



ENİNE BOYUNA SİTMA: Sıtmayı Nasıl Sağaltalım? Nasıl Korunalım?

Dr. Ş. Barçın ÖZTÜRK

Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi
İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji AD

barcinozturk@gmail.com

Neler Konuşacağız ?



- Plasmodium türlerinin önemi ve tedavi şemaları
- Rehberler
- Özel durumlarda tedavi
- Antimalaryal ilaç direnci
- Korunma

Genel Prensipler



- İdeal olarak, laboratuvar testleri ile tanı konulana kadar tedavi başlatılmamalıdır
- Tedavi dört ana faktör göz önüne alınarak yönlendirilmelidir:
 - ✓ İnfekte eden Plasmodium türü
 - ✓ Hastanın klinik durumu
 - ✓ İnfeksiyonun edinildiği coğrafi bölgede beklenen ilaç duyarlılığı
 - ✓ Sıtma kemoprofilaksisi için alınanlar da dahil olmak üzere daha önce sıtma önleyici ilaçların kullanımı

Plasmodium Türü Neden Önemli ?



- *P. falciparum* ve *P. knowlesi*, hızla ilerleyen ciddi hastalığa veya ölüme neden olabilir, tedavi acildir
 - ✓ *P. vivax* , *P. ovale* ve *P. malariae*'nin ciddi hastalığa neden olma olasılığı daha düşüktür
- *P. vivax* ve *P. ovale*, tekrarlayan ataklara neden olabilen hipnozoitlerin tedavisini gerektirir
 - ✓ Primakin
 - G6PD enzimi eksikliği açısından değerlendirme
- *P. falciparum* ve *P. vivax* türlerinin dünyanın farklı coğrafi bölgelerinde farklı ilaç direnç örüntüleri vardır

Etki Şekline Göre Antimalaryal İlaçlar



Artemisin Türevleri

Artesunat
Artemeter
Dihidroartemisin

Antifolat

Sülfonamidler

Proguanil

Dapson

Pirimetamin

Kinolinler

Klorokin

Amodiakin

Lumefantrin
Halofantrin

Primakin

Tafenokin

Meflokin

Kinin
Kinidin

Antimikrobiyaller

Tetrasiklin
Doksisiklin

Klindamisin

Artemisin Türevleri



- Demir bağlayarak, peroksit köprülerini parçalayarak ve parazit proteinlerine zarar veren serbest radikallerin oluşumuna yol açarak etki eder
- Parazitin kan evresini öldürür ➡ **Gametositlere karşı etkili**
- Kısa yarı ömür
 - ✓ Beş günden kısa süreli tedavi ➡ Tekrarlayan parazitemi

Kinolin Türevleri



- Eritrosit aşamasına etkili
 - ✓ Primakin intrahepatik formları ve gametositleri öldürür
- Parazitin besin vakuolünde birikerek, kristalleşmeyi önleyen «Hem» ile kompleks oluşturur
 - ✓ Hem polimeraz aktivitesi inhibe edilir
- Klorokin, büyük bir dağılım hacmine sahiptir, serum ilaç seviyeleri iki aya kadar korunabilir
- Primakin, G6PD aktivitesi %30 ila %70'i arasında ise doz ayarı gerektirir
- Tafenokin seyahat ilişkili sıtmayı önlemek için veya seyahat sonrası antirelaps tedavisi

Antifolatlar



- Sulfadoksin-pirimetamin bir kombinasyon tedavisi olarak kabul
 - ✓ Bileşenler aynı yoldaki enzimler üzerinde etki gösterir
 - ✓ Pirimetamin dihidrofolat redüktaz / sülfadoksin dihidropteroat sentaz (DHPS) üzerinde etkili
- Atovaquone-proguanil, nükleik asit replikasyonu için gerekli olan pirimidinlerin biyosentezine müdahale eder.
 - ✓ Atovaquone, parazitin mitokondriyal elektron taşıma zincirini bloke eder
 - ✓ Proguanil, dihidrofolat redüktazı inhibe eder ve atovaquone mitokondriyal membran toksisitesini artırır

Antimikrobiyaller

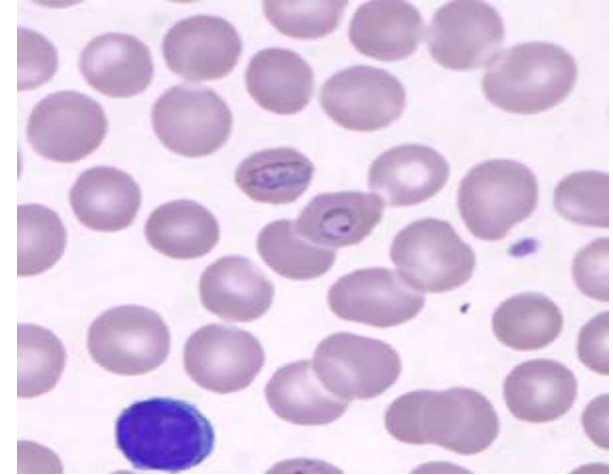
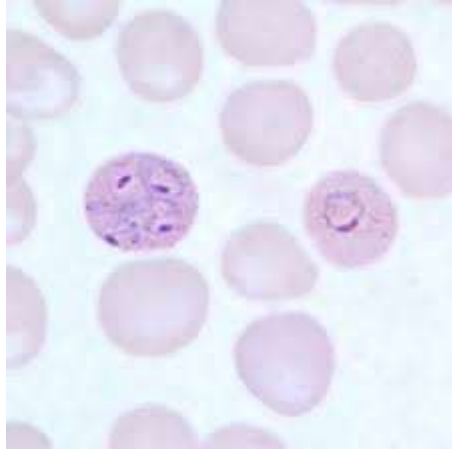
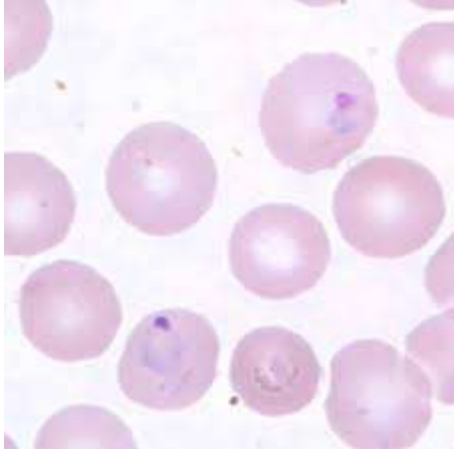


- Prokaryotik protein sentezini hedeflerler
 - ✓ Prokaryotik atalardan türemiş bir organel olan apikoplastı hedef alır
- Yavaş antimalaryal aktiviteye sahiptir
 - ✓ Toksik etkilerini sonraki hücre bölünme döngüsünde gösterir
- Genellikle hızlı etkili antimalaryallerle (kinin) eşleştirilirler
- Tetrasiklin , doksisisiklin veya klindamisine karşı direnç tespit edilmedi

Antimalaryal Seçimi



- Tür kesin olarak bilinmiyorsa, komplikasyonsuz *P. falciparum* için tedavi uygulanmalıdır.
- *P. falciparum* içeren karma infeksiyonları olan hastalara *P. falciparum* için kesin tedavi uygulanmalıdır
- Klorokin , gametositleri diğer ajanlar kadar etkili bir şekilde azaltmaz; erken primakin tedavisi önerilir



