

Dış kaynaklı İki Relaps *Plasmodium vivax* Olgusu ve Proflakside Primakin

Two Imported and Relapsed of *Plasmodium vivax* Malaria Cases and Primaquine Prophylaxis

Mustafa Hatipoğlu, Asım Ülçay, Vedat Turhan, Ergenekon Karagöz, Hakan Erdem, Ali Acar, Oral Öncül, Levent Görenek

Gülhane Askeri Tıp Akademisi, Haydarpaşa Eğitim Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Servisi, İstanbul, Türkiye

ÖZET

Sıtma, tüm dünyayı etkileyen, ciddi sağlık problemleri ve ekonomik sorunlar teşkil eden bir enfeksiyondur. Sıtma açısından ülkemiz eliminasyon fazında olup, sıtma vakaları son yıllarda yurtdışından gelen olgu şeklinde görülmeye başlamıştır.

Bu çalışmada Afganistan seyahatini altı ay önce tamamlayan iki hastada relaps *Plasmodium vivax* sıtması sunulmuştur. İlk olgu seyahati sırasında düzensiz proflaksi almış, ülkeye döndükten altı ay sonra sıtma kliniği ortaya çıkmıştır. İkinci olgu seyahati sırasında proflaksi almamış, ateş epizodu yaşaması üzerine kontrolsüz sıtma ilacı kullanmıştır. *P. vivax* için iki ayrı inkübasyon süresi tanımlanmıştır. Bunlardan biri karaciğerde hipnozoid formunda dormant basillerin maturasyonu ile gerçekleşen relaps (geç enfeksiyon) olarak tanımlanmaktadır. Bu olgularda karaciğerde hipnozoitlerin relaps da etkili olduğu düşünülmüştür. Olgular klorokin ve primakin ile tedavi edilmiştir.

Sunmuş olduğumuz bu iki vaka ile Özellikle endemik bölgeye seyahat sonrası *P. vivax* ve *P. ovale* türü sıtma etkenleri için relapsın hatırd tutulması, primakin ile proflaksinın tamamlanması ve kısa süreli seyahatlerde primer proflakside primakin kullanımının önemi vurgulanmıştır. (*Türkiye Parazitol Derg 2014; 38: 120-3*)

Anahtar Sözcükler: *Plasmodium vivax*, primakin fosfat, proflaksi, relaps, seyahat

Geliş Tarihi: 27.04.2013

Kabul Tarihi: 21.08.2013

ABSTRACT

Malaria is a worldwide infection causing serious health and financial problems. Turkey is in the elimination phase, and malaria cases have been observed in patients who have come from abroad recently.

In this study, 2 relapsed *Plasmodium vivax* (Pv) cases that returned from Afghanistan to our country at least 6 months ago were presented. The first case had received irregular chemoprophylaxis during travel, 6 months after returning to Turkey occurred malaria clinic. The second case had not received chemoprophylaxis during his travel, and he had experienced 2 previous episodes of malaria. He had used inappropriate anti-malarial drugs before returning to Turkey. Two separate incubation periods for *P. vivax* and *P. ovale* have been described. One of them is defined as late infection, or relapse, which is maturation of dormant bacilli in the liver, known as the hypnozoite stage. We thought that relapses of Pv infection could result from activation of hypnozoites in these cases. These 2 cases were treated with chloroquine and primaquine.

The purpose of presenting these 2 cases is that primaquine should be considered for primer prophylaxis in short travels, especially after traveling to endemic areas, and the patient's relapse should be considered. (*Türkiye Parazitol Derg 2014; 38: 120-3*)

Key Words: *Plasmodium vivax*, prophylaxis, primaquine phosphate, recurrence, travel

Received: 27.04.2013

Accepted: 21.08.2013

Yazışma Adresi / Address for Correspondence: Dr. Mustafa Hatipoğlu, Gülhane Askeri Tıp Akademisi, Haydarpaşa Eğitim Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Servisi, İstanbul, Türkiye. Tel: +90 0216 542 20 20 E-posta: mhatipoglu@gata.edu.tr
DOI:10.5152/tpd.2014.3159

©Copyright 2014 Turkish Society for Parasitology - Available online at www.tparazitolog.org

©Telif hakkı 2014 Türkiye Parazitoloji Derneği - Makale metnine www.tparazitolog.org web sayfasından ulaşılabilir.

