

Sıtma Tedavisi ve Yeni Antimalaryal İlaçlar

Sıla Çetin, Murat Dilmener

Giriş

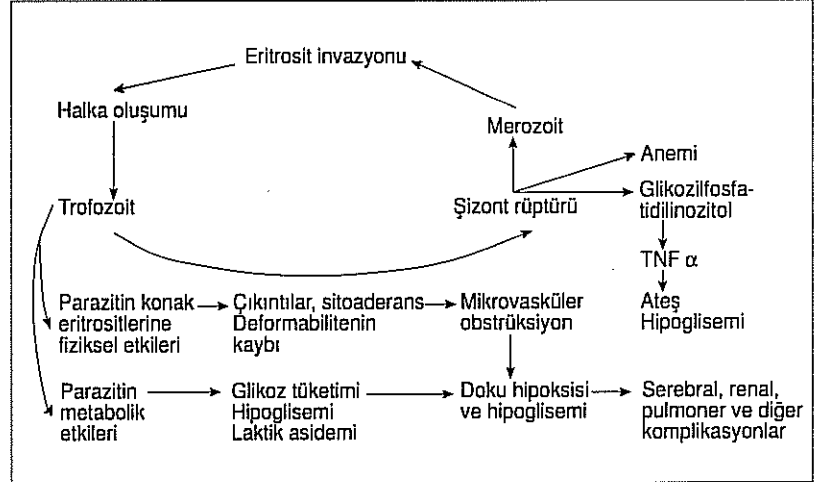
Sıtmaya ülkemizde halen seyrek olmayarak rastlanmaktadır. Karşılaşılan vakaların etyolojisini *Plasmodium vivax* oluşturmakla birlikte, böbrek transplantasyonu için Hindistan'a giden vakalar olduğundan *P. vivax* ile birlikte *Plasmodium falciparum* da etken olabilmektedir.

1993 yılında ülkemizde toplam 70 000 sıtma vakası tedavi görmüştür. Klinik sıtma tedavisinde eritrosit içi dönem için klorokin ekstraeritrositer dönem için primakin kullanılmaktadır. Ancak *P. vivax* için olmasa da *P. falciparum*'un etken olduğu klorokine dirençli vakalara rastlanmaktadır.

Etyoloji ve Patogenez

Sıtma, insanı infekte edebilen dört *Plasmodium* türünden (*P. falciparum*, *P. vivax*, *P. ovale*, *P. malariae*) birinin veya % 5-7 olasılıkla birden fazlasının neden olduğu bir infeksiyon hastalığıdır (1). Aseksüel üreme insanda, seksüel üreme *Anopheles* cinsinden sivrisinekte gerçekleşir. İnsandaki infektif dönem sivrisineğin tükürük bezlerinden sporozoitlerin subkütan kapillerlere enjeksiyonu ile başlar. Sporozoitler karaciğere gider ve parankimal hücrelere girer (Tablo 1). Burada doku şizontlarını meydana getirirler. *P. vivax* ve *P. ovale* türleri karaciğerde hipnozoitleri meydana getirir. Hipnozoitler 6-11 ay sonra tekrar canlanarak rölapslara neden olabilir. *P. malariae* ve *P. falciparum* bu şekilde karaciğerde kronik olarak persiste etmezler. Doku şizontları 1-2 haftalık bir gelişmeden sonra 10 000-30 000 kadar merozoit oluşturarak, dolaşıma çıkar. Bu merozoitlerin her biri birer eritrositi istila ederek eritrositer şizogoni dönemini başlatır. Eritrosit içinde 48-72 saate önce halka formu, sonra sırasıyla trofozoitler, şizontlar ve merozoitler oluşur. *P. vivax*'ta 18, *P. ovale*'de 8, *P. malariae*'de 9, *P. falciparum*'da 24 merozoit oluşur (2). Bu merozoitler eritrositi yırtarak dolaşıma çıkar. Bunların bir kısmı gametosit şeklinde gelişirken, bir kısmı ise yeni eritrositleri istila ederek eritrositer şizogoninin devamını sağlar. Transfüzyon sonrası ortaya çıkan sıtmada *P. vivax* veya *P. ovale* bile olsa, hipnozoit evresi olmayacağı için rölaps görülmez. *P. falciparum* infeksiyonu diğer *Plasmodium* türlerinden daha farklı ve daha ciddi seyeder. Paraziti içeren eritrositlerin yapışma özelliğinin yol açtığı difüz mikrovasküler hastalık, çoğul organ yetmezliğine neden olur (Şekil 1).

