



Akut Endosulfan Zehirlenmesinde Postmortem Organ Dağılımı : Olgu Sunumu

Distribution of Postmortem Tissue in Acute Endosulfan Poisoning: Case Report

Nebile Dağlıoğlu¹, Pınar Efeoğlu¹, Mete K. Gülmen¹, Necmi Çekin¹

¹Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Adli Tıp Anabilim Dalı , ADANA

Cukurova Medical Journal 2013; 38 (3): 515-519.

ABSTRACT

In this study, we aimed to determine the distribution of endosulfan in the two postmortem cases, who died due to accidental poisoning. The blood, liver, kidney, brain and stomach content samples obtained from cases were studied with Gas Chromatography-Mass Spectrometry (GC/MS). In the biologic samples, endosulfan isomer (α -Endosulfan and β - Endosulfan) and metabolites (endosulfan sulfate and endosulfan ether) levels were examined. The endosulfan concentrations in the blood were determined as: α - endosulfan was 0.47 mg/l and β -endosulfan was 0.05 mg/l in the first case; α -endofulsan was 0.24 mg/l and β -endosulfan was 0.03 mg/l in the second case. The highest levels of endosulfan were found in the stomach contents. The endosulfan concentrations in the stomach contents were determined as: α -endofulsan was 2.4 mg/kg and β -endosulfan was 1.1 mg/kg in the first case, α - endosulfan was 3.4 mg/kg and β -endosulfan was 2.65 mg/kg in the second case. The liver, brain and the kidney; α - endosulfan, β -endosulfan, endosulfan sulfate and endosulfan ether levels of both cases were examined in our studies as well.

Key Words: Endosulfan; Postmortem tissue; GC/MS.

ÖZET

Çalışmamızda, kaza sonucu endosulfanla zehirlenen iki ölüm olgusunda endosulfanın vücutta postmortem dağılımının gösterilmesi amaçlanmıştır. Olgulardan alınan kan, karaciğer, böbrek, beyin ve mide içerikleri Gaz Kromatografi-Kütle Spektrometresinde (GC/MS) çalışıldı. Biyolojik örneklerde endosulfan izomer (α -Endosulfan ve β -Endosulfan) ve metabolitlerin (endosulfan sülfat ve endosulfan eter) düzeyleri araştırıldı. Birinci olgunun kanında α -endosulfan 0.47 mg/l, β -endosulfan 0.05 mg/l, ikinci olguda α -endosulfan kanında 0.24 mg/l, β -endosulfan ise 0.03 mg/l olarak bulundu. Endosulfan düzeyinin en yüksek olduğu örneğin mide içeriği olduğu saptandı. Birinci olguda mide içeriğinde α -endosulfan 2.4 mg/kg ve β -endosulfan 1.1 mg/kg, ikinci olguda α -endosulfan 3.4 mg/kg ve β -endosulfan 2.65 mg/kg olarak bulundu. Her iki olgunun karaciğer, beyin ve böbreklerdeki α -endosulfan, β -endosulfan, endosulfan eter ve endosulfan sülfat miktarları da hesaplandı.

Anahtar Kelimeler: Endosulfan; Postmortem doku; GS/MS.

GİRİŞ

Organoklorlu pestisitler çevrede uzun süre bozulmadan kalmaları, lipid de çözünür olmaları ve biyolojik parçalanmalarının yavaş olması nedeni ile kullanımları yasaklanmıştır¹. Organoklorlu

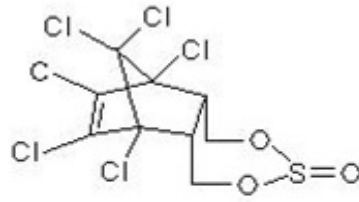
pestisitlerden biri olan Endosulfan ise ülkemizde 1985 yılından itibaren kullanımı kısıtlanmıştır². Endosulfan alfa ve endosulfan beta olmak üzere iki izomeri bulunmaktadır (Şekil 1-2)³. Endosulfanla akut ve kronik zehirlenmelerle ilgili birçok çalışma yapılmıştır^{4,5}. Akut zehirlenmelerde karakteristik klinik bulgular, dil, dudak ve yüz pareztesi, kusma, uyarılara karşı duyarlılık,

huzursuzluk, denge bozukluğu, tremor, tonik ve klonik konvülsiyonlar, koordinasyon bozukluğu, halsizlik şeklindedir¹.

