

MOZAMBİK KÖKENLİ BİR *PLASMODIUM FALCIPARUM* SITMASI OLGUSU: TANISAL İPUÇLARI VE TEDAVİ

A *PLASMODIUM FALCIPARUM* MALARIA CASE ORIGINATED FROM
MOZAMBIQUE: CLUES FOR THE DIAGNOSIS AND THERAPY

Gülşen ÖZKAYA*, **Tolga YILDIRIM****, **Kadriye AYDIN****
Sibel ERGÜVEN***, **Serhat ÜNAL***

ÖZET: Bu raporda, Mozambik kökenli bir falciparum sıtması olgusunun sunulması ve tanı ve tedavi yaklaşımının tartışılması amaçlanmıştır. Onüç yıldır Mozambik'te çalışan 60 yaşındaki Kanada'lı erkek hasta, Türkiye'ye döndükten üç gün sonra ortaya çıkan yüksek ateş (39.6°C), halsizlik, bulantı ve kusma şikayetleriyle hastaneye başvurmıştır. Uykuya meyilli ve dalgalanma şeklinde konfüzyonu olan hastada trombositopeni, hipoglisemi, hiperlaktatemi, BUN/kreatinin yüksekliği, LDH yüksekliği ve hipokolesterolemi saptanmıştır. Tanı, kalın damla preparatında multipl halka şeklinde trofozoitlerin görülmesi ve ince yayma preparatında eritrositler içinde hem multipl halkaların saptanması hem de trofozoit ve şizont formlarının görülmemesi ile konulmuştur. Hastanın hikayesinden, Mozambik'te bulunduğu sürede meflokin profilaksisi aldığı ve bir yıl önce yine falciparum sıtması geçirmiş olduğu öğrenildiğinden ve bu bölgede klorokin direncinin yüksek olduğu da düşünülerek, kinin sülfat ve doksisisiklin tedavisi başlanmıştır. Tedavi başlangıcından altı gün sonra biyokimyasal değerler normale dönmüş, 14 gün sonra alınan kan örneklerinde ise parazite rastlanmamıştır. Tekrar Mozambik'e dönecek olan hasta doksisisiklin profilaksisi ile taburcu edilmiştir. Sonuç olarak, sıtmanın tipik bulgularından olan sıklık ateşin falciparum sıtmasında görülmeyebileceği, reküren enfeksiyonlarda parsiyel immün yanıtın bazı klinik bulguların ortaya çıkmasını engelleyebileceği, trombositopeni ve hipokolesterolemi varlığının falciparum sıtması lehine kabul edilmesi ve parazitolojik inceleme ile falciparum sıtması desteklendiğinde olgunun klorokine dirençli kabul edilerek tedavi edilmesi gerektiği akılda tutulmalıdır.

Anahtar sözcükler: *Plasmodium falciparum*, *falciparum sıtması*, *tanı*, *tedavi*.

ABSTRACT: The aim of this report was the presentation of a falciparum malaria case originated from Mozambique and the evaluation of diagnostic and therapeutic approaches. Sixty years old Canadian male patient who has been

* Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Enfeksiyon Ünitesi, Ankara.

** Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara.

*** Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Ankara.

working in Mozambique for 13 years was admitted to hospital with the complaints of high fever (39.6°C), weakness, nausea and vomiting, when returned to Turkey. The patient was sleepiness and has undulating confusions with the laboratory findings of thrombocytopenia, hypoglycemia, hyperlactatemia, increased BUN/creatinine levels, increased LDH levels and hypocholesterolemia. The diagnosis was based on the detection of multiple ring formed trophozoites in the thick blood film and the presence of multiple ring forms inside the erythrocytes and the absence of trophozoite and shizont forms in the thin blood film. His medical history revealed that he experienced another falciparum malaria infection one year ago, although he has been using mefloquine prophylaxis during his stay in Mozambique. Since chloroquine resistance was thought to be high in this region, the patient was treated with quinine sulphate and doxycycline. Six days after the onset of therapy, the biochemical markers turned to normal and 14 days later the blood films were free of the parasite. The patient was given doxycycline prophylaxis since he would return to Mozambique. In conclusion, the followings should be taken into consideration for the diagnosis and therapy: (i) cyclic type of fever which is characteristic for malaria, might not be detected in falciparum malaria; (ii) some of the clinical symptoms might be blocked by partial immune response in case of recurrent infections; (iii) thrombocytopenia and hypocholesterolemia might indicate the presence of falciparum malaria; and when falciparum malaria is confirmed by parasitological examinations the patient should be treated as if he/she is accepted as resistant to chloroquine.

