



AMERICAN
SOCIETY FOR
MICROBIOLOGY

Clinical Microbiology
Reviews®

REVIEW



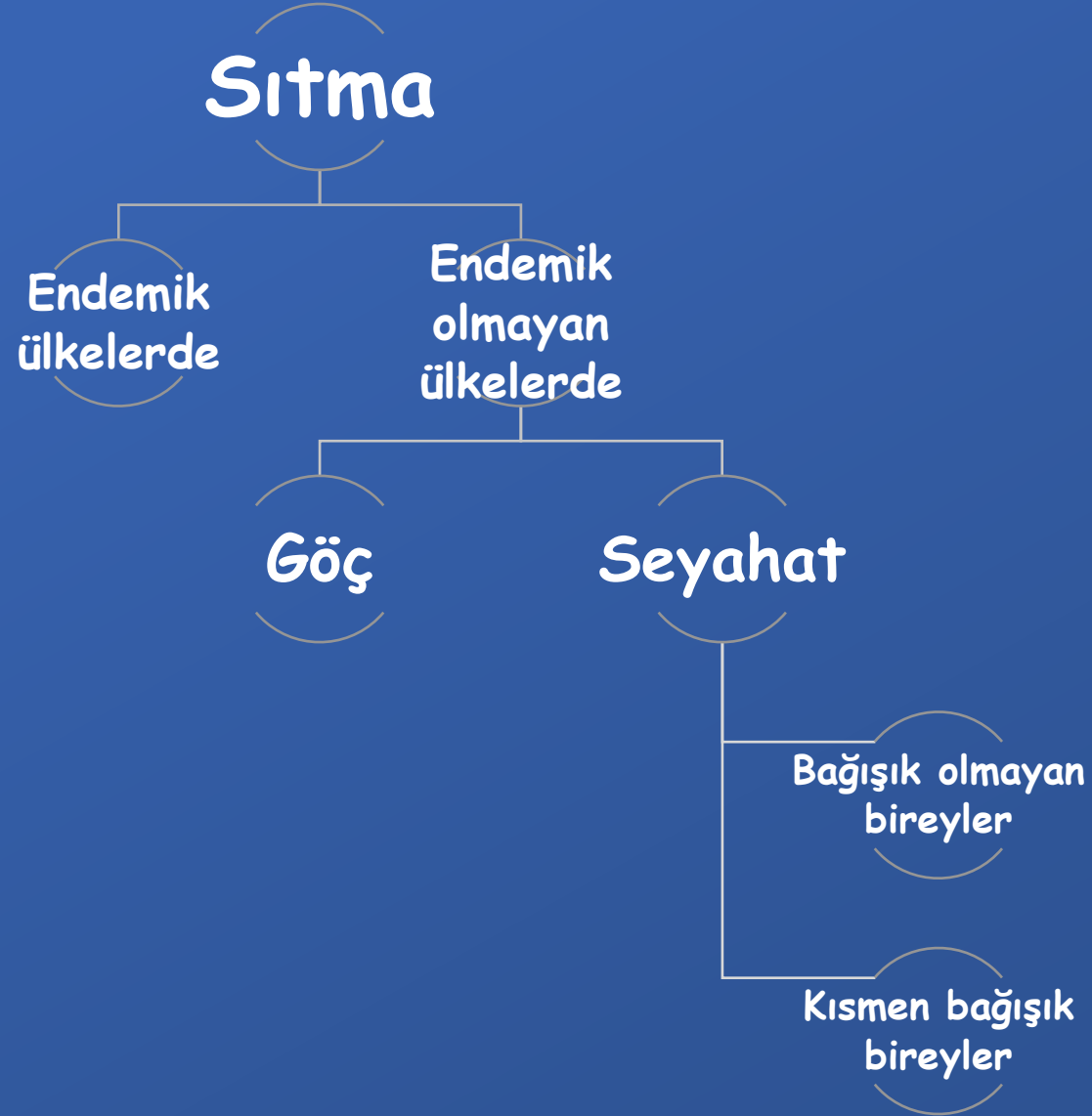
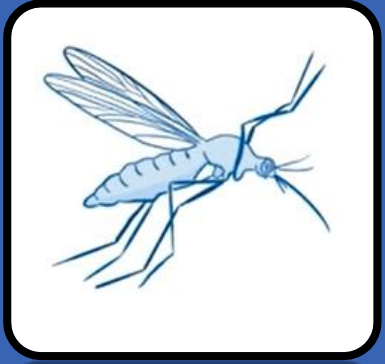
Imported Malaria in Countries where Malaria Is Not Endemic: a Comparison of Semi-immune and Nonimmune Travelers

Johannes Mischlinger,^{a,b} Caroline Rönnberg,^{c,d} Miriam J. Álvarez-Martínez,^e Silja Bühler,^{a,b} Małgorzata Paul,^f
Patricia Schlagenhauf,^g Eskild Petersen,^h Michael Ramharter^{a,b}

Sıtmanın endemik olmadığı bölgelerde yurt dışı kaynaklı sıtma: sıtmaya kısmen bağışık olan ve bağışıklığı bulunmayan bireylerin karşılaştırılması

Uzm. Dr. Büşra Betül Özmen-Çapın

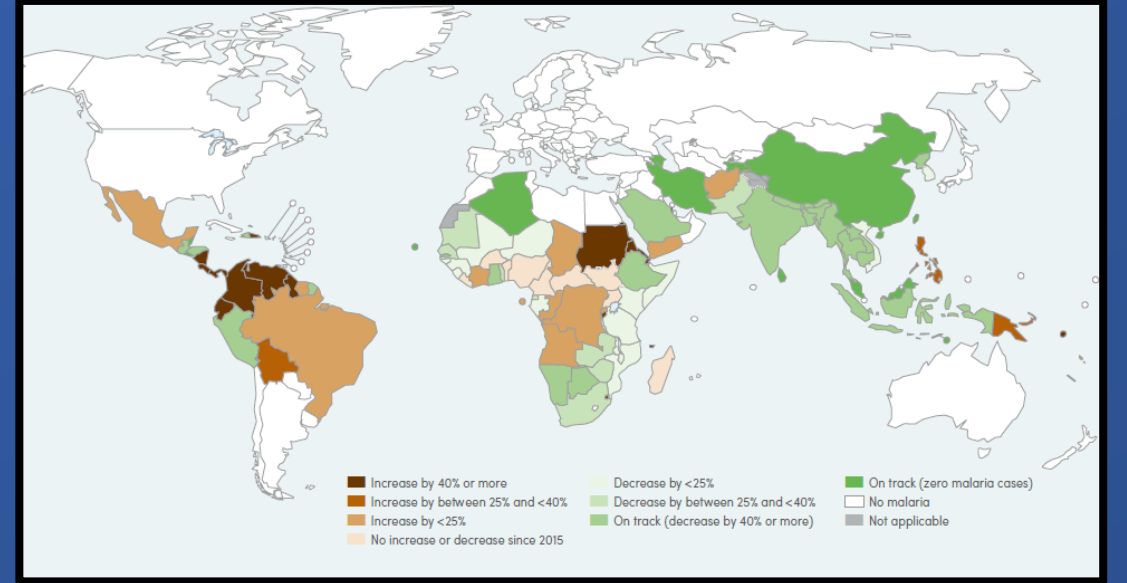
Danışman: Prof. Dr. Metin Korkmaz



GÖÇMEN SEYAHATLERİ

Sıtma epidemiyolojisi

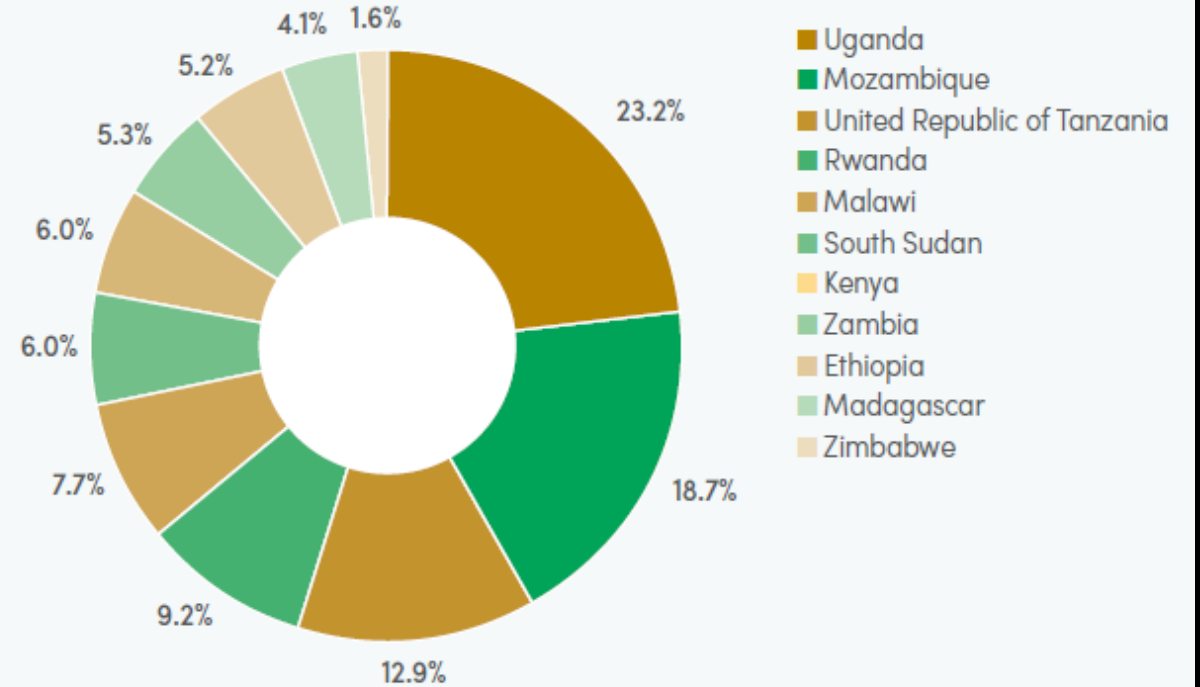
- 2010 - 237 milyon vaka
- 2015 - 211 milyon vaka
- 2019 - 229 milyon vaka (87 ülke)
 - DSÖ Afrika bölgesi (%94)



