

Birden Fazla Organ Tutulumu Olan Bir Ciddi *Plasmodium falciparum* Sıtması Olgusu

İlknur Erdem, Derya Öztürk-Engin, Şenol Çomoğlu, Necla Çiçekler, Behiye Yücesoy-Dede,
Emin Karagül, Paşa Göktaş

Özet: *Plasmodium falciparum* tüm plazmodyumlar içinde en ciddi seyirli ve mortalitesi en yüksek sıtma etkenidir. Serebral sıtma, akut pulmoner ödem, ARDS (erişkin solunum yetmezliği sendromu), böbrek yetmezliği, ciddi anemi, DIC (yaygın damariçi koagülasyon), kalp yetmezliği, şok, hipoglisemi, metabolik asidoz önemli komplikasyonlarıdır. Bu bildiri de birden fazla organ tutulumu olan bir ciddi *P. falciparum* sıtması olgusu sunulmuştur.

Anahtar Sözcükler: Sıtma, ciddi sıtma, *P. falciparum*.

Summary: A case of severe *Plasmodium falciparum* malaria with multiple organ involvement. *P. falciparum* infection has highest mortality and cause more severe complications than other malaria infections. Cerebral malaria, pulmonary oedema or ARDS, acute renal failure, severe anaemia, DIC, cardiac failure, shock, hypoglycemia, metabolic acidosis are important complications of *P. falciparum* malaria. In this article, we report a severe *P. falciparum* case with multiple organ involvement.

Key Words: Malaria, severe malaria, *P. falciparum*.

Giriş

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) her yıl 400 milyon sıtma olgusu olduğunu ve 1-2 milyon olgunun da ciddi sıtmadan öldüğünü bildirmektedir. Çoğu ölümler *Plasmodium falciparum* infeksiyonuna bağlıdır (1). *P. falciparum* infeksiyonu birkaç saat içinde yaşamı tehdit edebilen bir durum olabileceğinden, acil bir hastalık olarak düşünülmelidir (2).

Ciddi sıtma hafif sıtmanın bir komplikasyonu olabilir. Bağışıklığı yetersiz ya da zamanında sıtma ilacı almayanlarda, tanısı geciken olgularda görülür (2) *P. falciparum* tüm plazmodyumlar içinde en ciddi seyirli ve mortalitesi en yüksek sıtma etkenidir. Serebral sıtma, akut pulmoner ödem, ARDS, böbrek yetmezliği, ciddi anemi, koagülasyon bozuklukları, kalp yetmezliği, şok, hipoglisemi, metabolik asidoz önemli komplikasyonlarıdır (3-5). Bu bildiri de serebral tutulum, akut böbrek yetmezliği, ARDS, DIC, hiperbilirübinemi ve trombositopeni tablosu gelişen birden çok organ tutulumunun olduğu bir ciddi *P. falciparum* sıtması olgusu sunulmuş, literatür gözden geçirilmiştir.

