

Exchange Transfüzyon Uygulanan HIV ile Koenfekte Ağır *P. falciparum* Sıtması: Olgu Sunumu

A Case of Severe *Plasmodium falciparum* Malaria Co-Infected with HIV Improved with Exchange Transfusion

Ayşe Sağmak Tartar¹, Ayhan Akbulut¹, Ömür Gökmen Sevindik², Hatice Handan Akbulut³, Kutbeddin Demirdağ¹

¹Fırat Üniversitesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Elazığ, Türkiye

²Fırat Üniversitesi, Hematoloji Bilim Dalı, Elazığ, Türkiye

³Fırat Üniversitesi, İmmünoloji Anabilim Dalı, Elazığ, Türkiye

Cite this article as: Sağmak Tartar A, Akbulut A, Gökmen Sevindik Ö, Akbulut HH. A Case of Severe *Plasmodium falciparum* Malaria Co-Infected with HIV Improved with Exchange Transfusion. *Türkiye Parazitoloj Derg* 2017; 219-22.

Öz

Ülkemizde yıllar içinde yerli sıtma vakalarında dramatik bir düşüş yaşansa da import malarya olgu sayısında ciddi artış dikkat çekmektedir. Otuz iki yaşındaki erkek hasta; ateş, üşüme, titreme, halsizlik ve iştahsızlık şikayetleriyle başvurdu. Sık sık Batı Afrika'ya seyahat eden hasta 1 ay önce dönmüş. Seyahat öncesi herhangi bir kemoprofilaksi almamış. Yapılan fizik muayenesinde olumlu olarak ateşi 39,3°C, orofarinks hafif hiperemik, barsak sesleri hiperaktif ve hepatosplenomegali saptandı. Laboratuvarında hemoglobinin: 8,8 g/ dL, Anti- hıv pozitif saptandı. Hazırlanan ince yayma ve kalın damla kan preparatlarının mikroskopik incelemesinde yaygın trofozoid formları görüldü; double-dotted ring formu ve muz şeklinde gametosit görülmesi ile *P. falciparum* sıtması tanısı konuldu. Hastaya oral artemether 20 mg/lumefantrin 120 mg 2X4 tablet ve trimetoprim- sülfametoksazol profilaksisi başlandı. Takiplerinde hemoglobin düzeyleri 5,8 g/dL'e geriledi. Hematoloji birimiyle konsülte edildi, exchange transfüzyon (EET) önerildi. EET, aferez cihazı ile sekiz ünite eritrosit süspansiyonu kullanılarak yapıldı. Hasta şifa ile taburcu edildi. HIV açısından takip ve tedavisi devam etmektedir. Bu vaka yurt dışı seyahat öyküsü olan hastalarda sıtma ile birlikte komorbid durumların akılda tutulması ve her ne kadar etkinliği kanıtlanmamış olsa da EET tedavisinin ağır sıtmada bir alternatif olarak kullanılmış olması nedeniyle dikkat çekici bulunmuştur.

Anahtar kelimeler: *P. falciparum*, exchange transfüzyon, sıtma

Geliş Tarihi: 24.09.2017

Kabul Tarihi: 30.11.2017

ABSTRACT

In our country, within years, despite a dramatic drop in the number of patients with malaria, a dramatic increase in the number of patients with import malaria is noteworthy. A 32-year-old male patient presented with fever, shivering, malaise, and loss of appetite. He had travelled to West Africa. Laboratory findings were as follows: hemoglobin: 8.8 g/dL and anti-HIV: positive. Microscopic examinations of thin blood smears and thick blood preparations revealed widespread trophozoites. The presence of double-dotted ring forms and banana-shaped gametocytes resulted in *Plasmodium falciparum* malaria being diagnosed. The patient was started treatment with oral artemether 20 mg/ lumefantrine 120 mg 2x4 tablets and trimethoprim-sulfamethoxazole. During his follow-up, hemoglobin levels regressed to 5.8 g/dL. The patient was diagnosed as having severe malaria. He visited our hematology unit, and exchange transfusion (EET) was recommended. Using an EET apheresis device, eight units of erythrocyte suspension was transfused. The cured patient was discharged. This case was found to be interesting and reminds us the possible presence of comorbid conditions associated with malaria in patients who have a history of travelling abroad. Although its effectiveness has not been proved thus far, as a striking result, EET was used as an alternative treatment in a patient with severe malaria.

