

**TÜRKİYE'DE SITMA VE 14 YILLIK KLİNİK DENEYİMİMİZ**

MALARIA IN TURKEY AND 14 YEARS OF CLINICAL EXPERIENCE

**Aysel KOCAGÜL ÇELİKBAŞ\***, **Önder ERGÖNÜL\***, **Nurcan BAYKAM\***  
**Şebnem EREN\***, **Tümer GÜVEN\***, **Başak DOKUZOĞUZ\***

**ÖZET:** Bu çalışmada, 1992 ile 2006 yılları arasında hastaneye yatırılarak tedavi edilen 105 sıtma olgusunun epidemiyolojik ve klinik özellikleri retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Yaş ortalaması  $28 \pm 10$  yıl olan olguların %19'u kadındır. Hastaların %50'si Güneydoğu Anadolu'daki askerlik görevleri sırasında enfeksiyonu kazanmıştır. En sık görülen semptomlar titreme (%93), ateş (%90), terleme (%90), baş ağrısı (%76), bulantı (%45) ve halsizlik (%38) olarak belirlenmiştir. Splenomegali (%86) ve hepatomegali (%62) ise en sık saptanan fizik muayene bulgularıdır. Olguların %23'ünde anemi, %47'sinde lökopeni, %73'ünde trombositopeni, %32'sinde ALT ve/veya AST düzeylerinde iki kat ya da daha fazla artış saptanmıştır. Olguların 101'inde (%96) *Plasmodium vivax*, 4'ünde (%4) *Plasmodium falciparum* etken olarak belirlenmiştir. Sonuç olarak Türkiye'de sıtma olgularında ciddi oranda azalma olmasına rağmen, özellikle sıtmanın endemik olduğu bölgelere seyahat öyküsü olan ateşli hastalarda ayırıcı tanıda ilk sırada düşünülmelidir.

**Anahtar sözcükler:** *Sıtma, epidemiyoloji, klinik bulgular, Plasmodium vivax, Plasmodium falciparum.*

**ABSTRACT:** In this retrospective study, the epidemiologic and clinical characteristics of 105 adult malaria patients, who had been hospitalized between the period of 1992 and 2006 were evaluated. Nineteen percent of the patients were female, and the mean age was  $28 \pm 10$  years. Fifty percent of the patients acquired the infection in Southeastern Anatolia, while they were on military duty. The most common complaints were rigor (93%), fever (90%), sweating (90%), headache (76%), nausea (45%), and fatigue (38%). The most common physical examination findings were splenomegaly (86%) and hepatomegaly (62%). Anemia was detected in 23%, leukopenia in 47%, thrombocytopenia in 73%, two fold increase in ALT or AST enzyme levels in 32% of the patients. *Plasmodium vivax* was detected in 101 (96%) patients, whereas *P.falciparum* was detected in 4 patients (4%). Although the number of malaria cases in Turkey is declining in recent years, the febrile patients with a history of travel to the endemic regions should raise the suspicion of malaria.

**Key words:** *Malaria, epidemiology, clinical findings, Plasmodium vivax, Plasmodium falciparum.*

\* Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 1. Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Ankara.

## GİRİŞ

Sıtma tüm dünyayı etkileyen en önemli paraziter hastalıktır. Afrika ülkelerinde yaşayan ve tropikal bölgelere seyahat edenler başta olmak üzere yılda 170 milyondan fazla olgu görülmekte ve bu olguların yaklaşık bir milyondan fazlası ölmektedir<sup>1</sup>. Sıtma Türkiye'de endemik olarak görülmektedir. En sık görülen etken *Plasmodium vivax*'dir. Buna karşılık hastalığın endemik olmadığı Avrupa ülkelerinde *Plasmodium falciparum* olgularına daha sık rastlanmaktadır. Sağlık Bakanlığı verilerine göre 1994 yılında 85.000 sıtma olgusu bildirilmişken, 2005 yılında bu sayı 2.084'e düşmüştür<sup>2,3</sup>. Bu retrospektif çalışmada, kliniğimizde takip ve tedavi edilen 105 erişkin sıtma olgusunun epidemiyolojik ve klinik özelliklerinin sunulması amaçlanmıştır.

