

Uzm. Dr. Bahar BUDAN ÇALIŞKAN

<sup>1</sup> Prof. Dr. Ayper SOMER<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi

<sup>2</sup> İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Bilim Dalı

Yazışma Adresleri /Address for

Correspondence:

Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi  
Millet Cd. Aksaray / Fatih -İstanbul

Tel/phone: +90 0 212 529 44 00

mail: ayper.somer@gmail.com

### Anahtar Kelimeler:

Sıtma, çocuk, antimalaryal tedavi.

### Keywords:

Malaria, children, anti-malarial therapy.

Geliş Tarihi - Received

19/09/2018

Kabul Tarihi - Accepted

24/10/2018

## Sıtma (Malarya) ve Tedavisi

### *Malaria and Treatment*

#### Öz

Sıtma malaryanın endemik olduğu ülkelere seyahatler arttıkça önemli bir sağlık sorunu olarak karşımıza çıkmaktadır. Ciddi malarya *Plasmodium falciparum*'un neden olduğu, sıklıkla yoğun bakım yatışı gerektiren, serebral malarya, solunum sıkıntısı, akut böbrek yetersizliği, kanamalar ve ko-enfeksiyonlarla komplike olabilen bir tablodur. Bu yazıda sıtmanın klinik bulguları, komplikasyonları ve tedavi prensipleri gözden geçirilmektedir.

#### Abstract

The number of people travelling to malaria-endemic countries continues to increase, and malaria remains the commonest cause of serious imported infection in non-endemic areas. Severe malaria, mostly caused by *Plasmodium falciparum*, often requires intensive care unit (ICU) admission and can be complicated by cerebral malaria, respiratory distress, acute kidney injury, bleeding complications, and co-infection. This article reviews the manifestations, complications and principles of management of malaria.

Her yıl dünya nüfusunun 2/3'ü sıtma ile temas etmektedir. Malarya nadiren kan transfüzyonu ve konjenital yolla da geçebilmektedir. Enfeksiyonun çok hızla fatal olabilmesi nedeni ile endemik bölgelere seyahat eden insanlarda mutlaka şüphe edilmelidir (1-4).

#### Patojen

*Plasmodium falciparum*, *Plasmodium vivax*, *Plasmodium ovale* ve *Plasmodium malariae* insanları sıkça enfekte eden 4 türdür. *P. vivax* bunlar içerisinde en geniş dağılım gösteren ve ılıman iklimlerde yaşamaya en güçlü adapte olmuş türdür. Amerika ve Avrupa'daki başarılı sivrisinek eliminasyon programları sayesinde *P. vivax* bu bölgelerden elimine edilmiştir (5). *P. falciparum* Sahra altı Afrika'da en sık görülen türdür. *P. ovale* ise asıl olarak Sahra altı Afrika'nın batı kesimlerinde görülür (5,6).

Yakın zamanda, Güneydoğu Asya'da Macaca cinsi maymunları enfekte ettiği bilinen *Plasmodium knowlesi* türünün insanda görülen malarya vakalarının önemli bir kısmından sorumlu olduğu saptandı. *P. knowlesi*'nin farklı evrelerdeki morfolojisi *P. ma-*

*lariae* ile benzerlik gösterdiğinden mikroskopi ile ayırıcı tanıyı yapmak oldukça güç olmaktadır. *P.malariae* ile görülen ve genellikle selim gidişli olan enfeksiyonun aksine *P.knowlesi* hızla fatal olabilir, bu nedenle Güneydoğu Asya'da görülen ya da buradan gelen vakaları tedavi ederken morbidite ve mortaliteyi azaltmak adına bu olasılık mutlaka akılda tutulmalıdır (7).

Anophele cinsi sivrisineğin ısırması ile sporozoitler insanları enfekte eder ve dakikalar içerisinde karaciğer parenkim hücrelerini invaze ederler. Hayat siklusunun bu doku fazında parazit aseksüel çoğalma evresinden (egzoeritrositik şizogoni) geçer. *P.falciparum*, *P.ovale* ve *P.vivax* için 7-10 gün, *P.malariae* ve *P.knowlesi* için 10-14 gün olan gelişme ve çoğalma döneminden sonra merozoitler karaciğer hücrelerinden açığa çıkar, eritrositleri invaze ederek hastalığın semptomatik fazını başlatırlar. Relapslarla seyredabilen *P.ovale* ve *P.vivax* hipnozoit olarak adlandırılan sessiz forma dönüşerek bir süre karaciğer parenkim hücresi içerisinde bekledikten sonra şizogoni evresinden geçip eritrositleri enfekte etmek üzere dolaşıma salınabilir. *P.malariae*'nin fark edilmediği ve tedavi edilmediği takdirde çok düşük seviyelerde onlarca yıl dolaşımında sebat etme potansiyeli vardır (8).

