

Yurt Dışı Kaynaklı *Plasmodium falciparum* Sıtmalı Olguların Değerlendirilmesi: Tanıda Polimeraz Zincir Reaksiyonunun Yeri

Evaluation of Imported *Plasmodium falciparum* Malaria Cases: The Use of Polymerase Chain Reaction in Diagnosis

Hayati DEMİRASLAN¹, Emrah ERDOĞAN², Zeynep TÜRE¹, Salih KUK², Süleyman YAZAR², Gökhan METAN¹

¹ Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Kayseri.

¹ Erciyes University Faculty of Medicine, Department of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Kayseri, Turkey.

² Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Parazitoloji Anabilim Dalı, Kayseri.

² Erciyes University Faculty of Medicine, Department of Parasitology, Kayseri, Turkey.

Geliş Tarihi (Received): 25.07.2013 • Kabul Ediliş Tarihi (Accepted): 13.09.2013

ÖZET

Dünya nüfusunun yarısına yakını etkileyen sıtma, önemli bir sağlık sorunu oluşturmaya devam etmektedir. Son yıllarda ülkemizde yerli olguların azalmasına karşın, özellikle Afrika'ya seyahatlerin artması sonucu *Plasmodium falciparum*'a bağlı olgularda artış görülmektedir. Bu çalışmada, 2012-2013 yıllarında kliniğimize başvuran falciparum sıtmalı olguların demografik, klinik ve laboratuvar özellikleri değerlendirilmiş ve tanıda polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) kullanımının yeri tartışılmıştır. Çalışmaya alınan dokuz hastanın hepsi erkek olup, ortalama yaş 34.3 (yaş aralığı: 18-48) yıldır. Tüm hastaların bir Afrika ülkesine seyahat öyküleri mevcuttur. Altı hasta hiç sıtma profilaksisi almamış, üç hasta ise eksik kemoprofilaksi almıştır. Seyahat sonrası belirtilerin başlama süresi ortalama 18.4 (aralık: 1-75) gün ve olguların kliniğimize başvuru süresi ortalama 5.2 (aralık: 1-15) gündür. Başvuru sırasında iki hastada lökopeni, ikisinde anemi, sekizinde trombositopeni saptanmıştır. Alanin aminotransferaz (ALT) değeri dört olguda ve total bilirubin değeri altı olguda normal sınırların üzerindedir. Hastaların kesin tanısı Giemsa ile boyalı periferik yaymada parazitin halka ve/veya gametosit formlarının görülmesi ile konulmuştur. Ayrıca yedi hasta örneğine, cinse (*Plasmodium* rPLU 1 ve 5) ve türe özgül (rFAL 1 ve 2, rVIV 1 ve 2, rMAL 1 ve 2, rOVA 1 ve 2) primerler kullanılarak "nested" PCR uygulanmıştır. Çalışılan yedi hasta örneği de *P.falciparum* ssrRNA'ya özgül primerlerle pozitif sonuç vermiştir. Olguların yedisi artemeter/lumefantrin ve doksisisiklin, ikisi ise intravenöz artesunat ve doksisisiklin kombinasyonu ile tedavi edilmiş; tüm hastalarda tam iyileşme sağlanmıştır. Ateşin normale dönme süresi ortalama 3.3 gün, periferik kan yaymasının

İletişim (Correspondence): Uzm. Dr. Hayati Demiraslan, Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Melikgazi, 38039, Kayseri, Türkiye. **Tel (Phone):** +90 352 207 6666-22056, **E-posta (E-mail):** demiraslan@erciyes.edu.tr

negatifleşme süresi ise ortalama 4.9 gün olarak belirlenmiştir. Parazitemi süresi ile başlangıç trombosit sayısı arasında (-797; $p= 0.010$) ve başlangıç ALT düzeyi ile ateşin düşme zamanı arasında (-796; $p= 0.010$) negatif bir korelasyon bulunmuştur. Sonuç olarak, sıtmanın endemik olduğu bölgelere seyahat edecek kişilerin, sıtma hastalığı ve uygun kemoprofilaksi kullanımı konusunda bilgilendirilmesinin, korunmada etkili olacağı düşünülmüştür. Ayrıca, benzer klinik özelliklere sahip Kırım-Kongo kanamalı ateşinin endemik olduğu bölgelerde, ateş ve trombositopeni ile başvuran hastaların seyahat öykülerinin ayrıntılı sorgulanması ve sıtma açısından periferik yayma incelenmesi göz ardı edilmemelidir. Özellikle mikroskobik tanıda şüphede kalınan olgularda, klinik tablo uyumlu ise *Plasmodium* PCR tanıda kullanılacak yöntemlerden biri olarak akılda tutulmalıdır.

