



T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI



Sıtma Vaka Yönetim Rehberi

2019
Ankara

Sıtma Vaka Yönetim Rehberi

T.C. Sağlık Bakanlığı

Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü

Zoonotik ve Vektörel Hastalıklar Dairesi Başkanlığı

Ankara, 2019

ISBN No: 978-975-590-732-1

Sağlık Bakanlığı Yayın No: 1135

Birinci Baskı

Basım Yılı: 2019

Basım Yeri: T.C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü İdari ve Mali İşler Dairesi Başkanlığı/Yapı ve Teknik İşler Birimi Matbaası

“Bu yayın; T.C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü Zoonotik ve Vektörel Hastalıklar Dairesi Başkanlığı tarafından hazırlanmış ve bastırılmıştır. Her türlü yayın hakkı, Halk Sağlığı Genel Müdürlüğüne aittir. a nak gösterilmeksizin alıntı yapılamaz. Kısmen dahi olsa alınamaz, çoğaltılamaz, yayımlanamaz. Alıntı yapıldığında kaynak gösterimi “Sıtma Vaka Yönetim Rehberi, T.C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü, Yayın No, Basıldığı İl ve Yayım Tarihi” şeklinde olmalıdır.

Ücretsizdir. Parayla satılamaz.”



T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI
HALK SAĞLIĞI
GENEL MÜDÜRLÜĞÜ

SITMA

VAKA YÖNETİM

REHBERİ

ANKARA-2019

EDİTÖRLER

Prof. Dr. Emine ALP MEŞE

Doç. Dr. Fatih KARA

Dr. Seher TOPLUOĞLU

YAZARLAR (Alfabetik soyadı sırası)

Prof. Dr. Hürrem BODUR

Prof. Dr. Turan BUZGAN

Prof. Dr. Fatma Şebnem ERDİNÇ

Uzm. Dr. Hasan IRMAK

Dr. Seher TOPLUOĞLU

Prof. Dr. Necla TÜLEK

KATKI SAĞLAYANLAR

Prof. Dr. Firdevs AKTAŞ

Prof. Dr. Alpay AZAP

Doç. Dr. Tuba KAYMAN

YAYIN KOORDİNATÖRLERİ

Dr. Hüseyin İLTER

Genel Müdür Yardımcısı

Dr. Seher TOPLUOĞLU

Daire Başkanı

Uzm. Dr. Zehra Özlem KURTCEBE

Redaktör

KAPAK TASARIM

Görkem ÖZÇELİK

YAYIN KOMİSYONU

Uzm. Dr. Hasan IRMAK (Başkan)

Doç. Dr. Nazan YARDIM

Uzm. Dr. Fehminaz TEMEL

Dr. Kanuni KEKLİK

ÖNSÖZ

Sıtma dünyada büyük çoğunluğu Afrika kıtasında yer alan 91 ülkede yaygın olarak görülen bir enfeksiyon hastalığıdır. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) 2016 yılında %90'ı Afrika Bölgesi ülkelerinde olmak üzere Dünya genelinde 216 milyon sıtma vakası olduğunu ve bunlardan 445 bininin hastalık nedeniyle hayatını kaybettiğini bildirmektedir.

Sıtma dünyada önemli bir halk sağlığı sorunu olmaya devam etse de ülkemizin de dahil olduğu DSÖ Avrupa Bölge Ofisine bağlı ülkelerde 2000'li yılların başından itibaren vaka sayılarında ciddi düşüşler izlenmeye başlanmış ve 2015 yılında DSÖ Avrupa Bölgesinde yer alan ülkelerin hiçbirinden yerli sıtma vaka bildirimi olmamıştır. DSÖ Avrupa Bölge Direktörü 20 Nisan 2016'da DSÖ Avrupa Bölgesinin yerli sıtma bulaşını sona erdiren dünyadaki ilk bölge olduğunu deklare etmiştir. Ancak DSÖ; sıtma endemik bölgelerden Avrupa Bölgesine sürekli vaka girişi olduğuna dikkat çekerek bu durumun Avrupa Bölgesinde sona eren sıtma bulaşının yeniden başlamasına sebep olabileceğini vurgulamaktadır.

Ülkemizde tarih boyunca en önemli hastalıklarından biri olan sıtma ile mücadelemiz Osmanlı İmparatorluğu döneminde başlamış Cumhuriyet döneminde daha da yoğunluk kazanmıştır. Yürütülen başarılı çalışmalar neticesinde 2000 yılında 11.378 olan yerli sıtma vakası, 2005 yılında 2.036'ya düşmüştür. Ülkemizde sıtmanın elimine edilebilme şartlarının oluştuğu kararına varılarak Sıtma Eliminasyon Programı başlatılmış ve büyük bir başarıya imza atılarak yerli sıtma bulaşı sona erdirilmiştir. Halen sadece yurtdışı sıtma vakaları bildirilmektedir. Ancak ülkemizde sıtma etkenini nakleden Anofel türü sivrisineklerin bulunması, düzensiz göçmenler, ülkemizin sıtmanın yayılabileceği subtropikal bölgede yer alması ve iklim değişikliği nedeniyle ortalama hava sıcaklıklarında gözlenen artışlar, sıtmanın endemik olduğu ülkelere seyahat edenlerin ve bu bölgelerden gelenlerin sayısının artması nedeniyle sıtma bulaşının yeniden başlama riski halen devam ettiğinden Sıtma Eliminasyon Programı çerçevesinde çalışmalarımız kesintisiz olarak devam etmektedir.

Değişen sıtma vaka profili nedeniyle vaka yönetiminde güncellemeye ihtiyaç duyulmuştur. Bu rehberin ülkemizde tespit edilen sıtma vakalarının uygun ve etkili tedavisine büyük katkı sağlayacağını inanıyor, hazırlanmasında emeği geçenlere teşekkür ediyorum.

Dr. Fahrettin KOCA

T.C. Sağlık Bakanı

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ	v
KISALTMALAR VE SİMGELER.....	viii
ŞEKİL VE TABLO LİSTESİ.....	ix
TERİMLER	x
GİRİŞ	1
SITMA	2
Etken ve semptomlar.....	2
Bulaş.....	2
Epidemiyoloji	3
Tanı.....	4
SITMA ŞÜPHELİ HASTANIN DEĞERLENDİRİLMESİ.....	6
SITMA VAKA YÖNETİMİ VE TEDAVİYE GENEL YAKLAŞIM	8
PLASMODİUM FALCIPARUM SITMASI VAKA YÖNETİMİ VE TEDAVİSİ	13
Komplikasyonsuz P. falciparum sıtması	13
Tekrarlayan P. falciparum enfeksiyonu.....	15
P. falciparum bulaşının önlenmesi	16
Komplikasyonlu (şiddetli) P. falciparum sıtması	17
Şiddetli sıtmada klinik değerlendirme	18
Şiddetli P. falciparum sıtma tedavisi	20
Komplikasyonların yönetimi.....	22
P. VIVAX, P. OVALE, P. MALARİAE VE P. KNOWLESİ SITMA VAKA YÖNETİMİ VE TEDAVİSİ.....	24
Komplikasyonsuz P. vivax, P. ovale, P. malariae ve P. knowlesi sıtma tedavisi	25
P. vivax ve P. ovale'de karaciğer (hipnozoitlerin) evre enfeksiyonun tedavisi.....	26
Primakin ve Glukoz-6-Fosfat Dehidrogenaz enzim eksikliği	27
Komplikasyonlu (şiddetli) P. vivax, P. ovale, P. malariae ve P. knowlesi sıtması.....	28
SITMA KLİNİĞİNİN YÖNETİMİNDE DİĞER HUSUSLAR.....	29
Sıvı tedavisi	29
Kan transfüzyonu	30
Kan değişimi.....	30
Eşzamanlı antibiyotik kullanımı	31
Antikonvülzanların kullanımı	31
Önerilmeyen tedaviler.....	31

Oral tedavi alamayan hastalar	32
Ateş düşürücülerin kullanımı	32
Anti emetiklerin kullanımı	32
Nöbetlerin yönetimi	32
ÖZELLİKLİ RİSK GRUPLARINDA SITMA TEDAVİSİ	33
Gebe ve emziren kadınlar	33
Çocuklarda sıtma tedavisi.....	34
Kilolu ve obez erişkinlerde sıtma tedavisi.....	35
HIV ile ko-enfekte sıtma hastalarının tedavisi.....	36
Tüberküloz ile ko-enfekte sıtma hastalarının tedavisi	36
İmmunitesi olmayan ziyaretçiler	36
Komplikasyonsuz hiperparazitemi	37
Sebebiyet verilen ve konjenital sıtma vakalarında tedavi	37
Mikst sıtma enfeksiyonları	38
SITMA VAKASI TEDAVİ ÖNERİLERİ (ÖZET) (Ek 4)	39
KAYNAKLAR.....	42
EKLER.....	44
Ek 1. Sıtma - İlk Değerlendirme ve Vaka Yönetim Algoritması*	44
Ek 2. Glasgow Koma Skalası	46
Ek 3. Blantyre Koma Skalası	47
Ek 4. Sıtma Tedavi Algoritması.....	48

KISALTMALAR VE SİMGELER

AIDS	: Acquired Immune Deficiency Syndrome
AKT	: Artemisinin-bazlı Kombine Tedavi
AL	: Artemether + lumefantrine
ARDS	: Akut Respiratuar Distres Sendromu
CDC	: Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi
dL	: Desilitre
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
g	: Gram
G6PD	: Glukoz-6-fosfat dehidrogenaz
Hg	: Cıva
HIV	: Human Immunodeficiency Virüs
L	: Litre
PCR	: Polimeraz Zincir Reaksiyonu
<i>P. falciparum</i>	: <i>Plasmodium falciparum</i>
<i>P. knowlesi</i>	: <i>Plasmodium knowlesi</i>
<i>P. malariae</i>	: <i>Plasmodium malariae</i>
<i>P. ovale</i>	: <i>Plasmodium ovale</i>
<i>P. vivax</i>	: <i>Plasmodium vivax</i>
μ	: Mikro

ŞEKİL VE TABLO LİSTESİ

Şekil 1.	Dünyada sıtmanın dağılımı, 2016	4
Tablo 1.	Sıtma şüpheli hastanın değerlendirilmesinde önemli hususlar	7
Tablo 2.	Sıtma vaka yönetiminde önemli hususlar	11
Tablo 3.	Sıtma tanısında ve vaka yönetiminde sık yapılan hatalar	12
Tablo 4.	Artemether-lumefantrine tabletin (20 mg artemether, 120 mg lumefantrine) önerilen kullanımı	14
Tablo 5.	Tek doz primakin 0.25 mg/kg dozu için önerilen kullanım	16
Tablo 6.	Şiddetli <i>P. falciparum</i> sıtmasının klinik tablo ve komplikasyonlarının yönetimi	23
Tablo 7.	Atovaquane-proguanil tabletin (250 mg atovaquane, 100 mg proguanil) önerilen tedavi dozları	26
Tablo 8.	Primakin tabletin önerilen günlük tedavi dozları	27
Tablo 9.	Primakin tedavisi özel gruplar	28

TERİMLER

Ağır anemi: Hemogloblin konsantrasyonu <5 g/100 mL (hematokrit <%15).

Artemisinin-bazlı kombine tedavi (AKT): Bir artemisinin derivativesinin farklı etki mekanizması olan daha uzun süre etkili bir anti malaryal ilaç ile kombinasyonu.

Aseksüel döngü: Sıtma parazitinin eritrositlerin merozoitlerle invazyonundan şizont rüptürüne kadar olan konaktaki yaşam döngüsü (merozoit – yüzük evresi – trofozoit – şizont – merozoit). Döngünün süresi *Plasmodium knowlesi* için 24, *P. falciparum*, *P. ovale* ve *P. vivax* için 48 ve *P. malariae* için 72 saattir.

Aseksüel parazitemi: Konak eritrositlerinde aseksüel parazitlerin mevcut olması. Mikroskop ile belirlenen aseksüel parazitemi seviyesi farklı şekillerde ifade edilebilir: Enfekte eritrosit oranı, belirli bir hacimdeki enfekte eritrosit sayısı, kalın yayma preparatının yüksek büyütmede mikroskopik inceleme altında bir alanda görülen parazit sayısı veya ince yayma kan preparatının yüksek büyütme ile mikroskopik incelemede 200-1000 lökosit başına görülen parazit sayısı.

Asemptomatik parazitemi: Hastalık semptomu olmadan aseksüel parazit varlığı.

Gametosit: Sokmaları esnasında anofel sivrisinekleri enfekte eden sıtma parazitinin seksüel evresi.

Hızlı tanı testi: Sıtma tanısı için antijene dayalı, Plasmodial antijenlerin varlığında renkli çizgi oluşturan çubuk, kaset veya kart testi.

Hiperparazitemi: Şiddetli sıtmaya dönüşme ve sonrasında tedavi başarısızlığı riskini arttıran, kanda yüksek yoğunlukta parazit bulunması. Bulaşın seviyesine göre farklı endemik bölgelerde risk seviyesi değişmektedir. Bu rehberde kullanılan hiperparazitemi terimi parazit yoğunluğunun >%4 (~200 000/µL) olmasını ifade etmektedir. Hayati organ yetmezliği olmasa dahi *P. falciparum* sıtmasında parazit yoğunluğunun %10'dan fazla olduğu ve *P. knowlesi* sıtmasında parazit yoğunluğunun 100.000/µL'dan (~ %2) fazla olduğu durumlar şiddetli sıtma kabul edilir.

Hiperpireksi: Vücut sıcaklığının 39.5°C'in üzerinde olması.

Hipnozoit: *P. vivax* ve *P. ovale* sıtmalarında konağın karaciğer hücrelerinde şizonta gelişmeden 3–45 hafta dormant kalan kalıcı karaciğer evresi. Belirli bir süre

sonrasında karaciğer hücreleri patlayarak eritrositleri invaze eden merozoitleri kana vermektedir. Bu durum nükslere sebep olmaktadır.

İlaç direnci: İlacın önerilen dozda veya daha yüksek dozda verilmesine ve absorpsiyonuna rağmen parazit suşunun yaşamını devam ettirmesi ve/veya çoğalması. Anti malaryal ajanlara karşı direnç artmaktadır.

Kombinasyon tedavisi: Birbirinden bağımsız etki mekanizması olan iki veya daha fazla anti malaryal ilaç kombinasyonu.

Komplikasyonsuz sıtma: Sıtma bulguları gösteren, laboratuvar tarafından parazitolojik olarak tanısı konmuş ancak şiddetli hastalık bulguları ve/veya hayati organ yetmezliği olmayan sıtma parazitemisi.

Merozoit: Karaciğer hücresi veya eritrositik şizont patladığında konağın kan dolaşımına salınan parazit. Kana dökülen merozoitler yeni eritrositleri invaze eder.

Monoterapi: Tek bir aktif bileşik veya aynı etki mekanizmasına sahip sinerjik iki bileşik kombinasyonu olabilen tek bir ilaç ile anti malaryal tedavi.

Nüks: *P. vivax* ve *P. ovale* sıtmasında kan evresi enfeksiyonunun yok edildiği ancak karaciğerde kalan hipnozoitlerin hepatik şizontlara olgunlaştığı durumlarda aseksüel paraziteminin yinelenmesi. Haftalar ya da aylar süren aralıklardan sonra hepatik şizontlar patlar ve merozoitler kan dolaşımına dökülür.

Nüks etme: Anti malaryal tedaviyi takiben orijinal hastalığa sebep olan parazit ile aynı genotip(ler)te aseksüel paraziteminin yinelenmesidir. Bu, yetersiz veya etkisiz tedavi nedeniyle aseksüel paraziteminin eksik temizlenmesinden kaynaklanır. Bu durum yeni enfeksiyondan ayırt edilmelidir (endemik bölgelerde genellikle moleküler genotiplendirme ile belirlenir). Nüks etme *P. vivax* ve *P. ovale* enfeksiyonlarındaki "nüks"ten farklıdır.

Plasmodium: Sıtma etkenlerini de içeren protozoan cinsi omurgalı kan parazitleri. *P. falciparum*, *P. malariae*, *P. ovale* (iki tür) ve *P. vivax* insanlarda sıtmaya neden olur. Güney-Doğu Asya'nın ormanlık bölgelerinde maymun sıtma paraziti *knowlesi* ve çok nadir diğer maymun sıtma türleri ile insan enfeksiyonları olabilir.

Pre-eritrositik gelişme: Sıtma parazitinin konağa ilk girdiği zamanki gelişimi. Dişi anofel sivrisinekler tarafından insana inoküle edilen sporozoitler konağın karaciğer hücrelerini invaze eder, 5 -12 gün hepatik şizontları oluşturarak hepatositlerde

çoğalır. Sonrasında hepatositler kan dolaşımına merozoitleri dökerek patlar ve merozoitler eritrositleri invaze eder.

Radikal tedavi: Bu terim kan evresi enfeksiyonun tedavisi ile hipnozoitlerin (sadece *P. vivax* ve *P. ovale* enfeksiyonlarında) yok edilmesi nükslerin önlenmesi anlamına gelir.

Rekürrens (yineleme): Nüks etme, nüks (sadece *P. vivax* ve *P. ovale* enfeksiyonlarında) veya yeni enfeksiyon nedeniyle tedaviden sonra aseksüel paraziteminin yinelemesi.

Serebral sıtma: *P. falciparum* sıtmasında koma ile beraber şiddetli sıtma (Glasgow koma skalası <11, Blantyre koma skalası <3); nöbet sonrası 30 dakikadan uzun süren sıtma koması.

