

Rekürrens ile Gelen Sıtma Olgusu

Case Report of Recurrent Malaria

Fatma KESMEZ CAN ¹



¹ Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji A.D. Erzurum, TÜRKİYE

Zeynep Selin VURAL ¹



¹ Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji A.D. Erzurum, TÜRKİYE

Handan ALAY ¹



¹ Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji A.D. Erzurum, TÜRKİYE

Ayşe ALBAYRAK ¹



¹ Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji A.D. Erzurum, TÜRKİYE

Betül AKGÜN ²



² Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji A.D. Erzurum, TÜRKİYE

Kemalettin ÖZDEN ¹



¹ Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji A.D. Erzurum, TÜRKİYE



ÖZ

Sıtma, *Plasmodium* spp. türlerinin neden olduğu; tedavi edilmediğinde ölümcül olabilen bir enfeksiyon hastalığıdır. Plasmodium falciparum türünün en ağır ve mortal seyirli klinik tabloya sebep olması nedeniyle erken tanı konulması ve etkene yönelik tedavi verilmesi önemlidir. Bu çalışma ile, sıtmada görülebilen rekürrens kliniğine ve mortal seyirli olan falciparum sıtmasının tedavisine dikkat çekmek amaçlanmıştır. Bilinen kronik bir hastalığı olmayan 47 yaşındaki erkek hasta ateş, halsizlik, baş ağrısı ve ishal şikayetleri ile acil servise başvurdu. Bir Afrika ülkesine seyahat öyküsü olan hastanın iki hafta önce dönüş yaptığı öğrenildi. Sıtma ön tanısı ile hastadan alınan periferik kan örneğinin Giemsa boyalı kalın damla ve ince yayma incelemesinde taşlı yüzük formunda genç trofozoitler görüldü. Bunun sonucunda ise saptanan tür olarak *P. falciparum* kabul edildi. Olgunun Afrika ülkesinde bulunduğu dönemde semptomlarının başladığı ve orada sıtma tanısı konularak olguya parenteral artesunat tedavisi verildiği öğrenildi. Verilen tedavi sonrası ilk dört hafta içinde şikayetleri tekrarlayan hastaya alternatif tedavi rejimi olan kinin sülfat tablet 10 mg/kg (3x1) ve doksisisiklin 100 mg tablet (2x1) kombinasyonu tercih edildi. Hasta yedi günlük tedavi sonrası şifa ile taburcu edildi. *P. falciparum* sıtmasında rekürrens ve reeneksiyon görülebilmesi sebebi ile olgular tedavi sonrasında da yakın takip edilmelidir. Rekürrens gelişen hastalarda daha önce tercih edilenden farklı bir artemisin kombinasyon tedavisi (AKT) ya da kinin sülfat kombinasyonları gibi AKT dışı rejimler tercih edilebilir.

Anahtar Kelimeler: Sıtma, ateş, plasmodium falciparum, artemisin kombinasyon tedavisi

ABSTRACT

Malaria is caused by *Plasmodium* species; it is an infectious disease that can be fatal if left untreated. This study aimed to draw attention to the recurrence clinic that can be seen in malaria and the treatment of falciparum malaria, which has a mortal course. A 47-year-old male patient with no known chronic disease was admitted to the emergency department with complaints of fever, fatigue, headache and diarrhea. It was learned that the patient had a travel history to an African country, returned two weeks ago. Young trophozoites in the form of signet rings were seen in the Giemsa stained thick drop and thin smear examination of the peripheral blood sample taken from the patient. As a result, *P. falciparum* was accepted as the detected species. It was learned that the patient's symptoms started while he was in the African country, where he was diagnosed with malaria and given parenteral artesunate treatment. The alternative treatment regimen, a combination of quinine sulfate tablet 10 mg/kg (3x1) and doxycycline 100 mg tablet (2x1), was preferred for the patient whose complaints recurred within the first four weeks after the treatment. The patient was discharged with full recovery after seven days of treatment. Since recurrence and reinfection may occur in *P. falciparum* malaria, cases should be followed closely after treatment. In patients who develop recurrence, a different artemisinin combination therapy (ACT) than the one preferred first time or non-ACT regimens such as quinine sulfate combinations may be preferred.

