

# *Plasmodium falciparum* ve *Plasmodium ovale*'nin Etken Olduğu İmporte Bir Miks Sıtma Olgusu

Songül BAYRAM DELİBAŞ<sup>1</sup>, Çiler AKISÜ<sup>1</sup>, Ümit AKSOY<sup>1</sup>, Soykan ÖZKOÇ<sup>1</sup>,  
Bülent SARI<sup>1</sup>, Dilek TEKİŞ<sup>2</sup>, Kadir BİBEROĞLU<sup>2</sup>

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, <sup>1</sup>Parazitoloji Anabilim Dalı, <sup>2</sup>Dahiliye Anabilim Dalı, İnciraltı, İzmir

**ÖZET:** *Plasmodium* türlerinin neden olduğu sıtma, tüm dünyada olduğu gibi Türkiye'de de önemini koruyan paraziter bir hastalıktır. Günümüzde ülkemiz kaynaklı sıtma olguları *P. vivax* türüne ait olup, bu tür dışında kalan sıtma olguları importe vakalar olarak değerlendirilmektedir. Bu makalede Kamerun' a yaptığı bir iş seyahati sonrasında sıtmaya özel klinik bulguların gözleendiği bir sıtma olgusu değerlendirildi. Hastanın başlıca klinik bulguları üşüme, titreme ve yüksek ateş idi. Periferik kandan hazırlanan ince yayma ve kalın damla kan preparatlarının incelenmesi sonucunda %20 *Plasmodium* parazitemi saptandı ve olgu *P. falciparum* ve *P. ovale* miks enfeksiyonu olarak değerlendirildi. Ayrıca OptiMAL Malaria Rapid Test sonuçları ile *P. falciparum* tanısı ve *P. falciparum* dışı bir türün de enfeksiyona eşlik ettiği doğrulandı. Hastaya kinin ve doksisisiklin tedavisine ilaveten *P. ovale* hipnozoitlerine karşı primakin tedavisi uygulandı. Tedavi sonrası belirgin bir şekilde klinik iyileşme gözlenen hastanın yapılan kontrol kan yaymasında parazite rastlanmadı. Bu vaka sunumu ile sıtmanın endemik olduğu bölgelere yapılan seyahatler sonrası oluşan ateşli hastalıkların ayırıcı tanısında sıtmanın da düşünülmesinin gerektiğini ve seyahat öncesinde sıtma profilaksisinin uygulanmasının önemli olduğu vurgulandı.

**Anahtar Sözcükler:** *P. falciparum*, *P. ovale*, sıtma

## **An Imported Case of Mixed Malaria Caused by *Plasmodium falciparum* and *Plasmodium ovale***

**SUMMARY:** Malaria caused by *Plasmodium* species is an important parasitic infection in Turkey as in the rest of the world. Malaria cases originating in our country are caused by *P. vivax*; those caused by other *Plasmodium* spp. are imported cases. In this article, after work-related travel to Cameroon, a patient who acquired specific clinical signs and symptoms of malaria has been evaluated. The major clinical findings of the patient were fever, chills and shaking. After examination of thin and thick blood smears prepared from the peripheral blood of the patient, a 20% rate of *Plasmodium* parasitemia was obtained and the case was considered to be a mixed *P. falciparum* and *P. ovale* infection. In addition, *P. falciparum* infection was confirmed using the Optimal Malaria Rapid Test and the presence of another *Plasmodium* species besides *P. falciparum* was confirmed. Primaquine was added to quinine and doxycycline therapy for *P. ovale* hypnozoites. No *Plasmodium* was found in control blood smears after clinical improvement. In this case, it has been emphasized that in differential diagnosis of fever seen after travel to malaria endemic areas, malaria must be considered and prophylaxis must be carried out before travel.

**Key Words:** *P. falciparum*, *P. ovale*, malaria

## **GİRİŞ**

*Anopheles* cinsi dişi sivrisineklerle insana bulaşan ve bilinen geçmişi M.Ö. 1700 yıllarına kadar dayanan sıtma, daha çok tropikal ve sub tropikal ülkelerde gözlenen yaygın bir protozoon hastalığıdır. Günümüzde her yıl 300-350 milyon kişinin sıtmaya yakalandığı ve yine her yıl 1, 5-2, 7 milyon insanın sıtmadan

öldüğü bildirilmektedir. Bu olguların %90'ının tropikal Afrika kökenli olduğu ortaya konulmuştur (8, 9, 16).

