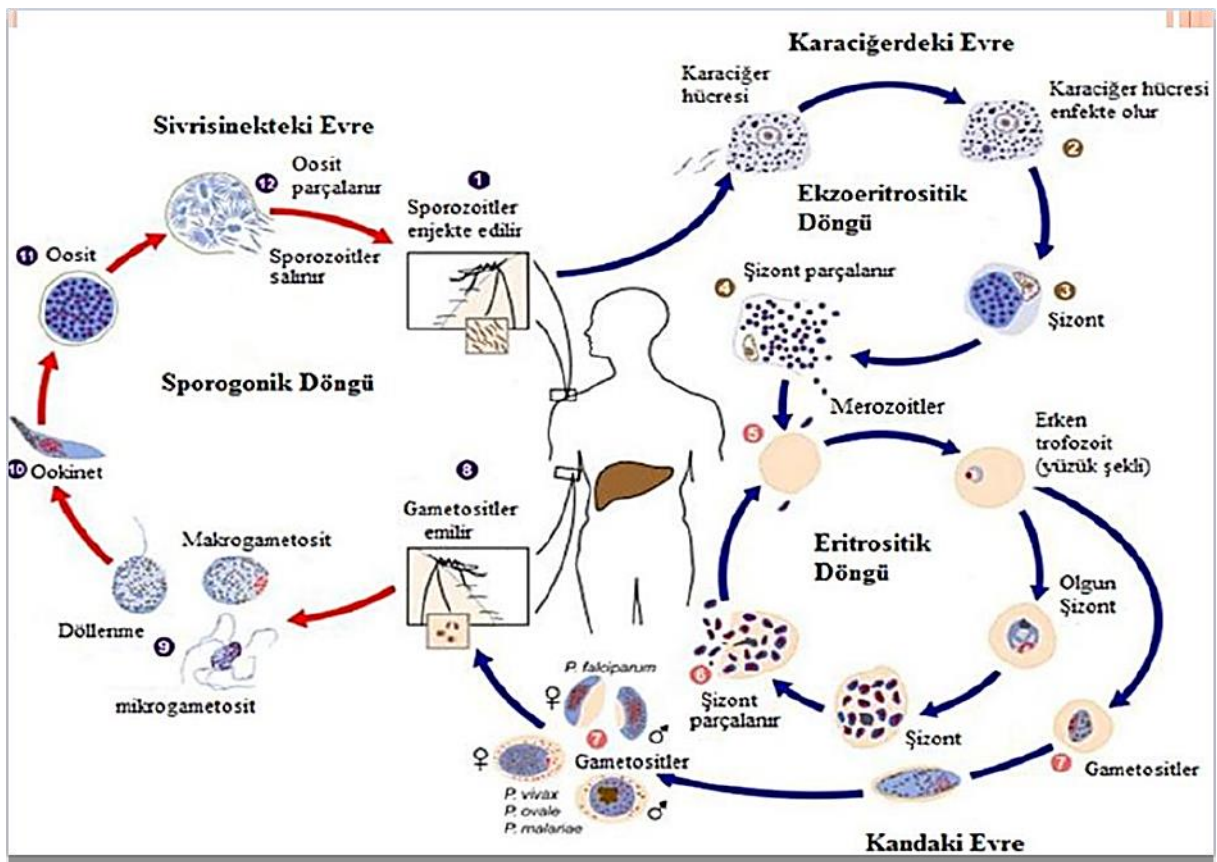


MALARYA (2)

Hastalık Etkeni ve Etkenin Yaşam Döngüsü

Sivrisinek ve insan arasında gidip gelişin bir sonucu olarak, parazitin yaşamı iki ayrı evrede devam eder. Bunlardan sivrisinekte geçen kısmına dış evre (ekzo faz) ya da eşeyli üreme evresi denir. İnsanda cereyan eden evresine ise, İç evre (endo faz) ya da eşeysiz üreme evresisi denir

Aşağıdaki Şekil 2.'de plazmodyumun kandaki evresi verilmiştir.



