

Acil Tıbbi Müdahalede Adli Biyolojik Örnek Alımının Önemi: Olgu Sunumu

The Importance of Taking Biological Samples for Forensic Examination in Emergency Medical Interventions:
A Case Report

Hülya KARADENİZ¹, H. Çetin KETENÇİ²

ÖZET

Glifosat, dünyada en sık kullanılan herbisitlerden birisidir ve insanlar için minimal düzeyde toksiktir. Ancak fazla miktarda alınmasına bağlı olarak ciddi sistemik toksisiteyi bildirilmiştir. Bu çalışmada; toksik kökenli ölüm olgularında doğru zamanda uygun biyolojik örnek alınmasının ve diğer bulgularla beraber toksikolojik analizin ölüm nedeninin saptanmasındaki yeri ve öneminin vurgulanması amaçlanmıştır. Bu olgu sunumunda, intihar amaçlı glifosat surfaktan alan, genel durumunun kötüleşmesi ve şuurunun kapanması üzerine ambulansla hastaneye getirilen ve götürüldüğü hastanede ölen 55 yaşındaki kadın olgu otopsi ve toksikolojik analiz bulguları ile sunulmaktadır. Çalışmanın sonuçlarına göre; glifosat zehirlenmelerinin aydınlatılmasında otopsinin ve histopatolojik bulguların tek başına yeterli olamayabileceği, toksikolojik analizlerin tanısal değerinin ölüm nedeninin saptanmasında büyük önem taşıdığı ortaya konulmuştur.

Anahtar Kelimeler: Glifosat, Herbisit, Toksikoloji, Otopsi

ABSTRACT

Glyphosate is one of the most common used herbicides in the world and is minimally toxic to humans. However, serious systemic toxicities have been reported after taking it's large amounts. The aim of this study is to emphasize the importance of taking appropriate biological samples at the right time and performing toxicological analysis to determine the cause of death in the toxicological deaths. In this case report we present autopsy findings and toxicological findings of a 55 year-old female who used glyphosate surfactant to commit suicide. After her physical condition got worse, she was taken to a hospital by ambulance and she died. According to the results of the study; it has been shown that autopsy and histopathological findings may not enough by themselves to reveal glyphosate poisonings. Diagnostic value of toxicological analyses is essential to determine the cause of death.

Keywords: Glyphosate, Herbicide, Toxicology, Autopsy

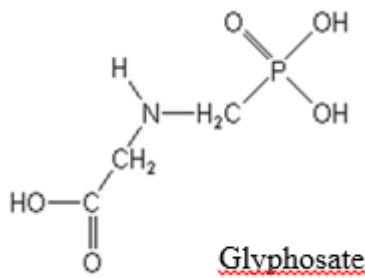
¹Doç. Dr. Karadeniz Teknik Üniversitesi Adli Bilimler Enstitüsü

² Uzm.Dr . Adli Tıp Kurumu Trabzon Adli Tıp Grup Başkanlığı

GİRİŞ VE AMAÇ

Dünyada her yıl 900 milyon kilogram herbisit kullanılmaktadır. 1971’de tanımlanan glifosat (glyphosate) güçlü bir herbisit olarak genellikle tarım, ormancılık ve endüstriyel ot kontrolü amacıyla kullanılmaktadır. ¹Bitkiler üzerindeki etkisini protein sentezini ve bitki büyümesini durdurarak bitkinin 4-20 gün içerisinde ölümüne yol açarak gösterir. Bu durum 3-phosphoshikimate 1-carboxyvinyltransferase aktivitesi üzerine gösterdiği inhibisyon sonucu meydana gelir. Yarılanma ömrü 2-197 gündür. Ancak glifosat genellikle uygulandığı toprakta 10-15 gün içerisinde mikroorganizmalarca parçalanmaktadır. Glifosat, dünyada en sık kullanılan herbisitlerden birisidir ve doğal kullanımda insanlar için minimal düzeyde toksiktir. Ancak değişik yollardan alımına ve ürün içeriğindeki diğer maddelerin varlığına bağlı olarak ciddi sistemik toksisiteyi bildirilmiştir. ²

