

Türkiye’de İmport Sıtma: *Plasmodium falciparum* / *Plasmodium vivax* Miks Enfeksiyonunda Tanının Tedavideki Önemi

Imported Malaria in Turkey: The Importance of Diagnosis and Treatment of *Plasmodium falciparum*/*Plasmodium vivax* Mixed Infection

Özlem Tünger¹ , Akide Çakmak¹ , Ahmet Özbilgin² , Varol Tunalı³ , Çiğdem Banu Çetin¹ 

¹Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Manisa, Türkiye

²Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıp Fakültesi, Parazitoloji Anabilim Dalı, Manisa, Türkiye

³Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Parazitoloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

Cite this article as: Tünger Ö, Çakmak A, Özbilgin A, Tunalı V, Çetin ÇB. Imported Malaria in Turkey: The Importance of Diagnosis and Treatment of *Plasmodium falciparum*/*Plasmodium vivax* Mixed Infection. Türkiye Parazit Derg; 42: DOI: 10.5152/tpd.2018.5733.

ÖZ

Dünyada yaygın olarak görülen sıtma türleri *Plasmodium vivax* (*P. vivax*) ve *Plasmodium falciparum* (*P. falciparum*)’dur. Her iki türün endemik olduğu ülkelerde *P. vivax* ve *P. falciparum* koenfeksiyonu da görülebilmektedir. Bu nedenle Türkiye’de görülen ve bu ülkelere seyahat öyküsü olan olgularda miks sıtma olasılığı mutlaka akılda bulundurulmalıdır. Bu olgu sunumunda Etiyopya’da *P. falciparum* sıtma tanısı konulan, ancak buna yönelik yetersiz tedavi uygulanan ve *P. vivax* sıtma tanısı atlandığı için hipnozoidlere etkili bir ilaç verilmediğinden nüks gelişen *P. vivax*/*P. falciparum* miks enfeksiyonu sunulmuştur. Olgu, sıtma tedavisinde doğru tanı konması, uygun doz ve sürede tedavi uygulanması ve hastalık seyrinin yakın takibinin öneminin vurgulanması amacı ile sunulmuştur.

Anahtar Kelimeler: *Plasmodium vivax*/*Plasmodium falciparum* miks enfeksiyonu, import sıtma, tedavi, Türkiye

Geliş Tarihi: 17.11.2017

Kabul Tarihi: 24.01.2018

Çevrimiçi Yayın Tarihi: 13.03.2018

ABSTRACT

The most common types of malaria in the world are *Plasmodium vivax* and *P. falciparum*. In countries where both species are endemic, *P. vivax* and *P. falciparum* coinfection also occurs. Thus, the possibility of mixed malaria in Turkey should always be considered in cases with a traveling history to these countries. Here, we report a case of *P. vivax*/*P. falciparum* mixed infection that was diagnosed as *P. falciparum* malaria in Ethiopia. However, the administered treatment was inadequate, and infection recurred because of the miss in the diagnosis of *P. vivax* malaria, for which an effective drug for hypnozoites was not administered. This case report emphasizes the importance of diagnosis, correct and adequate treatment of infections, and a close follow-up of diseases.

Keywords: Imported malaria, *Plasmodium vivax*/*Plasmodium falciparum* mixed infection, treatment, Turkey

Received: 17.11.2017

Accepted: 24.01.2018

Available Online Date: 13.03.2018

GİRİŞ

Sıtma Dünya’da ve Türkiye’de hala daha önemini koruyan, morbidite ve mortalitesi yüksek bir enfeksiyon hastalığıdır. Endemik bölgelerdeki nüfusun giderek artması, nüfus hareketleri, küresel ısınma nedeniyle riskli alanların genişlemesi ve ilaçlara direnç gelişmesi gibi nedenlerle gelecekte de önemli olmaya devam edeceği düşünülmektedir (1). Dün-

ya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından sıtmanın ekolojik, sosyal ve ekonomik belirleyicilerini de kapsayan, sıtma epidemiyolojisini düzenli olarak inceleyen çalışmalar yapılmaktadır. DSÖ’nün 2016 yılı raporunda son yılda 212 milyon yeni sıtma olgusunun eklendiği, coğrafik dağılım açısından birinci sırada Afrika’nın (%90), ikinci sırada Güney Doğu Asya’nın (%7) yer aldığı, diğer bölgelerde daha az oranda (%3) görüldüğü bildirilmiştir (2). Ülkemizde yerli bulaşa neden olan

Bu olgu II. Uluslararası Lisansüstü Eğitim Kongresi’nde (12-14 Mayıs 2017, Manisa, Türkiye) sözlü bildiri olarak sunulmuştur.

