

Creutzfeld-Jakob Hastalığı; Otopsi Bulguları ve Genel Bilgilerin Değerlendirilmesi

Dr. Gökhan ERSOY*, Uz. Dr. Ferah ANIK KARAYEL*, Dr. Sadık TOPRAK*

* Adli Tıp Kurumu Başkanlığı, İstanbul

Özet

Normalde nöronal hücre yüzeylerinde var olan ve anti - apoptotik sinyal üretiminde rol oynayan PrPc çeşitli mutasyonlarla, bulaşıcı etkenlerle ya da kendiliğinden PrPsc formuna dönüşebilir ve bu da klinikte prion hastalıkları dediğimiz hastalık tablolarının oluşmasına yol açar. Prion hastalıklarının en sık görüleni Creutzfeldt-Jakob hastalığıdır ve vakaların %85-90'ı sporadik formda karşımıza çıkar. Varyant CJH ise son yıllarda gündeme gelen bir hastalık formudur ve sporadik formdan belli başlı klinik, laboratuvar ve histopatolojik bulgularla ayrılabilir. Makalemizde kurumumuza CJH ön tanısıyla gelen ve bizden CJH tanısı alan iki otopsi olgusunda ulaştığımız bulguları ve iki formun ayırım kriterlerini tartışmayı amaçladık. Buna göre yaygın spongioza ve anti- PrP pozitifliği-ne karşı az sayıda amiloidik plak görülen, EEG' sinde tipik periyodik dalgalar tespit edilen ileri yaştaki olgularımız sporadik CJH olarak değerlendirildi.

Anahtar Kelimeler: Creutzfeldt - Jakob, otopsi, prion, PrP

Creutzfeldt-Jakob Disease; A Brief Review And Case Report

Summary

PrPc is a surface protein placed on neuronal cell membranes and plays a role in apoptotic signal production. PrPc can transform to a mutant form by mutagen, genetic or infective effects. In this situation prion diseases occur. Creutzfeldt - Jakob is the most encountered form in prion diseases and 90% of them are in sporadic form. Sporadic form may differ from variant form by some clinical and pathological features. In this text, we analysed two autopsy cases of CJD and discussed the distinctive criterions between two forms.

Key words: Creutzfeldt - Jakob, autopsy, prion, PrP

Giriş

"Protein infeksiyöz partikül" anlamına gelen prion, insan vücudunda normalde de var olan (1) ve 20. kromozomda yerleşmiş Prion protein geni (PRNP) tarafından kodlanan bir protein dizisidir (2). Diğer tüm proteinlerden farklı olarak proteaz etkisine ve ısıya karşı direnç gösterdiğinden(Proteaz Rezistan Protein = PrP) olarak isimlendirilmiştir (3). İnsanda var olan doğal, hücrel PrP formunun (PrPc), prion hastalıklarında görülen PrP'den (PrPsc ya da PrPcjd) protein diziliminde içerdiği bir takım farklılıklarla ayrıldığı görülmektedir. Normalde nöronal hücre yüzeylerinde var olan (4) ve anti- apoptotik sinyal üretiminde rol oynayan (5) PrPc sinapslarda sinirsel impuls üretimi de sağlamaktadır (6). PrPc, mekanizması tam olarak bilinmese de çeşitli mutasyonlarla, bulaşıcı etkenlerle ya da kendiliğinden PrPsc formuna dönüşebilir (7) ve bu da klinikte prion hastalıkları dediğimiz hastalık tablolarının oluşmasına yol açar.

Prion hastalıklarının en sık görüleni Creutzfeldt-Jakob hastalığıdır (CJH). Görülme oranı milyonda bir olarak belirtilmiş olup, %85-90'ı sporadik formda karşımıza çıkar (2). Sporadik form, prion protein dönüşümünün sebebi-nin bilinmediği, herhangi bir risk faktörüyle açıklanamayan, kendiliğinden ortaya çıkmış formdur. Bunun dışında ailesel geçişli, tıbbi uygulamalara bağlı (yatrojenik) ve infekte sığır etiyle bulaştığı düşünülen "bulaşıcı - varyant"

CJH formları da vardır.

Varyant CJH (v-CJH) son yıllarda gündeme gelen bir hastalık formudur. İngiltere’de 90’lı yıllarda çok sayıda vaka gösterilmiş (8) ve sığır etinin çok tüketildiği ülkemizde bir kaç yıl öncesine kadar medyada kendine geniş oranda yer bulmuştur.

CJH’nın sporadik formu ileri yaşlarda görülen (ortalama 60), hafıza ve bilinç kaybı bulgularıyla karakterize başlangıcı olan; davranış bozuklukları, görsel ve motor korteks bozukluklarıyla gelişim gösteren nörolojik bulgular açığa çıkartan, ortalama yaşam ömrünün 4 ay olduğu bir hastalıktır(2).

Varyant form ise daha genç bir hasta grubunda (ortalama 27) görülür ve klinik bulguları benzer olmakla birlikte daha uzun yaşam süresi (ortalama 14 ay) ve tipik EEG bulgularının olmayışıyla sporadik formdan ayrılır. vCJH’nın başlangıç bulguları da sporadikden farklı olarak psikiyatrik ve duyuşal kusurlar şeklinde kendini gösterir (2).

Anlaşıldığı gibi, v-CJH sporadik formdan belli başlı klinik, laboratuvar ve histopatolojik bulgularla ayrılabilir. Biz de bu makalemizde kurumumuza CJH ön tanısıyla gelen iki otopsi olgusunda ulaştığımız bulguları ve iki formun ayırım kriterlerini tartıştık.

Olgu 1. 56 yaşında erkek hasta, son 3 ay içinde hızlı bir biçimde gelişen dalgınlık, unutkanlık, halusinasyonlar, kilo kaybı ve yürümede bozuklukla kendini belli eden nörolojik bulgularla nöroloji servisine yatırıyor. Nörolojik muayenesinde gözlerinin spontan kapalı olduğu, verballe gözlerini açtığı, göz kontağı kurmadığı, oryantasyonunun bozuk ve reaksiyon zamanlarının uzamış olduğu tespit ediliyor. Ensefalopati tablosunu açıklamak için çekilen kontrastlı kranyal MR’da özellik saptanmıyor. Tüm yapılan tetkiklerinde sedimantasyon yüksekliği dışında özellik görülmeyen hastada EEG’lerinde 5-6 frekanslı teta dalgası, yaygın biyoelektrik aksama belirleniyor. Yaklaşık 15. günde beyin omurilik sıvısında (BOS) lenfosit ağırlıklı hücre infiltrasyonu görülüyor. Seyri sırasında sola bakış kısıtlılığı, kas tonusunda artma ve myokloniler ortaya çıkıyor. Giderek bilinci kapanan ve solunumu kötüleşen hasta yaklaşık 25. günde vefat ediyor.