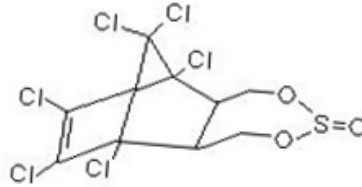
Dokuya geçen pestisitler çeşitli şekillerde metabolize olarak biyotransformasyona uğrarlar ve

sonuçta bir kısmı detoksifiye olurken bir kısmı da daha toksik bileşiklere dönüşürler. Endosülfan

biyotransformasyon sonucunda, endosülfan sülfat, endosülfan eter, diol ve lacton metabolitlerine dönüşür^{1,2}. Çalışmamızda, kaza sonucu endosülfanla zehirlenen 2 ölüm olgusunda postmortem kan ve organlarında endosülfan miktarları tesbit edilmiştir.



Şekil 1: Endosulfan Alfa



Şekil 2: Endosulfan Beta

ÖYKÜ

Olay yeri incelemesinde, evin giriş kapısının önünde bir bayan cesedinin ve diğer iç kapıda ise bir erkek cesedinin olduğu görülmüştür. Evin pencerelerinin kapalı olduğu ve ortamda ağır bir tarım ilacı kokusunun olduğu, odadaki sedir üzerinde çay bardağı ve yanında şekerlik bulunduğu gözlenmiştir. Mutfakta ise ocağın üzerinde yarısı yenmiş yemek olduğu, kiler olarak

kullanılan odanın giriş kapısının 70 cm uzaklıkta, poşet içinde tarım ilaçlarının bulunduğu tespit edilmiştir. Ayrıca bu odada ilaçlama motorunun bulunduğu ve içersinde bir miktar tarım ilacı bulunduğu, tarım ilaçlarının bulunduğu kilerde, kaplarda bazı yiyecek maddelerinin bulunduğu tespit edilmiştir.

OLGU 1:

1.58 cm boyunda, 60-65 kg ağırlığında 65 yaşlarında kadın cesedinin yapılan muayenesinde vücudun genel olarak yapılan muayenesinde başka bir patolojik bulgusunun olmadığı tespit edilmiştir. Otopside yapılan organ incelemesinde herhangi bir makroskopik bulguya rastlanmamıştır. Toksikolojik analiz için kan ve organları alınmıştır.

OLGU 2:

1.75 cm boyunda, 80-85 kg ağırlığında, 65 yaşlarında erkek cesedinin olay yerindeki incelemesinde burnundan kan ve ağızdan kusmuk gelmiş olduğu, vücudun genel olarak yapılan muayenesinde başka bir patolojik bulgusunun olmadığı tespit edilmiştir. Otopside

yapılan organ incelemesinde herhangi bir makroskopik bulguya rastlanmamıştır. Toksikolojik analiz için kan ve organları alınmıştır.

BULGULAR

Olgulardan alınan kan, karaciğer, böbrek, beyin ve mide içerikleri Gaz Kromatografi-Kütle Spektrometresinde (GC/MS) çalışıldı. Biyolojik örneklerde endosülfan izomer (α -Endosülfan ve β -Endosülfan) ve metabolitlerin (endosülfan sülfat ve endosülfan eter) düzeyleri araştırıldı. Her iki olgunun postmortem organ dağılımı Tablo 1 ve 2 'de verilmiştir.

Tablo 1. Birinci olgunun postmortem organ dağılımı(mg/l,mgkg)

Örnek	Alfa-Endosülfan	Beta-Endosülfan	Endosülfan Sülfat	Endosülfan Eter
Kan	0.47	0.005	-	-
Karaciğer	1.99	0.70	2.30	-
Beyin	0.18	-	-	0.11
Böbrek	0.20	-	0.18	0.004
Mide içeriği	2.40	1.10	0.09	1.05

Tablo 2. İkinci olgunun postmortem organ dağılımı (mg/l,mgkg)

Örnek	Alfa-Endosülfan	Beta-Endosülfan	Endosülfan Sülfat	Endosülfan Eter
Kan	0.24	0.03	-	-
Karaciğer	1.07	0.47	1.340	-
Beyin	0.10	-	0.13	0.015
Böbrek	0.03	-	0.12	0.010
Mide içeriği	3.40	2.65	0.08	0.59

YÖNTEM

Postmortem Örnekler: Postmortem örnekler Adana Adli Tıp Kurumu Morg İhtisas Dairesinden alınmıştır. Olgulardan alınan kan, karaciğer, böbrek, beyin ve mide içerikleri analiz süresine kadar -20 °C de saklanmıştır. Örneklerin analizleri Çukurova Üniversitesi Adli Tıp Anabilim Dalı Adli Toksikoloji Laboratuvarında yapılmıştır.

