

SITMA

Doç. Dr. Aysun Yalçı
SBÜ Gülhane Tıp Fakóltesi
Gülhane Eđitim ve Arařtırma Hastanesi
KLİMİK 2023
13-16/03/2023

Sunum Planı

- Epidemiyoloji
- Etken ve bulaş
- Klinik
- Komplike/ciddi sıtma
- Tanı yöntemleri
- Yeni tanı yöntemleri
- Tedavide güncelleme
- Artemisinin direnci
- Malarya ile savaşta yeni stratejiler
- Malarya aşıları
- Importe vakaların önlenmesi

Epidemiyoloji

2017 →

- 219 milyon yeni vaka
- 435000 ölüm
- Tüm ölümlerin %61'i <5 yaş çocuk

2019 →

- 229 milyon yeni vaka
- 409000 ölüm
- 274000 <5 yaş çocuk ölümü

2022→

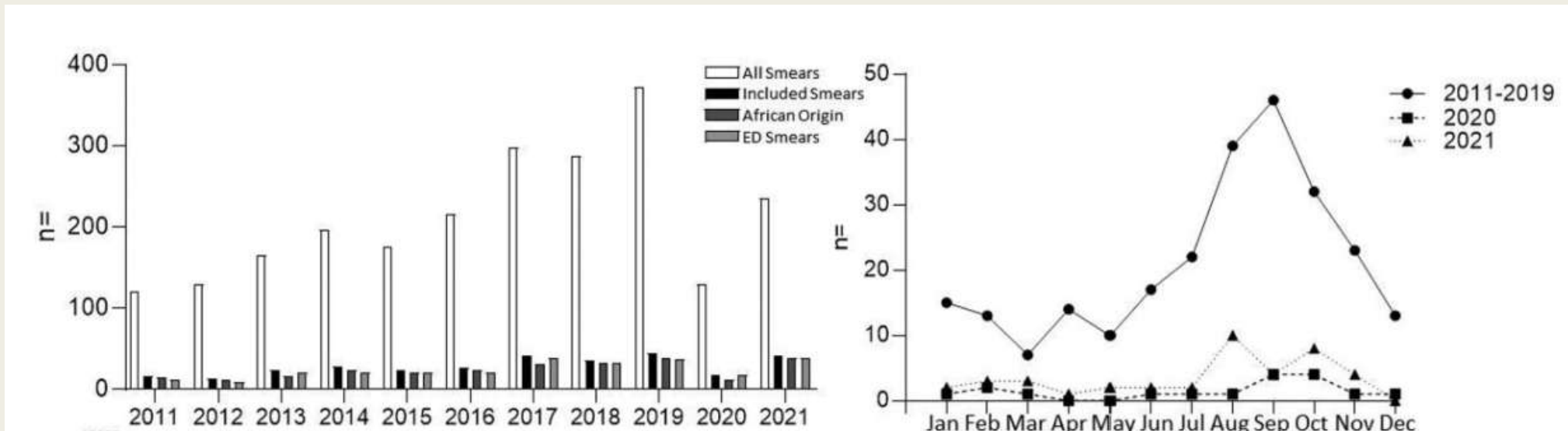
- 247 milyon yeni vaka
- 619 000 ölüm
- 2019-2021 arasında pandemiye bağlı aksaklıklar nedeniyle 13.4 milyon vaka

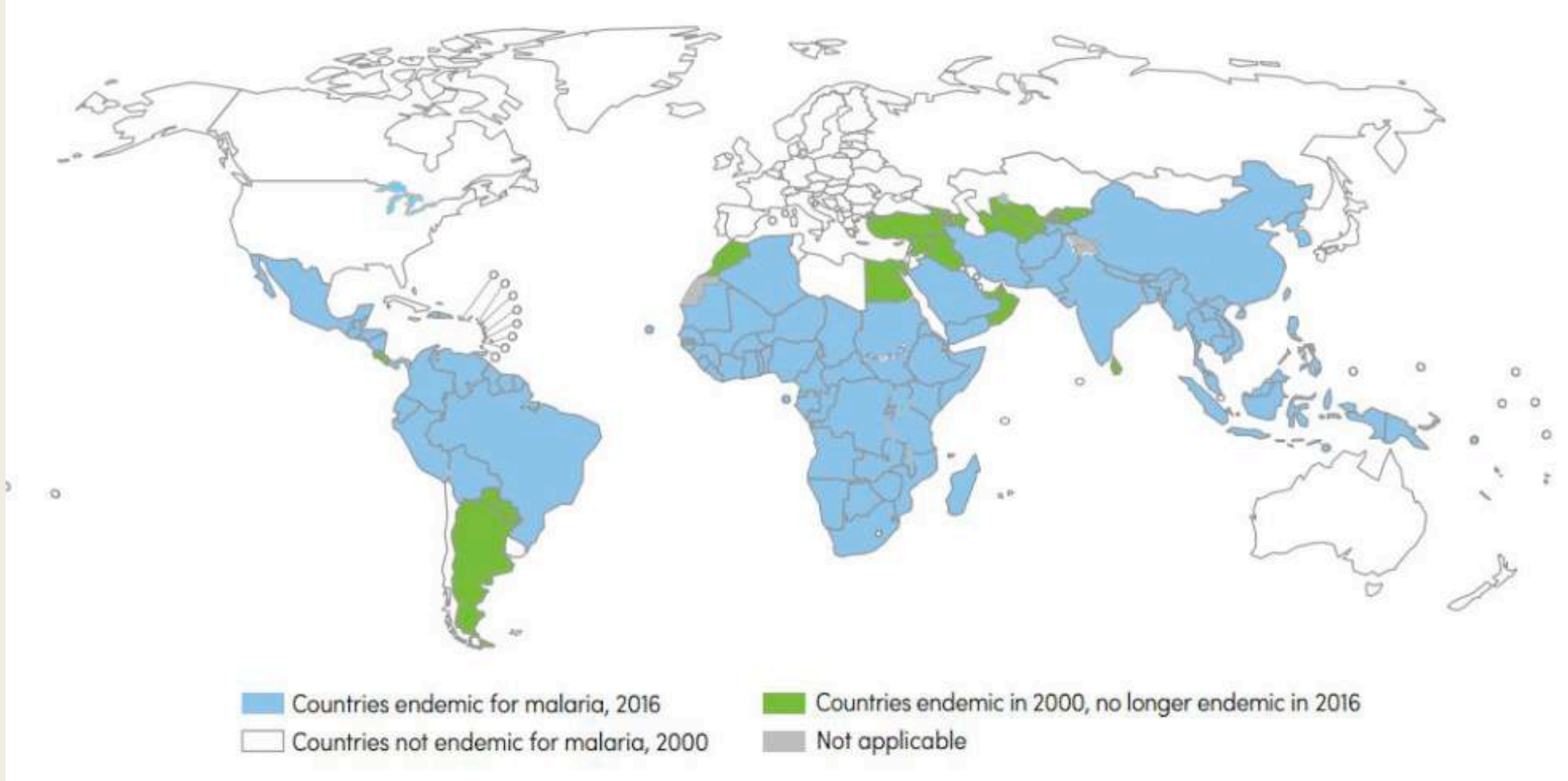




Malaria diagnosis in an emergency department before and after the COVID-19 pandemic: a retrospective study

Sophie Demotier^a, Marion Gornet^b, Arianna Belli^a, Antoine Huguenin^c, and Yohan N'Guyen^{id a,*}





Dünyada sıtmanın dağılımı, 2016

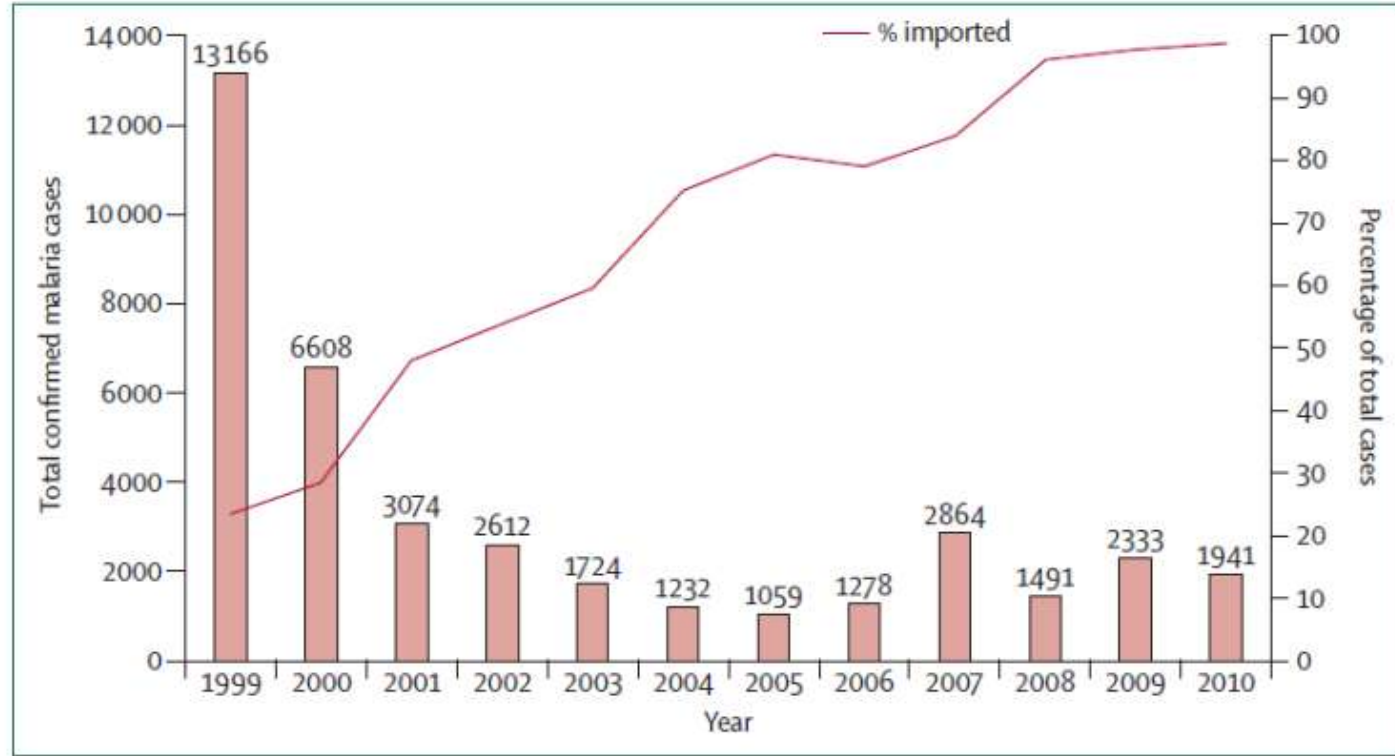


Figure 4: Imported malaria in Saudi Arabia, 1999–2010

Imported malaria due to cross-border movement between Saudi Arabia and Yemen, mainly by migrant workers,⁴⁸ poses the biggest risk to Saudi Arabia's elimination goal.⁴⁹ Saudi Arabia has reduced total malaria cases (indigenous and imported) by 85% from more than 13 000 cases in 1999, to fewer than 2000 in 2010.¹ At the same time, the percentage of imported cases rose sharply, comprising less than 25% of total cases in 1999, and more than 99% in 2010.

Eliminasyon aşamasındaki ülkelerde importe vakalar önem kazanmakta

RESEARCH

Open Access

Malaria situation in Iran: 2002–2017



Hassan Vatandoost¹, Ahmad Raeisi², Abedin Saghaipour^{3*}, Fatemeh Nikpour² and Jalil Nejati⁴