Key words: Plasmodium falciparum, falciparum malaria, diagnosis, therapy.

G İ R İ Ş

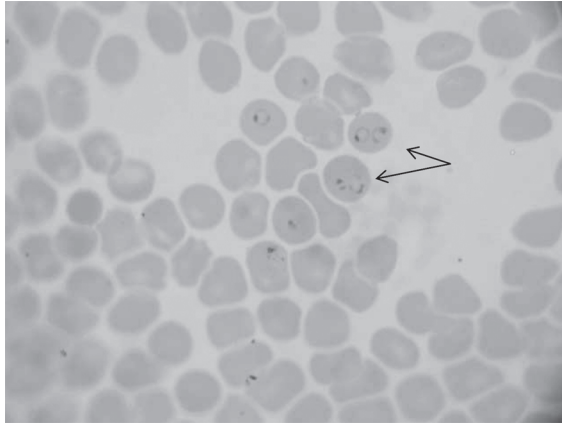
İnsan sağlığına yönelik en önemli tehditlerden biri olmaya devam eden sıtma, Dünya Sağlık Örgütü'nün 2003 yılı verilerine göre tüm dünyada, yılda 300-500 milyon sıtma olgusunun görülmesine ve yine yılda 1.5-2.7 milyon olgunun da ölümüne neden olmaktadır¹. Olguların %90'dan fazlasını Afrika'da yaşayan küçük çocuklar oluşturmaktadır. Sıtma olgularının çoğundan *Plasmodium falciparum* ve *P.vivax* sorumludur. *P.falciparum*'a bağlı sıtmanın klinik seyrinin daha ağır ve mortalitesinin daha yüksek olması nedeniyle, halk sağlığı açısından daha büyük bir öneme sahiptir. Sahra-altı Afrika ve Haiti'deki tüm sıtma olgularının %90'ından ve Güneydoğu Asya sıtma olgularının ise üçte ikisinden *P.falciparum* sorumludur².

Sıtma Savaş Daire Başkanlığı'nın verilerine göre, 2005 yılı içerisinde ülkemizde 2084 sıtma olgusu saptanmıştır. Bu olguların 2052'sinden *P.vivax* ve 32'sinden de yurtdışı kaynaklı *P.falciparum* sorumlu bulunmuştur³. *P.falciparum*'da klorokin direnci sıklık ve bu dirençten, *pfdmr1*, *cg2* ve *pfort* genlerindeki mutasyonlara bağlı olarak besin vakuolü membranı üzerinde bulunan 330 kDa ağırlığındaki PfCRT proteininde ortaya çıkan yapısal değişiklikler sorumludur. Ayrıca *P.falciparum*'da klorokin dirençli olgularda kullanılan kinin, meflokin, sülfadoksin-pirimetamin, atovakuon, artemisin ve doksisisiklin gibi antimalaryal ilaçlara karşı çoklu direnci görülebileceği de unutulmamalıdır⁴. Bu nedenlerle *P.falciparum*'a bağlı sıtma tanısının hızla konup uygun antiparaziter tedavinin başlanması, komplikasyon gelişimi ve prognoz açısından çok önemlidir.

Bu makalede *P.falciparum*'un endemik olduğu Sahra-altı Afrika'da çalışma öyküsü olan bir olgu sunularak, tanısal ipuçlarının ve güncel tedavi yaklaşımının değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

OLGU SUNUMU

On üç yıldır Mozambik'te maden mühendisi olarak çalışmakta olan 60 yaşındaki Kanada'lı erkek hasta, Türkiye'ye döndükten üç gün sonra ortaya çıkan ateş, halsizlik, bulantı ve kusma şikayetleriyle acil servise başvurdu. Fizik muayenede, vücut sıcaklığı 39.6°C, nabızı 90/dakika ve ritmik, solunumu 20/dakika ve kan basıncı 110/70 mmHg idi. Hafif uykuya meyilli olan hastanın, dalgalanmalar şeklinde konfüzyonu oluyordu. Diğer fizik muayene bulguları normal sınırlarda olan hastanın laboratuvar incelemesinde hemoglobin 12.6 gr/dl, trombosit sayısı 17.000/μl, lökosit sayısı 8000/μl ve eritrosit sedimentasyon hızı 25 mm/saat olarak saptandı. Kan biyokimyasında glukoz 54 mg/dl, ALT 47 U/ml, AST 56 U/ml, indirek bilirubin 3.4 mg/dl, kan üre nitrojeni (BUN) 31 mg/dl, kreatinin 1.2 mg/dl, LDH 993 mg/dl, kanda laktik asit 5.9 mmol/dl ve LDL kolesterol 2 mg/dl idi. Parazitoloji Laboratuvarı tarafından değerlendirilen kalın damla yaymasında multipl halka şeklinde trofozoitler görüldü. İnce damla yaymasında ise eritrositler içinde hem multipl halkalar saptanması hem de trofozoit ve şizont görülmemesi üzerine hastaya *P.falciparum*'a bağlı sıtma tanısı kondu (Şekil 1).