Keywords: *Plasmodium falciparum*, exchange transfusion, malaria

Received: 24.09.2017

Accepted: 30.11.2017

Yazışma Adresi / Address for Correspondence: Ayşe Sağmak Tatar E.posta: dr.ayse01@gmail.com

DOI: 10.5152/tpd.2017.5584

©Telif hakkı 2017 Türkiye Parazitoloji Derneği - Makale metnine www.tparazitolog.org web sayfasından ulaşılabilir.

©Copyright 2017 Turkish Society for Parasitology - Available online at www.tparazitolog.org

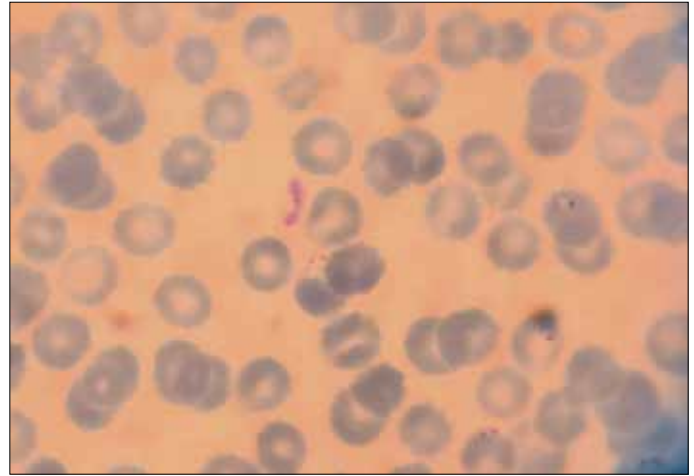
GİRİŞ

Sıtma anofel cinsi dişi sivrisineklerin ısırmasıyla insana bulaşan, intermittant ateş, anemi, splenomegali ile seyreden bir enfeksiyon hastalığıdır (1). Günümüzde 100'den fazla *Plasmodium* türü tanımlanmıştır ancak insanlarda sıtma hastalığı oluşturan dört tür, *P. falciparum*, *P. vivax*, *P. ovale* ve *P. malariae*'dir. Her ne kadar *P. knowlesi*, primatları enfekte etse de, son yıllarda Güney Doğu Asya'da insanlarda da sıtma etkeni olarak saptanmıştır. *P. falciparum* sıtmasında tüm eritrositleri enfekte edebilmesi, sistemik inflamatuvar yanıt mekanizmalarını tetiklemesi, ilaç direnci gibi nedenlerle komplikasyonlar daha fazla görülmekte ve bu da mortalite oranlarını artırmaktadır.

