

## Ciddi Plasmodium falciparum Sıtmasında Exchange Transfüzyon Deneyimimiz

### Experience of Erythrocyte Exchange in Severe Plasmodium falciparum Malaria

Hava YILMAZ<sup>1</sup>, Barış ÇİÇEK<sup>1</sup>, Fatma ÜLGER<sup>2</sup>, Şaban ESEN<sup>1</sup>, Murat HÖKELEK<sup>3</sup>, Süleyman Sırrı KILIÇ<sup>4</sup>, Mustafa SÜN BÜL<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Samsun, Türkiye

<sup>2</sup> Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, Yoğun Bakım Ünitesi, Samsun, Türkiye

<sup>3</sup> İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

<sup>4</sup> Samsun Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Samsun, Türkiye

#### ÖZET

*Plasmodium falciparum* sıtması Afrika kıtasında yaygın görülen, en ağır klinik tabloya neden olan ve klasik ilaçlara dirençli bir sıtma türüdür. *P. falciparum* ile infekte hastalarda eritrositlerdeki parazit yükü oldukça fazladır. Kliniğimizde, ciddi sıtma tanısı alan 43 yaşındaki bir hastaya yüksek parazit yükü nedeniyle antiparaziter tedaviye ek olarak 18 ünite eritrosit değişimi (exchange transfüzyon; ET) yapıldı. ET'den 8 saat sonra Giemsa ve Wright boyamaları ile yapılan periferik yayma değerlendirildi ve hastanın eritrositlerinde herhangi bir parazite rastlanmadı. Bu olguda paraziteminin ET ile hızlıca azaltılması sağlanmıştır. Sıtma tedavisinde ET'nin etkinliği tartışmalıdır. Bununla birlikte bu olgu parazit yükünün fazla olduğu ciddi *falciparum* sıtmasının tedavisinde, anti-paraziter ajanlara ek olarak ET'nin hayat kurtarıcı olabileceğini düşündürmektedir.

**Anahtar Kelimeler:** *Plasmodium falciparum*; Sıtma; Eritrosit değişimi; Parazit yükü

#### SUMMARY

### Experience of Erythrocyte Exchange in Severe Plasmodium falciparum Malaria

Hava YILMAZ<sup>1</sup>, Barış ÇİÇEK<sup>1</sup>, Fatma ÜLGER<sup>2</sup>, Şaban ESEN<sup>1</sup>, Murat HÖKELEK<sup>3</sup>, Süleyman Sırrı KILIÇ<sup>4</sup>, Mustafa SÜN BÜL<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Department of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Faculty of Medicine, University of Ondokuz Mayıs, Samsun, Turkey

<sup>2</sup> Department of Anesthesiology and Reanimation, Intensive Care Unit, Faculty of Medicine, University of Ondokuz Mayıs, Samsun, Turkey

<sup>3</sup> Department of Medical Microbiology, Faculty of Cerrahpaşa Medicine, University of Istanbul, Istanbul, Turkey

<sup>4</sup> Clinic of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Samsun Training and Research Hospital, Samsun, Turkey

*Plasmodium falciparum malaria is a type of the malaria that is common in Africa, resistant to conventional drugs and causes the most severe clinical course. In patients infected with P. falciparum, parasite load of erythrocytes is quite high. In our clinic, in addition to anti-parasitic therapy, 18 units of erythrocyte exchange (exchange transfusion, ET) were performed on the 43-year-old patient with a diagnosis of severe malaria due to high parasite load. After 8 hours from ET, Wright and Giemsa stained peripheral blood smears were evaluated and no parasite was found in the erythrocytes of the patient. In this case, the faster reduction of parasitemia was achieved by ET. Effectiveness of ET is controversial in the treatment of malaria. However, according to this case, it was thought that performing ET in addition to anti-parasitic therapy can be lifesaving in the treatment of severe falciparum malaria having higher parasitic load.*