Keywords: Malaria, fever, Plasmodium falciparum, artemisinin combination therapy

Geliş Tarihi/Received 24.11.2023
Revizyon Talebi 26.02.2024
Son Revizyon Tarihi 03.08.2024
Kabul Tarihi/Accepted 12.08.2024
Yayın Tarihi/Publication 28.12.2024
Date

Sorumlu Yazar/Corresponding author:

Zeynep Selin VURAL

E-mail: z.selin95@gmail.com

Cite this article: Can FK, Vural ZS, Alay H, Albayrak A, Akgun B, Ozden K. Case report of Recurrent Malaria. *Atatürk Univ Fac Med J Surg Med Sci.* 2024;3(3): 116-119



Content of this journal is licensed under a Creative Commons Attribution-Noncommercial 4.0 International License.

GİRİŞ

Sıtma, Plasmodium cinsi apikompleksan protozoaların sebep olduğu paraziter bir hastalıktır. Yaşam döngüsünün insanın konakçı olduğu aseksüel evresinde, eritrositlerde çoğalarak hastalığın patolojisine ve klinik semptomların gelişmesine sebep olur ¹. İnsanlara dişi enfekte "Anofel" cinsi sivrisinekler ile taşınır. Hayvanları enfekte edebilen yüzden fazla Plasmodium türü vardır. Bunlardan sadece beş tanesi insanda enfeksiyona yol açabilir; Plasmodium falciparum, Plasmodium vivax, Plasmodium ovale, Plasmodium malariae ve Plasmodium knowlesi. Dünya genelinde en sıklıkla saptanan tür *P. vivax*'tır ve genellikle ağır bir klinik tablo oluşturmaz ². *P. falciparum* sıtması en ağır klinik seyirlidir, küçük çocuklardaki sıtma nedenli ölümlerin Afrika'daki en önemli nedenidir ³.

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) verilerine göre 2021 yılı dünya genelindeki sıtmalı olgu sayısı 247 milyondur. Mortalite ile sonuçlanan vaka sayısı ise 619.000'dir (mortalite hızı 14,8). Vakaların ve ölümlerin büyük bir kısmının Afrika bölgesinde görüldüğü bildirilmiştir ⁴. Sıtma vakaları endemik bölgelerde en çok gebeler ve küçük çocuklar için tehlike oluşturmakta ve ağır seyirli perinatal vakalara sebep olmaktadır ⁵.

İnkübasyon süresi 9-40 gün arası değişmekte olup, en kısa süre *P. falciparum*'da, en uzun *P. malariae*'da görülmektedir. Halsizlik, baş ağrısı, artralji, miyalji, abdominal ve göğüs ağrısı gibi 2-3 gün sürebilen non-spesifik semptomlardan oluşan prodrom dönemini takiben titremenin eşlik ettiği 40 °C'yi bulabilen ateş atakları görülmeye başlar. Buna karın ağrısı, bulantı, kusma, ishal ve sarılık eşlik eder ⁶. Bu ataklar *P. falciparum* sıtmasında daha az sıklıkla görülür ⁷. Ataklar üşüme hissini takiben şiddetli titremeler şeklinde başlar. Vücut sıcaklığı ise artmaktadır ve hasta taşikardiktir. Bir süre sonra hasta kendini fazla sıcak hissetmeye başlar; buna baş ağrısı, çarpıntı, takipne, bulantı ve kusma eşlik eder. Bu esnada vücut sıcaklığı 40 °C'yi bulur. Terleme 2-6 saat sonra başlar ve birkaç saatte vücut sıcaklığı normale iner. Bir atağın süresi yaklaşık 8-12 saattir ⁸.

Parazitolojik tanısı ise, ışık mikroskobu ve immünkromatografi incelemesi ile konulabilir. Periferik kan örneğinin Giemsa boyalı ince yayma ve kalın damla prepratlarının ışık mikroskobunda (x100) incelenmesi ile sıtma tanısı konulabilir ⁹.

