

Plasmodium falciparum Sıtması: Yurt Dışı Kaynaklı Üç Olgunun Değerlendirilmesi

Plasmodium falciparum Malaria: Evaluation of Three Imported Cases

Ahmet Çağkan İNKAYA¹, Filiz KAYA², İrem YILDIZ³, Ömrüm UZUN¹, Sibel ERGÜVEN⁴

¹ Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Ankara

¹ Hacettepe University Faculty of Medicine, Department of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Ankara, Turkey.

² Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Mikrobiyoloji Laboratuvarı, Ankara.

² Ankara Training and Research Hospital, Microbiology Laboratory, Ankara, Turkey.

³ Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara.

³ Hacettepe University Faculty of Medicine, Department of Psychiatry, Ankara, Turkey.

⁴ Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Ankara.

⁴ Hacettepe University Faculty of Medicine, Department of Medical Microbiology, Ankara, Turkey.

Geliş Tarihi (Received): 11.01.2016 • Kabul Ediliş Tarihi (Accepted): 03.03.2016

ÖZ

Ülkemizde sıtma etkeni olan *Plasmodium* türü *P.vivax* olmakla birlikte, özellikle yurt dışı kaynaklı falciparum sıtması artan sıklıkta görülmeye devam etmektedir. *P.falciparum* ciddi anemi, santral sinir sistemi tutulumu, akut renal yetmezlik ve akut solunum yetmezliği gibi klinik bulgularla ilişkili ağır sıtma tablosuna neden olabilmektedir. Ayrıca sıtmaya bağlı ölümlerin büyük çoğunluğu da *P.falciparum*'a bağlıdır. Son yıllarda dünyada, özellikle tropikal bölgelerde sıtma görülme sıklığında artış saptanmaktadır. Bu raporda, farklı klinik tablolarla hastanemize başvuran ve tümünde de Afrika seyahati öyküsü olan üç hasta, tanı ve tedavi yaklaşımları açısından tartışılmıştır. İlk olgu 27 yaşında erkek hasta olup Malawi ziyaretinin ardından Türkiye'ye dönmüştür. Üşüme, titreme ve ateş şikayetleriyle hastanemize başvuran hastanın yapılan incelemelerinde vücut sıcaklığı 37.9°C, C-reaktif protein düzeyi yüksek, diğer sistemik değerlendirmeleri ise normal olarak saptanmıştır. İkinci olgu 25 yaşında erkek hasta olup Gambia'dan bir hafta önce dönmüştür. Ateş, baş ağrısı, titreme ve denge bozukluğu olan hastanın vücut sıcaklığı 38°C bulunmuş, hastada trombositopeni ve hiperbilirubinemi saptanmıştır. Her iki hastaya da yapılan parazitolojik incelemeler sonucunda Giemsa ile boyalı kan yaymalarında multipl halka şeklinde trofozoitler görülmüştür. *P.falciparum* sıtması tanısı alan hastaların tedavilerinde artemisinin + lumefantrin kombinasyonu başlanmış ve tam iyileşme sağlanmıştır. Üçüncü olgu 46 yaşında erkek hasta olup Uganda'dan iki hafta önce dönmüştür. Ani başlayan ateş, bulantı, kusma ve bilinç bulanıklığı olan hastanın Giemsa ile boyalı kan yaymalarında halka şeklinde trofozoitler ve muz şeklinde gametositler görülmüştür. *P.falciparum* sıtması tanısıyla hastaya artemisinin + lumefantrin tedavisi başlanmıştır. Tedavi sırasında genel durumunda bozulma, ciddi trom-