Şekil 2. Sıtma parazitinin kandaki evresi

([http://www.vizyonsuz.com/wp-](http://www.vizyonsuz.com/wp-content/uploads/2013/11/s/C4%B1tmahastal/C4%B1%C4%9F%C4%B1.jpg)

[content/uploads/2013/11/s/C4%B1tmahastal/C4%B1%C4%9F%C4%B1.jpg](http://www.vizyonsuz.com/wp-content/uploads/2013/11/s/C4%B1tmahastal/C4%B1%C4%9F%C4%B1.jpg))

Sivrisinekler sporozitleriyle enfeksiyon yaymaya başlarlar. Sporozitler karaciğerde çoğalmaya başlarlar. Sporozitlerin karaciğer parankim hücrelerine girmesinde, sporozoit yüzeyinde bulunan circumsporozoite proteinin (CSP) önemli bir rolü vardır. Sporozitlerin yüzeylerinde

bulunan CSP, immundominant bir antijen olup, bütün Plasmodium türleri tarafından pre-hepatik sporozoit döneminde oluşturulur ve yapısı hepsinde birbirine benzer.

Karaciğer parankim hücreleri, CSP'yi tanıyarak sporozoitleri içlerine alırlar. Hepatosit içine giren sporozoit, yuvarlak veya oval bir şekil alır ve tekrar tekrar bölünmeye başlar. Bu şizogoni sonucunda ekzoeritrositer şizontlar oluşur. Daha sonra bunlardan da ekzo-eritrositer merozoitler oluşur. Her sporozitten 30,000-40,000 merozoit oluştururlar ve merozoitler kan dolaşımına aktarılırlar. Bunların her biri bir kırmızı kan hücresi istila edebilir. Bu merozoitler, kana dökülerek eritrositleri infekte ederler ve böylece primer ekzo-eritrositer şizogoni dönemi biter. Sporozoitlerin bir kısmı ise karaciğer parankim hücrelerinde latent bir şekilde yaşamaya devam ederler (sekonder ekzo-eritrositer şizogoni). Bu latent haldeki sporozoitlere hipnozoit adı verilir ki hipnozoitler sıtmada relapsların oluşmasından sorumludurlar. Karaciğer parankima hücrelerine girebilen *P.falciparum* ve *P.malariae* sporozoitlerinin hepsi ortalama 10 günlük hepatik şizogoni evresini tamamladıkları halde, *P.vivax* ve *P.ovale* sporozoitlerinin bir kısmı gelişmeden, canlı ve hareketsiz halde kalmaktadır. Hipnozoit adı verilen bu uyuyan parazitler, 1-11 ay, bazen 3-5 yıl sonra geliserek sıtmanın yinelenmesine, yol açabilmektedir.

Plazmodyum türleri arasında bireysel farklılıklar bulunmakla birlikte, ekzoeritrositik şizogoni ortalama 10 gün sürmektedir. Bu sürenin sonunda her birisi binlerce hepatik merozoitle (2.000-40.000) dolu binlerce hepatik şizont oluşmaktadır. Olgun şizontların patlamaları, içinde buldukları hepatositlerin de ölmelerine neden olmakta, çevreye yayılan hareketli hepatik merozoitler dolasıma geçmektedir. Kana geçen serbest hepatik merozoitler ya eritrositlere girmekte ya da fagosite edilmektedir.

Deneyler merozoitlerin 30 saniye içinde bağlandıklarını eritrositlere girebildiklerini göstermektedir. Eritrositlere giren hepatik merozoitler eritrositik şizogoni evresini baslatmaktadır (Şekil 3 de gösterilmiştir). Sıtma hastalığının klinik tablosundan sorumlu olan bu evre, *P.vivax*, *P.ovale* ve benign *P.falciparum* sıtmalarında 48 saat, malign *P.falciparum* sıtmasında 24-36 saat, *P.malariae* sıtmasında ise 72 saat sürmektedir. Bu gelişmenin sonunda oluşan olgun eritrositik şizont, plazmodyum türüne göre değişmek üzere, 6-36 eritrositik merozoit içermektedir.

