



Antimalaryal Tedavi Alan Hastada Gelişen Akut Böbrek Hasarı: Olgu Sunumu

Acute Kidney Injury in a Patient Receiving Antimalarial Therapy: A Case Report

Heval Can Bilek, Aydın Deveci, Esra Tanyel

Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Samsun, Türkiye

Öz

Ülkemizde yerli sıtma bulaşının sona ermiş olduğu kabul edilmektedir ve halen sadece yurtdışı kaynaklı sıtma olguları görülmektedir. Bu yazıda, antimalaryal tedavi başlanması sonrası akut böbrek hasarı gelişen *Plasmodium falciparum* sıtmalı bir olgu irdelenmiştir. Ateş, üşüme ve titreme şikayetleri nedeni ile başvuran 38 yaşında Türk erkek hasta acil serviste değerlendirildi. Bilinen kronik hastalığı olmayan hastanın mevcut şikayetlerinin dört gündür devam ettiği ve Gine'den 10 gün önce döndüğü öğrenildi. Seyahat öyküsü ve klinik bulguları nedeni ile sıtma ön tanısı ile değerlendirilen Giemsa boyalı ince kan yaymalarında multipl halka şeklinde *P. falciparum* trofozoidleri görüldü. Aynı gece İl Sağlık Müdürlüğü'nden sağlanan Artemeter + Lumefantrin üreticinin önerdiği doz pozolojisine göre başlandı. Klinik takibin üçüncü gününde, klinik, vital ve periferik yayma bulgularında düzelme devam ederken, hastanın laboratuvar tetkiklerinde akut böbrek hasarı bulgusu olan kreatinin değerinde akut bir artış olduğu görüldü. Uygun intravenöz hidrasyon ile hastanın kreatinin değerleri altıncı gün normal sınırlara geriledi. Sıtmada akut böbrek hasarının sadece tedavi öncesinde değil aynı zamanda hastaların antimalaryal tedavi aldıkları dönemde de gelişebileceği akıld tutularak, tedavi alan hastaların uygun hidrasyonu ve ilaç kullanıldığı dönemde böbrek fonksiyonlarının yakından takibi de önemlidir.

Anahtar Sözcükler: *Plasmodium falciparum*, antimalaryal, akut böbrek hasarı

Abstract

In this article, we present a case of *Plasmodium falciparum* malaria in a male patient who developed acute kidney injury during antimalarial treatment. A 38-years-old Turkish male patient was admitted to the emergency department with the complaints of fever and chills. The patient stated that he had no chronic illness, his complaints had started four days ago, and he had returned from Guinea 10 days ago. Multiple ring-shaped *P. falciparum* trophozoites were observed in Giemsa-stained thin blood smears, which were evaluated with a preliminary diagnosis of malaria due to travel history and clinical findings. Artemeter + Lumefantrine supplied by the provincial health directorate on the same night was administered according to the manufacturer's recommended dose posology. On the third day of clinical follow-up, clinical, vital and peripheric smear findings continued to improve, while laboratory tests showed an acute increase in creatinine values, which is a signs of acute kidney injury. The patient's creatinine values returned to normal on the sixth day with appropriate intravenous hydration. Keeping in mind that acute kidney injury can develop not only prior to treatment but also during the treatment period when patients receive antimalarial treatment, therefore, proper hydration and close monitoring of kidney functions during treatment are also important.

Keywords: *Plasmodium falciparum*, antimalarials, acute kidney injury

Giriş

Sıtma, plazmodyum (*Plasmodium falciparum*, *P. vivax*, *P. malaria*, *P. ovale* ve *P. knowlesi*) cinsi protozoan parazitlerinin neden olduğu bir hastalıktır ve endemik bölgelerde dişi anofel sivrisinekleri tarafından bulaştırılır. Birçok gelişmekte olan tropikal ülkede önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir (1,2). 2017'de,

dünya genelinde 219 milyon sıtma olgusunun olduğu, sıtmadan kaynaklı yaklaşık 435.000 ölümün gerçekleştiği ve olguların %92'sinin Afrika ülkelerinden olduğu bildirilmiştir (3). Ülkemizde yerli sıtma bulaşının sona ermiş olduğu kabul edilmektedir ve halen sadece yurtdışı kaynaklı sıtma olguları görülmektedir. Türkiye'de, 2017 yılında 2014 ve 2018 yılında 193 yurtdışı kaynaklı sıtma

