

## Artemeter/Lumefantrinle Tedavi Edilen Kamerun Kaynaklı Bir *Plasmodium falciparum* Sıtması Olgusu

*Plasmodium falciparum* Malaria: A Case of Cameroonian Origin Treated With Artemether/Lumefantrine

Serap Ural, Sevinç Aslan, Figen Kaptan, Sibel El, Nurbanu Sezak, Tuna Demirdal

İzmir Katip Çelebi Üniversitesi, Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, İzmir, Türkiye

### Özet

Sıtma günümüzde halen önemli bir sağlık sorunudur. Erken tanı konulup, tedavi verilmediği takdirde *Plasmodium falciparum* olguları ölümcül seyrebilmektedir. Bu makalede, yurtdışı seyahat öyküsü olan ve artemeter /lumefantrinle tedavi edilmiş yurtdışı kaynaklı *P. falciparum* olgusu sunulmuştur. *Klimik Dergisi* 2015; 28(1): 35-7.

**Anahtar Sözcükler:** *Plasmodium falciparum*, artemeter, lumefantrin, sıtma.

### Abstract

Malaria is still a major health problem. If early diagnosis and treatment is not provided, cases of malaria due to *Plasmodium falciparum* can be fatal. In this article, an imported malaria case due to *P. falciparum* treated with artemether/lumefantrine is presented. *Klimik Dergisi* 2015; 28(1): 35-7.

**Key Words:** *Plasmodium falciparum*, artemether, lumefantrine, malaria.

### Giriş

Sıtma, dünya üzerinde tropikal ve subtropikal bölgelerde, Türkiye’de ise daha çok Güneydoğu Anadolu ve Doğu Akdeniz Bölgesi’nde endemik olarak görülen, toplum sağlığını önemli ölçüde tehdit eden paraziter bir hastalıktır. Dünya Sağlık Örgütü verilerine göre her yıl 300-500 milyon klinik sıtma olgusu görülmekte ve 1.5-2.7 milyon kişi bu hastalıktan ölmektedir. İnsana sıtma bulaşması, infekte olan anofel cinsi dişi sivrisineğin ısırmasıyla olmaktadır. İnsanda hastalık yapan *Plasmodium* türleri *P. vivax*, *P. ovale*, *P. falciparum*, *P. malaria* ve *P. knowlesi* olup, ülkemizde en sık *P. vivax* görülmektedir. Yurtdışı seyahat öyküsü olanlarda *P. falciparum* ve *P. malaria* sıtmasına rastlanmıştır (1-3). Tanı, parmak ucundan alınan kanla hazırlanmış ince ve kalın damla preparatların, Giemsa yöntemiyle boyanarak incelenmesi ve yaymalarda trofozoit ve gametositlerin görülmesiyle konulur (4).

*P. falciparum*, her yaştaki eritrositleri tutabilmektedir. Bu nedenle yüksek oranda parazitemiye neden olmakta ve ağır bir klinik görülmektedir. *P. falciparum* enfeksiyonun-

da tipik ateş ve titreme nöbetleri 24-48 saatte bir görülmektedir. Nöbetler sırasında eritrositlerin parçalanmasıyla anemi, sarılık, hepatosplenomegali görülmektedir. Bazı hastalarda, *P. falciparum* enfeksiyonunun en ağır formu olan, serebral sıtma formunda erken tedavi verilmediği durumlarda 48 saat içinde ölüm görülebilir (4). Basit bir periferik yayma ve kalın damlayla tanısı konulabilen bu hastalıkta önemli olan sıtma olasılığının akla gelmesidir. Sıtma tedavisinde ilk seçenek klorokin olmakla birlikte, klorokin direncinin olduğu özellikle akut, komplike olmayan durumlarda artemeter 20 mg/lumefantrin 120 mg kombinasyon tedavisi önerilmektedir (5).

Bu yazıda, artemeter/lumefantrinle tedavi edilen, Kamerun kaynaklı *P. falciparum* olgusunun sunulması ve artemeter/lumefantrin tedavisinin literatür eşliğinde irdelenmesi amaçlanmıştır.

