

Klorokine Dirençli *Plasmodium falciparum* Sıtması: Olgu Sunumu

Pınar Öngürü, Ayşe Erbay, Aylin Çolpan, Esragül Akıncı, Hürrem Bodur

Özet: Ülkemizde sıtma en sık Güneydoğu Anadolu ve Akdeniz bölgesinde görülür ve olguların tümünde etken *Plasmodium vivax*’tır. Nadiren de olsa endemik görüldüğü bölgelerden kaynaklanan *P. falciparum* sıtmasına rastlanabilmektedir. Nijerya kaynaklı bir klorokine rezistan *P. falciparum* sıtması olgusu sunulmuş, ülkemizde sık görülmemesi nedeni ile klinik seyri, laboratuvar bulguları ve tedavisi tartışılmıştır.

Anahtar Sözcükler: Sıtma, *Plasmodium falciparum*, klorokin direnci.

Summary: *Chloroquine-resistant Plasmodium falciparum malaria. A case report.* Malaria is frequently seen in south-east and Mediterranean region in our country and in most cases *Plasmodium vivax* is the responsible agent. In some instances *P. falciparum* which is originated from endemic regions can be seen. As rarely seen in our country, a case with chloroquine-resistant *P. falciparum* malaria originated from Nigeria was presented in this article, and its clinical course, laboratory findings and treatment discussed.

Key Words: *Plasmodium falciparum*, malaria, chloroquine resistance.

Giriş

Sıtma dünyanın en önemli tropikal paraziter hastalığı olup, yılda ortalama 400 milyon kişide hastalık oluşmaktadır (1). Ülkemizde Güneydoğu Anadolu ve Akdeniz bölgeleri, sıtmanın en sık görüldüğü bölge olup 1998’de 36 842 (2,3), 1999’da 20 963 (2) sıtma olgusu bildirilmiştir. Bu olguların tümünde etken *Plasmodium vivax*’tır. Ülkemize diğer ülkelerden gelen sıtma olgularının etkeni ise *P. vivax* ve *P. falciparum*’dur (2,3). 1995’te Irak’tan gelen 2, 1997’de ise yine aynı ülkeden gelen 12 *P. falciparum* sıtması bildirilmiştir (2). Bu makalede *P. falciparum*’un endemik olduğu Afrika’da çalışma öyküsü bulunan klorokine rezistan *P. falciparum* sıtması olgusu sunulmuştur.

Olgu

Bir yıldır Nijerya’da çalışan ve 8 gün önce dönüş yapan 29 yaşında erkek hasta 10 gündür devam eden baş ağrısı, uşüme, titreme, ateş, ishal şikayetleri ile doktora başvurmuştu. Periferik yaymada plazmodyumların görülmesi üzerine sıtma tanısı konularak primakin (15 mg/gün) ve klorokin (900 mg/gün) tedavisi başlanan hastanın, tedavinin 3. gününde ağır trombositopenisinin (20 000/mm³) gelişmesi ve şikayetlerinin devam etmesi üzerine kliniğimize sevk edilmişti. Fizik muayenede, ateş 40°C, nabız 112/dakika idi; konjunktivaler soluk, skleralar subikterikti ve splenomegali vardı. Laboratuvar incelemesinde, Lökosit 4 430/mm³, hemoglobin 12.7 mg/dl, trombosit 18 500/mm³, eritrosit sedimentasyon hızı 24 mm/saat, üre 66 mg/dl, kreatinin 1.26 mg/dl, total bilirubin 2 mg/dl, LDH 905 U/lt idi. Periferik yaymada *P. falciparum* trofozoitleri görüldü (Resim 1). Eritrositlerin yaklaşık %15-20’sinin infekte olduğu görüldü. Abdomi-

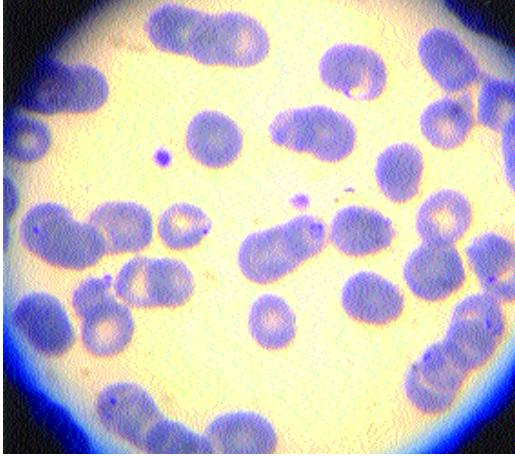
nal ultrasonografide karaciğer boyutları normalin üst sınırındaydı ve splenomegali saptandı. Klorokin tedavisine yanıt vermediği için dirençli olduğu düşünülerek kinin 2x900 mg/gün ve doksisisiklin 2x100 mg/gün başlandı. Tedavinin 4. gününde ateşi düştü ve tedavi 7 güne tamamlandı. Tedavinin son gününde infekte eritrosit saptanmadı, hastanın semptom ve bulguları geriledi. Bir aylık izlemde relaps görülmedi.