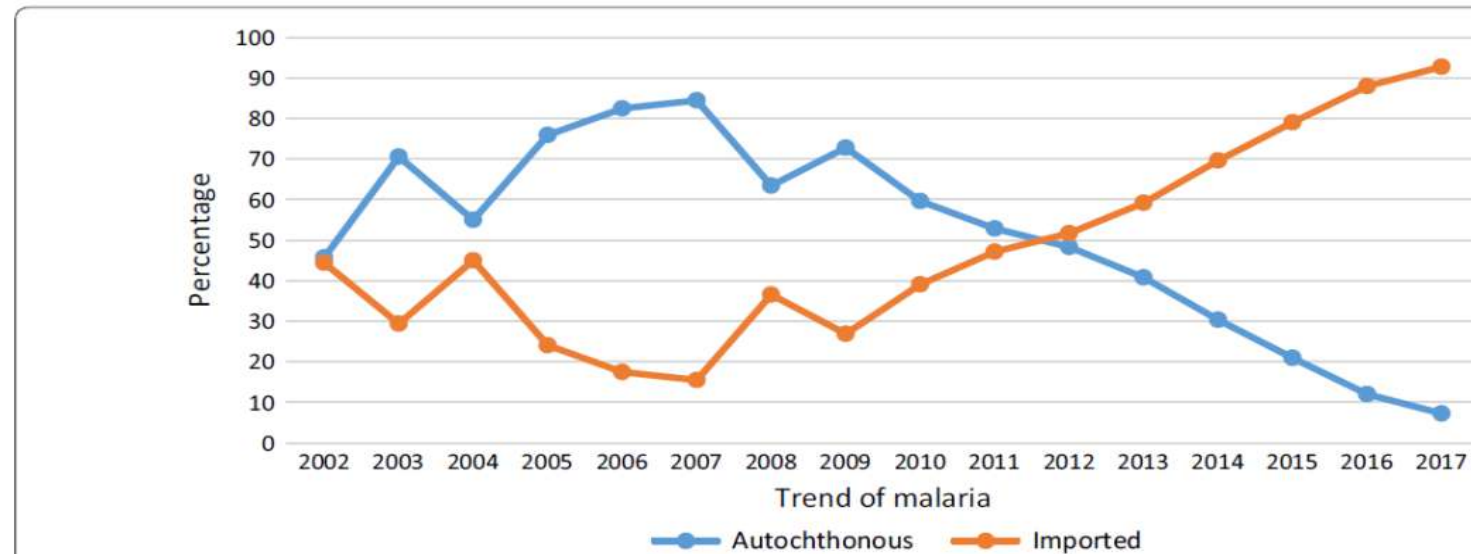


Fig. 1 Trend of autochthonous and imported malaria cases in Iran, 2002–2017

Tablo 3.1. Yıllara Göre Enfeksiyon Hastalıklarının Vaka Sayıları

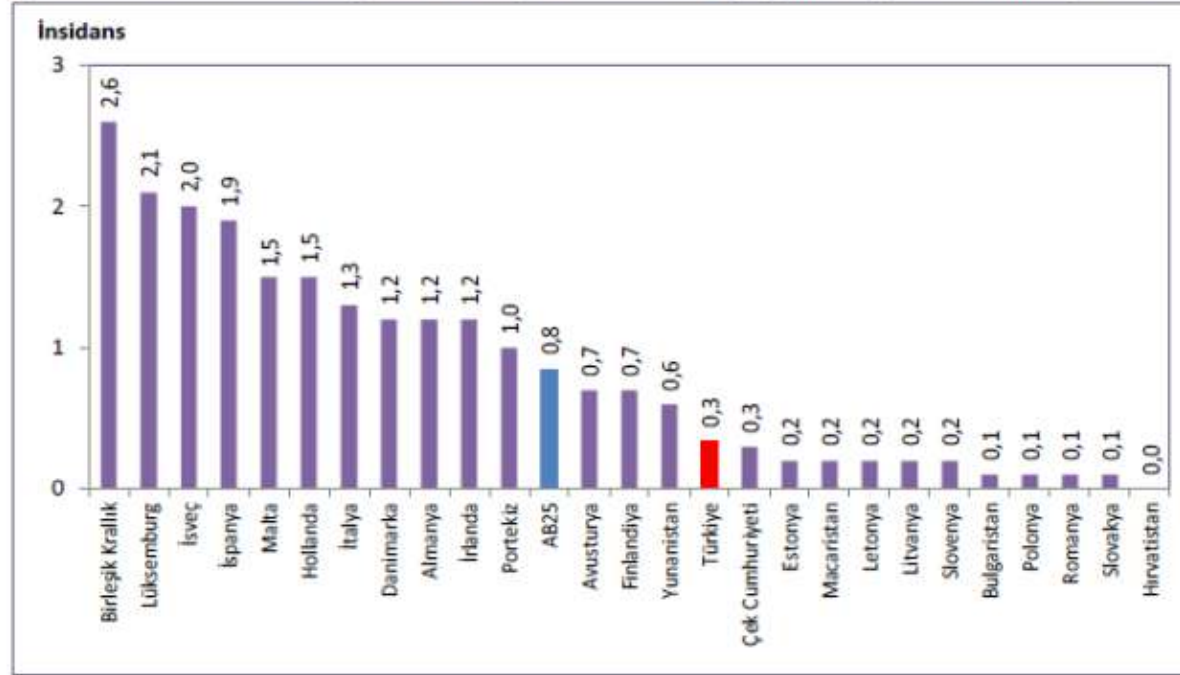
		2002	2015	2016	2017	2018	2019
AIDS	Yerli Vaka	37	94	95	106	103	88
	Yabancı Vaka	6	28	11	19	22	24
	Toplam Vaka	43	122	106	125	125	112
Kızamık	Yerli Vaka	7.810	235	0	48	412	1.958
	Yabancı Vaka		107	9	36	304	947
	Toplam Vaka	7.810	342	9	84	716	2.905
Tüberküloz	Yerli Vaka	18.043	11.703	11.305	10.748	10.334	9.820
	Yabancı Vaka		847	881	1.073	1.242	1.427
	Toplam Vaka	18.043	12.550	12.186	11.821	11.576	11.247
Sıtma	Yerli Vaka	10.184	0	0	0	0	0
	Yabancı & Hariçten Gelenden Türeyen Vaka	40	221	209	214	238	279
	Toplam Vaka	10.224	221	209	214	238	279

Kaynak: Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü

Not: AIDS toplam vaka sayısı 31 Ocak 2020 tarihi itibarıyla doğrulama testi pozitif tespit edilerek bildirim yapılan vakaları ifade etmektedir. Tüberküloz vaka sayısı ise yeni ve nüks vakaların toplamını ifade eder.

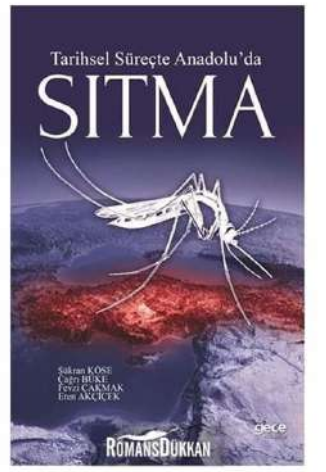
2010 yılından beri yerli vaka yok

Şekil 3.5. Sıtma İnsidansının (Yabancı Vaka) Uluslararası Karşılaştırması, (100.000 Nüfusta), 2018



Kaynak: Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü, ECDC-Annual Epidemiological Report for 2018

Not: Türkiye'nin 2019 yılına ait yerli vaka sayısı "0"dir.



Bir Merkez Laboratuvarında Onbeş Yıllık Sürede İstanbul Bölgesinde Saptanan Sıtma Olgularının Değerlendirilmesi

The Investigation of Malaria Cases in a Central Laboratory in İstanbul Region for a Period of Fifteen Years

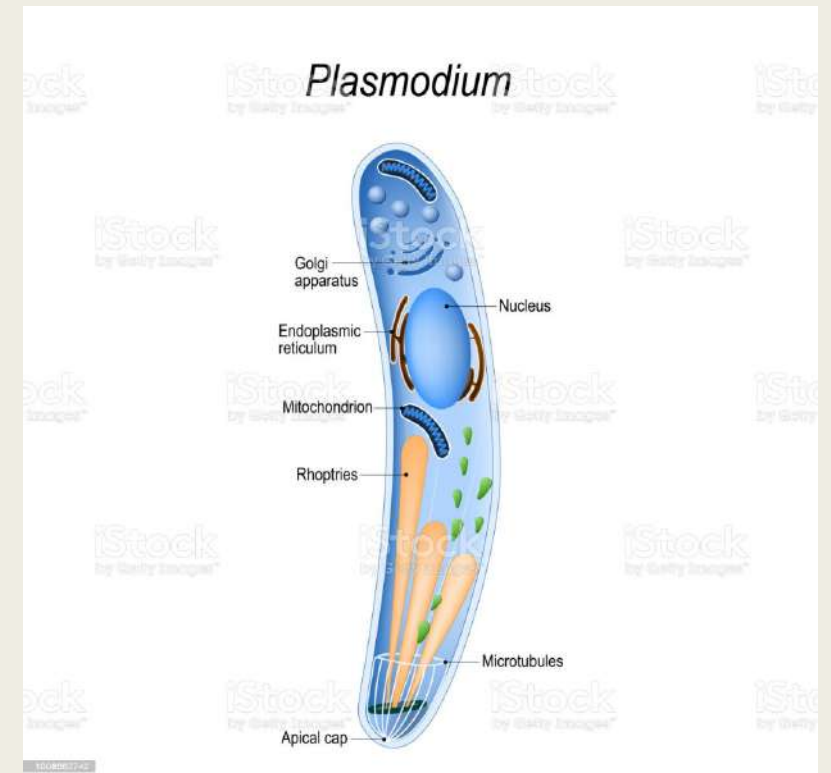
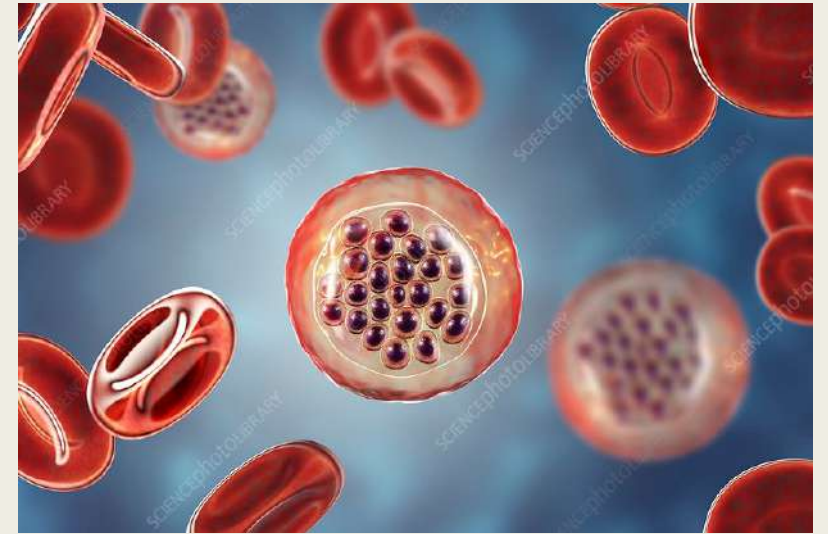
Yeşim BEŞLİ^{1,2}, Fuat Barış BENGÜR³, Işın AKYAR^{1,2}, Özgür KURT^{1,2}

Tablo 1. *Plasmodium* spp. saptanan hastaların seyahat ettikleri ülkeler ve çeşitli klinik özellikleri

	Hasta sayısı	Oran (%)
Seyahat ülkesi^a		
Afrika	32	76,2
Nijerya	8	19,0
Burkina Faso	2	4,8
Ekvator Ginesi	1	2,4
Fildişi Sahili	5	11,9
Gana	2	4,8
Kamerun	3	7,1
Güney Afrika	1	2,4
Kongo	1	2,4
Sierra Leone	1	2,4
Tanzanya	1	2,4
Uganda	1	2,4
Afrika dışı	3	7,1
Bilinmiyor^b	7	16,7

Etken

- *Plasmodium vivax*
- *Plasmodium falciparum*
- *Plasmodium malariae*
- *Plasmodium ovale*
- *Plasmodium knowlesi*

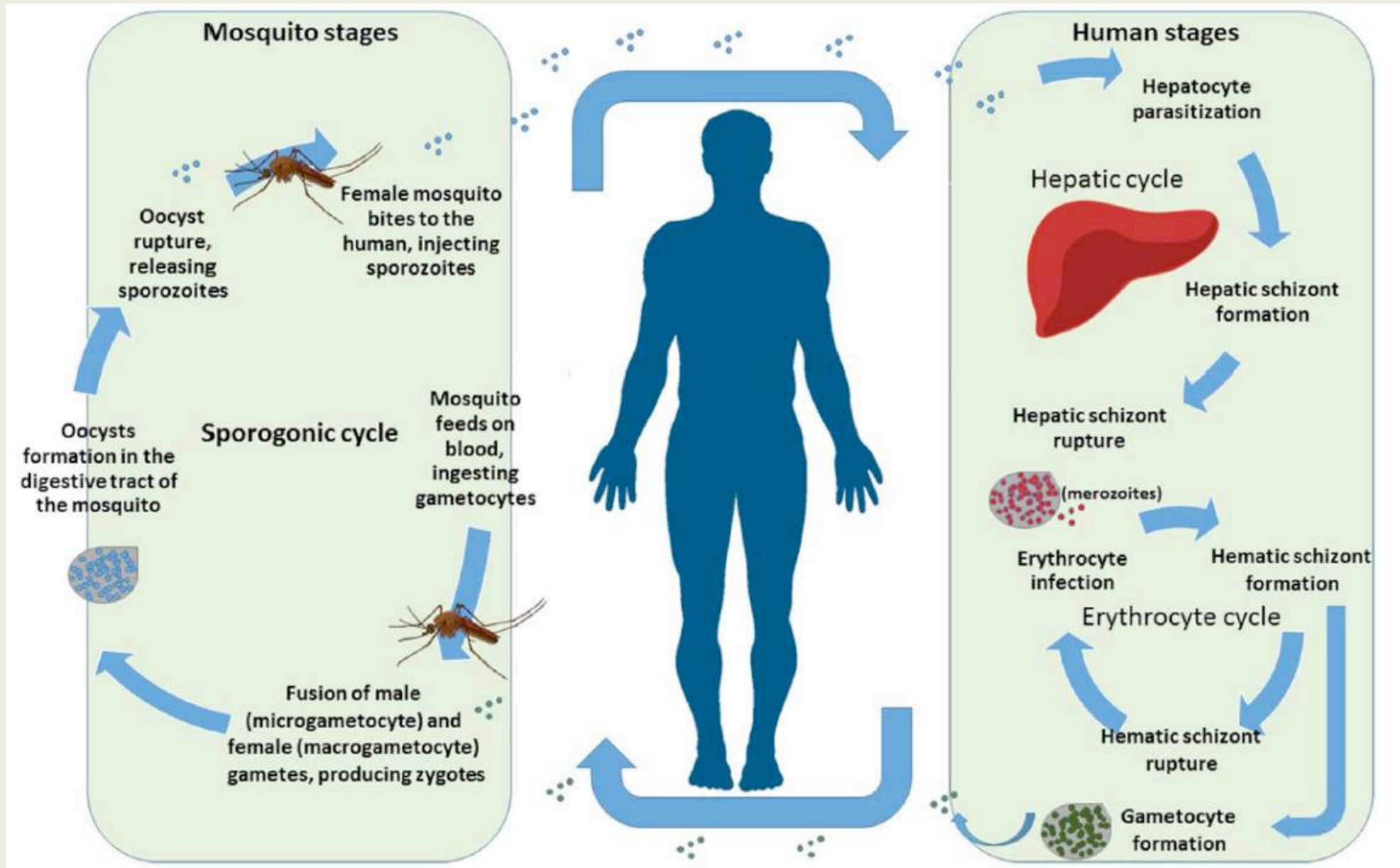


Bulaş



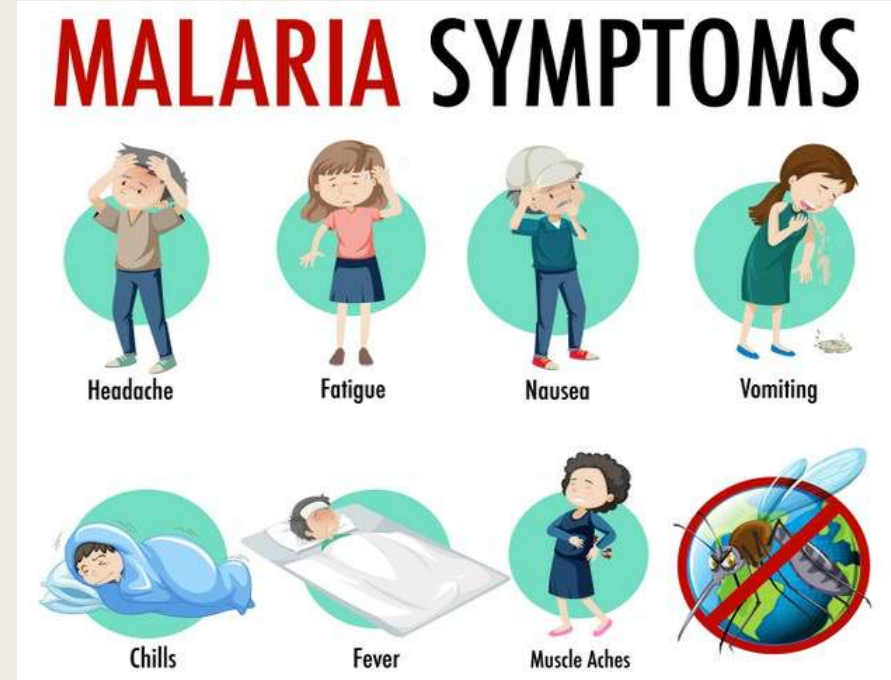
- Enfekte dişi anofel cinsi sivrisinek ısırması
- Enfekte kan transfüzyonu, kontamine iğneler
- Transplental





Klinik

- İnkübasyon periyodu → 9-40 gün
 - En uzun İP → *P. malariae*
 - En kısa İP → *P. falciparum*
- Prodromal semptomlar → yorgunluk, baş ağrısı, artralji, miyalji
- Sonrasında ateş, titreme, karın ağrısı, bulantı, kusma, miyalji atakları
- Ataklar →
 - 48 saatte bir *P. vivax* ve *P. ovale*
 - 72 saatte bir *P. malariae*
 - *P. falciparum*'da periodisite belirgin değil
 - Çocuklarda tipik ataklar nadir



Sıtmanın Őiddetini belirleyen faktörler

- *P. falciparum* > *P. vivax* > *P. knowlesi*
- Yaş (>6 ay - < 5 yaş çocuklar)
- Genetik ve etnik köken
 - *Sickle cell anemisi* Hb koruyucu
 - *Asyatik kökenli siyahlara göre daha riskli*
- Parazitemi
- Protrombotik alanlarda ciddi malaria nadir

Tedavi edilmeyen ciddi malaria %100 ölümcül
Tedavi mortaliteyi %12-20'ye düşürür

Guest Editor: Dr. S. P. ...

