

KLOROKİNE DİRENÇLİ BİR *PLASMODIUM FALCIPARUM* İNFEKSİYONU: OLGU SUNUMU

A CASE OF CHLOROQUINE RESISTANT *PLASMODIUM FALCIPARUM* INFECTION

Ali İlgin OLUT¹
Hande DAĞCI²

Şükran KÖSE¹
Nihat ÇEVİKEL³

Seray ÖZENSOY TÖZ²

Seçkin KARACAN¹

¹Tepecik SSK Eğitim Hastanesi, Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Kliniği;

²Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Parazitoloji Anabilim Dalı;

³İzmir A Tipi Sıtma Savaş Dispanseri; İzmir

Anahtar Sözcükler: Sıtma, *Plasmodium falciparum*, klorokin direnci, meflokin

Keywords: Malaria, *Plasmodium falciparum*, chloroquine-resistance, mefloquine

Geliş: 25 Aralık 2003

Kabul: 24 Kasım 2004

ÖZET

Ateş, anemi, trombositopeni ve splenomegali etiyolojisi araştırılırken klorokine dirençli *Plasmodium falciparum* sıtması saptanan ve meflokin + doksisisiklin ile başarıyla tedavi edilen 53 yaşında bir erkek olgu sunulmuştur.

SUMMARY

This paper reports a 53-year-old male patient with high fever, anemia, thrombocytopenia and splenomegaly who was later diagnosed as having chloroquine-resistant *Plasmodium falciparum* malaria and successfully treated with mefloquine plus doxycycline.

GİRİŞ

Dünyada en sık tropikal ve subtropikal bölgelerde rastlanan sıtmada her yıl 200-300 milyon yeni olgu saptanmakta ve bunların yaklaşık 1-2 milyonu ölmekte, bu nedenle de tüm ölüm nedenleri içinde sıtma 6.-8. sırada yer almaktadır (1). Vektör olan anofel türlerinin üreyebildiği, insanlarda hastalık yapan *Plasmodium* türlerinin bulunduğu ve anofellerde plasmodiumların gelişebileceği iklim koşullarına sahip olan her yerde sıtma olguları görülebilmektedir (2).

Plasmodium türlerinden *P. vivax*, *P. ovale*, *P. malariae* ve *P. falciparum* insanda hastalık oluşturmaktadır. Türkiye'de bu türler arasında en sık *P. vivax* görülmekle birlikte, özellikle son yıllarda *P. falciparum* sıtma olgularına da rastlanmaktadır (3-9).

Sıtma, *Plasmodium* türüne göre değişen sürelerde titreli intermittent yüksek ateş nöbetleri, halsizlik, splenomegali ile seyretmekte, derinleşen anemiye yol açmaktadır. Özellikle *P. falciparum* sıtması beyin tutulumuna da neden olduğu için önemli komplikasyonlara ve ölümlere yol açmaktadır (2, 10). Türkiye'de bildirimi zorunlu hastalıklar arasında yer almaktadır.

Sıtma tanısında öykü önem taşımaktadır. Hastanın sıtmanın endemik olduğu bölgelere seyahat edip etmediğinin sorulması, ateş seyrinin takip edilmesi gerekmektedir. Klinik olarak kuşku edilen olgularda kesin tanı, periferik kan yayması ve/veya kalın damla kan preparatlarında plasmodiumların görülmesi ile konulmaktadır. Günümüzde parazit antijeninin ve DNA'sının saptanması ile de *Plasmodium* türleri birbirinden ayırtılabilmektedir (11, 12).

