

Plasmodium vivax'a bağlı serebral malarya olgusu

A case of Plasmodium vivax related cerebral malaria

Süleyman Bayraktar¹, Seher Tabanlı Bayraktar², Haldun Emiroğlu¹, Murat Elevli¹

Sıtmalı hastada ağrının yerinin belirlenememesi ve ensefalopatinin başka herhangi bir nedenle açıklanamaması durumu serebral malarya olarak tanımlanır. Sıklığı kesin olarak bilinmemektedir. Plasmodium vivax'a bağlı serebral malarya Plasmodium falciparum'a göre çok daha nadirdir. Nadir rastlanması dolayısıyla Plasmodium vivax'a bağlı 7 yaşında bir çocuk serebral malarya olgusu sunulmuştur.

Anahtar kelimeler: serebral malarya, plasmodium vivax

Cerebral malaria is distinct from malaria with uncontrollable general pain and encephalopathy with no other cause. Although the definite percentage of cerebral malaria cases is not stated in the literature, plasmodium vivax related cerebral malaria is much rare than plasmodium falciparum. Because of its rarity, a seven-year old female patient with plasmodium vivox cerebral malaria in presented.

Key words: cerebral malaria, plasmodium vivax

Giriş

Sıtma, Plasmodium (P.) ailesine ait protozoalar tarafından meydana getirilen paraziter bir hastalıktır. Anofel cinsi dişi sivrisinekler insanlardan kan emerken P. vivax, P. ovale, P. malariae veya P. falciparum bulaştırırlar. Bulaştırılan plasmodium türüne göre değişen titremeli ve aralıklı ateş nöbetleri, anemi, splenomegali gibi önemli komplikasyonlara sebep olabilir. Sıtmalı bir hastada hipoglisemi, nöbet sonrası dönem veya diğer sebeplerle açıklanamayan bilinç bozukluğu tablosunda serebral malarya terimi kullanılır (1).

Sıtma tüm dünyada yaygın bir paraziter enfeksiyondur. Her yıl dünyada 300-500 milyon yeni sıtma olgusu meydana gelmekte olup bunların yaklaşık 1,5-2,7 milyonu ölmektedir. Sıtmadan ölümlerin çoğu 5 yaş altı çocuklarda görülür (2). Serebral malarya nadir olmakla birlikte sıklığı bilinmemekte, ancak P. falciparum ile daha sık görülmekte ve ölüm oranı bütün tedavi yöntemlerine rağmen %4-46 olarak bildirilmektedir (3, 4).

Patofizyolojisi, plasmodiumların beyinde meydana getirdiği

hipoksi sonucu bilinç değişikliği ile açıklanmaya çalışılsa da, son zamanlarda metabolik bir ensefalopati tablosu olduğu yönündeki görüşler daha çok destek görmektedir (4).

Olgu

Daha önce herhangi bir şikayeti olmayan 7 yaşındaki kız hasta kliniğimize gelmeden yaklaşık 10 gün önce ateş, üşüme, titreme, halsizlik şikayetleri nedeniyle Diyarbakır'da bir kliniğe başvurmuştu. Burada yapılan kalın damla kan incelemesinde Plasmodium parazitlerinin görülmesi üzerine sıtma tanısı konularak Klorokin ve Primetamin tedavisi planlanmış, ancak Primetamin tabletin tadı hasta tarafından acı bulunarak ilaç kullanılmamıştı. Daha sonra ailesinin İstanbul'a taşınması ve şikayetlerinin düzelmemesi nedeniyle Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Kliniği'ne başvurmuştu. Hastamızın geliş fizik muayenesinde solunum ve dolaşım muayenesi doğal sınırlarda bulundu. Karın muayenesinde traube kapalı, palpasyonla dalak 2 cm, karaciğer ise sağ kosta altında 2-3 cm ağırlı olarak palpe

¹ Kurumlar: Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Kliniği, İstanbul, Türkiye