Her bir *Plasmodium* türü eritrosit üzerindeki bazı yüzey proteinleri ya da glikoproteinler ile interaksiyona giren spesifik ligandlara sahiptir. *P.ovale* ve *P.falciparum* her yaştaki eritrositi enfekte edebilirken, *P.vivax* tercihen retikülositleri, *P.malariae* ve *P.knowlesi* ise tercihen matür eritrositleri enfekte eder. Bir kez eritrosit içerisine girdikten sonra parazit ya aseksüel şizogoni ya da gametositleri oluşturmak üzere seksüel diferansiasyon evresinden geçer (5,8).

Eritrosit içinde aseksüel şizogoni evresindeki parazitler trofozoit olarak adlandırılır. Erken trofozoit formları santral sitoplazmik boyanma göstermediklerinden sıklıkla 'yüzük' olarak da adlandırılmaktadır. Bu aşamadaki parazit homolaktatı fermente eder ve aminoasit ve enerji kaynağı olarak kullanmak üzere konak hücre hemoglobini aktif olarak sindirir. Hemoglobin sindiriminden arta kalan intakt bir tetrapirrol halkası ve ferriprotoporfirin IX polimerizasyon ile detoksifiye edilir ve direkt mikroskopide malaryal pigment olarak izlenir. Klorokin de dahil olmak üzere kinolon içeren antimalaryallerin etkilerinin bu polimerizasyon basamağı üzerine olduğu düşünülmektedir. Parazitin şizont olarak adlandırıldığı, eritrosit safhasındaki son birkaç saat gerçek çoğalma dönemine denk gelmektedir. Bu esnada parazit mitoz ile çoğalır ve merozoitlere farklılaşır. İzleyen rüptür ve merozoitlerin kana salınımı ateş ve diğer semptomların nedenidir (5,8). Eğer ki parazitin çoğalma siklusu senkronize olursa, *P.ovale* ve *P.vivax* için semptomların periyodisitesi 48 saat,

*P.malariae* için 72 saat ve *P.knowlesi* için ise sadece 24 saattir. *P.falciparum* için bu süre 48 saatte bir olabileceği gibi genellikle düzenli değildir. Yani periyodisitenin olmaması malarya enfeksiyonunu dışlamaz (9).

Eritrosit fazındaki parazit seksüel diferansiasyon da geçirebilir. Bu aşama parazitin bulaşması için gereklidir. Erkek ve dişi gametler (her *plasmodium* türü bunları üretebilir) sivrisinek tarafından sindirilene kadar eritrosit içerisinde bekler. Gametler, sivrisinek tarafından alınır alınmaz daha ileri bir diferansiasyona uğrar ve zigotu oluşturmak üzere birleşirler. Zigot daha sonra ookinete diferansiye olur ve sivrisineğin orta bağırsağını invaze eder ve burada üretken ookisti oluşturur. Ookist içerisinden sporozoitler açığa çıkar ve tükürük bezlerine göç ederler. Bu şekilde sivrisineğin bir sonraki öğününde insana geçebilirler (5).

*P.ovale*, *P.vivax*, *P.malariae* ve *P.knowlesi*'nin eritrosit içerisindeki aseksüel ve seksüel gelişim basamakları dolaşan kan içerisinde olduğundan periferik yaymada izlenebilir. *P.falciparum*'un geç trofozoit evresi kan dolaşımında nadiren görülür, bunun nedeni enfekte eritrositlerin üzerinde kapiller endotele yapışmalarına neden olan 'yumru'ların gelişmesidir. *P.falciparum* enfeksiyonunda görülen santral sinir sistemi ve pulmoner komplikasyonlar gibi klinik bulguların parazitin çeşitli organlarda sekestrasyonuna bağlı olduğu düşünülmektedir (5,8).

Malaryaya karşı koruyucu bir immünite oluşmaması, daha ziyade organizma *Plasmodium* enfeksiyonlarına karşı tolerasyon gösterebilme yeteneği kazanmaktadır. Bu da pek çok suş ile belli derecelerde temas sonucu oluşmaktadır. Malaryaya bağlı ölümlerin çoğu *P.falciparum* enfeksiyonlarının görüldüğü yerlerde ve 5 yaş altı çocuklarda olmaktadır. Ancak endemik alanlarda ileri yaş gruplarında *P.falciparum* ile asemptomatik parazitemi de bildirilmiştir (5).

