

## مقاله بازآموزی

بر اساس تصویب دفتر بازآموزی جامعه پزشکی وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی به پاسخ دهندگان پرسشهای مطرح شده در این مقاله امتیاز بازآموزی تعلق می‌گیرد.

## مالاریا

دکتر عبدالرضا سویدبخش<sup>۱</sup>، دکتر رضا شیرکوهی

## تاریخچه:

در زمانهای قدیم، چینی‌ها و هندوها تب متناوب مشابه مالاریا را بعنوان بیماری روح شیطان Evil Spirit می‌نامیدند.

حدود ۵ قرن قبل از میلاد مسیح، بقراط تب سه - یک و چهار - یک را توصیف نموده و همچنین این تب را به بخار و مه متصاعد شده از باطلاق نسبت داد. در سال ۱۸۸۰ برای اولین بار پزشک فرانسوی Laveran ارگانسیم را در آزمایش خون بیماران مشاهده کرد. در سال ۱۸۹۱، Romansky تکنیک رنگ آمیزی را ابداع کرد. Patniela Meanson پشه را بعنوان ناقل بیان نمود (۱).

کلمه مالاریا Malaria از دو لفظ لاتین یعنی Mal به معنای بد و aria به معنای آب و هوا سرچشمه گرفته است و بی‌ارتباط با تفکرات اندیشمندان قدیم در رابطه با باطلاق نیست.

## اتیولوژی:

مالاریا، تک یاخته ای (پروتوزوئر) از جنس پلاسمودیوم تحت رشته اسپروزوآ Sporozoa می‌باشد و حدود یکصد نوع دارد و چهار نوع آن در انسان ایجاد بیماری می‌کنند که عبارتند

از:

پلاسمودیوم فالسیپاروم P.falciparum، پلاسمودیوم مالاریه P.Malaria، پلاسمودیوم ویواکس p.vivax و پلاسمودیوم اووال P.Ovale. گاهی عامل بیماری در میمون مانند P.Knowleski، در انسان نیز ایجاد بیماری میکند راههای انتقال عبارتند از:

- ۱- توسط نیش پشه که مهمترین راه انتقال است.
- ۲- از راه تزریق خون (خون کامل، گلبول قرمز فشرده، پلاکت، FFP) (۱) می‌تواند سبب انتقال گردد.
- ۳- سوزن آلوده بخصوص در معناتادان تزریقی.
- ۴- ندرتاً در پیوند اعضا (۱).
- ۵- ندرتاً از مادر به جنین که به طور نادر و در مناطق آلوده و در مسادرانیکه ایمنی کافی ندارند دیده می‌شود. وجود پارازیتی در ۷ روز اول تولد یا بعد از آن در صورتیکه تماس پشه رد شده باشد به این نوع انتقال نسبت داده می‌شود.

## اپیدمیولوژی:

بیماری انتشار جهانی دارد و به صورت

آندمیک در مناطقی از آفریقا - آسیا - آمریکای مرکزی و جنوبی دیده می‌شود. در کشور ما بخصوص در سواحل شمالی و جنوبی آندمیک است. در دنیا یکصد میلیون نفر در سال مبتلا به بیماری مالاریا با حدود یک میلیون مرگ گزارش می‌شود. در ایران از سال ۱۳۵۴ تا ۱۳۶۴ سالانه ۲۲۰۰۰ تا ۵۴۰۰۰ مورد گزارش شده است. ۷۵٪ مالاریا در ایران با جمعیت کمتر از ۲ میلیون در استان هرمزگان و سیستان و بلوچستان رخ می‌دهد.

۸۵-۵۵ درصد مالاریا در ایران ویواکس Vivax، ۴۵-۱۵ درصد فالسیپاروم است. در ۲۰ سال اخیر حدود ۵۰ مورد مالاریا از طریق انتقال خون در آمریکا گزارش شده است، لذا به سازمان انتقال خون توصیه شده که قبل از گرفتن خون حتی از افرادی که سه سال اخیر در مناطق مالاریا خیز مسافرت داشته‌اند و داروی پیش‌گیری نیز مصرف کرده‌اند، سه بار آزمایش خون بعمل آید.

در ایران در بررسی دکتر ادریسیان در طی سالهای ۱۳۷۳-۱۳۶۴ حدود ۱۱۱ مورد مالاریا ناشی از انتقال خون گزارش شده است که حدود ۷۳٪ مالاریا مالاریه بوده و ۲۷٪ ویواکس

گزارش گردیده است.

### سیر تکاملی:

اسپوروزوئیت از طریق نیش پشه وارد بدن انسان شده و در کمتر از ۳۰ دقیقه از خون پاک گردیده و در کبد مستقر می‌گردد. در عرض ۱-۶ هفته با تقسیم غیرجنسی حدود ۱۰۰۰۰ تا ۳۰۰۰۰ مروزوئیت تولید می‌کند که وارد جریان خون می‌گردد. پس از ورود مروزوئیت به خون در پلاسمودیوم فالسیپاروم و مالاریه اثری از انگل در کبد نمی‌ماند، اما در ویواکس و اووال تعدادی سلول آلوده به انگل در کبد می‌ماند (هیپنوزوئیت Hypnozoite) که می‌تواند سبب برگشت بیماری گردد.

وقتی مروزوئیت‌ها وارد جریان خون می‌گردند، به گلبولهای قرمز تهاجم یافته و از طریق گیرنده خاصی وارد آن می‌گردد و در عرض ۷۲-۴۸ ساعت (بسته به نوع انگل) به روش غیرجنسی تکثیر نموده و در گلبول قرمز ایجاد شیزونت کرده و سپس با پاره شدن گلبول قرمز، مروزوئیت‌ها مجدداً به خون ریخته و به RBC دیگر حمله می‌کنند. تعدادی از مروزوئیت‌ها تغییر یافته و به صورت گامت نر و ماده درمی‌آیند که با مکیدن خون بیمار توسط پشه گامت‌ها وارد روده پشه گشته و ایجاد اووسیت کرده و سیر در بدن پشه با تکثیر به روش جنسی و تولید اسپوروزوئیت بیماری‌زا دنبال می‌شود. (شکل شماره ۱).