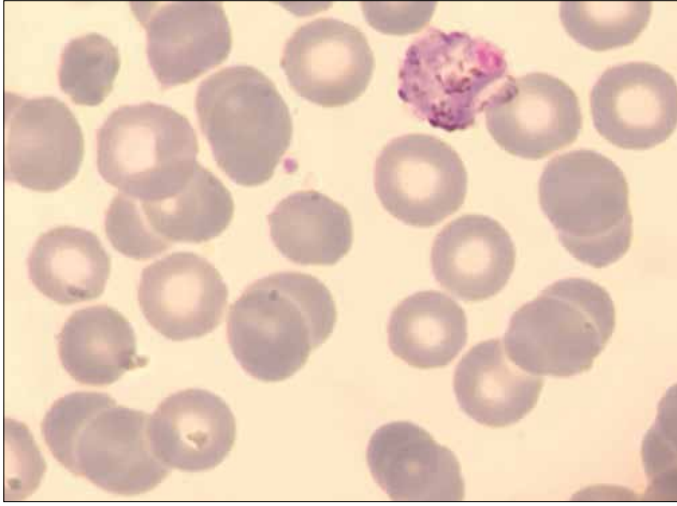
This case was presented as oral presentation at the II. International Postgraduate Congress (12-14 May, Manisa, Turkey).

Yazışma Adresi / Address for Correspondence: Özlem Tünger E.posta: otunger@hotmail.com

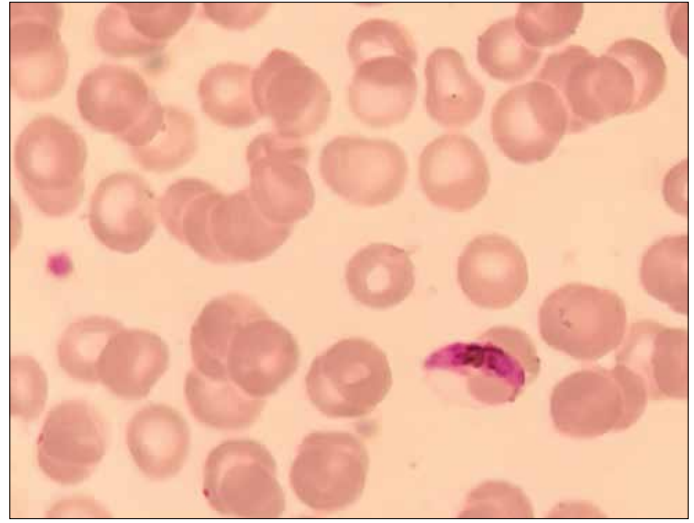
DOI: 10.5152/tpd.2018.5733

©Telif hakkı 2018 Türkiye Parazitoloji Derneği - Makale metnine www.turkiyeparazitolog.org web sayfasından ulaşılabilir.

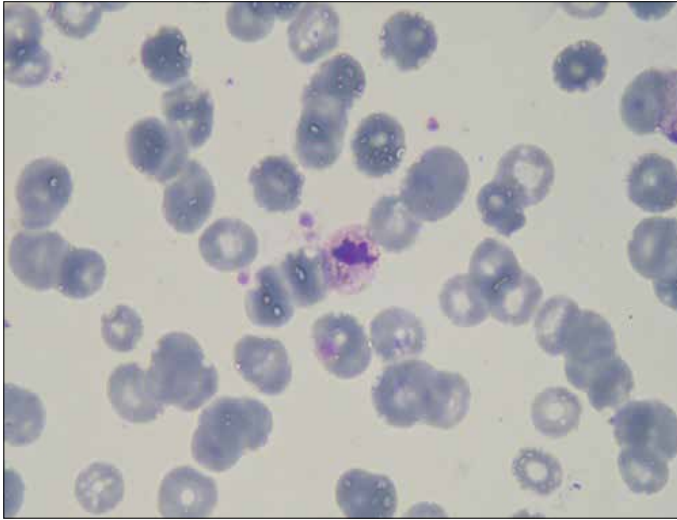
©Copyright 2018 Turkish Society for Parasitology - Available online at www.turkiyeparazitolog.org



