



***Plasmodium vivax*'ın Etken Olduğu Pediatrik Sıtma Olgusu**

A Pediatric Case of Malaria Caused by *Plasmodium vivax*

Mehmet Kemal Kanık¹, Ayşe Şahin¹, Nazan Dalgıç¹, Zeynep Yıldız Yıldırım¹, Banu Bayraktar², Nurbanu Bilgin¹

¹ Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, İstanbul, Türkiye

² Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

Özet

Sıtma, *Plasmodium* türlerinin etken olduğu morbidite ve mortaliteye sebep olan ateş ile seyreden ciddi bir hastalıktır. Burada iki haftadır aralıklarla titremenin eşlik ettiği ateş atakları olan bu sebeple dış merkeze başvuran, tetkiklerinde pansitopeni saptanan ve ayakta izlem önerilen, şikayetlerinin devam etmesi üzerine hastanemize başvuran 10 yaşındaki Suriye doğumlu kız hasta sunulmuştur. Fizik muayenesinde splenomegali saptanan ve laboratuvar incelemelerinde pansitopeni tespit edilen hastaya yapılan periferik yayma ve kalın damla sonucu *Plasmodium vivax*'ın neden olduğu sıtma tanısı konulmuştur. Ülkemizde yerli sıtma olgusu eradikasyon çalışmaları neticesinde görülüyor olsa da yurtdışı kaynaklı olgular sebebiyle ateşle başvuran hastada ayırıcı tanıda sıtmanın da düşünülmesi gerektiğini vurgulamayı amaçladık.

Anahtar Kelimeler: Ateş, *Plasmodium vivax*, sıtma

Abstract

Malaria, caused by the plasmodium species, is a serious disease that is associated with high levels of morbidity and mortality, and is characterized by fever. Here, we present the case of a 10 year-old Syrian-born girl who was admitted to a medical center with fever attacks accompanied by chills, and who was referred to our hospital upon the detection of pancytopenia in an examination and the continuation of complaints in the proposed follow-up. Splenomegaly was detected during a physical examination, and pancytopenia in the laboratory test results. The patient was diagnosed with malaria caused by *Plasmodium vivax* according to a peripheral and thick blood smear. Despite malaria having been all but wiped out in our country following an eradication program, malaria should always be considered in differential diagnoses of foreign patients who admit to medical centers with a fever.

Keywords: Fever, malaria, *Plasmodium vivax*

Giriş

Sıtma anofel cinsi sivrisinekler aracılığıyla bulaşan *Plasmodium* türlerinin neden olduğu ateş ile seyreden bir hastalıktır. İnsanlarda en sık hastalık yapan *Plasmodium* türleri *Plasmodium vivax*, *Plasmodium falciparum*, *Plasmodium malariae*, *Plasmodium ovale* ve *Plasmodium knowlesi*'dir (1,2).

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ)'nün Dünya Sıtma Raporu 2015 verilerinde; 2000 yılında 262 milyon sıtma olgusu görülmüşken, 2015 yılında %18 azalarak 214 milyona düşmüş buna rağmen 438.000 kişi hayatını kaybetmiştir. Ölümle sonuçlanan bu olguların

rın %91'i Afrika kıtasında ve çoğunlukla 5 yaş altındaki çocuklarda görülmüştür. Sıtma ölüm nedenleri arasında dünyada ilk 10'da, Afrika'da ise ikinci sıradadır (2).

Ülkemizde en sık klinik tabloya neden olan tür *P. vivax*'tır. Güneydoğu Anadolu ve Akdeniz Bölgesi'nin doğusunda bu olgular daha sık görülmektedir (3). Ülkemizde sıtma tanılı olgu sayıları; 2002 yılında 10.224, 2006 yılında 796, 2009 yılında 84, 2010 yılında 78 olarak bildirilmiştir. Yerli yeni olgu 2010 yılından itibaren tespit edilmemiş sadece nüks ve yurtdışı kaynaklı olgular bildirilmiştir (2,4). Yurtdışı kaynaklı olguların 2006-2011 yılları arasında arttığı görülmektedir (Resim 1). Burada sunduğumuz olgu ile

Yazışma Adresi / Correspondence Address:

Mehmet Kemal Kanık

Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, İstanbul-Türkiye

E-mail: mkkkanik@gmail.com.tr

©Telif Hakkı 2018

Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Derneği -Makale metnine
www.cocukenfeksiyon.org web sayfasından ulaşılabilir.