Ülkemizde Cumhuriyetin ilk yıllarında gerek iş gücü, gerekse ekonomik kayıplara yol açması nedeniyle sıtmaya büyük önem verilmiş; 1926 yılında Sıtma Savaş Kurumlarının kurulması ve 1940'lı yıllarda DDT' nin kullanılmaya başlaması ile bu hastalığın kontrol altına alınması sağlanmıştır. Ülkemizde 1977 ve 1994 yıllarında 2 epidemiy yaşanmasının ardından, 1994 yılında çalışmalara hız verilerek 2000 yılında insidans 17:100.000'e gerilemiştir (5, 16). Bununla birlikte risk altındaki nüfusun artması, nüfus hareketleri, küresel

Geliş tarihi/Submission date: 25 Kasım/25 November 2004

Düzeltilme tarihi/Revision date: 03 Mart/03 March 2005

Kabul tarihi/Accepted date: 11 Mart/11 March 2005

Yazışma /Corresponding Author: Songül Bayram Delibaş

Tel: (+90) (232) 259 59 59 Fax: (+90) (232) 259 05 41

E-mail: songul.bayram@deu.edu.tr

Bu çalışma 13. Ulusal Parazitoloji Kongresi'nde (8-12 Eylül 2003, Konya) sunulmuştur.

ısınma nedeniyle riskli bölgelerin genişlemesi ve ilaçlara direnç gibi nedenlerle yakın gelecekte de dünyada ve ülkemizde sıtmanın önemli bir sağlık sorunu olmaya devam edeceği bildirilmektedir (1).

Sıtma da oluşan klinik tablo, parazitin türüne göre değişiklik göstermekle birlikte hepsinde ortak olarak gözlenen “akut sıtma nöbeti” dir. Yüksek ateş, üşüme, titreme ve bol terleme ile karakterize olan bu nöbetler, *P. ovale*’ de ve ülkemizde hakim tür olan *P. vivax* sıtmasında yaklaşık 48 saatte bir oluşmaktadır. Hastalar yüksek ateş yanında, baş ve karın ağrısı, bulantı, kusma ve ileri derece halsizlikten yakınır. Ayrıca taşikardi, splenomegali, hafif hepatomegali ve sarılık en sık gözlenen fizik muayene bulgularıdır. Laboratuvar bulguları ise sıklıkla değişken olmakla beraber, pansitopeni, indirek bilirubinde artış ve karaciğer enzimlerinde hafif yükselmeler şeklindedir (8). Eritrositlerin kazandığı sitoadherans özelliklerinden dolayı daha şiddetli seyreden *P. falciparum* sıtması mikrovasküler hastalık oluşturan tek tür olarak bilinmektedir (6, 14).

Geçmişte *P. malaria* ve *P. falciparum*’un yerli bulaş yapmış olduğuna ilişkin bulgu ve bilgiler olmasına rağmen, günümüzde yerli bulaş yapan türün yalnızca *P. vivax* olduğu kabul edilmektedir. Türkiye’ de saptanan *P. vivax* harici sıtma olguları dış kaynaklı importe olgular olarak değerlendirilmektedir (5). Bu olgu, Afrika gibi sıtmanın endemik olduğu bölgelere seyahat sonrası Türkiye’ de görülen sıtma olgularında, *P. vivax* dışı etkenlerden *P. falciparum* ve *P. ovale*’ nin bulunabileceğini ve etkin ilaç tedavisi ile hastaların iyileşebileceğini ortaya koymak amacıyla sunulmuştur.

