

İmport Sıtma: Nadir Görülen Kan Evreleri ile Türkiye’de Bir *Plasmodium falciparum* Sıtma Olgusu

Imported Malaria: A *Plasmodium falciparum* Malaria Case in Turkey with Rarely Seen Blood Stages of Infection

✉ Koray Öncel¹, ✉ Leman Karaağaç², ✉ Ahmet Özbilgin³

¹Mehmet Akif İnan Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Mikrobiyoloji Laboratuvarı, Şanlıurfa, Türkiye

²Mehmet Akif İnan Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları Kliniği, Şanlıurfa, Türkiye

³Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi, Parazitoloji Anabilim Dalı, Manisa, Türkiye

Cite this article as: Öncel K, Karaağaç L, Özbilgin A. Imported Malaria: A *Plasmodium falciparum* Malaria Case in Turkey with Rarely Seen Blood Stages of Infection. Türkiye Parazitol Derg 2021;45(3):216-219.

ÖZ

Sıtma, 2017 yılındaki verilere göre geneli Afrika kıtasında ve çoğunluğunu Afrikalı çocukların oluşturduğu, yaklaşık 435 bin ölüm ve 219 milyon olgu ile günümüzde halen önemli bir halk sağlığı sorunudur. İnsanda patojen olan *Plasmodium* türleri, enfekte dişi *Anopheles* cinsi sivrisineklerin ısırması ile insanlara bulaşmaktadır. Ülkemizde ise, 2017 Sağlık İstatistikleri Yıllığı’na göre yerli olgu hiç görülmemesine rağmen 214 import olgu bildirilmiş ve geçmiş yıllarda *P. vivax* en sık görülen tür iken, son yıllarda import *Plasmodium falciparum* (*P. falciparum*) olguları artış göstermiştir. Olgumuz, iki hafta önce yapmış olduğu ve bir hafta süren Afrika seyahatinden dönen 41 yaşındaki erkek hastadır. Yapılan periferik yayma incelemesinde sınırlı sayıda da olsa parazite ait farklı kan evreleri (olgun trofozoit, genç ve olgun şizont) tespit edilmiş, fakat gametosit görülmemiştir. Olgumuzda da olduğu gibi, periferik kan yaymasında erken evrelerin yanı sıra olgun formların da görülmesi, etkenin *P. falciparum* olma ihtimalini ortadan kaldırmamıştır. Olası bir karma enfeksiyon ayırımı için moleküler yöntemler kullanılarak, hem tanıyı teyit etmek hem de tedavi protokolünü düzenlemek için tiplendirme yapılmıştır. Bu çalışmada, yapılan periferik yayma incelemesinde sınırlı sayıda da olsa farklı kan evrelerinin bulunmasından dolayı, ağır seyreden *P. falciparum* sıtması mı, yoksa diğer *Plasmodium* türlerinden biri ile kombine bir karma sıtma olgusu mu olduğu konusunda tereddütte kalınan bir olguya yaklaşım konusunda farkındalık oluşturmak amaçlanmıştır.

Anahtar Kelimeler: Sıtma, *Plasmodium falciparum*, import

ABSTRACT

Malaria is an important public health problem, with about 219 million cases, which account for 435 thousand deaths of children in Africa in 2017. The infection is transmitted by female anopheles mosquito, including *Plasmodium* species pathogen for human. In Turkey, no domestic cases have been reported; however, according to Annual Health Statistics, 214 imported cases were reported in 2017. Although *P. vivax* exactly was reported in previous years, imported *Plasmodium falciparum* (*P. falciparum*) cases have increased in the last few years. Herein, we report a case of a 41-year-old male patient who returned two weeks ago from a one-week African journey. A limited number of different blood stages of the parasite (mature trophozoite, young and mature schizont) have been seen in the examination of the peripheral smear; however, the gametocyte stage was not seen. In the present case, detecting mature stages beside the early forms at the peripheral smear could not eliminate the probability of *P. falciparum*. To confirm the diagnosis and regulate the treatment protocol, molecular methods were employed to differentiate the potential mixture of infection. In this case study, we propose how to approach an uncertain case of severe falciparum malaria or mixture of malaria infection combined with another *Plasmodium* species, as a result of limited number of different blood stages of the infection at the peripheral smear.