### Epidemiyoloji

Yüksek endemik bölgelerde neredeyse tüm yıl boyunca Anophele cinsi sivrisineklerin çoğalması devam etmektedir. Vektörün üreme kapasitesi tropikal iklimde en üst düzeydedir. Dünya çapında yıllık malarya insidansı 243 milyon olarak tahmin edilmektedir (5). Ölümlerin çoğu 5 yaş altı çocuklarda, neredeyse tamamı *P.falciparum*'a bağlı ve %80'i Sahra altı Afrika'da olmaktadır. Günümüzde ABD'deki vakaların hemen hemen tamamı endemik alanlardan gelen insanlarda görülmekle birlikte çok nadiren konjenital yolla, transfüzyon ya da transplantasyon ile de bulaş bildirilmektedir (2-4).

### Klinik Bulgular

Klinik bulgular konağın malarya spesifik immün durumu ve enfeksiyona neden olan *Plasmodium*'un türü-

ne göre değişkenlik gösterir. *P.vivax* ve *P.knowlesi*'nin de ciddi enfeksiyon tablolarına neden olabilmelerine rağmen genel olarak *P.falciparum* enfeksiyonları en ağır seyredir (5).

Ateş nöbetleri malaryanın karakteristik bulgusudur. Sıklık olarak gelen ve yaklaşık 10-12 saat süren bu nöbetlerde ciddi üşüme, titreme ataklarını febril konvülsiyona neden olabilen yüksek ateş ve arkasından yoğun bir terleme ile vücut ısısının normale dönmesi izler. Ateş sırasında görülen diğer non-spesifik bulgular baş ağrısı, halsizlik, kas ağrısı ve artraljidir. Karın ağrısı, kusma, diyare görülebilir. Febril epizot sırasında oldukça düşük ve yataktan kalkamayan hasta nöbetler arasında asemptomatik olabilir. İmmünitesi olmayan insanlarda çok düşük parazit seviyelerinde bile semptomlar görülebilir. Bu nedenle, hastalığın dışlanması için 12-24 saat arayla 3 kalın ve 3 ince periferik kan yayması önerilir (5).

*P.falciparum* enfeksiyonlarının yüksek morbidite ve mortalitesi serebral tutulumla bağlıdır. Yüksek ateş anında deliryum ve konfüzyon görülebilir. Mental durumda kötüleşme acil tedavi gerekliliğine işaret eder. Hasta hızlıca komaya ilerleyebilir. Meningismus, generalize havaleler, simetrik üst motor nöron disfonksiyonu izlenebilir. Fokal havaleler ve lokalize nörolojik bulgular malaryada beklenmez. Tedavi ile SSS fonksiyonlarının hızla düzelmesi ve genelde sekel kalmaması nörolojik bulguların hastalık sırasında gelişen metabolik ensefalopatiye bağlı olabileceğini düşündürmektedir. Çok sayıda havale, uzamış koma, hipoglisemi ve intrakraniyal hipertansiyon bulguları nörolojik sekel gelişimi için risk faktörleridir (10).

*P.falciparum* enfeksiyonunda böbrek ve solunum yetersizliği birlikteliği de mortaliteyi arttıran bir durumdur. Bu hastalarda ARDS de görülebilir. Böbreklerde hipotansiyon ve hipovolemiye sekonder dolaşım bozukluğu akut tübüler nekroza neden olabilir. Bu komplikasyon, çocuklarda da bildirilmiş olmakla birlikte daha çok erişkinlerde görülür. *P.malariae* ile olan kronik enfeksiyonlar çocuklarda nefrotik sendrom ve glomerülo nefrit ile ilişkilendirilmiştir ancak sık görülmemektedir (9,10).

*P.falciparum* ile görülen hiperparazitemi durumu (eritrositlerin %5'inden fazlasının enfekte olması) hipotansiyon, metabolik asidoz ve hipoglisemi ile ilişkili bulunmuştur. Hipoglisemi özellikle kinin ve kinidin kullanılırken agresif bir şekilde tedavi edilmeli ve çok dikkatle monitorize edilmelidir.

Özellikle parazit yükü fazla olan hastalarda olmak üzere anemi beklenen bir sonuçtur. Hemoliz, hipersplenizm nedeniyle sekestrasyon ve eritrosit yıkımı, diseritropoez anemiyeye katkıda bulunur. Trombositopeni de sıkça görülmekle birlikte nadiren kanama diyatezine neden olur. Tüketim koagülopatisi nadirdir ancak *P.falciparum* ile en-

fekte, immünitesi olmayan bireylerde septik şok benzeri bir sendromun görüldüğü klinik tabloda izlenebilir. Hiperparazitemide ya da daha sıklıkla endemik alanlarda yaşayan ve uzun süre kinin kullanan bireylerde (artık bu tedavi önerilmemekte) veya oksidan antimalaryal ilaç kullanan G6PD eksikliği olan kişilerde hemoliz ve hemoglobinüri görülebilir. Bu tablo siyah su ateşi olarak da adlandırılmaktadır (5,9,10).

