

## SITMA SAĞALTIMI

Ülgen Zeki OK

### Önemli Sıtma İlaçları

#### 1. Klorokin

Klorokine dirençli *P.falciparum* suşları hızla yaygınlaşmış, son yıllarda Endonezya, Papua Yeni Gine, Guyana, Hindistan, Myanmar ve Kolombiya gibi birçok ülkeden klorokine dirençli *P.vivax* sıtması olguları ortaya çıkmıştır (9). Ülkemizde dirençli sıtma konusunda yeterli veri yoktur. Her şeye rağmen, ucuz, güvenli ve iyi tolere edilen bir ilaç olan klorokin halen dünyada yaygın olarak kullanılmaktadır. En basit tedavi protokolü ilk ve ikinci günlerde 10 mg/kg, üçüncü günde ise 5 mg/kg bazdır. Diğer sık kullanılan bir protokol ise, hemen 10 mg/kg, 6-8 saat sonra 5 mg/kg ve ikinci ve üçüncü günlerde 5 mg/kg baz klorokin verilmesidir. Klorokine dirençli *P.vivax* sıtması olgularında ikinci bir klorokin+primakin kürü veya halofantrin, meflokin gibi ilaçlar kullanılabilir. Klorokin bazen baş dönmesi, baş ağrısı, diplopi, dengesiz vizüel akomodasyon, disfaji, gastrointestinal iritasyon ve bulantı gibi istenmeyen belirtilerin gelişmesine yol açabilir (14).

#### 2. Primakin

Tekrarlayan *P.vivax* ve *P.ovale* infeksiyonlarının radikal iyileşmesi için hipnozoitlerin (latent karaciğer evreleri) ortadan kalkması gerekir; şu anda hipnozoitlere etkili mevcut tek ilaç primakindir. Primakin ayrıca tüm sıtma suşları için gametosidal etkilidir. Primakinin kullanımının en önemli sakıncası özellikle glukoz-6-fosfat dehidrogenaz (G6PD) gibi konjenital eritrosit enzim eksikliği olan hastalarda hemolize neden olmasıdır. Hamilelik ve laktasyonda (emziren kadınlarda) kullanılmamalıdır. Kan kaynaklı *P.vivax* ve *P.ovale* infeksiyonlarında, hastalığın tekrarlanmasına yol açacak latent eksoeritrositer şekiller bulunmadığından primakin sağaltımına gerek yoktur.

Gametositleri ortadan kaldırmak için yetişkinlere tek doz 30-45 mg baz primakin yeterlidir. *P.vivax* ve *P.ovale*'nin radikal tedavisi için günde 15 mg baz 14 gün boyunca verilirken, Papua Yeni Gine, Solomon Adaları, Tayland, Hindistan, Güney-Doğu Asya, Kolombiya ve Guatemala gibi bazı bölgelerde % 30'lara varan oranlarda bu sağaltıma dirençli *P.vivax* sıtması olguları bildirilmektedir (9). Bu olgularda primakin 28 gün, günde 15 mg baz şeklinde önerilir. G6PD eksikliği olan hastalar ise 8 hafta, haftalık 30-45 mg baz dozunun daha iyi tolere ederler.

#### 3. Kinin

Dirençli *P.falciparum* suşlarının yaygınlaşmasıyla ağır *P.falciparum* sıtması için tekrar bir sağaltım seçeneği olmuştur ve komplikasyonsuz *P.falciparum* sıtmasında yaygın olarak kullanılmaktadır. İV enjeksiyonu tehlikelidir; sulandırılıp 4 saat süreyle infüzyon biçiminde güvenle verilebilir. Hastalar tabletleri yutabildiği anda oral yola dönülmelidir. Küçük çocuklar ve hamile kadınların dışındakilerde sağaltıma mutlaka tetrasiklin eklenmelidir. Ağır *P.falciparum* sıtmalı olgularda kinin-klindamisin kombinasyonu da yararlı bulunmuştur (6).

#### 4. Kinidin

Kininin dekstratuar diastreomeri olan kinidin, *P.falciparum*'a karşı kininden daha etki-

li, ancak daha kardiyotoksiktir. Parenteral kinin bulunamadığı hallerde ağır *P.falciparum* sıtması sağaltımı için oldukça değerli bir alternatif olabilir. EKG ve kan basıncı gözlemlenirken, yavaş infüzyon tarzında verilmelidir. A.B.D.'de ağır ve komplike sıtma sağaltımında yararlı bulunmuştur (8).

