

Türkiye EKMUD Batı Karadeniz Günleri (Zonguldak)
8 Şubat 2024

Serebral Sıtma

Dr.Öğr.Üyesi Mustafa Açıkgöz
Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi
Nöroloji AD

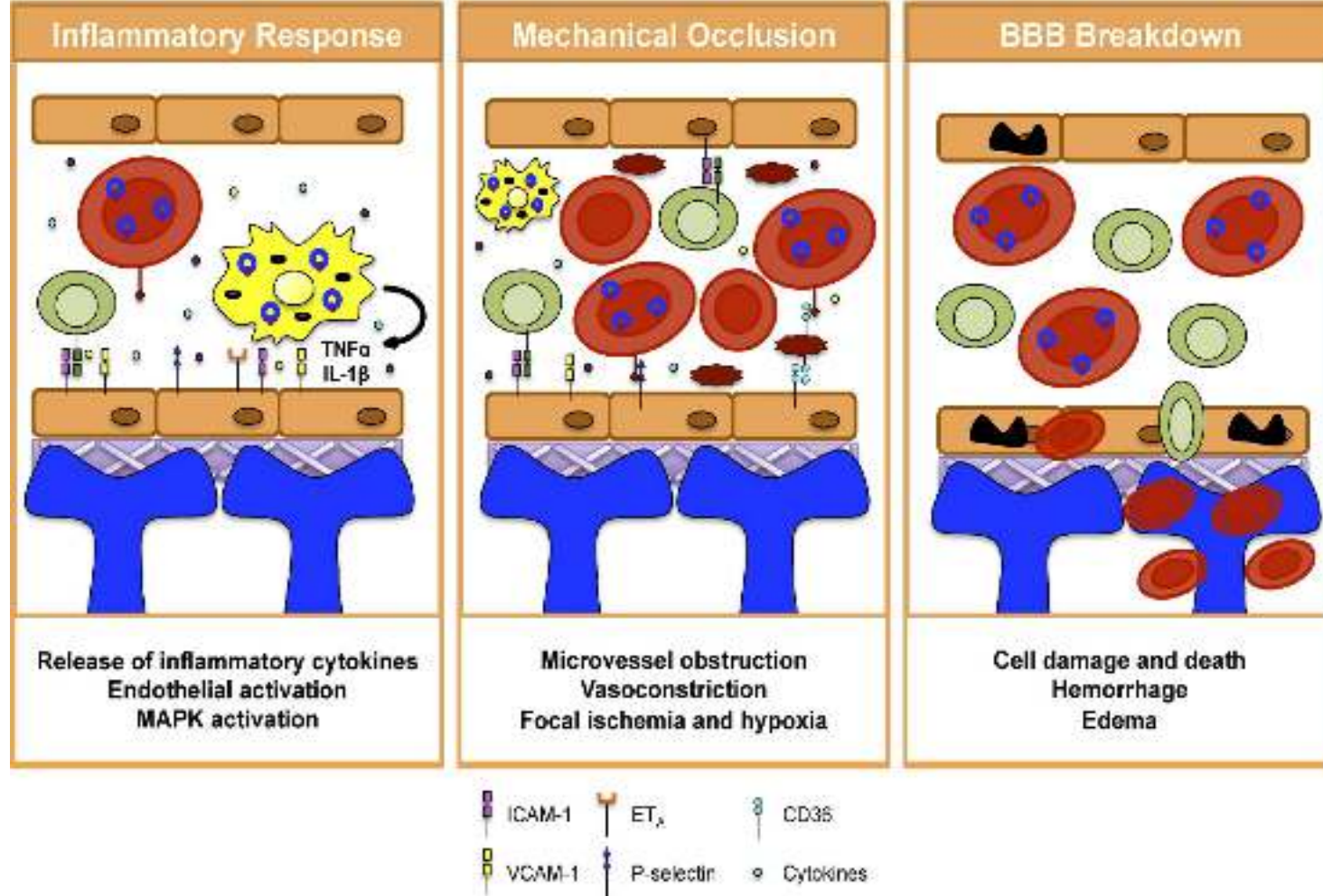
Giriş

- Sıtma, dünya çapında önemli bir halk sağlığı sorunu olmaya devam etmektedir
- 2020 yılında 241 milyon sıtma vakası ve 627.000 ölüm. Ölümlerin %77'si 5 yaşın altındaki çocuklar
- Sıtma, tedavisiz kendi kendini sınırlayabilen bir hastalıktır
- Ancak vakaların %1-2'sinde, çoğunlukla 5 yaşın altındaki çocuklarda, şiddetli sıtma ortaya çıkabilir
- Şiddetli sıtma için yaygın olarak tanınan üç ana klinik durum serebral sıtma (SS), şiddetli sıtma anemisi ve solunum yetmezliğidir. Bunların dışında metabolik asidoz, hipoglisemi, hipoargininemi ve akut böbrek yetmezliği gibi diğer belirtiler de literatürde yer almaktadır

- Şu anda P. Falciparum , P. Ovale , P. Vivax , P. Malariae ve P. Knowlesi dahil olmak üzere insanları enfekte ettiği bilinen 5 plasmodium türü vardır
- P. Falciparuma bağlı sıtma, özellikle küçük çocuklarda en şiddetli sıtma türüdür ve ölümlerin önemli bir nedenidir
- Serebral sıtma (SS); P. falciparum sıtmasının ciddi bir nörolojik komplikasyonudur ve 5 yaşın altındaki çocuklarda, hamilelerde, splenektomililerde ve immunsuprese kişilerde risk daha fazladır. P. Vivax da nadiren SS'e neden olabilmektedir
- SS'nin mortalitesinin çocuklarda %20, yetişkinlerde ise %30 olduğu tahmin edilmektedir
- Ayrıca, SS sonrası hayatta kalanların %15-20'sinde nörolojik sekeller kalmaktadır

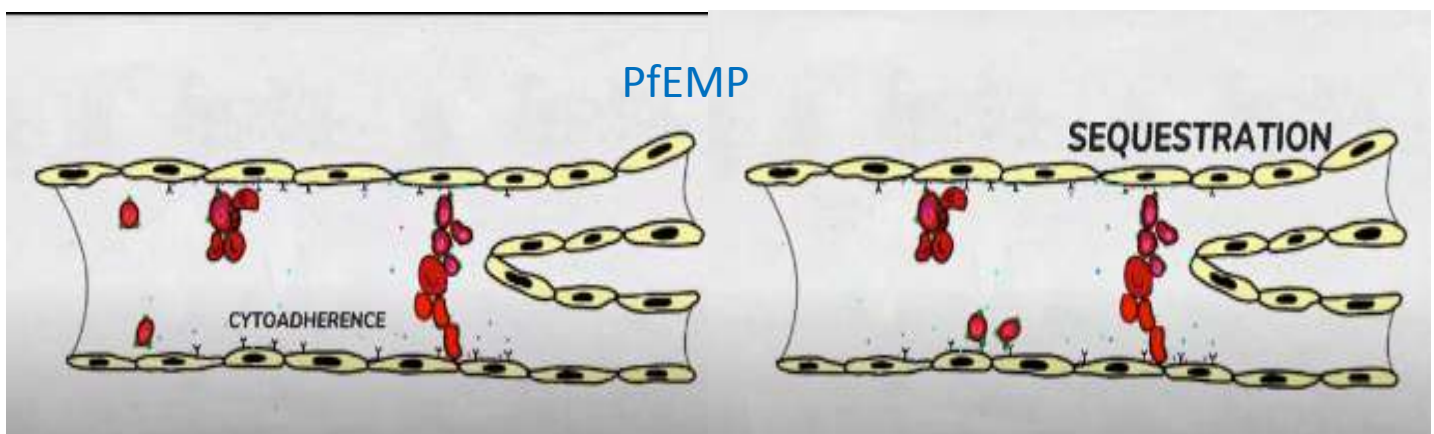
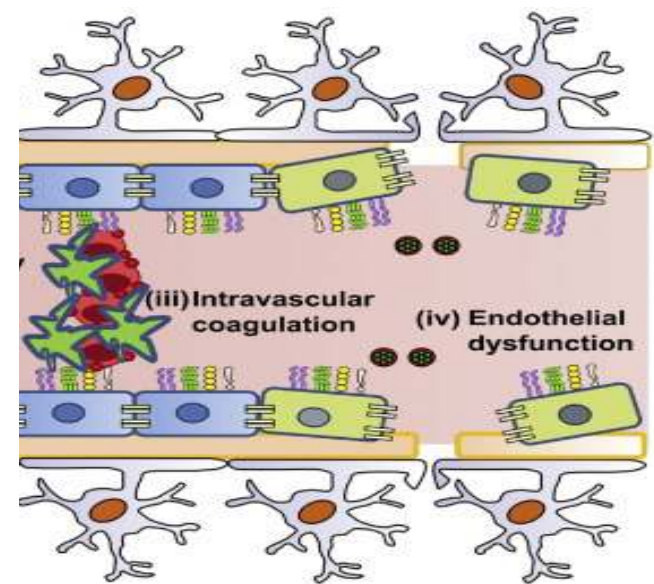
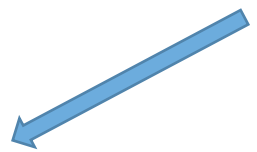
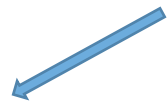
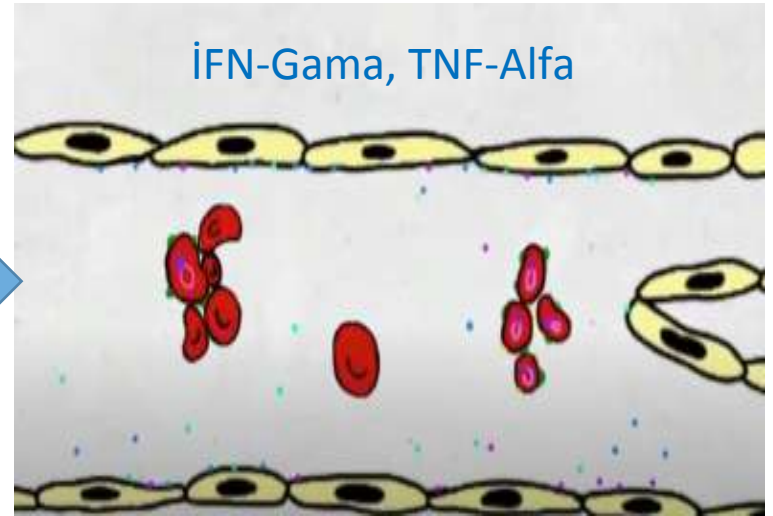
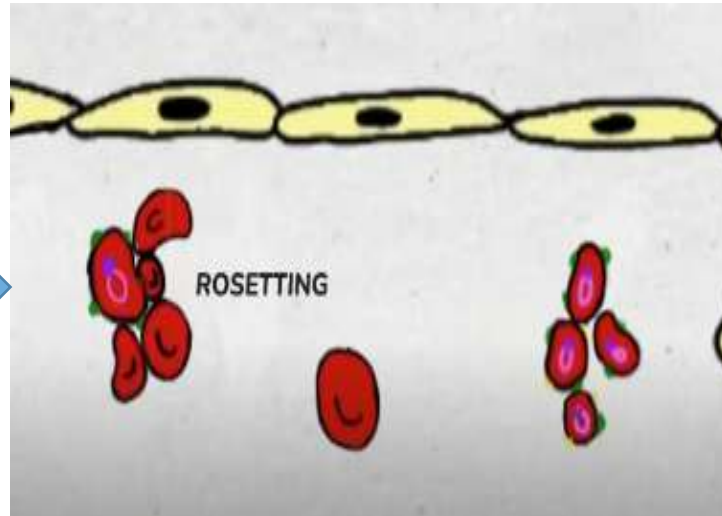
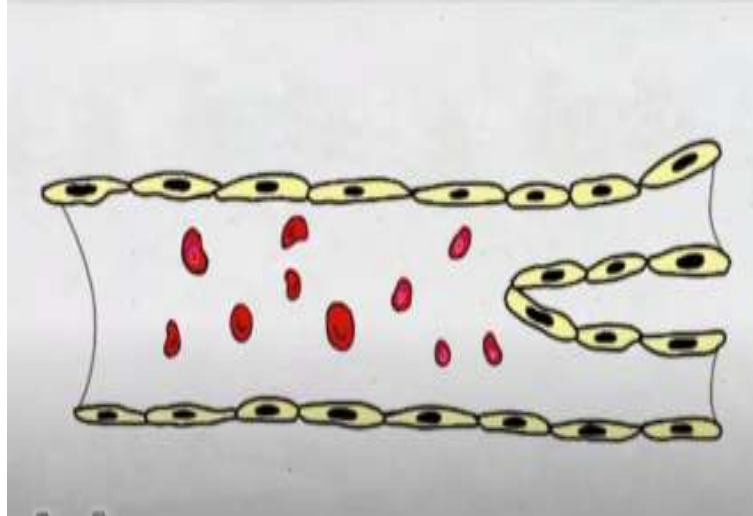
Patogenez