2017 - 87 ülke

- %80
 - 14'ü Sahra altı Afrika
 - Hindistan
- *Plasmodium falciparum*
 - Sahra altı Afrika %99
 - DSÖ Batı Pasifik bölgesi %72
 - DSÖ Doğu Akdeniz bölgesi
 - DSÖ Güney doğu Asya bölgesi
- *P. vivax*
 - DSÖ Amerika bölgesi %74

D. Share of estimated malaria cases, 2019



Yurt dışı kaynaklı sıtma nedir?

- Etkenin endemik bölgeden alındığı,
- Kliniğin endemik olmayan ülkede ortaya çıktığı; tanı ve tedavinin endemik olmayan ülkede yapıldığı vakalardır.



ERİTRE



Başkent	Asmara
Nüfus	6.000.000
Konum	Doğu Afrika
İklim	Yükseklerde yılın her mevsimi ılık, sahilde ise sıcak ve kuraktır.

Sıtma (2020): Sıtma tehlikesi (%65 P. falciparum ve %35P.Vivax'a bağlı) yıl boyunca 2200 metrenin altındaki tüm bölgelerde mevcuttur. Başkent Asmara'da risk yoktur. Klorokine dirençli P.falciparum rapor edilmiştir.

Sıtma riski için sivrisinek ısırıklarına karşı önlemlere ilave olarak;

Meflokin 250mg tablet haftalık (haftada 1x250 mg tablet alınmak üzere seyahate çıkmadan 1 hafta önce başlanır, seyahat boyunca ve seyahatten sonra 4 hafta daha devam edilir.) ya da

Atovaquone/Proguanil tablet günde 1 kez 250/100mg olmak üzere yolculuktan **1-2 gün önce** başlanır. Seyahat süresince ve döndükten sonra **1 hafta** devam edilir ya da

Doksisiklin 100mg kapsül günlük (günde 1x100 mg tablet alınmak üzere seyahate çıkmadan 1 gün önce başlanır, seyahat boyunca ve seyahatten sonra 4 hafta daha devam edilir).

Not: İlaçlar mutlaka hekim önerisiyle kullanılmalıdır.

Aşılar hakkında bilgi almak için tıklayınız

Ülkedeki salgın hastalıklar hakkında bilgi almak için tıklayınız

Yurt dışı kaynaklı sıtma

Avrupa

- Fransa (2,169 vaka),
- Birleşik Krallık (1,898 vaka),
- İtalya (637 vaka),
- Almanya (401 vaka),
- İspanya (374 vaka),
- Hollanda (366 vaka),
- Belçika (227 vaka),
- İsviçre (225 vaka)

Avrupa dışı

- Amerika Birleşik Devletleri (1,511 vaka),
- Avustralya (222 vaka),
- Bahreyn (158 vaka),
- Singapur (148 vaka),
- Katar (146 vaka)

0 indigenous malaria cases in 2017 and 2018

4 introduced malaria cases in 2018

2511 imported malaria cases in 2018

6 malaria deaths in 2018

Dominant malaria species: *Plasmodium vivax* (100%)

High-risk populations: inhabitants living in border areas; migrants and Chinese travellers returning from malaria-endemic countries

DSÖ Avrupa Bölgesi --- yurt dışı kaynaklı sıtma

- 51 ülkeden yıllık veriler alınmaktadır
- 1972 - 1500
- 1988 - 12.000
- 2000 - 15.500 (Batı Avrupa ülkeleri: Fransa, Birleşik Krallık, Almanya)
- *P. falciparum*
 - Sahra altı Afrika (Batı Afrika)
- *P. vivax*
 - Hindistan ve Pakistan

CDC – Amerika Birleşik Devletleri

- 1974 → 2014
- 2014-2015 (Ebola salgını)
- 2016
 - Afrika %91 (Batı Afrika)
 - Karayipler
 - Güney Amerika
 - Okyanusya
 - Orta Doğu
- ABD vatandaşı %58.5
- ABD dışı %28
- Vatandaşlık durumu bilinmeyen %11.5
- Asker %2
- ✓ *P. falciparum* (%77),
- ✓ *P. vivax* (%14),
- ✓ *P. ovale* (%5),
- ✓ *P. malariae* (%3),
- ✓ Çoklu enfeksiyon (%1)

Göçmen popülasyona ait risk faktörleri

1. Endemik bölgeye uzun süreli seyahat
2. Daha önce endemik bölgede yaşadıkları için risk algısının farklı olması
3. Seyahat öncesi profilaksi kullanmama eğilimi (lisan engeli, kültürel sebepler)

Afrika Boynuzu

- Almanya, İsveç, İsviçre
- *P. vivax*



Sıtmaya kısmi bağıışıklık kazanılması

- Endemik bölgedeki bireylerde komplikasyonları ve yüksek parazitemi oluşmasını engelleyen bir bağıışıklık yanıtı oluşur
 - Hastalığa karşı gelişmiş bağıışıklık / linik bağıışıklık
 - Steril bir bağıışıklık değildir!
 - Klinik önemi vardır: klinik seyir, tanısal testlerin performansı ve klinik yönetimi etkilemektedir.

Sıtma endemisitesi

- **Dalak hızı** (bir popülasyon içinde splenomegali saptanan çocukların oranı) --- özgül değil
- **Entomolojik inokülasyon hızı Pf EIR** (birim zamanda -örn. yıllık; aPf EIR- kişi başına düşen enfektif sivrisinek ısırığı) --- emek-yoğun ve maddi kaynak gerektiriyor
 - Sıtma endemik bölgede entomolojik inokülasyon hızı ile çocuklarda parazitemi yoğunluğu ve insidansı arasında güçlü bir ilişki olduğu gösterilmiştir.
- **Yaşa göre örneklenmiş antikor titresi** --- matematiksel modelleme