## OLGU SUNUMU

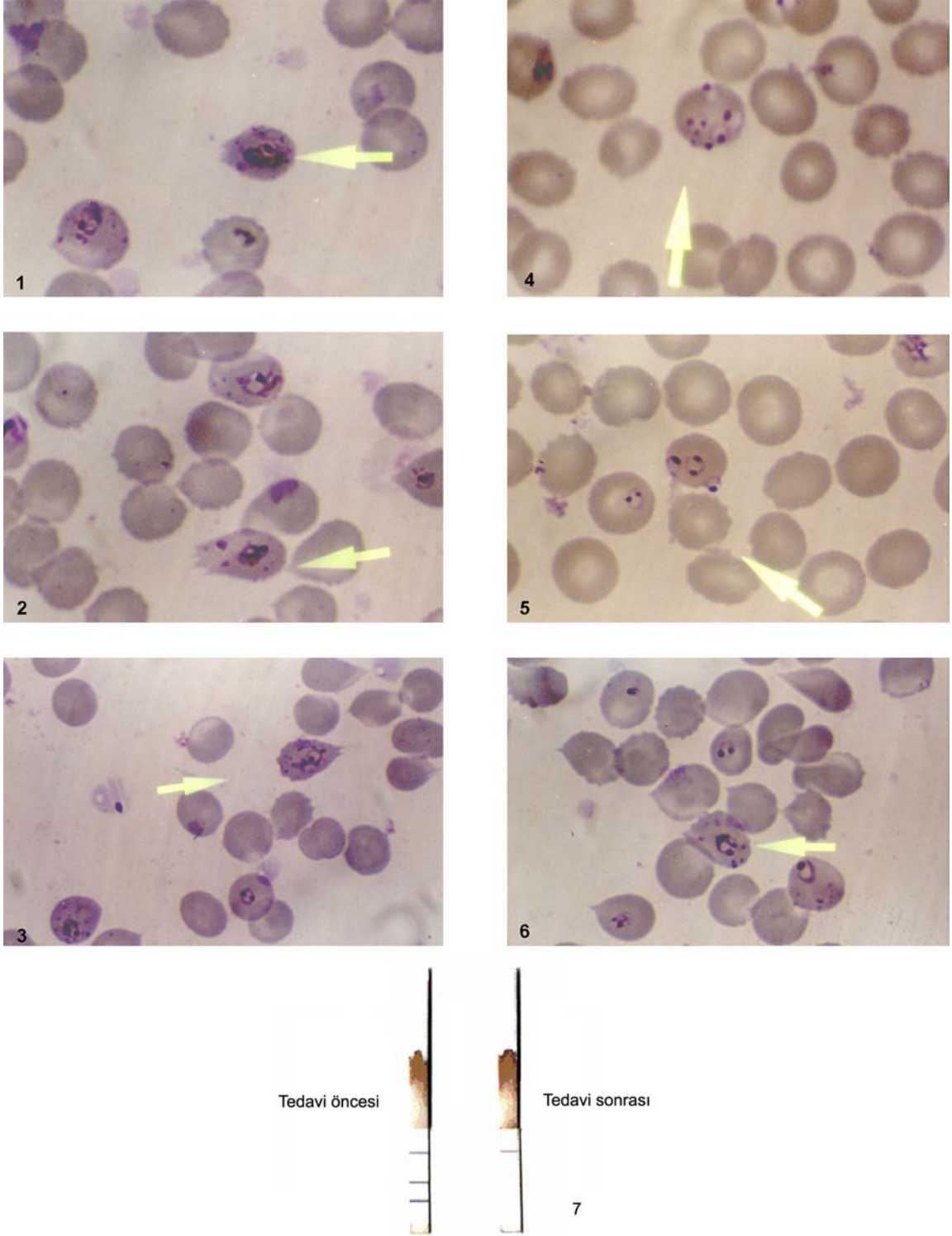
Otuz bir yaşındaki erkek hasta, yüksek ateş, üşüme, titreme ve halsizlik şikayetleriyle Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Acil Servisine başvurdu. Hastadan alınan anamnez sonucu, ateşinin 5 gündür devam ettiği, 40-41 °C’ ye kadar çıktığı, periferik soğutma ve antibiyotik (Ampisilin-sulbaktam 2x375 mg/gün peroral) tedavisine rağmen 37-38 °C’nin altına inmediği, ateşle birlikte üşüme, titreme, yan ağrısı ve idrar renginde koyulaşma şikayetlerinin bulunduğu öğrenildi. Ateşinin 15 gün önce döndüğü Kamerun (Afrika’ nın orta batısında ve Atlas Okyanusu kıyısında) seyahatinden 7-10 gün sonra; halsizlik, baş ve göz ağrısını takiben yükselmeye başladığı, hastanın bu seyahat öncesi ve esnasında herhangi bir hastalığa karşı profilaksi almadığı öğrenildi. Fizik muayenesinde 39 °C ateş ve bilateral eksudatif tonsillit dışında özellik saptanmayan hastanın kan tetkikleri sonucunda AST:77 U/L (0-50), ALT:44 U/L (0-41), LDH:687 U/L (240-

480), CK:2100 U/L (26-190), direkt bilirubin:3.4 mg/dl (0.0-0.3) olarak bulundu. Tam kan sayımında anemi (Hb:9.1g/dl, Hct:%26) ve trombositopeni (trombosit: 51.000) saptandı. Hastanın yapılan idrar ve kan kültürlerinde bakteriyolojik üreme olmadı ve Monospot testi negatif olarak değerlendirildi.

