

Derleme

Konjenital Sıtma

A.Barış Akcan^{*}, Mediha Kazık^{**}

Özet

Konjenital sıtma, sıtmanın çok az bilinen ve ihmal edilen bir alanıdır. Bu konudaki bilgiler daha çok immun olmayan annelerden doğan çocukların vaka sunumlarına dayanmaktadır. Moleküler tekniklerin kullanımıyla, konjenital enfeksiyon endemik ülkelerde kadınlardan doğan infantlarda saptanmaya başlanmıştır. Ayrıca, tedaviye yaklaşımda klinik kılavuzlar açısından konsensus eksikliği bulunmaktadır. Bu konu hakkında daha fazla araştırmaya ihtiyaç bulunmaktadır.

Anahtar kelimeler: Konjenital sıtma, infant.

Sıtma hastalığı, *Plasmodium* türlerinin anofel sivrisinekleri ile insana bulaştırılması ile ortaya çıkan ateş nöbetleri, anemi, splenomegali ile karakterize bir protozoon enfeksiyonudur (1). M.Ö. 460-370 yıllarında Hipokrat tarafından tanımlanmıştır. Sıtma anofel cinsi sivrisineklerle insandan insana taşınan kapalı bir enfeksiyondur. Sıtma, her yıl 200-500 milyon episode olan ve senede 1-3 milyon ölüme yol açan bir hastalıktır. Sahra altı Afrika ülkelerinde sık görülmekle birlikte günümüzde Asya ve Okyanusya ülkelerinde de giderek artmaya başlamıştır (2). Özellikle endemik ülkelerde hastalığı artışı daha sık genç çocuklar ve hamile bayanlarda görülmektedir (3).

Sıtmanın dört tipi: *Plasmodium falciparum*, *P.vivax*, *P.ovale* ve *P. malariae* insanları etkilemektedir. *P. falciparum*, morbidite ve mortalitenin en önemli sebebidir. *P.vivax*, belirgin hastalıkla karakterizedir. Tüm türler, dış anofel sivrisineğinin ısırığı ile taşınmaktadır (4).

Konjenital sıtma hastalığının tanımı hakkında net bir görüş birliği bulunmamaktadır. Konjenital sıtma, sıtma parazitlerinin hamilelik veya doğum esnasında plasentayı geçmesiyle meydana gelmektedir (5).

Hayatın ilk yedi günü içerisinde periferik kanda aseksüel sıtma parazitlerinin görülmesi olarak da tarif edilmektedir (6). Konjenital sıtma sıklığı, immun olmayan annelerde % 10 oranında görülmektedir (7). Literatürde bahsedilen, sıtmanın endemik olmadığı bölgelerdeki konjenital sıtma olgularının çoğu, sıtmanın endemik olduğu bölgeler kökenli ya da o bölgelere ziyarete giden annelerin bebekleridir. Bu bebekler doğumdan günler veya haftalar sonra klinik bulgular göstermektedirler. Bu bebeklerin periferik kan yaymalarında *P. falciparum*, *P.vivax*, *P.ovale* ve *P. malariae* tespit edilmiştir (8-12). Endemik ülkelerde *P. falciparum*, kord kanında yenidoğanda hiçbir enfeksiyon bulgusu olmaksızın %1-3 oranında gösterilmiştir (13). Konjenital sıtma, Plasmodium türlerinin hepsiyle gelişebilir, ancak Avrupa ülkelerindeki vakaların çoğu *P.malariae* ve *P.vivax* kökenlidir. Buna sebep olarak zaman içerisinde sıtmaya karşı oluşan immunitede azalma ve gebeliğin son döneminde meydana gelen immunosupresyon gösterilebilir (14). Gebelik boyunca yapılan sıtma profilaksisinde anneden bebeğe geçen koruyucu antikorların azlığı, konjenital sıtma sıklığındaki artışın sebebi olabilir (15).