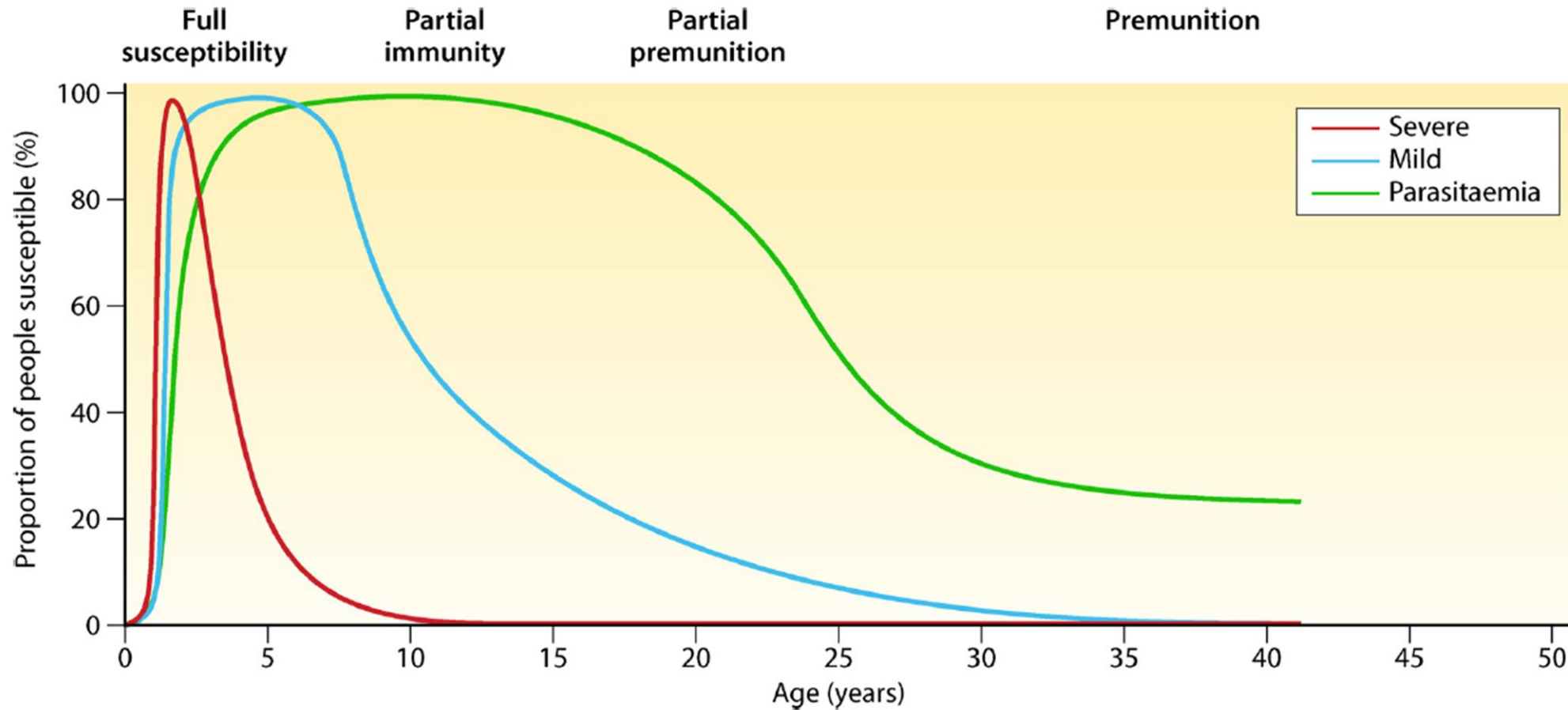


FIG 2 Relationship between age and malaria severity. Protection from malaria is acquired gradually with repeated exposure, first against severe disease and then against clinical symptoms of disease, and at a lower rate against high levels of parasitemia. Premunition means protection from illness but not from infection. (Adapted from reference 38 with permission from Elsevier.)

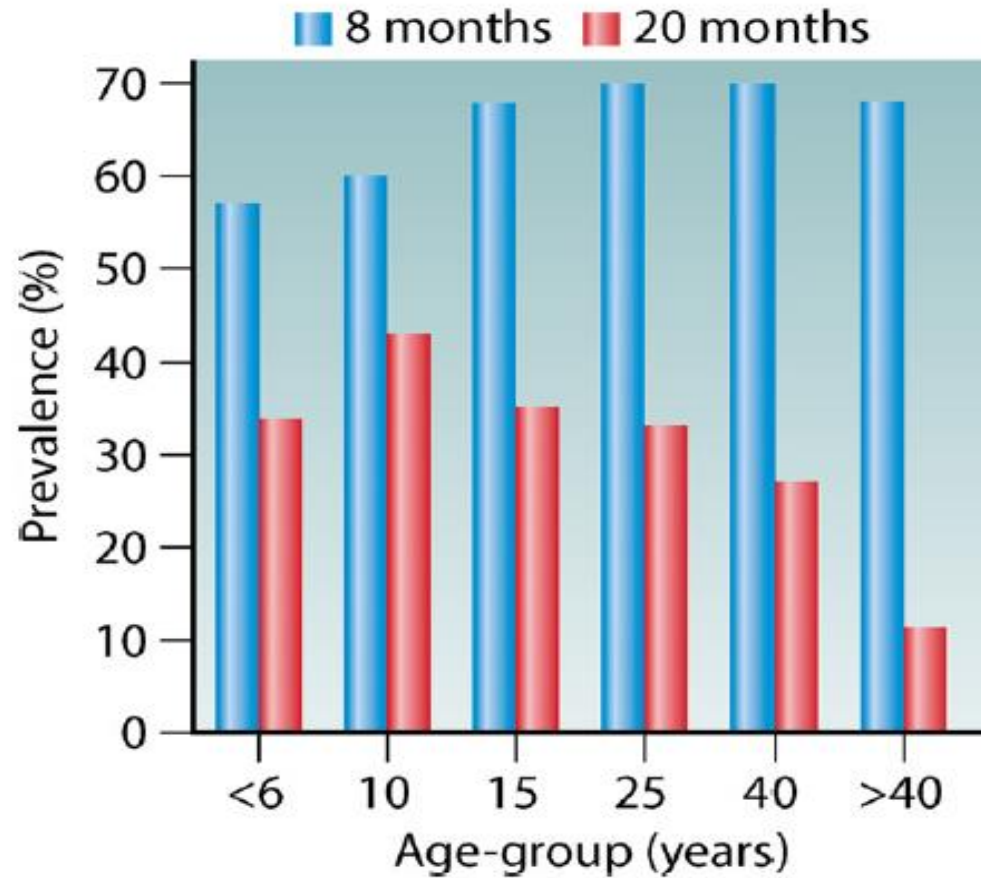


FIG 4 Prevalence of parasitemia across age groups in malaria-naive migrants to a malaria-endemic area. Prevalence is largely uniform after 8 months of exposure, while at 20 months of exposure an age-distinct pattern has developed. (Adapted from reference 43.)

**AKUT
MARUZİYET**

**KRONİK
MARUZİYET**

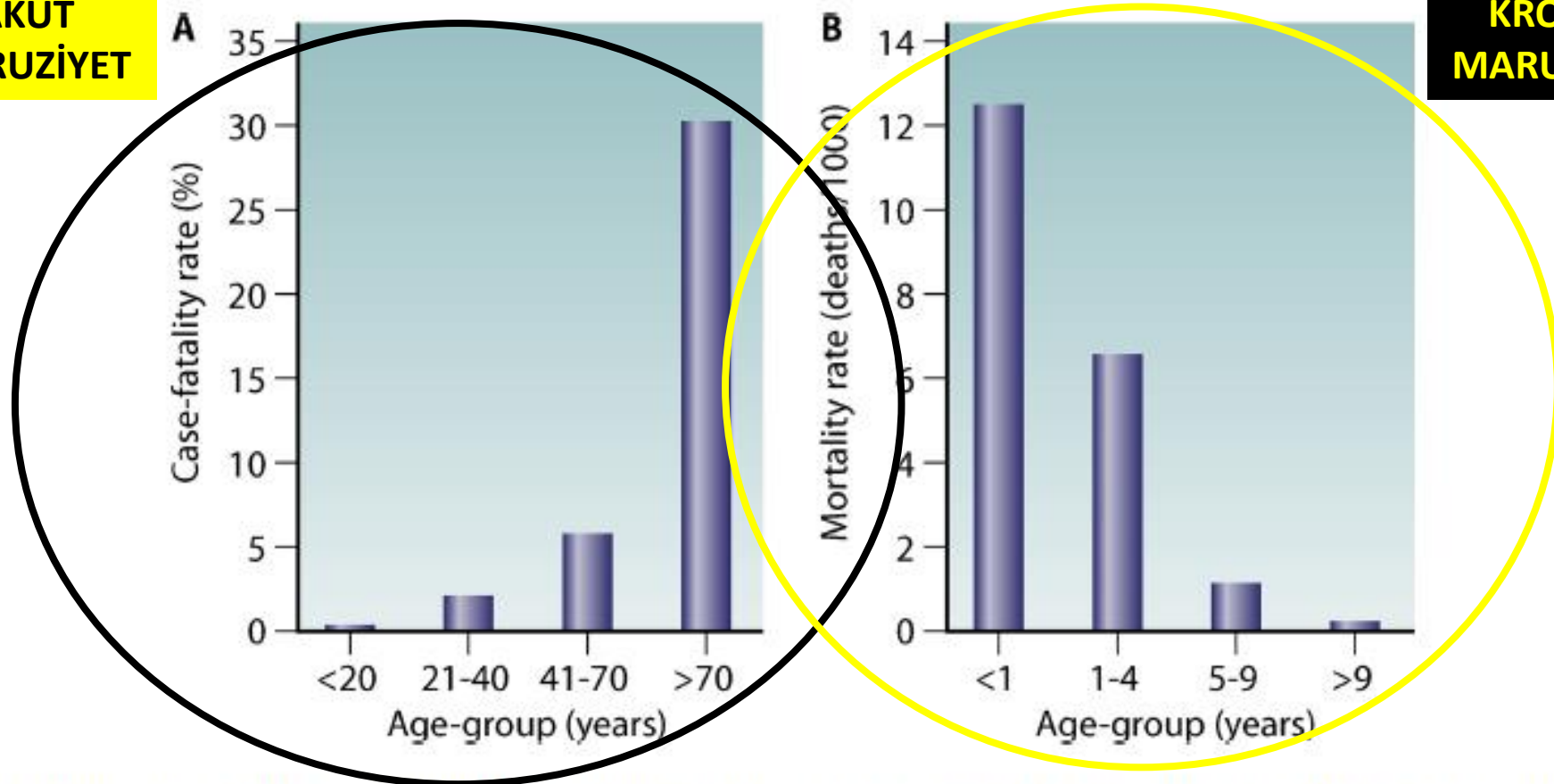


FIG 5 Age-related susceptibility to death in relation to acute or chronic exposure. (A) Case fatality rates for malaria-naive American civilians ($n = 1,111$) traveling to malaria-endemic areas. (B) Mortality rates for populations living in holoendemic West Africa show an inverse trend. (Adapted from reference 43.)

