

UZAMIŞ İSHALLİ HAMİLE BİR KADINDA CYCLOSPORA CAYETANENSIS VE CRYPTOSPORIDIUM PARVUM KOENFEKSİYONU*

CYCLOSPORA CAYETANENSIS AND CRYPTOSPORIDIUM PARVUM COINFECTION IN A PREGNANT WOMAN WITH PROLONGED DIARRHOEA

Nihal DOĞAN¹, Imran SAĞLIK²

¹ Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Eskişehir. (ndogan@ogu.edu.tr)

² Eskişehir Doğum ve Çocuk Hastalıkları Hastanesi, Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Uzmanı, Eskişehir.

ÖZET

Cyclospora cayetansensis, son zamanlarda uzun süreli ishallerde, özellikle etyolojisinde tropik bölgelere seyahat, şüpheli besin ve su tüketimi olan olgularda tanımlanan bir patojendir. Benzer şekilde şiddetli ishale neden olan diğer bir ajan olan *Cryptosporidium parvum*'da 1980'li yıllardan beri başlangıçta özellikle AIDS'lilerde tanımlanmış parazitlerdir. Cyclosporiasis ve Cryptosporidiasis olgularının gerçek sayısının tanımlanandan daha fazla olduğu sanılmaktadır. Her iki coccidian protozoon parazitin tanımlanabilmesi için dışkının modifiye asit-fast boyalarla boyanması gerekmektedir. Bu olguda herhangi bir seyahat öyküsü olmayan, karasal iklim kuşağında, yaşayan 28 yaşında, hamile bir kadında uzun süreli ishal etyolojisinin aranması sırasında; dışkının modifiye ARB ve karbol fuksin boyaları ile inceleme sırasında *C. cayetansensis* ile birlikte *C. parvum* parazitleri tanımlanmıştır. *C. cayetansensis* ve *C. parvum* birlikteliği Türkiye'de nadir görülmektedir. Hastanın immünite durumu için değerlendirilen immünglobulin ve lenfosit alt grupları normal değerlerde tanımlanmıştır. On beş gün süre ile trimetoprim-sülfametoksazol tedavisi sonrası ookist atılımında önemli oranda azalma gözlenmiştir. Doğum sonrası hepatik ven trombozu ve karaciğer yetmezliği gelişen hastaya Budd-Chiari sendromu tanısı konulmuş ve takibe alınmıştır. Hamileliğin immünite üzerine etkisi göz önüne alınarak, gebelik döneminde kronik ishalli olgularda bu patojenlerin de akla getirilmesi gerektiği vurgulanmıştır.

Anahtar sözcükler: *Cyclospora cayetansensis*, *Cryptosporidium parvum*, hamilelik ve ishal, Budd-chiari sendromu.

ABSTRACT

Cyclospora cayetansensis which is a recently described pathogen, is associated with prolonged diarrhoea and history of travelling to tropical regions and intake of suspicious food and water. *Cryptosporidium parvum* is another pathogen that causes severe diarrhea defined initially in especially AIDS patients

* Bu olgu, XXXIII. Türk Mikrobiyoloji Kongresi (21-25 Ekim 2008, Muğla)'nda sunulmuştur.

since 1980's. Cases of cyclosporiasis are frequently missed, since it is difficult to detect the parasite in human fecal samples, despite an increasing amount of data regarding this parasite. To identify both of these coccidian protozoa, faeces should be examined by modified acid-fast stain. Co-incidence of *C.cayetanensis* and *C.parvum* is seen rarely in Turkey. In this case report, *C.cayetanensis* and *C.parvum* found in a 28 years old pregnant woman living in continental climate and without a history of travel, were presented. The patient had prolonged diarrhea and investigation of the feces by modified acid-fast and carbol fuchsin stains revealed *C.cayetanensis* and *C.parvum*. The immunoglobulin and lymphocyte subgroup testing done for the evaluation of the immune status of the patient, were all within normal limits. Following treatment with trimethoprim-sulfamethoxazole for 15 days, the oocyst number in feces has decreased. However, hepatic vein thrombosis and liver failure have developed in the postnatal period and she was diagnosed as Budd-Chiari syndrome. It was concluded that when the effect of pregnancy on immunity was taken into account, *C.cayetanensis* and *C.parvum* should be considered in cases of prolonged diarrhoeae in pregnant women.

