

UGANDA'DA ÇOCUKLARDAKİ *P. FALCIPARUM* SİTMASINDA KLOROKİN VE KİNİN TEDAVİSİ (*)

Utkan C. ALACAKANAT

ÖZET

P.falciparum sıtması tanısı konan 131 çocuğun tedavi sonuçları bildirilmiştir. Hastaların 2'si tedavi başlamadan ölmüş, 78'i oral, 51'i IM+oral klorokin tedavisine alınmıştır. Klorokin tedavisi sırasında 5 çocuk başka nedenlerle ölmüş, 124 çocuğun 41'inde klorokin tedavisi başarıyla sağlamış, 83 çocukta kinin (oral veya IV+oral) tedavisine geçmek gerekmiştir. Başka nedenlerle ölen 2 çocuk dışında klorokin tedavisinden sonra kinin tedavisi gören 81 çocuğun 8'i ölmüş, 73'ü iyileşmiştir.

Bu şekilde klorokinin Uganda'da olguların % 33'ünde tedaviyi sağladığı, *P. falciparum* suşlarının % 67'sinin klorokine dirençli olduğu, bu suşlarla infekte olgularda kinin tedavisine geçmek gerektiği ve kininle olguların % 90'ında tedavi sağlanabildiği, başka nedenlerle ölenler dikkate alınmadığında klorokin+(gerekirse) kinin tedavisi ile olguların % 93'ünü tedavi etmek mümkün olduğu saptanmıştır.

SUMMARY

Chloroquine and quinine treatment of P. falciparum malaria in Ugandan children.

The results of treatment in 131 Ugandan children with *P. falciparum* malaria were reported. Two children died before the specific treatment. Chloroquine was the drug of first choice and was given orally in 78, and IM then orally in 51 children according to the severity of infection. Five children died due to other reasons during the chloroquine treatment. Complete cure was obtained by chloroquine in 41 of 124 children and quinine treatment (oral or IV+oral) became indicated because of the persistence of parasitemia in 83 patients. Of these patients two died due to other reasons, 8 died due to the malaria in spite of quinine treatment and 73 were cured.

It was concluded that chloroquine alone was successful for the treatment of *P. falciparum* malaria in 33 % of Ugandan children but 67 % *P. falciparum* strains were resistant to this drug and quinine was indicated for children infected with these strains. Cure was obtained by quinine treatment in 90 % of cases infected by chloroquine-resistant strains.

When the deaths due to other reasons were excluded, cure was obtained in 93 % of *P. falciparum* malaria cases by chloroquine treatment plus quinine treatment when the parasitemia persists in spite of chloroquine treatment.

GİRİŞ

Sıtma tarih boyunca olduğu gibi, günümüzde de sivrisineklerin üreyebildiği bölgelerde çok sık görülen ve çok sayıda insanın ölümüne yol açan bir hastalıktır. İnsanda sıtma oluşturabilen 4 *Plasmodium* türünden *P.falciparum* en çok

(*) Bu çalışma Mayo Hastanesi (Mayo, Uganda)'da yapılmıştır. Şişli Etfal Hastanesi, Çocuk Kliniği, Şişli, İstanbul.

komplikasyona ve ölüme neden olan türdür (2). Son yıllarda ülkemizde görülen olguların hemen hepsinin *Pvivax* ile oluşmasına karşılık *Pfalciparum* sıtmasına da yeniden rastlanması (4), *Pfalciparum* sıtmasının ve bu türün klorokine dirençli suşlarının dünyada gittikçe yayılması ülkemiz için de önemli bir tehlike oluşturmaktadır. Güney sınırlarımız bu tehlikeye açık kapı oluşturmaktadır. Bu nedenlerle klorokine dirençli suşlara da rastlanan Uganda'da çocuklardaki *Pfalciparum* sıtmasının klorokin (chloroquin) ve kininle (quinin) tedavisi konusundaki bu çalışmanın ülkemiz için de potansiyel bir önemi olduğu düşünülmüştür. Önce klorokin ve kinin tedavisi konusunda bir özet faydalı olabilir.

