

Akciğerlerde Mikrotrombozla Seyreden *P. falciparum* Olgusu

Hülya Özkan, Münif Servet Alan, Özlem Altuntaş Aydın, Özcan Nazlıcan

Haseki Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

ÖZET

Olgu: 43 yaşında erkek hasta, Afrika ülkelerine (Ghana, Togo) yardım amaçlı ziyarette bulunmuş. Seyahat sonrası ateş bulantı ve ishal şikayetleri ile hastanemize başvurmuş ve Giemsa boyalı kalın damla ve periferik yayma incelemeleri ile *P. falciparum* sıtması teşhisi konularak tedavisine başlanmıştır. Olgumuz sıtma seyrinde beklenen bulgulara ek olarak ortaya çıkan, seyrek görülen bir komplikasyon olan akciğerlerde mikrotromboz gelişmesi nedeniyle sunulmuştur.

Anahtar sözcükler: sıtma, *P. falciparum*, mikrotromboz

THE CASE OF PULMONARY MICROTHROMBOSIS CAUSED BY *P. falciparum*.

ABSTRACT

This case: the 43 year-old male patient visited African Countries (Ghana, Togo) for charity. After the visit, he consulted our hospital due to complaints of fever, nausea and diarrhea. After Giemsa stained thin and thick blood smears examinations, he was diagnosed with *P. falciparum* malaria and his treatment was started. Our case is presented due to the development of microthrombosis in the lungs that can very rarely emerge as a complication in addition to the regular symptoms of malaria.

Key words: malaria, *P. falciparum*, microthrombosis

Giriş

Tarih boyunca milyonlarca insanı hastalanmasına ve ölümüne neden olan, günümüz koşullarında da önemli bir sağlık sorunu olmayı sürdüren sıtma, önlenemez ve tedavi edilebilir bir hastalıktır. Günümüzde de her yıl, büyük çoğunluğunu bebek, çocuk ve hamile kadınların oluşturduğu bir milyondan fazla insanın ölümüne neden olan bu hastalık eski çağlardan beri bilinmektedir. Hippocrates sıtmayı, hastaların semptomlarından yola çıkarak, tekrarlayan ateş ve dalak büyümesi ile giden hastalık olarak tanımlamış ve bataklıklardan kaynağını aldığını belirtmiştir. Hastalık malarya ismini (mal-air = fena hava) buradan almaktadır (1). İnsanlarda hastalık yapan *Plasmodium* türlerinin bulunduğu bilinmekte ve anofellerde *Plasmodium*'ların gelişebileceği iklim koşullarına sahip olan her yerde sıtma olguları görülebilmektedir (2). *Plasmodium*'lar, insanla anofel arasında gidip gelen kapalı bir enfestasyon oluşturur ve bu iki canlı dışında yaşamadığından, tek hastalık kaynağı insandır (3).

Sıtmada hastalık tablosu, *Plasmodium* türüne göre değişen sürelerde ortaya çıkan, titremeli intermitan yüksek ateş nöbetleri, halsizlik, splenomegali ile seyretmekte, giderek derinleşen anemiye neden olabilmektedir. *P. falciparum* sıtması, serebral sıtma (koma, konvülsiyon), akut böbrek yetmezliği, hipoglisemi, ağır anemi, splenomegali ve akciğer ödemeine neden olarak diğer sıtma etkenlerine göre daha sık olarak ölümlere yol açmaktadır (2-4).

Olgumuz, *P. falciparum* sıtmasında beklenen komplikasyonlar arasında sık rastlanmayan bir komplikasyon olan akciğerlerde mikrotromboz görülmesi nedeniyle sunulmuştur.

Olgu

43 yaşında erkek hasta, yüksek ateş, bulantı, ishal şikayetleri ile başvurmuştur. Öyküsünde; Avustralya'da yaşayan hastanın, bir yardım kuruluşunda çalışma amacıyla önce Almanya'ya gittiği, orada kendisine aşı ve profilaktik ilaçlar önerildiği, daha sonra dört kişilik bir ekip ile Aralık ayının ortasında Togo ve Gana'ya gittiği, bu arada profilaksi için verilen tabletleri almadığı, Türkiye'ye geldiği tarihten yaklaşık 1 hafta sonra da yüksek ateş ve yaygın

vücut ağrısı ile doktora başvurduğu öğrenildi. Ekibin profilaksi almayan diğer üyesinin de aynı şikayetlerle Almanya'da hastaneye başvurduğu öğrenildi. Hasta, ateşinin nedeninin bulunamaması, adını tanımlayamadığı antibiyotik ve ateş düşürücüleri kullanmasına rağmen bir haftalık süreçte iyileşememesi ve genel durumunun kötüleşmesi üzerine özel bir hastaneye başvurmuş, hekimin sıtma şüphesi ile yaptığı periferik yaymanın Giemsa boyaması ile yapılan incelemede parazit görülmesi üzerine hasta, hastanemize yönlendirilmiştir.

