

Serebral Malarya Enfeksiyonuna Bağlı Ani Ölümle Sonuçlanan Otopsi Olgusu

An Autopsy Case of Sudden Death Caused by Cerebral Malaria Infection

Gülhan Yağmur¹, A. Selçuk Gürler², Ferah Karayel³, M. Feyzi Şahin², Nedim Apaydın², Sermet Koç²

¹İstanbul Adli Tıp Kurumu, Postmortem Mikrobiyoloji Laboratuvarı, İstanbul, Türkiye

²İstanbul Adli Tıp Kurumu, Otopsi Şubesi, İstanbul, Türkiye

³İstanbul Adli Tıp Kurumu, Histopatoloji Şubesi, İstanbul, Türkiye

ÖZ

Sıtma genellikle antemortem, az sayıda vakada postmortem tanısı koyulabilen ölümcül bir protozoon enfeksiyonudur. Elli beş yaşında Türk vatandaşı olan erkek, Ekvator Ginesi'nden otopsi için gönderilmiştir. Bir ay önce yurt dışına çalışmak için gittiği ancak sıtma için profilaksisini yarım bıraktığı, orada bulunan bir hastanenin acil servisine bilinci kapalı halde götürüldüğü öğrenilmiştir. Serebral sıtma ön tanısıyla kinin ve klindamisin tedavisine başlanan vakanın 3. günün sonunda durumunun kötüleşmesi üzerine ex olduğu bildirilmiştir. Postmortem dokuların histopatolojik incelemesinde; beyin, beyincik ve beyin sapında; dağınık odaklar halinde küçük çaplı kanamalar, ortasında nekrotik vasküler yapılar, damar yapıları çevresinde açık kahverenkli pigment yüklü hücreler görüldüğü, dalak ve kemik iliğinde; pigment yüklü hücreler görüldüğü bildirilmiştir. Serebral malarya; *Plasmodium* enfeksiyonlarının nadir görülen hızlı seyirli ölümcül komplikasyonlarından biridir. Ülkemizde yerli sıtma olguları azalmasına rağmen, yurt dışına endemik bölgelere seyahat eden kişilerde sıtma enfeksiyonunun görülebileceği unutulmamalı, bu bölgelere seyahat edecekler için uygun sıtma profilaksisi önerilmelidir. (*Türkiye Parazitolojisi Dergisi* 2015; 39: 234-7)

Anahtar Kelimeler: Serebral sıtma, postmortem, profilaksi

Geliş Tarihi: 09.06.2014

Kabul Tarihi: 27.02.2015

ABSTRACT

Malaria is a lethal protozoan infection which is generally diagnosed antemortem and rarely diagnosed postmortem in a few cases. A fifty five year old, Turkish citizen male has been referred for autopsy. It has been found that he has gone abroad to work a month ago, however, quitted malaria prophylaxis before the intended end and brought into the emergency department in an unconscious state. Following quinine and clindamycin treatment with the initial diagnosis of cerebral malaria, the case was reported to have died due to his general condition got worsened at the end of the third day of therapy. Histopathological evaluation of postmortem tissues was revealed haphazardly arranged minor bleedings and central vascular necrotic foci in the cerebrum, cerebellum and brain stem; light brown pigment containing cells around vasculature; and pigment containing cells in the spleen and bone marrow. Cerebral malaria has a rapid course and is rare but one of the lethal complications of infections with Plasmodium. Although domestic malaria cases has been decreasing in our country, it should be kept in mind that the malaria infection can be seen in persons travelling abroad to high endemic malarial regions and an appropriate antimalarial prophylaxis should be recommended to those overseas travellers. (*Türkiye Parazitolojisi Dergisi* 2015; 39: 234-7)

Keywords: Serebral sıtma, postmortem, profilaksi

Received: 09.06.2014

Accepted: 27.02.2015

Bu çalışma 2. Ulusal Klinik Mikrobiyoloji Kongresi'nde poster olarak sunulmuştur, 10-13 Kasım 2013, Antalya, Türkiye.

