TÜRKİYE CUMHURİYETİ
MARMARA ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

ENFEKSİYON HASTALIKLARI KLİNİĞİNE BAŞVURAN BAĞIŞIKLIĞI BASKILANMIŞ HASTALARDA *CRYPTOSPORIDIUM* SPP. VARLIĞI GENETİK ANALİZİ VE BİYORİSKLER

ABUDUREYİMU MİRİGULİ
YÜKSEK LİSANS TEZİ

DANIŞMAN
DR. ÖĞR. ÜYESİ SALAR ZARRABİ AHRABİ
BİYOGÜVENLİK VE BİYOEMNİYET YÜKSEK LİSANS PROGRAMI

İSTANBUL- 2025

TÜRKİYE CUMHURİYETİ
MARMARA ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

ENFEKSİYON HASTALIKLARI KLİNİĞİNE BAŞVURAN BAĞIŞIKLIĞI BASKILANMIŞ HASTALARDA *CRYPTOSPORIDIUM* SPP. VARLIĞI GENETİK ANALİZİ VE BİYORİSKLER

ABUDUREYİMU MİRİGULİ
YÜKSEK LİSANS TEZİ

DANIŞMAN
DR. ÖĞR. ÜYESİ SALAR ZARRABİ AHRABİ
BİYOGÜVENLİK VE BİYOEMNİYET YÜKSEK LİSANS PROGRAMI

İSTANBUL- 2025

BEYAN

Bu tez çalışmasının tarafıma ait olduğunu, planlama aşamasından yazım sürecine kadar herhangi bir aşamada patent haklarını ve telif haklarını ihlal eden etik dışı bir davranışta bulunmadığımı, tezde yer alan tüm bilgileri akademik ve etik kurallar çerçevesinde edindiğimi ve kullanılan tüm bilgi ve yorumlara atıf yaptığımı beyan ederim.

ABUDUREYIMU MIRIGULI

TEŞEKKÜR

Hayatımın bu önemli dönüm noktasında, bilgi ve deneyimiyle daima yanımda olan, sabırla yol gösteren ve bu sürecin her aşamasında beni destekleyen çok kıymetli tez danışmanım Dr. Salar ZARRABI AHRABI'ya en derin şükranlarımı sunuyorum. Onun sarsılmaz desteği ve bana olan inancı olmasaydı, bu yolculuk çok daha zor olurdu.

Ayrıca, araştırmamın her aşamasında beni içtenlikle karşılayan, bilimsel bakış açılarıyla yolumu aydınlatan ve sürekli anlayış, hoşgörü ve yardımseverlikleriyle yanımda olan değerli öğretim üyesi Prof. Dr. Lütfiye MÜLAZIMOĞLU DURMUŞOĞLU'na ve tüm hekim ve sağlık çalışanlarına içten teşekkürlerimi sunarım. Onların dostluğu, desteği ve bilimsel katkıları bu çalışmanın gerçekleşmesini sağlamıştır.

Hayatımın her evresinde koşulsuz sevgileri ve sabırlarıyla bana güç veren aileme de minnettarım. Zor zamanlarımda yanımda oldular ve dualarını ve inançlarını benden hiç eksik etmediler. Onlara olan teşekkürümü kelimelerle ifade etmek imkânsız.

Bu süreçte bana moral veren, yorgunluğumu paylaşan, motivasyon kaynağım olan tüm arkadaşlarıma ve meslektaşlarıma da yürekten teşekkür ediyorum. Her birinizin emeği, teşviki ve desteği benim için çok kıymetlidir.

Son olarak, isimlerini burada tek tek anamasam da bu çalışmaya doğrudan ya da dolaylı katkı sunan herkese en içten teşekkürlerimi sunuyorum. Varlığınız bu tezin her satırında hissedilmektedir.

Bu tez, Marmara Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonu tarafından TYL-2024-11256 proje numarası ile desteklenmiştir.

İÇİNDEKİLER

KISALTMALAR ..... **I**

TABLO LİSTESİ ..... **II**

ŞEKİL LİSTESİ ..... **III**

1.ÖZET **1**

2.SUMMARY **2**

3.GİRİŞ **3**

4.GENEL BİLGİLER **14**

4.1. CRYPTOSPORIDIUM SPP.'NIN GENEL GÖRÜNÜMÜ: BIYOLOJI, YAŞAM DÖNGÜSÜ VE ZOONOTIK POTANSIYEL **14**

4.1.1. Taksonomi ve temel biyoloji 14

4.1.2. Yaşam döngüsü ve bulaş yolları 15

4.1.3. Çevresel dayanıklılık ve zoonotik rezervuarlar 16

4.2. KÜRESEL EPIDEMIYOLOJI VE HASTALIK İNSIDANSI **16**

4.2.1. Uluslararası prevalans ve yüksek riskli popülasyonlarda insidans verileri 16

4.2.2. Gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde büyük salgınlar ve eğilimler 17

4.2.3. Çocuklar, bağışıklık yetmezliği olan konakçılar ve önemli bölgesel farklılıklar üzerindeki etkisi 17

4.3. HIV HASTALARINDA CRYPTOSPORIDIUM: PREVALANS, RISK FAKTÖRLERI VE KLINIK SONUÇLAR **18**

4.3.1. Organ nakli alıcıları ve kanser hastalarında Cryptosporidium 18

4.3.2. Bağışıklığı baskılanmış ve sağlıklı bireylerde gözlenen klinik sonuçların karşılaştırılması 19

4.4. KLINIK BULGULAR VE KOMPLIKASYONLARIN DETAYLI İNCELEMESI **19**

4.4.1. Akut ve kronik diyare, malnütrisyon ve mortalite 19

4.4.2. HIV/AIDS hastalarında extraintestinal ve şiddetli klinik bulgular 20

4.4.3. Cryptosporidium'un çocuk ve geriatrik popülasyonlar üzerindeki etkileri 21

4.5. CRYPTOSPORIDIUM TANIMLAMA YÖNTEMLERI: MIKROSKOPIK, İMMÜNOLOJIK VE MOLEKÜLER TEKNIKLER **21**

4.5.1. Konvansiyonel mikroskopi ve antijen tespiti 21

4.5.2. PCR ve moleküler tiplendirme (18s, gp60, mlst vb.) 22

4.5.3. Yeni nesil dizileme teknolojileri, performans karşılaştırmaları ve sınırlamalar 23

4.6. GENOTIP VE ALT TIP DAĞILIMI **25**

4.6.1. Önemli insan genotipleri: c. hominis, c. parvum ve ortaya çıkan türler 25
4.6.2. Genotip-klinik ilişkileri: hastalık şiddeti ve tedavi yanıtı üzerine etkileri 25
4.7. KORUMA, KONTROL VE TEDAVI STRATEJILERI 26
4.7.1. Su ve çevre sağlığı önlemleri 26
4.7.2. Sağlık hizmetleri ve toplumda enfeksiyon kontrolü 27
4.7.3. İlaç tedavisi: mevcut etken maddeler, sınırlılıklar ve geleceğe yönelik beklentiler 27
4.8. ARAŞTIRMA AÇIKLARI VE CEVAPSIZ SORULAR 28
4.8.1. Yetersiz tanı, sürveyans kısıtlılıkları ve bildirim sapmaları 28
4.8.2. Sosyo-kültürel ve sistemik engeller (türkiye, orta doğu ve küresel perspektif) 28
4.8.3. Gelecek araştırmalar için öncelikli alanlar 29
4.9. TÜRKIYE'DE KRIPTOSPORIDIAZIS: YEREL BULGULAR VE KARŞILANMAMIŞ İHTIYAÇLAR 30
4.9.1. Türkiye'de yapılan çalışmaların özeti (genel popülasyon, çocuklar, bağışıklığı baskılanmış gruplar) 30
4.9.2. Laboratuvar ve sürveyans engelleri 31
4.9.3. Yeni araştırmalara neden ihtiyaç var? 31
4.10. BAĞIŞIKLIĞI BASKILANMIŞ POPÜLASYONLARDA KONAK-PATOJEN ETKILEŞIMLERI 32
4.11. TEK SAĞLIK VE HALK SAĞLIĞI PERSPEKTIFI 32
4.12. TEORIK MODELLER VE LABORATUVAR UYGULAMALARINDA BIYOGÜVENLIK HUSUSLARI 33
5.GEREÇ VE YÖNTEM 34
5.1. ÇALIŞMA TASARIMI 34
5.2. ÇALIŞMA POPÜLASYONU VE ÖRNEKLEME 34
5.3. ETIK 36
5.4. ÖRNEK TOPLAMA VE LABORATUVAR PROSEDÜRLERI 38
5.4.1. Hasta bilgilendirme ve örnek dağıtımı 38
5.4.2. Örnek teslimi ve kayıt 38
5.4.3. Biyogüvenlik, işleme ve ilk değerlendirme 38
5.4.4. Örneklerin saklanması ve korunması 39
5.5. TANI YÖNTEMLERI 39
5.5.1. Konvansiyonel mikroskobik inceleme 39
5.5.2. Moleküler tanı: Nested PCR 40
5.6. LABORATUVAR ORTAMI VE BIYOGÜVENLIK 41

5.7. EKIPMAN KALIBRASYONU VE REAKTIF KONTROLÜ 41
5.8. ÖRNEK TOPLAMA VE LABORATUVAR İŞLEMLERI SIRASINDA UYGULANAN BIYOGÜVENLIK ÖNLEMLERI 42
6.BULGULAR 43
6.1. DEMOGRAFIK VE KLINIK ÖZELLIKLER 43
6.2. MIKROSKOBIK BULGULAR 45
6.3. NESTED PCR SONUÇLARI 45
7.TARTIŞMA VE SONUÇ 47
8.KAYNAKLAR 53
9.BİLİMSEL FAALİYETLER 60
10. EKLER 61

KISALTMALAR

AIDS: Acquired Immunodeficiency Syndrome

ELISA: Enzyme-Linked Immunosorbent Assay

HAART: Highly Active Antiretroviral Therapy

HIV: Human Immunodeficiency Virus

KKE: Kişisel Koruyucu Ekipman

LAI: Laboratory-Acquired Infection

NGS: Next-Generation Sequencing

PCR: Polymerase Chain Reaction

TABLO LİSTESİ

Tablo 1. Bağışıklığı Baskılanmış Popülasyonlarda Cryptosporidium spp. Tanısına İlişkin Engellerin Uluslararası Karşılaştırması 9

Tablo 2. *Cryptosporidium*'un insanlarda en yaygın olarak tanımlanan iki temel türünün moleküler ve biyolojik özelliklerini özeti (Fan ve ark., 2019; Zahedi ve ark., 2021) 14

Tablo 3. *Cryptosporidium* Tanısı ve Tür Tayini İçin Moleküler Hedefler 23

Tablo 4. Nested PCR'de Kullanılan Primerlar ve Beklenen Ürün Büyüklükleri 40

Tablo 5. Primer ve Sekonder Reaksiyonlar için PCR Döngü Koşulları (Xiao ve ark., 2001). 40

Tablo 6. HIV Pozitif Hastaların Demografik Özellikleri (Özgündür) 43

Tablo 7. Klinik Başvuru Nedenlerinin Dağılımı (Özgündür) 44

Tablo 8. *Cryptosporidium* Gözetimi ve Kontrolü için Politika Çerçevesi (Özgündür) 49

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. *Cryptosporidium* spp. enfeksiyon süreci şu aşamalardan oluşur: (1) Ookistlerin alınması, (A) fekal-oral yol ile ve (B) inhalasyon yoluyla; (2) Parazitin ince bağırsakta çoğalması; (3) Kalın duvarlı oosistlerin çevreye salınması ve serin, nemli koşullarda aylarca hayatta kalması. (Pane ve Putignani., 2022' den yararlanılarak hazırlanmıştır) 15

Şekil 2. *Cryptosporidium* Enfeksiyonunun Tanısında Kullanılan İş Akışı (Özgün çizimdir) 24

Şekil 3. Çalışma Katılımcılarının Yaş Grubu Dağılımı (Özgün çizimdir)..... 44

Şekil 4. Modifiye asit-fast boyama yöntemi ile boyanmış dışkı örneklerinden elde edilen mikroskobik görüntüde, Cryptosporidium ookistlerine benzer yuvarlak, kırmızı boyanmış yapılar görülmektedir (Özgündür)..... 45

Şekil 5. 51 dışkı örneğinde *Cryptosporidium* tespiti amacıyla uygulanan nested PCR sonuçlarının elektroforez görüntüleri sunulmuştur. Hiçbir örnek kuyusunda beklenen boyutta amplifikasyon ürünü elde edilememiştir (Özgündür)..... 46

Şekil 6. Cryptosporidiosis için Entegre Gözetim ve Müdahale Modeli. (Özgün çimdir)..... 52

1. ÖZET

Tezin Başlığı: Enfeksiyon Hastalıkları Kliniğine Başvuran Bağışıklığı Baskılanmış Hastalarda *Cryptosporıdium* spp. Varlığı Genetik Analizi ve Biyoriskler
Öğrencinin Adı Soyadı: Abudureyimu Miriguli
Danışmanın Adı Soyadı: Dr. Öğr. Üyesi Salar Zarrabi Ahrabi
Programın Adı: Biyogüvenlik ve Biyoemniyet Yüksek lisans programı

Amaç: Bu çalışma, İstanbul'daki bir üçüncü basamak enfeksiyon hastalıkları kliniğine başvuran HIV pozitif erişkin hastalarda *Cryptosporidium* spp. Yaygınlığını, genetik karakterizasyonunu ve laboratuvar biyogüvenliği çerçevesinde incelemeyi amaçlamaktadır

Gereç ve Yöntem: Ağustos 2024- Şubat 2025 tarihleri arasında enfeksiyon hastalıkları kliniğine başvuran 400'den fazla HIV pozitif hastaya çalışmaya katılma teklifi sunulmuş; bu kişilerden yalnızca 51'i katılım sağlamıştır. Toplam 51 dışkı örneği, modifiye asit-fast boyama ve 18S rRNA genine yönelik nested PCR teknikleri ile analiz edilmiştir. Şüpheli sonuçlar, her iki yöntemle üç kez tekrarlanmıştır.

Bulgular: Her iki tanı yöntemiyle de doğrulanan pozitif vakaya rastlanmamıştır. Elde edilen bulgular, Türkiye'deki bir HIV kliniğinden elde edilen önemli bir veri seti sunmaktadır.

Sonuç: Bu araştırmada, sosyal ve yapısal engeller nedeniyle *Cryptosporidium* enfeksiyonlarının eksik tanı alma riskine dikkat çekmekte; çoklu örneklemeye dayalı tanı yaklaşımlarının, moleküler epidemiyolojik analizlerin ve laboratuvar biyogüvenlik uygulamalarının önemini vurgulamaktadır. Tanı protokollerinin güçlendirilmesi, sosyal damgalanmanın azaltılması ve insan-hayvan-çevre etkileşimini esas alan One Health yaklaşımının benimsenmesi halk sağlığı açısından önerilmektedir.

Anahtar Kelimeler: *Cryptosporidium*, HIV, Biyogüvenlik, PCR, Bağışıklık

2. SUMMARY

Title of Thesis: The Presence of *Cryptosporidium* spp., Genetic Analysis, and Biorisks in Immunocompromised Patients Applying to the Infectious Diseases Clinic

Student Name, Surname: Abudureyimu Miriguli

Supervisor Name: Asst. Prof Salar Zarrabi Ahrabi

Program Name: Biosecurity and Biosafety MSc Program

Objective: This study aims to investigate the prevalence and genetic characterization of *Cryptosporidium* spp. in HIV-positive adult patients admitted to a tertiary infectious diseases clinic in Istanbul, within the framework of laboratory biosafety.

Materials and Methods: Between August 2024 and February 2025, over 400 HIV-positive patients who presented to the infectious diseases clinic were invited to participate in the study; however, only 51 agreed to take part. A total of 51 stool samples were analyzed using modified acid-fast staining and nested PCR targeting the 18S rRNA gene. Suspected results were retested three times using both methods

Results: No positive cases confirmed by both diagnostic methods were detected. The findings present an important data set obtained from an HIV clinic in Türkiye.

Conclusion: This study highlights the risk of underdiagnosis of *Cryptosporidium* infections due to social and structural barriers. It underscores the importance of diagnostic approaches based on multiple sampling, molecular epidemiological analyses, and laboratory biosafety practices. Strengthening diagnostic protocols, reducing social stigma, and adopting the One Health approach which emphasizes the interaction between humans, animals, and the environment are recommended for public health improvement

Keywords: *Cryptosporidium*, HIV, Biosafety, PCR, İmmunity

3. GİRİŞ

Cryptosporidium spp., *Apicomplexa* şubesine ait, zorunlu hücre içi yerleşimli bir protozoon parazittir. İnsanlar, evcil hayvanlar ve yabani hayvanlar dâhil olmak üzere çok çeşitli omurgalı konakların gastrointestinal sisteminin epitel hücrelerini enfekte eder. *Cryptosporidium* spp.'nin yaşam döngüsü tek bir konakta tamamlanır hem eşeysiz hem de eşeyli üreme evrelerini içerir ve çevresel koşullara dirençli ookistlerin oluşumuna neden olur (Chen ve ark., 2024). Bu ookistler dışkı ile yüksek miktarda dış ortama atılır ve hemen enfekte edici hale gelirler; bu özellikleri parazitin bulaşmasında ve çevresel kalıcılığında kritik rol oynar (Chalmers ve ark., 2019).

Coğrafi olarak, *Cryptosporidium* spp. dünya genelinde yayılım göstermektedir. Hem gelişmiş hem de gelişmekte olan ülkelerde bulunur; ancak görülme sıklığı ve hastalık yükü, genellikle yetersiz sanitasyon, temiz suya erişim eksikliği ve zayıf hijyen koşullarının bulunduğu bölgelerde daha fazladır (Armon ve ark., 2016). İnsanlara bulaş, genellikle ookistlerin kontamine su veya gıda ile alınması, enfekte bireyler veya hayvanlarla doğrudan temas ve nadiren solunum yolu ile gerçekleşir. Ookistler, klorlama gibi geleneksel su arıtma yöntemlerine oldukça dirençlidir; bu da su kaynaklı salgınlarda sıkça rol oynamalarına neden olmaktadır (Bones ve ark., 2019; Chen ve ark., 2024).

Cryptosporidium spp., zoonotik potansiyeli ile dikkat çeker; birçok türü hem insanları hem de hayvanları enfekte edebilir. Bu zoonotik özellik, özellikle insan-hayvan temasının yoğun olduğu kırsal ve yarı kentsel bölgelerde kriptosporidiyozisle mücadelede Tek Sağlık (One Health) yaklaşımının önemini vurgular (Ryan ve ark., 2021b).

Kriptosporidiyozis, dünya genelinde önemli bir halk sağlığı sorunu olmaya devam etmektedir. Su ve hijyen altyapısının yetersiz olduğu düşük ve orta gelirli ülkelerde hastalık yükü daha fazladır. Dünya Sağlık Örgütü, *Cryptosporidium* spp.'yi çocukluk çağındaki ishal vakalarının önde gelen nedenlerinden biri olarak kabul etmektedir. Hastalık yükü, güvenli içme suyuna ve sağlık hizmetlerine erişimin sınırlı olduğu bölgelerde daha da belirginleşmektedir (Troeger ve ark., 2018).

Epidemiyolojik çalışmalar, kriptosporidiyozisin yaygınlığı ve hastalık yükünün coğrafya, sosyoekonomik durum ve mevsimselliğe göre önemli ölçüde değişiklik gösterdiğini ortaya koymaktadır. Gelişmekte olan ülkelerde *Cryptosporidium spp.*, çocuklarda morbidite ve mortalitenin önde gelen nedenlerinden biridir; uzun süren ishal ataklarına, malnütrisyona ve hatta ölüme yol açabilir. Örneğin, Güney Afrika'da yapılan çalışmalar *Cryptosporidium* spp. enfeksiyonunun genel yaygınlığını %16,8 olarak bildirmiştir; çocuklarda bu oran %26,6'ya, immün yetmezlikliği olan bireylerde ise %25,2'ye kadar çıkmaktadır (Omolabi ve ark., 2022). Asya'da, Çin'den elde edilen veriler kırsal bölgelerdeki yaygınlığın (%1,8–12,9) kentsel alanlara (%0–3,7) göre daha yüksek olduğunu göstermektedir. Bu durum, çevresel faktörler, su kalitesi ve halk sağlığı müdahaleleri ile ilişkilidir (Wang ve ark., 2018).

Hastalık yükü yalnızca kaynak yetersizliği yaşayan bölgelerle sınırlı değildir. Avrupa ve Kuzey Amerika'da da su kaynaklı salgınlar görülmeye devam etmektedir. Bu durum, parazitin çevresel dirençliliği ve geleneksel su arıtma yöntemlerine olan direncine bağlanmaktadır. 2018 yılında Avrupa'da bildirilen vaka oranı her 100.000 kişide 4,4 olarak rapor edilmiştir; ancak uzmanlar, tanı ve takip kapasitesindeki farklılıkların bu oranları olduğundan düşük yansıttığını belirtmektedir (Popa ve Popa, 2022; Van Prehn ve ark., 2021).

Birçok ülkede kriptosporidiyozisin mevsimsel artışları gözlenmiştir. Bu zirveler genellikle yağışlı mevsimler veya su kirliliğinin arttığı dönemlerle örtüşmektedir (Luka ve ark., 2022; Yang ve ark., 2021; Turnbull ve ark., 2023). Mevsimsellik, tanı ve sürveyans zorlukları ile halkın farkındalık düzeyinin düşüklüğü birleştiğinde, hastalığın kontrol altına alınmasını daha da güçleştirmektedir (Turnbull ve ark., 2023; Jumani ve ark., 2021).

Kriptosporidiyozis, dünya genelinde özellikle savunmasız gruplarda morbidite ve mortaliteye büyük katkı sağlayan önemli bir halk sağlığı sorunu olarak kabul edilmektedir. Yıllık küresel *Cryptosporidium* spp. enfeksiyon insidansı milyonlarla ifade edilmekte olup, bazı çalışmalar her yıl yaklaşık 7,6 milyon vakanın görüldüğünü ve bunların çoğunlukla düşük gelirli ülkelerdeki küçük çocuklar arasında olmak üzere on binlerce ölüme yol açtığını ileri sürmektedir (Kotloff ve ark., 2013).

