

Sıtma ve Nüks Falciparum Sıtması

Dr. Mehmet Ali TÜZ

Epidemiyoloji ve Bulaş

- *Plasmodium Vivax, Ovale, Malariae ve Falciparum...*
- En sık olarak dişi *Anopheles* spp sivrisineğinin ısırığı yoluyla bulaşır.
 - Çoğunlukla gün batımı ile şafak arasında ısırılma
- 2019 yılında 224 milyon vaka, 568 bin ölüm
- 2021 yılında 247 milyon vaka, 619 bin ölüm
 - Ölümlerin yaklaşık 4/5'i beş yaşın altındaki çocuklarda.
- DSÖ hesaplamasına göre küresel hastalık yükünün yüzde 7,8'ini oluşturmaktadır.

Important mosquito vector species in malarious areas

Region	Species	Remarks
Tropics (sub-genera <i>Cellia</i> and <i>Nyssorhynchus</i>)		
Tropical Africa	<i>Anopheles gambiae</i> complex <i>Anopheles funestus</i>	Highly anthropophilic and abundant in villages – very efficient vectors.
South East Asia	<i>Anopheles dirus</i> <i>Anopheles minimus</i>	Anthropophilic but breed in jungle pools and streams.
Indian subcontinent	<i>Anopheles culicifacies</i> <i>Anopheles stephensi</i>	<i>An. culicifacies</i> is rural; <i>An. stephensi</i> is mainly urban.
Brazilian Amazon	<i>Anopheles darlingi</i>	Biting time varies regionally.
Central America	<i>Anopheles albimanus</i>	Bites in the evening. Multiple insecticide resistance.
New Guinea	<i>Anopheles punctulatus</i>	Malaria transmission in lowlands as intense as in Africa.
Temperate zone (sub-genus <i>Anopheles</i>)		
China	<i>Anopheles sinensis</i> group	Breeds in rice fields.
Turkey and Central Asia	<i>Anopheles maculipennis</i> complex	These mosquitoes were the vectors when there was malaria in Europe and they are still present today.

Graphic 5b1:02 Version 1.0

- Afrika'daki *Anopheles gambiae* gibi tropik iklimlerde yüksek yoğunlukta bulunan türler **uzun ömürlü**, kolay üreyebilen, konutlarda dinlenen ve insanları diğer hayvanlardan daha çok ısırın sivrisineklerdir.



