

PAPER DETAILS

TITLE: HIV/AIDS Hastalarında ELISA Yöntemi İle Cryptosporidium Türlerinin Sıklığının Arastırılması

AUTHORS: Gülay OKAY, Gönül SENGÖZ

PAGES: 70-82

ORIGINAL PDF URL: <https://dergipark.org.tr/tr/download/article-file/458514>

BALIKESIR MEDICAL JOURNAL

HIV/AIDS Hastalarında ELISA Yöntemi İle *Cryptosporidium* Türlerinin Sıklığının AraştırılmasıInvestigation of *Cryptosporidium* Species Frequency by ELISA Method in HIV / AIDS

Patients

Gülay Okay¹, Gönül Şengöz²

- 1- Bezmialem Vakıf Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji AD, İstanbul
 2- Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, İstanbul

ÖZ

Amaç: Fırsatçı enfeksiyonlar, insan immün yetmezlik virüsü (HIV) ile enfekte hastalarda önemli morbidite ve mortalite sebeplerindendir. Parazitlerin neden olduğu kronik ishallere bu hastalarda önemli fırsatçı enfeksiyonlardandır. *Cryptosporidium spp.* bu hastalarda kronik ishale neden olan parazitlerden biridir. Bu çalışmada HIV ile enfekte hastalarımızdaki *Cryptosporidium spp.* parazitinin sıklığının araştırılması amaçlanmıştır.

Yöntem: Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları Kliniği'nde takip edilmekte olan 29 HIV/AIDS hastasında, ELISA yöntemi ile gaitada *Cryptosporidium spp.* antijeni araştırıldı. Hastalar klinik özelliklerine bakılmaksızın rastgele seçildi.

Bulgular: Yirmi dokuz hastanın %77'si erkeklerden oluşurken, %58.5'i 40 yaşın altındaydı ve %55.2'i son bir yıl içinde tanı almıştı. HIV bulaşma yolları şöyledi; %72.5 heteroseksüel, %17.2 homoseksüel/biseksüel, %10.3 da bilinmeyen. Hastaların %76'sının CD4 sayıları 200 hücre/ml'nin üzerindeydi ve %89.6'sı antiretroviral tedavi almaktaydı. Hastaların hiçbirinde *Cryptosporidium spp.* antijeni tespit edilmedi.

Sonuç: Bu sonuçlarla, hastalarımızdaki *Cryptosporidium spp.* sıklığının düşük olduğu ancak daha doğru bir değerlendirme için çalışılan hasta sayısının artırılması gerektiği düşünüldü. Ayrıca ülkemizde bu konuda daha fazla çalışmaya ihtiyaç olduğu sonucuna varıldı.

Anahtar Kelimeler: HIV; *Cryptosporidium spp.*; Fırsatçı enfeksiyon

ABSTRACT

Objective: Opportunistic infections are the major causes of morbidity and mortality in HIV-infected patients. Chronic diarrhea caused by parasites are important opportunistic infections in these patients. *Cryptosporidium spp.* is one of the parasites that cause chronic diarrhea in these patients. In this study, it is aimed to investigate the frequency of *Cryptosporidium spp.* parasites in our HIV-infected patients.

Methods: In 29 HIV patients being followed up at Haseki Training and Research Hospital Infectious Diseases Clinic, *Cryptosporidium spp.* antigen was investigated in the stool. Patients were selected randomly regardless of their clinical characteristics.

Results: Of the 29 patients, 77% were male and 58.5% were under 40 years of age. Fifty five point two percent of the patients were diagnosed within the past year. The HIV transmission ways were as follows; 72.5% heterosexual, 17.2% homosexual / bisexual, and 10.3% the unknown group. Seventy six percent of the patients had CD4 counts above 200 cells / ml and 89.6% were receiving antiretroviral therapy. *Cryptosporidium spp.* antigen was not detected in any of the patients.

