

## Kocaeli İlinde Yurtdışı Kaynaklı *Plasmodium falciparum* Sıtması: 16 Olgunun Değerlendirilmesi

*Plasmodium falciparum* Malaria of Foreign-Origin in Kocaeli Province: Assessment of 16 Cases

Elif Sargın-Altunok<sup>1</sup>, Aynur Aynioğlu<sup>2</sup>, Emel Azak-Karali<sup>3</sup>, Birsen Mutlu<sup>3</sup>, Ayşe Willke<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Bitlis Devlet Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Bitlis, Türkiye

<sup>2</sup>Zonguldak Atatürk Devlet Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Zonguldak, Türkiye

<sup>3</sup>Kocaeli Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Kocaeli, Türkiye

### Özet

**Amaç:** Bu yazıda endemik bölgelerde bulunma öyküsü olan ateşli hastalarda ön tanıları arasında sıtmanın mutlaka yer almasının ve bu bölgelere seyahat edecekler için sıtma profilaksisinin öneminin vurgulanması amaçlanmıştır.

**Yöntemler:** Çalışmamıza 2009-2015 yılları arasında klinikte yatırılarak takip edilen *P. falciparum*'a bağlı 16 sıtma olgusu dahil edildi. Tanı, tüm olgularda ateşli dönemlerinde alınan periferik kan örneklerinden hazırlanan ve Giemsa yöntemiyle boyanan kalın damla ve ince yayma preparatlarında ışık mikroskopunda *Plasmodium*'ların gösterilmesiyle konuldu.

**Bulgular:** Çalışmaya alınan 16 hastanın biri kadın 15'i erkekti. Yaş ortalaması 32 olan bu hastaların 14'ü profilaksi almayan hastalardı. Hastaların tamamının başvuru şikayeti, üşüme, titreme, ateş, halsizlik, iştahsızlık. Eşlik eden diğer şikayetler baş ağrısı, bulantı, karın ağrısı, ishal, öksürük ve boğaz ağrısı olarak saptandı. Fizik muayenede tüm hastalarda 38°C'nin üzerinde ateş tespit edildi. Hastaların 11'ine artemeter-lumefantrin, 5'ine kinin ve doksisisiklin kombinasyonu uygulandı. Hastalardan birinin ateşli döneminde alınan kan kültüründe *Serratia marcescens* üremesi nedeniyle tedavisine ertapenem eklendi. Koinfeksiyon olarak akut hepatit A saptanan bir hasta semptomatik tedaviyle takip edildi. Ciddi sıtma tanısıyla izlenen iki hastada bilinç bulanıklığı, kanama, bilateral plevral efüzyon ve infiltrasyon alanları izlendi.

**Sonuçlar:** Sıtmanın endemik olduğu bölgelere seyahat edecek kişilere kemoprofilaksi uygulanması büyük önem taşımaktadır. *Klinik Dergisi* 2016; 29(2): 86-9.

**Anahtar Sözcükler:** *Plasmodium falciparum*, sıtma, tanı, kemoprofilaksi.

### Abstract

**Objective:** This paper intends to underline that malaria should be borne in mind in the differential diagnosis of patients with history of visiting endemic regions and of malaria prophylaxis for those intending to travel to these regions.

**Methods:** 16 cases of *P. falciparum* malaria that were followed in the clinic between 2009 and 2015 were included in our study. Diagnosis was based on plasmodia seen under light microscope in thick and thin smears prepared from peripheral blood samples obtained from febrile patients and stained with Giemsa method.

**Results:** Out of 16 patients, one was female and 15 were males. 14 of these patients, whose average age was 32 years, did not receive prophylaxis. Complaints of all patients were fever with chills, rigor, weakness, and anorexia; other accompanying complaints were headache, nausea, abdominal pain, diarrhea, cough and sore throat. Body temperatures over 38°C were detected in all patients. 11 patients were treated with artemether-lumefantrin and 5 patients treated with combination of quinine and doxycycline. Ertapenem was added in the treatment of a patient due to *Serratia marcescens* isolation in his blood culture obtained during his febrile period. Acute hepatitis A as a co-infection was detected in a patient and he was followed with symptomatic treatment. Somnolence, bleeding, bilateral pleural effusion and pulmonary infiltrates were observed in two patients diagnosed as severe malaria.

**Conclusions:** Malaria chemoprophylaxis for the people intending to travel endemic regions is crucial. *Klinik Dergisi* 2016; 29(2): 86-9.

