

# Atovaquone–Proguanil ile Tedavi Edilen Rekrudesens *Plasmodium falciparum* Sıtması: Olgu Sunumu

A Case of Recrudescence *Plasmodium falciparum* Malaria Treated with Atovaquone–Proguanil

Ayşe Kaman<sup>1</sup> , Gönül Tanır<sup>1</sup> , Bilge Akkaya<sup>2</sup> , Gülsüm İclal Bayhan<sup>1</sup> ,  
Zeynep Gökçe Gayretli Aydın<sup>1</sup> , Türkan Aydın Teke<sup>1</sup> 

<sup>1</sup>Dr. Sami Ulus Kadın Doğum, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Enfeksiyon Kliniği, Ankara, Türkiye

<sup>2</sup>Dr. Sami Ulus Kadın Doğum, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Kliniği, Ankara, Türkiye

**Cite this article as:** Kaman A, Tanır G, Akkaya B, Bayhan G, Gayretli Aydın ZG, Aydın Teke T. A Case of Recrudescence *Plasmodium falciparum* Malaria Treated with Atovaquone-Proguanil. *Turkiye Parazitoloj Derg* 2018; DOI: 10.5152/tpd.2018.5818

## Öz

Sıtma, enfekte dişi anofel cinsi sivrisenekler tarafından taşınan *Plasmodium* cinsi protozooların neden olduğu hayatı tehdit edici olabilen bir parazit enfeksiyonudur. Birçok ülkede başarılı sıtma kontrol programlarına rağmen, yılda yaklaşık 580.000 ölüme neden olan önemli bir küresel hastalık yükü olmaya devam etmektedir. Ülkeler arasında artan insan hareketliliği nedeniyle hastalık insidansı ve sorumlu olan türler değişkenlik gösterebilir. Tedavi edilmediği takdirde *Plasmodium falciparum* prognozu kötüdür, fakat erken tanı ve uygun tedavi ile prognozu çok iyidir. Bu yazıda atovaquone- preguanil ile tedavi edilen Uganda kaynaklı bir falciparum sıtması olgusu sunduk.

**Anahtar Sözcükler:** *Plasmodium falciparum*, sıtma, Uganda

**Geliş Tarihi:** 20.12.2017

**Kabul Tarihi:** 23.02.2018

**Çevrimiçi Yayın Tarihi:** 01.06.2016

## ABSTRACT

Malaria is a potentially life-threatening disease caused by infection with the *Plasmodium* protozoa transmitted by an infective female Anopheles mosquito. Despite successful control programs in many countries, malaria remains to be a major disease burden worldwide, with approximately 584,000 deaths annually. The incidence of the disease and responsible species may differ due to increased human movements between countries. *Plasmodium falciparum* infection carries a poor prognosis with a high mortality if untreated, but it has an excellent prognosis if diagnosed early and treated appropriately. In the present study, we described a patient diagnosed with falciparum malaria and treated with atovaquone–proguanil who had a history of traveling to Uganda.

**Keywords:** *Plasmodium falciparum*, malaria, Uganda

**Received:** 20.12.2017

**Accepted:** 23.02.2018

**Available Online Date:** 01.06.2016

## Giriş

Sıtma, *Plasmodium* türleri ile enfekte dişi anofel cinsi sivriseneklerin insanları ısırması ile bulaşan bir parazit enfeksiyonudur. İnsanlarda zorunlu hücre içi protozoon olan *Plasmodium* cinsinin insanları enfekte eden 4 türü (*Plasmodium falciparum*,

*P. vivax*, *P. ovale* ve *P. malariae*) olduğu bilinmekte ise de son yıllarda Güneydoğu Asya ülkelerinde ilk defa tanımlanan maymun sıtması olarak bilinen *P. knowlesi*'nin de insanlarda hastalık yaptığı gösterilmiştir (1, 2). Türkiye'de sıtma etkeni olarak görülen tür sıklıkla *P. vivax*'tır (3) ancak

**ORCID IDs of the authors:** 0000-0002-6188-6816; G.T. 0000-0002-9617-136X; B.A. 0000-0002-6871-0119; G.İ.B. 0000-0002-1423-4348; Z.G.G.A. 0000-0003-4291-1067; T.A.T. 0000-0001-5127-4720.

