

Farklı Hematolojik Özelliklerle Kendini Gösteren Beş Sıtma Olgusu

Mustafa N. Yenerel¹, Zeki Aydın², Sevgi Kalayoğlu-Beşişik¹, Melih Aktan¹, Murat Dilmener², Tanju Atamer¹

Özet: Sıtma, tekrarlayan üşüme ve titremeye yükselen ateş ve hemoliz bulgularıyla karakterize olan bir protozoon hastalığıdır. Burada birisi pansitopeni, birisi yaygın damar içi pıhtılaşması bulguları, birisi trombositopeniye bağlı purpuralarla, ikisi ise tipik ateş, hemolitik anemi ve splenomegali bulgularıyla kliniğe başvuran beş *Plasmodium vivax* sıtması olgusu sunuldu. Bu beş olgunun incelemesi sonucunda sıtma ile klinik ve laboratuvar bulguları bakımından benzer özellikler gösteren ve ayırıcı tanıyı gerekli kılan hastalık ve durumlar olduğunu gördük. Hematolojik bulgulardaki zenginliğin hastalarımızda tanı karmaşası yapabilecek boyutlarda saptanmış olmasından ötürü bu beş olguyu sunmayı uygun bulduk.

Anahtar Sözcükler: Sıtma, hematolojik bulgular.

Summary: Five cases of malaria with various hematological features. Malaria is a protozoal infection characterized by relapsing fever and hemolysis. We present here five cases of *Plasmodium vivax* malaria, presenting one with pancytopenia, one with disseminated intravascular coagulopathy, one with thrombocytopenia related purpura and two with fever, hemolytic anemia and splenomegaly. We observed that there are some clinical states and disorders similar to malaria necessitating differential diagnosis. We decided to report these cases with different hematologic findings that lead to diagnostic difficulty

Key Words: Malaria, hematologic findings.

Giriş

Sıtma, tekrarlayan üşüme ve titremeye yükselen ateş ve hemoliz bulgularıyla karakterize olan bir protozoon hastalığıdır. Hastalık olguların büyük kısmında halsizlik ve baş ağrısının da eşlik ettiği grip benzeri viral bir infeksiyon tablosu şeklinde başlar (1,2). Hemolitik anemi ve hipersplenizme bağlı sitopeniler başlıca hematolojik bulguları oluşturmaktadır (3). Burada birisi pansitopeni, birisi yaygın damar içi pıhtılaşması bulguları birisi trombositopeniye bağlı purpuralarla ikisi ise tipik ateş, hemolitik anemi ve splenomegali bulgularıyla kliniğe başvuran beş *Plasmodium vivax* sıtması olgusu sunuldu.

Olgular

Olgu 1: 28 yaşında erkek hasta, 1 ay önce başlayan birkaç günde bir gelen ve genellikle bir gün süren üşüme ve titremeye yükselen ateşleri ve halsizliği nedeniyle genel dahiliye polikliniğine başvurmuştu. Özgeçmiş ve soygeçmişinde bir özellik saptanmayan hastanın fizik muayenesinde kot altını 2 cm aşan splenomegali dışında bir özellik saptanmadı. Lökosit sayısı 6 900/mm³, Hb 8.4 gr/dl, MCV 102 fl, trombosit sayısı 250 000/mm³, retikülosit %6.2 ve LDH 237 Ü/lt idi. Çevre kanı yaymasında, polikromasi ve eritrositler içinde *P. vivax* trofozoitleri saptandı.

Olgu 2: 25 yaşında erkek hasta, 1.5 ay önce başlayan

titremeye yükselen ateş ve halsizlik şikayeti ile tetkik edildi. Fizik muayenesinde solukluk ve kot altını 6 cm aşan splenomegali dışında bir özellik saptanmadı. Hemogramında lökosit sayısı 6000/mm³, Hb 11.4 gr/dl, MCV 92 fl, trombosit sayısı 112 000/mm³, retikülosit %5.8; çevre kanı yaymasının değerlendirilmesinde anizositoz, polikromasi, makrositik eritrositlerin bazılarında *P. vivax* trofozoitleri saptandı.

