

MALARIA
2014-2015

NEDİM ÇAKIR

NEU. MED.

PHASE IV

Objective

Introduction

History

Etiology

Epidemiology

Pathogenesis and Pathology

Immunity

Clinical signs and Symptoms

Diagnosis-Differential diagnosis

Prognosis

Treatment

Prevention and Control

Introduction

Life cycle-2:

Liver Phase (Exoerythrocytic) şizogoni

This stage begins injection of sporozoites within mosquito's saliva

Entering to circulation → Reach to liver cells within 30-60 min.

Enters into liver cells by their apical organelles

Growth type: Asexual reproduction

Characterization of reproduction → → Division of nucleus without cytoplasmic division

Then progeny formation by budding or segmentation

Merozoites pour to circulatory system after rupture of hepatocyte membrane

Hypnozoide (Stationary) phase

Some sporozoites of *P vivax* and *P ovale* do not pass to asexual phase immediately →→→
Hyposoides”

“stationary phase..”

Relaps and recrudescence:

Relaps: Activation of hyposoides

Recrudescence: Resistance to treatment The decrease of parasites in patient's blood first and then increase during treatment

Time between primary infection and first relapse is longer in temperate climate than tropical area

Kan evresi

Merozoites infect RBC's

Parasites detect specific proteins on surface of RBC's and enter to infect them (common in apicomplexa complex)

Parasite enters trophic stage in RBC's and show asexual replication

Ring form →→ Young trophozoites

Parasite increase body size →→ mature trophozoites

Parasite digests cytoplasm in this stage →→ Breaks down haemoglobin to amino acids

Haemozoin or malarial pigments →→ Residues to haemoglobin digestion

This granules are pathognomonic

Blood stage (Shizont, Asexual stage)

Dividing of nucleus means:

→→ Completion of trophozoic stage

→→→ beginning of shizont stage

This dividing can last three to five days...

→→ Segmentation: Early shizont completed with each nucleus fragment surrounded with a cytoplasm fragment and the membrane formation around cytoplasm

→→ Host erythrocyte membranes were ruptured and merozoites were scattered

This causes new erythrocyte contamination →→→→ new shizogony round

Few rounds later →→ Blood stage bear a synchronic shizogony

Shizogony of P falciparum

Infected erythrocyt with trophozooids and shizonts atached to the capillary endothels

This causes disapeareance of these forms in circulatory bood.

Cerebral involvement is very frequent in this type

Blood stage (Sexual stage)

Some parasites turn sexual forms during shizogony stages

→→→

micro gametocyte or

macrogametocyte forms

The machanisms of this transformation is not known

Gametocytes are not pathogenic effects

These forms disapeare if not taken by mosquitoes

Gametogenesis or formation of microgamet and macrogamet can be detected after mosquitoes's blood taking

Microgametocyte show nucleary replication for three times

“Exflagellation” : Became flagellated forms →→ This eight nucleus turn to flagellated forms and released fom microgamets

Macro gametocytes →→→→→ turn directly to macrogamets

fECONDATIÖN

Zygot forming within 12-24 hours →→→→→ ookinete dönüşür.

Ookinete motil ve invaziv bir evre temsilcisidir

Bağırsak içinden peritrofik matrix'e ve orta bağırsak epitelyum hücrelerine saldırır

P knowlesi

MALARIA

Malarya ve kronik infeksiyon oluşturma

Kroniklik Tüm vektörle bulaşan hastalıklarda ortak karakter

→→→ Parazit Bulaş şansını arttırır.

Özellikle

Düşük endemisite bölgelerinde ve

Mevsimsel bulaşların olduğu bölgelerde

Uzun asemptomatik kronik faz da bulaş risklerini artırır

Bağışıklık sistemi konağın parazitten tamamen temizlenmesini sağlayamaz.

