

ADLİ OTOPSİLERDE İZOLE KARACİĞER ÖRNEKLEMESİ İLE KARIŞIK İÇ ORGAN ÖRNEKLEMESİNİN TOKSİKOLOJİK İNCELEME SONUÇLARININ KARŞILAŞTIRMALI ANALİZİ

Rifat Özgür Özdemirel¹, İlhami Kömür¹, Bünyamin Başpınar¹, Ahmet Selçuk Gürler¹, Mehmet Cengil Aslan², Ufuk İlingi³, Yeter Erol¹, Gülter Akyol¹, Bülent Şam¹, Yalçın Büyük¹

¹ Adli Tıp Kurumu Başkanlığı, İstanbul, Türkiye

² Adalet Bakanlığı, Adli Tıp Kurumu, Adıyaman Şube Müdürlüğü, Adıyaman, Türkiye

³ Adalet Bakanlığı, Adli Tıp Kurumu, Erzurum Grup Başkanlığı, Erzurum, Türkiye

Alındı: 16.03.2015 / Kabul: 27.05.2015

Sorumlu Yazar: Rifat Özgür Özdemirel

Adli Tıp Kurumu Başkanlığı, İstanbul, Türkiye, e-posta: rifatozdemirel@gmail.com

ÖZET

Amaç:

Bu çalışmada, sistematik toksikolojik inceleme için karışık iç organ örnekleme yöntemi yerine izole karaciğer örneklemesinin kullanılabilirliğinin araştırılması amaçlanmıştır.

Yöntemler:

135 otopsi olgusunda standart örnekleme ile birlikte izole karaciğer örnekleme yapılmış ve örneklerin eşzamanlı analizi sağlanmak suretiyle her iki örneklem grubuna ait toksikolojik inceleme sonuçları istatistiksel olarak değerlendirilmiştir.

Bulgular:

Herhangi bir ilaç ve/veya toksik madde saptanmış olan ör-

nekler pozitif, saptanmamış olan örnekler negatif olarak yeniden kodlanmak suretiyle Kappa istatistiğiyle incelendiğinde; izole karaciğer örneği bulguları ile kan/çürüme sıvısı ve idrar/mesane yıkama sıvısı bulguları birbirleriyle orta derece uyumlu ve istatistiksel olarak anlamlı; izole karaciğer örneği bulguları ile karışık iç organ örneği ve içeriği ile birlikte alınan mide örneği bulguları birbirleriyle yüksek derece uyumlu ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.

Sonuç:

Toksik madde maruziyetine bağlı ölüm olgularında, maruz kalınan toksik maddenin bilinmesi durumunda etken maddenin metabolizma sürecine ait bilgiler, analiz için hangi numunelerin alınması gerektiği konusunda hekime ve tok-

sikoloğa yol göstermekte ise de, çoğu olguda bu tür bilgiden yoksun olunmaktadır. Sistematik toksikolojik analizde izole karaciğer örneğinin herhangi bir ilaç ya da toksik madde tespiti açısından karışık iç organ örneklerine kıyasla başarı yüzdesinin daha yüksek olduğu belirlenmiştir.

Anahtar Kelimeler: adli toksikoloji, intoksikasyon, sistematik toksikolojik analiz, karaciğer

COMPERATIVE ANALYSIS FOR TOXICOLOGICAL EXAMINATION OF ISOLATED LIVER SAMPLING AND MIXED VISCERAL ORGAN SAMPLING IN MEDICO-LEGAL AUTOPSIES

Rifat Özgür Özdemirel¹, İlhami Kömür¹, Bünyamin Başpınar¹, Ahmet Selçuk Gürler¹, Mehmet Cengil Aslan², Ufuk İlingi³, Yeter Erol¹, Gülter Akyol¹, Bülent Şam¹, Yalçın Büyük¹

¹ Council of Forensic Medicine, Ministry of Justice, İstanbul, Türkiye

² Branch Directorate, Council of Forensic Medicine, Ministry of Justice, Adıyaman, Türkiye

³ Regional Office, Council of Forensic Medicine, Ministry of Justice, Erzurum, Türkiye

Received: March 16, 2014 / Accepted: May 27, 2014

Correspondence to: Rifat Özgür Özdemirel

The Council of Forensic Medicine, İstanbul, Türkiye, e-posta: rifatozdemirel@gmail.com

ABSTRACT

Objective:

In this study we aimed to test the applicability and diagnostic value of isolated liver sampling for systematic toxicological analysis as an alternative to mixed sampling.

Methods:

Total 135 forensic autopsy cases were selected and in addition to routine sampling of internal organs, isolated liver samples were taken simultaneously. Toxicological analysis was also performed simultaneously in both groups and results were statistically evaluated.

Results:

When the results were recorded as positive and negative and con-

cordance success was evaluated by the use of Kappa statistics; toxicological results of isolated liver sampling group were found to be moderately concordant and statistically significant with the findings of other body fluids; highly concordant and statistically significant with those of stomach content and mixed organ sampling group.

Conclusion:

In toxic substance-related fatalities, if the putative toxic substance is known, the decision of the forensic pathologist and/or toxicologist for selection of internal organs for sampling is based upon the nature of metabolic process of substance. As a conclusion, the success rate of isolated liver sampling in detection of any drug or toxic substance in systematic toxicological analysis is higher than that of mixed sampling.