P.vivax, P.ovale, P.malariae, P. knowlesi

Tedavisi

Antimalaryal Seçimi



Eritrositik aseksüel evrelerin tedavisi

Nüks (hipnozoit) tedavisi

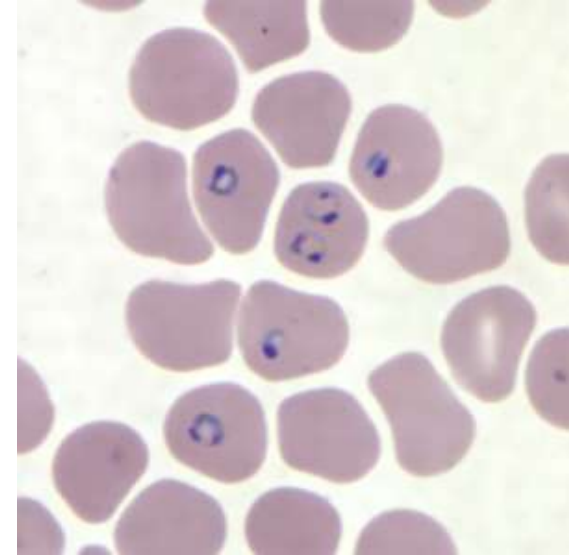
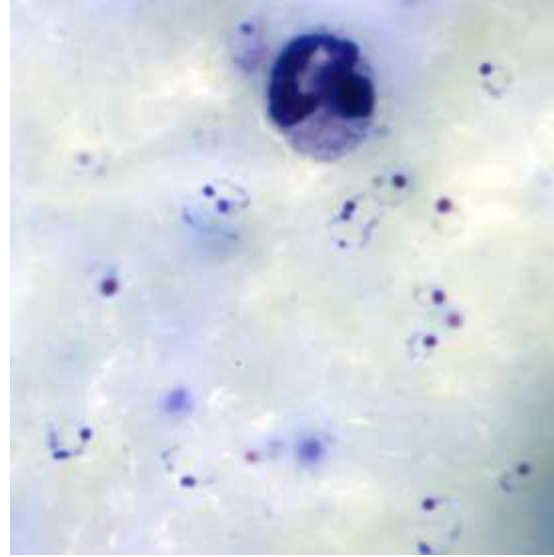
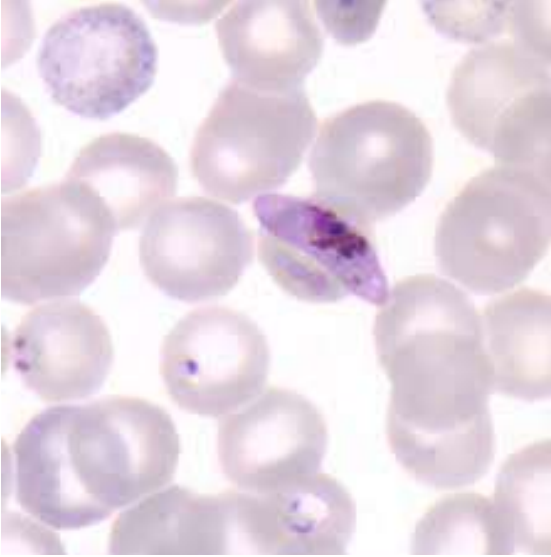
P.vivax, P.ovale

- Oral **klorokin** toplam 25 mg baz/kg dozunda
 - ✓ 1. gün 10 mg baz/kg, 2. gün 10 mg baz/kg ve 3. gün 5 mg baz/kg
- Artemisin temelli kombinasyon tedavisi (ACT)
- Hidroksiklorokin (klorokin duyarlı sıtma)
- Atovaquon-proguanil
- Meflokin
- Kinin + tetrasiklin / doksisisiklin



- **Primakin** / Tafenokin
 - ✓ Primakin 14 gün boyunca günde 0,5 mg/kg
 - ✓ Tafenokin 300 mg tek doz
- G6PD eksikliği olan bireylerde akut hemoliz
- Yüksek nüksetme periyoduna sahip bölgelerde, Tafenokinin etkinliği ↓
- Tafenokin sadece klorokin ile kombine

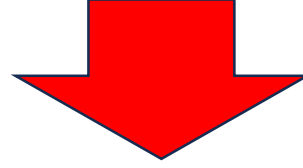
Gametosidal



P. falciparum

Tedavisi

Antimalaryal Seçimi



Artemisin Temelli Kombinasyon Tedavisi (ACT)

- Artemether-Lumefantrine (AL)
- Artesunate-Amodiaquine (AS+AQ)
- Artesunate-Mefloquine (ASMQ)
- Dihydroartemisinin-Piperaquine (DHAP)
- Artesunate + Sulfadoxine-Pyrimethamine (AS+SP)
- Artesunate-Pyronaridine (ASPY)

- Yan etki profili düşüktür
- Sıtmanın tüm kan evrelerine (aseksüel formlar) karşı etkilidir
- Hızlı temizlenme süresine sahiptir

Direnç gelişmesini önlemek ve uzun süre kararlı ilaç düzeyi sağlayarak parazitemiyi temizlemek amacıyla artemisinden daha uzun yarı ömre sahip ikinci bir ajanla kombine edilmelidir.

