

Eritrosit Değişimi Destek Tedavisi ile Başarılı Şekilde Tedavi Edilen Ciddi Falciparum Sıtması*

A Severe Falciparum Malaria Case Successfully Treated by Exchange Transfusion as an Adjunct Therapy

Yusuf Ziya DEMİROĞLU¹, Ilknur KOZANOĞLU², Tuba TURUNÇ¹,
Ebru KURŞUN¹, Hande ARSLAN³

¹ Başkent Üniversitesi Adana Uygulama ve Araştırma Merkezi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Adana.

¹ Baskent University Adana Teaching and Research Center, Department of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Adana, Turkey.

² Başkent Üniversitesi Adana Uygulama ve Araştırma Merkezi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bölümü, Adana.

² Baskent University Adana Teaching and Research Center, Department of Internal Medicine, Hematology Unit, Adana, Turkey.

³ Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Ankara.

³ Baskent University Faculty of Medicine, Department of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Ankara, Turkey.

* Bu çalışma, I. Ulusal Klinik Mikrobiyoloji Kongresi (12-16 Kasım 2011, Antalya)'nde sunulmuştur.

Geliş Tarihi (Received): 16.12.2011 • Kabul Ediliş Tarihi (Accepted): 28.01.2012

ÖZET

Plasmodium falciparum sıtması, optimal antimalaryal tedaviye rağmen olgu/fatalite hızı yüksek bir hastalıktır. Hiperparazitemisi olan ciddi/ağır *P.falciparum* sıtma olgularının destek tedavisinde kan değişimi (Exchange transfusion; ET) başarıyla uygulanmaktadır. Bu çalışmada hiperparazitemisi olan ve antimalaryal tedaviye rağmen kliniğinin düzelmemesi nedeniyle eritrosit değişimi uygulanan bir olgu sunulmuştur. Yirmi dört yaşında erkek hasta on gündür devam eden ateş, baş ağrısı, bulantı-kusma ve bilinç bulanıklığı şikayetiyle acil servisimize başvurmuştur. Öyküsünden, Afrika kıtasında Sudan'da işçi olarak çalıştığı ve 12 gün önce yurda döndüğü öğrenilmiştir. Fizik muayenesinde ateş, hipotansiyon, taşikardi, koopereasyon bozukluğu ve subikter mevcuttur. Laboratuvar incelemelerinde; pansitopeni, C-reaktif protein yüksekliği, hiperbilirubinemi, hiponatremi, kreatinin yüksekliği ve hematüri saptanmıştır. Kalın damla ve ince yayma incelemesinde çok sayıda (> %5) *P.falciparum* ile uyumlu olduğu düşünülen trofozoitler görülmüştür. Yoğun bakım ünitesine alınan hastaya parenteral sıvı desteği, dopamin infüzyonu, merope-

İletişim (Correspondence): Doç. Dr. Yusuf Ziya Demiroğlu, Başkent Üniversitesi Adana Uygulama ve Araştırma Merkezi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Yüreğir, Adana, Türkiye.
Tel (Phone): +90 322 327 2727, **E-posta (E-mail):** yusufziya2002@hotmail.com

nem (IV), doksisiklin (PO) ve kinin sülfat (PO) başlanmasına karşın, yatışının üçüncü günü halen hipotansiyonunun ve ateşinin devam etmesi, anemi ve trombositopenisinin derinleşmesi, tekrarlanan kalın damla incelemesinde parazit yoğunluğunun azalmaması nedeniyle hastaya otomatize eritrosit ET uygulanmıştır. ET sonrası kliniği hızla düzelen hasta, tedavisi yedi güne tamamlanarak şifayla taburcu edilmiştir. Sonuç olarak eritrosit ET'nin hiperparazitemisi olan ciddi/ağır *P.falciparum* sıtma olgularında antimalaryal tedaviyle birlikte uygulandığında dramatik düzelme sağlayabileceği akılda tutulmalıdır.