### Laboratuvar Bulguları ve Tanı

Ölümlerin çoğu tanıdaki gecikmelere bağlı olduğundan, malaryanın teşhisindeki en önemli adım hastalığın ayırıcı tanıda akılda tutulmasıdır. Endemik alandan gelen ateşli bireylerde aksi kanıtlanana kadar malarya ilk tanı olarak düşünülmelidir. Kan transfüzyonundan sonraki birkaç gün ya da ay içerisinde ateşi olan bireylerde de malarya akla gelmelidir (5).

Tanı, kandan yapılan kalın ya da ince yaymaların Giemsa bazlı sıkça kullanılan hematolojik boyalar ile boyanması sonrası parazitin görülmesine dayanır. Kalın yayma çok daha duyarlı bir yöntemdir ancak tecrübe gerektirdiğinden yorumu zor olabilir. Tür ayırımı genellikle ince yayma ile yapılmaktadır. Parazit saptandıktan sonra eritrositlerin enfeksiyon oranının belirlenmesi gereklidir; öyle ki  $\geq 5\%$  enfekte eritrosit varlığı yüksek komplikasyon oranı ile ilişkili olup, acil intravenöz tedavi gereğini ortaya koymaktadır. Eritrositlerin %2'den fazlasında parazit olması, bir eritrosit içerisinde birden fazla parazit görülmesi, çok sayıda yüzük formasyonunun izlenmesi, şizontların yokluğu *P.falciparum*'u kuvvetle düşündürür. *P.falciparum* için muz şeklinde gametosit varlığı patognomoniktir. Ancak yokluğu tanıyı ekarte ettirmez. Çok yüksek parazit düzeyi olmadıkça *P.falciparum*'un geç trofozoit evreleri nadiren görülür. Başlangıç parazit yükünün kantitatif tayini tedaviye yanıtın değerlendirilmesi açısından oldukça faydalıdır (11).

Malarya parazitlerinden elde edilen antijenlerin tayini için çok çeşitli kitler mevcuttur. Bu hızlı tanısal testler ile (RDTs) 15-20 dakikada sonuca ulaşılabilir, güvenilir bir mikroskopik incelemenin sağlanamadığı durumlarda bu hızlı antijen testleri oldukça yararlı bir alternatif olabilir. *P.falciparum* için %95'lere varan bir duyarlılık bildirilirken, *P.vivax* için bu oran %70'ler civarında kalmaktadır. Düşük parazit yükü (<200 parazit/ $\mu$ L) olan hastalarda testin duyarlılığı belirgin düşmektedir. Bu testler hızlı tanıda oldukça faydalı olmalarına rağmen, pozitif ya da negatif sonuç vermelerine bakılmaksızın akabinde mutlaka kan yaymasının mikroskopik incelemesi gereklidir (11,12).

Polimeraz zincir reaksiyonu ile (PZR) parazitin genetik materyali saptanabilir. Kan yaymasında tür tayini ya-

pılamadığında PZR ile *Plasmodium* türü belirlenebilir. Ancak PZR özel laboratuvar şartları gerektirir ve kullanımı yaygın değildir (12).

Seroloji (immünofloresan assay) malarya parazitlerine karşı antikörleri saptar, ancak antikor oluşumu için gereken süre ve oluşan antikörlerin persiste etmesi nedeni ile akut malaryanın rutin tanısında serolojik testler kullanışlı değildir (11,12).

Genel olarak, hastalarda, normositik, hemolitik anemi ve değişken lökosit sayıları bulunur. Trombositopeni de sıklıkla mevcuttur. Serebral malarya varlığında menenjit ekarte edilmelidir. Lomber ponksiyonda beyin omurilik sıvısı (BOS) basıncı artmıştır. BOS analizinde, hafif yüksek protein seviyeleri ve hafif lenfositik pleositoz dikkati çeker. Ağır malaryada elektrolit bozuklukları sıktır, dehidratasyon, kusma, böbrek yetersizliği ve doku hipoksisi gibi nedenlere bağlıdır. Hipoglisemi görülebilir. İdrar tahlili genellikle normal sınırlardadır, ancak ateşli dönemlerde proteinüri görülebilir. Yoğun hemoliz olduğu durumlarda idrarda hemoglobin atılımı, nefrotik sendrom varlığında proteinüri ve glomerülonefritte idrarda eritrositler dikkati çeker. Hafif yükselmiş transaminaz düzeyleri ve indirekt Hiperbilirubinemi olabilir ancak hepatik yetersizlik sık değildir (5).