Klorokin:

Sıtma tedavisinde ilk planda düşünülen klorokin, dirençli *Pfalciparum* suşlarının çok yaygın olduğu bölgelerde bu özelliğini kaybetme durumundadır. Yine de Uganda gibi dirençli ve duyarlı suşlara rastlanan yerlerde tedaviye klorokin ile başlanmalıdır.

Klorokin bir 4-amino-kinolin türevidir ve oral yoldan verildikten 2-3 saat sonra en yüksek plazma konsantrasyonuna ulaşır. *Pvivax*, *Pmalariae* ve *Povale*'nin eritrositer şizogoni şekillerine, duyarlı *Pfalciparum* suşlarının eritrositer şizogoni şekillerine ve ayrıca gametositlerine etkilidir.

Çocuklarda oral olarak ilk gün 10 mg/kg, diğeri ilkünden 6 saat sonra 5 mg/kg olarak iki doz, 2., 3. ve 4. günler 5 mg/kg olarak birer doz uygulanır. Ağır olgularda ilk gün kas içi 5 mg/kg'lık tek injeksiyon uygulanıp 2., 3. ve 4. günler oral 5 mg/kg'lık tek dozlara geçilebilir. Yüksek dozda paranteral klorokin uygulaması veya daha sonraki günlerde de parenteral uygulamaya devam edilmesi fatal kardiovasküler kollaps tehlikesi doğurabilir. Klorokine rağmen hastanın durumu kötüye gidiyorsa etken suşun klorokine dirençli olabileceği düşünülmeli ve acil ölçüler içinde damar içi kinin tedavisine geçilmelidir (5).

Klorokinin yan etkileri olarak Afrika'lılarda katlanılmaz kaşıntıya rastlanır. Bu yakınma kalamın çözültisi ile hafifletilmelidir. Geçici baş ağrısı, gastrointestinal semptomlar nadiren rahatsız edici olur. Duyarlı kişilerde akut intermitan porfiri nöbetleri ve psoriasis ortaya çıkabilir. Uzun süreli yüksek doz paranteral uygulamalar kardiovasküler kollarptan başka atrioventriküler bloka ve retinopatiye de neden olabilir. Klorokin retinopatisinde ilacın retinada birikimine bağlı olarak geri dönüşsüz görsel bozukluk ortaya çıkar.

Yaşam süresince kullanılacak klorokin miktarı 100 g bazı geçmemelidir.

Kinin:

Kinin çinkona ağacının gövdesinden elde edilen bir alkaloiddir. Klorokinden daha toksiktir ve *Plasmodium*'ların eritrositer şizogoni şekillerine etkilidir (6). Etki mekanizması tam olarak açıklanmamıştır. Parazitli lizozom içinde proteinaz aktivitesi orta derecede inhibe olmaktadır (1). Klorokine dirençli *P. falciparum* suşları ile olan infeksiyonlarda tedavide kinin kullanılır.

Oral olarak ilaç alabilen ve klorokin tedavisine rağmen kalın damla preparasyonunda parazit görülmeye devam edenlerde kinin oral yoldan sekiz saatte bir 10 mg/kg (30 mg/kg/gün) dozunda uygulanır. Tedavi süresi 8 gündür ve 5 günden önce tedavi kesilmemelidir.

Damar içi kinin uygulaması oldukça tehlikelidir; şok ve ölüm nedeni olabilir. Gerektiğinde % 5 dekstroz içinde yavaş infüzyonla kullanılmalıdır. İlk uygulamada yükleme dozu olarak 20 mg/kg miktarındaki kinin % 5 dekstroz içinde 4 saatlik bir sürede verilir. 4 saat ara verildikten sonra 2 saatlik sürede 10 mg/kg kinin verilir ve daha sonra 6 saat ara ve 2 saat içinde 10 mg/kg kinin (hep % 5 dekstroz çözültisinde ve 8 saatlik sürede toplam 10 mg/kg dozunda) olmak üzere damar içi uygulamaya 3-4 gün devam edilir. Son 24 saatte

oral kinin almış çocuklarda damar içi uygulamaya geçmek gerekirse yükleme dozu uygulanmaz. Çocuk oral olarak ilacı alabildiği günde fakat mutlaka 4. günden sonra yukarıda bildirilen oral tedavi dozuna geçilir ve tedavi 5-8 günde tamamlanır.