İrdeleme

P. falciparum en şiddetli sıtma şekli olup böbrek, karaciğer, beyin ve gastrointestinal sistem gibi organlarda ileri derecede hasar oluşturabilir. Serebral sıtma koma, hatta ölüme neden olabilir ve sıtmaya bağlı ölümlerin hemen tümünde etken *P. falciparum*’dur (4).

P. falciparum malaryasında klorokin direnci sık karşılaşılan bir sorundur ve endemik bölgelerde tedavide ciddi sorunlar oluşturmaktadır. Klorokine dirençli *falciparum* sıtması ilk kez 1960’lı yılların başlarında Tayland-Kamboçya sınırında ve Kolombiya-Venezüella sınır bölgesinde ortaya çıkmıştır (5,6). 1970’li yılların sonunda ise Afrika’ya yayılmıştır. Özellikle endemik bölgelerdeki bu sorun, tedavide alternatif arayışlarını gündeme getirmiştir. Klorokine dirençli sıtma tedavisinde primetamin-sülfadiazin (Fansidar®) iyi tolere edilen ve günde tek doz uygulanması nedeni ile yaygın olarak kullanılan antimalaryal bir ajandır (7). Son yıllarda *P. falciparum* insidansındaki artış kinin, doksisisiklin, artemisin gibi diğer tedavi seçeneklerinin kullanılmasını gerekli kılmıştır.

Kinin klorokine dirençli şüşlarda en etkin tedavi olmasına rağmen iyi tolere edilememektedir. Güneydoğu Asya’da kinin direncinin giderek artması, tek başına kullanımı ile tedavi başarısını %50’lere düşürmüştür. Bu yüzden komplike olmayan *P. falciparum* malaryasında kinin + doksisisiklin tedavisi öneril-



Resim 1. Periferik yaymada *P. falciparum* trofozoitleri.

mektedir. Kinine alternatif meflokin gibi yeni antimalaryal ilaçların kullanımı ise pahalı olması, santral sinir sisteminde yan etkilerinin olması ve her zaman etkili olmaması nedeni ile kısıtlı kullanıma sahiptir (1). Olgumuzda, klorokin tedavisine yanıt vermemesi nedeni ile klorokin direnci olduğu düşünülerek kinin+doksisisiklin başlandı. Tedaviye yanıt, günlük periferik yayma ve ateş nöbetleri ile izlendi. 4 günden itibaren ateşi düşen olgunun 48 saat sonra infekte eritrosit sayısı hızla azaldı, 7. günde ise periferik yaymada parazit saptanmadı.

P. falciparum karaciğeri geçtikten sonra, her yaştaki eritrositleri infekte ederek logaritmik olarak çoğalmakta ve birkaç kez 48 saatlik replikasyon siklusundan sonra yüksek miktarda parazit yükü oluşmaktadır. Matür parazitleri içeren infekte hücrelerin kapillerlere yapışması, onların RES tarafından temizlenmesini engellemektedir. Periferik parazitemi gerçek parazit yükünü yansıtmaz. Aslında total parazit yükü sirküle olandan daha fazladır.

İnfekte eritrositler, beyin gibi organların kapillerlerinde mikrovasküler obstrüksiyon oluşturarak serebral malarya sendromuna yol açmaktadır (1). Tedavi takibinde bu tür komplikasyonlar açısından da hastalar izlenmelidir. Olgumuzda solunum sıkıntısı, şuur bulanıklığı gibi intravasküler obstrüksiyona ait komplikasyonlar görülmedi.

Şiddetli malarya enfeksiyonlarında, özellikle erişkinlerde karaciğer fonksiyonlarında bozulma görülebilir. Ancak karaciğer yetmezliği tablosu çok nadirdir. Hipoglisemi, hiperlaktatemi ile birlikte olup hem karaciğerin glikojenoliz ve glukoneogenez kapasitesinin azalmasına hem de glikolizle seyreden hipermetabolik duruma ve parazitin glikozu kullanmasına bağlı olarak ortaya çıkar (8,9). Pankreas hücrelerinden insülin salınımının kininle stimüle olması sonucu kinin ile tedaviye başlandıktan 24 saat sonra hipoglisemi ortaya çıkar (8,9). Malaryaya bağlı hipoglisemi, hasta ilk başvurduğunda genellikle mevcuttur. Yeterli parenteral sıvı almamış; şiddetli malarya olgularında dehidratasyon gelişir. Hafif hiponatremi ve hipokloremi sık görülür. Ancak hemolize rağmen potasyum düzeyleri normaldir (4). Olgumuzda görülen hafif dereceli hiponatremi ve hipokloremi tedavinin 5. gününde kayboldu.