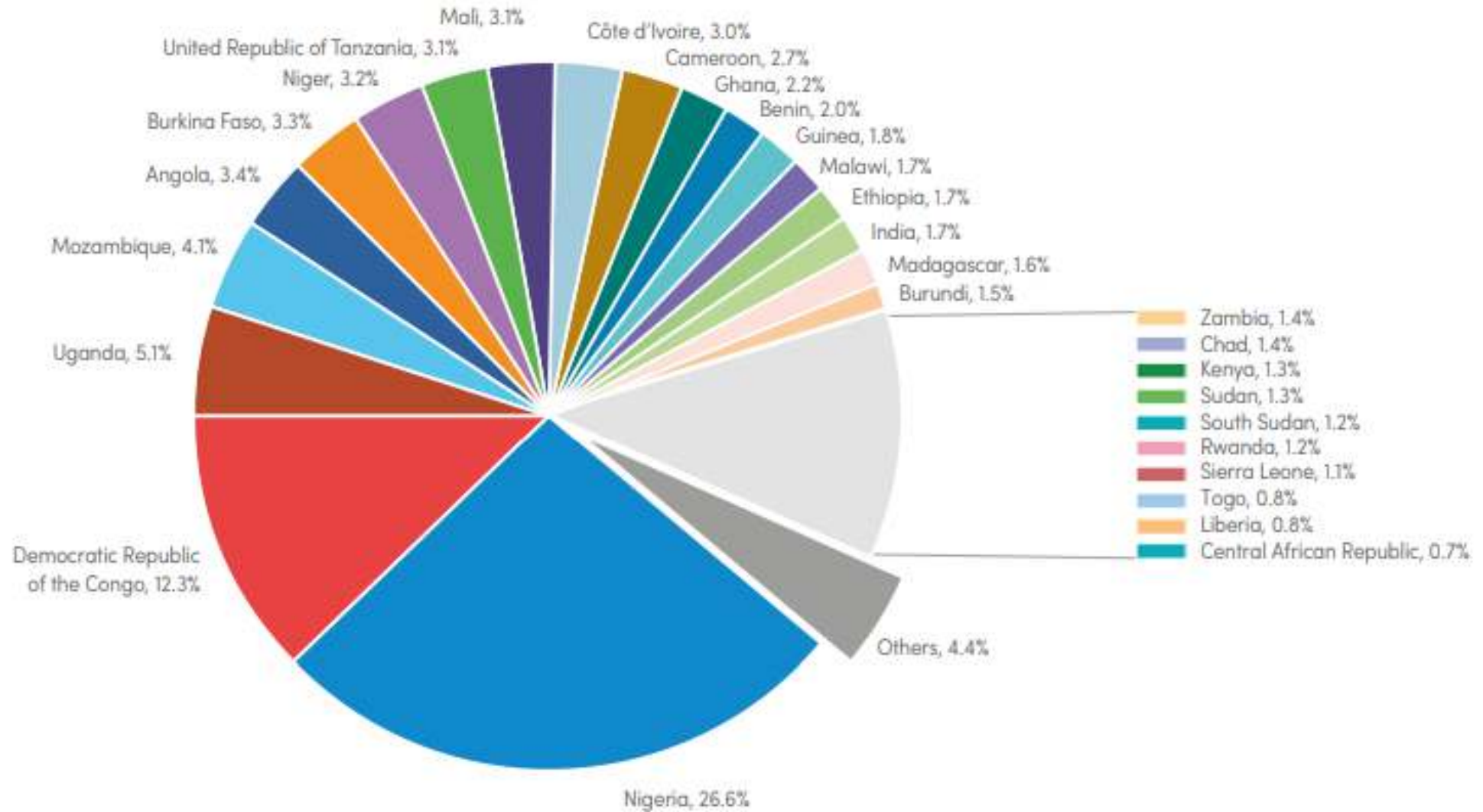
FIG. 3.1.

Countries with indigenous cases in 2000 and their status by 2021 Countries with zero indigenous cases for at least 3 consecutive years are considered to have eliminated malaria. In 2021, the Islamic Republic of Iran and Malaysia reported zero indigenous cases for the fourth consecutive year; also, Belize and Cabo Verde reported zero indigenous cases for the third time. China and El Salvador were certified malaria free in 2021, following 4 years of zero malaria cases. *Source: WHO database.*