- SS'nin kesin patogenezi belirsizliğini koruyor
- Şu anda SS, enfekte eritrositlerin birbirlerine yapışması ve endotel duvarına tutunması, inflamatuvar reaksiyonlar, endotel hücre aktivasyonu, mikrovasküler oklüzyonlar ve kan-beyin bariyeri (KBB) bütünlüğünün bozulması ile ilgili çok faktörlü bir süreç olduğu düşünülmektedir



- Genel olarak SS'ye, konak faktörleri ve parazit faktörleri katkıda bulunur;
 - İnflamasyona bağlı **endotel hücre disfonksiyonu** konak faktörlerle ilgili beyin patolojisinin ana nedenidir. Konakçı endotelial adezyon moleküllerinden olan hücreler arası adezyon molekülü-1'in (**ICAM-1**) tutunma için ana bağlantı noktası olduğu öne sürülmektedir. Yine yakın zamanda **CD 31, CD36** ve endotelial protein C reseptörü (**EPCR**) daha olası bağlanma bölgeleri olarak tanımlanmıştır
 - Parazit tarafında, enfekte eritrositlerin yüzeyindeki **PfEMP-1** (Pf Eritrosit Membran Proteini-1) parazit-konakçı hücre etkileşimlerinden, özellikle adezyon ve sekestrasyondan sorumludur

- Enfekte eritrositler önce diğer enfekte olan ve olmayan eritrositlere, trombositlere ve lökositlere yapışır ve **rozetlenme** ortaya çıkar
- Ardından enfekte eritrositler ve rozet formasyonları, serebral mikrovasküler endotele yapışır ve sitokinlerin de yardımıyla **endotel hücreleri aktive olur**. Bu durum beyin mikrovasküler patolojisinin ana bileşenidir
- Aktive endotel hücreleri ayrıca beyindeki mikrovasküler **sekestrasyonun** şiddetlenmesi, sıkı bağlantıların bozulması ve **koagülasyon** gibi basamaklı reaksiyonlarının başlatılmasıyla ilişkilidir. Bu aktivasyon; hem damar tıkanıklığının artmasına ve serebral kan akışının azalmasına, hem de endotelin bariyer fonksiyonunda düzensizliğe ve **kan-beyin bariyerinde bozulma** sonucu **beyin ödeme**ne yol açar



Klinik Belirtiler

- Klinik olarak 2-3 gün süren ateş öyküsü, ardından gelen nöbetler ve bilinç kaybı ile birlikte yaygın bir ensefalopati tablosu ile karakterizedir
- Pediatrik SS genellikle koma, nöbetler ve şiddetli anemi ile kendini gösterir
- Yetişkin SS ise sıklıkla nörolojik belirtiler, karaciğer fonksiyon bozukluğu, solunum yetmezliği ve akut böbrek yetmezliği gibi klinik belirtilerle seyreder

Nörolojik özellikler:

- Beyindeki yaygın ve farklı tutulumlar nedeniyle nörolojik belirtiler spesifik değildir
- Hafif ense sertliği bazı vakalarda rapor edilmiştir
- Kafa içi basınç artışının tipik belirtileri olmayabilir
- Trismus ve bruksizm görülebilir
- Bilinç değişikliği en sık görülen nörolojik belirtidir

Bilinç değişiklikleri:

- Hastalarda genellikle önce uykuya meyil ve oryantasyon kaybı ortaya çıkar
- Çocuk hastalar hızla komaya girebilir
- Yetişkinlerde ise koma genellikle oryantasyon bozukluğu, deliryum ve ajitasyon sonrasında 2-3 gün içinde yavaş yavaş gelişir
- Ayrıca hastalarda epileptik nöbet sonrası da koma ortaya çıkabilir ve bu durum yetişkinlerin yaklaşık %15'inde ve çocukların %80'inde görülür

Epileptik nöbetler:

- Çocuklarda daha sık
- Fokal motor veya jeneralize tonik-klonik nöbetler en sık saptanan nöbetlerdir
- Nöbet sonrası bilinç düzeyi genellikle öncekinden daha kötüdür
- Önceki çalışmalar, hayatta kalanların %5-15'inde epileptik nöbetlerin devam ettiğini göstermiştir

Retinopati:

- SS'ye bağlı retinopati oldukça spesifik ve tanı koydurucudur
- Özellikleri arasında retina ve makula beyazlaması, retina damar renginin pembe-turuncu veya beyaza dönmesi, retinal kanamalar ve papilödem yer alır
- Papilödem daha nadirdir ve kafa içi basıncın arttığını yansıtır ve kötü prognozun habercisidir