Anahtar sözcükler: *Plasmodium falciparum*; sıtma; tanı; profilaksi; polimeraz zincir reaksiyonu.

ABSTRACT

Malaria affecting almost half of the world population continues to be an important health problem. Although domestic malaria cases have been decreasing in Turkey recently, cases caused by *Plasmodium falciparum* have increased due to the frequent travelling to Africa. The aims of this study were to evaluate demographic characteristics, clinical and laboratory findings in cases with falciparum malaria who attended to our clinic in 2012-2013 period, and the impact of polymerase chain reaction (PCR) for diagnosis. Nine patients evaluated were all male with a mean age of 34.3 (age range: 18-48) years, with the history of travel to Africa. Six cases did not take prophylaxis against malaria and other three cases used insufficient time. Mean duration of symptoms after return was 18.4 (range: 1-75) days, and the patients were admitted to the clinic within a mean of 5.2 (range: 1-15) days. Two patients had leucopenia, two patients had anemia, and eight patients had thrombocytopenia on admission. Alanine aminotransferase (ALT) levels in four cases and total bilirubin levels of six cases were over upper normal limits. Definitive diagnosis of cases was performed with the detection of ring and/or gametocytes forms of the parasite in Giemsa-stained peripheral blood smears. Furthermore, samples from seven patients were studied by nested PCR by using genus (*Plasmodium* rPLU 1 and 5) and species (rFAL 1 and 2, rVIV 1 and 2, rMAL 1 and 2, rOVA 1 and 2) specific primers. All of these seven samples yielded positive results with primers specific for *P.falciparum* ssrRNA. In the treatment, arthemeter/lumefantrine and doxycycline combination was used in seven patients, while intravenous artesunate and doxycycline combination was given to two patients, resulting with complete cure. Mean duration for the resolving of fever was 3.3 days, and mean duration for clearing the parasitemia from peripheral blood was 4.9 days. Initial ALT values and the duration of fever resolution (-796; $p= 0.010$), as well as the duration of parasitemia and initial thrombocyte counts (-797; $p= 0.010$) were negatively- correlated. It was concluded that, providing sufficient information on malaria and prophylaxis to people travelling to the endemic areas are crucial for protection. Moreover, in endemic areas for Crimean-Congo hemorrhagic fever, patients with fever and thrombocytopenia should be questioned in detail about the travel history, and peripheral blood smears should be examined in terms of malaria, since their clinical features are similar. *Plasmodium* PCR should be considered as one of the alternative diagnostic method in malaria, especially in cases with inconclusive microscopy.

Key words: *Plasmodium falciparum*; malaria; diagnosis; prophylaxis; polymerase chain reaction.

GİRİŞ

Dünya nüfusunun yaklaşık %40'ı sıtma açısından risk altındadır¹. *Plasmodium falciparum* sıtması ise özellikle tropikal bölgelerde yer alan ülkeleri etkileyen büyük bir sağlık sorunudur. Türkiye, sıtmanın görülebilmesi için yeterli iklim yapısına sahip ülkelere göre biri

olmasına rağmen, uygulanan etkin mücadele yöntemleri ile yıllar içerisinde olgu sayılarında belirgin azalma gözlenmiştir². Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından Azerbaycan ile birlikte eliminasyon aşamasındaki ülkeler arasında sınıflandırılmaktadır³. Yine de, iş ve gezi amacıyla seyahatlerin artması, ülke dışında kazanılmış sıtma olguları ile karşılaşılmasına neden olmaktadır.

P.falciparum, sıtma etkenleri içerisinde tedavisi en zor ve en ağır klinik tabloya yola açan türdür. Olgun trofozoit ve şizont şekillerinin derin venlere sekestre olabilmesi, komplikasyonlarla seyretmesine neden olmaktadır^{4,5}. Profilaksi önerilerinin uygulanmadaki yetersizlik veya bu konuda hiç eğitim alınmadan endemik bölgelere seyahat “ithal” falciparum sıtma olgularının görülmesine yol açmaktadır⁵. Bu çalışmada, kliniğimizde son bir yıl içerisinde takip edilen yurt dışı kaynaklı falciparum sıtmalı olguların sunulması ve profilaksinin öneminin vurgulanması amaçlanmıştır.

