belli ookistleri mavi renkte otofluoresans verir. Bu yöntemin tanıda duyarlı ve hızlı olduğu bildirilmektedir. I. belli ookistlerinin az sayıda ve aralıklarla atılması nedeni ile çok sayıda dışkı örneğinin incelenmesi önerilmektedir (7-9).

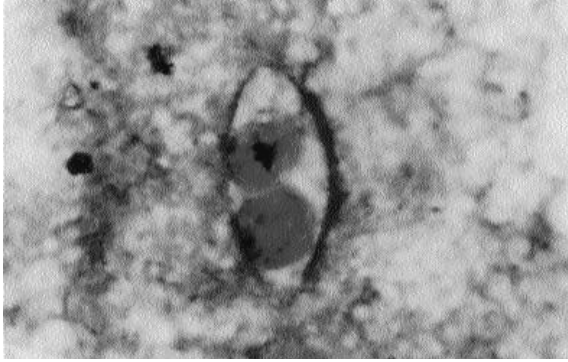
İzosporidiazlı AIDS'liler antimikrobiyal tedaviye birkaç gün içinde cevap verirler. Bu amaçla TMP-SMX (160 mg/800mg) günde 4 kez 10 gün süre ile uygulanır. AIDS'lilerde başlangıç tedavisinin kesilmesinden 6-8 hafta içinde infeksiyonun %50 oranında tekrarlayabilmesi nedeni ile uzun dönem

TMP-SMX tedavisinin günde 1 veya haftada üç kez uygulanmasının etkili olduğu bildirilmektedir. TMP-SMX 'e tolerans yada direnç olduğunda primetamin 70 mg/gün ve beraberinde folinik asit 10-25 mg/gün olarak kullanılması önerilmektedir (1). Çeşitli olgularda diklazuril, roksitromisin, nitazoksanid, albendazol, ornidazolün ve siprofloksasinin tedavide etkin olduğu bildirilmiştir (1). Henüz desteklenmemiş olmakla birlikte metronidazol, kuinakrin, furazolidonun da etkili olduğunu bildiren olgu raporları vardır (1-10).

OLGU

Elazığ'lı 33 yaşında bir kadında ani başlayan ishal, bulantı, kusma, halsizlik ve terleme şikayetleri ile birlikte ciddi kilo kaybı gelişmiştir. Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesine yatırılarak takip edilen hastaya AIDS tanısı konmuştur. Hastanın; HIV-RNA viral yükü: 1.550.750 HIV-1 RNA kopya/ml. CD4 : %9, CD8 : %73, CD45 : %98 olarak belirlenmiş, hastaya epivir+ retrovir+viramun tedavisi uygulanmaya başlanmıştır. Günde 8-10 kez kansız, mukuzsuz sarı renkli ishali dışında bir şikayeti olmayan hastanın, fizik muayenesinde genel durumunun iyi olduğu, solunum, kardiyovasküler, gastrointestinal (baryumlu kolon grafisi normal), nörolojik ve lokomotor sisteminde bir özellik olmadığı belirlenmiştir. İstanbul Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı'nda 3 kez incelenen dışkı örneklerinde patojen bakteri ürememiş ve parazit saptanmamıştır. Dördüncü kez incelenen dışkı örneğinde ise çok sayıda, sporoblast gelişmemiş, tek sporoblastlı ve çift sporoblastlı, boyutları 28x14 µ olduğu tespit edilen I. belli ookistleri görülmüştür. Formol-eter konsantrasyonu sonrası hazırlanan preparasyonlar modifiye aside dirençli boyama ve rodamin-auramin yöntemi ile boyanarak I. belli ookistleri ayrıntılı olarak incelenmiştir (Resim 1-2). Hastaya baktrim fort tedavisi ilk 16 gün 4x1, sonraki 16 gün ise 2x1 olarak uygulanmış ve diyare kesilmiştir.

Resim 1. Modifiye Ziehl Neelsen boyama ile I. belli ookisti. (X 1000)



Resim 2. Rhodamin - auramin boyama ile I. belli ooksit. (X1000)



TARTIŞMA

Son beş yıl içinde ulaşılabilen literatürde yurtdışında AIDS'lilerde bildirilen I.belli etkenli olgular tablo

halinde sunulmuştur (Tablo 1).Bu tablodan da anlaşılacağı gibi I.belli dünyanın hemen her bölgesinde görülebilmektedir.