حمله به نوع RBC در گونه‌های مختلف مالاریا متفاوت است. در نوع ویواکس تقریباً بیشتر تهاجم به گلبولهای قرمز جوان (رتیکولوسیت) صورت می‌گیرد، لذا در مجموع پارازیتی کم است. در فالسیپاروم تهاجم هم به گلبول قرمز جوان و هم پیر صورت می‌گیرد و لذا شانس بروز پارازیتی شدید بیشتر و عوارض نیز شدیدتر است. پلاسمودیوم مالاریه گلبولهای قرمز بالغ را گرفتار می‌کند، لذا ندرتاً پارازیتی به بیش از ۲۰ هزار در هر میلی لیتر خون

می‌رسد. در اولین حمله معمولاً تعداد انگلها تا صد عدد می‌باشد ولی با تکثیر به بیش از چند هزار انگل در میلی متر مکعب می‌رسد. توجه به این نکته مهم است که بعلت تعداد کم انگل روی لام مالاریا ممکن است اسمیر منفی گزارش شود.

### ناقل:

پشه ناقل مالاریا، آنوفل می‌باشد، آنوفل نر از شیره گیاهان تغذیه کرده و نقشی در انتقال ندارد. پشه ماده از خون پستانداران از جمله انسان تغذیه می‌کند. در مجموع حدود ۵۰ نوع آنوفل در ایران وجود دارد که هفت نوع آن در انتقال بیماری نقش دارد. لارو پشه آنوفل برای رشد به آب زلال و حاوی جلبک نیاز دارد. دوره کمون مالاریا را می‌توان به دوره کمون خارجی و داخلی تقسیم نمود. از زمانی که گامت وارد بدن پشه می‌گردد تا ایجاد اسپوروزوئیت بعنوان دوره کمون خارجی نامیده می‌شود و حدود ۲-۴ هفته است.

### دوره کمون داخلی:

از زمان ورود انگل در بدن تا ظهور نشانه‌های بالینی می‌باشد که بسته به نوع انگل متفاوت است. برای فالسیپاروم ۱۴-۷ روز، برای مالاریه ۳۰-۷ روز و برای ویواکس و اووال ۱۴-۸ روز می‌باشد. در ضمن زمان نیش زدن پشه تا دیدن انگل در لام ضخیم بنام Prepatent period نامیده می‌شود (۱) که برای فالسیپاروم ۱۲-۶ روز، برای ویواکس ۱۲-۸ روز، برای اووال ۱۶-۱۲ روز و برای مالاریه زودتر یا دیرتر از این مقدار می‌باشد. تأخیر حمله اولیه در مورد ویواکس ممکن است ۱۲-۶ ماه باشد. در مورد اووال ممکن است این تأخیر طولانی‌تر باشد.

معمولاً گامت در ویواکس و اووال ۳ روز و در فالسیپاروم ۱۴-۱۰ روز بعد ایجاد می‌شود. با درمان در ویواکس همزمان با مروزوئیت‌ها،

گامت‌ها نیز از بین می‌روند ولی در مورد فالسیپاروم گامت حدود ۴-۳ هفته بعد می‌ماند و در هفته اول قدرت عفونت‌زایی دارد (۲). کمون در مالاریای ناشی از انتقال خون به تعداد انگل تزریق شده بستگی دارد ولی در مجموع بدلیل نداشتن سیکل کبیدی کوتاهتر بوده و حداکثر تا ۲ ماه می‌باشد.

### دوره قابل سرایت:

در مورد پشه تا زمانی که گامتوسیت در بدن پشه است، این دوره وجود دارد. مدت زمانی که انسان آلوده به گامتوسیت (مالاریای درمان نشده) میتواند عامل رابه پشه انتقال دهد، در نوع مالاریه بیش از ۳۰ سال و برای ویواکس ۲-۱ سال و به طور کلی برای فالسیپاروم کمتر از یکسال است (۳). انتقال مالاریا از طریق خون تا زمانی که قرم غیرطبیعی باشد امکان پذیر است. در مورد مالاریه ممکن است بیش از ۱۰ سال باشد. خون نگهداری شده حداقل یکماه آلوده می‌ماند (۱).

### حساسیت و مقاومت:

انسان به طور کلی حساس به مالاریا می‌باشد. بجز بعضی موارد ژنتیکی که به این بیماری مقاوم است، تحمل به بیماری در بالغین که در مناطق بسیار اندمیک زندگی می‌کنند (highly endemic) مشاهده می‌شود. افراد سیاه که فاقد فاکتور Duffy هستند (چون گیرنده RBC برای ویواکس گروه خون Duffy است) به ویواکس مقاوم هستند. افراد مبتلا به آنمی سیکل سل در صورت آلودگی به فالسیپاروم، پارازیتی کمی دارند (۳). در مورد G6PD نظر می‌رسد تا حدی مقاومت نسبت به فالسیپاروم دارند ولی محققین هم اختلاف نظر دارند. انگل برای رشد خود نیاز به گلوکاتایون دارد و چون در نقص G6PD گلوکاتایون کمتر است، تا حدودی مقاومت این افراد را به مالاریا توجیه می‌کند. در مطالعه Kayan اشتراک



Remittant Fever نامیده می شود (۴).

### ظهور مجدد recrudescence :

در افراد دارای نقص یا کاهش ایمنی ممکن است علائم مالاریا برگشت نماید. برگشت دوره ای پارازیتیمی با تابلوی بالینی بنام recrudescence (ظهور مجدد توسط انگلهای موجود در جریان خون بیمار که بدون علامت بوده اند ایجاد می گردد)، دیده می شود.

### عود Relapse :

برگشت علائم بیماری از فرم خاموش (Latent) یا هیپنوزوئیت (Hypnozoite) کبدی که در ویواکس و اووال دیده می شود، عود نامیده می شود. عود در ویواکس ناشی از انتقال خون بعلت نداشتن چرخه کبدی دیده نمی شود. در فالسیپاروم و مالاریه چون پس از ریختن مروزوئیت در خون کبد از انگل پاک می شود، عود دیده نمی شود.