Olgu 2. 52 yaşında erkek hasta dokuz ay önce ekstremitelerde ağrıları, yürümede bozulma, kendi işini yapmada güçlük şeklinde şikayetlerle başlayan; giderek yakınlarını, yaşadığı ortamı tanıyamıyacak kadar ilerleyen unutkanlık ve son bir aydır konuşmada bozulma hikayesiyle nöroloji servisine yatırılıyor. Bu dönemde yakınlarını iyice tanıyamaz ve her şeyden korkar hale geldiği bildiriliyor. Dokuz aylık periyodu boyunca takip edilmiş olan hastada kranyal MR’da ileri derecede serebral atrofi bulguları var olduğu ve EEG tetkiklerinde ileri derecede yavaşlama saptandığı bildiriliyor. Nörolojik muayenesinde bilincin açık olduğu, konuşmadığı, anlamının olmadığı, ışık kaynağını ateş zannedip korktuğu, yukarı bakış kısıtlılığının var olduğu tespit ediliyor. EEG’de CJH’nı destekleyen deşarjlar saptanan hasta genel durum bozukluğu nedeniyle yoğun bakıma alınıyor. Gittikçe ateşi, serum üre değerleri yükselen; tansiyonu düşen hasta yatışından 1 ay sonra solunumu iyice bozularak solunum arrestine giriyor ve vefat ediyor.

Bulgular

Olgu 1. Yapılan otopsisinde beyinde basiller arterde tıkalı olmayan aterosklerotik plaklar ve histopatolojik inceleme sonucunda post mortem olduğu düşünülen bir kaç adet psödokistik formasyon dışında özellik görülmeyen olguda, diğer organlarda da dikkate değer bir bulgu izlenmedi. Histopatolojik inceleme myokardda hipertrofi bulguları, hiperemi; akciğerde taze lobüler pnömoni, karaciğerde hafif derecede santral parankim zararı saptanan olgunun beyin kesitlerinde serebral kortekste difüz ve belirgin spongiform değişiklikler görüldü (Resim 1). Bu spongiform değişikliklerin bazıları perinöral sahada, diğerleri nöropilde izlenmekteydi. Minimal derecede bir reaktif gliosis de mevcuttu.

Olgu 2. Otopsisinde makroskopik olarak karaciğerde sarı renk değişikliği, akciğer kesitlerinde kıvamda sertleşme bulunan kişinin beyinde frontal ve oksipital loblarda sulkusların genişlemesi ve girusların incelenmesiyle kendi-

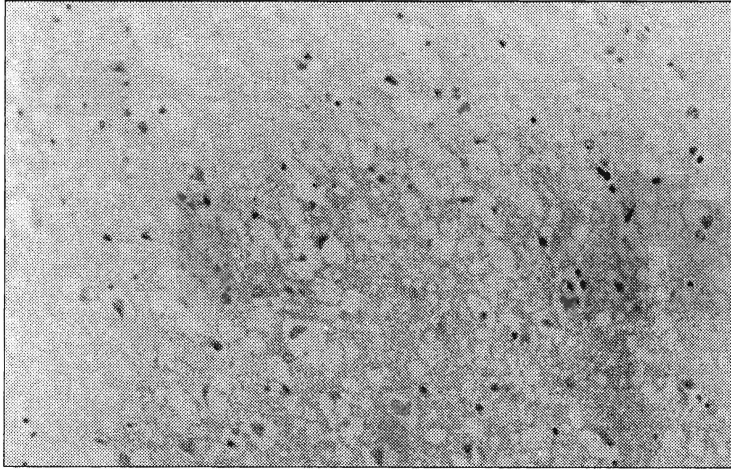
ni gösteren atrofi bulguları, meninkslerde hiperemi, büyük serebral damarlarda yaygın aterom plakları saptandı. Beyin – beyincik 1000 gr. tartıldı. Bu olguda da birinci olguya benzer bir biçimde postmortem olduğu düşünülen psödokistik formasyonlar bulundu. Histopatolojik olarak myokardda hipertrofi, hafif derecede interstisyel fibrozis; akciğerde abseleşen taze lobüler pnömoni, karaciğerde santral hemorajik nekrozla giden orta derecede parankim zararı saptanan olguda beyin kesitlerinde kortekste belirgin spongiform değişiklikler gözlemlendi. Bu vakada birinci-den farklı olarak gliosis fazla belirgin değildi.

İmmunohistokimyasal Bulgular

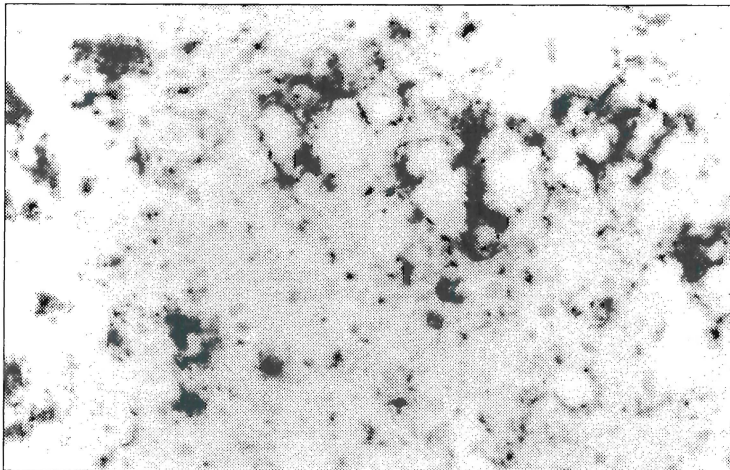
Beyin örneklerinden yapılan mikroskopik kesitlere immunohistokimyasal olarak uygulanan ‘Glial Fibriler Asidik Protein (GFAP)’ antikoruyla, olgu 1’de belirgin, olgu 2’de hafif - orta derecede pozitif boyanma saptandı.