### 5. Meflokin (Lariam)

Dirençli *P.falciparum* dahil tüm sıtma suşlarına karşı kuvvetli uzun etkili bir kan şizontosididir. En büyük avantajı yetişkinlerde ve çocuklarda 15-25 mg/kg tek doz olarak verilebilmesidir. Kusma ve diğer gastrointestinal yan etkileri azaltmak için, doz 6-8 saat aralarla ikiye bölünebilir. Düşük doz meflokin-sulfadoksin-pirimetamin kombinasyonu çoğul dirençli *P.falciparum* sıtmasında etkili bulunmuştur (4).

### 6. Halofantrin (Halfan)

Bir fenantren metanol olan halofantrin çoğul ilaç dirençli *P.falciparum* sıtmasına etkilidir.

### 7. Pirimetamin+sulfadoksin (Fansidar)

Önceden klorokine dirençli *P.falciparum* infeksiyonlarının sağaltımında yaygın olarak kullanılmış, 1980 yılından itibaren ilaca direnç gelişmeye başlamıştır.

### 8. Tetrasiklin

Kinin direncinin ortaya çıktığı bölgelerde, kinine ek olarak çok yararlıdır. Hamilelerde, emziren kadınlarda ve 8 yaşından küçüklerde kullanılmamalıdır (14).

### 9. Artemisinin (Qinghaosu) ve türevleri

Artemisinin türevleri klorokin ve kinine dirençli parazitlere karşı da etkili olan kan şizontosidleridir. Çoğul direnç gösteren *P.falciparum* suşları dahil olmak üzere sıtma parazitlerine karşı çok hızlı etkilidir. Son yıllarda özellikle dirençli ve ağır *P.falciparum* sıtmasında kullanılmaktadır. Ağır ve/veya beyin sıtmalı olgularda İM artemeterin veya supozituar artesunatin meflokinle kombinasyonunun (1), dirençli infeksiyonlarda ise oral artesunatin meflokin (10,12), tetrasiklin (3) veya pirimetamin-sulfadoksin (2) ile kombinasyonunun etkili olduğu bildirilmiştir.

Artemeter ile lumefantrin (benflumetol) kombine edildiği yeni bir ilaç olan CGP 56697 (Riamet) akut komplikasyonsuz olgularda güvenli ve etkili bulunmuş (12), ancak son yıllarda ilacın 12'şer saatlik aralarla dört yerine altı doz şeklinde uygulanması gerektiği vurgulanmıştır (11,13).

### 10. Atovakon+proguanil (Malarone)

*P.falciparum* sıtmasında bu kombinasyonun, 3 gün boyunca günde 4 tane 250 mg atovakon+100 mg proguanil hidroklorid içeren tablet şeklinde uygulandığında, Tayland'da meflokinden, Gabon'da amodiakinden, Peru ve Filipinler'de klorokinden, Filipinler'de klorokin+pirimetamin-sulfadoksinden daha etkili bulunduğu bildirilmiştir (7).

### Komplikasyonsuz Sıtmanın Sağaltımı

Klorokin halen *P.vivax*, *P.ovale*, *P.malariae* ve bu ilaca direnç gelişmemiş bölgelerdeki komplikasyonsuz *P.falciparum* sıtmasında kullanılmaktadır. Ancak, klorokine dirençli *P.falciparum* çok yaygınlaşmış, pirimetamin-sülfonamid kombinasyonlarına karşı da birçok ülkede kısa sürede direnç gelişmiştir. *P.falciparum* suşlarına karşı çoğul ilaç direncinin olduğu birçok bölgede klorokinin yerini kinin almıştır. Bazı ülkelerde 3-5 gün kinin kullanımını takiben tek doz pirimetamin-sülfonamid halen etkilidir. Kinin aynı zamanda tetrasiklin veya klindamisin ile kombine olarak da kullanılabilir. Meflokin başlangıçta çoğul ilaç direnci olan *P.falciparum* suşlarına karşı yüksek oranda etkili iken, Tayland'ın sınır

bölgeleri gibi bazı bölgelerde, hızlı bir şekilde direnç geliştiği için, dozu kg başına 15 mg'-dan 25 mg'a çıkarılmıştır. Kompliksionsuz *P.falciparum* sıtmasının sağaltımında dirençli olgularda oral artesunatin meflokin (10,12), tetrasiklin (3) veya pirimetamin-sulfadoksin (2) ile kombinasyonu, halofantrin (14), CGP 56697 (Riamet) (11-13) veya atovakon-proguanil (7) kullanılabilir.

