

SITMA

DR. ALİ ACAR

Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eđt.Arş.Hst

- *Plasmodium falciparum*
- *P. vivax*
- *P. ovale*
- *P. malaria*
- *P. knowlesi*

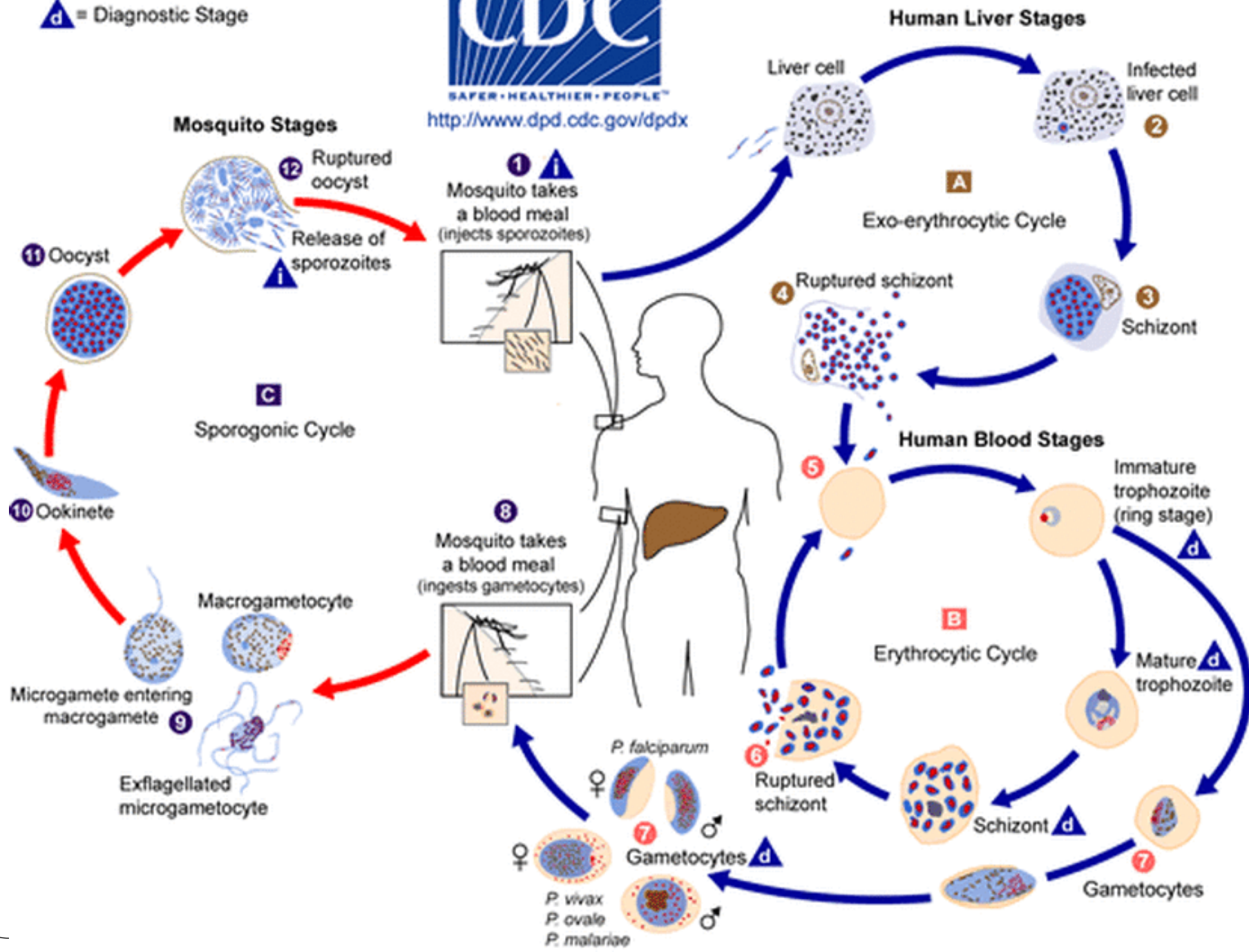


	<i>P. falciparum</i>	<i>P. vivax</i>	<i>P. ovale</i>	<i>P. malaria</i>	<i>P. knowlesi</i>
Coğrafya	Tropikal ılıman	Tropikal ılıman, Batı Afrika'da yok	Tropikal, B. Afrika'da endemik, Filipin, Endonezya, Papua Yeni Gine	Tropikal, izole	Güne, Güneydoğu Asya
Eritrosit tercih	Tüm yaş	Genç, retikülosit	Genç, retikülosit	Yaşlı	Tüm yaş
İnfekte KK çapı	Normal	Normalden Artmış	Artmış	Notrmlal veya küçük	Normal
Ameboid trofozit	Yok	Var	Var	Yok	Yok
Bant formu	Yok	Yok	Yok	Var	Var
Şizont	16-20 meroziot, periferall kanda çok az	20-24 meroziot	4-16 merozit (tipik 8)	6-12 meroziot	8-16 (10)
Klorokin direnci	Evet	Evet	Yok	Nadir	yok
Hipnozot	Yok	Var	Var	Yok	Yok
İnkübasyon	12)8-25) gün	14 (10-30, nadiren aylar)	15 (10-20) gün	18 (15-35, nadiren aylar, yıllar)	Kesinlik yok
KC evresi	11 gün	12 gün	12 gün	32 gün	Kesinlik yok
KK siklusu	48 saat	48 saat	48 saat	72 sat	Kesinlik yok

i = Infective Stage
d = Diagnostic Stage



<http://www.dpd.cdc.gov/dpdx>



Malarya'nın zamanda yolculuğu

Yarım Milyar Yıl Önce

Pre-prazitik atalarının varlığı

150-200 milyon yıl önce

Erken çift kanatlılar , sivrisinek ataları görülmeye başladı

130 milyon yıl önce

Çift kanatlılar ve vertabralılar arasında yaşam döngüsü geliştirdi

130 milyon yıl önce

Memeli ve kuş malarya parazitleri farklılaştı

100 milyon yıl önce

P. malariae, *P. ovale* ve *P. vivax* parazit türlerinin genetik farklılaşması

5 milyon yıl önce

P. falciparum evrimleşti

2-3 milyon yıl önce

P. cynomolgi'den *P. vivax* farklılaştı

4000-10000 yıl önce

P. falciparum ölümcül suşları görülmeye başladı

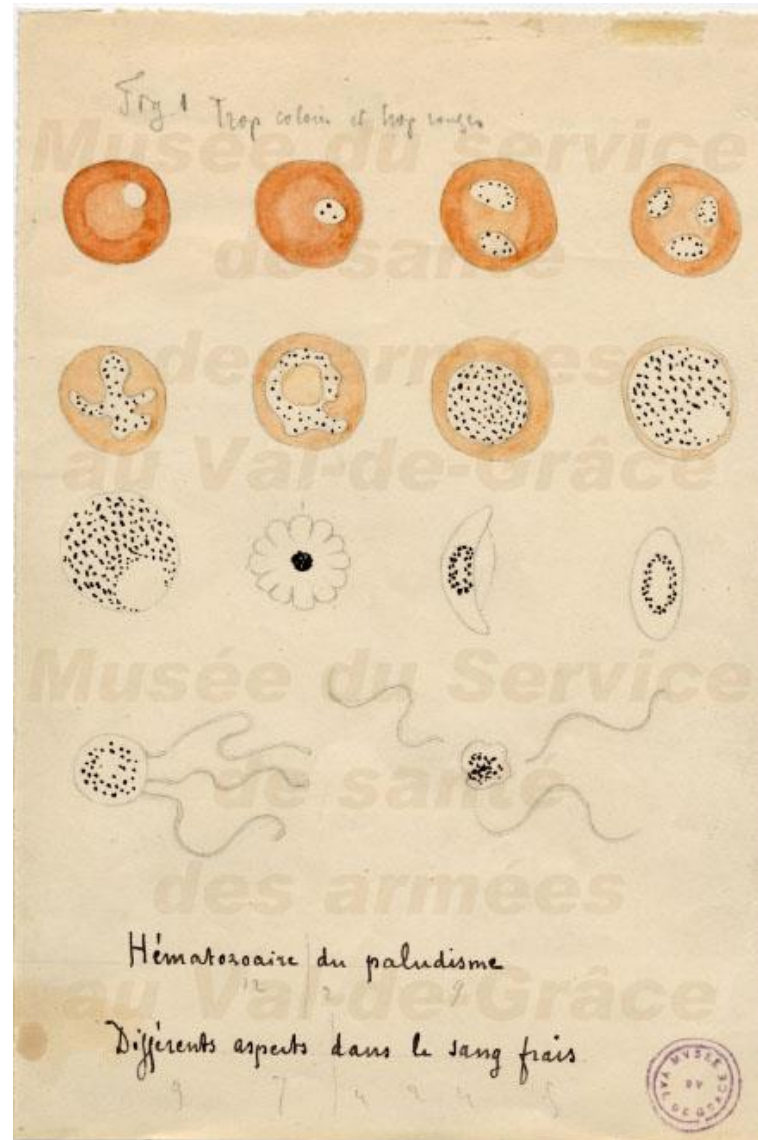
4000-5000 yıl önce

Afrika'da Anofel cinsi sivrisinekler insana özgün hale geldiler

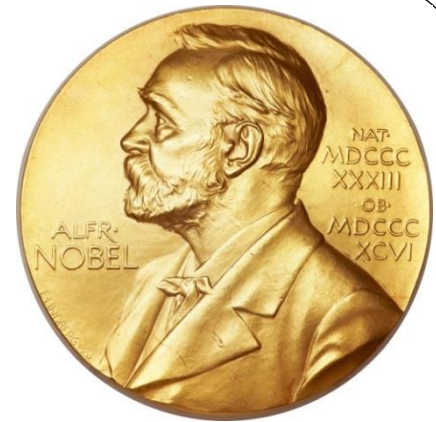
Antik çağların efendisi (MÖ 2700-340)

- Çin; Nei Ching (The Canon of Medicine) MÖ 2700
- Yunanistan MÖ 4 YY
 - Hippocrates semptomları tarif etmiş
- Hindistan; Sustruta MÖ 6 YY
- Roma; bataklıkla ilişkisi yazılmış

Charles Luis Alphonse Laveran



Plasmodium Nobel



- Sir Ronald Ross 1902
- Charles Luis Alphonse Laveran 1907
- Julius Wagner-Jauregg 1927
- Paul Herman Müller 1948
- Youyou Tu 2015



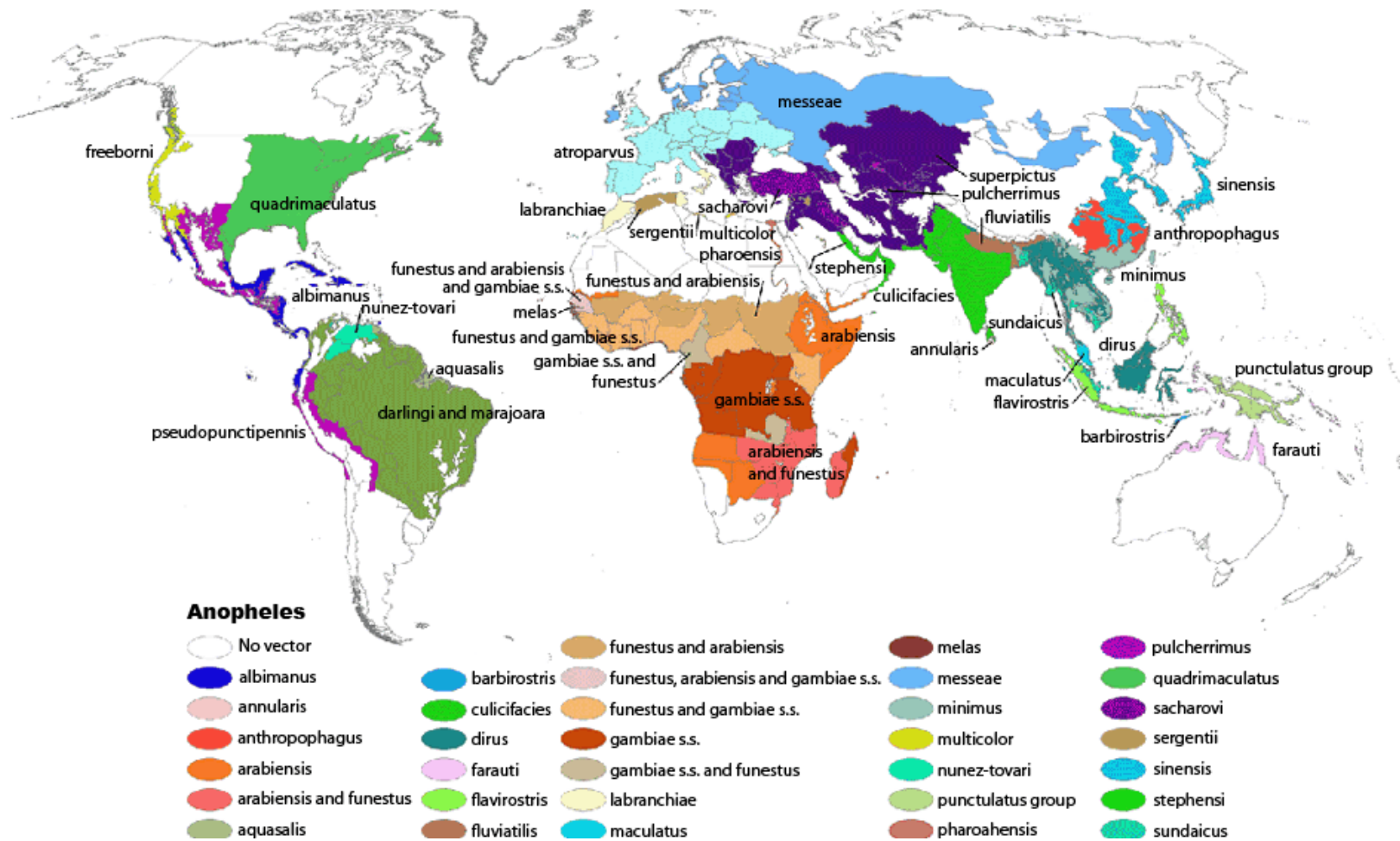
Qinghao plant (*Artemisia annua*)