Sıtmaya karşı doğal yolla kazanılmış bağışıklıkta bellirli gruplar özgü özellikler



yolla kazanılmış bağışıklık
üzerine etkisi yoktur.

Etnik farklılıklar

- Fulani
- Dogon

«Sıtmasız bölgeye göç eden bireylerde» BAĞIŞIKLIK NE KADAR SÜRER?

Bireyler sıtmasız bölgeye göç ettikten sonra zamanla ağır hastalık ve komplikasyonlara açık hale gelebilir mi?

- Madagaskar

- 20 yıl sonra bile bağışıklık yanıtı saptanmış

- Fransa'ya
uzun deva

- Antikorlar

- Daha önce

popülasyonu olduğu görülmüştür

Sıtmanın endemik olmadığı ülkelerde on yıllarca yaşasalar da endemik bölge seyahatleri sonrası Sahra altı ülkelerde yaşamış göçmen bireylerde, sıtmayla hiç karşılaşmamış bireylere göre *P. falciparum* sıtması daha az bildirilmektedir.

daha

hücreleri alt

PvRBP ailesinden altı proteine karşı gelişen total ve IgG antikor seviyelerine bakıldığında PvRBP2b ve PvRBP1a'ya karşı gelişen antikorların çocuklarda sıtma kliniğinin gelişimini önemli ölçüde azalttığını göstermiştir

- Pap

- R

Çok sayıda rekombinant *Plasmodium* proteinine karşı gelişen özgül IgG antikorlarının daha önce sıtma ile karşılaşmış popülasyonda taranması, sıtmaya karşı gelişen doğal bağışıklığın tanımlanması için yeni hedefler bulunmasını sağlayabilir

- PVX

- K

- K

- *P. falciparum* kliniğine etkisi bulunmadığı saptanmıştır

P. vivax CelTOS (cell-traversal protein for ookinets and sporozoites) ve CSP (predominant sporozoite coating antigen)

- *P. vivax* CelTOS
- CSP 210 ve CSP 247
 - Tayland -Myanmar sınırında yaşayanlarda antikorların bir yıldan uzun süre durduğu, zamanla azaldığı ve PCR ile saptanan parazitemisi olan ve olmayan bireylerde farklılık göstermediği görülmüştür
 - CSP antijenine karşı cevap hem *P. vivax* hem *P. falciparum*'a maruz kalmış bireylerde görülmektedir.
- Tayland
 - Düşük endemik bölgede, *P. vivax* enfeksiyonu olan asemptomatik bireylerde CSP ve retikülosite bağlanma proteinlerini de içeren 11 farklı proteine güçlü IgG yanıtı görülmüştür.

Anti-PvDBP (*P. vivax* Duffy binding protein) ve Anti-PvMSP119 IgG

- Brezilya'da düşük endemik bölgede;
 - Anti-PvDGP IgG cevabının sıtmaya karşı gelişen klinik bağışıklıkla doğru orantılı olduğu gösterilmiştir, bağışıklamada kullanılabilir
 - Anti-PvMSP119 IgG → sıtma etkenine maruziyeti öngörebilen bir belirteçtir

MSP3 (merozoite surface protein 3)

- Senegal'de
 - Anti-MSP3 IgG3 yaştan bağımsız olarak sıtmaya karşı gelişen klinik bağışıklıkla ilişkili bulunmuştur
 - Sıtma ile hiç karşılaşmamış bireylere uygulandığında en az altı yıl koruma sağladığı saptanmıştır.
- Vietnam'ın *P. falciparum* endemik bölgelerinde
 - Yüksek miktarlarda MSP-4'e özgül antikorlar saptanmakta ve serbest merozoitlerin opsonizasyon ve kompleman aracılı lizisini sağlamaktadır
- Aşı çalışmaları?

- Anti-PfAMA1 (*P. falciparum* apical



Uzun süreli bağışıklık

Sıtmaya karşı bağışıklık durumunu gösterme amacıyla biyobelirteç olarak kullanılacak proteinin seçilmesi için farklı endemik özellikler gösteren çeşitli bölgelerden tüm *Plasmodium* türlerini ve çok etkenli enfeksiyonları içeren çok merkezli çalışmalar gereklidir.

protein R2)

- Anti-LSA3-RE (liver stage recombinant antigen 3)

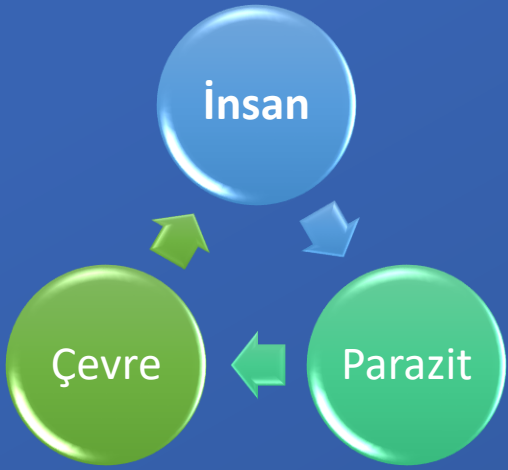


Kısa süreli bağışıklık

Sıtmayla karşılaşmamış bireylerde sıtmanın doğal seyri

- Etik sorunlar?
- İyatrojenik sıtma, nörosifilis
 - *P. falciparum* *P. vivax* yüksek parazitemi
 - *P. ovale* *P. malariae* nadiren 10.000 parazit/ μ L üzerine çıkar
 - Düşük parazitemi seviyelerinde semptomatik hale gelir
 - *P. knowlesi* yüksek parazitemi seviyesi ve klinik komplikasyonlarla ilişkilidir

Klinik seyir

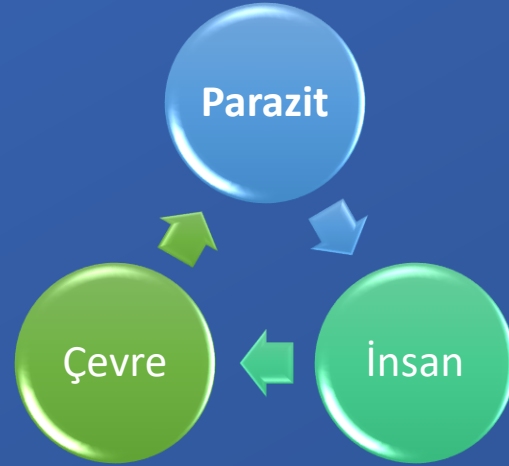


Kişinin edinsel bağışıklığı;

1. **Sıtmayla karşılaşmamış bireyler** (endemik olmayan ülkede yaşamış)
2. **Kısmen bağışık ancak bağışıklığı sönümlenmekte** (yıllarca endemik ülkede yaşamış ancak bir süredir endemik olmayan ülkede yaşıyor)
3. **Kısmen bağışık/yarı bağışık** (endemik ülkede yaşamış ve yaşamakta; endemik olmayan bir ülkeye seyahat için gelmiş)

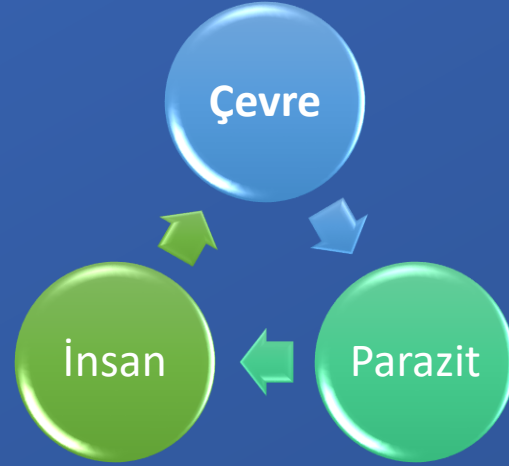
- , genetik mutasyonlar sonucu doğal direnci, kemoprofilaksi ya da tedavide kullandığı ilaçlar vb

Klinik seyir



Plasmodium türü, enfektif suş, parazitin ilaç direnci vb

Klinik seyir



Dişi anofel ile parazit bulaşma potansiyeli vb

İsveç'te n=315 Afrikalı göçmen ile yapılan retrospektif çalışma

- Endemik olmayan bölgede yaşama süresindeki artış (> 10 yıl) ile kötü klinik seyir (YBÜ yatışı, ağır sıtma tablosu, asidoz, dolaşım kolapsı, konvülziyon, pulmoner ödem, kanama gibi komplikasyonların gelişmesi) ilişkili bulunmuştur
- 15 yıl ve sonrasında sıtmayla hiç karşılaşmamış bireylerle benzer klinik seyir göstermişlerdir

