


Konya'da nadir görülen zoonotik enfeksiyon; babesiozis olgu sunumu**A rare zoonotic infection in Konya; case report of babesiosis**

 Esmâ Kepenek Kurt¹,  Bahar Kandemir¹,  Erol Handemir²,  Mehmet Bitirgen¹

¹Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji

²İl Sağlık Müdürlüğü Halk Sağlığı Hizmetleri Başkanlığı, Bulaşıcı Hastalıklar Birimi

Öz

Babesyo, Babesia adlı bir mikroorganizmanın etken olduğu eritrosit içi kene kaynaklı zoonotik bir enfeksiyondur. Ülkemizde sporadik olarak görülmeyle birlikte insan babesyozisi konusunda yayınlanmış çok fazla olgu bulunmamaktadır. Bu olguda ateş ve pansitopeni nedeniyle araştırılan, kene teması olmadığı halde periferik kan yaymasında eritrosit içi parazite ait yapılar görülerek, Babesyo tanısı ile kinin ve klindamisin ile tedavi edilmiş ve tedavinin ikinci gününde ateşi düşüp tam kan sayımı düzelen bir olgu sunulmaktadır.

Anahtar kelimeler; insan, babesyo, olgu

Abstract

Babesiosis is tick-borne zoonotic infection caused by Babesia microorganism that settles into erythrocytes. Although it is seen as sporadic in our country, there are not so many cases published on in this subject. In this case, we present a case which was investigated for fever and pancytopenia, and in case of not having tick contact, intra-erythrocyte parasites were seen on the peripheral blood smear and Babesiosis pre-diagnosis and quinine and clindamycin upon Babesiosis prediagnosis, as a result of which the patients's fever decreased and the complete blood count improved on the second day of the treatment.

Keywords; human, babesiosis, case

Giriş

Babesyo; *Babesia* cinsinin oluşturduğu, tropik ve subtropik bölgelerde birçok memeli hayvanda nadiren de insanlarda da görülebilen, vektör keneler tarafından taşınan, zoonotik protozoon bir hastalıktır. Hastalık özellikle yaz aylarında vektör kenelerin aktifleşmesiyle birlikte yüksek ateş, anemi, anoreksi, kaşeksi, hemoglobinüri, hipotansiyon şok ile seyretmekte ve ölümlere neden olabilmektedir (1). Babesyo, eritrositleri infekte eder (2). *Babesia microti*, *Babesia divergens* ve *Babesia bovis* insan babesyozisinin en sık etkenleridir (3). Asya, Avrupa, Afrika, Avustralya ve Kuzey Amerika'dan sporadik vakalar bildirilmiştir. (4). Ülkemizde yapılan bir çalışmada Sinop'un kırsal bölgelerinde yaşayan insanlarda, indirekt floresan antikor yöntemiyle bakılan *B. microti* için Ig G antikor seropozitifliği %6,23 (17/273) olarak bulunmuştur (5). Sivas'ta yapılan bir çalışmada kene tutunma öyküsü olan 150 insan serumunda indirekt immüno floresan testi (IFAT) yöntemiyle *B. bovis*'e karşı %5,33 oranında IgG, %0,66 oranında IgM antikor pozitifliği saptanmıştır (6). Türkiye'de sığır babesyozisine neden olan türlerin *B. bovis*, *Babesia bigemina* ve *B. divergens* olduğu ve bu türlerin bölgelere göre dağılımlarının değiştiği bildirilmiştir (7). İnsan babesyozisi en sık kene ısırığı ile oluşmasına rağmen, kan transfüzyonu, transplasental ya da perinatal bulaş sonucu da ortaya çıkabilir. İnsanlar babesyozisde rastlantısal olarak konaktırlar (8,9).

Ülkemizde babesyo konusunda yapılan çalışmalar daha çok hayvanlar üzerinde yapılmış olup insanlarda babesyo nedeniyle tanı konulup tedavi edilen az sayıda olgu sunumu bulunmaktadır. Bu sebeple kliniğimizde teşhis koyduğumuz ve tedavi ettiğimiz bir olguyu bildirmekteyiz.