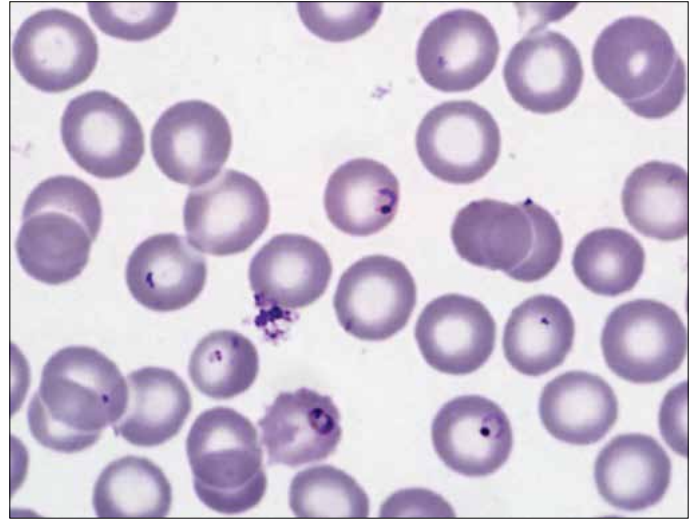
Şekil 1. *P. vivax* gametosit



Şekil 3. *P. falciparum* gametosit



Şekil 2. *P. vivax* genç şizont



Şekil 4. *P. falciparum* genç trofozoitleri

türün *Plasmodium vivax* (*P. vivax*) olduğu kabul edilmekte, diğer *plasmodium* türlerinin neden olduğu sıtma olguları ise dış kaynaklı import olgular olarak değerlendirilmektedir (3, 4). Özellikle *Plasmodium falciparum* (*P. falciparum*) sıtmasında parazitemi daha yoğun olduğu ve mortalite daha yüksek olduğu için erken tanı ve tedavi önemlidir (2). Bu olgu sunumunda *P. falciparum*'un endemik olduğu ülkelerde çalışma öyküsü olan sıtma düşünülen hastalarda mik s enfeksiyonun düşünülmesi gerektiği ve erken tanıda moleküler yöntemin önemi irdelenmiştir.

OLGU SUNUMU

Yüksek ateş, üşüme, titreme, terleme, halsizlik yakınmalarıyla polikliniğimize başvuran 59 yaşındaki erkek hastadan, öyküsünde Etiyopya'ya seyahat olması ve kliniğinin uyumlu olması nedeniyle kalın damla ve periferik yayma kan incelemeleri yapıldı. Parazitoloji Bölümü tarafından yapılan ince yayma ve kalın damla kan incelemelerinde hem *P. vivax* ve hem de *P. falciparum*'a ait gametosit ve trofozoid formları görüldü. Ayrıca *P.vivax* şizontlarına da rastlandı (Şekil 1-4). Hasta mik s *plasmodium* enfeksiyonu olarak değerlendirilerek tetkik ve tedavi amacıyla kliniğimize yatırıldı.

Gerekli tanı incelemelerinin yapılabilmesi, tedavinin uygulanabilmesi ve verilerin paylaşımı için hastadan yatışı sırasında onam alındı.

Yatış sırasında alınan öyküde hastanın yaklaşık on ay kadar önce vinç operatörü olarak çalışmak üzere Etiyopya'ya (Doğu Afrika ülkesi) gittiği, bu seyahat öncesi ve esnasında sıtma profilaksisi almadığı belirlendi. Yaklaşık üç ay önce ani başlayan ateş, üşüme, titreme, terleme, artralji, halsizlik ve yorgunluk yakınmaları nedeniyle bir sağlık kuruluşuna başvuran hastaya sıtma tanısı konularak artemeter+lumefantrine (20/120 mg, 2x2 tablet, 3 gün) ve doksisisiklin (100 mg, 2x1, 2 gün) tedavisi uygulandığı ifade edildi. Tedaviye rağmen yakınmaları gerilemediği için izin alarak Türkiye'ye gelen hastanın, yaygın eklem ağrıları nedeniyle Fizik Tedavi ve Beyin Cerrahisi bölümlerine başvurduğu, disk hernisi olduğu belirtilerek semptomatik tedavi aldığı öğrenildi. Yakınmalarına Etiyopya'dakine benzer şekilde yüksek ateş, üşüme titreme, terleme eklenmesi üzerine Enfeksiyon Hastalıkları Bölümü'ne başvuran hastanın, öyküsünde sıtma geçirme ve seyahat olması nedeniyle kliniğimize yönlendirildiği ifade edildi.