Fizik muayenede, hastanın genel durumu kötü, şuuru açık, koopere idi, konuşma güçlüğü vardı. Aksiller ateş: 39°C, skleraler ikterik, cilt sıcak ve nemliydi. Solunum sistemi muayenesinde; spontan solunum ve solunum sayısı 38/dk, dinlemekle sol orta-alt akciğer alanlarında solunum sesleri kabaydı ve bazalde kreptan raller mevcuttu. Kardiyovasküler sistem muayenesinde; nabız 110/dk., arteryel kan basıncı 100/60 mmHg, kalp sesleri doğal bulundu. Karın muayenesinde; Traube alanının kapalı olması dışında patolojik bir bulgu saptanmadı. Diğer sistem muayeneleri normal bulundu.

Hemogram ve biyokimya sonuçlarında: Hct:%37, Hgb:13,5 g/dl, Lökosit:10.200/mm³, trombosit:13.000/mm³, Giemsa ile boyanan periferik yayma ve kalın damla preparatlarının incelemesinde eritrositler içerisinde çift taşlı yüzük görünümünde trofozoidler görüldü. Kanda glukoz: 85 mg/dl, üre:133 mg/dl, kreatinin: 2.5 mg/dl, ALT:91 U/L, AST:98 U/L, LDH: 375 U/L, total bilirübin: 8.28 mg/dl, direkt bilirübin:5.94 mg/dl, indirekt bilirübin:2.34 mg/dl, Na:128 mmol/l, K: 4.15 mmol/l, Cl: 92 mmol/l, PT:14.9 sn., APTT: 37.8 sn., gaitada gizli kan (++) , idrarda ürobilinojen (+) bulundu.

Karın ultrasonografisinde dalağın normalden 3 cm büyük olduğu saptandı. Akciğer PA grafisinde, sağ ve sol orta ve alt parakardiyak alanlarda homojen olmayan opasiteler görüldü. Bu bulgular pnömone ile uyumlu olarak değerlendirildi. Yatışını takiben meflokin, doksisisiklin ve seftriakson tedavisine başlandı.

Hasta nefroloji bölümünce yapılan konsültasyon sonucu akut böbrek yetmezliği olduğu belirlendi, sıvı ve elektrolit yönünden takip edildi. Tedavinin 2. gününde serum kreatinin düzeyi 1.19 mg/dl'ye geriledi.

Hematoloji konsültasyonu yapıldı. Hastanın kanama açısından izlenmesi uygun bulundu ve izlem sırasında kanama saptanmadı.

Tedavinin 2. gününde taşipne, taşikardi, akciğer solunum seslerinde azalma ve arter kan gazı ölçüm sonuçları pH: 7.54, pCO₂: 27.4 mmHg, pO₂: 53.6 mmHg tespit edildi, fibrinojen: 209 mg/dl, D-Dimer: >10.000 ng/ml, dışkıda gizli kan (-), EKG: normal sinüs ritmi, Akciğer PA grafisinde sağ diyafragmatik yükselme ve homojen olmayan opasite görünümü pulmoner emboli lehine yorumlanarak, iç hastalıkları uzmanı ile konsültasyon sonrası düşük molekül ağırlıklı heparin tedavisine (enoksaparin sodyum) başlandı. Göğüs hastalıkları uzmanı ile konsültasyon sonrası, hasta-

nın çekilen ventilasyon perfüzyon sintigrafisinde akciğerlerde belirgin perfüzyon bozukluğu izlenmemekle birlikte, her iki akciğerde aktivite tutulumunun heterojen olması mikrotrombozla uyumlu bulundu ve ventilasyonun normal olduğu tespit edildi. Ekokardiyografi bulguları normal sınırlarda bulundu, alt ekstremitte Doppler ultrasonografi incelemesinde patolojik bulgu saptanmadı. Nörolojik muayene normal bulundu.

Tedavinin 4. gününde günlük olarak izlenen, Giemsa boyası ile boyanan periferik yayma ve kalın damla preparatlarında parazit görülmedi. Arter kan gazları normal sınırlarda idi. Fibrinojen: 354 mg/dl, D-dimer: 3322 ng/ml, PT, APTT normal değerlerde saptandı.