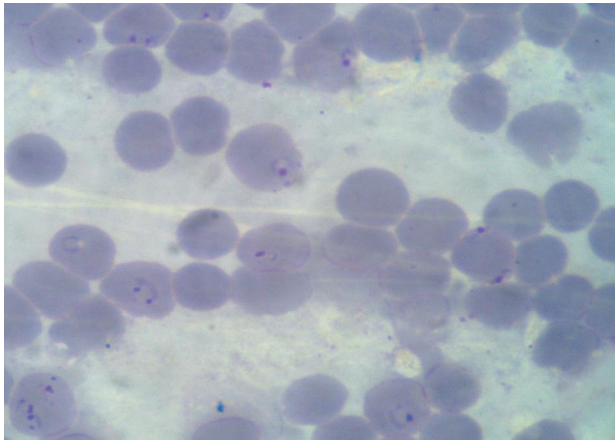
Olgu

48 yaşında erkek hasta ateş, titreme, terleme, baş ağrısı, karın ağrısı ve ishal yakınmaları ile hastanemize başvurdu. Bir hafta önce Gana'ya seyahat öyküsü vardı. Fizik incelemesinde genel durum orta, bilinç açık, skleralar subikterik, sağ akciğer bazalinde krepitan ralleri vardı, karaciğer kot altında ele geliyordu. Ateş 38°C, nabız 80/dakika idi. Laboratuvar incelemelerinde beyaz küre 7 200/mm³ (%88 PNL), Hb 12.3 gr/dl, trombosit 11 000/mm³, eritrosit sedimentasyon hızı 32 mm/saat, AST 177 IU/lt, ALT 176 IU/lt, LDH 910 IU/lt, kreatinin 4.7 mg/dl, total bilirübin 14.3 mg/dl, direkt bilirübin 12.3 mg/dl idi.

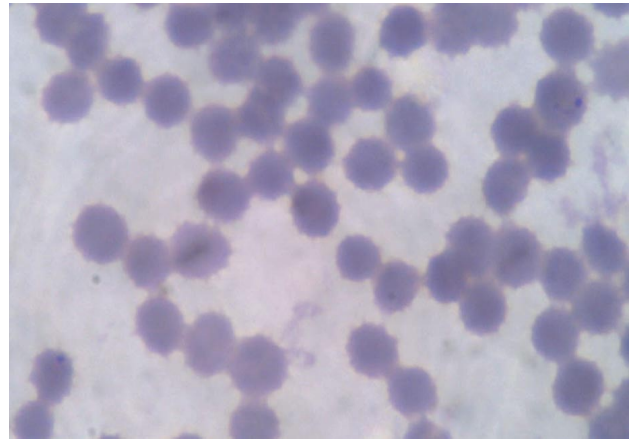
Periferik yaymasında taşlı yüzük şeklinde *P. falciparum* trofozoitleri görülen hastaya sıtma tanısı konuldu, *P. falciparum* trofozoit oranı yaklaşık %20 idi (Şekil 1). Seyahat öyküsü göz önüne alınarak meflokin 250 mg 1x5 başlandı. Fizik incelemesinde sağ akciğer bazalinde daha belirgin olan krepitan seslerin alınması nedeni ile tedaviye seftriakson 2x1 gr eklendi. Kreatinin değerinin yüksek olması ve idrar çıkışı olmaması nedeniyle istenilen nefroloji konsültasyonu sonucu hasta hemodiyalize alındı. Hemodiyaliz sonrası solunum zorluğu ve genel durum bozukluğu nedeni ile yoğun bakım ünitesi (YBÜ)'ne nakledildi. Hasta kliniğimiz tarafından da günlük olarak izlendi. Hastanın hastaneye yatışının 3. günü çekilen kraniyal tomografisinde sağ temporal bölgede 2x3 cm boyutlarında infarkt ile uyumlu hipodens lezyon saptandı. YBÜ'de yatışının 4. gününde ARDS tablosu gelişti. 10 gün sonra ARDS tablosundan çıktı. Hastanın parazitemi oranı yatışının beşinci günü % 1'e düştü (Şekil 2). YBÜ'de yatışının 14. gününde hastada DIC tablosu gelişti. Hastanın kanamaları oldu, bu durum 9 gün sürdü. Hastaya kan transfüzyonları yapıldı. YBÜ'de destek tedavisi de sürdürülen hastanın hemodiyaliz uygulaması bu klinikteki yatışının 34. gününe kadar devam edildi. Ayrıca hastaneye yatışında trombosit sayısı 11 000/mm³ olan hastada, hastanede yatışının 10. gününde trombosit sayısı normal değerlere ulaştı. Karaciğer fonksiyon testleri de YBÜ'de yatışının 21. gününde normal düzeylere döndü. Bu arada gelişen hastane infeksiyonları için de antibiyotik tedavileri düzenlendi. Hasta YBÜ'de 43 gün yattıktan sonra (hastaneye yatışının 45. günü) yeniden kliniğimize alındı. Kliniğimizde tedavisi tamamlanan ve genel durumu düzelen hasta hastanemize yatışının 57. günü şifa ile taburcu edildi.