**Key Words:** Plasmodium falciparum; Malaria; Erythrocyte exchange; Parasite load

## GİRİŞ

Sıtma dünya genelinde yaygın olarak görülen bir hastalıktır<sup>[1]</sup>. Son yıllarda mortalite ve morbiditedeki ciddi azalmaya rağmen hastalık halen güncelliğini korumaktadır<sup>[2]</sup>. 2012 yılı itibari ile yaklaşık 207 milyon sıtma olgusu ve 607.000 sıtma kaynaklı ölüm olduğu tahmin edilmektedir ki yaklaşık %90'ından *P. falciparum* sorumludur<sup>[3]</sup>. Sıtma komplike ve komplike olmayan sıtma olarak ikiye ayrılır. Endemik bölgelerde çocuklar ve gebeler; endemik olmayan bölgelerde ise endemik bölgeye seyahat edenler komplike veya ciddi sıtma için risk altındadırlar. Ciddi sıtmanın tedavisiyle rağmen mortalitesi ve morbiditesi yüksektir<sup>[1]</sup>. Tedavide eritrosit değişimi (exchange transfusion; ET) uygulaması her ne kadar tartışmalı olsa da bu olguda klinik başarı sağlanmıştır. Bu olgu sunumunda antiparaziter ilaçlara ek olarak uygulanan ET'nin etkinliğinin gösterilmesi amaçlanmıştır.

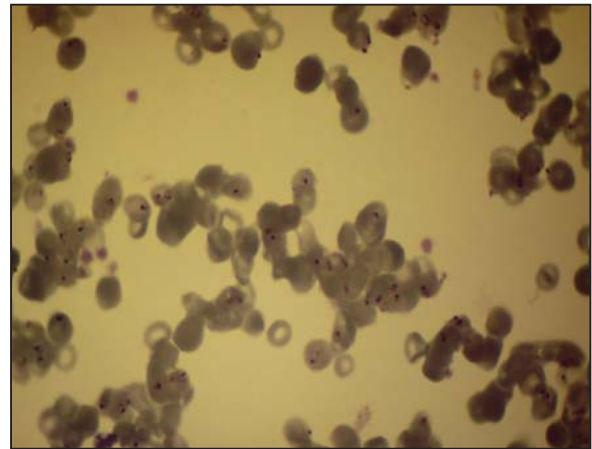
## OLGU SUNUMU

Kırk üç yaşında erkek hastanın üç aydır inşaat işçisi olarak çalıştığı Mozambik'ten Türkiye'ye dönüş yaptıktan dört gün sonra aksamaları üşüme titremeye yükselen ateşi olmuştur. Bir sağlık merkezinde yapılan periferik yayma incelemesinde trofozoitler görülmüştür. Şuur değişikliği ve solunum yetmezliği gelişen hasta hastanemize sevk edilmiştir. Hastanın acil kliniğimizde yapılan muayenesinde genel durumu kötü, bilinci kapalı, ateş 38.3°C, solunum sayısı 28/dakika, kan basıncı 140/90 mmHg, nabızı 98/dakika saptandı. Cilt ikterik görünümde idi. Hepatosplenomegali mevcuttu. Laboratuvar incelemesinde hemoglobin 11.2 g/dL, trombosit sayısı 77.000/mm<sup>3</sup>, aspartataminotransferaz 141 U/L, total/direkt bilirubin 5/2 mg/dL saptandı. Periferik yaymasının Giemsa boyamasında eritrositler içerisinde taşlı yüzük formunda *P. falciparum* trofozoitleri görüldü (Resim 1). Hasta,