Sporozoit: Beslenen anofel sivrisinekler tarafından inoküle edilen insanlara enfektif hareketli sıtma paraziti.

Sıtma pigmenti (hemozoin): Hemoglobinin parçalanma ürünü olarak sıtma parazitleri tarafından oluşturulan koyu-kahverengi granüler yapı. Pigment olgun trofozoit ve şizontlarda barizdir. Pigment monosit, makrofaj ve polimorfonükleer nötrofiller tarafından da fagosite edilebilir.

Şiddetli falciparum sıtması: Şiddetli hastalık bulguları olan ve/veya hayati organ yetmezliği kanıtı olan akut falciparum sıtması.

Şizont: Konak karaciğer hücreleri (hepatik şizont) veya eritrositlerde (eritrositik şizont) şizogoni olarak adlandırılan olgun sıtma parazitinin süregelen nükleer bölünme işlemi.

Tedavi: Tedavi edilen hastalığa sebep olan sıtma parazitinin yok edilmesi (eliminasyonu).

Trofozoit: Sıtma parazitlerinin konak eritrositleri içerisinde yüzük evresinin nükleer bölünmesinden hemen önceki sıtma parazitlerinin gelişim evresi. Olgun trofozoitler gözle görünür sıtma pigmenti içerir.

Yüzük evresi: Sıtma pigmenti mikroskop ile görünür olmadan önceki aşamada olan genç, genellikle yüzük şeklinde, eritrosit içi sıtma parazitleri.

GİRİŞ

Sıtma ülkemizde yurtdışından en sık import edilen enfeksiyon hastalıklarından birisi olup her yıl ortalama 200-250 yurtdışı kaynaklı sıtma vaka bildirimi olmaktadır. Sıtma ülkemizde A Grubu Bildirimi Zorunlu Hastalıklar Listesinde yer almaktadır.

Ülkemizde tespit edilen yurtdışı kaynaklı sıtma vakalarının yaklaşık %75'i *P. falciparum* sıtmasıdır. Her yıl ortalama 1-4 kişi yurtdışı kaynaklı *P. falciparum* sıtmasına bağlı olarak hayatını kaybetmektedir. Yurtdışı kaynaklı vakaların çoğu, paraziti sıtmanın endemik olduğu Sudan, Nijerya, Ekvator Ginesi, Uganda, Gabon gibi Afrika ülkelerinden almaktadır. Yurtdışı kaynaklı sıtma vakalarının yaklaşık %20'sini oluşturan *P. vivax* enfeksiyonları ise çoğunlukla İran, Pakistan, Afganistan gibi ülkelere alınmaktadır.

Bu rehber, komplikasyonsuz ve komplikasyonlu sıtma vaka yönetiminde yol göstermek amacıyla hazırlanmıştır. Vakaların erken tanı, acil ve etkili tedavisini içeren sıtma vaka yönetimi hastalığın kontrol ve eliminasyon stratejilerinin hayati bir parçasıdır.

Rehberin hazırlanmasında Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) rehber ve yayınlarından, İngiltere ve Kanada Sağlık Bakanlığı kılavuz ve yayınlarından, Sıtma Politika ve Tavsiye Komitesi yayınlarından, Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi'nin (CDC) önerilerinden yararlanılmış olmakla beraber; esas olarak Sağlık Bakanlığı politikaları çerçevesinde ülkemizde yürütülen Sıtma Eliminasyon Programı stratejileri doğrultusunda mevcut sıtma durumuna ve verilerine göre hazırlanmıştır. Rehberin sıtma tedavisi ve vaka yönetiminde klinisyenler başta olmak üzere tüm sağlık çalışanlarına katkı sağlaması amaçlanmıştır.

SITMA

Etken ve semptomlar

Sıtma, dişi anofel sivrisinekler tarafından beslenmeleri esnasında insana inoküle edilen *Plasmodium* cinsi protozoan parazitlerin eritrositleri enfekte etmesiyle gelişen bir enfeksiyon hastalığıdır. Anofel cinsi dişi sivrisineklerin sokmasıyla insandan insana bulaşan *P. falciparum*, *P. vivax*, *P. malariae* ve *P. ovale* (iki tür) olmak üzere beş *Plasmodium* türü bulunmaktadır. Son yıllarda, Güney-Doğu Asya'nın bazı ormanlık alanlarında maymun sıtma etkeni *P. knowlesi* ile oluşan insan sıtma vakaları bildirilmektedir. Mevcut bilgilere göre *P. knowlesi* türünün insandan insana geçişinin olmadığı, sadece maymundan enfekte olan anofel cinsi sivrisineklerin insanları sokması ile oluştuğu düşünölmektedir (zoonotik bulaş).

Sıtmanın ilk semptomları non spesifik olup pek çok sistemik viral hastalık bulgularına benzemektedir. Baş ağrısı, halsizlik, yorgunluk, abdominal rahatsızlık, kas ve eklem ağrısı ile başlayan sıtma kliniği ateş, üşüme, titreme, terleme, iştahsızlık, kusma ve giderek artan halsizlik ile devam etmektedir. Küçük çocuklarda sıtma; letarji, beslenme bozukluğu ve öksürük ile de kendini gösterebilmektedir. Hastalığın bu erken evresinde hayati organ yetmezliği bulguları yoksa etkili bir antimalaryal ile tedaviye hemen başlanması durumunda tam iyileşme beklenmektedir. Etkisiz tedavi ilacı verilirse veya tedaviye geç başlanırsa özellikle *P. falciparum* sıtmasında genellikle parazit yükü artmaya devam etmekte ve hastada letal şiddetli sıtma gelişebilmektedir. Hastalık günler hatta saatler içerisinde şiddetli sıtmaya dönüşebilmektedir. Şiddetli sıtmada genellikle koma (serebral sıtma), metabolik asidoz, ağır anemi, hipoglisemi, akut böbrek yetmezliği, pulmoner ödem bulgularından biri veya daha fazlası gelişmektedir. Şiddetli sıtma tedavi edilmezse hastaların büyük çoğunluğu kaybedilmektedir.

Bulaş

Sıtma genellikle insana enfekte dişi anofel cinsi sivrisineklerin sokmasıyla bulaşmaktadır. Dünyada 400'den fazla türü bulunan anofel sivrisineklerin yaklaşık 30 türü sıtma bulaşında önemli rol oynamaktadır.

Enfekte kişilerde sıtma paraziti eritositler içinde bulunduğundan sivrisinek ile bulaşın yanı sıra sıtma; kan transfüzyonu, organ transplantasyonu, greftler ve kontamine enjektör veya iğnelerin ortak kullanımı ile de bulaşabilmektedir. Sivrisinek bulaşı dışında bu tür bulaş ile oluşan sıtma vakaları “Sebebiyet Verilen” olarak adlandırılmaktadır.

Diğer bir sivrisinek dışı sıtma bulaşı ise; anneden enfekte eritrositlerin plasenta yoluyla doğum öncesi veya doğum esnasında bebeğe geçişiyledir. Endemik bölgelerde yenidoğanda doğum sonrası ilk 7 gün içerisinde parazit tespiti halinde “Konjenital Sıtma” kabul edilmektedir. Yenidoğanlarda 7 günden sonra *Plasmodium* tespit edilmesi halinde sivrisinek ile bulaş olasılığı ön plana çıkmaktadır.

Ülkemizde nadir de olsa sebebiyet verilen sıtma vakaları tespiti olmaktadır. Sıtmanın endemik olduğu yıllarda az sayıda enfekte kan transfüzyonu ile gelişen vakalar olmakta iken son zamanlarda kazara sağlık çalışanlarının enfekte enjektörler ile yaralanmaları bildirilmektedir.

Epidemiyoloji

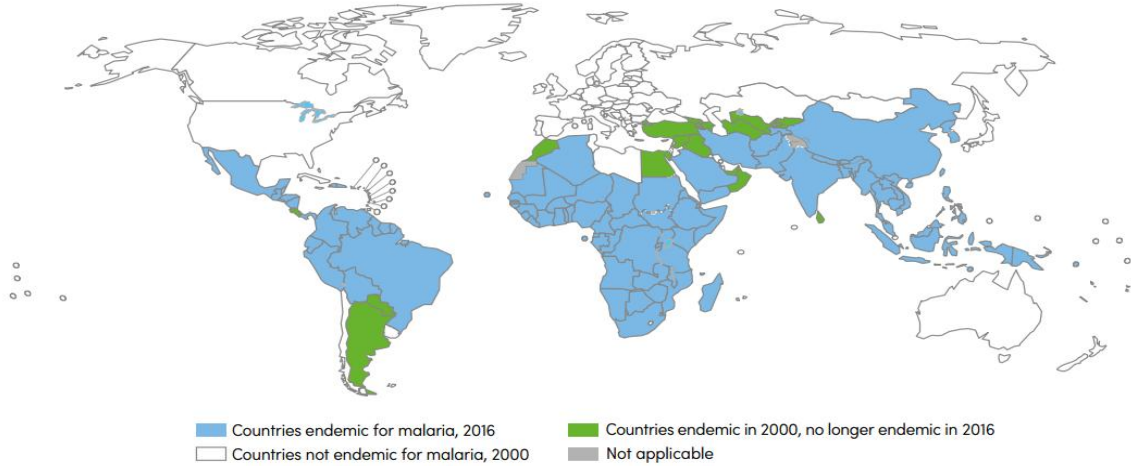
P. falciparum Afrika kıtasında en yaygın sıtma etkeni olup, hastalığa bağlı ölümlerin çoğundan sorumludur. *P. vivax*; anofel cinsi sivrisineklerde daha düşük sıcaklıklarda gelişebildiği ve daha soğuk iklimlerde yaşayabildiği için *P. falciparum*'a göre daha geniş bir coğrafi dağılıma sahiptir. *P. vivax* sıtmasında ilk enfeksiyondan aylar hatta yıllar sonra aktive olup semptomlarda nükse sebep olabilen dormant karaciğer evresi (hipnozoit) bulunmaktadır. Afrika kıtasındaki pek çok toplulukta eritrositleri invaze etmek için *P. vivax* türünün ihtiyaç duyduğu Duffy geninin olmaması nedeniyle Afrika kıtasında yer alan ülkelerde *P. vivax* riski oldukça düşüktür. *P. vivax*; Dünyada Afrika dışında pek çok bölgede *P. falciparum* enfeksiyonundan çok daha fazla morbiditeye sebep olmaktadır.

Dünya Sağlık Örgütü 2000 yılından beri Dünya genelinde sıtma vaka sayısı ve ölümlerinde düşüş olduğunu bildirmektedir. DSÖ, Dünyada 2000 yılında 262 milyon (205-316 milyon) sıtma vakası olduğunu ve bunlardan 839.000'nin (653.000 – 1.1 milyon) sıtma hastalığı nedeniyle hayatını kaybettiğini tahmin etmektedir. DSÖ, 2016 yılında sıtma vaka sayısının 216 milyona (196–263 milyon), ölüm sayısının da

445.000'e düştüğünü tahmin etse de sıtma Dünyada halen önemli bir enfeksiyon hastalığı olmaya devam etmektedir.

Sıtma ölümlerinin çok büyük çoğunluğu *P. falciparum* sıtmasına bağlı olmakla beraber *P. vivax* türünün de şiddetli enfeksiyonlara ve ölümlere sebep olabildiği bilinmektedir. DSÖ; her yıl ortalama 3 bin kişinin *P. vivax* sıtması nedeniyle hayatını kaybettiğini tahmin etmektedir.

Dünya Sağlık Örgütü tarafından yayımlanan Dünya Sıtma Raporuna göre 2016 yılında sıtma vakalarının %90'ı DSÖ Afrika Bölgesinde, %7'si DSÖ Güney-Doğu Asya Bölgesinde ve %2'si de DSÖ Doğu Akdeniz Bölgesinde görölmüştür. Benzer şekilde 2016 yılında sıtmaya bağlı ölümlerin büyük çoğunluğu (%92) DSÖ Afrika Bölgesinde, %6'sı DSÖ Güney-Doğu Asya Bölgesinde ve %2'si ise Doğu Akdeniz Bölgesinde görölmüştür.



şekil 1. Dünyada sıtmanın dağılımı, 2016

Tanı

Sıtma tanısının acil ve doğru olarak konması hastalığın etkili bir şekilde yönetiminin önemli bir bileşenidir. Tanıda yüksek duyarlılık her durumda önemli olmakla beraber özellikle hastalığın hızla ilerleyerek ölüme yol açabileceği küçük çocuklar ve sıtmaya karşı non immun kişiler gibi hassas gruplarda daha da büyük önem arz etmektedir.

Sıtma bulgu ve semptomları non spesifik olduğu için tek başına klinik şüphenin spesifitesi çok düşüktür. Sıtma endemik bölgede bulunmuş olanlarda klinik olarak

ateş veya ateş hikayesine göre sıtmadan şüphelenilmelidir. Sahra altı Afrika ve Okyanusya gibi sıtmanın hiperendemik olduğu bölgelerde yaşayanlarda ateşe sebep olan belirgin başka bir neden yoksa 37.5 °C veya üstünde vücut sıcaklığı olduğunda veya ateş hikayesi varsa sıtmadan şüphelenilmelidir. Bu bölgelerden gelen çocuklarda palmar solgunluk varsa veya hemoglobin konsantrasyonu 8g/dL den düşük ise sıtma açısından değerlendirilmeleri uygun olacaktır.

Sıtma tanısı MUTLAKA parazitolojik testlerle doğrulanmalıdır. Sıtma tanısında mikroskopik inceleme halen altın standarttır. Hızlı Tanı Testleri ile elde edilen sonuca göre tedavi düzenlenmesi DSÖ tarafından sıtma endemik ülkelerde mikroskopik tanı olanaklarının kısıtlı olduğu saha şartlarında önerilmektedir. Hızlı Tanı Testi ile elde edilen sonucun doğrulanması gerektiğinden bu test sonuçları ön tanı olarak değerlendirilebilir. Tedavi sonucunun takibinde pek çok Hızlı Tanı Testinin antimalaryal ilaç tedavisi ve parazitin tam temizlenmesinden sonra 2-3 hafta pozitif kalabildiği akılda tutulmalıdır. Bununla birlikte sıtma tedavisi tamamlanmamış, özellikle de yakında artemisinin tedavisi almış kişilerde mikroskopik inceleme negatif olabileceğinden PfHRP2'yi tespit eden hızlı tanı testleri, tanıda yararlı olabilir.

Ülkemizde mevzuat gereği sıtma tanısı tüm sağlık kuruluşlarında konulabilmektedir. Ancak yurtdışı bağlantılı olmayan tüm sıtma vakalarının tanısının İl Halk Sağlığı Laboratuvarları ve Ulusal Sıtma Referans Laboratuvarı¹ tarafından doğrulanması gerekmektedir.

Sıtma hastalarının tedavisi tespit edilen *Plasmodium* türüne göre farklılık gösterdiğinden sıtma tanısında *Plasmodium* tür ayrımının yapılması son derece önemlidir. Tür ayrımında İl Halk Sağlığı Laboratuvarları ile Ulusal Sıtma Referans Laboratuvarından destek alınabilir.

Sıtmada her ne kadar genelde etken tek bir *Plasmodium* türü olsa da birden fazla *Plasmodium* türünün sebep olduğu mikst vakalar da olabilmektedir. Bu nedenle mikroskopik incelemede tek bir *Plasmodium* türü görüldüğünde incelemeye son verilmemesi ve olası diğer *Plasmodium* etkenlerinin araştırılmasına devam edilmesi

¹ Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü Mikrobiyoloji Referans Laboratuvarları ve Biyolojik Ürünler Dairesi Başkanlığı Ulusal Paraziter Hastalıklar Referans Laboratuvarı.

uygun olacaktır. Ülkemizde çoğunlukla yurtdışı kaynaklı *P. falciparum* + *P. vivax* türlerinin etken olduğu mikst vakalar tespit edilmektedir. Nadiren bu hastalar sağlık kuruluşlarına ilk başvurularında sadece *P. falciparum* tanısı almakta ve bu etkene göre tedavi edilmektedir. Bu hastalara *P. vivax* türünün hipnozoit formuna etkili primakin tablet kullanılmadığı için nöksler görülmektedir. Sıtma tanısında tüm etken *Plasmodium* türlerinin tespit edilmesine hassasiyet gösterilmesi gerekmektedir.

SITMA ŞÜPHELİ HASTANIN DEĞERLENDİRİLMESİ

Sıtma vaka yönetimindeki en önemli husus, klinisyen tarafından ayırıcı tanıda sıtmanın düşünülmesi ve tanısının konmasıdır. Sıtmanın ilk semptomları non spesifiktir ve önemsiz sistemik viral hastalık semptomlarına benzemektedir. Başlıca sıtma semptomları; baş ağrısı, halsizlik, yorgunluk, abdominal rahatsızlık, kas ve eklem ağrısı sonrasında ateş, titreme, terleme, iştahsızlık, kusma ve artan kırgınlıktır. Özellikle *P. vivax* ve *P. ovale* enfeksiyonları çok iyi tanımlanmış düzenli periyotlarda sıtma nöbetleri ile beraber olabilmektedir.

Sıtma endemik bölgeden dönen veya daha öncesinde bu bölgelerde bulunmuş olan ateşli veya ateş hikayesi olan herkeste, kemoprofilaktik ilaç kullanmış olsa dahi, sıtmadan şüphelenilmelidir. Sivrisinek sokmasıyla bulaşan sıtmada minimum inkübasyon süresi altı gündür. *P. falciparum* sıtmasında çoğu hastada enfeksiyon bulaştan sonra ilk bir ayın içinde veya ilerleyen aylarda bulgu vermektedir. Bulaştan sonraki ilk 6 ay içinde hemen hemen tüm hastalarda sıtma semptomları başlamaktadır.