This study was presented as a poster in the 2nd National Clinic Microbiology Congress, 10-13 November 2013, Antalya, Turkey.

Yazışma Adresi / Address for Correspondence: Dr. Gülhan Yağmur. E.posta: gyagmur1970@hotmail.com

DOI: 10.5152/tpd.2015.3700

©Telif hakkı 2015 Türkiye Parazitoloji Derneği - Makale metnine www.tparazitolog.org web sayfasından ulaşılabilir.

©Copyright 2015 Turkish Society for Parasitology - Available online at www.tparazitolog.org

GİRİŞ

Sıtma, *Plasmodium* genusunda bulunan protozoonların oluşturduğu tüm dünyada yaygın bir paraziter enfeksiyondur. Günümüzde gelişmekte olan ülkelerde her yıl yaklaşık 300-500 milyon yeni sıtma olgusu meydana gelmekte olup, bunlardan yaklaşık 1 milyonu sıtmadan ölmektedir (1, 2). Sıtma ülkemizde Güney ve Güneydoğu Anadolu bölgelerinde endemik, diğer bölgelerde sporadik olarak görülmekle birlikte son yıllarda yerli yeni sıtma vakalarının olmadığı, yeni vakaların yurt dışındaki endemik bölgelerden gelen vakalar olduğu bildirilmektedir (3, 4).

Serebral malarya; *Plasmodium* enfeksiyonlarının nadir görülen, hızlı seyirli ölümcül komplikasyonlarından biridir. Bu nedenle antemortem tanının yapılamadığı ölümcül vakalarda, postmortem örneklemenin yapılarak hikaye, klinik, histopatolojik ve mikrobiyolojik verilerin birlikte değerlendirilmesi tanı için önemlidir (5, 6).

Bu makalede yaklaşık bir aydır Ekvator Ginesi'nde bulunan, ani gelişen serebral sıtma tanısı şüphesiyle ölen vakanın postmortem değerlendirme sonuçları sunulmuştur.