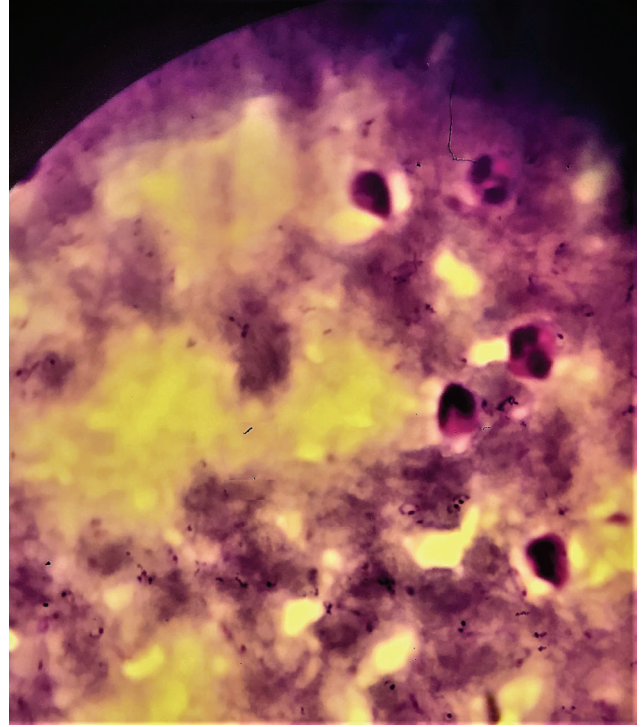
olgusu bildirilmiştir (4). Akut böbrek hasarı, serebral sıtma, şiddetli anemi, asidoz, sarılık, akut solunum sıkıntısı sendromu, akciğer ödemi ve yaygın intravasküler koagülasyon gibi hayatı tehdit eden ciddi komplikasyonlar çoğunlukla *P. falciparum*'a bağlı sıtma ile ortaya çıkar (5). *P. falciparum* kaynaklı sıtma enfeksiyonları özellikle sıtma ile ilk kez karşılaşmış bağışık olmayan kişilerde ve hastalığın endemik olduğu alanlarda, akut böbrek hasarının önemli bir nedeni olarak kabul edilmektedir. Sıtmada akut böbrek hasarı görülme sıklığı %1-4 arasındadır ancak sıtmanın endemik olduğu bölgeleri ziyaret eden ve endemik olmayan bölgelerden gelen bağışık olmayan yetişkinler arasında %60 kadar yüksek oranlarda olabilir (2,5,6). Bu yazıda, antimalaryal tedavi başlanması sonrası akut böbrek hasarı gelişen *P. falciparum* sıtmalı bir olgu irdelenmiştir.

Olgu

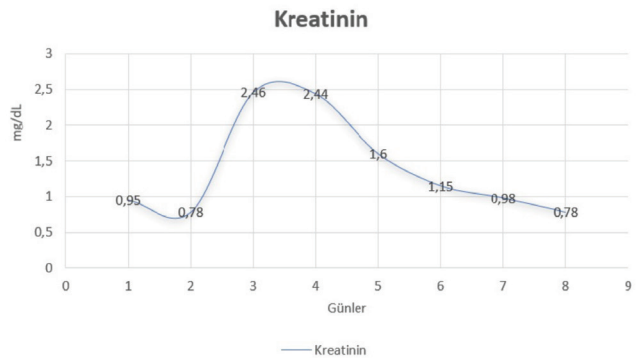
Ateş, üşüme ve titreme şikayetleri nedeni ile başvuran 38 yaşında Türk erkek hasta acil serviste değerlendirildi. Bilinen kronik hastalığı olmayan hastanın mevcut şikayetlerinin dört gündür devam ettiği, daha önce 4,5 ay iş nedeni ile bulunduğu Gine'den 10 gün önce döndüğü öğrenildi. Hastanın bilinci açık, koopere ve oryante idi. İlk değerlendirilmesinde ateşi 38 °C, kan basıncı 100/60 mmHg olarak ölçüldü. Fizik muayenesinde deride ve skleralarda ikterik görünüm ile karaciğerin kot altından 2-3 cm ele gelmesi dışında patolojik bulgu tespit edilmedi. Hastanın laboratuvar tetkiklerinde: Beyaz kan hücre sayısı: $7,2 \times 10^3/\mu\text{L}$, hemoglobin: 10,9 gr/dL, trombosit: $19 \times 10^3/\mu\text{L}$, aspartat aminotransferaz: 61 U/L, alanin aminotransferaz: 44 U/L, direkt bilirubin: 4,2 mg/dL, total bilirubin: 4,62 mg/dL, kreatinin: 0,95 mg/dL, kan üre azotu: 21,5 mg/dL olarak saptandı. Seyahat öyküsü ve klinik bulguları nedeni ile sıtma ön tanısı ile değerlendirilen Giemsa boyalı ince kan yaymalarında multipl halka şeklinde *P. falciparum* trofozoidleri görüldü (Şekil 1).

