

Merkez sinir sisteminde toksik nedenli patolojilerin adli tıp açısından önemi

Medicolegal importance of toxicological pathologies of the central nervous system

Ferah Karayel¹

Aydın Murat Sav²

¹ Adli Tıp Kurumu Morg İhtisas Dairesi ve Marmara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, İstanbul

² Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı, Altunizade-İstanbul

Özet

Giriş ve amaç: Merkezi sinir sisteminin toksik hastalıkları, oldukça belirgin morfolojik ve klinik bulgularla kendini gösterir. Bunlar içerisinde, özellikle CO zehirlenmelerine bağlı ölümler, ülkemizde ve dünyada önemli sıklıkta görülmektedir. Amacımız toksik nedenlere bağlı en sık karşılaşılan santral sinir sistemi patolojilerinin nedenlerini, morfolojik özelliklerini ve bu morfolojik değişimlerin yol açtığı klinik sonuçları gözden geçirmek ve adli tıp açısından önemini vurgulamaktır.

Bulgular: Santral sinir sisteminin toksik hastalıkları içerisinde, üzerinde en çok durulanlar CO ve metanol zehirlenmeleridir. Ayrıca, etilen glikol, kurşun, arsenik, civa ve talyum zehirlenmeleri sonucunda da santral ve periferik sinir sistemini ilgilendiren klinik ve morfolojik değişimler oluşmaktadır.

Sonuç: Zehirlenmeden sonra yaşayan olgularda santral sinir sisteminde farklı nörofizyolojik değişimler olur. Bu nedenle, adli otopsi pratiğinde travmaya bağlı gelişen ölümler içinde olmak üzere, olgunun zehirlenme öyküsü gözönüne alınarak, beynin ayrıntılı patolojik makroskopik ve mikroskopik değerlendirilmesi önem taşımaktadır.

Anahtar sözcükler: Santral sinir sistemi, toksik hastalıklar, CO, metanol, etilen glikol, kurşun, arsenik, civa, talyum

Santral sinir sisteminde toksik nedenlere bağlı gelişen patolojiler özellikle otopsi olgularında sık görülür ve belirgin morfolojik bulgularla kendini gösterir. Bunlar içerisinde özellikle adli patologların sık karşılaştıkları, CO zehirlenmelerinin erken ve geç dönem beyin bulgularının morfolojik olarak doğru değerlendirilmeleri, adli olayın

Summary

Introduction: Toxicological diseases of the central nervous system display various morphological and clinical findings. Within this scope, deaths due to CO intoxications are seen with considerable frequency in our country and in the world, as well. The aim of our study is to review the causes, morphological features, and the clinical outcomes of these morphological changes of the most frequent pathologies of the central nervous system.

Results: CO and methanol intoxications are the most considered toxicological diseases of the central nervous system. Furthermore, ethylene glycole, lead, arsenic, mercury, and thalium intoxications lead to clinical and morphological changes of the central and peripheric nervous system, as well.

Conclusion: It is well known that various neuro-physiological changes occur in the central nervous system of survivors of toxications. Therefore, in legal autopsy applications, even in traumatic deaths, considering the intoxication stories of the cases, detailed macroscopical and microscopical assessment of the brain remains very important.

Keywords: central nervous system, toxicological disease, CO, methanol, ethylene glycole, lead, arsenic, mercury, thalium

aydınlatılması açısından da büyük önem taşımaktadır.

Çalışmada amacımız, adli tıp otopsilerinde sinir sisteminde saptanabilen bu tür morfolojik değişimlerin önemini adli tıp açısından kaynak bilgilerin ışığında vurgulamaktır.

Karbon monoksit zehirlenmesi

Klinik ve patolojik özellikler: Karbon monoksit zehirlenmesi (CO), ABD'de zehirlenmeye bağlı ölüm nedenleri arasında en önemli grubun içindedir. ABD'de yılda yaklaşık 600.000 CO zehirlenmesine bağlı ölüm olgusuna rastlanmaktadır (1).

