

Olgu Sunumu

Mersin Univ Sağlık Bilim Derg 2024;17(3):511-515

doi:10.26559/mersinsbd.1364508

Rekürrens gelişen *plasmodium falciparum* sıtması: Olgu sunumu ve literatür incelemesi

 Tuğçe Şimşek Bozok¹,  Gülsüm Bozlağan Başar¹,  Elif Şahin Horasan¹

¹Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Has. ve Klinik Mikrobiyoloji AD, Mersin, Türkiye

Öz

Plasmodium falciparum, Sahra altı Afrika'da en yaygın sıtma parazitidir. Şiddetli sıtma vakalarının çoğundan *Plasmodium falciparum* sorumlu tutulmaktadır. Ülkemizde bildiri yapılan *Plasmodium falciparum* sıtma olgularının yurt dışı kaynaklı vakalar olduğu görülmektedir. *Plasmodium falciparum* sıtması için birinci basamak tedavi, artemisinin bazlı kombinasyon tedavisidir. Sierra Leone ülkesine seyahat öyküsü olan, ateş, üşüme-titreme, bulantı, kusma şikayeti olan hastaya *Plasmodium falciparum*'un etken olduğu sıtma tanısı konulmuş olup, artemeter-lumefantrin oral tedavi ile iyileşme sağlandı. Ancak 14 gün sonra olasılıkla tedavi başarısızlığı nedeniyle rekürrens gelişti ve 7 gün intravenöz artesunat sonrasında 3 gün artemeter-lumefantrin tablet + 10 gün doksisisiklin tablet tedavisiyle tedavi başarısı sağlandı. Bu vaka sunumu ile kusması olan veya oral ilacı tolere edemeyecek *Plasmodium falciparum* olgularında hızlı bir şekilde intravenöz tedavilerin verilmesi ve oral alımı iyi olduğu zaman oral seçeneklerle tedavinin tamamlanması gerektiği vurgulanmak istendi.

Anahtar Kelimeler: *Plasmodium falciparum*, malarya, rekürrens, tedavi başarısızlığı

Yazının geliş tarihi: 25.09.2023

Yazının kabul tarihi: 08.08.2024

Sorumlu Yazar: Tuğçe Şimşek Bozok, Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Mersin/Türkiye. Tel: 0506 9423282, E-posta: tugce_0103@hotmail.com

Recurrence of *plasmodium falciparum* malaria: Case presentation and literature review

Abstract

Plasmodium falciparum is the most common malaria parasite in sub-Saharan Africa. It is responsible for the majority of severe malaria cases. It is observed that the *Plasmodium falciparum* malaria cases reported in our country are cases acquired from abroad. The first-line treatment for *Plasmodium falciparum* malaria is artemisinin-based combination therapy. A patient with a travel history to Sierra Leone, presenting with fever, chills, and nausea, vomiting, was diagnosed with *Plasmodium falciparum*-induced malaria. The patient was successfully treated with oral artemether-lumefantrine therapy. However, a relapse occurred 14 days later, likely due to treatment failure. Subsequent treatment with 7 days of intravenous artesunate followed by 3 days of artemether-lumefantrine tablet plus 10 days of doxycycline tablet resulted in treatment success. This case report aims to emphasize that in *Plasmodium falciparum* cases with vomiting or those who cannot tolerate oral medication, intravenous treatments should be given quickly and treatment should be completed with oral options when oral intake is good.

Keywords: *Plasmodium falciparum*, malaria, recurrence, treatment failure

Giriş

Sıtma, *Plasmodium* ailesine ait protozoalar tarafından meydana gelen paraziter bir hastalıktır. Anofel cinsi dişi sivrisineklerin ısırması ile bulaşır. ¹ 2021'de, sıtmanın endemik olduğu 84 ülkede 247 milyon sıtma vakası ve 629.000 insanın sıtma nedeniyle hayatını kaybettiği bildirilmiştir. Afrika, tüm sıtma vakalarının ve sıtmaya bağlı ölümlerin yaklaşık %95'ine ev sahipliği yapmaktadır. ² Ülkemizde 2010 yılından itibaren yerli sıtma olgusu bulunmamakta, nüks vakalar ile yurt dışı kaynaklı olgu bildirimleri yapılmaktadır. ³ İnsanları enfekte eden altı *Plasmodium* türü; *P. falciparum*, *P. vivax*, *P. ovale wallikeri*, *P. ovale curtisi*, *P. malariae* ve *P. knowlesi* bulunmaktadır. ⁴ Titreme ve ateş nöbetlerine neden olmaktadır. Anemi, splenomegali, hepatomegali, karaciğer fonksiyon testlerinde (KCFT) anormallikler, lökopeni, trombositopeni yapabilmektedir. ⁵ *P. falciparum* sıtması için birinci basamak tedavi, artemisinin bazlı kombinasyon tedavidir (AKT). AKT mevcut olmadığında, klorokin dirençli sıtma için atovakuon-proguanil veya kinin artı klindamisin kullanılır. ⁶ *P. falciparum* sıtmasında tekrarlama, yeni enfeksiyon veya rekürrens (tedavi başarısızlığı) nedeniyle olmaktadır. Tedaviden sonraki dört hafta içerisinde ateşin ve paraziteminin devam etmesi tedavi