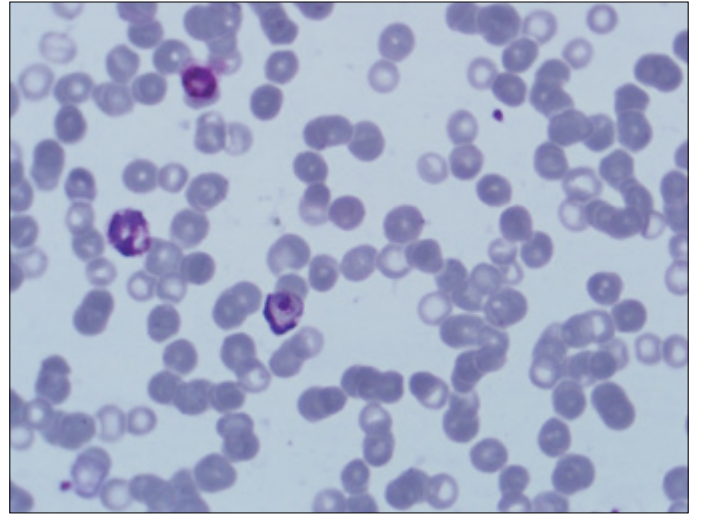
GİRİŞ

Sıtma, halen tüm dünyayı etkileyen, 106'dan fazla ülkede ciddi sağlık problemleri ve ekonomik sorunlar teşkil eden protozoal bir enfeksiyondur. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) raporuna göre 2010 yılında 216 milyon sıtma epizodu ve 655,000 sıtmaya bağlı ölüm görölmüştür. *Plasmodium* cinsinin beş türü (*P. falciparum*, *P. vivax*, *P. ovale*, *P. malariae* ve *P. knowlesi*) insanda enfeksiyon etkenidir. En mortal seyir Afrika kıtasında ve özellikle *P. falciparum*'da görölmektedir. Bununla birlikte Afrika kıtası dışındaki endemik bölgelerde de *P.vivax* yaygındır. Sıtma açısından ölkemiz DSÖ'ye göre eliminasyon fazında olup, sıtma vakaları son birkaç yıl içinde yurtdışından gelen olgu şeklinde görölmeye başlamıştır. Burada endemik bölgelere giden vatandaşlarımızın sayısının artması nedeni ile sıtmadan korunma açısından bireysel koruyucu tedbirler ve özellikle profilaksi önemli hale getirmiştir. Sıtmanın inkübasyon süresi enfekte sivrisineğe maruziyetten 6 gün sonra başlayıp yılları bulabilir, ancak bu durum türler arasında farklılık göstermektedir (1-4).

Sunduğumuz iki olgu ile ölkemizdeki sıtma epidemiyolojisinin geldiği yere, seyahat sonrası relaps ile ortaya çıkan *P.vivax* kliniğine ve primakin ile sıtma profilaksisinin önemine dikkat çekmeyi amaçladık.

