

Olgu eşliğinde Plasmodium Falciparum Sıtması

Dr. Őeymanur Sađlam

04.02.2020



OLGU

(29.09.2019)

- T.U., 18 yaşında erkek, üniversite öğrencisi
- Nijeryalı,
- Türkiye'ye okumak için 5 gün önce geliyor.



- Şikayet: 3 gündür olan **ateş, bulantı, kusma** ile acile başvuru
- **Batında yaygın hassasiyeti** olan hastada batın usg ile genel cerrahi konsültasyonu,
- Batın içi patolojiler dışlanan hasta Enfeksiyon hastalıklarına danışılıyor.

- Sistem sorgulaması: **Halsizlik, iştahsızlık**
- Özgeçmiş: **Daha önce sıtma öyküsü+** (Kaç defa?, En son ne zaman geçirdiği? Hangi ilaçlarla tedavi edildiği? öyküsünü veremiyor.)
- Soygeçmiş: Özellik yok.
- İlaç kullanımı: Sürekli ilaç kullanımı yok.
- Alışkanlıkları: Sigara- alkol kullanmıyor

FİZİK MUAYENE

- Ateş:39.1⁰C Nb:110/dak Ta:110/70 mmHg
- Ss:24/dak
- Genel durum orta, oryante-koopere, ES yok, MIB yok
- Skleralar ikterik
- Orofarenks doğal, dil kuru
- KVS: S1, S2 doğal, üfürüm yok
- SS: Solunum sesleri doğal, ral - ronküs yok
- Batın: Yaygın Hassasiyet+, Defans- Rebound yok
- Periferik lenfadenopati saptanmadı
- Döküntü yok
- Diğer FM doğal

LABORATUVAR

- WBC: 7400/ μ L
 - PNL: 89 %
 - Lenfosit: 11.5 %
- Hb: 13 g/dL
- Hct: 40 %
- MCV: 82.1 fL
- PLT: 80.000/ μ L
- CRP: 286 mg/L (0-3.5)
- INR: 1.2
- PT: 13.8 sn
- APTT: 27 sn
- TİT: Normal
- Elisa: Negatif
- AST: 36 U/L (0-50)
- ALT: 27 U/L (0-50)
- ALP: 103 U/L (30-120)
- LDH: 420 U/L (0-248)
- GGT: 32 U/L (0-38)
- T. Prot: 7.8 g/dL
- Albumin: 4.2 g/dL
- Total Blb: 4.4 mg/dL
- Direk Blb: 1 mg/dL
- Üre: 34 mg/dL
- Kreatinin: 0.9 mg/dL
- Sodyum: 131 mmol/L
- Potasyum: 4.1 mmol/L

- PA AC Grafisi: Normal
- EKG: Sinüs taşikardisi
- Batın USG: KC 148 mm ile normal sınırlarda, parankim ekojenitesi homojen, Dalak 104 mm ile normal sınırlarda

- Hasta **sıtma** ön tanısıyla Enfeksiyon hastalıkları servisine interne edildi.
- Sıtma Savaş Merkezine haber verildi. Kalın- ince yaymalar ve hızlı antijen testi sonucu:
- **P. falciparum + P. ovale** tanısı
- Kan kültürleri alındı, yakın vital-kan şekeri takibi planlanarak:
- **Artemether/lumefantrin + Primakin + Seftriakson** tedavisi başlandı.



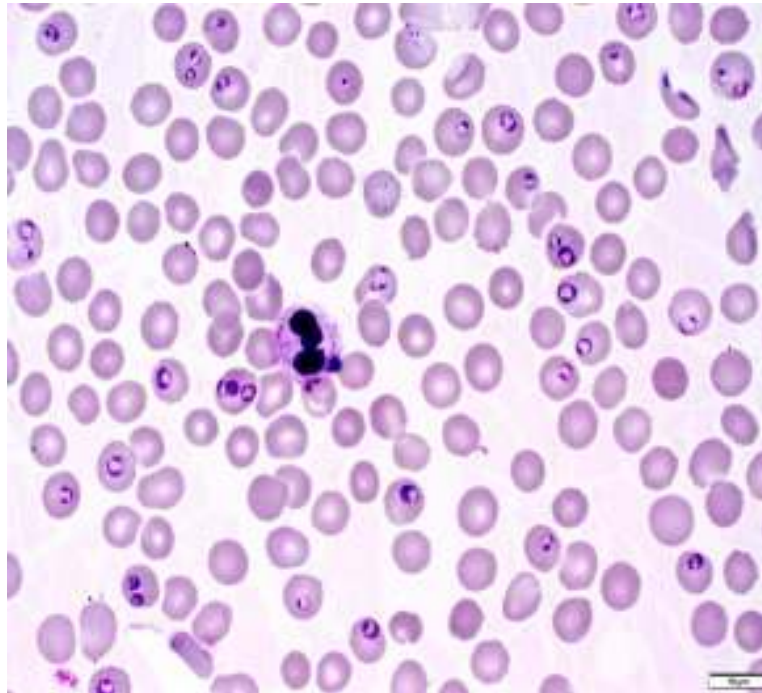
Yatışının 2. günü,

- Ateş, karın ağrısı devam ediyor.
- Kontrol HB: 13—6.9, CRP: 286 – 364, PLT:80.000—180.000
- TİT: Hemoglobinüri(3+), proteinüri (3+), Blb:+
- Batın hassasiyeti devam eden hastaya kontrastlı batın BT çekilip Genel Cerrahiye danışıldı, özellik görülmedi.
- **Seftriakson** stoplanıp, **Piperasilin-Tazobaktam** 3 x 4.5 gr iv tedavi başlandı.
- Direk, indirek coombs gönderildi.
- Glukoz 6-fosfat dehidrogenaz düzeyi gönderildi.