Cinchona officinalis



Quinquina calisaya
(*Cinchona* | kınakına) ağacı kabukları



Epidemiyoloji

Figure 1.1 Countries endemic for malaria in 2000 and 2016. Countries with 3 consecutive years of zero indigenous cases are considered to have eliminated malaria. No country in the WHO European region reported indigenous cases in 2015 but Tajikistan has not yet had 3 consecutive years of zero indigenous cases, its last case being reported in July 2014. Source: WHO database

Hipoendemik $\leq 10\%$
Mezoendemik $11-50\%$
Hiperendemik $51-74\%$
Haloendemik $\geq 75\%$

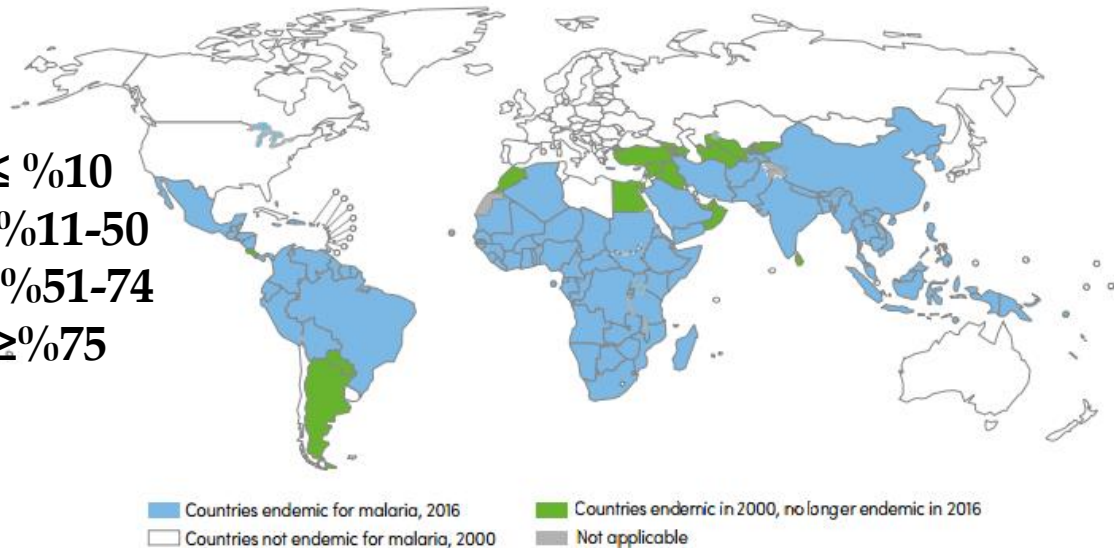


Table 1.1 Global targets for 2030 and milestones for 2020 and 2025. Source: (2)

WHO: Malarya vaka ve ölüm 2015

DSÖ Bölgeler	Popülasyon (X1000)	Vaka (X1000)	2000-2015 azalma (%)	P.vivax (%)	Ölüm	2000-2015 azalma (%)
Afrika	989 173	188 000	-12	<1	395000	-48
Güneydoğu Asya	1 928 174	20 000	-39	50	32000	-37
Doğu Akdeniz	643 784	3900	-57	40	7000	-57
Batı Pasifik	1 847 250	1500	-59	16	3200	-60
Amerika	986 705	660	-74	71	500	-69
Avrupa	910 053	0	-100 ^x	0	0	-
Dünya geneli	7 305 139	214000	-18	6 ^y (%51)	438000	-48
Alt sınır		149000			236000	
Üst sınır		303000			635000	

Türkiye

	2002	2011	2012	2013	2014	2015
Yerli vaka	10 184	4	1	34	0	0
Yabancı hariçten türeyen vaka	40	128	375	251	249	221

Kaynak: Türkiye Halk Sağlığı Kurumu

Falsiparum Sıtmalı Bir Vakada Oral Artemisin-Lümefantrin Tedavi Başarısızlığının Yönetimi

The Management of Therapeutic Failure in a Falciparum Malaria Patient under Oral Arthemether-Lumefantrine Therapy

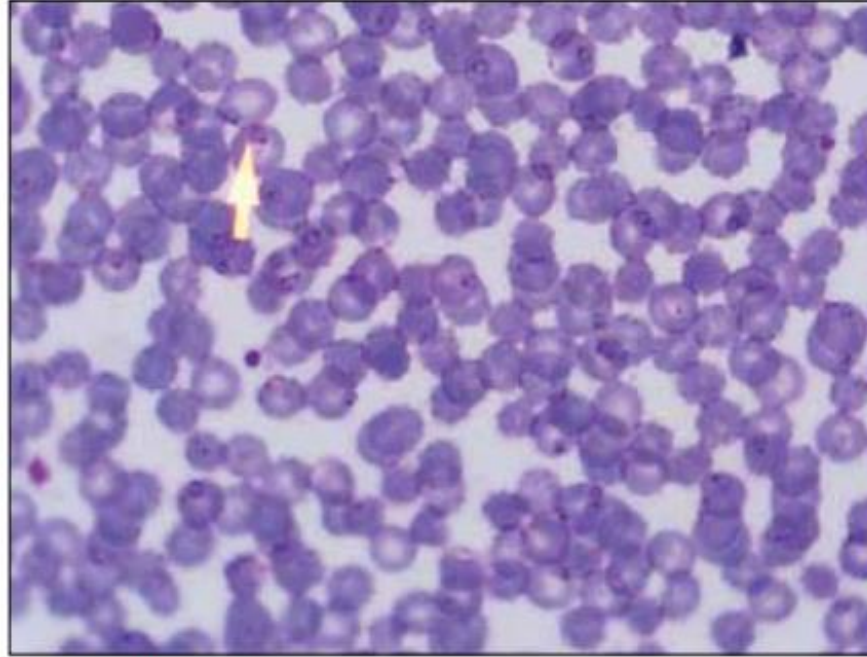
Türkiye Parazitol Derg 2014; 38: 61-7

- 52 yaşında, erkek
- Yakınmaları ve öyküsü
 - Ateş, halsizlik, baş ağrısı, terleme, öksürük
 - Bulantı-kusma ve ishal
- Fizik muayene
 - Ateş 40 C, Nbz 110 | dk, AKB 110 | 70 mm | hg, Solunum 32 | dk
 - Siklolar subikter, KC 2 cm, Traube kapalı
 - GKS 14 (E3V5M6)
- Özgeçmişi
 - 6 aydır Uganda
 - 10 gün önce Türkiye
 - Antimalaryal ilaçlarını sadece 2 hft kullanmış
 - iş arkadaşı Sıtma tanı ve tedavisi

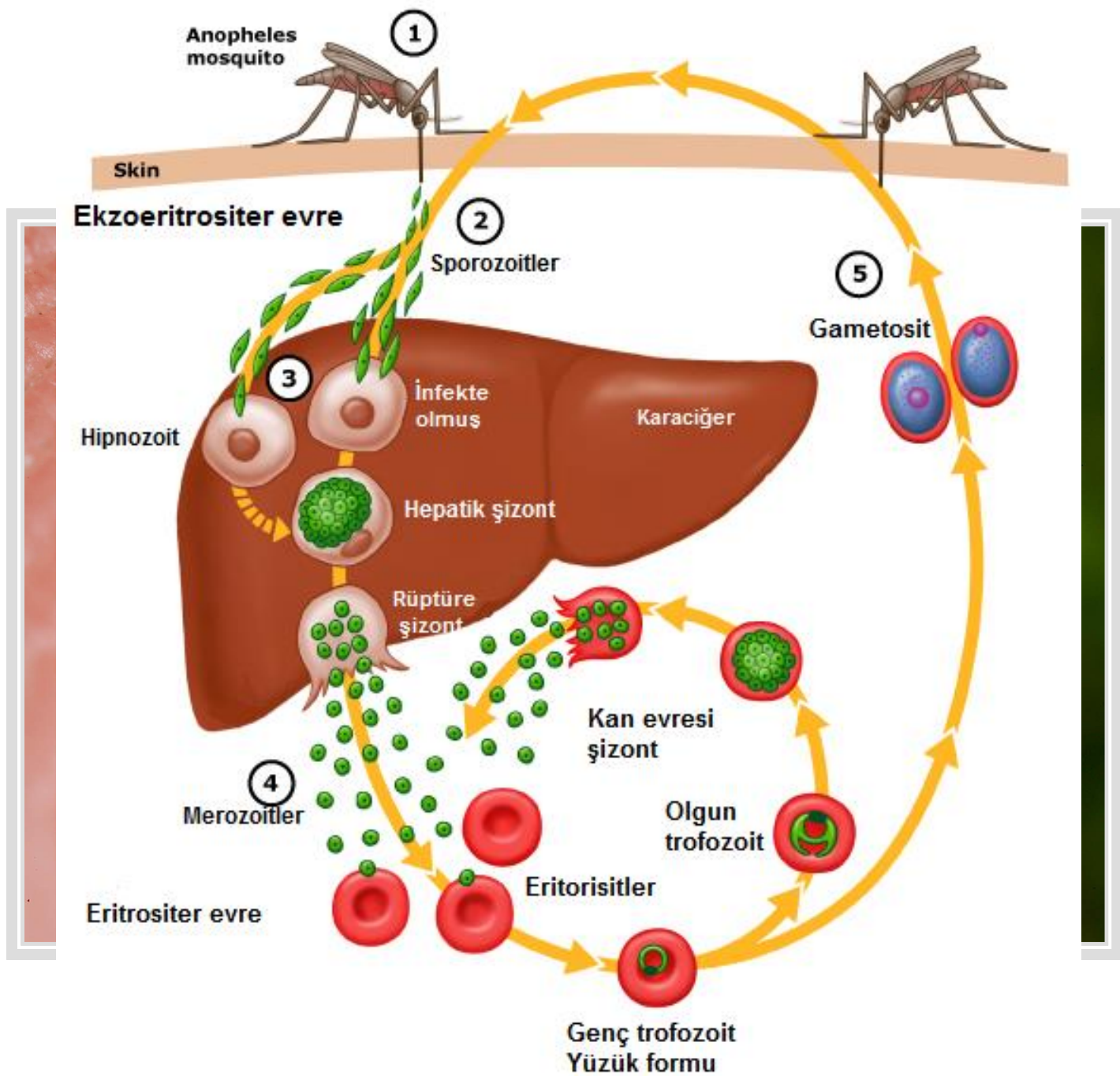
Falsiparum Sıtmalı Bir Vakada Oral Artemisin-Lümefantrin Tedavi Başarısızlığının Yönetimi

The Management of Therapeutic Failure in a Falciparum Malaria Patient under Oral Arthemether-Lumefantrine Therapy

