

Düzce İlinde Son Bir Yılda Görülen Yurt Dışı Kaynaklı Dört Sıtma Olgusu*

Banu Hümeyra KESKİN ¹, Bekir TUNCA ², Nevin İNCE ², Cihadiye Elif ÖZTÜRK ¹,
Özlem GÖKÇE ², Betül DÖNMEZ ¹

ÖZ

Sıtma, dünyada tropikal ve subtropikal bölgelerde endemik olarak görülmektedir. Son yıllarda seyahatler ve göçler nedeniyle endemik olmayan bölgelerde de dış kaynaklı sıtma olgularıyla karşılaşılmaktadır. Bu olgu sunumunda ilimizde son bir yılda görülen yurt dışı kaynaklı dört olgu irdelenmiştir. Olguların hepsinin Afrika'ya seyahat öyküsü olup, ikisinin sıtma profilaksisi almadığı öğrenilmiştir. Tüm olgularda tanı; ince yayma ve kalın damla preparatlarının incelemelerinde plazmodyum görülmesi ile konulmuştur. İki olguda yapılan PCR testinin sadece birinde pozitiflik saptanmıştır. Etken, iki olguda *Plasmodium falciparum*, diğer iki olguda ise *Plasmodium vivax* olarak belirlenmiştir. *P. falciparum* sıtması olan bir olgu derin anemi nedeniyle yoğun bakımda takip edilmiş ve tüm olgular şifa ile taburcu edilmiştir. Bu olgu sunumunda endemik olmayan bir bölgede görülmüş olan yurt dışı kaynaklı sıtma vakalarının özellikleri toplu olarak incelenmiştir. Hastanelere ateş nedeniyle başvuran hastalarda sıtmanın endemik olduğu bölgelere seyahat sorgulanmalı ve anamnezinde seyahat öyküsü olan ateşli hastalarda ayırıcı tanıda sıtma düşünülmelidir.

Anahtar Kelimeler: Sıtma; *Plasmodium falciparum*; *Plasmodium vivax*.

Four Imported Malaria Cases in the Last Year in Duzce

ABSTRACT

Malaria is endemic in tropical and subtropical regions around the world. In recent years, foreign malaria cases have been encountered in non-endemic regions due to travels and migrations. In this case report, four cases originating from foreign in the last one year in our province were examined. It was learned that all of the cases had a history of traveling to Africa and two of them did not receive malaria prophylaxis. The malaria parasites were described by thin and thick peripheral blood smears in all cases. In addition, one of the PCR tests performed in only two cases revealed positivity. The causative agent was *Plasmodium falciparum* in two cases and *Plasmodium vivax* in the other two cases. One patient with *P. falciparum* malaria was followed up in the intensive care unit for deep anemia and all patients were discharged with full recovery. In this case report, the characteristics of malaria cases originating from foreign were examined collectively that was seen in non-endemic region. In patients presenting with fever to hospitals, travel to areas where malaria is endemic should be questioned, and malaria should be considered in the differential diagnosis of febrile patients with a history of travel.

Keywords: Malaria; *Plasmodium falciparum*; *Plasmodium vivax*.

GİRİŞ

Sıtma tropikal ve subtropikal bölgelerde görülen ve dünyada en sık ölüme neden olan paraziter bir hastalıktır. Etken olan plazmodyumlarda, kesin konak infekte dışı anofel sivrisinekleridir. İnsanda enfeksiyona neden olan sıtma parazitleri *Plasmodium vivax*, *Plasmodium ovale*, *Plasmodium falciparum*, *Plasmodium malaria* ve *Plasmodium knowlesi*'dir. Sıtma ile ilişkili ölümlerin çoğundan sorumlu olan *P. falciparum*, Afrika kıtasındaki en yaygın türdür. Sahra altı Afrika dışındaki ülkelerde en sık *P. vivax* enfeksiyonları görülür (1). Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) 2017 verilerine göre; toplam 216 milyon sıtma vakası, 445.000 ölüm bildirilmiştir. Dünyada sıtma vaka insidansı 2010 yılından beri düşüş göstermekte iken bu durumun 2014'ten sonra bazı bölgelerde tersine döndüğü raporlanmaktadır (2).

1 Düzce Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji AD, Düzce, Türkiye

2 Düzce Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji AD, Düzce, Türkiye

*Bu çalışma 30 Ekim 2019 tarihinde İzmir'de düzenlenen 5. Ulusal Klinik Mikrobiyoloji Kongresi'nde poster bildirisi olarak sunulmuştur.