Olgu

25 yaşında erkek hasta Mart 2018'de ateş, üşüme, titreme, boyun arka tarafından başlayıp altına doğru yayılan baş ve boyun ağrısı, halsizlik, ishal, bulantı, karın ağrısı şikayetleri ile hastanemiz Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji polikliniğine başvurdu. Ateş etyolojisini araştırmak için kliniğe yatırılan hastanın gün içinde sürekli olan, ateş düşürücülerle düşmeyen ateşi mevcuttu. Hikayesinde yakın zamanda seyahat, kan transfüzyonu, keneye maruziyet öyküsü yoktu. İshali 3-4/gün olan yarı forme şeklindeydi. Karın ağrısı tüm batında yaygın, aralıklı, yediği gıdalarla ilişkisiz şekildeydi. Fizik muayenesinde bilinci açık, koopere, oryante idi. Vücut ısısı 38.8°C, nabız 105/dakika, solunum sayısı 22/dakika, kan basıncı 110/60 mmHg olarak bulundu. Ense sertliği yoktu. Diğer sistem bulguları normaldi. Kliniğe yatırılan hastanın yapılan tetkiklerinde hemoglobin (Hg);14gr/dL (12.1-17.2), trombosit;95.000/mm³ (150-

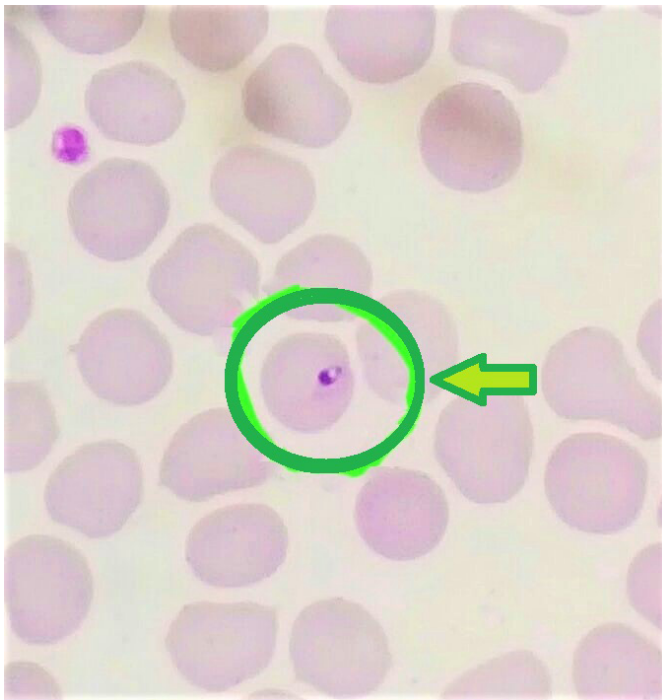
Yazışma Adresi: Esmâ Kepenek Kurt, Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji

E-Posta: esma_kepenek@hotmail.com

Alınma Tarihi: 03.12.2018 / **Kabul Tarihi:** 08.05.2019 / **Yayınlanma Tarihi:** 15.06.2021

400x10³), lökosit;1870/mm³ (4-10x10³), nötrofil;1310/mm³ (1.5-7.3) lenfosit;420 /mm³ (0.8-5.5), sedimentasyon (SED):4mm/s (0-20), C reaktif protein (CRP):77.2mg/L (0.1-5), aspartat amino transferaz (AST);72 u/L (5-34), alanin amino transferaz (ALT);65u/L (0-55), laktat dehidrogenaz (LDH);673u/L (125-220) olarak bulundu. Üç sefer bakılan gayta mikroskopisinde lökosit, eritrosit, parazit saptanmadı. Diğer biyokimyasal testler normal değerdeydi. Tam idrar tetkikinde lökosit ve nitrit saptanmadı. Boyun ultrasonografisinde (USG) lenfadenopati saptanmadı. Batın USG'sinde karaciğer kraniokaudal uzunluğu 15 cm, dalak uzun aksı 19 cm, parankim ekojeniteleri ve batın içi diğer organlar normal saptandı. Akciğer grafisi normaldi. Hepatitis A, B, C, immün yetmezlik virüsü (HIV), Borrelia IgM ve brusella immuncapture testi negatifti. Ateş etyolojisini araştırmak ve infektif endokardit araştırmak için bakılan transtorasik ekokardiografisinde vejetasyon saptanmadı. Sağlık Bakanlığı Ankara Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü Zoonotik ve Vektörel Hastalıklar Daire Başkanlığı laboratuvarına gönderilen kırım kongo kanamalı ateşi (KKKA) polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) yöntemi sonucu ve IgM titresini negatif geldi. Hastanın ateşinin sürekli olması üzerine sıtma ön tanısı ile bakılan Giemsa ile boyanan kan yaymalarında eritrosit içi armut şeklinde Babesia sp. merozoit (Şekil 1) formu görülmesi üzerine plasmodium tanısı dışlanarak Babesyozis tanısı konulup intravenöz klindamisin 4x600 mg ve peroral 3x600 mg kinin sülfat tedavisi başlandı. Tedavinin ikinci gününde hastanın ateşi düştü. Yapılan tetkiklerinde Hg;13gr/dL, trombosit;187.000/mm³, lökosit;4600/mm³, nötrofil;2300/mm³, lenfosit;1700/mm³, CRP;83.5mg/L, AST;144u/L, ALT;238u/L saptandı. Takipte ishal ve karın ağrısı geriledi. Hastanede yatarken alınan kan kültürlerinde üreme olmadı. Tedavinin beşinci gününde hastaya ait kan örneği Ankara Ulusal Parazitoloji laboratuvarına moleküler çalışma için gönderildi. Gönderilen merkezde, insanda daha çok saptanan tür olan *B. microti* için primerler kullanılarak real time PCR ile *B. microti* varlığı (Qiagen) araştırıldı. *B. microti* zayıf pozitif olarak saptandı. Takiplerde problem gelişmeyen AST, ALT ve CRP değerleri normale gerileyen hasta yedi gün tedaviden sonra şifayla hastaneden taburcu edilmiş olup tedavi bitimi ve 15 gün sonrası periferik kan yaymalarının bakısında da eritrositlerde Babesia sp. etkenlerine rastlanmadı.

