

İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ



KURS 4:
VİRAL HEMORAJİK ATEŞLER ve
SEYAHAT ENFEKSİYONLARI

11 Mayıs 2016, Çarşamba

SITMA

Doç. Dr. İlker İnanç Balkan
İstanbul Üniversitesi
Cerrahpaşa Tıp Fakültesi
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji AD
ilkerinancbalkan@hotmail.com



Sıtma

- ❖ Dünyanın en ölümcül vektör kaynaklı hastalığı
- ❖ 108 ülkede endemik
- ❖ Yaklaşık 3.4 milyar insan → Sıtma için risk altında
- ❖ Olguların yaklaşık %80' i → Güneydoğu Asya ve sahra-altı Afrika ülkeleri

YIL	OLGU	ÖLÜM
2006	247 milyon	881 bin
2010	219 milyon	660 bin
2012	207 milyon	627 bin
2014	214 milyon	438 bin

Sahraaltı Afrika' da 2 dakika' da bir çocuk sıtma nedeniyle hayatını kaybediyor

❖ Plasmodium genusunda 200'den fazla parazitik protozoon

❖ *P falciparum*

❖ *P vivax*

❖ *P ovale curtisi*

❖ *P ovale wallikeri*

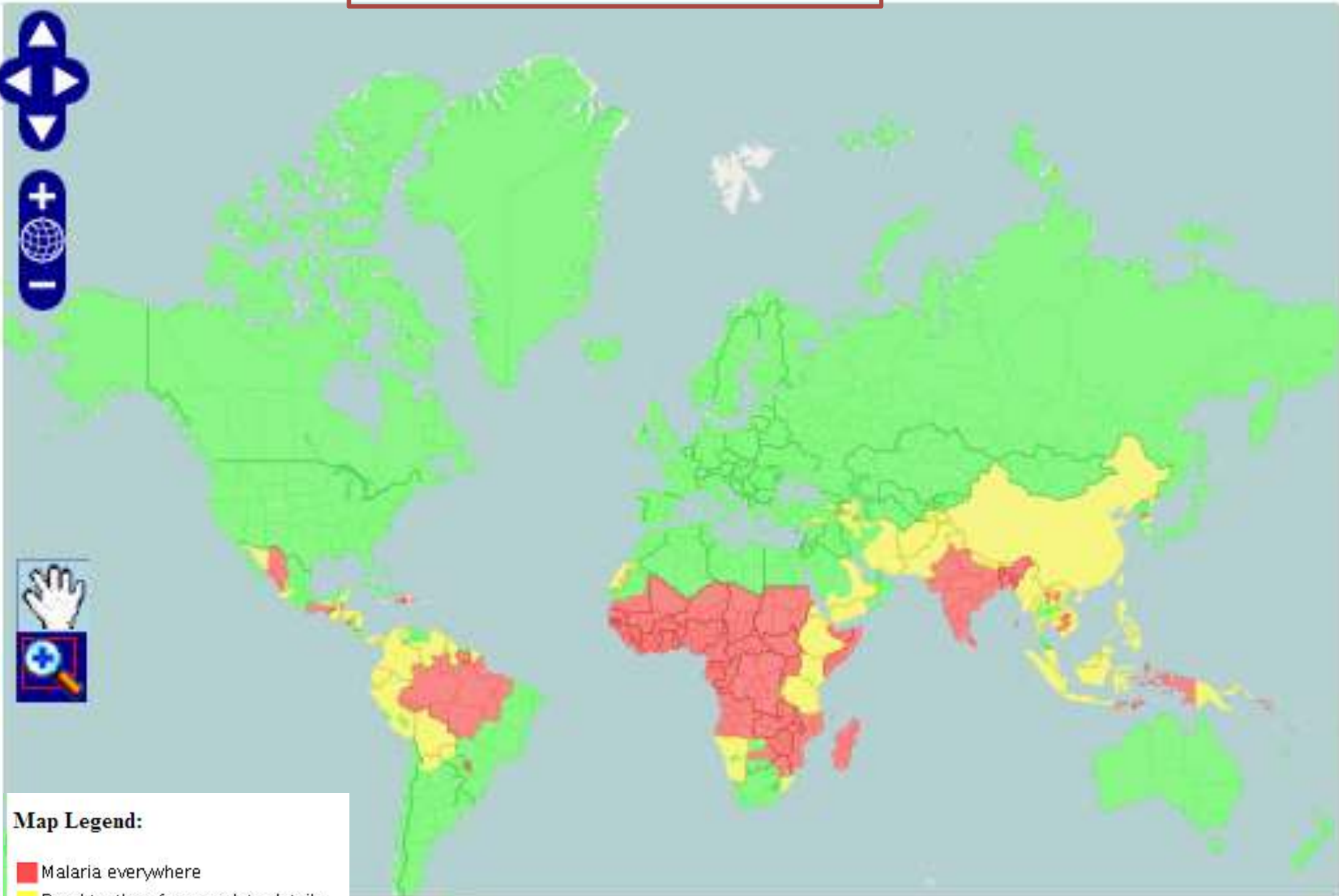
❖ *P malariae*

❖ *P knowlesi*

İnsan sıtmasının 6 etkeni

❖ En yüksek morbidite ve mortalite → *P falciparum*

CDC MALARIA-MAP UYGULAMASI



Map Legend:

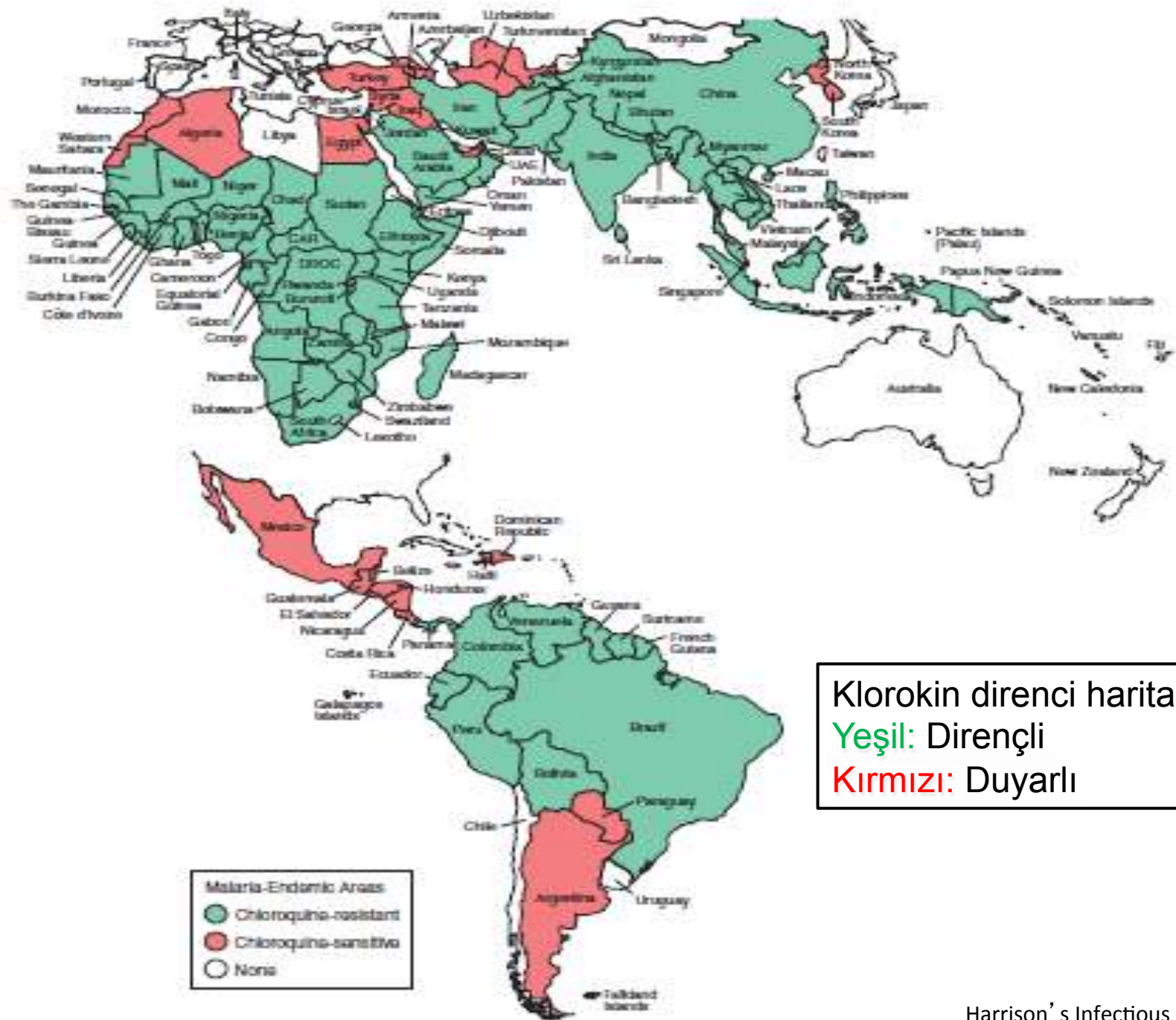
- Malaria everywhere
- Read textbox for complete details
- No known malaria

<http://cdc-malaria.ncsa.uiuc.edu/>

Malaria, countries or areas at risk of transmission, 2010



The boundaries and names shown and the designations used on this map do not imply the expression of any opinion whatsoever on the part of the World Health Organization concerning the legal status of any country, territory, city or area or of its authorities, or concerning the delimitation of its frontiers or boundaries. Dotted lines on maps represent approximate border lines for which there may not yet be full agreement.



Klorokin direnci haritası
Yeşil: Dirençli
Kırmızı: Duyarlı

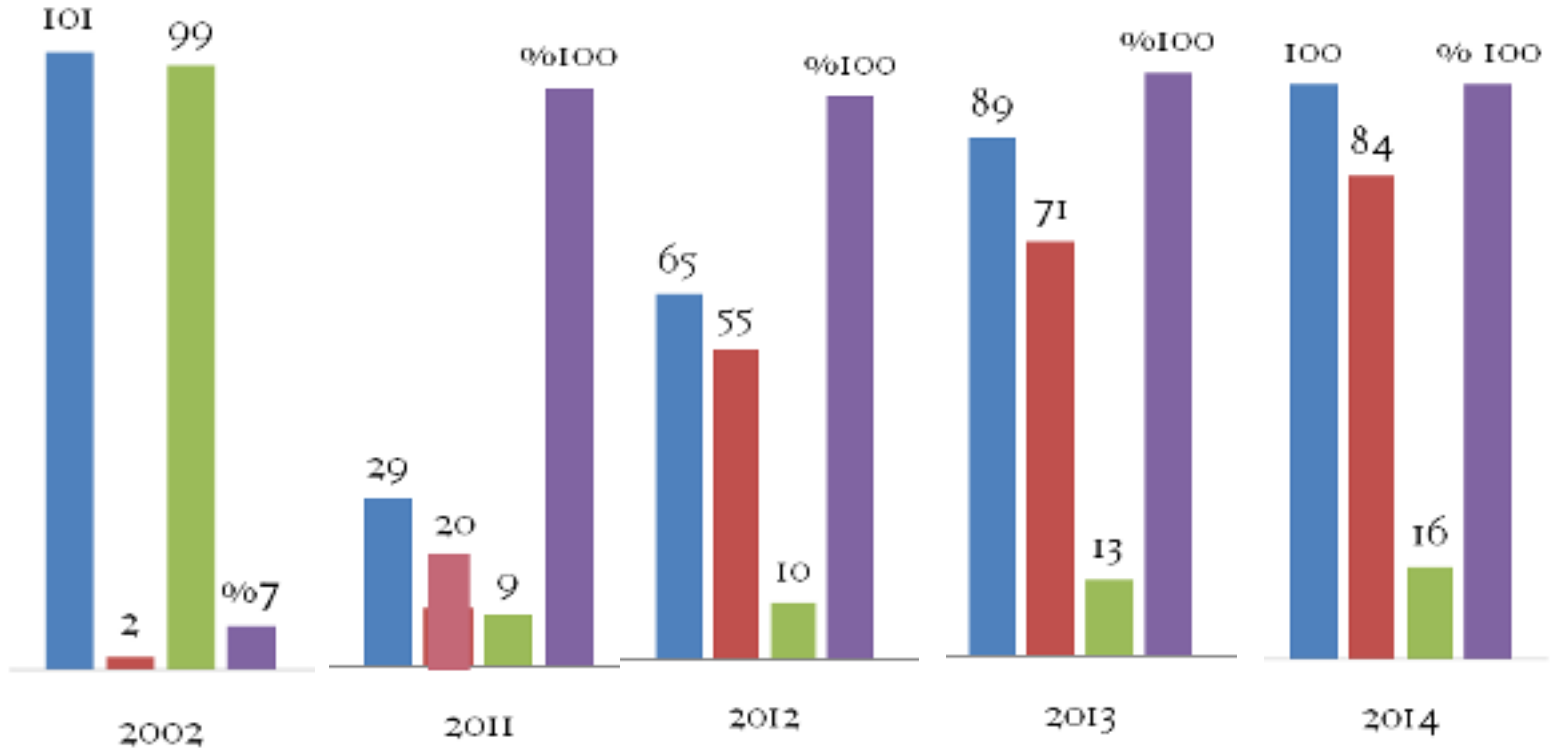
SEYAHAT DÖNÜŞÜ GÖRÜLEN ATEŞLİ HASTALIKLARIN DAĞILIMI

(N = 3907) (%)

ETİYOLOJİ	Sahra altı Afrika	Güneydoğu Asya	Güney Asya	Karayipler	Güney Amerika	Orta Amerika
Sıtma	62	13	14	<1	13	13
Deng Ateşi	<1	32	14	23	14	12
Mononucleosis	1	3	2	7	8	7
<i>Rickettsia</i>	6	2	1	0	0	0
<i>Salmonella</i>	<1	3	14	2	2	3