Herbisit latince bitki kelimesinden türemiş olup, “bitki öldürücü” anlamına gelmektedir. Herbisitler yabancı otlarla mücadelede kullanılan ilaçlardır. Bu ilaçlar bitkinin büyümesi esnasında toprağa veya yaprağa uygulanmasına göre sınıflandırılır. Fosforik asit kimyasal grubundan olan glifosat (2-phosphonomethylamino acetic acid) renksiz kristaller şeklinde bulunur (Şekil 1).



Şekil 1. Glifosatın kimyasal formülü

İnsanlarda zirai ilaçların maruziyeti sık görülmektedir. Bu maruziyet bazen tarım ürünlerinin kullanımı aracılığı ile olabilirken, bazen de direkt kontaminasyonla ya da intihar amaçlı alım sonucu da meydana gelebilmektedir. Tarım ürünleri aracılığı ile maruziyetle ilgili yapılan bazı çalışmalarda bira vb. ürünlerde glifosat tespit edilmiştir. ³⁻⁵ Ratlarda oral ve dermal maruziyetteki lethal doz (LD)₅₀ (mg/kg) değerlerine göre yapılan sınıflandırmaya göre zirai ilaçlar 4 sınıfa ayrılır. Bu sınıflandırma Tablo-1’de gösterilmiştir. LD₅₀ değeri oral ve dermal alımda >5000 olan “glifosat” memeli hayvan organizmasında; ağızdan uygulandıktan sonra %35 oranında absorbe edilir, dağılım hacmi 0,3L/kg’dır. ⁶

Tablo 1. Zirai ilaçların lethal doz (LD)₅₀ (mg/kg) değerlerine göre yapılan sınıflandırma

SINIF	LD ₅₀ -oral	LD ₅₀ -dermal
1a (Çok fazla tehlikeli)	<5	<50
1b (Çok tehlikeli)	5-50	50-200
2 (Az tehlikeli)	50-2000	200-2000
3 (Çok az tehlikeli)	>2000	>2000
Akut zehirlenme Olasılığı olmayan	>5000	>5000

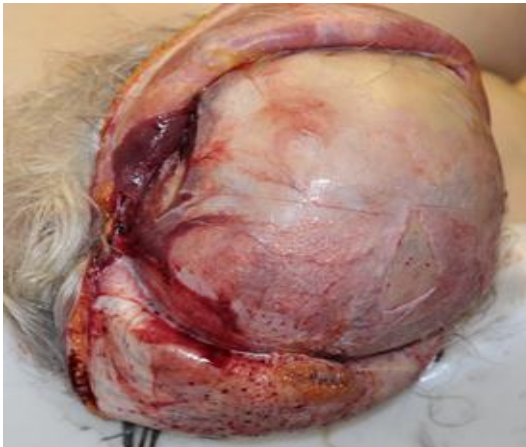
Çalışmamızda, ülkemizde genellikle kaza orjinli zehirlenmeleri görülen tarım ilaçları ile meydana gelmiş nadir bir intihar olgusu üzerinden, tanı ve tedavi aşmasında adli yönü de olan bu olgulara yaklaşımı, otopsi bulguları ve etken maddenin tespiti için yapılması gerekenleri literatürdeki benzer olguları da dikkate alarak tartışma amaçlanmıştır.