İletişim (Correspondence): Uzm. Dr. Ahmet Çağkan İnkaya, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Sıhhiye 06100, Ankara, Türkiye. **Tel (Phone):** +90 532 682 8702, **E-posta (E-mail):** inkaya@hacettepe.edu.tr

bositopeni, sarılık ve bilinç kaybı gelişen hastaya seftriakson + klindamisin tedavisi eklenmiştir. Akut tübül nekroz gelişimi üzerine hasta hemodiyalize alınmıştır. Tedavinin 9. gününde şikayetleri ve laboratuvar bulguları düzelen hasta taburcu edilmiş, ancak kontrollerinde sıtmanın yol açtığı düşünülen retinopatiye bağlı görme bozukluğu ve ağır nörokognitif bozukluğun devam ettiği izlenmiştir. Sonuç olarak, gerek endemik bölgelerden öğrenim amacıyla ülkemize gelen Afrikalı öğrenciler, gerekse de endemik bölgelere çalışmak amacıyla giden yurttaşlarımızın ülkeye dönüşleri sonrasında, sıtma açısından risk altında olduklarının akılda tutulması ve özellikle ateş, baş ağrısı, bulantı, kusma, kas ağrısı gibi şikayetleri bulunan hastaların ayırıcı tanısında öncelikle sıtmanın düşünülmesi son derece önemlidir.

Anahtar sözcükler: *Plasmodium falciparum*; sıtma; komplikasyon.

ABSTRACT

Among *Plasmodium* species the causative agent of malaria in Turkey is *P.vivax*, however the incidence of imported falciparum malaria cases is steadily increasing. *P.falciparum* may cause severe malaria with the involvement of central nervous system, acute renal failure, severe anemia or acute respiratory distress syndrome. Furthermore most of the casualties due to malaria are related with *P.falciparum*. There is recently, a considerable increase in malaria infections especially in tropical areas. In this report, three cases, who have admitted to our hospital with three different clinical presentations of falciparum malaria, and all shared common history of travelling to Africa were presented. First case was a 27 years old, male patient who returned from Malawi seven days ago where he stayed for two weeks. He admitted to our hospital with the complaints of sensation of cold, shivering and fever. In physical examination his body temperature was 37.9°C, C-reactive protein level was high, and the other systemic results were normal. The second case was a 25 years old, male patient who returned from Gambia two weeks ago. He was suffering from fever, headache, shivering and unable to maintain his balance. The patient's body temperature was 38°C. Laboratory tests revealed hyperbilirubinemia and thrombocytopenia. Parasitological examination of the Giemsa-stained peripheral blood smear of these two patients demonstrated ring forms compatible with *P.falciparum*. Treatment was commenced with arthemeter plus lumefantrine, resulting with complete cure. Third case was a 46 years old, male patient who had been working in Uganda, and returned to Turkey two weeks ago. He had sudden onset of fever, headache, nausea and vomiting and impaired consciousness. His peripheral blood smear revealed ring-formed trophozoites and banana-shaped gametocytes of *P.falciparum*. Artemether plus lumefantrine therapy was started, however, he developed severe thrombocytopenia and jaundice under treatment. His general condition was deteriorated and the patient lost his consciousness. As the patient's clinical signs were compatible with sepsis ceftriaxone plus clindamycin were added to the antiparasitic treatment empirically. Due to the development of acute tubular necrosis, the patient have undergone hemodialysis. On the 9th day of therapy the complaints and laboratory findings of the patient have improved, so he was discharged. However, visual defects due to retinopathy and severe neurocognitive impairment that were thought to be the complications of malaria continued in his follow-ups. As a result, it should be kept in mind that both the African students who have come to our country for education from endemic regions and as well as the returned citizens of our country who have gone to work in endemic areas, are under risk of malaria and it is very important to consider malaria in the distinctive diagnosis of patients with the complaints of fever, headache, nausea, vomiting and muscle pain.

Keywords: *Plasmodium falciparum*; malaria; complication.

GİRİŞ

Sıtma, tropikal ve subtropikal bölgelerde yaygın olarak görülen ve enfekte anofel cinsi sivrisineklerin insanı ısırması ile bulaşan bir paraziter enfeksiyondur¹. Tüm dünyada yaklaşık 3.2 milyar insan sıtma gelişimi açısından risk altındadır. Dünya Sağlık Örgütü

verilerine göre 2013 yılında dünyada 198 milyon sıtma olgusu görülmüş, bu olguların 584 bini ölümlle sonuçlanmıştır¹. Türkiye Halk Sağlığı Kurumu istatistiklerine göre ülkemizde 2010-2013 yılları arasında toplam 880 sıtma olgusu görülmüş olup bunların 48'i nüks, geri kalanı yurt dışı kaynaklı olgulardır. Uygulanan eradikasyon ve eliminasyon programları sayesinde Türkiye'de yerli sıtma olgusu son yıllarda görülmemektedir². Bu raporda, sıtma türleri arasında en ağır klinik tabloya ve bazen hastanın ölümüne yol açan *Plasmodium falciparum*'un etken olduğu, farklı klinik tablolar gösteren yurt dışı kaynaklı üç sıtma olgusu irdelenmiştir.

