

Akut Arsenik Zehirlenmesi: Bir İntihar Olgusu

Uzm. Dr. Recep FEDAKAR

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Adli Tıp Anabilim Dalı.
Adalet Bakanlığı Adli Tıp Kurumu Bursa Grup Başkanlığı Görükle 16059 Bursa

Özet

Arseniğin adli tıpta ve zehirle öldürmede özel bir yeri vardır. Oral arsenik alımına bağlı intihar olgusu akut arsenik zehirlenmesinin bulgu, semptom ve tanısının adli tıp açısından gözden geçirilmesi amaçlanarak sunulmuştur. 53 yaşında erkek hasta oral arsenik alımından 5,5 saat sonra acil serviste ölmüştür. Otopside mide mukozası kanamalı bulunmuştur. Toksikolojik incelemede, arsenik dokularda Reinsch testi ile tespit edilmiştir. Sonuç olarak nadir görülmesi ve spesifik makroskopik bulgularının olmaması nedeniyle arsenik zehirlenmesi tespit edilememektedir, ciddi gastrointestinal semptomlar görüldüğünde arsenik zehirlenmesinden şüphelenilmesi gerekmektedir.

Anahtar Kelimeler: Otopsi, toksikoloji, arsenik, zehirlenme, intihar.

Acute Arsenic Poisoning: A Case of Suicide

Summary

Arsenic has a special place in the history of murder by poison and forensic medicine. We here in report a case of suicide in which arsenic ingested orally. In the aim of reviewing the signs, symptoms and diagnosis of acute arsenic intoxication in the view of Forensic Medicine. A 53 years-old man was death in the emergency room after five and half-hours than oral ingestion of arsenic. The gastric mucosae was found hemorrhagic at the autopsy. Arsenic was identified in tissues by the Reinsch test. In conclusion because of rare occurrence and not having specific macroscopic findings, poisoning by arsenic may go undetected and arsenic intoxication should be suspected when a severe onset of gastrointestinal symptoms appears.

Key Words: Autopsy, toxicology, arsenic, poisoning, suicide.

Giriş ve Amaç

33. element, hemen hemen tatsız, kokusuz bir metal olan arseniğin eski ve kötü bir tarihi vardır ve adı zehirle sinonim hale gelmiştir. Arsenik ile adam öldürmenin adli tıp tarihinde özel bir yeri vardır. Eski Roma'da ve İtalya'da Rönesans döneminde (1), 15 ve 16. yüzyıllarda İtalyan ailesi olan Borgialar tarafından politik suikastlerde zehir olarak arsenik kullanılmıştır (2,3). Napolyon'un arsenik bulaştırılmış şarap ile zehirlendiği düşünülmektedir (2-6). Arsenik olarak bilinen zehir aslında arsenik oksittir (2). Günümüzde arsenik insektisitlerde (özellikle karınca zehirinde), boyalarda, duvar kağıtlarında, seramik ve cam üretiminde, bilgisayar çiplerinde kullanılmaktadır ve zehirlenme en sıklıkla intihar veya kaza sonucu meydana gelir (4-8). Kadınlarda daha sıktır (9), ama arsenik intiharlarda sık rastlanılan bir zehir değildir (10). Akut ağır metal zehirlenmelerinin en sık, kronik ağır metal zehirlenmesinin ikinci sık sebebidir (7). Elementer, inorganik ve organik tuz ve gaz formu vardır; elementer ve organik formun hemen hemen hiç toksik etkisi yoktur. İnorganik formu arsenit (As+3) ve arsenat (As+5) şeklindedir ve bunlar en toksik formlardır (7).

Arseniğin oral alımına bağlı bir intihar olgusu akut arsenik zehirlenmesinin bulgu, semptom ve tanısının adli tıp açısından gözden geçirilmesi amaçlanarak sunulmuştur.