### مالاریای شدید و عوارض:

مرگ در ویواکس ممکن است در افراد تضعیف یافته بعلت آنمی و یا پارگی طحال رخ دهد. پارگی معمولاً ۲-۳ ماه پس از عفونت اولیه رخ می دهد (۵). مرگ در مالاریای ناشی از انتقال خون در افراد مبتلا به نقص ایمنی مشاهده می شود.

هیپوگلیسمی از عوارض مهم فالسیپاروم بخصوص در موارد شدید می باشد. در زنان حامله و در بچه ها ممکن است مشاهده شود. ممکن است سبب تشنج و وضعیت اکستانسور (extensor Posturing) گردد. برای ایجاد هیپوگلیسمی حداقل ۴ علت را ذکر کرده اند (۵):

- ۱- تخلیه گلیکوژن کبد بعلت عدم مصرف غذا در مدت یک تا سه روز
- ۲- مصرف گلوکز توسط انگل
- ۳- هیپوگلیسمی به علت TNF $\alpha$  و آزاد شدن (Glycosyl - Phosphatidyl Inositol)

(GPI) از گلبول قرمز آلوده که سبب تحریک تولید TNF $\alpha$  از ماکروفاژ می گردد.

۴- آزاد شدن انسولین از سلولهای  $\beta$  پانکراس در درمان با کینین یا کینیدین دیده می شود.

آنمی، بعلت همولیز ثانویه به پارازیتیمی شدید یا واکنش ایمونولوژیک دیده می شود. وجود TNF $\alpha$  در جریان خون سبب وقفه در همتوپوئز می گردد.

مالاریای شدید در حاملگی با خطر مرگ مادر، سقط، تولد بچه مرده همراه است که در بیمار با حاملگی اول خطرات بیشتر است. مالاریا ممکن است با عفونتهای دیگری از جمله پنومونی اسپیراسیون، سپتی سمی گرم منفی، سالمونلاتیفی، Parvovirus همراه باشد. گاه ممکن است دو نوع مالاریا با هم دیده می شوند که تشخیص بخصوص زمانیکه هر دو نوع در خون باشند مشکل است. اغلب ویواکس و فالسیپاروم با هم دیده می شود. پس از بهبودی فالسیپاروم، عود ویواکس معمولاً ۶-۳ ماه دیگر دیده می شود.

### مالاریای مغزی :

اختلال هوشیاری چند روز پس از شروع بیماری ایجاد می شود که معمولاً بتدریج بدتر شده و کومای ناشی از آن عمیق تر می گردد. علی رغم پاتولوژی چسبیدن RBC به عروق، در اتوپسی موارد منجر به مرگ مالاریای مغزی پاتولوژی معمول مشاهده نمی شود. انسداد میکروواسکولر سبب ممانعت از ایجاد تعادل بین گلوکز و اکسیژن در سطح مویرگی می گردد. اکسید نیتریک TNF $\alpha$ , Nitric oxide در مغز بالا می رود. اکسید نیتریک ایجاد وازودیلاتاسیون کرده و سبب بهبودی گردش خون می گردد ولی در اثر عبور از عروق و رسیدن به نسج مغز سبب مهار نوروترانسمیترها می گردد. علائم دیگر در مالاریای مغزی علامت منتریسوس، خونریزی رتین و علائم و

نشانه های اختلال محرکه فوقانی (upper motor dysfunction) است که در این مورد باید بیمار را از فرد هیستریک افتراق داد. که وضعیت اکستانسور (extensor posture) با یابدون هیپوگلیسمی دیده می شود. تشنج ژنرالیزه شایع است ولی تشنج لوکالیزه و عوارض عصبی لوکال نادر است. حدود ۱۰٪ اسکال دائم عصبی پیدا می کنند. آتاکسی برگشت پذیر مخچه و نیستاگموس ممکن است دیده شود.

### نارسایی کلیه:

نارسایی کلیه در بیماری مالاریای شدید نسبتاً شایع است. پاتوژنز آن درگیری میکروواسکولر و همولیز می باشد.

### سندروم نفروتیک :

(Nephrotic Syndrome)

تعریف: پروتئینوری ماسیو، هیپوآلبومینمی، ادم، هیپرلیپیدمی که ثانویه به بیماری گلوبومرولی می باشد، تحت عنوان سندروم نفروتیک مطرح می گردد. پروتئینوری ماسیو عبارتست از دفع پروتئین بیش از ۵۰ mg/kg در روز یا ۳/۵ g بازای ۱/۷۳ m<sup>2</sup> سطح بدن.

سندروم نفروتیک علل مختلفی دارد و حدود ۹۰٪ ایدیوپاتیک می باشد ولی علل دیگر نیز محتمل است. از علل عفونی می توان مالاریا مالاریه را نام برد.

سندروم نفروتیک بعلت مالاریا اولین بار توسط Akinson در سال ۱۸۸۴ گزارش گردید. اکثر موارد تدریجی است و بیشتر بچه ها در اوایل تب نیز دارند (کلاسیک ۴ به ۱). در ۵۰٪ موارد هپاتواسپلنومگالی دیده می شود (۶). ادم به فرم ژنرالیزه است ولی در صورت مشخص تر می باشد. ممکن است آسیت، پلورزی، پریکاردیت نیز دیده شود (۷). در آسیب شناسی افزایش ضخامت جدار کاپیلری گلوبومرول دیده می شود که در مراحل اولیه ممکن است سگمنتال باشد.