Fizik muayenesinde genel durumu iyi, tansiyon arteryel: 118/76 mmHg, nabız: 82 atım/dk, vücut ısısı: 36,4°C, bilinç açık ve koopere saptandı, sistem muayeneleri normal olarak değerlendirildi. Hastadan yapılan ilk rutin laboratuvar tetkiklerinde hemogramda lökosit 5500/mm³, hemoglobin: 11.1 g/dL, trombosit 27.000/mm³, periferik yaymada nötrofil %60, lenfosit %36, monosit %4, eritrosit morfolojisinde hipokrom ve anizopoikilositoz görüldü, trombositler yeterli idi, atipik hücre saptanmadı, C- reaktif protein: 201 mg/L (n=0-5) bulundu. Kanın biyokimyasal incelemelerinde ise patolojik olarak glikoz: 340 mg/dL (n=74-106), üre: 64,9 mg/dL (n=17-43) kreatinin: 1.64 mg/dL (n=0.67-1.17), glomerüler filtrasyon hızı: 45 mL/dk, potasyum: 5,2 mEq/L (n=3,5-5,1), alkalen fosfataz: 132 U/L (n=30-120), gama glutamil transaminaz: 167 U/L (n=0-55), laktat dehidrogenaz: 496 U/L (n=0-248), albumin: 3,0 g/dL (n=3,2-5,2), fosfor: 1,2 mg/dL (n=2,5-4,5), kalsiyum: 8,75 mg/dL (n=8,8-10,6), magnezyum: 1,78 mg/dL (n=1,8-2,6) olarak saptandı. Kanama diyatez testleri normal, D-dimer: 324 ng/mL (n<243), fibrinojen: 589 mg/dL (n=200-393) idi.

Fizik muayenesinde belirgin hepatosplenomegali saptanmamakla birlikte istenilen batın ultrasonografisinde karaciğer boyutu 18 cm ve dalak boyutu 17 cm, hepatosteatoz (grade 2) ve kese lümeninde milimetrik kalkül izlendi.

Yatırıldığı sırada genel durumu iyi olan, herhangi bir komplikasyonu bulunmayan hastaya semptomatik tedavi açısından antipiretik verildi ve hidrasyonu sağlandı. Geldiği bölge itibarıyla *P. falciparum* türleri klorokine dirençli olarak kabul edildiği için İl Sağlık Müdürlüğü ile iletişime geçilerek hastaya antimalarial tedavi olarak artemeter/lumefantrine (Coartem®, Novartis, East Hanover, New Jersey, 20/120 mg'lık tablet, 2x4 tb, 3 gün) kombinasyonu başlandı (5).

İmmunokromatografik hızlı test ile *P. vivax* ve *P. falciparum* miks enfeksiyonu saptanan hastada daha sonra yapılan multipleks real time polimeraz zincir reaksiyonu (Fast Tract Diagnostics, FTD malaria differentiation kit, Esch-sur-Alzette, Luxembourg) ile de *P. vivax* ve *P. falciparum* 18S rRNA geni saptandı (6, 7). Tedavi başladıktan sonra Parazitoloji Bölümü tarafından altı saatte bir yapılan periferik yayma incelemelerinde parazit yükü giderek azaldı ve tedavinin beşinci gününde periferik yaymada her iki türünde eritrositer formları ve gametositleri görülmeydi. Yatışının 12. gününde genel durumu düzelen, yakınmaları azalan, biyokimyasal değerleri normale dönen, batın ultrasonografisinde organomegalileri gerileyen hasta *P.vivax*'ın hipnozoid formuna etki etmesi amacıyla primakin tedavisi (0.25 mg/kg/gün, 14 gün) önerilerek taburcu edildi. Taburculuktan iki ay sonra yapılan kontrollerinde herhangi bir patoloji saptanmadı, relaps gözlenmedi.