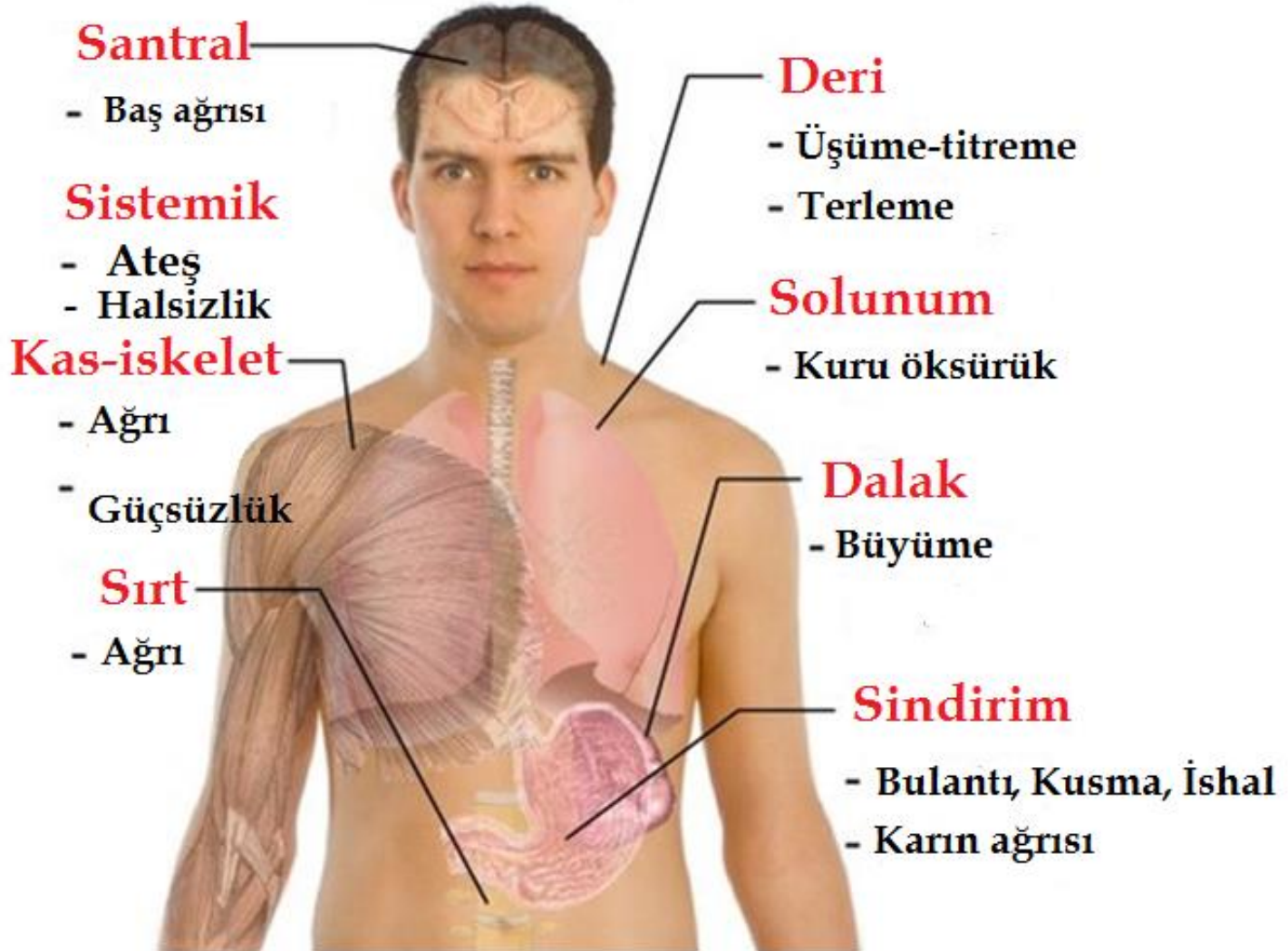
Türkiye Parazitol Derg 2014; 38: 61-7



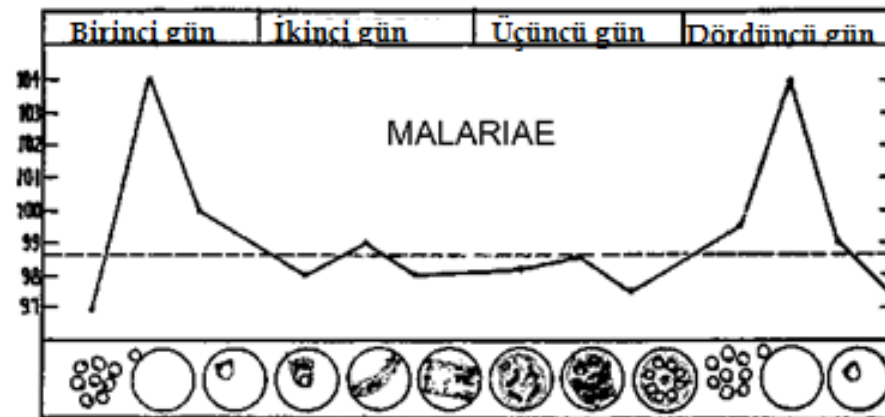
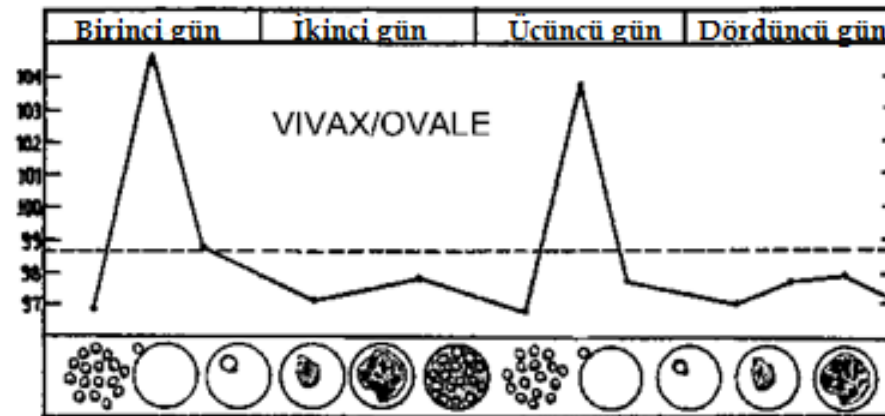
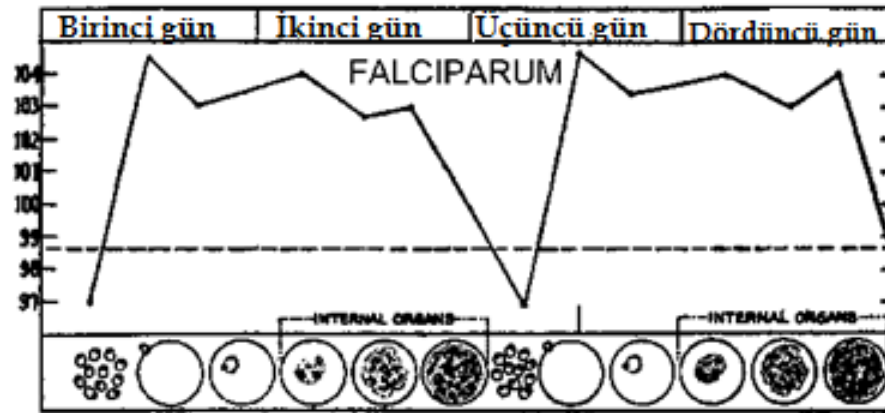
Resim 1. İlk atak tedavisinin 1. günü



SITMA BELİRTİLERİ

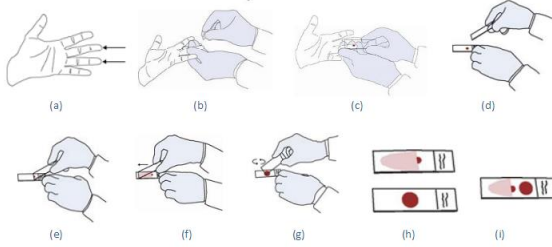






Genetik Direnç

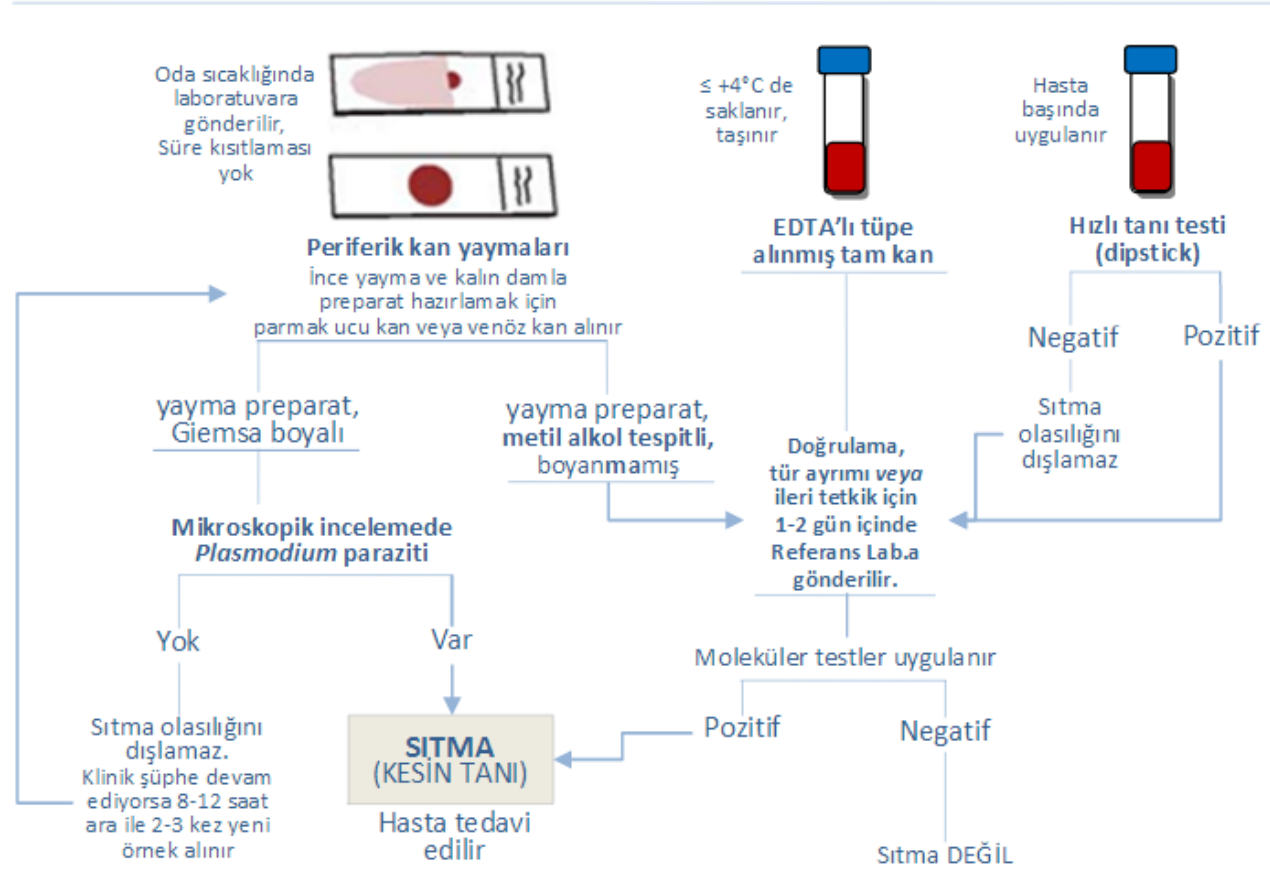
Gen	Varyant
β globülin	Orak ,Talesemiler
α globülin	Talesemiler
Eritrosit bant 3	27 bp delesyonu
Duffy kemokin reseptör	Promoter varyantı
Glikoforin C	Ekzon 3 delesyonu
Glikoz 6 fosfat dehidrogenaz delesyonu	Eksiklik varyantları
ABO glikozil transeferaz	O kan grubu



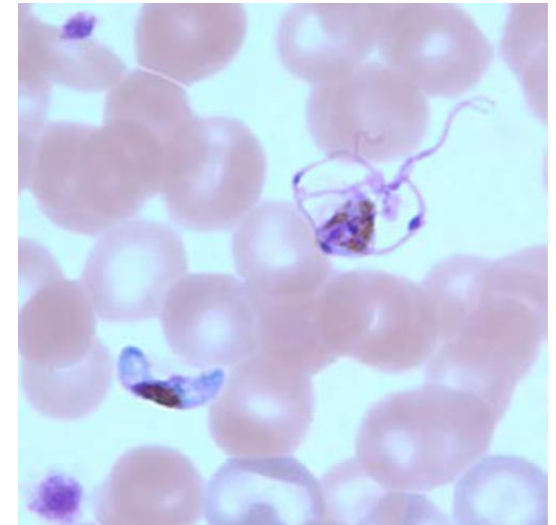
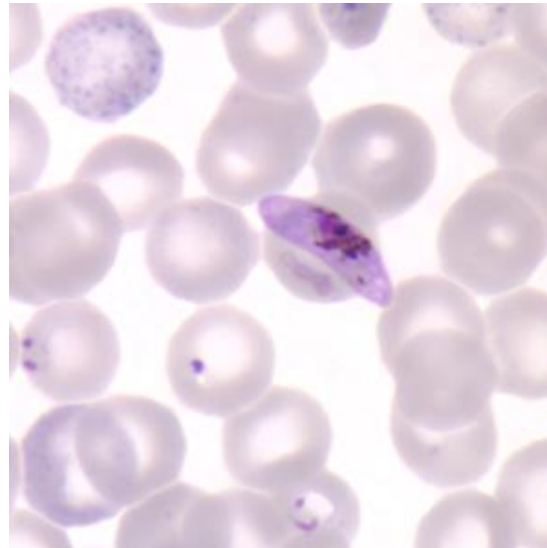
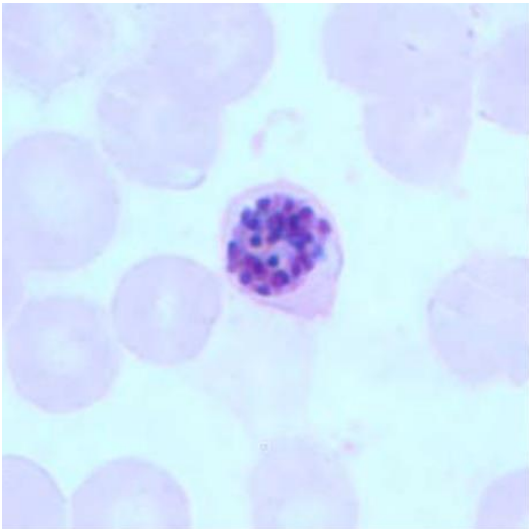
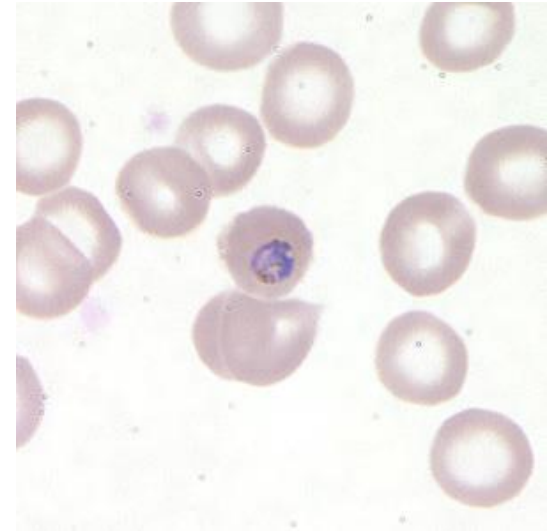
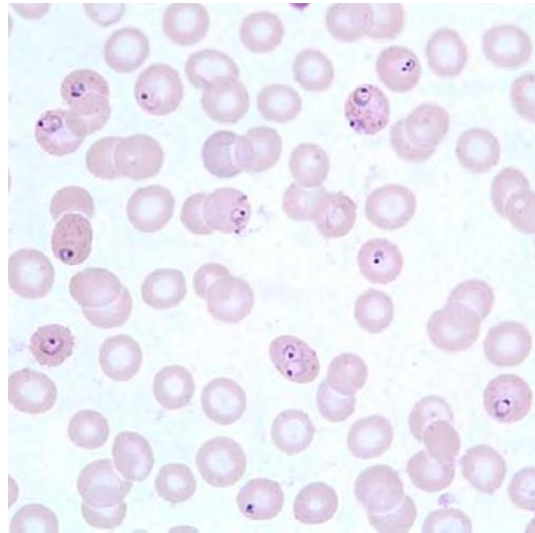
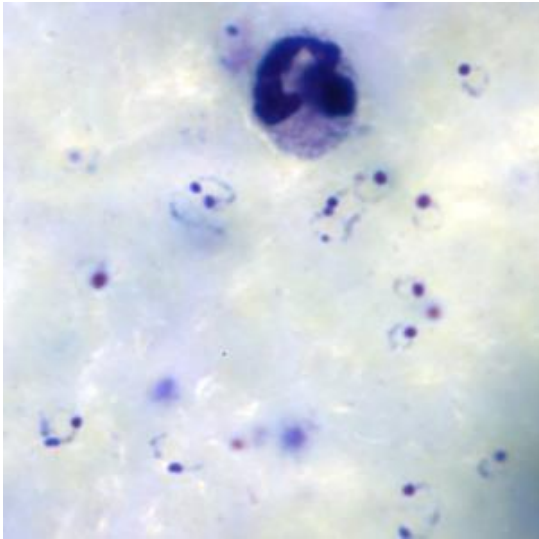
Tanısal Testler