ضخامت جدار کاپیلرها را ترکیبات PAS مثبت تشکیل داده اند. با پیشرفت بیماری اسکروز سگمنتال، آتروفی لوله ها توأم با ادم بینابینی در نسج مشاهده می شود. در میکروسکوپ الکترونی مامبران بازال نامنظم و ضخیم شده است، در بررسی ایمونوفلورسانس رسوب IgM، IgG در همه موارد دیده می شود ولی کمپلمان C<sub>3</sub> در حدود دوسوم موارد در گلوMEROL به صورت گرانول یا منتشر در جدار کاپیلر دیده می شود و در یک سوم تا یک چهارم موارد آنتی ژن مالاریا را می توان پیدا نمود. از عوارض سندروم نفروتیک هیپوولمی، عفونت

بخصوص با استریتوکوک پنومونیه و عوارض ترومبوآمبولی را می توان نام برد. سیر بیماری در نهایت به نارسایی کلیه می انجامد. مرگ و میر اغلب مربوط به عوارض بیماری است تا نارسایی کلیه. هیپرلیپیدمی در مراحل اولیه ایجاد می شود. هیپرلیپیدمی با مورتالیته ارتباط ندارد. در صورت ایجاد هیپوآلبومینمی شدید ممکن است هیپوولمی ایجاد شود که یک وضعیت اورژانس می باشد. از نظر درمان داروهای ضد مالاریا پاسخ نمی دهند (۷،۴) و معمولاً پاسخ به ایمونوساپرسیوها نیز منفی می باشد.

**ادم ریه:**

گلبول قرمز آلوده در سیستم میکروواسکولر ریه شکسته می شود. ضمناً افزایش TNF $\alpha$  در مالاریای شدید ممکن است نقش TNF $\alpha$  را در ادم ریه به تنهائی توجیه کند.

**گاستروآنتریت:**

گاستروآنتریت در مالاریای فالسیپاروم در بچه ها شایع است. در اثر چسبندگی گلبول قرمز آلوده در آندوتلیوم سیستم میکروواسکولر دستگاه گوارش ایجاد می شود. علائم دستگاه گوارش ممکن است به صورت تهوع، استفراغ و

نام دارو	مشخصات فارماکودینامیک	اثر ضد مالاریایی	سمیت کم	سمیت زیاد
Quinine, quinidine	جذب خوراکی و عضلانی خوب، اما اتصال به پروتئین پلاسما (اساساً act acid glycoprotein) در مالاریا افزایش می یابد (90%) و نیمه عمر در مالاریا 16 ساعت و در افراد سالم 11 ساعت می باشد.	به طور عمده روی مرحله خونی تروفوزوئیت اثر می کند؛ گاستروپتیهای ویواکس، اووال و مالاریه را از بین می برد؛ روی مراحل کیدی اثر ندارد.	شایع: سین کونیس، وزوز گوش، کاهش شنوایی در تون بالا، تهوع استفراغ، دیسفوری، افت فشارخون، وضعیت؛ در ECG طولانی شدن QT interval نادر: اسهال-اختلال بینایی، راش نکته؛ ایجاد مزه تلخ	شایع: هیوگلیسمی نادر: افت فشارخون، کوری، کری آرتیمی قلبی، ترومبوسیتوپنی، سندرم همولیتیک-اورمیک، همولیز-هپاتیت کلسیاتیک فلج عصبی عضلانی نکته: Quinidine کاربرد توکیک تر است
Chloroquine	جذب خوراکی خوب، جذب بسیار سریع زیرجلدی و عضلانی، فارماکوکینتیکهای مختلط CL و Vd زیاد (مالاریا بدون تأثیری باشد) متحنی غلظت خونی در مالاریا پوسیده مراحل توصیفی مشخص گردیده است؛ نیمه عمر 1-2 ماه	مانند کینین ولی سریعتر	شایع: تهوع، دیسفوری، در بیماران با پوست تیره ایجاد خارش، افت فشارخون وضعیتی نادر: اختلالات نطابق، راش نکته: ایجاد سزه تلخ دهان، بخوبی تحمل می شود.	حاد: شوک شوک ناشی از افت فشار خون، آرتیم قلبی، واکنشهای عصبی روانی مزمن: ریتوباتی (دوز تجمع یافته، بیش از 1008 میوئاتی عضلات اسکلتی و قلبی
Mefloquine	جذب خوراکی کافی، بدون فرآورده تریقی داخل وریدی؛ نیمه عمر 14-20 روز (در مالاریا کوتاهتر)	مانند کینین	تهوع-سرگیجه-دیسفوری، منگی، بی خوابی، کابوس	واکنشهای عصبی روانی، تشنج، آنفالوپاتی
*Tetracycline, Doxycycline	جذب عالی، نیمه عمر 8 ساعت برای تتراسیکلین، 18 ساعت برای داکسی سیکلین	اثر ضد مالاریایی ضعیف، نباید به تنهائی بعنوان درمان استفاده شود.	عدم تحمل گوارشی، جایگزین شدن در استخوانهای در حال رشد و دندانها، حساسیت به نور، مونیپالیز، افزایش فشار داخل مغزی	نارسایی کلیه در بیماران با اختلال عملکرد کلیوی (تتراسیکلین)
+Halofantrine	جذب بالای متغیر؛ نیمه عمر 1-3 روز (نیمه عمر متابولیت فعال desbutyl 2-7 روز می باشد)	مانند کینین ولی سریعتر	اسهال	طولانی شدن فاصله QT در ECG تأخیر در هدایت AV، آرتیمی های قلبی
Artemisinin (artesunate)	جذب خوراکی خوب، جذب متغیر عضلانی برای artesunate, artesunate, artemether, dihydroartemisinin، تمام داروها به سرعت دفع می شوند	مرحله اختصاصی وسیعتر و سریعتر از دیگر داروها، بدون اثر روی مرحله کیدی	کاهش تعداد رتیکولوسیت، تب	سمیت عصبی (نوروتوکسیتی) روی حیوانات گزارش شده، اما شواهدی در انسان دیده نشده است
Pyrimethamine	جذب خوراکی خوب، جذب عضلانی متغیر، نیمه عمر 4 روز	برای مرحله خونی، بطور عمده روی اشکال بالغ اثر میکند، پروپولاکسی موقت	بخشوبی تحمل می شود	آسی مغالوایستیک، بان میتونی، تلفات راسیرون روی