Yeni geliştirilen daha duyarlı moleküler analiz teknikleri örneğin PCR, yenidoğan periferik kanında veya kord kanı örneklerinde konjenital sıtma saptanma oranını %10-32'ye çıkarmıştır (16,17). Ancak PCR sonuçlarına dikkatle yaklaşılmalıdır. Çünkü, plasental zarı geçen parazitler makromolekülleri ve canlı olmayan parazitler kord kanında pozitif PCR sonucuna yol açabilirler. İnsan plazma ve serumunda serbest olarak dolaşan, enfeksiyöz ajanların bir parçası olan ve aktif enfeksiyona yol açmayan serbest

*Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Yenidoğan Bilim Dalı, Antalya.

**Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Pediatrik Hematoloji ve Onkoloji Bilim Dalı, Antalya.

Yazışma Adresi: A.Barış Akcan

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Yenidoğan Bilim Dalı, Antalya.

Tel: +90 242 2496520 / GSM: 0505 906 4789

Fax: +90 242 2274320

E-mail: barisakc@hotmail.com, barisakc@gmail.com

nükleotidler, real time PCR ile saptanabilmektedir (18).

Birçok çalışmada konjenital sıtmayı tespit etmek amacıyla kord kan örnekleri incelenmiştir. Kord kan örneğiyle beraber periferik kan örneklerinin de incelendiği çalışmalarda bebek periferik kan örneklerindeki parasiteminin frekansı ve ciddiyeti kord kan örneklerine göre daha düşük olmaktadır (19, 20).

Bulaş ve Yaşam Döngüsü

Sıtma, plasmodium familyasına ait protozoer parazitler tarafından husule getirilen enfeksiyöz bir hastalıktır. Sıtma etkeni olarak dört farklı tip plasmodium bulunsa da en yaygın olanı *P.vivax*'tır (1, 4, 12). Bulaşma sivrisinekler yoluyla olur. Sivrisineğin ısırması ile kana geçen sporozoitler, ilk olarak karaciğere giderler. Karaciğerde hepatik şizont (doku şizontu) olarak 1-2 haftalık gelişimden sonra merozoitler formunda kana karışırlar. *P. falciparum* ve *P.malaria* enfeksiyonlarında hepatik şizontlar doğrudan parçalanarak kana karışmaktadır. Dolaşıma salınan merozoitlerin eritrositlere girişi ile eritrositer dönem başlar. Eritrosit içindeki parazit aseksüel çoğalma gerçekleştirir. Önce trofozoit biçimleri olan yüzük formları ışık mikroskopunda giemsa boyası ile kromatin kırmızıya, bunun altında bulunan vaküolu çevreleyen sitoplazmanın pembe mavimsi renge boyanması yüzük-halka şeklinde görülür. Bu şekil plasmodium türüne göre farklılık gösterir (21-23). Malarya parazit metabolizması eritrosit hemoglobinin hazmına büyük ölçüde dayanmaktadır ve Schüfner granülleri ve Maurer lekeleri gibi malarya pigmentleri böylece meydana gelir (1,21-23). Yüzük şekillerinde pigment yoktur, sadece "geç trofozoid" ve şizontlarda görülebilir hale gelirler. Bazıları, eritrosit içi dönem sonunda dönüşerek gametosit adını alır. Dişi anofel tarafından kan emilirken bu gametositler alınır, sivrisinekte seksüel gelişim döngüsü gerçekleşir. Enfekte insanlardan kan emen dişi sivrisinek (anofel), erkek ve dişi gametositleri alır. Sivrisineğin barsağında her bir erkek gametositten 4-8 mikrogamet oluşur. Bunlar dişi makrogametositleri döleyerek, bağırsak duvarına yapışan ookinetlere dönüşürler. Daha sonra ookinetler ookistlere dönüşerek, tekrarlayan bölünmeler sonucu ookistlerden binlerce sporozoit oluşur. Sporozoitler, sivrisineğin tükrük bezlerinde birikirler. İnsana bulaşma, sporozoitler yoluyla olur (1,12, 21-23).