Sıtma ülkemizin en önemli enfeksiyonlarından biri iken, 1926 yılında başlatılan mücadele ile iyi sonuçlar alınmıştır. Dünya Sağlık Örgütü'nün önerileri ile 1955 yılından sonra sıtmanın eradike edilmesi konusunda yoğun bir faaliyete geçilmiştir. Sıtma kontrol programı sayesinde, 2000 yılında 11381 sıtma vakası saptanmışken, bu sayı 2010 yılında sadece nüks hastalardan oluşan dokuz olguya düşmüştür. Bunun üzerine Dünya Sağlık Örgütü ülkemizde sıtmayı eliminasyon fazında olarak kategorize etmiştir (2). Yerli sıtma vakalarında önemli azalmaya rağmen imparte sıtma olgularında artış dikkat çekmektedir. 2010 yılında 78, 2011 yılında 128, 2013 yılında ise 285 imparte sıtma olgusu bildirilmiştir. Seyahatlerin artışı, ülkeler arası iş gücü hareketliliği, Suriye'den ülkemize göç nedeniyle sıtma ülkemizde hala önemini korumaktadır. Türkiye'de en sık *P. vivax* görülmekle birlikte, özellikle son yıllarda imparte *P. falciparum* sıtması olgularına rastlanmaktadır (2). *P. falciparum* sıtmasında tipik ateş ve titreme nöbetleri 36-48 saatte bir gözlenir (1, 3). Serebral sıtma, akut böbrek yetmezliği, hipoglisemi, ağır anemi, splenomegali ve akciğer ödemi gibi komplikasyonlara daha sık rastlanır. Burada Batı Afrika'ya seyahat öyküsü bulunan, ateş şikayetiyle daha önce bir çok sağlık merkezine başvurmasına rağmen tanı konulamayan, beraberinde HIV pozitifliği de saptanan, exchange transfüzyon (EET) ile başarılı şekilde tedavi edilen ağır/ ciddi *P. falciparum* olgusu sunuldu.

OLGU SUNUMU

Otuz iki yaşındaki erkek hasta; ateş, üşüme, titreme, halsizlik ve iştahsızlık şikayetleriyle üniversitemiz acil servisine başvurdu. Sık sık Batı Afrika'ya seyahat eden hasta 1 ay önce dönmüş. Seyahat öncesi herhangi bir kemoprofilaksi almamış. 20 gün önce gastroenterit nedeniyle 3 gün süreyle bir sağlık merkezinde tedavi görmüş. Taburcu olduktan sonra başvurduğu başka bir sağlık merkezinde hastaya tonsillofaranjit öntanısıyla amoksisilin-klavulonat başlanmış. Şikayetlerinde azalma olmaması üzerine tekrar doktora başvurmuş. Kan tetkikleri yapılmış. Değerlerinde bozulma olduğu ve kullandığı antibiyotikten kaynaklandığı söylenmiş. İdrar renginde koyulaşma olmuş. Yapılan fizik muayenesinde ateşi 39,3°C, bilinç açık, oryante, koopere idi. Orofarinks hafif hiperemik, barsak sesleri hiperaktif ve hepatosplenomegali saptandı. Diğer fizik muayene bulguları haricen doğaldı. Laboratuvarında Hemogloblin: 8.8 g/dL, hematokrit: %26, WBC: 5390/mm³, trombosit: 35.000/mm³, glukoz: 114 mg/dL, kan üre azotu (BUN): 74 mg/dL, kreatinin: 1,18 mg/dL, aspartat aminotransferaz (AST): 294 U/L, alanin aminotransferaz (ALT): 463 U/L, laktat dehidrogenaz (LDH): 1034 U/L, GGT:144U/L, direkt



Resim 1. İnce yayma preparatında *P. falciparum* gametositleri

bilirubin: 3.3 mg/dL, total bilirubin: 6.2 mg/dL, sodyum: 128, C-reaktif protein (CRP): 173 mg/L, INR: 1,3 olarak saptandı. İdrar tetkiki normaldi. Hasta sıtma ön tanısıyla kliniğimize kabul edildi. Hepatit markerları ve anti-hiv gönderildi. Geçirilmiş hepatit B ve anti-hiv pozitif saptandı. HIV RNA PCR 8,868,461 IU/mL, CD4:166 hücre/μL, CD8:510 hücre/μL olarak sonuçlandı. Ateşli dönemde alınan kan örneğinden ince yayma ve kalın damla preparatları hazırlandı. Yapılan mikroskopik incelemede yaygın trofozoid formları görüldü; double-dotted ring formu ve muz şeklinde gametosit görülmesi ile *P. falciparum* tanısı konuldu (Resim 1). Tanı, Sıtma Savaş Birimi tarafından da teyit edildi. Hastaya artemether 20 mg/ lumefantrin 120 mg 2X4 tablet ve trimetoprim- sulfametoksazol profilaksisi başlandı. Takiplerinde tedavinin 24 saati dolmasına rağmen hemoglobin düzeyleri 5,8 g/dL'e geriledi, bilirubin düzeyleri de yüksek olan hasta ağır sıtma olarak değerlendirildi. 2 ünite eritrosit süspansiyonu verildi. Hematoloji birimiyle konsülte edildi ve hastaya EET uygulanmasına karar verildi. Hastaya santral venöz kateter takıldı. EET aferez cihazı ile (Haemonetics MCS+, SignyCentre, Switzerland) sekiz ünite cross uyumlu, lökosit filtreli, ışınlanmış eritrosit süspansiyonu kullanılarak yapıldı. Tedavinin 48. saatinden sonra ateşi sınırladı. Hasta yatışının 8. gününde şifa ile taburcu edildi. Hastanın HIV açısından takip ve tedavisi devam etmektedir.