Karbon monoksit, hidrokarbonların tam olmayan yanmaları sonucunda oluşan bir üründür ve siyanozsuz hipoksiye yol açar. Renksiz, kokusuz ve iritan olmayan bir gaz olan CO, akciğerlerden kolayca emilmektedir. Toksik düzeylerdeki karbon monoksit, hemoglobindeki oksijeni yerinden ederek, oksijen transportunu bozarak, doku hipoksisine yol açan, karboksi hemoglobini (COHb) oluşturur. CO zehirlenmelerine bağlı patolojik doku değişiklikleri büyük oranda, gazın yarattığı doku hipoksisine bağlı olmakla birlikte, bir kısmı da gazın doğrudan toksik etkisi nedeniyle oluşmaktadır (1).

Kan COHb düzeyi, sigara içenlerde %10, hatta %15'lere ulaşabilir. İçmeyenlerde ise, bu oran %1-3'tür. Akut CO intoksikasyonunun, klinik tablosu COHb konsantrasyonu ile ilişki gösterebilir. Semptomlar, öncelikle oksijen gereksinimi yüksek olan beyin, kalp gibi organlarla ilişkilidir. Sağlıklı kişilerde, başlangıç semptomları olan baş ağrısı ve sersemlik, %20'lik COHb konsantrasyonunda ortaya çıkar. %40'lık yoğunlukta letarji, %50'den yüksek yoğunlukta koma ve nöbetler, %70'den yüksek yoğunlukta ise, beyin sapı ve myokarda işlevlerin yitimine yol açarak, ölümle sonuçlanır. Toksikite, önceden var olan, kardiovasküler hastalık ile, önemli ölçüde potansiyalize olur. Akut dönemdeki ölümlerin çoğu, myokardın işlev bozuklukları sonucu gelişir (1-3).

Akut dönemde ölen bireylerde, karboksi hemoglobinin varlığına bağlı olarak beyin dokusunda ve diğer dokularında 'kiraz kırmızısı renginde' anormal ve parlak kırmızı renk izlenir. Seyrek olarak deride yaygın bül ve blister oluşumu, peteşiler, retina kanamaları ve pulmoner ödem görülebilir (4).

Birkaç saat içinde ölen olgularda, beyinde konjesyon ve ödem, renk değişikliği ve peteşial kanamalar görülür. İntoksikasyon sonrası 1-7. günlerde ölen hastalarda, peteşial kanamalar daha yaygındır. CO zehirlenmesi sonrasında yaşayan olgularda, geç dönemde gelişen nöropsikiyatrik değişikliklerin irdelendiği, çalışmalarda, olguların %10-30'unda bilişsel değişiklikler, kişilik değişiklikleri, parkinsonizm, inkontinans, demans ve psikoz bulguları saptanmıştır (1).

Makroskopik olarak saptanabilen pallidum nekrozları ise, CO zehirlenme sonrası 6 gün ve daha çok yaşayan olgularda görülür. Lapresle ve Fardeau intoksikasyon sonrası 1-139 gün yaşayanlar arasından seçilmiş 22 olgunun 16'sında pallidum nekrozu saptanmıştır (1). Arteria choroidealis anteriorların ramus pallidusların iç segmentinde dıştan daha büyük olacak şekilde bilateral pallidum nekrozu ortaya çıkar. Nekroz bazen dış segmente veya dorsalde internal kapsüle kadar ilerler. Birçok yazar pallidum nekrozunu anterior koroidal arterlerin pallidal dallarında dolaşımın bozulmasına bağlamaktadır. Pallidal nekroz, uzamış CO intoksikasyonu için karakteristik olmakla birlikte spesifik değildir, birçok intoksikasyon ve anoksik tabloda da görülebilir (1,5).

