

Sıtma

Nurittin ARDIÇ (*), Vedat TURHAN (**)

(*) GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Servisi, İstanbul

(**) GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Servisi, İstanbul

ÖZET

Sıtma çok eski çağlardan beri bilinen, ciddi morbidite ve mortaliteye yol açan bir hastalıktır. Dünyada sıtma nedeniyle her yıl iki milyonun üzerinde insan ölmektedir. Bu derlemede sıtmanın önemi, etyolojisi, klinik bulguları, laboratuvar tanısı, tedavisi, korunma ve gelinen durum irdelenmiştir.

Anahtar sözcükler: *Sıtma, plasmodium*

SUMMARY

Malaria

Malaria is a disease that is known since ancient era and causes to serious morbidity and mortality. Malaria accounts for over two million deaths yearly worldwide. In this article, we have reviewed importance, etiology, clinical signs, laboratory diagnosis, prevention of malaria and the situation in these times.

Key words: *Malaria, plasmodium*

GİRİŞ

Sıtma ya da diğer adı ile malaria, *Plasmodium* adı verilen, tek hücreli ve hücre içi parazit ile oluşan bulaşıcı bir hastalıktır. Başlıca belirtisi ateş olan bu hastalığın, bataklıklardan yükselen kötü havanın solunmasıyla oluştuğu düşüncesinden dolayı, kötü hava anlamına gelen malaria adı verilmiştir (1, 2).

Dünya nüfusunun %40'ı sıtma riski altındadır. Yılda yaklaşık 160-170 milyon yeni sıtma olgusu ortaya çıkmakta, yıllık klinik olgu sayısı ise 300-500 milyonu bulmakta ve bir milyona yakını beş yaş altı çocuklar olmak üzere, iki milyonu aşkın insan ölmektedir. Gerek paraziti taşıyan kişiler, gerekse sivrisinekler aracılığı ile, sıtmanın kontrol altında olduğu ülkelere de sürekli taşınmaktadır. Bu nedenle yerli olgu görülmeyen ve kontrol altına alınmış ülkeler de sıtma riski altındadır (3, 4, 5).

Anadolu'da eski medeniyetlerin çöküşünde önemli bir rol oynamış olan sıtma, Kurtuluş Savaşı ve onu izleyen yıllarda ülkemizdeki en yaygın hastalıkların başında gelmiştir. Cumhuriyetin ilk yıllarında Sağlık

Bakanlığı bütçesinin %35'lere varan oranlarda sıtma ile mücadelede ayrıldığı belirtilmektedir. Bunun sonucunda sıtma olgu sayısı iki binlere kadar inmiştir. Daha sonra sıtmaya verilen önemin azalması sonucunda tekrar yüz binli rakamlara ulaşmıştır (6). Son yıllarda alınan ciddi önlemler ve uygun politikalar sayesinde olgu sayısında yeniden bir düşüş gözlenmiştir (7).

Türkiye'de *P.vivax*'ın etken olduğu sıtmanın hafif seyretmesi ve doğrudan hastalığa bağlı ölümler yapmaması, hastalığın önemsenmemesine neden olmaktadır. Buna karşın düşük, ölü doğum, düşük doğum ağırlıklı bebek ve anne ölümüne yol açarak oldukça önemli sayılarda ölüme neden olmaktadır (6).

SINIFLANDIRMA

Sıtma etkeni olan parazitler Protozoon'ların Apicomplexa şubesi, Eucoccidiida takımı, Plasmodiidae ailesi ve Plasmodium cinsi içerisinde yer alır. İnsan sağlığı yönünden önemi olan türler *P. vivax*, *P. malariae*, *P. ovale* ve *P. falciparum*'dur (2).

YAŞAM DÖNGÜSÜ VE GENEL ÖZELLİKLERİ

Sivrisinekteki dönem

Anofel cinsi sivrisinekler sıtmalı insandan mikro ve makro gametositleri alır. Bunlar sivrisineğin mide-sinde hızla gametlere dönüşür. Mikrogametositlerde 10-12 dakika içerisinde eksflajellasyon ile çekirdek bölünmesi başlar ve eritrositleri patlatan mikrogame-tositler dışarı çıkar. Makrogametosit de gelişimini sürdürerek gamete dönüşür. Makrogamette çekirdek yüzeye yaklaşır bir çıkıntı oluşturur. Mikrogamet bu çıkıntıya penetre olur ve döllenme başlar. Döllenmiş makrogamete zigot denir. Yaklaşık 20 dakika sonra, protoplazmasının bir yöne akışıyla bir yalancı ayak çıkaran zigot, füziform şekle dönüşür. Bu yeni yapıya ookinet ismi verilir ve hareketlidir. Ookinet gelişimini sürdürüp mide epitel hücrelerine penetre olurken dişi ve erkek çekirdekler kaynaşır. Ookinet, salgılarıyla ince bir duvar oluşturur ve ookist haline geçer. Ookistler 50 µm veya daha büyük olabilirler ve sivrisineğin hemosöline doğru hareket eder. Olgunlaşan ookistin içinde çekirdek bölünür ve etrafını sitoplazma çevirerek sporozoit adı verilen binlerce yapılar oluşur. Sporozoitler sıcaklığa bağlı olarak, sivrisineğin gametositleri almasından itibaren 4-15 gün içerisinde oluşur. Evrimin bundan sonraki safhasında ookist patlar, binlerce sporozoit hemosöle ve buradan da sivrisineğin vücudunun diğer bölgelerine dağılır. Daha sonra tükrük bezine yerleşerek, konaktan beslenmek için kan emen dişi sivrisinek tarafından yeni konağa enjekte edilir. Erkek sivrisinek ise kan emmez, bitki özsuyla beslenir.