Plasmodium vivax, genç eritrositleri enfekte etmektedir. *P. malariae* ise yaşlı, eritrositleri enfekte eder. *P. falciparum* genç, erişkin ve yaşlı

eritrosit serisinin hepsini enfekte etme kabiliyetindedir. Böylece fazla parasitemiye sebep olur. Ayrıca eritrositlerde çıkıntılar oluşturarak bunların aglutine olmalarına imkan verir. Böylece, mikrotrombuslarla kapillerlerin tıkanması meydana gelir (1, 4, 12). Orak hücreli anemi, hemoglobinopati ve glikoz 6 fosfat dehidrogenaz eksikliği olanlar, doğuştan sıtmaya dirençlidir (4, 22). *P. vivax* nöbetlerinde takriben 1 mm³ kanda 20000 merozoit, *P. malariae*'de 10000'den daha az, *P. falciparum* nöbetlerinde ise takriben 500000 merozoit oluşmaktadır (1, 4, 12, 21, 23). *P. vivax* nöbetleri her 48 saatte bir olduğundan tersiyana malaryası, *P. malariae* nöbetleri 72 saatte bir olduğundan kuartana malaryası, *P. falciparum* nöbetleri 48 saatte bir oluşmakla beraber tropika malaryası diye anılırlar (1, 21, 22).

Konjenital Sıtma

Konjenital sıtma, genellikle gebeliği sırasında sıtma atakları olan gebelerin çocuklarında görülür. Yenidoğanların ilk gününde veya ilk 7 gün içinde kanlarında parazitin gösterilmesi, konjenital sıtma olarak kabul edilir (1, 4, 12, 23).

Yenidoğanlara bulaşma, sivrisinekler yoluyla olabildiği gibi, enfekte kan transfüzyonları ve kontamine iğnelerin kullanımı ile de olabilir. Bu durumda semptomlar 13-21 gün sonra ortaya çıkar. Sıtma paraziti kanda haftalarca yaşar ve *P.vivax* ile relapslar iki yıla kadar olabilir (23).

Gebelikte, kandaki parazit sayısı artar. Doğum sayısı artıkça parazitemi yoğunluğu azalır. Bu durum, giderek artan bağışıklığın sonucu ortaya çıkmaktadır (23). Plasental sıtma, konjenital sıtma için bir diğer risk faktörüdür. Enfekte plasentalın intervillöz alanlarında bol miktarda lenfoid makrofajlar ve olgun şizontlar görülür. Trofozoit ve gametositler nadirdir. Bu intervillöz mononükleer inflamasyon özellikle ilk gebelikte ciddidir ve maternal anemi ve düşük doğum ağırlığı ile ilişkilidir (12, 23-26). İlk trimesterde sıtma atakları geçiren kadınlarda spontan abortuslar sıktır.

Sıtmanın endemik olduğu bölgelerde bile yenidoğanlardaki klinik hastalık %3-4 civarındadır. Ancak yaşla beraber hastalığın görünme sıklığı da artar.

Konjenital sıtma nadir bir hastalıktır. Genellikle gebeliği sırasında sıtma atakları olan gebelerin çocuklarında görülür. Yenidoğanların ilk gününde veya ilk 7 gün içinde kanlarında parazitin gösterilmesi, konjenital sıtma olarak kabul edilir (12, 23, 27). Kordon kanında parazit gösterilmesi, her zaman konjenital sıtma anlamına gelmez. Konjenital sıtma olan bebeklerde semptomlar ortalama 10-28 gün sonra

ortaya çıkar. Bu semptomlar arasında ateş, anemi ve splenomegali, olguların %80'den fazlasında görülür (5, 7, 12, 23, 28, 29). Hepatomegali splenomegali kadar ağır değildir. Sarılık, hiperbilirubinemi, uykusuzluk, siyanoz, beslenme bozukluğu, büyüme geriliği, regurgitasyon ve yumuşak dışkılama gibi nonspesifik belirtiler de görülebilir (12, 23, 30). Konjenital sıtmadaki bulgular edinsel sıtmadan farklı değildir (31).