## GEREÇ ve YÖNTEM

Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 1. Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniğinde 1992 ile 2006 yılları arasında yatırılarak tedavi edilen 105 sıtma olgusu retrospektif olarak değerlendirildi. Tanı hastalardan ateşli oldukları dönemde alınan kan örneklerinden hazırlanan ve %5'lik Giemsa boyası ile boyanan kalın damla ve periferik yayma örneklerinin incelenmesi ile konuldu. Hasta dosyaları incelendi ve veriler standart formlara kaydedildi.

## BULGULAR

Tümü 14 yaşın üzerinde olan olgularımızın %19'u kadın olup, yaş ortalaması 28 yıl olarak saptanmıştır. Olguların %72'sinde hastalığın endemik olarak görüldüğü Güneydoğu Anadolu bölgesine seyahat, %50'sinde hastaneye yatmadan önce farklı bir tanı ile antibiyotik kullanma öyküsü vardır (Tablo I).

Tablo I: Olguların Epidemiyolojik Özellikleri (n: 105)

Özellik	
Yaş (standart sapma)	28 ( $\pm 10$ )
Kadın (%)	20 (19)
Meslek (%)	
Asker	51 (50)
Çiftçi	10 (10)
Ev kadını	10 (10)
Öğrenci	8 (8)
İnşaat işçisi	6 (6)
Şoför	5 (5)
Diğer	15 (14)
Etken (%)	
<i>P.vivax</i>	101 (96)
<i>P.falciparum</i>	4 (4)
Hospitalizasyon öncesi antibiyotik kullanımı (%)	51 (50)

Tablo I: Olguların Epidemiyolojik Özellikleri (n: 105) (Devamı)

Endemik bölgede bulunma	
Uluslararası	
Afrika	3 ( <i>P.falciparum</i> )
Malezya	1 ( <i>P.falciparum</i> )
Orta Doğu	1 ( <i>P.vivax</i> )
Tacikistan	1 ( <i>P.vivax</i> )
Yurt içi	
Güneydoğu Anadolu (%)	84 (72)
Şikayet süresi (gün) (min-maks)	7 (3-300)
Tanı için geçen süre (min-maks)	1 (0-10)
Hastanede yatış süresi (gün)	5 (5)

Hastalarda en sık rastlanan klinik bulguların titreme, ateş ve terleme olduğu izlenmiştir (Tablo II). Semptomların başlama süresi ortalama 7 gün (3-330 gün) olarak belirlenmiştir. *P.vivax*'a bağlı sıtma tanısı konulan bir hastada 11 aydır süren ateş öyküsü vardır. Başvuru sırasında olguların %60'ında ateş saptanmış, olguların %49'unda hastalığın klasik ateş paterni gözlenmemiştir. Hastaneye yatırıldığında ateşi  $\geq 38^{\circ}\text{C}$  olan olguların %89'una aynı gün içinde, yatışı sırasında ateşi olup takibi sırasında on gün boyunca ateş saptanmayan bir olguya ise 10. günde sıtma tanısı konulmuştur. Fizik muayene bulguları arasında en sık splenomegali ve hepatomegali saptanmış, dört olguya kan transfüzyonu yapılması gerekmiştir (Tablo II).

Tablo II: Hastalarda Saptanan Klinik Bulgular (n: 105)

	n (%)
Şikayetler	
Titreme	95 (93)
Ateş	92 (90)
Terleme	92 (90)
Baş ağrısı	78 (76)
Bulantı	46 (45)
Halsizlik	39 (38)
İştahsızlık	39 (38)
Kusma	29 (28)
Öksürük	29 (28)
Kilo kaybı	25 (24)
Karın ağrısı	17 (17)
Kas ağrısı	17 (17)
İshal	14 (14)
Fizik muayene bulguları	
Ateş $>38^{\circ}\text{C}$	61 (60)
Klasik ateş paterni	52 (51)
Splenomegali	88 (86)
Hepatomegali	63 (62)
Sarılık	39 (38)
Herpetik lezyonlar	10 (10)
Konjunktivit	10 (10)
Transfüzyon gereksinimi	4 (4)

Laboratuvar bulguları arasında ise en sık rastlanan durumlar, trombositopeni, lökopeni ve sedimantasyon yüksekliği olmuştur (Tablo III). Sıtma tanısı konulan ve serum ALT düzeyi 1263 U/L, AST düzeyi 729 U/L olan bir hastada hepatit A IgM pozitifliği saptanmıştır. Kalın damla preparatlarının hepsinde, periferik yaymaların ise %83'ünde *Plasmodium* formları görülmüştür.