başarısızlığı olarak değerlendirilmektedir. ⁷ Bu olgu sunumunda, artemeter-lumefantrin tablet(tb) ile tedavi edilen ancak 14 gün sonra rekürrens gelişen *P. falciparum* nedenli sıtma vakasının irdelenmesi amaçlandı.

Olgu Sunumu

İki hafta önce Sierra Leone'ye dört günlük seyahat öyküsü olan kronik hastalığı olmayan, 26 yaşında erkek hasta dört gündür olan ateş, üşüme-titrete, bulantı, kusma şikayetleri ile başvurdu. Sıtmaya yönelik kemoprofilaksi almamıştı. Ateş dışında vitalleri stabildi. Fizik muayenesinde patoloji saptanmadı. Hastanın hastaneye başvurularındaki laboratuvar değerleri Tablo 1'de verildi. Brucella lam ve tüp aglütinasyon, salmonella aglütinasyon, VDRL, Anti-HIV, Anti-HCV, HBsAg testleri negatifti. Abdomen USG'de patoloji yoktu. Kalın damla ve ince yayma preparatlarında yüzük şeklinde trofozoitler görülen hasta sıtma tanısı ile Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji kliniğine yatırıldı. Halk sağlığında PCR testi ile *P. falciparum* olarak tiplendirildi. Amerikan Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi'nin Sierra Leone ile ilgili malarya verilerinde; klorokin direnci olabileceği ve yaygın etkenin *P. falciparum*

olduğu öğrenildi. Yaymasında parazitemi oranı %6 olarak hesaplandı. Artemeter-lumefantrin 80/480 mg 2x4 tb başlandı. İlk doz uygulandıktan iki saat sonra kusması olan hastanın tedavisine devam edildi.

Tedavinin 2. günü parazitemi oranı %1'e geriledi. 4. günü yaymada trofozoit görülmedi. 3 gün artemeter-lumefantrin tb tedavisi alan semptomları gerileyen, vitalleri stabil ve laboratuvar değerleri normal olan hasta poliklinik kontrolü önerilerek taburcu edildi.

Tablo 1. Olgunun ilk başvuru, rekürrens ve tedavi aldıktan sonraki laboratuvar değerleri

Laboratuvar değerleri	İlk başvuru	Rekürrens	IV artesunat tedavisinin 2. günü
Aspartat aminotransferaz (AST)	82 U/L	44 U/L	29 U/L
Alanin aminotransferaz (ALT)	84 U/L	19 U/L	16 U/L
Direkt bilirubin	0,23 mg/dL	0,63 mg/dL	0,31 mg/dL
Total bilirubin	1,37 mg/dL	2,86 mg/dL	0,91 mg/dL
Hemoglobin	11,6 g/dL	5,8 g/dL	8,3 g/dL
Lökosit sayısı	3,21x10 ³ /µL	2,90x10 ³ /µL	4,86 x10 ³ /µL
Platelet sayısı	72x10 ³ /µL	119x10 ³ /µL	265 x10 ³ /µL