Olgun eritrositik şizontları taşıyan enfekte eritrositler, hemoglobinleri parazitler tarafından kullanıldığı için, boyanmış preparatlarda soluk ve siskin olarak görünürler. Şizontların patlamaları ve eritrositlerin yırtılmaları sonucu kana dökülen eritrositik merozoitlerin bir

bölümü fagosite edilirken bir bölümü de yeni eritrositlere girerek yeni bir eritrositik sizogoni evresini baslatmaktadır. Bu evre intraeritrositik sizogoni evresi olarak ta adlandırılmaktadır.

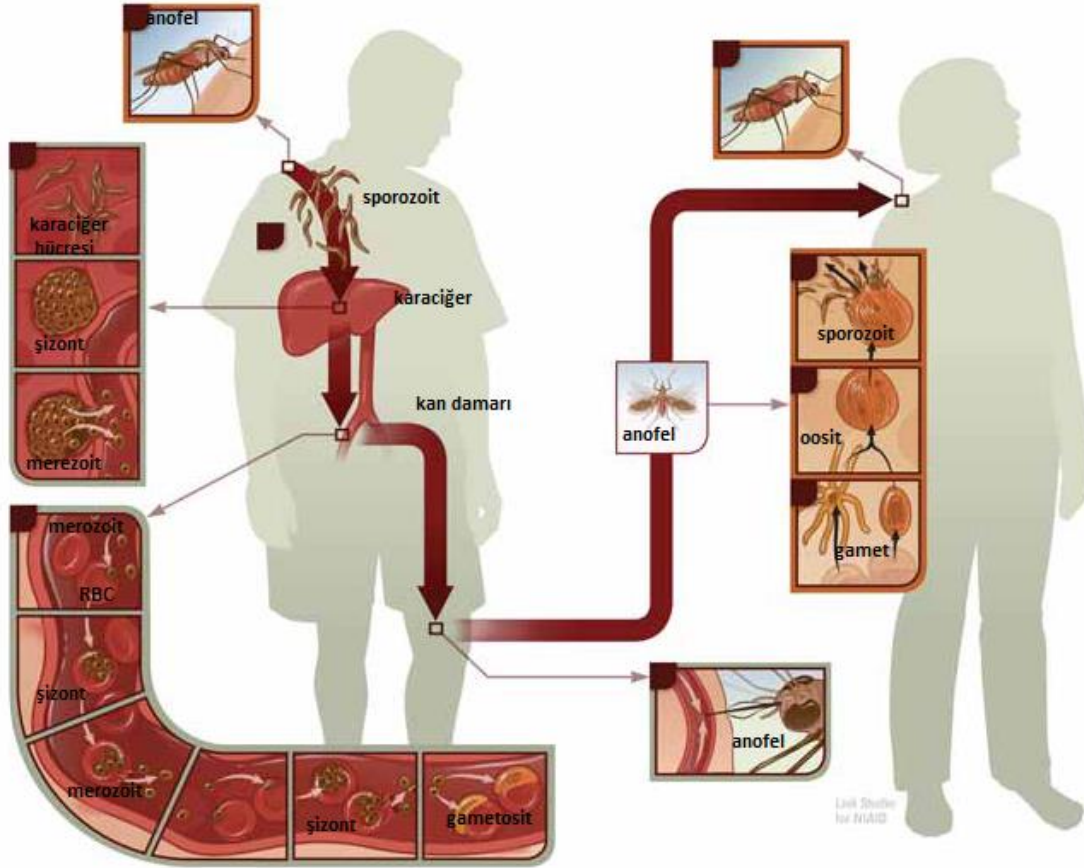
Eritrositik sizogoni sonunda olgun eritrositik sizontların patlamaları başlangıçta senkronize olmamakla birlikte, *P.falciparum* dışındaki sıtma parazitlerinde 1-3 hafta içinde senkronize hale gelmektedir. Toplu sizont rüptürü, ya atesinin titreme ile yükselme anına, ya da bunun hemen öncesine rastlamaktadır. Ateşin bol terle düşmesi ise, serbest merozoitlerin ya fagosite edilerek ya da yeni eritrositlere girerek kandan temizlendiklerini işaret etmektedir.