Key words: *Cyclospora cayetanensis*, *Cryptosporidium parvum*, pregnancy and diarrhoeae, Budd-Chiari syndrome.

GİRİŞ

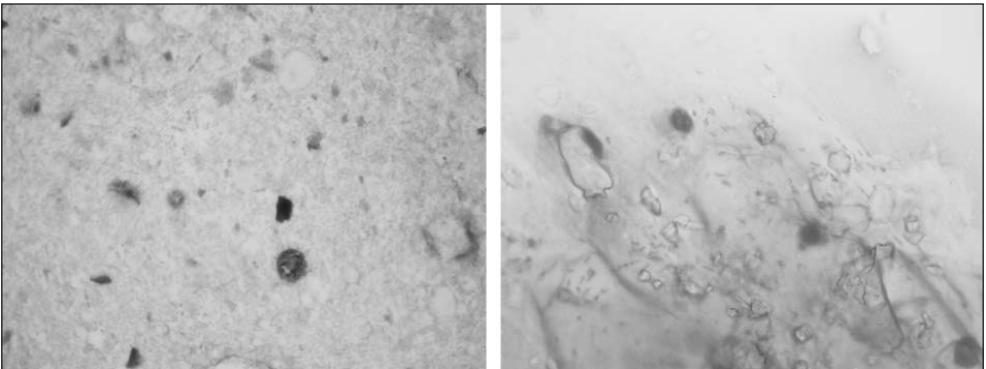
Cyclospora cayetanensis son yıllarda giderek artan sıklıkla rastlanmaya başlayan, insan-da tekrarlayan gastrointestinal enfeksiyonlar oluşturan, kontamine su ve besinlerle bulaşan *Coccidia* grubundan bir protozoondur¹⁻⁴. *Cyclospora* türlerine, 1980'li yıllarda *Cryptosporidium* tanısı için asit-fast boyaların kullanımı sırasında rastlanmış, 1993 yılında moleküler çalışmalar sonucunda isimlendirilmiş, ancak evrimi hala tam olarak aydınlatılamamıştır⁵. Oldukça geniş bir konak yelpazesi olan parazit, vücuda alınmadan önce dış ortamda mutlaka bir sporulasyon safhası geçirmektedir. Son yıllarda konjenital veya kazanılmış (özellikle AIDS) immünyetmezliği olan hastalarda, Nepal, Meksika, Guetamala gibi ülkelere seyahat öyküsü olanlarda, kronik ve/veya tekrarlayan ishal olgularında rapor edilmektedir. Hastalık, günde ortalama yedi kez olan sulu ve aralıklı alevlenmelerle haftalarca devam eden ishal, kusma, karın ağrısı ve kilo kaybı ile seyretmektedir¹⁻⁷.

Bu raporda, daha öncesinde benzer yakınmaları bulunmayan 28. gebelik haftasında kronik ishal ile başvuran ve dışkı örneğinin parazitolojik incelemesinde *C.cayetanensis* ve *Cryptosporidium parvum* koenfeksiyonu saptanan kadın hasta sunulmuştur.

OLGU SUNUMU

Yirmi yaşında 28. gebelik haftasında, bir aydan beri devam eden ishal yakınması ile Eskişehir Doğum ve Çocuk Hastalıkları Hastanesine başvuran hastanın öyküsünden; bir ay önce günde 2-3 kez, sarı renkli, yumuşak kıvamlı, kan ve mukus içermeyen ishalinin başladığı, dışkı kıvamının giderek daha sulu hale geldiği ancak dışkılama sayısında artış olmadığı, bulantısının olduğu ancak kusmanın eşlik etmediği ve bu dönemde vitamin dışında herhangi bir ilaç kullanmadığı öğrenilmiştir. Hastanın ailesinin sebze bahçelerinin olduğu ve koyun yetiştiriciliğiyle uğraştıkları; ishalinin başladığı dönemlerde beraber yaşadığı 7 kişilik aile içindeki 4 kişide de (eşi dahil) benzer şikayetlerin olduğu, ancak 4-5 günde kendiliğinden geçtiği belirlenmiştir. Başvuru anındaki fizik muayenesinde genel durumu iyi olan hastanın sistem muayenelerinde herhangi bir patoloji saptanmamıştır.