OLGU SUNUMU

İlk olgumuz, 35 yaşında, erkek ve güvenlik görevlisi olarak çalışan hasta, Haziran 2012'de hastanemiz acil servisine üşüme, titreme, ateş, sonrasında terleme ile genel durumda bozulma, iştatsızlık ve halsizlik şikayetleri ile başvurdu. Bu şikayetleri 20 gün önce aniden ortaya çıkmış. Sonra beşinci güne kadar kısmen rahatlamış iken beşinci günde ikinci kez üşüme, titreme ve terleme ile düşünen ateş atağı oldu. Aile hekimi akut üst solunum yolu enfeksiyonu tanısı ile amoksisilin+klavulanik asit tedavisi başlamış. Sürekli 38-40°C ateş ile halsizlik, iştatsızlık ve düşkünlüğü devam eden hasta bu şikayetlerle bir iç hastalıkları uzmanı tarafından değerlendirilmiş. Mevcut antibiyotik tedavisi üst solunum yolu enfeksiyonu ön tanısı ile moksifloksasin olarak değerlendirilmiş. Ateşi ve halsizliği devam etmiş ve bu süreçte üşüme, titreme ve ateş ile terleme belirtilerinin olduğu üçüncü atağı 15. günde ortaya çıkmış. şikayetlerinin devamı üzerine hastanemiz acil servisine başvuran hasta değerlendirildi. Fizik muayenesinde genel durumu orta, şuur açık, oryante ve koopere idi. Ateşi 39,7 °C, nabızı 107/dk, solunum sayısı 15/dk, kan basıncı 100/65 mm/Hg, kalp atımları ritmik, solunum sesleri tabii, batin serbest, traube açık, nörolojik muayenesi ve sistemik muayenesi tabii idi. Başvuru laboratuvarında anemi, trombositopeni, sedim ve CRP yüksekliği saptanması üzerine hasta ateş etyolojisi araştırılmak üzere ileri tetkik ve tedavi amaçlı kliniğimize yatırıldı. Yapılan kalın ve ince periferik kan yaymasında *P. vivax* ile uyumlu şizont ve trofozoitler görölerek sıtma tanısı konuldu. İnce yaymada gametosit yoğunluğu dikkat çekici idi (Resim 1). Alınan öyküde hastanın altı ay süre ile Afganistan'da bulunduğu ve yine altı ay önce ölkemize döndüğu anlaşıldı. Afganistan'da bulunduğu süreçte sıtma kemoprofilaksisi amaı ile haftada bir, düzensiz olarak meflokin aldığı, Türkiye'ye dönünce kullanmadığı öğrenildi. Tedavisi üç günlük klorokin (ilk gün 600 mg baz, 6 saat sonra 300 mg, 2. ve 3. gün 300 mg) ile 14 günlük primakin fosfat (2x15 mg/gün) olacak şekilde düzenlendi. Tedavinin ilk günü hastanın 38-40°C aralığında ateşi sürekli idi ve üç gün sürdü. Parazitemisi dördüncü günden itibaren kayboldu,



Resim 1. İlk olguya ait ince periferik kan yaymasında *P. vivax* ile uyumlu şizont ve trofozoitler görölmektedir

Tablo 1. Olgulara Ait Laboratuvar Verileri

	Olgu 1 Başvuru	Olgu 2 7. gün	Başvuru	5. gün
Hemoglobin (g/dL)	11,0	8,3	9,8	10,7
Hematokrit (%)	32,1	24,8	27,5	28,9
Lökosit (K/mm ³)	3,6	6,1	5,7	6,1
Trombosit (K/mm ³)	29,300	237,000	109,000	304,000
Üre (mg/dL)	73	24	19	21
Kreatinin (mg/dL)	1,3	0,8	1,0	0,9
AST (IU/L)	60	51	17	18
ALT (IU/L)	45	65	12	8
Total bilirubin (mg/dL)	4,0	0,6	1,2	0,7
Direkt bilirubin (mg/dL)	1,6	TE*	0,4	0,2
LDH (IU/L)	1128	TE	480	464
CRP (mg/L)	140	40	84	TE
ESH (mm/saat)	74	63	33	TE

*TE: test edilmedi

ateş izlenmedi ve hastanın tüm şikayetleri geriledi. Laboratuvar bulgularında ise lökopeni ve trombositopeni tedavinin yedinci gününde kaybolurken, tedavinin 13. gününde tüm biyokimyasal ve inflamatuvar parametreleri, anemi (hemoglobin: 10,6 g/dl) dışında, normal sınırlara tedrici olarak geldi (Tablo 1) ve hasta taburcu edildi.

İkinci olgumuz, İstanbul'da yaşayan, 27 yaşında erkek hasta, Temmuz 2012 tarihinde on gün önce başlayan, 48 saatte bir tekrarlayan, ateş, üşüme, titreme, terleme ile iştatsızlık ve halsizlik şikayetleri ile polikliniğimize başvurdu. Hastanın 2010 yılında Afganistan'a gittiği ve Eylül 2011'de ölkeye döndüğu, bu süreçte herhangi bir kemoprofilaksi almamış olduğu öğrenildi. Bu arada Afganistan'da iken 2-3 kez üşüme, titreme ve ateş atağı geçirdiği ve bu ataklarda sırasında Afganistan'daki eczanelerden sıtma