Hasta taburculuğundan 2 hafta sonra iki-üç gündür olan ateş-titre, kusma şikayetleri ile tekrar başvurdu. Genel durumu iyi, bilinci açık, ateş 37°C, tansiyon 90/57 mmHg, nabız 101/dk solunum sayısı 20/dk, oksijen saturasyonu oda havasında 99'du. Konjunktivalar soluk, skleralar ikterikti. İnce yayma preparatında; yüzük şeklinde trofozoitlerin görülmesi üzerine rekürrens veya dirençli sıtma olabileceği düşünülerek kliniğimize yatışı yapıldı. Parazitemi oranı %4 olarak hesaplandı. Kusması nedeniyle etkin tedavi edilmemiş olabileceği düşünülerek tekrar artemeter-lumefantrin 80/480 mg 2x4 tb tedavisi başlandı. Destek tedavileri verildi. Tedavinin 2. gününde hastanın şikayetlerinin devam etmesi ve laboratuvar değerlerinde düzelme olmaması nedeniyle ilk gün 0., 12. ve 24. saatlerde olmak üzere 2,4 mg/kg intravenöz (IV) artesunat tedavisi başlandı. Tedavinin 2. günü ateş, kusma şikayetinde gerileme oldu. IV artesunat 2,4 mg/kg günde tek doz olacak şekilde 7 güne tamamlandı. Tedavisinin 2. günü ince yayma preparatlarında parazitemi oranı %1 iken, 4. günü bakılan yaymasında parazite rastlanmadı. 7 gün IV artesunat tedavisinin devamında 3 gün artemeter-lumefantrin 80/480 mg 2x4 tb ve 10 gün doksisisiklin 100 mg 2x1 tb tedavisi başlandı. Takiplerinde aktif şikayeti olmayan hasta poliklinik kontrolü önerisiyle taburcu edildi.

Bir hafta sonra kontrole gelen hastanın aktif şikayeti ve laboratuvar değerlerinde anormallik yoktu. Artesunate sonrası gecikmiş hemoliz olabileceği için hasta bir ay izleme alındı. Haftalık yapılan kontrollerinde; fizik muayene ve yapılan kan tetkiklerine göre hemoliz bulgusuna rastlanmadı. Hastadan "Bilgilendirilmiş olur" alınmıştır.

Tartışma

P. falciparum, Sahra altı Afrika'da en yaygın sıtma parazitidir ve şiddetli sıtma vakalarının nedenidir. ⁸ Olgun ve genç eritrositleri enfekte edebilmekte, enfekte eritrositlerin damar endoteline yapışması ve trombositlerin katkısıyla birçok organın uç damarlarında tıkanmalar oluşarak organ fonksiyon bozuklukları yapabilmektedir. ⁹

P. falciparum sıtma tedavisinde ilk seçenek AKT'dir. Artemeter-lumefantrin, artesunat-amodiakin, artesunat-meflokin, dihidroartemisinin-piperakin, artesunat + sülfadoksin-primetamin rejimlerinden biri tercih edilebilir. *P. falciparum* sıtmasının nüksetmesi, yeniden enfeksiyon veya tedavi başarısızlığından kaynaklanabilmektedir. Tedavi başarısızlığı ise ilaç direnci veya optimal olmayan dozlaşma, kötü uyum, kusma, ilaç etkileşimleri nedeniyle ilacın

etkin doza ulaşamaması sonucu ortaya çıkabilmektedir.¹⁰

Sharma ve ark., artesunat enjeksiyonu ile tedavi edilen ancak bu tedaviden 17 gün sonra nüks gelişen ve sülfadoksin ve pirimetamin verilen, 20 gün sonra 3. nüks gözlenen ve artemeter-lumefantrin ve primakin tb tedavisiyle iyileşen Kongo Cumhuriyeti kaynaklı *P. falciparum* vakasını¹¹, Orish ve ark. ise Gana kaynaklı ve bir günlük parenteral artesunat sonrası, üç günlük artemeter-lumefantrin tedavisiyle iyileşen *P. falciparum* vakası bildirmişlerdir.¹²

Ülkemizde; Keskin ve ark. Afrika seyahat öyküsü olan ve şiddetli *P. falciparum* sıtma tanılı hastanın 3 gün IV artesunat ve devamında 3 gün artemeter/lumefantrin tb tedavisiyle iyileştiği vakayı⁹, Ülçay ve ark., Uganda kaynaklı artemeter-lumefantrin ile tedavi edilen ancak 18 gün sonra rekürrens gelişen *P. falciparum* sıtma vakası bildirmişlerdir. Sonrasında bu vakada kinin-sülfat 300 mg, 3x2 tb/gün ve tetrasiklin hidroklorür 250 mg tb, 4x250 mg/gün tedavisinin 7 gün verilmesiyle iyileşme sağlanmıştır.¹³ Erken tedavi başarısızlıklarıyla ilişkili en önemli faktörlerin; paraziteminin yüksek olması, tedavi verildikten sonra 30 dakika içinde kusma olması, yaş ve tedavi sonrası ishal gelişmesinin olduğu belirtilmiştir.¹⁴ Başka bir çalışmada ise; beş yaş ve altında olmak ve paraziteminin 3 gün devam etmesi tedavi başarısızlığının öngörücüleri olarak tespit edilmiştir.¹⁵