©Copyright 2018 by Pediatric
Infectious Diseases Society -Available online at
www.cocukenfeksiyon.org

eradikasyon çalışmaları neticesinde sıtma olgu sayıları giderek azalsa da seyahat, göç ve mevsimlik işçiler sebebi ile endemik olmayan bölgelerde sıtma görülebileceğine ve ateş ile başvuran hastalarda ayırıcı tanıda düşünülmesi gerektiğine dikkat çekmeyi amaçladık.

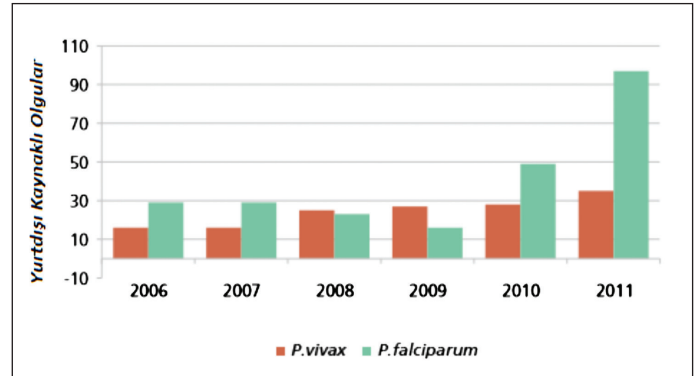
Olgu Sunumu

Suriye doğumlu 10 yaşında kız hasta ateş, karın ağrısı ve ishal şikayetleri ile dış merkeze başvurmuş; pansitopeni ve hepatosplenomegali saptanan hastaya ayaktan takip önerilmiş. Şikayetleri devam eden hasta ateşinin 39-40°C'ye kadar yükselmesi nedeniyle hastanemiz çocuk acil polikliniğine başvurdu. Öyküden ateşinin iki haftadır aralıklarla yükseldiği ve titremelerin eşlik ettiği öğrenildi. Suriye'den İstanbul'a 3 yıl önce ailesi ile birlikte geldiği ve sonrasında herhangi bir seyahat öyküsü olmadığı ifade edildi.

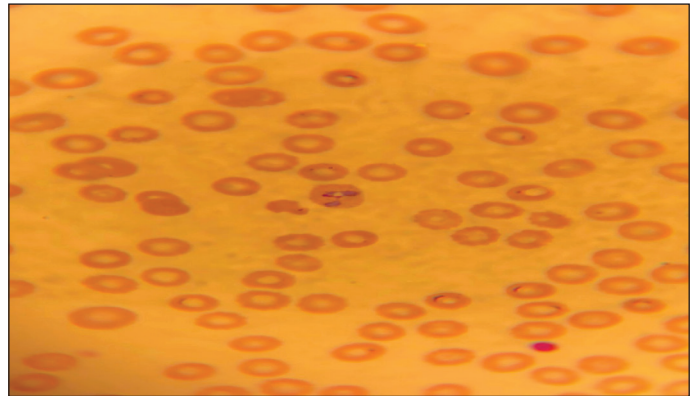
Hastanın fizik incelemesinde genel durumu orta, şuur açık ve koopereydi. Vücut sıcaklığı 39°C, nabız 120/dakika, kan basıncı 85/50 mm/Hg ve solunum sayısı 24/dakika idi. Hasta orta derece dehidrate, cilt turgoru azalmış, soluk görünümdeydi. Karın muayenesinde yaygın hassasiyet, 2 cm hepatomegalisi mevcuttu. Dalak ele gelmiyordu ancak traube kapalıydı. Diğer sistem muayeneleri doğaldı.