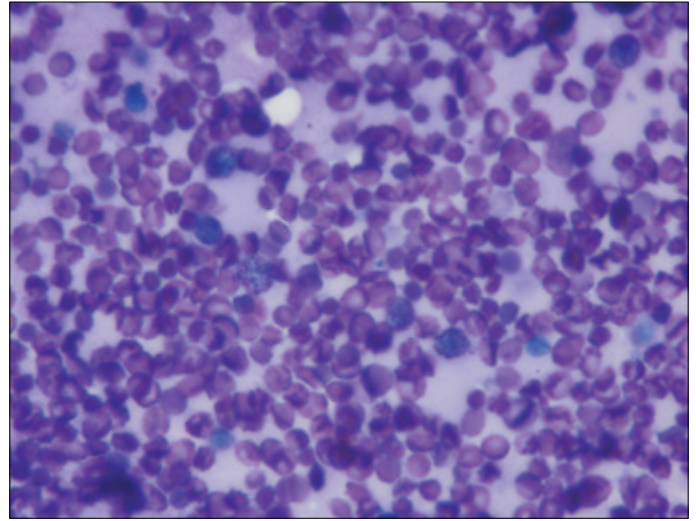
OLGU SUNUMU

Elli beş yaşında Türk vatandaşı olan erkek Ekvator Ginesi'nden Morg İhtisas Dairesine otopsi için gönderilmiştir. Vakanın postmortem 7. günde olduğu ve batin ön ve yan yüzlerde formollemeye bağlı çok sayıda enjeksiyon izlerinin bulunduğu görülmüştür. Hikayesinde; şahsın bir ay önce yurt dışına çalışmak için gittiği ancak sıtma için profilaksisini tamamlamadığı, ölümünden 3 gün önce orada bulunan bir hastanenin acil servisine bilinci kapalı halde götürüldüğü öğrenilmiştir. İlk muayenesinde yüksek ateş ve koma halinin olduğu bildirilen vakanın yapılan tetkiklerinde beyaz küresi 13500/ mm³, hemoglobin 15/ mm³, trombosit 24000/ mm³, glukoz 180/ mm³, üre 48,8 mg/dL, kreatinin 1,0 mg/dL, Sodyum 143 mg/dL, Potasyum 4,1 mg/dL, aspartat aminotransferaz 95 IU/l, alanin aminotransferaz 89 IU/l, laktat dehidrogenaz 849 IU/l olduğu, entübe edilerek solunum cihazına bağlandığı öğrenilmiştir. Yapılan larengoskopi neticesinde solunum yollarında dilatı hematoma rastlanmıştır. Serebral sıtma ön tanısıyla kinin ve klindamisin tedavisine başlanan ve şiddetli, spazmlı tonik klonik krizleri gözlenen vakanın 3. günün sonunda durumunun kötüleşmesi üzerine ex olduğu bildirilmiştir.

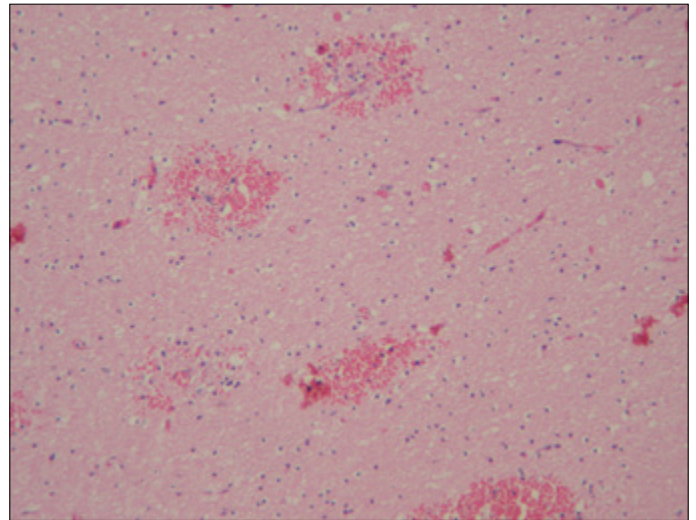
Postmortem 7. günde otopsi yapılan vakanın iç organlarında formol etkisine bağlı kıvamlarında sertleşme, özellikle beyin ve dalak dokusunda parçalanma ve renklerinde matlaşma olduğu gözlenmiştir. İzlenebildiği ölçüde beyin ve beyincik yüzey ve kesitleri hiperemik olup, ağırlığı 1468 g olarak tartılmıştır. Otopside alınan postmortem vücut sıvılarından yapılan kimyasal analizde Kinin ve Linkomisin tespit edilmiştir.

Vakadan periferik kan elde edilemediği için dokulardan elde edilen kanın yapılan ince yayma ve kalın damla preparatlarının Giemsa boyamasında granüler tarzda yapılar (parazit pigmentleri ile enfekte olmuş hücreler) görülmüştür (Resim 1).

Postmortem dokuların histopatolojik incelemesinde; beyin, beyincik ve beyin sapında; dağıntık odaklar halinde küçük çaplı



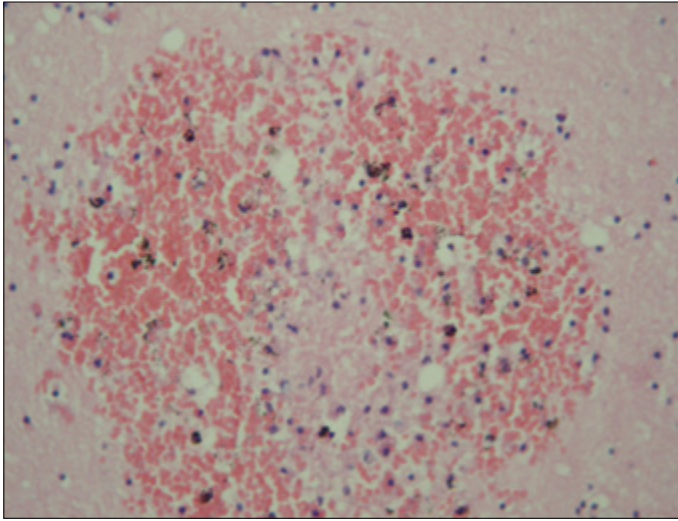
Resim 1. Parazit pigmentleri ile enfekte olmuş hücreler (Giemsa boyama x 100)