Alyuvarlarda ve karaciğer hücrelerinde olmak üzere iki gelişme dönemi bulunan sıtma parazitlerinin alyuvarlardaki şekillerine klorokin (Aralen, 4-aminokinolin), diğer şekillerine de primakin (8-aminokinolin) etkili olmaktadır. Bu nedenle alyuvar dışı çoğalma dönemi bulunmayan *P. falciparum* ve *P. malariae* infeksiyonları dışında diğer sıtma türleri için her iki ilaç birlikte kullanılmaktadır (13). *Plasmodium falciparum* infeksiyonlarında, parazitin *pfprt* and *pfmdr1* genlerindeki mutasyonlara bağlı olarak klorokin direncine sıklıkta rastlanılmaktadır (14). Meflokin (kinolin metanol) Türkiye’de sıtma eradikasyon merkezlerinde bulunmakta olup bir çok ilaca dirençli *P. falciparum* sıtmasının tedavisinde kullanılmaktadır. Ancak nadir olarak meflokin direncine de rastlanılmaktadır. Doksisisiklin, dirençli olguların tedavisinde meflokin ve diğer sıtma ilaçları ile birlikte kullanılabilir (2).

Klorokine dirençli, tek başına meflokin tedavisine tam yanıt alınamayan ve bunun üzerine doksisisiklin eklenerek başarı elde edilen bu sıtma olgusunun sunulmasının uygun olacağı düşünülmüştür.

OLGU

Elli-üç yaşındaki erkek hasta, Manisa ilindeki bir sağlık merkezinde ateş yüksekliği ve akciğerinde raller saptanıp pnömoni düşünülerek yaklaşık bir hafta süreyle intravenöz (IV) seftriakson ve siprofloksasin tedavisi görmüş ve ateşinin düşmemesi, genel durumunun düzelmemesi üzerine yazarların kliniğine sevk edilmiştir. Hasta öyküsünde, ateşinin üç hafta önce iş için yaklaşık bir aydır bulunduğu Nijerya’da başladığını, kendisine orada sıtma düşünülerek bir hafta boyunca ilaç verildiğini, ancak iyileşme olmadığı için kendi isteği ile Türkiye’ye döndüğünü belirtmiştir. Hastanın kliniğe başvurusunda arteriyel tansiyon 100/60 mmHg, ateş 39.8°C olup, fizik muayenesinde splenomegali dışında özellik olmadığı, yapılan incelemelerinde; hemoglobin %8.7 g, hematokrit %25.5, beyaz kan hücreleri 3500/mm³, kırmızı kan hücreleri 3.550.000, trombosit 55000/mm³, sedimentasyon 27 mm/saat, biyokimyasal değerlerin ve idrar incelemesinin normal sınırlarda olduğu saptanmış, karın ultrasonogramında dalak 180 mm bulunmuştur. Hastanın endemik bölge olan Afrika’ya seyahat öyküsü nedeniyle sıtma araştırılması için hazırlanan kalın damla ve periferik yayma kan preparatları incelendiğinde çok miktarda muz şeklinde gametosit (Şekil 1a-b) ve genç şizontları (Şekil 2) görülmüştür. Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Parazitoloji Anabilim Dalı Laboratuvarı ve İzmir Sıtma Savaş Merkezi tarafından da *P. falciparum* tanısı konulan hastanın daha önce Nijerya’da klorokin tedavisi gördüğü