Şekil 1: Hastanın ince yaymasında eritrositler içinde görülen multipl halka formları.

Mozambik'te bulunduğu süre boyunca meflokin profilaksisi almış olduğu ve bir yıl önce yine *P.falciparum*'a bağlı sıtma geçirmiş olduğu öğrenilen hastaya, Mozambik'te klorokin direncinin yüksek olduğu da göz önüne alınarak kinin sülfat 650 mg tid ve doksisisiklin 100 mg bid başlandı. Yakın kan şekeri takibi ve prerenal böbrek yetmezliğine yönelik olarak kontrollü sıvı replasmanı yapıldı. Trombositopeniye bağlı intrakraniyal kanama veya serebral sıtmanın dışlanması amacıyla yapılan kraniyal manyetik rezonans görüntülemede herhangi bir patoloji saptanmadı ve hastanın dalgalanmalarla seyreden konfüzyonu yüksek

ateşe bağlandı. Antiparaziter tedavinin başlanmasından sonraki üçüncü günde ateş, trombositopeni, hipoglisemi ve BUN/kreatinin yüksekliği, beşinci günde hiperlaktatemi ve LDH yüksekliği, altıncı günde ise hipokolesterolemi düzeldi. Kinin sülfat 7 gün, doksisisiklin ise 10 gün verildikten sonra kesildi. Antimalaryal tedavinin başlandığı tarihten 14 gün sonra incelenen kan örneklerinde parazite rastlanmadı. Karaciğer fonksiyon testleri düzelme eğiliminde olan ve yeniden Mozambik'e dönecek olan hasta doksisisiklin profilaksisi (100 mg qd) ile taburcu edildi.

TARTIŞMA

P.falciparum'a bağlı sıtma, tüm sıtma etkenleri arasında morbidite ve mortalite hızı en yüksek olanıdır. Falciparum sıtmasının patogenezinde *P.falciparum* eritrosit membran proteini (PfEMP-1) temel rolü oynar⁵. Parazitte enfekte eritrosit membranı üzerinde bulunan PfEMP-1, endotel, monosit ve trombosit üzerinde bulunan CD36, interselüler adezyon molekülü-1 (ICAM-1), trombospodin, platelet-endotelyal hücre adezyon molekülü (PECAM/CD31) ve kondroitin sülfat A gibi adezyon moleküllerine bağlanarak intravasküler sekestrasyona neden olur. Ayrıca eritrositler üzerinde bulunan kompleman reseptörü 1 (CR1) ve A kan grubu antijenine bağlanarak rozet oluşumuna da neden olur. İntravasküler sekestrasyona bağlı olarak da serebral sıtma, pulmoner ödem, anemi, trombositopeni, karaciğer ve böbrek fonksiyon testlerinde bozulma ile laktik asidoz gelişebilir. *P.falciparum* eritroid serinin her basamağındaki hücreyi enfekte etme potansiyeli taşıdığından anemi şiddetli olabilir⁶. Ayrıca parazit kökenli faktörlerin pankreas adacık hücrelerini uyarmasına ve karaciğerdeki glikojen depolarının yetersiz oral alım nedeniyle tükenmesine bağlı olarak da *P.falciparum* sıtması olgularında hipoglisemi gelişebilir⁷. *P.falciparum* sıtması olgularında sık olarak görülen hipokolesteroleminin nedeninin, hızla çoğalan parazitin konak hücre membranı biyogenezini artırması olduğu düşünülmektedir⁸. Literatürde, sıtma prevalansının yüksek olduğu ülkelerde, ateş, hipokolesterolemi ve trombositopeni semptom ve bulgularıyla gelen olgunun aksi ispat edilene değin sıtma olarak kabul edilmesi gerektiğini bildiren yayınlar vardır⁹. Olgumuzda etkin antiparaziter tedavi ve destek tedavisiyle, intravasküler sekestrasyona bağlı tüm laboratuvar anormallikleri, hipoglisemi ve hipokolesterolemi düzelmiştir.