Epidemiyolojik araştırmalar, farklı topluluklar arasında hastalık yükünde önemli eşitsizlikler olduğunu ortaya koymaktadır. Bağışıklık sistemi baskılanmış bireyler, özellikle HIV/AIDS ile yaşayanlar, belirgin şekilde daha yüksek enfeksiyon oranlarına sahiptir. Güney Afrika'da HIV/AIDS hastalarında yapılan meta-analiz çalışmaları, ortalama yaygınlık oranını %25,2 olarak bildirmekte olup, bazı çalışmalarda bu oran %34,9'a kadar çıkmaktadır (Omolabi ve ark., 2022). Etiyopya'da yapılan sistematik bir derleme, HIV/AIDS ile yaşayan bireylerde ortalama yaygınlık oranının %11 olduğunu göstermiştir. CD4+ T hücre sayısı 200 hücre/mm³'ün altında olan bireylerde enfeksiyon riski ve klinik sonuçların ciddiyeti anlamlı şekilde artmaktadır (Mohebali ve ark., 2020).

Çocuklar da özellikle düşük ve orta gelirli ülkelerde yüksek risk grubunu oluşturmaktadır. Sahra Altı Afrika'da yapılan çalışmalarda çocuklar arasında *Cryptosporidium* spp. yaygınlığı %17 ile %24 arasında bildirilmiştir. Zambiya ve Güney Afrika gibi ülkelerde bu oran %20'nin üzerine çıkmaktadır (Omolabi ve ark., 2022). Çin'de yapılan çalışmalar, kırsal ve kentsel alanlar arasında belirgin bir fark olduğunu, kırsal bölgelerdeki çocuklarda enfeksiyon oranlarının anlamlı şekilde daha yüksek olduğunu ortaya koymuştur (Tarekegn ve ark., 2021). Bu yüksek enfeksiyon yükü; daha şiddetli ve uzun süren ishal atakları, malnütrisyon, büyüme geriliği ve artan ölüm oranlarıyla ilişkilidir.

Buna karşın, Avrupa'da bildirilen insidans oldukça düşüktür. Avrupa Hastalık Önleme ve Kontrol Merkezi'nin 2018 verilerine göre, 100.000 kişi başına bildirilen vaka sayısı 4,4'tür (Dărăbuș ve ark., 2023). Ancak uzmanlar, sürveyans sistemleri, tanı imkanları ve raporlama standartlarındaki farklılıkların bu rakamların gerçekte olduğundan daha düşük gösterilmesine neden olduğunu belirtmektedir (Van Prehn ve ark., 2021).

Tüm bu veriler, bağışıklık sistemi baskılanmış bireyler ile kaynakları kısıtlı ortamlarda yaşayan küçük çocukların kriptosporidiyozis ve buna bağlı komplikasyonlar açısından en yüksek risk altında olduğunu göstermektedir. Bu nedenle, hedefe yönelik korunma stratejileri, erken tanı ve sağlık hizmetlerine erişimin iyileştirilmesi, bu parazitin küresel sağlık üzerindeki etkisini azaltmada hayati öneme sahiptir (Pardy ve ark., 2024).

Bağışıklığı baskılanmış bireyler, HIV/AIDS hastaları, organ nakli alıcıları ve kemoterapi alan kanser hastaları, *Cryptosporidium* spp. enfeksiyonunda dünya çapında orantısız bir hastalık yükü taşımaktadır. Birçok çalışma, bu gruplarda kriptosporidiyozisin yaygınlığının genel nüfusa göre anlamlı şekilde yüksek olduğunu ortaya koymuştur. Afrika'daki kohort analizleri, HIV ile enfekte bireylerde yaygınlık oranlarının %11 ile %25'in üzerinde değiştiğini ve ileri immün yetmezliği veya düşük CD4+ sayısı olan bireylerde bu oranların daha da yüksek olduğunu göstermektedir (Ahmadpour ve ark., 2020). Benzer eğilimler Asya ve Orta Doğu'da da gözlemlenmekte hem HIV pozitif erişkinler hem de bağışıklık sistemi baskılanmış çocuklar sürekli enfeksiyon riski taşımaktadır (Semmani ve ark., 2023).

Solid organ nakli yapılan bireyler, red riskini azaltmak için uygulanan immün yetmezliği tedaviler nedeniyle kriptosporidiyozise karşı artmış duyarlılık göstermektedir. Bu hastalarda yaygınlık oranları HIV pozitif bireylerden genellikle düşük olmakla birlikte, enfeksiyonlar çoğu zaman şiddetli, inatçı ishal ile seyretmekte ve komplikasyon riskini artırmaktadır (Ahmed ve ark., 2024; Mann ve Okhuysen, 2023). Benzer şekilde, hematolojik kanserler başta olmak üzere kemoterapi alan kanser hastalarında semptomatik kriptosporidiyozis gelişme olasılığı yüksektir ve bu durum tedavi sürecinin aksamasına ve daha kötü klinik sonuçlara yol açabilmektedir (Karabey ve ark., 2021).

HIV pozitif bireylerde, *Cryptosporidium* tür ve genotip çeşitliliği genel popülasyona kıyasla daha fazladır. Bu durum hem çevresel maruziyet hem de bağışıklık sistemi işlev bozukluğu ile ilişkilidir. Küresel veriler, HIV pozitif bireylerde en sık görülen türlerin *Cryptosporidium hominis* ve *Cryptosporidium parvum* olduğunu; ancak *C. meleagridis*, *C. canis* ve *C. felis* gibi atipik ya da zoonotik genotiplerin de bu grupta daha sık görüldüğünü ortaya koymaktadır (Semmani ve ark., 2023; Crawford ve Kol, 2021).

Sahra Altı Afrika, Asya ve Orta Doğu'daki çok sayıda çalışma, HIV ile enfekte erişkin ve çocuklarda sık görülen karışık enfeksiyonları belgelemiştir (Jiang ve ark., 2023). *C. parvum*, kırsal bölgelerde ve hayvanlarla yakın temasın olduğu yerlerde daha yaygındır; *C. hominis* ise çoğunlukla kentsel HIV pozitif gruplarda ve ileri immünsüpresyonu olan çocuklarda saptanmaktadır (Sepahvand ve ark., 2022).

Kriptosporidiyozis, HIV/AIDS hastalarında genotip fark etmeksizin sıklıkla kronik ve şiddetli ishal ile seyreder ve geleneksel tedavilere dirençlidir (Mergen ve ark., 2020). Ancak bazı genotiplerin, özellikle *C. hominis* alt tipleri Ib ve Id'nin, daha inatçı ya da ağır hastalık ile ilişkili olabileceğine dair kanıtlar artmaktadır (Jiang ve ark., 2023). Zoonotik genotipler ve karışık enfeksiyonlar, hastalığın klinik seyrinin daha karmaşık olmasına ve gastrointestinal sistem dışına yayılım riskinin artmasına neden olabilmektedir (Ježková ve ark., 2021).

Tanı ve örnekleme sürecindeki zorluklar, HIV pozitif bireylerde sağlık hizmetlerine erişim, hasta katılımı ve epidemiyolojik araştırmaların artırılması gereğini vurgulamaktadır. Kapsamlı moleküler veri eksikliği, salgınların gözden kaçmasına, eşlik eden enfeksiyonların tanınamamasına ve bulaşmanın sürmesine yol açabilir (Jumani ve ark., 2021; Luchini ve ark., 2021).

HIV enfeksiyonu olan bireylerde *Cryptosporidium* tanısı, laboratuvar teknolojilerindeki gelişmelerle birlikte önemli ölçüde evrilmiştir. Düşük kaynaklı ülkelerde hâlen yaygın olarak kullanılan modifiye Ziehl–Neelsen boyama ile ışık mikroskobu, özellikle düşük ookist atımı olan bireylerde sınırlı duyarlılığa sahiptir (Vanathy ve ark., 2017).

İmmünofloresan antikor testleri ve ELISA gibi antijen saptama yöntemleri tanısal doğruluğu artırsa da tür ve genotip ayrımı konusunda yeterli spesifikliğe sahip değildir (Costa ve ark., 2021). Moleküler yöntemler, özellikle 18S rRNA ve *gp60* gen bölgelerini hedefleyen polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) ve gerçek zamanlı PCR, klinik örneklerde *Cryptosporidium* türlerinin saptanmasında ve ayrımında altın standart haline gelmiştir (Mergen ve ark., 2020). Bu yöntemler konvansiyonel mikroskopiye kıyasla daha yüksek duyarlılık ve özgüllük sağlar, nadir veya karışık genotiplerin tanımlanmasına olanak tanır (Bailly ve ark., 2022; Felefel ve ark., 2023).

Tanı yaklaşımı genel olarak şu sırayla gelişmiştir: Mikroskopi (Ziehl–Neelsen) → Antijen saptama (ELISA, IFA) → PCR (konvansiyonel/gerçek zamanlı) → Genotiplendirme (*gp60*, MLST) → Yeni nesil dizileme (NGS).

Bununla birlikte, PCR tabanlı yöntemler iyi donanımlı laboratuvarlar ve eğitimli personel gerektirir, bu da kaynakların sınırlı olduğu ortamlarda ciddi zorluklar

yaratmaktadır. Ayrıca, nested PCR protokollerinde çapraz kontaminasyon riski, maliyet kısıtları ve laboratuvarlar arası standart eksikliği başlıca sınırlılıklar arasındadır (Costa ve ark., 2021).

HIV ile enfekte bireylerde *Cryptosporidium* tanısı ve sürveyansı alanında önemli araştırma boşlukları mevcuttur. Birçok gelişmekte olan ülkede ileri tanı tekniklerine erişim sınırlıdır ve bu durum tanı konulamayan vakaların artmasına neden olmaktadır (Dărăbuș ve ark., 2023). PCR gibi yöntemlerin mevcut olduğu yerlerde bile, optimal genetik hedefler üzerindeki fikir birliği eksikliği, örnek hazırlamadaki farklılıklar ve duyarlılık değişkenliği nedeniyle sonuçların yorumlanması zorlaşmaktadır (Hijjawi ve ark., 2022).

Başka önemli bir engel de hasta örneklerinin toplanmasıdır. Birçok HIV pozitif hasta, dışkı örneği vermekte isteksiz davranmakta; bu durum damgalanma, mahremiyet kaygısı ve kültürel tabularla ilişkili olabilir (Mohebali ve ark., 2020). Özellikle Türkiye gibi ülkelerde dışkı temelli tanı yöntemlerine dair toplumsal farkındalığın ve kabul düzeyinin düşük olması, sürveyans sistemlerinin de henüz gelişmekte olması ile birleştiğinde bu isteksizlik daha da artmaktadır (Darlan ve ark., 2019).

Ayrıca, sürveyans programlarının moleküler epidemiyolojik verilerle yeterince entegre olmaması, salgınların izlenmesini, bulaş yollarının belirlenmesini ve yeni genotiplerin tespit edilmesini zorlaştırmaktadır (Kabir ve Kato, 2024). Özellikle düşük ve orta gelirli ülkelerde, büyük ve iyi tanımlanmış hasta kohortlarının olmaması, elde edilen bulguların genellenebilirliğini sınırlandırmakta ve kanıta dayalı halk sağlığı müdahalelerini zorlaştırmaktadır (Omran ve ark., 2025).

Moleküler tanı tekniklerindeki ilerlemelere rağmen, bu teknolojilerin Türkiye'de pratik uygulaması bazı özgün zorluklarla karşı karşıyadır. Saha çalışmalarımız sırasında HIV pozitif hastalardan dışkı örneği toplamak, mahremiyet kaygısı, damgalanma korkusu ve epidemiyolojik sürveyansın önemi hakkında farkındalık eksikliği nedeniyle özellikle zorlayıcı olmuştur. Bu zorluklar, sınırlı laboratuvar kapasitesi ve kaynak kısıtlarıyla birleşince, Türkiye'de HIV/AIDS popülasyonunda kriptosporidiyozis yükünün olduğundan düşük tahmin edilmesine neden olmaktadır (Jumani ve ark., 2021; Kaya ve ark., 2021).

Bu zorluklar yalnızca Türkiye'ye özgü değildir. Tablo 1'de özetlendiği gibi, birçok düşük ve orta gelirli ülke de etkili tanı ve sürveyans uygulamalarında benzer engellerle karşılaşmaktadır; hasta isteksizliği, kültürel tabular ve sağlık altyapısındaki boşluklar bu engellerin başlıcalarıdır (Darlan ve ark., 2019). Ancak Türkiye'de mahremiyet kültürünün güçlü olması ve halk sağlığına yönelik katılımın görece sınırlı olması bu sorunları daha da derinleştirmektedir (Bayraktar ve ark., 2022).

Bu engellerin aşılabilmesi için yalnızca tanı teknolojilerine yatırım yapılması değil, aynı zamanda savunmasız topluluklarda hasta katılımı, eğitim ve güven inşasını hedefleyen kültürel olarak duyarlı stratejilerin geliştirilmesi gerekmektedir. Aksi takdirde, Türkiye'de HIV ile enfekte bireyler arasında kriptosporidiyozis vakalarının saptanması ve kontrolü yetersiz kalmaya devam edecektir (Beder, 2023).

Tablo 1: Bağışıklığı Baskılanmış Popülasyonlarda *Cryptosporidium* spp. Tanısına İlişkin Engellerin Uluslararası Karşılaştırması

Ülke/Bölge	Hasta İş birliği	Sosyal/Kültürel Engel	Laboratuvar Altyapısı	Ana Kaynak
Türkiye	Düşük	Yüksek (gizlilik, damgalama)	Sınırlı	Wang ve ark., 2022
Etiyopya	Düşük–Orta	Orta	Sınırlı	Mohebali ve ark., 2020
Sahra Altı Afrika	Düşük	Yüksek	Zayıf	Omolabi ve ark., 2022
Çin	Orta	Orta	Değişken	Wang ve ark., 2022
Batı Avrupa	Yüksek	Düşük	Gelişmiş	Stensvold ve ark., 2022

Bu boşlukları gidermek için laboratuvar altyapısına yatırım, eğitim ve tanısal protokollerde kalite kontrolünün sağlanması hayati önem taşımaktadır. Moleküler sürveyansın genişletilmesi, hasta katılımının artırılması ve kültürel duyarlılıkla hasta seçim stratejilerinin geliştirilmesi, hastalık yükünün doğru değerlendirilmesi ve hedefe yönelik müdahalelerin gerçekleştirilmesi açısından gereklidir (Kabir ve Kato, 2024). Ayrıca, uluslararası işbirlikçi ağlar ve standartlaştırılmış raporlama uygulamaları, alandaki araştırmaların karşılaştırılabilirliğini ve etkisini artırabilir (Baptista ve ark., 2021)

Türkiye ve benzeri coğrafyalarda, klinik bakım, laboratuvar tanısı ve halk sağlığı sürveyansının entegrasyonunun artırılması; HIV ile enfekte bireylerde

Cryptosporidium epidemiyolojisinin daha doğru şekilde belirlenmesi ve etkili önleme ile tedavi stratejilerinin geliştirilmesi için acil bir ihtiyaçtır (Kaya ve ark., 2021).

Bu zorluklar bir arada değerlendirildiğinde, Türkiye ve benzeri ülkelerde asıl kısıtlayıcı faktörün *Cryptosporidium* enfeksiyonunun yokluğu değil, enfeksiyonun tespitindeki önemli engeller olduğu anlaşılmaktadır. Uluslararası karşılaştırmalar da göstermektedir ki, bu engellerin aşılması için laboratuvar altyapısına yatırım, sosyal farkındalık çalışmaları ve politika desteğini içeren çok katmanlı müdahaleler gerekmektedir; böylelikle gerçek epidemiyolojik sürveyans sağlanarak hasta sonuçları iyileştirilebilir (Bayraktar ve ark., 2022).

Dünya genelinde kriptosporidiyozisin anlaşılması ve yönetiminde önemli ilerlemeler yaşanmasına rağmen, Türkiye'de özellikle immün yetmezliği bulunan yetişkinlerde, özellikle HIV pozitif bireylerde, bu konuya dair araştırmalar oldukça sınırlıdır. Türkiye'deki çalışmaların çoğunluğu pediatrik popülasyonlar, immün yetenekli bireyler veya çevresel kaynaklar üzerine odaklanmış olup, HIV/AIDS kohortlarında *Cryptosporidium*'un epidemiyolojisi ve moleküler özelliklerine ilişkin çalışmalar sınırlıdır (Beder, 2023). Mevcut çalışmalar genellikle küçük örneklem büyüklükleri, klasik mikroskopi yöntemlerine dayanmakta ve gelişmiş moleküler tanı tekniklerinden yoksundur (Felefel ve ark., 2023).

Türkiye'deki çalışmalar ışık mikroskopisi ile ookist tespiti yapmaktadır; bu yöntem özellikle düşük yoğunluklu veya kronik enfeksiyonlarda duyarlılığı sınırlıdır. PCR ve moleküler genotipleme denemeleri sınırlı sayıda olup, ayrıntılı epidemiyolojik analizler ve hasta gruplamalarına genellikle yer verilmemektedir (Ahmadpour ve ark., 2020). Bu durum, moleküler sürveyans ve entegre tanı ağlarına sahip ülkelerde yürütülen çok merkezli, uzunlamasına çalışmaların sunduğu geniş veri tabanı ile karşılaştırıldığında belirgin bir eksiklik oluşturmaktadır (Yang ve ark., 2021).

Sonuç olarak, Türkiye'de HIV/AIDS hastalarındaki kriptosporidiyozisin gerçek yükü büyük olasılıkla ciddi şekilde düşük tahmin edilmektedir. Bu durum enfeksiyonun yokluğundan değil, hasta tespiti, tanı teknolojisi ve sürveyans altyapısındaki yetersizliklerden kaynaklanmaktadır. Bu çalışmada vaka saptanamaması, enfeksiyon insidansının düşük olduğu anlamına değil, tespit konusunda yaşanan zorlukların göstergesidir. Gelişmiş laboratuvar yöntemlerine, hasta eğitimi ve kültürel açıdan

duyarlı sürveyans yaklaşımlarına acil ihtiyaç vardır; bu konular sonraki bölümlerde detaylandırılacaktır (Mohamed, 2022).

Özetle, bu çalışma Türkiye'de immün yetmezliği olan popülasyonlarda kriptosporidiyozisle ilgili araştırma ve halk sağlığı uygulamalarındaki önemli boşlukları ortaya koymaktadır. Bu durumun farkına varılması, Türkiye'ye özgü epidemiyolojik araştırmalar, politika geliştirme ve klinik müdahaleler için temel oluşturmayı hedeflemektedir.

Türkiye'de HIV pozitif bireylerde kriptosporidiyozisin yaygın olarak düşük tahmin edilmesi, büyük ve genellikle göz ardı edilen bir halk sağlığı riskini göstermektedir. Mevcut çalışmada düşük vaka tespiti yapılmış olsa da uluslararası veriler, özellikle HIV/AIDS hastalarının enfeksiyona ve kötü klinik seyirlere karşı belirgin şekilde yüksek risk taşıdığını göstermektedir (Ahmadpour ve ark., 2020).

Araştırma, laboratuvar altyapısının güçlendirilmesi, moleküler sürveyansın yaygınlaştırılması ve kültürel hassasiyete sahip hasta katılım stratejilerinin geliştirilmesinin önemini vurgulamaktadır. Gelişmiş sürveyans sistemlerine sahip ülkelerde olduğu gibi, sağlam epidemiyolojik veriler erken salgın tespiti, kaynakların etkin kullanımı ve yüksek riskli gruplarda hedefe yönelik müdahaleler için kritik öneme sahiptir (Yang ve ark., 2021).

Türkiye'de kriptosporidiyozisin tanı ve bildirimindeki eksiklikleri gidermek için koordineli, çok sektörlü bir yaklaşım gerekmektedir. PCR ve genotipleme gibi ileri tanı yöntemlerine yatırım yapılmalı, bu yatırımlar hastaların damgalanmasını azaltmaya ve örnek vermeye istekli olmalarını teşvik edecek toplumsal eğitim programlarıyla desteklenmelidir. Kentsel ve kırsal alanlarda sağlık çalışanlarının HIV pozitif hastalarda kronik ishalin klinik önemine ilişkin farkındalıkları artırılmalıdır (Beder, 2023).

Politika düzeyinde, kriptosporidiyozisin mevcut bulaşıcı hastalık izleme sistemlerine entegrasyonu, vaka tespiti ve müdahale kapasitesini artıracaktır. Ulusal veya bölgesel referans laboratuvarların kurulması ve uluslararası araştırma ağlarıyla işbirliği, yüksek kalitede epidemiyolojik ve moleküler verilerin toplanmasını mümkün kılacaktır.

Son olarak, gelecekteki çalışmalar Türkiye'de immün yetmezliği olan hastaların sürveyans ve bakımını engelleyen sosyal, kültürel ve lojistik bariyerleri ele almalıdır. Çok merkezli, uzun dönemli çalışmalar, daha büyük örneklem büyüklükleri ve rutin moleküler tipizasyon hastalık yükünün doğru değerlendirilmesi ve etkili halk sağlığı politikalarının geliştirilmesi için zorunludur (Hijjawi ve ark., 2022).

Cryptosporidium türleri sadece küresel sağlık açısından değil, laboratuvar biyogüvenliği açısından da önem taşımaktadır. Oosistleri yüksek bulaşıcılık ve çevresel dayanıklılık gösterir; alım veya aerosol yoluyla bulaşabilir ve bu durum laboratuvar çalışanları için önemli riskler oluşturur (Peng ve ark., 2018).

Dışkı örneklerinin işlenmesi, DNA ekstraksiyonu ve santrifüj işlemleri laboratuvar süreçlerinde en yüksek risk taşıyan aşamalardır. Xiong ve ark. (2016) tarafından geliştirilen biyogüvenlik risk değerlendirme modeline göre, uygun birincil koruma olmadan yapılan dışkı işlemleri yüksek olasılıklı ve yüksek şiddetli risk oluşturur. Bu nedenle, eldiven, laboratuvar önlüğü ve yüz koruyucu gibi tam kişisel koruyucu donanımın kullanımı kritik önemdedir (Karthik ve ark., 2020).

Dünya Sağlık Örgütü Laboratuvar Biyogüvenlik El Kitabı (4. baskı) uyarınca, *Cryptosporidium* içeren insan örnekleri ile çalışma Biyogüvenlik Seviyesi 2 (BSL-2) koşullarında, İyi Mikrobiyolojik Uygulamalar çerçevesinde gerçekleştirilmelidir (WHO, 2020). Aerosol oluşturma riski olan işlemler biyogüvenlik kabinlerinde yapılmalı ve atıklar otoklav veya %0,1 sodyum hipoklorit ile uygun şekilde dezenfekte edilmelidir (CDC & NIH, 2020).