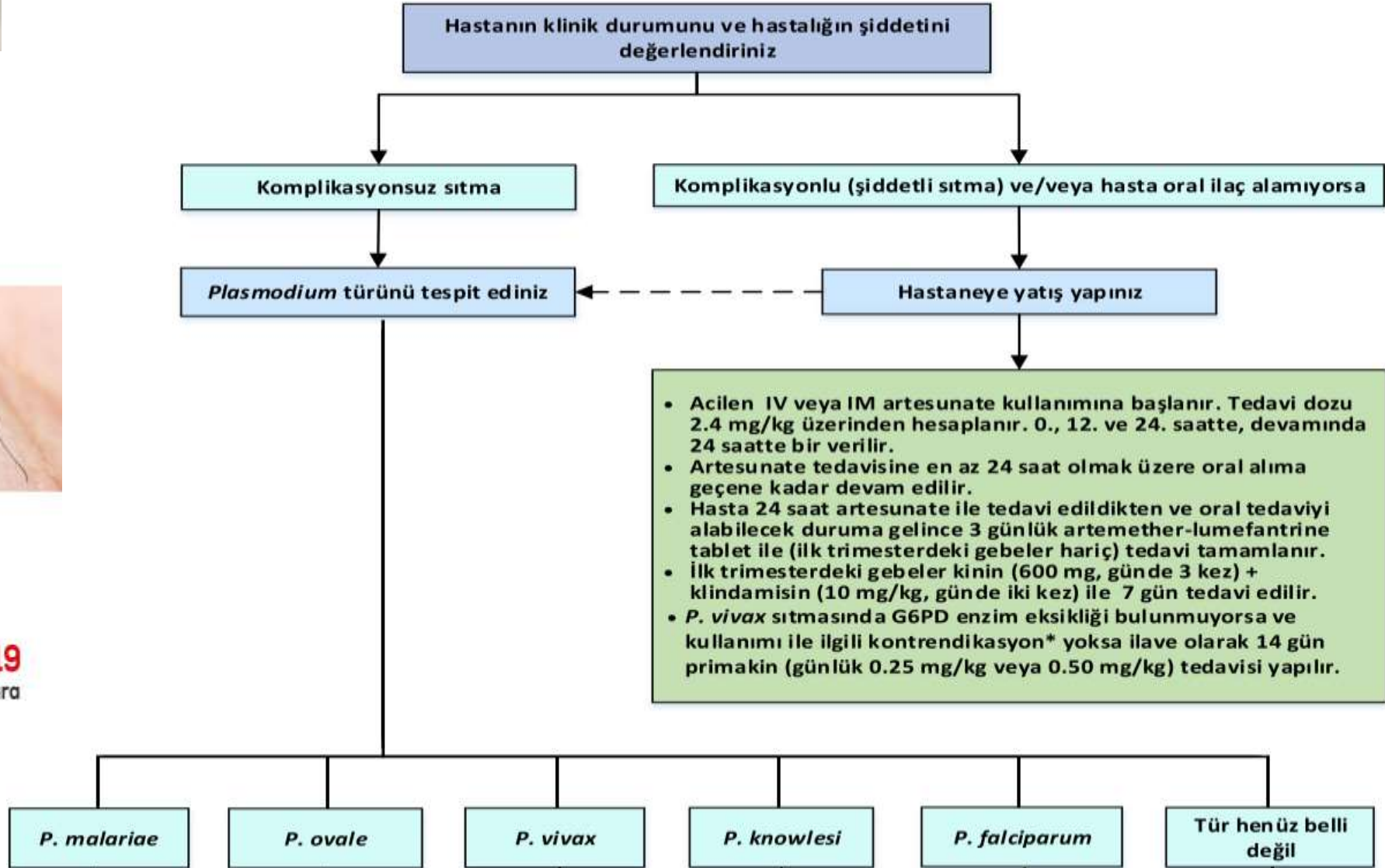


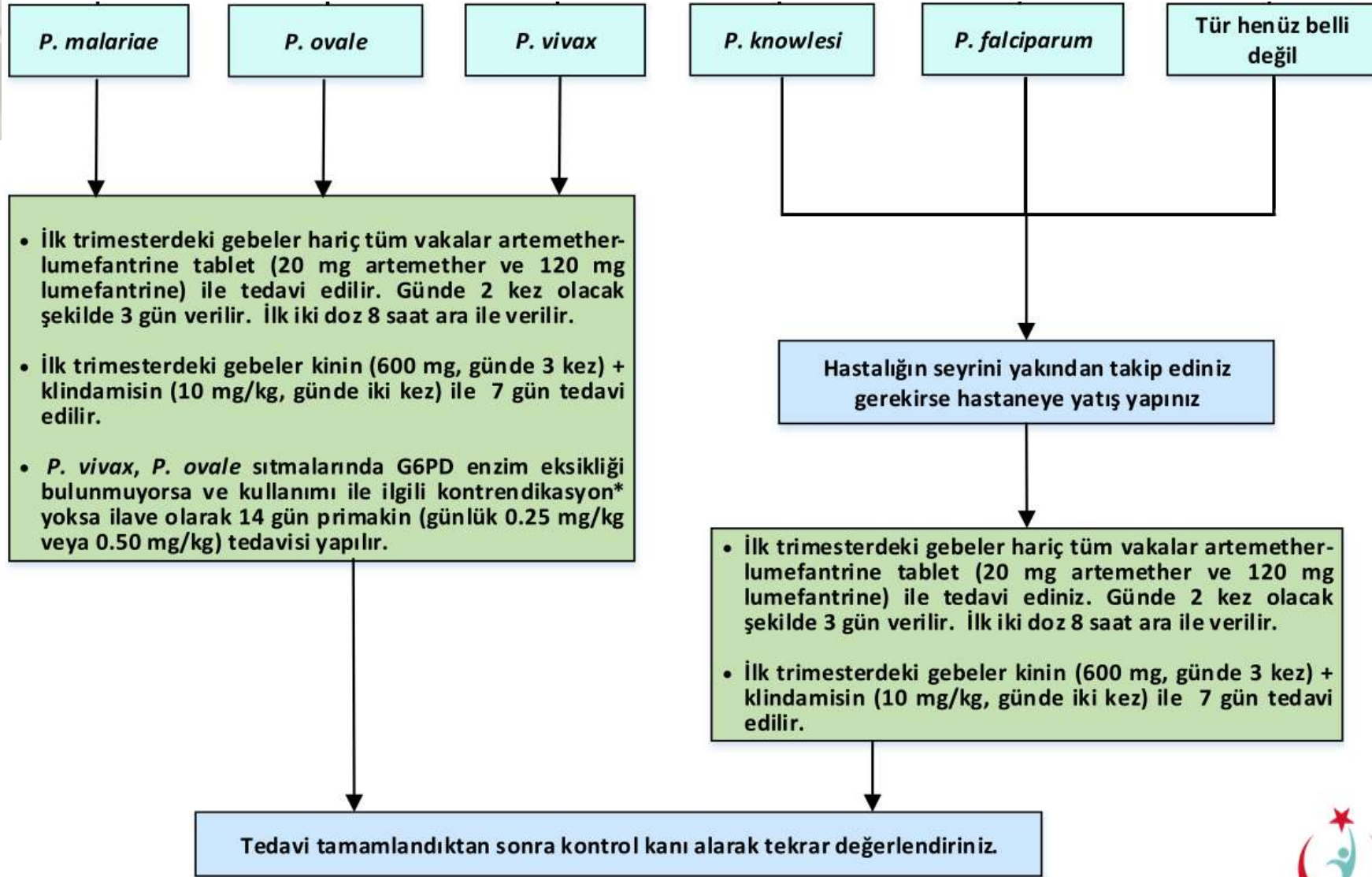
Rehberler

Sıtma Tedavi Algoritması



T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI

Sıtma Vaka Yönetim
Rehberi2019
Ankara

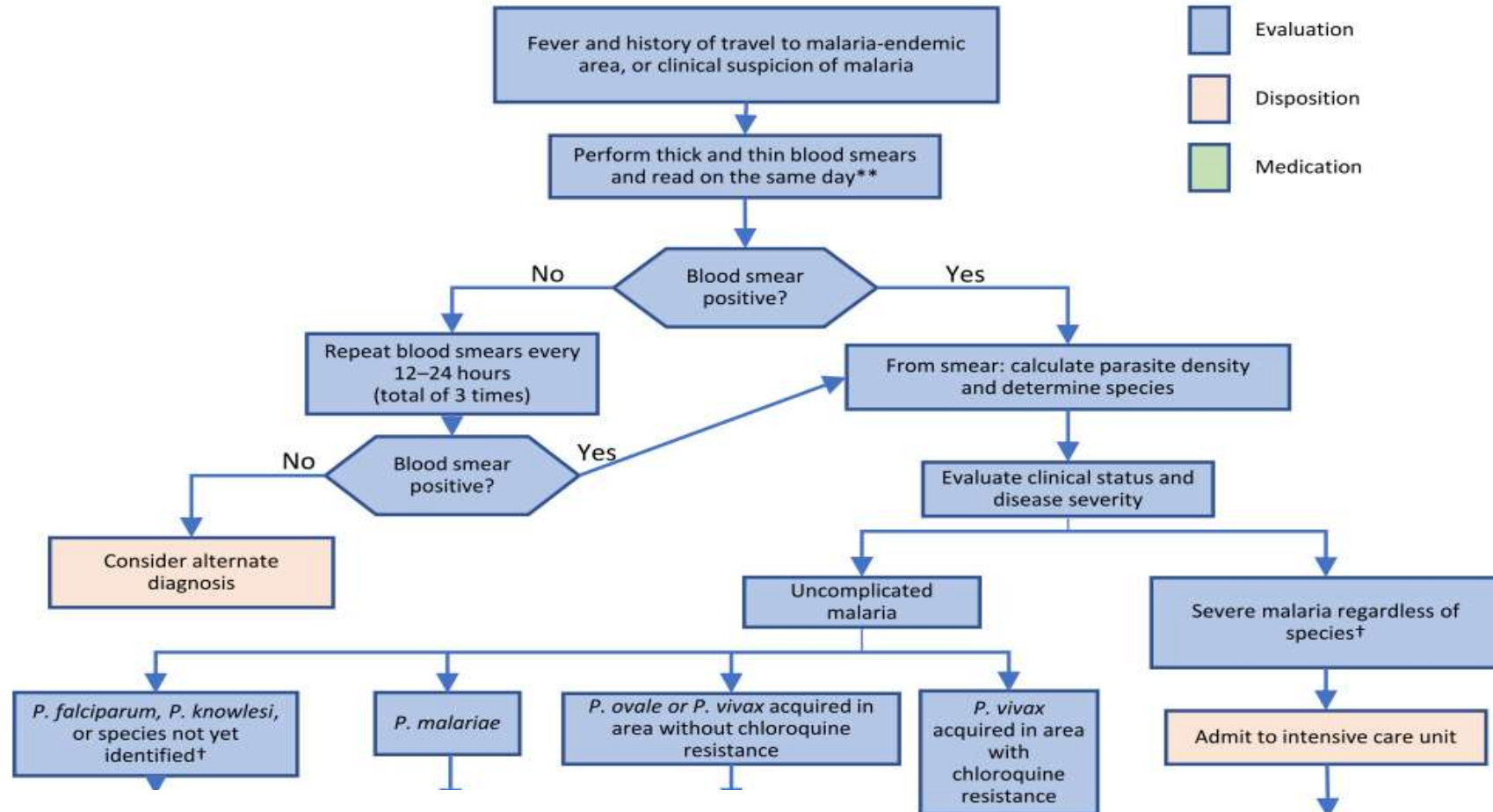


* Primakin gebelerde, 6 aydan küçük çocuklarda ve bu çocukları emzirenlerde kontrendikedir. Bu gruplarda primakin tedavisi ertelenir.

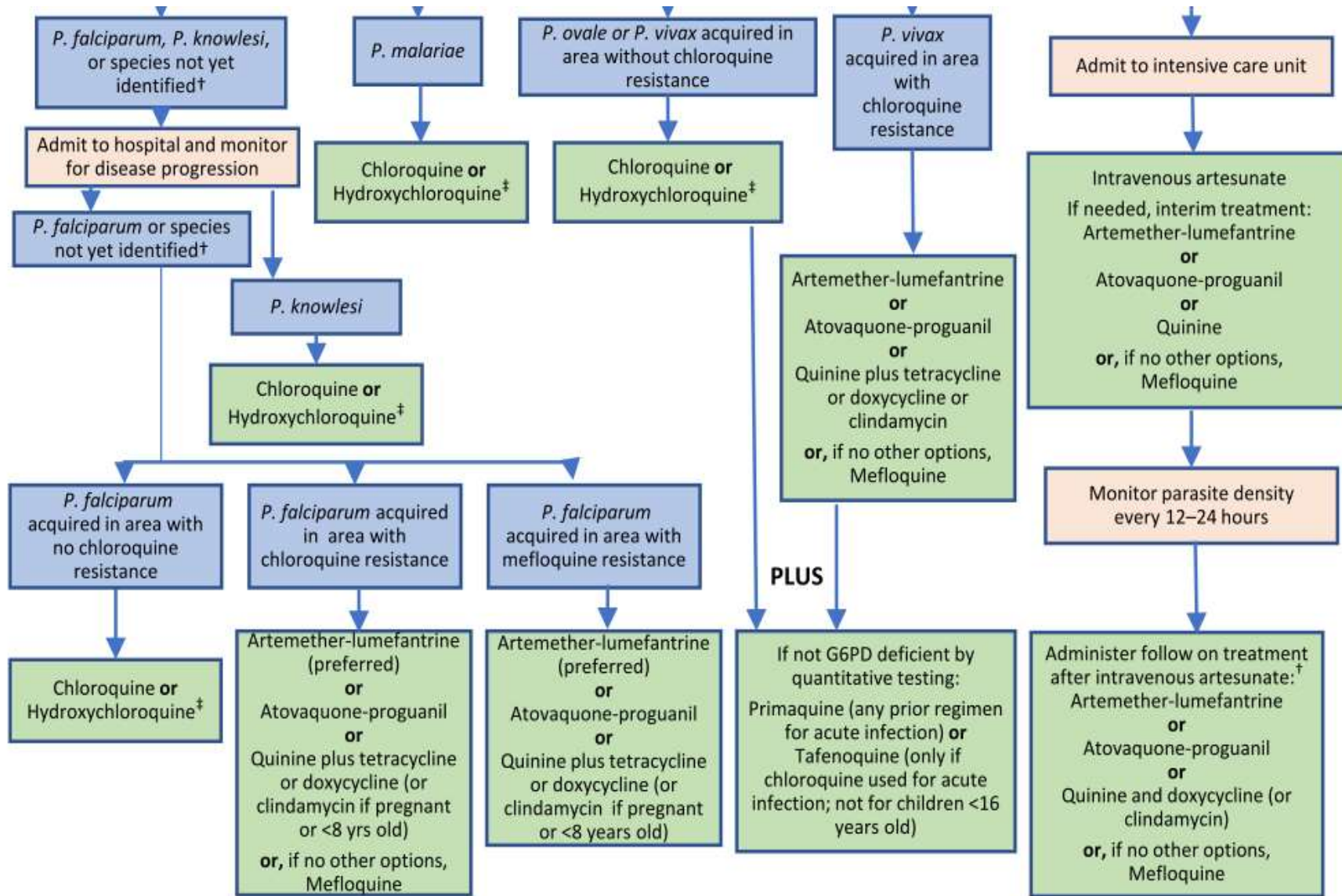
Algorithm for Diagnosis and Treatment of Malaria in the United States*



If after urgent infectious disease consultation, additional assistance is needed, clinicians can call the CDC Malaria Hotline: (770) 488-7788 or (855) 856-4713 (toll free), Mon–Fri, 9 am–5 pm EST; (770) 488-7100 after hours, weekends, and holidays



Algorithm for Diagnosis and Treatment of Malaria in the United States*





Strong recommendation for , High certainty evidence

➤ Artemisin Temelli Kombinasyon Tedavisi (ACT)