Yatışının 4. günü

- Oral AKT tedavisi 3 güne tamamlanan hastada **ateş** devam ediyor.
- **İkter artışı+**
- **Şuurda dalgalanma**
- Kontrol **HB: 5.7, AST:108, T.blb:8.6, LDH:1300**
- Dahiliye önerileri alınarak **2 Ü ES** replasmanı yapıldı.
- Kranial MR çekildi– Özellik saptanmadı.
- YBÜ endikasyonu konulmayan hastaya;
- **Artesunat iv 2.4 mg/kg** tedavi başlandı. (0-12-24. saat sonrası, 1x1 şeklinde)

- Bu arada Sıtma Savaş Merkezi ile iletişime geçilerek kontrol yaymaları alındı,
- **Parazitemi oranının >%10** olduğu bildirildi.



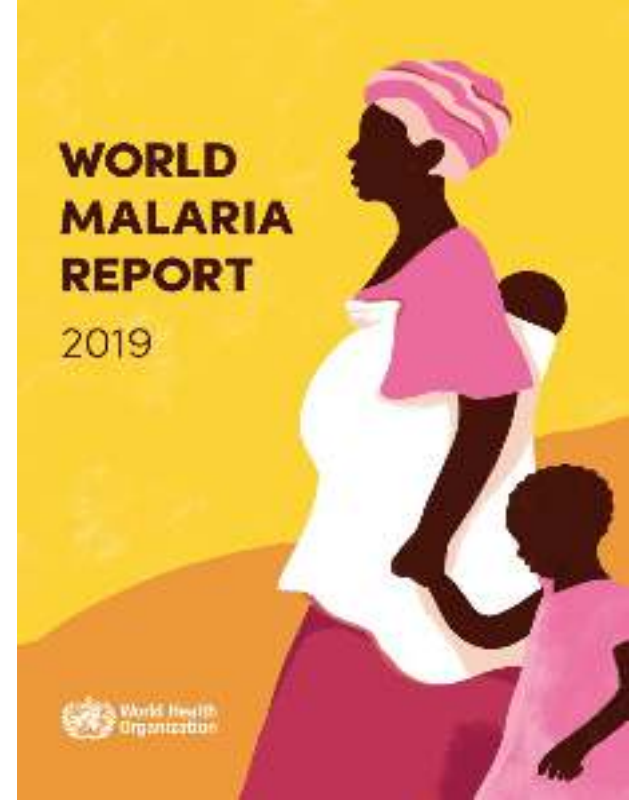
- İzlemede genel durumu iyileşti, ateş yanıtı alındı.
- D-İ coombs:Negatif, G6PD düzeyi: Normal sınırlarda
- Kan kültürlerinde üreme olmadı.
- Yatışının 8. gününde bakılan kontrol periferik yaymada parazit yükü minimal olarak saptandı.

	Yatış	2. gün	4. gün	8. gün
WBC:	7400	18500	18000	14200
Hb:	13	6.9	5.7	8.9
PLT:	80000	188000	197000	437000
CRP:	286	364		11
ALT:	36	24	48	44
AST:	27	28	108	41
T. Blb:	4.4	4.6	8.6	1.8
LDH:	420	670	1300	650