Parazitik patojenlerle ilişkili biyogüvenlik hataları, bakteriyel laboratuvar kaynaklı enfeksiyonlar kadar sık rapor edilmese de önem taşır. Uygunsuz protozoa örnek kullanımı sonucu laboratuvar kaynaklı enfeksiyonlar belgelenmiş olup, risk değerlendirmesi, eğitim ve performans izleme gerekliliğini göstermektedir (Peng ve ark., 2018).

Sonuç olarak, *Cryptosporidium* araştırmalarında laboratuvar biyogüvenliği halk sağlığının ayrılmaz bir parçasıdır. Hem laboratuvar çalışanlarını korur, hem tanı sonuçlarının güvenilirliğini artırır hem de enfeksiyon kontrol stratejilerini destekler.

Bu nedenle, biyogüvenlik önlemleri çalışma tasarımından atık yönetimine kadar tüm aşamalarda titizlikle uygulanmalıdır.

4. GENEL BİLGİLER

4.1. *Cryptosporidium* spp.'nin Genel Görünümü: Biyoloji, Yaşam Döngüsü ve Zoonotik Potansiyel

4.1.1. Taksonomi ve temel biyoloji

Cryptosporidium, *Apicomplexa* şubesine ait tek hücreli bir parazittir ve kompakt genom yapısı ile insan ve hayvan konakçılara yüksek uyum gösterir (Baptista ve ark., 2021). Bugüne kadar 30'dan fazla tür tanımlanmış olup, insan enfeksiyonlarının başlıca etkenleri *Cryptosporidium parvum* ve *Cryptosporidium hominis* türleridir (Rideout ve ark., 2024). *C. parvum* ağırlıklı olarak zoonotik özellik taşırken, geniş memeli yelpazesini enfekte edebilir; *C. hominis* ise büyük ölçüde insanlarla sınırlı olup, antroponotik bulaşmayı yansıtır (Ježková ve ark., 2021; Crawford ve Kol, 2021).

Karşılaştırmalı genomik çalışmaları her iki türün yaklaşık 9 Mbp büyüklüğünde, yüksek oranda sintenik küçük genomlara sahip olduğunu, yaklaşık 3.800–3.900 gen içerdiğini, %32 GC içeriğine ve yüksek kodlama yoğunluğuna sahip olduğunu göstermektedir (Dąbrowska ve ark., 2023).

Tablo 2: *Cryptosporidium*'un insanlarda en yaygın olarak tanımlanan iki temel türünün moleküler ve biyolojik özelliklerini özeti (Fan ve ark., 2019; Zahedi ve ark., 2021)

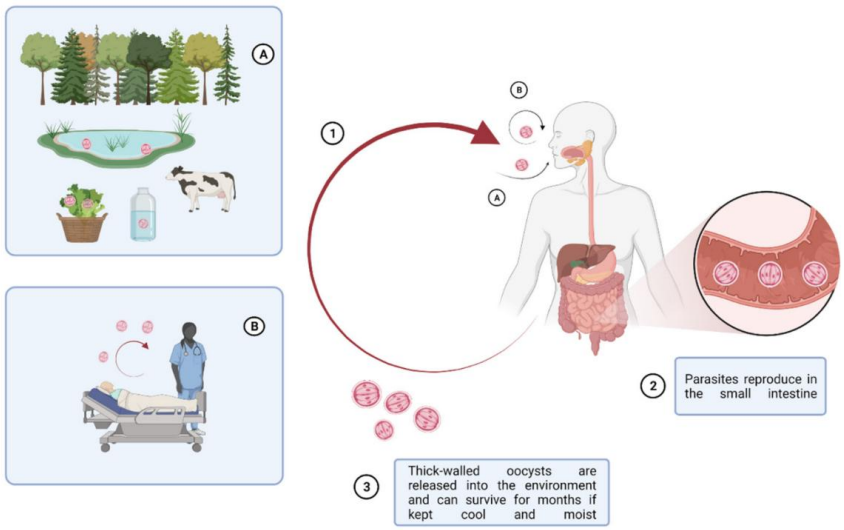
Tür	Konak Yelpazesi	Bulaş Yolu	Genom Büyüklüğü (Mb)	Klor Direnci	Klinik Profil
C. parvum	İnsanlar ve hayvanlar	Fekal-oral, zoonotik	9,10	Yüksek	Hayvan kaynaklı, zoonotik enfeksiyonlar
C. hominis	Sadece insanlar	Fekal-oral, antroponotik	9,05	Yüksek	İnsanlara özgü, yüksek bulaş verimliliği
Diğer *Cryptosporidium* türleri	Değişken	Çeşitli (bazıları zoonotik)	Değişken	Değişken	Genellikle subklinik veya atipik enfeksiyonlar

4.1.2. Yaşam döngüsü ve bulaş yolları

Cryptosporidium'un yaşam döngüsü tek bir konakçı içinde tamamlanır ve hem eşeysiz hem de eşeyli üreme aşamalarını içerir. Enfeksiyon, insan veya hayvanların çevresel olarak dirençli oosistleri yutması veya solumasıyla başlar (Chen ve ark., 2024). İnce bağırsağa ulaştığında, oosistlerden sporozoitler çıkar ve epitel tabakasına nüfuz ederek benzersiz vakuollerde gelişirler (Walzer ve ark., 2024).

Eşeysiz çoğalma (merogoni) sonucunda merozoitler oluşur; bu merozoitler konakçı hücrelerini yeniden enfekte edebilir veya eşeyli form olan gametogoniye farklılaşarak zigot oluşumuna ve yeni oosistlerin üretimine yol açar. Kalın duvarlı oosistler dışkıyla atılır ve çevresel bulaşmada rol oynarken, ince duvarlı oosistler konakçı içinde otoenfeksiyonu sürdürebilir (Agyabeng-Dadzie ve ark., 2024).

Başlıca bulaşma yolu fekal-oral olup; kontamine su, gıda veya yüzeyler aracılığıyla gerçekleşir. Ancak, özellikle sağlık hizmetleri ortamları veya kalabalık alanlarda aerosolize oosistlerin solunması da giderek daha fazla tanınmaktadır. Enfektif doz oldukça düşük olabilir ve parazitin çevresel direnci salgın yapma kapasitesini artırır (Sharaf-El-Deen ve ark., 2025).



Şekil 1: *Cryptosporidium* spp. enfeksiyon süreci şu aşamalardan oluşur: (1) Ookistlerin alınması, (A) fekal-oral yol ile ve (B) inhalasyon yoluyla; (2) Parazitin ince bağırsakta çoğalması; (3) Kalın duvarlı oosistlerin çevreye salınması ve serin, nemli koşullarda aylarca hayatta kalması. (Pane ve Putignani., 2022' den yararlanılarak hazırlanmıştır)

4.1.3. Çevresel dayanıklılık ve zoonotik rezervuarlar

Cryptosporidium oosistleri, olumsuz koşullara ve yaygın dezenfektanlara karşı yüksek direnç göstererek çevrede uzun süre canlı kalabilmektedir (Hassan ve ark., 2021). Su kaynakları, taze sebze-meyveler ve çevre, oosistlerin bulaşma yolları olarak işlev görmektedir. Yapılan çalışmalar, oosistlerin nemli ve serin koşullarda aylarca bulaşıcı kalabildiğini göstererek hem sporadik vakalarda hem de büyük su kaynaklı salgınlarda önemli rol oynamalarının nedenini açıklamaktadır (Hamdy ve ark., 2019). Çiftlik hayvanları (özellikle sığırlar ve koyunlar), yabani hayvanlar ve evcil hayvanlar, zoonotik bulaşmada önemli rezervuarlar olarak görev yapmaktadır. Çevresel dayanıklılık, geniş konakçı yelpazesi ve çoklu bulaşma yollarının etkileşimi, *Cryptosporidium*'u "One Health" yaklaşımı gerektiren klasik bir patojen haline getirmekte; insan, hayvan ve çevresel kaynakların eşgüdümlü izlenmesini zorunlu kılmaktadır (Rideout ve ark., 2024).

4.2. Küresel Epidemiyoloji ve Hastalık İnsidansı

Kryptosporidiosis, özellikle beş yaş altı çocuklar ve bağışıklık sistemi zayıflamış bireyler arasında, küresel ishal hastalığı insidansının önemli bir etkeni olmaya devam etmektedir. Küresel Hastalık Yükü çalışmaları kapsamında, *Cryptosporidium* spp., düşük ve orta gelirli ülkelerde orta ve şiddetli ishal vakalarının önde gelen nedenlerinden biri olarak kabul edilmekte; özellikle Sahra Altı Afrika ve Güney Asya bölgelerinde önemli morbidite ve mortaliteye yol açmaktadır (Troeger ve ark., 2018).

4.2.1. Uluslararası prevalans ve yüksek riskli popülasyonlarda insidans verileri

Büyük ölçekli, toplum temelli çalışmalar, örneğin Küresel Enterik Çok Merkezli Çalışma (GEMS), Sahra Altı Afrika ve Güney Asya'nın yüksek mortaliteye sahip bölgelerinde iki yaş altı çocuklarda *Cryptosporidium* enfeksiyon prevalansının %5 ile %20'nin üzerinde değiştiğini bildirmektedir (Kotloff ve ark., 2013). Moleküler epidemiyoloji çalışmaları, tür dağılımının coğrafi olarak farklılık gösterdiğini ortaya koymaktadır. Örneğin, *C. hominis* antroponotik bulaşmanın yaygın olduğu düşük gelirli bölgelerde baskınken, *C. parvum* gibi zoonotik türler gelişmiş ülkelerde ve insan-hayvan temasının yoğun olduğu kırsal alanlarda salgınlarda daha sık rol almaktadır (Yang ve ark., 2021).

4.2.2. Gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde büyük salgınlar ve eğilimler

Gelişmiş ülkelerde, kriptosporidiyozun su kaynaklı salgınları rapor edilmiştir; bunlar arasında ABD'de 1993 yılında Milwaukee'de yaşanan ve 400.000'den fazla vakaya yol açan salgın en dikkat çekici olaylardan biridir (Popa ve Popa, 2022). Su arıtma, sanitasyon ve gözetim sistemlerindeki iyileştirmeler, birçok yüksek gelirli ülkede büyük ölçekli salgınların sıklığını azaltmış olsa da gıda kaynaklı ve insan-insan bulaşları önemli birer sorun olmaya devam etmektedir (Pane ve Putignani, 2022).

Buna karşın, gelişmekte olan ülkelerde kriptosporidiyoz yüksek oranda endemiktir; sık aralıklarla sporadik vakalar ve yerel salgınlar görülmektedir. Bu durum genellikle yetersiz sanitasyon, aşırı kalabalık, güvensiz su kaynakları ve sağlık hizmetlerine erişim kısıtlılığı ile ilişkilidir. Moleküler epidemiyoloji, bu bölgelerde antroponotik bulaşmanın hâkim olduğunu ve hijyen ile sanitasyonla ilgili devam eden sorunları yansıtmaktadır (Tichkule ve ark., 2022).

4.2.3. Çocuklar, bağışıklık yetmezliği olan konakçılar ve önemli bölgesel farklılıklar üzerindeki etkisi

Beş yaş altı çocuklar, büyüme geriliği, malnütrisyon ve artan mortalite ile ilişkili enfeksiyonlara karşı özellikle hassastır; bu riskler düşük gelirli ülkelerde daha belirgindir (Bailly ve ark., 2022).

Bağışıklık yetmezliği olan bireyler, özellikle HIV/AIDS ile yaşayanlar, sadece daha yüksek enfeksiyon oranlarına sahip olmakla kalmayıp aynı zamanda daha şiddetli ve kronik hastalıklarla da karşılaşmaktadır. Güney Afrika'da, bağışıklık yetmezliği olan popülasyonlarda *Cryptosporidium* prevalansı genellikle %20'nin üzerinde iken, bağışıklık sistemi sağlam bireylerde bu oran yaklaşık %6'dır (Sepahvand ve ark., 2022).

Bölgesel prevalans farklılıkları sosyoekonomik durum, çevresel maruziyetler ve sağlık altyapısındaki farklılıkları yansıtmaktadır. En yüksek oranlar Asya ve Afrika'da görülmekte olup, hayvanlarla yakın temas, aşırı kalabalık yaşam koşulları, güvensiz su kaynakları ve malnütrisyon gibi risk faktörleri sürekli olarak rapor edilmektedir (Sone ve ark., 2025).

4.3. HIV Hastalarında *Cryptosporidium*: Prevalans, Risk Faktörleri ve Klinik Sonuçlar

Cryptosporidium enfeksiyonu, HIV/AIDS ile yaşayan bireylerde oldukça yaygındır; bu grupta tekrarlayan kronik ya da şiddetli ishallerin önemli bir nedeni olarak tanınmakta ve sıklıkla AIDS tanımlayıcı hastalık olarak kabul edilmektedir (Bahdi ve ark., 2021).

HIV/AIDS popülasyonlarında bildirilen prevalans oranları bölgeye ve kullanılan tanı yöntemine göre değişmekte olup Hindistan, Tayland, Etiyopya, Nijerya, İran ve Kongo gibi ülkelerde %13 ile %60'ın üzerinde, Fransa'da ise %30'a kadar çıkmaktadır (Ibrahim ve ark., 2022). En yaygın etken türler *C. parvum*, *C. hominis* ve daha nadir olarak *C. meleagridis*'tir (Vanathy ve ark., 2017; Crawford ve Kol, 2021).

Bağışıklık baskılanması, özellikle düşük CD4+ T hücre sayısı ve kortikosteroid kullanımı, enfeksiyona duyarlılıkla güçlü şekilde ilişkilidir. Yüksek etkili antiretroviral tedavi (HAART) almayan veya tedaviye uyum göstermeyen hastalar en yüksek risk grubunu oluşturmaktadır. Bu grupta bulaşma genellikle fekal-oral yolla olmakla birlikte, ookistlerin inhalasyonu yoluyla solunum yolu enfeksiyonu da bildirilmiştir (Gerace ve ark., 2019).

Klinik sonuçlar arasında kalıcı sulu ishal, kilo kaybı ve malnütrisyon yer almakta; bu durum önemli morbiditeye ve yaşam kalitesinde azalmaya yol açmaktadır (Ali ve Al-Aboody, 2023)

4.3.1. Organ nakli alıcıları ve kanser hastalarında *Cryptosporidium*

Organ nakli alıcıları ve kemoterapi gören kanser hastaları, immünsüpresif tedavilere bağlı olarak *Cryptosporidium* enfeksiyonları açısından belirgin şekilde artmış risk altındadır (Ahmed ve ark., 2024).

Prevalans çalışmalarına göre, bazı çalışmalarda organ nakli alıcılarının %19,8'ine ve kanser hastalarının %22–46,8'ine kadar olan bir kısmında *Cryptosporidium* dâhil olmak üzere bağırsak parazitlerine rastlanmaktadır (Karakuş ve ark., 2023).

Bağışıklığı sağlam bireylerle karşılaştırıldığında enfeksiyonun şiddeti genellikle daha fazladır; kronik veya inatçı ishal ve ölüm dahil ciddi sonuçlar görülebilir (Alsafi ve Al-Aboody, 2023).

Benzer immün disfonksiyona sahip bir diğer grup olan hemodiyaliz hastalarında da enfeksiyon oranları yüksektir (yaklaşık %6,5), ayrıca sık kortikosteroid kullanımı

duyarlılığı daha da artırmaktadır (Cömert, 2019).

Standart tanı yöntemleri (örn. ELISA, modifiye asid-fast boyama), immünsüprese bireylerde daha az duyarlı olabilir; bu nedenle tanı oranlarını artırmak için moleküler tekniklerin kullanılması önerilmektedir (Costa ve ark., 2021).

4.3.2. Bağışıklığı baskılanmış ve sağlıklı bireylerde gözlenen klinik sonuçların karşılaştırılması

Birçok çalışma, *Cryptosporidium* enfeksiyonunun prevalansının bağışıklığı baskılanmış bireylerde sağlıklı bireylere kıyasla anlamlı derecede yüksek olduğunu doğrulamaktadır (Pardy *et al*., 2024). Örneğin, Güney Afrika'da yapılan bir meta-analizde, bağışıklığı baskılanmış hastalarda prevalans oranı %20,3 iken, sağlıklı bireylerde %6,3 olarak rapor edilmiştir (Omolabi *et al*., 2022). Başka bir çalışmada, bağışıklığı baskılanmış gruplarda genel prevalans %42,1 iken, kontrol grubunda %17,8 olarak bulunmuştur. Düşük CD4+ T hücre sayıları ve kortikosteroid kullanımı, enfeksiyon ve şiddetli klinik sonuçlar için en güçlü risk faktörleridir (Beder, 2023). Özetle, HIV/AIDS hastaları, organ nakli alıcıları, kanser hastaları ve immünsüpresif tedavi gören bireylerde, sağlıklı bireylere kıyasla *kriptosporidiyozis* daha yüksek oranlarda ve daha şiddetli seyretmektedir. Bu popülasyonlar ayrıca uzun süreli oosit atılımı ve tanısal zorluklar nedeniyle toplumda gizli rezervuarlar olarak da rol oynayabilirler (Huston, 2021).

4.4. Klinik Bulgular ve Komplikasyonların Detaylı İncelemesi

4.4.1. Akut ve kronik diyare, malnütrisyon ve mortalite

Kriptosporidiozis, immün yetmezlikli bireylerde sıkça kalıcı gastrointestinal morbiditenin başlıca etkenlerinden biridir. HIV/AIDS olgularında kronik veya inatçı sulu ishal, sadece karakteristik bir klinik belirti olmakla kalmayıp, aynı zamanda AIDS'in hızlı ilerlemesi ve erken mortalite için bağımsız bir risk faktörüdür (Vanathy ve ark., 2017). Kronik ishal yükü ağır olup, sıklıkla şiddetli dehidratasyon, elektrolit dengesizlikleri ve belirgin kilo kaybı ile seyretmektedir. Tekrarlayan kriptosporidiozis nedeniyle gelişen uzun süreli mukozal hasar, besin emilimini bozarak malnutrisyonu artırmakta ve ikincil enfeksiyon riskini yükseltmektedir (Gerace ve ark., 2019).

Son dönem araştırmalar, kriptosporidiozis klinik şiddetinin immün supresyon

derecesiyle paralellik gösterdiğini ortaya koymaktadır. En düşük CD4+ T lenfosit sayısına sahip hastalar, daha uzun süreli ve daha sık ishal atakları ile daha fazla hastaneye yatış yaşamaktadır (Ali ve Al-Aboody, 2023). Özellikle önceden malnutrisyonu bulunan çocuklarda, kalıcı enfeksiyon, malabsorbsiyon ve büyüme geriliği döngüsü geri dönüşü olmayan gelişimsel gecikmelere veya ölümle sonuçlanabilmektedir (Tarekegn ve ark., 2021).

İleri immün yetmezlikli hastalarda standart destekleyici tedaviye rağmen enfeksiyonların tam olarak iyileşmediği ve antiparaziter tedaviye yanıtın sınırlı kaldığı görülmektedir. Bu durum, malnutrisyon ile tekrarlayan fırsatçı enfeksiyonlar arasında kısır bir döngü oluşturarak, etkilenen popülasyonlarda mortalite oranlarının artmasına neden olmaktadır (Widmer ve ark., 2020).

4.4.2. HIV/AIDS hastalarında extraintestinal ve şiddetli klinik bulgular

Kriptosporidiyozisin esas yerleşim yeri bağırsaklar olmakla birlikte, ileri evre HIV enfeksiyonunda ekstraintestinal tutulum da iyi rapor edilmiştir. Enfeksiyonun safra sistemine yayılması sklerozan kolanjit, taşsız kolesistit ve daha nadiren pankreatite yol açabilir (Helmy ve Hafez, 2022). Bu komplikasyonlar genellikle sağ üst kadran karın ağrısı, sarılık veya akut kolanjit şeklinde klinik tablo oluşturur ve özellikle kaynak kısıtlı ortamlarda yönetimi zordur.

Nadir olmakla birlikte, solunum sistemi tutulumu da bildirilmiştir; bu durum, özellikle derin immünsüpresyonlu veya eşlik eden pulmoner enfeksiyonu olan hastalarda, oosistlerin inhalasyonu veya hematojen yayılımı ile ortaya çıkabilir (Bailly ve ark., 2022). Ekstraintestinal hastalıkların tipi ve şiddeti, enfekte eden *Cryptosporidium* türü ile immün fonksiyon bozukluğunun derecesine bağlı olarak değişmektedir. Örneğin, *C. hominis* ve *C. parvum* türlerinin safra veya pankreas tutulumu açısından farklı eğilimleri olabilir; ancak karşılaştırmalı veriler halen sınırlıdır (Pane ve Putignani, 2022).

Bu şiddetli kriptosporidiyozis formları genellikle uzun süreli hastaneye yatış, parenteral beslenme ve multidisipliner tedavi gerektirir ve anlamlı derecede yüksek morbidite ve mortalite ile ilişkilidir (Balendran ve ark., 2024).

4.4.3. *Cryptosporidium*'un çocuk ve geriatrik popülasyonlar üzerindeki etkileri

Pediatrik popülasyonda kriptosporidiozis, benzersiz klinik ve halk sağlığı sorunları ortaya çıkarır. Düşük ve orta gelirli ülkelerdeki bebekler ve küçük çocuklar, yetersiz sanitasyon, kontamine su kaynakları ve hayvanlarla yakın temas nedeniyle erken yaşta enfekte olmaya açıktır (Sone ve ark., 2025). Erken yaşta geçirilen enfeksiyon, büyüme geriliği, yetersiz kilo alımı ve bilişsel fonksiyonlarda bozulma riskinin artması ile güçlü şekilde ilişkilidir; bu etkiler akut semptomlar geçtikten sonra da devam edebilir. Kanser kemoterapisi gören gibi immünsüprese çocuklarda, kalıcı ishal, gelişme geriliği, beslenme eksiklikleri ve ek enfeksiyonlara karşı artan duyarlılıkla sonuçlanabilir (Cohn ve ark., 2022b).

Yaşlı yetişkinler ise yaşa bağlı immünosenesans, eşlik eden hastalıklar ve azalmış fizyolojik rezervler nedeniyle komplike kriptosporidiozis açısından daha yüksek risk altındadır. Yaşlılarda epidemiyolojik veriler çocuklar veya HIV/AIDS popülasyonlarına kıyasla daha sınırlı olsa da mevcut çalışmalar, kronik enfeksiyon, şiddetli dehidratasyon ve uzun iyileşme sürelerine karşı artmış duyarlılığı doğrulamaktadır (Pane ve Putignani, 2022). Bu hassas popülasyonlarda kriptosporidiozisin oluşturduğu yük, erken tanı, hedefe yönelik müdahaleler ve geliştirilmiş destekleyici bakım ihtiyacını vurgulamaktadır (Luchini ve ark., 2021).