Bizim olgumuzda da kusma nedeniyle tedavi başarısızlığına bağlı rekürrens geliştiği düşünüldü. Şiddetli *P. falciparum* olgularında veya kusması olan ve ilacı tolere edemeyerek artemeter-lumefantrin tb alamayacaklarda, vakit kaybetmeden IV tedaviler verilmeli, oral alımı iyi olduğu zaman oral seçeneklerle tedavi tamamlanmalıdır. Kusması olan hastalarda oral tedaviler seçildiğinde, hasta iyileşmiş olsa da ilaç etkinliğinin tam olmayabileceği ve rekürrens gelişebileceği unutulmamalı, hastalar bu konuda bilgilendirilmeli ve takip edilmelidir. Bu olgu sunumu, *P. falciparum* enfeksiyonlarının

tedavisinde önemli olan aciliyet, etkinlik ve hasta toleransını vurgulamaktadır.

Yazar Katkısı: Vaka takibi ve verilerin hazırlanması: TŞB, GBB, EŞH; Vakanın yazılması: TŞB, GBB, EŞH; Literatür incelemesi ve son halini okuma: TŞB, GBB, EŞH

Çıkar Çatışması: Yapılan çalışmada çıkar çatışması yer almamaktadır.

Kaynaklar

1. Bayraktar S, Bayrak ST, Emir HH, Elevli M. Plasmodium vivax a bağlı serebral malarya olgusu Olgu Sunumu. *Türk Pediatri Arşivi*. 2005;40(3):235-240.
2. World malaria report 2022. Geneva: World Health Organization; 2022.
3. Aksu MC. Mersin ilinde 2012 ile 2017 yılları arasındaki sıtma vakalarının değerlendirilmesi. *Mersin Univ Sağlık Bilim Derg*. 2018;11(3):258-66.
4. Milner DA Jr. Malaria Pathogenesis. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2018;8(1):a025569.
5. İnan ŞA, Erdem İ, Öztürk Engin D ve ark. Sıtma: 40 olgunun değerlendirilmesi. *Türkiye Parazit Derg*. 2010;34(3):147-51.
6. Daily JP, Minuti A, Khan N. Diagnosis, treatment, and prevention of malaria in the US: a review. *JAMA*. 2022;328(5):460-71.
7. Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü. Sıtma Vaka Yönetim Rehberi; 2019. <https://hsgm.saglik.gov.tr>. 17.07.2024 tarihinde erişilmiştir.
8. Zekar L, Sharman T. Plasmodium Falciparum Malaria. In: StatPearls. StatPearls Publishing, Treasure Island (FL); 2022. PMID: 32310422.
9. Keskin B, Tunca B, Nevin İ, Öztürk C, Gökçe Ö, Dönmez B. Düzce İlinde Son Bir Yılda Görülen Yurtdışı Kaynaklı Dört Sıtma Olgusu. *DÜ Sağlık Bil Enst Derg*. 2020;10(2):235-40.
10. World Health Organization (WHO). Guidelines for the treatment of malaria, 3rd ed. 2015. <https://apps.who.int/iris/handle/1066>

- 5/162441. 15 Ağustos 2023 tarihinde erişildi.
11. Sharma S, Ahmed N, Faizi N, Bharti PK, Sharma A, Srivastava B. A case report of late treatment failure in Plasmodium falciparum malaria in a traveler from the Democratic Republic of the Congo to India. *IDCases*. 2023;31:e01653.
 12. Orish V, Afutu L, Ayodele O, Likaj L, Marinkovic A, Sanyaolu A. A 4-Day Incubation Period of Plasmodium falciparum Infection in a Nonimmune Patient in Ghana: A Case Report. *Open Forum Infect Dis*. 2019;6(1):ofy169.
 13. Ülçay A, Karaahmetoğlu G, Turhan V ve ark. Falsiparum sıtmalı bir vakada oral artemisin-lümefantrin tedavi başarısızlığının yönetimi. *Türkiye Parazitoloj Derg*. 2014;38(1):61-7.
 14. Kuile FO, Luxemburger C, Nosten F, Thwai KL, Chongsuphajaisiddhi T, White NJ. Predictors of mefloquine treatment failure: a prospective study of 1590 patients with uncomplicated falciparum malaria. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 1995;89(6):660-664.
 15. Adam I, Elmardi KA, Malik EM. Predictors of antimalarial treatment failure in an area of unstable malaria transmission in eastern Sudan. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 2009;103(1):21-24.