Sorumlu Yazar / Corresponding Author: Nevin İNCE, e-mail: drnevince@gmail.com

Geliş Tarihi / Received: 17.12.2019, Kabul Tarihi / Accepted: 28.02.2020

Özellikle kemoprofilaksi alınmadığında veya düzenli kullanılmadığında görülme sıklığı artabilmektedir. Ülkemizde 2012 yılında Mardin ve 2014 yılında Edirne'den bildirilen yurt dışı kaynaklı hastalar dışında 2010 yılından beri yerli sıtma olgusu görülmemektedir (3). Ülkemizde her yıl ortalama 200-250 yurtdışı kaynaklı sıtma olgusu bildirimi olmaktadır. Ülkemizde tespit edilen yurtdışı kaynaklı sıtma vakalarının yaklaşık %75'i *P. falciparum* sıtmasıdır. Her yıl ortalama 1-4 kişi yurtdışı kaynaklı *P. falciparum* sıtmasına bağlı olarak hayatını kaybetmektedir. Yurtdışı kaynaklı vakaların çoğu, paraziti sıtmanın endemik olduğu Sudan, Nijerya, Ekvator Gine'si, Uganda, Gabon ve Gana gibi Afrika ülkelerinden almaktadır. Yurtdışı kaynaklı sıtma vakalarının yaklaşık %20'sini oluşturan *P. vivax* enfeksiyonları ise çoğunlukla İran, Pakistan, Afganistan gibi ülkelerden alınmaktadır (4).

Sıtmanın tür düzeyinde en hızlı şekilde ve doğru tanımlanması, hastalığın yönetiminde çok önemlidir. Sıtma tanısında birçok hızlı tanı testi geliştirilmiş olmasına rağmen mikroskopik inceleme halen altın standarttır (4). Etkili bir sıtma kontrol programı sayesinde ülkemizde tespit edilen sıtmalı olgu sayısında belirgin bir azalma görülmekle birlikte, günümüzde halen önemini koruyan bir enfeksiyon hastalığıdır. Bu çalışmada endemik olmayan bir bölge olan Düzcü'de 2019 yılı içinde görülen dört sıtma olgusu incelenmiştir. Hastalara ait bilgiler Hastane bilgi sistemi üzerinden alınmıştır, epidemiyolojik ve demografik bilgiler hastalara sorularak öğrenilmiştir.

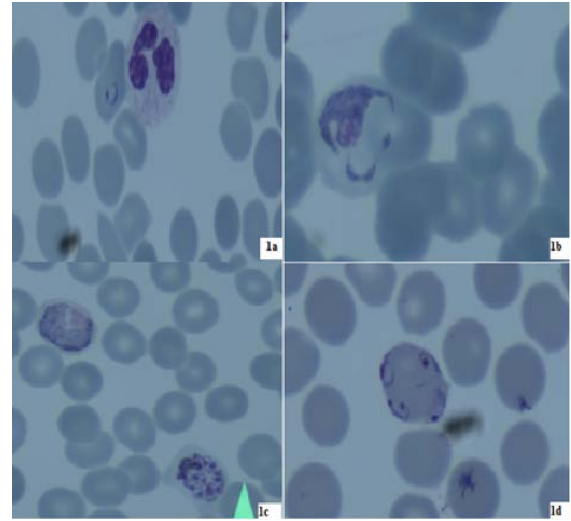
OLGU SUNUMU

OLGU 1

40 yaşında erkek hasta, bir haftadır devam eden üşüme-titre, bulantı, kusma ve ateş şikâyetleri ile hastanemize başvurmuştur. Anamnezinde 45 gün önce Etiyopya'dan döndüğü ve ateş nöbetlerinin 48 saatte bir geldiği, yurt dışına çıkmadan önce sıtma profilaksisi almadığı öğrenilmiştir. Fizik muayenesinde ateş: 38,3°C bulunmuştur. Laboratuvar tetkikleri; hemoglobini:14,4 g/dL, WBC:3,100/µl, LDH:583 U/L, AST:42 U/L, ALT:120 U/L, ALP:159 U/L, total bilirubin:1,9 mg/dL, indirek bilirubin:1,31 mg/dL, eritrosit sedimentasyon hızı 60 mm/saat, C-reaktif protein (CRP):11,7 mg/dL olarak saptanmıştır. Hastanın kalın damla-ince yayma kan preparatları incelenmiştir. Enfekte eritrositlerin normal boyutlardan daha büyük ve %1'den az olması, parazitlerin eritrositin 1/3'ünü kaplayacak kadar büyük olması, eritrosit içinde çoğunlukla bir tane ve tek nükleuslu yüzük formunun bulunması, yüzük formunun gelişim aşamalarının tüm evrelerinin özellikle de ameboid trofozoitlerin görülmesi, şizontlarının 12'den fazla sayıda merozoit içermesi ve gametositlerin çembersel olması nedeni ile *P. vivax* enfeksiyonu olarak değerlendirilmiştir (Şekil 1a, 1b, 1c, 1d). Bazı eritrositlerde birden fazla taşlı yüzük formunun görülmesi nedeniyle mikst enfeksiyon olabileceği de düşünülmüştür. Ancak hastanın gittiği dış merkezde de *P. vivax* tanısı ile tedavi aldığı öğrenilmiş daha sonra yapılan kontrol preparatlarında parazit görülmemiştir.

