

Falsiparum Sıtmalı Bir Vakada Oral Artemisin-Lümefantrin Tedavi Başarısızlığının Yönetimi

The Management of Therapeutic Failure in a Falciparum Malaria Patient under Oral Arthemether-Lumefantrine Therapy

Asım Ülçay, Gökhan Karaahmetoğlu, Vedat Turhan, Hakan Erdem, Ali Acar, Oral Öncül, Levent Görenek

Gülhane Askeri Tıp Akademisi Haydarpaşa Eğitim Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Servisi, İstanbul, Türkiye

ÖZET

Sıtma, ateş, anemi ve splenomegali ile seyreden, akut dönemde tedavi edilmediği takdirde kronikleşme eğilimi gösteren paraziter bir enfeksiyondur. Falsiparum sıtması, kıtalar arası seyahat imkanlarının artışına paralel olarak ülkemizde import vakalar olarak görülebilen ve erken tedaviye başlanmaması halinde ciddi morbidite ve mortalite ile sonuçlanan bir durumdur. Uganda'da altı aylık ikametinden sonra ülkemize dönüş yapan ve sıtma profilaksisine uyum göstermediği anlaşılan bir olguya falsiparum sıtması tanısı konulmuştur. Başlangıçta kanda yüksek düzey parazitemisi artemisin ve lümefantrin kombinasyonu ile kaybolan ancak tedavi bitiminden yaklaşık 18 gün sonra tekrar parazitemi ve ateş atakları ile başvuran bu import vakada kinin ve tetrasiklin tedavisiyle kür sağlanmış olup uygun artemisin kombinasyon tedavisine rağmen rekürrens durumu dikkati çekmiştir. Ülkemizde falsiparum sıtmasına bağlı vakalar olmamasına rağmen bu hastalık yurtdışına seyahat öyküsü olan ve ateş ile müracaat eden hastalarda enfeksiyon acilleri arasında düşünülmesi gereken bir durumdur. Dünya Sağlık Örgütü'nün (DSÖ) de önerdiği şekilde tanısı konulduktan sonra başlangıç tedavisi olarak hızlı parazitemi klirensi ve semptomların dramatik kaybomasını sağlayan artemisinli kombinasyonlara hemen başvurulmalıdır. Artemisin bazlı preparatlardan arthemether-lümefantrin kombinasyonu ülkemizde de sık tercih edilen rejimdir. Ancak özellikle kanda yüksek parazit yükü olan olgularda uygun artemeter kombinasyonu uygulamasından sonraki takiplerde rekürrens (reinfeksiyon veya rekrudesens) olasılığı açısından hastaların yakından takibi önemlidir. (*Türkiye Parazitoloj Derg 2014; 38: 61-7*)

Anahtar Sözcükler: *P. falciparum*, rekrudesens, rekürrens, re-infeksiyon, artemisin bazlı tedavi

Geliş Tarihi: 05.05.2013

Kabul Tarihi: 21.08.2013

ABSTRACT

Malaria is a parasitic infection characterized by anemia, splenomegaly and periodic fever. This infection has a tendency to cause serious complications. Falciparum malaria could occur in our country as an imported case due to increasing intercontinental travel opportunities. The World Health Organisation (WHO) recommends arthemether combination treatment as a first line choice. Here we report a Turkish case admitted to the hospital with high fever, sweating and fatigue. He had been in Uganda for 6 months without prophylaxis. *Plasmodium falciparum* with an intense parasitic load was diagnosed. We started arthemether-lumefantrine combination therapy immediately. 18 days after his discharge he was readmitted with the same complaints and parasitemia was detected once again. This time, we treated him with the quinine-tetracycline combination regime for 7 days. Within 48 hours the patient was afebrile and the blood smear was negative. Falciparum malaria must be considered in infection emergencies for febrile patients especially with any travel history. For an initial therapy, arthemether-lumefantrine combination is a successful choice of treatment. Even with adequate treatment of arthemether-lumefantrine combination, the problems of recurrence (recrudescence or reinfection) could occur due to treatment failure. For the possibility of recurrence, close monitoring of patients is very important in the critical course after adequate treatment. (*Türkiye Parazitoloj Derg 2014; 38: 61-7*)

Key Words: *P. falciparum*, recrudescence, recurrence, reinfection, arthemether based therapy

Received: 05.05.2013

Accepted: 21.08.2013

Bu çalışma, Klimik 2013 Kongresi'nde sunulmuştur, 13-17 Mart 2013, Antalya, Türkiye.

This study was presented at Klimik 2013 Congress, 13-17 March 2013, Antalya, Turkey.

Yazışma Adresi / Address for Correspondence: Dr. Asım Ülçay, GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Servisi, İstanbul, Türkiye. Tel: + 90 216 542 20 20-3678 E-posta: asulcay@gmail.com

DOI:10.5152/tpd.2014.3169

©Copyright 2014 Turkish Society for Parasitology - Available online at www.tparazitolog.org

©Telif hakkı 2014 Türkiye Parazitoloji Derneği - Makale metnine www.tparazitolog.org web sayfasından ulaşılabilir.

GİRİŞ

Sıtma, *Plasmodium* ailesine ait protozoonlar tarafından oluşturulan ve anofel cinsi sivrisinekler ile insanlara bulaşan, ateş nöbetleri, anemi ve splenomegali ile seyredip, başlangıçta akut, tedavi edilmediğinde ise kronikleşme eğilimi gösteren paraziter bir enfeksiyondur (1-3). Sıtma etkenleri *P. falciparum*, *P. vivax*, *P. ovale*, *P. malariae* ve 2008'de yeni tanımlanan *P. knowlesii*'dir (4). Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ)'nün dünya üzerinde çoğunluğunu Afrika ülkelerinin oluşturduğu 106 endemik ülkeden elde ettiği verilere göre, 2010 yılında yaklaşık 3,3 milyar insan sıtma riski ile karşı karşıyadır. Bunlardan 1,2 milyar kişi Afrika ve Güneydoğu Asya ülkelerinde yaşamakta olup diğer popülasyona göre daha yüksek risk altındadır. 2010 yılında dünya genelinde 216 milyon sıtma epizodu ortaya çıkmış olup, %81'i Afrika ülkelerinde görülmüştür. 655.000 kişi bu enfeksiyon nedeniyle kaybedilmiş ve ölümlerin çoğunluğunu (%91) yine Afrika kıtasındadır. Ne yazık ki dünya genelinde ölümlerin %86'sını beş yaş altı çocuklar oluşturmaktadır (5). Ölümlerin büyük bir çoğunluğu sebep olduğu ağır semptomlara bağlı olarak *P. falciparum* türü nedeniyle. Dünya genelinde tahminen 1,13 ile 1,44 milyar insan *P. falciparum* riski altındadır (6).