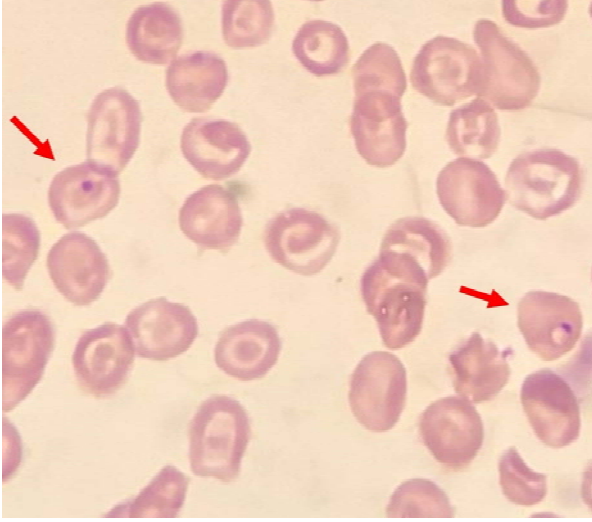
Sıtma tedavisi, hastanın tamamen iyileştirilmesini, ciddi hastalığa ilerlemesinin önlenmesini, hastalığın rekürrens ve relapsını önlemeyi, bulaşını durdurmaya ve ilaç direncini önlemeyi amaçlamaktadır. Mortal seyirli bir hastalık olduğundan, erken tanının ardından vakit kaybetmeden

tedaviye başlanmalıdır. Üç günlük artemisin bazlı kombinasyon tedavileri (AKT) en çok kabul gören tedavi seçeneğidir. Diğer tedavi seçenekleri arasında kinin, klorokin, meflokin, amodiakin, doksisisiklin, klindamisin yer almaktadır ⁶.

OLGU SUNUMU

Bilinen kronik bir hastalığı olmayan, 47 yaşındaki erkek hasta ateş, halsizlik, baş ağrısı ve ishal şikayetleri ile acil servise başvurdu. Baş ağrısı ve eşlik eden şikayetler nedeniyle gün içinde aldığı bir adet ağrı kesici ile rahatlarken son günlerde diğer şikayetler de eşlik etmeye başlamıştı. Hasta her gün şiddetli üşüme ve titreme ile başlayıp bol terleme ile sonlanan ateş atakları geçirdiğini ifade etti. Hasta üç gün süren, günde 5-6 kez tualete gitmesini gerektiren sıvı vasıfta ishali olduğunu belirtti. İki hafta önce Afrika seyahatinden döndüğü öğrenilen hastanın şikayetleri ilk olarak Afrika'dayken başlamıştı. Seyahat döneminde kemoproflaksi amaçlı ilaç kullanmamıştı. Eklem ağrısı, baş dönmesi ve ishal şikayetleri ile orada değerlendirilen hastada sıtma düşünüldüğü söylenmiş ve 2,4 mg/kg artesunate intravenöz (iv) tedavisi 3 doz (doz aralığı bilinmiyor) verilmişti. Şikayetleri tam olarak gerilemeyen hasta bu sırada Türkiye'ye dönüş yapmıştı. Hastanın orada olduğu dönemde fark ettiği bir sinek ya da böcek sokması/ısırtığı öyküsü ve kuyu suyu içme öyküsü yoktu. Hastanın kliniğimize başvurusunda genel durumu orta, şuuru açık, oryantasyon ve kooperasyonu tamdı. Hastanın ateşi 39,5 °C olarak ölçülmüştü. Fizik muayenede hasta halsiz ve solgun görünümde olup hastanın skleraları ve cildi ikterik, konjonktivaları soluk, mukozaları kuru görünümde ve splenomegalisi mevcuttu. Bu bulgular dışında diğer sistemlerin fizik muayenesinde ek özellik yoktu. Olgunun laboratuvar tetkiklerinde beyaz küre sayısı (WBC) 2790 / μ L (nötrofil %68,3, lenfosit %17,6, monosit %13,3), trombosit sayısı 58000 / μ L, hemoglobin 7,1 g/dL, Aspartat aminotransferaz (AST) 36,3 U/L, Alanin aminotransferaz (ALT) 35,6 U/L, Laktat dehidrogenaz (LDH) 533,5 U/L, total bilirübin 2,48 mg/dL, direkt bilirübin 0,66 mg/dL, INR 1,35, C-Reaktif Protein (CRP) 119 mg/L olarak saptandı. Ateşin yükseldiği dönemde alınan periferik kan örneğinin kalın damla ve ince yaymalarının direkt Giemsa boyalı incelemesinde *P.falciparum*'a ait hücre içinde taşlı yüzük görünümünde trofozit yapıları saptandı (Resim 1). Hasta yakın zamanda Afrika'da bulunduğu dönemde sıtma tanısı ile artesunate iv tedavisi almış ve sonraki dört hafta içinde şikayetleri tekrarlamıştı. Bu durumda artemisin bazlı tedavi verilmedi ve hastaya alternatif tedavi olarak kinin sülfat 10 mg/kg (3x1) ve doksisisiklin 100 mg tablet (2x1) dozunda kombinasyon tedavisi başlandı. Hastanın günlük rutin takiplerinde iki gün daha ateşi yüksek olmaya devam etti,