CO zehirlenmelerinde, serebral korteks ve Ammon boyununda da hemorajik ve nekrotik lezyonlar görülebilir. Kapillerlerdeki anoksik hasara bağlı olarak özellikle ak maddede fokal infarkt alanları saptanır. Serebellumda ise, Purkinje hücreleri ve internal granüler tabaka hücrelerinde yitim görülebilir.

Bu olgularda, rastlanabilen laminer (psödolaminer) kortikal nekroz, pia yüzeyine paralel olacak şekilde, kalınlıkları farklı olmakla birlikte süreklilik gösteren yaygın korteks doku yıkımıdır (5).

Ak madde yıkımı (lökensefalopati) aksonların göreceli olarak korunduğu, yama biçiminde ya da birbirleriyle birleşmiş demyelinizasyon alanlarıdır. Sıklıkla akut semptomların iyileşmesini izleyen, kötüleştirmelerin görüldüğü, bifazik bir klinik gidiş gösterir (5).

Sağaltım, zehirlenmeye neden olan karbon monoksit miktarının ortamdaki uzaklaştırılması ve %100 oksijen uygulanması ile olanaklıdır.

Metil alkol zehirlenmesi

Klinik ve Patolojik özellikler: Metil alkolün'ün letal dozu 100-250 ml arasındadır. Ancak, içildiğinde 60 ml kadar az miktarı bile öldürücü olabilir. Metanol intoksikasyonunda görülen hasarın karbon monoksit ve siyanid intoksikasyonuna benzer patolojik değişikliklere yol açması ortak patogenezi düşündürmektedir (6).

Başlangıç semptomları olan sarhoşluk, baş ve karın ağrısı, görme kaybı ve deliryumu izleyen komaya dek ilerleyebilir. Ayrıca, metil alkolün hepatik alkol dehidrojenaz ile formaldehit ve formik aside metabolize olması ağır düzeyde metabolik asidoz ile sonuçlanır. Formik asit optik sinirde aksoplazmik akımı bozarak optik diskte

şişme ve akson yıkımına neden olur. İyileşmeyi izleyen retinal ganglion hücre dejenerasyonu ve optik sinir hasarı nedeniyle kalıcı körlük oluşur (7,8). İzmir'de yapılan ve 1993-2002 yılları arasını kapsayan bir çalışmada, 30.485 zehirlenme olgusunun 113'ünde metanol zehirlenmesi saptanmış olup, olguların önemli bir kısmında nörolojik semptomlar (%45), metabolik asidoz (%23), gastrointestinal bulgular (%10,6) görülmüştür (9).

Metanol intoksikasyonundan sonra yaşayan kişilerde putamende kistik nekroz, hipokampusta iskemik hücre değişiklikleri, serebral kortekste laminer nekroz görülebilir. Antemortem olarak putaminal nekroz ve yaşayan olgularda serebral ve serebellar ak madde hasarı BT ile görüntülenebilir. Hemorajinin de eşlik edebildiği putaminal nekroz ve hipoksik-iskemik hasar sonucunda olgularda parkinsonizm tablosu da gelişebilir (5).

Etilen glikol zehirlenmesi

Etilen glikol, otomobil antifreezezerininin major bileşenidir. Bazı alkolikler tarafından kaza sonucu içilir. 120 ml'nin tüketimi öldürücü olabilir. İntoksikasyonun başlangıç bulgusu olan sarhoşluğu jeneralize konvülsiyonlar ve koma izler.

Patogenez: Etilen glikolün hepatik alkol dehidrogenaz ile glikolik asit ve oksalik aside metabolik dönüşümü ağır düzeyde asidoza neden olur. Aynı zamanda ensefalopati tablosu, beyinde dağınık peteşiler ve BOS'ta lenfosit sayısında artışla birlikte kimyasal menenjit oluşabilir. Öte yandan, meninkslerde, beyinde ve böbreklerde üremiyle sonuçlanan oksalat kristallerinin birikmesi saptanabilen diğer bulgulardır (5,7).