Ülkemizde 1945-1980 yılları arasında etkili önlemlerle eradikasyon safhasına gelen sıtma, son 40 yılda mücadelede aksamalar nedeni ile 1990'lı yıllarda Doğu Akdeniz ve Güney Doğu Anadolu bölgelerinde endemik, diğer bölgelerde sporadik olarak görülmeye başlanmıştır (7-9). 1996-2000 yılları arasında yılda yaklaşık olarak 33 000 *P. vivax* ve 10-20 *P. falciparum* olgusu bildirilmiştir (10). Günümüzde ise Türkiye'de yıllık sıtma olgu sayısı son derece azalmış ve sıtma olgusunun neredeyse hiç bildirilmediği yıllar gündeme gelmiştir.

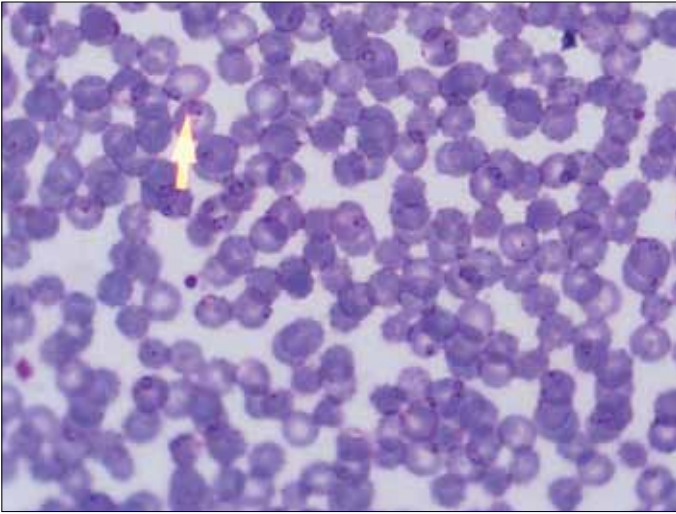
Plasmodium falciparum özellikle tropikal bölgede sık karşılaşılan, eritrositlerin tüm formlarını infekte etmesi ve ilaçlara dirençli olması nedeniyle prognozu en kötü olan sıtma türüdür (2). Son yıllarda ülkeler arası seyahat imkanlarının artışına paralel olarak ülkemizde yurtdışı kaynaklı enfeksiyöz etkenlerinin görülme oranı da belirgin ölçüde artmıştır. Seyahat eden kişilere seyahat öncesi önerilerde bulunmak ancak bu kişilerin %11'i kemoprofilaksi ve %17'si insekt koruma yöntemlerini uygulamaktadırlar (11). Klorokin direncinin önemli bir sorun olduğu Falsiparum sıtmasında erken ve uygun antiparaziter tedaviye başlamak hastanın prognozu ve mortalitesi açısından önemli bir yaklaşım tarzıdır. DSÖ'nün falsiparum sıtmalı olgularda önerdiği birinci ve ikinci basamak tedavi stratejileri vardır. Ülkemizde antimalaryal ilaçlar Sağlık Bakanlığı Sıtma Savaş Derneği (SBSSD) tarafından karşılanmakta ve olgulara göre tedavi rejimleri planlanıp merkezler ile koordine edilmektedir. Yurtdışı kaynaklı falsiparum sıtmalı olgularında temel yaklaşım artemisin bazlı tedavi rejimleridir. Artemisin ve türevlerinin falsiparum sıtma tedavisinde kullanımını ilk olarak 2004 yılında bildirmiştir (12). Daha sonra birinci basamak tedavide kısa süreli rejimleri 2006 ve 2010 yıllarında rehberlerde belirtmiştir. Artemisin ve türevleri sıtma tedavisinde 1-3 günde semptomlarda gerileme ve parazit sayısında hızlı bir düşüşe yol açarlar. Ancak uygun tedaviye rağmen falsiparum sıtmalı olgular bazen birinci basamak tedavilerden sonraki 14 günlük kritik süreçte reinfeksiyon veya rekrudesens tablolarıyla başvurabilmektedir (13). Bu makalede oral artemisin ve lümefantrin tedavisinden 18

gün sonra tekrar parazitemi ile başvuran ve bu sefer kinin ve tetrasiklin kombinasyonu ile kür sağlanan yurtdışı kaynaklı bir falsiparum sıtması olgusu sunulmuştur. Seyahat nedenli enfeksiyonların daha sık gözlemlendiği günümüzde sıtma kliniği ile takip edilen hastaların tedavi sırasında ilaçların eksiksiz verilmesi ve kür sağlandıktan sonra yakından izlemleri önem kazanmıştır.

OLGU SUNUMU

52 yaşında erkek hasta hastanemiz acil servisine ateş yüksekliği, baş ağrısı, terleme ve ishal şikayeti ile başvurmuştur. Acil servise gelişinden beş gün önce şikayetlerinin kırıncılık şeklinde başladığını ifade eden hasta iki gün önce ise bu şikayetlerine ateş, halsizlik, bulantı, kusma, öksürük ve başağrısı eklendiğini ifade etmiştir. Fizik muayenesinde bilinci açık, genel durumu orta idi. Vital bulguları; Ateş 39,5°C, Nabız 102/dk, kan basıncı 123/70 mmHg, solunum 32/dk idi. APACHE II skoru 19 ve Glaskow Koma Skoru (GKS) ise 14 (E3V5M6) dü. Fizik muayenesinde cilt subikterik ve karaciğer kot altını bir parmak geçiyordu. Traubesi kapalı olan hastanın ense sertliği yoktu. Kernig ve Brudzinski bulguları negatifti. Diğer sistem muayeneleri nonspesifik olan hastanın laboratuvar tetkiklerinde; Lökosit: 4360/mm³, Nötrofil: 3140/mm³, Lenfosit: 861/mm³, Hemogloblin (Hb) 13,6 g/dL, Trombosit 22000/mm³, Eritrosit Sedimentasyon Hızı (ESH) 80 mm/saat, C-reaktif protein (CRP) 250 mg/L, Total bilirubin 2,70 mg/dL, Aspartat amino-transferaz (AST) 85 IU/L, Alanin amino-transferaz (ALT) 97 IU/L, Laktat dehidrogenaz (LDH) 868 IU/L, kan üre azotu (BUN) 105 mg/dL, Kreatinin 1,54 mg/dL; Total protein 4,84 mg/dL; Albumin 2,98 mg/dL, Protrombin zamanı (PTZ): 14,8 sn, INR: 1,35 olarak saptandı. Posteroanterior akciğer grafisi normal olan hastanın EKG'sinde herhangi bir anormallik saptanmadı.