Tedavinin 5. gününde hastanın genel durumu iyiydi, konuşma bozukluğu yoktu, oral beslenmesi iyiydi, arteryel kan basıncı 120/70 mmHg, nabız 80/dk, ritmik, aksiller ateş: 37°C idi. Hematokrit: %21.9, hemoglobin: 7.5 g/dl, lökosit: 12.000/mm³, trombosit:135.000/mm³ olarak bulundu.

Sonuç: Hastanın verilen ilaçları düzgün almaması ve uçak seyahati ile ülkesine dönmesi gerektiğinden warfarin yerine (PT kontrolü gerekmediğinden) düşük molekül ağırlıklı heparin tedavisinin (enoksaparin sodyum) 3 ay süre ile devamına ve bu süre sonunda ventilasyon perfüzyon sintigrafisi çekilerek durumunun tekrar değerlendirilmesine karar verilen hasta yatışının doku-zuncu günü taburcu edildi.

Tartışma

Plasmodium türlerinden *P. vivax*, *P. ovale*, *P. malariae* ve *P. falciparum* insanda hastalık oluşturmaktadır. Ülkemizde bu türler arasında en sık rastlanan etken olan *P.vivax* (%99.9) Güneydoğu Anadolu Bölgesi'nde endemik, diğer bölgelerde ise sporadik olarak görülmektedir.

Sıtmanın vektörü olan anofellerle mücadelede DDT'nin 1939'da insektisid olarak kullanılmaya başlanması ve antimalaryal ilaç olarak klorokin sentezi sıtma kontrolüne yeni bir boyut getirmiştir (5). Ancak insektisid direnci, ilaç direnci (en sık *P. falciparum*) ve idari organizasyon bozukluğu nedeniyle eradikasyon çalışmaları yetersiz kalmıştır (6).

Sağlık Bakanlığı Sıtma Savaş Daire Başkanlığı'ndan alınan istatistiklere göre uygulanan eradikasyon programları sonucunda ülkemizde görülen sıtma olguları giderek azalmaktadır (7-8). Sıtma türleri içinde mortalitesi en yüksek olan *P. falciparum* tropikal ve subtropikal bölgelerde görülmektedir. Küreselleşme, nüfus hareketlerinin fazlalığı ve endemik bölgelere seyahatler hastalığın endemik olmayan bölgelerde de görülmesine neden olmaktadır (9). Ülkemizde görülen *P. falciparum*'a bağlı sıtma olgularının neredeyse tamamı yurt dışı seyahatleri ile ilişkilendirilmiştir. Yurt dışı seyahat anamnezi bulunmayan bir olgu da bildirilmiştir (7). Güney komşularımızda (Suriye, Irak ve İran), *P. falciparum* mevcut olup, artan nüfus hareketleri ve sulama projeleri ile Anadolu'ya yayılma olasılığı vardır (10). Ayrıca dünyamızı tehdit eden küre-

Tablo 1. *P. falciparum* sıtması nedeniyle gelişen ölümcül komplikasyonların sıklığı.

Nörolojik	(% 67)	Konvülsiyon, konfüzyon, konuşma bozukluğu ve koma
Akciğer	(% 58)	Pulmoner ödem/ ARDS
Böbrek	(% 50)	Akut böbrek yetmezliği
Kardiyovasküler	(% 38)	Kardiyak arrest, dolaşım kollapsı, (2 vaka) pulmoner emboli
Diğer	(%25-100)	Hematolojik ve metabolik bozukluklar, dehidratasyon ve sekonder infeksiyonlar (%25)

sel ısınma ve sıcaklık artışı sonucunda ortaya çıkabilecek yeni koşullar sonucunda, sıtma başta olmak üzere sıcak ve tropikal iklim hastalıklarının artması ve kuzey ülkelerinde de yeni olguların ortaya çıkması beklenmektedir (11-12).

P. falciparum her yaştaki eritrositleri tutabilmekte, bu nedenle parazitemiye (%5'in üzerinde) yol açabilmektedir. Ayrıca *P. falciparum* insanda mikrovasküler hastalık oluşturan yegane sıtma etkenidir. Eritrositler yumrular oluşturarak mikrovasküler hastalığa ve bunun sonucunda beyin, böbrek, akciğer ve diğer organlarda komplikasyonlara yol açar. Serebral sıtma *P. falciparum*'a bağlı hastalığın en ciddi komplikasyonu olup, %20-50 oranında ölümlerle sonuçlanmaktadır. Mikrovasküler hastalık ve hemolizin böbrekler üzerine etkisi ile gelişen akut böbrek yetmezliği sık karşılaşılan bir durumdur. Parazit taşıyan eritrositlerin pulmoner yatağa sekestre olması ve TNF- alfa serum düzeylerinin artması sonucunda akciğer ödemi gelişebilmektedir (1-13). Anemi, intravasküler hemoliz ve splenomegali eritrosit sekestrasyonundaki artışın sonucudur. Ateş nedeniyle oluşan vazodilatasyon, terleme, kusma ve hastanın genel durum bozukluğuna bağlı olarak azalan sıvı alımı sonucunda ortaya çıkan efektif plazma volümündeki azalma ADH ve aldosteron artmasına ve hiponatremiye neden olur. Sekestrasyondaki artış nedeniyle trombositopeni sık görül-

