Adli Tıp Bülteni, 2015;20(2):123-126.

Adli Tıp Bülteni
The Bulletin of Legal Medicine
www.adlitipbulteni.com

DERLEME / REVIEW

doi: 10.17986/blm.2015210952

İlaçların Postmortem Yeniden Dağılımı: Toksikolojik Örnek Alma, Veri Değerlendirme ve Yorumlama

Postmortem Redistribution of Drugs: Toxicological Sampling, Data Assessment and Interpretation

Pınar Efeoğlu Özşeker, Nebile Dağlıoğlu, Mete Korkut Gülmen

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Adli Tıp Anabilim Dalı, Balcalı, Adana

Özet

Postmortem redistribüsyon ölümden sonra ilaç konsantrasyonlarında meydana gelen değişimleri ifade eder. Akciğer, karaciğer ve miyokard gibi organlardan kan içerisine yeniden dağılımı içerir. Postmortem ilaç konsantrasyonları ilacın karakteristik özelliğine ve örneklemenin alındığı bölgeye dayalı olarak varyasyonlar göstermektedir. Dağılım hacmi, lipofilite ve pKa gibi ilaç özellikleri önemli faktörlerdir. Bazik, lipofilik ve 3 l/kg'dan daha büyük dağılım hacmine sahip ilaçların postmortem yeniden dağılıma uğraması muhtemeldir.

Kan örneklemenin yapıldığı anatomik bölge ilaç konsantrasyonunu etkileyebilmektedir. Otopside toplanan kan, önemli bir biyolojik örnektir. Kardiyak ve periferik kandan oluşmaktadır. Kardiyak kan konsantrasyonu genelde periferik kan konsantrasyonundan daha yüksektir. Periferik kandaki postmortem ilaç konsantrasyonunun antemortem ilaç konsantrasyonuna benzer olduğu kaydedilmiştir. Bu yüzden ilaçların analizi ve yorumlanması için periferik bölgeden kanın toplanması önerilir. Pek çok laboratuvar postmortem vakalarda yeniden dağılımı tanımlarken kardiyak:periferik kan (C/P) konsantrasyon oranını kullanır. Bu oran birden daha büyük olduğunda o ilacın postmortem yeniden dağılım göstereceği düşünülür. Postmortem ilaç konsantrasyonu dokularda daha stabil olduğundan dolayı karaciğer: periferik kan (L/P) oranı da postmortem yeniden dağılım belirteci olarak değerlendirilir. Postmortem yeniden dağılımın anımsanmasıyla postmortem kanda tespit edilen ilaç konsantrasyonuna güven azalmakta ve doku analizinin önemi yeniden gündeme gelmektedir.

Postmortem dönemde ölçülen ilaç konsantrasyonlarını yorumlamak karışıktır. Bu sebeple çalışmamızda "Postmortem redistribüsyon nedir ve toksikolojik verilerin doğru ve güvenilir değerlendirilmesi için hangi biyolojik örnekler alınmalıdır" sorularına yanıtlar literatür ışığında sunulacaktır.

Anahtar kelimeler: İlaç, Postmortem yeniden dağılım, Adli toksikoloji.

Abstract

Postmortem redistribution (PMR) refers to the changes that occur in drug concentrations after death. It involves the redistribution of drugs into blood from solid organs such as the lungs, liver and myocardium. Postmortem drug concentrations show variations depending on sampling sites and characteristics of the drugs. Drug properties such as volume of distribution, lipophilicity, and pKa are important factors. Basic, lipophilic drugs with a volume of distribution greater than 3 l/kg are most likely to undergo PMR.

The anatomical location of blood sampling can influence the drug concentration. Blood collected at autopsy is an important biological sample and consists of cardiac and peripheral blood. The cardiac blood concentrations are, in general, higher than peripheral blood concentrations. Postmortem drug concentrations in peripheral blood were reported to be similar to antemortem drug concentrations. Therefore blood collected from peripheral sites is recommended for drug analysis and interpretation. While many laboratories is determining the redistribution in postmortem cases, they use cardiac/peripheric blood (C/P) concentration ratio. When this ratio is substantially greater than unity, the drug is considered to exhibit postmortem redistribution. The liver to peripheral blood (L/P) ratio is also evaluated as a marker of postmortem redistribution because of postmortem drug concentration is more stable in tissues. Confidence of drug concentration measured in postmortem blood is decreased and the importance of tissue analysis comes back on the agenda again.