Mala

Srikanta

Komplike/ciddi malarya bulguları

- Bilinç bozukluğu (GKS <11)
- Konvülsiyonlar (24 saatte >2 atak)
- Şok
- Pulmoner ödem (radyolojik olarak gösterilmiş veya SpO₂ <%92 ve solunum sayısı >30/dk)
- Kanamalar
- Anemi (Hb ≤7)
- Sarılık (bil >3 mg/dl)
- Kre >3mg/dl
- Asidoz
- Hipoglisemi <40mg/dl
- Parazitemi >%10

Proportions in patients diagnosed as severe malaria

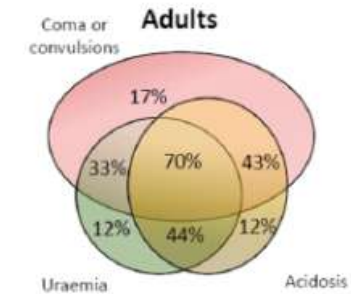
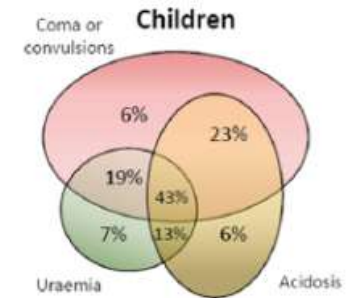
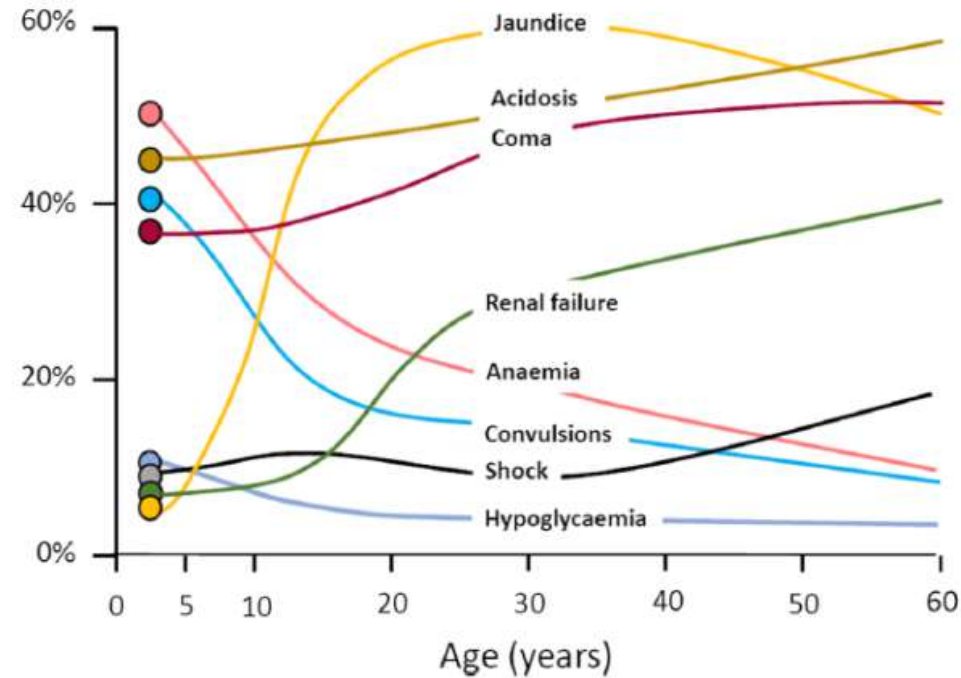


Fig. 2 Overlap of clinical syndromes and mortalities in adults and children with severe falciparum malaria. These proportions are derived from prospective studies in SouthEast Asia and Africa of adults and children with severe falciparum malaria conducted or coordinated by the Mahidol Oxford Research Unit over the past 40 years [26]

- *P. falciparum*'da ağır tablonun nedeni → vital organlarda enfekte eritrositlerin endotelial sitoaderansa bağılı olarak sekestrasyonu
- *P. vivax* ve *P. knowlesi*'de de ağır tablo görülebilir.
- Ancak sekestrasyon görülmez.

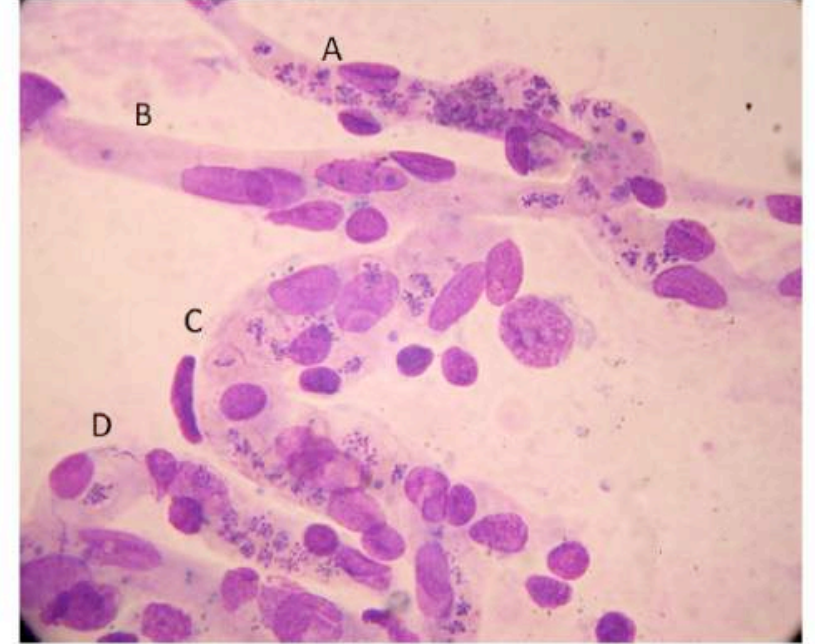


Fig. 5 Brain smear from fatal cerebral malaria. The vessels (A, C and D) are packed with red cells containing *P. falciparum* schizonts (many of which are disrupted) and malaria pigment (haemozoin). Vessel segment B, by contrast, contains mainly unparasitized erythrocytes

Olgu 1

- M.E 41 yaş erkek hasta
- 1 ay önce Mali'ye giden hastanın son 10 gündür gün aşırı olan ateş, üşüme, titreme şikayeti mevcut
- Sıtma profilaksisi almış → Adını bilmediği haftada bir alınan bir ilaç
- Periferik yayma → *P. vivax* + *P. falciparum* düşündüren parazitler
- Artemeter/Lumefantrin + Primakin 14 gün

Olgu 2

- C.A 27 yaş erkek hasta
- Afgan kökenli
- Son 5 gündür 48 saatte bir olan 40°C'yi bulan ateş, üşüme, titreme
- 1 ay önce Afganistan'dan Türkiye'ye gelmiş.
- Afganistan'da sonuncusu 3 ay önce olmak üzere birkaç kez sıtma geçirmiş.
- Periferik yayma → *P. vivax* trofozoitleri
- Batın USG → dalak 128mm
- Artemeter/Lumefantrin + primakin 14 gün

Olgu 3

- M.T 18 yaş erkek hasta
- 2 hafta önce Gine'den gelmiş
- Son 5 gündür geceleri olan üşüme, titreme, ateş, bulantı kusma
- Periferik yayma → *P. malariae* + *P. falciparum*
- Artemeter/Lumefantrin + primakin 14 gün

Sıtma öldürmesin diye...



■ Sıtma, tanı ve tedavisi mümkündür. Sıtma akut ayırtıcıdır.

■ Önemli olan akut ayırtıcıyı tanımlama ve tedavi düşünülmesidir.

■ Malarya endemik bölgelerde, tüm akut ayırtıcıları tanımlama ve etkili tedavi sıtma morbiditesi ve mortalitesini azaltmak için anahtar rol oynamaktadır.

Malarya endemik bölgelerde, tüm akut ayırtıcıları tanımlama ve etkili tedavi sıtma morbiditesi ve mortalitesini azaltmak için anahtar rol oynamaktadır.

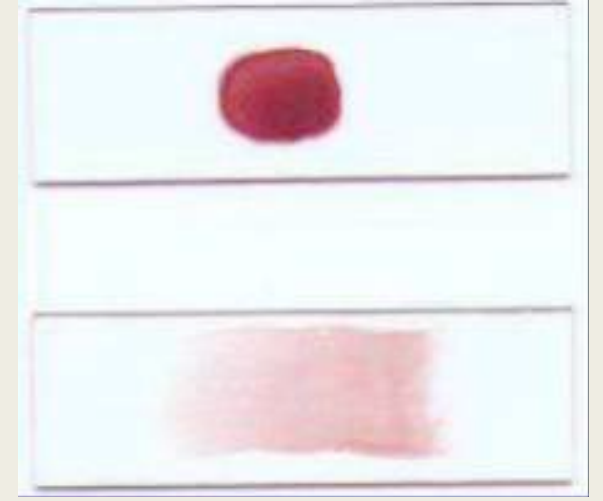
Sıtmada erken tanı ve uygun tedavi hayat kurtarır!

Anamnez ve muayenede önemli hususlar – sıtmaya özel herhangi bir semptom ve bulgu yoktur.

- Semptomlar non spesifiktir, ateş/terleme/titreme, halsizlik, miyalji, baş ağrısı, ishal, öksürük, sarılık, konfüzyon ve nöbetler varsa sıtma düşünülmelidir.
- Seyahat edilen ülke, kısa süreli duraklanan yerler ve dönüş tarihi göz önüne alınmalıdır. Falciparum sıtması genellikle döndükten sonraki ilk üç ay içinde bulgu vermekle beraber, kemoprofilaksi alınması veya yarım tedavi durumunda bu süre uzayabilir. İnkübasyon süresi en az 6 gündür.
- Sıtma kemoprofilaksi durumu (ilaç, doz & kullanım uyumu vb.) göz önüne alınmalıdır. Uygun profilaktik ilaç ve tam kullanım sıtmayı DIŞLAMAZ.
- Seyahat ilişkili diğer enfeksiyonlar (tifo, hepatit, dengue ateşi, avian influenza, SARS, HIV, menenjit/ensefalit, viral hemorajik ateşler) mutlaka göz önüne alınmalıdır.
- Muayene bulguları non spesifiktir.

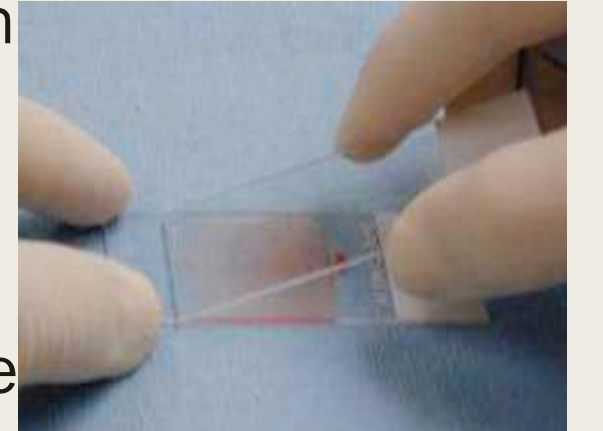
Tanı yöntemleri

Altın standart



■ Mikroskopi →

- Kalın damla → 20 kat fazla örnek değerlendirilir. Duyarlılığı yüksektir
- İnce yayma → En az 100X alan incelenmelidir.
- İnce yayma ile tür tayini yapılabilir. Paraziteminin miktarını belirlemede ve tedavi takibinde kullanılabilir
- Deneyimli gözlere ihtiyaç var
- Negatif bir yayma sonucu malaria tanısını ekarte ettirmemelidir. 6-12 saat arayla en az 3 yayma incelenmelidir



Tanı yöntemleri

- Parazit Ag'i veya enzimlerini saptamaya yönelik immunokromatografik yöntemler
 - *Rapid Diagnostic Tests (RDTs), Hızlı Tanı Testleri (HTT)*
- Monoklonal Ab kaplanmış dipstick, kaset, kart test, strip test.
- Hızlı sonuç → 5-15 dk
- Endemik bölgelerde saha koşullarında

- Histidinden zengin protein II (*pfHRP2*) Ag (*P. falciparum*)
- Plasmodium laktat dehidrogenaz (*pLDH*) Ag (*Plasmodium spp.*) → 2 form mevcut. Tür spesifik LDH (*P. falciparum* ve *P. vivax*) ve pan malaryal LDH.
- *pAldolase* → Pan malaryal Ag

Hızlı tanı testleri



- Kullanımı kolay
- *P. falciparum* infeksiyonlarında sekestre olmuş parazitleri tespit edebilir.
- Özellikle paraziteminin yüksek olduğu durumlarda sensitivitesi yüksektir.
- *pfHRP2* infeksiyondan sonra yaklaşık 28 gün pozitif kalır
- *pAldolase* ve LDH bazlı HTT tedavi sonrası hızla negatifleşir. Gametosit varlığında pozitif kalabilir.
- HTT tedaviye yanıtı değerlendirmede kullanılmamalıdır.