Sporozoitler kompleks yapıdadır ve kalın bir hücre duvarları vardır. Çeşitli şekillerde dar, hafif eğri veya orak şeklinde olabilirler. Uzunlukları 10-14 µm arasında değişir. Periferik fibrilleri sayesinde hareket edebilirler. Mitokondrileri vardır, ancak pigmentleri yoktur.

Omurgalı Canlıdaki Dönem

Karaciğerdeki dönem

Sivrisinekler kan emerken omurgalı canlı vücuduna verdikleri sporozoitler bir saat içinde kandan kaybolurlar. Bu sürede sporozoitler karaciğer parankim hücrelerine penetre olurlar. Buradaki gelişmelerine

doku dönemi, ekzoeritrositer dönem veya preeritrositer şizogoni dönemi denmektedir. Sporozoitler yuvarlak ve oval bir şekle dönüşür, çekirdekleri hızla bölünür. Bu yapıya ekzoeritrositik şizont denir. Şizontların pigmenti yoktur, türlere göre büyüklükleri 24-60 µm arasında değişir. Ekzoeritrositik şizogoni sonucunda olgunlaşmış ekzoeritrositik şizontlardan çok sayıda ekzoeritrositik merozoitler açığa çıkar. Bu dönem merozoitlerin eritrosit içine girmesiyle sonlanır. *P. vivax* ve *P. ovale*'de sporozoitlerin bir kısmı hepatositler içinde uyku dönemine geçerek hipnozoit form adını alırlar. Bu hipnozoitler zaman zaman aktifleşerek relapslara neden olurlar. Hepatositin parçalanması sonucunda merozoitlerin bir kısmı eritrositlerin içine girer, büyük bir kısmı ise fago-sitler tarafından yok edilirler. Karaciğerden kana geçen merozoitler artık karaciğere geri dönmezler. Bu nedenle transfüzyon sonucu oluşan sıtmada hipnozoit oluşmaz.

Kandaki dönem

Ekzoeritrositer dönem sonunda oluşan kriptomerozoitler eritrosit ve retikülosit içine girerler. Merozoitlerin eritrosite yapışmasını sağlayan, yapışkan yüzeyi, roptrilerden oluşan bir apikal kompleksi, mikronemleri ve invazyon için polar halkası vardır. Merozoitler spesifik reseptör bölgeleriyle eritrosit zarına yapışırlar. Parazit, lokalize olduğu eritrosit zarından endositik invajinasyonla eritrosit içine girer. Bu esnada bazı türlerde merozoitin dış tabakası kaybolur. Eritrositin içine giren merozoit vakuollü, tek çekirdekli, yüzük şeklinde ve amöboid yapıdadır. Çekirdek bölünmesi olana kadar devam eden bu yapıya trofozoit form denir. Hemoglobininle beslenir. Hemoglobini tamamen kullanamaz, dolayısıyla globin ve demirli porfirin olan hematin kalıntıları kalır. *Plasmodium* pigmenti hematin ve protein birleşiminden oluşur. Mitozla çekirdeğin bölünmesi, amöboid hareketlerin yavaşlaması, vakuolün dolmasıyla trofozoit gelişir, önce şizont, sonra olgun şizont haline dönüşür. Olgun şizontta çekirdek parçacıklarının etrafını sitoplazmanın sarması ve eritrositin parçalanmasıyla eritrositik şizogoni tamamlanır. Eritrositik merozoitler kana dökülür, bir çoğu immun yanıtın etkisiyle ölür, fakat diğerleri başka eritrositlere girerek yeni eritrositik şizogoniyi başlatır.

İki veya üç eritrositik jenerasyondan sonra gametogenesis olayı başlar. Eritrositin içine giren merozoitlerin bazısında şizont gelişmez, mikro ve makrogametosit gelişir. Bunların özel bir stimulus veya özel tip bir şizont tarafından gelişip gelişmediği bilinmemektedir (8).

İnsan sağlığı yönünden önemi olan *Plasmodium*'ların temelinde, yukarıda belirtildiği şekilde ortak özellikleri olmakla birlikte, bu türlerin birbirinden farklı, kendilerine özgü özellikleri de bulunmaktadır. Bu özelliklerden bazıları Tablo 1'de gösterilmektedir.

Parazitin türüne göre üç ya da dört günde bir tekrarlayan bu klasik sıtma nöbetleri birbirini izleyen üç evreden oluşur (9, 10):

Birinci evre *üşüme-titre* (*soğuk*) evresi olup yarım ile iki saat arasında sürer. Hasta üşür, titrer ve dışle-ri birbirine vurur.