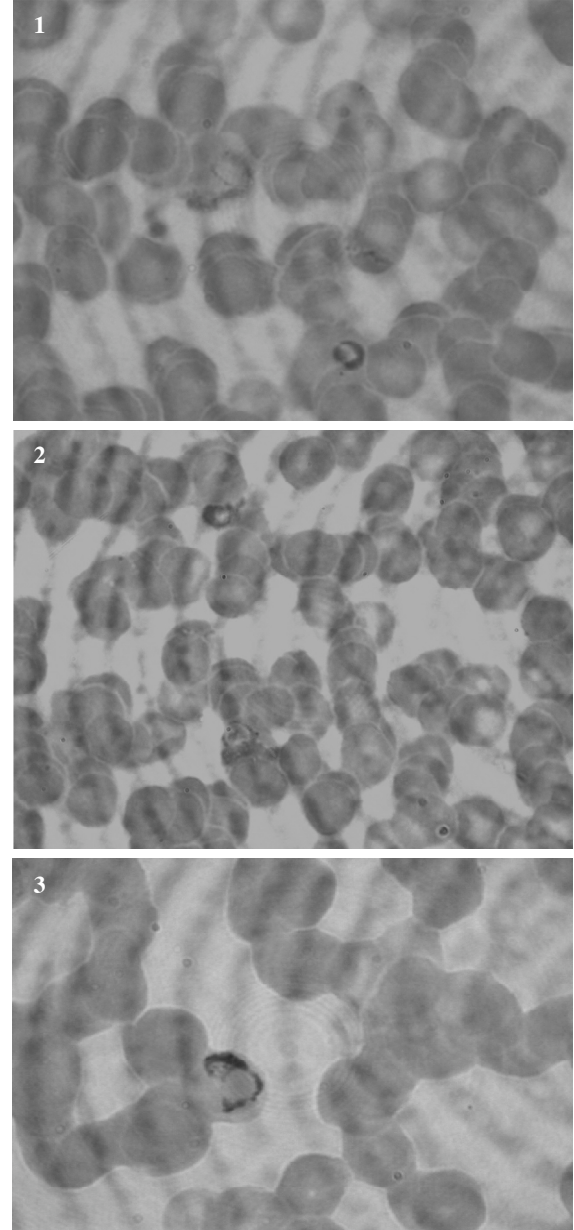
² Gökçeada Devlet Hastanesi, Çocuk Kliniği, Çanakkale, Türkiye

Yazışma adresi: Süleyman Bayraktar, Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Kliniği, İstanbul, Türkiye
Alındığı tarih: 11. 09. 2004, kabul tarihi: 03. 08. 2005

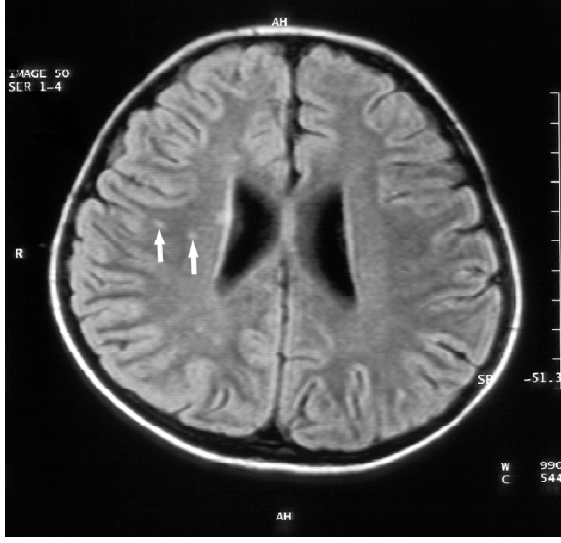
ediliyordu. Nörolojik muayenesi doğaldı. Soluk ve halsiz görünümdeki hastanın Htc %18,4, Hgb 6,9g/dl, MCV 73fl, Plt 49 000 adet/mm³ idi. Transaminazları normal sınırlar içindeki hastamızın total bilirubini 2,7mg/dl, indirekt bilirubini 1,97mg/dl bulundu. Direkt Coombs negatif, retikülosit oranı %9 idi. Herhangi bir kanama diyatezi öyküsü yoktu. Serum elektrolitleri ve üre, kreatinin değerleri normal sınırlardaydı. Özgeçmiş ve soygeçmişinde özellik yoktu. Yatış sırasında Blantyre koma skoru 5 olarak hesaplandı.