Olgu 3: 69 yaşında kadın hasta, halsizlik, ateş, terleme, vücudunda morarmalar, kilo kaybı şikayetleriyle yatırılarak tetkik edildi. İki ay önce koroner anjiyografi ile koroner aterosklerozu tespit edilen hastaya (iki damar hastalığı) o dönemde saptanan anemisi nedeniyle 3 ünite eritrosit süspanasyonu verildiği ve son 20 gün içinde şikayetlerinin başladığı öğrenildi. Düzensiz karakterdeki, bazen titremeye yükselen ateşleri nedeniyle başka bir hastanede tetkik edilen ve herhangi bir infeksiyon odağı bulunamayan hastanın lenfoma ön tanısıyla tetkikleri sürdürülürken, buradan kendi isteğiyle taburcu olup başvurduğu polikliniğimizde görülüp yatırılmıştı. Fizik muayenesinde, solukluk ve bacaklarındaki purpuralar dışında bir özellik yoktu. Splenomegali saptanmadı. Laboratuvar incelemelerinde, lökosit sayısı 11 700/mm³, Hb 10 gr/dl, MCV 79 fl, trombosit sayısı 58 000/mm³, eritrosit sedimentasyon hızı 120 mm/saat, retikülosit %5.2 ve LDH 180 Ü/lt idi. Çevre kanı yaymasında eritrositler içinde seyrek *P. vivax* trofozoitleri görüldü.

Olgu 4: 72 yaşında kadın hasta, 10 gündür düzensiz karakterde ve titremeye yükselen ateş, halsizlik ve nefes darlığı şikayeti ile başvurdu. Beş ay önce romatizmal kalp kapak hastalığı (mitral stenozu + mitral yetersizliği), konjestif kalp yetmezliği, diabetes mellitus tip II ve anemi tanıları ile

(1) İstanbul Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, Çapa-İstanbul

(2) İstanbul Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Çapa-İstanbul

Tablo 1. Olguların Klinik ve Laboratuvar Özellikleri

No	Olgu	Şikayeti	Fizik Muayene	Laboratuvar Bulguları
1	28, E	Ateş, halsizlik	2 cm splenomegali	Lökosit 6 900/mm ³ , Hb 8.4 gr/dl, trombosit 250 000/mm ³
2	25, E	Ateş, halsizlik	Solukluk, 6 cm splenomegali	Lökosit 6 000/mm ³ , Hb 11.4 gr/dl, trombosit 112 000/mm ³
3	69, K	Ateş, purpura	Solukluk	Lökosit 11 700/mm ³ , Hb 10 gr/dl, trombosit 58 000/mm ³
4	72, K	Ateş, halsizlik, nefes darlığı	Solukluk, 8 cm hepatomegali	Lökosit 7 900/mm ³ , Hb 10 gr/dl, trombosit 46 000/mm ³ , PT≠, PTT≠, fibrinojen N, FYÜ≠
5	15, K	Ateş, halsizlik	Solukluk	Lökosit 2 600/mm ³ , Hb 9.6 gr/dl, trombosit 66 000/mm ³

kardiyoloji servisinde tedavi edilen hastaya birincisi beş ay önce, ikincisi ise 15 gün önce olmak üzere, toplam iki ünite eritrosit süspansiyonu verildiği öğrenildi. Fizik muayenesinde solukluk, 8 cm ağırlı ve sert hepatomegali saptanırken splenomegali mevcut değildi. Laboratuvar incelemelerinde lökosit sayısı 7 900/mm³, Hb 10 gr/dl, MCV 89 fl, trombosit sayısı 46 000/mm³, retikülosit %7.2 ve LDH 450 Ü/lt idi. Protrombin zamanı ve parsiyel tromboplastin zamanı uzamış, fibrinojen düzeyi normal, fibrin yıkım ürünleri ise artmış olarak bulundu. Çevre kanı yaymasında anizositoz; eritrositler içinde *P. vivax* trofozoitleri ve şizontları görüldü.