### Olgu

Üşüme ve titremeyle yükselen ateş ve halsizlik yakınmalarıyla başvuran 41 yaşındaki erkek hasta, iş gezisi

XXVIII. Antibiyotik ve Kemoterapi Kongresi (22-26 Mayıs 2013, Antalya)’nde bildirilmiştir.

Presented at the XXVIII<sup>th</sup> Congress of Antimicrobial Chemotherapy (22-26 Mayıs 2013, Antalya).

**Yazışma Adresi/Address for Correspondence:**

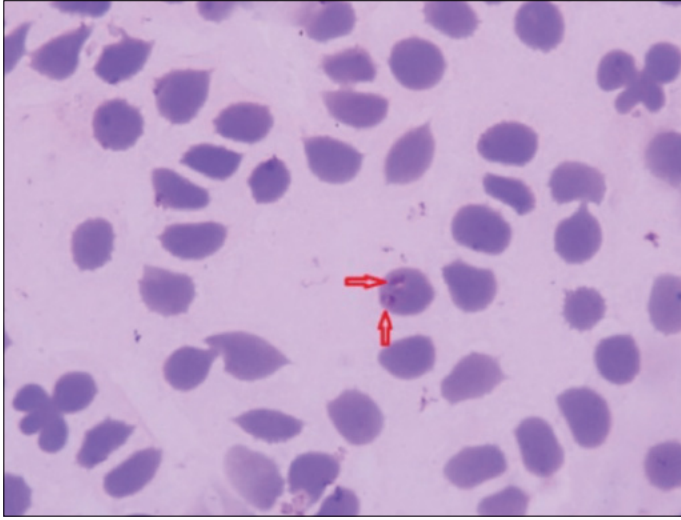
Sevinç Aslan, İzmir Katip Çelebi Üniversitesi, Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, İzmir, Türkiye

E-posta/E-mail: sevincsln@gmail.com

(Geliş / Received: 25 Temmuz / July 2014; Kabul / Accepted: 22 Aralık / December 2014)

DOI: 10.5152/kd.2015.07





**Resim 1.** Giemsa yöntemiyle boyanmış yayma preparatta görülen eritrosit içi trofozoitler.

**Tablo 1. Hastanın Laboratuvar İncelemelerinin Sonuçları**

Parametre	Başvuruda	Üçüncü Gün
Hemoglobin (gr/dl)	11.6	12.2
Lökosit (/mm <sup>3</sup> )	7800	6650
Trombosit (/mm <sup>3</sup> )	96 300	98 300
CRP (mg/lt)	3.02	1.02
Eritrosit sedimentasyon hızı (mm/saat)	17	12
Üre (mg/dl)	16	10
Kreatinin (mg/dl)	0.88	0.71
Sodyum (mEq/lt)	131	139
Potasyum (mEq/lt)	3.8	3.8
Aspartat aminotransferaz (Ü/lt)	50	34
Alanin aminotransferaz (Ü/lt)	44	47
Total bilirübin (mg/dl)	2.85	1.6
Direkt bilirübin (mg/dl)	1.6	1.1
Laktat dehidrogenaz (Ü/lt)	523	408
Prokalsitonin (ng/ml)	43.42	1.58

nedeniyle bir ay önce gittiği Kamerun'da iki hafta kalmıştı. Seyahat öncesinde herhangi bir profilaksi almadığını belirten hastanın, Türkiye'ye döndükten bir hafta sonra ateşinin yükselmeye başladığı ve akut farenjit tanısıyla verilen antibiyotik tedavisine karşın yakınmalarının devam ettiği öğrenildi.

Fizik muayenede, vücut sıcaklığı 39.5°C, nabız 124/ dakika, tansiyon arteriyel 132/86 mm/Hg idi. Konjunktivalar soluk, skleralar ikterikti ve hepatosplenomegalisi vardı. Kan ve idrar kültür örneği alınan hastanın tam idrar tahlilinde 10-15 eritrosit saptandı. Lökosit formülünde lenfomonositoz vardı. Karın ultrasonografisinde hepatosplenomegali saptandı. İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniğine yatırılan hastanın kalın damla ve yayma preparatları incelendi. Görülen trofozoitler ve diğer morfolojik formlar *P. falciparum*

olarak değerlendirildi (Resim 1). Hastaya artemeter 20 mg/lumefantrin 120 mg tablet tedavisi başlandı. Üç gün süresince 2x4 tablet oral tedavi verildi. Tedavinin ikinci günü, hastanın ateşi kontrol altına alındı. C-reaktif protein (CRP) ve özellikle prokalsitonin düzeyinde belirgin gerileme saptanan hasta iyileşerek taburcu edildi. Hastanın başvurusu sırasındaki ve üçüncü günde yapılan laboratuvar incelemelerinin sonuçları Tablo 1'de gösterilmiştir.