sonrasında ise tekrarlamadı. Günlük laboratuvar değerlerinin takibi yapıldı; transfüzyon ihtiyacı olacak düzeyde anemi gelişmedi. Hastanın, tedavisinin 10. gününde genel durumu iyi ve vitalleri stabildi. Laboratuvar tetkiklerinde WBC 4630 / μ L (nötrofil %57, lenfosit %32, monosit %9,3), trombosit sayısı 162000 / μ L, hemoglobin 8,5 g/dL, AST 13,4 U/L, ALT 11,6 U/L, LDH 437 U/L, total bilirubin 1,02 mg/dL, direkt bilirubin 0,5 mg/dL, INR 1, CRP 9,4 mg/L olarak saptandı. Kontrol amaçlı periferik kan örneğinin direkt Giemsa boyalı incelemesinde parazit morfolojisi saptanmayan hasta poliklinik kontrolü önerisi ile taburcu edildi.



Resim 1: Eritrosit içerisinde Plasmodium falciparum trofozoitleri

TARTIŞMA

P. falciparum, özellikle Afrika'da olmak üzere, en ciddi seyirli ve mortalitesi en yüksek olan sıtma vakalarından sorumlu türdür. Hastalığın yaygın olarak görüldüğü bölgelerde en çok etkilenen ve mortalitenin en yüksek olduğu yaş grubu beş yaş altı çocuklar iken; endemik olmayan bölgelerde immünitenin gelişmemesi nedeniyle tüm yaş grupları yüksek risk altındadır ¹⁰.

Türkiye Sağlık Bakanlığı 2022 verilerine göre ülkemizde sıtma insidansı 100.000 nüfusta 0,33'tür. 2010 yılından beri yerli sıtma olgusu tespit edilmemiş olup yalnızca nüks ve imparte olgular bildirilmiştir ¹¹. Bu olgular genellikle Afrika seyahati ile ilişkili olup, olgularda *P. falciparum* ve *P. vivax* tespit edilmiştir ¹²⁻¹⁴.

P. falciparum'un virülans faktörlerinden en fazla kabul göreni eritrositlerin yüzeyini modifiye ederek adezyona müsait bir fenotip oluşturmasıdır. Bunun sonucunda eritrositler birbirlerine, endotele ve trombositlere yapışarak

birçok organın vasküler yapılarında sekestrasyonlar oluşmasına sebep olur. Mikrosirkülasyonda oluşan bu obstrüksiyonu takiben doku perfüzyonu bozulur ve uç organ hasarına kadar uzanan bir klinik tablo gelişebilir ¹⁰.

Artemisin ve türevleri (artesunate, artemeter, dihidroartemisinin) *P.falciparum* sıtmasının kandaki tüm aşamalarına karşı etkili ilaçlardır. Artemisin ve türevleri, tedavinin başlanmasıyla ilk 48 saat içinde parazit yoğunluğunu yaklaşık 10.000 kat azaltıp, semptomatik sekestrasyonlara sebep olmadan morbidite ve mortaliteyi azaltmada oldukça etkilidir ¹⁵.