Hastaya tam kan sayımı, biyokimya, C-reaktif protein (CRP), tam idrar tetkiki (TİT), akciğer grafisi ve abdominal ultrasonografi (USG) yapılması planlandı. Kan incelemelerinde hemoglobin: 8.3 g/dL, hematokrit: %22.4, MCV: 75.6 fL, lökosit: 1870/mm³, nötrofil: 530/mm³, lenfosit: 620/mm³, trombosit: 73.000/mm³, CRP: 96.94 mg/L idi. Abdominal USG'de hepatosplenomegali (karaciğer 147 mm, dalak 151 mm) izlendi. Akciğer grafisi ve tam idrar tetkikinde patoloji saptanmadı. Hasta izlem ve tetkik amacıyla Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları servisine yatırıldı. Ateş ve dehidratasyonu bulunan hastaya antipiretik ve parenteral sıvı tedavisi başlandı. Hastanın klinik izlemlerinde ishal gözlenmedi. Servise yatışının ilk gününde titreme ile birlikte yükselen ve 40°C'yi bulan ateşleri oldu. Çocuk acil başvurusu sırasında alınan tam kan sayımında pansitopeni saptanan hastadan pansitopeni ve nütrisyonel anemi etyolojisine yönelik kan tetkikleri alındı ve periferik yayma yapıldı. Ferritin: 278.4 ng/mL (10.29-55.84), vitamin B12: 126 pg/mL (126.5-505), folik asit: 8.08 ng/mL (3.1-19.9) 25 hidroksi vit D: 9 idi.

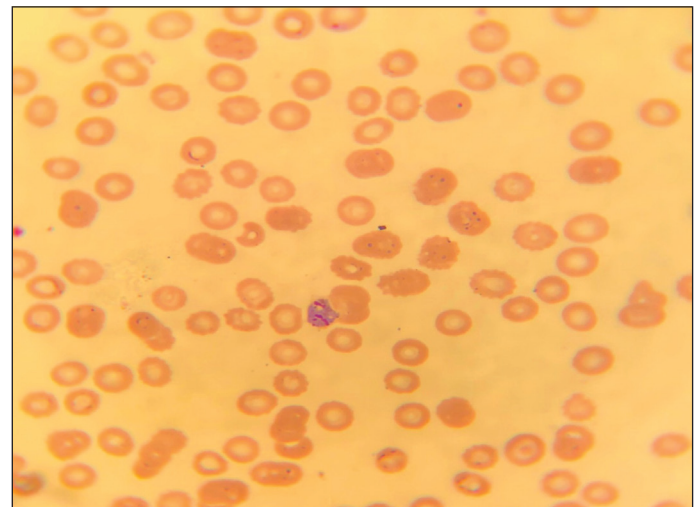
Periferik yayma çocuk hematoloji uzmanı ile birlikte değerlendirildi. İncelenen yaymada *Plasmodium* ile uyumlu eritrosit içi taşlı yüzük hücreleri görülmesi üzerine kalın damla yapılması planlandı. Kalın yaymada eritrosit içinde *P. vivax* şizontları görüldü (Resim 2,3). Pansitopeni nedeniyle birinci basamak olarak bakılan periferik yaymada *P. vivax* şizontları görülen hastamıza ilk 24 saat içinde tanı konuldu. Kalın yayma ve polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) için EDTA'lı tüpe venöz kan alınarak Ulusal Sıtma Referans Laboratuvarına (Türkiye Halk



Resim 1. 2006-2011 yılları arasında yurtdışı kaynaklı vakalar.



Resim 2. *P. vivax* erken trofozoit (taşlı yüzük) formu.



Resim 3. *P. vivax* ile uyumlu şizont.

Sağlığı Kurumu, Mikrobiyoloji Referans Laboratuvarları Daire Başkanlığı) gönderildi. Çoklu (multipleks) PCR yöntemi ile tür tayini yapıldı. 18 rRNA ve sirkumsporozoit genler kullanılarak yapılan PCR sonucu *Plasmodium vivax* olarak geldi.

Genel durumu orta olan, asidoz, pulmoner ödem, ciddi anemi, dissemine intravasküler koagülasyon, böbrek yetmez-

liği bulunmayan hastamız komplike olmayan *P. vivax* kabul edildi. PCR sonucunda *P. vivax* tespit edilmesi üzerine tedavi için sıtma savaş dispensari ile irtibata geçildi. Ülkemizde sıtma savaş dispensari tarafından uygulanan protokol gereği Artemeter&lumefantrine ve primakin Halk Sağlığı Kurumu'ndan temin edilerek hastamızın tedavisine başlandı.