Keywords: Malaria, *Plasmodium falciparum*, imported

GİRİŞ

Sıtma, 2017 yılında çoğunluğu Afrikalı beş yaş altı çocuklar olmak üzere 435 binden fazla ölümün gerçekleştiği, yaklaşık 219 milyon olgu ile günümüzde

halen önemli bir halk sağlığı sorunudur. İnsanda patojen olan *Plasmodium* türleri (*P. vivax*, *P. malariae*, *P. ovale*, *P. falciparum*, *P. knowlesi*) ile enfekte dişi *Anopheles* cinsi sivrisineklerin ısırması ile insanlara bulaşmaktadır (1,2).

Geliş Tarihi/Received: 01.06.2020 **Kabul Tarihi/Accepted:** 30.01.2021

Yazar Adresi/Address for Correspondence: Koray Öncel, Mehmet Akif İnan Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Mikrobiyoloji Laboratuvarı, Şanlıurfa, Türkiye

Tel/Phone: +90 532 557 39 63 **E-Posta/E-mail:** korayoncel@gmail.com **ORCID ID:** orcid.org/0000-0002-9570-7636

Olguların büyük bir kısmı Dünya Sağlık Örgütü Afrika Bölgesi'nde (200 milyon/%92) görülmüştür (1). Ülkemizde ise 2017 sağlık istatistikleri yılına göre yerli olgu hiç görülmemesine rağmen 214 import olgu bildirilmiştir (3). Ülkemizde en yaygın tür *P. vivax* olup, son yıllarda yurt dışı kaynaklı *P. falciparum*'un etken olduğu sıtma olgularına da rastlanmaktadır (2).

İntermittant ateş, anemi, splenomegali ile seyreden kronikleşme eğilimi gösteren bir enfeksiyon hastalığıdır (2,4-6).

Bu çalışmada; yapılan periferik yayma incelemesinde sınırlı sayıda da olsa farklı kan evreleri içeren olgunun, ağır seyreden bir falciparum sıtması mı, yoksa diğer *Plasmodium* türlerinden birini de içeren karma bir sıtma olgusu mu olduğu konusunda tereddütte bırakan olguya yaklaşım ile ilgili farkındalık oluşturmak amaçlanmıştır.

OLGU SUNUMU

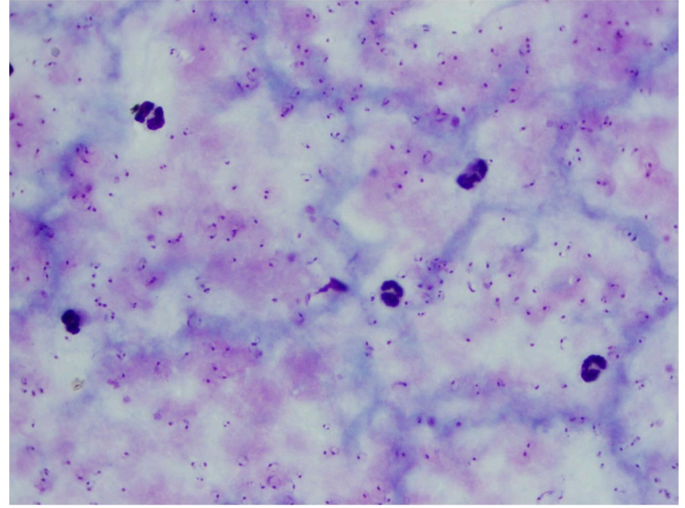
Kırk bir yaşında erkek olgu; halsizlik ile başlayan, ateş, terleme, titreme, genel vücut ağrısı şikayetleri ile Mehmet Akif İnan Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları Kliniği'ne başvurmuştur. Anamnezinde; iki hafta önce Etiyopya ve Gana'yı içeren bir Afrika seyahati ve Türkiye'ye döndükten yaklaşık bir hafta sonra başlayan hastalık belirtilerinden bahsetmiştir. Seyahat öncesi profilaktik tedavi almamıştır.