Sıtma tedavisini düzenli almadığı öğrenilen hastanın periferik yayma incelemesinde merozoid içeren eritrositler saptanarak Plasmodium vivax'a bağlı sıtma olarak değerlendirildi (Resim 1, 2, 3). İstanbul İl Sağlık Müdürlüğü Sıtma Savaş Birimi ile ilişkiye geçilerek sıtmaya yönelik tedaviye Klorokin tablet (1x1) 3 gün, Primetamin tablet (1x1) 14 gün şeklinde yeniden başlandı. Bu tedavinin 3. gününde hemolizi gösteren bir laboratuvar verisi olmadan titremeye yükselen ateş (39°C), titreme, periferik dolaşım bozukluğu tespit edildiğinden, ikincil bakteriyemi düşünülerek tedaviye seftriyaxon (100mg/kg) eklendi. Ancak bu sırada alınan hemokültürlerde herhangi bir üreme olmadı. Aynı gün hastamızın ateşi düştükten sonra önce yaygın başlayıp, daha sonra sağ kol ve sağ bacakta devam eden bir konvulziyon geçirdi. Konvulziyonu rektal 0,5mg/kg diyazepam sonrası durdu. Antikonvülzif tedavi olarak 20mg/kg fenobarbital yüklendikten sonra 5mg/kg idameye geçildi. Hastamızda aynı gün içinde ateş, yaygın konvulziyon görülmesi, muayenesinde şüpheli ense sertliğinin olması kafa içi bir enfeksiyonu dışlama gereğini doğurdu. Bel suyu alınmadan göz dibi incelemesi yapıldı, kraniyal tomografisi çekildi. Göz dibi incelemesinde iki taraflı retinal kanama tespit edildi. Bilgisayarlı beyin tomografisi ve sonrasında alınan beyin-omurilik sıvısı incelemeleri normal bulundu. Kafa içi yumuşak dokuları daha iyi değerlendirmek amacıyla çekilen manyetik rezonans görüntülemesi ile sol parietal lobda iskemik yada enfeksiyöz odağa ait olabilecek T2 hiperintens alanlar saptandı (Resim 4, 5). Tüm sıtma türlerinde hastalığın doğal gidişi sırasında görülebilen normokrom normositer anemi ve özellikle Plasmodium vivax'a bağlı sıtma olgularında gelişebilen trombositopenisi, uygulanan eritrosit ve trombosit transfüzyonları ile düzeltildi. Hastamızın Hgb değeri 5,4 gr/dl, trombosit değeri 9 000/ mm³'e kadar düşmüştü. Toplam 2 defa trombosit, 3 defa da eritrosit transfüzyonu yapıldı. İlk konvulziyondan sonra hastamızın bilinci açılmadı. Blantyre koma skoru 2-3 oldu. Hastamızın bu dönemdeki hematolojik, biyokimyasal ve radyolojik

tetikleri nörolojik tablosunu açıklamaktan uzaktı. Beş gün süren konvülziyonsuz ve ateşsiz dönemin ardından sol gözden başlayıp yaygınlaşan ve eklenen fenitoin ve midazolam tedavisi ile duran klonik bir konvülziyon daha geçirdi. Konvülziyondan 2 saat sonraki Blantyre koma skoru 2 idi. Klinik izleminde, teknik olanaksızlıklar nedeniyle hastamıza elektroensefalografi çekilemedi. Hasta son konvülziyon sonrasında gelişen solunum ve dolaşım yetersizliği nedeni ile yapılan tüm tıbbi girişime rağmen kaybedildi. Hastaya ölüm sonrasında herhangi bir inceleme yapılamadı.