**13. Ulusal Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Sempozyumu'nda Eskişehir'de poster bildiri olarak sunulmuştur.**

**This article was presented on 13<sup>th</sup> National Pediatric Infection Diseases Symposium in Eskişehir as a poster report.**

**Sorumlu Yazar / Corresponding Author:** Ayşe Kaman E.posta: ayse092003@yahoo.com

DOI: 10.5152/tpd.2018.5818

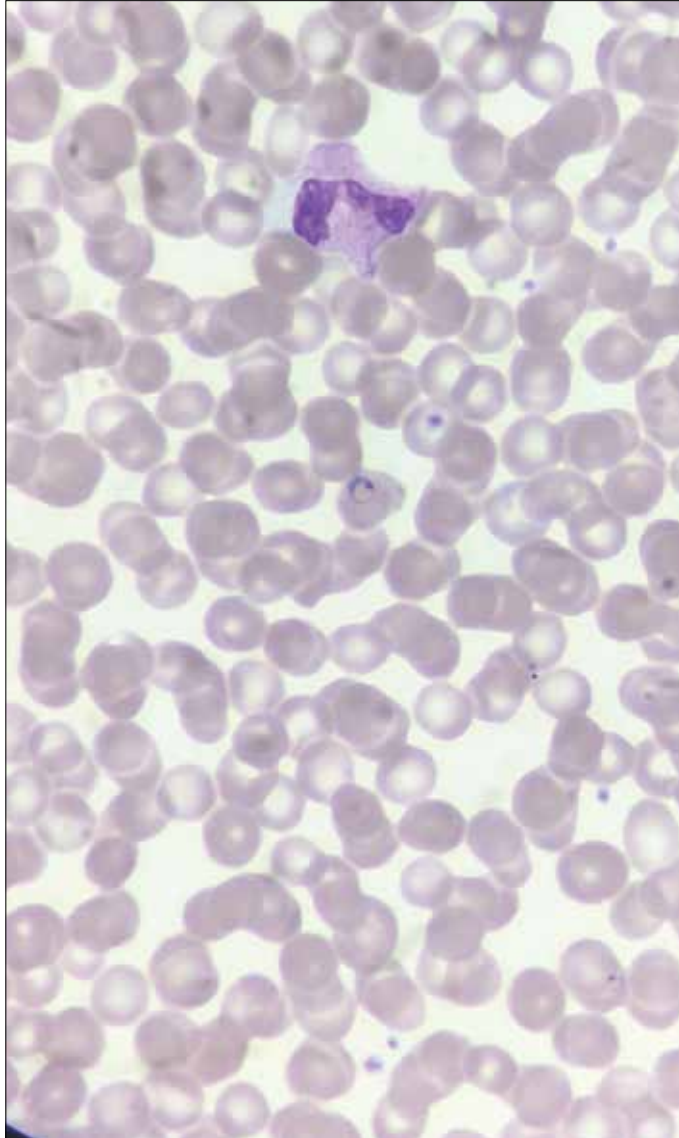
©Telif hakkı 2018 Türkiye Parazitoloji Derneği - Makale metnine www.turkiyeparazitolog.org web sayfasından ulaşılabilir.

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

tüm Dünya'da insan popülasyonunun artan hareketleri ve bulaşıcı hastalıklar arasındaki ilişki nedeniyle ülkemizde de *P. falciparum* başta olmak üzere import sıtma vakaları insidansı gittikçe artmaktadır (4-6). *P. falciparum*, özellikle tropikal ülkelerde görülen, ağır klinik tablolara yol açan, tüm yaştaki eritrositleri enfekte eden ve ilaçlara dirençli olması nedeni ile önemi gittikçe artan sıtma türüdür (7). Bu yazıda artemether direnci olduğu düşünülen Uganda kaynaklı bir *P. falciparum* kaynaklı sıtma vakası sunuldu.