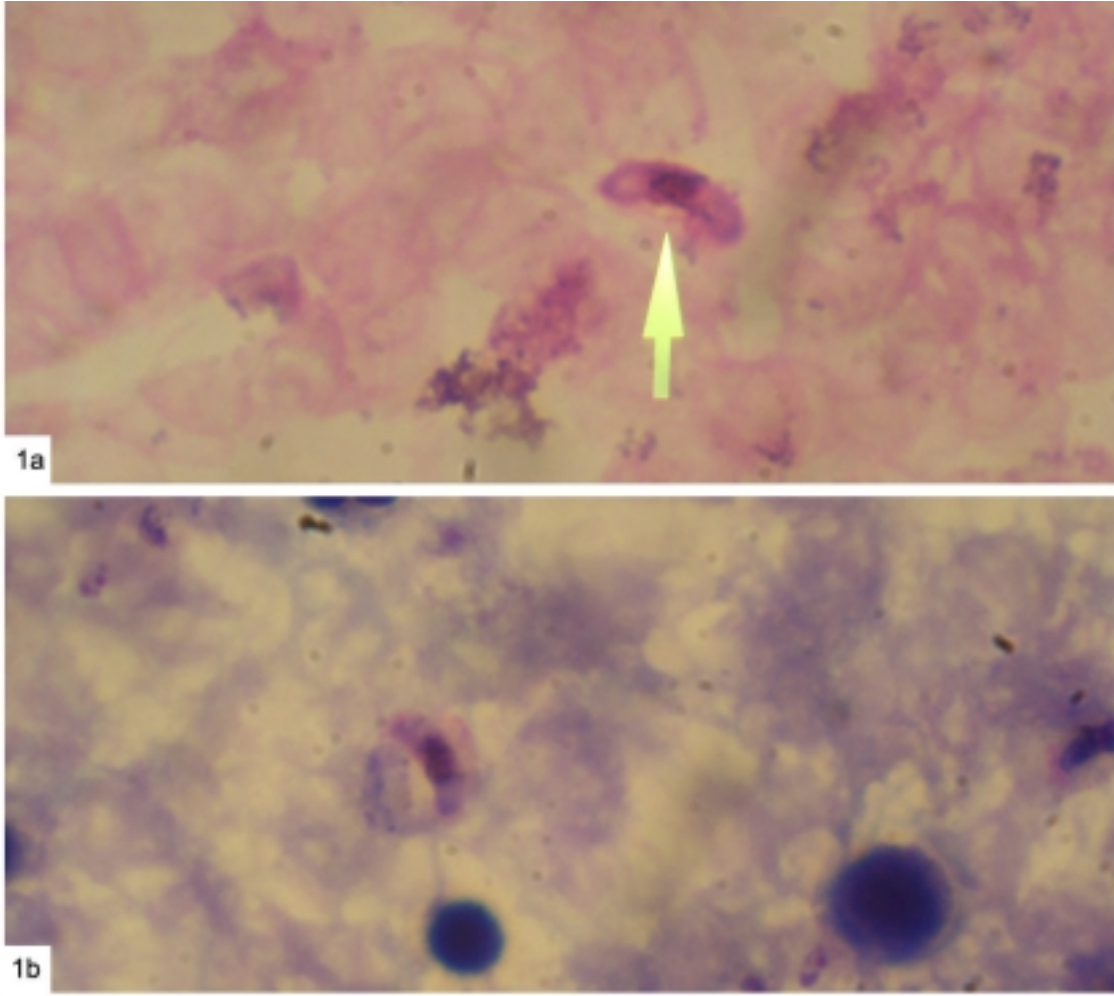
ve ateşinin düşmediğini belirtmesi üzerine klorokine dirençli olduğu düşünülmüştür. Öncelikle hastanın anemi ve trombositopenisi için iki ünite kan ve iki ünite trombosit süspansiyonu verilmiştir. Hastanın öyküsünde 10 yıldır epilepsi tedavisi gördüğünü belirtmesi üzerine, hastane koşullarında özenli takip ile 1250 mg meflokin tek doz olarak uygulanmıştır. Takibinde, yaklaşık 72 saat sonra, hasta klinik olarak düzelmiş ve ateşi düşmüştür. Buna karşın 2., 7. ve 10. günde yapılan yaymalarında eritrositer formların ve gametositlerin halen bulunduğu ancak sayılarının oldukça azaldığı saptanmıştır. Bunun üzerine bir hafta sonra hastaya bir kür daha meflokin aynı dozda verilmiş ve hala paraziteminin devam etmesi nedeniyle bir hafta sonra üçüncü kez meflokin bu kez doksisisiklin ile birlikte verilmiştir. Doksisisiklin, 2x100 mg/gün olacak şekilde bir hafta süreyle uygulanmıştır. Tedavi sonrasında, hasta taburcu edilmeden önce yapılan incelemelerde; hemoglobin %13.4 g, hematokrit %36.2, beyaz kan hücreleri 6200/mm³, kırmızı kan hücreleri 4.480.000, sedimentasyon 27 mm/saat, trombositler 217.000 olduğu ve dalağın 20 mm küçüldüğü görülmüştür. Üçüncü kürden 10 gün ve bir ay sonra yapılan kontrol yaymalarında parazit saptanmadığı ve anemisinin de düzeldiği görülerek tamamiyle iyileştiğine karar verilmiştir.