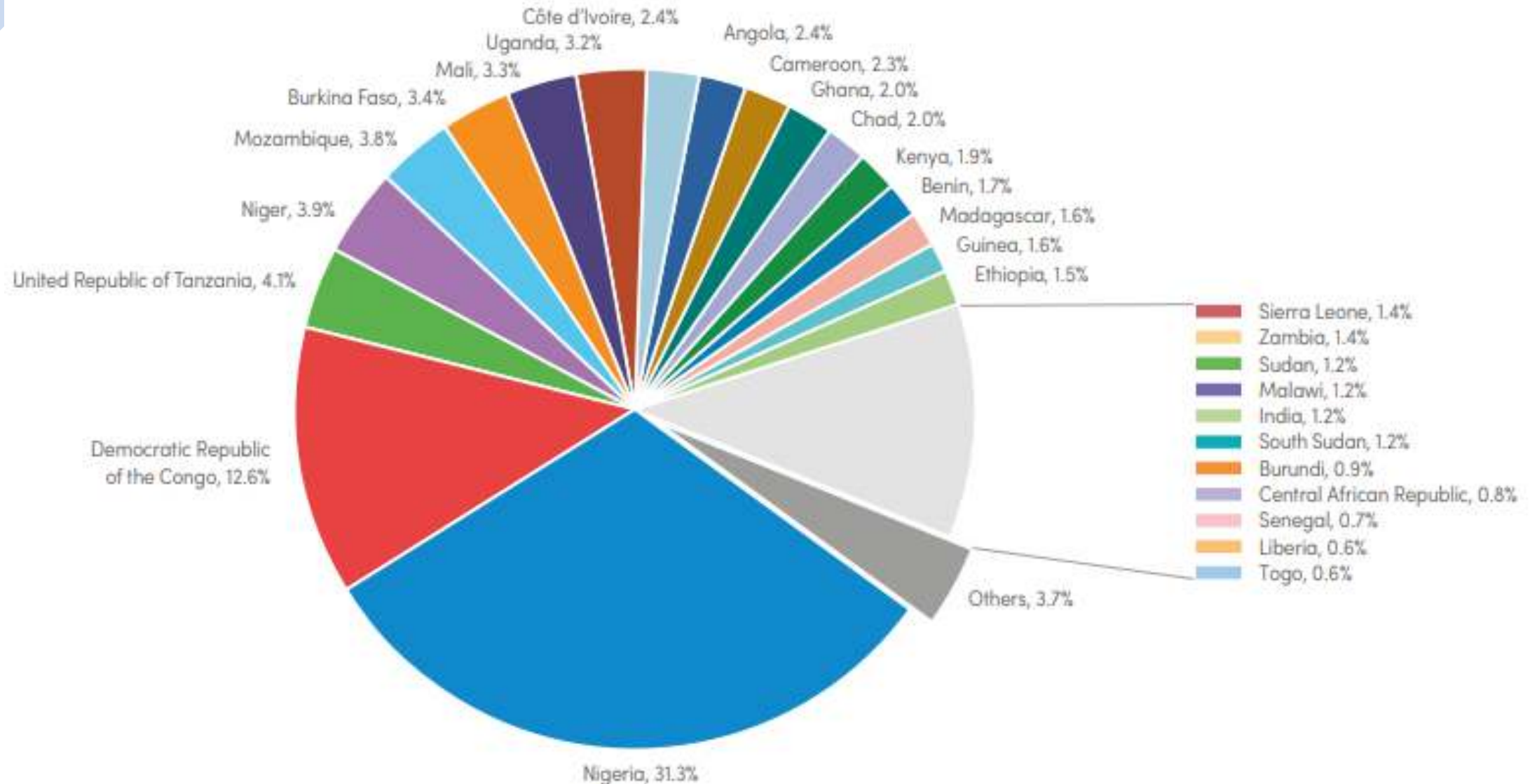


WHO: World Health Organization.