Şekil 1.



Tartışma

Babesyozis önlenebilir ve tedavi edilebilir kene kaynaklı bir hastalıktır. Özellikle yaşlı, asplenik veya immünsüprese olan insanlarda şiddetli ve yaşamı tehdit edici olabilir (4) İnkübasyon süresi 1-3 haftadır. Bu sürede hastalarda halsizlik ve yorgunluk vardır. Akut hastalık aniden ortaya çıkar (10). Sonraki nonspesifik klinik sıtma ile kolayca karışabilir. Şiddetli hemoliz nedeniyle oluşan sarılığa kalıcı, periyodik olmayan yüksek ateş (40 ile 41°C), titreme, yoğun terleme, baş ağrısı, bel ağrısı ve karın ağrısı eşlik edebilir. Kusma ve ishal de olabilir (11). Laboratuvar bulgularında hemolitik anemi, trombositopeni ve karaciğer enzim yüksekliği görülebilir (12). Karaciğer orta derecede büyümüş ve ağrılı olabilir. Ağır vakalarda hastalarda intravasküler hemoliz ile oluşan böbrek yetmezliği ve pulmoner ödem ve bunların sonucunda şok benzeri semptomlar gelişir (11). Olguda ateş, baş ağrısı, üşüme, titreme, bulantı, ishal, karın ağrısı, hepatosplenomegali, pansitopeni ve karaciğer fonksiyon testi yüksekliği mevcut olup ikter yoktu. Hastada böbrek yetmezliği, pulmoner ödem ve şok benzeri semptomlar olmadığından ağır vaka olarak düşünülmedi.

Babesyozis kesin teşhisi Giemsa veya Wright boyaması ile boyalı ince kan yaymasında eritrosit içi trofozoit veya merozoitin (klasik bulgu maltezin çapraz tetradı) görülmesi ile konur (2). Seroloji, tanıyı desteklemek veya doğrulamak için yararlıdır. Akut ve konvelesan durumlarda babesia IgG titresinde dört kat artış son infeksiyonu doğrularken, tek bir pozitif antikor titresini son infeksiyonu geçirilmiş infeksiyondan ayırt edemediğinden doğrulayıcı değildir. IFAT en sık uygulanan babesia serolojik testi olmakla birlikte Enzyme-Linked Immuno Sorbent Assay (ELISA) ve Western Blot testi diğer serolojik yöntemlerdir (13,14). IFAT ile serolojik tanı mümkün değildir. Çünkü spesifik antikorlar hastalık başladıktan en az 1 hafta sonrasına kadar saptanamaz. İnfeksiyon belirlendiğinde hasta ölmüş olabilir. Ancak, IFAT *B. divergens*'in neden olduğu insan olgularının *Plasmodium falciparum*, *B. microti*, 'den retrospektif olarak ayırt edilmesinde kullanılabilir (15,10). Serum PCR'ı babesyozis tanısını koymada daha duyarlı bir yöntem olup Babesia türlerinin moleküler karakterizasyonunu sağladığından periferik kan yayması negatif olmasına rağmen infeksiyonu tespit edebilir (16,17). Olguda tanı Giemsa boyası ile boyalı ince kan yaymasında eritrosit içi armut şeklinde merozoitin görülmesi ile konuldu. Tedavinin ancak beşinci gününde referans laboratuvara kan gönderilebildiğinden, real time PCR'da çalışılan *B. microti* testi zayıf pozitif olarak saptandı. Sonucun zayıf pozitif gelmesi hastaya ince kan yaymasında eritrosit içi merozoit görüldüğünde tedavinin başlanmış olması ve kanın geç gönderilebilmesi ile ilişkilendirildi. Ancak antikor tespiti referans laboratuvarında çalışılmadığı için kan örneği gönderilemedi.