Ateşli hastalar dehidratasyon, çocuklar ve hamileler ise hipoglisemi açısından risk taşırlar. Sıklıkla saptanan aneminin sağaltımında demir, folik asit ve kan transfüzyonuna gereksinim olabilir. Antipiretik olarak parasetamol kullanılabilir. Tablo 1'de ağızdan ilaç alabilen hastaların temel sağaltım şeması gösterilmiştir.

Tablo 1. PO yolla ilaç alabilen hastalarda temel sıtma sağaltımı (14).

Klorokine duyarlı <i>P.falciparum</i> veya <i>P.vivax</i> , <i>P.ovale</i> , <i>P.malariae</i>	Klorokine dirençli <i>P.falciparum</i>
1. Klorokin <u>Erişkinler:</u> 1. ve 2. günlerde 600 mg, 3. gün 300 mg baz <u>Çocuklar:</u> 1. ve 2. günlerde 10 mg/kg; 3. gün 5 mg/kg baz  P.vivax/ovale sıtmalarının radikal tedavisi için ek olarak:	1. Meflokin <u>Erişkinler:</u> 6-8 saat arayla 2 doz 15-25 mg/kg baz <u>Çocuklar:</u> 6-8 saat arayla 2 doz 25 mg/kg baz veya 2. Halofantrin <u>Erişkin ve 37 kg'dan ağır çocuklar</u> (hamileler, laktasyondaki kadınlar dışındakiler): 6 saatte bir 500 mg/lık tuz, tercihan yemekle beraber toplam 3 doz. <u>Çocuklar:</u> 6 saatte bir 8 mg/doz toplam 3 doz. Bağışık olmadığı düşünülen kişilerde 1 hafta sonra tekrarlanır.
2. Primakin <u>Erişkinler</u> (hamileler, laktasyondaki kadınlar ve G6PD yetmezliği olanlar hariç): 4-17. günlerde 15 mg/gün baz veya 8 hafta boyunca haftada bir 45 mg <u>Çocuklar:</u> 0.25 mg/kg/gün 4-17. günlerde veya 0.75 mg/kg/hafta 8 hafta	veya 1. Kinin <u>Erişkinler:</u> 7 gün, günde 3 doz 600 mg tuz. Kinine dirençli bölgelerde 8 yaşının altındaki çocuklar ve hamile kadınlar dışındakilere 7 gün, günde 4 kez 250 mg tetrasiklin veya 100 mg/kg doksisiklin eklenir. <u>Çocuklar:</u> 7 gün, günde 3 doz 10 mg/kg tuz veya 2. Sulfonamid-pirimetamin  Hamilelik ve laktasyondaysa kontrendikedir. Pirimetamin (25 mg) + sulfadoksin (500 mg): (Fansidar tab); Pirimetamin (25 mg) + sulfalen (500 mg): (Metakelfin tab). <u>Erişkinler:</u> 3 tablet tek doz. <u>Çocuklar:</u> <5 yaş, 1/2 tablet; 5-9 yaş, 1 tablet; 10-15 yaş, 2 tablet.

### Ağır Sıtmanın Sağaltımı

Erken tanı, uygun yolla ve hızlı etkili ilaçların verilmesi, gelişen komplikasyonlara tanı konması ve bunların sağaltımı, sağaltım anında ve uzun dönemde klinik ve parazitolojik yanıtın izlenmesi büyük önem taşır. Bu hastalar hızla kötüye gidebileceğinden, tanı

kondüğunda hastaneye yatırılmalı, hangi bölgelere yolculuk yaptığı ve profilaksi uygulayıp uygulamadığı araştırılmalıdır. Sağaltımda erken dönemde İV infüzyon yoluyla kinin (bulunmadığında kinidin) mortaliteyi azaltır.

Ağır *P.falciparum* sıtması sağaltımında artemisinin türevleri güvenli ve hızlı etkilidir. Bu olgularda en sık görülen ve hastaların % 20-50'sinde ölümlle sonuçlanan beyin sıtmasının sağaltımında eskiden çok kullanılan kortikosteroidlerin yarardan çok zarar verdiği (15), "exchange" transfüzyonun kinin sağaltımına ek olarak uygulandığında mortaliteyi düşürdüğü bildirilmiştir (5).