GEREÇ ve YÖNTEM

Hastalar

Erciyes Üniversitesi Enfeksiyon Hastalıkları Kliniğinde 2012 ve 2013 yıllarında falciparum sıtması tanısı ile takip edilen hastalar prospektif olarak izlendi. Hastalardan bilgilendirilmiş onam alındı. Yaş, cinsiyet, meslek, bulunduğu ülke, sıtma profilaksisi, aldığı süre, şikayetlerin seyahat sonrası başlama süresi, başvuru dönemindeki klinik ve laboratuvar bulguları, uygulanan tedavi seçeneği ve tedaviye cevapları kaydedildi.

Mikroskopik İnceleme

Hastaların başvurularında periferik kandan ince yayma ve kalın damla kan preparatları yapılarak Giemsa ile boyandı ve 100X objektifle mikroskopta incelendi. Tedavi sırasında günlük olarak periferik yayma yapılarak parazit varlığı araştırıldı. Ayrıca hastalardan alınan kan örnekleri Moleküler Parazitoloji Laboratuvarında DNA izolasyonu yapılarak -80°C’de saklandı.

DNA İzolasyonu ve “nested” PCR

DNA izolasyonu, “Blood DNA Extraction Kit” (Vivantis, GF-1, Malezya) prosedürüne göre yapıldı. Kısaca, 200 µl kan örneğine 200 µl BB tamponu eklenip karıştırıldı. 20 µl proteinaz K eklendikten sonra homojen bir görünüm alana kadar vortekslendi. 65°C’de 10 dakika inkübasyon sonunda DNA izolasyonu kit prosedürüne uygun bir şekilde yapıldı. Elde edilen DNA örneği PCR için -20°C’de saklandı.

Çalışmada “nested” PCR için *Plasmodium* cinsine özgül primerler ve *P.vivax*, *P.falciparum*, *P.ovale*, *P.malariae* için türe özgül primerler kullanıldı (Tablo I). “Nested” PCR’de birinci bölümde *Plasmodium* ssrRNA geninin rPLU 1 ve rPLU 5 primerleriyle cinse özgü bölgeyi çoğaltıldı. PCR için 5 µl Master Mix (SolisBioDyne FIREPol, Estonya), 1 µl genomik DNA ve birer µl rPLU 1 ve rPLU 5 (20 pmol) primerlerinden oluşan 25 µl’lik karışım hazırlandı ve 94°C’de 4 dk’lık ön ısıtma ile başlayan sırasıyla 94°C denatürasyon, 55°C bağlanma, 72°C uzamadan oluşan 35 döngü sonrası 72°C’de 10 dk’lık son uzama ile biten PCR programı kullanıldı.

Tablo I. Plasmodium Tür Ayırımı İçin PCR'de Kullanılan Primerler

Parazit (Hedef gen)	Primer adı ve dizisi	PCR ürün büyüklüğü
<i>Plasmodium</i> (ssrRNA)	rPLU 1: 5'- CCT GTT GTT GCC TTA AAC TCC-3' rPLU 2: 5'- TCA AAG ATT AAG CCA TGC AAG TGA -3'	1640 bç
<i>P.falciparum</i> (ssrRNA)	rFAL 1: 5'- TTA AAC TGG TTT GGG AAA ACC AAA TAT ATT-3' rFAL 2: 5'- ACA CAA TGA ACT CAA TCA TGA CTA CCC GTC-3'	205 bç
<i>P.vivax</i> (ssrRNA)	rVIV 1: 5'- CGC TTC TAG CTT AAT CCA CAT AAC TGA TAC-3' rVIV 2: 5'- ACT TCC AAG CCG AAG CAA AGA AAG TCC TTA-3'	117 bç
<i>P.malariae</i> (ssrRNA)	rMAL 1: 5'- ATA ACA TAG TTG TAC GTT AAG AAT AAC CGC-3' rMAL 2: 5'- AAA ATT CCC ATG CAT AAA AAA TTA TAC AAA -3'	144 bç
<i>P.ovale</i> (ssrRNA)	rOVA 1: 5'- ATC TCT TTT GCT ATT TTT TAG TAT TGG AGA-3' rOVA 2: 5'- GGA AAA GGA CAC ATT AAT TGT ATC CTA GTG -3'	787 bç