İrdeleme

Plasmodium vivax, *Plasmodium ovale*, *Plasmodium malariæ* nadiren ölümcül olmasına karşın, *P. falciparum* sıtması birden fazla organ tutulumu ile hızla yaşamı tehdit edebilen bir



Şekil 1. Hastanın tedavi öncesi periferik yayması.



Şekil 2. Hastanın tedavisinin 5. günü periferik yayması.

hastalık olabilir. Olguların yaklaşık % 1'inde infekte eritrositlerin kapiler ve venüler endoteliuma bağlanması sonucu serebral, böbrek, karaciğer ve hematolojik fonksiyon bozukluğu gibi ölümcül olabilen komplikasyonlar görülür (1). Sıtmada inflamatuvar mekanizmalar bakteriyel sepsise benzer (1,6).

Ciddi ve komplike sıtma tanımı 1990 yılında DSÖ ölçütlerine göre yapılmıştır. Bu tanımlamaya göre kanda *P. falciparum*'un eşeysiz formlarının varlığı, aşağıdaki ölçütlerden bir ya da birkaçının birlikteliği gerekir: [A] Derin koma ile birlikte serebral sıtma, [B] Ciddi anemi (Hb < 5 gr/dl), [C] Oligüri, böbrek yetmezliği (serum kreatinini > 3 mg/dl), [D] Hipoglisemi (kan şekeri < 40 mg/dl), [E] Asidoz, [F] Kollaps, şok, sistolik kan basıncının < 70 mm Hg olması, [G] Spontan kanamalar, DIC varlığı, [H] Sarılık (serum bilirübini > 3 mg/dl), [I] Asidemiyi (pH < 7.25 ya da serum bikarbonatı < 15 mmol/l), [J] Makroskopik hemoglobinüri, [K] Hiperparazitemi (parazit indeksi > %5). Uluslararası kriterlere göre akut akciğer hasarı tanımı, PEEP (pozitif basınçlı mekanik ventilasyon) göz önüne alınmaksızın bir hastada PaO₂/FiO₂ < 300 olması ve akut bilateral infiltrat birlikteliği; ARDS için ise PaO₂/FiO₂ < 150 olması şeklindedir (2). Olgumuzda serebral sıtma, böbrek yetmezliği, DIC, sarılık ve hiperparazitemi vardı. Bu nedenle olgu, birden fazla organ tutulumu olan bir ciddi sıtma olgusu olarak değerlendirilmiştir.

Ciddi sıtma kliniğinde olan hastaların YBÜ'de izlenmesi ile ilgili bir uzlaşma yoktur, ancak yayınlarda YBÜ izlemi ve prognostik faktörler belirtilmiştir (2). Ciddi sıtmada bakteriyel infeksiyonların olması tabloyu daha da ağırlaştırır. Aspirasyon pnömonisi ve olasılıkla bozulmuş organ perfüzyonuna bağlı olarak gelişen Gram-negatif bakteriyemi erken dönemde görülen infeksiyonlardır. Herhangi bir odak tespit edilmeyen Gram-negatif ya da enterokok bakteriyemili hastalar bildirilmiştir. *P. falciparum* sıtmasının kendisi de septik şok nedeni olabilir (2,7). Olgumuzda da hastaneye yatışta pnömoni tablosu olduğundan empirik olarak seftriakson başlanmıştır.

Ciddi sıtmada ölüme en sık neden olan üç durum akciğer ödemi veya ARDS, akut böbrek yetmezliği ve sepsistir (2).