Olgu 5: 15 yaşında genç kız, bir aydır süregelen titremeye yükselen ateş, halsizlik ve boynundaki şişlikler nedeniyle başvurdu. Fizik muayenesinde, solukluk ve sol servikal 0.5x0.5 cm boyutlarında üç adet lenfadenomegali mevcuttu; splenomegali saptanmadı. Laboratuvar incelemelerinde lökosit sayısı 2600/mm³, nötrofil sayısı 900/mm³, Hb 9.6 gr/dl, MCV 90 fl, trombosit sayısı 66 000/mm³, retikülosit %6.4 idi. Aspirasyonla elde edilen kemik iliği hücreden zengin görünümdeydi; atipik hücre görülmedi ve myeloid/eritroid oranı 1/3 idi. Kemik iliği biyopsisinde eritroid seri hiperplazisi, interstisyel yama tarzında lenfositöz ve fokal plazmositoz gösteren hiperselüler bir görünüm mevcuttu. Tekrarlanan çevre kanı yaymalarının değerlendirilmesi sırasında eritrositler içinde *P. vivax* trofozoit ve şizontlarının görülmesiyle tanı konuldu.

Hastaların klinik özellikleri ve hematolojik bulguları Tablo 1'de özetlenmiştir.

İrdeleme

Olguların Tablo 2'de ayrıca özetlenen hematolojik bulguları gözden geçirildiğinde, sıtmanın seyri sırasında 2-3 gün aralıklı olarak gelen ateşlerin ve aneminin değişmez bulgular olduğu görülmektedir. Olgularımızın ikisinde de-

rin anemi saptanmıştır. Ülkemizde Ersan ve Güriz (4) tarafından bildirilen ve 130 sıtma olgusunun değerlendirildiği bir çalışmada %39 olguda anemi saptandığı; bunların da %5'inde derin anemi gözleendiği bildirilmiştir. Aneminin başlıca nedeni eritrositlerin hemolizi ve dalakta göllenmesidir. Bununla beraber diğer infeksiyonlardaki gibi göreceli kemik iliği yetersizliğine bağlı kronik hastalık anemisi de etyolojide önemli bir yer tutar (5).

Sıtma olgularında *Plasmodium* antijenlerinin -infekte olsun veya olmasın- eritrositlerin yüzeyine yapışarak, komplemanı aktiflediği ve immün mekanizmayla hemolize yol açtığı da bilinmektedir. Böyle olgularda direkt Coombs testi pozitif olarak saptandığı gibi, bazı olgularda parazitemi düzeldiği halde 4-5 hafta süreyle aynı mekanizmayla hemolizin devam ettiği bildirilmiştir (5). Retikülosit oranlarına bakıldığında, çoğu olguda başlangıçta retikülosit oranının düşük seyrettiği, ancak tedaviyi takiben hastalarda bir süre retikülosit oranlarının arttığı (gecikmiş retikülositoz) bildirilmiştir (6). Bu durum özellikle *P. vivax* sıtmasında parazitin retikülositlere olan afinitesi ile açıklanmaktadır (1). Bizim olgularımızda ise retikülosit oranlarını tüm olgularda (%5.8 ile %7.2 arasında) yüksek saptadık.

Sıtmanın nadir olarak görülse de en önemli hematolojik komplikasyonlarından biri *P. falciparum* sıtmasında kinin tedavisi sırasında gözlenen ve karasu humması olarak bilinen intravasküler hemolitik anemi gelişimidir. Ağır bir klinik tabloya neden olan bu olgularda hemoglobinemi, hemoglobüri, hiperbilirübinemi sabit bulgular iken tabloya akut böbrek yetmezliği de eklenebilmektedir (2,5). Hastalarımızın hiçbirinde bu derece ağır hemolitik anemi ve böbrek yetersizliği gelişmemiştir.