Kurşun zehirlenmesi

Klinik ve patolojik özellikler: Kurşun zehirlenmesinde ortaya çıkan nörolojik klinik tabloları iki grupta toplayabiliriz. Bunlardan biri 'akut ensefalopati' tablosudur. Kir-toz, toprak ya da kurşun içeren boya kazıntıları gibi besinsel değeri olmayan maddeleri yeme alışkanlığı olan genç çocuklarda irritabilite, anoreksi, letarji, ataksi, nöbetler ve koma görülebilir (10).

Masif serebral ödem ve diffuz nöron nekrozuna bağlı olarak sıklıkla ölümcül bir tablodur. Sağ kalanlarda ise, rezidüel mental retardasyon, nöbetler, ataksi ve spastisite gibi sekeller oluşabilir (10).

Erişkinlerde ise, kronik kurşun maruziyeti en sık çalışan kasları etkileyip saf motor nöropatiye yol açar. Sonuçta, düşük bilek ve düşük ayak gibi bulgulara neden olur.

Kurşunun Schwann hücrelerine ve myelin membranlarına toksik etkisi segmental demiyelinizasyonla sonuçlanır. MSS bulguları dışında, anemi, kırmızı kan hücrelerinde bazofilik noktalanma, gingivalar boyunca 'kurşun çizgisi', kabızlık ve kolik tarzında karın ağrısı görülebilir (5,7,10).

Arsenik zehirlenmesi

Klinik ve patolojik özellikler: Arsenik zehirlenmesine bağlı gelişen nöropati, ağırlı sensorimotor nöropatidir, kırmızı yanan eller ve ayaklarla kendini gösterir. Bu olgularda, küçük liflerden çok büyük lifleri etkileyen rejenerasyonun eşlik ettiği akson dejenerasyonunun patolojik özellikleri saptanır.

Arsenik zehirlenmesinde görülen ensefalopatide ise, ilerleyici yorgunluk, letarji, başağrısı, konfüzyon, koma ve ölüm görülür. Otopside, ak maddede 'beyin purpurası' diye de adlandırılan noktasal kanamalar izlenir.

Diğer klinik bulguları, anemi, deride kahverengi renk bozukluğu, karın ağrısı, el ayası ve ayak tabanında hiperkeratoz ve tırnaklarda Mee çizgileri denilen yatay beyaz çizgiler ile saçta veya idrarda artmış arsenik seviyeleridir (5).

Civa zehirlenmesi (organik ve inorganik civa)

Klinik ve Patolojik özellikler: Civa zehirlenmesinde görülen patolojik bulgular, organik veya inorganik civanın dokularda birikmesine bağlıdır. Erişkinlerde, kişilik bozuklukları ve demans ile birlikte, serebellar ataksi, kinetik tremor ve motor nöropati görülür. Çocuklarda ise, eller ve ayaklarda şişme, soğuma ve nemlenme şeklinde görülen 'Pink hastalığı' olarak bilinen akrodini ile birlikte irritabilite, insomnia ve anoreksi görülür. Ayrıca, civa plasentadan geçerek mental retardasyon ve serebral paraliye neden olur. Toplu organik civa zehirlenmelerinden elde edilen bilgiler doğrultusunda, en belirgin olarak kalkarin korteks ile gyrus precentralis ve gyrus postcentralislerde olmak üzere yama tarzında nöron kaybının eşlik ettiği serebral atrofi görülür. Aynı zamanda, Purkinje hücreleri ile granüler hücrelerin diffüz kaybıyla birlikte serebellar atrofi de gelişebilir (5,7).

Talyum zehirlenmesi

Klinik ve patolojik özellikler: Başlangıç döneminde görülen gastrointestinal semptomları ağırlı periferik ve otonomik nöropati, davranış bozuklukları ve nöbetler

takip eder. Alopesi, ter ve yağ bezlerinin hasarı sonucunda da kuru ve pullu deri görülür (5).

