

Olgu Sunumu: Yurtdışı Kaynaklı İki *Plasmodium falciparum* Olgusu

Şükran KÖSE¹, Cenk KIRAKLI², Seray ÖZENSOY TÖZ³, Lütfiye KUZUCU¹,
Gülün AKKOÇLU¹, Nihat ÇEVİKEL⁴

Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, ¹Klinik Mikrobiyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları, ²Yoğun Bakım Ünitesi, İzmir,
³Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Parazitoloji Anabilim Dalı, İzmir, ⁴Sıtma Savaş Dispanseri, İzmir, Türkiye

ÖZET: 23 yaşında Pakistanlı erkek olgu ateş yüksekliği, bilinç bulanıklığı ile Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi acil servisine başvurusunda 39.3 °C ateş, bilinç bulanıklığı, subikterik skleralar ve splenomegali bulguları saptanmıştır. Laboratuvar tetkiklerinde karaciğer testlerinde hafif yükseklik ve anemi olduğu görülmüştür. Yapılan kemik iliği aspirasyonunda *P. falciparum* gametosit ve trofozoitleri görülerek falciparum sıtması tanısı konulmuş, kinin ve doksisisiklin tedavisine başlanmış ancak dirençli bulunarak meflokin ile devam edilmiştir. Yine Pakistan'lı ve 20 yaşındaki ikinci olguda ise acil servise başvurusunda 39.4 °C ateş, kapalı bilinç, ikterik skleralar ve tüm kardiyak odaklarda 2/6 sistolik üfürüm saptanmıştır. Laboratuvar tetkiklerinde derin anemi ve trombositopeni, karaciğer testlerinde yükseklik saptanan olgunun kalın damla preparatında *P. falciparum* gametositleri görülmesi ile tanı konulmuştur. Her iki olguya uygun tedavi başlanmasına rağmen birinci olgu iyileşerek taburcu olurken ikinci olgu ARDS komplikasyonu nedeniyle kaybedildi. Bu çalışmada *P. falciparum* sıtması nedeniyle gelişen iki farklı klinik tablo sunulmuştur. Zamanında başlanan tedavi ile yanıt yüz güldürücü olurken, tersi durumda morbidite ve mortalitenin arttığına hatırlatılması amaçlanmıştır.

Anahtar Sözcükler: *Plasmodium falciparum*, importe, direnç

Case Report: Two Imported *Plasmodium falciparum* Cases

SUMMARY: A 23 year-old Pakistani man presented at the emergency clinic of Tepecik Research and Training Hospital with the symptoms such as fever (39.3 °C), blurred consciousness, subicteric sclera and splenomegaly. In the laboratory examination, a slightly increase of the liver enzymes and anemia were detected. The gametocytes and trophozoites of *Plasmodium falciparum* were seen in a bone marrow aspiration and treatment was started with quinine and doxycycline but since resistance was detected to these medicines, mefloquine was chosen as alternative therapy. He was cured and discharged. The second case was also a Pakistani 20-year old man and he was a friend of first case. He presented at our hospital with the symptoms such as fever (39.4 °C), closed consciousness, icteric sclera and systolic soufflé in all cardiac foci. During the laboratory examination, severe anemia and thrombocytopenia, and an increase in the liver enzymes were found. *P. falciparum* gametocytes and young trophozoites were seen in a blood smear stained with Giemsa. For treatment, mefloquine was used but unfortunately the patient died due to an adult respiratory distress syndrome (ARDS) complication. In this study, two cases with different clinical manifestations were presented to emphasize the importance of timing in starting the correct treatment.

Key Words: *Plasmodium falciparum*, imported, resistance

GİRİŞ

Sıtma, *Plasmodium* ailesine ait protozoalar tarafından meydana getirilen bir enfeksiyon olup Anofel cinsi sivrisineklerin ısırması ile insanlara bulaşmaktadır (2, 3). Çeşitli hayvanları enfekte edebilen çok sayıda *Plasmodium* türü bulunmasına rağmen sadece dört tanesi insan için patojendir. Bunlar: *Plasmodium vivax*, *Plasmodium ovale*, *Plasmodium malaria* ve *Plasmodium*

falciparum'dur (3). Son yıllarda *P. knowlesi* ile de insan olguları görülmüştür (6). Dünya Sağlık Örgütü'nün verilerine göre yılda 300-500 milyon insan sıtma enfeksiyonuna yakalanmakta ve çoğu çocuk yaşta olmak üzere 1.5 - 2.7 milyon kişi ise ölmektedir. Sıtma, Türkiye'de Doğu Akdeniz ve Güney Doğu Anadolu bölgelerinde endemik, diğer bölgelerde sporadik olarak görülmektedir (8). Klinik olarak titreme ile yükselen intermitan ateş, anemi, splenomegali ile seyreden, nüksler gösterebilen ve kronikleşme eğilimi olan bir enfeksiyon hastalığıdır (4).