1995-2001 Yılları arasında HIV' llerde Bildirilen İzosporiyaz Olguları

Araştırmacılar	Ülke	I.belli etkenli olgu sayısı
Verdier RI ve ark. (10)	Haiti	42 AIDS'li ve kronik diyarelinin 22'sinde
Velasquez JN ve ark. (11)	Arjantin	118 AIDS'li ve kronik diyarelinin 8'inde
Lebbad M ve ark. (12)	Guinea-Bissau	28 HIV-2 ile infekte AIDS'linin 3'ünde (%11)
Prasad KN ve ark. (13)	Hindistan	26 HIV + ve kronik diyarelinin 8'inde
Ballal M ve ark. (14)	Hindistan	75 HIV + ve kronik diyarelinin 1'inde
Cimerman S ve ark. (15)	Brezilya	200 AIDS'linin 2'sinde
Escobedo AA ve ark. (16)	Küba	67 AIDS'linin 2'sinde
Clavero AO ve ark. (17)	Mozambik	2 AIDS'li hastanın 2'sinde
Brandonisia O ve ark. (18)	İtalya	65 AIDS'li ve kronik diyarelinin 1'inde
Punpoowong B ve ark. (19)	Tayland	22 AIDS'li ve kronik diyarelinin 3'ünde
Fisseha B ve ark. (20)	Ethiopia	246 AIDS'li ve kronik diyarelinin 2'sinde
Same-Ekobo A ve ark. (21)	Kamerun	66 AIDS'li ve kronik diyarelinin 3'ünde
Kelly P ve ark. (22)	Zambiya	56 AIDS'li ve kronik diyarelinin 13'ünde (% 24)
Olmos M ve ark. (23)	Arjantin	73 AIDS'li ve diyarelinin 4'ünde
French AL ve ark. (24)	ABD	107 AIDS'li ve kronik diyarelinin 1'inde
Esfandiari A ve ark. (25)	ABD	100 HIV + bireyin 10'unda (%10)
Sorvilla FJ ve ark. (26)	ABD	16351 AIDS'linin 127'sinde (%1)

Yurdumuzda bildirilen ilk iki izosporiyaz olgusu, İstanbul'da yaşayan 7 ve 12 yaşında akciğer tüberkülozu olan erkek çocukta belirlenmiştir (27). Bu hastalardan birinin tedavi edilmeden iyileştiği, diğerinin ise metronidazol tedavisine cevap veremeyerek kaybedildiği bildirilmiştir.

Daha sonra bildirilen iki olgudan birinin 5 yaşında Tokat'ta yaşayan ve yine akciğer tüberkülozu olan bir kız çocuğunda, diğer olgu ise 75 yaşında İstanbul'da yaşayan kronik lenfoid lösemili bir kadında bildirilmiştir ve bu olguda TMP-SMX tedavisi ile diyarenin durduğu ve I.belli ookistlerinin dışkı örneklerinde belirlenmediği ancak bu tedavi kesildiğinde diyarenin tekrarladığı ve dışkı örneklerinde I. belli ookistlerinin belirlendiği bildirilmiştir (28). Sunduğumuz bu olguda da hasta TMP-SMX tedavisine yanıt vermiş ancak 3 aylık bir dönemden sonra tekrar diyaresi başlamış, aynı tedavi ile diyaresi kesilmiştir. 1994 yılında bildirilen bir diğer olgu 18 yaşında, İzmir'de yaşayan konjenital diseritropoezis veya juvenil myelodisplastik sendrom ön tanısı nedeni ile immun supresif tedavi gören bir hastadır. Ancak ilginç olarak hastanın dışkılama sayısının son iki günde 10-20 defaya kadar çıktığı bildirilen bu olgunun spontan olarak iyileştiği bildirilmiştir (29).

En son 1995 yılında bildirilen bir diğer Isosporiasis belli olgusu; Kayseri'de yaşayan bronkoalveolar kanser nedeni ile immun supresif tedavi gören 57 yaşında bir kadında görülmüş, hastanın TMP-SMX tedavisi ile iyileştiği bildirilmiştir (30).

Yurdumuzda bildirilen izosporiyaz olguları az sayıda olmakla birlikte, Türkiye'nin çeşitli bölgelerinde bulunabileceğini göstermektedir. Bu nedenle inatçı diyaresi olan bireylerin, immun statüsü de göz önüne alınarak sık aralıklarla ve mutlaka özel boyama yöntemlerinin uygulanarak dışkı incelemelerinin yapılması gereklidir.

KAYNAKLAR

1. Keystone JS, Kozarsky P: *Isospora belli*, *Sarcocystis* Species, *Blastocystis hominis* and *Cyclospora*."Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (eds): *Principles and Practice of Infectious Diseases* ", p 2919, Churchill-Livingstone, Philadelphia (2000).

2. Katlama C: *Isosporiasis*. "Armstrong D, Cohen J (eds): *Infectious Diseases*", p 8.32.1, Mosby, London (1999).

3. Garcia LS, Bruckner DA: *Diagnostic Medical Parasitology*, p 56, 2th Ed, ASM, Washington DC (1993).

4. Goodgame RW: Understanding intestinal spore-forming protozoa: *Cryptosporidia*, *Microsporidia*, *Isospora* and *Cyclospora*. *Ann Intern Med* 124:429 (1996).

5. Michiels JF, Hoffmann P, Bernard E, et al: Intestinal and extraintestinal *Isospora belli* infection in an AIDS patient. *Pathol Res Pract* 190:1089 (1994).