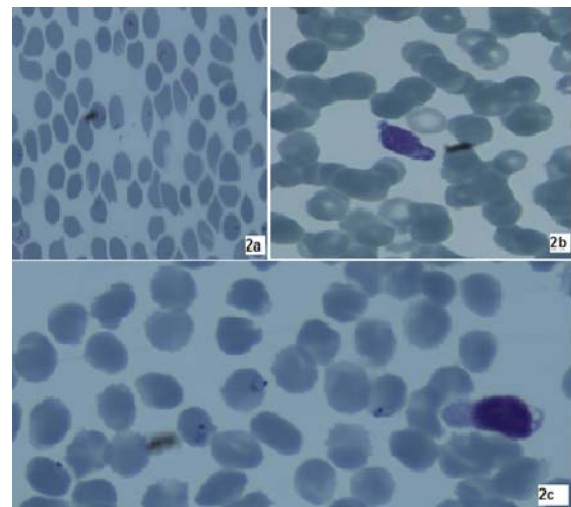
OLGU 2

36 yaşında erkek hasta, Fildişi Sahilinden döndükten iki hafta sonra başlayan, altı gündür devam eden ateş, boğaz,



Şekil 1. (1a) *P. vivax* genç trofozoit, (1b) *P. vivax* ameboid trofozoitleri, (1c) *P. vivax* gametosit ve şizont formu, (1d) Mikst enfeksiyonu düşündürden birden fazla taşlı yüzük bulunduran eritrositler

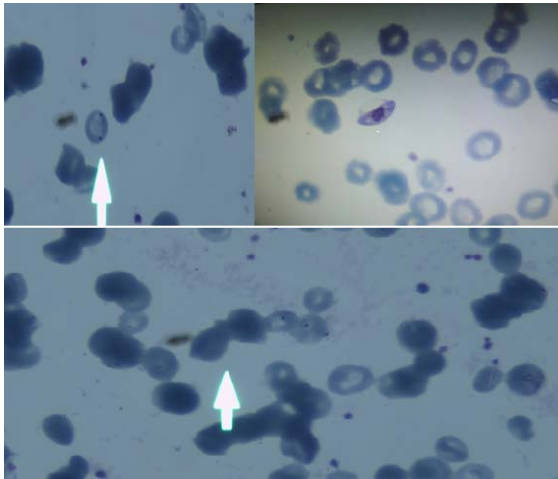
baş ve kulak ağrısı, titreme, yorgunluk, iştahsızlık, ishal şikâyetleri ile hastanemiz enfeksiyon hastalıkları polikliniğine başvurmuştur. Anamnezinde yurt dışına çıkmadan önce sıtma profilaksisi aldığı öğrenilmiştir. Fizik muayenesinde ateşi 38,3°C, laboratuvar tetkiklerinde; hemoglobini:14,3 g/dL, WBC:6,100/µl, LDH:391 U/L, AST:26,7 U/L, ALT:29,5 U/L, total bilirubin:1,43 mg/dL, indirek bilirubin:1,140 mg/dL, eritrosit sedimentasyon hızı 42 mm/ saat, CRP:18,8 mg/dL olarak saptanmıştır. Hazırlanan kalın damla ve ince yayma kan preparatlarında muz şeklinde gametositler ve genç trofozoitler görülmüştür. Enfekte eritrositlerin normositik boyutlarda ve %10'dan fazla olması; parazitlerin bir eritrositte birden fazla sayıda ve eritrosit boyutunun 1/3'ünden küçük olarak bulunması; aplik formda ve birden fazla kromatinli taşlı yüzük formlarının görülmesi ile *P. falciparum* enfeksiyonu tanısı konulmuştur (Şekil 2a, 2b, 2c). Manisa Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi'ne gönderilen kan örneği PCR yöntemi ile çalışılmış, sonuç *P. falciparum* olarak bildirilmiştir. Kontrollerde parazite rastlanmamıştır.