TARTIŞMA

Sıtma tedavi edilmezse ölümcül seyredebilen bir hastalıktır. Dünya Sağlık Örgütü'nün 2015 yılı raporuna göre sıtma enfeksiyon hastalıkları kaynaklı ölümlerde Afrika'da ikinci, dünyada ise beşinci sırada yer alır (4). Başarılı sıtma eradikasyon programları sayesinde yerli olgularda iyi bir başarı sağlanmışken, son yıllarda seyahat, iş ve eğitim olanaklarının artmasıyla beraber import olgu sayısında ciddi artış yaşanmıştır. İmparte olguların önemli bir kısmını *P. falciparum* sıtması olgular oluşturmaktadır. Sıtma da tanı ve tedavi geciktiğinde hastalık şiddetli seyretmekte ve mortalite ile sonuçlanabilmektedir. Bizim hastamızda bir çok kez çeşitli sağlık kurumlarına başvurduğu halde semptomatik tedavi verilmiş ve tanı konulması gecikmiştir. Bu durum ateşli hastalarda epidemiyolojik anamnezin önemini göstermektedir. Hızlı tanı ve etkili tedaviyle komplikasyon ve mortalite oranları azaltılabilecektir.

Artemisin, çoklu ilaç dirençli *P. falciparum* ve diğer tüm tür- lere etkili olduğu için ağır sıtma olgularında ilk tercih edilen ilaçtır. Doğal bir ilaçtır ve "Artemisiaannua" bitkisinden elde edilir. Artemisinin türevleri olan artesunat, artemeter, dihid- roartemisin hızlı aktivite göstermeleri itibariyle de ilk sırada tercih edilir. Ancak Güney Doğu Asya'da artemisine dirençli parazitler bildirilmiştir. Bu nedenle DSÖ bu ilacın da kombi- ne kullanılmasını önermektedir. Artesunat- meflokin, arteme- ter-lumefantrin, artesunat-sulfadoksin/primetamin, artesu- nat-pronaridin kombinasyonları kullanılmaktadır (5). Olgumuz artemether –lumefantrin kombinasyonu ile başarılı şekilde tedavi edildi.