Günümüzde komplike olmayan *P. falciparum* sıtması tedavisinde artemisin kombinasyon tedavisi (AKT) birinci basamak tedavi olarak kabul görmektedir ⁹. AKT'ler, hızlı etkili ve potent bir artemisin türevi ile daha yavaş etkili ve daha az potent olan başka bir antiparaziter ilacın (meflokin, lumefantin, piperaquin) kombinasyonudur. Bu kombinasyonda artemisin türevi olan ilaç parazitlerin büyük bir çoğunluğunu günler içinde öldürürken, diğer ilaç ise geri kalan parazitleri haftalar içinde daha yavaş bir şekilde elimine eder ¹⁵. Monoterapi kullanımı, AKT rejimlerine olan direncin artmasına sebep olduğundan önerilmemektedir ⁹.

P. falciparum sıtması tekrarlayabilir ya da reenfeksiyon görülebilir. Bunun sebepleri ilaç direnci, hastanın uyumsuzluğu, uygun doz ve sürede kullanılmaması, kusma olabilir. Bir AKT ile tedavi sonrası 28 gün içinde görülen tedavi başarısızlığı durumunda, bölgedeki sıtma vakalarında etkili olduğu bilinen başka bir AKT rejimi tercih edilir. Buna alternatif olarak, yedi günlük artesunate ya da kinin ile doksisisiklin ya da klindamisin kombinasyonları kullanılabilir ⁹. Olgumuzda da 28 gün içerisinde gelişen bir rekürrens düşünülmüş olup, hastane yatışı sağlanan hastaya kinin sülfat ve doksisisiklin kombinasyonu tercih edilmiş ve tedavi başarısı sağlanmıştır.

AKT rejimleri 1990'larda kullanılan güncel antimalarial rejimlere (sulfadoksin-primetamin, klorokin) direnç gelişmesi ile ilk basamak tedavi seçeneği olarak kullanılmaya başlanmıştır. Günümüzde ise *P.falciparum* türlerinde artemisin ve türevlerine karşı gelişen bir direnç söz konusudur. Bu konuda yapılan çalışmalarda, artemisinin dozunun arttırılmasının ya da daha uzun tedavi süresinin (altı gün) etkili olabileceği öne sürülmektedir ¹⁶. Dirençli vakalarda kullanılabilecek yeni kombinasyon tedavileri çalışmaları devam etmektedir. Bu kombinasyon tedavi rejimleri arasında; artesunate-lumefantin ile amodiakin, dihidroartemisin-piperaquine ile meflokin bulunmaktadır ¹⁷.

SONUÇ

P. falciparum sıtması öncelikli olarak Afrika kıtasının, sahra altı endemik bölgelerine seyahat eden kişilerde olmak üzere dünya genelinde ölümcül olabilen enfeksiyon hastalığıdır. Günümüzde birinci basamak olarak kullanılan tedavilere direnç gelişmiş olması sebebiyle, hastalığın iyi tanınması ve tanı sonrası uygun rejimle uygun doz ve sürede tedavi verilmesi önemlidir. Bu şekilde tedavisi tamamlanan hastalarda nüksler önlenebilirken, yeni dirençli vakaların ortaya çıkması da azaltılabilir. İlk basamak tedavi seçenekleri arasında olmayan kinin sülfat kombinasyonlu tedaviler, olgumuzda olduğu gibi nüks durumlarında AKT'ye alternatif olarak düşünülebilir.

Hasta Onamı: Hasta onamı alınmıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Yazar Katkıları: Fikir: FKC, ZSV; Tasarım: FKC, ZSV; Denetleme: KÖ; Kaynaklar: FKC, ZSV, BA; Veri Toplanması ve/veya İşlemesi: HA, AA, BA; Analiz ve/ veya Yorum: HA, AA, KÖ; Literatür Taraması FKC, ZSV, HA, AA, BA; Yazıyı Yazan: FKC, ZSV; Eleştirel İnceleme: FKC, ZSV, KÖ

Çıkar Çatışması: Yazarlar, çıkar çatışması olmadığını beyan etmiştir.

Finansal Destek: Yazarlar, bu çalışma için finansal destek almadığını beyan etmiştir.

Informed Consent: Patient informed consent was obtained.

Peer-review: Externally peer-reviewed.