Conclusion: These results suggest that the frequency of *Cryptosporidium spp.* in the studied patient population is low but that the number of patients studied should be increased for a more accurate assessment. Also, it was concluded that more study is needed in this subject in our country.

Key words: HIV; *Cryptosporidium spp.*; Opportunistic infection

Kabul Tarihi: 16-04-2018

Sorumlu Yazar: Gülay Okay

Bezmialem Vakıf Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Enfeksiyon H. Ve Klinik Mikrobiyoloji

Tlf: 0533 2176420

Giriş

İnsan immün yetmezlik virüsü (HIV), 1981 yılında Amerika Birleşik Devletleri'nde tanımlanan ilk olgudan sonra, hızla artarak tüm dünyayı saran bir pandemi halini almıştır (1). Dünyada HIV ile enfekte kişi sayısı 2016 yılı sonu itibariyle yaklaşık 36.7 milyona ulaşmıştır (2). Türkiye'de ilk HIV vakası 1985'de tespit edilmiş olup 2016 sonuna kadar toplam 13.158 vaka bildirilmiştir (3). Başlangıçta homoseksüel, biseksüel erkekler vakaların çoğunu teşkil ederken günümüzde heteroseksüel cinsel temasla bulaş oranı giderek artmıştır (4). Kazanılmış immün yetmezlik sendromu (AIDS), immun sistemin zayıflaması ile fırsatçı enfeksiyonların tabloya eklendiği bir enfeksiyon hastalığıdır. Hastalığın prognozunu büyük ölçüde fırsatçı enfeksiyonlar belirler (1). Birçok bakteri, virüs, mantar ve parazit, fırsatçı enfeksiyonlara neden olmaktadır. Paraziter enfeksiyon etkenlerinden biri de hastalarda kronik ishal ve kilo kaybına neden olan *Cryptosporidium spp.*'dir (5). Bağışıklık sistemi normal kişilerde, kendi kendini sınırlayan hafif bir klinik tabloya yol açarken, bağışıklık sisteminde yetersizlik olanlarda, uzun süreli, ağır ve ölümlle sonuçlanabilen bir seyir gösterir (5, 6). Birçok intestinal parazitte olduğu gibi *Cryptosporidium spp.* enfeksiyonlarının tanısında da en sık gaitanın mikroskopik incelemesi kullanılır (7). Gaitada antijen aramaya yönelik testler giderek daha fazla kullanılmaktadır. Kriptosporidyaz tanısında kullanılan ELISA kitlerinin sensitivitesi %66 ile %100 arasında değişmektedir. İmmünokromatografik testler de tanıda kullanılan hızlı testlerdendir, dakikalar içinde sonuç verir (8, 9).

Bu çalışmamızda, Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji kliniğinde takip edilmekte olan HIV/AIDS hastalarındaki *Cryptosporidium spp.* sıklığının araştırılması amaçlandı.

Tablo 1: HIV/AIDS hastalarının demografik ve klinik özellikleri

	Toplam (n)	Yüzde (%)
Yaş		
30'un altı	1	3.4
30-40	16	55.1
40'ın üstü	12	41.5
Cinsiyet		
E	23	79
K	6	21
CD4 sayıları (/mm3)		
< 200	7	24
200-500	11	38
> 500	11	38
HIV RNA sayısı (kopya/ml)		
< 50	9	31.2
50-50.000	14	48.2
50.000-100.000	1	3.4
> 100.000	5	17.2
Bulaş yolları		
Homoseksüel/biseksüel	5	17.2
Heteroseksüel	21	72.5
IV madde bağımlılığı	0	0
Kan transfüzyonu	0	0
Diğer	3	10.3

Gereç ve Yöntem

Çalışmaya, Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji kliniğinde takip edilmekte olan HIV/AIDS tanılı 29 hasta dahil edildi. Hastalar klinik özelliklerine bakılmaksızın rastgele seçilmiştir. Hastaların; Yaş, cinsiyet, HIV RNA düzeyi, CD4 pozitif lenfosit sayıları, antiretroviral tedavi alıp almadığı, diğer fırsatçı enfeksiyonların varlığı sorgulandı.