Dünya Sağlık Örgütü tarafından hazırlanan malaria tedavi kılavuzunda ciddi/ ağır falciparum sıtması için kriterler belirlenmiştir. Bu kriterlerden bir ya da daha fazlasının olması, bir başka klinik durumla açıklanamaması ve yaymada *P. falciparum* aseksüel parazitemesinin saptanması durumunda ciddi/ağır falciparum sıtması tanısı konur. Bu kriterler; bilinç bulanıklığı veya koma, yarımsız ayağa kalkamama, 24 saatte ikiden fazla konvüzyon geçirme, asidoz, hipoglisemi (kan şekeri <40 mg/ dL), ciddi malarial anemi, renal yetmezlik, sarılık, pulmoner ödem, anormal spontan kanama, şok ve hiperparazitemidir (6). Olgu düşük hemoglobin düzeyleri ve hiperbilirubinemi nede- niyle ciddi/ağır sıtma kategorisindeydi. Hastaya antimalaryal tedavi ve EET uygulandı. Hasta hızlı bir şekilde düzeldi. Aynı kılavuzda olası ciddi/ ağır sıtma düşünülen HIV ile enfekte has- talarda parazitolojik tanı doğrulanamamış da olsa antimalaryal tedavinin başlanması önerilmektedir. HIV ilişkili immünsüp- resyonun malaria olgularının daha ciddi seyretmesine neden olduğu ve coğrafik duruma bakıldığında koenfeksiyonun bir çok kişiyi etkilediği bildirilmiştir. Sıtmanın endemik görüldüğü bölgelerde HIV ile enfekte bireyler kısmi olarak malariya karşı bağışiktır. Ancak endemik olmayan bölgelerde HIV ile enfekte bireylerde ciddi/ ağır sıtma ve malaria ilişkili ölüm için artmış risk söz konusudur. HIV ilişkili immünsüpresyon antimalaryal ilaçlara yanıtın azalması ile ilişkili bulunmuştur. Bizim hastamız- da HIV ile koenfekte olması ve geç tanı konulmasından dolayı klinik ağır seyretmiş olabilir.

Ciddi/ ağır sıtma olgularında EET 1974 yılından beri uygulan- maktadır. EET ile dolaşımdaki parazit yükünün hızlı bir şekilde azaltılması, parazit toksinlerinin ve sitokinlerin uzaklaştırılması hedeflenmektedir. Ancak klinik düzelleme ve mortaliteye etkisi tartışmalıdır (7). EET uygulaması yoğun hemşire bakımı ve nis- beten büyük volümlerde kan gerektirir ve önemli riskler taşır. Endikasyonları, değiştirilecek kan volüm miktarları gibi konu- larda fikir birliği bulunmamaktadır. Dünya Sağlık Örgütü'nün 2015 sıtma tedavi kılavuzunda bu nedenle EET kullanımı hak- kında herhangi bir öneride bulunmanın mümkün olmadığı bil- dirilmiştir. Amerikan Aferez Derneği (The American Society for Apheresis) ise ciddi/ ağır sıtma olgularında EET uygulaması- nı kategori II endikasyon olarak önermektedir (8). Literatürde EET ile başarılı şekilde tedavi edilen sıtma olguları bildirilmiştir (9-13).

SONUÇ

Olgumuzun beraberinde HIV pozitifliği saptanması ve tanının geç konması ağır sıtma gelişimine katkı sağlamış olabilir. Bu

vaka yurt dışı seyahat öyküsü olan hastalarda sıtma ile bir- likte komorbid durumların akılda tutulması ve her ne kadar etkinliği kanıtlanmamış olsa da EET tedavisinin ağır sıtmada bir alternatif olarak kullanılmış olması nedeniyle dikkat çekici bulunmuştur. Seyahat sonrası erken dönemde saptanan ate- şin en sık nedeni sıtmadır. Özellikle sıtmanın endemik görüldüğü bölgelere seyahat öyküsü olan ateşli hastalarda sıtma düşünülmelidir. Yurt dışına seyahat planı olan kişilere mutlaka seyahat öncesi danışmanlık hizmeti verilmeli, aşı ve profilak- si uygulamalarının doğru şekilde yapılması sağlanmalıdır. *P. falciparum* sıtmasında tanıdaki gecikme ölümcül komplikas- yonlara neden olabilir. Dolayısıyla bu olguların acil tedavi edilmeleri gerekir. Riskli bölgelere seyahat edecek bireylere kemoproflaksi başlanması ve kişisel korunma önlemleri hak- kında aydınlatmak için seyahat öncesi eğitim programları oluşturulmalıdır.

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

Hakem Deęerlendirmesi: Dış bağımsız.

Yazar Katkıları: Fikir - A.S.T.; Tasarım - Ö.G.S., H.H.A.; Denetleme - A.A., K.D.; Veri Toplanması ve/veya İşlemesi - A.S.T., H.H.A.; Analiz ve/veya Yo- rum - A.S.T., A.A.; Literatür Taraması - A.S.T., Ö.G.S.; Yazıyı Yazan - A.S.T.; Eleştirel İnceleme - A.A., K.D.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

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

Informed Consent: Written informed consent was obtained patient who participated in this study.