Anemi, malaryanın kaçınılmaz bir sonucudur. Şizontların rüptürü sırasında eritrositler parçalanmakta ve ayrıca hastalığın şiddetine paralel olarak nonparazitik eritrositler de yıkılmaktadır, infekte olmamış eritrositlerin yıkımını tetikleyen faktörler tam olarak ortaya konamamıştır (10). Şiddetli malaryada ane-

mi hızla gelişir. Hematokriti düşüren, daha çok nonparaziter eritrositlerin hızlı yıkımıdır (11). Olgumuzda da başlangıçta 12.7 mg/dl olan Hb değeri, eritrosit yıkımına bağlı olarak 8.5 mg/dl'ye kadar düşmüştür.

Orta derecede trombositopeni *P. falciparum* ve *P. vivax* sıtmasında sık rastlanan bir bulgudur ve splenik klirensin artmasına bağlıdır (12). İleri derecede trombositopeni ise *P. falciparum* sıtmasında görülebilmekte ve sitokin salınımı yanı sıra parazitle infekte eritrositlerin direkt olarak koagülasyon sistemini aktive etmesiyle gelişen disemine intravasküler koagülasyon zemininde ortaya çıkmaktadır (4). Olgumuzda görülen trombositopeni, antimalaryal tedavi ile hızla düzelerek tedavinin 6. gününde normal değerlere ulaştı.

Karasu humması masif intravasküler hemolize bağlı kırmızı kahverengi veya siyah renkli idrar çıkarmayı ifade eder. Özellikle şiddetli *P. falciparum* malaryası nedeniyle kinin veya artemisinin türevi alan G6PD düzeyi normal eritrositleri olan hastalarda ortaya çıkar (13). Popüler olan inanışın aksine karasu humması böbrek yetmezliği ile birlikte olmayıp geçici böbrek fonksiyon bozukluğu ile karakterizedir (4).

Olgumuzda paraziteminin %10'un üzerinde olmasına rağmen, tedaviye erken başlanması nedeni ile karasu humması ve serebral malarya gibi komplikasyonlarla karşılaşmamıştır. *P. falciparum* malaryasında erken tanı, etkin antimikrobiyal tedavi, klinik-parazitolojik cevabın ve komplikasyonların izlenmesi önemlidir.

Kaynaklar

1. Krishna S. Science, medicine and the future. *Malaria. Br Med J* 1997; 315(7110): 730
2. Gökçınar T, Kalipsi S. [Current malaria situation in Turkey] *Med Parazitol (Mosk)* 2001; (1): 44-5
3. Tabuk TC, Ulger S. [The malaria situation in Turkey] *Med Parazitol (Mosk)* 2000; (2): 26-7
4. Sherman IW. *Malaria: Parasite Biology, Pathogenesis, and Protection*. Washington, DC: ASM Press, 1998: 371-86
5. Harinasuta T, Mngasena S, Bunnag D. Chloroquine resistance in *Plasmodium falciparum* in Thailand. In: *Proceedings of the 1st UNESCO Regional Symposium*, 1961
6. Young MD, Moore DV. Chloroquine resistance in *Plasmodium falciparum*. *Am J Trop Med Hyg* 1961; 10: 317-20
7. Slutsker L, Tipple M, Keane V, Mc Cance C, Campbell CC. Malaria in East African refugees to the United States: development of strategies to reduce the risk of imported malaria. *J Infect Dis* 1995; 171: 489-93
8. Davis TM, Looareesuwan S, Pukrittayakamee S, Levy JC, Nagachinta B, White NJ. Glucose turnover in severe falciparum malaria. *Metabolism* 1993; 42(3): 334-40
9. White NJ, Warrell DA, Chanthavanich P, Looareesuwan S, Warrell M J, Krishna S, Williamson DH, Turner RC. Severe hypoglycemia and hyperinsulinemia in falciparum malaria. *N Engl J Med* 1983; 309(2): 61-6
10. Looareesuwan S, Davis TM, Pukrittayakamee S, Supanaranond W, Desakorn V, Silamut K, Krishna S, Boonamrung S, White NJ. Erythrocyte survival in severe falciparum malaria. *Acta Trop* 1991; 48(4): 263-70
11. Brewster DR, Greenwood BM. Seasonal variation of paediatric diseases in the Gambia, West Africa. *Ann Trop Paediatr* 1993; 13(2): 133-46
12. Skudowitz RB, Katz J, Lurie A, Levin J, Metz J. Mechanisms of thrombocytopenia in malignant tertian malaria. *Br Med J* 1973; 2(5865): 515-8
13. Chau TTH, Day NP, Ly VC, Nguyen TH, Pham PL, Nguyen HP, Bethell DB, Dihn XS, Tran TH, White NJ. Blackwater fever in southern Vietnam: a prospective descriptive study of 50 cases. *Clin Infect Dis* 1996; 23(6): 1274-81