Laboratuvar incelemesinde; tam kan sayımında hemoglobin 10.8 g/dl, hematokrit %34.6, beyaz küre sayısı 8210/mm³ (%60 PMNL, %25 lenfosit, %15 monosit), trombosit sayısı 217.000/mm³; biyokimyasal tetkiklerinde glukoz 81 mg/dl, üre 8.5 mg/dl, kreatinin 0.53 mg/dl, AST 12 IU/l, ALT 18 IU/l; tam idrar tetkiki normal; HBsAg, anti-HCV ve anti-HIV negatif; CMV IgG pozitif, CMV IgM negatif olarak saptanmıştır. Farklı zamanlarda alınan dışkı örneğinin mikroskopik değerlendirilmesinde, x40 büyütmede yoğun *C.parvum* ookistleri ile uyumlu yapılar görülmüş, eritrosit ve lökosit varlığı izlenmemiştir. Dışkı kültüründe *Salmonella* ve *Shigella* türleri ürememiştir. Şüpheli ookistlerin tanımlanması amacıyla Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Parazitoloji Laboratuvarında incelenen örnekte *C.parvum* ookistlerinin yanı sıra *C.cayetanensis* ookistleri de saptanmıştır (Resim 1). Hastanın immün durumunun araştırılması amacıyla immünooglobulin düzeyleri ve lenfosit alt grupları çalışılmış ve normal olarak değerlendirilmiştir. Hasta, bu süre içinde yakınmalarının geçmediğini ve son üç günden beri de dışkıсында kan gördüğünü belirtmiştir. Tekrarlayan dışkı mikroskopisinde ookistlerin yanı sıra eritrosit ve az miktarda da lökosit varlığı saptanmıştır. Hamileliği nedeniyle ilaç önerilemeyen hastaya bol sıvı alması, genel hijyen kurallarına dikkat etmesi önerilmiştir. Yirmi gün sonra tekrar kontrole gelen hastanın yakınmalarının devam ettiği ve dışkı mikroskopisinde de her iki parazitin ookistlerine yoğun bir şekilde rastlanması nedeniyle kadın hastalıkları ve doğum uzman hekiminin onayı ile 15 gün süre ile trimetoprim-sülfametoksazol (TMP-SMZ; 160/800 mg oral, günde iki kez) tedavisi verilmiştir. Tedavi bitiminde kontrole gelen hastanın dışkı mikroskopisinde *C.cayetanensis* ookistlerinde önemli oranda azalma saptanırken, *C.parvum* yoğunluğunda herhangi bir değişim gözlenmemiştir. Teratojenik etkisi nedeniyle *C.parvum* için tedavi önerilmemiş; bu süreç içerisinde hastanın hiç kilo almadığı ancak bebeğin gelişiminin iyi olduğu öğrenilmiştir. Hastaya düzenli kontrollere gelmesi, besin ve içme sularına dikkat etmesi ve bol sıvı alması önerilmiştir. Hamileliğin 39. haftasında normal spontan vajinal doğumla 3200 g ağırlığında (apgar skoru 8) sağlıklı bebek dünyaya getiren hasta, doğumdan 20 gün sonra halsizlik, iştahsızlık, karın ağrısı ve karında şişlik yakınması ile hastaneye başvurduğunda tetkiklerinde hepatik vende tromboz, batında yaygın asit ve karaciğer yetmezliği saptanmış ve



Resim 1. *C.cayetanensis* ve *C.parvum*, modifiye ARB 100X (solda); *C.cayetanensis*, karbol-fuksin boyama 100X (sağda).

Budd-Chiari sendromu tanısı ile hastanede tedavi altına (heparin ve kumadin) alınmıştır. Tedavisi tamamlanan hastanın diğer yakınmaları ile birlikte ishal yakınmasının de geçtiği öğrenilmiştir.