Olgu Sunumu**Olgu Hikayesi**

Hasta müşahade evrakları ve ölü muayene zabıt varakasında paranoya tedavisi gören veteriner hekim olan 53 yaşındaki erkek hastanın yaklaşık 25 gr. arsenik almış olduğu, evinde kusmuş bir halde bulunduğu, müracaat ettirildiği İlçe Devlet Hastanesinde tansiyon alınamaması ve solunumun olmaması üzerine entübe edildiği, dopamin infüzyonuna başlandığı, plazma steril ve ringer laktat verildiği, kardiak arrest nedeniyle Ca++ ampul, adrenalin, atropin, prednol verildiği, Tıp Fakültesine sevk edildiği, arsenik alımı ile Tıp Fakültesine müracaat ettirildiği saat olan 21.00'e kadar yaklaşık 4,5 saat zaman geçtiği, genel durumu kötü, şuuru kapalı, pupiller izokorik, IR +/+, Glaskow Koma Skalası: 3 olduğu, tansiyon alınamadığı, kan gazlarında pH:7,1, PO2:115, PCO2: 42,7, HCO3:13,1, BE:-16,6 olduğu, 9 ampul bikarbonat yapıldığı, dopamin ve dobutamin infüzyonuna başlandığı, gastrik lavaj ve aktif kömür uygulandığı, saat 21.30'da bradikardi ve kardiak arrest geliştiği, resusitasyona başlandığı, 6 ampul adrenalin, 3 ampul atropin, 15 ampul bikarbonat, 1 ampul %2lik lidokain yapıldığı, 2 kez ventriküler taşikardi, 2 kez ventriküler fibrilasyona girdiği, defibrile edildiği, cevap vermediği, saat 22.00'da ex kabul edildiği ve otopsi yapılmasının uygun olduğu kayıtlıdır.

Otopsi Bulguları

Dış muayenede; 170 cm. boyunda, 50-55 yaşlarında, yaklaşık 75-80 kg. ağırlığında erkek cesedinde ölü katılığının devam ettiği, ölü morluklarının yatış pozisyonuna göre arka kısımlarda teşekkül ettiği, el tırnak yataklarında siyanoz, çenede ekimoz, her iki antekübital bölgede, el sırtında, sol kasıkta iğne pikür izleri, göğüs solda defibrilatör izleri olduğu, bunların haricinde herhangi bir ateşli, ateşsiz silah yaralanmasına veya darp ve cebir belirtisine rastlanmadığı,

Baş açıldığında; Beyin ve beyinciğin 1650 gr ağırlığında olduğu, ödem dışında makroskopik özellik tespit edilmediği,

Göğüs açıldığında; Larenkste ses tellerinin arka kenarında küçük ekimoz görüldüğü, sağ akciğerin 580 gr., sol akciğerin 450 gr. ağırlığında, konjesyone, yüzeylelerinde yer yer kanama alanları olduğu, kalbin 460 gr ağırlığında tartıldığı, aortta az miktarda aterosklerotik değişiklikler, koronerlerde aterom plakları dışında bir özellik görülmediği, adale kesitlerinde makroskopik patoloji tespit edilmediği,

Batın açıldığında; Karaciğer yağlı görünümde, mide içinin aktif kömür ihtiva eden sıvı ile dolu olduğu, mukozasında yer yer kanama alanları dışında bir özellik görülmediği, diğer batın organlarında bir özellik saptanmadığı kayıtlıdır.

Toksikolojik Bulgular

Otopsi sırasında cesetten alınan kan, mesane yıkama suyu, organ parçaları ve barsak içeriğinin Kimyasal Tahliller İhtisas Dairesi'nce incelenmesi sonucu verilen raporda kanda alkol tespit edilmediği, mesane yıkama suyunda sistematik yöntemlerle aranan uyutucu uyuşturuculardan hiç birinin bulunamadığı, iç organ parçaları, barsak içeriği ve kişinin yanında bulunan şişedeki beyaz tozda sistematik toksikolojik yöntemlerle aranan maddelerden hiç birinin tespit edilemediği ancak Reinsch testi ile arsenik tespit edildiği bildirilmiştir.

Otopsi Sonucu

Adli tahkikat, otopsi bulguları ve laboratuvar sonuçlarına göre; arsenik içerek intihar ettiği ve kaldırıldığı Tıp Fakültesi Hastanesinde yapılan tedavilere rağmen aynı gün öldüğü bildirilen kişinin; ölümünün arsenik zehirlenmesi ve gelişer metabolik bozukluklar ve solunum-dolaşım durması sonucu meydana geldiği, ölümü üzerine etkili harici başkaca bir nedenin tespit edilmediği bildirilmiştir.