Key words: forensic toxicology, intoxication, systematic toxicological analysis, liver

GİRİŞ

Toksik madde maruziyetine bağlı ölüm olgularında, maruz kalan toksik maddenin bilinmesi ve etken toksik maddenin metabolizma sürecine ait bilgiler, analiz için hangi numunelerin alınması gerektiği konusunda hekime ve toksikoloğa yol göstermekte ise de, çoğu olguda bu tür bilgiden yoksun kalınmaktadır. Tanığı bulunan/bulunmayan ani ölüm ya da ölü bulunma olgularında, toksik maddeye bağlı ölüm nedenlerinin saptanması veya dışlanması için standart bir toksikolojik tarama gerekmektedir [1].

Birçok adli tıp merkezi, otopsi olgularına yaklaşım prosedürlerini oluştururken bu amaçla sistematik toksikolojik analiz (STA) adıyla bir tarama sistemi geliştirmiştir. Bu standart tarama sistemi içindeki toksik madde listesi belli aralıklarla güncellenmekte ve böylece yeni maddelerin de kapsama alınmasına çalışılmaktadır [2,3].

STA için örnek seçimi merkezden merkeze farklılık göstermektedir. Otopsi uygulamasını yapan hekimin tercihinine göre STA ile birlikte safra, göz içi sıvısı, beyin omurilik sıvısı, yağ dokusu, kas dokusu ve diğer iç organlar örneklenmektedir [2,3].

İzole karaciğer örneklemesinin tercih edildiği merkezlerde, bu seçimde, birçok toksik maddenin karaciğerde metabolize olmasının payı büyüktür. Bu

merkezler tarafından, karaciğerle birlikte kan, idrar ve mide içeriğinin incelenmesi, STA için önemli olduğu savunulmaktadır [4].

Karaciğer; birçok ilaç ile toksik maddenin metabolize olduğu ve konsantre edildiği bir organdır. Aşırı dozlarda ilaç almış olan olgularda, yüksek dozlar çoğu kez karaciğerde belirlenebilmektedir. Örnek olarak propoksifen, karaciğerde kandaki düzeyinden 40 ve daha fazla misli konsantrasyonda bulunabilmektedir [1]. Kurşuna maruz kalan hayvanlar üzerinde yapılan otopsi çalışmaları arasında karaciğer dokusunun en geniş kurşun deposu (%33) olduğu, onu böbrek korteksi ve medullasının izlediği bildirilmektedir [5]. Özellikle alınan örnekte toksik madde saptandığı durumlarda, saptanmış olan toksik maddenin kendisinin ya da sitokrom p450 sistemi tarafından yıkılması ile oluşan yıkım ürün/ürünlerinin düzeylerinin değerlendirilmesinde, karaciğer kritik önem arz etmektedir. İç organ örneklerinin karışık olarak analiz edildiği durumlarda ise tespit edilen düzeylerin değerlendirilmesinde zorluklar yaşanmaktadır [1].

Bu çalışmada, STA uygulanmak üzere örneklenen iç organlar karışık olarak aynı plastik kavanoz içinde, karaciğer dokusundan alınan örnekler ise ayrı plastik kavanozda, tek başına toksikolojik incelemeye gönderilmek suretiyle; yapılan toksikolojik incelemede elde edile-

cek sonuçların karşılaştırılması ve tek başına alınan karaciğer örneğinde yapılacak STA'nın karışık iç organ örneklemesine üstünlüğü olup olmadığının değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

MATERYAL VE METOD

Olguların Seçimi

14.01.2009 ile 15.06.2009 tarihleri arasında otopsi yapılmak üzere Adli Tıp Kurumu Morg İhtisas Dairesi'ne gönderilen, zehirlenme şüphesi olan veya sağlık kuruluşlarında tıbbi tedavi sürecinde ölen toplam 135 otopsi olgusu çalışma kapsamına alınmıştır. Analizde pozitiflik oranının artırılması ve böylece istatistikî anlamlılığa katkı sağlanması amacıyla, toksik madde alımı öyküsü olmayan ve hastanede tedavi sürecinde ölen olgular, değişik türde birçok ilaç kullanımı gerçeğinden hareketle çalışmaya dâhil edilmiştir. Olguların seçiminde yaş, cinsiyet, postmortem interval (çürüme) gibi ayrımlar yapılmamıştır.

Örneklerin Alınması ve Muhafazası

Toplam 135 olgunun tamamında izole karaciğer ve karışık iç organ örneklemesi yapılmıştır. 135 olgunun 5'inde kan veya çürüme sıvısı, 6'sında idrar veya mesane yıkama sıvısı, 4'ünde içeriği ile birlikte mide örneklemesi yapılamamıştır. Tüm erişkin olgulardan 100 g akciğer, 100 g böbrek, 100 g beyin, 100 g karaciğer, 100 g

Tablo 1: Ölüm nedenlerinin dağılımı

Ölüm nedenleri	n	%
Genel beden travması	23	17
Kalp damar hastalığı	21	15,6
Ası	15	11,1
Uyuşturucu madde zehirlenmesi	12	8,9
İlaç zehirlenmesi	8	6
Künt kafa travması	7	5,2
Bilinmeyen neden	7	5,2
Pnömoni	6	4,4
Yanık komplikasyonları	6	4,4
Karbonmonoksit zehirlenmesi	5	3,7
Peritonit	4	3
Siyanür zehirlenmesi	3	2,2
Ateşli silah yaralanması	3	2,2
Kesici delici alet yaralanması	3	2,2
Metanol zehirlenmesi	2	1,5
Tarım ilacı zehirlenmesi	2	1,5
Koroziv madde komplikasyonları	2	1,5
Patolojik beyin kanaması	2	1,5
Epilepsi	2	1,5
Suda boğulma	1	0,7
Sepsis	1	0,7
Toplam	135	100