Preperatlar prion antikoruyla immunohistokimyasal olarak boyanmak üzere İngiltere’ye gönderildi ve burada "K-6-9" prion antikoru ile yapılan çalışmada; olgu 1’de kortekste ve orta beyin bölgesinde sinaptik - difuz tarzda; olgu 2’de kaba agregatlar tarzında boyanma saptanıp olgu 1’deki histolojik ve immunohistokimyasal bulgular prion hastalığı ile uyumlu, olgu 2’dekiler ise "prion hastalığı için tipik" olarak rapor edildi (Resim 2).

Her iki vaka da klinik ve patolojik veriler ışığında **sporadik form CJH** olarak değerlendirildi.



Resim 1. Olgu 1’den hazırlanan bu kesitte gri cevherde yaygın vakuoler değişiklik şeklinde spongiosis görülmektedir (H&E, X20).



Resim 2. Olgu 1’de kaba granüller halinde gözlenen immunohistokimyasal anti - PrP pozitifliği (anti PrP, X20)

Tartışma ve Sonuç

Beyin atrofi, var olduğunda beyin ağırlığını 850 grama kadar düşürebilmekle birlikte JCH'nın hızlı klinik seyri nedeniyle fazla beklenen bir bulgu değildir (9). Daha çok yaşlı ve beklenen ortalama yaşam süresinden daha uzun yaşayabilen JCH hastalarında görülür. JCH'nda, her ne kadar patolojik değişikliklerin başlangıcı ile klinik bulguların başlangıcı bire bir uyum göstermek zorunda değilse de vakalarımızdan klinik hikayesi daha uzun olanın (9 ay) hafif – orta derecede atrofi bulgusu göstermesi bu savı destekleyen bir bulgu olabilir.

Mikroskopik olarak görülebilen en yaygın bulgu spongiozistir ve %95'e varan oranlarda bulunduğu bildirilmiştir (10). Spongiozis, tipik bir vakada en çok frontal ve oksipital serebral kortekste, bunun dışında bazal ganglia, thalamus ve beyincikte görülür (2). Yaşam süresi biraz uzayanlarda çapları 100 mikrometreye varan yaygın vakuollerle karakterize "status spongiosus" durumu oluşur. Her iki vakamızda da belirgin olarak izlenen spongioz durumu CJH için spesifik bir bulgu değildir ve bazı inflamatuvar ve toksik hastalıklarda, iskemik ataklarda, beyin ödeminde ve hatta tamamen artifisyonel olarak da görülebilir. CJH vakalarında spongioz beklenmeyen bölgeler ise beyin sapı ve spinal korddur (9,11).

Yine görülmesi beklenen nonspesifik bulgulardan biri olan nöron kaybı vakalarımızda belirgin derecede gözlenmemekle birlikte bir diğer bulgu olan **gliosis**, özellikle olgu 1'de belirgin bir şekilde gözlenmektedir. Gliosis; özellikle immunohistokimyasal olarak **glial fibriler asidik protein (GFAP)** antikoru ile pozitif boyanmasıyla daha da görünür hale getirilebilir (9). Beyin stromal komponentinde bir artma olarak özetlenebilecek bu değişiklik, beyinde irritasyona neden olabilecek tümör, inflamasyon gibi her türlü değişiklikle beraber bulunabilen ve yine spesifik olmayan bir bulgudur.

Sayılan tüm bu değişiklikler CJH için spesifik olmasa da tanıya giden yolda önem taşırlar. CJH tanısına varmak için çıkılan yolun ilk basamakları bu bulgulardan geçer. Klinik olarak CJH tanısı ya da şüphesi bulunması tanının ilk adımıysa, beyinde saptanacak spongiozis, gliosis gibi değişiklikler ikinci adımı oluşturur. Tüm bu bulgulara sahip olan hastalarda tanıyı kesinleştirmek için hala bir üçüncü basamağa ihtiyaç vardır.

Bu aşamada CJH'nın kesin tanısı için 5 yol izlenebilir:

- 1- Genetik çalışmalarla PrP gen mutasyonunun gösterilmesi (3)
- 2- İnokülasyon çalışmalarıyla deney hayvanlarında bulaşıcılığın gösterilmesi (3,10)
- 3- Özellikle serebellumu tutan amiloid plakların görülmesi (3)
- 4- İmmunohistokimyasal olarak PrPsc ekspresyonunun tespit edilmesi (3,9,10,12)
- 5- BOS'nda 14.3.3 protein artışının gösterilmesi (13)

Prion protein genindeki mutasyonun gösterilmesi pahalı bir yöntem olup ülkemizde uygulanmamaktadır. İkinci yöntem olan deneysel metotta kişilerden alınan beyin preperasyonlarının deney hayvanlarına nakledilmesiyle hayvanlarda hastalık oluşması beklenir. Ancak bu yöntem de 48 aya varan inkübasyon dönemleri nedeniyle pratikte çok kullanılabilecek bir yöntem değildir (12).

Serebrospinal sıvıda 14.3.3 proteinin tespitinin hem canlılarda, hem de postmortem olarak CJH için güvenilir bir laboratuvar yöntemi olduğu pek çok yayında bildirilmiş olmasına karşı, son zamanlarda yapılan bir çalışmada CJH dışı demanslı hastalarda da pozitifliğin bildirilmesi güvenilirlik hakkında şüphelere yol açmıştır (9,13,14). Bu yüzden kesin bir bulgudan ziyade destekleyici bir bulgu olarak kabul edilmesi yerinde olacaktır.

Globüler tarzda amiloidik plakların gösterilmesi CJH için önemli bir bulgudur (15). Anormal prion proteinleri, protein yapılarının onlara kazandırdığı doğal bir avantajla kümeler halinde çökebilirler ve hematoksilen - eozin preperatlarında pembe renkli, yuvarlak şekilli, çevresine doğru dikensi saçaklanmalar gösteren yapılar halinde görülebilirler. Ancak sporadik bir CJH vakasında bu birikimin görülme oranı %5 - 10 civarındadır ve birikim genellikle beyincik korteksinin granüler tabakasına sınırlı olup beyin korteksinde birikim düşük orandadır (3,9,15). Bu plaklar anti-PrP antikoruyla pozitiflik gösterirler ancak klasik bir amiloidin β -amiloid yapısına karşı uygulanacak antikorlarla boyanmaz ve Kongo kırmızısında yeşil kırıcılık bulgusu göstermezler (15).