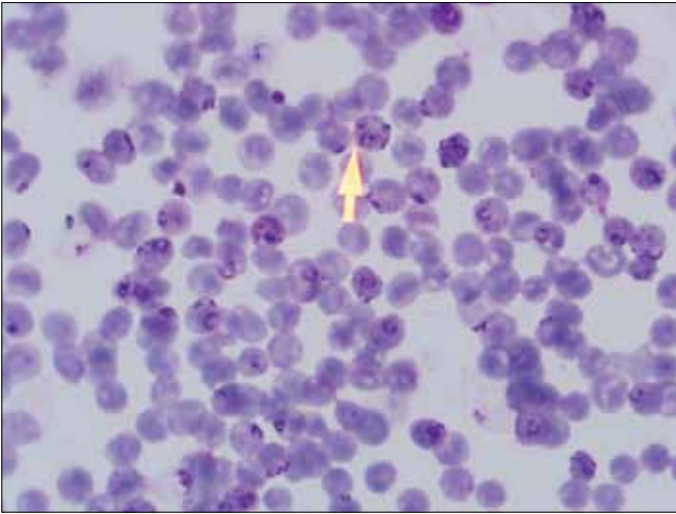
Hastanın öyküsünden; 10 gün önce iş amaçlı kaldığı doğu Afrika ülkesi Uganda'dan geldiği, kaldığı altı aylık süre içerisinde belirgin bir şikayeti ve hastalığı olmadığı öğrenildi. Bu bulgularla akut ateşli ve çoklu organ tutulumu ile seyreden sistemik febril sendromlar (ehrlichiosis, rekürren ateş, riketsiyal hastalıklar, dengue ateşi, salmonelloz, sıtma, leptospiroz, viral hemorajik ateşler, vb), pnömoni ve toplum kökenli sepsis ayırıcı tanıda düşünülürdü. Hasta yoğun bakım ünitesi izolasyon odasına yatırıldı. Hastaya intravenöz mayi ile birlikte doksisisiklin tablet 100 mg (per oral, 2X1) tedavisi başlandı. Hastanın ayrıntılı anamnezinde antimalaryal profilaksilerini sadece 2 hafta süreyle aldığı, Uganda'da kaldığı 5 aydan daha uzun bir süre boyunca ise ilaçlarını almadığı belirlendi. Ayrıca iş arkadaşlarının sıtma tanısı aldığını ve tedavi gördüğünü bahsetti. Kalın damla yaymasında çok sayıda halka şeklinde trofozoitler saptandı. İnce yaymasında ise bir eritrosit hücreci içerisinde çok sayıda halka formasyonları ve eritrositlerin boyutlarının değişmemiş olduğu görüldü. Sıtma savaş merkezinden de konsultasyon alınarak olguya *P. falciparum*'a bağlı sıtma tanısı konuldu. Parazitemi oranı, CDC kriterlerine göre enfekte eritrositlerin enfekte olmayanlara oranlayarak ve toplamda en az 500 eritrosit sayılarak hesaplandı (14). Buna göre toplam parazit yükü yaklaşık %40 olarak tespit edildi (Resim 1). Yatışının birinci akşamı vital bulguları stabil olan hastanın durumu ile ilgili ertesi sabah SBSSD ile temasa geçildi. Olgunun yaymaları yapıldı. Hastaya komplike olmayan *P. falciparum* sıtma tanısı ile artemether 20 mg - lumefantrin 120 mg, 12 saatte bir 4 tablet olmak üzere oral üç günlük tedavi başlandı. Vital bulgu ve aldığı çıkar-



Resim 1. İlk atak tedavisinin 1. günü



Resim 3. İlk atak tedavisinin 3. günü



Resim 2. İlk atak tedavisinin 2. günü

diği mayi takipleri, mayi replasmanı ve trombosit suspansiyonu gibi destek tedavileri başlandı. Yatışının ikinci günü ateş 39°C nin üzerinde seyretti. Genel durumu kötüleşen hastanın GKS: 4 (E1V2M1), APACHE II Skoru: 21 olarak değerlendirildi. Kontrol tetkiklerinde total bilirubin 11,7 mg/dL, direkt bilirubin 6,29 mg/dL, indirekt bilirubin 4,7 mg/dl, LDH 2157 mg/dL, fibrinojen 363 mg/dL, D-dimer: 16,36 mg/dl seviyelerine yükseldi. Tam idrar tahlili +2 pozitif ürobilinojen çıkışı ve +2 pozitif eritrosit olarak sonuçlandı.

Hastaya antimalaryal tedavinin verilebilmesi için nazogastrik sonda takıldı, tedavinin ikinci gününde incelenen periferik yaymasında parazit yükü %5 seviyesine kadar düştüğü gözlemlendi (Resim 2). Yatışının üçüncü günü akşamı değerlendirilen hastanın şuuru açılmaya başladı. Oryante ve koopere olan hastada ateş yanıtı alındı. Vital bulguları stabil olan olgunun parazit yükü %1'in altına geriledi (Resim 3). Doksisisiklin tedavisi kesilen hastanın artemether 20 mg - lumefantrin 120 mg tedavisi üçüncü ve son dozunu aldıktan sonra hasta yoğun bakımdan servisimize alındı. Hb değeri 7,10 g/dL ve hemotokrit değeri %22'ye kadar geriledikten sonraki günler boyunca bu değerler yükselmeye başladı.