Resim 1,2,3: *P. vivax*'a ait trofozoid ve şizont şekillerinin periferik kandan elde edilen görüntüleri



Resim 4,5: Manyetik rezonans görüntülemesi ile iskemik yada enfeksiyöz odağa ait olabilecek T2 hiperintens alanları

Tartışma

Sıtma tanısı alan çocuklarda merkezi sinir sistemi bulguları ortaya çıktığında; ağır sıtma ile birlikte serebral malarya veya hipoglisemi, kinine bağlı hipoglisemi, ağır anemi, yüksek ateş ya da ilaca bağlı bilinç değişikliği akla getirilmelidir. Serebral malarya; sıklıkla *P. falciparum*, nadiren de *P. vivax* veya *P. malariae* ile meydana gelir. *Plasmodium falciparum*a bağlı serebral malarya sıklığı %10 olarak bildirilmesine karşın, diğer etkenler için sıklık bilinmemektedir (3). Ancak literatürde *P. vivax*'a bağlı serebral malarya olguları bildirilmiştir (5- 7).

Dünya Sağlık Örgütü'nce serebral malarya, hastanın ağırlı uyaranların yerini belirleyememesi, periferik kanda

plasmodium parazitinin görülmesi ve ensefalopati tablosunun başka bir nedenle açıklanamaması olarak tanımlanmıştır. Bu tanımlama ile önceden nörolojik sorunu olan, toksik ya da serebral bozukluğa yol açabilen metabolik ensefalopati, bakteriyel veya viral menenjitli olan hastalar ayrı tutulmaktadır (8). Periferik yaymalarında *P. vivax*'ın merozoit formu görülen olgumuzdaki ensefalopati tablosu yapılan tetkiklerle açıklanamadı.

Serebral malarya genellikle hızlı gelişir. Çocukların çoğunda komadan yaklaşık iki gün önce ateş ortaya çıkabildiği gibi bu süre sadece birkaç saat de olabilir. Ateşin ardından konvülsiyon ve/veya bilinç durumunda bozulma meydana gelir. Serebral malaryada basit ateşli konvülsiyonlarda görülenin aksine nöbet sonrası bilinç durumunda düzelme olmaz. Hastada koma öncesi başağrısından, konfüzyon, iritabilite veya stupora kadar değişen derecelerde nörolojik bulgular gelişebilir (9). Hastamız kliniğimize yatışının 3. gününde 39°C'ye varan ateş ardından konvülsiyon geçirdi, 5 olan Blantyre koma skoru 2'ye düştü.

Serebral malarya'da anormal duruş (dekortikasyon, deserebrasyon veya opistotonus), pupilla değişiklikleri, Cheyne-Stokes yada Kussmaul solunumu görülebilir. Anormal korneal refleksler, azalmış kas tonusu, artmış kafa içi basıncı bulguları, hemiparezi, ataksi ve kortikal körlük çocuklarda erişkinlerden daha sıktır (10).

Nöbet sonrası bilinç değişikliğinin nörolojik değerlendirmeyi etkilememesi için muayene konvülsiyondan en az 30 dakika sonra yapılmalıdır. Yapılan bir çalışmada serebral malaryalı çocukların nörolojik değerlendirilmesinde Glasgow koma değerlendirmesi yerine Molyneux ve Taylor'un geliştirdiği Blantyre koma değerlendirmesinin (BCS) kullanılabileceği bildirilmiş ve bu değerlendirme sistemine göre BCS puanı ≤ 2 bulunan olgular serebral malarya olarak kabul edilmiştir (Tablo I) (11).

Tablo I: Blantyre koma değerlendirme sistemi

Nörolojik muayene	Yanıt	Puan
Sözel uyarı	Yok	0
	Uygunsuz ağlama/inleme	1
	Ağlama	2
Ağrılı uyarana		
motor yanıt	Yok/özgül değil	0
	Ekstremitayı çekme	1
	Ağrıyı lokalize etme	2
Göz teması	Yok	0
	Var	1

Çocuklardaki serebral malaryada hepatosplenomegali, sarılık, solunum sıkıntısı, retinal anomaliler, dehidratasyon ve hiponatremi, böbrek işlev bozukluğu, yaygın damar içi pıhtılaşması, hipotansiyon, laktik asidoz, hipoglisemi ve anemi gelişebilir (12- 15). Serebral malaryadaki retinal anomaliler retinal kanama ve papilla ödemi içerir. Retinal kanamalar genellikle görme alanı bozukluklarına yolaçmadan iyileşirler. Yetişkinlerde çocuklara göre daha kötü seyirlidirler. Papilla ödemi ise çocuklarda bağımsız bir kötü seyir işaretidir (14). Çocuk yaş grubundaki olgumuzda papilla ödemi bulunmama ile birlikte, daha çok erişkinler için kötü seyir göstergesi olan iki taraflı retinal kanama saptanmıştır. Hastamızın yatışı sırasında metabolik ve biyokimyasal değişkenlerinde bir bozulma olmamakla birlikte anemi ve trombositopenisi gelişti.