Artemeter&lumefantrine (20/120 mg); günde iki kez 4 tablet 3 gün, primakin (7.5 mg); günde bir kez 2 tablet 14 gün şeklinde kullanılmaya başlandı. Tedavinin 24. saatinden sonra hastanın ateşi düştü. Hastadan tedavinin 72. saatinde alınan tam kan sayımı tetkiklerinde hemogloblin: 7 g/dL, hematokrit: %21.1, lökosit: 3100/mm³, nötrofil: 1000/mm³, lenfosit: 1720/mm³, trombosit: 135.000/mm³ idi. Sağlık Bakanlığı sıtma protokolü olarak önerilen artemeter&lumefantrin tedavisi 3 güne tamamlanarak kesildi. Primakin tedavisinin 7. gününde alınan kan tetkiklerinde hemogloblin: 8.8 g/dL, hematokrit: %27.1, lökosit: 8230 /mm³, nötrofil: 5360/mm³, lenfosit: 2280/mm³, trombosit: 365.000/mm³ idi. Hastanın izlemlerinde genel durumunun iyi olması, ateşlerinin gözlenmemesi üzerine yatışının 9. gününde primakin tedavisinin 14 güne tamamlanması ve vitamin eksikliğine yönelik B12 günde 1 kez 1 tablet 60 gün ve devit-3 kullanması önerilerek poliklinik kontrolüne gelmek üzere taburcu edildi.

Bir hafta sonra Çocuk Enfeksiyon Polikliniğine kontrole gelen hastanın genel durumu iyi, karın muayenesinde hepatosplenomegali saptanmadı, diğer sistem muayeneleri de doğaldı. Çocuk Hematoloji önerisi ile yapılan tam kan sayımında; hemogloblin: 10.3 g/dL, hematokrit: %38, lökosit: 6770/mm³, nötrofil: 3540/mm³, lenfosit: 2650/mm³, trombosit: 300.000/mm³ bulundu.

Tartışma

Son yıllarda yapılan sıtma ile kararlı mücadele sonucunda Türkiye'de 2000-2013 yılları arasında sıtma olgusu 11.384'ten 78'e gerilemiştir (5). Olguların büyük kısmı Diyarbakır, Şanlıurfa, Batman ve Mardin'in güney kesiminde görülmektedir. 2012'de Türkiye'ye endemik bölgelerden giren kamyon şoförleri aracılığı ve olguların tanınmasındaki gecikme nedeni ile Mardin'de 218 sıtma olgusu görülmüştür. Sağlık Bakanlığı'nın kararlı mücadelesi neticesinde 2013 yılında 34, 2014 yılında 5 ve 2015 yılında sadece 3 olgu nüks olarak raporlanmıştır (6,7). Garnham ve arkadaşları yaptığı çalışmaya göre gelişimini tamamlamamış sporozoitlerin bir yıl ve daha uzun bir süre içinde çeşitli faktörler ile reaktif olabileceğini ve buna bağlı olarak inkübasyon periyodunun uzayabileceğini bildirmişlerdir (8). Olgumuzun da literatüre uygun olarak 3 yıl önce Suriye'den gelmiş olması açısından yurtdışı kaynaklı olguların önemini koruduğu görülmektedir.

Sıtmanın en önemli özelliği titremeye yükselen ateş olması ve nöbetler şeklinde gelmesidir. *P. vivax*, *P. ovale*'de 48 saatte bir, *P. malariae*' da 72 saatte bir düzenli aralıklarla görülen ateş

nöbetleri vardır. *P. falciparum* sıtmasında 48 saatte bir siklus olsa da hastaların çoğunda düzensiz intermittan ateş paterni vardır.

Çelikbaş ve arkadaşları Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesinde 1992 ile 2006 yılları arasında yatırılarak tedavi edilen 105 sıtma olgusunu retrospektif olarak değerlendirdikleri çalışmada; olguların 101'inin *P. vivax* dördünün ise *P. falciparum* sıtması olduğunu, hastalarında en sık görülen anormal bulgunun titreme, ateş ve trombositopeni olduğunu bildirmişlerdir (9). Olgumuzda da literatürle uyumlu olarak düzenli aralıklarla görülen titremeye yükselen ateş nöbetleri ve pansitopenisi vardı.