SITMA ŞÜPHELİ VAKA

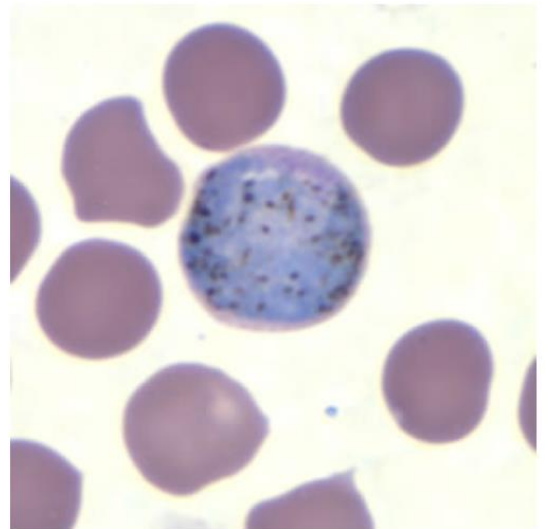
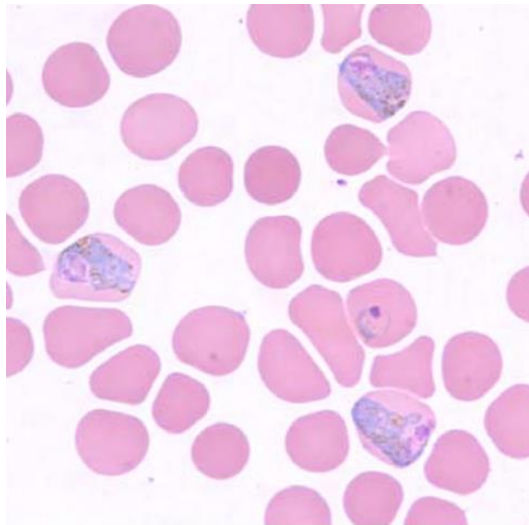
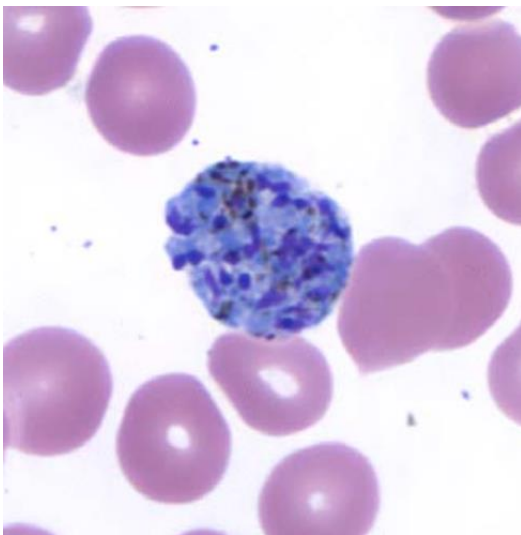
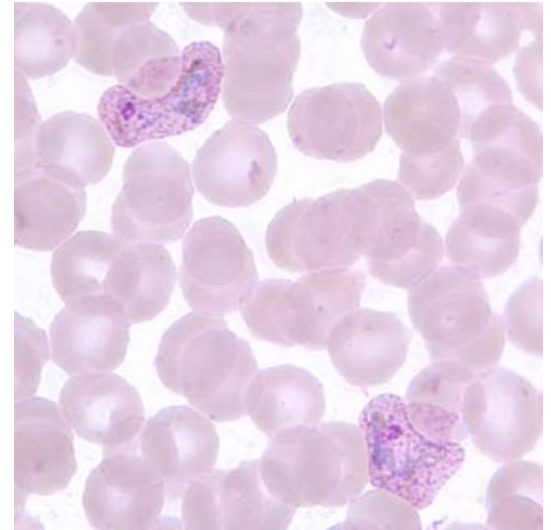
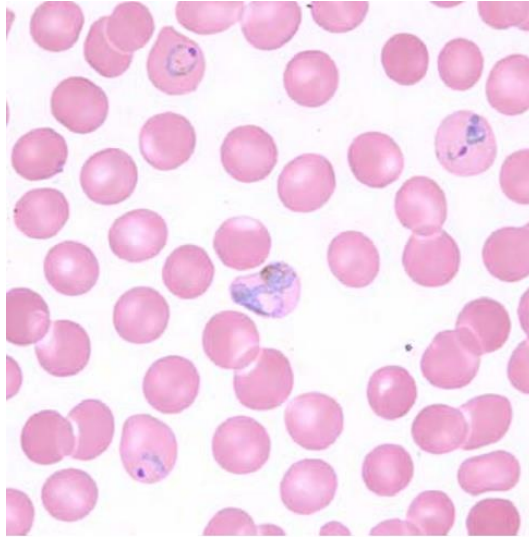
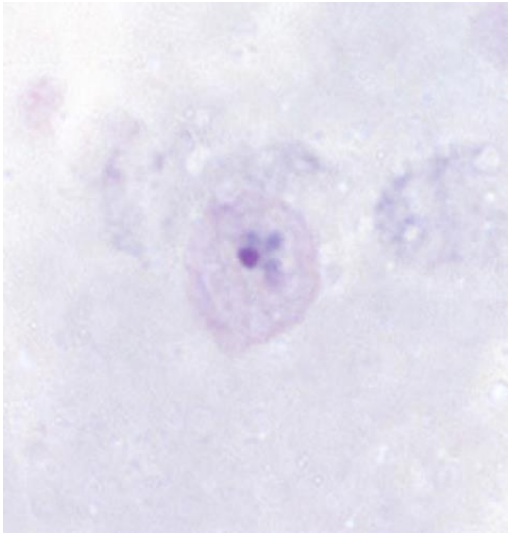
- Ateş, üşüme-titrete, terleme,
- Anemi, splenomegali, trombositopeni
- Endemik bölgede yaşama veya seyahat
- Uygulanan farklı tedavilere rağmen bulguların devamı veya kötüleşmesi



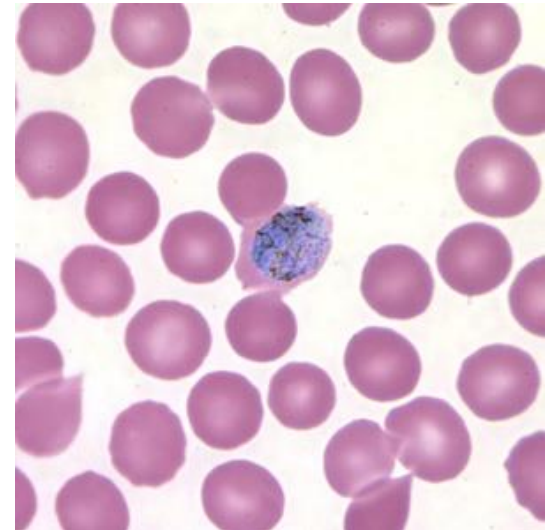
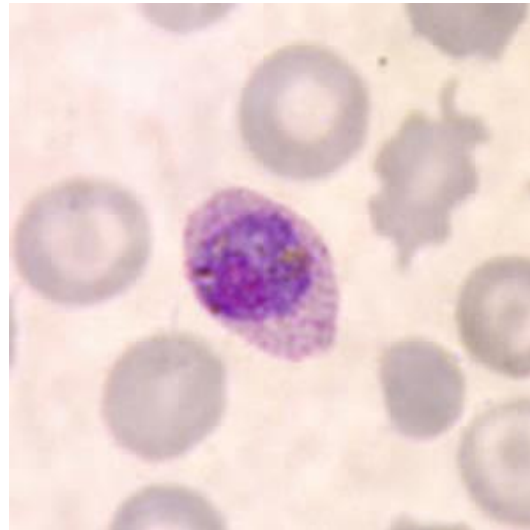
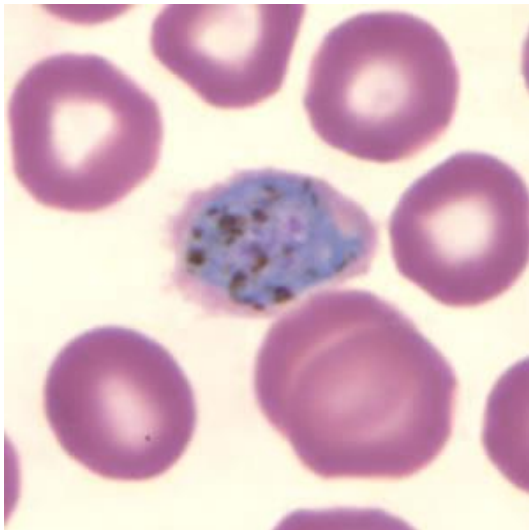
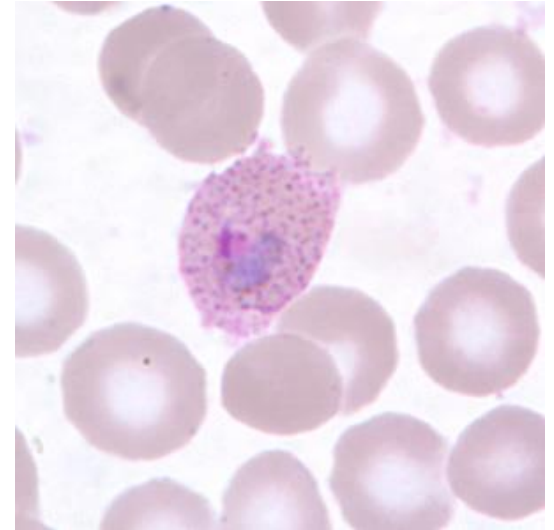
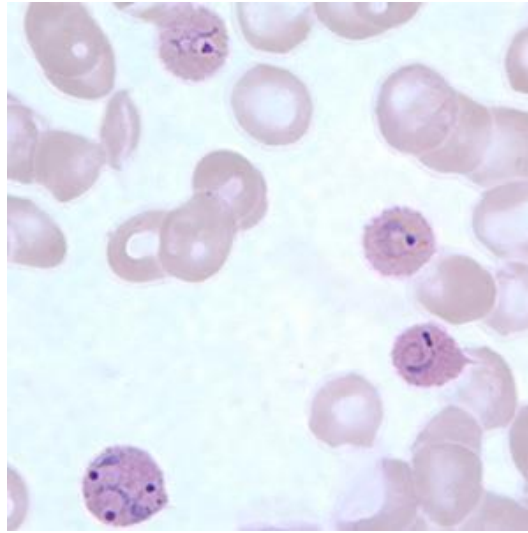
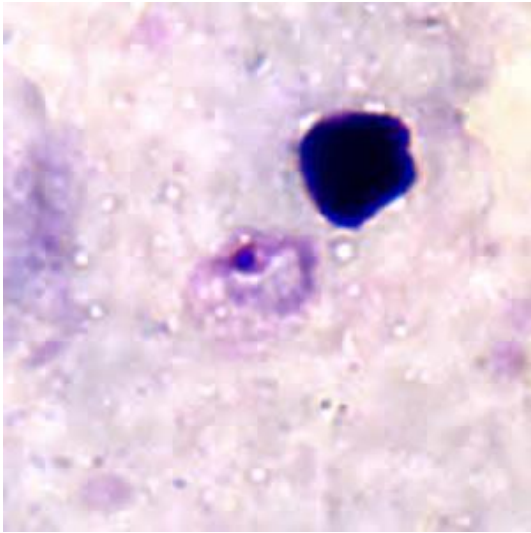
P. falciparum