len bir komplikasyondur. Ciddi trombositopeni görülebilmekle birlikte (< 50.000/ mm³) ciddi kanama nadiren görülür (1).

P. falciparum sıtması nedeniyle gelişen ölümcül komplikasyonların sıklığı Tablo 1'de verilmiştir (14);

Afrika seyahati sırasında önerilen profilaktik tedaviyi kullanmayan ve bunun sonucunda *P. falciparum* sıtması gelişen dış kaynaklı bir olguda nörolojik (konuşma bozukluğu), renal (akut böbrek yetmezliği), hematolojik (anemi, trombositopeni, sarılık), metabolik ve sekonder enfeksiyon (pnömoni) komplikasyonlarının yanı sıra akciğerlerde mikrotromboz tespit edilerek tedavi başlanmıştır.

Sağlık Bakanlığı Sıtma Savaş Daire Başkanlığı'ndan alınan verilere göre ülkemizde 1980 ile 2000 yılı arasında bildirilen *P. falciparum* olgusu sayısı 161 iken, 2001-2006 yılları arasında 98 *P. falciparum* olgusu bildirilmiştir (7-8). Bu 98 olgudan 56'sı İstanbul İl Sağlık Müdürlüğü Sıtma Savaş Daire Başkanlığı'na kayıtlıdır. Endemik olmayan bölgelerde de sıtma olguları ile karşılaşabileceği dikkate alınmalı, yüksek ateş ile başvuran olgularda sıtma araştırılmalıdır. Yüksek mortalitesi nedeniyle, *P. falciparum* sıtmasının erken tanı ve tedavisi büyük önem taşımaktadır.

Kaynaklar

1. Krogstad D J. Plasmodium species (malaria) In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (eds). Principles and Practice of Infectious Diseases. Fifth edition. Philadelphia; Churchill Livingstone, 2000: 2817
2. Markell EK, Voge M, John DT. Malaria. In: Medical Parasitology. 8th ed. Philadelphia: WB Saunders Co, 1999: 90-122
3. Akdur R. Sıtma Eğitim Notları. Sağlık Bakanlığı Sıtma Savaş Daire Başkanlığı yayını. Ankara 1997: 71.
4. 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.
5. Tropical diseases. Progress in Research 1980-1990. WHO. Genova.1991:29-40.
6. Miller LH, Mason SJ, Dvorah JA et al. Erythrocyte Receptors for Malaria. Science 1975;189:561.
7. Mert A, Tabak F, Özaras R, Öztürk R, Aktuğlu Y. Sıtma: Otuzüç olgunun değerlendirilmesi. Flora Dergisi 2001; 6 (2): 118-125
8. <http://www.saglik.gov.tr/SSDB/BelgeGoster>. (Sıtma Savaş Daire Başkanlığı 2001-2006 istatistikleri)
9. Özsoy MF, Çavuşlu Ş, Altunay H, Koçak N, Pahsa A, Yenen OŞ. Sıtma: 115 olgunun İrdelenmesi. Flora Dergisi 1999; 4 (2): 124-128.
10. Kuman HA. Sıtma-Malaria. GAP ve Parazit Hastalıkları. (ed.Özcel MA). Türkiye Parazitoloji Dergisi 1993; 11: 29-52.
11. Balkız Ö. Isınan Dünyada Yaşam. Bilim ve Teknik 2001; 406: 66-69.
12. Zülal A. Küresel Isınmayı Durdurmak. Bilim ve Teknik 2003;422: 34-41.
13. Whyler DJ. Plasmodium and Babesia In: Gorbach SL, Barlett JG, Neil R. Blacklow NR (eds). Infectious Diseases. Philadelphia; WB Saunders, 1998: 2407
14. Daniel C, Robert S, Patricia S. Deaths Caused by Malaria in Switzerland 1988-2002; American Journal of Tropical Medicine and Hygiene 2006;75(6): 1188-1194.