### İrdeleme

Türkiye'de *P. vivax* sıtması daha sık görülmekle birlikte, özellikle endemik bölgelere seyahat öyküsü olan hastalarda *P. falciparum*'un neden olduğu sıtma olgularıyla karşılaşabilmektedir (6,7).

Sıtma tedavisinde parazit türü ve bölgenin olası direnç durumu göz önüne alınarak, vakit geçirmeden tedavi başlanmalıdır. Tedavi olarak ilk seçenek klorokindir. Klorokine direnç durumunda meflokin, kinin sülfat, doksisiklin, atovaku-an/proguanil, artemeter/lumefantrin, artesunat ile sülfadoksin/primetamin kombinasyonu verilebilir. Artemeter 20 mg/lumefantrin 120 mg kombinasyon tedavisinin özellikle akut, komplike olmayan, klorokin direnci olan bölgelerde kullanılması önerilmektedir (5).

Artemisin, Çinlilerin, ateşli hastalarda binlerce yıldır kullandıkları *Artemisia annua* bitkisinden elde edilen doğal bir ilaçtır (8). Artemisin ve türevleri (artesunat, artemeter, artemetil, dihidroartemisin) sıtma tedavisinde 1-3 günde semptomlarda gerileme ve parazit sayısında hızlı bir düşüş sağlamaktadır. Artemeter, en geniş kullanım etkinliğine sahip artemisin türevidir (9). Artemeter ve türevlerinin yarı ömrü kısa olduğu için sık doz aralıklarıyla verilmesi gerekmektedir. Artemisin türevlerinin tek başına kullanımında nüks oranının yüksek olmasından dolayı kombine tedavi önerilmektedir (10). Artemeter ve diğer artemisin türevlerinin en önemli avantajı aseksüel ve seksüel formlara etki gösterebilmesidir. Trofozoit ve erken evredeki gametositlere etki ederek, gametosit gelişimini engellemektedir (11).

Daha önce benflumetol olarak adlandırılan lumefantrin, *P. falciparum* ve diğer tüm *Plasmodium*'larda şizontisid etki göstermektedir. Monoterapi olarak kullanılmamaktadır (12).

Artemisin temelli kombine tedavinin kullanım amacı, kullanılan bileşiklerin farklı yarı ömürlerinden yararlanarak etkin antimalaryal etki sağlamaktır. Çok kısa yarı ömrü olan artemisin türevleriyle uzun yarı ömrü olan ilaçlar kombine edilerek bu etki sağlanmıştır. Hızlı etki eden artemisin türevleri, kısa bir zaman periyodu içinde, parazit yükünü azaltmakta, kalan parazitler ise etki süresi uzun olan bir ilaç tarafından elimine edilmektedir. Bu uygulamanın yüksek oranda etkili olduğu gösterilmiştir (10).

Artemeter/lumefantrin tedavisinde bildirilen yan etkiler, gastrointestinal iritasyon, baş ağrısı, baş dönmesi, yorgunluk, uyku bozuklukları, kızarıklık, çarpıntı, kas ve eklem ağrısıdır. Artemeter/lumefantrinle ilgili yapılan ilk çalışmaların sonucunda geri dönüşümsüz odyometrik değişikliklerin olabileceği bildirilmişse de daha sonra yapılan çalışmalarda bu etki gösterilmemiştir (13).

Sagara ve arkadaşları (14) tarafından Mali'de yapılan randomize bir çalışmada, artemeter/lumefantrinle artesunat/

meflokin kombinasyonu karşılaştırılmış olup, artesunat/meflokin kombinasyonunun artemeter/lumefantrin kadar etkili olduğu gösterilmiştir (14).