kalp dokusu aynı plastik kavanoza alınarak hiçbir koruyucu sıvı eklenmeden karışık olarak örneklenmiştir. Çocuk olguların ikisinden 10'ar g, diğer çocuk olgularından 20'şer g akciğer, böbrek, beyin, karaciğer ve kalp dokusu alınarak aynı plastik

kavanozda hiçbir koruyucu sıvı eklenmeden karışık olarak örneklenmiştir. İçeriği ile birlikte mide ayrı bir plastik kavanozda hiçbir koruyucu sıvı eklenmeden örneklenmiştir. Tüm erişkin vakalardan 50'şer ml kan (veya çürüme sıvısı) ile idrar (veya me-

sane yıkama sıvısı) alınıp tüplere konarak örneklenmiştir. Çocuk vakalarda ise elde edilebildiği kadar kan (veya çürüme sıvısı) ile idrar (veya mesane yıkama sıvısı) alınıp tüplere konarak örneklenmiştir. Tüm erişkin olgulardan karışık iç organ örneklemesine ilave olarak karaciğerin sağ lobundan 200 g alınarak ayrı plastik kavanozda hiçbir koruyucu sıvı eklenmeden izole olarak örneklenmiştir. Çocuk olguların ikisinden 50'şer g, diğer çocuk vakalardan ise 100 g karaciğer sağ lobe alınarak ayrı bir plastik kavanozda hiçbir koruyucu sıvı eklenmeden izole olarak örneklenmiştir. Alınan örneklerin tümü vakit geçirilmeksizin sistematik toksikolojik analiz için laboratuvara ulaştırılmış ve örneklerin eşzamanlı olarak çalışılması sağlanmıştır.

Sistematik Toksikolojik Analiz Yöntemleri

Plastik kavanozlarda gönderilen karışık iç organ ve izole karaciğer örneklerine "Modifiye Edilmiş Stass-Otto Çekitleme Yöntemi" uygulanmıştır. Elde edilen asit eter ve kalevi kloroform kalıntılarının sırasıyla ince tabaka kromatografisi (İTK) ve gaz kromatografisi/kütle spektrometresi analizleri uygulanmıştır. Asit eter kalıntılarında İTK'da asit ilaçlar (salisilatlar, barbitüratlar, insektisitler), kalevi kloroform kalıntılarında İTK'da bazı ilaçlar (morfin, kodein ve diğer opiatlar, benzodiazepinler, trisiklik antidepresanlar, fenotiazinler, striknin, kokain, kafein, vs.) araştırılmıştır. İTK analizleri bittikten sonra tüm olgulardan

Tablo 2: Örneklerde ilaç ve /veya toksik madde bulunma oranları

	İlaç ve/veya toksik madde			Toplam
	Saptanan	Saptanmayan	Örnekleme yapılamayan	
Kan / ÇS*	68 (%50,4)	62 (%45,9)	5 (%3,7)	135 (%100)
İdrar / MYS**	29 (%21,5)	100 (%74,1)	6 (%4,4)	135 (%100)
İçeriğiyle birlikte mide	39 (%28,9)	92 (%68,1)	4 (%3,0)	135 (%100)
Karışık iç organ	42 (%31,1)	93 (%68,9)	0 (%0,0)	135 (%100)
İzole karaciğer	45 (%33,3)	90 (%66,7)	0 (%0,0)	135 (%100)

*Çürüme sıvısı

**Mesane yıkama sıvısı

yedeklenen asit eter kalıntıları metanolde, yedeklenen kalevi kloroform kalıntıları dikloro-metanda çözülerek Agilent6890 N Gaz Kromatografında ve 5973 İnert Kütle Spektrometre Dektektöründe çalışılmıştır.

İstatistiksel Analiz

Elde edilen veriler PASW (ver. 18) istatistik paket programı ile değerlendirilmiş, tanımlayıcı istatistikler ortalama, $\pm$ SD, sayı ve % frekanslar olarak tablolar halinde verilmiştir. İzole karaciğer örnekleri ile karışık iç organ örnekleri ve diğer örnekler arasındaki uyum başarısı Kappa istatistiği ile incelenmiştir. İstatistik anlamlılık düzeyi $p \leq 0.05$ olarak kabul edilmiştir.

BULGULAR

Toplam 135 olgunun %77,8'i (n=105) erkek, %22,2'si (n=30) kadındır. Yaş ortalaması $42,9 \pm 19,6$ olarak tespit edilmiştir. Olguların %54,1'i (n=73)

ölüm öncesi sağlık kuruluşlarında tıbbi tedavi görmüş, %45,9'u (n=62) herhangi bir tedavi görmemiştir. Olayların niteliğine göre olguların dağılımı incelendiğinde; %26,7'si (n=36) herhangi bir kriminal olaya ait aşikâr delil bulunmaksızın ölü olarak bulunmuş olup, %14,8'inde (n=20) ilaç veya toksik madde alımı, %13,3'ünde (n=18) trafik kazası, %11,1'inde (n=15) ası, %8,1'inde (n=11) yüksekten düşme, %6,7'sinde (n=9) yangın, %2,2'sinde (n=3) ateşli silah yaralanması, %2,2'sinde (n=3) kesici ve/veya delici alet yaralanması, %0,7'sinde (n=1) suda boğulma, %14,1'inde (n=19) diğer adli olay öyküsü bulunduğu saptanmıştır. Olguların yapılan otopsi sonucu ölüm nedenlerine göre dağılımı Tablo 1'de gösterilmiştir.

