Plasmodium falciparum ve *Salmonella* Typhi Koenfeksiyonu: Bir Olgu Sunumu

Plasmodium falciparum and *Salmonella* Typhi Co-Infection: A Case Report

Şua SÜMER¹, Gaye URAL², Onur URAL¹

¹ Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Konya.

¹ Selçuk University Faculty of Medicine, Department of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Konya, Turkey.

² Konya Numune Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Konya.

² Konya Numune Hospital, Infectious Diseases and Clinical Microbiology Clinic, Konya, Turkey.

Geliş Tarihi (Received): 19.04.2013 • Kabul Ediliş Tarihi (Accepted): 12.06.2013

ÖZET

Sıtma ve salmonella enfeksiyonları özellikle gelişmekte olan ülkelerde endemik olarak görülen enfeksiyonlardır. Sıtma ve salmonella koenfeksiyonu ise nadir görülmekle birlikte yüksek mortaliteyle seyredebilir. Koenfeksiyon gelişimindeki temel mekanizma; sıtma sırasında eritrositlerin yıkımı ile ortaya çıkan hemoglobin yapısındaki hem ve hem oksijenaz aracılığıyla granülositlerin mobilizasyonunun bozulması ve bu durumun *Salmonella* türlerine karşı olan direnci azaltmasıdır. Dolayısıyla sıtmalı bir hasta *Salmonella* spp. ile karşılaştığında daha kolay enfekte olmaktadır. Bu raporda, *Plasmodium falciparum* ve *Salmonella* Typhi koenfeksiyonu olan bir olgunun sunulması amaçlanmıştır. İshal, bulantı, kusma, karın ağrısı, halsizlik ve ateş şikayetleriyle hastaneye başvuran 23 yaşındaki erkek hastanın, yapılan laboratuvar tetkiklerinde trombosit sayısı düşük, ALT, AST ve CRP düzeyleri yüksek bulunmuştur. Hastanın Pakistan'da çalışma öyküsü olması nedeniyle ayırıcı tanıda sıtma düşünülmüş ve yapılan periferik yayma ve kalın damla pre-paratlarında *P.falciparum* trofozoitleri görülmüştür. Klorokine dirençli bölgeden geldiği için hastaya sıtma tedavisinde kinin (3 x 650 mg) ve doksisiklin (2 x 100 mg/gün) başlanmıştır. Yatışında ishali olan hastanın dışkı mikroskopisinde eritrosit, parazit yumurtası ve mantar elemanları saptanmamış; dışkı kültüründe patojen mikroorganizma üremesi olmamıştır. Yatışından itibaren ateşli dönemlerinde hastadan alınan kan kültürlerinde bakteri üremesi saptanmış ve izolat *S.Typhi* olarak tanımlanmıştır. Buna göre *P.falciparum* ve *S.Typhi* koenfeksiyonu tanısı konulan hastanın tedavisine antibiyogram sonucuna göre seftriakson (1 x 2 g/gün, 14 gün) eklenmiştir. Uygulanan kombine tedavi (kinin, doksisiklin, seftriakson) ile hastanın ateşi kontrol altına alınmış, genel durumu düzelmiş ve laboratuvar bulguları normale dönmüştür. Ancak sıtma tedavisinin beşinci gününde ani bilateral işitme kaybı gelişmesi üzerine, kinin tedavisi kesilerek artemisinin bazlı kombine tedaviye (artemeter/lumefantrin) geçilmiştir. Artemisinin bazlı tedavide yan etki görülmemiş ve kontrolünde genel durumu iyi olan hastanın işitme kaybı tamamen düzelmiştir. Sonuç

İletişim (Correspondence): Yrd. Doç. Dr. Şua Sümer, Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Selçuklu 42131, Konya, Türkiye. **Tel (Phone):** +90 332 241 2181, **E-posta (E-mail):** suasumer@gmail.com

olarak, sıtmanın endemik olduğu bölgelerden gelen hastalarda sıtma tanısı konulsa da, koenfeksiyon varlığı açısından hasta yakından izlenmeli ve ateşli dönemde yapılan kan kültürleri başta olmak üzere olası tüm enfeksiyonlara yönelik tetkiklerin yapılması gerektiği akılda tutulmalıdır.

Anahtar sözcükler: *Plasmodium falciparum*; *Salmonella Typhi*; koenfeksiyon.