Mukhtar ve arkadaşları (15) tarafından 2007 yılında Sudan'da yapılan bir çalışmada artemeter/lumefantrinle artesunat/sülfadoksin/primetamin kombinasyonunun *P. falciparum* sıtmasına karşı etkinliği karşılaştırılmıştır. Artesunat/sülfadoksin/primetamin kombinasyonu artemeter/lumefantrin tedavisine göre bir miktar daha etkili bulunmuştur (15).

Sonuç olarak, artemisin temelli kombinasyon tedavileri, yan etki azlığı, kolay tolere edilebilmesi, yüksek etkinliğe sahip olması nedeniyle günümüzde etkin tedavi verilmediği takdirde ölümcül seyredebilen *P. falciparum* olgularında en iyi tedavi seçeneğidir. Özellikle endemik bölgelere seyahat öyküsü, ateş yüksekliğiyle seyreden klinik tablosu olan ve antibiyotik tedavisiyle ateş kontrolü sağlanamayan olgular sıtma açısından araştırılmalı ve zaman kaybetmeden etkili tedavi başlanmalıdır.

#### Çıkar Çatışması

Yazarlar, herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

#### Kaynaklar

- Önlen Y, Çulha G, Ocak S, Savaş L, Güllü M. Yurtdışı kökenli *Plasmodium falciparum* sıtması: dört olgu sunumu. *Türk Parazitol Derg.* 2007; 31(4): 256-9.
- Akdur R. Sıtmanın epidemiyolojisi. In: Özcel A, ed. *Sıtma*. İzmir: Türkiye Parazitoloji Derneği, 1999: 51-74.
- Alver O, Akalın H, Mıstık R, Helvacı S, Töre O. Bursa'da sıtma epidemiyolojisi. *Türk Parazitol Derg.* 2005; 29(2): 68-7.
- Warrell DA. Clinical features of malaria. In: Gilles HM, Warrell DA, eds. *Bruce Chwatt's Essential Malariology*. 3rd ed. London: Arnold, 1993: 35-49.
- World Health Organization. *Guidelines for the Treatment of Malaria*. Geneva: WHO, 2006: 64.
- Atambay M, Bayındır Y, Karaman Ü, Ayçan ÖM, Ersoy Y. İki *Plasmodium vivax* sıtması olgusu. *Türk Parazitol Derg.* 2004; 28(4): 178-80.
- Bayındır Y, Ayçan OM, Atambay M, et al. Malatya'da Uganda kökenli ilk *Falciparum* sıtması: iki olgu. *Türk Parazitol Derg.* 2005; 29(3): 157-9.
- Li Y, Wu YL. An over four millennium story behind qinghaosu (artemisinin)--a fantastic antimalarial drug from a traditional Chinese herb. *Curr Med Chem.* 2003; 10(21): 2197-230. [CrossRef]
- Nosten F, White NJ. Artemisinin-based combination treatment of *Falciparum* malaria. *Am J Trop Med Hyg.* 2007; 77(Suppl. 6): 181-92.
- Ehrhardt S, Meyer CG. Artemether-lumefantrine in the treatment of uncomplicated *Plasmodium falciparum* malaria. *Ther Clin Risk Manag.* 2009; 5: 805-15. [CrossRef]
- Mehra N, Bhasin VK. In vitro gametocytocidal activity of artemisinin and its derivatives on *Plasmodium falciparum*. *Jpn J Med Sci Biol.* 1993; 46(1): 37-43. [CrossRef]
- White NJ, van Vugt M, Ezzet F. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics and pharmacodynamics of artemether-lumefantrine. *Clin Pharmacokinet.* 1999; 37(2): 105-25. [CrossRef]
- Taylor WR, White NJ. Antimalarial drug toxicity: a review. *Drug Saf.* 2004; 27(1): 25-61. [CrossRef]
- Sagara I, Diallo A, Kone M, et al. A randomized trial of artesunate-mefloquine versus artemether-lumefantrine for treatment of uncomplicated *Plasmodium falciparum* malaria in Mali. *Am J Trop Med Hyg.* 2008; 79(5): 655-61.
- Mukhtar EA, Gadalla NB, El-Zaki SE, et al. A comparative study on the efficacy of artesunate plus sulphadoxine/pyrimethamine versus artemether-lumefantrine in eastern Sudan. *Malar J.* 2007; 6: 92. [CrossRef]