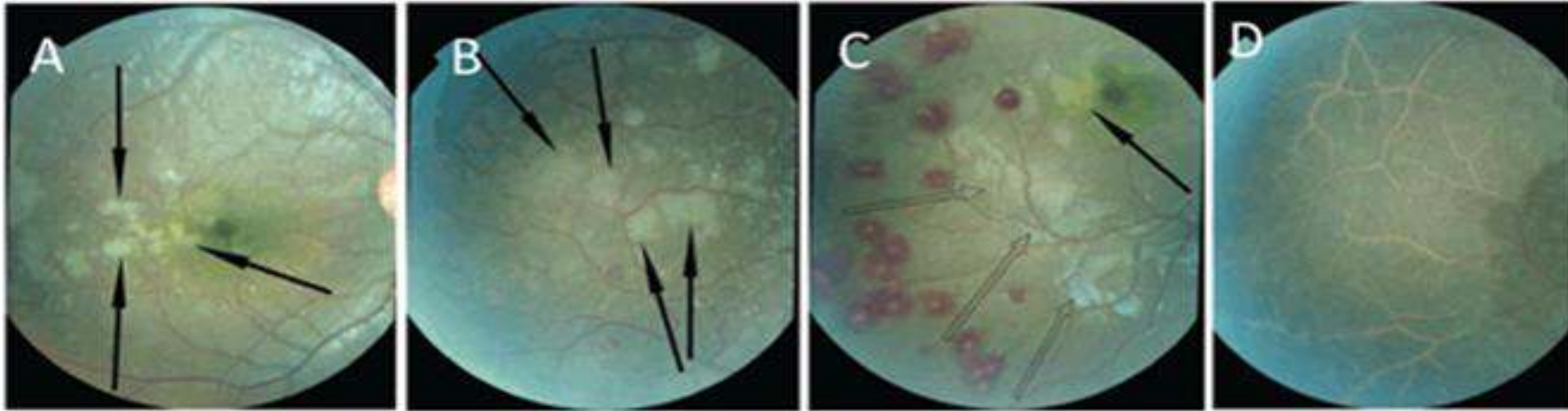


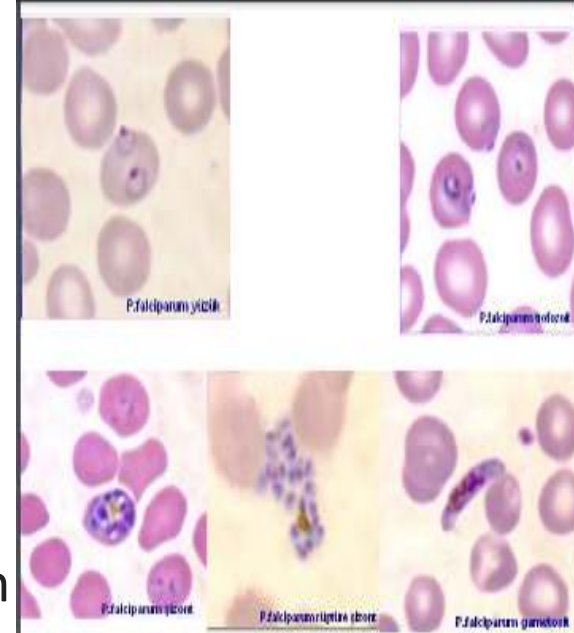
FIGURE 42.5 Malarial retinopathy. A-D are fundus photographs from children with retinopathy-positive cerebral malaria. A: Macular whitening (*black arrows*). B: Retinal whitening is extramacular (*black arrows*). C: Numerous white-centered hemorrhages and perimacular whitening (*black arrow*). The peripheral color changes (*clear arrows*) are glare artifacts. D: Widespread vessel whitening.

Diğer Semptom ve Bulgular:

- Anemi (%20-50)
- Hepatosplenomegali
- Sarılık (%8)
- Hipoglisemi (%30)
- Hiponatremi (>%50)
- Trombositopeni
- Koagulasyon bozuklukları
- Hipotansiyon
- Metabolik asidoz
- ARDS

Tanı

- SS tanısı için altın bir standart yoktur. Tanı için mevcut olan primer klinik semptomlar:
 - (1) jeneralize bir nöbetten sonra altı saatten fazla devam eden koma
 - (2) periferik kan yaymalarında *P. falciparum*'un aseksüel formlarının varlığı →
 - (3) ensefalopatinin diğer nedenlerinin dışlanması
- SS tanısının doğruluğunu artırmak için, retinopati tespitinin yapılması ve beyin görüntüleme araçlarının kullanılması önemlidir
- Erken tanı, SS'nin prognozunu etkileyen önemli faktörlerden biridir

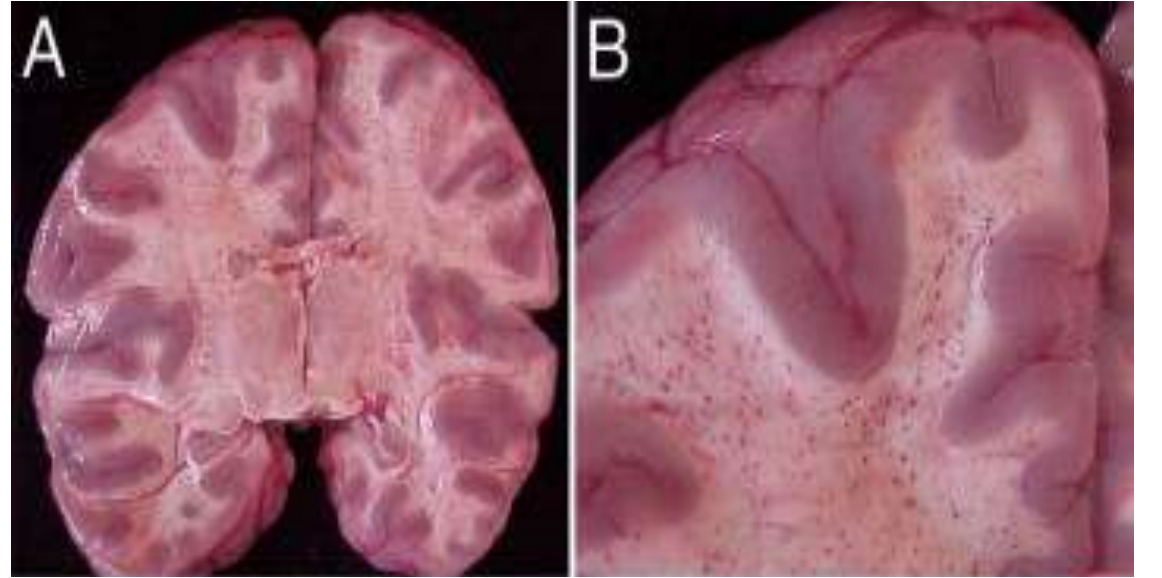


Görüntüleme:

- Beyin MR'da bir çok çalışmada farklı alanların farklı şekillerde tutulduğu gösterilmiş:
 - Sentrum semiovale, bazal ganglionlar, korpus kallosum, talamus ve insular kortekste sinyal değişiklikleri
 - Pons santrali ve üst medullada miyelinolizis
 - Yaygın serebellar mikroenfarktler
- Bu bulguların ödem, iskemi, toksik hasar ve gliozise bağlı olduğu düşünülmekte
- Ayrıca SS hastalarında yaygın beyin ödemi de sık olarak bildirilmiştir. Bunun nedeninin enfekte eritrositlerin sekestrasyonu ve yaygın vazodilatasyon nedeniyle intraserebral kan hacmindeki artış olduğu düşünülmekte
- Ödem Prognoz ile ilişkili mi?: Serebral sıtması olan 164 çocuğun dahil edildiği bir çalışmada, ölenlerin yaklaşık %84'ünde başvuru sırasında MR görüntüleme şiddetli beyin ödemi varken hayatta kalanların sadece %27'sinde böyle bir ödem vardı

- Bazı MR serilerinde Gradient-EKO veya SWI sekanslarında milimetrik kanamalar tanımlanmıştır ve bu lezyonların çoğunlukla frontoparietal lob, korpus kallosum ve internal kapsülde olduğu görülmüştür

- Otopside görülen peteşiyal kanama alanları serebral sıtmanın ayırt edici özelliklerinden biri olarak kabul edilmektedir



- Yetişkin ve pediatrik SS hastaları arasında MR tutulumları açısından da farklılıklar gözlenebilmektedir
- Çocuklarda yaygın beyin ödemi erişkinlere göre daha sıktır
- Hayatta kalan çocuklarda bu ödemin hızla tersine döndüğü görülmüştür

- Serebral mikrodamar sisteminde enfekte eritrositlerin neden olduğu oklüzyonlar beyinde hipoksik hasara yol açar. Bundan dolayı tutulan bölgelerde sitotoksik ödem ve difüzyon kısıtlılıkları gözlenebilir
- Geniş bir seride çocuklarda ağırlıklı olarak beyaz cevherde difüzyon kısıtlılıkları görülürken yetişkinlerde daha çok bazal ganglionlar etkilenmiştir
- Bu durum çocuklarda beyaz cevherin yaşamın üçüncü on yılına kadar devam eden aktif miyelinizasyonun metabolik bozukluklara ve hipoksiye duyarlı olması ile açıklanabilir
- Erişkinlerdeki durum ise bazal gangliyonların yüksek metabolik aktiviteye sahip alanlar olması ve düşük kollateral kan akışı olmasına bağlanabilir

Acute brain MRI findings in 120 Malawian children with cerebral malaria: new insights into an ancient disease