جدول شماره 1 مشخصات داروهای ضد مالاریا

طب و ترکیب / تابستان 1377 / شماره 29 22

نام دارو	مشخصات فارماکودینامیک	اثر ضد مالاریائی	سمیت کم	سمیت زیاد
Proguanil (Chloroguanide)	جذب خوراکی خوب، به صورت بیولوژیکی به متابولیت فعال Cycloguanil تبدیل می شود. نیمه عمر ۱۶ ساعت	پروفیلاکسی موقت، برای درمان استفاده نمی شود	بخوبی تحمل می شود، ممکن است همراه با زخم دهان و بندرت آلرژی باشد	در نارسایی کلیه می تواند باعث آنمی مکالولاستیک شود
Primaquine	جذب خوراکی کامل ترکیب فعال شناخته نشده است نیمه عمر ۷ ساعت	درمان اساسی (رادیکال)؛ برخی اثرات بر علیه مرحله خونی عفونت، مورد استفاده برای ریشه کنی اشکال خارج گلبولی (کبدی) و یواکس، اووال و جلوگیری از عود؛ از بین بردن گامتوسیت فالسیپاروم	تهوع، استفراغ، اسهال، درد شکمی، همولیز، متهموگلوبینی	همولیز شدید در صورت در معرض قرار گرفتن مبتلایان به نقص G6PD شدید
* Doxycycline, Tetracycline نباید در زن حامله یا بچه ای کمتر از ۸ سال تجویز شود Halofantrient+ نباید در بیماران با فاصله طولانی QT در ECG یا اختلالات هدایتی یا در کسانی که داروهایی مصرف می کنند که ممکن است روی ریلایزاسیون بطنی تأثیر بگذارد مثل quinine quinidine, Neuroleptics, Chloroquine, mefloquine ضدافسردگیهای سه حلقه ای، astemizole, terfenadine تجویز شود. توجه: CL کلیرانس سیستمیک، Vd: حجم ممتضی کلی توزیع دارو				

### دنباله جدول شماره ۱

اسهال آبکی باشد و ممکن است اسهال خونی دیده شود.

### مالاریای آلژید Algid Malaria:

تعریف: هیپوتانسیون و شوک شبیه Sepsis گرم منفی که بدلیل عفونت مالاریا ایجاد میشود ولی ممکن است چنین تظاهراتی ثانویه به عفونت گرم منفی نیز رخ دهد (۱).

### آنمی ایمنونوهمولیتیک در مالاریا:

همولیز شدید، هموگلوبینوری و نارسایی حاد کلیه تریاد علامت Black water fever است که امروزه نسبت به قبل کمتر دیده می شود. ملائم آنمی همولیتیک شدید، هموگلوبینوری، اولیگوری و ادرار تیره (dark) می باشد. بعلت متهموگلوبین، در صورت اسیدی بودن ادرار، رنگ سیاه و اگر ادرار قلیائی یا خنثی باشد رنگ قرمز (بعلت اکسی هموگلوبین) دیده می شود (۷). اغلب بیماران BWF علائم شدید بیماری فالسیپاروم را دارند و اکثراً مصرف کینین را به طور متناوب ذکر می کنند ولی موارد مولیز در بیماران نقص G6PD و مصرف بریماکین دیده می شود (۷).

### یافته های آزمایشگاهی:

بطور تیپیک بستگی به شدت همولیز دارد. در همولیز شدید هموگلوبین (Hb) و هماتوکریت (HCT)، کاهش دارد و هاپتوگلوبین و لاکتیک دهیدروژناز (LDH) و تعداد رتیکولوسیت ها افزایش می یابند. درگیری کبد شایع و هیپر بیلیرو بینمی ممکن است به همولیز مربوط باشد. ترومبوسیتوینی شایع است. ممکن است DIC باشد و درمان هپارین ریسک را بیشتر می کند. درگیری کلیه ممکن است با ATN، پروتئینوری، بالا رفتن کراتینین همراه باشد. به علت تخریب گرانولوسیت ها احتمال دارد لکوپنی دیده شود.

### تشخیص:

بر اساس شواهد بالینی، اطلاعات ایمنی مولژی و حدس مالاریا و تأیید آن با دیدن انگل در لام خون بیمار صورت می گیرد. بررسی لام خون بیمار به شکل لام نازک و لام ضخیم صورت می گیرد. بررسی آنتی ژن مالاریا با روشهای مختلف از جمله روش ELISA جهت بررسی میزان Histidine Rich Protein (HRP2) یا روش DNA hybridation یا انجام

### PCR (Polymerase chain Reaction) صورت

می گیرد.

از سه روش فوق با روش HRP2 در عرض ده دقیقه می توان به تشخیص رسید. سرولوژی در مالاریا بیشتر ارزش بررسی ایمنی مولژی دارد. ندرتاً با استفاده از منفی بودن لام در FUO جهت رد مالاریا استفاده می شود. برای رد مالاریا در یک شخص، باید ۶-۳ لام که به فاصله ۱۲-۶ ساعت گرفته می شود منفی باشد. در ضمن از خصوصیات انگل و شکل گلبول می توان به نوع انگل پی برد.

در فالسیپاروم اندازه گلبول قرمز تغییر نمی کند. رینگ در لام خونی زیاد است، ممکن است دبل کروماتین دیده شود. ممکن است آلودگی بیش از یک رینگ در گلبول قرمز دیده شود. گامتوسیت موزی شکل می باشد (banana shaped) (شکل شماره ۲).

در یواکس: گلبول قرمز بزرگتر بوده، وجود دانه شافنر (Shuffners dot)، مشاهده انواع آمبوئید حاوی ۲۴-۱۲ مرزوئیت در شیزونت رسیده از مشخصات آن می باشد.

در مالاریه: تروفوزوئیت متراکم بوده (Band form) وجود ۱۲-۶ مرزوئیت از دیگر

مشخصات آن در RBC می باشد و اندازه RBC

بدون تغییر است.

بطور کلی می توان مفلوکین را بصورت ۵ قرص (۱۲۵۰mg) خوراکی یعنی سه قرص در وهله اول و دو قرص ۸-۶ ساعت بعد برای بیمار تجویز کرد.