Bağışıklıktan kaçış yolları:

P. falciparum antijenik varyasyonla

P. vivax ve *P. ovale* hipnozoit bırakmayla →→ relapslar

PATOGENEZ VE PATOLOJİ

Malaryada merozoit salınımının senkronizasyonu ve patogenezi

İnsanda eritrositer fazda tüm parazitler aynı evrede bulunurlar

Ateş nöbetleri infekte eritrositlerin yırtılmasını ve merozoitlerin serbest kalmasını temsil eder

infekte eritrositler yırtıldığında antijen veya toksinler salınımı →→→ Bu da TNF-a salınımı ve ateş nöbetlerine neden olur

P. Falciparum patogenezi

Sitoaderans ve tutulma hızlarına bağlı olarak hızlı parazitemi

Dokularda bu hızlı tutulmalar dalakta infekte eritrositlerin temizlenmesini minimize eder ve daha fazla eritrosit invazyonu

→→→→→ Derin anemi ve serebral malarya gibi önemli komplikasyonların gerekçesi

Eritrositer şizogoni sırasında parçalanan eritrositlere bağlı Anemi

İnfeksiyon sırasında sağlam eritrositler de parçalanır

Eritrosit yapımında da yavaşlamalar

Ciddi malarya patogenezi

Patolojik olayları başlatan mekanizmalar:

eritrositlerin yırtılması →→→ Parazitlerin, metabolitlerinin ve malaryal pigment gibi hemozoinler ile parçalanan hücre artıklarının salınımı

Karaciğer ve dalak başta RES aktivitesi çok artar.

Makrofaj aktivitesi: infekte eritrositler, normal eritrositler ve hemozoinleri fagosite eder

→→→hepatomegali ve splenomegali gelişir.

Falciparum malaryası dışındakilerde bu olaylar görece daha benign seyreder

Serebra malarya patogenezi

İnfekte eritrositlerin mikrovasküler damar yatağına yapışıp birikir → → Semptomlar

Buldukları yerde mekanik bir blokaj

Metabolik artık birikimi

Bu birikim bu bölgede

→ → hipoglisemi;

→ → laktik asidoz gibi metabolik problemler

→ → → koma ve ölüm

Serebral malaryada sitokinlerin rolü

serebral fonksiyonu etkileyen kısa ömürlü moleküllerin salınımı, yüksek konsantrasyonda sitokin birikimi

Malaryal antijenler → →

TNF-a molekülü salgılatır

Nitrik oksit salınımında da yol açarlar

Nitrik oksit etkileri:

Vazodilatatör etkisiyle intrakraniyal hipertansiyon

Nöronal fonksiyon bozuklukları

Lenfositik infiltrasyon → → Kapiller blokaj

SONUÇ: KOMA

MALARYADA BAĞIŞIKLIK

Malarya ve bağışıklık

Endemik bölgelerinde yaşayanlarda → → Bağışıklık

İlk karşılaşmada başlangıç semptomları ++++

→ → Tekrarlayan karşılaşmalarda semptomlar hafifler

Tekrarlayan karşılaşmalar → → Bağışıklığın gelişmesi

Yüksek endemisiteli bölgelerde

Ciddi falciparum sadece küçük çocuklarda

Hafif klinik seyir genç erişkin ve erişkinlerde

Bağışıklığın karakteri: İnfeksiyon +++ ;Hastalık ---

→→→→Premunisyon

Malarya ve bağışıklık-2

Bağışıklık kısa süreli

→ Yarı bağışık bir erişkin endemik bölgeye giderse →→ ciddi malarya geçirebilir

Tekrarlayan bulaşlar görülmezse bağışıklık düşer.

Sürekli antijenle karşılaşma →→ Uzun süreli bağışıklık

Kısmi bağışıklığın parazitemiyi önleyemez, tolere ettirir

KLİNİK BELİRTİ VE BULGULAR

Klinik Bulgular

İnsan patolojisi aseksüel üreme fazına ait

Doku şizontları ve gametositler apatojen - minimal patojen

En önemli dikkat çeken özellik 48-72 saat aralarla gelen akut febril paroksizmler olan bir hastalıktır.

Paroksizm ataklarının ciddiyeti etken türü ile hastanın bağışıklık, beslenme durumlarına bağlıdır.

Malarya aylar yıllarca sürececek kronikleşme eğilimi olan bir hastalık olup relapslar ve rekrüdesenslerle seyreder.

Ekzoeritrositer şizogoni ve prepatent inkübasyon periyodu

Malaryada

Prepatent dönem ve inkübasyon periyodu

Prepatent dönem

Sporozoitlerin inokülasyonu ile parazitin kanda görülmesi arasındaki zaman

Karaciğer evresini ve üretilen merozoit sayısını belirtir

İnkübasyon periyodu

Sporozoitlerin inokülasyonu ile semptomların görülmesi arasındaki süre

Biraz daha uzun

P vivax, *P ovale* ve *P malariae*'de birkaç aya kadar uzayabilir.

