

POSTMORTEM PERİYOTTA C- REAKTİF PROTEİN DÜZEYİNİN ÖLÜM ZAMANI VE ÖLÜM NEDENİ İLE İLİŞKİSİ

→ Ali Volaka¹ → Nurhas Safran² → Melek Özlem Kolusayın³ → Nurhan İnce⁴→ Eda Yorulmaz⁵ → C. Haluk İnce⁶ → Coşkun Yorulmaz³

1 İstanbul Üniversitesi Adli Tıp Enstitüsü, Fen Bilimleri Anabilim Dalı, İstanbul

2 İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İstanbul

3 İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Adli Tıp Anabilim Dalı, İstanbul

4 İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Halk Sağlığı Anabilim Dalı, İstanbul

5 Medical Park Bahçelievler Hastanesi, Biyokimya Bölümü, İstanbul

6 T. C. Adalet Bakanlığı, Adli Tıp Kurumu Başkanlığı, İstanbul

ÖZET

Amaç:

C-reaktif protein, serumda birçok farklı türdeki inflamasyona bağlı uyaranlara karşı cevap olarak ortaya çıkmaktadır. Bu tip proteinler en çok bakteriyel enfeksiyon, miyokardiyal enfarktüs, pulmoner embolide olduğu gibi dokuda iskemik hasarı, malin neoplaziler, fiziksel veya travmatik hasarlar; kemik fraktürleri, cerrahi müdahale, yanıklar ve birçok enflamatuvar klinik şartlarla ilişkilidir. CRP'nin adli alandaki önemi ve varlığı birçok yazar tarafından öne sürülmüştür. Bu çalışmada; çeşitli ölüm nedenleriyle sonuçlanan otopsi vakalarında, hayatta kalma sürelerinin de özel referans olarak alındığı, travmatik nedenli ölümler göz önüne alınarak serum CRP konsantrasyonları ve bunların adli tanıda uygulanabilirliği çalışılmıştır.

Yöntemler:

Olgular, İstanbul Adli Tıp Kurumu'ndaki rutin otopsilerden se-

çilmiştir. Örnekler tam anlamıyla postmortem intervalleri bilinen 104 olgudan elde edilmiştir. Kan örnekleri, oldukça korunumlu bir bölgede olduğu için, femoral venden toplanmıştır. Serum CRP konsantrasyonları, Cobas Integra 400 Analizörü'yle değerlendirilmiş ve bulgular hasta kayıtları, ölümün meydana geldiği olay yeri, otopsi, tamamlayıcı toksikolojik ve histolojik çalışmalar, muhtemel miyokardiyal hasarın şiddeti ve ölüm nedeni dikkate alınarak desteklenmiştir.

Bulgular:

Bütün olgularda Serum CRP konsantrasyonları 0.01mg/l-477.16 mg/l arasında [4.73 mg/l, ortalama] değişmektedir. CRP değişimleriyle ölüm çeşidi arasında $p < 0.0001$ düzeyinde anlamlı bir fark mevcuttur.

Aynı zamanda ani travmatik ölüm grubunda, ölüm sonrası zamanla CRP seviyesinde istatistiki olarak anlamlı bir negatif korelasyon ($r: 0.453, p < 0.05$) gözlenmiştir.

Sonuç:

Bu sonuç; postmortem zamanın CRP üzerindeki azaltıcı etkisini göstermektedir. Bu çalışma diğer benzer çalışmalarla benzer sonuçları ortaya koymuştur ve postmortem intervalin otolitik degradasyonunu yansıtmaktadır. CRP seviyesi ile postmortem interval ve bu markerın postmortem intervalin belirlenmesindeki ayırıcı olma özelliği arasındaki negatif korelasyon CRP'nin amacımıza uygun bir araç olabileceğini gösterebilmektedir. Adli Tıpta; postmortem intervalin ve ölüm nedeninin veya ölüm çeşidinin belirlenebilmesinde daha hassas biyokimyasal markörlere ihtiyaç duyulmaktadır. Daha ileri çalışmalarla bu sonuçlar karşılaştırılmalı ve yeni çözümlere imkan sağlamalıdır.

Anahtar Kelimeler: CRP, postmortem, ölüm nedeni, ölüm zamanı

C- REACTIVE PROTEIN LEVELS IN POSTMORTEM PERIOD AND ITS RELATIONSHIP BETWEEN CAUSE OF DEATH AND TIME OF DEATH

ABSTRACT

Objective:

C-reactive protein (CRP) appears in serum associated with many different types of inflammation and in response to a variety of stimuli. These are related to bacterial infection; malignant neoplasms, particularly when associated with tissue necrosis; physical or traumatic injury and many inflammatory clinical conditions. Possibility of CRP in forensic application was originally proposed by outstanding authors. In current study, serum CRP concentration were investigated in forensic autopsy cases of various causes of death, with special reference to the survival time and cause of death in traumatic death and we discussed possibility of its application in forensic diagnosis.

Methods:

Cases selected from routine necropsies performed in the Council of Forensic Medicine,

Istanbul. Samples were obtained from 104 deceased, where exact postmortem interval (PMI) was known. Serum CRP concentration was assayed by using Cobra Integra 400 Analyser. Blood samples were collected from femoral vein.

Results:

Serum CRP concentration of total cases ranged from 0.01 to 477.16 mg/l (median, 4.73 mg/l). Statistically significant difference was found between mode of death and titration alterations of CPR ($p < 0.0001$). On the other hand alteration in level of CPR dependent on the period of time after death showed statistically significant negative correlation ($r: -0.453, p < 0.05$) in sudden traumatic death group

Conclusion:

This result shows us protein degrading effect of postmortem autolysis to blood. This is a

parallel finding with similar studies and it's very valuable to show autolytic degradation to reflection of PMI. Negative correlation between level serum CRP level and PMI; discriminative properly of this marker for estimation of PMI should provide a useful tool for this purpose. In forensic medicine, there is a need for more sensitive biochemical markers in estimation of PMI and diagnosis for cause of death or mode of death. Further studies are required to compare these results and create possibility for new conclusions.