Tablo 1: Arsenik toksisitesinin bulgu ve semptomları

Sistem	Toksosite		
	Akut	Subakut	Kronik
Santral Sinir Sistemi	Ensefalopati Deliryum Nöbet Koma	Ensefalopati gelişimi/inatçı İrritabilite Konfüzyon Hafıza kaybı Halüsinasyonlar VI Sinir felci	Ensefalopati gelişimi/inatçı
Periferik Sinir Sistemi	Subakut semptomlar erken gelişebilir	Vibrasyon duyusu, derin tendon refleksleri kaybı/azalması Motor zayıflık Assendan paralizi Hafif dokunuş ile ciddi ekstremitte ağrısı	Sensorimotor nöropati gelişimi/inatçı
Kardiovasküler	Aritmiler Uzamış QT _c Torsade de pointes Pulmoner ödem Myokardit Hipotonsiyon	Aritmiler Uzamış QT _c Torsade de pointes	
Gastrointestinal	Metalik tat Müköz membran irritasyonu Bulantı, kusma Diare Karın ağrısı Toksik hepatit	Akut semptomların varlığı Anoreksi Kilo kaybı	Bulunmayabilir Bulantı, diare Kolik karın ağrısı
Solunum	Pulmoner ödem Solunum yetmezliği	Öksürük, raller Hemoptizi Göğüs ağrısı İnterstitiyel akciğer infiltrasyonu	Öksürük
Hematolojik	Hemolitik anemi	Pansitopeni	Anemi Aplastik anemi Agranulositoz
Renal	Akut tübüler nekroz Kortikal nekroz		
Dermatolojik		Alopesi Makuler pruritik rash Brawny deskuamasyon Mee çizgileri Fasial/periferik ödem	Hipopigmentasyon/ Hiperpigmentasyon Palmoplantar keratoz Papuler keratoz Ülseratif lezyonlar Fasial/periferik ödem Deri kanserleri- bazal hücreli, skuamöz, Bowen
Diğer	Ateş Rabdomiyoliz Akut miyopati	Ateş Terleme Halsizlik	Halsizlik Kanser- Akciğer, hemanjiosarkom Siroz Nonsirotik portal hipertansiyon Blackfoot hastalığı