## OLGU SUNUMU

On altı yaşında erkek hasta tüm vücutta halsizlik ve yaygın eklem ağrısı şikayetleri ile hastanemize başvurdu. Hastanın hikayesinden; 2 ay öncesinde Uganda'ya seyahat için gittiği, atovaquan 250 mg/preguanil 100 mg profilaksisi düzenli olarak kullanmasına rağmen *P. falciparum* sıtması olduğu ve 3 gün süre ile artemether 20 mg/lumefantrin 120 mg kullandığı öğrenildi. Ayrıca bir ay önce tekrar Uganda'ya seyahat için gittiği ve orada bulundu-



**Resim 1.** İnce damla preparatında *P. falciparum* yüzük formu formu

ğu süre boyunca sıtma profilaksisi almadığı ve *P. falciparum* sıtması tanısı ile damardan tedavi aldığı ancak ilacının adını bilmediği öğrenildi. Hastanın fizik muayenesinde; genel durumu orta, halsiz görünümde vücut sıcaklığı 37,5, nabız 70/dk, solunum sayısı 16/dk, kan basıncı 110/70 mmHg idi. Batın muayenesinde hastanın karaciğeri kot altında 1 cm ve dalağı kot altında 3 cm ele geliyordu. Diğer sistem muayeneleri normal olan hastanın fizik muayene ile ateş odağı saptanamadı. Laboratuvar incelemelerinde; hemoglobin 15,4 g/dL, beyaz küre (WBC) 3150/mm<sup>3</sup>, trombosit sayısı 149.000/mm<sup>3</sup>, eritrosit sedimentasyon hızı (ESR) 5 mm/saat, C-reaktif protein (CRP) 20,7 mg/L (0-4), direkt bilirubin 0,6 mg/dL (0-0,5), indirekt bilirubin 1,2 mg/dL (0-1), total bilirubin 1,8 mg/dL (0-2) idi. Hastanın karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri, koagülasyon parametreleri ve tam idrar analizi normal olarak saptandı. Periferik yaymasında eritrosit morfolojisi normokrom normositer ve hemoliz bulgusu yoktu. Endemik bölgeye seyahat öyküsü olan hastadan Halk Sağlığı Müdürlüğü Sıtma Birimine kalın damla ve ince yayma için kan örneği gönderildi. Hastanın Giemsa boyası ile boyanan kalın damla ve ince yayma preparatlarında *P. falciparum*'un yüzük şekli görüldü (Resim 1). Hastaya falsiparum sıtması tanısı ile artemether 20 mg/lumefantrine 120 mg'lık tabletten ilk iki dozu 8 saat ara ile sonraki dozları 12 saat ara ile olacak şekilde başlandı. Tedavinin 3. gününde ateşi devam eden hastadan alınan kontrol tam kan sayımında; WBC: 2.530/mm<sup>3</sup> ve trombosit sayısı 67.000/mm<sup>3</sup> idi. Hastanın kontrol tam kan sayımına göre artemether tedavisine dirençli olabileceği düşünüldü ve atovaquone 250 mg/proguanil 100 mg tedavisi toplam 3 gün (2x2 tablet/gün) olmak üzere başlandı. Tedavinin 3. gününde kontrol beyaz küre değeri 2760/mm<sup>3</sup>, trombosit sayısı 174.000/mm<sup>3</sup> olan hastanın karaciğer ve dalak büyüklüğü geriledi. Hastanın kontrol kalın damla ve ince yayma preparatlarında parazit görülmedi ve yatışının altıncı gününde taburcu edildi. Hasta taburculuk sonrası kontrole gelmediği için tekrar kontrol tam kan sayımı görülemedi.

## TARTIŞMA

Dünya genelinde sıtma kontrol programlarının kapsamı ve finans olanakları oldukça gelişmiş ve sonuçta sıtma hastalığının insidans ve mortalitesinde belirgin azalma görülmüştür. 2000 yılında sıtma bulaşının devam ettiği 106 ülkeden 64'ü Milenyum Kalkınma Hedefleri'nde sıtma insidansını tersine çevirme hedefini gerçekleştirmektedir. Global tahmini sıtma vakası insidans oranları, 2000 ve 2013 yılları arasında %30 azalırken tahmini ölüm hızı %47 düştü. Sıtma savaşı konusunda bu muazzam ilerlemelere rağmen dünya üzerinde hala milyonlarca kişi sıtma için risk altında bulunmakta ve her yıl yaklaşık olarak 198 milyon yeni vaka ve 584.000 ölüm ortaya çıkmaktadır (8). Dünya genelinde sıtma insidansının, 2010-2016 yılları arasında risk altındaki nüfusta yaklaşık %18 oranında azaldığı tahmin edilmektedir. Daha fazla sayıda ülke sıtma eliminasyon çalışmasında ilerlemiş ve 2010 yılında 44 ülke vaka sayısının 10.000'den az olduğunu bildirmiştir. 2016 yılında Kırgızistan ve Sri-Lanka Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından sıtmasız ülkeler olarak sertifikalanmıştır. Ancak DSÖ verilerine göre 2016 yılında hala toplam 216 milyon sıtma vakası olduğu ve dünya genelinde 445.000 kişinin sıtma nedeniyle hayatını kaybettiği bilinmektedir. DSÖ verilerine göre hastalık yükünün ve ölümlerin en sık olduğu bölge Sahra altı Afrika ülkeleridir ve sıtma vakalarının %88'i ve tüm ölümlerinin %90'u Afrika kıtasında görülmektedir (9).