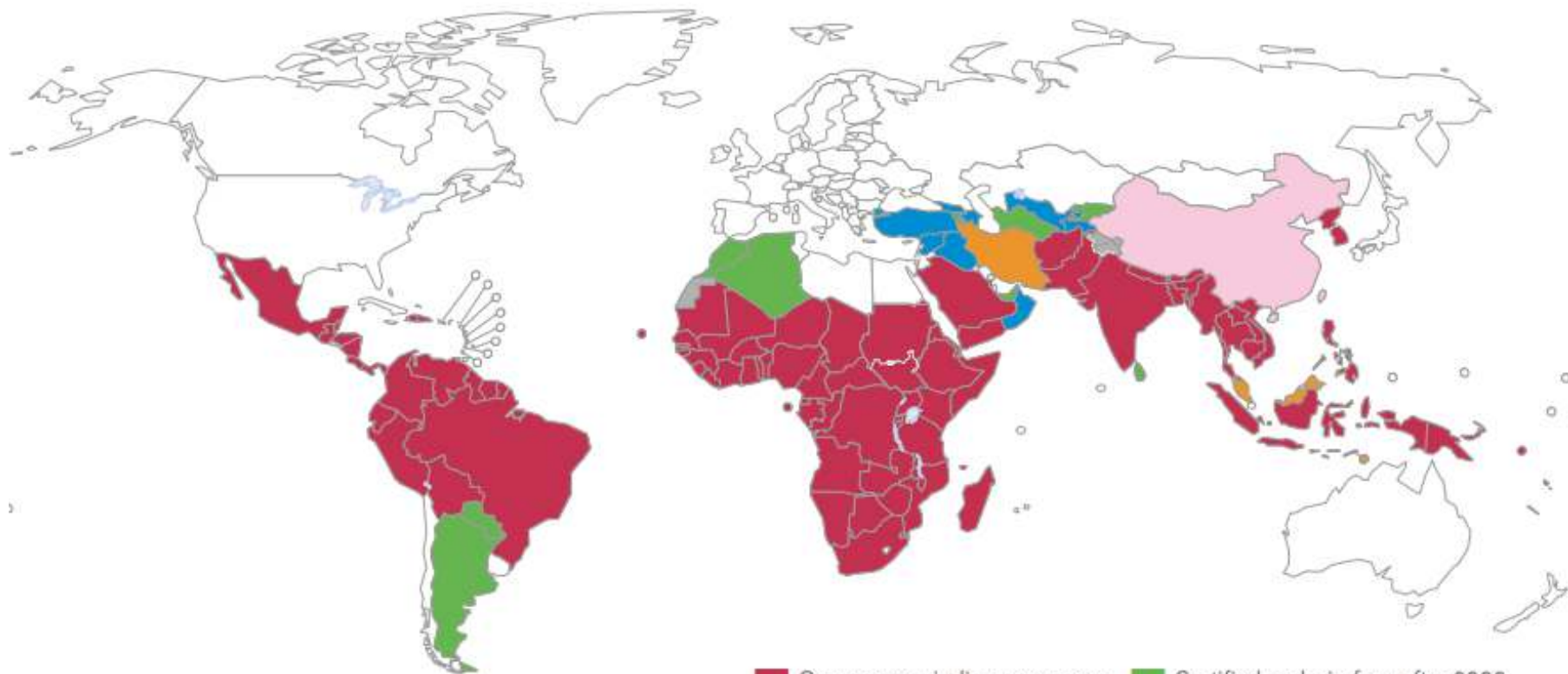
- Vitalleri stabil olan, CRP:11'e gerileyen, anemi, trombositopeni, hiperbilürubinemisi düzelen hastanın iv tedavileri stoplanarak,
- Primakin tedavisi 14 güne tamamlanması önerilerek taburcu edildi.
- Polklinik takiplerinde stabil seyretti.
(1 ay hemoliz-lökopeni açısından takip edildi.)

SITMA

- Anofel cinsi dişi sivrisineklerle bulaşan, nöbetler halinde gelen **ateş**, **anemi**, **splenomegali** ile karakterize bir tablo
- 2018 yılında dünya genelinde 228 milyon sıtma vakası görüldü. 405.000 ölüme yol açtı.
- Vakaların %93'ü Afrika'da görüldü ve bu bölgedeki sıtma olgularınının %99'u Pl. Falciparum kaynaklı idi.



- Plasmodium genusundan insan sıtmasının 5 etkeni:
- ***P. falciparum***: *En yüksek morbidite ve mortalite, çeşitli organ tutulumları ile seyreden en ağır sıtma*
- ***P. vivax***
- ***P. ovale***
- ***P. malariae***
- ***P. knowlesi*** : *Doğal kaynağı maymunlar*