### پیشگیری:

در مورد پیشگیری با دارو بحث زیاد است. WHO وعده ای از مؤلفین تجویز داروی پیشگیری را پیشنهاد نمی کنند و در صورت کوچکترین علامت و یا حضور ذهن به مالاریا، بررسی و شروع درمان را توصیه میکنند، ولی در کتابها دستور عمل هماهنگی وجود دارد که در جدول (۳) آورده شده است.

روز سوم به بیمار می دهیم. در نوع ویواکس و اووال برای جلوگیری از عود از داروی پریماکین خوراکی نیز به میزان ۱۵ میلی گرم پریماکین پایه (۲۶/۳ میلی گرم پریماکین فسفات) بمدت ۱۴ روز استفاده می شود و برای از بین بردن گامت در فالسیپاروم می توان از ۳ قرص بصورت یکجا و یا ۵ روز روزی یک قرص پریماکین استفاده نمود.

در موارد مقاوم، یکی از رژیمهای مؤثر عبارتست از کینین ۶۵۰mg خوراکی سه بار در روز، بطور متوسط بمدت ۷ روز که میتوان همراه با داکسی سیکلین تجویز نمود و یا اینکه

### درمان مالاریا:

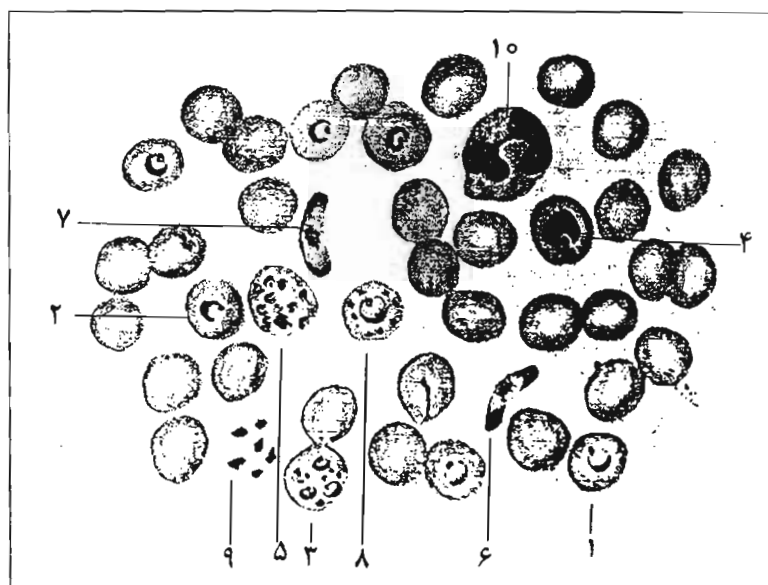
داروهای مؤثر بر مالاریا در جدول شماره (۱) آمده است و دوز و چگونگی مصرف در جدول شماره (۲) ذکر شده است. همانطور که در جدول مشخص گردیده است، در بیماران حساس به کلروکین، مجموعاً ده قرص ۱۵۰ میلی گرمی به بیمار می دهیم که ۴ قرص (۶۰۰ میلی گرم) را در ابتدا، ۲ قرص (۳۰۰ میلی گرم) ۶ ساعت بعد، ۲ قرص (۳۰۰ میلی گرم) روز دوم و ۲ قرص (۳۰۰ میلی گرم)

نام دارو	دوز بالغین	دوز در اطفال
پلاسمودیوم ویواکس، اووال، مالاریه و پلاسمودیوم فالسیپاروم حساس به کلروکین Chloroquine	۶۰۰ میلی گرم پایه (۱۰۰۰ mg Chloroquine phosphate) (۴ قرص) خوراکی در ابتدا، و بدنبال آن ۳۰۰ میلی گرم (۲ قرص) (۵۰۰ میلی گرم نمک آن) ۶ ساعت بعد، ۳۰۰ میلی گرم (۲ قرص) روز دوم و ۳۰۰ میلی گرم (۲ قرص) روز سوم	۱۰ mg/kg درمان پایه در ابتدا، و متعاقب آن ۵ mg/kg پایه ۶ ساعت بعد و همین اندازه روز دوم و روز سوم (کل دوز در مدت ۳ روز ۲۵ میلی گرم برای هر کیلوگرم وزن بدن)
پلاسمودیوم فالسیپاروم - مقاوم به کلروکین رژیم خوراکی Quinine sulfate Pyrimethamine sulfadoxine	۶۵۰ میلی گرم هر ۸ ساعت در مدت ۷ تا ۳ روز ۳ قرص در آخرین روز درمان quinone	۲۵ mg/kg در سه دوز منقسم برای کودکان ۱-۳ سال: ۰/۵ قرص برای کودکان ۴-۸ سال: ۱ قرص برای کودکان ۹-۱۴ سال: ۲ قرص
یا Tetracycline بهمراه Quinine یا Clindamycin بهمراه Quinine	۲۵۰ میلی گرم ۴ بار در روز بمدت ۷ روز ۹۰۰ میلی گرم سه بار در روز بمدت ۳ روز	۲۰ mg/kg در ۴ دوز منقسم
Mefloquine Halofantrine	۱۲۵۰ میلی گرم بعنوان تک دوز ۵۰۰ هر ۶ ساعت در سه دوز که در یک هفته آخر تکرار می شود	۲۰-۴۰ mg/kg در سه دوز منقسم ۲۵ mg/kg بعنوان تک دوز
رژیم تزریقی Quinidine gluconate	۱۰ mg/kg دوز اولیه (حد اکثر ۶۰۰ میلی گرم) در نرمال سالین که به طور آهسته در طول ۱-۲ ساعت تزریق (انفوزیون) می شود و متعاقب آن انفوزیون مداوم ۰/۲ mg/kg در دقیقه تا زمانی که بیمار توانایی شروع درمان خوراکی را پیدا کند.	مانند بزرگسالان
Quinine dihydrochloride	۲۰ mg/kg دوز اولیه در سرم قندی ۵٪ در عرض ۴ ساعت متعاقب آن ۱۰ mg/kg در عرض مدت ۲-۴ ساعت که هر ۸ ساعت تکرار شود (حد اکثر ۸۰۰ mg در روز پیدا تا زمانی که بیمار توانایی شروع درمان خوراکی را پیدا کند	مانند بزرگسالان
جلوگیری از عود پلاسمودیوم ویواکس یا اووال Primaquine phosphate	۱۵/۳ میلی گرم درمان پایه (۲۶/۵ میلی گرم نمک فسفات) در روز به صورت خوراکی برای ۱۴ روز ۴۵ میلی گرم پایه (۷۹ میلی گرم نمک آن) در هفته بمدت ۸ روز (۳ قرص هر هفته بمدت ۸ هفته)	۰/۳ میلی گرم درمان پایه (۰/۵ میلی گرم نمک آن) بر حسب هر کیلوگرم وزن در روز بمدت ۱۴ روز
یا		
درمان با Clindamycin, tetracycline دراصل ۲-۳ روز پس از شروع درمان با quinone شروع می شود به جهت اینکه عوارض جانبی این دو دارو با عوارض جانبی کینین اشتباه نشود. Halofantrine توسط FDA بعنوان دارو در درمان بالغین یا اطفال تصویب نشده است. سمیت قلبی ناشی از این دارو می تواند کشنده باشد.		