Varyant - CJH, sporadik tipe göre çok daha fazla sayıda amiloidik plak oluşumu gösterir. Bu varyantdaki amiloidik plaklar çevrelerinde yaygın vakuoler dejenerasyon bulunan ve "**florid plak**" olarak isimlendirilen plaklardır (9).

Vakalarımızda amiloidik plak görülmemesi CJH tanısını dışlayan bir bulgu olmadığı gibi, tam tersine, özellikle sporadik CJH hastalarında beyinde bu tarz birikimin olmaması beklenen bir tablodur. Oysa v-CJH olgularında amiloidik plak sayısı ve görülme oranı yüksektir (9).

Değişime uğramış PrP' nin (PrPsc) immunohistokimyasal olarak gösterilmesi uygulanabilir ve güvenilir bir yöntem olarak görülebilir. Bu yöntemle beyin parankiminde iki türlü boyanma paterni izlenir (9,12):

1- Difuz ya da sinaptik patern: Gri cevherde, synaptofizinin yaptığına benzeyen granüler tarzda boyanma görülür.

2- Globüler ya da primitif plak benzeri patern: Nöropildeki vakuollerin etrafında boyanma görülür.

Bu iki boyanma paterni de olgularımızda izlenmiş olup olgu 1'de difuz, olgu 2'de globüler patern daha baskın olarak gözlenmiştir. Her ne kadar bu yöntemi uygulamak amacıyla preperatlarımızı İngiltere'ye göndermiş olsak da, immunohistokimyasal teknik ülkemizde yaygın olarak kullanılabilen ve uygulanan bir metodur. Çalışmayı uygulayamamamızın nedeni gerekli çalışma kitinin nisbeten yüksek fiyatı ve bu kite konu teşkil edecek vaka sayısının azlığından dolayı yüksek maliyet/vaka oranlarının ortaya çıkması nedeniyle kurumlarımızda kitin bulunmamasıdır. Vaka sayısı az da olsa, hastalık özellikle v-CJH formu şüphesi açısından önemlidir ve tüm Türkiye'de ortaya çıkabilecek vakaların tek bir merkezde immunohistokimyasal olarak değerlendirilmesi sağlanabilirse, vaka başına yüksek maliyet sorunu da bir ölçüde geçerliliğini yitirecek gibi durmaktadır.

Olguları beyin dışındaki histopatolojik değişiklikler açısından incelediğimizde, kalpte yaşa ve CJH dışı çevresel koşullara bağlanabilecek hipertrofi ve interstisyel fibrozis gibi adaptif ve regresif değişikliklerin olduğunu görüyoruz.

Akciğerlerde görülen pnömoni tablosu, hastaların yaklaşık birer ay süren yatış süreleri göz önüne alındığında beklenebilecek bir bulgudur.

Karaciğerde santral parankim nekrozu görülmesi genel olarak toksik ve iskemik hadiselerde karşımıza çıkan bir durumdur (16). Vakalarımızda toksik bir madde alımı hikayesi olmadığı gibi dosyalarının tetkikinden anlaşıldığı üzere tedavide, bu hasarı yapması beklenen bir ilaç kombinasyonu kullanılmamıştır. Görülen bu parankim hasarının, özellikle son günlerinde durumu ağırlaşan hastaların terminal dönemde yaşadığı solunum ve dolaşım sıkıntısına bağlı olarak gelişmiş olduğu düşünüldü.

Olgularımız klinik hikayeleri, belirgin spongiotik ve gliotik değişiklikleri, anti PrP pozitiflikleriyle CJH tanısı almışlardır. Burada tartışılması gereken bir husus da CJH'nın tipidir. Kişilerin aile hikayelerinin bulunmaması ve tıbbi uygulamayla (Growth hormon tedavisi, kadaverik dura grefti uygulaması gibi) geçiş risklerinin bulunmaması nedeniyle ailesel ve yatrojenik formlar devre dışı kalmakta, dikkatler iki tanı üzerinde yoğunlaşmaktadır: Sporadik ve varyant CJH.

v-CJH, vakalarımızda görülenin aksine daha genç bir yaş ortalamasında (ortalama 27) görülür (17,18). Bunun tersine sporadik form için yaş ortalaması 64'dür. Hastaların kliniklerinde önemli bir farklılık da sporadik formda görülen periyodik kısa dalga aktiviteleri şeklinde EEG bulgularının v-CJH'nda olmayışıdır. Bu hastaların EEG'leri nonspesifiktir. Bir diğer klinik farklılık ise her zaman görülme de v-CJH vakalarında izlenebilen daha uzun hastalıklı yaşam süreleridir. Sporadik formda 10-12 ay olabilen bu süre v-CJH'nda 24 ay seviyesine çıkabilir.

Histopatolojik kriterler açısından en önemli değişkenlik amiloid plak kavramında görülür. Yukarıda bahsedildiği gibi, v-CJH'nda bol miktarda florid plak görülmesine karşı, sporadik formda bu plaklar ya azdır ya da hiç bulunmaz.

Olgularımız gerek klinik hızlı seyirleri, gerek EEG bulgularının klinisyenler tarafından tipik olarak değerlendirilmesi, gerekse de histopatolojik özellikleriyle sporadik CJH olarak değerlendirildi.

Sporadik CJH ülkemizde dahil, dünyanın her yerinde görülebilecek nadir bir hastalıktır (19). Bu tip vakalarda infeksiyöz bulaşım olduğu şüphesi nedeniyle mutlaka otopsi yapılmalı, v-CJH olasılığı ekarte edilmelidir. Henüz Türkiye’de bildirilmemiş olmakla birlikte v-CJH mutlaka farkedilmesi ve dikkatli olunması gereken fatal bir tablodur. Bunun için otopsi organizasyonunun iyi yapılması, otopsiyi yapacak personelin eğitilmiş olması, gerekli teknik imkanların temin edilmesi gibi postmortem tanıya yönelik faktörlerin yanında et sanitasyonunun ciddi bir biçimde uygulanması da zorunluluk olarak kabul edilmelidir.