gelişen akut respiratuar distres sendromu nedeniyle entübe edilerek mekanik ventilatöre bağlandı. Hastaya 2.4 mg/kg dozunda 0, 12, 24, 48. saatlerde verilmek üzere intravenöz (İV) artesunate başlandı. Eritrositlerdeki toplam parazit yükü %23 olarak belirlendi. Ciddi sıtma olarak değerlendirilen hastaya yüksek parazit yükü nedeniyle antiparaziter tedaviye ek olarak 18 ünite ET yapıldı. ET'den 8 saat sonra yapılan periferik yaymanın Giemsa ve Wright boyamalarında eritrositlerde parazite rastlanmadı (Resim 2). Artesunat sonrası doksisisiklin 2x100 mg oral ve İV kinin verildi. Hasta tedavinin 5. günü mekanik ventilasyondan ayrıldı. Hastanın 7. günden sonraki takiplerinde ateşi düştü, klinik ve laboratuvar bulguları düzeldi. Kinin tedavisi 7 güne, doksisisiklin 10 güne tamamlanarak hasta taburcu edildi. Taburcu sonrası birer hafta arayla yapılan kontrol periferik yaymalarında eritrositlerde parazite rastlanmadı.

## TARTIŞMA

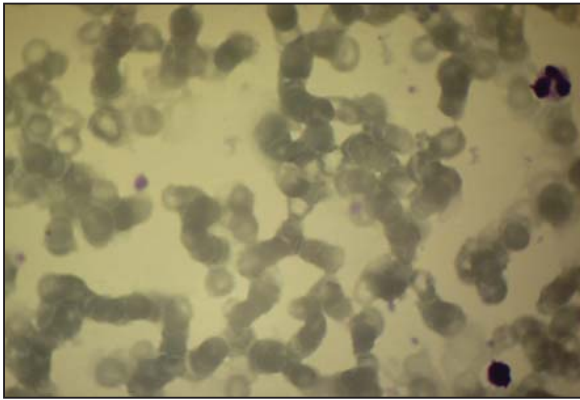
Sıtma özellikle tropikal bölgelerdeki gelişmekte olan ülkelerde önemli bir sağlık sorunu olmaya



**Resim 1.** Kırk üç yaşındaki Mozambik'li olgunun ET öncesi Giemsa boyalı ince yayma preparatında görülen *P. falciparum* genç trofozoitleri.

devam etmektedir<sup>[1]</sup>. Dünya nüfusunun %40'ından fazlasının hastalıktan etkilendiği tahmin edilmektedir<sup>[2]</sup>. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından Türkiye Azerbaycan ve Tacikistan ile birlikte hastalığın eliminasyon aşamasındaki ülkeler arasında yer almaktadır<sup>[3]</sup>. Buna rağmen özellikle tropikal ülkelere seyahat ve bu ülkelerde çalışan işçiler nedeni ile ülkemizde sıtma olguları görülmeye devam etmektedir. Türkiye Halk Sağlığı Kurumu istatistik verilerine göre 2012 yılı sonu itibarıyla 375'i yabancı ve haricden gelenden türeyen vaka ile 1'i yerli olmak üzere toplam 376 sıtma vakası bildirilmiştir. Bildirilen yerli vakanın da nüks olduğu tespit edilmiştir<sup>[4]</sup>. Bu yazıda sunulan olgu son üç ay Mozambik'te çalışmış ve yurda döndükten dört gün sonra klinik belirtileri ortaya çıkmıştır. Mozambik güneydoğu Afrika'da hastalığın yüksek endemisitede görüldüğü ülkelerden biridir. DSÖ raporuna göre 2012 yılında 25.203.395 olan Mozambik nüfusunun %100'ü *P. falciparum* türü sıtma için risk altındadır. Aynı yıl 4.781.207 şüpheli, 1.813.984 muhtemel ve tanısı doğrulanmış olgu bildirimi yapılmıştır. 2012 yılı sonu itibarı ile ülkede tedavi almakta olan hasta sayısı 78.657 iken, 2818 ölüm bildirilmiştir<sup>[3]</sup>.