Keywords: CRP, postmortem, cause of death, time of death

GİRİŞ

C-reaktif protein (CRP) çok çeşitli klinik durumların tanısında ve yönetiminde kullanılan klinik bir marker olarak tanımlanmaktadır (1,2,3). Bu bir akut faz proteindir ve uyarıdan yaklaşık 6 saat sonra yükselmeye başlar ve 48 saat içerisinde pik değerine ulaşır. Hızlı yanıt oluşturması, kısa yarı ömrü, çok yüksek oranda miktarının artış göstermesi (100-1000 kat) nedeniyle CRP; travma, miyokard enfarktüsü, tümörler, enfeksiyon ve diğer inflamatuvar değişikliklerde akut faz yanıtının non-spesifik indikatörü olarak kullanışlı bir marker değerine sahiptir (1-4).

CRP'nin diğer hücrelerden de az miktarda salındığı bildirilmekle

kronik inflamatuvar hastalıklar gibi birçok hastalık için geniş kapsamlı olarak çalışılmış ve bunların klinik yaklaşımlarda nasıl kullanılacağı belirlenmiştir. Post- operatif hastalarda ve yine ciddi travmalı olgularda yarananma ile CRP seviyesinin artmasının zamanla olan ilişkisi de bilinmektedir (1).

Serumda saptanan biyokimyasal markerların tıpkı klinik uygulamalarda olduğu gibi postmortem değerlerinin de adli patologlar için anlamlı veriler sağlayabileceği uzun zamandır bilinmektedir (1,2). CRP değerlerinin adli uygulamalarda kullanılabiliirliği, ilk kez perikardial sıvıda konsantrasyon değerlerinin ölçülmesi sonucu önerilmiştir (5). Son yıllarda ise postmor-

postmortem intervalin belirlenmesinde kullanılabiliirliğine ait bir çalışma henüz yapılmamıştır. Enfeksiyon hastalıklarına bağlı ölüm olguları başta olmak üzere bazı ölüm olaylarında anlamlı bir artış gösteren CRP'nin; ölüm nedeni tespitinde ve postmortem sürenin tayininde hızlı tanı koyma ve ucuz olma özellikleri ile kullanılabiliir olduğu görülmektedir.

Adli patolojide, ana görev olayın saptanması ve ölüm şeklinin belirlenmesidir. Bu genellikle anlaşılması kolay bir işlem olmakla beraber, bazen içinden çıkılmaz bir hal de alabilir. Bu gibi durumlarda, otopside doğal hastalıkların indikasyonları kolay açıklanamayabilir (2). Adli uygulamalarda CRP'nin kullanı-

Adli patolojide, ana görev olayın saptanması ve ölüm şeklinin belirlenmesidir. Bu genellikle anlaşılması kolay bir işlem olmakla beraber, bazen içinden çıkılmaz bir hal de alabilir. Bu gibi durumlarda, otopside doğal hastalıkların indikasyonları kolay açıklanamayabilir.

birlikte sadece hepatositlerde sentezlenir (1). Akut faz reaksiyonu, yarananma bölgesindeki monosit ya da makrofajların aktive olmasıyla, interlökin 6 ve interlökin 1- 'nin salıverilmesi sonucu başlatılır. İnterlökin 6 ve interlökin 1- 'nin karaciğerde CRP sentezini stimüle etmesi, hepatositlerden CRP salınımını sağlar (1,4). Serum CRP seviyeleri; enfeksiyon hastalıkları,

tem CRP değerlerinin kullanışlı sepsis tanısı açısından önerilmektedir. Uhlin-Hansen, postmortem ve antemortem CRP seviyelerini değerlendirerek post-mortem CRP sonuçlarının antemortem inflamatuvar durumu yansıttığını teyit etmiştir (6).

Ülkemizde postmortem CRP seviyelerini analiz ederek, CRP'nin ölüm nedeni saptanmasında ve

mı araştırılmış ve bu metodun uygunluğu ispatlanmıştır. Uhlin ve Hansen, 26 otopsi olgusunda antemortem ve postmortem CRP düzeylerini karşılaştırarak postmortem CRP'nin kullanılabiliirliğini valide etmişlerdir (6). Fujita ve arkadaşları 408 otopsi materyali ile çalışarak CRP'nin travma sonrası yaşam süresini yansıttığını ve akut ve akut olmayan ölümlerin ayırımında

uygun bir araç olduğunu göstermişlerdir (1).Tsokos ve arkadaşları sepsis tanılı olguların postmortem CRP'sini analiz etmiş ve CRP'nin uygun bir marker olduğunu göstermişlerdir (7).Astrup ve Tomsen 50 otopsi olgusunda tam kan, serum ve karaciğerden CRP çalışmış, plazma sonuçları ile karaciğer sonuçları birbiri ile uyumlu çıkmıştır. Bu şekilde kan çalışmanın uygun olmadığı durumlarda karaciğerin de iyi bir postmortem alternatif olduğu gösterilmiştir (2).Ishikawa ve arkadaşları postmortem serum CRP ve neopterin değerlerini karşılaştırmışlar ve patolojik bulguları desteklemek için kombine CRP ve neopterin analizlerinin viral enfeksiyon nedeni ve sistemik inflamasyon cevap sendromu (SIRS) ilişkili geç ölümlerin araştırılmasında kullanışlı olduğunu bildirmişlerdir (8).

Bu çalışmada; Adli Tıp Morg İhtisas Dairesi'nin geniş otopsi materyalinden yararlanılarak, ölüm zamanları ve travma sonrası hayatta kalma süreleri bilinen çeşitli nedenlerle adli otopsileri yapılan farklı ölüm olgularında, postmortem CRP seviyeleri belirlenerek, CRP düzeylerinin postmortem incelemelerde kullanılabiliirliğinin araştırılması amaçlandı.