Elektron mikroskopu ile parazitin eritrosite girişi ve eritrositi, volümünden daha fazla yüzey içeren 7-8 µm çaplı deforme olabilen hücreler halinden, 4-5 µm çaplı küre şeklinde hücreler haline getirişi görülmüştür. Parazitin olgunlaşması eritrositi genişletir, ama genişleyecek yüzeyi yoktur. Eritrositin deformabilite özelliği kaybolmuştur. *P. falciparum* içeren eritrositlerin yüzeyinde çıkıntılar oluşur. Bu çıkıntılar parazit içeren eritrositlerin vasküler epitle yapışmasına (sitoaderans) yol açar (3). Spesifik endotel reseptörlerine bağlanarak periferik mikrosirkülasyonda birikirler. Bu reseptörlerin ekspresyonu da TNF-α konsantrasyonu ile ilişki-



Şekil 1. Ağır seyirli, komplike ve serebral *P. falciparum* sıtmasının patogenezini

lidir. Eritrositer şizontların rüptürü glikozilfosfatidilinozitol salınımına ve o da makrofajlardan TNF-α'nın salınımına yol açar. TNF-α ateş ve hipogliseminin ortaya çıkmasına neden olur. Ciddi *P. falciparum* sıtmalı hastalarda özellikle serebral sıtma veya hipoglisemi gelişmiş olanlarda TNF sıklıkla yükselmiş olarak saptanır (4, 5).

Orak hücreli anemide oksijen miktarının azalması, oraklaşmayı artırdığı için, *P. falciparum* içeren eritrositlerin birikmesiyle oraklaşma artar. Bu olay parazitin gelişmesini engellediği için, orak hücreli anemisi olan bir kişiyi *P. falciparum* infeksiyonunun ciddi komplikasyonlarından korur. Fakat diğer *Plasmodium* türlerine karşı veya merozoitler tarafından eritrositlerin invazyonuna karşı korumaz. *P. falciparum* infeksiyonlarının daha ciddi seyretmesinin bir diğer nedeni de parazitin her yaşta eritrositi istila edebilmesidir. Bu parazitemi oranını çok yükseltebilir (6).

P. vivax veya *P. ovale* ile oluşan infeksiyonlarda periferde sekestrasyon oluşmaz. Çünkü bu parazitlerle infekte eritrositlerde eritrosit yüzeyinde çıkıntılar oluşmaz. *P. vivax* ve *P. ovale* genç eritrositleri infekte ettikleri için paraziteminin büyüklüğü de sınırlıdır. Ama yine de ortaya çıkan hemoliz hematopoezi uyardığı için, parazitemi %1-2'nin üzerine çıkabilir.

P. malariae infeksiyonunda da eritrositler üzerinde çıkıntılar oluşmaz. Parazitemi oranı düşüktür ve semptomlar daha hafif seyredir. *P. malariae* olgun eritrositleri infekte eder. Parazitemi 20-30 yıl kanda devam edebilir. Bu şekilde antijeneminin devam etmesi, sürekli uyarıma yol açarak konak antikorlarının ve komplemanın katılımı ile immün kompleks glomerülonefritine yol açabilir.

İlaçların Etki Mekanizmaları

Aminokinolinler (klorokin, kinin, amodiakin ve büyük olasılıkla meflokin ve halofantrin), besin vakuolünde hemoglobinin proteolizini inhibe ederek etki eder. Hemoglobinin parçalanmasından ortaya çıkan hem, toksik olduğu için (membranları lize eder), parazit kendini korumak için hem'i nontoksik bir form olan malarial pigment haline dönüştürür. Son çalışmalar ile, hem'in

Tablo 1. Parazitin Yaşam Siklusunda Ligandlar ve Reseptörler

	Parazitin Ligandı	Konak Reseptör Molekülü
Sporozoitin hepatosite girişi	Sirkumsporozoit protein (CSP)	Bilinmiyor
Merozoitlerin eritrositlere girişi		
<i>P. vivax</i> <i>P. falciparum</i>	Pv135 Eritrosit bağlayıcı antijen 175 (EBA 175)	Duffy faktörü Glikoforin A
<i>P. falciparum</i> içeren eritrositlerin sitoaderansı	Bilinmiyor	Trombospondin, CD 36, ICAM-1, VCAM-1, ELAM-1