Tanı

Sıtmanın erken ve doğru tanısı, uygun antimalaryal tedaviyi başlamakta büyük önem taşır. Tanıda altın standart, Giemza ile boyanmış periferik kan yaymalarında parazitlerin gösterilmesidir. Özellikle ateşin en yüksek olduğu dönemde yapılan kalın ve ince yaymalar birlikte değerlendirilmelidir. Kalın yayma az sayıdaki parazitlerin yoğunlaştırılmasında, ince yayma parazitin türünün saptanmasında ve paraziteminin yüzdesini dolayısıyla hastalığın şiddetini, belirlemede değerlidir. Sıtma tanısının tam olarak dışlanabilmesi ya da tedaviye yanıtın tam olarak değerlendirilmesinde, tedaviden sonra

paraziteminin %1'in altına düştüğünden emin oluncaya kadar, her gün ince ve kalın yaymalar tekrarlanmalıdır. Tedaviye tam yanıt için 48 saat arayla iki ayrı incelemenin negatif olması gerekmektedir. Plasmodium HRP2 antijenini aramaya dayanan ELISA testleri, polimeraz zincir reaksiyonu ile DNA hibridizasyonu, malaryal ribozomal RNA gibi geliştirilmekte olan yeni tanısal testlerin erken tanıda kullanılmasını destekleyecek veriler henüz yetersizdir (32).

Tedavi

Klorokin dirençli *P.falciparum* vakaları dışında klorokin ilk tedavi yöntemidir. Klorokin oral yoldan 10 mg/kg yükleme dozunu takiben 6 saat sonra 5 mg/kg daha verildikten sonra 24-48 saat ara ile 5 mg/kg dozunda kullanılır. Parenteral ilaç olarak ise kinidin glukonat, normal salin solüsyonu içinde 1-2 saatte yavaşça gidecek şekilde IV 10 mg/kg yükleme dozu bunu takiben oral tedavi başlayana kadar 0.02 mg/kg/dakika devamlı infüzyon şeklinde kullanılabilir (4, 12, 22, 23).

Tablo 1. Pratik noktalar

- Açıklanamayan ateşi olan ve anneleri sıtmanın endemik olduğu bölgelerden olan bebeklerde mutlaka konjenital sıtmadan şüphelenmelidir.
- Konjenital sıtmanın klinik tedavisinde tam olarak oturmuş protokoller yoktur.
- İmmun olmayan bir anneden doğan konjenital sıtmalı bebekler klorokinle tedavi edilmelidir.
- İmmun olmayan hamile kadın sıtmanın endemik olduğu bölgelere ziyaretlerini ertelemelidir.
- Vektör kontrolü

Tablo 2. Araştırma konuları

- Konjenital sıtma tanımı
- Enfeksiyonun mekanizması ve zamanlaması
- Konjenital sıtma tedavisi
- Konjenital sıtmanın infant mortalite ve morbiditesine etkisi
- Gebelikte sıtmadan korunma stratejileri

Dirençli *P.falciparum* enfeksiyonlarında IV kinidin veya kinidin ve trimetoprim-sulfametaksazol kullanılır ve kan değişimi yapılabilir (7, 8, 12, 23, 29).

Gebelikte en etkin korunma yolu, sivrisineklerden uzak durmaktır. Yeni kuşak ilaçlardan artemisin esaslı kombinasyonların (ACTs) gebelikte kullanımı ile ilgili çok az bilgi mevcuttur. Proflaktik primetamin, dihidrofolat redüktaz inhibisyonu yaptığı için gebe kadınlarda kullanılmamalıdır. Klorokin ise proflaktik olarak kullanılabilir. Bu amaçla haftada bir kez 300 mg

klorokin verilir (12, 33, 34). Klorokine bağlı teratojen bir etki gözlenmemiştir. Klorokin dirençli sıtmanın görüldüğü yerlere ziyaret eden yolculara mefloquine önerilebilir (35). Doksisisiklin, gebelikte kontrendikedir. Vektör kontrolü, mücadele de oldukça önemlidir.