جدول شماره ۲ درمان دارویی مالاریا

دارو	دوز بالغین	دوز در اطفال
پلاسمودیم ویاکس، اووال، مالاریه و پلاسمودیم فالسیپاروم حساس به کلروکین  Chloroquine	۳۰۰ میلی گرم درمان پایه (۵۰۰ میلی گرم کلروکین فسفات) به صورت خوراکی در هفته	۵ mg/kg در مان پایه (۳ mg/kg / ۸ نمک آن) به صورت خوراکی در هفته
پلاسمودیم فالسیپاروم مقاوم به کلروکین  Mefloquine (Lariam)	۲۵۰ mg خوراکی در هفته	۱۹-۱۵ kg : ۰/۲۵ قرص (۶۲/۵ mg) ۳۰-۲۰ kg : ۰/۵ قرص (۱۲۵ mg) ۴۵-۳۱ kg : ۰/۷۵ قرص (۱۸۷/۵ mg) ۴۵ > kg : ۱ قرص (۲۵۰ mg)
Doxycycline (Vibramycin)	۱۰۰ mg خوراکی روزانه	در اطفال کمتر از ۸ سال کمتر اندیکه است
Chloroquin باضانه Proguanil	Chloroquine همانگونه که در بالا ذکر شد بعلاوه ۲۰۰ mg در روز Proguanil به صورت خوراکی	۲ mg/kg روزانه نهایتاً تا ۱۰۰ mg در روز به صورت خوراکی Chloroquine همانند بالا به همراه Proguanil ۲ سال < : ۵۰ mg در روز سال ۲-۶ : ۱۰۰ mg در روز سال ۷-۱۰ : ۱۵۰ mg در روز سال > ۱۰ : ۲۰۰ mg در روز

جدول شماره ۳ پروفیلاکسی داروئی در مالاریا



شکل شماره ۲ مشخصات اسمیر پلاسمودیم فالسیپاروم

- ۱- رینگ
- ۲- رینگ همراه با دوهسته
- ۳- سه رینگ در یک RBC
- ۴- فرم آمیوبید
- ۵- مورولا (در مالاریای فالسیپاروم توأم با کوما دیده می شود)
- ۶- گامتوسیت ماده
- ۷- گامتوسیت نر
- ۸- اریتروسیت احاطه شده توسط دانه های مورر (Maurer's dots)
- ۹- پلاکت
- ۱۰- نوتروفیل



سؤالات مقاله بازآموزی مالاریا

۱) شایع ترین عامل مالاریا در ایران کدام است؟

- ۱- ویواکس  
۲- فالسیپاروم  
۳- اووال  
۴- مالاریه

۲) عود (Relapse) در کدام نوع مالاریای زیر دیده نمی شود؟

- ۱- فالسیپاروم  
۲- ویواکس  
۳- اووال  
۴- هیچکدام

۳) بیماری با تب و لرز، ۵ روز پس از بازگشت از بندرعباس به شما مراجعه نموده است. کدام آزمایش زیر را برای این بیمار

جهت تشخیص مالاریا پیشنهاد می کنید؟

- ۱- لام خون  
۲- کشت خون  
۳- کشت مغز استخوان  
۴- سرولوژی

۴) آقای ۲۵ ساله ای پس از مسافرت از جنوب با تب و لرز مراجعه کرده است. در لام خون بیمار دابل رینگ (دو رینگ در یک

گلبول قرمز) و گامت موزی شکل گزارش شده است. محتمل ترین مالاریا کدام است؟

- ۱- مالاریه  
۲- ویواکس  
۳- فالسیپاروم  
۴- اووال

۵) شایع ترین مالاریای ناشی از انتقال خون در ایران کدام است؟

- ۱- مالاریه  
۲- ویواکس  
۳- فالسیپاروم  
۴- اووال

۶) آقای ۲۳ ساله ای با تب و لرز و لام خون مثبت ویواکس مراجعه نموده است. WBC: 8000, PMN:70%, Lymph: 30%

G6PD کافی گزارش شده است، کدام رژیم زیر را توصیه می کنید؟

- ۱- ده قرص کلروکین به تنهایی  
۲- ده قرص کلروکین همراه پریماکین روزی یک قرص برای ۵ روز  
۳- ده قرص کلروکین همراه پریماکین روزی یک قرص برای ۱۴ روز  
۴- هیچکدام

۷) شخصی قصد سفر به منطقه مالاریا خیز را دارد که در آن موارد مقاوم به کلروکین گزارش نشده است. در این مورد با شما

مشورت می نماید. کدام رژیم زیر را توصیه می کنید؟

- ۱- روزانه ۲ قرص کلروکین تا یک هفته پس از بازگشت  
۲- هفته ای دو قرص کلروکین از یک هفته قبل تا ۴ هفته پس از بازگشت  
۳- روزانه ۲ قرص کلروکین از یک هفته قبل تا ۴ هفته پس از بازگشت