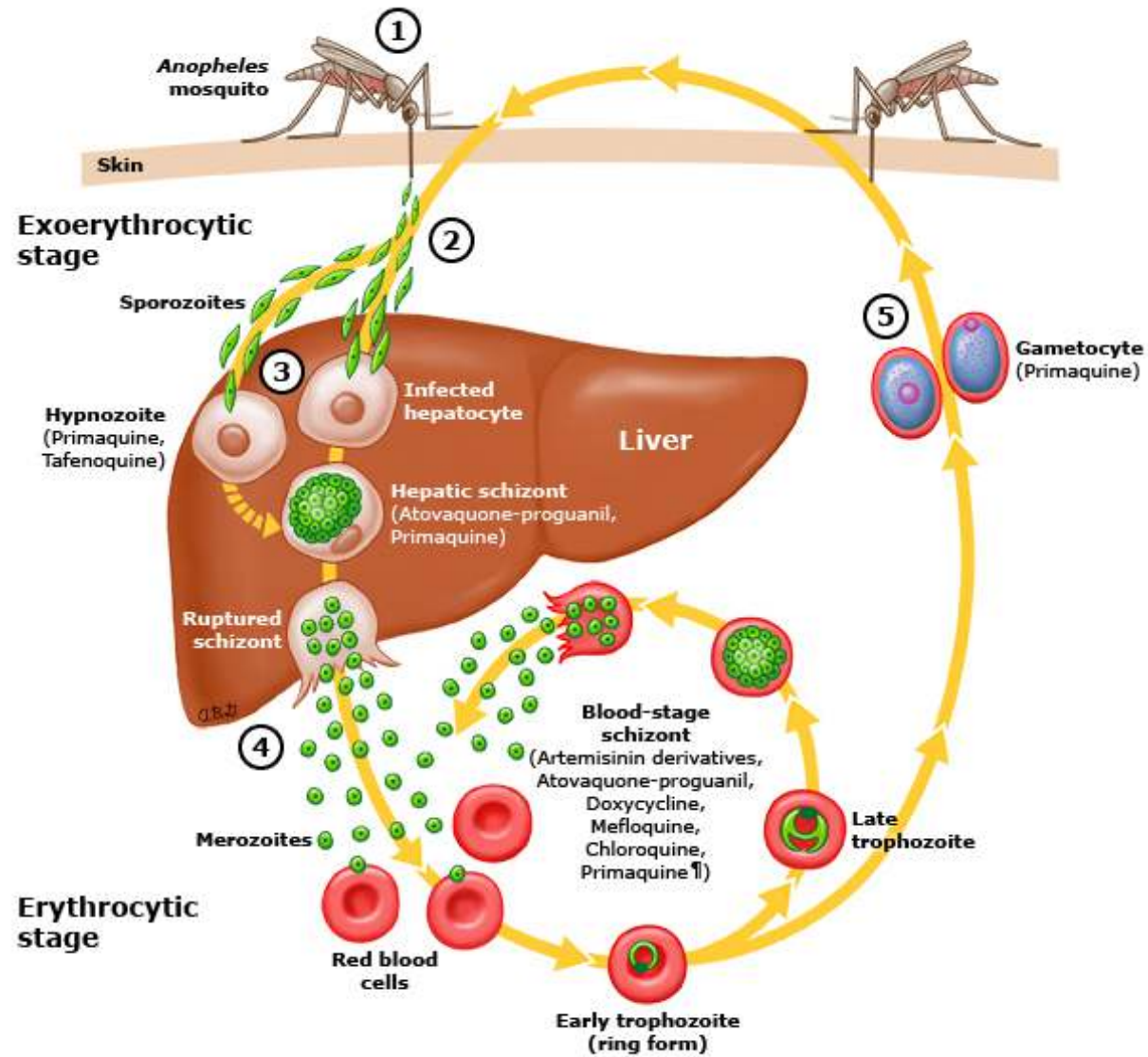
2021 yılı ülkelere göre vaka dağılımı



2021 yılı ülkelere göre ölümlerle sonlanan vakaların dağılımı



- İnsan plazmodyumu için **insan dışı rezervuarlar bulunmadığından,** sıtmanın **eradike edilebilir bir hastalık** olduğu düşünülmektedir.



Tanı

- İnce damla periferik yayma
 - Kalın damla periferik yayma
 - Hızlı tanı testi/antijen testi/dipstick(RDT)
 - Yayma ile tanı teyit edilmeli
 - PCR
-
- İnce damla yaymada eritrositlerin $>4\%$ enfekte olması şiddetli klinik için risk göstergesidir.
 - Gametositler klinik semptomlardan sorumlu değildir, parazit yoğunluğunu belirlemede sayılmazlar.


Klinik-Şiddetli/Ağır Sıtma

- Klinik
 - Bilinç bozukluđu(GKS<11)
 - Tekrarlayan nöbetler
 - Şok
 - Pulmoner Ödem
 - ARDS
 - DIC, ciddi kanama
 - Sarılık-diğer kriterlerden biriyle birlikteyse(>3 mg/dl)
- Laboratuvar
 - Şiddetli Anemi (htc<%20, hgb<7 g/dl)
 - ABY (kre>3 mg mg/dl), hemoglobinüri
 - Laktik asidoz (bikarbonat<15 mmol/L, venöz laktat>5 mmol/L)
 - Hipoglisemi (<40 mg/dl)
 - Yođun parazitemi (>%10)

Komplikasyonsuz *P. Falciparum* Tedavisi

- DSÖ öncelikle artemisinin içeren kombinasyon tedavisini önermekte.
 - Kombinasyonda temel amaç direnç gelişimini önlemek ve şu an etkili olan ajanları korumak;
 - Artemisinininden daha uzun yarı ömre sahip ikinci bir ajanla
 - Ayrıca düşük yan etki profili,
 - En hızlı parazit temizleme etkisi,
 - Sıtmanın tüm kan evrelerine etkili olması avantajlarıdır.
- Artemisinin içeren kombinasyon temin edilemediği durumda klorokin duyarlı enfeksiyonda klorokin monoterapisi tercih edilebilir. (CDC önerisi)

Artemisininli Kombinasyonlar(ACT)

- Artemether-lumefantrin 
- Artesunat-amodiakin
- Artesunat-meflokin
- Artesunat-pironardin
- Artesunat-sulfadoksin-primetamin
- Dihidroartemisinin-piperakin

- FDA onaylı
- Etkinliđi vücut ağırlığı arttıkça azalabilir; özellikle >65 kg
- Toplam artemisinin dozu (10 ila 12 mg/kg) üç gün boyunca verilir.
- Artemisin direncinin olduğu bölgelerde 6 günlük tedavi düşünülebilir.