Periferik kan yaymaları acil laboratuvar şartlarında hazırlandığından, yayma kalitesi düşük olan preparatlardan parazit yük tayini yapılamadı. Hiperbilirubinemi (>3 mg/dL) nedeni ile komplikasyonlu *P. falciparum* sıtması olarak kabul edilen hastaya parenteral Artesunat planlandı. Ancak parenteral ilaç formu temin edilemediğinden, aynı gece İl Sağlık Müdürlüğü'nden sağlanan Artemeter + Lumefantrin üreticinin önerdiği doz pozolojisine göre (tek bir başlangıç dozu olarak dört tablet, sekiz saat sonra tekrar dört tablet ve sonraki iki gün boyunca sabah ve akşam dört tablet, toplam 24 tablet) başlandı. Hastanın klinik takibinin ikinci gününde ateş şikayetinin devam etmesine rağmen, periferik kan yaymalarında parazit

yükünün azaldığı görüldü. Hastanın tedavisinin ikinci günü yapılan kontrol laboratuvar tetkiklerinde total bilirubinin önceden direkt bilirubin hakimiyetindeki yüksekliğinin indirekt bilirubin artışına paralel olarak daha da arttığı tespit edildi. Klinik takibin üçüncü gününde, klinik, vital ve periferik yayma bulgularında düzelme devam ederken, hastanın laboratuvar tetkiklerinde akut böbrek hasarı bulgusu olan kreatinin değerinde akut bir artış olduğu görüldü. Periferik yüklenme bulgusu olmayan, normotansif olan ve kan elektrolitleri (sodyum: 142 mEq/L, potasyum: 3,65 mEq/L, klor: 109 mEq/L) normal olan hasta akut gelişen böbrek hasarı nedeni ile nefroloji bölümüne konsülte edildi (Şekil 2).



Şekil 1. İlk başvuruda değerlendirilen Giemsa boyalı ince kan yayması



Şekil 2. Akut böbrek hasarı takibinde izlenen kreatinin değerleri

İlgili bölüm tarafından üriner sistem patolojileri açısından renal ultrason çekilmesi ve nefrotoksik ajanlardan kaçınılması önerildi. Renal ultrasonda her iki böbrek boyutunun normal ve parenkimal ekolarında grade 1 artış olduğu, parenkimal kalınlık ve toplayıcı sistemin doğal olduğu saptandı. Artemeter + Lumefantrin için önerilen böbrek doz ayarlaması olmadığından normal doz ve sürede uygulanmaya devam edilerek tedavi süresi tamamlandı. Başlangıç tedavisi olarak intravenöz antimalaryal ajan temin edilemediğinden, tedavinin etkinliğinin sağlanması amacı ile Artemeter + Lumefantrin tedavisinin tamamlanması sonrası, oral doksisisiklin 2x100 mg bir hafta devam etmesi planlanarak başlandı.

Uygun intravenöz hidrasyon ile hastanın kreatinin değerleri altıncı gün normal sınırlara geriledi. Ayrıca hastanın başvurduğu dönemdeki tam kan parametreleri ile kolestatik hepatit ile ilgili serum aminotransferaz ve bilirubin düzeyleri de birinci hafta sonunda normal laboratuvar değer aralıklarına geldi. Hastanın klinik, laboratuvar ve periferik yayma bulgularında tam düzelme olması üzerine yatışının dokuzuncu gününde taburcu edildi (Tablo 1).

Tartışma

Açıklanamayan ateşi olan ve son birkaç yıl içinde endemik bir bölgeden dönen hastalar arasında, sıtma ayırıcı tanıda yer almalıdır. Bu tür olguların değerlendirilmesi her zaman kapsamlı bir seyahat öyküsü almayı içermelidir. Sıtmanın tanınmaması ve sıtma tedavisindeki gecikmeler morbidite ve mortaliteyi arttırır (7). *P. falciparum* sıtmasının klinik seyri, ağır sıtmanın yüksek mortalite oranına katkıda bulunan akut böbrek hasarı ile komplike olabilir (8). Serum kreatinin düzeyinin 48 saat içinde $\geq 0,3$ mg/dL artışı, serum kreatinin düzeyinin yedi gün içinde bilinen veya

tahmin edilen bazal değere göre $\geq 1,5$ kat artışı veya son altı saat için idrar volümünün <0.5 mL/kg/saat olması akut böbrek hasarı olarak tanımlanır (9). Akut böbrek hasarının sıtmada patogenezi hala açıkça anlaşılmamıştır. Enfekte eritrositlerin sekestrasyonu, immün aracılı glomerüler hasar ve hücre dışı sıvı kaybı nedeniyle renal mikrosirkülasyonun tıkanması, önerilen hipotezlerden bazılarıdır (8,10). Sıtmada böbrek histopatolojik ana bulgu akut tübüler nekrozdur ve daha az sıklıkla sıtma bağlı akut böbrek hasarında hemodinamik faktörlerin anahtar rol oynadığını düşündüren interstisyel nefrit ve glomerülofrittir (11). Hastamızda gelişen akut böbrek hasarına, antimalaryal tedaviye başlanması ile birlikte enfekte eritrositlerin hızlı yıkımının neden olduğu düşünüldü. Böbrek hasarının laboratuvar bulgularından önce karaciğerde boyutlarında büyüme, karaciğer fonksiyon testleri ve direkt bilirubin yüksekliği ile karakterize malaryaya bağlı kolestatik hepatit bulguları varken, antimalaryal tedavi başlanması sonrası muhtemelen eritrosit yıkımına bağlı gelişen indirekt hiperbilirubin yüksekliğinin ortaya çıkması bu durumu desteklemektedir.