Sıtma tanısında Giemsa ile boyanmış kalın damla ve periferik yayma preparatları halen birincil yöntem olarak kullanılmaktadır. Kalın damla preparatları parazitin tespitinde daha duyarlı olmakla birlikte, parazitin hangi tür olduğunun belirlenmesinde olgumuzda olduğu gibi periferik yayma değerlendirmesine de başvurulur.

Serebral malarya genelde hiperparazitemi ile birlikte dir. Ancak bağışıklık sistemi bozuk olan veya yetersiz ve düzensiz tedavi görenlerde de serebral malarya gelişebilir (1, 3). Olgumuzun daha önce tanı konulan merkez tarafından verilen tedaviyi ilacın tadını beğenmediğinden yeterince uygulamadığı öğrenilmiştir.

Laboratuvar bulgularında normokrom normositer anemi ve trombositopeninin varlığı malarya tanısını destekler. Laktik asidoz ve hiponatremi, hipoglisemi gibi elektrolit anormallikleri çocuklarda erişkinlere göre daha sıktır (17-19).

Serebral malaryalı olgularda beyin omurilik sıvısı incelemesi genelde normaldir. Kranial görüntüleme amacı ile bilgisayarlı tomografi ya da manyetik rezonans incelemelerinden yararlanılabilir (20- 21). Hastamızda da beyin omurilik sıvısı incelemesi normal bulundu. Kranial görüntülemesinde de özgül bir bulgu saptanmadı. Serebral malaryanın histopatolojik bulgusu, serebral kapiller ve venüllerin parazit içeren eritrositlerle dolmuş olarak görülmesidir. Son bulgular ışığında, parazitlerle dolu olan eritrositler beyinde sekestre olarak lokal iskemi ve hipoksiye yol açmakta ve bu bölgelerden nitrik oksit ve sitokinler özellikle tümör nekrozing faktör α (TNF- α) salınımı olmaktadır (9). Ancak salınan TNF - α miktarının azaltılması

ya da nötralize edilmesi serebral malarya olgularında klinik iyileşme sağlayamamıştır. Afrikalı serebral malaryalı çocuklarda anti-TNF- α monoklonal antikorları kullanılması mortaliteyi azaltmamış, 6 aylık izlemde nörolojik sekellerinde düzelme görülmemiştir (22).

Klorokine dirençli P. falciparum veya P. vivax olgularında Kinin sülfat (25mg/kg/gün maksimum 2000mg 3 doz 3-7 gün PO) ve tetrasiklin (20 mg/kg /gün maksimum 750 mg 4 doz 7 gün po >8 yaş çocuklarda) kullanılabilir. Tetrasiklin yerine Primetamin ve sulfadoksin = Fansidar (Kinin sülfat tedavisi son gününde <1 yaş: 1/4 tablet, 1-3 yaş: 1/2 tablet 4-8 yaş:1 tablet, 9-14 yaş: 2 tablet, >14 yaş:3 tablet) kullanılabilir (23- 26).

Serebral malarya tanılı tüm çocuklar mümkünse çocuk yoğun bakım birimlerinde izlenmeli, solunum yetersizliği geliştiğinde mekanik solunum desteği sağlanmalıdır (11). Hastanemizde halen çocuk yoğun bakım birimi yoktur. Yoğun bakım gereksinimi olan hastalarımızı sevkettiğimiz Anestezi Yoğun Bakım Birimlerinde de hastamız için yer bulunamamıştı.