Hastanın Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Parazitoloji Anabilim Dalı’nda hazırlanan ince yayma ve kalın damla kan preparatlarının Giemsa ile boyanması sonrasında yapılan mikroskopik incelemesinde, eritrosit içerisinde parazitin farklı formlarına rastlandı. İnce yaymada rastlanan *plasmodium* türleri; içinde birden fazla *plasmodium* içeren eritrositlerin bulunması, enfekte eritrosit formlarının normal boylarda olması, eritrosit içi parazitlerin *P. vivax*’ da olduğundan daha küçük olması nedeni ile *P. falciparum* ve bazı eritrositlerde “mum alevi” olarak adlandırılan çentiklenmiş eritrosit görünümünün olması nedeni ile *P. ovale* olarak değerlendirildi (Şekil 1-6). Kandaki *Plasmodium* parazitemisinin %20 olduğu hesaplandı.

Tanıma direkt mikroskopik bakı dışında ticari OptiMAL Sıtma Hızlı Testi (OptiMAL Malaria Rapid Test, Flow Inc., Portland, Oreg.) kullanıldı (13). Parazitin Laktat Dehidrogenaz (pLDH) enzimine karşı oluşturulmuş monoklonal antikorların emdirildiği dipstikler içeren bu test ile *Plasmodium* tür tayini yapıldı. Hastanın parmağından alınan bir damla kan kullanılarak uygulanan testte, *P. falciparum*’ a spesifik bir bant ve *P. falciparum* dışı türleri (*P. vivax*, *P. ovale*, *P. malaria*) tanımlayan bir bant gözlemlendi (Şekil 7).

Hastada gelişen üst gastrointestinal sistem kanaması üzerine 1 ünite trombosit süspansiyonu verildi. Hastanın *plasmodium* türleri ile enfekte olduğu bölge olarak kabul edilen Kamerun’ un, WHO tarafından “klorokine dirençli bölgeler” içinde gösterilmesinden dolayı hastaya kinin (3x200 mg/gün peroral) ve doksisisiklin (2x100mg peroral) başlandı. İlaç tedavisine *P. ovale* sıtmasının radikal tedavisi için primakin ilave edildi. Tedavinin ikinci gününde yapılan tam kan sayımında hemoglobinin biraz düşmesine karşın (Hb:8g/dl), trombositlerinin iki kat arttığı gözlenen hasta (Trombosit:103.000), tedavisi devam edecek şekilde kendi isteğiyle SSK hastanesine sevk edildi. Tedavinin 7. gününde hastanın incelenen periferik kan yaymalarında parazite rastlanmaması ve kan değerlerinin normale yaklaşması (Hb:12.2 g/dl, Htc:%37.6, trombosit 260.000) sebebiyle ilaç tedavisine son verildi. Tedavi sonrası yapılan kontrol bakışında ince yayma ve kalın damla kan preparatlarında *plasmodium* türlerinin kan şekillerine rastlanılmadı ve tekrarlanan OptiMAL Malaria Rapid Test sonucu negatif olarak gözlemlendi (Şekil 7).



Şekiller 1-6. Olgunun kan yaymasında saptanan *P. ovale* ve *P. falciparum* kan şekilleri; 7. OptiMAL Malaria testi ile alınan sonuçlar

## TARTIŞMA

Türkiye nüfusunun yaklaşık %23'ü yani 15 milyonu sıtmanın endemik olduğu bölgelerde yaşamaktadır. Hemen hemen tüm vakalarda saptana sıtma etkeni *P. vivax*' tır. Bununla birlikte, 1993-1999 yılları arasında Türkiye'de görülen 95 *P. falciparum* sıtma olgusunun çoğunun yurt dışı kaynaklı impoite vakalar olduğu bildirilmiştir (5, 12). Saptanan bu vakaların çoğu Afrika ve Uzak Doğu ülkelerindedir. *P. falciparum* dünyanın tropikal bölgelerinde sık görülürken, *P. ovale*' ye nadiren Batı Afrika ve Pasifik Adalarında rastlanmaktadır (16).