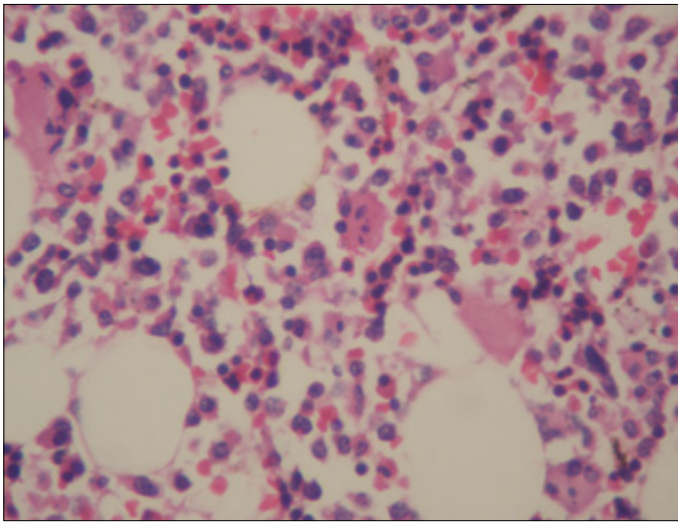
Resim 2. Beyinde parankim içi nekrotik damar çevresinde küçük çaplı kanamalar. (hematoksilin-eozin boyama x 20)

kanamalar (Resim 2), ortasında nekrotik vasküler yapılar, damar yapıları çevresinde açık kahverenkli pigment yüklü hücreler (Resim 3), dalak ve kemik iliğinde; pigment yüklü hücreler (Resim 4) görüldüğü bildirilmiştir.

Vakanın postmortem parafine gömülü dokularından(kemik iliği ve beyin dokusu) çalışılan Real-Time Polimeraz Zincir Reaksiyonu (RT-PCR) sonuçları negatif bulunmuştur. Parafine gömülü doku örneklerinde ksilen ve etil alkol ile deparafinizasyon işleminden sonra DNA izolasyonu QIA (Qiagen) amp DNA mini kit (Qiagen, Hilden, Almanya) ile QIASymphony cihazında, DNA'nın amplifikasyon işlemi Geno Sen's Malaria(Genome Diagnostics, New Delhi, India) kiti kullanılarak RT-PCR yöntemiyle Rotor GeneQ cihazında (Qiagen, Hilden, Almanya) yapılmıştır. Vakanın postmortem formollenmiş olması ve 3 gün boyunca antimalaryal tedavi almış olmasının PCR negatifliğine neden olabileceği düşünülmüştür (7). Bu çalışma için İstanbul Adli Tıp Kurumu Bilimsel Kurulu'ndan izin alınmıştır.



Resim 3. Beyinde damar yapıları çevresinde kahverenkli pigment yüklü hücreler(hematoksilen-eozin boyama x 20)



Resim 4. Kemik iliği hücre elemanları içinde pigment yüklü hücreler (hematoksilen-eozin boyama x 40)

TARTIŞMA

Serebral malarya Afrika'nın endemik bölgelerine seyahat sonrası immunize olmayan kişilerde (turistler, iş için seyahat edenler, denizciler v.s.) ani ölüme neden olabilen bir enfeksiyondur. Serebral malaryaya bağlı meydana gelen ölüm o kadar ani ortaya çıkar ki, ölüm öncesi tanı koyulamadan kişi kaybedilebilir (8). Bu nedenle bu tür vakalarda malarya enfeksiyonu tanısına yönelik postmortem incelemelerin (mikrobiyolojik, histopatolojik) dikkatle yapılması bu hastalığın tanımlanması adına önemlidir.