İkinci evre *yüksek ateş* (*sıcak*) evresi olup ateş 41°C'ye kadar çıkabilir. Hastanın yüzü kırmızı, nabız taşikardik, tansiyonu yüksetir. Ajitasyon belirtileri, baş ağrısı, bulantı, kusma görülür. Bu evre 2-7 saat sürer.

Tablo 1. İnsan sıtma parazitlerinin bazı özellikleri (1)

Sıtma Türü	<i>P. vivax</i>	<i>P. ovale</i>	<i>P. falciparum</i>	<i>P. malariae</i>
	Selim tersiyer sıtma	Selim tersiyer sıtma	Habis tersiyer sıtma	Kuartan sıtma
Enfekte eritrositlerin yaşı	Genç eritrositler	Genç eritrositler	Tüm yaştaki eritrositler	Yaşlı eritrositler
Enfekte eritrositin büyüklüğü	Normalden büyük	Normalden büyük	Normal	Normal
Eritrositte pigment	Schüffner granülleri	Schüffner granülleri	Maurer granülleri	Ziemann granülleri
Kanda parazit sayısı	~30.000/ml	<10.000/ml	50.000-200.000/ml	<10.000/ml
Olgun trofozit şekli	Halka şeklinde	Halka şeklinde	Halka şeklinde, bir eritrositte birden fazla sayıda olabilir	Band şeklinde
Gametositler	Yuvarlak	Yuvarlak	Muz şeklinde	Yuvarlak
Kanda bulunan şekiller	Tüm şekiller	Tüm şekiller	Halka şekilleri ve gametositler	Tüm şekiller
Önemli Özellikleri	En sık görülen ve en selim şekil		Hipnozoit şekli olmadığı için relaps görülmez, Karasu hummasına (hemoglobini) ve serebral sıtmaya neden olabilir	Hipnozoit şekli olmadığı için relaps görülmez. Böbrek tutulumu görülebilir.
Kuluçka süresi	12-14 gün	14-17 gün	7-9 gün	28-30 gün

KLİNİK

Sıtma kliniği etkenin türüne göre bazı değişiklikler gösterse de ortak olan belirtiler yüksek ateş, üşüme-titre ve bol terlemedir (9, 10).

Parazitin karaciğerde üreme evresinde genellikle hiçbir belirti yoktur. Sıtmanın kuluçka süresi 7-30 gün kadar olup, türlere göre ayırım göstermektedir (Tablo 1). Kuluçka süresinin sonunda ve doku merozoitlerinin kana döküldüğü sırada 2-4 gün süren bir prodromal dönem geçirilir. Bu dönemde tipik sıtma nöbet ve semptomları yoktur. Ateş düzensiz aralıklarla yükselir, düşer veya devamlıdır. Hastada halsizlik, kırgınlık, iştahsızlık, baş ağrısı, miyalji gibi nonspesifik infeksiyon belirtileri görülür (10). Bu dönemin sonunda eritrositer dönemin yerleşmesi ve olgun merozoitlerin eritrositleri rüptüre ederek kana yayılması sonucunda tipik periyodik nöbetler başlar.

Son evre ise *terleme evresi* olup 2-4 saat sürer. Bol terleme ile birlikte ateş düşer. Belirtiler ortadan kalır ve hasta çoğunlukla uykuya dalar.

P. vivax ve *P. ovale*'de 48 saat eritrosit içi, 12 saat eritrosit dışı olmak üzere nöbetler yaklaşık üç günde bir ortaya çıkar. Bu nedenle bunlara tersiyana sıtması denmektedir. *P. malariae*'de ise 72 saat sonra çıktığı için kuartana sıtması adını almaktadır. *P. falciparum* sıtmasında ise ateş 48 saatte bir ortaya çıkabilir, ancak genellikle düzensizdir ve belirgin bir periyot görülmez. Bu klasik ateş nöbetleri genellikle hastalığın erken dönemindeki ataklarda görülür. Bu nedenle klasik nöbet döneminin olmayışı sıtmayı ekarte ettirmez (2, 9, 6).

Türkiye'de yaygın olarak görülen tür *P. vivax*'tır. Kliniği diğer türlere göre daha hafif olup, fatalitesi

düşüktür. Bu nedenle tersiyana sıtması denmesinin yanında benign sıtma da denmektedir. Tedavi edilmezse karaciğerdeki hipnozoitlerin tekrar aktive olması sonucunda rekürrensler ortaya çıkabilir. Rekürrenslerde tipik nöbetler görülmeyebilir ve olgular gözden kaçır. Özellikle Türkiye'de Strata I'de ve buralara gidip gelenlerde akla gelmelidir (6).

Sıtmada fizik muayenenin yararı sınırlıdır. Çoğu olgularda ateşten başka pozitif bulgu yoktur. Splenomegali yaygın olmakla birlikte erken dönemde görülmez. Ayrıca hepatomegali, sarılık, hipotansiyon ve abdominal duyarlılık görülebilir. Lenfadenopati görülmez (9).