Merozoitlerin eritrositlere girebilmeleri taşıdıkları parazit antijenleri, aradaki bağlanma molekülleri ve eritrositlerin yüzey reseptörleri arasındaki karışık etkileşimlere bağlıdır. Bu etkileşimlerde eritrosit yaşının, taşıdığı hemoglobinin niteliklerinin, eritrosit enzimlerinin ve ortamdaki oksijen yoğunluğunun da katkıları vardır. Eritrositik şizogoni ilk 1-2 hafta aseksüel olarak sürmekte ve genel olarak düzensiz seyreden sıtma nöbetlerini oluşturmaktadır. Daha sonra bir kısım eritrositik merozoitler aseksüel eritrositik şizogoniyi sürdürürken, bir kısmı da erkek ve dişi gametositleri oluşturmak için kemik iliğinde tutulmaktadır. Gametositogoni adı verilen ve süresi plazmodyum türüne göre değişen bu evrenin sonunda eritrositlerin içinde haploid gametositler oluşmakta, arkasından olgun gametositleri taşıyan eritrositler yine çevresel kana geçmektedir.

P.falciparum gametositogonisi 9 gün sürmekte, gametositleri çevresel kanda 23 hafta yaşamaktadır. Buna karşılık *P.vivax*'ın gametositogonisi 36 saat sürmekte, gametositleri çevresel kanda 2-3 gün yaşamaktadır. Gametositler sivrisinekteki sporogoni evresini başlatabilmekte, ancak insandaki sıtma tablosunda rol oynamamaktadır. *P.falciparum* sıtmasında gametositogoninin aseksüel eritrositik şizogoninin başlangıcından birkaç hafta sonra, diğer sıtma parazitlerinde ise eritrositik şizogoni ile birlikte başlayabildiği yazılmaktadır

Hepatik şizogoni yalnızca enfekte dişi anofelin bulaştırdığı sporozoitler tarafından başlatılmakta, olgun hepatic şizontların patlayıp hepatic merozoitlerin kana dökülmesi ile sona ermektedir. Hepatic merozoitler eritrositik şizogoniden, eritrositik merozoitler ise sıtma hastalığından ve gametositogoniden sorumludurlar. Hepatic ve eritrositik merozoitler hepatositlere giremezler ve hepatic şizogoniyi başlatamazlar.

Bir kırmızı kan hücresi içinde, merozoit bir trofozoit haline morfolojik değişikliklere uğrar. Bu eşeysiz parazit türüne bağlı olarak, 2 ya da 3 günlük bir süre boyunca 32 merozoit kadar üretmek için bölünür. Olgun parazitler konak hücreyi koparır ve her merozoit döngüsünü devam eder. Bir kırmızı kan hücresi işgal ettikten sonra, eşeysiz parazitlerin küçük bir oranı kadın anofelin türü sivrisinek yoluyla enfeksiyonu konağa iletmede gerekli dişi veya erkek gametositlere dönüşür (Şekil 3’de görölmektedir)



Şekil 3. Plazmodyumun damarlardaki görünümü

Sıtmanın Tanısı

Sıtmanın tanısında çeşitli yaklaşımlar benimsenir. Farklı maliyet, performans ve doğruluğuna göre yaklaşımlar benimsenir.

- 1-Klinik Tanı
- 2-Laboratuvar Tanı
- 3-Hızlı Tanı Testleri(RDTS)
- 4-Diğer Teknikler

Klinik Tanı

Klinik tanı uygulamada pahalı değil ve özel gereç ve araç gerektirmemektedir. Sıtma kliniği etkenin türüne göre bazı değişiklikler gösterse de ortak olan belirtiler yüksek ateş, üşüme, titreme ve bol terlemedir (Ardıç, 2004). Laboratuvar desteğinin olmadığı özellikle endemik bölgelerde klinik tablo tam açısından oldukça önem arz eder.