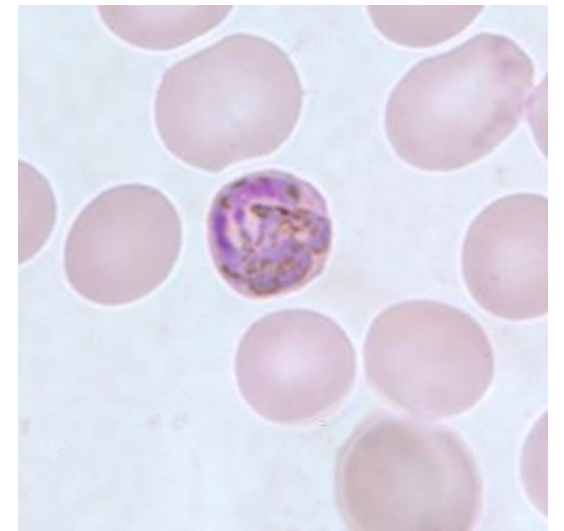
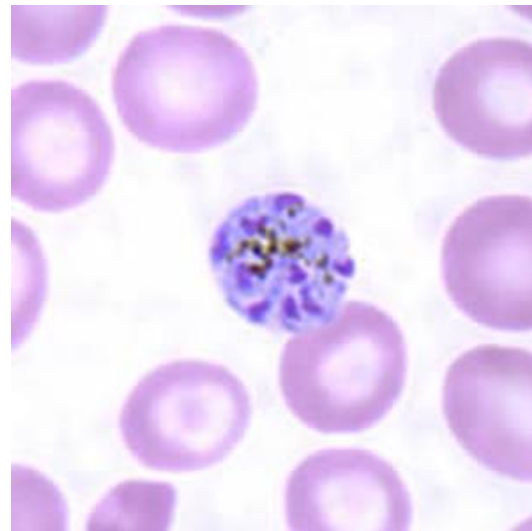
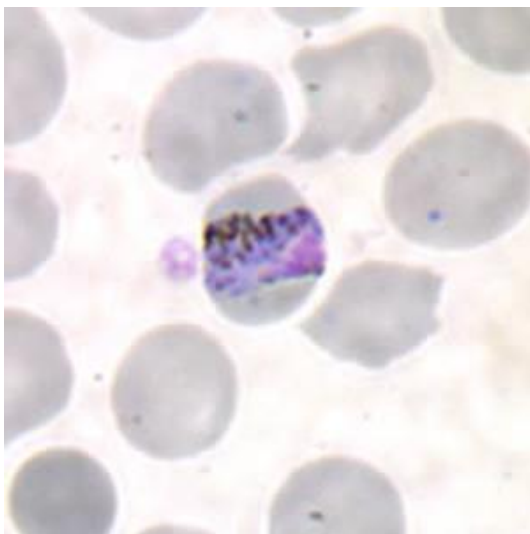
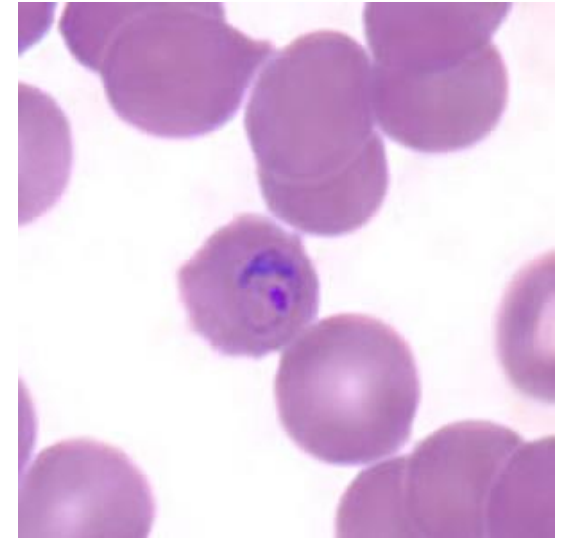
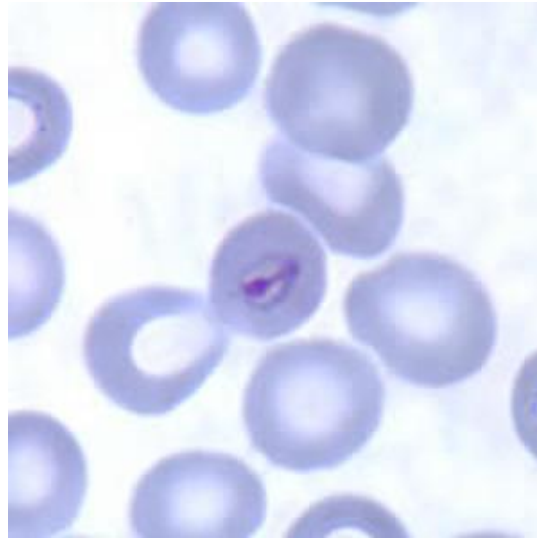
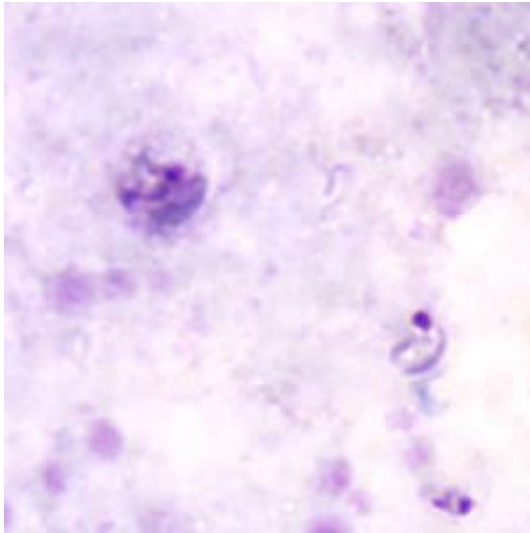
P. vivax

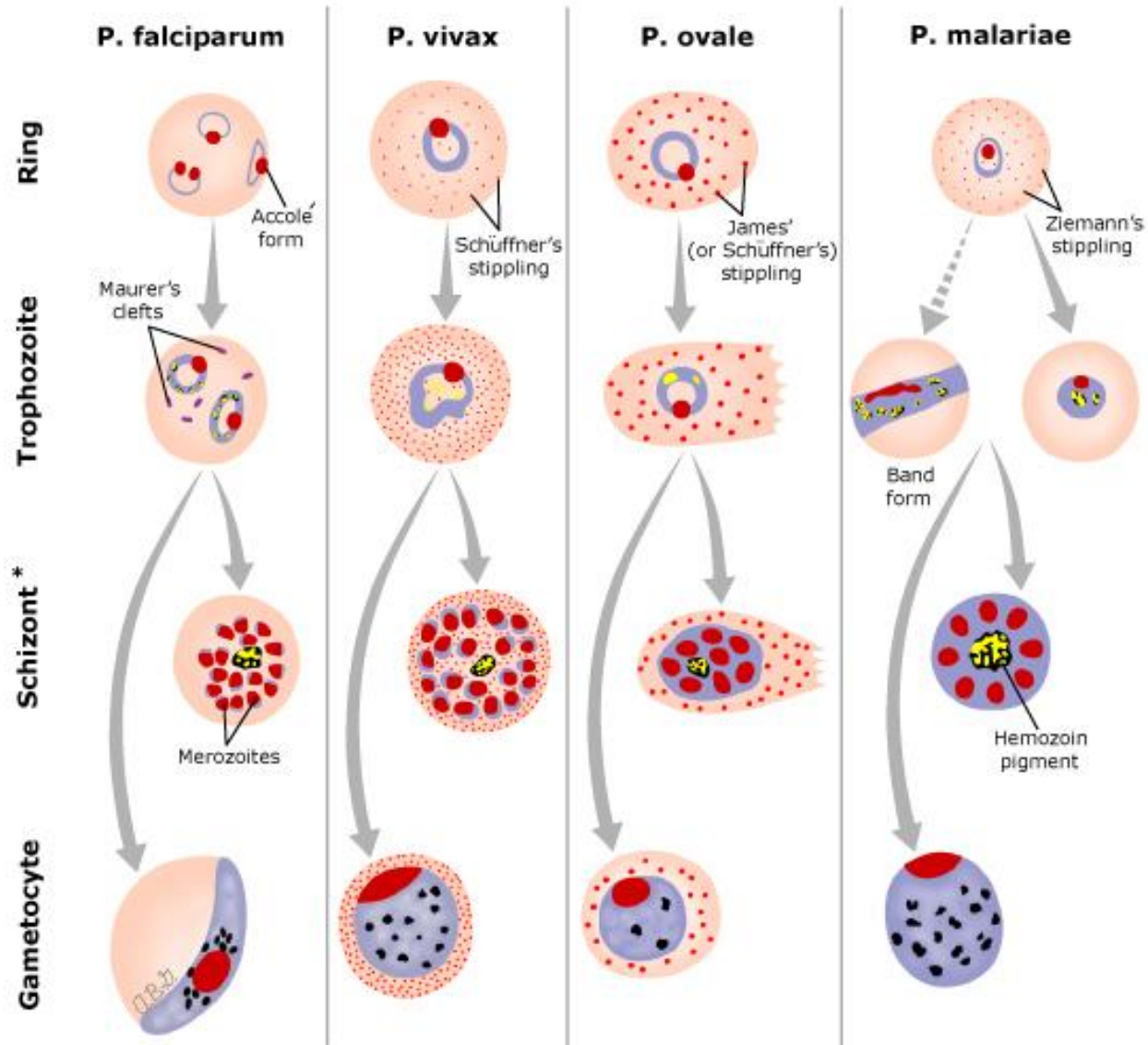


P. ovale



P. malaria





Falsiparum Sıtmalı Bir Vakada Oral Artemisin-Lümefantrin Tedavi Başarısızlığının Yönetimi

The Management of Therapeutic Failure in a Falciparum Malaria Patient under Oral Arthemether-Lumefantrine Therapy

Türkiye Parazitol Derg 2014; 38: 61-7

Tablo 1. Hastanın ilk atak ve rekürrens durumlarındaki laboratuvar değerleri

Tedavi Günü/ Kan Değeri	1.Yatış 1.gün	1. Yatış 3. Gün	1. Yatış 7. Gün	2. Yatış 1. Gün	2. Yatış 3. Gün	2. Yatış 7. Gün	Normal Aralıklar 7. Gün
Beyaz Küre	x 4,36	x 8,09	8,43	6,56	3,59	5,53	4.0-10,5x10 ³ /mm ³
Trombosit	22	x 53,5	x 537	x 219	x 154	x 374	150-450x10 ³ /mm ³
Hemoglobin	x 13,6	x 9,31	x 9,94	11,6	9,34	10,2	13,5-18 gr/dL,
ALT	x 97	x 94	x 54	x 29	x 38	18	5-40 U/L
AST	x 85	x 126	x 39	x 44	x 52	17	5-40 U/L
Total Bilirubin	x 2,70	x 10,06	x 1,50	x 1,44	x 1,64	0,50	0,2-1,2 mg/dL
İndirek Bilirubin	x 1,60	x 5,00	1,00	1,10	1,25	0,25	0,1-0,3 mg/dL
Üre	x 105	127	24	38	32	26	15-44 mg/dL
Kreatinin	1,54	x 1,21	1,05	1,26	1,23	1,25	0,6-1,4 mg/dL
Albumin	x 5,09	2,95	3,67	3,84	3,42	3,43	3,5-5,0 g/dL
PTZ	x 14,8	12,7	14,03	11,8	11,9	12,2	10-14 sn
INR	x 1,35	x 1,15	x 1,28	x 1,07	x 1,08	1,10	0,8-1,2
ESH	x 24	x 32	x 46	x 46	x 39	16	0-15 mm/h
CRP	x 250	206	x 43	70	23	7,42	0-8 mg/dL
D-Dimer	4,32	16,36	3,87		1,84		0-0,55 mg/dL
Fibrinojen	319	307	190		333		200-400 mg/dL

ALT: alanin aminotransferaz; AST: aspartat aminotransferaz; ESH: eritrosit sedimentasyon hızı, CRP: C-Reaktif Protein, PTZ: Protrombin zamanı