Kazanılmış immün yetmezlik sendromu (AIDS): Laboratuvar olarak doğrulanmış HIV hastalarında CD4 lenfosit sayısının < 200 hücre/mm³ arasında olması veya CD4 lenfosit yüzdesinin < 14 olması veya AIDS tanımlayıcı bir hastalığın olmasıdır (1).

Hastalardan alınan gaita örnekleri, buzdolabında -2°C ile -8°C arasındaki ısıda en fazla üç gün bekletilerek çalışmaya alındı. Çalışmada, RIDASCREEN® Cryptosporidium, Biopharm (Almanya) kiti kullanıldı.

Çalışma prosedürü:

1-Her hasta için plastik tüpler numaralanarak her birine sample dilüsyon solüsyonundan dağıtıldı.

2-Solüsyon eklenmiş tüpler içine gaita sıvı ise 100 mikrolitre, katı ise karıştırıcı çubuk yardımı ile nohut tanesi kadar gaita eklenip homojen bir süspansiyon oluşana kadar karıştırıldı.

3-Gaita içindeki partiküllerin çökmesi için beş dakika beklendi.

4-Tüpün üzerinde oluşan süpernatant kısmından 100 mikrolitre alınarak plaklar üzerindeki hastalara ayrılan kuyucuklara aktarıldı. Beraberinde pozitif ve negatif kontroller de kuyucuklara eklendi.

5-Tüm kuyucuklara konjugantdan iki damla eklenip yavaşça sallanarak karıştırıldı ve oda ısısında 60 dakika inkübe edildi.

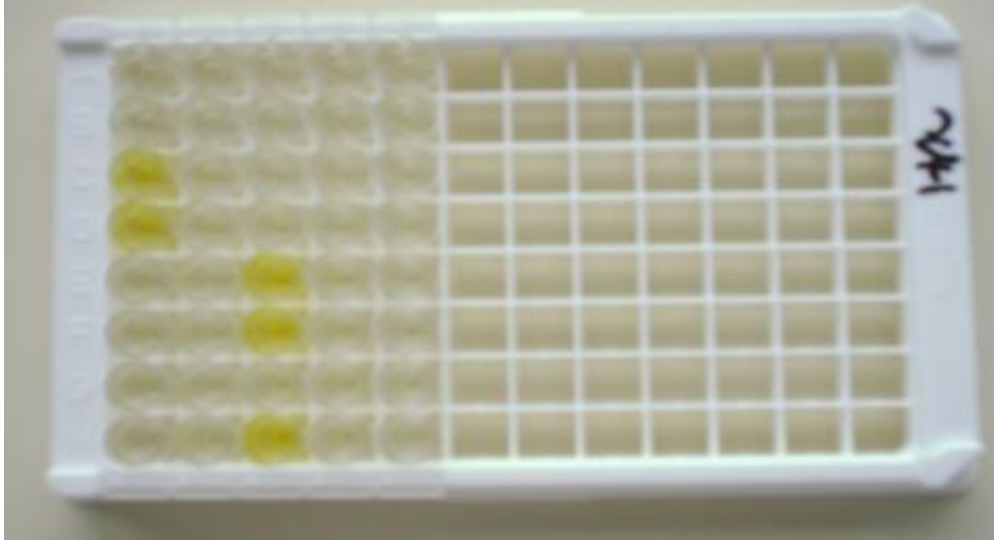
6-1/10 sulandırılmış tamponlanmış yıkama solusyonu ile beş defa yıkama yapıldı

7-Substratdan iki damla eklenerek 15 dakika oda ısısında ve karanlıkta ikinci kez inkübe edildi.

8-Bir damla asit solusyonu eklenerek oluşan renk değişimi optik okuyucuda okutuldu.

Tüm değişkenler, sayı ve yüzdelikler olarak belirtilerek tanımlayıcı istatistikler kullanılmıştır.

