

Ateş Etiyoloji Ayırıcı Tanısı Olarak Sıtma: Bir Olgu rneęi
Malaria as Fever Etiology Differential Diagnosis: A Case Study
Esmaslıhan Aydemir¹, zgr Gnal¹

¹Samsun Üniversitesi Tıp Fakültesi ,
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik
Mikrobiyoloji Anabilim Dalı,
Samsun, Türkiye

Sorumlu Yazar

Asistan Dr. Esmaslıhan AYDEMİR
Samsun Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik
Mikrobiyoloji Anabilim Dalı,
Samsun/Türkiye

E-posta:

esmaslıhanaydemir@gmail.com

Tel:05063489184

zet

Sıtma sıklıkla anofel cinsi sivrisineğin sokması ile bulaşan paraziter bir hastalıktır. Olguların çoğundan Plasmodium vivax sorumludur. Tanıda altın standart periferik kan yaymasında eritrosit içi parazitin görülmesidir. Babesiyozis de eritrosit içi parazitlerin grldği sıtmaya benzeyen, bir diğer zoonotik paraziter hastalıktır. P.vivax yıllara varan belirsiz bir sürenin sonunda relapslarla seyredebilir. Sıtma ve babesiyozisin klinik belirtileri, laboratuvar bulguları ve muayene bulguları birbirine çok benzer, periferik kan yaymasında eritrosit içi parazitlerin saptandığı hastalarda hem sıtma hem de babesiyozis ön tanısı akla gelmeli ve ayırıcı tanıya yönelik ileri tetkikler yapılmalıdır. Bu alışmada babesiyozis ile karışan bir sıtma olgusu sunulmuştur.

Anahtar Kelimeler:Sıtma, plasmodium vivax, babesiyozis

Abstract

Malaria is a parasitic disease transmitted by the bite of an anopheles mosquito. Plasmodium vivax is responsible for most cases. The gold standard for diagnosing is peripheral blood smear. Babesiosis is another zoonotic parasitic disease in which intra-erythrocyte parasites are recognized. After an indefinite period of years, P.vivax may progress with relapses. The clinical signs, laboratory findings and examination findings are very similar in malaria and babesiosis. Therefore, for the patients diagnosed with erythrocyte parasites are detected in the peripheral blood smear, the pre-diagnosis of both malaria and babesiosis should be considered and further investigations should be performed for the differential diagnosis. In this study, a case of malaria mixed with babesiosis is presented.

Keywords: Malaria, Plasmodium vivax, babesiosis

Giriş

Sıtma çoğunlukla anofel cinsi dişi sivrisineğin sokması ile bulaşan ve her yilyüzbinlerce insanın ölümüne yol açan paraziter bir hastalıktır (1,2). Ek olarak kan transfüzyonu, kontamine iğneler, organ transplantasyonu ve nozokomiyal yol ile de bulaşabilir (3). İnsanı enfekte eden en yaygın 4 tür (*Plasmodium vivax*, *Plasmodium malariae*, *Plasmodium falcifarum* ve *Plasmodium ovale*) mevcuttur. Ancak *P.vivax* ve *P.falcifarum* enfeksiyonlarının %95'inden sorumludur. Bu oranın %80'inin *P.vivax* enfeksiyonlarından kaynaklandığı düşünülmektedir (4). Ülkemizde en son yerli sıtma vakası 2009 yılında görülmüştür. Daha sonra görülen tüm sıtma

vakalarının yurtdışı kaynaklı olduğu bildirilmiştir (5).

P. vivax ve *P.ovale* için kuluçka süresi yaklaşık iki haftadır, ancak karaciğerdeki hipnozoitlerin aktivasyonu nedeniyle hastalık ilk enfeksiyondan aylar sonra ortaya çıkabilir. Nüksler genellikle enfeksiyondan sonraki iki ila üç yıl içinde ortaya çıkar. Ancak endemik bir bölgeden ayrıldıktan dört yıl sonra *P. vivax* enfeksiyonunun ortaya çıktığı nadir bir vaka bildirilmiştir (6). *P.falcifarum* enfeksiyonu için kuluçka süresi yaklaşık 12 ila 14 gündür (7 ila 30 gün arasında). Yarı bağışık bireylerde ve etkisiz sıtma profilaksisi alan bireylerde daha uzun kuluçka süreleri olasıdır. *P. malariae* için kuluçka süresi yaklaşık 18 gündür; ancak asemptomatik enfeksiyonlar çok nadiren yıllarca sürebilir. *P. falcifarum* ve *P. malariae*'nin uykuda (hipnozoit) fazı yoktur, dolayısıyla nüks görülmez (7).