Sonuç

Açıklanamayan ateşi olan ve anneleri sıtmanın endemik olduğu bölgelerden olan bebeklerde mutlaka konjenital sıtmadan şüphelenmelidir. Konjenital sıtmanın klinik tedavisinde tam olarak

oturmuş protokoller yoktur. Buna rağmen immün olmayan bir anneden doğan konjenital sıtmalı bebekler klorokinle tedavi edilmelidir. İmmün olmayan hamile kadın sıtmanın endemik olduğu bölgelere ziyaretlerini ertelemelidir. Vektör kontrolü, konjenital sıtmada da önemli konulardan biridir (Tablo 1). Bu konu hakkında daha fazla araştırmaya ihtiyaç bulunmaktadır (Tablo 2).

Congenital Malaria

Abstract

Congenital malaria is the least known and a very neglected manifestation of malaria. Most of the information is limited to case reports in children born to non-immune women. With the use of molecular techniques, congenital infection is being detected among infants born to women in endemic countries. Also there is a lack of consensus on the clinical guidelines for its management. More research is needed about this subject.

Key words: *Congenital malaria, infant*

Kaynaklar

1. Kuman HA, Altıntaş N. Plasmodiumlar, Protozon Hastalıkları. Ege Üniv. Basımevi, İzmir 1996; 152-177.
2. Snow RW, Guerra CA, Noor AM, Myint HY, Hay SI. The global distribution of clinical episodes of Plasmodium falciparum malaria. Nature 2005; 434:214-217.
3. Murphy SC, Breman JG. Gaps in the childhood malaria burden in Africa: cerebral malaria, neurological sequelae, anemia, respiratory distress, hypoglycemia, and complications of pregnancy. Am J Trop Med Hyg 2001; 64:57-67.
4. American Academy of Pediatrics. Malaria In: Pickering LK, Baker CJ, Long SS, McMillan JA(eds) Red Book:2006 Report of the Committee on Infectious Diseases. (27th edition). Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics 2006; 435-441.
5. Darie H, Haba M. Congenital malaria. Med Trop (Mars) 1992; 52:175-178.
6. Loke YW. Transmission of parasites across the placenta. Adv Parasitol 1982; 21:155-228.
7. Quinn TC, Jacobs RF, Mertz GJ, Hook EW 3rd, Locksley RM. Congenital malaria: a report of four cases and a review. J Pediatr 1982; 101:229-232.
8. Ahmed A, Cerilli LA, Sánchez PJ. Congenital malaria in a preterm neonate: case report and review of the literature. Am J Perinatol 1998; 15:19-22.
9. Rubio JM, Roche J, Berzosa PJ, Moyano E, Benito A. The potential utility of the Semi-Nested Multiplex PCR technique for the diagnosis and investigation of congenital malaria. Diagn Microbiol Infect Dis 2000; 38:233-236.
10. Viraraghavan R, Jantusch B. Congenital malaria: diagnosis and therapy. Clin Pediatr (Phila) 2000; 39:66-67.
11. Hewson MP, Simmer K, Blackmore T. Congenital malaria in a preterm infant. J Paediatr Child Health 2003; 39:713-715.
12. Menendez C, Mayor A. Congenital malaria: the least known consequence of malaria in pregnancy. Semin Fetal Neonatal Med 2007; 12:207-213.
13. Siriez JY, De Pontual L, Poilane I, Ledeur F, Haouchine D, Lachassine E, et al. Congenital malaria as a result of Plasmodium malariae in an infant born to a HIV-seropositive woman. Med Trop (Mars) 2005; 65:477-481.
14. Vottier G, Arsac M, Farnoux C, Mariani-Kurkdjian P, Baud O, Aujard Y. Congenital malaria in neonates: two case reports and review of the literature. Acta Paediatr 2008; 97:505-508.
15. Ibeziako PA, Williams AI. The effect of malarial chemoprophylaxis on immunoglobulin levels of pregnant Nigerian women and the newborn. Br J Obstet Gynaecol 1980; 87:976-982.
16. Tobian AA, Mehlotra RK, Malhotra I, Wamachi A, Mungai P, Koech D, et al. Frequent umbilical cord-blood and maternal-blood infections with Plasmodium falciparum, P.malariae, and P.ovale in Kenya. J Infect Dis 2000; 182:558-563.
17. Kassberger F, Birkenmaier A, Khattab A, Kreamsner PG, Klinkert MQ. PCR typing of Plasmodium falciparum in matched peripheral, placental and umbilical cord blood. Parasitol Res 2002; 88:1073-1079.
18. Jakobsen PH, Rasheed FN, Bulmer JN, Theisen M, Ridley RG, Greenwood BM. Inflammatory reactions in placental blood of Plasmodium falciparum-infected women and high concentrations of soluble E-selectin and a circulating Plasmodium falciparum protein in the cord sera. Immunology 1998; 93:264-269.
19. Obiajunwa PO, Owa JA, Adeodu OO. Prevalence of congenital malaria in Ile-ife, Nigeria. J Trop Pediatr 2005; 51:219-222.
20. Mukhtar MY, Lesi FE, Iroha EU, Egri-Okwaji MT, Mafe AG. Congenital malaria among inborn babies at a tertiary centre in Lagos, Nigeria. J Trop Pediatr 2006; 52:19-23.
21. Akdur R. Sıtmanın Epidemiyolojisi, Özcel MA Ed. Sıtma, Türkiye Parazitoloj Derg Yay.