ilaçları alıp kullandığı bilgisine ulaşıldı. Hastanın muayenesinde genel durumu iyi, ateşi 39,5°C, nabızı 107/dk, solunum sayısı 12/dk, tansiyonu 120/80 mm/hg idi. Batın muayenesinde karaciğer kot altında iki cm ele gelmekte, yumuşak kıvamda ve sistemik muayenesi tabii idi. Hastanın ince periferik kan yayması değerlendirilerek *P. vivax* ile uyumlu şizont ve trofozoitler görüldükten sonra tanı konuldu. Tam kan incelemede anemi ve trombositopeni mevcuttu. Tedavisi üç günlük klorokin (ilk gün 600 mg baz, altı saat sonra 300 mg, 2. ve 3. gün 300 mg) ile 14 günlük primakin fosfat (2x15 mg/gün) şeklinde düzenlendi. Sadece tedavinin ilk günü 39 °C ateşi oldu ve daha sonra tekrar etmedi. Tüm şikayetleri dördüncü günden itibaren geriledi ve hastanın parazitemi kayboldu. Ayrıca hastanın anemi ve trombositopenisinin (Tablo 1)'de gerilemesi üzerine, primakin tedavisini evde kullanmak üzere yatışının altıncı günü taburcu edildi. Olgular tedavilerinin dört ay sonrasında sağ ve sağlıklı oldukları telefon ile öğrenilerek konfirme edilmiştir.

TARTIŞMA

Türkiye'de sıtma ile savaş konusunda önemli gelişmeler, sıtma vakalarında azalma ile kendini göstermiştir. Sağlık Bakanlığı verilerine göre, sıtma tanılı olgu sayıları; 2002 yılında 10,224, 2006 yılında 796, 2009 yılında 84, 2010 yılında ise 78 vaka şeklinde olmuştur. Değerlendirilen 2010 yılındaki vakalarının tamamı yurt dışı kaynaklıdır (2). Özbilgin ve arkadaşları Anadolu tarihinde yüzyıllardır sıtmanın varlığını ve son birkaç dekatta eliminasyon çalışmalarında başarı kaydedildiğini bildirmiştir (5). Erdem ve arkadaşları 1915 yılı'nda Osmanlı üçüncü ordu askerleri içinde en sık görülen enfeksiyonun sıtma olduğunu bildirmişlerdir. Bununla birlikte göreceli olarak sıtmaya bağlı ölüm düşük oranlarda izlenmiştir. Bu durumun *P.vivax*'ın ülkemizde etken olarak görülmesi ve kinin tedavisine ulaşılabilirlik ile ilişkili olduğu düşünülmüştür (6). Ülkemizden yakın zamanda yapılan çalışmalar ve yayınlanan literatürler de daha önce endemik olan *P.vivax* vakalarının azaldığı, olgularda etken olarak *P.falciparum*'un daha çok saptandığı bildirilmiştir (7-9). Ayrıca ülkemizde 2010 yılından itibaren yerli olgu olmadığı bildirilmektedir (10). Olgularımız yurt dışı kaynaklı olup, birinci olgu hastalıktan altı ay önce, ikinci olgu ise 10 ay öncesinde Afganistan'da bulunmuştur. Afganistan'da ise sıtma endemik olarak bulunmaktadır. Bildirilen vakaların 2010 yılında %9'u *P.falciparum*, %91'i *P. vivax*'dan oluşmaktadır (1).

P. vivax karaciğerde oluşturduğu hipnozoitler dolayısı ile inkübasyon süresi, kemoproflaksi ve tedavide farklı yaklaşım gerektirmektedir (4). *P.vivax* da sivrisinek ısırığını takiben sporozoitlere maruz kalınmasını takiben iki ayı inkübasyon süresi tanımlanmıştır. Birincisi ilk atak olarak 14±3 günlük inkübasyon periyodu, ikincisi ise karaciğerde hipnozoid formunda dormant basillerin maturasyonu ve relaps (geç enfeksiyon) olarak tanımlanmaktadır. *P. vivax*'ın hepatositlerdeki hipnozoitlere kemoproflakside yaygın kullanılan klorokin, meflokin, doksisisiklin gibi ajanlar etkin değildir (11, 12). Her iki olgumuz ikinci inkübasyon periyoduna uymakta ve ilk olguda altı ay, ikinci olguda 10 ay sonra relaps ortaya çıkmıştır.

