

Ekvator Ginesi Cumhuriyeti'nden Gelen Hastada Ateş, Bulantı, Kusma: Ebola mı? Sıtma mı?

Fever, Nausea, Vomiting in a Patient coming from Republic of Equiteral Guinea: Is it Ebola or Malaria?

Ayşegül Yeşilkaya¹, Melike Hamiyet Demirkaya¹, Özlem Azap¹, Hande Arslan¹

¹ Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

Çok bulaşıcı olan Ebola virusu hastalığının (EVH) kliniğinde sık görülen belirtiler ateş, halsizlik, kusma, ishal, iştahsızlık ve baş ağrısı olup, laboratuvar tetkiklerinde de lökopeni, trombositopeni ve karaciğer enzimlerinde yükseklik görülür. Son EVH salgınının görüldüğü Sahra altı Afrika'sında endemik görülen diğer enfeksiyonların başında sarı humma, sıtma ve enterik ateş gelir.

Bu raporda, klorokin dirençli komplike olmayan *Plasmodium falciparum* sıtma tanısının ince-kalın damla kan yayması ile konulması ve artemeter-lumefantrin ile başarıyla tedavi edilmesi tartışılmaktadır. EVH salgınının devam ettiği 2014 yılında Afrika'dan gelen hasta acil servise titreme, ateş, bulantı, kusma, iştahsızlık, öksürük, baş ağrısı, yaygın vücut ağrısı ile başvurdu. Sahra altı Afrika'sında yer alan Ekvator Ginesi Cumhuriyeti (EGC)'nin başkenti Malabo şehrinin olduğu Bioko Adası'nda iş nedeni ile bir ay bulunan olgunun bu süre zarfında herhangi bir şikayeti olmamış. Seyahat dönüğü ilk hafta şikayetleri başlamış ve başvurduğu sağlık kuruluşlarında semptomatik tedavi verilmiş. Afrikada bulunduğu dönemde Seyahat Sağlığı Merkezi'nin önerilerine rağmen ne sıtma kemoprofilaksisini almış ne de sivrisinek ısırığından korunma önerilerine uymuş. Başvurusunda hastanın bilinci açık, koopere ve oryente idi. Meninks irritasyon bulguları negatifti. Ateş ve taşikardi dışında tüm fizik muayenesi normaldi. Özgeçmişinde bir hastalık, operasyon ve ilaç kullanımı öyküsü yoktu. Ön laboratuvar tetkiklerinde lökopeni, trombositopeni, hafif aminotransferaz ve kreatinin yüksekliği saptandı. İdrar analizinde hafif proteinüri, mikroskopik hematüri ve glukozüri vardı. Hastanın semptomları, fizik muayene ve ön tetkik sonuçları spesifik bir enfeksiyon odağı düşündürmedi. Ancak EVH salgın döneminde Afrika'dan gelen ateşli bu olguda ivedilikle salgın ilişkili EVH ile sıtma ayırıcı tanısı mutlaka yapılmalıydı. Giemsa ile boyanmış ince ve kalın damla kan yaymalarında *P. falciparum* parazite ait taşlı yüzük ve walkman kulaklığı şeklinde halka trofozoitleri görüldü. EVH'nin görüldüğü ülkelere sınır komşusu olmasına rağmen EGC'nden bildirilen EVH olgusu olmaması ve periferik yaymada parazitin trofozoitlerinin görülmesi sonucunda hastaya sıtma kesin tanısı konuldu. EGC'de *P. falciparum* sıtmasında klorokin dirençli olduğundan artemisininli kombinasyonlardan artemeter-lumefantrin tedavisi başlanan hasta şifa ile taburcu edildi.

Uluslararası iş ve turizm amaçlı seyahatler nedeniyle yurtdışı kaynaklı sıtma olgularının ülkemizde artarak görülmeye devam edecektir. Seyahat öyküsü olan ateşli hastalarda seyahat güzergahına özgül endemik ve epidemik enfeksiyon hastalıkları ayırıcı tanıda düşünülmelidir.

Anahtar Sözcükler: *Plasmodium falciparum*, *Ebola Virus Hastalığı*, *Seyahat Sağlığı*, *Sıtma*, *Artemeter-Lumefantrin*.