- No:16, Ege Üniv Basımevi, İzmir 1999; 51-74.
22. Krause PJ. Malaria (Plasmodium). In: Behrman RE, Keligman R, Jenson HB, editörs. Nelson Textbook of Pediatrics. 17th ed. Philadelphia: WB Saunders 2004; 1139-1143.
 23. Ovalı F. Yenidoğan Enfeksiyonları. İstanbul Medikal Yayıncılık, İstanbul 2006; 387-389.
 24. Ordi J, Ismail MR, Ventura PJ, Kahigwa E, Hirt R, Cardesa A, et al. Massive chronic intervillitis of the placenta associated with malaria infection. Am J Surg Pathol 1998; 22:1006-1011.
 25. Menendez C, Ordi J, Ismail MR, Ventura PJ, Aponte JJ, Kahigwa E, et al. The impact of placental malaria on gestational age and birth weight. J Infect Dis 2000; 181:1740-1745.
 26. Rogerson SJ, Pollina E, Getachew A, Tadesse E, Lema VM, Molyneux ME. Placental monocyte infiltrates in response to Plasmodium falciparum malaria infection and their association with adverse pregnancy outcomes. Am J Trop Med Hyg 2003; 68: 115-119.
 27. Arvin AM, Maldonado YA, Protozoan and Helminth Infections. In: JS Remington, JO Klein, editors. Infectious Diseases of the Fetus and newborn Infant, 4th ed. Philadelphia: WB Saunders 1995; 765-768.
 28. Davies HD, Keystone J, Lester ML, Gold R. Congenital malaria in infants of asymptomatic women. Can Med Assoc J 1992; 146:1755-1756.
 29. Hulbert TV. Congenital malaria in the United States report of a case and review. Clin Infect Dis 1992; 14:922-926.
 30. Ibhahesebhor SE. Clinical characteristics of neonatal malaria. J Trop Pediatr 1995; 41:330-333.
 31. Wyler DJ. Malaria--resurgence, resistance, and research (second of two parts). N Engl J Med 1983; 308:934-940.
 32. Kocabaş E. Türkiye Milli Pediatri Derneği, Temel Pediatri. Güneş Tıp Kitabevleri, Ankara 2010; 405-409.
 33. Parke A. Antimalarial drugs and pregnancy. Am J Med 1988; 85:30-33.
 34. World Health Organisation (WHO). Guidelines for the treatment of malaria. WHO/HTM/MAL/2006.1108. Geneva: WHO. Available at, [http://www.who.int/malaria/docs/Treatment Guidelines 2006.pdf](http://www.who.int/malaria/docs/Treatment%20Guidelines%202006.pdf); 2006.
 35. Centers for Disease control and Prevention. Malaria and travellers. [http://www.cdc.gov/malaria/travel / index.htm](http://www.cdc.gov/malaria/travel/index.htm); 2006.

#