ABSTRACT

Malaria and salmonella infections are endemic especially in developing countries, however malaria and salmonella co-infection is a rare entity with high mortality. The basic mechanism in developing salmonella co-infection is the impaired mobilization of granulocytes through heme and heme oxygenase which are released from haemoglobin due to the breakdown of erythrocytes during malaria infection. Thus, a malaria infected person becomes more susceptible to develop infection with *Salmonella* spp. In this report a case with *Plasmodium falciparum* and *Salmonella Typhi* co-infection was presented. A 23-year-old male patient was admitted to hospital with the complaints of diarrhea, nausea, vomiting, abdominal pain, fatigue and fever. Laboratory findings yielded decreased number of platelets and increased ALT, AST and CRP levels. Since he had a history of working in Pakistan, malaria infection was considered in differential diagnosis, and the diagnosis was confirmed by the detection of *P.falciparum* trophozoites in the thick and thin blood smears. As he came from a region with chloroquine-resistant *Plasmodium*, quinine (3 x 650 mg) and doxycycline (2 x 100 mg/day) were started for the treatment. No erythrocytes, parasite eggs or fungal elements were seen at the stool microscopy of the patient who had diarrhoea during admission. No pathogenic microorganism growth was detected in his stool culture. The patient's blood cultures were also taken in febrile periods starting from the time of his hospitalization. A bacterial growth was observed in his blood cultures, and the isolate was identified as *S. Typhi*. Thus, the patient was diagnosed with *P.falciparum* and *Salmonella Typhi* coinfection. Ceftriaxone (1 x 2 g/day, 14 days) was added to the therapy according to the results of antibiotic susceptibility test. With the combined therapy (quinine, doxycycline, ceftriaxone) the fever was taken under control, his general condition improved and laboratory findings turned to normal values. However, on the fifth day of his anti-malaria therapy sudden bilateral hearing loss developed due to quinine use. Thus, the treatment was replaced with an artemisinin-based (artemeter/lumefantrine) combination therapy. No adverse effects were detected due to artemisinin-based therapy, and the patient completely recovered. In conclusion, if a patient is diagnosed with malaria, he/she should be closely monitored in terms of having co-infections and appropriate diagnostic methods including blood cultures taken in febrile episodes should be performed.

Key words: *Plasmodium falciparum*; *Salmonella Typhi*; co-infection.

GİRİŞ

Sıtma ve salmonelloz, özellikle gelişmekte olan ülkelerde endemik olarak görülen ve fatal komplikasyonların ortaya çıkabildiği ciddi enfeksiyonlardır^{1,2}. Sıtma özellikle anemi ve ateşle seyrederken, *Salmonella* türleri bakteriyemi ataklarına neden olmaktadır. Yapılan çalışmalarda, sıtma enfeksiyonu varlığının salmonella enfeksiyonu gelişimini kolaylaştırdığı; sıtma ve salmonella koenfeksiyonunun mortaliteyi belirgin oranda artırdığı gösterilmiştir¹⁻⁴. Koenfeksiyon gelişimindeki temel mekanizma; sıtma sırasında eritrositlerin yıkımı ile ortaya çıkan hemoglobin yapısındaki hem ve hem oksijenaz aracılığıyla granüositlerin mobilizasyonunun bozulması ve bu durumun *Salmonella* türlerine karşı olan direnci azaltmasıdır¹. Bu raporda, endemik bölgeden gelen bir olguda saptanan *Plasmodium falciparum* ve *Salmonella Typhi* koenfeksiyonu sunulmaktadır.

OLGU SUNUMU

Yirmi üç yaşında erkek hasta 15 gündür süren ishal, bulantı, kusma, karın ağrısı, halsizlik ve ateş şikayetiyle başvurdu. Hastanın anamnezinden 6 aydır Pakistan'da çalıştığı, şüpheli gıda tüketimi ve ilaç kullanım öyküsü olmadığı öğrenildi. Fizik muayenesinde ateşi 37°C, dil kuru paslı olup, karaciğer ve dalak ele gelmiyordu. Bağırsak sesleri hiperaktif olan hastanın diğer sistem muayeneleri normaldi. Laboratuvar tetkiklerinde trombosit sayısı 115.000/mm³ (150.000-400.000/mm³), AST: 99 U/L (8-33 U/L), ALT: 68 U/L (0-55 U/L) ve CRP: 75 mg/dl (0-5 mg/dl) olarak saptandı. Diğer laboratuvar tetkikleri normaldi. Dışkı mikroskopisinde her alanda 3-5 lökosit görüldü. Eritrosit, parazit yumurtası ve mantar elemanları görülmeydi. Dışkı kültüründe patojen mikroorganizma üremesi saptanmadı. Sıvı tedavisi planlanan hastanın ateşi düzenli bir ritim göstermeden 37.8-38°C arasında seyretti. Sıtmanın endemik olduğu bir bölgeden gelmesi nedeniyle, ateşli dönemde alınan kan örneğinden yapılan kalın damla ve periferik yayma preparatlarında *P.falciparum* trofozoitleri görüldü (Resim 1). Yatışından itibaren hastanın ateşli dönemlerinde kan kültürleri alındı. Yatışının ikinci gününde sıtma tanısı konulan hastaya, klorokin direncinin olduğu bir bölgeden geldiği için kinin (3 x 650 mg) ve doksisisiklin (2 x 100 mg/gün) tedavisi başlandı. Yatışının üçüncü gününde hastanın ateşli döneminde alınan kan kültürlerinde üreyen bakteri konvansiyonel yöntemlerle *S.Typhi* olarak tanımlandı. Antibiyotik duyarlılık testinde izolatin seftriaksona duyarlı bulunması nedeniyle hastanın tedavisine seftriakson (1 x 2 g/gün) eklendi.