İstanbul'da yıllara göre sıtma olguları

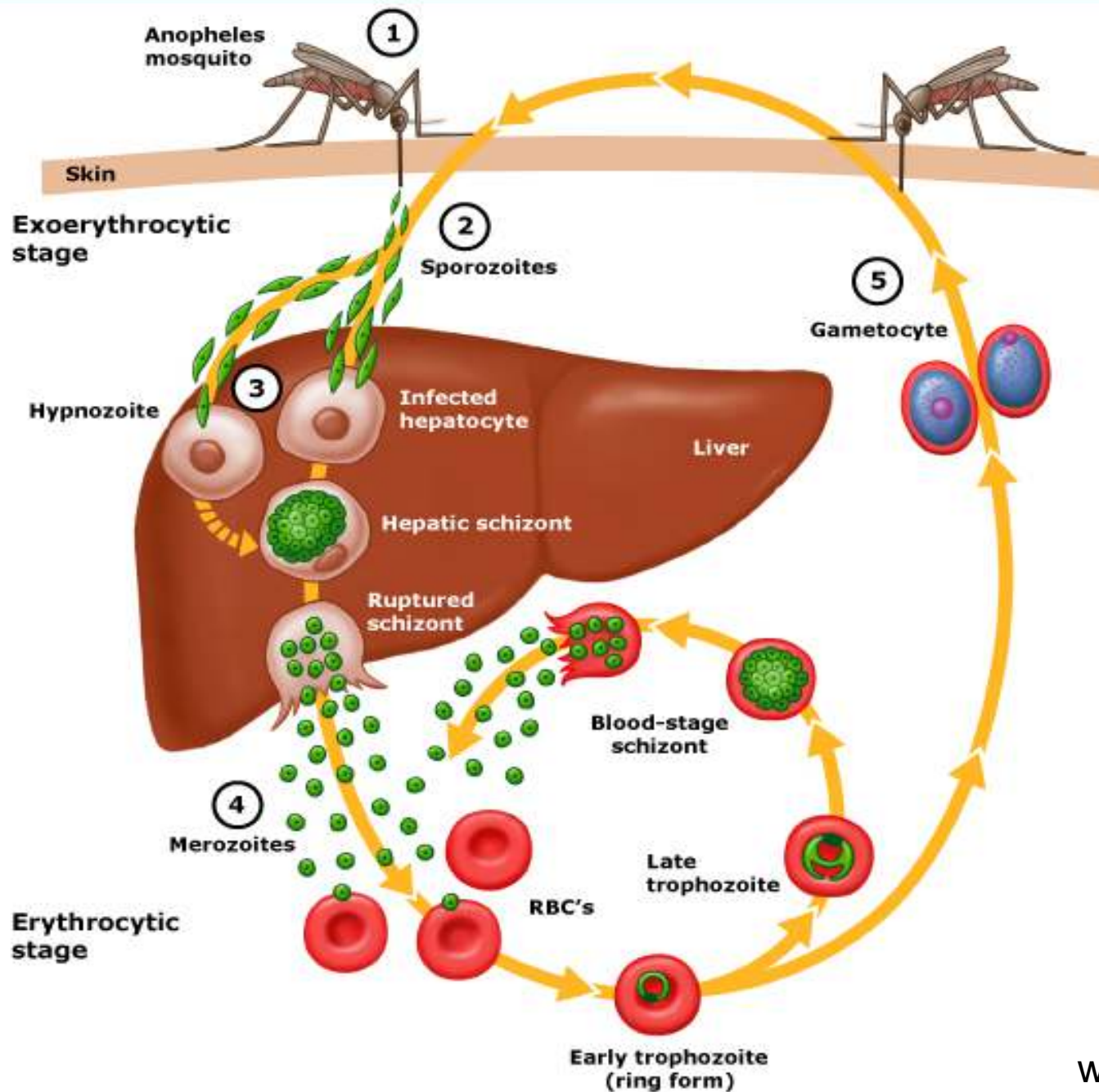
■ Toplam ■ Falsiparum ■ Vivax ■ Yurtdışı



2015: 81 olgu[%100 importe]
52 falciparum , 19 vivax, 10 mikst (vivaks + falsiparum)

	P. falciparum	P. vivax	P. ovale	P. malariae	P. knowlesi
Görüldüğü Bölge	Tropikal, ılıman bölgeler	Tropikal, ılıman bölgeler, Batı Afrika'da yok	Batı Afrika, Filipinler, Endonezya ve Papua Yeni Gine	Tropikal bölgeler	Güney ve Güney Doğu Asya
Eritrosit Tutulumu	Her yaştan tüm eritrositler	Genç eritrositler (retikülositler)	Genç eritrositler (retikülositler)	Yaşlı eritrositler	Her yaştan tüm eritrositler
Enfekte eritrosit çapı	Normal	Normalden büyük	Normalden büyük	Normalden büyük veya küçük	Normal
Ameboid trofozoitler	Hayır	Evet	Evet	Hayır	Hayır
Band formları	Hayır	Hayır	Hayır	Evet	Evet
Şizont	16-20 merozoit içerir, periferik dolaşımında nadirdir	20-24 merozoit içerir	8 merozoit içerir	8-10 merozoit içerir	10 merozoit içerir
Parazitemi	Çok yüksek olabilir	Genellikle <%2	Genellikle <%2	Genellikle çok düşük	Yüksek olabilir
Hastalığın Ağırlığı	Uç-organ hasarı ve ölüm görülebilir	P. Falciparum'dan daha seyrek uç-organ hasarı ve ölüm	Ağır hastalık sık değil	Ağır hastalık nadir	Ağır hastalık görülebilir
Klorokin Direnci	Var	Var	Yok	Nadir	Yok
Karaciğer kaynaklı Relaps	Yok	Var	Var	Yok	Yok
İnkübasyon süresi	12 gün (8-25 gün)	14 gün (10 -30 gün) (bazen aylar)	15 gün (10-20 gün)	18 gün (15 - 35) (bazen aylar hatta yıllar sürer)	Belli değil
Karaciğerde Latent periyod	11 gün	12 gün (falsiparumdan daima uzun)	12 gün	32 gün	Belli değil
Eritrositteki siklus	48 saat	48 saat	48 saat	72 saat	Belli değil

Plasmodium life cycle



Plasmodium türü	Ortalama İnkübasyon Süresi
P. falciparum	12-14 gün
P. Vivax	2 hafta
P. ovale	2 hafta
P. malaria	18 gün

Yarı-bağışık ve yarı-profilaksi almış kişilerde inkübasyon süreleri uzar

Vivax ve ovale sıtmasında 3 ay içinde relaps görülür

Ateşle dönen yolcu

- ❖ Endemik bölgeye yolculuk sonrası ateş ile baş vuran hastaların ayırıcı tanısında ilk olarak sıtma dışlanmalıdır.
- ❖ Birden fazla plasmodium türünün endemik olduğu yüksek endemisite bölgelerinde **mikst sıtma olguları** görülebilir. Bu olgularda klinik ayırım net yapılamayabileceğinden **P. falciparum gibi tedavi** edilir ancak bu durumda vivax ve ovale sıtması için tedaviye ayrıca **14 günlük primakin de eklenir**
- ❖ *Nadir de olsa, seyahat öyküsü bulunmayan ancak başka bir nedenle açıklanamayan ateşi, anemisi, MSS disfonksiyonu veya sepsisi bulunan olgularda da sıtma akla getirilmelidir*

Anamnez

- ❖ **Seyahat** → **Son 1 yıl içindeki tüm seyahatler**, süreleri, gidiş dönüş tarihleri
- ❖ **Profilaksi** → Aldığı profilaksi ilaçları, başlama-bitiş tarihleri, önerilen sürelerle uyumu
- ❖ **Sıtma öyküsü** → Daha önce sıtma tanısı alıp almadığı, hangi metotla nerede tanı aldığı, tedavi alıp almadığı, **hangi ilacı ne süre ile kullandığı**
- ❖ **Kan yolu** → Sıtma endemik bir bölgede kan transfüzyonu öyküsü var mı? Non-steril enjektör kullanımı var mı?
- ❖ Yayma için alınan kan örneğine bu anamnez bilgileri not edilmeli,
- ❖ Kanın alındığı sırada hastanın ateşinin kaç olduğu mutlaka yazılmalı (veya ateşli-ateşsiz), ciddi bir komplikasyon varsa not edilmeli

CDC [guidelines on the investigation of locally acquired mosquito-transmitted malaria](#)

Semptomlar

- **Halsizlik-bitkinlik**
- Baş ağrısı
- Kas ağrısı
- Ateş
- **Titreme**
- Terleme
- Karın ağrısı
- Öksürük

- Taşikardi
- Takipne
- İştahsızlık
- **Bulantı**
- **Kusma**
- **İshal**
- Eklem ağrısı
- Hafif hemolitik sarılık



SITMA NÖBETİ

Soğuk faz (vazokonst.)

- Üşüme ve titreme,
- Deri soğuk ve soluk hatta siyanoze

Sıcak faz (vazodilat.)

- Ateş yükselir
- Taşikardi, takipne
- Deri sıcak ve kırmızı
- Nonspesifik semptomlar
-

Nöbet **bol terleme** ile sonlanır.





SITMADA NÖBET SÜRESİ

- *P.vivax* için nöbet süresi 4-6 saat,
- *P.malaria* için 8-10 saatdir.
- *P.falciparum*'da nöbet aralarında da ateş yüksek kalabilir.

Nöbet aralarında hasta başlangıçta kendini iyi hisseder.

Ancak aneminin gelişmesi ile giderek nöbet aralarında da hasta kendini kötü hissetmeye başlar.

- Splenomegali sıtmada saptanan bulguların başında gelir.
- Hepatomegali çocuklarda daha fazla olmak üzere saptanabilir.
- **Lenfadenopati ise sıtmada rastlanan bir bulgu olmayıp varlığında mutlaka sekonder bir olayın olup olmadığı araştırılmalıdır.**
- Herpes labialis, ürtiker, eritem gibi bulgular *P.vivax* sıtmasında daha çok olmak üzere saptanabilecek diğer bulgulardır.
- Sarılık görülebilir.

- *P.falciparum* sıtması çeşitli organ tutulumları ile seyreden en ağır sıtmadır.
- Koma, konfüzyon, stupor, konvulsiyon ve psikoz gibi bulgular ile kendini gösteren serebral sıtma, ciddi anemi, sarılık, sıvı elektrolit bozuklukları, hipoglisemi, renal yetmezlik, aspirasyon pnömonisi ve pulmoner ödem gibi akciğer bulguları, pıhtılaşma bozuklukları ve kanama, hemoglobinüri gibi bulgular *P.falciparum* sıtmasındaki ağır klinik tabloyu oluşturur.



SITMA VE İMMÜNİTE :

- **Hücreyel immünite**

NK hücreleri savunmada önemli rol oynar_

- **Humoral immünite**

- Spesifik immünoglobulinlerin koruyucu etkisi vardır.
- Antikorlar sütle ve transplasental olarak çocuğa geçebilir.

- Sıtmada gelişen **immünite enfeksiyonu değil hastalığı önler** ve paraziteminin derecesini azaltır.
- Uzun süre sıtma bölgesinde yaşayan insanların kanında çok sayıda parazit olduğu halde asemptomatik seyir görülebilirken, bölgeye yeni giden bir kişinin aldığı az sayıdaki parazit ciddi hastalık tablosuna yol açabilmektedir.



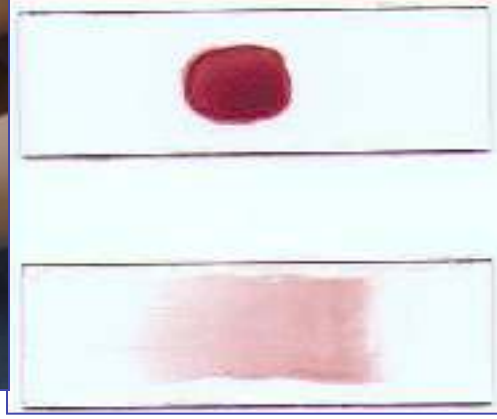
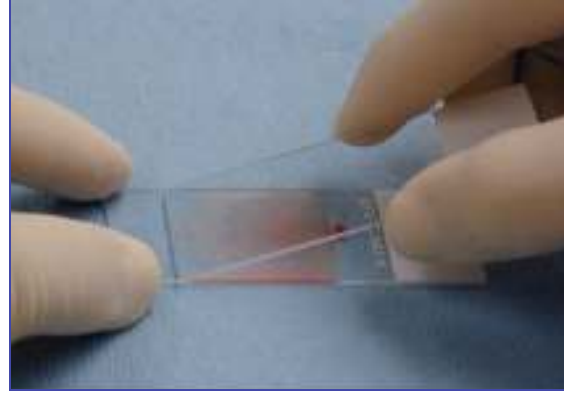
SITMA VE İMMÜNSÜPRESYON:

- **Aşıllara cevap azalır**
- **Gebelerde ağır seyreder**
- **Tüberkuloz, milier dağılım yapabilir**
- **Superinfeksiyon riski artar**
- **Viral hastalıkların seyri değişir**
- **Burkitt Lenfoma gelişmesine yol açar**

Tanı

- 1) **Seyahat anamnezi** → Ateşli her hastada zorunlu, sıtma için kilit soru
- 2) **Ateş** → Non-immun hastaların tamamında görülür
- 3) **Giems**a boyalı kalın ve ince yayma → Altın standart
- 4) **Hızlı Antijen Testi** → Sahada tarama testi olarak kullanılır, pozitif olguların mikroskopi ile teyidi gerekir, tedavinin gecikmesini önler, mikroskopinin yerine geçmez.
- 5) **Anti HIV, Hemogram, Kan kültürü, Kan grubu, PT, INR, Elektrolitler, KŞ, KCFT, BFT, PA Akciğer Gr**

Boyalı İncelemeler



Kan örneđi günde en az iki kez ve 3 gün üstüste incelenmelidir.

■ **Kalın Damla:**

- -----Tesbit edilmeden giemza ile boyanır.
- -----Daha fazla miktar kanın incelenmesini sağlar.

■ **İnce Yayma:**

- -----Giemsa ile boyanmadan önce metil alkol ile tesbit edilir.

- Sıtmanın dışlanabilmesi için **8 saat arayla en az 6 kez** ateşli dönemde (titreme sırasında) alınan ince yaymanın incelenmiş olması gerekir
- İnce yaymada P falciparum gametosit veya trofozoitlerini görmek kolaydır çünkü **genç ve yaşlı tüm eritrositler** tutulur
- Mikroskopik incelemede parazit özellikle lamın kenarındaki sahalarda aranmalıdır. İçinde parazit barındıran ve irileşen eritrositler yayma sırasında **kenarlara yuvarlanır**

Plasmodium Türlerinin Özellikleri

	<i>P. falciparum</i>	<i>P. vivax</i>	<i>P. ovale</i>	<i>P. malaria</i>
Trofozoitler (eritrosit içi)	Çoklu yüzük formları Çoklu kromatin noktaları	Küçük, ameboid Nadiren ikili nokta	Küçük Tek kromatin nokta	Küçük Pigment bandları
Şizont (eritrosit içi)	Sekestrasyon nedeniyle nadir 6-24 merozoit	Mevcut 12-24 merozoit	Mevcut 4-12 merozoit	Mevcut 6-12 merozoit
Gametosit (eritrosit içi)	Mıçık şeklinde (tanı koydurucu)	Yuvarlak	Yuvarlak	Yuvarlak