Tablo 2. Sıtma Profilaksisi

Klorokine Dirençli <i>P. falciparum</i> Sıtması Profilaksisi		
Meflokin (19)	Doz:	250 mg haftada bir kez; endemik bölgeye gitmeden bir hafta önce başlanıp, bölgeyi terk ettikten dört hafta sonrasına kadar.
	Kontraindikasyonları:	Beta adrenerejik antagonist veya kinidin kullananlar, pilotlar ve dikkat gerektiren işlerle uğraşanlar, gebeler ve 15 kg 'dan az çocuklarda kullanılmamalı.
	İstenmeyen etkiler:	Nöropsikiyatrik bozukluklar. Uzun süreli kullanımda istenmeyen etkileri azalır. Onuncu profilaksi dozunda durağan bir kan düzeyine ulaşır ve bir sınır olmaksızın profilakside uzun süre kullanılabilir. Lobet ve arkadaşları (20) meflokinin kan düzeyi 620 ng/ml'e ulaştığında % 95 profilaktik etkinlik elde edileceğini öne sürmektedirler.
Doksisisiklin	Doz:	100 mg/gün; süre meflokin ile aynı. Nedene yönelik profilakside etkili. Meflokin direnç bildirilen yerlerde veya meflokin kullanımı kontraindike ise kullanılmalıdır.
Proguanil + Klorokin	Doz:	200 mg/gün, 300 mg baz veya 500 mg klorokin fosfat tuzu haftada bir kez, nedene yönelik profilakside etkili. Proguanil, dihidrofolat redüktaz inhibitörü (meflokin veya doksisisiklin alamayanlar için).
Klorokine Duyarlı Suşların Olduğu Bölgede Profilaksi		
Klorokin	Doz:	300 mg baz veya 500 mg klorokin fosfat tuzu haftada bir kez.
	İstenmeyen etkiler:	Gastrointestinal iritasyon, kaşıntı, psoriasis alevlenmesi
Hidroksiklorokin sülfat		400 mg haftada bir kez

malaryal pigment haline dönüşümünü sağlayan hem polimerazın da aminokinolinler tarafından inhibe edildiği gösterilmiştir. Klorokin bu mekanizmalara ek olarak *Plasmodium*'un besin vakuolünü alkalileştirerek, hemoglobini parçalayan intraveziküler aspartik asid ve sistein proteazı inhibe eder.

Artemisinin, malaryal pigmentteki demire bağlanarak, serbest radikallerin ortaya çıkmasına neden olur. Bunlar da parazitin proteinleri ile reaksiyona girerek parazitin ölmesini sağlar.

İlaçların Direnç Mekanizması

P. falciparum sıtmasında klorokin'e dirençli suşlar ilk olarak 1961 yılında Tayland ve Kolombiya'dan bildirilmiştir. Bu direnç *P. falciparum*'un endemik olduğu bölgelerde yayılmıştır (7). Bugün sıtma için kullanılan ilaçlar arasında sadece artemisinin için direnç bildirilmemiştir.

Klorokin tedavisine yanıt derecelendirilmiştir; S standard klorokin dozu ile kür sağlanması, R1 paraziteminin 28 gün içinde temizlenmesi; R2 parazit dolaşımından temizlenmeksizin, parazitemide azalma olması; R3 parazitemide azalma olmamasıdır. R1 ve R2 düzeyinde direnç; duyarlı ve dirençli parazitlerin karışımın-

dan oluşan infeksiyonlarda görülebilir. Klorokin direnci ATP'ye bağımlı bir pompanın aktive olması ile gelişir. Duyarlı parazitlerde bu pompanın aktivitesi az olduğundan klorokini, akım yarılanma zamanı 55 dakikadan fazla sürecek şekilde hücre dışına pompalayabilirken, dirençli parazitler akım yarılanma zamanı 1-2 dakika olacak şekilde pompalayabilir. Klorokin direncinden sorumlu mekanizma anlaşılmış olmasına karşın, genetik temeli çok iyi tanımlanabilmiş değildir. Bunun tersine *P. vivax*'ta görülen klorokin direncinin ne mekanizması ne de genetik temeli açıklanabilmiştir. Klorokin direnci *P. falciparum*'da görülen iki çoğul direnç genine (*mdr* benzeri genler) genetik olarak bağlı değildir. Meflokin ve halofantrin direnci ise bu genlerle ilişkilidir. Antifolatlara direnç, parazitin dihidrofolat redüktaz-timidilat sentaz enzimlerinde nokta mutasyonları ile oluşur.