Şekil 2. (2a) *P. falciparum* genç trofozoitleri, (2b) *P. falciparum* gametosit formu, (2c) *P. falciparum* aplik formda genç trofozoitler ve gametosit formu

OLGU 3

45 yaşında erkek hasta dört gündür ateş, üşüme, titreme, halsizlik ve yaygın vücut ağrısı şikâyetleri olması üzerine acil servisimize başvurmuştur. Hastanın Afrika ülkesi Benin’de inşaat sektöründe çalıştığı, 1,5 ay önce Türkiye’ye dönüş yaptığı, Afrika’da kaldığı süre boyunca sıtma için düzenli profilaksi almadığı öğrenilmiştir. Türkiye’ye geldikten 15 gün sonrasında ateş üşüme titreme şikayeti ile dış merkeze başvurduğu ve sıtma ön tanısı ile yapılan plasmodium dipstick testinin pozitif saptandığı; ince yayma ve kalın damla bakısında *Plasmodium ovale* ve *Plasmodium falciparum*’a bağlı mix sıtma tanısı ile artemeter-lumefantrin (üç gün) ve primakin aldığı öğrenilmiştir. Hastanın ilk bakısında genel durum kötü, soluk ve hafif konfüze olduğu görüldü. Acil serviste yapılan fizik muayenesinde; ateşi 38,7°C, tansiyon arteriel: 80/40 mm/hg, nabız:120 atım/dk, spo2: 98 ve hepatosplenomegali saptandı. Laboratuvar tetkiklerinde; hemoglobin: 4,8 g/dl, WBC: 6,200/uL, LDH: 992 U/L CRP:12,6 mg/dl, total bilirubin 2,28 mg/dl, indirekt bilirubin 1,88 mg/dl olarak bulundu. Yakın zamanda Afrika’dan gelmesi ve bir ay önce sıtma tedavisi alması sebebi ile hastadan kalın damla-ince yayma preparatları hazırlandı. Mikroskopik incelemede muz şeklinde gametositler, genç trofozoitler ve paraziteminin %10’dan fazla olduğu görüldü (Şekil 3). *Plasmodium falciparum*’a bağlı sıtma tanısı konuldu. Hastanın şikayetlerinin ilk sıtma atağından 21 gün sonra başlamış olmasından dolayı “tedavi başarısızlığı” olarak değerlendirildi. Ağır *P. falciparum* sıtması tanısı ile hastaya parenteral artesunat temin edilene kadar oral artemeter/lumefantrin ve doksisisiklin başlandı. Hastanın derin anemisi olması sebebi ile acil serviste iki ünite eritrosit süspansiyonu verildi. Hastanın hipotansiyonu, derin anemisi ve yüksek parazitemi olması sebebi ile yoğun bakım ünitesinde yatırıldı. Hastaya yatışının 6. saatinde temin edilebilen artesunat iv olarak başlandı. Tedavinin 24. saatinde yapılan laboratuvar incelemelerinde %1’den az parazitemi ve hemoglobin: 6,2 g/dl olarak saptandı. Hastaya üç gün artesunat (iv), devamında 3 gün artemeter- lumefantrin (oral) tedavisi verildi. Taburcu olduktan sonra kontrollerinde hemoglobinin arttığı görüldü ve periferik yaymalarında parazit saptanmadı.

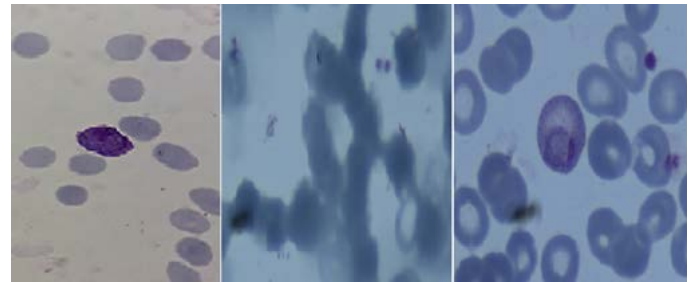


Şekil 3. *P. falciparum* genç trofozoitler ve gametosit formu

OLGU 4

37 yaşında erkek hasta, Kamerun’dan döndükten sonra tropikal sıtma tanısı ile dış merkezde tedavi aldığı ve gitmeden önce sıtma profilaksisi yapıldığı öğrenilmiştir. Aldığı tedaviden 9 ay sonra üç gündür olan 48 saate bir yükselen ateş, bacaklarda ağrı şikayeti ile hastanemize başvurmuştur Fizik muayenesinde ateş: 38,2°C olan hastanın laboratuvar tetkiklerinde; hemoglobin:14,6 g/dL, WBC:2,900/µl, LDH:344 U/L, AST:85 U/L, ALT:19 U/L, total bilirubin:1 mg/dL, indirek bilirubin:0,820 mg/dL, CRP:8,71 mg/dL bulunmuştur.