Asemptomatik babesia infeksiyonu için tedavi gerekli değildir. Semptomatik kişiler en az 7-10 gün tedavi edilmelidir. Tedavide atovaquone ve azitromisin ya da ağır vakalarda kinin ve klindamisin kullanılabilir (2). Kinin (3x650 mg /gün) ve klindamisin (2x1.2 gr/gün veya 3x600mg/gün ağızdan) 1 hafta veya parazitemi remisyonuna girene kadar babesyoziye yol açan tüm türlerin tedavisinde kullanılabilir (18). Semptomlar tedavi başladıktan bir veya iki gün içinde düzelmeye başlar. İnfeksiyonun vücuttan eradikasyonu üç ay içinde gerçekleşir (2). Sağlıklı bireyler tedavi edilmediğinde relaps nadir olarak gelişir (19). Babesyozişte persistans, relaps ve standart tedavi ile başarısızlık görülebilir. Bu durum *B. microti* veya *B. divergens* ile infekte kişilerde görülmektedir (20). Hastaya kinin (3x600 mg oral) ve klindamisin (4x600 mg parenteral) tedavisi verildi ve tedavinin ikinci gününde ateşi düştü ve pansitopenisi düzeldi.

Babesia ve plasmodiumun yayma görüntüsünün benzerliklerinden İnsan babesiozis olgusu - Kepenek Kurt et al.

dolayı babesyozis; *P. falciparum* olarak yanlış tanı alabilir. Babesia spp. yuvarlak, oval veya armut şeklindedir ve kırmızı bir kromatin ile mavi sitoplazmaya sahiptir. Halka formları en yaygın olanıdır ve erken evre *P. falciparum* trofozoitlerin halkalarına benzeyebilir. Plasmodiumda hemozoin depozit pigmentinin (kahverengi pigment gibi görünür) bulunması ve muz şeklindeki gametositlerin varlığı ile Babesia'da tetradların varlığı (Malta haçı) iki tanyu birbirinde ayırabilir. Babesyozisli hastalara sıtma tedavisi verildiğinde hastalarda kronik enfeksiyon ve persistan parazitemi ortaya çıkacaktır (2). Bu nedenle kene temas öyküsü olan, sıtma için yüksek endemik bölgede olup sıtma benzeri şikayetlerle başvuran hastalarda babesyozis de ayırıcı tanıda düşünülmelidir.

Anamnezinde kene ve hayvan teması olmayan bu hastada ateş, pansitopeni olması sebebiyle öncelikle KKKA veya sıtma düşünülmesine rağmen periferik kan ince yaymasında eritrosit içi babesiaların görülmesi ve buna yönelik başlanılan tedavinin ikinci gününde hastanın ateşinin düşmesi, pansitopeni tablosunun düzelmesi, KKKA PCR negatif gelmesi immunsupresif olmayan bu hastada babesyozisi desteklemektedir. Tedavinin ancak beşinci gününde referans laboratuvara PCR gönderilebilmiş olup *B. microti* pozitif gelmesi teşhisi doğrulamaktadır. Viral serolojik markerları negatif olan, tedavi esnasında karaciğer enzimleri artan hastanın enzim yüksekliği kininle ilişkilendirilmiş tedavi bittikten sonra hastanın karaciğer enzimleri ve CRP değeri normale gerilemiştir.