Bu çalışmadaki olgular, *P. falciparum* sıtmasının, endemik bölgelerden gelen hastalarda ön tanı olarak düşünüldüğü takdirde tedaviye yanıtın hızlı ve olumlu olduğu, aksi taktirde morbiditenin yüksek olduğunu vurgulamak amacıyla sunulmuştur.

Makale türü/Article type: **Araştırma / Original Research**

Geliş tarihi/Submission date: 25 Ağustos/25 August 2009

Düzeltilme tarihi/Revision date: -

Kabul tarihi/Accepted date: 29 Eylül/29 September 2009

Yazışma /Corresponding Author: Şükran Köse

Tel: - Fax:

E-mail: sukrankose@yahoo.com

OLGU 1

23 yaşında Pakistan'lı erkek olgu, ateş yüksekliği ve bilinç bulanıklığı yakınması ile hastanemiz acil servisine başvurmuştur. Öyküsünde yaklaşık bir ay önce ülkesi Pakistan'dan Yunanistan'a gitmek üzere yola çıktığı, İran'da yürüyerek yolculuk ettiği, ülkemizde bir süre gizlenerek yaşadığı ve yakalandığı öğrenilen olgunun bir arkadaşının da genel durumunda bozukluk, bilinç kaybı ile hastanemiz yoğun bakım ünitesine yatışının yapıldığı öğrenildi. Olgunun TA: 110/60 mm/Hg, Nbz: 120/dk, Ateş: 39.3 °C idi. Fizik muayenesinde bilincinde bulanıklık, skleralarda subikterik görünüm, kalpte taşikardi ve batında splenomegali dışında patoloji saptanmadı. Yapılan tetkiklerinde Hb: 9.6 gr/dl, RBC: 3.24 M/uL, Hct: %27.1, WBC: 5100 K/uL, Plt: 52000 K/uL, ALT: 38, AST: 61, Total bilirubin: 2, Direkt bilirubin: 0.7 LDH: 986, CK: 198, ALP: 50 Sedim: 45 mm/saat, CRP: 11.6 mg/dl, TİT: normal EBV-VCA Ig M (+), EBV-VCA Ig G (+), Parvovirus B19 Ig M (+), Parvovirus B19 Ig G (+), İmmünglobulin A ve E normal, G ve M yüksek saptandı. Hepatit markerları akut enfeksiyonu göstermemekteydi. İdrar ve kan kültürlerinde üreme saptanmayan olgunun boğaz kültüründe normal boğaz florası saptandı. Koagülasyon testleri normal bulundu. Periferik yaymasında %58 lenfosit, %39 PNL, %3 eozinofil görüldü. Batın USG'de splenomegali (dalak 165 mm) ve safra kesesi duvar kalınlığı artmış, perikolesistik alanda minimal sıvı görüldü.

Klinik, laboratuvar ve öyküsü nedeniyle hastaya kemik iliği aspirasyonu yapıldı. Kemik iliği materyali E.Ü.T.F. Parazitoloji Anabilim Dalı'nda tarafından değerlendirildi ve *Plasmodium falciparum* sıtması tanısı kondu. Sıtma Savaş Dispanseri ile görüşülerek olguya Kinin 300 mg tb 3x3 ve Doksisisiklin 2x100 mg olarak başlandı. Olguya anemisi nedeniyle 1 ünite ERT verildi. Yedi gün tedavi sonunda yapılan kalın damla preparatının incelenmesinde halen tipik muz şeklinde gametositlerin olduğu saptanarak tedavi 14 güne uzatıldı ancak trombositopeni gelişmesi üzerine ilaçları kesilerek izlendi. Hemogramındaki düzelmeyi takiben yapılan kalın damla preparatında gametositlerin görülmeye devam etmesi üzerine klinik düzelmeye rağmen dirençli olduğu düşünülerek Meflokin 15 mg/kg dozunda ve 24 saat sonra 10 mg/kg ikinci doz verildi. Yapılan kontrol kalın damla preparatında gametosit saptanmaması üzerine bir hafta sonra bir gün ara ile olguya üçüncü ve dördüncü doz Meflokin verildi. Son dozlardan sonra birinci, üçüncü, beşinci ve yedinci günlerde yapılan kalın damla preparatlarında gametosit görülmemesi üzerine hasta iyileşme ile taburcu edildi.