Vivax ve ovale enfeksiyonları genellikle enfekte sivrisinek sokmasından sonraki ilk 6 ay içinde bulgu vermekle beraber bu süre yıllar olabilmektedir. Bu türlerde de spesifik semptomlar yoktur; çoğu hasta ateş, baş ağrısı ve yaygın halsizlikten şikayet etmektedir. Sıklıkla yanlış tanıya sebep olabilen gastrointestinal rahatsızlıklar, sarılık ve solunum sistemi semptomları olmaktadır. Atlanan pek çok sıtma enfeksiyonu yanlışlıkla non spesifik viral enfeksiyon, influenza, gastroenterit ve hepatit tanısı almaktadır. Çocuklarda sıtma; ateş, letarji, halsizlik ve uyku hali gibi non spesifik bulgular ile bulantı, karın ağrısı, kusma ve diyare gibi gastrointestinal semptomlar ile ortaya çıkabilmektedir.

Komplikasyonsuz sıtmada hastaların fizik muayenesinde sıklıkla ateş dışında önemli bir bulgu tespit edilememektedir. Çocuklarda erişkinlere göre hepatomegali, splenomegali ve uyku hali daha fazla olmaktadır. *P. falciparum* sıtmasında tanı gecikirse, kliniği ilerlemiş hastalarda sarılık, konfüzyon veya nöbetler olabilmektedir.

Sıtmadan şüphelenildiğinde gecikmeden kan yayması hazırlanarak değerlendirilmesi son derece önemlidir. Klinik olarak sıtma şüphesi varsa ancak ilk kan yaymalarında parazit görülmezse, 12 saat, 24 saat ve 48 saat sonra kan yaymaları tekrarlanmalıdır. Non spesifik bulgular ile beraber trompositopeni olduğunda hasta mutlaka sıtma açısından değerlendirilmelidir. Deneyimli biri tarafından incelenen 3 kan yayma sonucunun negatif çıkması durumunda sıtma dışında diğer hastalıklar düşünülmelidir (Bakınız Ek 1). Sıtma için ampirik tedaviye sadece endemik bölgede bulunma hikayesi ile beraber ciddi sıtma bulgularının olduğu durumda uzman tavsiyesi alınarak başlanmalıdır. Gebelikte plasentada parazit varlığına rağmen kan yaymaları negatif olabilmektedir.

Tablo 1. Sıtma şüpheli hastanın değerlendirilmesinde önemli hususlar

- Sıtma tıbbi bir acil durumdur ve sıtma şüpheli hastalar derhal değerlendirilmelidir.
- Sıtma semptomları genellikle non spesifiktir: ateş/terleme/titreme, halsizlik, miyalji, baş ağrısı, diyare, öksürük.
- Falciparum sıtmasının semptomları sıklıkla sıtma endemik bölgeden döndükten sonraki ilk 3 ay içerisinde başlamaktadır. Sıtma için inkübasyon süresi en az 6 gündür.
- Dikkatli bir anamnez almak gereklidir: kısa süreli bulunmalar (örn. uçak bağlantıları) dahil seyahat edilen ülke ve bölge, dönüş tarihi vb.
- Kullanılmışsa kemoprofilaktik ilaç dikkate alınmalıdır (ilaç, doz ve kullanım, erken kesme vb.)
UYGUN KEMOPROFİLAKSİ SİTMAYI EKARTE ETMEZ, KEMOPROFİLAKSİNİN KORUYUCULUĞU %100 DEĞİLDİR.
- Seyahat ile ilişkili tifo, hepatit, dengue virüs enfeksiyonu, avian influenza, SARS, menenjit/ensefalit, viral hemorajik ateşler gibi diğer hastalıklar mutlaka dikkate alınmalıdır.
- Sıtmayı ekarte etmek için üç negatif kan yayması gereklidir.
- Sıtma şüphesi durumunda tanıyı etkilediğinden hasta kullanıyorsa profilaktik ilaç kesilmelidir.

SITMA VAKA YÖNETİMİ VE TEDAVİYE GENEL YAKLAŞIM

Sıtma vaka yönetiminin temel bileşenleri olan hastalığın erken teşhisi ile acil parazitolojik tanısı, etkili ilaçlarla tedavi ve gerekirse sevk, konsültasyon ve takip akıldan çıkarılmamalıdır.

Sıtma vaka yönetiminde mümkünse hastalığın tedavisinde tecrübeli bir hekim ile konsültasyon yapılmalıdır. Falciparum sıtması ile diğer türlerin ayırt edilmesi önemlidir. Etkenin *P. vivax*, *P. ovale* ve *P. malariae* olduğu sıtma olağan dışı durumlar haricinde nadiren hayat tehdit edicidir ve hastanın farklı hastalıkları yoksa genellikle ayaktan tedavi edilebilmektedir. Hemoglobin konsantrasyon tahmini yapılmalı, etken vivax ve ovale ise parazitin hipnozoit formu için tedavide primakin kullanılacağından hasta Glukoz-6-fosfat dehidrogenaz (G6PD) enzimi eksikliği açısından değerlendirilmeli, mümkünse enzim aktivitesi ölçülmelidir. Primakin G6PD enzim eksikliği olan hastalarda hemolize sebep olabildiğinden enzim aktivitesinin ölçülemediği, enzim eksikliği şüphesi durumunda ilk tedavi dozu hastanede gözlem altında verilmesi uygun olacaktır. Falciparum parazitlerini içeren mikst enfeksiyonlarda ve tür ayırımının yapılamadığı durumlarda falciparum tedavisine başlanmalıdır.

Falciparum sıtmasında tedavi gecikirse veya etkisiz antimalaryal ilaçlar verilirse, hastalık bir iki saat içerisinde şiddetli hastalığa ilerleyebilmektedir. Bu durum koma (serebral sıtma), metabolik asidoz, ağır anemi, hipoglisemi, akut böbrek yetmezliği veya akut pulmoner ödem bulgularından biri veya birkaçı ile kendini göstermektedir. Bu nedenle sıtma teşhisi ve tanısı ile vakaların acil ve etkili tedavisi son derece önemlidir. Özellikle immunitesi düşük kişilerde falciparum sıtmasında tedaviye hemen başlanmazsa hastalık neredeyse her zaman fatal olan şiddetli sıtmaya ilerleyebilmektedir. Bu nedenle sıtma semptomlarının başladığı ilk 24-48 saat içerisinde tedaviye başlanması hayati bir konudur.

Sıtma tedavisinde ilaçların önerilen doz ve sürede kullanılması elzemdir. Uygun ilaç dozları ile tedavi hastanın klinik ve parazitolojik olarak tam iyileşmesini sağlamakta ve ayrıca hastalığın başkalarına geçmesinin önüne geçilmektedir. Sıtma tedavi ilaç

dozları hastanın ağırlığına göre hesaplanarak verildiğinde tedavi için gerekli olan yeterli konsantrasyonu sağlayacaktır.

P. falciparum vakalarında klinik genelde daha ağır seyrettiği için tedavi ilaçları önerilen doz ve sürede kullanılmalıdır. Ancak *P. vivax* ve *P. ovale* sıtmalarında 14 günlük primakin tedavisinde eksik tedaviler olabilmektedir. Primakin tedavisinin uygun doz ve sürede kullanılması hastada olabilecek nöksleri ve diğer kişilere olabilecek bulaşları önlediğinden tedavinin tamamlanmasının sağlanması çok önemlidir.

Sıtma tedavisine laboratuvar tarafından tanı konmadıkça başlanmamalıdır. İstisna olarak hastalık tablosunun çok şiddetli olduğu ve acil tanı konulabilecek laboratuvar imkanı olmadığı durumlarda, laboratuvara gönderilecek kan örneği alındıktan sonra tedaviye başlanabilir.

Laboratuvar tarafından sıtma tanısı konduğunda gecikmeden uygun ilaçlarla tedaviye başlanmalıdır. Uygun tedavi ilacının enfekte eden *Plasmodium* türü, hastanın klinik durumu, enfeksiyonun alındığı coğrafi bölgedeki ilaç direnci, daha önce kullanılan sıtma tedavi ilaçları ve kemoprofilaktik olarak kullanılan ilaç göz önüne alınarak belirlenmesi uygundur.

***Plasmodium* türünün tespitinin önemi:** Sıtma tedavisinde *Plasmodium* türünün tespiti son derece önemlidir. *P. falciparum* ve *P. knowlesi* enfeksiyonları hızlı bir gelişim göstererek şiddetli hastalığa veya ölüme sebep olabilmektedir. Bundan dolayı *P. falciparum* ve *P. knowlesi* enfeksiyonlarında uygun tedavinin bir an önce başlatılması gerekmektedir. *P. vivax*, *P. ovale* ve *P. malariae* türlerinin şiddetli bulgulara yol açma olasılıkları daha azdır. *P. vivax* ve *P. ovale* enfeksiyonlarında nöks enfeksiyonlara neden olabilen karaciğerde dormant halde kalan hipnozoitlere yönelik tedavi gerekmektedir.

Hastanın klinik durumu: Sıtma tanısı alan hastalar genellikle komplikasyonsuz ve komplikasyonlu (şiddetli) sıtma olarak sınıflandırılmaktadır. Komplikaszyonsuz hastalar oral antimalaryal ilaçlar ile etkili olarak tedavi edilebilmektedir ancak komplikasyonlu (şiddetli) vakalara başlangıçta parenteral tedavi uygulanmaktadır.

Etkili doz: Yüksek parazit temizleme oranı sağlamak için bütün hedef gruplarda yeterli bir zaman etkili olacak bir anti malaryal ilaç konsantrasyonu gereklidir. Sıtma tedavi ilaç dozu hastanın yaşı ve ağırlığa/kilosuna göre hesaplanmakla beraber yaş ve ağırlık arasındaki ilişkinin farklı olabileceği göz önünde bulundurulmalıdır. Yaşa göre doz ayarlaması az veya çok ilaç uygulamasına sebep olabilmektedir. Tedavi ilaç dozu dışında başka faktörler de ilaca maruziyeti ve tedavi etkililiğini değiştirebilmektedir. Hastanın ilaç maruziyeti ilacın formülasyonuna, uygun kullanımına ve bazı ilaçlarda yağlı yiyecekler ile beraber alınması gibi faktörlere de bağlıdır.

Enfekte eden parazitin ilaç duyarlılığı: Enfeksiyonun alındığı coğrafi bölgenin bilinmesi parazite ilaç direncini değerlendirmek açısından önemlidir. Parazitin ilaç direncine göre uygun sıtma tedavi ilacı veya ilaç kombinasyonu seçilmelidir. Kemoprofilaktik amaçlı ilaç kullanımına rağmen sıtma enfeksiyonu geliştirse, bu amaçla kullanılan ilaç tedavi protokolünde yer almamalıdır. Sıtmadan şüphelenilmesi ancak tanının onaylanamadığı durumda veya sıtma tanısı onaylanmış olmasına rağmen *Plasmodium* türü belirlenemediyse, etken *P. falciparum* olarak düşünülerek buna göre derhal tedaviye başlanmalıdır.

Tedavi ilaçlarına karşı parazitin geliştirdiği direnç, sıtma kontrolünde ve tedavisinde küresel bir halk sağlığı sorunudur. İlk defa 1970'ler ve 1980'lerde Afrika'da ortaya çıkan klorokin direncinden beri yıllar içerisinde pek çok sıtma tedavi ilacına karşı direnç gelişmiştir. Son olarak Büyük Mekong alt bölgesinde yer alan Kamboçya, Lao, Myanmar, Tayland ve Vietnam'da *P. falciparum* sıtmasında artemisinin direnci tespit edilmeye başlanmıştır. Bütün Artemisinin-bazlı Kombine Tedavilerde (AKT) artemisinin deriveleri farklı diğer bir ilaç ile kombine edilmiştir. Artemisinin bileşiğinin rolü tedavinin ilk gününde parazit yükünü hızlı bir şekilde düşürmektir. Diğer ilacın rolü ise arta kalan parazitleri yok etmektir. Artemisinin dirençli *Plasmodium falciparum* suşları ile enfekte hastaların büyük bir kısmı tedavinin başlamasından 72 saat sonra hala parazitemiktir. Ancak bölgede etkili bir ilave ilaç içeren örneğin Artemether ve Lumefantrine gibi AKT ile tedavi edilen hastalar şu an için halen iyileşmektedir. Artemisinin direnci varsa diğer ilaca karşı direnç gelişme olasılığı mevcut olduğundan DSÖ tarafından bu durum titizlikle takip edilmektedir.

Artemisinin direncinin tespiti epidemiyolojik bir tehdit olmakla beraber halk sağlığı problemi olacak şekilde AKT etkililiğinin azaldığıının göstergesi değildir. Gecikmiş parazit temizlenmesi şeklinde kendini gösteren parazit duyarlılığında gözlenen değişikliklere rağmen, eşlik eden ilaç etkili olduğunda hastalar kombinasyon tedavisine yanıt vermeye devam etmektedir. şu an için AKT'lerle aynı seviyede etkili ve tolere edilebilir alternatif bir anti malaryal ilaç bulunmamaktadır.

Tablo 2. Sıtma vaka yönetiminde önemli hususlar

- Sıtma vaka yönetiminde ilk aşamada hastanın klinik durumu değerlendirilerek vaka komplikasyonsuz veya komplikasyonlu (şiddetli) olarak sınıflandırılmalıdır.
- Komplikasyonlarla seyreden tüm sıtma vakaları hastaneye yatırılarak tedavi edilmelidir.
- Dünyada bazı bölgelerde artemisinin etken maddesine karşı parazit direnç geliştirmeye başlamış olsa da Artemisinin-bazlı Kombine tedavileri halen sıtmada etkilidir.
- Tedavinin düzenlenmesinde *Plasmodium* türünün tespiti son derece önemlidir.
- Sıtmadan şüphelenilmesi ancak tanının onaylanamaması durumunda veya sıtma tanısı onaylanmış olmasına rağmen *Plasmodium* türü belirlenemediyse, etken *P. falciparum* olarak düşünülerek buna göre derhal tedaviye başlanmalıdır.
- Sıtma tedavisi düzenlenirken önerilen pediatrik ve erişkin dozlarına, ilaç dozlarının hesaplanmasında baz/tuz oranına dikkat edilmelidir.
- Sıtma tedavi ilaçları reçete karşılığı ücretsiz olarak illerde İl Sağlık Müdürlüklerinden temin edilebilir.

Sıtma ülkemizde bildirim zorunlu hastalıklar içerisinde yer almaktadır, tüm sağlık kuruluşlarından bildirim öngörülmektedir. Sıtmadan şüphelenilmesi durumunda İl Sağlık Müdürlüğü ile irtibata geçilerek tanı için destek alınabilir. Ayrıca sıtma tedavi ilaçları da İl Sağlık Müdürlüklerinden reçete karşılığı temin edilebilir.

Hastanın sıtma tedavisi düzenlenirken önerilen pediatrik ve erişkin dozlarına, ilaç dozlarının hesaplanmasında baz/tuz oranına dikkat edilmelidir. Tedaviye

başlandıktan sonra hastanın klinik ve parazitolojik durumu izlenmeli, tedaviye uygun parazitolojik yanıt (parazit yoğunluğunda düşüş) kan yaymaları ile takip edilmelidir.

Ayaktan tedavi edilecek hastalarda, hastanın kendisi veya yakını şikâyetler geçse bile tedavinin tamamlanmasının önemi, kontrol için ne zaman gelineceği ve hastalığın şiddetlenmesi durumunda ne yapılması gerektiği konularında bilgilendirilmelidir. Bir diğer önemli husus ise ilk tedavi dozunun sağlık kuruluşunda verilmesidir.

Komplikasyonsuz sıtma vakalarının tedavisindeki birinci amaç klinik ve parazitolojik olarak mümkün olduğunca hızlı bir şekilde hastanın iyileşmesini sağlamak ve paraziti kişinin vücudundan tamamen yok etmektir. Tedavinin ikinci amacı ise diğer kişilerin enfekte olmasına engel olmak için parazit rezervuarını azaltarak sıtma bulaşını düşürmek veya ülkemiz gibi yerli sıtma bulaşının sona erdiği ülkelerde yeniden başlamasını önlemektir. Komplikasyonlu sıtmada ise birinci amaç hastanın hayatını kurtarmak olup ikincil amaçlar ise sakatlıkları ve enfeksiyonun tekrarlamasını önlemektir.

Tablo 3. Sıtma tanısında ve vaka yönetiminde sık yapılan hatalar

- Hastanın sağlık kuruluşuna geç başvurması.
- Sağlık çalışanlarının seyahat öyküsü sorgulamaması veya sıtmayı düşünmemesi.
- Kemoprofilaksinin tüm sıtma enfeksiyonlarını önlediğine inanılması.
- Hasta sivrisinek sokmasını hatırlamadığında sıtma olma ihtimalinin olmadığına inanılması.
- Sıtmaya özgü klasik ateş döngüsüne bağlı bulguların olması gerektiğine inanılması.
- Sıtmanın non spesifik klinik bulgularının gözden kaçırılması.
- Kan yaymalarının alınmasında gecikme olması.
- İlk değerlendirmede tanının negatif olması durumunda tanı testlerinin tekrar edilmemesi.
- Yeterli ve uygun tedaviye hemen başlanmaması.
- Komplikasyonların öngörülememesi veya tedavi edilememesi.