Yapılan fizik muayenesinde ateş 39,6 °C, bilinci açık ve koopere idi. Ultrasonografi ile de teyit edilen hepatosplenomegali hariç diğer fizik muayene bulguları normaldi. Kan tetkik sonuçları; beyaz kan hücresi: 5,041(x10³/µL), kırmızı kan hücresi: 5,075 (x10⁶/µL), hematokrit: 44,10 (%), hemoglobin (HGB): 15,43 (g/dL), trombosit: 52,33↓(x10³/µL), alanin aminotransferaz: 35,5 (U/L), aspartat aminotransferaz: 35,6 (U/L), total bilirubin: 1,710↑ (mg/dL), direkt bilirubin: 0,288 (mg/dL), gama glutamil transferaz: 44 (IU/L), C-reaktif protein: 97,54↑ (mg/L) şeklindeydi. Koagülasyon test (protrombin zamanı, uluslararası normalleştirilmiş oran, aktif kısmi tromboplastin zamanı, fibrinojen) değerleri normal sınır aralıklarındaydı. TIT: Eritrosit (+). Hepatit markırları ve TORCH grubu test sonuçları akut enfeksiyonu gösterir bir değer içermemekteydi. Brucella serolojisi: (-) negatif idi. Alınan kan ve gaita kültür örneklerinde de üreme olmadı.

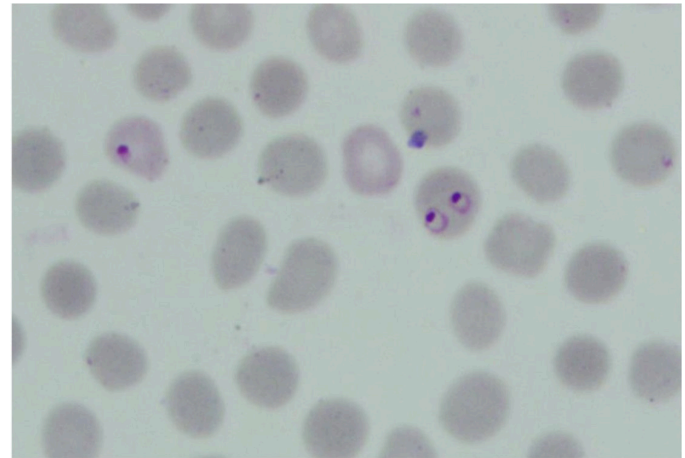
Kalın damla (Şekil 1) ve ince yayma (Şekil 2, 3) kan preparatlarının Giemsa ile boyamasında sırasıyla; genç trofozoit formları ve %4,1 oranında parazit yoğunluğu ile %0,0004 oranında şizontemi saptandı.

İnce yaymada ağırlıklı olarak genç trofozoit formları, çok nadir olarak da diğer evreler (olgun trofozoit, genç ve olgun şizont) görülmüş fakat gametosit görülmemiştir. Tek bir eritrosit içinde taşlı yüzük şeklinin (ring form) birden fazla görülmesi, yüzük formlarında çiftli kromatin noktalanma (headphone), yüzük formlarının eritrosit büyüklüğüne oranlarının 1/5-1/6 civarında olması etkenin *P. falciparum* olduğunu düşündürmüştür. Fakat sınırlı sayıda da olsa diğer evrelerin bulunması, şiddetli falciparum sıtmasına (nadir de olsa periferik kanda ara formlar görülebilmektedir) ait bir olgu mu yoksa bir karma sıtma olgusu mu olduğu konusunda tereddütte bırakmıştır (Şekil 4-6).

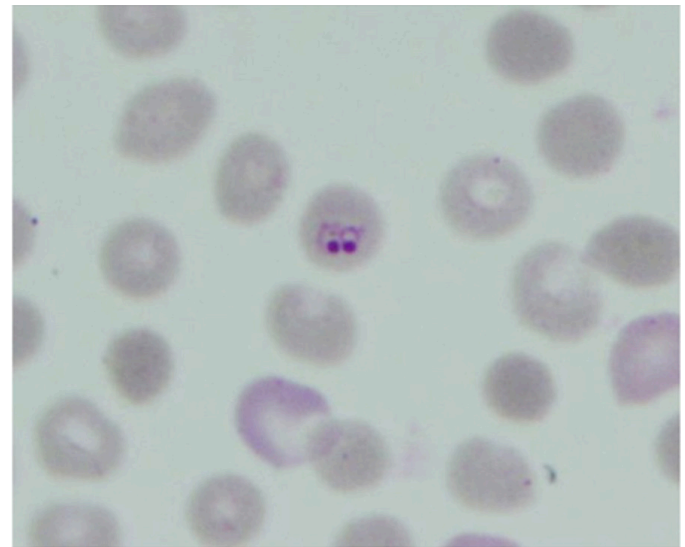
Bu süreçte paralel olarak, olgudan alınan örnekler, hem tekrardan incelenmesi hem de moleküler olarak analiz edilmesi amacıyla Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi, Parazitoloji Anabilim Dalı'na (CBÜPAD) gönderilmiştir.