Ülkemizde 2002 yılında toplam sıtma vaka sayısı 10.224 iken yıllar içerisinde devam eden sıtma savaş politikaları sayesinde 2010 yılında toplam vaka sayısı 87, 2013 yılında ise çoğunluğu yurt dışı kaynaklı vakalar olmak üzere toplam vaka sayısı 285 olarak bildirilmiştir. 2010-2013 yıllarında yerli sıtma vakalarının tamamı nüks vaka olup yerli yeni vaka sayısı sıfırdır. Ülkemizde 2014 ve 2015 yıllarında yerli sıtma vakası görülmemiştir (10). Ülkemizde var olan yerli vakalar çoğunlukla Güneydoğu Anadolu bölgesinde görülmektedir ve vakaların tamamında yerli sıtma etkeni *P. vivax*'tır (3, 11). Ancak son zamanlarda artan ülkeler arası ulaşım nedeniyle ülkemizde *falciparum* sıtması oranı gittikçe artmaktadır (4-6).

Sıtmada klinik bulgular konağın sıtma spesifik immün durumuna ve enfekte eden *Plasmodium* türüne bağlıdır. Şiddetli titremenin eşlik ettiği ateş nöbetleri sıtmanın temel özelliğidir ve tipik olarak bol terleme ile sonlanır. Ayrıca baş ağrısı, kas ve eklem ağrısı, karın ağrısı, kusma ve ishal gibi spesifik olmayan şikayetler de görülebilir. *P. falciparum* ile enfekte olan kişilerde ciddi hastalık riski diğer *Plasmodium* türlerinden daha siktir. *falciparum* sıtmasının; serebral malarya, ciddi anemi, solunum sıkıntısı, böbrek yetmezliği, laktik asidoz ve ağır trombositopeni gibi ağır komplikasyonları bulunmaktadır. Eğer tedavi edilmezse 24 saat içinde *P. falciparum* sıtması ölümlü sonuçlanabilen ağır hastalığa ilerleyebilir. Bu nedenle erken tanı ve uygun tedavinin başlanması önemlidir (1, 12). Bizim hastamızın ateşe eşlik eden yaygın eklem ağrısı şikayeti ile lökopeni ve trombositopenisi vardı.

Sıtma tanısında en önemli basamak, endemik bölgelere seyahat öyküsü olan her hastada ayırıcı tanıda düşünmektir (1, 4, 12). Günümüzde hala sıtma tanısı için altın standart Giemsa boyası ile boyanmış periferik kan örneğinin mikrobiyolojik olarak incelenmesidir. Kalın damla boyama, en sensitif tetkik olmakla birlikte tür tayini için sıklıkla ince yaymalar kullanılır (13). Mikroskopik teknikler, miks enfeksiyonlarda, parazit morfolojisinin antimalaryal ilaçlarla değiştiği durumlarda ya da parazit yükü düşük (<100 parazit/mL) olduğunda başarısız olabilir. Bu durumda polimeraz zincir reaksiyonu ile parazitin nükleik asitlerinin tespit edilebilmesi alternatif tanı olarak kullanılabilir. Bunun dışında tanıda, kandaki parazitin antijenlerinin tespiti için immüno-kromatografik temele dayalı olan çeşitli hazır kitler de kullanılabilir. Bu antijen tayin testleri 15-20 dk içinde sonuçlanır ve mikroskopik tetkik için deneyimli personel bulunmadığında tercih edilebilir (1, 13, 14).