Öyle ki, 1930-40'li yıllarda aksi ispatlanmadıkça ateş, sıtma ile eşit olarak görülmüştür. Hatta Afrika'da günümüzde bile sıtma olgularının %70'inden fazlası başlangıçta bir sağlık kuruluşuna gitmeden tam ve tedavi almaktadır. Ancak menenjit, tifo, tifus, bruselloz gibi benzer klinik tabloyu gösteren hastalıklar ayırıcı tanıda göz önüne alınması gereken önemli durumlardır.

Laboratuvar Tanı

Doğrudan tanı yöntemleri

Sıtmanın kesin tanısı ancak parazitin görülmesiyle konur. Periferik kanda parazitin saptanması bu bakımdan en değerli yöntemdir. Özellikle ataklar sırasında bakıldığında gerek kalın, gerekse ince yayma preparatlarında etkeni görme şansı oldukça yüksektir. Ayrıca sıtma türlerinin ayırt edilmesi ve parazitin yoğunluğunun tespit edilebilmesine olanak vermesi açısından da değerli bir yöntemdir. Sıtma tanısında altın standart olma özelliğini halen koruyan yöntem, periferik kandan yapılan tek bakı ile etkeni görme işlemidir.

Diğer taraftan ataklar arasında özellikle tek bakı ile etkeni görme şansı azalırken, tedavi gören olgularda ise canlı olmayan parazitlerin görülmesi özgüllüğün düşmesine neden olur. Bunun yanı sıra etkeni görme şansı teknik personelin tecrübesi ile de oldukça yakından ilişkilidir

Dolaylı tanı yöntemleri

Biyokimyasal testler

Komplike olmayan olgularda normokrom normositer anemi, trombositopeni, lökositöz veya lökopeni, hipoglisemi, hiponatremi, karaciğer ve renal fonksiyon testlerinde yükseklik, proteinüri gibi çeşitli nonspesifik laboratuvar bulguları saptanabilir. Komplike olgularda ise intravasküler hemolize hemoglobinemi ve hemoglobinüri görülebilir.

Serolojik yöntemler

Özellikle eritrositik evredeki enfeksiyonlara karşı oluşan antikorları tespit etmede kullanılmaktadır. İndirekt fluoressan antikor testi (IFAT), indirekt hemaglutinasyon testi (IHA), immunopresipitasyon ve Enzyme linked immunosorbent assay (ELISA) testleri serolojik tanı için kullanılan başka yöntemlerdir. Parazitemi belirgin hale geldikten bir süre sonra antikorı saptamakta ve daha çok epidemiyolojik araştırma amaçlı olarak kullanılmaktadır.

Fluoressan mikroskopik yöntemler

Parazitin çekirdeğindeki nükleik asitlere afinite gösteren ve böylece çekirdeğe yapışarak, uygun dalga boylarındaki UV ışığında çekirdeğin güçlü fluoressan vermesine neden olan bazı fluoressan boyalardan yararlanır. Bu amaçla sıklıkla akridin oranj ve benzotiokarboksiporin gibi boyalar kullanılmaktadır. Duyarlılık yönünden oldukça iyi olmasına karşın, özgüllüğünün düşük olması önemli bir dezavantaj olarak gösterilmektedir.

Moleküler yöntemler

Moleküler yöntemler parazitin saptanması yanında, tür ayrımı yapabilmesi, mutasyonları ve ilaç direncini saptayabilmesi, 5 parazit/ μ l kadar oldukça düşük düzeydeki paraziteminin tespit edilebilmesi yönüyle oldukça iyi tanisal bir yöntemdir. Duyarlılık ve özgüllüğü oldukça yüksek olan moleküler yöntemler iyi bir referans test olarak kullanılabilirken; yüksek maliyeti, zaman alması, teknik donanım ve deneyim gerektirmesi gibi nedenler altın Standart olarak kullanılmasını engellemektedir. Ayrıca, enfeksiyondan belirli zaman sonrasında alınan örneklerde DNA'nın saptanması, rekürrens ve ilaç direnci ile ilgili karışıklıklara neden olabilmektedir.