GEREÇ VE YÖNTEM

Adli Otopsi Olgularının Gruplandırılması ve Kan Örneklerinin Temini:

Adli Otopsi Olgularının Gruplandırılması

- 1- Zorlamalı Ölümler
 - a) Travmatik Anında Ölümler
 - b) Travmatik Hızlı Ölümler (2-8 saat arasında)
 - c) Travmatik Geç (belli bir süre yaşadıktan sonraki) Ölümler
- 2-Doğal Ölümler
 - a) Doğal Ani Ölümler
 - b) Organ Patolojisinin Eşlik Ettiği Doğal Ölümler

İstanbul Adli Tıp Kurumu'nda otopsi yapılan 104 olgu çalışmaya dâhil edildi. Olguların 76'sı (%73) erkek, 28'i (%27) kadındı. Bu olguların yaş aralığı "2 ile 90" arasında değişmekteydi (46±19,5, ortalanca 48). Yüksekten düşme, ateşli silah yaralanmaları, kesici-delici alet yaralanmaları ve trafik kazasına bağlı genel beden travması sonucu ölümün gerçekleştiği olgular "zorlamalı ölüm" grubu olarak alındı. Zorlamalı ölümler de hayatta kalma süresi (travmatik olayın başlangıcından sonra ölüme kadarki geçen süre) dikkate alınarak; anında ölüm, hızlı ölüm (2-8 saat içerisindeki ölümler) ve bundan sonraki zaman dilimindeki ölümler (geç ölümler) olmak üzere 3 kategoriye ayrıldı. 1-2 saat içerisinde gelişen, otopsi sonucu doğal ölüm olduğuna karar verilen olgular ani ölüm olarak tanımlandı. Ancak histopatolojik olarak saptanan pyelonefrit gibi eşlik eden ciddi enfeksiyonlar ve tümöral oluşumlar bulunan olgular doğal ölümler içerisinde ikinci bir gruba aktarıldı (organ

patolojisi olan doğal ölümler). Böylece 5 ayrı grup elde edildi.

Çalışma kapsamında postmortem intervali 29 saatten daha fazla olan olgu yoktu. En erken olgu 2 saat önce ölmüştü (13,4±6,7, ortalanca 13). Olgular seçilirken adli tahkikat bilgileri ile ölüm zamanı kesin olarak belirlenebilen olgular çalışmaya dâhil edildi.

Majör travmatik yaralanmalar, patolojik bulgular (enfeksiyon, karaciğer sirozu vb.) otopsi raporlarında kayıtlı bulunan histopatolojik ve toksikolojik inceleme sonuçları göz önünde bulundurularak deneyimli bir öğretim üyesi adli patolog tarafından değerlendirildi. Hastanede kalışlarında yoğun bakım tedavisi gören olguların yoğun bakımda kalma süreleri ile serum CRP seviyeleri arasındaki ilişki ayrıca araştırıldı. Tüm olgularda serum CRP düzeylerinin saptanması için otopsi sırasında sol femoral venden 5 cc'lik enjektörler ile kapalı kan alınarak, 5 cc'lik jelli kuru tüplere aktarıldı.

Serum CRP Değerlerinin Ölçülmesi:

Örnekler soğuk taşıma zincirine uygun taşıma kaplarında acilen İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı İmmunoloji Laboratuvarına transfer edilerek önce 5000 devirli santrifüjde 5'er dakika 3'er kez santrifüj edilerek serumları ayrıştırıldı. Bu yöntemle serumları ayrılmayan 10 olgu

çalışmaya dahil edilmedi. Ayrılan serumlar 2 cc'lik ependorf tüplere aktararak çalışmanın yapılacağı ana kadar -20 C' de saklandı. Örneklerin CRP analizleri Bahçelievler Medical Park Hastanesi Biyokimya Laboratuvarında yapıldı.

Analizler, High sensitivity CRP analizinde kullanılan ticari olarak Roche tarafından üretilen "Cobas Integra (Latex) CRPHS" kitleri aracılığı ile immünotürbidimetrik yöntemle "Cobas Integra 400" cihazında yapıldı.

İstatistiksel Analiz:

Çalışma sonucunda elde edilen biyokimyasal analiz sonuçları SPPS 11.5 kullanılarak değerlendirildi. Yaş, cinsiyet, ölüm zamanları ve postmortem zamanların frekansları çıkartıl-

dı. Kesikli değişkenler frekans, % oran, sürekli değişkenler; aritmetik ortalama, ortanca, minimum ve maksimum değerler hesaplanarak tanımlandı. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluk testleri Kolmogorov-Smirnov ve Shapiro-Wilk testi ile yapıldı. Değişkenler nonparametrik testlerden 'Mann-Whitney U ve Kruskal Wallis' varyans analizi ile değerlendirildi ve ölüm şekilleri arasındaki CRP değerleri farklılığı 'Post hoc testleri ile incelendi. Serum CRP nin zamana bağlı değişimleri Pearson ve Spearman korelasyon testleri ile incelendi. 'P<0.05 değeri anlamlılık düzeyi olarak kabul edildi. Elde edilen veriler tablo ve grafiklerle gösterildi.

"Bu çalışma; İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi

Dekanlığı, 16 Nisan 2009 tarihli, 11548 sayılı yazıyla ilgili enstitüye gönderildiği üzere B-03 karar nolu 07 Nisan 2009 tarihli C.T.F. Tıbbi, Cerrahi ve İlaç Araştırmaları Etik Kurulu Tez Başvurusu Onayı ile yapılmıştır."

BULGULAR

Postmortem kan örneklerinde serum CRP'nin stabilitesi

Postmortem kan örneklerinde CRP'nin stabilitesini değerlendirmek için pilot olarak seçilen ve otopsiden hemen sonra alınan kan örneklerinde çalışılan 10 olgunun CRP değeri ile aynı olguların -20°C saklanan CRP değerleri karşılaştırıldı ve aralarında anlamlı bir farklılık saptanmadı (Tablo 1).