The most common clinical features of very contagious Ebola virus disease are fever, fatigue, vomiting, diarrhea, loss of appetite and headache whereas leucopenia, thrombocytopenia and elevated liver enzymes are the most prominent laboratory results. The other common endemic infectious diseases in sub-Saharan Africa where the last Ebola outbreak has been occurred are yellow fever, malaria and enteric fever.

In this report, chloroquine-resistant uncomplicated *P. falciparum* malaria diagnosed by thin-thick blood smear and successfully treated with artemether-lumefantrine therapy were described. The patient, who came from Africa during the period of Ebola outbreak in 2014, admitted to our emergency service with the complaints of chills, fever, nausea, vomiting, loss of appetite, cough, headache and body aches. The patient was in the capital city named Malabo located on Bioko Island of Republic of Equatorial Guinea for a month because of business. He did not have any symptoms during that time in Africa. The complaints began within a week returning from trip and symptomatic therapy was given by different health centers. He neither had taken malaria chemoprophylaxis regularly nor had avoided mosquito bites while in Africa despite the recommendations of Travel Health Center. The patient was conscious, cooperated and oriented. The signs of meningeal irritation were negative. Physical examination was normal except fever and tachycardia. His past medical history was unremarkable. Preliminary laboratory results revealed leucopenia, thrombocytopenia, mildly elevated both aminotransferases and creatinine. Urine analysis revealed mild proteinuria, microscopic hematuria and glucosuria. The symptoms, physical examination and preliminary laboratory test results were not enough to make a focal infection diagnosis. However the differential diagnosis between malaria and Ebola virus disease should be done urgently in a feverish patient returned from Africa during Ebola outbreak period. *P. falciparum* ring and headphone appearance forms of trophozoites were seen in Giemsa stained thin and thick blood smears. Although Republic of Equatorial Guinea is a country having boundaries to the Ebola outbreak countries; there was no notified Ebola case during that time. The definitive diagnosis of malaria was done when this information and malaria trophozoites in blood smear were considered as a whole. The case treated successfully with an artemisinin-based combination named artemether-lumefantrine as because *P. falciparum* malaria is chloroquine resistant in the Republic of Equatorial Guinea. Imported malaria cases will continue to increase in the future in our country as because to accelerating international travel due to business or tourism.

Endemic and epidemic infectious diseases pertaining to travel itinerary in a feverish patient returned from travel should be considered in the differential diagnosis.

Key Words: *Plasmodium falciparum*, *Ebola Virus Disease*, *Traveler Health*, *Malaria*, *Artemether-Lumefantrine*.

Geliş Tarihi : 08.09.2016 • Kabul Tarihi: 05.10.2016

İletişim

Yrd. Doç. Dr. Ayşegül Yeşilkaya

E-posta: yesilkaya72@yahoo.com
Tel: 0 312 203 66 04

Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, 06490 Ankara, Türkiye.

En önemli paraziter hastalık olan sıtmanın prevalansı, insidansı ve mortalitesi 2015 yılında >%60 azalarak Dünya Sağlık Örgütü'nün (DSÖ) hedefine ulaşılmıştır (1). Erken dönemde ve ilaç direnç paternleri dikkate alınarak duyarlı olduğu bilinen antiparaziter ilaçlar ile tedavi edilmediğinde *P. falciparum* sıtmasının morbidite ve mortalitesi diğer *Plasmodium* türlerine kıyasla yüksektir (1). Ülkemizde *P. vivax* sıtma endemik görülürken, *P. falciparum* sıtma olguları impoite vaka olarak Afrika, Asya, Arap yarımadasından dönen kişilerde görülmektedir (2).

En bulaşıcı virüslardan olan Ebola virüsü 1976 yılından itibaren Afrika'da morbiditesi ve mortalitesi yüksek 25 salgın yapmış, Zaire kaynaklı 26. salgın tarihin en büyük Ebola salgını olarak kabul edilmiştir (3). Son büyük Ebola Virüsü Hastalığı (EVH) salgınında 13 Nisan 2016 tarihine kadar laboratuvar ile doğrulanmış 15,261 vakanın 11,325'i

ölmüştür (4). Vaka yönetim rehberinde EVH hakkında bilgi, hastalığın görüldüğü ülkeler ve ayırıcı tanıda öncelikle sıtmanın yer alması gerektiği yazılmıştır (5).