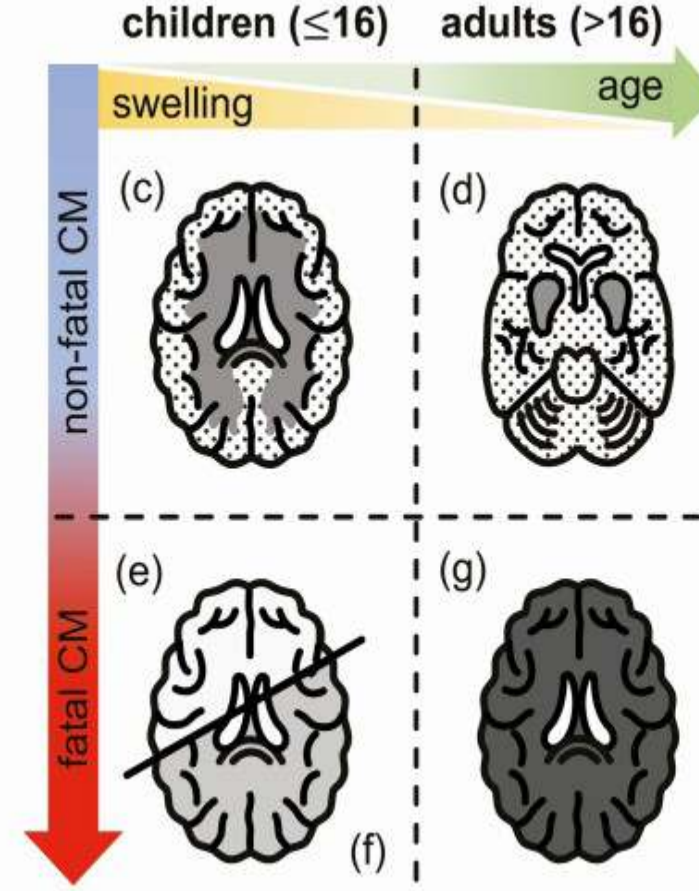
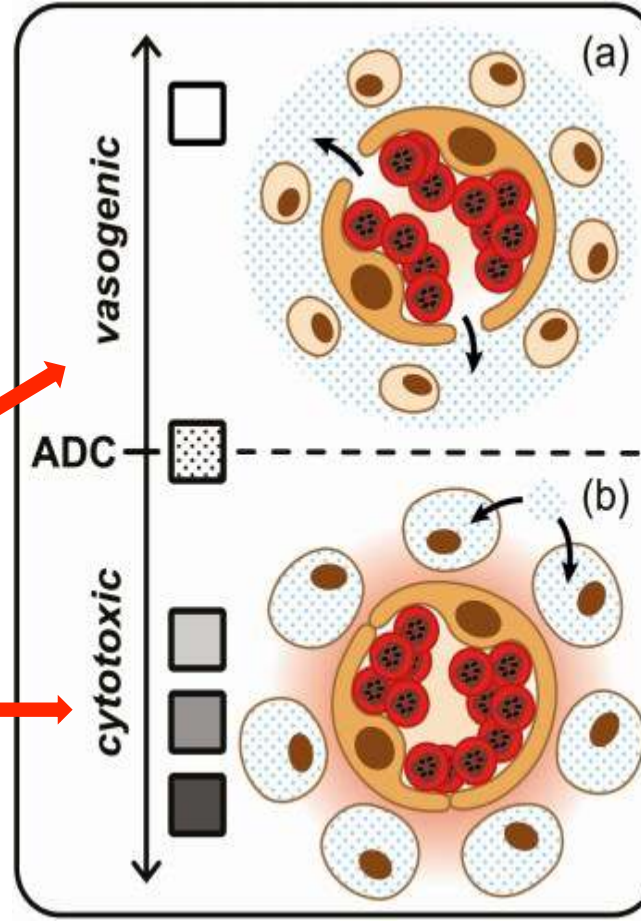
M J Potchen ¹, S D Kampondeni, K B Seydel, G L Birbeck, C A Hammond, W G Bradley, J K DeMarco, S J Glover, J O Ugorji, M T Latourette, J E Siebert, M E Molyneux, T E Taylor

| Ozellikler | Ret- (n = 32) | Ret+ (n = 120) | Fisher P Değeri | VEYA (%95 GA) |
|--------------------------------------|----------------|-----------------|-----------------|--------------------|
| Yaş (ay cinsinden ortalama) | 55,1 (27,9) | 48,6 (27,6) | 0,23 | - |
| Cinsiyet erkek) | 40,6 | 54,2 | - | 1,72 (0,78-3,81) |
| Serebral hacim artışı ≥4 | 7 * | 57 * | 0,01 * | 3,23 (1,30-8,04) * |
| Beyaz madde T2 anormallikleri | 13 * | 86 * | <.005 * | 3,7 (1,6-8,3) * |
| Beyaz cevher DWI anormallikleri | 11 | 54 | 0,32 | 1,6 (0,7-3,5) |
| T2 kortikal anormallikler | 9 * | 74 * | 0,001 * | 4,1 (1,7-9,7) * |
| Kortikal DAG anormallikleri | 5 | 25 | 0,62 | 1,4 (0,5-4,1) |
| Pontine T2 değişiklikleri | 9 | 57 | 0,07 | 2,3 (0,9-5,4) |
| T2 değişiklikleri | 15 * | 89 * | 0,005 * | 3,3 (1,5-7,3) * |
| Bazal gangliyon tutulumu | 12 * | 101 * | <.00001 * | 8,9 (3,7-21,1) * |
| Bazal ganglionlar DWI anormallikleri | 4 * | 48 * | <.01 * | 4,7 (1,5-14,2) * |
| Talamik tutulum | 10 * | 77 * | 0,001 * | 3,9 (1,7-9,1) * |
| Corpus callosum T2 anormallikleri | 6 * | 59 * | <.005 * | 4,2 (1,6-10,9) * |
| Corpus callosum DAG anormallikleri | 6 * | 52 * | <.05 * | 3,3 (1,3-8,6) * |

- SS'li 43 hastanın geriye dönük incelendiği bir çalışmada hastaların 31'inin (%72) komaya girdiği ve 12'sinin (%28) ex olduğu görülmüş. MR'larda lokal **vazojenik ödem** (n = 11/43), **sitotoksik ödem** (n = 8/23) saptanmış. Ve MR Spektroskopide hafif yükselmiş beyin laktatı (n = 5/14) görülmüş.
- Hastaların 36/43'ünde (%84) retinopati mevcutmuş ve komadaki hastalarda daha yaygın ve şiddetliymiş
- Genel olarak, 34/43 (%79) hastada MR'da anormallikler varmış;
- 22/43'te (%51) supratentoryal bölgede, 9/43'te (%21) bazal ganglionlarda ve 16/43 (%37) posterior fossada

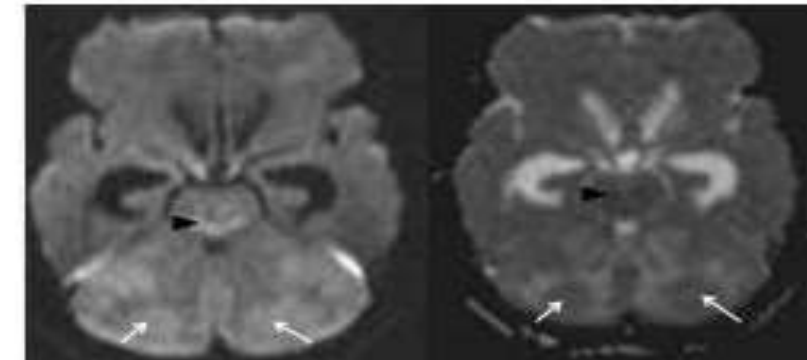
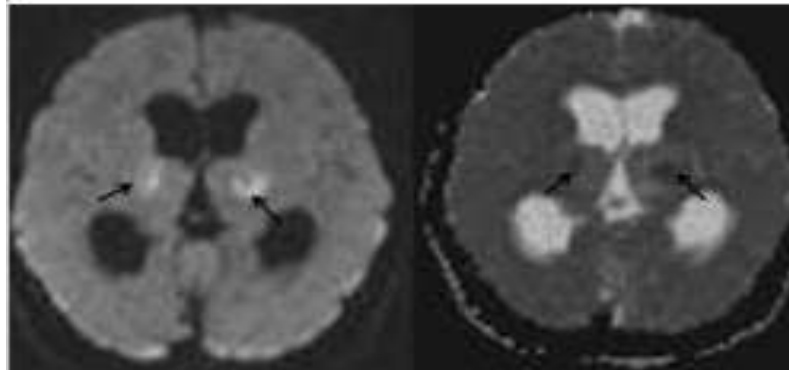
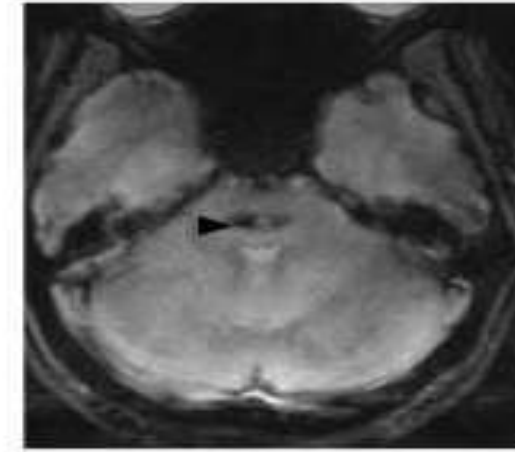
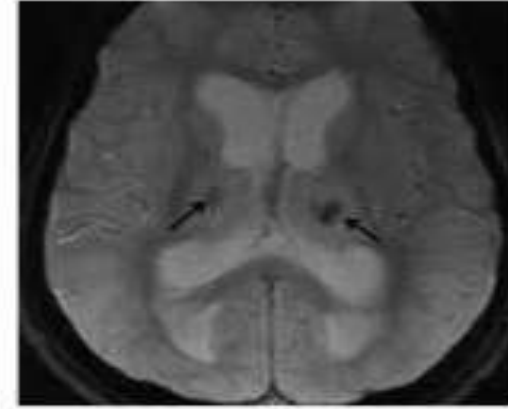
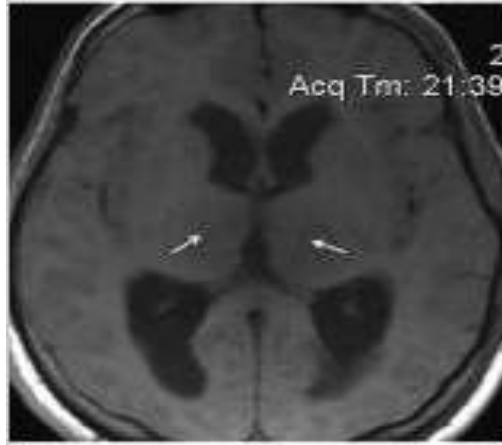
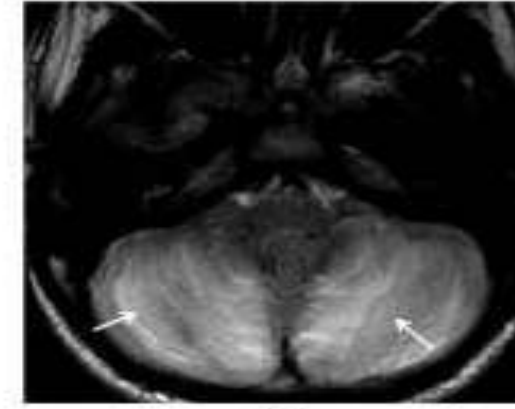
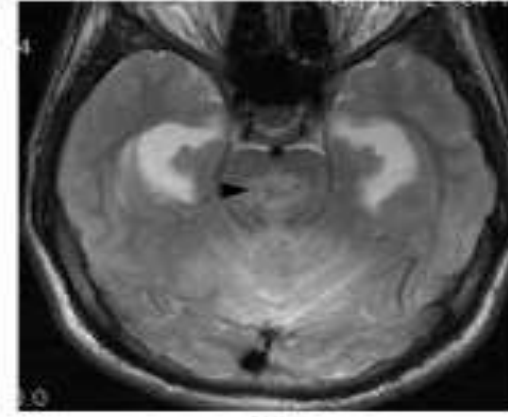
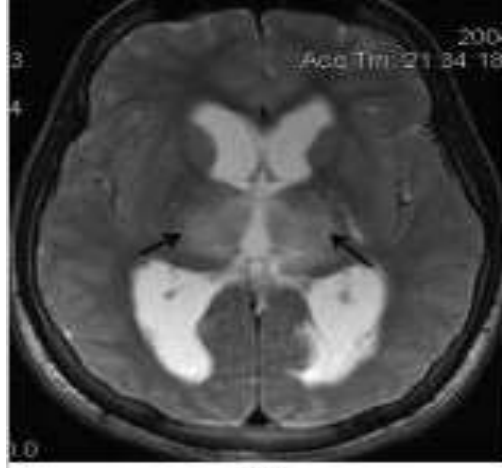
Fatal Olan ve Olmayan Yetişkin ve Çocuk SS Arasındaki Görünür Difüzyon Katsayısı (ADC) Değerlerindeki Farklılıklar:

- **Artan ADC değerleri (vazojenik ödem)**, beyin dokusunda hücre dışı sıvı birikimi ile ilişkilidir. Bunun sebebi: kan-beyin bariyerinin bozulmasının ardından, dolaşımdan beyin parankimine sıvı transferi olması **(a)**.
- **Azalan ADC değerleri (sitotoksik ödem)**, enfekte eritrositler tarafından dolaşımın engellenmesiyle ortaya çıkan beyin dokusundaki hipoksinin belirteçidir. Enerji ihtiyacının azalması nedeniyle hücre ATP pompaları çalışmayı durdurur ve hücrelerin içinde su birikimi ve ödeme neden olur **(b)**.

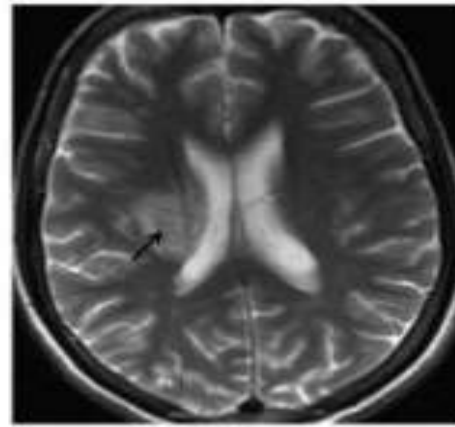


- Fatal olmayan SS'de beyin hipoksiye duyarlı spesifik bölgeleri etkilenir ve bunlar yaşa göre farklılık gösterir: ADC azalmasıyla kendini gösteren sitotoksik ödem çocuklarda beyaz cevherde **(c)** ve yetişkinlerde bazal ganglionlarda gelişir **(d)**. Her iki yaş grubunda da antimalarya tedavisiyle hızla geriler
- Fatal pediatrik SS'de 2 farklı patern gözlenir: Beyin ödemi yaygın olarak artan ADC sinyali ile kendini gösterir (vazojenik ödem) **(e)** Buna karşılık, beyin sapı herniasyonu meydana geldiğinde, ADC azalmasıyla birlikte ciddi sitotoksik ödem ortaya çıkar **(f)**
- Yetişkinlerde fatal SS, yaygın olarak azalmış ADC sinyali ve şiddetli hipoksi ile ilişkilidir **(g)**

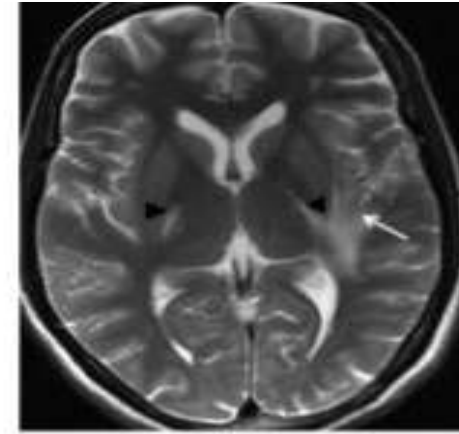
- 48y E
- Başvuru sırasında GKS 4/15
- 1 haftadır ateş, üşüme ve titreme öyküsü
- 5 gündür jeneralize tonik-klonik nöbetler
- Sık sık bilinç kaybı atakları



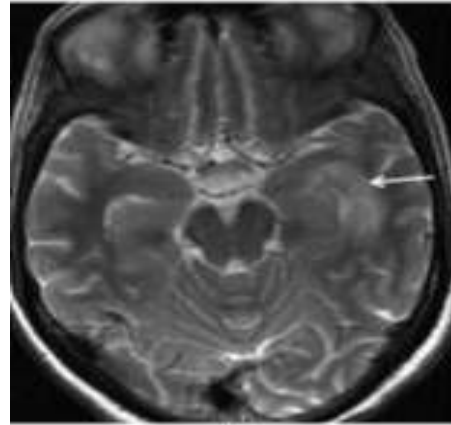
- 32y K
- Son 10 gündür titreme ve ateş
- KCFT ve BFT bozuk
- Kısa bir bilinç kaybı ve iki kez fokal nöbet



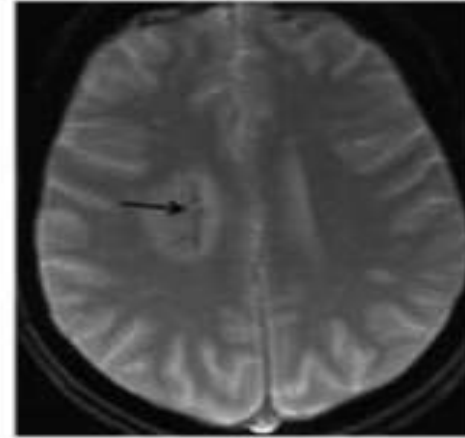
(a)



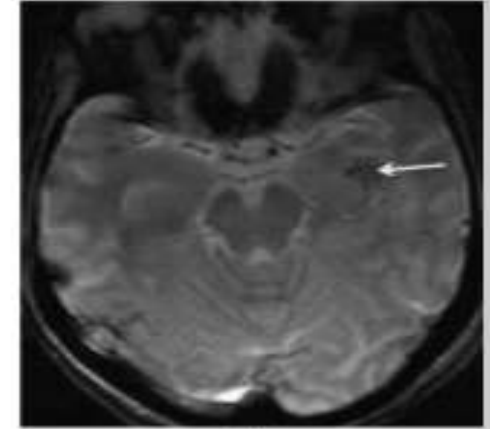
(b)



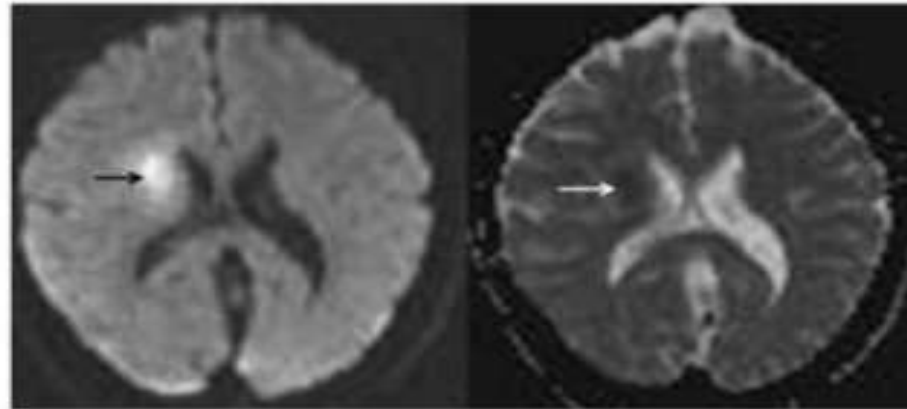
(c)



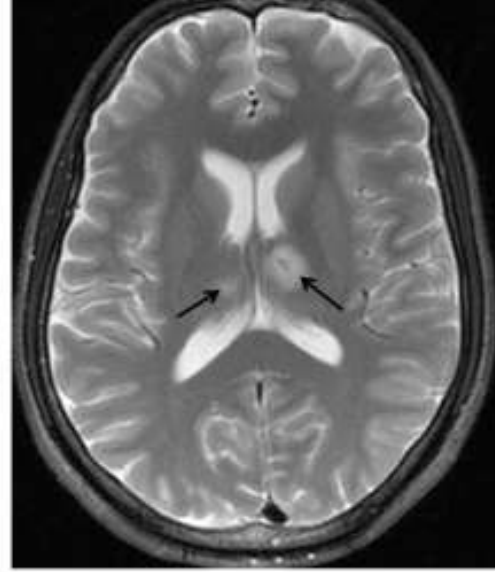
(d)