Tanıda gecikme olursa özellikle *P. falciparum* sıtmasında şiddetli komplikasyonlar gelişebilir. En sık ve şiddetli komplikasyon serebral malaria ve derin anemidir. Serebral malariada %15-50'ye varan ölüm bildirilmektedir. Ayrıca hiperparazitemi, şiddetli hipoglisemi, laktik asidoz, uzamış hipertermi, şok, pulmoner, renal, karaciğer ve kardiyak disfonksiyonlar, epilepsi, spontan kanama, şiddetli diyare ve kusma gibi komplikasyonlar da görülmektedir. Özellikle bu komplikasyonlar yaşlılar, çocuklar, hamileler, nonimmün kişiler ve kronik hastalığı olan kişilerdir. Bunların dışında Gram negatif bakterilere bağlı sepsis, aspirasyon pnömonisi ve dalak rüptürü ortaya çıkabilir. Özellikle endemik bölgelerde ve nonimmün kişilerde yüksek *P. falciparum* konsantrasyonu ile ilişkili hemoglobinemide ve hemoglobiniüri ile karakterize "karasu ateşi" gelişir (9, 11).

EPİDEMİYOLOJİ

Sıtmanın esas bulaşma yolu anofel cinsi dişi sivrisineklerdir. Ayrıca plasental (konjenital sıtma) ve kan/kan ürünleri ile geçiş (edinsel sıtma) de söz konusudur (1).

Parazitin kanda bulunduğu sürece bulaştırıcılık özelliği devam eder. Hiç tedavi edilmeyen *P. vivax* sıtmasında kanda parazit varlığı bir buçuk yıl kadar sürer, ancak beş yıla kadar da uzayabilir (6).

Sıtma, esas olarak tropikal ve subtropikal bölgelerin hastalığıdır. Vektör anofellerin yaşamlarını sürdürebilmeleri ve parazitin sinekteki evriminin tamamlanabilmesi ancak sıcak, nemli ve ılıman iklim kuşağında mümkün olabilmektedir. Bunun için uygun

koşullar 17-30°C sıcaklık ve %60-80 nem olarak ifade edilebilir. Bu uygun koşullar, 64° kuzey ile 32° güney enlemleri arasında kalan tüm bölgelerde mümkündür. Bu bölgeler arasında Afrika, Ortadoğu, Güneydoğu Asya, Orta ve Güney Amerika, Meksika, Haiti ve Okyanusya sayılabilir. Ancak bunların dışında özellikle seyahatler sonucunda diğer bölgelerde de gözlenebilmektedir. Örneğin ABD ve Avrupa'da endemik geçiş tamamen eradike edilmiş olmakla birlikte, ABD'de her yıl bin kadar olgu bildirilmektedir (11, 12).

P. ovale sıtmasına yalnızca Batı Afrika ve Pasifik yerlilerinde rastlanmaktadır. Diğer üç tür ise dünyanın her tarafında görülebilmektedir. Ancak Afrika yerlilerinin, *P. falciparum* sıtmasına diğer ırklara göre daha duyarlı oldukları, *P. vivax*'a ise dirençli oldukları bildirilmektedir. Bu özellik, parazitin Duffy kan grubu pozitif olanlarda hücreye girmek için bu determinantı kullandığını göstermektedir. Çünkü özellikle Batı Afrika'da insanların çoğu Duffy-negatiftir ve *P. vivax* buralarda görülmez. Haiti ve Yeni Gine yerlileri de *P. falciparum*'a daha duyarlıdır ve bu nedenle bu yörelerde daha yaygın görülür. *P. vivax* sıtmasına ise Güneydoğu Asya; Güney Amerika ve Okyanusya'da daha sık rastlanmaktadır (2, 13).

Sıtma paraziti taşıyan sivrisinekler çevresel faktörlerden çok fazla etkilenir. Bu nedenle de hastalık her yerde aynı sıklıkta görülmez. Sıtma savaş hizmetlerinin planlanabilmesi ve etkili biçimde yürütülebilmesi için hastalığın hangi yörelerde ve ne sıklıkta görüldüğünün bilinmesi gereklidir. Bu amaçla sıtma haritaları çıkarılır ve ülke sıtma açısından bölgelere ayrılır. Bu bölgelere strata adı verilir. Türkiye'de de sıtma haritaları yapılmış olup, ülkemiz dört strataya ayrılmıştır (12):

Strata I: Anamur Burnundan Van Gölü'nün kuzeyine çekilen hattın güneyinde kalan bölgedir. Bu bölgede hastalık sürekli olarak bulunmakta ve yerli bulaş yapmaktadır. Diğer bir anlatımla bu bölge hastalığın endemik olarak görüldüğü bölgedir. Bunlardan da Hatay, Adana ve Mersin illeri strata Ia, Güneydoğu Anadolu illeri ise strata Ib olarak ayrılmıştır. Bu iki bölge arasında göçer işçi nedeniyle masa tenisi ilişkisi şeklinde parazitler iki bölgeden birbirine geçiş göstermektedir.

Strata II: Anamur Burnu'nun batısında kalan diğer Akdeniz Bölgeleri ile Ege ve Trakya bölgesinden oluşur. Bu bölgede hastalık yer yer ve zaman zaman görülmez olur. Dışarıdan parazit getirilmesi halinde salgınlar görülür. Hastalığın epidemiler halinde seyrettiği bölgedir.

Strata III: Genellikle İç Anadolu Bölgesine denk düşer. Bu bölgede sıtma kontrol altındadır ve genellikle yerli bulaş görülmez. Dışarıdan parazit gelmesi halinde küçük salgın odakları oluşabilir.