Resim: Pozitif kontrol ve pozitif sonuçların görüldüğü bir ELISA örneği



Bulgular

Çalışmamıza dahil edilen yaşları 22-66 arasında değişen 29 hastanın % 79'u (n=23) erkeklerden oluşmakta idi. Bunlar içinde iki adet karı-koca vardı. Hastaların çoğunluğu 30-40 yaşları arasındaydı (%55.1). Çalışmamıza alınan 29 hastanın %24'ünün (n=7) CD4 sayısı 200 hücre/mm³'ün altında, %38'nin (n=11) CD4 sayısı ise 500 hücre/mm³'ün üzerindeydi. Hastaların %17.2'sinin (n=5) HIV RNA düzeyi 100.000 kopya/ml'nin üzerindeydi. Hastalığın bulaşma yollarına baktığımızda heteroseksüel bulaş %72.5 ile ön sıradaydı (Tablo 1). Hastaların büyük çoğunluğu son bir yıl içinde tanı almışlardı (Tablo 2).

Geçirilen fırsatçı enfeksiyonların dağılımlarına baktığımızda pulmoner/ekstrapulmoner tüberkülozun %30.8 ile ilk sırayı aldığı görülmüştür. Aralıklı seyreden ishal şikayeti olan bir hastada aynı zamanda oral kandidiyaz da tespit edilmiştir (Tablo 3).

Fırsatçı enfeksiyon geçiren 13 hastanın %77'sinde CD4 sayısı 500 hücre/mm³'ün altındaydı. HIV RNA'sı 100.000 kopya/ml'nin üstünde olan üç, 50.000 kopya/ml'nin altında olan yedi ve 50.000-100.000 kopya/ml arasında olan üç hasta vardı. Hastaların %89.6'sı (n=26) antiretroviral tedavi almaktaydı (Tablo 4).

Antiretroviral tedavi almayan üç hastanın birinde allerji nedeniyle ilaç kesilmiş, diğeri yeni tanı alan hasta idi. Üçüncü hasta ise kendi isteği ile tedavisini kesmişti. Bu hastanın CD4 sayısı 200 hücre/mm³'ün altında ve HIV RNA düzeyi de 100.000 kopya/ml'nin üzerindeydi.

Hastaların 12'si AIDS basamağında idi. Bu hastaların yedi tanesinin CD4 sayısı 200 hücre/mm³'ün altında, üç tanesi *Mycobacterium tuberculosis* enfeksiyonu, iki tanesinin de rekürren pnömoni geçirdiği öğrenildi. Hastaların %13.8'i (n=4) trimethoprim-sulfamethoxazole (TMP-SMX) profilaksisi almaktaydı.

Hastaların hiçbirinde *Cryptosporidium spp.* antijeni tespit edilmedi.

Tablo 2: Tanı alma sürelerine göre hastaların dağılımı

Tanı alma süreleri	Toplam (n)	Yüzde (%)
Son 1 yıl	16	55.2
1-5 yıl	9	31
5-10 yıl	3	10.3
10 yılın üstü	1	3.5
Toplam	29	100

Tablo 3: Hastalarda görülen fırsatçı enfeksiyonların dağılımı

Fırsatçı enfeksiyonlar	Olgu sayısı (n)	Yüzde (%)
Pulmoner/Ekstrapulmoner tüberküloz	4	30.8
Oral/genital kandidiyaz	2	15.4
Herpes genitalis	2	15.4
Zona zoster	1	7.7
Molluscum contagiosum	1	7.7
Pnömoni	3	23
Toplam	13	100

Tablo 4: Antiretroviral tedavi alan hastaların tedavi kombinasyonlarına göre dağılımı

Tedavi kombinasyonları	Toplam (n)	Yüzde (%)
2 NRTI*+ 1 proteaz inhibitörü	24	82.7
2 NRTI+ 2 proteaz inhibitörü	1	3.5