Toksik madde kaynaklı 32 ölüm olgusu içinde olguların %8,9'unda (n=12) uyuşturucu maddeler, %6,0'sında (n=8) ilaçlar, %3,7'sinde (n=5) karbon-

monoksit, %2,2'sinde (n=3) siyanür, %1,5'inde (n=2) metanol, %1,5'inde (n=2) tarım ilaçları ile zehirlenme sonucu ölüm meydana geldiği, iç organ örnekleme ile tanısı konabilecek olgu sayısının 24 olduğu saptanmıştır.

Toplam 135 olgunun %55,6'sında (n=75) herhangi bir örnekte en az bir ilaç ve/veya toksik madde saptanmış olup, %44,4'ünde (n=60) hiçbir örnekte ilaç ve/veya toksik madde saptanmamıştır.

Biyolojik örneklerde ilaç ve/veya toksik madde saptanma oranlarının bulundukları örneklere göre dağılımı Tablo 2'de görülmektedir.

Alınan örneklerden en az birinde ilaç ve/veya toksik madde saptanan 75 olguda, toplam 47 farklı türde ilaç ve/veya toksik madde ve türevlerine ait 123 pozitif tespit yapılmıştır. Kan/çürüme sıvısında ilaç ve/veya toksik madde saptanan 68 olguda toplam 37

tür ilaç ve/veya toksik madde ve türevlerine ait 99 pozitif tespit, idrar/mesane yıkama sıvısında ilaç ve/veya toksik madde saptanan 29 olguda toplam 24 tür ilaç ve/veya toksik madde ve türevlerine ait 50 pozitif tespit, içeriği ile birlikte alınan mide örneğinde ilaç ve/veya toksik madde saptanan 39 olguda toplam 30 tür ilaç ve/veya toksik madde ve türevlerine ait 61 pozitif tespit, karışık iç organ örneğinde ilaç ve/veya toksik madde

saptanan 42 olguda toplam 28 tür ilaç ve/veya toksik madde ve türevlerine ait 63 pozitif tespit, izole karaciğer örneğinde ilaç ve/veya toksik madde saptanan 45 olguda toplam 28 tür ilaç ve/veya toksik madde ve türevlerine ait 67 pozitif tespit yapılmıştır (Tablo 3).

Tüm sonuçlar bire bir karşılaştırıldığında, karışık iç organ örneklerinde saptanan ilaç ve/veya toksik maddelerin tama-

mı izole karaciğer örneklerinde saptanmış olup, izole karaciğer örneğinde barbitürat ve fenitoin kombinasyonu saptanan 1 olguda, parasetamol ve fenitoin saptanan 1'er olguda karışık iç organ örneklerinde bu etken maddeler saptanmamıştır (Tablo 3).

Alınan herhangi bir örnekte en az bir ilaç ve/veya toksik madde saptanmış olan olgularda etken madde saptanma oranları Tablo 3'te gösterilmiştir.

Tablo 3: Saptanan maddelerin bulundukları örneklere göre dağılımı

	Bulunan madde	Maddenin bulunduğu olgu sayısı ve saptanma oranı					
		Kan/ ÇS*	İdrar/ MYS**	Mide ve içeriği	Karışık iç organ	İzole Karaciğer	Tüm örnekler
1	Opiatlar ve metabolitleri	13(%92,9)	11(%78,6)	2 (%14,3)	2 (%14,3)	2 (%14,3)	14 (%100)
2	Barbitüratlar ve metabolitleri	13(%92,9)	6(%42,9)	7(%50,0)	9(%64,3)	10(%71,4)	14 (%100)
3	Fenitoin	8(%80,0)	2(%20,0)	5(%50,0)	8(%80,0)	10(%100)	10 (%100)
4	Benzodiazepinler	7(%87,6)	3(%37,6)	5(%62,6)	5(%62,6)	5(%62,6)	8 (%100)
5	Lidokain	4(%66,7)	5(%82,3)	3(%50,0)	3(%50,0)	3(%50,0)	6 (%100)
6	Feniramin	4(%80,0)	0(%0,0)	3(%60,0)	4(%80,0)	4(%80,0)	5(%100)
7	CO	5(%100)	0(%0,0)	0(%0,0)	0(%0,0)	0(%0,0)	5(%100)
8	Parasetamol	2(%50,0)	3(%75,0)	2(%50,0)	1(%25,0)	2(%50)	4(%100)
9	Dichlorvos	0(%0,0)	1(%33,3)	3(%100)	3(%100)	3(%100)	3(%100)
10	Ketamin	3(%100)	1(%33,3)	2(%66,7)	2(%66,7)	2(%66,7)	3(%100)
11	Siyanür	3(%100)	0(%0,0)	0(%0,0)	0(%0,0)	0(%0,0)	3(%100)
12	Venlafaksin	3(%100)	2(%66,7)	3(%100)	3(%100)	3(%100)	3(%100)
13	Amisülprid	2(%100)	1(%50,0)	1(%50,0)	2(%100)	2(%100)	2(%100)
14	Diltiazem	2(%100)	0(%0,0)	2(%100)	2(%100)	2(%100)	2(%100)
15	Klomipramin ve türevleri	2(%100)	0(%0,0)	1(%50,0)	1(%50,0)	1(%50,0)	2(%100)
16	Metamizol	2(%100)	0(%0,0)	2(%100)	1(%50,0)	1(%50,0)	2(%100)
17	Metformin	2(%100)	0(%0,0)	0(%0,0)	0(%0,0)	0(%0,0)	2(%100)