MATERYAL VE METOT

OLGU

Yakınlarının ifadesinden 55 yaşında kadın olgunun oğlu ile tartıştıktan sonra bir odada bir süre yalnız kaldığı, ağzını ilginç bir şekilde hareket ettirdiği fark edilerek acil servise götürüldüğü öğrenildi. Olguya ait hastane evraklarından ise; %41 konsatrasyonda glifosat izopropilamin tuzu içeren tarım ilacından içtiği belirtilen hastanın acil serviste yapılan muayenesinde; bilincinin konfü, pupillerin midriyatik olduğu, gastrik lavaj ve aktif kömür uygulandığı, kan gazlarının Ph: 7,20 HCO₃: 11 PCO₂: 24,9 PO₂: 73 düzeyinde olduğu, medikal tedavi olarak; 200 mg pralidoksim, 10 mg atropin ve 1 ampul dopamin uygulandığı, yoğun bakım ihtiyacı nedeniyle üst merkeze sevk edildiği, yoğun bakımdaki takiplerinde solunumu yüzeysel ve hipotansif olan hastaya 20mcgr/kg/dk dozunda dopamin uygulandığı, ilerleyen saatlerde ise bradikardi gelişen hastaya uygulanan atropine yanıt alınmadığı, arrest gelişen hastanın yapılan müdahalelere yanıt alınamayarak eks kabul edildiği anlaşıldı.

Adli Tıp Kurumu Trabzon Adli Tıp Grup Başkanlığı Morg İhtisas Dairesinde yapılan otopsi dış muayenede; şahsın burun deliklerinden aktif kömür çıkışı saptandı. Herhangi travmatik bulgu saptanmadı. İç muayenede; mukozal ve serozal yüzeylerde yer yer lokalize, saçlı deri altında ise belirgin ve yaygın noktasal kanamalar izlendi (Şekil 2).



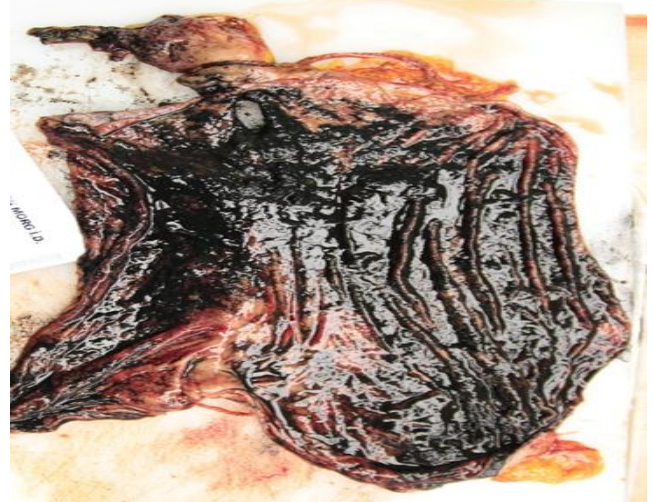
Şekil 2. Saçlı deri altında noktasal asfiktik kanamalar

Beyin genel olarak hiperemik ve ödemli, akciğerlerin yüzeyleri subpelvral peteşiyal kanamalı, kesitleri ise yoğun köpüklü idi. Ana bronşlarda aktif kömür ve köpüklü sıvı bulaşık olduğu görüldü (Şekil 3).



Şekil 3. Trakea lümeninde aktif kömür bulaşığı ve ana bronşlarda yoğun ödem sıvısı

Özefagus lümeni ve mide mukozası da aktif kömür ile sıvalı ve yoğun hiperemikti (Şekil 4). İnce ve kalın bağırsaklar doğal, dalak ve karaciğer konjesyone görünümdeydi.



Şekil 4. Mide mukozası yaygın hiperemik görünüm ve aktif kömür bulaşığı

Olgumuzda toksik madde analizleri HS/GC, GC/MS ve LC-MS/MS cihazlarında yapıldı. Kanda ve idrarda yapılan toksikolojik incelemede; kanda alkol, uyutucu ve uyuşturucu madde saptanmadı, 3,9 ng/ml atropin, 2,9 ng/ml lidokain bulundu. Bu bulgular dışında hem kanda hem de incelenen diğer örneklerde (safra, göz içi sıvısı, mide içeriği, organ) herhangi bir

toksik madde tespit edilemedi. Histopatolojik incelemelerde; beyin, beyincik ve beyin sapında hiperemi, akciğerlerde intraalveoler kanama, atelektazi, karaciğerde hepatosteatoz, mide mukozasında ise hiperemi tespit edildi. Myokarda, koronerler arterlerde ve böbreklerde özellik izlenmedi.