TARTIŞMA

Önceleri seyahat ya da immünsüpresif hastalarda sporadik olgular halinde rapor edilen *C.cayetanensis* ve *C.parvum*, dünyada son yıllarda hem immün sistemi baskılanmış hem de immünitesi normal bireylerde artan sıklıkta bildirilmektedir^{1-3,8-10}. *C.cayetanensis*, vücuttan ilk atıldığında 8-10 µm büyüklüğünde, yuvarlak ve içinde 6-9 refraktil globül içeren tanecikler halinde görünür¹. Bazı ookistler modifiye aside dirençli boyalar (ARB) ile boyanmaz ve boşluklar halinde kalırlar (hayalet hücre)^{1,5,8,9}. Yapıları ve boyanma özellikleri nedeniyle *C.parvum* ookistleriyle karıştırılır, ancak ondan daha büyük yapıdadırlar. *Cryptosporidium*'lar da aynı grupta yer alan, benzer boyanma özelliği gösteren ve benzer klinik tablo oluşturan ve su kaynaklı parazitlerdir. *Cyclospora*'lardan daha küçük morfolojiye sahiptirler ve farklı tedavi protokolü gerektirirler¹. Özellikle gençler, hamileler ve immün sistemi zayıflamış/baskılanmış hastaların yüksek risk taşıdığı bildirilmektedir^{1,3,5,8,11,12}.

Bu parazitlerle enfekte kişilerde görülen en belirgin bulgular sulu ishal, karında şişlik, karın ağrısı ve iştahsızlık gibi genel gastrointestinal sistem bulguları olduğundan kolaylıkla diğer intestinal hastalıklarla karıştırılabilmektedir. Ancak uzun süren ishallerde hastanın seyahat öyküsü ya da immün düşüklüğünün olması durumunda su ya da besin kaynaklı ishal etkenleri olarak *C.cayetanensis* ve *C.parvum* akla getirilmelidir¹⁻³. *C.cayetanensis*'in hem immün sistemi normal hem de zayıflamış kişilerde *C.parvum*'a göre daha uzun süren ve tekrarlayan şiddetli ishale neden olduğu bildirilmektedir³. Dışkının bakteriyolojik, virolojik ve parazitolojik incelemelerinden alınan negatif sonuca rağmen devam eden gastrointestinal bulgular varsa, yapılacak modifiye ARB ile *C.cayetanensis* görülme olasılığı yüksektir. Bu olasılık hastanın immün düşüklüğünün olması durumunda daha da artacaktır^{1-3,5}. Ayrıca rutinde dışkının modifiye ARB ile boyanması, her iki Coccidian parazitinin görülme olasılığını artıracaktır.

C.cayetanensis kontamine su ve besinlerle bulaşmaktadır ve dünyanın farklı bölgelerinden su kaynaklı epidemiler bildirilmektedir^{2-4,5-8,12}. Eskişehir kırsalında yaşayan olgumuzun da, tarım ve hayvancılıkla uğraşması enfeksiyon için risk oluşturmıştır. Hastanın birlikte yaşadığı aile bireylerinde de aynı tarihlerde 4-5 gün süren ve kendiliğinden geçen ishalin olması, hepsinin enfeksiyonu ortak bir kaynaktan aldığını vurgulamaktadır. Ancak hastamızın gebelik nedeniyle gerek normal fizyolojisinin değişmesine, gerek doğal direncindeki zayıflamaya, gerekse de iki etken ile birlikte enfekte olmasına bağlı olarak enfeksiyonun ağır ve uzun sürdüğü düşünülmüştür. Hastamızın gebe olması ilaç kullanımını kısıtlamış ve ilgili uzman hekim tarafından önerilen TMP-SMZ tedavisi ile hastanın şikâyetlerinde önemli bir azalmanın yanı sıra parazitolojik incelemede de *C.cayetanensis* ookistlerine yok denecek kadar az rastlanması, tedavinin etkili ancak yetersiz olduğunu göstermiştir. Buna karşın *Cryptosporidium* atılımı devam etmiş ve teratojenik etki nedeniyle tedavi verilememiştir.