P.falciparum ve *S.Typhi* koenfeksiyonu tanısı konulan hastanın ishal sayısı tedaviyle azaldı ve takibinde ateşi kontrol altına alındı. Genel durumu düzelen ve ateşsiz takip edilen hastanın sıtma tedavisinin beşinci gününde kinine bağlı ani, bilateral %70 işitme kaybı gelişti. Kinin tedavisi kesilerek artemeter/lumefantrin (artemisinin grubu) ile

Resim 1. Kalın damla preparatında görülen çok sayıda çift kromatinli *P.falciparum* trofozoitleri.

üç günlük tedavi verildi. Seftriakson tedavisi 14 güne tamamlanarak kesildi. Hastanın laboratuvar tetkikleri normale döndü. Şikayetleri düzelen ve ateşi olmayan hasta 10 gün sonra kontrole çağrılarak taburcu edildi. Kontrolünde genel durumu iyi olan hastanın ateşi yoktu ve işitme kaybı tamamen düzeldi.

TARTIŞMA

Sıtma ve salmonella koenfeksiyonu nadir görülen, ancak mortalitesi yüksek olan enfeksiyonlardandır. Sıtmada etken olan dört plasmodium türünden en ağır kliniğe sahip olan *P.falciparum*'dur. *Salmonella* enfeksiyonları ise bakteriyemiden lokalize enfeksiyonlara ve kronik taşıyıcılığa kadar değişebilen klinik özelliklerle karşımıza çıkabilir¹⁻³.

Farklı klinik bulgular ile seyredebilen sıtmanın prodromal döneminde halsizlik, iştahsızlık, baş ağrısı, miyalji, artralji, karın ağrısı ve ishal görülebilir. Eğer hastanın, sıtma için endemik bir bölgeye seyahat veya kan transfüzyonu öyküsü varsa, ön tanıda sıtma mutlaka düşünülmelidir. Prodromal dönem sonunda üşüme, titreme, yüksek ateş ve terleme ile karakterize sıtma nöbetleri başlar. Başlangıçta nöbetler düzensiz olabilir; özellikle *P.falciparum*'da düzenli ateş nöbetleri görülmez. Bu nedenle tipik sıtma nöbetleri görülmeden, sürekli ateşin izlendiği olgularda ayırıcı tanı zorlaşır^{5,6}. Bizim olgumuzda başvuru bulguları sıtma için tipik olmamasına rağmen, endemik bölgeye seyahat öyküsünün bulunması nedeniyle ayırıcı tanıları arasında sıtma düşünülerek ince yayma ve kalın damla preparatları hazırlanmıştır. Sıtma tanısında, uygun şekilde boyanmış kan yaymasının ışık mikroskobu ile incelenerek parazitin görülmesi altın standart yöntemdir. *P.falciparum* trofozoitleri ise çift kromatinli olup "telefon ahizesi" şeklinde görülmektedir^{6,7}. Olgumuzun tanısı, periferik yayma ve kalın damla preparatlarında *P.falciparum* trofozoitlerinin görülmesiyle konulmuştur (Resim 1).