Hastanın yineleyen konvülsiyonları için fenobarbital veya fenitoin kullanılır. Nöbetler için profilaktik fenobarbital kullanımı önerilmemektedir. Kenyalı serebral malaryalı çocuklarla yapılan bir çalışmada profilaktik fenobarbital alan çocuklarda ölüm oranının profilaktik fenobarbital almayanlara göre daha yüksek olduğu gösterilmiştir (27, 28). Olgumuzda ilk konvülsiyondan sonra fenobarbital başlanmış, daha sonraki konvülsiyonda fenitoin ve midazolam perfüzyonu ilave edilmişti. Son konvülsiyonu 0,3mg/kg/saat midazolam perfüzyonu ile kontrol altına alınmıştı.

Tüm bu tedavi yaklaşımlarına ve çok çeşitli ek tedavilere (malarya hiperimmünglobulin, kortikosteroidler, anti-TNF- α monoklonal antikorları, profilaktik fenobarbital vb.) rağmen geçen 10 yıldaki serebral malaryadan ölüm oranı %4-46 arasında bildirilmektedir. Son olarak Afrikalı çocuklarda yapılan geniş ölçekli çalışmada ölüm oranı %18,6 olarak bildirilmiştir (4). Kötü seyir göstergeleri ise solunum sıkıntısı, bilinç bozukluğu, hipoglisemi, sarılık, dirençli konvülsiyon, laktik asidoz, papilla ödemi olarak belirtilmektedir (4, 19).

Hastamızda bunlardan bilinç bozukluğu, sarılık ve dirençli konvülsiyon mevcuttu. Serebral malarya tanısı almış ve sağ kalmış hastaların %10'undan daha azında uzun süreli nörolojik izler kalır. Bunlar kortikal körlük, davranış bozuklukları, motor bozukluklar (diskinezi, hemipleji, ataksi)

olarak sıralanabilir. Bu nörolojik bozukluklar taburcu olan hastaların %23-28'inde görülür. Ancak %70-80 kadarı sonraki 6 ay içinde düzelir (29, 30).

Ülkemizde sıtma halen belli bölgelerde sağlık sorunu olmaya devam etmektedir. Genel olarak *P. vivax* tüm olgulardan sorumlu kabul edilir. Tedaviye yanıtı iyi olan, serebral malarya gibi komplikasyonları ancak tek tek olgu bildirimleri şeklinde kalan *P. vivax*'a dikkat çekmek, sıtmanın görülmediği bölgelerdeki meslektaşlarımıza bu hastalığı hatırlatmak amacıyla bu olguyu sunmak istedik.