OLGU 2

Otogarda bilinci kapalı bulunan 20 yaşında Pakistan'lı olgu hastanemiz acil servisine 112 tarafından getirildi. Hasta hipoksemisi nedeni ile entube edilip, yoğun bakım ünitesine interne edildi. Geliş fizik muayenesinde TA: 110/60 Nb: 98; ateş 39.4 C Bilinç kapalı, skleralar ikterikdi, solunum sistemi normal olarak değerlendirildi. Kardiyak değerlendirmede taşikardisi mevcuttu, tüm odaklarda 2/6 sistolik üfürüm mevcuttu.

Batın değerlendirmesi olağandı.

Laboratuvar bulgularında; Geliş hemogram değeri WBC: 22100 K/uL, RBC: 1.45 M/uL, Hb: 4.3 gr/dl, Htc: %11.7, MCV: 80.6 fL, MCHC: 36.7 gr/dl, RDW: 14.5, Plt: 58.000 saptandı, AST: 238 U/L ALT: 80 U/L, LDH: 2211 U/L, CK: 6436 U/L, Tbil: 3.5 mg/dl Dbil: 1.4 mg/dl Tprotein: 5.4 gr/dl Albümin: 2.4 gr/dl Globulin: 2.7 gr/dl olarak saptandı. Biyokimyasında diğer parametreler normal sınırlardaydı. Koagülasyon profili APTT: 43 sn, PTZ: 16 sn, INR: 1.5 olarak geldi. Geliş kan gazı Ph 7.34, PCO₂: 14, pO₂: 124, Laktat: 11.9, O₂sat: %99 idi. Hepatit markerlarında akut enfeksiyon bulgusuna rastlanmadı. PA Akciğer grafisi normal saptandı. Batın USG'de sediment dışında patoloji saptanmadı.

APACHE 2 skoru 30 olarak kabul edildi. Olguya santral kateter takıldı. CVP 8-10cm H₂O arasında olacak şekilde IV mayisi planlandı. Anemi, trombositopeni ve koagülasyon testlerindeki bozukluk nedeniyle ERT, TDP ve Trombosit süpsansiyonu replasmanı yapıldı. Ampirik moxifloksasin 1x1 (IV) ve seftriakson 2x1 (IV) başlandı. Kan, idrar kültürlerinde üreme saptanmayan olguda ateş yüksekliği devam etmesi üzerine antibiyoterapi Sefoperazon-sulbaktam 2x1 gr ve Teikoplanin 2x1 olarak değiştirildi. Olgunun yatışının 3. günü akciğer seslerinde bozulma nedeniyle çekilen PA akciğerde non kardiojenik akciğer ödemi ile uyumlu geldi. Anamnezi aynı olan ve İnfeksiyon Hastalıkları Servisinde yatmakta olan arkadaşında *Plasmodium falciparum* sıtması tanısı konması üzerine incelenen kalın damla preparatında *P. falciparum* gametositleri görülerek kinin tb 3x3 ve doksisisiklin 2x100 mg olarak başlandı. Takibinde klinik ve laboratuvar olarak kötüleşen olgu aspirasyonunda hemorojik vasıfta bronş lavajı gözlemlendi. Hipoksemisi derinleşen olgu yatışının sekizinci gününde kaybedildi.

TARTIŞMA

Sıtma, Anadolu'da tarihler boyunca salgınlar yapmış, işgücü kaybı ve ölümlere neden olmuştur. Tüm eradikasyon çalışmalarına rağmen sıtma Güneydoğu Anadolu ve Çukurova bölgelerinde hala endemik olarak bulunmaktadır (8). *Plasmodium falciparum* her yaştaki eritrositleri tutabilmekte ve bu nedenle çok yüksek değerlerde parazitemiye yol açabilmekte; bu parazitin neden olduğu sıtmaya tropika sıtması adı verilmekte ve daha ağır bir klinik seyir izlemektedir (4). Bir protozoon hastalığı olan sıtmada klinik tablo, düzenli aralıklarla gelen ateş ve titreme ile karakterizedir (4). *Plasmodium falciparum* ile enfeksiyonda tipik ateş ve titreme nöbetleri 48 saatte bir gözlenmektedir (tertian malaria) (4). Birinci olgumuzda ateş yüksekliği bu kurala uygun saptanmadı. Yatışından itibaren her akşam titreme ile yükselen ve 40 derecenin üstüne çıkan ateş yüksekliği saptandı. Nöbetler sırasında eritrositlerin parçalanmasıyla anemi, parçalanmış eritrositlerden serbest kalan pigmentlerin kanda artmasıyla sarılık, bunların retiküloendotelial sistemde depolanmasıyla hepatosplenomegali olur (4). Tedavi uygulanmadığı takdirde infekte eritrositlerin kapiller endotele yapışması ile kapiller dolaşımın yavaşlaması sonucu trombüsler