Author Contributions: Concept - FKC, ZSV; Design- FKC, ZSV; Supervision- KÖ; Resources- FKC, ZSV, BA; Data Collection and/or Processing- HA, AA, BA; Analysis and/or Interpretation- HA, AA, KÖ; Literature Search- FKC, ZSV, HA, AA, BA; Writing Manuscript- FKC, ZSV; Critical Review- FKC, ZSV, KÖ;

Conflict of Interest: The authors have no conflicts of interest to declare.

Financial Disclosure: The authors declared that this study has received no financial support.

REFERENCES

- Baker DA. Malaria gametocytogenesis. *Molecular and Biochemical Parasitology*. 2010;172(2):57-65. doi:10.1016/j.molbiopara.2010.03.019
- Tuteja R. Malaria – an overview. *FEBS Journal*. 2007;274(18):4670-4679. doi:10.1111/j.1742-4658.2007.05997.x
- Snow RW, Korenromp EL, Gouws E. Pediatric mortality in Africa: plasmodium falciparum malaria as a cause or risk? *Am J Trop Med Hyg*. 2004;71(2 Suppl):16-24.
- WHO. World Malaria Report 2022, 14-30. Accessed October 19, 2023. <https://www.who.int/teams/global-malaria-programme/reports/world-malaria-report-2022>.
- van Geertruyden JP, Thomas F, Erhart A, D'Alessandro U. The contribution of malaria in pregnancy to perinatal mortality. *Am J Trop Med Hyg*. 2004;71(2 Suppl):35-40.
- Basu S, Sahi PK. Malaria: An Update. *Indian J Pediatr*. 2017;84(7):521-528. doi:10.1007/s12098-017-2332-2
- Kliegman R, Nelson WE, Malaria. Plasmodium. In: *Nelson textbook of Paediatrics*, vol. 1. 20th ed. Philadelphia: Elsevier/ Saunders; 2016:1709–1721.
- Sinden RE, Gilles HM. The malaria parasites. In: Warrell DA, Gilles HM, eds. *Essential malariology*. 4th edition. London: New York, 2002.
- WHO guidelines for malaria 2023. Accessed October 23, 2023. <https://app.magicapp.org/#/guideline/LwRMXj/section/L0v9rE>
- Zekar L, Sharman T. Plasmodium falciparum Malaria. In: *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; August 8, 2023. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32310422/>
- Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı: Sağlık İstatistikleri Yıllığı Haber Bülteni, 2019. Accessed February 27, 2024. https://sbsgm.saglik.gov.tr/Eklenti/46511/0/haber-bulteni-2022-v7pdf.pdf?_tag1=3F123016BE50268AF4A10917870BF5962AC79ECF
- Sümer Ş, Demir NA, Ural O, et al. Relaps ile İzlenen Bir Sıtma Olgusu. *Turkiye Parazitoloj Derg*. 2018; 42(2): 161-163.
- Yılmaz M, Alkan ÇS, Gülcan A, et al. Pandemi Maskelenen Tanı: Nüks Sıtma Olgusu. *ASUJMS*. 2021;2(2):37-38.
- Tünger Ö, Çakmak A, Özbilgin A, et al. Imported Malaria in Turkey: The Importance of Diagnosis and Treatment of Plasmodium falciparum/Plasmodium vivax Mixed Infection. *Turkiye Parazitoloj Derg*. 2018; 42: 164-167.
- Fairhurst RM, Dondorp AM. Artemisinin-Resistant Plasmodium falciparum Malaria. *Microbiol Spectr*. 2016;4(3):10.1128/microbiolspec.E110-0013-2016. doi:10.1128/microbiolspec.E110-0013-2016
- Ashley EA, Dhorda M, Fairhurst RM, et al. Spread of artemisinin resistance in Plasmodium falciparum malaria [published correction appears in N Engl J Med. 2014 Aug 21;371(8):786]. *N Engl J Med*. 2014;371(5):411-423. doi:10.1056/NEJMoa1314981
- Thu AM, Phyo AP, Landier J, Parker DM, Nosten FH. Combating multidrug-resistant Plasmodium falciparum malaria. *FEBS J*. 2017;284(16):2569-2578. doi:10.1111/febs.1412