Teşekkür

Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalından sayın Prof. Dr. Büge Öz’e ve University College of London, Institute of Pathology’den sayın Prof. Dr. Francesco Scaravilli’ye tanıya giden yolda verdikleri koşulsuz yardımları için teşekkür ederiz.

Kaynaklar

1. Bolton MC, McKinley MP, Prusiner SB: Identification of a protein that purifies with the scrapie prion. Science 1982; 218: 1309-11
2. Brown P The risk of Bovine spongiform encephalopathy ('Mad Cow disease') to human health JAMA 1997; 278(12):1008-11
3. DeArmond SJ, Prusiner SB. Etiology and pathogenesis of prion disease. Am. J. Pathol. 1995; 146: 785 - 811
4. Bueler H, Fischer M, Lang Y, et al. Normal development and behaviour mice lacking the neuronal-cell surface PrP protein. Nature 1992; 356: 577-82
5. Bounhar Y, Zhang Y, Goodyer CG, et al. Prion protein protects human neurons against bax-mediated apoptosis J. Biol Chem 2001; 276(42): 39145-49
6. Mouillet- Richard S, Ermonval M, Chebassier C, et al. Signal transduction through prion protein. Science 2000; 289:1925-8
7. Jackson GS, Hosszu LLP, Power A, et al. Reversible conversion of monomeric human prion protein between native and fibrillogenic conformations. Science 1999; 283:1935-7
8. Collinge J, Sidle KC, Meads J, et al. Molecular analysis of prion strain variation and the etiology of "new variant" CJD. Nature 1996; 383:685-90
9. DeArmond SJ, Dickson DW, DeArmond B Degenerative diseases of the central nervous system. In Davis RL, Robertson DM Textbook of neuropathology, 3rd edition, Baltimore 1997: 1063-1178
10. Brown P, Gibbs CJ, Johnson PR, et al. Human spongiform encephalopathy: The National Institutes of Health series of 300 cases of experimentally transmitted disease Ann. Neurol. 1994; 35: 513 - 529
11. Masters CL, Richardson EP Jr. Subacute spongiform encephalopathy Creutzfeldt - Jakob disease- the nature and progression of spongiform change. Brain 1978; 101: 333-44
12. Piccardo P, Safar J, Ceroni M, et al. Immunohistochemical localisation of prion protein in spongiform encephalopathies and normal brain tissue. NEUROLOGY 1990; 40: 518-22
13. Hsich G, Kenney K, Gibbs CJ, et al. The 14-3-3 brain protein in cerebrospinal fluid as a marker for transmissible spongiform encephalopathies. N. Eng. J. Med. 1996; 335: 924-30
14. Burkhard PR, Sanchez JC, Landis T, et al. CSF detection of the 14-3-3 protein in unselected patient with dementia. Neurology 2001; 56: 1528-33
15. Snow AD, Wight TN, Nochlin D, et al. Immunolocalisation of heparan-sulfate proteoglycans to the prion protein amyloid plaques of Gerstmann- Straussler syndrome, Creutzfeldt - Jakob disease and scrapie. Lab Invest 1990; 63: 601-11
16. Cotran RS, Kumar V, Robbins SL. The Liver and the biliary tract, In Cotran RS, Kumar V, Robbins SL Pathologic Basis of Disease. 4th ed. Philadelphia 1989: 911-81
17. Will RG, Ironside JW, Zeidler M, et al. A new variant of Creutzfeldt - Jakob disease in the U.K. Lancet 1996; 347:1181
18. Will RG, Zeidler M Diagnosing Creutzfeldt - Jakob disease BMJ 1996;313: 833-4
19. Öz B, Ersoy G, Demirköken C. Creutzfeldt - Jakob hastalığı: Otopsi sunumu ve literatürün gözden geçirilmesi. Cerrahpaşa Tıp Dergisi 2000; 31(1): 42-8

İletişim Adresi:Dr. Gökhan ERSOY
Adli Tıp Kurumu Başkanlığı, İstanbul

Kısaltmalar:

- CJH : Creutzfeldt Jakob hastalığı
v-CJH : Varyant form CJH
PrPc : Prion protein, selüler form
PrPsc : Prion protein, mutant form
BOS : Beyin omurilik sıvısı
GFAP : Glial fibriller asidik protein

Cumhuriyet Üniversitesi Hastanesi'nde 1992-2002 Tarihleri Arasındaki Zehirlenme Olgularının Adli Tıp Yönünden Değerlendirilmesi

Yrd. Doç. Dr. Fatma YÜCEL BEYAZTAŞ*, Dr. Barış KILIÇÇIOĞLU*

*Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Adli Tıp Anabilim Dalı – Sivas

Özet

Zehirlenmeler hayati tehlikeye yol açabilen, toplum sağlığı ve adli tıp açısından önem arz eden acil bir durumdur. Bu çalışmada saptanan bulguların benzer çalışmaların bulguları ile karşılaştırılması ve bölgemizin özelliklerinin ortaya konması amaçlandı. Cumhuriyet Üniversitesi Hastanesi'nde 1992 - 2002 yılları arasında ölümcül olmayan zehirlenme olgularının adli ve tıbbi kayıtları retrospektif olarak incelendi. Buna göre, toplam 14.926 adli olgunun 605'i zehirlenme olup, bunların en çok ikinci dekatta (% 18.2), kadınlarda (% 61.2) olduğu, ilkbahar mevsiminde (% 30.6) ve ilaç yoluyla (% 32.4) zehirlendiği, hastaneye başvuran zehirlenme olgularının büyük kısmının acil serviste (% 61.8) ve ayaktan tedavi gördüğü (% 49.7), az da olsa ölümle sonuçlanan olguların (% 5.0) oluşabileceği belirlendi. Toplumu zehirlenmelerden önlemek için eğitimle birlikte sosyoekonomik seviyenin yükseltilmesinin gerektiği, yeterli sayıda ve kalifiye sağlık personeline sürekli eğitim sağlanmasıyla mortalitenin önlenebileceği sonucuna varıldı.

Anahtar Kelimeler: Zehirlenme, adli rapor, hayati tehlike, adli olgu.