**Key Words:** *Plasmodium falciparum*, malaria, diagnosis, chemoprophylaxis.

*Türk Klinik Mikrobiyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları Derneği* 30. Yıl Kurultayı (9-12 Mart 2016, Antalya)'nda bildirilmiştir.

Presented at the Convention on 30<sup>th</sup> Anniversary of the Foundation of the Turkish Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (9-12 March 2016, Antalya).

**Yazışma Adresi/Address for Correspondence:**

Elif Sargın-Altunok, Bitlis Devlet Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Bitlis, Türkiye

E-posta/E-mail: ifsargin@hotmail.com

(Geliş / Received: 15 Mart / March 2016; Kabul / Accepted: 12 Nisan / April 2016)

DOI: 10.5152/kd.2016.20



## Giriş

Sıtma, tüm dünyada en ciddi sağlık sorunlarından biri olmaya devam etmektedir. İnsanlarda sıtma etkeni olarak *Plasmodium falciparum*, *P. vivax*, *P. ovale*, *P. malariae* ve *P. knowlesi* olmak üzere beş *Plasmodium* türü tanımlanmıştır. Hastalığın en ağır formuna neden olan ve en yüksek mortaliteden sorumlu olan tür *P. falciparum*'dur (1). Afrika'da endemik olarak görülen *P. falciparum*'a bağlı sıtma olguları seyahatlerin artmasıyla birlikte ülkemizde de giderek artan sayılarda görülmektedir (2). Bu yazıda endemik bölgelerde bulunma öyküsü olan ateşli hastalarda ön tanımlar arasında sıtmanın mutlaka yer alması ve bu bölgelere seyahat edecekler için sıtma profilaksisinin öneminin vurgulanması amaçlanmıştır.

## Yöntem

Çalışmamıza Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı'nda 2009-2015 yılları arasında yatırılarak takip edilen *P. falciparum*'a bağlı sıtma tanılı 16 hasta dahil edilmiştir. Hastaların epidemiyolojik, klinik, laboratuvar bulguları ve tedavi sonuçları retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Tanı, tüm olguların ateşli dönemlerinde alınan periferik kan örneklerinden hazırlanan ve Giemsa yöntemiyle boyanan kalın damla ve ince yayma preparatlarında ışık mikroskopunda *Plasmodium*'ların gösterilmesiyle konulmuştur.

## Bulgular

Çalışmaya alınan 16 hastanın biri kadın, 15'i erkekti. Yaş ortalaması 32 olan bu hastaların sadece ikisi seyahati sırasında düzensiz olarak profilaksi kullanırken, diğerleri profilaksi almayan hastalardı. Hastalardan birinin bir üniversitede öğrenci olarak, birinin sosyal yardım amaçlı sivil toplum örgütü gönüllüsü olarak, diğerlerinin ise işçi olarak Afrika'da bulunma öyküsü vardı. Afrika'nın Sudan, Gabon, Nijerya, Libya, Liberya, Nijer, Fildişi Sahili ve Ekvator Ginesi gibi bölgelerine seyahatten dönmüşlerdi. Hastaların sekizinde seyahati sırasında en az iki kez sıtma atağı geçirme öyküsü vardı. Biri yeni tanı alan ve son bir aydır tedavi almakta olan HIV pozitifliği olan, biri de yatışı sırasında inaktif HBsAg pozitifliği tespit edilen hastalardı.

Hastaların tamamının başvuru şikayeti üşüme, titreme, ateş, halsizlik, iştahsızlık iken, eşlik eden diğer şikayetler baş ağrısı (n=12), bulantı (n=5), karın ağrısı (n=4), ishal (n=3), öksürük (n=2) ve boğaz ağrısı (n=1) olarak saptandı. Fizik muayenelerinde tüm hastalarda 38°C'nin üzerinde ateş tespit edildi. Splenomegali saptanan 14 hastanın 7'sine hepatomegali eşlik etmekteydi. Hastaların demografik, hematolojik ve klinik özellikleri Tablo 1'de; biyokimyasal bulguları Tablo 2'de gösterildi.

Ortalama yatış süresi yedi gün olan bu hastaların 11'i artemeter 20 mg/lumefantrin 120 mg (2x4 tablet), beşi ise kinin 300 mg (3x2 tablet) ve doksisisiklin 100 mg (2x1 tablet) kombinasyonu ile tedavi edildi. Hastalardan birinin ateşli döneminde alınan kan kültüründe *Serratia marcescens* üremesi nedeniyle tedavisine 1 gr/gün ertapenem eklendi. Koinfeksiyon olarak akut hepatit A saptanan bir hasta ise semptomatik tedaviyle takip edildi. Bir başka hastada artemeter-lumefantrin tedavisi başladıktan sonra akut ürtiker atağı gelişti.