Kinin tedavisinde yan etki olarak kulak çınlaması, geçici işitme kaybı, vertigo, abdominal ağrı, efor yetersizliği, baş ağrısı ve görme bulanıklığından oluşan bir sendrom gelişebilir. Diyare veya konstipasyon, puritilis, ilaç ateşi, bronkospazm, anjiyo ödem, hemoliz ve granüloitoza da rastlanabilir (3).

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma Mayo Hastanesine başvuran, kalın damla kan preparasyonlarında *P.falciparum* saptanan 131 çocuk hasta üzerinde yapılmıştır. Hastaların yaş ve cinsiyet dağılımı tablo 1'de gösterilmiştir.

Tablo 1. *P. falciparum* sıtmalı 131 hastanın yaş ve cinsiyet dağılımı.

	2-6 hafta	6 hafta-6 ay	6-12 ay	1-2 yaş	2-5 yaş
Erkek	0	14	27	25	3
Kız	2	9	24	23	4
Toplam	2	23	51	48	7

Hastaların başvurularında gerekli klinik ve laboratuvar muayeneleri yapılmış, durumu ciddi olanlara poliklinikte kas içi klorokin uygulandıktan sonra, diğerleri tedavileri serviste başlamak üzere servise yatırılmıştır. Serviste malnütrisyon ve eşlik eden diğer hastalıkları için gereken tedaviler ve sıtma yönünden destek tedavileri yanında klorokin ve klorokinle kalın damla preparasyonlarında parazit kaybolmayanlarda daha sonra kinin tedavisi uygulanmıştır. En çok uygulanan yandaş tedaviler bakteri infeksiyonlarına karşı ikiye bölünmüş olarak 40 mg/kg/gün ko-trimoksazol, konvülsiyona karşı intrarektal veya kas içi 0.5 mg/kg diazepam, soğuk uygulamaya dirençli ateşlerde oral parasetamol, dehidrate çocuklarda damar içi % 0.9 NaCl veya % 5 dekstroz çözeltisi, ya da nazogastrik sonda veya oral yoldan rehidratasyon çözeltileri vermek olmuştur. Ateşin düşmesi, bilincin düzelmesi ve kalın damla preparasyonlarında parazitin kaybolması sıtma yönünden iyileşme olarak kabul edilmiştir.

Parenteral veya oral klorokin ve kinin tedavileri giriş bölümünde anlatıldığı şekilde ve dozlarda uygulanmıştır. Damar içi kinin tedavisinde belirli sürelerle aralıklı uygulamayı gerektiği şekilde yapabilmeyi kolaylaştırmak için şu terip alınmıştır: Hastanın damarına uygulanan katater birinde yalnız % 5 dekstroz, diğerinde 100 ml içinde çocuğun kilosu başına 10 mg kinin ilave edilen % 5 dekstroz içeren iki serum şişesi ile irtibatlandırılmıştır. Yükleme dozu verileceğinde katatere kinin ilave edilmiş dekstroz çözeltisinden 4 saatlik sürede 200 ml sevk edilmiş, bu şekilde 20 mg/kg kininin damar içine verilmesi sağlanmıştır. Süre sonunda kininli çözeltinin yolu kapatılmış, 4 saat süre ile kininsiz dekstroz çözeltisinin yolu açılarak damar yolunun açık olması sağlanmıştır. Daha sonra 2 saat süre ile kininle dekstroz çözeltisinden 100 ml, 6 saatlik süre ile yalnız dekstroz çözeltisine yol verilerek çocuğa giriş bölümünde belirtilen süreçlerde belirtilen miktarlarda kinin uygulanması sağlanmıştır.

BULGULAR

P.falciparum ile infekte 131 çocuk hastada tedaviden önce vücut ısıları 35.5°C ile 41.2°C arasında bulunmuştur.

Hastaların ikisi tedaviye başlanmadan ölmüştür.