Peer-review: Externally peer-reviewed.

Author Contributions: Concept - A.S.T.; Design - Ö.G.S., H.H.A.; Super- vision - A.A., K.D.; Funding - A.S.T., A.A.; Materials - A.S.T., Ö.G.S.; Data Collection and/or Processing - A.S.T., H.H.A.; Analysis and/or Interpre- tation - A.S.T., A.A.; Literature Review - A.S.T., Ö.G.S.; Writing - A.S.T.; Critical Review - A.A., K.D.

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. Fairhurst RM, Welles TE. *Plasmodium Species* (Malaria). In: Mandell GL, Bennet JE, Dolin R (eds). Principles and Practice of Infectious Diseases. 7th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2015. p. 3437-62.
2. Özbilgin A, Topluoglu S, Es S, Islek E, Mollahaliloglu S, Erkok Y. Malaria in Turkey: Successful Control and Strategies for Achieving Elimination. Acta Trop 2011; 120: 15-23. [CrossRef]
3. Dündar İH. Sıtma. Topçu AW, Söyletir G, Doęanay M.(editör) Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi. 4. baskı. İstanbul: Nobel Tıp Ki- tabevleri; 2017. p. 927-46.
4. WHO. World Malaria Report 2015 Geneva: World Health Organiza- tion; 2015.
5. Jambou R, Le Bras J, Randrianarivoelosia M. Pitfalls in new arte- misinin- containing antimalarial drug development. Trends Parasitol 2011; 27: 82-90. [CrossRef]
6. WHO. Guidelines for the treatment of malaria, third edition.

7. Antinori S, Corona A, Castelli A, Rech R, Borghi B, Giannotti C, et al. Severe *Plasmodium falciparum* malaria in the intensive care unit: A 6- year experience in Milano, Italy. *T Travel Med Infect Dis* 2017; 17: 43-49. [\[CrossRef\]](#)
8. Szczepiorkowski ZM, Winters JL, Bandarenko N, Kim HC, Linenberger ML, Marques MB, et al. Apheresis Applications Committee of the American Society for Apheresis. Guidelines on the use of therapeutic apheresis in clinical practice-evidence-based approach from the Apheresis Applications Committee of the American Society for Apheresis. *J Clin Apher* 2010; 25: 83-177. [\[CrossRef\]](#)
9. Van Genderen PJ, Hesselink DA, Bezemer JM, Wismans PJ, Overbosch D. Efficacy and safety of exchange transfusion as an adjunct therapy for severe *Plasmodium falciparum* malaria in non-immune travelers: a 10-year single-center experience with a standardized treatment protocol. *Transfusion* 2010; 50: 787-94. [\[CrossRef\]](#)
10. Ersan G, Köse I, Liv F, Gireniz Tatar B, Köse Ş. A Case of Cerebral Malaria Managed by Erythrocyte Exchange. *Türkiye Parazitol Derg* 2017; 41: 123-5. [\[CrossRef\]](#)
11. Demiroglu YZ, Kozanoglu İ, Turunc T, Kursun E, Arslan H. A severe *falciparum* malaria case successfully treated by exchange transfusion as an adjunct therapy. *Mikrobiyol Bul* 2012; 46: 493-8.
12. Kızılateş F, Berk H, Seyman D, Kurtoęlu E, Öztoprak N. *Plasmodium falciparum* Malaria and Exchange Transfusion Application. *Türkiye Parazitol Derg* 2015; 39: 151-4. [\[CrossRef\]](#)
13. Chung HS, Peck KR, Kim DW. Two case reports of successful therapeutic erythrocytapheresis as an adjunctive therapy in severe *falciparum* malaria. *The Apher Dial* 2010; 14: 230-3. [\[CrossRef\]](#)