Solunum sistemi tutulumunun %3-30 oranında olduğu bildirilmiştir. Akciğer ödemi ve ARDS sıklıkla ölümcül bir komplikasyondur. Hiperparazitemili, serebral sıtmalı ya da

yaşlı hastalarda daha sık görülür. Sıtmada ARDS'nin patolojisi iyi anlaşılmamıştır. Akciğer ödeminin akciğer kapiler geçirgenliğinin bozulması sonucu olduğu belirtilmiştir. Aşırı volüm ve hipotalbüminemi de akciğerde vasküler sızıntıyı artırabilir (2). Tedavide pozitif basınçlı ventilatör (PEEP) ile solunum desteği sağlanmalıdır (8). ARDS'de ölüm oranı % 80 olarak bildirilmiştir (2). Sıtmanın diğer komplikasyonları olan koma, şok, böbrek yetmezliği akciğer hasarı olan hastalarda daha sık bulunmuştur. Gachot ve arkadaşları (7) akut akciğer hasarını *P. falciparum* sıtmasında çoğul organ yetmezliği sendromunun bir parçası olarak değerlendirmişler, plazmodyuma bağlı sepsis sonucu olduğunu belirtmişlerdir. Olgumuzda başlangıçta lökositoz, sağda belirgin olmak üzere akciğer seslerinde yaş raller ile ortaya konulan bir akciğer infeksiyonu gelişti. YBÜ'deki yatışının 4. günü ARDS tablosu oluştu, mekanik ventilasyon uygulandı.

Ciddi sıtmalı hastaların yaklaşık %50'sinde böbrek işlevlerinde bozukluk vardır. Böbrek tutulumu genellikle hafif azotemi şeklindedir ve geridönüşümlüdür (1,3,4). Akut tübüler nekroz gelişimi ve dehidratasyon sonucu böbrek yetmezliği gelişebilir. Böbrek yetmezliği gelişiminde akciğer ödemi ve sepsis gelişmesi de etken olabilir. Böbrek yetmezliği gelişen olgularda erken dönemde uygulanırsa hemodiyaliz yararlı olabilir. Ciddi olgularda birkaç hafta hemodiyaliz gerekirken, çoğu hastada hemodiyaliz ya da hemofiltrasyon gerekmez (2-4,6). Hastamızda akut böbrek yetmezliğin gelişmesi üzerine hastaneye yatışının ertesini günü hemodiyalize alındı. YBÜ'deki yatışının 34. gününe kadar hemodiyalize alındı. Daha önce yine kliniğimiz tarafından bildirilen 3 *P. falciparum* sıtması olgusundan birinde ciddi anemi ve böbrek yetmezliği gelişmişti (9).

Serebral sıtma *P. falciparum* infeksiyonlarının ciddi komplikasyonlarından. Ancak hastaların az bir kısmı serebral sıtmaya yakalanmaktadır. Olguların %20-50'si ölümlü sonuçlanır. Glasgow koma skoru düşük hastalarda ölüm daha yüksektir. Koma genellikle geridönüşümlüdür, uzun süreli nörolojik hasar gözlenmez. Serebral sıtmanın fizyopatolojisinde birkaç mekanizma önerilmiştir. Bunlar serebral kapiler geçirgenlik artışı ve hipoksidir. Kapiler geçirgenlik artışı ve vazodilatasyona bağlı olarak intrakraniyal basınç artar. Serebral kan damarlarındaki infekte eritrositlerin yapışması ve harabiyeti

asıl rol oynayıcıdır. Bu ciddi komplikasyonun oluşumunda belirgin parazit fenotipi olup olmadığı ve spesifik virülans faktörleri araştırılmaktadır (1,4,5,10). Klinik belirtiler konvülsiyon ve bilinç değişikliğidir. Hipoglisemi ile ayırıcı tanı gerekir (3). Olgumuzda hastaneye yatışının 3. günü çekilen BT'sinde temporal lobda serebral infarkt izlenmişti. Kliniğimize yatışında bilinci açık olan hastanın, yatışının ertesi günü bilinç değişiklikleri olmuştur. YBÜ'de izlenen 11 gün boyunca da bilinci kapalı idi.