### Tedavi

Tanı konduktan sonra uygun bir tedavi stratejisinin belirlenmesi için çok sayıda faktör göz önünde bulundurulmalıdır. İlk olarak hastanın komplike olmamış ya da ağır ve komplike olmuş malarya kliniğinden hangisine sahip olduğunun belirlenmesi gereklidir (Tablo 1). Tedaviyi etkileyen diğer faktörler arasında hastalığın edinildiği coğrafi bölge ve antimalaryal kemoprofilaksinin yapıp yapılmadığı da önemlidir.

Hasta başlangıçta stabil görünse bile, oldukça hızlı bir klinik kötüleşme olasılığının yüksek olduğu *P.falciparum* malaryası ya da *P.falciparum* malaryasının ekarte edilemediği her durumda mutlaka hastaneye yatırılarak hızlıca tedaviye başlanmalıdır (Tablo 2). Eğer ki hastada ağır bir malarya varsa ya da hasta oral tedaviyi tolere edemiyorsa, kardiyovasküler durumun ve hipogliseminin yakın monitorizasyonun yapılabileceği ve gereğinde hızlıca müdahalede bulunulabilecek bir sağlık kuruluşunda, doksisisiklin, tetrasiklin veya klindamisin ile intravenöz kinidinin kombine tedavisi verilmelidir. Pek çok kardiyak endikasyon nedeniyle yeni anti-aritmik ilaçların kinidinin yerini almasıyla birlikte bazı hastaneler ve diğer sağlık kuruluşları kinidin glukonatı tedavi protokollerinden çıkarmıştır (5).

Ağır malaryası olan hastalara, önceki 48 saat içerisinde >40 mg/kg kinin ya da önceki 12 saat içerisinde mef-

**Tablo 1.** Ağır malarya bulguları.

- Serebral malarya; *P. falciparum* malaryası olan bir hastada başka nedene bağlanamayan koma hali
- Havaleler
- Hematokritin <%15 olduğu ağır normositik anemi
- Hipoglisemi
- Solunum sıkıntısı ve metabolik asidoz
- Sıvı-elektrolit imbalansı
- Akut böbrek yetersizliği
- Akut solunum sıkıntısı sendromu (ARDS)
- Hipotansiyon, şok, septisemi
- Anormal koagülasyon
- Hemoglobinüri
- Hiperparazitemi (eritrositlerin %5'den fazlasının enfekte olması)

**Tablo 2.** Ağır malarya hastasına yaklaşım.

- Hastaneye yatır
- Hemen antimalaryal tedaviye başla
- Sıvı ve elektrolit imbalansını düzelt
- Hipoglisemiye monitorize et, engelle ve varsa düzelt
- Anemiye düzelt
- Antipiretik tedavi ver
- Mental durumunda değişiklik olan hastalarda havayolunu açık tut
- %10 üzerinde parazitemi ya da uç organ hasarı olan hastalarda "exchange" transfüzyonu düşün
- Zararlı olabilecek adjuvan tedavilerden kaçın

lokin almadıkları sürece, kinidin intravenöz olarak yüklenmelidir. Kinidin kullanımı sırasında kardiyolog konsültasyonu önerilmektedir. Bazal QTc intervalinin belirlenmesi açısından tedaviye başlanmadan önce EKG çekilmelidir. Kinidin tedavisi sırasında periyodik olarak kan glikoz düzeyleri monitorize edilmeli, hipotansiyon açısından kan basıncı izlemi ve QRS kompleksinin genişlemesi ve/veya QTc intervalinin uzaması açısından da sürekli kardiyak monitorizasyon yapılmalıdır. Ciddi kardiyak komplikasyonlar tedavinin geçici olarak kesilmesini veya intravenöz infüzyon hızının düşürülmesini gerektirir. Kan değişimi başlangıçta >%10 parazitemi, mental durum değişikliği, ARDS veya renal komplikasyonlar mevcutsa mutlaka düşünülmalıdır. Enfekte eritrosit yüzdesi, tedaviye yanıtın değerlendirilebilmesi için aralıklı izlenmelidir. Parazitemi %1'in altına inene kadar kan değişimine devam edilmelidir. İntravenöz kinidin uygulaması kan değişimi nedeni ile ertelenmemeli, gereğinde kan değişimi sırasında verilmelidir (5,12).

Özellikle yüksek düzeyde parazitemisi olan hastalarda tedavinin ilk 24 saatinde klinik kötüleşme olabilir. Kortikosteroidler, heparin, epinefrin, desferroksamin, siklosporin, prostasiklin veya serebral ödeme yönelik osmotik ajanlar gibi adjuvan tedavilerin ağır malaryada efektif olduk-

ları kanıtlanmadığı gibi bu tedavilerin bazılarının potansiyel zararları üzerine anlamlı sayıda kanıt mevcuttur (12).