TARTIŞMA

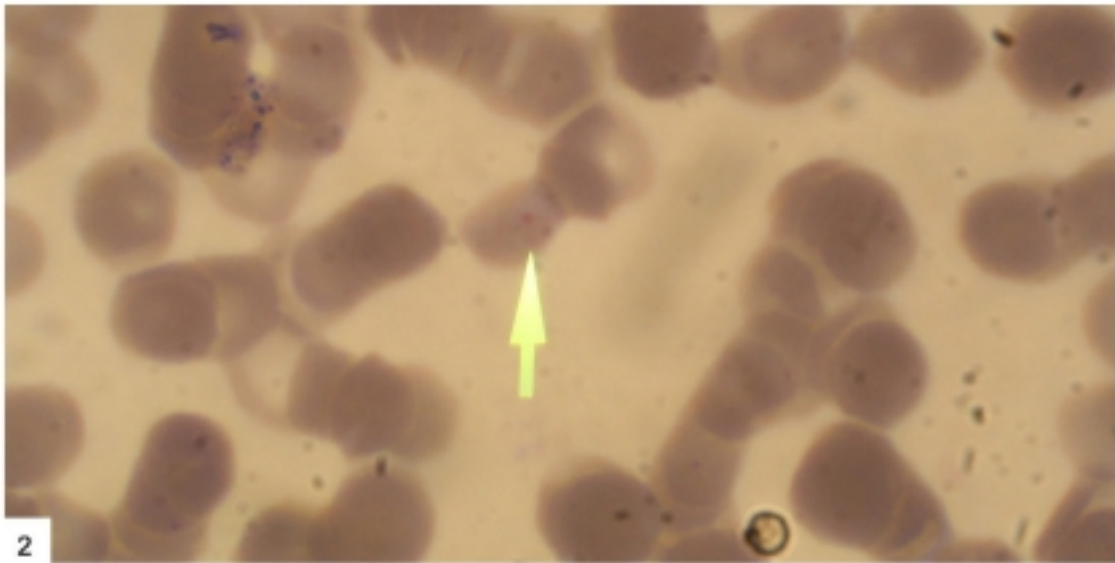
Plasmodium falciparum ile oluşan infeksiyon, en ağır sıtma şekli olarak kabul edilmekte, özellikle tropikal ve subtropikal bölgelerde rastlanmaktadır. Türkiye’de *P. vivax* etkenine bağlı sıtma olguları görülmekte, ancak nadiren *P. falciparum* olgularına da rastlanmaktadır. Son yıllarda bir kaç yerli *P. falciparum* olguları bildirilmekle birlikte (3, 7, 9), olguların büyük bir bölümünü Afrika ve Uzakdoğu ülkelerinden gelen veya seyahat eden kişiler oluşturmaktadır (3, 4, 6-9). Ayrıca, yayınlanan çalışmalarda İzmir ili ve çevresinden de olgular bildirilmiştir (8, 9, 15, 16).

Plasmodium falciparum sıtması baş ağrısı, bel ağrısı ve uzuvlarda ağrı, influenzayı hatırlatan iştahsızlık, bulantı ve halsizlik gibi nonspesifik bulgularla başlamaktadır. Ateş 40° C veya daha yüksek olup nöbet aralığı kısa, ateşli dönem uzun sürmektedir. Genellikle akşama doğru yükselmekte, devamlı veya aralıklı olabilmektedir. Fizik bulgular nonspesifik olup postural hipotansiyon, hafif sarı renk, hepatosplenomegali saptanabilmektedir.