Avantaj

- Kullanımı kolay
- Düşük fiyat
- <20 dk içinde sonuç
- Portabl ve kullanılıp atılan
- Lab olarak ek malzeme gereksinimi yok
- Kullanımı için eğitimli personel şart değil

Dezavantaj

- *pfHRP2* geninde delesyon negatif sonuçlara neden olabilir
- Asemptomatik kişilerde ve/veya prozon durumunda sensitivitesi düşük
- Isıya dayanıklı değil
- Non-pf malariayı ayırt edemez
- Varolan ve geçirilmiş enfeksiyon ayırımını yapamaz
- Parazit yükünü belirleyemez
- Tedavi takibinde kullanılamaz

Health Workers' Use of Malaria Rapid Diagnostic Tests (RDTs) to Guide Clinical Decision Making in Rural Dispensaries, Tanzania

M. Irene Masanja, Meredith McMorrow,* Elizeus Kahigwa, S. Patrick Kachur, and Peter D. McElroy
Ifakara Health Institute, Dar es Salaam, Tanzania; United States Public Health Service and United States Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, Georgia

BMJ

BMJ 2012;345:e438

Mikroskopiye göre HTT'nin tanısal kesinliği
daha yüksek
Ancak mikroskopi ile desteklenip
doğrulanmalıdır

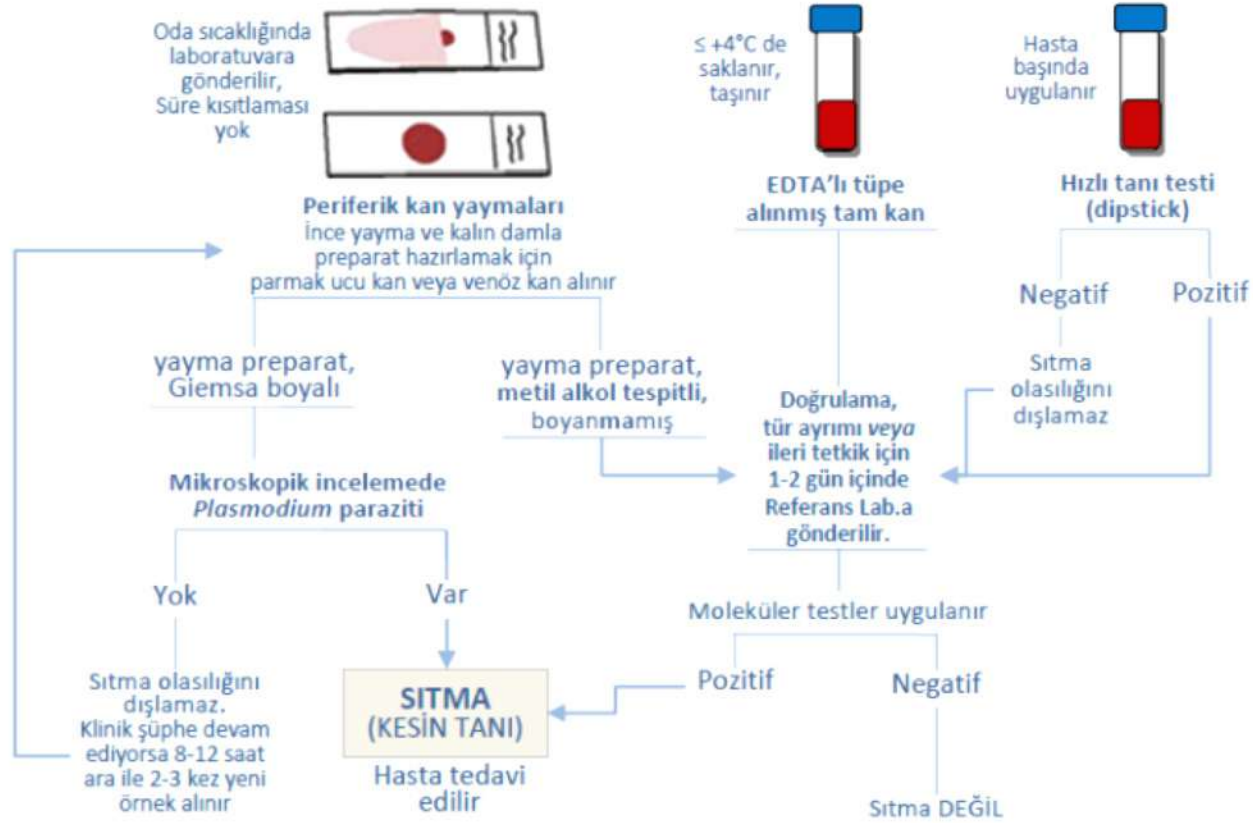
Page 1 of 13

RESEARCH

Overdiagnosis and mistreatment of malaria among febrile patients at primary healthcare level in Afghanistan: observational study

SITMA ŞÜPHELİ VAKA

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



Şekil 2: Sıtma tanısında örnek seçimine göre tanı olanakları ve işlem adımları.

Yeni tanı yöntemleri

Pham et al. *Malar J* (2018) 17:260
<https://doi.org/10.1186/s12936-018-2408-0>

Malaria Journal

REVIEW

Open Access



Malaria and the 'last' parasite: how can technology help?

Ngoc Minh Pham¹ , Walter Karlen¹, Hans-Peter Beck^{2,3*} and Emmanuel Delamarche^{4*}

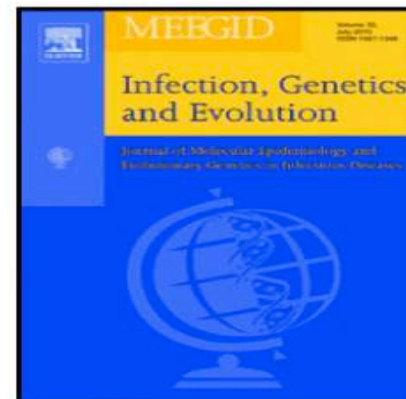
- Nükleik asit testleri
- Hemozoin tespit eden sistemler
- Spektroskopi
- Seroloji

Moleküler yöntemler

- Konvansiyonel PCR
- Kantitatif revers transkriptaz PCR
- RT-PCR
- Loop-mediated izotermal amplifikasyon (LAMP)

Novel molecular diagnostic technique for detecting the different species of Plasmodium

Supriya Sharma, Kamlesh Kaitholia, Ram Suresh Bharti, M.P. Singh, Neelima Mishra



Test diagnostic	Gold Standard					
	Microscopy (N=36)		RDT (N=36)		Nested PCR (N=36)	
-						
A: Malaria						
	Positive	Negative	Positive	Negative	Positive	Negative
Positive	10	9	10	9	19	0
Negative	0	17	0	17	0	17
Prevalence	27.8(14.2-45.2)		27.8(14.2-45.2)		52.8(35.5-69.6)	
Sensitivity (95% CI)	100(69.2-100)		100(69.2-100)		100(82.4-100)	
Specificity (95% CI)	65.4(44.3-82.8)		65.4(44.3-82.8)		100(80.5-100)	
PPV (95% CI)	52.6(28.9-75.6)		52.6(28.9-75.6)		100(82.4-100)	
NPV (95% CI)	100(80.5-100)		100(80.5-100)		100(80.5-100)	
Accuracy (95% CI)	72.2(57.8-87.9)		72.2(57.8-87.9)		100(90.3-100)	
AUC	0.83(0.73-0.92)		0.83(0.73-0.92)		1.0(1.0-1.0)	

First successful field evaluation of new, one-minute haemozoin-based malaria diagnostic device

Rajat Kumar^{a,1}, Anil K. Verma^{a,1}, Shweta Shrivastava^a, Priyaleela Thota^b, Mrigendra P. Singh^c, S. Rajasubramaniam^a, Aparup Das^a, Praveen K. Bharti^{a,*}

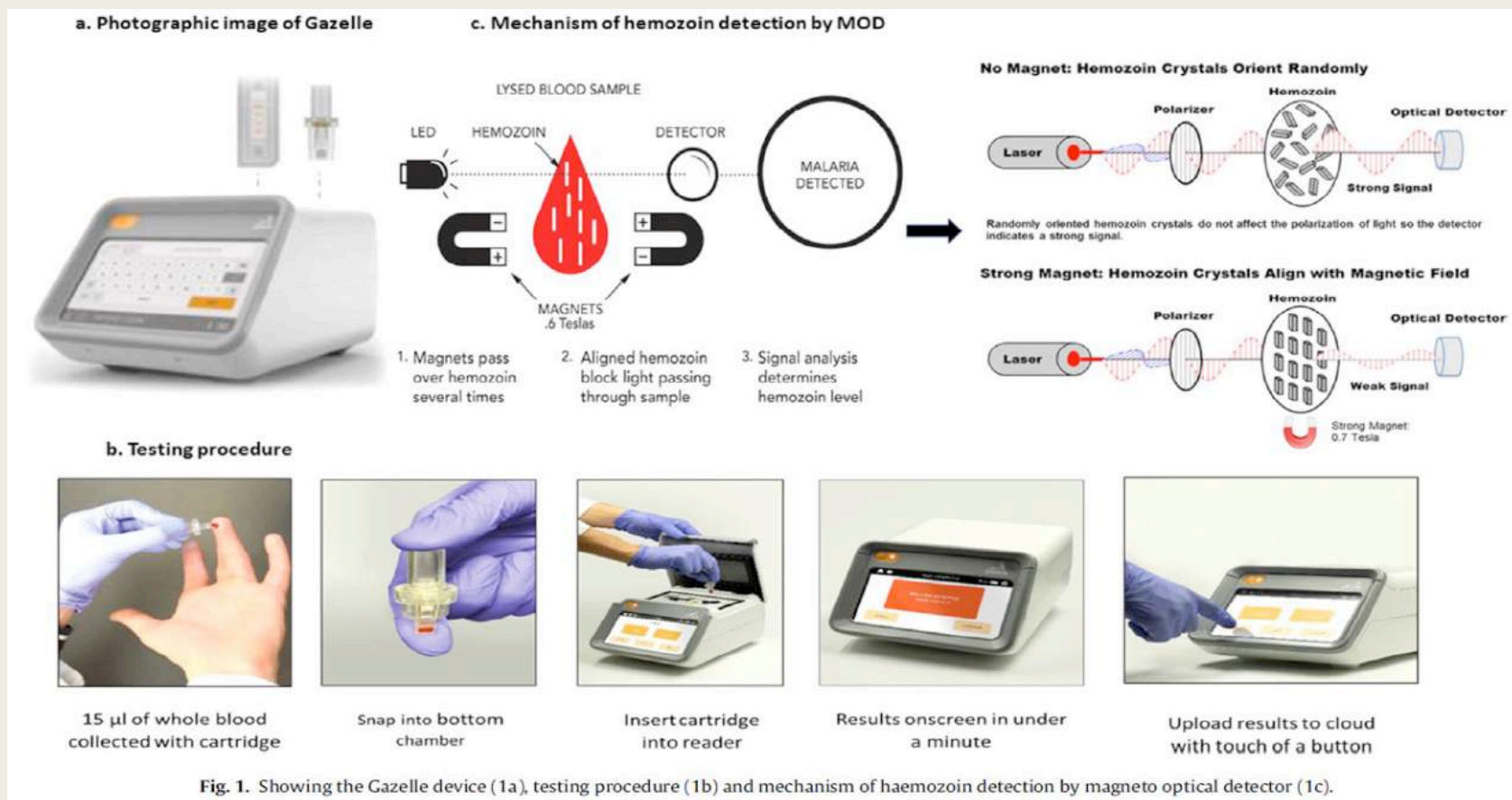


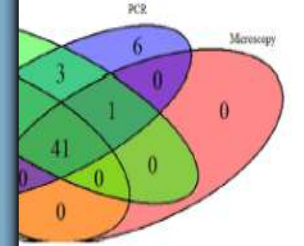
Fig. 1. Showing the Gazelle device (1a), testing procedure (1b) and mechanism of haemozoin detection by magneto optical detector (1c).

Table 1

Comparison of diagnostic test statistics of Gazelle, RDT and PCR in all patients (n = 262).

Test diagnostics	Microscopy (Gold standard)		PCR (Gold standard)		RDT (Gold standard)	
	Positive	Negative	Positive	Negative	Positive	Negative

- Magneto-optikal bir cihaz
- 1 dk da sonuç verir
- Daha önce malaria öyküsü olmayanlarda → Spesifisite %100, sensitivite%99
- Malaria öyküsü olanlarda → Spesifisite %98 sensitivite %97
- Diğer tanı yöntemleri ile karşılaştırıldığında istatistik anlamlı fark yok
- Bir test için maliyet yaklaşık 1 \$
- Tür tayini yapamamakta ancak tür tayini yapan yeni formu geliştirilmekte



result of four different malaria diagnostic test. The
found that 41 samples were found to be positive in

D: Microscopy

Positive	42	0	42	0
Negative	14	206	17	203
Sensitivity (95% CI)	75.0 (61.6 – 85.6)		71.1 (57.9 – 82.2)	
Specificity (95% CI)	100 (98.2 – 100)		100 (98.2 – 100)	
Positive predictive value (95% CI)	100 (91.6 – 100)		100.0	
Negative predictive value (95% CI)	93.6 (89.6 – 96.5)		92.2 (88.8 – 94.6)	
Accuracy (95% CI)	94.7 (91.2 – 97.0)		93.5 (89.8 – 96.1)	

RESEARCH

Open Access



Evaluation of the colorimetric malachite green loop-mediated isothermal amplification (MG-LAMP) assay for the detection of malaria species at two different health facilities in a malaria endemic area of western Kenya

James Gachugia¹, Winnie Chebore², Kephias Otieno², Caroline Wangari Ngugi¹, Adano Godana³ and Simon Kariuki^{2*}

MG-LAMP, HTT ve mikroskopiye göre paraziti saptamada daha sensitif

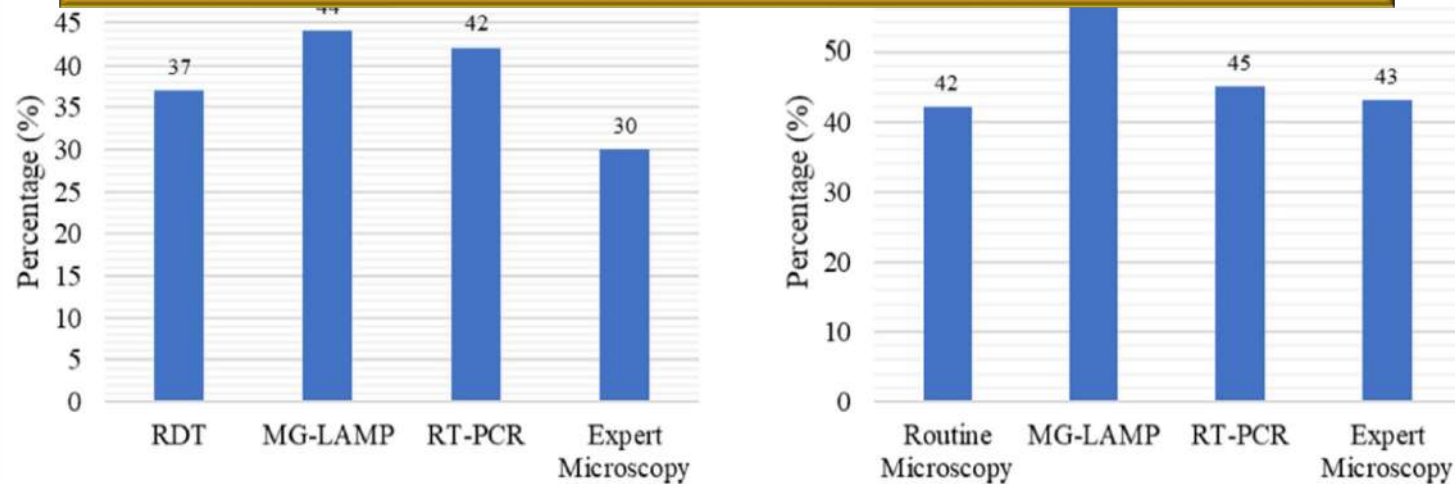


Fig. 3 The malaria positivity by RDT, routine microscopy, MG-LAMP, RT-PCR and expert microscopy at Rota Dispensary and Siaya Hospital. Routine microscopy carried out at Siaya Hospital by technicians hired by the hospital, while expert microscopy was carried at KEMRI/CGHR Malaria Laboratories by study staff