Bir sıtma olgusunun ciddi (severe) sıtma olarak tanımlanması için DSÖ tanı kriterleri arasında yer alan şu klinik ve laboratuvar bulgularından en az biri olmalıdır; bilinç bulanıklığı ya da koma, yardımsız ayağa kalkamayacak kadar bitkinlik, 24 saatte ikiden fazla konvülsiyon, asidotik solunum, hipotansiyon, klinik sarılıkla birlikte vital organ



**Resim 2.** ET sonrası Giemsa boyalı ince yayma preperatta eritrositlerin görünümü.

disfonksiyonu, anormal spontan kanama, pulmoner ödem; laboratuvar bulguları ise; hipoglisemi (< 40 mg/dL), metabolik asidoz (plazma bikarbonat < 15 mmol/L), ağır normositer anemi (Hb < 5 g/dL), hemoglobiniüri, hiperparazitemi (> %5), hiperlaktatemi, renal yetmezlik (kreatinin > 265 µmol/L)<sup>[5]</sup>. Bizim olgumuzda bilinç bulanıklığı, asidotik solunum, hiperparazitemi, klinik sarılık ile birlikte hepatosplenomegali vardı. DSÖ, ciddi sıtma olgularında mümkün olan en erken sürede parenteral bir antimalaryal ilacın (artesanat, artemeter ya da kinin) başlanmasını; sonra artesunat veya kinine, klindamisin veya doksisisiklin eklenen kombinasyon ile tedavinin yedi güne tamamlanmasını önermektedir<sup>[5]</sup>. Bu olguda İV artesunate başlandı. Artesunat sonrası doksisisiklin 2 x 100 mg oral ve kinin IV olarak verildi.

Her ne kadar tedavide etkinliği tartışmalı da olsa ET ile dolaşımdaki enfekte eritrositler uzaklaştırılarak parazit yükü azaltılır ayrıca parazit kaynaklı metabolitler ve toksik mediatörler ortamdaki uzaklaştırılmış olur. Deforme eritrositlerin yerini sağlam eritrositlerin alması ile mikro dolaşımdaki tıkanıklıklar önlenmiş olur<sup>[1]</sup>. Literatürde çok sayıda olgu ve olgu serileri ET'nin etkinliğinden bahsetmektedir<sup>[6-11]</sup>. Bu raporda sunulan olgu ciddi *P. falciparum* sıtması olarak değerlendirilmiş, yüksek parazit yükü nedeniyle antiparaziter tedaviye ek olarak 18 ünite ET yapılmıştır. ET'den 8 saat sonra yapılan periferik yaymada ise eritrositlerde parazite rastlanmamıştır. Şuur değişikliği ile gelip mekanik ventilatöre bağlanan hastanın kliniği günler içinde düzelmiş tedavinin 10. gününde ise taburcu edilmiştir. Buna rağmen yoğun bakım şartları ve yüksek kan volümü ile ET'ye bağlı oluşabilecek riskler yanı sıra bu konuda herhangi bir konsensus olmaması nedeniyle DSÖ tarafından önerilmemektedir<sup>[1]</sup>. *P. falciparum* serebral sıtma, ağır anemi, solunum yetmezliği ve böbrek yetmezliği gibi ciddi komplikasyonları nedeniyle sıtmaya bağlı ölümlerin önemli bir kısmından sorumludur<sup>[12]</sup>. Serebral sıtma şuur değişikliği, deliryum ve/veya nöbetlerle seyreden ensefalopati tablosudur. Hastalığın ciddiyeti parazitin virülansına, konağın bağışıklık durumuna, semptomların başlama ve tedavinin başlanma za-

manına bağlıdır. Hastanın hızlıca değerlendirilmesi ve en kısa sürede tedavi başlanması hayat kurtarıcıdır. Tedavi yapılmayan olgularda mortalite neredeyse kaçınılmaz olurken tedaviye rağmen %15-20 oranında mortalite görülür<sup>[13]</sup>.