Kalan 129 hastanın 51'i durumlarının ciddiyeti nedeniyle poliklinikte kas içi 5 mg/kg klorokin uygulanarak, 78'i tedaviye başlanmadan servise çıkarılmış, serviste hastaların hepsine oral kinin tedavisine başlanmıştır. Bu çocukların 5'i klorokin tedavisi sırasında iştirak eden diğer hastalıklar nedeniyle ölmüştür. 41 çocuk 4 günlük klorokin tedavisi ile şifa bulmuş, kalın damla preparasyonlarında parazit saptanmamış ve kinin tedavisine geçmeye gerek kalmadan taburcu edilmişlerdir. 9 çocukta durumlarının ağırlığı nedeniyle klorokin tedavisi tamamlanmadan damar içi yoldan, 74 çocukta klorokin tedavisi tamamlandıktan sonra (27'sinde damar içi, 47'sinde oral yoldan) kinin tedavisine geçilmiştir. Bu şekilde 36'sına önce damar içi, 47'sine doğrudan oral olmak üzere 83 çocuğa kinin tedavisi uygulanmıştır. Damar içi kinin tedavisine başlanan çocukların 8'i oral kinin tedavisine geçilemeden kaybedilmiştir. Kinin tedavisine alınan çocukların 73'ü şifa ile taburcu edilmiş, 2'si kalın damla preparasyonu negatifleştigi, aslında sıtmadan iyileştikleri kabul edildiği halde başka hastalıklar nedeniyle kaybedilmiştir (Tablo 2).

Bu şekilde 131 hastanın 2'si tedaviye başlanmadan, 5'i klorokin tedavisi sırasında başka nedenlerle, 8'i klorokin + IV kinin tedavisine rağmen, 2'si tedavi ile parazit bertaraf edildiği halde başka nedenlerle olmak üzere 17'si (% 13) ölmüş, 114'ü (% 87) şifa ile taburcu edilmiştir. Tedaviye başlanmadan veya başka nedenlerle ölen çocuklar değerlendirmeden çıkarılınca kalan 122 hastanın 8'i (% 7) klorokin veya klorokin+kinin tedavisine rağmen ölmüş, bu tedavi planı 114 çocukta (% 93) başarılı olmuştur.

Yalnız klorokin tedavisi ele alındığında başka nedenlerle ölen 5 çocuk sayıdan düşülünce 124 çocuğun 41'inde (% 33) klorokin tedavisi yeterli olmuş, 83'ünde (% 67) kinin tedavisine geçilmek gerekmiştir. Klorokin+kinin tedavisi gören 83 çocuktan başka nedenlerle ölen 2'si sayıdan düşülünce klorokin tedavisine rağmen iyileşmeyen 81 çocuğun 8'i (% 10) sonraki kinin tedavisine rağmen kaybedilmiş, 73'ünde (% 90) ise kinin tedavisi şifayı sağlamıştır.

Tablo 2. Çeşitli aşamalarda tedavi sonuçları.

	Sayı
Tedavi öncesi hasta	131
Tedavi başlamadan ölen	2
Klorokin tedavisine başlanan	129
IM+oral klorokin	51
Oral klorokin	78
Klorokin tedavisi ile iyileşen	41
Klorokin tedavisi sırasında başka nedenlerle ölen	5
Kinin tedavisine geçilen	83
Klorokin tedavisi sonlanmadan IV+oral kinin	9
Klorokinden sonra IV+oral kinin	27
Klorokinden sonra oral kinin	47
IV kinin tedavisi sırasında ölen	8
IV+oral veya oral kinin tedavisi ile iyileşen	73
Kinin tedavisi sırasında başka nedenlerle ölen	2

Hastalarda tedaviden önce, klorokin tedavisinden sonra ve kinin tedavisinden sonra saptanan çeşitli bulgular tablo 3'de gösterilmiştir. Hastaların ilk başvurularında hemoglobinin düzeyleri 14'ünde 3-4 g/dl bulunmuş ve bunlara kan transfüzyonu yapılmış, 37'sinde 4-6.5 g/dl, 80'inde >6.5 g/dl bulunmuş iken tedavisi çeşitli aşamalarda şifa ile sonlanan hastaların % 95'inde hemoglobinin düzeyi >6.5 g/dl'nin üzerinde bulunmuştur.

Tablo 3. Çeşitli aşamalarda hastalardaki bulgular.