PLASMODIUM FALCIPARUM SITMASI VAKA YÖNETİMİ VE TEDAVİSİ

Falciparum sıtma tanısı alan hastalar klinik bulgularına göre hastaneye yatırılabilir veya ayaktan tedavi edilebilir. Ancak hastanın kliniğinin çok çabuk ilerleyebileceği göz önünde bulundurulmalı ve tedavisine acilen başlanmalıdır. Falciparum sıtması olan çocuklarda hastalığın hızla ilerleme olasılığı olması ve oral tedavi toleranslarının özellikle kusma olanlarda düşük olması nedeniyle en az 24 saat hastaneye yatırılmaları uygundur.

Tüm sıtma hastaları yakından takip edilmelidir. Özellikle gebeler, yenidoğanlar ve yaşlılarda şiddetli hastalık tablosu gelişme ve hastalığın hızlı bir şekilde ilerleme olasılığı daha yüksek olduğundan hastaneye yatırılarak tedavi edilmeleri daha uygundur.

Falciparum sıtması (veya falciparum paraziti içeren mikst enfeksiyonlar) komplikasyonsuz hastalık ve şiddetli veya komplikasyonlu hastalık olarak iki grupta değerlendirilmektedir.

Komplikasyonsuz *P. falciparum* sıtması

Komplikasyonsuz *P. falciparum* enfeksiyonu; sıtma bulgularını gösteren, laboratuvar tarafından parazitolojik olarak tanısı konmuş ancak şiddetli hastalık bulguları ve/veya hayati organ yetmezliği olmayan sıtma parazitemisi olarak tanımlanmaktadır. Komplike olmayan *P. falciparum* enfeksiyonunu tedavi etmenin en önemli klinik amacı; enfeksiyonu mümkün olan en kısa sürede tedavi ederek hastalığın şiddetli hastalığa ilerlemesini önlemektir.

Mümkün olan en iyi tedaviyi sağlamak ve *P. falciparum*'un monoterapilere karşı direnç geliştirmesini önlemek için Dünya Sağlık Örgütü ikinci ve üçüncü trimesterdeki gebeler dahil falciparum sıtmasında kombine ilaç tedavisini önermektedir. Kombine tedavi; terapötik etkililiği arttırmak ve kombinasyondaki ilaçlara karşı direnç gelişimini geciktirmek amacıyla, etki şekilleri birbirinden bağımsız olan iki veya daha fazla kan şizontozitinin aynı anda kullanımı olarak tarif edilmektedir. Artemisininin komponenti kandaki parazitleri hızlı bir şekilde temizler (aseksüel parazit sayısını her 48 saatte

yaklaşık 10.000 azaltır) ve ayrıca bulaşa sebep olan parazitin seksüel evrelerine de etkilidir. Uzun etkili diğer ilaç arta kalan parazitleri yok etmekte ve artemisinin türevlerine karşı parazitin direnç geliştirmesine karşı koruma sağlamaktadır. Daha uzun yarılanma ömrüne sahip olan diğer ilaç tedavi sonrası profilaksi de sağlamaktadır.

Birinci trimesterdeki gebeler hariç komplikasyonsuz tüm *P. falciparum* vakaları Artemisinin-bazlı Kombine Tedavi (AKT) ile tedavi edilmelidir. 3 günlük AKT tedavisi ile artemisinin bileşeni iki aseksüel döngüye etki etmekte, arta kalan az miktardaki parazit de diğer ilaç ile kandan temizlenmektedir.

AKT'ler içerisinde en fazla kullanılan Artemether-lumefantrine (AL) tablet insanı enfekte eden tüm sıtma parazitlerine karşı etkilidir ve oldukça iyi tolere edilmektedir. Bu ilacın halk sağlığı boyutuyla gametosit taşıyıcılığını azaltarak sıtma bulaşını düşürmek gibi avantajı da vardır.

Artemether-lumefantrine sabit doz kombinasyon olarak mevcuttur. Tabletler 20 mg artemether ve 120 mg lumefantrine içermektedir. Önerilen tedavi 3 gün içerisinde 6 doz kullanılmasıdır. Hastanın ağırlığına göre belirlenen doz günde 2 kez olacak şekilde 3 gün verilir. İlk iki doz 8 saat ara ile verilmelidir. Tedavide hedef doz aralığı artemether için 5-24 mg/kg ve lumefantrine için 29-144 mg/kg'dır.

Tablo 4. Artemether-lumefantrine tabletin (20 mg artemether, 120 mg lumefantrine) önerilen kullanımı

Vücut ağırlığı (kg)	Tablet sayısı					
	Birinci Gün		İkinci Gün		Üçüncü Gün	
	İlk doz	8. saat	24. saat	36. saat	48. saat	60. saat
5-14	1	1	1	1	1	1
15-24	2	2	2	2	2	2
25-34	3	3	3	3	3	3
34 kg üstü	4	4	4	4	4	4

İlaç etkisi ve tedavi cevabında değişiklik ile ilişkili faktörler:

- 3 yaşından küçük çocuklarda, gebelerde, obez erişkinlerde, meflokin, rifampisin ve efavirenz kullanan hastalarda ve sigara kullananlarda lumefantrine etkisinin azaldığı rapor edilmiştir. Bu nedenle bu kişiler tedavi başarısızlığı riski altındadır, tedaviye cevapları yakından takip edilmelidir.
- AL ile aynı anda lopinavir-lopinavir/ritonavir bazlı antiretroviral ilaç kullananlarda lumefantrine etkisinin arttığı gözlenmiştir. Ancak bu artış toksisiteyi arttırmamaktadır, doz ayarlaması yapmaya gerek yoktur.

Lumefantrine emilimi yağ alımı ile artmaktadır. Hastalara özellikle tedavinin ikinci ve üçüncü gününde AL'yi yemekten hemen sonra veya yağ içeren içecek (örneğin süt) içtikten hemen sonra almaları önerilmelidir.

Birinci trimesterdeki gebelerde komplikasyonsuz *P. falciparum* enfeksiyonları oral kinin ve klindamisin ile tedavi edilmelidir.

Tekrarlayan *P. falciparum* enfeksiyonu

P. falciparum sıtmasında tekrarlama, yeni enfeksiyon veya rekürrens (tedavi başarısızlığı) nedeniyle olmaktadır. Tedavi başarısızlığına; ilaç direnci, optimal ilaç dozunun verilmemesi nedeniyle yetersiz etki, tedavinin yarım bırakılması, kusma veya kullanılan ilacın farmokinetik yetersizliği sebep olmaktadır. Bu nedenle hastanın tedaviyi tamamladığından ve ilaçları aldıktan sonra çıkarmadığından emin olmak önemlidir.

Sıtma endemik bölgede yaşayanlarda ya da ilk enfeksiyondan sonra tekrar endemik bölgeyi ziyaret edenlerde yeni enfeksiyon ile tedavi başarısızlığını ayırt etmek mümkün değildir. Tedaviden sonraki 4 hafta içerisinde ateşin ve paraziteminin devam etmesi tedavi başarısızlığı olarak değerlendirilmektedir. Hastanın tam tedavi olduğunu teyit etmek amacıyla kontrol kanı alınarak sıtma açısından yeniden değerlendirmek gerekmektedir.

Optimal ilaç dozu ile tam tedavi edilen, kusma ile ilacın atılmadığından emin olunan durumlarda tekrarlayan *P. falciparum* enfeksiyonunda ilk 4 hafta (28 gün) içerisinde parazitemi ve ateş görülmesi durumunda hasta kinin içeren tedavi rejimleri ile tekrar tedavi edilmelidir.

Oral kinin tedavisinde 10 mg/kg üzerinden hesaplanan doz günde 3 kez 7 gün boyunca verilir. Kinin tedavisine ek olarak 250 gr tetrasiklin günde 4 kez veya 100 mg doksisisiklin tablet günde iki kez veya 10 mg baz/kg olarak hesaplanan klindamisin günlük dozu 4'e bölünerek 6 saatte bir olmak üzere 7 gün boyunca kullanılmalıdır. Kinin sülfat tablet 300 mg'dır.

Tekrarlayan sıtma enfeksiyonunun bir diğer nedeninin ilk tanıda atlanan ikinci bir *Plasmodium* (*P. vivax* ve *P. ovale*) türü (mikst enfeksiyon) nedeniyle olabileceği göz ardı edilmemelidir. *P. vivax* veya *P. ovale* tespit edilmesi halinde hasta artemether-lumefantrine ve primakin ile tedavi edilmelidir, kinin rejimine gerek yoktur. Benzer şekilde ilk enfeksiyondan 4 hafta sonra olan tekrarlayan *P. falciparum* enfeksiyonları yeni enfeksiyon olarak değerlendirilip artemether-lumefantrine ile tedavi edilmelidir.

***P. falciparum* bulaşının önlenmesi**

Dünya Sağlık Örgütü sıtma bulaşının az olduğu bölgelerde eliminasyon öncesi veya eliminasyon aşamasında *P. falciparum* bulaş olasılığını azaltmak için AL ile beraber G6PD enzim seviyesine bakılmadan tek doz 0.25 mg/kg primakin (gebeler, 6 aydan küçük çocuklar ve 6 aydan küçük çocukları emziren kadınlar hariç) kullanılmasını önermektedir. Ülkemizde yerli sıtma bulaşı olmaması nedeniyle *P. falciparum* sıtması tedavisine tek doz primakin ilave edilmesi çok gerekli olmamakla beraber, sivrisinek popülasyonunun yoğun olduğu Mart-Ekim aylarında hasta ayaktan tedavi edilecekse bulaşın önüne geçmek için tedaviye tek doz primakin ilave edilebilir.

Tablo 5. Tek doz primakin 0.25 mg/kg dozu için önerilen kullanım

Vücut ağırlığı (kg)	7.5 mg baz içeren tablet	15 mg baz içeren tablet
10 – <25	½	¼
25 – <50	1	½
50 – 100	2	1

Komplikasyonlu (şiddetli) *P. falciparum* sıtması

Komplikasyonlu (şiddetli) falciparum sıtması; tanımlanmış alternatif bir sebep olmadan aşağıdakilerden birinin veya fazlasının olması ve *P. falciparum*'un aseksüel parazitemisi olarak tanımlanmaktadır.

- **Bilinç bozukluğu:** Erişkinlerde Glasgow koma skalası <11, çocuklarda Blantyre koma skalası <3.
- **Dermansızlık:** Genel güçsüzlük hali, yardımsız oturamama, ayakta duramama ve yürüyememe.
- **Konvülsiyon:** 24 saat içinde ikiden fazla atak.
- **Asidoz:** Baz açığı >8 mEq/L veya plazma bikarbonat seviyesi <15 mmol/L veya venöz plazma laktat \geq 5 mmol/L. Ağır asidoz klinik olarak respiratuar distress (hızlı, derin, nefes darlığı) ile kendini gösterir.
- **Hipoglisemi:** Kan veya plazma glukozu <2.2 mmol/L (< 40 mg/dL).
- **Ağır sıtma anemisi:** Parazit sayısı >100 000/ μ L ile beraber 12 yaşından küçük çocuklarda hemoglobin konsantrasyonu \leq 5 g/dL veya hematokrit \leq %15; erişkinlerde hemoglobin konsantrasyonu <7 g/dL ve hematokrit <%20.
- **Böbrek yetmezliği:** Plazma veya serum kreatinin >265 μ mol/L (3 mg/dL) veya kan üresi >20 mmol/L.
- **Sarılık:** Parazit sayımı ile beraber plazma veya serum bilirubini >50 μ mol/L (3 mg/dL).
- **Pulmoner ödem:** Radyolojik olarak onaylanmış veya solunum sayısı >30/dak. ile oksijen satürasyonu oda havasında <%92, sıklıkla göğüs çekilmesi ve oskültasyonda krepatasyonlarla beraber.
- **Belirgin kanama:** Yineleyen veya uzamış burun, diş eti veya damaryolu açılmış bölgelerden kanama dahil; hematemez veya melena.
- **Şok:** Kompanse şok hipotansiyon ile beraber olmayan kapiller dolumun \geq 3 s veya bacakta (orta ile proksimal bacak arasında) soğukluk olarak tanımlanır. Dekompanse şok yetersiz perfüzyon (soğuk periferler veya uzamış kapiller dolum) kanıtı ile beraber sistolik kan basıncının çocuklarda <70 mm Hg, erişkinlerde <80 mm Hg olması olarak tanımlanır.

- *Hiperparazitemi: P. falciparum* parazitemisi >%10.

Komplikasyonlu (şiddetli) sıtma vaka yönetiminde birincil amaç hastanın ölmesini önlemektir. Ayrıca hastalığın nüks etmesinin önlenmesi ve minor yan etkilerden kaçınmak ikincil hedefleri oluşturmaktadır. Şiddetli sıtmadan ölüm sıklıkla hastaneye kabulden sonra bir iki saat içinde olur, bu nedenle yüksek etkili antimalaryal kullanımına en kısa sürede başlanması çok önemlidir. Şiddetli sıtma vaka yönetimi; hastanın klinik değerlendirmesini, spesifik antimalaryal tedaviyi, ilave ilaç tedavisini ve destekleyici tedaviyi içermektedir.

Komplikasyonlarla seyreden şiddetli sıtma vakalarının tümü hastaneye yatırılarak takip edilmelidir. Hastanın klinik durumu hızlı bir şekilde ilerleyebileceğinden hastanın kliniğinin yakından takip edilmesi hayatidir. Ağır asidoz, pulmoner ödem/akut respiratuar distress sendromu, komplike sıvı denge bozukluk problemleri veya böbrek yetmezliği ve uygun tedaviye rağmen sağlığı bozulanlar yoğun bakım ünitesinde takip edilmelidir.

Şiddetli sıtmada klinik değerlendirme

Tedavi edilmeyen şiddetli sıtmada özellikle serebral sıtmada mortalite %100'e yakındır. Derhal etkili antimalaryal ilaçlar ile tedaviye başlanması ve destek tedavisi ile bu oran %10-20'ye düşmektedir.

Ağır anemi gibi şiddetli sıtmanın bazı bulgularında mortalite oranı düşük iken asidoz gibi bazı bulgular yüksek mortalite ile seyretmektedir. Multiple komplikasyonları olan hastada ölüm riski artmaktadır. Oral ilaç alamayan, hayati organ yetmezliği ve yüksek parazitemisi olan sıtma hastalarında ölüm riski yüksektir. Gerçek risk; enfekte eden sıtma parazitinin türüne, etkilenen sistem sayısına, hayati organ yetmezliğinin derecesine, hastanın yaşına ve immünite durumuna, kişinin hastalık öncesi sağlık durumuna, eşlik eden hastalıklara ve uygun tedaviye erişim imkanı ile süresine bağlıdır. Parazit sayımı, hematokrit ve kan şekeri ölçümü gibi testler kısa sürede yapılabilir ancak diğer laboratuvar ölçüm sonuçları saatler hatta günler sonra çıkmaktadır. Şiddetli sıtma potansiyel olarak ölümcül olduğu için riskin yüksek olduğu düşünülen hastalara en üst seviye bakım sağlanmalıdır. Bu aşamada şiddetli sıtma

tanısı koymak için tüm sonuçların çıkmasını beklemeye gerek yoktur, şiddetli sıtma olasılığı varsa parenteral antimalaryal ilaçlara gecikmeden başlanmalıdır.

Şiddetli sıtma tıbbi bir acildir, bilinçsiz hastalarda havayolunun açık olması sağlanmalı, solunum ve dolaşım değerlendirilmelidir. Antimalaryal ilaçların ve sıvıların uygun şekilde verilebilmesi için mümkünse hastanın ağırlığı öğrenilmeli veya tahminen hesaplanmalıdır. İntravenöz kanül yerleştirilmeli, kan glukozu (hızlı test), hematokrit veya hemoglobin, parazitemi, erişkinlerde böbrek fonksiyonu derhal ölçülmelidir. Koma skalası kayıtları dahil detaylı bir klinik muayene yapılmalıdır. Pek çok koma skalası olmakla beraber erişkinler ve beş yaş üstü çocuklar için Glasgow koma skalası kullanılmalıdır (Ek 2). Beş yaşından küçük çocuklarda da ise henüz konuşamayan çocuklarda kullanılmak için uygun hale getirilmiş Glasgow koma skalasının modifiye edilmiş şekli olan Blantyre koma skalasının kullanılması uygundur (Ek 3). Bilinçsiz hastalara bakteriyel menenjit dışlamak için serebrospinal sıvı analizi için lomber ponksiyon yapılmalıdır.

Asidozun seviyesi hastalığın prognozunda önemli bir belirleyici olduğundan mümkünse plazma bikarbonat veya venöz laktat konsantrasyonuna bakılmalıdır. Hasta bilinçsiz, hiperventilasyon varsa veya şokta ise arteriyel veya kapiller kan pH ve gazları ölçülmelidir. Çapraz karşılaştırma, tam kan sayımı, trombosit sayımı, pıhtılaşma çalışmaları, kan kültürü ve tam biyokimya için kan örneği alınmalıdır. Şiddetli sıtma vakalarında aşırı veya eksik hidrasyondan kaçınmak için hastanın sıvı dengesine dikkat edilmelidir.

Böyle bir tablo ile başvuran ateşli bir hastada ayırıcı tanı çok geniştir. Koma ve ateş meningoensefalit veya sıtma nedeniyle gelişmiş olabilir. Serebral sıtma; meningeal irritasyon (ense sertliği, fotofobi, Kernig bulgusu) bulguları ile beraber olmaz, hasta opistotonik olabilir. Tedavi edilmeyen bakteriyel menenjit hemen hemen her zaman fatal olduğundan bu durumu ekarte etmek için tanısal lomber ponksiyon yapılmalıdır. Sepsis, pnömoni ve şiddetli sıtma oldukça sık beraber olabilmektedir. Bu nedenle başvuru anında mutlaka bakteriyel kültür için kan alınmalıdır.