Cryptosporidium enfeksiyonunun doğru tanısı, klinik yönetim, salgın araştırmaları ve halk sağlığı gözetimi için kritik öneme sahiptir. Son yıllarda tanı teknolojileri, geleneksel mikroskopi ve immünolojik testlerden ileri moleküler platformlara evrilmiş olup, her yöntemin kendine özgü avantajları ve sınırlılıkları bulunmaktadır (O'Leary ve ark., 2021; Felefel ve ark., 2023).

4.5. Cryptosporidium Tanımlama Yöntemleri: Mikroskopik, İmmünolojik ve Moleküler Teknikler

4.5.1. Konvansiyonel mikroskopi ve antijen tespiti

Asid-fast boyama yöntemleri (örneğin modifiye Ziehl–Neelsen veya auramin boyama) kullanılarak yapılan mikroskopi, özellikle düşük kaynaklı veya kırsal ortamlarda düşük maliyeti ve uygulama kolaylığı nedeniyle Cryptosporidium tespiti için en yaygın kullanılan yöntem olmaya devam etmektedir (Hadfield ve ark., 2011). Ancak,

mikroskopi özellikle düşük oosit yüklerinde duyarlılık açısından sınırlamalara sahiptir ve tür veya genotip ayrımı yapamamaktadır. Optimal doğruluk için birden fazla dışkı örneği ve deneyimli teknisyen gerekmekte olup, yanlış negatif sonuçlar sıkça görülebilmektedir (Feng ve Xiao, 2018).

Duyarlılık ve analiz kapasitesini artırmak amacıyla, enzim immünoassayleri (EIA) ve immünokromatografik hızlı testler gibi antijen tespiti yöntemleri tamamlayıcı olarak sıklıkla kullanılmaktadır. Bu immünolojik yöntemler, yalnızca mikroskopiye kıyasla daha yüksek duyarlılık ve daha hızlı sonuçlar sunmakla birlikte, Cryptosporidium türleri arasında ayırım yapamamaları ve diğer protozoalarla çapraz reaksiyon verebilmeleri gibi kısıtlamalara sahiptir. Buna rağmen, özellikle salgın durumlarında hızlı tarama için değerli araçlardır (Hamdy ve ark., 2019).

4.5.2. PCR ve moleküler tiplendirme (18s, gp60, mlst vb.)

PCR tabanlı moleküler tanı yöntemleri, *Cryptosporidium* tespiti ve tiplendirmesinde devrim yaratmıştır. En yaygın kullanılan genetik belirteç, çok sayıda kopyaya sahip olan *18S rRNA* genidir; bu gen, dışkı ve çevresel örneklerde *Cryptosporidium* DNA'sının yüksek duyarlılık ve özgüllükle tespit edilmesini sağlar (Costa ve ark., 2021). Diğer genetik hedefler arasında *gp60* (yüzey glikoproteini), *cowp* (oosit duvar proteini), *hsp70* (ısı şok proteini), *ITS1* ve *aktin* genleri yer almaktadır. Yüksek polimorfizme sahip olan *gp60* geni, alt tiplerin belirlenmesi ve bulaşma yollarının izlenmesi için altın standart olarak kabul edilmektedir (Darlan ve ark., 2019). Araştırma ve klinik uygulamalarda çeşitli PCR teknikleri kullanılmaktadır:

- *Nested PCR* ve *real-time qPCR* (kantifikasyon için)
- *Multiplex PCR* (bir testte birden fazla patojenin tespiti için)
- *PCR-restriksiyon fragment uzunluğu polimorfizmi* (*PCR-RFLP*) (tür düzeyinde ayrım için)

Bu yöntemler, türlerin, genotiplerin ve alt tiplerin ayrıntılı karakterizasyonunu mümkün kılarak salgınların araştırılması ve zoonotik bulaşmanın incelenmesini kolaylaştırmaktadır (Tichkule ve ark., 2022).

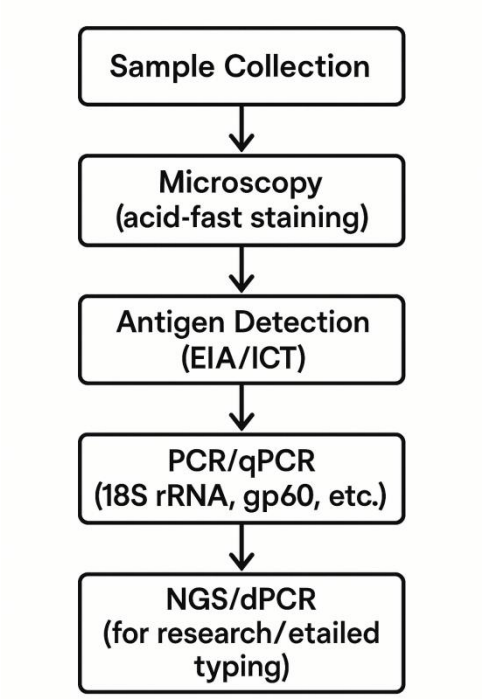
Tablo 3: *Cryptosporidium* Tanısı ve Tür Tayini İçin Moleküler Hedefler

Gen İsmi	**Fonksiyonu/Hedefi**	**Tanısal Kullanımı**	**Kaynak**
18S rRNA	Ribozomal RNA geni	Tür tanımlaması için evrensel PCR/qPCR hedefi	Mohamed, 2022
Gp**60**	Yüzey glikoproteini	Alt tip tayini, epidemiyolojik izlem, salgın araştırmaları	Zahedi ve ark., 2021
Co**wp**	Ookist duvar proteini	Genotiplendirme, tür farklılaştırması	Mohamed, 2022
Hsp**70**	Isı şoku proteini	Genetik çeşitliliğin ve stres yanıtının tespiti	Mohamed, 2022
ITS1	Internal transcribed spacer 1. bölgesi	Tür/genotip ayırımı için tamamlayıcı belirteç	Sepahvand ve ark., 2022
Actin	Hücresel iskelet protein geni	Ek PCR hedefi, filogenetik çalışmalar	Mohamed, 2022

4.5.3. Yeni nesil dizileme teknolojileri, performans karşılaştırmaları ve sınırlamalar

Son yıllarda, Cryptosporidium tanısı ve araştırmalarında Yeni Nesil Dizileme (NGS) ve dijital PCR (dPCR) teknolojilerinin kullanımı artmıştır. NGS, yüksek verimli olarak birden fazla genetik bölgenin veya tüm genomların eş zamanlı dizilenmesini mümkün kılarak, karma enfeksiyonların, nadir varyantların ve konak içi çeşitliliğin tespitinde benzersiz bir çözünürlük sunmaktadır (Dąbrowska ve ark., 2023). Dijital PCR ise, parazit DNA'sının tespiti ve miktarının belirlenmesinde duyarlılığı ve doğruluğu artıran, dışkı örneklerinde bulunan inhibitörlerden daha az etkilenen yeni bir kantitatif yöntemdir (Mahmudunnabi ve ark., 2024).

Bununla birlikte, NGS ve dPCR teknolojileri kapsamlı altyapı, teknik uzmanlık ve yüksek maliyet gerektirmekte olup, çoğu tanı laboratuvarında rutin kullanımını sınırlamaktadır. Kalite güvencesi, küresel standartizasyon ve protokol uyumu gibi konular, bu teknolojilerin yaygınlaştırılması için çözülmesi gereken devam eden zorluklardır (Dąbrowska ve ark., 2023).



Şekil 2: *Cryptosporidium* Enfeksiyonunun Tanısında Kullanılan İş Akışı (Özgün çizimdir)

Şekil 2'de, tanıya yönelik kademeli yaklaşım şematik olarak gösterilmiştir; bu yaklaşım, ön tarama için mikroskopi ile başlayıp, ardından antijen tespit testleri, tür ve genotip belirlemesi için PCR tabanlı moleküler tiplendirme ve araştırma, salgın incelemeleri veya ayrıntılı epidemiyoloji için NGS veya dPCR gibi ileri yöntemlerle devam etmektedir.

Cryptosporidium enfeksiyonunun standart tanı yöntemleri, geleneksel ve moleküler tekniklerin güçlü yönlerini bir araya getirir. Kaynakların sınırlı olduğu bölgelerde, mikroskopi öncelikli tanı yöntemi olarak kalmakta ve hızlı vaka tespiti için antijen tespiti ile desteklenmektedir (Hadfield et al., 2011). Kesin tanı için, tür ve alt tip belirlemesini mümkün kılan 18S rRNA ve gp60 genlerini hedefleyen PCR önerilmektedir (Costa et al., 2021). Araştırma, salgın takibi veya epidemiyolojik izleme amaçlı olarak ise NGS ve dPCR gibi gelişmiş moleküler platformlar, genetik çeşitlilik ve bulaşma dinamiklerinin ayrıntılı analizini sağlar (O'Leary et al., 2021).

Bununla birlikte, moleküler araçların yaygın kullanımı, teknik kapasite, finansman ve standart protokollere olan ihtiyaç nedeniyle sınırlıdır. Mikroskopi ve antijen tespitinde, özellikle bağışıklığı baskılanmış hastalarda yanlış negatif sonuçlar görülebilmekte

olup, bu durum tekrarlayan ve paralel testlerin gerekliliğini vurgulamaktadır (Ali and Al-Aboody, 2023).

Gelecekteki öncelikler arasında düşük maliyetli, saha koşullarına uygun moleküler tanı yöntemlerinin geliştirilmesi, küresel kalite güvencesinin ve laboratuvar ağlarının iyileştirilmesi ile gelişmiş dizileme platformlarının rutin izlemeye entegrasyonu yer almaktadır. Uluslararası iş birliği ve veri paylaşımı, kriptosporidiyozisin tespiti, epidemiyolojisinin anlaşılması ve kontrolü açısından kritik öneme sahiptir (Bailly et al., 2022).

4.6. Genotip ve Alt Tip Dağılımı

4.6.1. Önemli insan genotipleri: *c. hominis, c. parvum* ve ortaya çıkan türler

Kryptosporidiozisin küresel epidemiyolojisi, başlıca iki tür tarafından domine edilmektedir: öncelikle insandan insana bulaşan *Cryptosporidium hominis* ve hem insandan insana hem de hayvandan insana bulaşabilen *C. parvum*. *C. hominis*, düşük ve orta gelirli bölgelerde enfeksiyonların çoğunluğunu oluştururken, *C. parvum* daha çok sanayileşmiş ülkelerde, insan-hayvan temasının yaygın olduğu salgınlarla ilişkilendirilmektedir. Ayrıca, *C. meleagridis*, *C. felis*, *C. canis* ve *C. suis* gibi türler de özellikle immün sistemi baskılanmış hastalar arasında giderek daha fazla tanınmakla birlikte, prevalansları daha düşüktür. Hem *C. hominis* hem de *C. parvum* içinde genetik çeşitlilik belirgindir; alt tiplerin tanımlanmasında *gp60* geni temel bir belirteç olarak kullanılmakta ve klinik ile çevresel izolatlar arasında geniş heterojenite ortaya koymaktadır. Yakın zamanda gerçekleştirilen tam genom dizileme çalışmaları, zoonotik *C. parvum* ve antropozoonotik *C. parvum* alt popülasyonlarının ayrımını sağlamış ve ayrıca melezleşme olaylarına dair kanıtlar sunmuştur (Ježková ve ark., 2021; Nader ve ark., 2019).

4.6.2. Genotip-klinik ilişkileri: hastalık şiddeti ve tedavi yanıtı üzerine etkileri

Alt tip dağılımı coğrafyaya göre önemli ölçüde farklılık göstermektedir. Sanayileşmiş ülkelerde, *Cryptosporidium parvum* alt tipi IIaA15G2R1 baskın suş olup hem insanları hem de sığırları etkileyen zoonotik salgınlarda sıklıkla rol oynamaktadır. Buna karşılık, *Cryptosporidium hominis* alt tipi IbA10G2, Avrupa ile birçok düşük ve orta gelirli ülkede yüksek prevalansa sahiptir. Gelişmekte olan bölgelerde ise *C. hominis*

baskın tür olarak çeşitli alt tip aileleri (Ia, Ib, Id, Ie, If) ile dolaşımda bulunurken, *C. parvum* enfeksiyonları genellikle klasik zoonotik IIa yerine antroponotik IIc alt tipinden kaynaklanmaktadır. Sahra Altı Afrika ve Asya'da yüksek genetik çeşitlilik ve sık rekombinasyon gözlenmekte olup, bu durum dinamik evrimsel baskıların varlığını işaret etmektedir. Sanayileşmiş bölgelerdeki salgınlar ise genellikle klonal genişleme ve epidemik yayılım şeklindedir. MENA (Orta Doğu ve Kuzey Afrika) bölgesinde yapılan moleküler çalışmalar, 18S rRNA ve gp60 lokuslarının PCR ve dizileme yöntemleri ile tespit edilen çeşitli gp60 allellerinin dolaşımını doğrulamıştır (Sone ve ark., 2025).

Klinik şiddetin tür ve alt tipe göre değişiklik gösterebileceğine dair kanıtlar mevcuttur. Örneğin, *C. hominis* IbA10G2 alt tipi, daha ağır hastalık tabloları ile ilişkilendirilmiş ve büyük su kaynaklı salgınlarla sıkça bağlantılıdır; bu da virülans veya bulaşıcılığın yüksek olduğunu göstermektedir. Özellikle bağışıklık sistemi zayıflamış bireylerde, birden fazla alt tipin karışık veya ardışık enfeksiyonları görülebilir; bu durum semptomların uzamasına ve tedavi yönetiminin zorlaşmasına yol açabilir. Yeniden enfeksiyona karşı gelişen bağışıklık genellikle tam değildir ve kısmi ya da kısa süreli koruma sağlar.

Tür ve alt tip belirlemesi, özellikle bağışıklık sistemi zayıflamış konaklarda önem taşımaktadır; çünkü bu grupta hastalık genellikle daha uzun sürer ve ağır seyreder. Genotip dağılımının anlaşılması, prognozun belirlenmesi ve potansiyel tedavi kararlarının yönlendirilmesi açısından değerlidir. Ancak, genotip ile spesifik tedavi yanıtları arasındaki ilişkiler halen araştırma aşamasındadır ve kesin olarak ortaya konmamıştır (Pane ve Putignani, 2022; Semmani ve ark., 2023).

4.7. Koruma, Kontrol ve Tedavi Stratejileri

4.7.1. Su ve çevre sağlığı önlemleri

Su, sanitasyon ve hijyen (WASH) iyileştirmeleri, özellikle güvenli olmayan su kaynakları ve yetersiz sanitasyonun bulaşmayı kolaylaştırdığı düşük ve orta gelirli ülkelerde, kriptosporidiozisin önlenmesi ve kontrolü için temel öneme sahiptir. Güvenli içme suyuna erişim, gelişmiş sanitasyon tesisleri ve etkili el hijyeninin teşvikini içeren entegre WASH stratejileri, çevresel Cryptosporidium oosistlerine maruziyeti önemli ölçüde azaltmaktadır. Kanıtlar, bu müdahalelerin ishal hastalıklarının insidansını %15–50 oranında düşürebileceğini göstermektedir; yalnızca

el yıkamanın bile acil olmayan ishal vakalarını %40'a kadar azaltabildiği bildirilmektedir. Büyük ölçekli çalışmalar, WASH müdahalelerinin beş yaş altı çocuklarda ishal oranını %27–56 arasında azaltabileceğini ortaya koyarken, el hijyeninin en maliyet-etkin uzun vadeli önlem olduğunu göstermektedir. Temiz su temini, Cryptosporidium bulaşmasını sınırlamanın yanı sıra Giardia gibi diğer enterik protozoonların neden olduğu enfeksiyonları da azaltmaktadır. Kullanım noktasında su filtrasyonu ve sürekli hijyen eğitimi, enterik patojenlere maruziyetin serolojik belirteçlerindeki azalmalarla etkinliği kanıtlanmış yaklaşımlardır. Ancak, WASH müdahalelerinin yaygınlaştırılması altyapısal, finansal ve davranışsal engellerle karşılaşmaktadır (Hossain ve ark., 2022).

4.7.2. Sağlık hizmetleri ve toplumda enfeksiyon kontrolü

Etkili enfeksiyon kontrolü hem hastane kaynaklı hem de toplum kökenli *Cryptosporidiosis* salgınlarının önlenmesinde kritik öneme sahiptir. *Cryptosporidium* ookistleri nemli ortamlarda aylarca hayatta kalabildiğinden, sağlık hizmeti sunulan alanlarda titiz çevresel dekontaminasyon ve dezenfeksiyon gereklidir. Temel kontrol önlemleri arasında kişisel koruyucu ekipman (KKE) kullanımı, mümkün olduğunda hasta izolasyonu ve *Cryptosporidium*'a karşı etkili olduğu kanıtlanmış hidrojen peroksit veya ultraviyole (UV) ışınlama gibi dezenfektanlarla yüzeylerin ayrıntılı temizliği yer almaktadır. Toplum düzeyinde el yıkama, güvenli su tüketimi ve potansiyel olarak kontamine hayvanlarla temasın sınırlandırılmasını vurgulayan eğitim programları, enfeksiyon riskini azaltmada önemli rol oynar. Rutin sürveyans ve hızlı salgın araştırmaları, özellikle hastaneler, çocuk bakım merkezleri ve okullar gibi kurumsal alanlarda, erken tanılama ve salgınların kontrol altına alınması açısından elzemdir (Helmy & Hafez, 2022).

4.7.3. İlaç tedavisi: mevcut etken maddeler, sınırlılıklar ve geleceğe yönelik beklentiler

Günümüzde, *nitazoxanide*, kriptosporidiyoz tedavisinde FDA onaylı tek farmakolojik ajan olup bağışıklık sistemi sağlam bireylerde etkilidir. Ancak *nitazoxanide*, HIV/AIDS gibi bağışıklık sistemi baskılanmış bireylerde daha düşük etkinlik göstermektedir. *Paromomisin* ve *azitromisin* gibi alternatif ajanlar değerlendirilmiş olsa da, bu ilaçların terapötik faydası şiddetli olgularda tutarsız ve sınırlı kalmaktadır.

Kriptosporidiyoz için ilaç geliştirilmesi, parazitin hücre içi fakat sitoplazma dışı yerleşimi, sınırlı metabolik yolları ve uygun hayvan modellerinin eksikliği nedeniyle güçleşmektedir. Genomik ve proteomik alanındaki son gelişmeler, yeni ilaç hedeflerinin ve potansiyel aşı adaylarının keşfini hızlandırsa da hâlihazırda onaylanmış bir aşı bulunmamaktadır (Hares ve ark., 2023). Devam eden araştırmalar, parazitin metabolizmasını, konak-patojen etkileşimlerini veya ookist canlılığını bozan yeni tedavi yaklaşımlarına odaklanmaktadır (Huston, 2021; Lu ve ark., 2025).

4.8. Araştırma Açıkları ve Cevapsız Sorular

4.8.1. Yetersiz tanı, sürveyans kısıtlılıkları ve bildirim sapmaları

Kriptosporidiazis, özellikle hastalık yükünün en yüksek olduğu düşük ve orta gelirli ülkelerde, büyük ölçüde yeterince tanı konulamayan ve bildirilmeyen bir hastalık olarak kalmaya devam etmektedir. Bu duruma yol açan başlıca engeller arasında sınırlı tanı altyapısı, eğitimli laboratuvar personelinin yetersizliği ve Cryptosporidium enfeksiyonunun gerçek epidemiyolojik profilini ortaya koyamayan yetersiz sürveyans sistemleri bulunmaktadır. Güçlü moleküler tanı araçları ve ulusal sürveyans programlarının yokluğu, hastalık prevalansının sistematik olarak düşük tahmin edilmesine sebep olmakta ve salgınlara zamanında müdahaleyi engellemektedir (Syed ve ark., 2023).

Afrika ve Asya'nın yüksek hastalık yüküne sahip birçok bölgesinde moleküler epidemiyolojik çalışmalar sınırlı olup, bu durum dolaşımdaki türlerin çeşitliliği ve bulaş dinamiklerinin anlaşılmasını kısıtlamaktadır. Bahsi geçen bilgi boşluğu, hedefe yönelik müdahalelerin ve etkili halk sağlığı stratejilerinin geliştirilmesini engellemektedir (Mensah ve ark., 2023; Tichkule ve ark., 2022).

4.8.2. Sosyo-kültürel ve sistemik engeller (türkiye, orta doğu ve küresel perspektif)

Kriptosporidiazis hastalığının kontrolü ve önlenmesi, özellikle Türkiye ve Orta Doğu'da sosyo-kültürel uygulamalar ile sistemik kısıtlamalar nedeniyle daha da karmaşık hale gelmektedir. Kişisel hijyen, sanitasyon alışkanlıkları ve su kullanımı üzerinde etkili olan kültürel faktörler, hastalığın devam eden bulaşına katkı sağlamaktadır. Yetersiz halk sağlığı eğitimi, WASH müdahalelerinin tutarsız

uygulanması ve arıtılmamış su tüketimi, açıkta dışkılama ile aşırı kalabalıklaşma gibi risk faktörlerinin bölgede yaygın şekilde devam etmesi önemli zorluklar arasında yer almaktadır (Karthik ve ark., 2020; Eren ve ark., 2022).

Türkiye'de yapılan çalışmalar, organ nakli alıcıları ve HIV ile yaşayan bireyler gibi yüksek riskli popülasyonlarda tanı hizmetlerine erişimde ve enfeksiyon kontrolünde eksiklikler olduğunu göstermektedir. Koordine ulusal sürveyans sisteminin bulunmaması, hastalığın az bildirilmesine ve salgınların erken tespit ve müdahalesinde gecikmelere yol açmaktadır. Küresel ölçekte ise sağlık hizmetlerine erişimdeki eşitsizlikler, sınırlı laboratuvar kapasitesi ve finansal kısıtlamalar, Kriptosporidiazis enfeksiyonlarının etkin şekilde tespiti ve yönetimini kısıtlamaya devam etmektedir (Bayraktar ve ark., 2022).