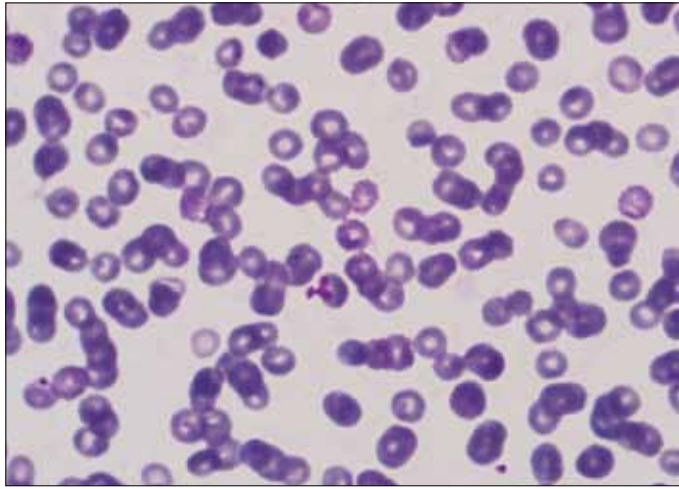
Karaciğer fonksiyon testlerinden ALT, AST, direk ve indirek bilirubin, albumin, total protein, PTZ ve INR değerleri takibinin altıncı gününde normale dönen hastaya (Tablo 1) mikrovasküler seviyede sitoadherense bağlı olası iskemik odaklar açısından beyin kontrastlı MR planladı. MR sonucu normal olan hasta 1 hafta sonra poliklinik kontrolüne gelmek üzere şifa ile taburcu edildi.

Poliklinik kontrolünden yaklaşık 7 gün sonra (Üç günlük artemether-lumefantrin tedavisinin son dozundan yaklaşık 18 gün sonra) hasta ateş, terleme, üşüme titreme şikayetleri ile polikliniğimize tekrar başvurdu. Vital bulguları; Ateş 40,1°C, nabız 123/dk, kan basıncı 120/70 mmHg, solunum 30/dk idi. APACHE II skoru 17, GKS ise 14 idi. Fizik muayenesinde cilt doğal ve karaciğer kot altını bir parmak geçiyordu. Traubesi kapalı olan hastanın ense sertliği yoktu. Kernig ve Brudzinski bulguları negatifti. Diğer sistem muayeneleri nonspesifik olan hastanın laboratuvar tetkiklerinde; Hb 11,6 g/dl, ESH: 46 mm/saat, CRP: 70,4 mg/L, total bilirubin: 1,44 mg/dL, AST: 44 IU/L, ALT: 29 IU/L, LDH: 910 IU/L, BUN: 38 mg/dL, kreatinin: 1,26 mg/dL olarak saptandı. Posteroanterior akciğer grafisi normal olan hastanın EKG'sinde herhangi bir anormallik saptanmadı. Hasta ilk atağa göre gerek klinik durum olarak daha iyi gerek ise trombosit, PTZ, INR, albumin, karaciğer fonksiyon testlerinde daha normale yakındı (Tablo 1). Ateşli döneminde kan ve idrar kültürleri alınan hastanın falsiparum sıtması geçmişi de göz önüne alınarak yapılan periferik kalın ve ince yaymalarında parazitlere ait walkman kulaklığı şeklinde ring formasyonları tekrar görüldü (Resim 4). Olguda ayırıcı tanılar arasında; önceden %40 gibi çok yoğun parazitemi atağından arta kalan inkubasyon halindeki trofozoitlerin manifestasyonu veya *P. ovale* veya *P. vivax* ile kombine olmuş olası miks sıtma tablosu düşünülüp destek amaçlı SBSSD ile tekrar temasa geçildi. *P. vivax* ve *P. ovale* düşünülmedi. Yayma incelemelerinde falsiparum halka formlarının tekrar görüldüğü belirtildi. Hastanın tedavisi DSÖ rehberine göre 2. basamak tedavi olan kinin-sülfat 300 mg tablet (3x2 tb/gün) ve tetrasiklin hidroklorür 250 mg tb (4x250mg/gün) olarak tekrar düzenlendi. Yatışından 12 saat sonra ateş yanıtı alınan hastanın takipleri süresince ESH ve CRP gibi akut faz reaktanları normale döndü. Kan ve idrar kültürlerinde etken üremedi. Tedavisi 7 güne tamamlanan hastanın iki günde

Tablo 1. Hastanın ilk atak ve rekürrens durumlarındaki laboratuvar değerleri

Tedavi Günü/ Kan Değeri	1.Yatış 1.gün	1. Yatış 3. Gün	1. Yatış 7. Gün	2. Yatış 1. Gün	2. Yatış 3. Gün	2. Yatış 7. Gün	Normal Aralıklar 7. Gün
Beyaz Küre	4,36	8,09	8,43	6,56	3,59	5,53	4.0-10,5x10 ³ /mm ³
Trombosit	22	53,5	537	219	154	374	150-450x10 ³ /mm ³
Hemoglobin	13,6	9,31	9,94	11,6	9,34	10,2	13,5-18 gr/dL,
ALT	97	94	54	29	38	18	5-40 U/L
AST	85	126	39	44	52	17	5-40 U/L
Total Bilirubin	2,70	10,06	1,50	1,44	1,64	0,50	0,2-1,2 mg/dL
İndirek Bilirubin	1,60	5,00	1,00	1,10	1,25	0,25	0,1-0,3 mg/dL
Üre	105	127	24	38	32	26	15-44 mg/dL
Kreatinin	1,54	1,21	1,05	1,26	1,23	1,25	0,6-1,4 mg/dL
Albumin	5,09	2,95	3,67	3,84	3,42	3,43	3,5-5,0 g/dL
PTZ	14,8	12,7	14,03	11,8	11,9	12,2	10-14 sn
INR	1,35	1,15	1,28	1,07	1,08	1,10	0,8-1,2
ESH	24	32	46	46	39	16	0-15 mm/h
CRP	250	206	43	70	23	7,42	0-8 mg/dL
D-Dimer	4,32	16,36	3,87		1,84		0-0,55 mg/dL
Fibrinojen	319	307	190		333		200-400 mg/dL

ALT: alanin aminotransferaz; AST: aspartat aminotransferaz; ESH: eritrosit sedimentasyon hızı, CRP: C-Reaktif Protein, PTZ: Protrombin zamanı



Resim 4. Artemether-lümefantrin tedavisinden 18 gün sonra tekrar saptanan parazitemi

bir yapılan periferik yayma takiplerinde son yapılan gözleminde tüm sahalar tarandı ve parazit etkeni görülmedi. Hasta 3 gün sonra poliklinik kontrolü olmak üzere şifa ile taburcu edildi. Daha sonraki poliklinik takiplerinde durumu stabil seyretti.