Anahtar sözcükler: *Sıtma; Plasmodium falciparum; kan değişimi; destek tedavi.*

ABSTRACT

Plasmodium falciparum malaria is a type of malaria with high fatality rate despite optimal antimalarial treatment. Exchange transfusion (ET) is successfully used as a means of supportive therapy in severe *P. falciparum* malaria cases with hyperparasitemia. Herein, we present a case with hyperparasitemia, who received erythrocyte ET therapy due to lack of clinical response to antimalarial treatment. A 24-year-old male patient was admitted to our emergency clinic with the complaints of fever that persisted for 10 days, headache, nausea-vomiting, and impaired consciousness. Medical history revealed that he had been working in Sudan, Africa and returned back 12 days ago. On physical examination; he had fever, hypotension, tachycardia, subicterus and impaired cooperation. Laboratory examination revealed pancytopenia, elevated C-reactive protein, hyperbilirubinemia, hyponatremia, elevated creatinine level and hematuria. On thick blood smear and thin blood smear examinations, multiple (> 5%) trophozoites and gametocytes indicating *P.falciparum* species were observed. The case was diagnosed as *P.falciparum* malaria and parenteral fluid support, dopamine infusion, meropenem (IV), doxycycline (PO) and quinine sulphate (PO) were initiated in the intensive care unit. On reevaluation of the patient on the third day of hospitalization, it was observed that arterial hypotension and fever were persistent, anemia and thrombocytopenia deteriorated and on thick blood smear parasitemia was not decreased. It was decided to apply automated erythrocyte ET. After ET, patient's medical status was quickly improved and patient was discharged on the 7th day of hospitalization. In conclusion, it was noted that in addition to antimalarial treatment, erythrocyte ET may provide dramatic improvement in severe cases of *P.falciparum* malaria with hyperparasitemia.

Key words: *Malaria; Plasmodium falciparum; exchange transfusion; adjunct therapy.*

GİRİŞ

Sıtma, *Plasmodium* cinsi parazitlerin neden olduğu, enfekte dişi anofel cinsi sivrisineklerin ısırmasıyla insanlara bulaşan, dünyada yılda bir milyondan fazla insanın ölümüne neden olan bir enfeksiyon hastalığıdır. İnsanda enfeksiyona neden olan sıtma parazitleri *P.vivax*, *P.ovale*, *P.falciparum* ve *P.malariae*'dir. Bu dört tür içerisinde en ağır klinik tablo ve ölümler *P.falciparum*'un yol açtığı sıtma görülür^{1,2}. Ülkemizde en sık *P.vivax*'a bağlı sıtma görülmesine karşın, çok sayıda yurt dışı kaynaklı *P.falciparum* olgusu da bildirilmiştir²⁻⁶.

Kan değişimi (Exchange transfusion; ET) uygulamasının, ciddi/ağır sıtma olgularının tedavisinde kullanılması konusunda görüş birliği olmamasına karşın, başarıyla kullanıldığını bildiren olgu sunumları ve meta-analizler de vardır^{7,8}. Bu raporda, antimalaryal ilaç tedavisiyle birlikte eritrosit ET uygulaması sonucu başarılı bir şekilde tedavi edilen bir olgu sunulmaktadır.

OLGU SUNUMU

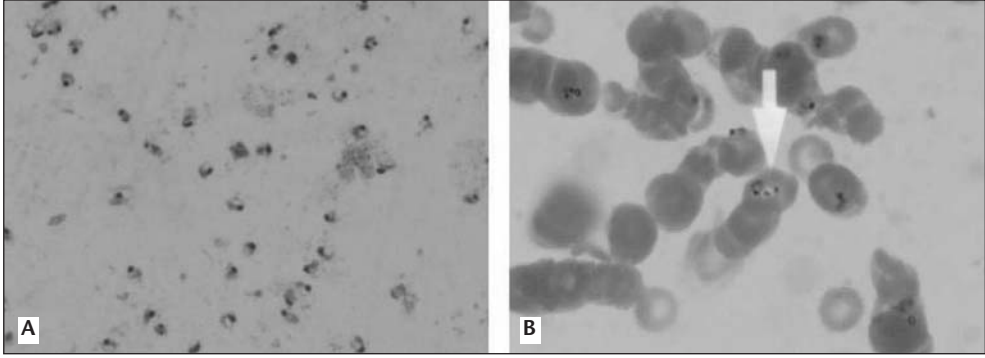
Yirmi dört yaşında erkek hasta 10 gündür devam eden ateş, baş ağrısı, bulantı, kusma ve ateş atağı sırasında gelişen bilinç bulanıklığı şikayetleriyle acil servisimize başvurdu. Hastanın tıbbi öyküsünden; Afrika kıtasında Sudan'da işçi olarak çalıştığı ve 12 gün önce yurda döndüğü, yurda döndükten 1-2 gün sonra ateş, baş ağrısı, bulantı ve kusma şikayetleriyle dış merkezde doktora başvurduğu ve adını bilmediği antibiyotik tedavileri aldığı, kalın damla incelemesinde herhangi bir trofozoit görülmediği öğrenildi. Yine öyküsünden, hastanın antibiyotik tedavisi ve sıvı destek tedavisine karşın genel durumunun giderek kötüleştiği; pansitopeni, karaciğer enzim yüksekliği ve anti-HCV'nin pozitif olması nedeniyle kronik hepatit C ve/veya sepsis ön tanılılarıyla hastanemize sevk edildiği öğrenildi.