Spesifik Rutin Labaratuvar Test YOK

- Anemi %41

Kain KC. Clin Infect Dis. 1998

- WBC

- Lökositoz %3
- Lökopeni %62

- Trombositopeni, ateş, splenomegali

- Duyarlilik %71, Ozgulluk %88

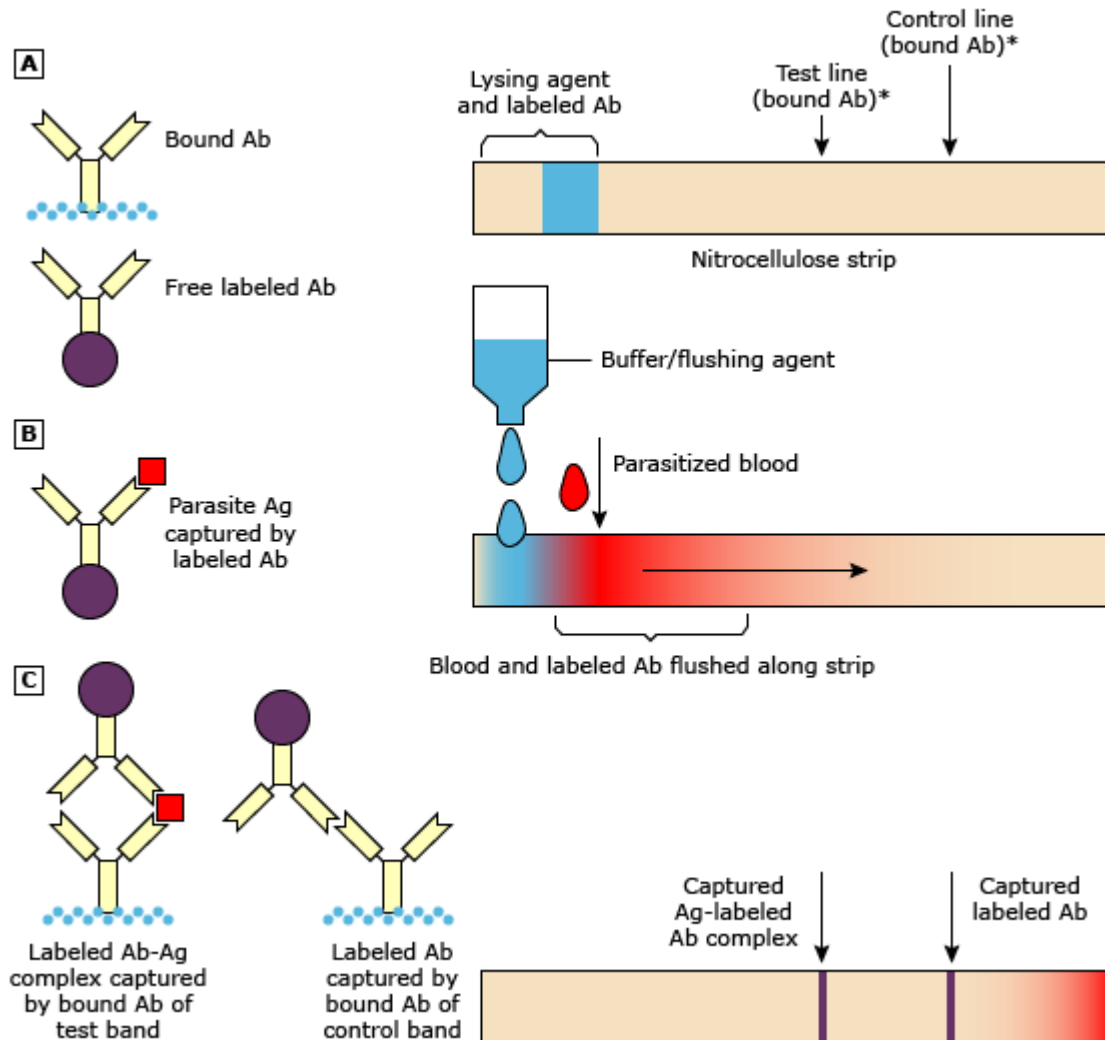
Maroushek SR. Pediatr Infect Dis J. 2005

- Trombositopeni ve hiperbilirubinemi

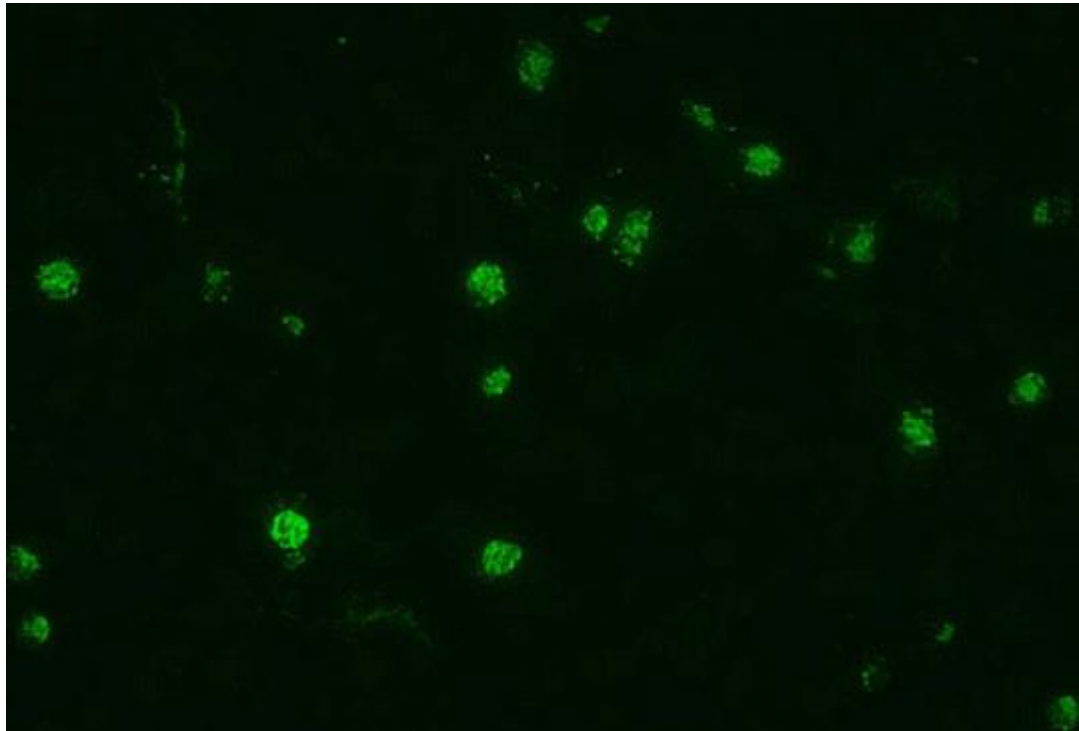
- Tanısal odds ratio 74,%95 CI 9,2-601 ve 11,%95 CI 8-15)

Taylor SM, Taylor SM

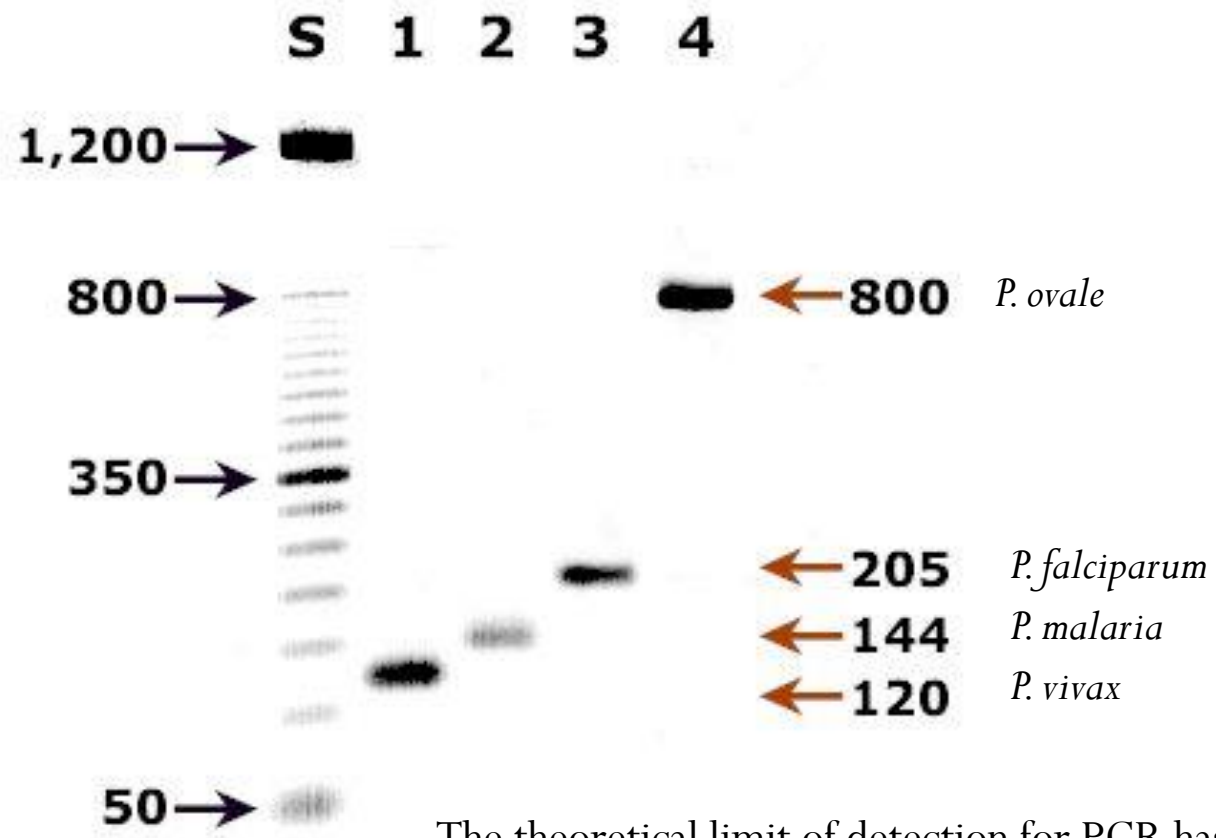
Hızlı tanı testleri



IFA

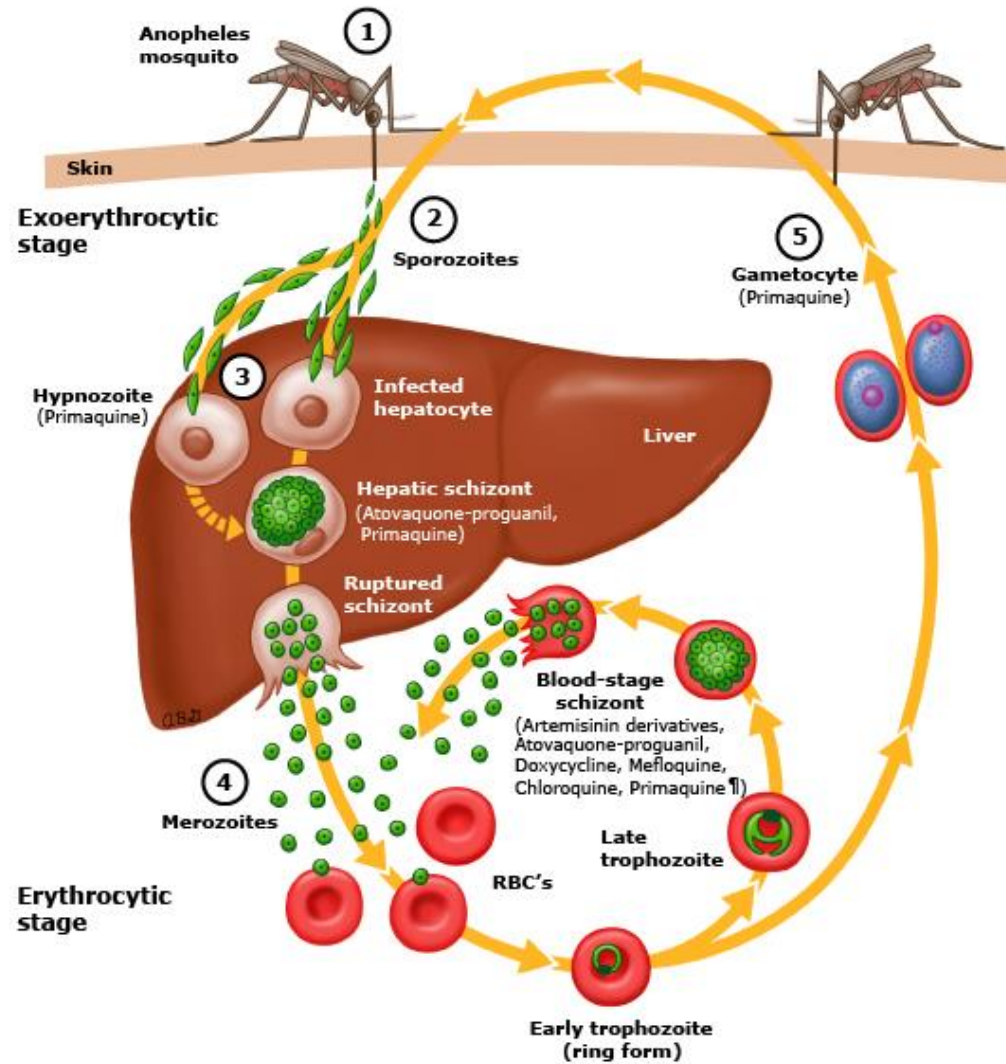


Molekuler tanı: PCR



The theoretical limit of detection for PCR has been estimated at 0.02 to 1 parasite/microL [[114](#)].

TEDAVI



Parenteral tedavi

I. Artemisinin türevleri

Artesunate (öncelik)	≥20 kg 2,4 mg kg IV, 12 ve 24. saat tekrar, takiben 2,4mg kg gün <20 kg 3 mg kg IV, 12 ve 24. saat tekrar, takiben 3 mg kg gün (3 gün 5doz)
Artemether	3,2 mg kg IM, takiben 1,6 mg kg gün IM (5 doz)

II. Kinin veya Kinidin

Kinin dihidroklorit	16,7mg baz (20mg tuz) kg %5 dekstroz 4 saat inf, takiben 8,35mg baz(10mg tuz) kg 4 saatlik inf. 3x1 (7 gün Asya: 3 gün Afrika(G.Amerika))
Kinidin glukonat	6,25mg baz (10 mg tuz) kg IV (maksimum 600mg) 1-2 saat yükleme, 0,0125 mg baz (0,02 tuz) kg dk devamlı inf. Alternatif:15 mgbaz(24mg tuz) kg 4 saat, 7,5mg baz(12 mg tuz) kg 4 saatlik inf. 3x1 (7 gün Asya: 3 gün Afrika(G.Amerika))
+ Aşağıdakilerden biri	
Doksisiklin	2x100 mg yetişkin (2,2 mg kg çocuk) 7 gün (IV başla, PO switch)
Klindamisin	10 mg kg ilk doz, 15 mg kg gün 3 dozda: PO (20 mg kg gün) 7 g.