4.8.3. Gelecek araştırmalar için öncelikli alanlar

Belirlenen bu boşluklar doğrultusunda aşağıdaki öncelikli alanlar önerilmektedir:

a) Sürveyans ve Tanı Yöntemlerinin Geliştirilmesi:
Özellikle az temsil edilen ve yüksek hastalık yüküne sahip bölgelerde moleküler epidemiyolojik sürveyansın yaygınlaştırılması, Cryptosporidium türleri ve alt tiplerinin daha iyi karakterize edilmesi için önemlidir. Bağışıklık kalıplarını ve bulaş yollarını netleştirmek amacıyla uzunlamasına kohort çalışmaları gerekmektedir (Agyabeng-Dadzie ve ark., 2024; Hares ve ark., 2023).

b) Koruyucu Stratejilerin Geliştirilmesi ve Değerlendirilmesi:
Hijyen uygulamalarını iyileştirmek ve hastalık bulaşımını azaltmak amacıyla WASH müdahalelerinin ve kültüre özgü davranış değişikliği programlarının titizlikle değerlendirilmesi gerekmektedir; bu özellikle endemik bölgelerde önem taşımaktadır (Hossain ve ark., 2022).

c) Tedavi ve Aşı Araştırmaları:
Etkili aşı bulunmaması ve sınırlı ilaç seçenekleri nedeniyle, araştırmalar yeni tedavi yöntemleri ve aşı adayları üzerine yoğunlaşmalıdır. Organ sistemlerini modelleyen gelişmiş in vitro sistemler, ilaç keşfi ve preklinik testlerin hızlandırılmasına katkı sağlayabilir (Watson ve ark., 2024).

d) Sosyo-Kültürel Engellerin Ele Alınması:
Özellikle Türkiye ve Orta Doğu bağlamlarında sosyo-kültürel belirleyicilerin hastalık riski ve müdahale benimsenmesi üzerindeki etkisinin daha iyi anlaşılması için kapsamlı araştırmalar yapılmalı, böylece etkili halk sağlığı iletişim stratejileri geliştirilebilmelidir (Huston, 2021).

e) Raporlama ve Veri Paylaşımının İyileştirilmesi:
Yanlılıkları azaltmak, salgınların daha hızlı tespiti ve küresel halk sağlığı müdahalelerinin etkinliğini artırmak için daha iyi veri toplama, raporlama ve paylaşım sistemlerinin kurulması elzemdir (Turnbull ve ark., 2023).

4.9. Türkiye'de Kriptosporidiazis: Yerel Bulgular ve Karşılanmamış İhtiyaçlar

4.9.1. Türkiye'de yapılan çalışmaların özeti (genel popülasyon, çocuklar, bağışıklığı baskılanmış gruplar)

Türkiye'de yapılan çalışmalar, Cryptosporidium enfeksiyonunun çocuklar, bağışıklığı baskılanmış hastalar ve genel nüfus dahil çeşitli gruplarda görüldüğünü göstermektedir; ancak genel epidemiyolojik veriler sınırlıdır. Pediatrik sürveyans çalışmaları, prevalans oranlarında dalgalanmalar olduğunu ortaya koymuş ve hastane temelli araştırmalar, özellikle beş yaş altı çocuklarda kriptosporidiyozis ile ishal hastalığı arasında anlamlı bir ilişki olduğunu vurgulamıştır. Bu bulgular, Türkiye'deki pediatri servislerinde küçük yaş gruplarının savunmasızlığını ve kriptosporidiyozisin neden olabileceği morbidite potansiyelini ortaya koymaktadır (Cömert, 2019).

Bağışıklığı baskılanmış bireylerde, özellikle HIV/AIDS ile yaşayanlar ve organ transplantasyonu alıcılarında, *Cryptosporidium* sıklıkla fırsatçı bir patojen olarak davranmakta ve kalıcı, bazen şiddetli gastrointestinal semptomlara yol açmaktadır. Türkiye'deki klinik raporlar, düşük CD4+ T hücre sayısına sahip HIV pozitif hastalarda hem bağırsak hem de solunum yolu tutulumunu belgeleyerek bu grupların karşılaştığı klinik şiddet ve yüksek riske dikkat çekmiştir (Kaya ve ark., 2021).

Buna karşın, Türkiye'de dolaşımdaki türler ve alt tipler hakkında moleküler epidemiyolojik veriler yetersizdir. Mevcut sınırlı çalışmalar hem bağışıklığı sağlam hem de baskılanmış popülasyonlarda küresel eğilimlerle uyumlu olarak *C. parvum* ve *C. hominis*'in predominan olduğunu göstermektedir (Karakuş ve ark., 2023).

4.9.2. Laboratuvar ve sürveyans engelleri

Türkiye'de laboratuvar tanısı ağırlıklı olarak geleneksel mikroskopi yöntemine dayanmaktadır. Bu yöntem yaygın olarak kullanılmasına rağmen, hassasiyeti sınırlı olup türler ve alt tipler arasında ayrım yapma yeteneğine sahip değildir; oysa bu faktörler etkin salgın araştırması ve epidemiyolojik takibin temel taşlarıdır. Moleküler yöntemler daha yüksek doğruluk ve alt tip belirleme imkânı sunmakla birlikte, maliyet, altyapı eksikliği ve uzman personel ihtiyacı nedeniyle uygulamaları sınırlıdır (Eren ve ark., 2022).

Türkiye'de kriptosporidiazi*s* için ulusal sürveyans henüz tam olarak standartlaşmamış veya uygulanmamış olup, bu durum veri boşluklarına ve vaka bildiriminin yetersizliğine yol açmaktadır. Klinik, veterinerlik ve çevresel sürveyans arasında entegrasyonun zayıf olması, özellikle Türkiye'de hayvan-insan etkileşimlerinin yaygınlığı dikkate alındığında, zoonotik ve su kaynaklı bulaş yollarının belirlenmesini güçleştirmektedir (Beder, 2023).

Bu sınırlılıklar, salgınların tespitinde gecikmelere neden olmakta, hızlı müdahaleyi engellemekte ve hedefe yönelik halk sağlığı politikalarının geliştirilmesini engellemektedir.

4.9.3. Yeni araştırmalara neden ihtiyaç var?

Türkiye'de *kriptosporidiazis* üzerine hedefe yönelik araştırmaların yapılması acil bir ihtiyaçtır. Özellikle HIV/AIDS yükünün devam etmesi ve bağışıklığı baskılanmış bireylerin orantısız risk altında olması bu ihtiyacı artırmaktadır. HIV pozitif popülasyonlarda *kriptosporidiazis*, artmış morbidite ve mortalite ile ilişkilendirilmiş ve antiretroviral tedavinin yaygınlaşmasına rağmen halen önemli bir fırsatçı enfeksiyon olarak kalmaktadır (Bahdi ve ark., 2021).

Mevcut araştırma eksiklikleri arasında, HIV enfekte kohortlarda kapsamlı prevalans verilerinin olmaması, dolaşımdaki suşların moleküler karakterizasyonunun yetersizliği ve Türkiye'ye özgü hastalar için tedavi ve destekleyici bakımın değerlendirilmesine yönelik klinik çalışmaların azlığı yer almaktadır. Bu boşlukların doldurulması, klinik yönetimin ve halk sağlığı müdahalelerinin iyileştirilmesine katkı sağlayacaktır (Bayraktar ve ark., 2022).

Ayrıca, HIV/AIDS hastalarında *kriptosporidiazis*in yerel epidemiyolojisinin daha net anlaşılması, hedefe yönelik WASH (su, sanitasyon ve hijyen) programları ile koruyucu

stratejilerin geliştirilmesine destek olacak ve bu savunmasız gruplarda fırsatçı enfeksiyonlar ve komplikasyonların yükünü azaltacaktır (Karakuş ve ark., 2023)

4.10. Bağışıklığı Baskılanmış Popülasyonlarda Konak-Patojen Etkileşimleri

Bağışıklığı baskılanmış bireyler, özellikle HIV/AIDS hastaları, organ transplantasyonu alıcıları ve immünsüpresif tedavi görenler, *kriptosporidiazis* yükünün orantısız derecede yüksek olduğu gruplardır. Hücresel ve moleküler düzeyde *Cryptosporidium* konak içinde kalıcılığını sağlamak için çok sayıda strateji geliştirmiştir. Parazit, bağırsak epitel hücrelerindeki sinyal yollarını değiştirebilir, pro-inflamatuar yanıtları baskılayabilir ve doğuştan gelen bağışıklık sensörlerinden kaçabilir. Özellikle konakçı mikroRNA ağlarını modüle ederek ve inflammasom aktivasyonunu baskılayarak, parazit kendi çoğalması ve hayatta kalması için elverişli bir mikroçevre oluşturur (Walzer ve ark., 2024).

Adaptif bağışıklığın kritik rolü, düşük CD4+ T hücre sayısı ile enfeksiyonun şiddeti arasındaki güçlü ilişkiyle vurgulanmaktadır. HIV enfekte bireylerde bu lenfositlerin tükenmesi, uzun süreli ve tedaviye dirençli ishal ile ekstraintestinal tutulum riskinin artması ile korelasyon göstermektedir. Enfeksiyonun kontrolünde interferon-gamma (IFN-γ) üretimi de esastır; bu sitokin, antimikrobiyal yolları aktive eder ve bağışıklık efektör hücrelerinin enfeksiyon bölgesine göçünü sağlar (Cohn ve ark., 2022).

Bağışıklığı baskılanmış konaklarda *Cryptosporidium*'un temizlenememesi, yeni antiparaziter ve immünomodülatör tedavilerin gerekliliğini ortaya koymakta ve hastalık şiddetini ve tedavi yanıtını öngören biyobelirteçlerin araştırılmasını haklı çıkarmaktadır. Son dönem in vitro çalışmaları ve hayvan modelleri, patojen-konak etkileşiminin detaylı mekanizmalarını aydınlatmaya başlamış olsa da bu bulguların klinik uygulamaya dönüştürülmesi hâlâ zorluklarla karşılaşmaktadır (Pardy ve ark., 2024).

4.11. Tek Sağlık ve Halk Sağlığı Perspektifi

Tek Sağlık kavramı, *kriptosporidiazis*in neden olduğu halk sağlığı sorunlarını anlamak ve çözmek için kapsamlı bir çerçeve sunar. İnsan, hayvan ve çevre sağlığının birbirine bağlılığını kabul eden Tek Sağlık yaklaşımı, hastalık sürveyansı ve kontrolünde disiplinlerarası iş birliğini savunur. Bu perspektif, tarım, su yönetimi ve toplum hijyeni arasındaki ara yüzeylerde sıklıkla bulaşan *Cryptosporidium* için özellikle önemlidir

(Ryan ve ark., 2021a).

Birçok *kriptosporidiazis* salgını, kontamine su kaynakları, yetersiz atık su arıtımı ve hayvanlar ile insanlar arasındaki yakın temas sonucu ortaya çıkmıştır. Klinik, veteriner ve çevresel verileri entegre eden sürveyans sistemleri, ortaya çıkan riskleri tespit ederek hızlı müdahale olanağı sağlar. Etkili müdahaleler, su güvenliği iyileştirmeleri, hayvan sağlığı izlemi ve risk altındaki topluluklara yönelik halk sağlığı eğitimini içeren çok bileşenli yaklaşımlar gerektirir (Popa ve Popa, 2022).

Ayrıca, Tek Sağlık yaklaşımları, moleküler epidemiyolojinin uygulanmasını teşvik ederek bulaşma odaklarının belirlenmesini, parazit suşlarının sınırlar ötesi hareketinin izlenmesini ve müdahalelerin etkisinin değerlendirilmesini sağlar. *Cryptosporidium* ookistlerinin çevresel dayanıklılığı ve hayvan rezervuarlarının çeşitliliği, çok sektörlü koordineli eylem gerektirmektedir. Bu nedenle, gelecekteki halk sağlığı stratejileri sürekli disiplinlerarası araştırmalar ve işbirlikçi altyapıya sürdürülebilir yatırımlar üzerine inşa edilmelidir (Kabir ve Kato, 2024)

4.12. Teorik Modeller ve Laboratuvar Uygulamalarında Biyogüvenlik Hususları

Cryptosporidium-konak etkileşimlerini modelleyen teorik çerçeveler, moleküler tiplendirme sistemleri ve bağışıklıktan kaçış stratejileri, bu patojenle çalışmanın pratik biyogüvenlik risklerinden kopuk olmamalıdır. Bu bölümde ele alınan biyolojik ve moleküler paradigmalara rağmen, deneysel ortamda bu konseptler operasyonel riskler taşımaktadır (Nyaruaba ve ark., 2021).

Cryptosporidium ookistleri çevresel koşullara karşı olağanüstü dirençlidir; özellikle in vitro kültür, moleküler amplifikasyon ve antijen hazırlığı sırasında uygun kontrol önlemleri alınmadığı takdirde manipülasyonları tehlikelidir. Dünya Sağlık Örgütü'nün (2020) belirttiği gibi, parazit kültürü, nükleik asit ekstraksiyonu veya antijen hazırlığı yapan laboratuvarların, siteye özgü biyogüvenlik risk değerlendirmesi yapmaları ve kontrol önlemlerini uygulamaları gerekmektedir. Bu kapsamda, operatör yeterliliği, doğrulanmış dezenfeksiyon protokolleri ve yedekli koruma ekipmanlarının bulunması zorunludur.

5. GEREÇ VE YÖNTEM

5.1. Çalışma Tasarımı

Bu çalışma, bağışıklığı baskılanmış hastalarda, özellikle HIV pozitif bireylerde *Cryptosporidium* türlerinin prevalansı ve moleküler epidemiyolojisini sistematik olarak araştırmak amacıyla kesitsel bir tasarım kullanmıştır. Araştırma, İstanbul, Türkiye'de bulunan önde gelen üçüncü basamak bir sağlık kuruluşunun Enfeksiyon Hastalıkları Kliniği'nde yürütülmüştür. Hastane, önemli bir sevk merkezi olarak işlev görmekte olup hem yerel halktan hem de İstanbul metropol bölgesi ve komşu illerden yönlendirilen geniş ve çeşitli bir hasta popülasyonuna kapsamlı tıbbi hizmetler sunmaktadır.

Çalışma süresi, enfeksiyon riskindeki olası mevsimsel değişiklikleri hesaba katmak amacıyla Ağustos 2024'ten Mart 2025'e kadar uzanmış, böylece sekiz ardışık ayı kapsamıştır. Tüm klinik ve laboratuvar incelemeleri, hastanenin enfeksiyon hastalıkları ve mikrobiyolojiye ayrılmış, geleneksel mikroskopi ile ileri moleküler teknikleri uygulamaya uygun gelişmiş tanı altyapısına sahip tesislerinde gerçekleştirilmiştir.

5.2. Çalışma Popülasyonu ve Örnekleme

Çalışma popülasyonu, Enfeksiyon Hastalıkları Kliniği'nde aktif olarak takip edilen, HIV/AIDS tanısı doğrulanmış 18 yaş ve üzeri erişkin bireylerden oluşmuştur. Katılımcı alımı prospektif olarak gerçekleştirilmiş, çalışma süresince ayakta ya da yatarak tedavi alan tüm uygun hastalar hedeflenmiştir.

Dahil edilme kriterleri şunlardı:

- 18 yaş ve üzeri olmak,
- HIV enfeksiyonu tanısının ulusal tanı kılavuzlarına göre doğrulanmış olması,
- Çalışma merkezinde düzenli klinik takibinin bulunması,
- Taze dışkı örneği verebilme isteği ve yetisi,
- Yazılı bilgilendirilmiş onamın sağlanması.

Dışlanma kriterleri şunları içermekteydi:

- 18 yaşın altında olmak,
- Katılmayı reddetmek ya da bilgilendirilmiş onam verememek,
- Tıbbi, psikolojik ya da sosyal nedenlerle dışkı örneği verememek ya da vermek istememek,
- Örnek vermeyi güvensiz hale getiren herhangi akut bir durumun varlığı.

Uygun hastalara, rutin poliklinik ziyaretleri sırasında çalışma hedefleri, prosedürleri ve gizlilik önlemleri hakkında bilgi verilmiştir. Eğitimli klinik personel tarafından yazılı bilgilendirilmiş onam alınmış ve katılımın gönüllü olduğu detaylı şekilde açıklanmıştır. Her katılımcıya gizliliği sağlamak ve klinik, laboratuvar ve anket verilerini ilişkilendirmek üzere benzersiz ve anonim bir çalışma kodu atanmıştır.

Örnekleme süreci: Başlangıçta 100 hasta hedeflenmiş olup, 400'den fazla hastaya katılım önerilmiş, ancak yalnızca 51 hasta 8 aydan uzun bir sürede örnek vermeyi kabul etmiştir. Tüm katılımcılardan yalnızca bir adet taze dışkı örneği alınmıştır. Düşük katılım oranı, özellikle dışkı örneği verme konusundaki isteksizlik, mahremiyet endişeleri ve HIV enfeksiyonu ile dışkı temelli tanı yöntemlerine ilişkin sosyokültürel damgalama gibi birçok pratik ve psikososyal engelle ilişkilendirilmiştir. Bu faktörler bu hasta popülasyonunda belirgin olup, benzer ortamlarda hem sürveyans hem de araştırma için önemli gerçek yaşam zorluklarını temsil etmektedir.

Klinik ve demografik veriler: Yaş, cinsiyet, HIV enfeksiyon süresi, en güncel CD4+ T hücre sayısı, antiretroviral tedavi durumu ve mevcut gastrointestinal semptomlar yapılandırılmış yüz yüze görüşmeler ve elektronik tıbbi kayıtların sistematik incelenmesi yoluyla toplanmıştır.

Tüm veriler ve biyolojik örnekler, etik ve gizlilik standartlarına tam uygunluk içinde işlenmiştir. Yalnızca çalışma personeli, kodlanmış klinik ve laboratuvar kayıtlarına erişebilmiştir. Tüm katılımcılara dışkı örneği toplama talimatları verilmiş ve steril kaplar temin edilmiştir.

Örnekleme sınırlamaları: Dikkatli planlamaya rağmen, bu araştırmada bağışıklığı baskılanmış hastalardan örnek toplama kapsamını ve verimliliğini sınırlayan çok

sayıda birbiriyle ilişkili zorluk ortaya çıkmıştır. Türkiye ve dünya genelindeki benzer çalışmalarda da yaygın olarak gözlenen bu engeller aşağıda özetlenmiştir:

Hasta isteksizliği ve psikolojik engeller: Katılımcıların dışkı örneği verme konusundaki isteksizlikleri, utanma, rahatsızlık ve artan mahremiyet kaygılarından kaynaklanmıştır. HIV/AIDS ile yaşayan bireyler için bu psikolojik engeller hem HIV durumu hem de gastrointestinal hastalıkla ilişkili kalıcı toplumsal damgalamayla daha da artmıştır. Türkiye'de yapılan önceki çalışmalar, maruz kalma ya da ayrımcılık riskinin algılanmasının bu gruplar arasında araştırmalara katılımın önündeki başlıca caydırıcı unsur olduğunu göstermiştir (Cömert, 2019).

Sosyokültürel faktörler:
Türkiye'de bedensel işlevler ve hastalıklar ile ilgili sosyokültürel tutumlar oldukça etkilidir. Gastrointestinal semptomlar ve dışkı örneği verme konusu, özellikle yaşlı yetişkinler ve kırsal bölgelerdeki bireyler arasında tabu olarak görülmektedir. Bu kültürel hassasiyetler; tereddüt, isteksizlik ve bazı durumlarda, araştırmanın amacı ve gizliliği tekrar tekrar açıklanmasına rağmen doğrudan reddetmeyle sonuçlanmıştır. Ulusal anketler, sağlıkla ilgili utanma ve mahremiyet normlarının, toplum temelli hastalık takiplerinin başarısının önünde önemli engeller olduğunu göstermektedir (Kaya ve ark., 2021).

Çalışma gücü ve temsil gücü üzerindeki etkisi: Ortaya çıkan örneklem boyutundaki azalma, anlamlı ilişki saptama gücünü azaltmış ve CD4+ T hücre sayısı veya antiretroviral tedavi durumu gibi alt grup analizlerini engellemiştir. Dışkı örneği vermeyi kabul eden katılımcılar, reddedenlerden sistematik olarak farklı olabileceğinden, *Cryptosporidium* enfeksiyonunun gerçek prevalansının olduğundan düşük tahmin edilme olasılığına dikkat çekilmiştir.

5.3. Etik

Bu çalışma, uluslararası etik yönergeler ve ulusal düzenleyici gereklilikler ile tam uyum içinde titizlikle tasarlanmış ve yürütülmüştür. Herhangi bir araştırma faaliyetine başlamadan önce, çalışma protokolü, bilgilendirilmiş onam formları ve hasta bilgilendirme belgeleri dahil olmak üzere kapsamlı proje dokümantasyonu, Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'na sunulmuş ve onay alınmıştır. Etik onay,

1469 numarasıyla **03.11.2023** tarihinde verilmiş olup, Helsinki Bildirgesi ve Türkiye'de insan katılımcılarla yürütülen araştırmaları düzenleyen mevzuatla uyumludur.

Katılımcı alım süreci gönüllülük, özerklik ve bireye saygı ilkeleri üzerine inşa edilmiştir. Tüm uygun hastalara, çalışmanın amacı, hedefleri, prosedürleri, potansiyel riskleri ve faydaları ile katılım alternatifleri hakkında yazılı ve sözlü bilgi sunulmuştur. Eğitimli klinik personel, her bireyin katılımın ne anlama geldiğini tam olarak anladığından emin olmuş ve sorular için yeterli süre tanımıştır.

Her katılımcıdan, herhangi bir klinik ya da laboratuvar işlemine başlanmadan önce yazılı bilgilendirilmiş onam alınmıştır. Onam sürecinde şu temel noktalar özellikle vurgulanmıştır:

- Katılım tamamen gönüllüdür ve reddetme veya çalışma sırasında çekilme, standart tedaviye erişimi etkilemeyecektir.
- Tüm veriler ve biyolojik örnekler, kişisel tanımlayıcı içermeyecek şekilde kodlanmış ve anonimleştirilmiştir.
- Toplanan örnekler yalnızca belirtilen araştırma amacı doğrultusunda kullanılacak, sonuçlar gizliliği koruyacak şekilde toplu olarak raporlanacaktır.

Veri koruma ve gizlilik, araştırmanın her aşamasında önceliklendirilmiştir. Tüm veriler şifreli bilgisayarlarda tutulmuş, yalnızca yetkili çalışma personeli erişebilmiştir. Onam formları ve kayıtlar, hastane araştırma biriminde kilitli dolaplarda muhafaza edilmiştir.

Dışkı örneği vermeye ilişkin utanma gibi potansiyel rahatsızlıklar açıkça tartışılmış; hiçbir invaziv işlem ya da deneysel tedavi uygulanmamıştır. Etik denetim süreci proje boyunca sürdürülmüş, ara değerlendirme ve sapma durumlarında etik kurula raporlama olanağı sağlanmıştır. Tüm araştırma personeli, İyi Klinik Uygulamalar (GCP) ve bulaşıcı hastalıklar ile damgalanmış durumlarla ilgili etik hassasiyetler konusunda eğitim almıştır.