Sonuç olarak ET yapılacak hastanın klinik ve laboratuvar özellikleri ne olmalı, ET hangi şartlarda yapılmalı, optimum kaç ünite kan hangi süreyle verilmeli, ET imkanı ve yoğun bakımı olan her hastanede yapılmalı mı? Bu sorulara yanıtın net olarak ortaya konabileceği geniş vaka serilerini içeren karşılaştırmalı çalışmalara ihtiyaç vardır.

### KAYNAKLAR

1. World Health Organization (WHO). Erişim tarihi: 3 Mart 2014. Available from: <http://apps.who.int/medicinedocs/documents/s19105en/s19105en.pdf>.
2. World Health Organization (WHO). Erişim tarihi: 18 Şubat 2014. Available from: [http://apps.who.int/gb/ebwha/pdf\\_files/WHA66/A66\\_21-en.pdf](http://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/WHA66/A66_21-en.pdf).
3. World Health Organization (WHO). Erişim tarihi: 13 Mart 2014. Available from: [http://www.who.int/malaria/publications/world\\_malaria\\_report\\_2013/report/en/](http://www.who.int/malaria/publications/world_malaria_report_2013/report/en/).
4. Sağlık İstatistikleri Yıllığı 2012. Erişim tarihi: 11 Mart 2014. Available from: <http://www.saglik.gov.tr/TR/dosya/1-86255/h/sihbpdf.pdf>.
5. World Health Organization (WHO). Erişim tarihi: 15 Mart 2014. Available from: <http://www.who.int/malaria/publications/atoz/9789241503976/en/>.
6. Kramer SL, Campbell CC, Moncrieff RE. Fulminant Plasmodium falciparum infection treated with exchange blood transfusion. JAMA 1983;249:244-5.
7. van Genderen PJ, Hesselink DA, Bezemer JM, Wismans PJ, Overbosch D. Efficacy and safety of exchange transfusion as an adjunct therapy for severe Plasmodium falciparum malaria in nonimmune travelers: a 10-year single-center experience with a standardized treatment protocol. Transfusion 2010;50:787-94. doi: 10.1111/j.1537-2995.2009.02488.x.
8. Mainwaring CJ, Leach MJ, Nayak N, Green ST, Jones DA, Winfield DA. Automated exchange transfusion for life-threatening Plasmodium falciparum malaria-lessons relating to prophylaxis and treatment. J Infect. 1999;39:231-3.
9. Chiodini PL, Somerville M, Salam I, Tubbs HR, Wood MJ, Ellis CJ. Exchange transfusion in severe falciparum malaria. Trans R Soc Trop Med Hyg 1985;79:865-6.
10. Mollá S, de La Rubia J, Arriaga F, Fernández MJ, Carpio N, Marty ML. Role of exchange transfusion in patients with severe Falciparum malaria: report of six cases. Haematologica 2001;86:208-9.
11. Demiroğlu YZ, Kozanoğlu I, Turunç T, Kurşun E, Arslan H. A severe falciparum malaria case successfully treated by exchange transfusion as an adjunct therapy. Mikrobiyol Bul 2012;46:493-8.
12. Fairhurst RM, Wellems TE. Plasmodium species (Malaria), In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (eds). Principles and Practice of Infectious Diseases. 7<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Churchill Livingstone, 2010:3437-62.
13. Mung'Ala-Odera V, Snow RW, Newton CR. The burden of the neurocognitive impairment associated with Plasmodium falciparum malaria in sub-saharan Africa. Am J Trop Med Hyg 2004;71(Suppl 2):S64-S70.

### Yazışma Adresi/Address for Correspondence

Yrd. Doc. Dr. Hava YILMAZ

Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi  
İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik  
Mikrobiyoloji Anabilim Dalı  
Samsun-Türkiye  
E-posta: [hyilmaz@omu.edu.tr](mailto:hyilmaz@omu.edu.tr)