Şekil 1. Kalın damla

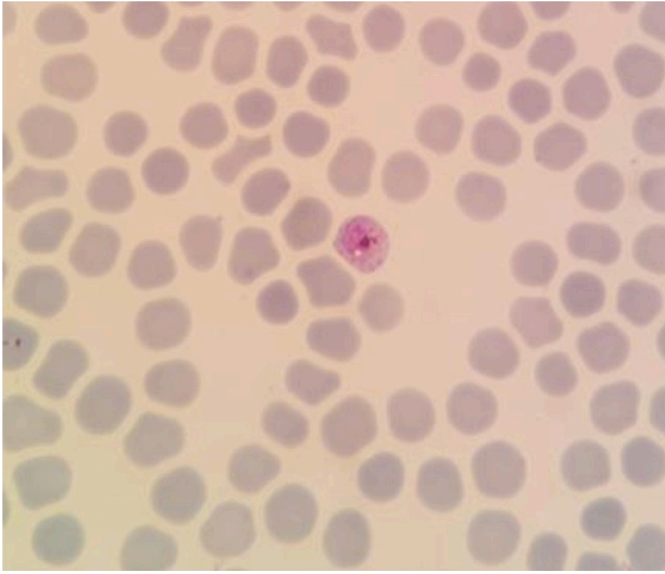


Şekil 2. İnce yayma, genç trofozoit

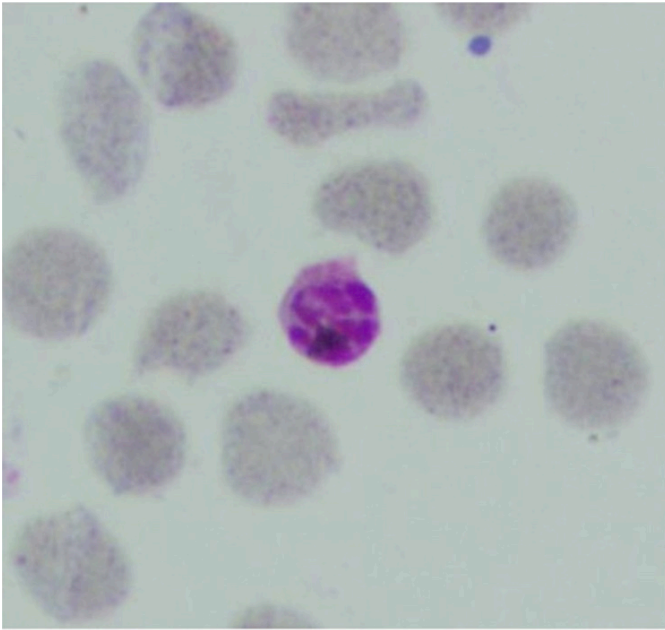


Şekil 3. İnce yayma, genç trofozoit

Olgumuzda, moleküler test sonuçları çıkıncaya kadar ikinci klinik olasılık olarak düşünülen karma enfeksiyona karşı primakin tedavisinin başlamasını takiben PLT değerlerinde yükselme devam ederken HGB, Htc ve kırmızı kan hücre değerleri sırası ile %12, %13,5 ve %12,5 civarında düşüş göstermiştir. Tedavi