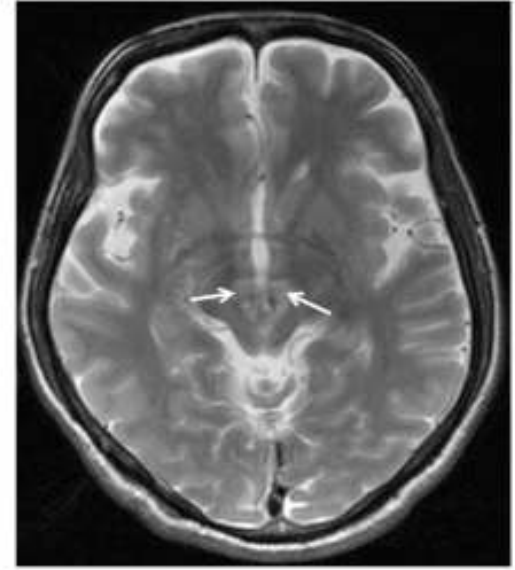
(e)



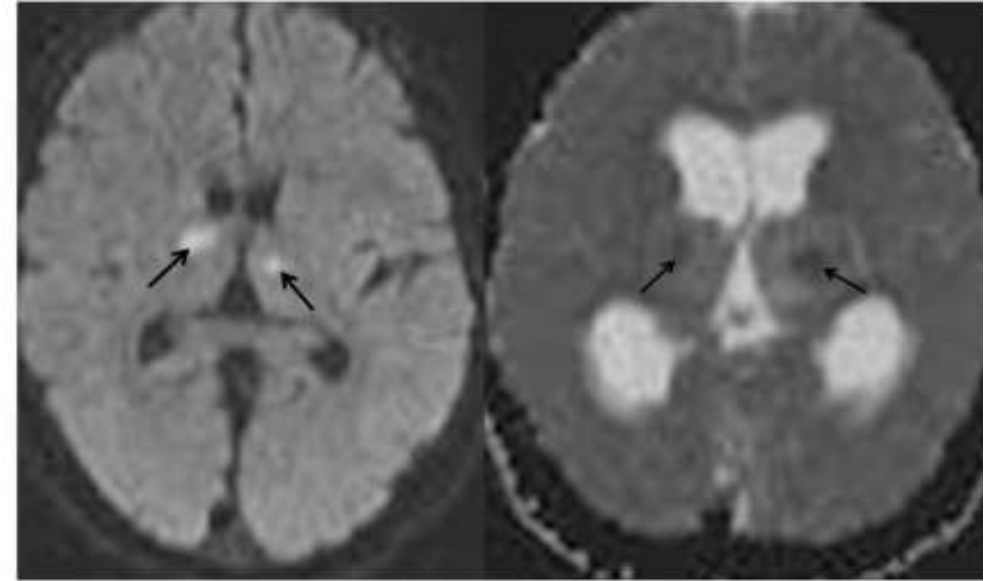
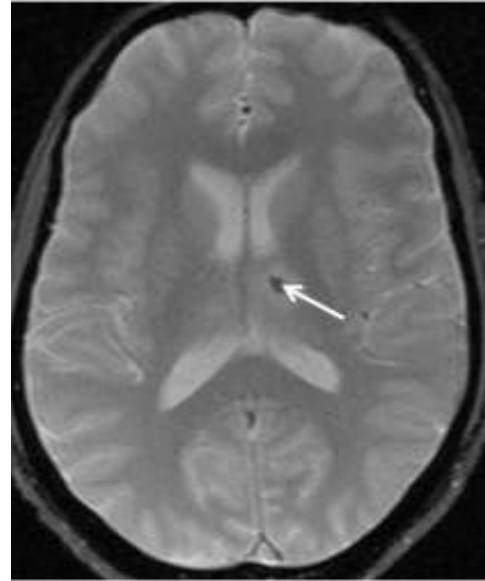
- 55y E
- Ani başlayan konuşma bozukluğu, diplopi, sol pitoz ve ataksi
- 4 gün önce ateş
- 4 gündür sağ üst ekstremitede güç kaybı

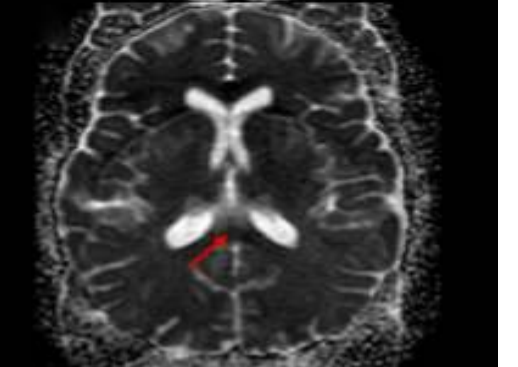
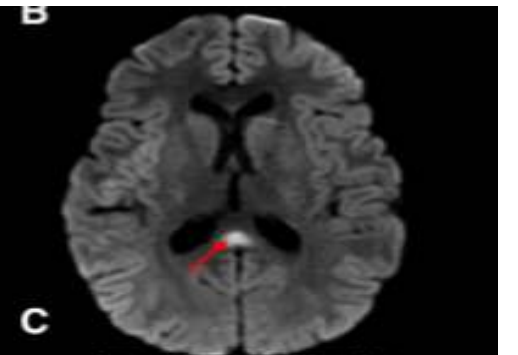
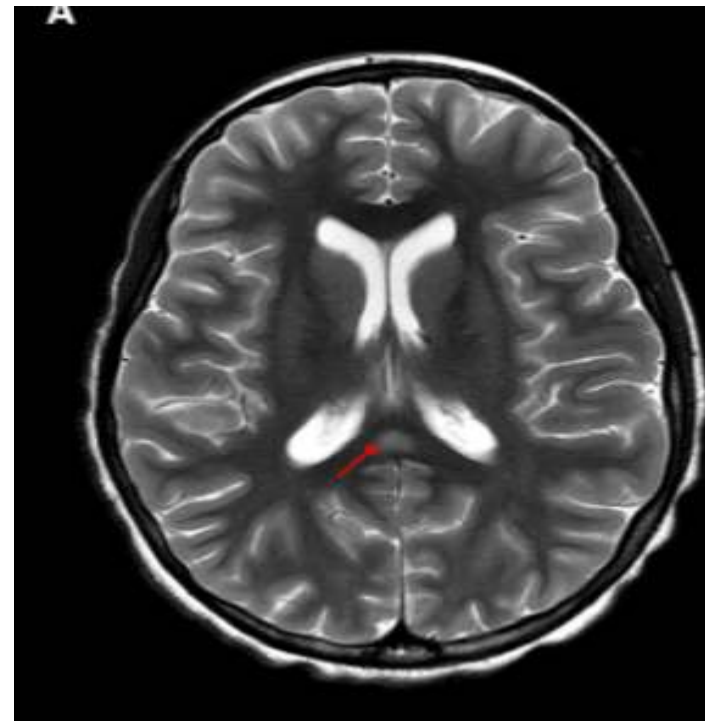
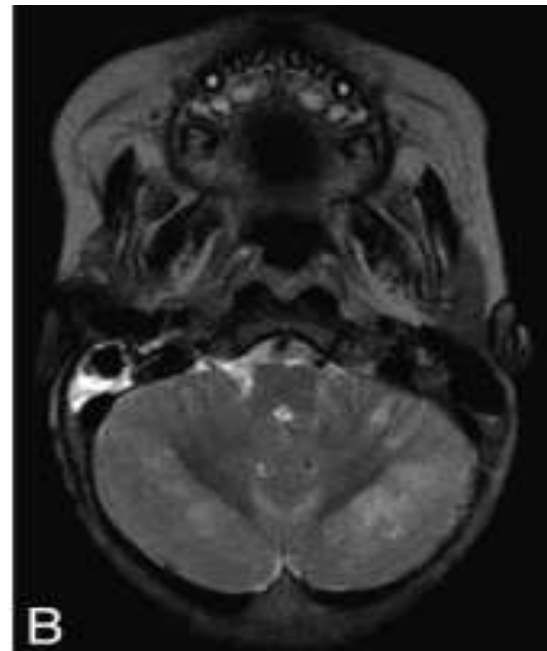
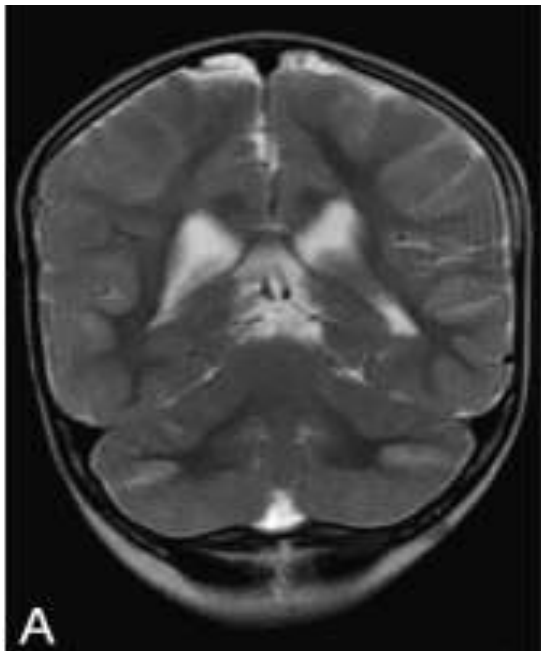
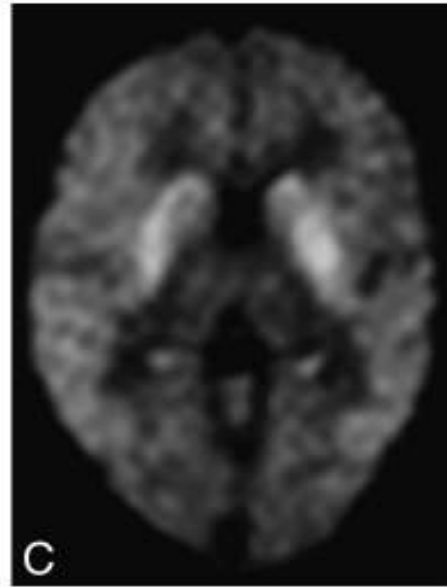
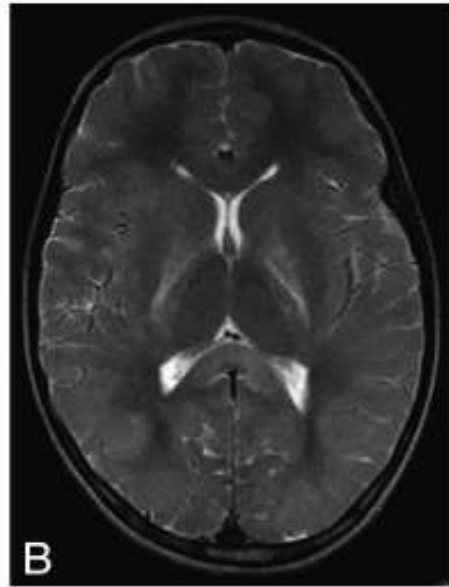
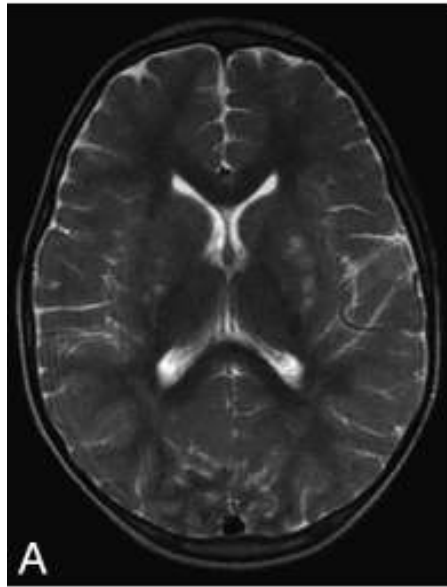