Mevcut bulgularla otopsi mahallinde ölüm nedeni tespit edilemediğinden ilgili dosya kesin ölüm sebebinin belirlenmesi için Adli Tıp Kurumu 1. Adli Tıp İhtisas Kurulu'na gönderildi. Kurul tarafından ‘‘olay yeri

incelemesi, tedavi aşamasındaki klinik tablo ve otopsi bulguları değerlendirildiğinde şahsın ölümünün otopside etkeni tespit edilemeyen toksik madde alımına bağlı olduğu’’ kararına varıldı.

Çalışmanın İzin Yönü

Çalışma için Adli Tıp Kurumu Başkanlığı Eğitim ve Bilimsel Araştırma Komisyonundan 12.12.2017 tarih ve 21589509/2017/594 sayılı izin alınmıştır.

BULGULAR VE TARTIŞMA

Glifosat, dünyada en sık kullanılan herbisidlerden birisidir ve dozunda kullanımında insanlar için minimal düzeyde toksiktir. Ancak değişik yollardan alımına ve ürün içeriğindeki diğer maddelerin varlığına bağlı olarak ciddi sistemik toksisiteyi bildirilmiştir.^{1,2}

Akut glifosat zehirlenmelerinde glifosat surfaktanların toksisitesinin rolünü belirlemeye yönelik çalışmalar yapılmış, maruziyetteki klinik tablodan surfaktan türünün değil ürün içerisindeki surfaktan miktarının sorumlu olduğu gösterilmiştir⁷. Değişen oranlarda maruziyetin birçok farklı klinik tabloya yol açabileceği bilinmektedir. Dermal maruziyetten sonra ise göz ve deride iritasyon ön planda olsa da özellikle oral alım sonrası mide bulantısı, kusma, karın ağrısı, renal ve hepatik hasar, pulmoner ödem ve ölüm görülebilmektedir.^{8,9} Literatürde ensefalopati gelişen hastalar da bildirilmiştir¹⁰.

Genellikle dermal yolla, inhalasyon yoluyla ya da oral yolla maruziyet görülürken literatürde intra musküler maruziyet de bildirilmiştir.¹¹ Bu ürünler etki mekanizması da düşünüldüğünde yabancı bitkileri öldürmeye yönelik formüle edilmiş olup, sucul canlılar dışındaki hayvanlar ve insanlar üzerinde düşük oranda toksiktir (LD50 değeri oral ve dermal alımda >5000). Ancak intihar amaçlı alımlarda veya kaza sonucu karşımıza çıkan yüksek dozda oral alım sonucu ciddi sistemik klinik durumlar ve ölüm meydana gelebilmektedir.

Özellikle zehirlenme vakalarında toksik maddenin tespiti için kan, idrar, göz içi sıvısı, safra, mide içeriği, organ, yağ dokusu gibi biyolojik örnekler üzerinde yapılan toksikolojik bulgular çok önemlidir. Glifosat gibi birçok herbisid zehirlenmesinde otopsinin makroskopik ve mikroskopik bulguları non-spesifik olduğundan otopsi bulguları, toksikolojik analiz sonuçları, klinik bulgular ve olay yeri delilleriyle desteklenmelidir. Zehirlenme vakalarında iç organ incelemelerinde spesifik bulgu olmamakla birlikte; mukoz membranlarda, gastrointestinal sistemde ve solunum yollarında erozyon, pulmoner konjesyon ve ödem, sentrilobüler zonda belirgin mikroveziküler yağlanma izlenen karaciğer bildirilen bulgulardandır.^{12,13} Ayrıca deri ve gözde iritasyon, böbrek hasarı, kardiyovasküler hasar da meydana gelebileceği belirtilmektedir.^{14,15} Olgumuzda da makroskopik olarak mide mukozasında yaygın hiperemi, akciğerlerde subpelvral peteşiyal kanamalar, sol akciğerden köpüklü sıvı gelişiminin olduğu gözlemlendi.