Fransa'da Sahra altı Afrika'dan gelen göçmenlerle yapılan retrospektif bir çalışma

Ağır sıtma kliniği %75 daha az görülür

Avrupa kökenli olup endemik bölgeye seyahat sonucu gelişen sıtma vakaları (n=240)

- Ağır sıtma kliniği görülen: %3
- Başlangıç parazitemisi %2'nin üzerinde olan: %16
- Hemoglobün < 10 gr/dL olan: %6
- Trombosit sayısı < 50,000/mm³ olan: %10

- Ağır sıtma kliniği görülen: %11
- Başlangıç parazitemisi %2'nin üzerinde olan: %24
- Hemoglobün < 10 gr/dL olan: %13
- Trombosit sayısı < 50,000/mm³ olan: %19

Fransa'da *P. falciparum* sıtması üzerine prospektif bir çalışma

Göçmen (n=252)

- En az dört yıldır Fransa'da yaşayan bireyler
- Ortalama parazitemi %0.8
- Ağır sıtma %4.4
- Trombosit sayısı daha yüksek 119.6 ± 55.7
- Hemoglobin 13.6 ± 1.6 g/dl
- Ateşin sonlanması 40.1 ± 24.6 saat
- Paraziteminin sonlanması 54.6 ± 24 saat
- Antikor yanıtı daha yüksek

Yerli (n=99)

- %1.4 (P0.007)
- %15.2 (P0.0005) 4.3 kat daha fazla risk altında
- 105.7 ± 59.2 (P0.04)
- 12.8 ± 1.7 g/dl (P0.0003)
- 56.1 ± 31.2 saat (P0.0001)
- 62.5 ± 30.5 saat (P0.03)

Birleşik Krallık'ta 16 yıl süresince falciparum sıtması tanısı alanlarda yapılan bir çalışma

n=309 Afrika kökenli

Daha önce bir sıtma epizodu geçirmiş olmak ağır sıtma kliniğini %65 azaltmaktadır

n=94 Asya kökenli

Ağır sıtma riski 8.05 kat artmış
Kötü klinik seyir riski 4.78 kat artmış
Hastanede yatış süresi ortalama %40 daha uzun

n=79 Beyaz ırk

Ağır sıtma riski 8.2 kat artmış
Kötü klinik seyir riski 3.88 kat artmış
Hastanede yatış süresi ortalama %34 daha uzun (P0.001)

**Kötü klinik seyir: Ölüm, YBÜ yatışı, hastanede beş gün veya daha uzun süre yatış*

BK'da; iki yıllık periyotta yapılan bir çalışma

Hafif hastalık (n=74)

- %28 Avrupalı
- %69 Afrikalı
- %3 diğer

Ağır hastalık (n=25)

- %28 Avrupalı
- %60 Afrikalı
- %12 diğer



Endemik bölgeye seyahat eden bireylerde klinik belirti ve bulguların tanısal değeri

- Splenomegali ve > 1.2 mg/dL hiperbilirubinemi
- Sarılık ve trombositopeni
- Ateş --- özgüllük %82.3 (salgın öncesi değerler??)
- Ateş --- duyarlılık %90
 - Son 48-72 saat içindeki ateş sorgulanabilir
- Ateş varlığı özgül olmamakla beraber ateşin yokluğu çoğunlukla sıtma tanısını dışlamayı sağlar (LR-)
- Dışlama kriteri olarak öksürük (diğer hastalıklara göre 25 kat daha nadir)
- Kısmi bağışıklığı olan bireylerde semptomların tanısal değeri düşebilir

Laboratuvar değerlerinin tanısal önemi

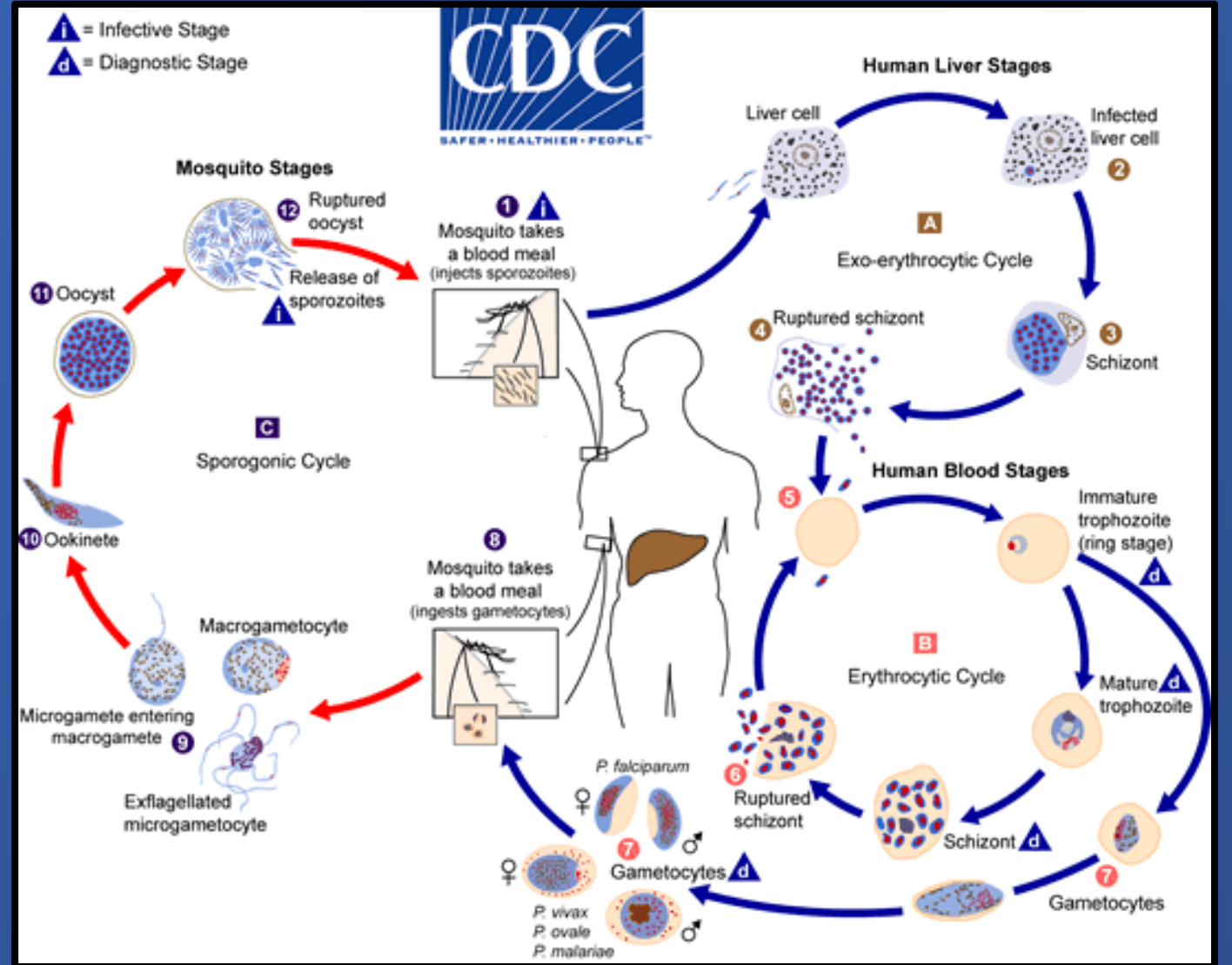
- Parazitemi ↑ nötrofil ↑ trombosit ↓ lenfosit ↓ lökosit ↓
- Nötrofil/lenfosit oranı sıtmayla karşılaşmamış bireylerde, ağır sıtmada↑↑
- ≥ 0.25 kısmen bağışık bireylerde ağır sıtmayı gösterme duyarlılık ve özgüllüğü; %63.6 ve %80
- Monosit/lenfosit oranı ağır sıtmada ↓

• Hepatik faz

- Lökosit, lenfosit ve monosit miktarı artar

• Eritrositik faz

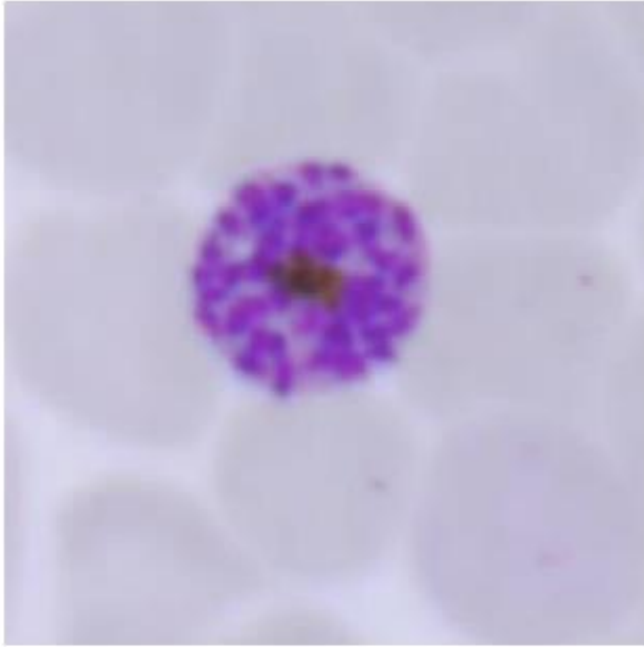
- Lökopeni, lenfopeni, sınırda nötropeni