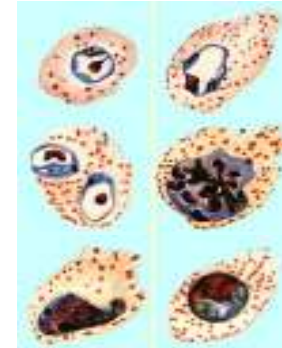
Trofozoid



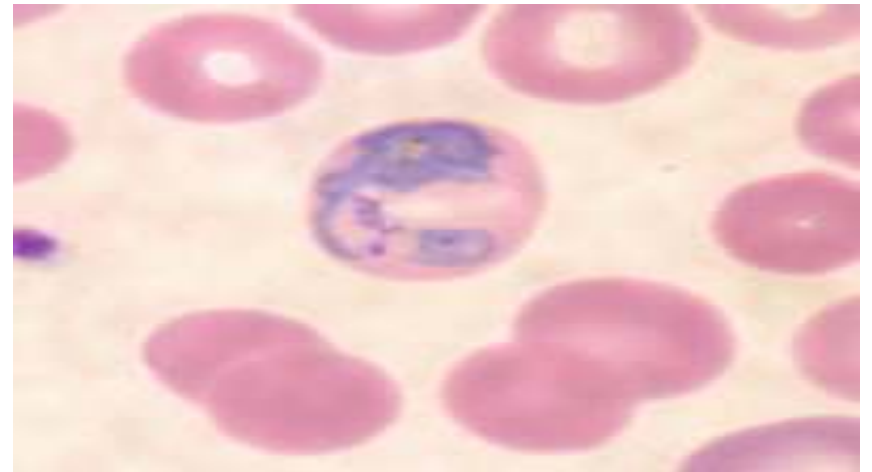
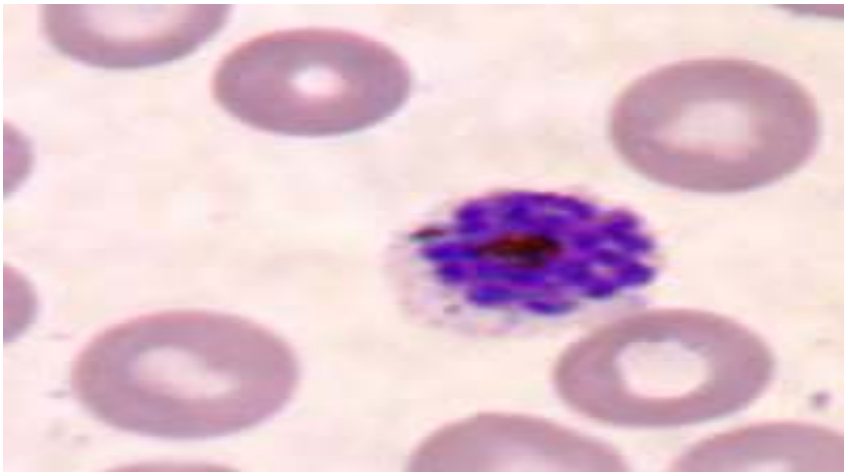
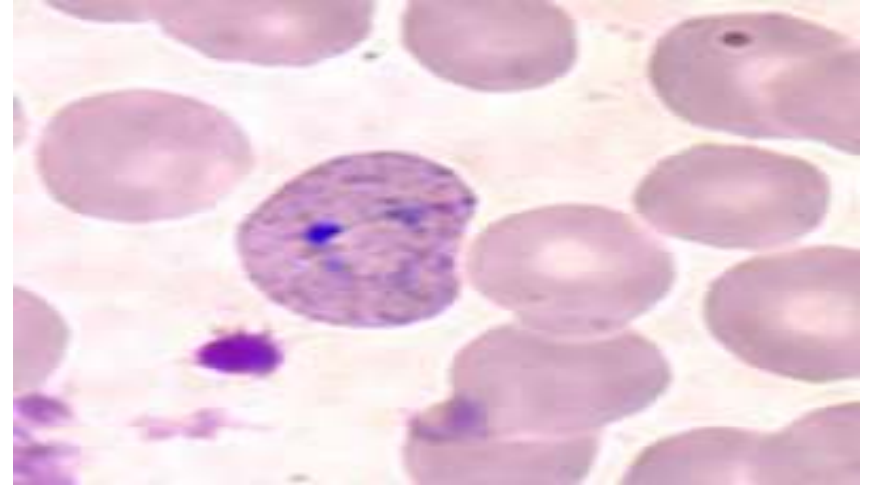
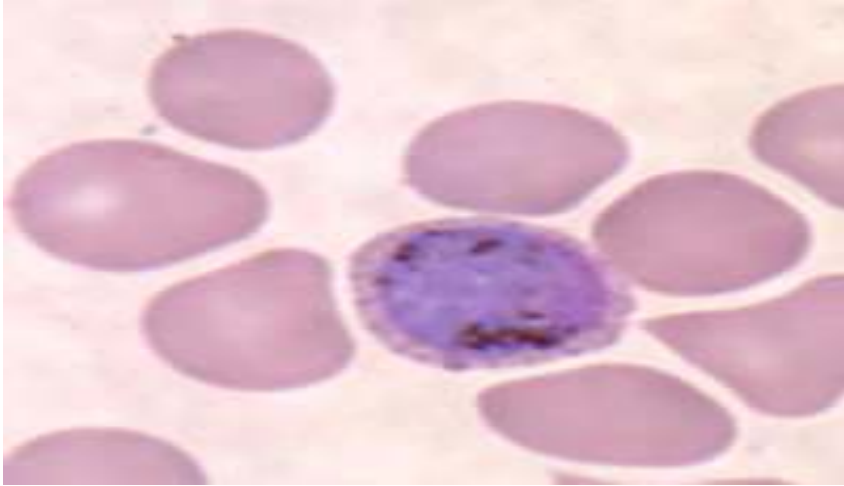
Şizont



Gametosit



P. vivax

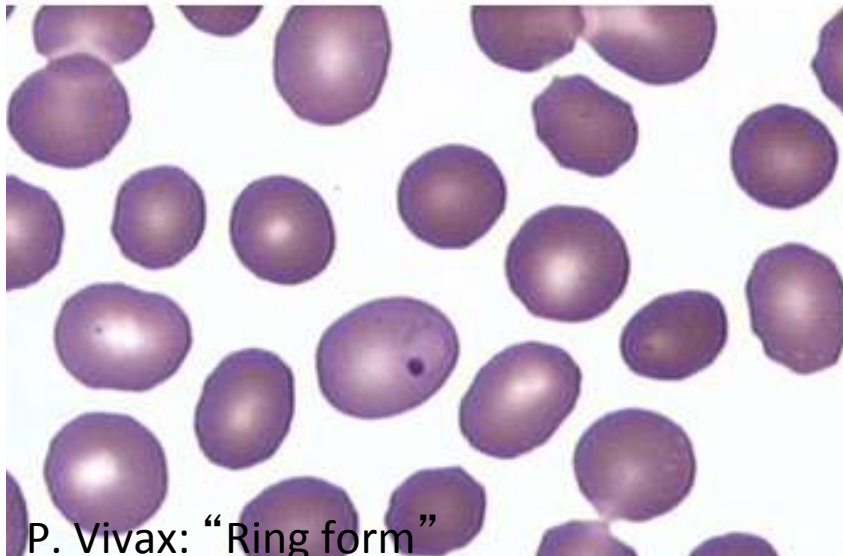




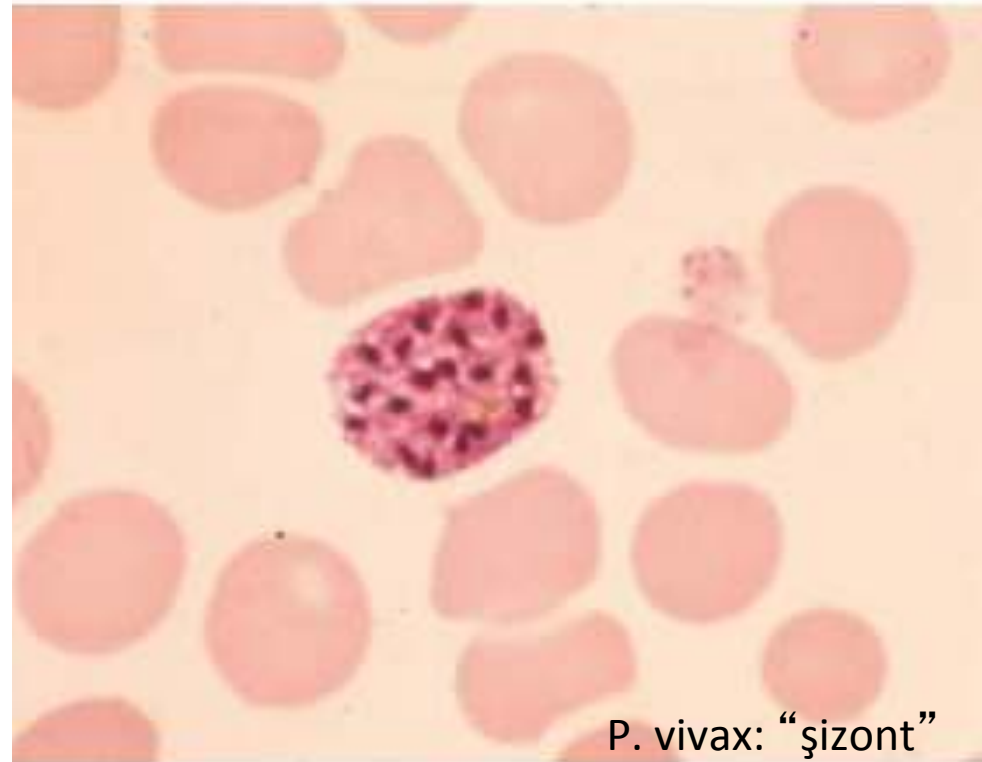
P. vivax: "trofozoit" (tipik amebik görünüm)



P. Vivax: "sferik gametosit"



P. Vivax: "Ring form"

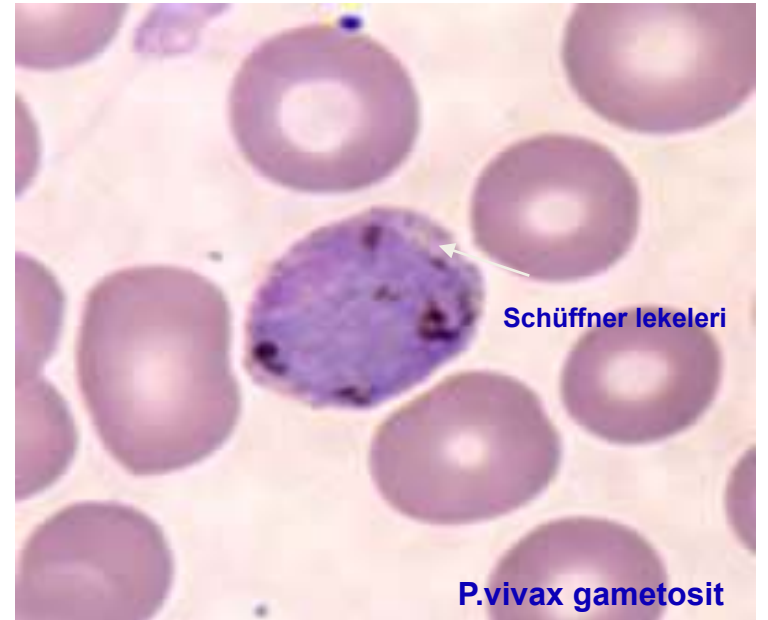
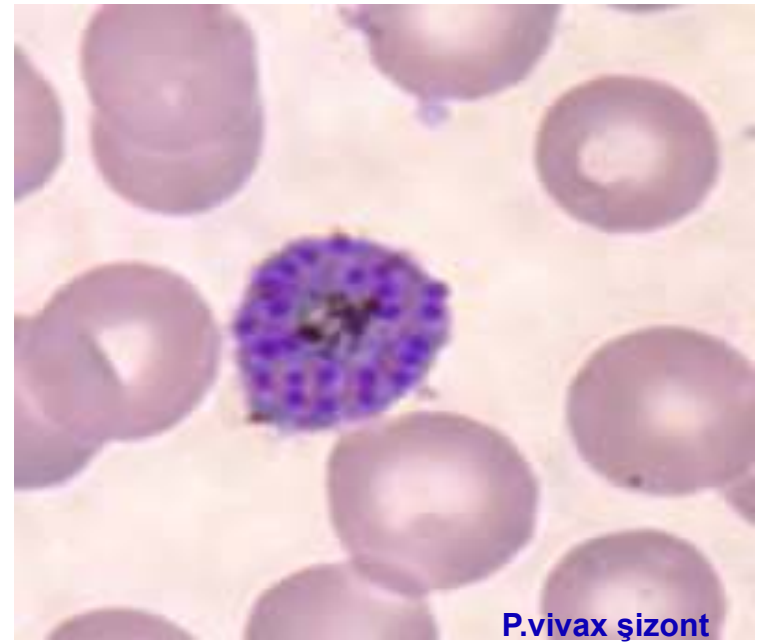
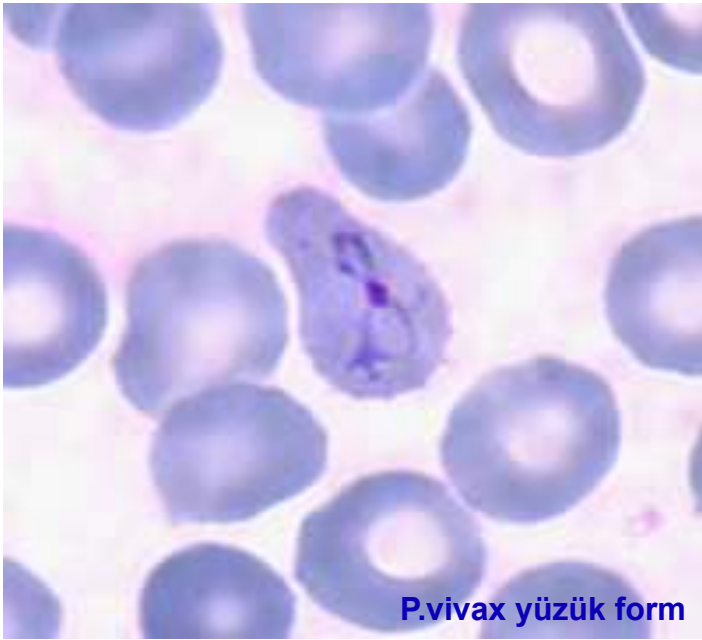