Sıtma tedavisi, *Plasmodium* türüne, hastanın klinik durumuna ve ilaç duyarlılığına göre düzenlenir. Enfeksiyonun kazanıldığı bölgede klorokin direncinin varlığı önemli bir belirleyicidir. Klorokine dirençli *P.falciparum* enfeksiyonları kinin, doksisisiklin, atovakuon/proguanil, meflokin veya artemisinin bazlı kombine ilaçlarla tedavi edilebilir. Antimalaryal ilaçlar içinde en eskisi olan kinin gastrointestinal rahatsızlık, görme ve işitme bozukluklarına neden olabilir. İşitme ve görme kaybı genellikle geri döner; körlük nadiren ortaya çıkar⁸. Yan etki varlığında tedavi değişikliği önerilmektedir. Bizim olgumuza başlangıçta kinin ve doksisisiklinden oluşan kombinasyon tedavisi başlanmış, ancak tedavinin beşinci gününde işitme kaybı gelişmesi üzerine tedavi artemisinin bazlı kombine ilaçla değiştirilmiştir. Tedavinin değiştirilmesinden sonra hastanın işitme kaybı düzelmiştir.

Salmonella türleri, özellikle immün süpresif bireylerde, vasküler hastalığı olanlarda ve başta orak hücreli anemi olmak üzere diğer kan hastalıkları olan kişilerde daha kolay enfeksiyon oluşturmaktadır^{9,10}. Bakteriyemisi olan hastalarda, uygun zamanda ve uygun şekilde alınan kan kültürlerinde *Salmonella* türleri enfeksiyonun birinci haftasından sonra saptanabilir¹⁰. S.Typhi enfeksiyonunun klinik seyrinde ateş, rölatif bradikardi, roseoller, dikrot nabız ve ishal gibi pek çok bulguya rastlanılabilir^{9,10}. Bizim olgumuzda ateş ve ishal olmakla birlikte tifoda görülen tipik bulgular tespit edilememiş; yine de ateşli dönemlerde kan kültürü alınmasıyla bu koenfeksiyonun gözden kaçırılması önlenmiştir.

Kan kültüründe üreyen bakteri *S.Typhi* olarak tanımlanmış ve antibiyogram sonucunda elde edilen duyarlılık profiline göre hastaya uygun tedavi verilmiştir. *Salmonella* türleri genel olarak seftriakson ve siprofloksasin başta olmak üzere birçok antibiyotiğe duyarlıdır⁹. Olgumuzda da 14 günlük seftriakson tedavisi ile tam iyileşme sağlanmıştır.

Sonuç olarak, sıtmanın endemik olduğu bölgelerden gelen hastalarda eşlik edebilecek diğer koenfeksiyonların olabileceği ve koenfeksiyon varlığının mortaliteyi artırabileceği unutulmamalıdır.

KAYNAKLAR

1. Cunningham AJ, de Souza JB, Walther M, Riley EM. Malaria impairs resistance to *Salmonella* through heme- and heme oxygenase-dependent dysfunctional granulocyte mobilization. *Nat Med* 2011; 18(1): 120-7.
2. Berkley JA, Bejon P, Mwangi T, et al. HIV infection, malnutrition, and invasive bacterial infection among children with severe malaria. *Clin Infect Dis* 2009; 49(3): 336-43.
3. Mabey DC, Brown A, Greenwood BM. *Plasmodium falciparum* malaria and *Salmonella* infections in Gambian children. *J Infect Dis* 1987; 155(6): 1319-21.
4. Bronzan RN, Taylor TE, Mwenechanya J, et al. Bacteremia in Malawian children with severe malaria: prevalence, etiology, HIV coinfection, and outcome. *J Infect Dis* 2007; 195(6): 895-904.
5. Ural O. Sıtma kliniği. *Türkiye Klinikleri J Inf Dis-Special Topics* 2012; 5(2): 15-9.
6. Özcel MA (ed). Sıtma. 1999, 1.Baskı. Ege Üniversitesi Basımevi, İzmir.
7. Sümer Ş. Sıtma tanısı. *Türkiye Klinikleri J Inf Dis-Special Topics* 2012; 5(2): 20-9.
8. Dikici N. Sıtma tedavisi. *Türkiye Klinikleri J Inf Dis-Special Topics* 2012; 5(2): 30-44.
9. Willke Topçu A, Özbakkaloğlu B. Tifo, s: 909-21. Willke Topçu A, Söyletir G, Doğanay M (ed), *İnfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi*. 2008, 3. Baskı. Nobel Tıp Kitapevleri, İstanbul.
10. Castonguay-Vanier J, Davong V, Bouthasavong L, et al. Evaluation of a simple blood culture amplification and antigen detection method for diagnosis of *Salmonella enterica* serovar typhi bacteremia. *J Clin Microbiol* 2013; 51(1): 142-8.