Artemisinin bileşiminin rolü tedavinin ilk 3 günü boyunca parazit sayısını azaltmak, diğer ilacın rolü ise kalan parazitleri ortadan kaldırmaktır.

Artemether-Lumafentrin/DSÖ

- Küçük çocuklarda (<3 yaş), hamile kadınlarda, **iri yetişkinlerde**, meflokin, rifampisin veya efavirenz alan hastalarda ve **sigara** içenlerde **lumefantrine maruziyetin azaldığı** kanıtlanmıştır.
 - **Tedavi başarısızlığı açısından yüksek risk** altında olabileceklerinden, tedaviye yanıt daha yakın izlenmeli ve tam uyumları sağlanmalıdır.
- Lumefantrinin emilimi, yağlı besinler ile artar.
 - **Yemekten veya yağlı içeceklerden hemen sonra** - Özellikle 2. ve 3. gün
- Kombinasyonun avantajı Lumefantrinin monoterapi olarak mevcut olmaması ve sıtma tedavisinde hiçbir zaman tek başına kullanılmamasıdır.
- Hedef doz aralığı: Toplam 5–24 mg/kg artemether ve 29–144 mg/kg lumefantrin

Alternatif Tedaviler

- *P. Falciparum* veya bilinmiyor, ACT temin edilemiyor, klorokin direnci bilinmiyor/dirençli;
 - Atovakuan-proguanil
 - Kinin sülfat + Doksisisiklin/Tetrasiklin/Klindamisin
 - Tetrasiklin, doksisisiklin veya klindamisine direnç tespit edilmemiştir.
 - Meflokin

Rekürrens/Tekrarlayan Falciparum Sıtması

- **Recrudens/Nüksetme:** Tedavi başarısızlığı

(Ateş ve paraziteminin **düzelmemesi** veya tedaviden sonra **28 gün içinde tekrarlaması**)

- İlaç direnci
- Yetersiz ilaç maruziyeti
 - Düşük doz
 - Kusma, tedaviye uyumsuzluk
 - Farmakokinetik faktörler, standardın altında tedaviler

- **Re-enfeksiyon/Yeniden enfeksiyon:** Koenfeksiyon

(Ateş ve paraziteminin tedaviden bitiminden **>28 gün tekrarlaması**)

- *P. vivax* ve *P. falciparum* sıtmasının ortak endemik olduğu bölgelerde *P. vivax* sıtmasından kaynaklanmaktadır.
 - Akut *P. falciparum* enfeksiyonunun *P. vivax* hipnozoitlerini yeniden aktive edebileceği öne sürülmektedir.

Artemisininin Kısmi Direnci

- İlk Güneydoğu Asya'da saptanmıştır. -Kelch13 geninde mutasyon-
 - Yapılan çalışmalarda mutasyon oranının bazı bölgelerde >%40 saptanmıştır.
 - Piperakin ve Sulfadoksin-Primetamine içeren ACT ile tedavi başarısızlığı nedeniyle öncelikle Artesunat-Meflokin önerilmekte.
 - Alternatif Artesunat-Pironardin.
 - Vietnamda yapılan çalışmada >%96 klinik ve parazitolojik yanıt.
Quang Bui P Clin Infect Dis. 2020 May 6;70(10):2187-2195.
- Parazit klerensi/temizlenme yarı ömründe uzama (>5 sa),
- Tedavinin 72. saatinde tespit edilebilir parazitemi
- Tedavi altında izlemde 12-24 saat arayla kontrol yayma yapılmalı.(CDC önerisi)

Spread of Artemisinin Resistance in *Plasmodium falciparum* Malaria

A full list of authors and affiliations appears at the end of the article.

Abstract

BACKGROUND—Artemisinin resistance in *Plasmodium falciparum* has emerged in Southeast Asia and now poses a threat to the control and elimination of malaria. Mapping the geographic extent of resistance is essential for planning containment and elimination strategies.