The interpretation of concentrations of drugs measured in the postmortem period is complex. In this reason, in our study "What is the postmortem redistribution and Which biological samples should be taken for the correct and reliable assessment of the toxicological data?" answers to the questions will be presented in the literature.

Keywords: Drug, Postmortem redistribution, Forensic toxicology.

1. Giriş

Postmortem toksikoloji; ölüm sebebi araştırılırken otopside elde edilen biyolojik materyallerde kimyasalları, ilaçları ve zehirleri tespit ederek ilişkili maddelerin konsantrasyonunu tanımlar ve bulguların yorumlanmasına katkı sağlar. Postmortem ilaç konsantrasyonunun yorumlanmasını etkileyen en önemli faktörlerden biri 'postmortem redistribüsyon' diğer bir deyişle postmortem yeniden dağılım fenomenidir. Bu sebeple çalışmamızda "Postmortem redistribüsyon nedir ve toksikolojik verilerin doğru ve güvenilir bir şekilde değerlendirilmesi için hangi biyolojik örneklerin alınması uygundur" sorularına yanıtlar literatür ışığında sunulacaktır.

Sorumlu Yazar: Pınar Efeoğlu Özşeker
Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Adli Tıp Anabilim Dalı, Balcalı/ADANA
E-mail: pnrefeoglu@gmail.com

Geliş: 31.12.2014 Düzeltme: 11.02.2015 Kabul: 13.02.2015

2. Postmortem Redistribüsyon

Postmortem redistribüsyon (PMR) 'nun tam olarak niçin meydana geldiğini anlamak için hücre ölümüyle oluşan

değişiklikleri bilmek gerekir. Hücrenin yapısı ve bütünlüğünün devamı için dört unsur vardır. Bunlar; hücre membranlarının bütünlüğü, aerobik solunum, enzimatik ve yapısal proteinlerin sentezi, hücrenin genetik donanım bütünlüğünün korunmasıdır. Hücre hasarı sonucu hücrenin ölümü ile sonuçlanacak mekanizmalar oluşur. Aeorobik solunum durur, ATP üretimi azalır ve anaerobik solunum başlar. İntraselüler pH'da bir azalmaya sebep olan laktik asit ve inorganik fosfatlar hücre içerisinde birikirler. Hücre içinde sodyum birikimi ile sodyum-potasyum ATPaz pompasının ATP üretimi azalır. Endoplazmik retikulumun genişlemesiyle hücresel ödem olur ve bunu takiben endoplazmik retikulumdan ribozomlar kopar, mitokondriyal matriks zarar görür. Sitoplazma içerisine enzimatik sızıntı olmasıyla lizozomal membranlar bozulur. Hücresel içeriğin de ekstraselüler boşluk içerisine sızmasıyla hücre bileşenleri bozulur ve ekstraselüler moleküller hücre kalıntılarına girer(1).