Hızlı tanı yöntemleri

Sıtma tanısında altın standart yöntem olarak uzun yıllardan beri kullanılan periferik yayma, ucuz hatta mikrolitrede 5-50 paraziti saptayabilecek kadar duyarlı bir yöntemdir. Ancak yöntemin uygulanacağı teknik donanımın özellikle düşük gelir grubu olan bölgelerde yeterince oluşturulamaması ve tecrübeli elemanlara gereksinimi dezavantajlarıdır. Nitekim bir çalışmada, referans olarak uzman kişiler ile karşılaştırıldığında rutin mikroskopik incelemenin duyarlılığı %69, özgüllüğü ise %62 olarak bulunmuştur. İçte bu bağlamda 1990'lı yıllardan sonra parazitin kanda dolaşan antijenlerini saptayan hızlı tanı testleri geliştirilmiştir.

Immünokromatografik testler olarak da bilinen bu testler, 10-15 dakika gibi kısa sürede sonuç alabilecek kadar hızlı, kolay uygulanabilen, kısa bir eğitimle sağlık sınıfı dışındaki kişilerin de uygulayabileceği şekilde çok az tecrübe gerektiren, genellikle tek kullanımlık testlerdir. Yine endemik bölgelerden dönen ateşli hastalarda özellikle sıtmanın endemik olmadığı gelişmiş ülkelerde, yararlı bir tarama testi olarak kullanılacak bir testtir.

Sıtma'nın Belirtileri

Sıtma hastalığı, gerek Türkiye'de ve gerekse dünyada kişiler arasında belirgin bir fark yaratmaz. Ancak, dünyadaki ırklar arasında bazı ayrımlar yaptığımıza ilişkin belirtiler ve bulgular vardır. Afrika yerlilerinde, diğer ırklara göre, Viwax sıtmasının daha az görüldüğü buna karşılık Falsiparum türüne daha duyarlı oldukları görülmüştür. Aynı şekilde Haiti ve Yeni Gine

yerlilerinin Falsiparum'a daha duyarlı oldukları ve bu toplumlarda Falsiparum sıtmasının, diğer toplumlardan, daha sık görüldüğü bilinmektedir.

Viwax sıtmasına ise; Güneydoğu Asya, Güney Amerika ve Okyanusya'da daha sık rastlanmaktadır. Ovalenin, esas olarak Batı Afrika yerlilerinde hastalık yapmaktadır. Sıtmanın görülmesinde kişiler arasındaki farklılık yaratan esas faktör kişinin genel immünite durumu ile sıtmaya karşı spesifik immünitesidir. Nonimmün kişiler hem sıtmaya yakalanma, hem de hastalığı ağır geçirme açısından yüksek risk grubundadır. Bu grupların başında ise çocuklar ve gebeler gelmektedir.

Viwax sıtması çocuklarda belirgin sıtma tablosu göstermez. Bulantı, kusma, baş ağrısı, ishal, düzensiz ateş, iştahsızlık, anemi, kilo kaybı ve dalak büyüklüğü gibi spesifik olmayan enfeksiyon belirtileri ile seyrederek. Sıtmalı çocuklara çoğunlukla sıtma dışı tanı konur.