Gaz Kromatografi ve Çalışma Koşulları

Cihaz olarak Agilent marka Gaz Kromatografisi Kütle Spektrometresi (HP 6890 GC ve 5973 MS) kullanılmıştır. Kolon olarak HP-5 MS (0.25mmx30mx0.25 μ m) kapiler kolon kullanılmıştır. Taşıyıcı gaz helyum,1 ml/dak., kolon sıcaklığı başlangıçta 50 °C, 10 °C/dak.'lık artışlarla 200 °C, 1 dak. bekle, 2 °C/dak. Artışlarla 240 °C, 1 dak. bekle, 10 °C/dak artışlarla 280 °C, 2 dak. bekle. İnlet sıcaklığı 250 °C, dedektör sıcaklığı 250 °C.

Toksikolojik Analiz

Alınan biyolojik örnekler analize kadar -20 °C' de saklandı ve örnekler Gaz Kromatografi- Kütle Spektrometresi (GC/MS) cihazı ile analizleri yapıldı. Ekstraksiyon yönteminde katı-sıvı ekstraksiyon yöntemi (SPE, C18) kullanıldı. Alfa-endosülfan, beta-endosülfan, endosülfan sülfat, endosülfan ether standart maddeler (Dr.Ehrenstorfer, Germany) ve internal standart olarak Aldrin (Dr.Ehrenstorfer, Germany) kullanıldı. 10 µg/ml'lik endosülfan ve metabolitlerinin stok çözeltisinden 7 farklı konsantrasyonda kalibrasyon eğrisi çizildi (r=0.998-0.999). Doku örneklerinin ekstraksiyonu literatürde verilen birkaç tane yöntemin modifiye edilmesi ile çalışıldı^{6,7}.

TARTIŞMA

Çalışmamızda kan endosülfan sonuçları literatürde verilen değerlerden düşük çıkmıştır. Fakat endosülfanın literatürde öldürücü dozu ile ilgili farklı bilgiler vardır. Lacossie ve arkadaşlarının intihar olgusu olarak sundukları çalışmada kan α-endosülfan miktarı 6.5 mg/l ve β-endosülfan miktarı 1.3 mg/l olarak verilmiştir⁸. Demeter ve Heyndrickx⁹ ise öldürücü dozu kanda toplam endosülfan (alfa+beta) miktarını 0.075 mg/l olarak, verirken Coutselinis ve arkadaşları¹⁰ ise 4-8 mg/l olarak vermiştir. Çalışmamızda dokulardaki endosülfan sülfat ve endosülfan eter miktarlarını, insanlarda endosülfanla akut zehirlenmelerde postmortem organlarda çalışma olmadığı için karşılaştırma yapamadık. Hayvansal çalışmalarda ise organ düzeylerine dair yapılan literatür taramasında, iki ana görüşün ağırlık kazandığı görülmektedir. Yaptıkları çalışmalarda böbrek düzeylerinin karaciğerdekilerden daha yüksek olduğunu saptayan araştırmacılar, böbreğin toksik maddenin vücuttan atılımı için hedef organ olması nedeniyle böbrek endosülfan düzeyinin daha yüksek olmasının beklenen bir bulgu olduğunu savunmuşlardır¹¹⁻¹³. Karaciğer endosülfan düzeylerinin böbrektekilerden daha yüksek olduğunu tespit eden araştırmacılar ise bunu

karaciğerin detoksifikasyon organı olarak yüksek biyokimyasal aktiviteye sahip olmasına bağlamışlardır^{14,15}.

Çalışmamızda ise endosülfan izomer ve metabolit karaciğer düzeylerinin, böbrek ve diğer bütün dokulardan çok daha yüksek olduğu dikkati çekti. Bu bağlamda, letal dozdaki akut zehirlenme ve buna bağlı ani ölüm olgularında, endosülfan düzeylerinin detoksifikasyon ve biyodegradasyon aktivitelerinin yoğunluğu nedeniyle karaciğerde daha yüksek olduğu, kronik ve düşük doz endosülfan maruziyetinde ise atılım için hedef organ olan böbrekte endosülfan düzeylerinin daha yüksek olacağını görüşüyoruz.