ve doku nekrozu oluşabilir. Bu durumda; ensefalopati, böbrek yetmezliği, akciğer ödemi ve gastroenterit gibi komplikasyonlar ve bunlara bağlı ölüm olabilmektedir. Serebral tutulum en ciddi olup tedavisiz olgularda 48 saat içinde ölüme neden olmaktadır (4). Birinci olguda bu tip komplikasyon gelişmedi ancak ikinci olgu akciğer ödemi ve ARDS tablosu gelişmesi üzerine kaybedildi. Sıtmanın çeşitli komplikasyonları içinde akut akciğer hasarı ve ARDS nadir ancak yüksek mortalite ile ilişkili bulunmuştur. ARDS genellikle ciddi falciparum sıtması ile ilişkili görülmesine rağmen nadiren *P. vivax* sıtmasının da ARDS'ye neden olabildiği rapor edilmiştir (1). Komplike olmayan falciparum sıtması olgularının %4 ila %18'inde respiratuvar semptom ve bulgular belirtilmiştir (9).

Literatürde *P. vivax* ve *P. falciparum* ile oluşan ARDS ile ilgili çeşitli yayımlar bulunmaktadır (1, 5, 7, 9, 10). Falciparum sıtmasına bağlı ARDS'nin patogenezinde çeşitli adezyon moleküllerinin ekspresyonuna sekonder parazitin periferik sekestrasyonu düşünülmektedir. Bu adezyon molekülleri endotel hücrelerine sitoaderansı kolaylaştırmakta ve böylece mikrosirkülasyon bozulmaktadır. Daha sonra inflamatuvar sitokinlerin yüksek düzeyde üretilmesiyle sistemik inflamatuvar yanıt tetiklenmekte ve böylece ARDS dahil sayısız komplikasyon gelişmektedir (1). Antimalaryal tedavi başlandıktan sonra gelişen ARDS ise proinflamatuvar sitokin salınımı ile yönetilen inflamatuvar yanıtın artması ile açıklanabilir (9). Sıtmada akciğer tutulumu 200 yıldan uzun süredir bilinmektedir, ancak patogeneze ve başa çıkma ile ilgili bilgilerimiz sınırlıdır. Akciğer tutulumunun en ciddi formu pulmoner ödemdir. İntravasküler alandan akciğerlere sıvı kaybına yol açan alveoler kapiller permeabilite artışı esas patofizyolojik mekanizmadır (11).

Sıtmada immünglobulinlerin belirgin artışı gözlenir fakat bunların *P. falciparum*'a karşı özgüllükleri sınırlıdır. Bunlar otoantikör veya biyolojik yalancı reaksiyon verebilir (sfiliz veya EBV testleri gibi) (3). Birinci olgumuzda da bu bilgiye uygun olarak İmmünglobulin G ve M yüksek saptanırken EBV-VCA IgM (+), EBV-VCA IgG (+), Parvovirus B19 IgM (+), Parvovirus B19 IgG (+)'likleri görüldü.

Sıtmanın tanısında kullanılan basit, etkili ve kısa sürede sonuçlanabilen yöntem Giemsa boyasıdır. Bu yöntemle parmak ucundan alınan kan örneğinden ince yayma ve kalın damla yapılı ve Giemsa ile boyandıktan sonra parazite ait evrim dönemleri aranır. Eğer ilk bakıda tanıya gidilemezse 3 gün arka arkaya bakı önerilir (8). Kalın damlada parazit saptanamayan latent enfeksiyon kuşkusunda tanı için kemik iliği, dalak ve karaciğer ponksiyon materyalinin incelenmesi gerekir (4). *P. falciparum*'un en karakteristik özelliği, sosis veya muz şeklinde görülen gametositlerdir (4). İlk olguda falciparum sıtması ilk olarak kemik iliğinde tanınırken ikinci olguda kalın damla preparatta muz şeklinde gametositlerin görülmesi ile tanındı. Sıtma Savaş Dispanseri ile görüşülmesi sonucu klorokine dirençli kabul edildiği öğrenilerek her iki hastaya da kinin 300 mg tb 3x3 ve doksisisiklin 2x100 mg olarak başlandı. İkinci olgu tedavi başlandıktan bir gün sonra ARDS nedeniyle