Bu raporda, Ebola salgını döneminde Afrika ülkesi Ekvator Ginesi Cumhuriyeti (EGC)'den dönen ateşli hastada artemeter-lumefantrin ile tedavi edilen impoite komplike olmayan klorokin dirençli *P. falciparum* olgusu sunulmuştur.

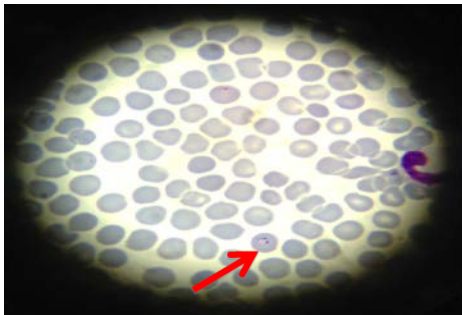
Olgu Sunumu

Kırk yaşındaki erkek hasta üç gündür olan titremeli ateş, bulantı, kusma, iştahsızlık, başağrısı, kuru öksürük ve yaygın vücut ağrısı ile acil servise başvurdu. İş seyahati nedeni ile Kasım-Aralık 2014 tarih dilimini EGC'nin başkentini Malabo şehrinin olduğu Bioko Adası'nda geçiren hastaya Türkiye'ye döndükten bir hafta sonra şikayetleri başlayınca başvurduğu sağlık merkezlerinde semptomatik tedavi verilmiş. Seyahati

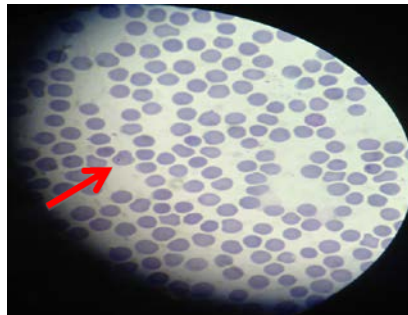
süresince başka bir Afrika ülkesine gitmeyen hastanın kene-kemirgen-maymun teması öyküsü bulunmamaktaydı. Seyahat Sağlık Merkezi'nin önerdiği aşılardan yapıldığını ancak kemoprofilaksi ilaçlarını kullanmadığını ve sivrisinek ısırığından korunmadığını ifade etti. Fizik muayenesinde ateşi 38°C, nabızı ritmik ve 105 atım/dakika, bilinci açıktı. Solunum, kardiyovasküler, gastrointestinal ve genitoüriner sistem enfeksiyonuna ait fizik muayene bulgusu saptanmadı. Başvuru laboratuvar tetkiklerinde lökopeni, trombositopeni, uzamış PT zamanı, hafif yükselmiş karaciğer enzimleri ile kreatinin yüksekliği saptandı. İdrar analizinde proteinüri (250 mg/dl), hematüri (8 eritrosit/saha) ve glukozüri (50mg/dL) dışında patolojik sonuç yoktu. Tıbbi özgeçmişinde özellik yoktu. Giemsa boyalı ince ve kalın damla yaymalarında *P. falciparum* trofozoitleri (Şekil 1-2) görülen hasta yatırılarak İl Halk Sağlık Müdürlüğü'nden temin edilen oral artemeter-lumefantrin (20mg/120mg) kombine formu 2x4 tablet olarak başlandı. İlk ilaç dozunu bir saat içinde kusan hastaya ilk dozun tekrarı verildi. İl Sıtma Savaş Birimi *P. falciparum* sıtma tanısını teyit etti. Klinik seyrinde 48. saatte lökosit ve trombosit sayımları sırasıyla 1950/ μ L ve 26000/ μ L değerlerine kadar düştükten sonra normal değerlere yükseldi. Bilinç bulanıklığı, hiponatremi ve hipoglisemisi olmadı. Parazitemi üçüncü gün kayboldu. Olası bakteriyel ko-enfeksiyonlarını saptayabilmek için yatışında alınan iki kan kültüründe üreme olmadı. Oral artemisinli kombinasyon tedavisi üç güne tamamlanarak şifa ile taburcu oldu. Kontrolünde bütün anormal laboratuvar değerlerinin normale döndüğü teyit edildi (Tablo 1).