Profilaksi ve Tedavi

Sıtmadan korunmada en gerekli strateji parazitin yaşam siklusunu kesebilmektir. [1] *Plasmodium*'un erken intrahepatik gelişiminin bozulması: nedene yönelik profilaksi, [2] aseksüel intraeritrositik parazitlerin (şizont) öldürülmesi: süpresif profilaksi, [3] *P. vivax* ve *P. ovale*'nin rölaplarının önlenmesi: terminal profilaksi olarak değerlendirilir (8). Profilaksi ve tedavide kullanılacak ilaçlar, klorokin'e dirençli *P. falciparum*'un olduğu bölgelere ve klorokin'e duyarlı suşların olduğu bölgelere göre iki kısımda incelenir (Tablo 2 ve Tablo 3) (9).

Hasta oral tedavi alamıyorsa, komplikasyon gelişmişse, parazitemi % 5'den büyük ise kinidin intravenöz verilmelidir (10). Bu sırada kardiyak monitör takibi ve santral venöz kateter ile sıvı dengesi kontrolü yapılmalıdır. QT aralığı 0.6 saniyeyi geçerse, QRS kompleksinde % 50'den fazla uzama olması ve sıvı verilmesine rağmen hipotansiyon olması halinde infüzyon durdurulmalı veya kan kinidin düzeyi 3-7 mg/lit olacak şekilde yavaşlatılarak verilmelidir. Parazitemi % 10'dan fazla ise kan değişimi düşünülmelidir (11).

Gebelerin *P. falciparum* infeksiyonlarının görüldüğü bölgelere gitmeleri çok tehlikelidir.

Hem fetus hem de kendileri için çok ciddi komplikasyonlar gelişebilir. Primiparlar sıtma ve komplikasyonlarına multiparlara göre daha duyarlıdır (12). Gebelerde, kinin ve kinidin güvenle kullanılabilir. Oksitosik etkileri yoktur. Ancak insülin salınımını artırıcı etki nedeniyle kan glikoz düzeylerine dikkat etmek gerekir. Pirimetamin/sülfadoksin bilirübini albuminden ayırarak bebekte kernikterus yapma olasılığı olmasına karşın, mecbur kaldığında kullanılabilir. Eğer anne bu bileşiklere ve klindamisin'e alerjik ise tetrasiklin tedavisi düşünülmelidir.

Çocuklarda, sekiz yaşından küçük çocuklar kinin ve pirimetamin/sülfadoksin ile tedavi edilmelidir. Bununla birlikte çoğul dirençli ciddi infeksiyonlarda tetrasiklin indikasyonu vardır. Sülfadoksine alerjik ise tetrasiklin veya tek başına meflokin kullanılır.

Konjenital malarya, eğer annede *Plasmodium* infeksiyonu tanısı konulmuşsa, yenidoğanın kan yayması genellikle negatiftir. Ama anne doğum esnasında parazitemik ise, yaymaya bakmaksızın, primakinsiz tedavi edilmelidir. Plasental sıtma infeksiyonu, maternal antikolların fetusa geçişini etkiler. *P. falciparum* ile in-