İlaç molekülü, hücrenin sitoplazma membranında bulunan lipid tabakasında çözünerek membranın içinden geçer ve diğer taraftaki sulu faza difüze olur. Suda fazla çözünen (hidrofilik) ilaçlar lipid tabakasından geçemezler. Membrandaki mikrokanallar veya membran içi delikler hidrofilik iyonların geçişini sağlar. Fazla lipofilik ilaçlar intravenöz veya inhalasyon suretiyle hızlı bir şekilde verildiklerinde başlangıçta beyin, kalp ve böbrek gibi fazla kanlanan organlarda yüksek konsantrasyonda toplanır. Bir süre sonra ilaç yağ dokularına gitme olanağı bulur ve ilaç için yeni bir dağılım ortaya çıkar (2). Postmortem redistribüsyondaki temel mekanizma; postmortem interval boyunca yüksek konsantrasyonda ilaç içeren karaciğer, akciğer ve miyokardiyum gibi doku veya organlardan kardiyak ve pulmoner kan damarları içerisine ilacın difüzyonu ve salınımı şeklinde olur. Diğer bir deyişle bu olayın yüksek konsantrasyondan düşük konsantrasyona doğru konsantrasyon gradiyentine göre pasif difüzyon yoluyla zamana bağlı olarak meydana geldiğine inanılır. Ayrıca bir ilaç rezervi olan gastrik içerikten basit difüzyon ile de redistribüsyonun gerçekleşmesi söz konusudur (3). Moriya ve Hashimato yaptıkları bir vaka çalışmasında mesane içerisinden femoral venöz kan içerisine ilaçların postmortem difüzyonunun olduğunu göstermiştir (4). Postmortem redistribüsyonu etkileyen faktörler arasında ilacın dağılım hacmi, lipofilitesi ve pKa değeri yer alır. Dağılım hacmi; ilaç verildikten sonra belirli bir anda vücutta bulunan toplam ilaç miktarının o anda plazmada ölçülen ilaç konsantrasyonuna (C) eşit bir konsantrasyonda dağılmasının mümkün olduğu sıvı hacmidir. V_d ile gösterilir (V_d=Vücuttaki ilaç miktarı/C). İlaçların dağılım hacimleri litre/kg olarak yani vücut ağırlığının kg'ı başına düşen hacim şeklinde ifade edilir. İlacın özellikleri, yaş, cinsiyet, hastalık ve vücut kompozisyonu dahil pek çok faktör dağılım hacmini etkiler (5).

3 l/kg'dan daha büyük dağılım hacmine sahip olan ilaçlar postmortem redistribüsyona büyük oranda uğrama meyilindedir. Trisiklik antidepresanlar; bazik, büyük dağılım hacmine sahip ve yüksek oranda lipofilik olmasından ötürü postmortem redistribüsyon alanında yaygın olarak çalışılan ilaçlardandır. Digoxin, kokain, morfin, amfetamin ve türevleri de postmortem redistribüsyona uğrama meyilindedir (6). Kimyasal kararsızlık, endojen enzimlerin ve bakteri türevli enzimlerin rolü, ilaç redistribüsyonu gibi ilaçların postmortem kan konsantrasyonunu etkileyen faktörler dikkate alınmalıdır. Musshoff ve arkadaşları olası ölümcül intoksikasyon durumunda farklı vücut sıvıları ve doku örneklerinde 200'den fazla ilacın ölümcül konsantrasyonunu tespit etmişlerdir (7). Bir ilacın kardiyak kandaki konsantrasyonunun periferik kandakine (C/P) oranı ilacın postmortem yeniden dağılıma uğrayıp uğramayacağı hakkında yararlı bilgi verir. C/P oranı birden büyük olduğunda ilacın postmortem yeniden dağılım göstereceği düşünülür. Aynı zamanda karaciğerdeki ilaç miktarının periferik kandaki konsantrasyona oranı (L/P) da postmortem yeniden dağılım göstergesi olarak ifade edilir (8). Han ve arkadaşları 76 tane ilacın C/P oranlarını hesaplamıştır. Carbamazepine'nin PMR'ye uğramadığı; acetaminophen, alprazolam, orphenadrine, phenobarbital tramadol, triazolam, valproic acid ve venlaflaxine minimum PMR sergilediği; amitriptyline, benztropine, bromazepam, chlorpheniramine, chlorpromazine, codeine, diazepam, diclofenac, diphenydramine, doxylamine, fluoxetine, ketamine, lidocaine, nordazepam, nortriptyline, propofol, propranolol, sertraline, trazodone ve zolpidem'in direkt PMR'ye uğradığı; codeine, zolpidem, chlorpromazine, fluoxetine ve propranolol'ün en büyük C/P oranına sahip olduğu görülmüştür (9). Morfin ve metabolitleri, fentanyl, sertralin ve tetrahidrokannabinol (THC)'ün de postmortem yeniden dağılımları literatürde çalışılmıştır (10,14).