Hastanın 48 saate bir ateş nöbetleri devam ederken yapılan kalın damla ve ince yayma preparatlarında ilk üç gün şüpheli trofozoit benzeri yapılar görülmüştür. Ancak tanı kesinleştirilememiştir. Dördüncü gün yapılan preparatlarda büyük-soluk eritrositler, çembersel gametositler, ameboid ve genç trofozoit formları görülmüştür (Şekil 4a, 4b, 4c). İnce yayma ve kalın damla incelemeleri ile *P. vivax* enfeksiyonu tanısı konulan hastaya hastanemizde artemether + lumefantrin tedavisi başlanmıştır. Ancak Türkiye Halk Sağlığı Kurumu’na gönderilen Plasmodium PCR testi negatif bulunmuştur. İki hafta sonra yapılan kontrollerde hastanın kliniği düzelmiş ve kan yayma preparatlarında parazit görülmemiştir. Olguların epidemiyolojik özellikleri (Tablo 1), klinik ve laboratuvar bulguları (Tablo 2) tablolarda özetlenmiştir.



Şekil 4. (4a) *P. vivax* gametosit formu, (4b) *P. vivax* genç trofozoit formu, (4c) *P. vivax* olgun trofozoit formu

TARTIŞMA

Son bir yılda hastanemizde iki *P. vivax*, iki *P. falciparum*’un etken olduğu toplam dört sıtma olgusu izlenmiştir. Hastaların hepsi sıtmanın endemik olduğu Etiyopya, Fildişi sahili, Benin ve Kamerun gibi Afrika ülkelerinde iş veya seyahat amaçlı olarak bulunmuşlardı. 2010 yılına kadar ülkemizde en çok *P. vivax* sıtmasıyla ilgili bildirimler yapılırken (5-7), son yıllarda bildirilen olguların büyük bir çoğunluğunu yurtdışı kaynaklı *P. falciparum* sıtması olguları oluşturmaktadır (8,9).

P. falciparum hem olgun, hem de genç eritrositleri infekte edebilmesi nedeniyle hızlı ve ağır bir klinik tabloya neden olabilir. İnfekte eritrositlerin damar endoteline yapışması ve trombositlerin de katkısıyla birçok organın uç damarlarında tıkanmalar oluşarak organ fonksiyon bozukluklarına yol açar. Serebral, renal, pulmoner ve ağır hematolojik (trombositopeni, anemi vb.) tutulumların varlığı hastalığın ciddiyetine işaret eder ve hastalara sıklıkla yoğun bakım desteği yapılmasını gerektirir. Bu sunumuzda hastaların çoğunda tedavi takibi ayakta yapılırken, bir olgu ağır falciparum sıtması nedeniyle yoğun bakım ünitesinde takip edilmiş, sonrasında servise alınarak şifa ile taburcu edilmiştir.

Tablo 1. Olguların sosyodemografik ve epidemiyolojik özellikleri

	1.Olgu	2.Olgu	3.Olgu	4.Olgu
Olgu özelliği	İlk enfeksiyon <i>P. vivax</i>	İlk enfeksiyon <i>P. falciparum</i>	Rekrudesens <i>P. falciparum</i>	Relaps <i>P. vivax</i>
Yaş	40	36	46	37
Cinsiyet	Erkek	Erkek	Erkek	Erkek
Seyahat edilen ülke / kalış süresi	Etiyopya / ?	Fildişi Sahili / 3 ay	Benin / 3 ay	Kamerun / ?
Döndükten Sonra Semptomların Başlama Süresi	45 gün	14 gün	14 gün	9 ay*
Sonuç	Şifa	Şifa	Şifa	Şifa

*İlk sıtma belirtileri döndükten 4 gün sonra başlamış olup, hasta *P. falciparum* tedavisi almıştır. Bu tedaviden 9 ay sonra hastanemize başvurmuştur.