Sıtma tanısında öncelikle periferik kan yayması ve immünokromatografik hızlı tanı testleri (antijen veya antikoru saptayan) kullanılır. Preparatların boyanması için Giemsa veya Wright boyası kullanılabilir. Periferik yaymanın ışık mikroskopunda incelenmesi sıtma tanısı için altın standarttır. Kalın yayma parazitlerin tespiti için, ince yayma ise türlerin tayini için kullanılır. Hızlı tanı testleri doğrulama için kullanılır (8).

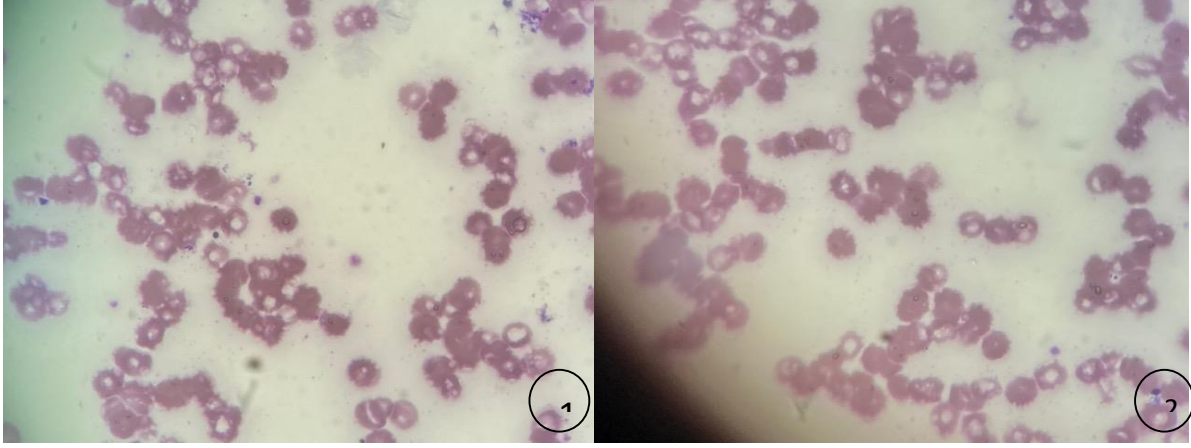
Klinikte sıtma genellikle ateş, titreme, baş ağrısı, baş dönmesi, sırt ağrısı, kas ağrısı, eklem ve kemik ağrıları, öksürük, göğüs ağrısı, halsizlik, bitkinlik, mide bulantısı, kusma, ishal gibi semptomlarla kendini gösterir (9). Tüm bu nonspesifik semptomlardan ötürü hastalarda ayırıcı tanıya gitmek zordur. Ayırıcı tanıda babesiozis, sepsis, viral hemorajik ateş, leptospirozis, tifo, dang humması düşünülebilir.

Bizden son iki yıl önce yurtdışı seyahat öyküsü olanve babesiyozis ile ayırıcı tanıya gidilmesigereken bir olgumuzu paylaştık.

Olgu Sunumu

Elli dört yaşında erkek hasta ateş,üşüme titreme,baş ağrısı,yer değiştiren eklem ve kas ağrıları,halsizlikşikayeti ile dış merkeze başvurmuş. Hasta ateş etiyojisi araştırılması için hastaneye yatırılarak takibe alınmış. Ampirik olarak seftriakson tedavisi verilen hasta semptomları gerilemesi ve ateşin düşmesi nedeniyle taburcu edilmiş. Sonrasında şikayetleri tekrar eden hasta iç hastalıkları polikliniğine başvurmuş ve pansitopeni veateş yüksekliği nedeniyle hastaneye yatırılmış.Yatış sonrasıhastaya antibiyotik olarak piperasilin-tazobactam ve linezolid başlanmış.Ateş etiyojisine yönelik yapılan görüntülemelerde; batın ultrasonografisinde hepatosplenomegali gözlenmiş (karaciğer 19 cm, dalak 15 cm). 10 gün arayla tekrar edilen EKO bulguları normal olarak saptanmış. Kan ve idrar kültürlerinde üreme saptanmamış. BrucellaRose-bengal, Coombs'lu wright ve leptospiraPCRtestlerine negatifolarak saptanmış. Şikayetleri gerilemeyen hasta dış merkezden hastanemiz hematoloji kliniğine sevk edilmiş. Hastanemiz hematoloji bölümü tarafından kemik iliği ve periferik yayma bakılan hasta periferik yaymada hücre içi parazitgörülmesi üzerine babesiyoz ve sıtma ön tanısı ile tarafımıza danışıldı ve hasta kliniğimize devir alındı.15 gündür her akşamüşüme titreme ile başlayan ateşi olan hasta,oryante