Tartışma ve Sonuç

Arsenik gastrointestinal, solunum ve parenteral yollarla iyi absorbe olur, hasarlı deriden de absorbe olabilir (2,7,8). Absorbsiyondan sonra arsenik eritrosit ve lökositlerde lokalize olur ve serum proteinlerine bağlanır. 24 saat içinde karaciğer, böbrek, dalak, akciğer, gastrointestinal sistem, kas ve sinir dokularda ve sonra da saç, tırnak ve kemik dokuya dağılır. İnorganik arsenik metabolizması metilasyon yoluyla olur. Kanda eliminasyonu hızlıdır ve atılımı başlıca renal yolla olur, safra, feçes ve tükürük ile de atılır (7). Eliminasyon eğrisi ekstravasküler kompartmanda arseniğin proteine bağlanma ve tekrar dağılımı nedeniyle bifaziktir (8). Arsenik birçok dokuda ve enzim sistemlerinde sülfidril gruplarına reversibl olarak bağlanır. Arsenit pürüvat dehidrogenaz kompleksini inhibe eder, bu inhibisyon adenosin trifosfat üretimi azaltır, indirekt olarak olasılıkla hipoglisemiye yol açan glikoneogenezisi azaltır. Arsenat glikoliz reaksiyonunun bir basamağında inorganik fosfat yerine geçerek ATP kaybı ve oksidatif fosforilasyon ayrılmasını meydana getirir (7,8). Patolojik olarak akut tabloda küçük damarlarda permeabilite artması ve dilatasyon oluşması, sonuç olarak gastrointestinal mukoza ve submukazada inflamasyon ve nekroz, serebral ödem ve hemoraji, myokartta hasar, karaciğer ve böbrekte yağlı dejenerasyon meydana getirir. Subakut ve kronik tabloda demiyelinizasyona sekonder olarak primer periferik aksonal nöropatiye neden olabilir (5,7). Arsenik bileşiklerinin formu, alınan miktar ve konsantrasyon, absorpsiyon ve atılım hızı ile arsenik zehirlenmesinin bulgu ve semptomları değişir. Semptomlar genellikle 30 dakika ile bir kaç saat içinde oluşur (7). Bulantı, kusma, kolera benzeri diare ile görülen ciddi gastroenterit akut zehirlenmenin önemli bulgusudur ve bir kaç günden bir kaç haftaya kadar sürebilir. Hastalar metalik bir tat ifade edebilir. Volüm kaybına bağlı hipotansiyon ve taşikardi, myokardial disfonksiyon orta ve ciddi vakalarda görülür (5,7,11,12). Arsenik zehirlenmesinin bulgu ve semptomları Tablo 1'de gösterilmiştir (7). 8-16 gr. sodyum arsenit alınmasından sonra vezikül ve püstül ile giden eritrodermi gelişmiş bir kadında deri biopsisi histiositlerin içinde ve dışında multiple küçük pigmentli granülleri içeren görünüm gösterilmiştir ve bunun akut arsenik zehirlenmesinin derideki ilk histolojik bulgusu olduğu bildirilmiştir (13). Periferik nöropati sıklıkla kronik arsenik zehirlenmesinin bir bulgusu olmasına rağmen arsenik alımından 3 gün sonra görülen periferik nöropati bulgusu rapor edilmiştir (14).

Ortalama beslenme ile alım yetişkinlerde 2 mg/gündür (8). İnsanda kan arsenik seviyesi 60 mg/L'ye kadar normal sınırlarda olabilir. 100-300 mg arsenik akut doz olarak fataldır. Fatal zehirlenmelerde kan arsenik konsantrasyonları 0,3-20 mg/L gibi geniş bir dağılımda bildirilmiştir (1). Kronik zehirlenmelerde ise daha yüksek dozlar tolere edilebilir (5,8). Toksik düzeyde arseniğin oral alımında en yüksek konsantrasyonlar karaciğer, böbrek ve dalakta bulunmaktadır. Genel olarak karaciğer/böbrek arsenik konsantrasyonu (K/B) oranının düşmesi yaşam süresini uzatmaktadır (1). İdrar arsenik konsantrasyonu 10-300 mg/L'ye kadar değişebilir, deniz ürünleri yenmesi ile bu seviye 20'den 17000 mg/L'ye kadar yükselebilir (8). Arsenik dioksit ile kontamine olan yemeklerin yenmesi ile oluşan 117 akut arsenik zehirlenmesinde ortalama idrar arsenik seviyesi 3.926 mg/L bildirilmiştir (15).

Otopside akut ölümlerde hemorajik gastrit dışında çok az bulgu bulunabilir veya otopsi bulguları tamamen negatif olabilir (16). Ödemli de olan mukoza kıvrımlarının üst kısmı boyunca olan kanamaya bağlı olarak mide mukozası kırmızı renkli kadifeye benzetilmiştir. Sol ventrikülde subendokardial kanama görülebilir, bunlara Shenman lezyonları denilir ve tanı için önemli bir bulgudur (5,16). Olgumuzda da otopside makroskopik olarak arsenik zehirlenmesi ile ilişkilendirilebilecek mide mukozasında yer yer kanama alanları dışında bir özellik görülmemiştir.

AAPCC-TESS (Amerikan Zehir Kontrol Merkezleri Birliği-Zehir Denetleme Sistemi) datalarına göre 1994 ve 1996 yıllarında arseniğe bağlı ölüm görülmemiş, 1995'de 3 ölüm, 1998'de 956 nonpestisit ilişkili arsenik zehirlenmesinde 4 ölüm, 399 arsenik içeren pestisit zehirlenmesinde ölüm olmadığı bildirilmiştir (2). Brenard ve arkadaşları hepatosit mitotik aktivitesi artmış 2 vaka bildirmişlerdir ve böyle bir beklenmedik durum tanımlanması akut arsenik zehirlenmesi tanısına yardımcı olabileceği bildirilmiştir (17).