18	Mirtazapin	2(%100)	2(%100)	2(%100)	2(%100)	2(%100)	2(%100)
19	Propifenazon	2(%100)	1(%50,0)	2(%100)	2(%100)	2(%100)	2(%100)
20	Quetiapine	1(%50,0)	0(%0,0)	2(%100)	1(%50,0)	1(%50,0)	2(%100)
21	Tramadol	2(%100)	1(%50,0)	2(%100)	2(%100)	2(%100)	2(%100)
22	Valproik asit	1(%50,0)	0(%0,0)	1(%50,0)	0(%0,0)	0(%0,0)	2(%100)
23	Kolşisin	1(%100)	0(%0,0)	0(%0,0)	0(%0,0)	0(%0,0)	1(%100)
24	Dihidroergotamin	1(%100)	0(%0,0)	1(%100)	1(%100)	1(%100)	1(%100)
25	Opipramol	1(%100)	1(%100)	0(%0,0)	0(%0,0)	0(%0,0)	1(%100)
26	İmipramin	1(%100)	1(%100)	1(%100)	1(%100)	1(%100)	1(%100)
27	İzofloran	1(%100)	0(%0,0)	0(%0,0)	0(%0,0)	0(%0,0)	1(%100)
28	Toluen	1(%100)	0(%0,0)	0(%0,0)	0(%0,0)	0(%0,0)	1(%100)
29	Pethidin	1(%100)	0(%0,0)	0(%0,0)	0(%0,0)	0(%0,0)	1(%100)
30	Amiptrilin ve metabolitleri	1(%100)	1(%100)	1(%100)	1(%100)	1(%100)	1(%100)
31	Metoklopromid	1(%100)	1(%100)	1(%100)	1(%100)	1(%100)	1(%100)
32	Klorfeniramin	0(%0,0)	1(%100)	0(%0,0)	0(%0,0)	0(%0,0)	1(%100)
33	Klorsiklizin	0(%0,0)	1(%100)	0(%0,0)	0(%0,0)	0(%0,0)	1(%100)
34	Setirizin	0(%0,0)	1(%100)	0(%0,0)	0(%0,0)	0(%0,0)	1(%100)
35	Oksifensiklimin	0(%0,0)	1(%100)	0(%0,0)	0(%0,0)	0(%0,0)	1(%100)
36	Naproksen	1(%100)	0(%0,0)	0(%0,0)	1(%100)	1(%100)	1(%100)
37	Mephenoxalone	0(%0,0)	0(%0,0)	1(%100)	1(%100)	1(%100)	1(%100)
38	Fluvoxate	0(%0,0)	0(%0,0)	1(%100)	0(%0,0)	0(%0,0)	1(%100)
39	Propranolol	0(%0,0)	0(%0,0)	1(%100)	1(%100)	1(%100)	1(%100)
40	Kafein	1(%100)	1(%100)	1(%100)	1(%100)	1(%100)	1(%100)
41	Fluoksetin	1(%100)	0(%0,0)	0(%0,0)	0(%0,0)	0(%0,0)	1(%100)
42	Citalopram	1(%100)	0(%0,0)	1(%100)	1(%100)	1(%100)	1(%100)
43	Betahistine	0(%0,0)	0(%0,0)	1(%100)	0(%0,0)	0(%0,0)	1(%100)
44	Pseudoefedrin	1(%100)	1(%100)	1(%100)	1(%100)	1(%100)	1(%100)
45	Metanol	1(%100)	0(%0,0)	0(%0,0)	0(%0,0)	0(%0,0)	1(%100)
46	Etanol	1(%100)	0(%0,0)	0(%0,0)	0(%0,0)	0(%0,0)	1(%100)
47	THC-11-COOH	0(%0,0)	1(%100)	0(%0,0)	0(%0,0)	0(%0,0)	1(%100)
	Toplam	99(%80,5)	50(%40,7)	61(%49,6)	63(%51,2)	67(%54,5)	123(%100)

*Çürüme sıvısı - **Mesane yıkama sıvısı

Herhangi bir ilaç ve/veya toksik madde saptanmış olan örnekler pozitif, saptanmamış olan örneklerde negatif olarak yeniden kodlanarak incelendiğinde; izole karaciğer örneğinde saptanan bulgular ile kan/çürüme sıvısı, idrar/mesane yıkama sıvısı, içeriği ile birlikte alınan mide ve karışık iç organ örneklerinde tespit edilen bulguların karşılaştırılması Tablo 4'te gösterilmiştir.

İzole karaciğer örneği bulguları ile kan/çürüme sıvısı ve idrar/mesane yıkama sıvısı bulguları birbirleriyle orta derece uyumlu ve istatistiksel olarak anlamlı; izole karaciğer örneği bulguları ile karışık iç organ örneği ve içeriği ile birlikte alınan mide örneği bulguları birbirleriyle yüksek derece uyumlu ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (Tablo 4).

TARTIŞMA VE SONUÇ

Adli otopsinin önemli bir bileşenini oluşturan toksikolojik inceleme sonuçlarının güvenilirliği, laboratuvarın yetkinliği kadar otopside uygun örneklerin alınmasına da bağlıdır. Toksikolojik inceleme, niteliği ve kapsamı olgudan olguya değişiklik göstermekle birlikte zehirlenme sonucu ölüm olgularında, inceleme sürecin aydınlatılmasına doğrudan katkısının yanı sıra, diğer nedenlere bağlı ölüm olgularında da olayın orijini gibi birçok konuda yargı makamlarına önemli veri sağlamaktadır (1).