Bu etik önlemler sayesinde, katılımcı hakları, onuru ve refahı korunmuş; aynı zamanda bulaşıcı hastalık epidemiyolojisi ve halk sağlığı alanına değerli katkı sağlanmıştır.

5.4. Örnek Toplama ve Laboratuvar Prosedürleri

5.4.1. Hasta bilgilendirme ve örnek dağıtımı

Yazılı onam formunu doldurarak çalışmaya katılan tüm bireyler, eğitilmiş klinik personel tarafından dışkı örneği toplama prosedürleri hakkında bireysel olarak bilgilendirildi. Her hastaya, tek kullanımlık steril bir dışkı toplama kabı verildi; ayrıca idrarla kontaminasyonun önlenmesi, örneğin hızlı teslimi ve gizliliğin korunmasına vurgu yapan açık yazılı ve sözlü talimatlar sunuldu. Yanlış anlamaları en aza indirmek ve dil tercihlerine uyum sağlamak amacıyla, talimat formları hem Türkçe hem de İngilizce olarak sağlandı

5.4.2. Örnek teslimi ve kayıt

Participants Katılımcılardan, mümkünse, taze olarak toplanmış dışkı örneklerini toplandıkları gün Enfeksiyon Hastalıkları Kliniği laboratuvarına teslim etmeleri istendi. Örnek teslim alındığında, laboratuvar personeli tarafından derhal kaydedildi ve hastanın benzersiz, anonimleştirilmiş çalışma koduyla çapraz kontrol sağlandı. Örneğin teslim tarihi ve saati kaydedilerek örneğin tazeliği ve soğuk zincir protokollerine uygunluğu takip edildi.

5.4.3. Biyogüvenlik, işleme ve ilk değerlendirme

Tüm laboratuvar işlemleri, laminer akış kabinleri, kişisel koruyucu ekipmanlar ve özel atık yönetim sistemleriyle donatılmış, sertifikalı biyogüvenlik seviye 2 (BSL-2) laboratuvarında gerçekleştirildi. Numuneler, laboratuvar kaynaklı enfeksiyonları ve çapraz kontaminasyonu önlemek amacıyla yerel biyogüvenlik düzenlemelerine uygun olarak işlendi.

Laboratuvara ulaştığında, dışkı örnekleri görsel olarak incelenerek belirgin anormallikler ya da hatalı toplama belirtileri değerlendirildi. Yaklaşık 1–2 gramlık alikotlar doğrudan mikroskobik inceleme için işlendi, ek alikotlar ise moleküler analizlerde nükleik asitlerin uzun süreli korunması amacıyla –20°C'de, steril ve etiketli tüplerde saklandı

5.4.4. Örneklerin saklanması ve korunması

Moleküler analiz için ayrılan tüm örnekler, laboratuvara ulaştıktan sonraki iki saat içinde –20°C'de hızlı bir şekilde donduruldu. Kazara çözülmeleri önlemek amacıyla, sürekli sıcaklık takibi ve yedek enerji kaynağı bulunan özel laboratuvar dondurucuları kullanıldı. Alikotlar, ayrı ayrı etiketlenerek kodlanmış raflara yerleştirildi; bu sayede envanter yönetimi kolaylaştırıldı ve işlem hataları en aza indirildi. DNA bütünlüğünü korumak amacıyla tekrarlayan dondurma–çözme döngülerinden kesinlikle kaçınıldı.

Taze dışkı örneği laboratuvara ulaştıktan hemen sonra, steril ve etiketli mikro tüplere alikotlandı. İlk alikot, aynı gün doğrudan mikroskobik inceleme için işlendi; kalan alikotlar ise örnek bütünlüğünü korumak ve DNA bozulmasını önlemek amacıyla –20°C'de muhafaza edildi.

Tüm haftalık mikroskobik incelemeler tamamlandıktan sonra, kalan dışkı alikotları sistematik şekilde –20°C dondurucudan alınarak –80°C derecedeki özel ultra düşük sıcaklıklı dondurucuya aktarıldı. Bu adım, ookistlerin ve nükleik asitlerin uzun süreli ve stabil şekilde korunmasını sağlamak, enzimatik aktivite ya da dondurma–çözme döngülerinin örnek kalitesini bozmasını önlemek amacıyla gerçekleştirildi. Tüm transferler belgelendi ve örnekler, kolay izlenebilirlik sağlamak için kodlanmış raflarda saklandı.

5.5. Tanı Yöntemleri

5.5.1. Konvansiyonel mikroskobik inceleme

Örnekler laboratuvara ulaştıktan hemen sonra doğrudan mikroskobik inceleme, asidorezistan ookistlerin saptanmasında altın standart olarak kabul edilen modifiye Ziehl–Neelsen boyama tekniği ile gerçekleştirildi. Metanol fiksasyonunun ardından her dışkı preparatı boyandı, durulandı ve havada kurutuldu. Ookistler, 100× immersiyon büyütmede, mavi arka plana karşı parlak kırmızı veya pembe küresel morfolojileriyle ayırt edildi (Alsafi ve Al-Aboody, 2023).

Mikroskobik inceleme hızlı ve maliyet açısından uygun bir tarama yöntemi olsa da, özellikle parazit atılımı düşük olan immünkompromize hastalarda tanı duyarlılığı sınırlıdır. Bu nedenle, mikroskopi sonucu ne olursa olsun, tüm örnekler moleküler yöntemlerle de analiz edilmiştir.

5.5.2. Moleküler tanı: Nested PCR

DNA Ekstraksiyonu:

Her dışkı örneğinden yaklaşık 200 mg'lık bir bölüm, üretici firmanın protokolüne tam uygun olarak OMEGA Bio-tek Stool DNA Kit (D4015-01) kullanılarak DNA ekstraksiyonu için işlendi. Ekstraksiyon süreci; lizis, inhibitörlerin uzaklaştırılması, silika bazlı DNA bağlama, birkaç yıkama döngüsü ve son elüsyonu içerdi. Elde edilen DNA örnekleri –20°C'de saklandı.

Nested PCR Uygulaması:

Hem duyarlılığı hem de özgüllüğü artırmak amacıyla, küçük alt birim ribozomal RNA (SSU rRNA) genini hedefleyen nested PCR protokolü uygulandı. Bu yöntem, *Cryptosporidium* türlerinin ve genotiplerinin ayrımında ve mikroskobik incelemeyle atlanabilecek düşük düzeyli enfeksiyonların tespitinde yüksek güvenilirliğe sahiptir (Xiao et al., 2001).

Her iki amplifikasyon turunda kullanılan primerler ve beklenen ürün boyutları Tablo 4'te sunulmuştur. Hem birincil hem de ikincil reaksiyonlar için termal döngü koşulları, özgüllük ve verimi artıracak şekilde optimize edilmiştir (Tablo 5).

Tablo 4: Nested PCR'de Kullanılan Primerlar ve Beklenen Ürün Büyüklükleri (Xiao ve ark., 2001)

PCR Aşaması	Primer Adı	Dizi (5' → 3')	Beklenen Ürün Boyutu (bp)
Birinci tur	CRYPTOF1	TTCTAGAGCTAATACATGCG	~1325 bp
	CRYPTOR1	CCCATTTCCTTCGAAACAGGA	
İkinci tur	CRYPTOF2	GGAAGGGTTGTATTTATTAGATAAAG	~830 bp
	CRYPTOR2	AAGGAGTAAGGAACAACCTCCA	

Tablo 5: Primer ve Sekonder Reaksiyonlar için PCR Döngü Koşulları (Xiao ve ark., 2001)

Aşama	Sıcaklık	Süre	Döngü Sayısı
İlk denatürasyon	94 °C	3 dakika	1
Denatürasyon	94 °C	45 saniye	
Eşleşme (annealing)	55 °C	45 saniye	35
Uzama (elongation)	72 °C	1 dakika	
Son uzama (final extension)	72 °C	7 dakika	1

Tüm PCR çalışmaları, testin doğruluğunu sağlamak ve kontaminasyonu dışlamak amacıyla şablon içermeyen negatif kontrol (steril su) içerecek şekilde yürütülmüştür.

Görselleştirme ve Doğrulama:

PCR ürünleri, %2 agaroz jel elektroforezi ile ayrılmış ve nükleik asit boyası ile boyanmıştır. Bantlar, ultraviyole ışık altında görüntülenmiş ve ürün boyutlarını doğrulamak amacıyla 100 bp DNA marker ile karşılaştırılmıştır.

Kalite Güvencesi:

Tüm laboratuvar işlemleri, kontaminasyon kontrolüne yönelik sıkı protokollere uygun şekilde gerçekleştirilmiştir. Amplifikasyon öncesi ve sonrası adımlar için ayrılmış çalışma alanları ve ekipmanlar, aerosol dirençli filtre uçların kullanımı ve reaktiflerin düzenli validasyonu, yanlış pozitif sonuçların önlenmesini sağlamıştır.

5.6. Laboratuvar Ortamı ve Biyogüvenlik

Tüm laboratuvar çalışmaları, sertifikalı bir Biyogüvenlik Düzeyi 2 (BSL-2) tesisinde gerçekleştirilmiştir. DNA çapraz kontaminasyonunu önlemek amacıyla laboratuvar alanları fiziksel olarak “temiz” ve “amplifikasyon sonrası” olarak ayrılmıştır. Tüm personel, biyogüvenlik, tehlikeli madde kullanımı ve acil durum müdahale protokolleri konusunda düzenli olarak eğitim almıştır. Atık materyaller, hastane ve ulusal biyogüvenlik yönergelerine uygun şekilde bertaraf edilmiştir.

5.7. Ekipman Kalibrasyonu ve Reaktif Kontrolü

Santrifüjler, pipetler, termal döngü cihazları, buzdolapları ve derin dondurucular gibi kritik laboratuvar ekipmanlarının tümü düzenli kalibrasyon, bakım ve performans doğrulamasına tabi tutulmuş ve sonuçlar bakım kayıtlarında belgelenmiştir. DNA ekstraksiyon kitleri, PCR reaktifleri ve boyama çözeltileri, her analiz öncesinde son kullanma tarihleri, saklama koşulları ve lotlar arası tutarlılık açısından kontrol edilmiştir (Karthik ve ark., 2020).

5.8. Örnek Toplama ve Laboratuvar İşlemleri Sırasında Uygulanan Biyogüvenlik Önlemleri

Bu çalışmada, *Cryptosporidium* ile potansiyel olarak enfekte dışkı örnekleriyle yapılan tüm laboratuvar işlemleri, Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) ve ulusal biyogüvenlik yönergeleriyle uyumlu olarak BSL-2 koşullarında gerçekleştirilmiştir. *Cryptosporidium* ookistlerinin doğal infektivitesi, çevresel kalıcılığı ve aerosol yoluyla bulaşma kapasitesi nedeniyle, örnek toplama, taşıma ve moleküler analiz süreçlerinin tamamında artırılmış prosedürel önlemler uygulanmıştır.

Santrifüjleme işlemi, kritik risk adımı olarak belirlenmiştir. Bu riski azaltmak amacıyla, sızdırmaz rotorlar ve kapaklı tüpler kullanılmış; her çalışmadan sonra santrifüjler %0,1 sodyum hipoklorit ile dezenfekte edilmiştir. DNA ekstraksiyonu ve PCR amplifikasyonu, çapraz kontaminasyonu önlemek amacıyla fiziksel olarak ayrılmış ön-PCR ve PCR sonrası odalarda yürütülmüştür. Ekipman yüzeyleri ve pipetler %70 etanol ve UV ışını maruziyeti ile dekontamine edilmiştir

6. BULGULAR

6.1. Demografik ve Klinik Özellikler

Ağustos 2024 ile Mart 2025 tarihleri arasında İstanbul, Türkiye'de bulunan bir hastanenin Enfeksiyon Hastalıkları Kliniği'ne başvuran toplam 51 HIV pozitif hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Katılımcıların çoğunluğu erkekti (44/51; %86,3), sadece 7'si (%13,7) kadındı. Katılımcıların yaş ortalaması 40,4 olup (aralık: 27–60 yaş), çoğunluğu 30–49 yaş grubunda yer almaktadır. Bu bulgu hem ulusal hem de bölgesel HIV pozitif popülasyonlara ilişkin takip çalışmalarında bildirilen demografik verilerle uyumludur. Çalışma grubunun temel demografik özellikleri Tablo 6'da özetlenmiştir.

Hastalar kliniğe farklı nedenlerle başvurmuştur. En yaygın başvuru nedeni, vakaların %31,4'ünü oluşturan rutin takip ve genel sağlık kontrolleridir. Bunu reçete yenileme ve diyare ile şiddetli diyare gibi gastrointestinal semptomlar izlemiştir. Pruritus ve döküntü gibi dermatolojik belirtiler ile kilo kaybı, baş ağrısı ve ateş gibi diğer şikâyetler daha az sıklıkla bildirilmiştir. Bu klinik başvuru nedenleri, Türkiye'deki HIV ayakta tedavi kohortlarına ilişkin önceki çalışmalarla uyumludur; bu çalışmalarda rutin izlem ve eşlik eden hastalıkların yönetiminin sağlık hizmeti kullanımında belirleyici olduğu vurgulanmıştır (Karabey ve ark., 2021).

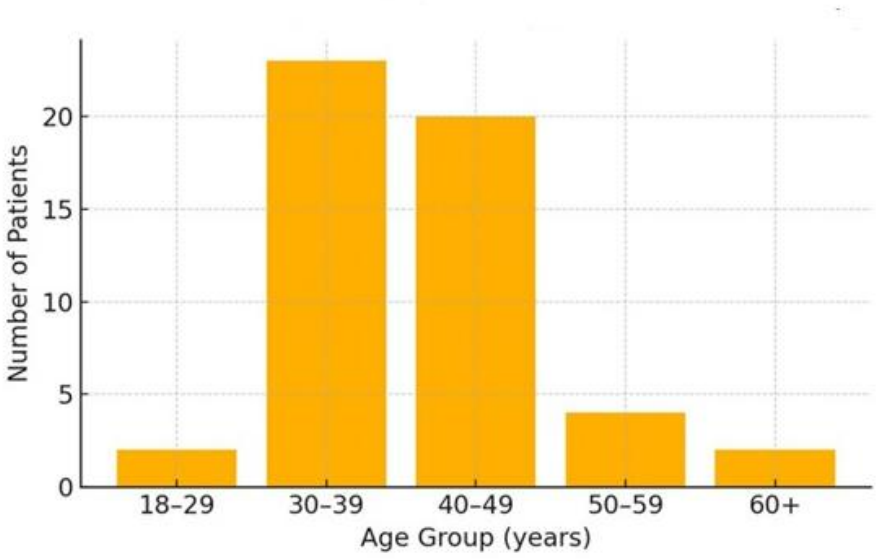
Yaş grubu dağılımı Şekil 3'te görselleştirilmiş olup, katılımcıların büyük kısmının 30'lu ve 40'lı yaşlarda yoğunlaştığı görülmektedir.

Tablo 6: HIV Pozitif Hastaların Demografik Özellikleri (Özgündür)

Özellik	Değer
Toplam hasta sayısı	51
Erkek	44
Kadın	7
Yaş ortalaması	40,4 yıl
Yaş medyanı	40,0 yıl
Yaş aralığı	27–60 yıl

Tablo 7: Klinik Başvuru Nedenlerinin Dağılımı (Özgündür)

Başvuru Nedeni	Hasta Sayısı
Rutin kontrol	10
Genel muayene	6
Şiddetli ishal	5
Reçete yenileme	4
Deride kaşıntı	3
İshal	3
Yeni hasta kaydı	2
Bulantı/Kusma	2
Dışkıda kan	2
Deri döküntüsü	2
Yorgunluk	1
Aft (Ağız yarası)	1
Kilo kaybı	1
Baş ağrısı	1
Ateş	1
Lenfadenopati (lenf bezi büyümesi)	1
Diğer	4



Şekil 3: Çalışma Katılımcılarının Yaş Grubu Dağılımı (Özgün çizimdir)

6.2. Mikroskobik Bulgular

HIV pozitif hastalardan alınan 51 dışkı örneğinin tamamı, modifiye asit-fast boyama yöntemi kullanılarak doğrudan mikroskobik incelemeye tabi tutulmuştur. Mikroskobik değerlendirme sırasında, hiçbir örnekte kesin olarak *Cryptosporidium* ookistleri tespit edilmemiştir. Bununla birlikte, az sayıda vakada boyalı preparatlarda *Cryptosporidium* ookistlerini morfolojik olarak andıran küresel veya oval, kırmızı boyanmış yapılar gözlenmiştir. Ayrıntılı incelemede bu yapıların tanısal açıdan önemli olan sabit boyut, belirgin duvar yapısı ve karakteristik iç yapı gibi ayırt edici özelliklere sahip olmadığı görülmüştür. Bu nedenle söz konusu yapılar, gerçek *Cryptosporidium* ookistleri olarak değil, muhtemelen maya hücreleri, yağ damlacıkları veya arka plan artıkları gibi özgül olmayan artefaktlar olarak değerlendirilmiştir.

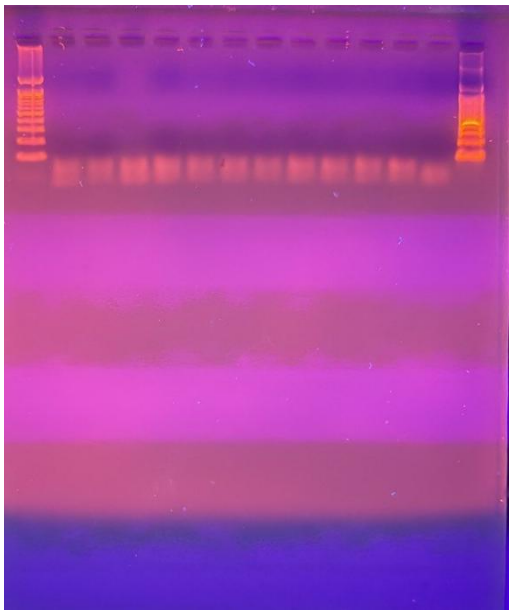
Bu belirsiz bulguların doğasının netleştirilmesi amacıyla, ilgili tüm örnekler moleküler testlere (PCR) tabi tutulmuştur.

Şekil 4: Modifiye asit-fast boyama yöntemi ile boyanmış dışkı örneklerinden elde edilen mikroskobik görüntüde, *Cryptosporidium* ookistlerine benzer yuvarlak, kırmızı boyanmış yapılar görülmektedir (Özgündür).

6.3. Nested PCR Sonuçları

Çalışma süresince toplanan 51 dışkı örneği, *Cryptosporidium* 18S rRNA genini hedefleyen nested polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) yöntemiyle moleküler analize tabi tutuldu.

%2 agaroz jelde yapılan elektroforez sonrası, 51 hasta örneğinin hiçbirinde *Cryptosporidium* türlerine ait beklenen bant boyutunda amplifikasyon ürünü görülmedi. Bu bulgular mikroskopik sonuçları ile uyumlu olup, örnekleme döneminde *Cryptosporidium* enfeksiyonunun tespit edilmediği sonucunu desteklemektedir. Ayrıca, bazı örneklerde elektroforez sırasında özgül olmayan bantlar gözlenmiş ve bu örneklerde PCR üç kez tekrarlanmış ve tüm sonuçlar negatif çıkmıştır.



Şekil 5: 51 dışkı örneğinde *Cryptosporidium* tespiti amacıyla uygulanan nested PCR sonuçlarının elektroforez görüntüleri sunulmuştur. Hiçbir örnek kuyusunda beklenen boyutta amplifikasyon ürünü elde edilememiştir (Özgündür).

7. TARTIŞMA VE SONUÇ

This Bu çalışma, Türkiye'de HIV pozitif erişkinlerde Cryptosporidium enfeksiyonunun hem geleneksel mikroskopi hem de yüksek duyarlılığa sahip nested PCR ile tanı doğrulaması yapılarak değerlendirildiği nadir hastane temelli, prospektif bir araştırmadır (Ibrahim ve ark., 2022). Cryptosporidium enfeksiyonunun bağışıklık sistemi baskılanmış bireylerde morbidite ve mortaliteye neden olan önemli bir küresel etken olduğu bilinmesine rağmen, bu iyi tanımlanmış kohortta laboratuvar tarafından doğrulanmış hiçbir vakaya rastlanmaması dikkate değerdir ve çok katmanlı bir şekilde yorumlanmayı gerektirmektedir (Karabey ve ark., 2021).

Sıfır prevalans bulgumuz, benzer popülasyonlarda sınırlı da olsa pozitif sonuçlar bildiren önceki Türkiye çalışmalarına kıyasla daha düşüktür. Ancak bu bulgu, HIV pozitif bireylerde prevalansın %10'dan %30'un üzerine çıktığı Sahra Altı Afrika ve Asya'nın bazı bölgeleri gibi yüksek yük taşıyan bölgelerle keskin bir tezat oluşturmaktadır (Balendran ve ark., 2024). Bu farklılıklar büyük olasılıkla çevresel maruziyet, su kalitesi, hayvan teması, ART erişimi ve toplumsal bağışıklık gibi karmaşık faktörlerin etkileşimini yansıtmaktadır. Bulgularımız, sürveyans çalışmaları için önemli bir başlangıç noktası sağlamakta ve fırsatçı enfeksiyon epidemiyolojisinde yöntemsel titizliğin ve bağlam duyarlılığının önemini ortaya koymaktadır (Wang ve ark., 2018).

Kohortun demografik profili çoğunluğu orta yaşlı, düzenli klinik takibi olan erkek hastalardan oluşması başarılı yerel HIV bakım sistemlerinin bir yansıması olabilir; bu durum hem maruziyet riskini hem de bağışıklık durumunu doğrudan etkilemektedir. ART'nin düzenli kullanımı ve klinik izlemin, *Cryptosporidium* enfeksiyonuna duyarlılığı ve hastalığın klinik şiddetini azalttığı bilinmektedir. Çalışmamızda mikroskopi ve PCR'ın birlikte uygulanması, teknik nedenlerle yanlış negatiflik riskini azaltmakta, ancak her iki yönteme ait bazı sınırlamalar da dikkate alınmalıdır (Ryan ve ark., 2021).

Cryptosporidium enfeksiyonunun patogenezi bağışıklığı baskılanmış bireylerde çok yönlüdür ve hem konağın bağışıklık durumu hem de parazitin biyolojisine bağlıdır. HIV pozitif bireylerde, CD4+ T hücrelerinin sayısındaki azalma, klinik hastalık için

en güçlü belirleyicidir. Azalmış IFN-γ üretimi ve bozulmuş mukozal bağışıklık, ookistlerin kalıcı hale gelmesini ve yayılmasını kolaylaştırır; bu durum kronik, şiddetli ve bazen ekstraintestinal hastalıklara yol açabilir (Pardy ve ark., 2024).