Erken tanı ve uygun tedavi alamayan çocuklarda zamanla anemi gelişir ve bağışıklık düzeyleri düşer. Bu durum her türlü enfeksiyona yatkınlık yaparak, çocukların genel sağlık durumunu bozar. Ayrıca, özellikle bir yaş altı çocukların tedavisinde bazı sınırlar vardır. Bir yaşın altında özellikle de altı aydan küçük bebeklerde primakin kullanılamaz, yani radikal tedavi yapılamaz. Bebeklerde sıtma görülmesi yerli sıtmanın bulaşıcılığını sürdürdüğünü göstermesi açısından önemli bir göstergedir. *P. Falsiparum*, çocuklarda çok ağır seyrederek ve başta serebral sıtma, anemi, hipoglisemi, dehidratasyon olmak üzere, ağır geçen sıtmanın tüm klinik belirtileri ortaya çıkar. Sıtmadan her yıl bir milyon beş yaş altı çocuğun ölmektedir. Tüm bu nedenlerle çocuklar, sıtma için önemli ve öncelikli bir risk grubunu oluştururlar.

Sıtmanın kliniği, parazitin türüne göre bazı farklılıklar gösterir. Hepsinde ortak olan tipik semptomlar da vardır; yüksek ateş, üşüme-titre ve bol terdir. Parazitin sivrisinek tarafından inokule edilmesinden sonra, parazit türüne göre değişen ve ortalama 7 - 30 gün kadar süren kuluçka süresi vardır. Kuluçka süresinin sonunda ve birkaç gün süreyle ilk belirtiler gözlenir. Bu dönemde halsizlik, kırgınlık, iştahsızlık, baş-kas-eklem ağrıları gibi nonspesifik enfeksiyon belirtileri görülür. Daha sonra, eritrositer evrenin yerleşmesiyle tipik klinik nöbetler başlar.

Sıtmada, kuluçka döneminden sonra doku merozoitlerinin kana döküldüğü döneme invazyon periodu denir. İki ile dört gün kadar süren bu dönemde sıtmanın tipik semptom ve nöbetleri görülmez. Ateş düzensiz aralıklarla yükselir, düşer veya devamlıdır. Hastada enfeksiyon

belirtileri hakimdir. Bu sürenin sonunda düzenli nöbetler başlar. Parazit türüne göre üç ya da dört günde bir nöbetler tekrarlar. Klasik sıtma nöbetleri üç evreden oluşur:

Üşüme - Titreme (soğuk)Evresi:

Hasta üşür ve titrer, dişleri birbirine vurur. Hasta örtünse bile üşüme ve titreme önlenemez. Bu evrede, cilt soluktur. Nabız zayıflar, tansiyon düşer. Baş ağrısı, mide bulantısı yaygın görülen semptomlardandır. Nöbetin bu evresi yarım ile iki saat kadar sürer.

Yüksek Ateş (sıcak) Evresi:

Hastanın üşüme ve titremesi kaybolur. Ateş 40 -41 dereceye çıkar. Buna bağlı olarak; hastanın yüzü kırmızı, solunumu sık, nabızı taşikardik ve tansiyonu yüksektir. Ağız kenarında uçuklar oluşması sık görülür. İdrar atılımı azalarak, rengi koyulaşır, albumin ve urobilinojen pozitifleşebilir. Nöbetin bu evresi, iki ile yedi saat kadar sürer.

Terleme Evresi:

Yüksek ateş evresi sonunda, hastanın önce başından başlayıp sonra tüm vücudunu kaplayan, yoğun bir terleme görülür. Zamanla ateş düşer ve buna bağlı semptomlar kaybolarak hasta rahatlar ve çoğunlukla uykuya dalar. Bu evre iki dört saat kadar sürer. Evre sonunda ateş tamamen normale döner.

Yukarıda evreleri kısaca özetlenen ve 10-14 nöbetten oluşan klinik evre tamamlandıktan sonra hasta klinik latent döneme girer. Bu döneme genellikle ve kısaca latent dönem denilmektedir. Çünkü bu dönemde parazitin varlığı devam ettiği gibi dalak büyüklüğü ve anemi gibi semptomlar da devam eder.

Kaynak

Sıtma hastalığı ve bu hastalığın tedavi ve profilaksisinde etkili bileşikleri, Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Lisans Araştırma Projesi, Seray Ecemiş, Danışman: Mehmet Alp, 2015.