%10'luk sodyum arsenat ve %5 pyrethrin içeren karınca zehiri ile intihar girişiminde bulunan 32 yaşındaki kadında klinik olarak gastrointestinal distress, hepatik, renal ve nörolojik değişikliklerin olmamasına rağmen zehir-

lenmeden 12 saat sonra idrarda arsenik seviyesinin 14 mg/L olduğu bulunmuştur. (18)

Reinsch, Marsh, Gutzeit testi ile ağır metal zehirlenmelerinin analizi yapılabilir (5). Reinsch testi bakır tel veya levha üzerinde meydana gelen tortu arsenik zehirlenmesinde grimsi siyah renkte olup, buna %10'luk 15 damla potasyum siyanür ilavesiyle arsenik ile oluşan tortu erir, antimon veya bizmut ile oluşan tortu erimez (11,16,19). Spektrofotometri ve atomik absorpsiyon spektrofotometrisi ile arsenik düzeyi belirlenmektedir (20,21). İdrar, saç, karaciğer ve diğer biyolojik örnekleri nitrik asit ile eritildikten sonra nikel nitrat ile işlenip ve grafitle ısıtıldığı atomik absorpsiyon yöntemi tanımlanmıştır ve bu metodun hızlı, sensitif ve doğru olduğu bildirilmiştir (20). Inductively coupled plasma/mass spektrometri (ICP/MS)'nin atomik absorpsiyon spektrofotometrisi ile lineer korrelasyon gösterdiği bildirilmiştir (21). Olgumuzda Reinsch testi ile kalitatif tayin yapılmış, atomik absorpsiyon spektrofotometrisi ile kantitatif tayini arsenik analizörü atışmanı olmaması nedeniyle yapılamamıştır. Weid ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada Napoleon Bonaparte'nin saçlarından yapılan analiz ile arsenik zehirlenmesi teyit edilmiştir (6). Gastrointestinal distress ile ilişkili toksik metaller ve analiz metodları Tablo 2'de gösterilmiştir (1).

Tablo 2: Gastrointestinal distress ile ilişkili toksik ajanlar ve analiz metodları

Toksik ajanlar	Analiz metodları
Boratlarda	Kalorimetri
Kardioglikozitler (digoksin)	Radioimmünassay
Kolinesteraz inhibitörleri	Kalorimetri
Organofosfat pestisitler	Gaz likit kromatografi
Kolşisin	Yüksek basınç likit kromatografisi
Fluorid	Diffüzyon kalorimetri
Ağır metaller	Reinsch testi
Antimon	Atomik absorpsiyon spektrofotometri
Arsenik	Atomik absorpsiyon spektrofotometri
Kurşun	Graphite furnace atomik absorpsiyon spektrofotometri
Civa	Soğuk buhar atomik absorpsiyon spektrofotometri
Talyum	Atomik absorpsiyon spektrofotometri
Fenoller	Kalorimetri, Gaz likit kromatografi
Fosfor	Kalorimetri

Sonuç olarak nadir görülmesi sebebiyle ve eğer otopsi sırasında şüphe oluşmaz ise doku örnekleri toksikolojik analiz için alınamayabilir, dolayısıyla arsenik zehirlenmesi saptanamayabilir. Ciddi gastrointestinal semptomları olan ve etyolojisi bilinmeyen olgularda arsenik zehirlenmesinden şüphelenilmeli, gastrointestinal semptomlar ile başlayan ve ölümlle sonuçlanan olgularda arsenik gibi genişletilmiş toksikolojik analizi rutin olarak yapılmalıdır.