Şiddetli *P. falciparum* sıtma tedavisi

Şiddetli sıtmanın prognozunda acil ve uygun tedavi son derece önemlidir. Hastanın kliniğinin ağır olduğu vakalarda, şiddetli hastalık gelişme riski yüksek olan komplikasyonlu sıtmada ve hasta kusuyor ve oral ilaç alamıyorsa da parenteral tedavi endikedir.

Şiddetli sıtmanın başlangıç tedavisinde acilen tam doz etkili parenteral bir antimalaryal ilaç verilmesi çok önemlidir. Şiddetli falciparum vakalarında parenteral artesunate kullanımı ilk tercihtir. Kullanımı basit ve güvenli bir ilaç olan artesunate IV veya IM olarak verilebilir. Artesunate kullanımı mortaliteyi hatırı sayılır bir şekilde düşürmektedir.

Artesunate; sodyum artesunate oluşturmak için sodyum bikarbonat (%5) içinde çözünen artesunik asidin tozu olarak hazırlanmaktadır. Solüsyon yaklaşık 5 mL %5'lik dekstroz içinde dilüe edilerek intravenöz veya intramüsküler olarak uygulanır. Her kullanım öncesi solüsyon taze olarak hazırlanmalı, saklanmamalıdır. Tedavi dozu 2.4 mg/kg üzerinden hesaplanır. 0., 12. ve 24. saatte verilir devamında 24 saatte bir verilir.

Artesunate ile tedavi sonrası hemoliz

İmmunitesi olmayan hiperparazitemili hastalarda şiddetli sıtmanın artesunate ile tedavisinden bir hafta sonra başlayan gecikmiş hemoliz bildirilmiştir. Bu nedenle artesunate ile tedavi edilen hiperparazitemik hastalar tedavi sonrası yakından takip edilmelidir.

Böbrek yetmezliği ve karaciğer yetmezliğinde parenteral doz ayarlaması

Hayati organ bozukluğu olan hastalarda artemisinin derivelerinin dozunu ayarlamaya gerek yoktur. Ancak kinin şiddetli hayati organ yetmezliği durumunda birikmektedir. Şiddetli sıtması olan bir hastada devam eden akut böbrek hasarı varsa veya böbrek fonksiyonları 48 saatte klinik düzelme göstermediyse kinin dozu üçte bir oranında

azaltılarak doz aralığı 8 saatten 12 saate çıkarılır. Hastaya hemodiyaliz veya hemofiltrasyon yapılıyorsa doz ayarlamasına gerek yoktur.

Takip eden tedavi

Uzmanlar şiddetli sıtma tedavisinde parenteral ilaç tedavisine başlandıysa hasta oral ilaç alımını tolere edebilir hale gelse dahi en az 24 saat devam edilmesi gerektiğini önermektedir. 24 saatten sonra hasta oral ilaç alabiliyorsa parenteral tedavi sonlandırılarak oral tedaviye başlanır. Aksi durumda hasta oral ilaç alımını tolere edebilene kadar parenteral tedaviye devam edilmelidir.

Başlangıç parenteral tedavisinden sonra hasta oral tedavi alabilecek duruma geldiğinde sıtma tedavisini tamamlamak için hastaya tam doz artemether-lumefantrine verilir. Artemether-lumefantrine dışında kinin + klindamisin veya kinin + doksisisiklin veya kinin + tetrasiklin ile de tedavi tamamlanabilir. Doksisisiklin; günde tek doz uygulandığı ve böbrek yetmezliğinde birikim yapmadığı için tetrasikline tercih edilebilir, ancak 8 yaşından küçük çocuklara ve gebelere verilmemelidir. Gebelerde ve çocuklarda klindamisin tercih edilmelidir.

Destekleyici bakımın devamı

Şiddetli sıtması olan hastalar mümkünse yoğun bakım ünitelerinde yatırılarak tedavi edilmelidir. Hayati bulguları, koma skalası ve idrar çıkışı için izlenmeli ve sık sık klinik gözlem yapılmalıdır. Kan glukozu özellikle bilinci kapalı hastalarda her 4 saatte bir ölçülmelidir.

Başlangıçta parazit sayısının bilinmesi hastalığın olası şiddetini tahmin etmede yararlıdır. Her ne kadar enfeksiyonunun evresine bağlı olsa da %2 den fazla eritrosit parazit içerdiğinde şiddetli hastalık gelişme olasılığı yüksektir. Prognozu belirleyen diğer faktörler: *P. falciparum*'un periferal kan şizontlarının varlığı, kan yaymasında periferal polimorfonükleer lökositlerde pigment olması ve metabolik asidoz veya yüksek laktat seviyesidir.

Komplikasyonların yönetimi

Şiddetli sıtma, derhal fark edilerek tedavi edilmesi gereken pek çok klinik tablo ve komplikasyonlarla ilişkilidir. Hastanın değerlendirilmesi detaylı klinik inceleme ve şiddetli sıtma bulgularının ve komplikasyonların araştırılmasına göre yapılmalıdır. Tam kan sayımı, üre ve elektrolitler, karaciğer fonksiyon testleri ve kan şekeri rutin olarak bakılmalıdır. Kliniği ağır seyreden vakalarda kan gazları, kan kültürü, laktat ve pıhtılaşma araştırmaları yapılmalıdır. İdrar tetkiki ve kültürü, dışkı kültürü yapılması ve akciğer grafisi çekilmesi de uygun olacaktır. Bilinç bozukluğu veya tekrarlayan nöbet geçiren ateşli hastalarda menenjitte ekarte etmek için lomber ponksiyon yapılmalıdır.

Sıvı dengesinin düzenlenmesi asidozu yönetmeye yardımcı olacaktır. Jugular ven basıncının takip edilmesi veya santral venöz katater ile takip sıvı dengesinin optimize edilmesinde ve şiddetli sıtmada gözlenen artmış pulmoner kapiller geçirgenliği kötüleştirebilecek olan aşırı sıvı yüklenmesinin önüne geçebilir.

Şiddetli sıtmada kininin indüklediği hiperinsülinemiye bağlı olarak hipoglisemi gelişebilmektedir. Hiperinsülinemi klinik olarak geç bir bulgu olarak da ortaya çıkabilmektedir. Tedavide kinin kullanılıyorsa her dört saate bir kan glukoz seviyesi düzenli olarak kontrol edilmelidir. Hemogloblin, pıhtılaşma, elektrolitler (kalsiyum ve gerekliyse magnezyum dahil) ve böbrek fonksiyonları yakından takip edilmelidir. Şiddetli sıtmanın erken dönemlerinde sık parazit sayımı tedaviyi yönlendirmede yardımcı olmamaktadır. Çünkü periferik parazit sayımı parazitin gelişim evrelerine göre değişiklik gösterebilir ve tedavinin ilk saatlerinde parazit sayısında artış olabilir. Bu durum tedavi başarısızlığı olarak DEĞERLENDİRİLMEMELİDİR. Bazı hastalarda ikincil bakteriyemi/sepsis komplikasyonu olarak şok gelişebilmektedir. Şok tablosu esnasında lökosit sayısı artmış veya normal olabilir ve kan kültürü negatif olmaya devam edebilmektedir. Sıvı dengesinin düzeltilmesine rağmen şok bulguları gösteren hastalar geniş spektrumlu antibiyotikler ile tedavi edilmelidir.

Klinik olarak endikasyon varsa uygun solunum desteği ve renal destek tedavisi başlatılmalıdır. Hemofiltrasyon, periton diyalizine göre daha iyi sonuç vermektedir. Bilinç bozukluğu olan hastalar ile komadaki hastalar uygun olarak tedavi edilmelidir.

Şiddetli sıtmada kortikosteroid, mannitol veya bunların kombine tedavisini destekleyen bir kanıt bulunmamaktadır.

Tablo 6. Şiddetli *P. falciparum* sıtmasının klinik tablo ve komplikasyonlarının yönetimi

Klinik tablo veya komplikasyon	Klinik yönetimi
Koma (serebral sıtma)	Havayolu açık tutulur, hasta yan yatırılır, diğer tedavi edilebilir etmenler dışlanır (örn. Hipoglisemi, bakteriyel menenjit), zarar verebilecek kortikosteroid, heparin ve adrenalin gibi yan tedavilerden kaçınılır, gerekirse entübe edilir.
Hiperpreksi	Soğuk uygulaması, parasetamol uygulaması
Konvülsiyonlar	Havayolu açık tutulur, intravenöz veya rektal diazepam, lorazepam, midazolam veya intramüsküler paraldehit ile derhal tedavi yapılır. Kan glukozu kontrol edilir.
Hiperglisemi	Kan glukozu kontrol edilir, hipoglisemi düzeltilir ve glukoz içeren infüzyon ile devamlılığı sağlanır. Her ne kadar hipoglisemi glukozun 2.2 mmol/L (40 mg/dL)'den düşük olması olarak tanımlansa da müdahale için eşik değer 5 yaşından küçük çocuklar için <3 mmol/L (54 mg/dL) ve erişkinler için <2.2 mmol/L (40 mg/dL)'dir.
Ağır anemi	Eritrosit süspansiyonu verilir.
Akut pulmoner ödem	Hasta 45° açı ile oturtulur, oksijen verilir, diüretik verilir, intravenöz sıvı kesilir, entübe edilir, hayatı tehdit eden hipoksemide ekspirasyon sonu pozitif basınç veya sürekli pozitif veya devamlı pozitif hava yolu basıncı ilave edilir.
Akut böbrek hasarı	Pre-renal etmenler dışlanır, sıvı dengesi ve üriner sodyum kontrol edilir; böbrek yetmezliği geliştirse hemofiltrasyon veya hemodiyaliz yoksa periton diyalizi yapılır.
Spontan kanama ve koagülopati	Eritrosit süspansiyonu verilir (varsa kriyopresipitat, taze donmuş plazma ve trombosit), K vitamini enjekte edilir.
Metabolik asidoz	Hipoglisemi, hipovolemi ve sepsis dışlanır veya tedavi edilir. Şiddetli ise tedaviye hemofiltrasyon veya hemodiyaliz eklenir.
Şok	Sepsis şüphelenilir, kültür için kan alınır, parenteral geniş spektrumlu antibiyotik verilir, hemodinamik sıkıntılar düzeltilir.

***P. VIVAX, P. OVALE, P. MALARIAE* VE *P. KNOWLESİ* SITMA VAKA YÖNETİMİ VE TEDAVİSİ**

P. vivax insan sıtmasına neden olan ikinci önemdeki türdür. Dünya nüfusunun yaklaşık %35'i sıtma riski altındadır. *P. vivax* dünya genelinde tespit edilen vakaların yaklaşık %9'unu oluşturmaktadır ve Afrika kıtası dışında dominant türdür. *P. vivax* Asya, Orta ve Güney Amerika, Orta Doğu ve Okyanusya'da yaygındır. *P. vivax* Afrika boynuzu (Etiyopya, Somali, Eritre ve Cibuti'yi içine alan ve Afrika kıtasının doğu bölümünün Arap Yarımadası'nı çevreleyen bölgesine verilen ad) dışında Afrika'nın diğer bölgelerinde nispeten nadirdir. *P. vivax*'ın yaygın olduğu pek çok bölgede sıtma bulaş hızı düşük olduğu için toplumun immunitesi çok azdır. *P. malariae* ve *P. ovale* çok daha az yaygın olup özellikle Afrika'nın tropikal bölgelerinde bulunmaktadır. Son on yıl içerisinde Güney doğu Asya'nın ormanlık bölgelerinden simian paraziti olan *P. knowlesi*'nin etken olduğu pek çok insan sıtma vakası bildirilmiştir. *P. knowlesi* Borneo adasında ana insan sıtma etkeni haline gelmiştir.

İnsan *Plasmodium* türleri içerisinde sadece *P. vivax* ve *P. ovale* primer enfeksiyondan haftalar hatta yıllar sonra nükslere sebep olan parazitin dormant evresi olan hipnozoitleri oluşturmaktadır. *P. vivax* iki genel formda mevcuttur: daha sık aralıklarla (antimalaryal ilaç verilmezse 3 haftada bir, tedavi ilacı verildiğinde ise 5-7 hafta aralıklarla) nükslere sebebiyet veren, primakine duyarlılığı daha düşük olan ve dünyada daha yaygın olan tropikal form; daha uzun inkübasyon süresi ve primer hastalık ile daha uzun aralıklara nükslere sebep olan primakine daha duyarlı olan ılımlı (temperat) form. Gebelik esnasında annede olan *P. vivax* enfeksiyonu da *P. falciparum*'daki gibi düşük ağırlıklı yenidoğanlara sebep olmaktadır.

İnsanda *P. knowlesi* enfeksiyonu potansiyel olarak tehlikelidir. Parazit 24 saatlik bir aseksüel evreye sahip olduğu için parazit yükü çok çabuk artabilmektedir. Bu da hastanın klinik durumunu hızlı bir şekilde kötüleştirerek ölüme sebep olabilmektedir.

P. vivax ve *P. ovale* sıtmalarında tedavinin amacı; enfeksiyonun kan evresi ile nüksleri ve yinelemeleri önlemek için karaciğer evrelerini (radikal tedavi) tedavi etmek ve ülkemiz gibi yerli sıtma bulaşının sona erdiği ülkelerde yeniden başlamasını önlemektir.

Plasmodium türleri çoğunlukla mikroskopi ile ayırt edilebilir. Tüm türlerde genç yüzük formları birbirine benzer ancak daha ileri evreler ve gametositler türe spesifik özelliklere sahiptir. *P. knowlesi* enfeksiyonlarına sıklıkla *P. malariae* olarak yanlış tanı konmaktadır. Bu nedenle yüksek parazitemisi olan ve uzun veya domuz kuyruklu makak maymunlara yakın bölgede yaşayanlarda *P. malariae* enfeksiyonuna benzer parazitler görüldüğünde aksi kanıtlanana kadar *P. knowlesi* tedavisi yapmak uygun olacaktır. *P. knowlesi* enfeksiyonu PCR ile ayırt edilir, bu nedenle bu etkenden şüphelenilmesi durumunda Ulusal Sıtma Referans Laboratuvarına kan örneği gönderilmesi gerekmektedir.

Komplikasyonsuz *P. vivax*, *P. ovale*, *P. malariae* ve *P. knowlesi* sıtma tedavisi

Falciparum dışı sıtma tedavisi semptomlara sebep olan eritrositik aseksüel formların ve *P. vivax* ve *P. ovale*'de nüks enfeksiyonları önlemek için karaciğer hipnozoitlerinin yok edilmesini sağlayan tedavilerden oluşmaktadır. Falciparum ile beraber olan mikst enfeksiyonlarda kan evrelerinin tedavisinde falciparum dışı *Plasmodium* türü için ilave bir ilaca gerek yoktur, falciparum sıtmasını tedavi etmek için kullanılan ilaç parazitin kan formlarını da yok edecektir. Ancak parazitin kan evrelerine etkili olan sıtma ilaçları karaciğerdeki hipnozoitlere etkili olmamaktadır. Bu nedenle *P. vivax* ve *P. ovale* de nüksleri önlemek için ilave olarak primakin kullanılması gerekir.

Bugüne kadar insanda sıtmaya sebep olan beş *Plasmodium* türünden *P. falciparum*, *P. vivax* ve *P. malariae* olmak üzere üçünde antimalaryal ilaçlara karşı direnç kanıtlanmıştır. Genel yaklaşım olarak klorokin direnci olmayan bölgelerde ve parazitin buralardan alındığı emporte komplikasyonsuz *P. vivax*, *P. ovale*, *P. malariae* ve *P. knowlesi* sıtma tedavisinde AL tablet veya klorokin (ilk trimesterdeki gebeler hariç) tablet kullanımı önerilmektedir. Ancak sıtma tedavi ilaçlarına karşı parazitin geliştirdiği direnç araştırmaları çoğunlukla *P. falciparum* üzerine yoğunlaşmıştır. Az sayıda diğer parazit türlerine yönelik tedavi başarısızlık/direnç araştırmaları yapıyor olsa da genellikle parazitin alındığı ülkedeki güncel durumun bilinmeyeceği düşünülmektedir. Bu nedenle *P. falciparum* dışındaki diğer tüm sıtma etkenleri ile gelişen sıtma vakaları parazitin alındığı bölgede klorokine karşı direnç gelişmediği biliniyorsa klorokin ile tedavi edilmelidir. Güncel direnç durumunun bilinmediği

durumlarda parazit'in klorokine karşı direnç geliştirdiği kabul edilerek tedavinin buna göre düzenlenmesi uygun olacaktır.

P. vivax, *P. ovale*, *P. malariae* ve *P. knowlesi* sıtma tedavisinde AL tablet (ilk trimesterdeki gebeler hariç) kullanılmalıdır. İlk trimesterdeki gebelerde *P. vivax* sıtmasında kinin kullanılmalıdır.

Deneyimler *P. malariae*'nin artemisininin türevlerine ve AKT'lere de duyarlı olduğunu göstermektedir. *P. knowlesi*; kinin, atovaquane-proguanil ve artemether-lumefantrine'e duyarlıdır. Atovaquane – proguanil hastanın ağırlığına göre belirlenen doz günde tek doz olarak 3 gün verilir (Tablo 7).