Tablo 1. Otopsiden hemen sonra CRP analizi yapılan olguların CRP değerleri ile aynı olguların -20 C' de saklandıktan sonraki CRP değerlerinin karşılaştırılması

OLGU NO	KAN ALINDIKTAN SONRAKİ CRP DEĞERİ MG/L	-20° C' DE SAKLANDIKTAN SONRAKİ CRP DEĞERİ MG/L	-20° C' DE BEKLEDİĞİ SÜRE
1	168.11	166.79	2,5 Ay
2	0.56	0.55	2,5 Ay
3	0.48	0.46	2,5 Ay
4	0.68	0.67	2,5 Ay
5	5.91	5.86	2,5 Ay
6	0.4	0.39	2,5 Ay
7	2.1	2.00	2,5 Ay
8	1.85	1.81	2,5 Ay
9	7.5	7.3	2,5 Ay
10	3.66	3.55	2,5 Ay

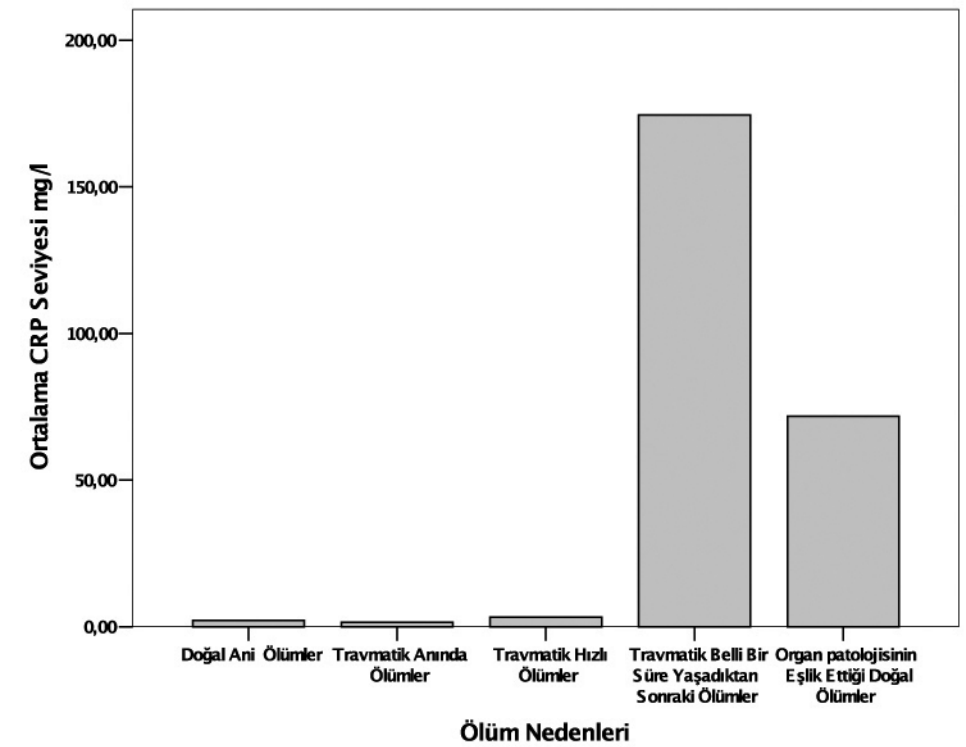
Serum CRP Konsantrasyonlarının Yaş ve Cinsiyetten Etkilenimi:

Kadın ve erkek olgularda CRP ile yaş arasında anlamlı bir korelasyon saptanmadı (p=0,723, p=0,360). Yine kadın ve erkeklerin CRP ortalamalarında da istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık görülmedi (Mann-Whitney U=1027,0 p=0,786).

Serum CRP Konsantrasyonlarının Ölüm Şekillerine Göre Dağılımı:

Tüm olguların serum CRP konsantrasyonları 0.01 mg/l ile 477.16 mg/l arasında değişmekteydi (Ortalama 4.73 mg/l). Ölüm şekillerine göre olguların serum CRP değerleri Tablo 2 ve Grafik 1'de gösterildi. Olguların ölüm şekillerine göre CRP

ortalamaları "Kruskal Wallis" testi ile bakıldığında istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı bir fark saptandı (p = 0.0001).



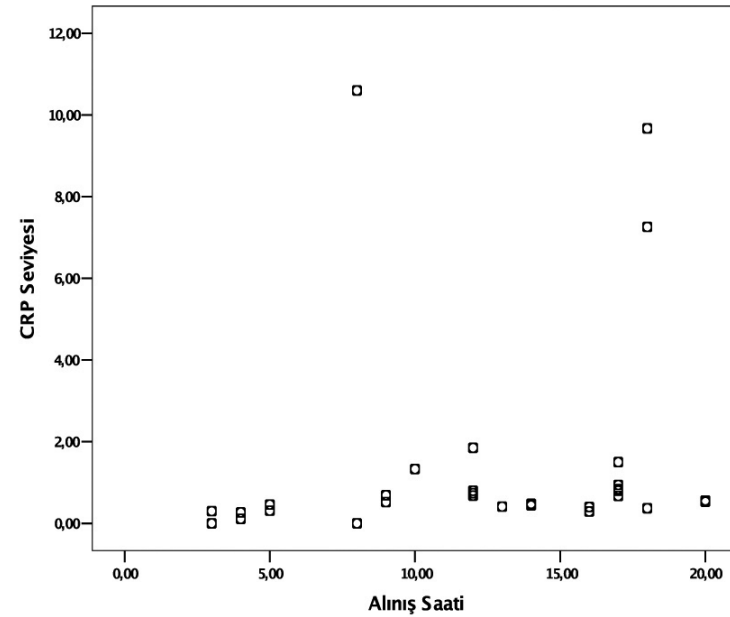
Grafik 1. Ölüm şekillerine göre olguların ortalama serum değerleri

Post hoc test ile incelendiğinde;

- travmatik geç ölüm grubu ile ani ölüm grubu (p=0,0001),

- organ patolojisi olan grup ile travmatik geç ölüm grubu (p=0,0001),

- travmatik geç ölüm grubu ile travmatik anında ölüm grubu arasında (p=0,0001),



Grafik 2. Zorlamalı ölüm grubunda ölümün hemen gerçekleştiği olgularda serum CRP değerlerinin ölümden sonra geçen süreye göre dağılımı

- organ patolojisi olan grup ile travmatik anında ölüm grubu arasında ($p=0,0001$),

- travmatik geç ölüm grubu ile travmatik hızlı ölüm grubu arasında ($p=0,0001$),

- organ patolojisi olan grup ile travmatik hızlı ölüm grubu arasında ($p=0,004$),

- travmatik geç ölüm grubu ile tüm gruplar arasında anlamlı fark olduğu görüldü.