İlk ateş atağından birkaç gün önce nonspesifik prodromal semptomlar bulunabilir grip-benzeri bulgular, baş ağrısı, hafif ateş, yaygın kas ağrıları ve iştahsızlık bulantı, halsizlik gibi genel belirtiler

Prodromal semptomların derecesi kandaki parazitemi düzeyiyle ilişkilidir

Klinik Belirtiler

Başlangıçta paroksizmler düzensiz olabilir

Zamanla düzenli paroksizmlere dönüşür (özellikle *P falciparum*'da)

Nedeni: Ekzoeritrositer şizontlardan salınım aynı anda olmayabilir

Ateş periyotları:

P vivax *P ovale* ve *P falciparum*'da 48 saatte bir,

P malariae'de 72 saatte bir

P falciparum'da sürekli, düzensiz veya başka bir ateş formunda olabilir; Ör. 36-48 saatte bir ateş nöbeti gibi.

Diğer belirtiler

splenomegali,

hepatomegali (Hafif sarılık)

hemolitik anemi

Malaryada paroksizmler

Malarya türlerinde ortak özellikler ve Gidiş

Hastalık Süresi ve gidiş: Nöbetlerin ciddiyetine ve semptomların süresi türe bağlı

Bağışık yanıt geliştikçe paroksizmler daha az ciddi ve düzensizleşir

→→malaryadan arınma (-)

biyolojik infeksiyon klinik belirtilerden daha uzun

Relapslar, rekrüdesensler , reinfeksiyonlar

Uygun sağaltım görmeyen hastalara →→→kronikleşmeler

P vivax ve *ovale* malaryasının klinik özellikleri

***P. vivax* infeksiyonları:**

İlk kez ile infekte hastalar kendilerini çok hasta hissederler

mortal veya komplikasyonlu seyir çok nadir

Ciddi gidiş ve çoklu organ tutulumları→→ Nadir

Relapslar: Birkaç yıl boyunca hipnozoitlerin aktivasyonuna bağlı

***P ovale* infeksiyonları:**

En benign infeksiyon

daha kısa süreli hastalık

En az relaps

Bir yıldan uzun süren infeksiyonlar →→ Nadir

Retikülositleri tercih eder

P. falciparum malaryasının klinik özellikleri

P. Falciparum →→ ciddi bulgularla ve letal seyirli

Bu ağır seyir yüksek parazitemiye bağlıdır

Tüm eritrositleri tutabilir →→ Yüksek parazitemi kapasitesi →→ Ciddi gidiş

P. malariae malaryasının klinik özellikleri

Genellikle hafif infeksiyonlara yola açar

Başlangıç nöbetleri orta-ciddi boyutlarda olabilir

En sık kronikleşebilen tür

Başlangıçtan sonra on yıllarca rekrüdesenslere yol açar

Kronikleşmeler sırasında antijen-antikor kompleksleri glomerüllerde çöker →→ böbrek komplikasyonlarına neden olabilir.

yaşlı eritrositleri tercih eder

Serebral malarya

Bilinç yitimiyle karakterlidir.

Ciddi baş ağrısını izleyen uyuşukluk, konfüzyon ve derin bir komadır. Konvülsiyonlar eşlik edebilir

Semptomlar malarya ile infekte eritrositlerin serebral mikrovaskülerler yatakta tutunmasına bağlı

Sekestrasyon (infekte eritrositlerin mikrovasküler yapıya yapışması):

İnfekte eritrositlerin beyin, akciğer, bağırsaklar ve kalp veya plasenta gibi organların derin vasküler yatağına sitoaderansı anlamı taşır

Parazite avantajları:

İnfekte eritrositler dalaktan kendini korur

Derin dokularda oksijen basıncı düşer →→ Parazite uygun metabolik ortam

Serebral malaryada klinik gidiş

Sağaltım altında hızla düzelme

Nadir Sürekli nörolojik sekel

İskemik zarar yok (majör mekanizma olarak hipoksi ekarte edilir)

Nonserebral malaryada da sekestrasyon görülür.

KOMPLİKASYONLAR-1

Genellikle P falciparum'a bağlı:

Serebral malaria

Mental durum değişikliği, koma ve felçler ile karakterli.

Özellikle sağaltılmayan olgularda

Sağaltıma rağmen çocuklarda ve % 15 ve erişkinlerde %20 ölümcül

Toksik ensefalopati tablosu

Böbrek Yetmezliği

İmmun yetmezliği olan erişkinlerde %30

KOMPLİKASYONLAR-2

Nonkardiyojenik pulmoner ödem:

Özellikle gebelerde

80% ölümcül

Derin Hipoglisemi.