TARTIŞMA

Avrupa'da yılda tahmin edilen yaklaşık 25-30 milyon kişi sıtma bulaşı olabilecek yerlere seyahat etmektedir (15). Her yıl Avrupa'da 12 000, ABD'de ise 1300 import sıtma olgusu bildirilmektedir (16).

Türkiye'de ise falsiparum sıtması genellikle yurtdışı kaynaklı (import) olarak görülmektedir. Şatana ve ark. (17) yapmış olduğu bir çalışmada İstanbul'da 2002-2011 yılları arasında incelenen 15234 kan

örneğinde 439 plasmodium etkeni saptanmıştır. Bunların 324'ünde (%73,8) *Plasmodium vivax* ve 115'inde (%26,2) *P. falciparum* tespit edilmiş, falsiparum sıtmalarının 113'ü import olgu olarak değerlendirilmiştir. Bunun nedeni ise İstanbul'da yurtdışından gelen Afrikalı göçmenler, endemik bölgelerden gelen turistler ve yurtdışına giden yerli popülasyonların olmasına bağlanmıştır.

Falsiparuma bağlı sıtma tablosunda bir ateşsiz asemptomatik aralıktan sonra klasik ateşli sıtma nöbetleri genellikle görülmez. Ateş 16 saat veya sürekli. Klasik olarak tersiyer veya kuartan gibi periyodisite göstermeyen olgularda falsiparum sıtmasının düşünülmesi gerekir (1). Olgumuzda da rekürrensten önceki tabloda ateşi dönem dört gün üst üste görülmüş olup özellikli bir ateş periyodu yoktu. Falsiparum sıtmasında baş ağrısı şiddetlidir. Hastanın durumu daha ağırdır. Bulantı, kusma, diyare sık görülür. İleri derecede kansızlık olabilir (1, 2, 18). Olgumuzun Hb değerleri 7 mg/dL'ye kadar düşmüş olup müdahalesiz beş gün içerisinde yine 10 mg/dL'ye kadar çıkmıştır. Hipotansiyon, sarılık ve hepatosplenomegali görülebilir (1, 18). Daha ciddi olarak ise serebral sıtma, pulmoner ödem, akut solunum sıkıntısı sendromu (ARDS), metabolik asidoz, karasu humması gibi tablolar hastalığın gidişatına bağlı olarak ortaya çıkabilir (2). Hastalık bağışıklığı olmayan kişilerde ölümcül sonuçlanır. Uygun tedavi başlatılmazsa sıtma çok çabuk ilerler. Bazen tedaviye rağmen nadiren semptomların ortaya çıkışından sonra ilk 24 saat içerisinde hastalar kaybedilebilir (13). DSÖ'nün tanımladığı ciddiyet kriterlerinden bir veya daha fazlasının yer alması, hastanın ilk müracatta veya ilk iki gün içerisinde yoğun bakım şartlarında takip gerekliliğinin ortaya çıkması ciddiyet kriterleri olarak tanımlanmıştır (13). Fransa'da 400 ciddi *P. falciparum* sıtma olgusu irdelendiğinde mortalite ile ilişkili risk faktörü olarak ileri yaş, düşük GKS ve yüksek parazitemi saptanmıştır (16).

Plasmodium falciparum sıtma olgularında zamanında tanı konulup ve uygun antimalaryaya tedavisi verilmesi ve ileri tıbbi bakımın uygulanması durumlarında bile komplikasyonlardan dolayı %20 mortalite görülebilmektedir (10). Tanı ve tedavinin geç başlaması sıtmadan kaynaklanan ölümlere katkı sağlayan kritik bir faktördür (19). Önceki çalışmalar benzer olarak, sıtma kazanımı kemosupresif tedavi almamaları, uygunsuz ajan almaları veya uyum sağlamamaları olarak tespit edilmiştir (20). Retrospektif olarak yapılan ve 2003-2009 yıllarını kapsayan 500'den fazla hastanın incelendiği bir çalışmada 18 farklı kombinasyon rejiminin uygulandığı belirtilmiştir (15). Artemisin, toplam vücut parazit sayısını hızlı düşürmede, semptomları hemen geriletmede ve diğer ilaçlara direnç gelişmesinin önlenmesinde önemli görev üstlenir (13). Artemisin kombinasyon tedavisi (AKT), DSÖ tarafından önerilen tedavi rejimleridir. Kombine tedavide amodiakin, atovaquon-proguanil, klindamisin, doksisisiklin, lumefantrin, meflokin, piperakuine, pironaridin, klorproguanil-dapson, proguanil-dapson, sulfadoksin-primetamin ve tetrasiklinler kullanılır. Bunlardan lumefantrin, meflokin ve piperakuin'in çoklu ilaca dirençli (ÇİD) *P. falciparum* sıtmasının tedavisinde etkileri kanıtlanmıştır (13). Artemisin/lumefantrine iyi tolere edilir ve etkinliği yüksektir ancak ÇİD *P. falciparum* türlerinin yoğun olduğu Myanmar ve Tayland sınır bölgelerinde direnç dolayısıyla kullanımında ayrıca dikkatli olunmalıdır (15). Atovaquone-proguanil, AKT ile karşılaştırıldığında yavaş etkili ve anlamlı ölçüde uzamış parazit klirensi sağlar. Bu ajan artemisin dirençli (Kamboçya, Tayland sınır bölgeleri) bölgelerindeki komplike olmayan *P. falciparum* ile oluşabilecek sıtmada tercih edilir (15). Olgumuzda SBSSD ile temasa geçilerek hastanın Uganda gibi falsiparum sıtmasının endemik olduğu bölgede kalışı ve %40 gibi yoğun parazit yükünün olmasından dolayı olası dirençli etken de göz önüne alınarak ilk parazitemi ve ateş atağında artemisin+lumefantrin kombinasyonu tercih edilmiştir. Olgumuzda başlangıçta %40'ların üzerinde olan parazit yükü üçüncü günde dramatik olarak gerilemiş ve 3 günlük yoğun bakım takibinden kliniğe alınacak derecede semptomlarda gerileme sağlamıştır. Ancak yaklaşık 18 günden sonra hasta tekrar falsiparum parazitemisi nüksü ile başvurmuştur.