Tablo 1. Hastanın laboratuvar test sonuçları

	Başvuru	3. gün	8. gün
Lökosit(/ μ L)	3780	3350	7910
Trombosit (/ μ L)	42900	42000	271000
Hemoglobin (g/dL)	16.2	13.4	14.5
Üre (mg/dL)	24	14	18
Kreatinin (mg/dL)	1.26	0.76	1.03
AST (U/L)	75	51	31
ALT (U/L)	86	61	54
LDH (U/L)	542	-	-
Total bilirubin (mg/dL)	3.1	1.2	-
Direkt Bilirubin(mg/dL)	1.75	0.52	-
PTZ (saniye)	16.2	15.5	12.8
D-Dimer	7.1	1.62	-
CRP (mg/L)	184.83	130.82	10.69
Glukoz (mg/dL)	168	168	190
Sodyum (mmol/L)	136	134	140
Prokalsitonin (ng/ml)	0.2	-	-



Şekil 1: *P. falciparum* parazitiine ait walkman kuşaklılığı şeklinde trofozoit formu (ok ile gösteriliyor)



Şekil 2: *P. falciparum* parazitiine ait taşlı yüzük şeklinde trofozoit formu (ok ile gösteriliyor)

Tartışma

EGC; kuzeyde Kamerun, güney ve doğusunda Gabon, batıda Atlantik Okyanusu ile çevrili ülkedir. Başkent Malabo anakaranın kuzeybatısında Bioko adasında (6). DSÖ raporuna göre 2013 yılında EGC'nde doğrulanmış sıtma olgu sayısı 20417'dir ve tamamında *P. falciparum* türü etkindir (6). Gabon EVH'nın görüldüğü bir ülke iken, komşusu EGC'nde EVH vakası bildirilmemiştir (5).

Salgın döneminde Afrika'dan gelen ateşli ve bisitopenik bu olguda öncelikli olarak çok bulaşıcı olan EVH ile sıtmanın ayırıcı tanısının yapılması alınacak enfeksiyon kontrol önlemleri açısından önemliydi. Gabon'un sınır komşusu olmasına rağmen EVH vaka yönetim rehberinde vaka bildirilen ülkeler arasında EGC'nin olmaması, hastanın EVH vakası ile epidemiyolojik bağlantısının olmaması ve maymun teması olmaması nedeniyle EVH ön tanısından uzaklaşarak, sıtma ön tanısı üzerinde duruldu. İnce-kalın damla yaymalarında parazitin trofozoitlerinin görülmesi ile sıtma tanısı doğrulandı.

EVH ayırıcı tanısında başta sıtma ve enterik ateş yer almaktadır (3). Sıtma ile ko-enfekte enterik ateş gibi bakteriyel enfeksiyonların da görülebilmektedir (7). Bu olguda da olası bakteriyel ko-enfeksiyonu ekarte edebilmek için kan kültürü alınmış ve üreme olmamıştır.

DSÖ tanımına göre ciddi sıtmanın klinik ve laboratuvar parametrelerini karşılamayan bu olgu komplike olmayan *P. falciparum* sıtma olgusudur (8). EGC'nde

sıtma olgularının %85'i klorokine dirençli *P. falciparum* ilişkili olup, tedavide ilk seçenek artesunat-amodiakin kombinasyonudur (6,9). Bu bilgi doğrultusunda olgumuzu klorokin dirençli olarak kabul ederek üç günlük artemeter-lumefantrin 2x4 tablet tedavisini verdik. Artemeter-lumefantrin kombinasyonunda lumefantrin tedavi başarısızlığının nedenleri ilaç direnci olması, hasta uyumsuzluğu, ilaç dozunun kusulması, ilacın yağlı yiyecekler ile alınmadığında emiliminin az olması ve hasta kilosuna göre yetersiz doz verilmesidir (8,10). Bu olguda tedavi başarısızlığına uğramamak için kusma sonrası ilk doz tekrar verildi ve ilaçlarını yağlı gıda ile alması sağlandı. Bu olguda tedaviye yanıtın hızlı alınmasında; hastanın erken dönemde tanı alması, hiperparazitemisinin olmaması, tanı aldıktan sonra dört saat gibi kısa sürede etkili antiparaziter tedaviye başlanması ve yağlı gıda ile ilaç emiliminin artırılmasının önemli olduğunu düşünmekteyiz.