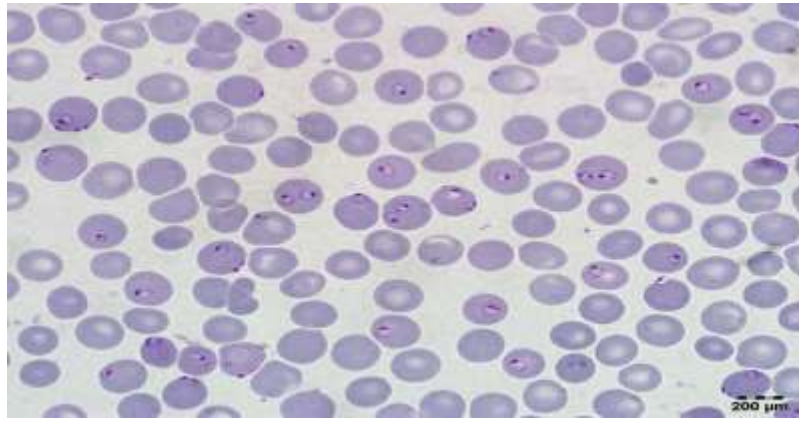
- ✓ Artemether-Lumefantrine (AL)
- ✓ Artesunate-Amodiaquine (AS+AQ)
- ✓ Artesunate-Mefloquine (ASMQ)
- ✓ Dihydroartemisinin-Piperaquine (DHAP)
- ✓ Artesunate + Sulfadoxine-Pyrimethamine (AS+SP)
- ✓ Artesunate-Pyronaridine (ASPY) (2022)

- ✓ Tedavi başarısızlığı < % 5 (PCR)
- ✓ Yarı ömrü daha uzun, tedavi sonrası 9 hafta içinde daha az yeni enfeksiyon (Yüksek düzey kanıt)

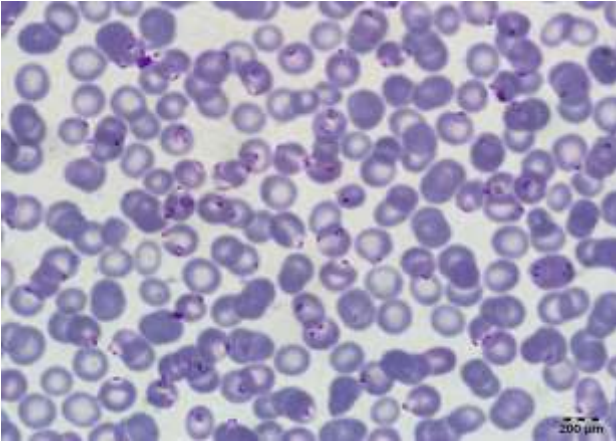
Strong recommendation for , High certainty evidence

Duration of ACT treatment (2015)

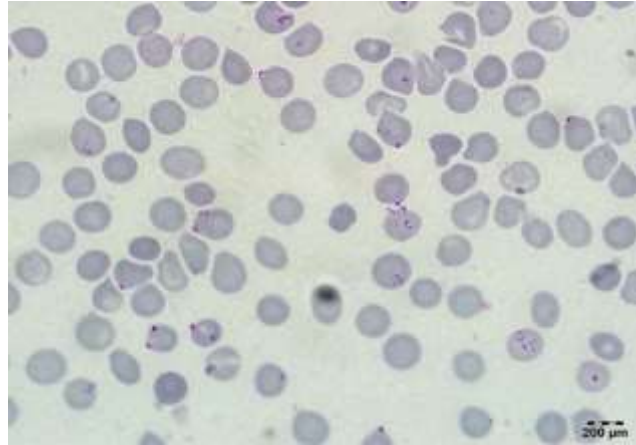
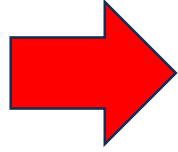
ACT regimens should provide 3 days' treatment with an artemisinin derivative.



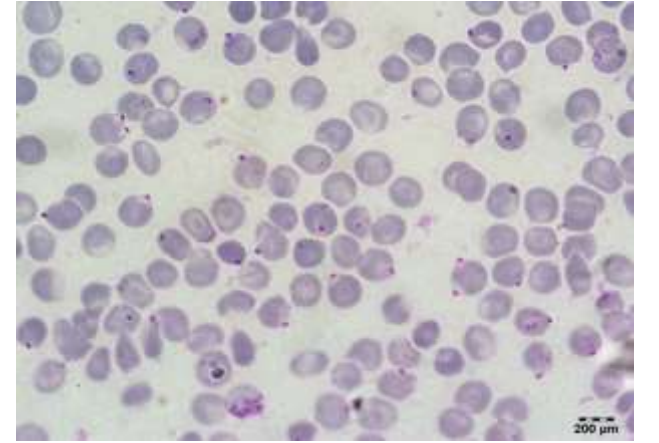
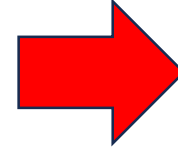
0. saat *P. falciparum* trofozoitleri



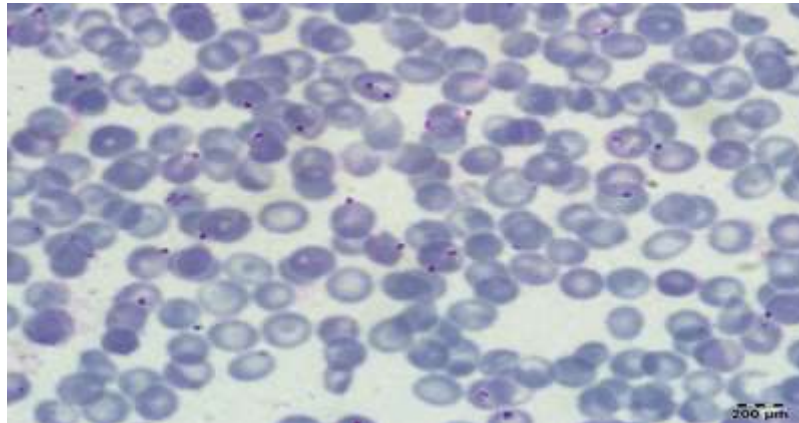
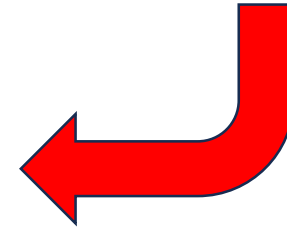
6. saat *P. falciparum* trofozoitleri