Tablo III: Hastalarda Saptanan Klinik Bulgular (n: 105)

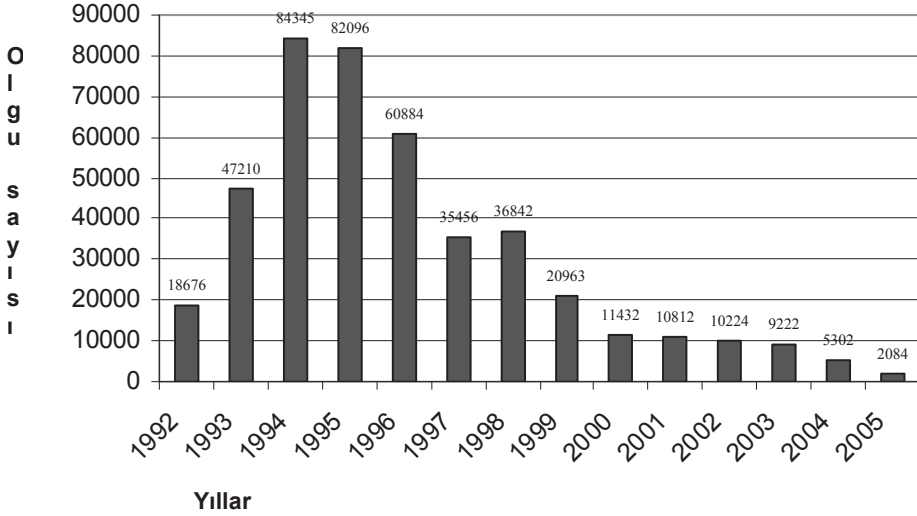
Lökosit <4.000 hücre/ml	%47
Trombosit <100.000 hücre/ml	%73
Hemoglobin <11 g/dL	%23
Sedimantasyon hızı >20 mm	%57
Ortalama CRP düzeyi (mg/L) (min-maks)	22 (3-128)
AST ve/veya ALT (U/L) (>2x artış)	%32
Ortalama LDH (U/L) (min-maks)	479 (195-1213)
Ortalama GGT (U/L) (min-maks)	23 (6-176)
Ortalama total bilirubin (mg/L) (min-maks)	23.5 (1.5-101)
Direkt bilirubin (>6 mg/L)	%51
Periferik yayma pozitifliği	87 (%83)
Kalın damla pozitifliği	105 (%100)

*P.vivax* olgularının tedavisinde klorokin ve primakin kullanılmıştır. Üç ay önce Sudan'da bulunan *P.falciparum*'a bağlı bir olgu için 6 gün boyunca klorokin tedavisi uygulanmış, relaps gelişen olgu kinin sülfat ve tetrasiklin tedavisi ile düzelmiştir. 20 gün önce Kenya seyahati öyküsü olan, kinin sülfat ve tetrasiklin tedavisi ile düzelmeyen başka bir *P.falciparum* sıtması olgusu meflokin ile tedavi edilmiştir. Gana'da çalışan bir hasta ve kaçak olarak Türkiye'ye gelen Malezya'lı bir *P.falciparum* olgusu ise kinin ve tetrasiklin tedavisi ile düzelmiştir. Ortalama hastanede kalış süresi 5 gün olarak belirlenmiş, tüm hastalar şifa ile taburcu edilmiştir. Hastaların takiplerinde relaps izlenmemiştir.

## TARTIŞMA

Sıtma, anofel cinsi sivrisineklerin bulunmadığı Güney ve Orta Pasifik adaları hariç tüm tropikal bölgelerde yaygın olarak görülmektedir. *P.falciparum* Afrika, Yeni Gine ve Haiti'de, *P.vivax* ise Orta Amerika, Güney Afrika, Türkiye'nin de içinde bulunduğu Batı ve Güney Asya ülkelerinde yaygındır<sup>1</sup>. Türkiye'de *P.vivax* endemik olup en sık Güney ve Güneydoğu Anadolu bölgelerinde görülür. *P.falciparum* olguları ise genellikle ülke dışından gelen olgulardır.

Sıtma, sosyal ve ekonomik açıdan Türkiye tarihinde önemli bir yere sahiptir. Ülkemizde 1955 yılında başlatılan sıtma kontrol programları sonucunda olgu sayılarında 1958 ile 1975 yılları arasında belirgin azalma olmuştur. Ancak olgu sayıları 1977'de 106.000, 1994'de 87.000'e çıkmış ve bu durumun, önlemlerin azalması ve anofel cinsi sivrisineklerde DDT direncinin artmasıyla ilişkili olabileceği ileri sürülmüştür<sup>2-4</sup>. Son yıllarda olgu sayılarında yine bir azalma olduğu dikkati çekmektedir (Şekil 1).