Zorlamalı ölüm olguları içerisinde bulunan travma sonrası ölümün hemen gerçekleştiği 30 olguda serum CRP değerleri 1.80 mg/l ile 0.01 mg/l arasında değişmekte idi. Ancak yüksekten düşme sonucu öldüğü

bildirilen 3 olguda sırası ile 7.26 mg/l, 9.67 mg/l ve 10.60 mg/l değerleri ölçüldü. Multiple travma sonucu ölen bu olgularda ayrıntılı histopatolojik inceleme yapılmadığından CRP değerlerini yükseltebilecek eşlik eden bir organ patolojisi bulunup bulunmadığı belirlenemedi.

Serum CRP konsantrasyonlarının postmortem intervelden etkilenimi:

Zorlamalı ölümler içerisinde yer alan ölümün hemen gerçekleştiği grupta ölümden sonra geçen süre ile serum CRP değerleri arasında anlamlı negatif bir korelasyon saptandı ($r:-0.453$, $p<0.05$). Diğer ölüm gruplarında ölüm zamanı ile serum CRP değerleri Spearman korelas-

yon testi ile bakıldı ve aralarında anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p=0,712$).

CRP değerlerinin dağılımı değerlendirildiğinde daha önce de belirtilen 3 olguda saptanan belirgin sapma dışında ölümden sonra titrasyonlarda azalmayı gösteren bir dağılım bulunduğu saptandı (Grafik 2).

Serum Crp Konsantrasyonlarının Antemortem Hayatta Kalma Süresinden Etkilenimi:

Travmaya maruz kalan olgularda travmadan sonra ölüme kadar geçen süre ile CRP konsantrasyonları arasındaki iliş-

ki değerlendirildiğinde anlamlı bir korelasyon saptanmadı ($p=0,074$). Burada olgu sayısındaki yetersizlik anlamlı bir korelasyona ulaşmamızı engellemekle beraber, 1 gün ve sonrası ölümlerde CRP değerlerinde yüksek değerler gözükmemektedir (Tablo 2). Ama buradaki olgularda CRP değerlerini düşüren

antibiyotik alımı, CRP'nin yarılanma sürecine girişi gibi diğer etmenler hakkında elimizde detaylı bir bilgi yoktur.

Aynı şekilde yukarıda da belirtil- diği gibi travmatik anında ölüm grubu ile travmatik hızlı ölüm grubu arasında anlamlı bir fark saptanmadı.

Ancak travmatik hızlı ölüm grubu olgularında serum CRP değerleri biraz daha yüksek olarak saptandı (Tablo 1).

Tablo 2. Geç ölümün görüldüğü olgularda serum CRP ortalama değerleri ile yaşam süreleri

OLGU NO	ALINIŞ SAATİ*	ÖLÜM ŞEKİLLERİ	CRP SEVİYESİ MG/L	YAŞAM SÜRESİ*
1	23	Düşme(aritmi sonucu?)	304,53	4 gün
2	4	Trafik Kazası	220,04	7 gün
3	6	Trafik Kazası	227,75	2 gün
4	11	Minör travma SAK	253,33	5 gün
5	5	Travmatik SAK	477,16	6 gün
6	4	Travma sonrası (Beyin Ölümü)	44,78	4 gün
7	14	Trafik Kazası	158,3	3 gün
8	8	Reanimasyon sonrası YB	66,87	1 gün
9	24	Travma? (Beyin Ödemi)	339,12	8 gün
10	19	Trafik Kazası	176,34	6 gün
11	6	Trafik Kazası	250,79	9 gün
12	11	Suda Boğulma	65,11	2 gün
13	22	Yüksekten Düşme	8,1	14 gün
14	9	Yüksekten Düşme- (pyelonefrit)	232,6	20 gün
15	19	Delici-kesici Alet Yaralanması	29,7	1 gün
16	7	Ateşli Silah Yaralanması	6,6	1 gün
17	19	İntraserebral Hemoraji Travma ?	6,31	5 gün
18	6	İntraserebral Hemoraji Travma ?	59,61	1 gün

*Alınış saati: Ölüm sonrası geçen süre

*Yaşam süresi: Travmaya maruz kaldıktan sonra ölene kadar geçen süre

Tablo 3. Ölüm şekillerine göre olguların serum CRP değerlerinin dağılımı

ÖLÜM ŞEKİLLERİ	N	%	SERUM CRP ÖLÇÜMLERİ		
			MİN	MAX	ORT
Ani ölüm	13	12.5	0.45	7.50	1.41
Organ patolojisi	25	24.0	7.10	205.35	56.5
Travmatik anında	30	28.8	0.01	10.60	0.54
Travmatik hızlı	18	17.3	0.76	9.47	2.13
Travmatik geç	18	17.3	6.31	477.16	198.1
Toplam	104	100			

TARTIŞMA ve SONUÇ

Mevcut çalışmada; farklı klinik durumların tanısında ve yönetiminde kullanılan bir marker olan C- reaktif proteinin postmortem kullanımının önemi araştırıldı. CRP değerlerinin Adli bilimler kapsamında kullanılabilirliği, ilk kez perikardial sıvıda konsantrasyon değerlerinin ölçülmesi sonucu önerilmişti (5). Son yıllarda ise postmortem CRP değerlerinin kullanılışı sepsis tanısı açısından önerilmiştir (7). Uhlin- Hansen postmortem ve antemortem CRP seviyelerini değerlendirerek postmortem CRP sonuçlarının ante-mortem inflamatuvar durumu yansıttığını teyit etmiştir (6). Özellikle dikkat çeken bir başka konu serum CRP değerlerinin ölümden sonraki süreçteki stabilitesidir (1,2,6). Bu nedenle çalışmada serum CRP değerlerinin postmortem değişimi gösterilerek,

farklı ölüm şekillerindeki CRP değerleri arasındaki fark yanı sıra postmortem CRP konsantrasyonlarını etkileyen başta ölümden sonra geçen süre dâhil değişik faktörlerin belirlenmesi hedeflendi.