P. vivax: "şizont"



**Plasmodium
vivax:**

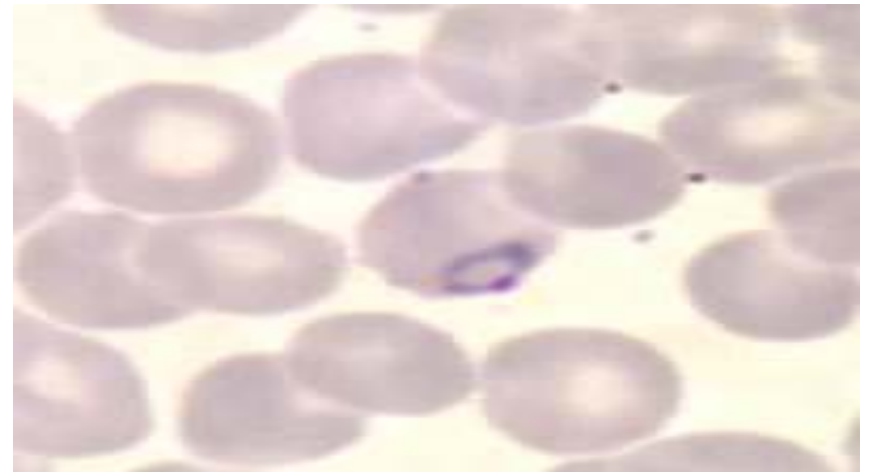
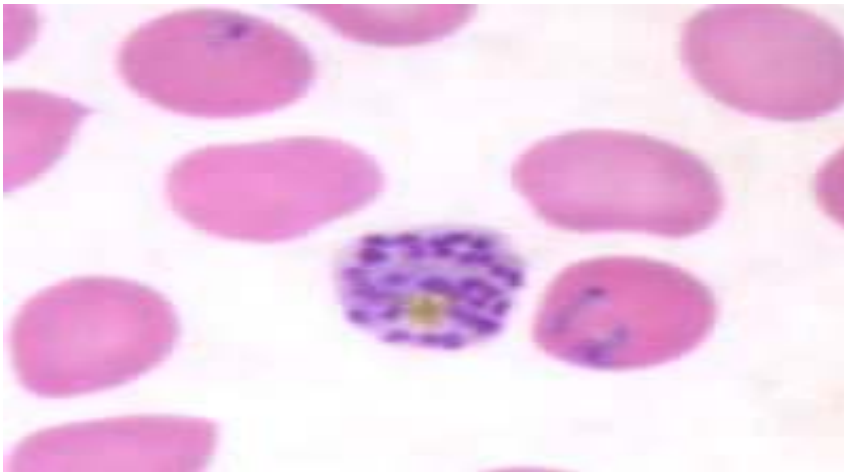
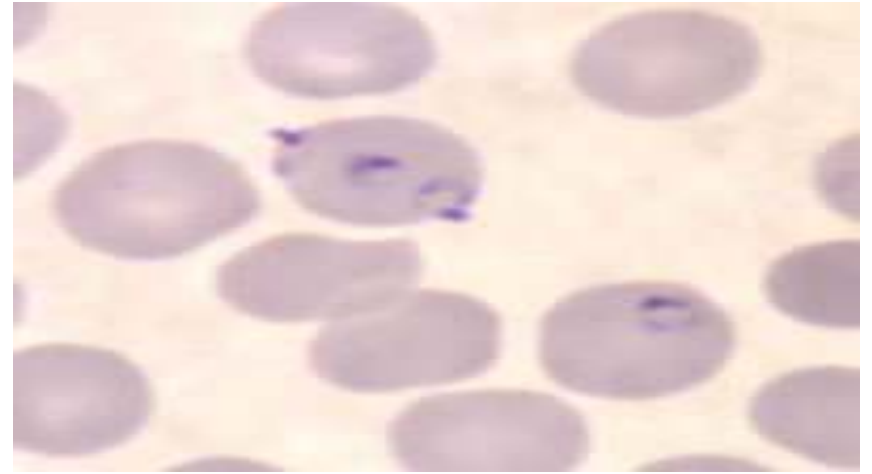
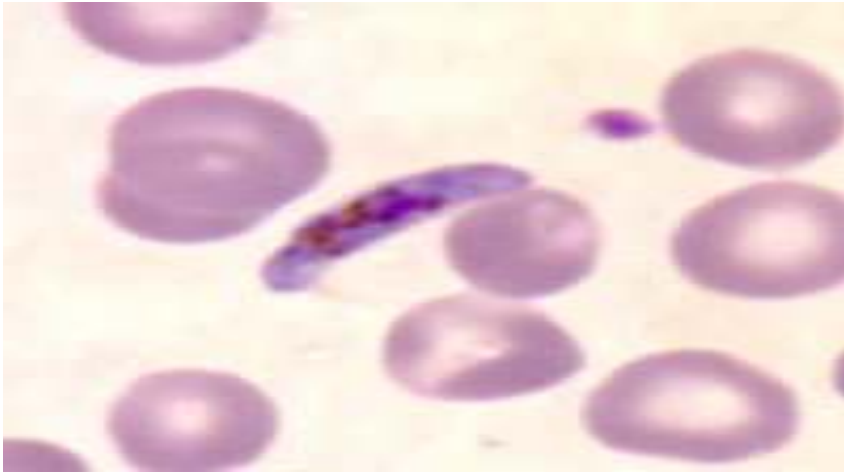
**Genç
Trofozoitler
(Ring form)**



P.vivax Gametositi ve
İntrasitoplazmik
Schüffner granülleri

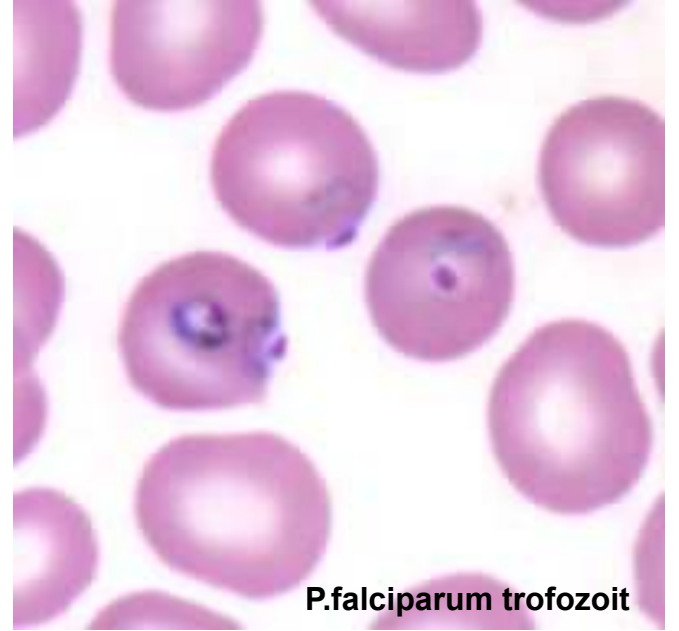


P.falciparum





P.falciparum yüzük



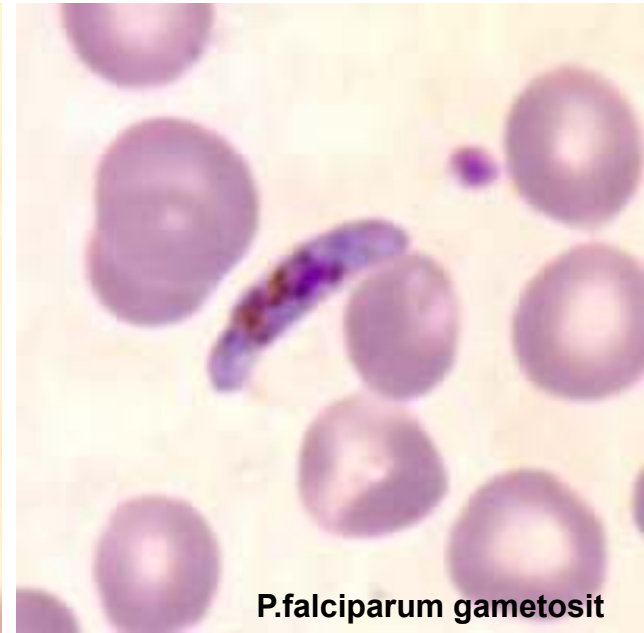
P.falciparum trofozoit



P.falciparum şizont



P.falciparum rüptüre şizont

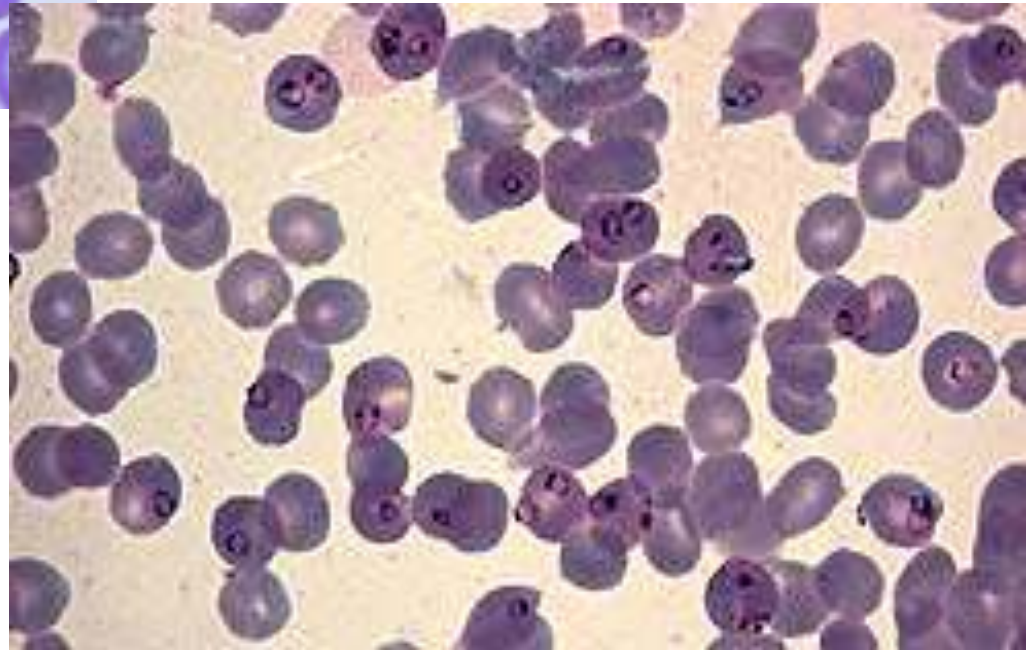


P.falciparum gametosit



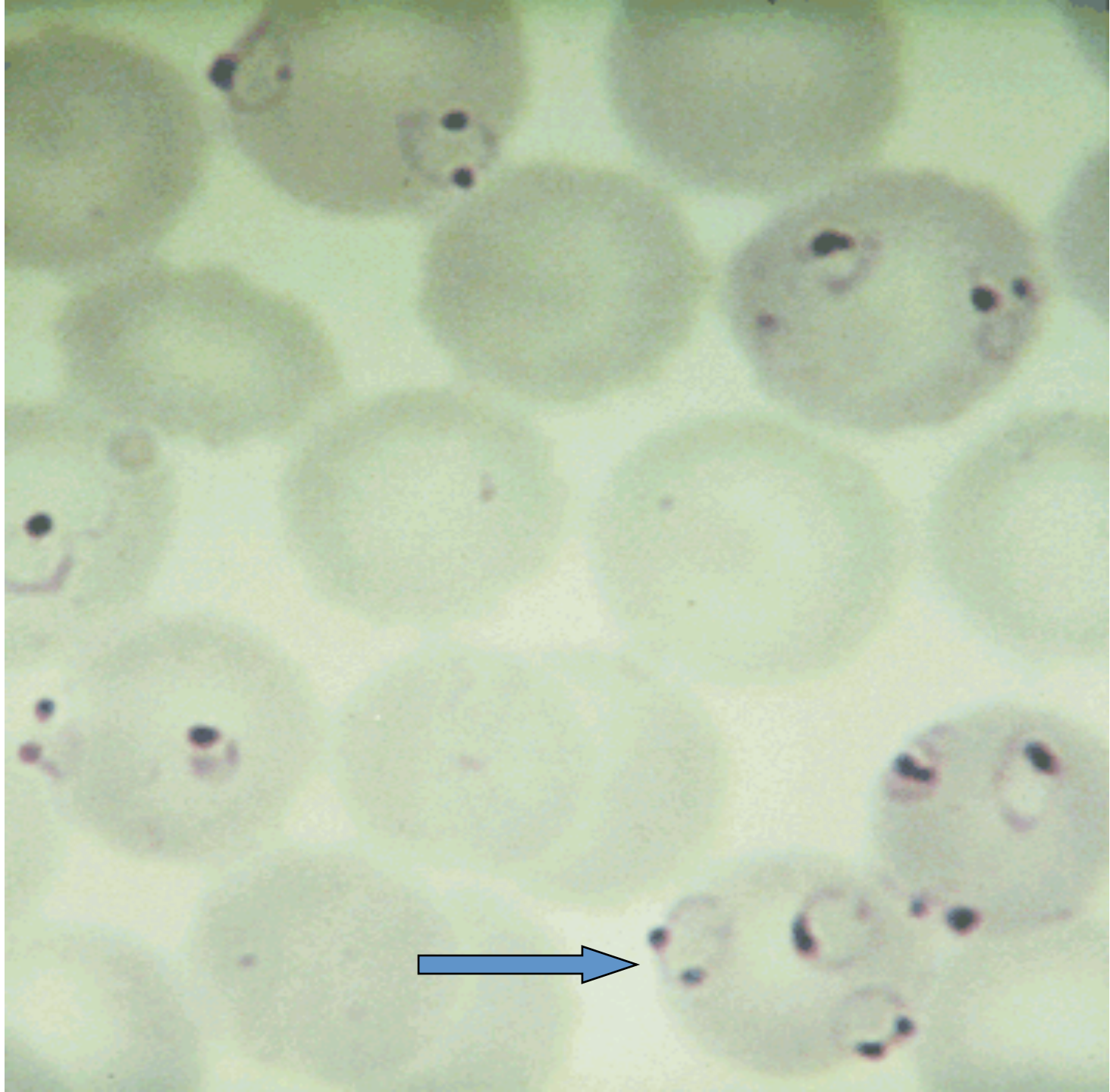
P. Falciparum: “gametosit”

P. Falciparum: “trofozoit”

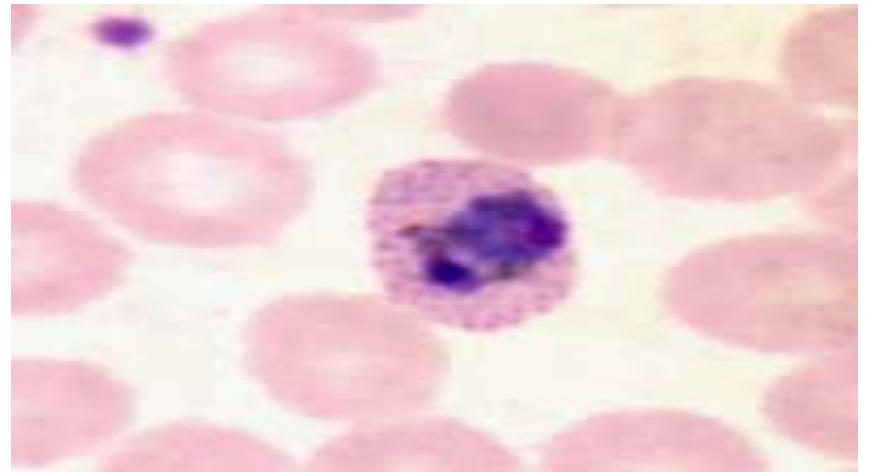
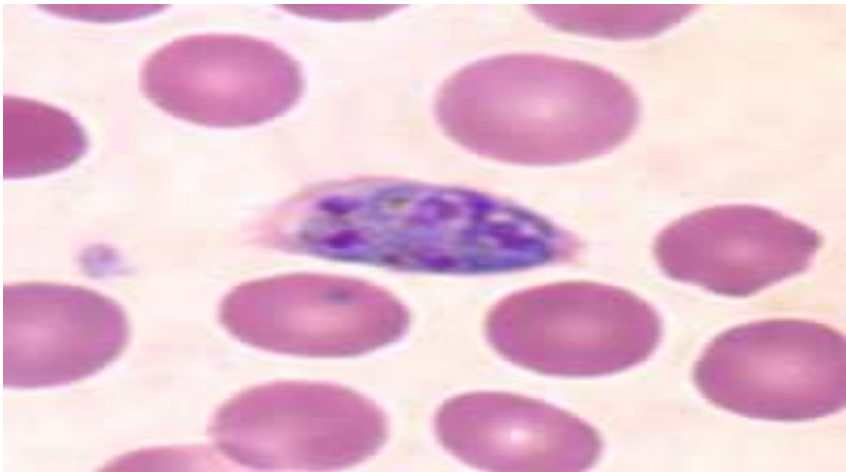
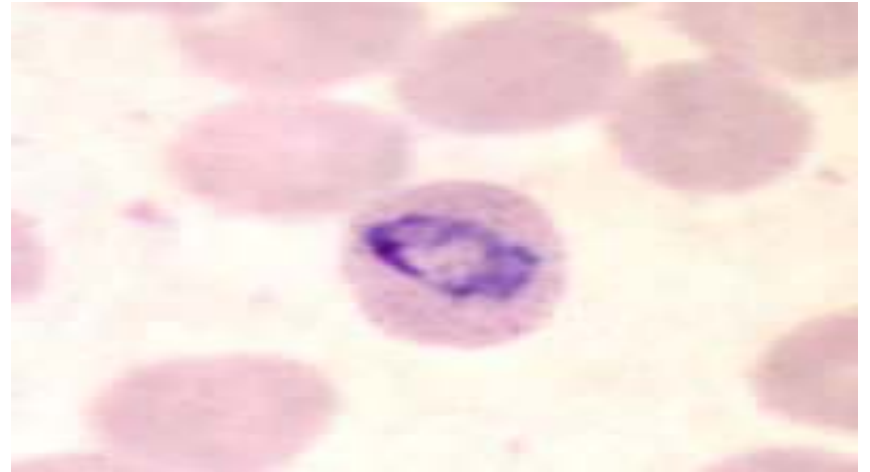
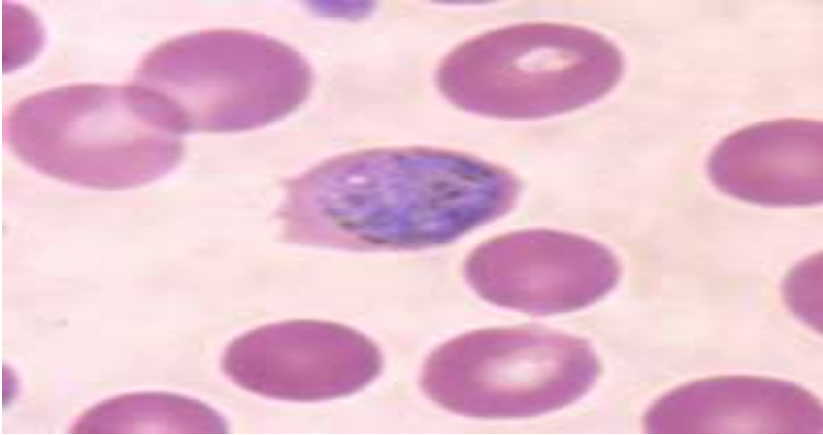