OLGU 1

Yirmi yedi yaşındaki Afrikalı erkek hasta üşüme, titreme ve yükselen ateş şikayetleriyle hastanemize başvurmuş ve enfeksiyon hastalıkları servisine yatırılmıştır. Hastanın üç hafta önce ülkesi Malawi'ye gittiği ve iki hafta süreyle orada kaldığı, ülkesinden döndükten yaklaşık bir hafta sonra şikayetlerinin başladığı öğrenilmiştir. Yapılan fiziksel incelemede vücut sıcaklığı 37.9°C, diğer sistemik muayenesi normal olarak tespit edilen hastanın karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri ile tam kan değerleri normal sınırlarda, C-reaktif proteini ise yüksek (2.09 mg/dl; N: 0-0.8 mg/dl) olarak tespit edilmiştir. Parazitoloji laboratuvarı tarafından değerlendirilen Giemsa ile boyalı periferik kan yaymalarında multipl halka şeklinde trozoitler görülmüş, diğer parazit formlarına rastlanmamıştır. *P.falciparum*'a bağlı sıtma tanısı alan hastaya artemisinin + lumefantrin tedavisi başlanmıştır; yatışının üçüncü gününde şikayetleri gerileyen ve laboratuvar bulguları tamamen düzelen hasta taburcu edilmiştir. Poliklinik kontrolünde ise hastanın tamamen düzeldiği izlenmiştir.

OLGU 2

Ateş, titreme ve baş ağrısı şikayetleriyle dış merkeze başvuran 25 yaşındaki Afrikalı erkek hastaya, adını bilmediği bir ilaç önerilmiş, bu tedaviyle hastanın iki gün süreyle şikayetleri kaybolmuştur. Üç gün sonra ateşinin tekrar yükselmesi ve yürürken denge bozukluğu gelişmesi nedeniyle hastanemize başvuran hastanın, yaklaşık üç hafta önce ülkesi Gambiya'ya gittiği, iki hafta ülkesinde kaldıktan sonra Türkiye'ye döndüğü ve bir süre sonra bu şikayetlerinin başladığı öğrenilmiştir. Yapılan fiziksel incelemede vücut sıcaklığı 38°C, skleralar ikterik ve traube kapalı olarak bulunmuş, dalağın kot kavsinde ele geldiği belirlenmiştir. Laboratuvar incelemesinde total bilirubin 2.23 mg/dl, direkt bilirubin 1.23 mg/dl, AST üst sınırdadır, trombosit sayımı 53.000/mm³ olarak saptanmıştır. Başlangıçta normal olan hemoglobin değeri takip sırasında 2 g/dl'ye düşmüştür. Parazitoloji laboratuvarı tarafından değerlendirilen Giemsa ile boyalı kan yayması preparatlarında multipl halka şeklinde trozoitler görülmüş, diğer formlara rastlanmamıştır. *P.falciparum*'a bağlı sıtma tanısı alan hastaya artemisinin + lumefantrin tedavisi başlanmıştır. Takibinin üçüncü gününde genel durumu düzelen hastanın trombosit sayısı ve bilirubin değerleri normale dönmüş, yapılan kontrol ince yaymalarında parazit görülmemiştir. Taburcu edilen hastanın poliklinik kontrolünde ise tamamen düzeldiği izlenmiştir.