2 NRTI	1	3.5
Tedavi almayanlar	3	10.3
Toplam	29	100

*NRTI: Nükleozid revers transkriptaz inhibitörleri

Tartışma

Cryptosporidium spp., protozoonların Apikompleksa şubesinde yer alan son 20 yılda insan patojeni olarak dikkatleri üzerine toplayan bir parazittir. İlk olarak AIDS ve diğer bağışıklık yetersizliği durumlarında meydana getirdiği ciddi ve hayatı tehdit eden ishallerle dikkati çekmiştir (8, 10). İnsanlara bulaşmada evcil ve besi hayvanları önemli rol oynarken su kaynaklı bulaş da görülmektedir (7, 9). Tüm dünyada yaygın olan *Cryptosporidium spp.* enfeksiyonu su kaynaklı epidemilere neden olabilmektedir. ABD’de 1993 yılında 400.000 kişinin etkilendiği bir epidemi bildirilmiştir (9).

Ülkemizde bağışıklık sistemi normal hastalarda yapılan tarama çalışmalarında *Cryptosporidium spp.* sıklığının yüz binde üç ile yüzde dört arasında değiştiği görülmektedir (11, 12, 13, 14). Kayseri’de 34,883 hastada bağırsak parazitlerinin araştırıldığı bir çalışmada *Cryptosporidium spp.* yüz binde üç oranında tespit edilmiştir (11). Mersin’de ishal şikayeti olmayan, 466 sağlıklı kişide yapılan çalışmada ise incelenen örneklerin %3.1’inde *Cryptosporidium spp.* ookistlerine rastlanmıştır (14). Bağışıklığı normal olan ishallerli hastalarda yapılan çalışmalarda, *Cryptosporidium spp.* sıklığı binde dört ile %13.5 arasında bulunmuştur (15, 16, 17). Ankara’da 354 ishallerli hastada boyama yöntemleri kullanılarak yapılan bir çalışmada hiçbir örnekte *Cryptosporidium spp.* ookisti tespit edilmemiştir. Bu hastaların 159’unda ELISA yöntemi ile %3.8 oranında *Cryptosporidium spp.* tespit edilmiştir

(17). ELISA özel eğitim görmüş personele ihtiyaç göstermemesi, kolay ve hızlı uygulanabilmesi gibi özellikleri ile mikroskopik yöntemlere üstünlük göstermektedir. Mikroskopik yöntemlerle karşılaştırmalı çalışmalarda ELISA'nın en az mikroskopik yöntemler kadar duyarlı olduğu görülmüştür (18, 19). İzmir'de 118 akut ishalli çocukta modifiye asit-fast boyama yöntemi kullanarak yapılan çalışmada *Cryptosporidium spp.* oranı %13.5 olarak bulunmuştur (20). Bu çalışmalarda da görüldüğü gibi bağışıklık sistemi normal olan ishalli hastalarda, ishali olmayanlara göre *Cryptosporidium spp.* sıklığı artmaktadır.

Bağışıklık sisteminde yetersizlik olan hastalar ile yapılan çalışmalarda *Cryptosporidium spp.* sıklığının %6.4 ile %12.8 arasında değiştiği görülmektedir (21, 22, 23). Hemodiyaliz tedavisi gören hastalarda yapılan çalışmada, *Cryptosporidium spp.* kronik böbrek yetmezliği olan hastaların %6.4'ünde ve kontrol grubunun %2.1'inde tespit edilmiştir (21). Başka bir çalışmada ishali olan solid tümörlü hastaların %8.3'ünde *Cryptosporidium spp.* ookistlerine rastlanırken, kontrol grubundaki hiçbir örnekte *Cryptosporidium spp.* ookisti saptanamamıştır (22). Diyabetik hastalarda yapılan çalışmada %12.9 oranında *Cryptosporidium spp.* kisti görülmüştür. Bağışıklık sisteminde yetersizlik olan hastalarda görülen ishallerin etiolojisinde *Cryptosporidium spp.* araştırılması gereken önemli bir etkindir (23).