P. falciparum

**Genç
trofozoitler
(ring form)**

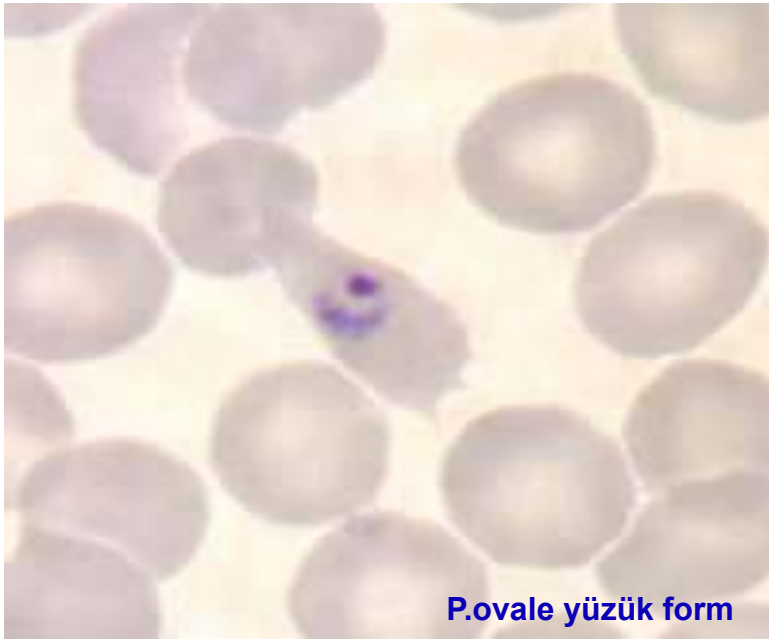


P.ovale

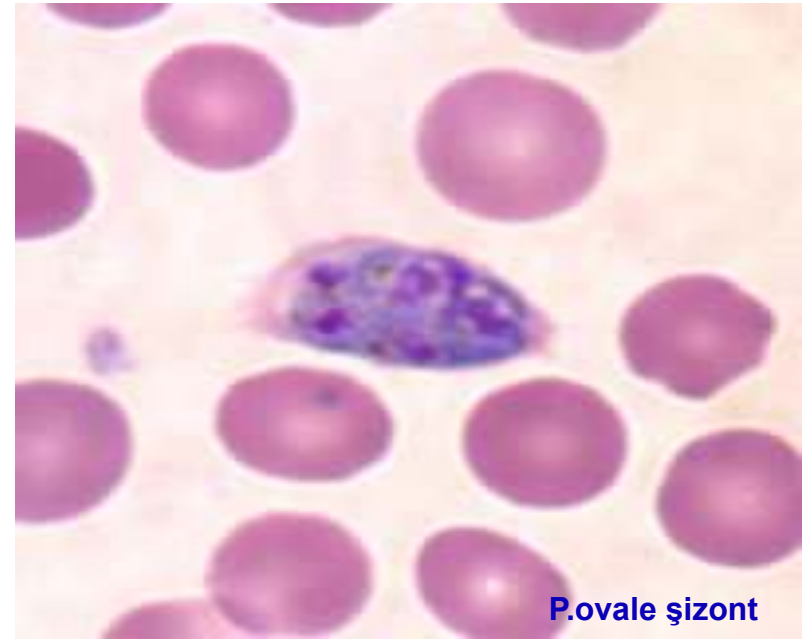


Yüzük formu

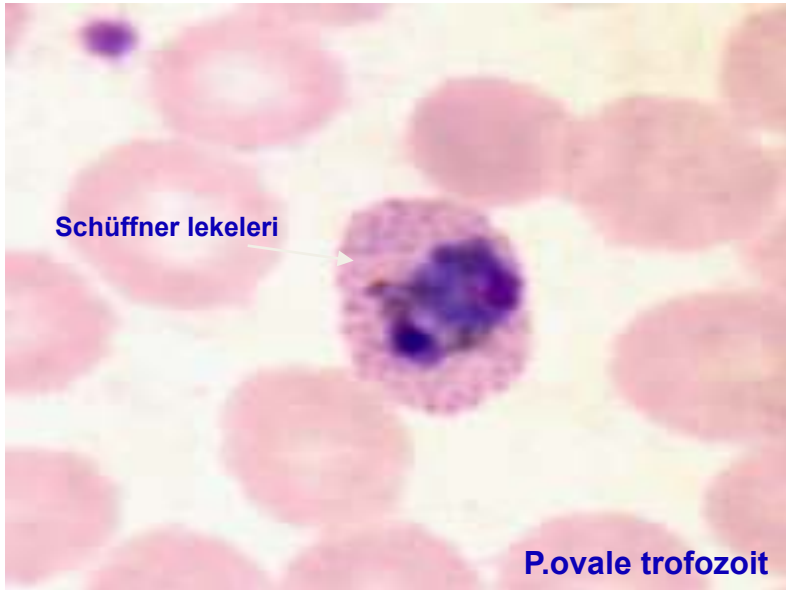
P.Ovale kalın damla



P.ovale yüzük form

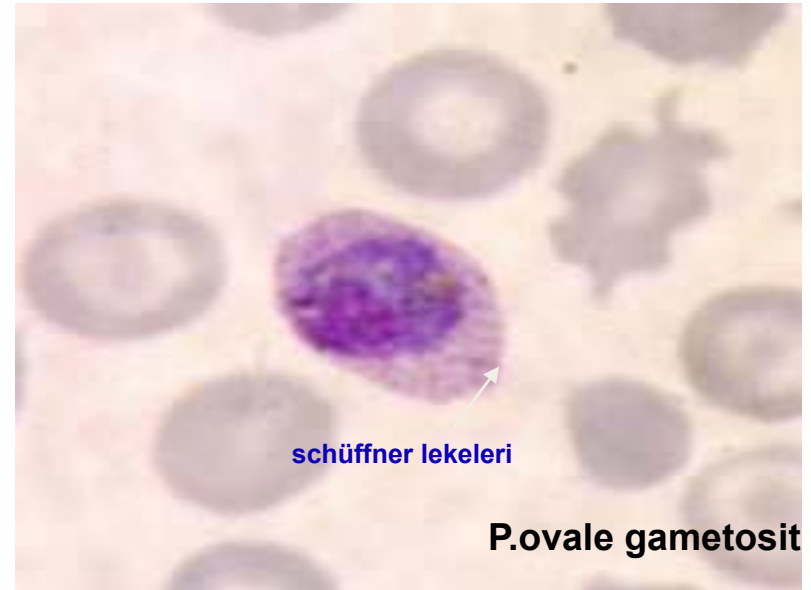


P.ovale şizont



Schüffner lekeleri

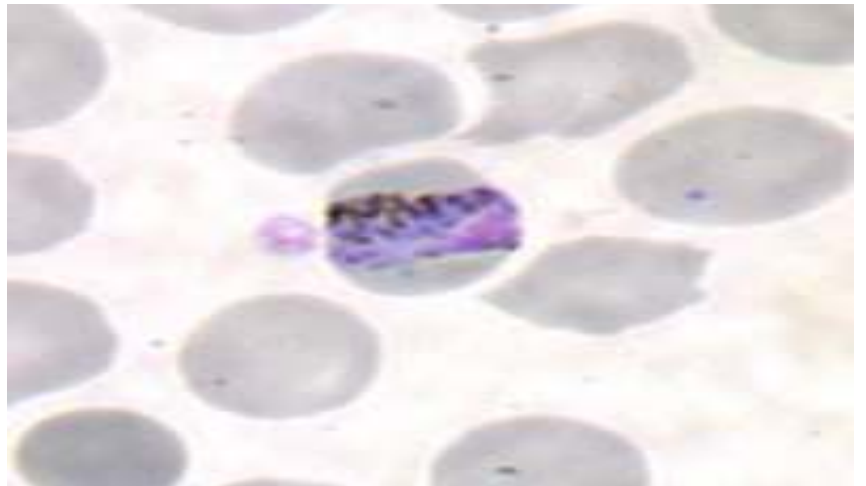
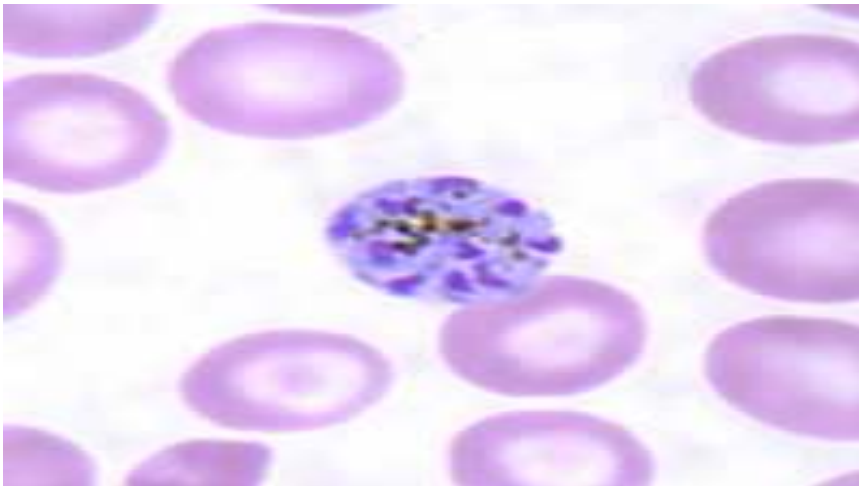
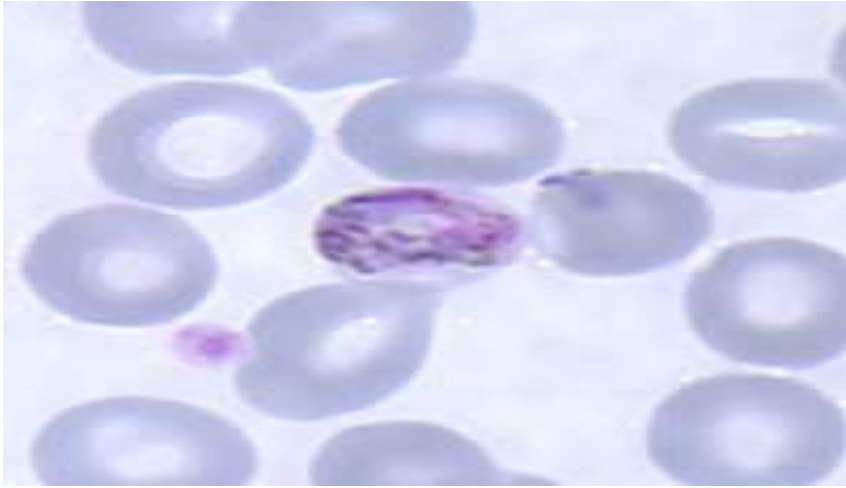
P.ovale trofozoit