koopere idi. İki yıldır Ordu'da yaşayan hastanın iki yıl önce Güney Kore'ye seyahat öyküsü mevcuttu ve kırsal alan ziyareti vardı.Yakın zamanda kan transfüzyonu ya da keneye temas öyküsü yoktu.Bakılan kan tetkikleri sonucunda Aspartat aminotransferaz(AST):42 U/L(0-50 U/L), Alanin aminotransferaz(ALT): 58 U/L (0-50 U/L), Kreatinin: 0,9 mg/dL (0,67-1,17 mg/dL), Üre: 18 mg/dL (17-43 mg/dL), KreatininKinaz(CK):16 U/L (0-171 U/L), C-Reaktif Protein(CRP):137 mg/L (0-5 mg/L)olarak saptandı.Tam kan sayımında Hemoglobin(HGB):8,19g/dL(12-17,4g/dL) Platelet(PLT):34000/mm³(142000/mm³-424000/mm³),WBC:1800/mm³(4500/mm³-10500/mm³), Nötrofil:700/mm³(2000/mm³-6900/mm³)di. Eritrosit Sedimentasyon hızı (ESR):85 mm/h ve Prokalsitonin(PCT): 5,89mg/L olarak saptandı.Hastanın kan örneğinden hazırlanankalın ve ince damla kan preparatları Giemsa ve Wright ile boyandı ve mikroskopik incelemede eritrosit içindeçok sayıda protozoalar gözlendi(Şekil 1,2).Hastada Sıtma ve babesiyoz ön tanısı düşünülerek kinin sülfat ve klindamisin tedavisi başlandı. Hastanın bir kan örneği Ulusal Sıtma Referans Laboratuvarına (Türkiye Halk Sağlığı Kurumu, Mikrobiyoloji Referans Laboratuvarları Daire Başkanlığı, Ulusal Paraziter Hastalıklar Referans Laboratuvarı) gönderildi ve burada periferik yayma (kalın damla/ince yayma) ve immüno-kromotografik yöntem ile yapılan incelemelerde *P. vivax* olarak sonuç verildi.



Şekil 1 ve 2: Eritrosit içi parazitler

Tedavinin 48. saatinden itibaren ateşi olmayan hastanın kontrol kan tetkiklerinde WBC:5200/mm³, HGB: 10,19 g/dL,PLT:217000/mm³, PCT:0,517 mg/L,Sedim:87 mm/h,CRP:17 mg/L,laktat dehidrogenaz: 404 U/L, AST: 25 U/L,ALT: 45 U/L, CK:15 U/L olarak bulundu.Hastanın takiplerinde ateşinin olmaması ve semptomlarının gerilemesi üzerine klinik ve laboratuvar olarak iyilik haliyle tedavinin 10. gününde toplam tedavisini 14 güne tamamlamak üzere oral tedavi(kinin sülfat ve klindamisin) düzenlenerek taburcu edildi. Hastanın tedavisine ek olarak karaciğer hipnozoitlerine yönelik 14 gün süreyle kullanmak üzere primakin eklendi. Tedavi bitiminde Enfeksiyon hastalıkları polikliniğine kontrole gelen hastanın halsizlik dışında ek bir şikayeti yoktu ve bakılan kan tetkikleri WBC: 6600 mm³, HGB: 12,8 g/dL,PLT: 198000/mm³, CRP: 2 mg/L olarak saptandı.Biyokimya tetkiklerinde anormallik yoktu.

Tartışma

Sıtma enfeksiyonunda plasmodium ile enfekte sivrisineğin ısırmasıyla sporozoitler insana bulaşır. Sporozoitler, sivrisineklerin tükürük bezlerinden konakçının kan dolaşımı yoluyla hepatositleri enfekte etmek için karaciğere gider. Bu hücreler, her biri binlerce yavru merozoit içeren olgun doku şizontları oluşana kadar 1000 kat bölünür. Buraya kadar olan döngüye ekzoeritrositik evre olarak adlandırılır ve bu evrede semptom gözlenmez. Şizontlar parçalanarak kan dolaşımına binlerce merozoit bırakır ve eritrositleri enfekte eder.*P. vivax* ve *P. ovale* enfeksiyonlarında bazı parazitler hipnozoit olarak karaciğerde uykuda kalır ve aylar sonra yeniden aktive olarak, geç nükslere neden olabilir (10). Nükslerin sayısını ve zamanlamasını belirleyen parazit veya konak faktörleri belirsizdir (11). Merozoitler art arda halka biçimlerinden trofozoitlere ve olgun şizontlara (aseksüel biçimler) olgunlaşır (12).