Strata IV: Karadeniz Bölgesi ve Kuzeydoğu Anadolu illerinden oluşan bölgedir. Yerli bulaşmanın olmadığı, dolayısıyla salgınların olmadığı bölgedir. Yalnızca dışarıdan gelen (import) sıtma olguları görülebilir.

Parazitin zaman dağılımı özelliği yoktur. Ancak bölgedeki vektör sivrisineğin yaşam özelliklerine göre olguların zamana dağılımı farklı özellik gösterir. Örneğin subtropikal bölgede, bu arada Türkiye'deki anofeller kış uykusuna yatan cinsten olup, çevre sıcaklığının belli derecelerin altına düştüğü mevsimlerde aktivitesini durdurarak uykuya yatar ve bulaş olmaz. Bu nedenle olgular Mart ayından itibaren artmaya başlar, yaz ve sonbahar aylarında en yüksek sayılara ulaşır. Ekim-Kasım aylarından sonra ise olgu sayısı hızla azalır. Özetle sıtma, Türkiye'de mevsimsel dağılım göstermektedir (12, 7).

Tropikal bölgede vektörlük eden sivrisinekler kış uykusuna yatmaz ve aktivitelerini yıl boyunca aynı sıklıkta sürdürür (12).

TANI

Komplike olmamış sıtmada değişik laboratuvar tabloları görülebilir. Normokrom normositer anemi, trombositopeni, lökositöz veya lökopeni, hipoglisemi, hiponatremi, karaciğer ve renal fonksiyon testlerinde yükseklik, proteinüri saptanabilir. Eozinofili görülmez. Komplike olgularda ise hemoglobinemisi ve hemoglobininin eşlik ettiği intravasküler hemoliz görülebilir (2).

Sıtma tanısında en değerli yöntem periferik kanda parazitin saptanmasıdır. Kalın ve ince yayma preparatlar şeklinde yapılan bu yöntemde tanı şansı, özellikle ataklar sırasında çok yüksektir.

P. vivax sıtmasında eritrositlerin ancak %1-2'si parazitler tarafından tutulur. *P. falciparum*'da ise bu oran %10'a varmaktadır. Bu nedenle yeterli süre bakılmadığında özellikle *P. vivax* sıtmasında paraziti görme şansımız azalır. Sıtmada kalın yayma yapılmasının nedeni de, lamın mililitresi başına düşen parazitli eritrosit sayısını artırarak etkeni görme şansımızı yükseltmektir. Kalın yayma yapmanın esas amacı parazitin olup olmadığını saptamak, ince yaymanın amacı ise türünü belirlemektir (6,14).

Periferik kandan baki işlemi halen altın standart olma özelliğini korumakta ise de, bunun dışında tanı yöntemleri de vardır. Bunları serolojik yöntemlerden immunopresipitasyon, IFAT, ELISA, RIA; moleküler biyolojik tanı yöntemleri; yoğunlaştırma (QBC gibi) yöntemleri, ICT-Malaria Pf, parasight F, makromal, determine gibi hızlı tanı testleri şeklinde özetleyebiliriz. Bunlardan hızlı tanı testleri ile 15 dakika içerisinde sonuç alınabilmektedir ve %90 dolaylarında bir duyarlılığa sahiptir. Diğer yöntemlerin ise komplike ve pahalı olması gibi nedenlerle henüz rutin kullanımı yoktur (4, 5, 15, 16, 17, 18).

TEDAVİ

Sıtma tedavisinde kullanılan ilaçların etkisi, etkenin yaşam evresine ve türüne göre, hatta aynı türün suşları arasında bile farklı olabilmektedir. Bu yüzden dünyanın bir bölgesinde geçerli olan tedavi şemasındaki genelleme, başka bölgeler için geçerli olmayabilir.

Antimalarial ilaçları parazitin yaşam evresine etkinliklerine göre şu şekilde sınıflandırabiliriz (19):

1. Sporontosidal ilaçlar: Bu grup içerisinde proguanil ve pirimetamin yer alır. Ookist oluşumunu engelleyerek sivrisinekteki gelişimini bloke eder. Böylece sıtma bulaşını keser.

2. Doku şizontlarına etkili ilaçlar: Parazitin karaciğerde üremesi sırasındaki ve karaciğerden kana döken merozoitleri etkilerler. Böylece eritrosite ulaşmaları engellenir. Bunun sonucunda gerek klinik atak, gerekse relaps ortaya çıkmaz. Bu nedenle

P. falciparum'da hastalığı önleme ve korunmada, *P. vivax* ve *P. ovale*'de relapsları önlemede kullanılır. Proguanil, pirimetamin, pamakin, primakin bu gruptadır.

3. Hipnozoitler üzerine etkili ilaçlar: Pamakin, pirimakinin yer aldığı bu grup, *P. vivax* ve *P. ovale* infeksiyonlarında relapsları önlemek için kullanılır.