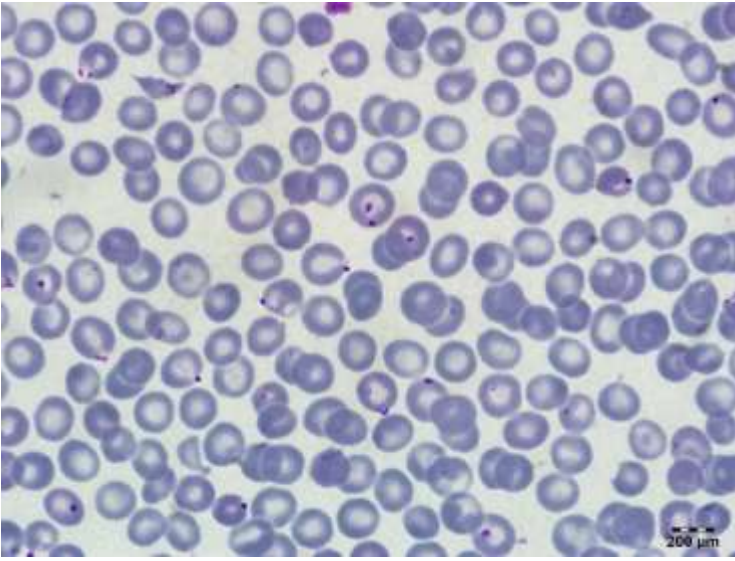
12. saat *P. falciparum* trofozoitleri



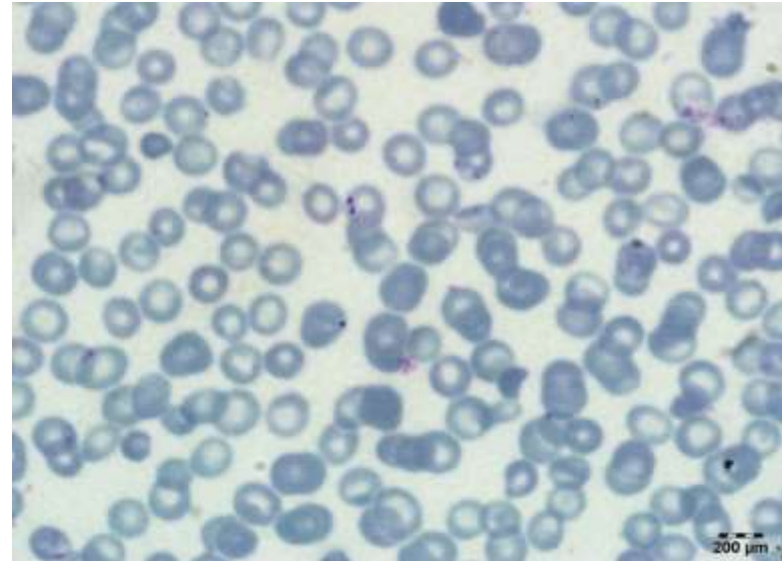
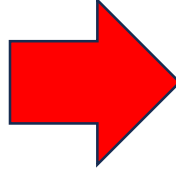
18. saat *P. falciparum* trofozoitleri



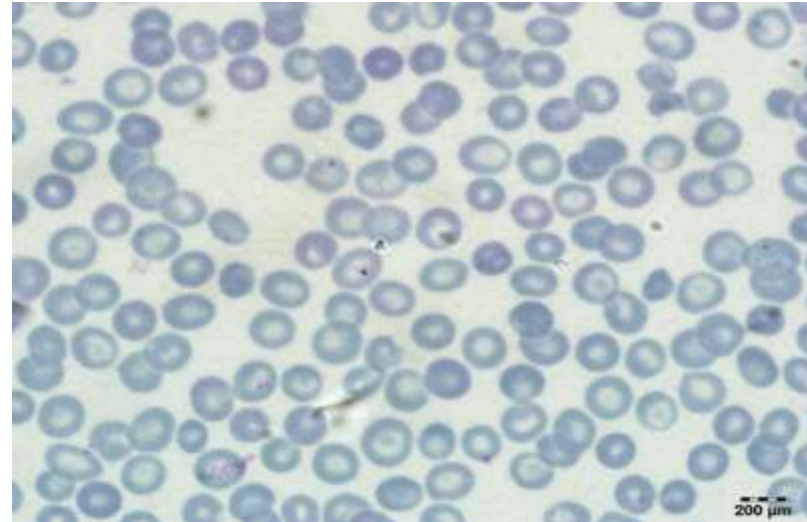
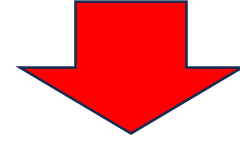
24. saat *P. falciparum* trofozoitleri



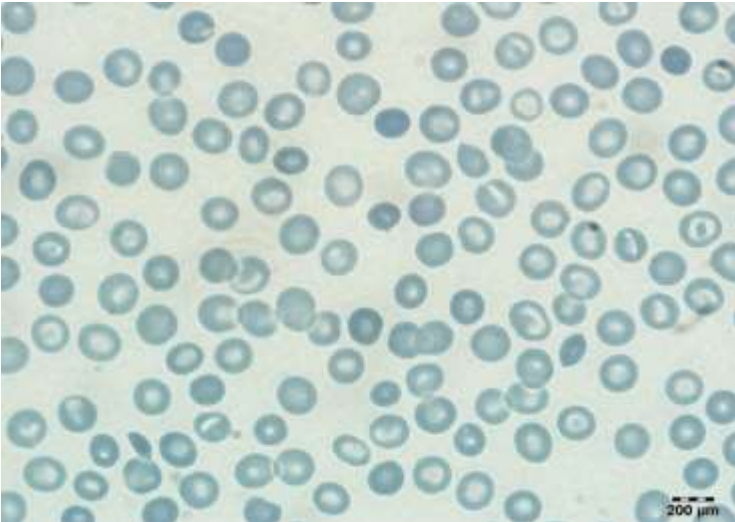
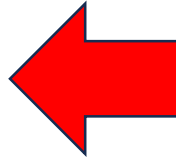
30. saat *P. falciparum* trofozoitleri



36. saat *P. falciparum* trofozoitleri



42. saat *P. falciparum* trofozoitleri



48. saat *P. falciparum* trofozoitleri





Özel Durumlarda Tedavi

Gebelik ve Laktasyon



- İlk trimester → Kinin + Klindamisin (DSÖ ve TC Sağlık Bakanlığı)
- İkinci ve üçüncü trimester → Tam doz parenteral ARTESUNAT
 - ✓ Şiddetli sıtma gelişme riski daha yüksek
 - ✓ Fetüs ölümü ve erken doğum sık
- Gebelerdeki şiddetli *falsiparum* sıtmasında **hipoglisemi ve pulmoner ödem** bulguları oldukça yaygındır.
- İkinci ve üçüncü trimesterdeki gebelerde komplikasyonsuz *P.falciparum* tedavisinde ACT kullanımı önerilmektedir
- Gebelerde ve laktasyonda primakin ve tetrasiklin kullanılmamalıdır.

Şiddetli Sıtma



- Bilinç bozukluğu/koma (GKS<11)
- Konvülsiyon (>2 atak / 24 saat)
- Şiddetli anemi (hemoglobin <7 g/dL, ve hematokrit <%20)
- Akut böbrek hasarı
 - ✓ Plazma veya serum kreatinin >3 mg/dL veya kan üresi >20 mmol/L
- Pulmoner ödem
 - ✓ Radyolojik olarak onaylanmış
 - ✓ Solunum sayısı >30/dak. ile oksijen saturasyonu oda havasında <%92
 - ✓ Göğüs çekilmesi ve oskültasyonda krepitasyonlarla beraber.

Şiddetli Sıtma



- Hipoglisemi
 - ✓ Kan veya plazma glukozu < 40 mg/dL
- Yaygın intravasküler koagülasyon (DIC)
- Asidoz
 - ✓ Baz açığı >8 mEq/L veya plazma bikarbonat seviyesi <15 mmol/L veya venöz plazma laktat ≥ 5 mmol/L
- Sarılık (şiddetli sıtmanın en az bir başka belirtisiyle birlikte)
 - ✓ Plazma veya serum bilirubini >3 mg/dL
- Parazitemi yüzdesi $\geq \%10$

IV Artesunat Kullanımına İlişkin Klinik Kriterler

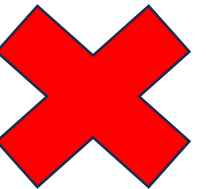
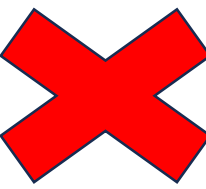


- Oral ilaçları alamama veya
- Şiddetli sıtma için herhangi bir araştırma veya epidemiyolojik kriter veya
- Hayati organların işlev bozukluğuna dair herhangi bir kanıt veya
- Yüksek parazitemi
 - ✓ *P falciparum* için: Düşük bulaşma bölgelerinde ve bağışık olmayan gezginlerde $\geq 2\%$ ve yüksek bulaşma bölgelerinde $\geq 4\%$
 - ✓ *P knowlesi* için: μL başına >15.000 parazit