Kaynaklar

- Rudolph AM, Hoffman JIE, Rudolph CD. Parasitic Diseases In: Rudolph AM, Hoffman JIE, Rudolph CD (eds). Rudolph's Pediatrics. 20 th edition. Stamford Connecticut 1996; 760-6.
- Snow RW, Omumbo JA, Lowe B, et al. Relation between severe malaria morbidity in children and level of Plasmodium falciparum transmission in Africa. Lancet. 1997; 349: 1650-4.
- Unat EK, Yücel A, Altaş K. Plasmodium cinsi türleri ve parazitlikleri. Unat'ın Tıp Parazitolojisi. 4. Baskı. İstanbul 1991; 621- 60.
- Newton CR, Krishna S. Severe falciparum malaria in children: current understanding of pathophysiology and supportive treatment. Pharmacol Ther 1998; 79: 1- 53.
- Braga MD, Alcantara GC, da Silva CN, Nascimento CG. Cerebral malaria in Cereia: a case report. Rev Soc Bras Med Trop 2004; 37: 53- 5.
- Bag MA, Khan R, Baig SM. Cerebral involvement in benign tertian malaria. Am J Trop Hyg 2002; 67: 230- 2.
- Parez N, Deleee S, Favier R. Imported malaria in children in 1999. Study of the Armand-Trousseau Hospital in Paris. Arch Pediatr 2002; 9: 371- 6.
- Severe falciparum malaria. World Health Organization, Communicable Diseases Cluster. Trans R Soc Trop Med Hyg 2000; 94: S1- 90.
- Newton CR, Taylor TE, Whitten RO. Pathophysiology of fatal falciparum malaria in African children. Am J Trop Med Hyg. 1998; 58: 673- 83.
- Newton CR, Crawley J, Sowumni A, et al. Intracranial hypertension in Africans with cerebral malaria. Arch Dis Child. 1997; 76: 219- 26.
- Chandy CJ, Richard II. Cerebral Malaria in Children. Infect Med 20; 2003: 53- 8.
- Molyneux ME, Taylor TE, Wirima JJ, Borgstein A. Clinical features and prognostic indicators in paediatric cerebral malaria: a study of 131 comatose Malawian children. Q J Med 1989; 71: 441- 59.
- Waller D, Krishna S, Crawley J, et al. Clinical features and outcome of severe malaria in Gambian children. Clin Infect Dis 1995; 21: 577- 87.
- Esamai F, Nabakwe E, Mining S, et al. Clinical presentation and diagnosis of cerebral malaria in children in the highlands of western Kenya. East Afr Med J. 1999; 76: 89- 92.
- Olumese PE, Gbadegesin RA, Adeyemo AA, et al. Neurological features of cerebral malaria in Nigerian children. Ann Trop Paediatr. 1999; 19: 321- 5.
- Lewallen S, Bakker H, Taylor TE, et al. Retinal findings predictive of outcome in cerebral malaria. Trans R Soc Trop Med Hyg 1996; 90: 144- 6.
- English MC, Waruiru C, Lightowler C, et al. Hyponatraemia and dehydration in severe malaria. Arch Dis Child 1996; 74: 201- 5.
- Lalloo DG, Trevett AJ, Paul M, et al. Severe and complicated falciparum malaria in Melanesian adults in Papua New Guinea. Am J Trop Med Hyg. 1996; 55:119- 24.
- Marsh K, Forster D, Waruiru C, et al. Indicators of life-threatening malaria in African children. N Engl J Med 1995; 332: 1399- 404.
- Newton CR, Peshu N, Kendall B, et al. Brain swelling and ischaemia in Kenyans with cerebral malaria. Arch Dis Child 1994; 70: 281- 7.
- Looareesuwan S, Wilairatana P, Krishna S, et al. Magnetic resonance imaging of the brain in patients with cerebral malaria. Clin Infect Dis 1995; 21: 300- 9.
- van Hensbroek MB, Palmer A, Onyiorah E, et al. The effect of a monoclonal antibody to tumor necrosis factor on survival from childhood cerebral malaria. J Infect Dis 1996; 174: 1091- 7.
- Taylor TE, Molyneux ME, Wirima JJ, et al. Blood glucose levels in Malawian children before and during the administration of intravenous quinine for severe falciparum malaria. N Engl J Med 1988; 319: 1040- 7.
- Pasvol G, Newton CR, Winstanley PA, et al. Quinine treatment of severe falciparum malaria in African children: a randomized comparison of three regimens. Am J Trop Med Hyg 1991; 45: 702- 13.
- Barenes H, Munjakazi J, Verdier F, et al. An open randomized clinical study of intrarectal versus infused Quinimax for the

- treatment of childhood cerebral malaria in Niger. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1998; 92: 437- 40.
26. Van Hensbroek MB, Onyiorah E, Jaffar S, et al. A trial of artemether or quinine in children with cerebral malaria. *N Engl J Med* 1996; 335: 69- 75.
27. Crawley J, Waruiru C, Mithwani S, et al. Effect of phenobarbital on seizure frequency and mortality in childhood cerebral malaria: a randomised, controlled intervention study. *Lancet* 2000; 355: 701- 6.
28. Meremikwu M, Marson AG. Routine anticonvulsants for treating cerebral malaria *Cochrane Database Syst Rev.* 2002; CD002152.
29. van Hensbroek MB, Palmer A, Jaffar S, et al. Residual neurologic sequelae after childhood cerebral malaria. *J Pediatr* 1997; 131: 125- 9.
30. Holding PA, Stevenson J, Peshu N, Marsh K. Cognitive sequelae of severe malaria with impaired consciousness. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1999; 93: 529- 34.