TARTIŞMA

Sıtma, etkili bir aşısının bulunmaması ve çoklu ilaca dirençli *plasmodium* türlerinin ortaya çıkması nedeniyle özellikle tropikal ve subtropikal bölgelerde mortalitesi yüksek bir enfeksiyon hastalığı olarak hala önemini korumaktadır (1, 2).

Özellikle çok sayıda eritrositi enfekte etmesi ve komplikasyonlu seyretmesi nedeniyle en ağır seyirli sıtma etkeni *P. falciparum*'dur ve Sahra altı Afrika başta olmak üzere yıllık 600.000 ölümden sorumlu olduğu bildirilmektedir (2). Ülkemize ait olan sıtma türü *P. vivax* olup, 2010 yılından beri yerli olgu görülmemekte, özellikle

seyahatler nedeniyle import sıtma vakaları görülmektedir. Sağlık Bakanlığı verilerine göre ülkemizde 2013 yılında 34'ü yerli, 251'i import olmak üzere toplam 285 sıtma olgusu saptanmış, yerli olguların hepsinin nüks olduğu bildirilmiştir (8).

İnsan popülasyon hareketlerinin önlenemediği ve giderek globalleşen dünyamızda sıtma kontrol ve eliminasyonu açısından seyahat öncesi kemoprofilaksi uygulaması çok önemlidir. Endemik bölgelere seyahat etmeden iki hafta önce başlanan profilaksiye seyahatten sonra dört hafta daha devam edilmelidir. Klorokin direnci olmayan bölgeler için klorokin, dirençli bölgeler için ise meflokin önerilmektedir (2, 4, 9). Olgumuzda herhangi bir profilaksi uygulanmadığı belirlenmiştir.

Sıtma olgularında etkili bir tedavinin yapılabilmesi, direncin önlenmesi ve antimalaryal ilaçların değerinin korunabilmesi için tür düzeyinde tanımlama yapılması çok önemlidir ve bunun için hem çok basit hem de ucuz bir yöntem olan periferik yaymanın giemsa ile boyama incelemesi halen altın standart olarak kabul edilmektedir (6, 7, 10). Olgumuzda da yapılan periferik yayma incelemelerinde *P. vivax* - *P. falciparum* miks enfeksiyonu olduğu saptanmış, herhangi bir şüpheye yer vermemek için polimeraz zincir reaksiyonu yöntemiyle de bu durum doğrulanarak erken tanı konulabilmektedir.

DSÖ komplike olmayan *P. falciparum* ve *P. vivax* olgularında artemeter+lumefantrine, artesunate+mefloquine, artesunate+amodiaquine gibi artemisin bazlı kombinasyon tedavileri öncelikle önerilmektedir (1, 2, 11). Olgumuza da artemeter+lumefantrine preparatı İl Sağlık Müdürlüğü aracılığıyla temin edilerek erken tedavi başlanabilmektedir. Bu tedaviye ek olarak, *P. vivax* ve *P. ovale*'nin de yer aldığı miks enfeksiyonlarda relapsa neden olabilen hipnozoid formlarına yönelik olarak primakin tedavisi de uygulanmalıdır (12). Hastaya artemeter+lumefantrine tedavisi sonrasında primakin verilmiş, kontrollerde herhangi bir relaps saptanmamıştır.

Hastaya Etiyopya'da *P. falciparum* sıtma tanısı konulduğu ancak yetersiz tedavi uygulandığı (artemether+lumefantrine 20/120 mg, 2x2 tablet, 3 gün ve doksisisiklin 100 mg, 2x1, 2 gün) belirlenmiştir. Her iki ilaç da hem *P. falciparum* hem de *P. vivax* sıtmasına karşı etkili olsa da tedavi süresi ve dozu yetersiz kalmıştır. Buna ek olarak, *P. vivax* sıtması tanısı atlanmış ve patogeneğinde önemli yeri olan karaciğer hipnozoidlerine etki edecek bir ilacın tedaviye eklenmemiş olması, relapsa neden olmuştur.

SONUÇ

Bu olgu sunusu ile birlikte öyküsünde endemik bölgeye seyahat olan ateşli hastaların ayırıcı tanısında sıtmanın mutlaka akla getirilmesi gerektiği vurgulanmıştır. Olgumuzda olduğu gibi miks sıtma enfeksiyonlarının erken tanısı için tür tanımlamasının deneyimli kişiler tarafından yapılmasının önemli olduğu ve erken tanıda moleküler yöntemlerin katkısı irdelenmiştir.