Hastanemize çok sayıda Suriyeli göçmen hasta başvurmakta olup bu hastalarda nutrisyonel anemi görülme sıklığı oldukça yüksektir. Bu nedenle hastadan folik asit, B12 ve D vitamini düzeyi istenmiştir. B12 ve D vitamini eksikliği saptanarak tedavisi düzenlenmiştir.

Sıtma tanısında periferik kan örneğinin mikroskopik incelemesi günümüzde hala altın standart olarak kabul edilmektedir. Literatürde yayma sonuçlarının tiplendirmede kullanımının sensitivitesi %95 spesifitesi %100 olarak bildirilmektedir (10).

Hastamızda mevcut olan pansitopeni ve ateş etyolojisine yönelik brusella, tularemi, tüberküloz, toksoplazmoz gibi enfeksiyon hastalıkları, lösemi gibi malign hastalıklar ayırıcı tanıda düşünülmüştür. Fakat pansitopeni nedeniyle birinci basamak laboratuvar tetkiki olarak bakılan periferik yaymada *P. vivax* şizontları görülen hastamıza ilk 24 saat içinde tanı konulması nedeniyle ayırıcı tanı için ileri tetkik yapılmamıştır.

Plasmodium'un inkübasyon süresi türler arası farklılık göstermektedir. *P. vivax* için birincisi 14 ± 3 günlük ilk atak, ikincisi ise karaciğerde hipnozoid formu olarak bulunan ve relapsa neden olabilen iki inkübasyon süresi tanımlanmaktadır. Patricia Brasil ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada sıtma teşhisi doğrulanan 80 hastadan 49 (%63)'unda *P. vivax* ile enfekte olduğunu, bunların arasında 3 ila 12 ay arasında değişen kuluçka süresi olduğunu bildirmişlerdir (11). Klorokin, meflokin, doksisiklin gibi kemoprofilaksida yaygın olarak kullanılan ajanlar *P. vivax*'ın hepatositlerdeki hipnozoitlerine etkili değildir (12). Bu sebeple tedavi ve kemoprofilaksida farklı yaklaşım uygulanmaktadır (13). Hastamızın anamnezini detaylı sorguladığımızda ilk atak olduğu görüldü ve tedavi seçimi buna göre belirlendi.

DSÖ sıtma tedavisinde; klorokin duyarlı *Plasmodium* enfeksiyonlarında klorokin, *P. vivax* ve *P. ovale* enfeksiyonlarında hipnozoitleri eradike etmek için primakin ile tedavi önermektedir. Klorokin dirençli *P. falciparum* ve *P. vivax* enfeksiyonları için kinin, doksisiklin, atovakuon/proguanil, meflokin veya artemisin bazlı kombine tedaviler önermektedir. *P. vivax* için; klorokin duyarlı ise klorokin 10 mg/kg yükleme dozu ve

ardından 6, 24 ve 48. saatlerde olmak üzere 5 mg/kg ve primakin 0.25-0.50 mg/kg/gün iki eşit dozda olacak şekilde 14 gün önermektedir (9). Ülkemizde antimalaryal ilaçları Sağlık Bakanlığı Türkiye Halk Sağlığı Kurumu sağlamaktadır. Halk Sağlığı Kurumu tarafından klorokin temin edilemediğinden *P. vivax* için Artemeter&lumefantrine 3 gün ve primakin 14 gün tedavisi önerilmektedir. Sıtma Savaş Dispanseri ile koordineli olarak olgumuza da bu tedavi protokolü uygulandı.

Dünya genelinde 2015 yılında 214 milyon yeni sıtma olgusu meydana gelmiş ve yaklaşık 438.000 ölüm gerçekleşmiştir. Bu ölümlerin yaklaşık %70'ini 5 yaşın altındaki çocuklar oluşturmaktadır ve her 2 dakikada 1 çocuk tanıda gecikme ve doğru tedavi uygulanamamaktan dolayı ölmektedir (14). Hastamıza klinisyen ve laboratuvar iş birliğiyle 24 saatte tanısı konulmuş ve tedavisine başlanmıştır.