P.vivax ve *P.ovale'nin* ilk bulaştan sonra karaciğerdeki hipnozoitleri haftalar, aylar, yıllar sonra aktive olabilir.Akut

enfeksiyonlara, relapslara ve nökslere sebep olabilir (13). Bizim olgumuzda da iki yıl önce Güney Kore'ye seyahat öyküsü olan hastada yıllar sonra relaps görüldü. Özellikle endemik bölgelere seyahat edenlerde sıtmanın yıllara varabilen belirsiz bir sürenin sonunda relaps riski nedeniyle ön tanıda değerlendirilmesi gerekir.

Olgumuzda sıtma ile birlikte babesiyoz da ayırıcı tanıda düşünüldü. Babesiyoz ise *Babesia* cinsi protozoaların neden olduğu, tüm dünyada görülen ve yaygınlığı coğrafi bölgelere göre değişebilen kene kaynaklı bir zoonozdur. Hastalık sağlıklı kişilere en sık kene ısırmasıyla bulaşmakla birlikte, kan transfüzyonu, organ nakli ile ve transplental olarakta bulaşabilir. Özellikle immünyetmezliği olan kişilerde hayatı tehdit eden klinik tablolar oluşturabilir (14). Babesiyoz laboratuvar kan tetkiklerinde düşük hemoglobin ve hematokrit, yüksek laktat dehidrojenaz, düşük haptoglobin ve/veya retikülositoz görülür. Trombositopeni yaygındır. Beyaz kan hücreleri sayısı normal, artmış veya azalmış olabilir. ALT, AST ve alkalen fosfataz dahil olmak üzere karaciğer enzimleri yükselebilir. Toplam ve indirekt bilirubin, kan üre nitrojeni ve/veya serum kreatinin seviyeleri yükselebilir (15,16). Babesiyoz, dolaşıma girdikten sonra eritrositleri infekte eder. Klinik olarak; yüksek ateş, anemi, anoreksi, kaşeksi, hemoglobinüri, hipotansif şok ile seyretmekte ve ölümlere neden olabilmektedir (17). Babesiyozis tanısı için wright veya giemsa boyalı periferik yaymada *babesia* organizmalarının incelenmesi ve *babesia* DNA'sının tespiti için polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) kullanılır. Seroloji, kan yayması ve PCR'ye yararlı bir yardımcı olabilir (18).

Periferik kanda; *P. vivax*'ın bütün eritrositik şizogoni şekilleri ve gametositleri görülerek tanı konulur (19). Periferik yaymada *babesia* trofozoitleri yuvarlak, oval veya armut şeklindedir ve kırmızı kromatinli mavi bir sitoplazmaya sahiptir. Halka formları en yaygın olanıdır ve erken evre *P. falciparum* trofozoitlerinin halkaları na benzeyebilir. Babesia, halka şeklinde hemozoin birikiminin olmaması, muz şeklindeki gametositlerin olmaması ve tetradlar halinde düzenlenmiş merozoitlerin (Malta haçı) varlığı ile plasmodiumdan ayırt edilir (20). Bizim olgumuzda periferik yayma incelemesinde tipik formlar görülerek net ayırım yapılamadı. Hastadan immüno-kromotografik yöntem ile yapılan antijen saptamaya yönelik tetkik *P. vivax* olarak sonuç vermesi üzerine tanısal ayırım netleştirildi.

Her iki zoonotik paraziter enfeksiyonun klinik belirtileri (ateş, halsizlik vb.), laboratuvar bulguları (hemolitik anemi, trombositopeni, karaciğer fonksiyon testlerinde yükselme vb.) ve muayene bulguları (hepatosplenomegali) birbirine çok benzemektedir. Bu bulgularla başvuran ve periferik kan yaymasında eritrosit içi parazitlerin saptandığı hastalarda hem sıtma hem de babesiyozis ön tanısı akla gelmeli ve ayırıcı tanıya yönelik ileri tetkikler yapılmalıdır.