Bu olguda ateşin sıklık bir seyirden çok devamlı bir seyir göstermesinin nedeni *P.falciparum*'un tüm eritroid seri hücrelerini enfekte etme potansiyeli ve senkronize olmayan biçimde çoğalma eğilimidir¹⁰. Ayrıca yine olgumuzda hepatosplenomegalinin saptanmama nedeninin, büyük olasılıkla bir yıl önce geçirilmiş olan *P.falciparum* sıtmasına ikincil kazanılmış immün yanıt olduğu düşünülmektedir.

Sahra-altı bir Afrika ülkesi olan Mozambik, *P.falciparum* sıtmasının endemik olduğu ülkelerdendir. Mozambik'te ilk kez 1983 yılında bildirilen klorokin direnci, günümüzde tüm *P.falciparum* türlerinin %95'ten fazlasında bulunmaktadır¹¹. Her ne kadar şu ana değin Mozambik'ten meflokin dirençli *P.falciparum* olgusu bildirilmemiş olsa da, olgumuzda meflokin profilaksisi altında *P.falciparum* sıtması geliştiğinden tedavide kinin sülfat ve doksisisiklin kombine tedavisi uygulanmış ve profilaksi amacıyla da doksisisiklin verilmiştir¹².

Sonuç olarak, Sahra-altı Afrika ülkelerinden ateş şikayetiyle gelen olguların ayırıcı tanısında sıtma mutlaka düşünülmelidir. Sıtmanın tipik bulgularından olan sıklık ateşin *P.falciparum* sıtmasında görülmeyebileceği, reküren sıtma olgularında parsiyel immün yanıtın bazı klinik bulguların ortaya çıkmasını engelleyebileceği, trombositopeni ve hipokolesterolemi varlığının *P.falciparum* sıtması lehine kabul edilmesi gerektiği ve son olarak da kalın ve ince yayma sonuçları *P.falciparum* sıtmasını destekliyorsa, olgunun klorokine dirençli kabul edilerek tedavi edilmesi gerektiği unutulmamalıdır.

KAYNAKLAR

1. World Health Organization. Malaria. Fact Sheet No: 94. 2003, World Health Organization, Geneva. <http://www.who.int/inf-fs/en/fact094.html>
2. Snow RW, Guerra CA, Noor AM, Myint HY, Hay SI. The global distribution of clinical episodes of *Plasmodium falciparum* malaria. Nature 2005; 434: 214-7.
3. Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı Sıtma Savaş Daire Başkanlığı. <http://www.saglik.gov.tr>
4. Pradines B, Hovette P, Fusai T, et al. Prevalence of in vitro resistance to eleven standard or new antimalarial drugs among *Plasmodium falciparum* isolates from Pointe-Noire, Republic of the Congo. J Clin Microbiol 2006; 44: 2404-8.
5. Newbold C, Warn P, Black G, et al. Receptor-specific adhesion and clinical disease in *Plasmodium falciparum*. Am J Trop Med Hyg 1997; 57: 389-98.
6. Przyborski JM, Lanzer M. Protein transport and trafficking in *Plasmodium falciparum*-infected erythrocytes. Parasitology 2005; 130: 373-88.
7. White NJ, Warrell DA, Chanthavanich P, et al. Severe hypoglycemia and hyperinsulinemia in falciparum malaria. N Engl J Med 1983; 309: 61-6.
8. Sein KK, Aikawa M. The prime role of plasma membrane cholesterol in the pathogenesis of immune evasion and clinical manifestations of falciparum malaria. Med Hypotheses 1998; 51: 105-10.
9. Badiaga S, Barrau K, Parola P, Brouqui P, Delmont J. Contribution of nonspecific laboratory test to the diagnosis of malaria in febrile travelers returning from endemic areas: value of hypocholesterolemia. J Travel Med 2002; 9: 117-21.
10. Simpson JA, Silamut K, Chotivanich K, Pukrittayakamee S, White NJ. Red cell selectivity in malaria: a study of multiple-infected erythrocytes. Trans R Soc Trop Med Hyg 1999; 93: 165-8.
11. Mayor AG, Gomez-Olive X, Aponte JJ, et al. Prevalence of the K76T mutation in the putative *Plasmodium falciparum* chloroquine resistance transporter (pfcr1) gene and its relation to chloroquine resistance in Mozambique. J Infect Dis 2001; 183: 1413-6.
12. Waner S, Durrhiem D, Braack LE, Gammon S. Malaria protection measures used by in-flight travellers to South African game parks. J Travel Med 1999; 6: 254-7.