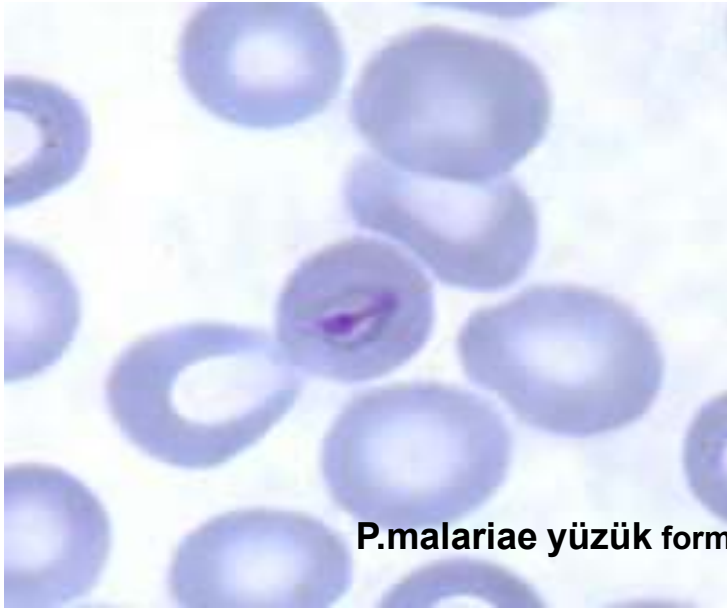


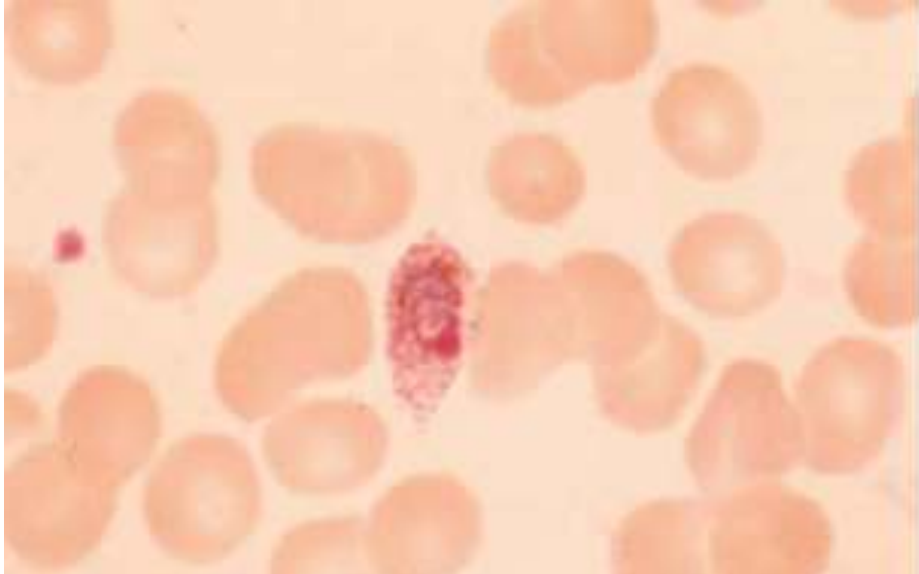
schüffner lekeleri

P.ovale gametosit

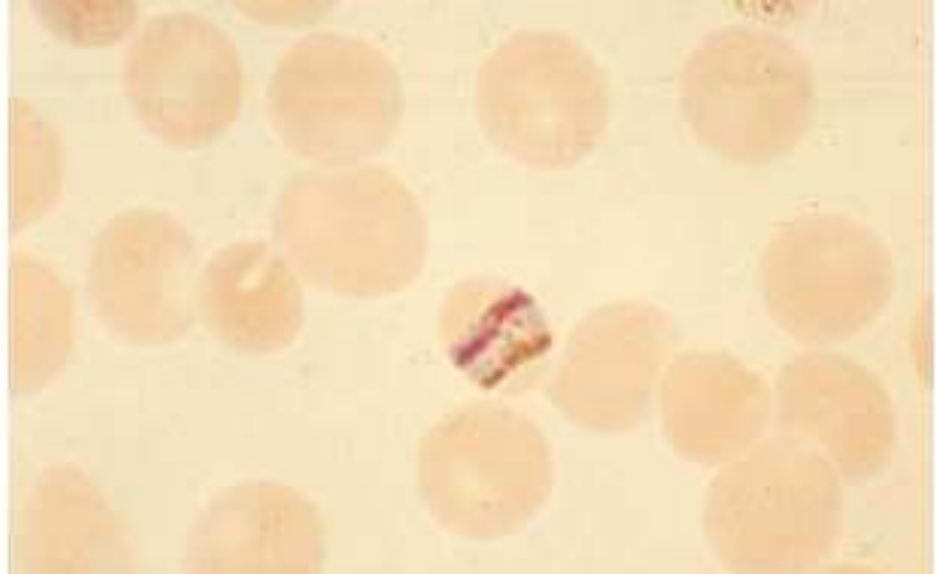
P.malaria





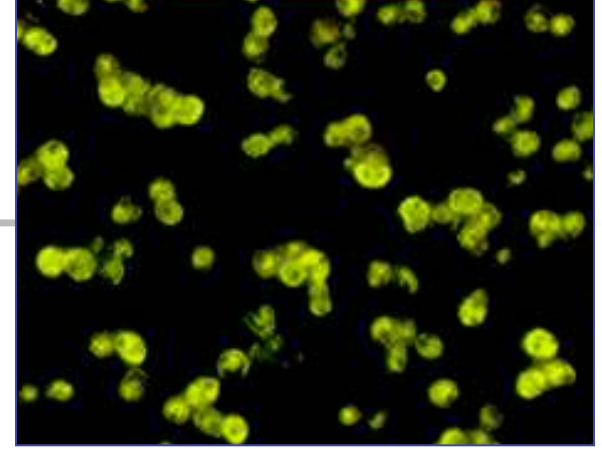


P. Ovale: “trofozoit”



P. Malaria: “Band trofozoit”

SITMA TANISINDA DİĞER YÖNTEMLER



- **P.falciparum tanısında**

-
- **QBC (Quantative Buffy Coat)**

Akridin j oran j boyasının kullanıldığı bir yoğunlaştırma yöntemi (daha duyarlı bulunmuş)

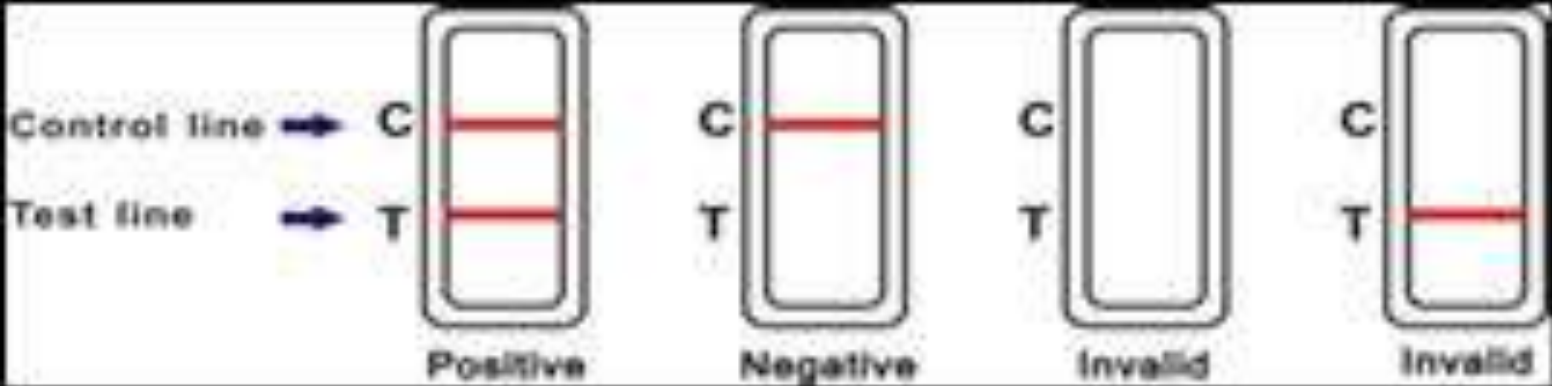
- **HRP-2 (histidin rich protein) antijeni ELISA ile aranır**(periferik kana az çıktığı için)

Çeşitli yöntemlerle (IFA, ELISA) antikor aranabilir. Ancak akut enfeksiyon tanısında yardımcı olmaz. Epidemiyolojik çalışmalarda kullanılır.

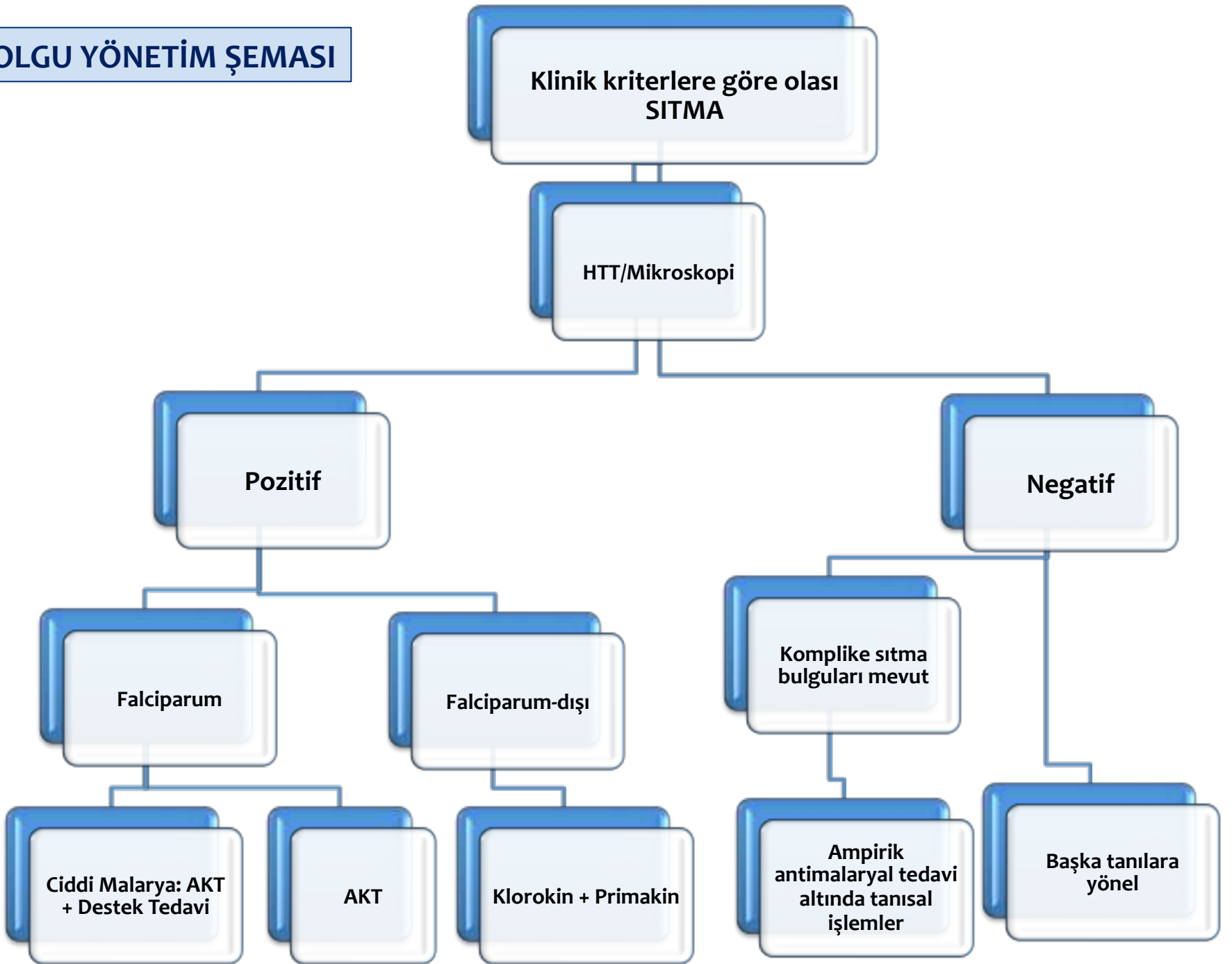


Histidine Rich Protein

Hızlı sıtma testi, DSÖ tarafından Afrika'nın belli bölgelerine dağıtılmıştır. Niamey, NIGER, October 2012



OLGU YÖNETİM ŞEMASI



Ayaktan izlem

- ❖ *P. vivax*, *P. ovale* veya *P. malariae* sıtmalı erişkin olgular ayaktan izlenebilir
- ❖ Ayaktan tedavi verilen olgular **günlük yaymalar**la değerlendirilerek paraziteminin gerilediği gösterilmelidir
- ❖ **Aksi kanıtlanana dek her olgu *P. falciparum* sıtmasıdır**

Olgu Yönetim Şeması

- ❖ **Hastaneye yatış endikasyonları**
- ❖ Şüpheli veya kesin *P falciparum* veya *P knowlesi* enfeksiyonu
- ❖ Çocuk olgular
- ❖ Gebe olgular
- ❖ İmmüdüşkün olgular

Yoğun Bakım Birimine Yatış Endikasyonları:

- ❖ Koagulopati veya uç-organ hasarı gibi ciddi sepsis bulguları varlığı
- ❖ Serebral malarya bulguları varlığı (bilinç bozukluğu, tekrarlayan nöbetler, koma)
- ❖ Daha önce hiç *falsiparum* sıtması geçirmemiş (non-immün) olup > %2 parazitemisi bulunanlar
- ❖ Daha önce *falsiparum* sıtması geçirmiş (yarı-bağışık) olup >%5 parazitemisi bulunanlar
- ❖ Başka herhangi bir ağır malarya komplikasyonunun varlığı

>%5-10 parazitemi → Kötü Prognoz

Ortak mekanizma: [*>%5-10 parazitemi*]

Yüklü eritrositlerin sitoaderansı → infarktlar → kapiler kaçak → organ disfonksiyonu

- Bilinç bozukluğu / koma ± Nöbet → **Serebral malarya** **Çocuklarda fatal**
- Solunum sıkıntısı [asidotik solunum] ± ARDS
 - (Nonkardiyojenik pulmoner ödem, sıvı yüklenmesine dikkat!)
- Dolaşım kollapsı ve şok (Sistolik TA <70 mm/hg)
- Metabolik asidoz (pH<7.25, HCO₃<15 mmol/L, sekestre parazitlerin mikrosirkülasyonu bozması nedeniyle **anaerobik glikoliz, parazitin laktat üretimi, hipovolemi**)
- Böbrek yetmezliği (idr<400 mL/gün, Kr>3 mg/dL), **hemoglobinüri** idrardaki asit HGB' yi hematine dönüştürür, asit idrarda hematinin rengi değişir → **Siyah İdrar** oluşur {**karasu humması**}
- Hepatik yetmezlik (Bb >3 mg/dL, ALT & AST x 3N)
- Koagülopati ± **DİK** (PLT<50 bin, PT>3 sn, Fibrinojen<200 mg/dL, dişeti, burun, GIS kanamaları)
- Ağır anemi ± masif intravasküler **hemoliz** (Htc <15%, **HGB**<5 gr/dL, acil transfüzyon!)
- Hipoglisemi (<40 mg/dL) (KC: glukoneogenez **glukojen deposu**)

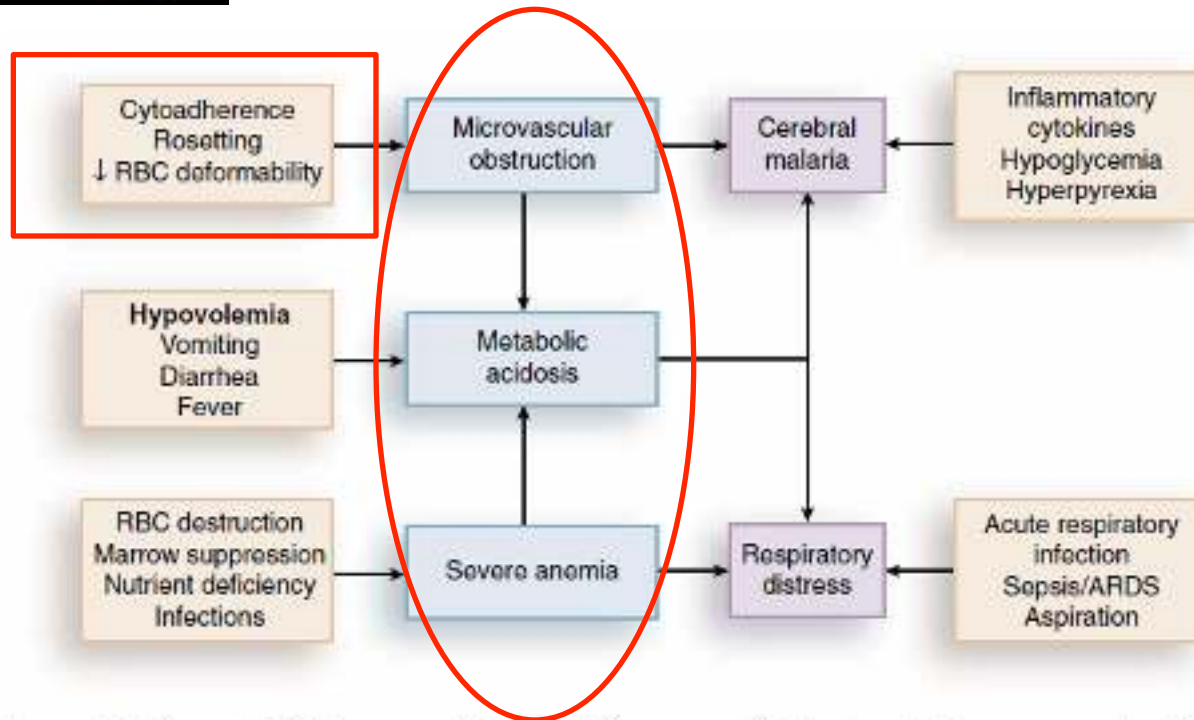
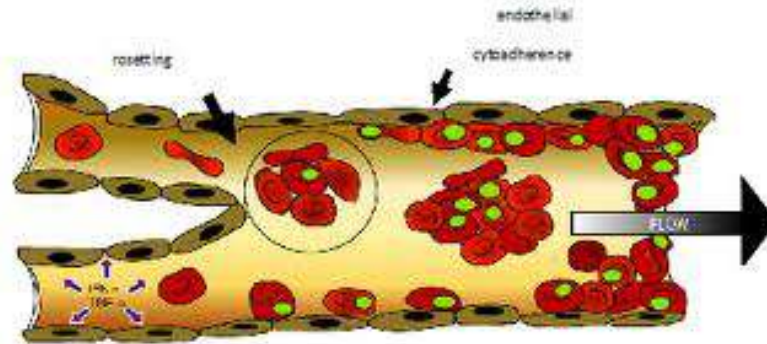
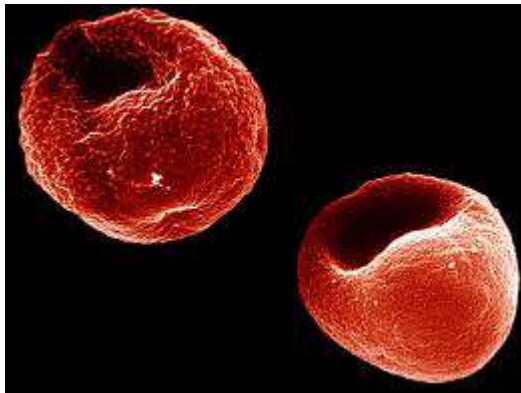


Figure 275-3 Pathogenesis of severe *P. falciparum* malaria. Deaths from severe falciparum malaria are commonly attributable to the effects of severe anemia, cerebral malaria, and respiratory distress in young children. This schematic illustrates how multiple pathogenic events such as cytoadherence, destruction of noninfected erythrocytes, and production of inflammatory cytokines combine to produce the microvascular sequestration and metabolic acidosis that are central to the development of severe disease.