Tablo 2. Hastaların klinik ve laboratuvar bulguları

	1.Olgu	2.Olgu	3.Olgu	4.Olgu
Mikroskopi	<i>P. vivax</i>	<i>P. falciparum</i>	<i>P. falciparum</i>	<i>P. vivax</i>
PCR	Yapılmadı	<i>P. falciparum</i> pozitif	Yapılmadı	Negatif
LABORATUVAR SONUÇLARI;				
Anemi	-	-	✓	-
Lökopeni	✓	-	-	✓
Trombositopeni	✓	✓	✓	✓
LDH artışı	✓	✓	✓	✓
ESH artışı	✓	✓	✓	-
AST/ALT artışı	✓	-	✓	✓
Bilirubin artışı	✓	✓	✓	-
CRP yüksekliği	✓	✓	✓	✓
KLİNİK BULGULAR;				
Titreme	✓	✓	✓	✓
Ateş	✓	✓	✓	✓
Başağrısı	-	✓	✓	-
Yorgunluk	✓	✓	✓	✓
İştahsızlık	-	✓	✓	-
Öksürük	-	-	-	-
Kilo kaybı	-	-	-	-
Karın ağrısı	-	-	-	-
Kas ağrısı	-	-	✓	✓
İshal	-	✓	✓	-
Sarılık	-	-	✓	-

Amerikan Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi (CDC) verilerine göre ziyaret edilen ülkelerdeki sıtma türleri: Etiyopya'da *P. falciparum* %60–70, *P. vivax* %30–40, *P. malariae* ve *P. ovale* nadir; Fil Dişi Sahili'nde *P. falciparum* %85, *P. ovale* %5–10, *P. vivax* nadir; Benin'de *P. falciparum* %85'in üzerinde, *P. ovale* %5–10, *P. vivax* nadir; Kamerun'da *P. falciparum* %85'in üzerinde, *P. ovale* %5–10, *P. vivax* nadir olarak görülmektedir (10). Genellikle tropikal sıtma olgularının görüldüğü Sahra altı bir Afrika ülkesine seyahat etme öyküsü olmasına rağmen birinci olguda *P. vivax* enfeksiyonu tespit etmiş olmamız dikkat çekici idi. Aynı zamanda hastadan alınan örneklerde bazı eritrositlerde birden fazla taşlı yüzük formunun görülmesi nedeniyle mikst enfeksiyon olabileceği de düşünülmüştür. Ancak hastanın gittiği dış merkezde sadece *P. vivax* sıtma tanısı

ile tedavi başlanmıştır. Bu da, *P. vivax* enfeksiyonlarında bir eritrosit içinde birden fazla taşlı yüzük formunun görülebileceğini düşündürmüştür.

Sıtma laboratuvar bulgusu olarak anemi, lökopeni ve trombositopeni görülebilir. Yapılan çalışmalarda, sıtma olgularının %67-70'inde anemiye, %32-40'ında lökopeniye ve %48-70'inde trombositopeniye rastlanıldığı bildirilmiştir (11). Başka bir çalışmada ise *P. falciparum*'a bağlı sıtma olgularında anemi %26,7, lökopeni %13,3, trombositopeni %80 ve AST/ALT yüksekliği %40 oranında saptanmıştır (1). İzlediğimiz ikinci olgunun tropikal malarya olmasına rağmen LDH, CRP ve sedimentasyon yüksekliği dışında diğer tetkiklerin normal olduğu dikkat çekmiştir. Hasta masif hemogloblin yıkımı olmadan tanı almıştır. Ayrıca üçüncü olgu dışındaki olgularda anemi bulunmamaktadır.

Hatay’da yapılan bir çalışmada ise yurt dışı kaynaklı 75 sıtma olgusunda trombositopeni oranı %84 olarak bulunmuştur (12). Takip ettiğimiz dört olgunun hepsinde trombositopeni görülmüştür.

Sıtmada titreme ile birlikte olan ateş tipiktir. Ateş ve titremeye, spesifik olmayan baş ağrısı, karın ağrısı, bulantı, kusma, ishal ve miyalji gibi semptomlar da eşlik edebilir. Sağlık Bakanlığının başarılı çalışmaları sonucunda son yıllarda ülkemizde yerel sıtma olgusu görülmemektedir. DSÖ 2018 sıtma raporuna göre, son yıllarda ülkemizde endemik sıtma vakası rapor edilmemiştir ve 2017 yılında 214 doğrulanmış sıtma vakası rapor edilmiş olup hepsi yurt dışından gelen sıtma vakasıdır (13). Ülkemizde tanı alan yurt dışı kaynaklı sıtma vakalarının yaklaşık %75’inde etken *P. falciparum*dur (4). *P. falciparum* en yüksek mortaliyete sahip sıtma türüdür ve uygun tedaviye rağmen rekrudesens görülebilmektedir. *P. falciparum* sıtmasında rekrudesens; ilaç direnci, yetersiz dozda ve/veya kısa süreli tedavi alınması, ilacın kusulması ya da farklı farmakokinetik nedenler ile ilacın kanda yeterli konsantrasyona ulaşamaması ile olabilir (14). Lumefantrin’in yağlı gıdalarla birlikte alındığında biyoyararlanımı artmaktadır (15). Takip ettiğimiz üçüncü olguda, hastadan ilk sıtma atağında üç gün artemeter-lumefantrin, yedi gün primakin tedavisi aldığı ve yağlı gıda alımına dikkat etmediği anamnezi alınmıştır.