**Tablo 1. Hastaların Demografik, Hematolojik ve Klinik Özellikleri**

Özellik	Hasta Sayısı
Cinsiyet (kadın/erkek)	1/15
Ortalama yaş (minimum-maksimum)	32 (20-49)
Profilaksi öyküsü	2 (düzensiz)
Önceden sıtma geçirme öyküsü	8
Lökopeni (<5000/µl)	8
Anemi (hemoglobin <11 gr/dl)	6
Trombositopeni (<150 000/µl)	13
Ateş	16
Splenomegali	14
Hepatosplenomegali	7
Artemeter-lumefantrin/kinin-doksisisiklin	11/5
Ortalama yatış süresi (gün)	7

**Tablo 2. Hastaların Biyokimyasal Bulguları**

Bulgu	Ortalama Değerler (Alt ve Üst Sınırlar)
Eritrosit sedimentasyon hızı (mm/saat)	14 (2-33)
C-reaktif protein (mg/dl)	11 (0.4-22.5)
Üre (mg/dl)	35 (17-66)
Kreatinin (mg/dl)	0.9 (0.6-1.3)
Total bilirübin (mg/dl)	3 (0.8-13.8)
Direkt bilirübin (mg/dl)	1.6 (0.3-8.3)
Aspartat aminotransferaz (Ü/lt)	98 (16-360)
Alanin aminotransferaz (Ü/lt)	106 (15-327)
Laktat dehidrogenaz (Ü/lt)	493 (203-1078)

Ciddi sıtma tanısıyla izlenen iki hastada bilinç bulanıklığı, kanama (birinde makroskopik hematüri, birinde de burun kanaması) ve toraks bilgisayarlı tomografisinde bilateral plevral efüzyon ve alt loblarda pulmoner infiltratlar izlendi. Bu iki hastanın birinde eşlik eden ve transtorasik ekokardiyografiyle saptanan perikardiyal efüzyon vardı. Hastalarımızın tamamı şifayla taburcu edildi.

## İrdeleme

Ülkemizdeki sıtma olguları *P. vivax*'a bağlı olmakla birlikte, son yıllarda hemen hemen sadece dış kaynaklı olan *P. falciparum*'a bağlı sıtma olguları da görülmektedir (3-6). *P. falciparum* tropikal ve subtropikal bölgelerde endemik olarak görülen, ülkemizde ise yurtdışı seyahatleriyle ilişkili olan türdür (1,7,8). Komşu ülkelerde devam eden savaşlar nedeniyle nüfus hareketlerinin fazlalığı ve endemik bölgelere seyahatler *P. falciparum*'a bağlı sıtma olgularının ülkemizde artarak görülmesine neden olan durumlardır (2,9). Endemik bölgelerde bulunma öyküsü olan her ateşli hastada ön tanımlar arasında sıtmanın mutlaka yer alması bu hastaların atlanmaması için çok önemlidir. Çalışmamıza yedi yıllık süre içinde kliniğimize ateş şikayetiyle başvuran ve *P. falciparum*'a bağlı

sıtma tanısı alan 16 hasta dahil edildi. Hastaların tamamında başvuru şikayeti üşüme titremeyle yükselen ateş, halsizlik ve iştahsızlık olup bunu baş ağrısı, karın ağrısı ve bulantı izledi. En sık saptanan fizik muayene bulgusu ateş ve splenomegali olarak belirlendi. Laboratuvar incelemelerinde lökopeni, anemi, trombositopeni, karaciğer enzim yüksekliği saptandı. Beklenenin üzerinde AST ve ALT yüksekliği saptanan üç olgudan birinde hepatit A virusu koinfeksiyonu saptandı (10,11). Diğer iki olgu ise ciddi sıtma tanısıyla izlenen ve akciğer tutulumuyla seyreden olgulardı.

Her yaştaki eritrositleri infekte edebilme özelliği ve ilaçlara dirençli olması gibi nedenlerle *P. falciparum*'a bağlı sıtma prognozu en kötü olan sıtma türüdür (7,12,13). Ayrıca *P. falciparum* insanda mikrovasküler hastalığa ve bunun sonucunda beyin, böbrek, akciğer ve diğer organlarda ölüme neden olabilen ciddi komplikasyonlara yol açar (4,14,15). Çalışmamıza alınan olgulardan ikisi akciğer tutulumuyla birlikte kanama ve bilinç bulanıklığı olması nedeniyle ciddi sıtma tanısıyla izlendi. Ciddi sıtma tanımında yer alan klinik bulgular, bilinç bulanıklığı ya da koma, ağızdan beslenememe, 24 saat içinde ikiden fazla konvülsiyon, asidotik solunum, hipotansiyon, klinik sarılıkla birlikte vital organ disfonksiyonu, hemoglobüri, anormal spontan kanama, pulmoner ödem, hipoglisemi, metabolik asidoz, ciddi normositer anemi, hemoglobüri, hiperparazitemi (>%5), hiperlaktatemi ve renal yetmezliktir (16).