Hastanın acil serviste yapılan fizik muayenesinde ateşi 37.2°C, tansiyonu 70/50 mmHg olarak saptandı. Genel durumu orta, bilinci açık, kooperasyonu zayıftı. Baş-boyun incelemesinde skleralar subikterik, konjunktivalar soluktu; kalp atımları ritmik, taşı-kardik; solunum sesleri ise doğaldı. Karaciğer kot altında 2-3 cm, dalak 4-5 cm ele gelmekte olup, traube kapalı idi. Laboratuvar incelemelerinde; pansitopeni, CRP yüksekliği, hiperbilirubinemi, hiponatremi, kreatinin yüksekliği ve hematüri saptandı (Tablo I).

Hasta yoğun bakıma yatırıldı; kan, idrar kültürü, kalın damla ve ince yayma için örnek alındı. Parenteral sıvı desteği, dopamin infüzyonu ve meropenem 2 x 1 g (IV), doksisisiklin 2 x 100 mg (PO) başlandı. Hepatit B ve HIV için yapılan serolojik testler negatif, anti-HCV pozitif. Kalın damla ve ince yayma incelemesinde çok sayıda (> %5) *P.falcipar*

Tablo I. Olgunun Laboratuvar Bulguları

	Başvuru	7. gün
Hemoglobin (g/dl)	7.71	10.7
Hematokrit (%)	23.2	31.5
Lökosit (K/mm ³)	1620	3360
Trombosit (K/mm ³)	30.600	140.000
CRP (mg/L)	243	
ESH (mm/saat)	21	
Üre (mg/dl)	60	
Kreatinin (mg/dl)	2.06	0.62
Sodyum (mEq/L)	128	134
Potasyum (mEq/L)	3.53	3.44
AST (IU/L)	48	26
ALT (IU/L)	15	17
Total bilirubin (mg/dl)	1.92	1.53
Direkt bilirubin (mg/dl)	1.4	0.66
LDH (IU/L)	508	569



Resim 1. A) Kalın damla preparatında yoğun *P.falciparum* trofozoitleri; B) İnce yayma preparatında eritrositler içinde yoğun *P.falciparum* trofozoitleri.

rum ile uyumlu olduğu düşünülen trofozoitler görüldü (Resim 1). Hastanın tedavisine kinin sülfat 3 x 600 mg (PO) eklendi. Yatışının üçüncü günü halen hipotansiyon ve ateşinin devam etmesi, tekrarlanan kalın damlada hiperparaziteminin sürmesi nedeniyle hastaya eritrosit ET planlandı. Total kan hacmi ve eritrosit volümü hesaplandı ve hastaya, kan merkezi tarafından hazırlanan 7 ünite cross uyumlu, lökosit filtreli ve ışınlanmış eritrosit süspansiyonu kullanılarak eritrosit değişimi işlemi yapıldı. İşlem sırasında devamlı akım santrifüj tekniğiyle çalışan aferez cihazı (Spectra Optia version 5.0, Caradian BCT, Lakewood, ABD) ve seti kullanıldı. ET işlemi santral venöz kateter kullanılarak yapıldı. 117 dakika süren işlem sırasında hafif düzeyde hipokalsemik komplikasyonlar dışında yan etki görülmedi. ET sonrası 24. saatte ateşi düşen, dopamin ihtiyacı ortadan kalkan hasta servise alındı. Tedavinin altıncı günü yapılan kalın damla incelemesinde paraziteminin düzeldiği görüldü. Kinin sülfat ve doksisisiklin tedavisi yedi güne tamamlanan hasta şifa ile taburcu edildi.