Sıtma sarılık ve karaciğer fonksiyon bozukluğu olabilir, bu ciddi sıtmalı olgularda sıkır. Eritrosit parçalanması sonucu indirekt hiperbilirubinemi oluşumu en sık sarılık nedenidir. Bazı hastalarda direkt bilirubin ve karaciğer enzimleri yüksekliği (sıtma hepatiti) görülür. Otopsi sonuçlarına göre tüm hastalarda intrahepatik kolestaz gelişir. Trombositopeni sık rastlanan bir komplikasyondur. Bazen derin trombositopeni olabilir (50 000/mm³), nadiren ciddi kanama görülebilir. Parazitli eritrositlere trombositlerin bağlanması, endotel hasarı, immün bozukluk olması, DIC nedenleri ile trombositopeni oluşur. Olgun şizontun konak eritrosit hücrelerini bozması ya da eritrosit rüptürü sonucu anemi olabilir. Protrombin zamanı, parsiyel tromboplastin zamanı sıtmada sıklıkla uzar. Bazı olgularda Faktör V, VII, X ve fibrinojen azalır. Bu olgularda kanamaların bir kısmından DIC sorumludur. Hastaların %10'unda DIC geliştiği bildirilmiştir. *P. falciparum*'a bağlı DIC'te heparinin yararı gösterilmemiştir (1,4). Olgumuzda hastaneye yatışta karaciğer fonksiyon testleri bozukluğu, hiperbilirubinemi, trombositopeni vardı. YBÜ'deki yatışının 14. gününde DIC tablosu gelişti. 9 gün kanaması oldu, kan transfüzyonu ve destek tedavisi ile düzeldi.

Hipoglisemi parazit tarafından glikoz harcanmasının artışı, hepatik glikoneogenezin bozulması ve kininin indüklediği hiperinsülinemi sonucu oluşur. Gebelerde ve serebral sıtmalı çocuklarda sıkır. Kinin ve kinidin de pankreas ada hücrelerinden insülin salınımını artırarak hipoglisemi nedeni olabilir. Tedavide kullanılan kinin veya kinidin terapötik dozlarda güvenilirdir (6). Hipotansiyon ile birlikte kalp yetmezliği görülebilir. Organ yetmezliği yanında metabolik asidoz ve hipoglisemi gibi metabolik bozukluklar da olur (1,3,4).

Sıtmada tedavi gecikmeksizin başlanmalıdır. Tedavi seçimi parazit türüne ve bölgenin olası direnç durumuna göre değişebilir. Klorokine duyarlı komplike olmayan *P. falciparum* enfeksiyonlarında klorokin kullanılabilir. Komplike olmayan klorokine dirençli *P. falciparum* enfeksiyonlarında meflokin başlanabilir. Komplike sıtmalı hastalarda parenteral kinin veya kinidin kullanılmalıdır, ancak kardiyotoksitesi nedeni ile yakından izlenmelidirler. Komplike olgularda uygun tedavi başlansa bile mortalite %10-20'dir. Parazit oranı %10'un üzerinde olan hastalarda, özellikle diğer komplikasyonlar da varsa en az 4 ünite kan ile "exchange" transfüzyon gerekir. Uluslararası seyahatin artması ve sıtma ilaçlarına direnç gelişmesi nedeniyle yeni ve alternatif tedaviler de gündeme gelmiştir. Çoğul dirençli *P. falciparum* sıtmasının tedavisinde, artemisinin türevlerinin meflokin ile kombinasyonu ya da atovakuon ile proguanil kombinasyonu en etkili ilaç rejimleri olarak bildirilmiştir (4,5,11,12). Ülkemizde görülen *P. falciparum* olguları çoğunlukla yurtdışı kaynaklıdır. Mert ve arkadaşları (13)'nin yedisini *P. falciparum* sıtması olan olgularında üçte birinde klorokin, 3te birinde meflokin tedavisi uygulamışlar, Öngürü ve arkadaşları (14) klorokine dirençli *P. falciparum* olgusunda kinin ve

doksisislin tedavisi uyguladıklarını ve olgularının iyileştiklerini bildirmişlerdir. Yine kliniğimizin daha önce bildirdiği üç *P. falciparum* sıtmasında da meflokin kullanılmıştır (9). Olgumuzda da hastamızın hastaneye yatışında periferik yayma ve kalın damla yayma sonuçları ile seyahat öyküsü göz önüne alınarak meflokin tedavisi başlanmıştır.