PCR'nin ikinci bölümünde ise türe özgü gen bölgesinin çoğaltılacağı; rFAL 1, rFAL 2, rVIV 1, rVIV 2, rMAL 1, rMAL 2, rOVA 1 ve rOVA 2 primerler kullanıldı. PCR için 2.5 µl Taq 10 x PCR Buffer (a.b.m. Canada Inc, Kanada), 2.5 µl 25 mM MgCl₂ (a.b.m. Canada Inc, Kanada), 2 µl dNTP-Mix (Qiagen, ABD), primerlerden (20 pmol) ikili gruplar halinde (FAL1 ve 2, VIV1 ve 2, MAL1 ve 2, OVA1 ve 2) ayrı ayrı tüplere birer µl, 1 µl DNA (birinci PCR ürününden) ve 2 µl Taq DNA plimeraz (0.5 ünite) (a.b.m. Canada Inc, Kanada)'dan oluşan 25 µl'lik karışım hazırlandı. PCR programı 94°C'de 4 dk'lık ön ısıtma ile başlayan sırasıyla 94°C denatürasyon, 58°C bağlanma, 72°C uzamadan oluşan 35 döngü sonrası 72°C'de 10 dk'lık son uzama ile biten basamaklarıyla uygulandı. PCR sonrası ürün, %1.5'lik agaroz jelde yürütüldü ve "Gel Logic 212 Pro" (Carestream, ABD) jel görüntüleme cihazıyla görüntülendi.

İstatistiksel Analiz

Olguların yaş, seyahat sonrası hastalanma süresi, ateşin düşme zamanı ve parazitemi süresinin ortalama ve standart sapmaları alındı, normal dağılımı olmayanlarda ortanca, en düşük ve en yüksek değerleri verildi. Korelasyon için normal dağılımda Pearson ve normal dağılıma uymayanlarda Spearman korelasyon testi kullanıldı. Anlamlılık için $p < 0.05$ değeri kabul edildi.

BULGULAR

Hastaların demografik, klinik ve laboratuvar özellikleri Tablo II'de verilmiştir. Hastaların ortalama yaşı 34.3 yıl (yaş aralığı: 18-48) olup, tümü erkektir. Şikayetleri başlamadan önce ortalama 18.4 gün (aralık: 1-75) içinde, Afrika'nın farklı ülkelerinde ortalama 70.9 gün (aralık: 7-285) bulunma öyküleri mevcuttur. Yedi hasta işçi olarak, bir hasta ticari görüşmeler nedeniyle ve Türkiye'de öğrenci olan bir hasta da ailesini ziyaret için Afrika'ya gitmiştir.

Olgulardan 6'sı sıtma profilaksisi almadığını, birisi gittiği ilk yedi gün doksisisiklin kullandığını, ikisi ise haftada bir kez 250 mg meflokinini iki hafta kullanıp bıraktıklarını belirt-

Tablo II. Hastaların Demografik, Klinik ve Laboratuvar Özellikleri

Cinsiyet/ yaş (yıl)	Seyahat ettiği ülke	Seyahat sonrası hastalanma süresi (gün)	Profilaksi	Beyaz küre/ (hücre/ mm ³)	Hemog- lobin (g/dl)	Trom- bosit (hücre/ mm ³)	ALT (U/L)	Bil (mg/dl)	PCR	PY	Ateşin düşme süresi (gün)	Parazitemi süresi (gün)	Tedavi Sonuç
E/28	Nijerya	2	Meflokin 2 hafta	3200	15.6	100.000	45	2.2	+	RF	3	7	A/L + D
E/26	Ekvator Ginesi	1	Yok	3900	11.5	92.000	21	1.6	+	RF	5	5	A/L + D
E/34	Nijerya	75	Yok	8230	9.2	43.000	14	1.5	+	RF + Gametosit	7	7	A/L + D
E/24	Uganda	3	Meflokin 2 hafta	8100	16.3	116.000	70	1.0	+	Gametosit	2	4	A/L + D
E/48	Gabon	5	Yok	4010	15.7	11.000	88	8.7	Yok	RF	3	7	A + D
E/18	Kamerun	13	Yok	8530	14.3	106.000	148	4.9	Yok	RF	2	3	A/L + D
E/36	Angola	10	Yok	6440	15.2	176.000	100	0.8	+	RF	2	3	A/L + D
E/47	Ekvator Ginesi	8	Doksiklin 7 gün	8700	15.8	17.000	24	8.1	+	RF	4	5	A + D
E/48	Ekvator Ginesi	49	Yok	5420	14.8	120.000	37	0.7	+	RF	2	3	A + D