Yapılan çalışmalarda sıtma olgularında bakteriyemi varlığında mortalitenin arttığı bildirilmektedir (17). Olgularımızdan birinde olduğu gibi, sıtmada özellikle Gram-negatif etkenlerle bakteriyeminin daha sık görüldüğü bildirilmektedir. Sıtma tedavisi altında ateşi devam eden bir olgumuzun yatışının birinci gününde alınan kan kültüründe *S. marcescens* üremesi olması nedeniyle tedavisine ertapenem 1 gr/gün eklendi. Ertapenem tedavisinin üçüncü gününde ateşi düşen hastanın tedavisi on güne tamamlandı.

Yeni tanı yöntemleri geliştirilmekle birlikte, kalın damla ve ince yayma preparatlarında *Plasmodium*'ların gösterilmesi hâlâ tanıda altın standarddır (7). Olgularımızda tanı, ateşli dönemlerinde alınan periferik kan örneklerinden hazırlanan ve Giemsa yöntemiyle boyanan ince ve kalın damla preparatlarında ışık mikroskopunda parazitin gösterilmesiyle konulmuştur.

Tedavide kullanılan sıtma ilaçlarının seçiminde *Plasmodium*'un kaynaklandığı bölgenin özellikleri, ilaç direnci durumu, hastanın önceden sıtma tedavisi alıp almadığı ve hastalığın seyri gibi etkenler göz önünde bulundurulmalıdır (18). Endemik bölgelerde etkili kemoterapötik ajanlara erken dönemde başlanması ve ilaçların kolay ulaşılabilir olması mortalite oranlarını düşürmektedir. Klorokin, duyarlı *Plasmodium*'larla infekte olguların tedavisinde ilk önerilen ilaçtır. Bununla birlikte *P. falciparum*'da klorokin direnci önemli bir sağlık problemidir (19-21). Klorokine dirençli *P. falciparum* infeksiyonlarında kinin, doksisisiklin, atovakuon/proguanil, meflokin veya artemisin bazlı kombine tedaviler önerilmektedir (4,16). Çalışmamıza alınan hastaların 11'i artemeter-lumefantrine; beşi kinin ve doksisisiklin kombinasyonu ile başarılı bir şekilde tedavi edildi.

Olgularımızdan 14'ü hiç sıtma profilaksisi almamış; diğer ikisi ilaçları düzensiz ve eksik kullanmıştır. Sıtmanın endemik

olduğu bölgelere seyahat edecek kişilerin bilgilendirilmesi ve yolculuk öncesi uygulanan kemoprofilaksinin öneminin vurgulanması büyük önem taşımaktadır. Bu konuda Hudut ve Sahiller Sağlık Genel Müdürlüğü'nün internet sitesinde seyahat öncesinde sıtma ile ilgili profilaksi önerileri yer almaktadır (22). Bunun dışında sıtmaya bağlı morbidite ve mortalitenin azaltılması, hastalığın eradikasyonu için özellikle endemik bölgelerde olmak üzere etkili bir sıtma aşısına çok ihtiyaç duyulmaktadır. Çalışmaları devam etmekte olan ve belki de yakın zamanda kullanıma girecek olan ilk sıtma aşısı bu hastalıkla mücadelede önemli bir adım olacaktır (23).