TARTIŞMA

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) raporlarına göre, 2008 yılında Sudan'da 3 milyondan fazla sıtma olgusu görülmüş; bunların 1125'i ölümlü sonuçlanmış ve olguların %95'inde etken *P.falciparum* olarak tanımlanmıştır⁹. Yine DSÖ verilerine göre, Sudan klorokine dirençli falciparum sıtmasının yaygın görüldüğü ülkeler arasında yer almaktadır¹. Bu bilgiler ışığında hastamızda öncelikle klorokine dirençli falciparum sıtması düşünülmüştür. DSÖ, belirli klinik ve laboratuvar bulgularından bir ya da daha fazlasının eşlik ettiği *P.falciparum* sıtmasını ciddi/ağır (severe) sıtma olarak sınıflamaktadır¹⁰. Bu tanımda klinik bulgular; bilinç bulanıklığı ya da koma, yardımsız ayağa kalkamama, oral alamama, 24 saatte ikiden fazla konvülsiyon, asidotik solunum, hipotansiyon, klinik sarılıkla birlikte vital organ disfonksiyonu, hemoglobinüri, anormal spontan kanama, pulmoner ödem; laboratuvar bulguları ise; hipoglisemi (< 40 mg/dl), metabolik asidoz (plazma bikarbonat < 15 mmol), ciddi normositer anemi (Hb < 5 g/dl), hemoglobinüri, hiperparazitemi (> %5), hiperlaktatemi, renal yetmezlik (kreatinin > 265 µmol/l) olarak belirtilmektedir. Bizim olgumuzda da oral alamama, yardımsız ayağa kalkamama, hipotansiyon, ateş ata-

ğında bilincinde bulanıklaşma, sarılık, hematüri, hiperparazitemi gibi bulgular mevcuttur.

DSÖ, ağır sıtma olgularında mümkün olan en erken sürede parenteral bir antimalaryal ilacın (artesanat ya da kinin) başlanmasını ve sonra artesunat veya kinin içeren bir kombinasyon ile tedavinin tamamlanmasını önermektedir¹⁰. Parenteral kinin temin edilemediğinden olgumuza kinin sülfat ve doksisiklin kombinasyonu başlanmıştır.

Sıtma olgularında ET uygulaması ise, "Centers for Disease Control and Prevention (CDC)" tarafından, paraziteminin %10'un üzerinde olması ya da serebral sıtma, pulmoner ödem ve renal yetmezlik gibi komplikasyonların varlığında önermektedir¹¹. ET'nin yararlı etkileri birkaç mekanizma ile açıklanmaktadır. Birincisi; çok kısa sürede dolaşımdaki parazit yükünün azaltılması ve böylece vital organlarda mikrovasküler dolaşımda enfekte eritrositlerin sekestre olarak oluşturabileceği zararlı etkilerin engellenmesini sağlamasıdır. İkincisi; parazitten salınan toksinlerin ve konağın cevap olarak oluşturduğu sitokinlerin uzaklaştırılmasıdır. Üçüncüsü ve belki de en önemlisi ise, enfekte olan ve olmayan eritrositlerin hepsinin ortamdaki temizlenmesidir; zira ciddi sıtma olgularında enfekte olmayan eritrositler de daha rijid hale gelir ve kırılabilirliği artar. Enfekte olmayan kırılabilir eritrositlerin de ortamdaki uzaklaştırılması ve yerine yenilerinin konulması, reolojik olarak olumlu katkı sağlar⁷. Bütün bu özelliklerine karşın, yoğun bakım gerektirmesi ve nispeten fazla miktarda kan kullanılması nedeniyle ET'nin yararları konusunda kesin bir fikir birliği yoktur ve DSÖ bu konuda herhangi bir tavsiyede bulunmamıştır¹⁰. Ciddi sıtmada eritrosit ET, Amerikan Aferez Derneği (The American Society for Apheresis; ASFA) tarafından kategori II endikasyon olarak önerilmektedir¹².