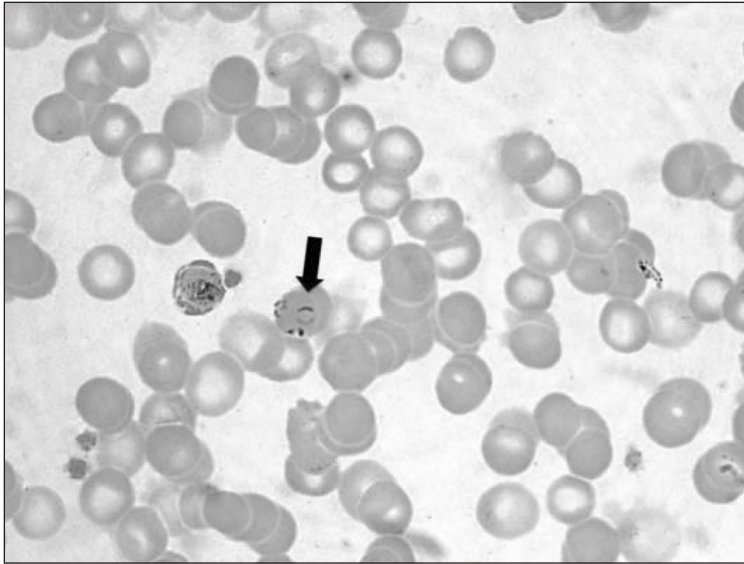
ALT: Alanin aminotransferaz; A/L: Artemeter/lumefantrin; D: Doksiklin; A: Artesunat; PY: Periferik yayma; RF: Halka (Ring) formu; I: iyileşme.

mişlerdir. Ayrıca üç olgu daha önce sıtma tedavisi almıştır. Bunlardan ikisi aralıklarla yurtdışındayken, birisi kliniğimize başvurmadan 10 gün önce, şikayeti başlayınca günde iki kez bir tablet üç gün artemer/lumefantrin kullanmıştır. Olgular şikayetleri ortaya çıktıktan ortalama 5.2 gün (aralık: 1-15 gün) sonra kliniğimize başvurmuştur. Yedi olgu herhangi bir tedavi almaksızın kliniğimize başvururken, bunlardan biri dört günlük ateş ve trombositopeni nedeniyle Kırım-Kongo kanamalı ateşi (KKKA) ön tanısıyla sevk edilmiştir. Dış merkezde tedavi alan hastalardan birisi ürosepsis tanısıyla bir hafta tedavi edilip yanıt alınamayınca, diğeri ise anemi nedeniyle tedavi verilirken şuur bozukluğu olması üzerine kliniğimize sevk edilmiştir.

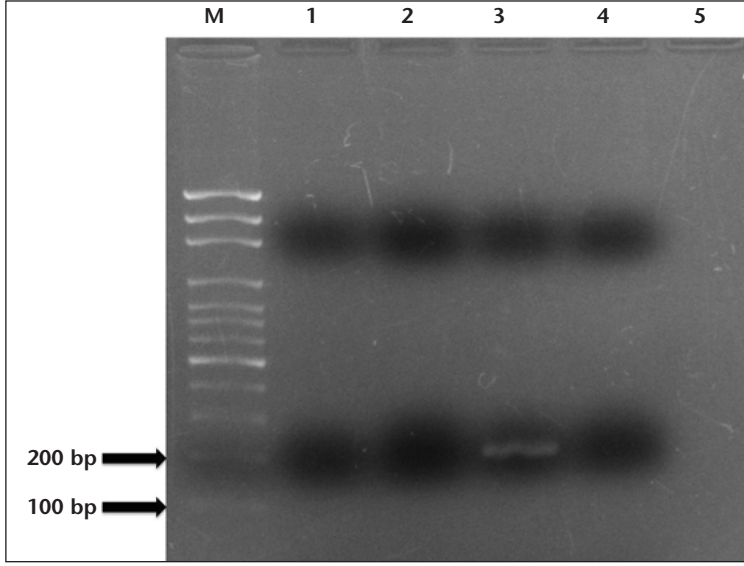
Yedi olguda falciparum sıtma tanısı PCR ile doğrulanırken, iki olguda PCR analizi yapılmamıştır. Bir olguda eritrosit içerisinde tek ring formu zorlukla görülebilmış; bu olgunun tanısında *P.falciparum*- PCR pozitifliği belirleyici olmuştur.