Oral tedavi

Ajan	Formülasyon	Kilo	Doz
Artemether-lumefantrine	20+120 mg	>35	2x4 tb 3 gün
Artesunate-amodiaquine	100+270 mg	>36	1x2tb 3 gün
Dihidroartemisinin-piperaquine	40-320	36-60 60-80 >80	1x3 tb 1x4 tb 1x5 tb 3 gün
Artesunate-mefloquine	100+220	>30	1x2 tb 3 gün
Artesunate + Doksisiklin veya Klindamisin	200 mg 100 mg 20mg kg gün 3 dozda		1x1 3 gün 2x1 7 gün 7 gün 1x1 3 gün
Kinin + Doksisiklin veya Klindamisin	542 baz (650 mg tuz) 100mg 20mg kg gün 3 dozda		3x (650 mg)10 mg kg 2x1 7 gün 7 gün 3-7 gün
Atovaquane-proguanil	250 100 mg		1x4 gün 3 gün
Meflokin	250 mg		750 mg başlangıç 6. 12. saatlerde 500 mg, total 1250 mg

Falsiparum Sıtmalı Bir Vakada Oral Artemisin-Lümefantrin Tedavi Başarısızlığının Yönetimi

The Management of Therapeutic Failure in a Falciparum Malaria Patient under Oral Arthemether-Lumefantrine Therapy

Türkiye Parazitol Derg 2014; 38: 61-7

- Artemether (20 mg)-lumefantrine (120 mg)
 - 2x4 tb 3 gün

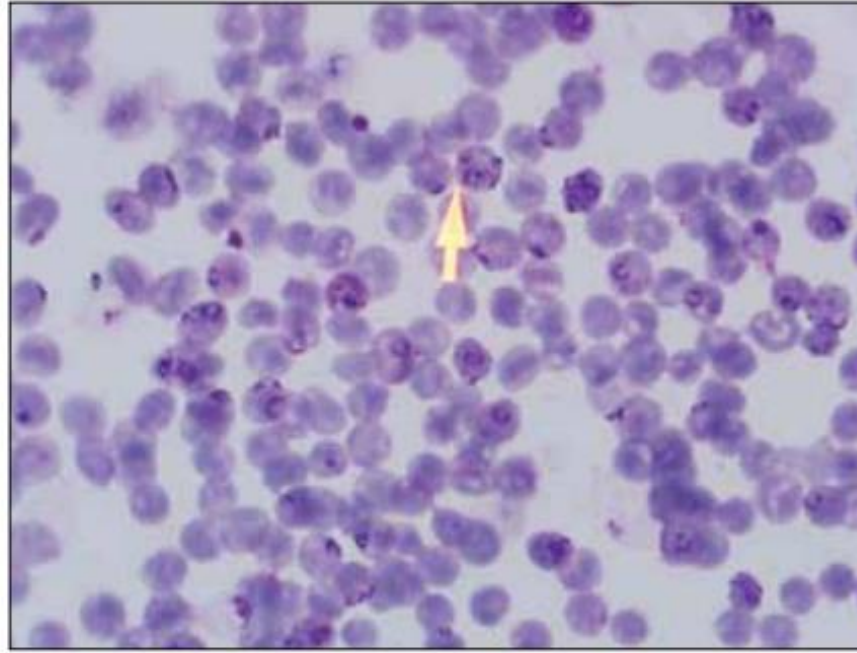
Falsiparum Sıtmalı Bir Vakada Oral Artemisin-Lümefantrin Tedavi Başarısızlığının Yönetimi

The Management of Therapeutic Failure in a Falciparum Malaria Patient under Oral Arthemether-Lumefantrine Therapy

Türkiye Parazitol Derg 2014; 38: 61-7

Parazit Dansitesi

1. gün %10
2. gün %1



Resim 2. İlk atak tedavisinin 2. günü

Parazit dansitesi

- Kinin, Kinidin tedavisi
 - İlk 48 saat %90 azalma
- Artemisinin kombinasyonu tedavisi
 - Parazit klirensi <72 saat

Griffith KS, JAMA. 2007

Das D, Malar J. 2013

Bouchaud O, Malar J. 2012

Parazit dansitesi

Örnek

- WBC 8000 | microL
- Kalın damla yaymada 200 BK sayıldı
- 500 parazit saptandı

$8000 | 200 = 40 \times 500 = 20\ 000$ parazit | microL

$20000 | 4000000$ (ort. KK \ μ L) = %0.5

McKenzie FE. J Infect Dis. 2005

Hiperparazitemi:

>%2 veya 100 000 parazit | μ L düşük endemik

>%5 veya 250 000 parazit | μ L yüksek endemik

World Health Organization. Guidelines for the treatment of malaria, 3rd ed, WHO, Geneva 2015.

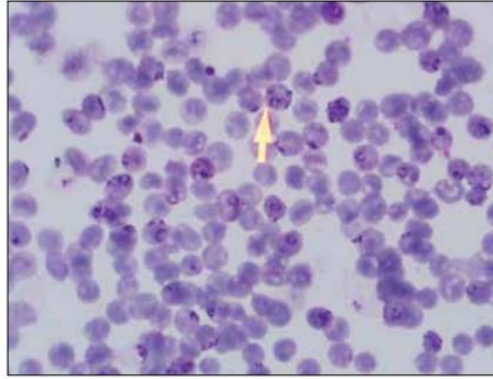
Falsiparum Sıtmalı Bir Vakada Oral Artemisin-Lümefantrin Tedavi Başarısızlığının Yönetimi

The Management of Therapeutic Failure in a Falciparum Malaria Patient under Oral Arthemether-Lumefantrine Therapy

Türkiye Parazitol Derg 2014; 38: 61-7

Parazit Dansitesi

1. gün %9
2. gün %1



Resim 2. İlk atak tedavisinin 2. günü

Genel durumu kötüleşti
Ateş 38 C
GKS 4 E1V2M1

Glasgow Koma Skalası

Cevap	İnfant	Çocuk ve yetişkin	Puan
Göz açma E:EYES	Spontan	Spontan	4
	Sesli uyarana	Sesli uyarana	3
	Ağrılı uyarana	Ağrılı uyarana	2
	Yok	Yok	1
Sözel cevap V:VERBAL	Anlamsız sözler	Oryante ve yeterli	5
	İrritabl, ağlıyor	Uygunsuz konuşma	4
	Ağrı ile ağlama	Yetersiz kelimeler	3
	Ağrı ile inleme	Anlamsız sözler	2
	Yok	Yok	1
Motor cevap M:MOTOR	Normal spontan hareket	İstekleri yapma	6
	Dokunma ile çekme	Dokunma ile çekme	5
	Ağrı ile çekme	Ağrı ile çekme	4
	Dekortike postür	Dekortike postür	3
	Deserebre postür	Deserebre postür	2
	Yok	Yok	1
Total Skor			3-15

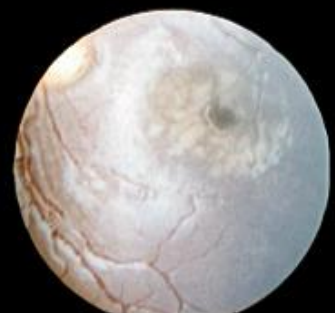
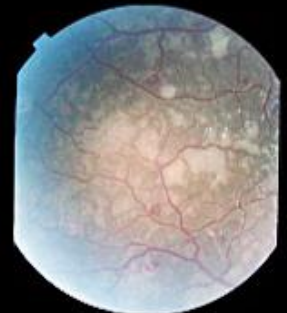
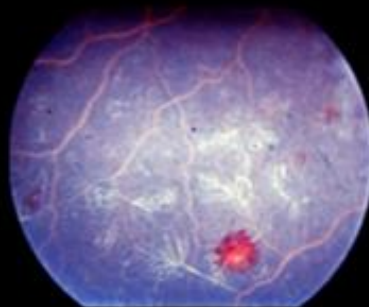
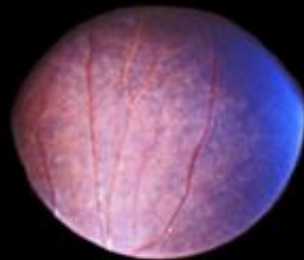
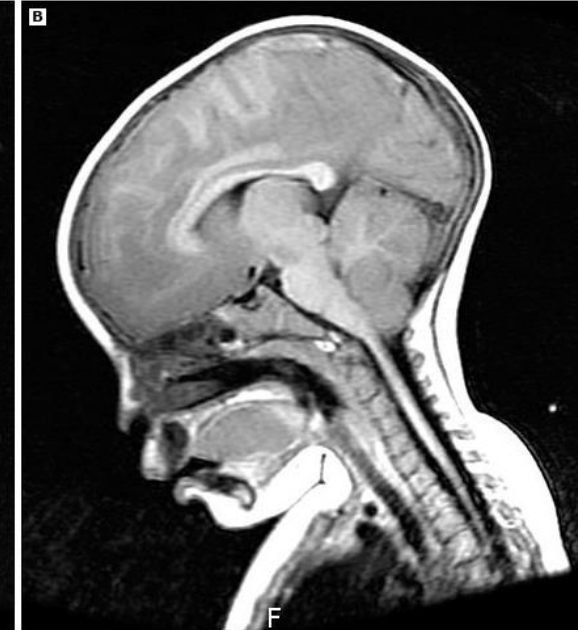
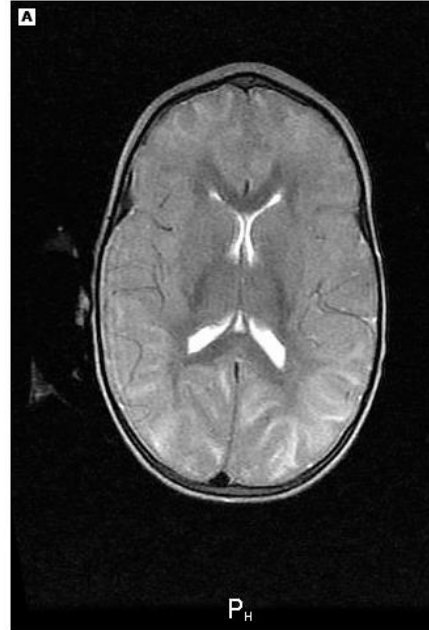
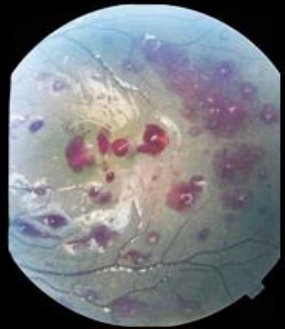
TB:11,7mg | dl
LDH 2157 mg | dl
Üre 127 mg | dl
Alb 2,7 g | dl
Plt 53 000 | mm3
AST 130 IU | L
ALT 90 IU | L

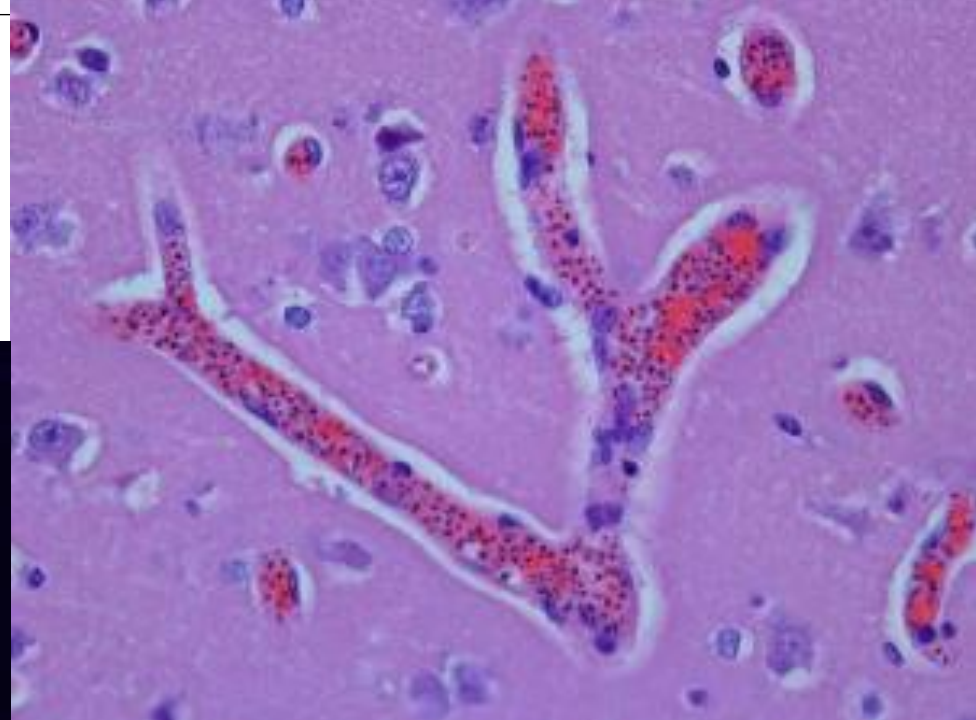
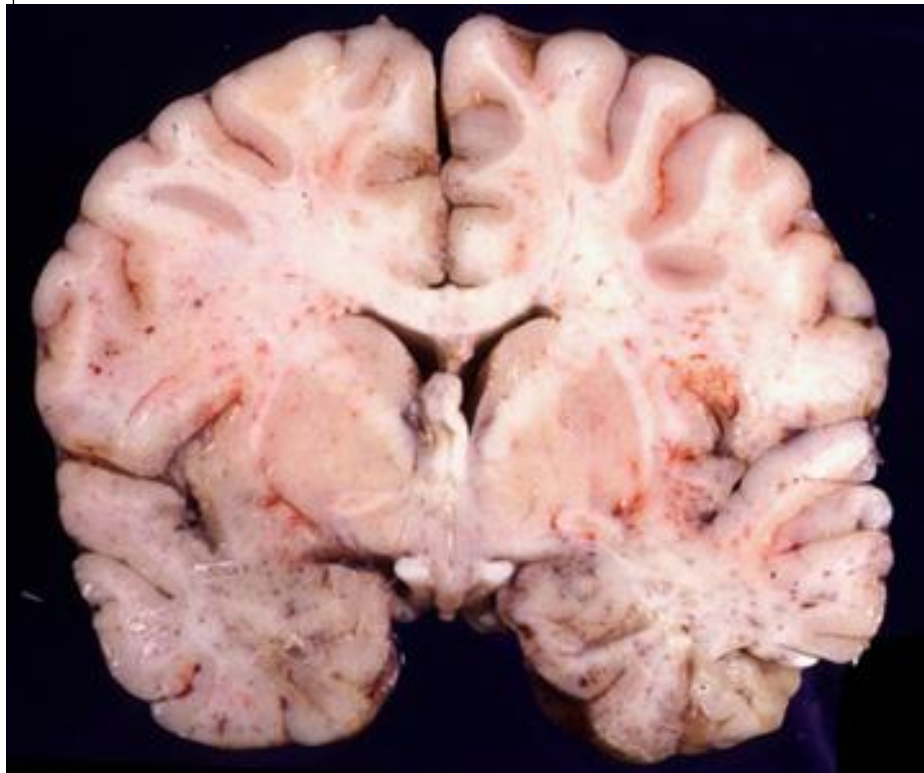
Ağır | Şiddetli Sıtma