Özetle ciddi *P. falciparum* sıtmasında ölüm yüksektir. Tedavide başarı erken tanı, etkin sıtma tedavisi ve mekanik ventilasyon, hemodinamik izlem ve hemodiyaliz gibi destekleyici önlemlerin alınmasına bağlıdır (2). Olgumuzda merkezi sinir sistemi tutulumu, ARDS, böbrek yetmezliği, DIC, trombositopeni, hiperbilirubinemi gelişmiş olup, hasta sıtma tedavisi ve destekleyici tedaviye olumlu yanıt vermiştir. Sonuç olarak, bu olgu, sıtmanın endemik olduğu bölgelere seyahat edecekleri seyahat öncesi profilaksi uygulamasının ciddi komplikasyonlar ve ölüm gelişimini önleme yönünden ne kadar önemli olduğunu vurgulamak amacı ile sunulmuştur.

Kaynaklar

1. Krishnan A, Karnad DR. Severe falciparum malaria: an important cause of multiple organ failure in Indian intensive care unit patients. *Crit Care Med* 2003; 31(9): 2278-84
2. Losert H, Schmid K, Wilfing A, Winkler S, Staudinger T, Kletzmayer J, Burgmann H. Experiences with severe *P. falciparum* malaria in the intensive care unit. *Intensive Care Med* 2000; 26(2): 195-201
3. Krogstad DJ. Plasmodium species (malaria). In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, eds. *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Disease*. 5th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone, 2000: 2817-31
4. Dündar İH. Sıtma. In: Willke Topçu A, Söyletir G, Doğanay M, eds. *İnfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi*. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 2002: 659-76
5. Rabadan PM, Bouza E. Blood and tissue protozoa. In: Cohen J, Powderly WG, eds. *Infectious Diseases*. 2nd ed. St. Louis: Mosby, 2004: 2443-6
6. Gregorakos L, Sakayianni K, Hroni D, Harizopoulou V, Georgiadou F, Adamidou M. Management of severe and complicated malaria in the intensive care unit. *Intensive Care Med* 1999; 25(7): 744-7
7. Gachot B, Wolff M, Nissack G, Veber B, Vachon F. Acute lung injury complicating imported Plasmodium falciparum malaria. *Chest* 1995; 108(3): 746-9
8. Asiedu D, Sherman CB. Adult respiratory distress syndrome complicating Plasmodium falciparum malaria. *Heart Lung* 2000; 29: 294-7
9. Hitit G, Metin F, Yüksel S, Ertem SA, Özyürek S, Karagül E, Göktaş P. Plasmodium falciparum sıtması: üç olgu sunumu. *İnfeksiyon Derg* 2003; 17(2): 227-31
10. Lindenthal C, Kreamsner PG, Klinkert MQ. Commonly recognised Plasmodium falciparum parasites cause cerebral malaria. *Parasitol Res* 2003; 91(5): 363-8
11. Çolak H. Sıtmada tanı ve tedavide yenilikler. In: Tekeli E, Willke A, eds. *Türk Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Kongresi (6-10 Ekim 1997, Antalya) Kongre Programı ve Özet Kitabı*. İstanbul: Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Derneği & Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti, 1997: 296-9
12. Labbe AC, Loutfy MR, Koin KC. Recent advances in the prophylaxis and treatment of malaria. *Curr Infect Dis Rep* 2001; 3(1):68-76
13. Mert A, Tabak F, Özaras R, Öztürk Ö, Aktuğlu Y. Sıtma: otuz üç olgunun değerlendirilmesi. *Flora* 2001; 6(2): 118-25
14. Öngürü P, Erbay A, Çolpan A, Akıncı E, Bodur H. Klorokine dirençli Plasmodium falciparum sıtması: olgu sunumu. *Klimik Derg* 2003; 16(3): 134-5