Sıtma tanısı doğrulandıktan sonra, uygun tedavi stratejisini oluşturmak için komplikasyon varlığı ya da ağır sıtma olup olmamasının yanı sıra sıtmanın kazanıldığı bölge ve profilaksi alıp almadığı gibi birçok faktör gözden geçirilmelidir. Ayrıca kullanılan antimalaryal ilaçlara direnç durumu da tedavi planlanırken dikkate alınmalıdır (12). Uganda'da vakaların %85'inden daha fazlasında etken *P. falciparum*'dur ve bu bölgede klorokin direnci oldukça önemli bir sorundur (15). Artemether ile tek başına veya kombinasyonlu tedavi DSÖ tarafından iyi tolere edilebilir ve etkinliği yüksek olduğu için *P. falciparum* türlerinin yoğun olduğu ve direnç sorunun yüksek olduğu bölgelerde önerilmektedir. Ancak Kamboçya, Lao Demokratik Halk Cumhuriyeti, Myanmar, Tayland ve Vietnam gibi ülkelerde *P. falciparum* türlerinde artemether temelli ilaçlara direnç tespit

edilmiştir (8). Atovaquone-proguanil, çoklu ilaç direnci olan, *P. falciparum* kaynaklı komplike olmayan sıtma tedavisinde kullanılabilir. Artemether bileşikleriyle karşılaştırıldığında parazit klirensi yavaştır ancak bildirilen direnç oranları oldukça düşük olduğu için çok ilaç dirençli *falciparum* sıtması tedavisinde kullanılabilir (12). Tedavi sırasında sıtma kliniğinin yeniden ortaya çıkması, tedaviden sonra relaps veya rekrudesens sonucu ortaya çıkabilir. *P. vivax* ve *P. ovale*'nin karaciğerde saklı kalabilen hipnozoit formları başlangıç tedavisinden aylar sonra relapslara neden olabilir. *P. falciparum* sıtmasında ise, yetersiz yada etkisiz tedavi ve konakçı bağılılığı gibi faktörler nedeniyle kan dolaşımında kalabilen çok düşük seviyede parazit popülasyonu nedeniyle, tetikleyici durumlar sonrasında rekrudesens görülebilir (6, 7). Uganda kaynaklı *P. falciparum* sıtması olan hastamızda tedavide ilk seçenek olarak klorokin direnci bu bölgede yaygın olduğu için artemether kombinasyonlu tedavi tercih edilmişti. Ancak hastamızın tedavi altında devam eden trombositopeni ve lökopenisi olması nedeniyle, artemether bileşiğine yanıtız olan rekrudesens düşünülerek tedavi atovaquone ile değiştirildi ve tedavi sonucunda hızla klinik düzelmeye görüldü.

## SONUÇ

Endemik bölgelere seyahat öyküsü olan kişilerde ateş, halsizlik, eklem ağrısı gibi spesifik olmayan şikayetlerin varlığında sıtma mutlaka düşünülmelidir. Ülkemizde sıtma olgu insidansı giderek düşmüş ve yerli sıtma vakaları bildirilmemekle birlikte, diğer türler göre oldukça ağır seyirli olan *P. falciparum* sıtması insidansı gittikçe artmıştır. Bu nedenle sıtma tanısı düşünüldüğünde tedavi yönetiminde hastanın paraziti kazandığı bölgedeki etken tür ve ilaç dirençleri göz önüne alınmalıdır. Tedavi başarısızlığı durumunda olası nedenler hızlıca değerlendirilip etkin tedavi başlanması hayat kurtarıcıdır.

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

**Hakem Değerlendirmesi:** Dış bağımsız.

**Yazar Katkıları:** Fikir – G.İ.B., A.K.; Tasarım – T.A.T., Z.G.G.A.; Denetleme – A.K., T.A.T.; Veri Toplanması ve/veya İşlemesi – A.K., B.A., Z.G.G.A.; Analiz ve/veya Yorum – G.T., A.K.; Literatür Taraması – G.İ.B., A.K.; Yazıyı Yazan – G.İ.B., A.K.; Eleştirel İnceleme – G.T., A.K., G.İ.B.