Sadece ölüm zamanı kesin bilinen olguların seçilebilmesi nedeni ile materyal toplama süresinin uzayacağı öngörüldü. Bu nedenle öncelikle belirli sayıda pilot olgu seçilerek otopsinin hemen ardından belirlenen serum CRP değerleri kaydedildi. Daha sonra tüm olgular gereç ve yöntem bölümünde belirtildiği şekilde -20 C' de saklandı. Otopside hemen sonra alınan kan örneklerinde çalışılan 10 olgunun CRP değeri ile aynı olguların -20°C saklanan CRP değerleri arasından anlamlı bir farklılık saptanmadı (Tablo 1). Bu koşullarda postmortem CRP stabilitesinin uzun süre korunduğu belirlendi. Daha önce yapılan Fujita ve arkadaşlarının çalışmasında da

oda ısısında dahi 48 saate kadar CRP'nin postmortem stabilitesinin bozulmadığı belirtilmişti (1). Bu bulgular ışığında -20 C' de saklanan serumlarda CRP değerlerinin güvenle ölçülebileceği görüldü.

Serum CRP değerlerinin hızlı ve önemli oranda yükselmesi, klinik uygulamalarda olduğu gibi adli bilimler alanındaki kullanımı açısından da ciddi bir avantaj oluşturmaktadır (1,2,6). Postmortem biyokimyasal markerların kullanımı planlandığında üzerinde önemle durulan başlıca faktör, örneklerin alındığı anda, bu markerlerin PMI'den etkilenen, saptanabilen postmortem degradasyon ürünlerinin belirlenebilmesidir. Bu çalışmada -20 C ve diğer çalışmalarda CRP'nin postmortem stabilitesi ile ilgili veriler sağlanmıştı. Ancak, bu veriler cesetler bekletilerek, belirli zaman aralıklarındaki örneklemeleri yansıtan sonuçlar değildir (1,2,6). Bu pratik olarak

ve etik değerler açısından mümkün olmamaktadır.

Yukarıda açıklanan çalışmaların kısıtlılıklarına rağmen serum CRP değerlerinin antemortem ve postmortem değerlerinin kıyaslanabildiği ya da bu çalışmada olduğu gibi postmortem sürecin farklı evrelerindeki olguların gruplandırılarak CRP değerlerinin izlendiği araştırmalar sonucunda; CRP değerlerinde postmortem belirgin olmayan bir düşüşün varlığı belirtilmektedir (6). Uhlin-Hansen çalışmasında bu düşüşün antemortem değerinin %35'lerine kadar olduğunu vurgulamaktadır (6). Yine çok önemli diğer bir husus, postmortem CRP artışının bildirildiği bir çalışma olmamasıdır. Böyle bir artış olasılığı açısından en önemli kaynak karaciğerden postmortem difüzyonun gerçekleşmesi olabilirdi (9). Ancak CRP yüksek molekül ağırlıklı bir protein olduğundan böyle bir difüzyon mümkün görünmemektedir.

Çalışmada travmatik ölümler içerisinde yer alan ölümün hemen gerçekleştiği grupta ölümden sonra geçen süre ile serum CRP değerleri arasında anlamlı negatif bir korelasyon saptandı (r:- 0.453, p<0.05). Diğer ölüm gruplarında ölüm zamanı ile serum CRP değerleri arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı. Genel olarak güncel literatür bilgisi postmortem CRP değerlerindeki genel bir azalma dışında, bunun ölümden sonra geçen süre ile korelasyonu konusunda anlamlı verilerin olmadığı şeklindedir (1,2,6,7). Çalışmada saptanan

travma sonucu anında ölümün görüldüğü olgular, çevresel koşullar gibi bir çok değişken açısından homojen şartların bulunduğu olgulardır. Çünkü bu olgularda adli prosedür çok daha belirgindir. Hastane tedavisi görmeyen bu olgular hızla ölü muayenesi için belirlenmiş merkezlere taşınarak görece stabil koşullarda bekletilmektedir. Progresiv anlamlı serum CRP azalması, olgu sayısının düşük olması (n=30), korelasyon katsayısının (r:- 0.453) düşük olması gibi nedenlerle cesaret verici bir bulgu olarak görülmemektedir. Bununla birlikte, geniş olgu serilerinde, çevresel koşulların bildirildiği durumlarda, postmortem CRP değerlerinin PMI tahmininde en azından diğer yöntemlerle kombine edilebileceğini göstermektedir.

Vücudun farklı bölgelerinden alınan kan örneklerinde CRP değerleri arasında fark saptanmadığı bildirilmiştir (1,2,6,7). Ancak Adli bilimler uzmanlarının mide de bulunan alkolün postmortem difüzyonu nedeni ile postmortem kalp kanı alkol düzeylerinin artmasına sıklıkla tanık oldukları, bunu yadırgamadıkları bilinir. Bu nedenle adli patologlar kalp kanı yerine femoral veni tercih etmektedir. Bu kapsamda gösterilen özen çerçevesinde çalışmada kan örnekleri femoral venden alındı. Kan temin edilecek vücut bölgesinin seçiminde elbette kişisel alışkanlıklar da önemlidir. Çalışmaya dahil edilen ölüm şekillerinin önemli bir kısmını oluşturan zorlamalı ölümlerde ciddi kan kayıpları olması nede-

ni ile vücut boşluklarından kan temini güçleşmektedir. Böyle durumlarda kalp kanı yerine femoral ven tercihi, femoral vene ulaşmak konusunda deneyimli araştırmacı açısından avantaj oluşturabilir. Olguların rutin postmortem incelemeleri için sıklıkla tercih edilen kalp kanı miktarının az olması, çalışmada femoral ven tercih edildiğinden ilave kan temini gibi bir sorun yaratmadı.