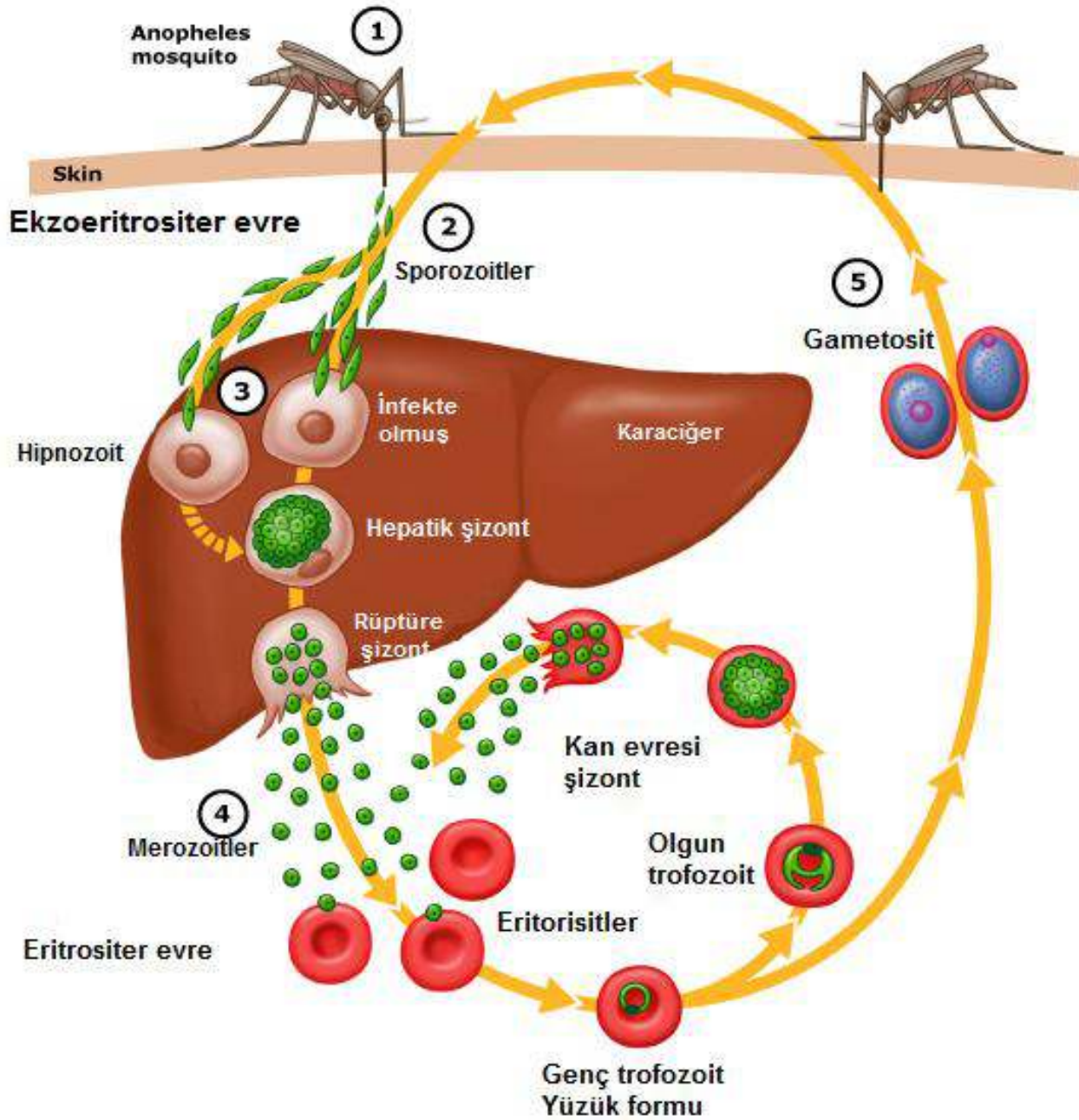
- One or more indigenous cases
- Certified malaria free after 2000
- Zero cases in 2017-2018
- Zero cases in 2018
- Zero cases (>3 years) in 2018
- No malaria
- Not applicable

Türkiye’de durum

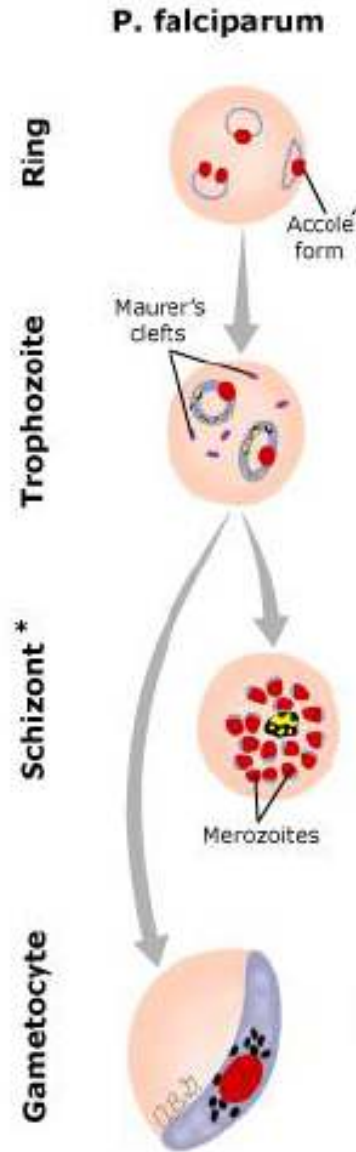
	2002	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018
Yerli vaka	10.184	4	1	34	0	0	0	0	0
Yabancı-Hariçten türeyen vaka	40	128	375	251	249	221	209	214	238

NÜKS

Kaynak:Türkiye Halk sağlığı kurumu
Sağlık İstatistikleri Yıllıkları



	P. falciparum
Görüldüğü Bölge	Tropikal, ılıman bölgeler
Eritrosit Tutulumu	Her yaştan tüm eritrositler
Enfekte eritrosit çapı	Normal
Ameboid trofozoitler	Hayır
Band formları	Hayır
Şizont	16-20 merozoit içerir, periferik dolaşımında nadirdir
Parazitemi	Çok yüksek olabilir
Hastalığın Ağırlığı	Uç-organ hasarı ve ölüm görülebilir
Klorokin Direnci	Var
Karaciğer kaynaklı Relaps	Yok
İnkübasyon süresi	12 gün (8-25 gün)
Karaciğerde Latent periyod	11 gün
Eritrositteki siklus	48 saat



BULAŞ

- Anofel türü dişi sivrisinek ısırması
- Kan ve organ nakliyle
- Kontamine enjektörlerin kullanılması
- Konjenital yol ile