Sıtmanın seyri sırasında lökosit sayıları normal olabilir-se de sıklıkla lökopeni saptandığı bildirilmektedir (7). Ersan ve Güriz (4)'in çalışmasında %24 olguda lökopeni bildirilmiştir. Bizim olgularımızda ise bir olguda lökopeni

Tablo 2. Olguların Laboratuvar Özellikleri

Hematolojik Bulgu	Hasta Sayısı
Pansitopeni	1
Bisitopeni (anemi, trombositopeni)	3
Anemi (tek başına)	1
Retikülositoz	5
LDH artışı	2
Fragmente eritrositler	1

Tablo 3. Sıtma Olgularımızda Ayırıcı Tanı Gerektiren Hastalık ve Durumlar

- Akut hemolitik anemi
- Tüketim koagülopatisi
- Akut lösemi
- Lenfoma
- Aplastik anemi
- Paroksizmal nokturnal hemoglobüri
- Trombotik trombositopenik purpura

mevcuttu. Olgularımızın birinde hafif derecede lökositoz gözlenirken diğer üç olgumuzda lökosit sayıları normal sınırlarda idi. Bunun yanında hastalarımızın üçünde anemiye trombositopeni eşlik etmekteydi. Trombositopeninin nedenleri tam olarak ortaya konulmasa da olguların çoğunda dalaktaki göllenme sorumlu tutulmaktadır (1). Bunun yanında parçalanmış eritrositlerden açığa çıkan ADP'nin aktiflediği trombositlerin dalak tarafından ortadan kaldırılmalarının, immün trombositopeninin ve yine nadiren de olsa bazı olgularda tüketim koagülopatisinin sorumlu olabileceği bildirilmektedir (5,8). Hastalarımızdan birinde anemiye tüketim koagülopatisinin eşlik ettiğini gördük. Sıtma hastalarında protrombin zamanı ve aktive parsiyel tromboplastin zamanı sıklıkla uzamış olarak bulunmakta, bazı hastalarda da faktör V, VII, X ve fibrinojen düzeylerinde azalma saptanmaktadır. Böyle hastalarda tüketim koagülopatisini düşündürecek bulgular olmasına rağmen hastaların ancak %5'inden azında ciddi kanama bulguları görülmektedir. Ayrıca otopsi incelemelerinde tüketim koagülopatisine ait histolojik bulguların nadir olduğu bildirilmiştir (1).

Hastalarımızın ikisinde splenomegali saptandı. Bu bulgu akut infeksiyon sırasında muayene ile olguların %50-90'ında saptanabilmektedir (5).

Sıtmanın kan transfüzyonu ve organ nakilleriyle bulaşabilecek olan hastalıklar arasında olduğu unutulmamalıdır. Olgularımızın özellikle ikisinde sıtmanın bulaşma kaynağı olarak biri iki ay, diğeri bir hafta önce yapılmış olan kan transfüzyonları sorumlu tutulmuştur. Kan transfüzyonu ile bulaşan sıtmada eritrosit içindeki merozoitler hastalıktan sorumludur. Karaciğer evresi olarak bilinen şizont dönemi daha önceden geçirildiği için inkübasyon dönemi 7 ile 50 gün arasında (ortalama 20 gün) değişmektedir (1). Trombosit ve lökosit konsantreleriyle ve organ transplantasyonlarıyla da bulaşma bildirilmiştir (1). Kan ürünleri arasında içeriğinde eritrosit bulunmayan plazma veya kriyopresipitat ürünlerle bulaşma olmamaktadır (7). Kan transfüzyonuyla bulaşan sıtma olgularında plazmodyumlar karaciğeri tekrar tutmadıkları için nüks olasılığı ortadan kalkmaktadır (1).