P. falciparum sıtmasında uygun tedaviye rağmen rekürrens duruma neden olan rekrüdesens (tedavi başarısızlığı) veya reinfeksiyon tabloları görülebilmektedir. Tedaviden sonra iki hafta içinde ateş ve parazitemi görülen hastalarda tedavi başarısızlığından söz edilebilir. Tedavi başarısızlığı ilaç direnci, ilacın vücudu zayıf geçişi veya verilmesi gereken dozun altında dozajlama, hastanın kusması, uygunsuz ilaç farmokinetiği gibi ilaç ile ilgili uygulamalar sonucunda olabilir (13).

Artemisin bazlı tedavilerde (AKT) 14 gün içindeki tedavi başarısızlığı nadirdir. Tedavi başarısızlığı olduğu durumlarda ise ikinci basamak tedaviye geçilmelidir. DSÖ'nün rehberine göre ikinci basamak tedaviler; artesunat+tetrasiklin veya doksisisiklin, kinin+tetrasiklin veya tek başına doksisisiklinin 7 günlük rejimleridir (13). Ondört günden sonraki ateş ve parazitemi tekrarı için rekrüdesens (tedavi başarısızlığı) veya yeni enfeksiyon durumları düşünülür. Bu iki durumun net ayrımı için PCR ile parazit genotiplendirilmesi yapılmalıdır. On dört günden sonra rekrüdesens veya re-enfeksiyon durumlarında, önceki tedaviye devam veya ikinci derece herhangi bir tedaviye geçilmesi kararı hastanın

genel durumuna veya yüksek endemik bölgede bulunması durumuna göre değişmektedir. Olgumuzun ikinci ateş ve parazitemi atağı ülkemizin yüksek endemik bölgede olmamasından ve hastanın tekrar Uganda'ya gitmemesinden dolayı yeni enfeksiyondan daha çok rekrüdesens (tedavi başarısızlığı) bağlı olarak düşünülmüş olup ikinci basamak tedaviye geçilmiştir.

Juma ve ark.'nın (21) artemisin-lumefantrin kombinasyonunu oral ve suspansiyon formlarının etkinliğini karşılaştırdığı çalışmada herhangi bir fark bulunmamıştır. Olgumuz yoğun bakımda takip edildiği için bu kombinasyonun oral uygulanması hastanın bilincini kaybetmesinden dolayı her ne kadar zor olsa da tabletler ezilerek nazogastrik yoldan uygulanmıştır. Parenteral formun kullanım kolaylığı olsa da ülkemizde mevcut olmayışı ve etkinlik açısından anlamlı fark olmayışından dolayı tablet formları da güvenle kullanılabilir (22). Ciddi import *P. falciparum* sıtmalı olgular aciliyet gerektirir ve hızla ölümcül seyredebilirler. İntravenöz artesunat seçilecek ilaçtır. Cochrane'de yer alan bir derlemede artesunat ile tedavinin erişkin ve çocuklarda mortaliteyi anlamlı oranlarda azalttığı gösterilmiştir (15).

Falsiparum sıtmasında tedavi başarısızlığı nedenleri; ilaç direnci, emilim azlığına bağlı olarak yetersiz kan ilaç düzeyi ve ilacın farmakokinetiğindeki değişiklikler olarak sıralanabilir (23). İlacın artemer komponenti hızlıca absorbe edilirken lumefantrin emilimi yağlı gıdalar ile alımına bağlıdır. Hipoalbuminemi bağlı olmayan ilaç düzeyinde artışa yol açarak metabolik klirenste artışa yol açabilir (23). Avrupa'da yapılan bir çalışmada ilaç toleransındaki kötü verilere bağlı olarak hastanede kalış süresinin uzamasına yol açması, ilk seçenek tedavide kininlerin tercih edilmemesi belirtilmektedir (24). Olgu bazlı yapılan bildirimlerde bazı Avrupa ve Uzakdoğu ülkelerinde lumefantrinli kombinasyonlarında tedavi başarısızlığından da söz edilmektedir. Tedavi başarısızlığı genel olarak lumefantrinin zayıf biyoyararlanımdan dolayı ilacın yağlı gıdalarla birlikte verilmeyişine bağlanmıştır (25, 26). Nüks parazitemi ile gelen olgumuzda da tedavinin verilmesinde yağlı gıdaların önemi pek dikkate alınmamıştır.

P. falciparum'un AKT'lere yanıt mekanizması halen genel olarak bilinmemektedir. Çoklu ilaç direnç proteini (MRP), ATP bağlayan kaset taşıyıcıları olarak da bilinen ve bir çok organizmada ÇİD'e neden olan bir yapıdır. *P. falciparum* etkeninde parazitik membran proteinleri olan Pgh-1, PfCRT ve PfMRP1'deki değişiklikler intraselüler ilaç birikimi azaltılması yoluyla AKT direncine önemli katkıda bulunulduğuna inanılmaktadır (27). Bir çalışmada, Uganda'dan 5 hasta kanının da yer aldığı dünya genelinde falsiparum sıtmasının endemik olduğu Asya ve Afrika ülkelerinden 103 kan örneği toplanmış. Nested-PCR yöntemi ile pfMRP1'i kodlayan genin OPR (open reading frame) bölgesi sekanslanmış ve toplam 27 ayrı SNP (single nucleotid polymorphism) saptanmış olup özellikle I876V SNP'nin rekürrensten sorumlu olduğu hipotez edilmiştir (28). Bilinen en fazla direncin Asya kıtasında olmasıyla birlikte olgumuzun Uganda'dan import olmasından dolayı arthemether-lumefantrin tedavi kombinasyonuna direnç durumu da düşünülmüştür ancak teknik aksaklıktan dolayı direnç analizi yapılamamıştır. Ayrıca DSÖ rehberine göre lumefantrin kombinasyonlu AKT tedavisinin özellikle tedavinin ikinci veya üçüncü gününde yemekten hemen sonra veya birlikte en az 1,2 gr yağ ile birlikte verilmesi gerektiği bildirilmektedir (13). Aynı rehber tüm antimalaryal tedaviden sonra