Küçük çocuklarda ve gebelerde sık

Tanı zor

Laktik asidozis:

P falciparuma bağlı

Mikrosirkülasyonun pıhtılaşma ile tıkanmasıyla

Venöz laktat düzeyi 45 mg/dL'den fazla ise kötü prognoz

Hemoliz → Ciddi anemi ve sarılık

Kanama (Koagulopati)

TANI-AYIRICI TANI

Malaryada tanı kriterleri:Özet

- Endemik bölgenin öyküsü
- Semptomlar:
 - Ateş, titreme, baş ağrısı, halsizlik, splenomegali, anemi
 - Başlangıç semptomları grip benzeri
- Parazitin mikroskopisi (kan yaymalarında)
 - Kalın damla yaymaları daha duyarlı
 - İnce yaymalar:Tür ayrımında
 - İlk yaymalar negatif ise → → → 48 saat boyunca her 6-12 saat süreyle tekrar
- Antijen saptama (eg., BinaxNOW Malaria, ParaSight-F, OptiMal)
- Parazit DNA PCR amplifikasyonu

Klorokin, etki ve direnci

II Dünya savaşının hemen bitimi sürecinde klorokin malarya tedavisi ve kontrolünde baş ilaç haline geldi.

Etki mekanizması:

Parazitin besin vakuolünde birikmesi ve

hemozoin pigmenti oluşturmasına etki etmesi

Nontoksik ve ucuz bir ilaç olması

Direnç:

Coğrafi yayılım odağı:

Kolombiya K

Kamboçya.

MALARYA KORUNMA VE KONTROL

Malarya aşısı çalışmaları-1

Günümüzde henüz etkin bir aşısı yoktur.

Başlıca aday aşısı türleri:

Sporozoit aşısı

Merozoit aşular

Gametosit aşuları

Sporozoit (ekzoeritrositer evre) aşuları:

infeksiyonu önleyebilir.

Dezavantajı: Ttek bir sporozoitin bundan kaçması durumunda bile kan evresi infeksiyonuna ve hastalığa yol açabileceği için tam etkinliğe sahip olmak zorundadır.

Malarya aşu çalışmaları-2

Merozoit (Eritrositer evre) aşuları:

yalımını etkiler

İnfekte eritrositlerin eliminasyonunu hızlandırır

Etkin ve umutvar aşu türüdür

Gametosit ve gamet aşuları:

sivrisineklerin infekte olmasını önler

Sporogoniye önler.

Vektör bulaşlarını önler → → Toplumda bulaşları azaltır

(Kemo)Profilaksi (DSÖ)

Klorokin dirençli bölgelerde

Doksisiklin: 100 mg /gün (Bölgeye girişten 1 gün önce → → dönüşten 4 hafta sonra arası)

Meflokin: 228 - 250 mg haftada bir (Bölgeye girişten 2.5 hafta önce → → dönüşten 4 hafta sonra arası)

Atovaquone/proguanil (Malarone) : (Bölgeye girişten 1 gün önce → → dönüşten 1 hafta sonra arası)

(Kemo)Profilaksi (DSÖ)

Klorokin duyarlı bölgelerde

Klorokin 300 - 310 mg haftada bir

Proguanil 200 mg /gün Seyahatten 1 hafta önce → , Dönüşten 4 hafta sonra arası)

Malaryada insan genetiđi ve doğuřtan direnç

Malaryada Korunma ve Kontrol Stratejileri:

Özet tablo

Korunma ve kontrol stratejileri-2

Tek ve etkin üniversal bir yol yok → → → Genellikle yöntem kombinasyonları

Sivrisinek kontrolü,

İnfekte kişilerin tedavisi

Temel faktörler

Epidemiyolojik,

Kültürel,

Sosyoekonomik ve alt yapısal faktörler

Sağlık hizmeti ve benzeri diğer alt yapı kurumlarının varlığı

Bulaşların yoğunluğu ve mevsimselliği,

Sivrisineklerin tür ve özellikleri (ekolojik gereksinimler, davranışsal karakteristikler, insektisit direnci)

Parazit türü ve ilaç duyarlılığı

Toplumun kültürel ve sosyal karakteristiği,

Sosyal ve ekolojik çevre değişikliklerinin varlığı

MALARIA'da sivrisineklerle savaşım