Başvuru sırasında 2 hastada lökopeni ($< 4000/\text{mm}^3$), 2'sinde anemi, 8 (%88.9)'inde trombositopeni ($< 140.000/\text{mm}^3$) mevcuttur. ALT değeri 4 olguda ve total bilirubin değeri 6 olguda normalin üzerindedir (sırasıyla, $> 50 \text{ U/L}$ ve $> 1.2 \text{ mg/dl}$). Kan örneklerinden Giemsa boyama sonucu mikroskop bakısında *P.falciparum* türe özgül eritrosit içerisinde birden fazla trofozoit formları tespit edilmiştir (Resim 1). DNA izolasyonu sonrasında, *Plasmodium* cins ve türe özgül primerler kullanılarak yapılan "nested" PCR ile *P.falciparum*'a özgül 205 bp büyüklüğündeki PCR ürünü elde edilmiştir (Resim 2).

Tedavi için artemeter 20 mg ve lumefantrin 120 mg birleşimi İl Sağlık Müdürlüğü Sıtma Savaş Dairesi'nden temin edilmiş ve 8 saatte bir 4 tablet, 3 doz sonrasında günde 2 kez 4 tablet üç gün süreyle verilmiştir. Verilen tedaviye rağmen paraziteminin devam et-



Resim 1. İçinde birden çok trofozoit bulunan eritrosit.



Resim 2. PCR ile *Plasmodium* tür tespiti [M: 100 bç'lik belirteç (SolisBioDyne); Hat 1: *P.vivax* *ssrRNA*'ya özgül primerlerle PCR; Hat 2: *P.malariae* *ssrRNA*'ya özgül primerlerle PCR; Hat 3: *P.falciparum* *ssrRNA*'ya özgül primerlerle PCR; Hat 4: *P.ovale* *ssrRNA*'ya özgül primerlerle PCR; Hat 5: Negatif kontrol].

mesi üzerine günlük 2 x 4 tablet ile devam edilmiştir. İki hastaya artesunat 2.4 mg/kg intravenöz uygulanmıştır. Tüm hastalara doksisisiklin 200 mg/gün peroral ilave edilmiş ve 7 gün devam edilmiştir. Olguların yedisine artemeter/lumefantrin ve doksisisiklin, iki hastaya IV artesunat oral doksisisiklin ile birlikte verilmiştir. Olguların tümü tedavi sonucu iyileşmişlerdir. Ortalama ateşin düşme süresi 3.3 ± 1.7 gün, parazitemi süresi ise 4.9 ± 1.8 gün olup, bir hastada dördüncü günde ateş minimal iken (38°C) altıncı günde nozokomiyal pnömoni gelişmesi üzerine tekrar yükselmiştir. Yedinci günde parazitemisi kalmayan hasta pnömonisi düzeldikten sonra taburcu edilmiştir.

Parazitemi süresi ile başlangıç trombosit sayısı arasında (-797 , $p=0.010$) ve başlangıç ALT düzeyi ile ateşin düşme zamanı arasında (-796 , $p=0.010$) negatif bir korelasyon tespit edilmiştir.

TARTIŞMA

Ülkemizde sıtma sıklığı azalmasına rağmen seyahatlerin artmasından dolayı özellikle ülke dışından gelen *P.falciparum* sıtması görülmeye devam etmektedir. 2011 yılında bildirilen 132 olgunun sadece dördü yerli nüks olgu iken⁶, 2012 yılında Mardin'de *P.vivax*'a bağlı 200'den fazla olgu içeren bir salgın da bildirilmiştir⁷. Kliniğimizde yaklaşık bir yıl içinde, tümü yurt dışı kaynaklı dokuz adet falciparum sıtması olgusu takip edilmiştir.