PATOGENEZ

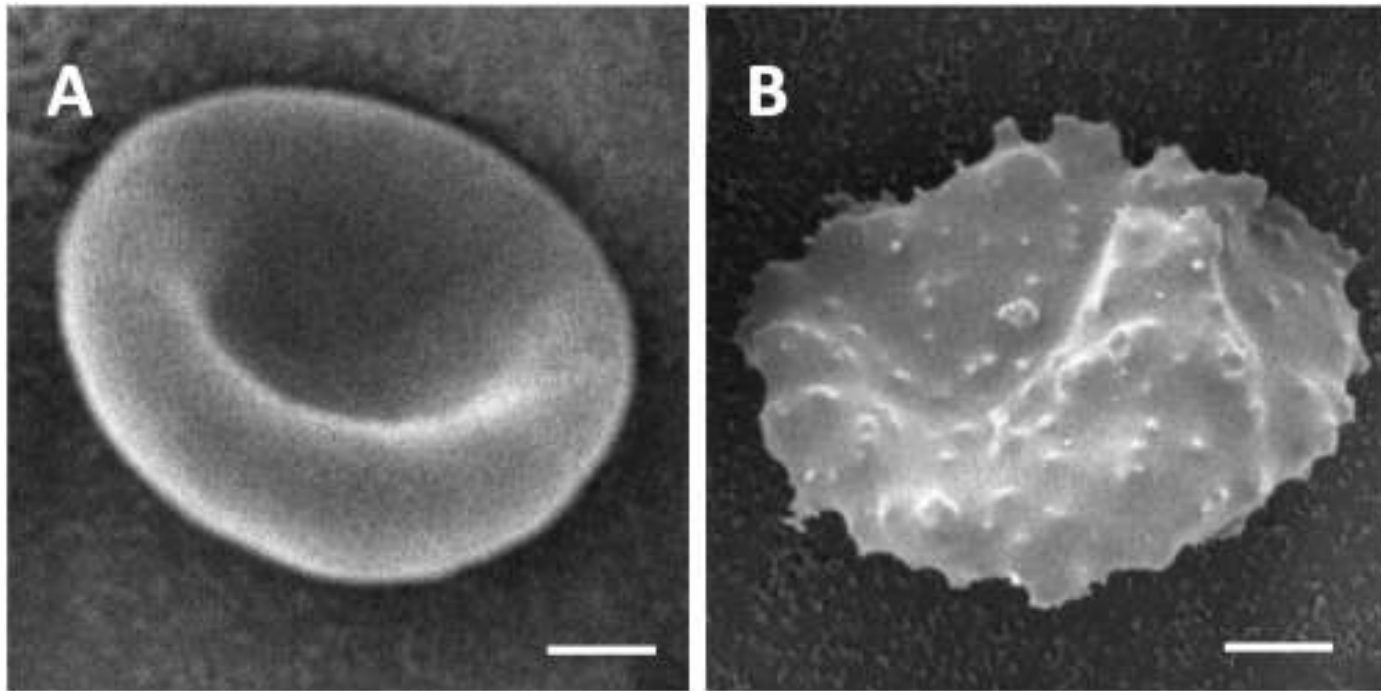
Klinikten sorumlu başlıca 4 ana fizyopatolojik mekanizma:

- Mikrodolaşım bozuklukları, sitoaderans, sekestrasyon*
(*P. falciparum* sıtmasında ağır klinikten sorumlu en önemli mekanizma)
- Anemi ve eşlik eden hematolojik bozukluklar
(Eritrositlerin rüptürü, yoğun hemoliz, dalakta hasarlı eritrosit yıkımı)
- Ateş yüksekliği
(Şizont rüptürü ile febril nöbet gelişimi, parazitlerin pirojen sitokinler salgılaması?)
- İmmünopatolojik olaylar ve sonuçları

* Mikrodolaşım bozuklukları, sitoaderans, sekestrasyon

- P. falciparum parazitleri eritrositler içinde yüzük formlarından olgun trofozoit formlarına dönüşünce eritrositler yüzeyinde **yapışkan yumrusu çıkıntılar (knobs)** oluşur.
- Enfekte eritrositler enfekte olmayanlara tutunur → **Rozet**
- Bunlar kapillerdeki endotelyal hücrelerin reseptörlerine bağlanır ve **sekestrasyona**– mikrovasküler dolaşım bozukluğuna, **komplikasyonlara** yol açar.
- Olgun trofozoit ve şizontlar sekestre olduğu için **periferik yaymada sadece genç trofozoitler ve gametositler görülür.**

Scanning electron microscopy (SEM) of ***P. falciparum*** infected-erythrocytes



KLİNİK

- **Ateş ve influenza benzeri semptomlar**
- **Sıtma nöbeti**; üşüme- titreme ile yükselen ateş, bol terleme ile düşer
P. falciparum'da nöbet aralarında da ateş yüksek kalabilir-Her yaştan eritrositler etkileniyor.
- Komplike olmamış olgularda; **anemi ve ikter**
- Komplike olgularda; **konfüzyon-serebral sıtma, nöbet, böbrek yetmezliği, akut solunum yetmezliği, koma**
- Sıtmaya özgü tipik bulgular maruziyetten en erken 7 gün, ortalama 14 gün-birkaç ay sonra gelişir

- Sıtmada gelişen **immünite enfeksiyonu değil, hastalığı önler ve paraziteminin derecesini** azaltır.
- Uzun süre sıtma bölgesinde yaşayan insanların kanında çok sayıda parazit olduğu halde asemptomatik seyir görülebilirken, bölgeye yeni giden bir kişinin aldığı az sayıdaki parazit ciddi hastalık tablosuna yol açabilmektedir.