Riddle ve arkadaşları¹³ tarafından 2002 yılında yapılan bir meta-analizde, ET'nin sağkalım üzerine bir etkisi olmadığı belirtilirken; van Genderen ve arkadaşları⁷ 2010 yılında yayınlanan çalışmalarında *P.falciparum*'a bağlı ağır sıtma olgularını retrospektif olarak değerlendirmişler ve ET uygulanan 25 olguda ölüm görülmezken, sadece parenteral antimalaryal tedavi uygulanan 31 hastanın ikisinde ölüm olduğunu rapor etmişlerdir. Yine son yıllarda, otomatize eritrosit ET ile başarıyla tedavi edilen çeşitli olgu sunumları bildirilmiştir^{8,14}. Otomatize eritrosit ET'de, hemodinamik kontrolün klasik ET'ye göre daha iyi olduğu, daha kısa sürede uygulandığı, plazma ve diğer hücresel elemanların korunduğu vurgulanmakta, ancak eğitilmiş personel ve özel donanım gerektirmesinin dezavantaj olduğu belirtilmektedir¹⁴. Bizim olgumuza iki saat gibi kısa bir sürede otomatize eritrosit ET başarıyla uygulanmıştır. Sonuç olarak, otomatize eritrosit ET'nin hiperparazitemisi olan ciddi/ağır *P.falciparum* sıtma olgularında antimalaryal tedavi ile birlikte uygulandığında dramatik düzelme sağlayabileceği akılda tutulmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Fairhurst RM, Wellemes TE. Plasmodium species (Malaria), pp: 3437-62. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (eds), Principles and Practice of Infectious Diseases. 2010, 7th ed. Churchill Livingstone, Philadelphia.
2. Alkan MZ, Tamer GS. Plasmodium türleri, s: 2486-502. Topçu AW, Söyletir G, Doğanay M (ed), Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi. 2008, 3. Baskı. Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul.

3. Alver O, Heper Y, Kabaş M, Helvacı S, Töre O. Yirmi iki sıtma olgusunun değerlendirilmesi. *İnfeksiyon Dergisi* 2006; 20(2): 79-85.
4. İnan AŞ, Erdem İ, Engin Ö ve ark. Sıtma: 40 olgunun değerlendirilmesi. *Türkiye Parazitol Derg* 2010; 34(3): 147-51.
5. Köse Ş, Kıraklı C, Töz ÖS, Kuzucu L, Akkoçlu G, Çevikel N. Olgu sunumu: Yurt dışı kaynaklı iki *Plasmodium falciparum* olgusu. *Türkiye Parazitol Derg* 2009; 33(4): 280-2.
6. Önlen Y, Çulha G, Ocak S, Savaş L, Güllü M. Yurt dışı kökenli *P.falciparum* sıtması: dört olgu sunumu. *Türkiye Parazitol Derg* 2007; 31(4): 256-9.
7. van Genderen PJ, Hesselink DA, Bezemer JM, Wismans PJ, Overbosch D. Efficacy and safety of exchange transfusion as an adjunct therapy for severe *Plasmodium falciparum* malaria in non-immune travelers: a 10-year single-center experience with a standardized treatment protocol. *Transfusion* 2010; 50(4): 787-94.
8. Chung HS, Peck KR, Kim DW. Two case reports of successful therapeutic erythrocytapheresis as an adjunctive therapy in severe falciparum malaria. *Ther Apher Dial* 2010; 14(2): 230-3.
9. World Health Organization. World Malaria Report. 2011 http://www.who.int/malaria/publications/country-profiles/profile_sdn_en.pdf
10. World Health Organization. Guidelines for the treatment of malaria. 2010, 2nd ed. <http://www.who.int/malaria/publications/atoz/9789241547925/en/index.html>
11. Griffith KS, Lewis LS, Mali S, Parise ME. Treatment of malaria in the United States: a systematic review. *JA-MA* 2007; 297(20): 2264-77.
12. Szczepiorkowski ZM, Winters JL, Bandarenko N, et al; Apheresis Applications Committee of the American Society for Apheresis. Guidelines on the use of therapeutic apheresis in clinical practice--evidence-based approach from the Apheresis Applications Committee of the American Society for Apheresis. *J Clin Apher* 2010; 25(3): 83-177.
13. Riddle MS, Jackson JL, Sanders JW, Blazes DL. Exchange transfusion as an adjunct therapy in severe *Plasmodium falciparum* malaria: a meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2002; 34(9): 1192-8.
14. Harris P, Price S, Senthuran S, Cochupanachimootil J, Norton R. Automated erythrocytapheresis for severe falciparum malaria. *Intern Med J* 2011; 41(1a): 60-3.