Sıtma tanısında periferik kanın ince yayma veya kalın damla kan preparatlarının direkt mikroskopik incelenmesi standart tanı yöntemidir⁵. Giemsa boyamanın bazı merkezlerde yapılmaması ve/veya deneyimli kişiler tarafından incelenmemesi gibi sebeplerden do-

layı tanıda gecikmeler ve gereksiz antibiyotik kullanımı söz konusudur. Akut enfeksiyonun tanısında indirekt floresan antikor testi ve ELISA gibi yöntemlerin yararı yoktur; ancak antijen testleri ve moleküler yöntemler sıtma tanısında kullanılabilmektedir⁸. Moleküler yöntemler özellikle düşük parazitemili olgularda tanı için yararlıdır⁹. Periferik yaymaya göre pahalı olması, belirli altyapının gerekliliği ve analiz süresinin uzayabilmesi önemli dezavantajlarıdır¹⁰. Pfs25 ve Pvs25 mRNA'yı hedefleyen "nested" PCR yönteminin duyarlılığı sırasıyla %97.4 ve %98.9; özgüllüğü ise %100 ve %98.8'dir¹¹. Çalışmamızda yedi hastada doğrulama amacıyla *Plasmodium* cins ve türe özgül primerlerle PCR çalışılmış ve hepsinde pozitif sonuç elde edilmiştir. Eritrosit içinde tek trofozoit formu görülen bir olguda, *P.falciparum* PCR pozitifliği tanıyı doğrulamada yardımcı olmuştur.

Sıtmanın kuluçka dönemi tipik olarak 8-25 gün arasında olmakla birlikte, konağın immün durumuna, parazitin türüne, sporozoit dozuna ve kısmi kemoprofilaksi kullanımına bağlı olarak daha fazla uzayabilmektedir⁵. Bu gecikmeler hipnozoid evresi olmadığından *P.falciparum* sıtmasında daha az görülmektedir. Sıtmalı hastada aneminin patofizyolojisi karışık ve multifaktöriyeldir. Enfekte eritrositlerin intravasküler fagositozu ve lizisi anemiyeye katkıda bulunmaktayken her zaman eritrosit kitlesinde hızlı bir düşüşe neden olmaktadır. Enfeksiyon sırasında salınan inflamatuvar sitokinler, eritropoetin salınımını ve eritroid öncül hücrelerin eritropoetine cevabını azaltırken eritrofagositik aktiviteyi de artırmaktadır^{5,12}. Başvuru sırasında anemisi olan iki hastadan birinde belirtiler, ülkemize döndükten 75 gün sonra başlamış ve hasta bu sırada sıtma tedavisi veya profilaksisi almamıştır.

Sıtmada trombositopeni, koagülasyon bozukluğu, dalakta artmış sekestrasyon, immün aracılı yıkım ve kısalmış trombosit ömrü ile ilişkilidir. Trombositopeni insidansı %24-94 arasında değişmektedir¹³. Trombositopeni DSÖ tarafından ölümle ilişkili bulunmadığından ağır sıtma kriterleri içine alınmamıştır¹⁴. Sıtma açısından endemik bölgelerden döndükten sonra ateş ve trombositopenisi olan hastalarda sıtma mutlaka düşünülmelidir¹⁵. Çalışmamızda da bir hasta hariç hepsinde trombositopeni görülmüştür. Ayrıca olgu sayısı az olmasına rağmen başvuru esnasındaki trombosit sayısı düşüklüğü ile tedavi altında parazitemi süresi uzunluğunun ilişkili olduğu saptanmıştır.

Falciparum sıtmasında DSÖ tarafından önerilen tedavi artemisin türevleridir. Parazitemiyi her 48 saatte 10.000 kat azaltması büyük avantajdır. Yanına tetrasiklin veya klindamisin eklenmesi de önerilmektedir¹⁴. DSÖ önerilerine uygun olarak tedavi başlanan olgularımızdan dördünde parazitemi yedi güne kadar devam etmiştir.