Çıkar Çatışması

Yazarlar bu makale ile ilgili herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Kaynaklar

1. Su XZ, Lane KD, Xia L, Sá JM, Welles TE. *Plasmodium* Genomics and Genetics: New Insights into Malaria Pathogenesis, Drug Resistance, Epidemiology, and Evolution. *Clin Microbiol Rev.* 2019 Jul 31;32(4):e00019-19.
2. World Health Organization (WHO). Dünya sıtma raporu. Erişim tarihi: 20 Aralık 2021. Available from: <http://www.who.int>
3. Mace KE, Lucchi NW, Tan KR. Malaria Surveillance - United States, 2017. *MMWR Surveill Summ.* 2021 Mar 19;70(2):1-35.
4. Garcia LS. Malaria. *Clin Lab Med.* 2010 Mar;30(1):93-129.
5. TC Sağlık Bakanlığı Sağlık Bilgi Sistemleri Genel Müdürlüğü. Sağlık İstatistikleri Yıllığı 2019. Erişim tarihi:20 Aralık 2021. Available from: <https://sbsgm.saglik.gov.tr/TR-73387/saglik-istatistikleri-yilliklari.html>
6. Durante Mangoni E, Severini C, Menegon M, Romi R, Ruggiero G, Majori G. Case report: An unusual late relapse of *Plasmodium vivax* malaria. *Am J Trop Med Hyg.* 2003 Feb;68(2):159-60.
7. Schwartz E, Parise M, Kozarsky P, Cetron M. Delayed onset of malaria--implications for chemoprophylaxis in travelers. *N Engl J Med.* 2003 Oct 16;349(16):1510-6.
8. Bailey JW, Williams J, Bain BJ, Parker-Williams J, Chiodini PL; General Haematology Task Force of the British Committee for Standards in Haematology. Guideline: the laboratory diagnosis of malaria. *General Haematology Task Force of the British Committee for Standards in Haematology.* *Br J Haematol.* 2013 Dec;163(5):573-80.
9. Hwang J, Cullen KA, Kachur SP, Arguin PM, Baird JK. Severe morbidity and mortality risk from malaria in the United States, 1985-2011. *Open Forum Infect Dis.* 2014;30;1(1):ofu034.
10. Imwong M, Snounou G, Pukrittayakamee S, Tanomsing N, Kim JR, Nandy A, et al. Relapses of *Plasmodium vivax* infection usually result from activation of heterologous hypnozoites. *J Infect Dis.* 2007 Apr 1;195(7):927-33.
11. Chen N, Auliff A, Rieckmann K, Gatton M, Cheng Q. Relapses of *Plasmodium vivax* infection result from clonal hypnozoites activated at predetermined intervals. *J Infect Dis.* 2007 Apr 1;195(7):934-41.
12. Joice R, Nilsson SK, Montgomery J, Dankwa S, Egan E, Morahan B, et al. *Plasmodium falciparum* transmission stages accumulate in the human bone marrow. *Sci Transl Med.* 2014 Jul 9;6(244):244re5.
13. White NJ, Imwong M. Relapse. *Adv Parasitol.* 2012;80:113-50
14. Krause PJ. Human Babesiosis. *Int J Parasitol.* 2019 Feb;49(2):165-174
15. Vannier EG, Diuk-Wasser MA, Ben Mamoun C, Krause PJ. Babesiosis. *Infect Dis Clin North Am.* 2015 Jun;29(2):357-70.
16. Wormser GP, Villafuerte P, Nolan SM, Wang G, Lerner RG, Saetre KL, et al. Neutropenia in Congenital and Adult Babesiosis. *Am J Clin Pathol.* 2015 Jul;144(1):94-6.
17. Uilenberg G. Babesia -A historical overview. *Vet Parasitol* 2006;138:3-10.

18. Krause PJ, Auwaerter PG, Bannuru RR, Branda JA, Falck-Ytter YT, Lantos PM, et al. Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America (IDSA): 2020 Guideline on Diagnosis and Management of Babesiosis. Clin Infect Dis. 2021 Jan 27;72(2):185-189.
19. Mert A, Tabak F, Özaras R, Öztürk R, Aktuğlu Y (2001). Sıtma: Otuzüç olgunun değerlendirilmesi. Flora İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Dergisi, 6(2), 118 - 125.
20. Vannier E, Krause PJ. Human babesiosis. N Engl J Med. 2012 Jun 21;366(25):2397-407.