Hayatta kalma süresi ya da posttravmatik intervalin, serum CRP düzeylerindeki artışla en fazla ilişkili faktör olduğu bildirilmektedir (1,2,6,10). Bu bulgu hayvan çalışmaları yanı sıra klinik araştırmalarla da kanıtlanmıştır (1,10). Yürütülen bu çalışmada da en yüksek CRP değerleri geç ölümler olarak tanımlanan çoğunluğunun yoğun bakım tedavisi aldığı olgu grubunda saptandı (Tablo 1). Travmatik anında ölüm grubu ile olguların belirli bir süre hayatta kaldığı olgularının bulunduğu grup arasında anlamlı bir fark saptanmamış olmakla birlikte; hafif de olsa, 2-8 saatlik bir süre hayatta kalan olgularda, serum CRP ortalama değerlerinin biraz daha yükseldiği saptandı (sırası ile 0.54 mg/l ve 2.13 mg/l).

C- reaktif protein bir akut faz proteindir ve uyarıdan yaklaşık 6 saat sonra doku yaralanmasına inflamatuvar bir yanıt olarak yükselmeye başlar ve 48 saat içerisinde pik değerine ulaşır (4,11,12). Bu kapsamda sadece 2-8 saat yaşayan olgularda hafif bir yükselmenin saptanması,

istatistiksel olarak anlamlı bir sonucun elde edilmeyişi anlaşılabilir bir sonuç olarak kabul Bu bireysel farklılıklar arasında adli tahkikat bilgileri arasında bulunan ve en fazla dikkat çe- CRP'nin yarılanma ömrünün 18-19 saat civarında olduğu bildirilmektedir [4,12,14]. Bu nedenle

Geç ölümlerin görüldüğü bu gruptaki olguların (n=18) yoğun bakım tedavisi gördüğü ve 1 ila 20 gün arasında hayatta kaldığı görüldü. Bu olgularda yaralanmadan sonra geçen süre ile CRP değerleri arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı. Öncelikle istatistiksel olarak analiz yapmak için 18 olan olgu sayısının yetersizliği belirtilmelidir.

edildi. Zira çalışılan olgular için pik değerlerin görüleceği kadar süre yaşama şansı olmamıştı. Bu zaman diliminden daha fazla hayatta kalma süresi olan olguların grubunda ortalama serum CRP konsantrasyonu 198.1mg/l olup oldukça yüksek bir değere karşılık gelmektedir.

Geç ölümlerin görüldüğü bu gruptaki olguların (n=18) yoğun bakım tedavisi gördüğü ve 1 ila 20 gün arasında hayatta kaldığı görüldü (Tablo 2). Bu olgularda yaralanmadan sonra geçen süre ile CRP değerleri arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı. Öncelikle istatistiksel olarak analiz yapmak için 18 olan olgu sayısının yetersizliği belirtilmelidir. 18 olgunun ölüm şekilleri de oldukça farklılık arz etmektedir. Bu gruptaki ölüm olguları tek tek değerlendirildiğinde, maksimum ve minimum değerler arasındaki ciddi farktan da anlaşılacağı gibi önemli bireysel farklılıkların devreye girdiği belirlendi.

ken unsur, çoğunluğu yoğun bakım tedavisi gören bu olgularda bir komplikasyon olarak ortaya çıkan ve farklı ağırlıkta seyreden enfeksiyon varlığı idi. Buna karşılık diğer olgularda farklı nedenlerle enfeksiyon bulguları saptanmadığı görülmektedir. Enfeksiyonların CRP değerlerini en fazla yükselten faktör olduğu bildirilmektedir [1-6,11,13]. Enfeksiyonların ciddiyeti, başlangıç zamanı ve vücutta bulunduğu bölgeler farklı olduğundan, CRP düzeyleri de çok farklı idi. Bu nedenle çalışmada travmadan sonra geçen süre ile serum CRP düzeyleri arasında bir ilişki bulunup bulunmadığını saptamak mümkün olmadı.

Olguların bazılarının CRP seviyelerinde gerilemeye yol açacak şekilde tıbbi tedavi sağlandığı görüldü (6). Ancak kayıtlarda tıbbi tedavi ayrıntılarına ulaşılamadı. CRP değerlerinin yükselmesi ile yakından ilgili diğer bir husus da CRP'nin yarılanma ömrüdür.

bazı olgularda olaydan sonra yaşam sürelerinin çok uzun olmasına bağlı CRP değerlerinde pik sonrası düşüşlerin olmasının kaçınılmaz olduğu söylenebilir. Tüm bu olumsuzluklar sonucu serum CRP değerleri ile yaşam süreleri arasında anlamlı bir korelasyon bulunup bulunmadığının mevcut verilerle saptanamadığı düşünüldü.

Ancak elde edilen postmortem verilerin, bireylerin hayatta iken sahip oldukları CRP seviyelerini yansıttığı saptandı. Özellikle antemortem sepsis gibi ciddi enfeksiyon varlığı durumunda, CRP çok yararlı bir postmortem biyokimyasal marker olarak dikkat çekmekte idi. Ölümünden sonraki incelemede sepsis varlığını tanımlamak açısından, CRP'nin önerilebilecek bir marker olma potansiyelinin bulunduğu görüldü. Bu bilgi, hastanede meydana gelen ölümlerde önemli olmakla birlikte, sıklıkla ölüm şekli ve nedeni ile ilgili hiçbir

bilgiye ulaşılamadan yapılan otopsiler açısından oldukça hızlı güvenilir veri elde etmek amacıyla Çalışmadan ölümünden sonra geçen süre ile CRP değerleri arasındaki ilişki konusunda veri Çalışmanın önemli verilerinden

Adli Tıpta; postmortem intervalin ve ölüm nedeninin veya ölüm çeşidinin belirlenebilmesinde daha hassas biyokimyasal markörlere ihtiyaç duyulmaktadır. Daha ileri çalışmalarla bu sonuçlar karşılaştırılmalı ve yeni çözümlere imkan sağlamalıdır.

lamına gelebilir (7). Bir başka husus, yukarıda bahsedildiği gibi postmortem CRP artışını bildiren bir araştırmanın olmamasıdır. Uhlin-Hansen bu avantajın, olası yanlış pozitif CRP seviyesi saptama riskini de ortadan kaldırdığını bildirmektedir (6). Bu bulgular, artmış postmortem CRP seviyelerinin, antemortem inflamatuar bir olayın göstergesi olarak kabul edilmesi gerektiğini göstermektedir. Elbette klinik uygulamalarda olduğu gibi artmış CRP seviyesi tek başına enfeksiyon tanısı için yeterli bir gösterge olmayacaktır.