METHODS—Between May 2011 and April 2013, we enrolled 1241 adults and children with acute, uncomplicated falciparum malaria in an open-label trial at 15 sites in 10 countries (7 in Asia and 3 in Africa). Patients received artesunate, administered orally at a daily dose of either 2 mg per kilogram of body weight per day or 4 mg per kilogram, for 3 days, followed by a standard 3-day course of artemisinin-based combination therapy. Parasite counts in peripheral-blood samples were measured every 6 hours, and the parasite clearance half-lives were determined.

RESULTS—The median parasite clearance half-lives ranged from 1.9 hours in the Democratic Republic of Congo to 7.0 hours at the Thailand–Cambodia border. Slowly clearing infections (parasite clearance half-life >5 hours), strongly associated with single point mutations in the “propeller” region of the *P. falciparum* kelch protein gene on chromosome 13 (*kelch13*), were detected throughout mainland Southeast Asia from southern Vietnam to central Myanmar. The incidence of pretreatment and post-treatment gametocytemia was higher among patients with slow parasite clearance, suggesting greater potential for transmission. In western Cambodia, where artemisinin-based combination therapies are failing, the 6-day course of antimalarial therapy was associated with a cure rate of 97.7% (95% confidence interval, 90.9 to 99.4) at 42 days.

CONCLUSIONS—Artemisinin resistance to *P. falciparum*, which is now prevalent across mainland Southeast Asia, is associated with mutations in *kelch13*. Prolonged courses of artemisinin-based combination therapies are currently efficacious in areas where standard 3-day treatments are failing. (Funded by the U.K. Department of International Development and others; ClinicalTrials.gov number, NCT01350856.)

Parazit klerensi yavaş olan hastalarda tedavi öncesi ve tedavi sonrası gametositemi oranlarının yüksek olması, direncin yayılmasını tetikleyebilir.

Artemisininin Kısmi Direnci

- Uganda'da 2015-2019 yılları arasında *kelch13* mutasyonuna sahip parazitlerin görülme sıklığı yüzde 3,9'dan 19,8'e çıktı.

- Vakaların yüzde 5,8'i parazit temizlenme yarı ömrü >5 saat gözlemlendi.

Balikagala B N Engl J Med. 2021 Sep 23;385(13):1163-1171.

- Ruanda'da artemether-lumafentrin alan 216 hastanın 28inde mutasyon 20sinde tedavinin 3. gününde parazitemi saptanmıştır.

- Mutasyonların yerel kaynaklı olduğu tespit edilmiş.

Uwimana A Lancet Infect Dis. 2021 Aug;21(8):1120-1128.

- Eritre'de 2016-2019 yılları arasında, tedavinin 3. günde parazitemisi olan hastaların yüzdesi yüzde 0,4'ten yüzde 4,2'ye çıkmıştır.

- Yeni bir mutasyon sonucu yaygın kullanılan RDT'ler ile saptanamayan *P. falciparum* parazitleri gelişmiş.

Mihreteab S N Engl J Med. 2023 Sep 28;389(13):1191-1202.

Artemisininin Kısmi Direnci-DSÖ

- Hastalar artemisininin kısmi dirençli parazitleriyle enfekte olsa bile, kombinasyondaki diğer ilacın o coğrafi bölgede etkili olması koşuluyla, ACT ile **neredeyse tamamı tamamen iyileşiyor**.
- Eşlik eden ilaca direnç olmadığında artemisininin kısmi direnci **nadiren tedavi başarısızlığına yol açar**.
- Afrika'da, özellikle Eritre, Ruanda ve Uganda'da tespit edildi.
 - Artemisininin kısmi direncinin bu bölgelerde hastalık ve ölüm oranlarında artışa yol açtığına dair hiçbir kanıt yoktur.
 - Eşlik eden ilaçların bazılarına karşı da direnç tespit edilmiştir.
 - Artemether-lumefantrine ve dihidroartemisinin-piperaquine ile yapılan çalışmalardan tedavi başarısızlıklarını bildirmiştir.
- Direnç varlığında **ring form-erken trofozoit form** aşamasını etkilemekte.
 - Bu zaman sınırlı ve döngüye özgü özelliği vurgulamak için gecikmeli temizlemeyi "**kısmi direnç**" olarak adlandırmak daha uygundur.