RESEARCH

Open Access



Dynamics of anti-malarial antibodies in non-immune patients during and after a first and unique *Plasmodium falciparum* malaria episode

Zeno Bisoffi^{1,2}, Marco Bertoldi³, Ronaldo Silva¹, Giulia Bertoli¹, Tamara Ursini¹, Stefania Marocco¹, Chiara Piubelli¹, Elena Pomari¹, Dora Buonfrate^{1*} and Federico Gobbi¹

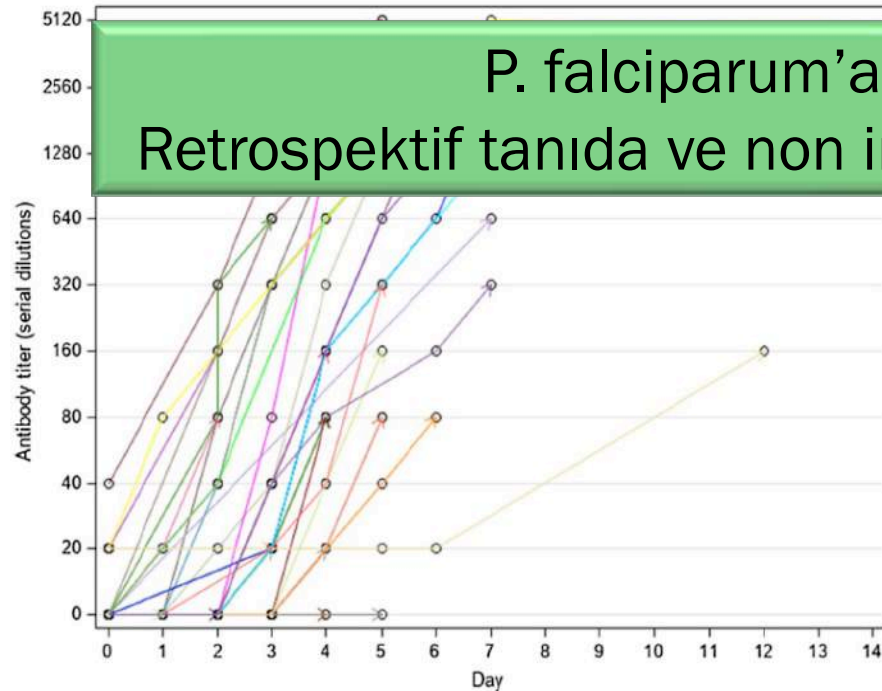


Fig. 1 Evolution of antibody titre during hospitalization (all 36 patients, including one who was still in hospital after 2 weeks). Dots represent the time a sample was tested. Last tested sample is represented by an arrow and coincides with the last day of hospitalization

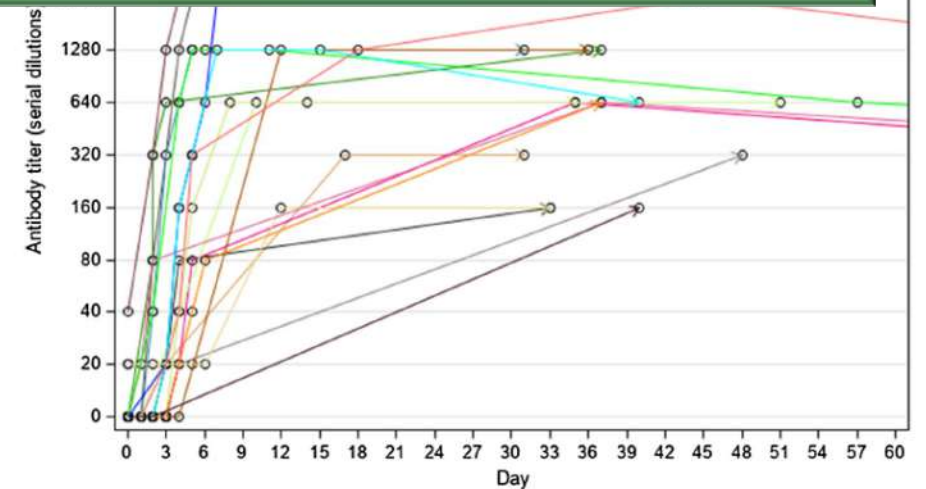


Fig. 2 Evolution of antibody titre after discharge, until 2 months after admission (19 patients). Dots represent the time a sample was tested. Last tested sample is represented by an arrow

P. falciparum'a karşı antikörler hızla yükselir
Retrospektif tanıda ve non immun seyahat eden kişilerde kullanılabilir

Tedavinin Amacı

- Ciddi hastalığın önlenmesi ve hastanın tedavi edilmesi
- Relapsın engellenmesi
- Malarya yayılımının engellenmesi
- İlaç direncinin engellenmesi

Tedavinin Temel Prensipleri

- Direncin engellenmesi için gereksiz antimalarial kullanımı engellenmeli
- Tüm ataklar farklı etki mekanizmaları olan en az iki ilaç ile tedavi edilmeli → kombinasyon tedavisi
- Dozlar hastanın kilosuna göre ayarlanmalı
- Komplike olmayan malaria için tedavi oral verilebilir. Oral tedaviyi tolere edemeyenlerde iv verilebilir. Ağır tablo yoksa iv tedavi sonrası 3 günlük artemisinin ile kombine tedavi verilmeli
- Oral ilaçlar alındıktan sonra 30 dk içinde kusma olursa ilaçlar tekrar alınmalı
- 48 saat içinde iyileşme olup olmadığı değerlendirilmeli

Kan testleri sonucunda

Falciparum dışı sıtma

- Vivax
- Ovale
- Malariae
- Knowlesi

Genellikle ayaktan tedavi uygundur.

Falciparum dışı sıtma tedavisi

- *P. vivax*, *P. ovale*, *P. malariae* ve *P. knowlesi* enfeksiyonlarının kan evreleri artemether-lumefantrine tablet (20 mg artemether ve 120 mg lumefantrine) ile tedavi edilir. Günde 2 kez olacak şekilde 3 gün verilir. İlk iki doz 8 saat ara ile verilir.
- *P. vivax*, *P. ovale* sıtmalarında ilave olarak G6PD enzim eksikliği durumu dikkate alınarak 14 gün primakin (günlük 0.25 mg/kg veya 0.50 mg/kg) tedavisi yapılır.

Falciparum sıtması

- Falciparum
- Mikst enfeksiyon
- *Plasmodium* türü belli değilse

**Tüm vakalar hastaneye sevk edilir.
Hastalığın şiddeti değerlendirilir.**

Komplikasyonlu sıtma= aşağıdakilerden en az biri varsa

- Bilinç bozukluğu
- Dermansızlık
- Multipl konvülsiyonlar
- Asidoz
- Hipoglisemi
- Ağır sıtma anemisi
- Böbrek yetmezliği
- Sarılık
- Pulmoner ödem
- Belirgin kanama
- Şok
- Hiperparazitemi

Sıtma paraziti görülmediyse
Tek bir kan yaymasının negatif çıkması sıtmayı ekarte etmez.

Kemoprofilaktik ilaç kullanıyorsa sonlandırın
Şiddetli sıtma bulgusu yoksa ampirik tedaviden kaçınınız.

İki gün daha kan yayması alarak sıtma açısından değerlendirin.

Üç negatif kan yaymasından sonra sıtma olasılığı yoktur.
Seyahat ile ilişkili olan/ olmayan diğer hastalıkları düşünün.

**Komplikasyonlu sıtma-
aşağıdakilerden en az biri varsa**

- Bilinç bozukluğu
- Dermansızlık
- Multipl konvülsiyonlar
- Asidoz
- Hipoglisemi
- Ağır sıtma anemisi
- Böbrek yetmezliği
- Sarılık
- Pulmoner ödem
- Belirgin kanama
- Şok
- Hiperparazitemi

**Komplikasyonsuz Falciparum
sıtma tedavisi**

- İlk trimesterdeki gebeler hariç tüm vakalar artemether-lumefantrine tablet (20 mg artemether ve 120 mg lumefantrine) ile tedavi edilir. Günde 2 kez olacak şekilde 3 gün verilir. İlk iki doz 8 saat ara ile verilir.
- İlk trimesterdeki gebeler kinin (600 mg, günde 3 kez) + klindamisin (10 mg/kg, günde iki kez) ile 7 gün tedavi edilir.

**Komplikasyonlu sıtma vaka
yönetimi**

- Derhal antimalaryal tedaviye başlanmalı.
- Şiddetli sıtma vakaları yoğun bakım ünitesine yatırılmalı.
- Enfeksiyon hastalıkları uzmanı ile konsülte edilerek tedavisi düzenlenmeli.
- Oksijen tedavisi.
- Sıvı dengesi sağlanmalı.
- Düzenli bir şekilde kan glukozu takip edilmeli.
- EKG ile izlem yapılmalı.
- Stabil hale gelene kadar 4 saatte bir nabız, ateş, idrar vb. takibi yapılmalı.
- Günlük olarak pıhtılaşma, kan gazları vb. takip edilmeli.
- Şok gelişmesi durumunda gram negatif bakteriemi değerlendirilmeli.

**Komplikasyonlu Falciparum
sıtma tedavisi**

- Şiddetli sıtmanın başlangıç tedavisinde acilen IV veya IM artesunate kullanımına başlanır.
- Tedavi dozu 2.4 mg/kg üzerinden hesaplanır. 0., 12. ve 24. saatte verilir devamında 24 saatte bir verilir.
- Artesunate tedavisi en az 24 saat olmak üzere oral alıma geçene kadar devam eder.
- Hasta 24 saat artesunate ile tedavi edildikten ve oral tedaviyi alabilecek duruma gelince 3 günlük artemether-lumefantrine tablet ile (ilk trimesterdeki gebeler hariç) tedavi tamamlanır.
- İlk trimesterdeki gebeler kinin (600 mg, günde 3 kez) + klindamisin (10 mg/kg, günde iki kez) ile 7 gün tedavi edilir.

REVIEW

Open Access

The past, present and future of anti-malarial medicines



Edwin G. Tse^{1*}, Marat Korsik¹ and Matthew H. Todd^{1,2*}

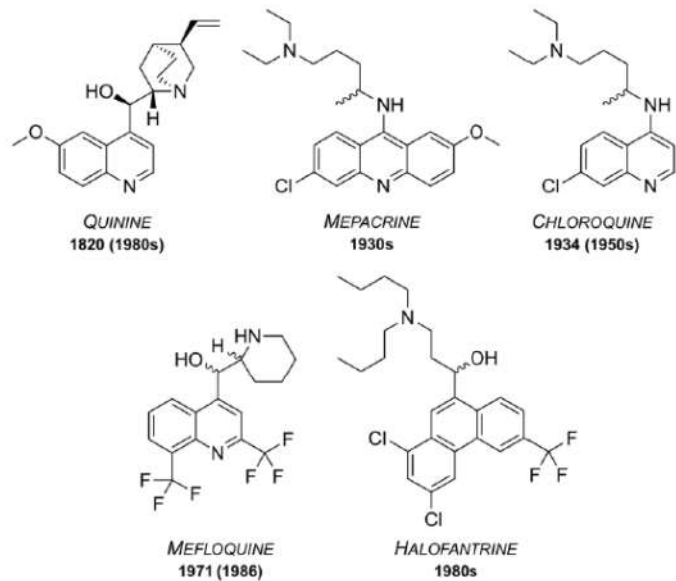


Fig. 1 Well known anti-malarial medicines discovered between 1820 and the 1980s. Some are still used today while some have been rendered ineffective due to development of resistant strains or the emergence of undesirable side effects. Dates of first reported resistance are shown in brackets

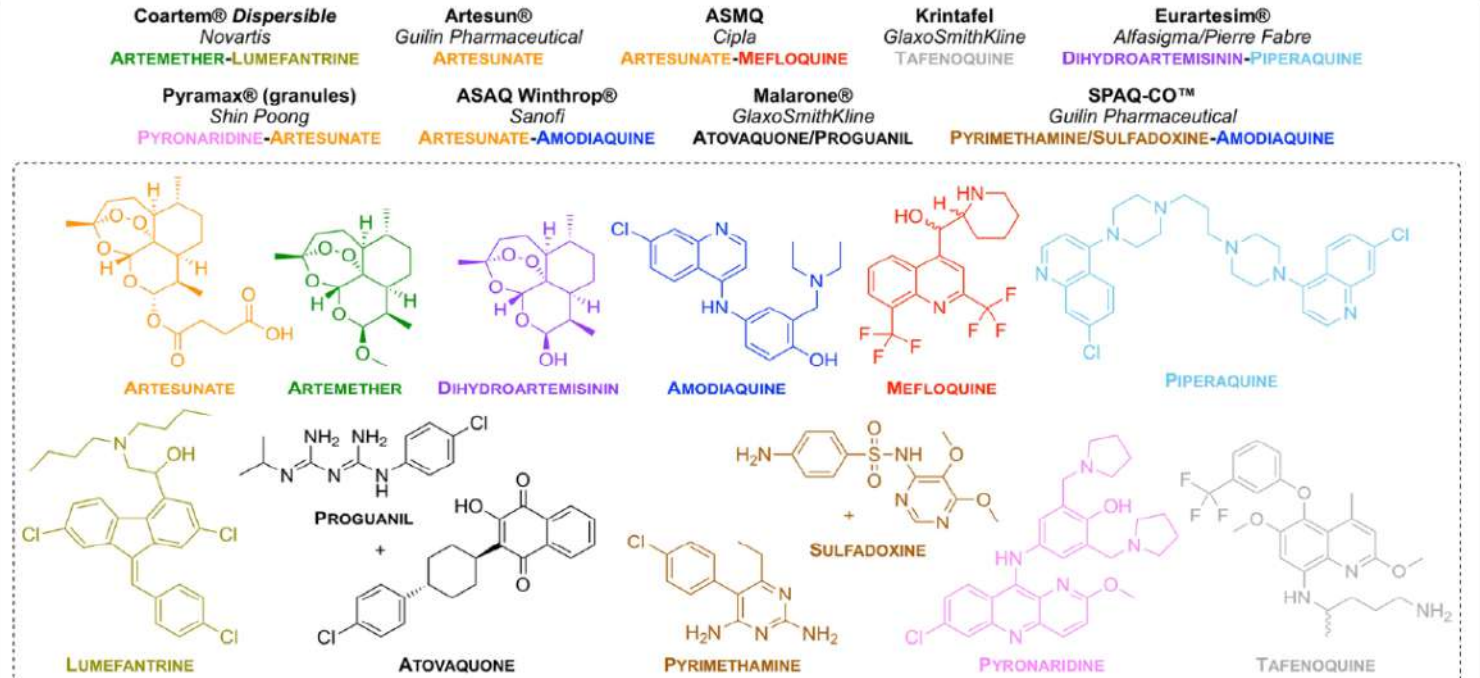
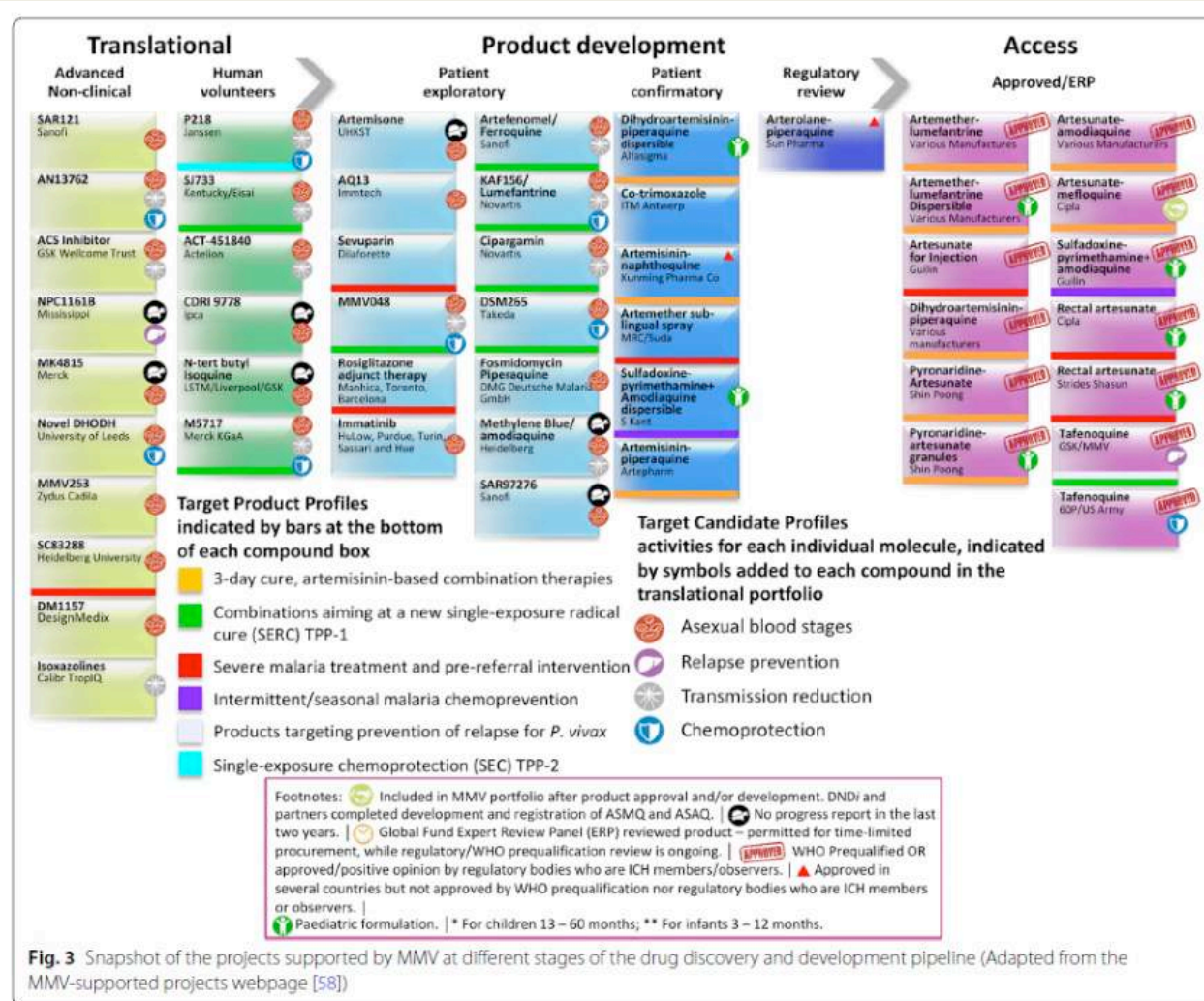