Ciddi olguda 3 ayırıcı tanı

- ❖ **Sepsis** (Ör. *Salmonella typhii*) → Kan kültürü
 - Sepsis dışlanana dek ampirik antibakteriyel tedavi (Ör. Seftriakson 2 gr/gün)
- ❖ **Bakteriyel menenjit** → LP ve BOS incelemesi
 - Bilinci kapalı her hastada bakteriyel menenjit dışlanmalı
 - Dışlanamazsa ampirik tedavi (seftriakson ± ampisilin)
- ❖ **Pnömoni** → PA Akciğer grafi

Ayırıcı Tanı

(Tedaviden sonra!)

❖ Influenza

❖ [Pandemi sırasında gelen sıtma olgusu!]

❖ Deng Ateşi [Kas ağrıları ön planda]

❖ Akut şistozomiyaz (Katayama ateşi)

❖ Leptospirozis

❖ Afrikan kene ateşi

❖ Doğu Afrika Tripanozomiyazisi

❖ Sarı Humma vd. hemorajik ateşler



TEDAVI



The background is a solid teal color. On the left side, there are several large, semi-transparent red blood cells. On the right side, there is a black silhouette of a mosquito. The title text is centered in the middle of the page.

GUIDELINES FOR THE TREATMENT OF MALARIA

—
Third edition

[2015]



World Health
Organization

Artemisinin bazlı Kombine Tedavi

[**AKT** → Tüm Plasmodium türlerine etkili]

1) Artemisinin bazlı kombine Tedavi (AKT):

- ❖ **artemether/lumefantrine,**
 - ❖ **artesunate / amodiakin,**
 - ❖ **Artesunate/meflokin,**
 - ❖ **artesunate/sulfadoksin-primetamin (SP),**
 - ❖ **dihidroartemisinin / piperakin**
-
- ❖ **İlk iki doz 8 saat ara ile,**
 - ❖ **Müteakip 12 saat ara ile;**
 - ❖ **toplam 6(x80 mg) tablet 3 günlük tedavi**
-
- ❖ **Komplike olgular iv artesunat ile tedavi edilir, kinine göre çok daha hızlı parazit eliminasyonu sağlar.**
 - ❖ **İv artesunate verilenler tedavi sonrası hemoliz gelişimi açısından dört hafta süre ile yakından takip edilmelidir.**



Diğer antimalaryal Tedavi

- ❖ 2) Kinin sülfat + tetrasiklin; toplam süre: 7 gün
- ❖ 3) Kinin sülfat + doksisisiklin veya klindamisin süre: 7 gün
- ❖ 4) Atavoquan proguanil (250/100 mg) 1x4 tb
 - ❖ Toplam süre: 3 gün
 - ❖ Ülkemizde mevcut
 - ❖ Profilakside aynı ilacı kullanan ancak düzensiz kullandığı için sıtma gelişen olguların tedavisinde kullanımı uygun değildir
- ❖ 5) Primakin → vivax ve ovale sıtmasında parazitin hipnozoit formları için kullanılır. **G6PD eksikliği dışlanmış olmalıdır**

Yan Etkilere dikkat

Kinin : Hipoglisemi, çinkonizm...

Tetrasiklinler: GIS iritasyonu, kapsül özefajiti...

Treating uncomplicated *P. falciparum* malaria in special risk groups

First trimester of pregnancy

Treat pregnant women with uncomplicated *P. falciparum* malaria during the first trimester with 7 days of quinine + clindamycin.

Strong recommendation

Infants less than 5kg body weight

Treat infants weighing < 5 kg with uncomplicated *P. falciparum* malaria with ACT at the same mg/kg bw target dose as for children weighing 5 kg.

Strong recommendation

Patients co-infected with HIV

In people who have HIV/AIDS and uncomplicated *P. falciparum* malaria, avoid artesunate + SP if they are being treated with co-trimoxazole, and avoid artesunate + amodiaquine if they are being treated with efavirenz or zidovudine.

Good practice statement

Non-immune travellers

Treat travellers with uncomplicated *P. falciparum* malaria returning to non-endemic settings with ACT.

Strong recommendation, high-quality evidence

Hyperparasitaemia

People with *P. falciparum* hyperparasitaemia are at increased risk for treatment failure, severe malaria and death and should be closely monitored, in addition to receiving ACT.

Good practice statement

Ciddi falsiparum sıtmasında parenteral antimalaryal tedavi:

- ❖ 1) Artesunat 2.4 mg/kg IV veya IM ilk doz baş vuru esnasında (0. saat), sonra 12. ve 24. saatte, sonra da tedavi süresince günde 1 kez 7 gün uygulanır.
- ❖ 2) Artemeter 3.2 mg/kg IM (0. saat) → 1.6 mg/kg 1x1 → 7 gün
- ❖ 3) Kinin 20 mg tuz/kg (0. saat) [İV infüzyon veya bölünmüş İM enjeksiyon] → 10 mg/kg 8 saatte bir [saatte 5 mg tuz dozunu aşmayacak şekilde]
- ❖ Parenteral tedaviler; oral alım başladıktan sonra kesilmeli, tam doz oral AKT rejimi verilerek tedavi tamamlanmalıdır.

Gebelerde Antimalaryal Tedavi

- ❖ **1. Trimestir: Kinin + klindamisin 7 gün.** Bu tedavi başarısız kalırsa: artesunat + klindamisin 7 gün. AKT ancak ve ancak başka seçenek olmadığında veya 7 günlük kinin + klindamisin başarısız olduğunda veya 7 günlük tedaviye hasta uyumundan emin olunamadığında kullanılabilir.
- ❖ **2. ve 3. Trimestir:** AKT 3 gün veya artesunat + klindamisin 7 gün veya kinin + klindamisin 7 gün.

Laktasyonda antimalaryal tedavi : AKT 3 gün. Primakin ve tetrasiklin kullanılmaz. Ciddi olgularda standart erişkin şeması kullanılır. Vivax → laktasyon sonrası primakin. Laktasyon süresince haftalık klorokin profilaksisi.

Çocuklarda antimalaryal tedavi: AKT 3 gün. Oral alamayan çocuklar, ilaca erişim 6 saatten uzun sürecek ise **rektal artesunat** uygulandıktan sonra sevk edilmelidir.

Treating severe malaria

Treat adults and children with severe malaria (including infants, pregnant women in all trimesters and lactating women) with intravenous or intramuscular artesunate for at least 24 h and until they can tolerate oral medication. Once a patient has received at least 24 h of parenteral therapy and can tolerate oral therapy, complete treatment with 3 days of ACT.

Strong recommendation, high-quality evidence

Revised dose recommendation for parenteral artesunate in young children

Children weighing < 20 kg should receive a higher dose of artesunate (3 mg/kg bw per dose) than larger children and adults (2.4 mg/kg bw per dose) to ensure equivalent exposure to the drug.

Strong recommendation based on pharmacokinetic modelling

Parenteral alternatives where artesunate is not available

If artesunate is not available, use artemether in preference to quinine for treating children and adults with severe malaria.

Conditional recommendation, low-quality evidence

Karaciğer bozukluğunda doz ayarı

Klorokin: %30-50 karaciğerden atılır, doz ayarı gerekebilir

Kinin: Hafif-orta karaciğer bozukluğunda doz ayarı gerekmez

Artemisininler: Doz ayarı Gerekmez

Böbrek Bozukluğunda doz ayarı

Klorokin: KrKl <10 ml/dk : Normal dozun %50'si

HD, PD: Normal dozun %50'si

CRRT: Normal doz

Kinin: KrKl 10-50 ml/dk: q8-12h, KrKl<10 ml/dk: q24h

HD veya PD: q24h

CRRT: 8-12h

Artemisininler: Doz ayarı Gerekmez

Exchange Transfüzyon

- Parazitemi $>10\%$ ise veya yaşamı tehdit eden komplikasyonlar var ise (koma, solunum yetmezliği, koagulopati, ABY); exchange transfüzyon seçeneği değerlendirilir.
- Transfüzyon yapılırsa **parazitemi 5% 'in altına düşünceye dek** devam edilir. Bu tedavinin mortaliteyi düşürdüğü henüz kanıtlanamamıştır.
- Paraziti kandan eradike etmek için **exchange tranfüzyon ile eşzamanlı olarak parenteral kinidin, kinin veya artemisinin uygulanmalıdır**

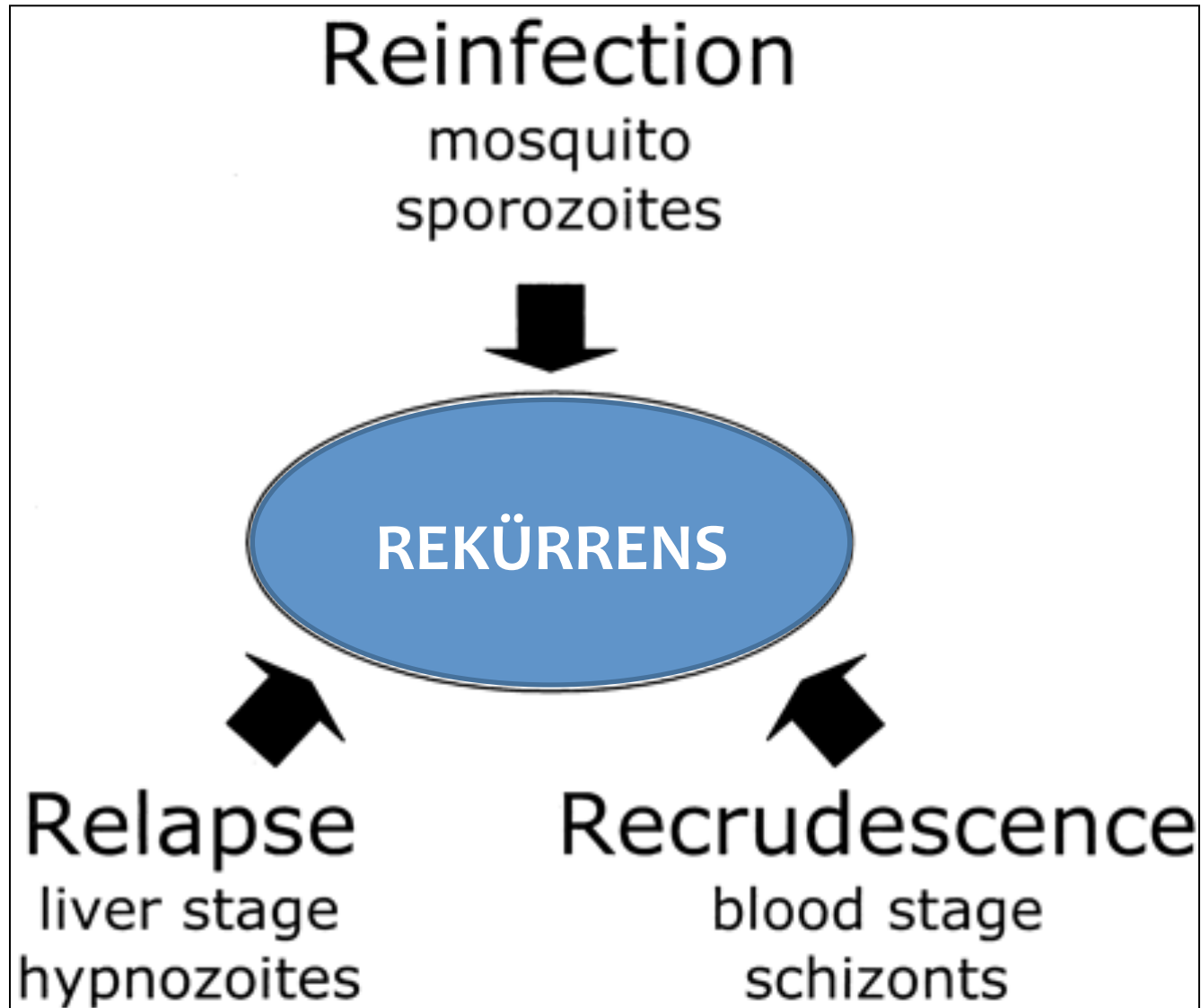


The World Health Organization
[guidelines on the treatment of malaria.](#)

Tedaviye Yanıt

- Antimalaryal tedavinin etkinliği parazitolojik iyileşme esasına göre izlenir
- İzlem süresi en az 28 gün
- Meflokin ve piperakin gibi uzun yarı ömürlü ilaçlar kullanılmış ise son kontrol → 42. günde
- Tedaviye yanıtızsız olgularda şayet olanak varsa antimalaryal ilaçların kan veya plazma düzeyleri ölçülerek yetersiz terapötik düzey ile ilaç direnci arasında ayırım yapılmaya çalışılmalıdır

TEDAVİ BAŞARISIZLIĞI



TEDAVİ BAŞARISIZLIĞI

1) **Rekrudesans:** Hastalığın iyileştikten sonra geri gelmesi

➤ İlk 14 günde [%1-7]: İlaç direnci, yetersiz doz, yetersiz emilim, yetersiz uyum, kusma, sahte/kalitesiz ilaç, konağın sıradışı farmakokinetik özellikleri

➤ 14 günden sonra [çok nadir, endemik bölge]:

Re-enfeksiyon [Rekrudesanstan ayırım için moleküler tiplendirme]