TANI

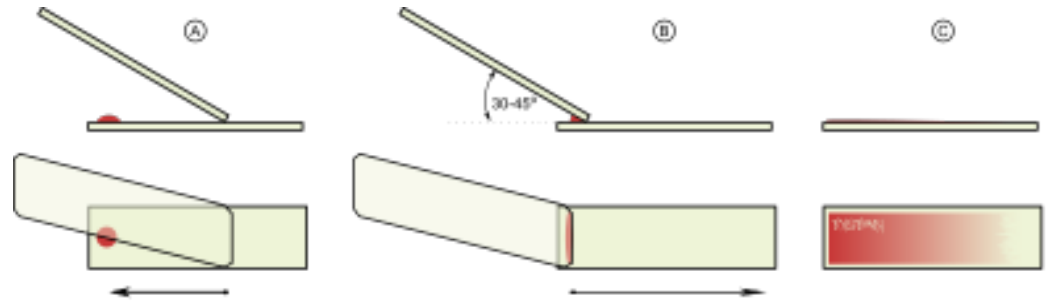
- Anamnez: Son 3 aydaki seyahat öyküsü (~ son 1 yıl)
- Klinik : Ateş, üşüme-titreme, bol terleme
(Non-immun hastaların tamamında ateş görülür)
- Giemsa boyalı kalın ve ince yayma: **Altın standart**
- Hızlı Antijen Testi : Sahada tarama testi olarak kullanılır, pozitif olguların mikroskopi ile teyidi gerekir, tedavinin gecikmesini önler, mikroskopinin yerine geçmez.

- **Kalın Damla:**

Tespit edilmeden giemsa ile boyanır.

Daha fazla miktar kanın incelenmesini sağlar.

Taramalarda kullanılır.



- **İnce Yayma:**

Giemsa ile boyanmadan önce metil alkol ile tespit edilir.

Enfeksiyona neden olan türün morfolojik tanısı konulur.

****Şüpheli durumda 12 -24 saat arayla minimum 3 set yayma değerlendirildikten sonra sonuç negatif ise dışlanabilir.**

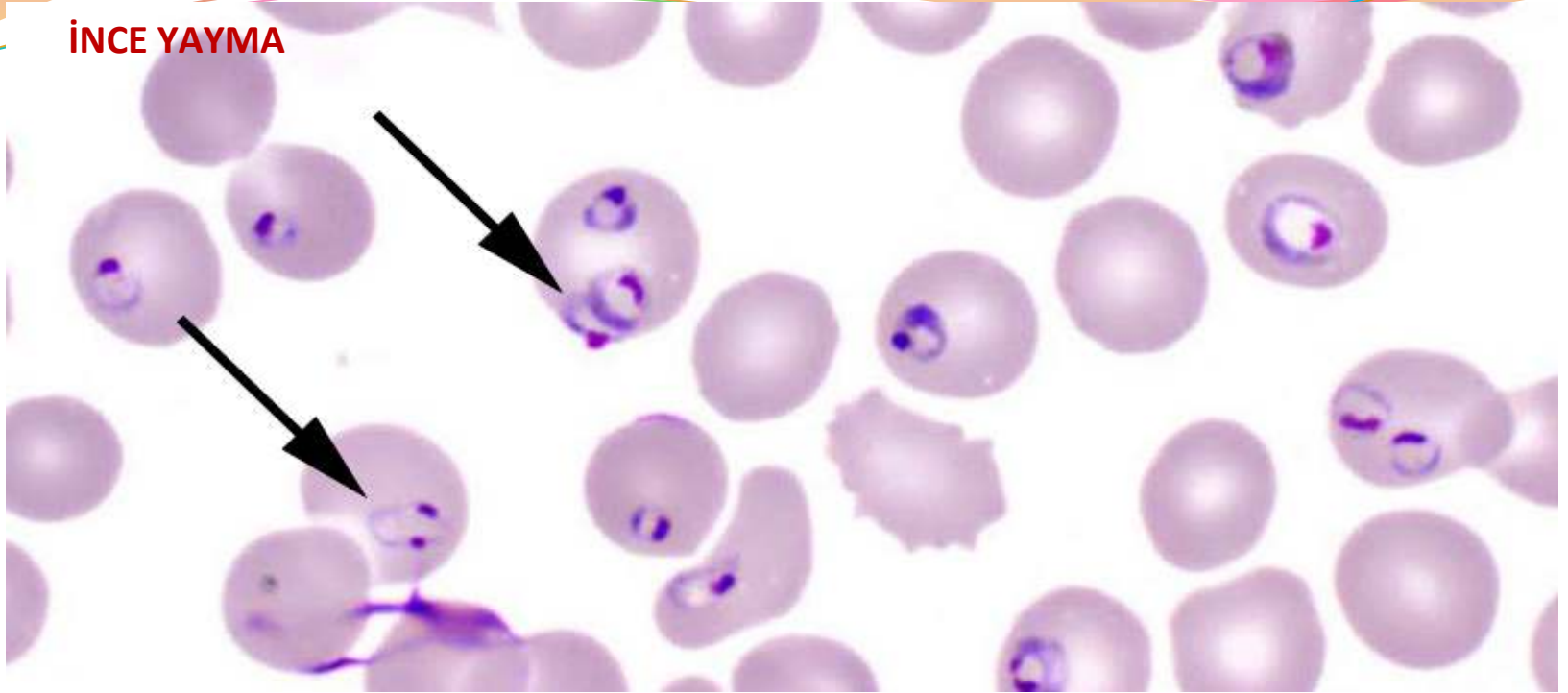
- **Hızlı tanı testleri** ;Plasmodyuma ait antijenlerin tespitine dayanır.