Dokuların histopatolojik incelemesinde ise; hiperemik beyin, beyincik ve beyin sapı, intraalveoler kanama izlenen atelaektatik ve antrakotik akciğerler, hepatosteatik karaciğer, hiperemik mide dokusu olduğu tespit edildi. Bu bulgular literatürdeki olgularla benzer özellikteydi.^{13,14,16}

Toksikoloji laboratuvarlarında hassasiyeti yüksek likit kromatografi-tandem kütle spektrometrisi (LC-MS-MS), gaz

kromatografi-kütle spektrometri gibi cihazlarda antemortem ve postmortem kan, idrar ve mide içeriği numunelerinde, az uçucu ve suda çözünürlüğü yüksek olan herbisitler (paraquat, diquat, glufosinate and glyphosate) analiz edilebilmektedir.¹⁷⁻¹⁹ Olgumuzda kan ve diğer biyolojik örnekler üzerinde yapılan toksikolojik incelemede glifosat tespit edilemedi. Özellikle zehirlenme sonrası tedavi görmüş olguların ölümü durumunda tedaviye başlamadan önce alınan kan, idrar örnekleri ile gastik lavaj ile elde edilen mide içeriği de örneklenmeli ve uygun koşullarda muhafaza edilmelidir. Tedavi

sürecinde dilüsyon ve lavaj gibi nedenlerle delil kaybı kaçınılmazdır. Dolayısıyla analizlerde de toksik etkenin tespiti mümkün olamamaktadır. Biyolojik örneklerin doğru temini ve muhafazası yanında analizlerde tedavi kaynaklı artefaktların iyi anlaşılabilmesi için de uygulanan tüm tedavilerin eksiksiz olarak kaydedilmesi de son derece önemlidir. Ayrıca olay yeri incelemesinde bulunan toksik madde ya da şüpheli bulguların da adli toksikoloji laboratuvarına gönderilmesi önem arz etmektedir.

SONUÇ VE ÖNERİLER

Sonuç olarak, glifosat içerek intihar girişiminde bulunan olgu hastane tedavisi sonrasında ex olmuş ve yapılan otopsi sonrasında dış ve iç muayenede toksik maddeye ait herhangi bir bulguya rastlanmamıştır. Toksikolojik analizlerde de toksik madde varlığı yönünde pozitif bir bulgu tespit edilememiştir. Özellikle bu tür olgularda tedaviye başlamadan önce alınan kan ve idrar örnekleri toksikolojik analizlerde önem arz etmektedir.

Ölüm sebebinin tespiti ve adli sürecin eksiksiz işlenmesi için tüm sağlık çalışanları ile olay yeri inceleme personelinin toksikolojik örnek temini, saklanması ve transportu konusunda bilgi düzeyinin

artırılması, sağlık kuruluşlarında doğru zamanda (özellikle ilk başvuru anında ve tedavi öncesinde) örnek alınması ve bu örneklerin uygun şartlarda saklanması için gerekli fiziki şartların sağlanması ile belirlenecek protokollerin uygulanması gerekmektedir. Adli sürece katkı sağlayacağını düşündüğümüz bu uygulamaların önündeki bazı yasal boşlukların giderilmesi ve tutarlı bir mevzuat oluşturulması için Sağlık Bakanlığı ile Adalet Bakanlığı arasında işlevsel bir protokol yapılmasının delil kayıplarına engel olma yönünde önemli faydalar sağlayacağı kanaatindeyiz.

KAYNAKLAR.