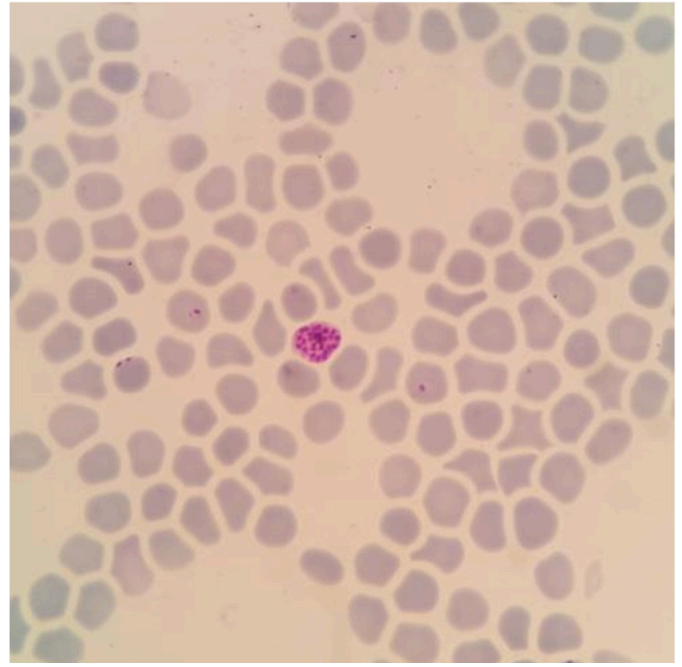
Şekil 4. İnce yayma, olgun trofozoit



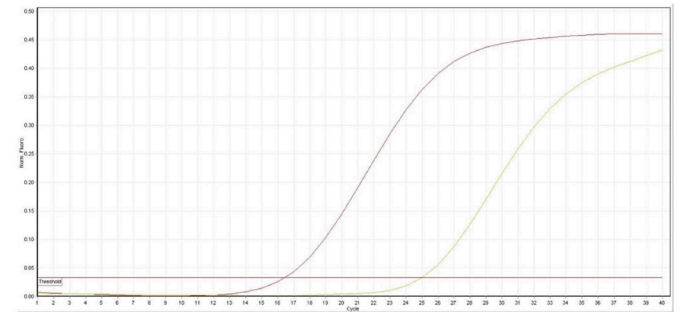
Şekil 5. İnce yayma, genç şizont

devam ettikçe de bu oranlar düşerek değerler azalmaya devam etmiştir. Olgu glukoz 6 fosfat dehidrogenaz enzim eksikliğine yönelik olarak ilaçlar, enfeksiyonlar, kimyasallar sonrası akut hemolitik anemi, uzamış yenidoğan sarılığı ve favizm açısından sorgulanmıştır fakat enzim eksikliğini destekler bir anamnez bulgusu vermemiştir. Olgunun glukoz 6-fosfat dehidrogenaz (Hb) test sonucu 10,4 (7-20,5 ünite/gram) gelmiştir. Sonuca istinaden moleküler test sonuçları gelinceye kadar tedaviye devam edilmiştir.

İnce yayma örneğinin CBÜPAD'de incelenmesi sonucunda *P. falciparum* ön tanısı koyulan olguda, karma enfeksiyonu ekarte etmek amacıyla *Plasmodium* tür ayrımı için ependorf tüpe alınan 200 µL kan örneğinin DNA izolasyonu high pure PZR template preparation kit (Roche, Basel, Switzerland) kullanılarak yapılmış ve sadece *P. falciparum* türüne ait DNA pozitif (Şekil 7) bulunmuştur.



Şekil 6. İnce yayma, olgun şizont



Şekil 7. Real-time PZR analiz sonucu, *P. falciparum*
PZR: Polimeraz zincir reaksiyonu

Olguya artemether/lumefantrine (20 mg/120 mg) başlangıç dozu olarak 4 tablet, 8 saat sonra 4 tablet ve sonraki iki gün de 2x4 tablet olmak üzere üç günlük tedavi verildi. Ancak olası karma enfeksiyon ihtimaline karşılık 14 gün boyunca kullanılmak üzere primaquin (15 mg baz) 2x1 tablet tedaviye eklendi ve tedavinin yedinci günü moleküler test sonuçları gelinceye kadar devam edildi.

Üç günlük tedavinin sonrasında yapılan periferik yaymasında parazit görülmedi. Yatışından bir hafta sonra genel durumu düzelen olgu, kontrollere gelme şartı ile taburcu edildi. Tedavi başlangıcından bir hafta ve bir ay sonra yapılan kontrol periferik yaymalarında parazit görülmedi.

TARTIŞMA

Bulaşma düzeyinin düşük olduğu endemik olmayan bölgelerden seyahat eden non-immün (öncesinde geçirilmiş sıtma öyküsü olmayan) olgularda paraziteminin $\geq 2\%$ olması bile bu olgularda şiddetli sıtmaya dönüşme riskini artırmaktadır (7). Paraziteminin 4% 'ün üzerinde olduğu fakat şiddetli sıtma belirtileri içermeyen olgular komplike olmamış hiperparazitemi olguları olarak değerlendirilmekte ve artemisinin bazlı kombine tedaviler (ACT) ile sağaltımının yapılması önerilmektedir (7-9).