Sonuç olarak ateş, pansitopeni, karaciğer enzim yüksekliği nedeniyle başvuran immun kompetan hastalarda, kene ve hayvan teması olmasa da, periferik kan yaymasında eritrosit içi parazit saptandığında babesyozis de akla gelmeli ve buna yönelik ileri tetkik ve tedavi yapılmalıdır.

Kaynaklar

- 1.Uilenberg G. Babesia -A historical overview. Vet Parasitol 2006;138:3-10.
- 2.Vannier E, Krause PJ. Human babesiosis. N Engl J Med 2012;366(25):2397-407.
- 3.Krause PJ. Babesiosis. Semin Pediatr Infect Dis 2000;11:182-8.
- 4.Vannier EG, Diuk-Wasser MA, Ben Mamoun C, Krause PJ. Babesiosis. Infect Dis Clin North Am 2015;29:357-370.
- 5.Poyraz O, Güneş T. Sinop Yöresinde Kırsal Kesimde Yasayan İnsanlarda Babesia microti Seroprevalansı. Türkiye Parazitoloj Derg 2010;34(2):81-5.
- 6.Kalkan K, Özçelik S, Malatyalı E. Sivas'ta insanlarda babesyozis seroprevalansının araştırılması. Cumhuriyet Tıp Derg 2010; 32: 276-280.
- 7.İnci A, Çakmak A, Karaer Z, Dinçer Ş, Sayın F. Kayseri yöresinde sığırlarda babesiosis'in seroprevalansı. Turk J Vet Anim Sci 2002;26: 1345-1350.
- 8.Hildebrandt A, Gray JS, Hunfeld KP. Human babesiosis in Europe: what clinicians need to know. Infection 2013;41:1057-72.
- 9.Kavanaugh MJ, Decker CF. Babesiosis. Dis Mon 2012;3:55-60.
- 10.Telford SR, Gorenflot A, Brasseur P, et al. Babesial infections in humans and wildlife. Parasitic protozoa 1993; 1-45.
- 11.Gorenflot AK, Moubri E, Precigout, B. Carcy, and T. P. M. Schettters. Human babesiosis. Ann. Trop. Med. Parasitol. 1998;92:489-501.
- 12.Sanchez E, Vannier E, Wormser GP, Hu LT. Diagnosis, treatment, and prevention of lyme disease, human granulocytic anaplasmosis, and babesiosis: A Review. JAMA 2016;315(16):1767-77.
- 13.Krause PJ, Telford S, Ryan R, et al. Diagnosis of babesiosis: Evaluation of a serologic test for the detection of Babesia microti antibody. J Infect Dis. 1994; 169(4):923-6.
- 14.Levin AE, Williamson PC, Erwin JL, et al. Determination of Babesia microti seroprevalence in blood donor populations using an investigational enzyme immunoassay. Transfusion. 2014; 54(9):2237-44.
- 15.Homer, MJ, Aguilar-Delfin I. Telford SR 3rd, Krause PJ, Persing DH. Babesiosis. Clin. Microbiol. Rev. 2000.13(3):451-469.
- 16.Kjemtrup AM, Conrad PA: Human babesiosis: an emerging tick-borne disease. Int J Parasitol. 2000;30(12-13):1323-1337.
- 17.Krause PJ, Telford SR, Spielman A, et al. Comparison of PCR with blood smear and inoculation of small animals for diagnosis of Babesia microti parasitemia. J Clin Microbiol. 1996; 34(11):2791-4.
- 18.Diaz JH. Ticks, Including Tick Paralysis. In Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases, 8th Edition, by Elsevier Saunders, 2015; 3266-3279
- 19.Moritz ED, Winton CS, Tonnetti L, et al. Screening for Babesia microti in the U.S. Blood Supply. N Engl J Med. 2016; 375(23):2236-2245.
- 20.Simon MS, Westblade LF, Dziedzic A, et al. Clinical and molecular evidence of atovaquone and azithromycin resistance in relapsed Babesia microti infection associated

- with rituximab and chronic lymphocytic leukemia. Clin. Infect. Dis.2017;65(7):1222-1225.
- 21.Ord RL, Lobo CA. Human babesiosis: pathogens, prevalence, diagnosis and treatment. Curr. Clin. Microbiol. Rep. 2015;2, 173-181.
- 22.Kavanaugh MJ, Decker CF: Babesiosis. Dis Mon 2012;58(6):355-360.
- 23.Göksu K. İnsanlarda rastlanan Babesia Enfeksiyonları. Mikrobiyoloji Bülteni(Babes 1888) 431-436