hastaların en az 28 gün süresince ilaç farmakokinetiğinin değışkenliğinden dolayı özellikle falsiparum sıtmalı hastaların yakın takibe alınmasını önerir. Dolayısıyla bütün bunlar göz önüne alındığında lümfantrinin yağlı gıdalar ile hastamıza verilemeyeş, hastanın ilk başvurusunda çok yüksek düzeyde parazitemesinin olması veya moleküler yöntemlerle desteklenemese de AKT'ye olası direnç durumu da göz önüne alınarak SBSSD ile koordineli bir şekilde rekrüdesens olarak değerdendirilen olguda gelişen ikinci atağın tedavisinde kullanılan ikinci basamak tedavi ile başarılı ve komplikasyonsuz şekilde kür sağlanmış olduk.

SONUÇ

Ülkemizde falsiparum sıtması genellikle yurtdışı kaynaklı olgular şeklinde bildirilmektedir (10, 18, 29-31). Öldürücü seyri ile enfeksiyon acilleri arasında düşünülmesi gereken bir hastalık olmakla birlikte basit ve etkin bir yöntem olan periferik yayma ile tanısı konulabilen bir hastalıktır. Hızla sağaltımının yapılması gereken bir durum olan falsiparum sıtmalı olguların yönetiminde SBSSD ile işbirliği sağlanmalıdır. Artemisin kombinasyonları olan antiparaziter ilaçlar başlıca başvurulması gereken preparatlardır. İmport olgularda hastanın geldiğı bölge veya ülke iyice sorgulanmalı yüksek parazitemili olgularda takiplerde gelişebilecek komplikasyonlar açısından GKS ve APACHE II skoru iyi olsa dahi yoğun bakım şartlarında takip edilmelidir. Ülkemizde AKT rejimlerinin intravenöz formülasyonlarının bulunmayışı nedeni ile oral formülasyonların hastanın optimum kan konsantrasyonlarına ulaşması için sağlık personelinin ciddi bir şekilde tedbir alması şarttır. Lümfantrini kombinasyonlarda ilaç emilimi için yağlı yiyecek diyeti hazırlanmalıdır. Yüksek parazitemili hastaların tedavisine başlamadan önce saklama kanı ve yayma preratları ileride oluşabilecek rekürrens durumlarında PCR genotiplendirmesi ve ilaç direnci çalışılması için hazır bulundurulmalıdır. *P. falciparum* sıtmasının rekürrens durumu literatürde az rastlanan bir durum olduğu için bu hastaların takibinin taburcu edildikten sonra yakından yapılması önemlidir. Ülkemizde sıtma olgularının az görülmesi ve ayırıcı tanıları arasında atlanabilir özellikte olması nedeniyle bu konuda en deneyimli göz olan SBSSD ile etkili ve dinamik koordinasyon, *P. falciparum* tecrübesi az olan klinisyenler için yol gösterici ve bu tür hastaların sağaltımı açısından önemli bir unsur olduğunu düşünmekteyiz.

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

Hakem değerdendirmesi: Dış bağımsız.

Yazar Katkıları: Fikir - A.Ü., V.T.; Tasarım - A.Ü., G.K.; Denetleme - O.Ö. H.E.; Kaynaklar - A.Ü., G.K.; Malzemeler - A.Ü., G.K.; Veri toplanması ve/veya işleme - A.Ü., G.K.; Analiz ve/veya yorum - H.E., A.A.; Literatür taraması - A.A. V.T.; Yazıyı yazan - A.Ü., G.K.; Eleştirel İnceleme - V.T., L.G.; Diğer - H.E., A.A.

Teşekkür: İstanbul Anadolu Yakası Merkez İl Sıtma Savaş Birimi'ne hastanın tanı ve tedavi aşamasında yaptığı katkıları için teşekkür ederiz.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Finansal Destek: Yazarlar bu çalışma için finansal destek almamışlardır.

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

Peer-review: Externally peer-reviewed.

Author Contributions: Concept - A.Ü., V.T.; Design - A.Ü., G.K.; Supervision - O.Ö. H.E.; Funding - A.Ü., G.K.; Materials - A.Ü., G.K.; Data Collection and/or Processing - A.Ü., G.K.; Analysis and/or Interpretation - H.E., A.A.; Literature Review - A.A. V.T.; Writing - A.Ü., G.K.; Critical Review - V.T., L.G.; Other - H.E., A.A.

Acknowledgements: We thank İstanbul Anatolian Side Central Provincial Malaria Control Unit for its contribution in the course of patient's diagnosis and treatment.