Tablo 7. Atovaquane-proguanil tabletin (250 mg atovaquane, 100 mg proguanil) önerilen tedavi dozları

Vücut ağırlığı (kg)	Tablet sayısı		
	Birinci Gün	İkinci Gün	Üçüncü Gün
11–20	1	1	1
21–30	2	2	2
31–40	3	3	3
40 kg üstü	4	4	4

***P. vivax* ve *P. ovale*'de karaciğer (hipnozoitlerin) evre enfeksiyonunun tedavisi**

Radikal tedavi (tedavi ve nükslerin önlenmesi) için karaciğer hipnozoitlerinden kaynaklanan nüksler primakin verilerek önlenmelidir. Nükslerin sıklığı ve paterni coğrafi olarak farklılık göstermekte; genellikle %8 ile %80 arasında değişmektedir. Nüksleri önlemek için tedaviye primakin mutlaka eklenmelidir. Ilıman *P. vivax* suşlarında toplam 3.5 mg baz/kg (0.25 mg/kg günlük) **14 gün** boyunca verilmelidir. Doğu Asya ve Okyanusya'da yaygın olan tropikal *P. vivax* suşlarından ise toplam 7 mg baz/kg (0.5 mg/kg günlük) **14 gün** verilmelidir. Primakin aç olarak alındığında abdominal rahatsızlığa neden olabileceğinden yemekle beraber veya hemen sonrasında alınmalıdır.

Tablo 8. Primakin tabletin önerilen günlük tedavi dozları

Vücut ağırlığı (kg)	Ilıman <i>P. vivax</i> suşu enfeksiyonu		Tropikal <i>P. vivax</i> suşu enfeksiyonu	
	7.5 mg baz içeren tablet	15 mg baz içeren tablet	7.5 mg baz içeren tablet	15 mg baz içeren tablet
10 – <25	½	¼	1	½
25 – <50	1	½	2	1
50 – 100	2	1	4	2

Primakin ve Glukoz-6-Fosfat Dehidrogenaz enzim eksikliği

Normal Glukoz -6- Fosfat Dehidrogenaz (G6PD) enziminin aktivitesinin %30 ve altında olan kişiler G6PD enzim eksikliği var olarak kabul edilir ve primakin kullanımından sonra bu kişilerde hemoliz gelişir. Glukoz -6- Fosfat Dehidrogenaz enzim eksikliği cinse bağlı resesif geçiş gösteren ve klinik olarak en sık rastlanan enzim eksikliğidir. Akdeniz Bölgesi, Arap Yarımadası, Güney Doğu Asya ve Afrika bu enzim eksikliğinin en çok görüldüğü yerlerdir. Ülkemizde G6PD eksikliği prevalansı coğrafi bölgeler ve etnik gruplar arasında farklılıklar göstermektedir. Bugüne dek ülkemizde yapılan çalışmalarda en yüksek oranlar Adana ve Antalya illerinde, en düşük oranlar ise (%1'den daha az) Doğu Karadeniz Bölgesi ve İç Anadolu Bölgesinde saptanmıştır.

G6PD enzim eksikliği *P. falciparum* ve *P. vivax* sıtmasına karşı az da olsa koruyucu olmakla beraber hemolize duyarlılığı arttırmaktadır. Hemen hemen hepsinin hemoliz yaptığı 180'den fazla farklı genetik varyant olduğu için hemolizin şiddeti farklıdır. Primakin G6PD enzim eksikliği olanlarda hemolize ve methemoglobinemiye sebep olmaktadır. Hemolitik aneminin şiddeti primakin dozuna ve G6PD enziminin varyantına bağlıdır. Primakin hızlı bir şekilde elimine olduğundan ilaç kesildiğinde hemoliz kendi kendini sınırlamaktadır. G6PD enzim eksikliği için tarama pek çok yerde yapılamamaktadır. Bu nedenle;

- G6PD eksikliği olduğu bilinen hastalarda primakin 0.75 mg baz/kg dozunda haftada bir 8 hafta verilmelidir. Yakın tıbbi gözetim altında kan transfüzyonu yapılabilecek bir sağlık kuruluşunda veya erişimin sağlanabileceği yerlerde

uygulanması önerildiğinden hastane koşullarında verilmesi uygun olacaktır.

- Testleri normal veya tarama testlerinde orta seviyede G6PD aktivitesi olan bazı heterozigot kadınlarda ciddi hemoliz olabilmektedir. Orta seviyede eksiklik (normalin %30-80'i) ve normal enzim aktivitesi (normalin >%80'i) sadece kantitatif testlerle ayırt edilebilir. Kantitatif test imkanının olmadığı durumlarda tüm kadınlar orta seviyede G6PD aktivitesi varmış gibi kabul edilmelidir. İlk doz sağlık kuruluşunda verilmeli ve hemolitik anemi bulgularını nasıl tanıyacağı ile ilgili hastaya bilgi verilerek standart 14 günlük tedavi uygulanmalıdır.

Tablo 9. Primakin tedavisi özel gruplar

Grup	Açıklama
Gebe kadınlar	Doğuma kadar sadece beklenir.
6 aydan küçük yenidoğanlar	6 aydan sonra tedavi edilirler.
6 aydan küçük yenidoğanları emziren kadınlar	Bebek 6 ayı doldurunca anne tedavi edilir.
G6PD enzim eksikliği olduğu bilinenler	Primakin haftada tek doz (0.75mg/kg baz olarak hesaplanır) olarak 8 hafta uygulanır. Primakin tarafından indüklenen hematolojik yan etkiler için tıbbi gözlem altında verilir.
G6PD enzim eksikliği olduğu bilinen 6 aydan küçük yenidoğanları emziren kadınlar	Bebek 6 ayı doldurunca anne tedavi edilir.

Sıtma hastasının G6PD enzim durumu bilinmediği durumlarda ilk doz tıbbi gözlem altında verilmelidir.

Komplikasyonlu (şiddetli) *P. vivax*, *P. ovale*, *P. malariae* ve *P. knowlesi* sıtması

Şiddetli knowlesi sıtması aşağıdakiler hariç falciparum sıtma tanımı ile aynıdır:

- *P. knowlesi* hiperparazitemisi: parazit yoğunluğu >100 000/μL.
- Sarılık ve parazit yoğunluğu >20 000/μL.

Şiddetli *P. vivax* sıtma tedavisi

Her ne kadar *P. vivax* sıtması düşük fatalite hızı olmasından dolayı benign kabul edilse de ilerleyici anemiye sebep olması nedeniyle güçten düşüren ateşli bir hastalıktır. Nadiren *P. falciparum* sıtması gibi şiddetli hastalığa neden olabilir. *P. vivax* sıtmasının bildirilen bulguları; ağır anemi, trombositopeni, akut pulmoner ödem ve daha nadir olarak serebral sıtma, pansitopeni, sarılık, dalak rüptürü, hemoglobinüri, akut böbrek yetmezliği ve şoktur. Şiddetli *P. vivax* sıtmasının acil etkili tedavisi ve vaka yönetimi şiddetli *P. falciparum* ile aynıdır. Parenteral artesunate kullanımını takiben tam doz AKT tedavisi yapılmalıdır. Hasta *P. falciparum* sıtmasından farklı olarak tedavi sonrası primakin ile tedavi edilmelidir. Şiddetli *P. knowlesi* sıtma vakaları artesunate tedavisine iyi cevap vermektedir.

SITMA KLİNİĞİNİN YÖNETİMİNDE DİĞER HUSUSLAR

Sıvı tedavisi

Sıtma enfeksiyonlarında sıvı gereksinimi değerlendirilmelidir. Şiddetli sıtma enfeksiyonu olan erişkinler aşırı sıvı yüklenmesine eğilimli iken çocukların dehidrate olma olasılığı daha yüksektir. Sıvı dozajı antimalaryal ilaçların infüzyonuna göre olmalıdır. Kolloid ve kristaloidlerin hızlı infüzyonu kontrendikedir. Rehidrasyona cevap vermeyen akut böbrek hasarı ve şiddetli metabolik asidozda mümkünse hemofiltrasyona erkenden başlanmalıdır. Şiddetli sıtma hastalarında sıvı açığı miktarı değişiklik gösterdiğinden sıvı replasmanı için genel öneri vermek mümkün değildir. Bundan dolayı her hasta bireysel olarak değerlendirilmeli ve tahmini açığa göre sıvı replasmanı yapılmalıdır. Çocuklarda genelde şiddetli metabolik asidoz ve hemoliz nedeniyle ağır anemi ve hiperventilasyon (respiratuar distress) olduğundan kan transfüzyonu yapılmalıdır. Erişkinlerde pulmoner ödeme sebep olabilen aşırı hidrasyon ile şoka yol açabilen, asidozu ve böbrek yetmezliğini kötüleştiren dehidratasyon arasında çok ince bir çizgi vardır. Juguler ven basınç, periferel dolaşım, venöz dolgunluk, deri turgoru ve idrar çıkışı sık bir şekilde dikkatlice takip edilmelidir.

Kan transfüzyonu

Şiddetli sıtmada enfekte eritrositler dalak tarafından dolaşımdan temizlendiğinden hızlı bir anemi gelişir. Anemide ideal olan çapraz karşılaştırma yapılmış taze kan verilmesidir. Sıtma bulaşının yoğun olduğu yerleşim yerlerinde hemoglobin seviyesi <5 g/100 mL (hematokrit <%15) olan çocuklarda genellikle kan transfüzyonu önerilmektedir. Sıtma bulaşının az olduğu yerleşim yerlerinde ise kan transfüzyonu için eşik değer %20 (hemoglobin 7 g/100 mL) dir. Hasta, bu genel öneriler kapsamında bireysel olarak değerlendirilmeli ve kan transfüzyonu yapılıp yapılmama kararı verilmelidir.

Kan değişimi

Şiddetli sıtmada kan değişiminin yararları ile ilgili pek çok sistematik olmayan rapor vardır. Ancak karşılaştırmalı herhangi bir çalışma yoktur ve mortaliteyi düşürdüğüne dair herhangi bir fikirbirliği yoktur. Kan değişimini destekleyen pek çok gerekçe sunulmaktadır:

- Enfekte eritrositlerin dolaşımdan uzaklaştırılması parazit yükünü azaltmaktadır. Sadece dolaşımdaki nispeten patojenik olmayan evreler uzaklaştırılmaktadır ve bu artemisinin deriveleri ile de hızlı bir şekilde yapılmaktadır;
- Antijen yükünü ve parazitten çıkan toksin ve metabolit yükü ile konak tarafından üretilen toksik mediatörleri hızlıca azaltmaktadır;
- Rijid parazitli eritrositler kolaylıkla deforme olabilen hücrelerle değiştirilmektedir, bu da mikro dolaşımdaki tıkanıklıkları azaltmaktadır.

Kan değişimi yoğun bir bakım, büyük miktarda kan gerektirmektedir ve önemli riskleri vardır. Endikasyonları, yararları ve tehlikelerine; değiştirilmesi gereken kan hacmine ilişkin fikirbirliği yoktur. Bu nedenle kan değişimi ile ilgili Dünya Sağlık Örgütü herhangi bir öneri yapmanın mümkün olmadığını belirtmektedir. CDC şiddetli sıtma hastalarında kan değişimini önermemektedir.

İngiltere sıtma tedavi rehberinde ise; hiperparazitemili (eritrositlerin %30'dan fazlası parazitli) veya eritrositlerin %10'dan fazlası parazitli ve şiddetli hastalığın diğer bulgularını gösteren hastalarda sıtma vaka yönetiminde deneyimli bir uzman ile

tartıştıktan sonra kan transfüzyonunun düşünölebileceği belirtilmektedir. Ayrıca rehberde sıtma tedavisinde artesunate kullanılıyorsa ilacın parazit yükünü hızlı bir şekilde düşöreceğine vurgu yapılarak bu durumda kan transfüzyonunun olası yararının sınırlı olabileceğinden bahsedilmektedir.

Eşzamanlı antibiyotik kullanımı

Sepsis ve şiddetli sıtma birlikte olabilir ve orta ve yüksek bulaş olan bölgelerde özellikle çocuklarda tanı örtüşmektedir. Bu nedenle bakteriyel enfeksiyon ekarte edilene kadar orta ve yüksek bulaş olan bölgelerde şiddetli sıtma şüpheli çocuklara antimalaryal ilaçlarla beraber geniş spektrumlu bir antibiyotik verilmelidir. Antibiyotik vermeden önce kan kültürü alınmalıdır. Antimalaryal tedavi başladıktan sonra açıklanamayan kötüleşme takip eden bakteriyel bir enfeksiyondan kaynaklanabilir.

Sekonder pnömoni gelişen hastalarda aspirasyon olduğuna dair kanıt varsa geniş spektrumlu bir antibiyotik ile ampirik tedavi verilmelidir. Çocuklarda parazitin temizlenmesine rağmen devam eden ateş durumunda sistemik *Salmonella* enfeksiyonları ve özellikle kateterli hastalarda üriner sistem enfeksiyonları gibi diğer olası etmenler ekarte edilmelidir. Antibiyotik tedavisi kültür ve duyarlılık sonuçlarına göre düzenlenmelidir.

Antikonvülzanların kullanımı

Serebral sıtmada konvülsiyonların tedavisi diğer herhangi bir sebebe bağlı olarak gelişen tekrarlayan nöbetlerin tedavisi ile aynıdır. İntravenöz (veya mümkün değilse rektal) benzodiazepinler veya intramüsküler paraldehid verilir.

Önerilmeyen tedaviler

Şiddetli sıtmada yüksek mortaliteyi düşörmek için çeşitli birleşik tedaviler değerlendirilmiş ancak hiç birisinin etkili olmadığı hatta bazılarının zararlı olduğu bulunmuştur. Heparin, prostasiklin, desferrioksamin, pentoksifilin, düşük moleköl ağırlıklı dekstran, üre, yüksek doz kortikosteroid, aspirin, anti-TNF antikoru, siklosporin A, dikloroasetat, adrenalin, hiperimmun serum, N-asetilsistein ve albümin uygulaması önerilmemektedir. Kortikosteroid kullanımı gastrointestinal kanama ile nöbet riskini arttırır ve koma süresini uzatır.

Oral tedavi alamayan hastalar

Bazı hastalar sıtma tedavi ilaçlarını yutamadıkları ya da aldıkları ilaçları kusarak çıkardıkları için oral tedavi alamamaktadır. Bu durumda 1-2 gün parenteral tedavi gerekebilmektedir. Bu hastalara her ne kadar şiddetli sıtmanın bulgularını göstermeseler de şiddetli sıtma tedavisinin başlangıcında kullanılması önerilen artesunate ampul uygulanmalıdır. Daha sonra tam doz AKT ile tedavi edilmelidirler.

Ateş düşürücülerin kullanımı

Küçük çocuklarda kusma, ilacın çıkarılması ve nöbetlere genellikle ateş eşlik etmektedir. Çocuklarda vücut sıcaklığı 38.5°C'nin üzerine çıktığında ateş düşürücüler kullanılabilir. Sıtma tedavisinde 4 saatte bir 15 mg/kg dozunda parasetamol veya 5 mg/kg dozunda ibuprofen çocuğun ateşini düşürmede başarılıdır. Aspirin ve diğer non steroid antiinflamatuvar ilaçlar gastrointestinal kanama, renal yetmezlik ve Reye sendromu riski nedeniyle önerilmemektedir.

Anti emetiklerin kullanımı

Akut sıtma enfeksiyonunda kusma sıklıkla görülmekte ve çok şiddetli olabilmektedir. Oral tedavi tolere edilene kadar parenteral anti malaryal ilaç uygulaması gerekebilmektedir. Anti emetik ilaçların sedatif etkileri ve nöropsikiyatrik yan etkileri olabileceğinden şiddetli sıtmanın kliniğini gölgeleyebilmektedirler. Bu nedenle dikkatli kullanılmalıdırlar.

Nöbetlerin yönetimi

Jeneralize nöbetler *P. falciparum* sıtmasında çocuklarda oldukça yaygındır. Falciparum sıtmasından kaynaklanan serebral patoloji ve febril nöbetler üst üste gelmektedir. Nöbetler serebral sıtmanın prodromu olabilmektedir. Bu nedenle 24 saat içerisinde iki veya daha fazla nöbet geçiren hastalar şiddetli sıtma kabul edilerek tedavileri düzenlenmelidir. Nöbetler devam ederse hava yolu açılmalı ve antikonvulzanlar verilmelidir. Nöbet sona erdiğinde ateş 38.5 °C'nin üzerinde ise ateş düşürücüler verilebilir. Profilaktik antikonvulzan kullanımının yararlı olduğuna dair kanıt bulunmamaktadır, komplikasyonsuz sıtma tedavisinde önerilmez.

ÖZELLİKLİ RİSK GRUPLARINDA SITMA TEDAVİSİ

Çocuklar, gebe kadınlar ve antimalaryal ilaçların farmokinetiklerini değiştirerek optimal doz altında kalmasına sebep olan güçlü enzim indükleyici ilaç (örneğin rifampisin, efavirenz gibi) kullananlar sıtma açısından özellikli risk gruplarını oluşturmaktadır. Bu hastalara güncel sıtma tedavi ilaç dozlarının uygulanması tedavide başarısızlıklara yol açmaktadır. Tedavi başarısızlıklarını önlemek için tek seferde kullanılan ilaç dozunun arttırılması, ilaç dozu sıklığının veya süresinin arttırılması veya sıtma tedavi protokolüne ilave antimalaryal ilaç eklenmesi gibi farklı çözümler olmakla beraber en iyisinin hangisi olduğu sıklıkla belirsizdir. Arttırılmış AKT rejimlerinin kabul edilebilirliği, tolerabilitesi, güvenilirliği ve etkililiği özel durumlarda değerlendirilerek acilen hastanın tedavisine başlanmalıdır.