**P. falciparum için genellikle;*

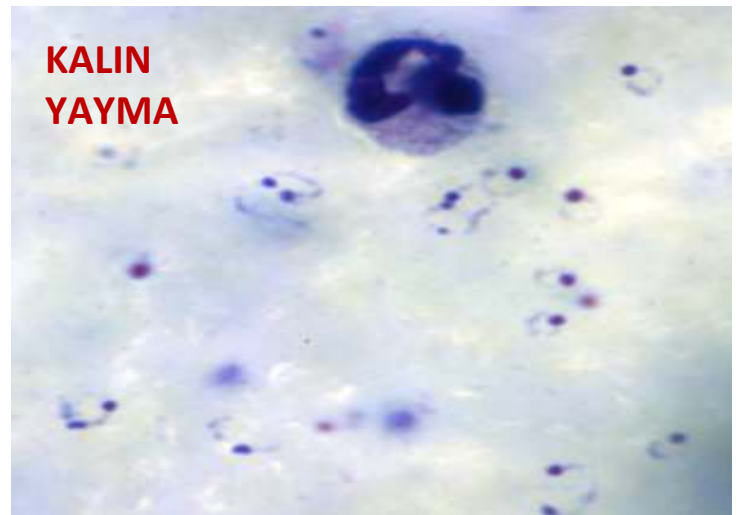
Plasmodium Histidine-rich protein 2 (HRP-2) kullanılır.

- Bu yöntemlerle 2 saatten daha kısa sürede sonuç verilebilir. Duyarlık ve özgüllüğü yüksektir.

İNCE YAYMA



**KALIN
YAYMA**



TEDAVİ

1. Enfekte eden plasmodium türü
2. Paraziteminin düzeyi (*>%5-10 parazitemi kötü prognoz*)
3. Enfeksiyonun edinildiği coğrafi bölge (*ilaç direnci durumu*)
4. Hastanın klinik durumu

Komplike olmamış sıtma

Ciddi sıtma

** P. Falciparum sıtması tedavisi tıbbi bir acildir!*

***Aksi kanıtlanana kadar her sıtma falciparum sıtmasıdır.*

Ciddi sıtma / Komplike sıtma



- Bilinç bozukluğu / koma \pm Nöbet \rightarrow Serebral malarya
- Solunum sıkıntısı [asidotik solunum] \pm ARDS
- Dolaşım kollapsı ve şok (Sistolik TA <70 mm/hg)
- Metabolik asidoz
- Böbrek yetmezliği ,hemoglobinüri
- Hepatik yetmezlik
- Koagülopati \pm DİK
- Ağır anemi \pm masif intravasküler hemoliz
- Hipoglisemi (<40 mg/DI)

ANTİMALARYAL İLAÇLAR

Klorokin:

- P. Falciparum'da tüm dünya genelinde yayılan klorokin direnci
- G-6-PD eksikliği olanlarda, Myastania gravis öyküsü olanlarda kontraendike
- Yan etki olarak QT uzaması
- Gebelik ve emzirme döneminde kullanılabilir

Primakin: (CDC 2016 – 30 mg/gün önerisi!)

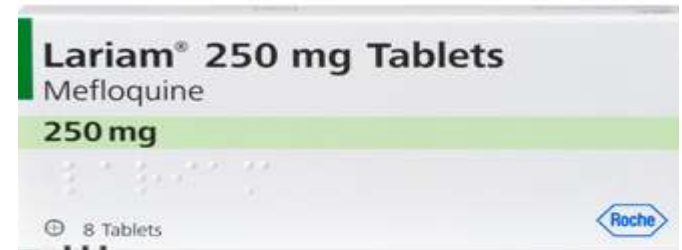
- Hipnozoitlerin tedavisinde kullanılır
- Gametosidal etkili, şizontosid etkisi yok
- G-6-PD eksikliği olanlarda, gebelerde kontraendike

Meflokin:

- Potent, uzun süreli etkin ve klorokin- primetamin sulfadoksine dirençli *P. falciparum* üzerine etkili
- Meflokin direnci bildirilen Tayland, Myanmar, Kamboçya, Vietnam bölgelerine ziyaretlerde önerilmez
- Ciddi nöropsikiyatrik (psikoz, major depresyon, nöbet hikayesi) bozuklukları olan bireylerde kontraendike

Anti-Folatlar:

- Primetamin ve Sulfanomidler





Artemisinin ve türevleri:

- Çok güçlü şizontosiddir
- Direnç gelişimini önlemek için tek başına kullanılmazlar. (AKT-Artemisin kombine tedavisi)

Artemether- Lumefantrin:

- 20 mg artemeter+ 120 mg lumefantrin
- 6 doz rejimi: 0.-8.-24.-36.-48.-60. saatlerde 4'er tablet

Artesunat:

- Komplike olgular iv artesunat ile tedavi edilmelidir
- Artesunat 2.4 mg/kg iv 0.-12.-24. saatlerde ve devamında 1x1 şeklinde uygulanır
- Oral alım başladıktan sonra parenteral tx kesilip, tam doz oral AKT rejimi verilerek tedavi tamamlanmalıdır

Atovakuon-Prokuanil:

- 250 mg atovakuon + 100 mg proguanil hidroklorür
- Dirençli tüm Plasmodium falciparum sıtmasına etkili
- Genellikle iyi tolere edilir
- Ciddi böbrek yetmezliğinde kullanılmaz
- 1 x 4 tablet- 3 gün tedavi



Ribozomal inhibitörler:

- Doksisisiklin: Kombinasyon tedavilerinde ve profilakside kullanılır
- Klindamisin

Falciparum sıtması

- Falciparum
- Mikst enfeksiyon
- Plasmodium türü belli değilse

**Tüm vakalar hastaneye sevk edilir
Hastalığın şiddeti değerlendirilir**

Komplikasyonlu sıtma = aşağıdakilerden en az biri varsa

- Bilinç bozukluğu
- Dermansızlık
- Multipl konvülsiyonlar
- Asidoz
- Hipoglisemi
- Ağır sıtma anemisi
- Böbrek yetmezliği
- Sarılık
- Pulmoner ödem
- Belirgin kanama
- Şok
- Hiperparazitemi

Komplikasyonsuz Falciparum sıtma tedavisi

- İlk trimesterdeki gebeler hariç tüm vakalar artemether-lumefantrine tablet (20 mg artemether ve 120 mg lumefantrine) ile tedavi edilir. Günde 2 kez olacak şekilde 3 gün verilir. İlk iki doz 8 saat ara ile verilir.
- İlk trimesterdeki gebeler kinin (600 mg, günde 3 kez) + klindamisin (10 mg/kg, günde iki kez) ile 7 gün tedavi edilir.

Komplikasyonlu sıtma vaka yönetimi

- Derhal antimalaryal tedaviye başlanmalı
- Şiddetli sıtma vakaları yoğun bakım ünitesine yatırılmalı
- Enfeksiyon hastalıkları uzmanı ile konsülte edilerek tedavisi düzenlenmeli
- Oksijen tedavisi
- Sıvı dengesi sağlanmalı
- Düzenli bir şekilde kan glukozu takip edilmeli
- EKG ile izlem yapılmalı
- Stabil hale gelene kadar 4 saatte bir nabız, ateş, idrar vb. takibi yapılmalı
- Günlük olarak pıhtılaşma, kan gazları vb. takip edilmeli
- Şok gelişmesi durumunda gram negatif bakteriyemi değerlendirilmeli

Komplikasyonlu Falciparum sıtma tedavisi

- IV veya IM artesunate ile şiddetli sıtmanın başlangıç tedavisinde acilen IV veya IM artesunate kullanımına başlanır.
- Tedavi dozu 2.4 mg/kg üzerinden hesaplanır. 0., 12. ve 24. saatte verilir devamında 24 saatte bir verilir.
- Artesunate tedavisi en az 24 saat olmak üzere oral alıma geçene kadar devam eder.
- Hasta 24 saat artesunate ile tedavi edildikten ve oral tedaviyi alabilecek duruma gelince 3 günlük artemether-lumefantrine tablet ile (ilk trimesterdeki gebeler hariç) tedavi tamamlanır.
- İlk trimesterdeki gebeler kinin (600 mg, günde 3 kez) + klindamisin (10 mg/kg, günde iki kez) ile 7 gün tedavi edilir.

Korunma

- Seyahat öncesi bilgilendirme

<https://www.seyahatsagligi.gov.tr/>

- Sivrisinek ısırılmalarına karşı alınacak önlemler
 - ✓ DEET içeren sivrisinek kovucular
 - ✓ Geceleri yatarken koruyucu cibinlikler
 - ✓ Anofel ısırılmalarının fazla olduğu gece saatlerinde dış ortam aktivitelerinden kaçınma
- Kemoproflaksi

Kemoproflaksi

İlaç	Bölge	Erişkin dozu	Kullanım şekli
Atovaquone-proguanil	Tüm bölgeler	A 250m – P 100mg 1 tablet/gün po.	Seyahat öncesi: 1-2 gün Seyahat boyunca Döndükten sonra: 7 gün
Klorokin fosfat	Sadece klorokin duyarlı sıtma bölgesi	300 mg baz (500 mg tuz) Haftada bir, po	Seyahat öncesi: 1-2 hafta Seyahat boyunca Döndükten sonra: 4 hafta
Doksisiklin	Tüm bölgeler	100 mg/gün, po	Seyahat öncesi: 1-2 gün Seyahat boyunca Döndükten sonra: 4 hafta
Meflokin	Meflokin duyarlı sıtma bölgesi	250 mg tuz Haftada bir, po	Seyahat öncesi: ≥ 2 hafta Seyahat boyunca Döndükten sonra: 4 hafta
Primakin	P.vivax bölgesine kısa süreli seyahatlerde	30 mg baz /gün, po	Seyahat öncesi: 1-2 gün Seyahat boyunca Döndükten sonra: 7 gün



İlginize Teşekkürler