Tablo 3. Sıtma Tedavisi

Klorokine Dirençli <i>P.falciparum</i> Sıtması Tedavisi	
Oral Rejimler	
veya	Kinin sülfat (650 mg, 8 saatte bir, 3-7 gün) + Tetrasiklin (250 mg, 6 saatte bir, 7 gün)
	Kinin sülfat (650 mg, 8 saatte bir, 3-7 gün) + Pirimetamin /sülfadoksin (Fansidar®) (500 mg sülfadoksin + 25 mg pirimetamin) (kinin tedavisinin son gününde 3 tablet tek dozda)
veya	Kinin sülfat (650 mg, 8 saatte bir, 3-7 gün) + Klindamisin (900 mg, 8 saatte bir, 3 gün)
veya	Meflokin (Lariam®) (15 mg/kg/gün; maksimum 1000-1250 mg, tek doz)
veya	Halofantrin (Halafan®) (250 mg'lık tabletlerden önce 2 tablet, 6 saat ara ile 2 kez daha 2'şer tablet, toplam 6 tablet, 1 hafta sonra tekrar edilir). 24 mg/kg
Parenteral Rejimler	
veya	Kininin glukonat (10 mg/kg yükleme dozu (maksimum 600 mg). % 0.9'lük NaCl içinde 1-2 saat içinde verildikten sonra 0.2 mg/kg/dakika olarak oral tedaviye geçene kadar infüzyon şeklinde devam edilir.
	Kinin dihidroklorür (20 mg lüz/kg % 5 dekstroz içinde 4 saatte yükleme dozu, 10 mg lüz/kg 2-4 saatte verilecek şekilde 8 saatte bir (maksimum 1800 mg/gün), oral tedaviye geçinceye kadar devam edilir.
Gebelikte Seçilecek Rejim	
	Kinin sülfat (650 mg, 8 saatte bir, 3-7 gün) + Klindamisin (450 mg oral, 8 saatte bir, 3 gün)
Klorokine Duyarlı Suşların Olduğu Bölgede Tedavi	
	Klorokin + (600 mg baz veya 1000 mg klorokin loslat luzu takiben 6 saat sonra 300 mg baz veya 500 mg tuz, 2. ve 3. günlerde bu doz tekrar edilir. (<i>P. vivax</i> ve <i>P. ovale</i> ise)
	Primakin (15 mg/gün baz veya 26 mg/gün tuz 14 gün veya 45 mg baz (79 mg tuz) haftada bir kez, toplam 8 hafta (<i>P. vivax</i> ve <i>P. ovale</i> ise). G6FD eksikliği olanlar ve gebelerde kontraindikedir.

fekte plasentalı anneden doğan bebeklerin % 10'unda annede yeterli düzeyde koruyucu tetanos antikorları bulunmasına karşın, bebeğe geçmediği tespit edilmiştir (13).

P. vivax infeksiyonlarının % 25'inin, 25 mg/kg dozda klorokin kullanıldığında tam olarak tedavi edilmediği bildirilmiştir (14). Doktorlar ve sağlık personeli klorokine dirençli *P. vivax* sıtmasına karşı uyanık olmalıdır (15). Tedavinin üçüncü ve yedinci günlerinde parazit miktarında azalma olup olmaması açısından yayma yapılmalıdır. Üç hafta içinde hasta hala parazitemik ise, kloro-

kine dirençli *P. vivax* kabul edilerek kinin ve tetrasiklin ile tedavi edilmelidir.

Yeni İlaçlar

Kullanılabilen ilaçlara giderek artan direnç söz konusudur. Meflokin ve halofantrin'e direnç, kinin'e azalmış yanıt bildirilmiştir.

Halofantrin 1992'de lisans almış bir fenantrenmetanoldür. İyi tolere edilebilen bir ilaçtır. Düşük biyoyararlanımı yağlı yemeklerle artar. Doza bağlı QT ve PR uzamasına neden olabilir. Bu yüzden kardiyak ileti anomalisi olan kişilere verilmemesi önerilmektedir. Halofantrin *P. vivax* ve klorokin'e dirençli *P. falciparum* infeksiyonlarına etkilidir.

En gelecek vaat eden ilaçlar qinghaosu türevleri olan artemisinin'lerdir. 1971 yılında Çinli araştırmacılar tarafından izole edilmiştir (16). Çoğul dirençli *P. falciparum*'a etkilidir. Klorokin, kinin veya meflokin ile karşılaştırıldığında parazitin daha çabuk temizlenmesini sağladığı görülmüştür. Kinine duyarlı parazitlerin neden olduğu serebral sıtma da kinin artemisinin ile karşılaştırıldığında artemisininin mortaliteyi azaltmadığı gösterilmiştir. Bununla beraber hastanın bilincinin tekrar açılması için geçen zamanı kısalttığı gözlenmiştir (17). Tayland'da yapılan komplikasyonsuz çoğul dirençli *P. falciparum* sıtmasında intravenöz artesunat kullanımını takiben meflokin kullanılmıştır. Artesunat parazitemiyi hızla azaltırken, meflokinin kalan parazitleri temizlemede daha etkili olması nedeniyle kombinasyon tedavisi daha etkili bulunmuştur (18). Artemeter intramüsküler, sodyum artesunat ise oral formudur. Beş günlük tedavi iyi tolere edilir.