3. Toksikolojik Örnek Toplama

Kan; asılı hücreleri, çözülmüş proteinleri ve çözülmemiş yağları içeren kompleks bir karışımdır. Laboratuvarda kullanılan analitik yöntemlerde zorluk çıkardığı için klinik uygulamalarda kan yerine serum veya plazma kullanılır. Postmortem kandan kırmızı kan hücrelerinin ayrımı genellikle mümkün değildir ve postmortem kanın kompozisyonu yaşayan kişiden elde edilen kandan farklılaşabilir. Bu nedenle serum/plazma konsantrasyonlarını içeren literatür verilerini postmortem kanda kullanmamak gerekir (15). Otopside toplanan kan önemli bir biyolojik örnektir ve kardiyak ve periferik kandan oluşur. Ölümden sonra ilaçların difüzyonu

olacağından postmortem kanda tespit edilen ilaç konsantrasyonu antemortem kandaki ilaç konsantrasyonunu yansıtmayacaktır. PMR meydana geldiğinde santral vücut boşluğundan alınan kanın ilaç miktarı periferik bölgeden toplanan kandan daha yüksek olacaktır. Periferik kandaki postmortem ilaç konsantrasyonlarının antemortem ilaç konsantrasyonlarıyla benzer olduğu kaydedilmiştir. Bu yüzden pek çok laboratuvar femoral ven gibi periferik kanı kullanır.

Maalesef ölümden sonraki örneklem zamanı, dekompozisyon, vücudun pozisyonu gibi değişkenler belirli bölgelerdeki ilaç birikimini etkileyebilir. Bu yüzden sol ventrikül, femoral ven, karaciğerin sağ arka lobu ve vitröz gibi farklı doku tiplerini ve bölgelerini toplamak idealdir. Bunların arasında vitröz sıvı izolasyonundan dolayı postmortem değişikliklere kandan daha az uğrar. Diabetle ilişkili ölümlerde veya alkol tanımlamada yararlı bir biyolojik örnektir. Vitröz sıvının küçük hacimlerde olması ve laboratuvar cihazlarındaki varyasyonlardan dolayı vitröz ilaç konsantrasyonlarını hesaplamak geçmişte zordu. Ancak günümüzde kokain, benzodiazepin ve metadon için yararlı bir örnek olduğu gösterilmiştir. Myokardiyumun yanı sıra vitröz sıvıdaki postmortem ilaç konsantrasyonu antemortem ilaç konsantrasyonu ile yakın ilişkilidir (6).

Seçilmiş psikiyatrik ilaçların postmortem vakalarda yeniden dağılımı üzerine yapılan çalışmada yeniden postmortem intervalin yeniden dağılıma etkisi ve örneklerin toplandığı yerlerin kıyaslaması yapılmış, antipsikotik ilaçların ise zamana bağlı postmortem yeniden dağılımı incelenmiştir. Kanda ilaç miktarını belirlemede postmortem intervalin etkisini en aza indirmek için ölen kişinin morga kabul edilir edilmez toksikolojik analiz için biyolojik örneklerin alınması önerilmiştir (16,17).

Kantitatif analizlerde kontaminasyondan kaçınmak için kan tercihen otopsi öncesinde sağ ve sol femoral venden %1 Sodyum Florür (NaF) veya Potasyum Okzalat (KCr_2O_7) içeren koruyuculu iki ayrı tüpe 5'er ml alınmalıdır. Alınan kan örneği analize kadar -20 °C'de saklanır. Aynı zamanda idrar, saç, mide içeriği, karaciğer, beyin omurilik sıvısı, vitröz sıvı alınmalıdır. Vitröz sıvının florür içeren tüplere alınması önerilir (18).