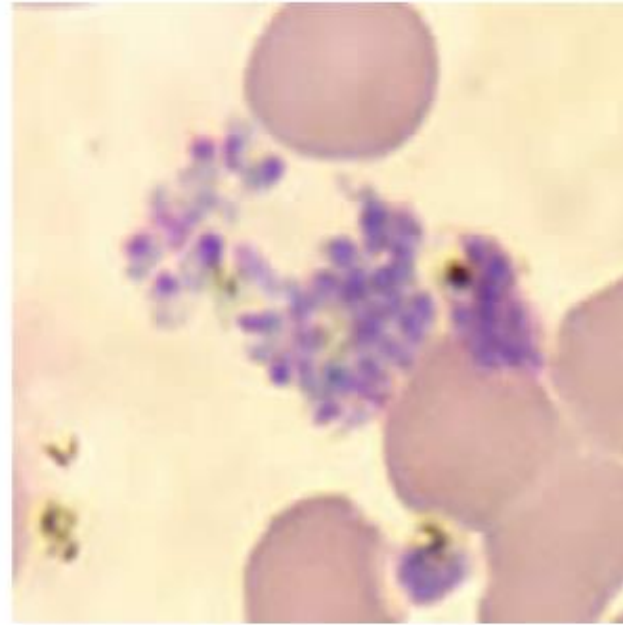
Prokalsitonin (PCT) parazitemi seviyesi ile orantılı artış göstermektedir

- Almanya'da yapılan bir çalışmada;
 - Sıtmayla karşılaşmamış bireylerde komplike olmayan sıtma n=20 PCT: 1.1 ng/ml
 - Kısmen bağışık bireylerde komplike olmayan sıtma n=16 PCT: 2.4 ng/ml
 - Ağır falciparum sıtması n=30 PCT: 10.7 ng/ml (P<0.001)
 - Altı vaka fataliteyle sonuçlanmış; PCT: 25.6-132.1 ng/ml
- İtalya'da serebral malarya ile gelen iki çocuk hastanın başvuru sırasında çok yüksek PCT değerlerine sahip olduğu görülmüştür
- PCT değerleri tedavi ile hızla düşmektedir

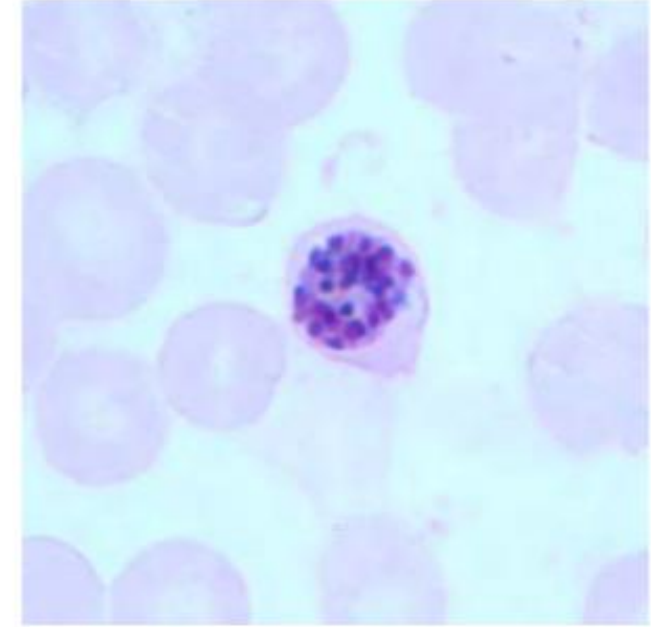
P. falciparum schizonts are seldom seen in peripheral blood. Mature schizonts have 8 to 24 small merozoites; dark pigment, clumped in one mass.



Mature schizont in a thin blood smear.



Ruptured schizont in a thin blood smear.



Another schizont in a thin blood smear.



SAFER • HEALTHIER • PEOPLE™



Hollanda'daki sıtma vakaları ile yapılan prospektif bir çalışma

- Sıtmayla daha önce karşılaşmamış bireylerde akut böbrek hasarının (ABH) daha sık geliştiği saptanmıştır (P0.007)

İsrail'de sıtma ile daha önce karşılaşmamış bireylerde gelişen sıtmada tedavinin değerlendirilmesi

n=135

- ❑ Benzer veri kısmen bağışık olan bireyler için bulunmamakla beraber sıtmanın endemik olduğu ülkelerde mortalite hızı çocuklarda en yüksek erişkinlerde en düşüktür.
- ❑ Kısmen bağışık bireylerde ise çocuklar ve erişkinler benzer koruyucu bağışıklığa sahip olduğu düşünüldüğünde ölüm hızının ileri yaşta daha yüksek olması beklenmektedir.

çinsiyetler arasında fark saptanmamıştır

- Kemoprofilaksiye uyumun ağır klinik tablo görülme sıklığını azalttığı tezi öne sürülmektedir.

- Hastalığa karşı gelişen bağışıklığın en az on yıl devam ettiği hipotezi uzun süreli gözlemsel çalışmalarla desteklenmektedir.
- Korunma, hafif klinik seyir sağlamaktadır.
- Parazite karşı gelişen bağışıklığın da azalmasına rağmen devam ettiği görülmektedir.

Seyahat dönüşü görülen vakaların çoğunun kemoprofilaksi kullanmadığı klinik bir gözlem olarak söylenebilir

Endemik olmayan ülkelerde sıtma tanısı

- Kan
- Tükürük, diğer?

SCIENTIFIC REPORTS

OPEN

Detection of the Malaria causing *Plasmodium* Parasite in Saliva from Infected Patients using Topoisomerase I Activity as a Biomarker

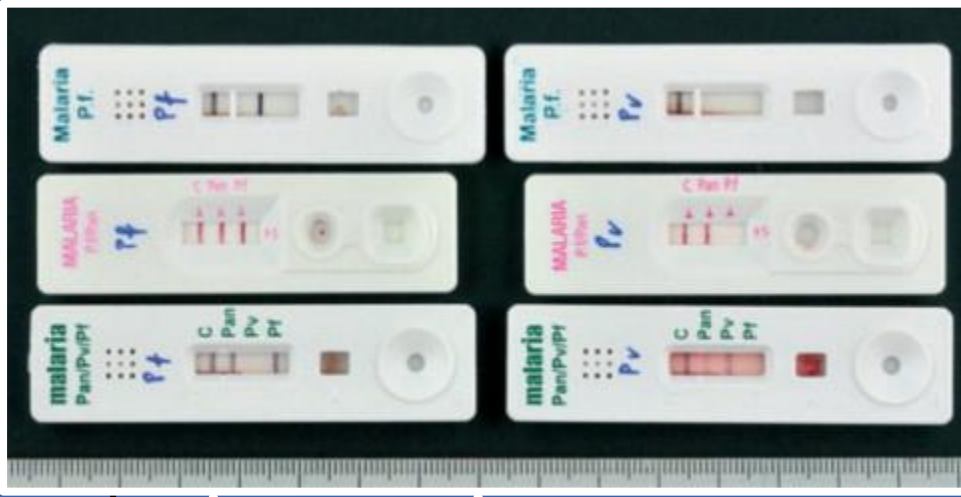
Received: 4 July 2017

Accepted: 16 February 2018

Published online: 07 March 2018

Marianne Smedegaard Hede¹, Søren Fjelstrup², Felix Lötsch^{3,4}, Rella Manego Zoleko³,
Anna Klicpera³, Mirjam Groger³, Johannes Mischlinger^{3,4,5}, Lilian Endame³, Luzia Veletzky³,
Ronja Neher^{3,5}, Anne Katrine Wrist Simonsen², Eskild Petersen^{6,7}, Ghyslain Mombo-Ngoma^{3,5},
Magnus Stougaard⁸, Yi-Ping Ho⁹, Rodrigo Labouriau¹⁰, Michael Ramharter^{3,4,5} &
Birgitta Ruth Knudsen²