The Forensic Medical Evaluation of Poisoning Cases in Cumhuriyet University Hospital Between Years 1992-2002

Summary

Poisoning causing life threat, are important and urgent in the frame of community health and forensic medicine. It was aimed that the results of our study were compared with the ones of similar studies, and that the characteristics of our area emerged. The court and medical records and nonfatal poisoning cases were retrospectively examined in the hospital of Cumhuriyet University covering the period 1992 – 2002, retrospectively. The results showed that most of the cases were at second decade (18.2 %), females (61.2 %), in spring (30.6 %), with drugs (32.4 %). Of the cases 61.8 % applied to emergency room 49.7 % were outpatient and 5.0 % were fatal. It was concluded that there should be education increasing of socio-economic level continuous education of adequate and perfect health personnel for preventing the community from poisoning and the deaths causing by poisoning.

Key Words: Poisoning, legal report, life threat, forensic case.

Giriş ve Amaç

İnsan sağlığını bozan mineral, bitkisel, hayvansal ya da sentetik kaynaklı maddelere zehir (toksin), bunlarla organizmanın geçici ya da sürekli olarak bozulmasına zehirlenme denir. Her tür kimyasal madde belli bir miktarda zehirlenmeye neden olabilmektedir. Örneğin, tıbbi tedavi amacıyla kullanılan ilaçlarda önerilen dozun aşılması sonucu zehirlenme görülebilir (1-5). En eski zehirler avlanmada, savaşta ve idam cezalarının infazında kullanılan bitki ekstraktları, hayvan zehirleri ve minerallerdi (6).

Zehir sözcüğü İngiliz literatüründe ilk kez M.Ö. 1230 yılında ölümcül maddelerden hazırlanan ilaç ve iksir olarak tanımlanmasına karşın zehir ve zehirlenmenin tarihçesi binlerce yıl öncesine dayanmaktadır (6). Ancak bilimsel anlamda toksikolojik çalışmalar 19. yüzyılda başladı. Bugün toksikoloji bilimi;

- Klinik toksikoloji
- Adli toksikoloji
- Endüstriyel toksikoloji
- Çevre toksikolojisi
- Farmasötik toksikoloji
- Deneysel toksikoloji gibi birimlere ayrılmaktadır (5).

Günümüzde tarımda, kimya sanayiinde ve evlerde yaklaşık 80.000 çeşit kimyasal madde kullanılmakta ve her yıl 1.000 kadar yenisi sentetik veya doğal yollarla bunlara katılmaktadır. Çağımızın önemli zehirleri geçmiştekine göre farklılık göstermekle birlikte, toksik maddeler yaşamımızı ve sağlığımızı tehdit etmeye devam etmektedir (6, 7). Zehirlenme olguları intihar, cinayet amaçlı olarak karşımıza çıksa da daha çok kaza orijinli olduğu görülmektedir. Zehirlenme nedenleri incelendiğinde ise ülkemizde en çok ilaçların yer aldığı belirtilmektedir (1, 8-10).

Bu çalışmada; Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'ne zehirlenme nedeniyle başvuran adli olgular yaş, cinsiyet, yer, olay tarihi, zehirlenme nedeni, tedavi gördüğü departman, tedavi süresi, hayati tehlike, mutad iştigale engel süre açısından incelenmiş olup, elde edilen bulguların istatistiksel analizlerinin benzer çalışmaların sonuçlarıyla karşılaştırılması ve bölgemizin özelliklerinin ortaya konması amaçlanmıştır.

Materyal ve Metod

Bu çalışma, 01.01.1992 – 31.12.2002 tarihleri arasında 11 yıllık zaman diliminde Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'ne zehirlenme nedeniyle başvuran ölümcül olmayan adli olguların tedavi dosyalarının ve adli raporlarının retrospektif olarak incelenmesiyle yapılmıştır. Bu kayıtlar yaş, cinsiyet, yer, olay tarihi, zehirlenme nedeni, tedavi gördüğü departman, tedavi süresi, hayati tehlike, mutad iştigale engel süre yönünden irdelenmiştir. Elde edilen bulguların istatistiksel analizleri yapıp, benzer çalışma sonuçlarıyla karşılaştırılmıştır.

Bulgular

Cumhuriyet Üniversitesi Hastanesi'nde 01.01.1992-31.12.2002 tarihleri arasındaki 14926 adli rapordan 605'inin (% 4.05) zehirlenme nedeniyle düzenlendiği, olguların 370'inin (% 61.2) kadın, 235'inin (% 38.8) erkek olduğu, yaş gruplarına göre çoğunlukla (% 18.2) ikinci dekatta olduğu, 97'sinin (% 16.0) birinci dekatta, 49'unun (% 8.1) üçüncü dekatta olduğu, 30'u (% 5.0) dördüncü dekatta, 21'i (% 3.4) beşinci dekatta, 12'si (% 2.0) altıncı dekatta, 7'si (% 1.2) ise 61 yaşın üzerinde olduğu görülmüştür. % 46.1 oranındaki 279 olgunun yaşı belirlenememiştir.

Zehirlenme olguları oluş yerine göre incelendiğinde 438'inin (% 72.4) Sivas il merkezinde, 38'inin (% 6.3) çevre illerde (Tokat ve Yozgat), 129'unun da (% 21.3) ilçelerde olduğu saptanmıştır.

Zehirlenme olguları en çok ilkbahar (% 30.6) ve yaz mevsiminde (% 28.4) görülmüştür (Tablo 1).

Zehirlenme türüne göre incelendiğinde, olguların 195'inin (% 32.4) ilaçla, 86'sının (% 14.2) gıda, 68'inin gaz inhalasyonu (% 11.2) zehirlendiği belirlenmiştir (Tablo2).

Acil serviste tedavi gören 374 olgudan (% 61.8) 186'sına (% 49.7) ayaktan tedavi sağlanmıştır. Olguların tedavi gördüğü departman olarak ikinci sırayı (% 22.0) pediatri, üçüncü sırayı da (% 9.6) anestezi yoğun bakım ünitesi almıştır (Tablo 3).

Olguların 575'inin (% 95.0) hayati tehlikeye maruz kalmadığı, ayrıca 114'ünün (% 18.8) mutad iştigaline engel durumu olmadığı, 475 olgu (% 78.5) 10 güne kadar mutad iştigalden kalmış olup, bunlardan 337'sinin (% 55.7) bir gün, 106'sının (% 17.5) üç gün mutad iştigalden kaldığı belirlenmiştir (Tablo 4).