P. falciparum sıtması için ağır hastalık kriterleri belirlenmiş olup en az bir tanesinin olması “ağır tropikal sıtma” olarak tanımlanır: Bilinç bozukluğu, genel halsizlik, sık konvülsiyon geçirilmesi, asidoz, hipoglisemi, ciddi anemi, böbrek yetmezliği, sarılık, akciğer ödemi, kanama, şok, hiperparazitemi gelişmektedir (14). İzlediğimiz üçüncü olguda hipotansiyon, derin anemi, >%10 parazitemi ve aşırı halsizlik olduğundan hasta “ağır tropikal sıtma” tanısıyla yoğun bakım ünitesinde yatırılarak tedavi edilmiştir.

Şiddetli sıtmanın ilk tedavisinde parenteral (veya rektal) antimalarial tedavi verilmesi esastır. Bunu, oral artemisin kombinasyonlu tedavi (ACT) takip etmelidir. Şiddetli sıtmanın parenteral tedavisi için iki ilaç seçeneği mevcuttur: Bunlar *artemisinin* türevleri (*artesunate* veya *artemether*) ve kinkna alkaloitleridir (kinin ve kinidin). Parenteral artesunat, tüm ağır sıtmalar için tercih edilen tedavi yöntemidir (14). 28 gün içinde olan tedavi başarısızlığında, artemisin direnci düşünülüyorsa, ikinci basamak tedavi olarak ACT rejimleri önerilir (14).

Mevcut doz önerileri, *P. falciparum* sıtması olan çoğu hasta için yeterli olsa da; düşük vücut ağırlığı olan küçük çocuklar, yüksek parazitemi olan ve artemisin direnci olan bölgelerdeki hastalar tedavi başarısızlığı açısından risk altındadır. Tedavi uyumu ve yanıtı daha yakından izlenmeli özellikle malnütrisyonlu küçük çocuklarda ve hiperparazitemili hastalarda daha yüksek, daha sık veya uzun süreli dozaj rejimlerinin değerlendirilmesi gerekmektedir (16).

Üçüncü olguda tedavi başarısızlığı, hastanın ilk sıtma atağında ilaç uyumunun zayıf olmasına bağlanmış olup artemisin direncinin görüldüğü Güneydoğu Asya’ya seyahat öyküsü olmaması sebebi ile tedaviye parenteral artesunat ve doksisisiklin ile başlanmıştır. İlk üç gün artesunat sonraki üç gün artemeter-lumefantrin ve doksisisiklin ile tedavi tamamlanmıştır. Sonuç olarak

izlediğimiz üçüncü olgunun ilk tanısının *P. ovale* + *P. falciparum* miks enfeksiyonu olması, rekrudesens bir ağır tropikal sıtma olgusu şeklinde karşımıza çıkması nedeniyle önemli olduğu düşünülmüştür.

İzlediğimiz dördüncü olgunun, tropikal sıtma tedavisi aldıktan dokuz ay sonra karşımıza *P. vivax* sıtması olarak çıkmasından dolayı “atlanan bir miks enfeksiyon ve hipnozoid aktivasyonu ile relaps bir olgu” olabileceği düşünülmüştür. Hastadan aralıklarla alınan kan örneklerinin incelenmesinde ancak dördüncü gün parazit görülmesi ve ayrıca Türk Halk Sağlığı Kurumunda yapılan plasmodium PCR testinin negatif bulunması dikkat çekicidir. Tanıda altın standardın ince yayma ve kalın damla incelemelerinin olduğu, PCR gibi testlerin tür ayırımında destekleyici olarak kullanılması gerektiği düşünülmüştür.

TEŞEKKÜR

İkinci olguda yapılan PCR testi için Prof. Dr. Ahmet Özbilgin’e teşekkür ederiz.

Araştırma ve Yayın Etiği Beyanı

Olgulardan bilgilendirilmiş onam alınmış olup çalışma araştırma ve yayın etiğine uyularak yazılmıştır.

Yazarların Katkıları: Fikir/Kavram: C.E.Ö.; Tasarım: B.H.K., B.D.; Literatür Taraması: B.H.K., Ö.G.; Makale Yazımı: B.H.K., B.T.; Eleştirel İnceleme: C.E.Ö., N.İ.