Fig. 2 New drug combinations/formulations that have been approved for use. Brand name of the drug (in bold), partnered company (in italics) and drug combination (colour-coded to the structures) are listed

Gelecek...



LEADING ARTICLE

Drugs in Development for Malaria

Elizabeth A. Ashley^{1,2}  · Aung Pyae Phy¹

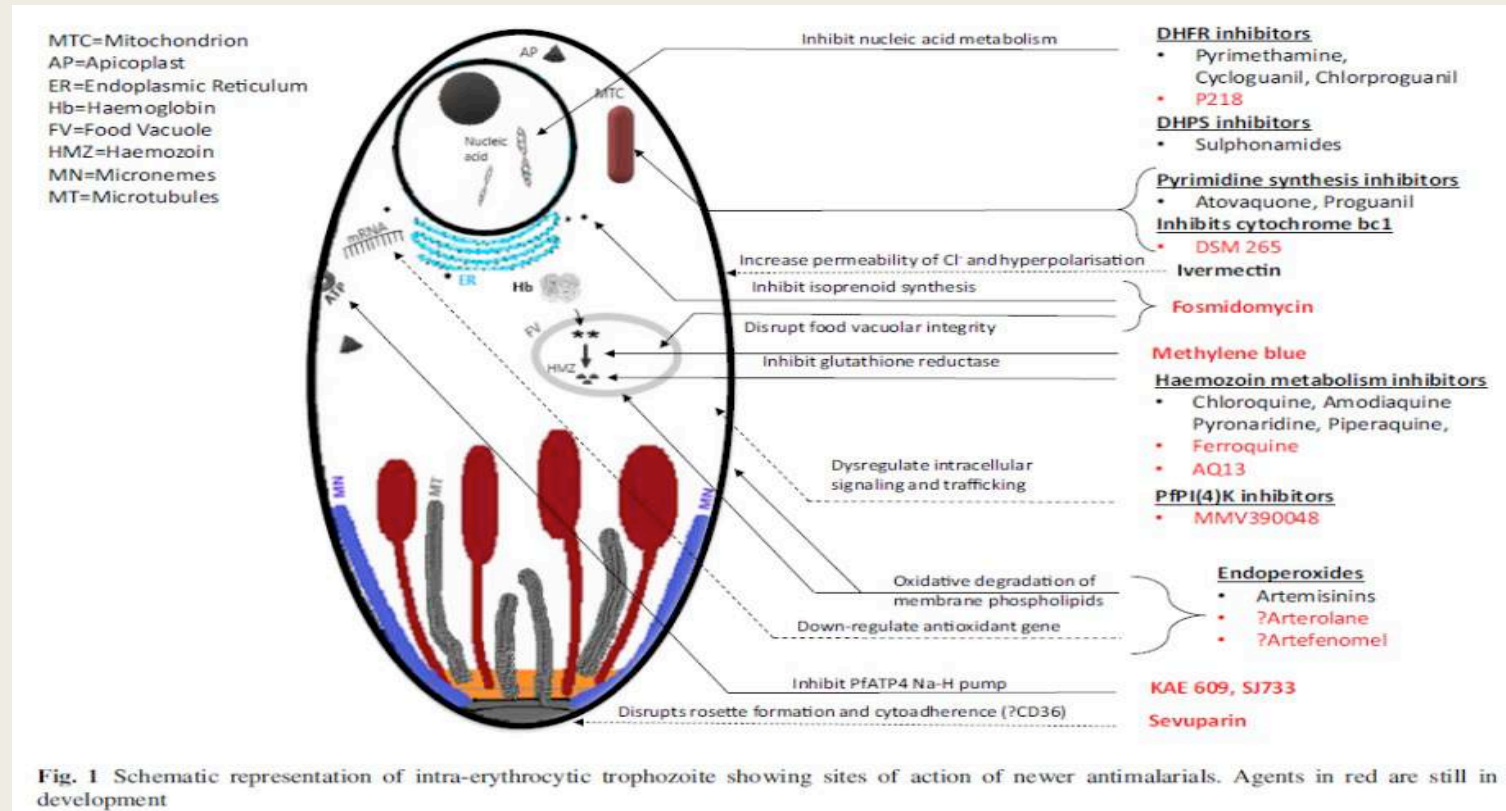


Fig. 1 Schematic representation of intra-erythrocytic trophozoite showing sites of action of newer antimalarials. Agents in red are still in development

Tafenokin

Review

Tafenoquine for travelers' malaria: evidence, rationale and recommendations

J. Kevin Baird, PhD*

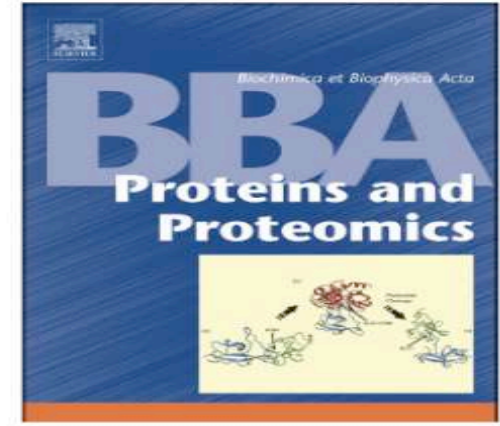
- 2018'de profilakside ve *P. vivax*'da relapsı, engellemede kullanılmak üzere FDA onayı aldı
- Hem karaciğer hem de eritrositer evreye etki eder. Bu nedenle tüm malaria türlerinin kemoprofilaksisinde etkilidir.
- G6PDH eksikliği için hastalar test edilmeli
- Relaps için tek doz kullanılmakta (300mg)
- Kemoprofilaksi dozu → endemik bölgeye seyahat etmeden 3 gün önce başlanıp günde 200mg, seyahat süresince haftada bir 200mg ve döndükten sonraki hafta 200mg tek doz
- Gebelerde kullanılmaz
- Çocuklarda kullanımı ile ilgili yeterli veri yoktur

Journal Pre-proof

Falcpain cysteine proteases of malaria parasites: An update

Philip J. Rosenthal

Accepted date: 7 January 2020



- *P. falciparum* 4 sistein proteaz eksprese eder → falcpainler
- Bunlar parazitin hayat siklusunda önemli rol oynar
- Falcpain inhibisyonu hemoglobin hidrolizini bloke eder.
- Falcpainler yeni ilaçlar için hedef olarak düşünölmektedir.

REVIEW ARTICLE

Targeting malaria parasite invasion of red blood cells as an antimalarial strategy

Amy L. Burns¹, Madeline G. Dans^{2,3,†}, Juan M. Balbin^{1,†}, Tania F. de Koning-Ward³, Paul R. Gilson², James G. Beeson^{2,4,5}, Michelle J. Boyle^{2,6} and Danny W. Wilson^{1,2,*}

- Heparin benzeri moleküller → Sevurapin
- MSP1'i hedefleyen glikanlar
- AMA1/RON2 bağlanmasını hedefleyen inhibitor peptidler
- Aktin miyozin invazyon motorunu hedefleyen ilaçlar
- Eritrositlere invazyon için gerekli proteaz inhibisyonu
- Merozoitlerin intraselüler sinyalizasyonunun inhibisyonu
- Azitromisin

REVIEW

Open Access



Injectable anti-malarials revisited: discovery and development of new agents to protect against malaria


Fiona Macintyre¹, Hanu Ramachandrani¹, Jeremy N. Burrows¹, René Holm^{2,3}, Anna Thomas¹, Jörg J. Möhrle¹, Stephan Duparc¹, Rob Hooft van Huijsduijnen¹ , Brian Greenwood⁴, Winston E. Gutteridge¹, Timothy N. C. Wells^{1*} and Wiweka Kaszubska¹

Table 1 Summary of potential uses for injectable prophylactic medicines

Use case	Description	Target population	Comments
(1) Travellers	Residents of regions of very low or no malaria incidence travelling to malaria endemic areas	Initially, all adults and children > 5 years	Increasing numbers of travellers within Africa, given increased GDP; increasing numbers of Africans in areas of low transmission
(2a) Malaria epidemic	Re-emergence of malaria in zones which had been previously declared malaria free	Entire population	Need demonstration of safety in first trimester of pregnancy; deployment during 'maintaining zero'
(2b) Febrile epidemic	Protection of a population from malaria during epidemics such as Ebola	Entire population	Need demonstration of safety in first trimester of pregnancy. Currently maintained as monthly ACT. Value only if injections offer longer protection
(3) Protection from infection of subjects in high transmission zones	Replacing the SMC regimens of monthly protection by SP-AQ given currently to children under 5 in the Sahel with true chemoprotection	Children < 10 years	No requirement for safety demonstration in first trimester of pregnancy; combination would ideally have causal prophylaxis (preventing blood-stage and liver stage activity)

Monoklonal antikolarlar gibi

Nanobiotechnology as an emerging approach to combat malaria: A systematic review

Hamed Barabadi, Ph.D, Assistant Professor^{a,1}, Zahra Alizadeh, MSc, Student^{b,1},
 Mohammad Taghi Rahimi, Ph.D, Assistant Professor^{c,1},
 Aleksandra Barac, M.D., PhD, Scientific Associate^d,
 Alberto Enrico Maraolo, MD, Research Fellow^e, Lucy J. Robertson, Ph.D, Professor^f,
 Ali Masjedi, MSc, Student^b, Firooz Shahrivar, Ph.D, Student^g,
 Ehsan Ahmadpour, Ph.D, Assistant professor^{h,i,*}