6. Bernard E, Delguidice P, Carles M, Boissy C, et al: Disseminated isosporiasis in an AIDS patient. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 16:699 (1997).

7. Garcia LS: *Practical Guide to Diagnostic Parasitology*, p 214, ASM, Washington DC (1999).

8. Berlin OGW, Contreas CN, Sowerby TM: Detection of *Isospora* in the stools of AIDS patients using a new rapid autofluorescence technique. *AIDS* 10:442 (1996).

9. Bush JB, Markus MB: Staining of *Isospora belli* oocysts (Letter). *Trans R Soc Trop Med* 81:244 (1987).

10. Verdier RI, Fitzgerald DW, Johnson WD Jr, Pape JW: Trimethoprim-sulfamethoxazole compared with ciprofloxacin for treatment and prophylaxis of *Isospora belli* and *Cyclospora cayentanensis* infection in HIV-infected patients. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 132:885 (2000).

11. Velasquez JN, Carnevale S, Mariano M, et al : *Isosporiasis* and unizuite tissue cysts in patients with acquired immunodeficiency syndrome. *Hum Pathol* 32:500 (2001).

12. Lebbad M, Norrgren H, Naucler A, et al : Intestinal parasites in HIV-2 associated AIDS cases with chronic diarrhoea in Guinea-Bissau. *Acta Trop* 80:45 (2001).

13. Prasad KN, Nag VL, Dhole TN, Ayyagari A: Identification of enteric pathogens in HIV-positive patients with diarrhoea in northern India. *J Health Popul Nutr* 18:23 (2000).

14. Ballal M, Prabhu T, Chandran A, Shivananda PG: *Cryptosporidium* and *Isospora belli* diarrhoea in immunocompromised hosts. *Indian J Cancer* 36:38 (1999).

15. Cimerman S, Cimerman B, Lewi DS: Prevalence of intestinal parasitic infections in patients with acquired

- immunodeficiency syndrome in Brazil. *Int J Infect Dis* 3:203 (1999).
16. Escobedo AA, Nunez FA: Prevalence of intestinal parasites in Cuban acquired immunodeficiency syndrome (AIDS) patients. *Acta Trop* 72:125 (1999).
17. Clavero AO, Verdu ME, Peman J: Human intestinal infection due to coccidia in Mozambique: two cases. *Acta Trop* 72:25 (1999).
18. Brandonisio O, Maggi P, Panaro MA, et al : Intestinal protozoa in HIV-infected patients in Apulia, South Italy. *Epidemiol Infect* 123:457 (1999).
19. Punpoowong B, Viriyavejakul P, Riganti M: Opportunistic protozoa in stool samples from HIV-infected patients. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 29:31 (1998).
20. Fisseha B, Petros B, Wolde MT: Cryptosporidium and other parasites in Ethiopian AIDS patients with chronic diarrhoea. *East Afr Med J* 75:100 (1998).
21. Same-Ekobo A, Lohoue J, Mbassi A: A clinical and biological study of parasitic and fungal diarrhea in immunosuppressed patients in an urban and suburban area of Yaounde. *Sante* 7:349 (1997).
22. Kelly P, Davies SE, Mandanda B, et al : Enteropathy in Zambians with HIV related diarrhoea: regression modelling of potential determinants of mucosal damage. *Gut* 41:811 (1997).
23. Olmos M, Molina C, Piskorz E, et al : Diarrhea and AIDS: more complex diagnostic techniques; better therapeutic results. *Acta Gastroenterol Latinoam* 26:91 (1996).
24. French AL, Beaudet LM, Benator DA: Cholecystectomy in patients with AIDS: clinicopathologic correlations in 107 cases. *Clin Infect Dis* 21:852 (1995).
25. Esfandiari A, Jordan WC, Brown CP: Prevalence of enteric parasitic infection among HIV-infected attendees of an inner city AIDS clinic. *Cell Mol Biol* 41:19 (1995).
26. Sorvillo FJ, Lieb LE, Seidel J, et al : Epidemiology of isosporiasis among persons with acquired immunodeficiency syndrome in Los Angeles Country. *Am J Trop Med Hyg* 53:656 (1995).
27. Töreci K, Büğet E: Yurdumuzda ilk defa rastladığımız iki Isosporiasis belli vakası. *İst Tıp Fak Mecm* 39:568 (1976).
28. Büğet E, Ayvaz S, Töreci K: Bir oyun çocuğu ve bir yaşlı erişkinde saptanan iki Isosporiasis belli vakası. *Türk Parasitol Derg* 2:79 (1979).
29. Özbel Y, Özensoy S, Yurdağül C, Özbilgin A: Bir Isospora belli infeksiyonu olgusu. *İnfeksiyon Derg* 8:197 (1994).
30. Kılıç H, Sümerkan B, Koç AN, Ünal A, Sehmen E: Bronkoalveolar karsinomlu bir olguda Isospora belli. *Mikrobiyol Bült* 29:410 (1995).