4. Kan şizontları üzerine etkili ilaçlar: Bu grupta klorokin, kinin, kinidin, amodiakin, meflokin, halofantrin, artemisinin bulunmaktadır. Eritrositlerdeki çoğalma veya bu çoğalma sonucunda kana dökülen eritrositler merozoitler üzerine etkili olur. Bu özellikleri nedeniyle esas olarak atakların tedavisinde kullanılır. Ayrıca atak öncesi verildiğinde atağın engellenmesi veya baskılanmasında da etkilidir.

5. Gametositler üzerine etkili ilaçlar: Pamakin, pirimakin burada yer alır ve parazitin kandaki seksüel formuna etkilidir. Böylece insandan sivrisineğe gametositlerin geçişini engelleyerek bulaşı önler.

Sıtmada radikal tedavi, gerek karaciğer, gerekse kandan tüm parazitlerin temizlenmesi şeklinde olmalıdır. *P. falciparum* ve *P. malariae*'da hipnozoit formları bulunmadığı için yalnızca kan şizontlarının uygulanması yeterlidir. *P. vivax* ve *P. ovale*'de ise ayrıca doku şizontlarının de uygulanması şeklinde olmalıdır. Bu şekilde hem klinik atak ortadan kaldırılmış, hem de relapslar önlenmiş olur.

Bir direnç olayı söz konusu değilse dört türün hepsinde en kullanışlı ilaç klorokindir. Hem oldukça etkin, hem de iyi tolere edilir ve ucuzdur (11).

Standart sıtma tedavisinde izlenecek yol Tablo-2'de gösterildiği gibidir.

Klorokin dirençli *P. falciparum* sıtmasının tedavisi

Orta Amerika ve Karayipler dışındaki endemik bölgelerde klorokin direnci çok yaygındır. Dolayısıyla klorokin dirençli *P. falciparum* sıtmasının tedavisi etkenin alındığı bölgeye göre değişiklik gösterir. Örneğin ABD'de iki türlü rejim uygulanmaktadır. Birincisi meflokin; ikincisi ise kinin+doksisiklin veya primetamin/sülfadoksin şeklindedir. Ancak meflokin ve primetamin/sülfadoksin de bir çok bölgede hızla direnç gelişmektedir. Başka ülkelerde bu amaçla artemisinin deriveleri ve halofantrin de yaygın olarak kullanılmaktadır (11, 19).

P. vivax'ın oldukça yüksek oranda direnç kazandığı Papua Yeni Gine ve Endonezya dışındaki bölgelerde klorokin halen oldukça etkin ilaç olarak kullanılmaktadır. *P. ovale* ve *P. malariae*'da da önemli bir direnç henüz söz konusu değildir (2).

Tablo 2. 14 günlük radikal tedavide ilaç dozları (10)

	Klorokin (mg) ^a			Primakin (mg) ^b
	1. gün	2. gün	3. gün	14 gün
0-5 ay	37.5	37.5	37.5	d
6-11 ay	75	75	75	3.75
1-4 yaş	150	75	75	3.75
5-9 yaş	300	150	150	7.5
10-14 yaş	450	150	150	15
15+yaş	600+300c	300	300	15
Gebe	600+300c	300	300	d

a. Bir tablet klorokin 150 mg baz içerir.

b. Bir tablet pirimakin 7.5 veya 15 mg baz içerir.

c. Dört tablet ile tedaviye başlanır, altı saat sonra iki tablet daha verilir. Klorokin ve pirimakin aynı gün başlanır.

d. Pirimakin çocuklarda altı aylıktan sonra, gebelerde ise doğumdan altı ay sonra başlanır.

Tablo 3. Risk bölgelerine göre önerilen profilaksi (20)

Bölge	Özellikler	Önerilen profilaksi
A	Genellikle az ve mevsimsel risk söz konusudur, bölgelerin çoğunda özellikle şehirlerde risk yoktur. <i>P. falciparum</i> sıtması yoktur veya klorokine direnç gelişmemiştir.	Klorokin veya çok düşük risk söz konusu ise gerek yoktur
B	Çoğu bölgelerde düşük risk vardır. Tek başına klorokin <i>P. vivax</i> 'a karşı koruyucudur. Proguanil-klorokin kombinasyonu <i>P. falciparum</i> 'a karşı kısmi koruma sağlar ve profilaksiye rağmen infeksiyon gelişirse hafif geçmesini sağlayabilir.	Klorokin+proguanil, ikinci seçenek olarak meflokin veya düşük risk söz konusu ise gerek yoktur
C	Afrika'da yer alan bölgenin yüksek kesimleri haricinde risk yüksektir. Asya ve Amerika'da yer alan bölgelerde risk az, Amazon bölgesinin yüksek kesimlerinde ise fazladır. Sülfadoksin-primetamine (Fansidar) direnç Asya'daki bölgede yaygın, Afrika ve Amerika'da değişkendir.	İlk seçenek meflokin, Kamboçya, Myanmar, Tayland sınırlarında doksisisiklin; ikinci seçenek doksisisiklin, üçüncü seçenek klorokin+proguanil veya çok düşük risk söz konusu ise gerek yoktur.

Profilaksi

Sıtmanın profilaksisi dünyanın farklı bölgelerinde farklı şekillerde önerilmekte ve uygulanmaktadır. Bu amaçla endemik bölgeler risk yönünden A, B, C olmak üzere üç bölgeye ayrılmıştır (Tablo 3). Türkiye, bunlardan A bölgesinde yer almaktadır.