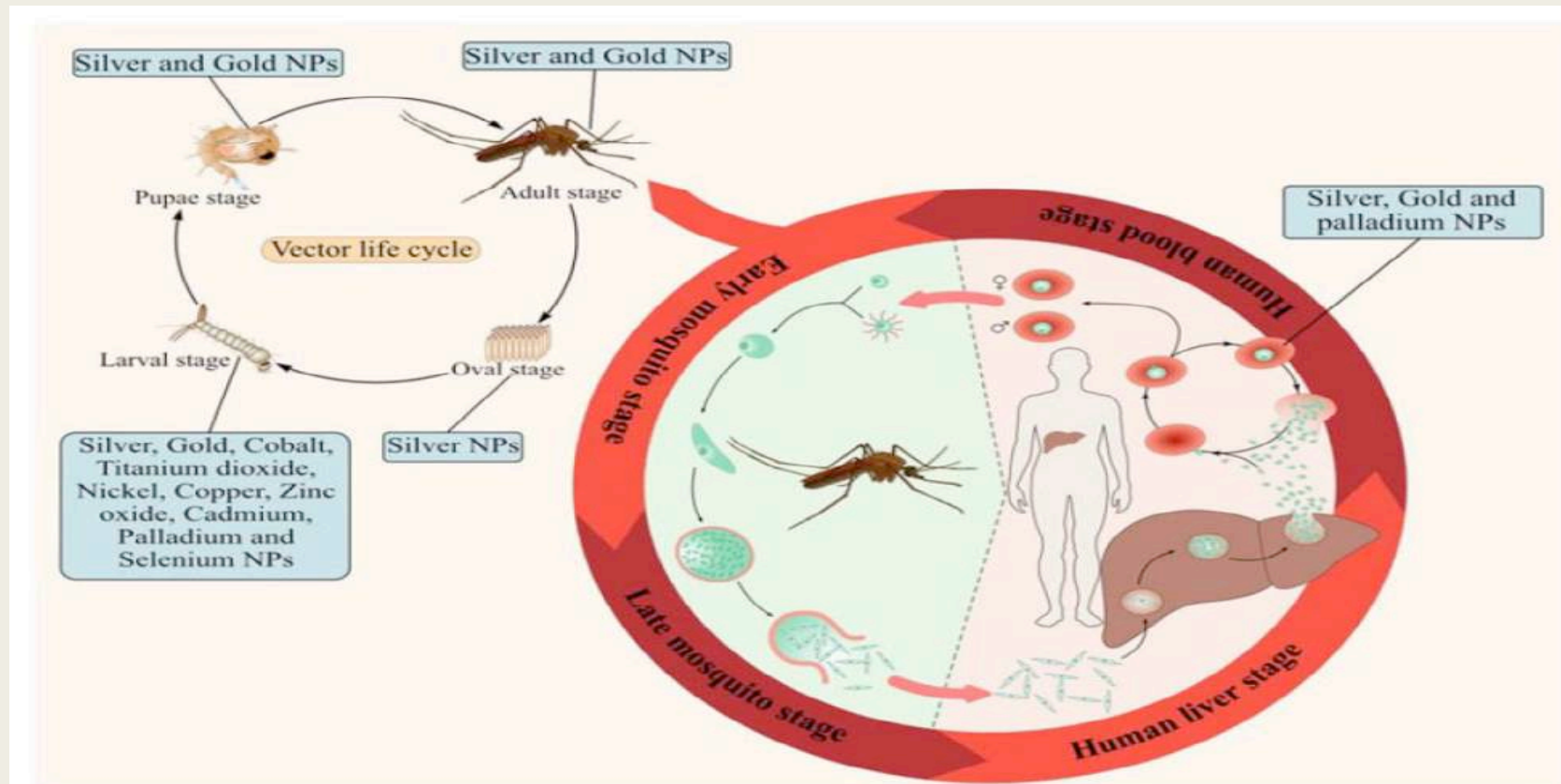
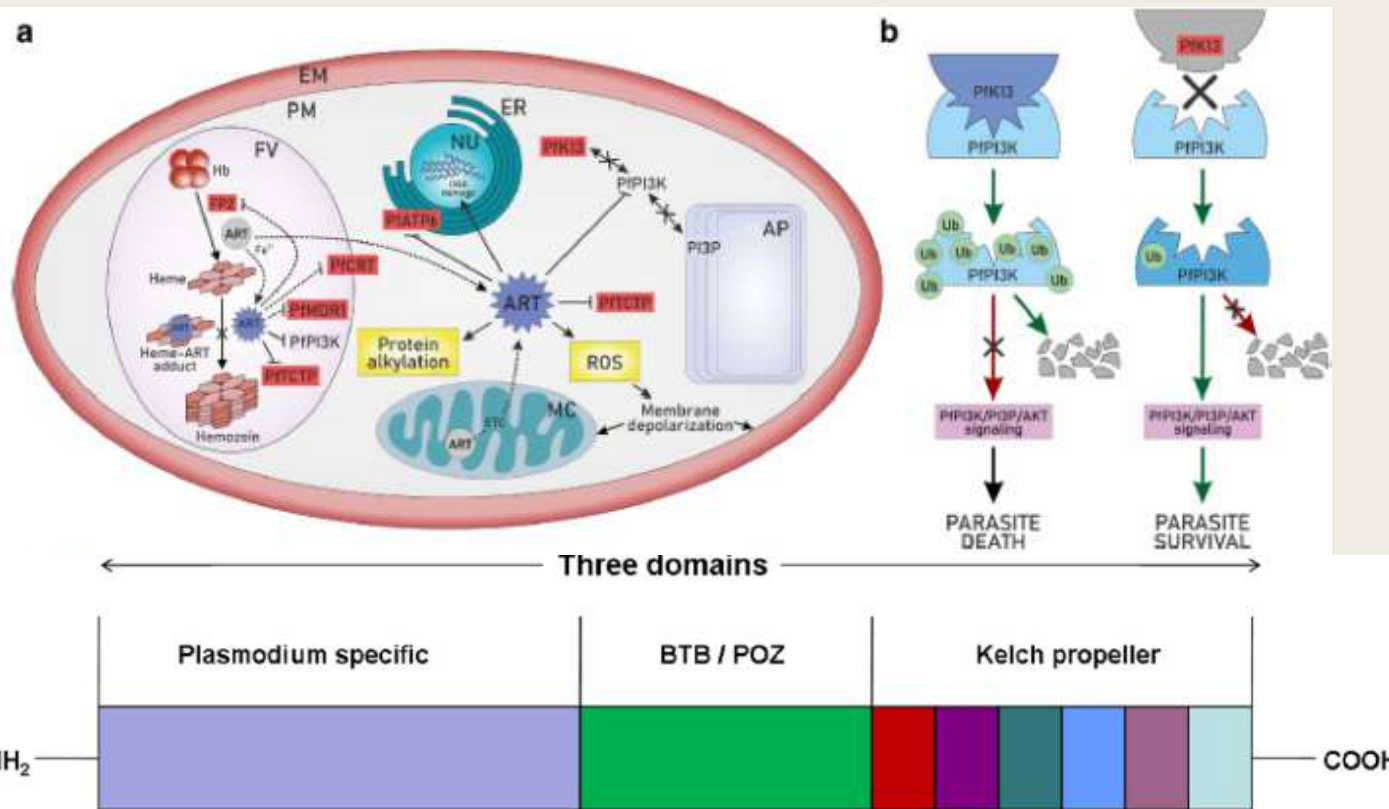


Figure 3. Detailed scheme of the nanoparticles were used against malaria (*Plasmodium* parasite and mosquitoes vector).

Current scenario and future strategies to fight artemisinin resistance

Rahul Pasupureddy^{1,2} · Atul Yadav^{1,3} · Sriram Seshadri² · Veena Pande³ · Rajnikant Dixit¹ · Kailash C. Pandey^{1,4}


Received: 9 May 2018 / Accepted: 19 October 2018
© Springer-Verlag GmbH Germany, part of Springer Nature 2018

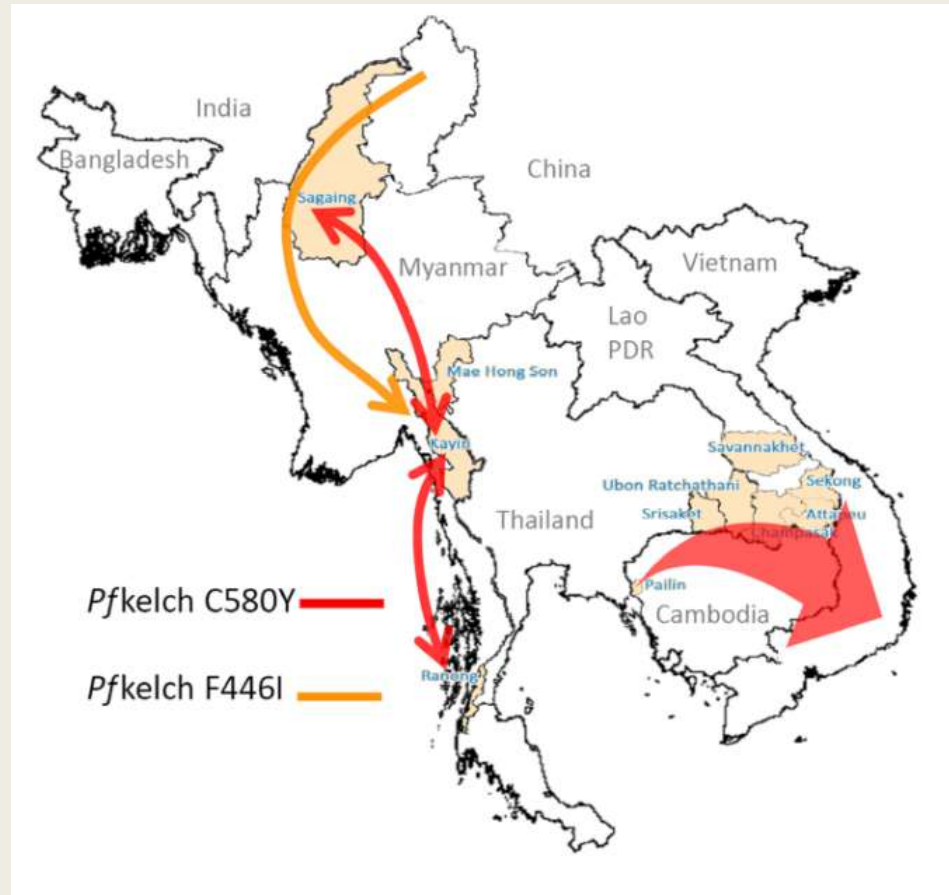


Artemisinin direnci →

- İlk olarak 2009 da tespit edildi
- *P. falciparum*'da kromozom 13'te Kelch propeller protein 13 (*pfk13*) mutasyonu

Advances and roadblocks in the treatment of malaria

Borimas Hanboonkunupakarn¹ | Nicholas J. White^{1,2} 



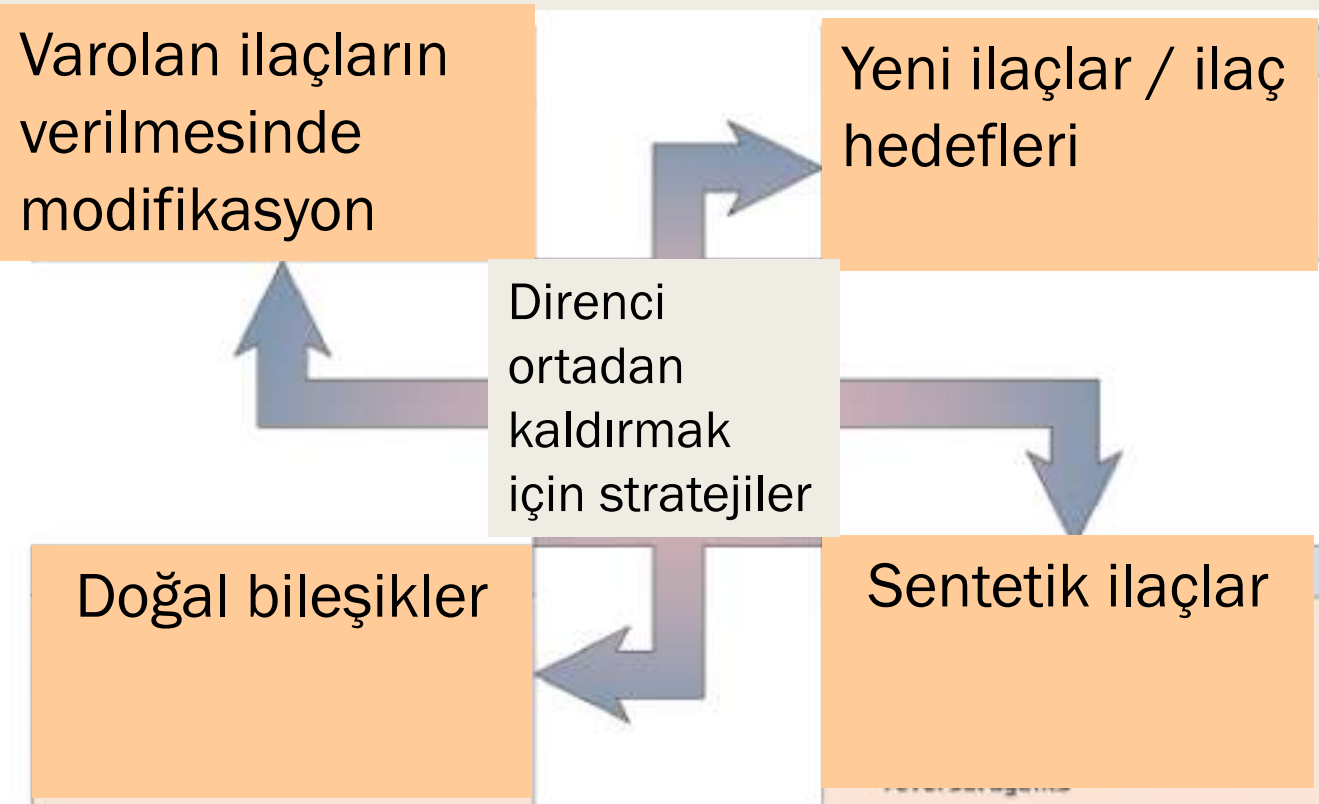


Current scenario and future strategies to fight artemisinin resistance

Rahul Pasupureddy^{1,2} · Atul Yadav^{1,3} · Sriram Seshadri² · Veena Pande³ · Rajnikant Dixit¹ · Kailash C. Pandey^{1,4}

Received: 9 May 2018 / Accepted: 19 October 2018
© Springer-Verlag GmbH Germany, part of Springer Nature 2018

Fig. 5 A summary of possible future strategies to combat ART resistance. The major strategies can be divided into four main categories: Current drug administration modifications, novel drugs/drug targets, synthetic drug designing, and natural compounds



Malarya ile savaşta yeni stratejiler

New insight-guided approaches to detect, cure, prevent and eliminate malaria

Sushil Kumar • Renu Kumari • Richa Pandey

Received: 18 April 2014 / Accepted: 1 September 2014

- Malarianın kişiden kişiye bulaşmasını engellemek
- Sinekte plasmodiumun öldürölmesi
- Yeni sinek öldürücülerin bulunması
- Sineklerin öldürölmesi ve sporozoit geçiřinin engellenmesi →
ivermektin
- Erkek sineklerin genetik tekniklerle kısırlaştırılması
- **Ařı**