Titremeye yükselen ateş atakları ve hemolitik anemi bulguları olan ilk iki hastamızda çevre kanı incelemeleriyle kısa sürede sıtma tanısı konulabilmişti. Üç ve dört numaralı olgularımızda ateş ile birlikte purpura da mevcuttu ve özellikle dördüncü hasta kompanse tüketim koagülopatisini düşündüren laboratuvar bulguları nedeniyle tetkik edilmekteydi. Bu iki hastaya servise yatışlarının ikinci haftasında tekrarlanan periferik yaymalarının incelemesiyle tanı konu-

labilmişti. Son hasta 15 yaşında genç kız idi ve bir aydır süregelen titremeye yükselen ateş, servikal mikrolenfadenomegali ve pansitopeni tanılarıyla incelenirken akut lösemi veya lenfoma açısından değerlendirilmek üzere konsülte edilen bir olguydu. Ayırıcı tanısında paroksizmal nokturnal hemoglobinüri ve trombotik trombositopenik purpuranın da düşünüldüğü olguda infeksiyon ajanlarına ait serolojik tetkikler yanında kemik iliği aspirasyon ve biyopsisi gibi incelemeler de yapıldı. Ancak ateş özellikleri sorgulandığında, iki ile üç günde bir ateşinin yükseldiğinin dikkati çekmesi üzerine tekrarlanan periferik yaymalarının özellikle sıtma yönünden değerlendirilmesiyle eritrosit içi trofozoitler gösterilebildi.

Bu beş olgunun incelemesi sonucunda sıtma ile klinik ve laboratuvar bulguları bakımından benzer özellikler gösteren ve ayırıcı tanıyı gerekli kılan hastalık ve durumlar olduğunu gördük. Bunları Tablo 3'te özetledik. Hematolojik bulgularının zenginliği hastalarımızda tanı karmaşası yapabilecek boyutlarda saptanmış olmasından ötürü bu beş olguyu sunmayı uygun gördük.

Kaynaklar

1. Krogstad DJ. Plasmodium species (malaria). In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, eds. *Mandell, Douglas and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*. 4th ed. New York: Churchill Livingstone, 1995: 2415-27
2. Dilmener M. Sıtma. In: Büyüköztürk K, ed. *İç Hastalıkları*. İstanbul: İstanbul Tıp Fakültesi Vakfı, 1992: 1154-9
3. Perrin LH, Mackey LJ, Miescher PA. The hematology of malaria in man. *Semin Hematol* 1982; 19:70-82
4. Ersan G, Güriz H. Diyarbakır Asker Hastanesi'nde bir yıl içinde saptanan 130 sıtma olgusunun değerlendirilmesi. *Klimik Derg* 1998;11:42-4
5. Lee GR. Acquired hemolytic anemias resulting from direct effects, of infectious, chemical or physical agents. In: Lee GR, Foerster J, Lukens J, Paraskevas F, Greer JP, Rodgers GM, eds. *Winrobe's Clinical Hematology*. 10th ed. Baltimore: Williams & Wilkins, 1999: 1289-1304
6. Woodruff AW, Ansdell VE, Pettitt LE. Cause of anaemia in malaria. *Lancet* 1979; 1:1055-7
7. Lazarus EF, Klein HG. Hemapheresis and cellular therapy. In: Hofmann R, Benz EJ, Shattil SJ, Furie B, Cohen H, Silberstein LE, McGlave P, eds. *Hematology: Basic Principles and Practice*. 3rd ed. New York: Churchill Livingstone, 2000: 2316
8. Yamaguchi S, Kubota T, Yamagishi T, Okamoto K, Izumi T, Takada M, Kanou S, Suzuki M, Tsuchiya J, Naruse T. Severe thrombocytopenia suggesting immunological mechanisms in two cases of vivax malaria. *Am J Hematol* 1997; 56:183-6