Gebe ve emziren kadınlar

Gebelerde sıtma vaka yönetimi kadın doğum uzmanı ve pediatri uzmanı ile iş birliği içerisinde yapılmalıdır. Gebelerde komplikasyon gelişiminin takibi için anne ve fetüsün kalp atışlarının izlenmesi dahil yakın izlem gerekmektedir. Doğuma yakın olanlarda erken doğum düşünülebilir.

İlk trimesterdeki gebe kadınlarda komplikasyonsuz falciparum sıtma tedavisinde en güvenli tedavi kinin + klindamisin (10 mg/kg, günde 2 kez) tedavidir. Kinin yoksa veya tedavide başarısız olursa AL + klindamisin kullanılabilir.

Gebeliğin ikinci ve üçüncü trimesterindeki kadınlarda diğer erişkinlere göre şiddetli sıtma gelişme riski daha yüksektir. Sıtma enfeksiyonlu gebelerde fetüs ölümü ve erken doğum sık görülür. Gecikmeden tam doz parenteral artesunate ile tedaviye başlanmalıdır.

Hipoglisemi ve pulmoner ödem bulguları gebelerdeki şiddetli falciparum sıtmasında oldukça yaygındır. Sıtma teşhis edilen gebe kadınlarda acilen kinin tedavisine başlanmalıdır. Kinin tedavi süresince hipoglisemi görülme oranının artacağı göz önünde bulundurularak kan glukozu sık sık kontrol edilmelidir.

İkinci ve üçüncü trimesterde artemisinin türevlerinin kullanımının anne ve fetüs üzerine bir yan etkiye sebep olduğuna dair bir bildirim bulunmamaktadır. Bu nedenle ikinci ve üçüncü trimesterdeki gebelerde komplikasyonsuz *P. falciparum* tedavisinde AKT'lerin kullanımı önerilmektedir. Gebeliğin geç döneminde kinin hipoglisemi riskini arttırdığından sadece AL yoksa komplikasyonsuz *P. falciparum* tedavisinde klindamisin ile beraber kullanılmalıdır. Gebelerde primakin ve tetrasiklin kullanılmamalıdır.

Emziren kadınlarda sıtma tedavisinde yenidoğanın kemiklerine ve dişlerine potansiyel etkisinden dolayı tetrasiklin kontrendikedir. Benzer şekilde emziren kadınların primakin de kullanmaması önerilmektedir. Primakin tedavisi emzirme sona erene kadar ertelenebilmektedir.

Çocuklarda sıtma tedavisi

Artemisinin deriveleri küçük çocuklar tarafından iyi tolere edilmektedir, kullanımı güvenlidir. AKT seçiminde eşlik eden ilacın güvenilirliği ve tolerabilitesi dikkate alınmalıdır. Altı aydan küçük çocuklarda her ne kadar yenidoğanlarda toksik olduğuna dair herhangi bir veri olmasa da primakin verilmemelidir. Benzer şekilde yenidoğan çocuklarda sıtma tedavisinde tetrasiklin de kullanılmamalıdır. Bu istisnalar dışındaki tüm diğer sıtma tedavi ilaçlarının yenidoğanlarda ciddi toksik etkisi yoktur.

Yenidoğanlarda ve küçük çocuklarda *P. falciparum* sıtmasının tedavisinde gecikme fatal olarak sonuçlanabilmektedir. Küçük çocuklarda sıtma tedavisinde uygun dozun verilmesi ve küçük çocuklar erişkinlere göre daha fazla kusma eğiliminde olduklarından verilen dozun devamlılığının sağlanması son derece önemlidir. Verilen ilacın tadı, kıvamı ve gastrointestinal tolerabilitesi çocukların ilacı geri çıkarmasının temel belirleyicileridir. Tedavi ilacının verilmesinden sonraki bir saat içinde çocuklar ilacı geri çıkardığında ya da kustuğunda aynı dozda ilaç tekrar verilmelidir. Yenidoğanlarda sıtma kliniği hızlı bir şekilde kötüleşebileceğinden parenteral tedavi uygulaması düşünülebilir.

Küçük çocuklarda pek çok ilaçta doz ayarlaması vücut alanına göre yapılmakla beraber sıtma tedavi ilaçlarının dozları kolay hesaplanabilmesi için kilogram başına standart doz olarak hesaplanmaktadır. Ağırlığı 5 kg'dan düşük olan yenidoğanlarda

tedavi yanıtı yakından takip edilerek kilogram başına aynı standart doz ile tedavi edilmelidir.

Malnütrisyonlu çocuklarda diyare veya kusma, ince bağırsak mukozasında atrofi sıtma tedavi ilaçlarının oral absorpsiyonunu azaltabilir. Hipoalbuminemi protein bağlanmasını azaltabilir ve metabolik atılımı arttırabilir. Malnütrisyonlu çocuklarda sıtma tedavi ilaçları ile ilgili farmokinetik çalışmalar oldukça sınırlı olduğundan bu hastaların tedavileri yakın gözlem altında yapılmalıdır.

Çocuklarda şiddetli ve komplikasyonlu falciparum sıtma tedavisi

Çocuklarda şiddetli sıtmanın klinik sunumu; serebral sıtma, ağır anemi ve respiratuvar distress/asidozdur. Serebral sıtmanın özellikleri bilinç bozukluğu, nöbetler, bozulmuş solunum olmasıdır. Hipoglisemi, metabolik asidoz, dolaşım şoku ve elektrolit bozukluğu da olabilmektedir. Çocuklarda şiddetli veya komplikasyonlu sıtma yönetimi acil değerlendirmeyi ve solunum ve kardiyovasküler desteği içeren destekleyici bakımı gerektirmektedir. Bu çocuklar pediatrik yoğun bakım ünitesinde pediatrik enfeksiyon hastalıkları uzmanından destek alınarak tedavi edilmelidir. Sadece şok olan çocuklarda %0.9 saline veya %4.5 albümin ile sıvı desteği önemlidir. Hipoglisemi şiddetli sıtmanın en yaygın komplikasyonu olduğundan kan glukoz seviyesi yakından takip edilmelidir. İhtiyaç halinde %10 glukoz ile hipoglisemi düzeltilmelidir. Sıklıkla eşlik eden bakteriyel septik şok ve menenjit şiddetli sıtmadan ayırt etmek veya dışlamak zor olduğundan bakteriyel enfeksiyon dışlanana kadar şiddetli sıtması olan çocuklara ampirik geniş spektrumlu antibiyotikler verilmelidir.

Kilolu ve obez erişkinlerde sıtma tedavisi

Obez hastalarda diğer dokulara göre vücudun yağlı bölgelerine daha az ilaç gitmektedir. Bu nedenle bu hastalarda doz hesaplamasında gerçek ağırlıkları değil tahmini yağsız ideal ağırlıkları kullanılmalıdır. Kilolu ancak obez olmayan hastalarda tedavi ilaç dozu gerçek ağırlıklarına göre hesaplanmalıdır.

HIV ile ko-enfekte sıtma hastalarının tedavisi

Sıtma ve HIV enfeksiyonun yaygın olarak görüldüğü coğrafi bölgeler kesiştiğinden pek çok kişide ko-enfeksiyon olabilmektedir. HIV'e bağlı immünsüpresyon sıtma bulgularını şiddetlendirebilmektedir. HIV enfekte gebe kadınlarda plasental sıtma bebeklerin doğum kilosunu olumsuz olarak etkilemektedir. HIV enfeksiyonu olanların AKT'lere olan terapötik cevapları ile ilgili bilgi kısıtlı olduğundan HIV/AIDS hastalarının tedavilerinin genel sıtma tedavi önerileri doğrultusunda düzenlenmesi önerilmektedir.

Ancak bu hastaların tedavisinde kullanılan antiretroviral ilaçlar ile sıtma tedavi ilaçlarının etkileşimi göz önünde bulundurulmalıdır. Afrika'da sıtmanın endemik olduğu bir bölgede yapılan bir çalışma komplikasyonsuz sıtmalı olan çocuklarda AL ile tedavide lopinavir-ritonavir temelli antiretroviral tedavi alanlarda, non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor temelli antiretroviral tedavi alanlara göre daha az nüks görüldüğü tespit edilmiştir. Lopinavir-ritonavir veya tek başına ritonavir alanlarda kinin uygulaması değişik sonuçlar ortaya çıkarmıştır. Genel sıtma tedavisinde önerilen tedavi dozlarının değiştirilmesine yetecek kadar kanıt bulunmamaktadır ancak kinin tedavisi uygulanan HIV/AIDS hastalarının yakından takip edilmesi gerekmektedir.

Tüberküloz ile ko-enfekte sıtma hastalarının tedavisi

Rifamisinler özellikle rifampisin sıtma tedavi ilaçlarının etkililiğini değiştirebilmektedir. Erişkinlerde kinin ile sıtma tedavisi esnasında rifampisin kullanımı kinin seviyesini belirgin bir şekilde düşürmekte ve nüks oranını beş kat arttırmaktadır. HIV taşıyıcısı ve rifampisin kullanan tüberküloz hastalarında artemether + lumefantrine etken maddesinin etkililiği düşmektedir. Ancak bu veriler sıtma tedavisinde önerilen tedavi dozlarının değiştirilmesi için yeterli değildir. Bu nedenle bu hastalarda enfeksiyonun nüks etme olasılığının yüksek olduğu göz önünde bulundurularak yakın takip altında sıtma tedavisi yapılması uygun olacaktır.

İmmunitesi olmayan ziyaretçiler

Sıtma endemik ülkelerde yaşamadığı için doğal immunitesi olmayan komplikasyonsuz *P. falciparum* vakaları artemether + lumefantrine ile tedavi edilmelidir. Sıtmanın endemik olmadığı ülkelerde yaşayan ve sıtma bulaşının olduğu

ülkelerde enfekte olan ziyaretçilerde şiddetli sıtma gelişme riski daha yüksektir. Bu nedenle yurtdışı kaynaklı (emporte vakalar) sıtma vakalarında tedaviye bir an önce başlanmalıdır. *P. vivax*, *P. ovale* ve *P. malariae* sıtma enfeksiyonlarının tedavisi parazitin alındığı ülkedekiler ile aynı olmalıdır.

Komplikasyonsuz hiperparazitemi

Komplikasyonsuz hiperparazitemi; şiddetli sıtma bulgularını göstermemekle beraber parazitemisi %4 veya daha fazla olan hastalarda bulunmaktadır. Falciparum sıtmasında bu hastalarda hayati organ disfonksiyonu ile beraber şiddetli sıtma gelişme riski daha yüksektir. İmmunitesi düşük kişilerde parazit yoğunluğu %2'yi (100 000/µL) geçtiğinde mortalite olasılığı artmaktadır. Bu nedenle sıtma endemik ülkelerden paraziti alan, şiddetli sıtma bulgusu göstermeyen ancak hiperparazitemi saptanan falciparum sıtması olan ülkemiz vatandaşlarının hastaneye yatırılarak yakından takip edilmesi son derece önemlidir. Tedaviye en az 24 saat süre ile artesunate ampul kullanılarak başlanması uygun olacaktır. Artesunate ampul tedavisinden sonra AL veya kinin + tetrasiklin (veya doksisisiklin veya klindamisin) ile tedavinin tamamlanması şiddetli sıtma bulgularının gelişmesini önleyebilmektedir. Komplike olmayan hiperparazitemili hastalar atovaquone-proguanil ile tedavi edilmemelidir.

%10 ve üzeri parazitemiler komplikasyon olmasa dahi şiddetli sıtma olarak kabul edilmektedir. Bu hastalarda şiddetli sıtma tedavisi yapılmalıdır.

Sebebiyet verilen ve konjenital sıtma vakalarında tedavi

Sivrisinek ile doğal bulaş dışında; kan transfüzyonu, organ transplantasyonu, greftler ve kontamine enjektör veya iğnelerin ortak kullanımı gibi sivrisinek dışı bulaş (Sebebiyet Verilen) sonrası gelişen sıtma enfeksiyonları ile anneden enfekte eritrositlerin plasenta yoluyla doğum öncesi veya doğum esnasında bebeğe geçişle olan konjenital sıtma enfeksiyonlarında parazitin sadece kan evresine yönelik tedavi yapılmalıdır. Bu tür bulaşlarda *P. vivax* ve *P. ovale* enfeksiyonlarında karaciğer evresine yönelik tedaviye gerek yoktur.

Mikst sıtma enfeksiyonları

Mikst sıtma enfeksiyonları endemik bölgelerde oldukça yaygındır. Örneğin Tayland'da oldukça düşük sıtma bulaşı olmasına rağmen akut vivax sıtması olan hastaların %8'inde ayrıca *P. falciparum* enfeksiyonu vardır. *P. falciparum* vakalarının üçte birinde ilk tanıda atlanmış vivax sıtmasına bağlı nüksler olmaktadır. Mikst enfeksiyonlar en iyi PCR gibi nükleik asit amplifikasyon teknikleri ile tespit edilebilirler. Rutin mikroskopik incelemede eksik değerlendirme ile *P. vivax* gözden kaçabilir. Pek çok Hızlı Tanı Testi mikst enfeksiyonları tespit edemez veya duyarlılıkları çok düşüktür. AKT'ler tüm sıtma türlerine etkili olduğundan mikst enfeksiyonlarda ilk tercih olmalıdır.

SITMA VAKASI TEDAVİ ÖNERİLERİ (ÖZET) (Ek 4)

Komplikasyonsuz <i>P. falciparum</i> sıtmasının tedavisi
Komplikasyonsuz <i>P. falciparum</i> sıtması olan çocuk ve erişkinler (ilk trimesterdeki gebeler hariç) artemether + lumefantrine ile 3 gün tedavi edilmelidir.
Özel risk gruplarında komplikasyonsuz <i>P. falciparum</i> tedavisi
<i>Gebeliğin ilk trimesteri</i>
Gebeliğin ilk trimesterinde komplikasyonsuz <i>P. falciparum</i> sıtması 7 günlük kinin + klindamisin ile tedavi edilmelidir.
<i>Kilosu 5 kg'dan düşük çocuklar</i>
Kilosu 5 kg'ın altında olan çocuklarda komplikasyonsuz <i>P. falciparum</i> sıtması artemether + lumefantrine ile kilosu 5 kg olan çocuklarla aynı mg/kg doz ile tedavi edilmelidir.
<i>İmmunitesi olmayan ziyaretçiler</i>
Sıtmanın endemik olmadığı ülke vatandaşlarında komplikasyonsuz <i>P. falciparum</i> vakaları artemether + lumefantrine ile tedavi edilmelidir.
<i>Hiperparazitemi</i>
Hiperparazitemili <i>P. falciparum</i> hastalarında tedavi başarısızlığı, şiddetli sıtma ve ölüm riski yüksektir. Bu hastalar artemether + lumefantrine ile tedavi edilirken yakından takip edilmelidir.
<i>P. falciparum</i> bulaşının önlenmesi
Sıtma bulaşının başlama riskinin olduğu bulaş sezonunda tek doz 0.25 mg/kg primakin (gebeler, 6 aydan küçük çocuklar ve 6 aydan küçük çocukları emziren kadınlar hariç) verilebilir. Hastanın G6PD seviyesine bakmaya gerek yoktur.

Komplikasyonlu *P. falciparum* sıtmasının tedavisi

Şiddetli sıtmada erişkin ve çocuklar (yenidoğan, tüm trimesterdeki gebeler, emziren kadınlar dahil) intravenöz veya intramüsküler olarak en az 24 saat olmak üzere oral alıma geçene kadar artesunate ile tedavi edilmelidir. Hasta 24 saat artesunate ile tedavi edildikten ve oral tedaviyi alabilecek duruma gelince 3 günlük artemether-lumefantrine tablet ile (ilk trimesterdeki gebeler hariç) tedavi tamamlanmalıdır. İlk trimesterdeki gebelerin tedavisinde kinin kullanılmalıdır.

Küçük çocuklarda parenteral artesunate doz ayarlaması

Kilosu 20 kg'ın altında olan çocuklarda artesunate dozu 3 mg/kg olarak hesaplanmalıdır.

***P. falciparum* bulaşının önlenmesi**

Sıtma bulaşının başlama riskinin olduğu bulaş sezonunda tek doz 0.25 mg/kg primakin (gebeler, 6 aydan küçük çocuklar ve 6 aydan küçük çocukları emziren kadınlar hariç) verilebilir. G6PD seviyesine bakmaya gerek yoktur.

Komplikasyonsuz *P. vivax*, *P. ovale*, *P. malariae* ve *P. knowlesi* sıtma tedavisi

Kan evresi enfeksiyonları

Kesin olarak sıtma etkeninin türü bilinmiyorsa, komplikasyonsuz *P. falciparum* gibi tedavi edilmelidir.

Komplikasyonsuz tüm *P. vivax*, *P. ovale*, *P. malariae* ve *P. knowlesi* enfeksiyonlarında; erişkin ve çocuklar parazitin alındığı bölgede klorokine karşı direnç gelişmediği biliniyorsa klorokin ile güncel direnç durumunun bilinmediği durumlarda AL (birinci trimester gebeler hariç) ile tedavi edilmelidir. *P. knowlesi* enfeksiyonları kemoprofilaktik amaçla kullanılmadıysa atovaquane-proguanil tablet ile de tedavi edilebilir. İlk trimesterdeki gebeler kinin ile tedavi edilmelidir.

***P. vivax* ve *P. ovale* sıtmasında nükslerin önlenmesi**

Nükslerin önlenmesi amacıyla primakin uygulaması için G6PD enzim durumu önemlidir.

Nüksleri önlemek için, *P. vivax* ve *P. ovale* sıtmasında çocuklar (6 aydan küçük çocuklar hariç) ve erişkinler (gebeler, 6 aydan küçük çocuğunu emzirenler, G6PD enzim eksikliği olanlar hariç) 14 gün (0.25 mg/kg veya 0.5 mg/kg günlük) boyunca tedavi edilmelidir.