İlk olgumuz Afganistan'da bulunduğu süre boyunca düzensiz şekilde meflokin kullanmıştır. Oysa ki meflokin parazitin hipnozoit formlarına etkin değildir (11). Dolayısı ile olgu relaps olarak değerlendirilmiştir. Bu nedenlerle primakinin primer kemoproflakside önemli olduğu değerlendirilmiştir (11). Primakin'in met-

hemoglobinemisi ve G6PD eksikliğinde hemolitik anemi gibi yan etkilerinin olduğu ve diğer yeni ilaçların daha güvenli olduğu gerekçesi ile kullanımından kaçınıldığı bildirilmektedir (11). Relaps vakalar nedeni ile yeniden primakine dönüş olduğunu ve tek başına *P.vivax* ve *P. falciparum* kemoproflaksisinde etkin bir seçenek olduğu bildirmiştir (11). İkinci olgumuz ise seyahati sırasında kendi imkanları ile eczanelerden temin ettiği sıtma ilaçlarını düzensiz kullanmış, bu nedenle yine bir relaps *P.vivax* enfeksiyonu düşünülmüştür.

Tedavide DSÖ *P. vivax* için, klorokin duyarlı ise klorokin 10 mg/kg yükleme dozunu takiben altı, 24 ve 48. saatte 5 mg/kg ve 14 gün primakin 0,25-0,50 mg/kg/gün iki eşit dozda önermekte, eğer klorokin direnci mevcut ise klorokin yerine amodiakin, meflokin ve kinin önermektedir (13). Olgularımız da üç günlük klorokin ve 14 günlük primakin ile tedavi edilmiştir.

Sıtma dünya çapında hayatı tehdit eden bir hastalık olarak halen karşımızda durmaktadır. Tedaviye dirençli plasmodium türleri artışı ise bu sorunu daha da önemli hale getirmektedir. Hastalığın hızlı ve doğru tanısı tedavinin etkin bir şekilde yapılabilmesi için anahtar rolü oynamaktadır. Mikroskopik inceleme halen altın standart olarak geçerliliğini koruyan tanı yöntemidir. Ancak özellikle laboratuvar olanağı bulunmayan bölgelerde, yine endemik bölgeden dönen ateşli hastalarda mikroskopi ile yeterli sonuç alınmayabilmektedir. Bu bağlamda, sıtmanın klinik ve epidemiyolojik özellikleri de göz önüne alınarak seçilmiş iyi kalitedeki bir hızlı tanı testi sıtma tanısı ve dolayısıyla tedavisi açısından oldukça iyi bir yol gösterici olacaktır. Özellikle düşük parazitemi ile giden sıtma olguları gözden kaçabileceği için hızlı tanı testlerinin şüpheli olgularda kullanılması klinisyenlerin tanısal gücünü arttırabileceği de akılda tutulmalıdır (14, 15). Bizim olgularımızda periferik yayma ile tanı konuldu.

SONUÇ

Sonuç olarak endemik bölgeye seyahat sonrası ilk bir ay içinde sıtma kliniği ortaya çıkması beklenmekte ise de aylar hatta yıllar sonrada *plasmodium vivax* relapsı görülebileceği akılda tutulmalı, *P. vivax* ve *P. ovale* türü sıtma etkenleri için primakin ile kemoproflaksinin tamamlanması değerlendirilmeli ve kısa süreli seyahatlerde primer proflakside primakin düşünülmelidir.

Hasta Onamı: Yazılı hasta onamı bu çalışmaya katılan hastalardan alınmıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Yazar Katkıları: Fikir - A.Ü., V.T.; Tasarım - M.H., V.T.; Denetleme - E.K., O.Ö.; Kaynaklar - M.H., H.E.; Malzemeler - A.Ü., L.G.; Veri toplanması ve/veya işlemesi - A.Ü., M.H., E.K.; Analiz ve/veya yorum - A.A., H.E., L.G.; Literatür taraması - M.H., O.Ö.; Yazıyı yazan - M.H., V.T.; Eleştirel inceleme - O.Ö., L.G.; Diğer - A.A., H.E., O.Ö.