Şekil 1: Türkiye'de yıllar içinde sıtma olguları (1992-2005).

Tüm dünyada endemik bölgelerde görev yapan askeri personel sıtma açısından önemli bir risk grubunu oluşturmaktadır<sup>4-6</sup>. Olgularımızın %72'sinde Türkiye'nin endemik bölgelerine seyahat öyküsü, %50'sinde ise Güneydoğu Anadolu'da askerlik yapma öyküsü vardır. İnşaat işçisi olan hastalarımızın tümü Güneydoğu Anadolu'dan geçici işçi olarak Ankara'ya gelmiştir (Tablo I).

Hastaların biri dışında tümünde Enfeksiyon Hastalıkları Kliniğine başvurmadan önce bir Dahiliye Kliniğine, üç aylık gebe olan bir hastada ise abortus nedeniyle Kadın Doğum servisine başvurma öyküsü vardır. Gebeliği sırasında sıtma geçiren olgularda düşük yapma, erken doğum, düşük doğum ağırlıklı bebek gibi komplikasyonlar olduğu bildirilmektedir<sup>1,7,8</sup>.

Hastalığın seyrinde görülen döngüsel ateş tablosu sıtma tanısında yardımcı olmaktadır<sup>1,9</sup>. Ancak yüksek ateş, başvuru sırasında olgularımızın ancak %60'ında saptanmıştır. Olguların %51'inde klasik ateş seyri saptanmış olup, bu oran diğer çalışmalar ile uyumludur<sup>6,10</sup>. Tetrasiklin, doksisisiklin, klindamisin, azitromisin gibi bazı antibiyotiklerin antimalaryal aktivitesi vardır, bu nedenle hastalığın klasik ateş seyrinin görülmesini engelleyebilirler<sup>11</sup>. Olgularımızın %50'sinde daha önceden antibiyotik kullanım öyküsü olduğundan klasik ateş paterninin görülmemesi, hastaların önceden antibiyotik kullanmış olması ile ilişkilendirilebilir.

Hastalarımızın fizik muayene ve laboratuvar bulguları diğer seriler ile paralellik göstermektedir<sup>7,8,10,12</sup>. Genelde en sık saptanan fizik muayene bulgusu olan splenomegali olgularımızın %86'sında saptanmıştır (Tablo II).

Sıtmanın seyrinde hematolojik değişiklikler sık görülür, bizim olgularımızda da trombositopeni (%73) ve lökopeni (%47) gözlenmiştir. Beklenenin üzerinde AST ve ALT yüksekliği saptanan bir olgumuzun hepatit A virusu ile ko-enfekte

olduğu saptanmıştır<sup>13</sup>. Endemik bölgelerde ko-enfeksiyonların tanı güçlüklerine neden olabileceği akılda tutulmalıdır. Yeni tanı yöntemleri geliştirilmekle birlikte, kalın damla ve ince yayma preparatlarda *Plasmodium* gösterilmesi hala tanıda altın standarttır<sup>14</sup>. Bizim çalışmamız ve diğer çalışmaların sonuçlarına göre, deneyimli bir kişi tarafından değerlendirildiğinde tek bir kan yaymasının bile tanıdaki duyarlılığı oldukça yüksektir<sup>7,12</sup>.

Endemik bölgelerde etkili kemoterapötik ajanlara erken dönemde başlanması ve ilaçların kolay ulaşılabilir olması mortalite oranlarını düşürmektedir. Klorokin, *P.vivax* ve klorokine duyarlı *P.falciparum* olgularının tedavisinde ilk önerilen ilaçtır. *P.vivax* sporozoitleri karaciğerde hipnozoit formunda aylar hatta yıllarca saklı kalıp daha sonra relapslara neden olabilir. Primakin bu komplikasyonun gelişmesini önleyebilir. *P.vivax* tanısıyla takip edilen hastalarımızın tümüne klorokin ve primakin tedavisi uygulanmış, hiç bir olguda relaps gözlenmemiştir. Bununla birlikte *P.falciparum*'da klorokin direnci önemli bir sağlık problemi ve bizim bir hastamızda da saptanmıştır<sup>14-17</sup>. *P.falciparum* tanısı ile takip edilen bir diğer hastamızda ise kinin ve doksisisiklin etkisiz kalmıştır.