Önerilen parenteral sağaltım şeması tablo 2'de gösterilmiştir.

Tablo 2. Çocuk ve erişkinlerdeki ağır sıtmada veya PO yol kullanılmayan olgularda sağaltım (bütün dozlar baz olarak verilmiştir) (14).

Klorokine duyarlı <i>P.falciparum</i> veya <i>P.vivax</i> , <i>P.ovale</i> , <i>P.malariae</i>	Klorokine dirençli <i>P.falciparum</i>
<b>1. Klorokin</b>  Sürekli İV infüzyon şeklinde 25 mg baz/kg izotonik sıvı ile 30 saatte veya 6 saatte gidecek şekilde, her 6 saatte bir 5 mg/kg. (Küçük çocuklarda parenteral klorokin büyük dikkatle verilmelidir.)  veya  2. Kinin (sağ kolona bakınız)	<b>1. Meflokin</b>  <u>Erişkinler:</u> İV infüzyonla 4 saatte gidecek şekilde, 16.7 mg/kg baz (yükleme dozu) <sup>1</sup> 10 ml/kg izotonik sıvı içinde, sonra tablet yutabilinceye kadar 4 saatte gidecek şekilde 8-12 saatte bir 8.4 mg/kg baz. <u>Çocuklar:</u> İV infüzyonla 2 saatte gidecek şekilde, 12.5 mg/kg baz (yükleme dozu) <sup>1</sup> 10 ml/kg izotonik sıvı içinde verilmelidir. Sonra tablet yutabilinceye kadar 2 saatte gidecek şekilde 12 saatte bir 8.4 mg/kg baz. 8 saat arayla 8.4 mg/kg kinin tabletleri verilerek 7 günlük sağaltım tamamlanmalıdır <sup>2,3</sup> .  veya  2. Kinin (yoğun bakım ünitesinde) İV infüzyon pompasıyla 30 dakika 5.8 mg/kg (yükleme dozu), <sup>1</sup> daha sonra hasta tabletleri yutabilinceye kadar İV infüzyonla 4 saatte gidecek şekilde, 8-12 saat arayla 10 ml/kg izotonik sıvıda 8.4 mg/kg baz. <sup>2,3</sup>
<b>İlaçlar İV yolla verilemiyorsa</b>  1. Klorokin <sup>1</sup>  Toplam doz 25 mg/kg a. İM veya SC 2.5 mg/kg 4 saatte bir b. İM veya SC 3.5 mg/kg 6 saatte bir verilir.  2. Kinin İM (sağ kolona bakınız)	<b>3. Kinidin (yoğun bakım ünitesinde)</b> İV infüzyonla 1-2 saatte gidecek şekilde, 6.2 mg/kg (yükleme dozu) <sup>1</sup> , sonra infüzyon pompasıyla 0.012 mg/kg/dak 72 saat boyunca veya hastalar tablet yutabilinceye kadar verilir, daha sonra kinin tabletleri ile 7 günlük sağaltım tamamlanır <sup>2,3</sup> .  1. Kinin  16.7 mg/kg (yükleme dozu) <sup>1</sup> İM olarak ön uyluktan, sonra hastalar tablet yutabilinceye kadar 8-12 saat arayla 8.4 mg/kg <sup>2,3</sup> .

<sup>1</sup> Hastalar kinin veya meflokin sağaltımına 24 saat önceden başlamışsa yüklem dozu verilmemelidir.

<sup>2</sup> Kinine dirençli bölgelerde hamile olmayan ve 8 yaşın üzerindeki kişilerde sağaltıma 7 gün, günde 4 doz 250 mg tetrasiklin veya 100 mg/gün doksisisiklin eklenir.

<sup>3</sup> 48 saatten fazla parenteral sağaltım gerektiren hastalarda, doz 8-12 saat arayla 4.2-2.8 mg/kg'a indirilir.