Ancak çalışmada otopside saptanan ve ölüme katkıda bulunduğu belirlenen pnömöni, pyelonefrit, tümöral oluşumlar gibi organ patolojisi bulunan grupta belirgin artmış CRP değerleri (tablo 1) postmortem CRP düzeyindeki artış ile antemortem süren enflamatuar proses arasında bir ilişki kurulmasını daha da kolaylaştırmaktadır (6).

elde edilmesi dışında diğer bir beklenti; CRP değerlerinin ölüm şekilleri ve nedenleri arasında bir ayırım yapmak açısından veri sağlayıp sağlayamayacağı idi. Ölüm şekillerine göre olguların serum CRP değerleri Tablo 3 ve Grafik 1'de gösterildi. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptandı ($p < 0.001$). Aşağıda ayrıntılı tarif edilen şekilde belirli olgu grupları arasında postmortem CRP ölçümlerinin önemli veriler sağlayabileceği gözlemlendi.

Travmatik geç ölüm grubu ile ani ölüm grubu, organ patolojisi olan grup ile ani ölüm grubu, travmatik geç ölüm grubu arasında, organ patolojisi olan grup ile travmatik hızlı ölüm grubu arasında, organ patolojisi olan grup ile travmatik hızlı ölüm grubu arasında, travmatik geç ölüm grubu ile tüm gruplar arasında anlamlı

biri otopside saptanılan organ patolojileri ile uyumlu olarak artmış CRP seviyeleri idi. Gruplar arasında istatistiksel değerlendirme yapılmasını ya da serum CRP değerlerinin postmortem süreçte değişimini izlemimizi oldukça zorlaştıran tesadüfi artışlar olarak görülen bu bulgu; önemli bir veri sağlama potansiyelini barındırıyordu.

Artmış CRP değerlerinin sıklıkla otopsiler sırasında gözden kaçabilen pyelonefrit, tümöral oluşumlar gibi bulguların varlığı konusunda, en azından daha ayrıntılı bir histopatolojik ve mikrobiyolojik inceleme için motivasyon sağlayacağı görüldü. Adli Tıpta; postmortem intervalin ve ölüm nedeninin veya ölüm çeşidinin belirlenebilmesinde daha hassas biyokimyasal markörlere ihtiyaç duyulmaktadır. Daha ileri çalışmalarla bu sonuçlar karşılaştırılmalı ve yeni çözümlere imkan sağlamalıdır.

KAYNAKLAR

1. Fujita MQ, Zhu BL, Ishida K, Quan L, Oritani S, Maeda H. Serum C-reactive protein levels in postmortem blood an analysis with special referense to the cause of death and survival time. Forensic Sci. Int. 2002;130:160-166.
2. Astrup BS, Thomsen JL. The routine use of C-reactive protein in forensic investigations. Forensic Sci Int. 2007 Oct ;172(1):49-55.
3. Rosalki SB. C-reactive protein, Int. J. Clin. Pract. 55. 2001: 32-35.
4. Povóa P. C-reactive protein: a valuable marker of sepsis. Intensive Care Med. 2002; 28:235-243.
5. Laurier E, Gosset D, Hennache B, Nuttens MC, Debuire B, Lenoir L, Muller PH. La proteine C-reactive pericardique: Un marqueur de la souffrance cardiaque agonique? Presse Med. 1991;20 (9): 405-408.
6. Uhlin-Hansen L. C-reactive protein (CRP), a comparison of pre- and post-mortem blood levels. Forensic Sci Int. 2001;124: 32-35.
7. Tsokos M, Reichelt U, Jung R, Nierhaus A, Puschel K. Interleukin-6 and C-reactive protein serum levels in sepsis-related fatalities during the early post-mortem period. Forensic Sci. Int. 2001;119:47-56.
8. Ishikawa T, Hamel M, Zhu BL, Li DR, Zhao D, Michiue T, Maeda H. Comparative evaluation of postmortem serum concentrations of neopterin and C-reactive protein. Forensic Sci Int. 2008 Aug ;179(2-3):135-43.
9. Oliveira EB, Gotschlich EC, Liu TY. Primary structure of C-reactive protein. J. Lab. Clin. Med. 1980;96,6:1037-1045.
10. Quan L, Zhu BL, Ishikawa T, Michiue T, Zhao D, Ogawa M, Maeda H. Postmortem serum erythropoietin level as a marker of survival time in injury deaths. Forensic Sci. Int. 2010;200:117-122.
11. Murray KM, Mayes PA, Graner DK, Rodwell VW. Harper'in Biyokimyası 22.ci baskıdan çeviri Barış Kitabevi İstanbul 1993.
12. Koroner Kalp Hastalıklarında hs-CRP: www.centro.com.tr/download/HSCRP,2010.
13. Kaplan MH. C-reactive Protein: Relation to Disease and Pathological Significance. Ann. N.Y. Acad. Sci. 1982:419-422
14. Futterman LG, Lemberg L. High-Sensitivity C-Reactive Protein Is the Most Effective Prognostic Measurement of Acute Coronary Events. Am J Crit Care. 2002;11: 482-486.

İletişim:

Ali Volaka İstanbul Üniversitesi Adli Tıp Enstitüsü İstanbul / TÜRKİYE
ali_volaka@yahoo.com