Menendez'in¹⁶ yayınında postmortem karaciğerde endosülfan miktarı 0.14 mg/kg verilirken, Coutselinis'in¹⁰ yayınında bu miktarı 0.8 ile 1.4 mg/kg olarak vermiştir. Bizim çalışmamızda her iki olguda karaciğer miktarları (alfa+beta) endosülfan miktarları 2.69 mg/kg ve 1.54 mg/kg olarak bulunmuştur. Sonuçlarımız literatürle uyumlu çıkmıştır.

SONUÇ

Çalışmamızda postmortem örnekler GC/MS yöntemi ile çalışılmıştır. Yüksek dozlarda zehirlenmelerde, GC/MS metodunun klinik ve adli amaçlı rutin toksikolojik analizler için uygun bir metod olduğu görülmüştür. Çalışmamızda bütün postmortem örneklerde endosülfan izomerleri ve metabolitleri tesbit edilmiştir. Bulunan sonuçlar endosülfan ve metabolitlerinin doku ve sıvılardaki dağılımı göstermesi açısından önem taşımaktadır.

KAYNAKLAR

1. Klassen CD, Amdur MO, Doull J. Casarett and Doull's Toxicology: Basic Science of Poisons, 6th Edition, McGraw-Hill International Editions, New York. 2001; 763-84.
2. Vural N. Toksikoloji. Ankara: Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Yayınları. 1996; 342-73..
3. Endosülfan. http://www.inchem.org/documents/pds/pds/pest15_e.htm

4. Yavuz Y, Yürümez Y, Küçükler H, Ela Y, Yüksel S et al. Two cases of acute endosulfan Toxicity . Clinical Toxicology. 2007; 45:530-2.
5. Coronado-Blanco JL, Repetto M, Ginestal RJ, Vicente JR, Yelamos F, Lardelli A. Acute Intoxication by Endosulfan. Clinical Toxicology. 1992; 30:575-583.
6. International Atomic Energy Association. IAEA-MEL/MESL training manual. No.12, 1998.
7. Frias MM, Torres MJ, Frenich AG, Vidal JLM, Olea SF, Olea N. Determination of organochlorine compounds in human biological samples by GC-MS/MS. Biomedical Chromatography. 2004; 18:102-11.
8. Lacossie E, Marquet P, Gaulier JM, Dreyfuss MF, Lachatre G. Sensitive and specific multiresidue methods for the determination of pesticides of various classes in clinical and forensic toxicology. Forensic Science International. 2001; 121: 116-25.
9. Demeter J, Hendrickx. Two lethal endosulfan poisonings in man. Journal of Analytical Toxicology. 1978; 2: 68-74.
10. Coutselinis A, Kentarchou P, Boukis D. Concentration levels of endosulfan in biological material. Forensic Science. 1978; 11:75.
11. Chan MM, Mohd MA. Analysis of Endosulfan and its metabolites in rat plasma and selected tissue samples by gas chromatography- mass spectrometry. Environmental Toxicology. 2005; 20:45-52.
12. Ansari RA, Siddiqui MKJ, Gupta PK. Toxicity of endosulfan: distribution of alfa and beta isomers of racemic endosulfan following oral administration in rats. Toxicology Letters. 1984; 21:29-33.
13. Dikshith TSS, Raizada RB, Srivastava MK, Kaphalia BS. Response of rats to repeated oral administration of endosulfan. Industrial Health. 1984;22:295-304.
14. Kuvarega AT, Taru P. Accumulation of Endosulfan in Wild Rat, Rattus norvegicus as a Result of Application to Soya Bean in Mazoe (Zimbabwe). Environmental Monitoring and Assessment. 2007; 125:333-45.
15. Chan MPL, Mohd MA. Analysis of Endosulfan and Its Metabolites in Rat Plasma and Selected Tissue Samples by Gas Chromatograph-Mass Spectrometry. Environmental Toxicology. 2005; 20:45-52.
16. Menendez M. Five cases of endosulfan poisoning. Bull Int Assoc Forensic Toxicol. 1988; 20:28-9.

Yazışma Adresi / Address for Correspondence:

Dr. Nebile Dağlıoğlu
Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Adli Tıp Anabilim Dalı
01330 Balcalı-ADANA
e-mail: nebiled@hotmail.com

geliş tarihi/received :21.12.2012

kabul tarihi/accepted:03.01.2013