İntravenöz kinidin bulunamadığında, tolere edilemediğinde ya da kontrendike olduğunda, araştırma aşamasında olan intravenöz artesunat CDC (Centers for Disease Control and Prevention) vasıtasıyla bulunabilir. Artesunat henüz FDA onayına sahip değildir ancak ABD dışı pek çok ülkede malarya tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır (5).

Malaryanın komplikasyonları genellikle akut hastalık ile sınırlıdır. İyileşme dönemi ise uzundur. Genel olarak, pulmoner, renal veya SSS hastalığından tam iyileşme kuraldır. Ancak istisna olarak serebral malaryası olan çocuklarda %10 vakada rezidüel nörolojik defisit beklenir (5,12).

Tedavinin ilk 48 saatinden sonra parazit yükünün anlamlı ölçüde düşmesi beklenir. Genel olarak 72 saat içerisinde kan parazitlerden temizlenir. Persiste etmeleri durumunda uygunsuz doz ya da ilaç direnci akla gelmelidir. *P.falciparum* gametositleri birçok tedavi ile ölmez ve tedavi başlangıcından haftalar sonra bile görülebilir. Bu bulgu ilaç başarısızlığına yorumlanmamalıdır ve ek bir antimalaryal kullanımına da gerek yoktur (5).

Klorokin direncinin olmadığı bölgelerde kazanılmış *P.falciparum*'a bağlı komplike olmamış malaryası olan hastalarda, eğer hasta birey oral yoldan ilaç alabiliyorsa oral klorokin kullanılabilir. Tüm diğer coğrafik bölgelerde edinilmiş *P.falciparum* enfeksiyonlarında, yüksek klorokin direnç riski nedeniyle, yaşa göre değişmek üzere, artemether-lumefantrin, atovaquone-proguanil veya oral kinin sülfat ile beraber ya tetrasiklin, doksisisiklin ya da klindamisin kombinasyonları kullanılmalıdır. Artemether-lumefantrin yüksek malaryasidal aktivitesi olan ve hızlı parazit klirensi sağlayan yeni bir antimalaryaldır. Güneydoğu Asya'da kazanılmış malarya vakalarında, etkinliğin giderek azaldığını gösteren kanıtların varlığı sebebiyle, kinin tedavisi 3 ila 7 gün arası bir süreden ziyade en az 7 gün sürdürülmelidir. Etkinliklerinin geç başlaması (48 saat) nedeniyle doksisisiklin, tetrasiklin veya klindamisin malarya tedavisinde tek başına kullanılmamalıdır (5,12).

Diğer tedavi rejimleri kullanılmadığında, klorokin direncinin olduğu bölgelerde, meflokin, *P.falciparum* enfeksiyonları için tedavi alternatifidir. Tedavi dozlarında bile yüksek oranda görülen nöropsikiyatrik reaksiyonlar nedeni ile kullanımı sınırlı olup ikinci basamak ilaçlar içerisinde kabul edilir. Kardiyotoksikite nedeni ile kinin ya da kinidin ile eş zamanlı verilmemelidir. Ek olarak, yüksek direnç oranları nedeni ile meflokin, Güneydoğu Asya'da edinilen enfeksiyonlarda da kullanılmamalıdır (5).

*P.falciparum* enfeksiyonu ve ağır hastalık bulguları olmayan hastalar, iyi izlem şartıyla, klorokin ya da hidroklorokin (Plaquenil) ile ayaktan tedavi edilebilir. Pa-

pua Yeni Gine ve Endonezya'daki *P.vivax* enfeksiyonlarında, klorokin ile tedavi başarısının düşük olması nedeni ile bu bölgelerdeki enfeksiyonlar meflokin ile ya da kinin ve doksisisiklin kombinasyonu ile tedavi edilmelidir. Eğer hasta oral alamıyorsa intravenöz kinidin tedavide ilk seçenektir. Eğer hasta klorokin ile tedaviye yanıt vermiyorsa, tedavi klorokin dirençli *P.vivax*'a uygun olarak yeniden düzenlenmelidir (5,12).

Enfeksiyon nedeni tür *P.vivax* ya da *P.ovale* olarak saptanırsa, karaciğerdeki latent hipnozoidlerin relapsını önlemek amacıyla tedaviye primakin de eklenmelidir. Primakin başlamadan önce G6PD eksikliği dışlanmalıdır. İdeal olarak primakin tedavisi, kan şizontisidi ile aynı anda başlanmalıdır. Bu şekilde hipnozoid eradikasyonunun daha fazla olacağına dair kanıtlar vardır. Türün saptanmasında veya G6PD test sonucunun çıkmasında gecikme varsa ve akut tedavi tamamlanmış olsa dahi primakin yine de verilmelidir. G6PD eksikliği olan bireyler primakin alamadıklarından relaps durumunda klorokin ile tedavi edilirler ya da bu bireylere 1-2 yıl boyunca haftalık klorokin profilaksisi verilir. Uygun dozda verildiğinde ve hedeflenen total doza ulaşıldığında primakinin hipnozoidleri eradike edememesi beklenen bir durum değildir. Relaps görülürse hasta klorokin ve primakin ile tekrar tedavi edilmelidir. Primakin hamilelikte kullanılmamalıdır (5).