Bazı hastalarda *P. falciparum* infeksiyonunun en ağır formu olarak, santral sinir sisteminde doku hipoksisi, serebral iskemi ve infarktüse bağlı olan serebral sıtma



Şekil 1a-b: *Plasmodium falciparum* gametositi (ince yayma, Giemsa, X1250)



Şekil 2. *P. falciparum* genç trofozoidi (ince yayma, Giemsa, X1250)

gelişmektedir. Ağır bir klinik tablo olup, uygun tedavi verildiğinde bile mortalite oranı %15-20'lere ulaşmaktadır. Hastalarda parazitemiye bağlı olarak anemi oluşmaktadır. Özellikle immun olmayan hastalarda böbrek yetmezliği bulguları gelişebilmekte ancak çok az bir kısmında akut böbrek yetmezliği oluşmaktadır. Sıklıkla hipoglisemi gözlenmektedir. En korkulan komplikasyonlardan biri olan pulmoner ödem en fazla mortaliteye neden olmaktadır. Solunum sayısının artması, dispne ve akciğerde krepatasyonların işitilmesi erken belirtiler olarak görülmektedir (10).

Klorokin'e dirençli *P. falciparum* infeksiyonunun tedavisinde ilk olarak 10 gün kinin ve/veya tetrasiklin veya tek başına meflokin kullanılması önerilmektedir (1). Meflokin oldukça etkili bir ilaç olup yan etki olarak sıklıkla kusma ve baş dönmesine neden olmaktadır. Ağızdan iyi absorbe edilmekte, zirve kan konsantrasyonuna 2-12 saatte ulaşmaktadır. Plazma proteinlerine bağlanmakta ve yarılanma zamanı 13-26 gün sürmektedir. Beta-bloker veya kardiyak iletimi değiştiren ilaç alanlarda, pilotluk gibi dikkat gereken işleri yapanlarda, epilepsisi ve psikiyatrik yakınması olanlarda çok dikkatli kullanılması

önerilmektedir. 45 kg'dan ağır hastalara ağızdan tek doz olarak 1250 mg verilmektedir (17).

Sunulan olguda Afrika'da sıtma tedavisi için verilen ilacın klorokin olduğu hastadan öğrenilerek klorokine dirençli olduğu kabul edilmiş ve meflokin tedavisine başlanmıştır. Dünya Sağlık Örgütü'nün 1996 yılında yayınlanan "Yoğun *P. falciparum* sıtmasının görüldüğü bölgelerde antimalaryal ilaçların etkinliğinin değerlendirilmesi" başlıklı bildirisinde yapılmış sınıflamaya göre hastanın meflokin yanıtı, yeterli klinik yanıt kategorisinde değerlendirilmiştir (18). Hastada klinik düzelme ve parazit yükünde belirgin azalma saptanmasına rağmen trofozoit ve gametositler kandan tamamen kaybolmamıştır. Bunun üzerine doksisisiklinin, meflokin ile kombine tedavisinde başarılı sonuçlar alınması (19) ve Türkiye'de kolaylıkla sağlanabilmesi nedeniyle bu iki antimikrobiyal ilaç birlikte kullanılmış ve başarı elde edilmiştir.

TEŞEKKÜR

İzmir Sıtma Savaş Dispanseri'nde görevli Sağlık Memuru Laboratuvar Teknisyeni Sayın İsa Yılmaz'a teşekkür ederiz.