Tedavide Önemli Noktalar

Yanlış Yaklaşımlar



- Oral tedavi alabilir mi?
- Antipiretik kullanımı
- Anti-emetiklerin kullanımı
- Nöbetlerin kontrolü
 - ✓ 24 saatte ikiden fazla nöbet geçiren hastalara şiddetli sıtma tedavisi uygulanmalıdır.
 - ✓ Profilaktik antikonvülzan kullanımı önerilmez
- Artemisin ya da diğer kombinasyon ajanlarının tek başına kullanımı 
 - ✓ İlaç direnç seçilimi
- Eksik tedavi kürü / dozlama 



Tedavi Sonrası Tekrarlarsa



➤ Paraziteminin tam olarak temizlenememesi (tekrarlama)

- ✓ Başlangıçta hiperparazitemi
- ✓ Yetersiz antimalaryal ilaç dozajı veya emilimi
- ✓ Standart altı veya sahte antimalaryal ilaçların kullanımı
 - Güneydoğu Asya'da satın alınan sıtma önleyici ilaçların %30 ila %50'sinin sahte olduğu ve terapötik olmayan veya tespit edilemeyen miktarda aktif bileşen içerdiği belirlendi*
- ✓ Tedaviye uyumsuzluğu
- ✓ Antimalaryal ilaç direnci

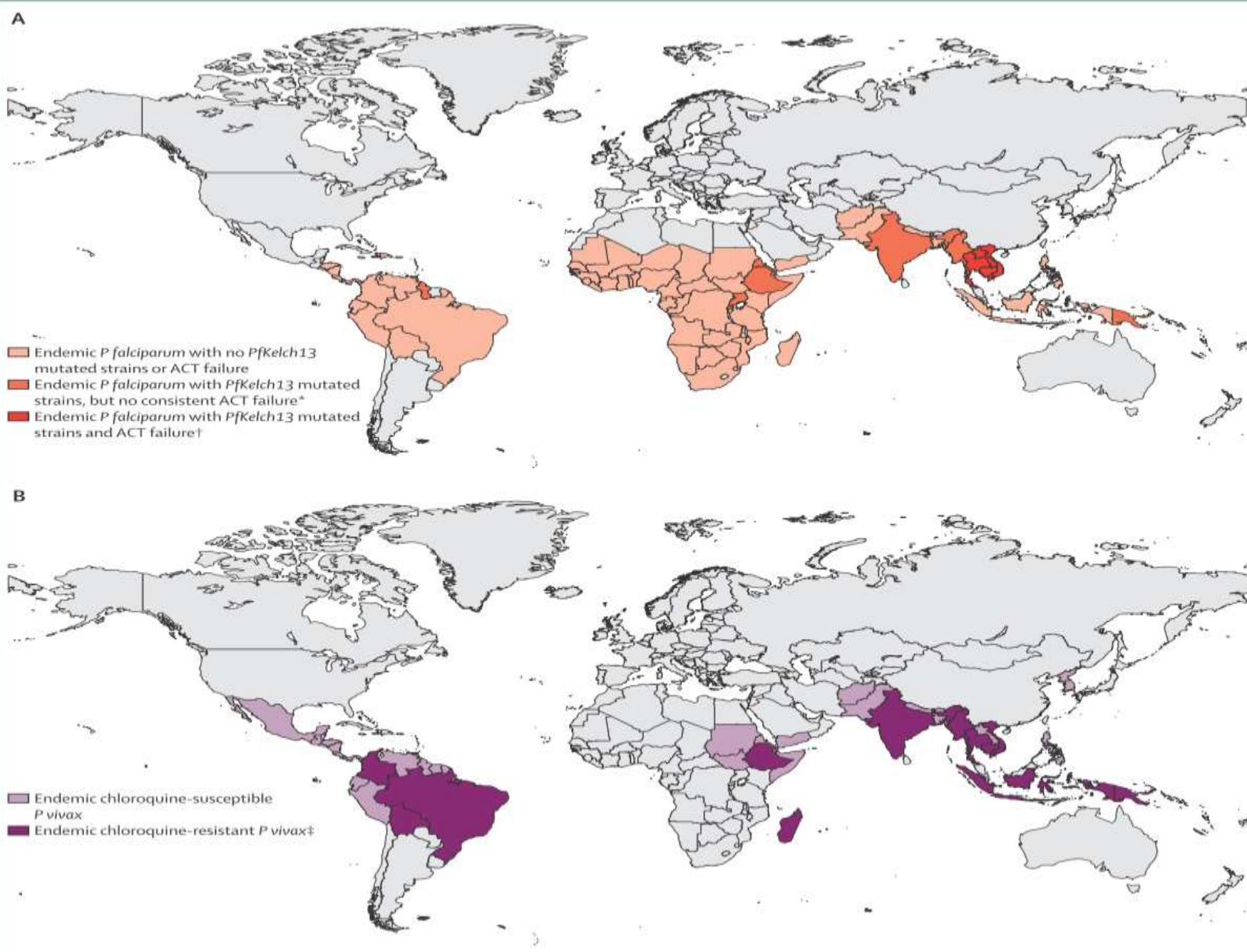
➤ Yeniden enfeksiyon

➤ Nüksetme (*P.vivax* ve *P.ovale* sıtması)

Dondorp AM,, et al. Trop Med Int Health 2004; 9:1241.
Newton P, et al.. Lancet 2001;357:1948.
Newton PN, et al. PLoS Med 2008;5:e32.



Antimalaryal İlaç Direnci





- 1960' ların başında klorokin direnci ortaya çıktı
- İlk olarak 1990'ların başında Yeni Gine adasından klorokin dirençli *P. vivax* bildirilmiştir
- Klorokin, Orta Amerika dışında *P. falciparum*'a karşı artık etkili değildir
- *P. falciparum*'un meflokin direnci 1990'larda Tayland-Myanmar sınırında ortaya çıktı
- *P. falciparum* artemisinin direnci ilk olarak 2007'de Kamboçya'da doğrulandı
 - ✓ Fenotipik artemisinin direnciyle bağlantılı veya ilişkili polimorfizmler Asya genelinde ve Uganda, Ruanda, Etiyopya ve Eritre'de tespit edilmiştir
- Artemeter-lumefantrin, dihidroartemisinin-piperakin ve artesunat-meflokin direnci Tayland, Kamboçya, Vietnam ve Laos'ta yaygın

Artemisin Direnci



- Klinik olarak direnç;
 - ✓ Tedavi sonrası gecikmiş parazit temizliği (İlk kez Ruanda ve Uganda' da)
 - ✓ İn vitro ilaç maruziyeti sonrası uzayan parazit sağkalımı
- Kelch proteini (PfK13) pervane alanındaki nokta mutasyonlarıyla ilişkilidir
- Kısmi direnç Güneydoğu Asya'da yaygın

Klorokin Direnci



- Klorokin tedavisinden üç gün sonra kalıcı parazitemi veya klorokin tedavisinden sonraki 28 gün içinde tekrarlayan parazitemi
- *P. malariae* sıtmasında klorokin başarısızlığı bildirilmemiştir
 - ✓ Yetersiz ilaç Emilimi
 - ✓ Paraziteminin uzun temizlenme süresi (≥ 3 gün) → Yaşam döngüsü süresi (72 saat)
- Gıda vakuolünde bulunan klorokin dirençli taşıyıcı proteini kodlayan gendeki mutasyonlar
- *P. falciparum* çoklu ilaç dirençli protein-1'in (pfmdr1) homologundaki mutasyonlar