### Korunma

Endemik alanları ziyaret eden bireyler kemoprofilaksi ve böcek kovucular gibi bazı kişisel önlemlerle bulaşın önüne geçebilirler.

Direnç olmayan bölgelerde klorokin (ya da hidroklorokin) profilakside kullanılabilir. *P.vivax*'ın baskın olduğu bölgelerde primakin tercih edilmelidir. Klorokin bildirilmiş yan etkileri arasında gastrointestinal yakınmalar, baş ağrısı, sersemlik hissi, bulanık görme, uykusuzluk ve kaşıntı sayılabilir. Genellikle bu yan etkiler ilaç kesimini gerektirecek düzeyde değildir. Klorokinin psöriasisi arttırdığı bildirilmiştir.

Klorokin dışındaki ilaçlara direncin olmadığı yerlere seyahat eden kişiler için atovaquone-proguanil, doksisisiklin ve meflokin profilakside eşit etkinlikte olan alternatiflerdir. Profilaktik olarak atovaquone-proguanil alanlarda en sık görülen yan etkiler karın ağrısı, bulantı, kusma ve baş ağrısıdır. Bu ilaç, 5 kg'm altındaki çocuklar, hamile kadınlar, 5 kg'dan daha hafif çocukları emziren anneler, ciddi böbrek yetersizliği olan (kreatinin klirensi < 30 ml/dak) kişilerde kullanılmamalıdır. Atovaquone-proguanil, gıdalarla birlikte verilmelidir. Hepatik malarya fazının erken dönemine etkili olduğundan kişi malaryanın görüldüğü yeri terk ettikten sonraki 7 gün boyunca bu ilacı almalıdır.

8 yaş ve üzerindeki kişilerde günlük doksisiklin bir diğer profilaksi alternatifidir. Gastrointestinal şikayetler, fotosensitivite ve vajinal kandidiyazis bildirilmiş yan etkileridir. Doksisiklin bol miktarda su ile alınmalı ve ösofajit riskini minimize etmek adına da uykudan önce alınmamalıdır. Güneş gözlüğü kullanımı ile fotosensitivite azaltılabilir. Doksisiklin hamilelikte kontrendikedir (5).

Meflokin herhangi bir ağırlıktaki çocukta kullanılabilir. Bulantı ve kusma çocuklarda problem oluşturan yan etkilerdir. Diğer bildirilmiş yan etkiler arasında baş ağrısı, uykusuzluk, anormal rüyalar, görme bozuklukları, depresyon, kaygı bozuklukları ve sersemlik hissi sayılabilir. Nadir ciddi yan etkiler ise akut geri dönüşümlü ağır nöropsikiyatrik reaksiyon, havaleler ve kardiyak ileti bozuklukları olarak sıralanabilir. Meflokinin hamilelikte kullanılabileceği bildirilmiş olmasına rağmen birinci trimesterdeki güvenilirliği konusundaki veriler sınırlıdır. Meflokin, aktif depresyonu, ya da yakın zamanda geçirilmiş depresyon öyküsü olan bireylerde, yaygın anksiyete bozukluğu, psikoz, şizofreni, diğer majör psikiyatrik bozuklukları ve epilepsisi (febril konvülsiyon dahil değil) olanlarda kontrendikedir. Psikiyatrik bozukluk öyküsü olan kişilerde ise dikkatle kullanılmalıdır. Kardiyak ileti kusurları olan bireylerde kullanımı önerilmez. Güneydoğu Asya'da meflokin direnç bildirilmiştir. Bu bölgede atovaquone-proguanil ya da doksisiklin profilaksisinde tercih edilmelidir.

Endemik bölgelere seyahat eden ve akut febril hastalık geliştiren bireyler, bir sağlık kuruluşuna kolayca erişemeyecek durumda iseler atovaquone-proguanil veya artemether-lumefantrine tedavilerini kendileri başlayabilirler (seyahat öncesi bu ilaçlar bireylere reçete edilebilir). Profilakside kullanılan ilaçlar ya da yakın benzerleri tedavide tercih edilmez (12).