KAYNAKLAR

1. Krogstad DJ. Malaria. In: Bennett JC, Plum F, eds. *Cecil Textbook of Medicine*. 20th ed. Philadelphia: WB Saunders Co, 1996: 1893-6.
2. Markell EK, Voge M, John DT. Malaria. In: *Medical Parasitology*. 8th ed. Philadelphia: WB Saunders Co, 1999: 90-122.
3. Oral B, Özsoğmen D, Erdinç Ş, Kınıklı S. Klorokin'e dirençli bir *Plasmodium falciparum* sıtması olgusu. *İnfek Derg* 1993; 7: 210-3.
4. Limoncu ME, Balçioğlu İC, Candan OA, Çevikel N, Özbilgin A. 1995 yılında Manisa ve İzmir illerinde sıtma olgularının değerlendirilmesi. *T Parazit Derg* 1996; 20: 217-21.
5. Mert A, Tabak F, Özaras R, Öztürk R, Aktuğlu Y. Sıtma: Otuz üç olgunun değerlendirilmesi. *İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Dergisi (Flora)* 2001; 6: 118-25.
6. Büke M, Hoşgör M. *P. falciparum*'a bağlı bir sıtma olgusu. *İnfek Derg* 1991; 5: 285-6.
7. Hitit G, Metin F, Yüksel S, Ertem SA, Özyürek S, Karagül E, Göktas P. *P. falciparum* sıtması: üç olgu sunumu. *İnfek Derg* 2003; 17: 227-31.
8. Aydoğan A, Inceboz T, Uner A, Arkan Z, Altınöz S. İzmir de malarya tropica olgusu. *T Parazit Derg* 1997; 21: 229-31.
9. Ok ZÜ, Büke M, Sayiner AA, Özcel MA. İzmir'de 3 falciparum sıtması olgusu. *T Parazit Derg* 1994; 18: 33-42.
10. Warrell DA. Clinical features of malaria. In: Gilles HM, Warrell DA, eds. *Bruce Chwatt's Essential Malariology*. 3rd ed. London: Hodder and Stoughton, 1993: 35-49.
11. Özensoy S, Pinherio L, Alkan MZ ve ark. *Plasmodium* infeksiyonlarının nested Polymerase Chain Reaction (PCR) ile identifikasyonu. *T Parazit Derg* 1995; 19: 181-7.
12. Aslan G, Seyrek A, Ulukanlıgil M, Özbilge H. Şanlıurfa bölgesinde giemsa boyama ve malaria rapid test yöntemleriyle *Plasmodium falciparum* araştırılması. *T Parazit Derg* 2000; 24: 1-3.
13. Warrell DA. Treatment and prevention of malaria. In: Gilles HM, Warrell DA, eds. *Bruce Chwatt's Essential Malariology*. 3rd ed. London: Hodder and Stoughton, 1993: 164-95.
14. Sidhu AB, Verdier-Pinard D, Fidock DA. Chloroquine resistance in *Plasmodium falciparum* malaria parasites conferred by pfcrt mutations. *Science*. 2002; 298: 210-3.
15. Ok ÜZ, Özbakkaloğlu B, Girginkardeşler N, Ceylan H. Manisa da yerli bir falciparum ve vivax sıtması olgusu. *T Parazit Derg* 1997; 21: 225-8.
16. Ok ÜZ, Vurgun N, Limoncu ME, Ceylan H, Kuman HA. Türkiye'de son yıllardaki ilk yerli falciparum ve vivax mikss sıtma olgusu. *T Parazit Derg* 1996; 20: 211-216.

17. **Krogstad DJ.** *Plasmodium* species (Malaria). In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, eds *Mandell, Douglas and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*. 5th ed. New York: Churchill Livingstone, **2000**: 2817-31.
18. **WHO Division of Control of Tropical Diseases Geneva, Division of integrated Disease Prevention and Control Regional Office for Africa-Brazzaville.** Assessment of therapeutic efficacy of antimalarial drugs for uncomplicated falciparum malaria in areas with intense transmission. WHO/MAL/96.1077.
19. **Wilairatana P, Krudsood S, Treeprasertsuk S, Chalermrut K, Looareesuwan S.** The future outlook of antimalarial drugs and recent work on the treatment of malaria. *Arch Med Res* **2002**; 33: 416-21.

İLETİŞİM

Uz. Dr. Ali İlgin OLUT
SSK Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Klinik Mikrobiyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları Kliniği
Yenişehir, İZMİR
e-posta: aliolut@yahoo.com