Tablo 1. Zehirlenme olgularının aylara göre dağılımı

Aylar	Ocak	Şubat	Mart	Nisan	Mayıs	Haziran	Temmuz	Ağustos	Eylül	Ekim	Kasım	Aralık	Toplam
Sayı	39	47	68	55	61	46	64	62	46	37	33	47	60
%	6.4	7.7	11.4	9.1	10.1	7.6	10.6	10.2	7.6	6.1	5.5	7.7	100

Tablo 2. Zehirlenme türleri ve oranları.

Zehirlenme Türü	sayı	%
İlaçlar	195	32.4
Gıda	86	14.2
Gaz inhalasyonu	68	11.2
Kostik/korozif madde	25	4.1
Bitkisel kaynaklı	42	6.7
Fare zehiri	7	1.2
Alkol	3	0.6
Nedeni bilinmeyen veya belirtilmeyen	179	29.6
Toplam	605	100.0

Tablo 3. Zehirlenme olgularının tedavi gördüğü departmanlara göre dağılımı.

	sayı	%
Acil	374	61.8
Pediyatri	133	22.0
Anestezi Yoğun Bakım	58	9.6
Çocuk Cerrahisi	10	1.7
İntaniye	8	1.3
Psikiyatri	6	1.0
Dahiliye	6	1.0
Genel Cerrahi	5	0.8
Göğüs Cerrahisi	2	0.3
Göğüs Hastalıkları	2	0.3
Kulak-Burun-Boğaz	1	0.2
Toplam	605	100.0

Tablo 4. Zehirlenme olgularının mutad işigale engel sürelerine göre dağılımı.

(M.I.E.S) yönünden değerlendirilmesi.		
M.I.E.S	sayı	%
Mutat işigalden kalmayan	114	18.8
1-9 gün	475	78.5
10 gün	12	2.0
15 gün	1	0.2
25 gün	3	0.5
Toplam	605	100

Tartışma ve Sonuç

Cumhuriyet Üniversitesi Hastanesi'nde 1992-2002 yılları arasında düzenlenen toplam 14926 adli raporun 605'i (% 4.05) zehirlenme olgusudur. Kurtoğlu'na (11) göre, acil servise olan toplam başvuruların % 7.0'si zehirlenme olgularıdır. İlimiz ve civarında görülen zehirlenme olgularının bu orana göre daha az olduğu düşünülebilir.

Olguların % 18.2'sinin ikinci dekatta, % 61.2'sinin kadın olduğu, yaş ilerledikçe zehirlenmelerin azaldığı gözlenmiştir. Benzer çalışmalarda da zehirlenme olgularının en çok ikinci dekatta ve kadınlarda görüldüğü bildirilmiş (12-15) olup, bizim çalışmamızın sonuçlarıyla benzerlik göstermekte oldukları dikkat çekicidir.

Bu çalışmada, zehirlenme olguları en çok ilkbahar ve yaz aylarında görülmüştür (Tablo 1). Hava sıcaklığının artma-

siyla insanlar çok sağlıklı ve makul davranmamakta, oldukça önemsiz bir durum karşısında hemen alevlenip hoş olmayan bir tutum sergilemekte ve bunun sonucunda kaza, intihar, cinayet veya girişimlerinde bulunabilmektedirler. Bütün adli olaylarda olduğu gibi zehirlenmeler de sıcak mevsimlerde artış görülmesi yadsınmayacak bir durumdur.

Zehirlenme olgularının 195'i (% 32.4) ilaç zehirlenmesidir. İlaçlardan ilk sıraları antidepresanlar/antipsikotik ilaçlar (% 29.2), ağrı kesiciler (% 28.2) ve antibiyotikler (% 17.9) almıştır. Bir çalışmada acil servise başvuran zehirlenme olgularının % 68.4'ünün ilaç zehirlenmesi olduğu, etken maddenin sıklıkla analjezik ve antidepresanlar olduğu belirtilmiştir (16). Van'da yapılan benzer çalışmada zehirlenmelerin % 49.9'unun ilaçlarla meydana geldiği, bunlardan en sık görülen ajanların antidepresanlar, analjezikler ve antipsikotikler olduğu bildirilmiştir (14). Ülkemizde bağımlılık yapma riski olan ilaçların dışında çoğu ilacın reçetesiz olarak eczanelerden kolaylıkla elde edilmesinin, ayrıca genellikle çocuklarda kaza, gençlerde intihar aracı olmasıyla daha da önem taşıyan ilaçların muhafazasında gerekli ihtimamın gösterilmemesinin ilaç zehirlenmelerinde büyük rolü olduğu kanısındayız. Ayrıca ilaçların üzerinde küçük harflerle yazılı "çocuklardan uzak tutunuz" ibaresinin bu anlamda yetersiz olduğunu düşünmekteyiz. Yine bu çalışmada ve benzer çalışmalarda (14, 16), yeşil ve kırmızı reçeteye tabii olan antidepresanlar ve antipsikotiklerin zehirlenmelerden sorumlu ilaçlar arasında birinci sırayı almış olması, ilaçların muhafazasında özen eksikliği olduğunu düşündürmektedir.

Olguların 40'ında (% 6.4) zehirlenmenin bitkisel kaynaklı olduğu, bunların 21'inin (% 3.5) mantar zehirlenmesi, 17'sinin (% 2.8) ot zehirlenmesi, 2'sinin (% 0.3) bostan kenesi tohumu olduğu kayıtlıdır. Kurtoğlu'na (11) göre, kaza ile veya çocuklarda merak sonucu gelişen bitkisel kaynaklı zehirlenme olguları, zehirlenme merkezlerine başvuruların % 5-10'unu oluşturmaktadır. Benzer başka çalışmada zehirlenme olgularının % 10.2'sinin bitkisel kaynaklı olduğu belirlenmiştir (13).

Tüm olguların % 11.2'si olan gaz inhalasyonu ile olan zehirlenmelerin % 54.5'i şofben zehirlenmesi, % 32.5'i karbonmonoksit zehirlenmesi, % 11.5'i soba zehirlenmesi, % 1.5'i mangal kömürü zehirlenmesi olarak belirlendi. Benzer bir çalışmada zehirlenme olgularının % 9.5'i gaz inhalasyonu zehirlenmesi olarak belirtilmiştir (13).