Antifolat Direnci



- Sülfadoksin-pirimetamin direnci hedef enzimlerdeki mutasyonlar yoluyla oluşur.
- Atovaquone direnci, sitokrom b genindeki mutasyonlar aracılığıyla gerçekleşir.
 - ✓ Direnç ilişkili polimorfizm, ilaç baskısının olmadığı durumlarda bile bulunmuştur
 - ✓ Atovaquone dirençli parazitlerin sivrisinek yoluyla bulaşamayacağı öne sürülmüştür



Korunma

Aşı



- 30 yıllık süreç
- İki sıtma aşısı DSÖ tarafından ön yeterlilik almış ve kullanımı önerilmektedir:
 - ✓ RTS,S/AS01
 - ✓ R21/Matrix-M.
- Sıtma bulaşmasını engeller
- Diğer *Plasmodium* türleriyle bilinen bir çapraz koruma yoktur



- *P.falciparum* sporozoiti hedef
- Sporozoit yüzeyindeki sirkumsporozoit proteinine (CSP) karşı antikor üretimi uyarılır
 - ✓ CSP bölgesi ve hepatit B virüsü yüzey antijeni (HBsAg) nanopartiküllerini içeren bir füzyon proteininden oluşan rekombinant protein virüs benzeri partiküller
 - ✓ Bu rekombinant füzyon proteini, mayada ekspresyon yoluyla üretilir (RTS,S için *Saccharomyces cerevisiae* ve R21 için *Hansenula polymorpha*)
- RTS,S' de AS01adjuvandır

R21 Sıtma Aşısı



- Aralık 2023'te kullanımı onaylanmış veya 'ön yeterlilik' almıştır.
- Sıtma parazitinin sporozoitini hedef alır
- R21/Matrix-M, 5 µg R21 ve 50 µg Matrix-M'den oluşur, saponin türevi bir adjuvandır
- Sıtma vakalarını %75 oranında azaltmıştır



➤ DSÖ tarafından koordine edilen Sıtma Aşısı Uygulama Programı (MVIP)

- ✓ RTS,S/AS01 aşısı 2019'dan 2023'e kadar Gana, Kenya ve Malavi'de büyük pilot programlar aracılığıyla rutin bağışıklama programlarına dahil edildi
- ✓ Yaklaşık 2 milyon çocuğa sıtma aşısı ulaştırıldı

RTS,S Sıtma Aşısı (Mosquirix®)

- DSÖ, aşının sıtma salgınının görüldüğü bölgelerde yaşayan çocuklara uygulanmasını öneriyor
- Beş aylıktan itibaren çocuklara dört dozluk bir programda öneriliyor
- Yüksek riskli bölgede dördüncü dozdan bir yıl sonra beşinci doz


Show
>>

None Selected



RSS



Manage

☐	Study Title	NCT Number	Status	Conditions	Interventions
☐ 1	Safety of Recombinant Hybrid GMZ 2 [GLURP + MSP 3] Blood Stage Malaria Vaccine	NCT00424944	Unknown status *	• Malaria	- Biological: GMZ2 (malaria vaccine) - Biological: GMZ2 malaria vaccine - Biological: Verorab vaccine
☐ 2	Study to Evaluate Immunogenicity of the Hepatitis B Antigen of the GSK Biologicals' Candidate Malaria Vaccine (257049)	NCT01345240	Completed WITH RESULTS	- Malaria - Malaria Vaccines	- Biological: GlaxoSmithKline (GSK) Biologicals' candidate Plasmodium falciparum malaria vaccine 257049 - Biological: Engerix-B™ vaccine - Biological: Infanrix/Hib™ vaccine 5 more
☐ 3	Pan-Malaria Transmission-Blocking Vaccine AnAPN1	NCT05905432	Not yet recruiting	• Malaria	Drug: Vaccine AnAPN1
☐ 4	A Clinical Trial of the PfSPZ Vaccine Administered by Direct Venous Inoculation in Healthy Mal	NCT02215707	Completed	• Malaria	Biological: PfSPZ Vaccine

Feedback

Korunma: Risk Değerlendirmesi



➤ Konaklama türü

- ✓ Açık hava veya çadırda risk artar;
- ✓ Kapalı veya klimalı konaklamada risk azalır

➤ Mevsim

- ✓ Yağmurlu mevsimde risk artar;

➤ Rakım

- ✓ Deniz seviyesinden 2000 - 2300 metreden yüksekte risk azalır

➤ Maruz kalma süresi

<https://wwwnc.cdc.gov/travel/page/yellowbook-home> (Accessed on February 21, 2024)

<https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/malaria> (Accessed on February 20, 2024).

<https://www.seyahatsagligi.gov.tr>

Kemoprofilaksi



➤ Sıtmanın ara sıra görüldüğü riskin çok düşük olduğu yerlere seyahat edenler için kemoprofilaksiye gerek yoktur.

➤ Klorokin dirençli *P. falciparum* sıtması

➤ Klorokin duyarlı *P. falciparum* sıtması

Atovaquon-proguanil
Mefloquine
Doksisiklin
Tafenokin

Klorokin

➤ *P. vivax*'ın baskın tür olduğu (Meksika ve Orta Amerika'nın sıtma salgınının görüldüğü bölgeler) ➔ Primakin / Tafenokin
Klorokin

Kemoprofilaksi



- Sıtma önleyici ilaçlar ihtiyaç duyulduğu sürece uygulanabilir
- Uzun süreli kullanımdan sonra toksisiteye dair bir kanıt yoktur.
 - ✓ Kanıtlar, atovaquone-proguanil , klorokin , doksisiklin ve meflokinin iki yıla kadar uzun süreli kullanımını desteklemektedir
 - ✓ İki yıldan sonra veriler daha sınırlıdır.
 - ✓ Tafenokin, bir yıla kadar kullanım için sınırlı güvenlik verisiyle 6 aya kadar sıtma önleyici profilaksi için onaylanmıştır

Tan KR, et al. Travel Med Infect Dis 2017; 17:50.
Saunders DL, et al. Am J Trop Med Hyg 2015; 93:584.

Novitt-Moreno A, et al. Travel Med Infect Dis 2022; 45:102211.
Maier JD, et al. Travel Med Infect Dis 2021; 39:101908.

Son Söz



- Sıtma, acil bir tıbbi durumdur ve hızla teşhis edilip uygun şekilde tedavi edilmezse yaşamı tehdit edici hale gelebilir.
- Tedaviye hemen başlamak sıtmayı tedavi etmenin ve ciddi ve yaşamı tehdit eden sorunları önlemenin en iyi yoludur.
- Sıtma tanısı, seyahat geçmişinden bağımsız olarak, bilinmeyen kökenli ateşi olan herhangi bir kişide de düşünülmelidir.



25 Nisan
Dünya Sıtma ile Mücadele Günü

<https://www.saglik.gov.tr/>



PAMUK İPLİĞİ BSGÜMEE...
HEK YATIRLARA
DALLARA
BEZ BAĞLAMAKLA
SOGUT YAPRAĞI EZİP İÇMEKLE
SITMA İYİLEŞMEZ

SITMA
İNSANI SARARTIR
SOLDURUR DALAKLI
SİSKA VE
ÇİRKİN EDER.