HIV/AIDS hastalarında yapılan çalışmalarda *Cryptosporidium spp.* sıklığı %3 ile %44 arasında değişmektedir (24, 25, 26, 27). *Cryptosporidium spp.*, ishali olan HIV/AIDS hastalarında ishali olmayanlara göre daha sıktır (27,28,29). Kamerun'da 300 HIV/AIDS hastası ile yapılan çalışmada *Cryptosporidium spp.* ishali grupta %57,7 ishali olmayan grupta %26.9 oranında tespit edilmiştir (27). Kenya'da HIV/AIDS hastalarında yapılan çalışmada, mikroskopik yöntemlerle *Cryptosporidium spp.* ishali hastaların %16'sında ishali olmayanların %6'sında tespit edilmiştir (30). Bizim çalışmadaki hastalardan sadece birinde

aralıklı devam eden ishal şikayeti mevcuttu. Bu durumun da sonuçların negatif çıkmasında etkili olduğu düşünüldü.

Çeşitli çalışmalarda, CD4 lenfosit sayıları düşük olan hastalarda *Cryptosporidium spp.* oranının daha yüksek olduğu tespit edilmiştir (25,31,32). İran'da HIV/AIDS hastalarında yapılan yeni bir çalışmada *Cryptosporidium spp.* prevelansının CD4 lenfosit sayısı <200 hücre/ml olan hastalarda en yüksek olduğu ve kriptosporidyoza ile CD4 lenfosit sayısı ($P = 0.000$) arasında güçlü bir ilişki olduğu tespit edilmiştir (33). Antiretroviral tedavi alan HIV/AIDS hastalarında *Cryptosporidium spp.* enfeksiyonunun sıklığı antiretroviral tedavi almayanlara göre azalmaktadır (33,34). Bizim çalışmamızdaki hastaların büyük çoğunluğu antiretroviral tedavi (%89.6) almaktaydı ve %76'sının CD4 sayıları 200 hücre/ml'nin üzerindeydi.

Sonuç olarak; HIV/AIDS hastalarında uzun süren, ağır malnütrisyonu yol açan ishalin en önemli etkenlerinden biri olan *Cryptosporidium spp.* diyare şikayeti ile başvuran HIV/AIDS hastalarında rutin araştırılması gereken patojenlerdendir. *Cryptosporidium spp.* parazitin araştırılmasında yaygın olarak kullanılan, eğitilmiş personele ihtiyaç duyulan ve pratik olmayan mikroskopik yöntemlere alternatif olarak eğitilmiş personel gerektirmeyen, hızlı, duyarlılık ve özgüllüğü oldukça yüksek olan ELISA yöntemi önemli bir alternatif yöntemdir. Çalışma grubumuzdaki HIV/AIDS hastalarının hiçbirinin gaita örneğinde *Cryptosporidium spp.*, tespit edilmedi. Bu sonucun alınmasında hastaların büyük çoğunluğunun CD4 sayılarının 200 hücre/mm³'ün üstünde ve antiretroviral tedavi alıyor olmasının ve ishallerinin olmamasının etkili olduğu düşünüldü. Doğru bir değerlendirme için daha büyük hasta grupları ile ishalleri olan hastaların da dahil edildiği çalışmalar yapılmalıdır. Ülkemizde HIV/AIDS hastalarında *Cryptosporidium spp.* sıklığının belirlenebilmesi için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Kaynaklar