۴- هفته ای دو قرص کلروکین از یک هفته قبل تا برگشت از مسافرت

۸) زن حامله ای با تب و لرز و لام خون ویواکس مراجعه کرده است، کدام رژیم زیر را پیشنهاد می کنید؟

- ۱- کلروکین به تنهایی
- ۲- پریماکین به تنهایی
- ۳- کلروکین + پریماکین بمدت ۳ روز
- ۴- کلروکین + پریماکین بمدت ۱۴ روز

۹) کدام عارضه مالاریا در مادر حامله گزارش شده است؟

- ۱- مرگ مادر
- ۲- سقط جنین
- ۳- مرگ جنین
- ۴- هر سه

۱۰) کدامیک از موارد زیر از راههای انتقال مالاریا محسوب می شود؟

- ۱- مادر به جنین
- ۲- انتقال خون
- ۳- انتقال با سوزن آلوده
- ۴- هر سه راه امکان پذیر است.

۱۱) بیماری مالاریائی دچار هیپوگلیسمی شده است، کدامیک از علل زیر در این امر نقش ندارد؟

- ۱- تولید بیشتر انسولین
- ۲- کاهش گلیکوژن کبد
- ۳- کاهش  $TNF\alpha$
- ۴- مصرف انگل

۱۲) سندرم نفروتیک در کدام مالاریا بطور کلاسیک دیده می شود؟

- ۱- فالسیپاروم
- ۲- ویواکس
- ۳- مالاریه
- ۴- اووال

۱۳) جمله صحیح در مورد ناقل (پشه) مالاریا کدام است؟

- ۱- فقط پشه نر در انتقال بیماری نقش دارد.
- ۲- فقط پشه ماده در انتقال بیماری نقش دارد
- ۳- هم پشه ماده و هم پشه نر در بیماری نقش دارند
- ۴- پشه نر اساساً و پشه ماده گاهی در انتقال بیماری نقش دارند.

۱۴) Black Water fever به طور معمول در کدام مالاریا دیده می شود؟

- ۱- فالسیپاروم
- ۲- ویواکس

۳- اووال ۴- مالاریه

۱۵) در مورد فالسیپاروم و RBC آلوده، کدام گزینه نادرست است؟

- ۱- اندازه RBC آلوده بزرگتر است
- ۲- گامت آن موزی شکل است
- ۳- ممکن است دابل رینگ دیده شود
- ۴- ممکن است دابل کروماتین دیده شود.

۱۶) کدامیک از داروهای زیر جزء داروهای مالاریا نیست؟

- ۱- مترونیدازول
- ۲- مفلوکین
- ۳- کینین
- ۴- پریماکین

۱۷) مدت کمون مالاریا به طور معمول چند هفته پس از نیش زدن پشه می باشد؟

- ۱- ۱-۳ هفته
- ۲- ۲-۶ هفته
- ۳- ۶-۱۲ هفته
- ۴- بیش از ۱۲ هفته

۱۸) بیماری با تب و لرز مراجعه کرده و در لام خونی وی ویواکس مشاهده شده است. در بررسی انجام شده علت مالاریا در

بیمار، مربوط به انتقال خون بوده است. کدام رژیم را توصیه می کنید؟

- ۱- کلروکین به تنهایی
- ۲- پریماکین به تنهایی
- ۳- کلروکین + ۵ روز پریماکین
- ۴- کلروکین + ۱۴ روز پریماکین

۱۹) ظهور مجدد (Recrudescence) مالاریا مالاریه تا چند سال ممکن است رخ دهد؟

- ۱- حداکثر ۳ سال
- ۲- حداکثر ۵ تا ۱۰ سال
- ۳- ۱۰-۲۰ سال
- ۴- ممکن است بیش از ۳۰ سال هم دیده شود

۲۰) بطور معمول مالاریای سه به یک خوش خیم مربوط به کدام پلاسمودیوم است؟

- ۱- مالاریه
- ۲- ویواکس
- ۳- فالسیپاروم
- ۴- در هر سه دیده می شود

## REFERENCES:

- 1) Lovis H. Miller., David A. Warrell., Adel A. F. Mahmoud; *Tropical and Geographical Medicine*, 1990, pp. 245-263 .
- 2) Michael Katz, *Parasitic diseases*. 1982, pp. 149-161.
- 3) Abram S. Benenson., *Control of communicable diseases Manual*, 1995, pp. 283-292.
- 4) Markel Voge, *Medical parasitology*, 1986, pp.79-101.
- 5) Donald J. Krostad, *Principles and practice of infection disease*, 4th ed 1995, pp. 2415-2427.
- 6) Kim Y. H., Bruteon M., Parldin P., Wateston T., Stan P., *Disease of kidney, Disease of children in the sub tropical and tropical*. 4th ed. 1991, pp. 794-797.
- 7) Thomas Strickand Hunter, *Tropical Medicine*, 7th ed. ,1991, pp. 586-617.
- 8) Nicholas J. White, *Harrison's principles of internal medicine*, 14th ed., 1998, pp. 480-487.
- 9) Donald J. Krostad, *Cecil textbook of medicine*, 20th ed., 1996, pp. 1893-1895.
- 10) Kwiatkowski D., Hill A. V., Sambou et al., TNF concentration in fatal cerebral non fatal cerebral and uncomplicated plasmodium flaciparum, *Lancet*, 1990: 1201-4.
- 11) Anonymous, Halofantrine in the tratment on malaria, *Lancet*, 198, 2: 537-8.
- 12) Rudnisky G., Miller K. D., Padua stull, Continiuous infusion of quinidine gluconate for treating children with sever plasmodium malaria, *J. Infect. Dis.*, 1987, 155: 1040-1043.
- 13) Carlos Clinton Campbell, Paul D. Hoeprich; *Infection Disease*, 4th ed. 1995, pp. 1327-1337.

۱۴) صاحبی - اسماعیل، بیماری انگلی در ایران - تهران ۱۳۶۹ ص ۴۳۵-۳۳۵.