Serebral malarya genellikle hızla gelişir. Ateşin ardından konvülsiyon ve/veya bilinç durumunda bozulma meydana gelebilir. Anormal duruş (dekortikasyon, deserebrasyon, veya opstotonus), pupilla değişiklikleri, Kussmaul solunumu görülebilir (9). Sonunda pulmoner ödeme bağlı akut respiratuvar distres sendromu (ARDS) ile veya akut renal yetmezlik nedeniyle ölüme sonuçlanabilir (10). Olgumuzun hastaneye bilinci kapalı getirilmeden önceki hikayesi bilinmemekle birlikte, hastanede tonik

klonik tarzda kasılmalarının olduğu, ARDS sonucu solunum cihazına bağlandığı bildirilmiştir.

Sıtma genellikle antemortem, az sayıda vakada postmortem tanısı koyulabilen ölümcül bir protozoon enfeksiyonudur (11). Yapılan postmortem incelemelerde sıtma tanısı alan kişilerin organlarının (beyin, dalak vs.) makroskopik incelemesinde yaygın peteşial hemorajilere rastlanmıştır (12). Ancak olgumuzun postmortem 7. günde ve formollenmeye bağlı organlarının deformasyona uğramış olması bu değerlendirmeye olanak vermemiştir. Ayrıca cese-din Ekvator Ginesi'ndeki bekleme koşulları, ne kadar süre sonra formollendiği ve transport aşamaları bilinmemektedir.

Sıtma tanısında ince yayma ve kalın damla kan preparatları paraziti saptamada halen önemli bir metottur. Postmortem vakaların dokularından yapılan preparatların Giemsa ile boyanmasında parazit pigmentleri gözlenmektedir (12). Bizim vakamızın kan ve dokularından yapılan yaymalarda da granüler tarzda yapılar (malarya pigmenti ile enfekte olmuş hücreler) görülmüştür.

Postmortem histopatolojik doku örneklemelerinden hemotoksilen eozin ile hazırlanan preparatlarda; malaria parazitinin trofozoit ve şizont yapıları, malarya pigmenti, hemorajiler görülebilmektedir (7, 12). Ancak yapılan diğer bir çalışmada antimalaryal tedaviden üç gün sonra beyin biyopsi örneklerinde matür parazit formlarına rastlanmamıştır (13). Vakamızın da 3 gün boyunca antimalaryal tedavi almış olması nedeniyle yapılan histopatolojik doku incelemelerinde; matür parazit yapılarına rastlanmamış, parazitin meydana getirdiği kanamalar, ortasında nekrotik vasküler yapılar, damar yapıları çevresinde açık kahverenkli pigment yüklü hücreler gözlenmiştir.

Sıtma tanısında son yıllarda artan sıklıkla kullanılmaya başlanan PCR yöntemi, 5 parazit/µl altındaki parazitemiği saptaması, sensitivite ve spesifitesinin daha yüksek olması nedeni ile en iyi yöntem olarak belirlenmiştir (14, 15). Yapılan çalışmalarda antimalaryal tedavi alan vakalarda tedavi süresinin artmasıyla birlikte, PCR sensitivitesinin giderek azaldığını göstermişlerdir (16, 17). Manning ve ark. (7) üç gün boyunca antimalaryal tedavi almış olan vakanın postmortem beyin dokusundan yaptıkları PCR'ı negatif bulduklarını bildirmişlerdir. Bizim vakamızın da hastanede üç gün antimalaryal tedavi almış olması ve ölümünden sonra otopsi yapılmak üzere gönderilirken formollenmesi, yaptığımız PCR sonuçlarını negatif bulmamıza neden olmuştur.