Tanı



sahip testler:

llüğe

- Maliyet
- Yetkin personel

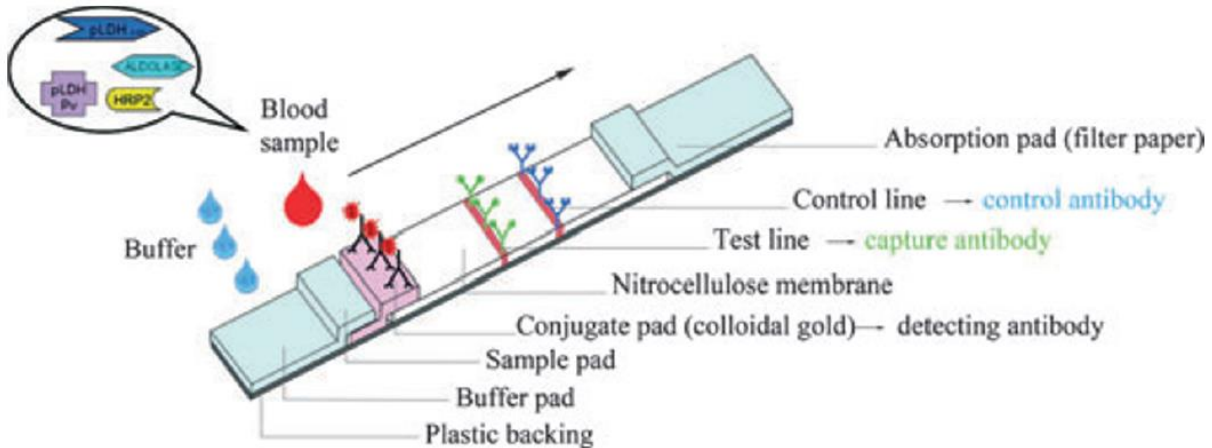
THICK BLOOD SMEAR



THIN BLOOD SMEAR



Maltha et al. Malaria rapid diagnostic tests in travel medicine



RDT)

mikroskopik inceleme

Endemik olmayan bölgede sıtma tanısında yaşanan zorluklar

- Duyarlılık
- Özgüllük
- Pozitif öngörü değeri PPV
- Negatif öngörü değeri NPV

Prevalans ↓, PPV ↓
Prevalans ↑, NPV ↓

Altın standart yöntem dışındaki yöntemlerle alınan pozitif sonuçlarda dikkatli olunması gerekir

Test öncesi olasılık değerlendirilmesi

Anamnez --- Seyahat öyküsü

Tanısal zorluklar

Sıtmayla daha önce karşılaşmamış bireyler

- Yüksek parazitemi
 - Koruyucu bağışık yanıtları olmadığı için
- Düşük parazitemi
 - Daha düşük parazit seviyeleriyle semptomatik hale gelebilir



Kısmen bağışıklığı olanlar

- Yüksek parazitemi
 - Semptomatik olmaları için daha çok parazit gerekebilir
 - Yine de nadiren çok yüksek seviyelere ulaşır (100.000/ μ L)
- Düşük parazitemi
 - Koruyucu bağışıklık yanıtı bulunduğu için

- Mnh (n=210) ve Londra (n=260)
- Ksmen bağışık ve bağışık olmayan bireyler arasında parazitemi seviyelerinin farklı olduğunu sylemek için yeterli kanıt bulunamamıştır
 - BK alışmasında
 - Bağışık olmayan bireyler %0.32
 - Ksmen bağışık bireylerde %0.4
 - %2'sinde %10 parazitemi (hepsi bağışık olmayan birey)
 - Bağışık olmayan bireylerin %5'in zerinde parazitemi yzdesine sahip olma olasılığı ksmen bağışık bireylere gre 4.5 kat daha fazladır

Çok düşük parazit yoğunluğunun saptanması --- mikroskopi

- Mikroskopi: 10 parazit/ μ L
 - Duyarlılığı artırmak için 12 veya 24 saatte bir örnek alınması
 - Sıtma şüpheli, semptomatik ancak ilk örneği negatif saptanan bireylerin yatışı yapılarak aseksüel parazit jenerasyonunun oluşması için gerekli süre beklenebilir
 - Klinik ve anamnezin sıtma için çok şüpheli olduğu ancak örneğin negatif geldiği durumlarda tedavi başlanarak olası komplikasyonların önüne geçilebileceği bildirilmiştir

Çok yüksek parazit yoğunluğunun saptanması ile ilgili sorunlar --- RDT

- Hızlı tanı testleri (RDT): 100 parazit/ μL
 - HRP-2 bazlı RDT'lerde prozon etkisi
 - >20.000 parazit/ μL (orta-yüksek-çok yüksek parazitemide) yalancı negatiflik
 - Seyahat dönüşü yüksek parazitemi sebebiyle RDT negatif saptanan bireylerde tablonun fatal seyrettiği saptanmıştır
 - Şüpheli vakalarda hasta örneği izotonik bir ajanla dilüsyon sonrası örneğin aldolaz bazlı başka bir RDT ile tekrar edilir (RDT dışında bir yöntem de mutlaka kullanılmalıdır)

Endemik olmayan ülkelerdeki sıtmayla karşılaşmamış bireylerde RDT kullanımı --- *P. falciparum*

- Tanısal performansı gösteren esas parametre negatif olabilirlik oranıdır***
(negative likelihood ratio; LR-)
- HRP-2 bazlı testlerde LR- 0.08 (95% CI 0.06-0.1)
- LDH bazlı testler

**HRP-2/HRP-3 delesyonu
???**

- 0-100 parazit/ μ L; LR- 0.33
- 101-1000 parazit/ μ L; LR- 0.07

Endemik olmayan ülkelerdeki sıtma naiv bireylerde RDT kullanımı --- diğer türler

- *P. vivax*
 - LDH LR- 0.13 (95% CI, 0.06-0.27) >>> HRP-2 LR- 0.24 (95% CI, 0.11-0.54)
- *P. ovale* - *P. malariae*
 - LR- değerleri 1'e yakın
- *P. vivax* < 1000/ μ L; RDT performansı istenen düzeyde değildir

Yurt dışı kaynaklı sıtmanın tedavisi

- Artemisinin bazlı kombinasyon tedavileri (p.o) hem endemik hem de endemik olmayan bölgelerde komplike olmayan sıtma tedavisinde önerilir
- Sıtmaya bağışık olmayan bireylerin yatış gerekliliği daha sık olabilir
- Ağır seyirli sıtmada
 - DSÖ 2010; AQUAMAT ve SEQUAMAT çalışmaları; iv artesunat
 - Bireyin önceki sıtmaya bağışıklık durumu hasta yönetimini etkilememektedir

Kininin hipoglisemi, kardiyotoksisite ve duyma bozukluğu gibi yan etkileri ve YBÜ'de uzun kalış süresine neden olması dolayısıyla mali yetkinliği olan bölgelerde ağır sıtma kliniğinde ilk seçenek artesunattır

- Frans
- kinin v
- fatal
- Artes

) iv
günde

Çok merkezli bir çalışmada kısmi bağışıklığın artemisinin türevleriyle tedavi sırasında etkenin yok edilmesinde tamamlayıcı bir role sahip olduğunu göstermektedir

Kısmen bağışık ve sıtma ile karşılaşmamış bireylerde kullanılan kemoprofilaksi etkileri açısından bilgilerimiz sınırlıdır

Atovakuon-proguanil, doksisisiklin ya da meflokin

Tafenokin; primakinin 8-aminokinolin analogu, FDA 2018

Seyahat edilecek bölge ve seyahat süresi, seyahat edecek bireyin eşlik eden hastalıkları, hastanın ilaç alım tercihleri, önceki kullanımda gelişen yan etkiler, fiyat

Sahra altı Afrika --- meflokin
Uzun süre seyahat edecek bireyler, gebe ve emziren kadınlar, çocuklar ve sınırlı bütçesi olanlar için

Kemoprofilaksi

- Meflokin ve doksisiklin atovakuon-proguanilden daha maliyet etkin bir seçenektir
 - Ancak psikiyatrik hastalığı olan bireylerde kontrendikedir
- Doksisiklin
 - Ciltte ışığa duyarlılığı artırır (UVA'nın daha derinlere ulaşmasına sebep olarak)
 - Gebeler ve çocuklarda kontrendikedir
 - Antibakteriyel etkinlik: riketsiyoz, cinsel yolla bulaşan enfeksiyonlar, Yersinia pestis vb etkili; ancak profilakside kullanılan doz?