ACT kullanımının yaygın olmadığı dönemlerde Tayland'ın kuzeybatı sınırında şiddetli sıtma olmayan, >%4'ten fazla parazitemi bulunan olgularda %3'lük bir ölüm oranı (düşük yoğunluklu parazitemi olan komplike olmamış olgulara nazaran 30 kat fazla) ve altı kat daha fazla tedavi başarısızlığı görüldüğü bildirilmiştir (7,8).

Yüksek parazitemi sıklıkla şiddetli sıtma ile ilişkilendirilebilirken, aksi istisnalar (8,9) dışında her zaman mümkün görülmemektedir (9). *P. falciparum* şizontları salgıladıkları *P. falciparum* erythrocyte membrane protein 1 ile eritrositlerin yüzeylerini modifiye ederek damar endoteline, trombositlere ve enfekte olmamış eritrositlere yapıştıkları için, periferik kan ile mikro dolaşımdaki parazit sayıları arasında büyük farklılıklar olabilmekte, iki benzer periferik kan parazit sayımı yüz katlı bir çökelmiş parazit biyokütlesini temsil edebilmektedir (8-11).

Parazit sayısının prognostik değeri, periferik kan incelemesinde parazitlerin gelişim evreleri göz önüne alınarak artırılabilir. Herhangi bir parazitemde olgun parazit evrelerinin baskın hale gelmesi prognozunu kötüleşeceğini göstermektedir (8-10). Genel olarak periferik kandaki parazitlerin %50'sinden fazlası minik yüzük formları (sitoplazma genişliği nükleus yarıçapından az olduğu) tarzında ise prognozunu göreceli iyi olduğu, halbuki parazitlerin %20'den fazlası pigment içeriyorsa (olgun trofozoidler ya da şizontlar) prognozunu göreceli olarak kötü olduğu belirtilmiştir (8).

Seyahat eden import *P. falciparum* sıtmalı olgularda şizontların yokluğu şiddetli hastalığı dışlamak için spesifik bir markır olabileceği gibi, aksine varlığı ise şiddetli hastalık için yüksek pozitif prediktif değer taşımaktadır (12).

Tangpukdee ve ark. (13), 574 komplike olmamış, 26 komplike olmayan fakat sonrasında şiddetli enfeksiyona dönen altı yüz olgulu bir çalışmada sırası ile %0,3 ve %11,5 oranında şizontemili olgu tespit etmişler ve şizontemiyi prognoz ile ilişkilendirmişlerdir.

Tangpukdee ve ark.'nın (14) yapmış olduğu bir diğer çalışmada ise 250 komplike olmamış, 250 şiddetli sıtma enfeksiyonu olan olguda şizontemi oranlarını sırası ile %0 ve %39,6 bulmuş, şizonteminin şiddetli sıtmanın ek bir indikatörü ve *P. falciparum* sıtmasında prognostik bir markır olabileceğini belirtmişlerdir.

Olgumuzun tedavi öncesi ve sonrası ilk günündeki parazitemi yüküne (%4,1) bakıldığında komplike olmamış hiperparazitemi kriterlerine uymaktaydı (7,9). Görülen sınırlı sayıda olgun evreleri de kliniğin kötüye gideceği konusunda bir erken uyarı olmuş ve hızla ACT içeren tedaviye başlanmıştır. Tedaviden sonraki gün paraziteminin artması (%6,1) biraz daha geç kalınması durumunda daha ciddi klinik bir tablo ile karşılaşabileceğimizi bize göstermiştir. Tedavinin üçüncü ve dördüncü gününde parazit yükü hızlı bir düşüş göstermiştir.

Olgumuzda olduğu gibi, periferik kan yaymasında erken evrelerin yanı sıra olgun formların da görülmesi, etkenin *P. falciparum* olma ihtimalini ortadan kaldırmadığı gibi olası bir karma enfeksiyon ayırımı için moleküler yöntemler kullanılarak tiplendirme yapılmasının hem tanıyı teyit etmek hem de tedavi protokolünü düzenleme açısından yardımcı olacağı aşıkardır (15).