Zehirlenmeye bağlı ölüm olgularında alınan ya da maruz kalınan toksik maddenin bilinmesi durumunda etken maddenin metabolizma sürecine ait bilgiler analiz için hangi numunelerin alınması gerektiği konusunda hekime ve toksikoloğa yol göstermekte ise de, çoğu olguda bu tür bilgilere ulaşılamamaktadır. Bu olgular ve tanığı bulunmayan ani ölüm ya da ölü bulunma durumları olgularında toksik madde kökenli bir ölüm nedeninin teşhis edilmesi ya da dışlanması için standart bir tarama gerekli olmaktadır. Bu amaçla, "Sistemik Toksikolojik Analiz (STA)" olarak adlandırılan ve zaman içinde yeni etken maddelerin ilave edilmesi suretiyle güncellenmesine dayanan uygulama biçimi genel olarak kabul görmektedir (2,3).

Bu çalışma için olgulardan örneklerin toplandığı süreçte Adli Tıp Kurumu rutininde örneklenen iç organlar karışık şekilde aynı örnek kabına konmak suretiyle karışık organ örneklerinde STA uygulamaktaydı. Her bir örneğin ayrı örneklenmesi, ayrı kaplarda muhafaza edilmesi ve ayrı incelenmesinin; inceleme süresinde uzama, inceleme sonrası örneklerin yasal süre boyunca saklanması için gerekli yer ihtiyacında artma meydana getireceğinin düşünüldüğü ve bu sebeple tüm organ örneklerinin tek kaba konulmasının tercih edildiği değerlendirilmektedir. Bu yaklaşım, toksikolojik inceleme sonuçlarının yorumlanmasını zorlaştırmaktadır. İzole karaciğer örneklemesinin tercih edildiği merkezlerde, bu seçi-

min temel nedeni, birçok toksik maddenin karaciğerde metabolize ediliyor olmasıdır. İzole karaciğerle birlikte örneklenen kan, idrar ve mide içeriğinin tarama amacıyla yapılan toksik madde analizi için önemli olduğu savunulmaktadır (4,6-10).

Bilinen bir toksik maddenin aranacağı durumlarda toksik maddenin niteliğine özgü örnekler ve yöntem seçilebileceği gibi, rutin de kullanılacak bir STA için ekonomik ve pratik örneklem grubu seçilmesinin makul bir yaklaşım olacağı görülmektedir.

Çalışmaya dahil edilen olguların %77,8'i erkek, %22,2'si kadın, yaş ortalamaları 42,9+19,6 olarak bulunmuştur. %54,1'i (n=73) ölüm öncesinde herhangi bir sağlık kuruluşunda tıbbi tedavi görmüş, %45,9'u (n=62) tedavi görmemiş, ölüm öncesinde tedavi görmüş olan olguların çalışmaya dâhil edilmesi ile tedavi sürecinde değişik ilaçlar uygulanması olasılığı yüksek bulunduğundan, örneklerde ilaç ve/veya toksik madde saptanma olasılığının artırılması amaçlanmıştır. Çalışmada erkek olgu sayısının baskınlığı, adli otopsi serisinde erkek olguların sayısal olarak baskın bulunduğu diğer otopsi çalışmalarıyla uyumludur (11,12).

Adli Tıp Kurumu Morg İhtisas Dairesi'nin 2005-2008 arasındaki 4 yıllık kayıtları incelendiğinde; zehirlenme olgularının tüm otopsilerin yaklaşık olarak %7'sini oluşturduğu görülmüştür. Çalışmamızda toksik madde kaynaklı 32 ölüm olgusu içinde

Tablo 4: İzole karaciğer ve diğer örneklere ait bulgular arasındaki ilişki

	İzole karaciğer		Kappa (k)	p
	Negatif	Pozitif		
Kan veya çürüme sıvısı				
Negatif	60 (%67,4)	2 (%4,9)	0,531	← 0,0001
Pozitif	29 (%32,6)	39 (%95,1)		
İdrar veya MYS				
Negatif	80 (%89,9)	20 (%50)	0,432	← 0,0001
Pozitif	9 (%10,1)	20 (%50)		
İçeriği ile birlikte mide				
Negatif	89 (%98,9)	3 (%7,3)	0,928	← 0,0001
Pozitif	1 (%1,1)	38 (%92,7)		
Karışık iç organ				
Negatif	90 (%100)	3 (%6,7)	0,949	← 0,0001
Pozitif	0 (%0)	42 (%93,3)		

tüm olguların %8,9'unda (n=12) uyuşturucu maddeler tespit edilmiştir. Bazı çalışmalarda izole karaciğer örnekleme esas olarak kan ve idrarda araştırılan kokain gibi birçok maddenin tespiti açısından da önemli bir yeri olduğu bildirilmiştir (8,13).

Herhangi bir ilaç ve/veya toksik madde saptanmış olan örnekler pozitif, saptanmamış olan örnekler negatif olarak yeniden kodlanmak suretiyle incelendiğinde; izole karaciğer örneği bulguları ile kan (veya çürüme sıvısı) ve idrar (veya mesane yıkama sıvısı) bulguları birbirleriyle orta derece uyumlu ve istatistiksel olarak anlamlı; izole karaciğer örneği bulguları ile karışık iç organ örneği ve içeriği ile birlikte alınan mide

örneği bulguları birbirleriyle yüksek derece uyumlu ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Sistemik toksikolojik analizde izole karaciğer örneğinin herhangi bir ilaç ya da toksik madde tespiti açısından karışık iç organ örneklerine oranla daha başarılı sonuçlar verdiği görülmektedir.