Sıtma enfeksiyonundan korunmak için Afrika gibi sıtmanın endemik olduğu bölgelere seyahat eden kişilerin sıtma profilaksisini almaları son derece önemlidir (18). Afrika'nın endemik bölgelerine seyahat eden kişilerde ani ölümle seyredabilen serebral sıtma vakaları bildirilmiştir (5, 19, 20). Ekvator Ginesi de dünyada sıtma enfeksiyonlarının en yüksek seviyede görüldüğü bölgelerden biridir (21). Vakamız yaklaşık bir ay önce Ekvator Ginesi'ne gitmesine rağmen profilaksisini tamamlamamış olduğundan ağır seyreden serebral sıtma tanısıyla ex olmuştur.

Günümüzde uluslararası seyahatlerin artması ve malarya enfeksiyonuna karşı ilaç direncinin hızla artıyor olması, malaryanın endemik olmayan ülkelerde de önemli hastalıklardan olmaya devam edeceğini göstermektedir. Bu nedenle malarya enfeksiyonu endemik bölgelere seyahat hikayesi olan, beklenmeyen ani ölüm vakalarında mutlaka akla getirilmelidir (22).

SONUÇ

Ülkemizde yerli sıtma olguları azalmasına karşın, yurt dışına endemik bölgelere seyahat eden kişilerde sıtma enfeksiyonun görülebileceği unutulmamalı, bu bölgelere seyahat edecekleri sıtma profilaksisinin önemi anlatılarak uygun sıtma profilaksisi önerilmelidir.

Hasta Onamı: Bu çalışma için etik komite onayı İstanbul Adli Tıp Kurumu Bilimsel Kurulu'ndan alınmıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Dış Bağlımsız.

Yazar Katkıları: Fikir - G.Y., S.G.; Tasarım - G.Y., S.G.; Denetleme - G.Y.; Kaynaklar - G.Y.; Malzemeler - F.K.; Veri Toplanması ve/veya işleme - F.Ş., N.A.; Analiz ve/veya Yorum - G.Y., S.G.; Literatür taraması - G.Y., F.Ş.; Yazıyı Yazan - G.Y.; Eleştirel İnceleme - S.K.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Finansal Destek: Yazarlar bu çalışma için finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

Informed Consent: Ethics committee approval was received for this study from the ethics committee of İstanbul Forensic Medicine Institution Scientific Committee.

Peer-review: Externally peer-reviewed.

Author Contributions: Concept - G.Y., S.G.; Design - G.Y., S.G.; Supervision - G.Y.; Funding - G.Y.; Materials - F.K.; Data Collection and/or Processing - F.Ş., N.A.; Analysis and/or Interpretation - G.Y., S.G.; Literature Review - G.Y., F.Ş.; Writer - G.Y.; Critical Review - S.K.

Conflict of Interest: No conflict of interest was declared by the authors.

Financial Disclosure: The authors declared that this study has received no financial support.