KAYNAKLAR

1. Sağmak TA, Akbulut A. Fırat Üniversitesi Hastanesinde takip edilen *P. falciparum* sıtmalı olguların epidemiyolojik, klinik ve laboratuvar bulgularının değerlendirilmesi: Altı yıllık retrospektif analiz. Türkiye Parazit Derg. 2018; 42(1): 1-5.
2. World malaria report 2017. Geneva: World Health Organization; 2017. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
3. Karadağ A, Ünal N, Yanık K, Borucu R, Günaydın M, Hökelek M. Endemik olmayan bir bölgede periferik kan örneği incelemesinde saptanan plasmodium türlerinin değerlendirilmesi. Türkiye Parazit Derg. 2015; 39(1): 5-8.
4. Sıtma Vaka Yönetim Rehberi 2019 [Internet]. Ankara: [Son güncelleme tarihi: 25 Nisan 2019; Erişim tarihi: 10 Ağustos 2019]. Erişim adresi: https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/birimler/zoontik-vektorel-hastaliklar-db/zoontik-hastaliklar/4-Sitma/6-Rehber/Sitma_Vaka_Yonetim_Rehberi.pdf.
5. Kocagül Çelikbaş A, Ergönül Ö, Baykam N, Eren Ş, Güven T, Dokuzoğuz B. Türkiye’de sıtma ve 14 yıllık klinik deneyimimiz. Mikrobiyol Bült. 2006; 40(2): 237-43.
6. Mert A, Özaras R, Tabak F, Bilir M, Öztürk R, Aktuğlu Y. Malaria in Turkey: a review of 33 cases. Eur J Epidemiol. 2003; 18(6): 579-82.
7. Eğri M, Güneş G, Pehlivan E. Malatya bölgesinde son 7 yılda sıtma vakaları ve sıtma epidemiyolojisi. Turgut Özal Tıp Merk Derg. 1996; 3(4): 319-23.
8. Sargin-Altunok E, Aynioğlu A, Azak-Karali E, Mutlu B, Willke A. Kocaeli ilinde yurtdışı kaynaklı *Plasmodium falciparum* sıtması: 16 olgunun değerlendirilmesi. Klimik Derg. 2016; 29(2): 86-9.

9. Ural S, Aslan S, Kaptan F, El S, Sezak N, Demirdal T. Artemeter/ lumefantrinle tedavi edilen Kamerun kaynaklı bir *Plasmodium falciparum* sıtması olgusu. Klimik Derg. 2015; 28(1): 35-7.
10. Tan KR, Arguin PM. Centers for Disease Control and Prevention [Internet]. Atlanta, Georgia: People's Medical Publishing House; [Updated: 2019 Jun 24; Cited: 2019 Aug 9]. Available from: <https://wwwnc.cdc.gov/travel/yellowbook/2020/preparing-international-travelers/yellow-fever-vaccine-and-malaria-prophylaxis-information-by-country>.
11. Şengoz İA, Erdem İ, Ozturk ED, Hitit G, Ceran N, Şenbayrak S ve ark. Sıtma: 40 olgunun değerlendirilmesi. Türkiye Parazit Derg. 2010; 34: 147-51.
12. Şahin Sİ, Çabalak M, Bal T, Ocak S, Önlü Y, Çulha G. Hatay ilindeki impote sıtma olgularının retrospektif analizi: 10 yıl içerisinde 75 olgu. Türkiye Parazit Derg. 2019; 43(2): 60-4.
13. World Malaria Report 2018 [Internet]. Geneva: World Health Organization; [Updated: 2019 Sep 18; Cited: 2019 Aug 19]. Available from: <https://www.who.int/malaria/media/world-malaria-report-2018/en>.
14. Guideline for Treatment of Malaria 2015 [Internet]. Geneva: World Health Organization: [Cited: 2019 Aug 29]. Available from: <https://www.who.int/malaria/publications/atoz/9789241549127/en/>.
15. Ashley EA, Stepniewska K, Lindegårdh N, Annerberg A, Kham A, Brockman A, et al. How much fat is necessary to optimize lumefantrine oral bioavailability? Trop Med Int Health. 2007; 12(2): 195-200.
16. World Wide Antimalarial Resistance Network (WWARN) Lumefantrine PK/PD Study Group. Artemether-lumefantrine treatment of uncomplicated *Plasmodium falciparum* malaria: a systematic review and meta-analysis of day 7 lumefantrine concentrations and therapeutic response using individual patient data. BMC Med. 2015; 13: 227.