Kemoprofilaksinin %100 koruyuculuğu olmadığı düşünülürse sivrisineklerden kaçınmanın ve bariyer koruma yöntemlerinin gerekliliği ve önemi de anlaşılabilir. Anophele cinsi sivrisinekler günbatımından gün doğumuna kadar geçen sürede beslenirler. Kontrollü ve havalandırılmalı alanlarda kalarak, koruyucu kıyafetler giyerek, insektisid emdirilmiş yatak koruyucu ve örtüleri kullanarak, sinek kovucular sıkılarak gece süresince bu sineklerle temas olasılığı azaltılabilir. N-N-dietyl-m-toluamid (DEET) veya picaridin içeren topikal sivrisinek kovucuları malaryayı önlemede etkili kimyasallardır. Permetrin emdirilmiş yatak koruyucu ve örtüleri de oldukça etkilidir. Elbiseler üzerine sıkılmak üzere permetrin spreyleri de mevcuttur (5,11).

Bu koruyucu önlemlerin hiçbiri %100 efektif değildir bu nedenle endemik alanda bulunmuş ve ateşi olan kişilerde malarya mutlaka akılda tutulmalıdır. Tanı almış

hastaların çoğunda (özellikle *P.falciparum* enfeksiyonu olanlar) endemik alandan dönüş sonrası birkaç hafta ya da ay içerisinde semptomlar ortaya çıkar. Diğer malaraya türleri ile enfeksiyon ise aylar sonra ortaya çıkabilir. Endemik alanlardan göç eden insanlarda *P.falciparum*'a bağlı malaryanın ortaya çıkışı çok nadiren 1 yılı geçer. Diğer *Plasmodium* türlerinde yıllar sonra bile görülebilir.

Hamilelik hem kısmi immünitesi olan hem de hiç immünitesi olmayan kadınlarda, enfeksiyonun komplikasyon riskini arttıran bir durumdur. Hamilelikte hastalık çok daha ağır seyredebilir, erken doğum olabilir ya da gebelik sonlanabilir. Hamile kadınlar çok mecbur kalmadıkça endemik alanlara seyahat etmemelidirler, seyahat zorunluluğu varsa klorokin veya meflokin profilaksisi uygulanabilir. Doksisiklin, atovaquone-proguanil profilaksisi hamilelik sırasında önerilmez (12).

Çocuklar ile seyahat özel bazı hazırlıkları gerektirir. Antimalaryal ilaçların çoğu sadece tablet formunda olup tatları da oldukça acıdır. Bu ilaçlar lokal eczanelerde uygun ve gerekli dozlarda bölünüp ezilerek, toz halinde kapsüller içerisine yerleştirilebilir. Seyahat sırasında kapsül açılarak içeriği şekerli bir içecek ile karıştırılarak çocuğa verilebilir (5).

### Kaynaklar

1. World Health Organization. *World Malaria Report 2012*. WHO. Geneva, 2012.
2. Mali S, Kachur SP, Arguin PM. *Malaria surveillance—United States, 2009*. *MMWR Surveill Summ* 2012; 61: 1.
3. Odolini S, Parola P, Gkrania-Klotsas E, et al. *Travel-related imported infections in Europe, EuroTravNet 2009*. *Clin Microbiol Infect* 2012; 18: 468–74.
4. Leder K, Torresi J, Libman MD, et al. *GeoSentinel surveillance of illness in returned travelers, 2007–2011*. *Ann Intern Med* 2013; 158: 456–68.
5. Agarwal A, McMorrow M, Arguin PM. *Plasmodium Species (Malaria)*. In: Long SS, Pickering LK, Prober CG, eds. *Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases, 4th ed*. New York: Saunders, 2012: 1298–306.
6. Warrell D, Gilles H. *Essential Malariology, 4th Ed*. London: Hodder Arnold, 2002.
7. Daneshvar C, Davis TME, Cox-Singh J, et al. *Clinical and laboratory features of human Plasmodium knowlesi infection*. *Clin Infect Dis* 2009; 49: 852–60.
8. Roberts C, Armstrong M, Zatyka E. *Gametocyte carriage in Plasmodium falciparum-infected travellers*. *Malar J* 2013; 12: 31.
9. Marks ME, Armstrong M, Suvari MM, et al. *Severe imported falciparum malaria among adults requiring intensive care: a retrospective study at the hospital for tropical diseases, London*. *BMC Infect Dis* 2013; 13: 118.
10. World Health Organization. *Severe falciparum malaria*. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2000; 94(Suppl.): 1–90.
11. Lalloo DG, Shingadia D, Pasvol G, et al. *UK malaria treatment guidelines*. *J Infect* 2007; 54: 111–21.
12. World Health Organization. *Guidelines for the Treatment of Malaria, 2nd ed*. Geneva, 2011.