Moleküler epidemiyoloji açısından *C. hominis* ve *C. parvum* insanlarda en sık saptanan patojenlerdir; ancak hem gelişmiş hem de gelişmekte olan ülkelerde zoonotik ve antropozoonotik genotiplerin çeşitliliği giderek daha fazla rapor edilmektedir (Cohn ve ark., 2022). Bu çalışmada PCR sonucu pozitif örnek bulunmaması nedeniyle genotip veya alt tip analizleri yapılamamıştır. Ancak bu durum, Türkiye literatüründe halen devam eden önemli bir boşluğu vurgulamaktadır: Özellikle Türkiye'nin Avrupa ve Asya arasında benzersiz bir coğrafi konumda bulunması göz önüne alındığında, farklı bulaş yollarını açıklığa kavuşturmak için detaylı moleküler sürveyans çalışmalarına ihtiyaç vardır (Pinto ve Vinayak, 2021; Xiao ve ark., 1999; Greigert ve ark., 2024).

Ayrıca sosyal, kültürel ve davranışsal belirleyiciler de dikkate alınmalıdır. Poliklinik başvuru sayısının yüksek olmasına rağmen, kullanılabilir örnek sayısının düşük olması, hastaların mahremiyet endişeleri, damgalanma ve katılım konusundaki isteksizliklerinden kaynaklanmaktadır. Bu tür engeller yalnızca Türkiye'ye özgü değildir; kırılgan topluluklarda enterik enfeksiyonlara ilişkin toplum temelli araştırmalarda küresel ölçekte karşılaşılan zorluklardır (Watson ve ark., 2024).

Bu araştırmanın önemli yöntemsel gücü, her analiz serisinde doğrulanmış pozitif ve negatif kontrollerle birlikte hem mikroskopi hem de nested PCR tekniklerinin uygulanmasında yatmaktadır. Bu kapsamlı yaklaşım hem belirgin hem de subklinik enfeksiyonların tespitini mümkün kılmakta ve gelecekteki sürveyans çalışmalarına model oluşturmaktadır (Kaya ve ark., 2021).

Ayrıca hastaların demografik özelliklerinin ve klinik başvuru nedenlerinin ayrıntılı olarak raporlanması, elde edilen bulguların benzer klinik popülasyonlara genellenebilirliğini desteklemektedir (Feng ve ark., 2018).

Bununla birlikte bazı sınırlılıkların açıkça kabul edilmesi gerekmektedir. Uygun örnek verme potansiyeli olan hasta sayısı yüksek olmasına rağmen, kullanılabilir dışkı örneği sayısı sınırlı kalmıştır. Bu durum sosyal ve lojistik faktörlerden etkilenmiştir.

Çalışmanın kesitsel tasarımı, yalnızca belirli bir zaman dilimindeki durumu yansıttığı için ookist atımındaki dalgalanmaları veya mevsimsel etkileri değerlendirememektedir. Her hastadan yalnızca tek bir dışkı örneği alınması pratik olsa da, ardışık örnekleme kadar duyarlı değildir. Çünkü parazitin aralıklı olarak dışkı ile atılması, kriptosporidiyoz tanısında iyi bilinen bir zorluktur. Güncel DNA ekstraksiyon kitleri ve optimize edilmiş PCR protokolleri kullanılmış olmasına rağmen, klinik dışkı örneklerinde bulunan potansiyel inhibitörler duyarlılığı bir miktar azaltmış olabilir (Lin ve ark., 2018).

Aşağıdaki Tablo 8, Türkiye ve benzeri bölgelerde bağışıklığı baskılanmış popülasyonlarda *Cryptosporidium* sürveyans çalışmalarının güvenilirliğini ve kapsayıcılığını artırmaya yönelik pratik bir politika çerçevesi sunmaktadır.

Tablo 8: Cryptosporidium Gözetimi ve Kontrolü için Politika Çerçevesi (Özgündür)

Engel/Zorluk	Önerilen Yaklaşım	Beklenen Sonuç	Kaynak
Düşük hasta katılımı	Özel danışmanlık, gizlilik garantisi	Daha yüksek örnek sayısı, azalan yanlılık	Ahmed ve ark., 2024
Damgalama/sosyal engeller	Toplum katılımı, eğitim, damgalamanın azaltılması	Araştırmaya erişimin iyileştirilmesi	wang ve ark., 2018
Tanısal sınırlamalar	PCR'nin rutin kullanımı, laboratuvar eğitimlerinin genişletilmesi	Doğruluk ve erken tanı iyileştirmesi	Xiao ve ark., 2001
Veri entegrasyonu	Elektronik sağlık kayıtları, Tek Sağlık yaklaşımı	Ulusal gözetim ve salgın kontrolünün iyileştirilmesi	Ryan ve ark., 2021b

Tanısal yaklaşımların ötesinde, bu çalışma tüm laboratuvar süreçlerinde katı biyogüvenlik kurallarına uyumu öncelikli hale getirmiştir. Tüm örnek işleme, DNA ekstraksiyonu ve amplifikasyon işlemleri, Dünya Sağlık Örgütü'nün (WHO, 2020) yönergeleri doğrultusunda Biyogüvenlik Düzeyi 2 (BSL-2) koşullarında gerçekleştirilmiştir. Bu süreçte Sınıf II biyolojik güvenlik kabinleri, kapalı sistem santrifüj cihazları ve tüm personel için kişisel koruyucu ekipman (KKE) kullanılmıştır. Bu tür biyogüvenlik protokollerinin entegre edilmesi, yalnızca personel güvenliğini sağlamakla kalmamış, aynı zamanda çapraz kontaminasyon ya da laboratuvar kaynaklı enfeksiyon riskini en aza indirerek elde edilen sonuçların doğruluğunu ve tekrarlanabilirliğini de artırmıştır. Biyogüvenlikteki ihlallerin moleküler bulguları

yanıltabileceği göz önünde bulundurulduğunda, bu titizlik, çalışmada elde edilen negatif sonuçların güvenilirliğini pekiştirmektedir

Gana, Etiyopya ve Güney Afrika gibi yüksek prevalanslı bölgelerle karşılaştırıldığında, mevcut Türkiye bağlamı muhtemelen göreceli olarak gelişmiş halk sağlığı altyapısı, su güvenliği ve kentsel merkezlerde kırsal hayvan temas oranlarının daha düşük olması gibi avantajlara sahiptir. Ancak, uluslararası literatür, altyapı başarısızlığı ya da gözetim eksikliği durumunda duyarlı popülasyonlarda kriptosporidiyozisin hızla ortaya çıkabileceğini göstermektedir; bu nedenle salgın riski hâlen mevcuttur.

Bu bulgular ve geniş literatür doğrultusunda birkaç uygulanabilir öneri sunulmaktadır:

- Klinik uygulama: Çoklu örnekle tanı protokolleri uygulanmalı (tercihen hasta başına üç dışkı örneği) ve bağışıklığı baskılanmış popülasyonlarda nested PCR veya diğer moleküler tanı yöntemlerinin kullanımı yaygınlaştırılmalıdır (Mahmudunnabi ve ark., 2024).
- Politika ve halk sağlığı: Enterik parazitler için elektronik ulusal bildirim sistemleri kurulmalı, kriptosporidiyozis rutin bulaşıcı hastalık gözetimine entegre edilmeli ve insan, hayvan ve çevre sağlığı sektörlerini birleştiren Tek Sağlık (One Health) yaklaşımı teşvik edilmelidir.
- Enterik patojenlerle çalışan laboratuvarlar için kurumsal ve ulusal düzeyde biyogüvenlik eğitim programları genişletilmelidir. Bu programlar, WHO ve BMBL yönergeleriyle uyumlu standartlaştırılmış risk değerlendirmeleri, atık bertaraf protokolleri ve izolasyon stratejilerini içermelidir (Xiao ve Cama, 2018).
- Toplum katılımı**:** Yerel toplum kuruluşlarıyla iş birliği içinde, su güvenliği, hijyen ve damgalamanın azaltılmasına odaklanan sağlık eğitimi kampanyalarına yatırım artırılmalıdır (Helmy ve Hafez, 2022).
- Gelecekteki araştırmalar: Çok merkezli, uzunlamasına kohort çalışmaları teşvik edilmeli; katılım engelleri sosyal bilim yöntemleriyle araştırılmalı (Hossain ve ark., 2022); bulaşma dinamiklerini, genotip dağılımını ve yerel risk faktörlerini netleştirmek üzere ayrıntılı moleküler epidemiyoloji çalışmaları yürütülmelidir (Nader ve ark., 2019).

Bu çalışma, modern bir Türkiye HIV kliniği ortamında hem mikroskobik hem de PCR açısından negatif sonuçları içeren kapsamlı veriler sunarak özgün bir katkı

sağlamaktadır. Çalışma hem saptanan kriptosporidiyozisin yokluğunu hem de marjinalize edilmiş popülasyonlarda araştırma yürütmenin gerçek dünya zorluklarını belgelemektedir.

Bu durum, "negatif" sonuçların bile bilimsel olarak değerli olduğunu vurgulamakta; gözetim boşluklarının kapatılması ve gelecek çalışma tasarımlarının iyileştirilmesi için kaynak ve dikkatin nereye yönlendirilmesi gerektiğini netleştirmektedir. Bulgular, savunmasız grupları korumaya yönelik klinik bilim, laboratuvar yeniliği, sosyal araştırmalar ve halk sağlığı politikasını entegre eden disiplinlerarası ve bağlama duyarlı yaklaşımların önemini ortaya koymaktadır (Widmer ve ark., 2020).

a) Gözetim ve Tanı Kapsamını Genişletin
Moleküler teknikler başta olmak üzere, *Cryptosporidium* için rutin tarama, tüm yüksek riskli bağışıklığı baskılanmış popülasyonlar için klinik bakıma entegre edilmelidir.

b) Çoklu Örnekli, Uzunlamasına Testleri Teşvik Edin
Tanı duyarlılığını artırmak için, uluslararası yönergelerde önerildiği gibi, zaman içinde birden fazla dışkı örneği toplanması teşvik edilmelidir.

c) Laboratuvar Kapasitesini Güçlendirin
Laboratuvar personeli için sürekli eğitim sağlanmalı, modern moleküler tanı tekniklerine yatırım yapılmalı ve ülke genelinde titiz kalite güvence protokolleri uygulanmalıdır.

d) Sosyal ve Davranışsal Engelleri Ele Alın
Klinik gözetim ve araştırmalara katılımı teşvik etmek için, damgalamayı azaltan hedeflenmiş eğitim, danışmanlık ve mahremiyet koruyucu önlemler uygulanmalıdır.

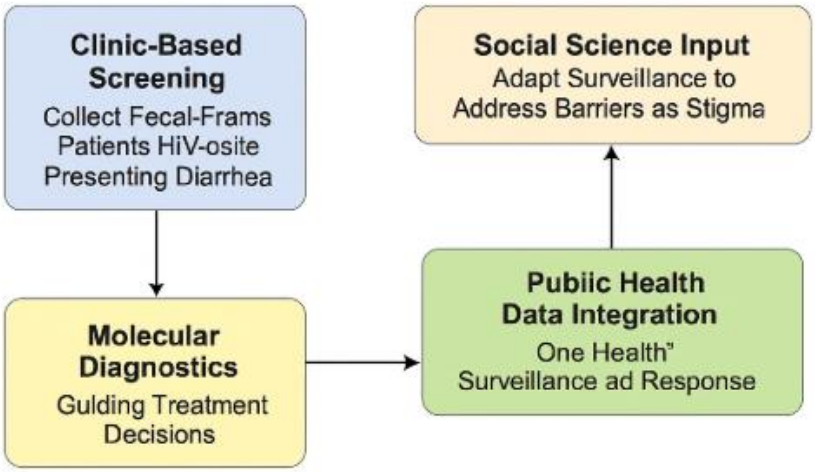
e**)** Tek Sağlık Yaklaşımını Entegre Edin
Zoonotik ve su kaynaklı bulaşma yollarını izlemek için insan, hayvan ve çevre sağlığı sektörleri arasında iş birliği teşvik edilmelidir.

f) Araştırma ve Yenilik Öncelikleri
Türkiye'de bağışıklığı baskılanmış popülasyonlarda kriptosporidiyozisin epidemiyolojisini ve risk faktörlerini netleştirmek amacıyla çok merkezli, uzunlamasına kohort çalışmaları yürütülmelidir.

h) Moleküler Epidemiyoloji Çalışmalarını İlerletin

Dolaşımda olan *Cryptosporidium* türleri ve alt tiplerinin çeşitliliğini ortaya koymak amacıyla moleküler epidemiyolojik çalışmalar yapılmalıdır

Sonuç olarak, İstanbul'daki büyük bir üçüncü basamak hastanede izlenen 51 HIV pozitif erişkin bireyde, altın standart tanı yöntemleri kullanılarak yapılan incelemelerde laboratuvar doğrulamalı hiçbir *Cryptosporidium* enfeksiyonuna rastlanmamıştır. Bu sonuç güven verici olmakla birlikte, çalışmanın örneklem büyüklüğü ve yapısal sınırlılıkları göz önünde bulundurularak yorumlanmalıdır. Bulgular, bağışıklık sistemi baskılanmış bireylerin korunmasına yönelik güçlendirilmiş sürveyans sistemlerinin, hedefe yönelik halk sağlığı müdahalelerinin ve hem sosyal hem de laboratuvar altyapılarına sürdürülebilir yatırımların gerekliliğini ortaya koymaktadır. Türkiye'de ve dünyada epidemiyolojik durum değişmeye devam ederken, bu alanda sürekli dikkat ve esnek uyum stratejileri geliştirilmesi kritik öneme sahipti.



Şekil 6: Cryptosporidiosis için Entegre Gözetim ve Müdahale Modeli. (Özgün çimdir)

8. KAYNAKLAR

Agyabeng-Dadzie, F., Xiao, R., & Kissinger, J. C. (2024). Cryptosporidium genomics — current understanding, advances, and applications. *Current Tropical Medicine Reports*, 11(2), 92–103.https://doi.org/10.1007/s40475-024-00301-4

Ahmadpour, E., Safarpour, H., Xiao, L., Zarean, M., Hatam-Nahavandi, K., Barac, A., Picot, S., Rahimi, M. T., Rubino, S., & Mahami-Oskouei, M. (2020). Cryptosporidiosis in HIV-positive patients and related risk factors: A systematic review and meta-analysis. *Parasite*, 27, 43. https://doi.org/10.1051/parasite/2020040

Ahmed, S. A. A., Quattrocchi, A., & Karanis, P. (2024). Cryptosporidium sp. infection in solid organ transplant recipients: A systematic review and meta-analysis. *Pathogens and Global Health*, 118(4), 305–316. https://doi.org/10.1080/20477724.2024.2335133

Alsafi, Z., & AL-Aboody, B. (2023). Detection of Cryptosporidium parvum by modified acid-fast stain among cancer patients in Thi-Qar province. *University of Thi-Qar Journal of Science,* 10(2), 10–15. https://doi.org/10.32792/utq/utjsci/v10i2.1062

Armon, R., Gold, D., Zuckerman, U., & Kurzbaum, E. (2016). Environmental aspects of Cryptosporidium. Journal of Veterinary Medicine and Research, 3(2), 1048.

Bahdi, F., Jain, S., & Agarwal, S. K. (2021). Cryptosporidiosis in an immunosuppressed patient with persistent diarrhea. *Cleveland Clinic Journal of Medicine*, 88(1), 24–26. https://doi.org/10.3949/ccjm.88a.2001

Bailly, E., Valot, S., Vincent, A., Duffourd, Y., Grangier, N., Chevarin, M., Costa, D., Razakandrainibe, R., Favennec, L., & Basmaciyan, L. (2022). Evaluation of next-generation sequencing applied to Cryptosporidium parvum and Cryptosporidium hominis epidemiological study. *Pathogens,* 11(8), 938. https://doi.org/10.3390/pathogens11080938

Balendran, T., Iddawela, D., & Lenadora, S. (2024). Cryptosporidiosis in a zoonotic gastrointestinal disorder perspective. *Journal of Tropical Medicine*, 2024, 6439375. https://doi.org/10.1155/2024/6439375

Baptista, R. P., Cooper, G. W., & Kissinger, J. C. (2021). Challenges for Cryptosporidium population studies. *Genes,* 12(6), 894. https://doi.org/10.3390/genes12060894

Bayraktar, M. T., Cömert, M., & Öztürk, A. (2022). Investigation of the frequency of Cryptosporidium spp. and Giardia intestinalis in patients with suppressed immune system. *Kocaeli Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi*, 8(3), 225–228. https://doi.org/10.30934/kusbed.1156716

Beder, D. (2023). İmmünsüpresif hastalarda Cryptosporidium spp. sıklığının çeşitli tanı yöntemleri ile araştırılması. [Tıpta uzmanlık tezi]. Necmettin Erbakan Üniversitesi.

Bones, A. J., Jossé, L., More, C., Miller, C. N., Michaelis, M., & Tsaousis, A. D. (2019). Past and future trends of Cryptosporidium in vitro research. *Experimental Parasitology*, 196, 28–37. https://doi.org/10.1016/j.exppara.2018.11.006

Chalmers, R. M., Davies, A. P., & Tyler, K. (2019). Cryptosporidium. *Microbiology*, 165(5), 500–502. https://doi.org/10.1099/mic.0.000764

Chen, Y., Huang, J., Qin, H., Zhang, K., Fu, Y., Li, J., Wang, R., Chen, K., Xiong, J., Miao, W., Wang, G., & Zhang, L. (2024). Chromosome-level genome assembly of Cryptosporidium parvum by long-read sequencing of ten oocysts. *Scientific Data*, 11(1), 1287. https://doi.org/10.1038/s41597-024-04150-x

Cohn, I. S., Henrickson, S. E., Striepen, B., & Hunter, C. A. (2022). Immunity to Cryptosporidium: Lessons from acquired and primary immunodeficiencies. *The*

Journal of Immunology, 209(12), 2261–2268. https://doi.org/10.4049/jimmunol.2200512

Cömert, M. (2019). Hastanemize başvuran bağışıklık sistemi baskılanmış hastalarda Cryptosporidium spp. ve Giardia intestinalis sıklığının araştırılması. [Tıpta uzmanlık tezi]. Kocaeli Üniversitesi.

Costa, D., Soulieux, L., Razakandrainibe, R., Basmaciyan, L., Gargala, G., Valot, S., Dalle, F., & Favennec, L. (2021). Comparative performance of eight PCR methods to detect Cryptosporidium species. *Pathogens,* 10(6), 647. https://doi.org/10.3390/pathogens10060647

Crawford, C. K., & Kol, A. (2021). The mucosal innate immune response to Cryptosporidium parvum, a global one health issue. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 11, 689401. https://doi.org/10.3389/fcimb.2021.689401

Dąbrowska, J., Sroka, J., & Cencek, T. (2023). Investigating Cryptosporidium spp. using genomic, proteomic and transcriptomic techniques: Current progress and future directions. *International Journal of Molecular Sciences*, 24(16), 12867. https://doi.org/10.3390/ijms241612867

Dărăbuș, G., Lupu, M. A., Mederle, N., Dărăbuș, R. G., Imre, K., Mederle, O., Imre, M., Paduraru, A. A., Morariu, S., & Olariu, T. R. (2023). Epidemiology of Cryptosporidium infection in Romania: A review. *Microorganisms,* 11(7), 1793. https://doi.org/10.3390/microorganisms11071793

Darlan, D. M., Rozi, M. F., Andriyani, Y., Yulfi, H., Saragih, R. H., & Nerdy, N. (2019). Cryptosporidium Sp. findings and its symptomatology among immunocompromised patients. *Macedonian Journal of Medical Sciences*, 7(10), 1567–1571. https://doi.org/10.3889/oamjms.2019.329

Eren, M. T., Değerli, S., & Yönem, Ö. (2022). Endoskopi ve kolonoskopi yapılan hastalarda Entamoeba histolytica, Giardia intestinalis ve Cryptosporidium spp. varlığının araştırılması. *Türkiye Parazitoloji Dergisi,* 46(4), 281–287. https://doi.org/10.4274/tpd.galenos.2022.30502

Fayer, R., Morgan, U., & Upton, S. J. (2000). Epidemiology of Cryptosporidium: Transmission, detection and identification. *International Journal for Parasitology*, 30(12–13), 1305–1322. https://doi.org/10.1016/s0020-7519(00)00135-9

Fayer, R., & Ungar, B. L. (1986). Cryptosporidium spp. and cryptosporidiosis. *Microbiological Reviews,* 50(4), 458–483. https://doi.org/10.1128/mr.50.4.458-483.1986

Felefel, W., Abd El-Rady, A., El Rahim, I. A., Elkamshishi, M. M., & Mostafa, W. (2023). Detection of Cryptosporidium parvum in calf feces using microscopical, serological, and molecular methods. *Iraqi Journal of Veterinary Sciences*, 37(2), 383–389. https://doi.org/10.33899/ijvs.2022.133744.2255

Feng, Y., Ryan, U. M., & Xiao, L. (2018). Genetic diversity and population structure of Cryptosporidium. *Trends in Parasitology*, 34(11), 997–1011. https://doi.org/10.1016/j.pt.2018.07.009

Gerace, E., Lo Presti, V. D. M., & Biondo, C. (2019). Cryptosporidium infection: Epidemiology, pathogenesis, and differential diagnosis. *European Journal of Microbiology and Immunology,* 9(4), 119–123. https://doi.org/10.1556/1886.2019.00021

Greigert, V., Saraav, I., Son, J., Zhu, Y., Dayao, D., Antia, A., Tzipori, S., Witola, W. H., Stappenbeck, T. S., & Ding, S. (2024). Cryptosporidium infection of human small intestinal epithelial cells induces type III interferon and impairs infectivity of Rotavirus. *Gut Microbes*, 16(1), 2297897. https://doi.org/10.1080/19490976.2023.2297897

Hadfield, S. J., Robinson, G., Elwin, K., & Chalmers, R. M. (2011). Detection and differentiation of Cryptosporidium spp. in human clinical samples by use of real-time PCR. *Journal of Clinical Microbiology,* 49(3), 918–924. https://doi.org/10.1128/JCM.01733-10

Hamdy, D., El-Badry, A., & Abd El Wahab, W. (2019). Assessment of Giardia and Cryptosporidium assemblages/species and their viability in potable tap water in Beni-Suef, Egypt using nested PCR/RFLP and staining. *Iranian Journal of Parasitology,* 14(3), 441–451. https://doi.org/10.18502/ijpa.v14i3.1475