## KAYNAKLAR

- 1- Cao X T, Bethell D B, Pham T P, Ta T T, Tran T N, Nguyen T T, Pham T T, Nguyen T T, Day N P, White N J: Comparison of artemisinin suppositories, intramuscular artesunate and intravenous quinine for the treatment of severe childhood malaria, *Trans R Soc Trop Med Hyg* 91:335 (1997).
- 2- Doherty J F, Sadiq A D, Bayo L, Allouche A, Olliaro P, Milligan P, von Seidlein L, Pinder M: A randomized safety and tolerability trial of artesunate plus sulfadoxine-pyrimethamine versus sulfadoxine-pyrimethamine alone for the treatment of uncomplicated malaria in Gambian children, *Trans R Soc Trop Med Hyg* 93:543 (1999).
- 3- Duarte E C, Fontes C J, Gyorkos T W, Abrahamowicz M: Randomized controlled trial of artesunate plus tetracycline versus standard treatment (quinine plus tetracycline) for uncomplicated Plasmodium falciparum malaria in Brazil, *Am J Trop Med Hyg* 54:197 (1996).
- 4- Ezedinachi E N, Ekanem O J, Chukwuani C M, Meremikwu M M, Ojar E A, Alaribe A A, Umotong A B, Haller L: Efficacy and tolerability of a low-dose mefloquine-sulfadoxine-pyrimethamine combination compared with chloroquine in the treatment of acute malaria infection in a population with multiple drug-resistant Plasmodium falciparum, *Am J Trop Med Hyg* 61:114 (1999).
- 5- Hoontrakoon S, Suputtamongkol Y: Exchange transfusion as an adjunct to the treatment of severe falciparum malaria, *Trop Med Int Health* 3:156 (1998).
- 6- Kremsner P G, Radloff P, Metzger W, Widling E, Mordmüller B, Phillips J, Jenne L, Nkeyi M, Prada J, Bienzle U, Graninger W: Quinine plus clindamycin improves chemotherapy of severe malaria in children, *Antimicrob Agents Chemother* 39:1603 (1995).
- 7- Looareesuwan S, Chulay J D, Canfield C J, Hutchinson D B: Malarone (atovaquone and proguanil hydrochloride): A review of its clinical development for treatment of malaria. Malarone Clinical Trials Study Group, *Am J Trop Med Hyg* 60:533 (1999).
- 8- Miller K D, Greenberg A E, Campbell C C: Treatment of severe malaria in the United States with a continuous infusion of quinidine gluconate and exchange transfusion, *N Engl J Med* 321:65 (1989).
- 9- Ok Ü Z, Girginkardeşler N, Kilimcioğlu A A: Sıtında sağaltım ve kemoprofilaksi, "Özcel M A (ed): *Sıtma-Malaria*" kitabında s. 191, Ege Üniversitesi Basımevi, İzmir (1999).
- 10- Price R N, Nosten F, Luxemburger C, van Vugt M, Phaipun L, Chongsuphajaisiddhi T, White N J: Artesunate/mefloquine treatment of multi-drug resistant falciparum malaria, *Trans R Soc Trop Med Hyg* 91:574 (1997).
- 11- van Agtmael M, Bouchaud O, Malvy D, Delmont J, Danis M, Barette S, Gras C, Bernard J, Touze J E, Gathmann I, Mull R: The comparative efficacy and tolerability of CGP 56697 (artemether+lumefantrine) versus halofantrine in the treatment of uncomplicated falciparum malaria in travellers returning from the Tropics to The Netherlands and France, *Int J Antimicrob Agents* 12:159 (1999).
- 12- van Vugt M, Brockman A, Gemperli B, Luxemburger C, Gathmann I, Royce C, Slight T, Looareesuwan S, White N J, Nosten F: Randomized comparison of artemether-benflumetol and artesunate-mefloquine in treatment of multidrug-resistant falciparum malaria, *Antimicrob Agents Chemother* 42:135 (1998).
- 13- Vugt M V, Wilairatana P, Gemperli B, Gathmann I, Phaipun L, Brockman A, Luxemburger C, White N J, Nosten F, Looareesuwan S: Efficacy of six doses of artemether-lumefantrine (benflumetol) in multidrug-resistant Plasmodium falciparum malaria, *Am J Trop Med Hyg* 60:936 (1999).
- 14- Warrell D A: Treatment and prevention of malaria, "Giles H, Warrell D A (eds): *Bruce-Chwatt's Essential Malariology*, 3. baskı" kitabında s. 164, Edwards Arnold Publisher, London (1993).
- 15- Whyler D J: Steroids are out in the treatment of cerebral malaria: What's next?, *J Infect Dis* 158:320 (1988).