Bulgu	Tedaviden önce (n: 131)	Klorokin tedavisi sonucu (n: 129)	Kinin tedavisi sonucu (n: 83)
Konvülsiyon	51	17	5
Koka kola rengi idrar	29	20	0
Sarılık	30	20	7
Dehidratasyon	52	0	0
Hepatomegali	43	40	10
Splenomegali	81	74	26
Diğer hastalıklar	39	30	24

TARTIŞMA

Klorokinin dirençli *P.falciparum* suşları ile oluşan sıtmanın tedavisinde yeterli olmadığı bu çalışmamızla da gösterilmiştir. Nitekim oral veya IM+oral klorokin tedavisine alınan *P.falciparum* sıtmalı 129 çocuğun 41'inde şifa sağlanmış, 83'ünde ise kinin tedavisine geçilmiştir (Tablo 2). Bu durumda Uganda'da *P.falciparum* suşlarının yaklaşık üçte birinin klorokine duyarlı, üçte ikisinin ise dirençli olduğu söylenebilir. Uganda'daki gibi halâ önemli oranda kloroksine duyarlı *P.falciparum* suşlarının bulunduğu bölgelerde yine de tedaviye klorokin ile başlamak, kalın damla preparasyonunda paraziti bertaraf edilemediği, klinik şifanın sağlanamadığı olgularda kinin tedavisine geçmek gerekir.

Kinin, özellikle damar içi uygulandığında, klorokinden çok daha toksik bir ilaç olarak bilinir. Ancak bu çalışmada damar içi kinin uygulanan 36 çocuk hastada önemli bir yan etki saptanmamış, Gereç ve yöntem bölümünde anlatıldığı şekilde yavaş ve dikkatli bir şekilde yapılan infüzyonda iyi tolere edildiği gözlenmiştir.

Uganda'da başta malnütrisyon olmak üzere çocuklarda çeşitli yandaş hastalıkların bulunması, sıtma tedavi edildiği halde diğer nedenlerle ölümün önlenememesine yol açmaktadır. Bu çalışmada 2 çocuk tedaviye alınmadan, 5 çocuk klorokin tedavisi sırasında başka nedenlerle, 2 çocuk da klorokin+kinin tedavisiyle parazit bertaraf edildiği halde başka nedenlerle ölmüştür. Bu durumda klorokin+kinin tedavisine rağmen 122 çocuğun 8'inin (% 7) sıtma nedeniyle öldüğü kabul edilebilir.

Diğer nedenlere bağlı ölümler dikkate alınmadığında, Uganda'da *P.falciparum* sıtmalı çocuklarda klorokin % 33 oranında (124 hastanın 41'inde) tedaviyi sağladığı, klorokinden sonra kinin uygulamak gereken çocuklarda kininin % 90 oranında (81 hastanın 73'ünde) tedaviyi sağladığı, klorokin ve gerektiğinde kinin uygulanması ile tedavide % 93 oranında (122 çocuğun 114'ünde) başarı sağlandığı sonucuna varılabilir.

Teşekkür:

Yardımları için Mayo Hastanesi sorumlusu Dr Munguzo'ya, MSF ekip arkadaşım Dr Muller'e ve Mayo Hastanesi Pediatri Bölümünün tüm çalışanlarına teşekkür ederim.

KAYNAKLAR

- 1- Alacakanat U, Muller C: Parenteral quinin in children, *MSF Med J*, September (1992).
- 2- Çetin E T, Anđ Ö, Töreci K: *Tıbbi Parazitoloji. Protozoonlar, Helmintler, Artropodlar*, 4. baskı, İstanbul Tıp Fakültesi, Bayda Yayın No. 15, İstanbul (1985).
- 3- Dupasquier I: *L'Enfant en Milien Tropical, Le Paludisme*, No.178, Centre International de L'Enfance, Paris (1989).
- 4- Kılıç S S, Felek S, Akbulut A: Komplikasyonsuz seyreden klorokine duyarlı bir P.falci-parum vakası, *Türk Parazit Derg* 16:1 (1992).
- 5- Rollo I M: Drugs used in the chemotherapy of malaria, "Goodman L S, Gilman A (eds): *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 5. baskı" s.1045, MacMillan Publ Co Inc, New York (1975).
- 6- Tubaku-Metzger A F: Malaria in children, *Brit Med J* 1:174,759 (1967).