➤ **Rekrudesans = P. falciparum**

❖ İlaçları kusup kusmadığı sorgulanmalı

❖ Hipotansif olgularda ilk dozlar mümkünse parenteral yolla uygulanmalı

❖ Tedavi parenteral başlanıp oral devam edilirse mutlaka 3 günlük AKT verilmeli

2) Relaps → Haftalar veya aylar içinde

- ❖ Karaciğerden yeni hipnozoitlerin salınması, yeni bir parazitemi atağı
 - **P. vivax ve P. ovale** : hipnozoitler nedeniyle primer atağın tedavisinden aylar sonra **relaps**
 - **P. malariae** yıllarca dormant kalabilir

Rekrudesans tedavisi

[ilk 14 gün]

- ❖ Şayet ilk tedavi etkili bir kombinasyon ile yeterli süre uygulandı ise farklı bir etkili kombinasyonla ikinci tedavi kürü uygulanır:
 - **AKT 3 gün → rekrudesans:**
 - Yeni bir AKT seçeneği ile 3 gün
 - Artesunat + doksisisiklin veya tetrasiklin veya klindamisin(7 gün)
 - Kinin + doksisisiklin veya tetrasiklin veya klindamisin (7 gün)
 - **Kinin bazlı tedavi 7 gün → rekrudesans:**
 - AKT 3 gün
 - Artesunat + doksisisiklin veya tetrasiklin veya klindamisin(7 gün)
- ❖ AKT verilmiyorsa diğer iki seçenek için 7 günlük tedavi mutlaka tamamlanmalıdır

Rekrudesans tedavisi [14. günden sonra]

- ❖ Endemik ülkelerde veya tekrarlayan riskli seyahatlerde 14. günden sonra tekrar kötüleşme →

RE-ENFEKSİYON

- ❖ Rekrudesanstan ayırım → Moleküler yöntem [aynı parazit?]
- ❖ Pratik olarak yeni bir enfeksiyon gibi düşünülüp ilk tercih AKT'lerden biri ile yeniden tedavi
- ❖ Meflokin içeren kombinasyonlar nöropsikiyatrik yan etkiler nedeniyle 60 gün içinde tekrar kullanılmamalı

Imported *Plasmodium falciparum* malaria in Istanbul, Turkey: risk factors for severe

Toplam olgu sayısı	70
Erkek	65 (%93)
Afrika seyahati	%93
Diğer bölgelere seyahat	%7
Daha önce geçirilmiş sıtma epizodu	%24
Ciddi falsiparum sıtması [YBÜ]	12(%17)
Rekrudesans [ilk 1 ayda]	8 (%13)
Ölüm	6 (%8.5) → Profilaksi alan Ø
Serebral malarya [11 hafif, 11 ağır]	22(%31)
Kolestatik sarılık	%24
Malaryal hepatit	%29
ARDS	%4

Antimalaryal direncin küresel yayılımı

- ❖ Antimalaryal ilaç direnci → *P. falciparum*, *P. malariae* ve *P. vivax*'ta gösterilmiştir
- ❖ *P. falciparum*'da mevcut tüm antimalaryallere direnç bildirilmiştir
- ❖ *P. vivax*'ta sülfadoksin-primetamin direnci bir çok bölgede yaygın
- ❖ Klorokin direnci büyük ölçüde Endonezya, Papua Yeni Gine, Timor-Leste ve Okyanusya'nın diğer bölgeleri ile sınırlı
- ❖ Brezilya ve Peru'dan da bildirilen dirençli olgular bulunmaktadır
- ❖ Güney-Doğu Asya'nın çoğu bölgesinde, Hint alt kıtasında, Kore yarımadasında, Ortadoğu'da, Kuzeydoğu Afrika'da ve Güney ve Orta Amerika'nın çoğu bölgelerinde ise *P. vivax* kökenlerinde klorokin duyarlılığı devam etmektedir

Mem Inst Oswaldo Cruz. 2014 Apr 29;0. pii: S0074-02762014005030579. [Epub ahead of print]

Emerging Plasmodium vivax resistance to chloroquine in South America: an overview.

Gonçalves LA¹, Cravo P², Ferreira MU³.

⊕ Author information

Abstract

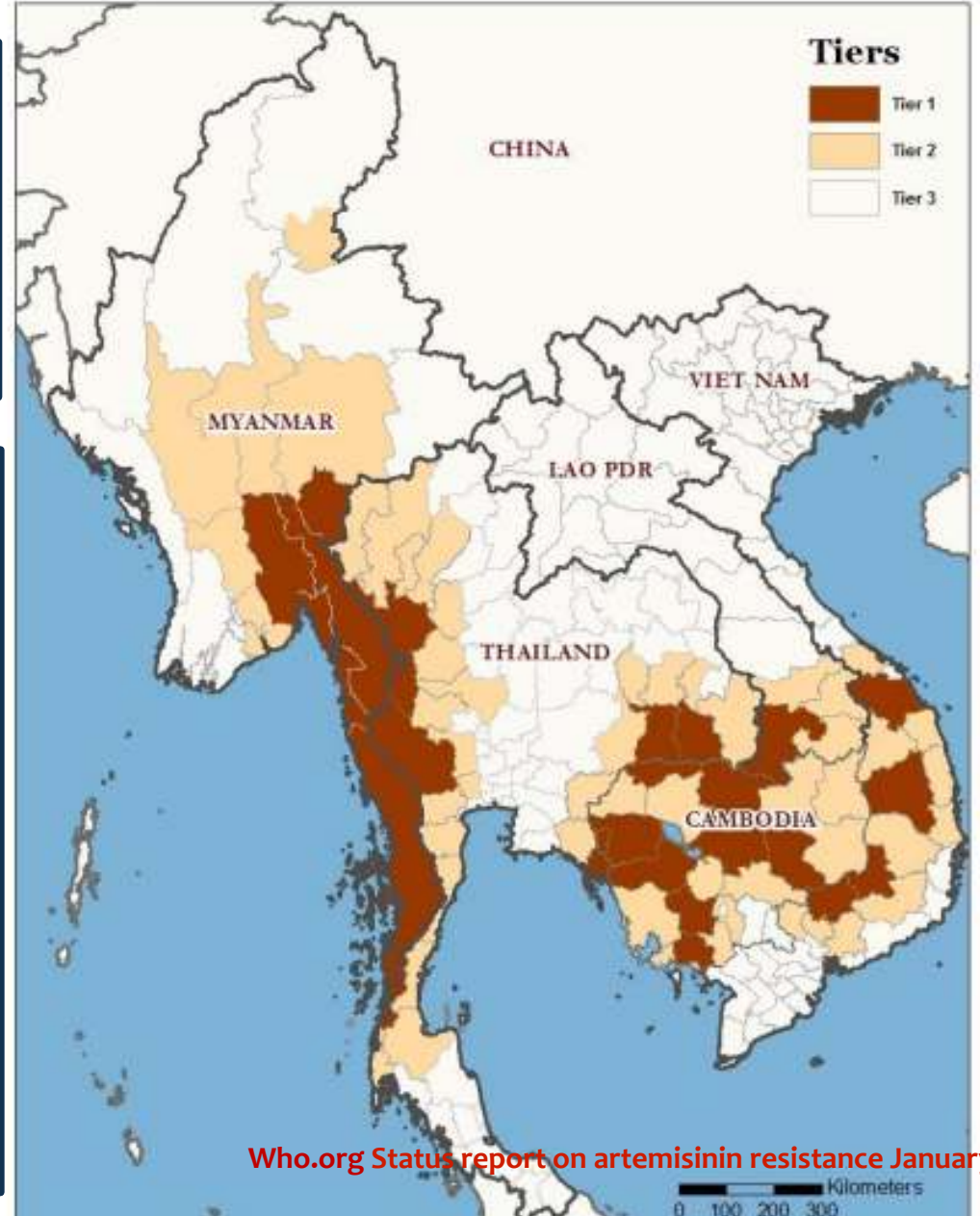
The global emergence of Plasmodium vivax strains resistant to chloroquine (CQ) since the late 1980s is complicating the current international efforts for malaria control and elimination. Furthermore, CQ-resistant vivax malaria has already reached an alarming prevalence in Indonesia, East Timor and Papua New Guinea. More recently, in vivo studies have documented CQ-resistant P. vivax infections in Guyana, Peru and Brazil. Here, we summarise the available data on CQ resistance across P. vivax -endemic areas of Latin America by combining published in vivo and in vitro studies. We also review the current knowledge regarding the molecular mechanisms of CQ resistance in P. vivax and the prospects for developing and standardising reliable molecular markers of drug resistance. Finally, we discuss how the Worldwide Antimalarial Resistance Network, an international collaborative effort involving malaria experts from all continents, might contribute to the current regional efforts to map CQ-resistant vivax malaria in South America.

PMID: 24789558 [PubMed - as supplied by publisher] [Free full text](#)

Klorokin Dirençli Vivax Sıtması :

Endonezya, Doğu Timor, Papua Yeni Gine, Guyana, Peru, Brezilya

Tier maps of the Greater Mekong subregion (January 2014)



Who.org Status report on artemisinin resistance January 2014

P. Falciparum' da ARTEMİSİNİN DİRENCİ

Güney-Doğu Asya:

- Kamboçya' nın batısı
- Tayland – Kamboçya sınırı
- Tayland-Myanmar sınırı
- Doğu Myanmar
- Viet Nam' ın Binh Phuc Eyaleti

Artemisin Direncinde Güncel Tanım

- ❖ Oral artemisinin bazlı tedavi ile kanda yeterli antimalaryal konsantrasyon sağlanmasına rağmen,
- ❖ Hemoglobinopati, splenektomi veya immünsüpresyonu bulunmayan olgularda
 - 1) Artesunat bazlı tedavinin 3. gününde olguların \geq %10' unda paraziteminin saptanabilir olması
 - 2) Paraziteminin 7 gün devam etmesi
 - 3) 3. günde paraziteminin sürdüğü belirlenip 28/42 gün içinde rekrudesans gözlenmesi [Yüksek olası Direnç]
 - 4) Moleküler yöntemlerle artemisinin direncinin gösterilmesi [Konfirme edilmiş Direnç]

Afrika

AKT ile gecikmiş parazit klirensi bildirilmedi

Güney Amerika

Surinam:

2011→ AL ile tedavi edilen olguların %28' inde 3. günde parazitemi devam ediyor. Bu oran 2006' da %2 idi. **28. günde tedavi başarısı ise %100.** Artesunat ve meflokin için doğrulama çalışması devam ediyor.

Fransız Guyanası:

3. günde %7.5 pozitif. 2014' te yeni çalışma başlatıldı.

Çok ilaca dirençli sıtma riski varsa tedavi tercihi ne olmalı?

- Çok ilaca dirençli sıtma olgularının görüldüğü Doğu Asya ülkelerinden gelen olgularda **artemeter-lumefantrin** [en sık kullanılan ilaç!], artesunat-meflokin veya dihidroartemisinin-piperakin tercih edilmelidir.
- Afrika'dan gelen olgularda ise AKT'lerden herhangi biri tercih edilebilir.

Tedavide asla yapılmaması gerekenler

- ❖ Artemisininler veya diğer ilaçlar asla monoterapi olarak verilmemeli
- ❖ Sıtma tedavisinde "eskalasyon" yöntemi uygulanmamalı tedavi başlandıysa sıtma kesin olarak dışlanmadıkça yarım bırakılmamalı
- ❖ Tedavi seçimi ve süresinin belirlenmesinde hastanın daha önce sıtma geçirmiş, tam veya yarım tedavi almış, yarı-immün veya tam duyarlı olması farklılık oluşturmaz, standart ilk-tercih AKT verilir
- ❖ Oral tedavi alamayan hastalara ilk dozlar parenteral (veya rektal) yolla verildikten sonra toplam tedavi süresi kısa tutulmamalı, oral alıma geçildiğinde 3 günlük tam doz tedavi mutlaka tamamlanmalı
- ❖ Ciddi falsiparum sıtmalı olgular → YBÜ, parenteral artesunat
- ❖ Yan etkilerinden dolayı mümkünse kinin kullanılmamalı
- ❖ Tedavi edilemeyecek ciddi falsiparum sıtmalı olgular ilgili merkeze sevk edilirken İM artemeter tek doz uygulanmalı

SITMADAN Koruyucu İlaçlar

- MALANİL veya Malarone (Atovaquone/proguanil)



- Lariam (Meflokin)



- Monodoks veya Tetradox (Doksisiklin)



Malanil veya Malarone (Atovaquone/ proguanil)

Kullanım

Sıtma riskli bölgeye yolculuktan **1–2 gün önce başlanır**. Yolculuk boyunca ve döndükten sonra 7 gün süre ile günde bir kez kullanılır

250 mg atovaquone ile 100 mg proguanil içerir

Özel öneriler

Malanil' i yiyecek ve içeceklerle birlikte alınız. Mümkünse süt içeren içeceklerle birlikte içiniz.

Yan etkiler

Sık (1/10): Baş ağrısı, bulantı-kusma, mide ağrısı, ishal.

Seyrek (1/10>): Baş dönmesi, uyku bozuklukları, düş görme, depresyon, iştah kaybı, ateş, kaşıntılı olabilen döküntüler, öksürük.

Nadir (<1/100) :

Anksiyete, çarpıntı, saç dökülmesi, ciddi alerjik reaksiyonlar



Doksisiklin (Tetradox veya Monodoks)

Kullanım	Erişkin dozu	Çocuk dozu	Yorumlar
Sıtmalı bölgeye yolculuktan 1-2 gün önce başlanır. Yolculuk boyunca günde 1 kez alınır. Döndükten sonra 4 hafta süre ile devam edilir.	Ağızdan günlük 100 mg	≥8 yaş: 2.2 mg/kg olarak hesaplanır. En fazla erişkin dozu olan 100 mg/gün verilebilir.	8 yaş altı çocuklara, gebelere ve emzirenlere verilemez. Kahvaltıdan sonra bol su ile içilmeli ve 1 saat yatılmamalıdır.

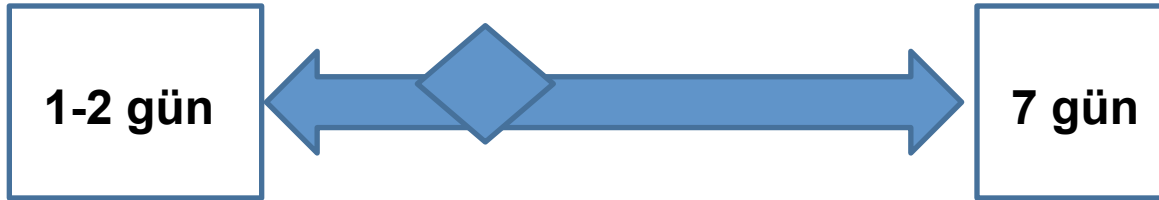


Meflokin (Lariam) 250 mg

Kullanım	Erişkin dozu	Çocuk dozu	Yorumlar
Sıtmalı bölgeye yolculuktan ≥2 hafta önce başlanır, haftalık olarak alınır, yola çıkılan gün ikinci veya üçüncü doz alınıyor olmalıdır. Dönüşte 4 hafta devam edilir.	Ağızdan, 250 mg haftada bir.	Doz tablosuna göre ayarlanır	Depresyonu veya yakın zamanda geçirilmiş psikiyatrik hastalığı bulunlarda kullanılmaz. Sersemlik hissi yapabileceğinden araç(özellikle uçak) kullananlara önerilmez. Kalp ritim bozukluğu (iletim sorunu) olanlara önerilmez.



Atovaquan proguanil



Doksisiklin



Meflokin