Kemoprofilaksi

- **Göçmen bireyler**
 - Sıtma endemik bölgeye seyahat ederken kemoprofilaksi uyumları düşük saptanmış
 - Daha önce yaşadıkları bir ülkeye gittikleri için risk algıları yeterli olmayabilir
 - Seyahat öncesi konsültasyona başvurmuyorlar
- **Uyumu artırmak adına;**
 - BK atovakuon-proguanilin reçetesiz alımını başlattı
 - Endemik bölgeden olan göçmen bireylerin ülkelerine seyahatlerinde profilaksinin ücretsiz sağlanması üzerine çalışmalar sürüyor
- **Sıtma ile karşılaşmamış bireyler**
 - Meflokini daha zor tolere etmektedir
 - Meflokinin atovakuon-proguanil ile doksisiklinle karşılaştırıldığı dört randomize kontrollü çalışmada (n=1822) sıtmayla karşılaşmamış bireylerin kısa süreli endemik bölge ziyaretlerinde yalnızca bir sıtma vakası geliştiği saptanmıştır

Kemoprofilaksi

- ABD, Kanada gibi ülkelerde primakin tercih edilebilir (G6PD def. %20)
- Tafenokin; kullanımı kolay
 - Seyahatin ilk haftası üç gün boyunca iki tablet yükleme dozu, sonrasında haftada iki tablet ve seyahatten dönüş haftası iki tablet şeklinde
 - Karaciğer dönemine de etkilidir

Gelecek alışmalar

- Sıtımaya kısmen bağışıklık kazanmış bireylerde bu bağışıklığın patofizyolojisi araştırılmalıdır
- Hastalıktan koruyan ve/veya etkenden koruyan biyobelirteçler saptanmalıdır
 - Hasta ve hastalığın yönetimi
 - Kişiye zel kemoprofilaksi seğimi/eşik değerin üstündeki bireyler?
 - Prognozu ngrme
 - Tedavi
 - Aşi alışmaları

Sonuç

- Uzak mesafeye seyahatler ve göç hareketleri yurt dışı kaynaklı sıtma epidemiyolojisini değiştirmektedir
- Günümüzde yurt dışı kaynaklı sıtma vakaları «endemik bölgeden gelen göçmenler» ve «endemik olmayan ülkeye yerleşmiş göçmenlerin endemik bölgeye uzun süreli seyahatleri» sonucunda gelmektedir
- Epidemiyolojik değişikliklerin yakından takibi, sıtmanın yayılımını ve yerli vaka oluşumunu önlemek açısından önemlidir
- Kemoprofilaksi ve seyahat öncesi konsültasyonlar büyük önem taşımaktadır

Sonuç

- Kısmi bağışıklığın en az on yıl sürdüğünü göstermektedir
 - Ağır sıtma tablosunu ve komplikasyonları azaltmaktadır
 - Seyahat öncesinde kişisel koruyucu önlemlerin kullanımının önüne geçmemelidir
- Sıtmayla karşılaşmamış bireylerde klinik önplandadır; splenomegali, hiperbilirubinemi, trombositopeni ve ateş; kısmen bağışık bireylerde ?
- Hem sıtmaya karşı bağışıklığı olmayan hem de kısmen bağışık bireylerde çok farklı parazitemi seviyeleri gelişebilir
 - Tanısal yaklaşımlar etkilenir (submikroskopik parazitemi veya prozon etkisi gibi)

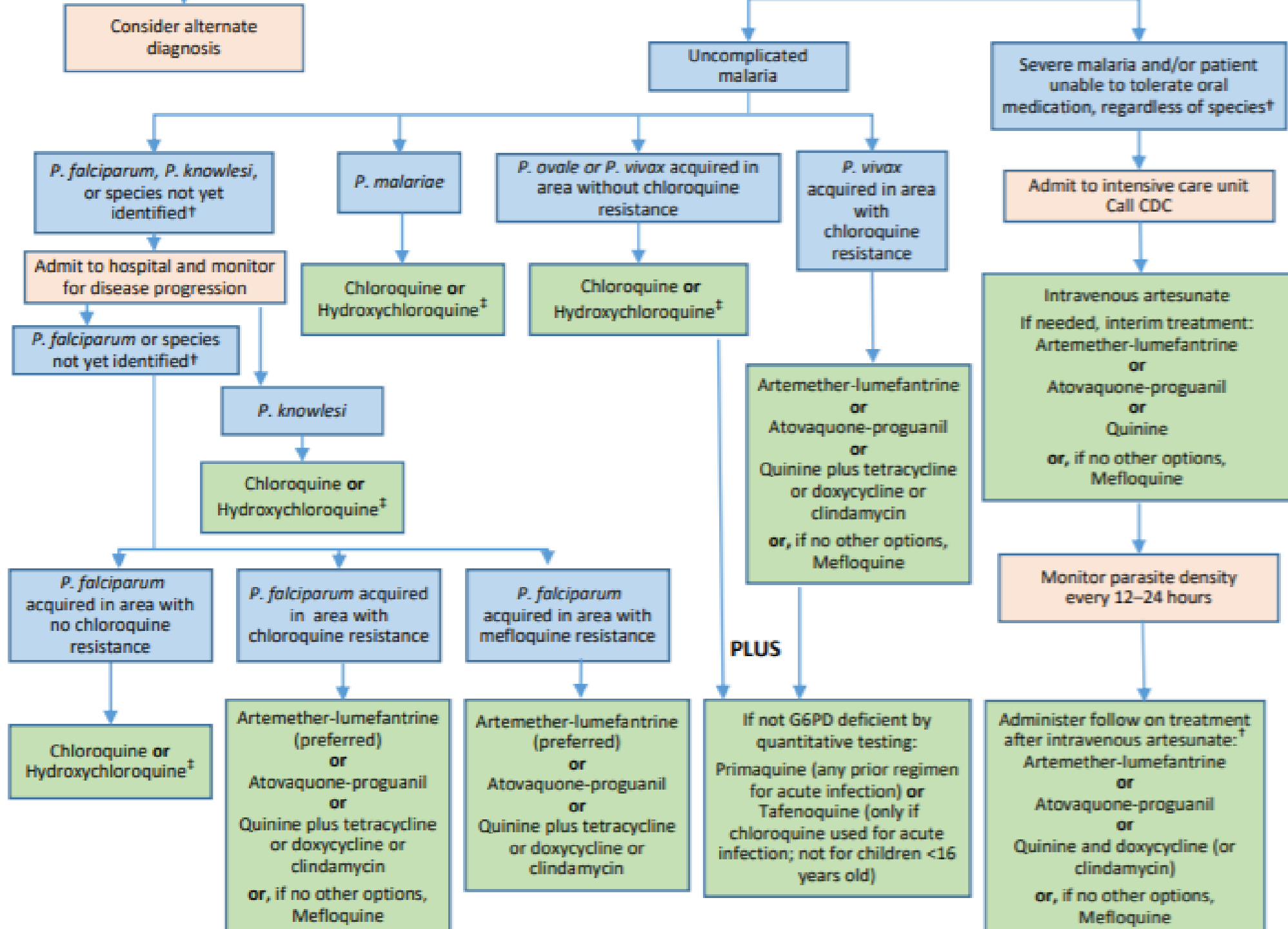
WHY END MALARIA

To achieve one of the greatest humanitarian victories of our time.

Teşekkür ederim

Sıtma profilaksileri ve genel özellikleri

- Atovakuon-proguanil (malaron):
 - Atovakuon: elektron transportu önleyici
 - Proguanil: Sikloguanil ile etki eder. Dihidrofolat redüktazı durdurur. Deoksitimidilat sentezini önler.
 - Yakın zamanda veya kısa süreli gidilecekse, her gün ilaç alınması isteniyorsa, çocuklarda (çocuk dozu), YE çok az
- Meflokin:
 - Etki mekanizması tam bilinmemektedir. 80 S inhibisyonu yapar. Protein sentezi inhibitörüdür.
 - Uzun seyahatler için uygun (haftalık doz), gebeler kullanabilir (2.-3. trimester)
- Doksisiklin:
 - Tetrasiklinin sentetik türevidir. Yavaş etkili bir şizontosidaldir.
 - En ucuz, akne td vs için kullanılıyorsa devam edilecek, yakın zamanda gidilecekse uygun, günlük alınması isteniyorsa
- Primakin/tafenokin: G6PD
 - Sadece *P.vivax* endemik bölgeye giden bireylerde ya da terminal kemoprofilakside kullanılır.
 - Primakin 70 yıl önce keşfedilmiştir, ancak etki mekanizması hala açıklığa kavuşmamıştır. KC evresine etkilidir.
- Klorokin:
 - Haftalık, tüm trimesterler, romatolojik hastalık için alınıyorsa ek ilaca gerek yok



Klorokin

- Hemozoin oluşumunu engeller, hem serbest kalınca hücre membranını parçalayarak parazitin ölümüne sebep olur

Artemisininli kombinasyonlar

- Artemeter --- dihidroartemisinin (i.m. / p.o)
 - Hem ile birleşerek parazit tarafından kullanılmasını önler ve ROS oluşturur.
- Lumefantrin --- hem detoksifikasyon yolağında etkili



Sıtmada direnç

- DSÖ Afrika bölgesinde ilk tercih artemisinin kombinasyonları: artemeter-lumefantrin, artesunat-amodiakin, dihidroartemisinin piperakin
- *PfKelch13* --- artemisinin direnci Büyük Mekong Altbölgesi
- AL %98.0, AS-AQ %98.4, DHA-PPQ %99.4
- Bilinen lumefantrin direnci yoktur