Hasta Onamı: Yazılı hasta onamı bu olguya katılan hastadan alınmıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Yazar Katkıları: Fikir – Ö.T., A.Ö.; Tasarım – Ö.T., Ç.B.Ç., A.Ö.; Denetleme – Ö.T., A.Ö., A.Ç.; Kaynaklar – A.Ö., V.T.; Malzemeler – A.Ö., V.T.; Veri

Toplanması ve/veya İşlenmesi – A.Ç., V.T.; Analiz ve/veya Yorum – Ö.T., Ç. B.Ç., A.Ö.; Literatür Taraması – Ö.T., A.Ç., V.T.; Yazıyı Yazan – Ö.T.; Eleştirel İnceleme – Ç.B.Ç., A.Ö.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Finansal Destek: Yazarlar bu çalışma için finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

Informed Consent: Written informed consent was obtained from patient who participated in this case.

Peer-review: Externally peer-reviewed.

Author Contributions: Concept – Ö.T., A.Ö.; Design – Ö.T., Ç.B.Ç., A.Ö.; Supervision – Ö.T., A.Ö., A.Ç.; Resources – A.Ö., V.T.; Materials – A.Ö., V.T.; Data Collection and/or Processing – A.Ç., V.T.; Analysis and/or Interpretation – Ö.T., Ç.B.Ç., A.Ö.; Literature Search – Ö.T., A.Ç., V.T.; Writing Manuscript – Ö.T.; Critical Review – Ç.B.Ç., A.Ö.

Conflict of Interest: No conflict of interest was declared by the authors.

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

KAYNAKLAR

1. White NJ, Pukrittayakamee S, Hien TT, Faiz MA, Mokuolu OA, Don-dorp AM. Malaria. Lancet 2014; 383: 723-35. [CrossRef]
2. World Health Organization. World malaria report 2016, WHO Press, Geneva, Switzerland.
3. Mumcu N, Demiraslan H, Dünder A, Kuk S, Yazar S, Doğanay M. A Case Series of Imported Malaria Caused by *Plasmodium falciparum* in Kayseri and Review of Literature. Türkiye Parazitoloj Derg 2017; 41: 119-22. [CrossRef]
4. Selcuk EB, Kayabas U, Binbasioglu H, Otlu B, Bayindir Y, Boz-dogan B, et al. Travel health attitudes among Turkish business travellers to African countries. Travel Med Infect Dis 2016; 14: 614-20. [CrossRef]
5. Sinclair D, Zani B, Donegan S, Olliaro P, Garner P. Artemisinin-ba-sed combination therapy for treating uncomplicated malaria. Coch-rane Database Syst Rev 2009; 8: CD007483.
6. Singh N, Sharma RK. Improving diagnosis and treatment of un-complicated malaria. Lancet Glob Health 2014; 2: e304-5.
7. Demiraslan H, Erdoğan E, Türe Z, Kuk S, Yazar S, Metan G. Yurt dışı kaynaklı *Plasmodium falciparum* sıtmal olguların değerlendirilmesi: Tanıda polimeraz zincir reaksiyonunun yeri. Mikrobiyol Bul 2013; 47: 668-76. [CrossRef]
8. Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı, Sağlık İstatistikleri Yıllığı haber bülteni, 2013. Available from: URL: <http://www.saglik.gov.tr/TR/bel-ge/1-38057/saglik-istatistikleri-yilligi-2013-haber-bulteni.html>.
9. Westercamp N, Arguin PM. Malaria chemoprophylaxis: a proven public health intervention for international travelers. Travel Med Infect Dis 2015; 13: 8-9. [CrossRef]
10. Zimmerman PA, Howes RE. Malaria diagnosis for malaria eliminati-on. Curr Opin Infect Dis 2015; 28: 446-54. [CrossRef]
11. Lefèvre G, Bhad P, Jain JP, Kalluri S, Cheng Y, Dave H, et al. Evaluati-on of two novel tablet formulations of artemether-lumefantrine (Co-artem) for bioequivalence in a randomized, open-label, two-period study. Malar J 2013; 12: 312. [CrossRef]
12. Galappaththy GN, Tharyan P, Kirubakaran R. Primaquine for preven-ting relapse in people with *Plasmodium vivax* malaria treated with chloroquine. Cochrane Database Syst Rev 2013; 26: CD004389.