Sıtmayı oluşturan *Plasmodium* türünün saptanması, hastalığın prognozunun ve ilaç tedavisinin belirlenmesi açısından mutlaka gereklidir. *P. vivax* sıtmasında eritrositler içerisinde yalnızca tek kromatin içeren bir parazit yerleşirken eritrosit boyutlarında genellikle belirgin bir artma gözlenmektedir. *P. falciparum*' un etken olduğu sıtma da genellikle eritrosit boyutlarında değişimin olmaması, eritrosit içinde birden fazla parazitin bulunması ve muz şeklindeki gametositlerin gözlenmesi tanı koydurucu özelliklerdir. *P. ovale*' nin etken olduğu sıtmanın ince kan yaymasında ise eritrosit membranlarının "mum alevi" denilen çentikli görünümde olması son derece patognomoniktir (6, 9, 14). Batı Afrika ülkesi olan Kamerun' a yaptığı bir haftalık iş seyahati sonrasında hastalanan olgumuzun yapılan ince yayma mik-rokobik incelemesinde, birden fazla parazit içeren eritrosit formlarının bulunması yanında eritrosit boyutlarında değiş-me olmaması ve bazı eritrositlerde mum alevi görünümünün olması nedeni ile olgu, *P. falciparum* ve *P. ovale* miks enfeksiyonu olarak değerlendirildi. *P. falciparum* tanısı, uygulanan OptiMAL Sıtma Hızlı Testi sonucunda gözlenen spesifik bant oluşumu ile desteklenirken; gözlenen ikinci bant ise *P. falciparum* dışı bir türün de var olduğunu doğrulamaktaydı.

Ülkemizin sıtma geçmişine bakıldığında *P. falciparum*' un yerli bulaş yapmış olduğuna ilişkin veriler bu türün yerli bulaş yapma olasılığını düşündürmektedir (2). Mert ve ark. (10) bildirdiği bir olguda, Diyarbakır yöresinde askerlik sonrası gelişen *P. falciparum* sıtmasının yerli bulaş olduğu ileri sürülmüştür. Ok ve ark. (11)' nin yurt dışı kaynaklı *P. falciparum*' un neden olduğu İzmir' den üç sıtma olgusu bildirilmiştir. Olgumuzun sürekli olarak yaşadığı yerin sıtma için endemik olmayan İzmir olması ve hastalığın alınma olasılığının olduğu tarihlerde ülkemiz sınırları içinde başka bir yere seyahat etmemiş olması ve ülkemizde şimdiye kadar yerli bulaş şeklinde bildirilmiş *P. ovale*' nin etken olduğu sıtma vakasının olmaması gibi nedenlerle saptanan bu iki etkenin Kamerun' a yapılan seyahat sırasında kazanıldığı sonucuna varıldı.

Bölgesel sıtma bulaşma süresinin 6-12 ay olarak saptandığı Kamerun, Dünya Sağlık Örgütü tarafından saptanan sıtma için yüksek riskli bölgelerden biridir. Sıtma insidansının oldukça yüksek olduğu (2900:100.000) bildiri-len Kamerun' da klorokine karşı direncin mevcut olduğu belirlenmiştir (4, 17).

Bu nedenle hastaya, klorokine dirençli *P. falciparum* suşları için önerilen tedavi protokollerinden kinin-doksisisiklin kombine tedavisi yanında, *P. ovale*' nin radikal olarak tedavi edilmesi amacıyla özellikle karaciğer hipnozoitlerine karşı etkili primakin verildi.

Nüfus hareketlerinin artması ve seyahat olanaklarının gelişmesiyle her yıl sıtma riski altında yaşayan nüfus çoğalmaktadır. Sıtmanın endemik olduğu bölgelere yolculuk öncesi uygulanan kemoprofilaksinin, sıtmadan korunmada, morbidite ve mortaliteyi azaltmada önemli bir faktör olduğu belirtilmektedir (3, 7). Olgumuzun Kamerun seyahati öncesinde herhangi bir profilaktik tedavi almadığı belirlenmiş ve miks enfeksiyonla karşılaşılmıştır. Değerlendirilen bu olgu ile endemik bölgelere yapılan seyahatler öncesinde sıtma bulaş riskini azaltmak için kemoprofilaksi uygulan-masının ve yolcuların sıtma konusunda bilgilendirilmesinin gerekliliği ve bu seyahatleri takiben oluşan ateşli hastalık-ların ayırıcı tanısında sıtmanın da düşünülmesi gerektiği sonucuna varılmıştır.