Ülkemizde daha çok Güneydoğu Anadolu ve Amikovaş ile Çukurova bölgelerinde Mayıs-Ekim ayları arasında iyi huylu sıtma (*P. vivax*) riski mevcuttur. Batı ve Güneybatı bölgelerinde yer alan başlıca turistik bölgelerde sıtma riski yoktur. Riskli bölgelerde önerilen profilaktik ajan klorokindir (20).

P. falciparum sıtmasının endemik olduğu bölgeye seyahat durumunda klorokin veya meflokin profilaksisi seyahatten iki hafta, doksisisiklin kullanılacaksa 1-2 gün önce başlanır, bölgede kalındığı sürece kullanılır ve döndükten sonra bir ay daha devam edilir. *P. vivax* ve *P. ovale*'de ise, ancak anlamlı risk varsa seyahat dönüşünde 14 gün süreyle primakin alınmalıdır (20).

KORUYUCU ÖNLEMLER

Sıtmadan korunma ve hastalığın kontrol altına alınmasında başlıca iki yol bilinmektedir. Bunlardan birisi çevredeki sivrisinekleri yok etmek suretiyle bu-

laşmayı engelleme, yani sivrisinek mücadelesidir. Diğeri ise, sıtma paraziti taşıyan insanları bulup tedavi etmek suretiyle kaynak yok etmedir.

Eskiden sıtmayı kontrol altına almada en etkili ve kolay yolun sivrisinekle mücadele olduğu sanılırdı. Oysa günümüze dek yaşanan deneyimler bunun yanlış olduğunu göstermiştir (6).

Bir ülke veya bölgede sıtmayı en kolay kontrol altına almanın yolu hastaları bularak erken tanı ve tedavisini yapmak, yani paraziti kontrol altına almak ve kaynağı yok etmektir.

Kaynağı yok etmeye yönelik çalışmalar şunlardır (6, 10):

1. Aktif sürveyans: En etkili yöntemdir. Tüm aileler 15 günde bir ziyaret edilerek sıtma şüphesi olanlardan kalın yayma yapılarak sıtmalı olan kişiler radikal tedaviye alınır.
2. Seçici aktif sürveyans: Sıtmanın endemik olduğu bölgeye giden veya oradan gelenlere aktif sürveyans işleminin yapılmasıdır. İki kez yapılır.
3. Pasif sürveyans: Sağlık kurum ve birimlerine başvuran şüpheli olgulardan kalın yayma yapılmasıdır.
4. Kitle tarama: Bir yerleşim birimindeki tüm birey-

lerden kalın yayma yapılmasıdır. Pahalı olması nedeniyle, yerleşim biriminin izole bir yerde olması ve olgu sayısının toplumun %5'inden fazlasında bulunması gereklidir.

5. Kitle tedavisi: Bir yerleşim biriminde yaşayan ve primakinin kontrendike olmadığı herkesin, aynı anda radikal tedaviye alınmasıdır. Bunun için yerleşim biriminin izole olması ve olgu sayısının %10'dan fazla olması gereklidir.

Vektör kontrolüne yönelik çalışmalar (6, 10):

1. Çevre düzenleme çalışmaları: Sivrisinekler akar suya ve 60-70 cm'den daha derin suya yumurtasını bırakmaz. Bu nedenle göl, baraj, bataklık gibi yerlerin 60 cm derinlikte duvarla çevrilerek akışkan hale getirilmesi ve çevredeki otların temizlenmesi yeterlidir. Ayrıca günlük hayatta oluşturulan su birikintilerinin önüne geçilmelidir.

2. Kimyasal savaş: Bu amaçla çeşitli insektisit kimyasal ajanlar kullanılmaktadır. Bunlardan başlıcaları organik klorlular, organik fosforlular, karbamatlar ve piretroitlerdir.

a. Ergin sivrisinek savaşı: Çok çeşitli biçimleri varsa da en çok başvurulan yöntemler, kalıcı ev içi püskürtme ve alan sislemesi şeklinde yapılanlardır. Birinci yöntemde, binaların iç yüzeylerine insektisitler püskürtülür ve temas eden sivrisinekler ölür. İkincisi ise bu kimyasalların açık alanlara püskürtülmesi şeklinde olup, pek başarılı değildir ve özellikle mazotta emdirilmiş insektisitler önerilmez.

b. Larva savaşı: Uygun kimyasal ajanlarla yapıldığında çok etkili bir yöntemdir. Ancak bu amaçla mazot kullanılmamalıdır. Çünkü çevreye zarar vermektedir. En uygun yöntem ise *Gambusia* gibi balıklarla veya *Bacillus thuringiensis* ve *B. sphaericus* gibi bakterilerle yapılan biyolojik savaştır.

3. Sivrisinek-insan ilişkisinin kesilmesi: Bu yöntem sivrisinek kontrolü açısından önemsiz, ancak sıtmadan korunmada yararlıdır. Bunların en yaygın ve bilineni, evlerin kapı ve pencerelerinin tel kafeslerle kaplanması, cibinlik kullanılması ve kalın elbiselerle vücudun kapatılmasıdır. Yine mat kullanılması, krem veya losyon şeklinde deriye sürülerek kullanılan sivrisinek kovucular etkili kimyasal yöntemlerdir. Çocuklarda bunlar yalnızca dış ortamda kullanılır.

malıdır. Kapalı ortama girildiğinde deri yıkanmalı, gözüne ve ağızına bulaştırmaması için eline sürülmemelidir.