1. Başaran NÇ, Ünal S. " Edinsel İmmün Yetmezlik Sendromu" Topçu AW, Söyletir G, Doğanay M. İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji, Sistemlere Göre İnfeksiyonlar Kitabı. Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul 2017:695-715
2. HIV/AIDS Data and Statistics, World Health Organization (WHO) 2018. <http://www.who.int/hiv/data/en/> Erişim tarihi: 10.04.2018
3. Sağlık Bakanlığı, Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü, Bulaşıcı Hastalıklar Daire Başkanlığı İstatistiksel Verileri <http://www.thsk.gov.tr/component/k2/353-istatistiksel-veriler/bulasici-hastaliklar-daire-baskanligi-istatistiksel-veriler.html> Erişim tarihi: 11.04.2018
4. Uzun Ö, Ünal S. Güncel Bilgiler Işığında İnfeksiyon Hastalıkları Kitabı. Bilimsel Tıp, Ankara; 2002:903-999
5. Ustaçelebi Ş. "İnsan İmmünyetmezlik Virusları" Ustaçelebi Ş. Temel ve Klinik Mikrobiyoloji Kitabından. Güneş Kitabevi, Ankara; 1999:987-1001
6. Koneman EW, Allen SD, Janda WM, et al. Diagnostic Microbiology, 5. baskı, Lippincott 1997
7. Merson M.H. Piot P. " Acquired Immünodeficiency Syndrome" . Mandel GL, Bennett JE, Dolin R (eds.). " Mandell, Douglas and Bennet's Principles and Practice of Infectious Diseases " kitabında. New York, Livingstone; 6. baskı. 2005: 1465-1720
8. Doğanç T, Araz E, Ensari A, et al, Detection of *Cryptosporidium parvum* infection in childhood using various techniques. Med Sci Monit, 2002; 8(12): MT223-226
9. MacKenzie WR, Shell WL, Blair KA, et al. Massive outbreak of waterborne cryptosporidium Infection in Milwaukee, Wisconsin: Recurrences of illness and risk of secondary transmission. Clin Infect Dis 1995; 21:57.
10. Saygı G. Temel Tıbbi Parazitoloji Kitabından. Sivas; 2002: 94-96 7. Hannahs G. " *Cryptosporidium parvum*: an emerging pathogen" Kenyon College. (2005)
11. Yazar S, Yaman O, Gözkenç N ve ark. Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Anabilim Dalı'na başvuran hastalarda bağırsak parazitlerinin dağılımı. Türkiye Parazitoloji Dergisi, 29(4):261-263
12. Orhan V, Aksoy Ü, Akısu Ç, ve ark. İzmir Karşıkkaya yetiştirme yurdunda barsak parazitlerinin dağılımı. Türkiye Parazitoloji Dergisi 2000;24(3):283-285
13. Türk M, Şener GA, Orhon M, ve ark. Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Mikrobiyoloji laboratuvarında Parazitoloji Dergisi Ocak 2001-Haziran 2003 yılları arasında saptanan barsak parazitlerinin dağılımı. Türkiye Parazitoloji Dergisi 2004;28(2):100-102