**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 – G.İ.B., A.K.; Design – T.A.T., Z.G.G.A.; Supervision – A.K., T.A.T.; Data Collection and/or Processing – A.K., B.A., Z.G.G.A.; Analysis and/or Interpretation – G.T., A.K.; Literature Search – G.İ.B., A.K.; Writing Manuscript – G.İ.B., A.K.; Critical Review – G.T., A.K., G.İ.B.

**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. Gutman J, Arguin PM. Plasmodium Species (Malaria). Long SS, Prober CG, Fischer M (ed) Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases. 5. ed, Philadelphia: Elsevier, 2018. p. 1342-50. Available from: <https://www.clinicalkey.com/#!/content/book/3-s2.0-B9780323401814002711>. [Accessed: 1 December, 2017]
2. Özbilgin A, Çavuş İ, Yıldırım A, Gündüz C. The first monkey malaria in Turkey: a case of Plasmodium knowlesi. Mikrobiyol Bul 2016; 50: 484-90. [CrossRef]
3. Tamer GS, Yılmaz M, Akçer B. Evaluation of Malaria Cases that Were Detected in Kocaeli Province During 2008 Through 2013. Türkiye Parazitol Derg 2015; 39: 1-4. [CrossRef]
4. Erdil Z, Kurt C, Kalaycı HÖ, Gözlükaya Ö, Tayar C. Two Imported Malaria Cases Caused by Plasmodium falciparum in A Week. Türkiye Parazitol Derg 2016; 40: 110-3. [CrossRef]
5. Altun HU, Gül YK, Vudalı E, Hatipoğlu ÇA, Bulut C, Yağcı S, et al. Plasmodium falciparum malaria case originating from Uganda. Türkiye Parazitol Derg 2013; 37: 229-32. [CrossRef]
6. Arslan F, Mert A, Batirel A, Inan A, Balkan II, Nazlıcan O, et al. Imported Plasmodium falciparum malaria in Istanbul, Turkey: risk factors for severe course and mortality. Trop Doct 2013; 43: 129-33. [CrossRef]
7. Ülçay A, Karaahmetoğlu G, Turhan V, Erdem H, Acar A, Öncül O, et al. The management of therapeutic failure in a falciparum malaria patient under oral arthemether-lumefantrine therapy. Türkiye Parazitol Derg 2014; 38: 61-7. [CrossRef]
8. World Health Organization (2014). World malaria report 2014. Available from: [http://www.who.int/malaria/publications/world\\_malaria\\_report\\_2014/report/en/](http://www.who.int/malaria/publications/world_malaria_report_2014/report/en/). [Accessed 12 November, 2017].
9. World Health Organization (2017). World Malaria Report 2017. Available: [http://www.who.int/malaria/publications/world\\_malaria\\_report/en/](http://www.who.int/malaria/publications/world_malaria_report/en/). [Accessed 12 December, 2017].
10. Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı, Sağlık İstatistikleri Yıllığı 2015. Available from: [http://www.saglikistatistikleri.gov.tr/dosyalar/SIY\\_2015.pdf](http://www.saglikistatistikleri.gov.tr/dosyalar/SIY_2015.pdf). [Erişim 12 Aralık 2017].
11. Uyar Y, İnanç T, Şahin S, Kuk S, Yazar S. The Epidemiology of Malaria in Kayseri Between 2001 and 2013. Türkiye Parazitol Derg 2015; 39: 86-9. [CrossRef]
12. Fairhurst RM, Wellems TE. Malaria. (Plasmodium Species). Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ (ed). Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases, Updated Edition. 8. ed, Philadelphia: Elsevier Inc, 2015: 3070-90.
13. Ulusal Mikrobiyoloji Standartları (UMS) Cilt 3. Mikrobiyolojik tanımlama/ Parazitoloji 2015: 3-13.
14. Yentur Doni N, Yıldız Zeyrek F, Seyrek A. Detection of Plasmodium using filter paper and nested PCR for patients with malaria in Sanliurfa, in Turkey. Malar J 2016; 15: 299. [CrossRef]
15. CDC. Malaria Information and Prophylaxis, by Country. Available at [https://www.cdc.gov/malaria/travelers/country\\_table/u.html](https://www.cdc.gov/malaria/travelers/country_table/u.html). [Accessed 12 December, 2017]