## KAYNAKLAR

1. **Akdur R**, 1997. Sıtma Eğitim Notları. Ankara, T.C. Sağlık Bakanlığı Sıtma Savaş Daire Başkanlığı Yayını.
2. **Alkan MZ**, 1990. Anadolu tarihinde sıtmanın önemi. *T Parazitol Derg*, 14(3-4):5-10.
3. **Amin NM**, 1992. Prophylaxis for malaria. Helping world travelers come home healthy. *Postgrad Med*, 92:161-168.
4. **Basco LK, Ndounga M, Ngane VF, Soula G**, 2002. Molecular epidemiology of malaria in Cameroon. XIV. *Plasmodium falciparum* chloroquine resistance transporter (PFCRT) gene sequences of isolates before and after chloroquine treatment. *Am J Trop Med Hyg*, 67(4):392-395.
5. **Demirkasimoğlu M, Ülger S**, 2001. Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı Sıtma Savaşı Dairesi D.S.Ö. Avrupa Bölgesinde Roll-Back Malaria için İlerlemeler ve Sorunlar. TC. Sağlık Bakanlığı. Ankara.
6. **Garcia LS, Sulzer AJ, Healy GR, Grady KK, Bruckner DA**, 1995. Blood and Tissue Protozoa. Murray PR, Barol EJO, Pfaller AM, Tenover FC, Tenover FC, Tenover FC eds. *Manual of Clinical Microbiology*. 6<sup>th</sup> edition. p.1171-1195
7. **Juckett G**, 1999. Malaria prevention in travelers. *Am Fam Physician*, 59: 2523-2530.
8. **Krogstad DJ**, 2000. *Plasmodium species* (Malaria). Mandell GL, Bennet JE, Dolin R ed. *Principles and Practice of Infectious Diseases*. 5<sup>th</sup> edition. New York: Churchill Livingstone. p:2819.
9. **Kuman HA**, 1993. Sıtma-Malarya. Özcel MA, (eds). *GAP ve Paraziter Hastalıklar*, Türkiye Parazitoloji Derneği yayın no:11, İzmir, Ege Üniv. Basımevi.
10. **Mert A, Tabak F, Kuyumcu M, Dumankar A, Polat E, Yücel A, Aktuğlu Y**, 1995. Klorokine Duyarlı Bir *Plasmodium falciparum* Sıtma Olgusu. *ANKEM Derg*, 9(2):193.

11. **Ok ÜZ, Büke M, Saymer AA, Özcel MA**, 1994. İzmir’de 3 falciparum sıtması olgusu. *T Parazitol Derg*, 18(1):33-42.
12. **Özsoy FM, Çavuşlu Ş, Altunay H, Koçak N, Pahsa A, Yenen OŞ**, 1999. Sıtma: 115 olgunun irdelenmesi. *Flora Derg*, 4(2):124-128.
13. **Palmer CJ, Bonilla JA, Bruckner DA, Barnett ED, Miller NS, Haseeb MA, Masci JR, Stauffer WM.**, 2003. Multicenter study to evaluate the OptiMAL test for rapid diagnosis of malaria in U.S. hospitals. *Clin Microbiol*, 41(11):5178-82.
14. **Trampuz A, Jereb M, Muzlovic I, Prabhu RM**, 2003. Clinical review: Severe malaria. *Crit Care*, 7(4):315-323.
15. **Unat EK, Yücel A, Altaş K, Samastı M**, 1995. Unat’ in Tıp Parazitolojisi. Beşinci baskı, İstanbul, Cerrahpaşa Tıp Fak. Vakfı Yay, s: 635.
16. **WHO**, 1993. Implementation of The Global Malaria Control Strategy. WHO Technical Report Series 839, WHO, Geneva.
17. **WHO**, 1996. Assessmentt of therapeutic efficacy for uncomplicated falciparum malaria in areas with intense transmission. WHO/MAL/96.1077, World Health Organization, Geneva.