kaybedildi. Birinci olgu ise 14 gün tedavi sonunda kliniği düzelmesine rağmen trombositopeni ve anemi gelişmesi üzerine ilaçları kesilerek izlendi ve hemogramda düzelme olması üzerine kininin yan etkisi olduğu düşünüldü. Olguya kalın damlada gametositler görülmeye devam etmesi üzerine Meflokin verilmeye başlandı. Bu tedavi ile yanıt alındı. Bu çalışmada oldukça dirençli bir falciparum sıtması olgusu sunulmuştur. Yüksek ateş, anemi, trombositopeni, splenomegali olması, Pakistan'dan gelmesi nedeni ile ön tanılarımız arasında sıtma yer aldı. Verilen tedavi ile bir olguda klinik ve laboratuvar bulguları düzelirken, diğer olgu ARDS komplikasyonu nedeniyle kaybedilmiştir.

Sonuç olarak; endemik bölgeden gelme öyküsü ve ateş yüksekliği, splenomegali durumlarında sıtma akla gelmelidir. Falciparum sıtmasında zamanında başlanan tedavi ile komplikasyonlar önenebilmekte ve mortalite büyük oranda düşmektedir.

KAYNAKLAR

1. **Agarwal R, Nath A, Gupta D**, 2007. Noninvasive Ventilation in *Plasmodium vivax* related ALI/ARDS. *Internal Medicine*, 46 (24): 2007-2011.
2. **Bayraktar S, Tabanlı Bayraktar S, Emiroğlu H, Eleveli M**, 2005. *Plasmodium vivax*'a bağlı serebral malaraya olgusu. *Türk Pediatri Arşivi*, 40: 235-240.
3. **Dündar İH**, 2002. Sıtma (Malarya-Paludizm-Plazmodiasis). Topçu A.W, Söyletir G, Doğanay M (editörler). *İnfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi*. 2'nci Baskı. s.659-676.
4. **Güleç P, Hızarcıoğlu M, Kayserili E, Sun F, Canbal A**. 2003. *Plasmodium falciparum*'a bağlı bir sıtma olgusu. *İnfek Derg*, 17(3): 359-363.
5. **Lamor AV, Vidal JE, Lomar FP, Barbas CV, de Matos GJ, Boulos M**, 2005. Acute Respiratory Distress Syndrome due to vivax malaria: Case report and literature review. *Brazil J Infect Dis*, 9(5): 425-430.
6. **Lee KS, Cox-Singh J, Singh B**, 2009. Morphological features and differential counts of *Plasmodium knowlesi* parasites in naturally acquired human infections. *Malar J*, 21(8): 73.
7. **Lefebvre N, Carre AC, Ahossi T, Schlossmacher P, Martinet O, Guidot P, Mootien Y**, 2007. Adult respiratory distress symptom during *Plasmodium falciparum* malaria. *Presse Med*, 36: 804-807.
8. **Önen Y, Çulha G, Ocak S, Savaş L, Güllü M**, 2007. Yurtdışı kökenli *Plasmodium falciparum* sıtması: Dört olgu sunumu. *Türkiye Parazit Derg*, 31(4): 256-259.
9. **Saleri N, Gulletta M, Matteelli A, Caligaris S, Tomasoni L.R, Antonini B, Perandin F, Castelli F**, 2006. Acute respiratory distress syndrome in *Plasmodium vivax* malaria in travellers returning from Venezuela. *J Travel Med*, 13: 112-113.
10. **Schwake L, Junghans T, Weimann J, Stremmel W**, 2001. Imported tropical malaria after a sojourn in Kenya. Serious consequences of neglected chemoprophylaxis and delayed diagnosis. *Dtsch Med Wochenschr*, 126(50): 1428-1430.
11. **Taylor WR, Canon V, White NJ**, 2006. Pulmonary manifestations of malaria: Recognition and Management. *Treat Respir Med*, 5(6): 419-428.
12. **Thapa R, Patra V, Kundu R**, 2007. *Plasmodium vivax* cerebral malaria. *Indian Pediatrics*, (44): 433-434.