Beyinde gri ve beyaz ak maddede generalize ödem, fokal hemorajiler, yama tarzında nöron kaybı ve dorsal kolonlarda dejenerasyon görülür. Mikroskopik olarak, beyin ve medulla spinalisteki ganglion hücrelerinde kromatoliz, minimal astrogliozisle mikroglia formasyonu saptanabilir.

Periferik sinirlerde ise, 'dying-back' nöropati olarak bilinen miyelin kaybının eşlik ettiği distal akson dejenerasyonu mevcuttur (5).

Sonuç

CO zehirlenmesinden sonra yaşayan olgularda zengin nörolojik bulgular görülür. Bu olgularda, klinikte doğru

öykü alınmadığında, yanlış tanı ve sağıltım uygulamaları ile karşılaşılabılır.

Travmaya bağlı ölümlerde dahi otopside başta globus pallidus nekrozu olmak üzere bazal ganglionlar ve ak maddede görülen morfolojik değişimlerin detaylı öykünün ışığında değerlendirilmesi sürecin aydınlatılmasında en önemli bulgular olacaktır. Bu tür yaşayan olgularda denge bozuklukları gibi nörolojik, ya da depresyon gibi nöropsikiyatrik bulguların %10-30 oranında görülebildiği bilinmektedir. Bu klinik tablolar, örneğin yüksekten düşme vb. gibi travmatik ölümlere de zemin hazırlamaktadır. Adli otopsi olgularında, bu tür nörofizyolojik değişimlerin, özellikle travmalara katkılarının yorumlanması açısından önemlidir.

Kaynaklar

1. Koichi U, Kazuki H, Daikai S et al. Apoptotic and necrotic brain lesions in a fatal case of carbon monoxide poisoning. *Foren Sci Inter* 2001;116; 213-219.
2. Ernst A, Zibrak J. Carbon Monoxide Poisoning. *Current Concepts* 1998; 22;1603-1608.
3. Knight B, Saukko P. Carbon Monoxide Poisoning. Chapter 29. In: *Knight's Forensic Pathology, Third edition.*, Oxford: University Press Inc., 2004; 560-565.
4. Somogyi E, Balogh I, Rubenyi G et al. New findings concerning the pathogenesis of acute carbon monoxide poisoning. *Am J Forensic Med Pathol* 1981; 2; 31-9.
5. Graham D, Lantos P (eds). Nutritional and metabolic disorders, Chapter 10. In: *Greenfield's Neuropathology. Seventh edition.* The Oxford University Press; 2002; 607-641.
6. Foris CS, Williams VL, Gutmann L. Methanol and the brain. *Neurology* 2000; 54(6); 1239.
7. Davis RL, Robertson DM (eds). Exogenous Toxic-Metabolic Diseases Including Vitamin Deficiency. Chapter 12. In: *Textbook of Neuropathology. Third edition.* Baltimore, Maryland: Williams&Wilkins 1997; 511-547.
8. Okzaki H (ed). Metabolic and Toxic Diseases. In: *Fundamentals of Neuropathology. Morphologic Basis of Neurology. Second edition.* Igaku-Shoin, 1989; 90-203.
9. Kalkan S, Çevik AA, Cavdar C. Acute methanol poisonings reported to the Drug and Poison Information Center in Izmir, Turkey. *Vet Hum Toxicol* 2003; 45(6); 334-7.
10. Cotran R, Kumar V, Robbins S (eds). Environmental and Nutritional Diseases. In: *Pathologic Basis of Disease. Fifth edition.* New York: W.B. Saunders, 1994; 379-431.

Yazışma adresi:

Dr. Ferah KARAYEL
Naima sok. Aydın sitesi. B.2 blok D: 6 Yeşilköy/İstanbul
Tel : 2126639396
GSM : 05373542745
e-mail : ferahkarayel@yahoo.com