OLGU 3

Uganda'da çalışmakta olan 46 yaşındaki Türk hasta iki hafta önce Türkiye'ye gelmiştir. Ateş ve diş ağrısı nedeniyle diş hekimine başvuran hastaya diş çekimi uygulanmış, ancak ateşi ve çekim bölgesinde kanama şikayeti devam etmiştir. Terleme, bulantı, kusma ve

bilinç bulanıklığı ile bir başka hastanenin acil servisine başvurmuş, bilinç değişikliğini aydınlatmak için çekilen beyin tomografisinde patoloji saptanmamıştır. Seyahat öyküsü nedeniyle sıtma düşünülerek kan yayması incelemesi yapılmış, multipl halka şeklinde trofozoitler ve muz şeklinde gametositler görülmüş, parazitin diğer formlarına rastlanmamıştır. *P.falciparum*'a bağlı sıtma tanısı alan hastaya artemisinin/lumefantrine tedavisi başlanmıştır. Tedavi sırasında ciddi trombositopeni ($20.000/\text{mm}^3$) gelişmesi nedeniyle 10 ünite trombosit süspansiyonu verilmiş, hastanın bilinci kapandığı ve genel durumu bozulduğu için hastanemize sevk edilmiştir. Yoğun bakım ünitemize kabul edildiği sırada yapılan fizik muayenede vücut sıcaklığı 38°C , skleralar ikterik olarak saptanmıştır. Laboratuvar incelemesinde total bilirubin 8.6 g/dl , direkt bilirubin 7.8 g/dl olarak bulunmuştur. Anürisi olan hastaya hidrasyon uygulanmış, artemisinin + lumefantrin tedavisine seftriakson + klindamisin eklenmiştir. İki gün sonra bilinci açılan hastanın yapılan kontrol ince yaymalarında parazit gözlenmemiştir. Takip sırasında kreatinin (4 mg/dl) ve üre (78 mg/dl) düzeylerinde yükselme görülmesi üzerine akut tübüler nekroz geliştiği düşünülerek hemodiyaliz uygulanmıştır. Tedavinin 9. gününde şikayetleri gerileyen ve laboratuvar bulguları düzelen hasta poliklinikte takip edilmek üzere taburcu edilmiştir. Kontrolleri sırasında sıtmanın yol açtığı düşünülen retinopatiye bağlı görme bozukluğu ve ağır nörokognitif etkilenme gözlenmiştir. Hastaya antidepresan tedavi başlansa da nörokognitif açıdan düzelmeye sağlanamamıştır. Nörokognitif bozulma nedeniyle hastanın yeniden çalışma hayatına dönmesi mümkün olmamıştır.

TARTIŞMA

Tüm dünyada, özellikle *P.falciparum*'a bağlı sıtma, her yıl çok sayıda hastanın hayatını kaybetmesine neden olmaktadır³. Dolayısıyla endemik bölgelerden gelen ve ateş, baş ağrısı, bulantı, kusma, kas ağrısı gibi şikayetleri bulunan hastalarda ayırıcı tanıda sıtma öncelikle düşünülmelidir⁴.

Klinik olarak en ağır sıtma tablosuna; serebral sıtma, ciddi anemi, asidoz, hipoglisemi, sarılık, pulmoner ödem ve akut böbrek yetmezliği gibi komplikasyonlarla seyredabilen *P.falciparum* neden olmaktadır^{4,5}. İkinci olgumuzda bilirubin yüksekliği ve sarılık, üçüncü olgumuzda bilirubin yüksekliği, akut böbrek yetmezliği ve serebral tutulum ağır sıtma tablosunun belirtileridir.

Serebral sıtma bilinç bulanıklığı ve nöbetlerle seyreden bir sendromdur. Patogenezinde vasküler konjesyonun önemli bir rolü olduğu bilinmektedir. Genellikle nörolojik sekel bırakmadan iyileşmekle birlikte hastalarda psikoz, serebellar ataksi, hemipleji ve uzun dönemli bilişsel bozukluklar görülebilmektedir⁶. Üçüncü olgumuzda başvuru anından itibaren santral sinir sistemi bulguları ön planda olmuş, tedavi sonrası takiplerinde ise retinit gelişmiştir. Retina tutulumu serebral malaryanın önemli bulgularından biridir^{7,8}. Üçüncü olgumuzun genel durumu tedavi sırasında bozulmuş, eşlik edebilecek bakteriyel enfeksiyonların tedavisi amacıyla seftriakson ve klindamisin kombinasyonu tedaviye eklenmiştir. Klindamisin, *P.falciparum* üzerine monoterapide etkili olmakla birlikte, ortalama parazit atılımının 4-6 gün sürmesi sebebiyle ilk planda tercih edilmemektedir. Artesunat + klindamisin kombinasyonu ile tedavi edilenlerde parazit atılımının, kinin + klindamisin tedavisi alanlardan daha hızlı olduğu bildirilmiş; ayrıca klindamisin + artemisin kombinasyonunun güvenli olduğu saptanmıştır⁹. Artemisin temelli tedaviler *P.falciparum* sıtmasının-