Birçok kaynakta kapsamlı bir sistemik toksikolojik analiz için kan, idrar, içeriğiyle birlikte mide ve karaciğer örnekleme nin önemli olduğu belirtilmektedir (4,6-10). Bu çalışmada, elde edilen bulgular bunları doğrulamaktadır.

Çalışmanın yapıldığı 135 olgudan elde edilen tüm sonuçlar bire bir karşılaştırıldığında; karışık iç or-

gan örneklerinde saptanan ilaç ve/veya toksik maddelerin tamamı izole karaciğer örneklerinde de saptanmıştır. Üstelik izole karaciğer örneğinde; 1 olguda barbitürat ve fenitoin kombinasyonu, 1 olguda parasetamol ve 1 olguda da fenitoin saptanırken bu 3 olguya ait karışık iç organ örneklerinde bu etken maddeler saptanmamıştır. Başka bir deyişle, karışık iç organ örneklerinde saptanan tüm maddeler izole karaciğer örneğinde de saptanmış olup, karışık iç organ örneklerinde saptanamayan bazı maddelerin izole karaciğer örneklerinde saptanabildiği görülmüştür.

Sayısal olarak az olmakla birlikte bu 3 olgudan elde edilen bulgular tanısal değer ve muhtemel

adli süreç açısından değerlendirildiğinde önem kazanmaktadır. Olgu bazında değerlendirildiğinde bu 3 adli olguda analiz için örneklem seçiminin kritik öneme haiz olabileceği de rahatlıkla söylenebilir. Ek olarak bu üç olgudan birinde saptanan her iki maddenin de karışık doku örneğinde saptanmamış olması bu düşüncüyü desteklemektedir. Ayrıca, karışık iç organ örnekleme grubunda pozitif iken izole karaciğer örneklem grubunda negatif olan bir sonucun bulunmaması da bu örneklem grubunun analiz için uygunluğunu destekleyen diğer önemli bir veridir.

Tartışılması gereken en önemli husus; karışık iç organ örneklerinde de karaciğer bulunmasına rağmen, bu farkın nereden kaynaklandığıdır. Çoğu ilaç ile toksik madde karaciğerde metabolize olmakta, burada konsantre edilmekte ve bazı maddeler burada depolanmaktadır (1,14-18). Karışık iç organ örneklerinin homojenizasyonu sonrasında elde edilen içeriğin içindeki karaciğer doku yoğunluğu, izole karaciğer örneğinin homojenizasyonu sonrasında elde edilen içeriğin içindeki yoğunluğa kıyasla daha düşük olacağından, karaciğerde bulunan maddelerin yoğunluklarının karışık iç organ örneğinin homojenizasyonu sırasında dilüe olmaları, dolayısıyla tespit edilemeyecek düzeylere inmeleri en akla yatkın sebep gibi görülmektedir.

İzole karaciğer örneğinde ilaç ve/veya toksik madde saptanmayan olguların %67,4'ünde (n=60) kan

veya çürüme sıvısı örneklerinde de ilaç ve/veya toksik madde saptanmamış olup, izole karaciğer örneğinde ilaç ve/veya toksik madde saptanmış olan olguların %95,1'inde (n=39) kan veya çürüme sıvısı örneklerinde de ilaç ve/veya toksik madde saptanmıştır. İzole karaciğer örneğinde ilaç ve/veya toksik madde saptanmayan olguların %89,9'unda (n=80) idrar veya mesane yıkama sıvısı örneklerinde de ilaç ve/veya toksik madde saptanmamış olup, izole karaciğer örneğinde ilaç ve/veya toksik madde saptanmış olan olguların %50,0'inde (n=20) idrar veya mesane yıkama sıvısı örneklerinde de ilaç ve/veya toksik madde saptanmıştır. Herhangi bir vücut sıvısı elde edilemeyen olgularda örnek alınması tercih edilen primer solid organın karaciğer olduğu (19), karaciğer dokusunun kan örneğinden sonra en çok tercih edilen doku örneği olduğu bildirilmektedir (20,21). Bu çalışmada karaciğer örneklerinde yapılan toksikolojik analiz sonuçlarının, birlikte örneklenen diğer vücut sıvılarındaki analiz sonuçlarıyla benzerliği, vücut sıvıları ile karaciğer bulgularının birlikte veya vücut sıvıları elde edilemediği durumlarda karaciğerin tek başına değerlendirilmesinin sonuçların yorumlanmasına katkısı olacağı düşünülmektedir.

Postmortem toksikolojide en kullanışlı örnek olması nedeniyle en çok tercih edilen ve önerilen solid organ örneğinin karaciğer olduğu bildirilmiştir (3,8,9,20). Genişleyebilen bir organ olduğu için kan damarlarında bü-

yük miktarlarda kan depolama, makrofaj sistemiyle kanı temizleme, karbonhidrat, protein ve yağ metabolizmalarında görev alma, vitaminleri depolama, kan pıhtılaşmasıyla ilgili koagülasyon faktör üretimi yapma, demir depolama, ilaçlar, hormonlar ve diğer maddelerin zehirsizleştirilmesi ve atılmasını sağlama gibi insan vücudunda kritik işlevler üstlenmiş olan karaciğer; diğer organlardan alınan doku örnekleriyle karıştırılmamalı ve ayrı bir kapta örneklendirilmelidir (14,22-24).