4. Sonuç

Postmortem ilaç metabolizması enzimatik aktivitenin veya bakteriyel invazyonun sonucu olarak meydana gelir. Postmortem dönemde ölçülen ilaç konsantrasyonlarını yorumlamak zordur. Bu nedenle ilaçların postmortem redistribüsyonu 'toksikolojik kabus' olarak adlandırılmıştır (19). Postmortem kanda ölçülen ilaç konsantrasyonları yüksek doza bağlı ölümlerde ölümün sebebi ve biçimini tanımlamada anahtar bir rol oynar. Trisiklik antidepresanlar, kardiyovasküler ilaçlar ve kokain gibi PMR'ye meyilli olan maddelerde uzamış postmortem interval ile yeniden dağılımlarının arttığı görülmüştür (20). Klinik bağlamda terapötik ve toksik ilaç konsantrasyonları plazmada araştırılmıştır. Örnek toplama ve ölüm arasındaki interval ile örneklem alanına göre ilaç miktarları değiştiği için postmortem ilaç konsantrasyonu ölüm zamanındaki miktar ile aynı değildir. Finlandiya'da yapılan 11 yıllık çalışmada otopside toplanan femoral kanda 129 ilacın postmortem kan/terapötik plazma konsantrasyon ilişkisine bakılmıştır. Postmortem kan/plazma konsantrasyonu asidik ilaçlar için ≤ 1 bulunduğunda ilacın teröpatik aralığın altında veya içerisinde olduğu, bazik ilaçlarda postmortem kan/plazma ilişkisi >1 tespit edilerek postmortem yeniden dağılıma meyilli olduğu düşünülmüştür (21). Postmortem yeniden dağılımı tanımlamada belirleyici olarak kullanılan karaciğer/periferik kan oranına bakılarak yapılan farklı bir çalışmada L/P oranı 5 den daha küçük olduğunda ilacın postmortem redistribüsyona uğrama meyili ya hiç yoktur ya da çok azdır. 20 ile 30 arasında veya bu değerden daha büyük olduğunda postmortem yeniden dağılıma uğrama meyili çok yüksek olduğu belirtilmiştir (22).

Literatürdeki çalışmalar ışığında bir toksikolog zehirlenme olaylarında postmortem ilaç konsantrasyonunu yorumlarken;

- Kan örneği hangi bölgeden alındı?
- Örnekleme için birden fazla bölge kullanıldı mı?
- Örneklemede kandan başka vitröz, karaciğer, akciğer, iskelet kası gibi biyolojik dokular toplandı mı?
- Ölümden ne kadar sonra biyolojik örnek toplandı?
- Ölüm ile kan alma arasındaki intervalde vücut nasıl muhafaza edildi?
- Vücutta dekompozizasyon var mıydı?
- Biyolojik materyalin toplandığı ve analiz edildiği aralıktaki zaman ertelemesi ne kadardı?
- Antemortem veya perimortem klinik bilgisi mevcut mu?
- Tespit edilen ilacın pKa, lipofilite ve dağılım hacmi gibi özellikleri nedir?
- Sorularını yöneltmelidir (6).

İlacın büyük miktarı midede ve bağırsaklarda emilmeden kaldığında çevredeki yapıların yanı sıra mediastinal organlara hızlı difüzyonu olabilir. Dahası gastrik içerik akciğerlere geri akabilir ve yeniden dağılabilir. Örneğin; Travmatik kazalarda ve intiharlarda midenin rüptüre olması ile mide içeriği göğüs boşluğuna yayılır ve kandaki ilaç konsantrasyonunun yüksek çıkmasına sebep olur.

Analitik verilerin daha güvenilir yorumlanabilmesi için kan

konsantrasyonu ile idrar, safra ve karaciğer karşılaştırılmalı, trisiklik antidepresanlar gibi ilaçlarda ana madde/metabolit oranına bakılmalıdır. Bu oranının yüksek olması akut uygulamanın göstergesidir (3).

Yeniden dağılımın anımsanmasıyla postmortem kanda tespit edilen ilaç miktarlarına olan güven azalmakta ve dokuların analiz edilmesinin önemi yeniden geri kazanmaktadır. Doku örneklerinde kanda olduğu gibi klinik veriler kullanılarak referans değerler elde edilemez. Bu nedenle hayvansal çalışmalar yapılarak toksik ve terapötik dozlar belirlenmelidir. Ayrıca ilaç intoksikasyonu olgularında postmortem yeniden dağılımın göstergesi olan L/P ve C/P oranları göz önünde bulundurularak sonuç raporlar yazılmalıdır.