TEŞEKKÜR

Bu araştırmanın hazırlanma aşamasında, gönderilen kan örneğinde real-time PZR yöntemi ile moleküler analiz çalışması

yaparak parazitin tiplendirilmesinde değerli katkılarını sunan Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Parazitoloji Anabilim Dalı'ndan Biyolog İbrahim Çavuş'a teşekkürlerimi sunarım.

* Etik

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

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu tarafından değerlendirilmiştir.

* Yazarlık Katkıları

Konsept: K.Ö., L.K., A.Ö., Dizayn: K.Ö., Veri Toplama veya İşleme: K.Ö., L.K., Analiz veya Yorumlama: K.Ö., A.Ö., Literatür Arama: K.Ö., Yazan: K.Ö.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Yazarlar tarafından finansal destek bildirilmemiştir.

KAYNAKLAR

1. WHO. World Malaria Report. World Health Organization, Geneva: 2018.
2. Aksoy Gökmen A, Pektaş B, Öncel K, Özdemir OA, Çavuş İ, Özbilgin A. Manisa İlinde 2008-2012 Yılları Arasında Saptanan Sıtma Olgularının Değerlendirilmesi [The investigation of malaria cases in Manisa between 2008-2012]. Türkiye Parazitoloji Dergisi 2014; 38: 151-4.
3. T.C. Ministry of Health, Health Statistics Annual 2017 Ankara: Turkish Republic Ministry of Health, Directorate General for Health Information Systems; 2018.
4. Altun HU, Gül YK, Vudalı E, Hatipoğlu ÇA, Bulut C, Yağcı S, et al. *Plasmodium falciparum* malaria case originating from Uganda. Türkiye Parazitoloji Dergisi 2013; 37: 229-32.
5. Inan AS, Erdem I, Engin DO, Hitit G, Ceran N, Senbayrak S, et al. Sıtma: 40 olgunun değerlendirilmesi [Malaria: an evaluation of 40 cases]. Türkiye Parazitoloji Dergisi 2010; 34: 147-51.
6. Akdur R. Malaria Education Notes. T.C. Ministry of Health, Health Project General Coordination Office. Ankara: CEM Web Ofset; 1997.
7. WHO. Guidelines For The Treatment Of Malaria. 2015, 3rded. World Health Organization, Geneva.
8. WHO. Severe Malaria. Tropical Medicine and International Health 2014; 19(Suppl 1): 7-131.
9. Lwin KM, Ashley EA, Proux S, Silamut K, Nosten F, McGready R. Clinically uncomplicated *Plasmodium falciparum* malaria with high schizontaemia: a case report. Malar J 2008; 7: 57.
10. Wilairatana P, Tangpukdee N, Krudsood S. Patients with *P. falciparum* shizontemia need close monitoring. Trop Med Surg 2013; 1: 7.
11. Danny A. Milner, Jr. Malaria Pathogenesis. Published by Cold Spring Harbor Laboratory Press (serial online) cited 2017 May 22. Available from: URL: <http://perspectivesinmedicine.cshlp.org/content/early/2017/05/22/cshperspect.a025569.full.pdf+html>
12. van Wolfswinkel ME, de Mendonça Melo M, Vliegthart-Jongbloed K, Koelewijn R, van Hellemond JJ, van Genderen PJ. The prognostic value of schizontaemia in imported Plasmodium falciparum malaria. Malar J 2012; 11: 301.
13. Tangpukdee N, Krudsood S, Thanachartwet V, Duangdee C, Paksala S, Chonsawat P, et al. Predictive score of uncomplicated falciparum malaria patients turning to severe malaria. Korean J Parasitol 2007; 45: 273-82.
14. Tangpukdee N, Krudsood S, Wilairatana P. Schizontemia as an indicator of severe malaria. Southeast Asian J Trop Med Public Health 2013; 44: 740-3.
15. Ok ÜZ, Çavuş İ, Sidal U, Limoncu E, Özbilgin A. Manisa'da 22 yıl sonra moleküler olarak kanıtlanmış yerli *Plasmodium falciparum* ve *Plasmodium vivax* karma enfeksiyonu [A native mixed *Plasmodium falciparum* and *Plasmodium vivax* malaria case molecularly proven after 22 years in Manisa, Turkey]. Mikrobiyol Bul 2019; 53: 239-44.