Tekrarlayan Falciparum Sıtması Tedavi- DSÖ

- **28 gün içinde başarısızlık:** Önerilen ikinci basamak tedavi, bölgede etkili olduğu bilinen **alternatif bir ACT'dir.**
- **28 günden sonra başarısızlık:**
 - Mümkünse PCR ile genotip tayini ile **yeniden enfeksiyon/nüks** ayrımı yapılmalı,
 - Yapılamıyorsa **yeniden enfeksiyon** olarak kabul edilmeli ve **birinci basamak ACT ile tekrar tedavi** edilmelidir.

Artemisininin Dirençli Olguda Tedavi

- TACT: Artesunat-Piperakin+Meflokin

Van der Pluijm RW Lancet Infect Dis. 2019 Sep;19(9):952-961

- 5-6 günlük uzatılmış tedaviler?

The Impact of Extended Treatment With Artemether-lumefantrine on Antimalarial Exposure and Reinfection Risks in Ugandan Children With Uncomplicated Malaria: A Randomized Controlled Trial

Meghan E. Whalen,^{1,4} Richard Kajubi,^{2,6} Justin Goodwin,³ Francis Orukan,² McKenzie Colt,³ Liusheng Huang,¹ Kacey Richards,³ Kaicheng Wang,³ Fangyong Li,³ Norah Mwebaza,^{2,6} Francesca T. Aweeka,^{1,3} and Sunil Parikh^{3,2,6}

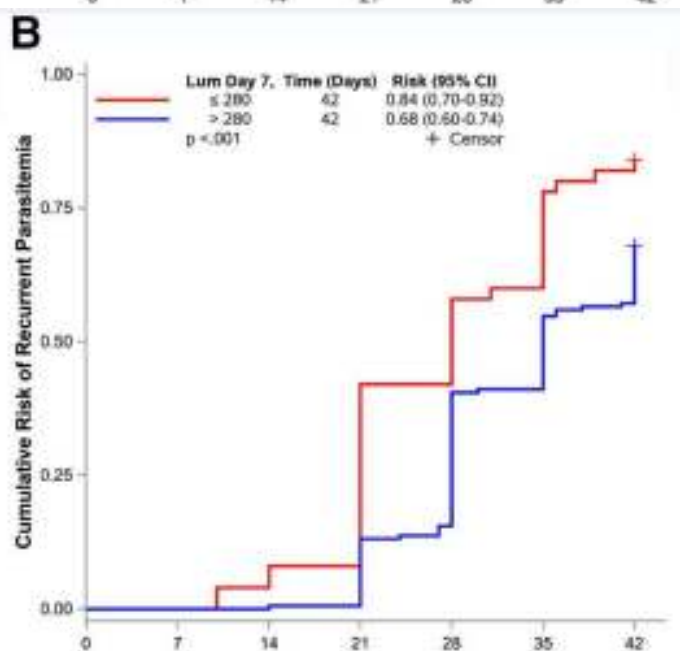
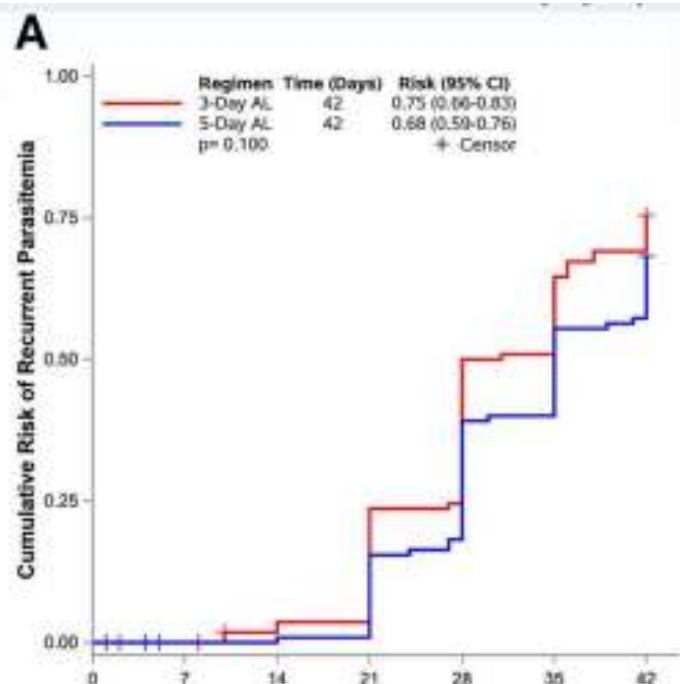
¹Department of Clinical Pharmacy, University of California-San Francisco, San Francisco General Hospital, San Francisco, California, USA; ²Infectious Disease Research Collaboration, Kampala, Uganda; ³Department of Epidemiology of Microbial Diseases, Yale School of Public Health, New Haven, Connecticut, USA; and ⁴Department of Pharmacology and Therapeutics, Makerere University College of Health Sciences, Kampala, Uganda