Kriter	Tanım
Şuur bozukluğu	Glasgow koma skoru<11 (yetişkin), Blantyre koma skoru<3 çocuk
Aşırı halsizlik	Genel güçsüzlük, yardımsız yürüyeme, oturama vb
Tekrarlayan konvulsiyon	24 sat içinde 2' den fazla
Asidoz	Baz açığı >8mEq L, HCO ₃ <15mmol L, venöz plazma laktat>5mmol L
Hipogliemi	KŞ <40 mg dl (<2.2 mmol L)
Şiddetli anemi	Hb ≤5g dl veya Htc≤%15 <12 yaş çocuk; <7g dl, ,%20 yetişkin, >10000 mcl parazit
Renal yetmezlik	Plazma veya serum Cre>3mg dl veya Üre >20 mmol L
Sarılık	Plazma serum Bilb>3mg dl, parazit >100000 mcL (%2), 20000 (P.knw)
Pulmoner ödem	Radyolojik tanı veya PaO ₂ <92 ve >30 dk solunum, dinleme bulgusu
Ciddi kanama	Burun, diş eti, hematemez, melena, flebetomi yerinde
Şok	Kompanze şok: kapiller dolumun >3sn, eksteremite (orta-üst) ısı farkı Dekompanze şok; sistolik AKB<70 Ç <80 yetişkin ve perfüzyon bzk
Parazitemi	<i>P. falciparum</i> >%10 (>500000 mcL), <i>P. knowlesi</i> >1000000 mcL,

Serebral sitma







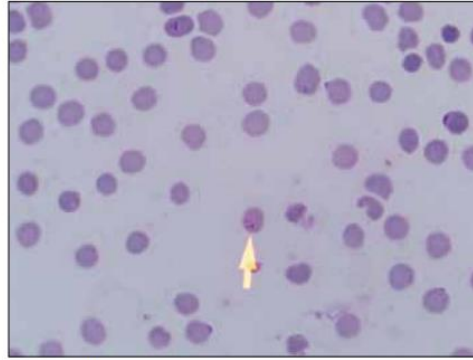
Falsiparum Sıtmalı Bir Vakada Oral Artemisin-Lümefantrin Tedavi Başarısızlığının Yönetimi

The Management of Therapeutic Failure in a Falciparum Malaria Patient under Oral Arthemether-Lumefantrine Therapy

Türkiye Parazitol Derg 2014; 38: 61-7

Parazit Dansitesi

1. gün %9
2. gün %1
3. gün %0,0001
4. gün 0



Resim 3. İlk atak tedavisinin 3. günü

Şuur açıldı
Ateş 37 C

Tedavi Günü/ Kan Değeri	1.Yatış 1.gün	1. Yatış 3. Gün	1. Yatış 7. Gün
Beyaz Küre	4,36	8,09	8,43
Trombosit	22	53,5	537
Hemoglobin	13,6	9,31	9,94
ALT	97	94	54
AST	85	126	39
Total Bilirubin	2,70	10,06	1,50
İndirek Bilirubin	1,60	5,00	1,00
Üre	105	127	24
Kreatinin	1,54	1,21	1,05
Albumin	5,09	2,95	3,67
PTZ	14,8	12,7	14,03
INR	1,35	1,15	1,28
ESH	24	32	46
CRP	250	206	43
D-Dimer	4,32	16,36	3,87
Fibrinojen	319	307	190

Falsiparum Sıtmalı Bir Vakada Oral Artemisin-Lümefantrin Tedavi Başarısızlığının Yönetimi

The Management of Therapeutic Failure in a Falciparum Malaria Patient under Oral Arthemether-Lumefantrine Therapy

Türkiye Parazitol Derg 2014; 38: 61-7

Tedavi bitiminden 18 gün sonra

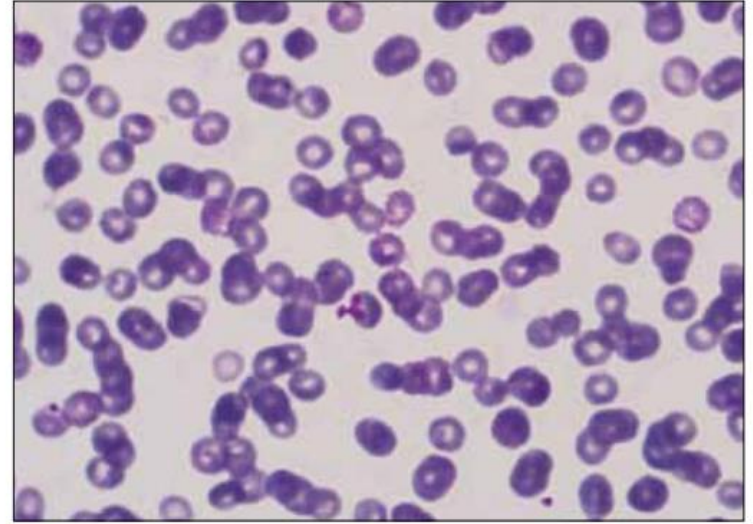
-Ateş, Üşüme, titreme

-Ateş 40 C

-Nbz 125 | dk

AKB 120 | 70 mm | hg

Solunum 30 | dk



Resim 4. Artemether-lümefantrin tedavisinden 18 gün sonra tekrar saptanan parazitemi

Tekrarlayan infeksiyon

- Rekürrens

- Recrudescence

- ilaç direnci, uygun olmayan ilaç seçimi
 - Antijenik varyasyon
 - Farklı suşlarla çoğul infeksiyon *Teuscher et al., 2012*
 - Düşük ilaç kalitesi *Miller LH. Malaria pathogenesis. Science 1994*
 - ilaç etkileşimi
 - Dormant forma geçiş *Kyle and Webster, 1996*
Hoshen et al., 2000

- Re-infeksiyon

- Relaps

Falsiparum Sıtmalı Bir Vakada Oral Artemisin-Lümefantrin Tedavi Başarısızlığının Yönetimi

The Management of Therapeutic Failure in a Falciparum Malaria Patient under Oral Arthemether-Lumefantrine Therapy

Türkiye Parazitol Derg 2014; 38: 61-7

- Kinin sülfat 300 mg 3x2 tb | gün +
- Tetrasiklin 4x250 mg | gün 7 gün

Korunma



Korunma

- Surveyans
- Operasyonel birim
- Vektor kontrolu
 - Rapellentler (deriye uygulanılarak sivirisinekten korunulur)
 - DEET (N.N-dietil-m-toluamide), Picardin, IR 3535
 - PMD (P-Mentane-3,8 Diol) limon okoliptusndan elde edilir
 - Insektisitle muamele edilmiş cibinlik
 - Peritroidler en sık tercih edilenler
 - Ev içi spreyleme
 - DDT (dikloro difenil trikloroetan)
 - Larva kontrolu
 - Genetik kontrol
- Aralıkli koruyucu Tedavi

Aralıklı Önleyici Tedavi

- Gebeler
- Infantlar
 - Endemik bolgede
 - Konjenital HIV temasi ;
 - WHO TMP | SMX 4-6 hft, basla, emzirme kesildikten 6 hft sonrasi ve HIV dislanana kadar
- Cocuklar, mevsimsel bulas bolgelerinde
- Orak H, anemi Hastalari

Aşı

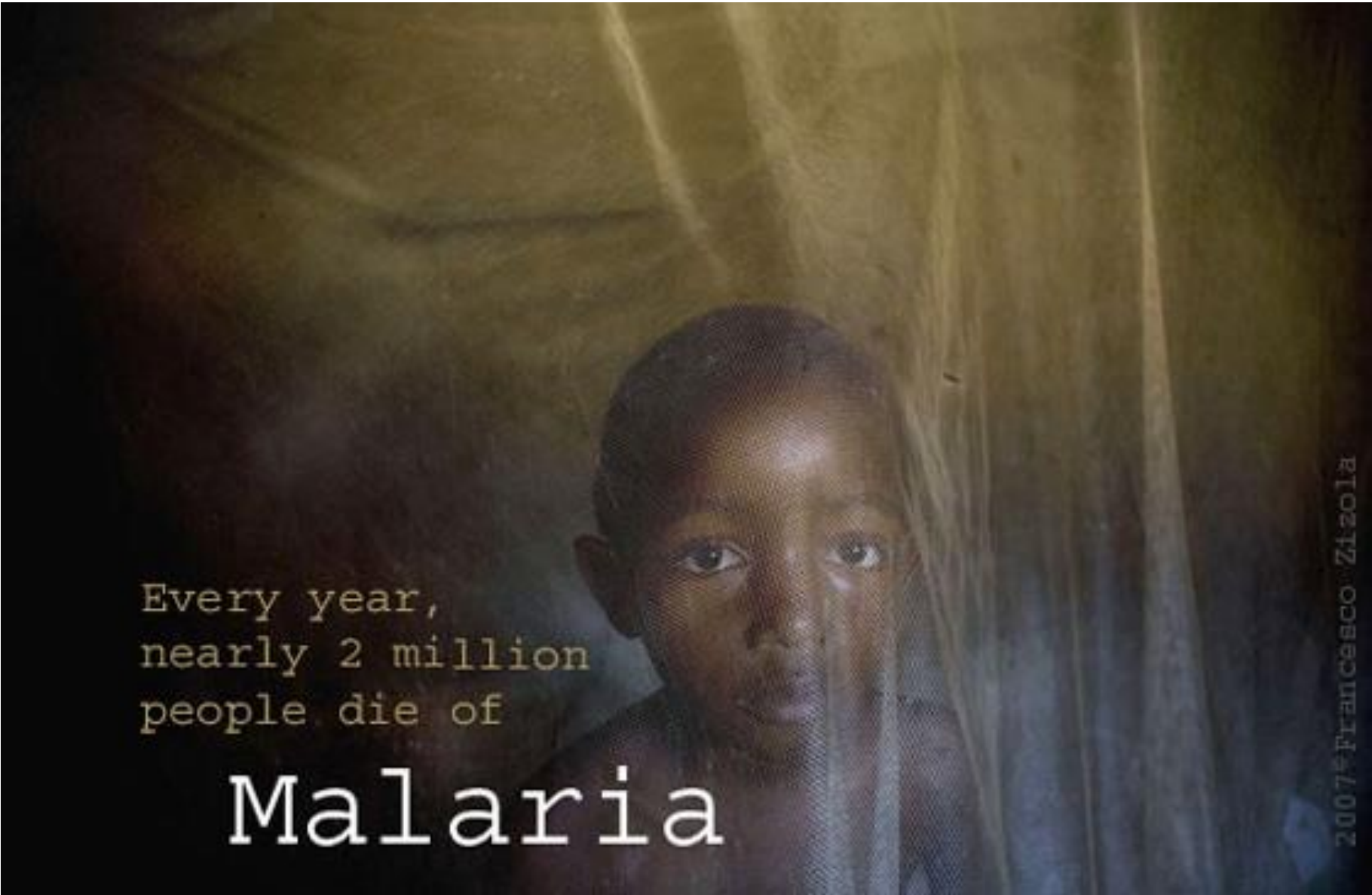
- RTS, S | AS01

- Faz III; 5-17 ay 15 459 çocuk, 0-1-2. ve 20. ay
%36(%95 CI 32-40) Etkin

Agnandji ST, N Engl J Med. 2011;365(20):1863.

- 5-17 ay 447 C baska bir calismada 1-4. yil arasinda
koruyucu etkinlik %44 den 0 a geriledi.

Olotu A, N Engl J Med. 2013

A photograph of a young child with dark skin and hair, looking directly at the camera through a light-colored mosquito net. The child's face is partially obscured by the netting. The background is dark and indistinct.

Every year,
nearly 2 million
people die of

Malaria