WR238605 araştırma düzeyinde yeni bir ilaçtır. Bir 8-amino-kinolindir. Primakin'e benzer etki spektrumu vardır. Hipnozoitlere karşı daha aktiftir ve daha iyi tolere edilmektedir.

Kaynaklar

1. Krogstad DJ. Plasmodium species (Malaria). In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R eds. *Principles and Practice of Infectious Diseases*. 4th ed. New York: Churchill Livingstone, 1995: 2415-7
2. Citron DM, Edelstein MAC, Garcia LS, Roberts GD, Thomson RB, Washington II JA. Laboratory methods for diagnosis of parasitic infections. In: Baron EJ, Peterson LR, Finegold SM, eds. *Diagnostic Microbiology* 9th ed. Missouri: Mosby, 1994; 45: 823-5
3. Crutcher JM, Jones TR, Hoffman SL. Immunology, pathophysiology, and treatment of malaria. *Curr Opin Infect Dis* 1994; 7: 529-35
4. Grau GE, Taylor TE, Molyneux ME et al. Tumor necrosis factor and disease severity in children with falciparum malaria. *N Engl J Med* 1989; 320:1586-91
5. Kwiatkowski D, Hill AVS, Sambou I et al. TNF concentration in fatal cerebral, non-fatal cerebral, and uncomplicated Plasmodium falciparum malaria. *Lancet* 1990; 336: 1201-4
6. Dilmener M. Sıtma (malaria). In: Büyüköztürk K, ed. *İç Hastalıkları*. Cilt 1. İstanbul: İstanbul Tıp Fakültesi Vakfı, 1992:1154-9
7. Miller LH. The challenge of malaria. *Science* 1992; 257: 36-7
8. Wood AAJ. Malaria chemoprophylaxis for the traveler. *N Engl J Med* 1993; 329: 31-7
9. Shmuklarsky MJ, Boudreau EF, Pang LW, et al. Failure of doxycycline as a causal prophylactic agent against *P.falciparum* malaria in healthy nonimmune volunteers. *Ann Intern Med* 1994; 120: 294-9
10. Miller KD, Greenberg AE, Campbell CC. Treatment of severe malaria in the United States with a continuous infusion of quinidine gluconate and exchange transfusion. *N Engl J Med* 1989; 321: 65-70
11. Zucker JR, Campbell CC. Malaria principles and prevention and treatment. *Infect Dis Clin North Am* 1993; 7: 547-67
12. Taylor TE. Malaria: epidemiology, pregnancy, and pediatric infections. *Curr Opin Infect Dis* 1994; 7: 536-41
13. Brair ME, Brabin BJ, Milligan P, Maxwell S, Hart CA. Reduced transfer of tetanus antibodies with placental malaria. *Lancet* 1994; 343:208-9
14. Murphy GS, Purnomo HB, Andersen EM, et al. Vivax malaria resistant to treatment and prophylaxis with chloroquine. *Lancet* 1993; 341: 96-100
15. Rieckmann KH, Davis DR, Hutton DC. Plasmodium vivax resistance

- to chloroquine. *Lancet* 1989; 2: 1183-4
16. Dourado HV, Abdon NP, Martins SJ. Falciparum malaria epidemiology in Latin America, biologic and clinical considerations, treatment and prophylaxis. *Infect Dis Clin North Am* 1994; 8: 207-23
 17. Taylor TE, Wills BA, Kazembe P, Chisale M, Wirima JJ, Ratsma EY, Molyneux ME. Rapid coma resolution with artemether in Malawian children with cerebral malaria. *Lancet* 1993; 34: 661-2
 18. Looareesuwan S, Viravan C, Vanijanonta S, *et al.* Randomised trial of artesunate and mefloquine alone and in sequence for acute uncomplicated falciparum malaria. *Lancet* 1992; 339:821-4
 19. Steffen R, Fuchs E, Schildknecht J, *et al.* Mefloquine compared with other malaria chemoprophylactic regimens in tourists visiting East Africa. *Lancet* 1993; 341:1299-303
 20. Lobel HO, Miani M, Eng T, Bernard KW, Hightower AW, Campbell CC. Long-term malaria prophylaxis with weekly mefloquine. *Lancet* 1993; 341:848-51