Hares, M. F., Griffiths, B. E., Johnson, F., Nelson, C., Haldenby, S., Stewart, C. J., Duncan, J. S., Oikonomou, G., & Coombes, J. (2023). Specific pathway abundances in the neonatal calf faecal microbiome are associated with susceptibility to Cryptosporidium parvum infection: A metagenomic analysis. *Animal Microbiome*, 5(1), 43. https://doi.org/10.1186/s42523-023-00266-7

Hassan, E. M., Örmeci, B., DeRosa, M. C., Dixon, B. R., Sattar, S. A., & Iqbal, A. (2021). A review of Cryptosporidium spp. and their detection in water. *Water Science and Technology,* 83(1), 1–25. https://doi.org/10.2166/wst.2020.551

Helmy, Y. A., & Hafez, H. M. (2022). Cryptosporidiosis: From prevention to treatment, a narrative review. *Microorganisms,* 10(12), 2456. https://doi.org/10.3390/microorganisms10122456

Hijjawi, N., Zahedi, A., Al-Falah, M., & Ryan, U. (2022). A review of the molecular epidemiology of Cryptosporidium spp. and Giardia duodenalis in the Middle East and North Africa (MENA) region. *Infection, Genetics and Evolution*, 98, 105212. https://doi.org/10.1016/j.meegid.2022.105212

Hossain, A. D., Jarolimova, J., Elnaiem, A., Huang, C. X., Richterman, A., & Ivers, L. C. (2022). Effectiveness of contact tracing in the control of infectious diseases: A systematic review. *The Lancet Public Health*, 7(3), e259–e273. https://doi.org/10.1016/S2468-2667(22)00001-3

Huston, C. D. (2021). The clofazimine for treatment of cryptosporidiosis in HIV-infected adults (CRYPTOFAZ) and lessons learned for anticryptosporidial drug development. *Clinical Infectious Diseases*, 73(2), 192–194. https://doi.org/10.1093/cid/ciab317

Ibrahim, A., Ali, Y., El-Aziz, A., & El-Badry, A. (2022). Cryptosporidium spp. and Helicobacter pylori in a hospital-based study of diarrheic immunocompromised Egyptian children: Insight into risk factors, and co-infection. *Parasitologists United Journal*, 15(2), 181–189. https://doi.org/10.21608/puj.2022.128790.1121

Ježková, J., Prediger, J., Holubová, N., Sak, B., Konečný, R., Feng, Y., Xiao, L., Rost, M., McEvoy, J., & Kváč, M. (2021). Cryptosporidium ratti n. sp. (Apicomplexa: Cryptosporidiidae) and genetic diversity of Cryptosporidium spp. in brown rats (Rattus norvegicus) in the Czech Republic. *Parasitology*, 148(1), 84–97. https://doi.org/10.1017/S003118202000118X

Jiang, Y., Liu, L., Yuan, Z., Liu, A., Cao, J., & Shen, Y. (2023). Molecular identification and genetic characteristics of Cryptosporidium spp., Giardia duodenalis, and Enterocytozoon bieneusi in human immunodeficiency virus/acquired immunodeficiency syndrome patients in Shanghai, China. *Parasites & Vectors*, 16(1), 53. https://doi.org/10.1186/s13071-023-05670-3

Jumani, R. S., Blais, J., Tillmann, H.-C., Segal, F., Wetty, D., Ostermeier, C., Nuber, N., Lakshman, J., Aziz, N., Chandra, R., Chen, W. H., Chappell, C. L., Diagana, T. T., & Manjunatha, U. H. (2021). Opportunities and challenges in developing a Cryptosporidium controlled human infection model for testing antiparasitic agents. *ACS Infectious Diseases,* 7(5), 959–968. https://doi.org/10.1021/acsinfecdis.1c00057

Kabir, M. H. B., & Kato, K. (2024). Comprehensive molecular epidemiology of Cryptosporidium species in Japan. Parasitology International, 102, 102909. https://doi.org/10.1016/j.parint.2024.102909

Karabey, M., Can, H., Öner, T. Ö., Döşkaya, M., Alak, S. E., Döşkaya, A. D., Karakavuk, M., Köseoğlu, A. E., Ün, C., & Gürüz, A. Y. (2021). Cryptosporidium spp. during chemotherapy: A cross-sectional study of 94 patients with malignant solid tumor. *Annals of Saudi Medicine,* 41(5), 293–298. https://doi.org/10.5144/0256-4947.2021.293

Karakuş, N., Ekici, A., Aydemir, S., & Yılmaz, H. (2023). İmmünsüprese ve bazı kronik hastalığı olan kişilerde bağırsak parazitlerinin dağılımı. *Van Tıp Dergisi*, 30(3), 237–242. https://dergipark.org.tr/tr/pub/vankitip/issue/78887/1247078

Karthik, K., Aravindh Babu, R. P., Dhama, K., Chitra, M. A., Kalaiselvi, G., Senthilkumar, T. M. A., & Raj, G. D. (2020). Biosafety concerns during the collection, transportation, and processing of COVID-19 samples for diagnosis. *Archives of Medical Research*, 51(7), 623–630. https://doi.org/10.1016/j.arcmed.2020.08.007

Kaya, F., İnkaya, A. Ç., Aksoy, S., Abbasoğlu, O., Ertenli, A. İ., Büyükaşık, Y., Arıkan Akdağlı, S., Akyön, Y., & Ergüven, S. (2021). Investigation of intestinal protozoon prevalence in immunocompromised patients at a university hospital. *Türkiye Parazitoloji Dergisi*, 45(1), 39–44. https://doi.org/10.4274/tpd.galenos.2020.6819

Kotloff, K. L., Nataro, J. P., Blackwelder, W. C., Nasrin, D., Farag, T. H., Panchalingam, S., ... & Levine, M. M. (2013). Burden and aetiology of diarrhoeal disease in infants and young children in developing countries (the Global Enteric Multicenter Study, GEMS): a prospective, case-control study. *The lancet*, 382(9888), 209-222. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)60844-2

Lu, Y., Zhang, X., Guan, Z., Ji, R., Peng, F., Zhao, C., Gao, W., & Gao, F. (2025). Molecular pathogenesis of Cryptosporidium and advancements in therapeutic interventions. *Parasite*, 32, 7. https://doi.org/10.1051/parasite/2024058

Luchini, C., Veronese, N., Nottegar, A., Shin, J. I., Gentile, G., Granziol, U., Soysal, P., Alexinschi, O., Smith, L., & Solmi, M. (2021). Assessing the quality of studies in meta-research: Review/guidelines on the most important quality assessment tools. *Pharmaceutical Statistics*, 20(1), 185–195. https://doi.org/10.1002/pst.2063

Luka, G., Samiei, E., Tasnim, N., Dalili, A., Najjaran, H., & Hoorfar, M. (2022). Comprehensive review of conventional and state-of-the-art detection methods of Cryptosporidium. *Journal of Hazardous Materials*, 421, 126714. https://doi.org/10.1016/j.jhazmat.2021.126714

Mahmudunnabi, R. G., Kasetsirikul, S., Soda, N., Sallam, M., Pannu, A. S., Nguyen, N.-T., Stratton, H., & Shiddiky, M. J. (2024). Critical evaluation of current isolation, detection, and genotyping methods of Cryptosporidium species and future direction. Environmental Science: *Water Research & Technology*, 10(7), 1527–1551. https://doi.org/10.1039/D3EW00735K

Mann, I., & Okhuysen, P. C. (2023). 656. Cryptosporidiosis in immunocompromised patients with cancer receiving chemotherapy, CAR-T cell therapy and hematopoietic stem cell transplantation: A retrospective analysis. *Open Forum Infectious Diseases*, ofad500.719. https://doi.org/10.1093/ofid/ofad500.719

Mensah, G. T., Ayeh-Kumi, P. F., Annang, A. K., Owusu-Frimpong, I., Niampoma, S., & Brown, C. A. (2023). Molecular epidemiology of Cryptosporidium species in Kpong and its environs, Ghana. *PLoS ONE*, 18(2), e0281216. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0281216

Mergen, K., Espina, N., Teal, A., & Madison-Antenucci, S. (2020). Detecting Cryptosporidium in stool samples submitted to a reference laboratory. *The American*

Journal of Tropical Medicine and Hygiene, 103(1), 421–427. https://doi.org/10.4269/ajtmh.19-0792

Mohamed, M. E. (2022). Review article on cryptosporidiosis: Epidemiology, clinical presentation, diagnosis, and treatment. *Egyptian Academic Journal of Biological Sciences*, E. Medical Entomology & Parasitology, 14(2), 149–157. https://doi.org/10.21608/eajbse.2022.268710

Mohebali, M., Yimam, Y., & Woreta, A. (2020). Cryptosporidium infection among people living with HIV/AIDS in Ethiopia: A systematic review and meta-analysis. *Pathogens and Global Health*, 114(4), 183–193. https://doi.org/10.1080/20477724.2020.1764722

Nader, J. L., Mathers, T. C., Ward, B. J., Pachebat, J. A., Swain, M. T., Robinson, G., Chalmers, R. M., Hunter, P. R., van Oosterhout, C., & Tyler, K. M. (2019). Evolutionary genomics of anthroponosis in Cryptosporidium. *Nature Microbiology*, 4(5), 826–836. https://doi.org/10.1038/s41564-019-0377-x

Nyaruaba, R., Mwaliko, C., Hong, W., Amoth, P., & Wei, H. (2021). SARS-CoV-2/COVID-19 laboratory biosafety practices and current molecular diagnostic tools. *Journal of Biosafety and Biosecurity*, 3(2), 131–140. https://doi.org/10.1016/j.jobb.2021.10.001

O'Leary, J. K., Sleator, R. D., & Lucey, B. (2021). Cryptosporidium spp. diagnosis and research in the 21st century. *Food and Waterborne Parasitology*, 24, e00131. https://doi.org/10.1016/j.fawpar.2021.e00131

Omolabi, K. F., Odeniran, P. O., & Soliman, M. E. (2022). A meta-analysis of Cryptosporidium species in humans from southern Africa (2000–2020). *Journal of Parasitic Diseases*, 46(1), 304–316. https://doi.org/10.1007/s12639-021-01445-5

Omran, S. G. A., Khalifa, R. M. A., El-Badry, A. A., & Abd El Wahab, W. M. (2025). Prevalence and molecular characterization of Cryptosporidium spp. in humans at Sohag Governorate, Egypt. *Sohag Medical Journal*, 29(1), 41–56. https://doi.org/10.21608/smj.2023.189574.1332

Pane, S., & Putignani, L. (2022). Cryptosporidium: Still open scenarios. *Pathogens*, 11(5), 515. https://doi.org/10.3390/pathogens11050515

Pardy, R. D., Wallbank, B. A., Striepen, B., & Hunter, C. A. (2024). Immunity to Cryptosporidium: Insights into principles of enteric responses to infection. *Nature Reviews Immunology,* 24(2), 142–155. https://doi.org/10.1038/s41577-023-00918-z

Peng, H., Bilal, M., & Iqbal, H. M. N. (2018). Improved biosafety and biosecurity measures and/or strategies to tackle laboratory-acquired infections and related risks. International *Journal of Environmental Research and Public Health*, 15(12), 2697. https://doi.org/10.3390/ijerph15122697

Pinto, D. J., & Vinayak, S. (2021). Cryptosporidium: Host-parasite interactions and pathogenesis. *Current Clinical Microbiology Reports*, 8(2), 62–67. https://doi.org/10.1007/s40588-021-00164-1

Popa, G. L., & Popa, M.-I. (2022). Cryptosporidium outbreaks: A global overview of the last ten years. *Romanian Archives of Microbiology and Immunology*, 81(3), 208–213. https://doi.org/10.37897/rami.2022.3.9

Rideout, H., Cook, A. J., & Whetton, A. D. (2024). Understanding the Cryptosporidium species and their challenges to animal health and livestock species for informed development of new, specific treatment strategies. *Frontiers in Parasitology*, 3, 1448076. https://doi.org/10.3389/fpara.2024.1448076

Ryan, U., Zahedi, A., Feng, Y., & Xiao, L. (2021a). An update on zoonotic Cryptosporidium species and genotypes in humans. *Animals,* 11(11), 3307. https://doi.org/10.3390/ani11113307

Ryan, U. M., Feng, Y., Fayer, R., & Xiao, L. (2021b). Taxonomy and molecular epidemiology of Cryptosporidium and Giardia–a 50 year perspective (1971–2021). *International Journal for Parasitology,* 51(13–14), 1099–1119. https://doi.org/10.1016/j.ijpara.2021.08.007

Semmani, M., Costa, D., Achour, N., Cherchar, M., Ziane, H., Mouhajir, A., Villier, V., Adjmi Hamoudi, H., Favennec, L., & Razakandrainibe, R. (2023). Occurrence and molecular characterization of Cryptosporidium infection in HIV/AIDS patients in Algeria. *Viruses,* 15(2), 362. https://doi.org/10.3390/v15020362

Sepahvand, F., Mamaghani, A. J., Ezatpour, B., Badparva, E., Zebardast, N., & Fallahi, S. (2022). Gastrointestinal parasites in immunocompromised patients; a comparative cross-sectional study. *Acta Tropica*, 231, 106464. https://doi.org/10.1016/j.actatropica.2022.106464

Sharaf-El-Deen, S., Badr, N., & Brakat, R. (2023). Efficacy of zinc oxide nanoparticles as water disinfectant against Cryptosporidium parvum. *Journal of the Egyptian Society of Parasitology,* 53(1), 157–164. https://doi.org/10.21608/jesp.2023.297366

Sone, B., Ambe, L. A., Ampama, M. N., Ajohkoh, C., Che, D., Nguinkal, J. A., Taubert, A., Hermosilla, C., & Kamena, F. (2025). Prevalence and molecular characterization of Cryptosporidium species in diarrheic children in Cameroon. *Pathogens,* 14(3), 287.

Stensvold, C. R. (2022). The advantages of using metabarcoding for unravelling genetic diversity in common intestinal parasitic protists of human and non-human hosts. *Biomédica, 42*, 147–153

Syed, N. R., Zhang, B., Mwenya, S., & Aldeen, A. S. (2023). A systematic review on biomass treatment using microwave-assisted pyrolysis under PRISMA guidelines. *Molecules,* 28(14), 5551. https://doi.org/10.3390/molecules28145551

Tarekegn, Z. S., Tigabu, Y., & Dejene, H. (2021). Cryptosporidium infection in cattle and humans in Ethiopia: A systematic review and meta-analysis. *Parasite Epidemiology and Control,* 14, e00219. https://doi.org/10.1016/j.parepi.2021.e00219

Tichkule, S., Cacciò, S. M., Robinson, G., Chalmers, R. M., Mueller, I., Emery-Corbin, S. J., Eibach, D., Tyler, K. M., van Oosterhout, C., & Jex, A. R. (2022). Global population genomics of two subspecies of Cryptosporidium hominis during 500 years of evolution. *Molecular Biology and Evolution*, 39(4), msac056. https://doi.org/10.1093/molbev/msac056

Troeger, C., Blacker, B. F., Khalil, I. A., Rao, P. C., Cao, S., Zimsen, S. R., ... & Reiner, R. C. (2018). Estimates of the global, regional, and national morbidity, mortality, and aetiologies of diarrhoea in 195 countries: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *The Lancet Infectious Diseases*, 18(11), 1211-1228. https://doi.org/10.1016/S1473-3099(18)30362-1

Turnbull, D., Chugh, R., & Luck, J. (2023). Systematic-narrative hybrid literature review: A strategy for integrating a concise methodology into a manuscript. *Social Sciences & Humanities*, 7(1), 100381. https://doi.org/10.1016/j.ssaho.2022.100381

Van Prehn, J., Reigadas, E., Vogelzang, E. H., Bouza, E., Hristea, A., Guery, B., Krutova, M., Norén, T., Allerberger, F., Coia, J. E., & ESCMID Study Group for C. difficile. (2021). European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases: 2021 update on the treatment guidance document for Clostridioides difficile infection in adults. Clinical *Microbiology and Infection*, 27(Suppl 2), S1–S21. https://doi.org/10.1016/j.cmi.2021.02.037

Vanathy, K., Parija, S. C., Mandal, J., Hamide, A., & Krishnamurthy, S. (2017). Detection of Cryptosporidium in stool samples of immunocompromised patients. *Tropical Parasitology,* 7(1), 41–46. https://doi.org/10.4103/tp.TP_5_17

Walzer, K. A., Tandel, J., Byerly, J. H., Daniels, A. M., Gullicksrud, J. A., Whelan, E. C., Carro, S. D., Krespan, E., Beiting, D. P., & Striepen, B. (2024). Transcriptional control of the Cryptosporidium life cycle. *Nature,* 630(8015), 174–180. https://doi.org/10.1038/s41586-024-07436-7

Wang, R., Li, J., Chen, Y., Zhang, L., & Xiao, L. (2018). Widespread occurrence of Cryptosporidium infections in patients with HIV/AIDS: Epidemiology, clinical feature, diagnosis, and therapy. *Acta Tropica*, 187, 257–263. https://doi.org/10.1016/j.actatropica.2018.08.018

Wang, T., Wei, Z., Zhang, Y., Zhang, Q., Zhang, L., Yu, F., Qi, M., & Zhao, W. (2022). Molecular detection and genetic characterization of Cryptosporidium in kindergarten children in Southern Xinjiang, *China. Infection, Genetics and Evolution*, 103, 105339. https://doi.org/10.1016/j.meegid.2022.105339

Watson, L. C., Sala, K. A., Bernitz, N., Baumgärtel, L., Pallett, M. A., Marzook, N. B., ... & Sateriale, A. (2024). Targeted CRISPR screens reveal genes essential for Cryptosporidium survival in the host intestine. bioRxiv, 2024.11.22.624643. https://doi.org/10.1101/2024.11.22.624643

Widmer, G., Carmena, D., Kváč, M., Chalmers, R. M., Kissinger, J. C., Xiao, L., ... & Favennec, L. (2020). Update on Cryptosporidium spp.: highlights from the seventh international Giardia and Cryptosporidium conference. *Parasite,* 27, 14.

World Health Organization. (2020). Laboratory biosafety manual (4. edition). https://www.who.int/publications/i/item/9789240011311

Chappell, C.L., Okhuysen, P.C. (2003). Cryptosporidiosis. In: Richardson, D.J., Krause, P.J. (eds) *North American Parasitic Zoonoses. World Class Parasites*, vol 6. Springer, Boston, MA. https://doi.org/10.1007/978-1-4615-1123-6_7

Xiao, L., Bern, C., Limor, J., Sulaiman, I., Roberts, J., Checkley, W., ... & Lal, A. A. (2001). Identification of 5 types of Cryptosporidium parasites in children in Lima, Peru. *The Journal of infectious diseases*, *183*(3), 492-497.

Xiao, L., Morgan, U. M., Limor, J., Escalante, A., Arrowood, M., Shulaw, W., Thompson, R. C. A., Fayer, R., & Lal, A. A. (1999). Genetic diversity within Cryptosporidium parvum and related Cryptosporidium species. *Applied and Environmental Microbiology*, 65(8), 3386–3391. https://doi.org/10.1128/AEM.65.8.3386-3391.1999

Xiong, Y., Xiang, F., Xia, S., & Zheng, B. (2016). Establishment of a risk assessment model for laboratory biosafety of Cryptosporidium. *Chinese Journal of Schistosomiasis Control*, 28(6), 678–681. https://doi.org/10.16250/j.32.1374.2015219

Yang, X., Guo, Y., Xiao, L., & Feng, Y. (2021). Molecular epidemiology of human cryptosporidiosis in low- and middle-income countries. *Clinical Microbiology Reviews*, 34(2), e00087-19. https://doi.org/10.1128/CMR.00087-19

9.BİLİMSEL FAALİYETLER

Miriguli, A., & Zarrabi Ahrabi, S. (2025). Bağışıklığı baskılanmış hastalarda Cryptosporidium spp. varlığının mikroskopik ve moleküler araştırması. *5. Bilsel International Kibyra Scientific Researches Congress*, Burdur, Türkiye. Kongre Kitapçığı, 214–215.

10.EKLER

EK .1 HASTA TAKİP FORMU

Araştırma Başlığı:

"ENFEKSIYON HASTALIKLARI KLINIĞINE BAŞVURAN BAĞIŞIKLIĞI BASKILANMIŞ HASTALARDA *CRYPTOSPORIDIUM* SPP. VARLIĞI GENETIK ANALIZI VE BIYORISKLER"

Hasta Bilgileri:

Hasta No:

Cinsiyet: [ ] Kadın [ ] Erkek

Yaş: _____

Bağışıklık baskılanma durumu : _____

CD4 sayısı: _____

Steriod kullanım dozu: _____ mg/gün

Ne zamandır kullanıyor: _____

Diğer Immünsüpresif ilaçlar (Varsa)

Kullanım dozu: _____ mg/gün

Ne zamandır kullanıyor: _____

Laboratuvar Sonuçları:

- *Cryptosporidium* Varlığı: [ ] Evet [ ] Hayır

- Genetik Analiz Sonuçları:

Takip Bilgileri:

- Takip Tarihi: ____/____/_____

- Genel Durum Değerlendirmesi:

EK 2 ARAŞTIRMA ONAM FORMU

Çalışmanın Adı:

"ENFEKSIYON HASTALIKLARI KLINIĞINE BAŞVURAN BAĞIŞIKLIĞI BASKILANMIŞ HASTALARDA *CRYPTOSPORIDIUM* SPP. VARLIĞI GENETIK ANALIZI VE BIYORISKLER*"*

Katılımcının Yaşı :
Katılımcının Cinsiyeti: [ ] Kadın [ ] Erkek
Araştırmaya Gönüllü Katılım Beyanı:
Ben, yukarıda belirtilen bilgilerle, çalışmanın amacını, sürecini ve olası sonuçlarını anladım. Bu çalışmaya katılmak istiyorum ve katılımım gönüllülük esasına dayanmaktadır. Kişisel bilgilerimin gizliliğinin korunacağını, isteğim doğrultusunda herhangi bir zamanda araştırmadan çıkabileceğimi ve herhangi bir maddi sorumluluk alınmayacağını kabul ediyorum.

Bilgi Kullanımına İzin:

Araştırma sonuçlarının eğitim ve bilimsel amaçlarla kullanılmasına izin veriyorum.

Katılımcının İmzası: _____ Tarih: ____/____/_____

Araştırmacının İsmi (Büyük Harflerle): ABUDUREYIMU MIRIGULI

Araştırmacının İmzası: _____

Tarih: ____/____/_____