İster iş ister turistik amaçlı olsun farklı bir ülkeye seyahate gitmeden önce mut-

laka o ülkede karşılaşılabilecek enfeksiyon hastalıkları hakkında bilgi almak, bu hastalıklardan aşı ile veya koruyucu yaklaşım önerileriyle korunmak amacıyla ülkemizde Seyahat Sağlığı Merkezleri'ne başvurmak önemlidir. Bu olgu çalıştığı firmanın yönlendirmesi ile bu merkeze başvurmuş, gerekli aktif immünizasyonlarını yaptırmış. Ancak sıtma kemoprofilaksi ilacını kullanmadığı gibi sivrisinek ısırığından korunmanın basit önlemlerine de uymamış. Ülkemizden bildirilen importe olgularda kemoprofilaksiye uyum olmadığı anlaşılmaktadır ve bu konuya hassasiyet gösterilmelidir (2,10-12).

Kuru sezon döneminde Afrika ülkelerinden Türkiye'ye dönen ateşli kişilerde sıtma ve enterik ateş mutlaka ayırıcı tanıda yer almalıdır. EVH'nın da aynı coğrafyada görülüyor olması nedeniyle hangi ülkelerde EVH görüldüğü güncel bilgisine ulaşılmalı; her koşulda ince-kalın damla kan yaymaları yapılarak sıtma açısından değerlendirilmelidir.

KAYNAKLAR

1. World Health Organization. World Malaria Report 2015. http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/200018/1/9789241565158_eng.pdf
2. Arslan F, Mert A, Batirel A, et al. Imported Plasmodium falciparum malaria in Istanbul, Turkey: risk factors for severe course and mortality. Trop Doct 2013;43:129-133.
3. Pullukcu H. Ebola hemorrhagic fever. J Inf Dis-Special Topics 2015;8:70-74.
4. Centers for Disease Control and Prevention. 2014 Ebola Outbreak in West Africa. <https://www.cdc.gov/vhf/ebola/outbreaks/2014-west-africa/>
5. T.C. Sağlık Bakanlığı Türkiye Halk Sağlığı Kurumu. Ebola virüs hastalığı vaka yönetim rehberi. http://www.thsk.gov.tr/dosya/birimler/zoontik_hastaliklar_db/dokumanlar/ebola/EVH_Vaka_Yonetim_Rehberi_Guncelleme_01_Haziran_2015.pdf
6. World Health Organization. World Malaria Report 2015. African region Equatorial Guinea. http://www.who.int/malaria/publications/country-profiles/profile_gnq_en.pdf
7. Sümer S, Ural G, Ural O. Plasmodium falciparum and Salmonella typhi co-infection: a case report. Mikrobiyol Bul 2014;48:174-178.
8. World Health Organization. Guidelines for the treatment of malaria. 2015, 3rd ed. WHO Library Cataloguing-in-Publication Data. www.who.int
9. Infectious Diseases Related to Travel. Yellow Fever & Malaria Information, by Country. <http://wwwnc.cdc.gov/travel/yellowbook/2016/infectious-diseases-related-to-travel/yellow-fever-malaria-information-by-country/equatorial-guinea#seldyfm707>
10. Ülçay A, Karaahmetoğlu G, Turhan V, et al. The management of therapeutic failure in a falciparum malaria patient under oral arthemether-lumefantrine therapy. Türkiye Parazitoloj Derg 2014;38:61-77.
11. Demiraslan H, Erdoğan E, Türe Z, et al. Evaluation of imported Plasmodium falciparum malaria cases: the use of polymerase chain reaction in diagnosis. Mikrobiyol Bul 2013;47: 668-676.
12. Altun HU, Gül YK, Vudalı E, et al. Plasmodium falciparum malaria case originating from Uganda. Türkiye Parazitoloj Derg 2013;37:229-232.