Kaynaklar

1. Kumar A, Mitchell F. Cell injury, Cell death and Adaptations: Robbins Basic Pathology. Chapter 18th edition, Philadelphia: Saunders Company, 2007.
2. Cingi İ, Kevser E. Farmakoloji. Anadolu Üniversitesi Yayınları No:494. 1996 Eskişehir 17-24.
3. Jickells S, Negrusz A. Clarke's Analytical Forensic Toxicology. Pharmaceutical Press. 3rd Edition. 2008 London 208-214
4. Moriya F, Hashimoto Y. Postmortem Redistribution of Drugs from the Bladder into Feomoral venous blood. Forensic Sci. Int. 2001;123: 248-253.
5. Kayaalp S. O. Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji. Hacettepe-Taş Kitabevi.1.Cilt 8. Basım. 1998 Ankara 33-41.
6. Yarema MC, Becker CE. Key Concepts in Postmortem Drug Redistribution. Clin. Toxicol. 2005; 43:235-241.
7. Musshoff F, Padosch S, Steinborn S, Madea B. Fatal blood and tissue concentrations of more than 200 drugs. Forensic Sci. Int. 2004;142:161-210.
8. McIntyre IM. Liver and peripheral blood concentration ratio (L/P) as a marker of postmortem drug redistribution:a literature review. Forensic Sci Med Pathol. 2014; 10(1): 91-96.
9. Han E, Kim E, Hong H, Jeong S, Kim J, In S, Chung H, Lee S. Evaluation of postmortem redistribution phenomena for commonly encountered drugs. Forensic Sci. Int. 2012;219:265-271.
10. Gerostamoulos J, Drummer OH. Postmortem redistribution of morphine and its metabolites. J Forensic Sci. 2000;45(4):843-845.
11. McIntyre IM, Mallett P. Sertraline concentrations and postmortem redistribution. Forensic Sci Int. 2012; 223:349-352.
12. Olson KN, Luckenbill K, Thompson J, Middleton O, Geiselhart R, Mills KM, Kloss J. Postmortem redistribution of fentanyl in blood. Am. J. Clin. Pathol. 2010;133:447-453.
13. Hilberg T, Ripel Å, Slørdal L, Bjørneboe A, Mørland J. The extent of postmortem drug redistribution in a rat model. J. Forensic Sci. 1999;44(5):956-962.
14. Holland MG, Schwope DM, Stoppacher R, Gillen SB, Huestis MA. Postmortem redistribution of Δ9- tetrahydrocannabinol (THC), 11-hydroxy-THC (11-OH-THC) and 11-nor-9 carboxy-THC (THCCOOH). Forensic Sci. Int. 2011;212:247-251.
15. Skopp P. Preanalytic aspects in postmortem toxicology. Forensic Sci. Int. 2004; 142: 75-100.
16. Rodda KE, Drummer OH. The Redistribution of Selected Psychiatric Drugs in Postmortem Cases. Forensic Sci. Int. 2006; 164: 235-239.
17. Saar E, Beyer J, Gerostamoulos D, Drummer OH. The Time-Dependant Post-mortem Redistribution of Antipsychotic Drugs. Forensic Sci. Int. 2012; 222:223-227.
18. Drummer OH. Stability of Drugs Postmortem: A review. XXXV. TIAFT Annual Meeting Abstract Book, Oral Abstracts,1997.
19. Kennedy MC. Postmortem drug concentrations. Intern. Med. J. 2010; 40: 183-187.
20. Cook D, Braithwaite R, Hele K. Estimating antemortem drug concentrations from postmortem blood samples: the influence of postmortem redistribution. J. Clin. Pathol. 2000;53(4):282-285.
21. Launiainen T, Ojanperä. Drug concentrations in post-mortem femoral blood compared with therapeutic concentrations in plasma. Drug Test. Analysis. 2014;6: 308-316.
22. Dalpe-Scott M, Degouffe M, Garbutt D, Drost M. A comparison of drug concentrations in postmortem cardiac and pheripheral blood in 320 cases. Can. Soc. Forensic Sci. J. 1995;28(2):113-121.