Background. Artemether-lumefantrine (AL) is the most widely used artemisinin-based combination therapy in Sub-Saharan Africa and is threatened by the emergence of artemisinin resistance. Dosing is suboptimal in young children. We hypothesized that extending AL duration will improve exposure and reduce reinfection risks.

Methods. We conducted a prospective, randomized, open-label pharmacokinetic/pharmacodynamic study of extended duration AL in children with malaria in high-transmission rural Uganda. Children received 3-day (standard 6-dose) or 5-day (10-dose) AL with sampling for artemether, dihydroartemisinin, and lumefantrine over 42-day clinical follow-up. Primary outcomes were (1) comparative pharmacokinetic parameters between regimens and (2) recurrent parasitemia analyzed as intention-to-treat.

Results. A total of 177 children aged 16 months to 16 years were randomized, contributing 227 total episodes. Terminal median lumefantrine concentrations were significantly increased in the 5-day versus 3-day regimen on days 7, 14, and 21 ($P < .001$). A predefined day 7 lumefantrine threshold of 280 ng/mL was strongly predictive of recurrence risk at 28 and 42 days ($P < .001$). Kaplan-Meier estimated 28-day (51% vs 40%) and 42-day risk (75% vs 68%) did not significantly differ between 3- and 5-day regimens. No significant toxicity was seen with the extended regimen.

Conclusions. Extending the duration of AL was safe and significantly enhanced overall drug exposure in young children but did not lead to significant reductions in recurrent parasitemia risk in our high-transmission setting. However, day 7 levels were strongly predictive of recurrent parasitemia risk, and those in the lowest weight band were at higher risk of underdosing with the standard 3-day regimen.



ARTICLES | [VOLUME 402, ISSUE 10417, P2101-2110, DECEMBER 02, 2023](#)

[Download Full Issue](#)

Primaquine radical cure in patients with *Plasmodium falciparum* malaria in areas co-endemic for *P falciparum* and *Plasmodium vivax* (PRIMA): a multicentre, open-label, superiority randomised controlled trial

[Kamala Thriemer, PhD](#) [✉](#) • [Tamiru Shibiru Degaga, MD](#) • [Michael Christian, MD](#) • [Mohammad Shafiul Alam, PhD](#) • [Megha Rajasekhar, PhD](#) • [Benedikt Ley, PhD](#) • et al. [Show all authors](#)

[Open Access](#) • Published: November 15, 2023 • DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(23\)01553-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(23)01553-2)

[Check for updates](#)

- Falciparum ve vivax ortak endemik bölgede faciparum sıtmasında standart tedaviye 7 günlük primakin tedavisi eklenmesiyle 63. gün vivax parazitemi oranı %11'den %2,5 düşmüş.

Kaynaklar

- Centers for Disease Control and Prevention. Treatment of Malaria: Guidelines for Clinicians (United States). https://www.cdc.gov/malaria/diagnosis_treatment/clinicians1.html
- World Health Organization. Guidelines for malaria. <https://www.who.int/publications/i/item/guidelines-for-malaria>
- World Health Organization. The Strategy to respond to antimalarial drug resistance in Africa. <https://www.who.int/publications/i/item/9789240060265>
- Uptodate. Treatment of uncomplicated falciparum malaria in nonpregnant adults and children. https://www.uptodate.com/contents/treatment-of-uncomplicated-falciparum-malaria-in-nonpregnant-adults-and-children?source=history_widget

- Teşekkürler...