Acil serviste tedavi gören olgu sayısı 374 (% 61.8) olup, 186 olgu (% 49.7) ayaktan tedavi ile gönderilmiştir. Benzer bir çalışmada olguların % 62.2'sinin acil serviste tedavi gördüğü bildirilmiştir (15). Anestezi yoğun bakım ünitesinde tedavi edilen olgu sayısı 58'dir (% 9.6). Başka bir çalışmada da zehirlenme olgularından yoğun bakım ünitesinde tedavi görenlerin oranının aynı olduğu (% 9.6) belirtilmiştir (14). Olgular tedavi gördüğü servislere göre incelendiğinde, sonuçların benzer çalışmaların bulgularıyla uyumlu olması dikkat çekici bulundu.

Zehirlenme olguları "adli" olması dolayısıyla yargıya bildirim zorunlu olduğundan, adli tıp açısından büyük öneme sahiptir. Dolayısıyla zehirlenme kuşkusu ile tedaviye alınan her hasta adli olgu olarak değerlendirilmeli, adli rapor düzenlenip savcılığa bildirilmelidir (13, 16). Bu çalışmada olguların % 5'inde hayati tehlikenin olduğu, % 78.5'inin 10 güne kadar mutad işgalden kaldığı belirlenmiştir. Benzer bir çalışmada da (13), olguların % 1.9'unda hayati tehlikenin olduğu bildirilmiştir.

Sonuç olarak, Cumhuriyet Üniversitesi Hastanesi'ne zehirlenme nedeniyle başvuran adli olguların adli ve tıbbi kayıtları incelenerek benzer çalışmaların bulguları ile karşılaştırılmıştır. Bu araştırmaya göre, ölümle sonuçlanmayan zehirlenmelerin en çok ikinci dekatta, kadınlarda, ilkbahar mevsiminde ve ilaç yoluyla görüldüğü, hastaneye başvuran zehirlenme olgularının büyük kısmının acil serviste ve ayaktan tedavi gördüğü, ölüme yol açan bulguların olabileceği belirlenmiştir. Oluşumunda düşük sosyokültürel seviye ve yetersiz eğitimin rol oynadığı zehirlenmeler hayati tehlikeye yol açabilen, ciddi bir durumdur. Zehirlenmelerin morbidite ve mortalitesini önlemek için, toplumun konuyla ilgili olarak değişik platformlarda eğitimine ağırlık verilmesi, zehirlenmeye yol açabilecek maddelerden çocukların uzak tutulması, basın ve medyada özellikle intihar amaçlı zehirlenmelerle ilgili gençleri özendirerek görünümlere yer verilmemesi, ayrıca toplumun ilk ve acil yardım konusunda bilgilendirilmesi önemlidir. Ayrıca tedavisini gerçekleştiren sağlık personelinin özellikle acil ve yoğun bakım ünitelerinde çalışan personelin bu konuda sürekli eğitilmesi ve yeterli ekipmanın sağlanması da gerekmektedir.

Kaynaklar

- 1- Dökmeci İ. Zehirlenmelerde Tanı ve Tedavi. 3.baskı. İstanbul:Nobel Tıp Kitabevi, 2001:8-9.
- 2- Knight B. Simpson Adli Tıp. 10. baskı. İstanbul:Bilimsel ve Teknik Yayınlar Çeviri Vakfı, 1995:301-308.
- 3- Stewart MJ, Maar JJ, Mwesigwa J, Kokat M. Forensic toxicology in urban South Africa. J Toxicol Clin Toxicol. 2000;38(4):415-9.
- 4- Ueki M. Present status of forensic analyses and possible approach for a rapid identification of toxins. Nippon Hoigaku Zasshi. 1999;53(3):318-21.
- 5- Pappas AA, Massol NA, Cannon DJ. Toxicology: past, present, and future. Ann Clin Lab Sci. 1999; 29(4):253-62.
- 6- nin tanımı ve tarihçesi. T Klin J Farmakoloji Toksikoloji özel sayısı, 2003;1(1):1-2.

Adli Tıp Dergisi 2003; 17(3-4): 9-13

- 7- Suzuki O. From medicolegal toxicology to forensic toxicology. Nippon Hoigaku Zasshi, 2000;54(3):330-44.
- 8- Temple AR. Poison Control. In: Osol A. Remington's Pharmaceutical Sciences. 16th ed. Easton:Pennsylvania, 1980: 1827-1837.
- 9- Gaillard Y, Pepin G. Poisoning by plant material: review of human cases and analytical determination of main toxins by high-performance liquid chromatography-(tandem) mass spectrometry. J Chromatogr B Biomed Sci Appl, 1999;733(1-2):181-229.
- 10- Chamberlain RT. Role of the clinical toxicologist in court. Clin Chem, 1996;42 (8 ptz):1337-41.
- 11- Kurtoğlu S. Zehirlenmeler. Kayseri:Erciyes Üniversitesi Yayınları, 1992:91-95.
- 12- Erdamar İ, Çeliker A, Hınçal F. Hacettepe acil polikliniğine 1984-1986 yıllarında başvuran yetişkin zehirlenmelerinin analizi. 3. Ulusal Adli Tıp Günleri Panel ve Serbest Bildiriler Kitabı, 1986:185-186.
- 13- Yücel F, Günay Y. Ölümcül olmayan zehirlenme olgularının adli tıp yönünden değerlendirilmesi. Erciyes Tıp Dergisi, 1996;18 (1):32,35.
- 14- Şahin İ, Odabaşı K, Eminov L, Gökdeniz E, Üstün Y. Acil servise başvuran zehirlenme olgularımızın geriye dönük olarak değerlendirilmesi. Dahili Tıp Bilimleri, 2003;9(1).
- 15- Pekdemir M, Yıldız M, Durukan P, Kavalcı C. Acil Servise başvuran erişkin zehirlenme olgularının prospektif olarak incelenmesi. T Klin J Farmakoloji, 2003;1(1):115.
- 16- Işık AF, Demirel B, Akar T, Şenol E. Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Gazi Hastanesi acil servisine başvuran ilaç zehirlenmesi olgularının analizi. T Klin J Farmakoloji, 2003;1(1):97.

İletişim Adresi:

Yrd.Doç.Dr. Fatma YÜCEL BEYAZTAŞ
Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi
Adli Tıp Anabilim Dalı - Sivas.
e – mail: fyucel@cumhuriyet.edu.tr