Sıtmada akut böbrek hasarının sadece tedavi öncesinde değil aynı zamanda hastaların antimalaryal tedavi aldıkları dönemde de gelişebileceği akılda tutularak tedavi alan hastaların uygun hidrasyonu ve ilaç kullanıldığı dönemde böbrek fonksiyonlarının yakından takibi de önemlidir.

Yazarlık Katkıları

Konsept: H.C.B., A.D., E.T. Dizayn: H.C.B., A.D. Veri Toplama veya İşleme: H.C.B. Analiz veya Yorumlama: H.C.B., A.D., E.T. Literatür Arama: H.C.B. Yazan: H.C.B.

Çıkar Çatışması: Yazarlar bu makale ile ilgili olarak herhangi bir çıkar çatışması bildirmemiştir.

Finansal Destek: Çalışmamız için hiçbir kurum ya da kişiden finansal destek alınmamıştır.

Tablo 1. Hastanın günlük laboratuvar parametreleri

Gün	WBC (103/μL)	Hb (gr/dL)	PLT (103/μL)	AST (U/L)	ALT (U/L)	D. bil (mg/dL)	T. bil (mg/dL)	Cr (mg/dL)	BUN (mg/dL)
1.	7,2	10,9	19	61	44	4,2	4,6	0,95	21,5
2.	5,4	9,8	35	99	58	3,5	7	0,78	15,9
3.	8,3	10,2	51	135	99	2,6	3,2	2,46	36,5
4.	7,7	9,6	79	54	100	1,4	1,8	2,44	35,0
5.	9,4	9,2	113	123	120	1,05	1,1	1,6	25,6
6.	10,1	8	124	65	99	0,64	0,9	1,15	15,7
7.	9,2	8,1	168	50	84	0,68	0,8	0,98	9,5
8.	7,7	9	377	26	45	0,62	1,1	0,78	7,3

WBC: Beyaz kan hücresi, Hb: Hemoglobin, AST: Aspartat aminotransferaz, ALT: Alanin aminotransferaz, D. bil: Direkt bilirubin, T. bil: Total bilirubin, Cr: Kreatinin, BUN: Kan üre azotu, PLT: Platelet

Kaynaklar

1. Falade-Nwulia OO, Dhaliwal G, Schreiber MP, Saint S, Shorr AF. A 36-year-old Haitian man with coma, acute kidney injury, lactic acidosis, and respiratory failure. *Chest* 2012;142:798-801.
2. Meremo AJ, Kilonzo SB, Munisi D, et al. Acute renal failure in a Caucasian traveler with severe malaria: a case report. *Clin Case Rep* 2014;2:82-5.
3. WHO. World Malaria Report 2018. <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/275867/9789241565653-eng.pdf>. (Erişim 11.10.2019)
4. T.C. Sağlık Bakanlığı 2018 Faaliyet Raporu. <https://sgb.saglik.gov.tr/Dkmanlar/TC%20Sağlık%20Bakanlığı%20Faaliyet%20Raporu%202018.pdf>. (Erişim 11.10.2019)
5. Das BS. Renal failure in malaria. *J Vector Borne Dis* 2008;45:83-97.
6. Tangpukdee N, Elshiekh SB, Phumratanaprapin W, Krudsood S, Wilairatana P. Factors associated with acute renal failure in falciparum malaria infected patients. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 2011;42:1305-12.
7. Kain KC, Harrington MA, Tennyson S, Keystone JS. Imported malaria: prospective analysis of problems in diagnosis and management. *Clin Infect Dis* 1998;27:142-9.
8. Nguansangiam S, Day NP, Hien TT, et al. A quantitative ultrastructural study of renal pathology in fatal Plasmodium falciparum malaria. *Trop Med Int Health* 2007;12:1037-50.
9. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Acute Kidney Injury Work Group. KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury. *Kidney Int* 2012;2:1-138.
10. Mishra SK, Das BS. Malaria and acute kidney injury. *Semin Nephrol* 2008;4:395-408.
11. Silva GBD Junior, Pinto JR, Barros EJJ, Farias GMN, Daher EF. Kidney involvement in malaria: an update. *Rev Inst Med Trop São Paulo* 2017;59:e53.