Yapılan literatür taramasında, hastamızda doğum sonrası gelişen Budd-Chiari sendromu ile *Cyclospora* ve/veya *Cryptosporidium* enfeksiyonu birlikteliği ile ilgili bir bilgiye rastlanmamış; ancak hamilelik sırasında ve sonrasında gelişen bir Budd-Chiari sendromu olgusu belirlenmiştir¹³. Ayrıca son yıllarda *Cyclospora* enfeksiyonu sonrasında safra yolları tutulumu, kolesistit, reaktif artrit ve Guillain-Barre sendromu gibi kronik otoimmün komplikasyonların oluştuğundan bahsedilmektedir^{1,3,11}.

Ülkemizde sporadik olgular halinde rapor edilen *Cyclospora* ve *Cryptosporidium* enfeksiyonlarının, bildirilenden daha fazla olduğu ve rutin parazitolojik incelemelere deneyimli uzmanlarca değerlendirilecek olan ARB yönteminin de eklenmesiyle olgu sayısında artış olacağı öngörülmektedir. Sonuç olarak, özellikle immün sistemi zayıflamış/baskılanmış hastalarda düzenli taramaların yapılması; bunun yanı sıra hamileliğin immünite üzerindeki etkisi göz önüne alınarak ishali olan gebelerde bu patojenlerin de akla getirilmesi gerektiği kanısına varılmıştır.

KAYNAKLAR

1. John DT, Petri WA. Markell and Voge's Medical Parasitology. 2006, 9th ed. Elsevier, Philadelphia.
2. Huston CD, Petri WA. Emerging and reemerging intestinal protozoa. Curr Opin Gastroenterol 2001; 17: 17-23.
3. Helmy MM, Rashed LA, Abdel-Fattah HS. Co-infection with *Cryptosporidium parvum* and *Cyclospora cayetanensis* in immunocompromised patients. J Egypt Soc Parasitol 2006; 36: 613-27.
4. Jelinek T, Lotze M, Eichenlaub S, Lösher T, Nothdurft HD. Prevalence of infection with *Cryptosporidium parvum* and *Cyclospora cayetanensis* among international travelers. Gut 1997; 41: 801-4.
5. Ortega YR, Roxas CR, Gilman RH, et al. Isolation of *Cryptosporidium parvum* and *Cyclospora cayetanensis* from vegetables collected in market endemic region in Peru. Am J Trop Med Hyg 1997; 57: 683.
6. Fleming CA, Caron D, Gunn JE, Barry MA. Foodborn outbreak of *Cyclospora cayetanensis* at a wedding feautres and risk factor of illness. Arch Intern Med 1998; 158: 1121-7.
7. Bern C, Arrowood MJ, Eberhard M, Maguire JH. *Cyclospora* in Guetamala: further consideration. J Clin Microbiol 2002; 40: 731-2.
8. Chain-Bonila L, DeYoung MM, Estevez J. Prevalence and pathogenic role of *C.cayetanensis* in a Venezuelan community. Am J Trop Med Hyg 2003; 68: 304-6.
9. Yazar S, Yalçın S, Şahin İ. Human cyclosporiasis in Turkey. World J Gastroenterol 2004; 10: 1844-7.
10. Sancak B, Akyon Y, Ergüven S. *Cyclospora* infection in five immunocompetent patients in a Turkish University Hospital. J Med Microbiol 2006; 55: 459-62.
11. Koru Ö, Araz E, İnci A, Tanyüksel M. Co-infection of *G.intestinalis* and *C.cayetanensis* in an immunocompetent patient with prolonged diarrhea: case report. J Microbiol 2006; 44: 360-2.
12. Aksoy U, Akisu C, Sahin S, et al. First reported waterborne outbreak of cryptosporidiosis with *Cyclospora* co-infection in Turkey. Euro Surveill 2007; 12: E070215.4.
13. Pati S, Bhattacharya S, Rakshit VM. Pregnancy complicated by Budd-Chiari syndrome and antiphospholipid syndrome. J Obstet Gynaecol 2009; 29: 145-6.