Yurt dışına gidecek vatandaşlara Hudut ve Sahiller Sağlık Genel Müdürlüğü'nün web sayfasında Afrika ülkelerine seyahat öncesinde sıtma ile ilgili profilaksi önerileri sunulmaktadır¹⁶. Buna göre meflokin tablet haftada bir kez 250 mg olmak üzere seyahatten bir hafta önce başlanmalı ve döndükten dört hafta sonra kesilmeli; doksisiklin ise günde 100 mg olmak üzere seyahatten bir gün önce başlanmalı ve döndükten dört hafta sonra kesilmelidir¹⁶. Bizim olgularımızdan altısı hiç sıtma profilaksisi almamış; diğer üçü ise düzensiz ve eksik kullanmıştır. Sonuç olarak, sıtmanın endemik olduğu bölgelere seyahat edecek kişilerin bilgilendirilmesi ve sıtma profilaksisinin öneminin vurgulanmasının bü-

yük önem taşıdığı düşünülmektedir. Ülkemizde KKKA'nın endemik olduğu bölgelerde ateş ve trombositopeni ile başvuran hastaların seyahat öykülerinin ayrıntılı sorgulanması ve bu olguların sıtma hastalığı açısından incelenmesi yararlı olacaktır. Mikroskopik incelemenin şüpheli olduğu olgularda, klinik tablo uyumlu ise *Plasmodium*-PCR tanıda kullanılacak yöntemlerden biri olarak akılda tutulmalıdır.

KAYNAKLAR

1. World Health Organization. Sixty-Sixth World Health Assembly, A66/21. 22 March 2013. Available from: http://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/WHA66/A66_21-en.pdf
2. Ozbilgin A, Topluoglu S, Es S, Islek E, Mollahaliloglu S, Erkoç Y. Malaria in Turkey: successful control and strategies for achieving elimination. *Acta Trop* 2011; 120(1-2): 15-23.
3. World Health Organization. World Malaria Report 2012. Available from: http://www.who.int/malaria/publications/world_malaria_report_2012/en/
4. Sherman IW, Eda S, Winograd E. Cytoadherence and sequestration in *Plasmodium falciparum*: defining the ties that bind. *Microbes Infect* 2003; 5(10): 897-909.
5. Fairhurst RM, Welles TE. *Plasmodium* species (Malaria), pp: 3437-62. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (eds), Principles and Practice Infectious Diseases. 2010, 7th ed. Churchill Livingstone Elsevier, Philadelphia.
6. Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı Sağlık Araştırmaları Genel Müdürlüğü. Sağlık Bakanlığı Sağlık İstatistikleri Yıllığı 2011. 2012, Ankara.
7. Türk Tabipleri Birliği Merkez Konseyi. Mardin-Savur ilçesi sıtma salgınına inceleme ve değerlendirme raporu. 2012, Ankara.
8. Centers for Disease Control and Prevention. Malaria Diagnosis & Treatment in the United States. Available from: http://www.cdc.gov/malaria/diagnosis_treatment/
9. Morassin B, Fabre R, Berry A, Magnaval JF. One year's experience with the polymerase chain reaction as a routine method for the diagnosis of imported malaria. *Am J Trop Med Hyg* 2002; 66(5): 503-8.
10. Parija SC. PCR for diagnosis of malaria. *Indian J Med Res* 2010; 132: 9-10.
11. Kuamsab N, Putaporntip C, Pattanawong U, Jongwutiwes S. Simultaneous detection of *Plasmodium vivax* and *Plasmodium falciparum* gametocytes in clinical isolates by multiplex-nested RT-PCR. *Malar J* 2012; 11: 190.
12. Burgmann H, Looareesuwan S, Kapiotis S, et al. Serum levels of erythropoietin in acute *Plasmodium falciparum* malaria. *Am J Trop Med Hyg* 1996; 54(3): 280-3.
13. Lacerda MV, Mourao MP, Coelho HC, Santos JB. Thrombocytopenia in malaria: who cares? *Mem Inst Oswaldo Cruz* 2011; 106(Suppl 1): 52-63.
14. World Health Organization. Guidelines for the treatment of malaria. 2010, 2nd ed. Available from: <http://www.who.int/malaria/publications/atoz/9789241547925/en/index.html>
15. Ansari S, Khoharo HK, Abro A, Akhund IA, Qureshi F. Thrombocytopenia in *Plasmodium falciparum* malaria. *J Ayub Med Coll Abbottabad* 2009; 21(2): 145-7.
16. Hudut ve Sahiller Sağlık Genel Müdürlüğü. Seyahat Sağlığı: Sıtma. Erişim: <http://www.seyahatsagligi.gov.tr/hastaliklar/sitma.aspx>