G6PD enzim eksikliği olanlar, potansiyel primakine bağlı hemoliz için yakın tıbbi gözlem altında haftada tek doz 0.75 mg/kg dozunda 8 hafta tedavi edilmelidir.

G6PD enzim durumu bilinmiyorsa ve G6PD düzeyine bakılmıyorsa primakin tedavisinin riskleri ve yararları değerlendirilerek primakin kullanıp kullanmamaya karar verilmelidir.

Komplikasyonlu *P. vivax*, *P. ovale*, *P. malariae* ve *P. knowlesi* sıtmasının tedavisi

Komplikasyonlu tüm *P. vivax*, *P. ovale*, *P. malariae* ve *P. knowlesi* enfeksiyonlarında erişkin ve çocuklar (yenidoğan, tüm trimesterdeki gebeler, emziren kadınlar dahil) intravenöz veya intramüsküler olarak en az 24 saat olmak üzere oral alıma geçene kadar artesunate ile tedavi edilmelidir. Hasta 24 saat artesunate ile tedavi edildikten ve oral tedaviyi alabilecek duruma gelince 3 günlük artemether-lumefantrine tablet ile (ilk trimesterdeki gebeler hariç) tedavi tamamlanmalıdır. İlk trimesterdeki gebeler kinin ile tedavi edilmelidir. *P. knowlesi* enfeksiyonlarında AL yerine kemoprofilaktik amaçla kullanılmadıysa atovaquane-proguanil tablet tercih edilebilir.

KAYNAKLAR

1. Centers for Disease Control and Prevention. Infectious Diseases Related to Travel.<http://wwwnc.cdc.gov/travel/yellowbook/2016/infectious-diseases-related-to-travel/malaria>, [Erişim 05 Ocak 2017].
2. Health Canada. Canadian recommendations for the prevention and treatment of malaria among international travellers. *CCDR2004*; 30S1:1-62.
3. Konak Ő, Polat M. 2015. Glukoz 6 fosfat dehidrogenaz enzim eksikliği; tanı ve tedavi. *MAKÜ Sag. Bil. Enst. Derg.* 3(2): 77-83.
4. Lalloo DG, Shingadia D, Bell DJ, Beeching NJ, Whitty CJM, Chiodini PL. UK malaria treatment guidelines 2016. *Journal of Infection* (2016) 72, 635e649.
5. Lalloo DG, Shingadia D, Pasvol G, Chiodini PL, Whitty CJ, Beeching NJ, Hill DR, Warrell DA, Bannister BA. UK malaria treatment guidelines. The British Infection Society. Published by Elsevier Ltd. 2006.12.003 *Journal of Infection* (2007) 54, 111e121.
6. National Institute of Malaria Research New Delhi. Guidelines for Diagnosis and Treatment of Malaria in India 2014. Third edition; 2014.
7. Ministry of Health. Guidelines for Case Management of Malaria in Ghana.3rd edition; 2014.
8. Minutes of the Technical Expert Group (TEG) on Drug Efficacy and Response Crowne Plaza Hotel, Geneva, Switzerland–10–11 December 2015. <http://www.who.int/malaria/mpac/mpac-mar2016-teg-der-report-session3.pdf?ua=1>, [Erişim 05 Ocak 2017].
9. Marks M, Gupta-Wright A, Doherty J F, Singer M, Walker D. Managing malaria in the intensive care unit. *British Journal of Anaesthesia* 113 (6): 910–21 (2014) Advance Access publication 19 June 2014. doi:10.1093/bja/aeu157.
10. Republic of Kenya Ministry of Public Health and Sanitation Ministry of Medical Services. National Guidelines for the Diagnosis, Treatment and Prevention of Malaria in Kenya. Third edition; 2010.
11. T.C. Sağlık Bakanlığı, Türkiye Halk Sağlığı Kurumu. Sıtma Hastalığı İle Mucadele Hizmetlerinin Yürütülmesi Genelgesi. 2016/2, 2016.
12. Telören B. Edirne İl Merkezinde 7-12 Yaş Grubu Çocuklarda Glukoz-6-Fosfat Dehidrogenaz Enzim Eksikliği Taraması. Uzmanlık Tezi. T.C. Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları Anabilim Dalı, 2008.

13. World Health Organization. WHO Global Malaria Programme World Malaria Report 2015. WHO Press, Geneva, Switzerland, World Health Organization; 2015.
14. World Health Organization. WHO Global Malaria Programme World Malaria Report 2016. Geneva, Switzerland, World Health Organization; 2016.
15. World Health Organization. WHO Global Malaria Programme World Malaria Report 2017. Geneva, Switzerland, World Health Organization; 2017.
16. World Health Organization. Emergency Response to Artemisinin Resistance in the Greater Mekong Subregion. Regional Framework for action 2013-2015. WHO Press, Geneva, Switzerland, World Health Organization; 2013.
17. WHO Global Malaria Programme. Malaria Case Management Operations Manual. World Health Organization. 2009.
18. World Health Organization. Management of severe malaria: a practical handbook-3rd edition. Geneva, Switzerland; 2012.

EKLER

Ek 1. Sıtma - İlk Değerlendirme ve Vaka Yönetim Algoritması*



Önemli bilgi

- Sıtma tropik ve sub-tropikal bölgelerde yaygındır.
- Korunma amaçlı ilaç kullanımı sıtmayı dışlamaz.
- Sıtma hastalarında klinik çok hızlı ilerleyebilir.
- Sıtma vakalarının bildirimi mutlaka yapılmalıdır.

ÖNCELİK

- Son 1 yıl içerisinde sıtma endemik bölge seyahati olan ateşi olsun veya olmasın tüm hastalar sıtma açısından değerlendirilmelidir.
- Son 3 hafta içinde dönenlerde ayırıcı tanıda viral hemorajik ateş, avian influenza, SARS gibi hastalıklar da göz önüne alınmalıdır. Ancak gecikmeden sıtma için kan örneği alınmalıdır.

Sıtmada erken tanı ve uygun tedavi hayat kurtarır!

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

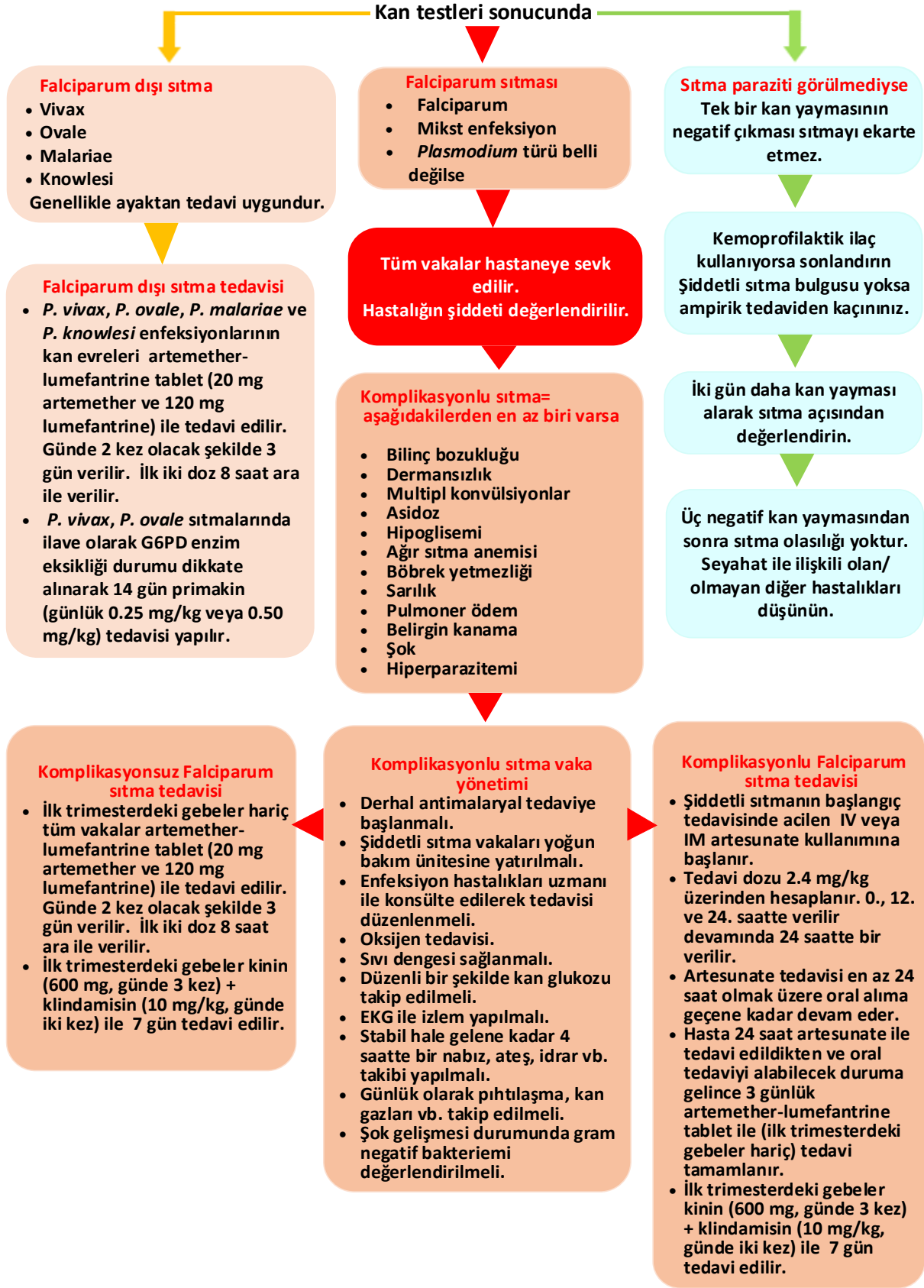
- Semptomlar non spesifiktir, ateş/terleme/titreme, halsizlik, miyalji, baş ağrısı, ishal, öksürük, sarılık, konfüzyon ve nöbetler varsa sıtma düşünülmelidir.
- Seyahat edilen ülke, kısa süreli duraklanan yerler ve dönüş tarihi göz önüne alınmalıdır. Falci parum sıtması genellikle döndükten sonraki ilk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

Tüm hastalarda yapılması gereken tetkikler

- İnce ve kalın yayma hazırlanarak laboratuvara gönderilmeli ve bir saat gibi kısa bir sürede değerlendirilmesi sağlanmalı.
- Trombositopeni için tam kan sayımı, üre & elektrolitler, karaciğer fonksiyon testleri, kan şekeri,
- Tifo ve diğer bakteriyemiler için kan kültürü,
- Hemoglobüri için idrar dipstick ve idrar kültürü. İshal varsa dışkı mikroskopisi ve kültürü,
- Toplum kökenli pnömoniyi ekarte etmek için akciğer grafisi.

Falci parum sıtma tanısı kesinleştğinde

- Tahmini enfekte eritrosit yüzdesi.
- **Komplike enfeksiyonlarda** pıhtılaşma değerlendirmesi, arteryel kan gazları ve EKG.
- Gebelik olasılığı varsa gebelik testi, gebe kadınlar şiddetli sıtma açısından daha risklidir.



*Marks M, Gupta-Wright A, Doherty J F, Singer M, Walker D. Managing malaria in the intensive care unit. British Journal of Anaesthesia 113 (6): 910–21 (2014) (Public Health England, Health Protection Agency and British Infection Association)
Algorithm for Initial Assessment and Management of Malaria in Adults.)

Ek 2. Glasgow Koma Skalası

Cevap şekli	Cevap	Puan*
Göz açma	Herhangi bir uyarı verilmeden kendiliğinden gözlerini açar	4
	Normal veya yüksek sesle gözlerini açar	3
	Sadece ağrılı uyarı verildiğinde gözlerini açar	2
	Ağrılı uyarı verildiğinde de gözlerini açmaz	1
Motor cevap	Basit komutları yerine getirebilir	6
	Ağrılı uyarıyı lokalize edebilir ve uyarının kaynağını uzaklaştırmaya çalışır	5
	Ağrıya karşı amaçsız hareket eder ve ağrıdan uzaklaşmaya çalışır	4
	Anormal fleksör yanıt veya dekortike duruş; ağrıya karşı dirsek ve bileklerde fleksiyon olurken alt bacaklarda ekstansiyon olur	3
	Anormal ekstansör yanıt veya deserebre duruş; ağrıya karşı alt ve üst ekstremitelerde ekstansiyon olur	2
	Ağrıya karşı ekstremitelerde hiçbir cevap yoktur	1
Sözel cevap	Yer, zaman ve kişi oryantasyonu tamdır	5
	Oryantasyon bozuk, konfüzedir. Kelimeleri doğru söylemekle birlikte, verdiği cevaplar kendisine sorulan sorunun karşılığı olmayabilir	4
	Çok az anlamı olan ya da hiç olmayan kelime ve vurgularda bulunur	3
	Anlaşılmaz seslerle cevap verir	2
	Hiç sözel cevap yoktur	1
Toplam		3-15

*13-15 puan: Hafif düzey beyin hasarı

9-12: Orta düzey beyin hasarı

≤8: Ciddi düzey beyin hasarı

Ek 3. Blantyre Koma Skalası

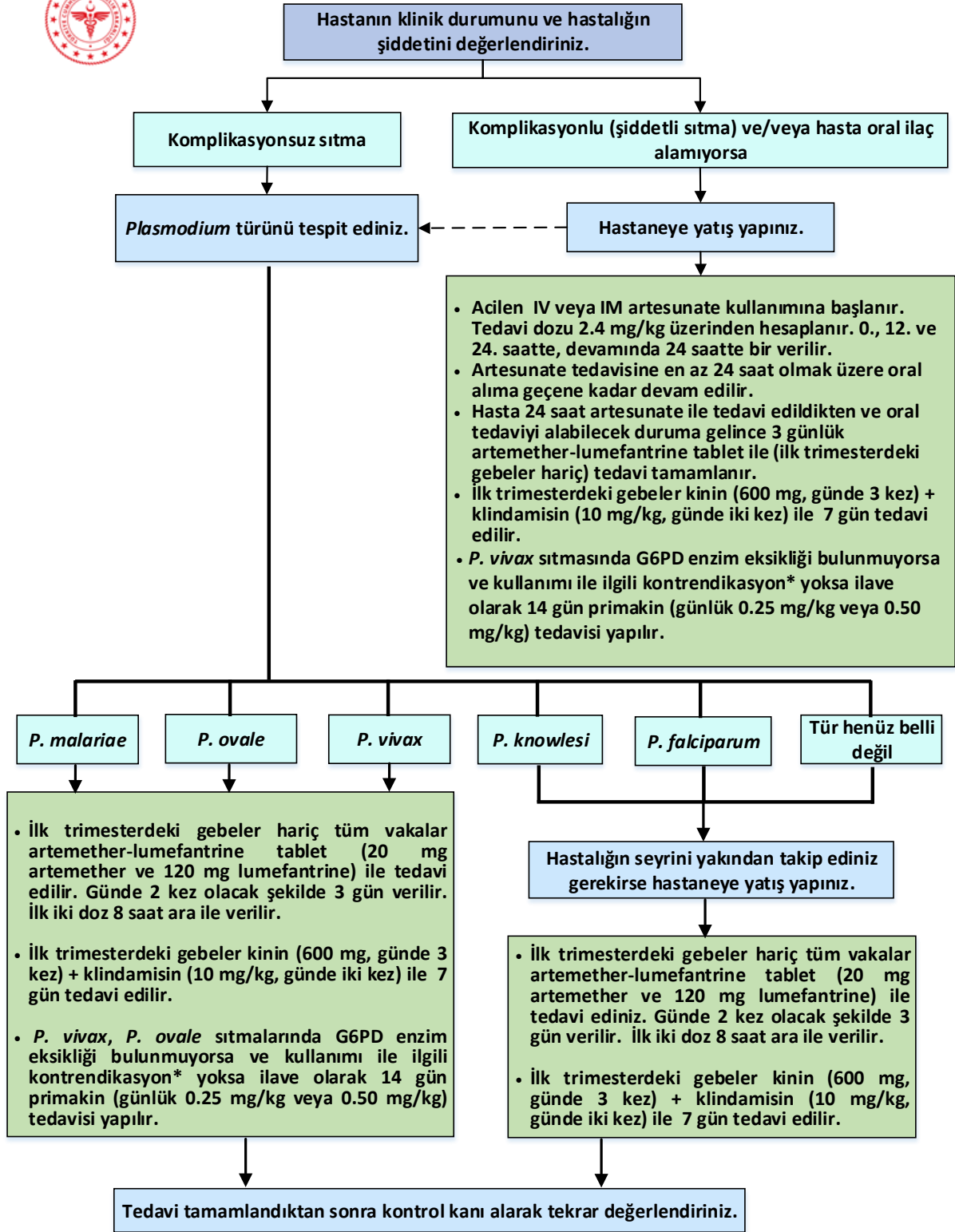
Cevap şekli	Cevap	Puan*
Göz hareketleri	Amaca yönelik (annesinin yüzünü izler)	1
	Amaçsız	0
Motor cevap	Ağrılı uyarıyı lokalize edebilir	2
	Ağrıya karşı bacaklarını çeker	1
	Spesifik olmayan cevap veya cevap yok	0
Sözel cevap	Uygun ağlama	2
	İnleme veya uygun olmayan ağlama	1
	Hiç cevap yok	0
Toplam		0-5

* 4-5 puan: Normal

2-3: Orta düzey beyin hasarı

0-1: Ciddi düzey beyin hasarı

Ek 4. Sıtma Tedavi Algoritması



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