Kaynaklar

1. Mackell MA, Gantner GE, Poklis A, Graham M. An Unsuspected Arsenic Poisoning Murder Disclosed by Forensic Autopsy. Am J Forensic Med Pathol, 1985; 6(4): 358-61.
2. Marcus S. Toxicity, Arsenic. eMedicine Journal, May 22 2001; 2(5)1-8.
3. Bednarczyk LR. Case Report: An Arsenic Murder. J Anal Toxicol, 1982; 6: 260-1.
4. Soysal Z, Çakalır C. Adli Tıp: Cilt I. Birinci Baskı. İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Yayınları, 1999: 200-1.
5. Knight B. Simpson Adli Tıp. Onuncu Baskı. İstanbul: Bilimsel ve Teknik Yayınları Çeviri Vakfı Basım ve Cilti, 1995: 336-8.
6. Weider B, Fournier JH. Activation Analyses of Authenticated Hairs of Napoleon Bonaparte Confirm Arsenic Poisoning. Am J Forensic

- Med Pathol, 1999; 20(4): 378-82.
7. Tintinalli JE, Ruiz E, Krome RL. Emergency Medicine: A Comprehensive Study Guide. 4th ed. United States of America: The McGraw Hill Companies, 1996: 836-9.
 8. Harwood-Nuss A, Wolfson AB, Linden CH, Shepherd SM, Stenklyft PH. The Clinical Practice of Emergency Medicine. 3th ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2001: 1430-3.
 9. Embry JH, Walls HC. Serial Arsenic Poisoning: Two Alabama Cases. Ala Med, 1990; 59(10): 24-8.
 10. Graham M, Poklis A, Mackell MA, Gantner GE. A Case of Suicide Involving the Concomitant Intravenous Injection of Barbitol and Oral Ingestion of Arsenic. J Forensic Sci, 1983; 28(1): 251-4.
 11. Aykaç M. Adli Tıp. İkinci Baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 1993: 315-6.
 12. Campbell JP, Alvarez JA. Acute Arsenic Intoxication. Am Fam Physician, 1989; 40 (6): 93-7.
 13. Bartolome B, Cordoba S, Nieto S, Fernandez-Herrera J, Garcia-Diez A. Acute Arsenic Poisoning: Clinical and Histopathological Features. Br J Dermatol, 1999; 141(6): 1106-9.
 14. Ramirez-Campos J, Ramos-Peek J, Martinez-Barros M, Zakora-Peralta M, Martinez-Cerrato J. Peripheral Neuropathy Caused by Acute Arsenic Poisoning. Gac Med Mex, 1998; 134(2): 241-6.
 15. Dong HQ, Wang KL, Ma YJ. A Clinical Analysis of 117 Cases of Acute Arsenic Poisoning. Zhonghua Nei Ke Za Zhi, 1993; 32(12):813-5.
 16. Soysal Z, Eke SM, Çağdır AS. Adli Otopsi: Cilt II. Birinci Baskı. İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Yayınları, 1999:477-8, 861-2.
 17. Brenard R, Laterre PF, Reynaert M, Hantson P, Mahieu P, Buchet JP, Geubel A, Rahier J. Increased Hepatocytic Mitotic Activity as A Marker of Acute Arsenic Intoxication: A Report of Two Cases. J Hepatol, 1996; 25(2): 218-20.
 18. Hernandez AF, Schiaffino S, Ballesteros JL, Gil F, Pla A, Villanueva E. Lack of Clinical Symptoms in An Acute Arsenic Poisoning: An Unusual Case. Vet Hum Toxicol, 1998; 40(6):344-5.
 19. Soysal Z, Eke SM, Çağdır AS. Adli Otopsi: Cilt I. Birinci Baskı. İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Yayınları, 1999: 378, 402-3.
 20. Solomon ET, Walls HC. Analysis of Arsenic in Forensic Cases Utilizing A Rapid, Non-ashing Technique and Furnace Atomic Absorption. J Anal toxicol, 1983; 7(5): 220-2.
 21. Tanaka T, Hara K, Tanimoto A, Kasai K, Kita T, Tanaka N, Takayasu T. Determination of Arsenic in Blood and Stomach Contents by Inductively Coupled Plasma/Mass Spectrometry (ICP/MS). Forensic Sci Int, 1996; 81(1): 43-50.

İletişim Adresi: Uzm. Dr. Recep Fedakar
Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi
Adli Tıp Anabilim Dalı, Görükle - BURSA
e-mail: rcpfdkr@yahoo.com