da öncelikle tercih edilmekte, ilaç direncini engellemek için kombine tedaviler uygulanmaktadır¹⁰. Ancak son yıllarda, *P.falciparum*'a son derece etkili olan artemisin türevlerine de direnç bildirilmeye başlanmıştır¹¹. Arthemeter + lumefantrin (80/480 mg) kombine preparatı ülkemizde de bulunabilen bir kombinasyondur. Her üç olgumuza da bu tedavi uygulanmış, tedavi sonrası kontrol kan yaymalarında parazite rastlanmamıştır.

Sonuç olarak sıtma, dünyada halen çok önemli bir sağlık sorunudur. Gerek endemik bölgeden öğrenim amacıyla ülkemize gelen Afrikalı öğrenciler, gerekse de endemik bölgelere çalışmak amacıyla giden yurttaşlarımızın ülkeye dönüşleri sonrasında, sıtma açısından risk altında olduklarının akılda tutulması son derece önemlidir. Üçüncü olgumuzun, Uganda'da bulunduğu sürece sıtmaya karşı profilaktik tedavi almayı ve yurt dışı seyahati öncesi seyahat danışmanlık hizmetinden faydalanmayı hastanın ciddi morbidite ile karşı karşıya kalmasına neden olmuştur. Sıtmada, erken tanı ve tedavinin yapılabilmesi kadar, potansiyel risk grubundaki kişilere yönelik koruyucu sağlık uygulamalarının ve danışmanlığın verilmesi de büyük önem taşımaktadır.

KAYNAKLAR

1. World Health Organization. World Malaria Report 2014. WHO, Geneva, Switzerland. Available at: http://www.who.int/malaria/publications/world_malaria_report_2014/en/
2. Başara BB, Güler C, Yentür GK. Sağlık İstatistikleri Yıllığı 2013. T.C. Sağlık Bakanlığı Sağlık Araştırmaları Genel Müdürlüğü, 2014, Ankara.
3. Snow RW, Guerra CA, Noor AM, Myint HY, Hay SI. The global distribution of clinical episodes of *Plasmodium falciparum* malaria. Nature 2005; 434(7030): 214-7.
4. White NJ, Pukrittayakamee S, Hien TT, Faiz MA, Mokuolu OA, Dondorp AM. Malaria. Lancet 2014; 383(9918): 723-35.
5. Marsh K, Forster D, Waruiru C, et al. Indicators of life-threatening malaria in African children. N Engl J Med 1995; 332(21): 1399-404.
6. Rénia L, Howland SW, Claser C, et al. Cerebral malaria: mysteries at the blood-brain barrier. Virulence 2012; 3(2): 193-201.
7. Warrell DA. Cerebral malaria: clinical features, pathophysiology and treatment. Ann Trop Med Parasitol 1997; 91(7): 875-84.
8. Beare NA, Lewallen S, Taylor TE, Molyneux ME. Redefining cerebral malaria by including malaria retinopathy. Future Microbiol 2011; 6(3): 349-55.
9. Ramharter M, Oyakhrome S, Klein Klouwenberg P, et al. Artesunate-clindamycin versus quinine-clindamycin in the treatment of *Plasmodium falciparum* malaria: a randomized controlled trial. Clin Infect Dis 2005; 40(12): 1777-84.
10. Nosten F, White NJ. Artemisinin-based combination treatment of falciparum malaria. Am J Trop Med Hyg 2007; 77(6): 181-92.
11. Phyto AP, Nkhoma S, Stepniewska K, et al. Emergence of artemisinin-resistant malaria on the western border of Thailand: a longitudinal study. Lancet 2012; 379(9830): 1960-6.