KAYNAKLAR

1. Suh KN, Keystone JS. Malaria and babesiosis. Gorbach SL, Barlett JG, Blacklow NR, editors. Infectious Diseases. Philadelphia: Lippincott Williams; 2004. p. 2290-308.
2. World Health Organization (WHO). Global Malaria Programme, World Malaria Report (WMR) 2011. p. 9-10.
3. Sağlık İstatistikleri Yıllığı 2012 Haber Bülteni. Online: <http://www.saglik.gov.tr/dosya/1-86255/h/sihbpdf.pdf>
4. Özbilgin A, Topluoglu S, Es S, Islek E, Mollahaliloglu S, Erkoç Y. Malaria in Turkey: successful control and strategies for achieving elimination. *Acta Trop* 2011; 120: 15-23. [CrossRef]
5. Peoc'h MY, Gyure KA, Morrison AL. Postmortem diagnosis of cerebral malaria. *Am J Forensic Med Pathol* 2000; 21: 366-9. [CrossRef]
6. Albert S, Schröter A, Bratzke H, Brade V. Postmortem diagnosis of tropical malaria. *Dtsch Med Wochenschr* 1995; 120: 18-22. [CrossRef]
7. Manning L, Rosanas-Urgel A, Laman M, Edoni H, McLean C, Mueller I, et al. A histopathologic study of fatal paediatric cerebral malaria caused by mixed Plasmodium falciparum/Plasmodium vivax infections. *Malaria J* 2012; 3: 107. [CrossRef]
8. Yapo Ete H, Koffi K, Botti K, Jouvett A, Effi AB, Honde M. Sudden death caused by parasites: postmortem cerebral malaria discoveries in the african endemic zone. *Am J Forensic Med Pathol* 2002; 23: 202-7. [CrossRef]
9. Bayraktar S, Bayraktar ST, Emiroğlu H, Elevli M. Plasmodium vivax'a bağlı serebral malarya olgusu. *Türk Pediatri Arşivi* 2005; 40: 235-40.
10. Menezes RG, Kanchan T, Rai S, Jagadish Rao PP, Naik R, Suresh Kumar Shetty B, et al. An autopsy case of sudden unexplained death caused by malaria. *J Forensic Sci* 2010; 55: 835-8. [CrossRef]
11. Prat S, Desoubreux G, Lefrancq T, Chandenier J, Saint-Martin P. Sudden death due to cerebral malaria: A case report. *J Forensic Leg Med* 2013; 20: 690-2. [CrossRef]
12. Cox-Singh J, Hiu J, Lucas SB, Divis PC, Zulkarnaen M, Chandran P, et al. Severe malaria - a case of fatal Plasmodium knowlesi infection with post-mortem findings: a case report. *Malar J* 2010; 9: 10. [CrossRef]
13. Idro R, Jenkins NE, Newton CR. Pathogenesis, clinical features, and neurological outcome of cerebral malaria. *Lancet Neurol* 2005; 4: 827-40. [CrossRef]
14. Genc A, Eroglu F, Koltas IS. Detection of Plasmodium by Nested PCR and Real-Time PCR. *Korean J Parasitol* 2011; 48: 99-103. [CrossRef]
15. Moody A. Rapid diagnostic tests for malaria parasites. *Clin Microbiol Rev* 2002; 5: 66-78. [CrossRef]
16. Sethabutr O, Brown AE, Panyim S, Kain KC, Webster HK, Echeverria P. Detection of Plasmodium falciparum by polymerase chain reaction in a field study. *J Infect Dis* 1992; 166: 145-8. [CrossRef]
17. Kain KC, Kyle DE, Wongsrichanalai C, Brown AE, Webster HK, Vanijanonta S, et al. Qualitative and semi-quantitative polymerase chain reaction to predict Plasmodium falciparum treatment failure. *J Infect Dis* 1994; 170: 1626-30. [CrossRef]
18. Koltas İS. Sıtma ve Leishmania enfeksiyonları. 2. Ulusal Klinik Mikrobiyoloji Kongresi 2013. p.144-7.
19. Alunni-Perret V, Vandenbos F, Kechkejian A, Marty P, Legros F, Michiels JF, et al. Fatal cerebral malaria diagnosed after death in a French patient. *Am J Forensic Med Pathol* 2010; 31: 269-72. [CrossRef]
20. Muehlethaler K, Scheurer E, Zollinger U, Markwalder R, Nguyen XM. Fulminant cerebral malaria in a Swiss patient. *Infection* 2005; 33: 33-5. [CrossRef]
21. Rehman AM, Mann AG, Schwabe C, Reddy MR, Roncon Gomes I, Slotman MA, et al. Five years of malaria control in the continental region, Equatorial Guinea. *Malaria Journal* 2013; 2: 154. [CrossRef]
22. Menezes RG, Pant S, Kharoshah MA, Senthilkumaran S, Arun M, Nagesh KR, et al. Autopsy discoveries of death from malaria. *Leg Med* 2012; 14: 111-5. [CrossRef]