Tartışma

Küreselleşen dünyada seyahat, göç ve mevsimlik işçiler sebebi ile endemik olmayan bir bölgede ateş ile başvuran hasta da sıtma görülebileceği unutulmamalıdır. Mortalitesi ve morbiditesi göz önünde bulundurulduğunda hızlı tanı konulması ve doğru tedavi uygulanması önemlidir.

Hasta Onamı: Yazılı hasta onamı bu çalışmaya katılan hastanın ailesinden alınmıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Yazar Katkıları: Fikir - MKK, ND; Tasarım - MKK, AŞ; Denetleme - MKK, AŞ, ND, ZYY; Veri Toplanması ve/veya İşlemesi - MKK, AŞ, BB; Literatür Taraması - MKK, AŞ, ND, ZYY; Yazıyı Yazan - MKK; Eleştirel İnceleme - ND, ZYY, AŞ.

Çıkar Çatışması: Yazarlar herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Finansal Destek: Yazarlar herhangi bir finansal destek bildirmemişlerdir.

Kaynaklar

1. Alkan MZ, Tamer GS. Plasmodium türleri. In: Topçu AW, Söyletir G, Doğanay M (eds). Enfeksiyon hastalıkları ve mikrobiyolojisi. 3. baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 2008:2486-502.
2. World Health Organization. World Malaria Report 2015. Geneva, Switzerland, 2015. Available from: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/200018/1/9789241565158_eng.pdf?ua=1 (Erişim tarihi:18.12.2017).
3. Karadağ A, Ünal N, Yanık K, Borucu R, Günaydın M, Hökelek M. Endemik olmayan bir bölgede periferik kan örneği incelemesinde saptanan Plasmodium türlerinin değerlendirilmesi. Türkiye Parazitolojisi Dergisi 2015;39:5-8.
4. T.C. Sağlık Bakanlığı. Sağlık İstatistikleri Yıllığı 2015. Erişim Tarihi: 18.12.2017. Available from: http://www.saglikistatistikleri.gov.tr/dosyalar/SIY_2015.pdf
5. Eliminating malaria case study 5. The long road to malaria elimination in Turkey. Geneva: World Health Organization; 2013. Erişim tarihi: 18.12.2017 Available from: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/94961/1/9789241506403_eng.pdf
6. Global Malaria Programme. World Malaria Report 2014. Geneva: World Health Organization; 2014.
7. World Health Organization. Guidelines for the treatment of malaria. 2010, 2nd ed. Erişim tarihi:18.12.2017 Available from: <http://www.who.int/malaria/publications/atoz/9789241549127/en/>
8. Garnham PCC, Bray RS, Bruce-Chwatt LJ, et al. A strain of Plasmodium vivax characterized by prolonged incubation: morphological and biological characteristic. Bull World Health Organ 1975;52:21-32.
9. Celikbaş AK, Ergönül O, Baykam N, Eren S, Güven T, Dokuzoğuz B. Malaria in Turkey and 14 years of clinical experience. Mikrobiyol Bul 2006;40:237-43.
10. Iqbal J, Khalid N, Hira PR. Comparison of two commercial assays with expert microscopy for confirmation of symptomatically diagnosed malaria. J Clin Microbiol 2002;40:4675-8.
11. Brasil P, Costa AP, Pedro RS, et al. Unexpectedly long incubation period of Plasmodium vivax malaria, in the absence of chemoprophylaxis, in patients diagnosed outside the transmission area in Brazil. Malaria Journal 2011;10:122.
12. Pedro RS, Guaraldo L, Campos DP, Costa AP, Daniel-Ribeiro CT, Brasil P. Plasmodium vivax malaria relapses at a travel medicine centre in Rio de Janeiro, a non-endemic area in Brazil. Malar J 2012;11:245.
13. Fairhust RM, Wellems TE. Plasmodium species (malaria). Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (eds). Mandell, Douglas and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases. 7th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone, 2010:3437-62.
14. World Malaria Report 2016. Erişim tarihi: 18.12.2017. Available from: <http://www.who.int/malaria/media/world-malaria-report-2016/en/>