Steady progress toward a malaria vaccine

Kirsten E. Lyke

Curr Opin Infect Dis 2017, 30:000–000
DOI:10.1097/QCO.0000000000000393

Malaria vaccines in the eradication era: current status and future perspectives

K Wilson, KL Flanagan, MD Prakash, & M Plebanski

Expert Review of Vaccines

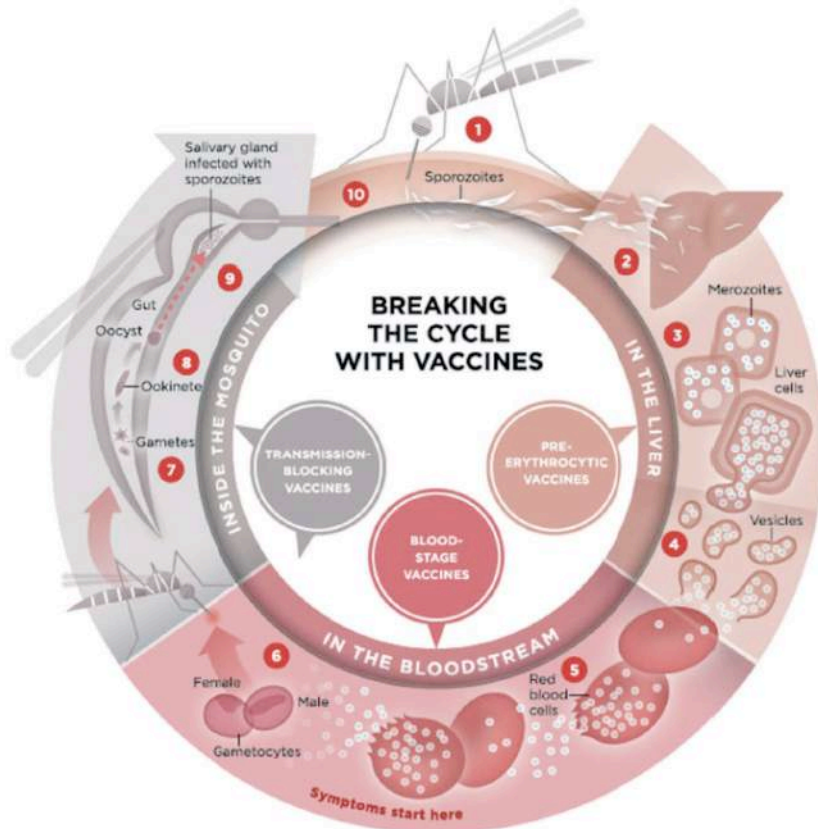


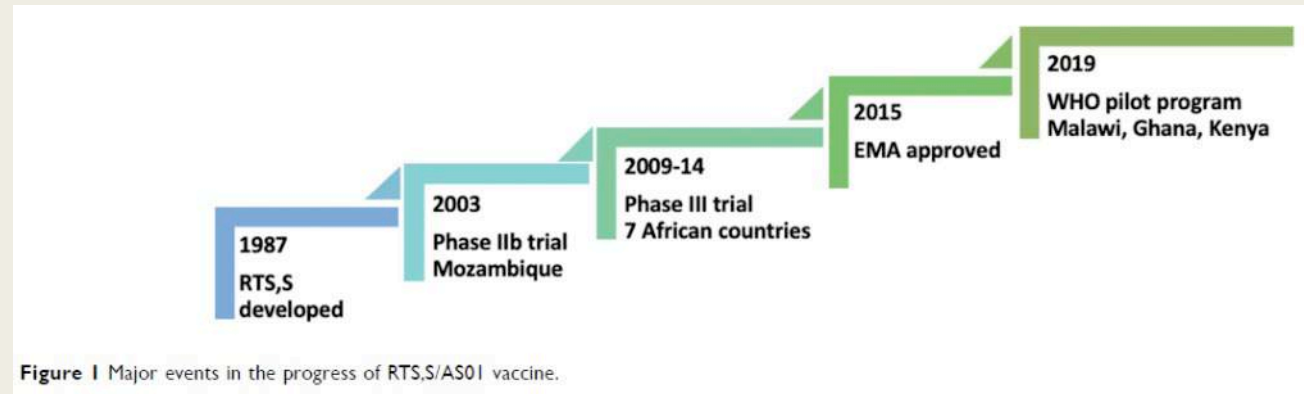
Figure 1. Life cycle of the malaria parasite (courtesy of PATH malaria vaccine initiative, found at <http://www.malaria-vaccine.org/malaria-and-vaccines/vaccine-development/life-cycle-malaria-parasite>).

- Sporozoit subunit aşılarda
- Tam sporozoit aşılarda
- Preeritrositer dönem aşılarda
- Eritrositer dönem aşılarda
- Bulaşı engelleyen aşılarda
- Birden fazla döneme etkili aşılarda

Towards Eradication of Malaria: Is the WHO's RTS,S/AS01 Vaccination Effective Enough?

This article was published in the following Dove Press journal:
Risk Management and Healthcare Policy

Risk Management and Healthcare Policy 2021:14 1033-1039



RTS,S/AS01 ilk faz 3 çalışması yapılan ve DSÖ tarafından Gana'da pilot programda kullanılmıştır.

PRODUCT REVIEW



RTS,S/AS01 vaccine (Mosquirix™): an overview

Matthew B. Laurens 

Center for Vaccine Development and Global Health, University of Maryland School of Medicine, Baltimore, MD, USA

Table 1. RTS,S/AS01 Phase 3 efficacy results.

Age Group	6-12 weeks of age (n = 6537)	5-17 months of age (n = 8922)
Vaccine Efficacy against clinical malaria, 3-dose group (95% CI)	18.3% (11.7 to 24.4)	28.3% (23.3 to 32.9)
Vaccine efficacy against clinical malaria, 4-dose group (95% CI)	25.9% (19.9 to 31.5)	36.3% (31.8 to 40.5)
Vaccine Efficacy against severe malaria, 3-dose group (95% CI)	10.3% (-17.9 to 31.8)	1.1% (-23.0 to 20.5)
Vaccine efficacy against severe malaria, 4-dose group (95% CI)	17.3% (-9.4 to 37.5)	32.2% (13.7 to 46.9)

- 4 doz uygulama her iki grupta da 3 doz uygulamaya göre daha etkili bulunmuş.
- Takipte koruyuculuk azalmakta
- Diğer aşılarla benzer yan etkilere ek olarak febril konvülziyon görülmüş
- Febril konvülziyon özellikle 3. dozdan sonra ilk 7 gün içinde görülmüş
- Evre 1 ve 2 HIV pozitif çocuklarda da etkili bulunmuş

Malaria vaccination to start in 2023: Health minister

The Independent April 21, 2022 NEWS 1 Comment



Minister Dr. Jane Ruth Aceng

Kampala, Uganda | THE INDEPENDENT | The Minister for Health, Dr. Jane Ruth Aceng has revealed that government will start the implementation of the malaria vaccine at end of 2023.



Disponible en ligne sur
ScienceDirect
 www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France
EM|consulte
 www.em-consulte.com



Recommandations

New guidelines for the prevention of imported malaria in France

Mise au point : prévention du paludisme d'importation en France

S. Delaigue^a, I. Signolet^b, P.H. Consigny^c, L. de Gentile^b, E. D'Ortenzio^d, P. Gautret^e,
 F. Sorge^f, C. Strady^g, O. Bouchaud^{h,*}

Table 1

The three key points of imported malaria prevention in France.

Les 3 points clés de la prévention du paludisme d'importation en France.

Personal	Insecticide-treated mosquito nets, repellents, insecticide-treated clothing
Vector-Control Measures (PVCN)	Always indicated, irrespective of the risk level Also prevent other vector-borne infections
Chemoprophylaxis (CP)	Depends on the risk during travel: destination, season, and conditions of travel Prescribed based on the benefit-risk ratio
Understanding the risk	Always consider emergency diagnosis of malaria in the event of fever, especially when the patient returns home, regardless of the level of risk Patients should tell their physician that they traveled to a tropical country during the emergency consultation

1. Kişisel korunma → İnsektisid içeren cibinlikler
2. Vektör kontrolü → Risk ne olursa olsun önerilmekte
3. Kemoprofilaksi → Seyahat edilecek bölgenin risk durumuna göre değişmekte, kar zarar oranına göre önerilmeli



Disponible en ligne sur
ScienceDirect
 www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France
EM|consulte
 www.em-consulte.com



Recommandations

New guidelines for the prevention of imported malaria in France

Mise au point : pr vention du paludisme d'importation en France

S. Delaigue^a, I. Signolet^b, P.H. Consigny^c, L. de Gentile^b, E. D'Ortenzio^d, P. Gautret^e,
 F. Sorge^f, C. Strady^g, O. Bouchaud^{h,*}

Table 2
 Personal vector-control measures against *Anopheles* mosquitoes (and other night biters) (Adapted from the PPAV working group. Personal protection against biting insects and ticks. Parasite 2011;18:93–111).
 Strat gie de protection personnelle antivectorielle contre les anoph les (et autres vecteurs nocturnes) (Adapt  du PPAV working group. Personal protection against biting insect and ticks. Parasite 2011;18:93–111).

Short stays or itineraries		Long stays in the same place (residents, expatriates)	
ITN ^a (++++)	OR Ventilation/air-conditioning (+) AND Use of indoor insecticide sprays (++)	OR Mosquito nets on windows and doors (++) AND Use of indoor insecticide sprays (++)	ITN ^a (++++) OR Ventilation/air-conditioning (+) AND Use of indoor insecticide sprays (++)
Skin-applied repellents on uncovered skin (++) ^b Long clothing, ideally insecticide-soaked (++) Mosquito coils outdoors in the evening (+) ^c		Mosquito nets on windows and doors (++) Insecticide-soaked clothing (++) ^b Skin-applied repellents outdoors (++) ^{b,c} Mosquito coils outdoors in the evening (+) ^c	

Efficacy of anti-malaria protection measures: high: ++++; intermediate: ++; moderate: +.

^a If an ITN is not available, an untreated mosquito net should be used (the list of commercialized products is available on <http://www.social-sante.gouv.fr/sante-et-environnement/risques-microbiologiques-physiques-et-chimiques/especes-nuisibles-et-parasites/repulsifs-moustiques>).

^b Skin-applied repellents should be used just before getting into the net (risk of irritation due to maceration).

^c Highlight important additional measures to be taken during the period of highest transmission or malaria epidemics.

Kısa s reli seyahatlerde →

- Insektisidli cibinlikler ++++
- Odaya sıkılan insektisid spreylere ++
- V cuda sıkılan insektisidler ++
- V cudun tamamını kaplayan insektisid i eren kıyafetler ++
- Pencere ve kapılara insektisidli sineklikler ++
- Klimalar +
- Dıř mekanda sinek kovucular +

Uzun s reli seyahatlerde →

- Insektisidli cibinlikler ++++
- Odaya sıkılan insektisid spreylere ++
- V cuda sıkılan insektisidler ++
- V cudun tamamını kaplayan insektisid i eren kıyafetler ++
- Pencere ve kapılara insektisidli sineklikler ++
- Klimalar +
- Dıř mekanda sinek kovucular +



Disponible en ligne sur
ScienceDirect
 www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France
EM|consulte
 www.em-consulte.com



Recommandations

New guidelines for the prevention of imported malaria in France

Mise au point : prévention du paludisme d'importation en France

S. Delaigue^a, I. Signolet^b, P.H. Consigny^c, L. de Gentile^b, E. D'Ortenzio^d, P. Gautret^e,
 F. Sorge^f, C. Strady^g, O. Bouchaud^{h,*}

Table 4

Indications for chemoprophylaxis (CP) in malaria-endemic areas depending on the continent visited and the conditions of travel. When of equal efficacy, the choice between atovaquone-proguanil, mefloquine, and doxycycline is discussed in Table 6. In all cases, PVCMS are recommended and patients should inform their physician that they traveled to a tropical country if fever develops upon returning.

Indication de la chimioprophylaxie (CP) en zone d'endémie palustre selon le continent et les conditions de séjour. À efficacité équivalente, le choix entre atovaquone-proguanil, méfloquine et doxycycline est discuté en Tableau 6. Dans tous les cas, la PPAV est recommandée et le séjour en zone tropicale doit être signalé en cas de fièvre.

Type of stay	Tropical America and Caribbean ^a	Sub-Saharan Africa ^f	South and South-East Asia ^h
All durations, with nights in urban areas	No CP	CP	No CP
< 1 month with nights in rural areas	No CP ^b SBT if travel to remote areas ^c	CP	No CP SBT if travel to remote areas ^c
> 1 month with nights in rural areas	Expert opinion (in principle, no CP ^f , SBT if travel to remote areas ^c)	CP	Expert opinion (in principle, no CP, SBT if travel to remote areas ^c)
Expatriates and long-term travel	Expert opinion (in principle, no CP ^f , SBT if travel to remote areas ^c)	Sahel: CP during the wet season ^{d,e} Forest belt of Central Africa: CP all year round ^e	Expert opinion (in principle, no CP, SBT if travel to remote areas ^c)

SBT: stand-by treatment (see chapter on curative treatment).

Kentsel bölge

<1 ay kırsal bölge

>1 ay kırsal bölge

Sürgün edilenler ve daha uzun süreli seyahatler



Disponible en ligne sur
ScienceDirect
 www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France
EM|consulte
 www.em-consulte.com



Recommandations

New guidelines for the prevention of imported malaria in France

Mise au point : prévention du paludisme d'importation en France

S. Delaigue^a, I. Signolet^b, P.H. Consigny^c, L. de Gentile^b, E. D'Ortenzio^d, P. Gautret^e,
 F. Sorge^f, C. Strady^g, O. Bouchaud^{h,*}

Table 6

Criteria for choosing between the three main antimalarials used for chemoprophylaxis (see doses and regimens in Table 5).

Critères de choix entre les 3 principaux antipaludiques utilisables en chimioprophylaxie (voir posologies et modalités de prise dans le Tableau 5).

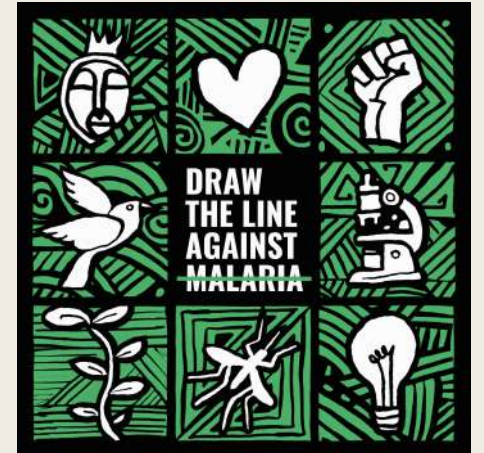
	Cost	Tolerability	Characteristics
Atovaquone-proguanil	Intermediate ^d	++	Particularly adapted for short stays (continued for 7 days after returning)
Doxycycline	Low	++	Particularly adapted to travelers with limited financial resources
Mefloquine	Intermediate	+	Particularly adapted for long stays (weekly doses)

++: globally well-tolerated with very rare serious adverse effects; +: globally less well tolerated with some serious adverse effects.

^d Price varies from one pharmacy to another and depends on the length of stay (box of 12 tablets).

Eve götürülecekler

- Yılda >200 milyon vaka, >400 000 ölüm
- 2010 yılından beri yerli vakamız yok
- Eliminasyon aşamasındaki ülkelerde importe vakalar önemli
- Tedavi edilmeyen ciddi malaria %100 ölümcül. Tedavi mortaliteyi %12-20'ye düşürür
- Malarya endemik bölgelerde, tüm akut ayırt edilemeyen ateşli hastalar aksi ispatlanana kadar sıtma kabul edilip tedavi edilmelidir
- Mikroskopi halen altın standart
- Mikroskopiye göre HTT'nin tanısal kesinliği daha yüksek
- Ancak mikroskopi ile desteklenip doğrulanmalıdır



Eve Götürülecekler



- Pek çok yeni tanı yöntemi var ancak henüz hiçbiri rutin kullanıma girmemiştir
- Tafenokin 2018'de FDA onayı almış ve primakine alternatif bir ilaçtır
- Henüz çalışma aşamasında olan ve FDA onayı almamış pek çok ilaç mevcut
- Artemisinin direnci 13. kromozomdaki mutasyona bağlıdır. Bu direncin engellenmesi için çeşitli stratejiler geliştirilmeye çalışılmaktadır
- Malarya ile savaşta yeni stratejiler geliştirilmektedir
- Aşılar bu stratejilerden en önemlisi
- RTS,S/AS01 ilk faz 3 çalışması yapılan ve DSÖ tarafından Gana'da pilot programda kullanılmıştır.
- Importe vakaların önlenmesinde kişisel korunma, vektör kontrolü ve kemoprofilaksi önemlidir



WORLD

MALARIA

DAY APRIL 25