AŞI ÇALIŞMALARI

Malaria immunité oluşturmadığından plasmodial enfeksiyonlara karşı etkili bir immunité modeli yoktur. Parazitin doku dönemine, kan dönemine, geçişi önleyici etkisi olan veya bunların kombine şekli aşılarda denetlenmektedir. Bu bağlamda aşı için aday olarak kullanılacak antijenler ise; sporozoit antijenler (CSP), merozoit antijenler (MSP-1, EBA-175, RAP-1, AMA-1), gametosit antijenler (Pfs-25)'i içermektedir (2, 4). Son yıllarda Malaria Genome Sequencing Consortium, gerek yeni ilaçlar, gerekse aşı için hedefi ortaya koyabilmek amacıyla "malaria genom projesi" adı altında çalışmalarını sürdürmektedir (5).

KAYNAKLAR

1. **Heyneman D:** Medical parasitology "Brooks GF, Butel JS, Morse SA (eds): Jawetz, Melnick and Adelberg's Medical Microbiology" s. 561, 20th ed, McGraw-Hill Comp., International Ed (2001).

2. **Dündar İH:** Sıtma (Malaria-Paludism-Plasmodiasis) "Topçu AW, Söyletir G, Doğanay M (Eds), İnfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi" s. 659, Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul (2002).

3. **Schwartzlander B:** Global burden of disease. Lancet 350: 141 (1997).

4. **Guerin PJ, Olliaro P, Nosten F, Druilhe P, Laxminarayan R, Binka F, Kilama WL, Ford N, White NJ:** Malaria: current status of control, diagnosis, treatment, and a proposed agenda for research and development. Lancet Infect Dis 2: 564 (2002).

5. **Phillips RS:** Current status of malaria and potential for control. Clin Microbiol Rev 14: 208 (2001).

6. **Akdur R:** İl Eğitimcileri İçin Sıtma Eğitim Rehberi. s.1, 1. Basım, TC Sağlık Bakanlığı Sıtma Savaşı Daire Başkanlığı, Ankara (1998).

7. **Gökçınar T, Kalıpcı S:** Current malaria situation in Turkey. Med Parazitol (Mosk). 1: 44 (2001).

8. **Özçelik S, Çeliköz A:** Plasmodium türlerinde yapı ve yaşam döngüsü. "Özcel MA (Ed): Sıtma: Malaria", s. 13, Türkiye Parazitoloji Derneği Yayın No: 16, İzmir (1999).

9. **Kuman A, Yolasığmaz A:** Sıtmanın kliniği. "Özcel

MA (Ed): Sıtma: Malaria”, s. 119, Türkiye Parazitoloji Derneği Yayın No: 16, İzmir (1999).

10. Akdur R: Sıtma. s. 1, 1. Basım, TC Sağlık Bakanlığı Sıtma Savaşı Daire Başkanlığı, Ankara (1999).

11. <http://gsbs.utmb.edu/microbook/ch083.htm>

12. Akdur R: Sıtmanın epidemiyolojisi. “Özcel MA (Ed): Sıtma: Malaria”, s. 51, Türkiye Parazitoloji Derneği Yayın No: 16, İzmir (1999).

13. Carter R, Mendis KN: Evolutionary and historical aspects of the burden of malaria. Clin Microbiol Rev 15: 564 (2002).

14. Akdur R: Sıtma Laboratuvar Teknisyeni El Kitabı. s. 1, 1. Basım, TC Sağlık Bakanlığı Sıtma Savaşı Daire Başkanlığı, Ankara (1997).

15. Özbilgin A, Yereli K, Balcıoğlu C, Değerli K: Kan inceleme yöntemleri “Özcel MA, Altıntaş N (Eds): Parazit

Hastalıklarında Tanı” s. 63, Türkiye Parazitoloji Derneği Yayın No: 15, İzmir (1997).

16. Araz E, Tanyuksel M, Ardic N, Tabuk C: Performance of a commercial immunochromatographic test for the diagnosis of vivax malaria in Turkey. Tran Roy Soc Trop Med Hyg 94: 55 (2000).

17. Moody A. Rapid diagnostic tests for malaria parasites. Clin Microbiol Rev 15: 66 (2002).

18. Bell D, Moody A: Malaria rapid diagnostic tests: One size may not fit all. Clin Microbiol Rev 15: 771 (2002).

19. Ok ÜZ, Girginkardeşler N, Kilimcioğlu AA: Sıtma- da sağaltım ve kemoprofilaksi. Özcel MA (Ed): Sıtma: Malaria”, s. 191, Türkiye Parazitoloji Derneği Yayın No: 16, İzmir (1999).

20. Ok Ü: Sıtma ve seyahat. II. Ulusal Tropikal Hastalıklar Kongresi (25-29 Eylül 2000, Şanlıurfa) Kitabı, s. 35 (2000).