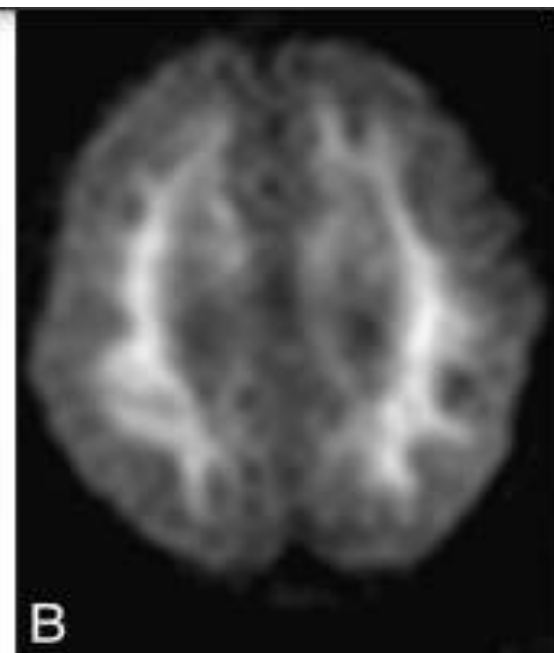
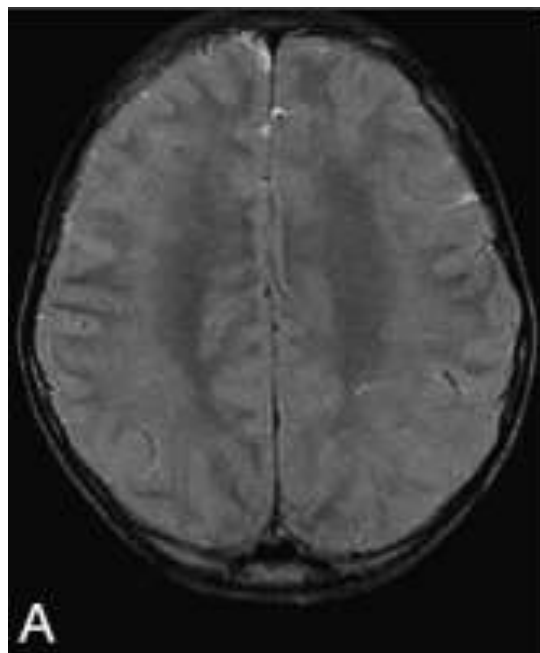
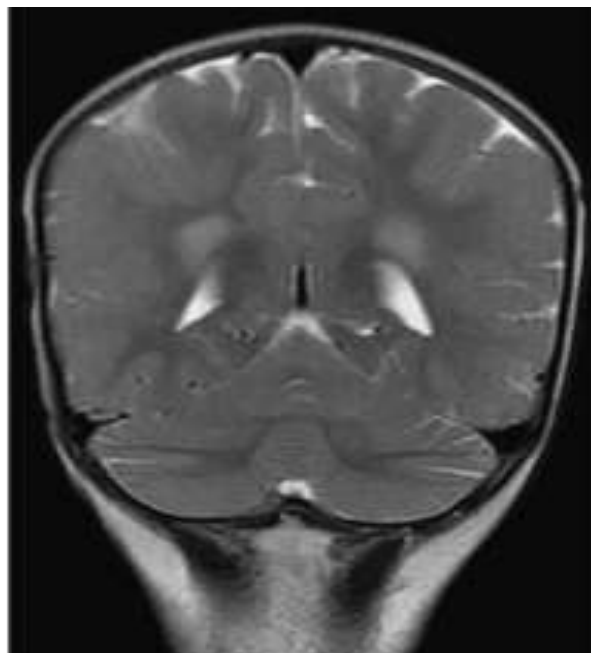
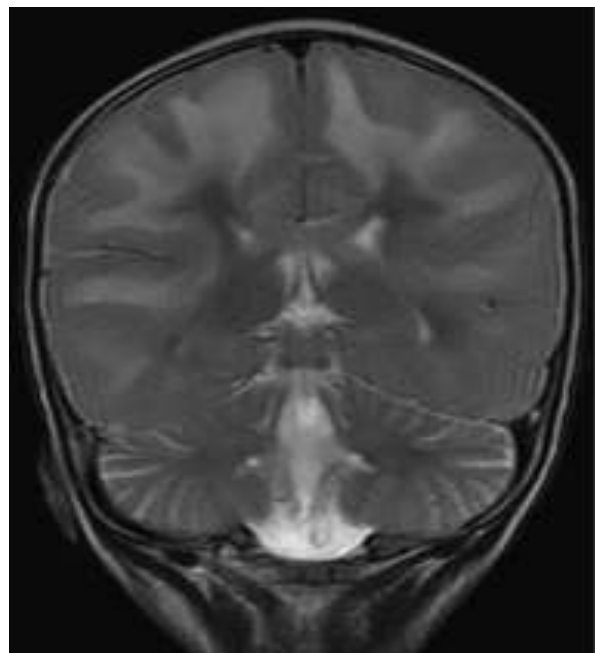
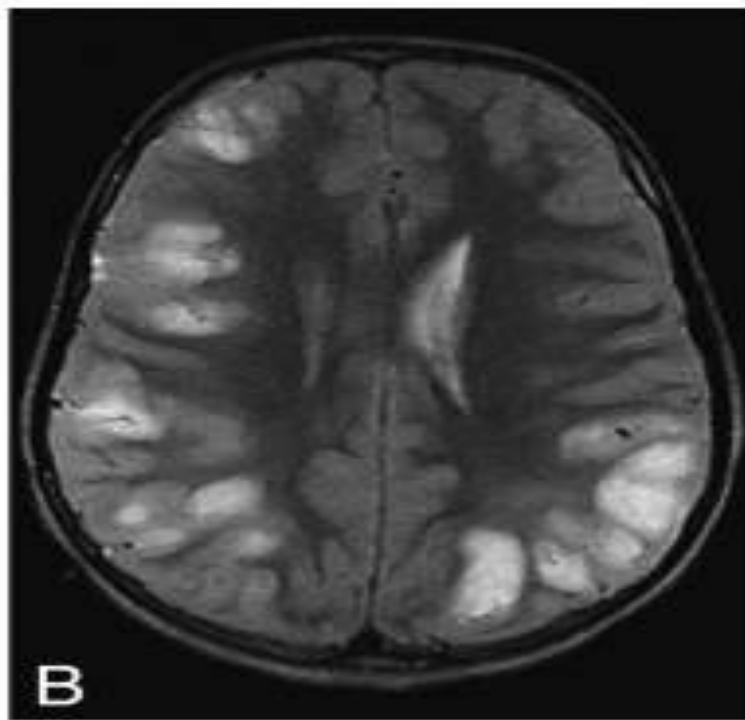
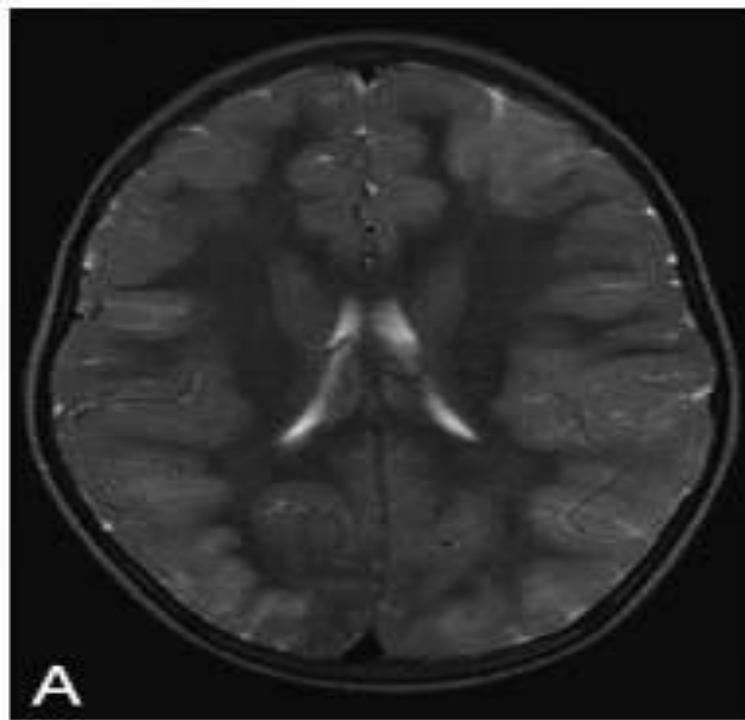
(a)



(b)







• Serebral Olmayan Sıtması Olan Hastalarda MR:

- Toplam 17 P.Falciparum sıtmalı hastaya, SWI sekansı da dahil olmak üzere 3,0 Tesla yapısal beyin MR uygulanmış
- 3 hastada (%17) KK spleniumda hiperintens bir lezyon ve difüzyon kısıtlaması varmış
- 3 hastada farklı alanlarda (%17) mikrohemorajiler tespit edilmiş
- Beyin MR'da lezyon görmek hastanın SS olduğu anlamına gelmiyor!