1. Grube A., Donaldson D., Kiely T., Wu L. (2011). "Pesticides industry sales and usage". US EPA, Washington, DC.
2. Giesey J.P., Dobson S., Solomon K.R. (2000). "Ecotoxicological risk assessment for roundup herbicide". *Rev Environ Contam Toxicol* 167: 35-120.
3. Nagatomi Y., Yoshioka T., Yanagisawa M., Uyama A., Mochizuki N. (2013). "Simultaneous LC-MS/MS analysis of glyphosate, glufosinate, and their metabolic products in beer, barley tea, and their ingredients". *Biosci Biotechnol Biochem*, 77(11): 2218-2221.
4. Çetin E., Şahan S., Ülgen A., Şahin U. (2017). "DLLME-spectrophotometric determination of glyphosate residue in legumes". *Food Chemistry*, 230:567-571.
5. Zainudin B.H., Salleh S., Mohamed R., Yap, K.C., Muhamad H. (2015). "Development, validation ad determination of multiclass pesticide residues in cocoa beans using gas chromatography and liquid chromatography tandem mass spectrometry". *Food Chemistry*, 172: 585-595.
6. WHO.(2009). "The WHO Recommended Classification of Pesticides by Hazard and Guidelines to Classification".
7. Seok S.J., Seok S.J., Park J.S., Hong J.R., Gil H.W., Yang J.O., et al. (2011). "Surfactant volume is an essential element in human toxicity in acute glyphosate herbicide intoxication". *Clin Toxicol (Phila)*, 49(10):892-899.
8. Mahendrakar K., Venkategowda P.M., Rao S.M., MutkuleD.P. (2014). "Glyphosate surfactant herbicide poisoning and management". *Indian J Crit Care Med*, 18(5):328-330.
9. Sawada Y., Nagai Y., Ueyama M., Yamamoto I. (1988). "Probable toxicity of surface-active agent in commercial herbicide containing glyphosate". *Lancet* 1:299.
10. Malhotra R.C., Ghia D.K., Cordato D.J., Beran R.G. (2010) "Glyphosate-surfactant herbicide-induced reversible encephalopathy". *J Clin Neurosci*. 17(11):1472-1473.
11. Weng S.F., Hung D.Z., Hu S.Y., Tsan Y.T., Wang L.M. (2008). "Rhabdomyolysis from an intramuscular injection of glyphosate-surfactant herbicide". *Clin Toxicol (Phila)*, 46(9):890-891.
12. Thakur D.S., Khot R., Joshi P.P., Pandharipande M., Nagpure K.(2014). "Glyphosate poisoning with acute pulmonary edema". *Toxicol Int*. 21(3):328-30.
13. Sribanditmongkol P., Jutavijittum P., Pongraveevongsa P., Wunnapak K., Durongkadech P. (2012). "Pathological and toxicological findings in glyphosate-surfactant herbicide fatality: a case report". *Am J Forensic Med Pathol*. 33(3):234-237.
14. Chang C.B., Chang C.C. (2009). "Refractory cardiopulmonary failure after glyphosate surfactant intoxication: a case report". *J Occup Med Toxicol*, 4:2
15. Nagesh R., Virendra K., Kumar G.P., Kumar B.B. (2002). "Glyphosate poisoning - A rare case of herbicide poisoning". *Int J Med.Tox. and Leg. Med*.5(1):32-34.
16. Bradberry S.M., Proudfoot A.T., Vale J.A. (2004). "Glyphosate Poisoning". *Toxicol Rev*. 23(3):159-167.
17. Tsao Y.C., Lai Y.C., Liu H.C., Liu R.H., Lin D.L. (2016) "Simultaneous Determination and Quantitation of Paraquat, Diquat, Glufosinate and Glyphosate in Postmortem Blood and Urine by LC-MS-MS". *J Anal Toxicol*, 40(6):427-436.
18. Han J., Moon H., Hong Y., Yang S., Jeong W., Lee K.S., Chung H. (2016). "Determination of glyphosate and its metabolite in emergency room in Korea". *Forensic Sci. Int*. 265:41-46.
19. Motojyuku M., Saito T., Akieda K., Otsuka H., Yamamoto I., Inokuchi S. (2008). "Determination of glyphosate, glyphosate metabolites, and glufosinate in human serum by gas chromatography-mass spectrometry". *J. Chromatogr. B* 875: 509-514.