Sonuç olarak, sıtma olgularının sayısı ülkemizde yıllar içinde hızla azalırken, Güney ve Güneydoğu Anadolu bölgelerinde hala önemli bir sağlık problemi olmaya devam etmektedir. Ülke içinde endemik bölgeye seyahat öyküsü olan ateşli hastalarda sıtma mutlaka akla getirilmelidir. Ayrıca yurt dışına seyahat öyküsü de mutlaka sorgulanmalıdır.

#### KAYNAKLAR

1. Bradley DJ, Warrell DA. Malaria, pp: 721-48. Warrell DA, Cox TM, Frith JD (eds), Oxford Textbook of Medicine. 2004, 4th ed. Oxford University Press, New York.
2. Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı İstatistikleri, 2005. <http://www.saglik.gov.tr/sb/extras/istatistikler/sitma/sitmaistatistik.htm>
3. Çokça F. Sıtmanın ülkemizdeki durumu. VIII. Türk Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Kongresi 1997. Kongre Kitabı, s: 292-294.
4. Ardıç N, Tanyüksel M, Özyurt M, Araz E. Is the incidence of malaria decreasing in endemic area of Turkey? New Microbiol 2005; 28: 277-80.
5. Park JW, Klein TA, Lee HC, Pacha LA et al. Vivax malaria: a continuing health treat to the Republic of Korea. Am J Trop Med Hyg 2003; 69: 159-67.
6. Mühlherber N, Jelinek T, Gascon J, et al. Epidemiology and clinical features of vivax malaria imported to Europe: sentinel surveillance data from TropNetEurop. Malar J 2004; 3: 5.
7. Martinez-Espinosa FE, Daniel-Ribeiro CT, Alecrim WD. Malaria during pregnancy in a reference centre from the Brazilian Amazon: unexpected increase in the frequency of *Plasmodium falciparum* infections. Mem Inst Oswaldo Cruz 2004; 99: 19-21
8. McGready R, Davison BB, Stepniewska K, et al. The effects of *Plasmodium falciparum* and *P.vivax* infections on placental histopathology in an area of low malaria transmission. Am J Trop Med Hyg 2004; 70:398-407.
9. Collins WE, Jeffery GM, Roberts JM. A Retrospective examination of anemia during infection of humans with *Plasmodium vivax*. Am J Trop Med Hyg 2004; 68: 410-12.
10. Pukrittayakamee S, Imwong M, Loareesuwan S, White NJ. Therapeutic responses to antimalarial and antibacterial drugs in vivax. Acta Trop 2004; 89: 351-6.

11. Krogstad DJ. *Plasmodium* species (Malaria), pp: 2817-31. In: Mandell GL, Benett JE, Dolin R (eds), Principles and Practice of Infectious Diseases. 2000, 5th ed. Churchill Livingstone, New York.
12. Mert A, Ozaras F, Tabak F, Bilir M, Oztuk R, Aktuğlu Y. Malaria in Turkey: a review of 33 cases. Eur J Epidemiol 2003; 18: 579-82.
13. Baykam N, Fişgin NT, Erbay A, Ergönül O, Dokuzoğuz B. Akut hepatit A ve *Plasmodium vivax* sıtması. İnfeksi Derg 2002; 16: 367-9.
14. Iqbal J, Khalid N, Hira PR. Comparison of two commercial assays with expert microscopy for confirmation of symptomatically diagnosed malaria. J Clin Microbiol 2002; 40: 4675-8.
15. Dorsey G, Gandhi M, Oyugi JH, Rosental PJ. Difficulties in the prevention, diagnosis, and treatment of import malaria. Arch Intern Med 2000; 160: 2505-10.
16. Ghalib HW, Al-Ghamdi S, Akood M, Haridi AEA, Ageel AAM, Abdalla RE. Therapeutic efficacy of chloroquine against uncomplicated malaria in south-western Saudi Arabia. Ann Trop Med Parasitol 2001; 95: 773-9.
17. Banzal S, Ayoola EA, El Sammani EE, Rahim SI. The clinical pattern and complications of severe malaria in the Gizan region of Saudi Arabia. 2005, accessed from [www.patheyman.com/essays/malaria/clinical.htm](http://www.patheyman.com/essays/malaria/clinical.htm)