Teşekkür: İstanbul Anadolu Yakası Merkez İl Sıtma Savaş Birimi'ne hastanın tanı ve tedavi aşamasında yaptığı katkılar için teşekkür ederiz.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Finansal Destek: Yazarlar bu çalışma için finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

Informed Consent: Written informed consent were obtained from patient who participated in the cases.

Peer-review: Externally peer-reviewed.

Author Contributions: Concept - A.Ü., V.T.; Design - M.H., V.T.; Supervision - E.K., O.Ö.; Funding - M.H., H.E.; Materials - A.Ü., L.G.; Data Collection and/or Processing - M.H., E.K.; Analysis and/or Interpretation - A.A., H.E., L.G.; Literature Review - M.H., O.Ö.; Writing - M.H., V.T.; Critical Review - O.Ö., L.G.; Other - H.E., A.A., O.Ö., L.G.

Acknowledgements: We thank İstanbul Anatolian Side Central Provincial Malaria Control Unit for it's contribution in the course of patient's diagnosis and treatment.

Conflict of Interest: No conflict of interest was declared by the authors.

Financial Disclosure: The authors declared that this study has received no financial support.

KAYNAKLAR

1. World Health Organization. World Malaria Report. 2011 Erişim Tarihi: 20.11.2012. Available from: <http://www.who.int/malaria/publications/atoz/9789241564106/en/index.html>
2. Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı, Sağlık İstatistikleri Yıllığı, 2010. Erişim Tarihi: 21.11.2012. Available from: <http://www.saglik.gov.tr/sb/extras/istatistikler/sitma/sitmaistatistik.htm>.
3. Walker NF, Nadjm B, Whitty CJM. Malaria. *Medicine* 2010; 38: 41-6. [CrossRef]
4. Fairhurst RM, Wellems TE. *Plasmodium* species (Malaria), In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R(eds), *Principles and Practice of Infectious Diseases*. Churchill Livingstone, Philadelphia, 2010, 7th ed. pp: 3437-62.
5. Özbilgin A, Topluoglu S, Es S, Islek E, Mollahaliloglu S, Erkok Y. Malaria in Turkey: Successful control and strategies for achieving elimination. *Acta Tropica* 2011; 120: 15-23. [CrossRef]
6. Erdem H, Tetik A, Arun O, Besirbellioglu BA, Coskun O, Eyigun CP. War and infection in the pre-antibiotic era: the Third Ottoman Army in 1915. *Scand J Infect Dis* 2011; 43: 690-5.
7. Ser Ö, Çetin H. Evaluation of malaria cases in Antalya between 2001 and 2011. *Türkiye Parazitol Derg* 2012; 36: 4-8. [CrossRef]
8. Onlen Y, Culha G, Ocak S, Savaş L, Güllü M. Falciparum malaria originating in foreign country: four cases. *Türkiye Parazitol Derg* 2007; 31: 256-9.
9. Demiroğlu YZ, Kozanoğlu I, Turunç T, Kurşun E, Arslan H. A severe falciparum malaria case successfully treated by exchange transfusion as an adjunct therapy. *Mikrobiyol Bul* 2012; 46: 493-8.
10. Zoonotik ve Vektörel Hastalıklar Daire Başkanlığı, Sıtma Erişim Tarihi: 21.11.2012. Available from: <http://thsk.gov.tr/tr/index.php/sitma-ve-leismaniazis-kontrolu/197-sitma>.
11. Schwartz E. Prophylaxis Of Malaria. *Mediterr J Infect Dis* 2012; 4.
12. Pedro RS, Guaraldo L, Campos DP, Costa AP, Daniel-Ribeiro CT, Brasil P. *Plasmodium vivax* malaria relapses at a travel medicine centre in Rio de Janeiro, a non-endemic area in Brazil. *Malar J* 2012; 11: 245. [CrossRef]
13. World Health Organization. Guidelines for the treatment of malaria. 2010, 2nd ed. Erişim Tarihi:20.11.12 Available from: <http://www.who.int/malaria/publications/atoz/9789241547925/en/index.html>.
14. Ardic N, Turhan V. Malaria. *Türk Mikrobiyol Cem Derg* 2004; 34: 277-85.
15. Ardiç N, Koru Ö. Rapid diagnostic tests in malaria. *Nobel Med* 2012; 10-5.