Lomber Ponksiyon Bulguları :

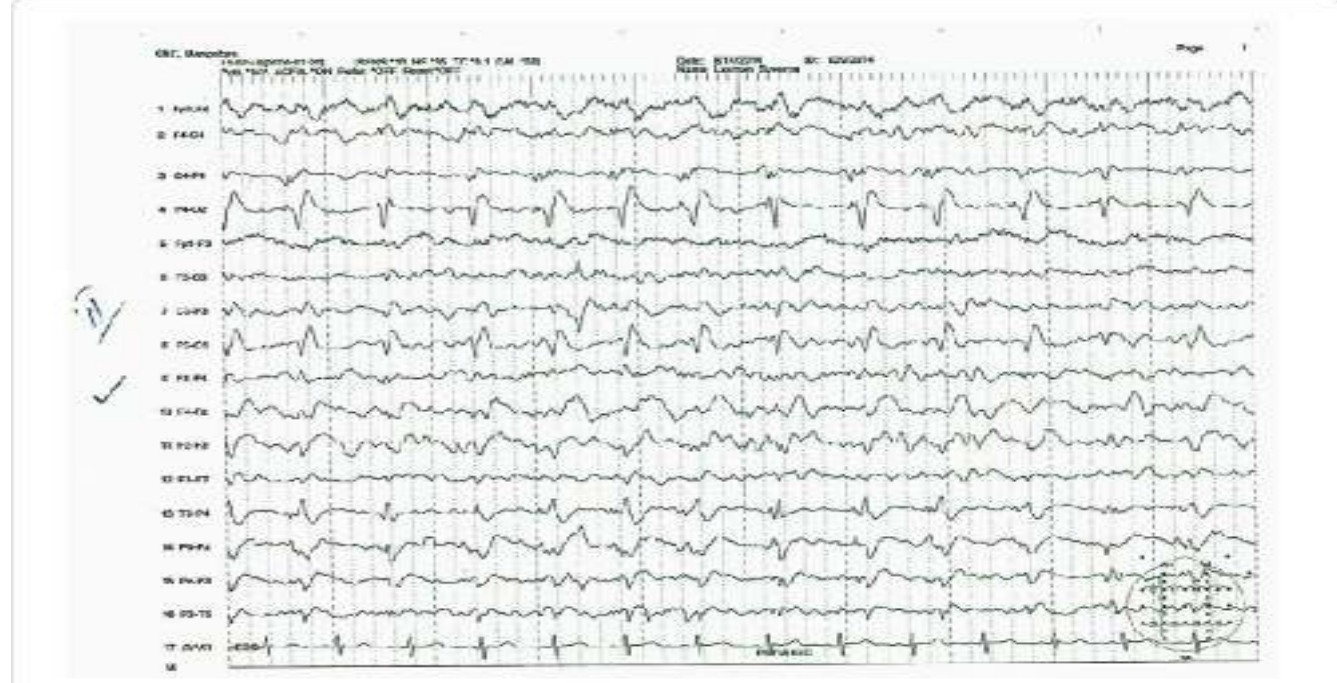
- SS olan çocuklarda ortalama açılış basıncı yaklaşık 22 cm H₂O'dur; hastaların yaklaşık yüzde 80'inde açılış basıncı yüksektir
- Beyin omurilik sıvısının (BOS) laboratuvar incelemesi genellikle normaldir
- Serebral sıtmalılı 12 çocuk ve viral ensefalit olduğu varsayılan 14 çocuktan alınan BOS bulgularını karşılaştıran bir çalışmada, serebral sıtması olan hastalarda düşük lökosit sayısı, glukoz ve protein düzeyleri gözlenmiş. Sıtmalılı çocuklarda ortalama beyaz küre sayısı 0 hücre/mikroL iken; viral ensefaliti olan çocukların ortalama beyaz küre sayısı 4 hücre/mikroL'dir. Serebral sıtmanın viral ensefalitten en iyi ayırt edici özelliği 61 mg/dL'nin altındaki BOS glukoz düzeyiymiş (Jakka SR, Veena S, Atmakuri RM, Eisenhut M. Characteristic abnormalities in cerebrospinal fluid biochemistry in children with cerebral malaria compared to viral encephalitis. Cerebrospinal Fluid Res 2006; 3:8.)

Oftalmik Muayene Yöntemleri:

- Fundoskopi en sık kullanılan tanı ve muayene yöntemi
- FFA: Merkezi retinada perfüzyon yokluğu görülür
- OCT sıtma retinopatisini teşhis etmekte başarısızdır

Elektroensefalografi-EEG:

- Konvulsif/non-konvulsif status epileptikus (çocuklarda daha fazla)
- Yaygın yavaşlama
- Atipik uyku paternleri
- Epileptiform aktivite



Biyobelirteçler:

- SS ile güçlü bir şekilde ilişkili olan **ICAM-1'in (intersellüler adezyon molekülü-1)** beyin mikro damar sisteminde upregülasyon yaptığı rapor edilmiştir
- Başvuru sırasındaki çözünür **EPCR (sEPCR) (endotelial protein c resp)** seviyesi, SS ve sıtmaya bağlı mortalite ile pozitif korelasyon göstermektedir ve başvuru sırasındaki sEPCR, SS hastaları arasında prognozun erken bir biyolojik belirteci olarak tanımlanmıştır
- **Anjiyopietin-1 (Ang-1) ve Ang-2**, endotelial aktivasyon ve bütünlüğün aracıları olarak karakterize edilmiştir ve Ang-1, vasküler sessizliği korurken, Ang-2, endotelial aktivasyon üzerine Ang-1'in yerini alır ve hücreleri duyarlı hale getirir. SS'li hastalarda azalmış Ang-1 ve artmış Ang-2 tespit edilmiştir

- **Karbonik anhidraz III (CA3), kreatin kinaz (CK) ve miyoglobin (MB)** dahil olmak üzere spesifik plazma düz kas proteinlerinin yükselmesi, SS sırasında kas hasarını ve mikro damar sistemi lezyonlarını gösterir
- Önceki raporlar, dolaşımdaki **mikroRNA'ların** ekspresyonunun fizyolojik ve patolojik uyarılara karşı oldukça duyarlı olduğunu göstermiştir
- **Hsa-miR-3158-3p**'nin tüm yaş gruplarında şiddetli/serebral sıtma tanısı ve prognozu tahmin etmek için umut verici olduğu bulunmuştur

Tedavi

- **Antimalaryal Tedavi:**

- Erken standart antimalaryal tedavi SS için çok önemlidir
- 2011 yılında Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından SS'nin birinci basamak tedavisi olarak parenteral artesunat önerilmiştir
- **Artesunat** sıtma parazitlerini temizlemede etkili olsa da, tek başına uygulanması hücre ölümü, sinir hasarı ve bilişsel bozulmaya karşı koruma sağlamakta yetersiz olabilir
- Bu nedenle Artemisin bazlı kombinasyon tedavileri (**Artemeter+Lumefantrin**) klinik sonuçları iyileştirmek, mortaliteyi azaltmak, uzun vadeli nörobilişsel eksiklikleri önlemek ve artemisinin direncinin ortaya çıkmasını geciktirmek için kullanılmaktadır

- **Potansiyel Adjuvan Tedaviler:**

- SS çok farklı süreçler içeren bir hastalık olduğundan, tek bir sinyal yolunu hedeflemek SS hastalarında yetersiz olabilir
- Bu nedenle, klinik sonuçları iyileştirmek, sağ kalımı uzatmak ve hayatta kalanlarda nörolojik hasarı azaltmak için SS'nin çoklu fizyolojik süreçlerini hedef alan adjuvan tedavilere ihtiyaç vardır
- Önceki çalışmalar, deneysel SS modellerinde SS'e bağlı mortaliteyi azaltmada adjuvan tedavilerin etkinliğini göstermiştir (Wei ve ark., 2022). Ancak klinik çalışmalardan şimdiye kadar elde edilen sonuçlar kısıtlıdır

- Vasküler endotele parazit yapışmasının hedeflenmesi: Levamizol (CD36 inhibisyonu)
- Bağışıklık yanıtlarının düzenlenmesi: Rapamisin, 6-Diazo-5-okso-L-norlösin'in (DON) (Glutamin analogu:T hc inh)
- Endotel fonksiyonlarının iyileştirilmesi ve endotel bariyer bütünlüğünün korunması: Atorvastatin, lovastatin, aktifleştirilmiş protein C ve eritropoetin
- Nöroproteksiyon: Eritropoetin, Peroksizom proliferatörüyle aktifleştirilen reseptör-gamma (PPAR γ)

Teşekkürler...