#### Çıkar Çatışması

Yazarlar, herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

#### Kaynaklar

1. World Malaria Report 2014 [Internet]. Geneva: World Health Organization [erişim 1 Mart 2016]. [http://www.who.int/malaria/publications/world\\_malaria\\_report\\_2014/en/](http://www.who.int/malaria/publications/world_malaria_report_2014/en/).
2. Özbilgin A, Topluoglu S, Es S, Islek E, Mollahaliloglu S, Erkoc Y. Malaria in Turkey: successful control and strategies for achieving elimination. *Acta Trop.* 2011; 120(1-2): 15-23. [CrossRef]
3. Akdur R. Sıtmanın epidemiyolojisi. In: Özcel A, ed. *Sıtma*. İzmir: Türkiye Parazitoloji Derneği, 1999: 51-74.
4. Dündar İH. Sıtma. In: Willke Topçu A, Söyletici G, Doğanay M, eds. *Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi*. 3. baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 2008: 927-46.
5. Ural S, Aslan S, Kaptan F, El S, Sezak N, Demirdal T. Artemeter/lumefantrine ile tedavi edilen Kamerun kaynaklı bir Plasmodium falciparum sıtması olgusu. *Klimik Derg.* 2015; 28(1): 35-7. [CrossRef]
6. Öngürü P, Erbay A, Çolpan A, Akinci E, Bodur H. Klorokine dirençli Plasmodium falciparum sıtması: olgu sunumu. *Klimik Derg.* 2003; 16(3): 134-5.
7. Krogstad DJ. Plasmodium species (malaria). In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, eds. *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*. 5th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone, 2000: 2817-31.
8. Hitit G, Metin F, Yüksel S, et al. Plasmodium falciparum sıtması: üç olgu sunumu. *Infeksiyon Derg.* 2003; 17(2): 227-31.
9. Özsoy MF, Çavuşlu Ş, Altunay H, Koçak N, Pahsa A, Yenen OŞ. Sıtma: 115 olgunun irdelenmesi. *Flora.* 1999; 4 (2): 124-8.
10. Baykam N, Taşdelen Fişgin N, Erbay A, Ergönül Ö, Dokuzoğuz B. Akut hepatit A ve Plasmodium vivax sıtması. *Infeksiyon Derg.* 2002; 16(3): 367-9.
11. Kocagül Çelikbaş A, Ergönül Ö, Baykam N, Eren Ş, Güven T, Dokuzoğuz B. Türkiye'de sıtma ve 14 yıllık klinik deneyimimiz. *Mikrobiyol Bül.* 2006; 40(3): 237-43.
12. Sherman IW, Eda S, Winograd E. Cytoadherence and sequestration in Plasmodium falciparum: defining the ties that bind. *Microparasites Infect.* 2003; 5(10): 897-909. [CrossRef]
13. Fairhurst RM, Wellem TE. Plasmodium species (Malaria). In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, eds. *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*. 7th ed. Philadelphia, PA: Churchill Livingstone Elsevier, 2010: 3437-62. [CrossRef]
14. Losert H, Schmid K, Wilfing A, et al. Experiences with severe P. falciparum malaria in the intensive care unit. *Intensive Care Med.* 2000; 26(2): 195-201. [CrossRef]
15. Erdem İ, Öztürk-Engin D, Çomoğlu Ş, et al. Birden fazla organ tutulumu olan bir ciddi Plasmodium falciparum sıtması olgusu. *Klimik Derg.* 2005; 18(2): 80-2.
16. World Health Organization. *Guidelines for the Treatment of Malaria*. 3rd ed. Geneva: World Health Organization, 2015.

17. Were T, Davenport GC, Hittner JB, *et al.* Bacteremia in Kenyan children presenting with malaria. *J Clin Microbiol.* 2011; 49(2): 671-6. [CrossRef]
18. Karbwang J, Na-Bangchang K, Gilles HM. Malaria. Treatment and management. *In: Gilles HM, ed. Protozoal Diseases.* London: Arnold, 1999: 106-22.
19. Dorsey G, Gandhi M, Oyugi JH, Rosenthal PJ. Difficulties in the prevention, diagnosis, and treatment of imported malaria. *Arch Intern Med.* 2000; 160(16): 2505-10. [CrossRef]
20. Ghalib HW, Al-Ghamdi S, Akood M, Haridi AE, Ageel AA, Abdalla RE. Therapeutic efficacy of chloroquine against uncomplicated, *Plasmodium falciparum* malaria in south-western Saudi Arabia. *Ann Trop Med Parasitol.* 2001; 95(8): 773-9. [CrossRef]
21. Banzal S, Ayoola EA, El Sammani EE, Gadour MO, Jain AK. The clinical pattern and complications of severe malaria in the Gizan region of Saudi Arabia. *Ann Saudi Med.* 1999;19(4):378-80.
22. Sıtma (Malaria) [Internet]. İstanbul: Sağlık Bakanlığı Hudut ve Sahiller Sağlık Genel Müdürlüğü [erişim1 Mart 2016]. <http://www.seyahatsagligi.gov.tr/Site/HastalikDetay/Sıtma>.
23. Tran TM, Portugal S, Draper SJ, Crompton PD. Malaria vaccines: moving forward after encouraging first steps. *Curr Trop Med Rep.* 2015; 2(1): 1-3.