14. Börekçi G, Otağ F, Emektaş G. Mersinde bir gecekondu mahallesinde yaşayan ailelerde *Cryptosporidium* Prevalansı. *İnfeksiyon Dergisi* 2005;19(1):39-46
15. İnceboz T, Sarı B, Orhan V, Gastrointestinal şikayetleri olan olgularda *Cryptosporidium* araştırılması. *Türkiye Parazitoloji Dergisi* 2002;26(2):149-150
16. Atambay M, Daldal N, Çelik T, Malatya’da ishalleri dışkıları *Cryptosporidium* spp. araştırılması. *Türkiye Parazitoloji Dergisi* 2003;27(1):12-14
17. Diyarli çocuk dışkı örneklerinde *Cryptosporidium* oocyst’lerinin araştırılması.
<http://papyrus.ankara.edu.tr/tez/Sağlıkbilimleri/Doktora/2005/SAD2005-22/ozet kaynaklar.pdf> dosyasının html sürümü.
18. Marques F.R, Cardoso L.V, Cavasini C.E, et al. Performance of an immunoenzymatic assay for *Cryptosporidium* diagnosis of fecal samples. *Braz J Infect Dis.* 2005 Feb;9(1):3-5
19. Silva CV, Ferreira MS, Goncalves-Pires Mdo R, et al. Detection of *Cryptosporidium*—specific coproantigen in human immunodeficiency virus/acquired immunodeficiency syndrome patients by using a commercially available immunoenzymatic assay. *Mem Ins Oswaldo Cruz.* 2003 Dec;98(8):1097-9
20. Koturoğlu G, Kurugöl Z, Turgay N, ve ark. Akut ishalleri çocuklarda *Cryptosporidium* sıklığı ve risk faktörleri. *T Klin Pediatri* 2004, 13:16-19
21. Sarı C, Sarı K, Ertuğ S, ve ark. Kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda *Cryptosporidium* Spp. Ve *Blastocystis Hominis* sıklığının araştırılması. *Türkiye Parazitoloji Dergisi* 2003;27(3):187-190
22. Yıldız M, Çöplü N, Kılıç S, ve ark. İshalleri olan solid tümörlü olgularda *Cryptosporidium* spp. araştırılması. *Türkiye Parazitoloji Dergisi* 2001;(1):1-8
23. Dökmetaş H.S, Dökmetaş İ, Çeliköz A, İshalleri ve ishalsiz diabetik hastalarda *Cryptosporidium* spp. araştırılması. *Endokrinolojide Yönelişler* 2001;10(2):72-74
24. Lim YA, Rohela m, Sim BL, et al. Prevalence of cryptosporidiosis in HIV-infected patients in Kajang Hospital, Selangor. *Southeast Asian J Trop Med Public Health.* 2005;36 Suppl 4:30-3
25. Saksirisampant W, Eampokalap B, Rattanasrithong M, et al. A prevalence of *Cryptosporidium* infections among Thai HIV-infected patients. *J Med Assoc Thai.* 2002 Jun;85 Suppl 1:S424-8
26. Adjei A, Lartey M, Adiku TK, et al. *Cryptosporidium* oocysts in Ghanaian AIDS patients with diarrhoea. *East Afr med J.* 2003 jul;80(7):369-72

27. Nsagha DS, Njunda AL, Assob NJC et al. Intestinal parasitic infections in relation to CD4+ T cell counts and diarrhea in HIV/AIDS patients with or without antiretroviral therapy in Cameroon. *BMC Infectious Diseases* (2016) 16:9
28. Sadraei J, Rizvi Ma, Baveja UK. Diarrhea, CD4+ cell counts and opportunistic protozoa in Indian HIV-infected patients. *Parasitol Res.* 2005 Oct;97(4):270-3. Epub 2005 Jul 7.
29. Carcamo C, Hooton T, Wener M.H, et al. Etiologies and Manifestations of Persistent Diarrhea in Adults with HIV-1 Infection: A Case-Control Study in Lima, Peru. *J Infect Dis.* 2005 Jan 1;191(1):11-9.
30. Wanyiri JW, Kanyib H, Maina S, et al. Infectious diarrhoea in antiretroviral therapy-naïve HIV/AIDS patients in Kenya. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2013; 107: 631 –638
31. Ribeiro P.C, Pile E, Queiroz M.M.C, et al. Cryptosporidiosis occurrence in HIV+ patients attended in a hospital, Brazil. *Rev Saude Publica.* 2004 Jun;38(3):469-70.
32. Tumwine JK, Kekitiinwa A, Bakeera-Kitaka S, et al. Cryptosporidiosis and microsporidiosis in Ugandan children with persistent diarrhea with and without concurrent infection with the human immunodeficiency virus. *Am J Trop Med Hyg.* 2005 Nov;73(5):921-5
33. Ghafari R, Rafiei A, Tavalla M, et al. Prevalence of *Cryptosporidium* species isolated from HIV/AIDS patients in southwest of Iran. *Comparative Immunology, Microbiology and Infectious Diseases* 56 (2018) 39–44
34. Wiwanitkit V. Intestinal parasite infestation in HIV infected patients. *Curr HIV Res.* 2006 Jan;4(1):87-96.