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. Dündar İH. Sıtma (Malarya-Paludizm-Plazmodiasis). Topçu A.W, Söyletir G, Doğanay M (editörler). İnfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi. İkinci Baskı. 2002. s. 927-46.
2. Fairhurst RM, Wellem's TE. Plasmodium species (malaria). Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, editors. Mandell, Douglas and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases. Seventh edition Philadelphia: Churchill Livingstone; 2010. p.3437-62.
3. Dondrop A, Seidlein LV Malaria. In: Cohen J, Powderly WG, editors. Infectious Diseases. Third edition. London: Mosby, 2010: 1159-70.
4. Levit AM, Khan AS, Huges JM. Emerging and re-emerging pathogens and diseases. Cohen J, Powderly WG, editors. Infectious Diseases. Third edition. London: Mosby, 2010: 56-69.
5. World malaria report. World Health Organisation. Switzerland: WHO Press; 2011.
6. Gething PW, Patil AP, Smith DL, Guerra CA, Elyazar IR, Johnston GL, et al. New world malaria map: Plasmodium falciparum endemicity in 2010. Malar J. 2011 Dec 20; 10: 378. [CrossRef]
7. Sıtma Savaş Daire Başkanlığı'nın sıtma ile ilgili istatistikleri URL: <http://www.saglik.gov.tr/tr/belge/1-3416/sıtma-savas-daire-baskanliginin-sıtma-ile-ilgili-istati-Html>
8. Akdur R. Sıtmanın epidemiyolojisi. T Parazitoloji Derneğı Yayını No: 16. İzmir: Ege Üniversitesi Basımevi; 1999: 51-74.
9. Akdur R. Sıtma ve Sıtma Salgınları Tarihi. Bilim Tarihi Araştırmaları 2006; 2.
10. Alver O, Heper Y, Kabaş M, Helvacı S, Töre O. Yirmi iki sıtma olgusunun değerdendirilmesi. İnfeksiyon Dergisi (Turkish Journal of Infection) 2006; 20: 79-85.
11. Kain KC, Harrington MA, Tennyson S, Keystone JS. Imported Malaria: Prospective Analysis of Problems in Diagnosis and Management. Clinical Infectious Diseases 1998; 27: 142-9. [CrossRef]
12. Mandelbaum-Schmid J. Update on antimalarial drug supply, WHO Media Center, Available at: <http://www.who.int/mediacentre/news/notes/2004/np28/en/>
13. World Health Organisation (WHO). Guidelines for the treatment of malaria. Second edition. March 2010. Available at: <http://www.who.int/malaria/publications/atoz/9789241547925/en/>
14. Laboratory diagnosis of malaria; Plasmodium spp.: Available at URL: http://www.cdc.gov/dpdx/resources/pdf/benchAids/malaria/Parasitemia_and_LifeCycle.pdf
15. Askling HH, Bruneel F, Burchard G, Castelli F, Chiodini PL, Grobusch MP, et al. Management of imported malaria in Europe, Malaria Journal 2012, 11: 328. [CrossRef]

16. Bruneel F, Tubach F, Corne P, Megarbane B, Mira JP, Peytel E, et al. Severe Imported Falciparum Malaria: A Cohort Study in 400 Critically Ill Adults. *PLoS One* 2010; 5: e13236. [CrossRef]
17. Şatana NS, Dikleli ER, İlerler AR. İstanbul ilinde 2002-2011 yılları arasında saptanan sıtma olgularının epidemiyolojik olarak değerlendirilmesi. *Türkiye EKMUD kongre kitabı*; 2012. p.137.
18. İnan AŞ, Erdem İ, Engin DÖ. Sıtma: 40 Olgunun Değerlendirilmesi. *Türkiye Parazitoloji Dergisi* 2010; 34: 147-51.
19. Checkley AM, Smith A, Smith V, Blaze M, Bradley D, Chiodini PL, et al. Risk factors for mortality from imported falciparum malaria in the United Kingdom over 20 years: an observational study. *BMJ* 2012; 344: e2116. [CrossRef]
20. Mali S, Kachur SP, Arguin PM. Malaria Surveillance – United States 2010, Morbidity and Mortality Weekly Report (MMWR) March 2, 2012, Surveillance Summaries 2012; 61: 1-17.
21. Juma EA, Obonyo CO, Akhwale WS, Ogutu BR. A randomized, open-label, comparative efficacy trial of artemether-lumefantrine suspension versus artemether-lumefantrine tablets for treatment of uncomplicated Plasmodium falciparum malaria in children in western Kenya. *Malar J.* 2008; 7: 262. [CrossRef]
22. World Health Organisation (WHO) 2010, global report on antimalarial drug efficacy and drug resistance: 2000-2010; 36-40. Available at: http://whqlibdoc.who.int/publications/2010/9789241500470_eng.pdf
23. Valecha N, Srivastava P, Mohanty SS, Mittra P, Sharma SK, Tyagi PK, et al. Therapeutic efficacy of artemether-lumefantrine in uncomplicated falciparum malaria in India. *Malaria Journal* 2009, 8: 107. [CrossRef]
24. Bouchaud O, Mühlberger N, Parola P, Calleri G, Matteelli A, Peyerl-Hoffmann G, et al. Therapy of uncomplicated falciparum malaria in Europe: MALTHER – a prospective observational multicentre study. *Malaria Journal* 2012; 11: 212. [CrossRef]
25. Repetto EC, Traverso A, Giacomazzi CG. Possible clinical failure of artemether-lumefantrine in an italian traveler with uncomplicated falciparum malaria. *Mediterr J Hematol Infect Dis* 2011; 3: e2011041. [CrossRef]
26. Mizuno Y, Kato Y, Kudo K, Kano S. First case of treatment failure of artemether-lumefantrine in a Japanese traveler with imported falciparum malaria. *Jpn J Infect Dis.* 2009; 62: 139-41.
27. Veiga MI, Ferreira PE, Jörnshagen L, Malmberg M, Kone A, Schmidt BA, et al. Novel polymorphisms in Plasmodium falciparum ABC transporter genes are associated with major ACT antimalarial drug resistance. *PLoS One.* 2011; 6: e20212. [CrossRef]
28. Dahlström S, Ferreira PE, Veiga MI, Sedighi N, Wiklund L, Mårtensson A, et al. Plasmodium falciparum Multidrug Resistance Protein 1 and Artemisinin-Based Combination Therapy in Africa. *J Infect Dis;* 2009; 200: 1456-64. [CrossRef]
29. Önlen Y, Çulha G, Ocak S, Savaş L, Güllü M. Yurtdışı Kökenli Plasmodium falciparum Sıtması: Dört Olgu Sunumu. *Türkiye Parazitoloji Dergisi* 2007; 31: 256-9.
30. Bayındır Y, Aycan ÖM, Atambay M, Karaman U, Aydođdu I, Ersoy Y, et al. Malatya’da Uganda Kökenli İlk Falciparum Sıtması: İki Olgu. *Türkiye Parazitoloji Dergisi* 2005; 29: 157-9.
31. Köse Ş, Kıraklı C, Töz SÖ, Kuzucu L, Akkoçlu G, Çevikel N. Olgu Sunumu: Yurtdışı Kaynaklı İki Plasmodium falciparum Olgusu. *Türkiye Parazitoloji Dergisi* 2009; 33: 280-2.