Sonuç olarak; sistemik toksikolojik analiz için karışık iç organ örneklerinde saptanan tüm maddelerin izole karaciğer örneğinde de saptanabildiği, karışık iç organ örneklerinde saptanamayabilecek bir ilaç ya da toksik maddenin izole karaciğer örnekleme nin tercih edilmesi durumunda saptanabilme ihtimali bulunduğu görülmektedir. Ayrıca birlikte örneklenen vücut sıvıları ve mide içeriği gibi diğer numunelerin analiz sonuçları ile en yüksek paralelliği izole karaciğer örneklem grubunun sağladığı görülmektedir. Adli otopsi uygulamalarında değişik organların ve vücut sıvılarının örnekleme si otopsi hekimi ve toksikoloğun inisiyatifinde olmak şartıyla, adli toksikoloji laboratuvarlarında tarama amacıyla yapılan rutin sistemik toksikolojik analizlerde izole karaciğer örneği kullanılması ve diğer iç organ örneklerinin gerektiğinde analiz edilmek üzere yasal süre içinde saklanması pratik ve etkin bir yaklaşım olacaktır.

KAYNAKLAR

1. Soysal Z, Eke SM, Cagdır AS. Sampling tissues for toxicological analysis. In Forensic autopsy Vol 1. (1st ed). Istanbul: Istanbul University Cerrahpasa Medical Faculty Press 1999:361-83.
2. Drummer OH, Gerostamoulos J. Post-mortem drug analysis: analytical and toxicological aspects. Ther Drug Monit 2002;24:199-209.
3. Ziminski KR, Wemyss CT, Bidanset JH, Manning TJ, Lukash L. Comparative study of postmortem barbiturates, methadone and morphine in vitreous humor, blood and tissue. J Forensic Sci 1984;29(3):903-9.
4. Dickson SJ, Cleary WT, Missen AW, Querée EA, Shaw SM. The relative efficiency of drug extraction procedures for enzyme digested livers. J Anal Toxicol 1980;4:74-7.
5. Adikwu E, Deo O, Geoffrey OBP, Enimeya DA. Lead organ and tissue toxicity: roles of mitigating agents (Part 1). British Journal of Pharmacology and Toxicology 2013;4(6):232-40.
6. Dix J, Calaluze R. Guide to forensic pathology: drugs and alcohol. Columbia 1998:65-72.
7. Mozayani A, Noziglia C. The Forensic Laboratory Handbook-Procedures And Practice. New Jersey: Humana Press, Totowa, 2006:249-64.
8. Karch SB. Postmortem Toxicology of Abused Drugs: Specimen Selection, Collection, Preservation and Security. Berkeley (California): CRC Press, 2008:15-9.
9. Levine BS, Smith ML, Froede RC. Post-mortem forensic toxicology. Clin Lab Med 1990;10: 571-89.
10. DiMaio VJ, DiMaio D. Forensic Pathology. 2nd ed. Boca Rotan (Florida): CRC Press, 2001:1-19;507-44.
11. Beyaztas FY, Kılıccioğlu B. The Forensic medical evaluation of poisoning cases in Cumhuriyet University Hospital between years 1992-2002. J For Med 2003;17(3-4):9-13.
12. Cinar T. Retrospective analysis of 62 intoxication cases in Eskisehir Branch Directorate, Council of Forensic Medicine. [Dissertation]. Department of Forensic Medicine, Medical Faculty, Osmangazi University, Eskisehir, 1996.
13. Knight B, Saukko P. Poisoning And The Pathologist. In: Knight B, ed. Knight's Forensic Pathology. 3rd ed. NY: Oxford University Press Inc, 2004:541-50.
14. Azmak D. Postmortem toxicological analysis. Türkiye Klinikleri J Surg Med Sci 2006;2(46):49-52.
15. Eren M, Saltik-Temizel İN, Kocak N. Drug related hepatotoxicity. Turk J Pediatr 2004;47(3):222-7.
16. Levine B. Principles of Forensic Toxicology. USA: AACC Press, 1999:1-13,153-60.
17. Karch SB. Pathology, Toxicogenetics And Criminalistics Of Drug Abuse: Overview Of Pathology Of Drug Abuse: Scene Of Death And The Autopsy. Berkeley (California): CRC Press, 2008:71-80.
18. Wyman J, Bultman S. Postmortem distribution of heroin metabolites in femoral blood, liver, cerebrospinal fluid and vitreous humor. J Anal Toxicol 2004;28(4):260-3.
19. Ludwig J. Handbook Of Autopsy Practice: Medicolegal Autopsies And Autopsy Toxicology. USA: Humana Press 2002:7-19.
20. Guy NR. Essentials of Autopsy Practice: Postmortem Toxicological Redistribution. London: Springer-Verlag Press, 2008:1-22.
21. Pounder DJ, Fuke C, Cox DE, Smith D, Kuroda N. Postmortem diffusion of drugs from gastric residue: an experimental study. Am J Forensic Med Pathol 1996;17(1):1-7.
22. Turkish Republic, Ministry of Justice, Council of Forensic Medicine Law and Implementing Regulations. Istanbul: Council of Forensic Medicine Press, 2007:140.
23. Flanagan RJ, Connally G, Evans JM. Analytical toxicology: Guidelines for sample collection postmortem. Toxicol Rev 2005;24(1):63-71.
24. Guyton AC, Hall JE. Textbook of Medical Physiology. 9th ed. (Ed. In Turkish: Cavusoglu H.) Istanbul: Yuce Yayinlari, 1996:883-8.